

心肌声学造影在冠状动脉微循环病变中的临床应用

赵超群(综述) 韩 薇(审校)

摘 要 冠状动脉微循环功能障碍可发生于多种心血管疾病,且临床预后不良,准确评价冠状动脉微血管功能状态对疾病的诊断、治疗及预后评估均有重要意义。心肌声学造影是一种非侵入性成像新技术,能够在床旁快速准确评估心肌微循环灌注,具有较高的临床应用价值。本文就心肌声学造影在冠状动脉微循环病变中的临床应用进展进行综述。

关键词 心肌声学造影;冠状动脉;微循环;心肌灌注;临床应用

[中图法分类号]R540.45;R364.1

[文献标识码]A

Clinical application of myocardial contrast echocardiography in coronary microcirculation

ZHAO Chaoqun, HAN Wei

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

ABSTRACT Coronary microcirculation dysfunction can occur in a variety of cardiovascular diseases, and has a poor clinical prognosis. Accurate evaluation of coronary microvascular function is of great significance for the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of diseases. Myocardial contrast echocardiography is a new non-invasive imaging technique, which can quickly and accurately assess myocardial microcirculation perfusion on bedside, and has high clinical application value. This article reviews the clinical application of myocardial contrast echocardiography in coronary microcirculation.

KEY WORDS Myocardial contrast echocardiography; Coronary artery; Microcirculation; Myocardial perfusion; Clinical application

随着介入心脏病学迅速发展,越来越多冠状动脉造影显示正常的胸痛患者经检测发现冠状动脉微血管结构或功能异常,临床上通常将此称为冠状动脉微血管疾病。据统计,冠状动脉微血管疾病在男性和女性的发病率分别为 51% 和 54%;无论性别,其不良心血管事件和全因死亡率均显著增加^[1]。因此,准确评估冠状动脉微血管功能状态对早期诊断、治疗及判断疾病预后等具有重要价值。目前评价冠状动脉微循环障碍的方法包括侵入性冠状动脉微血管功能检测及心肌声学造影、多巴酚丁胺负荷超声心动图、PET、SPECT、心脏 MRI 等非侵入性检查。而心肌声学造影以其非侵入性、床旁、无辐射、价廉等优点,广泛应用于临床及科学研究。本文就心肌声学造影在冠状动脉微循环病变中的临床应用进展综述如下。

一、冠状动脉微循环病变概述

冠状动脉微血管是由冠状前小动脉(直径约 100~500 μm)及小动脉(直径<100 μm)构成,是主要的冠状动脉阻力血管,不仅在局部水平调节心肌血流灌注,而且在调节血管通透性和炎症反应方面也起着关键作用。毛细血管和静脉作为容量血管,

提供总心肌血容量的 90%,因此心肌灌注主要是指毛细血管水平的心肌血流量,其主要受微循环的调节。研究^[2]发现,微血管内皮功能障碍、平滑肌细胞功能障碍、微血管管腔阻塞、炎症反应等病理生理机制均参与冠状动脉微循环障碍的发生。在各种致病因素的影响下,由冠状动脉微血管结构和/或功能异常导致的心绞痛或存在心肌缺血客观证据的临床综合征称为冠状动脉微血管疾病,临床上根据不同病因分为不合并及合并阻塞性冠状动脉疾病的冠状动脉微血管疾病,以及包括应激性心肌病(Takotsubo 心肌病)、肥厚型心肌病、扩张型心肌病、心肌炎、主动脉瓣狭窄、Anderson-Fabry 病、心肌淀粉样变性等其他类型的冠状动脉微血管疾病^[3]。

二、心肌声学造影评估心肌微循环灌注

1. 心肌声学造影的技术原理。心肌声学造影是利用微泡造影剂的非线性散射原理和红细胞示踪剂作用,在特定的显像模式下实时观测心肌微循环灌注的无创性新技术。心肌声学造影通过高机械指数(MI)先破坏观测心肌区域内所有的造影剂微泡,再使用低 MI 成像,观察微泡再灌注情况来间接反映心

肌微血管灌注状态^[4]。持续静脉注射微泡后达到平台期信号强度,代表毛细血管血容量,心肌中微泡再填充的速度代表心肌血流速度,二者乘积为心肌血流量,信号强度随时间变化符合指数函数 $y=A(1-e^{-Bt})$,由此定量评估心肌灌注^[5]。在静息状态下,高MI破坏微泡后,心肌内造影剂在5 s内达到再填充;而在血管舒张药物(多巴酚丁胺、双嘧达莫、腺苷等)负荷作用下,由于冠状动脉血流量增加,故再填充时间将会缩短1~2 s。任何使血流速度降低或血流量减少的因素均可导致造影剂显像延迟和浓度降低,这是心肌声学造影检测冠状动脉疾病的可视化基础^[6]。心肌声学造影具有稳固的时间和空间分辨率,能够清晰完整地识别心内膜边界,明显提高图像质量,在静息和负荷状态下同时分析室壁运动和心肌灌注,显著提高了检测心肌缺血的敏感性和特异性。

2. 心肌声学造影评估冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)。CFR定义为当冠状动脉接近最大程度扩张时与静息状态下峰值血流速度之间的比值,其反映了心外膜冠状动脉和心肌微血管床的血管扩张能力,是反映整个冠状动脉系统储备功能的总体指标,正常情况下CFR值 ≥ 2.0 。在无显著心外膜冠状动脉狭窄时,CFR降低则反映了冠状动脉微循环功能障碍。目前测量CFR的侵入性检测金标准是冠状动脉内多普勒血流导丝技术,而无创性检测金标准是PET^[3]。Everaars等^[7]研究证明,通过心肌声学造影定量评估静息和负荷期间的心肌血流量可准确评估CFR,且与通过PET评估的CFR具有较高的一致性($r=0.82, P<0.001$)。另外,心肌声学造影还可测量心肌灌注储备作为CFR的可靠替代。Bierig等^[8]研究发现,在冠状动脉造影显示无明显血管狭窄的患者中,通过心肌声学造影评估的心肌灌注储备与多普勒血流导丝评估的CFR显示出较好的相关性($r=0.8, P<0.05$)。心肌声学造影评估CFR可反映冠状动脉微循环病变的存在和严重程度,还可预测冠状动脉疾病患者的长期预后,有研究^[1]报道CFR <2.0 是冠状动脉微血管疾病患者不良心血管事件的独立预测因素。

三、心肌声学造影评价冠状动脉微循环病变的临床应用

1. 心肌声学造影用于检测心外膜冠状动脉疾病。随着心外膜冠状动脉狭窄的进展,通过心外膜冠状动脉和毛细血管的血流逐渐受损,根据传统的缺血级联概念,灌注异常明显早于室壁运动异常。心肌声学造影可以在床旁实时快速评价心室壁结构及其运动状态和微循环灌注,显著提高心外膜冠状动脉狭窄的诊断准确率。Shah等^[9]对839例疑似急性冠状动脉综合征患者进行负荷心肌声学造影检查,结果显示,使用造影剂与极低MI相结合的成像方式对疑似急性冠状动脉综合征但早期心电图和肌钙蛋白均阴性的患者提供了快速诊断和准确的预后风险分层。在最近的一项临床研究^[10]中,通过使用心肌声学造影评价冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)患者的微血管功能,发现在缺血性和非缺血性心肌区域中,冠状动脉微血管功能均有不同程度的下降,而前者下降更为明显,且随着心外膜冠状动脉狭窄的加重,微血管功能逐渐恶化。另有研究^[11]显示,心肌声学造影与SPECT检测冠状动脉疾病具有相似的敏感性和特异性;但与SPECT比较,心肌声学造影对心外膜

冠状动脉狭窄 $>70\%$ 的检测特异性较低^[12]。Karogiannis等^[13]通过分析双嘧达莫负荷心肌声学造影及SPECT与冠状动脉疾病患者长期预后的相关性,表明心肌声学造影结果异常与患者的全因死亡及非致命性心肌梗死等事件独立相关(危害比为5.31, 95%可信区间:1.03~27.28, $P=0.046$),而SPECT结果在多元因素分析中无统计学意义,证明心肌声学造影而非SPECT的结果异常(灌注缺陷或室壁运动异常)是主要不良心血管事件的独立重要的预测因素。

2. 心肌声学造影用于检测急性心肌梗死微循环障碍。急性心肌梗死的主要治疗目标是及时再灌注,不仅使心外膜冠状动脉恢复足够的血流灌注,还可通过冠状动脉微循环提供持续的组织水平再灌注。在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术中,尽管造影显示已成功开通闭塞的血管,但由于微血管灌注不足可导致无复流或慢血流现象的发生,其主要机制是急性心肌梗死患者易损粥样斑块碎片或附壁血栓的脱落造成微血管阻塞。微血管结构和功能完整性是维持心肌活性及其功能恢复的先决条件。心肌声学造影可通过微泡造影剂准确识别心肌微循环的完整性,能够成功检测到PCI术后无复流现象,可安全评估PCI术后心肌功能和微循环灌注^[14]。心肌声学造影中微血管系统的存在代表存活心肌,据此可准确地将坏死心肌与冬眠、顿抑心肌区分开来,准确评估梗死面积。据Patel等^[15]报道,心肌声学造影评估存活心肌的总体敏感性和特异性分别为85%和70%,与心脏MRI和SPECT相比无明显差异。在急性心肌梗死后早期使用心肌声学造影评估心肌活性,对预测左室功能恢复具有重要意义,与心脏MRI预测左室功能恢复的能力相似。Galiuto等^[16]研究发现,急性心肌梗死患者再灌注治疗后1 d,心肌声学造影评估的微血管损伤程度与其他临床指标相比是最有效的心脏重塑预测因子,对于更积极和强化治疗非常重要。近期研究^[17]也证明了即使TIMI血流等级正常,心肌声学造影也可以识别出异常的心肌灌注,且心肌声学造影评估的CFR受损与急性心肌梗死患者PCI术后不良心脏事件的发生密切相关。总之,心肌声学造影有能力检测无复流、心肌活性及梗死面积,较临床标志物和左室射血分数(LVEF)提供更多的预后信息,对于危重患者可以安全快速地在床旁实施,有望成为评估急性心肌梗死后心肌灌注的一线检查方法。

3. 心肌声学造影在心脏X综合征中的临床应用。心脏X综合征的特点是典型的心绞痛样胸痛,在负荷试验中有心肌缺血的证据,但冠状动脉造影显示无血流限制性狭窄,主要表现为冠状动脉微血管功能异常,其发病机制主要是微血管内皮功能障碍和CFR减少,因此又称为微血管性心绞痛。心肌声学造影能够准确评估X综合征患者冠状动脉微循环功能,明确微血管功能障碍的确切部位。Rinkevich等^[18]研究发现,X综合征患者在静息状态下微泡平均灌注速度较高,而在双嘧达莫负荷状态下微泡灌注速度增加的能力显著降低($P<0.05$),与正常组负荷期间的心肌血流量比较差异无统计学意义,表明X综合征患者存在冠状动脉自身调节异常,即静息心肌血流量显著高于正常人,而心肌血流储备降低,说明冠状动脉阻力血管为微血管功能异常的潜在部位。近期的一项研究^[19]应用心肌声学造影评

估无明显冠心病临床证据的胸痛患者及健康对照人群心肌微循环灌注,并使用 SPECT 进行随访评估,该研究发现具有冠心病高危因素的患者心肌声学造影峰值信号强度显著低于对照组,且灌注达峰时间明显延迟($P<0.001$);在检查过程中,使用心肌造影剂后患者未出现任何不良反应,而在 SPECT 检查过程中部分患者出现心率、血压异常或胸闷等不良反应,且差异有统计学意义($P<0.05$),证明了心肌声学造影具有极高的安全性。心肌声学造影是一种有效的检测 X 综合征患者冠状动脉微循环障碍的无创性方法,能够早期识别隐匿性冠状动脉疾病,对其临床分析、风险评估及治疗具有重要意义。

4. 心肌声学造影在 Takotsubo 心肌病中的临床应用。Takotsubo 心肌病是一种由突然的精神或身体应激所诱发,以胸痛为特征伴一过性影像学及心电图改变的临床综合征,又称为应激性心肌病。其心电图改变类似于 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI),室壁运动异常通常涉及心尖节段,但冠状动脉造影显示无明显血管狭窄。Jain 等^[20]通过对 Takotsubo 心肌病患者连续进行心肌声学造影检查随访观察发现,入院 24 h 内心尖段几乎均无灌注,心室中段灌注减少;入院 1 周时,平均 LVEF 由基线的 38% 增加到 48%~67%,灌注减少或缺失的室壁节段数量从基线的 4.1 减少至 2.0,平均 LVEF 的改善率为 26%,而灌注改善了近 50%;3~6 个月后,除 1 个心肌节段外,其余所有节段心肌灌注和室壁运动均恢复正常,结果表明 Takotsubo 心肌病患者存在急性短暂性微血管功能障碍,局部室壁运动的改善发生在微循环开始恢复之后。Min 等^[21]通过比较 Takotsubo 心肌病与急性心肌梗死的定量心肌声学造影参数,分析了 Takotsubo 心肌病与急性心肌梗死室壁运动及心肌灌注的不同表现,证明心肌声学造影定量节段分析有助于区分急性心肌梗死与 Takotsubo 心肌病。心肌声学造影凭借其灵活性和实用性,仍然是临床实践中诊断 Takotsubo 心肌病的首选影像学方法,有助于深入了解 Takotsubo 心肌病的自然病史并研究其潜在机制。

5. 心肌声学造影在 STEMI 溶栓治疗中的临床应用。目前 STEMI 治疗中的一个主要问题是持续性微血管阻塞,即使及时进行心外膜血运重建,仍有 50% 的患者心外膜再通后微血管阻塞持续存在,导致心肌持续缺血、梗死区扩展、心脏重塑等。心肌声学造影利用超声的空化效应及微泡造影剂的靶向作用,可以增强急性 STEMI 辅助溶栓的效果。多项研究^[22-23]利用动物心肌梗死模型进行超声溶栓实验,证明了在急性 STEMI 中使用高 MI 脉冲联合微泡能有效改善心肌血流灌注,减小梗死面积。Mathias 等^[24]首次在人体中进行了心肌声学造影用于急性 STEMI 辅助溶栓的临床研究,在 PCI 术前及术后 30 min 进行高 MI 或低 MI 心肌灌注成像,通过对比发现间歇短暂应用高 MI 脉冲联合微泡的超声治疗可显著提高早期心外膜血管再通率及微血管血流灌注,在 1 个月的随访中,微循环灌注及 LVEF 和室壁运动的改善更为明显。该研究有力地证明了利用心肌声学造影进行超声溶栓联合 PCI 技术可安全地应用于急性 STEMI 患者的再灌注治疗,其可以显著减少微血管阻塞,早期改善微血管血流灌注及功能预后,在预防 LVEF 进一步降低、出现心律

失常和心力衰竭等并发症的风险方面发挥关键的补充作用。

四、小结

心肌声学造影是一种独特的无创性成像技术,在检测冠状动脉微循环障碍方面具有巨大潜力,不仅能准确评价冠状动脉微血管功能、定量评估冠状动脉血流储备,还能检测急性心肌梗死的心肌存活性、评价再灌注治疗效果及预后,为冠状动脉微循环病变的诊断及预后评估提供了可靠的检测手段。此外,心肌声学造影还可作为一种治疗手段用于 STEMI 的辅助溶栓,显著改善再灌注治疗效果及最终结局,但现阶段尚未在临床普及。随着超声技术的不断进步,心肌声学造影在冠状动脉微循环病变的诊断及治疗方面将具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes [J]. *Circulation*, 2014, 129(24):2518-2527.
- [2] Pries AR, Kuebler WM, Habazettl H. Coronary microcirculation in ischemic heart disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25):2893-2899.
- [3] 张运. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(5):421-430.
- [4] Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017 [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(11):1205.
- [5] Eskandari M. Contrast echocardiography in daily clinical practice [J]. *Herz*, 2017, 42(3):271-278.
- [6] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组. 中国心血管超声造影检查专家共识 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25(4):277-293.
- [7] Everaars H, de Waard GA, Driessen RS, et al. Doppler flow velocity and thermodilution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with [^{15}O]H₂O PET [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(20):2044-2054.
- [8] Bierig SM, Mikolajczak P, Herrmann SC, et al. Comparison of myocardial contrast echocardiography derived myocardial perfusion reserve with invasive determination of coronary flow reserve [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2009, 10(2):250-255.
- [9] Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(2):202-209.
- [10] Sun L, Wang Z, Xu T, et al. The value of real-time myocardial contrast echocardiography for detecting coronary microcirculation function in coronary artery disease patients [J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 19(1):27-33.
- [11] Feher A, Sinusas AJ. Quantitative assessment of coronary microvascular function: dynamic single-photon emission computed tomography, positron emission tomography, ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8):1-21.

- [12] Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (Sonovue)-enhanced myocardial echocardiography with gated single-photon emission computerized tomography for the detection of significant coronary artery disease: a large European multicentre study[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(15): 1353-1361.
- [13] Karogiannis N, Vamvakidou A, Gurunathan S, et al. Long-term association of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography versus single-photon emission computed tomography with clinical outcomes in patients with known or suspected coronary artery disease[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2018, 31(8): 860-869.
- [14] Jiang L, Yao H, Liang ZG. Postoperative assessment of myocardial function and microcirculation in patients with acute coronary syndrome by myocardial contrast echocardiography[J]. Med Sci Monit, 2017, 23(1): 2324-2332.
- [15] Patel H, Mazur W, Williams KA Sr, et al. Myocardial viability-state of the art: is it still relevant and how to best assess it with imaging? [J]. Trends Cardiovasc Med, 2018, 28(1): 24-37.
- [16] Galiuto L, Garramone B, Scara A, et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(5): 552-559.
- [17] Yang L, Xia C, Mu Y, et al. Prognostic value of real time myocardial contrast echocardiography after percutaneous coronary intervention [J]. Echocardiography, 2016, 33(3): 421-430.
- [18] Rinkevich D, Belcik T, Gupta NC, et al. Coronary autoregulation is abnormal in syndrome X: insights using myocardial contrast echocardiography[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2013, 26(3): 290-296.
- [19] Li X, He S, Zhang YS, et al. Resting myocardial contrast echocardiography for the evaluation of coronary microcirculation dysfunction in patients with early coronary artery disease [J]. Clin Cardiol, 2016, 39(8): 453-458.
- [20] Jain M, Upadaya S, Zariw SW. Serial evaluation of microcirculatory dysfunction in patients with Takotsubo cardiomyopathy by myocardial contrast echocardiography[J]. Clin Cardiol, 2013, 36(9): 531-534.
- [21] Min SY, Song JM, Shin Y, et al. Quantitative segmental analysis of myocardial perfusion to differentiate stress cardiomyopathy from acute myocardial infarction: a myocardial contrast echocardiography study[J]. Clin Cardiol, 2017, 40(9): 679-685.
- [22] Wu J, Xie F, Lof J, et al. Utilization of modified diagnostic ultrasound and microbubbles to reduce myocardial infarct size[J]. Heart, 2015, 101(18): 1468-1474.
- [23] 冯骞, 杨莉, 邱世锋, 等. 三维超声联合静脉滴注微泡对急性心肌梗死猪冠状动脉及心肌微循环的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(32): 48-50.
- [24] Mathias W, Tsutsui JM, Tavares BG, et al. Diagnostic ultrasound impulses improve microvascular flow in patients with STEMI receiving intravenous microbubbles[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(21): 2506-2515.

(收稿日期: 2019-01-13)

(上接第921页)

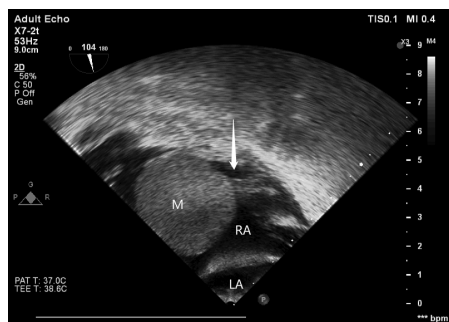


图1 经食管超声心动图显示右心房带蒂肿块(M: 肿块; 箭头示肿块蒂结构; RA: 右心房; LA: 左心房)

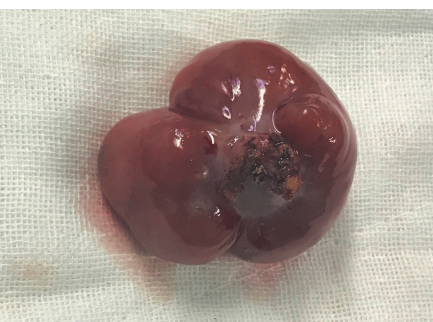


图2 手术切除的肿瘤组织大体图

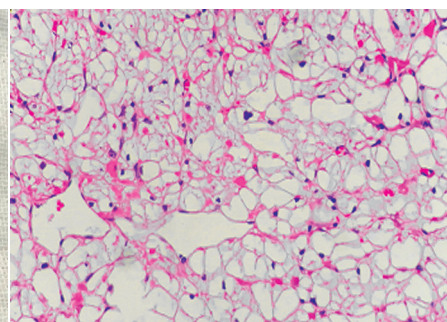


图3 (右心房)横纹肌瘤组织病理图(HE染色, ×400)

讨论: 心脏横纹肌瘤是一种罕见的伴有骨骼肌分化的心脏原发性肿瘤, 在胎儿期、新生儿及婴幼儿期更为多见, 多发生于心室及室间隔, 常多发, 多合并有结节性硬化^[1-2]。本例患者为成人妊娠晚期发现的单纯性右心房横纹肌瘤, 对血流动力学无明显影响, 临床无相关结节性硬化特征, 既往鲜有报道。本病例经胸超声心动图探查受胸部肺气等干扰影响, 未能清晰显示肿瘤的形态、轮廓及与周围组织的关系, 容易误诊。经食管超声心动图探头紧邻心房, 避开了胸壁和肺气的遮挡, 探查时能清楚地显示右心房中异常回声团块的大小、形态、轮廓, 并能清晰显示肿瘤蒂结构附着于右心房前壁近右心房顶部, 有明显活动度, 但形态无明显变化, 清晰显示房间隔及上、下腔静脉情

况, 为临床提供了更加详实的影像学信息。临床应注意与右心房黏液瘤、血管瘤、心内血管平滑肌瘤、纤维瘤、血管肉瘤等其他心脏肿瘤相鉴别, 依据相关临床特征, 结合不同的超声表现有助于更进一步诊断, 最终确诊需病理检查。

参考文献

- [1] 刘影, 李超, 许益, 等. 超声心动图对胎儿心脏横纹肌瘤诊断的临床价值[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(5): 503-507.
- [2] 艾凤英, 王大新, 耿铜, 等. 原发性心脏肿瘤研究进展[J]. 中华全科医学, 2018, 16(11): 1890-1893.

(收稿日期: 2018-12-18)