

冠状动脉血流储备临床应用进展

杨勇江 靳春荣

摘要 冠状动脉血流储备是评价整个冠状动脉循环的重要指标,不仅反映心外膜血管狭窄,也能反映冠状动脉微循环功能状态,它可通过多种测量技术测定。目前冠状动脉血流储备可用于检测早期冠心病、确诊冠状动脉微血管疾病、预测不良心血管事件风险和指导临床决策。本文对冠状动脉血流储备在临床上的应用进展进行综述。

关键词 冠状动脉血流储备 缺血性心脏病 冠状动脉微血管疾病 影像诊断技术

中图分类号 R541

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.039

近年来伴随社会经济的发展,缺血性心脏病的发生率日益增高,发病年龄逐渐年轻化,成为导致人类死亡的重要疾病之一。根据《中国心血管健康与疾病报告 2020 概要》,我国心血管病患者人数约 3.3 亿人,其中冠心病患者 1139 万人,给居民和社会带来沉重经济负担^[1]。如果冠心病患者能够做到早期诊断、早期治疗,将明显延缓疾病进展,改善生活质量。随着介入心脏病学的飞速发展,对于缺血相关的心外膜冠状动脉病变的介入治疗技术已经非常成熟,而关于冠状动脉微血管疾病的治疗效果和预后却不如人意,它日益受到临床医生的高度重视。冠状动脉血流储备(coronary flow reserve,CFR)是目前评估整个冠状动脉循环系统的良好标志物,一项纳入 79 项研究的 Meta 分析表明 CFR 降低与全因病死率和主要不良心血管事件的风险增加密切相关^[2]。现对冠状动脉血流储备在缺血性心脏病中的临床应用进展做一综述。

一、冠状动脉血流储备定义

CFR 是指冠状动脉接近最大程度扩张时的血流量(coronary blood flow,CBF)或心肌血流量(myocardial blood flow,MBF)与静息状态下相应指标的比值,心肌负荷状态下冠状动脉系统血流量越大相应 CFR 值越大。CFR 是反映整个冠状动脉系统的综合指标,也是评价冠状动脉微血管功能良好的影像学指标。任何冠状动脉系统疾病包括心外膜冠状动脉狭窄程度、弥漫性动脉粥样硬化和微血管扩张功能受损

均会影响 CFR 值的大小。CFR 的降低被认为是心血管病病死率的强预测因子^[3]。

二、冠状动脉血流储备测量技术

目前冠状动脉储备测量技术包括正电子发射断层扫描(positron emission tomography,PET)、经胸超声冠状动脉血流显像、单光子发射计算机断层扫描、心血管磁共振成像、冠状动脉内多普勒超声、温度稀释法等。正电子发射断层扫描目前被国内专家认为是测量 CFR 的金标准^[4]。

正电子发射断层扫描是通过静脉注射放射性核素标记的示踪剂,然后持续监测示踪剂在心肌内的放射活性及其分布情况,记录心肌摄取核素动态变化的左心室腔和心肌的时间-放射活性曲线,然后准确计算出每克心肌每分钟单位体积的血流量[MBF, ml/(min·g)]。通过静脉使用血管扩张剂分别测量负荷状态下和静息状态下 MBF,两者的比值即为 CFR,这些参数是通过心肌灌注 PET 图像的常规后处理来测量的^[5]。与其他测量技术比较它可精确测量静息和充血状态下的 MBF,准确评价心肌微血管功能状态、心肌灌注和左心室功能。

常用于 CFR 测定的负荷药物包括正性肌力药物(多巴酚丁胺)和血管扩张剂(如腺苷、双嘧达莫、瑞加诺生、乙酰胆碱)。腺苷、双嘧达莫和瑞加诺生属于内皮非依赖性血管扩张剂,主要作用于血管平滑肌细胞。乙酰胆碱需要冠状动脉内注射,既能通过刺激内皮细胞释放一氧化氮扩张血管,也能通过结合毒蕈碱样乙酰胆碱受体刺激平滑肌细胞收缩血管。在内皮功能正常的情况下,乙酰胆碱主要使血管扩张,内皮功能异常时,乙酰胆碱的血管收缩作用占优势。目前临床上腺苷使用较多,腺苷半衰期极短,只要终止注射不良反应会很快消失。即使出现房室传导阻滞

基金项目:山西省重点研发计划项目(201903D321181)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一临床医学院(杨勇江);030001 太原,山西医科大学第一医院(靳春荣)

通信作者:靳春荣,教授,硕士生导师,电子信箱:jinchunrong525@sina.com

或窦房阻滞导致的心动过缓及支气管痉挛等不良反应,静脉使用氨茶碱也能很快解救。瑞加诺生是新型腺苷 A_{2a} 受体激动药,较腺苷不良反应更低,研究发现瑞加诺生作为心脏负荷试验药物用于 MPI 诊断冠心病与腺苷注射液比较具有相似的有效性及安全性^[6]。而且瑞加诺生较腺苷可降低 PET/CT 扫描中运动伪影的发生率^[7]。

三、冠状动脉血流储备临床应用

1. 阻塞性冠状动脉性心脏病:冠状动脉性心脏病(coronary heart disease, CHD)是指冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧甚至坏死的疾病。不加特殊说明冠心病一般指心外膜冠状动脉阻塞性心脏病。

冠心病影像学诊断技术包括冠状动脉造影有创检查和冠状动脉 CT 血管成像、心肌核素显像、心脏磁共振成像等无创检查。目前研究表明 CFR 有助于冠心病的诊断。一项研究表明,通过正电子发射断层心肌血流定量检查得出的 CFR 为冠心病(冠状动脉腔狭窄 $\geq 50\%$)的检测提供了实质性的附加诊断价值^[8]。特别是在心肌灌注显像结果正常的患者中,CFR 的量化有助于揭示临床上有意义的冠心病。在冠状动脉 CT 血管成像中,联合 CFR 值也有助于冠状动脉高危病变如前降支狭窄或三支病变的识别^[9]。CFR 值可以评估在没有梗死但冠状动脉完全闭塞的患者中侧支循环的发育程度,闭塞远端的心肌完全依赖于侧支供血,当侧支经过充分发育和成熟后,侧支循环可以提供相当大的灌注储备,从而帮助医生为患者制定诊疗策略。

CFR 也可以评估血管重建后的疗效。在有症状的冠心病患者中,冠状动脉旁路移植术重建术或经皮血运重建术后益处包括减轻症状、提高生活质量和延长生存期等,这些益处是通过恢复正常灌注储备来实现的。冠状动脉血运重建有助于阻塞性冠心病患者降低的 CFR 恢复。血运重建后对 CFR 进行定期测定,发现 CFR 会逐渐恢复正常值,恢复过程可能需要 3~6 个月。一项前瞻性、多中心观察性研究对药物治疗、经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术对冠心病患者 6 个月内 CFR 进行统计,发现冠状动脉血运重建改善了阻塞性冠心病患者的 CFR,而且血管重建对冠状动脉造影显示的斑块负荷的改善程度与 CFR 的改善程度相关,这种现象为更完全的血运重建与更好的预后相关的潜在病理生理学机制提供一种解释。而且该研究表明基线 CFR 有助于阻塞性

冠心病患者选择血管重建治疗策略^[10]。在 CFR 严重降低的患者中,冠状动脉旁路移植术可能比经皮冠状动脉介入术更有益,这种现象提示冠状动脉旁路移植术对于严重弥漫性动脉粥样硬化和微血管功能障碍患者更接近“完全血运重建”。

冠状动脉血流储备是冠心病的一个强有力的预后指标^[11]。研究发现,CFR 与冠状动脉造影显示血管病变严重程度仅适度相关,但 CFR 降低与不良临床事件独立相关,CFR 降低的患者才能从血运重建中获益^[3]。一项研究表明,CFR <1.8 的患者在早期血运重建中都有生存获益,与血运重建的类型或缺血程度无关^[12]。一项由 4029 例已知或疑似冠心病患者组成的中位随访时间为 5.6 年的队列研究中发现,CFR 是比负荷 MBF 更强的心血管病死率独立预测因子^[13]。在 CFR 和负荷 MBF 值都降低组中心血管病发病率最高(每年 3.3%)。CFR 正常且负荷 MBF 值最高的组心血管病死风险最低(每年为 0.4%),不太可能出现限流性冠心病,因此很少需要冠状动脉造影。CFR 降低且负荷 MBF 值正常的患者心血管病死率风险每年增加 1.7%,在校正心率和压力乘积后,这些患者的心血管病死率风险仍持续升高,这表明该风险不仅仅依赖于心肌负荷增加的血液动力学效应。CFR 正常但负荷 MBF 降低的患者心血管死亡风险较低(每年为 0.9%),该组中潜在的阻塞性冠心病患病率较高。CFR 联合 MBF 可能比 CFR 更加能精确挑选出从冠状动脉血运重建中获益的患者^[14]。

2. 冠状动脉微血管疾病:冠状动脉微血管疾病(coronary microvascular disease, CMVD)是指在多种致病因素的作用下,冠状前小动脉和小动脉的结构和(或)功能异常所致的稳定型心绞痛或心肌缺血客观证据的临床综合征。冠状动脉包括 3 个节段:心外膜下冠状动脉、前小动脉和小动脉。心外膜下冠状动脉血管内径为 0.5~5.0mm,负责主动脉对心脏血流传导。前小动脉血管内径为 0.1~0.5mm,前小动脉通过血管舒缩调节冠状小动脉的压力,缓冲心外膜冠状动脉灌注压或血流量发生改变对冠状小动脉影响,近端前小动脉对于压力的变化敏感、而远端前小动脉对于流量的变化敏感。小动脉血管内径 <0.1 mm,根据心肌代谢的需求调节血管张力和血流量。前小动脉和小动脉构成了冠状动脉微血管,又称冠状动脉微循环,是冠状动脉阻力形成的主要部位。CMVD 可以合并阻塞性冠状动脉疾病,也可以不合并阻塞性冠状动脉疾病。近年来研究证明,除了心外膜冠状动脉狭窄

的冠状动脉疾病,冠状动脉微循环功能障碍也是心血管病发生率和病死率增加的重要原因^[15]。女性较男性更有可能患有不合并阻塞性冠心病的 CMVD,而患有 CMVD 的男性大多有冠状动脉血管重建病史^[16]。CMVD 的预后同阻塞性冠心病一样不佳,但与性别无关^[17]。CMVD 越来越受到临床心血管病医生的重视^[18]。

CFR 是目前冠状动脉微血管疾病主要的诊断方式。心外膜冠状动脉的明显狭窄可导致 CFR 下降,但如冠状动脉造影未见明显狭窄或未显示有意义的狭窄病变,CFR 减少则反映了冠状动脉微循环功能异常,从而引起患者的心绞痛症状。目前 PET 测量的 CFR < 2 可以作为 CMVD 判定标准,且 CFR < 2 是 CMVD 患者不良心血管事件的独立预测因素^[17]。而且研究发现 PET/CT CFR 检查结合生物学标志物如高密度脂蛋白、红细胞分布宽度、糖化血红蛋白和脑钠肽的评估有助于确诊 CMVD^[19]。

在应激性心肌病、肥厚型心肌病、扩张型心肌病、心肌炎、主动脉瓣狭窄等心脏疾病患者中也存在着 CMVD 的临床表现和实验室证据。CMVD 在心脏淀粉样变患者中非常普遍,可能是心脏淀粉样变患者出现劳力性心绞痛的原因^[20]。多种危险因素如肥胖、吸烟、高血压、血脂异常、血糖控制不佳、慢性炎症都会导致 CMVD。众所周知肥胖患者人群心血管事件风险明显升高,CMVD 与体重指数(BMI)升高和不良结局独立相关,并且比 BMI 更能鉴别心血管风险。肥胖患者行 CFR 检查可独立于传统的危险因素识别有不良事件风险的患者,有利于肥胖患者的风险管理^[21]。高血压患者人群中隐蔽性高血压和持续性高血压患者 CFR 明显减低,CFR 是靶器官损害的一个替代指标^[22]。血糖控制不佳与冠状动脉微血管功能障碍有关,CFR 是 2 型糖尿病患者冠状动脉微循环内皮功能的替代标志物,并且与不良心血管事件有关^[23]。CFR 降低在 2 型糖尿病患者中很普遍,并与蛋白尿的程度密切相关,这可能是由于糖尿病对冠状动脉微血管和肾脏微血管床的损害导致^[24]。有研究显示,慢性低度血管炎症在 CMVD 背后的潜在机制中起着重要作用^[25]。炎症性肠病和风湿免疫疾病患者均有一定程度的慢性低度血管炎症,对这类患者定期行 CFR 可以及时发现 CMVD 并进行危险因素积极管理,改善患者预后^[26, 27]。

综上所述,近年来 CFR 在发现早期冠心病、诊断冠状动脉微血管疾病、预测主要不良心血管事

件、指导临床实践等方面的作用备受关注,将心血管医生的视野从心外膜下的冠状动脉扩展到全冠状动脉系统。伴随检查技术尤其是核心脏病学的快速发展,冠状动脉血流储备无创测定技术在临床上应用会越来越广,帮助广大缺血性心脏病患者做好风险管理和实现精准治疗,避免浪费不必要的医疗资源。

参考文献

- 1 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545
- 2 Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, *et al.* Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Heart J, 2021, doi: org/10.1093/eurheartj/ehab775
- 3 Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, *et al.* Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization [J]. Circulation, 2015, 131(1): 19-27
- 4 张运, 陈韵岱, 傅向华, 等. 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
- 5 Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, *et al.* Clinical quantification of myocardial blood flow using PET: joint position paper of the SNMMI cardiovascular council and the ASNC [J]. J Nucl Med, 2018, 59(2): 273-293
- 6 郭小闪, 靳春荣, 武志芳, 等. 瑞加诺生负荷心肌灌注显像诊断冠心病的初步临床研究 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2020, 44(10): 634-640
- 7 Vleeming EJ. Cardiac displacement during ~13n-ammonia myocardial perfusion PET/CT: comparison between adenosine- and regadenoson-induced stress [J]. Journal of Nuclear Medicine Technology, 2018, 46(2): 114-122
- 8 Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, *et al.* Diagnostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve [J]. J Nucl Med, 2012, 53(8): 1230-1234
- 9 Naya M, Murthy VL, Blankstein R, *et al.* Quantitative relationship between the extent and morphology of coronary atherosclerotic plaque and downstream myocardial perfusion [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(17): 1807-1816
- 10 Aikawa T, Naya M, Obara M, *et al.* Effects of coronary revascularization on global coronary flow reserve in stable coronary artery disease [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(1): 119-129
- 11 Green R, Cantoni V, Acampa W, *et al.* Prognostic value of coronary flow reserve in patients with suspected or known coronary artery disease referred to PET myocardial perfusion imaging: a Meta-analysis [J]. J Nucl Cardiol, 2021, 28(3): 904-918
- 12 Patel KK, Spertus JA, Chan PS, *et al.* Myocardial blood flow reserve assessed by positron emission tomography myocardial perfusion imaging identifies patients with a survival benefit from early revascularization [J]. Eur Heart J, 2020, 41(6): 759-768

(转第 172 页)

- 9 李琼芳, 陶群, 尹宗智. 盆腔磁共振成像和快速冰冻病理检查对子宫内脱膜肌层浸润的诊断价值[J]. 中华全科医学, 2021, 19(2): 287 – 289
- 10 刘洪璐, 王熙才. 外周血 miRNA 应用于肿瘤早期诊断的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(2): 109 – 117
- 11 Savelyeva AV, Kuligina EV, Bariakin DN, *et al.* Variety of RNAs in peripheral blood cells, plasma, and plasma fractions [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 7404912
- 12 Yong FL, Law CW, Wang CW. Potentiality of a triple microRNA classifier: miR – 193a – 3p, miR – 23a and miR – 338 – 5p for early detection of colorectal cancer [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 280
- 13 Panyavaranant P, Manchana T. Preoperative markers for the prediction of high – risk features in endometrial cancer[J]. World J Clin Oncol, 2020, 11(6): 378 – 388
- 14 Cymbaluk – Płoska A, Gargulińska P, Bulsa M, *et al.* Can the determination of HE4 and CA125 markers affect the treatment of patients with endometrial cancer? [J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(4): 626
- 15 荐桂丽, 任玉环. 血清 HE4、CA125 在子宫内脱膜癌中的研究[J]. 医学信息, 2021, 34(2): 53 – 55
- 16 Uhlmann S, Mannsperger H, Zhang JD, *et al.* Global microRNA level regulation of EGFR – driven cell – cycle protein network in breast cancer [J]. Mol Syst Biol, 2012, 8: 570
- 17 Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, *et al.* The human genome browser at UCSC [J]. Genome Res, 2002, 12(6): 996 – 1006
- 18 晁宏图, 张孟丽. LncRNA LINC01138 靶向 miR – 193a – 3p 对卵巢癌 A2780 细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2020, 55(5): 668 – 672
- 19 Williams M, Kirschner MB, Cheng YY, *et al.* miR – 193a – 3p is a potential tumor suppressor in malignant pleural mesothelioma [J]. Oncotarget, 2015, 6(27): 23480 – 23495
- 20 李明如, 聂振凯, 林贵湖, 等. ERBB4 通过靶向调控 miR – 193a – 3p 调节 TP53INP1 的表达[J]. 生物技术通讯, 2019, 30(5): 624 – 629
- 21 Chou NH, Lo YH, Wang KC, *et al.* MiR – 193a – 5p and – 3p play a distinct role in gastric cancer: miR – 193a – 3p suppresses gastric cancer cell growth by targeting ETS1 and CCND1 [J]. Anticancer Res, 2018, 38(6): 3309 – 3318

(收稿日期: 2021 – 11 – 28)

(修回日期: 2021 – 12 – 01)

(上接第 186 页)

- 13 Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, *et al.* Integrated noninvasive physiological assessment of coronary circulatory function and impact on cardiovascular mortality in patients with stable coronary artery disease [J]. Circulation, 2017, 136(24): 2325 – 2336
- 14 Gould KL, Johnson NP, Roby AE, *et al.* Regional, artery – specific thresholds of quantitative myocardial perfusion by PET associated with reduced myocardial infarction and death after revascularization in stable coronary artery disease [J]. J Nucl Med, 2019, 60(3): 410 – 417
- 15 Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update [J]. Eur Heart J, 2014, 35(17): 1101 – 1111
- 16 Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, *et al.* Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease [J]. Circulation, 2017, 135(6): 566 – 577
- 17 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
- 18 张运. 加强对冠状动脉微血管疾病的研究 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(5): 417 – 418
- 19 Mayala HA, Bakari KH, Mkangala A, *et al.* The association of (18) F – FDG PET/CT and biomarkers in confirming coronary microvascular dysfunction [J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1): 796
- 20 Dorbala S, Vangala D, Bruyere J, *et al.* Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis [J]. JACC Heart Fail, 2014, 2(4): 358 – 367
- 21 Bajaj NS, Osborne MT, Gupta A, *et al.* Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular risk in obese patients [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(7): 707 – 717
- 22 周跃, 左阿芳, 李娟娟, 等. 不同血压类型者冠状动脉血流储备的变化 [J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(3): 277 – 280
- 23 Sara JD, Taher R, Kolluri N, *et al.* Coronary microvascular dysfunction is associated with poor glycemic control amongst female diabetics with chest pain and non – obstructive coronary artery disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 22
- 24 Potier L, Chequer R, Roussel R, *et al.* Relationship between cardiac microvascular dysfunction measured with 82Rubidium – PET and albuminuria in patients with diabetes mellitus [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 11
- 25 Recio – Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, *et al.* Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease [J]. Eur Heart J, 2009, 30(15): 1837 – 1843
- 26 Kul Ş, Çalışkan Z, Güvenç TS, *et al.* Plasma lipids in patients with inflammatory bowel disease: observations on the associations between lipid indices and coronary flow reserve [J]. Wien Klin Wochenschr, 2020, 132(11 – 12): 283 – 294
- 27 Feher A, Boutagy NE, Oikonomou EK, *et al.* Association between impaired myocardial flow reserve on (82) rubidium positron emission tomography imaging and adverse events in patients with autoimmune rheumatic disease [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2021, 14(9): e012208

(收稿日期: 2021 – 12 – 22)

(修回日期: 2021 – 12 – 31)