

# 药物负荷超声心动图结合超声新技术评价非阻塞性冠状动脉微血管疾病

慕婷婷 邓爱云

**【摘要】** 非阻塞性冠状动脉微血管疾病 (CMVD) 广泛存在于各种心血管疾病中, 早期识别、尽早干预非阻塞性 CMVD 对于减轻其严重并发症、改善长期预后至关重要。超声新技术的不断更新与发展使得准确、定量、全面地评估微血管缺血成为可能, 进而提高了非阻塞性 CMVD 的检出率。该文介绍药物负荷超声心动图结合超声新技术评价非阻塞性 CMVD 的研究进展。

**【关键词】** 药物负荷超声心动图; 超声新技术; 冠状动脉; 微血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.02.006

微血管疾病是微血管系统的功能障碍性疾病, 伴或不伴结构损伤, 可累及全身多个系统, 与糖尿病、高血压、风湿性疾病等全身性疾病密切相关<sup>[1-2]</sup>。近年来, 冠状动脉微血管疾病 (CMVD) 的研究受到国内外学者的关注。CMVD 是慢性冠脉综合征的一种类型, 可分为非阻塞性 CMVD、阻塞性 CMVD 以及其他类型的 CMVD<sup>[3]</sup>。目前, 多数研究焦点集中在阻塞性 CMVD, 而非阻塞性 CMVD 尚未引起临床医师的重视, 存在着一定的漏诊率。有研究发现冠状动脉血流储备 (CFR) 受损是非阻塞性 CMVD 患者发生主要不良心血管事件 (MACE) 的独立预测因子, 可使其发病率增加 25.21 倍<sup>[4]</sup>。非阻塞性 CMVD 患者心绞痛症状持续存在, 严重影响患者生活质量。因此, 早期识别及干预非阻塞性 CMVD 十分重要。

随着超声技术的迅速发展, 药物负荷超声心动图 (DSE) 与心肌声学造影 (MCE)、应变和应变率成像、实时三维超声心动图 (RT-3DE) 等技术联合应用, 在检测非阻塞性 CMVD 中显示出应用前景。本文介绍 DSE 结合超声新技术评价非阻塞性 CMVD 的研究进展。

## 1 非阻塞性 CMVD 概述

### 1.1 冠状动脉微血管的结构

冠状动脉系统分为 3 个部分: (1) 近端部分,

由直径  $>500\ \mu\text{m}$  的传导动脉组成, 主要分布在心外膜。(2) 中间部分, 为直径  $100\sim 500\ \mu\text{m}$  的前小动脉, 对流量及压力变化敏感。(3) 远端部分, 为直径  $<100\ \mu\text{m}$  的小动脉, 对心肌内代谢物水平变化敏感。前小动脉、小动脉、小静脉和毛细血管构成冠状动脉微循环, 接近 90% 的冠状动脉阻力来自于微循环, 因此微循环系统在调节心肌灌注方面起着关键作用<sup>[5]</sup>。

### 1.2 非阻塞性 CMVD 的定义

非阻塞性 CMVD 是由于内皮细胞和平滑肌细胞功能障碍、自主神经系统障碍、氧化应激、炎症反应等因素导致的冠状动脉微血管功能异常, 伴或不伴结构损伤, 冠状动脉造影显示不存在  $<50\%$  的明显狭窄, 在功能上表现为 CFR 减少 ( $\text{CFR} < 2$ )。非阻塞性 CMVD 广泛存在于各种心血管疾病中, 如射血分数保留的心力衰竭、心肌病、高血压性心脏病、冠状动脉慢血流等, 且与不良心血管结局密切相关<sup>[6]</sup>。

### 1.3 非阻塞性 CMVD 病理机制

非阻塞性 CMVD 病理机制可能涉及冠状动脉微循环功能和结构异常。冠状动脉微循环功能异常可能与内皮功能障碍、平滑肌功能障碍、自主神经功能障碍、氧化应激、血小板活化、慢性炎症以及表观遗传调控等有关<sup>[2,7]</sup>。内皮功能障碍是导致非阻塞性 CMVD 最重要的病理机制。几乎所有的心血管疾病都存在不同程度的内皮功能障碍, 非阻塞性 CMVD 也不例外<sup>[8]</sup>。慢性轻微炎症反应

作者单位: 730099 兰州大学第一临床医学院 (慕婷婷); 730013 兰州大学第一医院心内彩超室 (邓爱云)  
通信作者: 邓爱云, E-mail: 540218961@qq.com

以及免疫系统失调是推动非阻塞性 CMVD 进展的关键机制。氧化应激可以进一步增强炎症反应。非阻塞性 CMVD 特别是急性心肌梗死、经皮冠状动脉介入治疗后以及 2 型糖尿病的发病,与自主神经功能障碍相关<sup>[7]</sup>。

冠状动脉微循环结构异常可能与微血管重构、斑块破裂或介入手术引发的微栓塞等有关。微血管管腔狭窄、间质和微血管纤维化以及毛细血管密度减低引发的微血管重构多出现在心肌肥厚的情况下,如肥厚型心肌病和高血压性心脏病<sup>[9]</sup>。斑块破裂或经皮冠状动脉介入治疗后,斑块碎片进入微血管系统,继而引发炎症反应和血管收缩,造成微血管栓塞,引起散在点状分布的心肌细胞缺血或坏死,导致心绞痛、冠状动脉微血管心肌梗死,甚至诱发心力衰竭<sup>[10]</sup>。

## 2 药物负荷试验的基本原理及方法

药物负荷试验的基本原理是通过静脉输注药物引起冠状动脉扩张,血流量迅速增加,使未狭窄与狭窄血管之间的血流量差距加大,进而使心肌供血不足,心脏收缩或舒张功能发生改变,此过程中采用超声心动图监测受检者静息、负荷及恢复状态时的心脏机械运动及血流动力学的改变,可评估心功能<sup>[11]</sup>。

虽然运动负荷试验保留了人体正常的机能反应并且可以提供有关功能状态的重要预后信息,更具生理学意义,但是临床更多采用药物负荷试验,因为运动负荷试验存在较多限制性因素,如患者无法达到目标心率,达标时由于时间限制无法完成多个参数的测量等。药物负荷试验中使用的药物包括多巴酚丁胺、双嘧达莫、腺苷等。正性肌力药物多巴酚丁胺多用于评估存活心肌、心脏收缩储备以及诊断冠状动脉粥样硬化性心脏病,而血管扩张药物双嘧达莫和腺苷是评价 CFR 的首选方法,因此在评估非阻塞性 CMVD 中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。

## 3 DSE 结合超声新技术评估非阻塞性 CMVD

DSE 已被证明是对非阻塞性 CMVD 进行诊断和预后评估的安全、可行技术<sup>[12]</sup>,但往往不能检测到明显的局部室壁运动异常<sup>[13-14]</sup>,且 DSE 技术有一定的局限性,如检测结果质量依赖于操作者,患者存在禁忌证,部分肥胖、肺部疾病患者图像质量不佳。随着超声新技术及后处理软件不断发展,DSE 联合 MCE、应变和应变率成像、RT-3DE 技术可以有效提高非阻塞性 CMVD 的诊断特异性及

敏感度。

### 3.1 MCE

MCE 为无创性检测技术,原理是向血管输注主要成分为微气泡的造影剂,超声脉冲会破坏微气泡使其消失,随后观察微泡再灌注,借助超声后处理软件对心肌灌注进行定量评价,该技术可有效评估毛细血管血容量及心肌血容量<sup>[15]</sup>。心肌缺血进展层级金字塔模型<sup>[16]</sup>提示心肌造影负荷超声心动图可提高心肌缺血检测的敏感性。

CFR 可以作为早期识别非阻塞性 CMVD 患者左心室功能亚临床损害的指标<sup>[4,17]</sup>。此外,Zhao 等<sup>[18]</sup>发现,CFR 异常组与 CFR 正常组的左室分层整体纵向应变、室壁运动评分指数、心肌灌注评分指数和左室收缩末期弹性指数(收缩压与左室收缩末期容积的比值)的差异有统计学意义,提示患者出现心肌变形、心肌灌注、室壁运动及左心室收缩储备异常。有研究显示异常  $\beta$  储备 ( $\leq 1.6$ ) 的非梗阻性冠状动脉疾病患者 MACE 发生率较  $\beta$  储备正常的对照组增加了 29.96 倍,因此异常的  $\beta$  储备 ( $\leq 1.6$ ) 可以进一步识别预后不良的非阻塞性 CMVD 患者<sup>[4]</sup>。1 项前瞻性队列研究纳入 963 例非阻塞性 CMVD 女性患者,证明左室整体纵向应变 (GLS) 储备可作为非阻塞性 CMVD 患者左室收缩功能障碍的标志,但研究并未发现非阻塞性 CMVD 患者左室舒张功能障碍的证据<sup>[19]</sup>。通常,  $E/e'$  比值获取需在心尖四腔心切面,利用脉冲多普勒技术测量二尖瓣口舒张早期峰值流速  $E$ ,组织多普勒技术测量二尖瓣环室间隔侧与左室侧舒张早期峰值流速,并取二者均值  $e'$ ,该比值  $> 14$  可提示左室舒张末期压力升高<sup>[20]</sup>。有研究利用 DSE 结合 MCE 技术评估因胸痛住院的非阻塞性 CMVD 患者,发现  $E/e'$  比值  $> 15$  是非阻塞性 CMVD 发生的独立危险因素 ( $P=0.03$ ),DSE 结合 MCE 可作为有效评估非阻塞性 CMVD 的无创技术;此外,  $E/e'$  比值增加提示左室舒张末期压力升高,可能引起心内膜下微循环缺血,CMVD 患者出现胸痛的机制可能与之有关<sup>[21]</sup>。

总之,在负荷 MCE 模式下,除了 CFR,室壁运动评分指数、心肌灌注评分指数、左室收缩末期弹性指数、 $\beta$  储备及  $E/e'$  比值也可作为评估非阻塞性 CMVD 的有效指标。定量负荷 MCE 技术评价心肌灌注较单一的 DSE 或 MCE 都更具优势,其造影剂充填左室腔可提高心内膜边界可视化程度,图

像分析可更为准确,且其为非侵入性检查,无辐射,成本较低,耗时较短,可使非阻塞性 CMVD 诊断依据不足的问题得到很好解决。

### 3.2 应变和应变率成像

应变是心肌在纵向、圆周和径向平面上的缩短和增厚,反映心肌收缩力,应变率是应变随时间的变化。组织多普勒成像 (TDI) 和斑点追踪成像 (STI) 技术均可用来测量应变及应变率。TDI 通过测量室壁运动速度反映心肌应变能力,该技术不依赖心内膜边界的清晰度,但也存在一定的角度依赖性。STI 通过追踪心肌斑点的运动计算应变及应变率,可避免与角度相关的误差<sup>[22]</sup>。STI 技术的发展为评价非阻塞性 CMVD 患者心脏收缩功能提供了更灵敏的方法,左室 GLS 可以更早发现左室收缩功能受损<sup>[18]</sup>。

既往研究显示,静息下非阻塞性 CMVD 患者超声应变参数与正常人无差异,负荷应激条件下才有可能检测出差异<sup>[23]</sup>。然而, Sucato 等<sup>[24]</sup>发现静息下非阻塞性 CMVD 患者左室 GLS 降低,且与总 TIMI 帧计数高度相关 ( $P=0.021$ ,  $r=0.418$ ),这提示非阻塞性 CMVD 患者在静息状态下左室也存在一定的功能损害并可以通过 STI 技术检测。刘婷婷等<sup>[25]</sup>研究发现静息下非阻塞性 CMVD 患者 TDI 参数 Tei 指数升高和等容收缩时间延长与 CFR 呈独立正相关,二维斑点追踪成像 (2D-STI) 参数 GLS 绝对值降低和达峰时间离散度 (PSD) 升高与 CFR 呈独立正相关,ROC 曲线显示,联合 TDI 和 2D-STI 参数对非阻塞性 CMVD 有较高的诊断价值 (敏感度为 82%, 特异性为 80%)。一些患者冠状动脉造影并未检测到明显的阻塞,但仍存在心肌梗死,即冠状动脉非阻塞性心肌梗死。近期 1 项纳入 14 项研究 30 733 例非阻塞性冠状动脉心肌梗死患者的 meta 分析显示,此类患者 1 年的全因死亡率和 MACE 发生率分别为 3.4% 和 9.6%<sup>[26]</sup>。Inci 等<sup>[27]</sup>使用 2D-STI 技术对 54 例非阻塞性冠状动脉心肌梗死患者和 20 例非阻塞性 CMVD 患者的左室功能进行对比研究发现,非阻塞性冠状动脉心肌梗死患者左室纵向应变和应变率均减低,左室整体纵向应变率与肌钙蛋白 I 呈显著负相关,提示非阻塞性冠状动脉心肌梗死患者存在亚临床左室功能损害。心脏核磁共振是微血管栓塞无创诊断的首选方法,而研究显示心脏核磁共振与 STI 联合 DSE 技术相比差异无统计学

意义<sup>[28]</sup>。

由此可见,DSE 联合心肌应变技术具有多方面的优势,可提高检出非阻塞性 CMVD 的敏感度与特异性,有利于对非阻塞性 CMVD 患者进行危险分层及预后评估,且对非阻塞性冠状动脉心肌梗死具有一定的诊断价值。

### 3.3 RT-3DE

RT-3DE 利用矩阵阵列换能器采集心脏三维超声图像,可显示心脏立体结构,通过检测常规二维扫描下不能显示的室壁运动异常,判断是否存在 CMVD。DSE 结合 RT-3DE 是一项可行且有效的技术<sup>[29-30]</sup>。既往研究显示,DSE 结合 RT-3DE 技术可检测到静息下心脏 X 综合征患者的左房、左室纵向心肌收缩功能显著受损<sup>[31-32]</sup>。有研究应用 3D-STI 技术测量非阻塞性 CMVD 患者左室心内膜和心外膜的整体纵向、径向、圆周和面积应变,结果显示,与健康对照组相比,这些参数在 2 组间的差异无统计学意义。随访 2 年,非阻塞性 CMVD 患者 MACE 发生率高达 26.2%,面积应变明显减低,与未发生 MACE 的非阻塞性 CMVD 患者相比差异有统计学意义 ( $P<0.001$ )。在非阻塞性 CMVD 患者面积应变的截断值为  $-29.3\%$  时,预测 MACE 的敏感度、特异性分别为 100%、83.9%,提示面积应变可作为评估不良预后的有效指标<sup>[33]</sup>。尽管 RT-3DE 不依赖于几何模型进行体积计算,并且不受二维定位误差的影响,但其时间、空间分辨率较低,负荷状态下患者急剧加快的呼吸或心跳会造成伪影,使图像质量下降。目前,有关此项技术对非阻塞性 CMVD 患者评估的研究较少,相信随着 RT-3DE 技术的成熟,该技术的研究将会涉及更多的心血管疾病。

## 4 小结

近年来,DSE 技术迅速发展,已成为临床上便捷、安全、准确评价心肌缺血的诊断方法,并大量应用于心血管疾病的诊断及预后风险评估。随着超声新技术的创新,DSE 与 MCE、TDI、STI、RT-3DE 等技术相结合,形成优势互补。对非阻塞性 CMVD 超声成像特点进行深入探讨,可为临床提供更丰富的信息,使非阻塞性 CMVD 患者获得更大的收益。

## 参 考 文 献

- [1] Berry C, Sidik N, Pereira AC, et al. Small-vessel disease in the heart and brain: current knowledge, unmet therapeutic need, and

- future directions[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(3):e011104.
- [2] Masi S, Rizzoni D, Taddei S, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(26):2590-2604.
- [3] 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.
- [4] Yang N, Su YF, Li WW, et al. Microcirculation function assessed by adenosine triphosphate stress myocardial contrast echocardiography and prognosis in patients with nonobstructive coronary artery disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(27):e15990.
- [5] Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(22):2771-2782.
- [6] Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(23):2135-2146.
- [7] Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):741-755.
- [8] Lindemann H, Petrovic I, Hill S, et al. Biopsy-confirmed endothelial cell activation in patients with coronary microvascular dysfunction[J]. *Coron Artery Dis*, 2018, 29(3):216-222.
- [9] Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(13):1352-1371.
- [10] Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258:17-23.
- [11] Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017, 30(2):101-138.
- [12] Gaibazzi N, Rigo F, Lorenzoni V, et al. Association of coronary computed tomography angiography and stress echocardiography with long-term cardiac outcome: a comparison study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3):903.
- [13] Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(16):1033-1040.
- [14] Schroder J, Prescott E. Doppler echocardiography assessment of coronary microvascular function in patients with angina and no obstructive coronary artery disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:723542.
- [15] 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.
- [16] Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia[J]. *Am J Cardiol*, 1987, 59(7):23C-30C.
- [17] 朱艳艳, 丁明岩, 冀威, 等. 非冠状动脉梗阻性缺血性心脏病冠状动脉微血管功能障碍与左室收缩功能的相关性[J]. *临床超声医学杂志*, 2021, 23(7):511-515.
- [18] Zhao L, Wang QH, Xu PL, et al. Evaluation of left ventricular function in ischemia with non-obstructive coronary arteries: a research based on adenosine stress myocardial contrast echocardiography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2023, 39(2):349-357.
- [19] Michelsen MM, Pena A, Mygind ND, et al. Coronary microvascular dysfunction and myocardial contractile reserve in women with angina and no obstructive coronary artery disease[J]. *Echocardiography*, 2018, 35(2):196-203.
- [20] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(12):1321-1360.
- [21] 刘佳楠, 孙宇佳, 安换换, 等. 负荷心肌超声造影测定冠状动脉血流储备的临床应用[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2020, 31(3):180-183.
- [22] Teske AJ, De Boeck BWL, Melman PG, et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2007, 5:27.
- [23] Rodriguez-Zanella H, Arbucci R, Fritche-Salazar JF, et al. Vasodilator strain stress echocardiography in suspected coronary microvascular angina[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3):711.
- [24] Sucato V, Novo G, Madaudo C, et al. Longitudinal strain analysis and correlation with TIMI frame count in patients with ischemia with no obstructive coronary artery (INOCA) and microvascular angina (MVA)[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 819.
- [25] 刘婷婷, 丁明岩, 孙丹丹, 等. TDI联合2D-STI评价INOCA患者微循环功能障碍及左心功能损伤的应用价值[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(12):1191-1197.
- [26] Pasupathy S, Lindahl B, Litwin P, et al. Survival in patients with suspected myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a comprehensive systematic review and meta-analysis from the MINOCA global collaboration[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2021, 14(11):e007880.
- [27] Inci S, Gul M, Elcik D, et al. Identification of subclinical myocardial dysfunction by Speckle Tracking Imaging in patients with myocardial infarction with non-occlusive coronary arteries (MINOCA)[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022, 38(10):2099-2106.
- [28] Liu T, Wang CF, Yin J, et al. Comparison of diagnostic value between STE+LDDSE and CMR-FT for evaluating coronary

