

· 综述 ·

心脏磁共振对冠脉微循环功能障碍的临床评估

何贵新¹, 玉黎燕², 秦伟彬¹, 肖婷², 申永艳², 郑国坤², 冯雨菲²

(广西中医药大学: 1. 第一附属医院心内科, 2. 研究生院, 广西南宁 530001)

摘要: 心肌梗死严重威胁人民生命健康, 经皮冠状动脉介入(PCI)治疗是当前重建冠脉血管, 恢复心肌再灌注的重要手段之一, 但在临床上有一部分患者会出现微血管功能障碍或阻塞, 导致冠脉血供异常而出现再灌注后冠脉无复流或慢血流现象。近年来心血管磁共振对冠脉微血管病变的准确评估及防治对改善临床预后的独特优势得到显现和重视, 其评估心脏结构和功能的安全性、灵活性和准确性得到临床肯定。本文阐述心脏磁共振(CMR)在PCI术后微血管病变的临床评估和应用价值, 以期探讨冠脉微循环障碍的精准化治疗前景。

关键词: 冠状动脉介入; 微血管病变; 冠脉微循环功能障碍; 心脏磁共振; 心肌梗死

中图分类号: R 541.4

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2020)04-0429-05



DOI: 10.12125/j.chj.202004097

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202004097>

Clinical evaluation of cardiac magnetic resonance for coronary microcirculation dysfunction

HE Gui-xin¹, YU Li-yan², QIN Wei-bin¹, XIAO Ting², SHEN Yong-yan², ZHENG Guo-kun², FENG Yu-fei²

(1. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, 2. Graduate School, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China)

Abstract: Myocardial infarction is a serious threat to people's lives and health. Currently, percutaneous coronary intervention (PCI) is one of the important means to rebuild coronary blood vessels and restore myocardial reperfusion, but clinically some patients have microvascular dysfunction or obstruction. Their blood supply is abnormal and there is no reflow or slow blood flow in the coronary artery after reperfusion. In recent years, the unique advantages of accurate assessment and prevention of coronary microvascular disease by cardiac magnetic resonance (CMR) in improving clinical prognosis have been shown and valued, and its safety, flexibility and accuracy of cardiac structure and function assessment have been clinically affirmed. This article describes the clinical evaluation and application value of CMR in microvascular lesions after PCI, with a view to exploring the prospect of precise treatment of coronary microcirculation disorders.

Key words: percutaneous coronary intervention; microvascular disease; coronary microcirculation dysfunction; cardiac magnetic resonance; myocardial infarction

基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目资助(81960861); 国家自然科学基金地区基金项目资助(81460712); 全国卫生产业企业管理协会治未病项目资助(wskjcx004); 广西科学重点研发计划项目资助(桂科AB19110006); 广西研究生教育创新计划项目资助(YCSY2020099)

通讯作者: 何贵新, 教授, 主要从事心血管疾病中西医结合治疗研究 Email: heguixin1005@163.com

心肌梗死(myocardial infarction, MI)严重威胁人类生命健康, 是导致我国居民心血管事件死亡的重大疾病之一。经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗是迅速重建心外膜大血管, 恢复心肌再灌注最为积极有效的治疗手段, 然而部分患者存在血管再通后微血管阻塞、冠脉微血管功能障碍(coronary microvascular dysfunction, CMD), 因此对冠脉微血管病变的评估尤为重要, 科

学准确的微血管病证据可直接影响患者临床治疗策略,从而影响临床预后和生存质量。心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)是一种无创、无辐射的冠脉微血管评估手段,能够对心脏和血管解剖、功能、灌注及组织特征等进行详细、准确的检查^[1]。CMR检查能够明确微血管病解剖和功能的病理生理情况,对PCI术后患者临床治疗策略和预后发展具有非常重要的指导意义。CMR有望推动冠脉微循环功能障碍的精准化、科学化和创新化治疗。

1 冠脉微血管病变

1.1 冠脉微血管与CMD的发生

冠脉血管可分为大冠脉(500 μm ~ 5mm)、前小动脉(100 μm ~ 500 μm)、微小动脉(<100 μm),微血管是指管径小于500 μm的血管网络,微血管网络存有心脏大量血液,是调节心肌血流,控制血管阻力,维持供血供氧,处理心肌代谢物的重要调控中枢,心脏大血管及微血管的正常功能是保持远端小动脉血管床再灌注的保证^[2]。冠脉微血管的功能正常能够确保有效的心肌灌注水平,若发生冠脉微血管病变,即微血管出现结构性或功能性改变,就会导致心脏微血管网无法正常调节心脏血流,冠脉血流受限,心肌组织灌注降低,这是CMD的恶劣影响。冠脉微血管的结构性改变包括栓子堵塞血管、血管周围组织纤维化、血管内膜增厚/重塑以及血管密度降低等;冠脉微血管的功能性改变由血管舒缩调节反应不良引起,包括血管的平滑肌功能不全或血管内皮功能障碍^[3]。远端微血管栓塞、血管内皮功能障碍、再灌注损伤、缺血损伤和炎症反应是微血管阻塞(microvascular obstruction, MVO)发生的基本病理生理过程^[4,5]。高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟及自身免疫性疾病等因素亦可加速冠脉微血管病变发生,增加罹患CMD的风险,见图1^[6]。

1.2 冠脉无复流与微血管病变

冠脉血管堵塞患者心肌再灌注的成功依赖于大血管及微血管网血流的恢复,PCI治疗后尽管心外膜冠状动脉重建成功,但部分患者由于MVO和CMD会出现冠脉无复流(no reflow, NR)现象,冠脉血管畅通后达不到最佳心肌再灌注水平,这也是左室重构不良和临床预后不良的重要标志^[7]。

1.2.1 冠脉微循环功能性异常

冠脉微循环功能性异常包括血管内皮和平滑肌功能障碍。动脉粥样硬

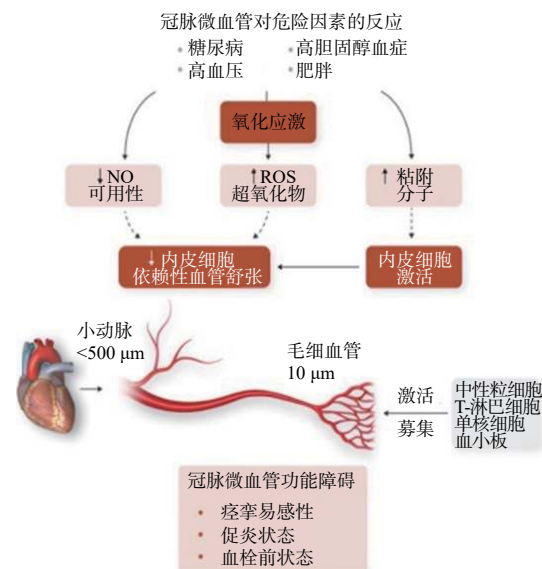


图1 冠脉微血管对危险因素的反应

化发生发展的第一步被认为是内皮功能障碍引起,内皮是与循环血液接触的血管壁的内层,与血管壁平滑肌相邻,正常内皮细胞释放一氧化氮(nitric oxide, NO)和内皮素(endothelin, ET)等多种血管活性因子,调控平滑肌紧张和松弛,介导血管扩张和收缩,调节血管血流变化,血管调节反应良好便能维持血管稳态^[8]。内皮功能障碍表现为内皮源性收缩和舒张因子之间的平衡状态被打破,这种不平衡导致血管舒缩功能缺失,随着研究深入,越来越多的证据表明内皮功能障碍在NR现象中起重要作用^[9-11]。冠脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)受冠脉血管阻塞程度和冠脉微循环功能的影响,因此NR的严重程度与再灌注成功后的CFR呈正相关。既往研究发现,血管内皮损伤可能会释放活性血管收缩肽,如血栓素A₂(TXA₂)、内皮素-1(ET-1),多变量分析结果表明TXA₂、ET-1是冠脉NR发生的重要预测指标,因此在恢复心肌再灌注或再通冠脉血管时检测到这些指标升高,可以预测NR或慢血流现象的发生率^[12]。对ST段抬高型MI(STEMI)经PCI治疗患者的外周内皮功能进行比较,NR组与正常血流组在PCI术后(48~72)h后用反应性充血指数(reactive hyperemia index, RHI)评价外周内皮功能,发现有NR现象的患者的外周内皮功能无明显差异,因此内皮功能障碍发生的原因可能是局部内皮损伤和损害^[13]。炎症反应和氧化应激是内皮功能障碍发生的重要机制。临床资料发现急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)患者血浆中低密度脂蛋白(LDL)亚组分L5-LDL和炎症因子白细胞介素(IL)-1β水平升高,THP-1来源的人巨噬细胞分析

提示, L5-LDL显著提高 IL-1 β 和 caspase-1 水平, 表明 L5-LDL 会诱导炎症细胞因子产生, 特别是 IL-1 β ^[14]。氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoproteins, ox-LDLs)是胆固醇和三酰甘油内积的诱导剂, ox-LDLs 降低了内皮细胞胆固醇外流, 增加活性氧生成和炎症反应, 并增强内皮细胞增值、凋亡^[15]。脂质代谢对血管内皮功能的影响不容忽视, 炎症反应和氧化应激的增强损伤微血管, 导致微血管病变, 因此, 高脂血症与 PCI 术后 NR 现象的发生风险必然存在关联。内皮功能障碍发生在血管结构性改变之前, 是 CMD 发生、发展的过程中的关键, 那么对血管功能性障碍患者的早期识别和干预能够减轻 PCI 术后患者 CMD 的严重程度, 降低风险, 减少 NR 发生率, 改善预后。

1.2.2 冠脉微循环结构性功能障碍 冠脉微循环结构性功能障碍表现为血管内斑块形成及阻塞、血管纤维化和血管重塑等结构性改变。冠状动脉血管内斑块形成, 造成血管狭窄甚至闭塞, 导致血流异常, 小动脉血管因血流运动或压力而异常舒张或收缩, 冠脉血供异常并出现再灌注后冠脉慢血流或 NR 现象^[16]。PCI 治疗会加快栓子脱落和形成, 如果患者在 PCI 前存在隐匿性微血管病变, 那么 PCI 无疑会加重 CMD, 降低临床治疗成功率。血栓抽吸不失为一个减轻远端微血管栓塞的重要手段, 抽吸出来的栓子可以让我们进行成分直接分析。研究发现血栓中含有血管活性肽, 如 5-羟色胺(5-HT)和 TX, 远端血管栓塞时微栓子成分的刺激可能进一步导致微血管收缩, 引起冠脉血流异常, 出现罪犯血管再通后慢血流或 NR 现象^[17]。糖尿病、高脂血症、高血压病等疾病自身的慢性作用可以引起全身炎症、氧化应激和 CMD, 比如毛细血管纤维化、心肌细胞僵硬等异常改变, 最后影响冠脉射血分数及左室功能^[18]。在 PCI 围手术期有效控制高血糖状态的重要性已被证实, 研究表明 STEMI 患者应用胰高血糖素样肽-1(GLP-1) 利拉鲁肽治疗 7 d 后, 左心室舒张功能得到改善, NR 现象减少^[19]。大型回顾性研究也发现, PCI 术前他汀类药物的长期治疗可以在术后获得更好的左室射血分数, 减小梗死损伤, 降低 NR 现象发生, 这可能与他汀类药物在降脂作用之外还可以调节炎症状态、改善内皮功能等多重效用有关^[20, 21]。

应该注意的是, 冠脉微循环障碍的发生不仅仅是单纯的功能性或结构性的改变, 虽然两者之间存在前后发生的关系。血管内皮细胞释放的血管活性因子对平滑肌的调控失衡, 血管则产生不良舒张反应而发生功能性障碍, 同时内皮损伤会导致血小板

聚集、白细胞黏附等不良情况发生, 炎症因子的局部作用增强炎症状态并恶化微血管的内皮功能, 微栓子的形成威胁着远端微血管的正常血供, 这些危险的机制非常复杂, 它们相互协调、推进, 逐渐形成功能性改变-结构性改变两者的恶性循环, 最后导致微血管不可逆性的结构异常, 造成冠脉微循环障碍, 增加再灌注后慢血流或 NR 现象发生风险。

2 CMR 的应用

2.1 CMR 的优势 CMR 作为无创 CMD 评估方式, 可以检测微血管阻塞、心肌内出血、心肌结构和功能等指标, 评估心肌再灌注损伤, 在临床预后的评估方面也有非常关键的作用, 但其预后评估的价值未得到足够重视。冠脉微血管功能影响 PCI 术后患者心功能的改善程度, 目前临床上普遍应用是超声心动图对心功能进行评价, 由于技术人员的经验也会产生一定范围的误差, 存在局限性。冠脉造影(coronary arteriography, CAG)、血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)等检查手段因有创、造影剂损害等原因无法按需、因时使用。CMR 作为无创、无造影剂损害的检查评估手段优势明显, 不仅能准确计算心功能指标, 还能对微血管阻塞、梗死面积、MI 危险区、心肌内出血等指标进行分析, 因此, CMR 对临床预后的评估价值应得到足够重视^[22, 23]。CMD 造成 NR 现象发生具有普遍性、防治难、预后差的特点, AMI 直接 PCI 治疗可有近一半患者会发生 NR, CMD 作为 NR 现象发生的上游因素, 目前对冠脉微循环功能发生机制、评估分层、预防治疗、临床预后等的多方面研究得到进一步探讨, 其中评估分层能够比较准确的对冠脉微循环功能进行及时、多时间点评价, CMR 临床评估的应用能够为临床治疗决策提供准确、科学的证据。

2.2 CMR 的临床价值 CMR 在评估和改善临床诊疗手段方面有重要价值, 在心血管不良事件风险的预测作用不容忽视(图 2)^[24]。在一项多中心, 共纳入 810 例 STEMI 患者, 平均随访 5.5 年的临床研究中, 证实了梗死后早期 CMR 对 MVO 的预测是血运重建后患者的独立预测因素, 发现 MVO 程度 $\geq 2.6\%$ (MVO 占左室体积百分比) 比传统预后的预测指标具有更高的临床预测价值, MVO 程度 $\geq 2.6\%$ 的左室体积是死亡和心力衰竭(heart failure, HF)住院的最强有力的独立预测因子, 并且能够更好地进行长期危险分层, CMR 具有对左室结构和功能的综合评估以及梗死心肌定量多参数表征的特殊功能也使其成为研究 STEMI 患者的重要无创成像方式^[25]。STEMI

患者直接 PCI 术后 CMR 测量的 MVO 的存在和程度与 1 年内 HF 的病死率和住院时间也是密切相关的^[26]。另一项研究中, STEMI 患者接受 PCI 治疗, 左室射血分数(LVEF)>50%, 利用 CMR 检测早期和晚期 MVO, 发现晚期 MVO 程度在 5 年的随访时间里是主要不良心血管事件(MACS)的强有力预测因子, 这为改善长期风险分层提供了参考^[27]。CMR 作为非创伤性的检查方式用于评估患者复发或疑似 CMD, 能够对患者的微循环功能进行早期的识别和分层, 及早制定干预措施调整治疗策略促进心脏康复, 改善预后提高生活质量。

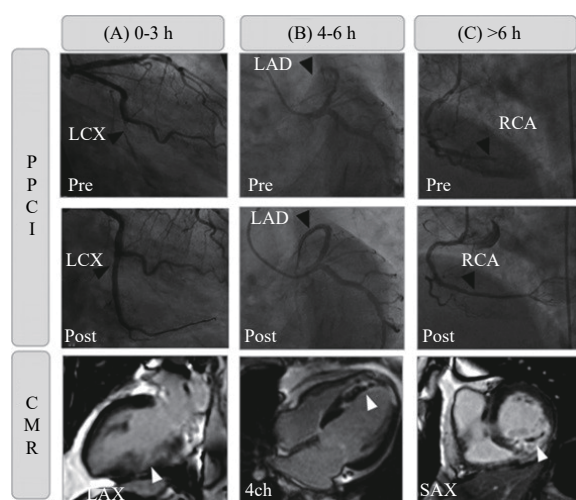


图 2 PPCI 和心脏磁共振相应图像

A: 61 岁男性症状发作后 1 h 被收入院, 罪犯血管为 LCX。在 PPCI 之前和之后的 TIMI 血流水平分别为 II 级和 III 级。PPCI 后 CMR 在左下壁显示 LGE(+), 无 MVO 和 IMH; B: 50 岁男性在症状发作 4 h 后入院, 罪犯血管为 LAD。在 PPCI 之前和之后的 TIMI 血流水平分别为 I 和 III。PPCI 后 CMR 显示病变, LV 的前壁有 MVO(+)和 IMH(+); C: 64 岁男性在症状发作后 9 h 入院, 罪犯血管是 RCA。PPCI 之前和之后的 TIMI 血流水平分别为 0 和 III。PPCI 后 CMR 在 LV 下壁发现 MVO(+), 但 IMH(-)。所有罪犯血管用黑色三角形标识, CMR 上确定的梗塞区域用白色三角形标记。

[注]: 4ch: 4 室视图; CMR: 心血管磁共振; LGE: enhancement 增强; PPCI: 直接经皮冠状动脉介入治疗; MVO: 微血管阻塞; IMH: 心肌内出血; LAD: 左前降支; RCA: 右冠状动脉; LCX: 左旋支; LV: 左心室; LAX: 长轴视图; SAX: 轴向短视; TIMI: 心肌梗死溶栓

3 展望

CMD 是心血管疾病研究的前沿, 虽然这方面的科学研究获得一些成果, 但冠脉 NR 现象仍未得到很好的控制和解决。CMR 的出现能够对 PCI 术后微血管病变患者进行科学评估, 具有很好的发展前景和临床意义。近年来, CMR 已广泛应用于临床,

同时也推出了一些新技术, 如 4D 磁共振血流成像、弥散张量成像和 CMR 特征追踪技术等, 不断弥补前期技术不足、改善技术成像, 让高精尖的现代化影像学技术服务临床, 服务人类。我们期待未来影像学尖端技术与临床更紧密结合, 能为心肌再灌注成功后冠脉微循环早期分层评估和临床治疗策略提供准确指导。

参考文献:

- [1] Corcoran D, Ford T J, Hsu L Y, et al. Rationale and design of the Coronary Microvascular Angina Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CorCMR) diagnostic study: the CorMicA CMR sub-study[J]. *Open Heart*, 2018, 5(2): e000924.
- [2] Konst RE, Guzik TJ, Kaski JC, et al. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 817-828.
- [3] Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17): 1101-1111.
- [4] Ipek G, Onuk T, Karatas MB, et al. CHA2DS2-VASc Score is a Predictor of No-Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Intervention[J]. *Angiology*, 2016, 67(9): 840-845.
- [5] Sezer M, van Royen N, Umman B, et al. Coronary microvascular injury in reperfused acute myocardial infarction: a view from an integrative perspective[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(21): e009949.
- [6] 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.
- [7] Papapostolou S, Andrianopoulos N, Duffy S, et al. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no-reflow following percutaneous coronary intervention (PC): a multicentre Australian registry[J]. *EuroIntervention*, 2018, 14(2): 185-193.
- [8] Su J B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment[J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(11): 21-43.
- [9] Matsumoto T, Ishida K, Nakayama N, et al. Mechanisms underlying the losartan treatment-induced improvement in the endothelial dysfunction seen in mesenteric arteries from type 2 diabetic rats[J]. *Pharmacol Res*, 2010, 62(3): 271-281.
- [10] Scarpone M, Cenko E, Manfrini O. Coronary No-Reflow Phenomenon in Clinical Practice[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25): 2927-2933.
- [11] Jin Z, Tan Q, Sun B. Telmisartan ameliorates vascular endothelial dysfunction in coronary slow flow phenomenon (CSFP)[J]. *Cell Biochem Funct*, 2018, 36(1): 18-26.
- [12] Niccoli G, Giubilato S, Russo E, et al. Plasma levels of thromboxane A2 on admission are associated with no-reflow after primary percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(15): 1843-1850.
- [13] Levi Y, Sultan A, Alemayehu M, et al. Association of endothelial dysfunction and no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2016, 17(8): 552-555.
- [14] Yang TC, Chang PY, Lu SC. L5-LDL from ST-elevation myocardial infarction patients induces IL-1 β production via LOX-1 and NLRP3 inflammasome activation in macrophages[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(2): H265-H274.
- [15] Hang LW, Peng Y, Xiang R, et al. Ox-LDL causes endothelial cell

- injury through ASK1/NLRP3-mediated inflammasome activation via endoplasmic reticulum stress[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 731 – 744.
- [16] Bairey Merz CN. Testing for Coronary Microvascular Dysfunction[J]. *JAMA*, 2019, 322(23): 2358.
- [17] Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, et al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(12): 1359 – 1367.
- [18] Sorop O, Heinonen I, van Kranenburg M, et al. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(7): 954 – 964.
- [19] Chen WR, Hu SY, Chen YD, et al. Effects of liraglutide on left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(5): 845 – 854.
- [20] Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, et al. Short-, mid-, and long-term benefits of peri-procedural high-intensity statin administration in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(2): 191 – 195.
- [21] Shao L, Zhang Y, Ma A, et al. Atorvastatin preconditioning improves the forward blood flow in the no-reflow rats[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, 28(1): 42 – 52.
- [22] Nucifora G, Muser D, Tioni C, et al. Prognostic value of myocardial deformation imaging by cardiac magnetic resonance feature-tracking in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 271: 387 – 391.
- [23] de Waha S, Eitel I, Desch S, et al. Prognosis after ST-elevation myocardial infarction: a study on cardiac magnetic resonance imaging versus clinical routine[J]. *Trials*, 2014, 15: 249.
- [24] Ma M, Diao KY, Yang ZG, et al. Clinical associations of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI): An observational cohort study[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(30): e11617.
- [25] Symons R, Pontone G, Schwitter J, et al. Long-term incremental prognostic value of cardiovascular magnetic resonance after ST-segment elevation myocardial infarction: a study of the collaborative registry on CMR in STEMI[J]. *JACC Cardiovasc Imag*, 2018, 11(6): 813 – 825.
- [26] de Waha S, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(47): 3502 – 3510.
- [27] Galea N, Dacquino GM, Ammendola RM, et al. Microvascular obstruction extent predicts major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and preserved ejection fraction[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(5): 2369 – 2377.

(收稿日期: 2020-04-26; 接受日期: 2020-07-23)