

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.23.042

· 专论与综述 ·

超声心动图评价冠状动脉慢血流现象的应用进展*

高杏 尹璐瑶 鲁洪涛 邵亭亭 薛莉[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院心血管超声室 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon, CSFP)是通过冠状动脉血管造影(coronary angiography, CAG)发现的以冠状动脉内径正常或接近正常的血管远端造影剂显像延迟为特征的冠状动脉血管病变。多数患者心脏无器质性病变,但反复出现各种不同形式的心肌缺血症状,CSFP也可能引发如恶性心律失常、急性心肌梗死等严重的心脏不良事件,因此早期评估CSFP尤为重要。既往多种影像学检查手段价格昂贵、检查时间过长,并且后期随访及疗效评估困难,限制了这类检查在临床上的应用。传统的超声心动图指标难以反映早期心肌损伤,近年来各种超声心动图新技术检查在CSFP的定性、定量研究中都发挥了重要作用,其中斑点追踪成像技术(speckle tracking imaging, STI)更是在安全无创的基础上具有更高的准确性和敏感性。

关键词: 超声心动图; 冠状动脉慢血流

中图分类号: R54; R445.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)23-4598-03

Advances in the Application of Echocardiography for the Evaluation of Coronary Slow Flow Phenomenon*

GAO Xing, YIN Lu-yao, LU Hong-tao, SHAO Ting-ting, XUE Li[△]

(Ultrasound Division, Department of Cardiology, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Coronary slow flow phenomenon (CSFP) is a coronary artery disease detected by coronary angiography (CAG), characterized by delayed imaging of distal contrast agents with normal or nearly normal internal diameter. In most patients, the heart has no organic lesions, but there are various forms of myocardial ischemia symptoms repeatedly. CSFP may also cause serious adverse cardiac events such as malignant arrhythmia and acute myocardial infarction, so early assessment of CSFP is particularly important. Previous imaging examination methods were expensive, the examination time was too long, and the follow-up and efficacy evaluation were difficult, which limited the application of such examinations in clinical practice. Traditional echocardiography index cannot reflect the early myocardial injury. In recent years, various new echocardiographic techniques have played an important role in the qualitative and quantitative research of CSFP, among which speckle tracking imaging (STI) is more accurate and sensitive on the basis of safety and non-invasive.

Key words: Echocardiography; Coronary slow flow phenomenon

Chinese Library Classification(CLC): R54; R445.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)23-4598-03

前言

近年来随着冠状动脉造影的普及,冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon, CSFP)逐渐受到临床关注,CSFP是指冠状动脉狭窄程度 $<50\%$,TIMI血流分级 $\leq$ II级^[1-3],尽管CSFP患者冠状动脉造影结果显示冠状动脉内径正常或接近正常,但临床中超过80%的CSFP患者表现出各种形式和不同程度的心肌缺血症状,生活质量受到极大影响^[4,5],及时对左心室结构和功能进行评价对CSFP的诊断、治疗及预后评估有极其重要的作用^[6]。目前临床上CAG为诊断CSFP的金标

准,此外运动负荷心电图、心肌磁共振、正电子发射断层扫描、单光子发射计算机断层显像等无创性检查,以及冠状动脉内多普勒血流导丝技术等微创性检查均对评价CSFP起到一定作用,然而这类检查价格昂贵、检查时间过长,并且后期随访及疗效评估困难,限制了在临床上的应用。传统的超声心动图指标如左室射血分数等难以反映早期心肌损伤,近年来随着超声心动图技术的发展,多普勒成像、斑点追踪成像、心肌声学造影等各种超声心动图新技术在CSFP的定性、定量研究中都发挥了重要作用。

1 CSFP的病理生理机制

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81571690)

作者简介:高杏(1989-),女,硕士研究生,主要研究方向:心血管超声诊断

[△] 通讯作者:薛莉(1973-),女,电话:0451-85939596, E-mail: toxueli@163.com

(收稿日期:2020-02-28 接受日期:2021-03-23)

CSFP 可能的病理生理机制包括:冠状动脉微血管病变、内皮功能障碍、亚临床冠状动脉粥样硬化、炎症反应、解剖因素等。大多数情况下,心肌缺血是由心外膜冠状动脉阻塞引起的,Coppola^[7]通过研究发现很多患者心外膜冠状动脉在没有狭窄的情况下出现 CSFP,提出冠状动脉微血管病变是 CSFP 的主要发病机制。内皮细胞在调节血管张力、血小板活性、血管平滑肌增值等方面发挥重要作用,并与动脉粥样硬化的发生密切相关^[8],Diah 等^[9]研究发现 CSFP 患者内皮功能障碍的重要标志物-脂联素浓度异常,说明内皮功能障碍也是 CSFP 的发病机制之一。此外,有学者研究发现大多数 CSFP 患者的冠状动脉造影结果正常,但心外膜血管存在弥漫性的钙化斑^[10],亚临床冠状动脉粥样硬化可能与 CSFP 的形成有一定的相关性。既往有研究证实慢血流现象与炎症反应相关^[11],Wang 等^[12]通过研究可溶性内皮蛋白 C 受体(sEPCR)和左室整体纵向应变(GLS)与 CSFP 之间的关系发现 CSFP 患者血浆 sEPCR 升高, GLS 降低,认为 sEPCR 是 CSFP 的有效生物标志物,且 sEPCR 联合 GLS 可以更好地预测 CSFP。有学者^[13]通过对 CSFP 患者的冠状动脉造影结果分析发现,冠状动脉的解剖因素尤其是冠状动脉扭曲程度和远端主要血管分支的数量可能与 CSFP 密切相关。

2 超声心动图新技术评价 CSFP

2.1 常规超声心动图新指标评价 CSFP

心肌能量消耗(myocardial energy expenditure, MEE)为常规超声测量的参数通过公式计算得出的,为收缩末期周向室壁应力(cESS)、射血时间、每搏输出量、心率四个参数的乘积。Cetin 等^[14]通过分析 CSFP 患者 MEE 和心肌运动能力的关系,发现 CSFP 患者的心肌能量消耗降低,并且与心肌运动能力呈显著正相关,MEE 可以从心肌能量角度评价 CSFP 患者的左室心肌功能状态。心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)可以分泌促冠状动脉粥样硬化的细胞因子,Wu 等^[15]通过研究 EAT 和 CSFP 的相关性发现 EAT 是影响非阻塞性冠状动脉血流缓慢流动的危险因素。Comert 等^[16]探讨 CSFP 患者的 TIMI 血流计帧值 (thrombolysis in myocardial infarction frame count, TIMI-FC)和 EAT 厚度之间的关系,发现 CSFP 患者的 TIMI-FC 和 EAT 厚度均明显增加,EAT 是 CSFP 的独立预测因子。MEE、EAT 等超声心动图的新指标提高了对早期心肌缺血诊断的敏感性,但容易受到主观因素影响,难以从心肌力学角度对心肌收缩功能进行具体量化,并且单平面测量会使信息缺失较多。

2.2 多普勒成像评价 CSFP

冠状动脉多普勒血流频谱可以检测心外膜冠状动脉的血流速度。李宜嘉等^[17]分别测量了 CSFP 患者冠状动脉多普勒血流频谱参数(舒张期峰值压力、舒张期峰值流速、舒张期平均压力、舒张期平均流速),对 TIMI-FC 与上述多普勒参数的相关性进行分析,结果表明 CSFP 患者 TIMI-FC 与多普勒参数呈显著负相关,证实应用多普勒参数评价 CSFP 的可行性。组织多普勒成像(TDI)直接提取心肌运动所产生的多普勒频移信号进行处理和成像。Baykan^[18]应用 TDI 所测得的 Tei 指数、舒张早期 E 波峰值速度 (Em)、Em 与舒张晚期 A 波峰值速度的比值 (Em/Am)、收缩期 S 波峰值速度(Sm)及 TIMI-FC 评价 CSFP 患者左室收缩及舒张功能,结果显示平均 TIMI-FC 和右冠状动脉

TIMI-FC 与 Tei 指数呈正相关,左回旋支 TIMI-FC 与 Em/Am 呈负相关,证实 CSFP 患者的左室收缩和舒张功能均较正常对照组减低。但由于此技术存在诸多局限性,如多普勒声束与心肌运动方向间夹角需小于 20-30 度、心脏在心动周期中的整体运动、受呼吸运动的影响、仪器增益调节等因素,故此技术的应用受到了一定的限制。

2.3 斑点追踪成像评价 CSFP

二维斑点追踪成像(two dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)是实时追踪心肌组织斑点回声在二维图像中的位置对心肌组织进行定量分析的新技术。赵春颖等^[19]应用 2D-STI 研究发现,CSFP 患者的左室整体及局部的收缩期纵向、径向、周向应变及舒张期应变率均减低,通过应用 2D-STI 检查证实 CSFP 患者的左室整体及局部收缩及舒张功能均受损。Wang 等^[20]通过 2D-STI 的分层应变技术评估了 CSFP 患者左室三层心肌的收缩性及与受影响的冠状动脉数量及其流量的关系,结果显示 CSFP 患者的三个心肌层纵向应变均低于对照组,三个心肌层的纵向应变和跨壁应变梯度与受影响的冠状动脉的数量和 TIMI-FC 呈负相关。2D-STI 可以通过分析心肌纵向、径向、周向左室心肌的分层应变,定量评价左室各层及多轴向的心肌收缩功能,早期心肌缺血常累及心内膜层,2D-STI 可以敏感识别常规超声心动图表现正常的心内膜层变形能力的减低,具有重要的临床意义^[21,22]。Fallah 等^[23]应用 2D-STI 评估了 CSFP 患者的左房功能,结果显示 CSFP 组和对照组左房在收缩期纵向应变、舒张早期和晚期应变以及左房心肌应变率方面无统计学差异,即 CSFP 组的左房功能无明显异常。但也有学者报道,有学者应用实时三维超声心动图研究发现 CSFP 患者的左房功能受损^[24,25],这与上述 2D-STI 的研究结果不同,说明 2D-STI 虽然对左室早期功能减低较敏感,但对左房功能检测的敏感性较实时三维超声心动图略低。

三维斑点追踪成像 (three dimensional speckle tracking imaging, 3D-STI)是结合 2D-STI 和实时三维超声心动图而发展起来的一项新兴的诊断技术^[26],一定程度上避免了 2D-STI 和实时三维超声心动图的缺陷,在时间和空间上具有较高的分辨率,3D-STI 通过对不同方向切割和旋转追踪在三维空间运动的心肌斑点,于复杂的三维空间中定量评价心肌的形变能力。姚丙南等^[27]采用 3D-STI 技术测量 CSFP 患者的左室心肌纵向、径向应变、周向及面积应变,结果显示 CSFP 患者的纵向应变显著减低,而径向、周向、面积应变与对照组相比差异无统计学意义。厉宜本等^[28]通过测量左前降支 CSFP 患者的左室整体及左室 6 个由左前降支冠脉供血节段的纵向应变,证实 CSFP 患者的左室心肌收缩功能减低,与上述研究结果趋于一致,提示左室纵向应变是检测 CSFP 时亚临床心肌损伤的有效指标。

2.4 心肌声学造影评价 CSFP

随着超声心肌造影成像技术的不断进展和提高,使心肌灌注的评估成为可能。超声心动图心肌造影检查(myocardial contrast echocardiography, MCE),利用具有声活性气体的流变性类似于红细胞的微气泡,注入冠状动脉或周围静脉,利用超声检测微气泡的背向散射信号,定量评估整体和局部心肌功能结构。姜沙沙等^[29]对 CSFP 患者行 MCE 检查,定量评估 CSFP 患者的心肌微循环状态,其研究结果显示 CSFP 患者心肌血流

速度和血流量均减低,证实 CSFP 患者存在心肌微循环障碍,说明 MCE 检查可以为 CSFP 患者的诊断及预后评估提供重要依据和线索。虽然 MCE 与 STI 均具有较高的敏感性与特异性,但是 MCE 的信号易出现衰减、伪像、回声失落,且易受主观因素影响等局限,故此技术有待进一步完善。

3 小结与展望

多普勒成像、斑点追踪成像、心肌声学造影等各种超声心动图新技术作为非侵入性的检查方法,其可行性、准确性和可重复性等诸多方面都较其他影像学方法更易获得临床的认可,现已广泛应用于 CSFP 患者的诊断和疗效评估中。其中 STI 技术在 CSFP 的定量研究中较其他超声检查具有更明显的优势,成为近年来国内外研究的热点。STI 技术克服了 TDI 的角度依赖性,且不受心肌牵拉影响,实现了对心肌斑点的准确定位,在对左室整体或局部功能的评价、分层量化心肌应变方面都取得了重大突破^[30],能够更客观、真实地反映心肌的收缩力,筛查出早期心肌缺血,为评价 CSFP 提供了可靠依据。2D-STI 无法对心脏的三维立体形变进行分析,并且在心肌运动中有部分斑点移出二维平面而导致无法准确追踪心肌运动。3D-STI 消除了 2D-STI 关于几何假设的误差,克服了 2D-STI 在评估复杂心肌力学中的固有局限性,获取心肌的空间运动信息,引入了面积应变等更多评价心肌力学运动的指标,通过采集三维信息评估心肌的几何结构和功能,从运动力学角度对心肌功能进行多角度全面量化,无需重建图像即可对立体的心肌运动信息进行整合,提高了结果的精确性。随着空间分辨率和时间分辨率的提高以及三维应变测量标准化方法的普及,3D-STI 有望在 CSFP 的临床和科研领域得到更广泛应用。当前在静息状态下,如何进一步提高筛查 CSFP 的准确性和敏感性,还需要利用现有技术开展大规模、多中心试验进一步验证和评估。

参考文献(References)

- [1] Li N, Tian L, Ren J, et al. Evaluation of homocysteine in the diagnosis and prognosis of coronary slow flow syndrome [J]. *Biomark Med*, 2019, 13(17): 1439-1446
- [2] 张文迪. 新型 Holter 初筛睡眠呼吸暂停综合征在冠状动脉慢血流中的应用[D]. 2017, 济南大学
- [3] Alvarez C, Siu H. Coronary Slow-Flow Phenomenon as an Underrecognized and Treatable Source of Chest Pain: Case Series and Literature Review [J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2018, 6(17): 1-5
- [4] Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding[J]. *Am Heart J*, 1972, 84(1): 66-71
- [5] Carvalho FP, Azevedo CF. Coronary Slow Flow Phenomenon - Adding Myocardial Fibrosis to the Equation [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2020, 114(3): 552-553
- [6] Chacko J, Brar G, Mundlapudi B, et al. Papillary Muscle Dysfunction Due to Coronary Slow-Flow Phenomenon Presenting with Acute Mitral Regurgitation and Unilateral Pulmonary Edema [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2018, 22(11): 806-808
- [7] Coppola A. A case of stable microvascular angina with normal coronary arteries: certainties and doubts[J]. *Clin Ter*, 2015, 166(1): 26-31
- [8] 王月, 葛华, 刘丽楠, 等. 冠状动脉慢血流与血管内皮的相关性研究及药物干预[J]. *实用药物与临床*, 2020, 23(01): 47-50
- [9] Diah M, Lelo A, Lindarto D, et al. Plasma Concentrations of Adiponectin in Patients with Coronary Artery Disease and Coronary Slow Flow[J]. *Acta Med Indones*, 2019, 51(4): 290-295
- [10] Pekdemir HG, Polat VG, Cin A, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow[J]. *Int J Cardiol*, 2004, 97(1): 35-41
- [11] Danaii S, Shiri S, Dolati S, et al. The Association between Inflammatory Cytokines and miRNAs with Slow Coronary Flow Phenomenon [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2020, 19(1): 56-64
- [12] Wang Y, Yu H, Zhao C, et al. Usefulness of soluble endothelial protein C receptor combined with left ventricular global longitudinal strain for predicting slow coronary flow: A case-control study[J]. *Cardiol J*, 2020[Epub ahead of print]
- [13] 耿丽丽, 李军, 刘百球, 等. 冠状动脉慢血流临床相关因素和冠状动脉解剖因素分析[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(32): 3631-3634
- [14] Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Aras D, et al. Coronary slow flow phenomenon: Not only low in flow rate but also in myocardial energy expenditure[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(10): 931-936
- [15] Wu Q, Yang B. Correlation between epicardial adipose tissue thickness and slow flow of non-obstructive coronary artery [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2016, 44(11): 956-960
- [16] Comert N, Yucel O, Ege MR, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue predicts subclinical atherosclerosis: epicardial adipose tissue and atherosclerosis[J]. *Angiology*, 2012, 63(8): 586-590
- [17] 李宜嘉, 杨姪, 聂绍平, 等. 超声心动图无创诊断冠状动脉慢血流现象可行性研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(02): 107-109
- [18] Baykan M, Baykan EC, Turan S, et al. Assessment of left ventricular function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with slow coronary flow[J]. *Echocardiography*, 2009, 26(10): 1167-1172
- [19] 赵春颖, 李玉宏. 二维斑点追踪显像技术评价冠状动脉慢血流患者左心室收缩及舒张功能 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2019, 30(04): 267-270+275
- [20] Wang Y, Ma C, Zhang Y, et al. Layer-specific analysis of left ventricular myocardial contractility in patients with coronary slow-flow phenomenon[J]. *J Clin Ultrasound*, 2016, 44(7): 429-436
- [21] 张煜茗. 分层二维斑点追踪技术评价 H 型高血压患者左心室收缩功能[D]. 2019, 山西医科大学
- [22] 邢雨蒙, 史静, 颜彦, 等. 二维斑点追踪成像技术评价冠状动脉慢血流患者左室心肌分层应变 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2018, 45(04): 467-472
- [23] Fallah F, Narimani S, Yarmohammadi S, et al. Is Left Atrial Function Affected by Coronary Slow Flow? A Two-dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic Study[J]. *J Cardiovasc Echogr*, 2017, 27(4): 121-125
- [24] Li J, Wang Y, Zhao C, et al. Incremental value of three-dimensional echocardiography for evaluating left atrial function in patients with coronary slow flow phenomenon: a case control study [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2020, 18(1): 6
- [25] Xing Y, Chen Y, Liu Y, et al. Evaluation of left atrial volume and function in patients with coronary slow flow phenomenon using real-time three-dimensional echocardiography [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(12): 2197-2203

- (1): 44311
- [14] Kros C J, Steyger P S. Aminoglycoside- and Cisplatin-Induced Ototoxicity: Mechanisms and Otoprotective Strategies [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2019, 9(11): a33548
- [15] Song Y L, Tian K Y, Mi W J, et al. Decreased expression of TERT correlated with postnatal cochlear development and proliferation reduction of cochlear progenitor cells [J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(4): 6077-6083
- [16] Chen J, Liu Z, Yan H, et al. miR-182 prevented ototoxic deafness induced by co-administration of kanamycin and furosemide in rats[J]. Neuroscience Letters, 2020, 723: 134861
- [17] Chang H, Sun F, Tian K, et al. Caspase inhibitor z-VAD-FMK increases the survival of hair cells after Actinomycin-D-induced damage in vitro[J]. Neuroscience Letters, 2020, 732: 135089
- [18] Ding D, He J, Allman B L, et al. Cisplatin ototoxicity in rat cochlear organotypic cultures[J]. Hearing Research, 2011, 282(1-2): 196-203
- [19] Ebert J, Fink S, Koitschev A, et al. Recovery of mechano-electrical transduction in rat cochlear hair bundles after postnatal destruction of the stereociliar cross-links [J]. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 2010, 277(1692): 2291-2299
- [20] Bielefeld E C, Markle A, Debacker J R, et al. Chronotolerance for cisplatin ototoxicity in the rat[J]. Hearing research, 2018, 370: 16-21
- [21] Karasawa T, Sibrian-Vazquez M, Strongin R M, et al. Identification of cisplatin-binding proteins using agarose conjugates of platinum compounds[J]. PloS one, 2013, 8(6): e66220
- [22] Gao K, Ding D, Sun H, et al. Kanamycin Damages Early Postnatal, but Not Adult Spiral Ganglion Neurons [J]. Neurotoxicity Research, 2017, 32(4): 603-613
- [23] Yu X, Liu W, Fan Z, et al. c-Myb knockdown increases the neomycin-induced damage to hair-cell-like HEI-OC1 cells in vitro[J]. Scientific reports, 2017, 7(1): 41094
- [24] Sun F, Zhou K, Wang S, et al. Expression patterns of atrial natriuretic peptide and its receptors within the cochlear spiral ganglion of the postnatal rat[J]. Hearing Research, 2014, 309: 103-112
- [25] Ruhl D, Du T, Wagner E L, et al. Necroptosis and Apoptosis Contribute to Cisplatin and Aminoglycoside Ototoxicity [J]. The Journal of Neuroscience, 2019, 39(15): 2951-2964
- [26] Tanyeli T T, Karadas H, Akyildiz I, et al. Effect of Folic Acid on Cisplatin-Induced Ototoxicity: A Functional and Morphological Study [J]. The Journal of International Advanced Otology, 2019, 15 (2): 237-246
- [27] Choi M, Kang H, Lee Y Y, et al. Cisplatin-Induced Ototoxicity in Rats Is Driven by RIP3-Dependent Necroptosis [J]. Cells, 2019, 8(5): 409
- [28] Callejo A, Durochat A, Bressieux S, et al. Dose-dependent cochlear and vestibular toxicity of trans-tympanic cisplatin in the rat [J]. NeuroToxicology, 2017, 60: 1-9
- [29] Soyaliç H, Gevrek F, Koç S, et al. Intraperitoneal curcumin and vitamin E combination for the treatment of cisplatin-induced ototoxicity in rats [J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2016, 89: 173-178
- [30] Kaur T, Borse V, Sheth S, et al. Adenosine A1 Receptor Protects Against Cisplatin Ototoxicity by Suppressing the NOX3/STAT1 Inflammatory Pathway in the Cochlea [J]. The Journal of Neuroscience, 2016, 36(14): 3962-3977

(上接第 4600 页)

- [26] Muraru D, Niero A, Rodriguez-Zanella H, et al. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2018, 8(1): 101-117
- [27] 姚丙南, 仇萍, 王玉芳, 等. 三维斑点追踪技术对冠状动脉慢血流患者左心室收缩功能的评价 [J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(06): 466-469
- [28] 厉宣本. 左前降支慢血流患者心肌功能改变及尼可地尔的治疗作用[D]. 2018, 青岛大学
- [29] 姜沙沙. 冠脉慢血流患者心肌超声造影的临床观察 [D]. 2019, 河南科技大学
- [30] Shi J, Xing Y, Qian J, et al. Early Assessment of Left Ventricular Function by Layer-Specific Strain and Its Relationship to Pulsatile Arterial Load in Patients with Coronary Slow Flow [J]. Int Heart J, 2019, 60(3): 586-592