

· 综述 ·

冠状动脉微循环侵入性检测方法研究进展

李依珂¹ 高艳香² 李青³ 郭紫玉³ 郑金刚²

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 中日友好医院(中日友好临床医学研究所)心脏科, 北京 100029; 2. 中日友好医院心脏科, 北京 100029; 3. 北京大学医学院 中日友好临床医学院 中日友好医院心脏科, 北京 100029)

【摘要】冠状动脉微循环功能障碍在梗阻和/或非梗阻性冠状动脉疾病以及心力衰竭的发病过程中起重要作用, 且与长期的不良心血管事件密切相关。此外, 在肥厚型心肌病、应激性心肌病和糖尿病心脏病等心血管疾病中, 亦可发现冠状动脉微循环功能障碍存在。因此, 冠状动脉微血管的功能评估十分重要, 其有助于对患者进行风险分层。目前, 评估冠状动脉微循环的侵入性及非侵入性技术众多, 新的检测技术也不断出现。相比非侵入性技术, 侵入性检测方法可提供更加及时和准确的信息。

【关键词】冠状动脉; 微循环; 侵入性检查方法

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.01.008

Invasive Assessment of Coronary Microcirculation

LI Yike¹, GAO Yanxiang², LI Qing³, GUO Ziyu³, ZHENG Jingang²

(1. Department of Cardiology, China-Japan Friendship Hospital(Institute of Clinical Medical Sciences), Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100029, China; 2. Department of Cardiology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 3. Department of Cardiology, Peking University China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Beijing 100029, China)

【Abstract】Coronary microvascular dysfunction (CMD) plays an important role in the pathogenesis of obstructive and/or non-obstructive coronary artery disease and heart failure, and is closely related to long-term adverse cardiovascular events. In addition, CMD can also be found in cardiovascular diseases such as hypertrophic cardiomyopathy, stress cardiomyopathy and diabetic cardiopathy. Therefore, it is very important to evaluate the function of coronary microvessels, which is helpful for risk stratification of patients. At present, there are many invasive and non-invasive techniques for assessing coronary microcirculation, and new detection techniques are constantly emerging. Compared with non-invasive technology, invasive detection methods can provide more timely and accurate information.

【Key words】Coronary artery; Microcirculation; Invasive assessment

冠状动脉微循环是指在冠状动脉系统中血管直径 $<400\ \mu\text{m}$ 的部分, 由前微动脉、微动脉和毛细血管构成, 所产生的血流阻力约占总冠状动脉血管的 95%, 并能根据心肌组织代谢的需要, 不断地调整和分配冠状动脉血流^[1]。冠状动脉微循环功能障碍 (coronary microvascular dysfunction, CMD) 包括微循环结构和/或功能的异常, 如冠状动脉微血管稀疏和/或迂曲以及冠状动脉微血管舒张能力降低和/或阻塞 (微血管痉挛), 导致冠状动脉微循环无法调节心肌灌注以适应心肌的氧需求^[2]。依据微循环功能可将 CMD 分为不同的亚型^[3]: (1) 微血管结构重塑; (2) 微血管痉挛; (3) 微血管结构重塑和微血管痉挛。研究^[4-6]表明, CMD 在有症状的非阻塞性冠状动脉疾病

(ischemia with non-obstructive coronary artery disease, INOCA) 人群中发生的比例为 20%~50%。此外, 一项随访研究^[7]发现, 存在 CMD 的 INOCA 患者的主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生率是无 CMD 患者的 2 倍。在急性心肌梗死患者中, 即使通过冠状动脉介入治疗开通梗死血管, 仍有 30%~50% 的患者出现心肌血流量减少或心肌灌注延迟, 这种现象被称为“无复流”, 它与血流中断后急性恢复引起的 CMD 有关^[8]。介入治疗术后, 出现无复流现象的患者术后 30 d 和 1 年的死亡率分别是心肌正常灌注患者的 2 倍和 3 倍^[9]。CMD 在射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、肥厚型心肌病、糖尿病心脏

基金项目: 国家自然科学基金(91639110); 国家临床重点专科建设项目(2020-QTL-009)

通信作者: 郑金刚, E-mail: mdjingangzheng@163.com

病以及高血压心脏病等多种心血管疾病的病理生理机制中发挥作用^[10]。有研究^[8]报道血管平滑肌收缩力异常、内皮细胞功能异常、微血管炎症反应以及自主神经功能异常参与 CMD 的发生。由于缺乏有效的冠状动脉微循环的实验室评估手段, CMD 的机制还远未阐明。因此, 冠状动脉微血管功能的评估方法的进步和更新, 对患者进行风险分层及机制研究都有重要意义。

相比非侵入性技术, 如正电子发射断层成像、心脏磁共振和经胸超声心动图等, 侵入性检测方法可提供更加及时和准确的信息。评价微循环功能的有创指标主要包括: 冠状动脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR)、微血管阻力指数 (index of microvascular resistance, IMR)、充血状态下微血管阻力 (hyperemic microvascular resistance, HMR)、TIMI 帧数法 (TIMI frame count, TFC) 和 TIMI 心肌灌注分级 (TIMI myocardial perfusion grade, TMPG) 等^[11]。在目前的研究中, 有多种检测方法可获得上述指标, 更加简便及准确的检测方法也相继出现并得到验证。现就上述指标的侵入性检测方法的最新进展进行简要论述。

1 CFR

当心肌需氧量增加时, 冠状动脉 (包括心外膜血管及微血管) 通过主动调整其管径大小以保证足够的血流供应, 通过侵入性或非侵入性方法评估该项能力的指标即为 CFR。CFR 定义为最大充血状态时冠状动脉血流与静息时冠状动脉血流的比值^[12]。最大充血状态可通过运动激发试验或药物刺激 (腺苷或多巴酚丁胺) 实现^[13-14], CFR 不仅可通过侵入性的热稀释法或多普勒流速测量, 也可通过非侵入性的正电子发射断层成像、心脏磁共振和超声心动图测量。非侵入性检测方法往往存在准确性不高、获取信息有限以及费用较高等缺点^[10]。侵入性检测 CFR 的一个优点是可在导管室介入操作中直接获得, 从而立即帮助术者进行临床决策或提供预后信息。

多普勒血流速度测量是通过在冠状动脉血管中置入多普勒速度导丝, 分别记录安静状态和充血状态下血流的平均峰值速度, 将充血状态平均峰值速度除以静息时平均峰值速度即可计算出 CFR^[15]。热稀释法需在冠状动脉中置入压力-温度传感器导丝, 将传感器定位在冠状动脉远端, 通过指引导管向冠状动脉中注射生理盐水, 计算生理盐水在静息及充血状态下通过的时间即可计算出 CFR^[16], 有研究^[10]表明, CFR < 2 提示微循环功能障碍。尽管既往研究^[15-17]表明, 热稀释法所测得的 CFR 比多普勒流速测量所获得的 CFR 值更加准确, 但根据目前最新的指南共识^[18], 无足够

的证据支持更倾向于热稀释法或多普勒流速测量法。此外, CFR 反映心外膜动脉及微循环共同的血流状态, 但同时合并二者病变时, 无法进行区分^[19]。此外, CFR 还受到心率和血压的影响, 因此该指标可重复性不强^[20], 但仍是目前较为可靠的评估冠状动脉微循环功能的方法。

通过检测 CFR, 可协助诊断多种冠状动脉微循环疾病并进行危险程度的分层。在 INOCA 患者中, CFR < 2 是 MACE 的独立预测因子^[21]。Kelshiker 等^[22]在一项纳入 59 740 例患者的荟萃分析中发现, CFR 的异常与更高的全因死亡率和 MACE 的发生率相关, 在急性冠脉综合征、心力衰竭、心脏移植和糖尿病患者中, 与 CFR 正常的患者相比, CFR 异常患者的 MACE 发生率是 CFR 正常患者的 3 ~ 7 倍。在接受了选择性经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的患者中, PCI 术后 CFR < 2.5 可预测 1 个月内心绞痛的复发^[23]。因此 CFR 的检测在诊断冠状动脉微循环疾病及评估预后方面有较好的临床价值和应用前景。有研究^[24]表明, 在应激性心肌病中, 可观察到疾病急性期微血管血流量和 CFR 值的减少, 表明 CMD 可能参与应激性心肌病的发病机制。CMD 同样参与淀粉样变的发病机制, 包括心肌内动脉的结构变化以及血管周围和间质淀粉样蛋白沉积。Al Suwaidi 等^[25]研究发现, 系统性淀粉样变患者的心绞痛症状与异常的 CFR 值相关, 但目前无更多相关的研究。

2 IMR

远端冠状动脉压力 (distal arterial pressure, Pd) 除以充血状态下血流的平均通过时间 (mean transit time, Tmn) 的倒数即可计算出 IMR。根据欧姆定律, 血管阻力 (R) 等于驱动压力 (ΔP) 除以流量 (Q): $R = \Delta P / Q$, ΔP 为微循环两侧的压力阶差, 即 Pd 与静脉压力 (venous pressure, Pv) 差值 (Pd - Pv), Q 代表冠状动脉流量, 已知它与平均传导时间成反比关系。Tmn 可通过热稀释法获得^[26]。因此, 冠状动脉微血管阻力 (R)

可计算为: $(Pd - Pv) / \frac{1}{Tmn} = (Pd - Pv) \times Tmn$ 。假设静脉压力接近于零 ($Pv = 0$), 最后的方程式将是: $Pd \times Tmn$ 。因此, 用热稀释法计算的 IMR 是充血状态下 Pd 与 Tmn 的乘积^[27]。有研究^[28]表明 IMR > 25 提示微循环阻力异常。由于 IMR 仅包含充血状态下的参数, 它消除了血流动力学和静息血管张力的可变性, 并估计了可达到的最小微血管阻力^[29]。与 CFR 相比, IMR 可重复性更强, 且不易受血流动力学干扰^[30]。一项单中心随机对照试验在对 INOCA 患者进行 IMR 检测中

发现,与冠状动脉内注射腺苷相比,使用罂粟碱可更快地诱发充血状态(3.23 min vs 5.48 min, $P < 0.0001$),且测得的 IMR 值无明显差异,二者均有较好的可重复性($ICC:0.93$ vs 0.87 , $P < 0.05$)。此外,相比腺苷,罂粟碱的成本更低,也不会诱发患者出现不适症状,可更加简化 IMR 的测量^[31]。

在急性 ST 段抬高心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)患者中,介入治疗后即刻检测 IMR 可预测长期临床预后,从而对患者进行危险分层。行介入治疗后心脏移植术后患者的 IMR 值与术后急性移植排斥反应的发生及 10 年随访过程中 MACE 的发生率相关,因此通过测量 IMR 可帮助识别风险较高的心脏移植患者^[32]。此外越来越多的研究发现, CMD 在 HFpEF 的病理生理变化中发挥重要作用。在一项观察性研究^[33]中,超过 1/3 的 HFpEF 患者 CFR 明显下降,IMR 明显增高,这部分患者在随访过程中也表现出更高的死亡率和心力衰竭再住院率。

尽管 IMR 可更好地反映微循环的情况,但其在临床实践中的应用仍非常有限,这主要与额外的操作时间、成本以及技术的复杂性有关。因此,一种新型的无需压力导丝,基于血管造影获得的 IMR(angio-IMR)越来越受到人们的关注。angio-IMR 的计算需用商业化软件(FlashAngio, Rainmed),具体包括三个步骤。首先,对目标血管的近端及远端进行三维重建。其次,根据冠状动脉造影计算血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)。简单来说,预计充血状态下的主动脉压(Pa)取决于操作过程中获得的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)。当 $MAP \geq 95$ mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 时, $Pa = MAP \times 0.2$; 当 $MAP < 95$ mm Hg 时, $Pa = MAP \times 0.15$ 。采用 TFC 计算出舒张期静息流速($V_{diastole}$)。根据 $V_{diastole}$ 及 Pa 计算出冠状动脉血管压力下降的值(ΔP),基于血管造影的 FFR(angio-FFR) = $(Pa - \Delta P)/Pa$ 。最后,根据公式计算出 $angio-IMR = Pa \times angio-FFR \times (血管长度/K \times V_{diastole})$, 血管长度即造影剂从冠状动脉近端到远端的长度, K 是一个常数,用于调整静息和充血状态下血流速度的差异^[34-35]。相关研究表明, angio-IMR 与传统方法测得的 IMR 高度一致, ROC 曲线下面积为 0.899, 诊断准确性为 80.6%。此外,在 STEMI 患者中, angio-IMR > 40 U 与心源性死亡或因心力衰竭再次入院显著相关^[35]。尽管 angio-IMR 与热稀释法测得的 IMR 高度相关,但 angio-IMR 是一种基于血管成像的方法,它的准确性取决于图像的质量和图像的最佳投射位置,然而在实际中,有相当一部分患者因为血管造影图像质量不合格而无法计算 angio-IMR。但 angio-IMR 无需

压力导线即可评估冠状动脉微循环,具有极大的便利性和成本效益,应用前景广阔,今后或可通过优化血管造影的步骤、操作、仪器或软件确保更好的造影图像质量,从而获得更加稳定及准确的结果。

3 HMR

HMR 测量的理论原理与基于热稀释法测量的 IMR 相似, HMR 是通过多普勒衍生技术来评估冠状动脉微循环的有创检测方法。HMR 定义为在最大充血状态下,血管远端平均压力与平均峰值流速的比值。有研究^[36]发现, HMR 相较于 CFR 更能区别出预后不佳的高危微循环受损患者。然而,关于 HMR 的最佳临界值目前尚无统一的结论,一项关于无阻塞性冠状动脉狭窄患者的研究^[37]显示, $HMR \geq 1.9$ 与复发性心绞痛独立相关,而其他研究^[38]则提出了更严格的微循环障碍诊断的临界值,即 $HMR \geq 2.5$ 。关于 HMR 的临界值仍存在争议,因此 HMR 的使用不如 IMR 广泛。但与 IMR 类似,在 STEMI 患者中, HMR 的升高与长期的 MACE 发生相关^[39]。在 INOCA 患者中, HMR 除以基线的冠状动脉微循环阻力可预测长期生存率,其预测价值高于 CFR^[40]。未来可开展更多的临床研究来充分评估 HMR 的临床应用价值。

4 TFC

TFC 是冠状动脉造影衍生的一个指标,计数的起点是造影剂第一次接触冠状动脉血管内壁两侧,终点是造影剂到达血管远端标记,运用数帧法计算造影剂从起点到终点所需帧数,以评估冠状动脉血流量。由于冠状动脉血管各支长度不同,前降支 TFC 除以 1.7 即校正后的 TIMI 计帧法(corrected TIMI frame count, CTFC)^[41]。在 INOCA 患者中, CTFC > 27 表明静息血流受损,这往往提示存在 CMD^[42]。介入治疗后较低的 CTFC 值与心脏功能的恢复及术后并发症发生率密切相关^[43]。在冠状动脉慢血流的患者中,升高的 CTFC 也被证明是 MACE 的独立预测因子($OR = 1.476$)^[44]。CTFC 具有简便及重复性好的优点,但其提示预后的价值并不明确^[45]。因此, TFC 仅能粗略地评价冠状动脉微循环功能,其诊断及预后价值均有限,从而限制了其在临床中的应用。

5 TMPG

TMPG 是一种简单和耗费较少的评价介入术后心肌灌注的指标^[46]。在 PCI 手术结束时,将 200 μ g 硝酸甘油注射到冠状动脉内,接着从两个不同的角度记录冠状动脉造影,要保证造影剂有充足的时间在微循环内进行充盈和排空。根据 Gibson 等^[47]的方法定义:0 级,罪犯血管供血区域未见明显组织灌注;1 级,组织缓慢显影,造影剂停留时间长;2 级,组织显影缓

慢,造影剂排空时间略长(>3 个心动周期);3 级,组织显影和排空正常,无造影剂滞留。有研究^[46]表明,不同观察者之间这一分级的重复性为 76%。

有研究^[48]使用数帧法计算从造影剂开始充盈心肌到排空的时间从而得到一个新的指标 TIMI 心肌灌注帧数(TIMI myocardial perfusion frame counting, TMP-FC),与传统的评估微循环的冠状动脉造影指标 CTFC 和 TMPG 相比, TMP-FC 有相似的特异性,但其诊断 CMD 的敏感性更高。但同 CTFC 类似, TMPG 及 TMP-FC 均是简单和粗略评估冠状动脉微循环功能的方法,通过造影剂的充盈情况判断冠状动脉微循环是否充分灌注,对于 PCI 术后患者的预后有一定提示意义,但因其具有较强的主观性,且为等级资料,进行统计学分析时有一定限制,因而其临床应用价值有限。

6 结语

越来越多的研究表明, CMD 在缺血性 INOCA、急性心肌梗死血运重建后无复流现象以及 HFpEF 的发生中发挥重要作用,且与肥厚型心肌病、糖尿病心脏病和高血压心脏病等心血管疾病密切相关^[8]。因此,更好地了解和检测 CMD 具有重要的临床意义。此外,通过监测冠状动脉微血管相关参数,可更准确地评价不同治疗方法的效果,从而更好地制定治疗策略。

相比于非侵入性检查,侵入性冠状动脉微血管功能评估更加昂贵且耗时,但它可较为直接地提供关键的冠状动脉血流动力学参数,更加精确地评估冠状动脉微循环功能。由于 CMD 机制复杂且有时和冠状动脉大血管病变相互重叠,为进一步了解及评价微循环功能带来了巨大挑战。因每种检查方法各有优劣,目前介入心脏病学专家提出了联合采取多种侵入性方法来评估冠状动脉微循环功能。期待随着介入技术的发展,能出现更加准确、客观及经济的检查技术来评价冠状动脉微循环功能,从而为 CMD 患者的诊断和治疗提供帮助,增加该类患者的临床获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Taqueti VR, di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(21):2625-2641.
- [2] Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(37):3504-3520.
- [3] Ong P, Safdar B, Seitz A, et al. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):841-855.
- [4] Bucciarelli-Ducci C, Pennell DJ. Low diagnostic yield of elective coronary angiography [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(1):94-95.
- [5] Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, et al. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(5):453-463.
- [6] Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(6):734-744.
- [7] Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(25):2825-2832.
- [8] Vanheri F, Longo G, Vanheri S, et al. Coronary microvascular dysfunction [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9):2880.
- [9] Valgimigli M, Campo G, Malagutti P, et al. Persistent coronary no flow after wire insertion is an early and readily available mortality risk factor despite successful mechanical intervention in acute myocardial infarction: a pooled analysis from the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(1):51-62.
- [10] 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.
- [11] Mangiacapra F, Viscusi MM, Verolino G, et al. Invasive assessment of coronary microvascular function [J]. *J Clin Med*, 2021, 11(1):228.
- [12] Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15(2):459-474.
- [13] Layland J, Carrick D, Lee M, et al. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(6):581-591.
- [14] Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve [J]. *Am J Cardiol*, 1974, 33(1):87-94.
- [15] Fearon WF, Farouque HM, Balsam LB, et al. Comparison of coronary thermodilution and Doppler velocity for assessing coronary flow reserve [J]. *Circulation*, 2003, 108(18):2198-2200.
- [16] Pijls NH, de Bruyne B, Smith L, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans [J]. *Circulation*, 2002, 105(21):2482-2486.
- [17] 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 ¹⁵O H₂O PET [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(20):2044-2054.
- [18] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3):407-477.
- [19] Kern MJ. Coronary physiology revisited: practical insights from the cardiac catheterization laboratory [J]. *Circulation*, 2000, 101(11):1344-1351.
- [20] de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve [J]. *Circulation*, 1996, 94(8):1842-1849.
- [21] Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(8):830-840.
- [22] Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Heart*

- J, 2022, 43(16):1582-1593.
- [23] Serruys PW, di Mario C, Piek J, et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe) [J]. *Circulation*, 1997, 96(10):3369-3377.
 - [24] Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, et al. The coronary flow reserve is transiently impaired in tako-tsubo cardiomyopathy: a prospective study using serial Doppler transthoracic echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008, 21(1):72-77.
 - [25] Al Suwaidi J, Velianou JL, Gertz MA, et al. Systemic amyloidosis presenting with angina pectoris [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(11):838-841.
 - [26] Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation [J]. *Circulation*, 2003, 107(25):3129-3132.
 - [27] Santos-Pardo I, Alström P, Witt N. Index of microcirculatory resistance measured during intracoronary adenosine-induced hyperemia [J]. *J Interv Cardiol*, 2020, 2020:4829647.
 - [28] Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 250:16-20.
 - [29] Kobayashi Y, Fearon WF. Invasive coronary microcirculation assessment—Current status of index of microcirculatory resistance [J]. *Circ J*, 2014, 78(5):1021-1028.
 - [30] Ng MK, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation; superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve [J]. *Circulation*, 2006, 113(17):2054-2061.
 - [31] Kodeboina M, Nagumo S, Munhoz D, et al. Simplified assessment of the index of microvascular resistance [J]. *J Interv Cardiol*, 2021, 2021:9971874.
 - [32] Ahn JM, Zimmermann FM, Gullestad L, et al. Microcirculatory resistance predicts allograft rejection and cardiac events after heart transplantation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(24):2425-2435.
 - [33] Allan T, Dryer K, Fearon WF, et al. Coronary microvascular dysfunction and clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Card Fail*, 2019, 25(10):843-845.
 - [34] de Maria GL, Scarsini R, Shanmuganathan M, et al. Angiography-derived index of microcirculatory resistance as a novel, pressure-wire-free tool to assess coronary microcirculation in ST elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(8):1395-1406.
 - [35] Choi KH, Dai N, Li Y, et al. Functional coronary angiography-derived index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(15):1670-1684.
 - [36] de Waard GA, Fahrni G, de Wit D, et al. Hyperaemic microvascular resistance predicts clinical outcome and microvascular injury after myocardial infarction [J]. *Heart*, 2018, 104(2):127-134.
 - [37] Sheikh AR, Zeitz CJ, Rajendran S, et al. Clinical and coronary haemodynamic determinants of recurrent chest pain in patients without obstructive coronary artery disease—A pilot study [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267:16-21.
 - [38] Williams RP, de Waard GA, de Silva K, et al. Doppler versus thermodilution-derived coronary microvascular resistance to predict coronary microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(1):1-8.
 - [39] Canu M, Khouri C, Marliere S, et al. Prognostic significance of severe coronary microvascular dysfunction post-PCI in patients with STEMI: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2022, 17(5):e0268330.
 - [40] Toya T, Ahmad A, Corban MT, et al. Risk stratification of patients with nonobstructive coronary artery disease using resistive reserve ratio [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11):e020464.
 - [41] Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow [J]. *Circulation*, 1996, 93(5):879-888.
 - [42] Ford TJ, Ong P, Sechtem U, et al. Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease: why, how, and when [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(16):1847-1864.
 - [43] Kunadian V, Harrigan C, Zorkun C, et al. Use of the TIMI frame count in the assessment of coronary artery blood flow and microvascular function over the past 15 years [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 27(3):316-328.
 - [44] Poyraz E, Savaş G, Erdem A, et al. The mean corrected TIMI frame count could predict major adverse cardiovascular events in patients with coronary slow-flow phenomenon [J]. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2022, 50(4):250-255.
 - [45] Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):787-805.
 - [46] Bethke A, Halvorsen S, Bøhmer E, et al. Myocardial perfusion grade predicts final infarct size and left ventricular function in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with a pharmaco-invasive strategy (thrombolysis and early angioplasty) [J]. *EuroIntervention*, 2015, 11(5):518-524.
 - [47] Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs [J]. *Circulation*, 2000, 101(2):125-130.
 - [48] Ge H, Ding S, An D, et al. Frame counting improves the assessment of post-reperfusion microvascular patency by TIMI myocardial perfusion grade: evidence from cardiac magnetic resonance imaging [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203:360-366.

收稿日期:2022-06-03