

## 心肌造影多巴酚丁胺负荷超声心动图定量 评价冠心病患者心肌灌注的临床研究

方杰<sup>1,3</sup> 李春梅<sup>1,2</sup> 林蕤<sup>1,2</sup> 苏叶<sup>2</sup> 陈丽君<sup>1</sup> 李爽<sup>2</sup> 邓燕<sup>2</sup> 尹立雪<sup>2</sup> 吴志霞<sup>1</sup>

(1.遵义医学院研究生院,贵州 遵义 563000; 2.电子科技大学附属医院 四川省人民医院超声医学研究所,超声心脏电生理学与生物力学 四川省重点实验室,四川 成都 610072; 3.成都市新都区人民医院,四川 成都 610500)

**【摘要】目的** 探讨心肌造影超声心动图(MCE)联合多巴酚丁胺负荷超声心动图(DSE)定量评价动脉粥样硬化性心脏病即冠心病患者心肌血流灌注的临床价值,及不同程度狭窄冠状动脉供血心肌的微循环变化特点。**方法** 32例临床确诊的冠心病患者进行MCE联合DSE即心肌造影多巴酚丁胺负荷超声心动图(MCE-DSE)检查,根据冠状动脉造影结果将不同程度狭窄冠状动脉供血心肌按超声心动图16节段法进行分组:A组(狭窄率<50%, $n=152$ ),B组(狭窄率50%~69%, $n=124$ ),C组(狭窄率70%~89%, $n=116$ ),D组(狭窄率 $\geq 90\%$ , $n=70$ )。采集静息及峰值负荷时的左心室心尖四腔、两腔和三腔心切面的心肌灌注动态图像,分析静息及负荷状态各组灌注参数A值(反映心肌血容量)、 $\beta$ 值(反映心肌血流灌注平均速度)和 $A \times \beta$ 值(反映心肌的血流量)的差异。**结果** 静息状态D组心肌灌注参数明显低于其他三组( $P<0.001$ )。峰值负荷状态,A组、B组和C组心肌灌注参数较静息状态均明显增高(均 $P<0.001$ ),D组各参数变化不明显(均 $P>0.05$ );A组和B组心肌灌注参数高于C组和D组,D组较其他三组明显降低(均 $P<0.001$ )。 $\beta$ 储备值从A组到D组呈逐渐递减,C组及D组A值和 $A \times \beta$ 值明显低于A组和B组,D组降低更显著(均 $P<0.001$ )。以峰值负荷 $\beta$ 值 $0.41\text{ S}^{-1}$ 、 $A \times \beta$ 值 $2.17\text{ dB} \cdot \text{S}^{-1}$ 为临界值预测冠状动脉狭窄 $>70\%$ 的敏感度和特异度分别为78.5%、87.5%和87.1%、85.0%。**结论** MCE-DSE诊断冠状动脉狭窄有较高的敏感度和准确性,并可定量评价左心室心肌微循环灌注储备功能,随冠状动脉阻塞性狭窄程度增加,微循环灌注及储备功能逐渐降低。

**【关键词】** 心肌造影超声心动图;多巴酚丁胺负荷超声心动图;冠心病;心肌灌注

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.08.017

## Quantitative Evaluation of Myocardial Perfusion in Coronary Heart Disease by Myocardial Contrast and Dobutamine Stress Echocardiography

FANG Jie<sup>1,3</sup>, LI Chunmei<sup>1,2</sup>, LIN Ni<sup>1,2</sup>, SU Ye<sup>2</sup>, CHEN Lijun<sup>1</sup>, LI Shuang<sup>2</sup>, DENG Yan<sup>2</sup>, YIN Lixue<sup>2</sup>, WU Zhixia<sup>1</sup>

(1. Graduate School of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China; 2. Key Laboratory of Ultrasound in Cardiac Electrophysiology and Biomechanics of Sichuan, Institute of Ultrasound in Medicine, Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China; 3. Chengdu Xindu District People's Hospital, Chengdu 610500, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective** To explore the clinical value of myocardial contrast echocardiography(MCE)combined with dobutamine stress echocardiography(DSE)on quantitative evaluation of myocardial perfusion in patients with coronary heart disease, and assess characteristics of myocardial microcirculations in different graded coronary artery stenosis. **Methods** MCE and DSE examinations were performed in 32 patients with coronary heart disease. Based on the 16 segment model of echocardiography, ischemic myocardium in different degree of stenosis diagnosed by coronary angiography were classified into 4 groups: A(<50%,  $n=152$ ), B(50%~69%,  $n=124$ ), C(70%~89%,  $n=116$ ) and D( $\geq 90\%$ ,  $n=70$ ). At rest and peak-dose of dobutamine, dynamic images of myocardial perfusion in the apical view of four, two and three-chamber were acquired, and parametric differences of plateau value A, slope  $\beta$  and product of  $A \times \beta$  respectively reflecting myocardial blood volume, mean velocity of myocardial perfusion and myocardial blood flow were analyzed. **Results** Parametric values of myocardial perfusion (PVMPs) were significantly lower in group D than in other three groups at rest(all  $P<0.001$ ). Compared with rest state, PVMPs at peak-dose were increased obviously in group A, B and C(all  $P<0.001$ ) but not in group D( $P>0.05$ ). PVMPs of group A and B were higher than those

基金项目:四川省人民医院基金(30305020397,30305031337);四川省科技厅项目(2016TD0017,2017TD0015)

通信作者:李春梅, E-mail: licmxxg@163.com

of group C and D, group D was significantly lower than those of the other three groups (all  $P < 0.001$ ).  $\beta$  reserve values from group A to D were gradually decreased, and values of A and  $A \times \beta$  were significantly lower in group C and D than in group A and B with a more dramatic decline in D group (all  $P < 0.001$ ). The sensitivity and specificity to predict  $>70\%$  of coronary artery stenosis with thresholds of  $\beta = 0.41 \text{ s}^{-1}$  and  $A \times \beta = 2.17 \text{ dB} \cdot \text{s}^{-1}$  at peak-dose load were 78.5%, 87.5% and 87.1%, 85.0% respectively. **Conclusion** With high sensitivity and accuracy in diagnosis of obstructive coronary artery stenosis, MCE combined with DSE possesses the potential to quantitatively evaluate myocardial microcirculation perfusion and reserve function of left ventricle, which would be gradually decreased along with the ascended degree of obstructive coronary artery stenosis.

**【Key words】** Myocardial contrast echocardiography; Dobutamine stress echocardiography; Coronary heart disease; Myocardial perfusion

冠状动脉粥样硬化性心脏病即冠心病 (coronary heart disease, CHD) 患者心肌缺血、临床症状与心肌血流灌注密切相关, 良好的心肌血流灌注也是保证心肌正常收缩及舒张的基础。心肌造影超声心动图 (myocardial contrast echocardiography, MCE) 又称心肌声学造影, 是近年来逐渐应用于临床的超声新技术, 可实时显示心肌微循环水平的灌注情况<sup>[1]</sup>。多巴酚丁胺负荷超声心动图 (dobutamine stress echocardiography, DSE) 通过增加心肌耗氧量来诱发狭窄冠状动脉供血区心肌缺血, 可检出静息状态下常规超声心动图难以发现的 CHD, 明显提高超声心动图诊断 CHD 的准确性, 同时也是 CHD 患者危险分层和指导血运重建的重要一线无创影像学技术<sup>[2-3]</sup>。本研究的目的是探讨 MCE 联合 DSE 即心肌造影多巴酚丁胺负荷超声心动图 (MCE-DSE) 定量评价 CHD 患者心肌血流灌注的临床价值及静息和负荷状态下不同狭窄程度冠状动脉供血心肌的微循环变化特点。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2013 年 11 月—2017 年 12 月于四川省人民医院经冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG) 检查明确诊断为 CHD (至少一支冠状动脉狭窄  $\geq 50\%$ ) 的患者 32 例, 男 21 例, 女 11 例, 年龄 39~67 岁, 平均  $(56 \pm 8)$  岁, 单支冠状动脉病变 11 例 (其中 8 例左前降支中远段狭窄  $\geq 90\%$ , 2 例左前降支狭窄 70%~89%, 1 例右冠状动脉狭窄 70%~89%), 双支冠状动脉病变 16 例 (其中 1 例左前降支中远段狭窄  $\geq 90\%$  伴左回旋支狭窄 50%~69%; 15 例左前降支狭窄 70%~89%, 分别伴 12 例右冠状动脉狭窄 50%~69% 和 3 例左旋支狭窄 50%~69%), 三支冠状动脉病变 5 例 (狭窄率均为 50%~69%), 排除冠状动脉左主干狭窄, 合并高血压 12 例、糖尿病 6 例, 常规心脏超声检查无明显异常。按美国超声心动图学会推荐的冠状动脉左前降支、左回旋支和右冠状动脉供血的左心室 16 节段划分法<sup>[3]</sup>, 对患者所有心肌节段包括正常冠状动脉供血心肌节段和不同狭窄程度冠状动脉对应供血区域的心肌节段进行分组: A 组 (狭窄率  $< 50\%$ ), B 组 (狭窄率 50%~

69%), C 组 (狭窄率 70%~89%), D 组 (狭窄率  $\geq 90\%$  或闭塞)。本研究选择的 CHD 患者为无明显心绞痛等临床症状, 狭窄冠状动脉未达到血运重建的指征或有指征但不愿意血运重建治疗的患者。所有患者无超声负荷试验的绝对禁忌证<sup>[3]</sup>: 血流动力学明显的左室流出道梗阻、急性冠脉综合征和严重高血压 [收缩压  $> 180 \text{ mm Hg}$  ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ ) ]。检查前与患者沟通包括检查方法、目的 (通过功能成像评估患者心血管事件风险, 并进行危险分层)、检查中风险及对策等后, 患者均签署知情同意书。该研究经医院伦理委员会审核通过。

### 1.2 仪器与方法

采用 Philips iE Elite 彩色多普勒超声仪, X5-1 矩阵探头 (频率 1.0~5.0 MHz), 具有 MCE 成像模式。使用超声造影剂为 Bracco 公司生产的 SonoVue, 用 5 mL 生理盐水稀释后摇荡约 20 s 呈乳白色混悬液备用。

MCE-DSE 检查于 CAG 后 3~7 d 内进行。患者左侧卧位, 连接心电图 (electrocardiogram, ECG), 常规超声检查完成后, 切换至 MCE 模式, 优化图像并使相关图像参数在整个检查过程中保持不变。经肘静脉缓慢推注 SonoVue 混悬液 2.5 mL, 随后用 5 mL 生理盐水推注冲管。分别于造影剂在心尖四腔、两腔和三腔切面左室心肌内呈灌注饱和后, 按下 Flash 键完全破坏心肌内的造影剂微泡, 然后实时显示造影剂微泡在心肌内的再灌注过程。采集 Flash 前 2 个及后 20 个心动周期动态图像。随后进入 DSE 试验, 常规检查方法: 静脉泵入多巴酚丁胺从  $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  开始, 逐级增加剂量至  $10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 、 $20 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 、 $30 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  及  $40 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ , 每级负荷持续 3 min; 对冠状动脉狭窄率  $\geq 90\%$  的患者, 为减少患者不良风险, 多巴酚丁胺从  $2.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  开始, 根据患者反应每级负荷持续 3~5 min; 如果患者服用  $\beta$  受体阻滞剂, 为达到靶心率及减少多巴酚丁胺因输入较多可能增加的副作用, 泵入多巴酚丁胺  $20 \sim 30 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  时静脉推注阿托品  $0.25 \sim 5 \text{ mg}$ 。当达到负荷试验终止指征时重复上述静息状态 MCE 步骤, 完成

图像采集,将图像信息存入光盘供脱机分析。负荷试验终止指征<sup>[3]</sup>:达到靶心率、新出现或较静息加重的室壁运动异常、严重心律失常、低血压(收缩压较基础状态下降 $>10$  mm Hg)、严重高血压( $\geq 220/120$  mm Hg)、ECG 表现 ST 段抬高 $>1$  mm 或压低 $>2$  mm、出现心绞痛等不能耐受的临床症状。试验全程 ECG 监测、每级负荷状态记录 1 次血压、ECG 及观察询问患者临床症状。

将采集的动态图像导入 QLAB9.1 高级量化分析软件,绘制左心室壁 16 节段的灌注拟合时间-强度曲线,获得心肌灌注参数:A 值(单位:dB)——反映心肌血容量; $\beta$  值(单位: $S^{-1}$ )——反映心肌血流灌注平均速度; $A \times \beta$ (单位:dB  $\cdot S^{-1}$ )——反映心肌的血流量,参数取三次测量的均值。计算峰值负荷状态下的 A、 $\beta$ 、 $A \times \beta$  值与其静息状态下的比值来代表相应的负荷储备值。

### 1.3 重复性检验

分别选取静息状态和峰值负荷状态下心尖四腔切面各 10 幅造影动态图像,比较观察者内及观察者间的变异性。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,灌注参数静息状态和负荷状态的差异性比较采用配对两独立样本  $t$  检验分析,四组间灌注参数的差异性比较采用单因素方差分析及两两对比。采用受试者操作特征曲线,获得曲线下面积(area under curve, AUC),计算各灌注参数预测冠状动脉狭窄 $>70\%$ 的最佳临界值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

所有患者静息状态常规超声心动图显示心房及心室大小、心室收缩功能均无明显异常,均完成 MCE-DES 检查,无严重不良事件发生。检查过程中,所有

患者除心悸外,冠状动脉左前降支中远段重度狭窄( $\geq 90\%$ )患者中 4 例未达靶心率前出现典型的心绞痛症状,7 例出现左室壁明显节段性运动异常及 ECG 改变,立即停止试验,舌下含服硝酸甘油后症状缓解;冠状动脉中~重度狭窄( $60\% \sim 90\%$ )患者中出现频发室性期前收缩 3 例、房性期前收缩 2 例,终止负荷试验后自行消失,该 5 例患者及另 3 例患者接近或达到靶心率时出现左室壁节段性运动异常和 ECG 缺血性改变而终止试验。所有患者试验结束后均进行 CHD 优化药物治疗,对负荷试验显示高危 CHD 患者包括 7 例左前降支重度狭窄( $\geq 90\%$ )及另外 6 例负荷时出现明显左室壁节段运动异常( $\geq 4$  个节段)、低缺血心率阈值(心率 $<120$  次/min 时出现明显心肌缺血表现)进行了择期经皮冠状动脉支架植入术,术后随访,目前患者身体状况良好。

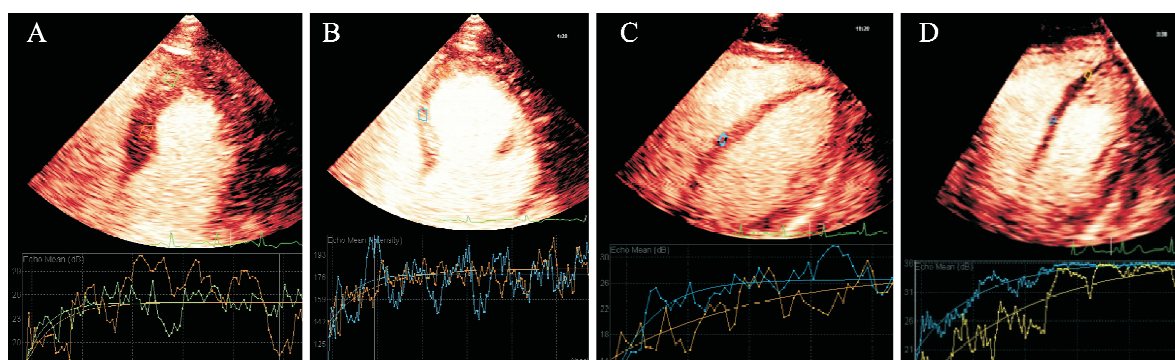
该研究剔除因回声衰减、伪像干扰等因素不能分析的 50 个左心室节段,共分析 462 个节段,A 组、B 组、C 组和 D 组分别为 152 个、124 个、116 个和 70 个节段。

### 2.1 各组心肌血流灌注参数比较

静息状态下 D 组心肌的 A 值、 $\beta$  值和  $A \times \beta$  值明显低于其他三组( $P < 0.001$ )。DSE 负荷状态下,A 组、B 组和 C 组心肌负荷后较静息状态 A 值、 $\beta$  值和  $A \times \beta$  值均有升高( $P < 0.001$ ),A 组、B 组心肌的 A 值、 $\beta$  值和  $A \times \beta$  均高于 C 组和 D 组,C 组的 A 值、 $\beta$  值和  $A \times \beta$  值又高于 D 组( $P < 0.001$ ),见表 1。DSE 前后不同狭窄程度冠状动脉供血心肌 MCE 典型灌注曲线见图 1。

### 2.2 各组心肌灌注储备值比较

心肌的  $\beta$  储备值从 A 到 D 组呈逐渐递减,C 组及 D 组 A 值和  $A \times \beta$  储备值明显低于 A 组和 B 组,D 组 A 值、 $\beta$  值和  $A \times \beta$  储备值明显低于其他三组(均  $P < 0.001$ ),见表 2。



注:左前降支中段狭窄 40%,血流灌注曲线显示负荷后(图 B)较负荷前(图 A)室间隔心尖段及中段一致性血流灌注速度加快,血容量增加;左前降支中段狭窄 90%,负荷前(图 C)及负荷后(图 D)室间隔心尖段(黄色线)及中段(蓝色线)血流灌注速度减慢,心尖段更明显,负荷后较负荷前室间隔中段血流灌注速度进一步降低,两个节段血容量增加不明显。

图 1 冠状动脉左前降支狭窄血流灌注曲线

表 1 DSE 前后不同狭窄程度冠状动脉供血左室心肌 MCE 灌注参数比较( $\bar{x}\pm s$ )

灌注参数		不同狭窄程度冠状动脉供血心肌节段				F 值	P 值
		A 组 ( $<50\%$ 152 节段)	B 组 ( $50\%\sim 69\%$ 124 节段)	C 组 ( $70\%\sim 89\%$ 116 节段)	D 组 ( $\geq 90\%$ 70 节段)		
A 值/dB	静息状态	4.99 $\pm$ 1.83	5.01 $\pm$ 1.03	4.71 $\pm$ 1.43	2.32 $\pm$ 0.80 <sup>*#△</sup>	56.841	$<0.001$
	负荷状态	6.19 $\pm$ 1.39	6.17 $\pm$ 1.15	5.28 $\pm$ 1.10 <sup>*#</sup>	2.56 $\pm$ 0.52 <sup>*#△</sup>	168.515	$<0.001$
	t 值	-20.521	-15.946	-5.428	-1.204		
	P 值	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	0.242		
$\beta$ 值/ $S^{-1}$	静息状态	0.27 $\pm$ 0.11	0.26 $\pm$ 0.10	0.22 $\pm$ 0.13	0.11 $\pm$ 0.04 <sup>*#△</sup>	36.050	$<0.001$
	负荷状态	0.79 $\pm$ 0.18	0.64 $\pm$ 0.36	0.36 $\pm$ 0.12 <sup>*#</sup>	0.13 $\pm$ 0.04 <sup>*#△</sup>	225.046	$<0.001$
	t 值	-42.503	-41.687	-40.087	-1.453		
	P 值	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	0.151		
A $\times\beta$ 值/ (dB $\cdot S^{-1}$ )	静息状态	1.31 $\pm$ 0.39	1.28 $\pm$ 0.39	1.13 $\pm$ 0.45	0.57 $\pm$ 0.19 <sup>*#△</sup>	58.959	$<0.001$
	负荷状态	4.15 $\pm$ 1.12	3.99 $\pm$ 1.01	2.36 $\pm$ 0.66 <sup>*#</sup>	0.61 $\pm$ 0.23 <sup>*#△</sup>	233.471	$<0.001$
	t 值	-33.394	-29.114	-27.105	-1.211		
	P 值	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	0.230		

注: \*:与 A 组比较,  $P<0.001$ ; #:与 B 组比较,  $P<0.001$ ; △:与 C 组比较,  $P<0.001$ 。表 2 不同狭窄程度冠状动脉供血左室心肌灌注储备值比较( $\bar{x}\pm s$ )

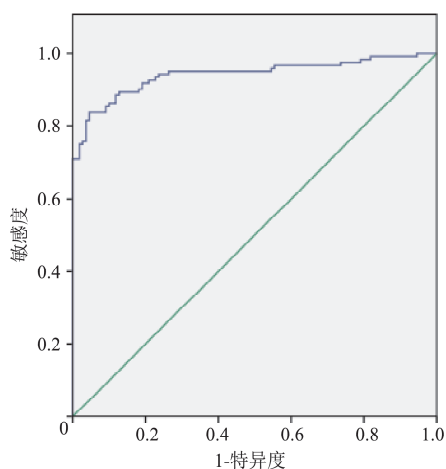
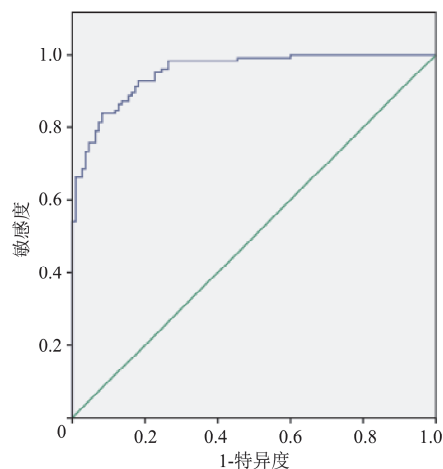
分组 (冠状动脉狭窄程度)	节段数	A 储备值/dB	$\beta$ 储备值/ $S^{-1}$	A $\times\beta$ 储备值/(dB $\cdot S^{-1}$ )
A 组( $<50\%$ )	152	1.32 $\pm$ 0.69	2.91 $\pm$ 1.21	3.44 $\pm$ 1.47
B 组( $50\%\sim 69\%$ )	124	1.29 $\pm$ 0.15	2.36 $\pm$ 0.89 <sup>*</sup>	3.31 $\pm$ 0.89
C 组( $70\%\sim 89\%$ )	116	1.15 $\pm$ 0.20 <sup>*#</sup>	1.61 $\pm$ 0.46 <sup>*#</sup>	2.15 $\pm$ 0.51 <sup>*#</sup>
D 组( $\geq 90\%$ )	70	1.02 $\pm$ 0.09 <sup>*#△</sup>	1.16 $\pm$ 0.32 <sup>*#△</sup>	1.13 $\pm$ 0.28 <sup>*#△</sup>
F		44.179	36.053	54.479
P		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

注: \*:与 A 组比较,  $P<0.001$ ; #:与 B 组比较,  $P<0.001$ ; △:与 C 组比较,  $P<0.001$ 。

### 2.3 心肌血流灌注参数预测重度冠状动脉狭窄

稳定性 CHD 冠状动脉狭窄 $>70\%$ 为推荐血运重建的指征,本研究通过受试者操作特征曲线分析显示,负荷后  $\beta$  值为 0.41  $S^{-1}$  时, AUC 为 0.804, 预测冠状动

脉狭窄 $>70\%$ 的敏感度和特异度分别为 78.5% 和 87.5% (图 2); 负荷后 A $\times\beta$  值为 2.17 dB $\cdot S^{-1}$  时, AUC 为 0.842, 预测冠状动脉狭窄 $>70\%$ 的敏感度和特异度分别为 87.1% 和 85.0% (图 3)。

图 2 负荷后心肌灌注参数  $\beta$  值预测冠状动脉狭窄 $>70\%$ 的受试者操作特征曲线图 3 负荷后心肌灌注参数 A $\times\beta$  值预测冠状动脉狭窄 $>70\%$ 的受试者操作特征曲线

## 2.4 重复性检验

重复测量灌注参数  $\beta$  值的观察者内及观察者间相关系数值分别为 0.922, 95% *CI* 0.81 ~ 0.95 和 0.853, 95% *CI* 0.75 ~ 0.88;  $A$  值的观察者内及观察者间相关系数值分别为 0.932, 95% *CI* 0.85 ~ 0.96 和 0.861, 95% *CI* 0.78 ~ 0.93。

## 3 讨论

准确评价 CHD 心肌的微循环灌注对检测缺血心肌, 评价心功能, 判断疗效及评估预后具有非常重要的价值<sup>[4]</sup>。MCE 是通过特殊的超声成像技术显示超声造影剂微泡在心肌毛细血管床的灌注速度和强度反映血流量、血容量来定性(视觉主观判断局部心肌灌注是否延迟、稀疏或缺损)或定量(通过心肌灌注参数量化分析)评价心肌的微循环灌注情况<sup>[5-8]</sup>, 目前成为临床应用研究的热点技术。以往的文献报道主要是采用 MCE 定性的方法评价心肌灌注, 但该方法具有一定的主观性, 可能会影响诊断结果的准确性, 目前国内外少见用 MCE 定量评价 CHD 心肌灌注的研究报道。

本研究采用 MCE 定量方法, 结果显示心肌灌注参数量化评价冠状动脉狭窄具有可行性及较好的重复性, 可反映不同狭窄程度冠状动脉供血心肌的灌注差异, 静息状态下, 冠状动脉狭窄 >90% 的供血心肌  $\beta$  值及  $A \times \beta$  值即灌注速度和血流量明显降低, 而冠状动脉狭窄 >70% 的供血心肌则开始出现降低趋势, 提示心肌血流灌注仍可保持在相对正常状态, 这些结果符合不同程度狭窄冠状动脉导致的心肌缺血病理生理改变, 也证实了既往临床研究及动物实验的研究结果。王伟等<sup>[9]</sup>对 24 例 CHD 患者进行腺苷负荷心肌超声造影检查, 显示静息状态狭窄 >76% 冠状动脉供血心肌灌注开始降低。张梅等<sup>[10]</sup>报道结扎开胸犬左冠状动脉前降支建立心肌缺血及梗死模型, 静息状态缺血心肌的灌注参数较结扎前有降低趋势但无明显统计学差异, 梗死心肌的灌注参数则明显降低。但周肖等<sup>[11]</sup>进行急性心肌梗死的动物模型研究, 发现静息状态下, 冠状动脉非重度狭窄的供血心肌出现明显的灌注降低。分析这些结果差异的原因: 研究例数较少可能影响统计学结果、不同个体冠状动脉的解剖和导致心肌缺血病理生理变化较复杂, 相同程度的冠状动脉狭窄可出现不同的灌注表现, 其影响的因素包括冠状动脉狭窄进展的速度、侧支循环建立情况、微血管结构及功能状态等。

DSE 已是国外临床上用于诊断 CHD 成熟的超声心动图药物负荷试验, 但国内临床应用较少。常规 DSE 通过视觉观察定性或半定量分析室壁节段运动

异常来诊断 CHD, 因此有较强的主观性, 当超声图像质量差时检查结果可存在较大差异; 此外, 影响室壁节段运动异常尚有其他因素如左束支传导阻滞、心室内条索牵拉等。既往研究<sup>[12-13]</sup>表明, DSE 检查时, MCE 较室壁节段运动异常诊断 CHD 的敏感度和准确性更高, 分别为 91% 与 70%、81% 与 71%, 这与心肌缺血时灌注异常早于室壁运动异常出现有关, 这些研究中仅采用视觉定性判断有无心肌灌注缺损。本研究采用 MCE-DSE 方法量化分析心肌血流灌注, 发现静息状态下狭窄 70% ~ 89% 冠状动脉供血心肌灌注无异常, 即可满足心肌做功需要, 但在负荷状态心肌灌注明显降低, 狭窄  $\geq 90\%$  冠状动脉供血心肌灌注降低较负荷前更进一步加重, 即诱发或加重了心肌缺血。该研究结果提示 MCE-DSE 可筛选出有心血管事件高风险的 CHD 患者, 即负荷状态特别是低负荷阈值(心率 <120 次/min)时出现明显或较大范围( $\geq 4$  个节段数)心肌缺血表现患者, 这对 CHD 患者选用优化的个体治疗方案将具有重要参考价值。Malm 等<sup>[14]</sup>将 43 例冠状动脉狭窄患者的 CAG 与 MCE 结合腺苷负荷超声心动图检查结果进行比较, 发现静息时冠状动脉狭窄 >50% 供血心肌较冠状动脉狭窄 <50% 供血心肌,  $A \times \beta$  值及  $\beta$  值均无明显差异, 而负荷后则明显降低, 虽然其结果与本研究发现相似, 但本研究显示负荷后冠状动脉狭窄 >70% 的供血心肌灌注才明显降低, 分析差异的原因可能与腺苷为血管扩张剂, MCE 腺苷负荷超声心动图较 MCE-DSE 显示心肌微循环灌注异常有更高的敏感度有关。

Vogel 等<sup>[15]</sup>对 20 例健康志愿者和 15 例冠状动脉疾病(狭窄程度 0 ~ 86%)患者进行 MCE 和冠状动脉内多普勒血流显像对比研究, 发现腺苷负荷前后左室心肌 MCE 灌注参数反映的血流储备与冠状动脉内血流速度储备有良好的一致性( $r^2 = 0.73$ )。本研究发现冠状动脉狭窄 50% ~ 90% 时, 虽然负荷状态下相应供血节段心肌的各灌注参数有所增高, 即有一定的储备能力, 但狭窄 >50% 的冠状动脉心肌灌注速度储备开始明显降低, 狭窄 >70% 时所有灌注参数储备能力降低, 狭窄 >90% 时心肌血流储备能力严重受损或丧失, 提示心肌血流灌注速度能更敏感地反映心肌灌注降低, 定量分析心肌微循环储备功能更有助于阻塞性冠状动脉狭窄诊断和严重程度评估。临床上经皮冠状动脉内支架植入术通常以冠状动脉狭窄 >70% 为参考标准<sup>[16]</sup>, 本研究显示负荷后  $\beta$  值为  $0.43 \text{ S}^{-1}$ 、 $A \times \beta$  值为  $2.17 \text{ dB} \cdot \text{S}^{-1}$  预测冠状动脉狭窄 >70% 的敏感度和特异度最高, 这将有可为临床提供一新的参考指标, 但有待进一步研究证实其价值和实用性。

与目前临床上常用的 CHD 心肌灌注评价技术单光子发射计算机断层摄影 (single photon emission computed tomography, SPECT) 比较, 研究<sup>[7-8]</sup> 已证实两种技术在静息及负荷状态显示心肌灌注均有较好的一致性, MCE 具有更高的敏感度, 且无 SPECT 离子辐射、费用高、耗时和时间及空间分辨率较低的局限性, 据此本研究未与 SPECT 进行对照研究。

获取高质量的 MCE 图像是心肌灌注准确判断的前提, 而获取满意的图像技术要求较高, 除二维超声图像质量外, 还包括超声造影剂输入速度、参数调节和获取图像时患者的配合等。本研究仅选取图像质量较好的病例, 纳入研究的病例数较少。该研究以左心室 16 节段法进行心肌灌注分析, 虽然美国超声心动图学会推荐包括心尖帽的 17 节段法进行心肌灌注分析, 但左前降支阻塞性狭窄通常导致 2 个以上心尖节段灌注异常, 因此对研究结果影响不明显。此外, 研究病例非全部为冠状动脉单支病变, 阻塞性双支或三支病变可能因侧支循环影响使相同狭窄冠状动脉供血心肌灌注显像呈现多样表现, 未将室壁节段运动与灌注相关联为该研究局限性, 需要后期进一步分析研究。

本研究仅初步探讨 MCE-DSE 定量评价不同程度狭窄冠状动脉供血心肌的灌注特点, 结果显示当掌握好终止负荷试验指征、严密观察监测患者症状及心肌缺血表现时, 该技术具有良好安全性和可行性, 发现冠状动脉阻塞性狭窄时心肌灌注及储备功能降低, 并随狭窄程度加重, 心肌灌注速度和储备值能更敏感地反映心肌灌注降低, 这需要今后进一步优化 MCE 显像技术, 提高灌注参数分析软件的稳定性及纳入更大样本量进行双盲设计的系统研究, 证实 MCE-DSE 在 CHD 中的重要临床应用价值。

#### 参 考 文 献

- [1] Porter TR, Xie F. Myocardial perfusion imaging with contrast ultrasound[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3(2): 176-187.
- [2] Geleijnse ML, Krenning BJ, Soliman OI, et al. DSE for the detection of CAD in women[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(5): 714-717.
- [3] Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of Echocardiography [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2020, 33(1): 1-41. e8.
- [4] Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction[J]. Circulation, 1996, 93(11): 1993-1999.
- [5] Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: basic principle [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2001, 44(1): 1-11.
- [6] Leong-Poi H, Le E, Rim SJ, et al. Quantification of myocardial perfusion and determination of coronary stenosis severity during hyperemia using real-time myocardial contrast echocardiography [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2001, 14(12): 1173-1182.
- [7] Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single-photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(15): 1353-1361.
- [8] Dijkmans PA, Senior R, Becher H, et al. Myocardial contrast echocardiography evolving as a clinically feasible technique for accurate, rapid, and safe assessment of myocardial perfusion: the evidence so far [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(11): 2168-2177.
- [9] 王伟, 穆玉明, 王春梅, 等. 腺苷负荷心肌超声造影评价冠状动脉狭窄程度的研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2010, 19(10): 846-849.
- [10] 张梅, 曲海燕, 张运, 等. 腺苷负荷实时心肌超声造影诊断心肌缺血[J]. 中华超声影像学杂志, 2006, 15(7): 517-519.
- [11] 周肖, 智光, 徐勇, 等. 低能量实时心肌超声造影定量评价急性心肌梗死[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2007, 4(3): 132-135.
- [12] Francescoa G, Giuseppeb T, Sarah T. New technologies applied to stress echocardiography: myocardial contrast echocardiography [J]. J Cardiovasc Med, 2006, 7(7): 491-497.
- [13] Elhendy A, O'Leary EL, Xie F, et al. Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(11): 2185-2191.
- [14] Malm S, Frigstad S, Torp H, et al. Quantitative adenosine real-time myocardial contrast echocardiography for detection of angiographically significant coronary artery disease [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2006, 19(4): 365-372.
- [15] Vogel R, Indermuhle A, Reinhardt J, et al. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(5): 754-762.
- [16] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.

收稿日期: 2020-06-22