

## 腺苷药物在心血管疾病诊治中的应用进展

郭彩艳<sup>1</sup> 靳春荣<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院心血管内科, 山西 太原 030001)

**【摘要】**随着腺苷药物的应用,心脏负荷功能试验的无创检查技术越来越多样化和精准化,如药物负荷心肌显像、负荷超声心动图、腺苷负荷心脏磁共振等技术在临床冠心病的诊治及预后评价、冠状动脉微血管疾病、冠心病等危症、慢血流综合征等方面具有重要价值,现将腺苷药物的临床应用及进展做一简述。

**【关键词】**冠心病;腺苷;超声心动图;心肌灌注显像;心脏磁共振

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.012

## Application of Adenosine Drugs in Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases

GUO Caiyan<sup>1</sup>, JIN Chunrong<sup>2</sup>

(1. *The First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China*)

**【Abstract】**With the application of adenosine drugs, non-invasive examination techniques for cardiac load function tests are becoming more diverse and precise, such as drug loading MPI, stress echocardiography, adenosine stress myocardial magnetic resonance and other technologies. It has important value in the diagnosis and treatment of clinical coronary heart disease, prognosis evaluation, coronary microvascular disease, coronary heart disease and other chronic diseases, slow blood flow syndrome, etc. The clinical application and progress of adenosine drugs are briefly described in this article.

**【Key words】**Coronary heart disease; Adenosine; Echocardiography; Myocardial perfusion imaging; Cardiac magnetic resonance

腺苷(adenosine)是一种内源性核苷酸,它可直接进入心肌,与心脏腺苷 A<sub>2</sub> 受体结合,迅速扩张冠状动脉,增加心肌血流储备,而病变的冠状动脉不能相应地扩张,进而寻找病变血管,是目前诊断心肌缺血的“金标准”。但心脏冠状动脉储备功能强大,即使冠状动脉血管狭窄或者异常,有时静息状态下仍可以达到心脏供需平衡,因此,需进行负荷试验,提高心肌缺血的检出率。

### 1 冠心病的诊断

冠心病是指由于冠状动脉病变引起的血管狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。

目前冠心病的发病率越来越高,且有年轻化趋势,因此冠心病的早诊早治具有重要意义。

#### 1.1 心肌灌注显像

心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)通过静脉注射显像剂,正常的心肌细胞可摄取显像剂,并与心肌血流量呈正比,当心肌细胞缺血或坏死时摄取显像剂的功能减低或丧失,出现放射性分布稀疏、缺损区。负荷药物主要包括腺苷、潘生丁、多巴酚丁胺、三磷酸腺苷 4 种,其中腺苷药物被临床广泛应用,多数研究证实其作为负荷药物具有显著优势<sup>[1]</sup>。国内外大量研究显示腺苷负荷 MPI 在冠心病诊断方

面有很高价值,且优于冠状动脉 CT,李冬香等<sup>[2]</sup> 报道腺苷负荷 MPI 诊断冠心病敏感性为 91.67%,特异性为 90.63%,诊断准确率为 93.94%,具有冠状动脉 CT 不可替代的价值。

## 1.2 腺苷负荷心脏磁共振

心脏磁共振(cardiac magnetic resonance,CMR)过去主要用于先天性心脏病、心脏肿瘤等疾病的诊断,近年来,随着腺苷、多巴酚丁胺的应用及腺苷负荷 CMR 的出现,CMR 逐渐成为了可以对冠状动脉血管成像、心肌灌注、心肌活力及心肌功能联合评估的新型无创方法<sup>[3]</sup>。腺苷负荷 CMR 可评估心脏功能、缺血情况、梗死瘢痕区的存在及大小、冠状动脉异常情况及微血管阻塞疾病的预后<sup>[4]</sup>,不同于 MPI,腺苷 CMR 对于单支、两支、三支血管病变的诊断价值差异不明显<sup>[5]</sup>,而 MPI 对于多支血管病变者的检出率较低<sup>[6]</sup>。且腺苷负荷 CMR 在冠心病心肌缺血诊断方面也无性别差异<sup>[7]</sup>,而国外最新研究发现年龄、性别对于腺苷负荷心肌显像的反应有差异,腺苷在年轻女性心肌缺血的诊治中具有更大优势,在研究中发现女性患者较男性患者在腺苷输注期间心率加快及血压升高更加明显,年龄 < 55 岁者的心率储备明显高于年龄 > 55 岁者,同时对年龄均 < 55 岁的男女性患者进行比较发现,男性患者腺苷负荷下的心率变化明显较慢<sup>[8]</sup>。对于存在心律失常,如心房颤动、频发室性期前收缩、室上性期前收缩的患者,行腺苷负荷 CMR 仍有较高敏感性 & 特异性,可将腺苷核磁作为合并有心律失常的疑似冠心病患者的首选检查<sup>[9]</sup>。既往研究指出应用 3.0 T 梯度回波序列(FLASH)及输注高弛豫临床造影剂 Gd-BOPTA 可精确检测  $\geq 1.5$  mm 的冠状动脉段显著狭窄病变,但其空间分辨率低于侵入性冠状动脉造影术<sup>[3,10]</sup>。国内某项关于 CMR 诊断冠状动脉疾病方面的证据分析指出,CMR 在心脏血管疾病诊断方面质量等级偏低,且临床中 CMR 在冠心病诊治方面的应用仍局限,较多用于评估心脏结构<sup>[11]</sup>。因此,尽管 CMR 在冠心病诊治方面无明显性别、血管病变支数的差异,同时不受心律失常的影响,具有无辐射性、无创等优势,但仍需大量研究,以期在临床中得到进一步的推广。

2017 年《稳定性冠心病无创影像检查路径的专家共识》<sup>[12]</sup> 指出,根据验前概率(PTP)选择合适无创检查,PTP 为 15% ~ 65%,优先选择运动负荷心电图;PTP 为 66% ~ 85%,可选择负荷 MPI、负荷超声心动图及药物负荷 CMR<sup>[13]</sup>,这样既可达到临床疾病早诊早

治,又不致过度检查造成资源浪费。

## 2 心肌活力判断

存活心肌是指再灌注后出现的顿抑心肌和低灌注状态下的冬眠心肌。评估心肌活力对于指导患者血运重建临床治疗决策意义重大。

### 2.1 超声心动图

超声心动图是初步判断存活心肌的办法,表现为阶段性室壁运动异常;静息状态的超声心动图观察到的运动异常的室壁中可能存在可逆性的损伤心肌,即存活心肌,而负荷超声心动图检查可激发存活心肌的收缩功能,进而区分出存活心肌与梗死瘢痕区。既往研究发现药物负荷状态下心肌灌注速度低于静息状态的 1.5 倍提示血管狭窄程度达 70% 以上,且心肌声学造影超声心动图与单光子发射计算机断层成像术在冠心病诊断方面高度一致<sup>[14]</sup>。心肌声学造影超声心动图除可检出心肌血流分布异常者,还可同时评估室壁运动及心肌血流灌注情况,可评价急性心肌梗死患者不同治疗方案后的预后、治疗后心肌的存活性及临床是否行冠状动脉介入治疗的评估。2013 年国内研究以 MPI 作为心肌活力黄金标准,将斑点追踪成像技术测定峰值收缩应变与腺苷负荷超声心动图联合,发现斑点追踪成像技术联合腺苷负荷超声心动图将是评估心肌梗死后心肌存活率的可靠的新型方法<sup>[15]</sup>。某研究通过比较腺苷超声心动图、MPI、Duke 跑步评分对疑似冠心病患者的诊断价值,发现腺苷负荷超声心动图测定的负荷前后心内膜纵向应变力变化的绝对值的改变与室壁运动有关,与冠心病关系密切<sup>[16]</sup>,腺苷心动图应作为高风险冠心病患者的首选筛查手段。

### 2.2 MPI

MPI 检查结合门控心肌代谢显像是目前判断心肌活力的“黄金标准”,心肌灌注/代谢显像主要通过心肌血流及代谢的匹配程度判断心肌活力、心肌梗死或坏死瘢痕区、心肌血流灌注/代谢匹配,而冬眠心肌,其心肌血流灌注减低,糖代谢摄取正常或偏高。正电子发射计算机断层显像价格昂贵,临床仍未广泛推广。行冠状动脉造影术前完善 MPI,通过 MPI 评估心肌活力进而指导是否行进一步的再血管化治疗等,以使患者最大受益。

## 3 冠心病预后评价

### 3.1 MPI

临床中多应用超声心动图测定左室射血分数及心房、心室腔的结构改变来评价冠心病患者预后,但该检查受检查者主观因素影响较大,而 MPI 测定的左

室射血分数及左室收缩末容积等指标更加客观,也能更加准确地反映患者的心功能情况。心脏射血分数(EF)是心脏猝死等的独立危险因素,与可逆性心肌灌注缺损相结合,能够提高 EF 的预测价值,某研究<sup>[17]</sup>指出负荷 EF < 45% 的患者心脏不良事件风险高;而负荷 EF > 45% 的患者心脏不良事件的发生风险明显降低。且显著心肌缺血及低 EF 可预测急性冠脉综合征及血运重建患者的预后评估<sup>[18]</sup>。有文献报道 ATP-MPI 对冠状动脉支架内再狭窄具有较高诊断价值,与左回旋支和右冠状动脉支架再狭窄相比,诊断左前降支支架再狭窄的敏感性、特异性和准确性更高,但无显著差异<sup>[19]</sup>。

### 3.2 CMR

Buckert 等<sup>[20]</sup>对 2003—2007 年期间稳定型心绞痛行腺苷 CMR 及钆延迟增强 CMR 的患者,记录随访中的终点事件(心脏死亡、非致死性心肌梗死、卒中),发现可逆性灌注缺损的患者终点事件的发生率高,且可逆性心肌血流灌注缺损为稳定性冠心病患者中期预后的独立预测因子。目前较为成熟的晚期钆增强 CMR 是瘢痕心肌诊断的金标准<sup>[21]</sup>,可评估血运重建后缺血心肌的活力恢复情况,对于心功能的评价及疾病预后具有预测价值。

### 4 冠心病等危症

冠心病等危症是指非冠心病者 10 年内发生主要冠心病事件(如心肌梗死或冠心病死亡)的绝对风险与已有冠心病者等同的状态。1999 年美国心脏协会(AHA)首先提出糖尿病是一种心血管疾病,并将糖尿病列入冠心病等危症。其他冠心病等危症包括周围血管疾病、腹主动脉瘤、颈动脉病变等。尤其临床中多数糖尿病并发冠心病患者无典型心绞痛表现,甚至为无症状性冠心病者,使得此类患者心脏猝死事件发生率高,有研究通过对疑似冠心病的无症状 2 型糖尿病患者行 MPI 检查,并长期随访,发现 MPI 正常者发生不良事件的风险明显低于异常者<sup>[22]</sup>,另外一项研究发现在没有高血压及冠状动脉血管显著病变情况下,2 型糖尿病患者的腺苷负荷磁共振 T1 改变,提示可能存在冠状动脉微血管的改变<sup>[23]</sup>,因此,负荷 MPI 及负荷 CMR 可有效检测无症状性心肌缺血的患者,评估冠心病等危症患者心血管事件发生的风险,为临床提供早期干预的机会。

### 5 冠状动脉微血管疾病

冠状动脉微血管疾病是指冠状动脉造影正常的具有典型的心绞痛症状的患者,多由于冠状动脉微血

管功能障碍所致,多于休息时发作,1973 年 Kemp<sup>[24]</sup>提出并将其定义为 X 综合征,2013 年欧洲心脏协会<sup>[25]</sup>将冠状动脉微血管疾病列入冠心病的一种。对于冠状动脉造影正常者完善负荷试验检查,可诱导心肌缺血的出现,提高潜在心肌缺血患者的检出率。近年有研究者通过比较正常者及非阻塞性冠状动脉血管病变者的微循环阻力与心肌灌注储备分数相关性,发现腺苷负荷诱导心肌缺血的 CMR 检查能准确地评估冠状动脉微血管疾病,当微循环阻力 > 25 U 时,心肌灌注储备分数明显受损<sup>[26]</sup>。国外最新的研究,对 925 例患者按照血管造影正常或接近正常的血管(normal or near-normal coronary arteries, NNCAs ≤ 20% 狭窄)、非阻塞性血管病变(21% ~ 49% 狭窄)及阻塞性血管病变者(≥ 50% 狭窄)分为 NNCAs 组、非阻塞性冠心病组、阻塞性冠心病组,在前两组患者行负荷心电图、负荷 MPI 甚至负荷 CMR 发现心肌缺血患者占大多数,对心血管疾病患者预后具有重要意义,同时该类患者预后较血管阻塞者好<sup>[27]</sup>,因此,对于冠状动脉造影完全正常或接近正常且伴有典型心绞痛的患者完善负荷 MPI 或 CMR,可有效检出冠状动脉微血管病变,同时评估 X 综合征患者的预后。

### 6 慢血流综合征

冠状动脉慢血流是指在排除溶栓后、冠状动脉成形术后、冠状动脉痉挛、瓣膜病、心肌病等病因后,由冠状动脉造影提示未见心外膜冠状动脉血管狭窄的情况下出现远端血流明显延迟的显像,又称为心脏 Y 综合征,1972 年由 Tambe 等<sup>[28]</sup>提出,由冠状动脉造影确诊,多见于年轻男性、吸烟者,其与心肌缺血关系密切。杜艳等<sup>[29]</sup>研究指出相比正常者,慢血流患者 MPI 阳性率高,且随访 1 年结果发现存在慢血流患者的心脏事件的发生率高。国内外研究<sup>[30-31]</sup>指出体重指数高、吸烟、男性、尿酸高、低密度脂蛋白高为冠状动脉慢血流现象的相关预测因子,且存在冠状动脉慢血流现象的患者易发生冠状动脉粥样硬化性疾病及冠状动脉阻塞性疾病。但对于该类患者目前仍没有规范诊治方案,钙离子通道阻滞剂类药物被证实能有效缓解该类患者的胸痛症状,提高患者的生活质量,针对存在冠状动脉慢血流患者的诊治有待进一步研究。

### 7 小结

腺苷药物的临床应用,使得心血管疾病诊治日臻完善,但负荷超声、负荷 CMR 在心血管方面的临床应用仍有很大局限性且临床推广度不高,未来“一站式”对冠状动脉血管解剖结构到心肌细胞病理生理功能

的诊断,以及 CMR 想要成为心血管疾病诊治的优选手段仍然面临着巨大挑战。

### 参考文献

- [1] Vasu S, Bandettini WP, Hsu LY, et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013, 15(1): 85.
- [2] 李冬香, 李晓亭, 季林林. 腺苷负荷试验心肌灌注显像诊断冠心病的临床价值[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(28): 94-95.
- [3] Chen ZY, Sun B, Duan Q, et al. 3.0T Contrast-enhanced whole-heart coronary magnetic resonance angiography for simultaneous coronary artery angiography and myocardial viability in chronic myocardial infarction: a single-center preliminary study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(45): e13138.
- [4] Wong DT, Richardson JD, Puri R, et al. The role of cardiac magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(8): 1757-1768.
- [5] Klumpp B, Miller S, Seeger A, et al. Is the diagnostic yield of myocardial stress perfusion MRI impaired by three-vessel coronary artery disease? [J]. *Acta Radiol*, 2015, 56(2): 143-151.
- [6] Lima RS, Waston DD, Goode AR, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary infarction [J]. *Am Coll Cardiol*, 2003, 42(1): 64-70.
- [7] Hamada S, Gotschy A, Wissmann L, et al. Multi-centre study of whole-heart dynamic 3D cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the detection of coronary artery disease defined by fractional flow reserve: gender based analysis of diagnostic performance [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(10): 1099-1106.
- [8] Gebhard C, Messerli MI, Lohmann C, et al. Sex and age differences in the association of heart rate responses to adenosine and myocardial ischemia in patients under going myocardial perfusion imaging [J]. *J Nucl Cardiol*, 2018, 25(2): 1-12.
- [9] Greulich S, Steubing H, Birkmeier S, et al. Impact of arrhythmia on diagnostic performance of adenosine stress CMR in patients with suspected or known coronary artery disease [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015, 17(1): 94.
- [10] Yang Q, Li K, Liu X, et al. Contrast-enhanced whole-heart coronary magnetic resonance angiography at 3.0 T: a comparative study with X-ray angiography in a single center [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1): 69-76.
- [11] Medical Advisory Secretariat. Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis [J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2010, 10(12): 1-38.
- [12] 中华医学会心血管病学分会心血管病影像学组, 稳定性冠心病无创影像检查路径的专家共识写作组. 稳定性冠心病无创影像检查路径的专家共识 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25(10): 541-549.
- [13] Karamitsos TD, Ntusi NA, Francis JM, et al. Feasibility and safety of high-dose adenosine perfusion cardiovascular magnetic resonance [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2010, 12: 66.
- [14] 吴志霞, 李春梅, 苏叶. 心肌声学造影与心肌造影负荷超声心动图在冠心病中的临床应用进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2): 252-256.
- [15] Ran H, Zhang PY, Fang LL, et al. Viable myocardium evaluation by two dimensional speckle tracking imaging combined with adenosine stress echocardiography [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 41(1): 28-32.
- [16] Ejlersen JA, Poulsen SH, Mortensen J, et al. A comparison of the diagnostic value of 2D strain stress echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy, and Duke treadmill score in patients suspected of coronary artery disease [J]. *Echocardiography*, 2016, 33(10): 1523-1531.
- [17] Caobelli F, Popescu CE, Laudicella R, et al. Predictive and prognostic value of left ventricular mechanical dyssynchrony assessed by myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients under hemodialysis [J]. *Nucl Med Commun*, 2018, 39(5): 423-429.
- [18] Matsumoto N, Sato Y, Suzuki Y, et al. Incremental prognostic value of cardiac function assessed by ECG-gated myocardial perfusion SPECT for the prediction of future acute coronary syndrome [J]. *Circ J*, 2008, 72(12): 2035-2039.
- [19] Zhang PF, Chen S, Li Y, et al. Adenosine triphosphate stress Tc-methoxyisobutylisonitrile gated myocardial perfusion imaging efficacy in diagnosing stent restenosis following coronary stent implantation [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3897-3904.
- [20] Buckert D, Dewes P, Walcher T, et al. Intermediate-term prognostic value of reversible perfusion deficit diagnosed by adenosine CMR: a prospective follow-up study in a consecutive patient population [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(1): 56-63.
- [21] Sechtem U, Geissler A, Athanasiadis A, et al. Cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with coronary artery disease [J]. *Internist (Berl)*, 2010, 51(5): 639-640.
- [22] Mitevska IP, Baneva N, Srinovska E, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion imaging and coronary calcium score in a Macedonian cohort of asymptomatic patients with type 2 diabetes [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2017, 14(4): 285-294.
- [23] Levelt E, Piechnik SK, Liu A, et al. Adenosine stress CMR T1-mapping detects early microvascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without obstructive coronary artery disease [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1): 81.
- [24] Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteries [J]. *Am J Cardiol*, 1973, 32(3): 375-376.
- [25] Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2949-3003.
- [26] Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, et al. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(9): 969-979.
- [27] Ouellette ML, Löffler AI, Beller GA, et al. Clinical characteristics, sex differences, and outcomes in patients with normal or near-normal coronary arteries, non-obstructive or obstructive coronary artery disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(10): e007965.
- [28] 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.
- [29] 杜艳, 罗新林, 曾晓刚, 等. 冠状动脉慢血流患者腺苷负荷心肌灌注显像及预后研究 [J]. *现代医用影像学*, 2015, 24(3): 287-290.
- [30] Mukhopadhyay S, Kumar M, Yusuf J, et al. Risk factors and angiographic profile of coronary slow flow (CSF) phenomenon in North Indian population: an observational study [J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(3): 405-409.
- [31] Sadr-Ameli MA, Saedi S, Saedi T, et al. Coronary slow flow: benign or ominous? [J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(7): 531-535.

收稿日期: 2019-04-08