

· 临床研究 ·

^{99m}Tc-MIBI SPECT 负荷心肌灌注显像对怀疑心肌缺血糖尿病患者的预后价值

张琳^{1,2}, 严松彪^{1*}, 陈晖¹, 高红², 武星¹

(¹首都医科大学附属北京友谊医院心血管中心, 北京 100050; ²首都医科大学附属北京妇产医院内科, 北京 100260)

【摘要】 目的 评价^{99m}锝-甲氧基异丁基异腈(^{99m}Tc-MIBI) SPECT 负荷心肌灌注显像(MPI)对怀疑心肌缺血的糖尿病患者主要不良心血管事件(MACEs)是否具有预测作用。方法 回顾性分析 2013 年 6 月至 2016 年 3 月首都医科大学附属北京友谊医院因怀疑心肌缺血而行^{99m}Tc-MIBI SPECT 负荷 MPI 的糖尿病住院患者 165 例,根据负荷总积分(SSS)值分为 0~7 分组和≥8 分组,比较两组患者的生存和 MACEs 发生情况。采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。根据数据类型分别采用 *t* 检验、秩和检验或 χ^2 检验比较组间差异。结果 两组患者男性比例、体质量指数(BMI)、左室射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(LVESD)、典型心绞痛、血运重建和室壁运动异常比例差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间 MACEs 年发生率、因心绞痛住院率差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cox 单因素回归分析结果表明室壁运动异常、SSS 升高、冠心病家族史、既往血管重建治疗史、陈旧性心肌梗死史是 MACEs 的危险因素。Cox 多因素回归分析结果表明冠心病家族史($RR = 2.964$, 95% *CI* 1.318~6.666; $P = 0.009$)是 MACEs 的危险因素,其余变量无预测作用。Kaplan-Meier 生存分析结果表明,SSS 0~7 分组心脏事件年发生率为 1%,SSS ≥8 分组心脏事件年发生率为 4%。相比 SSS 0~7 分组,SSS ≥8 分组患者累积生存率偏低,差异有统计学意义($P = 0.005$)。结论 应用^{99m}Tc-MIBI SPECT 负荷 MPI 可对怀疑心肌缺血的糖尿病患者进行危险分层和预后评估,SSS ≥8 分的糖尿病患者危险分层为高危,建议血管重建治疗。

【关键词】 冠心病;糖尿病;单光子发射计算机断层成像术;主要不良心血管事件;负荷心肌灌注显像

【中图分类号】 R54;R587.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.09.158

Prognostic value of stress myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc-MIBI SPECT for diabetic patients with suspected myocardial ischemia

ZHANG Lin^{1,2}, YAN Song-Biao^{1*}, CHEN Hui¹, GAO Hong², WU Xing¹

(¹Center of Cardiovascular, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; ²Department of Internal Medicine, Beijing Maternity Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100260, China)

【Abstract】 Objective To investigate whether exercise stress myocardial perfusion imaging (MPI) with technetium-^{99m}-labelled methoxyisobutyl isonitrile single photon emission computed tomography (^{99m}Tc-MIBI SPECT) has value in the prediction of major adverse cardiovascular events (MACEs) in the patients with type 2 diabetes mellitus who are suspected of myocardial ischemia.

Methods A retrospective study was carried out on 165 diabetic patients who were suspected of myocardial ischemia and underwent ^{99m}Tc-MIBI SPECT stress MPI in our department from June 2013 to March 2016. According to summed stress score (SSS), the patients were divided into SSS 0~7 group and SSS ≥8 group. The survival and incidence of MACEs were followed up after discharge by telephone. Clinical data were analyzed by SPSS statistics 17.0. The differences were compared with *t* test, rank-sum test or Chi-square test respectively. **Results** Significant differences were observed in proportion of males, body mass index (BMI), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end systolic diameter (LVESD), typical angina, revascularization, wall motion abnormalities, incidence of MACEs and hospitalization rate due to angina between the 2 groups ($P < 0.05$). Cox univariate regression analysis showed that ventricular wall motion abnormalities, increased SSS, family history of coronary heart disease, previous history of vascular remodeling, old myocardial infarction are risk factors for MACEs. Cox multivariate regression analysis indicated that the family history of coronary heart disease ($RR = 2.964$, 95% *CI* 1.318~6.666, $P = 0.009$) was a risk factor for MACEs, and the other variables had no predictive effect. Kaplan-Meier survival analysis showed that the incidence of MACEs was 1% in the SSS 0~7 group and 4% in the SSS ≥8 group, with the cumulative survival rate higher in the former than the latter group ($P = 0.005$). **Conclusion** ^{99m}Tc-MIBI

收稿日期: 2017-05-05; 修回日期: 2017-05-21

严松彪,现工作单位为首都医科大学附属北京妇产医院

通信作者: 严松彪, E-mail: yansongbiao17@163.com

SPECT stress MPI can be used for risk stratification and prognosis assessment in the diabetic patients with suspected myocardial ischemia. Vascular reconstruction can be recommended for those high-risk patients with SSS ≥ 8 .

【Key words】 coronary artery disease; diabetes mellitus; single-photon emission computed tomography; major adverse cardiovascular events; stress myocardial perfusion imaging

Corresponding author: YAN Song-Biao, E-mail: yansongbiao17@163.com

随着我国人口老龄化进展,冠心病的患病率和死亡率呈上升趋势^[1]。心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)是国际公认的诊断冠心病最可靠的无创检测方法^[2], MPI 主要通过负荷总积分(summed stress scores, SSS)、心肌缺血积分(summed difference scores, SDS)和左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等评估患者心肌缺血的严重程度,并进行预后评估^[3]。相对于传统 LVEF, MPI 预测主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)不依赖血流动力学改变、心肌收缩力和治疗方式,具有明显的优越性^[4]。糖尿病患者冠状动脉发生病变的风险是非糖尿病患者的 2~4 倍,其中 65%~75% 死于心脏并发症,但这些患者的常规检查结果如心电图、超声心动图并无异常。通过无创手段尽早明确糖尿病患者的心脏损害意义重大^[5], 目前国内尚缺乏 MPI 对糖尿病患者心脏损害的预测研究,本研究通过回顾性研究探讨了负荷 MPI 对怀疑心肌缺血的糖尿病患者发生 MACEs 的预测作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2013 年 6 月至 2016 年 3 月首都医科大学附属北京友谊医院因怀疑心肌缺血而行^{99m}锝-甲氧基异丁基异腈(technetium-^{99m} labelled methoxyisobutyl isonitrile, ^{99m}Tc-MIBI) SPECT 负荷 MPI 的住院糖尿病患者 165 例,其中男性 97 例,女性 68 例,年龄(60.9 ± 10.8)岁。根据 SSS 分值分为 0~7 分组和 ≥ 8 分组。入选标准:既往确诊或目前能够确诊的糖尿病患者,无^{99m}Tc-MIBI SPECT 负荷 MPI 禁忌证。排除标准:合并恶性肿瘤、心肌病、瓣膜病、先天性心脏病、急性心功能不全、急性心肌梗死者。

1.2 ^{99m}Tc-MIBI SPECT 负荷 MPI

运动负荷试验采用 Bruce 方案,即分级式次极量踏车运动,一般从 30 W 开始,每 2~3 min 增加 20~30 W 重量,直到预计最大心率的 85% (190 - 年龄)或患者出现心绞痛、呼吸困难、心律紊乱、血压下降、心电图 ST 段下移 > 1 mm 等情况时停止,立即静脉注射^{99m}Tc-MIBI 20 mCi, 1 h 后行 PHILIPS forte

SPECT, 配低能通用平行孔准直器,自右前斜 45°至左后斜 45°,共采集 180°,采集矩阵为 64 × 64,共采集 32 帧。次日行静息 MPI。

1.3 SSS 的计算

根据 MPI 结果采用美国心脏协会(American Heart Association, AHA)20 节段评分法进行分析,通过目测半定量对负荷试验后图像进行血流灌注评分。血流灌注评分为 5 个等级:0 分为灌注正常;1 分为灌注轻度减低;2 分为灌注中度减低;3 分为灌注重度减低;4 分为无灌注。将负荷试验后 20 节段的血流灌注评分相加得到 SSS。

1.4 MACEs 和心脏事件年发生率

MACEs 包括心脏性死亡、非致死性心肌梗死、因心绞痛住院和血管重建治疗。生存时间为行 MPI 至 MACEs 发生的天数,若随访时仍未发生 MACEs,即认为生存时间为 MPI 检查时间至随访终止时间。MACEs 年发生率:在随访中发生心脏性死亡、非致死性心肌梗死、因心绞痛住院和血管重建治疗患者占全部随访患者的比例。寿命表法计算心脏事件年发生率,包括心脏性死亡和非致死性患者。

1.5 患者随访

采用电话方式联系患者或其亲属进行随访。终点事件:发生首次 MACEs。终止时间:发生终点事件的时间;研究期限:患者未发生终点事件和失访而终止观察的时间;退出时间:患者死于其他疾病和(或)意外的时间。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,非正态分布数据组间比较用秩和检验。计数资料用百分率表示,组间比较用 χ^2 检验。Cox 单因素和多因素回归分析各因素和 MACEs 的相关性。生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者男性比例、体质量指数(body mass index, BMI)、LVEF、左室收缩末期内径(left ventricular end systolic diameter, LVESD)、典型心绞痛、血管重

建和室壁运动异常比例差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1)。

2.2 两组患者 MACEs 发生情况比较

两组间 MACEs 年发生率、因心绞痛住院率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。心脏性死亡、非致死性心肌梗死、血管重建治疗率差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。

2.3 Cox 回归分析

Cox 单因素回归分析结果表明室壁运动异常、SSS 升高、冠心病家族史、既往血管重建治疗史、陈旧性心肌梗死史是 MACEs 危险因素。进一步 Cox 多因素回归分析结果表明,冠心病家族史 ($RR = 2.964$, $95\% CI 1.318 \sim 6.666$; $P = 0.009$) 仍是 MACEs 的危险因素,其余变量无预测作用(表 3)。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	0-7 score group (n = 140)	≥8 score group (n = 25)	t/Z/χ ²	P value
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	61.5 ± 10.4	57.6 ± 12.7	0.591	0.557
Male/Female	77/63	20/5	5.472	0.026
Family history [n (%)]	29 (20.7)	9 (36.0)	2.796	0.121
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.9 ± 3.4	27.9 ± 4.1	-1.792	0.026
Angina pectoris [n (%)]	51 (36.4)	15 (60.0)	4.911	0.044
Old myocardial infarction [n (%)]	7 (5.0)	3 (12.0)	1.826	0.178
Revascularization [n (%)]	15 (10.7)	7 (28.0)	5.485	0.048
LVEF (% , $\bar{x} \pm s$)	68.6 ± 5.6	64.9 ± 8.8	-4.410	0.000
LVEDS (cm, $\bar{x} \pm s$)	3.03 ± 0.40	3.23 ± 0.50	-4.331	0.000
Wall motion abnormalities [n (%)]	2 (1.4)	4 (16.0)	12.853	0.005

BMI: body mass index; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVEDS: left ventricular end systolic diameter

表 2 两组患者 MACEs 发生情况的比较

Table 2 Comparison of incidence of MACEs between two groups

[n (%)]

Item	0-7 score group (n = 140)	≥8 score group (n = 25)	χ ²	P value
Cardiac death	2 (1.4)	0 (0.0)	0.362	1.000
Nonfatal myocardial infarction	3 (2.1)	1 (4.0)	0.309	0.485
Hospitalization because of angina pectoris	15 (10.7)	7 (28.0)	5.485	0.048
Revascularization	8 (5.7)	2 (8.0)	0.195	0.649
Incidence of MACEs	20 (14.3)	8 (32.0)	4.724	0.042

MACE: major adverse cardiovascular events

表 3 Cox 回归分析 MACEs 危险因素

Table 3 Cox regression analysis of the risk factors for MACEs

Risk factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	RR (95% CI)	P value	RR (95% CI)	P value
Age	1.003 (0.968 - 1.038)	0.883	1.021 (0.982 - 1.062)	0.295
Gender	0.436 (0.185 - 1.027)	0.058	0.496 (0.201 - 1.226)	0.129
LVEF	1.010 (0.945 - 1.080)	0.767	-	-
Wall motion abnormalities	7.016 (2.006 - 24.541)	0.002	1.446 (0.283 - 7.379)	0.658
SSS	1.096 (1.023 - 1.174)	0.010	1.018 (0.941 - 1.102)	0.654
Family History	3.202 (1.509 - 6.795)	0.002	2.964 (1.318 - 6.666)	0.009
PCI therapy inhospital	2.335 (0.808 - 6.746)	0.117	-	-
Revascularization	2.855 (1.193 - 6.835)	0.018	1.274 (0.385 - 4.210)	0.692
Old myocardial in farction	5.715 (2.113 - 15.452)	0.001	3.539 (0.961 - 13.03)	0.057
BMI	1.044 (0.928 - 1.174)	0.477	-	-
Angina pectoris	1.310 (0.618 - 2.777)	0.481	-	-

LVEF: left ventricular ejection fraction; SSS: summed stress score; PCI: percutaneous coronary intervention; BMI: body mass index

2.4 生存分析

SSS 0~7 分组心脏事件(包括心脏性死亡和非致死性心肌梗死)年发生率为 1%,而 SSS ≥8 分组心脏事件年发生率为 4%。Kaplan-Meier 生存分析结果表明,相比 SSS 0~7 分组,SSS ≥8 分组患者累积生存率偏低,差异有统计学意义($P = 0.005$;图 1)。

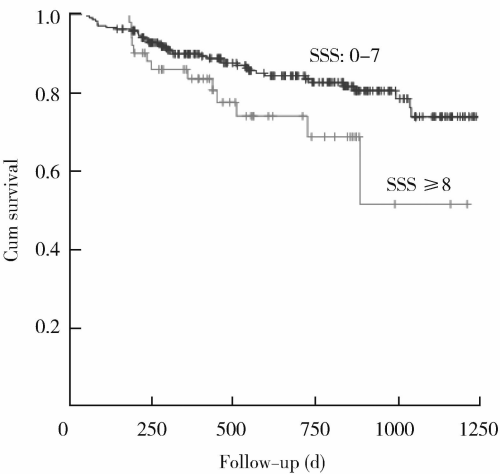


图 1 两组患者的 Kaplan-Meier 生存分析

Figure 1 Kaplan-Meier survival analysis of two groups

3 讨论

糖尿病患者常合并冠状动脉微血管病变,并且病变严重,双支及三支病变、重度病变、左主干病变比例高,SPECT 表现异常可提示冠状动脉储备功能异常、冠状动脉微小血管弥漫性病变及心肌细胞的病理生理状态^[6,7]。而 MPI 对微血管病变的诊断效能较其他无创检查有明显的优越性^[6]。

本研究针对糖尿病患者的研究结果与国外研究基本一致^[8],SSS ≥8 分组(中重度缺血)的患者,心脏事件年发生率为 4%,危险分层为高危。DIAD 研究中合并缺血性心脏病的糖尿病患者,无典型心绞痛患者比例高达 30%^[9],而本研究 SSS ≥8 分组中无典型心绞痛患者比例高达 60%,原因可能为研究对象均为住院患者,血糖水平较门诊就诊的糖尿病患者更高。

研究结果表明,MPI 正常患者的心脏事件年发生率 <1%,MPI 提示中重度心肌缺血患者的年心脏事件发生率 >3%^[10,11]。MPI 异常是糖尿病患者发生心脏性死亡和(或)心肌梗死最强的独立预测因素,MPI 正常的糖尿病患者心脏事件(非致死性心肌梗死和心脏性死亡)年发生率为 1.6%^[12],本研究随访终点时 SSS ≥8 分组的非致死性心肌梗死发生

率为 4%,和 DIAD 研究中非致死性心肌梗死的发生率(4.7%)相近。目前,国际仍推荐应用负荷 MPI 预测糖尿病患者心脏事件发生的风险^[13-15]。尽管 BARI-2D 研究组等^[16]的结果表明对于合并无症状心肌缺血糖尿病患者的年心脏事件发生率并不高,常规筛查如 MPI 并不能改善预后,但本研究结果表明,对于 SSS ≥8 分存在无症状或稳定型心绞痛的糖尿病患者,MPI 为筛查心肌缺血的良好手段。

本研究 Cox 多因素回归分析结果表明,冠心病家族史是 MACEs 的危险因素,与目前临床实践相符合。Cox 单因素分析结果表明男性、室壁运动异常、SSS 升高、既往血管重建史、陈旧性心肌梗死史均可能为 MACEs 的危险因素,但纳入多因素回归分析则无意义,结合上述因素在临床实践中多为确定的危险因素,考虑如果扩大样本量,也许能得到更准确的结论。

本研究目前仍存在一些缺陷:(1)本研究为单中心回顾性研究,病例数少,可能存在选择偏倚;(2)MPI 的分析方法为目测半定量法,可能存在误判;(3)本研究平均随访时间较短,入选患者未细化分组,指导意义一定程度上打折扣。综上所述,对于糖尿病患者,^{99m}Tc-MIBI SPECT 负荷 MPI 能起较好的预测和危险分层作用,尤其是 SSS ≥8 分的患者,危险分层为高危,建议血运重建治疗。

【参考文献】

[1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2015》概要[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521-528. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-3614. 2016. 06. 001.
Chen WW, Gao RL, Liu LS, et al. Chinese Cardiovascular Disease Report 2015 (summary)[J]. Chin Circ J, 2016, 31(6): 521-528. DOI:10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2016. 06. 001.

[2] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(4): 271-277. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2012. 04. 003.
Interventional Cardiology Group of Chinese Society of Cardiology Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary intervention in China 2012 (short form)[J]. Chin J Cardiol, 2012, 40(4): 271-277. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2012. 04. 003.

[3] Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(1): 159-168.

- [4] Gimelli A, Rossi G, Landi P, *et al.* Stress/rest myocardial perfusion abnormalities by gated SPECT: still the best predictor of cardiac events in stable ischemic heart disease[J]. J Nucl Med, 2009, 50 (4): 546 – 553. DOI: 10.2967/jnumed.108.055954.
- [5] Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, *et al.* The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2003, 26(6): 1895 – 1901. DOI:10.2337/diacare.26.6.1895.
- [6] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, *et al.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization[J]. N Engl J Med, 2002, 346(23): 1773 – 1780. DOI:10.1056/NEJMoa012843.
- [7] 罗亚玮, 陈方, 张维东, 等. 合并 2 型糖尿病老年冠心病患者冠状动脉病变程度的研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(12): 910 – 912. DOI:10.3969/j.issn.1674-3474.2008.12.012.
- Luo YW, Chen F, Zhang WD, *et al.* Study on the coronary angiographic characteristics among elder patients with coronary heart disease complicated with diabetes mellitus[J]. Chin J Pract Diag Ther, 2008, 22(12): 910 – 912. DOI:10.3969/j.issn.1674-3474.2008.12.012.
- [8] Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, *et al.* Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease [J]. Circulation, 2002, 105(1): 32 – 40. DOI: 10.1161/hc5001.100528.
- [9] Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, *et al.* Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The DIAD study[J]. Diabetes Care, 2004, 27(8): 1954 – 1961. DOI:10.2337/diacare.27.8.1954.
- [10] Boiten HJ, van der Sijde JN, Ruitinga PR, *et al.* Long-term prognostic value of exercise technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single-photon emission computed tomography[J]. J Nucl Cardiol, 2012, 19(5): 907 – 913. DOI: 10.1007/s12350-012-9585-y.
- [11] Doukky R, Frogge N, Balakrishnan G, *et al.* The prognostic value of cardiac SPECT performed at the primary care physician's office[J]. J Nucl Cardiol, 2013, 20(4): 519 – 528. DOI: 10.1007/s12350-013-9676-4.
- [12] Acampa W, Cantoni V, Green R, *et al.* Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging in diabetic patients: a meta-analysis[J]. J Nucl Cardiol, 2014, 21(5): 893 – 902. DOI: 10.1007/s12350-014-9918-0.
- [13] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, *et al.* A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization [J]. N Engl J Med, 2002, 346(23): 1773 – 1780. DOI: 10.1056/NEJMoa012843.
- [14] Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, *et al.* Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease [J]. Circulation, 2002, 105(1): 32 – 40. DOI: 10.1161/hc5001.100528.
- [15] Boiten HJ, van Domburg RT, Valkema R, *et al.* Dobutamine stress myocardial perfusion imaging: 8-year outcomes in patients with diabetes mellitus [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016, 17(8): 871 – 876. DOI: 10.1093/ehjci/jev351.
- [16] BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, *et al.* A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2009, 360(24): 2503 – 2515. DOI: 10.1056/NEJMoa0805796.

(编辑: 王彩霞)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,本刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件,即快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn