

• 综 述 •

经胸多普勒超声评估冠状动脉血流储备临床应用

丁风华 综述 施仲伟 审校

冠状动脉造影是诊断冠心病的金标准,但随着近期大量的研究发现,单一的基于形态学的方法已不能全面评价冠状动脉的整体功能和预测近期和远期预后^[1]。部分学者^[2]开始使用冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)这一概念来更全面地评价冠状动脉的生理功能。CFR 是指冠状动脉最大充血时的血流量与静息(基线)状态血流量的比值,反映了冠脉循环的潜在储备能力。测定 CFR 既可以估计冠脉狭窄程度,也可以评估冠脉微循环的完整性及生理功能,使临床医生能更加合理地诊断和治疗整体疾病(冠心病)而不仅仅是病变程度(冠脉狭窄)。目前临床上测定 CFR 的方法包括正电子发射断层摄影^[3]、冠脉内多普勒^[4,5]、核磁共振^[6]、经食管多普勒超声^[7]、经胸多普勒超声^[8~14]。其中有些价格昂贵,有些有创伤性,有些还有放射性和对环境的污染,限制了它们的临床应用。近年来,有些学者应用经胸多普勒超声的方法来探测冠状动脉最大充血时和静息状态时的血流速度,用两者的比值即冠脉血流速度储备(coronary flow velocity reserve, CFVR)来估计 CFR,即 $CFR \approx CFVR = \text{最大充血时血流速度} \div \text{静息状态下血流速度}$ 。正常成人 CFR 为 4~5。多普勒超声测

定的 CFR 并非经典的反映冠脉最大充血状态与静息状态流量变化的指标,而是用速度变化的比值反映流量变化,具有简便、经济、无创性等优点,临床试验证实其与血管内多普勒方法测得的 CFR 相关性良好,在临床得到越来越多的应用^[4]。

1 冠状动脉最大充血状态的诱导方法

双嘧达莫和腺苷是目前常用的诱导冠状动脉充血的药物。双嘧达莫抑制细胞对腺苷的摄取和腺苷的酶解,抑制磷酸二酯酶,可使 cAMP 增加,从而减少了肌浆网钙离子的释放,使血管平滑肌舒张,扩张冠状动脉。双嘧达莫静脉滴注后主要扩张冠脉小阻力血管,使血流量增加,因此可用于测定 CFR^[5, 11]。文献报道 4min 内静脉推注双嘧达莫 $0.56 \sim 0.84 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 即可达到理想的最大充血状态,且持续时间较长。腺苷进入血液循环后主要由红细胞和血管内皮细胞摄取,摄取后很快被代谢,或经腺苷激酶磷酸化而成磷酸化合物,或经细胞内的腺苷脱氨酶脱氨而成肌苷。文献报道静脉滴注腺苷 $140 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续 90s 以上可达到稳定的最大充血状态^[8, 9, 15]。两种药物比较见表 1。

表 1 腺苷和双嘧达莫比较

项 目	腺 苷	双嘧达莫
用法	静滴 $140 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	静滴 $0.56 \sim 0.84 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$
作用时间	30s 左右	30min 左右
达到最大效应时间	30~55s	6~16min
优点	作用时间短,副作用持续时间短	作用时间长,有利于同时观察室壁运动
不良反应	房室传导阻滞、低血压、面部潮红、呼吸困难、支气管痉挛、胸部紧压感、恶心和头晕等	持续心肌缺血、低血压、面部潮红、呼吸困难等
不良反应的处理	吸氧观察,无需特别处理	吸氧,静脉推注氨茶碱拮抗

收稿日期:2005-11-21

作者单位:200025 上海市,上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

作者简介:丁风华,男,1976年6月生,上海市人,医学硕士,主治医师。Tel:13816799107

2 经胸多普勒超声显像方法

经胸多普勒超声测定 CFR 时,通常将取样容积定位于左前降支(left anterior descending, LAD)远段或后降支 (posterior descending, PD) 近中段,他们分别走行于前室间沟和后室间沟。受检者取左侧卧位,将超声探头置于患者左锁骨中线第 4 或 5 肋间,在获得心尖两腔心切面之后,将流速范围调节至 12~25cm/s 之间,在脉冲多普勒的帮助下慢慢地沿着前后室间沟移动或转动探头,就可获得 LAD 和 PD 的彩色多普勒,并尽可能使取样角度最小。当得到最佳稳定血流图像时切换至脉冲多普勒模式,即可获得冠状动脉的脉冲多普勒频谱。

3 临床应用

3.1 诊断冠状动脉显著狭窄 Matsumura 等^[10]对 138 例患者研究发现,选择 2.0 作为 CFR 切分点 (cut-off),即 $CFR < 2.0$ 对诊断冠状动脉 LAD 显著狭窄 ($\geq 70\%$) 的敏感性为 90%,特异性为 93%。Watanabe 等^[11]及 Takeuchi 等^[16]运用类似方法检测右冠状动脉也得到基本相同的结论。如上所述腺苷等药能扩张冠状动脉造成冠脉充血。但是当存在某一冠状动脉高度狭窄时,狭窄远端血管呈代偿性扩张以减小阻力来维持心肌微循环的灌注。此时再予以腺苷或双嘧达莫,狭窄血管不能进一步扩张而其余冠脉扩张使血液由缺血区流向非缺血区重分布,称为冠脉窃血^[17]。所以当 $CFVR < 1$ 时,可以认为被检测冠脉有高度狭窄 ($> 90\%$)。

3.2 冠状动脉中等程度狭窄的功能评价 目前对冠状动脉造影显示为中等程度狭窄 (40%~70%) 病变的治疗策略尚有争议,所以对狭窄血管的功能评价非常重要。冠状动脉造影不能看到直径 $< 200\mu\text{m}$ 的冠脉微血管,然而静息状态下,这部分血管的容量占整个冠脉循环的 1/3,通过自身调节作用维持毛细血管压力在稳定状态。冠状动脉中等程度狭窄时,小动脉、毛细血管及小静脉通过自身调节使阻力下降,结果总的血管阻力没有改变。但是在某些病理生理情况下如血黏度增高、高脂血症、急性心肌梗死再灌注后残留毛细血管栓塞、血管痉挛、心肌细胞水肿等,微循环的调节能力不能进一步增加,导致血管总阻力增加,冠状动脉血流量 (coronary blood flow, CBF) 减少, CFR 下降。一些临床试验结果提示,经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的 CFR 临界点为 2。即 $CFR < 2$

时提示微循环功能受损,预测运动负荷时将会诱发心肌缺血。因此在这种情况下,即使冠脉造影或血管内超声显示为中等程度狭窄的患者,也有 PCI 的指征^[8]。相反, $CFR > 2$ 者可暂不行介入治疗。长期随访显示,这些患者的心脏事件发生率远低于 $CFR < 2$ 的患者。

3.3 冠状动脉介入术后早期检测冠脉循环变化 血管内多普勒被认为是测定 CFR 的金标准,常与冠状动脉内超声结合使用评价 PCI 后即刻的效果^[4, 18]。但研究发现,即使经皮冠状动脉腔内成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 或支架植入术后无残余狭窄,部分病人仍然表现为 CFR 受损。这可能有两方面的原因。第一, PTCA 或支架植入术引起血管栓塞、内皮素释放导致阻力血管收缩使最大充血时血流不能增加甚至减少;第二,部分患者在介入治疗前阻力血管已处于扩张状态,治疗后血流立即恢复,使基础状态血流量在短时间内增加^[19]。这些暂时的病理生理变化使 CFR 测值减小,然而数天后微循环通过自身调节作用消除了上述影响因素,此时再行 CFR 检查能获得比较稳定的结果,且可用此方法来排除介入术后的早期血管闭塞。

3.4 冠状动脉介入术后中期或远期支架内再狭窄的预测 许多临床试验显示,当 $CFR < 2$ 时判断支架内显著再狭窄 ($\geq 70\%$) 的敏感性 78%~91%,特异性 90%~95%^[4, 9, 15]。由于冠状动脉的解剖特点,超声探测 LAD 比左旋支或右冠状动脉更为方便^[4, 11, 20],故目前有关 LAD 支架内再狭窄的研究较多。为提高右冠状动脉及左旋支的探测成功率及显像质量,一些研究结合应用超声造影剂,得到较好的效果^[16, 17]。

3.5 与药物负荷超声心动图结合诊断冠心病 试验表明^[21~23],药物负荷超声心动图诊断冠状动脉 LAD 显著狭窄的特异性较高而敏感性不够, CFR 正好相反 (表 2),所以将两者结合可提高冠心病诊断的准确性。Rigo 等报道负荷超声心动图诊断 LAD 病变的敏

表 2 药物负荷超声心动图与 CFR 诊断 LAD 显著狭窄的敏感性和特异性

作者	例数	药物负荷超声		CFR < 2	
		敏感性	特异性	敏感性	特异性
Rigo 等	230	74%	91%	88.6%	77.5%
Lowenstein 等	132	69%	91%	87%	73%
Nohtomi 等	94	72%	95%	94%	65%

感性为 74%，CFR < 1.9 为 81%；特异性分别为 91% 和 84%；准确性分别为 86% 和 83.5%。如果将两者结合考虑，则诊断敏感性提高至 93%，特异性为 80.6%。Lowenstein 等和 Nohtomi 也证实，在静脉滴注双嘧达莫时，同时观察左室壁运动和检测 CFR 可提高试验的敏感性。另外，单支病变或服用 β -受体阻滞剂的患者，药物负荷超声心动图有可能出现假阴性结果，结合 CFR 可提高试验的准确性。

3.6 心肌梗死再灌注后测定 CFR 的意义 Ueno 等^[24]认为当 CFR < 1.5 时，能预测心肌梗死再灌注后的左室重构（敏感性 94%，特异性 91%）。Rigo 等^[25]报道，PCI 术后 24h 测定 CFR 不仅能预测患者住院期间左室功能的恢复，而且在长期随访过程中也发现 CFR 低者出现明显的左室重构。Colonna 等^[26]认为心肌梗死前心绞痛（缺血预适应）对心梗后的微循环有保护作用，CFR > 2.5 可以预测这种保护作用。

3.7 冠脉移植血管通畅性的判断 Takagi^[27]等将超声探头置于锁骨上窝成功探查左侧内乳动脉（left internal mammary artery, LIMA）并获得前向收缩期和舒张期血流频谱。结果显示，最大舒张期血流速度与最大收缩期血流速度比值 < 0.6，诊断 LIMA 显著狭窄（>75%）的敏感性为 100%，特异性 80%；舒张期血流速度时间积分 < 0.5 对诊断 LIMA 显著狭窄的敏感性为 90%，特异性 100%。Crowley 等^[28]得出相同的结论，舒张期流速血流积分 < 0.5 对诊断 LIMA 显著狭窄的敏感性和特异度均为 100%，最大收缩期血流速度与最大舒张期血流速度比值 > 1 诊断 LIMA 显著狭窄（>70%）的敏感性为 100%，特异性 85%。随后的研究又发现，LIMA 的双峰血流频谱受组织透声条件、心脏搏动和呼吸等很多因素的影响，因此测定 LIMA 的血流储备成为判断移植血管通畅性的常用方法。Chirillo 等^[29]发现 CFR < 1.9 对诊断 LIMA 显著狭窄的敏感性 100%，特异性 98%；CFR < 1.6 对诊断静脉桥显著狭窄的敏感性为 91%，特异性 87%。Pizzuto 等^[30]认为，存在 LAD 新生狭窄或有原 LAD 竞争血流时，单纯测定 CFR 来评价桥血管功能的方法存在局限性。他们提出，无论有无竞争血流，测定 LAD 远端的 CFR 来评价 LIMA 或 LAD 狭窄可能比单纯测定 LIMA 的 CFR 更为准确。

3.8 冠脉微循环功能障碍评价 评价微循环功能是 CFR 测定的另一个重要临床应用领域。许多疾病如高血压、心肌肥厚、糖尿病和吸烟等均会引起微循环结构紊乱和（或）功能障碍。这类患者的冠状动脉造影结果可能正常，但临床上表现为胸闷胸痛、运动耐

量下降、心绞痛和平板运动试验阳性，有些被诊断为 X 综合征。在一些研究中，CFR 测定证实肥厚型心肌病、主动脉瓣狭窄或吸烟患者有不同程度的 CFR 损害^[18, 31~33]，CFR 测定也可作为治疗的随访指标^[34]。

4 局限性

4.1 经胸多普勒超声探查 CFR 的成功率和准确性

在很大程度上受到超声图像的制约。影响图像质量的因素主要涉及超声仪器（探头的敏感性、抗干扰能力、计算机运算速度、噪声处理能力、轴向分辨率、侧向分辨率和显示器分辨率等）和患者条件（组织透声条件、呼吸和心脏搏动、冠脉的细小迂曲走行或解剖位置变异等）两大方面。为了获得较好的图像，往往需要花费大量的时间。

4.2 无法定位狭窄部位 冠状动脉形态各异，目前尚不能在同一个超声平面内完整显示一支冠状动脉的全程，多数情况下仅看到一小段冠脉图像，因此无法明确其与其他血管分支的解剖关系，经验性的判断有误诊的可能性。LAD 的远段虽然几无例外地走行于前室间沟，一般不会与其他血管混淆，但在该节段中探得 CFR < 2 时只能表明 LAD 可能存在显著狭窄，而不能明确狭窄部位，也不能鉴别为新生狭窄或支架内再狭窄^[20]。

4.3 CFR 本身影响因素较多 例如 CFR < 2 表明可能存在冠状动脉显著狭窄，但是冠状动脉微循环功能障碍也会导致 CFR 损害，两者叠加可能会导致对狭窄程度的过高估计。若冠状动脉未达到稳定的最大充血状态，则有可能低估 CFR。声束与血管之间角度过大时，CFR 的测定误差可能较大。部分患者存在心肌桥，有可能导致冠状动脉收缩期血流阻断而舒张早期血流加速，不出现典型的双峰样血流频谱，此类患者如何测定 CFR 有待进一步研究。

4.4 CFR 试验过程中的不良反应 在静脉滴注冠脉充血反应诱导药物腺苷或双嘧达莫的过程中，部分患者可出现面部潮红、呼吸困难、支气管痉挛、胸部紧迫感、恶心和头晕而不得不终止试验，极个别患者甚至发生心脏停搏等严重并发症。

5 结论

近年来 CFR 得到越来越多的临床应用。随着计算机和超声技术的迅猛发展以及新型药物的使用，经胸多普勒超声测定 CFR 的可行性、安全性、准确性和重复性正在不断改善和提高，有望成为辅助诊断心血管疾病的一种重要工具。

参 考 文 献

- 1 Rensing BJ, Hermans WR, Vos J, et al. Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty; a study of clinical, procedural and lesional factors related to long-term angiographic outcome; Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane Antagonism (CARPORT) Study Group. *Circulation*, 1993, 88:975-985.
- 2 Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation*, 1998, 97:1557-1562.
- 3 Uren NG, Melin JA, Bruyne BD, et al. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. *N Engl J Med*, 1994, 330:1782-1788.
- 4 Lethen H, Tries HP, Brechtken J, et al. Comparison of transthoracic Doppler echocardiography to intracoronary Doppler guidewire measurements for assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery for detection of restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 2003, 91:412-417.
- 5 De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*, 2003, 107:1877-1883.
- 6 Giang TH, Nanz D, Coulden R, et al. Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses; first European multi-centre experience. *Eur Heart J*, 2004, 25: 1657-1665.
- 7 Coletta C, Galati A, Ricci R, et al. Coronary flow reserve of normal left anterior descending artery in patients with ischemic heart disease; a transesophageal Doppler study. *J Am Soc Echocardiogr*, 1999, 12:720-728.
- 8 Pizzuto F, Voci P, Mariano E, et al. Assessment of flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography and venous adenosine infusion before and after left anterior descending coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38:155-162.
- 9 Pizzuto F, Voci P, Mariano E, et al. Noninvasive coronary flow reserve assessed by transthoracic coronary Doppler ultrasound in patients with left anterior descending coronary artery stents. *Am J Cardiol*, 2003, 91:522-526.
- 10 Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, et al. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol*, 2003, 92:1389-1393.
- 11 Watanabe H, Hozumi T, Hirata K, et al. Noninvasive coronary flow velocity reserve measurement in the posterior descending coronary artery for detecting coronary stenosis in the right coronary artery using contrast-enhanced transthoracic Doppler echocardiography. *Echocardiography*, 2004, 21:225-233.
- 12 Kim HK, Kim YJ, Sohn DW, et al. Transthoracic echocardiographic evaluation of coronary flow reserve in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2004, 94:167-171.
- 13 杨娅, Bartel T, 王新房, 等. 冠状动脉血流储备的经胸多普勒超声心动图探测与冠状动脉内多普勒血流测量的对照研究. *中华超声影像学杂志*, 2002, 10:325-328.
- 14 谢明星, 王新房, 王祥, 等. 经胸超声冠状动脉血流显像技术评价支架术前后冠状动脉血流储备的初步临床应用. *中华超声影像学杂志*, 2003, 12:325-328.
- 15 Ruscazio M, Montisci R, Colonna P, et al. Detection of coronary restenosis after coronary angioplasty by contrast-enhanced transthoracic echocardiographic Doppler assessment of coronary flow velocity reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:896-903.
- 16 Takeuchi M, Ogawa K, Wake R, et al. Measurement of coronary flow velocity reserve in the posterior descending coronary artery by contrast-enhanced transthoracic Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004, 17:21-27.
- 17 Voci P, Pizzuto F, Mariano E, et al. Usefulness of coronary flow reserve measured by transthoracic coronary doppler ultrasound to detect severe left anterior descending coronary artery stenosis. *Am J Cardiol*, 2003, 92:1320-1324.
- 18 Albertal M, Regar E, Piek JJ, et al. Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) Study Group. Value of coronary stenotic flow velocity acceleration on the prediction of long-term improvement in functional status after angioplasty. *Am Heart J*, 2001, 142:81-86.
- 19 Albertal M, Regar E, Van Langenhove G, et al. Flow velocity and predictors of a suboptimal coronary flow velocity reserve after coronary balloon angioplasty. *Eur Heart J*, 2002, 23:133-138.
- 20 Krzanowski M, Bodzon W, Dudek D, et al. Transthoracic, harmonic mode, contrast enhanced color Doppler echocardiography in detection of restenosis after percu-

- taneous coronary interventions. Prospective evaluation verified by coronary angiography. *Eur J Echocardiogr*, 2004, 5:51-64.
- 21 Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, et al. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol*, 2003, 91:269-273.
- 22 Lowenstein J, Tiano C, Marquez G, et al. Simultaneous analysis of wall motion and coronary flow reserve of the left anterior descending coronary artery by transthoracic doppler echocardiography during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003, 16:607-613.
- 23 Nohtomi Y, Takeuchi M, Nagasawa K, et al. Simultaneous assessment of wall motion and coronary flow velocity in the left anterior descending coronary artery during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003, 16:457-463.
- 24 Ueno Y, Nakamura Y, Kinoshita M, et al. Can coronary flow velocity reserve determined by transthoracic Doppler echocardiography predict the recovery of regional left ventricular function in patients with acute myocardial infarction? *Heart*, 2002, 88:137-141.
- 25 Rigo F, Varga Z, Di Pede F, et al. Early assessment of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography predicts late remodeling in reperfused anterior myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004, 17:750-755.
- 26 Colonna P, Cadeddu C, Montisci R, et al. Reduced microvascular and myocardial damage in patients with acute myocardial infarction and preinfarction angina. *Am Heart J*, 2002, 144:796-803.
- 27 Takagi T, Yoshikawa J, Yoshida K, et al. Noninvasive assessment of left internal mammary artery graft patency using duplex Doppler echocardiography from supraclavicular fossa. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22:1647-1652.
- 28 Crowley JJ, Shapiro LM. Noninvasive assessment of left internal mammary artery graft patency using transthoracic echocardiography. *Circulation*, 1995, 92 (Suppl II); II 25-II 30.
- 29 Chirillo F, Bruni A, Balestra G, et al. Assessment of internal mammary artery and saphenous vein graft patency and flow reserve using transthoracic Doppler echocardiography. *Heart*, 2001, 86:424-431.
- 30 Pizzuto F, Voci P, Mariano E, et al. Evaluation of flow in the left anterior descending coronary artery but not in the left internal mammary artery graft predicts significant stenosis of the arterial conduit. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:424-432.
- 31 Minagoe S. Transthoracic Doppler echocardiographic assessment of left anterior descending coronary artery and intramyocardial small coronary artery flow in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*, 2001, 37 (Suppl 1):115-120.
- 32 Kawamoto R, Imamura T, Kawabata K, et al. Microvascular angina in a patient with aortic stenosis. *Jpn Circ J*, 2001, 65:839-841.
- 33 Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA*, 2001, 286:436-441.
- 34 Petkow DP, Krzanowski M, Nizankowski R, et al. Effect of verapamil on systolic and diastolic coronary blood flow velocity in asymptomatic and mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2000, 83:262-266.