

· 综述 ·

## 冠状动脉微血管疾病评估技术新进展

刘婷婷<sup>1,2</sup>, 丁明岩<sup>2</sup>, 冀威<sup>2</sup>, 郭丽娟<sup>2</sup>, 李颖<sup>2</sup>, 赵含章<sup>2</sup>, 朱芳<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup> 大连医科大学研究生院影像医学与核医学系, 辽宁 大连 116044; <sup>2</sup> 辽宁省人民医院心功能科, 沈阳 110016)

**【摘要】** 冠状动脉微血管疾病(CMVD)与心血管疾病的不良预后密切相关,是近年来的研究热点。但由于冠脉造影术无法直接观察到冠状动脉微循环系统,CMVD的诊断通常是基于对微循环的功能评估,目前临床使用侵入性检测方式(例如:冠状动脉内多普勒导丝、微循环阻力指数等)跟非侵入性检测方式(正电子发射断层扫描、心脏核磁共振等)对微循环功能进行间接评估。各种检测方式在评估微循环功能方面具有不同的优势和局限。本文主要对CMVD近年来评估方式的研究进展进行综述,以期提高临床医务工作者对CMVD评估技术的认识。

**【关键词】** 微循环功能障碍;冠状动脉;无创定量评估技术;侵入性检测方式

**【中图分类号】** R541

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.06.101

## New progress in assessment techniques for coronary microvascular disease

LIU Ting-Ting<sup>1,2</sup>, DING Ming-Yan<sup>2</sup>, JI Wei<sup>2</sup>, GUO Li-Juan<sup>2</sup>, LI Ying<sup>2</sup>, ZHAO Han-Zhang<sup>2</sup>, ZHU Fang<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup> Faculty of Medical Imaging and Nuclear Medicine, Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China; <sup>2</sup> Department of Cardiac Function, People's Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016, China)

**【Abstract】** Coronary microvascular disease (CMVD) is closely associated with poor prognosis of the cardiovascular diseases and has been a research focus in recent years. However, coronary angiography cannot directly visualize the coronary microcirculatory system, and invasive methods (intracoronary Doppler guidewire, microcirculatory resistance index, etc.) and non-invasive methods (positron emission tomography, cardiac magnetic resonance, etc.) are currently used to indirectly assess microcirculatory functions with their own advantages and limitations. This article mainly reviews the research progress of CMVD assessment modalities in recent years to improve the understanding of CMVD assessment techniques among clinical practitioners.

**【Key words】** coronary microvascular dysfunction; coronary artery; non-invasive quantitative assessment; invasive detection

This work was supported by Science and Technology Fund of Liaoning Province(20180530109)

Corresponding author: ZHU Fang, zfmooon@126.com

近年来,随着医学的飞速发展,冠状动脉微血管疾病(coronary microvascular disease, CMVD)的临床意义逐渐受到人们的高度重视。2013年,欧洲心脏病学会稳定性冠状动脉疾病治疗指南中首次强调了小血管和微血管疾病在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发病机制中的作用<sup>[1]</sup>。近年来,有学者认为,冠状动脉微循环功能障碍(coronary microcirculation dysfunction, CMD)是可疑或已知冠心病患者出现心肌缺血的主要原因,并与重大不良心血管事件的发生高度相关,包括心肌梗塞、进行性心力衰竭、中风,甚至猝死<sup>[2]</sup>。此外,有资料表明,大多数患者出现冠状动脉粥样硬化也与微循环功能障碍之间存在密切关联<sup>[3]</sup>。心脏微血管病变患者部分存在典型的心绞痛症状,但冠状动脉造影检查未见明显冠状动脉狭

窄。同时,临床上有明显的冠心病心绞痛症状的患者中20%~30%冠状动脉造影正常。在我国,只有6.3%的CMVD案例获得了正确的治疗<sup>[4]</sup>。因此明确是何种原因引起的CMD并予以早期诊断对于日后的进一步治疗起到至关重要的作用。近些年来,国外很多医疗机构重视并积极开展了微循环功能检测,然而,我国部分地区由于受各方面条件的限制,冠状动脉微循环功能的检测依旧仅处于了解及探索的阶段。本文综述了近年来微循环系统相关的工作,重点阐释了CMVD检测方式最新进展及其优缺点。

### 1 CMVD的病理生理学

冠状动脉网络系统由两部分组成,一部分是心外膜下冠状动脉,其直径大于500 μm,占冠状动脉血流

收稿日期: 2021-06-22; 接受日期: 2021-08-31

基金项目: 辽宁省科学技术基金(20180530109)

通信作者: 朱芳, E-mail: zfmooon@126.com

量的5%;另一部分是冠状动脉微循环系统,由前小动脉(直径100~500  $\mu\text{m}$ )、微小动脉(直径<100  $\mu\text{m}$ )、毛细管床(直径<10  $\mu\text{m}$ )三部分组成,分别占冠状血流量的20%、60%和15%<sup>[5]</sup>。故冠状动脉阻力主要来自微循环,心外膜下阻力非常小,所以冠状动脉微循环在调节其动脉血流量方面起到关键作用。

## 2 CMVD的定义及发生机制

CMVD是指在多种危险因素的作用下,冠状前小动脉和小动脉的结构和(或)功能异常所致的劳力性心绞痛或存在客观心肌缺血证据的临床综合征<sup>[9]</sup>。

CMVD的发生机制包括微血管结构异常、微血管功能异常和血管外机制。微循环结构异常包括血管管腔内径的缩小以及微血管密度的减少,导致微血管阻力增加。微循环功能异常主要包括内皮细胞依赖性以及非依赖性血管舒张异常、微血管缩窄和微血管栓塞。血管外改变包括外部挤压、组织水肿以及心脏舒张时间减少等情况,可见于左心室肥厚、左心室纤维化以及主动脉瓣狭窄、冠状动脉重度狭窄、前小动脉缩窄、低血压等<sup>[6]</sup>。

## 3 CMVD的临床分型

2020年《中国多学科微血管疾病诊断与治疗专家共识》<sup>[7]</sup>提出将CMVD分为5种不同的临床类型。(1)无心肌病或阻塞性冠状动脉疾病的原发性CMVD,常见于绝经期女性;(2)合并心肌病(如:肥厚型心肌病、心肌淀粉样变等)但无阻塞性冠状动脉疾病的CMVD;(3)合并阻塞性心外膜冠状动脉疾病的CMVD,该类患者临床可以表现为稳定性心绞痛或急性冠状动脉综合征;(4)医源性CMVD,此类CMVD常见于冠状动脉血运重建术后;(5)移植后CMVD,其是导致长期原位心脏移植幸存者死亡的主要原因。

## 4 CMVD的评估技术

### 4.1 非侵入性评估技术

4.1.1 正电子发射断层扫描 正电子发射断层扫描(positron emission tomography)是通过静脉注射正电子显像剂进行静息和负荷状态下的心肌灌注成像评估(常用的正电子显像剂有<sup>13</sup>N-ammonia,<sup>82</sup>Rubidium,<sup>18</sup>F-Flurpiridaz和<sup>15</sup>O-水)。对区域和整体心肌血流量(以每克心肌每分钟单位体积)进行后处理,并计算冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)<sup>[8]</sup>,CFR<2.0提示存在CMD。最近有文献表明,由CFR降低所判定的CMD在可疑或已知冠心病患者当中普遍存在,增加了诱导性心肌缺血(除了梗阻性心外膜狭窄所致)和亚临床性心肌损伤的严重程度<sup>[9]</sup>。Schindler等<sup>[10]</sup>研究表明,基于PET

所测算的CFR能更好地预测心脏恶性事件的发生概率,提供更有意义的临床预后信息,并指导临床治疗。PET作为2017年《冠状动脉疾病诊断和治疗的专家共识》<sup>[6]</sup>中推荐的测量CFR无创“金标准”,其准确性已经得到临床证实,但其昂贵的费用限制了在临床中的应用。近年来,有研究表明,PET/CT联合心肌显像,利用计算机断层扫描技术(computed tomography, CT)的图像对PET的成像结果进行衰减校正,将PET所反映的代谢功能信息与CT所反映的解剖结构信息相结合,可进一步提升其临床应用价值<sup>[11]</sup>。

4.1.2 心脏磁共振成像 心脏磁共振成像(cardiovascular magnetic resonance, CMR)也可以用于评估心肌血流灌注,高分辨率的CMR可以显示透壁心肌血流并评估非梗阻性冠心病患者的CMD<sup>[12]</sup>。CMR主要是利用钆造影剂的首过效应以及延迟显像技术来间接评估冠状动脉形态结构。CMR的高时间分辨率使得通过血管空间的指示剂或造影剂分散的直接可视化成为可能,这是用PET所不能实现的。通过CMR检测到的晚期钆增强与主要心血管事件和死亡率的高风险相关<sup>[13]</sup>。CMR通过钆对比剂流入及流出组织间隙过程中的对比度变化来辨识CMVD中的微循环阻塞(microvascular obstruction, MVO)和心肌内出血(intramyocardial hemorrhage, IMH)<sup>[14]</sup>。Kotecha等<sup>[15]</sup>提出的定量灌注技术可以获得心肌血流量(myocardial blood flow, MBF)以及心肌灌注储备(myocardial perfusion reserve index, MPRI)等参数,进一步提示存在局部微循环灌注缺损,MPRI<2.0时提示存在CMVD。

除了上述心肌灌注的量化,目前正在研究通过磁共振成像评估冠状动脉血流和心肌灌注的无造影剂对比方法。有研究最近证明了无钆造影剂腺苷负荷T1加权图像在检测CMD中的高准确性<sup>[16,17]</sup>。另一个小组提出了一种不同的方法,即通过核磁共振相位对比成像来测量冠状静脉窦的血流量,以此来鉴别患者是否存在CMD<sup>[18]</sup>。

CMR的优点是空间分辨率高、无信号衰减、无电离辐射,能准确评价心外膜及心内膜下的心肌灌注,已经逐渐成为无创评价心肌病变的金标准。但这项技术价格昂贵、过程复杂、耗时长,而且钆造影剂在肾功能不全患者中会引起不良反应,故难以全面普及。不过,随着技术的改进与发展,我们预计CMR在评估CMVD中的应用将进一步增加。考虑到其在心脏成像中的多种适应证,CMR有望成为心脏解剖、形态、功能和心肌灌注综合评估的一站式工具。

4.1.3 动态心肌灌注 CT 动态心肌灌注CT不仅可以视觉定性评估,还可以通过定量测量心肌血流

量评估心肌缺血。除了冠状动脉的解剖特征之外,在计算机断层扫描成像过程中,还可以获得关于功能性缺血的信息。当造影剂穿过心肌时,动态 CT 灌注获得多个 CT 图像,提供了与磁共振成像相当的结果。注射碘化造影剂后,进行心电门控计算机断层扫描,以估计心肌血流量<sup>[19]</sup>。使用这种技术可以对心肌和冠状动脉进行功能评估,但代价是更高的辐射暴露;此外,碘化造影剂具有血管舒张作用,可能会过高估计基线血流,从而导致对心肌血流储备的低估。

**4.1.4 经胸多普勒超声心动图** 经胸多普勒超声心动图 (transthoracic Doppler echocardiography, TTDE) 可用于测量冠状动脉在静息和和负荷状态下的舒张期最大血流速度。通过记录静息状态下左前降支远端的冠状动脉血流速度后,静脉注射双嘧达莫或腺苷测量冠状动脉最大充血状态下的左前降支血流速度并计算得出冠状动脉血流速度储备 (coronary flow velocity reserve, CFVR), 是评价冠状动脉血流量的替代指标。近年来,作为一种评估心肌缺血的非侵入性方法,TTDE 测量的 CFVR 已得到很好的验证,CFVR<2.0 提示微循环功能障碍,其结果可与 PET 和冠状动脉造影技术相媲美<sup>[20]</sup>。其可以反映冠状动脉循环中大血管和微血管疾病的存在,具有可床旁进行、无创、可行性高、对患者和医师安全、相对平价且便于日后定期随访、并且不涉及任何辐射的优点<sup>[6]</sup>。TTDE 对于 CFVR 的评估一般仅限于左前降支,由于心脏微循环 75% 是由前降支提供的,TTDE 可清晰显示左前降支远端的血流,显像率可高达 90% 以上,用左前降支的 CFVR 来代表整体的微循环功能。TTDE 对于左回旋支跟右冠状动脉的探测显示率仅为 40%~50%,这也是 TTDE 适用于非梗阻性冠心病患者微循环检测的原因<sup>[21]</sup>。

**4.1.5 心肌声学造影** 心肌声学造影 (myocardial contrast echocardiography, MCE) 作为诊断心肌微循环灌注的一种新技术,是传统 TTDE 测量 CFVR 的一种补充,通过持续静脉输注微气泡作为超声增强剂,并在心脏收缩期末通过触发高能量脉冲破坏心肌内的造影剂微气泡,观察造影剂的再充盈过程,借助分析软件对心肌血流灌注进行定量评价,了解局部心肌灌注情况<sup>[22]</sup>。该方法也可用于量化整体心肌灌注储备,并与 PET 所测定的心肌血流量有良好的一致性,同时有研究表明对于微血管功能障碍的诊断方面,MCE 与 PET 能力相当。此外,还有文献表明,MCE 不仅可用于评估冠状动脉微循环灌注以及测量 CFR,还可用于急性心肌梗死后存活心肌的探查以及再灌注术后患者预后情况的评估,MCE 测定的无复流范围是急性心肌梗死后左心室负性重构最好的预测因子,其诊断 CMD 具有相对较高的灵敏

度和特异度,优于心肌染色分级或 TIMI 血流分级<sup>[23]</sup>。

MCE 的潜在优点包括它可以在床旁进行,相对便宜,副作用较少,没有辐射暴露。然而,此项技术也存在着很多限制性因素,其依赖于操作者,显示出相当大的观察者内部和观察者之间的变异性,同时肥胖或者患有肺部疾病患者也会出现图像质量不佳的情况。

**4.1.6 单光子发射计算机断层成像术** 单光子发射计算机断层成像术 (single photon emission computed tomography, SPECT) 是根据心肌对放射性核素标记的显像剂摄取情况来反映冠状动脉血流分布,其摄取量与心肌活性和局部心肌血流灌注量成正比,可使正常或者有活性的心肌显影,而坏死心肌和缺血心肌不显影或显影变淡。目前主要选用<sup>201</sup>Tl 和<sup>99m</sup>Tc-甲氧基异丁基异腈作为显像剂来进行单光子发射计算机断层扫描,可与 PET 一样进行定量分析<sup>[24]</sup>,而且 SPECT 心肌灌注显像评估 CFR 与 PET 的一致性良好,应用前景广阔。

## 4.2 侵入性评估技术

**4.2.1 微循环阻力指数** 微循环阻力指数 (index of microcirculatory resistance, IMR) 是一个操作简单且重复性高的参数,逐渐成为临床上评估 CMD 的可靠指标,IMR>25U 提示微循环功能障碍,可用于 CMD 的定量评估。IMR 主要通过温度/压力导丝测量平均远端动脉压和平均通过时间,其计算公式为  $IMR = Pd(\text{充血}) \times t(\text{mean}(\text{充血}))$ 。与 CFR 相比,IMR 在基线时表现出较低的内在变异性和较好的重现性<sup>[25]</sup>,且大多与血流动力学状态的变化无关。Fearon 等<sup>[26]</sup>认为 IMR 是急性 ST 段抬高型心肌梗死后急性和短期随访中 CMD 的良好预测指标,并指出 IMR>40U 是患者死亡的独立预测因子。近年来,有研究指出,联合应用 IMR 和热稀释法测量的 CFR 能更精确地评估冠状动脉微循环功能,增加的 IMR 对冠状动脉微血管阻塞的检测有独立的预测价值,合并高 IMR 和低 CFR 对冠状动脉微血管阻塞具有高预测性<sup>[27]</sup>。与其他有创检测方法相比,IMR 应用比较多、比较广泛,可以为 CMD 的病理生理研究、预防以及治疗提供指导意义,目前被认为是评估 CMD 最准确的指标。

**4.2.2 CFR** 迄今为止,CFR 一直是评价 CMD 的金标准,CFR<2.0 提示存在 CMD。它同时提供了心外膜冠脉和微循环信息,可以通过冠状动脉多普勒导丝 (intracoronary Doppler, ICD) 和 (或) 热稀释法压力-温度传感导丝获得。使用 ICD 法,多普勒技术允许直接测量冠状动脉峰值流速,CFR 定义为充血血流除以静息血流的比率。使用热稀释法,是通过盐水团通过时间间接估计冠状动脉流速,CFR 定义为静息时平均通过时间与充血时平均通过时间的

比率。微循环血流同时反映心外膜和微血管系统, CFR可以用来评估无心外膜狭窄患者的微循环功能<sup>[28]</sup>。有研究表明,热稀释法与ICD技术获得的CFR具有良好的相关性,并且ICD法可以在获得CFR的同时测定出IMR和FFR,具有额外优势<sup>[29]</sup>。

CFR的主要限制性在于其是通过对整个冠状动脉血管树血流的综合测量,因此不能区分心外膜和微血管血流。CFR的可重复性也受到质疑,因此,尽管与其他测量技术有良好的相关性,但CFR可变性高,重现性差,限制了其更广泛的应用。

**4.2.3 TIMI血流分级和CTFC** TIMI血流分级广泛地应用于评价心外膜下冠状动脉血流的通畅状态,是一种半定量评价方法。Camici等<sup>[30]</sup>发现虽然TIMI血流0-2级可能与PCI术中的微血管阻塞有关,但在TIMI血流3级的患者中也观察到了这一现象,该试验对CMD评估的敏感性较低。由于TIMI血流分级中观察者间的高度变异性和较差的观察者间一致性,引入了校正的TIMI帧数(CTFC),通过计算达到标准化远端标志所需的造影帧数,提供了评估冠状动脉血流的定量指标。Goel等<sup>[31]</sup>在一项关于冠状动脉慢血流的研究中,纳入207例可疑冠心病但冠状动脉造影正常的患者,通过CTFC检测其发生率证实冠状动脉慢血流现象可用作心肌缺血的标志,同时也可反映CTFC在评估冠状动脉微循环方面的优势。CTFC的优点是它的高重现性,内部观察者之间的低误差,而且可以定量估计血流量;缺点在于不能直接反应微血管血流状态且预后价值尚不明确<sup>[32]</sup>。

### 4.3 冠状动脉反应性测试

冠状动脉内皮功能的损害会导致生理或药物触发的异常冠状动脉运动,并且是CMD的重要原因。这可以在PCI术中进行评估,冠状动脉内乙酰胆碱输注是最常用的药理学触发因素。正常内皮在Ach的作用下释放一氧化氮,导致血管舒张。在内皮功能受损的情况下,由于平滑肌的毒蕈碱刺激,这一过程被破坏,乙酰胆碱通过内皮和血管平滑肌细胞上的毒蕈碱受体影响冠状动脉紧张度<sup>[33]</sup>。同时在乙酰胆碱注射期间评估冠状动脉血流可能有助于识别冠状动脉微血管内皮功能障碍的患者(尽管其CFR正常且痉挛测试正常)。《中国多学科微血管疾病诊断与治疗专家共识》<sup>[7]</sup>建议,当排除阻塞性CAD、负荷试验出现“假阳性”结果时,为除外CMVD,应进一步评估这些患者的冠状动脉舒缩功能。此外,如果常规负荷试验结果为阴性,但临床上仍高度怀疑CMVD,则可以将患者转诊进行冠状动脉血管舒缩反应性测试。

## 5 总结与展望

综上所述,CMVD的病因、发病机制及临床分型都

比较复杂。近年来,虽然不能直接在人体内观察冠状动脉微循环,但其替代评估技术日趋完善,逐渐适应了临床工作中定量评估冠状动脉微循环功能的实际需求,医师可根据实际情况选择合适的评估技术,提升CMVD的诊断效率,实现CMVD的早发现早治疗。

### 【参考文献】

- [1] Task Force Members, Montalescot G, Sechtem, *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. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
- [2] Cortigiani L, Rigo F, Bovenzi F, *et al.* The prognostic value of coronary flow velocity reserve in two coronary arteries during vasodilator stress echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(1), 81-91. DOI: 10.1016/j.echo.2018.09.002.
- [3] Lee BK, Lim HS, Fearon WF, *et al.* Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2015, 131(12): 1054-1060. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012636.
- [4] 靳宏光. 麝香保心丸对冠状动脉微循环障碍的治疗作用[J]. *中国社区医师*, 2020, 36(29): 8. DOI: CNKI:SUN:XCYS.0.2020-29-003.  
Jin HG. The therapeutic effect of muscadine heart pill on coronary artery microcirculation disorders [J]. *China Community Physicians*, 2020, 36(29): 8. DOI: CNKI:SUN:XCYS.0.2020-29-003.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
- [6] 张运, 陈韵岱, 傅向华, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(5): 421-430. DOI: CNKI:SUN:ZGXH.0.2017-05-004.  
Zhang Y, Chen YD, Fu XH, *et al.* Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary microvascular disease[J]. *Chin Circ J*, 2017, 32(5): 421-430. DOI: CNKI:SUN:ZGXH.0.2017-05-004.
- [7] 陈浩, 龚涛, 王晓霞, 等. 中国多学科微血管疾病诊断与治疗专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(12): 1149-1165. DOI: CNKI:SUN:ZGXH.0.2020-12-001.  
Chen H, Gong T, Wang XX, *et al.* Chinese multidisciplinary expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of microvascular diseases[J]. *Chin Circ J*, 2020, 35(12): 1149-1165. DOI: CNKI:SUN:ZGXH.0.2020-12-001.
- [8] Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, *et al.* Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes[J]. *Circulation*, 2014, 129(24): 2518-2527. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
- [9] Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, *et al.* Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2015, 131(6): 528-535. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009716.
- [10] Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, *et al.* Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease

- and microvascular health[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(6): 623-640. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.04.007.
- [11] Mathew RC, Bourque JM, Salerno M, *et al.* Cardiovascular imaging techniques to assess microvascular dysfunction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(7): 1577-1590. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.09.006.
- [12] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.046.
- [13] Indorkar R, Kwong RY, Romano S, *et al.* Global coronary flow reserve measured during stress cardiac magnetic resonance imaging is an independent predictor of adverse cardiovascular events[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(8 Pt 2): 1686-1695. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.08.018.
- [14] 李璐, 赵世华. 磁共振成像识别急性心肌梗死后微循环障碍的研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(4): 335-338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.04.014.
- Li L, Zhao SH. Advances of cardiovascular magnetic resonance imaging in detecting microcirculatory dysfunction after acute myocardial infarction[J]. *Chin J Cardiol*, 2019, 47(4): 335-338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.04.014.
- [15] Kotecha T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, *et al.* Automated pixel-wise quantitative myocardial perfusion mapping by CMR to detect obstructive coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction: validation against invasive coronary physiology[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(10): 1958-1969. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.022.
- [16] 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. DOI: 10.1186/s12968-017-0397-8.
- [17] Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, *et al.* Gadolinium-free cardiac MR stress T1-mapping to distinguish epicardial from microvascular coronary disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(9): 957-968. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.071.
- [18] Bietenbeck M, Florian A, Shomanova Z, *et al.* Reduced global myocardial perfusion reserve in DCM and HCM patients assessed by CMR-based velocity-encoded coronary sinus flow measurements and first-pass perfusion imaging[J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107(11): 1062-1070. DOI: 10.1007/s00392-018-1279-2.
- [19] Feher A, Sinusas AJ. Quantitative assessment of coronary microvascular function: dynamic single-photon emission computed tomography, positron emission tomography, ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8): e006427. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006427.
- [20] Kono T, Uetani T, Inoue K, *et al.* Diagnostic accuracy of stress myocardial computed tomography perfusion imaging to detect myocardial ischemia: a comparison with coronary flow velocity reserve derived from transthoracic Doppler echocardiography[J]. *J Cardiol*, 2020, 76(3): 251-258. DOI: 10.1016/j.jicc.2020.03.003.
- [21] Vegsundvåg J, Holte E, Wiseth R, *et al.* Coronary flow velocity reserve in the three main coronary arteries assessed with transthoracic Doppler: a comparative study with quantitative coronary angiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24(7): 758-67. DOI: 10.1016/j.echo.2011.03.010.
- [22] 刘佳楠, 孙宇佳, 安换换, 等. 负荷心肌超声造影测定冠状动脉血流储备的临床应用[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2020, 31(3): 180-183+187. DOI: 10.12117/jccmi.2020.03.008.
- Liu JN, Sun YJ, An HH, *et al.* Clinical application of stress myocardial contrast echocardiography in the determination of coronary flow reserve[J]. *Chin J Clin Med Imaging*, 2020, 31(3): 180-183+187. DOI: 10.12117/jccmi.2020.03.008.
- [23] Le DE, Bragadeesh T, Zhao Y, *et al.* Detection of coronary stenosis with myocardial contrast echocardiography using Regadenoson, a selective adenosine A2A receptor agonist[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012, 13(4): 298-308. DOI: 10.1093/ejehocard/jer232.
- [24] Petretta M, Storto G, Pellegrino T, *et al.* Quantitative assessment of myocardial blood flow with SPECT[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 57(6): 607-614. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.12.007.
- [25] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603522.
- [26] Fearon WF, Low AF, Yong AS, *et al.* Prognostic value of the index of microcirculatory resistance measured after primary percutaneous coronary intervention[J]. *Circulation*, 2013, 127(24): 2436-2441. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000298.
- [27] Ahn SG, Hung OY, Lee JW, *et al.* Combination of the thermodilution-derived index of microcirculatory resistance and coronary flow reserve is highly predictive of microvascular obstruction on cardiac magnetic resonance imaging after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(8): 793-801. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.12.025.
- [28] 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 [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(20): 2044-2054. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.07.011.
- [29] 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. DOI: 10.1161/01.cir.0000017199.09457.3d.
- [30] Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1): 48-62. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.160.
- [31] Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, *et al.* Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X[J]. *Angiology*, 2001, 52(8): 507-514. DOI: 10.1177/000331970105200801.
- [32] 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. DOI: 10.1007/s11239-008-0220-3.
- [33] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503.