

· 综 述 ·

微循环阻力指数临床应用的新进展

张永珍

(北京大学第三医院心血管内科, 北京 100191)

【摘 要】 微循环阻力指数(IMR)易于操作,并可同时测定冠状动脉血流储备分数(FFR),以综合评估心外膜冠状动脉和微循环的功能,与其他有创性和无创性方法相比,其不受血流动力学和冠状动脉病变的影响。本文主要介绍 IMR 的理论基础、操作技巧及临床应用。

【关键词】 微血管阻力指数;操作技巧;临床应用

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.11.208

Recent progress of microcirculatory resistance index in clinical application

ZHANG Yong-Zhen

(Department of Cardiology, Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 The index of microcirculatory resistance (IMR) can be measured readily and simultaneously with fractional flow reserve (FFR), and is a comprehensive integrated assessment for the epicardial and microvascular compartments of the coronary circulation. In contrast to other invasive and non-invasive tests, this method is known to be stable and reproducible under various hemodynamics and even in the presence of coronary artery stenosis. This review summarized the theoretical basis, operation skills, and the clinical practice of IMR.

【Key words】 index of microcirculatory resistance; operation skills; clinical application

Corresponding author: ZHANG Yong-Zhen, E-mail: zhangy_zhen@163.com

冠状动脉(心外膜血管和微循环)功能的完整性是冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者预后的重要决定因素。为规范冠状动脉血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)的临床应用,中华医学会心血管分会发布了《冠状动脉血流储备分数临床应用专家共识》,但 FFR 仅能评估心外膜冠状动脉病变的功能,而不能评估冠状动脉微循环的功能。越来越多的证据表明冠状动脉微循环结构和功能异常是冠心病不良预后的独立预测因素,研究发现急性 ST 段抬高型心肌梗死(acute ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者成功经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后,约 50% 患者出现微循环功能不全或堵塞,预后不良。由于技术和理论的限制,目前可用的评估冠状动脉微循环的方法未能在临床上广泛应用^[1],而微循环阻力指数(index of microcirculatory resistance, IMR)具有独特的优势,可特异性评估冠

状动脉微循环功能,对指导治疗和预测预后具有重要的价值。

1 IMR 的定义与理论基础

IMR 为心肌最大充血状态下跨微循环压力阶差[冠状动脉远端压力(distant pressure, Pd)与静脉压(venous pressure, Pv)的差值]除以心肌血流量(Q),即 $IMR = (Pd - Pv) / Q$ 。使用压力导丝(顶端 3 cm 处镶嵌压力/温度感受器,推送杆作为第 2 个温度感受器)可同步记录冠状动脉远端压力和温度(分别精确到 1 mmHg 和 0.02℃),忽略不计静脉压力后, $IMR \approx Pd / Q$ 。注射室温生理盐水后,推送杆上和导丝顶端的温度感受器可先后检测到生理盐水温度的变化,根据两条温度曲线触发的时间差计算出生理盐水从指引导管到达导丝顶端温度感受器平均运行的时间,即平均传导时间(transit mean time, Tmn),最大充血状态时,心肌血流量与 Tmn 的倒数($1/Tmn$)

呈线性关系, $Q \approx Tmn$, 心肌血流量等于冠状动脉血流量, $IMR = Pd / (1/Tmn)$, 即 $Pd \times Tmn$ (mmHg · s 或 U)。心外膜冠状动脉存在有意义病变和侧支循环时, 均影响 Pd 和 Tmn , 此时心肌血流量为冠状动脉血流量与侧支血流量之和, 测得的 IMR 值可能会高于 IMR 真实值 ($IMRT$), 这是因为通过 Tmn 估计的血流量反映的是冠状动脉血流量^[1], 此时需要测定冠状动脉嵌压 (wedge pressure, Pw), 即球囊扩张阻断的冠状动脉血流后病变远端的压力, 反映侧支循环压力, $IMRT = Pa \times Tmn \times [(Pd - Pw) / (Pa - Pw)]$, 公式中 Pa 为主动脉平均压, 有研究表明亦可不测 Pw , 通过计算即可获得 IMR 准确值 (IMR_{calc}): $IMR_{calc} = Pa \times Tmn \times [(1.35 \times Pd / Pa) - 0.32]$ 。 IMR 的界值目前尚无统一标准, 一般认为 IMR 正常应 < 25 , 研究报道 STEMI 患者的 IMR 界值为 $32 \sim 40$ 。

IMR 具有以下优势: (1) 冠状动脉微循环功能的定量特异性指标; (2) 不受心率、血压和心肌收缩力等血流动力学参数变化影响, 测量重复性好; (3) 测定 $IMRT$ 时, 不受心外膜冠状动脉狭窄程度的影响; (4) 所用压力导丝类似于标准 PCI 导丝, 允许各种 PCI 器械操作。

2 IMR 的测量

生理检测仪 (radi medical system)、压力导丝和诱发微循环充血的血管扩张剂可同时测定 IMR 、 FFR 和冠状动脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR)。主要步骤如下^[3]: (1) 常规给予肝素, 送 6F 指引导管至冠状动脉开口; (2) 压力导丝充满生理盐水, 体外校“0”, 送导丝出指引导管口外 $1 \sim 2$ mm 处, 进行体内压力平衡, 即 $Pa = Pd$; (3) 送导丝远端感受器至冠状动脉开口 ≥ 6 cm, 病变远端 ≥ 3 cm; (4) 给予硝酸甘油 $100 \sim 200$ μg , 弹丸式注入室温生理盐水 3 ml, 应用热稀释技术, 软件会自动得出室温生理盐水的 Tmn , 重复 3 次, 计算基础平均值; (5) 静脉输注腺苷或三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 140 $\mu g / (kg \cdot min)$ 使冠状动脉达到最大充血状态, 因其作用时间极短, 不应冠状动脉内注射, 但可在冠状动脉内注射罂粟碱 $10 \sim 20$ mg; (6) 弹丸式注入室温生理盐水 3 ml 重复 3 次, 计算冠状动脉最大充血状态时 Tmn 平均值; (7) 检测仪自动计算 FFR 和 CFR 。(8) 计算 IMR , Pd 乘以最大充血状态时 Tmn 平均值; (9) 若测定 $IMRT$, 在球囊扩张时, 记录 Pw 。

注意事项。(1) 宜选用 6F 指引导管, 确保与冠

状动脉同轴衔接, 避免嵌顿或离开冠状动脉口部, 不应使用带有侧孔的导管, 保证生理盐水有效注入冠状动脉; $< 6F$ 指引导管测定 IMR 的准确性尚未充分评估。(2) 确保实现冠状动脉最大充血状态, 必要时腺苷或 ATP 可增至 180 $\mu g / (kg \cdot min)$, 注意药物禁忌证。(3) 温度感受器距冠状动脉开口的距离会影响 Tmn 平均值, 整个测量过程中感受器的位置不能移动。(4) 测量冠状动脉基础和最大充血状态 Tmn 前, 必须把指引导管内的对比剂和温暖的液体冲出。

3 IMR 的临床应用

3.1 稳定型缺血性心脏病

3.1.1 冠状动脉临界病变 冠状动脉临界病变 (直径狭窄 $40\% \sim 70\%$) 研究表明: (1) IMR 与 FFR 无明显相关性; (2) 约 33% 的患者存在微循环功能障碍 ($IMR > 25$); (3) IMR 高的患者远期主要不良心脏事件 (major adverse cardiac events, MACE) 即死亡、心肌梗死和再次血运重建发生率高。在 PCI 后复发性心绞痛无再狭窄和病变进展的患者中, 61.5% 存在微循环功能障碍 ($IMR > 25$)^[1-3]。

3.1.2 围术期心肌梗死 稳定型缺血性心脏病 (stable ischemic heart disease, SIHD) 患者 PCI 后有可能发生斑块碎屑或微血栓脱落至远端微血管, 因此微循环是否受损可预测围术期心肌梗死 (perioperative myocardial infarction, PPMI) 的发生。研究表明 SIHD 患者择期 PCI 后 41.3% 发生 PPMI, 术前 $IMR \geq 27$ 预测 PPMI 的敏感度为 80%, 特异度为 85%, 发生 PPMI 的概率增加 23 倍^[1]。

3.2 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征

研究资料甚少。一项小样本研究发现非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 患者 PCI 前 IMR 平均为 22.73, 提示有微循环功能保留, 但未描述 $IMR > 25$ 患者所占比例^[4]。不稳定型心绞痛患者择期 PCI 后 38.6% 发生 PPMI, 术后 IMR 是发生 PPMI 的独立预测因素, 术后 $IMR > 31$ 预测 PPMI 的敏感度为 86%, 特异度为 91%, 发生 PPMI 的概率增加 27 倍^[5]。

3.3 STEMI

11 项中小样本 (最大样本 252 例) 研究对 STEMI 成功 PCI 后立即测定的 IMR 进行了分析, 结果表明 IMR 界值变化较大 ($IMR > 32 \sim 40$), 术后 IMR 可以预测梗死面积、存活心肌、心肌挽救、近期和远期心功能及心室重塑、MACE 发生率^[1,6-8]。

IMR 的预测价值优于所有其他的有创性心肌微循环灌注指标。

3.4 心脏 X 综合征

IMR 对于存在心绞痛但冠状动脉造影完全正常患者的诊断具有挑战性。探索性研究发现,心脏 X 综合征患者 IMR 显著高于正常对照组 (33.1 vs 18.8),运动心电图试验计分与 IMR 呈负相关^[1]。

3.5 非冠状动脉性心脏病和心脏移植

小样本研究或个案报道表明应激性心肌病^[11]、肥厚型心肌病^[9]和糖尿病^[10]等患者 IMR > 25,也支持存在冠状动脉微循环功能障碍。研究发现心脏移植术后对心外膜冠状动脉和微循环的影响不同,术后 1 年 FFR 明显恶化,IMR 则显著改善,而术后第 2 年 IMR 明显增加,表明冠状动脉微循环功能障碍出现较晚,早期测定 CFR 并不能预测冠状动脉微循环的这些改变。术后 1 年时测定 IMR ≥ 20 患者 4.5 年的无事件存活率明显降低 (39% vs 69%),1 年时的 IMR 较基础 IMR 降低或无变化患者较 IMR 升高患者的 4.5 年无事件存活率高 (66% vs 36%)^[1]。

3.6 IMR 指导冠状动脉微循环干预

与心外膜冠状动脉截然不同是针对冠状动脉微循环的治疗甚少,主要是因为一直无可靠的评估微循环的技术,IMR 的出现使指导针对冠状动脉微循环的治疗成为可能。

3.6.1 SIHD 直接支架植入较球囊预扩张后支架植入患者的术后 IMR 显著降低。PCI 前冠状动脉内注射依那普利和术前服用他汀类药物 (1 个月) 明显降低患者术后 IMR,减少 PPMI 的发生^[1]。支持他汀类药物有益于冠状动脉微循环及预防 PPMI 发生的假说。

3.6.2 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 正在进行的 ENDORA-PCI 试验旨在评估非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者 PCI 前给予内皮素拮抗剂——安贝生坦的价值,研究其是否能够减少患者 PCI 术后 IMR 升高。

3.6.3 STEMI 研究结果表明,STEMI 患者直接 PCI 后冠状动脉内注射链激酶、尼可地尔、硝普钠可显著降低 IMR^[1]。血栓抽吸或使用远端保护装置亦明显降低直接 PCI 后 IMR^[11],系列测定^[11] (基础、球囊扩张或血栓抽吸后、支架术后) IMR 研究发现,基础 IMR < 32 患者 PCI 术后 IMR 明显升高,主要是植入支架前球囊扩张或血栓抽吸所致。植入支架后 IMR 与 24 h 核磁共振测定的微循环血管堵塞相关,但植入支架前进行球囊扩张组和血栓抽吸组的支架后 IMR、早期微循环血管堵塞和梗死面积无显著差

异。表明基础 IMR < 32 的 STEMI 患者易于出现装置操作所致的微循环损伤,在导丝恢复部分血流后,血栓抽吸对于维护微循环的完整性并不优于球囊扩张。以上微循环保护策略的临床益处并不一致,部分原因可能是 STEMI 患者的微循环血管损伤存在异质性,我们认为 STEMI 直接 PCI 后立即测定 IMR 可及早进行危险分层,采取优化治疗措施。

目前,REDUCE-MVI 研究正在进行中,研究对象为 STEMI 直接 PCI 后患者,对存在的非罪犯血管临界病变,1 个月后行 FFR 指导的 PCI,与普拉格雷对比观察具有腺苷样作用的替格瑞洛是否具有改善 IMR 的效应。

3.6.4 心脏移植 心脏移植 1 年时依维莫司组的 IMR 和钙神经蛋白抑制剂组的 IMR 差异无统计学意义^[12]。

以上研究表明,IMR 指导冠状动脉微循环治疗具有广阔的前景,IMR 可大大地推进研发冠心病治疗的新策略。冠状动脉干预不能仅限于重建心外膜冠状动脉血流,更应获得正常的心肌灌注 (包括心外膜冠状动脉和微循环)。

4 展 望

IMR 是一种定量特异性评估冠状动脉微循环的有创方法,测量简单,快捷,重复性及安全性好,可同时测定 IMR、CFR 和 FFR,综合评估心外膜冠状动脉和微循环的功能,更好地指导治疗决策,使心肌血流恢复最优化,改善临床结果。测定 IMR 不但有利于 STEMI 患者的危险分层,预测 SIHD 患者 PCI 后发生 PPMI 的概率,辅助心脏 X 综合征的诊断,同时可以客观评价干预措施改善微循环的有效性,促进冠状动脉微循环治疗的研发,寻找针对高 IMR 的治疗措施,改善预后。

【参考文献】

- [1] Martínez GJ, Yong AS, Fearon WF, et al. The index of microcirculatory resistance in the physiologic assessment of the coronary microcirculation[J]. Coron Artery Dis, 2015, 26 (Suppl 1): e15 - e26.
- [2] Park SD, Lee MJ, Woo SI, et al. Epicardial artery stenosis with a high index of microcirculatory resistance is frequently functionally insignificant as estimated by fractional flow reserve[J]. Intern Med, 2016, 55(2): 97 - 103.
- [3] Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(10): 1158 - 1169.
- [4] Layland J, Carrick D, McEntegart M, et al. Vasodilatory capacity

- of the coronary microcirculation is preserved in selected patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(3): 231–236.
- [5] Wu Z, Ye F, You W, *et al.* Microcirculatory significance of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention assessed by the index of microcirculatory resistance [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30(6): 995–1002.
- [6] 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.
- [7] Park SD, Baek YS, Lee MJ, *et al.* Comprehensive assessment of microcirculation after primary percutaneous intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: insight from thermodilution-derived index of microcirculatory resistance and coronary flow reserve [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(1): 34–39.
- [8] Faustino M, Baptista SB, Freitas A, *et al.* The index of microcirculatory resistance as a predictor of echocardiographic left ventricular performance recovery in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing successful primary angioplasty [J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29(2): 137–145.
- [9] Gutiérrez-Barrios A, Camacho-Jurado F, Díaz-Retamino E, *et al.* Invasive assessment of coronary microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: the index of microvascular resistance [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2015, 16(7): 426–428.
- [10] Leung M, Leung DY. Coronary microvascular function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Euro Intervention*, 2016, 11(10): 1111–1117.
- [11] Hoole SP, Jaworski C, Brown AJ, *et al.* Serial assessment of the index of microcirculatory resistance during primary percutaneous coronary intervention comparing manual aspiration catheter thrombectomy with balloon angioplasty (IMPACT study): a randomised controlled pilot study [J]. *Open Heart*, 2015, 2(1): e000238.
- [12] Yang HM, Khush K, Luikart H, *et al.* Invasive assessment of coronary physiology predicts late mortality after heart transplantation [J]. *Circulation*, 2016, 133(20): 1945–1950.
- (编辑: 王彩霞)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》采用中英文对照形式著录中文参考文献

本刊对录用稿件中的中文参考文献在文末采用中英文对照形式著录, 详见例示。

例: [1] Wang X, Yuan ST, Mu XW, *et al.* De-escalation application of norepinephrine in treatment of patients with septic shock [J]. *Chin J Mult Org Dis Elderly*, 2013, 12(11): 826–830. [王翔, 袁受涛, 穆心苇, 等. 去甲肾上腺素在脓毒症休克患者中的降阶梯使用 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013, 12(11): 826–830.]

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: zhldqg@mode301.cn