

· 临床研究 ·

非冠状动脉梗阻性缺血性心脏病冠状动脉微血管功能障碍与左室收缩功能的相关性

朱艳艳 丁明岩 冀 威 张慧慧 李 颖 郭丽娟 刘婷婷 朱 芳

摘 要 **目的** 应用腺苷负荷状态下经胸冠状动脉血流显像技术(TTDE)评价非冠状动脉梗阻性缺血性心脏病(INOCA)女性冠状动脉微血管功能障碍(CMD),并分析其与静息、负荷状态下左室收缩功能的关系。**方法** 选取疑似心绞痛症状且近3个月内冠状动脉造影提示冠状动脉狭窄(<50%)的女性患者,均行腺苷负荷状态下TTDE检查。根据TTDE测得冠状动脉血流速度储备(CFVR)进行分组,其中CFVR<2.0者26例为病例组,CFVR>2.5者33例为对照组。于腺苷负荷状态及静息状态下行常规超声心动图和二维斑点追踪技术检查,获取腺苷负荷状态下和静息状态下的左室整体纵向应变(GLS),二者差值即为左室整体纵向收缩储备(Δ GLS)。比较两组患者静息状态下常规超声心动图各参数及 Δ GLS的差异。应用多元线性回归分析上述各参数与CFVR的相关性。**结果** 病例组的年龄、负荷状态下收缩压和舒张压、静息状态下心率,以及糖尿病、高血压病、高脂血症比例均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);病例组负荷状态下GLS、 Δ GLS均低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。相关性分析显示:CMD患者CFVR与静息状态下心率、负荷状态下GLS、 Δ GLS均相关($r=-0.378, 0.320, 0.615$, 均 $P<0.05$)。经多元线性回归分析调整年龄、糖尿病、高血压病、高脂血症、负荷状态下收缩压和舒张压、静息状态下心率、负荷状态下GLS影响因素后发现,CFVR与 Δ GLS呈独立相关($\beta=0.906, P<0.05$)。**结论** TTDE技术可以早期评价INOCA女性患者CMD,且CFVR与 Δ GLS相关,CFVR越低,左室收缩储备功能越低。

关键词 斑点追踪技术,二维;冠状动脉血流显像,经胸;冠状动脉微循环障碍;心室功能,左
[中图法分类号]R540.45;R541.9 [文献标识码]A

Correlation between coronary microvascular dysfunction and left ventricular systolic function in patients with non-obstructive coronary artery disease

ZHU Yanyan, DING Mingyan, JI Wei, ZHANG Huihui, LI Ying, GUO Lijuan, LIU Tingting, ZHU Fang
Department of Cardiac Function, People's Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China

ABSTRACT **Objective** To evaluate coronary microvascular dysfunction (CMD) in female patients with non-obstructive ischemic heart disease (INOCA) by adenosine stress transthoracic coronary flow imaging (TTDE), and to analyze its relationship with left ventricular systolic function at rest and stress status. **Methods** A total of female patients suspected of having angina pectoris and stenosis (<50%) revealed by angiography in the past 3 months were selected. All patients underwent TTDE examination under adenosine load. According to TTDE measurement of coronary flow velocity reserve (CFVR), the patients were divided into two groups, 26 patients with CFVR<2.0 in the case group, 33 patients with CFVR>2.5 in the control group. The left ventricular global longitudinal strains (GLS) was obtained by conventional echocardiography and two-dimensional speckle tracking technique in resting state and adenosine loading state. The difference between the two states was the left ventricular global longitudinal systolic reserve (Δ GLS). The parameters of conventional echocardiographic parameters and Δ GLS were compared between the two groups in resting state. Multiple linear regression was used to analyze the correlation

基金项目:辽宁省科学技术计划基金项目(20180530109)

作者单位:110000 沈阳市,中国医科大学人民医院心功能科

通讯作者:朱芳, Email: zfmooon@126.com

between the above parameters and CFVR. **Results** The systolic and diastolic blood pressure, resting heart rate, proportions of diabetes, hypertension and hyperlipidemia in the case group were higher than those in the control group at age and load level (all $P<0.05$). GLS in the case group under load and Δ GLS were lower than those in the control group, the difference were statistically significant (both $P<0.05$). Correlation analysis showed that CFVR of CMD patients was correlated with GLS and Δ GLS with resting heart rate and under load state ($r=-0.378, 0.320, 0.615$, all $P<0.05$). After adjusting of age, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, systolic blood pressure and diastolic blood pressure, resting heart rate and GLS under load by multiple linear regression analysis, it showed that CFVR and Δ GLS were independently correlated ($\beta=0.906, P<0.05$). **Conclusion** TTDE technology can early evaluate the left ventricular systolic reserve function of CMD in female patients with coronary non-obstructive ischemic heart disease, and CFVR is related to Δ GLS. The lower the CFVR, the lower the systolic reserve function.

KEY WORDS Speckle tracking technology, two-dimensional; Coronary artery blood flow imaging, transthoracic; Coronary microcirculation dysfunction; Ventricular function, left

非冠状动脉梗阻性缺血性心脏病 (ischemia and no obstructive coronary artery disease, INOCA) 为临床症状和体征表现为缺血性心脏病, 但冠状动脉检查却未发现冠状动脉阻塞的一类综合征, 好发于中年女性^[1]。冠状动脉微血管功能障碍 (coronary microvascular dysfunction, CMD) 在 INOCA 的发病机制中具有重要的作用^[2], 可导致患者心血管事件风险升高。常用无创检查评估微循环功能的方法有药物负荷下经胸冠状动脉血流显像 (transthoracic Doppler echocardiography, TTDE) 和左室心肌声学造影, 能早期识别隐匿性冠状动脉疾病, 对其临床分析及治疗具有重要意义^[3]。应用腺苷负荷状态下 TTDE 检测冠状动脉血流速度储备 (coronary flow velocity reserve, CFVR) 来评估 CMD^[4], 对诊断心血管疾病及了解冠状动脉血流的生理调控、病理改变、诊断治疗及临床评估等均具有重要意义; 应用斑点追踪技术分析计算左室整体纵向应变能发现亚临床心脏功能损害, 具有潜在的预后价值。目前关于 INOCA 女性患者的 CMD 与左室收缩功能关系的研究较少, 本研究旨在应用腺苷负荷状态下 TTDE 评估 INOCA 女性患者 CMD, 并分析其与左室收缩功能的关系。

资料与方法

一、研究对象

选取 2018 年 11 月至 2020 年 1 月因疑似心绞痛于我院就诊的 INOCA 女性患者 76 例, 年龄 34~76 岁, 平均 (55.9±11.4) 岁。均行腺苷负荷下 TTDE 检查, 根据临床 CMD 诊断标准 (CFVR<2.0)^[4-7] 进行分组, CFVR<2.0 者 26 例为病例组, CFVR>2.5 者 33 例为对照组, 排除 2.0≤CFVR≤2.5 临界区间者 17 例。病例组纳入标准: ①疑似心绞痛症状的女性患者; ②静息或负荷状态下心电图提示心肌缺血 (在 J 点后 80 ms 水平或斜型下移 0.1 mV), 但超声心动图检查显示无节段性室壁运动异常; ③近 3 个月内冠状动脉造影检查提示冠

动脉正常或狭窄 (<50%); ④CFVR<2.0。对照组纳入标准: ①疑似心绞痛症状的女性患者; ②CFVR>2.5; ③静息或负荷状态下心电图提示正常。排除标准: ①Ⅱ度或Ⅲ度房室传导阻滞者 (带有人工起搏器者除外); ②窦房结疾病患者 (人工起搏器者除外); ③已知或估计有支气管狭窄或支气管痉挛的肺部疾病患者 (如哮喘); ④对腺苷有过敏反应者; ⑤非心源性胸痛和其他心脏病患者; ⑥超声成像条件差, 图像质量不能保证者。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有受检者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 仪器: 使用 GE Vivid E9 彩色多普勒超声诊断仪, M5SC 探头, 频率为 2.0~4.5 MHz; 配备 Echo Pac 软件。

2. 获取常规超声参数: 嘱患者取左侧卧位, 连接心电图, 获取常规超声心动图参数, 包括: 左室收缩末期容积 (LVESV)、左室舒张末期容积 (LVEDV)、左室每搏量 (LVSV)、左室射血分数 (LVEF)、左室心肌质量指数 (LVMI)、左室舒张早期二尖瓣口血流速度峰值 (E)、左房收缩期二尖瓣口血流速度峰值 (A) 及 E/A, 各项测量指标均连续采集 3 个心动周期, 取平均值。

3. 获取整体应变参数: 打开 GE Echo Pac 软件, 软件依次自动追踪心尖三腔、四腔和两腔心切面心肌感兴趣区, 必要时进行手动调节, 获得左室各节段纵向应变, 并计算左室整体纵向应变 (GLS)。

4. 获取腺苷负荷状态下 TTDE 参数: 询问患者病史、过敏史, 向患者说明试验过程并签署知情同意书。连接心电图、血压、血氧、监护仪。嘱患者取左侧卧位, 左手留置针连接腺苷持续静脉微量泵。调节机器条件与冠状动脉条件, 探查心尖区室间沟心外膜冠状动脉左前降支, 仔细微调探头角度采集左前降支图像, 获得稳定的频谱形态, 取 3~5 个心动周期测得平均峰值血流速度值 (APVb)。然后给予腺苷持续静脉泵注射 6 min ($140 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), 腺苷静脉输入后每隔

1 min测量左前降支血流速度,得到静息状态下最大舒张期血流峰速(APVh),APVh与APVb比值即为CFVR。再次测量负荷状态下GLS,观测心率及血压,用药过程中连续监测心电图变化。负荷状态下GLS与静息状态下GLS差值即为左室整体纵向收缩储备(Δ GLS)。

三、统计学处理

应用SPSS 25.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行配对 t 检验;计数资料以例表示,组间比较行 χ^2 检验或Fisher确切概率检验。相关性分析采用Spearman相关性分析和多元线性回归分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组一般资料比较

两组年龄、糖尿病、高血压病、高脂血症比例,以及负荷状态下收缩压和舒张压、静息状态下心率比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组体质指数、静息状态下收缩压和舒张压、负荷状态下心率比较,差异均无统计学意义。见表1。

二、两组各超声参数比较

两组负荷状态下GLS、 Δ GLS比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);静息状态下GLS、LVEF、LVMI、LVESV、LVEDV、LVS、E、A及E/A比较,差异均无统计学意义。见图1,2和表2。

三、相关性分析和多元线性回归分析

相关性分析显示:CMD患者CFVR

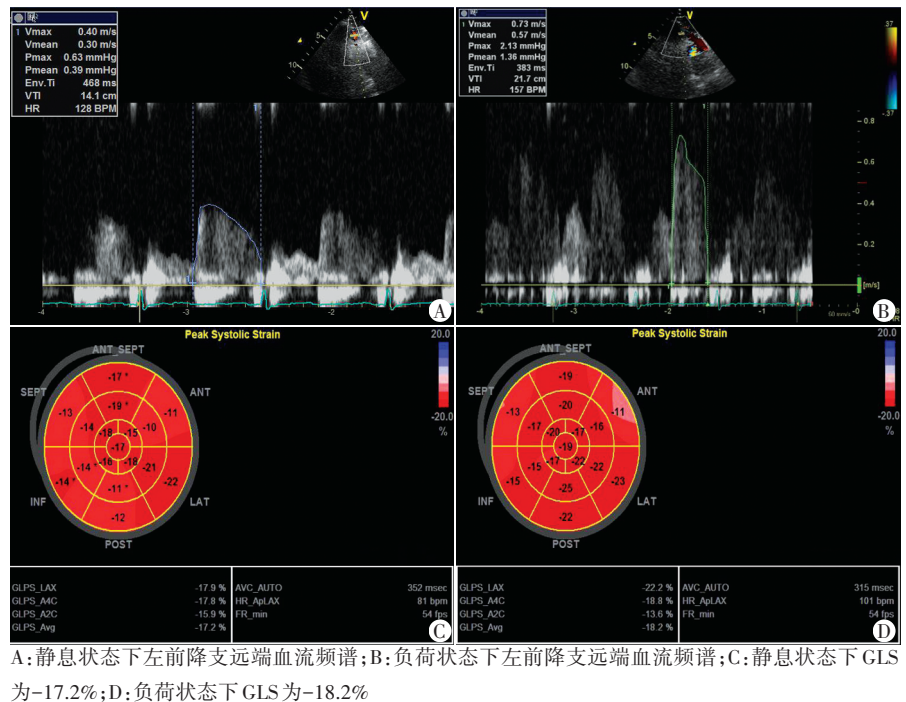


图1 病例组超声图像(平均CFVR=1.9)

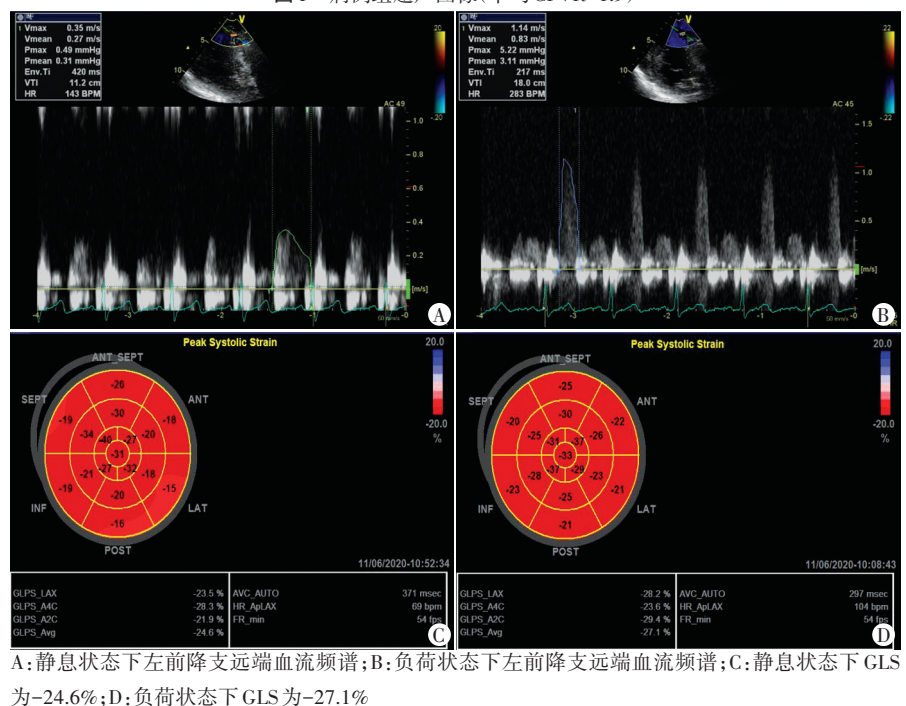


图2 对照组超声图像(平均CFVR=3.07)

表1 两组一般资料比较

组别	年龄 (岁)	体质指数 (kg/m ²)	糖尿病 (例)	高血压病 (例)	高脂血症 (例)	吸烟史 (例)	静息状态下			负荷状态下		
							收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	心率 (次/min)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	心率 (次/min)
病例组(26)	62.0±8.0	23.4±2.0	11	15	14	3	141.2±19.9	76.3±12.1	76.4±9.1	131.5±14.7	80.1±8.1	87.7±13.4
对照组(33)	51.0±11.7	24.0±1.9	5	10	9	3	133.5±13.0	79.2±11.4	70.2±7.5	127.2±16.5	71.2±7.5	88.2±12.8
χ^2 值	3.860	-1.244	5.463	4.705	4.469	0.072	1.687	-1.034	2.635	3.317	3.782	0.011
P值	0.001	0.220	0.019	0.030	0.035	0.789	0.098	0.306	0.012	0.045	0.001	0.989

1 mm Hg=0.133 kPa

表2 两组各超声参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	静息状态下 GLS(%)	负荷状态下 GLS(%)	Δ GLS	LVEF (%)	LVMI (g/m ²)	LVEDV(ml)	LVESV (ml)	LVSV (ml)	E(cm/s)	A(cm/s)	E/A
病例组	21.1±2.5	23.0±2.4	2.13±0.92	58.3±2.9	70.2±7.8	88.5±25.5	35.1±15.3	52.6±17.3	62.0±8.4	80.0±18.7	0.8±0.2
对照组	22.2±1.5	25.3±1.9	3.06±1.12	59.6±2.0	72.4±6.2	89.3±28.3	36.9±17.7	55.7±18.0	65.2±11.9	70.0±13.0	1.0±0.3
t值	-1.831	-3.807	-3.879	-1.952	-1.078	0.800	0.210	0.521	-0.481	1.250	-1.061
P值	0.076	0.001	<0.001	0.057	0.286	0.421	0.840	0.623	0.645	0.267	0.324

GLS:左室整体纵向应变; Δ GLS:左室整体纵向收缩储备;LVEF:左室射血分数;LVMI:左室心肌质量指数;LVEDV:左室舒张末期容积;LVESV:左室收缩末期容积;LVSV:左室每搏量;E:左室舒张早期二尖瓣口血流速度峰值;A:左房收缩期二尖瓣口血流速度峰值

与静息状态下心率、负荷状态下 GLS、 Δ GLS 均相关($r=-0.378, 0.320, 0.615$, 均 $P<0.05$), 与静息状态下 GLS 不相关。见表 3。

经多元线性回归分析调整年龄、负荷状态下收缩压和舒张压、静息状态下心率、负荷状态下 GLS 影响因素后发现, CFVR 与 Δ GLS 呈独立相关($\beta=0.906$, $P<0.05$)。见表 3。

表3 CFVR 与临床资料及超声参数的相关性分析和多元线性回归分析结果

参数	相关性分析		多元线性回归分析	
	r值	P值	β 值	P值
负荷状态下收缩压	-0.105	0.472	-0.003	0.786
负荷状态下舒张压	-0.263	0.067	-0.006	0.750
负荷状态下 GLS	0.320	0.025	0.067	0.365
Δ GLS	0.615	0.001	0.906	0.027
年龄	-0.014	0.925	-0.023	0.140
静息状态下心率	-0.378	0.007	-0.015	0.421

讨 论

INOCA 患者最常见的症状为心绞痛,但冠状动脉造影并未发现冠状动脉阻塞^[5]。与无症状人群相比,INOCA 发生重大心血管事件的风险增加。当患者存在 CMD,药物负荷状态下心肌血流量增加不足,心肌氧需求和血液供应之间不匹配,从而导致心肌灌注不足,进一步引起心肌收缩功能的变化。GLS 减低提示心血管疾病患者未来心血管事件风险增高。在药物负荷状态下测量 Δ GLS 是一种新颖的评价方法,已被引入到负荷超声心动图的临床应用指南中, Δ GLS 的降低提示患者预后不良^[6]。本研究通过分析静息及负荷状态下心脏收缩功能的改变,旨在探讨 INOCA 女性患者 CMD 与超声心动图评估的左室收缩功能的相关性。

本研究中病例组年龄、负荷状态下收缩压和舒张压、静息状态下心率均较对照组高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),分析原因可能与患者年龄及腺苷为扩血管药物有关。高血压、高血脂、高血糖等心血管危险因素会导致冠状动脉血管内皮功能障碍,可进一步发展成 CMD,故 CMD 患者有较高的心血管危险因素风险。

斑点追踪技术测得的 GLS 对心内膜下心肌缺血较敏感,其反映了左室心肌在纵向整体收缩功能的改变,可以早期评估亚临床左室收缩功能障碍^[7],即早期心肌受损可直接表现为左室纵向心肌收缩功能减低。本研究结果显示,两组静息状态下 GLS 比较差异无统计学意义,但病例组较对照组 Δ GLS 显著降低($P<0.001$)。提示 Δ GLS 能更早期识别 CMD 患者左室收缩功能的细微异常。分析其机制,本研究纳入患者多为疾病早期阶段,因心肌灌注不足所导致的细微改变并不能使左室收缩功能在静息状态下出现明显受损,但是药物负荷可以让这种细微变化得以表现^[8]。与 Cadeddu 等^[9]研究结果相一致,该研究发现与健康对照组比较,运动负荷超声心动图评估的 Δ GLS 在有心肌缺血、无梗阻性冠状动脉粥样硬化性心脏病和负荷试验阳性的女性中均显著降低(均 $P<0.05$)。与本研究不同的是,其通过运动负荷前后测得 Δ GLS,本研究通过腺苷负荷前后测得 Δ GLS。腺苷负荷在心肌内纵层、中环层、外斜层的 Δ GLS 具有高准确率(54%~65%)和高特异性(80%~91%),可以进一步提高独立诊断价值^[10]。

本研究相关性分析结果显示,CMD 患者 CFVR 与静息状态下心率、负荷状态下 GLS、 Δ GLS 均相关($r=-0.378, 0.320, 0.615$, 均 $P<0.05$),表明随着 CMD 严重程度的加深,充血状态下左室收缩功能及左室收缩储备更低。经多元线性回归分析调整年龄、负荷状态时收缩压和舒张压、静息状态下心率、负荷状态下 GLS 影响因素后,CFVR 与 Δ GLS 仍独立相关($\beta=0.906$, $P<0.05$),表明当 CMD 女性患者早期心肌受损处于代偿时,斑点追踪技术联合腺苷负荷状态下 TTDE 有助于监测微循环储备功能改变,能够对此类患者进行早期评估并及时干预,对患者临床预后的改善至关重要。

综上所述,TTDE 技术可以早期评价 INOCA 女性患者 CMD,且 CFVR 与 Δ GLS 相关,CFVR 越低,左室收缩储备功能越低,有助于临床及时干预并尽早制定治疗方案。

参考文献

- [1] Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with

- increased risks of major adverse cardiovascular events [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(6):734-744.
- [2] Aldiwani H, Zaya M, Suppogu N, et al. Angina hospitalization rates in women with signs and symptoms of ischemia but no obstructive coronary artery disease: a report from the wise (women's ischemia syndrome evaluation) study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(4): e013168.
- [3] 赵超群. 心肌声学造影在冠状动脉微循环病变中的临床应用[J]. *临床超声医学杂志*, 2019, 21(12):922-925.
- [4] Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(7): 478-488.
- [5] Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade [J]. *Circulation*, 2017, 135(11):1075-1092.
- [6] Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(11):1191-1229.
- [7] Russo C, Jin Z, Elkind MS, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(12):1301-1309.
- [8] Jovanovic I, Tesic M, Giga V, et al. Impairment of coronary flow velocity reserve and global longitudinal strain in women with cardiac syndrome X and slow coronary flow [J]. *J Cardiol*, 2020, 76(1):1-8.
- [9] Cadeddu C, Nocco S, Deidda M, et al. Altered transmural contractility in postmenopausal women affected by cardiac syndrome X [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(2):208-214.
- [10] Ejlersen JA, Poulsen SH, Mortensen J, et al. Diagnostic value of layer-specific global longitudinal strain during adenosine stress in patients suspected of coronary artery disease [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(4):473-480.

(收稿日期:2020-09-01)

(上接第510页)

化,延时扫描均未见摄取造影剂,考虑肝转移瘤可能(图2B)。术前诊断:肝转移瘤可能。术后病理诊断:右肝结节为肝肾上腺残余瘤,左肝结节为海绵状血管瘤(图3)。

讨论:肾上腺残余瘤是由肾上腺皮质细胞组成的肿瘤,最常见于肾脏、腹膜后、精索、睾丸旁、阔韧带周围,起源于肝脏极为罕见^[1]。术前影像学检查难以精确诊断肝肾上腺残余瘤,文献^[2]报道其影像学特征性表现为一个富含脂肪组织及血管的肿块。这与本例中超声造影动脉相高增强,CT及MRI上环状强化表现相吻合。理论上本病确诊以类固醇激素的产生或排泄为依据(如血清或尿类固醇激素水平升高),但大多肿瘤在临床上并无此表现,故术后病理检查是确诊的重要依据。肝肾上腺残余瘤病理表现为一种边界清晰的黄色结节状病变,常发生在肝右叶的包膜下。由于肾上腺残余瘤与肝细胞腺瘤或肝细胞癌在形态学上的相似性,镜下较难鉴别,必要时可加做免疫组化检查^[3]。临床工作中若影像学提示富含脂肪和高度血管化肿块时,应警惕肾上腺残余瘤的可能性。

参考文献

- [1] Enjoji M, Sanada K, Seki R, et al. Adrenal rest tumor of the liver preoperatively diagnosed as hepatocellular carcinoma [J]. *Case Rep*

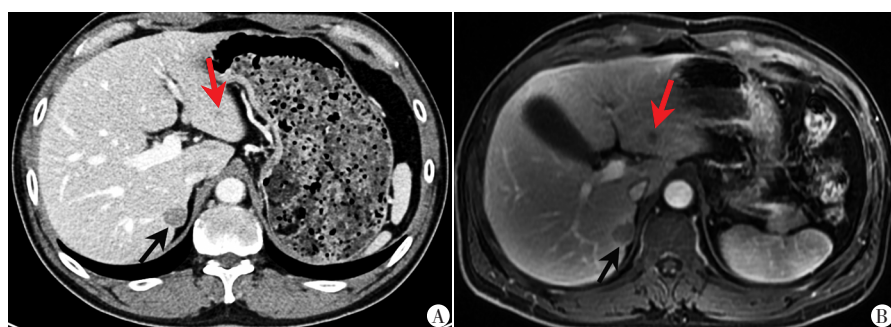
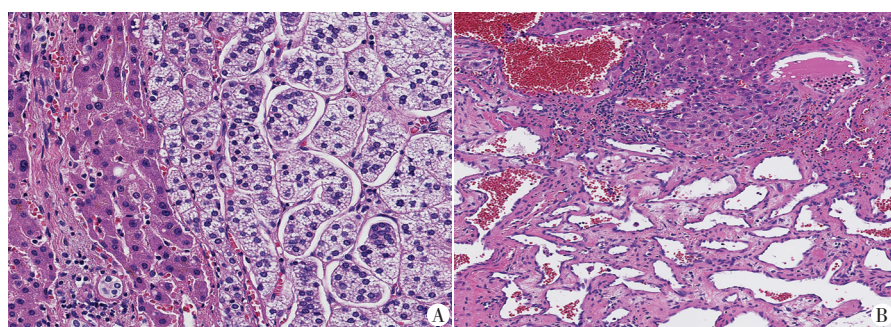


图2 肝右后叶上段和肝左外叶下段结节增强CT(A)及MRI(B)图(箭头示病变)



A:肝右后叶上段结节病理图,镜下可见胞质透亮的瘤细胞被纤维条索分隔成巢(HE染色,×200);
B:肝左外叶下段结节病理图,镜下可见大小不等的扭曲血管(HE染色,×100)

图3 肝右后叶上段和左外叶下段结节病理图

- Surg*, 2017, 2017(1):8231943.
- [2] Dalla Valle R, Montali F, Manuguerra R, et al. Adrenal rest tumour of the liver [J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(8):758.
- [3] Baba Y, Beppu T, Imai K, et al. A case of adrenal rest tumor of the liver: radiological imaging and immunohistochemical study of steroidogenic enzymes [J]. *Hepatol Res*, 2008, 38(11):1154-1158.

(收稿日期:2020-09-14)