

综述

冠心病患者测定微循环阻力指数的临床意义

李萌玫综述, 邵一兵审校

摘要 冠状动脉微循环在心肌灌注和心肌代谢中起着至关重要的作用。大量研究显示, 冠状动脉微血管的功能异常是很多心脏疾病发生的重要病因, 评估冠状动脉微循环的功能状态是评价很多心脏疾病, 尤其是急性 ST 段抬高型心肌梗死预后的重要指标。微循环阻力指数 (IMR) 与实际微血管阻力 (TMR) 有很好的相关性。在稳定期冠心病患者和接受急诊经皮冠状动脉介入治疗术后的 ST 段抬高型心肌梗死患者中证实 IMR 与 TMR 也有很好的相关性。

关键词 综述; 微循环阻力指数; 心肌梗死; 侧支循环

冠状动脉微循环是指由微动脉、毛细血管和微静脉构成的微循环系统。冠状动脉微循环在冠状动脉血流的代谢调控中起着至关重要的作用^[1], 即使有心外膜冠状动脉的再血管化的存在, 微血管主动的收缩与舒张可以调节冠状动脉的血流和心肌的灌注。微循环血管床是保证心肌充分灌注的基础。研究显示, 急性心肌梗死患者在接受经皮冠状动脉介入治疗后, 大约有三分之一的患者因为微循环的阻塞而不能获益 (排除冠状动脉血流再灌注)^[2]。研究发现, 微循环阻力指数 (IMR) 可以实时的反映冠状动脉微循环^[3]。

1 微循环阻力指数的定义、测量方法及与微循环的相关性

IMR 代表的是在峰值血流通过条件下最小的微血管阻力, 因此是反映微血管功能的数量级指标。随着技术的发展, 目前可以用动脉生理检测仪, 头端带有压力-温度感受器冠状动脉内的导丝来测量冠状动脉的血流^[2], 测量 IMR 的原理是热稀释法, 需要动脉生理检测仪 (RadiAnalyzerTM) 和一根 0.014 in (1 in=2.54 cm) 头端带有压力-温度感受器的软引导丝 (该导丝既可以用于 IMR 的测量, 也可以用来行经皮冠状动脉介入治疗)。以公式计算得出 IMR^[4]。IMR = Pd × Tmn (在最大充血状态下), 通过冠状动脉狭窄远端的压力为 Pd 可近似为压力阶差, Tmn 是最大充血状态下平均传导时间, 值得注意的是, 在最大充血状态下测量 Tmn 时, 达到了微血管最低阻力, 同时静息血管的张力和血流动力学的变异被清除了。

一项研究^[5]在 8 头猪冠状动脉内注射 5 mg 和 10 mg 罂粟碱以达到静息下最大充血状态, 并分别在 2、5、8、10 min 后测量 Pd 和 Tmn, 然后向在左前降支放置的微导管选择性的注射 40 μm 的微球来阻断微循环, 得出 IMR 可以实时反映冠状动脉微循环。尽管目前还没有研究能够得出 IMR 正常值, 一项对 101 例心外膜冠状动脉狭窄患者的分析中, 得出正常的 IMR 值应该在 25 U 以下^[6]。然而, 在测量不同的心外膜狭窄程度过程中, IMR 有很大的重复性, 提示在某种程度上微血管功能障碍是一个独立的现象。反之, 没有冠状动脉造影证据的冠状动脉粥样硬化包括两种独立的研究, 这两种研究得出了相

似的平均 IMR 值为 (19 ± 5) U 和 (18.8 ± 5.6) U^[5, 6]。

2 微循环阻力指数与心外膜冠状动脉疾病及侧支循环的关系

在严重的心外膜冠状动脉狭窄时, 心肌血流同时包含冠状动脉和侧支血流。由于侧支循环的存在, 冠状动脉远端压力降低较少, 因此如果不校正侧支血流, 就会导致 IMR 的值偏高。因此用测量 IMR (IMRtrue) 的校正公式, 需要测量冠状动脉楔压来衡量侧支血管压力, 计算如下: IMRtrue = Pa × Tmn × ([Pd - Pw] / [Pa - Pw])^[7]。Pa 是平均动脉压力, Pw 是平均楔压 (由侧支血流压力决定, 是球囊堵塞侧支动脉时测量的)。IMRtrue 公式里的 ([Pd - Pw] / [Pa - Pw]) 也被称为冠状动脉血流储备分数 (FFRcor), 这反映了实际最大可达到的血流与靶冠状动脉理论上最大血流比值。FFRmyo 与经常在临床工作中应用的 FFRcor 不同, 是评估心肌血流 (不是冠状动脉血流), 没有考虑到侧支血流 (楔压)。Yong 等^[8]发现 FFRcor 和心肌血流储备分数 (FFRmyo) 之间有着可预测的数学上的联系, 因此计算 IMRtrue 可以不用测量楔压。应用这一理论, 他们提出了一个新的公式来计算 IMRtrue, 用 IMRcalc 表示, 并在 72 例患者中证实了这一公式: IMRcalc = Pa × Tmn × [(1.35 × Pd) / Pa - 0.32]。Layland 等^[9]在 40 例稳定性心绞痛患者的队列研究中发现, 当把侧支血流计算在内时, IMRtrue 与狭窄的程度关系不大, 他们还发现 IMRtrue, 也就是微血管的状态, 在非冠状动脉也是类似的。Pagonas 等^[10]在 22 例稳定的冠心病患者分别在基础值上及 7 周后行冠状动脉导管术, 测量了基础值 IMR 及以下几种方式测量 IMR, IMR = Pd × Tmn; IMRtrue = Pa × Tmn × (Pd - Pw) / (Pa - Pw); IMRcvp = (Pa - Pv) × Tmn × (Pd - Pw) / (Pa - Pw)。从而得出, IMR 在随访研究中是可重复性指标, 当侧支循环被忽略时, IMR 数值独立于任何过高评估, 在测量 IMR 时, 中心静脉压力 (Pv) 可以被忽略。以上研究提示 IMRtrue 可以可靠的衡量微血管的状态而不受心外膜下冠状动脉的影响。

Seiler^[11]认为冠心病患者, 一个充分的冠状动脉侧支循环可以降低心肌梗死的面积、左心室的功能减退和所有引起死亡的原因, 需要精确和数量级的测量手段来有效的识别患

作者单位: 266071 山东省青岛市, 青岛大学附属青岛市市立医院东院区 心血管内科

作者简介: 李萌玫 硕士研究生 主要研究方向为介入治疗后患者的预后情况 Email: 609590827@qq.com 通讯作者: 邵一兵 Email: syb2004@yeah.net

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-1022-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.017

者侧支循环的形成情况,从而预防由于冠状动脉阻塞引起的心肌缺血。侵入性的手段来评估侧支循环是不可避免的。Meier 等^[12]在 MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science (2001 to 25 April 2011) 和各项相关学术会议上搜索了有关冠状动脉侧支循环对死亡率影响的研究,从中随机挑选研究对象来计算总的 RR 值,一共有 12 项研究涉及 6 529 例参与者参与了分析。从而得出在冠心病患者中,冠状动脉的侧支循环的形成有着相关保护作用,高度侧支循环形成的患者与低度侧支循环形成的患者相比死亡风险降低 36%。Kim 等^[13]在 306 例 ST 段抬高型心肌梗死患者血管再通后的 1 周内行心脏核磁共振,与梗死动脉有关的最初侧支循环血流则由冠状动脉造影评估,在心脏核磁共振显像下,测量心肌梗死的面积和存活心肌,得出在急性心肌梗死患者中,阻塞动脉充分形成的来自非阻塞血管的侧支循环的存在,可以降低梗死的负担和提高心肌存活度。由于微循环在调节冠状动脉血流和最终心肌灌注中起着关键的作用^[14],而由上得出侧支循环可以降低心肌梗死的面积、左心室的功能减退和所有引起死亡的原因,因此冠状动脉侧支循环对微循环是否具有保护作用还有待于进一步的研究。

3 微循环阻力指数与心绞痛的关系

在不稳定性心绞痛患者中,IMR 可以反映冠状动脉微循环的状态,反映不稳定性心绞痛患者围手术期心肌梗死,并与心肌标志物有着很高的关联性,IMR 可以预测不稳定性心绞痛患者发生围手术期心肌梗死。Ng 等^[15]在不稳定性心绞痛患者合并左前降支病变行择期经皮冠状动脉介入治疗的患者中测量了 IMR,发现冠状动脉微循环在发生择期经皮冠状动脉介入治疗相关心肌梗死中起着重要的作用,IMR 可以预测术后发生心肌损伤的风险并指导相关的预防性措施。

IMR 还可以对 X 综合征患者进行评估,在一项深入的研究当中^[16],139 例有心绞痛没有阻塞性冠状动脉疾病的患者评估内皮功能,测量 IMR、冠状动脉血流储备(CFR)、FFR,并行血管内超声,平均年龄为(54.0±11.4)岁,107 例为女性(77%)。总体来说,只有 32 例(23%)患者不能用冠状动脉原因为了解释他们的心绞痛,他们内皮功能正常,冠状动脉生理评估正常,没有心肌桥。从而得出大部分心绞痛患者没有阻塞性冠状动脉疾病,而有隐蔽的冠状动脉异常,在冠状动脉造影时用侵入性的方法评估这些患者,可以提供影响治疗和预后的诊断信息。

4 微循环阻力指数与 ST 段抬高型心肌梗死

冠状动脉微循环的状态是心肌梗死预后的决定性因素,与心外膜冠状动脉血流无关^[17]。在直接经皮冠状动脉介入治疗领域,IMR 出现之前,缺乏简单、特异性强、可重复性高的在心导管术中评估冠状动脉微循环的数量级方法。在 ST 段抬高型心肌梗死患者中测量 IMR 的意义已在很多研究中体现出来。在一项 29 例 ST 段抬高型心肌梗死患者接受直接经皮冠状动脉介入治疗术的研究中,经皮冠状动脉介入治疗术后立即测量 IMR,发现 IMR 和肌酸激酶峰值一样与心肌梗死的面积有很强的相关性,而其他的数量级或特异的微循环测量方法都没有相关性^[18]。在这项研究当中,IMR > 32 U 与左心室功能减退有明显的关系,左心室功能是由 3 个月的超声心动图的室壁运动积分(WMS)来评估。最近研究还发现,IMR 是左心室功能和梗死面积的负向独立预测因子。用多普

勒技术测量微循环阻力可以预测前壁心肌梗死再灌注患者的左心室重构,是血管成形术后的微血管保留度的重要基础^[19]。研究结果显示,IMR 和 CFR 数值的改善在直接经皮冠状动脉介入治疗术后即刻和术后 24 h 后与术后 6 个月后更高的左心室射血分数有关^[20],提示在急性心肌梗死后的冠状动脉微循环的状态不是静止的而是动态变化的,微血管功能的恢复与心肌损伤的降低和心脏功能的恢复有关。最新研究还发现^[21],IMR 可预测冠状动脉完全闭塞病变患者择期行经皮冠状动脉介入治疗术后左心室功能恢复情况,左心室射血分数>50%的 IMR 最佳界值为 32.5 U,提示微循环异常患者即使择期行经皮冠状动脉介入治疗术,术后的心功能仍有很好的评估价值。

最近,IMR 被证实可以用来预测 ST 段抬高型心肌梗死的死亡率。Fearon 等^[22]报道在 253 例患者直接经皮冠状动脉介入治疗术后立即测量 IMR,其中 IMR > 40 U 的患者在术后 12 个月的随访期间因为心力衰竭的死亡率和再住院率较高(17.1% vs 6.6%, $P=0.027$)。可以确定的是,IMR > 40 U 是随访期间死亡的唯一独立预测因素(危险率 4.3%, $P=0.02$)。IMR 比其他血管造影的指数能更好的预测心肌微血管灌注。Park 等^[23]在 89 例 ST 段抬高型心肌梗死患者行经皮冠状动脉介入治疗术后立即测量 CFR 和 IMR 来评估冠状动脉微循环,在平均 3 年随访中评估心血管和脑血管事件包括心血管死亡、靶血管衰竭、心力衰竭和脑卒中,发现用 IMR 和 CFR 评估微循环可以评价心肌存活度和 ST 段抬高型心肌梗死患者的长期预后。然而,在经皮冠状动脉介入治疗术中支架置入后心肌灌注增加并不是普遍的,支架置入术治疗完成时微血管功能降低的原因是多方面的,但是可以反映晚期临床表现和(或)血栓负荷的位置或程度,在一项研究当中,De Maria 等^[24]在 85 例 ST 段抬高型心肌梗死患者支架置入术前和术后立即测量 CFR 和 IMR,支架置入提高了冠状动脉生理状态的所有测量参数,IMR 从 67.7 U(四分位数间距 56.2 ~ 95.8 U)至 36.7 U(四分位数间距 22.7 ~ 59.5 U), $P<0.001$;然而,支架置入术后,IMR 在 28 例(32.9%)患者中仍然保持较高数值(IMR>40 U)。15 例(17.6%)患者的 IMR 数值只有少量的降低,从而得出,这很可能是表现较晚(>6 h 疼痛),心肌损害的程度和支架前 IMR 数值可以预测支架置入术后 IMR 数值降低($\Delta\text{IMR}=\text{术后 IMR}-\text{术前 IMR}$),而血栓负荷和有效支架体积可以导致 IMR 数值升高。

在直接经皮冠状动脉介入治疗术中测量 IMR 的研究提示,通过测量微血管功能保留度,IMR 可以预测心肌梗死的面积、心肌存活度、心肌挽救和心肌梗死的特性。IMR 还可以预测这些患者的临床转归。ST 段抬高型心肌梗死后对心外膜和微血管床状态的综合评估很可能提高我们对高风险人群的识别和管理。

5 微循环阻力指数指导干预冠状动脉微循环

目前为止,与心外膜冠状动脉相比,很少有针对冠状动脉血管的治疗,主要是因为缺乏可靠的评估其功能的手段。由于 IMR 被证明是微循环状态可靠的和数量级的评估手段,它对针对冠状动脉微循环的治疗有着潜在的指导意义。

一些研究测量 IMR 来评估在 ST 段抬高型心肌梗死患者微循环的治疗意义,在直接经皮冠状动脉介入治疗术前行血栓抽吸术,在经皮冠状动脉介入治疗术后有着更好的 IMR 数

值(23.5 U vs 34.2 U, $P=0.018$)、6 个月随访时左心室射血分数和室壁运动指数是提高了^[25]。在直接经皮冠状动脉介入治疗术中应用远端保护装置^[26]和硝酸钠^[27]被证明可以降低 IMR。在 ST 段抬高型心肌梗死有微血管严重阻塞的和有着高死亡率的患者中,推测 IMR 的评估可以更加准确的识别潜在的患者和微血管侧支循环的治疗。雷诺嗪、黄嘌呤衍生物等非传统药物^[28]治疗有一定的前景,因此未来开展对于传统抗栓抗缺血治疗、非传统药物治疗后临床转归的研究是十分有意义的。

6 结语

IMR 是简单、可重复的、稳定的在心脏导管实验下评估冠状动脉微循环的特殊数量级方法。IMR 可以与血流储备分数一同测量,可以综合评价心外膜和微血管组成的冠状动脉循环。IMR 的测量可以不受心外膜疾病和侧支循环的影响。冠状动脉侧支循环可以降低心肌梗死的面积、降低左心室的功能减退和所有引起死亡的原因,因此冠状动脉侧支循环对微循环是否具有保护作用还有待于进一步的研究。在大部分心绞痛患者中,没有阻塞性冠状动脉疾病而有隐藏的冠状动脉异常,用 IMR 评估这些患者可以安全的提供可以影响治疗和预后的诊断信息。在 ST 段抬高型心肌梗死患者,IMR 的测量可以预测心肌梗死面积、心肌存活度、心肌侧支循环和远期的死亡率。IMR 可以促进冠状动脉微循环的治疗和保护研究的进展。

参考文献

- [1] Beyer AM, Gutterman DD. Regulation of the human coronary microcirculation. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52: 814–821.
- [2] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 281–292.
- [3] Fiarresga A, Selas M, Oliveira E, et al. Invasive assessment of the coronary microcirculation using the index of microcirculatory resistance: Description and validation of an animal. *Rev Port Cardiol*, 2014, 33: 207–212.
- [4] Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation*, 2002, 105: 2482–2486.
- [5] Melikian N, Vercauteren S, Fearon WF, et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis. *EuroIntervention*, 2010, 5: 939–945.
- [6] Luo C, Long M, Hu X, et al. Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 43–48.
- [7] Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation*, 2004, 110: 2137–2142.
- [8] Yong AS, Ho M, Shah MG, et al. Coronary microcirculatory resistance is independent of epicardial stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 103–108.
- [9] Layland J, MacIsaac AI, Burns AT, et al. When collateral supply is accounted for epicardial stenosis does not increase microvascular resistance. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 97–102.
- [10] Pagonas N, Gross CM, Li M, et al. Influence of epicardial stenosis severity and central venous pressure on the index of microcirculatory resistance in a follow-up study. *EuroIntervention*, 2014, 9: 1063–1068.
- [11] Seiler C. Assessment and impact of the human coronary collateral circulation on myocardial ischemia and outcome. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 719–728.
- [12] Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2012, 33: 614–621.
- [13] Kim EK, Choi JH, Song YB, et al. A protective role of early collateral blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*, 2016, 171: 56–63.
- [14] Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1101–1111.
- [15] Ng MK, Yong AS, Ho M, et al. The index of microcirculatory resistance predicts myocardial infarction related to percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 515–522.
- [16] Lee BK, Lim HS, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*, 2015, 131: 1054–1060.
- [17] Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*, 2000, 101: 125–130.
- [18] Fearon WF, Shah M, Ng M, et al. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 560–565.
- [19] Kitabata H, Kubo T, Ishibashi K, et al. Prognostic value of microvascular resistance index immediately after primary percutaneous coronary intervention on left ventricular remodeling in patients with reperfused anterior acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 1046–1054.
- [20] Cuculi F, Dall Armellina E, Manliot C, et al. Early change in invasive measures of microvascular function can predict myocardial recovery following PCI for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1971–1980.
- [21] 王世超, 刘玉昊, 武越, 等. 微循环阻力指数对冠状动脉完全闭塞病变择期介入治疗的预测价值及影响因素. *中国循环杂志*, 2016, 31: 332–336.
- [22] Fearon WF, Low AF, Yong AS, et al. Prognostic value of the index of microcirculatory resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2013, 127: 2436–2441.
- [23] Park SD, Baek YS, Lee MJ. 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. *Coronary Artery Disease*, 2016, 27: 34–39.
- [24] De Maria GL, Cuculi F, Patel N, et al. How does coronary stent implantation impact on the status of the microcirculation during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction?. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3165–3177.
- [25] Woo SI, Park SD, Kim DH, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for preserving the index of microcirculatory resistance: a randomised study. *EuroIntervention*, 2014, 9: 1057–1062.
- [26] Ito N, Nanto S, Doi Y, et al. Distal protection during primary coronary intervention can preserve the index of microcirculatory resistance in patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ J*, 2011, 75: 94–98.
- [27] Morimoto K, Ito S, Nakasuka K, et al. Acute effect of sodium nitroprusside on microvascular dysfunction in patients who underwent percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int Heart J*, 2012, 53: 337–340.
- [28] 诸葛瑞琪, 周荣, 倪新海. 冠状动脉微血管功能障碍临床诊疗新进展. *中国循环杂志*, 2016, 31: 307–310.

(收稿日期: 2016-03-04)

(编辑: 漆利萍)