· 心肌血流定量 ·

缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病患者合并冠状动脉微血管功能障碍的危险因素探讨

张涵　樊鑫　黄艳　胡雪萍　秦珊珊　孙明　蔡海东　余飞
同济大学附属第十人民医院核医学科、同济大学医学院核医学研究所，上海　200072
通信作者：余飞，Email：yufei_021@163.com

【摘要】　目的　探讨缺血伴非阻塞性冠状动脉（简称冠脉）疾病（INOCA）患者合并冠脉微血管功能障碍（CMD）的危险因素。**方法**　2020 年 10 月至 2022 年 5 月前瞻性招募 100 例因心肌缺血症状于同济大学附属第十人民医院行冠脉造影（CAG）且提示三支冠脉狭窄均<50%的 INOCA 患者，同月行心肌灌注显像（MPI）、经胸超声心动图及碲锌镉（CZT）SPECT 冠脉血流定量检测，最终纳入 93 例 INOCA 患者［男 36 例、女 57 例，年龄（63.0±10.9）岁］。CMD 定义为冠脉血流储备（CFR）<2.5。采用两独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验和 χ^2 检验比较 CMD 组和非 CMD 组 MPI 结果、左心室容积参数；采用 ROC 曲线分析各指标预测 CMD 的效能；采用多因素 logistic 回归分析筛选 CMD 的危险因素。**结果**　93 例 INOCA 患者中，CMD 组 29 例、非 CMD 组 64 例；CMD 组的年龄、高血压患者比例、左心室质量指数（LVMI）、负荷总积分（SSS）、差异总积分（SDS）、左心室收缩末期内径（LVIDS）、室间隔厚度（IVST）、左心室后壁厚度（LVPWT）均高于非 CMD 组（t 值：2.42~3.76，χ^2=8.94，z 值：−3.31、−3.41，均 P<0.05）。ROC 曲线分析示，LVMI、SSS、SDS、LVPWT、IVST 及年龄对 CMD 有预测价值（AUCs：0.67~0.72）。多因素 logistic 回归分析示，LVMI［比值比（OR）= 1.08，95% CI：1.01~1.17］、SDS（OR=5.37，95% CI：1.95~14.78）、高血压（OR=5.68，95% CI：1.34~24.18）及年龄（OR=1.10，95% CI：1.03~1.18）是 CMD 的危险因素。**结论**　LVMI、SDS、高血压及年龄与 INOCA 患者合并 CMD 密切相关，可用于 INOCA 患者的早期危险分层。

【关键词】　冠状动脉疾病；心肌缺血；冠状动脉循环；心肌灌注显像；冠状血管造影术；体层摄影术，发射型计算机，单光子；超声心动描记术；危险因素

基金项目：上海申康医院发展中心临床三年行动计划（SHDC2020CR4065）

临床试验注册：中国临床试验注册中心，ChiCTR2000037112

DOI：10.3760/cma.j.cn321828-20220907-00283

Exploring risk factors for combined coronary microvascular dysfunction in patients with ischemia and non-obstructive coronary artery disease

Zhang Han, Fan Xin, Huang Yan, Hu Xueping, Qin Shanshan, Sun Ming, Cai Haidong, Yu Fei
Department of Nuclear Medicine, Tenth People's Hospital of Tongji University, Tongji University School of Medicine; Institute of Nuclear Medicine, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China
Corresponding author: Yu Fei, Email: yufei_021@163.com

【Abstract】　Objective　To investigate the risk factors for combined coronary microvascular dysfunction (CMD) in patients with ischemia and non-obstructive coronary artery disease (INOCA). **Methods**　From October 2020 to May 2022, 100 INOCA patients with myocardial ischemic symptoms who underwent coronary angiography (CAG) suggestive of <50% stenosis in all three coronary arteries at the Tenth People's Hospital of Tongji University were prospectively recruited. Myocardial perfusion imaging (MPI), transthoracic echocardiography and cadmium-zinc-telluride (CZT) SPECT coronary flow quantification were performed in the same month, and 93 INOCA patients (36 males and 57 females, age (63.0±10.9) years) were finally included. CMD was defined as coronary flow reserve (CFR)<2.5. Independent-sample t test, Mann-Whitney U test and χ^2 test were used to compare MPI results and left ventricular volume parameters between CMD and non-CMD groups. ROC curve analysis was used to analyze the efficacy of each index in predicting CMD, and independent risk factors for CMD were screened by multivariate logistic regression analysis. **Results**　Among 93 INOCA patients, 29 were in the CMD group and 64 were in the non-CMD group. The age, proportion of hypertension, left ventricular mass index (LVMI), summed stress score (SSS), summed difference score (SDS), left ventricular internal diameter systolic (LVIDS), interventricular septum thickness (IVST), and left ventricular posterior wall thickness (LVPWT) in the CMD group were higher than those in the non-CMD group (t values: 2.42−3.76, χ^2=8.94, z values: −3.31, −3.41, all P<0.05). ROC

curve analysis showed that LVMI, SSS, SDS, LVPWT, IVST and age were significant in predicting CMD (AUCs: 0.67-0.72). Multivariate logistic regression analysis showed that LVMI (odds ratio (*OR*) = 1.08, 95% *CI*: 1.01-1.17), SDS (*OR*=5.37, 95% *CI*: 1.95-14.78), hypertension (*OR*=5.68, 95% *CI*: 1.34-24.18) and age (*OR*=1.10, 95% *CI*: 1.03-1.18) were risk factors for CMD. **Conclusion** LVMI, SDS, hypertension and age are strongly associated with combined CMD in INOCA patients, which can be used for early risk stratification of INOCA patients.

【Key words】 Coronary artery disease; Myocardial ischemia; Coronary circulation; Myocardial perfusion imaging; Coronary angiography; Tomography, emission-computed, single-photon; Echocardiography; Risk factors

Fund program: Clinical Research Plan of SHDC (SHDC2020CR4065)

Trial Registration: Chinese Clinical Trail Registry, ChiCTR2000037112

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220907-00283

近 70%的心绞痛患者行冠状动脉(简称冠脉)造影(coronary angiography, CAG)后并未发现阻塞性冠脉疾病(狭窄>50%),同时伴有客观心肌缺血证据者[包括运动平板阳性和(或)负荷心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)阳性]现被称为缺血伴非阻塞性冠脉疾病(ischemia and non-obstructive coronary artery disease, INOCA)[1]。INOCA 曾被认为是良性心脏疾病,但最近研究表明其预后较差[2]。INOCA 的最主要致病机制为冠脉微血管功能障碍(coronary microvascular dysfunction, CMD),其定义为冠脉微循环层面的结构和功能发生改变,表现为影像学检查中心肌绝对血流量或冠脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)功能降低,最终导致心肌缺血[3]。最新研究表明,合并 CMD 的 INOCA 患者预后更差[4],但其危险因素尚不明确。

目前,碲锌镉(cadmium-zinc-telluride, CZT) SPECT 心脏专用机测得的 CFR 已被证实与 PET 有较强的一致性[5],有望早期诊断 CMD,提供较强的危险分层与预后价值[6-7]。本研究基于其评估 INOCA 患者的冠脉微循环功能,探索 INOCA 患者合并 CMD 的危险因素。

资料与方法

1.研究对象。于 2020 年 10 月至 2022 年 5 月前瞻性招募 100 例因心肌缺血症状于同济大学附属第十人民医院行 CAG 且提示三支冠脉狭窄均<50%的患者,同月内接受 MPI、经胸超声心动图及 CZT SPECT 心肌血流定量检查。

入组标准:未行血运重建术;无心肌梗死病史;单支血管狭窄<50%;经评估心肺功能可耐受负荷 MPI。排除标准:既往心脏再同步治疗或安装起搏器;肠道干扰严重,无法勾画 ROI;提前终止药物负荷试验;严重心律失常(如房室传导阻滞、心房颤动等);严重心力衰竭,经胸超声心动图提示左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<35%。

最终纳入 93 例 INOCA 患者,男 36 例、女 57 例,年龄(63.0±10.9)岁。根据 CFR 结果分为 2 组:CMD 组(CFR<2.5)和非 CMD 组(CFR≥2.5)。本研究通过同济大学附属第十人民医院伦理委员会批准(批件号:SHSY-IEC-4.1/21-126/01),所有入组对象签署知情同意书。

2.显像及采集方法。显像设备为以色列 Spectrum Dynamics 公司 CZT SPECT 心脏专用机,显像剂^{99}Tc^{m}-甲氧基异丁基异腈(methoxyisobutylisonitrile, MIBI)购自中国原子高科股份有限公司;负荷药物腺苷注射液购自蓬莱诺康药业有限公司。显像均采用腺苷药物负荷-静息显像一日法,患者检查前应至少保持 6 h 空腹状态,并至少提前 12 h 停止服用茶碱类、β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂等药物。

(1)静息动态采集。予患者 37 MBq ^{99}Tc^{m}-MIBI 后即刻采用预采集“Slow”模式采集图像(30~60 s)的前视、侧视、俯视三视图,将心脏定位于前、侧视图扫描视野中心,俯视图中使心脏位于灰色虚线 ROI(系统推荐扫描视野)内,调整三视图中的红色采集 ROI 使其完全包裹心脏周围约 1 cm 处。随后注射约 370 MBq ^{99}Tc^{m}-MIBI,通过列表模式获取静息动态图像,采集总时间为 6 min 35 s,60~90 min 后行静息灌注检查。

(2)负荷动态采集。定位完成后,按患者体质量将腺苷以 140 μg · kg^{-1} · min^{-1}速度经静脉匀速滴注,3 min 后注射负荷用显像药物约 925 MBq ^{99}Tc^{m}-MIBI,通过列表模式获取负荷动态图像,采集总时间为 6 min 35 s,60~90 min 后行负荷灌注检查。

3.图像半定量数据处理和分析。将动态显像数据重新划分为 32 帧(3 s×21 帧、9 s×1 帧、15 s×1 帧、21 s×1 帧、27 s×1 帧和 30 s×7 帧)。动态显像采集重建采用有序子集最大期望值迭代法,4 次迭代和 32 个子集。所有动态数据和相应灌注信息在 Corridor 4DM 软件(美国 INVIA, Ann Arbor)中用半定量方法进行分析。通过净留置模型估计心肌血流量(myo-

cardial blood flow, MBF),CFR 为负荷 MBF 与静息 MBF 的比值。

使用定量门控 SPECT 和定量灌注 SPECT 软件分析获得左心室功能参数,包括 LVEF、收缩末期容积(end-systolic volume, ESV)、舒张末期容积(end-diastolic volume, EDV)、负荷总积分(summed stress score, SSS)、静息总积分(summed rest score, SRS)、差异总积分(summed difference score, SDS)、一过性缺血性扩张(transient ischemic dilation, TID)。

4.左心室结构参数的测量。入组患者均行经胸超声心动图检查,获取左心室舒张末期内径(left ventricular internal diameter diastolic, LVIDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular internal diameter systolic, LVIDS)、室间隔厚度(interventricular septum thickness, IVST)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)。体表面积(body surface area, BSA)=0.006×身高(cm)+0.013×体质量(kg)-0.153,左心室质量(left ventricular mass, LVM)=1.04[(IVST+LVIDD+LVPWT)^3-LVIDD^3]-13.6,LVM 指数(LVM index, LVMI)=LVM/BSA。

5.统计学处理。使用 SPSS 16.0 和 MedCalc 18.0 软件处理数据。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1,Q_3)$ 表示,2 组间比较采用两独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;定性资料以频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线计算多参数预测 CMD 的效能,行 Delong 检验比较多参数 ROC AUC 的差异;采用单因素与多因素 logistic 回归分析筛选 CMD 独立危险因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1.临床基线资料比较(表 1)。93 例 INOCA 患者中,29 例(31.2%)为 CMD,64 例(68.8%)为非 CMD;CMD 组的年龄($t=2.64$,$P=0.010$)和高血压比例($\chi^2=8.94$,$P=0.003$)明显高于非 CMD 组,余临床指标间差异均无统计学意义(t 值:-1.83~0.38,χ^2 值:0.01~0.37,均 $P>0.05$)。

2.左心室结构及功能参数分析结果(表 2)。CMD 组的 SSS、SDS、LVIDS、IVST、LVPWT 及 LVMI 明显高于非 CMD 组(z 值:-3.31、-3.41,t 值:2.42~3.76,均 $P<0.05$);CMD 组的负荷 MBF 明显低于非 CMD 组($t=-3.82$,$P<0.001$)。

3.多参数预测 CMD 的效能分析结果。ROC 曲线分析(图 1)示,LVMI(AUC=0.72)、LVPWT(AUC=0.68)、SDS(AUC=0.68)、SSS(AUC=0.67)、IVST(AUC=0.67)及年龄(AUC=0.67)均对 CMD 有预测价值,但 AUC 差异并无统计学意义(z 值:0.45~1.50,均 $P>0.05$)。

4. Logistic 回归分析结果(表 3)。单因素回归分析示,LVMI、年龄、高血压、SDS、SSS、LVPWT、IVST、LVIDS 均与 CMD 有关;多因素回归分析示,LVMI、SDS、高血压及年龄是 CMD 的危险因素。

讨　论

最近的荟萃分析提示,非阻塞性冠脉疾病患者的 CFR 下降与全因死亡和心血管不良事件的发生率升高密切相关[8]。INOCA 的病理生理学机制较为复杂,CMD 是其主要致病机制。本研究纳入 93 例 INOCA 患者,针对其中 29 例合并 CMD 患者的危险因素进行了研究。结果显示,CMD 患者的多种左心室结构和功能参数出现异常,这些参数可能有助于精准评估及预测 INOCA 合并 CMD 患者的预后。

目前,诊断 CMD 主要分为有创和无创 2 种检查方法,其中PET MPI心肌血流定量检查是无创评估

表 1　冠状动脉微血管功能障碍(CMD)与非 CMD 患者临床基线资料的比较($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	年龄(岁)	男/女(例)	身高(cm)	体质量(kg)	BMI(kg/m^2)	BSA(m^2)
CMD 组	29	67.3±10.1	11/18	164.6±9.0	68.1±12.1	25.0±2.8	1.7±0.2
非 CMD 组	64	61.1±10.7	25/39	166.2±8.4	68.4±12.4	24.7±3.6	1.7±0.2
检验值		2.64	0.01[a]	-0.83	-0.12	0.38	-0.32
P 值		0.010	0.920	0.410	0.900	0.700	0.750

分组	例数	高血压[例(%)]	糖尿病[例(%)]	高脂血症[例(%)]	高密度脂蛋白(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)	胆固醇(mmol/L)	三酰甘油(mmol/L)
CMD 组	29	24(82.8%)	5(17.2%)	2(6.9%)	1.1±0.3	2.3±0.9	3.8±1.1	1.5±0.7
非 CMD 组	64	32(50.0%)	8(12.5%)	7(10.9%)	1.2±0.3	2.6±0.8	4.2±0.9	1.7±0.9
检验值		8.94[a]	0.37[a]	0.37[a]	-0.70	-1.28	-1.83	-0.76
P 值		0.003	0.540	0.540	0.480	0.200	0.070	0.450

注:[a] 为 χ^2 值,余为 t 值;BMI 为体质指数,BSA 为体表面积

表 2　冠状动脉微血管功能障碍(CMD)与非 CMD 患者左心室功能参数的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1,Q_3)$]

分组	例数	负荷 LVEF(%)	负荷 ESV(ml)	负荷 EDV(ml)	静息 LVEF(%)	静息 ESV(ml)	静息 EDV(ml)	SSS (分)	SRS (分)	SDS (分)
CMD 组	29	67.0±12.0	24.4±16.4	66.9±24.1	68.4±12.0	23.8±18.0	64.2±27.3	1.0(0.0,2.5)	0.0(0.0,0.0)	1.0(0.0,2.0)
非 CMD 组	64	70.6±8.2	19.5±10.0	63.0±18.2	72.3±9.3	18.2±10.5	60.5±20.1	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)
检验值		−1.69	1.64	0.80	−1.72	1.72	0.69	−3.31[a]	−1.43[a]	−3.41[a]
P 值		0.090	0.110	0.420	0.090	0.090	0.490	0.001	0.150	0.001

分组	例数	TID	LVIDD (mm)	LVIDS (mm)	IVST (mm)	LVPWT (mm)	LVMI (g/m^2)	负荷 MBF	静息 MBF	CFR
CMD 组	29	1.04±0.1	45.1±4.2	29.0±3.7	10.6±1.6	10.0±1.0	108.8±21.3	3.1±1.1	1.3±0.4	2.1±0.3
非 CMD 组	64	1.07±0.1	44.5±2.9	27.4±2.5	9.8±0.9	9.4±0.8	94.9±13.8	4.0±1.0	1.2±0.4	3.7±0.9
检验值		−0.84	0.82	2.42	3.18	3.00	3.76	−3.82	1.43	−9.63
P 值		0.400	0.410	0.020	0.002	0.003	<0.001	<0.001	0.160	<0.001

注:[a] 为 *z* 值,余为 *t* 值;CFR 为冠状动脉血流储备,EDV 为舒张末期容积,ESV 为收缩末期容积,IVST 为室间隔厚度,LVEF 为左心室射血分数,LVIDD 为左心室舒张末期内径,LVIDS 为左心室收缩末期内径,LVMI 为左心室质量指数,LVPWT 为左心室后壁厚度,MBF 为心肌血流量($ml\cdot min^{-1}\cdot g^{-1}$),SDS 为差异总积分,SRS 为静息总积分,SSS 为负荷总积分,TID 为一过性缺血性扩张

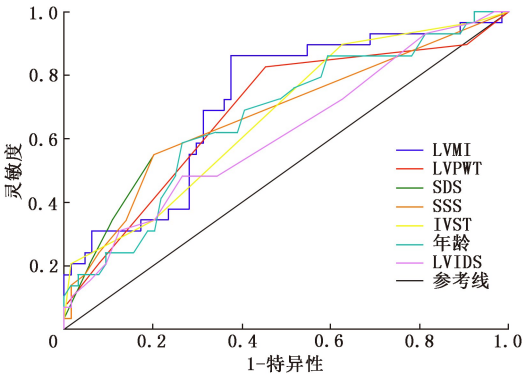

图 1　不同参数对 93 例缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病(INOCA)患者冠状动脉微血管功能障碍(CMD)预测效能的 ROC 曲线。IVST 为室间隔厚度,LVIDS 为左心室收缩末期内径,LVMI 为左心室质量指数,LVPWT 为左心室后壁厚度,SDS 为差异总积分,SSS 为负荷总积分

表 3　INOCA 患者合并 CMD 的单因素和多因素 logistic 回归分析结果

变量	单因素分析		多因素分析	
	比值比(95% *CI*)	*P* 值	比值比(95% *CI*)	*P* 值
年龄(岁)	1.06(1.01~1.11)	0.010	1.10(1.03~1.18)	0.006
高血压	4.80(1.63~14.15)	0.004	5.68(1.34~24.18)	0.019
SSS(分)	1.36(1.06~1.75)	0.020	0.74(0.49~1.10)	0.140
SDS(分)	2.00(1.28~3.14)	0.002	5.37(1.95~14.78)	0.001
LVMI(g/m^2)	1.05(1.02~1.09)	0.002	1.08(1.01~1.17)	0.035
LVIDS(mm)	1.19(1.02~1.38)	0.020	0.97(0.73~1.30)	0.860
IVST(mm)	2.01(1.21~3.33)	0.007	0.85(0.26~2.75)	0.780
LVPWT(mm)	2.26(1.26~4.06)	0.006	1.10(0.33~3.67)	0.860

注:INOCA 为缺血伴非阻塞性冠状动脉疾病

CFR 的“金标准”。但受到放射性药物获取难、检查成本较高、检查设备较少等限制,国内较难开展[9]。近年来,CZT SPECT 心脏专用机已逐渐投入临床使用,其凭借较高的时间、空间分辨率和较快的采集速度,实现了 SPECT 设备对显像剂心肌内摄取过程的动态图像采集,从而可测定心肌绝对血流量[10-11]。研究证明,从 CZT SPECT 获得的 MBF、CFR 等血流定量参数与 PET 间具有良好的一致性[12-14]。因此,CZT SPECT 有望成为诊断 CMD 的常规技术方法。

本研究中,CMD 患者的 LVMI 及部分左心室容积参数明显升高,提示患者已出现左心室的早期重塑和扩张,同时 LVMI 升高与 CMD 的风险明显相关($OR=1.08$,95% CI:1.01~1.17),且其对 CMD 的预测效能最高(AUC=0.72)。与本研究类似,Steadman 等[15]通过心脏 MR 评估 46 例主动脉瓣狭窄患者的 CFR 发现,LVMI 升高导致的左心室重塑是 CFR 受损的独立危险因素,且强于狭窄严重程度。Walpot 等[16]通过冠脉 CT 血管造影(CT angiography, CTA)评估 2 384 例无结构性心脏病和阻塞性冠脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者的 LVM 发现,LVMI 与冠脉钙化积分呈同向增高趋势。此外,Kishi 等[17]招募 338 例疑似冠心病患者行 CAG、MPI 及冠脉 CTA 检查后发现,LVMI 升高与冠脉钙化斑块体积和心肌梗死独立相关。尽管心外膜冠脉狭窄是引起心肌缺血的最常见原因,但本研究显示 CMD 也可诱发心肌缺血,且 SDS 也对 CMD 有较强的预测效能。上述结果可能原因分析:INOCA 患者的病程进展导致左心室功能障碍和左心室舒张压升高,进一步造成 LVMI 升高,最终导致 CMD 并诱发心肌缺血。

本研究中高血压为 CMD 的另 1 个危险因素,一方面由于高血压与左心室质量增加相关,导致左心室肥厚进而引起微血管阻塞,毛细血管腔狭窄;另一方面由于高血压患者对一氧化氮的生物利用率降低

导致内皮功能障碍,进而引起心肌血流量降低[18]。此外,本研究发现年龄升高与 CMD 的风险密切相关,可能是由于机体衰老影响了内皮介导的冠脉血管舒张和血管生成,反向促进了冠脉微血管的结构重塑,最终减少了冠脉微循环的整体灌注[19-20]。

本研究未涉及随访数据,后续需引入生存资料来验证上述危险因素与 INOCA 患者发生心血管不良事件间的潜在联系。综上,LVMI、SDS、高血压及年龄与 INOCA 患者合并 CMD 密切相关,可用于 INOCA 患者的早期危险分层,从而进一步行干预治疗。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　张涵:数据收集、论文撰写;樊鑫:数据整理、统计分析;黄艳、胡雪萍、秦珊珊:数据收集;孙明:研究实施;蔡海东:图像分析;余飞:研究指导、论文修改

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Herscovici R, Sedlak T, Wei J, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): what is the risk? [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(17): e008868. DOI:10.1161/JAHA.118.008868.

[3] Schumann CL, Mathew RC, Dean JL, et al. Functional and economic impact of INOCA and influence of coronary microvascular dysfunction[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(7): 1369-1379. DOI:10.1016/j.jcmg.2021.01.041.

[4] Lee SH, Shin D, Lee JM, et al. Clinical relevance of ischemia with nonobstructive coronary arteries according to coronary microvascular dysfunction[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(9): e025171. DOI:10.1161/JAHA.121.025171.

[5] Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic ^{99m}Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with ^{15}O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(7): 1079-1090. DOI:10.1007/s00259-018-3958-7.

[6] Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: tips and tricks[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(6): 3137-3151. DOI:10.1007/s12350-021-02620-y.

[7] Liga R, Neglia D, Kusch A, et al. Prognostic role of dynamic CZT imaging in CAD patients: interaction between absolute flow and CAD burden[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2022, 15(3): 540-542. DOI:10.1016/j.jcmg.2021.09.030.

[8] Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Heart J, 2022, 43(16): 1582-1593. DOI:10.1093/eurheartj/ehb6775.

[9] Panjer M, Dobrolinska M, Wagenaar N, et al. Diagnostic accuracy of dynamic CZT-SPECT in coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis[J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(4): 1686-1697. DOI:10.1007/s12350-021-02721-8.

[10] 张梦岩,汪娇,庞泽堃,等. CZT SPECT 心肌血流定量显像对高危冠心病患者的诊断价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(8): 467-472. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210113-00006.
Zhang MY, Wang J, Pang ZK, et al. Diagnostic value of myocardial blood flow quantitative imaging with CZT SPECT in patients with high-risk coronary artery disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(8): 467-472. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210113-00006.

[11] 陈炜佳,姚康,李晨光,等. CZT-SPECT 测定的冠状动脉血流储备对诊断冠心病的增益价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(12): 714-719. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.003.
Chen WJ, Yao K, Li CG, et al. Incremental value of coronary flow reserve assessed by CZT-SPECT in the diagnosis of coronary artery disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(12): 714-719. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.003.

[12] Acampa W, Zampella E, Assante R, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve by CZT-SPECT: a head to head comparison with ^{82}Rubidium PET imaging[J]. J Nucl Cardiol, 2021, 28(6): 2827-2839. DOI:10.1007/s12350-020-02129-w.

[13] Acampa W, Assante R, Mannarino T, et al. Low-dose dynamic myocardial perfusion imaging by CZT-SPECT in the identification of obstructive coronary artery disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(7): 1705-1712. DOI: 10.1007/s00259-019-04644-6.

[14] Assante R, Acampa W, Zampella E, et al. Prognostic value of atherosclerotic burden and coronary vascular function in patients with suspected coronary artery disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(13): 2290-2298. DOI: 10.1007/s00259-017-3800-7.

[15] Steadman CD, Jerosch-Herold M, Grundy B, et al. Determinants and functional significance of myocardial perfusion reserve in severe aortic stenosis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(2): 182-189. DOI:10.1016/j.jcmg.2011.09.022.

[16] Walpot J, Massalha S, Hossain A, et al. Left ventricular mass is independently related to coronary artery atherosclerotic burden: feasibility of cardiac computed tomography to detect early geometric left ventricular changes[J]. J Thorac Imaging, 2021, 36(3): 181-188. DOI:10.1097/RTI.0000000000000511.

[17] Kishi S, Magalhaes TA, George RT, et al. Relationship of left ventricular mass to coronary atherosclerosis and myocardial ischaemia: the CORE320 multicenter study[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015, 16(2): 166-176. DOI:10.1093/ehjci/jeu217.

[18] Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension[J]. Circ Res, 2021, 128(7): 864-886. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.

[19] Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, et al. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(8): 931-941. DOI:10.1016/j.jacc.2019.11.061.

[20] Ungvari Z, Tarantini S, Kiss T, et al. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(9): 555-565. DOI:10.1038/s41569-018-0030-z.

(收稿日期:2022-09-07)