· 述评 ·

SPECT 心肌血流定量及其储备功能测定技术

李殿富
南京医科大学第一附属医院心血管内科、妇幼心血管内科,南京　210029
Email: doctorldf@163.com
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230210-00032

SPECT myocardial blood flow quantification and reserve function measurement technology

Li Dianfu
Department of Cardiology, Department of Cardiology for Women & Children, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
Email: doctorldf@163.com
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230210-00032

数十年来,冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的诊断处理一直以冠状动脉(简称冠脉)狭窄病变的发现与治疗作为中心,以冠脉造影(coronary angiography, CAG)发现三支主要冠脉或其主要分支直径狭窄≥50%或≥70%作为冠心病的诊断标准,以直径狭窄≥70%(或≥75%)作为冠心病介入治疗的标准[1-3]。然而临床上常见狭窄超过 50%的患者并没有心肌缺血的症状和客观证据,冠脉 CT 血管成像(coronary CT angiography, CCTA)技术的广泛开展更是发现了大量此类传统的阻塞性冠心病患者[2,4-5]。系列的预后研究显示,与指南指导的单纯药物治疗相比,按传统介入治疗标准进行血运重建治疗并不能给患者带来死亡和主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)率的下降[1,4,6-7]。

研究表明,缺血是引起患者症状并增加 MACE 的关键因素[4-6,8]。冠心病的诊断处理已从以狭窄为中心转移到以缺血为中心,新近的相关指南强调,90%以下的冠脉狭窄需有客观的血流受阻证据才可进行介入治疗,并以有创检查时冠脉血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)<0.8 作为冠脉狭窄病变引起血流受阻并进行介入治疗的“金标准”[4,6-7]。定量血流测定已成为冠脉临界病变(40%~90%狭窄)功能学意义判断及其是否需要接受介入治疗的主要依据[1,4,6-7]。

FFR 是一个连续变量值,其定量反映具体的冠脉狭窄病变对冠脉血流量的影响程度(冠脉开口与狭窄病变远段的压力比值),FFR 临床价值及其界值的确定是与 PET 测定的冠脉血管区域心肌血流量(myocardial blood flow, MBF)和冠脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)相比较而得出的[9]。研究显示,PET 测定的血管区域 CFR 与有创 FFR 之间有很好的一致性,二者都能够反映同样的冠脉生理过程[1,3,7,9]。但从严格意义上来讲,FFR 只是间接地反映了冠脉血流的变化;与 FFR 不同,CFR 是心脏表面大血管病变与微血管阻力的总和[1,3,7,9]。在 CAG 或 CCTA 排除冠脉血管明显狭窄及其弥漫性冠脉病变的情况下,CFR 减低被用来代表冠脉微血管功能障碍(coronary microvascular dysfunction, CMD)。近年指南根据相关临床研究所给出的上述建议,标志着对传统阻塞性冠心病的诊治已进入到冠脉血流定量测定的时代。因此,重视冠脉血流定量测定及其临床应用是时代的要求和呼唤。

多项研究证实,因胸痛胸闷、临床疑为冠心病而行 CAG 检查但排除传统阻塞性冠心病的患者中约一半存在心肌缺血,CMD 是此类患者心肌缺血的主要病因[2-3,5,8,10]。利用多普勒导丝有创测定的 CFR 与压力-温度导丝测定的微循环阻力指数(index of microcirculation resistance, IMR),以及 PET 与心脏磁共振无创测定的 MBF 或 CFR,对 CMD 的研究与认识起着关键作用[8-9,11]。近年指南已明确微血管心绞痛的命名与诊断[4]。从另一方面看,与 CMD 相关的心肌缺血也广泛存在于其他各种心血管疾病之中[8,11-15]。多项研究表明,与 CMD 相关的 MBF 或 CFR 下降是患者的独立预后因子[5,8,11,14-15]。研究还发现,平均 CFR 每下降 0.1 单位,死亡风险比增加 16%,表明 CFR 代表连续性的风险,CFR 越低,患者的临床事件风险越大[5,8,12,14]。

传统冠心病的诊断处理需要冠脉定量血流测定技术,与多种心血管疾病相关的 CMD 的诊断及其对

预后的影响更需要血流定量测定技术。目前有创 FFR 是评估冠脉狭窄病变功能意义的“金标准”[3,7-8,10],PET 是无创测定 MBF 和 CFR 的“金标准”[8,10,16-17]。PET 测定 CFR 在国外已得到了很好的临床应用,其在冠心病及其心肌缺血患者的诊断和预后评估中的价值得到一系列临床研究的验证[8,12,14-17]。但是,术中 FFR 的测定只是确定冠脉狭窄病变功能学意义的补救性检查技术,只能在住院患者 CAG 术中才能进行,有创伤、费用高、有辐射损伤及对比剂导致的肾损害限制了有创 FFR 的广泛临床应用。PET 因设备少、显像剂供应困难、检查费用高,其临床应用也受到严重限制,我国仅少数医院能常规开展 PET 心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)及其血流定量测定技术。因此,需要一种能够广泛临床应用的心肌血流定量测定技术。

SPECT MPI 在传统冠心病诊断与预后判断中具有重要价值,该技术已广泛应用于临床冠心病的诊断与危险分层[2,18-19]。因此,应用 SPECT 进行心肌血流定量测定是研究的热点[8,10]。在使用传统 SPECT MPI 显像剂[^{99}Tc^{m}-甲氧基异丁基异腈(methoxyisobutylisonitrile, MIBI)和^{99}Tc^{m}-替曲膦(tetrofosmin)]的基础上,2 个关键技术层面上的突破(SPECT 快速动态图像采集和专门的后处理软件)使得 SPECT 定量血流测定技术成为可能[20-23]。过去十多年来,SPECT 定量血流测定临床应用价值的研究在持续进行,目的就是要建立能够广泛临床应用的测定 MBF 及其 CFR 的方法,能够接近于 PET 心肌血流定量在冠心病诊断与预后判断中的价值[20-22,24]。

国内之前的相关研究仍是以冠脉狭窄作为冠心病的诊断“金标准”,发现 PET 及其 SPECT 测定的 MBF 和 CFR 对传统 MPI 参数有增量或更好的冠心病诊断价值[25-27]。本期重点号栏目中有 3 篇有关碲锌镉(cadmium-zinc-telluride, CZT) SPECT 心肌血流定量参数临床价值研究的论著,从与以往不同的角度探讨了 CZT SPECT 心肌血流定量参数的可能临床价值。方章等[28]将 32 支冠脉血管 FFR 与血管区域 CFR 进行比较,进一步验证了 CZT SPECT 测定 CFR 的可行性及其价值;以 CZT SPECT 测定的 CFR<2.0 作为心肌缺血诊断标准时,狭窄≥70%的冠脉中有近 40%并不引起相应血管区域 CFR 下降,而 CFR 下降的血管中有近 1/3 的冠脉狭窄<70%。尽管该研究存在样本量偏小、未考虑冠脉病变弥漫程度对 FFR 与 CFR 及其相关性的影响,也没有分析高血压、糖尿病等危险因素对 CFR 的可能影响,但该研究有关动态 SPECT 指导冠脉介入治疗决策和诊断 CMD 方面的价值值得关注与探讨。张涵等[29]的研究前瞻性入选了因心肌缺血症状行 CAG 且三支冠脉狭窄均<50%的 93 例患者,并据其动态 CZT SPECT 测定的 CFR 结果分为 CMD 组(CFR<2.5;29 例)和非 CMD 组(CFR≥2.5;64 例)。该研究发现左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)等左心室肥厚参数与 CMD 密切相关,该类患者 CMD 发病率高(31.2%,29/93),这些与之前的类似研究结果相似[5,8,15]。该研究也从另一个方面表明 CZT SPECT 测定的 CFR 对于诊断 CMD 有重要价值。孟晶晶等[30]根据 34 例正常对照组和 314 例低可能性稳定性冠心病患者组的临床和 CZT SPECT 检查资料,建立了国人低可能性稳定性冠心病受试者 CZT SPECT 负荷门控 MPI 心功能参数的正常参考值。CZT SPECT 心功能参数正常值的研究与确定有重要的临床意义和价值,有助于实现除心脏结构外,利用 SPECT 设备通过一次检查获得全面的心脏功能学指标,包括传统的心肌灌注、心肌血流定量和心室功能参数,以及心室收缩同步性参数。这种一站式检查不仅会提高核心脏病学检查的效率,其所提供的综合信息对患者的冠心病及其 CMD 的精准诊断和危险分层、以及个性化治疗方案的制定都有着重要价值。

尽管 CZT SPECT 或快速转动机架的传统 NaI 晶体 SPECT(RRG SPECT)测定的心肌血流定量参数与 PET 之间有良好的一致性[20,31],但目前 SPECT 检查还不能完全代替 PET,主要原因是这 2 种检查方法使用的显像剂有差异和显像的物理学基础不同,且 PET 的灵敏度和空间分辨率更高。SPECT 血流定量测定技术今后在硬件、校正技术与图像处理软件以及临床研究方面需不断进步。如 CZT SPECT 需研制具有更大视野的设备,以去除和减少预定位注射对心肌血流定量的影响;RRG SPECT 需研究采用更灵敏的 γ 光子探测材料,以进一步降低放射性显像剂的注射剂量;研究能够通用于各种机型、更少人工操作的统一的后处理软件与分析技术;开展多中心临床研究以进一步阐明 SPECT 心肌血流定量在传统冠心病诊治中的临床价值,尤其是对其中的高风险患者及特殊人群如女性、急性冠脉综合征、非阻塞性冠心病和内皮功能失常患者的临床价值研究。动态 SPECT 血流定量参数预后价值的研究更为重要,PET 测定的 MFR 或 CFR 在各亚组

患者中均能预测 MACE[8,12-15,17]，目前 CZT SPECT 或 RRG SPECT 尚缺少这方面的研究。此外，深度学习等人工智能技术有望广泛地用于图像校正、图像处理与检查结果的自动报告与分析之中，从而更有利于全方位推进 SPECT 心肌血流定量技术的广泛临床应用[32]。

利益冲突　作者声明无利益冲突

作者贡献声明　李殿富：论文撰写、论文修改

参 考 文 献

[1] Xaplanteris P, Fournier S, Pijls N, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve[J]. N Engl J Med, 2018, 379(3): 250-259. DOI:10.1056/NEJMoa1803538.

[2] 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.

[3] 王跃涛.与时俱进，充分发挥心血管核医学优势[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(7): 457-459. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.001.
Wang YT. Moving with the times and taking full advantage of nuclear cardiology[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(7): 457-459. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.07.001.

[4] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 407-477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.

[5] 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.

[6] Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2022, 145(3): e4-e17. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001039.

[7] Parikh RV, Liu G, Plomondon ME, et al. Utilization and outcomes of measuring fractional flow reserve in patients with stable ischemic heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(4): 409-419. DOI:10.1016/j.jacc.2019.10.060.

[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/ehab775.

[9] De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography[J]. Circulation, 1994, 89(3): 1013-1022. DOI:10.1161/01.cir.89.3.1013.

[10] 何作祥. PET 和 SPECT 心肌灌注显像测定冠状动脉血流储备[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(12): 705-707. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.001.
He ZX. Assessment of coronary flow reserve with PET and SPECT imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(12): 705-707. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.001.

[11] Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, et al. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events: a systematic review and meta-analysis of aggregate data[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(9): e014954. DOI:10.1161/JAHA.119.014954.

[12] Dikic M, Tesic M, Markovic Z, et al. Prognostic value of calcium score and coronary flow velocity reserve in asymptomatic diabetic patients[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2015, 13: 41. DOI:10.1186/s12947-015-0035-2.

[13] Hong D, Lee SH, Shin D, et al. Prognostic impact of cardiac diastolic function and coronary microvascular function on cardiovascular death[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(3): e027690. DOI:10.1161/JAHA.122.027690.

[14] Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, et al. Integrated noninvasive physiological assessment of coronary circulatory function and impact on cardiovascular mortality in patients with stable coronary artery disease[J]. Circulation, 2017, 136(24): 2325-2336. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029992.

[15] Green R, Cantoni V, Acampa W, et al. Prognostic value of coronary flow reserve in patients with suspected or known coronary artery disease referred to PET myocardial perfusion imaging: a meta-analysis[J]. J Nucl Cardiol, 2021, 28(3): 904-918. DOI:10.1007/s12350-019-02000-7.

[16] Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M, et al. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(7): 427-450. DOI:10.1038/s41569-020-0341-8.

[17] Ziadi MC. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2017, 7(2): 206-218. DOI:10.21037/cdt.2017.04.10.

[18] Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging guidelines: instrumentation, acquisition, processing, and interpretation[J]. J Nucl Cardiol, 2018, 25(5): 1784-1846. DOI:10.1007/s12350-018-1283-y.

[19] Mannarino T, D´Antonio A, Assante R, et al. Regional myocardial perfusion imaging in predicting vessel-related outcome: interplay between the perfusion results and angiographic findings[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 50(1): 160-167. DOI:10.1007/s00259-022-05948-w.

[20] Yamamoto A, Nagao M, Ando K, et al. First validation of myocardial flow reserve derived from dynamic ^{99m}Tc-sestamibi CZT-SPECT camera compared with ^{13}N-ammonia PET[J]. Int Heart J, 2022, 63(2): 202-209. DOI:10.1536/ihj.21-487.

[21] Hyafil F, Chequer R, Sorbets E, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic performances of Rubidium-PET and SPECT with CZT camera for the detection of myocardial ischemia in a population of women and overweight individuals[J]. J Nucl Cardiol, 2020, 27(3): 755-768. DOI:10.1007/s12350-018-01557-z.

[22] 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.

[23] Fang W, Hsu B. Myocardial blood flow quantitation with the SPECT technique: is it ready to be a substitute for PET myocardial blood flow quantitation? [J]. J Nucl Cardiol, 2022, 29(6):

3152-3154. DOI:10.1007/s12350-021-02697-5.

[24] 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.

[25] 彭琨,陈卫强,王永德,等. ^{13}N-NH_3 · H_2O PET/CT 显像血流储备测定对冠状动脉微血管疾病的诊断价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(12): 708-713. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.002.

Peng K, Chen WQ, Wang YD, et al. Diagnostic value of blood flow reserve measurement with ^{13}N-NH_3 · H_2O PET/CT imaging in patients with coronary microvascular disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(12): 708-713. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.12.002.

[26] 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.

[27] 庞泽堃,汪娇,陈越,等. CZT SPECT 心肌血流定量测定对冠心病的诊断效能和增益价值[J].中华心血管病杂志, 2022, 50(5): 494-500. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20211124-01018.

Pang ZK, Wang J, Chen Y, et al. Diagnostic efficiency and incremental value of myocardial blood flow quantification by CZT SPECT for patients with coronary artery disease[J]. Chin J Cardiol, 2022, 50(5): 494-500. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20211124-01018.

[28] 方章,蔡文怡,施建仙,等. CZT SPECT 冠状动脉血流储备与冠状动脉血流储备分数的关系及其临床价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(3): 133-138. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221101-00329.

Fang Z, Cai WY, Shi JZ, et al. Relationship between coronary flow reserve by CZT SPECT and invasive coronary fractional flow reserve and its potential clinical value[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(3): 133-138. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221101-00329.

[29] 张涵,樊鑫,黄艳,等.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[J].中华核医学与分子影像杂志,2023,43(3): 139-143. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220907-00283.

Zhang H, Fan X, Huang Y, et al. Exploring risk factors for combined coronary microvascular dysfunction in patients with ischemia and non-obstructive coronary artery disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(3): 139-143. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220907-00283.

[30] 孟晶晶,焦建,解小芬,等.建立低可能性稳定性冠心病患者 CZT SPECT 负荷门控心肌灌注显像的左心室功能参数正常参考值[J].中华核医学与分子影像杂志,2023,43(3): 144-149. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221123-00352.

Meng JJ, Jiao J, Xie XF, et al. Establishment of the normal reference values of left ventricular function parameters evaluated by CZT SPECT stress gated myocardial perfusion imaging in low-likelihood of stable coronary artery disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(3): 144-149. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221123-00352.

[31] Hsu B, Hu LH, Yang BH, et al. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with ^{13}N-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(1): 117-128. DOI:10.1007/s00259-016-3491-5.

[32] Ritt P. Recent developments in SPECT/CT[J]. Semin Nucl Med, 2022, 52(3): 276-285. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2022.01.004.

(收稿日期:2023-02-10)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书;当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定,如获得审查批准,应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

本刊编辑部