

心肌声学造影在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的应用进展

Research progress of myocardial contrast echocardiography in coronary heart disease

毛鑫乐¹, 胡文涵¹, 李曦¹, 邓燕^{1,2△}

MAO Xin-yue, HU Wen-han, LI Xi, DENG Yan

1. 川北医学院, 四川 南充 637100; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)心血管超声及心功能科, 超声心脏电生理学与生物力学四川省重点实验室, 四川省心血管病临床医学研究中心(国家心血管病临床医学研究中心四川分中心), 四川 成都 610072

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)为全球范围内心血管疾病死亡的主要因素之一。心肌血流灌注评估对于 CHD 的早期诊断、制定治疗方案及预测预后至关重要。心肌声学造影是通过超声造影剂实时观察心肌血流灌注的技术。心肌声学造影负荷超声心动图是将心肌声学造影技术与负荷超声心动图相结合的一种检查方法,它通过定量评估冠状动脉血流储备等参数来评价心肌的血流灌注情况。心肌声学造影引导的超声溶栓有望提供 CHD 可视化靶向治疗。心肌声学造影与人工智能的结合也有广阔的应用前景。本文对心肌声学造影在 CHD 中的研究应用作简要综述。

【关键词】 心肌声学造影;心肌声学造影负荷超声心动图;冠状动脉粥样硬化性心脏病;心肌灌注;心肌血流储备

【中图分类号】 R445.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)05-0228-05

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)是冠状动脉内脂质等物质异常沉积形成粥样斑块的心脏疾病,为全球范围内导致心血管疾病死亡的主要原因之一,占我国心脏病患者的 50% 以上^[1,2]。CHD 包括慢性冠状动脉疾病和急性冠状动脉综合征,发病率在我国逐年攀升^[3]。心肌声学造影(myocardial contrast echocardiography, MCE)利用超声造影剂来显现微循环层面的心肌灌注(myocardial perfusion, MP);负荷超声心动图在运动或药物等负荷条件下通过增加心肌耗氧量诱发狭窄冠脉心肌缺血。随着两项技术的发展与结合,心肌造影负荷超声心动图(myocardial contrast stress echocardiography, MCSE)可提升诊断 CHD 的准确性,提供更多关于心血管事件预测和预后评估的信息^[4]。MCE 指导的超声溶栓亦展现出作为 CHD 治疗手段的巨大潜力^[5]。MCE 与人工智能结合可一定程度上提高检查效率^[6]。

1 MCE 与 MCSE 的原理

1968 年有研究首次报道了使用振动的生理盐水心腔注射产生的心脏声学造影现象。目前,中国进口并使用的超声造影剂仅有声诺维,其内部充填六氟化硫气体,外壳由磷脂构成,具有高度的稳定性,能够产生良好的谐波信号。冠状动脉微循环独立于体循环和肺循环之外,其血流灌注与心肌功能紧密相关,MCE 是诊断微循环水平 MP 的新兴技

术,将具有红细胞相似血流动力学的超声微泡造影剂和 0.9% NaCl 混合液经肘正中静脉注入到达右心,又经由肺循环到达左心,随后沿着冠状动脉进入心肌的各级微血管分支,模拟红细胞在血管内的运动情况,MCE 发射超声波脉冲破坏微泡,然后观察微泡再灌注,结合多普勒及室壁运动,MCE 可以更好观察 MP 及心室功能的动态变化^[7]。负荷超声心动图结合 MCE 技术,可获得更高质量的图像,且能同时监测负荷前后节段性室壁运动异常(regional wall motion abnormality, RWMA)及 MP 的变化情况^[8]。MCSE 在运动、药物、电生理负荷状态下进行,静息状态时微循环代偿性扩张可让供血区心肌血流量保持不变,负荷后狭窄病变远端微血管代偿消耗了其储备能力,狭窄冠脉血流量轻微增加,正常冠脉血流量显著增加,从而引起心室壁血流不均匀分布,MCSE 根据该原理分析负荷前后心肌血流量变化评估冠脉血流储备(coronary flow reserve, CFR),快速发现心肌缺血,进而早期诊断冠心病,CFR 常用冠脉负荷与静息状态的心肌血流量比值来表示。超声微泡造影剂能够通过显示不同心肌节段的血容量来评估心肌的血流灌注状况,时间-信号强度指数函数公式为 $Y=A(1-e^{-\beta t})$,冠脉供血心肌的各项量化指标中,Y 值是信号强度,t 值代表超声造影剂的再填充时间,而 A 值则表示心肌显像强度达到稳定平台期的数值,即心肌血容量, β 值表示微泡再灌注的平均速率,可用来代表心肌的血流速度, $A \times \beta$ 值代表心肌血流量^[9]。静息状态下微泡再填充时间约 5s,负荷状态下冠脉血流量增加,约 1 ~

【基金项目】 四川省科技厅重点项目科研资助项目(编号: 23NSFSC0118)

△通讯作者

2 个心动周期达到峰值。目前在 CHD 领域,多种无创性心肌灌注显像技术得到了广泛应用,正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和单光子发射断层扫描(single photon emission tomography, SPECT)空间分辨率有限,可能难以检测到心内膜下细微的低灌注情况^[10]。在左心室功能正常且无心肌梗死病史的患者中,MCSE 在检测 CHD 方面优于 SPECT^[11]。MCE 可以通过评估心肌微循环的灌注状况来判定心肌的存活情况,还可同时检测微循环血容量及速度^[12],尽管 PET 被视为检测存活心肌的金标准,但由于其成本高昂且具有放射性等局限性,因此在临床应用中并未得到广泛普及。MCE 的心肌灌注显像能够有效地预测晚期钆增强心脏磁共振显像中心肌梗死所涉及的跨壁范围,预测心功能恢复情况与心脏磁共振一致性较好^[13]。与其他无创心肌灌注显像技术相比,MCE 操作便捷,无辐射,同时提供更好的空间分辨率,具有更好的临床效用。

2 MCE 在 CHD 中的应用

2.1 CHD 的诊断

当冠状动脉狭窄时,其供血区域的心肌会出现灌注达峰时间延长、灌注稀疏或灌注缺损的现象,同时 RWMA 会表现为运动幅度减小、消失、出现矛盾运动,甚至形成室壁瘤,静息状态时 RWMA 在 MCE 中更常见^[10]。MCE 有益于冠心病的早期诊断,且可更准确地识别出未来可能需要接受血运重建治疗的患者群体。MCSE 被证明可提高诊断 CHD 的可重复性及诊断准确性,可将其作为 CHD 诊断的首选方法^[12]。时间-信号强度指数函数公式的各项量化参数与冠状动脉的狭窄程度存在紧密关联,冠状动脉狭窄越严重,这些量化指标的数值就越低。凡是影响心肌血流速度及血流量的因素,均可能导致 MP 达峰时间的延长、灌注稀疏或缺失。MCE 有助于早期检测出 CHD 的微血管异常,Zhang 等对 CHD 正常对照组及冠脉微循环功能障碍组行 MCE,结果发现,与正常组相比,冠脉微循环功能障碍组的峰值强度降低、灌注时间及达峰时间均延长^[9]。近年有研究表明,MCSE 在诊断 CHD 时的敏感度和特异度较高,且 MCSE 相较于冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)诊断 CHD 无统计学差异,一项小规模前瞻性临床试验显示,与 CAG 相比,MCSE 对冠状动脉明显狭窄的诊断敏感性、准确性、特异度分别为 86%、92%、100%^[14]。Zhao 等表明 MCSE 可用于评估微循环的心肌血流储备,研究微循环功能障碍^[15]。MCE 及 MCSE 可对心肌微循环进行半定量及定量的分析与评价,是临床上评估心肌微循环血流灌注状况、测定心肌血

流储备以及早期诊断冠心病的重要手段。

2.2 早期识别急性心肌梗死及相关并发症

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者冠脉急性闭塞而无充足侧支循环时,闭塞冠脉所支配的局部心肌区域血流量骤减,MCE 显示为心肌显影缺损,据此可确定心肌危险区部位、面积等,且 AMI 患者可并发心肌梗死后室间隔缺损、室壁瘤、心尖部血栓等相关并发症,梗死室间隔处造影剂连通左、右心室腔、心包腔内造影剂显像、左室心尖部充盈缺损等现象,有助于 AMI 相关并发症的诊断。冠状动脉微循环血流灌注显著减少或消失所导致的缺血性损伤,会引发心电图改变、RWMA 以及临床症状的出现,因最早出现 MP 异常,所以 MCE 在 AMI 早期就可识别心肌危险区部分及面积。在超声心动图中观察到 RWMA 的心肌节段,其对应的 MCE 显示的心肌血流灌注也相对较低,MCE 在评估 AMI 范围方面,与 CMR 的判断具有较好的一致性^[16, 17]。部分 AMI 患者的心电图和心肌酶谱变化可能不明显,而 MCE 能够快速识别心肌的危险区域和梗死范围,这对于其早期诊断并实施血运重建术以改善患者的预后具有重要意义。

2.3 评估冠状动脉侧支循环

冠状动脉侧支循环对缺血心肌具有保护效应,准确评估冠状动脉侧支循环状况,有助于判断心肌存活性及功能恢复的可能性,进而为 CHD 患者的危险分层和临床治疗方案的制定提供重要依据。CAG 主要显示血管内径大于 100 μm 的血管,MCE 能够评估内径小于 100 μm 的侧支循环血管,在评价侧支循环方面,MCE 的表现可能优于 CAG。MCE 在判断侧支循环的大小及供血范围方面具有较高的准确性,相较于 CAG 更具优势,为 CHD 及陈旧性心肌梗死患者是否需要接受血运重建治疗提供了重要的判断依据^[18, 19]。

2.4 评价再灌注疗效

MCE 在血运重建术前可评估心肌梗死的部位、范围、心肌存活性等等,有助于治疗方案的选择,血运重建术中 MCE 可观察 MP 改善情况判断手术是否成功,血运重建术后 MCE 显示局部血流速度及心肌血流量明显增加,则表明该治疗方案已改善微循环灌注。CAG 仅能显示心外膜下冠脉是否恢复通畅但无法观察微循环水平的心肌血流灌注,CHD 患者血运重建术后,MP 可呈现为充分复流、低复流或无复流状态,其复流状况与心肌功能的恢复及患者的预后密切相关,因此,对 MP 的评估显得尤为重要。有研究者对 113 例因 AMI 接受 PCI 的患者,在术后 72 小时内进行了 MCE 检查,术后 6 个月至 1 年随访不良心血管事件,研究结果表明 MCE 能够有效评估 AMI 血运重

建术后心肌再灌注的恢复情况以及患者的预后^[20]。MCSE 通过观测 AMI 患者血运重建术后心肌再灌注状态及心肌收缩功能的恢复程度,来评估治疗效果,为临床的长期随访提供了一种简便易行的方法。

2.5 预测 CHD 预后 综合评估 MP、RWMA 及 CFR 情况 MCE 能够提供更为丰富且有价值的信息,用于判断 CHD 的预后。一项前瞻性临床研究对 153 例 AMI 患者在心外膜再通成功后 7 天内进行了 MCE 检查并随访主要不良心血管事件,研究表明定性和定量 MCE 可以准确预测其不良心血管事件,且综合预测价值更高^[21]。另外,当 CFR 低于 2.0 时,CHD 患者在 10 年内的不良心血管事件发生率及死亡率均会上升,且 CFR 被视为 CHD 不良心血管事件的独立预测指标^[8]。另一项前瞻性研究对 32 例 CHD 患者于 PCI 术前及术后 3 个月、12 个月行 MCSE,依据随访结果分为预后不良组和预后良好组,比较两组心肌灌注情况,研究发现 MCSE 可以准确评估 CHD 患者 PCI 术后心肌灌注情况及预测预后^[22]。其他相关研究同样证实了 MCE 在预测 CHD 预后方面的价值。在 AMI 后 7~10 天进行 MCE 检查,可有效预测心功能的恢复情况^[23]。血管梗死再通后,若梗死区域心肌灌注持续不足,则预示着死亡率较高,且心肌瘢痕形成与重构现象更为显著。一回顾性研究显示,ST 段抬高 AMI 患者中 PCI 术后的梗死相关动脉支配区域微循环血流量是短期心血管不良事件的独立保护因素^[24]。MCE 心肌灌注显像技术,能够为可疑或已确诊 CHD 的患者提供超出传统超声心动图、心电图及心肌损伤标志物等辅助检查手段的预后评估信息,MCE 与 MCSE 在预测 CHD 预后方面展现出良好价值。在常规临床参数的基础上,融入冠脉血流储备、室壁运动状态及心肌灌注情况的分析,可增强对心脏事件发生的预测能力^[25, 26]。

2.6 评价心肌存活性 对于 CHD 患者,多数临床医生倾向于采用 PCI 来疏通大血管,以减轻心肌缺血状况,进而缓解患者的临床症状。因此有效评价心肌存活性可使 PCI 适应证更精确具体,对治疗方案的抉择起到了关键的指导作用,冠脉微循环血流灌注状况与局部心肌存活状态呈平行相关关系^[27]。依据缺血心肌在血流恢复后的收缩功能复原状况,可将其划分为存活心肌与坏死心肌两类。存活心肌指的是在慢性缺血或心肌梗死后仍然存活的心肌组织,它可进一步细分为冬眠心肌、顿抑心肌及伤残心肌,这些心肌具有代谢活性和收缩力储备,当血流再灌注或使用正性肌力药物后,其功能可得到恢复。MCE 利用超声微泡造影剂示踪红细胞,通

过评估心肌微血管的灌注程度及完整性来辨识存活心肌。通过观察心肌的显影强度,可以对心肌的存活性进行半定量评估^[12]。MCSE 时静息状态显示为充盈缺损的心肌节段,负荷后充盈缺损情况改善则提示该心肌节段为存活心肌。有研究对 50 例急性心肌梗死患者在血运重建术后 72 小时内及 6 个月后均进行 MCSE,研究显示心肌存活的患者左心室功能有所改善^[20]。

2.7 MCE 指导 CHD 的治疗 超声溶栓通过超声波的机械振动、热效应和理化作用溶解血栓。高机械指数超声溶栓可提高心外膜大血管再通率及改善微循环灌注等,除了微泡惯性空化效应导致的破裂对血栓产生机械性破坏,同时超声波脉冲激发血管局部扩张^[5],微气泡的粘性特点可将其与药物递送与基因转染技术相结合,微泡作为载体实现药物或基因靶向溶栓治疗,可加速血栓的溶解进而缩小 AMI 患者心肌梗死范围^[28]。超声波的生物学效应,即空化作用引发的瞬时孔隙生成或通透性改变,能增强冠脉血管壁对药物及基因的渗透性,同时,通过钙离子依赖机制促进内皮细胞对药物或基因的摄取。将药物或基因嵌入微泡壳层或与微泡表面电荷结合后,随静脉注射的微泡进入冠脉系统。此时,应用高机械指数超声破裂作为载体的微泡,可使药物或基因在超声探头所对应的心脏区域定向聚集,从而实现非侵入性的药物递送或基因转染促进^[29]。AMI 患者心脏结构和功能受损,超声介导干细胞移植治疗为梗死心肌的修复提供了可能,有望成为基因治疗的新方法,超声破坏 UCA 微泡靶向递送干细胞生长因子,有益于心肌血流灌注增加和心肌功能恢复^[30]。超声溶栓治疗技术具有高效性、无创性、经济等优点,其研究发展迅速,在 CHD 治疗领域靶向基因治疗将成为可能,但其安全性、有效性还需大量基础及临床研究评估。

2.8 MCE 的人工智能进展 MCE 有定性、半定量及定量分析,MCE 定量分析需要使用特定软件手动选择或勾画感兴趣区,因耗时耗力、误差大等局限性没有得到广泛应用。近期人工智能较多应用于 MCE 图像的心肌分割,尝试提高其效率及准确性。有学者开发了一种 AI 的定量 MCE 分析软件,该软件尝试实现心肌分割并自动计算各灌注参数,具有一定的诊断准确性和重复性^[24]。另一研究开发了结合卷积和递归神经网络自动心肌分割和实时质量控制框架,使用双向训练并融合 MCE 序列的正、反向时间信息,其框架可进行更精确的心肌分割^[6]。当下 AI 的快速发展在 MCE 领域应用前景广阔,通过自动化和定量分析的算法研究,改进数据

收集流程,以降低人工审核阶段对感兴趣区校正的需求。

3 MCE 的展望

MCE 作为一种无创、经济、操作便捷的影像学检查方法,可实时监测、动态评估心肌血流灌注、功能和组织特点,其多维度分析展现出巨大的潜力,可将其用于 CHD 的早期诊断、危险分层、心肌存活性检测、疗效评价、预后评估及治疗研究。技术的进步和人工智能的交叉应用可进一步提高 MCE 分析的效率及准确性。随着分子影像学的发展,微泡携带药物或基因的可视化靶向治疗也将成为可能。但 MCE 目前也有一些局限性,其缺乏统一诊断标准共识,定量分析的误差,成像质量对操作医生和仪器的依赖性,患者呼吸或心率过快时的伪像,部分节段心肌因声衰减的显影不良,且目前微泡造影剂成本较高、显影时间较短等等,都需要攻克。随着进一步的深入研究和科技发展,MCE 技术有望在医学领域发挥更加重要的作用。

【参考文献】

- [1] GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2133-2161.
- [2] The WCOTROCHADIC. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022: an Updated Summary[J]. *Biomed Environ Sci*, 2023, 36(8):669-701.
- [3] In China TWCOTROCHAD, Hu SS. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2023, 20(6):399-430.
- [4] Luo Y, Lin D, Tian H, et al. Classification and clinical application of ultrasound contrast agents[J]. *Ultrason Imaging*, 2025, 47(3-4):153-167.
- [5] Cotter B, Raisinhan A, DeMaria AN. Established and emerging roles for ultrasound enhancing agents (contrast echocardiography) [J]. *Clin Cardiol*, 2022, 45(11):1114-1122.
- [6] Li M, Zeng D, Xie Q, et al. A deep learning approach with temporal consistency for automatic myocardial segmentation of quantitative myocardial contrast echocardiography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(6):1967-1978.
- [7] Lindner JR. Contrast echocardiography: current status and future directions[J]. *Heart*, 2021, 107(1):18-24.
- [8] Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the american society of echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2020, 33(1):1-41. e8.
- [9] Zhang J, Guan L, Li X, et al. Value of myocardial contrast echocardiography in detecting coronary microcirculatory dysfunction in ischemia with non-obstructive coronary artery disease[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2023, 49(9):2089-2094.
- [10] Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(36):3415-3537.
- [11] Ferko N, Priest S, Almualllem L, et al. Economic and healthcare resource utilization assessments of PET imaging in coronary artery disease diagnosis: a systematic review and discussion of opportunities for future economic evaluations[J]. *J Med Econ*, 2024, 27(1): 715-729.
- [12] Guo L, Zhang Y, Wen J, et al. Quantitative evaluation of myocardial perfusion in coronary heart disease by myocardial contrast and dobutamine stress echocardiography[J]. *J Clin Ultrasound*, 2025, 53(2):234-241.
- [13] Capdeville S, Gholson BA, Lindner JR. Contrast echocardiography for assessing myocardial perfusion[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25(11):1581-1587.
- [14] Atabaeva LS, Saidova MA, Shitov VN, et al. Comparison of myocardial contrast stress-echocardiography and standard stress-echocardiography in detecting myocardial ischemia in patients with different severity of coronary artery stenoses[J]. *Ter Arkh*, 2020, 92(4): 45-50.
- [15] Zhao L, Wang Q, Xu P, et al. Evaluation of left ventricular function in ischemia with non-obstructive coronary arteries: a research based on adenosine stress myocardial contrast echocardiography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2023, 39(2):349-357.
- [16] Hatfield J, Woods MD, Pham A, et al. Diagnostic value of regional wall motion abnormalities on resting transthoracic echocardiography for coronary artery disease[J]. *Echocardiography*, 2024, 41(11):e70031.
- [17] Pareek M, Kragholm KH, Kristensen AMD, et al. Serial troponin-T and long-term outcomes in suspected acute coronary syndrome[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(6):502-512.
- [18] Shokry KA, Farag EM, Salem AMH, et al. Relationship between quality of coronary collateral and myocardial viability in chronic total occlusion: a magnetic resonance study[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(2):623-631.
- [19] Pei J, Wang X, Xing Z. Traditional cardiovascular risk factors and coronary collateral circulation: a meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:743234.
- [20] 钟龙和, 苏艳芳, 张建琴, 等. 心肌声学造影评估急性心肌梗死介入治疗后患者心肌灌注及其对预后的预测价值[J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(10):1186-1192.
- [21] Zhou YX, Hu YG, Cao S, et al. Prognostic value of myocardial contrast echocardiography in acute anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction with successful epicardial recanalization[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022, 38(7):1487-1497.
- [22] Qiping Z, Ying W, Liangyu W. Evaluation of myocardial perfusion in coronary heart disease patients after percutaneous coronary intervention by low-dose dobutamine stress echocardiography combined with myocardial contrast echocardiography[J]. *Journal of Clinical Ultrasound in Medicine*, 2023, 25(9):723-727.
- [23] Qian L, Xie F, Xu D, et al. Prognostic value of resting myocardial contrast echocardiography: a meta-analysis[J]. *Echo Res Pract*, 2020, 7(3):19-28.