

## Comparison of real-time and intermittent triggered myocardial contrast echocardiography in evaluation of mini-swine myocardial no-reflow phenomenon

LI Ai-li, KE Yuan-nan\*, LI Xian-lun, YANG Peng, PENG Wen-hua, LI Jing, YU Chang-an  
(Center of Cardiovascular Disease, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess the value of real-time myocardial contrast echocardiography (RTMCE) and intermittent triggered myocardial contrast echocardiography (ITMCE) in the detection of myocardial no-reflow phenomenon after reperfusion in acute myocardial infarction on mini-swine models. **Methods** Thirty close-chest mini-swines were used to create acute myocardial infarction and reperfusion model through interventional method. RTMCE and ITMCE were performed at baseline, 2 h after occlusion of left anterior descending coronary artery and 3 h after reperfusion. The myocardial perfusion defects after occlusion was measured as risk area (RA) and that after reperfusion was measured as no-reflow area (NRA). NRA/RA was calculated and compared with pathological findings. **Results** The whole study protocol was successfully performed in 27 mini-swines. NRA/RA obtained from RTMCE, ITMCE and pathological staining was  $(47.94 \pm 21.29)\%$ ,  $(38.20 \pm 21.04)\%$  and  $(30.07 \pm 14.62)\%$ , respectively. NRA/RA had no significant difference by ITMCE and pathological staining ( $P=0.124$ ), RTMCE and ITMCE ( $P=0.071$ ). The correlation coefficient of RTMCE and staining was 0.700 ( $P<0.001$ ), ITMCE and staining was 0.765 ( $P<0.001$ ), RTMCE and ITMCE was 0.897 ( $P<0.001$ ). The sensitivity, specificity and accuracy in the detection of myocardial no-reflow was 100%, 58.33% and 79.17% for RTMCE, 91.67%, 73.33% and 81.48% for ITMCE. **Conclusion** Both RTMCE and ITMCE could be used as noninvasive methods to reveal the myocardial perfusion and quantitatively detect myocardial no-reflow after reperfusion therapy.

**[Key words]** Ultrasonography, interventional; Echocardiography, three-dimensional; Animal experimentation

## 实时和间歇触发心肌声学造影评价 小型猪心肌无复流现象对比观察

李爱莉,柯元南\*,李宪伦,杨鹏,彭文华,李靖,于长安  
(卫生部中日友好医院心血管病中心,北京 100029)

**[摘要]** **目的** 比较实时心肌声学造影(RTMCE)和间歇触发心肌声学造影(ITMCE)检测急性心肌梗死再灌注后心肌无复流的准确率。**方法** 30只中华小型猪,通过心导管介入法建立急性心肌梗死再灌注模型。在基础状态、前降支闭塞2h及开通后3h分别行RTMCE和ITMCE。以冠状动脉闭塞2h的心肌充盈缺损面积为危险区心肌面积(RA),再灌注3h的心肌充盈缺损面积为无复流面积(NRA),计算二者比值(NRA/RA),并与病理染色确定的NRA/RA进行比较。**结果** RTMCE、ITMCE和病理染色测定的NRA/RA分别为 $(47.94 \pm 21.29)\%$ 、 $(38.20 \pm 21.04)\%$ 和 $(30.07 \pm 14.62)\%$ 。其中ITMCE与病理染色、RTMCE与ITMCE测定的NRA/RA比值差异无统计学意义( $P=0.124, 0.071$ )。RTMCE、ITMCE均与病理染色程度呈正相关( $r=0.700, P<0.001$ 和 $r=0.765, P<0.001$ ), RTMCE与ITMCE同样呈正相关( $r=0.897, P<0.001$ )。RTMCE和ITMCE检测心肌无复流的灵敏度、特异度和准确率分别为100%、58.33%、79.17%和91.67%、73.33%、81.48%。**结论** RTMCE和ITMCE可无创显示心肌灌注状态,并定量检测缺血再灌注后的心肌无复流现象。

**[关键词]** 超声检查,介入性;超声心动描记术,三维;动物实验

**[基金项目]** 卫生部中日友好医院重点学科建设项目(ZDXK-LX01-02)、首都医学发展科研基金(03-III-02)。

**[作者简介]** 李爱莉(1970-),女,河北秦皇岛人,博士,副主任医师。研究方向:心血管疾病的超声诊断。E-mail: li-aili@sohu.com

**[通讯作者]** 柯元南,卫生部中日友好医院心血管病中心,100029。E-mail: keyuannan6666@yahoo.com.cn

**[收稿日期]** 2009-06-09 **[修回日期]** 2009-11-05

[中图分类号] R-332 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2010)01-0025-04

近年来的研究表明,急性心肌梗死经再灌注治疗后,即使心外膜梗死相关的动脉完全再通,仍有 1/3 左右患者会出现心肌微循环的灌注障碍,即发生心肌无复流现象<sup>[1]</sup>。持续的无复流会影响再灌注治疗的成功率及患者预后<sup>[2,3]</sup>,因此准确评价心肌无复流具有重要的临床意义。经静脉心肌声学造影(myocardial contrast echocardiography, MCE)是研究心肌微循环的一种无创性检测方法。目前对于 MCE 的两种主要成像模式——低机械指数实时成像和高机械指数间歇触发成像在检测心肌无复流方面的准确率尚缺乏比较研究。本文比较两种 MCE 成像模式评价猪缺血再灌注模型心肌微循环无复流的准确率,旨在为其临床应用提供方法学依据。

### 1 材料与方 法

1.1 模型制备 中华小型猪 30 只,雌雄不拘,体质量(22 ± 3) kg。3% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)和地西洋(1 mg/kg)腹腔麻醉。行气管插管并接呼吸机,连接心电监护仪。分离股静脉建立静脉通道。分离股动脉,通过心导管介入法于左前降支 1/3 ~ 1/2 处放置 2.0 mm × 20 mm 的球囊封堵 2 h,松开球囊再灌注 3 h 建立急性心肌梗死再灌注模型。行冠状动脉造影,观察前降支闭塞情况及开通后远端血流充盈情况。

1.2 经静脉心肌声学造影 应用 Philips ie33 超声心动图诊断仪, S5-1 探头,配备有心肌声学造影软件。造影剂为声诺维。

在基础状态、前降支闭塞 2 h 和再灌注 3 h 后分别进行实时心肌声学造影(real-time myocardial contrast echocardiography, RTMCE)和间歇触发心肌声学造影(intermittent triggered myocardial contrast echocardiography, ITMCE)。选取左心室中部短轴切面,实验过程中保持切面前后一致。RTMCE 时机械指数为 0.10,经股静脉缓慢注射造影剂(0.05 ml/kg, 1 min 内推完),之后追加推注 10 ml 生理盐水,待左心室心肌显影均匀后进行 Flash 触发(机械指数为 1.19, frame 为 8),连续存取 20 个心动周期的动态图像。ITMCE 时机械指数为 1.02, R 波触发成像,触发间隔为 10 个心动周期,存储时间为 20 s。触发后成像 3 帧,造影剂给药方式同 RTMCE,左心室心肌显影时存储图像,此过程中探头位置保

持固定。所有图像数字化存储并传输至 Q-lab 工作站进行脱机分析。应用感兴趣区(region of interest, ROI)插件,适当放大图像。RTMCE 选取 flash 10 个心动周期之后 R 波处最清晰的一帧图像、ITMCE 通过触发后 3 帧图像对比确定充盈缺损区,选取第一帧图像测量左心室心肌横截面积和心肌充盈缺损面积,连续测量 3 次,取平均值。前降支闭塞 2 h 的充盈缺损面积为危险区心肌面积(risk area, RA),再灌注 3 h 的充盈缺损面积为无复流面积(no-reflow area, NRA),计算无复流与危险区心肌面积比值(NRA/RA)。

1.3 病理染色 MCE 结束后,从左心室注入 4% 硫黄素

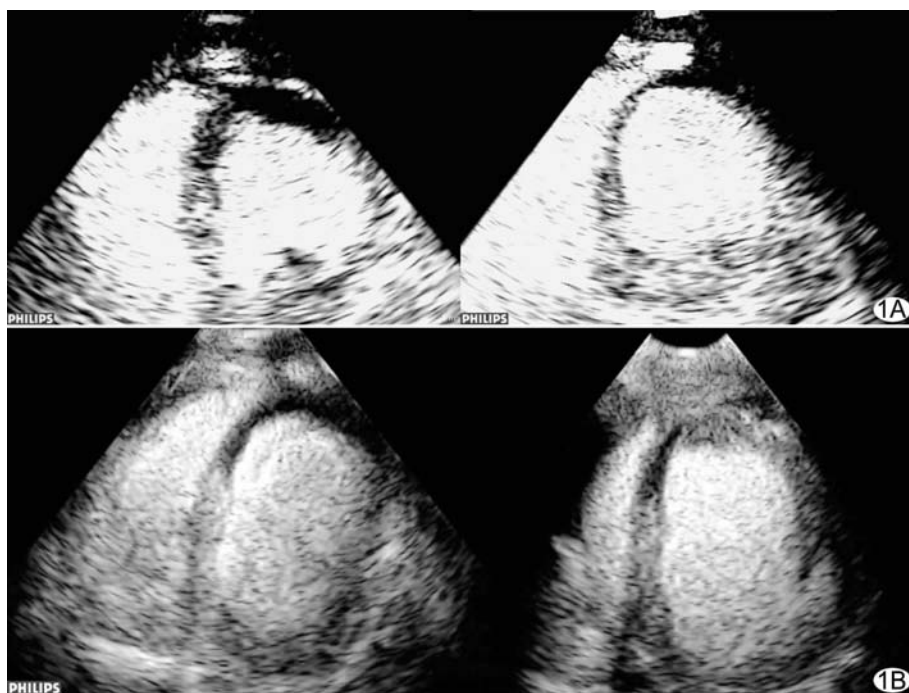


图 1 RTMCE 和 ITMCE 在前降支闭塞 2 h(左列),开通 3 h(右列)观测到的充盈缺损区 A. RTMCE; B. ITMCE(触发后第一帧)

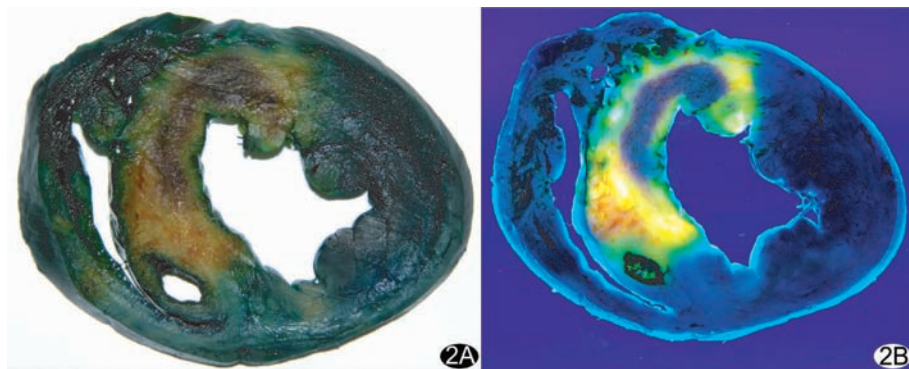


图 2 硫黄素和伊文思蓝交叉染色观测的危险区心肌和无复流心肌 A. 可见光下正常心肌呈深蓝色,再灌注心肌呈黄色,无复流心肌呈暗红色; B. 紫外光照射下各区心肌分界更加明显

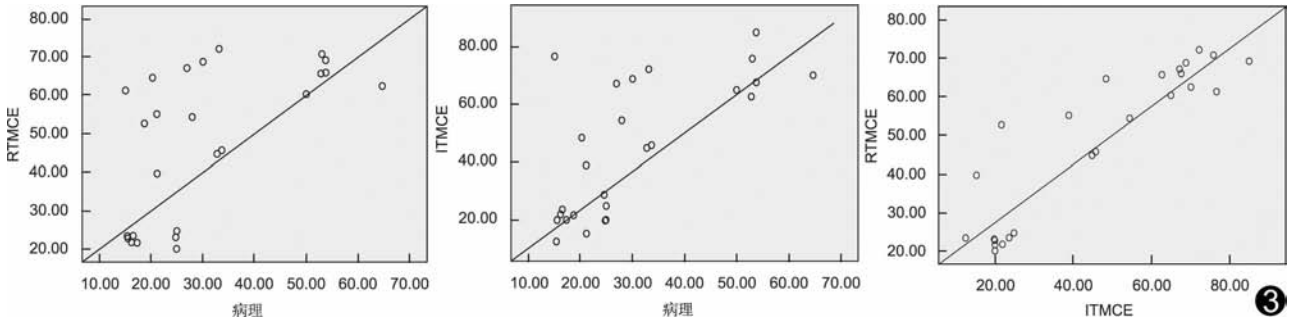


图 3 三种方法测定 NRA/RA (%) 的相关性分析散点图

1 ml/kg,使再灌注区着色,再于原位用球囊闭塞左前降支,自左心室注入伊文思蓝,使正常心肌着色。实验结束立即取出心脏,沿长轴分为 5~6 个心肌短轴切片,选取与超声造影相似的切面进行拍照,用专业软件测量 RA 和 NRA,计算 NRA/RA。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。采用配对 *t* 检验比较前降支闭塞前后的参数;对 RTMCE、ITMCE 和病理染色三种方法测定的 NRA/RA 进行比较(单因素方差分析,两两比较采用 *q* 检验)和相关性分析。以  $NRA/RA \geq 25\%$  判定发生心肌水平无复流<sup>[4]</sup>,以病理染色为对照,计算 RTMCE 和 ITMCE 两种方法检测心肌无复流的灵敏度、特异度和准确率。

## 2 结果

在 27 只动物完成实验方案。冠状动脉造影显示放置球囊处前降支完全闭塞,松开球囊后前向血流均恢复为心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)3 级。RTMCE 和 ITMCE 成像条件下,基础状态左心室心肌基本均匀显影,无充盈缺损区;前降支闭塞后 2 h,前间隔及前壁造影剂明显稀疏,呈低回声充盈缺损区;前降支开通后 3 h,缺血区心肌有部分造影剂充填,但多数尚余留大小不等的充盈缺损区,有的呈散在斑片状分布(图 1)。24 只(88.89%) RTMCE 显影满意,ITMCE 均显影满意。硫黄素和伊文思蓝的交叉染色使正常心肌呈深蓝色,再灌注心肌呈黄色,无灌注心肌呈暗红色,在紫外光照射下各区心肌分界更加明显(图 2)。RTMCE 与 ITMCE 在冠状动脉闭塞和再灌注后测定的左心室心肌横截面积差异均无统计学意义[(532.76 ± 51.72) mm<sup>2</sup> vs (528.20 ± 52.11) mm<sup>2</sup>, *P* = 0.327; (520.66 ± 61.02) mm<sup>2</sup> vs (519.53 ± 52.93) mm<sup>2</sup>, *P* = 0.764],说明心肌造影选取的切面在同一水平,具有可比性。RTMCE、ITMCE 和病理染色测定的 NRA/RA 分别为(47.94 ± 21.29)%、(38.20 ± 21.04)% 和(30.07 ± 14.62)% (*P* = 0.005)。两两比较,RTMCE 与 ITMCE、ITMCE 与病理染色测定的 NRA/RA 差异无统计学意义(*P* = 0.071、0.124),RTMCE 与病理染色差异有统计学意义(*P* = 0.001)。相关性分析显示三种方法测定 NRA/RA 有显著相关性,RTMCE、ITMCE 均与病理染色程度呈正相关(*r* = 0.700、*P* < 0.001 和 *r* = 0.765、*P* < 0.001),RTMCE 与 ITMCE 同样呈正相关(*r* = 0.897, *P* < 0.001, 图 3)。RTMCE 与 ITMCE 检测心肌无复流的灵敏度、特异度和准确率分别为

100%、58.33%、79.17% 和 91.67%、73.33%、81.48%;阳性预测值、阴性预测值分别为 70.59%、100% 和 73.33%、91.67%(表 1)。

表 1 RTMCE 与 ITMCE 法检测心肌无复流灵敏度和特异度分析数据(只)

检测法		病理染色法	
		阳性	阴性
RTMCE 法	阳性	12	5
	阴性	0	7
ITMCE 法	阳性	11	4
	阴性	1	11

## 3 讨论

临床实践已表明,急性心肌梗死再灌注治疗成功的关键不仅是心外膜血管的开通,更重要的是心肌组织水平能否得到及时有效的再灌注。冠状动脉微血管损伤导致心肌无复流发生,可使心肌持续缺血,造成术后恶性心血管事件的危险性增加<sup>[2-3]</sup>。因此,准确认识、检测和治疗心肌无复流正成为临床医生关注的热点。受检测手段的限制,目前临床在冠状动脉血运重建术后通常只采用冠状动脉造影 TIMI 血流分级来评估心外膜血管的再灌注情况,对心肌微循环再灌注的评价尚少。随着新型声学造影剂的研制和超声显像技术的发展,MCE 为在动物实验和临床研究中评价心肌微循环提供了一种可行的无创性检测手段<sup>[5-7]</sup>。作为红细胞的示踪剂,造影剂注入后随血流进入冠状动脉微循环,在超声场中产生谐波效应使心肌回声增强,可以反映冠状动脉微循环的完整性和心肌组织灌注状况。

本实验结果显示,RTMCE 和 ITMCE 均能通过经静脉注入造影剂显示心肌微循环灌注,定量检测心肌无复流,但由于二者成像原理不同,在评价心肌灌注方面各有优缺点。RTMCE 可以实时观察心肌内灌注过程和室壁运动情况,但心肌内造影剂分布的均匀性稍差,使充盈缺损区和正常灌注区的界限欠分明,这会加大测量充盈缺损面积的误差,可能是造成 RTMCE 测定的 NRA/RA 与病理染色有显著差异的原因。另外,在相同的设置条件下 RTMCE 成像的变异性较大。不同作者在研究 ITMCE 中选取的成像条件和分析方法不尽相同,多数采用收缩末期触发成像一帧,触发间隔 4~6 个心动周期<sup>[8-10]</sup>。本实验中得到的经验是,选择长触发间隔、舒张末期

触发、触发后 3 帧图像进行对比分析,可得到较稳定的心肌显影效果,便于准确测量。长触发间隔(10 个心动周期)可以保证微泡在心肌内的充填达到饱和;舒张末期心肌内血流量最大且 R 波易被识别,因此选择 R 波触发;触发时微泡被击破可产生短暂、强烈的谐波回声,触发时的第一帧为“心肌灌注显像”,之后微泡被超声能量破坏,心肌内造影剂回声明显减低,第 3 帧时心肌内微泡几近消失而呈低回声,可作为本底对照。由于 ITMCE 未进行触发间期成像,观察到的是断续的心肌显影,此间探头的位移和动物的轻微活动等都会影响触发时的成像效果,使背景噪声增多,因此在操作过程中对手法的稳定性要求较高。另外,RTMCE 和 ITMCE 均会受到超声能量衰减以及造影剂声影等影响,使左心室后壁和侧壁造影剂回声偏低,影响对结果的判断和测量的准确率;但 ITMCE 可以通过对触发后几帧图像进行对比观察来准确区分造影剂充填和缺失的区域,比 RTMCE 具有优势。

本实验表明,RTMCE 和 ITMCE 测定的 NRA/RA 比值均与病理染色高度相关,两种方法检测心肌无复流的灵敏度和阴性预测值较高,而特异度和阳性预测值稍差,提示临床在应用心肌声学造影检测心肌无复流时,如果缺血再灌注后 MCE 测定的 NRA/RA < 25%,可以认为没有无复流发生;若 NRA/RA ≥ 25%,则在判定发生心肌无复流时,要注意排除由于成像方法的固有缺陷而造成的假性充盈缺损。

本文着重于 RTMCE 和 ITMCE 在测定心肌充盈缺损面积、进而定量评价心肌无复流方面的应用,未进行曲线拟合来对局部心肌血流灌注的峰值强度、曲线下面积和灌注速率等进行研究,而在这方面 RTMCE 较 ITMCE 具有明显优势。由于 RTMCE 拟合时间-强度曲线的影响因素较多,缺乏统一的分析标准,因此对心肌血流灌注的定量尚需深入探索。另外,本实验为急性动物模型研究,仅观察了前降支开通后 3 h 的微循环灌注情况。今后若能延长观察时间,可进一步探讨再灌注后心肌微循环的变化以及对术后心功能恢复的影响。

## [参考文献]

- [1] Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation*, 2002, 105(5): 656-662.
- [2] Karha J, Exaire E, Rajagopal V, et al. Relation of myocardial perfusion to mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 2005, 95(8): 980-982.
- [3] Brosh D, Assali AR, Mager A, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol*, 2007, 99(4): 442-445.
- [4] Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of no-reflow phenomenon: A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*, 1996, 93(2): 223-228.
- [5] 房芳, 李治安, 杨娅, 等. 选择性心肌声学造影与心肌显色分级评价冠状动脉介入后心肌灌注的对比研究. *中国医学影像技术*, 2007, 23(8): 1158-1160.
- [6] Leistad E, Ohmori K, Peterson TA, et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary artery stenosis by intravenous myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(2): 624-631.
- [7] Kamp O, Lepper W, Vanoverschelde JL, et al. Serial evaluation of perfusion defects in patients with a first acute myocardial infarction referred for primary PTCA using intravenous myocardial contrast echocardiography. *Eur Heart J*, 2001, 22(16): 1485-1495.
- [8] Kisanuki A, Yuasa T, Kuwahara E, et al. Reproducibility of intravenous intermittent triggered myocardial contrast echocardiography in healthy subjects. *Jpn Heart J*, 2004, 45(3): 461-473.
- [9] Yanqiu X, Yun Z, Daqing L, et al. Comparison of the veracity of real-time perfusion, harmonic angio, and ultraharmonic myocardial contrast imaging modes in evaluation of acute myocardial infarction area. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119(3): 179-184.
- [10] Bodi V, Sanchis J, Losada A, et al. Usefulness of quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography to analyze microvasculature perfusion in patients with a recent myocardial infarction and an open infarct-related artery: comparison with intracoronary myocardial contrast echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2005, 6(3): 164-174.