



多模态影像评估心肌梗死后微循环障碍的研究进展

李苏雷, 曹丰*

解放军总医院第二医学中心, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853

* 联系人, E-mail: fengcao8828@163.com

收稿日期: 2021-08-16; 接受日期: 2021-11-03; 网络版发表日期: 2022-03-30

国家自然科学基金(批准号: 91939303, 81820108019)资助

摘要 心肌梗死后微循环障碍发生率高、危害大, 近年来成为临床关注的重点. 冠脉微循环血管存在直径细小、心脏运动伪影等影响因素, 使得常规影像方法难以直接对其进行成像, 目前通常采用心肌灌注水平来间接评估微循环功能, 而不同的影像方法各具优缺点, 单一成像方法难以全面反映微循环的结构和功能. 随着影像技术的不断发展, 使用多模态影像综合评估微循环功能逐渐成为一种较好的方法. 本文就近年微循环障碍的多模态影像评估进展进行综述, 以期于心梗后微循环障碍的早期发现与评估提供帮助.

关键词 心肌梗死, 微循环障碍, 多模态影像

冠心病(coronary heart disease, CHD)是危害人类健康的重大公共卫生问题, 全世界每年约有960万人死于CHD引起的急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)和心力衰竭^[1]. 我国形势更加严峻, 据《中国心血管健康与疾病报告2020概要》显示, 我国现有心血管病患者3.3亿, 其中CHD患者1139万, 死亡率呈逐年上升趋势^[2,3]. 多项研究表明, 部分CHD患者在出现心肌缺血的症状和体征时, 其冠脉造影结果正常, 无明显狭窄, 通常称为非阻塞性冠状动脉缺血(ischaemia with non-obstructive coronary arteries, INOCA), 该类患者大多患有冠脉微循环障碍(coronary microvascular dysfunction, CMD)^[4,5]. 2020年, 欧洲心脏病学会冠状动脉病理生理学和微循环工作组发表的一项专家共识指出, 有高达70%的CHD患者接受冠脉造影后无明显

狭窄, 其中大多数患者表现为INOCA^[6]. 此外, 一项大型队列研究表明, 64%(919/1439)INOCA患者存在CMD, 且男性与女性CMD的患病率无显著差异(60% vs. 66%)^[4]. CMD可单独存在, 也可继发于AMI, 约30%冠脉无狭窄CMD患者在10年内可进展为阻塞性CHD. CMD与心血管疾病的不良预后密切相关, 包括心肌梗死、心衰、因心绞痛恶化而导致的死亡等, 成为当今冠状动脉疾病治疗的新靶点^[7,8]. 因此早期发现并干预CMD具有十分重要的意义.

1 心肌梗死后微循环障碍的病理生理学机制

心脏冠状动脉系统主要包括心外膜下冠状动脉(>500 μm)、前小动脉(100~500 μm)和小动脉

引用格式: 李苏雷, 曹丰. 多模态影像评估心肌梗死后微循环障碍的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 773-780
Li S L, Cao F. Advances in multimodal imaging assessment of coronary microvascular dysfunction after myocardial infarction (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 773-780, doi: 10.1360/SSV-2021-0307

(<100 μm)^[9]。冠状动脉主要承担心腔与心肌间的血流传导, 其发生狭窄通常会导致心肌供血不足, 引起心肌缺血的症状。前小动脉主要是感受冠状动脉灌注压或血液流量, 通过血管舒张和收缩控制到达小动脉的血流和血压。小动脉则主要是依赖心肌代谢产物进行收缩与舒张。前小动脉和小动脉组成了冠脉微循环的主要部分, 是心肌血流量的主要调节部位^[10]。正常人在运动负荷状态时, 冠状动脉和微循环通过共同调节, 能够满足心肌耗氧量增加的需求。而发生心肌缺血后, 通常伴随冠脉微循环异常, 心肌血流量不能随需求的增加而增加, 此时出现供需失衡, 导致心肌缺血和心绞痛等症状的产生。

目前认为AMI后CMD发生的机制主要包括以下几方面: 微血管阻塞(microvascular obstruction, MVO)、心肌缺血性损伤和再灌注损伤^[11]。AMI患者通常由于冠脉内易损斑块的破裂或血栓的脱落, 首先造成MVO。由于MVO发生在早期, 且部位隐匿, 因此临床常规检查手段不易识别, 容易被忽视。MVO造成心肌局灶性梗死的同时, 会促进组织释放促凝血和缩血管物质, 进一步加重局部组织损伤, 使得梗死区从心内膜下向心外膜方向进展。MVO会造成心肌毛细血管损伤, 引起内皮细胞水肿, 加重管腔阻塞。此外, 由于毛细血管完整性受到破坏, 发生屏障功能障碍, 容易造成红细胞溢出, 心脏核磁共振(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)上可见心肌内出血(intramycardial hemorrhage, IMH)。同时心肌细胞线粒体功能受到影响, 使得细胞膜表面离子通道通透性发生改变、细胞内酸中毒和钙超载等, 共同导致细胞及间质组织水肿, 压迫血管, 加重心肌缺血性损伤^[12]。此时, 患者的症状和体征均较为明显, 通过心肌酶标志物检测、影像学 and 心电图等检查能够相对容易进行诊断, 并及时采取药物溶栓、介入或搭桥等再灌注治疗。然而再灌注治疗在改善缺血心肌血供的同时, 也可加重细胞的损伤^[13]。再灌注可促进炎症的发生, 造成血管内中性粒细胞活化、聚集, 从而阻塞血管。此外, 再灌注会促进凝血因子和炎症因子的释放, 持续破坏毛细血管屏障, 加重IMH。因此, 临床医生根据实际情况, 在合适的时机开通病变血管进行血运重建, 对于减少AMI后微循环的损伤尤为重要。

2 微循环障碍的无创影像学评估

目前临床通过多种有创和无创方法来评估CMD。

有创方法主要包括采用冠脉内多普勒导丝或热稀释技术测量冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)及微循环阻力指数(index of microvascular resistance, IMR), 由于能够直接反映微循环状态, 因此其准确性高^[14]。2017年《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识》也指出, 冠脉内多普勒导丝技术测量CFR是有创技术的金标准^[14]。然而有创操作会延长造影时间, 增加患者的成本和风险, 且测量结果易受导丝在冠脉内位置、血流速度及操作技术等影响, 故临床使用具有一定的局限性。研究表明, 无创影像方法所测量的CFR与有创检查测量的CFR具有较好的相关性^[15]。无创评估CMD的影像学方法主要包括正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)、单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)、CMR、心肌声学造影(myocardial contrast echocardiography, MCE)、经胸超声冠状动脉血流显像(transthoracic Doppler echocardiography, TTDE)和计算机断层扫描灌注(cardiac computed tomographic perfusion, CTP)。其中PET的敏感性和特异性较高, 被众多学者认为是检测CFR无创性技术的金标准^[14]。以上不同影像方法各具优缺点, 随着影像技术的不断发展, 使用多模态影像综合评估心梗后CMD, 对于该类患者意义重大。本部分就无创影像学评估CMD技术的原理、常用检测指标及优缺点进行介绍。

2.1 正电子发射断层扫描

通常采用外周静脉注射放射性核素示踪剂的方式检测其在外周血液和心肌内的活性, 通过心肌摄取核素的动态变化, 计算每分钟单位心肌灌注血流量(myocardial blood flow, MBF)。临床常用核素示踪剂主要有¹⁵O-H₂O, ¹³N-NH₃-H₂O和⁸²Rb, 其中¹⁵O-H₂O因其自由扩散度高和代谢缓慢等特点, 是MBF定量的金标准^[16]。PET成像后, 通过后处理软件获取左心腔和心肌的时间-放射活性曲线, 从而计算MBF。使用血管扩张剂后, 采用同样方式测量MBF, 通过后者与前者的比值即可计算CFR。通常将CFR<2.0视为微循环功能存在异常, 且多个研究显示, PET检查中CFR<2.0的CHD患者, 心血管不良事件发生率和死亡率显著增加^[17,18]。

PET成像无法判断心肌灌注异常是由于心外膜冠状动脉狭窄还是CMD导致的, 因此通常用于造影排除

冠脉狭窄后的患者^[19]. PET的优点在于能够评估心脏整体和局部心肌的微循环功能, 且敏感性和特异性均较高. 不足之处在于该方法成像时间长、具有放射性损伤和费用高等, 使其在临床应用中具有一定的局限性^[20].

2.2 单光子发射计算机断层扫描

SPECT同PET成像原理类似, 利用外周静脉注射放射性示踪剂, 通过观察静息与负荷状态下心肌的放射性活性评估微循环功能. 该方法可对心脏整体与局部微循环进行定性和定量评估^[21]. 定性评估通过对比心肌灌注前后图片变化, 将病变分为灌注减低、缺损和灌注再分布. 定量评估通过计算血管扩张剂使用后与使用前MBF的比值, 获取CFR. 在排除心外膜冠脉狭窄的情况下, 该技术有助于诊断CMD导致的心肌缺血. SPECT的不足之处在于空间分辨率低、需锝铊(CZT)心脏专用机器进行心肌动态灌注显像, 目前临床采用该方法评估微循环障碍较少^[22].

2.3 心脏核磁共振

CMR成像原理为外周静脉注射顺磁性造影剂后, 通过心肌与血池信号强度改变来评估微循环状况. 通过多序列成像, CMR能对心梗后CMD进展中的MVO和IMH进行评估. 在T1加权像中, 钆造影剂注入后滞留在梗死区域, 与正常洗脱造影剂的存活心肌相比, 病变区域显示为高信号^[23]. 一般通过计算MVO面积百分比来评估心肌梗死面积和微循环状态. 随着病变进展, 由于微血管完整性及屏障功能受到破坏, 血红蛋白进入心肌内引起T2弛豫时间缩短, 形成T2加权像高信号中的低信号IMH区域^[24,25]. 研究表明, AMI后再灌注急性期CMR检查中IMH的发生率高达23%~42%^[26,27]. AMI再灌注后出现IMH往往伴有MVO, 而出现MVO并不一定伴有IMH, 因此, 通常认为IMH是MVO的严重表现形式^[26]. 此外, 多项研究表明, AMI再灌注后CMR出现MVO和IMH是患者中远期发生死亡、再发心梗和心衰等心血管事件的独立预测因子^[26-28].

CMR的定量评估主要采用首过灌注序列绘制局部心肌节段信号强度曲线测量MBF, 通过血管扩张剂使用后与使用前MBF的比值计算CFR. 研究显示, CFR<2.0是心血管不良事件的独立预测因素^[17], 且该

方法检测的结果与侵入性检查所测得IMR具有一定的相关性. 此外, Indorkar等人^[29]对507名CHD患者进行平均2.1年的随访研究发现, CMR检测CFR<2.2的患者发生MACE事件的风险显著增高, 是心血管不良事件的独立预测因子.

目前, CMR在临床中应用愈加广泛, 成为评估心梗后CMD的良好手段. CMR成像的优点在于空间分辨率高、无辐射, 且能同时评估心脏功能和组织形态. 不足之处在于成像时间较长, 部分金属植入物患者不适用, 图像受患者呼吸和心率影响较大等.

2.4 心肌声学造影

MCE成像原理为外周静脉注射超声对比剂微泡后, 待心肌内微泡灌注稳定, 触发高能量Flash模式破坏心肌内微泡, 通过观察微泡再灌注过程对微循环进行定量或半定量评估. 半定量评估主要根据微泡爆破后在心肌内再灌注的时间进行评估. 灌注正常指对比剂在5 s内达到爆破前充盈水平, 记为1分. 灌注延迟指微泡在5~10 s内恢复到爆破前水平, 记为2分. 灌注缺损指爆破后超过10 s微泡才灌注正常或心肌内存在持续灌注缺损, 记为3分. 通过各节段心肌灌注评分可计算左室心肌灌注评分指数(perfusion score index, PSI)(各节段灌注评分总和/节段总数). 也可通过专业后处理软件绘制微泡在心肌内的心肌时间-强度曲线 $Y=A(1-e^{-\beta t})$ 进行定量分析, 其中A为平台期微泡峰值强度, 反映心肌血容量; β 为微泡再灌注上升速率, 反映心肌平均血流速度; $A \times \beta$ 代表心肌血流量, 通过心肌负荷后与静息状态心肌血流量的比值可计算CFR^[30].

研究显示, AMI接受PCI治疗的患者通过MCE所测的A值、 β 值与IMR有较强的相关性^[31], 且与其他非侵入性技术相比, 负荷MCE具有更好的诊断效能. 此外, 在CHD患者微循环功能评估方面, MCE具有和PET相同的诊断能力^[32]. Xie等人^[33]2020年发表的研究表明, STEMI患者PCI术后MCE显示CMD患者预后差. 该研究对297例STEMI患者PCI术后进行为期5年的随访, 结果显示灌注缺损组患者的死亡率明显高于灌注正常和灌注延迟组患者, 且该两组患者心血管不良事件发生率均显著增加. Aggarwal等人^[34]对170名STEMI并接受急诊PCI治疗患者的研究表明, MCE检查显示灌注延迟和灌注缺损组的患者在6个月时左室功能恶化, 且灌注缺损组MACE事件发生率比灌注延迟

组高4倍。

MCE最大的优势在于其是一种无创、费用低、安全性高和可床旁操作的影像学检查。由于患者无需转运,因此对于AMI患者再灌注治疗后微循环功能的评估相对便捷。当然该方法对于检查者的技术和患者声窗具有较高要求,部分肥胖或者患有肺部疾病的患者并不适用。

2.5 经胸超声冠状动脉血流显像

TTDE是另外一种无创评估心梗后微循环功能较好的方法。其原理是采用经胸多普勒超声对心外膜冠状动脉舒张期最大血流速度进行检测,通过血管扩张剂使用后与使用前血流速度的比值,计算冠状动脉血流速度储备(coronary flow velocity reserve, CFVR)^[35]。研究显示,TTDE检测的CFVR与侵入性冠脉内多普勒血流导丝测定的CBF具有较好的相关性^[9]。

TTDE的优缺点同MCE,此外该方法对患者声窗和检查者操作技术要求更高。由于多普勒超声检测血流速度对于角度具有一定的要求,且受限侧向分辨率等问题,并非所有冠脉都能获得满意的图像。由于前降支靠近胸壁,相对容易成像,因此临床往往通过前降支远端的血流进行定量评估。

2.6 计算机断层扫描灌注

CTP成像主要分为静态CTP和动态CTP,该方法可同时获取冠状动脉的解剖和心肌灌注信息。静态CTP成像是指在造影剂注入后,于心肌摄取最大造影剂时采集图像,随后将该图像与单个静止图像比较,从而区分正常心肌和灌注异常心肌,故静态CTP通常用于微循环的定性评估。动态CTP成像是指对心肌从造影剂注入开始到整个灌注过程进行持续成像,随后采用后处理软件获取动脉输入功能-时间衰减曲线,从而获取量化的MBF值,因此动态CTP可对心肌微循环进行定量评估^[36]。一项荟萃分析结果显示,与静态CTP相比,动态CTP具有更高的灵敏性(0.85 vs. 0.72)和较低的特异性(0.81 vs. 0.90)^[37]。另一项研究表明,对于预测CAD患者发生心血管不良事件方面,动态CTP要比冠状动脉CT血管造影具有更好的预测价值^[38]。

CTP最大的优势在于空间分辨率高,且能区分微循环障碍是否由冠状动脉狭窄引起的。但由于该方法成像的特殊性,持续重复的CT扫描给患者带来较大的

辐射,临床应用较为局限。因此,在目前临床实践中不建议将该方法用于常规评估微循环障碍。

临床常用的微循环功能评估无创影像方法对比见表1^[14,39]。

3 微循环障碍的多模态影像融合评估

评估微循环的多种影像学方法各自具有优缺点,大多通过检测心外膜下冠脉血流量、速度或心肌灌注来评估微循环功能,难以将冠脉解剖结构、心肌灌注和血管新生等信息综合起来,无法达到全面评估微循环功能的目的。多模态影像融合是指将2种以上影像进行融合,在拥有形态成像定位精准、分辨率高优点的同时,获取功能成像中器官的整体或局部功能信息^[40]。随着近年多模态影像融合技术的发展,人们能更大限度挖掘患者影像中的信息,综合评估病变组织,为临床提供相关诊疗意见。

多模态影像融合的主要步骤包括:图像预处理,在获取多模态影像后,对图像进行降噪、增强、特征分割和提取等,将不同模态图像的格式、分辨率等参数进行统一;其次是图像配准,基于图像灰度或内部特征按照特定算法进行空间变换,使其达到几何空间位置和时间的配准;最后是影像融合,根据不同算法或规则对配准后的图像进行融合,获取多模态影像融合图片^[41]。目前该技术已被用于颅内肿瘤、椎管内病变和肝脏肿瘤等疾病的临床诊疗^[42]。多模态影像融合技术的关键是图像的配准,配准的精准性直接影响后续图像融合的质量。由于心脏是一个持续跳动、解剖较为复杂的器官,故心脏多模态影像的配准与融合难度更大,目前临床或科研主要采用的是PET-MRI, MRI-CT和SPECT-PET等影像融合模式,多用于冠心病早期诊断、心衰再同步化治疗和心脏介入手术等。而对于心梗后微循环障碍评估方面,由于大多数微循环血管直径在40~200 μm 之间,低于目前临床常规影像系统的空间分辨率,因此采用多模态影像融合技术综合评估心梗后微循环功能成为一种有前景的方法。

目前临床常用的核素、MRI和MCE等手段都只能通过心肌灌注水平来评估微循环功能,无法确定微循环病变发生的分子机制。近年来蓬勃发展的分子影像技术,可以在活体状态下从分子和细胞水平监测疾病的发生、发展过程,为微循环障碍的研究提供有力

表 1 微循环功能评估的无创影像方法对比^[14,39]

Table 1 Comparison of noninvasive imaging for microvascular function assessment^[14,39]

成像方法	评估参数	测量方法	备注
PET	MBF	通过左心腔和心肌的时间-放射活性曲线计算	定量评估, 可对心脏整体及局部微循环功能评估; 目前PET是测量CFR的无创性技术金标准
	CFR	血管扩张剂使用后与使用前MBF的比值	
SPECT	MBF	通过左心腔和心肌的时间-放射活性曲线计算	同PET, 定量评估需专用CZT机器
	CFR	血管扩张剂使用后与使用前MBF的比值	
	MBF	通过首过灌注序列绘制心肌信号强度曲线计算	
CMR	CFR	血管扩张剂使用后与使用前MBF的比值	定量或半定量评估, 具有空间分辨率高、无辐射、可同时评估心脏功能和形态等优点; 缺点为成像时间长和部分金属植入物患者不适用
	MVO	T1加权像中, 造影剂滞留在梗死心肌, 形成高信号MVO区域; T2加权中, 由于微血管受到破坏, T2弛豫时间缩短, 形成MVO中的低信号IMH区域	
	IMH		
MCE	灌注正常	微泡在5 s内灌注正常, 记1分	半定量或定量评估, 可计算左室心肌灌注评分指数; 具有无创、费用低和可床旁检查等优点; 缺点为对患者声窗和检查者技术要求高
	灌注延迟	微泡在5~10 s内灌注正常, 记2分	
	灌注缺损	超过10 s微泡灌注正常或存在持续缺损, 记3分	
	A值、 β 值CFR	通过微泡在心肌内的时间-强度曲线计算A值和 β 值, 通过心肌负荷后与静息状态A $\times$ β 的比值计算CFR	
TTDE	CFVR	血管扩张剂使用前后冠脉舒张期血流速度峰值之比	定量评估, 适用于无冠脉狭窄患者
CTP	MBF	动态CTP成像后, 通过动脉输入功能-时间衰减曲线计算	空间分辨率高, 可同时评估冠脉狭窄情况; 缺点为辐射高及造影剂肾损伤

的工具. 大量的研究表明, 心梗后新生血管是影响微循环功能的重要因素.

目前, 学者们已发现许多的血管新生靶点, 其中整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 的研究最为深入^[43]. 作为环化的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)序列二聚体NOTA-PRGD2探针表现出与 $\alpha_v\beta_3$ 特异性结合的良好靶向性、在体稳定性和安全性^[44,45]. 本课题组^[45,46]既往将NOTA-PRGD2, ICG-HSA-RGDFK NPs探针用于大鼠心肌缺血再灌注模型和动脉粥样硬化易损斑块模型的在体血管新生动态观察, 其影像和离体免疫组化染色结果具有良好的一致性. 新型混合成像工具, 是将PET与基于CT的冠脉造影技术相结合, 在获取冠脉解剖信息的同时能定量心肌血流. ^{18}F -脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)PET/CT能提供心肌细胞的糖代谢信息, 是评估心肌代谢、心梗后心肌存活的金标准^[47]. 本课题组^[48]前期通过采集小型猪心梗模型心脏CT、冠脉CTA、 ^{18}F -FDG和 ^{68}Ga -NOTA-PRGD2 PET/CT图像, 利用多图谱方法对CT和CTA中心脏和冠脉血管进行分割, 随后将其与PET/CT图像进行配准、融合, 最终获取包含心脏与血管解剖、心肌代谢与灌注、血管新生信息的三维多模态影像融合图像, 该结果对于探

索冠脉病变血管、心梗后微循环功能、梗死心肌和血管新生之间的关系提供了有力工具. 此外, 本课题组^[49]还通过采集小型猪心梗模型CTA、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT图像、组织病理TTC染色, 利用多模态语义分割和心肌分类与量化技术获取三维多模态影像融合图像, 实现了基于病理学的影像定量分析技术, 随后将该技术应用到健康人和心梗患者中, 结果也得到了很好的验证.

4 总结

随着医学影像设备和图像融合技术的发展, 多模态影像融合技术逐渐成为评估心梗后微循环功能潜在的良好方法. 目前该技术还存在以下亟待解决的问题: (i) 获取敏感性高、特异性强的高质量微循环多模态影像, 为后续图像融合奠定基础; (ii) 寻找新的微循环成像靶点, 在多模态成像平台的基础上, 进一步提高微循环成像的精准度; (iii) 目前采用的影像多为不同时间、不同条件下获取的, 需要改善或研发新的算法, 提高图像配准精度; (iv) 技术通用性相对弱, 对于心脏超声图像融合难度大, 且该技术在图像分

割、配准和融合的过程需具备一定的专业性,目前临床应用有限。当然,为实现对心梗后微循环障碍更直观、准确的评估,需要放射学、核医学、超声学、细

胞生物学和计算机学等多学科的交叉融合,共同提高多模态影像融合技术评估的准确性,为临床诊疗提供指导性意见。

参考文献

- 1 Virani S S, Alonso A, Benjamin E J, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the american heart association. *Circulation*, 2020, 141
- 2 The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on Cardiovascular Health and Diseases Burden in China: an Updated Summary of 2020 (in Chinese). *Chin Circ J*, 2021, 36: 521–545 [中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要. 中国循环杂志, 2021, 36: 521–545]
- 3 The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2019: an Updated Summary (in Chinese). *Chin Circ J*, 2020, 35: 833–854 [中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2019概要. 中国循环杂志, 2020, 35: 833–854]
- 4 Sara J D, Widmer R J, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8: 1445–1453
- 5 Schindler T H, Dilsizian V. Coronary microvascular dysfunction: clinical considerations and noninvasive diagnosis. *JACC Cardiovasc Imag*, 2020, 13: 140–155
- 6 Kunadian V, Chieffo A, Camici P G, 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. *Eur Heart J*, 2020, 41: 3504–3520
- 7 Hamirani Y S, Wong A, Kramer C M, et al. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imag*, 2014, 7: 940–952
- 8 van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imag*, 2014, 7: 930–939
- 9 Camici P G, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12: 48–62
- 10 Taqueti V R, Di Carli M F. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72: 2625–2641
- 11 Camici P G, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*, 2007, 356: 830–840
- 12 Garcia-Dorado D, Andres-Villarreal M, Ruiz-Meana M, et al. Myocardial edema: a translational view. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52: 931–939
- 13 Bekkers S C A M, Yazdani S K, Virmani R, et al. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1649–1660
- 14 Zhang Y, Chen Y D, Fu X H, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coronary microvascular diseases (in Chinese). *Chin Circ J*, 2017, 32: 421–430 [张运, 陈韵岱, 傅向华, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识. 中国循环杂志, 2017, 32: 421–430]
- 15 Everaars H, de Waard G A, Driessen R S, et al. Doppler flow velocity and thermodilution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with [^{15}O]H $_2$ O PET. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11: 2044–2054
- 16 Kaufmann P A, Gneccchi R T, Yap J T, et al. Assessment of the reproducibility of baseline and hyperemic myocardial blood flow measurements with ^{15}O -labeled water and PET. *J Nucl Med*, 1999, 40: 1848–1856
- 17 Murthy V L, Naya M, Taqueti V R, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*, 2014, 129: 2518–2527
- 18 Ziadi M C, Dekemp R A, Williams K A, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 740–748
- 19 Lanza G A, Camici P G, Galiuto L, et al. Methods to investigate coronary microvascular function in clinical practice. *J Cardiovasc Med*, 2013, 14: 1–18

- 20 Titterington J S, Hung O Y, Wenger N K. Microvascular angina: an update on diagnosis and treatment. *Future Cardiol*, 2015, 11: 229–242
- 21 Bailey D L, Willowson K P. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications. *J Nucl Med*, 2013, 54: 83–89
- 22 Guerraty M A, Metzler S D, Bravo P E. SPECT quantification of myocardial blood flow: Another step toward widespread availability. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28: 2840–2844
- 23 Demirkiran A, Everaars H, Amier R P, et al. Cardiovascular magnetic resonance techniques for tissue characterization after acute myocardial injury. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2019, 20: 723–734
- 24 Motwani M, Jogiya R, Kozerke S, et al. Advanced cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion imaging: high-spatial resolution versus 3-dimensional whole-heart coverage. *Circ Cardiovasc Imag*, 2013, 6: 339–348
- 25 Liu D Y, Cao F. Advances in intramyocardial hemorrhage of perfused acute myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance (in Chinese). *Med J Chin PLA*, 2020, 45: 857–861 [刘冬月, 曹丰. 磁共振评估心肌梗死再灌注后心肌内出血的研究进展. 解放军医学杂志, 2020, 45: 857–861]
- 26 Carrick D, Haig C, Ahmed N, et al. Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-segment-elevation myocardial infarction: relation to microvascular obstruction and prognostic significance. *Circ Cardiovasc Imag*, 2016, 9: e004148
- 27 Reinstadler S J, Stiermaier T, Reindl M, et al. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2019, 20: 138–146
- 28 Husser O, Monmeneu J V, Sanchis J, et al. Cardiovascular magnetic resonance-derived intramyocardial hemorrhage after STEMI: influence on long-term prognosis, adverse left ventricular remodeling and relationship with microvascular obstruction. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 2047–2054
- 29 Indorkar R, Kwong R Y, Romano S, et al. Global coronary flow reserve measured during stress cardiac magnetic resonance imaging is an independent predictor of adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imag*, 2019, 12: 1686–1695
- 30 Janardhanan R, Senior R. Accuracy of dipyridamole myocardial contrast echocardiography for the detection of residual stenosis of the infarct-related artery and multivessel disease early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 2247–2252
- 31 Jiang L, Yao H, Liang Z G. Postoperative assessment of myocardial function and microcirculation in patients with acute coronary syndrome by myocardial contrast echocardiography. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2324–2332
- 32 Barletta G, Del Bene M R. Myocardial perfusion echocardiography and coronary microvascular dysfunction. *World J Cardiol*, 2015, 7: 861–874
- 33 Xie F, Qian L, Goldsweig A, et al. Event-free survival following successful percutaneous intervention in acute myocardial infarction depends on microvascular perfusion. *Circ Cardiovasc Imag*, 2020, 13
- 34 Aggarwal S, Xie F, High R, et al. Prevalence and predictive value of microvascular flow abnormalities after successful contemporary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Soc Echocard*, 2018, 31: 674–682
- 35 Meimoun P, Sayah S, Tcheuffa J C, et al. Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine. *J Am Soc Echocard*, 2006, 19: 1220–1228
- 36 George R T, Jerosch-Herold M, Silva C, et al. Quantification of myocardial perfusion using dynamic 64-detector computed tomography. *Invest Radiol*, 2007, 42: 815–822
- 37 Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, et al. Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imag*, 2019, 12: 1316–1325
- 38 Nakamura S, Kitagawa K, Goto Y, et al. Incremental prognostic value of myocardial blood flow quantified with stress dynamic computed tomography perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imag*, 2019, 12: 1379–1387
- 39 Masi S, Rizzoni D, Taddei S, et al. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *Eur Heart J*, 2021, 42: 2590–2604
- 40 Yadav S P, Yadav S. Image fusion using hybrid methods in multimodality medical images. *Med Biol Eng Comput*, 2020, 58: 669–687
- 41 Ardeshtir Goshtasby A, Nikolov S. Image fusion: advances in the state of the art. *Inf Fusion*, 2007, 8: 114–118
- 42 Huang B, Yang F, Yin M, et al. A review of multimodal medical image fusion techniques. *Comput Math Methods Med*, 2020, 2020: 1–16
- 43 Yu Y P, Wang Q, Liu Y C, et al. Molecular basis for the targeted binding of RGD-containing peptide to integrin $\alpha V\beta 3$. *Biomaterials*, 2014, 35: 1667–1675
- 44 Dijkgraaf I, Beer A J, Wester H J. Application of RGD-containing peptides as imaging probes for $\alpha v\beta 3$ expression. *Front Biosci*, 2009, Volume: 887–899

- 45 Gao H, Lang L, Guo N, et al. PET imaging of angiogenesis after myocardial infarction/reperfusion using a one-step labeled integrin-targeted tracer ^{18}F -AIF-NOTA-PRGD₂. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2012, 39: 683–692
- 46 Lin L, Xie Z, Xu M, et al. IVUS\IVPA hybrid intravascular molecular imaging of angiogenesis in atherosclerotic plaques via RGDfk peptide-targeted nanoprobes. *Photoacoustics*, 2021, 22: 100262
- 47 Dong W, Li J, Mi H, et al. Relationship between collateral circulation and myocardial viability of ^{18}F -FDG PET/CT subtended by chronic total occluded coronary arteries. *Ann Nucl Med*, 2018, 32: 197–205
- 48 Xu Z Z, Tao B, Li Y, et al. 3D fusion framework for infarction and angiogenesis analysis in a myocardial infarct minipig model. *Mol Imag*, 2017, 16: 153601211770873
- 49 Xu Z, Tao B, Liu C, et al. Three-dimensional quantitative assessment of myocardial infarction via multimodality fusion imaging: methodology, validation, and preliminary clinical application. *Quant Imag Med Surg*, 2021, 11: 3175–3189

Advances in multimodal imaging assessment of coronary microvascular dysfunction after myocardial infarction

LI SuLei & CAO Feng

National Clinical Research Center of Geriatric Disease, 2nd Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Coronary microvascular dysfunction (CMD) after myocardial infarction has become the focus of clinical research in recent years due to its high incidence and serious harm to human health. Because of the small diameter of coronary microcirculation vessels and the presence of cardiac motion artifacts, it is difficult to image coronary microvasculature directly by conventional imaging methods. At present, CMD is usually evaluated by myocardial perfusion via multiple imaging. However, different imaging methods have their own advantages and disadvantages. It is difficult to comprehensively evaluate CMD with a single imaging method. With the development of imaging technology, multimodal imaging has become a promising method to assess microvascular function. This article reviews the progress of multimodal imaging evaluation of CMD in recent years, with the aim of providing assistance for early detection and evaluation of CMD after myocardial infarction.

myocardial infarction, coronary microvascular dysfunction, multimodal imaging

doi: [10.1360/SSV-2021-0307](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0307)