

- [19] 菅昌田. ^{131}I 治疗甲亢的最佳化. 国外医学·放射医学核医学分册, 1997, 21(5): 252-256.
- [20] Mijnhout GS, Franken AA. Antithyroid drug regimens before and after ^{131}I -therapy for hyperthyroidism: evidence-based?. Neth J Med, 2008, 66(6): 238-241.
- [21] Dunkelmann S, Kuenstner H, Nabavi E, et al. Change in the intrathyroidal kinetics of radioiodine under continued and discontinued antithyroid medication in Graves' disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(2): 228-236.
- [22] Burch HB, Solomon L, Cooper DS, et al. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (^{131}I) ablation for Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(7): 3016-3021.
- [23] Bogazzi F, Bartalena L, Pinchera A, et al. Adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. Thyroid, 2002, 12(12): 1153-1154.
- [24] 查金顺, 张桂仙, 舒娜翎, 等. 甲亢用 ^{131}I 治疗前后动态检测甲状腺功能变化的临床研究. 标记免疫分析与临床, 1999, 6(3): 135-140.
- [25] Turner JG, Brownlie BE, Rogers TC. Lithium as an adjunct to radioiodine therapy for thyrotoxicosis. Lancet, 1976, 1 (7960): 614-615.
- [26] Vannucchi G, Chiti A, Mannavola D, et al. Radioiodine treatment of non-toxic multinodular goitre: effects of combination with lithium. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32(9): 1081-1088.
- [27] Oszukowska L, Knapska-Kucharska M, Makarewicz J, et al. The influence of thiamazole, lithium carbonate, or prednisone administration on the efficacy of radioiodine treatment(^{131}I) in hyperthyroid patients. Endokrynol Pol, 2010, 61(1): 56-61.

(收稿日期: 2010-12-21)

心肌灌注显像与冠状动脉钙化积分对冠心病风险评估的研究现状及相互关系

邵晓梁 王跃涛

【摘要】 冠心病是严重威胁人类健康的常见病和多发病。早期诊断冠心病, 无创、准确地进行心脏不良事件的风险评估并及时干预, 是亟待解决的临床问题。风险评估模型对于心脏风险评估的有效性虽已被众多临床试验所证实, 但仍有局限性。心肌灌注显像及冠状动脉钙化积分以及两者结合, 为冠心病诊断及心脏风险的评估提供了新的思路。

【关键词】 冠状动脉疾病; 危险性评估; 心肌灌注显像; 冠状动脉钙化积分

The progress of interrelationship between myocardial perfusion imaging and coronary artery calcium score in cardiac risk assessment SHAO Xiao-liang, WANG Yue-tao. Department of Nuclear Medicine,

the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China

Corresponding author: WANG Yue-tao, Email: yuetao-w@163.com

【Abstract】 Coronary heart disease (CHD) is a common and frequently occurring disease which seriously threaten the health of human beings. So diagnosing CHD early and assessing the cardiac risk accurately and non-invasively that is a clinical problem which is urgent need for solving. Although the effectiveness of risk assessment algorithms have been proved by lots of clinical trials, but still has some limitations. The combination of myocardial perfusion imaging and coronary artery calcium score is promising in CHD diagnosis and cardiac risk assessment.

【Key words】 Coronary disease; Risk assessment; Myocardial perfusion imaging; Coronary artery calcium score

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD) 是世

界范围内导致患者残疾和过早病死的主要原因之一, 据世界卫生组织报道, 2004年, 全球约有1.7亿人死于CVD, 约占所有病死人数的29%, 而其中因冠心病致死者约为7200万人, 约占所有CVD

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.02.008

作者单位: 213003 常州, 江苏省常州市第一人民医院核医学科

通信作者: 王跃涛 (Email: yuetao-w@163.com)

死亡人数的42%^[1],因此,能够在早期及时诊断冠心病、无创和准确地进行心脏不良事件的风险评估并及时干预成为亟待解决的临床问题。目前在此领域的研究进展颇多,以下就心血管风险评估、心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)与冠状动脉钙化积分(coronary artery calcification score, CACS)在心脏风险中的地位以及两者之间的相互关系作一综述。

1 心脏不良事件风险评估在心血管病学中的地位

心脏不良事件风险评估是CVD尤其是冠心病临床管理的第一步,也是非常关键的一步。目前,在临床实践中,多因子风险评估模型已被许多临床试验验证并被广大临床工作者所接受,其中应用最为广泛的主要有3个模型:美国弗明翰心脏风险评估(Framingham risk Score, FRS)模型、德国前瞻性心脏风险评估模型和欧洲危险预测系统风险评估模型^[2]。其中,最为常用和经典的是FRS模型。这些风险评估模型可用于预测不同危险水平的个体在一定时间内(如10年)患冠心病的概率,同时也可帮助决策者及临床医师筛选出高危人群,提前进行干预,从而降低其CVD患者心脏不良事件的风险。因此,美国及欧洲国家的研究人员在制定胆固醇及高血压防治指南时,普遍遵循了治疗强度与患者CVD的风险严重程度相适应的这一原则^[3-4]。

目前,根据人群的年龄、性别及可修正的冠心病危险因子的不同,研究者将风险评估模型在10年内发生致死性或者非致死性心脏不良事件的绝对风险的界值定义为<10%、10%~20%、≥20%,并相应地将人群分为低危、中危及高危人群,通过危险分层筛选出高危患者进行药物干预,从而预防心脏不良事件的发生^[5-6]。然而动脉粥样硬化性病变的病程较长,中、低危的人群通过长时间的发展也可演变成高危人群^[7],而这部分患者主要集中在较为年轻的个体上,这也就暴露了目前风险评估模型的局限性:对于随访人群年龄超出研究受试人群年龄的个体,或者存在单个危险因素的年轻个体(男性<55岁或者女性<60岁),可能存在高估或者低估心脏风险的问题^[8-10]。因此,目前期望通过各种新型的实验室检查手段以及影像学方法并结合传统的风险因子,用以提高冠心病诊断和风险评估的准确性。

2 CACS对冠心病风险评估的研究进展

冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)是动脉粥样硬化发展到一定阶段的结果,同时也是动脉粥样硬化的特异性病变^[11],也就是说,检测出CAC即代表了动脉粥样硬化的存在。发射型计算机断层摄影术和多排螺旋CT是目前定性、定量检测CAC的最常用且敏感性、特异性最高的无创方法,其可用CACS来反映总的CAC斑块的负荷,即CACS越高,冠状动脉粥样硬化的程度越严重,病变范围也越广泛,但由于血管重构等因素的影响,CACS与冠状动脉狭窄的程度并无明显的相关性^[12]。有研究表明,钙化斑块与非钙化斑块同时存在,即患者在检出钙化斑块的同时,其本身也存在着易于破裂及发生急性血栓栓塞的非钙化斑块或“软斑块”^[13]。因此,通过CAC的检测,对于冠心病的诊断、急性冠状动脉事件的评估及心脏风险的预测有着重要的作用。

2.1 CACS对无症状人群心脏风险的预测价值

目前认为,CACS的高低与无症状人群在3~5年内患冠心病的风险高低显著相关。2007年,美国心脏病学会基金会及美国心脏学会对纳入6项研究的27 622名无症状受试者行荟萃分析得出:CACS为0分者共计11 815人,其随后3~5年的心脏不良事件的发生率仅为0.4%;而CACS在100~400分、400~1000分以及大于1000分者中,其发生心脏不良事件的相对风险分别是4.3、7.2及10.8,同时其相对应的3~5年内心脏不良事件的发生率分别为4.6%、7.1%及10.8%^[7]。同时,Budoff等^[14]对25 253例无症状患者进行随访,其中位随访时间为6.8年,结果证实,CACS不但可以增加传统风险因子诊断冠心病的信息量,同时可作为独立于传统风险因子以外的因素预测全因病死率的指标。

然而,根据贝叶斯定理,一项检测测试后,某事件发生的可能性部分取决于该患者测试前的风险评估,因而对于FRS低度风险的人群来说,其从CACS的检测中受益不大^[9]。然而有研究发现,对于CACS增高的中度风险的患者(FRS中度风险及CACS>300分),其心源性死亡或心肌梗死年发生率约为2.8%,即其风险等同于FRS高度风险的患者^[9],这不但表明了CACS可以在传统心脏风险分层的基础上起到进一步分层的作用,同时也展现了

CACS 对 FRS 中度风险人群心脏风险预测的独特价值。

2.2 CACS 对有症状人群的评估

相对来说, CACS 在有症状人群中的应用已经研究得比较广泛和深入。对于有症状的可疑冠心病人群, CACS 可以作为判断是否存在阻塞性冠心病的无创性方法。在一项关于评估 CACS 对于冠心病诊断准确性的荟萃分析中, 共纳入了 16 项研究、3683 例患者, 其中经冠状动脉造影诊断, 57.2% 的患者具有 50% 以上甚至 70% 以上的狭窄, 65.8% 的患者存在 CAC (即 CACS>0); 在 CACS>0 的人群中, 经冠状动脉造影发现, 50% 以上甚至 70% 以上的狭窄病变的概率显著增加, 因此, 存在 CAC 即可以增加冠状动脉造影发现冠状动脉显著病变(冠状动脉狭窄 >50% 或 70%) 的可能性^[17]。Kenendy 等^[18]对 368 例行冠状动脉造影的有症状患者进行多变量分析发现, 仅男性及 CAC 患者与冠状动脉造影发现的冠状动脉病变程度显著相关, 通过受试者工作特征曲线分析, CAC 的数量较传统风险因子具有更好的鉴别冠状动脉病变的作用。Greenland 等^[7]发现, 在超过 7600 例有症状人群的 CACS 研究中, 其阴性预测接近 100%, 即假定 CACS 为 0, 则基本不存在阻塞性冠心病。

综合上述结果可知, 有症状人群通过无创的 CACS 检测, 对于其在进行有创的诊断流程前以及诊疗决策制定前提供了重要的参考。

3 MPI 对于冠心病风险评估的研究进展

随着众多辅助检查手段的进步尤其是介入及影像技术的发展, 冠心病的诊断已不再成为难题。因此, 对于冠心病的研究已从单纯诊断逐步过渡到冠心病危险分层、预后判断及各级预防上。由于 MPI 可以提供缺血的范围和严重程度等心脏病理生理学的信息, 在结合心电门控技术时, 又可对左室功能进行评价, 因而可成为评估冠心病危险程度以及预后的有效检查手段, 并且根据它所提供的预后评估, 为临床长期治疗方案的制定(如患者选择单纯药物治疗还是再血管化治疗)提供了重要的参考依据。

3.1 MPI 对无症状人群心脏风险的预测价值

出于对患者检查中所受辐射剂量的考虑, 目前 MPI 对于无症状人群冠心病心脏风险评估的研究不

多。在 Khandaker 等^[19]的研究中, 纳入了 260 例无症状、无冠心病病史的 FRS 中度可能的受试者(中位年龄为 67 岁, 72% 的受试者为男性), 根据 SPECT 的 MPI 总负荷评分(summed stress score)进行分层, 67%、20% 及 13% 的患者分别处于低度、中度及高度风险范畴, 随访 10 年后, 其生存率分别为 83%、79% 及 60%, 从而证实, 对于 FRS 中度可能的无症状患者, 负荷 MPI 对于其冠心病心脏风险评估具有一定的价值。同时有研究表明, 负荷 MPI 对于已通过其他检查手段评估或者部分特殊无症状患者(CACS \geq 400 或较高风险的糖尿病患者或具有冠心病家族史患者)的进一步心脏风险评估具有一定的价值, 并可用于筛选处于高度风险范畴的无症状性心肌缺血患者^[20-22]。

3.2 MPI 对有症状人群心脏风险的预测价值

MPI 对有症状冠心病患者尤为重要, 其最适用于冠心病中度可能患者的危险分层和预后评估^[23-24]。大量临床研究证实, 负荷 MPI 提供的相关指标(左室射血分数、负荷后射血分数、可逆性缺血、左心室短暂时缺血性扩张、负荷心肌灌注缺损的程度及范围、肺心比)是心脏事件重要的评估指标, 而负荷试验过程中引起的心肌缺血表现(心绞痛症状、心电图改变、可逆性心肌灌注缺损、室壁运动异常)更是急性心肌缺血事件的预测指标。因此, 负荷 MPI 提供的影像与非影像指标为临床决定是否进行血运重建术提供了重要参考。更重要的是, MPI 对于心脏危险事件的评估具有很高的阴性预测价值, Metz 等^[25]通过对 17 篇文献中的 8008 例可疑冠心病及已确诊为冠心病而运动负荷 MPI 正常的患者行荟萃分析得出, 其恶性心脏事件的年发生率仅为 0.45%, 证实了正常和低危 MPI 是心脏不良事件发生率低的独立预测因子。当然, 这仅限于短期内的心脏风险评估, 对于心脏长期风险的评估并不适用^[26]。

4 MPI 与 CACS 的相互关系

随着 SPECT-CT 及 PET-CT 融合影像技术的兴起, 影像技术已从单一模式发展为多模式影像, SPECT-CT 及 PET-CT 临床的广泛应用使临床医师开始思考, MPI 与 CACS 是否有必要进行“一站式”检查呢? 重要的是, 两者的整合是否对可疑或已知冠心病患者的预后风险评估具有协同效果呢?

目前,国外就 MPI 与 CACS 的关系展开了深入的研究,但仍然存在争议,并无统一论。

4.1 MPI 与 CACS 在无症状患者中的应用研究

Chang 等^[26]对 1126 例无症状、无冠心病病史的患者平均随访 6.9 年,结果发现,随着 CACS 的增高, MPI 异常的患者也随之增加, CACS \leq 10 以及 CACS $>$ 400 时其 MPI 异常的比例分别为 $<$ 1% 及 29%,且其心血管事件和死亡的发生率也随之增高;在 MPI 正常的情况下,随着 CACS 的增加其心脏不良事件发生的风险也显著增加,即 CACS $>$ 400 的患者其发生心脏事件的相对风险是 CACS \leq 10 患者的 3.5 倍,并且 CACS $>$ 400 而 MPI 正常者其最初 3 年心脏不良事件的发生显著增加,因此, MPI 与 CACS 结合分别从疾病的病理生理和解剖学对无症状患者冠心病心脏风险进行评估,起到了协同及相互补充的作用。并且,两者结合不但可以评估近期的风险,对于中期(5~6 年)冠心病心脏风险的评估也具有显著的价值。

4.2 MPI 与 CACS 在有症状患者中的应用研究

Schepis 等^[27]发现,存在心肌灌注异常的患者的 CACS 显著高于心肌灌注正常者(889 \pm 836 vs. 286 \pm 335, $P<$ 0.0001),同时通过回顾冠状动脉造影结果发现,当 CACS \geq 709 时,可以发现 MPI 漏诊的冠状动脉疾病,因此, CACS 在 MPI 的基础上增加了冠心病诊断信息,同时两者联合检查较单一 MPI 检查的灵敏度显著增加(86% vs 76%)。部分学者的研究发现,当 CACS $<$ 100 时,负荷 MPI 异常的可能性较低(\leq 2%);同时发现,冠状动脉狭窄超过 50%的可能小于 3%, CACS 可以作为有创性冠状动脉造影及负荷 MPI 前的筛查,从而可降低患者因检查所受的辐射剂量^[28-29]。但有些学者随访了 126 例患者,并不考虑其既往冠心病是否已诊断,结果发现,虽然 CACS 及 MPI 分别与患者的预后相关,但 CACS \geq 400 与 CACS $<$ 100 二组之间 MPI 异常的发生率并无统计学意义,表明 CACS 与 MPI 之间无直接相关性^[30]。

5 未来与展望

对于无症状人群,无论是 MPI 还是 CACS,目前的研究多集中于对冠心病心脏风险的评估,而对于有症状人群,研究多集中于是否有助于提高阻塞性冠心病诊断的准确性、敏感性及特异性。而

CACS 及 MPI 两者之间的关系目前尚无统一论,需待大样本、随机临床试验的进一步证实。同时,由于国内在此方面的研究较少,缺乏相应的亚洲人群数据,并且 MPI 对于特殊人群(有冠心病和糖尿病病史、年长、有外周动脉疾病以及不能进行运动负荷试验的患者)的冠心病心脏风险的预测可能会低估, CACS 及 MPI 联合检查对于此部分患者心脏风险评估的意义并不明确。因此, CACS 及 MPI 对于亚洲人种及特殊人群心脏风险评估的相关数据还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] WHO. Media centre. Cardiovascular diseases (CVDs)[DB/OL]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en.html>.
- [2] Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003, 24(11): 987-1003.
- [3] Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [4] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560-2572.
- [5] Greenland P, Smith SC, Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation*, 2001,104(15): 1863-1867.
- [6] Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med*, 2002, 346(19): 1468-1474.
- [7] Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force(ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography)developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(3): 378-402.
- [8] Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*, 1987, 257(16): 2176-2180.
- [9] Braunwald E. Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J*

- Med, 1997, 337(19): 1360-1369.
- [10] Mosca L, Edelman D, Mochari H, et al. Waist circumference predicts cardiometabolic and global Framingham risk among women screened during National Woman's Heart Day. *J Womens Health (Larchmt)*, 2006, 15(1): 24-34.
- [11] Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*, 2006, 114(16): 1761-1791.
- [12] Beckman JA, Ganz J, Creager MA, et al. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(10): 1618-1622.
- [13] Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*, 1995, 92(8): 2157-2162.
- [14] Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(18): 1860-1870.
- [15] Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*, 2004, 291(2): 210-215.
- [16] Nasir K, Budoff MJ, Post WS, et al. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: current utility and future directions. *Am Heart J*, 2003, 146(6): 969-977.
- [17] O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(1): 326-340.
- [18] Kennedy J, Shavelle R, Wang S, et al. Coronary calcium and standard risk factors in symptomatic patients referred for coronary angiography. *Am Heart J*, 1998, 135(4): 696-702.
- [19] Khandaker MH, Miller TD, Chareonthaitawee P, et al. Stress single photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease and risk stratification of asymptomatic patients at moderate risk. *J Nucl Cardiol*, 2009, 16(4): 516-523.
- [20] Blumenthal RS, Becker DM, Yanek LR, et al. Comparison of coronary calcium and stress myocardial perfusion imaging in apparently healthy siblings of individuals with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2006, 97(3): 328-333.
- [21] Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*, 2006, 27(6): 713-721.
- [22] Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation*, 2008, 117(13): 1693-1700.
- [23] 朱玫, 潘中允, 林景辉, 等. 运动试验心肌显像异常及其类型对冠心病患者预后判断的价值. *中华核医学杂志*, 1998, 18(2): 95-96.
- [24] Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation*, 2008, 117(13): 1693-1700.
- [25] Metz LD, Beattie M, Hom R, et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(2): 227-237.
- [26] Chang SM, Nabi F, Xu J, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(20): 1872-1882.
- [27] Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, et al. Added value of coronary artery calcium score as an adjunct to gated SPECT for the evaluation of coronary artery disease in an intermediate-risk population. *J Nucl Med*, 2007, 48(9): 1424-1430.
- [28] Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(4): 923-930.
- [29] Haberl R, Becker A, Leber A, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(2): 451-457.
- [30] Rosman J, Shapiro M, Pandey A, et al. Lack of correlation between coronary artery calcium and myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*, 2006, 13(3): 333-337.