

管腔内密度衰减梯度在冠状动脉疾病中的研究进展

周晨炜, 舒政

【摘要】 如何无创地获得冠状动脉的功能学信息一直是临床上的一大难点。随着 CT 后处理技术的快速发展和血管血流仿真模拟试验研究的不断深入,管腔内密度衰减梯度这一新型后处理方法在获取冠脉的血流动力学方面因其无创、简便及无额外辐射的特点而崭露头角。本文就最近几年管腔内密度衰减梯度在冠状动脉疾病的应用进展予以综述。

【关键词】 管腔内密度衰减梯度;冠状动脉疾病;体层摄影术,X线计算机;血管造影术

【中图分类号】 R814.42;R543.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)12-1394-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.12.023

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



冠状动脉 CT 血管成像(coronary artery computed tomography angiography, CCTA)自问世以来,已成为诊断冠状动脉疾病最为有效的无创性成像方式^[1,2]。CTA 检测显著狭窄的冠脉(狭窄率 $\geq 50\%$)具有很高的敏感度和阴性预测值($\geq 95\%$)^[3]。虽然 CTA 能够准确地评估冠状动脉斑块负荷、狭窄程度以及心室功能,但由于缺乏狭窄程度的功能学信息,CTA 在评估 CAD 血流动力学上是有限的。这是一个不能忽略的局限性,因为越来越多的证据表明,基于血流动力学的评估方法在治疗稳定型心绞痛患者时优于冠状动脉狭窄的解剖学评估。事实上,FAME(fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation)和 FAME-2 实验指出由血流动力学参数指导下行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是优于由传统冠状动脉造影(invasive coronary angiography, ICA)指导下的介入治疗策略^[4,5]。此外,一项大型随机对照 COURAGE 试验已经证明,仅基于解剖学评估进而进行 PCI,在降低死亡率、心肌梗死或其它主要心血管事件方面并没有优于常规药物治疗^[6]。与此同时,冠状动脉的功能学研究仍然是 2017 年 RSNA 大会的热门研究内容^[7]。由此可见,单纯的形态学信息并不能很好地预测疾病的预后。管腔内密度衰减梯度(transluminal attenuation gradient, TAG)作为一种新型的后处理方法,可以在不额外增加辐射剂量、不改变常规扫描方式及不需要特殊处理软件的情况下,提供更多的血流动力学信息。本文就 TAG 研究进展予以综述。

TAG 的演变及定义

起初, Lackner 等^[8]运用体外试管模型模拟不同狭窄程度的冠状动脉(直径 3 mm)及主动脉(直径 20 mm),向其灌注对比剂,再通过 CT 检测获得时间密度曲线后发现,当密度增加斜率 >0.79 时,可以排除 $\geq 80\%$ 狭窄程度的试管;当密度增加斜率 >0.52 时,可以排除 $\geq 90\%$ 狭窄程度的试管,且管腔内密度衰减率与试管狭窄程度呈负相关,在此基础上得出 CT 可以定量评估狭窄管腔中血流的变化。随后, Choi 等^[9]引入了 TAG 这一概念,定义为血管腔内密度衰减和动脉开口至末端长度之间的线性回归系数,单位为 HU/10 mm,反映了对比剂通过管腔的下降率。在 370 支冠状动脉中,相较于 CTA 及 ICA,测量的 TAG 值随着管腔狭窄程度的增加而减少。这一趋势在随后的计算流体力学模型与对比剂色散相结合的仿真模拟实验中得到证实,实验表明 TAG 与流量平方的倒数高度相关($r=0.99$)^[10]。与此同时,后续的研究又提出了校正的管腔内密度衰减梯度(TAG with corrected contrast opacification, TAG-CCO)及排除过度钙化动脉节段的 TAG(TAG with exclusion of calcified segments, TAG-ExC)这两个校正参数。前者在 TAG 测算的基础上将每个冠脉测算点的平均 CT 值除以同层面主动脉的平均 CT 值,再将这些数值与距离的线性回归系数作为 TAG-CCO 的值,以此消除因时相不均一性导致的冠脉远端对比剂充盈不一致问题^[11]。后者将动脉严重钙化层面的 CT 值去除,以保障衰减梯度的线性^[12]。

TAG 的研究进展

1. TAG 在冠脉功能性狭窄中的应用

无论是单独或是联合应用 TAG、TAG-CCO 及

作者单位: 233030 安徽,蚌埠医学院研究生院(周晨炜); 200082 上海,上海中医药大学附属上海市中西医结合医院(周晨炜,舒政)

作者简介: 周晨炜(1990—),男,上海人,硕士研究生,主要从事 CT 诊断和研究工作。

通讯作者: 舒政, E-mail: shu6808@hotmail.com

基金项目: 蚌埠医学院研究生科研创新计划项目(Byyxc1737)

TAG-ExC 在检测功能性狭窄的准确性方面存在较大差异。如表 1 所示。5 项研究表明,与 ICA 和 FFR 相比,TAG 的敏感度和特异度分别为 37%~95% 和 76%~97%,而阳性预测值和阴性预测值分别为 67%~98% 和 54%~93%。但在钙化病变中,TAG 有潜力改善冠脉 CTA 狭窄严重程度的分类^[11],这是因为钙化导致的伪影使得钙化斑块明显增大,并且由于部分容积效应而出现假阳性结果,导致对狭窄严重程度的高估,从而妨碍了后续治疗^[13]。论文指出与 ICA 评估的管腔狭窄等级相比,TAG-CCO 降低了部分存在钙化的严重狭窄血管的评估等级,其重分类改善指数(net reclassification improvement, NRI)为-9.3%,同样地在 CTA 中联合 TAG 能提高钙化血管狭窄程度的诊断准确性。Yoon 等^[14]在比较 TAG 与 FFR-CT 时发现,FFR-CT 在诊断缺血性病变方面优于 TAG。Wong 等^[15]使用 320 排螺旋 CT 发现,与单独应用 CTA 相比,TAG 联合 CTA 对冠脉功能性狭窄检测具有增量预测价值。相比之下,在一项 85 例患者的报告中^[12],与 FFR 相比,TAG 和 TAG-ExC 对有或无明显血流动力学改变的血管没有区别。只有 TAG-CCO 在静息血流受损的血管中显著降低,同时 TAG 无法区分重度狭窄和轻度狭窄。作者 Stuijzand 等^[12]在讨论中试着解释了这一现象,可能的原因在于 FFR 的检测是在运用腺苷等血管扩张剂激发微循环最大程度充血的基础上进行的,而 TAG 的测定是在相对静息的状态下进行的。另外,在一项 TAG 联合 CTA 及 CT 灌注联合 CTA 的研究中^[16],发现这两种联合应用的方法在冠脉狭窄的功能学评估上有着相似的准确性,三者联合应用有着更为出色的诊断效能,ROC 曲线下面积分别为 0.844、0.845 和 0.910。

表 1 TAG 在评估冠状动脉功能性狭窄的 5 项研究数据

TAG 研究	例数	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
Choi 等 ^[9]	126	83.1	94.3	96.3	75.0
Yoon 等 ^[17]	53	37.2	88.1	67.1	69.8
Wong 等 ^[15]	54	77.2	74.5	67.6	86.5
Stuijzand 等 ^[12]	85	95.3	76.4	98.5	54.4
TAG-ExC	—	95.7	76.7	98.3	56.9
TAG-CCO	—	95.3	76.8	98.1	54.0
Wong 等 ^[18]	75	73.3	97.2	92.3	87.7
CTA+TAG+CTP		88.8	83.0	74.9	93.1

2. TAG 在冠状动脉瘤中的应用

由川崎病(Kawasaki Disease, KD)引起的冠状动脉瘤(coronary artery aneurysms, CAAs)患者有血栓形成和心肌梗死的危险。有创方法如多普勒血流导丝测量和 KD 患者特异性血流模拟实验报道了 CAA 血流动力学的异常,表明血流动力学参数是评价 CAA 的一种有效的方法,特别是在识别具有较高血栓风险

的动脉瘤区域。与此同时,动脉瘤形状在 KD 患者中差异很大,从囊状到梭状,并表现出不同程度的弯曲,因此单从解剖测量评估冠状动脉瘤血栓风险的临床效用并不是十分确切^[19]。一项 23 例 KD 患者的研究指出^[20],TAG 的差异提示动脉瘤引起的异常血流对血管的对比剂梯度有影响。结果与在冠脉功能性狭窄中的应用相似,与正常冠脉的 TAG 值相比,有动脉瘤的冠脉 TAG 值更小,且差异有统计学意义(-10.5 ± 9.0 vs. -23.5 ± 10.7 , $P=0.00002$)。并且 TAG 与动脉瘤直径、动脉瘤形状指数与球形指数的相关性较弱($r^2=0.01$, $P=0.60$; $r^2=0.15$, $P=0.06$; $r^2=0.16$, $P=0.04$),TAG 与 CAA 几何结构之间缺乏相关性,提示 TAG 可能提供解剖学上无法获得的血流动力学信息。

3. TAG 在冠脉心肌桥中的应用

心肌桥(myocardial bridge, MB)是一种常见的先天性异常,是指穿过心肌的一段冠状动脉。通过 ICA 和尸检报告得出,这种解剖变异几乎只在左前降支中观察到。尽管大多数 MB 被认为是良性的,然而,它可能与各种临床症状有关,如心肌缺血、急性冠脉综合征、冠脉痉挛、心律失常和猝死。由于 MB 长度或深度在评估 MB 严重程度的研究中显示出不同的诊断性能,在 CTA 中将这种形态学作为诊断标准尚存在争议^[21,22]。近两年的文献表明,以 ICA 评估的收缩期狭窄程度为标准,TAG 在诊断心肌桥动态压缩的准确性好于传统形态学^[23-25]。有学者在 302 例 MB 患者的研究中发现,TAG 与收缩期狭窄程度呈负相关($r=-0.52$, $P<0.001$),MB 深度及长度与收缩期狭窄程度弱相关($r=-0.10$, $P=0.085$; $r=0.06$, $P=0.276$)^[23],进一步解释了血管功能学评估优于形态学的原因。有文献指出 TAG 在冠脉心肌桥中的变化趋势与冠脉功能性狭窄相一致,并且正常血管、收缩期狭窄<50% 的血管及收缩期狭窄>50% 的血管平均 TAG 值分别为 -9.6 ± 6.2 、 -14.0 ± 4.8 及 -19.9 ± 8.7 ^[25],组间差异有统计学意义。这一现象有学者从两方面做出解释:首先,是 MB 舒张充盈功能障碍,先前的研究显示 MB 的收缩期狭窄维持到舒张中期至晚期,在收缩期和舒张期都会引起血流动力学紊乱和充盈功能障碍;其次,由于心肌压迫导致的血管收缩使狭窄远端的血流受限^[25]。

4. TAG 在冠脉侧枝血管评估中的应用

冠状动脉侧枝血管可作为冠脉完全闭塞患者心肌灌注的替代来源。侧支血流的临床评估由于需要有创测定而受到限制。Choi 等^[26]将 TAG 细分为常规 TAG_{all}(测定整条冠脉的 TAG 值)及 TAG_{distal}(测定冠脉狭窄处至末端的 TAG 值),分别反映整条血管及远

端血管内的血流。作者以冠状动脉造影为金标准,运用半定量方式侧枝血管连接等级(collateral connection grade, 0=无侧枝循环;1=连续的细长侧枝血管;2=连续的分支样侧枝血管)以及 Rentrop 等级(0=无侧支循环;1=侧支血管缓慢充盈,隐约显影;2=介于1级与3级之间;3=侧支血管迅速显影,侧支血管显影清楚)将发育良好的侧枝血管定义为 Collateral Connection grade = 2 以及 Rentrop grade = 3^[27,28]。TAG_{all}随着侧枝血管半定量等级的提高而增大,并且截断值在-7.6HU/10 mm 时,评估侧枝血管等级的敏感度、特异度、阳性预测值及阴性预测值分别为65.1%、72.5%、52.3%及81.7%。无论狭窄远端血流是顺行还是逆行,侧枝血管等级较高的 TAG_{distal}的绝对值小于侧枝血管等级较低的 TAG_{distal}的绝对值,并且两者之间的差异有统计学意义。结合 TAG_{all}及 TAG_{distal}可以一定程度反应狭窄冠脉是否存在良好的侧枝循环代偿。虽然该研究首次将 TAG 应用至评估侧枝血管等级,但半定量的侧枝血管评估方式使得 TAG 的诊断效能需要进一步验证。

TAG 的影响因素

多数学者认为,统一 CT 扫描参数、对比剂浓度及注射流率是 TAG 测定的关键因素。然而,以下个别因素需特别注意。血管本身的差异,有学者^[29]指出 TAG 值与管腔直径梯度(transluminal diameter gradient, TDG)有相关性,TDG 的绝对值越大 TAG 的绝对值也越大,也有学者认为左冠状动脉循环分支的增加可能影响血流动力学^[20]。这也部分解释了同一个体左前降支、左回旋支及右冠状动脉的 TAG 之间存在差别。狭窄段的长度同样影响 TAG 值, Zheng 等^[13]指出,不同狭窄长度比(lesion length ratio, LLR)之间的 TAG 存在差异,且差异有统计学意义。与此同时,ROI 大小的选择也是影响 TAG 的因素之一。Choi 等^[26]的研究中建议,ROI 的选择可以以血管直径不同而不同,以不接触管壁减少部分容积效应为宜。依据仿真模拟数据中狭窄段血流复杂且不均匀地分布在管腔横断面,同时存在相对停滞和再循环的血流变化^[19,30], Grande 等^[20]认为使用较小的 ROI 测量管腔内平均 CT 值不具有代表性,而更接近于腔内大小的 ROI 更能代表某一横断位的总体平均值。但大多数的学者以固定值 1~3mm² 作为测定 TAG 值的 ROI。

总结与展望

大多数学者的研究对 TAG 的诊断价值持肯定态度。以上 TAG 涉及的应用,无一例外是与获取血管的血流动力学为关键诊断信息的疾病有关, TAG 较好

地完成了这一使命,并且不仅仅是在无创的基础之上,还没有额外的辐射及运算量。但是,目前几乎所有的研究局限于冠状动脉,就 TAG 的原理而言,理应可以适用于其他血管。周晨炜等^[31]将 TAG 应用至下肢动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans, ASO)患者的股浅动脉研究表明,其价值同冠状动脉相似,不同狭窄程度的股浅动脉 TAG 值之间有差异且有统计学意义($H=48.28, P<0.001$),并且与收缩期峰值流速速度(peak systolic velocity, PSV)有相关性($r=0.5223, P<0.0001$)。但研究仍需进一步扩大样本例数以及设立诊断金标准作为参照。此外, Lee 等^[32]运用“三点法”鉴别下肢动脉慢性完全闭塞和次全闭塞,与 TAG 的测定有着异曲同工之处。扩大 TAG 的应用范围以及进一步验证其诊断效能定能造福更多的患者。

参考文献:

- [1] Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, et al. ACCF/ACR/AHA/NA-SCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 76(2): 1-42.
- [2] Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2013, 34(38): 2949-3003.
- [3] Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, et al. Prognostic value of risk factors, calcium score, coronary CTA, myocardial perfusion imaging, and invasive coronary angiography in kidney transplantation candidates[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2018, 11(6): 842-854.
- [4] De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2012, 367(11): 991-1001.
- [5] Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(25): 2816-2821.
- [6] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(15): 1503-1516.
- [7] 刘珮君, 王怡宁, 易妍, 等. RSNA2017 心脏 CT 研究进展[J]. 放射学实践, 2018, 33(4): 333-336.
- [8] Lackner K, Bovenschulte H, Stutzer H, et al. In vitro measurements of flow using multislice computed tomography (MSCT) [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2011, 27(6): 795-804.
- [9] Choi JH, Min JK, Labounty TM, et al. Intracoronary transluminal attenuation gradient in coronary CT angiography for determining coronary artery stenosis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2011, 4(11): 1149-1157.
- [10] Eslami P, Seo JH, Rahsepar A A, et al. Computational Study of

- Computed Tomography Contrast Gradients in Models of Stenosed Coronary Arteries[J/OL]. *J Biomech Eng*, 2015, 137(9): 091002. DOI:10.1115/1.4030891.
- [11] Choi JH, Koo BK, Yoon YE, et al. Diagnostic performance of intracoronary gradient-based methods by coronary computed tomography angiography for the evaluation of physiologically significant coronary artery stenoses; a validation study with fractional flow reserve[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012, 13(12): 1001-1007.
- [12] Stuijzand WJ, Danad I, Raijmakers PG, et al. Additional value of transluminal attenuation gradient in CT angiography to predict hemodynamic significance of coronary artery stenosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(4): 374-386.
- [13] Zheng M, Wei M, Wen D, et al. Transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography for determining stenosis severity of calcified coronary artery; a primary study with dual-source CT[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(5): 1219-1228.
- [14] Yoon YE, Choi JH, Kim JH, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography; diagnostic value of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve computed from coronary CT angiography compared to invasively measured fractional flow reserve[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(11): 1088-1096.
- [15] Wong DT, Ko BS, Cameron JD, et al. Transluminal attenuation gradient in coronary computed tomography angiography is a novel noninvasive approach to the identification of functionally significant coronary artery stenosis; a comparison with fractional flow reserve[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(12): 1271-1279.
- [16] Wong DT, Ko BS, Cameron JD, et al. Comparison of diagnostic accuracy of combined assessment using adenosine stress computed tomography perfusion + computed tomography angiography with transluminal attenuation gradient + computed tomography angiography against invasive fractional flow reserve[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(18): 1904-1912.
- [17] Yoon YE, Choi JH, Kim JH, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography; diagnostic value of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve computed from coronary CT angiography compared to invasively measured fractional flow reserve[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2012, 5(11): 1088-1096.
- [18] Wong DT, Ko BS, Cameron JD, et al. Comparison of diagnostic accuracy of combined assessment using adenosine stress computed tomography perfusion + computed tomography angiography with transluminal attenuation gradient + computed tomography angiography against invasive fractional flow reserve[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(18): 1904-1912.
- [19] Sengupta D, Kahn AM, Kung E, et al. Thrombotic risk stratification using computational modeling in patients with coronary artery aneurysms following Kawasaki disease[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2014, 13(6): 1261-1276.
- [20] Grande Gutierrez N, Shirinsky O, Gagarina N, et al. Assessment of coronary artery aneurysms caused by Kawasaki disease using transluminal attenuation gradient analysis of computerized tomography angiograms[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(4): 556-562.
- [21] Kim P J, Hur G, Kim S Y, et al. Frequency of myocardial bridges and dynamic compression of epicardial coronary arteries; a comparison between computed tomography and invasive coronary angiography[J]. *Circulation*, 2009, 119(10): 1408-1416.
- [22] Leschka S, Koepfli P, Husmann L, et al. Myocardial bridging; depiction rate and morphology at CT coronary angiography-comparison with conventional coronary angiography[J]. *Radiology*, 2008, 246(3): 754-762.
- [23] Li Y, Yu M, Zhang J, et al. Non-invasive imaging of myocardial bridge by coronary computed tomography angiography; the value of transluminal attenuation gradient to predict significant dynamic compression[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(5): 1971-1979.
- [24] Xie Y, Wang X, Xie W, et al. Contrast opacification difference of mural artery and the transluminal attenuation gradient on coronary computed tomography angiography for detection of systolic compression of myocardial bridge[J]. *Surg Radiol Anat*, 2018, 40(7): 757-767.
- [25] Yu M, Zhang Y, Li Y, et al. Assessment of myocardial bridge by cardiac CT; intracoronary transluminal attenuation gradient derived from diastolic phase predicts systolic compression[J]. *Korean J Radiol*, 2017, 18(4): 655-663.
- [26] Choi JH, Kim EK, Kim SM, et al. Noninvasive evaluation of coronary collateral arterial flow by coronary computed tomographic angiography[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(3): 482-490.
- [27] Elias J, Hoebers LPC, van Dongen IM, et al. Impact of collateral circulation on survival in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with a concomitant chronic total occlusion[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(9): 906-914.
- [28] van Dongen IM, Elias J, van Houwelingen KG, et al. Impact of collateralisation to a concomitant chronic total occlusion in patients with ST-elevation myocardial infarction; a subanalysis of the EXPLORE randomised controlled trial[J/OL]. *Open Heart*, 2018, 5(2): e000810. DOI:10.1136/openhrt-2018-000810
- [29] Park EA, Lee W, Park SJ, et al. Influence of coronary artery diameter on intracoronary transluminal attenuation gradient during CT angiography[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(9): 1074-1083.
- [30] Sengupta D, Kahn AM, Burns JC, et al. Image-based modeling of hemodynamics in coronary artery aneurysms caused by Kawasaki disease[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2012, 11(6): 915-932.
- [31] 周晨炜, 舒政, 孙凤, 等. 股浅动脉管腔内密度衰减梯度与狭窄程度及血流速度的关系[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2018, 24(3): 250-253.
- [32] Lee JE, Park HJ, Lee SY, et al. Differential diagnosis of chronic total occlusive and subtotal occlusive disease of the lower extremity arteries using reverse attenuation gradient sign on CT angiography[J]. *AJR*, 2015, 205(5): 550-555.

(收稿日期:2018-12-20 修回日期:2019-04-30)