

· 综述 ·

冠脉 CTA 评估糖尿病冠状动脉疾病的研究进展

宋凯¹ 雷雨² 武晓泓²¹浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053; ²浙江省人民医院内分泌科 老年医学中心 杭州医学院附属人民医院, 杭州 310014

通信作者: 武晓泓, Email: drxhwu@163.com

【摘要】 糖尿病患者更易罹患冠状动脉疾病, 如血管钙化、斑块、狭窄, 或是血流储备能力下降, 心肌灌注不足。近年来, 冠脉 CT 血管成像技术取得了巨大进步, 解剖学上可以评估冠状动脉的钙化、狭窄、斑块、心外膜脂肪, 功能学上可以评估冠状动脉的血流储备分数和心肌灌注成像, 提供血流动力学信息。通过 CT 技术全面、准确、综合的评价冠状动脉的解剖和功能特征, 有利于筛查出高危患者, 减少不良事件的发生, 这对糖尿病冠状动脉疾病的防治具有重要意义。

【关键词】 糖尿病; 冠状动脉疾病; CT 血管成像; 血流储备分数

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81970714)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220416-04037

Research progress of coronary CTA in the evaluation of diabetic coronary artery disease Song Kai¹, Lei Yu², Wu Xiaohong². ¹The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China. ²Department of Endocrinology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Geriatric Center, Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China
Corresponding author: Wu Xiaohong, Email: drxhwu@163.com

【Abstract】 People with diabetes are more likely to suffer from coronary artery disease, such as vascular calcification, plaque, stenosis, or decreased blood flow reserve capacity and insufficient myocardial perfusion. In recent years, coronary CT angiography technology has made great progress. Anatomically, it can evaluate coronary artery calcification, stenosis, plaque and epicardial fat. Functionally, it can evaluate coronary flow reserve fraction and myocardial perfusion imaging, and provide hemodynamic information. Comprehensive, accurate and comprehensive evaluation of the anatomical and functional characteristics of coronary artery by CT technology is helpful to screen out high-risk diabetic patients and reduce the occurrence of adverse events, which is of great significance for the prevention and treatment of diabetic coronary artery disease.

【Keywords】 Diabetes mellitus; Coronary artery disease; CT angiography; Fractional flow reserve

Fund program: National Natural Science Foundations of China (81970714)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220416-04037

糖尿病患者冠状动脉疾病的发生率高。解剖上易发生血管钙化、斑块和狭窄, 导致心肌梗死, 功能上易发生血流储备能力下降、心肌灌注不足和微循环障碍, 导致心肌缺血, 这均增加了心血管疾病的死亡风险。最新的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 诊治指南已推荐基于患者的动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 风险选用有循证医学获益的降糖药物^[1]。因此, 精准评估糖尿病患者的冠状动脉病变对其心血管疾病的防治具有重要意义。冠状动脉

CT 血管成像 (Coronary computed tomography angiography, CCTA) 是早期检测冠状动脉粥样硬化和冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 的重要手段, 随着 CT 和计算机技术的快速发展, 基于 CCTA 图像不仅能评估冠状动脉的解剖学变化, 还可以评估冠脉的血流动力学改变。本文就本领域的进展进行综述。

1 糖尿病合并冠状动脉疾病的临床特点

CAD 是糖尿病患者较为常见的 CVD 亚型, 具有病变程度更重、病变范围更广、病变冠脉更多的特

点^[2]。在长期高血糖、代谢紊乱的作用下,糖尿病患者更易出现广泛的血管钙化、斑块、狭窄和更多的心外膜脂肪等解剖学变化。此外,糖尿病患者冠状动脉的功能也易受到影响,出现血流储备能力的下降、心肌灌注不足和微循环障碍。糖尿病冠状动脉解剖及功能的变化,将导致不良心血管事件的发生增加。然而,受神经病变等因素影响,糖尿病患者出现持续性心前区疼痛、疲劳等典型冠心病症状的比例较低。因此,糖尿病冠状动脉疾病的早期筛查尤为重要,CCTA 在综合评估冠状动脉疾病方面起到了独特作用。

2 CCTA 评估冠状动脉解剖学变化

2.1 检测冠状动脉钙化 CCTA 不仅能对冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)的形态及位置进行描述,也可以定量分析钙化程度。CAC 通常使用 Agatston 评分来量化,分为极低风险(CAC=0)、轻度风险(CAC=1~99)、中度风险(CAC=100~299)和高度风险(CAC≥300)^[3]。CAC≥100 时诊断冠心病的灵敏度为 73%,特异度为 90%。CAC=0 时,阴性预测值为 97.8%^[4]。尽管 Agatston 评分使用方便,但在评估微钙化的产生,病变冠脉类别及数量上仍有缺陷。CAC 数据和报告系统考虑了病变冠脉的数量和类别,对心血管疾病和全因死亡风险具有更好的区分能力^[5]。糖尿病患者冠脉钙化的发生率显著升高,且更容易发生弥漫性病变。既往研究证实 CAC 是心血管事件发生的独立危险预测因子,并且合并糖尿病的患者心血管事件发生率显著升高^[6]。通过评估糖尿病患者冠脉钙化的严重程度,可对 ASCVD 高风险患者及早采取干预措施。

2.2 诊断冠状动脉狭窄性病变 CCTA 可直观显示冠状动脉是否阻塞以识别出高危患者,提高冠心病患者的危险分层和结局预测。CCTA 在检查冠状动脉狭窄,特别是血管狭窄>50%的患者时,具有极高的敏感性,较高的特异性,其阳性预测值和阴性预测值均接近 100%。同时对于狭窄节段检查也具有高敏感性(97%)和特异性(78%)^[7]。

糖尿病患者冠状动脉狭窄的发生率较高。一项研究回顾了 5 012 例糖尿病患者^[8],发现 31.4% 的患者具有梗阻性 CAD (≥50% 狭窄),41.3% 的患者具有非梗阻性 CAD。梗阻性 CAD 的存在使心血管不良事件的发生风险增加了 4 倍以上(HR=4.07, 95% CI: 2.30~7.21)。国内一项研究

发现,中度冠状动脉狭窄(intermediate coronary artery stenosis, ICAS, 狭窄 50%~69%)的糖尿病患者预后和单纯重度 CAS(狭窄 70%~100%)患者相当^[9],需要更多的关注与重视。然而,当糖尿病患者出现严重、弥漫的血管钙化时,会阻碍对狭窄程度的判读,此时冠状动脉造影仍是诊断狭窄的金标准。2.3 评价冠状动脉斑块性质 不稳定的冠状动脉斑块破裂是导致急性心肌梗死的主要原因。早期识别不稳定冠状动脉斑块,并强化干预,对减少未来心血管事件的发生具有重要意义。CCTA 可以根据血管壁上斑块的不同衰减度来区分钙化、非钙化和混合斑块,还能定性、定量的分析斑块特征。CCTA 显示的高危斑块特征包括低密度斑块、正性重构、餐巾环征、点状钙化。糖尿病患者各种类型斑块的发生率明显高于非糖尿病患者,且糖尿病病程越长,冠状动脉病变中发生易损斑块的可能性越高^[10]。非梗阻性斑块的存在使糖尿病患者心血管不良事件的发生风险增加约 2 倍。纤维脂肪斑块是主要的犯罪斑块,由 CCTA 确认的纤维脂肪斑块的存在与高危、极高危糖尿病患者的心血管事件高度相关^[11]。因此,利用 CCTA 评估冠状动脉斑块特征,可协助对糖尿病 CAD 的诊治。

2.4 评价心外膜脂肪 CCTA 可定量测量心外膜脂肪的密度、厚度和体积,预测冠心病发生风险。目前主要评估手段有血管周围脂肪衰减指数(the perivascular fat attenuation index, FAI)和心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)。血管炎症是冠状动脉粥样硬化斑块形成的驱动因素。发炎的冠状动脉释放信号扩散到血管周围的脂肪组织,抑制局部脂肪生成,改变了炎症动脉周围血管的周围脂肪组成,使其在 CCTA 上从脂相(接近-190 HU)衰减到水相(接近-30 HU)。FAI 可作为冠状动脉炎症的标志物^[12],其高度衰减(>-70.7 HU)可显著预测 T2DM 患者的心血管事件(HR=2.69, 95% CI: 1.17~0.20, P=0.020)^[13],帮助识别 ASCVD 高风险的 T2DM 患者。EAT 位于心肌和心包脏层之间,代谢异常状态下,EAT 与糖尿病、冠心病、血脂异常具有显著的相关性^[14]。T2DM 患者通常合并有血脂异常、代谢紊乱,因此会具有更多的 EAT。但在 T1DM 患者中,并没有观察到 EAT 体积和对照组的冠状动脉粥样硬化有差异^[15],这可能和 T1DM 具有较少的代谢综合征有关。然而,EAT 的评估受到季节因素的影响,夏季 EAT 衰减显著低于冬季^[16]。

3 CCTA 评估冠状动脉功能学变化

3.1 CT 血流储备分数 (CT derived fractional flow reserve, CT-FFR) FFR 是心肌最大充血状态下的狭窄远端冠状动脉内平均压与冠状动脉口部主动脉平均压的比值,能够反应冠状动脉的缺血性狭窄,以及指导介入治疗,是评价冠状动脉生理功能的“金标准”,但因其有创且价格昂贵,临床应用受限^[17]。近年来,CT-FFR 逐渐成为 CCTA 研究领域的新热点。CT-FFR 结合了计算流体力学与深度学习算法,以静态冠状动脉 CT 血管成像数据为基础,采用流体力学计算建立 3D 血流模型,模拟血管最大充血状态,进而计算出该模型在此状态下的血流与压力。一项荟萃分析结果显示,CT-FFR 诊断缺血特异性病变的效能良好,具有高度特异度 (0.78; 95% CI: 0.72 ~ 0.83)^[18]。与仅依靠 CCTA 的治疗决策相比,CTFFR 改变了半数以上患者的治疗决策,因阴性 CTFFR 而推迟行冠脉造影检查的患者在 12 个月的随访周期内并未发生心血管事件^[19]。CT-FFR 还能够指导冠脉支架植入。研究结果显示 CTFFR 预测虚拟支架置入前缺血性病变的准确度为 77%,预测虚拟支架置入后残余缺血的准确度为 96%^[20],与有创 FFR 具有良好的一致性。但该研究样本量较小,仍需要大样本及不同类型支架的研究进一步证实。另外比较局限的是,CTFFR 对图像质量要求高,并非所有 CCTA 图像都能使用,且计算时间长,平均 1 例需 2~4 h。该技术也无法测量微小血管病变 (直径 < 2 mm) 及弥漫性病变。

CT-FFR 的应用在串联性病变及弥漫性病变的应用中经验尚不足^[17]。虽然糖尿病患者的冠脉病变多为弥漫性受累,但国内外的研究均证明 CT-FFR 在糖尿病中仍具有相同的诊断效能^[21-22],且不受冠状动脉钙化的影响^[22]。Advance 研究显示,危险因素 ≥ 3 的患者 CT-FFR 检测异常率明显高于危险因素 < 3 的患者,糖尿病和高血压是 CT-FFR 异常的独立预测因素^[23]。虽然 CT-FFR 临床应用受限,但仍有利于冠状动脉功能的深度评估,协助筛查合并心肌缺血的糖尿病患者,指导糖尿病 ICAS 患者诊疗方案的选择。

3.2 CT 心肌灌注成像 (CT perfusion, CTP) CTP 是通过绘制心肌内碘的分布来评估心肌血供。与传统的核素心肌灌注显像或磁共振心肌灌注成像比较,CTP 在获取冠状动脉解剖信息的同时,还能得到心肌血流灌注的功能学信息。CTP 包括静态 CTP

和动态 CTP。静态 CTP 只能获得一个样本数据,CCTA 上严重 CAD 的存在可能会暴露出静态 CTP 成像无法检测到的平衡缺血,而负荷动态 CTP 则能准确评价心肌缺血状态。动态 CTP 比静态 CTP 具有更高的敏感性 (0.85 比 0.72),但特异性 (0.81 比 0.90) 较低^[18]。CTP 能满足 CT 图像质量不佳患者心肌血供的评估,相比 CT-FFR 适用性更广泛。Tomizawa 等^[24]发现,糖尿病患者的心肌血流量减少,且糖尿病病程越长,CTP 评价的远端心肌血流量越少,这种关系独立于传统的心脏危险因素或冠状动脉狭窄的存在。

4 CCTA 应用的局限性和注意事项

近几年,CCTA 扫描仪的辐射剂量已大幅减少,更高层及多源 CT 的研制和临床应用,提高了扫描时间分辨率,降低了心率对图像质量和清晰度的影响。然而,冠脉钙化仍是影响结果判读的主要技术局限。糖尿病患者严重血管钙化易造成对管腔狭窄程度的高估,还会降低 CT-FFR 的诊断效能。其次,在评估冠状动脉微循环障碍方面,目前尚缺乏统一的判定标准,且依赖更先进的 CT 扫描仪,会带来更高的辐射剂量。造影剂肾病也是影响 CCTA 应用的因素之一。因此,针对糖尿病,特别是合并肾病的患者,应当严格把握 CT 检查的适应征与禁忌征。

5 小结

CCTA 技术已从解剖学迈入了功能学时代,一站式评估可以全面、准确、综合的评价冠状动脉的解剖特征和功能变化,在最新的 T2DM 早期大血管病变无创性检查的中国专家共识中获得推荐^[25]。随着技术的发展,CCTA 将在糖尿病患者冠状动脉病变的精准评估中发挥更重要的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes 2022 [J]. Diabetes Care, 2022, 45 (Suppl 1): S144-S174. DOI: 10.2337/dc22S010.
- [2] 白颖,丛佳林,程淑莉,等. 急性心肌梗死患者中糖尿病人群的临床特点及随访研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40 (6): 692-696. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.06.017.
- [3] Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology [J]. J Cardiovasc

- Comput Tomogr, 2017, 11 (1) : 74-84. DOI: 10. 1016/j. ject. 2016. 11. 003.
- [4] Cademartiri F, Maffei E, Palumbo A, et al. Coronary calcium score and computed tomography coronary angiography in high-risk asymptomatic subjects: assessment of diagnostic accuracy and prevalence of non-obstructive coronary artery disease[J]. Eur Radiol, 2010, 20(4) : 846-854. DOI: 10. 1007/s00330-009-1612-2.
- [5] Dzaye O, Dudum R, Mirbolouk M, et al. Validation of the Coronary Artery Calcium Data and Reporting System (CAC-DRS) : Dual importance of CAC score and CAC distribution from the Coronary Artery Calcium (CAC) consortium[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2020, 14 (1) : 12-17. DOI: 10. 1016/j. ject. 2019. 03. 011.
- [6] Detrano R, Guerci A, Carr J, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups[J]. N Engl J Med, 2008, 358 (13) : 1336-1345. DOI: 10. 1056/NEJMoa072100.
- [7] Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability[J]. Eur Heart J, 2018, 39 (35) : 3322-3330. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehy267.
- [8] Beller E, Meinel FG, Schoeppe F, et al. Predictive value of coronary computed tomography angiography in asymptomatic individuals with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis [J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2018, 12 (4) : 320-328. DOI: 10. 1016/j. ject. 2018. 04. 002.
- [9] Zhang HW, Jin JL, Cao YX, et al. Association of diabetes mellitus with clinical outcomes in patients with different coronary artery stenosis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20 (1) : 214. DOI: 10. 1186/s12933-021-01403-6.
- [10] Sheng Z, Zhou P, Liu C, et al. Relationships of coronary culprit-plaque characteristics with duration of diabetes mellitus in acute myocardial infarction: an intravascular optical coherence tomography study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18 (1) : 136. DOI: 10. 1186/s12933-019-0944-8.
- [11] Andreini D, Conte E, Mushtaq S, et al. Plaque assessment by coronary CT angiography may predict cardiac events in high risk and very high risk diabetic patients: a long-term follow-up study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32 (3) : 586-595. DOI: 10. 1016/j. numecd. 2021. 11. 013.
- [12] Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study) : a post-hoc analysis of prospective outcome data [J]. Lancet, 2018, 392 (10151) : 929-939. DOI: 10. 1016/s0140-6736 (18) 31114-0.
- [13] Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, et al. High pericoronary adipose tissue attenuation on computed tomography angiography predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: post-hoc analysis from a prospective cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21 (1) : 44. DOI: 10. 1186/s12933-022-01478-9.
- [14] Mancio J, Azevedo D, Saraiva F, et al. Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018, 19 (5) : 490-497. DOI: 10. 1093/ehjci/jex314.
- [15] Archer JM, Raggi P, Amin SB, et al. Season and clinical factors influence epicardial adipose tissue attenuation measurement on computed tomography and may hamper its utilization as a risk marker[J]. Atherosclerosis, 2021, 321 : 8-13. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2021. 01. 025.
- [16] Svanteson M, Holte KB, Haig Y, et al. Coronary plaque characteristics and epicardial fat tissue in long term survivors of type 1 diabetes identified by coronary computed tomography angiography [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18 (1) : 58. DOI: 10. 1186/s12933-019-0861-x.
- [17] 中华医学会放射学分会质量控制与安全管理专业委员会, 江苏省医学会放射学分会智能影像与质量安全学组. 冠状动脉 CT 血流储备分数应用中国专家建议[J]. 中华放射学杂志, 2020, 54 (10) : 925-933. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112149-20191108-00896.
- [18] Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, et al. Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease: a meta-analysis [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12 (7 Pt 2) : 1316-1325. DOI: 10. 1016/j. jcmg. 2018. 07. 022.
- [19] Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, et al. 1-Year impact on medical practice and clinical outcomes of FFRCT: the ADVANCE registry[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13 (1 Pt 1) : 97-105. DOI: 10. 1016/j. jcmg. 2019. 03. 003.
- [20] Kim KH, Doh JH, Koo BK, et al. A novel noninvasive technology for treatment planning using virtual coronary stenting and computed tomography-derived computed fractional flow reserve [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7 (1) : 72-78. DOI: 10. 1016/j. jcin. 2013. 05. 024.
- [21] Nous FMA, Coenen A, Boersma E, et al. Comparison of the diagnostic performance of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve in patients with versus without diabetes mellitus (from the MACHINE Consortium) [J]. Am J Cardiol, 2019, 123 (4) : 537-543. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2018. 11. 024.
- [22] Xue Y, Zheng MW, Hou Y, et al. Influence of diabetes mellitus on the diagnostic performance of machine learning-based coronary CT angiography-derived fractional flow reserve: a multicenter study [J]. Eur Radiol, 2022, 32 (6) : 3778-3789. DOI: 10. 1007/s00330-021-08468-7.
- [23] Kitabata H, Leipsic J, Patel MR, et al. Incidence and predictors of lesion-specific ischemia by FFRCT: Learnings from the international ADVANCE registry [J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2018, 12(2) : 95-100. DOI: 10. 1016/j. ject. 2018. 01. 008.
- [24] Tomizawa N, Fujino Y, Kamitani M, et al. Longer diabetes duration reduces myocardial blood flow in remote myocardium assessed by dynamic myocardial CT perfusion[J]. J Diabetes Complications, 2018, 32 (6) : 609-615. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2018. 03. 003.
- [25] 中华医学会内分泌学分会, 中国成人 2 型糖尿病降压治疗目标研究工作组. 2 型糖尿病早期大血管病变无创性检查的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38 (6) : 465-474. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20220518-00321.

(收稿日期: 2022-04-16)