

血流储备分数指导冠状动脉再血管化的相关进展

刘凡¹ 杨树森²

(1. 哈尔滨医科大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150000; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】 冠状动脉疾病患者的再血管化应建立在客观的可诱导的心肌缺血证据基础之上, 然而在目前冠状动脉疾病患者的治疗决策中, 仍以解剖学评估为主导。解剖学评估的狭窄病变是否存在功能性缺血需更多的功能学评价工具来说明。近年来, 基于缺血的冠状动脉再血管化策略在临床中已被大多数专家所认可, 单纯冠状动脉造影术已远远不能满足临床医师的需求。血流储备分数是目前公认评价心肌缺血最特异性的侵入性指标。现回顾血流储备分数的生理学原理及其临床应用, 介绍冠状动脉病变严重程度的解剖学及功能学评价方法及其不一致性, 并且详细描述了血流储备分数指导冠状动脉再血管化的相关新进展。

【关键词】 冠心病; 冠状动脉造影; 血管内超声; 血流储备分数

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2019. 05. 033

Relevant Progress of FFR-guided Coronary Revascularization

LIU Fan¹, YANG Shusen²

(1. Harbin Medical University Graduate School, Harbin 150000, Heilongjiang, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

【Abstract】 The revascularization of coronary artery disease patients should be based on objective and inducible evidence of myocardial ischemia. However, anatomical evaluation is still the dominant factor in the current treatment decision of coronary artery disease patients. Whether functional ischemia exists in the stenosis of anatomical evaluation needs more functional evaluation tools to explain. In recent years, the strategy of coronary artery revascularization based on ischemia has been accepted by most experts in the clinic, and simple coronary artery angiography cannot satisfy the needs of clinical physicians. Fractional flow reserve (FFR) is the most specific invasive index to evaluate myocardial ischemia. This review aims to illustrate the physiological principle and clinical application of FFR, introduces the anatomy and functional evaluation methods of severity of coronary artery disease and their inconsistencies, and describes the new progress of FFR in guiding coronary artery revascularization in detail.

【Key words】 Coronary artery disease; Coronary angiography; Intravascular ultrasonography; Fractional flow reserve

1 背景

1995 年, Pijls 等^[1]首次提出血流储备分数 (fractional flow reserve, FFR) 的概念, 并指出它是一种客观的生理学指标, 用于评价冠状动脉造影术 (coronary angiography, CAG) 显示的狭窄病变的血流动力学严重程度, 定义为诱导最大充血时狭窄病变远端冠状动脉平均压 (Pd) 与冠状动脉口部主动脉平均压 (Pa) 的比值。Pa 可按标准方式经指引导管测得, Pd 可通过病变远端压力导丝头端压力传感器获得。理

论上, 评价冠状动脉狭窄病变血流动力学严重程度的指标也称为心肌血流储备分数 (FFR_{myo}), 公式为: $FFR_{myo} = (Pd - Pv) / (Pa - Pv)$ 。Pv 表示中心静脉压力。但考虑到中心静脉压力要比 Pd 和 Pa 小得多, 因此在实际应用中可将其取为零, 因此方程简化为: $FFR_{myo} = Pd / Pa$ 。FFR_{myo} 这个术语通常被认为与 FFR 是可以互换的, 出于实际目的, 在本文的其余部分将其称为 FFR。病变远端压力的降低被认为是量化狭窄的功能学意义的最重要的参数, 提供了关于患

者可诱导缺血和潜在缺血能力的有价值的信息。

以往研究发现可诱导心肌缺血的存在与未来的心血管事件的发生密切相关,而对这些引起缺血的狭窄病变进行再血管化可以改善患者的症状和预后^[2-4]。因此,决定在冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)患者中行再血管化治疗以可诱导心肌缺血证据为指导。单纯 CAG 检测冠状动脉狭窄引起心肌缺血方面具有局限性,它不能客观地评价冠状动脉狭窄程度与心肌缺血之间的关系,特别是在有中间型冠状动脉狭窄或不明确病变的患者中。这种不确定性可能会导致不必要的血管重建术,或导致严重的病变忽略血管重建术的必要性。因此,更多的侵入性影像学和生理学工具被用于心导管检查。基于缺血的冠状动脉再血管化策略使得侵入性冠状动脉生理学评估在临床中得到更大的重视和应用,使临床医师对特定 CAD 的最佳治疗策略有了更好的选择,提高了成本效益^[5-7]。特别是,压力导丝技术测量的 FFR 为确定不同亚群的 CAD 患者的治疗提供了更为有益的指导。

因此,通过某些客观证据仍无法确定心肌缺血病变时,FFR 被推荐作为检测心肌缺血客观存在的有效方法^[8]。然而,在日常实践中,指南与侵入性功能学评估的使用频率之间存在着显著的差距,视觉评估仍然主导着 CAD 患者的治疗决策^[9]。尽管人们试图通过某种方式将定量血管造影(quantitative coronary analysis, QCA)或腔内影像学所获取的参数转化为评估心肌缺血的功能学评价指标,但这两种方式之间具有相当大的不一致性,而且仅有小样本研究显示两者具有相关性。由此说明对病灶特异性缺血的解剖学测量还不足以用于临床实践^[10-11]。FFR 在基于缺血的冠状动脉再血管化治疗中仍然占据无可替代的重要作用。

2 冠状动脉病变严重程度的评价方法及其不一致性

2.1 CAG 和血管内成像

有创 CAG 是诊断冠心病的金标准,通常在冠状动脉再血管化前进行,以此对病变严重程度作出初步评估。在评估冠状动脉狭窄引起心肌缺血的严重程度时,它的最大限制之一就是无法将这些结果转化为具有功能学意义的评价。这些局限性在越来越多的文献中被注意到,在中间型冠状动脉狭窄的患者中更为明显^[12-13]。临床证据和指导方针强调了缺血性治疗的重要性。然而,尽管目前指南中建议评估冠状动脉病变的功能学严重程度,但在经皮冠脉介入术(PCI)前的无创负荷检测或 CAG 后的有创生理学评估的使用频率仍然较低。尽管技术的进步使得介入医师能

更容易获得实时的功能学信息,但视觉评估仍是 CAD 患者治疗决策的主要方法。近几年,人们又尝试通过使用血管内成像等辅助侵入性成像技术从解剖上来测量 CAD 病变的方式去弥补造影摄片的缺点,试图解决 CAG 的关键限制,这就包括血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)或光学相干断层扫描^[14]。同时也在整合功能学和解剖学综合评估冠状动脉狭窄方面做出的许多努力,然而收效不佳,IVUS 或光学相干断层扫描对血管造影狭窄程度或最小管腔面积(minimum lumen area, MLA)的诊断准确性不足以确定基于 FFR 的特异性缺血病变,解剖-功能的不一致性仍然存在^[14-15]。

2.2 基于 FFR 的特异性缺血和解剖狭窄程度的一致

通过 CAG 测量的病变狭窄程度或通过血管内影像学测量的 MLA 是冠状动脉血流受限的主要决定因素,并提供了冠状动脉狭窄的功能学意义。在比较解剖学和功能学的大多数研究中,这些参数均用于评价解剖的严重程度。然而,其他解剖特征(例如病变长度、弥漫性、心肌量、病变位置、靶血管等)也会影响冠状动脉病变的缺血潜能^[16-17]。在中度冠状动脉狭窄中,反映动脉粥样硬化斑块程度的指标,即病变长度和斑块体积,与病变的功能学意义有关^[17]。因此, Jin 等^[18]证明 CAD 患者动脉粥样硬化程度的体积量化,表示为 IVUS 衍生的总动脉粥样硬化体积量(total atheroma volume, TAV),其与 FFR 有很强的相关性。此外,IVUS-TAV 的诊断准确性比 IVUS-MLA 更高。研究表明,目标血管节段的腔内狭窄程度和总斑块负荷是诱发心肌缺血的重要决定因素。Yoon 等^[19]研究表明病变血管所供应区域的心肌数量是决定 FFR 值的重要因素,并导致了 MLA 和 FFR 之间的差异。此外,一些人口统计学或临床因素,如性别、糖尿病、高血压和左心室肥厚也可能与心外膜狭窄的功能相关性有关^[20-23],这些因素可以改变舒张末期压力、管腔侧支的形成、血管代偿能力和微血管功能,这些都将影响跨狭窄压力梯度^[24],从而导致基于 FFR 的特异性缺血和解剖狭窄程度的一致。

3 FFR 指导冠状动脉再血管化的相关新进展

3.1 微血管功能障碍对 FFR 测量的影响

FFR 的值是通过假定压力和流量之间的线性关系来确定的,并能将冠状动脉微循环阻力最小化^[25-26]。理论证据表明,微血管阻力的增加降低了跨狭窄压力梯度,从而导致更高的 FFR。因此,对于急性心肌梗死的罪犯血管不建议测量 FFR,因为在这种情况下,所以不同程度的冠状动脉微循环短暂性功能障碍,微血管阻力无法最小化^[27-28]。

目前的调查支持了这一理论证据,由于微血管阻力和 FFR 之间存在正相关性,因此进一步表明微血管阻力的增加降低了跨狭窄的压力梯度^[29]。该研究调查了微血管阻力是否可以解释解剖学上和 FFR 评估病变严重程度之间的不一致。它的主要优点是强化了解剖与功能不相符的概念,在考虑冠状动脉血管重建时不应使用血管内成像代替生理评价。

此外,该研究还提出了许多影响跨狭窄段压力下降的变量因素,以及 FFR 与微血管功能障碍之间的关系。由于 FFR 与微血管功能之间的关系尚未得到广泛的理解,这对于评价中间型 CAD 的狭窄程度具有重要意义。有研究对 83 例患者中 97 处冠状动脉病变进行了研究,发现冠状动脉微血管阻力与解剖-功能不协调有关,FFR 值越高的患者冠状动脉微血管阻力越高,这些结果表明微血管功能障碍可能会错误地增加 FFR 而低估靶病变的缺血程度。然而,心肌缺血是由心外膜狭窄和其他冠状动脉循环疾病(如微血管异常)共同造成的。因此,高 FFR 值并不表示心肌缺血不存在,而是提示用现有的心外膜狭窄检测设备和技术来指导血管重建术几乎没有益处。根据目前处理分歧的标准,例如,在临界 FFR 值的中间型狭窄病变患者中采取综合的生理学方法评估对于是否会改变 FFR 的值和是否会改变治疗决策都是极其重要的。要综合考虑压力、流量和阻力的影响,而不仅仅是 FFR,这些可能会为临床决策提供更全面的冠状动脉状况的描述。鉴于该研究方法考虑到了微血管阻力与 FFR 之间的关系,回顾性分析了在 FAME 2 登记试验中被分配到阴性组(即 FFR > 0.8)的患者人群,其中 3.0% 的患者在 1 年内有一个主要的终点事件^[30],这表明对于阴性 FFR(>0.8)的患者也需要采取额外的措施来预防不良的心脏事件。最近的一项研究报告指出冠状动脉血流储备和微循环阻力指数分别显示对 FFR > 0.8 患者的风险分层有所改善。此外,该研究也表明即使在 FFR 阴性的患者中,低冠状动脉血流储备和高微循环阻力指数患者的预后也是最差的,这也说明了微循环障碍是 FFR 测量中的重要影响因素。

目前也有大量研究正在对冠状动脉微循环进行评估,并积极寻求更可靠的评价指标,如微循环阻力指数或充血性微血管阻力指数。将这些指标与 FFR 结合可以更好地评估心外膜冠状动脉病变的严重程度,因此对整个冠状动脉系统采用更综合的生理学评估方法可能会得到更好的治疗策略^[31]。

3.2 功能性 SYNTAX 评分对多支病变患者再血管化策略的影响

SYNTAX 评分是一个基于解剖学评估病变复杂性

和严重性的风险分层评分系统,它是通过冠状动脉造影显示出的病变的解剖学特征来进行风险分层,从而决定再血管化策略的选择。而功能性 SYNTAX 评分则是由 FFR 确定的基于可诱发缺血病变而计算的 SYNTAX 评分。Nam 等^[32]在 FAME 队列研究中应用功能性 SYNTAX 评分后,实验结果表明高风险患者的数量较原有 SYNTAX 评分显著减少,并且能更好地对多支 CAD 患者的未来不良事件进行危险分层。在单变量分析中,周围血管疾病、手术时间、对比剂用量、SYNTAX 评分和功能性 SYNTAX 评分与 1 年主要不良心血管事件(MACE)紧密相关。然而,只有功能 SYNTAX 评分(RR 1.14, 95% CI 1.04 ~ 1.25, P = 0.006)和手术时间(RR 1.01, 95% CI 1.01 ~ 1.02, P = 0.003)是 1 年 MACE 的独立预测因子。再次证明了基于 FFR 检测缺血对于病变严重程度评估的重要性。功能 SYNTAX 评分目前正在进行前瞻性的 FAME 3 试验^[33],比较 FFR 引导的 PCI 和冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)在三支 CAD 患者中的应用。虽然已有的 SYNTAX 研究提供的证据表明,与 PCI 相比,三支血管病变或左主干患者 CABG 的 MACE 较少,但本研究并没有使用 FFR。由于许多病变可能并没有引起缺血,因此原有的 SYNTAX 研究可能未根据 FFR 区分 QCA 技术上的解剖性三支血管病变和功能性三支血管病变。在 QCA 显示的三支血管病变或左主干病变方面,虽然美国和欧洲的指南目前更倾向于 CABG 而不是 PCI,但目前正在进行的 FAME 3 试验结果可能将会改变这一情况并提供再血管化策略指导。在以后的日常临床实践中可能更多地使用药物洗脱支架来治疗冠状动脉三支病变或左主干病变患者,避免更多的患者接受 CABG 治疗。

4 结论

FFR 是定量反映冠状动脉狭窄引起血流受限的指标,是目前检测心肌缺血的最特异性指标。此前研究已经对 0.8 的截断值进行了验证,可以用于检测具有血流动力学意义的狭窄病变;同时其也具有简易性和实用性,可广泛用于临床实践中,对于指导基于缺血的冠状动脉再血管化具有重要意义。然而,这并不是心肌缺血的绝对指标。重要的是要清楚 FFR 只是一种辅助工具,它可以为临床医生提供辅助信息用以确定最合适的治疗策略,但在实践中仍需从个体化和综合性多角度综合评估。

参考文献

[1] Pijls NH, van Gelder B, van der Voort P, et al. Fractional flow reserve: a useful

- index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow[J]. *Circulation*, 1995, 92(11):3183-3193.
- [2] Shaw IJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden; Results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy [J]. *Circulation*, 2008, 117(10):1283-1291.
 - [3] Tonino PA, de Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(3):213-224.
 - [4] de Bruyne B, Pijls N, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(11):991-1001.
 - [5] Tonino PA, de Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(3):213-224.
 - [6] Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(3):177-184.
 - [7] Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease [J]. *Circulation*, 2010, 122(24):2545-2550.
 - [8] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [J]. *Kardiol Pol*, 2018, 76(12):1585-1664.
 - [9] Toth GG, Toth B, Johnson NP, et al. Revascularization decisions in patients with stable angina and intermediate lesions; results of the international survey on interventional strategy [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7(6):751-759.
 - [10] Koo BK, Yang HM, Doh JH, et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenoses of different locations [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(7):803-811.
 - [11] D'Ascenzo F, Barbero U, Cerrato E, et al. Accuracy of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying functionally significant coronary stenosis according to vessel diameter: a meta-analysis of 2,581 patients and 2,807 lesions [J]. *Am Heart J*, 2015, 169(5):663-673.
 - [12] Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease [J]. *Circulation*, 1995, 92(8):2333-2342.
 - [13] Fearon WF. Assessing intermediate coronary lesions; more than meets the eye [J]. *Circulation*, 2013, 128(24):2551-2553.
 - [14] Gonzalo N, Escaned J, Alfonso F, et al. Morphometric assessment of coronary stenosis relevance with optical coherence tomography: a comparison with fractional flow reserve and intravascular ultrasound [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(12):1080-1089.
 - [15] Jang JS, Shin HC, Bae JS, et al. Diagnostic performance of intravascular ultrasound-derived minimal lumen area to predict functionally significant non-left main coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *Korean Circ J*, 2016, 46(5):622-631.
 - [16] Biasco L, Pedersen F, Lønborg J, et al. Angiographic characteristics of intermediate stenosis of the left anterior descending artery for determination of lesion significance as identified by fractional flow reserve [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(11):1475-1480.
 - [17] Yang HM, Takh SJ, Lim HS, et al. Relationship between intravascular ultrasound parameters and fractional flow reserve in intermediate coronary artery stenosis of left anterior descending artery: intravascular ultrasound volumetric analysis [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 83(3):386-394.
 - [18] Jin XJ, Takh SJ, Yang HM, et al. The relationship between intravascular ultrasound-derived percent total atheroma volume and fractional flow reserve in the intermediate stenosis of proximal or middle left anterior descending coronary artery [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 185:56-61.
 - [19] Yoon MH, Takh SJ, Lim HS, et al. Myocardial mass contributes to the discrepancy between anatomic stenosis severity assessed by intravascular ultrasound and fractional flow reserve in intermediate lesions of the coronary artery [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(2):182-191.
 - [20] Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, et al. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 1995, 91(3):635-640.
 - [21] Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ, et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation [J]. *Circulation*, 1998, 97(3):230-233.
 - [22] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease [J]. *Circulation*, 2003, 107(1):139-146.
 - [23] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part II: the aging heart in health: links to heart disease [J]. *Circulation*, 2003, 107(1):346-354.
 - [24] Echavarría-Pinto M, van de Hoef TP, Serruys PW, et al. Facing the complexity of ischaemic heart disease with intracoronary pressure and flow measurements: beyond fractional flow reserve interrogation of the coronary circulation [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2014, 29(6):564-570.
 - [25] Spaan JA, Piek JJ, Hoffman JJ, et al. Physiological basis of clinically used coronary hemodynamic indices [J]. *Circulation*, 2006, 113(3):446-455.
 - [26] Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Circulation*, 1993, 87(4):1354-1367.
 - [27] Fearon WF. Percutaneous coronary intervention should be guided by fractional flow reserve measurement [J]. *Circulation*, 2014, 129(18):1860-1870.
 - [28] Uren NG, Crake T, Lefroy DC, et al. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(4):222-227.
 - [29] Seo KW, Lim HS, Yoon MH, et al. The impact of microvascular resistance on the discordance between anatomical and functional evaluations of intermediate coronary disease [J]. *EuroIntervention*, 2017, 13(2):e185-e192.
 - [30] 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.
 - [31] Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10):1158-1169.
 - [32] Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, et al. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(12):1211-1218.
 - [33] Zimmermann FM, de Bruyne B2, Pijls NH, et al. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) 3 Trial: a comparison of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in patients with multivessel coronary artery disease [J]. *Am Heart J*, 2015, 170(4):619-626.