

- with nuclear angiotensin receptors in cardiac fibroblasts and regulates RNA synthesis, cell proliferation, and collagen secretion[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e004965.
- [21] Tsai YT, Lin FY, Lin CS, et al. B-type natriuretic peptide enhances fibrotic effects via matrix metalloproteinase-2 expression in the mouse atrium in vivo and in human atrial myofibroblasts in vitro[J]. *Transl Res*, 2019, 208: 30-46.
- [22] Nattel S. Natriuretic protein receptors and atrial selective fibrosis: potential role in atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(2): 258-260.
- [23] Fu X, Kassim SY, Parks WC, et al. Hypochlorous acid generated by myeloperoxidase modifies adjacent tryptophan and glycine residues in the catalytic domain of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin): an oxidative mechanism for restraining proteolytic activity during inflammation[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(31): 28403-28409.
- [24] Rudolph V, Andrié RP, Rudolph TK, et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation[J]. *Nat Med*, 2010, 16(4): 470-474.
- [25] Weymann A, Popov AF, Sabashnikov A, et al. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Kardiologi Pol*, 2018, 76(2): 440-451.
- [26] Kim N, Jung Y, Nam M, et al. Angiotensin II affects inflammation mechanisms via AMPK-related signalling pathways in HL-1 atrial myocytes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10328.
- [27] 王燕, 许纲, 程立君, 等. 心房纤维化研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3): 389-392.
- [28] Jansen HJ, Mackasey M, Moghtadai M, et al. Distinct patterns of atrial electrical and structural remodeling in angiotensin II mediated atrial fibrillation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 124: 12-25.
- [29] Walters TE, Kalman JM, Patel SK, et al. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling[J]. *Europace*, 2017, 19(8): 1280-1287.
- [30] Kerkel R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(10): e002423.

收稿日期: 2019-06-30

血流储备分数用于评估心肌桥 及其合并临界狭窄病变的研究现状

杨金凤 贾辛未 冯惠平 汪煜 苏伟 唐伟
(河北大学附属医院心血管内科, 河北 保定 071000)

【摘要】 心肌桥近端血管易合并动脉粥样硬化性狭窄, 引起心脏缺血事件, 因此关于其治疗的指征成为诸多研究的热点, 血流储备分数是近年来公认的病变有创功能学评价指标, 但目前血流储备分数对于心肌桥及其合并临界狭窄病变的评估作用均为经验性的小样本报道。现就血流储备分数、舒张期血流储备分数和瞬时无波形比值用于评估心肌桥及其合并临界狭窄病变的研究现状进行综述。

【关键词】 血流储备分数; 心肌桥; 动脉粥样硬化性狭窄

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.024

Fractional Flow Reserve for Evaluation of Myocardial Bridge and Its Associated Critical Stenosis

YANG Jinfeng, JIA Xinwei, FENG Huiping, WANG Yu, SU Wei, TANG Wei
(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, Hebei, China)

【Abstract】 The proximal vascular of myocardial bridge is easy to be combined with atherosclerotic stenosis, which causes myocardial ischemic events. Therefore, the indications for its treatment have become the hot spot of many researches. Fractional flow reserve is recognized as an invasive functional evaluation index in recent years. However, the current fractional flow reserve assessment of myocardial bridge and its associated critical stenosis is an empirical small sample. In this paper, the research status of fractional flow reserve, diastolic fractional flow reserve, and instantaneous wave-free ratio for evaluating myocardial bridge and its associated critical stenosis is reviewed.

【Key words】Fractional flow reserve; Myocardial bridge; Atherosclerotic stenosis

心肌桥曾被认为无血流动力学意义,但越来越多的研究表明,心肌桥与心脏缺血事件之间存在临床相关性,且其近端血管易合并动脉粥样硬化性狭窄。因此,其治疗的指征成为诸多研究的热点,关键在于解剖上的病变能否引起功能性缺血。大部分基于冠状动脉造影、血管内超声或光学相干断层成像等技术对血管进行的评估,不能准确客观地反映病变与心肌缺血之间的功能关系。近 20 年来,冠状动脉血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)作为病变功能学评价指标已应用于临床并得到了广泛认可,以 FFR 指导的治疗策略被证实安全和经济,并能改善患者的预后。目前,FFR 主要用于对固定临界狭窄(狭窄直径 50%~70%)病变进行评估,对于心肌桥及其合并临界狭窄病变的评估均为经验性的小样本报道。本文综述了 FFR、舒张期 FFR(diastolic-FFR, d-FFR)和瞬时无波形比值(instantaneous wave-free ratio, iFR)用于评估心肌桥及其合并临界狭窄病变的研究现状。

1 心肌桥及其致动脉粥样硬化作用

冠状动脉可节段性地穿行于心肌纤维束之间,消失在心脏表面,该段心肌被称为心肌桥,在心肌内运行的动脉被称为壁冠状动脉或桥血管^[1]。心肌桥最常发生于左冠状动脉前降支,其中以左前降支中段 1/3 最为常见,可能与胚胎期该血管位于心肌内有关^[2]。传统上认为心肌桥是一种先天性良性发育异常^[1],然而越来越多的研究表明,心肌桥与心肌缺血、急性心肌梗死和心脏性猝死等急性冠状动脉事件之间存在临床相关性^[3]。

心肌桥导致心肌缺血,产生临床症状的原因之一为其近端易合并动脉粥样硬化性狭窄。心肌桥是近端动脉粥样硬化发生的独立危险因素^[4-5],而桥血管往往免于动脉粥样硬化损伤^[6],其原因可能有:(1)先天解剖学因素:Risse 等^[7]测得桥血管内膜厚度明显薄于近端血管。桥血管主要含有收缩型平滑肌细胞,只需通过简单扩散即可获取营养;而近端血管含有大量合成型平滑肌细胞,其促进基质合成和泡沫细胞形成,易发生动脉粥样硬化,同时近端血管内膜较厚,需大量血管滋养,加速了动脉粥样硬化的进程。(2)心肌桥近端血流切应力的改变是动脉粥样硬化形成的主要原因^[8]。张国辉等^[9]发现桥血管处于高切应力,内皮细胞呈盘状或梭形,桥式结构和微小绒毛附着于细胞表面,因此脂质不易沉积;而近端血管处于低切应力,内皮细胞多呈扁平状或多边形,表面易形成虫食样损伤,显露血管基底膜,易于脂质沉积迁移。

切应力改变使血管活性因子异常表达:Masuda 等^[10]发现近端血管内皮细胞表达内皮型一氧化氮合酶、内皮素-1 和血管紧张素转换酶明显高于桥血管。内皮素-1 和血管紧张素转换酶能刺激血管收缩因子合成和血管平滑肌细胞有丝分裂,促进合成型平滑肌细胞增生。血管内皮损伤易引发炎症反应,炎性介质和黏附因子表达异常增强和激活致动脉硬化基因表达,从而促进脂质沉积。高敏 C 反应蛋白可作为动脉硬化的预测因子^[11]。

2 FFR

越来越多的研究表明,狭窄的冠状动脉是否需进行血运重建治疗是根据其是否真正引起供给区域心肌缺血决定的^[12]。FFR 定义为在腺苷等作用下冠状动脉供血区域小血管和微血管最大化扩张、中心静脉压无明显升高的情况下,冠状动脉狭窄远端压(Pd)与主动脉压(Pa)的比值^[13]。FFR 理论正常值为“1”,其数值的降低程度反映了病变本身对心肌血供的影响程度,或病变解除后心肌缺血的改善程度,一般以 FFR < 0.75 或 0.80 判断狭窄具有功能学意义;FFR 不受血压、心率和既往心肌梗死的影响,并包括了侧支循环血流量^[14]。2018 年 ESC/EACTS 联合发布《2018 年血运重建指南》推荐使用 FFR 评价临界狭窄病变的血流动力学(I, A)^[15]。

2.1 FFR 在心肌桥及其合并临界狭窄病变中的应用

与固定狭窄不同,心肌桥所致病变呈动态狭窄,有更为复杂的血流动力学特点,且桥血管管腔非圆形,其直径呈周期性变化。血管内超声和多普勒超声发现,桥血管在舒张早期血流突然增快,出现血流峰值,然后速度减慢,出现舒张中晚期的流速平台,收缩期开始后,血流速度迅速下降,较重患者的心肌桥近端可见血流停止,甚至出现逆向血流,从而导致桥血管远端灌注压部分减低,引发缺血^[16]。这些动态狭窄依赖于心肌桥压迫和心肌内张力的程度,受变时性和变力性刺激的影响,FFR 为全心动周期的功能学指标,在心脏负荷(多巴酚丁胺)状态下 FFR 值有意义^[17-18]。

心肌桥合并近端临界狭窄病变近似单支串联病变,方法学上,将压力导丝送过最远端病变,首先确定病变血管的 FFR 值。如 FFR > 0.80,提示所有病变均不需干预,可采用药物治疗。若 FFR ≤ 0.80,再通过连续压力回撤技术,评价每个病变与心肌缺血的关系,决定是否需血运重建,而非通过某一节段的 FFR 绝对数值来判断该病变是否诱发缺血^[14]。

桥血管 FFR 近似等于 3 次心动周期 Pd 与 Pa 平均压的比值,目前,FFR 对于桥血管,无一个截断值来确定是否需干预,但既往研究显示,桥血管植入支架后远期疗效不佳,支架断裂、支架内血栓形成、冠状动脉穿孔以及主要心血管事件发生率明显升高^[19],因此,认为对于 FFR 明确 >0.80 延迟经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是合理的。但对于近端容易发生的动脉粥样硬化性狭窄病变,指南并未支持植入支架的禁忌^[20-21]。

Kurisu 等^[22]报道,测量 FFR 有助于指导心肌桥合并动脉粥样硬化性狭窄病变的 PCI 治疗。1 例运动负荷试验阳性的心绞痛患者,冠状动脉造影证实前降支中段心肌桥合并远端固定狭窄,狭窄远端初始 FFR 为 0.71,提示心肌桥合并固定狭窄可能导致前降支心肌缺血,对固定狭窄行 PCI 成功后 FFR 为 0.82,表明心肌桥导致了一种无功能学意义的狭窄,部分与 PCI 术前 FFR 降低有关,从而也避免了为心肌桥行 PCI。

2.2 d-FFR 在心肌桥中的应用

冠状动脉供血主要发生在舒张期,在心肌桥患者中,收缩期心肌收缩压迫桥血管,引起远端灌注压减低,影响 FFR 测定,因此,在评估心肌桥所致病变时 d-FFR 比 FFR 更敏感,d-FFR 即舒张期 Pd 与 Pa 的比值^[23-24]。研究表明,FFR 和 d-FFR 的敏感性和特异性非常相似,几乎拥有相同的截断值(0.75 vs 0.76)^[25]。

Escaned 等^[24]通过比较 12 例有临床症状的单纯心肌桥患者多巴酚丁胺使用前后平均 FFR 与 d-FFR 的下降值,表明心肌桥的功能学评估应包括多巴酚丁胺负荷试验,且相比平均 FFR,更为推荐 d-FFR。Park 等^[26]报道了多巴酚丁胺负荷在心肌桥患者 FFR 测定中的作用。FFR 和 d-FFR 的截断值分别为 0.75 和 0.76。在腺苷诱导的最大充血状态下,基线时,收缩期管腔直径狭窄百分率和心肌桥病变长度分别为 $(70 \pm 16)\%$ 和 $(24 \pm 7)\text{ mm}$,FFR 和 d-FFR 分别为 (0.92 ± 0.05) 和 (0.89 ± 0.07) ($P=0.006$)。多巴酚丁胺负荷试验后,收缩期管腔直径狭窄百分率和心肌桥病变长度增加,分别为 $(84 \pm 11)\%$ ($P=0.002$) 和 $(26 \pm 6)\text{ mm}$ ($P=0.019$),d-FFR 降低为 (0.84 ± 0.10) ($P=0.006$)。随访 54 个月,观察到 1 例 FFR <0.75 和 1 例 FFR ≥ 0.75 的患者进行了靶病变血运重建。研究表明,多巴酚丁胺负荷试验和 d-FFR 对心肌桥所致缺血病变的评估有帮助。

3 iFR

随着冠状动脉病变功能学评价的发展,一些基于 FFR 的其他评价指标也在不断涌现,如 iFR。iFR 是指舒张期无波形间期狭窄远端平均压力与同期平均动

脉压的比值。其原理是采用舒张期冠状动脉阻力最小时的血压近似代替腺苷作用下的冠状动脉血压。

iFR 的诊断精确度与 FFR 一致,指导的介入治疗不劣于 FFR。2011 年,在 ADVISE 研究^[27]中 iFR 被首次提出,并将界值定为 0.83,认为其与 FFR 为 0.80 时对狭窄病变是否具有功能学和生理学意义的评估价值相当。ADVISE II 研究^[28]应用严格的方法学证实 iFR 的诊断精确度与 FFR 一致。DEFINE-FLAIR^[29]和 iFR-Swedeheart^[30]两项试验,将患者随机分配到 iFR 指导血运重建组和 FFR 指导血运重建组,结果均观察到两组 1 年主要心血管不良事件发生率比较差异无统计学意义。Berry 等^[31]对 DEFINE-FLAIR 和 iFR-Swedeheart 两项试验中死亡与心肌梗死复合事件发生风险进行了集中荟萃分析,表明 iFR 指导的介入治疗不劣于 FFR 指导的介入治疗。

与 FFR 相比,iFR 用于心肌桥的生理学评估与患者的症状和非侵入性测试结果更一致。Barioli 等^[32]纳入 20 例患有胸痛和/或非侵入性测试阳性的单纯前降支心肌桥患者,所有患者在基线时和多巴酚丁胺及阿托品静脉输注后进行 FFR 和 iFR 测定。FFR ≤ 0.80 且 iFR ≤ 0.89 认为心肌桥引起显著血流动力学改变。在基线时,根据 FFR,所有患者均无血流动力学异常,而根据 iFR,13 例患者有血流动力学异常。负荷试验前后,FFR 差异无统计学意义,而 iFR 差异有统计学意义。另一项研究认为 iFR <0.86 时心肌桥可引起显著血流动力学改变,iFR 0.86 ~ 0.93 为灰色地带,需结合 FFR,决定临床治疗策略。

iFR 是一种舒张期特异性指标,因此在心肌桥生理评价中具有广阔的应用前景。iFR 可缩短操作时间,避免药物不良反应,拓宽适用人群,有望逐渐替代 FFR,但新的技术方法仍需继续积累经验。

4 小结

FFR 技术作为一项有创功能学评价指标,对判断冠状动脉解剖上的狭窄是否引起生理上的缺血,合理指导冠心病的介入治疗有着重要意义。其广泛应用于临床,受到诸多介入医师的青睐。但 FFR 及其衍生物对心肌桥及其合并临界狭窄病变的评估及指导治疗作用,目前缺乏相关的循证医学研究支持,有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Lee MS, Chen CH. Myocardial bridging: an up-to-date review [J]. Invasive Cardiol, 2015, 27(11): 521-528.
- [2] Bourassa MG, Butnaru A, Lesperance J, et al. Symptomatic myocardial bridges: overview of ischemic mechanisms and current diagnostic and treatment strategies [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 351-359.

- [3] Verhagen SN, Rutten A, Meijis MF, et al. Relationship between myocardial bridges and reduced coronary atherosclerosis in patients with angina pectoris[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(3):883-888.
- [4] Lee CH, Kim U, Park JS, et al. Impact of myocardial bridging on the long-term clinical outcomes of patients with left anterior descending coronary artery disease treated with a drug-eluting stent[J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(8):758-763.
- [5] Nakaura T, Nagayoshi Y, Awai K, et al. Myocardial bridging is associated with coronary atherosclerosis in the segment proximal to the site of bridging[J]. *J Cardiol*, 2014, 63(2):134-139.
- [6] Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Myocardial bridges spared from atherosclerosis: overview of the underlying mechanisms[J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25(4):219-222.
- [7] Risse M, Weiler G. Coronary muscle bridge and its relations to local coronary sclerosis, regional myocardial ischemia and coronary spasm. A morphometric study[J]. *Z Kardiol*, 1985, 74(12):700-705.
- [8] Rozenberg VD, Nepomnyashchikh LM. Pathomorphology and pathogenic role of myocardial bridges in sudden cardiac death[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2004, 138(1):87-92.
- [9] 张国辉, 葛均波, 王克强, 等. 心肌桥对冠状动脉内皮细胞形态和粥样硬化的作用[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(4):293-295.
- [10] Masuda T, Ishikawa Y, Akasaka Y, et al. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization[J]. *J Pathol*, 2001, 193(3):408-414.
- [11] Duygu H, Zoghi M, Nalbantgil S, et al. High-sensitivity C-reactive protein may be an indicator of the development of atherosclerosis in myocardial bridging[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 124(2):267-270.
- [12] Peelukhana SV, Effat M, Kolli KK, et al. Lesion flow coefficient: a combined anatomical and functional parameter for detection of coronary artery disease—a clinical study[J]. *J Invasive Cardiol*, 2015, 27(1):54-64.
- [13] 《中国冠状动脉血流储备分数测定技术临床路径专家共识》专家组, 陈韵岱, 王建安. 中国冠状动脉血流储备分数测定技术临床路径专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2019, 27(3):121-133.
- [14] 冠状动脉血流储备分数临床应用专家共识专家组. 冠状动脉血流储备分数临床应用专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(4):292-297.
- [15] Franz-Josef N, Miguel SU, Anders A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. *EuroIntervention*, 2019, 14(14):1435-1534.
- [16] Ge J, Jeremias A, Rupp A, et al. New signs characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler[J]. *Eur Heart J*, 1999, 20(23):1707-1716.
- [17] Corban MT, Hung OY, Eshthardi P, et al. Myocardial bridging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22):2346-2355.
- [18] Hakeem A, Cilingiroglu M, Leeser MA. Hemodynamic and intravascular ultrasound assessment of myocardial bridging: fractional flow reserve paradox with dobutamine versus adenosine[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75(2):229-236.
- [19] Wang NF, Pan H, Tong GX. The evaluation on stent implantation efficacy of myocardial bridge and severe atherosclerosis lesions in the segments proximal to myocardial bridge[J]. *Chin J Cardiol*, 2005, 33(8):684-656.
- [20] 宁夫, 潘浩, 童国新. 心肌桥和心肌桥近端合并严重动脉粥样硬化病变的介入治疗疗效观察[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(8):684-656.
- [21] 施鸿毓, 陈晖, 关韶峰, 等. 药物支架治疗症状性心肌桥 1 例及相关文献回顾[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2007, 15(5):881-882.
- [22] Kurisu S, Iwasaki T, Ishibashi K, et al. Measurement of fractional flow reserve in a patient with combined myocardial bridging and coronary fixed stenosis[J]. *J Cardiol Cases*, 2012, 12(6):e163-e165.
- [23] Hakeem A, Cilingiroglu M, Leeser MA. Hemodynamic and intravascular ultrasound assessment of myocardial bridging: fractional flow reserve paradox with dobutamine versus adenosine[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75(2):229-236.
- [24] Escaned J, Cortes J, Flores A, et al. Importance of diastolic fractional flow reserve and dobutamine challenge in physiologic assessment of myocardial bridging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(2):226-233.
- [25] Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, et al. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses[J]. *Circulation*, 2000, 102(19):2365-2370.
- [26] Park K, Youn TJ, Park KW, et al. Physiologic evaluation of myocardial bridging: a new analysis for an old disease[J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27:596-600.
- [27] Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(15):1392-1402.
- [28] Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, et al. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance results of ADVISE II international, multicenter study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II)[J]. *J Am Coll Cardiol Intv*, 2015, 8(6):824-833.
- [29] Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(19):1824-1834.
- [30] Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(19):1813-1823.
- [31] Berry C, McClure JD, Oldroyd KG, et al. Meta-analysis of death and myocardial infarction in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDE-HEART Trials[J]. *Circulation*, 2017, 136(24):2389-2391.
- [32] Barioli A, Fovino LN, Fraccaro C, et al. Unmasking myocardial bridge related ischemia by intracoronary functional evaluation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(13):B253-B254.

收稿日期:2019-07-25