

瞬时无波形比值在冠状动脉病变中的应用

宋正东¹ 马康华^{1,2}

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】 冠状动脉造影是诊断冠心病的金标准,但其只能对冠状动脉进行解剖学评价,无法从功能学角度说明病变狭窄程度与心肌缺血的关系。血流储备分数是评估冠状动脉病变最常用的有创功能学指标,能客观和准确地匹配狭窄与血流之间的关系,为经皮冠脉介入术提供客观依据。但在测试过程中需使用血管扩张剂,导致血流储备分数的临床应用受限。随着压力导丝技术的发展及波强度分析的应用,瞬时无波形比值能在避免使用血管扩张剂的前提下对冠状动脉病变作出功能学评价,指导血运重建做出更好的决策,获得更好的临床效果和经济效益。

【关键词】 冠状动脉造影;血流储备分数;瞬时无波形比值

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.07.011

Use of Instantaneous Wave-free Ratio in Coronary Artery Disease

SONG Zhengdong¹, MA Kanghua^{1,2}

(1. Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400016, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Coronary angiography is considered to be the gold standard of coronary artery disease, and it can anatomically evaluate the coronary artery, but fails to elucidate the association between the degree of stenosis and myocardial ischemia from the functional point of review. Fractional flow reserve, a commonly used invasive functional index to assess coronary artery disease, can provide objective basis for percutaneous coronary intervention by matching the relationship between stenosis and blood flow in an objective and accurate way. However, the use of vasodilators during the testing process limits the clinical application of fractional flow reserve. With the development of pressure guide wire technology and wave intensity analysis, instantaneous wave-free ratio can make a functional evaluation of coronary artery lesions without using vasodilators, guide the reconstruction of blood vessels, and obtain better clinical and economic benefits.

【Key words】 Coronary angiography; Fractional flow reserve; Instantaneous wave-free ratio

冠心病(coronary artery disease, CAD)的发病率和死亡率呈逐年上升趋势,血运重建是血流动力学显著改变的CAD患者的重要治疗手段。20世纪50年代末起,冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)广泛应用于CAD的诊断和治疗中,为血运重建的决策选择提供重要依据^[1]。尽管CAG是诊断CAD的金标准,但其在临床实践过程中仍存在一定的局限^[2-3],主要是CAG显示的狭窄病变与功能学上有意义的狭窄病变的不一致性。1993年Pijls等^[4]提出了血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)的概念,揭开了冠状动脉有创功能学评价的序幕,引领冠状动脉病变检测从解剖学迈入功能学的新时代^[5]。大量的临床研究^[6-10]表明,FFR能客观和准确地匹配病变血管严重程度与心肌缺血的关系,从而更好地指导血运重建的方案选

择,促使解剖学血运重建的策略向功能学血运重建转变。FFR的提出弥补了CAG对血管功能学评价的局限性,无论是在临床结局上还是经济效益上均取得良好结果。但FFR实际使用率较低,在美国仅占经皮冠脉介入术(percuteaneous coronary intervention, PCI)总量的6%,在中国为1%^[11-12],这可能与FFR的耗时长、费用高以及患者对腺苷的不耐受等因素有关^[13]。近年来,随着压力导丝技术的进步和波强度分析的应用,瞬时无波形比值(instantaneous wave-free ratio, iFR)这一新的指标逐渐被人们认识。与FFR相比, iFR不需使用血管扩张剂,不仅避免了腺苷副作用的限制,同时也缩减了手术耗时和费用,在临床结局上与FFR相似。现就iFR的基本原理、测量方法以及在PCI中的指导意义综述如下。

1 iFR 的基本原理

正常的冠状动脉循环由心外膜冠状动脉、前小动脉和小动脉组成。血液在心外膜冠状动脉中流动并不产生明显阻力,压力从近端到远端保持恒定。前小动脉与小动脉共同构成冠状动脉微循环,占据冠状动脉循环阻力的 80%。所以,心肌血流量主要受微循环阻力的调节^[14]。根据流体动力学可认为心肌血流量与灌注压成正比,与微循环阻力成负相关。然而,微循环阻力在一个心动周期中并非恒定不变。在收缩期微循环血管受心肌压迫,冠状动脉内阻力增高;而在舒张期,心肌挤压作用减轻,冠状动脉内阻力降低,心肌和微循环血管之间的相互作用产生了阻力的周期性变化。FFR 测量的基础是在微循环阻力最小且恒定条件下,压力与流量之间成线性关系。假设微循环阻力最小且恒定时,灌注压与流量成正比,压力梯度可表明由冠状动脉狭窄引起的流量改变。为了进行 FFR 测量,临床上采用血管扩张剂(多使用腺苷)来诱导微循环达到最大充血状态。综上所述,假设心动周期中的某特定时期,微循环阻力最小且相对恒定,无需血管扩张剂引起充血,即可测定压力变化。带着这样的假设,ADVISE 研究^[15]通过波强度分析识别出心动周期中冠状动脉内阻力最小且恒定的时期,即无波形间期。测量该时段跨狭窄病变冠状动脉压力变化即可反映血流变化,即该时期内狭窄远端平均冠状动脉压力与近端冠状动脉平均压力比值即为 iFR。

2 iFR 的测量方法

根据 iFR 的定义首先需识别无波形间期,使用压力导丝测量这段时间内的跨狭窄压力,以此作为冠状动脉狭窄严重程度的量度。ADVISE 研究^[15]中测量无波形间期为进入心脏舒张期前 25% 至舒张期结束前 5 ms 的时期。其中舒张期的开始由重搏切迹确定,结束为最低压力转为下一心动周期的点,同时还需获取患者的心电图信号,以识别这一特定时间来计算 iFR。为了简化测量过程,目前也有相关研究^[16]显示可仅通过使用压力信号来计算指数,识别特定的收缩末期和舒张末期波形特征以接收准确的近端和远端冠状动脉压,从而允许该过程独立于心电图运行。

3 iFR 的临床证据

3.1 iFR 的诊断价值

目前,FFR 作为冠状动脉病变功能性评价的金标准受到了各国指南的推荐。2014 年欧洲心脏病学会(ESC)血运重建指南^[17]及 2016 年中国 PCI 指南^[18]明确将 FFR 检查作为 I A 类推荐。已有大量研究表明 iFR 与 FFR 有良好的相关性及相似的诊断准确率,指

导血运重建的安全性及有效性不劣于 FFR,所以 iFR 同样受到欧洲指南的推荐。2018 年 ESC 指南^[19]将 FFR 与 iFR 均作为 I A 类推荐。在 2019 年 ESC 慢性冠脉综合征指南^[20]中也指出:对于有症状和高风险临床特征的患者,采用侵入性冠状动脉造影辅以侵入性生理指导 FFR 进行心血管风险分层,尤其是当症状对药物治疗反应不充分时,考虑血运重建,以改善其预后。对于轻症或无症状的患者,进行非侵入性风险分层显示事件风险高时,采用侵入性冠状动脉造影辅以侵入性生理指导 FFR/iFR 并考虑血运重建,以改善其预后,作为 I A 类推荐。

ADVISE 研究^[15]纳入 131 例患者(共 157 个狭窄病变)拟行 CAG 和必要时 PCI,首次确定了无波形间期的存在,在此间期内无需给予血管扩张剂即可评估狭窄的严重程度。通过测量左冠状动脉或右冠状动脉的 iFR 和 FFR,直接验证了 iFR 与 FFR 之间具有良好的相关性。且 iFR 可重复性高,不受心率和血压变化影响。当 FFR=0.80 时,受试者工作特征曲线得出 iFR=0.83 时诊断准确率最高,此时诊断准确率、阳性预测值、阴性预测值、敏感性和特异性分别为 88%、91%、85%、85% 和 91%。此外, Park 等^[21]研究纳入 238 例冠状动脉临界病变患者,结果显示当 iFR 为 0.90 时与 FFR 为 0.80 时有最佳相关性,此时对冠状动脉狭窄评估的诊断准确率为 82%。

随着对 iFR 认识的逐步加深,有研究通过第三方指标来验证 iFR 与 FFR 的关系。通过采用充血性狭窄阻力^[22]、冠状动脉血流储备^[23]和基础狭窄阻力^[24]在内的第三方缺血指标相比较,证实 iFR 和 FFR 对冠状动脉狭窄病变的诊断能力相同。

虽然已有大量研究证明 iFR 与 FFR 有高度显著的相关性,可独立作为评估冠状动脉狭窄严重程度的一个新指标,但也有学者提出了截然相反的观点。VERIFY 研究^[25]和 VERIFY2 研究^[26]均显示, iFR 与 FFR 相关性较弱,相对于 FFR, iFR 不具有诊断优势,不建议 iFR 用于 CAD 患者的临床决策。最新的研究^[27]指出,性别可能导致 iFR 与 FFR 的不一致性,其原因可能是女性患者的冠状动脉血流储备更低。对于冠状动脉临界病变女性患者,可考虑额外行 FFR 检查,避免不必要的 PCI。但目前性别对于 iFR 的影响尚存有争议,仅少数研究者支持这一观点。后期需更多研究对 iFR 与 FFR 不一致性的影响因素作出全面评估,从而提高这两项指标的应用水平。

3.2 iFR 指导血运重建

2017 年发布的 DEFINE-FLAIR 研究^[28]和 iFR-

SWEDHEART 研究^[29]均为多中心、前瞻性和随机对照研究,均证明 iFR 评估冠状动脉病变的非劣效性,可单独用于临床并指导血运重建。DEFINE-FLAIR 研究^[28]共纳入 2 492 例 CAD 患者,包括稳定性冠心病(stable coronary heart disease, SCAD)和急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者,其中 ACS 患者仅处理非罪犯血管,1:1 随机分为 iFR 组和 FFR 组,分别以 iFR=0.89 和 FFR=0.80 为临界值指导血运重建,低于临界值行介入治疗,高于临界值延迟血运重建。结果显示两组间主要心脏不良事件发生率并无显著差异(iFR 6.8% vs FFR 7.0%, $P=0.78$)。iFR 组术后出现不良反应的比例明显低于 FFR 组(iFR 3.1% vs FFR 30.8%, $P<0.001$),且手术时间较 FFR 组显著缩短(iFR 40.5 min vs FFR 45.0 min, $P=0.001$)。同期发布的 iFR-SWEDHEART 研究^[29]纳入了 2 037 例稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死患者,分组方法和主要研究终点与 DEFINE-FLAIR 研究相似。随访 1 年结果显示,iFR 组和 FFR 组主要心脏不良事件发生率未见明显统计学差异(iFR 6.7% vs FFR 6.1%, $P=0.53$),但 FFR 组中胸部不适患者比例明显高于 iFR 组(iFR 3% vs FFR 68.3%, $P<0.001$)。这表明 iFR 指导血运重建的安全性和有效性优于 FFR,且不良反应的发生率更低,手术时间更短,手术费用更低,为 iFR 在临床中替代 FFR 奠定了基础。

3.3 iFR 联合 FFR 指导血运重建

近年来研究发现,iFR 与 FFR 联合应用能对冠状动脉病变做出更好的判断,从而制定更合理的治疗决策。2013 年 Petraco 等^[30]在 577 例冠状动脉狭窄病变中联合应用 iFR 和 FFR 评估病变,当 iFR<0.86 时,病变血管行介入治疗;若 iFR>0.93 时,延迟血运重建;若 iFR 在 0.86~0.93 这一灰区,再行 FFR 检测决定是否行血运重建。这一策略与单用 FFR 的诊断具有一致性,同时可很大程度上减少腺苷的使用。随后进行的 ADVISE in-practice 和 ADVISE II 等研究^[31-32]均得出相同结论:iFR-FFR 联合应用可大幅减少血管扩张剂的使用,同时确保了诊断的准确率,对冠状动脉狭窄的诊断和血运重建有更好的指导意义。

3.4 iFR 在单支串联病变或弥漫病变中的指导意义

对于临床上难以确定罪犯病变所在的单支串联病变或弥漫病变,iFR 也有其指导意义。Nijjer 等^[33-34]通过连续压力导丝回撤技术监测 iFR 的变化,创建 iFR 生理图,评估每个病变的位置、生理长度和生理功能,明确病变与缺血的关系。对于单支串联病变,在 iFR 生理图中表现为跨狭窄病变的 iFR 陡然改变,说

明该病变对血流影响明显,需接受 PCI。跨病变 iFR 变化越大,病变对血流动力学影响越显著,需优先处理。而对于弥漫病变,iFR 生理图无明显 iFR 阶差,iFR 改变呈渐进性改变,此时不宜再行介入治疗。并且在 PCI 术前可通过计算机模拟多种方式支架植入以及预测 PCI 术后 iFR 数值的改变,从而找出血运重建的最佳决策,达到最有利的临床结局。

3.5 iFR 对 PCI 术后的评估

FFR 可评估支架植入术后血流动力学的改变,一般将 FFR>0.90 作为评价支架置入术后效果良好的指标,那么 iFR 是否也能对 PCI 术后做出评估? Nijjer 等^[35]测量了 112 例择期行 PCI 的患者(包括 120 处病变)术前术后 iFR 和 FFR 的改变,结果显示 iFR 也能对 PCI 术后冠状动脉生理学改变作出评估,且 iFR 与 FFR 的变化相似 [Δ iFR (0.20 ± 0.21) 与 Δ FFR (0.22 ± 0.15), $P=0.25$]。DEFINE PCI 研究^[36]使用 iFR 评估 PCI 术后冠状动脉的生理改变。研究发现,尽管 PCI 成功,仍有 24.0% 的患者存在 iFR<0.90 的残余缺血灶,其生理功能受损原因可能为 PCI 术后仍残留局灶性病变,这种功能受损有可能通过进一步的 PCI 得到改善。

3.6 iFR 在 ACS 中的应用

目前已确立 iFR 在指导 SCAD 患者血运重建中的作用,但在 ACS 中的应用还有待进一步探讨。对于 ACS 患者,由于急性期远端血栓、血管舒缩和微血管阻力等都处于不稳定状态,极易导致 iFR 测量出现误差,故不推荐 iFR 用于 ACS 患者的罪犯血管^[37]。但对于 ACS 非罪犯血管的评估已得到相关研究证实。2015 年 Indolfi 等^[38]对 123 例狭窄病变患者(包括 53 例 ACS 和 29 例 SCAD)进行了 FFR 和 iFR 测量,其中 ACS 患者仅评估非罪犯血管。结果显示 ACS 患者 iFR 的诊断一致性不劣于 SCAD 患者的 iFR (79.5% vs 84.4%, $P=0.497$),且 ACS 和 SCAD 患者 iFR/FFR 的相关性无明显差异。iFR 不仅适用于对 SCAD 临界病变的评估,对于 ACS 非罪犯血管病变严重程度的评估也同样适用。

综上所述,iFR 作为冠状动脉功能学评估的新指标,对于冠状动脉病变的诊断与 FFR 有着良好的一致性,在指导血运重建的安全性和有效性方面不劣于 FFR。iFR 能有效地评估狭窄病变的生理学意义并指导血运重建,同时能避免血管扩张剂的使用,减少手术费用及简化流程,推动 iFR 从科研逐步走向临床。iFR 在慢性冠脉综合征临界病变、ACS 非罪犯血管、串联及弥漫病变、PCI 术前模拟血运重建及预后等均显示出安全有效的诊断价值,但在左主干病变和分叉病

变等病变中的应用还需更多的随机对照研究进行探讨。

参考文献

- [1] Bruschke AV, Sheldon WC, Shirey EK, et al. A half century of selective coronary arteriography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2139-2144.
- [2] Tobis J, Azarbal B, Slavin L. Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(8): 839-848.
- [3] Kleiman NS, Rodriguez AR, Raizner AE. Interobserver variability in grading of coronary arterial narrowings using the American College of Cardiology/American Heart Association grading criteria[J]. *Am J Cardiol*, 1992, 69(4): 413-415.
- [4] 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.
- [5] 王申, 姚道阔, 李东宝. 侵入性生理学指标评估冠状动脉狭窄功能意义的研究方法进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(1): 1-5.
- [6] Bech GJ, de Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial[J]. *Circulation*, 2001, 103(24): 2928-2934.
- [7] Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(21): 2105-2111.
- [8] Tonino PAL, de Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(3): 213-224.
- [9] de Bruyne B, Pijls NHJ, 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.
- [10] Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45): 3182-3188.
- [11] Arbab-Zadeh A. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention is not a valid concept[J]. *Circulation*, 2014, 129(18): 1871-1878.
- [12] Seung-Jung P, Jung-Min A. Should we be using fractional flow reserve more routinely to select stable coronary patients for percutaneous coronary intervention? [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2012, 27(6): 675-681.
- [13] de Waard GA, di Mario C, Lerman A, et al. Instantaneous wave-free ratio to guide coronary revascularisation: physiological framework, validation and differences from fractional flow reserve[J]. *EuroIntervention*, 2017, 13(4): 450-458.
- [14] Puymirat É, Muller O, Sharif F, et al. Fractional flow reserve: concepts, applications and use in France in 2010[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2010, 103(11-12): 615-622.
- [15] 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.
- [16] Petraco R, Sen S, Nijjer S, et al. ECG-independent calculation of instantaneous wave-free ratio[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(15): 2043-2046.
- [17] Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization; the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(4): 517-592.
- [18] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382-400.
- [19] Neumann FJ, Hochholzer W, Siepe M. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization 2018; the most important innovations[J]. *Herz*, 2018, 43(8): 689-694.
- [20] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.
- [21] Park JJ, Petraco R, Nam CW, et al. Clinical validation of the resting pressure parameters in the assessment of functionally significant coronary stenosis: results of an independent, blinded comparison with fractional flow reserve[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 4070-4075.
- [22] Sen S, Asrress KN, Nijjer S, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(13): 1409-1420.
- [23] Petraco R, van de Hoef TP, Nijjer S, et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve) [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7(4): 492-502.
- [24] van de Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, et al. Head-to-head comparison of basal stenosis resistance index, instantaneous wave-free ratio, and fractional flow reserve: diagnostic accuracy for stenosis-specific myocardial ischaemia[J]. *EuroIntervention*, 2015, 11(8): 914-925.
- [25] Berry C, van't Veer M, Witt N, et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in Everyday Practice): a multicenter study in consecutive patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(13): 1421-1427.
- [26] Hennigan B, Oldroyd KG, Berry C, et al. Discordance between resting and hyperemic indices of coronary stenosis severity: the VERIFY 2 study (a comparative study of resting coronary pressure gradient, instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve in an unselected population referred for invasive angiography) [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(11): pii: e004016.
- [27] Arashi H, Satomi N, Ishida I, et al. Hemodynamic and lesion characteristics associated with discordance between the instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve[J]. *J Interv Cardiol*, 2019, 2019: 3765282.
- [28] 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.
- [29] Göberg 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.
- [30] Petraco R, Park JJ, Sen S, et al. Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularisation[J]. *EuroIntervention*, 2013, 8(10): 1157-1165.
- [31] Petraco R, AL-Lamee R, Gotberg M, et al. Real-time use of instantaneous wave-free ratio: results of the ADVISE in-practice: an international, multicenter evaluation of instantaneous wave-free ratio in clinical practice[J]. *Am Heart J*, 2014, 168(5): 739-748.
- [32] 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]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(6):824-833.
- [33] Nijjer SS, Sen S, Petraco R, et al. The instantaneous wave-free ratio (iFR) pullback: a novel innovation using baseline physiology to optimise coronary angioplasty in tandem lesions [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2015, 16(3):167-171.
- [34] Nijjer SS, Sen S, Petraco R, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(12):1386-1396.
- [35] Nijjer SS, Sen S, Petraco R, et al. Improvement in coronary haemodynamics after percutaneous coronary intervention: assessment using instantaneous wave-free ratio [J]. *Heart*, 2013, 99(23):1740-1748.
- [36] Jeremias A, Davies JE, Maehara A, et al. Blinded physiological assessment of residual ischemia after successful angiographic percutaneous coronary intervention: the DEFINE PCI Study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(20):1991-2001.
- [37] Ihsdayhid AR, Koh JS, Ramzy J, et al. The role of fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio measurements in patients with acute coronary syndrome [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(12):159.
- [38] Indolfi C, Mongiardo A, Spaccarotella C, et al. The instantaneous wave-free ratio (iFR) for evaluation of non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome and multivessel disease [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 178:46-54.

收稿日期:2019-12-12

(上接第 700 页)

- [23] Leach JP, Heallen T, Zhang M, et al. Hippo pathway deficiency reverses systolic heart failure after infarction [J]. *Nature*, 2017, 550(7675):260-264.
- [24] Diez-Cunado M, Wei K, Bushway PJ, et al. miRNAs that induce human cardiomyocyte proliferation converge on the Hippo pathway [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(7):2168-2174.
- [25] Torrini C, Cubero RJ, Dirks E, et al. Common regulatory pathways mediate activity of microRNAs inducing cardiomyocyte proliferation [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(9):2759-2771. e5.
- [26] Zhao B, Li L, Tumaneng K, et al. A coordinated phosphorylation by Lats and CK1 regulates YAP stability through SCF(β-TCP) [J]. *Genes Dev*, 2010, 24(1):72-85.
- [27] Xie Y, Wang Q, Gao N, et al. MicroRNA-10b promotes human embryonic stem cell-derived cardiomyocyte proliferation via novel target gene LATS1 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 19:437-445.
- [28] Dupont S, Morsut L, Aragona M, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction [J]. *Nature*, 2011, 474(7350):179-183.
- [29] Chang L, Azzolin L, di Blasio D, et al. The SWI/SNF complex is a mechanoregulated inhibitor of YAP and TAZ [J]. *Nature*, 2018, 563(7730):265-269.
- [30] Lee JY, Dominguez AA, Nam S, et al. Identification of cell context-dependent YAP-associated proteins reveals β1 and β4 integrin mediate YAP translocation independently of cell spreading [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):17188.
- [31] Lee J, Manoharan V, Cheung L, et al. Nanoparticle-based hybrid scaffolds for deciphering the role of multimodal cues in cardiac tissue engineering [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(11):12525-12539.
- [32] Judd J, Lovas J, Huang GN. Defined factors to reactivate cell cycle activity in adult mouse cardiomyocytes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):18830.
- [33] Li X, He X, Wang H, et al. Loss of AZIN2 splice variant facilitates endogenous cardiac regeneration [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(12):1642-1655.
- [34] Deng S, Zhao Q, Zhen L, et al. Neonatal heart-enriched miR-708 promotes proliferation and stress resistance of cardiomyocytes in rodents [J]. *Theranostics*, 2017, 7(7):1953-1965.
- [35] Borden A, Kurian J, Nickoloff E, et al. Transient introduction of miR-294 in the heart promotes cardiomyocyte cell cycle reentry after injury [J]. *Circ Res*, 2019, 125(1):14-25.
- [36] Wang J, Chen X, Shen D, et al. A long noncoding RNA NR_045363 controls cardiomyocyte proliferation and cardiac repair [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 127:105-114.
- [37] Trivedi CM, Zhu W, Wang Q, et al. Hopx and Hdac2 interact to modulate Gata4 acetylation and embryonic cardiac myocyte proliferation [J]. *Dev Cell*, 2010, 19(3):450-459.
- [38] Gabisonia K, Prosdocimo G, Aquaro GD, et al. MicroRNA therapy stimulates uncontrolled cardiac repair after myocardial infarction in pigs [J]. *Nature*, 2019, 569(7756):418-422.
- [39] Ikeda S, Mizushima W, Sciarretta S, et al. Hippo deficiency leads to cardiac dysfunction accompanied by cardiomyocyte dedifferentiation during pressure overload [J]. *Circ Res*, 2019, 124(2):292-305.

收稿日期:2020-01-14