

## 定量血流分数的临床应用及研究进展

方舟<sup>1</sup> 羊镇宇<sup>1,2</sup>

(1. 南京医科大学研究生院附属无锡临床医学院, 江苏 无锡 214023; 2. 南京医科大学附属无锡市人民医院心内科, 江苏 无锡 214023)

**【摘要】**近年来, 冠状动脉功能学评估在冠状动脉疾病的诊治中愈发受到重视。定量血流分数(QFR)作为评估冠状动脉功能学的无创手段, 弥补了冠状动脉血流储备分数的不足, 被广泛应用于临床。现基于国内外文献, 阐述 QFR 的原理和临床应用, 综合评述近年来“基于血管内超声的 QFR”和“基于光学相干断层成像的 QFR”这两项的重要进展。

**【关键词】** 冠状动脉疾病; 功能学评估; 定量血流分数

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.03.017

## Clinical Application and Research Progress of Quantitative Flow Ratio

FANG Zhou<sup>1</sup>, YANG Zhenyu<sup>1,2</sup>

(1. Wuxi Clinical Medical College Affiliated to Graduate School of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China)

**【Abstract】** In recent years, more and more attention has been paid to functional evaluation of coronary artery in the diagnosis and treatment of coronary artery diseases. Quantitative flow ratio (QFR), as a noninvasive method to evaluate coronary artery function, has been widely used in clinical practice to make up for the deficiency of fractional flow reserve. Based on the papers at home and abroad, this paper described the principle and clinical application of QFR, and two important developments in recent years—QFR based on intravascular ultrasound and QFR based on optical coherence tomography.

**【Key words】** Coronary artery disease; Functional evaluation; Quantitative flow ratio

Sones 医师于 1959 年首次完成了选择性冠状动脉造影(coronary angiography, CAG), 此后 CAG 经过了数十年的长远发展, 目前已成为诊断冠心病并评估冠状动脉狭窄程度的“金标准”<sup>[1]</sup>。在 CAG 的指导下, 临床医生对冠心病患者是否应积极行经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)有了更充分的证据, 尤其是在急性冠脉综合征领域中, PCI 治疗可显著地改善患者的预后及生活质量<sup>[2]</sup>。但随着 PCI 技术的应用和推广, CAG 的局限性逐渐暴露, 例如无法反映斑块的病理学性质且无法评估狭窄处下游的血流灌注状态<sup>[3]</sup>, 冠状动脉功能学评估作为新的依据及补充应运而生。国内外指南均指出, 对于 CAG 显示冠状动脉狭窄程度在 90% 以下的稳定型心绞痛患者, 需结合冠状动脉功能学评估来决定是否行 PCI<sup>[4-5]</sup>。冠状动脉血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)虽然

作为目前评价冠状动脉功能学的金标准, 但其规范操作较为复杂, 测量时使用的腺苷或三磷酸腺苷等药物易引起患者心悸、低血压、胸闷和呼吸困难<sup>[6]</sup>等不良反应。昂贵的压力导丝更是限制了其在临床上的广泛应用。定量血流分数(quantitative flow ratio, QFR)作为评估冠状动脉功能学的新型手段, 弥补了 FFR 的不足。

### 1 QFR 的测定原理

QFR 测定的基本原理如下: (1) 正常心外膜冠状动脉的压力保持恒定; (2) 冠状动脉压力下降程度由病变的狭窄形状和狭窄处的流量决定, 应用流体动力学分析狭窄处的几何形状及流量即可得到相应的压力变化; (3) 通过造影图像计算机三维定量分析(3D-QCA)可重建狭窄处的几何形状; (4) 主要冠状动脉的流速随动脉的变细而逐渐下降, 通过冠状动脉平均流

速和 3D-QCA 重建得到的参考冠状动脉直径可计算出该血管任意节段的流速。具体测定时通过 3D-QCA 分析 CAG 图像,从而得到血管狭窄处的几何形状数据以及狭窄前后的流速,再使用相应的计算机软件计算出狭窄两端的压力变化,从而测得 QFR<sup>[7]</sup>。

## 2 QFR 的临床应用

### 2.1 指导稳定性冠心病的治疗

以往对于稳定性冠心病患者的 PCI 治疗策略都基于 CAG,对于 CAG 提示冠状动脉病变但血管功能尚可的患者容易造成过度医疗,植入过多的支架,反而不利于术后恢复。QFR 的出现打破了这一局面。韩国有关研究对 110 例稳定性冠心病患者行 PCI 治疗,其中 79 例患者在 QFR 联合 CAG 指导下行 PCI,其余患者作为对照组在 CAG 指导下接受 PCI 治疗。对两组患者 PCI 前后的运动时间进行分析发现,试验组患者的绝对运动时间和相对运动时间显著高于对照组患者 (97.7 s vs 12.5 s,  $P < 0.01$ ; 25.4% vs 3.6%,  $P = 0.01$ )。研究者得出结论:对于稳定性冠心病的 PCI 治疗方案,QFR 指导下的 PCI 治疗方案显著优于无 QFR 指导的 PCI 治疗方案<sup>[8]</sup>。

### 2.2 指导 ST 段抬高心肌梗死患者中非罪犯血管的治疗

对于 ST 段抬高心肌梗死患者在接受 PCI 治疗时是否需积极地干预非罪犯血管一直在临床上饱受争议。Francesco 博士进行的回顾性多中心研究对共计 82 例患者的非罪犯血管进行 QFR 测定,分析发现:在中等狭窄程度 (平均 FFR 0.82±0.09) 的血管中,QFR 的准确性很高 (AUC 0.91, 95% CI 0.85~0.97);在 FFR 处于 0.75~0.85 之外的病变血管中,QFR 的诊断准确性>95%。由此笔者认为,QFR 在评估首次 PCI 期间非罪犯血管的功能性方面具有良好的诊断准确性<sup>[9]</sup>。除了回顾性研究,也有相关的干预性研究对共计 186 例患有微血管功能障碍的 ST 段抬高心肌梗死患者进行了试验,其中的 45 例患者在首次 PCI 期间测量 QFR 和 FFR,发现 FFR 和 QFR 分别确定了 16 个和 17 个非罪犯血管有潜在的流量减少,这个研究证明 QFR 是指导临床医生对 ST 段抬高心肌梗死患者的非罪犯血管进行冠状动脉重建术的可靠工具<sup>[10]</sup>。

### 2.3 指导心肌桥的治疗

由于心肌桥患者的壁冠状动脉狭窄程度随心脏的收缩舒展不断变化,是否对患有心肌桥的患者积极进行手术干预是一个临床难题。有关研究纳入了 45 例接受过 CAG 的有症状的心肌桥患者进行回顾分析,并计算了心脏收缩期的 QFR、舒张期的 QFR 以及平均时间的 QFR (TA-QFR),分析发现 TA-QFR (AUC 0.91,

95% CI 0.79~0.98) 明显优于舒张期的 QFR (AUC 0.69, 95% CI 0.53~0.82) 和收缩期的 QFR (AUC 0.87, 95% CI 0.74~0.95),TA-QFR 能有效地评估心肌桥患者的血管功能,用于指导手术治疗<sup>[11]</sup>。

### 2.4 评估预后

冠心病患者的预后虽然受多种因素的影响,但 QFR 作为反映血管功能状态的指标必然在评估预后方面具有重要意义。有研究者对 PROSPECT 和 IBIS-4 研究中的数据进行分析发现:数值在 0.80~0.97 的 QFR 是主要心血管不良事件的独立预测因素。QFR 可提供除斑块形态以外的功能学信息,以此预测 5 年内的主要心血管不良事件<sup>[12]</sup>。此外,有研究者对 167 例 CAG 提示无明显狭窄的患者进行了前降支、回旋支以及右冠状动脉的 QFR 测算,并进行了为期 7 年的随访,研究结果认为 3 条冠状动脉中至少有 1 条的 QFR 值≤0.80 被认为是长时间内主要不良心血管和脑血管事件的最强预测因子<sup>[13]</sup>。日本的相关研究则是将 3 条冠状动脉血管的 QFR 总和作为预测因素,发现 QFR 总和可稳定地预测冠心病患者的主要心血管不良事件风险,其预后意义可能比常规 CAG 评分更可靠<sup>[14]</sup>。同时有研究表明,QFR 可作为预测 ST 段抬高心肌梗死后微血管功能障碍的有效预测因素<sup>[15]</sup>。

### 2.5 用于对支架效果的评估

QFR 除了可对病变血管狭窄程度进行评估外,同样可运用于对植入支架效果的评估。FANTOM II 试验运用 QFR 技术对 235 例接受了 Fantom 西罗莫司洗脱生物可吸收支架治疗的患者在术后 6、9 和 24 个月进行支架效果评估,以此研究可吸收支架的实际效果<sup>[16]</sup>。此外,荷兰阿姆斯特丹大学学术医学中心也进行过相关研究,将 QFR 作为评价标准,以此来比较 BuMA Supreme 生物可降解聚合物西罗莫司洗脱支架与耐用聚合物佐他莫司洗脱支架的治疗效果<sup>[17]</sup>。

## 3 QFR 的重要进展

根据 QFR 的测定原理和测定方式发现,QFR 技术的关键在于通过 3D-QCA 来分析获得目标血管的形态学参数。那么任何能提供血管形态学参数的图像理论上都可用于 QFR 的计算,因此诞生了基于光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT) 以及血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 图像来计算 QFR 的方式。

### 3.1 基于 IVUS 的 QFR——超声血流分数

#### 3.1.1 概述

IVUS 通过将微型超声探头送入血管腔内,从而提供血管横截面图像。在临床应用中,IVUS 能精确地测定冠状动脉管腔的直径和判断病变狭窄程度及斑块性

质,在指导冠心病介入治疗方面有显著作用<sup>[18]</sup>。基于 IVUS 的 QFR——超声血流分数 (ultrasonic flow ratio, UFR) 的测定原理与 QFR 基本相似,通过特殊的计算机软件对 IVUS 获得的血管横截面图像进行三维重建,从而获得目标血管完整的几何参数,进而计算出 UFR 数值。

### 3.1.2 UFR 的诊断有效性

目前已有多个研究中心对 UFR 的有效性和准确性展开研究,但结论仍存在一些争议。Cristiano 博士等对 24 例患者的 34 支血管进行了研究分析,结果发现基于 IVUS 的 QFR 与血管病变程度显著相关 ( $r=0.79, P<0.001$ ),并且与“金标准”FFR 表现出良好的一致性。基于 IVUS 的 QFR 的总体准确性、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 91%、89%、92%、80% 和 96%<sup>[19]</sup>。此外另一项研究将 UFR、标准 FFR 以及 IVUS 衍生的最小管腔面积与心肌缺血的关联性进行研究比较,发现相比单纯反映血管解剖学参数的最小管腔面积, UFR 更有鉴定心肌缺血的价值<sup>[20]</sup>。

然而在这些研究中,关于 UFR 诊断有效性的结果所选取的研究对象均是稳定性冠心病患者,并且样本量较少,因此很可能高估 UFR 的有效性和特异性。此外,由于 IVUS 所获得的是血管的横截面图像,即使通过三维重建也无法精确地反映血管的弯曲程度,这样所造成的误差是否在可接受范围内,需更多的临床研究来验证。

## 3.2 基于 OCT 的 QFR——光学血流分数

### 3.2.1 概述

OCT 是一种依靠光的相干性来获取人体器官断层图像的成像方式。OCT 可反映纤维斑块、钙化斑块及脂质斑块等组织学特征,还可用于诊断夹层、组织脱落、血栓及支架贴壁不良<sup>[21]</sup>。2018 年有学者提出了将血管内 OCT 和 QFR 相结合的理念<sup>[22]</sup>,在随后的 1 年内,涂圣贤教授进一步研发出了基于 OCT 的 QFR——光学血流分数 (optical flow ratio, OFR) 技术。OFR 的测定原理与 UFR 相同,通过对 OCT 图像的分析重建目标血管,运用流体力学原理进而计算出 OFR 数值。

### 3.2.2 OFR 的诊断有效性

魏宇等的一项研究将 118 例患者的 125 条血管都进行了 OFR 和 FFR 的测定,以 FFR 为参考标准分析发现, OFR 识别  $FFR \leq 0.80$  的准确性、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 90%、87%、92%、92% 和 88%<sup>[23]</sup>。此外,另一项研究分析了 OFR、QFR 和 FFR 的相关性,结果发现 OFR 与 FFR 的

相关性和一致性比 QFR 更显著 ( $r=0.87$  vs  $0.77, P<0.001$ )<sup>[24]</sup>。综上所述,两项研究均表明 OFR 具有评估冠状动脉功能学的能力,但 OFR 能否顺利地应对临床中的各种复杂情况,还需对其进行更多的相关研究。

## 4 小结

冠状动脉的功能学评估在指导 PCI 治疗以及预测患者预后方面有重要意义。QFR 作为一种优异的冠状动脉功能学评估方式,在越来越多的临床研究的验证下,不断拓展并证明了其广阔的临床应用前景。同时可展望,在未来更多的临床研究支持下,“基于 IVUS 的 QFR”和“基于 OCT 的 QFR”会得到更为长远的发展。

## 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] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10): 1235-1250.
- [3] 徐南图. 冠心病诊断的难度(下) [J]. *心血管病防治知识*, 2008, 10: 18-19.
- [4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 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.
- [5] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.
- [6] 刘金玉, 闫子麒, 游如旭, 等. 145 例三磷酸腺苷不良反应/事件报告分析 [J]. *药学与临床研究*, 2016, 24(3): 253-256.
- [7] Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of fast computational approaches to derive fractional flow reserve from diagnostic coronary angiography: the international multicenter FAVOR pilot study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(19): 2024-2035.
- [8] Lee SH, Choi KH, Lee JM, et al. Residual functional SYNTAX score by quantitative flow ratio and improvement of exercise capacity after revascularization [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, Jul 3. DOI: 10.1002/ccd.29118. Online ahead of print.
- [9] Lauri FM, Macaya F, Mejía-Rentería H, et al. Angiography derived functional assessment of non-culprit coronary stenoses in primary percutaneous coronary intervention [J]. *EuroIntervention*, 2020, 15(18): e1594-e1601.
- [10] Spitaleri G, Tebaldi M, Biscaglia S, et al. Quantitative flow ratio identifies nonculprit coronary lesions requiring revascularization in patients with ST segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2018, 11(2): e006023.
- [11] Qi Q, Liu G, Yuan Z, et al. Quantitative flow ratio-guided surgical intervention in symptomatic myocardial bridging [J]. *Cardiol J*, 2020, 27(6): 685-692.
- [12] Safi H, Bourantas CV, Ramasamy A, et al. Predictive value of the QFR in detecting vulnerable plaques in non-flow limiting lesions: a combined analysis of the PROSPECT and IBIS-4 study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(6): 993-1002.
- [13] Buono A, Mühlenhaus A, Schäfer T, et al. QFR predicts the incidence of long-term adverse events in patients with suspected CAD: feasibility and

- reproducibility of the method[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 220.
- [14] Hamaya R, Hoshino M, Kanno Y, et al. Prognostic implication of three-vessel contrast-flow quantitative flow ratio in patients with stable coronary artery disease [J]. *EuroIntervention*, 2019, 15(2): 180-188.
- [15] Sheng X, Qiao Z, Ge H, et al. Novel application of quantitative flow ratio for predicting microvascular dysfunction after ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 95 suppl 1: 624-632.
- [16] Saito Y, Cristea E, Bouras G, et al. Long-term serial functional evaluation after implantation of the Fantom sirolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(3): 431-436.
- [17] Asano T, Katagiri Y, Collet C, et al. Functional comparison between BuMA Supreme biodegradable polymer sirolimus-eluting and durable polymer zotarolimus-eluting coronary stents using quantitative flow ratio: PIONEER QFR substudy[J]. *EuroIntervention*, 2018, 14(5): e570-e579.
- [18] 车千秋, 王琼英, 梁宇博, 等. 血管内超声与冠状动脉造影指导的经皮冠状动脉介入治疗左主干病变有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(1): 71-78.
- [19] Bezerra CG, Hideo-Kajita A, Bulant CA, et al. Coronary fractional flow reserve derived from intravascular ultrasound imaging: validation of a new computational method of fusion between anatomy and physiology [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(2): 266-274.
- [20] Seike F, Uetani T, Nishimura K, et al. Intravascular ultrasound-derived virtual fractional flow reserve for the assessment of myocardial ischemia[J]. *Circ J*, 2018, 82(3): 815-823.
- [21] 贾小伟, 张蛟, 刘惠亮. 光学相干断层扫描在冠状动脉介入中应用进展[J]. *武警医学*, 2014, 25(11): 1167-1170.
- [22] Tian F, Yu W, Huang J, et al. First presentation of integration of intravascular optical coherence tomography and computational fractional flow reserve[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(4): 601-602.
- [23] Yu W, Huang J, Jia D, et al. Diagnostic accuracy of intracoronary optical coherence tomography-derived fractional flow reserve for assessment of coronary stenosis severity[J]. *EuroIntervention*, 2019, 15(2): 189-197.
- [24] Huang J, Emori H, Ding D, et al. Comparison of diagnostic performance of intracoronary optical coherence tomography-based and angiography-based fractional flow reserve for evaluation of coronary stenosis[J]. *EuroIntervention*, 2020, 16(7): 568-576.

收稿日期: 2020-08-27

## (上接第 255 页)

- [22] Kohsaka S, Lam CSP, Kim DJ, et al. Risk of cardiovascular events and death associated with initiation of SGLT2 inhibitors compared with DPP-4 inhibitors: an analysis from the CVD-REAL 2 multinational cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(7): 606-615.
- [23] Zelniker TA, Braunwald E. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(4): 435-447.
- [24] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂临床应用中国专家建议[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 10(12): 865-870.
- [25] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019) [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766-783.
- [26] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药临床应用专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(6): 369-381.
- [27] 《改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议》工作组. 改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(3): 231-238.
- [28] Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure, a scientific statement from the American Heart Association and Heart Failure Society of America[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(8): 584-619.
- [29] 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.
- [30] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2): 221-228.
- [31] Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(9): 1117-1145.

收稿日期: 2020-08-15