

基于冠状动脉 CT 血管成像的无创血流储备分数的研究进展

李宸^{1,2} 徐少华² 陆丽洁^{1,2} 史雨清¹ 龙明智^{1,2}

(1. 南京医科大学研究生院, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学第二附属医院心血管内科, 江苏 南京 210011)

【摘要】 基于冠状动脉 CT 血管成像的无创血流储备分数 (FFRCT) 能对冠状动脉的结构和功能做出非侵入性一体化评估。近年来随着计算机及人工智能技术的发展和进步, FFRCT 软件不断更新并表现出了良好的诊断效能。最近研究表明 FFRCT 在冠心病诊疗中能指导血运重建策略的制定, 预测临床结局及产生一定的成本效益。现就 FFRCT 的最新研究进展做一综述。

【关键词】 血流储备分数; 冠状动脉 CT 血管成像; 冠心病

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2021. 05. 015

Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived from Coronary CT Angiography

LI Chen^{1,2}, XU Shaohua², LU Lijie^{1,2}, SHI Yuqing¹, LONG Mingzhi^{1,2}

(1. *Nanjing Medical University Graduate School, Nanjing 211166, Jiangsu, China*; 2. *Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China*)

【Abstract】 Fractional flow reserve derived from coronary CT angiography (FFRCT) enables a noninvasive integrated assessment of the structure and function of the coronary artery. In recent years, with the development and progress of computer and artificial intelligence technology, FFRCT software is constantly updated and shows good diagnostic efficiency. Recent studies have shown that FFRCT can guide the formulation of revascularization strategies, predict clinical outcomes and produce certain cost-effectiveness in the diagnosis and treatment of coronary heart disease. This article reviews the latest research progress of FFRCT.

【Key words】 Fractional flow reserve; Coronary CT angiography; Coronary heart disease

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 作为威胁全球人类健康的重要因素, 是导致心血管死亡的首要原因。在西方国家, 35 岁以上人群超过 1/3 的死亡均归因于 CHD, 而这一比例在发展中国家更高^[1], 因此 CHD 的早期诊断和治疗具有非常重要的临床意义。FAME^[2] 及 CVIT-DEFER^[3] 等多项研究已证实, 虽然冠状动脉狭窄与心肌缺血之间存在一定相关性, 但二者之间的结果并不完全一致, 故 CHD 的诊断需兼顾形态学和功能学的统一。目前以侵入性冠状动脉造影 (invasive coronary angiography, ICA) 联合有创性血流储备分数 (fractional flow reserve, FFR) 的诊断方法, 作为 CHD 诊断的“金标准”已得到广泛认可。FFR 是指充血负荷状态下冠状动脉血管狭窄远端与近端压力的比值, 临床上通常以 $FFR \leq 0.8$ 作为功能性缺血的诊断标准^[4]。FFR 能有效地反映狭窄冠状动脉供血区域的心肌缺血程度, 为 CHD 的功能学评估提供切实可行的手段。

但长期以来 FFR 的有创性、高费用及手术时间长等缺陷限制了这项技术在 CHD 诊疗领域的推广应用。基于冠状动脉 CT 血管成像 (coronary CT angiography, CCTA) 的无创血流储备分数 (fractional flow reserve derived from coronary CT angiography, FFRCT) 测定技术, 则通过高质量 CCTA 的图像分析、复杂的图像处理和运算过程, 从而获取冠状动脉树上任意点的 FFR 值^[5]。该技术在具备无创性优势及较高诊断效能的同时, 能指导临床决策, 预测临床结局, 并产生一定的成本效益, 值得推广应用。

1 FFRCT 软件的研发及应用

目前应用最为广泛的 FFRCT 软件由美国 HeartFlow 公司研发而成, HeartFlow FFRCT 软件以静息 CCTA 数据为基础, 基于异速测量定律 (即假定心外膜血管中的流量与所灌注的左心室心肌质量成正比), 凭借后台超级计算机的强大运算能力, 对所获取的冠状动脉树进行心脏与血管交互关系评价以及微循

基金项目: 南京市医学重点科技发展项目 (ZKX18051)

通信作者: 龙明智, E-mail: longmzh@hotmail.com

环阻力、血液的生理状态和最大血流量充血状态的估测,进而求解 Navier-Stokes 控制方程以完成计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)分析,最终构建彩色编码的冠状动脉树三维模型,并显示出每根血管的功能信息^[6]。HeartFlow FFRCT 软件已于 2011 年获欧洲 CE 认证,2014 年获美国 FDA 认证,2018 年获日本心脏诊断技术的报销批准,而 HeartFlow 公司也因此被誉为医疗领域的“独角兽”。

但图像分割过程和三维模型构建常耗费大量的时间,HeartFlow FFRCT 值的计算至少需 4 h,结果的公布需一个工作日。德国西门子公司公司的 cFFR 软件则采用半自动腔内图像分割方法将冠状动脉非病变区降阶为一维模型,使 FFRCT 的现场工作成为可能^[7]。该法虽然对分叉处及小血管病变的诊断能力不及三维建模,但运算量较前降低,处理时间相对缩短^[8]。近年来,基于人工智能算法的深度机器学习(machine learning, ML)技术成为新的研究方向,它采用多级神经网络和双向递归神经网络构建深度学习算法架构以模拟人脑的工作过程,利用先进的深度学习模型来提取与血流动力学相关的形态特征,从而建立特定心血管树的压力分布和形态特征之间的联系,对冠状动脉树任意点的 FFR 值进行测算^[9]。来自中国科亚医疗的 DeepVessel-FFR 软件便采用深度 ML 技术,成功地将 FFRCT 的诊断时间缩减至 5 min^[10],并于 2020 年初被国家药品监督管理局授予人工智能三类医疗器械注册证,获批应用于临床。

2 FFRCT 的临床研究

2.1 FFRCT 的诊断效能

基于 CFD 的 FFRCT 的诊断效能已被多项研究证实。DISCOVER-FLOW、DeFACTO 和 NXT 研究均证实与 ICA-FFR 的金标准相比,无论对于单个患者还是单支血管,HeartFlow FFRCT 都较 CCTA 具有更高的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值,其接受者操作特征曲线和曲线下面积(area under the curve, AUC)所反映出的诊断准确性也优于 CCTA^[11]。一项整合了上述三项研究 609 例受试者数据的荟萃分析显示,FFRCT 可将 CCTA 的诊断特异度由 39% 提升至 78%^[12]。需说明的是,DeFACTO 的研究结果未达到最佳预期的原因很可能与未能严格控制 CCTA 的图像质量有关,而 NXT 研究则采用了新的算法并将质量较差的 CCTA 图像剔除。

Tang 等^[13]回顾性分析了来自中国 9 个中心的 338 例患者和 422 根血管的 CCTA 及有创性 FFR,其 FFRCT 值通过基于管腔内衰减梯度算法的 uCT-FFR 获得,该算法优于 Huo-Kassab 和 Murray 算法^[14]。结

果发现,uCT-FFR 对于单根血管的灵敏度、特异度和准确度分别为 0.89、0.91 和 0.91,在所有病变中均具有高于 CCTA 和定性 ICA 的特异度及准确度,对于 FFR 值处在“灰色区域”(0.75 ~ 0.80)和高度钙化的病变也表现出较高的诊断准确性。

近年来基于 ML 的 FFRCT 的诊断效能也得到了初步证实。Coenen 等^[15]纳入了包括欧洲、亚洲及美国 5 个中心的 351 例患者和 552 根血管,以 ICA-FFR 为金标准进行了基于 ML 和 CFD 的 FFRCT 诊断性能的评估。结果发现基于 ML 和 CFD 的 FFRCT 诊断结果有着显著的相关性($R = 0.997$),且基于 ML (AUC 0.84)和 CFD (AUC 0.84)的 FFRCT 诊断准确度均优于 CCTA (AUC 0.69) ($P < 0.001$)。对于单根血管,基于 ML 的诊断准确度为 78% (95% CI 75% ~ 82%),优于 CCTA 的 58% (95% CI 54% ~ 63%);而对于单个患者,基于 ML 的诊断准确度为 85% (95% CI 81% ~ 89%),优于 CCTA 的 71% (95% CI 66% ~ 76%)。上述结果表明,基于 ML 的 FFRCT 具有与基于 CFD 相近的诊断效能,且有助于修正 CCTA 的诊断结果。

另一项纳入了 63 例患者的单中心前瞻性研究^[10]对 DeepVessel-FFR 的诊断性能进行了评价,结果显示 DeepVessel-FFR 的诊断效能优于 CCTA,并与有创性 FFR 存在较好的相关性($R = 0.686$, $P < 0.001$);其对于单个患者和单根血管的准确度、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 87.30%、97.14%、75.00%、82.93%、95.45% 和 88.73%、97.56%、76.67%、85.11%、95.83%。值得一提的是,DeepVessel-FFR 在该项研究中表现出了近似 HeartFlow FFRCT 的诊断能力及大幅缩短的诊断时间。

2.2 FFRCT 的临床价值

2.2.1 FFRCT 可指导临床决策

FFRCT 技术综合了冠状动脉形态学和功能学评估,为临床医生在 CHD 诊疗方面做出正确决策提供了帮助。纳入了欧洲 11 个中心 584 例患者的 PLATFORM 研究^[16]发现,由 FFRCT 指导的临床决策中止了之前 61% 计划进行的 ICA,且在为期 1 年的随访观察中未发生主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)。SYNTAX III REVOLUTION 研究^[17]则发现由于 FFRCT 的开展,223 例患者中有 7% 的治疗方案被更改,12% 的血管重建计划被中止。另外,Rabbat 等^[18]通过研究发现与单独行 CCTA 相比,联合 FFRCT 的诊断策略减少了 CHD 患者 35% 的 ICA,而接受 ICA 的绝大部分患者均进行了血管重建,这预示着 ICA 开展准确率的提高。推迟进行 ICA 的患者在为期 1 年以上的随访中未发生 MACE,因此 FFRCT 又被称作 ICA 真

正的“看门人”。

另外,近年来对虚拟支架的研究发现其通过 CFD,重建冠状动脉解剖的三维模型,不仅可诊断特定病变的局部缺血,而且可预测血运重建术后的治疗效果^[19]。Ihdayhid 等^[20]和 Huang 等^[21]均报道了采用虚拟支架技术联合 FFRCT 准确地预测经皮冠状动脉介入治疗后疗效的病例,但目前虚拟支架技术仍存在模型重建、有限元分析和后期数据处理时间较长等难点,这一领域仍有待进一步研究。

2.2.2 FFRCT 可预测临床结局

NXT 研究^[22]的一项前瞻性亚组分析纳入了 206 例稳定性 CHD 患者,中位随访时间为 4.7 年,比较了由全因死亡、心肌梗死和血运重建构成的复合终点的发生率。结果显示,FFRCT 阳性($FFRCT \leq 0.80$)受试者较 CCTA 阳性(狭窄率 $\geq 50\%$)受试者其终点事件的发生率更高(73.4% vs 48.7%, $P < 0.001$),表明 FFRCT 对患者预后的评估优于 CCTA,FFRCT 值可作为临床结局的独立预测因子。

另一项 ADVANCE 研究^[23]纳入了 2015—2017 年来自欧洲、北美和日本 38 个中心的 5 083 例患者,受试者被分为 FFRCT 阳性($FFRCT \leq 0.80$)和 FFRCT 阴性($FFRCT > 0.80$)两组,研究终点包括 1 年内的心肌梗死、心血管死亡、全因死亡和急性冠脉综合征等。结果显示,FFRCT 阳性组和 FFRCT 阴性组中分别有 43 例和 12 例发生 MACE (RR 1.81, 95% CI 0.96 ~ 3.43, $P = 0.06$);分别有 38 例和 10 例发生全因死亡和/或心肌梗死 (RR 1.92, 95% CI 0.96 ~ 3.85, $P = 0.06$);FFRCT 阳性组的心血管死亡或心肌梗死发生率较 FFRCT 阴性组更高(0.8% vs 0.2%; RR 4.22, 95% CI 1.28 ~ 13.95, $P = 0.01$)。该研究证实 FFRCT 阴性患者中的 ICA 开展比例和血运重建率显著降低,并且 MACE 的发生率也显著降低,表明 FFRCT 对患者的临床结局有良好的预测作用。

2.2.3 FFRCT 可产生成本效益

FFRCT 的应用一方面可降低有创性治疗产生的耗材成本。PLATFORM 研究^[16]发现,在 90 d 的随访观察中,FFRCT 的应用使计划行有创治疗患者的平均费用降低了 33%;另一方面,其较高的诊断效能也让患者避免了额外的检查。CRESCENT 研究^[24]考察了基于 ML 的 FFRCT 对 CHD 患者管理策略的影响,发现与只进行 CCTA 检查相比,FFRCT 的开展使得需行额外检查患者的数量减少了 57%,如此显著的成本效益为 FFRCT 的普及创造了条件。

3 FFRCT 的优势及局限性

FFRCT 的优势:(1) FFRCT 以计算机算法代替了

压力导丝介入血管,在保证准确度的前提下,将有创诊断变为了无创诊断;(2) FFRCT 的无创性有效地避免了传统有创性 FFR 测定可能造成的冠状动脉撕裂、出血、心律失常及心肌梗死等并发症,同时减少了额外的造影剂和射线暴露;(3) FFRCT 从结构和功能两方面来评估冠状动脉病变,其诊断效能优于 CCTA;(4) FFRCT 可指导 CHD 血运重建策略的制定;(5) FFRCT 可预测 CHD 患者的临床结局;(6) FFRCT 所需的成本远低于有创性 FFR,具有一定的成本效益。

FFRCT 也存在一定的局限性:(1) FFRCT 对 CCTA 的图像质量要求较高,图像噪声大,断层和钙化晕状伪影,患者心率过快或心律不齐等因素均会影响 FFRCT 的准确度,而硝酸酯类药物及 β 受体阻滞剂的合理应用有助于解决上述问题^[25];(2) 基于 CFD 的 FFRCT 技术计算时间较长,不利于临床普及;(3) 基于 ML 的 FFRCT 技术虽缩短了数据处理时间,但其诊断的准确度仍有待进一步提高;(4) 心肌瘢痕的存在会影响 FFRCT 值的测算;(5) 造影剂的使用限制了 FFRCT 在慢性肾脏病患者中的应用;(6) FFRCT 阳性的诊断界值设定为 0.80 是否合理仍有待进一步探索,临床上应结合患者的具体情况行综合评估;(7) 目前 FFRCT 技术的开展主要局限于 CHD 领域,能否应用于其他领域中血管的结构功能评估尚待进一步研究。

4 总结

FFRCT 作为一项新型无创的检查技术,其诊断效能及临床应用价值已被多项大型临床研究证实,具有广阔的应用前景。随着人工智能技术的发展及软件的更新,笔者相信在不远的未来,FFRCT 有望成为 CHD 诊疗的重要手段之一,而形态学与功能学相结合的多模态诊断技术也将造福每一位患者。

参考文献

- [1] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(13): 256.
- [2] Tonino PA, Fearon WF, de Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(25): 2816-2821.
- [3] Nakamura M, Yamagishi M, Ueno T, et al. Prevalence of visual-functional mismatch regarding coronary artery stenosis in the CVIT-DEFER registry[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2014, 29(4): 300-308.
- [4] 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.
- [5] Huang AL, Maggiore PL, Brown RA, et al. CT-derived fractional flow reserve (FFRCT): from gatekeeping to roadmapping[J]. *Can Assoc Radiol J*, 2020, 71(2): 201-207.
- [6] Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac

- computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(22):2233-2241.
- [7] Yang DH, Kim YH, Roh JH, et al. Diagnostic performance of on-site CT-derived fractional flow reserve versus CT perfusion[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(4):432-440.
- [8] Schuijf JD, Ko BS, di Carli MF, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion by computed tomography: a guide to clinical application[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(2):127-135.
- [9] Itu L, Rapaka S, Passerini T, et al. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2016, 121(1):42-52.
- [10] Wang ZQ, Zhou YJ, Zhao YX, et al. Diagnostic accuracy of a deep learning approach to calculate FFR from coronary CT angiography[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(1):42-48.
- [11] Raja J, Seitz MP, Yedlapati N, et al. Can computed fractional flow reserve coronary CT angiography (FFRCT) offer an accurate noninvasive comparison to invasive coronary angiography (ICA)? "The Noninvasive CATH." A comprehensive review[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3):100642.
- [12] Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(13):991-998.
- [13] Tang CX, Liu CY, Lu MJ, et al. CT FFR for ischemia-specific CAD with a new computational fluid dynamics algorithm: a Chinese multicenter study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(4):980-990.
- [14] Kishi S, Giannopoulos AA, Tang A, et al. Fractional flow reserve estimated at coronary CT angiography in intermediate lesions: comparison of diagnostic accuracy of different methods to determine coronary flow distribution[J]. *Radiology*, 2018, 287(1):76-84.
- [15] Coenen A, Kim YH, Kruk M, et al. Diagnostic accuracy of a machine-learning approach to coronary computed tomographic angiography-based fractional flow reserve: result from the MACHINE consortium[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(6):e007217.
- [16] Douglas PS, de Bruyne B, Pontone G, et al. 1-Year outcomes of FFRCT-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(5):435-445.
- [17] Andreini D, Modolo R, Katagiri Y, et al. Impact of fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography on heart team treatment decision-making in patients with multivessel coronary artery disease: insights from the SYNTAX III REVOLUTION trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(12):e007607.
- [18] Rabbat M, Leipsic J, Bax J, et al. Fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography safely defers invasive coronary angiography in patients with stable coronary artery disease[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2):604.
- [19] Gosling RC, Morris PD, Silva Soto DA, et al. Virtual coronary intervention: a treatment planning tool based upon the angiogram[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(5):865-872.
- [20] Ihdayhid AR, White A, Ko B. Assessment of serial coronary stenoses with noninvasive computed tomography-derived fractional flow reserve and treatment planning using a novel virtual stenting application[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(24):e223-e225.
- [21] Huang FY, Liu Q, Liu XX, et al. Virtual fractional flow reserve and virtual coronary stent guided percutaneous coronary intervention[J]. *Cardiol J*, 2020, 27(3):318-319.
- [22] Ihdayhid AR, Norgaard BL, Gaur S, et al. Prognostic value and risk continuum of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography[J]. *Radiology*, 2019, 292(2):343-351.
- [23] Patel MR, Norgaard BL, Fairbairn TA, et al. 1-Year impact on medical practice and clinical outcomes of FFR_{CT}: the ADVANCE Registry[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(1 Pt 1):97-105.
- [24] Nous FMA, Budde RPJ, Lubbers MM, et al. Impact of machine-learning CT-derived fractional flow reserve for the diagnosis and management of coronary artery disease in the randomized CRESCENT trials[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(7):3692-3701.
- [25] Pontone G, Weir-McCall JR, Baggiano A, et al. Determinants of rejection rate for coronary CT angiography fractional flow reserve analysis[J]. *Radiology*, 2019, 292(3):597-605.

收稿日期:2020-09-17

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2019 格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如须另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部