

定量血流分数在急性心肌梗死中的应用进展

贺彩红 荣晶晶 潘宏伟

(湖南师范大学附属第一医院 湖南省人民医院心血管内科, 湖南 长沙 410000)

【摘要】 急性心肌梗死是心血管疾病的主要致死原因之一, 血运重建是心肌梗死患者治疗关键。定量血流分数是近年来出现的一种无创冠状动脉病变生理学评估新方法, 大量的临床证据表明定量血流分数可通过冠状动脉功能学评估指导急性心肌梗死患者完全血运重建策略并改善预后。现主要介绍定量血流分数的相关概念、临床研究及其在急性心肌梗死患者冠状动脉生理功能评估中的应用进展。

【关键词】 定量血流分数; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.014

Application of Quantitative Flow Ratio in Acute Myocardial Infarction

HE Caihong, RONG Jingjing, PAN Hongwei

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410000, Hunan, China)

【Abstract】 Acute myocardial infarction is one of the main causes of death of cardiovascular diseases, and revascularization is the key treatment to patients with myocardial infarction. Quantitative flow ratio has been a novel non-invasive physiological assessment approach for coronary artery disease in recent years. A large amount of clinical evidence shows that quantitative flow ratio can guide the complete revascularization strategy and improve the prognosis of patients with acute myocardial infarction through coronary artery function assessment. This article mainly introduces the related concepts, clinical research and application progress of quantitative flow ratio in the assessment of coronary physiology in patients with acute myocardial infarction.

【Key words】 Quantitative flow ratio; Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention

冠状动脉疾病是全球范围内最常见的死亡原因^[1]。在过去的几十年里, 较新的诊断和治疗技术无疑为冠状动脉疾病的管理做出了重要的贡献, 显著改善了患者的预后。冠状动脉造影术作为临床上诊断冠状动脉疾病的金标准, 它能从解剖学上对狭窄病变进行评估, 但不能从功能学上明确狭窄病变是否会诱导心肌缺血。临床上仅依据造影结果去评估病变严重程度时, 可能会导致冠状动脉狭窄病变的过度治疗或干预不足^[2-3]。因此, 冠状动脉狭窄病变的功能评估逐渐扮演了至关重要的角色^[4]。血流储备分数 (fractional flow reserve, FFR) 作为一种冠状动脉功能学评价指标, 是目前临床实践中用于评估冠状动脉狭窄病变的缺血严重程度并指导血运重建的“金标准”。多项临床随机对照试验研究已证实 FFR 在冠状动脉狭窄功能学评估中的价值, 且已纳入众多指南中并得到专业共识的推荐^[5]。然而, 在临床实践中已指出一些

些限制 FFR 在世界范围内应用的技术缺陷。为克服这些技术缺陷, 基于冠状动脉造影的无导丝定量血流分数 (quantitative flow ratio, QFR) 技术作为冠状动脉生理学评估的新工具应运而生。

1 QFR 相关概念

QFR 是基于冠状动脉造影的三维重建和血流动力学分析得出 FFR 的一种评估冠状动脉狭窄生理学意义的新方法。选择 2 幅造影体位角度 $\geq 25^\circ$ 的血管造影图像, 对病变节段进行三维重建, 计算管径狭窄百分比、病变长度、最小管腔直径, 参考近端和远端血管直径以及面积狭窄百分比, 再用相应的计算机软件模拟测定压力曲线, 根据选取的管腔两端的压力差计算 QFR 的数值^[6]。其自问世以来已开展了多项大型临床研究。FAVOR Pilot^[6] 研究主要对比了固定血流模型 QFR (fQFR)、造影剂血流模型 QFR (cQFR) 和诱导充血血流模型 QFR (aQFR) 的诊断准确性, 结果显示

使用 cQFR 无需注射腺苷达最大充血状态即可获得准确的 FFR 值。随后, The FAVOR II China^[7] 研究首次揭示在导管室实时在线 QFR 分析的诊断精度, 以 FFR 为参考标准, 最终 QFR 的诊断准确性为 92.7%, 且线下第三方核心实验室分析结果同样显示出极高的诊断精度(为 93.3%), 这一研究结果奠定了基于造影的功能学检测方法的临床地位, 也是该技术获得中国国家药品监督管理局、美国 FDA 和欧盟 CE 认证并在国内批准上市的重要支撑。同年, FAVOR II Europe-Japan^[8] 研究在评估 QFR 导管室实时在线分析的诊断性能时, 获得的结果与 The FAVOR II China 研究相似, 且 QFR 的平均分析时间(4.8 min, 95% CI 3.5~6.0)要少于 FFR 的平均测量时间(7 min, 95% CI 5.0~10.0), 提示相比于 FFR, QFR 可节省 28% 操作时间。此外, WIFI II^[9] 研究结果同样表明 QFR 评估冠状动脉狭窄病变生理学方面的一致性和诊断准确性优于 FFR。上述多项临床研究均证明 QFR 技术在冠状动脉狭窄功能性评估方面具有良好的临床准确性、安全性和高效性。

在真实世界中, 相比较于单纯冠状动脉造影指导冠状动脉血运重建, QFR 指导下的血运重建能否为冠心病患者带来更大的临床获益目前尚无确切数据。FAVOR III China^[10] 是一项由研究者发起的前瞻性、多中心、随机对照、对患者和临床设盲的优效性临床试验, 共纳入国内 26 家知名心脏中心的 3 830 例患者, 入组患者按 1:1 随机分为 QFR 指导组(试验组)和冠状动脉造影指导组(对照组), 主要终点为术后 1 年的主要心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE)(包括全因死亡、心肌梗死及缺血驱动的血运重建)。该研究的完成将为 QFR 指导下的冠心病治疗提供更有力的临床证据, 推动 QFR 技术进入临床常规和/或临床指南。

2 QFR 在急性心肌梗死患者中的应用

2.1 QFR 评估心肌梗死急性期非罪犯病变血管功能学意义的诊断准确性

ST 段抬高心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者罪犯血管病变进行血运重建是最佳且普遍接受的临床方案。然而, 有 30%~60% 的 STEMI 患者至少还存在一处直径狭窄>50% 的严重非罪犯病变(non-culprit lesions, NCL)血管^[11]。如何对 STEMI 患者的 NCL 进行优化处理, 目前仍存在诸多争论。早期指南明确指出, 对于不合并血流动力学障碍的 STEMI 患者, 建议仅对梗死相关血管进行干预, 近年来多项随机对照研究对合并多支血管病变的 STEMI 患者血运重建策略进行了更新, 2017

年欧洲指南提出可考虑常规对合并多支血管病变的 STEMI 患者的 NCL 血管于出院前进行血运重建(II a 类推荐, A 级证据)^[12-14]。但对于 NCL 的最佳血运重建时机(急诊或择期)尚无定论。

FFR 作为冠状动脉生理学评估金标准, 在应用于心肌梗死急性期的可靠性尚存在一些质疑。但 FFR 对指导 NCL 的血运重建具有较好的临床价值, 研究显示基于 FFR 指导下的完全血运重建方案比仅重建罪犯血管血运的方案具有更好的临床获益^[15-16]。然而, FFR 临床应用的推广受到充血诱导药物、压力导丝以及操作时间相对增加等因素的限制。与 FFR 相比, 仅基于影像学计算的 QFR 不仅具有不使用充血诱导药物和压力导丝, 操作时间短等优势, 且具有较高的临床诊断准确性。iSTEMI 子研究基于在急性心肌梗死状态下获取患者 NCL 造影图像来计算 QFR, 并与择期手术获得的 QFR 和 FFR 数据进行对比, NCL 在心肌梗死急性期获得的 QFR 值与择期手术时获得的 QFR 值一致性为 93% (95% CI 87%~99%), 且与择期手术时获得的 FFR 值的一致性为 84% (95% CI 76%~90%), 提示急性期 QFR 表现出非常高的诊断准确性^[17]。Lauri 等^[18]开展的多中心观察性回顾性研究同样发现急诊冠状动脉造影 QFR 具有较高的诊断准确性(AUC=0.91); 且对于 61.5% 的 QFR 值超出 ROC 曲线定义的“灰色区域(0.75~0.85)”的病变血管, QFR 的诊断准确率也非常高(>95%)。上述研究结果均表明 QFR 应用于心肌梗死急性期 NCL 血管的功能学评估具有较高的临床诊断准确性, 有望指导合并多支病变的冠心病患者实现功能性完全血运重建。因此, QFR 既可识别狭窄不重但实际上有功能学意义和干预价值的缺血病变, 减少远期不良事件和改善预后, 同时还可发现狭窄虽严重但无功能学缺血的病变, 减少不必要的支架植入及相关并发症。

2.2 基于 QFR 的功能性 SYNTAX 评分用于指导 NCL 血管的血运重建

SYNTAX 评分是一种基于冠状动脉造影的解剖积分系统, 能量化冠状动脉病变的复杂程度, 并预测合并多支病变和/或左主干病变患者接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的临床预后^[19]。多年的临床实践证明 SYNTAX 和 SYNTAX II 系列评分系统可作为预后评估较好的工具, 但仅限于冠状动脉的解剖学评价。Nam 等^[19]结合 FFR 和 SYNTAX 评分, 提出功能性 SYNTAX 评分(functional SYNTAX score, FSS)概念, FSS 结合冠状动脉病变的解剖学和功能特征对病变的功能学进行评估, 以 0.80 作为临界点将 STEMI 患者的 NCL 病变 FFR 值纳入

SYNTAX 评分体系,研究表明 FSS 比 SYNTAX 评分能更有效地预测 NCL 血管血运重建后 MACE (包括死亡、心肌梗死和反复血运重建) 的发生率。Spitaleri 等^[20]则将 QFR 技术与 SYNTAX 评分系统相结合,首次提出无创 FSS 评分 (noninvasive functional SYNTAX score, NI-FSS) 概念 (即用 QFR 取代传统的以有创 FFR 计算的 FSS 评分),并开展了国际多中心前瞻性研究,结果显示具有 $QFR \leq 0.80$ 的 NCL 的患者不良事件发生风险更高 ($HR = 2.3$)。此外,Asano 等^[21]研究表明 NI-FSS 在三支血管病变中具有较好的临床适用性,与经典的 SYNTAX 评分相比,基于 QFR 的 NI-FSS 可更好地对预后进行评估。2019 年 Tang 等^[22]将 QFR 与残余 SYNTAX 积分结合,对 $QFR \leq 0.80$ 的冠状动脉进行残余 SYNTAX 分数检测,即 Q-rFSS (quantitative flow ratio guided residual functional SYNTAX score),发现功能性不完全血运重建 ($Q-rFSS \geq 1$) 的患者发生 MACE (包括全因死亡、心肌梗死及缺血驱动的血运重建) 风险 (22.0%) 显著高于功能性完全血运重建 ($Q-rFSS = 0$) 的患者 (7.4%), HR 为 3.21。上述系列研究结果提示对于合并多支病变的急性心肌梗死患者,在 QFR 指导下实现功能性完全血运重建可获得更好的临床预后。

2.3 QFR 用于急性心肌梗死 PCI 术后微循环障碍的评估

再灌注治疗显著改善 STEMI 患者的预后,但仍有 25%~33% 的 STEMI 患者在接受 PCI 治疗后的 5 年内出现心力衰竭^[23]。冠状动脉微循环障碍是 STEMI 患者再灌注治疗后的一个重要病理改变,且常与不良预后相关。广泛的冠状动脉微血管损伤可导致再灌注欠佳,预示着更大梗死面积和不良心脏结构重塑^[24]。因此,如何准确地对心肌梗死后冠状动脉微循环障碍程度进行定量评估,以尽早采取改善微循环的治疗措施显得愈发重要。目前,对 STEMI 患者急性期冠状动脉微循环障碍的快捷和精准评估仍是一个有待解决的临床问题。微循环阻力指数 (index of microcirculatory resistance, IMR) 是一种利用 FFR 评估冠状动脉微循环功能的工具,可为高风险再灌注不足的患者提供即时监测指标。然而,由于导丝损伤,充血药物的副作用和额外费用等原因,使其在 STEMI 微循环障碍评估中的临床应用受限^[24]。Sheng 等^[25]对直径狭窄 $\geq 50\%$ 且 TIMI 血流分级 2 级以上罪犯血管的 cQFR、fQFR 和充血态血流速度 (hyperemic flow velocity, HFV) 分别进行计算评估时,发现经心脏磁共振 (cardiac magnetic resonance, CMR) 诊断的微循环障碍组患者 cQFR 与 fQFR 的差值较高,而 HFV 值更低,且 cQFR 与 fQFR

的差值是微循环障碍的独立预测因子 ($OR = 9.800$, $95\% CI 3.519 \sim 27.290$)。ROC 曲线分析显示 cQFR 与 fQFR 的差值 ($AUC = 0.716$) 和 HFV 值 ($AUC = 0.805$) 对微循环障碍具有高度特异性和高阳性预测价值,且当 $cQFR - fQFR > 0.07$ 或 $HFV < 0.1 m/s$ 时,表明心肌梗死患者 PCI 术后很可能存在微循环障碍,提示医生尽早对患者进行治疗^[25]。此外,英国牛津大学研究团队亦开展了一项评估 STEMI 患者微循环障碍的前瞻性研究,经 PCI 术前及术后测量罪犯血管的 IMR 及 IMR_{angio} (angiography-derived index of microcirculatory resistance, 即利用 QFR 系统评估的远端压力和血流量,两者的比值即为 IMR_{angio}) 发现 IMR_{angio} 与 IMR 之间具有显著相关性 ($r = 0.85$)^[26]。上述研究表明 cQFR-fQFR、HFV 以及基于 QFR 计算的 IMR_{angio} 等指标有望成为评估冠状动脉微循环功能和障碍的新方法。总之,尽管目前基于 QFR 的 STEMI 微循环障碍评估研究尚处于起步阶段,尚需更多的临床研究和询证医学证据予以支持,但 QFR 在快速评估心肌梗死患者 PCI 术后冠状动脉微循环障碍程度方面具有潜在临床价值,将有助于临床尽早制定治疗方案,改善心肌梗死患者的临床预后。

3 小结

PCI 术是目前临床最常见的急性心肌梗死治疗手段,开通梗死相关血管同时对非罪犯血管进行功能学评估以实现“功能性血运重建治疗”是冠心病领域的研究热点及关键问题。多个高质量的大规模国际临床研究均证实 QFR 和 FFR 具有良好的相关性及其一致性,是一个可用于评估冠状动脉狭窄病变功能学的可靠指标。与 FFR 相比, QFR 操作相对简单快捷,副作用更少,安全性更高,不仅能精准、高效地辨别非罪犯血管病变的功能学改变,有助于及时指导临床合理治疗策略的制定,且能对心肌梗死 PCI 术后冠状动脉微循环障碍和临床预后进行评估,指导后续的相关治疗。尽管目前 QFR 在急性心肌梗死患者中的临床应用已展现出巨大潜力,但还需更加充分的循证医学证据支持。

参考文献

- [1] Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(42): 3232-3245.
- [2] Yonetsu T, Murai T, Kanaji Y, et al. Significance of microvascular function in visual-functional mismatch between invasive coronary angiography and fractional flow reserve[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e005916.
- [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] Berry C, Corcoran D, Hennigan B, et al. Fractional flow reserve-guided

- management in stable coronary disease and acute myocardial infarction: recent developments [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45):3155-3164.
- [5] Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [J]. *EuroIntervention*, 2019, 14(14):1435-1534.
 - [6] 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.
 - [7] Xu B, Tu S, Qiao S, et al. Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(25):3077-3087.
 - [8] Westra J, Andersen BK, Campo G, et al. Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: the FAVOR II Europe-Japan study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(14):e009603.
 - [9] Westra J, Tu S, Winther S, et al. Evaluation of coronary artery stenosis by quantitative flow ratio during invasive coronary angiography: the WIFI II Study (Wire-Free Functional Imaging II) [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(3):e007107.
 - [10] Song L, Tu S, Sun Z, et al. Quantitative flow ratio-guided strategy versus angiography-guided strategy for percutaneous coronary intervention: rationale and design of the FAVOR III China trial [J]. *Am Heart J*, 2020, 223:72-80.
 - [11] di Pasquale G, Filippini E, Pavesi PC, et al. Complete versus culprit-only revascularization in ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease [J]. *Intern Emerg Med*, 2016, 11(4):499-506.
 - [12] Windecker S, Kolh P, 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 Heart J*, 2014, 35(37):2541-2619.
 - [13] O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4):e78-e140.
 - [14] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2):119-177.
 - [15] Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(13):1234-1244.
 - [16] Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9994):665-671.
 - [17] Sejr-Hansen M, Westra J, Thim T, et al. Quantitative flow ratio for immediate assessment of nonculprit lesions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction—An iSTEMI substudy [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 94(5):686-692.
 - [18] Lauri FM, Macaya F, Mejía-Rerfa H, et al. Angiography-derived functional assessment of non-culprit coronary stenoses in primary percutaneous coronary intervention [J]. *EuroIntervention*, 2020, 15(18):e1594-e1601.
 - [19] Nam C, 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.
 - [20] 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.
 - [21] Asano T, Katagiri Y, Chang C, et al. Angiography-derived fractional flow reserve in the SYNTAX II trial: feasibility, diagnostic performance of quantitative flow ratio, and clinical prognostic value of functional SYNTAX score derived from quantitative flow ratio in patients with 3-vessel disease [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(3):259-270.
 - [22] Tang J, Lai Y, Tu S, et al. Quantitative flow ratio guided residual functional SYNTAX score for risk assessment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *EuroIntervention*, 2019: EIJ-D-19-00369.
 - [23] Ezekowitz J, Kaul P, Bakal J, et al. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(1):13-20.
 - [24] de Waha S, Patel M, Granger C, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(47):3502-3510.
 - [25] 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.
 - [26] de Maria G, Scarsini R, Shanmuganathan M, et al. Angiography-derived index of microcirculatory resistance as a novel, pressure-wire-free tool to assess coronary microcirculation in ST elevation myocardial infarction [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(8):1395-1406.

收稿日期:2020-09-21