

血流储备分数检查在冠脉分叉病变介入治疗中的应用

罗心平 陈乐闻 施海明 范维琥

【摘要】 正确处理冠脉分叉病变至今仍是冠心病介入治疗的难点;如何准确评估分叉病变对血流动力学的影响、决定临界病变是否需要介入治疗、正确选择主支及边支的干预策略以及支架植入后的疗效判断等问题均缺乏有效的量化指标。血流储备分数(FFR)检查的进展为临床提供了简便、实用、量化的手段,是目前估测分叉病变最有效、最准确的技术;可指导冠脉狭窄病变是否植入支架、评判分叉病变的边支是否进行介入治疗、评价分叉病变介入治疗的效果,值得关注。

【关键词】 冠心病;血流储备分数;血管成形术;药物洗脱支架;球囊

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.04.002

冠状动脉(冠脉)分叉病变是指冠脉主支、分支部位分别或同时存在严重狭窄的病变,主要包括前降支-对角支、回旋支-钝缘支、右冠脉远端分叉和左主干分叉病变。药物洗脱支架减少了介入术后主支的再狭窄,但有关分支血管的术中急性闭塞风险和术后再狭窄及支架内血栓问题仍倍受关注,尚无一种可适用于所有分叉病变的治疗术式。近年的临床研究表明,分叉病变的处理应倾向于简单策略,主张在主支内植入支架,边支如果血流好则尽量避免植入支架^[1-4]。

然而,问题在于:(1)在抉择支架植入时缺乏量化的指标,特别是依据常规冠状动脉造影所见到的临界冠脉狭窄病变(60%~70%)是否需要植入支架?(2)在主支植入支架后,是否需要在边支植入支架目前仍依据临床经验进行选择,缺乏量化指标;(3)有时必需采用双支架技术时,对吻扩张(kissing)技术是否达到预期的目的也缺乏量化指标。虽然血管内超声(IVUS)技术可以提供帮助,但在挤压(crush)操作后,超声导管有时很难到达检查部位。血流储备分数(FFR)检查受到关注并获应用。

1 FFR 检查在冠脉分叉病变治疗中的应用

FFR 的测量采用一根特制的 0.014 英寸压力导丝、在通过病变处、注射腺苷、罂粟碱、三磷酸腺苷或选择性的腺苷 2A 受体激动剂扩张冠脉后,持续记录导丝远端压力(Pd)及主动脉内压力(Pa),利用公式计算 Pd/Pa 比值,就得出了 FFR^[5]。正常血

管的 FFR 值为 1;如果 $FFR < 0.75$,通常认为血管狭窄病变有血流动力学意义。FFR 不受血压、心率、心肌收缩力等因素的影响。在分叉病变中 FFR 的应用包括以下几方面:

1.1 FFR 检查与其他检查方法的比较

如何决定分叉病变的最佳治疗方案,包括合适的介入器材、边支是否需要干预或植入支架、是否需要进行对吻扩张等,均需要准确判断病变所致的血流动力学变化。常用的技术,包括定量冠脉造影技术(QCA)、IVUS、光学相干断层扫描(OCT)等在分叉病变的应用上均有局限性。FFR 被认为是目前估测分叉病变最有效、最准确的技术^[6]。

研究发现,以 $FFR < 0.75$ 作为判断缺血的标准,敏感性 88%,特异性 100%、阳性预测值 100%、准确性 93%。 $FFR > 0.80$ 对心肌缺血的负性预测准确性为 95%。 FFR 在 0.75~0.79 之间有时难以判断,需要其他的临床资料综合分析。一组比较 FFR 与 QCA 的 31 项研究的荟萃分析表明,QCA 的准确性仅为 78%、特异性为 51%(以 $FFR = 0.75$)。另外,FFR 与非侵入性的 21 项研究 1249 个病变部位心肌缺血比较发现,核素心肌灌注(976 病变)的敏感性为 75%,特异性为 77%;超声多巴酚丁胺负荷试验(273 病变)的敏感性为 82%,特异性为 74%^[5];Meijboom 等^[6]应用冠脉内 FFR 测量作为金标准,对 79 例稳定型心绞痛病人同时进行 64 排 CT 造影检查、QCA 及 FFR 测量。解剖及功能狭窄的定义为 $\geq 50\%$ 的腔径狭窄或 $FFR < 0.75$ 。结果 18% (16/89) 的病人 $FFR < 0.75$,CT 造影及 QCA 诊断冠脉狭窄血流动力学异常的准确率分别

为 49%, 67%, 提示 CT 造影的准确性不高。显然, 与其他不同类型的检测方法比较, FFR 在评价心肌缺血方面具有明显优势, 是一种同时反映狭窄程度和供血区域血流灌注的生理参数^[7]。Sarno 等^[8]将 20 例分叉病变接受冠状动脉介入术(PCI)的病人同时进行 QCA 及 FFR 检查。QCA 采用 2 种特殊的分析软件(常规 CAASII, Pie Medical Imaging, Maastricht, The Netherlands 和三维软件 CAAS5, Pie Medical Imaging, Maastricht, The Netherlands)进行评价。如果血管直径狭窄 $>50\%$ 或 $\text{FFR} < 0.80$ 被定义为病变有血流动力学异常。对 QCA 和 FFR 的结果应用 Pearson 相关分析发现, 18 个分叉病变适合 QCA 分析, 对于主支血管, QCA 与 FFR 明显相关(Pearson $r = 0.52$, $P < 0.02$), 对于边支血管只有三维 QCA 分析软件的结果与 FFR 明显相关(Pearson $r = 0.67$, $P < 0.002$), 提示常规 QCA 对边支病变的功能估计存在不足, 三维 QCA 分析结果与 FFR 相当。

1.2 FFR 技术指导冠脉狭窄病变支架植入的抉择

鉴于 QCA 等方法对判断血管狭窄、指导是否采取 PCI 治疗存在无量化指标的缺点, 采用 FFR 指导狭窄病变的治疗受到临床关注。FAME 研究^[9,10]比较多支血管病变的病人, 经 FFR 指导的 PCI(FFR 组)和常规冠脉造影指导的 PCI(CAG 组)治疗后两组病人 2 年临床事件的发生情况。1005 例多支冠脉病变的病人被随机分为 CAG 组(496 例)和 FFR 组(509 例)。如果治疗前测量的 $\text{FFR} \leq 0.8$ 则进行 PCI 治疗, CAG 组则医生根据冠脉造影的结果凭经验判断是否植入支架。病变数量分别为 FFR 组 2.8 ± 1.0 , CAG 组 2.7 ± 0.9 。支架植入数目则分别为 1.9 ± 1.3 、 2.7 ± 1.2 ($P < 0.001$)。FFR 指导可减少支架的植入。2 年心肌梗死的发生率分别为 FFR 组 8.4%, CAG 组 12.9% ($P = 0.02$); 再次 PCI 或冠脉搭桥手术发生率分别为 10.6% 和 12.7% ($P = 0.30$); 死亡、非致死性心肌梗死及血运重建发生率分别为复合 17.9% 和 22.4% ($P = 0.08$)。2 年后 $\text{FFR} > 0.80$ 的病变心肌梗死的发生率为 0.2%, 再血运重建率为 3.2%。两组对比剂的使用为 FFR 组, 272 ml 对 CAG 组 302 ml, ($P < 0.001$), 住院费用为 \$5,332 对 \$6,007, ($P < 0.001$), 住院天数为 3.4 d 对 3.7 d, ($P < 0.05$), FFR 组均显示优势。该研究提示: 在多支病变的病人 PCI 治疗时常规测量 FFR 可减少支

架植入数目, 显著降低 2 年后的死亡及心肌梗死发生率, 为决定支架植入的有用量化指标。尽管该研究决定 PCI 治疗的 FFR 值定为 0.80, 但结果发现, 对于 FFR 在 0.75~0.79 之间的病人, FFR 指导的 PCI 治疗仍然显示优势。

2 FFR 指导分叉病变的边支介入治疗的抉择

对于分叉病变、开口处狭窄, 特别是在支架植入节段的边支狭窄(所谓“罪犯边支血管”)采用常规造影的方法同样难以准确评估病变程度。近期对 FFR 在指导分叉病变介入治疗中的作用进行了研究。Koo 等^[11]对血管直径 >2.0 mm、狭窄程度 $>50\%$ 的 97 例支架植入病人的 FFR 和 QCA 进行了比较, 评价采用 FFR 指导的罪犯边支血管内植入支架的生理学获益情况。结果有 3 个重要发现: (1) 在植入药物支架后半年、罪犯边支血管功能上的异常程度并没有显著改善; (2) 血管造影方法高估了边支血管的功能异常程度; (3) 应用直径较小的球囊也能显著改善边支血管的血流动力学异常。结论: FFR 指导的边支介入治疗可获得更好的血流动力学结果。

一项 8 个中心参与的临床研究, 共选择 77 例分叉病变的患者, 主支在植入支架前后先进行 IVUS, 然后采用 FFR 测量边支血流。在支架植入后, 主支狭窄近远端的血管容积指数明显增加; 而斑块容积指数明显降低 [(9.1 ± 3.0) 对 (8.4 ± 2.4) mm^3/mm , $P = 0.001$], 平均边支 FFR 为 0.71 ± 0.20 ($n = 68$), 43% 的病变存在功能异常。在 $\text{FFR} \geq 0.75$ 、心肌梗死溶栓试验血流 3 级的边支血管、支架植入后造影及 IVUS 检查没有差异。结果提示: 在主支支架植入后斑块位置及形状的改变可能加剧边支开口处的狭窄, FFR 检查较 IVUS 更有助于发现这种异常^[12]。Holmes 等^[13]的研究也支持这种结论, 试验观察了高危分叉病变的病人进行动脉粥样硬化斑块旋磨的结果发现, 对于那些常规造影时解剖结构显示不清晰的病变, 采用 FFR 测量的数据指导干预及评价治疗效果特别有用。FFR 在指导分叉病变的边支是否进行介入治疗中的作用得到初步肯定。

3 FFR 技术评价分叉病变介入治疗的效果

对于选择介入治疗的分叉病变, 另一个常见问题是如何准确即刻评价介入治疗的效果, 进一步决定是否需要在边支植入支架, 以及决定哪种治疗术式对病人更有利。在亚洲先后有几个临床研究肯

定了 FFR 在这方面的作用。

韩国的 Lee 等^[14]在 12 例主支及边支存在狭窄的病例中、于挤压后对吻扩张前后测量 FFR 值, 结果发现, 有 9 例在挤压后的 $\text{FFR} > 0.90$ (75%), 其余 3 例分别为 0.88、0.88 和 0.90。边支内 FFR 通过对吻扩张技术得到明显提高, 从对吻扩张前的 (0.94 ± 0.04) 升高到对吻扩张后的 (0.97 ± 0.03) ($P = 0.011$)。研究提示, 边支 FFR 测量对病人的长期预后可能没有明显影响, 但资料说明对分叉病变进行对吻扩张检测十分必要。

我国陈绍良等^[15]对 51 例真分叉病变的病人随机分为双次对吻治疗组和即兴 PCI 组, 均采用必要性支架术治疗, 于基线和注射扩张血管药物后分别在 PCI 前、后及 8 个月随访时测量 FFR。结果, 两组病人的基线无差异, 即兴 PCI 组 PCI 前主支 FFR 为 (0.83 ± 0.10), 而双次对吻扩张组 FFR 为 (0.76 ± 0.15) ($P = 0.029$)。在 PCI 后两组间差异消失 [(0.92 ± 0.04) 对 (0.92 ± 0.05) , $P = 0.58$]。边支的 FFR 测量显示, 在 PCI 术后即刻, 双次对吻扩张组的 FFR 显著高于即兴 PCI 组 [(0.94 ± 0.03) 对 (0.90 ± 0.08) , $P = 0.028$], 8 个月随访研究其边支再狭窄程度更低 [$(8.59 \pm 6.41)\%$ 对 $(15.62 \pm 11.69)\%$, $P = 0.015$]。结果显示, 双次对吻治疗远期效果好, FFR 可以作为评价疗效客观有效的指标。Nguyen 等^[16]认为, 研究 FFR 对分叉病变介入的指导作用无疑是 PCI 技术发展的前沿。

4 展望

以血管功能测试为指导的再血管化策略可明显降低心血管事件的发生^[17,18]。FFR 作为一种简单、可靠、重复性好的判断病变严重程度的病理生理性指标, 在分叉病变中的应用发挥了重要作用, 并可利用其估测心肌梗死、心肌肥厚或糖尿病病人心肌的微循环状况。从经济学的角度来看, FFR 的测量有助于量化临界病变的支架植入标准, 减少不必要的支架植入, 减少医疗费用。因此, 对于介入医生或心导管室工作者来说, FFR 均是有用的工具^[16-19]。

FFR 的局限性, 对合并微血管病变和左心室肥厚, FFR 不能真实反映冠脉内的压力变化; 有时随测量位置的不同, FFR 可能会发生明显变化; 对于弥漫性病变及非开口处病变, FFR 测量可能不准确; 如果近端的狭窄严重, FFR 可能高估边支开口病变的严重性; 但边支远端狭窄严重, 而 FFR 测量

在病变近端时, 则有可能低估病变的严重性。正因为如此, 为避免主支狭窄对边支测量的影响, 通常在主支植入支架后测量边支的 FFR, 这些均需要进一步改进^[18-22]。

参 考 文 献

- [1] Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions. The Nordic bifurcation study[J]. *Circulation*, 2006, 114(18):1955-1961.
- [2] 高润霖, 霍勇. 经皮冠状动脉介入治疗指南(2009) [J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(1):4-24.
- [3] Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, et al. Treatment of bifurcation lesions with two stents; one year angiographic and clinical follow up of crush versus T stenting[J]. *Heart*, 2006, 92(3):371-376.
- [4] Chen S, Zhang J, Ye F, et al. DK crush (doublekissing and double-crush) technique for treatment of true coronary bifurcation lesions: Illustration and comparison with classic crush[J]. *J Invasive Cardiol*, 2007, 19(4):189-193.
- [5] Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(3):173-185.
- [6] Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(8):636-643.
- [7] Koo BK. Physiologic evaluation of bifurcation lesions using fractional flow reserve[J]. *J Interv Cardiol*, 2009, 22(2):110-113.
- [8] Sarno G, Garg S, Onuma Y, et al. Bifurcation lesions: Functional assessment by fractional flow reserve vs. anatomical assessment using conventional and dedicated bifurcation quantitative coronary angiogram[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 76(6):817-823.
- [9] 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.
- [10] Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease; 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(3):177-184.
- [11] Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(6):726-732.

(下转第 202 页)

- regulates the expression of genes involved in lipid catabolism and energy uncoupling in skeletal muscle cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(12):2477-2493.
- [13] Ahmed RA, Murao K, Imachi H, et al. Human scavenger receptor class B type 1 is regulated by activators of peroxisome proliferators-activated receptor-gamma in hepatocytes[J]. *Endocrine*, 2009, 35(2):233-242.
- [14] Hamm JK, Park BH, Farmer SR. A role for C/EBPbeta in regulating peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity during adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(21):18464-18471.
- [15] Kato K, Satoh H, Endo Y, et al. Thiazolidinediones down-regulate plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human vascular endothelial cells; A possible role for PPARgamma in endothelial function[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 258(2):431-435.
- [16] Inoue I, Noji S, Awata T, et al. Bezafibrate has an antioxidant effect; peroxisome proliferator-activated receptor alpha is associated with Cu2+, Zn2+-superoxide dismutase in the liver[J]. *Life Sci*, 1998, 63(2):135-144.
- [17] Kanie N, Matsumoto T, Kobayashi T, et al. Relationship between peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR alpha and PPAR gamma) and endothelium-dependent relaxation in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140(1):23-32.
- [18] Yakubu MA, Nsaif RH, Oyekan AO. Regulation of cerebrovascular endothelial peroxisome proliferator activator receptor alpha expression and nitric oxide production by clofibrate[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2010, 111(5):258-264.
- [19] Gizard F, Amant C, Barbier O, et al. PPAR alpha inhibits vascular smooth muscle cell proliferation underlying intimal hyperplasia by inducing the tumor suppressor p16INK4a[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(11):3228-3238.
- [20] Kim DJ, Murray IA, Burns AM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta inhibits epidermal cell proliferation by down-regulation of kinase activity[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(10):9519-9527.
- [21] Meredith D, Panchatcharam M, Miriyala S, et al. Dominant-negative loss of PPARgamma function enhances smooth muscle cell proliferation, migration, and vascular remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(4):465-471.
- [22] Kim HJ, Kim MY, Jin H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor {delta} regulates extracellular matrix and apoptosis of vascular smooth muscle cells through the activation of transforming growth factor-{beta}1/Smad3[J]. *Circ Res*, 2009, 105(1):16-24.
- [23] Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2005, 294 (20): 2581-2586.
- [24] Calkin AC, Allen TJ, Lassila M, et al. Increased atherosclerosis following treatment with a dual PPAR agonist in the ApoE knockout mouse[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1):17-22.
- (收稿:2011-03-22 修回:2011-06-15)
(本文编辑:朱 映)

~~~~~

(上接第 198 页)

- [12] Koo BK, Waseda K, Kang HJ, et al. Anatomic and functional evaluation of bifurcation lesions undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(2): 113-119.
- [13] Holmes DG, Kern MJ. Use of fractional flow reserve in the treatment of a calcific bifurcation left anterior descending coronary stenosis with rotational atherectomy[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2001, 53(1):64-67.
- [14] Lee BK, Choi HH, Hong KS, et al. Efficacy of fractional flow reserve measurements at side branch vessels treated with the crush stenting technique in true coronary bifurcation lesions[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(8):490-494.
- [15] Ye F, Zhang JJ, Tian NL, et al. The acute changes of fractional flow reserve in DK (double kissing), crush, and 1-stent technique for true bifurcation lesions[J]. *J Interv Cardiol*, 2010, 23(4):341-345.
- [16] Nguyen T, Chen SL, Xu B, et al. Editorial: at the bifurcation of the last frontiers[J]. *J Interv Cardiol*, 2010, 23 (4): 293-294.
- [17] Papadopoulou SL, Girasis C. Invasive functional testing[J]. *Euro Intervention*, 2010, 6(Suppl G):G79-G86.
- [18] Suzuki N, Angiolillo DJ, Kawaguchi R, et al. Percutaneous coronary intervention of bifurcation coronary disease [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2007, 55(1):57-71.
- [19] Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, et al. The prognostic value of combined intracoronary pressure and blood flow velocity measurements after deferral of percutaneous coronary intervention[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(3):291-297.
- [20] Bishop AH, Samady H. Fractional flow reserve: critical review of an important physiologic adjunct to angiography[J]. *Am Heart J*, 2004, 147(5):792-802.
- [21] Fearon WF, Tonino PA, De Bruyne B, et al. Rationale and design of the Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) study[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(4):632-636.
- [22] Mangiacapra F, Di Serafino L, Barbato E. The role of fractional flow reserve to guide stent implantation [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2011, 59(1):39-48.
- (收稿:2011-01-25 修回:2011-05-17)  
(本文编辑:金谷英)