

心肌血流储备分数的测量和药物应用

喻溥蛟 范国鑫 骆家晨 许嘉鸿

【摘要】 心肌血流储备分数是评估冠状动脉功能的“金标准”,已广泛用于指导临床实践。该文就心肌血流储备分数测量方法及测量中药物应用新进展作一综述。

【关键词】 血流储备分数;腺苷;瑞加德松;硝普钠;尼克地尔

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.01.007

心肌血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)为冠状动脉狭窄时与完全正常时的最大供血量之比^[1],是诊断冠状动脉功能的“金标准”。相对于冠状动脉造影仅提供冠状动脉的解剖学信息,FFR 不仅能准确判断冠状动脉狭窄与心肌缺血是否相关,还能提供冠状动脉功能的血流动力学信息,这使 FFR 在指导冠状动脉支架置入术、分析处理多支病变、临界病变以及判断左主干狭窄预后等方面有重要价值^[2-4]。本文主要介绍 FFR 的测量方法及测量时充血药物应用的新进展。

1 FFR 常规有创测量

1.1 导管

虽然从技术上来说诊断导管也可用于 FFR 的测量,但由于诊断导管的内径较小、摩擦力大,导丝操作不便。指引导管更方便术者操作,并且使用指引导管一旦发现血管病变可以立即进行介入治疗。因此,目前更推荐使用指引导管测量 FFR。也有人指出,当使用直径较大的指引导管时,测量冠状动脉口压力时可能造成压力骤减,导致测得的 FFR 较实际值高。目前推荐使用 6F 和 7F 指引导管。此外,在静脉内使用血管扩张剂的前提下也可使用带侧孔指引导管^[5]。

1.2 压力导丝

目前市场上有两种导丝,分别是 Pressure Wire (RadiMedical Systems Inc,瑞士)和 Volcano Wave Wire (Volcano Inc,加拿大),两者的传感器都位于距离导丝顶端 30 mm 的位置。导丝横截面积相对于狭窄的冠状动脉可以忽略不计。

1.3 充血

为准确测量狭窄,必须使心外膜血管和阻力血管最大扩张。进行 FFR 测量之前,需要在冠状动脉内注射 2 mg 硝酸异山梨酯或同等效价的硝酸盐,如 200 μ g 硝酸甘油。为了保持微血管最大扩张和消除冠状动脉自我调整的影响,同时在大静脉内持续输注腺苷,推荐剂量为 140 μ g/(kg·min)。

1.4 操作步骤

FFR 采用 5 步测量方案^[5]。

(1)将压力系统调零。导管中有一个标准的流体压力传感器用于测量主动脉压。首先,应清除系统中的空气,调节导管系统压力归零,并得到一个良好的主动脉压力波形。由于造影剂可能造成波形变化,因此在测量前的调零阶段应冲洗掉所有造影剂。当观察到主动脉压力曲线时,即可将指引导管游离至冠状动脉开口。若冠状动脉开口处有病变则将导管移至升主动脉。

(2)将压力导丝插入指引导管,校准压力导丝。压力导丝的传感器部分应伸至刚出导管口的位置,然后校准压力导丝压与主动脉压一致,使两条压力曲线完全重叠,此时 FFR 数值为 1.00。

(3)将压力导丝深入病变血管的远端。将压力导丝传感器移至冠状动脉远端 2/3 处并至少超过指定狭窄 2~3 cm,最终位置应与之前造影结果对应。确保此时导丝可以自由旋转并且扭动无阻力。

(4)诱导充血,记录压力。传感器抵达预定位置后,诱导充血,记录 FFR 数值。如果需要,可以回撤检查以明确造成局部缺血的确切狭窄位置。回撤时观察压力导丝的平均曲线,当压力曲线在经过狭窄处有 1 次或多次突变时,或者在经过没有明确狭窄的弥漫性病变中有渐变时,回撤曲线有意义。

(5)验证主动脉压和压力导丝压。FFR 测量结束后,回撤压力导丝使压力感受器刚出指引导管

作者单位:200065 上海市同济医院心内科(喻溥蛟,骆家晨,许嘉鸿);200072 上海市第十人民医院心内科(范国鑫)

通信作者:许嘉鸿,Email:xujiahong@tongji.edu.cn

口,与调零校准时位置一致,此时主动脉平均压和压力导丝平均压差值 <5 mmHg,说明数据准确;如果差值 >5 mmHg,则需要重新测量。

2 充血药物

FFR 测量中理想的充血药物应具备以下条件:(1)用药方式简便;(2)快速达到最大充血状态;(3)持续时间长;(4)不良反应小;(5)性价比高。

2.1 腺苷

2.1.1 静脉滴注腺苷

在足够的效价下,腺苷、三磷酸腺苷(ATP)、罂粟碱都能介导充血状态,利于稳定测定 FFR^[6]。其中静脉滴注腺苷一直是该检查中介导充血的“黄金标准”,但近年来越来越多的研究探索可替代的或更优的选择。FFR 测量时传统的充血方式是经股静脉滴注腺苷,推荐剂量为 $140 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。但在某些特殊情况下无法通过股静脉滴注腺苷。Lindstaedt 等^[7-8]研究了经股静脉、经外周静脉以及经肘前静脉途径滴注腺苷对于 FFR 测量过程的影响。结果显示,经外周静脉滴注腺苷要达到最大充血状态至少需要 1 min,比股静脉途径(15 s)消耗时间更长,而经肘前静脉途径则需要将腺苷剂量增至 $170 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 才能确保达到相同的充血效果。

2.1.2 冠状动脉内注射腺苷

鉴于腺苷的全身反应,有研究指出可以在冠状动脉内注射腺苷以达到快速、经济且不良反应少的目的^[9]。但该研究样本量少,结论有待证实。Leone 等^[10]研究发现,冠状动脉内注射腺苷可能无法达到预期的最大充血状态,会导致测得的 FFR 有偏差,静脉内滴注腺苷仍然是准确测量 FFR 的首选。但该研究并未完全否定冠状动脉内注射腺苷,在研究中给出了操作建议。冠状动脉内注射腺苷时应逐渐加量至 $600 \mu\text{g}$,当测得 $\text{FFR} > 0.84$ 时可延期进行介入治疗; $\text{FFR} < 0.80$ 时则直接进行介入治疗;而当 FFR 介于 $0.80 \sim 0.84$ 或者伴发狭窄相关的房室传导阻滞时,再进行静脉内滴注腺苷,以 $\text{FFR} = 0.80$ 为界考虑治疗方案。

2.2 瑞加德松

腺苷介导的充血是由于其作为激动剂兴奋了位于血管的腺苷 A_{2a} 受体,而腺苷的受体还包括 A₁、A_{2b} 和 A₃ 受体,这 3 种受体被激动后往往会造成患者不适^[11]。瑞加德松(热加腺苷,regadenosino),是 A_{2a} 受体激动剂,其对 A₁ 受体的作用相当于 A_{2a} 受体的 1/10,对 A_{2b}、A₃ 受体的作用更弱。因此,与腺苷相比瑞加德松不良反应少,但要注意的是,氨茶碱

可缩短其作用时间,咖啡因也可减少其对可逆性狭窄的检出率。另外,与腺苷类似,瑞加德松使用后 45 min 内会对心率和血压产生影响。其中,瑞加德松对心率的影响更多见,对血压的影响较腺苷少见。Nair 等^[12]分别比较了静脉内单次快速注射腺苷 $140 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 和静脉内使用瑞加德松 $400 \mu\text{g}$ 所测得的 FFR。结果显示,瑞加德松具有更多优势,其达到最大充血状态的时间较短(34 s 对 76 s),在人体内的半衰期较长,这意味着相对于腺苷,瑞加德松可提供更加稳定持久的操作时间。同时,瑞加德松的不良反应相对于腺苷大大减少,慢性阻塞性肺病患者也未出现任何不良反应,可见瑞加德松对于有气道变异性疾病和慢性阻塞性肺病的患者更加安全。

2.3 硝普钠

Rudzinski 等^[13]研究了 53 例患者共 75 处狭窄,对比了冠状动脉内注射硝普钠与静脉滴注腺苷对测量 FFR 的影响。结果显示,冠状动脉内注射硝普钠稳定持久,测得的 FFR 数据准确;并且对单支血管的中度狭窄、多支病变和弥漫性狭窄的检测表现优异。冠状动脉内注射硝普钠的患者并没有出现不良反应,其造成的血压变化短暂且无症状。另外,硝普钠减量对于血压影响显著而对于血管扩张几乎没有影响,其经济效益也优于瑞加德松和腺苷。但该研究对于低剂量硝普钠是否可以达到同样效果等问题未进行深入探讨。

2.4 尼克地尔

尼克地尔是 ATP 敏感性钾通道开放剂,作为选择性充血药物在临床应用。Kato 等^[14]纳入了 102 例患者的 124 处临界病变(视野估测狭窄范围 $40\% \sim 70\%$),研究静脉使用 ATP 和冠状动脉内使用尼克地尔的 FFR 测量情况。研究显示,ATP 介导的 FFR 测量更易引起患者血压下降和房室传导阻滞。冠状动脉内应用尼克地尔对患者血压影响较小,平均下降 5.5 mmHg(瑞加德松下降幅度为 $11 \sim 13$ mmHg,硝普钠为 $21 \sim 26$ mmHg,腺苷为 $6 \sim 16$ mmHg),且患者并未出现房室传导阻滞,但部分患者测出的 FFR 值高于静脉使用 ATP 者,其原因可能在于指引导丝位置不正确或未达到最大充血剂量。但不可否认尼克地尔在 FFR 测量中的应用优于 ATP。

3 结语

FFR 对冠状动脉功能的评价将成为患者是否行介入治疗的重要依据。多数患者在考虑检查是

否必要、方案是否合理的同时,对疾病预后和经济因素都有较高的要求。因此,对于药物引导的侵入性检查的规范性要求应更加严格。FFR 检测用药规范仍需完善,充血效果更佳、不良反应更少、花费更少的药物仍值得探索。目前,新药物以及常规药物的改良用法仍只是小样本范围的研究,静脉内滴注腺苷仍然是现阶段比较稳妥的方案。

参 考 文 献

- [1] Pijls NH. Fractional flow reserve to guide coronary revascularization[J]. *Cir J*, 2013, 77(3): 561-569.
- [2] Lindstaedt M, Mugge A. Myocardial fractional flow reserve. Its role in guiding PCI in stable coronary artery disease[J]. *Herz*, 2011, 36(5):410-416.
- [3] Park SJ, Ahn JM. 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.
- [4] 沈 迎,沈卫峰. 冠状动脉临界病变解剖和功能学评估进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(3): 129-131.
- [5] Vranckx P, Cutlip DE, McFadden EP, et al. Coronary pressure-derived fractional flow reserve measurements: recommendations for standardization, recording, and reporting as a core laboratory technique. Proposals for integration in clinical trials[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(2): 312-317.
- [6] De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans [J]. *Circulation*, 2003, 107 (14): 1877-1883.
- [7] Lindstaedt M, Bojara W, Holland-Letz T, et al. Adenosine-

induced maximal coronary hyperemia for myocardial fractional flow reserve measurements: comparison of administration by femoral venous versus antecubital venous access[J]. *Clin Res Cardiol*, 2009, 98(11):717-723.

- [8] Seo MK, Koo BK, Kim JH, et al. Comparison of hyperemic efficacy between central and peripheral venous adenosine infusion for fractional flow reserve measurement [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(3): 401-405.
- [9] Khashaba A, Mortada A, Omran A. Intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2014, 8:17-21.
- [10] Leone AM, Porto I, De Caterina AR, et al. Maximal hyperemia in the assessment of fractional flow reserve: intracoronary adenosine versus intracoronary sodium nitroprusside versus intravenous adenosine: the NASCI (Nitroprussiato versus Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(4): 402-408.
- [11] 黄全宗,凌宗秀. 腺苷及受体与临床[J]. *重庆医学*, 2006, 35 (20): 1901-1903.
- [12] Nair PK, Marroquin OC, Mulukutla SR, et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(10):1085-1092.
- [13] Rudzinski W, Waller AH, Rusovici A, et al. Comparison of efficacy and safety of intracoronary sodium nitroprusside and intravenous adenosine for assessing fractional flow reserve [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81(3): 540-544.
- [14] Kato D, Takashima H, Waseda K, et al. Feasibility and safety of intracoronary nicorandil infusion as a novel hyperemic agent for fractional flow reserve measurements [J]. *Heart Vessels*, 2014 Apr 19. [Epub ahead of print]

(收稿:2014-07-08 修回:2014-09-05)

(本文编辑:梁英超)

(上接第 18 页)

- [23] Grassi G, Seravalle G, Dell'oro R. Sympathetic activation in obesity: a noninnocent bystander[J]. *Hypertension*. 2010, 56(3):338-340.
- [24] Wofford MR, Anderson DC Jr, Brown CA, et al. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects [J]. *Am J Hypertension*, 2001, 14 (7 Pt 1):694-698.
- [25] Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2012, 126(25):2976-2982.
- [26] Purkayastha S, Zhang G, Cai D. Uncoupling the mechanisms of obesity and hypertension by targeting hypothalamic IKK- β and NF- κ B[J]. *Nat Med*, 2011, 17(7):883-887.
- [27] Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013,

9(8): 459-469.

- [28] Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, et al. Hypertension in obesity[J]. *Med Clin North Am*, 2011, 95(5): 903-917.
- [29] Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, et al. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study[J]. *Hypertension*, 2011, 58(5):784-790.
- [30] Shi Z, Chen WW, Xiong XQ, et al. Sympathetic activation by chemical stimulation of white adipose tissues in rats[J]. *J Appl Physiol*, 2012, 112(6):1008-1014.
- [31] Xiong XX, Chen WW, Han Y, et al. Enhanced adipose afferent reflex contributes to sympathetic activation in diet-induced obesity[J]. *Hypertension*, 2012, 60(5):1280-1286.
- [32] Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease[J]. *Hypertension*, 2013, 61(5): 943-947.

(收稿:2014-07-29 修回:2014-12-04)

(本文编辑:梁英超)