

定量血流分数的临床研究及应用进展

袁圆 张奇

【摘要】 近年来,冠状动脉(冠脉)功能学评估指导下的经皮冠脉介入术(PCI)越来越受到重视,并已纳入多项指南。冠脉血流储备分数(FFR)作为评估冠脉病变生理学意义的金标准,有一定的局限性。新型无创的冠脉生理学功能性评估方法——定量血流分数(QFR)的出现和应用弥补了 FFR 的一些不足。该文主要介绍 QFR 的测定原理、相关临床研究及应用进展。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病;冠状动脉造影;血流储备分数;定量血流分数

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.01.005

经皮冠状动脉(冠脉)介入术(PCI)的普及显著改善了急性冠脉综合征(ACS)患者的临床预后^[1],但对于稳定型冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者,PCI 的应用仍有争议^[2]。国内外指南推荐对于稳定型冠心病患者冠脉狭窄($<90\%$)病变,在进行 PCI 前应当评估狭窄的生理学意义^[3-4]。冠脉血流储备分数(FFR)是目前公认评价冠脉狭窄生理学意义的金标准,已被写入各项 PCI 指南,用于指导临床实践。数项临床随机研究结果表明,对 $\text{FFR} < 0.80$ 的病变,PCI 治疗是合理的;而对 $\text{FFR} > 0.80$ 的病变,药物治疗是安全的^[5-7]。鉴于 FFR 的测定需要应用特定的压力导丝,置入冠脉狭窄病变远端,同时需要药物激发冠脉最大血流,费用高、操作复杂性等因素显著限制了 FFR 的临床应用。随着技术的发展,定量血流分数(QFR)进入了临床应用阶段,已有数项研究证明 QFR 与 FFR 的一致性,QFR 有望成为 FFR 的一种替代指标。

1 FFR 的评估意义

冠脉血流与阻力呈负相关,冠脉阻力来自 3 种冠脉血管:(1)心外膜冠脉,直径 $500\ \mu\text{m} \sim 5\ \text{mm}$,属于血流容量和传导血管,这类血管的血流阻力通常很小;(2)前小动脉,直径 $100 \sim 500\ \mu\text{m}$,随着这部分血管的行程,冠脉内压力有一定程度下降;(3)小动脉直径 $< 100\ \mu\text{m}$,为进入毛细血管前的血管,行走

在心肌内,是冠脉内压力下降的主要部位,也被称为阻力血管。在应用血管扩张药物使冠脉扩张,最大化消除阻力血管影响的前提下,管腔狭窄导致的压力下降与血流下降可呈线性正比关系^[8]。

FFR 是指在冠脉最大激发状态下,通过压力导丝测定狭窄远端压力与升主动脉压力的比值。在没有狭窄的情况下,FFR 值为 1.0。既往来自于稳定型冠心病患者的研究表明, $\text{FFR} < 0.75$ 对诊断心肌缺血的特异性达到 100% ,而 $\text{FFR} > 0.80$ 表明无心肌缺血(敏感性 90%)^[9]。尽管这些 FFR 界值应用于存在微血管病变、心肌梗死后、不稳定心绞痛患者群体时仍需慎重,但目前的总体观点认为 $\text{FFR} \leq 0.80$ 提示病变会导致血流动力学障碍,具有生理学意义,应行 PCI 治疗^[10-11]。

众多临床随机研究结果均已证实,FFR 指导下的 PCI 有助于减少患者不良事件的发生,减少医疗费用的支出^[5-7,12-13]。因此,国内外各项治疗指南也着重突出了 FFR 在 PCI 中的地位。2018 年欧洲心肌血运重建指南指出,当患者无其他缺血证据时,应用 FFR 评估临界病变的血流动力学是 I 类推荐(证据等级 A);多支血管病变患者进行 PCI 治疗时应当使用 FFR 指导(II a 类推荐,证据等级 B)^[4]。2016 年的中国经皮冠状动脉介入治疗指南中提到了 FFR 能特异地反映冠脉狭窄的功能学严重程度,对开口、分支、多支和弥漫性病变均有一定的指导意义。对没有缺血证据的稳定型冠心病患者,推荐对冠状动脉造影目测直径狭窄 $50\% \sim 90\%$ 的病变行 FFR 评估(I 类推荐,证据等级 A)^[3]。

基金项目:国家自然科学基金(8187002);浦东新区卫生系统学科带头人培养计划(PWRd2018-06)

作者单位:200120 上海,同济大学附属东方医院心脏内科

通信作者:张奇, E-mail: zhangqh@hotmail.com

FFR 是目前公认的冠脉生理学评估的金标准,但其临床应用有一定的局限性。压力导丝操作的并发症(如血管痉挛、夹层),高昂费用,药物激发的潜在风险等,限制了其在临床实践中的常规使用及反复使用^[14]。

2 QFR 的测定

QFR 基于造影图像计算机三维定量分析(3D-QCA),不需要压力导丝检测。计算的原理包括:(1)无狭窄的情况下冠脉内压力不变;(2)通过流体力学方程来确定冠脉血流通过狭窄病变时的压力下降;(3)与参考血管比较,通过 3D-QCA 分析确定狭窄病变部位的几何特征;(4)冠脉流速远端与近端相比保持不变,但质量流率(单位时间内通过管腔的血流量)随着血管变细和分支发出逐渐降低。因此,血管节段的质量流率可根据平均血流速率和 3D-QCA 计算出的参考血管直径得出。具体测定方法包括离线和实时在线两种,在冠脉造影影像中选取 2 幅投射角度 $\geq 25^\circ$ 的图像,对病变节段进行 3D-QCA 分析,计算管腔的狭窄百分比(DS%)、病变长度(LL)、最小管腔直径(MLD)、参考近端和远端血管直径以及面积狭窄百分比(AS%)。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^[15]。

3 QFR 与 FFR 相关性验证临床研究

FAVOR Study 研究^[15]是一项双盲、前瞻性、观察性试验。在 73 例受试者的 84 支血管中,采用 3 种 QFR 计算模型,即固定激发血流(fQFR),造影剂激发血流(cQFR)和腺苷激发血流(aQFR),比较其与传统压力导丝测量的 FFR 之间的差异。结果提示 3 种模型的 QFR 与 FFR 均有良好的相关性,fQFR、cQFR、aQFR 与 FFR 的平均差异分别为 0.003 ± 0.069 ($P=0.66$), 0.001 ± 0.059 ($P=0.90$)和 -0.001 ± 0.065 ($P=0.90$)。以 FFR ≤ 0.80 为阈值的诊断准确率分别为 80%、86%和 87%。计算 QFR 提高了三维定量冠状动脉造影诊断狭窄意义的准确性,并且不需要药物充血诱导,同时具有诊断准确性及临床便利性,在临床应用中指导 PCI 治疗的可行性更高。

The FAVOR II CHINA 研究^[16]是在中国进行的前瞻性、多中心、对照研究,入选目测狭窄 30%~90%、参考血管 ≥ 2 mm 的病变,比较 QFR 与传统导丝测定的 FFR。308 例患者的 328 支血管病变接受了实时的 QFR 和 FFR 分析。结果表明,

QFR 诊断准确率在患者水平和血管水平分别为 92.4%和 92.7%,均显著高于预先设定的目标值(75%)。在鉴别有血流动力学意义的狭窄病变时,QFR 的敏感性(94.6%对 62.5%, $P<0.001$)和特异性(91.7%对 58.1%, $P<0.001$)均显著高于 QCA。QFR 阳性预测值及阴性预测值分别达到了 85.5%和 97.1%。研究结果证明了 QFR 诊断病变的血流动力学意义的准确性。

The FAVOR II E/J 研究^[17]是在欧洲和日本开展的前瞻性、观察性、研究者发起的多中心研究,选取了 11 个中心的 329 例受试者,对 317 个病变进行 FFR、QFR 和二维定量分析(2D-QCA)对照评估,主要终点为以 FFR 为参考标准的 QFR 与 2D-QCA 的敏感性和特异性。结果显示,病变血管平均 FFR、QFR 以及直径狭窄分别为 0.83 ± 0.09 , 0.82 ± 0.1 , (45 ± 10)%。QFR 的敏感性(86.5%对 44.2%, $P<0.001$)和特异性(86.9%对 76.5%, $P=0.002$)均显著高于 2D-QCA。导管室内实时计算 QFR 所用的时间也明显少于 FFR。该研究结果表明,在导管室内应用 QFR 测定中度狭窄病变的血流动力学意义是可行的,且优于 2D-QCA。

WIFI II 研究^[18]对 191 例受试者的 292 个病变进行 FFR 测量,QFR 测定成功率 94%。以导丝测量的 FFR 为参考标准,两种方法的平均差异为 0.01 ± 0.08 。QFR 的敏感性、特异性、阴性预测值和阳性预测值分别为 77%、86%、75%和 87%。研究结果提示,QFR 与 FFR 保持了很好的一致性。

新发表的基于上述 4 项随机研究的荟萃分析结果表明,QFR 与 FFR 的总体吻合率良好(平均差异 0.009 ± 0.068),QFR 的诊断敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 84%、88%、80%和 95%^[19]。

此外,多项单中心研究也提示了 QFR 在评估病变功能学意义上的作用和准确性。Smit 等^[20]的研究表明,cQFR 与负荷核素心肌灌注显像(SPECT-MPI)具有良好的一致性。Emori 等^[21]的研究表明,QFR 和瞬时无波型比率(iFR)相关性良好;与 iFR 相比,QFR 与 FFR 的匹配度更高;对于造影中度狭窄病变,QFR 可作为评估其生理学意义的有效手段。Spitaleri 等^[22]探讨了 QFR 在急性 ST 段抬高型心肌梗死合并多支血管病变患者非罪犯血管病变评估中的作用,结果提示 QFR 测定值稳定性良好(间隔 3~4 d),且与 FFR 高度匹配,其

敏感性、特异性、阴性预测值和阳性预测值分别为 88%、97%、94% 和 94%。

目前尚没有 QFR 与临床预后相关的研究,正在进行的 FAVOR III China (NCT03656848) 和 FAVOR III Europe Japan (NCT03729739) 研究有望给出这方面的数据。

4 QFR 的应用前景及局限性

QFR 作为一项新型的冠脉病变生理学功能评估技术,在评估中度狭窄病变的血流动力学意义中与传统 FFR 具有良好的一致性,但临床可操作性更强、费用低,适合推广使用。随着更多与临床预后相关的临床研究的进行,其在临床实践中的应用价值将得到进一步验证。

既往应用 FFR 的领域均可考虑以 QFR 替代,包括对多支血管病变患者进行功能性完全血运重建、结合 SYNTAX 积分判断患者预后、PCI 术后残留病变 QFR 对预后的影响等^[22-23]。基于光学干涉断层成像(OCT)的 QFR 技术(OFR),可同时获得病变斑块的影像学及功能学信息,有望给临床治疗及预后判断提供依据。另外,对一些特殊病变类型,如分叉病变、弥漫性病变,QFR 的应用可能会对 PCI 的治疗策略产生重要影响。

QFR 临床应用的注意事项及限制:(1)QFR 是基于造影结果对病变生理学功能的评估手段,任何影响造影质量或不符合要求的造影结果均会导致 QFR 测量失败,但此类造影操作上的限制只要培训医生按照 QFR 图像采集要求操作即可消除。(2)对于某些特殊类型的病变,如左主干或右冠脉开口病变、病变段血管扭曲、过度重叠等,QFR 不能准确测量。传统导丝测定 FFR 并结合其他血管腔内影像学技术可帮助判断此类病变性质。(3)QFR 的测定基于 TIMI 计帧法来评估血流速度,目前还没有研究评估术者注射造影剂的力量与 QFR 测值之间的关系。(4)既往心肌梗死罪犯血管、小血管病变、微循环功能障碍患者,测定 FFR 的意义目前仍有争议,QFR 可能不适合用于此类患者。

5 小结

冠脉狭窄病变的功能学评估对是否进行 PCI 具有重要的指导意义。QFR 与传统 FFR 具有良好的相关性,具有安全、快速、低成本、可重复性强等优点,有重要的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] 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.

- [2] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease[J]. J Vasc Surg, 2007, 356 (15):1503-1516.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Pijls NH, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis—5-year follow-up of the DEFER study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(21):2105-2111.
- [6] 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.
- [7] De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2014, 371(13):1208-1217.
- [8] Van De Hoef TP, Meuwissen M, Escaned J, et al. Fractional flow reserve as a surrogate for inducible myocardial ischaemia[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(8):439-452.
- [9] Pijls NJ, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses[J]. N Engl J Med, 1996, 334(26):1703-1708.
- [10] Lotfi A, Jeremias A, Fearon WF, et al. Expert consensus statement on the use of fractional flow reserve, intravascular ultrasound, and optical coherence tomography: a consensus statement of the society of cardiovascular angiography and interventions[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 83(4):509-518.
- [11] Melikian N, De Bondt P, Tonino P, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3(3):307-314.
- [12] De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2012, 367(11):991-1001.
- [13] Davies JE, Sen S, Dehbi HM, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI[J]. N Engl J Med, 2017, 376(19):1824-1834.
- [14] Cesaro A, Gagnano F, Di Girolamo D, et al. Functional assessment of coronary stenosis: an overview of available techniques. Is quantitative flow ratio a step to the future?

[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2018, 16(12):951-962.

[15] Tu SX, Westra J, Yang JQ, 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.

[16] 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.

[17] 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):e29980523.

[18] 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.

[19] Westra J, Tu S, Campo G, et al. Diagnostic performance of quantitative flow ratio in prospectively enrolled patients; an individual patient-data meta-analysis[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 94(5):693-701.

[20] Smit JM, Koning G, Van Rosendaal AR, et al. Relationship between coronary contrast-flow quantitative flow ratio and myocardial ischemia assessed by SPECT MPI[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(11):1888-1896.

[21] Emori H, Kubo T, Kameyama T, et al. Quantitative flow ratio and instantaneous wave-free ratio for the assessment of the functional severity of intermediate coronary artery stenosis[J]. Coron Artery Dis, 2018, 29(8):611-617.

[22] 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.

[23] Asano T, Katagiri Y, Chang CC, 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.

(收稿:2019-05-25 修回:2019-10-30)
(本文编辑:丁媛媛)

