

冠状动脉CT血流储备分数研究进展

肖亚楠 高传玉 尤世杰

【摘要】 血流储备分数 (FFR) 是诊断冠状动脉功能性狭窄的金标准。冠状动脉电子计算机断层扫描血流储备分数 (CT-FFR) 是以冠状动脉 CT 血管成像数据为基础, 重建冠状动脉三维结构后即可计算冠状动脉各处的 FFR 值。CT-FFR 通过一次 CT 即可实现冠状动脉的解剖和功能学评价, 具有重要的临床价值。临床研究证实了 CT-FFR 的诊断性能, 并探索了其在临床决策、患者预后方面的价值。随着国产 CT-FFR 软件的问世, 涌现了许多针对国产 CT-FFR 软件诊断性能的研究。该文介绍了 CT-FFR 的应用领域及其优缺点。

【关键词】 血流储备分数; 冠状动脉 CT 血流储备分数

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.01.012

RIPCORDER 研究指出, 稳定性胸痛患者冠状动脉 (冠脉) 管腔的狭窄程度和血流储备分数 (FFR) 的不一致率达 30%^[1]。与单纯冠脉造影 (ICA) 相比, 进行 FFR 测量后约 26% 的患者诊疗计划发生改变。FFR 作为诊断冠脉功能性狭窄的金标准, 对指导后续的临床决策具有重要意义。但由于测量 FFR 操作复杂、费用高、需药物负荷等, 无法大规模临床应用。在此背景下, 以冠脉 CT 血管成像 (CCTA) 数据为基础, 结合计算流体力学 (CFD) 得出的冠脉 CT 血流储备分数 (CT-FFR), 具有其无创、与 FFR 相关性高的特点, 能“一站式”评估冠脉解剖结构与功能学变化。目前正式获批临床应用的 CT-FFR 软件, 一是美国 HeartFlow 公司基于 CFD 研发的 CT-FFR, 另一个就是我国自主研发的基于深度学习算法的深脉分数 (DEEPVESSEL-FFR)。

1 CT-FFR的诊断性能

PACIFIC 研究对 208 例可疑冠脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 患者、505 支血管进行了回顾性分析, 所有患者均行 CCTA、单光子发射计算机断层成像术 (SPECT)、正电子发射计算机断层显像 (PET) 检查, 并于 2 周内行 3 支血管的 FFR 测定, 结果由核心实验室进行盲法分析^[2]。结果表明, 在血管及患者水平 CT-FFR 诊断缺血性病变的曲线下面积 (AUC) 均优于 CCTA 和 SPECT (P 均 <0.01)。

CT-FFR 在血管水平的 AUC 高于 PET, 但在患者水平两者的 AUC 值无统计学差异 (0.94 对 0.91, $P=0.56$)。

Wardziak 等^[3]以 FFR 为金标准, 纳入 90 例患者, 96 支血管 (狭窄程度 50%~90%)。结果表明, 在血管水平 CT-FFR 诊断缺血性狭窄的 AUC 为 0.835, 显著优于 ICA (0.652) 和 CCTA (0.660)。CT-FFR 的诊断准确性为 76%, 表明在冠状动脉中等程度病变 (50%~90%) 中, CCTA+CT-FFR 对冠脉缺血性狭窄的诊断准确率高。2019 年欧洲心脏学会 (ESC) 指南也指出, CCTA 联合 CT-FFR 在识别需血运重建的目标方面效果不劣于 ICA+FFR^[4]。

但较少有研究关注 CT-FFR 在急性胸痛患者中的可行性及诊断价值。Chinnaiyan 等^[5]回顾性分析了 2 302 例无冠心病急性胸痛患者的 CCTA, 555 例患者进入最终分析, 并随机分为 CT-FFR 组 ($n=297$) 和 CCTA 组 ($n=258$)。结果表明, 急性胸痛患者 CT-FFR 的失败率仅为 1.6%。在 90 d 随访期内, CT-FFR 组和 CCTA 组的主要不良心血管事件 (MACE) 发生率无显著差异。当 CT-FFR >0.8 时, 血运重建推迟, 但并未发生死亡或心肌梗死事件。与侵入性检查相比, 两组间的诊断错误率并无显著差异。

2 CT-FFR可指导临床决策、判断预后

为了比较 CT-FFR 与 CCTA 在稳定型冠心病患者中的预后价值, Ithdayhid 等^[6]进行了一项前瞻性亚组分析 ($n=206$)。结果表明, 对稳定型

基金项目: 国家科技部重点研发专项 (2018YFC0114502)
作者单位: 450000 郑州大学人民医院 河南省人民医院心脏中心
阜外华中心血管病医院 (肖亚楠, 高传玉); 100037 北京中国医学科学院阜外医院心血管内科 (尤世杰)
通信作者: 高传玉, E-mail: gaocy6802@163.com

冠心病患者 CT-FFR 值每减少 0.05 其主要终点事件和 MACE 事件分别为原来的 1.7 和 1.4 倍。CT-FFR 是稳定型冠心病患者临床结局的独立预测因子。对于稳定型冠心病患者, CT-FFR 在长期临床结局上的预测价值优于 CCTA。

Collet 等^[7]组织 A、B 两组心脏治疗团队分别对 223 例有左主干病变、三支血管病变或计划行经皮冠脉介入术(PCI)或冠脉旁路移植术(CABG)的患者,在有创和无创 SYNTAX II 评分基础上进行诊断, A 组依据 ICA、B 组依据 CCTA 和 CT-FFR 结果指导临床决策。结果表明,两组间一致性高达 0.82 (95% CI :0.73~0.90), CT-FFR 改变了 7% 患者的临床决策。但 CT-FFR 指导临床决策的前瞻性、随机对照实验十分缺乏。

3 基于深度学习算法的CT-FFR

3.1 基于深度学习算法的DEEPVESSEL-FFR工作原理

DEEPVESSEL-FFR 通过由多级神经网络和双向递归神经网络构建的深度学习算法架构,计算冠脉树各处的 FFR 值,计算过程大致分为两个阶段。第一阶段基于 CCTA 图像数据重建冠脉树模型,并将模型信息输入多级神经网络,再对冠脉信息进行解译;第二阶段由双向递归神经网络组成,其中循环网络允许在数据序列链中输入历史信息,通过在训练过程中应用权重双向传递数据;输出层则可返回每个输入神经元的 DEEPVESSEL-FFR 值^[8]。在实际临床操作中,临床工作者仅需将患者的 CCTA 数据以 DICOM 格式上传至 DEEPVESSEL-FFR 软件即可得出患者冠脉树上任一点的 FFR 值。

3.2 DEEPVESSEL-FFR的诊断性能

Wang 等^[8]以 ICA-FFR 为金标准,对 DEEPVESSEL-FFR 诊断冠脉功能性狭窄的准确性进行了评估。该研究纳入 63 例患者,71 支血管(左前降支占比 45.1%)。所有患者均行 CCTA 及 FFR 检查,且至少有一支血管狭窄程度在 30%~90% 之间。结果表明,DEEPVESSEL-FFR 与 ICA-FFR 具有良好的相关性($r=0.686$, $P<0.001$)。DEEPVESSEL-FFR 在患者水平的准确性、敏感度、特异度分别为 87.30%、97.14%、75.00%,在血管水平的准确率、敏感度、特异度分别为 88.73%、97.56%、76.67%。同时,DEEPVESSEL-FFR 在患者及血管水平的 AUC 值分别为 0.928 (95%CI: 0.833~0.978)、0.933 (95%CI: 0.848~0.979),且其计算速度为 (120±

13) s,与 CFD 的 CT-FFR 相比,DEEPVESSEL-FFR 更快,更准确,更高效。

Li 等^[9]则以 ICA-FFR 为金标准,对 DEEPVESSEL-FFR 诊断冠脉功能性狭窄的准确性及预后价值进行了回顾性分析。结果表明,在患者及血管水平 DEEPVESSEL-FFR 的诊断准确性、敏感度、特异度均优于 CCTA (90.4% 对 56.2%; 88.1% 对 52.4%; 93.6% 对 61.3%, P 均 <0.05)。CT-FFR ≤ 0.8 是患者再住院及 MACE 事件的危险因素 (HR=4.51, 95% CI :1.08~18.9; HR=7.26, 95% CI :0.88~59.8)。

Liu 等^[10]开展的 1 项针对 DEEPVESSEL-FFR 的回顾性研究共纳入 243 例有心肌缺血、CTA $>50\%$ 的患者,由 ICA 指导决策,回顾性测量患者的 DEEPVESSEL-FFR 值,并与 ICA 指导治疗组的 2 年临床结局进行比较。结果表明,当使用 DEEPVESSEL-FFR 进行临床决策时 72% 的患者可避免诊断性 ICA。同时,DEEPVESSEL-FFR 与 ICA 指导血运重建的组间 MACE 事件发生率无显著差异。

4 CT-FFR新的临床使用场景

4.1 CT-FFR在PCI术后患者中的应用

Tang 等^[11]研究了基于机器学习的 CT-FFR 在 PCI 后患者中使用的可行性和预后价值。研究表明,在 33 例患者中 CT-FFR 诊断具有血流动力学意义的支架内再狭窄的准确率为 85%, CT-FFR 与 FFR 组内相关性为 0.84。

4.2 CT-FFR在钙化病变中的应用

Tesche 等^[12]纳入 314 例患者、482 支血管探索了冠脉钙化(CAC)积分对基于人工智能的 CT-FFR 诊断价值,结果表明 CT-FFR 在患者及血管水平的诊断准确率均高于 CCTA (83% 对 73%; 78% 对 60%) 且不受 CAC 积分影响。同时,在不同的 CAC 积分水平,CT-FFR 诊断缺血性狭窄的准确率、敏感度、特异度均无显著差异。一项 meta 分析指出,当 CAC ≥ 400 时其诊断特异度显著低于 CAC 积分 <400 。CAC 积分 $>1\ 000$ 时其特异度仅为 0.52^[13]。因此 CT-FFR 在严重钙化病变中的应用仍需慎重。

4.3 CT-FFR在串联病变中的价值

Modi 等^[14]探索了基于 CT-FFR 的 PCI 规划工具 (FFRCT-P) 判断串联病变中单处狭窄的血流动力学的准确性。研究纳入 24 例患者、19 支血管。在 PCI 前进行 FFR 回撤以获取每处狭窄的 FFR 压力变化,并测量其中一个病变行 PCI 后的真

实 FFR 值。以真实 FFR 值为金标准,评估 FFR 回撤、FFRCT 和新技术(FFRCT-P)的准确性。结果表明,FFR 回撤、CT-FFR 均低估了单个狭窄对整体血管负荷的影响。使用 FFRCT-P 则可使狭窄低估率降至 7%,可以更准确地判断串联病变中单处狭窄的真实 FFR 值,并可在 PCI 前进行虚拟手术规划,以选择最佳的血运重建策略。

4.4 CT-FFR联合斑块特点判断冠心病患者预后

研究表明,高危斑块特征(HRPC)会增加冠心病患者心血管事件的发生率,同时高风险斑块对冠心病患者预后的影响与 FFR 不同。即使 $FFR > 0.8$, $HRPC \geq 3$ 的病变中血管相关的复合结局事件发生率也显著高于 $HRPC < 3$ 的病变(HR 3.964, $P = 0.007$)^[15]。通过 1 次 CCTA 扫描可同时获取患者的斑块特征与 CT-FFR 数值,将两者结合可更精准地判断患者预后。Kawasaki 等^[16]通过基于机器学习的随机森林分析模型发现,与 ICA-FFR 相比,整合 CT-FFR 和斑块信息后重分类改善指标为 0.297,综合判别改善指数为 0.254。

5 CT-FFR的局限性

首先,CT-FFR 成功与否高度依赖于 CCTA 的图像质量,而运动伪影、CT 扫描层厚和心率都会显著影响 CCTA 图像质量^[17]。其次,CT-FFR 在 0.75~0.80 之间时,诊断性能不佳。研究表明,在血管水平当 CT-FFR 值介于 0.74~0.82 之间时,CT-FFR 与 FFR 的诊断特异度仅为 54%、40%。当 $CT-FFR \leq 0.75$ 或 $CT-FFR \geq 0.84$ 时,CT-FFR 与 FFR 的诊断特异度分别为 87%、91%^[18]。最后,CT-FFR 能否真正降低医疗成本仍存争议。FORECAST 研究^[19]是一项多中心的 RCT 研究,共纳入 1 400 例新发稳定性胸痛患者,随机分为标准治疗组和实验组(CCTA+CT-FFR)。结果表明,随访 9 个月内两组间的整体心脏花费无统计学差异,同时两组间的主要不良心脑血管事件、心绞痛严重程度、生活质量改善也无显著差异。但由于随访时间较短、实验组 CT-FFR 检测比例仅占 31% 等原因,仍需理性看待这一结论。

6 小结

随着 CT-FFR 临床应用证据的积累,这一技术也得到了国内外指南的认可。2017 年英国国家卫生与临床优化研究所指南^[20]推荐 CT-FFR 用于胸痛患者的一线筛查,并认为 CT-FFR 可减少不必要的有创检查和治疗,节约医疗成本。2020 年冠脉

CT 血流储备分数应用中国专家建议^[21]指出:与 CCTA 相比,CT-FFR 对缺血性狭窄诊断效能更高,并且 CT-FFR 可作为冠心病患者近期和远期预后评估的方法,改善患者的危险分层能力。2021 年国际心血管 CT 协会冠脉 CT 专家共识^[22]中指出,对于有中重度单支或多支血管病变的患者,CT-FFR 可用于指导临床决策。

最早的 HeartFlow CT-FFR 软件尽管较为准确,但由于计算复杂、耗时长,无法满足临床需求。而近年来出现的降维 CT-FFR^[23]以及基于机器学习和人工智能的 CT-FFR^[9],不仅诊断性能优越,而且可进行现场计算。但迄今为止,国内外所有针对 CT-FFR 的研究更着重于判断其诊断性能,其主要终点多为非临床终点,缺少随机对照研究,观察时间短,证据级别相对较低。

参 考 文 献

- [1] Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain? The RIPCORD study[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2014, 7(2):248-255.
- [2] Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, et al. Comparison of coronary computed tomography angiography, fractional flow reserve, and perfusion imaging for ischemia diagnosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(2):161-173.
- [3] Wardziak Ł, Kruk M, Pleban W, et al. Coronary CTA enhanced with CTA based FFR analysis provides higher diagnostic value than invasive coronary angiography in patients with intermediate coronary stenosis[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2019, 13(1):62-67.
- [4] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2020, 41(3):407-477.
- [5] Chinnaiyan KM, Safian RD, Gallagher ML, et al. Clinical use of CT-derived fractional flow reserve in the emergency department[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(2 Pt 1):452-461.
- [6] 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.
- [7] Collet C, Onuma Y, Andreini D, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease[J]. Eur Heart J, 2018, 39(41):3689-3698.
- [8] 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.
- [9] Li Y, Qiu H, Hou Z, Zheng J, et al. Additional value of deep learning computed tomographic angiography-based fractional flow reserve in detecting coronary stenosis and predicting

- outcomes[J]. *Acta Radiol*, 2021;284185120983977.
- [10] Liu X, Mo X, Zhang H, et al. A 2-year investigation of the impact of the computed tomography-derived fractional flow reserve calculated using a deep learning algorithm on routine decision-making for coronary artery disease management[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(9):7039-7046.
- [11] Tang CX, Guo BJ, Schoepf JU, et al. Feasibility and prognostic role of machine learning-based FFRCT in patients with stent implantation[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(9):6592-6604.
- [12] Tesche C, Otani K, De Cecco CN, et al. Influence of coronary calcium on diagnostic performance of machine learning CT-FFR: results from MACHINE registry[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(3):760-770.
- [13] Han D, Lin A, Gransar H, et al. Influence of coronary artery calcium score on computed tomography-derived fractional flow reserve: a meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(3):702-703.
- [14] Modi BN, Sankaran S, Kim HJ, et al. Predicting the physiological effect of revascularization in serially diseased coronary arteries[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(2):e007577.
- [15] Lee JM, Choi KH, Koo BK, et al. Prognostic implications of plaque characteristics and stenosis severity in patients with coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(19):2413-2424.
- [16] Kawasaki T, Kidoh M, Kido T, et al. Evaluation of significant coronary artery disease based on CT fractional flow reserve and plaque characteristics using random forest analysis in machine learning[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(12):1700-1708.
- [17] 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.
- [18] Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, et al. Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease: a meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(7 Pt 2):1316-1325.
- [19] Curzen N, Nicholas Z, Stuart B, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(37):3844-3852.
- [20] Moss AJ, Williams MC, Newby DE, et al. The updated NICE guidelines: cardiac CT as the first-line test for coronary artery disease[J]. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*, 2017, 10(5):15.
- [21] 中华医学会放射分学会质量控制与安全管理专业委员会, 江苏省医学会放射分会智能影像与质量安全学组. 冠状动脉CT血流储备分数应用中国专家建议[J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(10):925-933.
- [22] Narula J, Chandrashekhar Y, Ahmadi A, et al. SCCT 2021 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the society of cardiovascular computed tomography[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2021, 15(3):192-217.
- [23] Ithdayhid AR, Sakaguchi T, Kerrisk B, et al. Influence of operator expertise and coronary luminal segmentation technique on diagnostic performance, precision and reproducibility of reduced-order CT-derived fractional flow reserve technique[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020, 14(4):356-362.
- (收稿:2021-06-05 修回:2021-11-02)
(本文编辑:程雪艳)

=====

(上接第 27 页)

- [35] Wang P, Cheng M, Wang P, et al. SNP rs2243828 in MPO associated with myeloperoxidase level and atrial fibrillation risk in Chinese Han population[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(17):10263-10266.
- [36] Ramacciotti E, Hawley AE, Farris DM, et al. Leukocyte-and platelet-derived microparticles correlate with thrombus weight and tissue factor activity in an experimental mouse model of venous thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(4):748-754.
- [37] Mallat Z, Hugel B, Ohan J, et al. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity[J]. *Circulation*, 1999, 99(3):348-353.
- [38] Simak J, Gelderman MP, Yu H, et al. Circulating endothelial microparticles in acute ischemic stroke: a link to severity, lesion volume and outcome[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(6):1296-1302.
- [39] Wang L, Bi Y, Yu M, et al. Phosphatidylserine-exposing blood cells and microparticles induce procoagulant activity in non-valvular atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258:138-143.
- [40] Siwaponanan P, Keawvichit R, Udompunterak S, et al. Altered profile of circulating microparticles in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(4):425-431.
- [41] Liles J, Liles J, Wanderling C, et al. Increased level of thrombotic biomarkers in patients with atrial fibrillation despite traditional and new anticoagulant therapy[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(8):743-748.
- [42] Pourtau L, Sellal JM, Lacroix R, et al. Platelet function and microparticle levels in atrial fibrillation: changes during the acute episode[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243:216-222.
- (收稿:2021-01-25 修回:2021-07-22)
(本文编辑:胡晓静)