

· 综 述 ·

基于冠状动脉 CT 的血流储备分数诊断冠心病的价值和临床研究进展

郭欣¹, 李树斌², 张旭霞², 郭瑾桐^{3*}

(¹ 解放军 96605 部队医院心血管内科, 通化 134002; ² 通化市中心医院心血管内科, 通化 134002; ³ 西安交通大学医学院第一附属医院心血管内科, 西安 710061)

【摘 要】 冠状动脉 CT 血管成像(CCTA)可以评估冠状动脉的解剖学狭窄,但不能准确判断冠状动脉狭窄尤其临界病变是否可引起相应的心肌缺血。血流储备分数(FFR)是评估冠状动脉狭窄是否引起功能性缺血的金标准,但属于有创性检查,且费用昂贵,临床上尚未普及应用。基于冠状动脉 CT 的血流储备分数(FFRCT)实现了无创条件功能学和解剖学的结合,对冠心病的诊断具有重要的意义,本文就 FFRCT 诊断冠心病的价值和临床研究进展作一综述。

【关键词】 血流储备分数;基于冠状动脉 CT 的血流储备分数;冠状动脉 CT 血管成像

【中图分类号】 R54 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.09.156

Value of and clinical progress in fractional flow reserve based on coronary CT angiography in diagnosis of coronary heart disease

GUO Xin¹, LI Shu-Bin², ZHANG Xu-Xia², GUO Jin-Tong^{3*}

(¹Department of Cardiology, Chinese PLA No. 96605 Hospital, Tonghua 134002, China; ²Department of Cardiology, Tonghua Central Hospital, Tonghua 134002, China; ³Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

【Abstract】 Coronary CT angiography (CCTA) can be employed to assess the anatomical stenosis of the coronary artery but is unable to accurately determine whether the stenosis, especially borderline ones, can cause the myocardial ischemia. Fractional flow reserve (FFR) is a gold standard for assessing functional ischemia as a result of coronary stenosis, but it's invasive and expensive, so it has not been widely used in clinical practice. The fractional flow reserve based on coronary CT (FFRCT), a non-invasive combination of function and anatomy, is of great significance for the diagnosis of coronary heart disease. This article reviews the value and clinical progress of FFRCT in the diagnosis of coronary heart disease.

【Key words】 fractional flow reserve; fractional flow reserve based on coronary CT angiography; coronary CT angiography

Corresponding author: GUO Jin-Tong, E-mail: 3689481@qq.com

冠状动脉 CT 血管成像(coronary computed tomography angiography, CCTA)指从外周静脉注射对比剂,在 X 线下显示冠状动脉狭窄的程度和范围,是判断冠状动脉有无狭窄的无创性检查方法。冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)进一步增加了冠状动脉狭窄程度判断的准确性,但上述两者仅能从解剖学上评估冠状动脉狭窄的严重程度,不能准确判断狭窄是否可引起功能性缺血^[1,2]。血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)是诊断冠状动脉病变是否引起心肌缺血的金标准,能对冠状动脉功能学进行评估,但因其为有创性检查且费用高,限制了在临床上的广泛应用^[3,4]。基于冠状动脉 CT 的血

流储备分数(fractional flow reserve based on coronary computed tomography angiography, FFRCT)实现了无创条件下功能学和解剖学的结合,对冠心病的诊断具有重要的意义,本文就 FFRCT 诊断冠心病的价值和临床研究进展作一综述。

1 FFRCT 基本原理

冠状动脉无明显狭窄时冠状动脉血流自近端流向远端保持着血流传导系统压力的稳定,而冠状动脉狭窄时会引起病变远端压力的下降,因此冠状动脉内压力的变化可代表冠状动脉狭窄病变对心肌灌注所造成的生理影响,通过测定冠状动脉内压力变

化,可间接了解冠状动脉狭窄是否可引起心肌缺血。随着压力导丝的出现,荷兰科学家 Pijls 等^[5]于1993年首先提出了通过测定压力变化推算冠状动脉血流的指标——FFR,并将其定义为冠状动脉存在狭窄病变时应用血管活性药物使冠状动脉达到最大充血扩张状态,应用压力导丝测定狭窄冠状动脉所供血的心肌区域所能获得的最大血流量与该血管供血区域理论上所能获得的最大血流量比值。FFRCT 是利用计算机技术模拟流体力学的原理,将计算流体力学(computational fluid dynamics,CFD)应用于冠状动脉 CT 成像技术并计算出模拟的 FFR 数值,即首先获得冠状动脉图像,再利用计算机软件根据冠状动脉解剖学信息模拟冠状动脉的血流动力学情况。CFD 技术可以利用 CCTA 图像模拟计算冠状动脉血流流速、壁面剪切力和模拟 FFR,通过对 CCTA 三维模型实施 CFD 技术,模拟出冠状动脉的血流动力学特点,进而利用得到的参数计算 FFRCT^[6,7]。FFRCT 的计算无需改变冠状动脉 CCTA 的操作流程、图像采集方式和药物的应用,也不会增加对比剂剂量和放射线剂量^[6],这种一站式检查能从根本上避免不必要的 CAG、FFR 测量等有创性检查带来的手术风险和不必要的血运重建治疗。

2 FFRCT 诊断冠心病的价值及其临床相关研究

目前关于 FFRCT 的临床研究均是基于 CCTA 和压力导丝测定 FFR 作为对照的方面,这些临床研究多以 $\text{FFR} \leq 0.80$ 作为功能性缺血的诊断标准,其结果一致显示 FFRCT 对于冠状动脉狭窄和缺血的诊断及评价是准确的,且与 FFR 相关性良好。同时 FFRCT 评估心肌缺血的 Meta 分析^[8]也显示 CCTA 联合 FFRCT 对引起缺血的冠状动脉病变进行检测和排除,可有效提高 CCTA 对心肌缺血诊断的准确性。

2.1 DISCOVER-FLOW 研究

首个评估 FFRCT 计算结果对冠状动脉缺血性疾病诊断价值的多中心、前瞻性大型临床研究^[9],纳入了 5 个临床中心的 103 例冠心病患者(CCTA 提示至少有 1 支血管直径狭窄 $\geq 50\%$),所有患者均成功行 FFR 检查,并根据 CCTA 影像资料计算出 FFRCT,分别评价 CCTA 和 FFRCT ≤ 0.80 在冠状动脉缺血性病变方面的诊断价值,结果显示,相比于 CCTA,FFRCT 评价病变血管更显优势[灵敏度(91.4%和 87.9%),特异度(82.2%和 39.6%),阳

性预测值(73.9%和 46.5%),阴性预测值(92.6%和 88.9%),准确度(84.3%和 58.5%)],其中 FFRCT 识别狭窄处血流动力学特征的特异度和准确度比 CCTA 分别提高了 42.4%和 25.8%。将计算出的 FFRCT 数值与侵入性压力导丝测量的 FFR 数值进行 Spearman 相关性分析,发现二者有较好的相关性($r = 0.717, P < 0.001$)。综合上述结果该研究提示 FFRCT 在辨别冠状动脉病变是否引起功能性缺血方面具有较好的临床应用价值,可以无创并准确地判断导致心肌缺血的冠状动脉病变。

2.2 DeFACTO 研究

单独采用受试者工作特征曲线下面积(area under curve,AUC)分析时,FFRCT 诊断的敏感性和特异性均高于冠状动脉 CCTA,这表明在临界病变患者中 FFRCT 的诊断优势更加显著。而 DeFACTO 研究^[10]探讨了 CCTA 联合 FFRCT 对冠状动脉狭窄处血流动力学特点的评估和诊断功能性缺血的临床价值,该研究纳入 17 个研究中心的 238 例冠心病患者,患者均行 CCTA 和后续的 FFRCT 分析,然后进一步行 CAG 和 FFR 检查,以 $\text{FFR} \leq 0.80$ 为诊断冠状动脉缺血的标准,研究结果显示 CCTA 联合 FFRCT 与单纯 CCTA 诊断心肌局部血运障碍的准确率分别为 73%和 64%,前者灵敏度(90%和 84%)和阴性预测值(84% vs 72%)明显提高,表明 CCTA 联合 FFRCT 有效提高了诊断冠心病的准确性,降低了假阴性率。该研究提示对于造成血流动力学异常的冠状动脉病变,FFRCT 在 CCTA 的基础上可进一步提高诊断的准确性,二者联用对冠状动脉血流动力学改变的鉴别能力较单独应用 CCTA 显著增加。

2.3 Heart Flow NXT 研究

Heart Flow NXT 研究同样是一项多中心、前瞻性的临床研究^[11],内容是评估 FFRCT 对稳定型冠心病患者的诊断价值,该研究纳入的患者均口服硝酸酯类药物以扩张冠状动脉,并采用更精确的 CT 三维重建技术进行模拟,因此更能反映实际临床情况下 FFRCT 诊断冠状动脉缺血性病变的价值。研究共纳入 254 例患者,结果显示 FFRCT 组患者特异度(79%和 34%)、准确度(81%和 53%)、阳性预测值(65%和 40%)以及 AUC(0.90 和 0.81)均高于 CCTA 检查组($P < 0.001$)。该研究结果进一步证实 FFRCT 可以提供限制冠状动脉血流及增加患者危险性的冠状动脉生理学信息,且与 FFR 数值相关性良好,可以从解剖学和功能学两方面评估冠状动脉狭窄病变的临床意义。

3 FFRCT 在冠状动脉临界病变患者中的研究

FFRCT 作为评估冠状动脉病变有无功能性缺血的无创性检查方法,可以减少 CAG 和非获益患者的血运重建术,且临界病变患者获益更明显^[6,12]。Min 等^[13]将 FFRCT 运用于临界病变的冠心病患者,发现 FFRCT 较 CCTA 诊断冠状动脉临界病变导致心肌缺血的准确度(86.4%和 56.0%)、灵敏度(90.3%和 90.0%)、特异度(82.9%和 26.0%)、阳性预测值(82.4%和 52.0%)和阴性预测值(90.6%和 75.0%)更高,其中诊断临界病变的特异度和阳性预测值明显提高,且 FFRCT 评价缺血病变的 AUC 与 FFR 数值同样有较好的相关性(Spearman 检验相关系数 $r = 0.95$, $P < 0.001$)。因此该研究者认为 FFRCT 较 CCTA 提高了对临界病变诊断的准确性,可作为一种新的评估临界病变是否导致心肌缺血的无创性检查方法。该研究针对临界病变患者的亚组分析显示 FFRCT 的诊断能力也显著高于 CCTA,其诊断的准确度、灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值分别为 71%、74%、67%、41%、90%,整体优于 CCTA 的 63%、34%、72%、27%、78%^[14]。另一项关于 Heart Flow NXT 在冠状动脉临界病变方面的研究结果同样显示^[15],FFRCT 与 CCTA 诊断缺血性病变的准确度为 80%和 51%,特异度为 79%和 32%,阳性预测值为 63%和 37%,且 FFRCT 值与 FFR 值同样有较好的相关性(Pearson 检验相关系数 $r = 0.82$, $P < 0.0001$),进一步显示出 FFRCT 是一种新颖的、无创诊断临界冠状动脉病变缺血的检查方法。

国内范迪等^[16]根据 CCTA 相关影像数据计算了 43 例临界病变患者(狭窄 50%~70%)的 FFRCT,并经压力导丝测定了其血管 FFR 值,分析报道了 FFRCT 评价血流储备的准确性及临床应用价值。该研究结果显示 FFRCT 评价心肌缺血的准确度、特异度、灵敏度、阳性预测值分别为 83.3%、89.3%、75.0%、83.3%,且 FFRCT 与 FFR 呈显著相关($r = 0.704$, $P < 0.001$)。同时 Nørgaard 等^[11]分析也显示两者具有良好的一致性,AUC 为 0.871(95%CI 0.770~0.973),提示 FFRCT 能够准确评价血流储备,为冠状动脉临界病变治疗策略的选择提供了重要的无创性检查方法。

4 FFRCT 的临床应用前景及局限性

DISCOVER-FLOW、DeFACTO 及 Heart Flow NXT 研究均已证实与压力导丝测定 FFR 相比,FFRCT 能准确地诊断和排除引起血流动力学异常的冠状动脉

病变,初步显示了 FFRCT 对评估冠状动脉病变的功能学信息具有较高的临床价值,尤其对于临界病变显著提高了诊断的准确度和特异度,降低了假阳性率,对冠心病患者病变严重程度的评估有重要的临床应用价值。李梦梦等^[17]以我国自主研发的 FFRCT 检测平台为基础,初步证实了 FFRCT 作为一种新的无创诊疗技术能够识别冠状动脉缺血性病变,具有良好的临床应用前景。但是同其他影像学检查一样,FFRCT 也有一定的局限性,如 FFRCT 模拟的冠状动脉充血状态不能真实反映冠状动脉血管的弹性,这在一定程度上影响了 FFRCT 的准确性;另外 FFRCT 计算量大,这就需要较长时间的图像处理 and 几何建模,目前研究报道每例患者评价需要大约 5~6 h,因此对需要得到及时评价的患者,其应用是受限的^[10]。随着计算机技术的进步,CCTA 检查后即刻行 CFD 计算可能会极大地提高效率,从而使诊断价值进一步提高。

5 小结

FFRCT 结合了冠状动脉 CCTA 和 FFR 的优势,仅采用一项检查就可以无创地从解剖学狭窄程度和功能性缺血程度两方面评估冠状动脉病变。在导管检查前利用 FFRCT 评估冠状动脉狭窄是否引起心肌功能性缺血,可以减少不必要的介入操作及因其带来的相关风险,并在冠心病诊断和指导治疗策略的选择上提供重要的临床证据。另外,FFRCT 对临界性病变和多支血管病变患者的无创性功能学评价有望代替 FFR 成为冠状动脉病变功能性评估的首选。虽然 FFRCT 有广泛的临床应用前景,且技术日益完善,但其在真实世界中的临床普及应用仍需大型临床研究进一步证实。

【参考文献】

- [1] Hou Y, Ma Y, Fan W, *et al.* Diagnostic accuracy of low-dose 256-slice multi-detector coronary CT angiography using iterative reconstruction in patients with suspected coronary artery disease[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(1): 3-11. DOI: 1007/s00330-013-2969-9.
- [2] 田天,王新江,曹丰. 冠状动脉 CT 造影评估冠状动脉钙化进展及临床意义[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(9): 708-712. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.09.163.
- Tian T, Wang XJ, Cao F. Coronary computed tomography angiography for evaluation of coronary artery calcium and its clinical significance[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2018, 17(9): 708-712. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.09.163.
- [3] 黄月,柯大智. FFRCT 诊断冠心病的意义[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(16): 2487-2490. DOI: 10.3969/j.issn.1009-

5519. 2017. 16. 029.
- Huang Y, Ke DZ. Significance of FFRCT in the diagnosis of coronary heart disease [J]. J Mod Med Health, 2017, 33(16): 2487-2490. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2017. 16. 029.
- [4] 丁钰轩, 王永进, 高宏波, 等. 血流储备分数指导下完全血运重建对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征多支血管病变患者预后的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(2): 111-115. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2018. 02. 024.
- Ding YX, Wang YJ, Gao HB, *et al.* Prognostic impact of functionally revascularization guided by FFR in patients with non-ST segment elevation acute myocardial infarction [J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(2): 111-115. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2018. 02. 024.
- [5] Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, *et al.* Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. Circulation, 1993, 87(4): 1354-1367. DOI: 10. 1161/01. cir. 87. 4. 1354.
- [6] Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(22): 2233-41. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2012. 11. 083.
- [7] 赵冠棋, 刘广衷, 李为民. 从冠状动脉 CT 血管成像获得无创血流储备分数研究新进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2015, 4(5): 397-400. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-5185. 2015. 05. 019.
- Zhao GQ, Liu GZ, Li WM. New progress in the study of noninvasive flow reserve fractions from coronary CT angiography [J]. Chin J Med Imaging, 2015, 4(5): 397-400. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-5185. 2015. 05. 019.
- [8] 邓达标, 王芮, 方进, 等. 基于冠状动脉 CTA 的血流储备分数评估心肌缺血 Meta 分析 [J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(11): 1611-1665. DOI: 10. 13929/j. 1003-3289. 2015. 11. 015.
- Deng DB, Wang R, Fang J, *et al.* Fractional flow reserve based on coronary CTA on evaluation of myocardial ischaemia: meta-analysis [J]. Chin J Med Imaging Technol, 2015, 31(11): 1611-1665. DOI: 10. 13929/j. 1003-3289. 2015. 11. 015.
- [9] Koo BK, Erglis A, Doh JH, *et al.* Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW study [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(19): 1989-1997. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2011. 06. 066.
- [10] Min JK, Berman DS, Budoff MJ, *et al.* Rationale and design of the DeFACTO (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography) study [J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2011, 5(5): 301-309. DOI: 10. 1016/j. ject. 2011. 08. 003.
- [11] Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, *et al.* Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(12): 1145-1155. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2013. 11. 043.
- [12] Zarins CK, Taylor CA, Min JK. Computed Fractional Flow Reserve (FFRCT) derived from coronary CT angiography [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2013, 6(5): 708-714. DOI: 10. 1007/s12265-013-9498-4.
- [13] Min JK, Koo BK, Erglis A, *et al.* Usefulness of noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms for intermediate stenoses confirmed by quantitative coronary angiography [J]. Am J Cardiol, 2012, 110(7): 971-976. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2012. 05. 033.
- [14] Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, *et al.* Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography [J]. JAMA, 2012, 308(12): 1237-1245. DOI: 10. 1016/j. ject. 2015. 01. 008.
- [15] Gaur S, Achenbach S, Leipsic J, *et al.* Rationale and design of the Heart Flow NXT study [J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2013, 7(5): 279-288. DOI: 10. 1016/j. ject. 2013. 09. 003.
- [16] 范迪, 崔光彬, 李强, 等. 计算机断层摄影术冠状动脉造影对血流储备的评价 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(9): 840-843. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2016. 09. 003.
- Fan D, Cui GB, Li Q, *et al.* Evaluation of fractional flow reserve determined by CT coronary angiography [J]. Chin Circ J, 2016, 31(9): 840-843. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2016. 09. 003.
- [17] 李梦梦, 玉献鹏, 杨帮国, 等. 基于冠状动脉 CT 造影的无创血流储备分数在冠心病诊断中的应用初探 [J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(8): 685-691. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5062. 2017. 08. 020.
- Li MM, Yu XP, Yang BG, *et al.* Noninvasive fractional flow reserve from coronary computed tomography angiography in coronary disease: a preliminary clinical study [J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2017, 36(8): 685-691. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5062. 2017. 08. 020.

(编辑: 张美)