

冠心病

# 基于血流储备分数探究冠状动脉功能性缺血的相关因素及其诊断价值\*

左文杰<sup>1,2</sup> 杨明明<sup>1</sup> 陈怡帆<sup>1,2</sup> 谢爱明<sup>1,2</sup> 陈立娟<sup>1</sup> 马根山<sup>1</sup>

[摘要] 目的:探究冠状动脉(冠脉)功能性缺血的相关因素,通过联合危险因素构建预测模型,并分析其对于功能性缺血的诊断价值。方法:连续、回顾性筛选接受冠脉造影,提示血管直径狭窄程度 50%~75%,并同时行血流储备分数(FFR)检查的冠心病临界病变患者,经过排除后入选患者 277 例,其中男 176 例,女 101 例。以 FFR<0.80 视为血管存在功能性缺血的界限,通过单因素与多因素 Logistic 回归分析筛选与功能性缺血相关的预测因子,利用受试者工作特征(ROC)曲线评价危险因素所构建的多元 Logistic 方程对于功能性缺血的预测价值。结果:男性、病变血管数及红细胞分布宽度(RDW)与血管功能性缺血存在显著性相关,通过三者构建的多元 Logistic 方程 ROC 曲线下面积 AUC=0.747, P<0.001, 95% 置信区间(CI)为 0.682~0.813, 且该模型优于单独使用 RDW 用于预测功能性缺血,差异具有统计学意义(P<0.05)。结论:在冠心病临界病变中,男性、病变血管数及红细胞分布宽度为功能性缺血的独立预测因子,所构建的多元 Logistic 方程对于指导血运重建具有一定价值。

[关键词] 冠心病;血流储备分数;临界病变

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.013

[中图分类号] 541.4 [文献标志码] A

## Analysis of factors related to functional ischemia based on FFR and its diagnostic value

ZUO Wenjie<sup>1,2</sup> YANG Mingming<sup>1</sup> CHEN Yifan<sup>1,2</sup>  
XIE Aiming<sup>1,2</sup> CHEN Lijuan<sup>1</sup> MA Genshan<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, Zhongda Hospital, Medical School of Southeast University, Nanjing 210009, China; <sup>2</sup>The School of Medicine, Southeast University)

Corresponding author: MA Genshan, E-mail: magenshan@hotmail.com

**Abstract Objective:** We explore the factors associated with functional ischemia, constructed a predictive model by combining risk factors, and analyzed its diagnostic value for functional ischemia. **Method:** Consecutive patients who underwent FFR measurement for intermediate lesions (50~75% stenosis on coronary angiography) were retrospectively screened and 277 patients including 176 males and 101 females were enrolled in this study. A FFR value <0.80 was defined as functional ischemia. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to investigate the association between functional ischemia and clinical variables. The receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the predictive value of the multivariate logistic equation for functional ischemia. **Result:** Male gender, number of stenotic vessels and red blood cell distribution (RDW) were significantly correlated with functional ischemia. The area under the ROC curve (AUC) of the multivariate logistic equation was 0.747, P<0.001 and its 95% confidence interval (CI) were 0.682 to 0.813. **Conclusion:** Our study has shown that male gender, number of stenotic vessels and RDW are independent predictors of functional ischemia in patients with intermediate lesions. The multivariate logistic equation has certain value for guiding revascularization.

**Key words** coronary artery disease; fractional flow reserve; intermediate lesions

近 20 年来,血流储备分数(fractional flow re-

serve, FFR)作为一项反映血管生理功能的指标,在评估冠状动脉(冠脉)狭窄程度、指导血运重建及预测患者预后中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。FAME 试验证实常规使用 FFR 检查优于冠脉造影指导下的血运重建,能够显著性减少患者病死率及心肌梗死发生率<sup>[2]</sup>。2014 年,欧洲心脏病学会指南推荐在无明确缺血证据的稳定性冠心病患者中,使用 FFR 对病

\* 基金项目:江苏省科技厅社会发展重点病种规范化诊疗项目(No: BE2016785);江苏省医学重点学科(实验室)(No: ZDXKA2016023)

<sup>1</sup>东南大学附属中大医院心血管内科(南京, 210009)

<sup>2</sup>东南大学医学院

通信作者:马根山, E-mail: magenshan@hotmail.com

变的严重程度进行评估<sup>[3]</sup>。然而,由于额外手术时间、费用及检查过程中使用腺苷等原因,FFR 仍未能广泛应用于冠心病患者的临床诊治<sup>[4]</sup>。一般认为 FFR<0.80 时提示血管存在功能性缺血,需要进行干预,且功能性缺血提示预后较差<sup>[5]</sup>。本研究旨在探究与冠脉功能性缺血的相关因素,分析其对于预测功能性缺血的诊断价值,以期为临床实践提供指导。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究连续、回顾性筛选 2013-08—2018-08 于本院接受冠脉造影,提示血管直径狭窄程度 50%~75%,并同时行 FFR 检查的 406 例冠心病临界病变患者。129 例患者因恶性肿瘤、血液系统疾病、服用激素类药物、血运重建史及 FFR 检查的血管存在心肌桥被排除,最终纳入共计 277 例患者。以 FFR<0.80 时作为功能性缺血的标准。

所有患者入院后收集静脉血液样本,进行血生化及常规血液检查。人口学资料、病史、实验室检查结果及血管造影数据通过电子病历收集。体质指数(BMI)等于体重(Kg)除以身高(m)的平方;吸烟定义为连续或累积吸烟 6 个月或以上;高血压诊断标准为收缩压 $\geq 140$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)和(或)舒张压 $\geq 90$  mmHg 或服用降压药物<sup>[6]</sup>;糖尿病诊断满足以下任意一条即可:①典型糖尿病症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体重下降)及随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L。②患者空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L。③患者进行葡萄糖负荷后 2 h 血糖 $\geq 11.1$  mmol/L<sup>[7]</sup>。

### 1.2 冠脉造影及 FFR 测定

通过桡动脉路径,采用标准 Judkins 法进行冠脉造影检查,冠脉内注射硝酸甘油 200  $\mu$ g,使用 Siemens Artis One 血管造影机(Siemens Healthineers,德国),常规收集血管体位,由两名心血管介入医生共同对心外膜 3 支血管进行评估。将压力监测导丝(St. Jude Medical,美国)送至血管远端,通过肘正中静脉滴注腺苷,诱导病变血管达到最大充血状态并测量其 FFR 值。FFR 值等于最大充血状态时病变远端血管平均压力(Pd)与主动脉根部平均压力(Pa)之比。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分比表示。使用 Kolmogorov-Smirnov 法检验数据是否为正态分布,如数据符合正态分布,连续性变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行两组间比较;如不符合正态分布则用中位数及四分位数间距(IQR)表示,选用 Mann-Whitney *U* 检验进行两组间比较,计数资料则采用卡方检验或 Fisher 精确检验比较两组间差

异。应用 Logistic 回归分析冠脉功能性缺血与其他变量的相关性,利用逐步法(纳入标准 0.05,剔除标准 0.10)建立多元 Logistic 回归方程,并通过受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评价该模型对于预测功能性缺血的价值,使用 MedCalc 15.6.1 统计软件绘制 ROC 曲线并利用 DeLong 法比较两种 ROC 曲线。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线资料、血管情况及实验室检查

277 例患者中,男 176 例,女 101 例,平均年龄为(65.86 $\pm$ 10.03)岁,分为功能缺血组(67 例)与非功能缺血组(210 例)。如表 1 所示,两组患者在年龄、BMI、高血压及糖尿病发生率、吸烟率、左室射血分数(LVEF)、白细胞计数、血红蛋白、红细胞分布宽度(RDW)、尿酸、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、双支病变比例中无显著性差异( $P > 0.05$ )。而两组在性别、单支病变及 3 支病变比例、肌酐、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、直径狭窄(DS)上存在显著性差异( $P < 0.05$ )。

### 2.2 功能性缺血相关的单因素和多因素分析

以功能性缺血(FFR<0.80)为因变量,选取差异较为显著的性别、病变血管数、RDW、HDL-C、TG、肌酐及尿酸为自变量,进行单因素及多因素分析。如表 2 单因素分析显示,男性、病变血管数与功能性缺血显著相关( $P < 0.05$ ),而 HDL-C、TG、肌酐及尿酸等变量无统计学显著性。根据纳入标准 0.05 及剔除标准 0.10,为避免遗漏变量,将上述男性、病变血管数、RDW 及 HDL-C 4 种变量纳入进行多因素分析后发现,男性、病变血管数及 RDW 是影响功能性缺血的独立危险因素,HDL-C 无统计学显著性。最终得到的多因素 Logistic 回归方程为:Logit  $P = -9.638 + 2.499 \times$  性别(男=1,女=0) + 2.566  $\times$  病变血管数 + 1.596  $\times$  RDW( $P$  为功能性缺血发生概率)。

### 2.3 预测模型的诊断价值分析

以是否存在功能性缺血(FFR<0.80 或 FFR $\geq 0.80$ )为区分标准,利用 ROC 曲线分析多因素回归模型用于预测功能性缺血的诊断价值。如图 1 所示,多因素回归模型的曲线下面积 AUC = 0.747,  $P < 0.001$ ,95% 置信区间(CI)为 0.682~0.813,而单独使用 RDW 预测功能性缺血的曲线下面积 AUC = 0.560,  $P > 0.05$ ,95% 置信区间(CI)为 0.476~0.644。使用 DeLong 法对两种模型的 ROC 曲线进行比较,结果显示多因素回归模型预测功能性缺血的价值要优于单独使用 RDW,且二者差异具有统计学意义(0.747  $>$  0.560,  $P < 0.001$ )。

表1 两组患者一般资料、临床特征及实验室指标比较

Table 1 Comparison of general information, clinical and laboratory characteristics 例(%),  $\bar{x} \pm s$ , IQR

变量	FFR $\geq$ 0.80 组	FFR $<$ 0.80 组	P 值
例数/例	210	67	
年龄/岁	66.11 $\pm$ 9.81	65.07 $\pm$ 10.72	0.461
男性	123(58.6)	53(79.1)	0.002
BMI/(kg $\cdot$ m $^{-2}$ )	24.83(22.84,26.75)	25.18(22.66,27.18)	0.996
高血压病	151(71.9)	50(74.6)	0.664
糖尿病	58(27.6)	23(34.3)	0.293
吸烟	68(32.4)	21(31.3)	0.874
LVEF/%	68.6(67.2,72.0)	68.9(65.0,73.0)	0.507
白细胞计数/(10 $^9$ $\cdot$ L $^{-1}$ )	5.99(5.01,7.22)	6.15(5.50,7.29)	0.328
血红蛋白/(g $\cdot$ L $^{-1}$ )	136.66 $\pm$ 16.85	136.38 $\pm$ 15.01	0.906
RDW/%	12.9(12.5,13.3)	13.0(12.5,13.6)	0.139
肌酐/( $\mu$ mol $\cdot$ L $^{-1}$ )	76(64,89)	81(72,96)	0.032
尿酸/( $\mu$ mol $\cdot$ L $^{-1}$ )	308.0(269.8,370.3)	350.0(287.0,396.0)	0.094
TC/(mmol $\cdot$ L $^{-1}$ )	4.45(3.81,5.06)	4.31(3.45,5.10)	0.349
LDL-C/(mmol $\cdot$ L $^{-1}$ )	2.67(2.17,3.11)	2.47(1.93,3.10)	0.117
HDL-C/(mmol $\cdot$ L $^{-1}$ )	1.15(0.99,1.36)	1.08(0.91,1.29)	0.042
TG/(mmol $\cdot$ L $^{-1}$ )	1.40(0.94,1.98)	1.62(0.90,2.56)	0.122
阿司匹林	70(33.3)	25(37.3)	0.550
$\beta$ 受体阻滞剂	46(21.9)	20(29.9)	0.184
他汀	66(31.4)	26(38.8)	0.264
CCB	103(49.0)	36(53.7)	0.504
ACEI/ARB	68(32.4)	24(35.8)	0.603
DS/%	65.0(10.0)	75.0(5.0)	$<$ 0.001
病变血管数			
单支病变	117(55.7)	19(28.4)	$<$ 0.001
双支病变	64(30.5)	20(29.9)	0.923
3支病变	29(13.8)	28(41.8)	$<$ 0.001

表2 功能性缺血预测因子的单因素及多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Univariate and multivariate logistic regression analysis

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
男性	2.678(1.398~5.128)	0.003	2.499(1.257~4.967)	0.009
病变血管数	2.427(1.693~3.480)	$<$ 0.001	2.566(1.758~3.746)	$<$ 0.001
RDW	1.541(1.095~2.171)	0.013	1.596(1.115~2.284)	0.011
HDL-C	0.403(0.146~1.111)	0.079	—	—
TG	1.095(0.955~1.256)	0.193	—	—
肌酐	1.006(0.997~1.015)	0.177	—	—
尿酸	1.002(0.999~1.005)	0.290	—	—

### 3 讨论

FFR 能够帮助心血管介入医生更精确地测定冠脉狭窄病变的严重程度,在一定程度上弥补了冠脉造影的不足,尤其适用于造影提示血管直径狭窄程度 50%~75% 的临界病变患者<sup>[8-9]</sup>。已有研究证明,FFR 指导下的血运重建联合药物治疗的效果要优于单纯使用药物治疗<sup>[5]</sup>。因此,推广 FFR 指导下的血运重建对于准确评估病变以及改善患者

预后具有重要意义。然而,由于在检查过程中需要使用腺苷以及额外的时间及费用因素,目前常规使用 FFR 还存在着一定的困难。对于血管存在临界病变,又无法接受 FFR 检查的患者,寻找功能性缺血的预测因子,将会为这类患者的诊治提供帮助。

本研究利用单因素及多因素 Logistic 回归,筛选与功能性缺血可能相关的因素。结果显示,性别、病变血管数及 RDW 与血管功能性缺血存在显

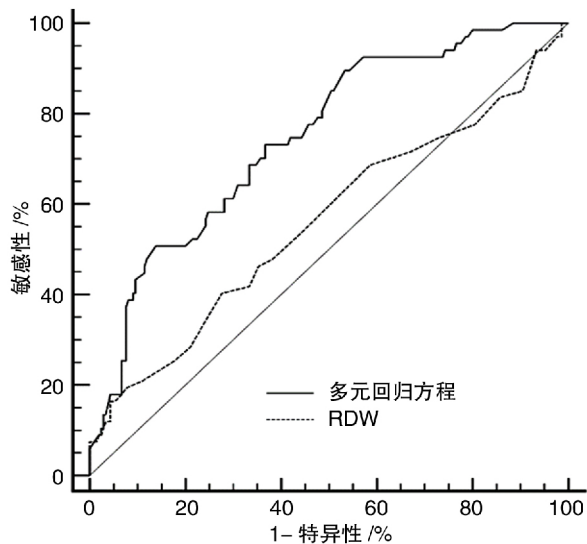


图1 两种模型预测功能性缺血的 ROC

Figure 1 The receiver-operating characteristic curve of two models

著性相关。在实际临床工作中,如无法使用 FFR 对病变进行测定时,可以参考性别、病变血管数及 RDW 等危险因素,通过多因素 Logistic 回归方程能够对血管是否存在功能性缺血进行预测。该方程预测概率的 AUC 为 0.747,  $P < 0.001$ ,提示该方程对于功能性缺血具有一定的预测价值,并且与单独使用 RDW 相比,该回归方程的 AUC 更高,对于病变的区分度更好。

此前有研究表明尽管病变 DS 没有性别差异,但对于左前降支相同程度的狭窄,女性的 FFR 值相较于男性更高<sup>[10]</sup>,进一步提示冠脉造影并不能很好地反映血管生理学情况,尽管本研究两组患者 DS 有显著差异,仍需对血管进行更为全面的评估。病变血管数对于预测血管内超声下临界病变的最小管腔面积具有一定价值,提示患者血管病变的数目可能与病变的严重程度相关<sup>[11]</sup>。RDW 作为一项反映红细胞体积异质性的实验室检查,目前其与功能性缺血相关的机制仍不明确,可能与缺血造成的炎症反应相关。炎症反应及炎症因子的生成能够影响机体铁代谢,抑制血红蛋白生成,导致无效红细胞增多,从而引起 RDW 增高<sup>[12]</sup>。炎症反应还可能使红细胞膜受损,红细胞变形能力减弱,致使 RDW 增高<sup>[13]</sup>。除此之外, RDW 增高反映红细胞变形性降低、血液黏稠度增加,冠脉血流减慢,进而影响 FFR 数值<sup>[14-15]</sup>。此前已有研究发现 RDW 与冠脉病变程度、心衰严重程度相关,提示 RDW 可能反映机体的炎症水平<sup>[16-17]</sup>。有国外小样本研究也提示 RDW 可能与功能性缺血相关<sup>[18]</sup>。本研究进一步证实了在中国人群中, RDW 提示临界病变患者功能性缺血的预测价值。除 RDW 外,本研究

还首次联合性别及病变血管数构建了预测功能性缺血的多元回归方程,预测价值优于单独使用 RDW,能够为无法进行 FFR 的患者选择合适的治疗策略提供依据。

综上所述,性别、病变血管数及 RDW 与功能性缺血独立相关,差异具有统计学意义。通过利用上述 3 种变量构建预测模型,能够对患者进行简易评估,在一定程度上反映血管功能学情况,从而减少检查所需耗费的时间、金钱及不良反应等问题,为临床实践提供指导和帮助。然而,本研究为单中心研究,样本量相对较少,存在一定的局限性,未来仍需扩大样本量,探寻更多与功能性缺血相关的因素,构建更为准确的预测模型,减少结果的偏倚。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37):2541-2619.
- [4] Gotberg M, Cook C M, Sen S, et al. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(11):1379-1402.
- [5] De Bruyne B, Pijls N H, 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.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7):579-616.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [8] Tonino PAL, Fearon WF, Bruyne BD, et al. Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery

# 血清 FABP3 水平与冠状动脉病变 及阿司匹林抵抗的关系\*

周梦迪<sup>1</sup> 陈垦<sup>2</sup> 李勇<sup>3</sup> 杨大春<sup>1</sup>

[摘要] 目的:测定冠心病患者血清脂肪酸结合蛋白 3(fatty acid binding protein 3, FABP3)水平,探讨 FABP3 与冠心病患者冠状动脉(冠脉)病变严重程度及阿司匹林抵抗的关系。方法:选取 2017-06-2017-12 成都军区总医院内科住院部患者 80 例,其中冠心病患者 43 例和对照组患者 37 例,根据病变支数分为单支病变、多支病变组;根据阿司匹林抵抗标准将冠心病患者分为阿司匹林敏感组和阿司匹林非敏感组。根据采用液相蛋白芯片检测血清 FABP3 水平,同时检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂各项指标。结果:冠心病组血清 FABP3 水平高于对照组,多支病变组较单支病变组 FABP3 水平升高( $P < 0.05$ )。阿司匹林敏感组血清 FABP3 水平显著高于阿司匹林非敏感组( $P < 0.01$ )。结论:血清 FABP3 水平一定程度上可反映冠脉病变严重程度。冠心病患者阿司匹林抵抗发生与 FABP3 水平密切相关。

[关键词] 脂肪酸结合蛋白 3,冠心病,阿司匹林抵抗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.014

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

## The relationship between serum FABP3 level and coronary artery disease and aspirin resistance

ZHOU Mengdi<sup>1</sup> CHEN Ken<sup>2</sup> LI Yong<sup>3</sup> YANG Dachun<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China; <sup>2</sup>General Hospital of Chengdu Military Region of the Chinese People's Liberation Army; <sup>3</sup>Chaotian People's Hospital in Guangyuan City)

Corresponding author: YANG Dachun, E-mail: yangdc71@126.com

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(No:81470396,81770299)

<sup>1</sup>西南医科大学临床医学院(四川泸州,646000)

<sup>2</sup>中国人民解放军成都军区总医院

<sup>3</sup>广元市朝天人民医院

通信作者:杨大春, E-mail: yangdc71@126.com

Stenoses in the FAME Study: Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(25): 2816-2821.

[9] 刁佳宇,叶红华,陈晓敏. 血流储备分数在评估冠状动脉病变及指导介入治疗的荟萃分析[J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(10): 787-793.

[10] Kang SJ, Ahn JM, Han S, et al. Sex differences in the visual-functional mismatch between coronary angiography or intravascular ultrasound versus fractional flow reserve[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6(6): 562-568.

[11] 张英,刘健,王伟民,等. NVDA 评分对预测冠状动脉临界病变最小管腔面积价值的研究[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(3): 240-244.

[12] Bujak K, Wasilewski J, Osadnik T, et al. The Prognostic Role of Red Blood Cell Distribution Width in Coronary Artery Disease: A Review of the Pathophysiology[J]. Dis Markers, 2015, 2015: 824624.

[13] Tziakas D, Chalikias G, Grapsa A, et al. Red blood cell distribution width: a strong prognostic marker in cardiovascular disease; is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2012, 51(4): 243-254.

[14] Kalay N, Aytekin M, Kaya MG, et al. The relationship between inflammation and slow coronary flow: increased red cell distribution width and serum uric acid levels[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2011, 39(6): 463-468.

[15] Patel KV, Mohanty JG, Kanapur UB, et al. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability[J]. Adv Exp Med Biol, 2013, 765: 211-216.

[16] 方士杰,张强,杨丽红,等. MPV、PDW、RDW 与冠心病的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(01): 15-19.

[17] 糜家睿,刘志敏,杨绳文,等. 红细胞分布宽度对心脏再同步化治疗患者预后的风险评估作用[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(2): 170-174.

[18] Acikgoz SK, Acar B, Aydin S, et al. Red Cell Distribution Width Can Predict the Significance of Angiographically Intermediate Coronary Lesions[J]. Med Princ Pract, 2016, 25(1): 31-35.

(收稿日期:2018-11-09)