

• 专家论坛 •

冠状动脉功能学和腔内影像学评价进展

曾秋棠¹ 程翔¹ 彭昱东¹

[摘要] 随着经皮冠状动脉介入治疗(PCI)技术进步和适应证拓展,冠状动脉功能学和腔内影像学技术在PCI中的指导作用越来越突出。本文总结了该领域最新的循证医学证据及指南建议,旨在为精准PCI提供临床指导。

[关键词] 冠心病;介入治疗;功能学评价;腔内影像

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.05.002

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** C

Progress in Evaluation of Coronary Artery Function and Intracoronary Imaging

ZENG Qiutang CHENG Xiang PENG Yudong

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZENG Qiutang, E-mail: zengqt139@sina.com

Summary With the development of percutaneous coronary intervention(PCI) technology and the expansion of indications, the guiding role of coronary artery function and intracoronary imaging technology in PCI has become increasingly prominent. This paper summarizes the latest evidence-based medicine and guidelines in this field, aiming to provide clinical guidance for precise PCI.

Key words coronary heart disease; interventional therapy; functional evaluation; intracoronary imaging

经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)已成为目前冠心病治疗的重要手段。但随着PCI技术进步和适应证拓展,传统冠脉造影(CAG)已很难应对复杂多变的临床背景和冠脉解剖。近年来,血流储备分数(FFR)及其衍生技术得以快速发展,最新的PCI指南已将FFR列为冠脉功能学评估的IA类推荐^[1]。作为腔内影像(ICI)评价手段,冠脉血管内超声(IVUS)、光学相干成像技术(OCT)和近红外光谱技术(NIRS)对于优化PCI意义深远。因此,在冠脉诊疗工作中合理应用功能学和腔内影像学评价是大势所趋。本文总结了该领域最新的循证医学证据及指南建议,旨在为精准PCI提供临床指导。

1 FFR及其衍生技术

功能学评估有助于确定心肌是否缺血,尤其是中度狭窄的临界病变^[1]。目前,功能学评估主要有以下3种手段:①需要压力导丝的有创方式:FFR;②不需要压力导丝的有创方式:QFR;③无创评估方式:CT-FFR。

1.1 需要压力导丝的有创方式

FFR是一个基于压力测量的相对系数,简化

定义为心肌最大充血状态下的狭窄远端冠脉内平均压(Pd)与冠脉口部主动脉平均压(Pa)的比值。FFR的理论正常值为1,DEFER和FAME这两项针对单支和多支血管病变PCI术后随访的研究发现,对FFR<0.75的病变进行PCI,可明显改善患者的远期预后;而FFR>0.80的病变仅需药物治疗;FFR数值为0.75~0.80时,有赖后续进一步的评价^[2]。由于测量FFR复杂费时以及冠脉内给药(通常使用腺苷)的副作用,导致其使用受限。

2012年,ADVISE研究首次分析证实,瞬时无波形比值(iFR)与FFR有高度相关性,且无需冠脉内给药^[1]。2017年发布的两个前瞻性多中心随机对照研究(RCT)证实,在冠脉功能学评价方面,iFR较FFR具有非劣效性。当iFR<0.86时,建议行PCI;若iFR>0.93时,建议延迟血运重建;若iFR在0.86~0.93时,再行FFR检测决定是否血运重建。这一联合评估策略与单用FFR的诊断一致性高达94%^[3]。临床上还可以联合使用冠脉血流储备(CFR)鉴别冠脉痉挛和微血管病变^[3]。大约20%的左主干和前降支近端病变存在FFR+/iFR-现象,冠脉内多普勒超声检测冠脉流量(CFC)有助于解决这一矛盾^[2]。最近发表的DEFINE FLOW和IDEAL研究证实,在中重度心肌缺血患者中,CFC较FFR、iFR、CFR具有更高的特异性^[2]。

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

通信作者:曾秋棠,E-mail:zengqt139@sina.com

1.2 不需要压力导丝的有创方式

QFR是基于CAG影像的一种无压力导丝检测技术,需要多体位冠脉影像进行三维重建和血流动力学计算获取FFR值。FAVOR Pilot是首个关于QFR的国际多中心临床研究,结果表明,QFR的功能学评价准确度为86%~90%。QFR在急性冠脉综合征(ACS)非罪犯血管、陈旧性心肌梗死、糖尿病冠脉缺血评估中的诊断准确度分别达到92.2%、90.0%、92.6%(以FFR为参照)^[4]。随后发表的FAVOR II及FAVOR II China研究,以及来自韩国的最新临床研究均再次证实了QFR和FFR的高度一致性,QFR可以有效预测冠心病患者2年血管相关复合结局^[4]。FAVOR III China研究已于2020年1月完成了全部患者入组,该研究重点关注QFR指导下PCI带来的临床获益,其研究结果将进一步评价QFR的临床价值^[4]。

1.3 无创评估方式

CT-FFR联合计算机流体动力学技术和冠脉CT血管造影(CCTA)图像数据,利用冠脉图像后处理获取无创FFR值。DISCOVER-FLOW研究连续入选了103例患者的159个病变血管的高质量CT图像,证实无创的CT-FFR对心肌缺血诊断的准确性、特异性、阳性预测值及阴性预测值均明显高于CCTA^[5]。DeFACTO研究仍以FFR为标准,进一步证实CT-FFR对中度狭窄病变的诊断价值优于CCTA^[5]。近期公布的NXT研究、PLAT-FORM研究和ADVANCE研究多次证实无创的CT-FFR与有创的FFR具有良好的一致性^[5]。最新的国内专家共识建议,对CCTA狭窄程度30%~90%的病变应行CT-FFR检测,但心肌梗死或PCI术后的患者应用经验较少,分叉病变和复杂病变目前不予推荐。微血管病变和严重钙化病变,需要联合其他功能学评价手段^[5]。

2 ICI技术

ICI主要包括IVUS、OCT和NIRS,它们能够相对全面地提供冠脉的三维和横断面影像,帮助临床医师制定治疗策略和优化支架植入。

2.1 IVUS

目前的IVUS有机械旋转和电子相控阵两种类型,当腔内超声波经管壁反射回接收器后形成IVUS影像,其轴向分辨率可达70~100 μm,横向分辨率为200~250 μm,投射深度可达4 mm~8 mm,可以采用机械和手动回撤方式采集信号。

在左主干病变的评估中,IVUS测得的形态学指标如最小管腔面积(MLA)与功能学指标FFR具有较好的相关性。一般而言,左主干MLA>6.0 mm²考虑保守治疗,MLA<4.5 mm²考虑进行血运重建,MLA在4.5~6.0 mm²之间应该采用FFR进行进一步评估。而在亚洲人群的研究中,

左主干MLA临界值4.5 mm²与FFR≤0.80更相关^[6]。由于在非左主干中MLA值的阴性预测价值高而阳性预测价值低,往往需要FFR进一步修正,所以目前不推荐非左主干病变根据MLA值来指导血运重建^[6-7]。

IVUS可以分辨不同斑块的组织学特征,而且还可根据钙化弧度及其纵向长度来客观量化钙化斑块。钙化病变极易导致支架植入失败和支架膨胀不良,切割和旋磨可以充分地预处理钙化斑块。软斑块虽然更容易被支架挤压,但远期支架内再狭窄(ISR)发生率高。急性心肌梗死(AMI)PCI术后微栓塞和无复流发生与富脂斑块有关,尤其是大血管。IVUS可以计算斑块负荷和斑块体积百分比。斑块负荷定义为斑块面积与血管外弹力层(EEM)面积之比。基线斑块负荷及其进展与患者主要不良心血管事件(MACE)发生有直接关系,PROSPECT研究表明,在ACS患者中,非罪犯血管斑块负荷≥70%与远期的MACE相关。IVUS虚拟组织学成像技术(IVUS-VH)还有助于检测薄纤维帽斑块(TCFA),研究显示斑块负荷过重(≥70%)的TCFA强烈预示MACE发生^[8]。

IVUS还可以帮助确定支架最佳着陆点和选择合适的支架尺寸,最大限度地减少支架膨胀不全和贴壁不良。支架植入后残余斑块负荷尤其是支架边缘的残余斑块负荷>50%是ISR的独立预测因素。早期的研究发现,某些CAG“正常”的参考血管,IVUS显示其平均斑块负荷可高达50%^[7]。因此,IVUS指导选择支架长度和着陆点非常重要。尽管计算方式不同,但IVUS测定的斑块偏心指数(EI)对于介入技术指导(如定向斑块切除)很有意义^[8]。欧洲心血管介入协会(EAPCI)推荐使用IVUS检测远端血管平均直径法选择支架尺寸。具体而言,如果基于远端管腔的尺寸,则支架尺寸可以增加0~0.25 mm;而如果基于远端EEM的大小,则支架尺寸可以下调0.25 mm^[7]。下列IVUS影像提示支架内血栓(ST)的风险极高:支架膨胀不全、持续的支架贴壁不良、支架边缘夹层和组织脱垂。其中,支架膨胀不全是早期和晚期支架失败的主要原因,其明确的评价指标是最小支架面积(MSA)^[8]。ULTIMATE研究结果显示,IVUS指导可显著改善MSA,减少了再狭窄、再次血运重建和MACE发生。早期DES研究结果表明,MSA<5.0~5.5 mm²(非左主干),<6 mm²(前降支开口),<7 mm²(左主干远端)和<8 mm²(左主干)可能发生后续不良事件。IVUS影像提示,支架植入后应避免大面积夹层撕裂(弧度>60°,纵向延伸>2 mm或累及中膜/外膜);任何夹层或组织脱垂造成MLA<4 mm²均代表预后不良;应避免间隙>0.4 mm和纵向延伸>1 mm的急性支架贴壁

不良^[8]。

IVUS对复杂病变PCI具有重大指导价值。MAIN-COMPARE研究对201例左主干和复杂病变PCI患者进行了倾向性评分匹配分析:与CAG相比,IVUS指导的PCI组在3年内降低了约60%的全因死亡率。韩国注册的非左主干分叉病变PCI患者倾向性评分匹配分析显示:与CAG相比,IVUS显著降低了患者死亡和心肌梗死发生率。此外,在分叉病变PCI中,术前边支开口MLA $>2.4\text{ mm}^2$,是预测主支支架cross-over后边支FFR ≥ 0.80 的敏感指标^[7]。IVUS有辅助开通慢性完全闭塞病变(CTO)的功能,包括寻找近端开口(通常是齐头闭塞),区分近端纤维帽的结构,确认导丝是否位于真腔以及引导导丝寻径。CTO-IVUS随机研究表明,IVUS可显著降低CTO开通后12个月的MACE。AIR-CTO研究虽然没有临床复合终点的改善,但IVUS指导的CTO组支架内管腔丢失显著降低^[8]。

2.2 OCT

OCT的光源是波长为1250~1350 nm的近红外光(IR),其利用可转动的光纤和光学透镜向管腔发射IR并接收反射回来的光波成像。OCT轴向分辨率为10~15 μm ,横向分辨率约25 μm ,比IVUS高10倍。但IR穿透性不强(1.0~2.5 mm),成像时需要不断注入造影剂排空血流。最新的FD-OCT系统图像采集速度比传统OCT快10倍,且不需要球囊阻断血流,可在数秒内完成一段血管的成像。

OCT可以比IVUS更详细地评估斑块的大小和组成。例如,OCT可根据不同斑块组分的反射率和光学衰减差异来识别富脂斑块、易损斑块、钙化和纤维斑块,以及区分腔内的白色血栓和红色血栓,甚至清晰地检测到血管壁的巨噬细胞。TCFA是易损斑块的特征,OCT在检测TCFA方面具有独特优势(敏感性为90%,特异性为79%)^[9]。OCT是唯一能显示ACS患者斑块破裂和斑块侵蚀的影像技术,这有助于指导PCI。与破裂的斑块不同,侵蚀斑块大多是内皮剥离的纤维斑块。这些斑块不富含脂质,纤维帽较厚,在女性患者中更常见。通常它们不会引起血流受限,理论上可以仅清除斑块继发的血栓而无需支架植入^[10]。一项小样本的非随机对照研究提示,OCT诊断的斑块侵蚀患者经血栓清除后,延迟支架强化药物治疗未增加MACE发生^[10]。EROSION研究也证实,ACS患者在OCT指导下延迟支架是安全的。2020年公布的COMBINE研究入选了547例非罪犯血管40%~80%狭窄的糖尿病患者,对FFR >0.80 的病变使用OCT识别TCFA。结果显示,有TCFA的FFR阴性患者MACE发生率显著高于无TC-

FA组。COMBINE研究提示在糖尿病患者中可能有超过25%的FFR >0.80 病变实际上是高危病变^[9]。IVUS只能测量斑块钙化的弧度,而OCT还能检测斑块钙化的深度。OCT还可以准确检出自发性冠脉夹层(SCAD),包括造影上难以与动脉粥样硬化鉴别的3型SCAD^[9]。

OCT也能指导PCI支架的选择和术后疗效的评估。但遗憾的是,目前缺乏指南借鉴。ILUMIEN 1是一项前瞻性非随机研究,结果显示66%经CAG证实最佳的PCI影像,其OCT检查结果令人并不满意,且基于OCT指导的PCI策略显著降低了围术期AMI发生率(post-hoc分析)^[10]。Opus分级研究表明,用IVUS测得的最小管腔直径比OCT测量值更大。该研究使用的仿真模拟技术证实,与OCT比较,IVUS高估了约10%的平均管腔直径且可重复性差^[10]。

OCT同样有助于球囊和支架尺寸的选择。但与IVUS类似,OCT只能提供目标血管的解剖测量,不能提供功能学评价。ILUMIEN 2是两个前瞻性研究的post-hoc分析,纳入了OCT指导的ILUMIEN1研究和IVUS指导的ADAPT-DES研究;二者对支架的扩张和贴壁都具有良好的指导价值;但OCT对支架错位、组织脱垂和边缘夹层敏感性高。OPINION研究显示OCT组和IVUS组PCI干预8个月后的MLA没有明显区别^[10]。随机对照的ILUMIEN 3研究证实,OCT指导的基于特定参考节段EEM的支架优化策略是安全的,并且与IVUS指导的PCI有相似的MSA^[10]。正在进行的ILUMIEN 4研究比较了OCT与CAG指导高危病变PCI的治疗结局,有望进一步阐明OCT在真实世界中的应用价值^[10]。

2.3 NIRS

NIRS是目前唯一可以直接而明确地检测管腔内脂质核心成分的ICI技术。其利用近红外光谱(~1300 nm)在冠脉壁上的投射,然后根据已知的近红外信号对反射光进行采集和分析。它的缺点在于无法清晰显示管腔内结构,但与IVUS联合可以解决这一问题。通过NIRS可以得到冠脉切面兴趣点,并显示从黄色[脂质核心斑块(LCP)]到红色(非LCP)的彩色化学图^[3]。

尸检结果提示,NIRS可以区分钙化粥样斑块是否富含脂质核心,富含LCP的病变远端栓塞和ST的风险高。另一个指标是脂质核心负荷指数(LCBI,它用1~1000的数值来量化LCP的数量,LCBI >400 无复流的概率明显增加。NIRS还可以指导弥漫性病变支架长度和着陆点的选择,以及评估冠脉病变危险分层和临床药效^[3]。在YELLOW研究中,患者接受瑞舒伐他汀40 mg每日1次治疗6~8周后,LCBI显著降低^[3]。ATHEROREMO-

NIRS亚组分析结果提示,LCBI比值 >43 (中位数)的冠心病患者1年MACE风险增加了4倍^[3]。一项NIRS观察2年内LCP和LCBI变化的队列研究显示,每增加100个单位LCBI,MACE校正风险比为1.18;对于LCBI >400 的患者,MACE校正风险比为1.89^[3]。2020年10月公布的PROSPECT II研究对898例AMI患者进行了3支冠脉的NIRS-IVUS检查,平均随访3.7年,患者总体MACE发生率为13.2%。同时满足LCBI ≥ 324.7 和斑块负荷 $\geq 70\%$ 的病变发生MACE的风险是其他病变的11倍以上,该研究再次证实斑块负荷重且富含脂质的斑块更易发生不良事件^[11]。

3 小结

最新的PCI指南推荐FFR可作为冠脉功能学评价的金标准(IA)^[1],后续衍生的无创和优化的检测手段也值得推广。中国专家共识(2018)肯定了IVUS在优化PCI疗效以及在特殊病变中的应用价值^[12];2018 ESC心肌血运重建指南推荐对无保护左主干病变进行IVUS检查(IIa)^[6]。2018年欧洲腔内影像专家共识认为^[6]:OCT与IVUS在支架植入的成功率、远期疗效和血管重建率方面是非劣效的。与IVUS相比,OCT的分辨率高,对血栓、钙化、支架贴壁和边缘夹层的评估更精确。OCT的不足之处在于对管腔的穿透性弱,在评价斑块负荷和血管大小时具有一定局限性,而IVUS在左主干和CTO病变以及肾功能不全患者评价方面更具优势。NIRS则专注于斑块脂质成分鉴别尤其是LCP的识别。面对复杂的临床背景和解剖学特点,合理选择功能学和腔内影像工具,最大限度地改善患者临床预后是推广这些技术的最终目的。

参考文献

[1] Hoole SP, Bambrough P. Recent advances in percutaneous coronary intervention [J]. Heart, 2020, 106(18):1380-1386.
[2] Pyxaras SA, Wijns W, Reiber JHC, et al. Invasive assessment of coronary artery disease[J]. J Nucl Cardiol, 2018, 25(3):860-871.
[3] Groves EM, Seto AH, Kern MJ. Invasive testing for coronary artery disease: FFR, IVUS, OCT, NIRS[J]. Heart Fail Clin, 2016, 12(1):83-95.

[4] Ki Hong Choi, Seung Hun Lee, Joo Myung Lee, et al. Clinical relevance and prognostic implications of contrast quantitative flow ratio in patients with coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 2021, 325:23-29.
[5] Khav N, Ihdahid AR, Ko B. CT-derived fractional flow reserve (CT-FFR) in the evaluation of coronary artery disease[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(11):1621-1632.
[6] Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [J]. Eur Heart J, 2019, 40(31):2566-2584.
[7] James Xu, Sidney Lo. Fundamentals and role of intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2020, 10(5):1358-1370.
[8] Yang RR, Lv YH, Guo C, et al. Intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention for patients with coronary bifurcation lesions: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(37):e20798.
[9] Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [J]. Eur Heart J, 2018, 39(35):3281-3300.
[10] Varga Z, Gowda SN, Sethi P, et al. Optical coherence tomography in intracoronary diagnostics [J]. S D Med, 2020, 73(5):202-207.
[11] David Erlinge, Akiko Maehara, Ori Ben-Yehuda, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study [J]. Lancet, 2021, 397(10278):985-995.
[12] 血管内超声在冠状动脉疾病中应用的中国专家共识专家组. 血管内超声在冠状动脉疾病中应用的中国专家共识(2018)[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(5):344-351.

(收稿日期:2021-03-25)