

## 冠状动脉静息全周期比值研究进展\*

蒋越<sup>1</sup> 何奔<sup>1</sup>

**[摘要]** 冠心病的诊治已经进入功能学检查的新时代,血流储备分数(FFR)作为冠状动脉(冠脉)功能学检查的“金标准”,可以指导冠脉介入治疗的决策,并改善预后。然而,由于检查中需要使用扩血管药物使血管扩张,由此带来的不良反应使得 FFR 在临床应用中受到限制。静息全周期比值(RFR)是一种新的冠脉功能学检测方法,定义为全心动周期内冠脉远端压力与近端主动脉压力之比的最小值。RFR 在检测中无需使用扩血管药物,从而避免了相关不良反应,在冠脉介入治疗的术前评估和心肌桥评估等方面也取得了一定的成果,有望替代 FFR 应用于临床中。本文将对 RFR 现有的临床研究进行综述。

**[关键词]** 冠状动脉功能学检测;静息全周期比值;血流储备分数;瞬时无波形比率

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2022.09.015

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Research progress of coronary resting full-cycle ratio

JIANG Yue HE Ben

(Department of Cardiology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200030, China)

Corresponding author: HE Ben, E-mail: drheben@126.com

**Summary** The diagnosis and treatment of coronary heart disease has entered a new era of functional examination. Fractional flow reserve (FFR), as the "gold standard" of coronary artery functional examination, can guide the coronary intervention and improve the prognosis. However, due to the need to use vasodilators to dilate blood vessels during the examination, the adverse reactions have limited the clinical application of FFR. Resting-to-full-cycle ratio (RFR) is a novel measure of coronary function defined as the minimum value of the ratio of distal coronary pressure to proximal aortic pressure over a full cardiac cycle. RFR does not need to use vasodilators, thus avoiding related adverse reactions, and has also achieved certain results in the preoperative evaluation of coronary intervention and myocardial bridge evaluation. It is expected to replace FFR in clinical application. This article will review the existing clinical studies of RFR.

**Key words** coronary functional assessment; resting full-cycle ratio; fractional flow reverse; instantaneous wave-free ratio

心血管病已经成为我国城乡居民主要死亡原因,其中,冠心病死亡人数达到 1100 万<sup>[1]</sup>。近年来,改良 Heart 评分及相关指标的提出,为冠心病的诊疗提供了新的参考<sup>[2-4]</sup>。但选择性冠状动脉造影(coronary artery angiography, CAG)仍是冠状动脉(冠脉)解剖学诊断的“金标准”,可以直观地反映冠脉解剖学狭窄。然而,CAG 显示的冠脉解剖学狭窄程度有时与患者心肌缺血的严重程度并不一致,这一现象在冠脉临界病变(解剖学狭窄程度 50%~90%的病变)中尤为常见,这可能是由于冠脉功能学改变导致<sup>[5-6]</sup>。因此,冠脉功能学检查越来越多地应用于临床中。

\*基金项目:国家自然科学基金重点项目(No: 81830010, 82130012)

<sup>1</sup>上海交通大学医学院上海交通大学附属胸科医院心内科(上海,200030)

通信作者:何奔, E-mail: drheben@126.com

## 1 血流储备分数

临界病变是冠脉介入决策的一大挑战,研究显示,单纯凭借冠脉解剖学狭窄来进行介入决策可能不会增加患者的获益,反而带来了出血风险及支架相关并发症风险的上升<sup>[7]</sup>。近年来,血流储备分数(fractional flow reverse, FFR)作为冠脉功能学检测的“金标准”广为应用,在《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》和《2014 欧洲心脏病学会/欧洲心胸外科协会心肌血运重建指南》中推荐等级均为(I, A)<sup>[8-9]</sup>。研究显示,当 FFR ≤ 0.75 时,提示冠脉存在严重的功能性狭窄,而 FFR > 0.80 时则认为冠脉没有严重的功能性狭窄,无需介入治疗。以 FFR 指导进行介入决策优于传统目测法<sup>[5-6,10]</sup>。

Pijls 等<sup>[11]</sup>于 1993 年提出的 FFR 的概念,反映了冠脉功能学狭窄的严重程度,已经成为冠脉功能学检查的“金标准”。FFR 检查时,在完成校零

引用本文:蒋越,何奔. 冠状动脉静息全周期比值研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(9): 756-759. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.09.015.

和EQ后,通过指引导管将导丝置于病变远端,然后使用最大充血药物通过静脉泵入或冠脉弹丸式注射给药,使冠脉达到最大充血状态。使用压力导丝测得冠脉狭窄远端压力(Pd)和主动脉压(Pa),Pd与Pa的比值即为FFR,最后回撤压力导丝校验<sup>[12]</sup>。大量研究证明,对 $FFR \leq 0.75$ 的病变,经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)优于药物保守治疗,而对 $FFR > 0.80$ 的病变,选择药物治疗是安全有效的<sup>[5-6,10,12-15]</sup>。

然而,最大充血药物存在诸多不良反应,例如会延长患者P-R间期、引起恶性心律失常、降低血压等,此外,这类药物无法应用于存在药物过敏、严重房室传导阻滞、哮喘的患者。因此,在实际临床工作中,FFR无法广泛应用<sup>[12]</sup>。

## 2 冠脉静息全周期比值

### 2.1 原理

冠脉静息全周期比值(resting full-cycle ratio, RFR)是一项新型冠脉功能学检测技术。它在FFR的技术基础上进行了一定的改良,可以兼容雅培的FFR压力导丝,仅需在升级的操作平台上切换为RFR模式,其余操作流程与FFR基本一致,同时,它无需使用最大充血药物即可进行功能学测算<sup>[16]</sup>。此外,Svanerud等<sup>[17]</sup>发现,约12%冠脉功能学障碍出现在舒张期以外。FFR的测量仅局限于舒张期,而RFR进行了全心动周期的测量,获取其中Pd/Pa的最小值作为检测结果。

### 2.2 诊断效能及临床应用

RFR通过压力导丝测量冠脉病变远端全心动周期Pd/Pa的最小值,目前已经在国际上进行多项临床研究来验证RFR的诊断效能。2018年的VALIDATE RFR研究发现,RFR与FFR有较好的一致性( $r^2 = 0.557, P < 0.01$ )<sup>[17]</sup>,当RFR < 0.89时,认为该病变导致冠脉严重功能性狭窄,灵敏度、特异度分别为84%、69%。此外,RFR与瞬时无波形比率(instantaneous wave-free ratio, iFR)表现一致性更高( $r^2 = 0.985, P < 0.01$ ),灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为98.2%、96.9%、94.5%和99.0%。可以看出RFR在评估冠脉功能性缺血方面具有较高的诊断效能,与iFR有良好的一致性,但与FFR的一致性有一定差别,不能完全替代FFR。Lee等<sup>[16]</sup>2019年在*Circulation*上发表的回溯性研究进一步验证了上述结论,发现RFR与iFR显著相关( $R = 0.979, P < 0.01$ ),而与FFR相关性稍低( $R = 0.822, P < 0.01$ )。

RFR相关研究目前仅局限于稳定性冠心病,是否适用于急性冠脉综合征的患者需要新的研究验证。

## 3 RFR的评估

### 3.1 PCI术前评估

RFR可以在术前为术者提供血管功能学信息,常用于临界病变、弥漫性病变的评估。Lee等<sup>[16]</sup>的研究发现,术前RFR < 0.89与介入术后2年更高的心源性死亡、靶血管相关心肌梗死和靶血管相关的血运重建等血管相关复合事件(vessel-oriented composite outcome, VOOCO)相关。随后在该研究的基础上进行了进一步的随访,发现术前评估时RFR与FFR结果不一致的患者,VOOCO事件发生率在5年随访期间显著升高,且风险超过支架干预(FFR结果阳性/RFR结果阳性)的患者<sup>[18-19]</sup>。这一结果表明,术前功能学检测对于患者预后的预测仍存在局限性,对于术前FFR和RFR不一致的患者,一刀切式的放弃支架置入显然是不合适的。进一步完善光学相干断层成像、血管内超声等检查,并根据患者临床资料综合考量可能是未来的趋势。

### 3.2 PCI术后评估

功能学检测可以用于PCI支架术后评估患者远期预后,多项关于FFR的研究提示,当术后靶血管FFR > 0.86~0.92时,患者的血管远期事件率显著降低<sup>[20-24]</sup>。定量血流分数(QFR)相关研究也发现,当术后QFR ≥ 0.89时,预后更好<sup>[25]</sup>。然而,RFR对于PCI术后的评估还没有相关研究发表,需要进一步研究提供数据支持<sup>[26]</sup>。

### 3.3 心肌桥

冠脉可以部分走行于心肌中,然后重新出现在心脏表面。覆盖在心外膜冠脉心肌内段的肌肉称为心肌桥,心肌内的冠脉称为壁冠脉。根据壁冠脉的长度、位置、收缩期压迫程度以及心肌桥的厚度可以对心肌桥进行综合评价<sup>[27]</sup>。Usui等<sup>[28]</sup>在1例心肌桥的病例报道中指出,心肌桥在RFR测量中展现出特有的压力曲线。心肌桥主要通过舒张早期心肌的收缩来压迫和释放壁冠脉,导致舒张早期压力急剧下降,以舒张早期Pd的下降为特有的血流动力学特征;另一方面,在严重的动脉粥样硬化性狭窄中,Pd下降通常发生在舒张末期。此外,RFR提供了全心动周期的压力曲线,为心肌桥的功能学评估提供了更多证据支持。因此,RFR可能成为心肌桥评估的新方法。

### 3.4 其他

Bil等<sup>[29]</sup>报道了1例通过RFR代替FFR提供了冠脉无明显功能性狭窄的证据的病例,术中测得FFR = 0.98, RFR = 1.00,随后的乙酰胆碱激发试验证明左前降支(LAD)导致患者心肌缺血,从而明确了INOCA的诊断<sup>[30]</sup>。这个病例提示,对于不能耐受FFR血管最大充血药物的患者,RFR可能是有效的替代检查。

RFR 在一些特定情况下结果会出现较大偏差,例如,Sabbah 等<sup>[31]</sup>发现,冠脉临界病变合并主动脉狭窄的患者,在经导管主动脉瓣置入术后使用 RFR 进行临界病变的评估,会高估其功能学狭窄严重程度。此外,在 1 例主干分叉病变(左主干-前降支,Medina 1,1,0)的病例报道中,测得 FFR = 0.64 而 RFR = 0.90,两者存在显著差异<sup>[32]</sup>。因此,对于这些患者,不建议使用 RFR 评估。

#### 4 RFR 的局限性

RFR 在测量上虽然避免了最大充血药物的使用,然而,它与 FFR 相似,需要使用压力导丝进行测量,增加了手术时长及器械相关并发症的风险。此外,额外造影剂的使用会加重肾脏的负担,导致造影剂相关的肾脏损伤,甚至是造影剂肾病的风险提升。压力导丝本身高昂的费用也会增加患者的经济负担。

此外,RFR 具有测量灰区( $0.86 \leq RFR \leq 0.92$ ),在这一区间内,RFR 的诊断能力降低,这可能是由于在这一区间内的病变情况相对更为复杂导致。单一 RFR 检测时,以  $RFR < 0.89$  为截断值,诊断的准确率为 81%,灵敏度、特异度分别为 71%和 87%;若联合 FFR 进行检测,对落在灰区的病变加做 FFR,整体诊断的准确率为 95.3%,其中 7 例假阳性,11 例假阴性。采用联合检测可以减少 58%的最大充血药物的使用<sup>[33]</sup>。现有的冠脉功能学检查方法无法评估斑块性质,仅使用 RFR 可能会忽视斑块的性质等因素,例如,对于不稳定斑块的病变,仅根据 RFR 的结果可能会低估病变而选择保守治疗,导致严重的血管不良事件。因此,RFR 需要联合腔内影像学技术进行综合评估<sup>[34]</sup>。

#### 5 总结与展望

RFR 作为一种新的冠脉功能学检查,开创性地测量全心动周期的 Pd/Pa 的最小值,来评估冠脉的功能学状态。它加入了收缩期压力的测量,相较于传统的冠脉功能学检查手段,提供了更精准的数据,也避免了最大充血药物的使用。RFR 在 PCI 术前评估、PCI 术后评估、心肌桥等方面有广泛的应用前景。然而,RFR 在主干病变以及经导管主动脉瓣置入术后患者冠脉病变的评估中诊断效能较差。作为一项新技术,RFR 的临床证据还不是十分充足,但 RFR 在很多领域中有很大的潜力开发,期待未来有更多大型随机对照研究提供证据支持。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告 2019[J]. 心肺血管病杂志,2020,39(9):1145-1156.  
[2] 李彬,韩永生,黄崇健,等.改良 HEART 评分对中高危可疑 NSTEMI-ACS 患者冠状动脉病变程度的预测价

值[J]. 临床急诊杂志,2022,23(2):116-121.

- [3] 臧建波,马瑞聪,刘春蕊,等.全身免疫炎症指数对急性心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗术后院内主要不良心血管事件的预测价值[J]. 临床急诊杂志,2022,23(3):192-197.  
[4] 范学秀,李翠翠,穆莉芳,等.非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者血清 Adropin 水平对冠脉病变程度及经皮冠状动脉介入术中慢血流的预测价值[J]. 临床急诊杂志,2022,23(5):310-315.  
[5] 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.  
[6] 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):1208-17.  
[7] Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease[J]. New England Journal of Medicine, 2020, 382(15):1395-407.  
[8] 韩雅玲. 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.  
[9] Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, 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):2541-619.  
[10] Götberg M, Cook CM, 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.  
[11] 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.  
[12] 中国冠状动脉血流储备分数测定技术临床路径专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019, 27(3):121-133.  
[13] van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 386(10006):1853-1860.  
[14] Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: Three-

- Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation)[J]. *Circulation*, 2018, 137(5):480-487.
- [15] 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.
- [16] Lee JM, Choi KH, Park J, et al. Physiological and clinical assessment of resting physiological indexes[J]. *Circulation*, 2019, 139(7):889-900.
- [17] Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study[J]. *EuroIntervention*, 2018, 14(7):806-814.
- [18] Lee JM, Rhee TM, Choi KH, et al. Clinical outcome of lesions with discordant results among different invasive physiologic indices -resting distal coronary to aortic pressure ratio, resting full-cycle ratio, diastolic pressure ratio, instantaneous wave-free ratio, and fractional flow reserve[J]. *Circ J*, 2019, 83(11):2210-2221.
- [19] Lee JM, Lee SH, Hwang D, et al. Long-term clinical outcomes of nonhyperemic pressure ratios: resting full-cycle ratio, diastolic pressure ratio, and instantaneous wave-free ratio[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(18):e016818.
- [20] Agarwal SK, Kasula S, Hacıoglu Y, et al. Utilizing post-intervention fractional flow reserve to optimize acute results and the relationship to long-term outcomes[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(10):1022-1031.
- [21] Hwang D, Lee JM, Lee HJ, et al. Influence of target vessel on prognostic relevance of fractional flow reserve after coronary stenting[J]. *Euro Interven*, 2019, 15(5):457-464.
- [22] Li SJ, Ge Z, Kan J, et al. Cutoff value and long-term prediction of clinical events by FFR measured immediately after implantation of a drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: 1-to 3-Year Results From the DKCRUSH VII Registry Study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(10):986-995.
- [23] Piroth Z, Toth GG, Tonino PAL, et al. Prognostic value of fractional flow reserve measured immediately after drug-eluting stent implantation[J]. *Circ Cardiovasc Interven*, 2017, 10(8):110.
- [24] Azzalini L, Poletti E, Demir OM, et al. Impact of post-percutaneous coronary intervention fractional flow reserve measurement on procedural management and clinical outcomes: The REPEAT-FFR Study[J]. *J Invasive Cardiol*, 2019, 31(8):229-234.
- [25] Biscaglia S, Tebaldi M, Brugaletta S, et al. Prognostic Value of QFR measured immediately after successful stent implantation: The International Multicenter Prospective HAWKEYE Study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(20):2079-2088.
- [26] van Zandvoort L, Ali Z, Kern M, et al. Improving PCI outcomes using postprocedural physiology and intravascular imaging[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(22):2415-2430.
- [27] Tarantini G, Migliore F, Cademartiri F, et al. Left anterior descending artery myocardial bridging: A Clinical Approach[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25):2887-2899.
- [28] Usui E, Maehara A, Ali ZA, et al. A case report of a coronary myocardial bridge with impaired full-cycle ratio during dobutamine challenge[J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2020, 4(3):1-4.
- [29] Bil J, Tyczyński M, Modzelewski P, et al. Provocative acetylcholine test with resting full-cycle ratio, coronary flow reserve, and index of microcirculatory resistance give definite answers and improve health-related quality of life[J]. *Kardiologia Polska*, 2020, 78(12):1291-1292.
- [30] Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade[J]. *Circulation*, 2017, 135(11):1075-1092.
- [31] Sabbah M, Joshi FR, Minkkinen M, et al. Long-term changes in invasive physiological pressure indices of stenosis severity following transcatheter aortic valve implantation[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2022, 15(1):e011331.
- [32] Liou K, Ooi SY. Resting Full-Cycle Ratio(RFR)in the Assessment of Left Main Coronary Disease: Caution Required[J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(8):1256-1259.
- [33] Casanova-Sandoval J, Fernández-Rodríguez D, Otaegui I, et al. Usefulness of the Hybrid RFR-FFR Approach: Results of a Prospective and Multicenter Analysis of Diagnostic Agreement between RFR and FFR-The RECOPA (REsting Full-Cycle Ratio Comparison versus Fractional Flow Reserve (A Prospective Validation)) Study[J]. *J Interv Cardiol*, 2021, 2021:5522707.
- [34] Lee JM, Choi KH, Koo BK, et al. Intravascular ultrasound or optical coherence tomography-defined anatomic severity and hemodynamic severity assessed by coronary physiologic indices[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2020, 73(10):812-821.