

冠状动脉造影和血管内影像来源血流储备分数的基本原理和研究进展

胡新央¹ 吴献鹏¹

[摘要] 血流储备分数是有创评估冠状动脉缺血病变的金标准,但额外压力导丝以及充血试剂的使用,限制了其在临床中的广泛应用。近年来,基于计算生理学技术的冠状动脉造影和血管内影像来源的血流储备分数得到快速发展,能在避免压力导丝和充血试剂使用的同时,实现依据解剖学影像完成冠状动脉的功能学评估。定量血流分数、基于光学相干断层成像的血流储备分数以及基于血管内超声的血流储备分数是该领域的研究热点和前沿技术。因此,本文将对上述技术的基本原理和研究展开综述。

[关键词] 血流储备分数;定量血流分数;基于光学相干断层成像的血流储备分数;基于血管内超声的血流储备分数

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.10.002

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] C

The basic principles and recent advancements in coronary angiography and intravascular imaging-derived fractional flow reserve

HU Xinyang WU Xianpeng

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310009, China)

Corresponding author: HU Xinyang, E-mail: hxy0507@zju.edu.cn

Abstract Fractional flow reserve (FFR) is the invasive gold standard for assessing coronary ischemic lesions, but its wide application in the clinic is limited due to the use of additional pressure wires and vasodilators. In recent years, the FFR derived from coronary angiography and intravascular imaging, based on computational physiology technology, has rapidly developed. It enables functional evaluation of coronary artery stenosis based on anatomical imaging, while avoiding the use of pressure guidewires and vasodilators. Notably, the quantitative flow ratio, optical coherence tomography-derived FFR, and intravascular ultrasound-derived FFR have emerged as pivotal research areas and are at the forefront of technological innovation in this domain. Therefore, this article will provide a review of the basic principles and research progress concerning above technologies.

Key words fractional flow reserve; quantitative flow ratio; optical coherence tomography-derived fractional flow reserve; intravascular ultrasound-derived fractional flow reserve

冠状动脉(冠脉)造影是目前常用的指引经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的方法,然而它在区分功能性缺血病变和非缺血病变方面的能力有限^[1]。基于前瞻性、随机对照试验研究结果,在冠脉造影术中行血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)测定是有创评价冠脉血管生理学功能的金标准^[2-3]。但是 FFR 在临床实践过程中,需要依赖压力导丝测量血管狭窄近端和远端的压力值,同时配合使用三磷酸腺苷等血管扩张药物以诱导最大充血反应^[4]。因此压力导丝进入冠脉的潜在风险、充血药物的副作用等因素制约了 FFR 在临床中的广泛应用。近年来,

在 FFR 基础上衍生出了基于冠脉造影或血管内影像的冠脉功能学评估新技术,如定量血流分数(quantitative flow ratio, QFR)、基于光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)的血流储备分数(optical coherence tomography-derived FFR, OFR)以及基于血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)的血流储备分数(intravascular ultrasound-derived FFR, UFR)。这些新技术在无需使用压力导丝和血管扩张药物的情况下,依据解剖学影像实现冠脉功能学评估,具有使用方便等优势。因此,本文将对上述相关技术的基本原理和研究进行综述。

1 影像来源的 FFR 基本原理

影像来源的 FFR 是将冠脉解剖图像与流体力

¹浙江大学医学院附属第二医院心血管内科(杭州,310009)
通信作者:胡新央, E-mail: hxy0507@zju.edu.cn

学结合的技术,旨在模拟冠脉的生理状态并提供计算 FFR 值。经典的影像来源 FFR 获取流程包括:从不同影像数据中分割提取冠脉的管腔几何结构,确定冠脉入口流量/压力、下游血管阻力等边界条件,以及选择相应的血流动力学数学物理方程,计算冠脉上每个点的压力,从而获取相应的 FFR 值^[5]。

2 QFR

2.1 QFR 计算方法

QFR 是目前循证医学证据最为充分的冠脉造影来源的 FFR^[6]。通过采集两幅角度相差大于 25 度的冠脉造影图像,应用流体动力学方程计算得到,其中可通过 3 种血流模式获取充血条件下血流流速,即:固定血流模式(fQFR)、造影剂模拟充血模式(cQFR)和腺苷诱导充血模式(aQFR)^[7]。腺苷诱导充血模式与 FFR 计算相似,通过腺苷诱导最大充血,由此获取真实充血情况下的血流流速。固定血流模式根据既往 FFR 研究^[8]采用固定充血流速(0.35 m/s)进行计算;造影剂模拟充血模式则通过经典 TIMI 数帧法,追踪造影剂在血管内的充盈过程,计算当前患者在静息状态下的血流速度,再应用特定公式计算出当前血管在最大充血状态下的流速。根据 FAVOR Pilot 研究,以 FFR 为诊断金标准,cQFR 与 aQFR 有相似的诊断性能,并且优于 fQFR^[7]。因此,目前临床采用造影剂模拟充血模式进行 QFR 计算。新一代 QFR 技术(μ QFR)则进一步借助人工智能自动识别冠脉及其侧支,并在传统计算模型中引入 Murray 分叉定律,实现基于单幅冠脉造影图像获取计算 FFR 值^[9]。

2.2 QFR 诊断价值

目前,国内外大量临床研究证实了 QFR 诊断缺血病变的准确性,推动了 QFR 的临床应用。2017 年发表的 FAVOR II China 研究前瞻性纳入了国内 308 例存在至少 1 处冠脉病变直径狭窄程度介于 30%~90% 的患者,验证了 QFR 与 FFR 的高度一致性($r=0.86$)和相似性(平均差值仅 -0.01),QFR 识别 FFR 阳性病变(≤ 0.80)血管水平灵敏度、特异度以及准确性分别为 94.6%、91.7%、92.7%^[10]。随后发表的 FAVOR II Europe-Japan^[11]、WIFI II^[12] 等研究,在日本和欧洲多个国家人群中,也验证了相似结论。而新一代的 μ QFR 技术,虽然仅基于单体位造影进行压力降计算,但相比基于双幅造影影像的计算方法,数值高度一致^[13],准确性也未受到明显损失(93%)^[9],符合临床诊断要求。

2.3 QFR 指导临床决策

QFR 指导临床冠心病治疗的安全性和有效性也得到充分论证。FAVOR III China 是国内研究

者发起的大样本、多中心、前瞻性临床研究^[14]。该研究纳入了 3 825 例冠脉直径狭窄程度 50%~90% 的冠心病患者,其中约 63% 的患者为不稳定心绞痛或心肌梗死(梗死后 3~30 d)患者。相较于冠脉造影指导组,QFR 指导治疗组延迟介入治疗比例增加(19.6% vs 5.2%)的同时显著改善了患者临床预后。QFR 指导组患者 1 年、2 年主要不良心血管事件发生率明显低于冠脉造影指导组(1 年:5.8% vs 8.8%;2 年:8.5% vs 12.5%),相对风险下降幅度大于 30%^[14-15]。其中结局优势获益于 QFR 指导组患者随访期间心肌梗死和缺血导致的血运重建发生比例显著降低^[14-15]。

基于影像进行 FFR 计算使术前预测支架植入后冠脉功能学改变成为可能,基于此 QFR 开发了虚拟支架技术,即在冠脉狭窄病变虚拟植入与血管相适应的支架,再计算血管 QFR(残余 QFR)^[16-17]。研究发现残余 QFR 与支架植入术后 FFR 具有一定相关性($r=0.68$)^[17]。而近期发表的 AQVA 研究^[18]通过虚拟支架功能,在满足残余 QFR ≥ 0.90 的前提下,使用长度最短的支架相较于依据冠脉造影选择支架,支架植入术后 QFR 低于 0.9 的血管比例更低(6.6% vs 15.1%)。该研究验证了基于 QFR 的虚拟支架植入技术的临床应用价值。

2.4 QFR 注意事项

QFR 的诊断性能以及临床应用价值已被广泛的研究所确认,但其在开口、左主干病变和心肌桥的具体应用仍待进一步明确^[6]。对于上述特殊病变,采用 QFR 技术需谨慎对待。另外,QFR 对冠脉造影图像质量有着较高要求,血管模糊、边界不清,以及明显的重叠、扭曲或缩短等均会影响 QFR 的计算。此外,由于冠脉造影显示血管管腔长轴结构,缺乏血管横截面解剖学信息,因此 QFR 技术在重建冠脉解剖学过程中,将正常血管和狭窄病变处横截面分别简化为圆形和椭圆形^[5],这并不完全反映真实的解剖学结构。如何优化重建冠脉解剖学结构的真实性值得进一步探究。

3 血管内影像来源的 FFR

3.1 血管内影像来源的 FFR 计算方法

相较于冠脉造影,OCT 和 IVUS 则可以以更高的分辨率展现血管精细结构,突破冠脉造影在血管重叠和缩短方面的局限性,并提供病变横截面解剖学信息。将类似于 QFR 的计算方法应用于血管内影像,以获取 OFR 和 UFR,实现同时获取冠脉管腔的解剖学信息和功能学信息的功能。与常用 QFR 算法不同,OFR 与 UFR 目前采用人群平均值的 0.35 m/s 的充血流速获取目标血管的充血流量^[19-20]。

3.2 血管内影像来源的 FFR 诊断价值

多项研究对血管内影像来源的 FFR 在冠脉狭

窄病变中的诊断性能进行了验证。已有报道发现 OFR 与 FFR 存在较好的相关性 ($r = 0.70 \sim 0.87$), 对于预测 $FFR \leq 0.80$ 的准确性为 $0.90 \sim 0.93$, 高于 QFR 以及基于 OCT 的最小管腔面积^[19,21-22]。值得注意的是, 一项回顾性研究指出, FFR 与 OFR 之间的差值可能会受到病变斑块脂质负荷的影响, 如果所测量的病变的斑块脂质负荷过高时, 可能会导致 OFR 低估该病变的 FFR 数值^[23]。近期发表的荟萃分析则发现 OCT 回撤速度与 OFR 和 FFR 存在不一致独立相关^[24], 这可能是由于 OCT 回撤速度慢提高了 OCT 帧数之间不连续的风险, 从而导致血管重建和压降计算不准确。因此, 在临床实际应用中, 需注意斑块负荷以及 OCT 回撤速度对 OFR 计算的影响。

与 OFR 结果相似, UFR 和 FFR 之间存在良好相关性 ($r = 0.87$), 诊断缺血病变的准确性、灵敏度以及特异度为 92%、91% 和 96%^[20]。相较于传统的由 IVUS 获取的最小管腔面积, 表现出了更好的诊断价值(受试者工作特征曲线下面积: 0.97 vs 0.89)^[20]。另一项回顾性研究则更细致地分析了 UFR 在左主干狭窄病变中的诊断性能。研究结果显示, 以 QFR 为诊断标准, UFR 诊断左主干缺血病变的整体诊断准确性为 0.95, 灵敏度和特异度为 0.82 和 1^[25]。

3.3 血管内影像来源的 FFR 的优势应用

基于血管内影像的 FFR 可以同时获得患者的血管内斑块特性以及功能学参数, 因此具备更全面评估患者预后的潜力。近期 JACC Asia 杂志发表的一项研究分析了 OFR、脂质-纤维帽比值 (lipid-to-cap ratio, LCR) 和其他一些基于 OCT 的血管内形态学参数对于急性冠脉综合征中非罪犯血管相关预后的预测能力^[26]。研究共纳入了 604 例急性冠脉综合征患者, 发现 $OFR \leq 0.84$ 是患者 2 年非罪犯血管相关心血管事件 (nonculprit vessel-related major adverse cardiovascular events, NCV-MACE) 发生率的独立预测因子 ($HR = 11.52$)^[26]。而同时符合 $OFR \leq 0.84$ 以及 $LCR > 0.33$ 的患者, 其 2 年 NCV-MACE 发生风险进一步提高 ($HR = 42.73$)^[26]。该研究提示, 功能学参数与血管局部形态学参数均影响患者预后, 联合两者可以提高预测价值。

3.4 血管内影像来源的 FFR 的注意事项

作为新兴技术, 血管内影像来源的 FFR 仍有许多问题亟待解决。OCT 和 IVUS 图像无法提供冠脉血流的真实信息, OFR 和 UFR 血流计算依赖于人群平均值^[19-20], 这忽略了充血反应的个体间差异。同时与 QFR 相反, OCT 和 IVUS 在提供更多横截面解剖学信息的同时, 无法准确提供血管弯曲等长轴空间信息, 由此带来的诊断误差有待进一步

评估。

4 展望

QFR、OFR 与 UFR 各有自身优势与局限性, 通过提高采集图像质量, 进行多模态影像数据融合分析, 以及应用人工智能算法, 将有助于进一步提高上述技术诊断缺血病变的可靠性。同时在指导 PCI 全流程的临床价值和卫生经济学效益方面仍需进一步的研究予以验证。随着循证医学证据的不断累积, 以 QFR、OFR 以及 UFR 为代表的影像来源 FFR 技术有望获得进一步推广并纳入常规临床实践, 以优化冠心病诊疗决策模式、规范手术流程, 最终改善冠心病患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Park SJ, Kang SJ, Ahn JM, et al. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5(10):1029-1036.
- [2] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 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.
- [3] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur Heart J, 2019, 40(2):87-165.
- [4] 《中国冠状动脉血流储备分数测定技术临床路径专家共识》专家组. 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.
- [5] Tu S, Westra J, Adjedj J, et al. Fractional flow reserve in clinical practice: from wire-based invasive measurement to image-based computation[J]. Eur Heart J, 2020, 41(34):3271-3279.
- [6] Escaned J, Berry C, De Bruyne B, et al. Applied coronary physiology for planning and guidance of percutaneous coronary interventions. A clinical consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the European Society of Cardiology[J]. Euro Intervention, 2023, 19(6):464-481.
- [7] Tu S, Westra J, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of fast computational approaches to derive fractional flow reserve from diagnostic coronary angiography: the international multicenter FAVOR Pilot Study[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(19):2024-2035.
- [8] Tu S, Barbato E, Koszegi Z, et al. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(7):768-777.
- [9] Tu S, Ding D, Chang Y, et al. Diagnostic accuracy of quantitative flow ratio for assessment of coronary stenosis significance from a single angiographic view: A

- novel method based on bifurcation fractal law[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97 Suppl 2: 1040-1047.
- [10] Xu B, Tu S, Qiao S, et al. Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(25): 3077-3087.
- [11] Westra J, Andersen BK, Campo G, et al. Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: The FAVOR II Europe-Japan Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(14): 110.
- [12] 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.
- [13] Cortes C, Liu L, Berdin SL, et al. Agreement between Murray law-based quantitative flow ratio (μ QFR) and three-dimensional quantitative flow ratio (3D-QFR) in non-selected angiographic stenosis: A multicenter study[J]. *Cardiol J*, 2022, 29(3): 388-395.
- [14] Xu B, Tu S, Song L, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10317): 2149-2159.
- [15] Song L, Xu B, Tu S, et al. 2-year outcomes of angiographic quantitative flow ratio-guided coronary interventions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(22): 2089-2101.
- [16] Guan S, Gan Q, Han W, et al. Feasibility of quantitative flow ratio virtual stenting for guidance of serial coronary lesions intervention[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(19): e025663.
- [17] Rubimbura V, Guillon B, Fournier S, et al. Quantitative flow ratio virtual stenting and post stenting correlations to post stenting fractional flow reserve measurements from the DOCTORS (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting) study population[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(6): 1145-1153.
- [18] Biscaglia S, Verardi FM, Tebaldi M, et al. QFR-Based Virtual PCI or Conventional Angiography to Guide PCI: The AQVA Trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2023, 16(7): 783-794.
- [19] Yu W, Huang J, Jia D, et al. Diagnostic accuracy of intracoronary optical coherence tomography-derived fractional flow reserve for assessment of coronary stenosis severity[J]. *Euro Intervention*, 2019, 15(2): 189-197.
- [20] Yu W, Tanigaki T, Ding D, et al. Accuracy of intravascular ultrasound-based fractional flow reserve in identifying hemodynamic significance of coronary stenosis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2021, 14(2): e009840.
- [21] Huang J, Emori H, Ding D, et al. Diagnostic performance of intracoronary optical coherence tomography-based versus angiography-based fractional flow reserve for the evaluation of coronary lesions[J]. *Euro Intervention*, 2020, 16(7): 568-576.
- [22] Gutierrez-Chico JL, Chen Y, Yu W, et al. Diagnostic accuracy and reproducibility of optical flow ratio for functional evaluation of coronary stenosis in a prospective series[J]. *Cardiol J*, 2020, 27(4): 350-361.
- [23] Zeng X, Holck EN, Westra J, et al. Impact of coronary plaque morphology on the precision of computational fractional flow reserve derived from optical coherence tomography imaging [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2022, 12(2): 155-165.
- [24] Hu F, Ding D, Westra J, et al. Diagnostic accuracy of optical flow ratio: an individual patient-data meta-analysis[J]. *Euro Intervention*, 2023, 19(2): e145-e154.
- [25] Sui Y, Yang M, Xu Y, et al. Diagnostic performance of intravascular ultrasound-based fractional flow reserve versus angiography-based quantitative flow ratio measurements for evaluating left main coronary artery stenosis[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2022, 99 Suppl 1: 1403-1409.
- [26] Hong H, Jia H, Zeng M, et al. Risk stratification in acute coronary syndrome by comprehensive morpho-functional assessment with optical coherence tomography[J]. *JACC Asia*, 2022, 2(4): 460-472.

(收稿日期: 2023-08-14)