

CT 无创血流储备分数的原理及其临床应用进展

王洁, 方向明

【摘要】 CT 无创血流储备分数(FFRCT)是一种基于高质量的 CCTA 图像数据,不需负荷药物,不需额外扫描且无额外辐射剂量的评价冠脉 FFR 的一种新方法,且逐渐开始应用于临床,在多项国际大规模、多中心的临床试验中开展。本文就 FFRCT 成像的技术原理、临床应用及其成本效益分析进行综述。

【关键词】 血流储备分数; FFRCT; 冠脉 CT 血管成像; 体层摄影术, X 线计算机; 冠心病; 成本效益分析

【中图分类号】 R541.4; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)05-0687-05
DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.05.023

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



冠心病(coronary artery disease, CAD)是目前全球致死率第一的疾病,其早期诊断及治疗对患者的预后有着重要意义。对 CAD 的评估可分为非侵入性和侵入性,结构性和功能性评估。非侵入性检查 CCTA 对 CAD 结构的评价已广泛应用于临床,但其主要作为排除有重要意义 CAD 的手段,而对有临床意义需要血运重建患者的检出有较高的假阳性,容易使患者接受不必要的侵入性检查^[1]。且冠脉的结构性狭窄与其功能性缺血匹配度差^[2],所以临床对 CAD 的评估需要结构和功能的综合信息。对 CAD 的功能性非侵入性检查主要有 SPECT 心肌灌注成像,其主要判断患者心肌有无缺血,心肌血流状态有无异常改变,但心肌灌注的血流状态不能与心外膜主要血管相对应,这主要是由于心肌微循环状态的异常而出现不一致。PET 可直接得出 CFR 心肌血流贮存,定量评价心肌血流,但对于评价冠脉病变,其与 SPECT 存在同样的局限。近年来,部分研究应用负荷心肌 CT 灌注成像(computed tomography perfusion, CTP)评价心肌是否缺血,得出较好结论^[3-5],但其均需结合 CCTA 一起辅助临床诊疗,增加了患者的射线暴露。

侵入性无创血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)作为诊断冠脉功能性狭窄以及评价是否需要血运重建的金标准,是冠脉血管在充血负荷下,狭窄远端与近端压力的比值。Pijls 等^[6]研究表明, $FFR < 0.75$ 的病变会引起心肌缺血,若 $FFR > 0.80$ 则不太可能引起心肌缺血,虽然存在一定的灰色区域(0.75~0.80),临床依然将 $FFR \leq 0.8$ 作为指导临床决

策的阳性标准。但 FFR 操作需要一定的技术水准且费用较高,较难在临床广泛应用。CT 无创血流储备分数(Fractional flow reserve derived from computed tomography angiography, FFRCT)是一种基于高质量的 CCTA 图像数据,不需负荷药物,不需额外扫描且无额外辐射剂量的评价冠脉 FFR 的一种新方法^[7]。本文旨在介绍 FFRCT 成像的技术原理、临床应用情况及其成本效益分析。

FFRCT 的基本技术原理

1. Heart Flow FFRCT

Heart Flow FFRCT(美国,加利福尼亚)是一种商用分析软件,是基于高质量的 CCTA 图像数据,模拟冠脉生理学参数、利用血流动力学的一系列数学模型,得出冠脉树任一点的压力与主动脉压力比值的一种后处理技术,这个比值即为 FFRCT 值^[8]。其生理学模型基于三个原则:①冠状动脉供给量满足静息时的心肌需求(静息时冠状动脉总血流量与心室质量有关,通过心肌质量可得出冠状动脉总血流量);②静息时微循环的阻力与供血血管的大小成反比,但不是线性关系(可得到静息状态下的冠状动脉循环阻力);③微循环对冠状动脉正常血流最大充血下的反应是可以预测的,冠脉腺苷充血负荷与冠脉阻力指数存在一定的关系^[9](模拟得出最大充血状态下冠状动脉的微循环阻力)。对于冠状动脉的血流动力学模型,主要利用基于质量守恒和动量平衡的“Navier-Stokes 方程”,且在解方程时假设血液的粘度、密度等物理性质恒定。简单来说,FFRCT 的计算首先依赖 CCTA 数据得出冠脉树的结构模型,定量冠脉总的及分支的血流量,确定心肌微循环阻力和充血状态下的冠脉阻力,最终利用计算血流动力学(computational fluid dynamics,

作者单位:214000 江苏,南京医科大学附属无锡人民医院医学影像科

作者简介:王洁(1988—),女,江苏徐州人,硕士,主治医师,主要从事心血管影像诊断工作。

通讯作者:方向明, E-mail: fxmwxu@163.com

CFD)方法计算冠脉血流、压力等从而得出冠脉树任一点 FFRCT 值。HeartFlow 的 FFRCT 分析是基于 3D 的全阶模型,其运算量大,目前都在美国核心实验室的超级计算机里运行,对血管内血流的还原度和精准度较高,但计算时间较长,需 2~4 个小时完成,且需离线处理和远程传输,对临床的广泛应用有一定限制。

2. 现场工作 cFFR 软件

cFFR 软件分析(德国,西门子公司,cFFRCFD)基于降维的一阶模式计算流体力学,计算量较小,耗时相对较短,可以在现场工作站进行^[10]。它使用融合的计算方法,通过简化的一维模式计算冠脉非病变区域,三维模式用于计算狭窄病变区,从而减少计算量及计算时长;但其对小分支、分叉处及弥漫性病变的诊断能力有所下降。

基于人工智能算法的深度机器学习(machine learning, ML)模式的 cFFRML 算法采用离线训练的多层神经网络结构,学习冠状动脉解剖与相应血流动力学之间的复杂关系^[11]。人工智能算法的训练使用了一个大型数据库,综合生成冠脉解剖及其相应的血流动力学条件。最后基于患者 CCTA 解剖的几何特征,如血管直径、长度和狭窄程度等,利用之前学过的关系来得到 cFFR 值。另外,其他公司如东芝、飞利浦等也在开发自己的 CT FFR 相关软件以应用于临床。

FFRCT 的临床应用

1. FFRCT 的临床诊断价值

FFRCT 最早应用于 2011 年的 DISCOVER-FLOW(Diagnosis of ISChemiaCausing Stenoses Obtained Via Non-invasivE FRactional FLOW Reserve)试验^[7],其纳入了来自 4 个中心 103 例患者的 159 支血管,以侵入性 FFR 为参考标准,分别以 CCTA 狭窄 $\geq 50\%$ 和 FFRCT ≤ 0.8 为阳性结果,对比了 CCTA 与 FFRCT 诊断冠脉血流动力学狭窄的价值。分别以患者和血管为基础,FFRCT 的诊断准确率分别为 87.4% 和 84.3%,ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.92 和 0.90,而 CCTA 分别为 61.2%、58.5% 以及 0.70、0.75,明显低于 FFRCT。在 DeFACTO (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic AngiOgraphy) 的前瞻性多中心试验中^[12],对来自 17 个中心的 252 例患者 407 支血管进行了 FFRCT 分析。与 DISCOVER-FLOW 的结果类似,FFRCT 的诊断准确率、敏感度和特异度(73%、90%、54%)均高于 CCTA(64%、84%、42%),基于患者和血管的诊断缺血能力 AUC 也分别有所提高(0.68 至 0.81; 0.75 至 0.81)。由于 FFRCT 的结果对 CCTA 的图像质量有较高的要求,第三个多

中心试验 NXT(HeartFlow analysis of coronary blood flow using CT angiography: NeXt sTeps)遵守既定的图像采集最佳实践、心率控制、硝酸甘油的使用等^[13],分析了 254 例患者 484 支血管的 FFRCT,基于血管进行分析,其诊断准确率和特异度均为 86%,高于 CCTA 的准确率和特异度(65% 和 60%),诊断性能 AUC 由基于患者的 0.81 提高至 0.90,基于血管的 0.79 提高至 0.93,也较前两项研究有所提高。

随着现场工作软件的开发和临床前应用,西门子 cFFR 基于 CFD 和基于 ML 的软件也分别得到临床诊断价值的验证^[10,12,13],Coenen 等^[10]以侵入性 FFR 为标准,评价了 cFFR 的诊断价值,其诊断准确率、敏感度和特异度分别为 74.6%、87.5% 和 65.1%,均高于 CCTA(56.1%、81.3% 和 37.6%)。但左室肥大、糖尿病及较大的血管直径会影响结果,降低诊断准确性^[14]。这可能是由于在左室肥大的情况下,心肌质量与冠状动脉血流的关系发生了改变,增大了 FFRCT 与侵袭性 FFR 之间的偏差。糖尿病可改变冠脉微血管阻力,也可影响冠状动脉充血。对于 FFRCT 与 FFR 的绝对差值随血管直径增大而增大的现象,一种解释可能是在流量较大的大血管中,湍流压降更占优势,从而增加了计算和测量 FFR 之间的差异。然而,大血管的 FFRCT 数值偏差并没有导致临床上有关血流动力学意义的错误分类。

对于中等程度(30%~70%,部分机构评价为 25%~70% 或 40%~70%、40%~80%)的狭窄,CCTA 或 ICA 的狭窄程度结果最易出现与 FFR 功能性缺血不匹配的情况,从而使患者漏诊或进行不必要的侵入性检查,因此 FFRCT 在这部分病例中的应用尤为重要。在上述 3 个多中心试验的子研究及多个 cFFR 的单中心试验中^[10,15-19],中等程度的狭窄被单独进行分层分析。在 DISCOVER-FLOW 的中等程度病变(40%~69%)研究中^[17],FFRCT 的诊断准确率和特异度分别为 86% 和 83%,明显高于 CCTA 的 56% 和 26%。DeFACTO 的中等程度病变(30%~70%)研究中^[12],FFRCT 的诊断准确率及敏感度(71%, 82%)亦高于 CCTA(57%, 37%)。在 DeFACTO 的另一个中等病变(30%~69%)研究中^[18],FFRCT 基于患者和血管的诊断性能 AUC 分别为 0.81 和 0.79,而 CCTA 仅有 0.50 和 0.53。对于 NXT 的中等程度狭窄(30%~70%)研究^[13],采用 FFRCT 评价的准确率和特异度也均有提高(51%~80%, 32%~79%)。在降维的现场 cFFRCFD 软件使用中,对中等程度(25%~69%)狭窄的诊断^[10],其同样具有较高的价值,准确率、敏感度及特异度均有所提高(47.9%~71.5%, 82.5%~87.3%, 21.0%~59.3%)。Hu 等^[19]

基于机器学习的 cFFRML 评价中等程度的狭窄 (40%~80%), 其诊断效能 AUC 可达 0.864, 具有一定的临床意义。

2.FFRCT 对临床决策制定的辅助、预后预测和成本效益分析

虚拟支架的应用及对决策制定的辅助: 与其他无创功能检查相比, FFRCT 的潜在优势可能是它既能计划和模拟冠脉介入治疗, 又能预测血运重建的获益。Kim 等^[20]揭示了 FFRCT 在“虚拟 PCI 置入术”中的作用, 即通过修改原解剖的计算模型来消除一个或多个狭窄, 从而模拟支架置入术后的解剖变化。然后重新计算压力、血流和 FFRCT, 以显示血运重建后所能预期的治疗效果。其研究包括 44 例在术前进行 FFRCT 检查的患者, 分别在 PCI 前后测量 FFR, FFRCT 值分别于虚拟支架前后盲法测量。FFRCT 预测支架置入后缺血 ($\text{FFR} \leq 0.8$) 的诊断准确率为 96%。该新方法可改善介入前治疗计划, 减少手术时间、对比剂使用和辐射暴露, 以及冠脉介入的后续操作, 如一系列的 FFR 或静脉超声测量等。

对临床诊疗决策制定的指导, Packard 等^[21]和 Tesche 等^[22]进行了相关的单中心回顾性分析, Packard 等分别以 $\text{FFRCT} \leq 0.8$ 及 CCTA 狭窄 $\geq 70\%$ 为临床决策制定及后续血运重建的标准, 得出其阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 分别为 74% 和 88%, FFRCT 的阴性预测值 (negative predictive value, NPV) (96%) 则高于 CCTA (84%)。FFRCT 的指导能力 AUC 为 0.92, CCTA 为 0.904, 两者联合的 AUC 可达 0.941。对于钙化积分较高的患者, 随着钙化积分的增高, CCTA 的预测能力不断下降, 而 FFRCT 仍可保持较高的预测血运重建的能力。在这一方面, FFRCT 体现了较好的优势。Tesche 等^[22]对 74 例患者行 cFFRML 分析, 评价其对阻塞性 CAD 诊疗决策的指导能力, 诊疗计划包括药物治疗或血运重建, 血运重建又分为 PCI 和搭桥。CCTA-FFRCT ($\text{CCTA} \geq 50\%$ 且 $\text{FFRCT} \leq 0.8$) 对预测患者是否需要血运重建及哪种方式重建有一定的指导意义, 准确率均达到 99%, 有潜力融入临床的诊疗流程中。

FFRCT 的临床结局及成本效益分析: 为了 FFRCT 更好地应用于临床, 理解它对资源利用、成本效益和工作流程的潜在影响是很重要的。Hlatky 等^[23]设计了一个成本效益模型, 以确定 FFRCT 对总体成本的潜在影响。他们发现, 通过 FFRCT 策略选择行 ICA 和 PCI 的患者, 与最常见的 ICA 和 PCI 可视化指导策略相比, 可降低 30% 的费用和减少 12% 的不良事件发生, 这使得患者的费用从 10702 美元减少到 7674 美元。同样, 最近日本的成本效益 (NXT 子研

究) 分析结果表明, 通过 FFRCT 策略行 PCI 患者与传统定性 ICA 指导患者可导致相应的成本减少 32%, 主要不良心血管事件减少 19%^[24]。

Curzen 等^[25]为了评估 FFRCT 作为临床工具的能力, 与 RIPCORD 类似, 其进行了 FFRCT 的 RIPCORD 研究, 评价 FFRCT 若常规应用与 CCTA 相比是否会改变临床决策。在此研究中, 三位介入心脏病专家评估 CCTA (有报告, 评价病变的存在和严重程度), 结合每例患者的 FFRCT 数据, 达成诊疗共识。结果显示, FFRCT 改变了 36% 的患者的治疗策略, PCI 率降低了 30%, PCI 靶血管治疗降低了 18%。这些结果与在最初的 RIPCORD 研究中使用 ICA 和 FFR 的方法得到的结果非常相似。

FFRCT 对稳定型心绞痛和疑似冠心病患者的影响在一项观察性前瞻性大型多中心研究 PLATFORM (Prospective Longitudinal Trial of FFRCT: Outcome and Resource Impacts; NCT01943903) 中进行评估^[26], 比较常规指导与 FFRCT 指导决策的资源利用和临床结局。其主要终点是 90 天内的定量 ICA 阴性者 (大于 2.0mm 的血管内狭窄 $< 50\%$) 行 ICA 的比率, 次要终点是 1 年后主要不良心血管事件的发生率和 90 天的资源利用率。研究结果表明, 在计划 ICA 组中, 12% 的 FFRCT 指导的患者无梗阻性 CAD, 较常规护理患者 (73%) 明显降低 (降低了 83%, $P < 0.0001$); 且 61% 的患者在接受 FFRCT 结果后, 血管造影被取消。在计划行无创检测的患者中, 常规组 (6%) 与 FFRCT (13%) 组在 ICA 无阻塞性 CAD 的发生率上差异无统计学意义 ($P = 0.95$)。以 FFRCT 为基础取消 ICA 的患者在 90 天内无不良临床事件发生, 常规组与 FFRCT 指导组在临床结局上无差异。该研究的另一个重要结论是, 在 1 年的随访中, 117 例 CCTA/FFRCT 检查结果表明没必要行 ICA 的患者, 没有发生任何主要不良事件。该研究还表明, 在相似的预后和生活质量下, FFRCT 指导的治疗在随访的一年花费减少了 4018 美元 (减少了 33%)。通过使用 FFRCT, 医生可有效地对患者进行分类, 使其得到最合适的治疗, 并减少使用不必要的 ICA。这突出了 FFRCT 在指导稳定性 CAD 患者治疗决策方面的潜在临床应用价值。然而, 仍有几个临床问题有待解决, 在计划行 ICA 的 FFRCT 组中, FFRCT 假阳性率相对较高, 阳性预测值为 68.4%。另一个值得关注的问题是类似于侵袭性 FFR, FFRCT 的“灰色区域” (0.75~0.80) 的证据仍然缺乏。

Lu 等^[27]对 PROMISE (PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) 的数据进行 FFRCT 分析, 发现降低了 44% 的因 CCTA 而行

ICA 的假阳性者,使得行 ICA 后进行血运重建的患者率提高了 24%,与 CCTA 相比,其可作为一个较好的预测血运重建和心脏不良事件的指标。目前,一项观察 FFRCT 在现实临床中的应用,以及对临床决策、结局和资源利用等方面综合影响的前瞻性多中心试验 ADVANCE (Assessing Diagnostic Value of Non-invasive FFRCT in Coronary Care) 正在进行中^[28]。

3. FFRCT 结果的影响因素

FFRCT 在存在冠脉钙化的情况下依然具有较高的诊断性能。在一项包括 214 例患者(333 支血管)的 NXT 试验子研究中^[29],Agatston 评分四分位数的 FFRCT 诊断准确性、灵敏度或特异度没有明显差异,包括 Agatston 评分在 416 到 3599 之间的患者中最高的四分位数。在 Agatston 评分最高的血管中,FFRCT 与 CCTA 相比,其对缺血的鉴别能力有明显改善(0.91 vs 0.71, $P=0.004$)。钙化对 FFRCT 影响没有统计学意义很可能是因为 FFRCT 的计算过程包括总的冠状动脉和心肌解剖信息。相比之下,CCTA 狭窄评估依赖于对血管结构的识别,从而导致腔内可评价性降低,对结果的解释产生较大影响。

对于图像噪声、移动伪影及冠脉钙化,其对结果有一定负面影响,但没有达到统计学意义,而心电不匹配则能够显著影响 FFRCT 结果,降低效能^[30]。而 CCTA 扫描前硝酸甘油和倍他乐克的使用可提高 FFRCT 的诊断效能。另外,对于现场 cFFR 软件,CCTA 扫描前对血压的准确测量也能够提高 cFFR 的准确性,尤其是对于一些临界病变的评价^[31]。

不足及局限性

由于 FFRCT 依赖于冠状动脉的准确分割,影响 CCTA 图像质量的因素同样对 FFRCT 有影响,如心电不匹配、移动伪影、钙化产生的射线硬化伪影、图像噪声等,这些问题可通过严格遵守 CCTA 图像采集指南而使影响最小化,特别是通过使用 β -受体阻滞剂来降低心率和心率变异性,以及使用舌下硝酸甘油来扩张冠脉。因此,良好的图像质量仍是心脏 CT 成像的首要目标。

与 FFR 相比,FFRCT 的诊断性能可能会受到患者对血管扩张剂的微循环反应性和生理条件差异的影响,这些差异可能会影响流体密度和粘度等假设的参数。黏度假设为血氧饱和度/血红蛋白浓度,在正常范围内对 FFRCT 的影响最小。然而,在严重贫血的情况下,降低粘度可能会影响其计算,但是这种影响的程度尚不清楚。

迄今为止,FFRCT 的评估仅限于接受 CCTA 检查的已知或疑似 CAD 的稳定患者。既往有冠脉搭桥

术、PCI 有可疑支架内再狭窄的患者、急性冠脉综合征患者或心肌梗死后 30 天内者均排除在研究之外。因此,FFRCT 对于更广泛人群的冠心病患者的普适性也有待进一步探索。

总之,虽然 FFRCT 在其使用范围上有一定限制,但其对临床的综合价值及应用前景还是有着很大优势。

参考文献:

- [1] Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(14): 1291-1300.
- [2] Kiriya T, Toba M, Fukushima Y, et al. Discordance between the morphological and physiological information of 64-slice MSCT coronary angiography and myocardial perfusion imaging in patients with intermediate to high probability of coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2011, 75(7): 1670-1677.
- [3] 王洁, 陈宏伟, 方向明, 等. 负荷动态 CT 心肌灌注成像对心肌缺血的诊断价值[J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(1): 41-45.
- [4] Wichmann JL, Meinel FG, Schoepf UJ, et al. Semiautomated global quantification of left ventricular myocardial perfusion at stress dynamic CT: diagnostic accuracy for detection of territorial myocardial perfusion deficits compared to visual assessment[J]. *Acad Radiol*, 2016, 23(4): 429-437.
- [5] 王洁, 陈宏伟, 方向明, 等. 双源 CT 冠状动脉及心肌灌注一站式成像对冠心病的诊断价值[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(4): 251-256.
- [6] 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.
- [7] 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 (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(19): 1989-1997.
- [8] Min JK, Taylor CA, Achenbach S, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography: clinical data and scientific principles[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(10): 1209-1222.
- [9] Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, et al. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation[J]. *Circulation*, 1990, 82(5): 1595-1606.
- [10] Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, et al. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm[J]. *Radiology*, 2015, 274(3): 674-683.
- [11] Itu L, Rapaka S, Passerini T, et al. A machine-learning approach for computation of fractional flow reserve from coronary computed tomography[J]. *J Appl Physiol*, 2016, 121(1): 42-52.

- [12] Baumann S, Rui W, Schoepf UJ, et al. Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve correlated with invasive fractional flow reserve measurements-initial experience with a novel physician-driven algorithm[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(4): 1201-1207.
- [13] De Geer J, Sandstedt M, Bjorkholm A, et al. Software-based on-site estimation of fractional flow reserve using standard coronary CT angiography data[J]. *Acta Radiol*, 2016, 57(10): 1186-1192.
- [14] Coenen A, Lubbers MM, Kurata A, et al. Coronary CT angiography derived fractional flow reserve: methodology and evaluation of a point of care algorithm[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2016, 10(2): 105-113.
- [15] 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.
- [16] 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 (analysis of coronary blood flow using CT angiography: next steps)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12): 1145-1155.
- [17] 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.
- [18] Nakazato R, Park HB, Berman DS, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(6): 881-889.
- [19] Hu X, Yang M, Han L, et al. Diagnostic performance of machine-learning-based computed fractional flow reserve (FFR) derived from coronary computed tomography angiography for the assessment of myocardial ischemia verified by invasive FFR[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(12): 1987-1996.
- [20] Kim KH, Doh JH, Koo BK, et al. A novel noninvasive technology for treatment planning using virtual coronary stenting and computed tomography-derived computed fractional flow reserve[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(1): 72-78.
- [21] Packard RR, Li D, Budoff MJ, et al. Fractional flow reserve by computerized tomography and subsequent coronary revascularization[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(2): 145-152.
- [22] Tesche C, Vliegenthart R, Duguay TM, et al. Coronary computed tomographic angiography-derived fractional flow reserve for therapeutic decision making[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(12): 2121-2127.
- [23] Hlatky MA, Saxena A, Koo BK, et al. Projected costs and consequences of computed tomography-determined fractional flow reserve[J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36(12): 743-748.
- [24] Kimura T, Shiomi H, Kuribayashi S, et al. Cost analysis of non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomographic angiography in Japan[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2015, 30(1): 38-44.
- [25] Curzen N, Rana O, Nicholas Z, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCORD study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7(2): 248-255.
- [26] Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR (CT): outcome and resource impacts study[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(47): 3359-3367.
- [27] Lu MT, Ferencik M, Roberts RS, et al. Noninvasive FFR derived from coronary CT angiography: management and outcomes in the PROMISE trial[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(11): 1350-1358.
- [28] Chinnaiyan KM, Akasaka T, Amano T, et al. Rationale, design and goals of the heart flow assessing diagnostic value of non-invasive FFRCT in coronary care (ADVANCE) registry[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2017, 11(1): 62-67.
- [29] Kitabata H, Leipsic J, Patel MR, et al. Incidence and predictors of lesion-specific ischemia by FFRCT: learnings from the international ADVANCE registry[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2018, 12(2): 95-100.
- [30] Nørgaard BL, Gaur S, Leipsic J, et al. Influence of coronary calcification on the diagnostic performance of CT angiography derived FFR in coronary artery disease: a substudy of the NXT trial[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(9): 1045-1055.
- [31] Kurata A, Coenen A, Lubbers MM, et al. The effect of blood pressure on non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(4): 1416-1423.

(收稿日期: 2018-12-01 修回日期: 2019-02-11)