

冠状动脉 CT 血管成像血流储备分数研究进展

胡耀宇, 田彤彤, 杨文蕊, 陈俊飞, 叶靖

【摘要】 血流储备分数(FFR)是评价冠状动脉血管生理功能的金标准,利用冠状动脉 CT 血管成像(CCTA)获得的冠状动脉图像进行流体力学运算,得到的 FFR 值(CT-FFR)能够无创性评估冠状动脉血流动力学改变,从而同步实现对冠状动脉疾病(CAD)患者缺血病灶解剖和功能的评估。CT-FFR 与 FFR 具有良好的相关性,有利于指导 CAD 患者最佳的治疗手段的选择,从而改善预后。本综述介绍 CT-FFR 的基本原理,临床应用及未来发展方向与限制。

【关键词】 体层摄影术, X 线计算机; 血流储备分数; 流体力学; CT-FFR; 冠状动脉疾病

【中图分类号】 R814.42; R541.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)03-0394-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.03.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)是心血管疾病死亡最常见的原因,其发病率在世界范围内仍在上升^[1]。目前临床上常用的影像学诊断方法包括:有创冠状动脉造影(invasive coronary angiography, ICA)、冠状动脉 CT 血管成像(coronary CT angiography, CCTA)、单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)、心肌灌注成像(CT myocardial perfusion, CTP)等。ICA 是诊断 CAD 的金标准,但它仅仅从解剖学方向上评估冠状动脉狭窄程度,并不能从功能学角度评价狭窄所致的血流动力学改变,无法反映狭窄对于心肌血供的真实影响。血流储备分数(flow reserve, FFR)指在冠脉产生最大程度扩张和心肌呈最大程度充血的状态下,平均狭窄远端的冠脉内压力(Pd)和平均主冠脉内压力(Pa)的比值,即 $FFR = Pd/Pa$ 。ICA 检查中经压力导管所测得的 FFR (FFRICA)已成为评价冠状动脉血管生理功能的金标准^[2],欧美及我国指南均推荐 FFR 指导冠心病患者的血运重建,但是其为有创性方法,临床上仅有 10%~20% 血运重建基于 FFRICA 进行。基于 CCTA 计算的 FFR(CT-FFR)是一种崭新的无创技术,它将 CT 与 FFR 各自的优势相结合,从解剖和功能两方面评估冠状动脉病变,既往研究已证实 CT-FFR 与 FFR 有良好的相关性^[3-4];且无需进行额外的有创性检查、修改扫描方案或使用药物,能够以相对安全和经济的方式

提供冠状动脉病变解剖及功能学的信息。本综述主要介绍 CT-FFR 的原理、临床应用及未来发展方向和限制。

CT-FFR 原理简介

CT-FFR 是一种无创性的图像后处理技术,通过从标准的诊断性 CCTA 中获得的数据,得到冠状动脉狭窄的生理学信息。其过程一般包括:①建立患者特定的冠状动脉树解剖模型;②确定患者特定血流动力学的流入、流出口及边界条件;③应用流体动力学方法求解包含静息状态和充血期间冠状动脉的血流、压力和速度;而 CT-FFR 值的计算基于 Navier-Stokes 方程,这是流体动力学控制方程的物理定律;其中血液被视为不可压缩的牛顿流体,在冠状动脉内具有恒定的粘度。采用 Navier-Stokes 方程可计算出冠状动脉血管内的流量和压力。因此,由病变所导致的管腔两端的血流动力学变化能够以数值的形式表现出来,但是这些非线性偏微分方程在数学上是复杂的,并且由三维模型导出的 CT-FFR 计算也非常困难。因此,全阶模型的计算目前仅限于核实验室的超级计算机上,其中 Heart Flow 的 CT-FFR 分析(Heart Flow 公司)是美国食品药品监督管理局批准的唯一可以商业化的软件。如今,为了克服三维模型在超级计算机上的计算能力、非现场计算、计算时间等方面的局限性,引入了降阶模型和稳态模型,在总体精度方面取得了较好的结果^[5]。

CT-FFR 的临床应用

1. CT-FFR 与斑块之间的关联

①钙化斑块与 CT-FFR: 在 NXT (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps)的多中心实验中^[6]纳入 214 名患者中的 333 条

作者单位:116044 辽宁,大连医科大学(胡耀宇、杨文蕊、陈俊飞);225001 江苏,江苏省苏北人民医院(田彤彤、叶靖)
作者简介:胡耀宇(1996-),男,湖南衡阳人,硕士研究生,主要从事心血管疾病影像学研究。
通讯作者:叶靖, E-mail:18051061289@163.com
基金项目:江苏省卫计委“六个一工程”拔尖人才(LGY2019032);江苏省扬州市“十三五”科教强卫领军人才资助项目(LJRC201810)

血管进行钙化积分评分和分类,评估 CT-FFR 对不同钙化积分分组诊断特异性缺血病灶的效能,结果表明 CT-FFR 对高钙化积分患者(评分 416~3599)和中低钙化积分患者(评分 0~415)的诊断性能相同,准确性、敏感性和特异性方面没有显著差异。在中国的多中心研究中^[7],uCT-FFR 对钙化积分 ≥ 400 和 < 400 的两组间的诊断性能没有明显差异。Driessen 等^[8]的研究发现,CT-FFR 可评价的 CCTA 图像和不可评价的 CCTA 图像之间的冠状动脉钙化(coronary artery calcification,CAC)评分的中值差异小,认为冠状动脉钙化负荷对 CCTA 图像可评价性的影响有限,且 CT-FFR 有对高钙化斑块负荷患者进行评估的潜力。

②斑块定性、定量分析与 CT-FFR:Driessen 等^[8]的研究表明,CCTA 衍生的形态学不良斑块特征(adverse plaque characteristic,APC)如:正性重塑(positive remodeling,PR)、低衰减斑块(low attenuation plaque,LAP)、点状钙化(spotty calcification,SC)是受损 FFR 的预测因子,且与病变的严重程度无关;其中 APC 是斑块形成生理过程的解剖学标志,在其形成过程中导致血管炎症、内皮功能障碍和剪切应力模式改变等,这些因素将使冠状动脉舒张受限,最终导致缺血。由于 CT-FFR 与 FFR 具有良好的相关性,不难得出 APC 与 CT-FFR 应该存在着密切联系。Gaur 等^[9]的研究表明,不论狭窄程度如何斑块体积与 CT-FFR 成反比,其中低衰减非钙化斑块(low-density non-calcified plaque,LD-NCP)是缺血的独立预测因子;与单纯狭窄评估相比,斑块定量评估和 CT-FFR 的加入能更好的识别缺血性病灶。Lee 等^[10]对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)的调查发现,罪犯病变的 APC 发生率比非罪犯病变更高(分别为 80.3%和 42.0%),且有更低的 CT-FFR 值(分别为 0.72 ± 0.17 和 0.79 ± 0.14)。张晓蕾等^[11]对斑块特征定量分析结果表明,与 CT-FFR 值 > 0.80 组相比,CT-FFR ≤ 0.80 组斑块更长,斑块总体积、纤维斑块体积及脂质斑块体积更大,是影响冠脉血流储备分数的主要因素。基于上述研究结果,可以认为斑块的定量及定性分析是十分重要的,且与 CT-FFR 的联合对临床工作将会产生积极的作用,有利于对缺血斑块的识别。

③斑块血流动力学特征与 CT-FFR:在冠脉病变中当斑块内部的压力超过斑块的强度时,斑块将会发生破裂,从而导致 ACS 的发生,而作用在斑块上的血流动力学力则会影响该过程。Lee 等^[10]在对 ACS 的研究中发现,罪犯病变较非罪犯病变有着更低的 CT-FFR 和更高的 Δ CT-FFR、管壁剪切力(wall shear stress,WSS)和轴向斑块压力(axial plaque stress,APS);其中 WSS 与动脉粥样硬化斑块的产生、生长和

转化有关,高于生理范围的 WSS 可能增加斑块破裂和血小板活性的风险。该研究指出,无创血流动力学评估的加入可能有助于对未来 ACS 罪犯病变的识别。

2. CT-FFR 与其他影像诊断手段的比较

①CT-FFR 与 CCTA 的比较:CCTA 是诊断冠状动脉疾病首选的检查手段,然而 CCTA 的阳性预测值一直较低,常常会高估了 CAD 的严重程度和范围^[12],尤其是中、重度冠状动脉钙化的患者^[13],而中度冠脉狭窄又是冠心病中发病率最高的。根据指南(欧洲心脏病学会,美国心脏病学会/美国心脏协会)指南^[14]推荐,行冠状动脉血管成形术或搭桥手术时,应结合解剖学信息与缺血的客观证据,但是 CCTA 对梗阻性 CAD 的高估,使其评估的冠状动脉狭窄程度与下游心肌缺血的相关性较差^[5,15]。因此仅依靠 CCTA 提供的解剖学信息将会导致一部分无需手术治疗的患者接受支架植入术或冠状动脉搭桥术,从而增加患者的经济负担。中国的多中心研究^[7],回顾性分析了 9 个研究中心 338 例患者 422 支血管的 CCTA 和 FFR 的临床资料且基于工作站模式的 CT-FFR 值(uCT-FFR),每支血管的敏感度、特异度、符合率和受试者操作特征曲线下面积(area under curve,AUC)分别为 uCT-FFR:0.89、0.91、0.91 和 0.92,CCTA:0.92、0.34、0.55 和 0.75,ICA:0.94、0.37、0.58 和 0.66,uCT-FFR 在所有病变(包括中间病变)中的特异度、符合率和 AUC 均高于 CCTA 和 ICA,展现出了这种新的基于计算流体力学的 CT-FFR 方法在检测病变特异性缺血方面良好的性能。

②CT-FFR 与 SPECT、PET、CMR 和 CTP 诊断性能的比较:在 Driessen 等^[16]的研究中,CT-FFR、PET、CCTA 和 SPECT 在血管水平上识别缺血性病灶(以 FFR ≤ 0.80 为参考标准)的 AUC 分别为 0.94、0.87、0.83 和 0.70,只要 CCTA 图像质量可以通过 CT-FFR 进行评价,CT-FFR 比 CCTA、SPECT 和 PET 对缺血有更高的诊断性能。在稳定胸痛患者中,CT-FFR 和心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance,CMR)对冠状动脉血管重建的预测具有相似的准确性,而 CT-FFR 预测血管重建的敏感度高(97%),而 CMR 的特异度高(88%)^[17]。在 Knaapen 等^[18]的研究中,共纳入 143 例既往无冠心病病史但 CCTA 异常的患者,即至少有 1 处冠状动脉病变(直径狭窄 40%~90%),结果显示 CT-FFR(70%)和 SPECT(68%)具有相似的诊断准确性,但 CT-FFR 的敏感度(91%)更高;在另外两个研究中^[7,19]都有相似的结果。Celeng 等^[20]的研究显示,CT-FFR 的诊断性能与 CTP 相似,但不会增加额外的辐射剂量,也不需要注射腺苷。总之,在诊断缺血的特异度方面,功能性

技术优于解剖性技术, MRI (85%)、CT-FFR(78%)和 SPECT (75%) 比 CCTA (58%)、ICA (66%) 特异度更高^[21]。综上, CT-FFR 在与 CCTA、PET 和 SPECT 的比较中, 对缺血诊断的特异度更高; 与 CMR 相比总体诊断符合率相仿。CT-FFR 预测血管重建的敏感度比 CMR 高, 但是 CMR 特异度高; 与 CTP 相比诊断性能相似, 但是 CT-FFR 更加安全和方便。

3. CT-FFR 与其他影像手段的联合

Celeng 等^[20]的研究表明: 在血管水平诊断的敏感度与特异度分别为 CCTA: 0.87、0.61, CCTA 联合 CTP: 0.82、0.88, CCTA 联合 CT-FFR: 0.76、0.80, CCTA 联合 TGA(transluminal attenuation gradient, 腔内衰减梯度): 0.70、0.92; CCTA 联合 CT-FFR、CTP 和 TAG 可使 CCTA 诊断的特异度得到一定的提高(0.80~0.92), 并且与 CCTA 相比, 血管水平的接收-操作特征曲线在 CTP、CT-FFR、CCTA 和 CTP 联合诊断方面具有更高的准确性。在 Pontone 等^[22]研究中 CCTA、CCTA 联合 CT-FFR 和 CCTA 联合 CTP 的敏感度和特异度分别为 83% 和 66%、86% 和 75%、73% 和 86%; 与单用 CCTA(AUC 为 0.826)相比, 加用 CT-FFR 和 CTP 均能改善 AUC(分别为 0.876 和 0.878), CCTA + CT-FFR + CTP 联合的 AUC 最高(0.919)。以上两项研究均得出类似的结果, 单纯从解剖学上对冠心病进行准确的诊断尚有缺陷与不足; 而在冠脉解剖和功能联合的基础下, 有助于病灶的诊有助于病灶的诊断, 从而有利于患者后续治疗手段的选择和预后。

4. CT-FFR 与患者预后的关联

在临床实验中^[23]通常以 0.80 为界限; 在 CT-FFR>0.80 的患者中, 认为该病灶引起心肌缺血的可能性小, 在 3~12 个月的短中位随访期内没有发生不良心脏事件, 且患者延迟行有创性冠状动脉造影有良好的短期预后^[15,24]。在 Ihdahid 等^[25]对患者为期 4.7 年的中位随访中, CT-FFR>0.80 的参与者中没有心源性死亡或心肌梗死。在 CT-FFR 阳性即 CT-FFR≤0.80 的患者中, 主要心脏不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)如死亡、心肌梗塞和任何血运重建比在 CCTA 中有明显狭窄的患者更高(73.4% vs 48.7%, $P<0.01$)。而在对于在“灰度区间”内($0.75<FFR<0.8$)患者的临床治疗决策一般需要综合考虑, 如患者的临床表现、结合其它的相关检查。与 CCTA 相比, CT-FFR 对心源性死亡、心肌梗死、非计划性血运重建也是较好预测因子。在 Patel 等^[26]为期一年的随访结果显示, CT-FFR 阴性患者与 CT-FFR 阳性患者相比, 阴性患者的事件发生率均较低, 如血运重建, 心血管死亡或心肌梗死。以上体现出

了 CT-FFR 对冠心病进行初筛的巨大优势, 对于 CT-FFR>0.80 的患者具有良好的短中期预后, 在 Andreini 等^[27]的研究中纳入 223 名患者, 1030 个病灶(平均 CT-FFR 值 0.64 ± 13), 增加 CT-FFR 后改变了 7% 的患者的治疗决定, 12% 的患者改变了血管重建的选择, 使患者得到了准确的诊断, 避免了因 CCTA 的高估而导致的过度医疗。目前在急性胸痛的研究中^[28]表明 CT-FFR 是可行的, 与单纯 CCTA 相比, 在 MACE 和费用方面没有差异, 且 CT-FFR 阴性者延迟血运重建是安全的。

未来发展方向与限制

CT-FFR 作为一种新的冠脉检查手段在不断更新, 通过采用基于深度学习模型 cFFR 软件可迅速测量 FFR 值(平均 2.4s), 且可重复测量, 其结果与基于冠脉造影检查测得的 FFR 值具有较好的一致性^[11], 但其自身目前仍然存在着一定的局限性。第一, CT-FFR 低估 CAD 中弥漫性病灶的狭窄的真实情况, 而弥漫性病变在 CAD 中比较常见, 尤其是在老年人和糖尿病患者中, 据估计在所有进行血管造影检查的患者中弥漫性病变存在率为 25%~40%^[29], 因此需要大量的临床试验以及算法的改进提高弥漫性病变的诊断准确率。第二, CT-FFR 目前主要用于对稳定的冠脉疾病的诊断, 对于经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路搭桥术后及 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)等病变的患者缺乏相应的临床应用证据, 在 STEMI 患者 38 天后进行 CT-FFR 检查时, CT-FFR 仅显示出中度诊断效能^[30], 暴露了 CT-FFR 在不同疾病状态下的实用性可能会受到影响, 这将不利于其在临床使用的普及, 是今后研究发展的一个方向。第三, CT-FFR 应该加强利用深入机器学习模式, 更好的从解剖和功能上评价冠脉的严重程度, 减少运算时间, 提高临床效率。因此, CT-FFR 还需要进一步的技术检测和大量的临床实验, 才能更好的投入到临床使用。

参考文献:

- [1] Wu W, Pan DR, Foin N, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography for identification of ischemic lesions: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29409.
- [2] 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): 1208-1217.
- [3] Tanigaki T, Emori H, Kawase Y, et al. QFR versus FFR derived from computed tomography for functional assessment of coronary artery stenosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(20): 2050-2059.

- [4] Ko BS, Wong DTL, Nørgaard BL, et al. Diagnostic performance of transluminal attenuation gradient and noninvasive fractional flow reserve derived from 320-detector row CT angiography to diagnose hemodynamically significant coronary stenosis: an NXT sub-study[J]. *Radiology*, 2016, 279(1): 75-83.
- [5] Tesche C, Cecco CND, Albrecht HM, et al. Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve[J]. *Radiology*, 2017, 285(1): 17-33.
- [6] 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.
- [7] Tang CX, Liu CY, Lu MJ, et al. CT FFR for ischemia-specific CAD with a new computational fluid dynamics algorithm: a Chinese multicenter study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(4): 980-990.
- [8] Driessen RS, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, et al. Effect of plaque burden and morphology on myocardial blood flow and fractional flow reserve[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(5): 499-509.
- [9] Gaur S, Øvrehus KA, Dey D, et al. Coronary plaque quantification and fractional flow reserve by coronary computed tomography angiography identify ischaemia-causing lesions[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(15): 1220-1227.
- [10] Lee JM, Choi G, Koo BK, et al. Identification of high-risk plaques destined to cause acute coronary syndrome using coronary computed tomographic angiography and computational fluid dynamics[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 12(6): 1032-1043.
- [11] 张晓蕾, 唐春香, 李建华, 等. 冠状动脉 CTA: 斑块特征定量参数与血流储备分数的相关性分析[J]. *放射学实践*, 2018, 33(12): 1261-1265.
- [12] Collet C, Onuma Y, Andreini D, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(41): 3689-3698.
- [13] Rasmussen LD, Winther S, Westra J, et al. Danish study of non-invasive testing in coronary artery disease 2 (Dan-NICAD 2): study design for a controlled study of diagnostic accuracy[J]. *Am Heart J*, 2019, 215: 114-128.
- [14] Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(8): 636-43.
- [15] Nørgaard BL, Hjort J, Gaur S, et al. Clinical use of coronary CTA-derived FFR for decision-making in stable CAD[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(5): 541-550.
- [16] Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, et al. Comparison of coronary computed tomography angiography, fractional flow reserve, and perfusion imaging for ischemia diagnosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(2): 161-173.
- [17] Rønnow Sand NP, Nissen L, Winther S, et al. Prediction of coronary revascularization in stable angina: comparison of CT-FFR with CMR stress perfusion imaging[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(4): 994-1004.
- [18] Knaapen P. CT-FFR versus SPECT to diagnose coronary artery disease: toward a tailored approach[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(11): 1651-1653.
- [19] Sand NPR, Veien KT, Nielsen SS, et al. Prospective comparison of FFR derived from coronary CT angiography with SPECT perfusion imaging in stable coronary artery disease: the reASSESS study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(11): 1640-1650.
- [20] Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, et al. Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease: A meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(2): 1316-1325.
- [21] Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(13): 991-998.
- [22] Pontone G, Baggiano A, Andreini D, et al. Dynamic stress computed tomography perfusion with a whole-heart coverage scanner in addition to coronary computed tomography angiography and fractional flow reserve computed tomography derived[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(12): 2460-2471.
- [23] 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.
- [24] Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE registry[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(41): 3701-3711.
- [25] Ithdayhid AR, Nørgaard BL, Gaur S, et al. Prognostic value and risk continuum of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography[J]. *Radiology*, 2019, 292(2): 343-351.
- [26] Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, et al. 1-year impact on medical practice and clinical outcomes of CT-FFR: The ADVANCE registry[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 13(1): 97-105.
- [27] Andreini D, Modolo R, Katagiri Y, et al. Impact of fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography on heart team treatment decision-making in patients with multivessel coronary artery disease: Insights from the Syntax III Revolution Trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(12): e007607.
- [28] Chinnaiyan KM, Safian RD, Gallagher ML, et al. Clinical use of CT-derived fractional flow reserve in the emergency department[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(2 Pt 1): 452-461.
- [29] Modi BN, Sankaran S, Kim HJ, et al. Predicting the physiological effect of revascularization in serially diseased coronary arteries[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(2): e007577.
- [30] Davies JE, Cook CM. Is FFRCT ready to assume the crown jewels of invasive FFR[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 10(4): 434-436.