

· 心血管影像学 ·

冠状动脉 CT 血流储备分数评估心肌缺血:基于计算流体力学仿真技术

李涯,蔡震宇,李亿华,赖树填,袁旭春

【摘要】 目的:探讨国产首款基于计算流体力学仿真技术的计算机软件测量的冠状动脉 CT 血流储备分数(CT-FFR)对心肌缺血的诊断价值。**方法:**回顾性将临床疑似或已知为冠心病而在本院行冠状动脉 CTA 和有创性冠脉动脉造影(ICA)检查且有完整 FFR 测量(ICA-FFR)数据的 44 例患者(共 55 支血管)纳入本研究。由独立核心实验室基于 CTA 图像重建三维血管模型,通过仿真计算得到血管狭窄处的 CT-FFR 值(≤ 0.8 为心肌缺血风险高),同时计算狭窄位置近端和远端 2cm 处 CT-FFR 值的差值(Δ CT-FFR)。基于 CTA 和 ICA,分别获得冠脉狭窄处的血管狭窄率(SR)。以 ICA-FFR ≤ 0.8 作为心肌缺血的诊断标准,采用 ROC 曲线分析评估 CT-FFR、 Δ CT-FFR、ICA-SR 和 CTA-SR 对心肌缺血的诊断效能。分别采用 Pearson 相关分析和 Bland-Altman 分析评估 CT-FFR 和 ICA-FFR 之间的相关性和一致性。**结果:**基于血管水平,CT-FFR、 Δ CT-FFR、ICA-SR 和 CTA-SR 诊断心肌缺血的 AUC 分别为 0.914(95%CI:0.807~0.973, $P < 0.001$)、0.902(95%CI:0.791~0.966, $P < 0.001$)、0.840(95%CI:0.716~0.925, $P < 0.001$)和 0.614(95%CI:0.473~0.742, $P > 0.05$)。CT-FFR 和 Δ CT-FFR 诊断心肌缺血的符合率、敏感度和特异度分别为 90.9%、92.3%、90.5%及 89.1%、92.3%、88.1%。相关性分析结果显示,CT-FFR 与 ICA-FFR 具有较好的相关性($r = 0.633$, $P < 0.001$)。Bland-Altman 分析结果显示,CT-FFR 与 ICA-FFR 测量值的差值绝大部分位于 95%一致性界限内,表明两种方法的 FFR 测量值具有较高的一致性。**结论:**基于计算流体力学技术的 CT-FFR 与 ICA-FFR 具有较高的一致性,CT-FFR 对心肌缺血的诊断具有一定的临床价值。

【关键词】 冠心病;血流储备分数;流体力学仿真;冠状动脉 CT 血管成像;冠状动脉造影

【中图分类号】 R814.42; R814.43; R543.3 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2023)04-0426-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.04.010

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Quantitative CT analysis of coronary fractional flow reserve for assessing myocardial ischemia: based on computational fluid dynamics simulation technique LI Ya, CAI Zhen-yu, LI Yi-hua, et al. Department of Radiology, Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Sciences Shenzhen, Guangdong 518000, China

【Abstract】 Objective: To investigate the diagnostic performance of fractional flow reserve (CT-FFR) obtained by coronary CT angiography with a newly developed calculating software based on computational fluid dynamics (CFD) technique in myocardial ischemia. **Methods:** A total of 55 coronary vessels in 44 patients with confirmed or clinically suspected coronary artery disease (CAD) were retrospectively enrolled. All of these patients were underwent coronary CT angiography (CTA), invasive coronary angiography (ICA) and FFR measurement (ICA-FFR). The CT-FFR and Δ CT-FFR (the difference of CT-FFR between the proximal and 2cm distal to the coronary narrow site) were calculated by the software, which provide simulation results from 3D model based on coronary CTA images in independent core laboratory. Stenosis rates (SR) of coronary vessel were also obtained from CTA and ICA, respectively. Meanwhile, using invasive ICA-FFR ≤ 0.8 as the reference standard for myocardial ischemia diagnosis. The diagnostic performance of CT-FFR, Δ CT-FFR, ICA-SR, CTA-SR for

作者单位:518000 广东深圳,中国医学科学院阜外医院深圳医院放射科

作者简介:李涯(1984-),女,河南周口人,硕士,主治医师,主要从事心血管影像诊断工作。

通讯作者:袁旭春, E-mail: yxchmail@aliyun.com

基金项目:2018 年深圳市科技计划项目(JCYJ20180507182506416)

myocardial ischemia were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. Pearson correlation analysis and Bland-Altman analysis were used to evaluate the correlation and consistency between CT-FFR and ICA-FFR, respectively. **Results:** The AUC for CT-FFR, Δ CT-FFR, ICA-SR, and CTA-SR in the diagnosis of myocardial ischemia on a per-vessel basis were 0.914 (95% CI: 0.807~0.973, $P < 0.001$), 0.902 (95% CI: 0.791~0.966, $P < 0.001$), 0.840 (95% CI: 0.716~0.925, $P < 0.001$) and 0.614 (95% CI: 0.473~0.742, $P > 0.05$), respectively. The diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity were 90.9%, 92.3% and 90.5%, respectively for CT-FFR, and 89.1%, 92.3% and 88.1%, respectively, for Δ CT-FFR. The correlation analysis results showed that CT-FFR had a good correlation with ICA-FFR ($r = 0.633$, $P < 0.001$). The Bland-Altman analysis showed that the majority of the differences between CT-FFR and ICA-FFR were within the 95% consistency limit, which mean the FFR values obtained by the two methods had a high consistency. **Conclusion:** CT-FFR based on fluid dynamics simulation technique is highly correlated with ICA-FFR. CT-FFR has high accuracy and sensitivity in diagnosis of myocardial ischemia.

【Key words】 Coronary artery disease; Fractional flow reserve; Computational fluid dynamics; Computed tomography angiography; Invasive coronary angiography

冠状动脉 CT 血管成像 (computed tomography angiography, CTA) 是常用于冠心病诊断的无创影像技术, 然而常规 CTA 主要从解剖学形态方面评估冠状动脉狭窄程度, 难以从功能学方面评估病变是否导致心肌缺血。大量研究已证实解剖学狭窄程度与功能学上是否真正发生心肌缺血并不一致^[1,2]。冠状动脉血流储备分数 (fractional flow reserve, FFR) 作为功能学评估的“金标准”, 是目前评价冠状动脉狭窄所致的血流动力学功能性狭窄的主要诊断手段^[1]。但是导丝法测量 FFR 存在有创、价格高且手术难度大等缺点, 使其临床应用受限^[2-4]。

近年来, 基于冠状动脉 CTA 的血流储备分数 (CT-FFR), 能通过一次检查全面提供解剖学和功能学信息, 且无创、无需额外药物注射和 FFR 导丝, 逐渐成为评价冠脉功能性缺血的一项新技术和冠心病诊断领域的研究热点, 具有很好的应用前景。此外, 有研究表明 CT-FFR 校正指标如 Δ CT-FFR (管腔紧邻狭窄区域的近端和远端 2 cm 处 CT-FFR 差值) 能更真实地反映靶病变处的血流动力学情况和指导血运重建^[5-6]。目前国内首款基于计算流体力学 (computational fluid dynamics, CFD) 仿真技术研发的 CT-FFR 计算软件的临床应用尚未得到充分验证。因此, 本研究以有创 FFR 为参考标准, 探讨采用该软件计算的 CT-FFR 对冠心病患者心肌缺血的诊断价值。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性搜集 2016 年 12 月—2019 年 12 月在本院行冠状动脉 CTA 和 ICA 检查及 FFR 测量的患者的临床和影像学资料。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②在

本院行 CTA 检查, 图像质量符合评估要求; ③CTA 提示在直径 ≥ 2 mm 的冠状动脉分支中至少有一处血管狭窄率为 30%~90%; ④在本院完成 ICA 和有创性 FFR 检测的。排除标准: ①FFR 检查与 CTA 检查的间隔时间在半年以上; ②冠状动脉 CTA 图像质量不佳, 存在严重伪影、错层或钙化等情况影响 CT-FFR 测量。③接受过冠状动脉旁路移植术、经皮冠状动脉介入治疗术、心脏起搏器植入术和人工心脏瓣膜置入术等。

本研究已获本院伦理委员会批准 (SP2022037-01)。

2. 冠状动脉 CTA 检查

使用 Siemens Somatom Definition Flash 第二代双源 CT 机 (26 例) 或 GE Revolution CT (18 例)。扫描前对患者进行屏气训练, 控制患者心率 < 85 次/分, 当心率 ≥ 85 次/分时使用 β 受体阻滞药降低和稳定心率 (一次性口服 50 mg 倍他乐克)。经定位图像确定扫描范围 (自气管分叉至膈肌下 2 cm 水平) 后, 先进行 CT 钙化积分扫描, 随后采用前瞻式心电门控行对比增强 CTA 扫描, 扫描参数: 120 kV, 200~600 mAs, 有效层厚 0.625 mm, 探测器准直宽度 140 mm, 0.28 s/r。使用双筒高压注射器经外周静脉注射对比剂碘帕醇 (370 mg I/mL), 剂量 1.0~1.5 mL/kg, 注射流率 4.0~5.0 mL/s; 采用对比剂跟踪技术触发扫描, 将监测 ROI 设置于升主动脉管腔内, 触发阈值为 100 HU。所有图像资料以 DICOM 格式储存。

CTA 冠脉狭窄程度的量化由研究中心检查人员根据图像评判, 将直径 ≥ 2 mm 的心外膜冠状动脉节段中局部血管狭窄率 (stenosis rate, SR) $\geq 50\%$ 定义为显著性狭窄 (阳性)^[7-9]。SR $\geq 50\%$ 为心肌缺血风险

高, $SR < 50\%$ 为心肌缺血风险低。

3. CT-FFR 建模和计算

基于 CFD 的 CT-FFR 计算软件由深圳睿心智能医疗科技有限公司提供。通过冠状动脉血管造影获得虚拟血流储备分数的 VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) 研究中以 0.8 作为诊断心肌缺血的临界值, 结果显示与金标准 (ICA-FFR) 对比, CT-FFR 判断心肌缺血的诊断符合率可达 97% ^[10]。CT-FFR 的计算主要由 3 个步骤组成: 第一步: 基于 CTA 图像抽取所有冠脉节段的像素点, 获得冠状动脉三维初分割图像; 在初分割的基础上, 利用区域增长及前波传导方法迭代式运算获得冠脉的各分支几何关系, 并构建出整个冠脉树的中心线^[11]; 通过比对沿中线相邻血管轮廓, 对血管轮廓进行再排列后进行二次采样, 在血管轮廓间进行样条插值, 生成光滑的冠状动脉的 3D 模型。将冠脉的三维几何模型划分成上百万个网格单元, 这些网格单元如同积木一样堆积在一起, 拼成了三维的冠脉模型。网格数量越多, 计算量越大, 精度越高。第二步: 根据心肌体积确定血流量, 结合各分支血管截面积信息, 设置计算所需要的边界条件。第三步: 利用超级计算机求解流体力学方程, 从而得到每个网格单元的压力和速度, 进而求得 CT-FFR 值, $CT-FFR \leq 0.8$ 代表缺血风险高, $CT-FFR > 0.8$ 代表缺血风险低。计算 $\Delta CT-FFR$ 值, 其定义为管腔紧邻狭窄区域的近端和远端参照点 CT-FFR 值之差^[6], 该数值在不同研究中的临界值可能会略有差异, 在本研究中根据数据集特征设定其临界值为 0.17, 即 $\Delta CT-FFR \geq 0.17$ 代表缺血风险高, $\Delta CT-FFR < 0.17$ 代表缺血风险低。

4. ICA-FFR 测量方法

按照标准操作规程进行 ICA 检查^[12]。参考《2021 年 ACC/AHA/SCAI 冠状动脉血运重建指南》中 ICA 显示冠脉狭窄程度 $\geq 70\%$ 认为显著狭窄并推荐进行血运重建治疗^[13], 本研究中 ICA 检查时对冠脉狭窄程度的评判由研究中心检查人员根据图像判断, 直径 ≥ 2 mm 的心外膜冠状动脉局部血管 $SR \geq 70\%$ 定义为显著性狭窄 (阳性)。FFR 值则是医师按照相应临床操作指南进行测量得到^[14], 完成常规有创冠状动脉造影检查后, 在目标冠状动脉的开口处放置指引导管, 然后在指引导管口部远端 0.5~1.0 cm 处放置压力导丝感受器, 待压力导丝到达病变远端且停留至压力读数稳定之后, 用注射器经穿刺鞘给予硝酸甘油, 再经肘正中静脉以 $140 \mu g / (kg \cdot min)$ 的流率注入腺苷三磷酸, 约 2 min 后从冠脉扩张至最大, 此时开始压力测量并计算出 FFR 值, $FFR \leq 0.8$ 代表缺血风险高, $FFR > 0.8$ 代表缺血风险低。

5. 统计学方法

本研究采用 MedCalc 统计软件对数据进行统计分析, 采用数量 (率/百分比) 表示分类变量; 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 非正态分布者采用中位数 (四分位数) 表示。以 $ICA-FFR \leq 0.8$ 作为心肌缺血的诊断标准, 计算 CT-FFR、 $\Delta CT-FFR$ 、ICA-SR 和 CTA-SR 诊断心肌缺血的敏感度、特异度、阳性预测值 (PPV)、阴性预测值 (NPV)、符合率和 ROC 曲线下面积 (AUC), 并采用 DeLong 法比较 CT-FFR 与其它指标之间 AUC 的差异。分别采用 Pearson 相关分析和 Bland-Altman 分析评估 CT-FFR 和 ICA-FFR 之间的相关性和一致性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 临床资料

初步筛选出满足入组标准的患者 48 例, 排除因 CTA 图像质量问题影响 CT-FFR 检测的 4 例患者, 最终入组 44 例患者共 55 支目标血管。其中, 男 30 例 (68%), 女 14 例 (32%); 年龄 (65.4 ± 8.2) 岁; BMI (24.3 ± 2.6) kg/m^2 ; 有胸部不适症状者 40 例 (90.9%), 包括典型心绞痛患者 28 例 (63.6%)、不典型心绞痛患者 12 例 (27.3%); 合并高血压 24 例 (54.5%), 高血脂 18 例 (40.9%), 糖尿病 11 例 (25.0%), 脂质代谢紊乱 18 例 (40.9%); 有吸烟史 12 例 (27.3%), 冠心病家族史 8 例 (18.1%); 钙化积分 < 100 者 17 例, 为 $100 \sim 400$ 者 14 例, ≥ 400 者 6 例, 7 例未进行钙化积分的评估。

2. 冠状动脉 CTA 和 ICA 检查结果

冠状动脉 CTA 检查结果显示, 44 例患者平均狭窄率为 $61.36\% \pm 16.39\%$, 其中有 34 例 (77.3%) 血管狭窄程度 $> 50\%$, CT-FFR ≤ 0.8 的血管为 15 例 (34.1%); 55 支目标血管的平均狭窄率为 $59.1\% \pm 17.69\%$, 37 支 (67.3%) 血管狭窄程度 $> 50\%$; CT-FFR ≤ 0.8 的血管为 16 支 (29.1%)。ICA 显示 44 例患者平均狭窄率为 $70.25\% \pm 7.81\%$, 其中 15 例 (34.1%) 血管狭窄率 $> 70\%$, ICA-FFR ≤ 0.8 的病例为 12 例 (27.3%); 55 支目标血管的平均狭窄率为 $66.8\% \pm 13.88\%$, 其中 17 支 (30.9%) 血管狭窄率 $> 70\%$; ICA-FFR ≤ 0.8 的血管为 13 支 (23.6%)。

3. 各定量指标诊断心肌缺血的 ROC 曲线分析

CT-FFR、 $\Delta CT-FFR$ 、ICA-SR 和 CTA-SR 四项指标诊断心肌缺血的 ROC 曲线分析结果见图 1。

基于血管水平, 4 项指标在血管水平诊断心肌缺血的 AUC 分别为 0.914 (95%CI: 0.807~0.973, $P < 0.001$)、0.902 (95%CI: 0.791~0.966, $P < 0.001$)、

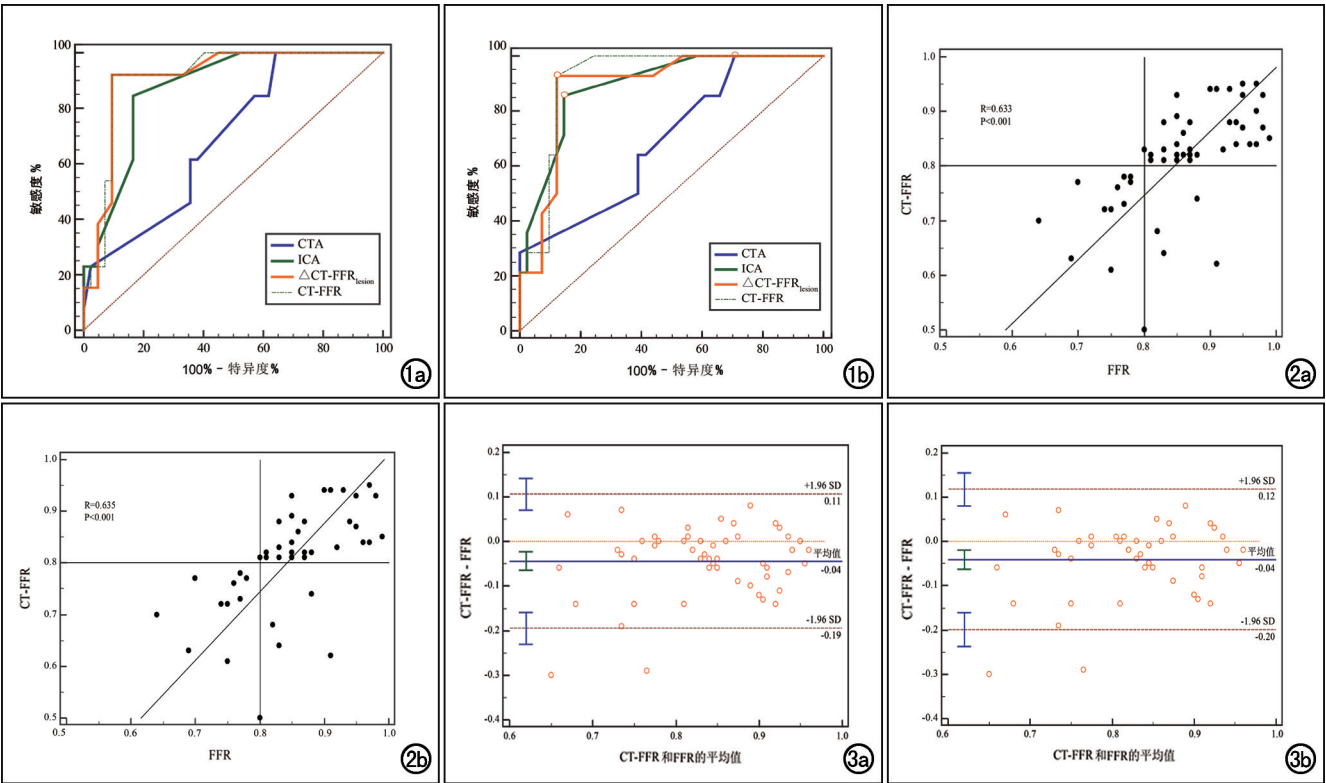


图 1 四项定量指标诊断冠状动脉狭窄的 ROC 曲线。a)基于血管水平,以 CT-FFR 的 AUC 最大,为 0.914; b)基于患者水平,以 CT-FFR 的 AUC 最大,为 0.903。 图 2 CT-FFR 与 ICA-FFR 测量值的相关性分析散点图。a)基于血管水平,两者之间呈正相关关系;b)基于患者水平,两者之间呈正相关关系。 图 3 CT-FFR 与 ICA-FFR 测量值的 Bland-Altman 图,显示 2 种方法的测量值具有较好的一致性。a)血管水平;b)患者水平。

0.840 (95% CI: 0.716 ~ 0.925, $P < 0.001$) 和 0.614 (95% CI: 0.473 ~ 0.742, $P > 0.05$)。

在患者水平,4 项指标诊断心肌缺血的 AUC 分别为 0.903 (95% CI 0.793 ~ 0.966, $P < 0.001$)、0.891 (95% CI: 0.778 ~ 0.959, $P < 0.001$)、0.855 (95% CI: 0.734 ~ 0.936, $P < 0.001$) 和 0.599 (95% CI: 0.458 ~

0.729, $P > 0.05$)。

此外,无论在血管水平还是患者水平,DeLong 检验显示,CT-FFR 和 Δ CT-FFR 的 AUC 均显著高于 CTA-SR ($P < 0.001$);CT-FFR 和 Δ CT-FFR 的 AUC 均显著高于 ICA-SR ($P < 0.05$),而 CT-FFR 与 Δ CT-FFR 之间 AUC 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各指标在血管水平诊断心肌缺血的效能

效能指标	CT-FFR 值 $\leq$ 0.80	Δ CT-FFR 值 $\geq$ 0.17	ICA 狭窄率 $\geq$ 70%	CTA 狭窄率 $\geq$ 50%
符合率	90.9% (83.3%~98.5%)	89.1% (80.9%~97.3%)	81.8% (72.2%~92.5%)	49.1% (35.9%~62.3%)
敏感度	92.3% (85.3%~99.4%)	92.3% (85.3%~99.4%)	76.9% (64.6%~85.8%)	84.6% (75.1%~94.2%)
特异度	90.5% (82.7%~98.2%)	88.1% (79.5%~96.7%)	83.3% (73.5%~93.2%)	38.1% (26.3%~50.9%)
PPV	75.0% (63.6%~86.4%)	70.6% (58.6%~82.6%)	58.8% (48.2%~74.0%)	29.7% (17.7%~41.8%)
NPV	97.4% (93.3%~100%)	97.4% (93.3%~100%)	92.1% (82.6%~98.3%)	88.9% (80.6%~97.2%)

注:括号内为各效能指标值的相应 95%CI。

表 2 各指标在患者水平诊断心肌缺血的效能

效能指标	CT-FFR 值 $\leq$ 0.80	Δ CT-FFR 值 $\geq$ 0.17	ICA 狭窄率 $\geq$ 70%	CTA 狭窄率 $\geq$ 50%
符合率	88.6% (79.3%~98.0%)	86.4% (76.2%~96.5%)	84.1% (73.3%~94.9%)	47.7% (33.0%~62.5%)
敏感度	91.7% (83.5%~99.8%)	91.7% (83.5%~99.8%)	83.3% (72.3%~94.4%)	83.3% (72.3%~94.4%)
特异度	87.5% (77.7%~97.3%)	84.4% (73.7%~95.1%)	84.4% (73.7%~95.1%)	34.4% (20.3%~48.4%)
PPV	73.3% (60.3%~86.4%)	68.8% (55.1%~82.5%)	66.7% (52.7%~80.6%)	32.2% (18.5%~46.1%)
NPV	96.6% (91.2%~100%)	96.4% (91.0%~100%)	93.1% (85.6%~100%)	84.6% (74.0%~95.3%)

注:括号内为各效能指标值的相应 95%CI。

4. 各项指标诊断效能的比较

分别以血管和患者为研究对象,4 项指标诊断心肌缺血的效能指标值见表 1~2。基于血管和患者水平,均以 CT-FFR 的诊断效能最大,其诊断符合率分别为 90.9% 和 88.6%,敏感度分别为 92.3% 和 91.7%。

5. CT-FFR 与 ICA-FFR 值的相关性及一致性评价

CT-FFR 值与 ICA-FFR 值在血管水平和患者水平的 Pearson 相关系数分别为 0.633 ($P < 0.001$) 和 0.635 ($P < 0.001$),均有统计学意义(图 2)。采用 Bland-Altman 图进行一致性分析,分别以血管和患者为研究对象,CT-FFR 值与 ICA-FFR 值的差值均数分别为 -0.044 ($-0.194 \sim 0.106$) 和 -0.041 ($-0.199 \sim 0.118$),CT-FFR 与 ICA-FFR 测量结果的差异绝大部分位于 95% 一致性界限内(图 3),说明两个指标的测量值具有较高的一致性。

讨 论

多项研究结果显示冠状动脉病变所致的解剖学冠脉狭窄程度与功能上心肌缺血程度之间并不完全一致,而功能性心肌缺血是临床上主要心血管不良事件的直接病因^[2-3,15-17]。FAME 研究即基于血管造影 FFR 测量的多血管评估(fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation)结果显示,在冠脉造影狭窄程度为 50%~70% 的临界病变中,有 65% 的病变实际上并不存在功能性心肌缺血($FFR > 0.80$)^[2]。近 20 年来,大量研究和指南中逐步将有创性方法测量的 FFR 作为冠脉功能学评价的金标准,此指标尤其适用于冠状动脉临界病变是否引起功能性心肌缺血的判读^[18-20]。越来越多的研究也证实 FFR 指导下经皮冠状动脉介入术治疗不仅可以减少医疗费用和不必要的再次血运重建术,而且可为患者带来更好的临床获益^[2-3,21-22]。但因其测量方法具有一定的局限性,如 FFR 测量方法为有创性、费用高、需要扩血管药物辅助以及辐射剂量大等,使得该技术在临床上较难普及应用。

近年来,人工智能和流体力学等技术在医疗领域得到越来越多的应用和推广。兼有形态学和功能学信息双重优势的 CT-FFR 测量已成为全球主要研究方向之一,该指标可应用于冠心病的精准诊断,预期在缓解医疗资源紧张方面具有重大意义。与传统方法相比,CT-FFR 仅需 CTA 图像即可进行计算和分析,CT-FFR 在临床应用中的主要优势在于减少不必要的有创性冠脉造影次数,且具有良好的安全性,无需额外的药物辅助和射线负荷。在局灶性复发与抢救治疗 FORECAST(focal recurrent assessment and salvage

treatment)随机对照试验^[23]以及 FFRCT 前瞻性纵向实验研究 PLATFOR(prospective longitudinal trial of FFR-CT:outcome and resource impacts)^[24]和评估无创 FFRCT 在冠状动脉疾病中的价值 ADVANCE(assessing diagnostic value of non-invasive FFR-CT in coronary care)^[25]等观察性队列研究中,均发现与常规诊疗流程相比,CT-FFR 指导的治疗策略可减少不必要的有创性冠脉造影检查。其中,在全球性多中心 ADVANCE 研究中研究者对患者行 CTA 检查后进行了 1 年期随访,发现 CT-FFR 的引入改变了 2/3 患者的临床诊疗策略,可以降低无效冠脉造影和血运重建的比例,并且能较好地预测心血管不良事件^[25]。欧美国家大量的临床注册研究,如根据无创血流储备分数诊断引起缺血狭窄的 DISCOVER-FLOW (diagnosis of ischemia causing stenoses obtained via non-invasive fractional flow reserve)研究^[7]、根据 CTA 确定血流储备分数的 DeFACTO (determination of fractional flow reserve by anatomic computed tomography angiography)研究^[8]及 TheNXT (heart flow analysis of coronary blood flow using CT angiography:next steps)^[9]试验等,均以有创性 FFR 为金标准,结果均证实了 CT-FFR 的诊断准确性。此外,根据常规压力导丝评价是否影响胸痛患者依据冠脉造影制定的治疗策略的 RIPCORD (does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain)和 PLATFORM 研究也发现 CT-FFR 不仅能帮助临床医师优化诊疗方案^[26],还证实了其能有效减少不必要的有创性冠脉造影,进而帮助医疗机构和患者降低 33% 的医疗成本^[27]。

国内 CT-FFR 技术的整体发展较晚,临床应用经验有限,目前已有的相关产品或基于简化的一维模型计算,或基于深度学习方法。一维模型无法对血管进行三维分析,更无法提供三维局部如狭窄位置的流体特征信息;而利用深度学习方法则会受限于训练集和算法,针对实际临床中个体间血管几何特征和生理特征的巨大差异,若训练集的样本量过少,其计算出的 FFR 的合理性和准确性都无法确证^[28]。国内首款基于流体仿真力学的 CT-FFR 计算软件来源于深圳睿心智能医疗科技有限公司,于 2021 年 4 月获得中国国家药品监督管理局的批准(医疗器械三类证)并正式应用于临床。睿心 CT-FFR 软件的基本理论是通过图像处理技术对冠脉 CTA 图像进行自动化处理,重建出冠脉的三维模型,再利用 CFD 方法结合患者冠状动脉解剖学信息准确模拟冠脉血流状况,并最终计算出血管病变处的 FFR 值。本研究中使用该 CT-FFR 计

算软件,以疑似冠心病人群为研究对象,证实了 CT-FFR 对患者心肌是否缺血具有较好的诊断效能,且优于 CTA 或 ICA 测量的冠脉狭窄率。本研究的结果与 2022 年美国心脏病学会的一项多中心前瞻性临床研究结果(符合率 92.2%,特异度 94.7%,敏感度 91.4%,ROC 曲线下面积 0.96)较一致^[29]。这也进一步证实了国内自主研发的 CT-FFR 计算软件是一种行之有效的无创性检测心肌缺血的手段^[10,29]。

钙化病变的精准诊断一直是临床的一大痛点,更有效更精准的检测评估方法一直是临床医师比较关注且能为患者带来实质性获益的热点问题。冠脉 CT 扫描时钙化斑块因存在线束硬化伪影和晕染效应,会严重影响对管腔内狭窄情况的准确识别,导致 CTA 检查时对冠脉管腔狭窄程度的评估常出现假阳性结果^[30-32]。因此准确判断冠脉和心肌的功能性改变对临床制订科学的治疗策略至关重要,也是目前临床治疗冠心病所面临的挑战之一。本研究纳入的患者中有接近一半的患者冠脉存在中重度钙化病变,虽然整体研究结果显示 CT-FFR 的诊断符合率达 90.9%,但因样本量有限,未能从统计学角度针对不同钙化病变对 CT-FFR 诊断效能的影响做进一步探讨。尤其是针对重度钙化对 CT-FFR 的诊断准确性是否产生影响的探讨较少,钙化大小、类别、体积以及累及范围等对 CT-FFR 诊断效能的影响将是后续值得研究的重点。

既往多项综合性研究,如 DISCOVER-FLOW^[7]、DeFACTO^[8]及 TheNXT^[9]等,对比分析了多项冠脉解剖学和功能学相关检测技术的准确性,结果显示 CT-FFR 具有更优的诊断效能。本研究中也以有创 FFR 为金标准,结果显示 CTA-SR、ICA-SR、 Δ CT-FFR 和 CT-FFR 的诊断符合率分别为 49%、82%、89%和 91%。既往研究表明,冠状动脉 CTA 在诊断功能性心肌缺血方面的阴性预测值可达 90%左右,但阳性预测值相对很低,仅为 40%~60%^[7-9,33]。本研究中 CTA-SR 的阴性预测值为 89%,阳性预测值为 30%,进一步说明了 CT-FFR 能在 CTA 评估血管狭窄的基础上,有效提高阳性预测值,减少不必要的 ICA 检查。ICA 虽然是解剖学评估领域的金标准,但其诊断符合率通常只有 60%~75%^[9,34]。

本研究同时还证实了 Δ CT-FFR 对心肌缺血的诊断价值,在血管水平的诊断符合率为 89.1%,敏感度为 92.3%,特异度为 88.1%,均显著高于单纯冠脉造影和 CTA(测量指标为血管狭窄率),且与 CT-FFR 的诊断效能相当。近年来有研究报道,冠脉狭窄处两侧 CT-FFR 值的改变即 Δ CT-FFR 可以反映病变特异性压力差的预估值和区分更局部的生理特征,相比传统临床和影像学参数, Δ CT-FFR 能为心肌缺血风险评估

提供更高的预后价值,尤其适用于“灰区”或临界病变、串联狭窄病变、支架植入等特殊人群。ADVANCE 亚组分析^[6]发现与 CTA 结合 CT-FFR 标准诊断策略相比,基于 Δ CT-FFR 的诊断显著提高了尤其“灰区”病变患者早期血运重建策略的鉴别能力,有望帮助 ICA 转诊决策和提高导管实验室使用效率。TheNXT 试验中纳入了 18 例串联性狭窄病变,分析得到的 Δ CT-FFR 与有创 FFR 测量值的 Pearson 相关系数高达 0.92^[35],与本研究结果较为一致。国内学者在首个多中心 FFRCT(CHINA FFR-CT)研究中对 33 例支架植入患者随访 2 年左右,发现 Δ FFRCT/length 是不良结局的主要预测因子,其中 length 为植入支架的长度^[36]。此外, Δ CT-FFR 可作为血流动力学参数增加对高风险斑块的鉴别能力^[5]和用于最新无创性“虚拟支架”手术规划技术的效能评估^[37-38]。当前的研究中无论从诊断效能还是临床预后价值来看,均为小样本量的简单试验设计,将来需要更多的数据样本确定其临界值并探讨 Δ CT-FFR 对患者心肌缺血评估和血运重建效果的预测价值,使此指标能更广泛地应用于临床实践。

本研究存在一些限制和不足之处:①本实验是回顾性研究,在实际临床工作中往往根据患者症状及造影检查中发现病变的狭窄程度针对性进行 FFR 检测,且病例样本量有限,有可能引起入组偏倚,结果也显示阳性病例相对较少;②筛选入组的患者时间跨度较长,参与 CTA 阅片的医师有多位,不同医师在狭窄率的测量上可能存在个体差异,因而可能导致 CTA 诊断效能的分析结果存在一定偏差;③对入组患者行 CTA 检查前是否服用扩血管药物未能做统一要求,因此冠脉是否充分达到最大扩张状态不能明确。即 CTA 检查时,硝酸甘油等扩血管药物的使用是否对 CT-FFR 诊断准确性存在影响还需要进一步研究。④CT-FFR 的测量对 CTA 图像质量具有一定要求,其中钙化是引起图像伪影的主要常见原因之一,但由于本研究样本量有限,未能对不同程度钙化(尤其是重度钙化)对 CT-FFR 诊断效能产生影响进行深入分析。

综上所述,国内自主研发基于血流动力学的首款 CT-FFR 计算软件对冠状动脉功能性缺血的诊断效能及临床应用价值较高,结合软件嵌入的新技术可计算出更全面的血流动力学参数,有望为冠心病患者的精准诊断和更优化的治疗决策带来福音。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Tonino PA, Fearon WF, de Bruyne B, et al. Angiographic versus

- functional severity of coronary artery stenosis in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(25): 2816-2821.
- [3] 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.
 - [4] Nishi T, Piroth Z, de Bruyne B, et al. Fractional flow reserve and quality-of-life improvement after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(17): 1797-1804.
 - [5] Kamo Y, Fujimoto S, Nozaki YO, et al. Incremental diagnostic value of CT fractional flow reserve using subtraction method in patients with severe calcification; a pilot study[J/OL]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): e4398. DOI: 10.3390/jcm10194398.
 - [6] Takagi H, Leipsic JA, McNamara N, et al. Trans-lesional fractional flow reserve gradient as derived from coronary CT improves patient management: ADVANCE registry[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2022, 16(1): 19-26.
 - [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, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography[J]. *JAMA*, 2012, 308(12): 1237-1245.
 - [9] 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.
 - [10] Morris PD, Ryan D, Morton AC, et al. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions; results from the VIRTU-1 (VIRTUal fractional flow reserve from coronary angiography) study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(2): 149-157.
 - [11] Reynisson PJ, Scali M, Smistad E, et al. Airway segmentation and centerline extraction from thoracic CT—comparison of a new method to state of the art commercialized methods[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144282. DOI: 10.1371/journal.pone.0144282.
 - [12] Naidu SS, Abbott JD, Bagai J, et al. SCAI expert consensus update on best practices in the cardiac catheterization laboratory; this statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), and the Heart Rhythm Society (HRS) in April 2021[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 98(2): 255-276.
 - [13] Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for coronary artery revascularization; executive summary; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J/OL]. *Circulation*, 2022, 145(3): e4-e17. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001039.
 - [14] 邓欣, 沈雳, 王瑞, 等. 基于冠状动脉 CT 的血流储备分数在心肌梗死中的诊断应用价值: 一项单中心前瞻性研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2021, 29(3): 138-142.
 - [15] 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.
 - [16] 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.
 - [17] Fournier S, Ciccarelli G, Toth GG, et al. Association of improvement in fractional flow reserve with outcomes, including symptomatic relief, after percutaneous coronary intervention[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(4): 370-374.
 - [18] Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain; executive summary; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J/OL]. *Circulation*, 2021, 144(22): e368-e454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001030.
 - [19] Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(3): 213-224.
 - [20] Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(3): 250-259.
 - [21] van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, 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.
 - [22] Zhang D, Lv S, Song X, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention; a meta-analysis[J]. *Heart*, 2015, 101(6): 455-462.
 - [23] Curzen N, Nicholas Z, Stuart B, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain; the FORECAST randomized trial[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(37): 3844-3852.
 - [24] 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.
 - [25] Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, et al. 1-year impact on medical practice and clinical outcomes of FFR (CT); the advance

- registry[J].JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(1 Pt 1):97-105.
- [26] 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.
- [27] Douglas PS, de Bruyne B, Pontone G, et al. 1-year outcomes of ffrct-guided care in patients with suspected coronary disease; the PLATFORM study[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(5):435-445.
- [28] 胡耀宇, 田彤彤, 杨文蕊, 等. 冠状动脉 CT 血管成像血流储备分数研究进展[J]. 放射学实践, 2022, 37(3):394-397.
- [29] Wang X, Zeng Y, Tang Z, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-based fractional flow reserve with a novel coarse-to-fine subpixel algorithm in detecting hemodynamically significant stenosis; a prospective multicenter study[J/OL]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(9):e1243. DOI:10.1016/S0735-1097(22)02234-3.
- [30] 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.
- [31] Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, et al. Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures; results from the multicenter CONFIRM (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter) registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(20):2103-2114.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Tanaka K, Bezerra HG, Gaur S, et al. Comparison between non-invasive (coronary computed tomography angiography derived) and invasive-fractional flow reserve in patients with serial stenosis within one coronary artery: a NXT trial sub-study[J]. Ann Biomed Eng, 2016, 44(2):580-589.
- [36] Tang CX, Guo BJ, Schoepf JU, et al. Feasibility and prognostic role of machine learning-based FFR-CT in patients with stent implantation[J]. Eur Radiol, 2021, 31(9):6592-6604.
- [37] Bom MJ, Schumacher SP, Driessen RS, et al. Non-invasive procedural planning using computed tomography-derived fractional flow reserve[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2021, 97(4):614-622.
- [38] Sonck J, Nagumo S, Norgaard BL, et al. Clinical validation of a virtual planner for coronary interventions based on coronary CT angiography[J/OL]. J Am Coll Cardiol Imaging, Apr 13, 2022. [Epublished]. DOI:10.1016/j.jcmg.2022.02.003.

(收稿日期:2022-06-26 修回日期:2022-11-18)