

血流储备分数与冠状动脉造影在稳定型冠心病患者介入治疗中的应用比较

左辉华, 刘 强, 王丽丽, 翁建新, 陈绮映, 罗新林, 曹 茜, 魏 熠
(深圳市孙逸仙心血管医院内科, 广东深圳 518020)

摘要: **目的** 探讨血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)的测定在指导稳定型冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者介入治疗中的应用价值。**方法** 选取冠状动脉造影证实存在主要的冠状动脉(直径 ≥ 2.5 mm)狭窄程度介于40%~90%的稳定型冠心病患者共293例,按随机数字表法随机分为FFR测定组147例及单纯冠状动脉造影组146例。在FFR组中,如 $FFR < 0.8$ 予以行介入治疗;在冠状动脉造影组中,以狭窄超过75%即行介入治疗。术后随访1年,观察其即刻症状改善情况,比较两组主要心血管事件发生率(死亡、心肌梗死、靶血管重建)。**结果** FFR组共植入144枚支架,支架植入的比例为41.0%;单纯冠状动脉造影组植入178枚支架,支架植入的比例为50.6%;FFR组支架植入的比例明显低于冠状动脉造影组,差异有统计学意义($P=0.011$)。FFR组中造影剂用量较冠状动脉造影组减少[(104 \pm 31) mL vs. (111 \pm 28) mL, $P=0.047$]、人均治疗费用降低[(3.16 \pm 1.42)万元 vs. (3.88 \pm 1.73)万元, $P < 0.001$]、术后心绞痛症状改善更为明显(83.7% vs. 73.3%, $P=0.03$),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组主要心血管事件发生率比较,差异无统计学意义(2.0% vs. 3.5%, $P=0.501$)。**结论** 与冠状动脉造影相比,FFR测定在指导冠状动脉介入治疗时能减少支架植入的数目,更好地改善术后心绞痛的症状,但未增加1年内主要心血管事件的发生率。

关键词: 冠状动脉疾病;血流储备分数;冠状动脉造影术;冠状动脉介入治疗

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2015)04-0462-04

Application and comparison of fractional flow reserve and angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease

ZUO Hui-hua, LIU Qiang, WANG Li-li, WENG Jian-xin, CHEN Qi-ying, LUO Xin-lin, CAO Qian, WEI Yi
(Department of Cardiology, Shenzhen Sun Yat-sen Cardiovascular Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

Abstract: Objectives To explore the role of fractional flow reserve (FFR) in guiding percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with stable coronary artery disease. **Methods** The study included 293 patients with 703 coronary artery lesions. They were randomly assigned to FFR-guided PCI group ($n=147$) and coronary angiography (CAG)-guided PCI group ($n=146$). The primary endpoint was a composite of death, myocardial infarction and ischemia-driven target vessel revascularization 1 year after index procedure. **Results** The lesions underwent revascularization therapy in FFR group were significantly less than CAG group (41.0% vs. 50.6%, $P=0.011$). Less contrast agent was used in FFR group than in CAG group [(104 \pm 31) mL vs. (111 \pm 28) mL, $P=0.047$]. Average cost was lower in FFR group than in CAG group [(3.16 \pm 1.42) ten thousand Yuan vs. (3.88 \pm 1.73) ten thousand Yuan, $P < 0.001$]. More patients were free from angina or had very slight angina in FFR group than in CAG group (83.7% vs. 73.3%, $P=0.03$). No significant difference was found in major adverse cardiac event rates between the two groups (2.0% vs. 3.5%, $P=0.501$). **Conclusions** Compared with CAG, routine measurement of FFR in patients with stable coronary artery disease can reduce the number of stent implanted and improve angina with a better outcome, without increasing the major adverse cardiac event incidence.

Key words: coronary artery disease; fractional flow reserve; coronary angiography; percutaneous coronary intervention

稳定型冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的治疗包括危险因素的控制、药物治疗及血管重建治疗。既往的研究表明,与药物治疗相比,造影指导的冠状动脉介入治疗给稳定型冠心病患者所带来的获益并不明显^[1-3]。稳定型冠心病患者的治疗效果与冠状动脉狭窄程度、位置、长度及心肌缺血的范围有关。众所周知,冠状动脉造影虽然作为冠状动脉解剖评价的“金标准”,但由于其影像技术的局限,不可避免地存在诸多缺陷。准确地评估缺血相关病变,选择性地对心肌缺血相关病变进行积极干预,可在药物治疗的基础上进一步改善患者预后,降低主要心血管事件的发生率。血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)的测定可以从功能上直接评估冠状动脉病变的生理意义,是迄今为止评价心肌缺血的“金标准”。本研究结合国内现状,选取了 300 例稳定型冠心病患者,分为 FFR 指导的冠状动脉介入治疗组及单纯造影指导的冠状动脉介入治疗组,比较两组主要心血管事件的发生率。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月至 2014 年 3 月在深圳市孙逸仙心血管医院住院,诊断为稳定型冠心病且经冠状动脉造影检查证实存在主要的冠状动脉(直径>2.5 mm)存在一处或多处狭窄程度在 40%~90%的患者。病例排除标准:(1)急性冠状动脉综合征患者;(2)已行冠状动脉旁路移植术的患者;(3)有左主干病变、心肌病及存在严重威胁生命疾病的患者;(4)对腺苷、阿司匹林及氯吡格雷禁忌的患者。患者行冠状动脉造影检查后如符合纳入标准,则根据手术时间排序,利用随机数字表分为 FFR 组或对照组。在 FFR 组中,以 $FFR < 0.80$ 作为行冠状动脉支架植入术的指征。在造影组中,由术者根据患者的临床情况及冠状动脉造影结果决定是否行冠状动脉支架植入术,所植入支架均为药物涂层支架。行冠状动脉造影检查时术者对分组情况不明。该研究获得本单位伦理委员会批准,并取得受试者的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 冠状动脉造影 采用 Jukins 法进行左、右冠状动脉造影,造影前均冠状动脉内给予硝酸甘油 200 μg 以排除冠状动脉痉挛。以 6F 造影导管作为参照,采用造影机自带的介入放射

造影仪(DCI)软件测定靶病变狭窄程度和病变长度。

1.2.2 血流储备分数测定 采用美国圣犹达公司生产的 RadiAnalyzer Xpress 仪器测定 FFR。将 PressureWireTM Certus 压力导丝置于靶病变远端至少 3 cm 外测量冠状动脉内压力,6F 指引导管测量主动脉根部或冠状动脉口部压力。获取静息 Pd/Pa 值后,经肘静脉输注腺苷($140 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 2~3 min)激发最大充血状态,读取压差最大时的 FFR 值。

1.2.3 药物治疗方法 所有患者术前给予口服阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 至少 5 d。未曾用药的术前给予口服阿司匹林 300 mg/d 和氯吡格雷 300 mg/d 作为负荷剂量。支架植入后继续给予长期口服阿司匹林 100 mg/d,口服氯吡格雷 75 mg/d 至少 12 个月。术后坚持服用他汀类药物(阿托伐他汀 20~40 mg/d 或瑞舒伐他汀 10~20 mg/d),酌情使用血管紧张素转化酶抑制剂和(或) β 受体阻断药。对于原发性高血压(高血压)患者,年龄<70岁,尽量使血压控制在 140/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以内;对于年龄>70岁患者,血压控制在 150/90 mm Hg 以内。尽量使低密度脂蛋白胆固醇较术前基础水平下降>50%。对于糖尿病患者,给予严格饮食控制,并口服降糖药物,必要时给予胰岛素治疗。

1.2.4 临床随访 所有入选患者要求按医嘱服药及控制冠心病危险因素,术后每个月进行一次临床随访评价,记录患者服药情况、症状改善情况,主要心血管事件(非致死性心肌梗死、缺血导致的靶病变再次血运重建、死亡)情况。心肌梗死的诊断参照 2012 年全球心肌梗死统一定义中对自发性心肌梗死的描述。靶病变的再次血运重建包括针对靶病变的支架植入术及冠状动脉旁路移植术。死亡包括所有患者随访期间因各种原因导致的死亡。由专人(非术者及研究者)随访,其对患者的分组情况不详。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 15.0 软件包进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较采用独立样本 *t* 检验。频数资料以率或百分数表示,组间比较用卡方检验或 Fisher's 精确检验。等级资料的比较采用秩和检验。采用 Logistic 回归分析研究 $FFR < 0.80$ 与其他指标的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床情况比较

本研究最终纳入 293 例患者 (703 处病变), 两组一般临床情况比较, 详见表 1。两组的年龄 [(51±18)岁 vs. (54±16)岁, $P=0.093$]、性别及冠心病危险因素分布方面比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组冠状动脉造影所见的冠状动脉狭窄程度 ($81\%±16\%$ vs. $79\%±15\%$, $P=0.352$)、单支病变及多支病变的分布比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 两组一般临床情况的比较 [n(%)]

项目	FFR 组	造影组	P 值
n	147	146	
一般情况			
男性	93(63.3)	89(60.9)	0.684
2 型糖尿病	65(44.2)	68(46.6)	0.685
高血压	78(53.1)	64(43.8)	0.114
高胆固醇血症	80(4.4)	71(48.6)	0.321
吸烟	85(57.8)	73(50.0)	0.179
既往 PCI 史	45(30.6)	51(34.9)	0.431
心绞痛分级			
I	12(8.2)	15(10.3)	0.408
II	83(56.5)	85(58.2)	
III	52(35.4)	46(31.5)	
冠状动脉造影			
单支病变	39(26.5)	37(25.3)	0.808
双支病变	67(45.6)	73(50.0)	
三支病变	41(27.9)	36(24.7)	

2.2 两组介入治疗及症状改善情况比较

FFR 组中行经皮冠状动脉介入治疗的患者比例低于造影组, 差异有统计学意义 (46.9% vs. 58.9% , $P=0.04$); 人均造影剂用量减少 [(104±31) mL vs. (111±28) mL, $P=0.047$]、人均治疗费用降低 [(3.16±1.42) 万元 vs. (3.88±1.73) 万元, $P<0.001$], 差异有统计学意义。在 FFR 组中术后心绞痛症状改善更为明显, 根据加拿大心血管病学会劳累性心绞痛分级标准, 其中术后日常活动无心绞痛的患者占 83.7% , 而造影组为 73.3% , 两组比较差异有统计学意义 ($P=0.03$), 详见表 2。

2.3 两组支架植入情况比较

FFR 组中所有病变共植入 144 枚支架, 支架植入的比例为 41.0% ; 对照组植入 178 枚支架, 支架植入的比例为 50.6% ; FFR 组支架植入的比例

表 2 两组术后心绞痛分级比较 [n(%)]

项目	FFR 组	造影组	P 值
n	147	146	
术后心绞痛分级			
无症状	56(38.1)	40(27.4)	0.014
I	67(45.6)	67(45.9)	
II	18(12.2)	29(19.9)	
III	5(3.4)	8(5.5)	
IV	2(1.4)	2(1.4)	

明显低于造影组, 差异有统计学意义 ($P=0.011$)。在冠状动脉造影显示狭窄程度为 $76\%~90\%$ 的病变中, FFR 组植入支架的比例较对照组减少, 差异有统计学意义 ($P<0.001$), 详见表 3。

表 3 两组冠状动脉病变及植入支架情况比较 [n(%)]

	FFR 组(351 处)	造影组(352 处)	P 值
轻中度狭窄($40\%~75\%$)	167(47.6)	161(45.7)	0.625
中重度狭窄($76\%~90\%$)	184(52.4)	191(54.3)	
轻中度狭窄支架植入	16(9.6)	0	
中重度狭窄支架植入	128(69.6)	178(93.2)	<0.001

2.4 Logistic 回归分析结果

在 FFR 组行 Logistic 回归分析显示, FFR < 0.80 与病变位于前降支及病变长度相关性较强 ($OR=2.61, P=0.004$; $OR=3.72, P=0.003$), 详见表 4。

表 4 FFR 组中经皮冠状动脉介入治疗患者 Logistic 回归分析结果

变量	OR 值	95% 可信区间	P 值
直径狭窄	1.09	1.08~1.15	0.031
病变长度	3.72	1.73~6.99	0.003
多支病变	1.04	0.95~2.41	0.229
前降支与右冠	2.61	1.31~5.82	0.004
回旋支与右冠	0.85	0.57~1.29	0.183

2.5 随访结果

随访 1 年, 死亡 1 例。在 FFR 组中, 有 3 例患者行靶血管重建, 1 例为经皮冠状动脉介入治疗后 3 个月再发胸闷、胸痛, 考虑为不稳定型心绞痛, 行再次支架植入术; 另两例为药物治疗患者, 其中一例因病变进展行经皮冠状动脉介入治疗, 另一例为突发胸痛加重, 诊断为急性非 ST 段抬高型心肌梗死行支架植入术。在造影组中, 共有 5 例主要心血管不良事件发生, 1 例因经皮冠状动脉介入治疗后 2 个月脑出血死亡; 3 例因支架内再狭窄行血管重建治疗, 其中两例行再次经皮冠

状动脉介入治疗, 1 例行冠状动脉旁路移植术; 最后 1 例为药物治疗患者因病变进展行经皮冠状动脉介入治疗。两组主要心血管事件的发生率比较, 差异无统计学意义(2.0% vs. 3.5%, $P=0.501$)。

3 讨论

冠心病治疗的目的主要有两点, 其一在于改善症状, 提高生活质量; 其二在于改善预后, 减少致残率及致死率。稳定型冠心病的治疗亦不外乎于这两点。一般来说, 与不稳定型冠心病相比, 稳定型冠心病患者冠状动脉狭窄程度相对较轻, 药物治疗的效果相对较好。目前, 国内普遍的做法是通过冠状动脉造影评估患者的冠状动脉狭窄程度, 结合患者临床情况决定是否介入干预。但是研究表明, 与单纯药物治疗相比, 稳定型冠心病患者的介入治疗并未改善患者的预后, 这可能与冠状动脉造影的诸多局限有关, 尤其在临界病变的判断上如单纯根据肉眼判断其狭窄程度, 准确性只有 57%, 由此可增加不必要的介入治疗率而忽略了真正需要介入治疗的患者^[4-8]。在稳定型冠心病伴多支病变的患者中, 是采取完全血运重建还是非完全血运重建治疗, 目前尚无统一论。近期多项研究表明, 对于尽管造影显示狭窄, 而功能上不引起严重缺血的斑块, 再血管化治疗未必能改善远期预后, 反而可能增加支架内血栓形成及再狭窄的风险^[1-3]。

FFR 是反映冠状动脉功能性缺血程度的一个生理指标, 通过压力导丝测量狭窄斑块远端的血流速度峰值与血管近端血流速度峰值的比值, 来判定血管功能性血供状况。当 $FFR \leq 0.80$ 时则提示冠状动脉狭窄与心肌缺血密切相关, 该检测方法可预测远端心肌缺血的准确率达 90% 以上^[8]。FAME 是第 1 个前瞻性、随机对照比较冠状动脉造影指导下的支架介入治疗和加用 FFR 指导的支架介入治疗对稳定型冠心病伴多支病变患者 1 年期预后影响的研究, 研究显示, FFR 指导组的 1 年主要终点事件较造影指导组降低了 28% (13.2% vs. 18.3%, $P=0.02$), 同时 FFR 指导组在各方面要优于造影指导组, 包括更少的平均支架植入个数、更少的花费、更短的住院时间和更高的术后生活质量评分等^[9]。FAME2 研究表明, 与单纯的优化药物治疗相比, FFR 指导的冠状动脉介入治疗能减少稳定型冠心病患者主要心血管事件的发生率, 尤其能减少紧急血运重建率, 从而改

善患者的预后^[10]。基于以上研究结果, 我们预测 FFR 同样能指导我国稳定型冠心病患者的介入治疗策略, 但是国内未见相关的临床研究报告。因此, 本研究最终纳入了 293 例稳定型冠心病患者, 其中涵盖了临界病变及单支、多支病变患者, 结果发现 FFR 指导的冠状动脉介入治疗能减少支架的植入率, 减少术中造影剂用量, 且并不增加手术费用, 与国外研究报告一致。

冠状动脉狭窄病变对心肌供血的影响取决于狭窄处最小的管腔横截面积、病变长度及血流速度。FFR 被认为涵盖了上述三个方面, 因此能很好的评价狭窄病变的功能学意义。而冠状动脉造影仅依据狭窄处的最小管腔横截面积来推断是否存在心肌缺血, 显然是片面的。有研究表明, 对于冠状动脉严重狭窄的患者 FFR 值与病变长度无明显相关性, 即与冠状动脉造影的相关性好; 但对于冠状动脉中度狭窄的患者, FFR 值与病变长度呈明显的负性相关($r = 0.79, P < 0.0001$)^[11]。而稳定型冠心病患者中, 中度狭窄占了一定的比例。本研究 703 处病变中, 狭窄程度在 40%~75% 的病变占 46.7%, 其中 FFR 组中有 9.6% 的病变行经皮冠状动脉介入治疗, 其病变长度范围在 16~22 mm。而狭窄程度在 76%~90% 的病变中, FFR 组支架植入的比例明显低于对照组, 且 FFR 组术后心绞痛症状改善更为明显。因此, 我们认为 FFR 指导的冠状动脉介入治疗可能更为针对缺血相关病变。在 FFR 组行 Logistic 回归分析发现 $FFR < 0.80$ 与病变位于前降支及病变长度相关性较强。但是各条冠状动脉的血流量是否足够亦受到所支配心肌范围大小的影响, 不同的冠状动脉支配的心肌范围不同, 以单一的 FFR 值来界定所有冠状动脉的病变是否合适亦需要进一步的研究。

综上所述, 对于稳定型冠心病患者, 在冠状动脉造影的基础上, 结合压力导丝的测定能更为准确地判断狭窄病变的功能学意义, 从而筛选出真正需要介入治疗的患者, 可减少支架植入率, 减少相关的术后并发症, 减少医疗花费, 更好地改善患者心绞痛的症状。本研究随访 1 年, 两组患者主要心血管不良事件的发生率无明显差别, 这可能与样本量偏少及随访时间较短有关, 如能扩大样本量, 延长随访时间可能得出更为有益的临床结果。