**冠状动脉造影联合血流储备分数指导稳定性冠状动脉疾病介入治疗的主要临床研究**

摘要：冠心病是导致我国因病死亡的第二大疾病，严重危害人类的健康，其治疗的主要目的在于缓解心肌缺血症状，提高生存率，降低心血管不良事件的发生。随着冠脉介入治疗的飞速进展,我们在评估狭窄病变是否需要介入治疗时,普遍认为冠脉造影狭窄程度超过70%的病变可引起显著的心肌缺血症状, 主张对其进行介入治疗或旁路手术。而这些狭窄冠脉是否真的引起心肌缺血及引起心肌缺血的严重程度却被临床介入大夫有所忽视。另外，狭窄程度小于70%的病变究竟该冠脉介入治疗还是单纯药物治疗，也一直是另介入医师左右为难的问题。冠状动脉血流储备分数（fractional flow reserve，FFR）是评估冠状动脉血流的功能学和生理学指标，大量的临床研究已经证实了其在指导PCI时的重要性。本文就冠状动脉造影联合血流储备分数指导稳定性冠状动脉病变介入治疗的主要研究做一论述。

　 【关键词】稳定性冠心病（SCAD） 冠状动脉造影 血流储备分数（FFR）经皮冠状动脉介入治疗（PCI）冠状动脉临界病变

Abstract：Coronary heart disease (CHD) is the second leading cause of death in China, which is seriously harmful to human health. The main purpose of its treatment is to alleviate the symptoms of myocardial ischemia, improve the survival rate and reduce the occurrence of cardiovascular adverse events. With the rapid development of percutaneous coronary intervention(PCI), when we evaluate whether stenotic lesions need interventional therapy, it is generally believed that lesions with more than 70% coronary stenosis can cause significant symptoms of myocardial ischemia. Interventional therapy or bypass surgery is recommended. However, whether these stenotic coronary arteries really cause myocardial ischemia and the severity of myocardial ischemia has been ignored by clinical interventional doctors. In addition, whether the lesions with stenosis less than 70% should be treated by PCI or simply drug therapy has always been a dilemma for other interventional physicians. Fractional flow reserve is a functional and physiological index to evaluate coronary blood flow, and a large number of clinical studies have confirmed its importance infer to guiding PCI. This article discusses the main research of coronary angiography combined with flow reserve fraction to guide the interventional treatment of stable coronary artery disease.

Keywords：Stable coronary artery disease；Coronary angiography ；Fractional flow reserve；Percutaneous coronary intervention ；Coronary intermediate lesion

冠心病是一种以冠状动脉粥样斑块形成、血管腔狭窄为病理基础，其相应冠脉血管供应区心肌供血和供氧不平衡而引起临床症状的一种疾病，近年来在我国发病率逐年升高，目前是导致我国因病死亡的第二大疾病，严重危害人类的健康[1, 2]。冠心病治疗的目的主要在于缓解心肌缺血症状，提高生存率，降低主要心血管不良事件的发生。由Andreas Gruntzig在1977年发明的经皮冠状动脉介入治疗(PCI)彻底改变了冠状动脉疾病的治疗模式。[3]冠心病的介入治疗，是指采用心导管技术利用球囊扩张和（或）支架植入等介入方法，疏通狭窄甚至闭塞的冠状动脉，从而改善缺血心肌血流灌注，达到缓解患者临床症状的治疗手段。随着冠脉介入治疗的迅速崛起,我们在评估狭窄病变是否需要介入治疗时,普遍认为冠脉造影示冠脉血管狭窄程度超过70%的病变可引起患者出现显著的心肌缺血症状, 建议对其行介入治疗或旁路手术。而这些狭窄冠脉血管是否真的引起心肌缺血及引起心肌缺血的严重程度却被临床介入医师有所忽视。另外，冠脉狭窄程度在50-70%的病变即冠状动脉临界病变究竟应该冠脉介入治疗还是单纯最佳药物治疗，这些问题一直都未得到彻底解决。因此及时高效的检出相对高危的临界病变并作恰当的治疗是非常必要的。而何为冠状动脉临界病变 ,是否临界多由冠脉造影的影像学检查结果判断。虽然冠状动脉造影是当前冠脉解剖评价的 “金标准 ”, 但其存在的影像技术局限性及作出评价结果的介入医师的专业性和主观性等原因存在较多不确定性, 有时候无法精确分析复杂病变的狭窄及准确识别出易损斑块，所以单纯的冠脉造影并不能完全做出单纯最佳药物治疗或者PCI的评价结果。因此对于冠脉临界病变的处理,[4]我们需要将患者的临床特征及全面的影像学、功能学检查结合起来，从而筛选出相对高危的冠脉病变 ,对其进行恰当的介入治疗，避免心血管不良事件（心血管死亡、心肌梗死、紧急血运重建等）的发生。

**冠状动脉血流储备分数**

冠状动脉血流储备分数（fractional flow reserve，FFR）[5]是评估冠状动脉血流的功能学和生理学指标，定义为存在狭窄病变情况下该冠状动脉提供给心肌的最大血流量与理论上无狭窄情况下心肌所能获得最大血流量的比值。在冠状动脉供血区域小血管最大化扩张、中心静脉压无明显升高的情况下，FFR近似等于冠状动脉狭窄远端压（Pd）除以主动脉压（Pa）。欧洲心脏病专家Wijns等[6]将FFR列为缺血相关疾病检测ⅠA类适应证,但在我国FFR应用比例不足1%，不仅与FFR费用较高、未列入医保范围、操作时间长、对腺苷或者三磷酸腺苷等血管扩张剂过敏等有关，还与功能学评价缺血的理念普及不足、没有正确了解FFR的各种适应证及其规范测量及在FFR过程中出现问题的处理方法也有一定关系。

《中国经皮冠状动脉介入治疗指南（2016）》建议，稳定性冠心病（SCAD）需要以冠状动脉病变直径狭窄程度作为是否进行干预的依据。管腔狭窄程度≥90%时可直接干预;管腔狭窄＜90%时行FFR检查，仅对血流储备分数(FFR)≤0.8或有明显的缺血症状者进行干预。无缺血症状且造影显示50%~90%狭窄的病变，需要行FFR检查确定其是否存在缺血。FFR检查≥0.8的患者建议采用最佳药物治疗，因其行PCI不但不能获益，还有增加心肌梗死的风险。CABG 建议CABG前造影时测量FFR，仅对FFR ≤ 0.80的冠状动脉行CABG。CABG前测量FFR确定缺血血管，对桥血管开通率有预测价值，特别是动脉桥，冠状动脉FFR数值越低，CAB后桥血管1年通畅率越高。[7, 8]关于FFR是否可以指导PCI的决策，大量的循证医学证据已经证明FFR对功能学评价的有效性及准确性。DEEFER研究 、FAME研究、FAME II研究等大量随机对照研究及一些注册研究和META分析均提供了FFR指导PCI的临床证据。[9, 10]

**DEFER研究**

DEFER研究是关于FFR用来指导单支临界病变进行介入治疗的研究。[11]325例冠状动脉临界病变并拟行PCI的病人，根据FFR结果分为3组：FFR≥0.75的患者分为延迟介入组（n=91）和介入组（n=90）,FFR值＜0.75（n=144）则积极介入干预为对照组。结果显示住院期间延迟介入组并没有发生任何住院期间事件，而对照组及介入手术组分别有8.3％和5.3％的病人发生相应事件，两组与延迟组有显著差异（P＝0.03和0.004）。随访5年发现，延迟组与手术组无事件生存率无差别（80％ 比 73％，P＝0.52），但优于对照组（63％，P＝0.03），3组心绞痛发生率相似，但心源性死亡及心肌梗死的发生率分别为3.3％、7.9％和15.7％，前两组无差异，但均明显低于对照组（P＝0.003）。FFR≥0.75的冠状动脉临界病变患者心肌梗死及心源性死亡的发生率＜1％，并未因植入支架而显著降低。DEFER研究结果提示对冠状动脉临界病变的患者，根据FFR指导PCI的决策是可行的，对FFR≥0.75的临界病变，行PCI是无益的，甚至是有害的，延迟PCI是安全的，而对FFR＜0.75的临界病变即使行PCI，其心肌梗塞的发生率仍然较高。该研究结果公布后，彻底推翻了之前仅依赖冠状动脉造影等影像学方法判断病变血管狭窄程度从而指导治疗策略选择的传统思维。DEFER研究受限于开始研究的年代较早，当时置入的支架几乎都是裸金属支架，不能完全反映当今药物洗脱支架时代现状。且该研究纳入的均为单支病变的病人，未能反应冠心病人群的真实状况，相比19年前，现今抗血小板及冠心病二级预防治疗措施已发生了明显改变。此外，DEFER研究中FFR定义的界值是0.75，如今改为0.80。这些可能会限制这项研究结果解释的外延，因此其后的PAME研究更加令人期待。

**FAME研究**

FAME研究[12, 13]是一项前瞻性、多中心、随机的大型研究 , 该研究的目的就是对比在多支血管病变的稳定性冠心病患者中依据血流储备分数 (FFR)指导冠状动脉介入治疗(PCI)和依据冠状动脉造影指导冠状动脉介入治疗(PCI)的治疗效果。该研究显示依据FFR指导的PCI可以显著降低主要心血管事件达30%。该研究共纳入1005例冠状动脉多支病变患者，将其分为两组，造影指导的PCI（n=496），FFR指导的PCI（n=509），两组共植入支架2415枚，随访时间为12个月 。63％（874处）FFR≤0.8的病变植入支架，与造影指导组相比，植入的平均支架数目明显减少（1.9±1.3 比 2.7±1.2，P＜0.001）、造影剂用量更少（272±133 比 302±127ml，P＜0.001）、住院时间更短（3.4±3.3 比 3.7±3.5天，P＜0.05）。经过2年的随访，2组主要不良心脏事件的发生率（17.9％ 比 22.4％，P=0.08），降低了5个百分点，意味着对每20例患者行FFR测定即能预防1起不良心血管事件。心肌梗死的发生率低于造影指导组（6.1％ 比 9.9％，P=0.03）。37％（513处）FFR＞0.8的病变未植入支架的病人随访中仅有1.8％发生了心肌梗死，10.4％需要血运重建。该研究结果显示，FFR＞0.8为临界点指导的PCI治疗同样安全，且植入支架更少，可达到功能上的完全血运重建，避免了不必要的支架植入带来的风险，降低医疗费用，术前、术后FFR的改善程度可以判断PCI的即刻效果和评估预后，因此具有不可替代的指导作用，能显著提高多支血管病变病人的预后。FAME研究依据FFR结果评估造影显示的狭窄病变是否会引起心肌缺血，仅对引起心肌缺血的病变(即FFR<0.8)行PCI，而对非缺血病变给与药物干预治疗。FAME研究的结果使我们开始重新审视目前在介入领域中固有的理念。且COURAGE研究研究发现，在稳定性冠状动脉疾病患者中，比起单纯药物治疗，仅由冠脉血管造影指导的PCI并不能提高临床结局。

**COURAGE研究**

COURAGE研究[14]纳入了一个比较窄的稳定性冠状动脉病变患者组，排除了心力衰竭、严重心绞痛或左主干狭窄等可以从血管重建中获益的亚组。且每纳入100例患者，就有161例因心力衰竭而被排除，39例因重度心绞痛而被排除，31例因左主干狭窄而被排除。COURAGE研究准确地说，是初始PCI联合最佳药物治疗与最佳药物治疗失败后交叉PCI治疗的研究，交叉率非常高，在随访1年里，有16.1%接受最佳药物治疗的患者交叉接受了PCI治疗，中位数为4.6年时增加到了这部分患者的比例增加到了32.6%。COURAGR研究的一系列结果表明PCI在治疗稳定冠状动脉疾病过程中并不能降低死亡或继发心肌梗死的风险。[15]

**FAME II研究**

COURAGE研究提出的有关稳定型心绞痛病人PCI临床益处的争议，FAME II研究阐明了这一问题。FAME2研究[16]对比了FFR指导的PCI联合最佳药物治疗和单纯最佳药物治疗在稳定性冠状动脉疾病患者中的临床预后、安全性和费用效益比。共入选了888例至少有一处有血流动力学意义的冠状动脉狭窄病变且适合使用药物洗脱支架（DES）行PCI治疗的患者。将888例FFR＜0.8的稳定性冠状动脉单支或多支病变患者被随机分为PCI+MT（最佳药物治疗组）组（n=447）和MT组（n=441）,主要心血管事件（MACE）包括全因死亡、心肌梗死、紧急血运重建等。PCI+MT组的主要心血管事件三年随访发生率相比于MT组显著降低(10.1% 比22.0%;P＜0.001)；紧急血运重建率显著降低(4.3% 比 17.2%; P＜0.001)；PCI+MT组死亡和心肌梗死发生率明显降低(8.3% 比 10.4%; P=0.28)；PCI+MT组在3年随访中的心绞痛的严重程度明显降低；PCI+MT组的平均初始成本较高 ($9944 比$4440; P＜0.001)，但两组3年总计花费相似（$16 792 比 $16 737; P=0.94）；与MT相比，PCI+MT组的费用效益比在2年时为每质量调整生命年17300美元，在3年时为每质量调整生命年1600美元，以上结果在灵敏度分析中可靠。FAME2研究指出在FFR减少的病变中PCI可以改善患者长期的结果，并且在稳定的冠状动脉疾病患者中，与单独的MT相比，PCI有显著地经济获益。

**冠状动脉血流储备分数的利弊**

冠脉造影是从解剖学角度去评价冠状动脉是否狭窄及其狭窄的严重程度，并没有从血流灌注情况即从功能学角度去评价冠状动脉病变对心肌供血的影响。[17]当前医疗水平对冠脉造影在确定致心肌缺血的罪犯血管方面，尤其是对造影过程中的临界病变的判断仍有一定程度的困难。此种不确定性可能会诱导介入医师去处理无临床意义的病变，或者没有对引起心肌缺血的罪犯血管进行处理，使患者未得到合理治疗。[18]而通过对冠状动脉病变进行功能测定，我们能够准确的识别引起心肌缺血的病变，降低不必要的PCI治疗对患者所造成的风险。有研究指出，PCI术后FFR数值越高，再次血运重建率越低。理想数值是裸金属支架术后FFR达到0.94以上，药物洗脱支架术后FFR达到0.90以上，跨支架的压力阶差可以反映支架放置效果。冠状动脉造影联合FFR在冠心病介入治疗中的运用具有重要的临床意义，可减少支架应用数量，为患者减轻经济负担，提高患者治疗依从性，值得临床推广应用。

但FFR检测仍存在其局限性：（1）压力导丝操作过程较为困难，有损伤血管的风险存在；（2）FFR测量过程中，需要使用腺苷等血管扩张剂诱导冠状动脉达到最大充血状态，尤其在合并哮喘、慢性阻塞性肺病、低血压和心动过缓患者中可能发生腺苷等药物过敏而使其应用受限（3）FFR同为有创操作、花费较高、手术时间长。[19-21]FFR检查主要判断冠状动脉狭窄病变所导致的解剖性狭窄是否会导致心肌缺血，并不能反映病变的稳定性。而致急性冠状动脉事件的大多是狭窄程度并不严重但斑块不稳定的病变，而应用解剖学和功能学结合的病变评价方法来指导临床治疗方案的选择能否进一步改善患者的预后尚需进一步的研究。FFR的局限性是目前所无法避免的，因此目前已经有一些研究提出了如QFR、FFR CT、iFR等功能学检测相关的方法来改进FFR的不足。

**总结**

在临床工作中，我们不应该忽视患者就诊的目的，急则治标，缓则治本，我们治疗冠心病的主要目的是改善患者临床症状，改善长期预后，减少住院率，提高存活率，减少致残率。一般来说，稳定性冠心病较于急性冠脉综合征冠状动脉狭窄程度更轻，病情相对稳定，这给了临床大夫一定的时间去思考哪种治疗方案对患者短期和长期预后更优，目前临床上是在通过冠状动脉造影结合临床症状及 实验室检查结果的综合情况对患者做出是否进行介入治疗。然而，上述大型随机临床研究证明，稳定性冠心病患者进行介入治疗的在改善患者预后方面并未优于最佳药物治疗，这可能与冠脉造影存在局限性有关，尤其对于临界病变者，冠脉狭窄程度取决于介入大夫的主观判断，准确度较低，从而增加不必要的介入治疗，而使真正需要行介入治疗者被忽略。因此冠脉造影联合血流储备分数指导稳定性冠心病患者治疗方式对患者而言是更合适的。

综上所述，冠脉造影联合FFR在冠心病介入治疗中能指导支架的合理应用和显著减少医疗费用，改善心绞痛症状，不增加主要心血管事件发生率，值得在临床上进一步推广和应用。FFR已成为导管室内评价冠状动脉狭窄病变功能意义且指导临床治疗方案的重要手段，我们应该重视FFR在临床实践中的适应证并积极应用，以使接受 PCI 治疗的冠心病患者最大获益。由于其不可避免的局限性，需要更多的大型随机临床试验去证实其在指导临床介入治疗的作用。

**References:**

[1]. 黄文军与严激, 冠状动脉造影联合血流储备分数在冠心病临界病变介入治疗中的指导作用研究. 中国全科医学, 2015. 18(28): 第3443-3447页.

[2]. Zhou, M., et al., Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet, 2016. 387(10015): p. 251-72.

[3]. Meier, B., The first patient to undergo coronary angioplasty--23-year follow-up. N Engl J Med, 2001. 344(2): p. 144-5.

[4]. 霍勇与郑博, 冠状动脉临界病变的临床评价与介入治疗. 中国循环杂志, 2010. 25(05): 第323-324页.

[5]. 中国冠状动脉血流储备分数测定技术临床路径专家共识. 中国介入心脏病学杂志, 2019. 27(03): 第121-133页.

[6]. Wijns, W., et al., Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J, 2010. 31(20): p. 2501-55.

[7]. Botman, C.J., et al., Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve-guided study. Ann Thorac Surg, 2007. 83(6): p. 2093-7.

[8]. Glineur, D., et al., Comparison of fractional flow reserve of composite Y-grafts with saphenous vein or right internal thoracic arteries. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. 140(3): p. 639-45.

[9]. Li, J., et al., Long-term outcomes of fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided percutaneous coronary intervention in contemporary practice. Eur Heart J, 2013. 34(18): p. 1375-83.

[10]. Johnson, N.P., et al., Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. J Am Coll Cardiol, 2014. 64(16): p. 1641-54.

[11]. Pijls, N.H., et al., Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. J Am Coll Cardiol, 2007. 49(21): p. 2105-11.

[12]. 刘健与王伟民, 从FAME研究看功能性完全血运重建的重要意义. 中国介入心脏病学杂志, 2009. 17(02): 第61页.

[13]. De Bruyne, B., et al., Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. N Engl J Med, 2014. 371(13): p. 1208-17.

[14]. Acharjee, S., et al., Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in women with stable coronary disease: A pre-specified subset analysis of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation (COURAGE) trial. Am Heart J, 2016. 173: p. 108-17.

[15]. Rothberg, M.B., PCI for stable angina: A missed opportunity for shared decision-making. Cleve Clin J Med, 2018. 85(2): p. 105-121.

[16]. Fearon, W.F., 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). Circulation, 2018. 137(5): p. 480-487.

[17]. Tonino, P.A., et al., Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. J Am Coll Cardiol, 2010. 55(25): p. 2816-21.

[18]. Koo, B.K., The present and future of fractional flow reserve. Circ J, 2014. 78(5): p. 1048-54.

[19]. Gotberg, M., et al., The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. J Am Coll Cardiol, 2017. 70(11): p. 1379-1402.

[20]. Jeremias, A., A.J. Kirtane and G.W. Stone, A Test in Context: Fractional Flow Reserve: Accuracy, Prognostic Implications, and Limitations. J Am Coll Cardiol, 2017. 69(22): p. 2748-2758.

[21]. 安梦楠, 李悦与薛竟宜, 冠状动脉狭窄病变功能学评估新进展. 中国介入心脏病学杂志, 2018. 26(11): 第638-640页.