

· 综 述 ·

侵入性冠状动脉生理功能检测指标综述

孙宇飞, 侯静波*

(哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 哈尔滨 150086)

【摘要】 目前临床上主要根据血管造影结果评估冠状动脉情况,但血管造影对于冠状动脉复杂病变如临界病变、偏心性病变和弥漫性病变的评估尚有局限性,而对冠状动脉生理功能的评估可很好地解决这些问题,有助于临床医师更准确地诊断和治疗。为此,本文总结了临床导管室目前评估冠状动脉生理功能的主要侵入性检测指标,以使读者客观地了解这些指标的意义。

【关键词】 冠状动脉血流储备;血流储备分数;微循环阻力指数;血管内皮功能

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.0112

Invasive indicators for physiological function of coronary artery

SUN Yu-Fei, HOU Jing-Bo*

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 At present, the results of angiography is mainly used for clinical assessment of coronary artery, but there are limitations of the method for the assessment of complex coronary lesions, such as critical lesions, eccentric lesions and diffuse lesions. However, coronary physiological function can well solve these problems and help clinicians make more accurate diagnosis and treatment. Therefore, this article summarized the main invasive indicators for clinical assessment of physiological functions of coronary artery in the catheterization room, in order to enable the readers to understand the significance of these indicators objectively.

【Key words】 coronary flow reserve; fractional flow reserve; microcirculatory resistance index; vascular endothelial function

Corresponding author: HOU Jing-Bo, E-mail: houjingbo@163.com

对于有心肌缺血症状的患者,临床目前主要根据血管造影结果评估冠状动脉情况。然而,血管造影结果的一致性较低^[1],同时对于冠状动脉复杂病变的评估尚有局限性,如临界病变、偏心性病变和弥漫性病变,评估结果可能不准确^[2]。很多患者因为胸痛甚至心肌梗死行冠状动脉造影,但结果却是只有轻微的冠状动脉病变或结果正常^[3]。另外,临床研究表明,对没有缺血症状的冠状动脉病变患者进行血运重建并不能改善症状,结果可能是有害的^[4]。这些结果提示,导致心肌缺血发展的因素除了冠状动脉狭窄外,其他因素也值得我们注意^[5]。如冠状动脉微循环病变和内皮功能紊乱引起的冠状动脉调节功能障碍经常导致心肌缺血^[6-8],伴有微血管病变和内皮功能紊乱的患者发生不良心血管事件的危险性是增加的^[9]。因此,全面准确地评估冠

状动脉的生理功能尤为重要,本文总结了临床导管室目前评估冠状动脉生理功能的主要侵入性检测指标。

1 冠状动脉的结构和生理功能

从生理学的角度分析冠脉循环,它主要由3部分组成。第一部分是直径5 mm~500 μm的心外膜冠状动脉,属于传导血管,正常情况下血流阻力最小,占冠状动脉循环阻力的<10%,对血压的影响很小。第二部分是直径100~500 μm的前微动脉,第三部分是<100 μm的小动脉和毛细血管,后两部分一般被称为微循环,占冠状动脉循环阻力的90%,是冠状动脉血流的主要调节者,负责冠状动脉血流的自身调节。静息状态下,当心肌需氧量增加时冠状动脉血流量也相应增加,心肌内的小动脉受心肌

细胞代谢的影响表现为收缩或舒张。内皮细胞释放一氧化氮(nitric oxide, NO)时,小动脉松弛而阻力减小,心肌血流量增加,前微动脉和心外膜大动脉扩张^[10]。病理状态下,当心外膜大动脉严重狭窄时,心外膜血管阻力增加导致末梢循环压力降低,前微动脉通过自身调节,可使血管舒张以维持冠状动脉循环正常的血流量和压力。由于冠状动脉粥样硬化时,冠状动脉循环是通过自身调节来维持心肌的正常血流量,所以静息状态下冠状动脉狭窄的功能意义有可能被错误评估,只有在充血状态下才有意义。

2 冠状动脉血流储备

冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)是指冠状动脉静息状态和充血状态时的血流量比值^[11],它表示冠状动脉随需氧量增加而相应增加血流量的能力,正常可增加 ≥ 3 倍。主要反映冠状动脉的整体功能状态,大血管无明显狭窄时反映微循环的状态。

心外膜血管狭窄时,冠状动脉可通过自身的调节以保证正常的血流量。当管腔狭窄到一定程度时,冠状动脉自身调节血流量的能力丧失,从而导致静息状态时的血流量下降。此外,当冠状动脉微循环阻力受到影响时,如糖尿病、左心室肥厚、心肌缺血,即使心外膜血管未狭窄,CFR也会下降。有胸痛症状而冠状动脉造影正常的患者,平均CFR也常偏低(2.7 ± 0.6)。由此可见,CFR受心外膜血管狭窄程度和微循环的双重影响,异常时无法区分是哪个因素造成的,而且心动过速、血管活性药物等影响血流动力学、负荷状态和心肌收缩力的因素也会影响CFR值。临床检测CFR主要有两种方法,一种是多普勒导丝测定,另一种是热稀释法测定。大量研究表明,诱发心肌缺血的CFR临界值大约是2.0^[12,13]。对于冠状动脉无严重狭窄^[14]和未进行介入治疗的心绞痛患者^[15],CFR降低可作为不良预后的独立预测因素。CFR对临界病变延期介入治疗的安全性同样有指导意义^[16,17]。

3 血流储备分数

血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)是指狭窄的冠状动脉所能达到的最大血流量与不存在任何狭窄时能达到的理论最大血流量的比值。如前所述,直径 $< 500 \mu\text{m}$ 的小动脉是冠状动脉循环的主要调节者,在一定压力范围内,这些小动脉通过自身调节以维持心肌正常的血流量。通过腺苷诱发冠状

动脉稳定的充血状态时,它的自身调节功能就会消失,这时血流量与血压成正比,当达到最大充血状态时,血流和压力呈线性关系。通过测定冠状动脉内的压力来反映血流量,方法简单,可重复性强,现已取代测定血流速度的方法^[18]。当冠状动脉狭窄时,血流通过狭窄处时由于摩擦力、分流等原因造成压力衰减,可分别测得狭窄病变近端和远端的压力。临床检测过程中,只需要测定主动脉压(Pa)和狭窄病变远端的冠脉压(Pd),FFR即为两者的比值,静血压常可忽略不计。检测时,首先在冠状动脉内注射硝酸甘油以消除痉挛,将压力导丝送至狭窄病变远端,诱发充血反应,诱发充血的常用药物是腺苷、罂粟碱、硝普钠等。如不能诱发最大充血反应,FFR值则会高,从而低估病变的严重程度。冠状动脉FFR正常理论值是1.0,临床常将FFR 0.75作为准确预测心肌缺血的临界值^[19,20]。然而,大量临床研究表明,FFR 0.8是延迟性冠状动脉介入治疗的安全值^[21,22]。因此,欧美国家的血运重建指南中推荐伴有 $\text{FFR} \leq 0.8$ 的冠状动脉狭窄需行介入治疗。Pijls等^[23]指出, $< 10\%$ 的冠状动脉FFR值在0.75~0.8,此时正确的临床决策尤为重要,需要长远全面地评估不同治疗手段的风险和获益。目前,FFR已成为一种重要的检测指标,在冠心病的诊治方面具有重要的指导作用。

4 微循环阻力指数

Fearon等^[24]在2003年首次提出微循环阻力指数(index of microcirculatory resistance, IMR),它表示冠状动脉充血条件下最小的微循环阻力,为远端冠状动脉压力除以最大充血状态下平均传导时间的倒数。研究表明,平均传导时间与血流量呈负相关,所以通常用平均传导时间的倒数代替血流量,IMR等于心肌灌注压与心肌血流量的比值。理论上,由于侧支循环和淤血情况的存在,冠状动脉楔压和中心静脉压也应考虑在计算中。当心外膜冠状动脉存在严重狭窄时,由于侧支循环的建立,冠状动脉前向血流量减少,IMR值高。这时需要测量冠状动脉楔压或通过计算也可获得IMR的准确值^[25]。 $\text{IMR} = \text{Pa} \times \text{Tmn} \times [1.35 \times (\text{Pa}/\text{Pd}) - 0.32]$ 。

当 $\text{IMR} > 25$ 时即表明冠状动脉不正常^[26],微循环受损。无论急性心肌梗死^[27]和冠状动脉介入治疗后^[28],还是心外膜血管造影正常的心绞痛患者^[29],升高的IMR与不良预后相关。IMR是目前简单可靠地评估微循环功能的一项指标,在冠心病

的诊断、治疗及预后评估中发挥重要的作用。

5 内皮功能

冠状动脉血管内皮细胞是一层连续内衬于血管内壁的单核细胞,是血液和组织液之间的屏障。内皮细胞分泌多种血管活性物质,可调节平滑肌的收缩,在血流量和阻力的调节方面起着重要作用。其中血管舒张因子包括 NO、前列环素,血管收缩因子包括内皮素 1、血栓素 A₂。内皮细胞损伤或功能紊乱将影响冠状动脉的调节功能,当氧需求增加如锻炼或紧张时,血管的舒张会受限,甚至出现反常的血管运动。心外膜血管无狭窄时,这种调节异常可能会成为慢性心绞痛或急性冠脉综合征的诱因。

冠状动脉内皮功能可通过冠状动脉造影检测,冠状动脉内注射乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)后可触发内皮依赖性血管反应。正常血管内皮对 ACh 的反应是血管舒张,因其刺激正常血管内皮分泌 NO。相反,内皮功能障碍时,NO 分泌不足,ACh 的平滑肌毒蕈碱样作用可使血管收缩。大血管的收缩和舒张可通过连续的冠状动脉造影评估,微循环血管内皮功能则可通过冠状动脉血管内超声多普勒评估。通过超声与心导管结合的方法,将多普勒导丝置于心导管顶端后通过微导管进入冠状动脉,主要进入左前降支。然后在冠状动脉内注射不同浓度的 ACh,精确测量用药前后血流速度和血流量比值,通过比较干预前后或不同剂量的血流反应关系来判断内皮依赖的血管扩张能力。冠状动脉内还可注射非内皮依赖性血管扩张剂硝酸甘油,验证血管平滑肌的完整性及冠状动脉的最大舒张功能。内皮功能紊乱可影响冠状动脉的最大血流量,使得无心外膜血管狭窄患者出现心绞痛症状^[30]。对于稳定型冠心病、急性心肌梗死、心力衰竭、心脏移植患者,内皮功能紊乱是不良预后的重要危险因素。

6 小结

患者不存在有意义的冠状动脉狭窄时,对微循环和内皮功能等因素的完整性评估则可很好地解决问题。临床上对于稳定型心绞痛或急性冠脉综合征患者,不能简单地通过冠状动脉造影评估有无狭窄。冠状动脉临界病变患者需要检测 FFR 以排除是否缺血,FFR 如正常,则建议做 CFR 和血管内皮功能的检查以全面评估冠状动脉,明确病因。国外研究结果表明,大部分心绞痛患者进行冠状动脉广泛全面的评估,最终都能明确病因。对于心血管科医师

尤其从事冠状动脉介入的医师来说,冠状动脉生理学功能的评估有助于他们明确诊断和做出正确的决策。对于支架植入术、冠状动脉搭桥、心脏移植后的患者,冠状动脉生理学功能的检测则为术后效果和预后的判断提供信息。

目前,国外已广泛通过冠状动脉生理学功能检测全面评估冠状动脉情况,然而国内对于冠状动脉生理学功能的检测仍处于起步阶段,综合全面地评估冠状动脉生理功能,能更准确地指导临床医师选择正确的治疗方案,这将是具有潜能的冠状动脉检测方法,也是今后发展的方向。

【参考文献】

- [1] Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, *et al.* Inter observer variability in coronary angiography [J]. *Circulation*, 1976, 53 (4): 627-632.
- [2] Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease [J]. *Circulation*, 1995, 92 (8): 2333-2342.
- [3] Kern MJ, Lerman A, Bech JW, *et al.* Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization Council on Clinical Cardiology [J]. *Circulation*, 2006, 114 (12): 1321-1341.
- [4] Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, *et al.* Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study [J]. *JACC*, 2007, 49 (21): 2105-2111.
- [5] Patel MR, Peterson ED, Dai D, *et al.* Low diagnostic yield of elective coronary angiography [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(10): 886-895.
- [6] Summers MR, Lerman A, Lennon RJ, *et al.* Myocardial ischaemia in patients with coronary endothelial dysfunction: insights from body surface ECG mapping and implications for invasive evaluation of chronic chest pain [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32 (22): 2758-2765.
- [7] Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, *et al.* Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries [J]. *Circulation*, 2014, 129(17): 1723-1730.
- [8] Lee BK, Lim HS, Fearon WF, *et al.* Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2015, 131(12): 1054-1060.
- [9] Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2000, 101 (16): 1899-1906.

- [10] Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction and aortic stenosis: an update [J]. Eur Heart J, 2014, 35(17): 1101–1111.
- [11] Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance [J]. Am J Cardiol, 1974, 34(1): 48–55.
- [12] Deychak YA, Segal J, Reiner JS, *et al.* Doppler guide wire flow-velocity indexes measured distal to coronary stenoses associated with reversible thallium perfusion defects [J]. Am Heart J, 1995, 129(2): 219–227.
- [13] Heller LI, Cates C, Popma J, *et al.* Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with 201Tl imaging and coronary angiography. FACTS Study Group [J]. Circulation, 1997, 96(2): 484–490.
- [14] Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome [J]. Coron Artery Dis, 2004, 15(5): 259–264.
- [15] Albertal M, Voskuil M, Piek JJ, *et al.* Coronary flow velocity reserve after percutaneous interventions is predictive of periprocedural outcome [J]. Circulation, 2002, 105(13): 1573–1578.
- [16] Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, *et al.* Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements [J]. JACC, 1995, 25(1): 178–187.
- [17] Ferrari M, Schnell B, Werner GS, *et al.* Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve [J]. JACC, 1999, 33(1): 82–87.
- [18] Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, *et al.* Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. Circulation, 1993, 87(4): 1354–1367.
- [19] Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, *et al.* Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions [J]. J Invasive Cardiol, 2000, 12(7): 345–350.
- [20] Fearon WF, Takagi A, Jeremias A, *et al.* Use of fractional myocardial flow reserve to assess the functional significance of intermediate coronary stenoses [J]. Am J Cardiol, 2000, 86(9): 1013–1014, A10.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis [J]. JACC, 2012, 59(12): 1045–1057.
- [24] Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, *et al.* Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation [J]. Circulation, 2003, 107(25): 3129–3132.
- [25] Yong AS, Layland J, Fearon WF, *et al.* Calculation of the index of microcirculatory resistance without coronary wedge pressure measurement in the presence of epicardial stenosis [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6(1): 53–58.
- [26] Kobayashi Y, Fearon WF. Invasive coronary microcirculation assessment-current status of index of microcirculatory resistance [J]. Circ J, 2014, 78(5): 1021–1028.
- [27] Fearon WF, Low AF, Yong AS, *et al.* Prognostic value of the index of microcirculatory resistance measured after primary percutaneous coronary intervention [J]. Circulation, 2013, 127(24): 2436–2441.
- [28] Ng MK, Yong AS, Ho M, *et al.* The index of microcirculatory resistance predicts myocardial infarction related to percutaneous coronary intervention [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(4): 515–522.
- [29] Luo C, Long M, Hu X, *et al.* Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2014, 7(1): 43–48.
- [30] Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, *et al.* Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects [J]. Circulation, 1997, 96(10): 3390–3395.

(编辑: 王彩霞)