

无创冠状动脉血流储备分数的研究进展*

唐 刚 综述,杨毅宁[△] 审校

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心冠心病一科,乌鲁木齐 830011)

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 冠状动脉血流储备分数; 无创

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)06-0840-03

血流储备分数(FFR)定义为冠状动脉达到最大充血状态时狭窄远端心肌血流量和该冠状动脉无狭窄病变时理论获得的最大血流量之比。自 1986 年, Puel 和 Sigwart 完成了第 1 例冠状动脉支架植入术。此后经皮冠状动脉介入诊疗技术(PCI)突飞猛进, 之后大量临床实践和大型临床试验证明^[1], 由导管室压力导丝获得的 FFR 是指导 PCI 的一个良好指标, 尤其对于指导冠状动脉内支架植入术, 而且冠状动脉 FFR 并不增加冠状动脉介入操作的时间, FFR 指导下的 PCI, 由于减少了后期的冠状动脉事件, 患者的经济负担也明显减轻^[2-3]。

冠状动脉 FFR 的测量是通过静脉或冠状动脉注射扩张冠状动脉药物后, 采用特制的压力导丝测量靶病变远段和主动脉压力, 利用公式计算 $FFR = Pd/Pa$ 计算 FFR, 其中 Pd 为冠状动脉远端压力, Pa 为主动脉根部压力^[4]。虽然冠状动脉 FFR 的测定对冠心病的诊治有重要的临床意义。但在美国冠状动脉血运重建的患者运用 FFR 测定患者不到 10%^[5], 我国开展此项技术规模也较小。这可能和导管室测定冠状动脉 FFR 是侵入性检查, 并且需要使用扩管药物, 检查相关过程有大量射线相关。故而开发新的无创的冠状动脉 FFR 测定方法将具有重要临床运用价值。

1 CT 血流储备分数(FFR-CT)

FFR-CT 是一项崭新无创检测体系, 主要利用计算机模拟流体力学原理和冠状动脉 CT 成像技术, 通过冠状动脉 CT 造影(CTA)获得冠状动脉三维重建图像和利用计算机专用软件根据冠状动脉解剖学信息模拟冠状动脉血流情况, 算出模拟的 FFR 值^[6]。FFR-CT 提供了冠状动脉解剖学和功能学的综合性评价信息, 对于冠状动脉狭窄和缺血的诊断及评价较为准确, 与冠状动脉 FFR 相关性良好^[7]。Koo 等^[8] 研究观察了 159 支冠状动脉血管, 将 FFR-CT 测定的冠状动脉 FFR 和侵入性的压力导丝测定的 FFR 判断的心肌缺血具有密切的相关性, FFR-CT 判断心肌缺血的受试者操作特征曲线(ROC)下面积达到 0.90, 得到心肌缺血的结论和侵入性 FFR 测定具有一致性。Min 等^[9] 研究纳入 238 例患者, 均行冠状动脉 CT 冠状动脉造影侵入性 FFR 和后续 FFR-CT 分析, 结果显示, FFR-CT 对冠心病患者心肌缺血的诊断优于 CT, 在中度狭窄患者中 FFR-CT 的诊断优势更显著。

有研究进一步证实, 与 CT 相比, FFR-CT 能够提高冠心病患者的诊断率, 对临界病变诊断有较高的敏感性^[10-11]。与侵入性 FFR 相比, 检测 FFR-CT 对冠状动脉疾病诊断具有一定的准确性和综合性。Min 等^[12] 研究将 FFR-CT 运用于临界

狭窄的冠状动脉病变, FFR-CT 的诊断准确性敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 86.4%、90.3%、82.9%、82.4% 和 90.6%, 同时与 FFR 检测值高度相关。FFR-CT 可成为可靠的评价冠状动脉临界狭窄病变的缺血无创功能学检查方法。Yoon 等^[13] 研究进一步证实, 与冠状动脉 CT 成像和经管腔的衰减梯度相比, FFR-CT 在评价冠状动脉病变缺血方面更有优势, FFR-CT 可以减少常规冠状动脉造影检查和非获益患者的血运重建术, 尤其是对临界病变患者^[14-15], 但长期有效性和经济效益需进一步评估。FFR-CT 是一项非常重要的无创影像方法, 它是融合了冠状动脉解剖学和功能学于一体的新影像评价方法, 减少了有创检查, 节约了医疗费用。与冠状动脉 CT 诊断相比, FFR-CT 更准确更全面, 可能对于功能性血运重建有指导意义。

Nørgaard 等^[16] 分别采用 FFR-CT、有创冠状动脉造影(ICA)、CTA 对 254 例行 ICA 后诊断为可疑冠心病患者的多中心前瞻性试验中。3 种检测方法识别心肌缺血的结果显示, FFR-CT ROC 的面积为 0.90(95%CI: 0.87~0.94) 比冠状动脉 CTA 组的 0.81(95%CI: 0.76~0.87) 高。FFR-CT 患者识别心肌缺血的敏感性和特异性分别为 86%(95%CI: 77%~92%) 和 79%(95%CI: 72%~84%); 行冠状动脉 CTA 敏感性和特异性分别为 94%(95%CI: 86%~97%) 和 34%(95%CI: 27%~41%); ICA 敏感性和特异性分别为 65%(95%CI: 53%~74%) 和 83%(95%CI: 77%~83%)。故而, FFR-CT 可提高心肌缺血诊断的准确性, 可作为有创 FFR 检测冠状动脉性心脏病(CAD)患者血流动力学诊断的参考标准。与冠状动脉 CTA 相比, FFR-CT 显著提高了特异性。

Kim 等^[17] 的 44 例(48 个病灶)有创 FFR 和 FFR-CT 分别检测支架置入/虚拟支架置入后 FFR 值的前瞻性试验结果显示, 干预前有创 FFR 为 (0.70±0.14) 分, 无创 FFR-CT 为 (0.70±0.15) 分。有创支架置入和 FFR-CT 虚拟后支架置入后 FFR 分别为 (0.90±0.05) 分和 (0.88±0.05) 分, ($r=0.55$, $P<0.01$)。FFR-CT 与有创测出的 FFR 干预前的平均差值为 0.006(95%CI: -0.27~0.28) 和干预后平均差值为 0.024(95%CI: -0.08~0.13)。FFR-CT 预测支架置入前缺血的诊断准确率($FFR \leq 0.8$) 为 77%(敏感性: 85.3%, 特异性: 57.1%, 阳性预测值: 83.0%, 阴性预测值: 62.0%) 和支架置入后为 96%(灵敏度: 100.0%, 特异性: 96.0%, 阳性预测值: 50.0%, 阴性预测值: 100.0%), FFR-CT 对于判断心肌缺血的价值较高。

2 可视化电脑断层冠状动脉造影(CTCA)

Rossi 等^[18]采用可视化 CTCA 和标准量化 CTCA(包括有创 FFR)是对 99 例有 CAD 症状的患者(共 144 处冠状动脉病变)进行检测。标准量化 CTCA 测量包括了病变长度,最小面积的直径,狭窄面积百分比,最小管腔直径,直径狭窄百分比和斑块负荷,其中可视化 CTCA 对狭窄程度进行了目测分级。相对于标准量化 CTCA,可视化 CTCA 病变长度,最小面积的直径,面积狭窄百分比,最小管腔直径,直径狭窄百分比和斑块负荷的特异性显著下降,分别为 42%(95%CI:31%~54%)、68%(95%CI:57%~77%, $P<0.01$)、76%(95%CI:65%~84%, $P<0.01$)、67%(95%CI:55%~76%, $P<0.01$)、72%(95%CI:62%~80%, $P<0.01$)、63%(95%CI:52%~73%, $P<0.01$)。与视觉 CTCA 评估相比,虽然标准量化 CTCA 显著提高了冠状动脉病变的预测功能,但仍未达标,中度狭窄病变的功能评估仍然需要有创 FFR。可见,可视化 CTCA 这种无创检查不及有 FFR。

3 无创冠状动脉 CT 血管造影(CCTA)FFR

Doh 等^[19]分别采用无创 CCTA 的 FFR、ICA 和血管内超声(IVUS)评价 181 处中度冠状动脉狭窄病变区。结果显示无创 CCTA 的最小管腔直径明显小于 ICA[(1.3±0.5)mm vs. (1.5±0.4)mm, $P<0.01$], CCTA 的直径狭窄百分比 ICA 高[(54.0±14.0)% vs. (50.3±12.8)%, $P<0.01$],而 CCTA 最小管腔面积比 IVUS 小[(2.2±1.2)mm² vs. (3.2±1.2)mm², $P<0.01$]。对于缺血的诊断,无创 CCTA 直径狭窄程度诊断能力低于 ICA(曲线下面积之比=0.657:0.765, $P<0.01$),而 CCTA 最小管腔面积比 IVUS(曲线下面积之比=0.712:0.801, $P<0.01$)。可见,无创 CCTA 呈现出易高估病变严重程度和有着较低的评估缺血诊断性能,与 ICA,即与有创 FFR 之间存在很大差距。

目前无创冠状动脉 FFR 检测技术中仅 FFR-CT 是一项融合了冠状动脉解剖学和功能学于一体的新影像评价方法,与 ICA 联合 FFR 测定相比,减少了有创检查,节约了医疗费用,对功能性血运重建有指导意义,具有较好的发展潜力。

参考文献:

[1] Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(18):1639-1653.

[2] 李强,张钰. 压力测量的历史,血流储备分数概念的诞生及导丝的发展 [J]. *心脏杂志*, 2012, 23(6):811-812.

[3] 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.

[4] Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(3):173-185.

[5] Kleiman NS. Bringing it all together; integration of physiology with anatomy during cardiac catheterization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(12):1219-1221.

[6] Takx RA, Blomberg BA, Aidi HE, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(1):e002666.

[7] Park HB, Heo R, Hartaigh B, et al. Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(1):1-10.

[8] 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.

[9] Min JK, Berman DS, Budoff MJ, et al. Rationale and design of the DeFAC TO (Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic Computed Tomographic Angiography) study [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2011, 5(5):301-309.

[10] 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.

[11] Renker M, Schoepf UJ, Wang R, et al. Comparison of diagnostic value of a novel noninvasive coronary computed tomography angiography method versus standard coronary angiography for assessing fractional flow reserve [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(9):1303-1308.

[12] Min JK, Koo BK, Erglis A, et al. Usefulness of noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms for intermediate stenoses confirmed by quantitative coronary angiography [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(7):971-976.

[13] Yoon YE, Choi JH, Kim JH, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-causing coronary stenosis using CT angiography: diagnostic value of transluminal attenuation gradient and fractional flow reserve computed from coronary CT angiography compared to invasively measured fractional flow reserve [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(11):1088-1096.

[14] Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserves: scientific basis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(22):2233-2241.

[15] Zarins CK, Taylor CA, Min JK. Computed fractional flow reserve (FFRCT) derived from coronary ct angiography [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(5):708-714.

[16] 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.

[17] Kim HK, Doh JH, Koo BK, et al. A novel noninvasive technology for treatment planning using virtual coronary stenting and computed tomography-derived computed fractional flow reserve [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 7(1): 72-78.

[18] Rossi A, Papadopoulou SL, Pugliese F, et al. Quantitative computed tomographic coronary angiography does it predict functionally significant coronary stenoses [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2014, 7(1): 43-51.

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.046

[19] Doh JH, Koo BK, Nam CK, et al. Diagnostic value of coronary ct angiography in comparison with invasive coronary angiography and intravascular ultrasound in patients with intermediate coronary artery stenosis; results from the prospective multicentre figure-out (functional imaging criteria for guiding review of invasive coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary computed tomographic angiography) study [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(8): 870-877.

(收稿日期: 2014-10-28 修回日期: 2014-12-10)

慢性化脓性中耳炎细菌学研究进展*

官文君 综述, 李朝军[△] 审校

(重庆市第三人民医院/重庆市眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉头颈外科 400014)

关键词: 中耳炎; 化脓性; 致病菌; 细菌生物膜

中图分类号: R446.5

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)06-0842-03

慢性化脓性中耳炎 (chronic suppurative otitis media, CSOM) 是指中耳黏膜、骨膜或深达骨质的慢性化脓性炎症, 其临床特征是长期间歇或持续性耳流脓、鼓膜穿孔、听力下降和耳鸣等。目前, 在国内外 CSOM 的发病率仍然较高, 同时 CSOM 也是导致听力下降的主要原因之一。慢性中耳感染所致的中耳黏膜肿胀和分泌物产生, 鼓膜穿孔, 听骨链破坏, 导致传导性听力损失。同时炎性介质通过圆窗膜渗透入内耳, 可以引起耳蜗中毛细胞损失。CSOM 除了引起听力下降外, 还可引起颅内、外并发症, 严重时甚至可以危及患者生命。Lee 等^[1] 研究发现, 咽鼓管的功能障碍和细菌感染是 CSOM 最重要的致病因素。同时细菌生物膜可能也起着重要的作用。由于调查地区和时期、采样及培养方法不同, 以及患者应用抗菌药物等方面存在的差异, 各地对 CSOM 致病菌种类和排序的报道不一致。

1 细菌对 CSOM 的致病机制

目前, 仍把感染、咽鼓管功能障碍及免疫不健全看作是中耳炎的三大主要发病病因, 其次, 还有遗传和环境等其他因素作用。在这三大重要发病病因中, 由于咽鼓管功能障碍和免疫不健全属于机体的内源性病因, 而致病菌感染是引起 CSOM 的最重要和最直接的外源性发病病因, 如果没有感染因素的参与, 很少单独引发 CSOM。细菌的毒力、细菌侵入机体途径和数量, 以及机体免疫能力与其致病作用有很紧密的联系。虽然 CSOM 慢性感染的确切病理生理机制的尚不明确。但存在于中耳炎早期炎性渗出物中的病原微生物、细菌成分、内毒素、补体、多种炎症细胞及主要由炎症细胞产生 [如 IL、肿瘤坏死因子 (TNF)、前列腺素、血管内皮生长因子、转化生长因子、成纤维细胞生长因子等], 它们之间的相互作用可致一系列的非常复杂的炎性病理反应, 使炎症和渗出液持续存在, 促使肉芽组

织形成, 周围骨质破坏等病理变化, 是中耳炎持续并向 CSOM 阶段发展的病理病因。最近发现, TLR2、TLR4、TLR5 的 mRNA 和蛋白质水平在 CSOM 中显示显著降低, 中耳黏膜中 TLR 降低可能会导致宿主降低对细菌的反应, 持续的炎症和易患 CSOM^[2]。

这些慢性疾病患者显示黏膜水肿和积液的增加, 黏膜腺体的分泌能力的增加。因为黏膜肿胀和积液的排出, 使连接中耳鼓室上隐窝和乳突腔的狭窄的通道阻塞, 正常流通变得不可能, 而黏膜变化降低血液流动, 引起局部 pH 值下降, 形成菌株的改变^[3]。阻塞部位以后的区域的渗出液长期积留不能被引流排出, 久而久之机化后形成肉芽组织, 逐渐形成慢性中耳炎。

中耳胆脂瘤是一种能产生角蛋白的鳞状上皮在中耳的聚集, 可以进一步限定表现为独立生长、代替中耳黏膜、吸收骨质的三维上皮结构。由于鳞状上皮的不断增生、角化、脱落, 聚集而无法排出, 随着体积的增大, 可能更容易导致连接乳突和鼓室的乳突窦入口的部分或完全堵塞。国外有报道指出, 在 60.0% 的封锁乳突窦入口和 42.9% 不封闭的乳突窦入口能获得乳突组织培养阳性^[4]。近期研究显示, TNF- α 、IL-1 α 和 IL-6 等 3 种细胞因子在有骨质破坏的 CSOM 标本中表达程度非常高, 并与骨质破坏程度成正比^[5]。

2 CSOM 常见的致病菌

2.1 需氧细菌 国内外报道 CSOM 分离出致病菌中的需氧细菌多分布于铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌 (尤其以表皮葡萄球菌为主)、变形杆菌、克雷伯杆菌和流感嗜血杆菌等。在巴基斯坦, Sattar 等^[6] 发现, 当地 CSOM 患者致病菌最常见的为铜绿假单胞菌, 占 38%, 其次为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌等。在韩国, Yeo 等^[7] 回顾性研究 1 102 例 CSOM 医院需氧菌中致病菌顺序为假单胞菌属、耐甲氧

* 基金项目: 重庆市医学科研项目资助 (2011-1-100)。 作者简介: 官文君 (1986-), 硕士, 主要从事耳聋的防治研究, 现为重庆市第四人民医院耳鼻咽喉科医师。 [△] 通讯作者, E-mail: lichaojun@263.net。