

# 血流储备分数(FFR)在重度颈内动脉狭窄中的实验研究

柯伟 李文澜 邓小容

**【摘要】 目的** 探讨血流储备分数(Fractional flow reserve, FFR)在颈内动脉狭窄血管内介入治疗评估中的意义。**方法** 将 50 只兔子随机分为正常组( $n=10$ )和模型组(重度颈内动脉狭窄组)( $n=40$ ), 并进行编号, 采用结扎法建立兔颈内动脉重度狭窄的模型, 模型组采用 DSA 的方法评估血管狭窄率及模型的可靠性; 测得重度狭窄颈内动脉的狭窄近端压力(Pa)、狭窄远端压力(Pd)的数值, 计算出 Ic-FFR(Pd/Pa)值, 并得出模型组 Pa、Pd 值与时间(s)的变化曲线; 采用回归分析颈内动脉狭窄率与 Ic-FFR 的相关性。**结果** 40 例中 35 例(87.5%)符合颈内动脉重度狭窄, 5 例(12.5%)没有达到重度狭窄的标准。模型组 Pd、Pa 的值在 20 s 达到最大值, 持续维持一段时间, 最大值后 40 s 内 Pd、Pa 的值未见明显变化。正常组 Ic-FFR 值为 1。模型组 35 例颈内动脉重度狭窄中测得 Pa 值为  $(103.029 \pm 5.404)$  mmHg, 中位数为 104 mmHg; Pd 值为  $(87.882 \pm 5.031)$  mmHg, 中位数为 88.110 mmHg; Ic-FFR 值为  $0.853 \pm 0.026$ , 中位数为 0.86; 颈内动脉狭窄率与 Ic-FFR 呈负相关( $r = -0.65, P < 0.05$ )。**结论** 颈内动脉血流储备分数(Internal carotid artery fractional flow reserve, Ic-FFR)为颈动脉狭窄血管内介入治疗评估提供一定的理论基础。

**【关键词】** 颈内动脉 狭窄 血流储备分数

**【中图分类号】** R543.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2020)04-0513-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.04.022

**The application of fractional flow reserve (FFR) in severe internal carotid artery stenosis** Ke Wei\*, Li Wenlan, Deng Xiaorong. \* Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060

**【Abstract】 Objective** To investigate the feasibility of fractional flow reserve (FFR) in the treatment of internal carotid artery stenosis. **Methods** Fifty rabbits were randomly divided into normal group ( $n=10$ ) and model group ( $n=40$ ) and numbered. The model group was severe internal carotid artery stenosis group ( $n=40$ ). A rabbit model of severe internal carotid artery stenosis was established by ligation method. The proximal pressure (Pa) and the distal pressure (Pd) of internal carotid artery stenosis were measured, and the FFR (Pd/Pa) was calculated. The change curves of Pa, Pd and time (S) in the model group were obtained. The correlation between the rate of internal carotid stenosis and Ic-FFR was analyzed by regression. **Results** In the model group DSA was used to evaluate the stenosis rate and the reliability of the model. Among the 40 cases, 35 cases (87.5%) met the criteria of severe internal carotid artery stenosis, and 5 cases (12.5%) did not meet the criteria of severe stenosis. The Pd and Pa in the model group reached the maximum in 20 s, which was maintained for a period of time, and there was no significant change within 40 s after the maximum. The internal carotid artery fractional flow reserve (Ic-FFR) of normal group was 1.0. The Pa of model group was  $(103.029 \pm 5.404)$  mmHg and the median was 104.000 mmHg. The Pd of model group was value was  $(87.882 \pm 5.031)$  mmHg, and the median was 88.110 mmHg. The Ic-FFR(Pd/Pa) was  $0.853 \pm 0.026$ , the median was 0.86. The rate of internal carotid artery stenosis was negatively correlated with Ic-FFR ( $r = -0.65, P < 0.05$ ). **Conclusion** The Ic-FFR provided a basic theory in the treatment of internal carotid artery stenosis.

**【Key words】** Internal carotid artery Stenosis Fractional flow reserve (FFR)

颈内动脉(Internal carotid artery, ICA)狭窄或闭塞是引起缺血性脑卒中的重要原因之一,80%的缺血性脑卒中发生于颈动脉供血区域<sup>[1]</sup>。症状性颅外颈内动脉狭窄造成缺血性脑卒中的风险高达20%~30%<sup>[2]</sup>。

颈内动脉狭窄的治疗前评估依然是“金标准”DSA,治疗依据北美症状性颈动脉内膜切除协作研究组(North american symptomatic carotid endarterectomy trial, NASCET)<sup>[3]</sup>的评估方法。

由于以上这些血管狭窄的评估方法都没有涉及1个关键问题:什么样的血管才是需要介入处理?是狭窄到一定程度,还是狭窄导致了血管的供血能力下降到一定程度?很显然,答案应该是后者。因此,简单从狭窄程度上来判断是不全面的,而血流储备分数(Fractional flow reserve, FFR)具有这种功能,为临床医师提供另一种选择。

荟萃分析表明对稳定性冠心病临界病变患者系统使用 FFR 可减少一半左右的支架置入,而且 MACE(包括死亡、心肌梗死和靶血管血运重建)发生率较对照组低 20%<sup>[4]</sup>。目前 FFR 已经成为冠脉狭窄功能性评价的公认指标,被认为是诊断冠状动脉狭窄病变导致血流动力学异常的“金标准”<sup>[5]</sup>。2010 年欧洲心脏病学会(European society of cardiology, ESC)将 FFR 列为冠脉供血区缺血相关性病变检测的 I a 类适应证<sup>[6]</sup>。引入 FFR 后冠脉狭窄 50%~70%的患者仅凭造影会有 1/3 的缺血被忽略,狭窄>70%的患者仅凭造影会有 20%的没有缺血的患者被过度治疗<sup>[7]</sup>。也有研究认为肾脏血流储备分数(Renal fractional flow reserve, rFFR)在反应肾脏血流方面与血管造影与超声强烈狭窄评估高度一致<sup>[8]</sup>,也可用于评估外周血管狭窄病变的功能评估<sup>[9]</sup>。

同样颈内动脉狭窄患者仅凭脑血管造影可能会被忽略血管内介入治疗,而有的患者仅凭脑血管造影可能会被过度治疗。

因此,在颈内动脉狭窄的评估治疗中引入颈内动脉血流储备分数(Internal carotid artery fractional flow reserve, Ic-FFR)显得很有意义,目前没有相关性研究报道。本研究旨通过建立兔颈内动脉重度狭窄的模型,并测得重度颈内动脉狭窄的 FFR 值,探讨 FFR 在颈内动脉狭窄血管内介入治疗评估中的意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

健康级新西兰大白兔 50 只(性别随机),体重 2.2~3.0 kg,平均体重( $2.64 \pm 0.35$ ) kg,4~6 月龄,由中国科学院昆明植物研究所实验动物中心提供。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物分组

将 50 只兔子随机分为正常组( $n = 10$ )和模型组( $n = 40$ ),并进行编号;模型组为重度颈内动脉狭窄组。

#### 1.2.2 采用结扎法构建重度颈动脉狭窄模型

兔术前禁食 12 h,自由饮水;耳缘静脉缓慢推注 2.5%的戊巴比妥 2.5 mg/kg,使动物处于全麻状态,兔子仰卧,颈过伸,固定于兔台上,颈部去毛,颈部血管多普勒超声测量颈动脉内径(R)和颈动脉血流速度波形;以碘伏常规消毒,手术在无菌条件下进行,以游标卡尺测量颈总动脉外径;采取颈正中切口,小心分离暴露右侧颈总动脉,在环状软骨下 1 cm 将动脉卡入 0.9 mm 管径塑料管(有开口),用缝线在塑料管上结扎两道,将缝线从塑料管上移动到动脉上,抽出塑料管,调整缝线间的距离至 2 mm,形成狭窄处内径等于相应塑料管的外径;在手术显微镜下用 9-0 丝线显微连续弧形缝合阻断部位血管,造成 70%~99%狭窄,狭窄长 0.5 cm,松开血管夹恢复血流。正常组:剥离一侧颈总动脉,使之受到相似的牵拉刺激,然后缝合创口,术后常规饲养。

#### 1.2.3 测量 Pa、Pd

造模 10 d 后正常组及模型组兔术前禁食 12 h,自由饮水;耳缘静脉缓慢推注 2.5%的戊巴比妥 2.5 mg/kg,使动物处于全麻状态,移至飞利浦血管造影机,检查床上取仰卧位固定;右侧股部消毒铺巾后做一纵行切口,钝性分离至腹主动脉血管鞘,仔细分离腹主动脉、静脉;于腹主动脉采用 Seldinger 技术穿刺成功后置入 5 F 导管鞘,在导丝配合下将 2.7 F 微导管置于左侧颈总动脉,置入血压传感器,测得颈总动脉 Pa 值;将血压传感器头端置于狭窄以远 1.0 cm 处,测得 Pd 值,然后向左侧颈内动脉内注入罂粟碱(0.3%的罂粟碱 2 mL/kg 的剂量由微导管向颈内动脉内缓慢推注,10 s 内推完),测得 Pa、Pd 值,直到 Pa、Pd 值平稳为止,观察 1 min;根据测得的平均 Pa、Pd 值计算出 Ic-FFR,即  $FFR = Pd/Pa$ 。

#### 1.2.4 统计学处理

所有数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$

检验;采用回归分析颈内动脉狭窄率与 Ic-FFR 值的相关性,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 验证颈内动脉狭窄模型的可靠性 模型组 40 例中 35 例 (87.5%) 符合颈内动脉重度狭窄,5 例 (12.5%) 没有达到重度狭窄的标准。

2.2 正常组、模型组重度颈内动脉狭窄对应的 FFR 值 正常组 Ic-FFR 值为 1。模型组 35 例颈内动脉重度狭窄中测得 Pa 值为  $(103.029 \pm 5.404)$  mmHg,中位数为 104 mmHg;Pd 值为  $(87.882 \pm 5.031)$  mmHg,中位数为 88.110 mmHg;Ic-FFR 值为  $0.853 \pm 0.026$ ,中位数为 0.86;颈内动脉狭窄率与 Ic-FFR 值呈负相关 ( $r = -0.65, P < 0.05$ ) (图 1~2)。

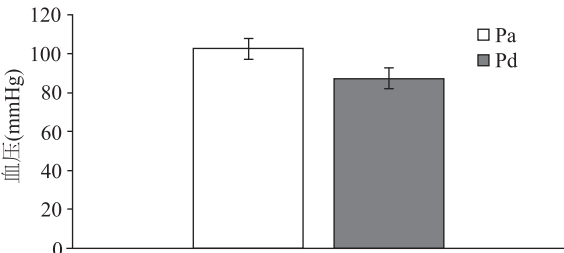


图 1 模型组 Pa、Pd 值

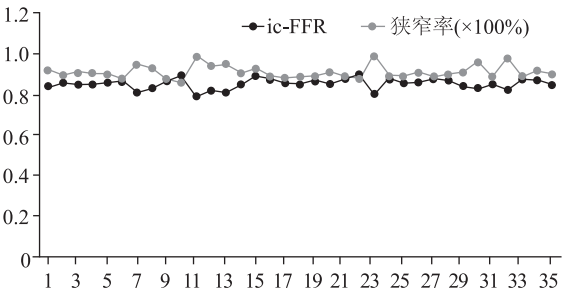


图 2 模型组 Ic-FFR 值与颈动脉狭窄率的相关性分析 ( $r = -0.65, P < 0.05$ )

2.3 模型组 Pa、Pd 值与时间 (S) 的变化曲线 兔颈内动脉注入罂粟碱前后通过有创血压传感器于不同时间测得模型组颈内动脉的 Pd、Pa 值,计算出正常组 Pd 与时间的变化曲线, Pd、Pa 的值在 20 s 达到最大值,持续维持一段时间;在最大值后 40 s 内 Pd、Pa 值未见明显变化 (图 3)。

3 讨论

目前颈内动脉狭窄的评估方法很多,有颈部血管超声、经颅多普勒 (Transcranial doppler, TCD)、磁共振血管造影 (Magnetic resonance angiography,

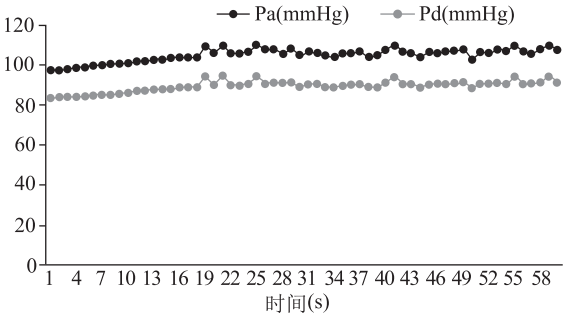


图 3 Pa、Pd 值与时间 (s) 的变化曲线

MRA)、CT 血管造影 (Computed tomographic angiography, CTA) 以及数字减影血管造影 (Digital subtraction angiography, DSA)。在有创检查方面 DSA 仅能评价脑血管的解剖学改变,不能很好地评价反映脑血管功能的血流动力学指标。在无创诊断脑血管狭窄方面 CTA 和 MRA 具有无创、空间分辨率高等优点,重建后可对狭窄血管进行多角度观察,准确评估狭窄程度和病变范围,但 CTA 及 MRA 仅提供解剖学指标。颈部血管超声和经颅多普勒具有安全无创、价格低廉等优势,但其诊断主观性较强,评价指标易受患者骨窗和操作人员水平的影响。

作为颈内动脉狭窄的重要治疗手段,目前有颈内动脉内膜剥脱术和颈动脉狭窄的血管内支架置入成形术 (Carotid artery stenting, CAS), Sapphire<sup>[10]</sup> 和 Rest<sup>[11]</sup> 等研究表明 CAS 治疗颈动脉狭窄的近期效果良好。近年来 CAS 已成为治疗颈动脉狭窄的主要手段<sup>[12]</sup>。

FFR 为功能性评估方法,指的是存在狭窄病变时狭窄远侧血管的最大血流量比上假设不存在狭窄病变时所能获得的最大血流量,即  $FFR = \text{存在病变时血管的远侧最大血流量} / \text{正常状态下血管的最大血流量}$ 。即  $FFR = Q_d / Q_a = (Pd - P_v) / R_d \div (Pa - P_v) / R_a$ 。可以用血管扩张剂降低微循环阻力,当血管扩张到最大扩张状态,也就是使微循环阻力降到最低的时候,  $R_s = R_n$ , 而  $P_v$  相对于  $Pa$  和  $Pd$  来说可以忽略不计,因此上述公式就被化简为  $FFR = Pd / Pa$ 。Pd 为病变远段压力,  $Pa$  为病变近段正常血管压力,  $P_v$  是中心静脉压力,  $R_s, R_n$  为微循环阻力。在最大血管舒张的情况下微血管阻力被降到最低,压力和血流成正比,即  $FFR = Pd / Pa$  (图 4)。

FFR 准确性高,不受心率、血压、温度等变化影响,重复性好,测压传感器空间分辨力高,易于精确定位<sup>[13]</sup>。

血管扩张药物有硝酸甘油、罂粟碱等。罂粟碱

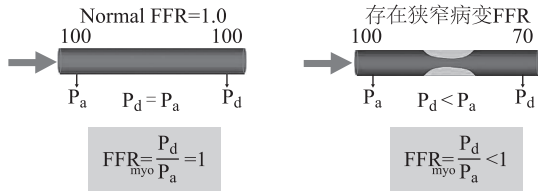


图4 FFR值取得是利用有创血压传感器测得狭窄近远端压力  $P_a$ 、 $P_d$ ，根据  $FFR = P_d/P_a$  计算得出

是1个非特异性的平滑肌松弛药，是目前最强大的血管扩张药之一，它被广泛应用于脑血管痉挛等治疗，其主要机制在于抑制体内 cAMP、cGMP 的磷酸二酯酶活性，从而增加 cAMP、cGMP 含量来引起血管扩张，罂粟碱入血管后迅速扩张小动脉、小静脉，使其管腔扩大，血流加快、充盈，同时使毛细血管腔扩大，降低脑血管阻力，且罂粟碱的药物半衰期较短<sup>[15]</sup>，对血管的扩张是短暂的<sup>[14]</sup>，且浓度 3 mg/mL 的罂粟碱动脉内注射是安全、有效的<sup>[16]</sup>。

但是常规 FFR 需要通过压力导丝的测得，为避免压力导丝和微循环扩张药物的使用，基于计算流体力学的方法被提出用来进行 FFR 的计算，而无创 CTA 影像计算 FFR 的方法仍需进一步的改进<sup>[17]</sup>。

本研究采用结扎法建立颈内动脉狭窄模型，均采用 DSA 的方法评估血管狭窄率及模型的可靠性，模型组总共 40 例，35 例(87.5%)符合颈内动脉中重度狭窄，5 例(12.5%)没有达到中重度狭窄的标准。到达实验设计要求建模成功。

正常组中 10 例  $P_a$ 、 $P_d$  值为  $(102.894 \pm 5.372)$  mmHg，ic-FFR 值为 1。模型组 35 例颈内动脉中重度狭窄中测得  $P_a$  值为  $(103.029 \pm 5.404)$  mmHg，中位数为 104 mmHg； $P_d$  值为  $(87.882 \pm 5.031)$  mmHg，中位数为 88.110 mmHg，ic-FFR 值为  $0.853 \pm 0.026$ ，中位数为 0.86，与颈内动脉的狭窄率呈负相关。

模型组 10 s 内注入罂粟碱，观察 1 min，发现 20 s  $P_a$ 、 $P_d$  值达到高峰，在随后的 40 s 内  $P_a$ 、 $P_d$  值基本维持不变，说明将罂粟碱注入动脉内约 20 s 内血管达到最大的扩张。

本研究存在不足，由于脑循环由动脉期、毛细血管期、静脉窦期、静脉期组成，注入罂粟碱后 ic-FFR 是否完全反映了脑血管的血流储备分数值得进一步探讨。

## 参考文献

[1] Karkos CD, Karamanos DG, Papazoulou KO, et al. Thirty-day outcome following carotid artery stenting: a 10-year experience from a single center[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33 (1): 34-40.

[2] Schmidt KI, Papanagiotou P, Zimmer A, et al. Carotid artery stenosis: current state of therapy[J]. Radiology, 2010, 50(7): 614-622.

[3] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis[J]. N Engl J Med, 1991, 325(7): 445-453.

[4] Johnson NP, Tóth GG, Lai D, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(16): 1641-1654.

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

[6] The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology(ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS), European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), et al. Guidelines on myocardial revascularization[J]. European Heart Journal, 2010, 31(20): 2501-2555.

[7] Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Ngiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(25): 2816-2821.

[8] Kadziela J, Witkowski A, Januszewicz A, et al. Assessment of renal artery stenosis using both resting pressures ratio and fractional flow reserve: relationship to angiography and ultrasonography[J]. Blood Press, 2011, 20(4): 211-217.

[9] Hioki H, Miyashita Y, Miura T, et al. Diagnostic value of peripheral fractional flow reserve in isolated iliac artery stenosis: a comparison with the post-exercise ankle-brachial index[J]. J Endovasc Ther, 2014, 21(5): 625-632.

[10] Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients[J]. J Vas Surg, 2005, 14(2): 370.

[11] Hobson, RW HV. Credentialing of surgeons as interventionalists for carotid artery stenting: experience from the lead-in phase of CREST[J]. J Vasc Surg, 2004, 40(5): 952-957.

[12] Rinuleb PA, Reiff T, Hacke W. Carotid artery stenting still plays a role, even after the publication of the international carotid stenting study safety results[J]. Int J Stroke, 2010, 5(3): 167-169.

[13] Melikian N, Del furia F, Di mario C. physiologic lesion assessment during percutaneous coronary intervention[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 76(7): 978-985.

[14] Liu JK, Tenner MS, Oestreich HM, et al. Reversal of radiographically impending stroke with multiple intraarterial papaverine infusions in severe diffuse cerebral vasospasm induced by subarachnoid hemorrhage[J]. Acta Neurochir (Wien), 2001, 143(12): 1249-1256.

[15] Andaluz N, Tom si ck TA, Tew JM Jr, et al. Indications for endovascular therapy for refractory vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: experience at the university of cincinnati[J]. Surg Neurol, 2002, 58(2): 131-138.

[16] Lapi D, Mastantuono T, Sapio D, et al. Pial microvascular responses induced by transient bilateral common carotid artery occlusion in Zucker rats[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2013, 54(4): 415-429.

[17] 杨峻青, 李泽杭, 涂圣贤. 血流储备分数的原理、验证与发展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2017, 25(8): 464-468.