

分类号：
学号：20212114141

密级：
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



人工智能辅助的冠脉 CTA 对冠心病患者的临床 应用价值

学位申请人	龙阳飞
指导教师	马静教授
申请学位类别	专业硕士
专业名称	放射影像学
研究领域	心血管影像
所在学院	医学院

中国·新疆·石河子

2024年4月

分类号：
学号：20212114141

密级：
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文

人工智能辅助的冠脉 CTA 对冠心病患者的临床 应用价值

学位申请人	龙阳飞
指导教师	马静教授
申请学位类别	专业硕士
专业名称	放射影像学
研究领域	心血管影像
所在学院	医学院

中国·新疆·石河子
2024年4月

**Clinical value of artificial intelligence-assisted coronary CTA in
patients with coronary artery disease**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Long yang-fei

(Cardiovascular Imaging)

Dissertation Supervisor: Prof. Ma jing

April, 2024

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：龙阳飞

时间：2024年4月27日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：龙阳飞

时间：2024年4月27日

导师签名：马群

时间：2024年4月27日

摘要

第一部分 人工智能辅助的冠脉 CTA 对冠心病心肌缺血的诊断效能研究

目的：探究冠状动脉 CT 血管成像（CCTA）基于人工智能的 CT-FFR、定量斑块参数及血管周围脂肪衰减指数（FAI）对于冠状动脉病变导致心肌缺血的诊断效能。其次，探究代表冠状动脉炎症的 FAI 新参数与冠状动脉血流动力学障碍之间的联系。

方法：收集了本院在 2021 年 9 月至 2023 年 10 月期间，临床已知或疑似 CAD 的患者。患者均接受了 CCTA 检查、ICA 手术及血流储备分数（FFR）的测量。进行患者临床数据、ICA-FFR 值、定量斑块参数（斑块长度、总斑块体积、最小管腔面积、最狭窄程度）、CT-FFR 值及 FAI 值的收集。以 ICA-FFR 为金标准，分析 CT-FFR 与 ICA-FFR 的相关性及一致性。同样，以血管为研究对象，利用受试者工作特征曲线（ROC）评价 CT-FFR 预测心肌缺血的诊断效能。将患者分为 $FFR < 0.75$ 、 $0.75 \leq FFR \leq 0.8$ 区间和 $FFR > 0.80$ 三组，分析比较三组之间的斑块长度、总斑块体积、最小管腔面积、最狭窄程度及 FAI 值。ICA-FFR < 0.75 定义为心肌缺血的阈值，采用单因素及多因素 logistic 回归筛选出心肌缺血的预测因子，利用受试者工作特征曲线（ROC）比较各指标对心肌缺血的诊断效能。

结果：最终共纳入了患者 138 例，分析得出 CT-FFR 值与 ICA-FFR 成高度相关性，相关系数为 $r=0.925$ （95%置信区间： $0.899 \sim 0.944$ ， $P < 0.0001$ ），并且 CT-FFR 与 ICA-FFR 具有较好的一致性。以血管为研究对象，CT-FFR 诊断心肌缺血的 AUC 为 0.957，95%的置信区间为 0.923-0.991， $P < 0.001$ 。三组之间的分析比较得出， $FFR < 0.75$ 患者的斑块长度、总斑块体积、最狭窄程度及 FAI 均大于 $0.75 \leq FFR \leq 0.8$ 区间和 $FFR > 0.80$ 的患者（均 $p < 0.05$ ）， $FFR < 0.75$ 患者的最小管腔面积小于 $0.75 \leq FFR \leq 0.8$ 区间和 $FFR > 0.80$ 的患者（均 $p < 0.05$ ）。并且， $FFR < 0.75$ 组的 FAI 显著高于 $0.75 \leq FFR \leq 0.8$ 区间和 $FFR > 0.80$ 的患者（ $p < 0.05$ ）。多因素 logistic 回归分析得出，斑块长度和 FAI 是心肌缺血的重要预测因子，FAI 构建的模型对心肌缺血具有一定的预测效能，但低于斑块长度所构建的模型（AUC, 0.781 vs 0.894， $P=0.016$ ）。将 FAI 与斑块长度联合构建模型后，模型预测效能增加（AUC, 0.781 vs 0.918），且差异具有统计学意义（ $P < 0.001$ ）。

结论：CT-FFR 对心肌缺血有着良好的诊断效能，斑块长度和 FAI 的组合模型在诊断血流动力学障碍导致的心肌缺血方面表现出较高诊断性能。FFR 越低，FAI 值越大。可以得出，CT-FFR、斑块长度及 FAI 对于心肌缺血患者的风险分层和临床决策可以提供重要依据。

关键词：冠心病；冠状动脉 CT 血管成像；人工智能；血流储备分数

第二部分 FFR “灰区” 患者的临床决策及预后分析

目的：探究基于人工智能的冠脉 CTA 对于 FFR “灰区” 患者的临床决策及预后的应用价值

方法：回顾性纳入了我院 2021 年 1 月至 2022 年 11 月行 FFR 检查的 FFR “灰区” 患者 125 例。按照患者是否出现胸痛，分为胸痛组和无胸痛组。通过统计分析，比较了 FFR “灰区” 患者胸痛组和无胸痛组的临床基线特征。根据治疗方法不同，将胸痛组和无胸痛组进一步分为药物治疗组及 PCI 治疗组，随访其 MACE 事件的发生情况，并绘制 Kaplan-Meier 曲线生存分析。最终，通过多因素 COX 回归分析，分析 FFR “灰区” 患者发生 MACE 结局事件的独立影响因素。

结果：最终纳入了胸痛组 47 例和无胸痛组 78 例。两组之间的 FAI 值、斑块长度、总斑块体积及最狭窄程度存在统计学差异 ($P < 0.05$)。完成随访的患者为 95 例，两组中 PCI 治疗及药物治疗对于 MACE 事件结局生存率的影响并没有出现显著差异 ($P > 0.05$)。多因素 COX 回归分析得出是否出现胸痛[HR 3.150, 95%CI (1.193-8.316), $P=0.021$]是 FFR “灰区” 患者发生 MACE 结局事件的独立影响因素。

结论：PCI 治疗及药物治疗的治疗方式不同对于 FFR “灰区” 患者的预后并没有表现出显著差异。并且，是否出现胸痛是 FFR “灰区” 患者发生 MACE 结局事件的独立影响因素。

关键词：血流储备分数；灰区；经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)；药物治疗

Abstract

Part I Study on the diagnostic efficacy of artificial intelligence assisted coronary CTA for myocardial ischemia in coronary heart disease

Objective: To investigate the diagnostic performance of quantitative plaque parameters, perivascular fat attenuation index (FAI), and artificial intelligence-based CT-FFR in coronary CT angiography (CCTA) for the detection of myocardial ischemia caused by coronary artery disease. Secondly, the relationship between novel FAI measures that depict myocardial inflammation and anomalies related to coronary hemodynamics was investigated.

Methods: Patients with clinically known or suspected CAD between September 2021 and October 2023 were collected from our hospital. Patients underwent CCTA examination, ICA procedure and measurement of flow reserve fraction (FFR). Patient clinical data, ICA-FFR values, quantitative plaque parameters (plaque length, total plaque volume, minimum lumen area, and the narrowest degree), CT-FFR values, and FAI values were performed and collected. The correlation and agreement between CT-FFR and ICA-FFR were analyzed using ICA-FFR as the gold standard. Similarly, blood vessels were used as the study subject and the subject's work characteristic curve (ROC) was used to assess the diagnostic efficacy of CT-FFR for the prediction of myocardial ischemia. The patients were divided into three groups, $FFR < 0.75$, $0.75 \leq FFR \leq 0.8$ interval and $FFR > 0.80$, and analyzed to compare the plaque length, total plaque volume, minimum lumen area, the narrowest degree, and FAI values between the three groups. $ICA-FFR < 0.75$ was defined as the threshold of myocardial ischemia, and the predictors of myocardial ischemia were screened by univariate and multivariate logistic regression, and the diagnostic efficacy of each index for myocardial ischemia was compared by using the ROC curve.

Results: A total of 138 patients were finally included, and the analysis showed that CT-FFR values became highly correlated with ICA-FFR with a correlation coefficient of $r=0.925$ (95% confidence interval: 0.899-0.944, $P < 0.0001$), and that there was a good agreement between CT-FFR and ICA-FFR. The AUC of CT-FFR for the diagnosis of myocardial ischemia was 0.957 with a 95% CI: 0.923-0.991, $p < 0.001$), using blood vessels as the study population. Comparison of the analysis between the three groups yielded that plaque length, total plaque volume, most stenosis, and FAI were greater in patients with $FFR < 0.75$ than in those in the $0.75 \leq FFR \leq 0.8$ interval and those with $FFR > 0.80$ (all $p < 0.05$). The minimum lumen area in patients with $FFR < 0.75$ was smaller than both the $0.75 \leq FFR \leq 0.8$ interval and $FFR > 0.80$ ($p < 0.05$), and FAI was significantly higher in the $FFR < 0.75$ group than in the gray zone group and the $FFR > 0.80$ group ($p < 0.05$). Multifactorial logistic regression analysis showed

that plaque extent and FAI were significant predictors of myocardial ischemia, and the model constructed by FAI had a certain predictive efficacy for myocardial ischemia, but it was lower than that of the model constructed by plaque length (AUC, 0.781 vs. 0.894 , $P=0.016$), and the predictive efficacy of the model was increased by the model constructed by combining FAI with plaque length (AUC, 0.781 vs 0.918) and the difference was statistically significant ($P<0.001$).

Conclusion: CT-FFR has good diagnostic efficacy for myocardial ischemia, and the combined model of plaque length and FAI shows high diagnostic performance in the diagnosis of myocardial ischemia caused by hemodynamic disorders. The lower the FFR, the greater the FAI. It can be concluded that CT-FFR, plaque length and FAI can provide an important basis for risk stratification and clinical decision-making in patients with myocardial ischemia.

Key words: coronary heart disease; coronary CT angiography; artificial intelligence; flow reserve fraction

Part II Clinical Decision-Making and Prognostic Analysis of Patients with FFR "Gray Zone"

Objective: Exploring the value of artificial intelligence-based coronary CTA for clinical decision-making and prognosis in patients with FFR "gray zone".

Methods: Retrospectively included 125 patients with FFR "gray zone" who underwent FFR examination from January 2021 to November 2022 at our hospital. The patients were divided into the chest pain group and the no chest pain group according to whether they had chest pain or not. Statistical analysis was performed to compare the clinical baseline characteristics of the chest pain group and the no chest pain group of patients with FFR "gray zone". According to the different treatments, the chest pain group and the no chest pain group were further divided into the drug treatment group and the PCI treatment group, and their MACE events were followed up, and Kaplan-Meier curves were plotted to analyze survival. Finally, independent factors influencing the occurrence of MACE outcome events in FFR "gray zone" patients were analyzed by multifactorial COX regression analysis.

Results: Finally, 47 cases in the chest pain group and 78 cases in the no chest pain group were included. There were statistical differences in FAI values, plaque length, total plaque volume, and most stenotic degree between the two groups ($P < 0.05$). The number of patients who completed follow-up was 95, and the effects of PCI therapy and pharmacologic therapy on survival to MACE event outcome did not appear to be significantly different between the two groups ($P > 0.05$). Multifactorial COX regression analysis yielded the presence of chest pain [HR 3.150, 95% CI (1.193-8.316), $p=0.021$] as an independent influence on the occurrence of MACE outcome events in patients with the FFR "gray zone".

Conclusion: PCI and pharmacological treatment modalities did not show significant differences in the prognosis of patients in the FFR "gray zone". Moreover, the presence or absence of chest pain was an independent influence on the occurrence of MACE outcome events in FFR "gray zone" patients.

Key words: blood flow reserve fraction; gray zone; percutaneous coronary intervention (PCI); pharmacotherapy

目 录

前言	1
第一部分 人工智能辅助的冠脉 CTA 对冠心病心肌缺血的诊断效能研究	1
第 1 章 引言	4
第 2 章 资料与方法	4
2.1 研究对象	5
2.2 方法	5
2.2.1 一般资料收集	5
2.2.2 CCTA 图像采集	7
2.2.3 CT-FFR 和 ICA-FFR 的获取	7
2.2.4 FAI 的获取	8
2.2.5 统计学分析	9
第 3 章 结果	10
3.1 ICA-FFR 与 CT-FFR 的相关性及一致性分析	10
3.2 CT-FFR 对于心肌缺血的诊断效能分析	11
3.3 不同 FFR 患者的定量斑块参数及 FAI 的比较	11
3.4 基于 CCTA 的定量斑块参数及 FAI 对心肌缺血的诊断效能分析	12
第 4 章 讨论	13
4.1 关于 CT-FFR 与心肌缺血	14
4.2 关于 FAI 和定量斑块参数与心肌缺血	15
4.3 局限性	16
第 5 章 结论	17
第二部分 FFR“灰区”患者的临床决策及预后分析	18
第 1 章 引言	18
第 2 章 资料与方法	19
2.1 研究对象	19
2.1 方法	19
2.2.1 一般资料收集	19

2.2.2 研究分组	19
2.2.3 随访及结局事件	20
2.2.4 统计学分析	20
2.2.5 技术路线图	20
第 3 章 结果	20
3.1 胸痛组与无胸痛组 FFR“灰区”患者之间的比较	21
3.2 随访 3 年内 FFR“灰区”患者 MACE 事件及 Kaplan-Meier 曲线生存分析	22
3.3 MACE 事件发生相关的多因素 COX 回归分析	23
第 4 章 讨论	24
第 5 章 结论	26
文献综述	27
基于人工智能的冠状动脉 CT 血管成像血流储备分数应用于冠状动脉疾病的研究进展	27
参考文献	32

英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
CAD	coronary artery disease	冠心病
FFR	fractional flow reserve	血流储备分数
CCTA	Coronary CT Angiography	冠状动脉 CT 血管成像
ICA	invasive coronary angiography	有创冠状动脉造影
CFD	computational fluid dynamics	计算流体力学
PVAT	perivascular adipose tissue	血管周围脂肪组织
FAI	fat attenuation index	脂肪衰减指数
AI	artificial intelligence	人工智能
BMI	Body mass index	体重指数
PCAT	Peri-coronary adipose tissue	冠脉周围脂肪组织
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	经皮冠状动脉介入治疗
CT-FFR	CT fractional flow reserve	CT 血流储备分数
ROC	Receiver Operating Characteristic curves	受试者工作特征曲线
AUC	Area under the curve	曲线下面积
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管不良事件

前言

冠心病（coronary artery disease, CAD）的患者，主要是由于冠状动脉粥样硬化斑块形成、冠脉狭窄等因素导致心肌供血不足，从而使患者出现心肌缺血的症状。《中国心血管健康与疾病报告 2022》数据显示^[1]，我国现有冠心病患者高达 1139 万，其发病率不断增高且发病年龄日趋年轻化，目前已成为危及人们生命的“隐形杀手”。因此对 CAD 的精准诊断、治疗和管理已成为医学界人士不懈追求的目标。

随着压力导丝技术的发展，通过在做冠脉造影时用压力导丝以有创方式进入冠脉测量血流储备分数（fractional flow reserve, FFR），以判断冠状动脉狭窄程度，反映冠脉是否发生血流动力学障碍，是目前广泛应用的判断功能性心肌缺血的金标准^[2]。但是，作为一种有创方法，做冠脉造影测量血流储备分数时，存在潜在的手术相关并发症（如非致命性心肌梗死、脑血管意外或者死亡），并且实施需要昂贵的设备，这些都不应被临床医生忽视。然而，冠状动脉 CT 血管成像（CCTA）是一种成熟的非侵入性技术，能够诊断和排除严重的冠状动脉疾病（CAD），其准确性与侵入性冠状动脉造影术（ICA）相当^[2]。CCTA 是一种出色的解剖学检查，可排除显著的梗阻性 CAD（管腔狭窄 $\geq 50\%$ ），阴性预测值较高，尤其是在低至中等患病率人群中。与传统的负荷测试相比，CCTA 已被证明可以指导临床治疗并减少心肌梗死的发生^[3]。然而，CCTA 在阻塞性 CAD 患者中的性能是次优的，因为其特异性较差，严重钙化斑块的管腔狭窄常常被高估，这是因为钙化物大量的堆积导致。更重要的是，CCTA 可以识别解剖狭窄，但不能功能性评价冠状动脉狭窄引起的血流动力学异常。然而，对于功能性评价的血流动力学异常是相当重要的，因为心肌血流量可以通过药物治疗或血运重建术（如经皮冠状动脉介入治疗（PCI）或冠状动脉旁路移植术）来改善。

最近，推荐使用基于冠脉 CTA 结合计算机流体力学（CFD）得出的冠脉 CT 血流储备分数（CT-FFR），通过利用计算流体力学计算冠状动脉血压来评价功能严重程度^[4]。CT-FFR 是一种生理模拟技术，可根据常规冠状动脉 CT 血管造影（CTA）对冠状动脉血流进行建模。为了评价病变功能信息，在狭窄病变远端 2 cm 处测量出 CT-FFR。既往研究证实了 CT-FFR 在诊断冠状动脉狭窄导致的血流动力学障碍方面具有高度准确性，CT-FFR 与传统 ICA-FFR 高度相关^[5-7]，并且 CT-FFR 在冠状动脉钙化的情况下仍显示出较高的诊断性能^[8]。因此，CT-FFR 它既可以识别血管解剖狭窄，又可以观察血流动力学异常，可供临床参考，以做出适当的治疗决策。

长期以来，炎症一直被认为是动脉粥样硬化形成的中心驱动因素，也是易损动脉粥样硬化斑块发展的关键因素^[9]，特别是冠状动脉以及血管周围空间中局部炎症诱导的变

化,可能导致冠状动脉炎症新的局部生物标志物的发展。既往研究已经证明,血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)的分泌体含有抗炎和抗氧化物质,如脂联素,它可能是血管壁防御机制的宿主。PVAT也含有炎症成分,促氧化脂肪因子如瘦素和 β -羟色胺导致血管氧化应激增加,这是血管炎症的关键因素,与动脉粥样硬化的形成过程和不良临床结果相关^[10, 11]。最近研究开发了脂肪衰减指数(fat attenuation index, FAI),这是一种CT生物标志物,通过分析病变冠状动脉段周围血管周围脂肪组织(PVAT)的CT衰减三维变化来检测血管炎症^[12],FAI与患者全身炎症程度无关(通过高敏C反应蛋白测量)^[13]。血管炎症诱导PVAT的组成从脂质转移到水相,导致发炎动脉周围的计算机断层扫描(CT)衰减增加,形成更靠近发炎冠状动脉壁的衰减增加的梯度^[14]。CRISP-CT研究的事后分析专门分析了高和低FAI值人群分层的心脏死亡率以及是否存在高危斑块特征的结果显示,在FAI正常(低)的情况下,高危特征与心脏风险增加无关,在FAI异常升高的人群中,高危斑块特征识别出真正的“高风险”人群,与低FAI和高危斑块阴性参考组相比,其校正的心脏风险水平高6.26倍^[15]。对于稳定型冠心病的患者,FAI对其具有额外的预测价值(如心脏死亡率和非致命性心脏病等发作),其预测价值高于危险因素、钙化积分评分及高风险斑块特征等。在临床实践中使用血管周围FAI可能会改变我们解释心血管CT血管造影的方式,因为它适用于任何冠状动脉CT血管造影。PVAT作为体内冠状动脉炎症的生物传感器,通过改变其成分来响应炎症信号,而这种信号通过脂肪衰减指数(FAI)捕获并量化,所以可以认为FAI是一种基于CCTA的冠状动脉炎症生物标志物,对于临床的预防及治疗措施有着潜在的价值。同样,以往的研究表明^[16],管腔狭窄的解剖学严重程度在稳定性CAD治疗中的重要性,虽然血流储备分数(FFR)可更好地识别导致缺血的狭窄^[17],以指导血运重建,但斑块形态和负荷也影响病变的血流动力学结果,并可能影响血运重建的决策^[18, 19]。

血流储备分数(FFR)引导的经皮冠状动脉介入治疗(PCI)显示出比传统血管造影引导的PCI更好的临床结局。血运重建的最佳血流储备分数临界值存在争议。当 $FFR < 0.75$ 时,冠状动脉狭窄的血运重建与临床结局改善相关,而当 $FFR > 0.80$ 时,药物治疗已显示出良好的长期结局^[20, 21]。然而,对于血流储备分数(FFR)在0.75和0.80之间(所谓的灰色区域)的冠状动脉狭窄的血运重建决策存在争议。多项研究检查了具有“灰色区域”FFR的病变的血运重建、延迟治疗及药物治疗,结果相互矛盾^[22-24]。因此,FFR 0.75-0.80被视为灰色区域,并且对于是否可以安全地推迟冠状动脉病变的血运重建或药物治疗还存在不确定性。

综上所述,本次研究分为两个部分:第一部分为探究基于人工智能CCTA的CT-FFR、定量斑块参数及FAI对于冠状动脉病变导致心肌缺血的诊断效能。其次,探究代表冠状动脉炎症的FAI新参数与FFR之间的联系,进一步提高冠脉CTA评估解剖学和血流动

力学功能意义指导风险分层和临床决策的能力；第二部分为基于人工智能的冠脉 CTA 对于 FFR “灰区”患者的临床决策及预后的潜在价值，提高冠心病 FFR “灰区”患者治疗前、后心脏功能学的监测，从而更精准指导冠心病的筛查、治疗以及预后等诊疗环节，为临床诊疗提供影像学依据。

第一部分 人工智能辅助的冠脉 CTA 对冠心病心肌缺血的诊断效能研究

第1章 引言

目前,评价冠状动脉病变是否血流动力学异常的金标准^[25]为有创冠状动脉造影(invasive coronary angiography, ICA)时测量的血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)。但是,ICA-FFR检查需要进行有创操作,并且费用较高,所以其临床使用并不广泛^[26]。冠状动脉CT血管成像(coronary CT angiography, CCTA)是一种广泛使用的非侵入性成像方式,可以安全可靠地评估冠状动脉斑块特征^[27]。以往的研究表明^[18, 28, 29],CCTA衍生的定量斑块参数对于心肌缺血的预测有较高价值。近年来,随着计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)及人工智能(artificial intelligence, AI)的快速发展^[4],基于冠脉CTA结合计算流体力学(CFD)得出的冠脉CT血流储备分数(CT-FFR)具备无创性、可重复性高的特点,既可以识别血管解剖狭窄,又可以观察血流动力学异常。根据欧洲心脏病学会发布的《慢性冠状动脉综合征诊断和管理指南》,无创功能成像技术已被推荐为疑似或已知冠心病患者临床诊断和治疗的一线检查方法(I类推荐)^[30]。

冠状动脉血管炎症与心血管不良事件的发生密切相关^[31, 32]。因此,有研究提出了基于人工智能的冠脉CTA血管周围脂肪衰减指数(fat attenuation index, FAI)评估冠状动脉血管炎症,对心血管事件预测具有重要临床价值^[12]。血管周围CT脂肪衰减指数的增加,心源性死亡率将增加或急剧上升^[13]。也有研究表明^[33],急性冠状动脉综合征患者斑块周围的脂肪衰减指数高于稳定型冠状动脉疾病患者。冠状动脉炎症是否会影响冠状动脉血流动力学状态目前仍不清,关于FAI是否能成为冠状动脉病变功能意义方面潜在相关的新参数,目前存在争议。

因此本部分研究以ICA-FFR为确定心肌缺血金标准,探究基于人工智能CCTA的CT-FFR、定量斑块参数及FAI对于冠状动脉病变导致心肌缺血的诊断效能。其次,探究代表冠状动脉炎症的FAI新参数与FFR之间的联系,进一步提高冠脉CTA评估解剖学和血流动力学功能意义指导风险分层和临床决策的能力。

第2章 资料与方法

2.1 研究对象

收集了我院在2021年9月至2023年10月期间，临床已知或疑似CAD的患者。患者接受了冠脉CTA检查、ICA手术及血流储备分数（FFR）的测量。当纳入患者有多支血管病变时，经过影像及临床评估，纳入1支主要责任病变血管进行研究。本次研究以有创冠状动脉造影的血流储备分数（ICA-FFR）为确定心肌缺血的金标准。

纳入标准如下：

- ①有完整的CTA图像及临床基本资料；
- ②CCTA显示心外膜大血管（直径 ≥ 2 mm）至少有一处狭窄的病变；
- ③CCTA检查和侵入性血流储备分数（FFR）的间隔时间不超过2周。

排除标准：

- ①有冠状动脉支架植入或冠状动脉旁路移植史；
- ②CCTA检查图像质量不佳；
- ③仅进行了CCTA检查或侵入性血流储备分数（ICA-FFR）测量其中一项。

本部分研究已获得医院伦理委员会批准（审批号：202304501），所有患者均签署了知情同意书。

2.2 方法

2.2.1 一般资料收集

（1）临床资料包括：①性别；②年龄；③体重指数（Body mass index, BMI）；⑤ICA-FFR值；④心血管危险因素（高血压病史、血脂异常、血糖异常、吸烟史）。高血压病史包括患者既往有高血压病史进行了药物治疗、或入院血压测量 $\geq 140/90$ mmHg。血脂异常包括高血脂病史或进行了药物治疗，或入院时总胆固醇升高 ≥ 200 mg/dl。血糖异常包括既往有糖尿病病史或正在进行药物治疗，或入院时空腹血糖 ≥ 120 mg/dl。吸烟史包括既往一年内都有吸烟史。

（2）影像资料包括：①斑块长度（Patch length, PL）；②总斑块体积（Total plaque

volume, TPV); ③最小管腔面积 (Minimum lumen area, MLA); ④最狭窄程度 (The narrowest degree, TND); ⑤CT-FFR 值; ⑥FAI 值; ⑦血管病变位置: 左前降支 (LAD)、左回旋支 (LCX)、右冠状动脉 (RCA)。

共纳入了患者 138 例, 经过影像及临床评估, 每例纳入 1 支主要责任病变血管进行研究, 其中有 75 支 (54.3%) 分布于左前降支, 29 支 (21.0%) 于左回旋支以及 34 支 (24.6%) 于右冠状动脉。纳入人群的危险因素为高血压病史 99 例 (72.7%)、糖尿病史 41 例 (29.7%)、血脂异常 72 例 (52.2%)、吸烟史 65 例 (47.1%)。其中, 男性患者为 92 例 (66.7%), 女性患者为 46 例 (33.3%), 年龄的均数±标准差为 (64.0±10.0) 岁, BMI 为 (25.6±3.8) kg/m²。并且, FFR<0.75 的患者为 43 例、0.75≤FFR≤0.8 区间的患者为 37 例、FFR>0.8 的患者为 58 例。(表 2-1)

表 2-1 患者的一般资料

Table 2-1 General information of patients

变量	数据
患者 (例)	n=138
年龄 (岁)	64.0±10.0
性别	
男	92 (66.7)
女	46 (33.3)
BMI (kg/m ²)	25.6±3.8
危险因素	
高血压	99 (72.7)
糖尿病史	41 (29.7)
血脂异常	72 (52.2)
吸烟史	65 (47.1)
病变血管 (支)	n=138
病变位置	
LAD	75 (54.3)
LCX	29 (21.0)
RCA	34 (24.6)
FFR<0.75	n=43

续 表 2-1 患者的一般资料
Continued Table 2-1 General information of patients

变量	数据
$0.75 \leq \text{FFR} \leq 0.8$	n=37
$\text{FFR} > 0.8$	n=58

注：BMI 为体重指数；LAD 为左前降支；LCX 为左回旋支；RCA 为右冠状动脉；FFR 为血流储备分数

2.2.2 CCTA 图像采集

使用联影 320 排 640 层容积 CT 扫描仪 (uCT 960+) 进行 CT 检查。如果患者静息心率 >70 次/min, 则在计划扫描前 1 h 口服倍他乐克 (20~40 mg), 所有患者在扫描前均服用舌下硝酸甘油 (0.3 mg)。根据 Agatston 方法, 在冠状动脉 CTA 前获得 2 mm 厚的非对比心脏 CT 图像。扫描协议如下: 管电压 120 kVp, 管电流 50~750 mA, 机架旋转速度 350 ms/次, 场矩阵 512×512 , 扫描层厚度 0.5 mm。当降主动脉中的信号密度水平达到 200 HU 的预定义阈值时, CT 数据采集和 ECG 跟踪就会自动开始。使用前瞻性 ECG 触发或带自动管电流调制的回顾性 ECG 门控技术, 以 3~6 mL/s 的速率, 在团注 30~60 mL 对比剂 (碘美普尔, 400 mg 碘 50 mL/s, 5 mL/s 流速) 后获取图像。所有扫描均在单次屏气期间进行。在 R-R 间期 70%~85% 的中心窗口重建图像, 以与左心室舒张一致。

采集的图像由影像技师上传至冠脉 AI 辅助诊断软件 (数坤科技 DICOM-SRV 版本), 最终有两名 2 年以上 CCTA 相关工作经验的放射诊断医师进行曲面重建, 对 CCTA 影像数据进行分析、校对, 当结果存在明显差异时, 由具有 CCTA 诊断经验的副主任医师决定。

2.2.3 CT-FFR 和 ICA-FFR 的获取

CT-FFR 的获取由数坤科技公司开发提供, 通过在模型上整合血管壁的弹性, 模拟冠状动脉的自身调节和血流量、腺苷介导下冠状动脉的最大充血状态, 将多因素相互整合从而计算平均冠状动脉狭窄远端压力与平均主动脉压的比值, 在狭窄病变远端 2 cm 处测量, 最终获得 CT-FFR 值。

ICA-FFR 值的测量在我院心内科完成, 完成测量的医师具有 5 年以上工作经验。选择经临床和冠脉 CTA 评估的主要责任病变冠状动脉分支进行 FFR 测量。首先注射冠状动脉或静脉腺苷 ($140 \sim 180 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 使冠状动脉最大程度充血, 然后使用引

导导管将 FFR 压力导丝放置在血管狭窄远端至少 20 mm 处进行 FFR 测量，最终得到有创 FFR 的结果。临床上对于 $FFR < 0.75$ 的病变推荐血运重建； $FFR > 0.80$ 的病变推荐药物治疗；然而，FFR 值在 $0.75 \sim 0.80$ 的病变则定义为灰区患者，术者可综合患者的临床情况及血管供血的重要性，决定是否进行血运重建。根据既往研究^[34]，ICA- $FFR < 0.75$ 为心肌缺血的阈值，因此，本研究将 ICA- $FFR < 0.75$ 定义心肌特异性缺血。最终，根据得出以上数据结果，对 CT-FFR 和 ICA-FFR 进行一致性分析。（图 2-1）

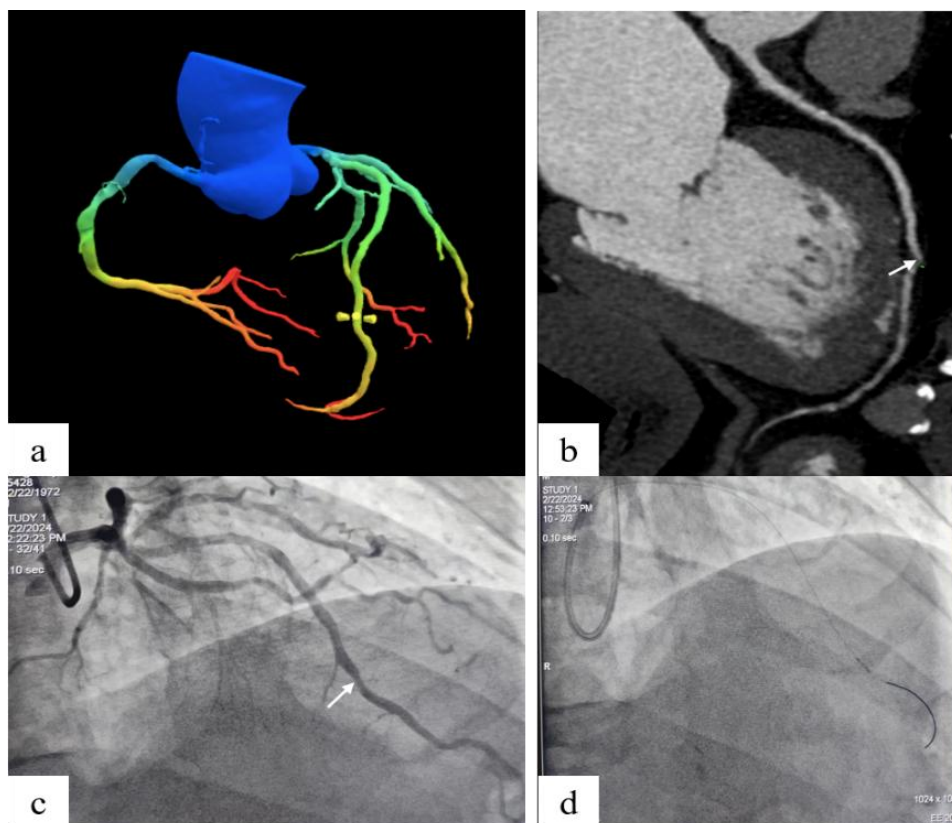


图 2-1 CCTA 及 ICA 技术示意图

Figure 2-1 Diagram of CCTA and ICA technology

(a) 为冠状动脉三维 3D 图，左前降支测量出 CT-FFR 为 0.79；(b) 左前降支 CCTA 图像；(c、d) 为 ICA 图像，测量出左前降支 ICA-FFR 为 0.78；白色箭头为病变处

2.2.4 FAI 的获取

由一名高年资主治医师使用冠脉 AI 辅助诊断软件（数坤科技 DICOM-SRV 版本，1.9.2）进行冠脉周围脂肪组织（PCAT）分析，追踪左前降支（LAD）和左回旋支（LCX）冠状动脉的近端 40 mm 段以及右冠状动脉（RCA）的近端 10~50 mm 段。在预先确定的相关节段内，通过额外的手动优化，以自动方式跟踪管腔以及内外血管壁边界。PCAT

体积的由冠脉 AI 辅助诊断软件自动得出，计算 PCAT 体积内所有体素在-190~-30Hu 的平均 CT 衰减。通过对 PCAT 进行分析，从而获得目标靶血管的 CT 脂肪衰减指数（fat attenuation index, FAI）的量化数值，最终由两名副主任医师对 PCAT 体积及 FAI 值进行重复性检验纳入。

FAI 计算原理为：基于 CCTA 影像，使用人工智能分割算法，按照柳叶刀文献^[11]以血管壁为边缘向外扩展 4mm 并以-190 Hu 至-30 Hu 为临界值进行脂肪区域的分割，通过 3D 渲染模块，将脂肪区域量化信息用彩色编码映射到 MPR 原图、CPR、探针影像、CPR 拉直图。（图 2-2）

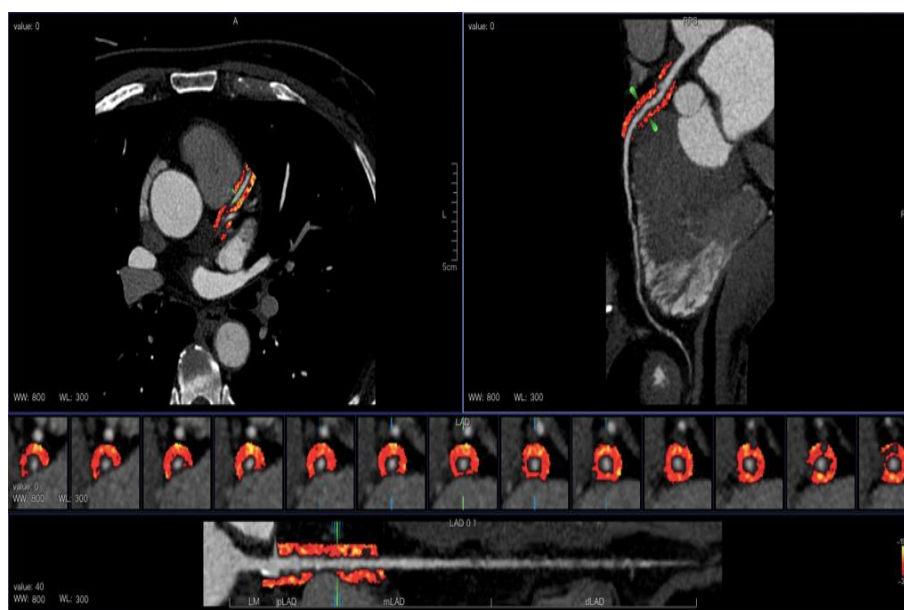


图 2-2 人工智能平台基于 CCTA 图像获取 FAI 值的示意图

Figure 2-2 Diagram of the artificial intelligence platform to obtain FAI values based on CCTA images

2.2.5 统计学分析

所有数据均使用 R 语言和 SPSS 26.0 进行分析。（平均值±标准差）来表示正态分布的数据，中位数和四分位数来表示非正态分布的数据，分类变量报告为计数（%）。运用单因素方差分析正态分布数据，Kruskal-Wallis H 检验分析非正态分布数据，采用 Bonferroni 校正法进行事后比较。采用 Pearson 相关分析 CT-FFR 值与 ICA-FFR 值的相关性，CT-FFR 值与 ICA-FFR 值的一致性检验运用 Bland-Altman 图。采用单变量 logistic 回归方法分析各风险参数与心肌缺血的关联，将单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标纳入多变量回归模型中进一步分析，并绘制受试者工作特征（ROC）曲线及计算曲线下面积（AUC）。使用 DeLong 方法比较曲线下面积（AUC）。 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

第3章 结果

3.1 ICA-FFR 与 CT-FFR 的相关性及一致性分析

Pearson 相关分析显示, CT-FFR 值与 ICA-FFR 值两组测量值高度相关, 相关系数 $r=0.925$ (95%CI 0.899~0.944, $P<0.0001$), 并且两组测量值相关性差异有统计学意义。以血管为研究对象, 采用 Bland-altman 进行一致性分析得出, 两种检测方法差值均数为 0.00, 一致性界值为 (-0.09, 0.08), 有 6.2%落在一致性界值之外, 因此认为两种方法具有较好的一致性。(图 3-1, 图 3-2)

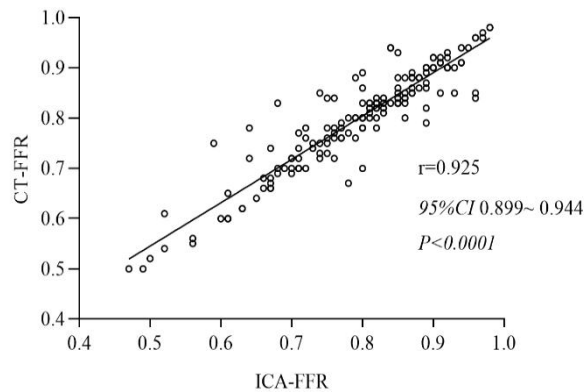


图 3-1 ICA-FFR 与 CT-FFR 的相关性分析

Figure 3-1 Correlation analysis between ICA-FFR and CT-FFR

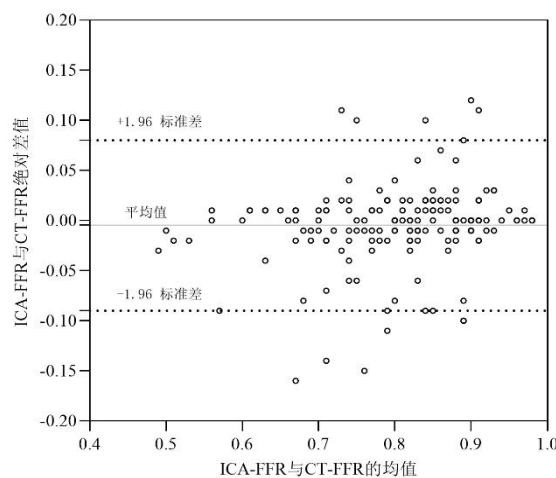


图 3-2 ICA-FFR 与 CT-FFR 的一致性检验

Figure 3-2 Consistency test between ICA-FFR and CT-FFR

3.2 CT-FFR 对于心肌缺血的诊断效能分析

本次纳入研究的患者经过影像及临床评估，纳入 1 支主要责任病变血管进行研究。以血管为研究对象，ICA-FFR <0.75 为心肌缺血的阈值，绘制了 ROC 曲线。（图 3-3）

ROC 曲线分析得出 CT-FFR 诊断心肌缺血的 AUC 为 0.957，95%的置信区间为 0.923-0.991， $P<0.001$ 。

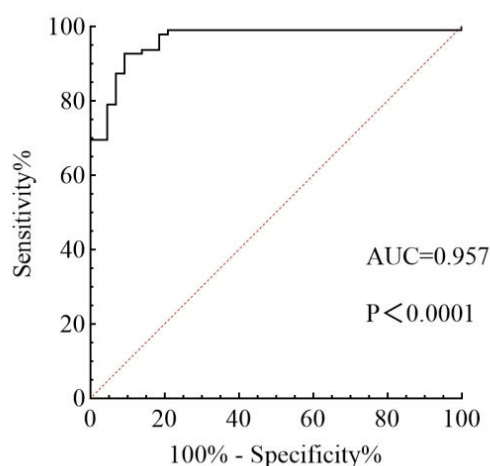


图 3-3 CT-FFR 诊断心肌缺血的 ROC 曲线

Figure 3-3 ROC curve for CT-FFR diagnosis of myocardial ischemia

3.3 不同 FFR 区间患者的定量斑块参数及 FAI 的比较

经 Kruskal-Wallis H test 和 Bonferroni 方法比较不同区间 FFR 患者的定量斑块参数的和 FAI，结果得出，FFR <0.75 患者的斑块长度、总斑块体积、最狭窄程度及 FAI 均大于为 $0.75\leq\text{FFR}\leq 0.8$ 区间和 FFR >0.80 的患者（均 $p < 0.05$ ）。FFR <0.75 患者的最小管腔面积小于 $0.75\leq\text{FFR}\leq 0.8$ 区间和 FFR >0.80 的患者（均 $p < 0.05$ ）。 $0.75\leq\text{FFR}\leq 0.8$ 区间和 FFR >0.8 患者的斑块长度、总斑块体积、最小管腔面积及最狭窄程度未得出显著差异。但是值得注意的是，FFR <0.75 、 $0.75\leq\text{FFR}\leq 0.8$ 区间及 FFR >0.80 患者的 FAI 值存在显著差异，并且，FFR <0.75 患者的 FAI 显著高于 $0.75\leq\text{FFR}\leq 0.8$ 区间及 FFR >0.80 的患者。（表 3-1，图 3-4）

表 3-1 不同 FFR 区间患者的定量斑块参数及 FAI 的比较

Table 3-1 Comparison of quantitative plaque parameters and FAI in patients with different FFR intervals

	总 (n=138)	FFR <0.75 (n=43)	0.75≤FFR≤0.8 (n=37)	FFR>0.8 (n=58)	P 值
斑块长度 (mm)	14.7(6.5,19.9)	23.1(17.2,33.4)	9.5 (5.9,17.2)	7.4 (3.9, 12.2)	<0.001
总斑块体积(mm ³)	46.7(18.6,94.6)	123.1(72.3,193.9)	38.4 (16.7, 66.9)	23.7 (12.4, 52.9)	<0.001
最小管腔面(mm ²)	4.7(2.9,7.1)	3.0(1.2,3.8)	5.4(3.8,8.2)	5.9 (3.9, 8.8)	<0.001
最狭窄程度(%)	50.0(20.0,69.0)	70.0(55.0,81.0)	45.0(20.0,56.0)	24.0 (15.0, 51.5)	<0.001
FAI(HU)	-76.5(-85.0, -70.8)	-68.0 (-73.0, -66.0)	-74.0(-82.0, -69.0)	-81.0(-86.3, -74.0)	<0.001

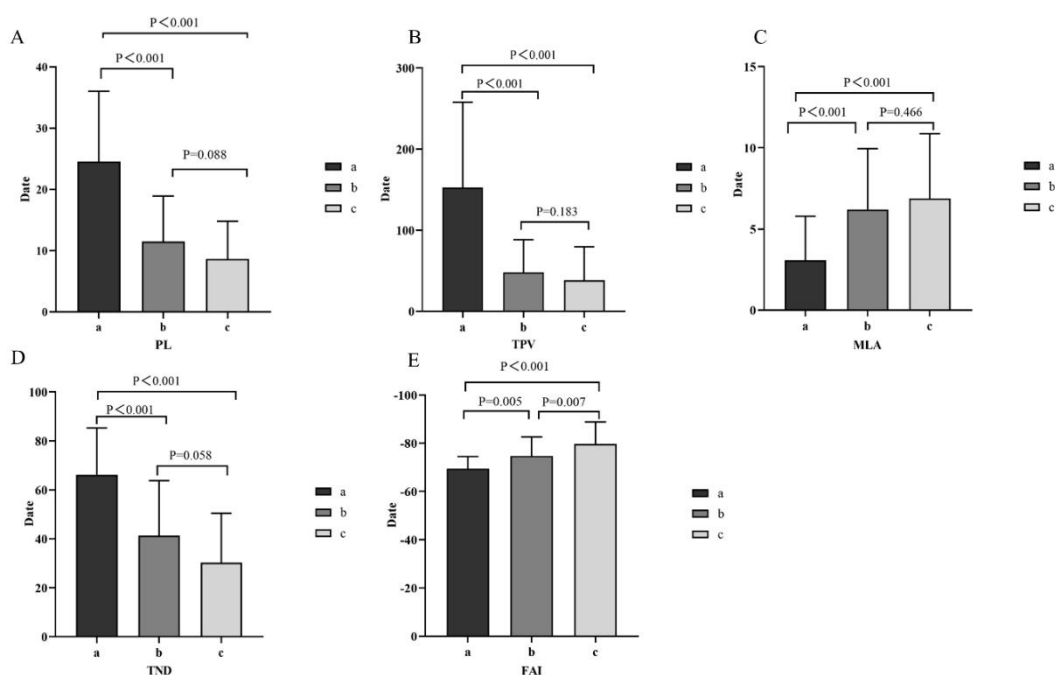


图 3-4 不同 FFR 区间患者的定量斑块参数及 FAI 的 Bonferroni 校正结果。a: FFR<0.75 的患者; b: 0.75≤FFR≤0.8 区间患者; c: FFR>0.80 患者。PL: 斑块长度; TPV: 总斑块体积; MLA: 最小管腔面积; TND: 最狭窄程度; FAI: 脂肪衰减指数

Figure 3-4 Quantitative plaque parameters and Bonferroni correction results for FAI in patients with different FFR intervals. a: Patients with FFR<0.75; b: Patients in the range of 0.75 ≤ FFR ≤ 0.8; c: Patients with FFR>0.80. PL: Patch length; TPV: Total plaque volume; MLA: Minimum lumen area; TND: The strictest degree; FAI: Perivascular Fat Attenuation Index

3.4 基于 CCTA 的定量斑块参数及 FAI 对心肌缺血的诊断效能分析

单变量分析中, 斑块长度、总斑块体积、最小管腔面积、最狭窄程度和血管周围 FAI 均为心肌缺血的显著预测因素, 进一步多变量 logistic 回归分析发现, 斑块长度和血管周围 FAI 仍然是心肌缺血的重要预测因子。将多变量分析中的指标(斑块长度、FAI)

进行 ROC 曲线分析, 得出 AUC 值。结果表明, FAI 构建的模型的 AUC 值为 0.781, 斑块长度构建的模型 AUC 值为 0.894。最终将 FAI 与斑块长度联合构建模型后, 模型的 AUC 值为 0.918, 且差异具有统计学意义($P < 0.001$)。并且 FAI 具有较高的敏感性(97.7%), 但是特异性较低(48.4%), 但是联合模型在不显著改变其敏感性的同时, 提高了特异性(48.4% VS 70.5%) (表 3-2, 表 3-3, 图 3-5)

表 3-2 预测心肌缺血发生的单变量和多变量分析

Table 3-2 Univariate and multivariate analyses for predicting myocardial ischemia occurrence

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95% CI	p 值	OR 值	95% CI	P 值
斑块长度 (mm)	1.212	1.132-1.298	<0.001	1.140	1.003-1.296	0.045
总斑块体积(mm ³)	1.027	1.017-1.037	<0.001	-	-	-
最小管腔面积(mm ²)	0.664	0.556-0.794	<0.001	-	-	-
最狭窄程度 (%)	1.068	1.044-1.092	<0.001	-	-	-
FAI(HU)	1.151	1.084-1.221	<0.001	1.150	1.058-1.250	0.001

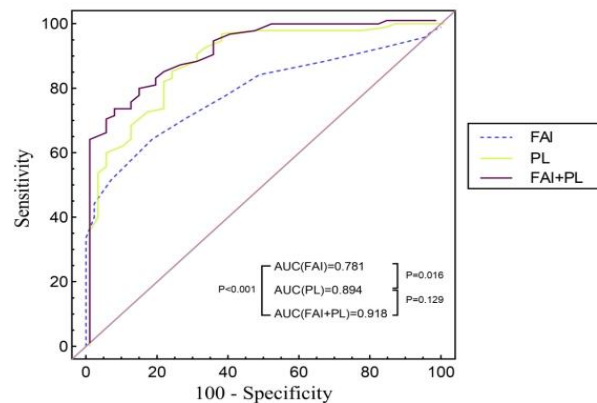


图 3-5 斑块长度、FAI 及联合指标对于心肌缺血诊断效能的受试者操作特征 (ROC) 曲线。PL: 斑块程度; FAI: 血管周围脂肪衰减指数

Figure 3-5 Receiver Operating Characteristic (ROC) curves of plaque length, FAI, and combined indicators for predicting myocardial ischemia. PL: Patch length ; FAI: Perivascular Fat Attenuation Index

表 3-3 斑块长度、FAI 及联合指标对于心肌缺血诊断效能

Table 3-3 The diagnostic efficacy of plaque length, FAI, and combined indicators for myocardial ischemia

	AUC[95%CI]	最佳截断值	敏感性,%[95%CI]	特异性,%[95%CI]	准确性,%[95%CI]
FAI	0.781[0.706,0.856]	-77.5	97.7[86.2,99.9]	48.4[38.1,58.8]	63.8[55.2,71.8]
斑块长度	0.894[0.839,0.949]	15.65	79.1[63.5,89.4]	83.2[73.8,89.8]	81.9[74.4,87.9]
FAI+斑块长度	0.918[0.874,0.962]	0.178	95.3[82.9,99.2]	70.5[60.2,79.2]	0.78[70.4,84.8]

第4章 讨论

本研究发现,CT-FFR 值与 ICA-FFR 成高度相关性,具有良好的一致性,并且 CT-FFR 对于心肌缺血有着良好的诊断效能。同样,研究还发现,血管周围 FAI 和 PL 都是心肌缺血的重要预测因子,FAI 创建的模型对心肌缺血有一定的预测能力,但低于 PL 创建的模型,而 FAI+PL 创建的联合模型对心肌缺血的预测能力更高。冠状动脉血流动力学障碍与血管炎症之间得出,FFR <0.75 组的 FAI 值显著大于 FFR >0.8 组与 $0.75 \leq \text{FFR} \leq 0.8$ 区间的 FAI 值。以上研究表明,基于人工智能 CCTA 的 CT-FFR、定量斑块参数及 FAI 对于冠状动脉病变有着重要的临床应用价值。

4.1 关于 CT-FFR 与心肌缺血

冠心病是国内外常见的致死性心血管疾病,对于冠心病早期的预防,提供合理化的治疗是至关重要的。临床上最常用的影像学诊断方法为 CCTA。CCTA 的局限性在于是冠状动脉狭窄的解剖学意义上的评估,缺乏对其功能血流动力学意义的评估,而功能血流动力学意义是相当重要的^[35]。CT-FFR 可作为一种结合解剖和功能评估的方法,可以准确识别出存在病变导致缺血的患者,具有较高的 AUC 值。对比于 ICA-FFR,CT-FFR 是一种可行且安全的替代方法,不需要额外的有创操作和额外的药物。既往研究表明^[36-38],CT-FFR 指导临床决策有着巨大的潜在价值,CT-FFE 能够显著的提高 CCTA 的特异度。Cook 等人^[36]进行了一项系统性综述,包括 5 项研究中 536 例患者的 908 支血管,结果显示 CT-FFR 的总体每支血管诊断准确性为 81.9%(95% CI, 79.4-84.4%)。Baumann 等人^[37]进行了 meta 分析,共纳入了 765 例患者和 1306 支血管。他们发现,CT-FFR 显著提高了特异性(74.7% vs 49.7%),而没有显著改变 CCTA 基于每处病变的灵敏度(83.7% vs 84.6%),并将侵入性 FFR 作为参考标准。Gonzalez 等人^[38]使用 FFR 作为金标准,进行了 meta 分析,比较了 CT-FFR 与传统 CCTA 的诊断效能,18 项研究共 1535 例患者,结果显示 CCTA 在患者水平的敏感性和特异性分别为 0.92%和 0.43%,与传统 CCTA 相比,CT-FFR 具有相似的敏感性值(90% vs 92%),但特异性更高(72% vs 43%)。鞠斌等人^[39]纳入了 1396 支血管,结果显示,CT-FFR 的 CCTA 对比,敏感性(75.0% vs 79.2%),特异度为(92.1% vs 60.2%),两者之间的特异度具有统计学差异,敏感性无统计学差异。本次研究 ROC 曲线分析得出 CT-FFR 诊断心肌缺血的 AUC 为 0.957,95% 的置信区间为 0.923-0.991, $P < 0.001$ 。可以得出 CT-FFR 对于心肌缺血有着心肌缺血有

着良好的诊断效能。

4.2 关于 FAI 和定量斑块参数与心肌缺血

动脉粥样硬化长期以来被认为是一种炎症过程,炎症也是斑块进展的关键因素^[40,41]。FAI 作为冠状动脉炎症的一个新标志物,可以捕捉血管壁炎症介质引起的脂肪细胞大小和脂质积聚的变化^[12]。本研究结果提示血管周围 FAI 与血流动力学障碍导致的心肌缺血之间存在一定的联系。因此,FAI 可能成为一个新的参数来提示冠状动脉病变的血流动力学变化。以往研究表明,在活动性血管炎症的情况下,因为脂质积聚的减少,血管周围脂肪组织的密度增加,从而导致 FAI 值的增加^[42]。Hoshino 等人^[43]报告得出,近端 LAD 中 FAI 值的增加与 FFR 降低显著相关,能够预测更严重的心肌缺血损伤。Gaibazi 等人^[44]研究了一组患有非阻塞性冠状动脉(MINOCA)和 Tako-Tsubo 综合征(TTS)的心肌梗死患者,研究发现,在 MINOCA 和 TTS 患者中,每名患者和每支血管的 FAI 值均较高。Yu 等人^[45]得出血流限制性病变的血管周围 FAI 显著高于非血流限制性病变。Kanaji 等人^[46]得出 FAI (OR, 1.108; 95%可信区间, 1.026-1.197, P=0.009)是冠状动脉血流储备受损(g-CFR)受损的独立预测因子,得出 FAI 与血运重建术后1个月的 g-CFR 显著相关。本次研究也得出斑块长度为心肌缺血的重要影响因素,这与以往研究一致^[47]。既往血管特征研究中^[48]得出,总斑块体积,钙化斑块体积,斑块长度和是心肌缺血的预测因子。然而,目前临床上对于 FFR 在 0.75 和 0.80 区间(即所谓的灰色区域)的冠状动脉狭窄的血运重建决策存在争议。本次研究得出,在 $0.75 \leq \text{FFR} \leq 0.8$ 和 $\text{FFR} > 0.80$ 组两组之间的斑块长度、总斑块体积、最狭窄程度等定量斑块参数并没有显著差异,而 FAI 值存在显著差异,这说明 FAI 对于“灰色”区域的 FFR 临床决策的指导有着潜在的价值。本次研究还得出 $\text{FFR} < 0.75$ 患者的冠状动脉病变中 FAI 值最高, PL+FAI 的组合模型在诊断血流动力学障碍导致的心肌缺血方面表现出较高诊断性能(AUC=0.918)。因此,斑块长度+FAI 也许能成为安全排除血流动力学障碍导致的心肌缺血的一个组合参数。

本次研究显示,尽管 FAI 在识别血流动力学障碍的心肌缺血有着较高的敏感性,但特异性较低。然而,当 FAI+斑块长度联合使用时,识别血流动力学障碍的心肌缺血的诊断性能可显著提高。并且,斑块长度+FAI 的模型与 FAL、斑块长度的单独模型之间存在显著差异($P < 0.05$)。研究表明 CT-FFR 具有与 ICA-FFR 相关性高的特点。CT-FFR 作为一种无创安全的 CAD 功能评价方法,并且正在逐渐的被临床所接受。但是,当临床实践中遇到 CT-FFR 使用的禁忌症时,斑块长度+FAI 模型也许可能成为其潜在的替

代品。根据多变量分析得出，斑块长度与血流动力学障碍上导致的心肌缺血无关，这与以往的研究相同^[49]。Mrgan 等^[50]人评估了斑块总体积和钙化斑块、非钙化斑块和低密度非钙化斑块的体积， $FFR < 0.75$ 患者在所有斑块组分的斑块体积上都较高，但仅对低密度非钙化斑块组有显著意义。Lee 等^[7]人在急性冠脉综合征的调查发现，高风险斑块的发生导致 FFR 的值下降。目前，斑块特征和冠状动脉血流功能意义之间的关系存在着争议^[51, 52]，这是值得继续研究的方面。

综上所述，基于人工智能的 CT-FFR、斑块长度及 FAI 对于心肌缺血都有着良好的诊断效能，能够为临床进行风险分层及治疗决策提供有用的信息。

4.3 局限性

本研究存在以下不足：第一，本研究属于回顾性研究，可能存在一定的选择性偏倚。第二，由于技术问题，本次研究所分析的斑块参数变量较少，后续需进一步研究斑块特征和冠状动脉血流功能之间的关联。第三，本次样本量相对较小，需要大样本量及前瞻性研究去验证。

第 5 章 结论

1. 基于人工智能的 CT-FFR 与 ICA-FFR 有着高度相关性, 并且具有良好的一致性, CT-FFR 对于心肌缺血有着良好的诊断效能。

2. 基于人工智能的定量斑块参数中的斑块长度和 FAI 是心肌缺血的重要预测因子, 斑块长度和 FAI 对于心肌缺血都有着较好的诊断效能, FAI 为斑块长度识别心肌缺血提供了增量价值。并且, 血管周围 FAI 与血流动力学障碍导致的心肌缺血之间存在一定的联系, FFR 越低, FAI 越大。

第二部分 FFR “灰区” 患者的临床决策及预后分析

第1章 引言

最新的《中国经皮冠状动脉介入治疗指南（2016）》^[53]，作为临床医师临床实践的指南，首次把 FFR 列入 Ia 类的最高级别推荐使用技术。如果 $FFR < 0.75$ 提示该病变有临床干预意义。如果 $FFR > 0.8$ ，提示该病变引起心肌缺血的可能性很小，仅需药物治疗，FFR 数值在 0.75~0.80 之间患者，称为“灰区”患者。既往研究表明^[54, 55]，当 FFR 用于指导血运重建时，患者结局得到改善，生存率提高。然而，“灰区”患者的最佳治疗仍存在争议。既往研究了具有 FFR “灰区”患者病变的血运重建、延迟血运重建或药物治疗，结果相互矛盾^[23, 56, 57]，因此，对于 FFR “灰区”患者是否可以安全地推迟冠状动脉病变的血运重建或药物治疗存在不确定性。

ICA-FFR 检查需要进行有创操作，并且费用较高，所以其临床使用并不广泛。然而，随着人工智能的发展，在 CCTA 的基础上，通过结合计算流体力学（CFD）可以得出冠脉 CT 血流储备分数（CT-FFR）。与 ICA-FFR 相比，CT-FFR 可对多支血管进行测定并具有可重复性，弥补了 CCTA 诊断特异性较低的不足，更好地指导临床决策。并且，研究表明了 CCTA 重建图像上测量获取的冠脉周围脂肪衰减指数(fat attenuation index, FAI)可作为一种新的血管炎症影像学标志物，冠脉周围 FAI 升高还与心血管不良预后相关^[13]。通过“一站式”冠状动脉 CTA 图像，人工智能辅助的定量冠脉 CTA 能够在 FFR“灰区”患者中进行多参数的定量特征提取。

本部分研究旨在探究基于人工智能的冠脉 CTA 对于 FFR “灰区”患者的临床决策及预后的潜在价值。提高冠心病 FFR “灰区”患者治疗前、后心脏功能学的监测，从而更精准指导冠心病的筛查、治疗以及预后等诊疗环节，为临床诊疗提供影像学依据。

第2章 资料与方法

2.1 研究对象

收集了2021年1月至2022年11月就诊于我院的冠心病住院患者，所有患者均进行了ICA-FFR检查和CT-FFR检查。当患者出现多支血管病变时，经过临床及影像评估，纳入患者1支主要责任病变血管进行研究。

纳入标准：

- ① 进行了ICA-FFR和CT-FFR检查，FFR范围为0.75~0.80之间“灰区”患者；
- ② 有完整临床资料的住院病人；
- ③ 随访时间至少大于6个月；

排除标准：

- ① 既往已有PCA及冠状动脉搭桥或其他心脏病手术史；
- ② 有其他严重基础或致死性疾病(如心肌梗死、恶性肿瘤病史等)；
- ③ 临床资料不完整；
- ④ 随访时间少于6个月；

2.2 方法

2.2.1 一般资料收集

收集FFR灰区“患者”的临床资料包括：①性别；②年龄；③体重指数（Body mass index, BMI）；⑤ICA-FFR值；④心血管危险因素（高血压病史、血脂异常、血糖异常、吸烟史）。影像资料包括：①斑块长度（Patch length, PL）；②总斑块体积（Total plaque volume, TPV）；③最小管腔面积（Minimum lumen area, MLA）；④最狭窄程度（The narrowest degree, TND）；⑤CT-FFR值；⑥FAI值；⑦血管病变位置：左前降支（LAD）、左回旋支（LCX）、右冠状动脉（RCA）

2.2.2 研究分组

收集了我院2021年1月至2022年11月FFR的“灰区”患者为125例，本次研究依据患者是否出现胸痛，分为胸痛组和无胸痛组。根据治疗方法不同，分为药物治疗组及PCI治疗组。

2.2.3 随访及结局事件

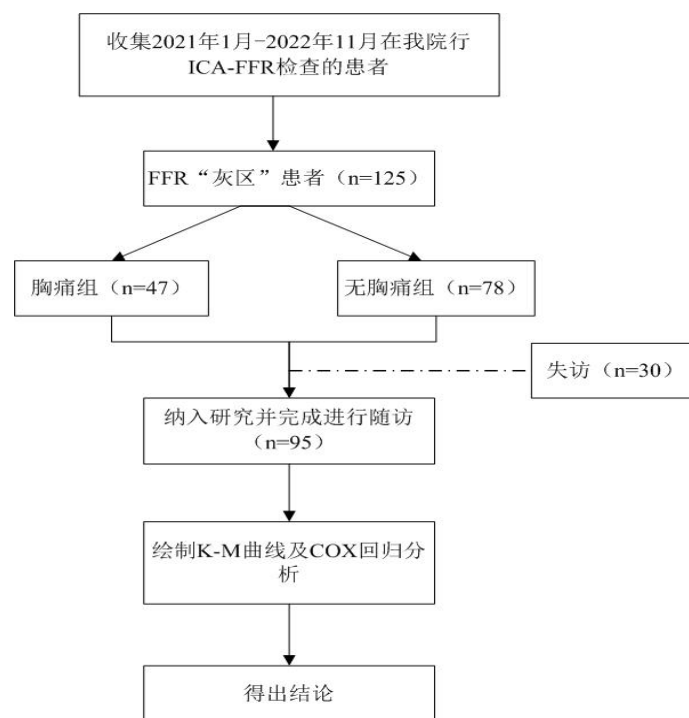
通过电话联系、我院病历查询的形式对纳入的 FFR “灰区” 患者进行随访，随访时间间隔分别为 6 个月、12 个月，最终共有 95 例患者进行完成了随访。随访事件的截点为：①患者出院后首次发生 MACE 事件；②即使未发生 MACE 事件，本次随访截止时间的统一为 2024 年 1 月 31 日。

MACE 事件定义为心源性死亡、非致死性心肌梗死、缺血驱动的血运重建及任何原因的血运重建等。

2.2.4 统计学分析

统计分析使用 SPSS 26.0，计数资料以（%）表示，（平均值±标准差）来表示正态分布的数据，中位数和四分位数来表示非正态分布的数据。正态分布组定量数据间差异用两样本独立 t 检验，不符合正态分布的使用非参数 Mann-Whitney 检验；分类变量采用卡方检验进行统计学差异分析。进行生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线，分析 MACE 的独立预测因子采用多因素 Cox 风险回归分析。 $P < 0.05$ （双尾）被认为差异有统计学意义。

2.2.5 技术路线图



第3章 结果

3.1 胸痛组与无胸痛组 FFR “灰区” 患者之间的比较

纳入的 125 例 FFR “灰区” 患者中，胸痛组为 47 例，无胸痛组为 78 例。两组患者的平均年龄分别为 (64.0±11.6) 岁和 (63.4±11.7)。胸痛组的男性患者占比为 33 例 (70.2%)，无胸痛组的男性占比为 48 例(61.5)。胸痛组和无胸痛组的 BMI 分别为 [25.9(23.6,28.1)]kg/m²和[25.0 (23.0, 28.2)]kg/m²。通过分析得出，两组之间的年龄、性别、BMI、高血压病史、糖尿病史、血脂异常情况、吸烟史、最小管腔面积及病变位置等方面无显著统计学差异 (均 P>0.05)。然而，两组之间的 FAI 值、斑块长度、总斑块体积及最狭窄程度存在统计学差异 (P<0.05)。(表 3-1)

表 3-1 FFR “灰区” 患者两组之间的资料比较
Table 3-1 Comparison of data between the two groups of patients with FFR "gray areas"

	胸痛组(n=47)	无胸痛组 (n=78)	t/Z / χ^2	P 值
年龄	64.0±11.6	63.4±11.7	0.253 ^a	0.801
性别 (n, %)			0.967 ^c	0.325
男	33 (70.2)	48 (61.5)		
女	14 (29.8)	30 (38.5)		
BMI (kg/m ²)	25.9(23.6,28.1)	25.0 (23.0, 28.2)	-0.900 ^b	0.368
高血压史	33(70.2)	62 (79.5)	1.383 ^c	0.240
糖尿病史	34 (72.3)	45 (57.7)	2.706 ^c	0.100
血脂异常	13 (27.7)	27 (34.6)	0.652 ^c	0.419
吸烟史	16 (34.0)	29 (37.2)	0.125 ^c	0.723
FAI (HU)	-77.0±9.6	-80.8±8.3	2.395 ^a	0.018
斑块长度 (mm)	11.7 (8.3, 18.8)	8.2 (5.7, 14.0)	-2.590 ^b	0.010
总斑块体积(mm ³)	44.3 (30.0, 90.0)	30.7 (12.4, 56.9)	-3.145 ^b	0.002
最小管腔面积(mm ²)	4.3(3.0,6.7)	5.4 (3.8, 7.1)	1.315 ^b	0.188
最狭窄程度(%)	50.0(21.0,65.0)	27.5 (20.0, 54.0)	-2.364 ^b	0.018
病变位置			0.652 ^c	0.722
LAD	26 (55.3)	38 (48.7)		
LCX	10 (21.3)	17 (21.8)		
RCA	11 (23.4)	23 (29.5)		

注：BMI 为体重指数；FAI 为脂肪衰减指数；LAD 为左前降支；LCX 为左回旋支；RCA 为右冠状动脉；^a表示 t 值、^b表示 Z 值、^c表示 χ^2 值

3.2 随访3年内FFR“灰区”患者MACE事件及Kaplan-Meier曲线生存分析

根据治疗方式不同，将患者分为经皮冠状动脉介入治疗（PCI）治疗组和药物治疗组。平均随访时间为（603.5±232.0）天，95例患者中共有17例（17.9%）患者发生了MACE事件。在PCI治疗后的9例胸痛患者中，其中有2例（22.2%）缺血驱动的血运重建、1例（11.1%）任何原因的血运重建，13例无胸痛患者中发生了2例（15.4%）缺血驱动的血运重建。药物治疗后的25例胸痛患者中，其中发生了5例（20%）缺血驱动的血运重建、2例（8.0%）任何原因的血运重建，48例的无胸痛患者中发生了3例（6.3%）缺血驱动的血运重建、2例（4.2%）任何原因的血运重建。随访显示并没有发生心源性死亡和非致死性心肌梗死，依据上述结果，可以得出缺血驱动的血运重建为MACE事件发生的主要驱动因素。

Kaplan-Meier曲线生存分析显示（图3-1，图3-2），在FFR“灰区”患者的胸痛组及无胸痛组中，PCI治疗及药物治疗的无MACE事件结局生存率并没有出现显著差异。但是，可以得出FFR“灰区”患者胸痛组的无MACE事件结局生存率低于无胸痛组。

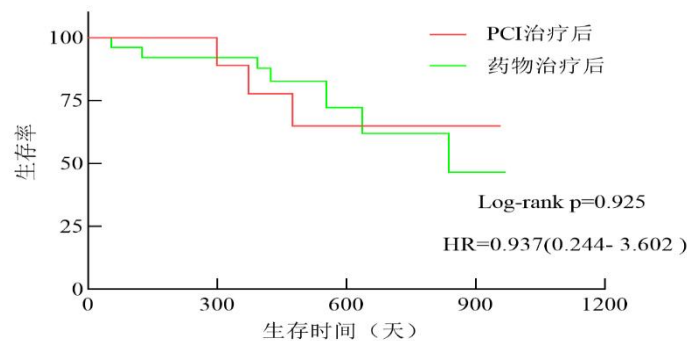


图 3-1 胸痛组 FFR “灰区” 患者的 Kaplan-Meier 曲线生存分析

Figure 3-1 Kaplan-Meier curve survival analysis of patients with FFR "gray zone" in the chest pain group

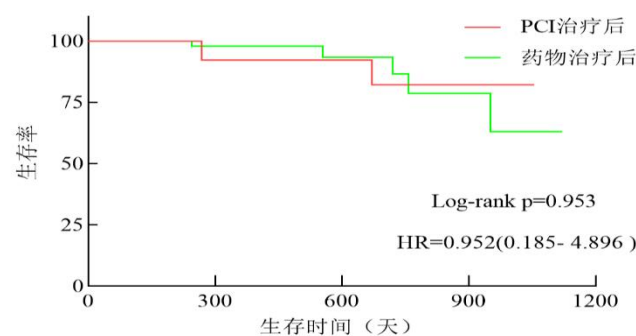


图 3-2 无胸痛组 FFR “灰区” 患者的 Kaplan-Meier 曲线生存分析

Figure 3-2 Kaplan-Meier curve survival analysis of FFR "gray zone" patients in the no chest pain group

3.3 MACE 事件发生相关的多因素 COX 回归分析

对 FFR “灰区” 患者进行多因素 COX 回归分析，已受否发生 MACE 事件作为因变量（赋值：是=1，否=0），以有无胸痛、性别、年龄、FAI、斑块长度、最狭窄程度、总斑块体积、最小管腔面积、高血压史、血脂异常、糖尿病史、吸烟史及 BMI 作为自变量进行 COX 回归分析，结果显示有无胸痛[HR 3.150, 95%CI(1.193-8.316), P=0.021] 是 FFR “灰区” 患者发生 MACE 结局事件的独立影响因素。（表 3-2）

表 3-2 MACE 事件发生相关的多因素 COX 回归分析
Table 3-2 Multifactorial COX Regression Analysis Associated with MACE Event Occurrence

自变量	β 值	HR	95%CI	P 值
有无胸痛	1.147	3.150	1.193-8.316	0.021
性别	0.671	1.957	0.462-8.285	0.150
年龄	-0.025	0.976	0.923-1.032	0.362
FAI (HU)	-0.028	0.973	0.918-1.031	0.386
斑块长度 (mm)	-0.018	0.982	0.866-1.114	0.354
最狭窄程度(%)	-0.004	0.996	0.981-1.012	0.778
总斑块体积(mm ³)	0.079	1.082	0.838-1.398	0.629
最小管腔体积(mm ²)	0.029	1.029	0.993-1.066	0.545
高血压	0.846	2.329	0.446-12.156	0.116
血脂异常	-0.319	0.727	0.252-2.095	0.316
糖尿病史	-0.215	0.806	0.270-2.41	0.555
吸烟史	0.809	2.246	0.538-9.371	0.700
BMI (kg/m ²)	-0.141	0.869	0.727-1.038	0.267

注：FAI 为脂肪衰减指数；BMI 为体重指数

第4章 讨论

本次研究发现,在 PCI 治疗的患者和药物治疗的患者之间,FFR“灰区”患者 MACE 事件发生率在两组之间并没有存在显著的差异。因此,可以说明对于 FFR“灰区”的患者进行药物治疗是一种合理且安全的策略。但是,FFR“灰区”胸痛患者的无 MACE 事件的生存率低于无胸痛患者。其次,本次研究也得出了 FFR“灰区”患者是否出现胸痛是 FFR“灰区”患者发生 MACE 结局事件的独立影响因素。并且,FAI 值、斑块长度、总斑块体积及最狭窄程度等应当是在临床决策中作为考虑的因素。因此,基于人工智能的冠脉 CTA 对于 FFR“灰区”的患者对于未来的血运重建,可为临床医生和患者提供有用信息。

最初,进行血运重建的血流储备分数阈值为 0.75,FFR 值 <0.75 对于诱发心肌缺血有着极高的阳性预测值^[58]。基于 DEFER 研究表明,FFR ≥ 0.75 的中度狭窄进行延迟血运重建(PCI)是安全的,2 年随访期间心源性死亡或心肌梗死的发生率低至 2.2%^[34]。FAME 研究也表明,FFR >0.80 的患者中,2 年随访期间与延迟血运重建的心肌梗死发生率仅发生 0.2%^[54]。在 FAME 2 试验中,在 FFR <0.80 的稳定性冠状动脉疾病和功能显著狭窄的患者中,PCI 联合药物治疗优于单独药物治疗。然而,这项研究在 5 年随访期间,73.0%中度狭窄的药物治疗患者未发生任何不良 MACE 结局,这些患者并未进行血运重建^[59]。然而,也有研究表明^[60,61],FFR 在 0.75 和 0.80 之间少数也会诱发心肌缺血。因此,目前为了避免少数严重狭窄的患者未得到及时治疗,血流储备分数 0.80 被用于血运重建的阈值。但是,FFR 值为 0.75-0.80 的“灰区”患者在临床决策方面仍存在着不确定性。先前的研究集中于患者是否进行延迟血运重建、实时血运重建和药物治疗发生 MACE 的风险率。Lindstaedt 等人^[62]研究表明,对于 FFR“灰区”患者的延迟血运重建与 MACE 发生率、心源性死亡和心肌梗死复合事件发生率较低相关。同样,Agarwal 等人^[57]研究发现,对于 FFR“灰区”的患者,在 30 \pm 17 个月的平均随访期内,与单独药物治疗相比,238 名接受血运重建(PCI)的“灰区”FFR 患者发生 MACE 事件(死亡、自发性心肌梗死和再次血运重建)的风险降低。Adriedj 等人^[24]的研究结果表明,FFR“灰区”的患者采用血运重建往往具有较低的总体死亡率风险。Courtis 等人^[63]纳入了 107 例至少有一处中度冠状动脉病变和“灰区”FFR 的患者,平均随访时间为 13 \pm 7 个月,延迟血运重建(PCI 或 CABG)与随访时较高的 MACE 发生率相关。Johnson 等人^[64]的研究证明,FFR 和不良结局之间存在独立和连续的关系,并且在相对短期的随访期间,血运重建对具有灰色区域 FFR 的患者受益可能小于具有 FFR 值更低的患者(平均 FFR 为 0.64)。IRIS-FFR 登记研究了目前最大的前瞻性入组冠状动脉狭窄患者队列,

得出具有“灰区”FFR值狭窄的患者，延迟血运重建可能是首选初始治疗策略。此外，Kang等人^[56]得出结论，对于“灰区”FFR的冠状动脉狭窄患者，血运重建与更好的临床结局无关。本次研究的结果同样得出，对于“灰区”的FFR患者药物治疗与血运重建之间并没有表现出明显的差异。最后，Lindstaedt等人^[62]确定了97例灰区的FFR患者，在 24 ± 16 个月的平均随访期间，与血管重建组（PCI或CABG）相比，延迟重建组的总体MACE（心源性死亡、心肌梗死、冠状动脉血运重建）以及与FFR评价血管相关的无MACE事件生存率显著优于血运重建组（PCI或CABG）。可以看出，以上的研究结论是存在争议的。因此，使用“灰区”FFR做出关于狭窄的治疗决策从来都不是简单的，并且需要结合患者临床背景、狭窄的形态特征等因素，对于所有具有“灰区”FFR的患者在临床决策中不能实行一刀切治疗策略。

本次研究也得出了FFR“灰区”患者的MACE事件发生与患者是否出现胸痛有着明显的相关性。先前的^[13]CRISP-CT（使用计算机断层扫描研究进行的心血管风险预测）研究证实了基线FAI的预后价值，得出了FAI增加与不利的临床结局相关。本次研究得出FFR“灰区”范围的患者胸痛组与无胸痛组的FAI差异，或许能反映出对于“灰区”患者的临床决策，FAI这一参数可能有着其潜在的价值，这需要进一步大样本的前瞻性研究去验证。既往研究已经表明，狭窄程度、斑块体积是心肌缺血的重要预后因素，当斑块越长时，局部内皮细胞及毛细血管壁损伤越严重，MACE事件的发生率越高^[65, 66]。既往研究也表明，狭窄的形态特征和患者的临床背景可能会影响冠状动脉疾病的临床结局。因此，对于具有“灰区”FFR患者的狭窄，在临床决策中倾向于对高风险患者和病变特征（如糖尿病或急性冠状动脉综合征患者）进行血运重建^[67, 68]。本次研究得出了FFR“灰区”患者胸痛组与无胸痛组两组之间的斑块长度、总斑块体积及最狭窄程度存在差异。因此，对于灰区“FFR”的患者是否进行血运重建，临床背景中是否存在胸痛、斑块长度及总斑块体积应当纳入临床决策中进行考虑，降低FFR“灰区”患者的MACE事件发生率。

所以笔者认为，当“FFR”患者出现明显胸痛时，应当结合基于人工智能CTA的FAI、斑块长度、总斑块体积及最狭窄程度进行综合考虑，进行合理的干预措施。未来通过更大的样本量及前瞻性研究去建立一个对于FFR“灰区”患者的临床预测模型，或许能够为临床对于FFR“灰区”患者的治疗决策提供重要参考。这项研究存在局限性，这是一项回顾性研究，随访时间较短，并且样本量较少。我们的研究结果需要在更大规模的研究中得到证实。

第5章 结论

1. PCI 治疗及药物治疗的治疗方式不同对于 FFR “灰区” 患者的预后并没有表现出显著差异。

2. 是否出现胸痛是 FFR “灰区” 患者发生 MACE 结局事件的独立影响因素。并且，对于 FFR “灰区” 胸痛组和无胸痛组的患者，两组之间的 FAI 值、斑块长度、总斑块体积及最狭窄程度存在统计学差异，因此，当“FFR”患者出现明显胸痛时，应当结合基于人工智能 CTA 的 FAI、斑块长度、总斑块体积及最狭窄程度进行综合考虑，进行合理的干预措施。

文献综述

基于人工智能的冠状动脉 CT 血管成像血流储备分数应用于冠状动脉疾病的研究进展

摘要：血流储备分数（FFR）是评价冠状动脉是否血流动力学异常的金标准，而 CT 冠状动脉造影的无创血流储备分数（CT-FFR）是研究冠状动脉疾病(CAD)的新技术，它将计算流体力学应用于解剖数据为临床医生提供了进一步的功能评估，以告知治疗决策并帮助指导血运重建。目前，联合冠状动脉 CT 血管造影（CCTA）和非侵入性 CT 血管造影计算的血流储备分数(CT-FFR)的潜力已被认识到。在这篇综述中，介绍了 CT-FFR 的基本原理，CT-FFR 对于冠状动脉疾病的诊断效能及影响因素，以及未来的发展方向及限制。

关键词：血流储备分数；CT-FFR；冠状动脉疾病(CAD)；人工智能

冠状动脉疾病（coronary artery disease, CAD）是临床最常见的心血管疾病，其发病率仍在不断上升。临床上以有创冠脉造影（invasive coronary angiography, ICA）是作为诊断 CAD 的金标准。目前，大量的无创性检查可用于诊断冠状动脉疾病(CAD)，并随后对患者进行风险分层或指导血运重建选择^[66]。冠状动脉血流储备分数（fractional flow reserve, FFR）是诊断冠状动脉血管生理功能的金标准，能特异地反映心外膜下冠状动脉狭窄的功能学严重程度，并且 FFR 指导下的介入治疗被证实能改善患者的预后^[54]。基于 CCTA 结合计算机流体力学（CFD）得出的冠脉 CT 血流储备分数(CT-FFR) 具有其无创与 FFR 相关性高的特点^[69]。与 ICA-FFR 相比，CT-FFR 可对多支血管进行测定并具有可重复性^[70]，弥补了 CCTA 诊断特异性较低的不足，更好地指导临床决策。CT-FFR 作为无创评估冠状动脉疾病的新兴技术，高效安全的提供组合了的解剖学和生理学评估信息^[71]。本综述主要介绍 CT-FFR 的基本原理，CT-FFR 对于冠状动脉疾病的诊断效能及影响因素，以及未来的发展方向及限制。

1. CT-FFR 原理简述

目前,从 CCTA 计算 FFR 的方法有两种。第一种方法利用场外超级计算机分析,通过对整个冠状动脉树的三维(3D)建模,从而计算出整个冠状动脉树的 FFR 值,这种方法对计算要求很高,这种分析被称为 CT-FFR,由 HeartFlow,Inc.(美国加利福尼亚州红木城)提供基于 Web 的服务。CT-FFR 于 2014 年底被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床。第二种为 SIEMENS Healthcare (Forchheim, 德国)开发了一种简化的一维(1D)分析(CFFR),可以在现场工作站上进行,但尚未商用。由 CCTA 计算 FFR 的技术包括三个主要环节:①冠状动脉的解剖学建模;②血流的生理学建模;③用数值方法在计算机上求解血流控制方程。从 CCTA 图像中获得的冠状动脉和左心室质量的解剖模型能够计算冠状动脉中的血流量,因为静息条件下的冠状动脉血流量与心肌质量成正比。根据左室心肌质量计算的静息总血流量和三维(3D)冠脉模型中分支的数目和大小来估计每一支血管的冠脉血流量,三维(3D)模型详细描述了管腔边界,捕捉了速度向量的三个分量,并直接考虑了狭窄处的压力梯度^[72]。而 CT-FFR 值的计算基于 Navier-Stokes 方程,这是流体动力学控制方程的物理定律;其中血液被视为不可压缩的牛顿流体,在冠状动脉内具有恒定的粘度。采用 Navier-Stokes 方程可计算出冠状动脉血管内的流量和压力。因此,由病变所导致的管腔两端的血流动力学变化能够以数值的形式表现出来。另外,有创 FFR 的进行测量需要给予药物腺苷,而基于 CCTA 的 CT-FFR 不需要额外的药物。

2. CT-FFR 对于冠状动脉疾病的诊断效能

2.1 CT-FFR 与 CCTA、ICA 的比较: ICA 是诊断冠状动脉疾病的金标准,但是血管造影与生理性狭窄严重程度之间的相关性较差^[73],在考虑 ICA 或 PCI 之前,进行无创检查是有必要的选择。通常临床上首先选择 CCTA 来诊断冠状动脉疾病,但是 CCTA 往往会高估患者的严重程度,阳性预测率一直较低。CT-FFR 作为一种结合解剖学和功能学的无创检测新技术,能够指导临床的制定更好治疗决策。多项研究显示^[74-76],CT-FFR 的特异度、阳性预测值和阴性预测值均高于 CCTA,CT-FFR 和 CCTA 的受试者操作特征曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.84-0.90, 0.66-0.77,CT-FFR 的 AUC 明显高于 CCTA。Nørgaard 等^[77]一项前瞻性多中心试验,结果表明,CT-FFR 诊断心肌缺血的敏感性和特异性分别为 86%和 79%,而 CCTA 的敏感性和特异性分别为 94%和 34%,ICA 的敏感性和特异性分别为 64%和 83%,在中度狭窄的患者中,CT-FFR 的诊断准确率仍然很高。以上研究表明,CT-FFR 对比 CCTA 和 ICA 在检测病变特异性心肌缺血有着更加良好的诊断效能。

2.2 CT-FFR 在冠状动脉斑块中的应用:在一项中国多中心研究^[78],CT-FFR 对钙化积分 ≥ 400 和 < 400 的两组间的诊断效能没有显著差异。Driessen 等^[18]研究显示 CT-FFR

对于高钙化斑块负荷患者的评估有着一定的潜力。在斑块的定量分析中, Mrgan 等^[50]评估了斑块总体积和钙化斑块、非钙化斑块和低密度非钙化斑块的体积, CT-FFR <0.75 患者在所有斑块组分的斑块体积上都较高, 但仅对低密度非钙化斑块组分有显著意义。Mickley 等^[79]对稳定性胸痛伴广泛冠状动脉钙化患者的研究发现, 钙化积分 >399 的大多数患者的 CT-FFR ≤ 0.80 。同样, Lee 等^[7]人在急性冠脉综合征的调查发现, 高风险斑块的发生导致 CT-FFR 的值越低。乔红艳等^[80]研究表明, 斑块的进展会导致 CT-FFR 值的减低, CT-FFR 是斑块进展的重要预测因子。

2.3 CT-FFR 预测的临床结局: 来自国际 ADVANCE 登记处的 5083 例冠状动脉疾病患者, Patel 等^[81]研究表明, 与 CT-FFR >0.80 的患者相比, CT-FFR ≤ 0.80 患者发生的心血管死亡或心肌梗死数量更多。CT-FFR ≤ 0.80 患者的血运重建较少, 心血管不良事件降低, 心血管死亡或心肌梗死显著降低, 证明了 CT-FFR 对患者的临床结局有良好的预测作用。一项前瞻性亚组分析^[82]纳入了 206 例稳定性 CHD 患者, 随访时间为 4.7 年, 比较了由全因死亡、心肌梗死和血运重建构成的复合终点的发生率。结果显示, CT-FFR 阳性(CT-FFR ≤ 0.80) 受试者较 CCTA 阳性(狭窄率 $\geq 50\%$) 受试者其终点事件的发生率更高(73.4% vs 48.7%, $P < 0.001$), 表明 CT-FFR 对患者预后的评估优于 CCTA, CT-FFR 值可作为临床结局的独立预测因子。

2.4 CT-FRR 的其他临床诊断效能: 基于 CT-FFR 的诊断效能研究中^[77, 83], CT-FFR >0.80 提示该病灶引起心肌缺血的可能性小, CT-FFR <0.75 则提示该病灶为缺血状态、冠状动脉 CTA 和 CT-FFR 结果, 对 952 名患者(95.2%)的血流储备分数(CT)数据进行了分析, 结果表明 CT 性病灶, 需要临床进行积极干预的意义, 而 CT-FFR 介于 0.75 ~0.80 之间可能存有不可忽略的假阳性病灶, 为“灰色区域”, 是否进行 ICA 检查应基于患者的所有临床信息综合考虑。CT-FFR 的变化与冠状动脉血管的狭窄程度有关, Kitabata 等^[84]的研究中前瞻性的纳入了 1000 例冠状动脉疾病患者, 记录患者人口统计、症血管造影狭窄严重程度增加了 CT-FFR 异常的可能性, 并且轻度 CT 血管造影狭窄对缺血的危险性增加, 而对于更严重的狭窄也同样如此。血管特征研究中^[48], 总斑块体积, 钙化斑块体积, 斑块长度和管腔狭窄 $> 50\%$ 是心肌缺血的预测因子, 冠状动脉 CCTA 联合 CT-FFR 可同时观察解剖狭窄, 评估功能水平的心肌血供。因此, 可以更好地诊断心肌缺血。Mesnier 等^[85]纳入 338 例严重症状性主动脉瓣狭窄患者, CCTA 和 CT-FFR 的诊断准确率分别为 66.9%和 87.6%, 结果表明 CT-FFR 显着提高了 CCTA 的诊断准确率, 无需额外的检测, 并增加了可以安全避免 ICA 的患者比例。Gohmann 等^[86]纳入 460 例接受主动脉瓣置换术(TAVR)前 CT 检查的患者年龄(79.6 ± 7.4 岁), CT-FFR 的诊断敏感度和阴性预测值分别 94.9%和 94.9%, CT-FFR 的评估使准确率提高了 3.4%, 并将 CAD 阴性检查总数提高到 43.9%(202/460)。一项前瞻性多中心临床试验纳入了

366 支血管中的 317 例冠状动脉狭窄患者^[87]，结果显示，CT-FFR 和 CTA 的每支血管敏感率，特异率和准确率分别为 89.9%，87.8%，88.8%和 89.3%，35.5%，60.4%，灰色区域病变的 CT-FFR 准确率为 80.0%。在 Nørgaard 等^[88]的研究中，CT-FFR 对比 CTA 显示更好的缺血辨别能力（AUC:0.91 vs.0.71； $p=0.004$ ）。同样，一项来自 9 家中国医疗中心接受 CTA 和侵袭性 FFR 治疗的 338 例连续病变 422 支血管患者的回顾性研究，结果表明，CT-FFR 和 CTA 的每支血管诊断敏感率，特异率和准确率分别为 0.89%,0.91%和 0.91%和 0.92%,0.34%和 0.55%，而有创冠状动脉造影诊断敏感率，特异率和准确率分别为 0.94%，0.37%和 0.58%。因此，CT-FFR 在检测病变特异性缺血方面优于 CTA 和有创冠状动脉造影。同样，也有研究表明^[78, 87]，CT-FFR 并且可能在“灰色区域”具有诊断能力。

3. CT-FFR 诊断冠状动脉疾病的影响因素

CT-FFR 评估冠状动脉疾病中，Tsugu 等^[89]研究发现当冠状动脉存在大分支冠状动脉时会导致 CT-FFR 值减少。一项观察性研究^[90]，将三维（3D）模型冠状动脉树的最小直径从 1.2 mm 延长至 0.8 mm，结果表明，CT-FFR 的敏感率提高了 16.7%。因此，血流是否存在湍流和三维（3D）模型的冠状动脉树的直径可能会影响 CT-FFR 对于冠状动脉疾病的评估。Michiels 等^[91]纳入了 25 例严重主动脉瓣狭窄（AS）患者，测量了患者手术（SAVR）或经导管（TAVR）主动脉瓣置换术之前和之后 6 个月的总冠状动脉容积（V），左心室质量（M）及其比率（V/M）和 CT-FFR 值。研究表明，左心室质量下降、V/M 显著增加并没有导致 CT-FFR 值的改变。Holmes 等^[92]使用硝酸甘油硝酸甘油（NTG）诱导冠状动脉血管舒张，增加了总冠状动脉容积（V），结果表明，CT-FFR 值并没有随着总冠状动脉容积（V）的增加而改变。因此，冠状动脉疾病侵入性的治疗未必会影响 CT-FFR 对于冠状动脉的评估。然而，冠状动脉疾病不同侵入性或者非侵入性的治疗会不会影响 CT-FFR 值的变化仍需要进一步研究。一项中国临床试验中^[93]，纳入了 305 例可评估钙化积分（CAC）的患者，CAC 评分组分别为（CAC = 0, > 0 to <100, ≥ 100 to <400, and ≥ 400 ），结果显示，所有 CAC 评分组中，CT-FFR 患者的诊断效能无统计学差异，冠状动脉钙化对 CT-FFR 诊断效能并没有显著影响。但是，严重钙化也许会引起 CT-FFR 之间的较大偏差。同样，在一项中国多中心研究中^[94]，探究了钙化弧，钙化重塑指数（CRI）和 Agatston 评分（AS）对 CT-FFR 诊断效能的影响。结果表明，CT-FFR 在不同钙化弧，CRI 或 AS 水平的诊断准确性，敏感性或特异性方面无统计学差异。因此，冠状动脉钙化形态和严重程度并不会影响 CT-FFR 在缺血检测中的诊断性能。在李等研究中^[95]，比较了 5 种不同成像重建算法（FBP 和 ADMIRE，强度水平为 1、2、3 和 5）的 CT-FFR 值，结果显示，FBP 和 ADMIRE 1、2、3 和 5 组之间的 CT-FFR（ML）值没有显著差异，但是高迭代强度水平（ADMIRE 5）也许会对病变特异性缺

血的评估产生影响。综上所述，冠状动脉心室重构、扩张、钙化程度等重要的解剖学的改变并不会显著影响 CT-FFR 对于冠状动脉疾病的评估。但是，对于冠状动脉某些生理指标是否会影响 CT-FFR 对冠状动脉疾病的评估需进一步研究。

4. 限制与不足

CT-FFR 作为非侵入性评估冠状动脉疾病的一种新兴技术，不断更新。但是，冠状动脉疾病的发生是诸多因素产生的结果，CT-FFR 是不能完全评估冠状动脉疾病的真实状态。因此，CT-FFR 仍具有其局限性。第一，一项分析报道中^[36]，CT-FFR 对于介于 0.75 ~0.80 的被“灰色地带”的诊断准确率仅 46%。“灰色地带”CT-FFR 值的患者，是否需要血运重建应综合考虑临床和其他功能影像学信息，因此这项无创性功能学评估仍然存在不足。第二，CT-FFR 评估冠状动脉疾病时，只关注于冠状动脉本身。然而，在实际临床中，许多老年冠心病患者有着不同药物的治疗及不同侵入性治疗，如经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路搭桥术后等。所以，需要大量临床研究来检测 CT-FFR 评估冠状动脉疾病患者有创治疗后的临床效用和安全性。第三，CT-FFR 提供了解剖（即管腔狭窄和斑块）和血流动力学信息，即只是对于冠状动脉疾病本身已有某些解剖学和血流动力学的改变进行有效评估，然而对于有高危风险因素存在但无具体解剖学改变和血流动力学改变的患者是否发生心血管事件的评估预测存在不足。

5. 未来发展方向

CT-FFR 对冠状动脉疾病的诊断具有较高的诊断准确性和阴性预测价值，与 ICA-FFR 相比其具有更低的风险和更低的成本。CT-FFR 使用 CCTA 的 CT 数据集提供关于病变的功能重要性的信息，CT-FFR 联合其他基于深度学习的其他模型来提高 CT-FFR 诊断冠状动脉疾病的诊断率是今后研究发展的一个方向。一些研究已经开始了这方面的尝试，如杨等在 CT-FFR 中添加冠状动脉周围脂肪组织(PCAT)放射组学模型提高 CT-FFR 的诊断率。总之，CT-FFR 作为一项诊断率较高的无创性检查手段，也许能改变冠状动脉疾病的诊断流程，但是仍需要进一步大量的临床数据研究及技术支撑。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(04): 297-312.
- [2] Meijboom W B, Meijs M F, Schuijf J D, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(25): 2135-2144.
- [3] Williams M C, Hunter A, Shah A S V, et al. Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(15): 1759-1768.
- [4] Taylor C A, Fonte T A, Min J K. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(22): 2233-2241.
- [5] Tesche C, Vliegenthart R, Duguay T M, et al. Coronary Computed Tomographic Angiography-Derived Fractional Flow Reserve for Therapeutic Decision Making [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(12): 2121-2127.
- [6] Tesche C, De Cecco C N, Baumann S, et al. Coronary CT Angiography-derived Fractional Flow Reserve: Machine Learning Algorithm versus Computational Fluid Dynamics Modeling [J]. *Radiology*, 2018, 288(1): 64-72.
- [7] Lee J M, Choi G, Koo B K, et al. Identification of High-Risk Plaques Destined to Cause Acute Coronary Syndrome Using Coronary Computed Tomographic Angiography and Computational Fluid Dynamics [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(6): 1032-1043.
- [8] Nørgaard B L, Leipsic J, Koo B K, et al. Coronary Computed Tomography Angiography Derived Fractional Flow Reserve and Plaque Stress [J]. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*, 2016, 9: 2.
- [9] Antonopoulos A S, Margaritis M, Lee R, et al. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(11): 1519-1530.
- [10] Antoniades C, Shirodaria C, Warrick N, et al. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling [J]. *Circulation*, 2006, 114(11): 1193-1201.
- [11] Margaritis M, Sanna F, Lazaros G, et al. Predictive value of telomere length on outcome following acute myocardial infarction: evidence for contrasting effects of vascular vs. blood oxidative stress [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(41): 3094-3104.
- [12] Antonopoulos A S, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation

- by imaging perivascular fat [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(398):eaal2658.
- [13] Oikonomou E K, Marwan M, Desai M Y, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data [J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 929-939.
- [14] Antoniades C, Kotanidis C P, Berman D S. State-of-the-art review article. Atherosclerosis affecting fat: What can we learn by imaging perivascular adipose tissue? [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2019, 13(5): 288-296.
- [15] Oikonomou E K, Desai M Y, Marwan M, et al. Perivascular Fat Attenuation Index Stratifies Cardiac Risk Associated With High-Risk Plaques in the CRISP-CT Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(6): 755-757.
- [16] Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina [J]. *Circulation*, 1992, 86(1): 121-130.
- [17] Neumann F J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.
- [18] Driessen R S, Stuijzand W J, Raijmakers P G, et al. Effect of Plaque Burden and Morphology on Myocardial Blood Flow and Fractional Flow Reserve [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(5): 499-509.
- [19] Ahmadi A, Narula J. Precluding Revascularization in Stable Coronary Disease: The Power of Double Negatives [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(16): 1936-1939.
- [20] De Bruyne B, Fearon W F, Pijls N H, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(13): 1208-1217.
- [21] Zimmermann F M, Ferrara A, Johnson N P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45): 3182-3188.
- [22] Shiono Y, Kubo T, Tanaka A, et al. Long-term outcome after deferral of revascularization in patients with intermediate coronary stenosis and gray-zone fractional flow reserve [J]. *Circ J*, 2015, 79(1): 91-95.
- [23] Li L, Li B, Xie H, et al. Long-term outcome of intravascular ultrasound application in patients with moderate coronary lesions and grey-zone fractional flow reserve [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(3): 221-226.
- [24] Adjedj J, De Bruyne B, Floré V, et al. Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease [J]. *Circulation*, 2016, 133(5): 502-508.
- [25] Kim K H, Doh J H, Koo B K, 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*, 2014, 7(1): 72-78.
- [26] Johnson T R, Nikolaou K, Busch S, et al. Diagnostic accuracy of dual-source computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease [J]. *Invest Radiol*, 2007, 42(10): 684-691.
- [27] Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1): 49-57.
- [28] von Knebel Doeberitz P L, De Cecco C N, Schoepf U J, et al. Coronary CT angiography-derived plaque quantification with artificial intelligence CT fractional flow reserve for the identification of lesion-specific ischemia [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(5): 2378-2387.
- [29] Gaur S, Øvrehus K A, Dey D, et al. Coronary plaque quantification and fractional flow reserve by coronary computed tomography angiography identify ischaemia-causing lesions [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(15): 1220-1227.
- [30] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.
- [31] Kong P, Cui Z Y, Huang X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [32] Goeller M, Achenbach S, Duncker H, et al. Imaging of the Pericoronary Adipose Tissue (PCAT) Using Cardiac Computed Tomography: Modern Clinical Implications [J]. *J Thorac Imaging*, 2021, 36(3): 149-161.
- [33] Goeller M, Achenbach S, Cadet S, et al. Pericoronary Adipose Tissue Computed Tomography Attenuation and High-Risk Plaque Characteristics in Acute Coronary Syndrome Compared With Stable Coronary Artery Disease [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(9): 858-863.
- [34] Pijls N H, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(21): 2105-2111.
- [35] Schuijf J D, Achenbach S, de Feyter P J, et al. Current applications and limitations of coronary computed tomography angiography in stable coronary artery disease [J]. *Heart*, 2011, 97(4): 330-337.
- [36] Cook C M, Petraco R, Shun-Shin M J, et al. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve : A Systematic Review [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(7): 803-810.
- [37] Baumann S, Renker M, Hetjens S, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography-Derived vs Invasive Fractional Flow Reserve Assessment: Meta-Analysis with Subgroup Evaluation of Intermediate Stenosis [J]. *Acad Radiol*,

- 2016, 23(11): 1402-1411.
- [38] Gonzalez J A, Lipinski M J, Flors L, et al. Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography, Computed Tomography Perfusion, and Computed Tomography-Fractional Flow Reserve in Functional Myocardial Ischemia Assessment Versus Invasive Fractional Flow Reserve [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(9): 1469-1478.
- [39] 鞠斌, 孙敏, 罗彩华, 等. 基于冠状动脉 CT 造影的血流储备分数在冠状动脉疾病中的诊断价值 [J]. *医学影像学杂志*, 2023, 33(12): 2191-2195.
- [40] Libby P, Ridker P M, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [41] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [42] Grant R W, Stephens J M. Fat in flames: influence of cytokines and pattern recognition receptors on adipocyte lipolysis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(3): E205-213.
- [43] Hoshino M, Yang S, Sugiyama T, et al. Peri-coronary inflammation is associated with findings on coronary computed tomography angiography and fractional flow reserve [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2020, 14(6): 483-489.
- [44] Gaibazzi N, Martini C, Botti A, et al. Coronary Inflammation by Computed Tomography Pericoronary Fat Attenuation in MINOCA and Tako-Tsubo Syndrome [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(17): e013235.
- [45] Yu M, Dai X, Deng J, et al. Diagnostic performance of perivascular fat attenuation index to predict hemodynamic significance of coronary stenosis: a preliminary coronary computed tomography angiography study [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(2): 673-681.
- [46] Kanaji Y, Hirano H, Sugiyama T, et al. Pre-percutaneous Coronary Intervention Pericoronary Adipose Tissue Attenuation Evaluated by Computed Tomography Predicts Global Coronary Flow Reserve After Urgent Revascularization in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(17): e016504.
- [47] 李俊灏, 唐春香, 刘通源, 等. 冠状动脉周围脂肪密度指数与斑块参数及血流储备分数关系分析 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(39): 3214-3220.
- [48] Yongguang G, Yibing S, Ping X, et al. Diagnostic efficacy of CCTA and CT-FFR based on risk factors for myocardial ischemia [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2022, 17(1): 39.
- [49] Doris M K, Otaki Y, Arnson Y, et al. Non-invasive fractional flow reserve in vessels without severe obstructive stenosis is associated with coronary plaque burden [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2018, 12(5): 379-384.

- [50] Mrgan M, Nørgaard B L, Dey D, et al. Coronary flow impairment in asymptomatic patients with early stage type-2 diabetes: Detection by FFR(CT) [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2020, 17(9): 1479164120958422.
- [51] Ahmadi A, Stone G W, Leipsic J, et al. Association of Coronary Stenosis and Plaque Morphology With Fractional Flow Reserve and Outcomes [J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(3): 350-357.
- [52] Waksman R, Legutko J, Singh J, et al. FIRST: Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Relationship Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(9): 917-923.
- [53] 杨丽霞, 郭瑞威. 《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》指导急性冠状动脉综合征的临床实践 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(12): 714-717.
- [54] Tonino P A, De Bruyne B, Pijls N H, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(3): 213-224.
- [55] De Bruyne B, Pijls N H, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(11): 991-1001.
- [56] Kang D Y, Ahn J M, Lee C H, et al. Deferred vs. performed revascularization for coronary stenosis with grey-zone fractional flow reserve values: data from the IRIS-FFR registry [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(18): 1610-1619.
- [57] Agarwal S K, Kasula S, Edupuganti M M, et al. Clinical Decision-Making for the Hemodynamic "Gray Zone" (FFR 0.75-0.80) and Long-Term Outcomes [J]. *J Invasive Cardiol*, 2017, 29(11): 371-376.
- [58] Pijls N H, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(26): 1703-1708.
- [59] Xaplanteris P, Fournier S, Pijls N H J, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(3): 250-259.
- [60] De Bruyne B, Pijls N H, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2001, 104(2): 157-162.
- [61] Samady H, Lepper W, Powers E R, et al. Fractional flow reserve of infarct-related arteries identifies reversible defects on noninvasive myocardial perfusion imaging early after myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(11): 2187-2193.
- [62] Lindstaedt M, Halilcavusogullari Y, Yazar A, et al. Clinical outcome following conservative vs revascularization therapy in patients with stable coronary artery disease and borderline fractional flow reserve measurements [J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(2): 77-83.
- [63] Courtis J, Rodés-Cabau J, Larose E, et al. Comparison of medical treatment and

- coronary revascularization in patients with moderate coronary lesions and borderline fractional flow reserve measurements [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(4): 541-548.
- [64] Johnson N P, Tóth G G, 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.
- [65] Bochaton T, Lassus J, Paccalet A, et al. Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0245684.
- [66] Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(12): 773-789.
- [67] Depta J P, Patel J S, Novak E, et al. Risk model for estimating the 1-year risk of deferred lesion intervention following deferred revascularization after fractional flow reserve assessment [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(8): 509-515.
- [68] Doh J H, Nam C W, Koo B K, et al. Long-Term Patient-Related and Lesion-Related Outcomes After Real-World Fractional Flow Reserve Use [J]. *J Invasive Cardiol*, 2015, 27(9): 410-415.
- [69] Kurata A, Fukuyama N, Hirai K, et al. On-Site Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Using a Machine-Learning Algorithm - Clinical Effectiveness in a Retrospective Multicenter Cohort [J]. *Circ J*, 2019, 83(7): 1563-1571.
- [70] Lehker A, Mukherjee D. Coronary Calcium Risk Score and Cardiovascular Risk [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021, 19(3): 280-284.
- [71] Chen J, Wetzel L H, Pope K L, et al. FFR(CT): Current Status [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 216(3): 640-648.
- [72] Nakanishi R, Budoff M J. Noninvasive FFR derived from coronary CT angiography in the management of coronary artery disease: technology and clinical update [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12: 269-278.
- [73] Tonino P A, Fearon W F, De Bruyne B, et al. Angiographic 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.
- [74] Koo B K, Erglis A, Doh J H, 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.
- [75] Ko B S, Cameron J D, Munnur R K, et al. Noninvasive CT-Derived FFR Based on Structural and Fluid Analysis: A Comparison With Invasive FFR for Detection of

- Functionally Significant Stenosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(6): 663-673.
- [76] Kruk M, Wardziak Ł, Demkow M, et al. Workstation-Based Calculation of CTA-Based FFR for Intermediate Stenosis [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(6): 690-699.
- [77] Nørgaard B L, 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.
- [78] Tang C X, Liu C Y, Lu M J, et al. CT FFR for Ischemia-Specific CAD With a New Computational Fluid Dynamics Algorithm: A Chinese Multicenter Study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(4): 980-990.
- [79] Mickley H, Veien K T, Gerke O, et al. Diagnostic and Clinical Value of FFR(CT) in Stable Chest Pain Patients With Extensive Coronary Calcification: The FACC Study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(6): 1046-1058.
- [80] 乔红艳, 许棚棚, 卢佳庆, 等. 基于冠状动脉 CT 血管成像的斑块定量分析及血流储备分数预测斑块进展的研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(10): 934-940.
- [81] Patel M R, Nørgaard B L, Fairbairn T A, et al. 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFR(CT): The ADVANCE Registry [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(1 Pt 1): 97-105.
- [82] Ihdahid A R, Norgaard B L, Gaur S, et al. Prognostic Value and Risk Continuum of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived from Coronary CT Angiography [J]. *Radiology*, 2019, 292(2): 343-351.
- [83] Min J K, Leipsic J, Pencina M J, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography [J]. *Jama*, 2012, 308(12): 1237-1245.
- [84] Kitabata H, Leipsic J, Patel M R, et al. Incidence and predictors of lesion-specific ischemia by FFR(CT): Learnings from the international ADVANCE registry [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2018, 12(2): 95-100.
- [85] Mesnier J, Rodés-Cabau J. CT-FFR in the TAVR Work-Up: Optimizing the Gatekeeper [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2022, 15(11): 1150-1152.
- [86] Gohmann R F, Pawelka K, Seitz P, et al. Combined cCTA and TAVR Planning for Ruling Out Significant CAD: Added Value of ML-Based CT-FFR [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022, 15(3): 476-486.
- [87] Gao Y, Zhao N, Song L, et al. Diagnostic Performance of CT FFR With a New Parameter Optimized Computational Fluid Dynamics Algorithm From the CT-FFR-CHINA Trial: Characteristic Analysis of Gray Zone Lesions and Misdiagnosed Lesions [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 819460.
- [88] Nørgaard B L, Gaur S, Leipsic J, et al. Influence of Coronary Calcification on

- the Diagnostic Performance of CT Angiography Derived FFR in Coronary Artery Disease: A Substudy of the NXT Trial [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(9): 1045-1055.
- [89] Tsugu T, Tanaka K, Nagatomo Y, et al. Impact of ramus coronary artery on computed tomography derived fractional flow reserve (FFR(CT)) in no apparent coronary artery disease [J]. *Echocardiography*, 2023,40(2):103-112.
- [90] Wu X, Wu B, He W, et al. Expanding the coronary tree reconstruction to smaller arteries improves the accuracy of FFR(CT) [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(12): 8967-8974.
- [91] Michiels V, Andreini D, Conte E, et al. Long term effects of surgical and transcatheter aortic valve replacement on FFR(CT) in patients with severe aortic valve stenosis [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022, 38(2): 427-434.
- [92] Holmes K R, Fonte T A, Weir-McCall J, et al. Impact of sublingual nitroglycerin dosage on FFR(CT) assessment and coronary luminal volume-to-myocardial mass ratio [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(12): 6829-6836.
- [93] Zhao N, Gao Y, Xu B, et al. Effect of Coronary Calcification Severity on Measurements and Diagnostic Performance of CT-FFR With Computational Fluid Dynamics: Results From CT-FFR CHINA Trial [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 810625.
- [94] Di Jiang M, Zhang X L, Liu H, et al. The effect of coronary calcification on diagnostic performance of machine learning-based CT-FFR: a Chinese multicenter study [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(3): 1482-1493.
- [95] Li S, Chen C, Qin L, et al. The impact of iterative reconstruction algorithms on machine learning-based coronary CT angiography-derived fractional flow reserve (CT-FFR(ML)) values [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(6): 1177-1185.

致谢

行文至此，落笔之处，也意味着研究生阶段即将结束，始于 2021 年金秋，终于 2024 年盛夏，逐梦石大，终要别离。回首三年光影，如焰火，满眼繁华，目光所及，皆是回忆，留下的是青春和沉甸甸的回忆，纵有万般不舍，但仍心怀感激。

桃李不言，下自成蹊。我要感谢我的导师马静老师。自从我步入研究生阶段，马静老师对学术严谨、认真、执着的态度就一直影响着我。感谢求学之路能遇到这样一位好老师，不光是传授专业知识，更是传授思想，影响我对生活的态度，是我未来前进道路上的一盏明灯。感谢宋法亮教授给予的生活上的关心及帮助，带领着我下基层。感谢科室的老师们的日常教导和关心，感谢你们，让我顺利完成学术求知之路。

山水一程，有幸遇见。感谢我研究生阶段中遇到的郭瑞师姐，给予了我很多帮助。感谢遇见的师弟、师妹们，愿在今后的岁月里，我们依旧能够守望相助。

家人闲坐，灯火可亲。我要感谢我的爸爸妈妈。感谢爸爸、妈妈尊重我的任何选择，让我自由自在的成长，让我在做任何选择后都有底气，因为我知道你们永远都在我身后，给我最温暖的的小窝，感谢你们的默默陪伴，给予了我精神上无限的鼓励与支持。

道阻且长，行则将至。最后，我想感谢自己。虽然有时候，你很懒惰和懈怠，但是你一直像个蜗牛一样在慢慢往上爬。希望你走过半生，归来仍是少年，对待生活依然热情且烂漫，真诚且快乐。

再见了，我平凡而珍贵的三年！


作者简介

龙阳飞，男，生于1998年12月，籍贯贵州省铜仁市。2021年毕业于湖北医药学院医学影像学专业，获医学学士学位。2021年通过“全国统一研究生招生考试”成为石河子大学放射影像学专业硕士研究生，师从于石河子大学医学院第二附属医院影像科主任马静教授，主要从事心血管影像学诊断方向的研究，并在石河子大学医学院第二附属医院接受住院医师规范化培训。

在学期间发表的文章

1. Yangfei L , Rui G, Keyu J,et al.Analysis of the perivascular fat attenuation index and quantitative plaque parameters in relation to haemodynamically impaired myocardial ischaemia. The International Journal of Cardiovascular Imaging 已录用（第一作者）
2. 龙阳飞，郭瑞，龚欢，等. CT 脂肪衰减指数在冠状动脉不同分支的影响因素分析.实用放射学杂志.已录用（第一作者）
- 3.龙阳飞,安甲佳,马静.卵巢癌肉瘤一例[J].临床放射学杂志,2023,42(12):1922-1923.见刊（第一作者）
4. 龙阳飞，郭瑞，马静.冠状动脉 CT 血管成像血流储备分数应用于冠状动脉疾病的研究进展.中国 CT 和 MRI 杂志.已录用（第一作者）

石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表

研究生姓名	龙阳飞	学制	三年制
专业	放射影像学	研究方向	心血管影像诊断
<p>学术评语:</p> <p>该研究分为两部分，第一部分研究基于人工智能的 CT-FFR、定量斑块参数及血管周围脂肪衰减指数 (fai) 对于冠状动脉病变导致心肌缺血的诊断效能。发现 CT-FFR 值与 ICA-FFR 有较高的相关性和较好的一致性。斑块长度和 FAI 是心肌缺血的重要预测因子。研究的第二部分探究冠脉 CTA 相关参数对于 FFR “灰区” 患者的临床决策及预后的应用价值。发现胸痛组和无胸痛组之间的 FAI 值、斑块长度、总斑块体积及最狭窄程度存在统计学差异。是否出现胸痛是 FFR “灰区” 患者发生 MACE 结局事件的独立影响因素。</p> <p>该课题选题具有较高的现实意义，特别是该课题的第二部分，针对 FFR 灰区患者这一临床诊疗的难点，对其治疗方式和影像学特征进行了研究，具有较高的临床价值。该课题对国内外相关研究的评述恰当，立足于影像，并与临床进行了充分的结合。研究内容选择合理，充分结合临床，研究手段充分、合理，统计方法得当科学，研究结果可信，研究论文撰写书写规范，表达清楚。该课题总体具有较高的科学和临床应用价值。</p> <p style="text-align: right; margin-right: 100px;">指导教师签字: </p> <p style="text-align: right; margin-right: 100px;">2024 年 4 月 27 日</p>			