

弹丸注射不同剂量三磷酸腺苷的冠状动脉血流储备分数比较

刘亚圆, 刘俊, 周利民, 刘玉, 程昭栋

(安徽医科大学附属滁州临床学院、安徽滁州市第一人民医院心内科, 滁州 239000)

[摘要] **目的** 测定冠状动脉血流储备分数 (FFR), 探讨冠状动脉内注射三磷酸腺苷 (ATP) 的最佳剂量。**方法** 选取冠心病患者 50 例, 52 处临界病变 (狭窄程度为 40% ~ 70%) 为研究对象进行 FFR 测量。将不同剂量的 ATP [60 μg (IC1)、100 μg (IC2)、150 μg (IC3)、200 μg (IC4)、250 μg (IC5)] 以弹丸注射至靶血管, 然后肘静脉以 140 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度泵入 ATP (IV 组), 分别测定并记录 FFR 值、心率、血压、不良反应等情况。**结果** 随着冠脉内弹丸注射剂量的增加, FFR 值逐渐减小, 但 IC4 组与 IC5 组的 FFR 值差异无统计学意义。IC1 组 FFR 值明显大于 IV 组的 FFR 值 [差值为 (0.021 $\pm$ 0.012) 分, $P < 0.05$]; IC4、IC5 组的 FFR 值明显小于 IV 组 [差值分别为 (-0.030 $\pm$ 0.015) 分, $P < 0.05$ 及 (-0.031 $\pm$ 0.017) 分, $P = 0.001$]。各组间血压、心率差异无统计学意义。13 例患者出现 ATP 相关不良反应。**结论** 在安全性相同前提下, 相比于静脉泵入 ATP, 冠脉内弹丸注射 ATP 的剂量为 200 μg 时诱发最大充血状态效果更佳。

[关键词] 血流储备分数; 心肌; 冠状动脉疾病; 核糖核苷酸类

中图分类号: R331.37 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.01.013

The application of different doses of intracoronary injection of ATP for estimating fractional flow reserve in coronary artery disease Liu Yayuan, Liu Jun, Zhou Limin, Liu Yu, Cheng Zhaodong (Department of Cardiology, Chuzhou First Hospital of Anhui Medical University, Chuzhou 239000, China)

Corresponding author: Liu Jun, Email: 13966737259@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the optimal dose of intracoronary adenosine triphosphate (ATP) on fractional flow reserve (FFR) measurement. **Methods** FFR was assessed in 50 patients with 52 intermediate lesions. Different dose of intracoronary ATP [60 μg (IC1), 100 μg (IC2), 150 μg (IC3), 200 μg (IC4), 240 μg (IC5) as boli] were randomly administered. Then a intravenous infusion of 140 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ was administered. FFR values, heart rate, blood pressure, systemic effects and so on were recorded. **Results** The FFR value decreased with the increasing intracoronary ATP injection rates, no further decrease was observed after IC4. IC1 (0.021 $\pm$ 0.012, $P < 0.05$) was associated with a greater FFR compared to the IV. IC4 and IC5 were associated with a smaller FFR compared to the IV (-0.030 $\pm$ 0.015, $P < 0.05$ and -0.031 $\pm$ 0.017, $P = 0.001$). There was no significant difference in blood pressure and heart rate between the groups. A total of 13 patients (40.6%) reported at least one side effects. **Conclusion** A dose of 200 μg of intracoronary ATP is superior to intravenous in achieving maximum hyperemia with a good safety.

[Key words] Fractional flow reserve; myocardial; Coronary artery disease; Ribonucleotides

随着冠心病诊疗技术的发展, 冠脉内支架植入是冠心病诊治的重要方法^[1], 然而对于病变血管的严重程度评估, 仅了解其结构变化是不够的, 还需了解血管的功能改变^[2]。血流储备分数 (FFR) 已经成

为评判冠状动脉狭窄的功能性指标^[3]。研究表明冠脉造影结合测定冠脉 FFR 值来指导经皮冠状动脉介入术, 能显著减少造影剂用量及支架置入数目, 且短期并不增加心绞痛发作和主要心血管事件 (MACE) 发生率^[4]。因此 FFR 已广泛应用于临床。

药物诱发最大充血状态是精确测量 FFR 的前提条件, 从而减少误差^[5]。常用于诱发最大充血状态的药物有三磷酸腺苷 (ATP)、硝普钠等, 目前广泛应用 ATP, 目前公认的诱发药物及给药方法是外周

基金项目: 滁州市农业和社会发展项目 (201405)

作者简介: 刘亚圆, 硕士在读, Email: 982460387@qq.com

通信作者: 刘俊, 主任医师, 硕士生导师, Email: 13966737259

@163.com

静脉以 $140\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 速度泵入腺苷或者 ATP^[6-7]。而静脉泵入的方法同冠脉内注射相比所需药物量大,全身不良反应发生率高,诱导时间长^[6],因此近年来国内外相关研究推荐冠脉注射途径给药。关于冠脉内给药最佳剂量目前国内外尚未统一意见,国内相关研究较少。本研究以冠脉内弹丸注射不同剂量 ATP,与静脉泵入 ATP 对比,以找出最佳给药途径及剂量。

1 对象及方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月滁州市第一人民医院心血管内科,因冠心病或胸痛待查,接受冠脉造影(CAG)检查及 FFR 检查的患者 50 例,男 27 例,女 23 例,平均年龄(65.6 ± 8.2)岁,共 52 处临界病变(CAG 示狭窄程度在 40%~70%的病变)。本研究通过本院伦理委员会批准,患者及家属均签定知情同意书。

1.2 排除标准 (1)2 周内新发心肌梗死;(2)左心功能不全[左心室射血分数(LVEF)<40%];(3)瓣膜性心脏病;(3)Ⅱ度或Ⅱ度以上房室传导阻滞;(4)心率缓慢(HR<50 次/分);(5)收缩压<90 mm Hg;(6)冠状动脉弥漫性病变或多支病变等复杂冠状动脉病变。

1.3 冠脉造影及 FFR 测定 患者行 CAG 检查后,将 6F 指引导管送至冠状动脉开口处,矫正压力后,经指引导管将 0.014 in 压力检测导丝(Pressure wire™ Certus, ST Jude Medical, Sweden)送至病变处远端,注入硝酸甘油 200 μg 以防止冠脉痉挛。随后,将 60 μg (IC1 组)、100 μg (IC2 组)、150 μg (IC3 组)、200 μg (IC4 组)、250 μg (IC5 组)的 ATP 以弹丸注射至靶血管病变处,测定 FFR 值,每次测量前用 0.9%氯化钠注射液冲洗导管及靶血管。待压力曲线回到基线水平后,通过肘静脉以 $140\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (IV 组)速度泵入 ATP,测定该血管病变处的 FFR 值。分别记录每例病变处的 IC1、IC2、IC3、IC4、IC5、IV 的 FFR 值,注射前后血压、心率,测定中同步记录心电监护及患者不良反应。

1.4 统计学处理 使用 SPSS17.0 软件进行统计分析,采用方差分析、LSD 检验和 *t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 FFR 值的比较 同传统的 IV 组 [0.791 ± 0.035]分]相比,IC1 组的 FFR 值明显增大了(0.021 ± 0.012)分($t=12.812, P<0.05$)。

IC2 组的 FFR 值与 IV 组差异无统计学意义[差值为 (0.000 ± 0.013)分, $t=0.002, P=0.997$]。IC3 的 FFR 值与 IV 组差异有统计学意义[差值为 (-0.016 ± 0.012)分, $t=-9.625, P=0.001$] ,IC4 的 FFR 值与 IV 组差异有统计学意义[差值为 (-0.030 ± 0.015)分, $t=-14.957, P=0.000$] ,IC5 的 FFR 值与 IV 组差异有统计学意义[差值为 (-0.031 ± 0.017)分, $t=-12.882, P=0.001$]。

冠脉注射组内对比:随着冠脉内注射 ATP 剂量的增加,FFR 值逐渐下降,但 IC4 与 IC5 相比,差异无统计学意义。见表 1。

表 1 静脉泵入及冠脉内注射 ATP 所得 FFR 值情况($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	FFR 值
IV	50	0.791 ± 0.035
IC1	50	0.812 ± 0.033
IC2	50	0.791 ± 0.032^a
IC3	50	0.775 ± 0.033^{ab}
IC4	50	0.760 ± 0.037^{abc}
IC5	50	0.760 ± 0.036^{abc}

注:IV 组为传统方式的静脉泵入组,分别与各个冠脉内注射组(IC1~IC5)相对比,采用 *t* 检验。冠脉内注射组(IC1~IC5)间采用方差分析, $F=20.836, P<0.05$;与 IC1 比较, $^aP<0.05$;与 IC2 比较, $^bP<0.05$;与 IC3 比较, $^cP<0.05$

2.2 血流动力学变化 静脉泵入 ATP 及冠脉内注射不同剂量 ATP 后收缩压、舒张压、心率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 静脉泵入 ATP 及冠脉内注射 ATP 后血流动力学变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	心率 (次/分钟)
IC1	50	127.2 ± 13.2	76.2 ± 9.1	73.6 ± 8.8
IC2	50	126.6 ± 13.3	75.1 ± 9.2	73.3 ± 8.4
IC3	50	126.2 ± 13.4	74.1 ± 9.3	72.6 ± 8.2
IC4	50	125.6 ± 13.3	73.2 ± 9.3	72.6 ± 7.7
IC5	50	124.7 ± 13.2	72.2 ± 8.8	72.1 ± 8.1
IV	50	123.8 ± 13.1	71.6 ± 8.5	71.4 ± 7.9
<i>F</i> 值		0.434	1.745	0.521
<i>P</i> 值		0.825	0.124	0.761

2.3 不良反应情况 所有不适感患者均能忍受,其中面色潮红 8 例(16%),胸闷不适 2 例(4%),一过性(小于 3 s)房室传导阻滞 3 例(6%),其中 2 例发

生在 IC5 组,1 例发生在 IV 组,均自行缓解。所有不良反应均未予以特殊处理。

3 讨论

FFR 自应用于临床以来,在指导冠状动脉血运重建上起到至关重要的作用^[8]。FFR 的计算方法为最大充血状态下狭窄远端冠脉平均压力与主动脉压力的比值^[9]。由于狭窄远端压力受到狭窄程度及微循环抵抗的影响^[10],因此诱发最大充血状态是准确测量 FFR 的前提。目前公认的诱发的药物是腺苷或者 ATP^[6-7]。ATP 作为腺苷的前体药物,进入人体后,可依次分解为二磷酸腺苷、单磷酸腺苷和腺苷,不仅腺苷可结合冠脉 A2 受体,二磷酸腺苷也可兴奋冠脉细胞的 P1 及 P2Y1 受体从而起到诱发充血状态的效果^[11]。国内外相关研究表明,在诱发最大充血状态方面,同腺苷相比相同剂量的 ATP 所起到的效果是相同的,而 ATP 所引起的副作用更少,最大充血状态维持时间更长,价格更低廉^[7,12];因此国内导管室普遍使用 ATP 作为诱发药物。

ATP 可经静脉泵入或冠脉内注射,公认的方法是外周静脉以 $140 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度泵入。但该方法所需诱导时间长,峰值时间短;相比较而言,冠脉内弹丸注射给药方便且起效快速,所需药物量少^[13],近年国内外均推荐冠脉内弹丸注射给药,但最佳注射剂量意见尚未统一。剂量不足会导致 FFR 值偏大,从而低估狭窄的严重性,尤其是在 FFR 值灰色地带 (FFR 值在 0.75 ~ 0.80 分) 时。因此确定冠脉内注射的最佳剂量尤为重要。

近年来国外进行了多个冠脉内注射腺苷或 ATP 与静脉泵入的对比研究。Casella 等^[14]研究表明,当冠脉内注射剂量大于 $60 \mu\text{g}$ 时,充血效果与腺苷呈剂量 - 反应关系。因此本研究将该 $60 \mu\text{g}$ 作为基线剂量,以弹丸注射的方式,将 $60 \mu\text{g}$ 、 $100 \mu\text{g}$ 、 $150 \mu\text{g}$ 、 $200 \mu\text{g}$ 、 $250 \mu\text{g}$ 的 ATP 注射至靶血管,然后与肘静脉以 $140 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度泵入 ATP 对比,结果同静脉泵入组相比; $60 \mu\text{g}$ 组的 FFR 值明显较大 [差值为 (0.021 ± 0.012) 分, $P < 0.05$], $100 \mu\text{g}$ 组的 FFR 值与静脉组差异无统计学意义 [差值为 (0.000 ± 0.013) 分, $P = 0.997$], $150 \mu\text{g}$ 、 $200 \mu\text{g}$ 、 $250 \mu\text{g}$ 组均小于静脉组 [差值分别为 (-0.016 ± 0.012) 分, $P = 0.001$; (-0.030 ± 0.015) 分, $P < 0.05$; (-0.031 ± 0.017) 分, $P = 0.001$]。冠脉内注射组对比:随着冠脉内注射 ATP 剂量的增加,FFR 值逐渐下降,但 $200 \mu\text{g}$ 与 $250 \mu\text{g}$ 组间差异无统计

学意义。在血流动力学方面,使用药物后各组间收缩压、舒张压、心率差异无统计学意义。整个操作过程中,共 8 例 (16%) 患者出现面色潮红,2 例 (4%) 出现胸闷不适,3 例 (6%) 出现一过性小于 3 s 房室传导阻滞,这些不良反应均能耐受。其中 2 例发生在 $250 \mu\text{g}$ 组,1 例发生在静脉组,这表明冠脉内注射 ATP 为 $250 \mu\text{g}$ 时可能会出现风险。因此综合安全性与有效性,在测定 FFR 值时本研究推荐冠脉内注射 ATP 剂量为 $200 \mu\text{g}$ 。

参考文献

- [1] 孙福成 老年人冠心病患者冠脉内支架植入现状[J]. 中国临床保健杂志,2008,11(1):1.
- [2] LEVINE GN, BATES ER, BLANKENSHIP JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. Am Coll Cardiol, 2011, 58(24):2550-2583.
- [3] MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S, et al. ESC committee for practice guidelines; document reviewers. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease; the task force on the management of stable coronary artery disease of the european society of cardiology[J]. Eur Heart, 2013, 34(6):2949-3003.
- [4] PUYMIRAT E, PEACE A, MANGIACAPRA F, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary revascularization in patients with small-vessel disease [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(1):62-68.
- [5] DE BRUYNE B, PIJLS NH, KALESAN B, et al. FFR-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2012, 367(11):991-1001.
- [6] DE BRUYNE B, BAUDHUIN T, MELIN JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography [J]. Circulation, 1994, 89(3):1013-1022.
- [7] JEREMIAS A, FILARDO SD, WHITBOURN RJ, et al. Effects of intravenous and intracoronary adenosine 5-triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics [J]. Circulation, 2000, 101(3):318-323.
- [8] BECH GJ, DE BRUYNE B, PIJLS NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis; a randomized trial [J]. Circulation, 2001, 103(24):2928-2934.