

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2016.12.005

专题:数字诊疗装备研发

血管内光学成像与血流的融合:冠心病介入诊疗评估新技术研制

涂圣贤¹, 田峰², 姜永军³, 刘冰⁴, 曹苹⁵

1.上海交通大学生物医学工程学院, 上海 200030; 2.中国人民解放军总医院心内科, 北京 100853; 3.南京沃福曼医疗科技有限公司, 江苏 南京 210008; 4.博动医学影像科技(上海)有限公司, 上海 200233; 5.深圳市医疗器械检测中心, 广东 深圳 518057

【摘要】介绍目前临床上判断罪犯血管病变的方法及其局限性, 分析融合血管内光学相干断层成像(OCT)与血流动力学的生理功能评估在识别罪犯血管病变的意义。拟开展的项目将采用保圆偏振敏感光纤, 通过精确控制偏振敏感态的相对变化计算双折射随斑块组织深度变化特征, 并优化成像导管及其驱动电路等硬件, 实现在迂曲血管中的快速稳定 OCT 成像; 基于采集的 OCT 影像进行快速三维血管重建与血流储备分数计算。这种融合血管内 OCT 成像与血流储备分数计算的方法, 可同时提供高精度的斑块组织学与血流动力学信息, 有望成为应用于介入导管室优化冠心病诊疗的一站式评估系统。

【关键词】冠心病; 罪犯血管病变; 血流储备分数; 光学相干断层成像; 冠脉造影

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)12-1208-04

Fusion of intracoronary optical coherence tomography and blood flow: development of a new imaging technique for the optimization and evaluation of coronary intervention

TU Shengxian¹, TIAN Feng², JIANG Yongjun³, LIU Bing⁴, CAO Ping⁵

1. School of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 2. Department of Cardiology, General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100853, China; 3. Nanjing Forssmann Medical Technology Co. Ltd., Nanjing 210008, China; 4. Pulse Medical Imaging Technology (Shanghai) Co. Ltd., Shanghai 200233, China; 5. Shenzhen Testing Center of Medical Devices, Shenzhen 518057, China

Abstract: The current approaches for the identification of culprit lesions in clinical routine and their main limitations are introduced. The benefits of fusing intracoronary optical coherence tomography (OCT) and hemodynamic information to identify culprit lesions are exploited. The proposed project will use polarization-preserving optical fiber and calculate the image characteristics of changes in birefringence that is modulated by the depth of the plaque by accurately controlling the relative change of the polarization-sensitive phase. The hardware including the imaging catheter and its drive circuit will be optimized to realize fast and stable OCT imaging in tortuous vessels. Afterwards, based on the acquired OCT images, three-dimensional reconstruction of vessels and fast computation of fractional flow reserve (FFR) will be performed. The fusion of intracoronary OCT and computational FFR can simultaneously provide high-resolution plaque characteristics and hemodynamic information, having the potential to become a one-stop-shop for the optimization and evaluation of coronary interventions in the catheterization laboratory.

Keywords: coronary disease; culprit lesion; fractional flow reserve; optical coherence tomography; coronary angiography

前言

【收稿日期】2016-10-22

【基金项目】国家重点研发计划(2016YFC0100500)

【作者简介】涂圣贤, 上海市“东方学者”特聘教授, 研究方向: 三维成像与血流重建及其在介入心脏病学的应用, E-mail: sxtu@sjtu.edu.cn

心血管疾病是现代社会人类死亡的三大致死病因之一。2016年, 中国心血管疾病报告指出, 我国心血管疾病的负担日渐加重, 已经成为重大的公共卫生问题。近年来, 心血管疾病死亡率仍呈上升趋势, 主要源于缺血性心脏病(通常指冠状动脉粥样硬化性心脏病或冠心病)死亡率的上升^[1]。经皮冠状动脉

介入术(PCI)治疗冠心病的迅速普及,改善了大量冠心病患者心肌的血供,然而PCI术后不良心血管事件的发生仍不容忽视。近年来大量循证医学证据表明,冠脉狭窄如果没有导致心肌缺血,PCI不仅显著增加治疗成本,其远期效果甚至不如保守药物治疗的效果。但是,若冠脉狭窄导致明显的心肌缺血,即狭窄病变为罪犯病变,PCI可有效改善患者心绞痛的症状,且降低心脏不良事件的发生。因此,准确识别罪犯血管病变或潜在罪犯血管病变,将对降低心血管疾病死亡率及减轻总体医疗负担具有重大的意义。

1 背景

冠状动脉造影自20世纪60年代问世以来,因可直接观察冠脉的整体解剖与狭窄部位,而一直被认为是冠心病诊断的“金标准”。然而,造影对判断狭窄所造成的生理功能意义,即是否导致心肌缺血,存在一定的局限性。据报道至少有三分之一的病变存在着冠脉狭窄程度和狭窄诱发缺血不匹配^[2]。尽管三维定量冠脉造影能减少直观视觉评估上的主观性误差而提高对病变冠脉狭窄评估的准确度,但狭窄程度和狭窄诱发缺血不匹配的现象仍普遍存在,尤其是对临界病变的评估^[2-4]。随着近年来国内外心血管学会明确指出了结合解剖与生理功能优化诊断的必要性,以造影作为冠心病诊断标准的传统模式正逐渐转变为融合影像解剖与生理功能的优化诊断模式。

血流储备分数(FFR)是一种相对较新的生理功能评估技术,它通过测量在心肌充血最大的情况下冠脉狭窄远端与近端的压力比值来反应狭窄病变对最大血流量的限制程度,从而判断狭窄病变是否导致心肌缺血。近十几年来,大量的临床试验表明FFR可以准确识别罪犯病变,减少不必要的支架使用,同时提高患者的长期疗效^[5-6]。最近一项荟萃分析指出,对于稳定性的冠心病患者,系统使用FFR可以减少约一半临界病变患者的支架植入,同时降低20%心脏不良事件的发生^[6]。此外,FFR不会受到诸如血压、心率、左心室心肌收缩力等多因素影响,测量结果具有较高的可重复性。因而,FFR已成为临床上诊断冠心病的金标准,被欧洲心脏病学会心肌血管重建术指南作为IA级临床证据推荐。然而,目前FFR在中国临床上的推广并不理想,只有少于1%的冠脉造影患者进行了FFR检查。其主要原因包括:(1)压力导丝是一次性消耗品,价格昂贵;(2)对于迂曲成角病变,导丝通过困难及存在损伤血管的风险;(3)测量过程比较耗时,测量时需要用腺苷/ATP诱发最

大充血状态,会对病人造成不适感,对于哮喘、严重高血压以及二级房室传导阻滞病人不能进行;(4)压力导丝无法对腔内斑块成像,对理解斑块形态与压力差的关系以及优化治疗决策存在局限性。

2 项目主体简介

2.1 国内外研究现状

鉴于上述压力导丝测量FFR的局限性,近年来国际上多个研究小组争先研发基于冠脉影像直接计算FFR的方法^[7-13]。影像计算FFR的方法正逐渐成为心血管领域的热点之一。美国斯坦福大学与HeartFlow公司联合研发了基于常规CT血管造影(CTA)的FFR计算方法(FFR_{CT}),虽然 FFR_{CT} 的诊断精度比起CTA本身有了提高,但跟冠脉造影精度相似,即 FFR_{CT} 诊断精度并没有达到压力导丝测量FFR的精度;另外, FFR_{CT} 计算时间过长(约3 h),限制了其临床应用。德国西门子公司最近研发了一个FFR计算系统cFFR,其计算精度也相对有限,另外cFFR处理时间仍需1 h,也限制了其临床推广。

本课题组前期发明了一项基于冠脉造影影像进行无创FFR评估的新技术,即定量血流分数(QFR)。研发经历了两个阶段:第一个阶段称为 FFR_{QCA} 技术,其研究成果已于2014年7月发表在美国心脏病学会官方期刊^[3]。基本原理是利用两幅角度大于25°的冠脉造影影像对冠脉树进行三维重建,并结合TIMI帧计数方法计算患者实际的充血血流量进行计算流体力学(CFD)仿真与压力求解。不同于以往 FFR_{CT} 和cFFR, FFR_{QCA} 在CFD仿真中使用实际患者的稳态平均血流作为CFD仿真的边界条件,提高了计算精度并大大缩短了计算时间,整个分析过程一般不到10 min。临床验证结果表明在对中度狭窄病变功能学意义的判断中, FFR_{QCA} 有较高的精度。然而,该方法需要腺苷诱发最大充血,并且 FFR_{QCA} 需要重建冠脉树中所有可见分支,工作量仍然不小,限制该方法在繁忙的介入导管室的临床应用。第二阶段正式形成QFR技术,无需使用腺苷诱发冠脉最大充血,利用冠脉影像对病变血管段进行三维重建,通过冠脉三维重建获得该段的几何参数(血管直径与横截面积),再结合患者的冠脉血流数据,综合考虑不同程度狭窄、血管弯曲、锥状几何特点,实现快速计算狭窄两端的压力差及FFR。由于避免了对整个冠脉树的重建,显著降低了计算时间,且避免了使用腺苷等微循环扩张药,简化了临床应用过程。国际多中心临床验证研究证明QFR比定量冠脉造影的诊断精度有了很大的提

高。研究结果已于2016年10月发表在美国心脏病学会官方期刊^[13]。尽管该技术保证了可在导管室内用于在线评估冠脉病变的功能学意义,但是对造影的投照体位要求较高,血管重叠会影响重建精度,冠脉管腔形状不规则也会影响其计算精度。

光学相干断层成像(OCT)作为一种新型断层成像技术,可获得生物组织微米级分辨率的影像。该技术于1991年提出,首先在眼科疾病应用上获得巨大成功。2002年,美国麻省总医院首次将OCT应用于冠脉介入。随后,美国LightLab Imaging公司先后上市了采用时域OCT(TD-OCT)技术的两代机型,最高成像速率达到20帧/s,然而该扫描速度并未能满足临床介入手术的要求。2010年,LightLab Imaging公司又推出了基于频域OCT技术的OCT系统(C7-XR)及Dragonfly成像导管,成像速率达100帧/s(每帧包含500行轴向扫描),无需阻塞血管进行成像,随后成像速度进一步提高到180帧/s。日本Terumo公司近年来也推出了基于频域的血管内OCT系统(LUNAWAVETMTM OFDI)。实验室血管内OCT技术研究集中在超高速扫描与多模态成像。荷兰鹿特丹医学院最近研发了Heartbeat OCT,能有效避免心脏搏动引起的伪影。美国哈佛大学麻省总医院将OCT与近红外自发荧光结合实现OCT-NIRAF成像,对冠动脉斑块的坏死核有更好的识别。美国德州大学研发了双光源OCT成像技术,希望提高对斑块组织分子结构的鉴定。临床应用方面,血管内OCT在多个国家已得到较好的应用。在我国,哈尔滨医科大学附属第二医院、中国人民解放军总医院、阜外医院、上海东方医院等多家医院的临床研究团队在OCT临床应用方面进行了大量的探索,肯定了OCT高分辨率图像在评估易损斑块以及指导支架选择、置入的重要临床意义。但由于进口OCT设备及影像导管价格昂贵,OCT在国内医院的应用还不十分普及。

2.2 研究目标

融合OCT与血流动力学的一站式冠心病评估系统项目,由上海交通大学生物医学工程学院Med-X研究院牵头,中国人民解放军总医院、南京沃福曼医疗科技有限公司、博动医学影像科技(上海)有限公司与深圳医疗器械检测中心共同参与。针对冠心病患者准确识别罪犯病变与潜伏罪犯病变的重大临床问题,以同时降低总体医疗成本与心血管疾病的死亡率为指导原则,通过医学与工程紧密结合的跨学科交叉研究,实现精准生理功能评估与高分辨率血管腔内成像的关键技术突破,完成一站式冠心病评

估系统的研制与早期验证。

2.3 研究技术与方法

本项目研发的两项关键技术,即偏振敏感OCT成像与FFR计算方法,是评估冠心病诊疗的国际前沿技术与临床应用热点技术。其一,偏振敏感OCT技术将研制具有高组织类型区分能力的偏振敏感OCT成像系统及相匹配的光学传输系统,该系统可识别血管内易损斑块,实现高风险冠心病患者的早期诊断;其二,研究基于OCT成像的快速冠状动脉三维重建方法及个体化单位时间最大血流量的计算方法,进一步实现基于OCT成像的FFR精确计算与配准,该技术预期可准确识别导致缺血的罪犯血管病变,实现精确临床诊断并能用于引导优化冠状动脉支架置入手术。该项目将研制出FFR_{oct}一站式冠心病评估系统的样机,并进一步开展FFR_{oct}系统的检测与生物医学验证。经过初步验证FFR_{oct}系统评估冠状动脉粥样硬化斑块功能学意义的可行性与准确度,为下一步临床验证提供系统样机与预试验数据。

本项目从横向方向上分解为FFR计算与软件系统、OCT主机系统、生物医学验证和光纤导管系统4大部分,各部分间密切关联、协同配合;从纵向上,将以前期工作为基础,逐步集成推进。

关于FFR快速计算这一核心模块,拟采用流体力学的相关理论求解血管狭窄引起的压力差,其中关键是高精度冠状动脉三维重建以及个体化血流动力学的仿真计算。利用图像分割的理论和方法,在OCT影像上快速分割出血管管腔并进行三维重建。另一方面,结合冠脉造影影像序列上造影剂充盈的过程,利用图像配准理论和方法对影像序列上的感兴趣区域进行配准,再提取出感兴趣区域灰度随造影剂充盈的变化曲线,进而计算出通过感兴趣区域单位时间的血流量,为FFR的计算提供个体化的血流边界条件,进行后续FFR计算。

针对偏振敏感OCT成像这一核心技术,在团队前期研发的非偏振敏感OCT成像系统的基础上,加入对被测组织光学偏振敏感信息的提取和分析,从而通过被测组织光学偏振敏感信息变化测量其组织结构及特性的改变。采用保圆偏振敏感光纤的扫频偏振敏感OCT探测技术,实现对旋转扫描式光纤导管的入射光偏振敏感态的精确控制;采用基于偏振敏感复用技术解调偏振敏感信息,通过偏振敏感态相对变化计算组织的双折射参数随深度变化关系,从而得到双折射随组织深度变化的曲线。在成像导管研制方面,采用抗弯折光纤、头部更加柔软的微导

管与常规导管衔接,同时对常规导管的内壁进行特殊处理降低摩擦力,保证光纤导管在迂曲血管中顺畅穿越;采用性能优良的高速电机和稳定的驱动电路,以及对光纤探头进行抗震设计,保证光纤高速、稳定、匀速旋转,并以恒定速度实现镜头快速回撤。

3 结 语

本项目将研制的融合偏振敏感OCT与FFR的一站式冠心病评估系统,即将高精度影像解剖特征与生理功能相融合,可同时对靶血管(识别罪犯病变)与非即刻靶血管(识别潜在的罪犯病变)进行有效评估,具有很好的科学前沿性与临床实用性。本项目的研制有望达到国际领先水平,实现冠心病的精准评估,为冠心病患者的临床诊疗提供一个有效的方法,推动中国介入治疗水平的提高。

感谢“国家重点研发计划”对《融合光学相干断层成像与血流动力学的一站式冠心病评估系统》项目(2016YFC0100500)的资助。

【参考文献】

- [1] ROTH G A, FOROUZANFAR M H, MORAN A E, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(14): 1333-1341.
- [2] TOTH G, HAMILOS M, PYXARAS S, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4 000 coronary stenoses[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(40): 2831-2838.
- [3] TU S, BARBATO E, KÖSZEGI Z, et al. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(7): 768-777.
- [4] TU S, ECHAVARRIA-PINTO M, BIRGELEN C V, et al. Fractional flow reserve and coronary bifurcation anatomy: a novel quantitative model to assess and report the stenosis severity of bifurcation lesions[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(4): 564-574.
- [5] PIJLS N H, KLAUSS V, SIEBERT U, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry[J]. *Circulation*, 2002, 105(25): 2950-2954.
- [6] 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.
- [7] 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[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(19): 1989-1997.
- [8] MIN J K, LEIPSIC J, PENCINA M J, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography[J]. *J Am Med Assoc*, 2012, 308(12): 1237-1245.
- [9] GAUR S, ACHENBACH S, LEIPSIC J, et al. Rationale and design of the HeartFlowNXT (HeartFlow analysis of coronary blood flow using CT angiography: next steps) study[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2013, 7(5): 279-288.
- [10] MORRIS P D, RYAN D, MORTON A C, et al. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions: results from the VIRTU-1 (VIRTUal fractional flow reserve from coronary angiography) study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(2): 149-157.
- [11] SCHRAUWEN J T, WENTZEL J J, STEEN A F, et al. Geometry-based pressure drop prediction in mildly diseased human coronary arteries[J]. *J Biomech*, 2014, 47(8): 1810-1815.
- [12] TAR B, BAKK S, BERES Z, et al. The effect of the sensor position of the pressure wire distal to a coronary stenosis on the calculated fractional flow reserve [C]. *Computing in Cardiology Conference (CinC)*, 2013.
- [13] TU S, WESTRA J, YANG J, et al. Diagnostic accuracy of fast computational approaches to derive fractional flow reserve from diagnostic coronary angiography the international multicenter FAVOR pilot study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(19): 2024-2035.

(编辑:陈丽霞)



涂圣贤 博士,上海交通大学博士生导师,“东方学者”特聘教授,欧洲心脏病学会 Fellow(FESC)。主要从事三维影像技术的研发及血流动力学的临床应用研究,是基于造影影像的FFR计算方法(FFR_{QCA} 与QFR)的创始人。2008年3月开始任职于荷兰 Medis 医学影像系统公司应用研究部,同时攻读荷兰莱顿大学医学中心博士学位,并于2012年2月获得荷兰莱顿大学优秀博士学位(cum laude)。2014年7月入职上海交通大学。近5年在心血管介入治疗知名临床期刊JACC及其介入子刊发表多篇论文。目前担任 The International Journal of Cardiovascular Imaging 副主编,曾/现担任 TCT、EuroPCR、CIT、SCC、CBS 与 CICI 等多个心血管介入临床大会的 Guest Faculty/主席团成员。