

# 冠脉生理学检测技术发展2021年研究进展

霍云龙

(上海交通大学 生命科学技术学院, 力学生物学研究所, 上海 200240)

**摘要:**心血管疾病是危害人类生命健康最严重的疾病之一,中国每5人中就有2人死于心血管疾病。心肌缺血是重要的心血管疾病之一。心肌血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)用于量化心外膜下冠状动脉狭窄是否产生心肌缺血;微血管阻力指数(index of microcirculatory resistance, IMR)是定量评价冠脉微循环状态的有创指标。传统FFR和IMR测量临床上依靠导丝,在最大充血态下进行介入测量,临床上辅助心肌缺血的诊断。基于冠脉造影的caFFR和caIMR(coronary angiography-derived FFR and IMR)无需介入操作、无需血管扩张药物、无禁忌症限制,可以快速同步计算FFR和IMR,进而辅助冠脉介入手术的诊疗。本文总结了近年来基于冠脉造影的caFFR和caIMR以及其他冠脉生理学检测技术的研究进展。进一步开展基于造影的FFR和IMR组合研究,从宏观到微观开展冠脉功能学研究具有重要的临床价值。

**关键词:**冠脉循环;冠脉造影;血流储备分数;微血管阻力指数;生理学检测;心血管生物力学

**中图分类号:** R 318.01      **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2022.03.002

## Research Progress of Coronary Physiological Evaluation Development in 2021

HUO Yunlong

(*Institute of Mechanobiology and Medical Engineering, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China*)

**Abstract:** Cardiovascular disease is one of the most serious diseases endangering human life and health. In China, 2 out of every 5 people die of cardiovascular diseases. Myocardial ischemia is one of the important cardiovascular diseases. Fractional flow reserve (FFR) is used to quantify myocardial ischemia in epicardial stenoses. Index of microvascular resistance (IMR) is an invasive index for quantitative evaluation of coronary microcirculation. Traditional FFR and IMR measurements rely on guide wires to perform interventional measurements under the maximum hyperemia state, so as to assist the diagnosis of myocardial ischemia clinically. Coronary angiography-derived FFR and IMR without using invasive pressure-wire measurement, hyperemic stimulus and contraindications can assist the diagnosis and treatment of percutaneous coronary intervention by fast simultaneous calculation of FFR and IMR. In this review, the research progress of coronary angiography-derived FFR and IMR as well as other coronary physiological evaluation in recent years were summarized. It is of great clinical value to further study the combination of coronary angiography-derived FFR and IMR in functional research of coronary circulation from macro to micro.

**Key words:** coronary circulation; coronary angiography; fractional flow reserve (FFR); index of microcirculatory resistance (IMR); physiological evaluation; cardiovascular biomechanics

心血管疾病是危害人类生命健康最严重的疾病之一,其巨额的防治费用成为家庭、社会和国家的沉重负担。心血管疾病防治是人民生命健康领域重大需求问题。2020年,习近平主席首次把“面向人民生命健康”列为“十四五”期间我国科技事业发展的重要战略方向之一。《中国防治慢性病中长期规划(2017—2025年)》,要求做好未来5~10年心脑血管疾病等慢性病防治工作,降低就医负担,保障人民健康。人体血液循环过程,包含血液流动、血细胞和血管变形、血液和血管相互作用等,蕴藏着丰富的力学规律。心血管疾病的发生与发展受诸多体内外因素的影响,力学因素在其中有直接而明显的重要作用。心血管生物力学(cardiovascular biomechanics)研究不仅对揭示正常血液循环机理,认识血管生长、发育与衰老的自然规律,而且对阐明心血管疾病的发病机理以及提供诊断与防治的原理,包括新药物和新技术的研发,都有着重要的理论和临床转化应用意义<sup>[1]</sup>。

传统冠脉CT血管造影(CT angiography, CTA)检查是临床常用的一种冠心病诊断技术。但是,CTA检查只能在一定程度上反映冠脉血管的狭窄程度,而不能直接反映冠脉的供血功能。因为钙化斑块和分叉病变的影响,临床上单纯基于CTA的冠心病初筛诊断准确率并不高,导致超过70%初筛有问题的患者并没有心脏功能性缺血,却在后续又去做了不必要但在现阶段被认为是诊断冠状动脉狭窄和形态的“金标准”的冠脉血管造影(coronary angiography)。这样不仅增加了患者医疗风险和经济负担,而且造成医疗资源浪费<sup>[2]</sup>。

心肌血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)的数值变化可以反映心外膜下冠状动脉(血管直径大于0.5 mm)狭窄病变对心肌血供的影响程度或者病变解除后心肌缺血的改善程度,故FFR是十分重要的冠脉循环功能学评价参数,用于量化冠状动脉狭窄是否产生心肌缺血。只有准确评价冠脉供血功能,才能实现冠心病的精准治疗。FFR作为冠心病的最重要诊断指标被欧洲、美国、中国和日本等国家和地区的心血管临床介入治疗指南列为最高标准推荐(IA类推荐),是临床医生判断是否安装血管支架的“金标准”(FFR>0.80药物治疗;FFR≤0.80介入治疗)<sup>[3-6]</sup>。然而,传统的FFR技术

是一种有创测量技术,临床上依靠压力导丝(主要为Abbott和Philips公司产品),在腺苷类药物导致血管最大舒张态下,通过有创的冠状动脉介入法来测量FFR。

微血管阻力指数(index of microcirculatory resistance, IMR)是现阶段最稳定和准确的定量评价冠脉微循环(血管直径小于0.2 mm)状态的有创指标,被欧洲、中国、日本和美国等国家和地区的心血管临床介入治疗指南列为次高标准推荐(IIA类推荐)<sup>[7-9]</sup>。稳定和准确评价冠脉微循环功能状态,对于临床精确诊断和治疗无明显冠状动脉狭窄患者的心肌缺血显得十分重要。现阶段,临床上也是依靠通过压力导丝(或者温度导丝,主要为Abbott公司产品),在腺苷类药物导致血管最大舒张态下,通过向冠状动脉注入生理盐水(至少3次)测量IMR。

这类依靠导丝测量FFR或IMR的技术存在耗时长、增加术中风险、手术操作不方便和价格昂贵等缺点,不适合用于冠心病筛查诊断,故在临床推广受阻。为此,发明基于数值模拟的非冠脉介入的无创FFR或IMR评价新技术,可避免上述有创介入技术的诸多缺点,而具有广泛的临床应用价值。

## 1 基于冠脉CTA的FFR(CTA-FFR)

基于冠脉CTA的FFR(CTA-FFR)技术是一种无创冠脉功能学早期诊断筛查技术,可减少不必要的有创冠脉造影和冠脉介入手术(percutaneous coronary intervention, PCI)。基于患者的冠脉CTA扫描,该技术三维重构心外膜下冠状动脉树,然后基于流体力学原理计算FFR值。无创CT-FFR技术可以采用患者体外测量压力近似评估主动脉压,然而,针对这一计算流体力学仿真的最大困难在于无法精确评估心外膜下冠状动脉树的出口边界条件。基于血管标度律,本研究团队成功地建立了心外膜下冠状动脉树的出口阻力模型<sup>[10]</sup>。美国上市公司HeartFlow采用该阻力模型发展了一款CTA-FFR软件(FFRCT),证明了无创CTA-FFR技术在保证安全性的基础上减少了有创性冠脉造影的使用量<sup>[11-13]</sup>。2015年,苏州润迈德医疗科技有限公司研发了一款完全中国自主知识产权的CTA-FFR评价技术(FlashCT FFR)。基于斑块分型和灰度区间阈值,建立了新的模型,对钙化斑块的识别进行优化;基

于心肌体积和冠脉血管走形,以无创方式评估冠脉血管血流情况;用流速替代压力作为边界条件提高了计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)模型的计算精度和速度。在拥有高度钙化斑块的冠心病患者中,FlashCT FFR 与传统的压力导丝测量 FFR 对比,准确性达到 85%<sup>[14]</sup>。FlashCT FFR 的临床应用减少了冠脉血管造影患者的数量,降低了患者医疗风险和经济负担,避免了医疗资源的浪费。CT-FFR 在临床应用中是一种无创的冠心病早期诊断筛查手段,可减少不必要的有创的冠脉造影,但是国外近万例患者的统计分析表明,在临界病变区域的 CTA-FFR 与传统的压力导丝测量 FFR 对比,准确性不到 70%<sup>[15]</sup>。

## 2 基于冠脉造影的 FFR (caFFR)

冠脉造影是诊断冠状动脉狭窄和形态的“金标准”<sup>[2]</sup>。因此,基于冠脉造影的 FFR (造影 FFR) 技术成为临床冠心病诊断的精确手段。造影 FFR 通过 TIMI 帧数法获得冠状动脉的血流速度,可以精准确定边界条件。但是,为了让临床医生及时做出临床判断、减少介入手术风险,现有的造影 FFR 计算技术(如 QFR 和 FFR<sub>angio</sub>)通常采用简化理论模型或者经验公式来处理数据,这样就会忽略掉很多有用信息,如非线性项、狭窄入口压力变化和狭窄下游涡量等,从而导致计算精度降低,总体准确性在 86%~92% 之间,临界病变( $0.75 \leq FFR \leq 0.85$ )准确性在 73%~86% 之间<sup>[16-18]</sup>。

CFD 可以精确得到极其复杂问题的流场内的各个位置上的基本物理量分布,以及这些物理量随时间的变化情况<sup>[19-21]</sup>。但是,在冠脉血管的层流计算中,现有的 CFD 模型通常需要 0.5~2.0 h 计算时间,这极大地限制了 CFD 模型的临床应用。本研究团队提出了一个新的优化计算流体力学模型,用于心外膜下冠状动脉血流计算(见图 1)<sup>[22]</sup>。通过分区计算、网格优化和非线性项迭代优化等多种技术,在确保 CFD 模型计算精度的前提下,该模型提高了计算速度 2 个数量级。在冠脉血管的层流计算中,应用该技术仅仅需要 15~30 s 即可完成,故该技术可实时有效地应用于造影 FFR 诊断和 PCI 术后评价。进一步设计了实时主动脉压监测系统,结合优化的 CFD 新模型,显著提高了造影 FFR 诊断

精度。基于这几项技术,苏州润迈德医疗科技有限公司研发了造影 FFR 精确诊断产品(coronary angiography-derived FFR, caFFR),并在 2018 年底完成了多中心临床研究(6 家医院 330 例患者)。双盲对照临床研究表明,与 Abbott 公司压力导丝测量的 FFR 对比,caFFR 准确性达到了 95.7%,敏感性和特异性为 90.4% 和 98.6%<sup>[22]</sup>。产品 caFFR 在临界病变区域( $0.75 \leq FFR \leq 0.85$ )的准确性为 90%,远高于其他商业化的基于冠脉造影的 FFR 产品。此外,Ai 等<sup>[23]</sup>研究发现,PCI 术后 caFFR 以及支架前后 caFFR 差值可用于预测与 PCI 相关的心血管不良事件风险;Li 等<sup>[24]</sup>基于 caFFR 技术,评价了临界病变中血管内超声(intra vascular ultra sound, IVUS)参数检测的准确性。

1. CT-FFR用于影像科筛查,可以提高冠脉CT的诊断精度,减少不必要的造影操作



2. 造影FFR用于心内科,执行精准的冠脉生理学评估,判断是否安装血管支架  
造影IMR定量评价冠脉微循环功能状态,扩展临床适应症到急性心肌梗死

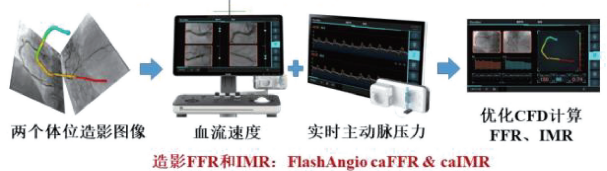


图 1 基于 CFD 和冠脉影像学无创精确诊断 FFR 和 IMR 示意图  
Fig.1 Schematic diagram of CFD and coronary angiography-derived FFR and IMR for non-invasive accurate diagnosis

后续还提出了 caDPR (coronary angiography-derived diastolic pressure ratio, cutoff = 0.89)<sup>[25]</sup> 和 coronary angiography-derived cFFR (cutoff = 0.94)<sup>[26]</sup> 两个基于造影的静息态下的生理学参数。这两个参数无需血管扩张模型,可以更真实还原患者静息生理状态。静息生理态冠脉循环功能学评价参数辅助 caFFR 可以进一步提高冠脉疾病诊断准确度。基于造影的冠脉循环功能学评价新技术 caFFR、caDPR 和 coronary angiography-derived cFFR 的广泛临床应用将会提升冠脉疾病诊疗效果,更好地助力推动我国心血管疾病精准医疗的发展。

### 3 基于冠脉造影的 IMR (caIMR)

临床上,冠心病治疗集中于修复心外膜下病变大中动脉,很少考虑微循环治疗手段。这是因为心脏的血供,除了其外膜上下百根大中动脉外,整体冠状循环的动静脉树包含了几百万根微小血管,现有技术手段很难预测小动脉和小静脉中的血流分布。微血管性心绞痛(microvascular angina, MVA)的特征是冠状动脉正常的患者和冠状动脉微血管功能障碍引起的心肌缺血<sup>[27-28]</sup>。在导管室中,这类患者超过50%<sup>[29-30]</sup>。IMR是现阶段最稳定评价冠脉微循环状态的量化指标。与冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)、充血性心肌阻力(hyperemic microvascular resistance, HMR)、充血性狭窄阻力(hyperemic stenosis resistance, HSR)等血流动力学参数相比,IMR具有显著的可重复性<sup>[9,31]</sup>。本研究团队提出了无需血管扩张药物、仅基于冠脉造影的IMR(coronary angiography-derived IMR, caIMR, 造影IMR)冠脉血供诊断与评价技术<sup>[32-35]</sup>。基于冠脉造影,通过实时主动脉压力波监测,结合TIMI帧数法获得冠状动脉舒张态的血流速度( $v_{diastole}$ ),主动脉波结合血管扩张模型得到最大充血态下的主动脉平均压力(mean aortic pressure, MAP)。造影IMR的计算公式如下:

$$caIMR = MAP \cdot caFFR \cdot L / (K \cdot v_{diastole})$$

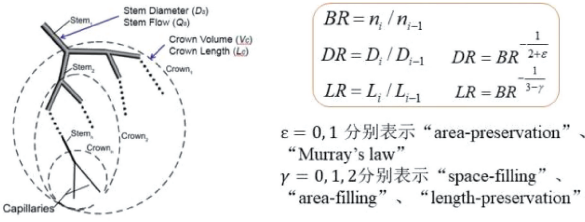
式中: $L$ 为冠脉血管从入口到最低端的长度, $L=7.5\text{ cm}$ 。缺血伴非阻塞性冠脉疾病(微血管病变)与急性心肌梗死(血栓导致微循环障碍)的发病机制不同。在缺血伴非阻塞性冠脉疾病患者中,与导丝测量的IMR对比(IMR $\geq 25$ 有微循环障碍;IMR $< 25$ 微循环正常),caIMR展示了良好的一致性<sup>[34]</sup>。309例ST段抬高急性心肌梗死患者治疗靶病变血管后,caIMR $> 40$ 的患者10年期死亡率和心衰率远高于caIMR $\leq 40$ 的患者<sup>[33]</sup>。caFFR和caIMR的有机结合提升了冠脉疾病诊断准确度,提高了灰区测量精准度,从而达到对冠脉造影患者功能学诊断的全面覆盖。

### 4 血管标度律辅助诊断弥漫性冠状动脉病变

冠状动脉粥样硬化通常是弥漫性的。粥样斑块的破裂多发生在动脉狭窄率小于50%的区域,进而

导致心肌缺血和心肌梗死。弥漫性冠状动脉病变的精确诊断是临床极为常见,但又缺乏有效手段的难点问题。血管造影术是诊断冠状动脉狭窄的“金标准”,但是在弥漫性冠状动脉病变的诊断中,由于缺少正常动脉作为参照物,血管造影术经常无法确定动脉狭窄率,从而造成大比例的误诊。尽管血管内超声可用来诊断弥漫性冠状动脉病变,但它是一种有创的介入手段,且费用昂贵。因此,研究一种无创的非介入技术来精确诊断弥漫性冠状动脉病变成为心血管基础与临床研究者的重要工作目标之一。

针对弥漫性冠状动脉病变的诊断,已有的研究通常聚焦于病变部位进行研究,其结果与临床差异明显。如果把心脏外膜下冠状动脉树看作一个整体,在拥有分形和自相似特性的树状结构中,充分考虑病变部位及其上下游之间的关系,则有可能对冠状动脉分叉病变和弥漫性冠状动脉病变实施精准的诊断和治疗。标度律(scaling law)是指某种物理量在不同情况下所满足的同一规律,例如最常见的幂律规律(power law)。标度律表征基本的自然规律,具有显著的简单性,许多生理和生化过程,如心率和代谢率等,与身体的表面积和质量(或体积)之间存在一定的比例关系。具有分形和自相似特性的血管树也必然遵循标度律,即血管标度律(scaling law of vascular trees)<sup>[10,36]</sup>。血管标度律的研究为弥漫性冠状动脉病变的精确诊断提供基于生物力学的新理论和新措施。基于血管树的分形和自相似特性和血管树中的能量最小消耗原理,提出了3个血管标度律,流量-直径( $Q_s = K_{QD} D_s^{7/3}$ )、体积-直径( $V_c = K_{VD} D_s^3$ )、长度-体积( $L_c = K_{LV} V_c^{7/9}$ )的指数为常数7/3、3、7/9(见图2)<sup>[10,36]</sup>。基于冠状动脉计算机断层扫描血管成像(冠脉CT),三维重构心脏外膜下冠状动脉树,进而确定长度-体积( $L_c = K_{LV} V_c^{7/9}$ )标度律的比例系数( $K_{LV}$ )。该系数可以反映弥漫性冠状动脉疾病的程度<sup>[37-38]</sup>。基于冠脉CT,本研究团队在弥漫性冠状动脉疾病组和正常对照组的冠状动脉树中,分别确定了长度-体积标度律的比例系数,发现弥漫性冠状动脉疾病患者的 $K_{LV} \geq 23$ ,而正常对照组的 $K_{LV} < 23$ 。 $K_{LV}$ 的大小可以精确反映弥漫性冠状动脉疾病的程度<sup>[10,38]</sup>。



基于分形和自相似特性, 在一个血管树中定义了 Stem-Crown 体系及相关参数

基于能量最小消耗原理, 导出:

$$V_c = K_{Vc} D_s^3 \text{ 及 } \left[ \frac{V_c}{(V_c)_{\max}} \right] = \left[ \frac{D_s}{(D_s)_{\max}} \right]^3$$

$$Q_s \propto L_c \text{ 及 } \left[ \frac{Q_s}{(Q_s)_{\max}} \right] = \left[ \frac{L_c}{(L_c)_{\max}} \right]$$

$$Q_c = K_{Qc} D_s^2 \text{ 及 } \left[ \frac{Q_c}{(Q_c)_{\max}} \right] = \left[ \frac{D_s}{(D_s)_{\max}} \right]^2$$

$$L_c = K_{Lc} V_c^{\frac{2}{3}} \text{ 及 } \left[ \frac{L_c}{(L_c)_{\max}} \right] = \left[ \frac{V_c}{(V_c)_{\max}} \right]^{\frac{2}{3}}$$

体积-直径、流量-直径、流量-长度、长度-体积等血管标度律

图 2 血管标度律的理论建立

Fig.2 Establishment of scaling law of vascular trees

## 5 展望

基于影像学的功能学诊断近些年蓬勃发展。在同一患者的功能学测量中, 同依靠导丝测量 FFR 和 IMR 相对比, caFFR 和 caIMR 均展示了很好的一致性(95.7% 和 94.7%)。下一步需要开展 caFFR 对比 FFR 指导经皮冠状动脉介入治疗策略的前瞻性、多中心、盲法、随机、非劣效临床试验。对比压力导丝测量的 FFR, caFFR 在指导对冠状动脉中度狭窄患者实施经皮冠状动脉介入治疗策略上, 是否具有非劣的临床效果和成本效益, 来进一步验证 caFFR 产品的临床应用价值。同样, 针对 caIMR, 也需要开展类似的临床试验。此外, 还需加大力度开展 caFFR 和 caIMR 组合在一起的临床研究, 建立冠脉功能学从宏观到微观全覆盖的诊疗体系。

## 6 结论

冠脉功能学评估对于冠心病的精准治疗起到重要作用。传统的依靠导丝测量 FFR 或 IMR 的技术耗时长、增加术中风险、手术操作不方便和价格昂贵等诸多缺点, 不适合用于冠心病筛查诊断, 临床推广受阻。在安全的前提下, caFFR 产品无需介入操作、无需血管扩张药物、无禁忌症限制, 可以快速计算 FFR 值, 指导 PCI 手术治疗, 有望替代依靠导丝测量 FFR 产品; caIMR 产品也无需使用压力导丝、无需血管扩张药物、无需额外手术和操作, 2~

3 min 可获取 IMR 的值, 可以量化冠状动脉微循环功能障碍。

## 参考文献:

- [1] HAN Y, HUANG K, YAO QP, *et al.* Mechanobiology in vascular remodeling [J]. Nat Sci Rev, 2018, 5(6): 933-946.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] PIJLS NH, 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.
- [5] PIJLS NH, VAN SON JA, KIRKEEIDE RL, *et al.* Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. Circulation, 1993, 87(4): 1354-1367.
- [6] LAWTON JS, TAMIS-HOLLAND JE, BANGALORE S, *et al.* 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(2): e121-e129.
- [7] FEARON WF, BALSAM LB, OMAR FAROUQUE HM, *et al.* Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation [J]. Circulation, 2003, 107(25): 3129-3132.
- [8] AARNOUDSE W, FEARON WF, MANOHARAN G, *et al.* Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance [J]. Circulation, 2004, 110(15): 2137-2142.
- [9] FEARON WF, AARNOUDSE W, PIJLS NHJ, *et al.* Microvascular resistance is not influenced by epicardial coronary artery stenosis severity: Experimental validation [J]. Circulation, 2004, 109(19): 2269-2272.
- [10] HUO Y, KASSAB GS. Scaling laws of coronary circulation in health and disease [J]. J Biomech, 2016, 49(12): 2531-2539.
- [11] KOO BK, ERGLIS A, DOH JH, *et al.* Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (diagnosis of ischemia-causing stenoses obtained via noninvasive fractional flow reserve) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(19):

- 1989-1997.
- [12] MIN JK, LEIPSIC J, PENCINA MJ, *et al.* Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography [J]. *JAMA*, 2012, 308(12): 1237-1245.
- [13] TAYLOR CA, FONTE TA, MIN JK. 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.
- [14] YANG L, XU L, HE J, *et al.* Diagnostic performance of a fast non-invasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography: An initial validation study [J]. *Clin Radiol*, 2019, 74(12): 973.e1-973.e6.
- [15] COOK CM, PETRACO R, SHUN-SHIN MJ, *et al.* Diagnostic accuracy of computed tomography-derived fractional flow reserve: A systematic review [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(7): 803-810.
- [16] XU B, TU SX, QIAO SB, *et al.* Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(25): 3077-3087.
- [17] FEARON WF, ACHENBACH S, ENGSTROM T, *et al.* Accuracy of fractional flow reserve derived from coronary angiography [J]. *Circulation*, 2019, 139(4): 477-484.
- [18] WESTRA J, ANDERSEN BK, CAMPOET G, *et al.* Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: The FAVOR II Europe-Japan study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(14): e009603.
- [19] HUO Y, FINET G, LEFEVRE T, *et al.* Which diameter and angle rule provides optimal flow patterns in a coronary bifurcation? [J] *J Biomech*, 2012, 45(7): 1273-1279.
- [20] FINET G, HUO YL, RIOUFOL G, *et al.* Structure-function relation in the coronary artery tree: From fluid dynamics to arterial bifurcations [J]. *EuroIntervention*, 2010, 6: J10-J15.
- [21] FENG Y, LIU J, FAN TT, *et al.* Vertebral artery stenoses contribute to the development of diffuse plaques in the basilar artery [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 168.
- [22] LI JP, GONG YJ, WANG WM, *et al.* Accuracy of computational pressure-fluid dynamics applied to coronary angiography to derive fractional flow reserve: FLASH FFR [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(7): 1349-1356.
- [23] AI H, ZHENG NX, LI L, *et al.* Agreement of angiography-derived and wire-based fractional flow reserves in percutaneous coronary intervention [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 654392.
- [24] LI M, CHEANG I, HE Y, *et al.* Lesion length improves diagnostic accuracy of intravascular ultrasound for detecting functional intermediate coronary stenosis evaluated with coronary angiography-derived fractional flow reserve in non-left main artery [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 715514.
- [25] GONG Y, FENG Y, YI T, *et al.* Coronary angiography-derived diastolic pressure ratio [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 596401.
- [26] GONG YJ, ZHENG B, YI T, *et al.* Coronary angiography-derived contrast fractional flow reserve [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2022, 99(3): 763-771.
- [27] CANNON RO, EPSTEIN SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries [J]. *Am J Cardiol*, 1988, 61(15): 1338-1343.
- [28] Kunadian V, CHIEFFO A, CAMICI PG, *et al.* An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European society of cardiology working group on coronary pathophysiology & microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international study group [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(37): 3504-3520.
- [29] FORD TJ, STANLEY B, SIDIK N, *et al.* 1-year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(1): 33-45.
- [30] FORD TJ, STANLEY B, GOOD R, *et al.* Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: The CorMicA trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(23 Pt A): 2841-2855.
- [31] PAGONAS N, GROSS CM, LI MJ, *et al.* Influence of epicardial stenosis severity and central venous pressure on the index of microcirculatory resistance in a follow-up study [J]. *EuroIntervention*, 2014, 9(9): 1063-1068.
- [32] DAI N, CHE WL, LIU L, *et al.* Diagnostic value of angiography-derived IMR for coronary microcirculation and its prognostic implication after PCI [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 735743.
- [33] CHOI KH, DAI N, LI Y, *et al.* Functional coronary angiography-derived index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(15): 1670-1684.
- [34] AI H, FENG Y, GONG Y, *et al.* Coronary angiography-derived index of microvascular resistance [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 605356.
- [35] ABDU FA, LIU L, MOHAMMED AQ, *et al.* Prognostic impact of coronary microvascular dysfunction in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries [J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 92: 79-85.
- [36] HUO Y, KASSAB GS. Intraspecific scaling laws of vascular trees [J]. *J R Soc Interface*, 2012, 9(66): 190-200.
- [37] HUO Y, CHOY JS, WISCHGOLL T, *et al.* Computed tomography-based diagnosis of diffuse compensatory enlargement of coronary arteries using scaling power laws [J]. *J R Soc Interface*, 2013, 10(81): 20121015.
- [38] HUO Y, WISCHGOLL T, CHOY JS, *et al.* CT-based diagnosis of diffuse coronary artery disease on the basis of scaling power laws [J]. *Radiology*, 2013, 268(3): 694-701.