

血管内超声及虚拟组织学评估冠状动脉血管重构与斑块成分的关系

谭强, 王庆胜, 杨红梅, 张 扬, 韩桂华, 马 卉, 李 扬, 张双月

(河北医科大学附属秦皇岛市第一医院心脏内科, 河北省秦皇岛市 066000)

[关键词] 血管内超声; 虚拟组织学; 斑块成分; 血管重构

[摘要] **目的** 应用血管内超声及虚拟组织学技术检测冠心病患者的冠状动脉重构与斑块成分之间的关系。**方法** 对 41 例冠心病患者行血管内超声及虚拟组织学检查, 根据其重构指数分为正性重构组($n=19$)及负性重构组($n=22$), 检测并比较两组的斑块负荷、血管面积、管腔面积以及斑块成分等。**结果** 与负性重构组比较, 正性重构组最小管腔处血管面积($17.95\pm 4.25\text{ mm}^2$ 比 $11.44\pm 2.13\text{ mm}^2$)、管腔面积($6.02\pm 1.85\text{ mm}^2$ 比 $4.98\pm 1.06\text{ mm}^2$)、斑块负荷($63.83\%\pm 7.89\%$ 比 $63.83\%\pm 7.89\%$)均显著增大($P<0.05$)。虚拟组织学显示正性重构组比负性重构组坏死成分比例增加($30.38\%\pm 9.33\%$ 比 $17.19\%\pm 11.31\%$, $P=0.001$)、纤维成分比例减少($44.61\%\pm 14.93\%$ 比 $61.08\%\pm 14.81\%$, $P=0.002$)、钙化和纤维脂质比例无明显差异($P>0.05$)。重构指数与坏死成分比例呈正相关($r=0.373$, $P=0.023$)。**结论** 冠状动脉的正性重构伴随着坏死核心增加, 正性重构可能是冠状动脉斑块不稳定的表现。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Relationship Between Vascular Remodeling and Plaque Composition Evaluated by Intravascular Ultrasound-Virtual Histology Study

TAN Qiang, WANG Qing-Sheng, YANG Hong-Mei, ZHANG Yang, HAN Gui-Hua, MA Hui, LI Yang, and ZHANG Shuang-Yue

(Department of Cardiology, First Hospital of Qinhuangdao, Hebei Medical University, Qinhuangdao, Hebei 066000, China)

[KEY WORDS] Intravascular Ultrasound; Virtual Histology; Plaque Composition; Vascular Remodel

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate relationship between positive vascular remodeling and plaque composition in culprit coronary artery. **Methods** The study analyzed 41 patients with coronary artery disease that underwent intravascular ultrasound-virtual histology examination in a culprit lesion. Patients were divided into positive remodeling (PR) group or negative remodeling (NR) group according to remodeling index (RI). **Results** Compared with negative remodeling patients, patients with positive remodeling had bigger EEM area ($17.95\pm 4.25\text{ mm}^2$ vs $11.44\pm 2.13\text{ mm}^2$), lumen area ($6.02\pm 1.85\text{ mm}^2$ vs $4.98\pm 1.06\text{ mm}^2$), and plaque burden ($63.83\%\pm 7.89\%$ vs $63.83\%\pm 7.89\%$; $P<0.05$). Virtual histology analysis showed PR group had higher necrotic core ($30.38\%\pm 9.33\%$ vs $17.19\%\pm 11.31\%$; $P=0.001$) and lower fibrous ratio ($44.61\%\pm 14.93\%$ vs $61.08\%\pm 14.81\%$; $P=0.002$) than NR group. There were no significant difference in calcium area and fibrous-fatty area between the two groups. RI showed significant positive correlation with necrotic core ($r=0.373$, $P=0.023$). **Conclusions** Positive remodeling in a culprit lesion is associated with the increased ratio of necrotic core. Positive remodeling may be one characteristic of plaque vulnerability.

血管重构 (vascular remodeling) 是指动脉粥样硬化过程中外弹力膜 (external elastic membrane, EEM) 面积增加或减少, 当 EEM 面积代偿性扩张时

称为正性重构, 而病变处 EEM 面积缩小则定义为负性重构^[1]。既往研究发现急性冠状动脉综合征患者更易发生正性重构, 而稳定冠心病患者负性重

[收稿日期] 2015-12-10

[修回日期] 2016-09-15

[基金项目] 秦皇岛市科技支撑计划资助 (201401A165)

[作者简介] 谭强, 博士, 主任医师, 研究方向为血管新生及介入治疗, E-mail 为 qhdtanqiang@aliyun.com。王庆胜, 硕士, 主任医师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 qswang@126.com。杨红梅, 硕士, 主任医师, 研究方向为冠心病, E-mail 为 hongmeiy@aliyun.com。

构更为多见^[2]。因此,研究者认为正性重构是冠状动脉病变进展或不稳定的表现之一,在临床中具有重要的意义。血管重构受多种因素影响,近年来通过血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)研究发现,重构可能与斑块的成分相关^[3]。然而目前的研究大多采用灰阶超声,尽管灰阶超声可以提供冠状动脉斑块的形态^[4],但无法区分纤维与脂质成分,因此存在很大的局限性。而虚拟组织学(virtual histology, VH)通过分析 IVUS 回声的射频信号,对斑块组织成分进行模拟显像,从而将斑块分为纤维、纤维脂质、坏死核心及钙化组织,极大提高了识别斑块成分的精确度^[5]。本研究应用虚拟组织学技术,评估动脉粥样斑块成分与血管重构的关系,以便为今后的临床工作提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析本院 2010 年 3 月~2015 年 3 月冠状动脉造影确诊冠心病并行血管内超声及虚拟组织学检查的患者。均除外心肌病、心脏瓣膜病、心房颤动、急性心肌梗死、肿瘤、血管严重钙化、扭曲等。共纳入患者 41 人,根据血管内超声结果分为正性重构组和负性重构组,两组患者一般资料见表 1。本研究通过了本院伦理委员会的伦理审查,并经患者知情同意。

1.2 冠状动脉造影术

采用美国 GE 数字平板心血管造影机(Innovo 2100),常规经桡动脉行选择性冠状动脉造影。罪犯血管定义为冠状动脉造影发现的血管狭窄最严重处并有相应的心电图改变。

1.3 血管内超声及虚拟组织学检查

对罪犯血管行血管内超声检查。应用美国 volcano 公司血管内超声仪(探头频率 20 MHz)。在肝素抗凝和冠状动脉内注射硝酸甘油后,将 2.9F 的 IVUS 导管通过导引钢丝放至病变远端至少 10 mm,采用自动回撤装置,以 0.5 mm/s 的速度自动回撤至病变近端。一名经验丰富的医生应用 Volcano 血管超声工作站行离线分析。

罪犯病变为冠状动脉造影管腔最明显狭窄的部位(最小管腔处)。近端参考段定义为罪犯病变近端含有少量斑块且无分支的部位;远端参考段定义为罪犯病变远端含有少量斑块且无分支的部位。分别测定病变处及近端参考及远端参考段血管外弹力膜(EEM)面积、管腔面积(luman area, LA)。斑

块面积为外弹力膜面积与管腔面积之差,斑块负荷(plaque burden)为最小管腔处斑块面积/EEM 面积。血管重构指数(remodeling index, RI)为病变部位 EEM 面积与近端参考段 EEM 及远端参考段 EEM 均值之比,RI≥1 为正性重构,RI<1 为负性重构^[6]。

在虚拟组织学模式下,分析最小管腔处斑块成分。将冠状动脉粥样硬化斑块成分分为 4 种:纤维组织(绿色)、纤维脂质(黄绿色)、钙化组织(白色)、坏死核心(红色)。记录各种斑块成分的绝对面积及比例。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17 软件包进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两样本均数的比较若方差齐采用 *t* 检验,方差不齐采用 *t'* 检验;两样本率的比较采用卡方检验。相关性检验采用 pearson 相关法。以 *P*<0.05 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料的比较

如表 1 所示,两组患者年龄、性别、家族史、吸烟、高血压史、糖尿病史等无显著差异(*P*>0.05);生化指标如总胆固醇、甘油三酯、血糖水平等也无显著差异(*P*>0.05),两组患者一般情况具有可比性。

表 1. 两组冠心病患者一般资料的比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1. Comparison of the general data between the two groups of patients with coronary heart disease($\bar{x}\pm s$)

指标	正性重构组 (<i>n</i> = 19)	负性重构组 (<i>n</i> = 22)	<i>t</i> 或 卡方值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	65.12±10.35	65.42±10.26	0.135	0.893
性别(男/女)	12/7	13/9	0.071	0.790
吸烟史(例)	8(42.11%)	9(40.91%)	0.006	0.938
家族史(例)	6(31.57%)	8(36.36%)	0.104	0.747
糖尿病(例)	4(21.05%)	7(31.38%)	0.602	0.438
高血压(例)	7(36.84%)	7(31.81%)	0.114	0.735
既往心梗(例)	3(15.78%)	3(13.63%)	0.038	0.846
左室射血分数(%)	55.56±4.82	54.04±5.67	1.307	0.195
总胆固醇(mmol/L)	4.99±1.41	4.92±1.01	0.249	0.804
甘油三酯(mmol/L)	2.39±1.06	2.21±0.96	0.505	0.615
LDL(mmol/L)	2.77±0.81	2.35±0.88	0.066	0.948
HDL(mmol/L)	1.11±0.43	1.13±0.33	0.232	0.817
肌酐(μmol/L)	69.87±17.16	67.91±16.21	0.415	0.680
血糖(mmol/L)	5.73±1.14	5.65±1.23	0.433	0.666

2.2 两组冠状动脉造影结果的比较

如表 2 所示,经冠状动脉造影后判定,两组患

者管腔狭窄程度无显著差异($P>0.05$);两组冠状动脉病变支数无显著差异($P>0.05$)。

表 2. 两组冠状动脉造影结果的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2. Comparison of the results of coronary angiography in two groups($\bar{x}\pm s$)

指标	正性重构组 ($n=19$)	负性重构组 ($n=22$)	t 值	P 值
罪犯病变狭窄程度	75.22%±5.45%	72.05%±5.61%	1.778	0.084
病变血管数(支)	1.91±0.81	1.82±0.63	0.358	0.723

2.3 两组灰阶超声及虚拟组织学结果的比较

如表 3 所示,在灰阶超声下,正性重构组最小管腔处血管外弹力膜面积较负性重构组明显增大($P<0.05$),其斑块负荷也明显增大($P<0.05$)。而最小管腔直径、偏心指数等无显著差异($P>0.05$)。正性重构组近端参考血管面积以及远端参考血管面积、远端参考管腔面积均较负性重构组增大($P<0.05$)。虚拟组织学图像显示,正性重构组纤维斑块面积及比例较负性重构组减少($P<0.05$),而坏死核心面积及比例较负性重构组增加($P<0.05$) (表 3、图 1、图 2)。纤维脂质的比例在两组间无明显差异($P>0.05$)。尽管正性重构组钙化成分的绝对面积较大($P<0.05$),但其比例与负性重构组比较并无差异($P>0.05$)。

表 3. 两组血管内超声及虚拟组织学结果的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3. Comparison of the results of IVUS and virtual histology in two groups($\bar{x}\pm s$)

指标	正性重构组 ($n=19$)	负性重构组 ($n=22$)	t 值	P 值
最小管腔直径(mm)	2.42±0.42	2.22±0.24	1.779	0.088
外弹力膜面积(mm ²)	17.95±4.25	11.44±2.13	5.767	0.000
管腔面积(mm ²)	6.02±1.85	4.98±1.06	2.208	0.034
斑块负荷	63.83%±7.89%	57.03%±7.76%	2.693	0.011
斑块偏心度(度)	2.81±1.69	2.41±1.07	0.888	0.380
重构指数	1.19±0.16	0.91±0.08	6.523	0.000
近端外弹力膜面积(mm ²)	16.52±2.90	14.47±2.80	2.230	0.032
近端管腔面积(mm ²)	7.85±2.35	6.57±1.87	1.684	0.101
远端外弹力膜面积(mm ²)	13.47±2.64	11.70±1.96	2.401	0.022
远端管腔面积(mm ²)	7.65±2.35	5.81±1.67	2.872	0.007
纤维组织面积(mm ²)	5.01±4.05	2.53±1.02	2.450	0.025
纤维组织比例	44.61%±14.93%	61.08%±14.81%	3.354	0.002
纤维脂质面积(mm ²)	0.86±0.72	0.61±0.44	1.283	0.208
纤维脂质比例	9.01%±5.21%	11.67%±8.24%	1.776	0.089
坏死核心面积(mm ²)	2.51±1.11	0.85±0.71	5.362	0.000
坏死核心比例	30.38%±9.33%	17.19%±11.31%	3.828	0.001
钙化组织面积(mm ²)	1.01±0.66	0.41±0.33	3.063	0.004
钙化组织比例	13.66%±11.05%	8.59%±7.21%	1.465	0.152

表 4 显示,重构指数与坏死核心比例呈正相关($r=0.373$, $P=0.023$),与纤维、脂质、钙化成分无明显相关。

表 4. 重构指数与最小管腔处斑块成分的相关性分析

Table 4. Relative analysis of remodeling index and plaque composition

斑块成份	相关系数	P 值
纤维组织比例	-0.137	0.420
纤维脂质比例	-0.244	0.146
坏死核心比例	0.373	0.023
钙化组织比例	-0.018	0.918

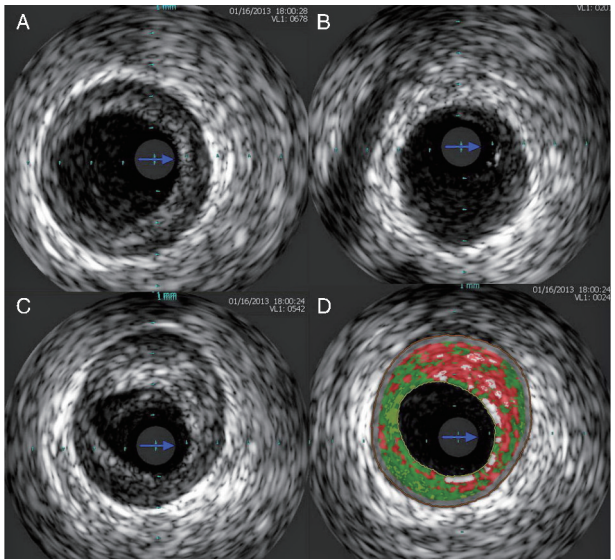


图 1. 正性重构患者 IVUS 影像, 重构指数 1.09 A: 近端参考血管; B: 远端参考血管; C: 最小管腔处灰阶超声; D: 最小管腔处。虚拟组织学图像显示为薄纤维帽斑块, 坏死成分面积 4.8 mm², 比例 42.9%; 纤维组织面积 4.9 mm², 比例 43.8%; 纤维脂质 0.6 mm², 比例 5.7%。

Figure 1. IVUS image of positive remodeling patients, remodeling index 1.09

3 讨 论

本研究的主要发现为冠心病患者冠状动脉的正性重构伴随着坏死核心增加及纤维成分的减少, 血管重构指数与坏死核心比例呈正相关。

动脉粥样硬化不断的发展变化, 这一过程可能伴随着血管的正性重构或负性重构, 而与此同时斑块组成也在发生变化。既往关于血管重构与斑块成分关系的研究较少, 而且结论具有争议。任国瑞等^[6]应用灰阶超声分析发现, 软斑块较硬斑块更易发生正性重构, 重构指数明显大于硬斑块。Fujii 等^[7]研究认为发生正性重构的病变血管处多为纤

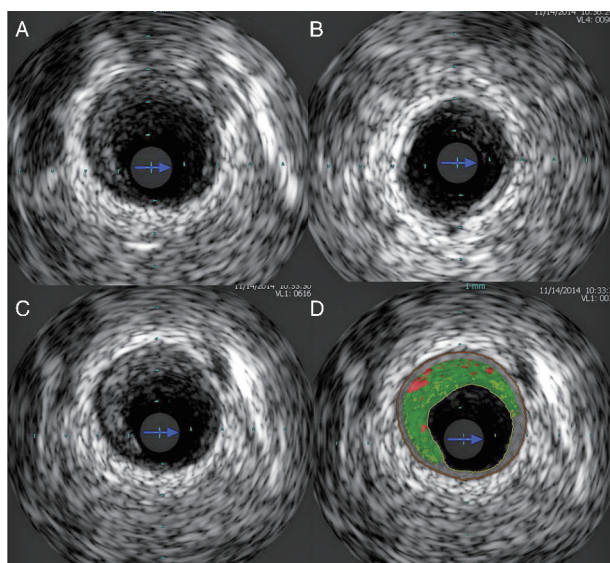


图2. 负性重构患者 IVUS 影像, 重构指数 0.94 A: 近端参考血管; B: 远端参考血管; C: 最小管腔处灰阶超声; D: 最小管腔处。虚拟组织学图像显示为稳定斑块, 纤维组织为主, 面积 2.3 mm², 比例 76.7%; 纤维脂质面积 0.4 mm², 比例 14%; 钙化组织面积 0 mm², 比例 0%; 坏死核心面积 0.3 mm², 比例 8.6%。

Figure 2. IVUS image of negative remodeling patients, remodeling index 0.94

纤维脂质斑块。Sumerly 等^[8]研究认为血管正性重构伴随着坏死核心减少。以上研究大多采用灰阶超声分析, 而且分组及入选病例的标准不同, 因此得到不同的结论并不令人吃惊。灰阶超声尽管对钙化的辨别度很高, 却不能有效区分脂质组织, 因此在区分斑块成分方面有很大的局限性^[1]。

本研究应用了虚拟组织技术克服了灰阶超声的不足。斑块的性质而不是面积决定了患者的预后。易损斑块可导致心源性猝死或急性冠状动脉综合征的发生^[9-10], 而稳定斑块一般无临床症状或仅有轻微的稳定心绞痛发作。本研究结果表明, 相较于负性重构组, 正性重构组坏死核心比例增加、纤维组织比例减少, 坏死核心更多与管腔相通, 增加了纤维帽破裂、附壁血栓形成的可能性。这些特征说明发生了正性重构的斑块易损性增加。而负性重构组以纤维斑块为主, 说明其斑块的稳定性更强。既往研究发现, 正性重构更易发生在急性冠状动脉综合征患者^[3], 本研究证实这一现象的理论基础为正性重构与斑块的易损性相关。

本研究结果还表明, 发生了正性重构的罪犯血管其近端参考血管及远端参考血管的外弹力膜面积及管腔面积也较大, 这说明重构并不仅仅发生在局部, 而是发生在一段较长的血管范围内, 这一结果与 Lee 等^[1]研究结果相似。本研究还发现, 血管重构指数只与坏死核心的比例呈正相关。这一点

与 Yoshiki 等^[11]研究结果相符合。他们发现左主干病变处重构指数与坏死核心比例呈正相关, 而与纤维、纤维脂质、钙化比例无关。

血管重构本质上是人体对动脉粥样硬化的一种反应, 通过代偿性扩张来达到扩张血管管腔、减少狭窄程度的目的。然而这一过程的机制和病理生理特性并不明确。本研究表明, 发生了正性重构的扩张血管并不稳定, 斑块内含有大量坏死成分, 需要积极干预、治疗。

[参考文献]

- [1] Lee CS, Seo YH, Yang DJ, et al. Positive vascular remodeling in culprit coronary lesion is associated with plaque composition: an intravascular ultrasound-virtual histology study [J]. Korean Circ J, 2012, 42: 747-752.
- [2] Hirose M, Kobayashi Y, Mintz GS, et al. Correlation of coronary arterial remodeling determined by intravascular ultrasound with angiographic diameter reduction of 20% to 60% [J]. Am J Cardiol, 2003, 92: 141-145.
- [3] Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, et al. Comparison of coronary plaque components between non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome and target lesions in patients with stable angina: virtual histology-intravascular ultrasound analysis [J]. Korean Circ J, 2013, 43: 607-614.
- [4] 徐建强, 卢成志, 赵向东, 等. 冠状动脉前降支分叉部位斑块分布的特征 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(2): 159-162.
- [5] Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47: 2 405-412.
- [6] 任国瑞, 滕金龙, 康维强, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病血管重构与斑块组成的血管内超声研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2015, 24: 105-108.
- [7] Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Association of plaque characterization by intravascular ultrasound virtual histology and arterial remodeling [J]. Am J Cardiol, 2005, 96: 1 476-483.
- [8] Summely JF, Nasu K, Fujita H, et al. Association of coronary plaque composition and arterial remodeling: a virtual histology analysis by intravascular ultrasound [J]. Heart, 2007, 93: 928-932.
- [9] 杨敏, 陈文强, 李大庆, 等. 冠状动脉临界病变粥样硬化易损性斑块血管内超声特征及分子机制的研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2012, 21: 378-382.
- [10] Zhong ZX, Li B, Li CR, et al. Role of chemokines in promoting instability of coronary atherosclerotic plaques and the underlying molecular mechanism. Brazil Medical Biol Res, 2015, 48: 161-166.
- [11] Yoshiki M, Takuro T, Verghese M, et al. Plaque characteristics and arterial remodeling in coronary and peripheral arterial systems [J]. Atherosclerosis, 2012, 223: 365-371.

(此文编辑 朱雯霞)