

动脉粥样硬化斑块的临床检测

周俊 综述, 陆国平 审校

(上海第二医科大学附属瑞金医院心内科, 上海 200025)

[主题词] 动脉粥样硬化; 不稳定斑块; 影像技术; 炎症标记物

[摘要] 动脉粥样硬化斑块破裂、继发血栓形成是急性冠状动脉综合征发生的主要原因。早期检测、处理易碎斑块, 可有效降低临床冠状动脉事件发生。影像学技术能直观易碎斑块相关特征, 提供治疗策略。检测血液标本中全身标记物作为易碎斑块替代终点的研究正在进行, 如能与影像技术结合起来, 在鉴别及判断斑块易碎倾向方面具有重要的临床意义。

[中图分类号]

[文献标识码] A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是缺血性心脏病最常见的原因。动脉粥样硬化本身不足以致命, 斑块破裂或腐蚀后继发血栓形成是其决定因素。临床所见急性冠状动脉综合征即为其恶果。早期识别不稳定斑块对于冠心病的一级、二级预防至关重要, 能极大减轻心血管疾病所造成的个人、社会经济负担。大量研究认为, 动脉粥样硬化病灶的结构和组成而非血管狭窄程度是发生高危事件的决定因素。影像技术能直接观测冠状动脉血管腔壁, 发现不同性质斑块, 决定治疗策略。但它作为一种形态学诊断方法, 属于回顾性描述动脉粥样硬化病变, 不能及时预测血管发生急性闭塞的危险^[1-3]。目前临床上正在进行从分子水平上检测影响斑块不稳定及破裂后血栓形成的因子, 将它们与影像技术相结合, 可能达到早期检测不稳定性斑块的目的, 这对降低急性冠状动脉综合征的发生率、致残率、死亡率具有重要意义。

1 动脉粥样硬化斑块的结构和组成

斑块发生破裂的危险性取决于: 斑块内在的易碎性, 如脂质与纤维含量, 细胞数目(巨噬细胞与平滑肌细胞的比例); 作用于斑块的机械应力。内在易碎性反映了斑块固有的病理解剖学特征及病变进展。机械应力来自外部生理性和病理生理性的血流动力学作用, 它们施加在斑块和血管壁上, 主要有环周张力, 环周弯曲力, 血流动力学应力, 压缩应力, 纵向屈曲力等。

1.1 动脉粥样核的大小和组成

动脉粥样核的大小及组成决定斑块是否稳定。主动脉尸检标本显示: 富含脂质粥样核越大, 斑块越易破碎。一些学者认为, 如果动脉粥样核占总体积 40% 以上, 斑块发生破裂及血栓形成的危险性增高。从化学角度看, 动脉粥样

核富含血浆源性脂质, 特别是游离的胆固醇及胆固醇酯, 胆固醇酯在体温下粘性不大, 可软化斑块, 而晶体胆固醇正好具有相反作用。

1.2 富含胶原的纤维帽的结构和强度

纤维帽的厚度、细胞类型、强度、硬度变化范围很大。它内部无血管, 所需营养依赖低效率的弥散过程。纤维帽在病灶肩背区最为薄弱, 此部位也是纤维帽与邻近正常内膜交界处, 经常有泡沫细胞侵入。在纤维帽早期形成阶段, 血管平滑肌细胞十分丰富, 随着病灶进展, 数目明显减少, 这可能涉及平滑肌细胞凋亡机制。破裂斑块中胶原、平滑肌细胞、蛋白聚糖明显减少, 细胞外脂质、巨噬细胞明显增多。

1.3 邻接或纤维帽内单核细胞/巨噬细胞介导的炎症过程

组织巨噬细胞来源于单核细胞, 存在于动脉粥样硬化各期, 离心性斑块的肩背区是巨噬细胞侵入和斑块破裂的好发部位。离体研究、免疫组织化学技术、尸检均发现: 破裂的斑块区有大量泡沫细胞、活化的巨噬细胞和 T 淋巴细胞。一般认为在血流动力学影响下, 剪切力下降导致血管内皮表面形成特异性粘附分子, 包括选择素、细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞粘附分子(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1), 巨噬细胞和 T 淋巴细胞表面有它们相应的配体。在血小板内皮细胞粘附分子、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、氧化修饰低密度脂蛋白(oxidative modified low density lipoprotein, ox-LDL)辅助下, 单核细胞、淋巴细胞向内皮细胞浸润。被激活的巨噬细胞能分泌多种细胞因子、化学因子和多种蛋白溶解酶如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMP)。基质金属蛋白酶包括 MMP-1(间质胶原酶), MMP-2/MMP-9(明胶酶), MMP-3(stromelysin 基质溶解酶)。研究证实斑块中存在一系列炎症因子如白细胞介素 1(IL-1)、TNF- α 、CD154 及活化的 T 淋巴细胞均能刺激巨噬细胞和血管平滑肌细胞分泌基质金属蛋白酶^[4,6], 它们破坏内弹力板及邻近基质, 使纤维帽变薄, 更为脆弱。

2 检测动脉粥样斑块的影像学和其它技术

[收稿日期] 2001-07-06 [修回日期] 2002-01-25

[作者简介] 周俊, 男, 1970 年出生, 浙江省宁波市人, 在读博士研究生。陆国平, 男, 1952 年 5 月出生, 上海市人, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 曾留学美国康乃尔大学和堪萨斯大学 3 年余, 主要从事心血管病研究, 在国内外杂志上发表论文近 30 篇, 现为瑞金医院心内科副主任。

血管造影、血管内超声是常规用来指导评价介入治疗的方法,随着对动脉粥样硬化和斑块破碎机制的研究,新的影像技术不断出现,下面介绍几种方法能够直接或间接检测局部存在病灶。

2.1 高频血管内超声

活体及离体研究均显示血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)不仅能检测斑块形态学特征(如钙化)和球囊成形术后血管内膜分离,精确评估管腔面积、斑块面积和血管面积,而且是唯一能够在离体、活体研究动脉几何学以及动脉粥样斑块的影像学方法^[7]。静态 IVUS 图像中,富含脂质区域显示回声透射。近来研究报道 IVUS 能观察到纤维帽的厚度及突入管腔的脂质碎片。也有采用频率 ≥ 40 MHz IVUS 能看见薄纤维帽。考虑到环周应力对纤维帽的作用,这种纤维帽的厚度可能 $\leq 150 \mu\text{m}$ ^[8]。判定临床症状不典型患者的血管分叉处病灶及中膜增厚所致血管狭窄特别困难,利用 IVUS 断层摄像技术可解决这个难题。IVUS 还可用来评估动脉重构的类型,检测心脏移植后弥漫性的血管病变,显示斑块破裂动脉壁结构。较之血管造影术,IVUS 安全性好,主要并发症是短暂的血管痉挛^[9]。国内研究人员探讨高频超声检测高脂血症患者颈动脉内膜一中膜厚度及斑块形成,发现高频超声可清晰显示颈动脉内膜一中膜情况,在动脉粥样硬化的预防及冠心病、中风的检测上有重要意义^[10]。

2.2 血管内超声电描记法

超声电描记法是评价动脉粥样斑块机械特性的新方法^[11-13],原理是不同硬度的组织成分在限定压力下表现不同的压缩性,反映了组织的机械特性。因而使用这种技术能将硬病灶和软病灶区分。近来,离体研究已显示电描记法能在动脉粥样硬化横截面区分富含脂质区、纤维区^[12,13]。电描记法最主要优点是利用完整 IVUS 射频数据进行估测,不需再插入导管。

2.3 毛细血管显微镜

毛细血管显微镜具有高质量检测色彩的优点,对血栓检测敏感性很高。毛细血管斑块色彩与临床症状密切相关。黄色斑块意味脂质丰富,常伴有急性冠状动脉综合征^[14,15]。研究人员发现导管介入后,毛细血管显微镜在“犯罪”病灶检测到破裂斑块以及随后发生血栓形成与动脉粥样硬化的不良预后有关^[16]。由于它不能检测动脉壁各层情况,因此不能通过纤维帽厚度或脂质含量评估不稳定斑块形态学特征。

2.4 核磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)

核磁共振(MRI)可观察管腔分界、动脉粥样硬化进展和消退。高分辨率快速自旋和最优的计算机程序提高活体动脉粥样硬化腔分辨率(0.4 mm)。基因工程小鼠上高分辨率 MRI(97system, plane spatial 分辨率 97 μm)与组织病理学之间达到高度一致性,显示这项技术能被用来检测动脉粥样硬化病理发展过程及治疗效应^[17]。MRI 是第一种区分人类颈动脉粥样硬化脂质和纤维组织的非侵入性影像技术,但目前全身 MRI(1.5T)分辨率较低,不能准确测量冠脉循环中纤维帽厚度及动脉粥样硬化区的特征,为了提高信号噪音比,利用一种血管内导管可增强图像分辨率达 250~300 μm 。这种血

管内 MRI 技术在分析内膜厚度,准确测量斑块大小方面与组织病理学达 80% 一致性^[18]。目前 FDA 已批准用于血管内部检查的内置式磁共振成像线圈,其优点是不必让医生或病人接触潜在的有害性电离辐射或有毒的物质,就可获得极高分辨率的代表性图像。

2.5 三维快速核磁共振血管摄影术

研究人员利用一种全新的三维核磁共振血管摄影术在 72 s 内显示升主动脉至远端分支血管的动脉系统。与常规导管血管造影术相比,三维核磁共振血管摄影术敏感性、特异性较高,是一种较全面的评估动脉系统形态学图像的非侵入性方法,有潜在临床应用价值^[19]。

2.6 核闪烁法图像技术

闪烁法原理是放射性标记与靶组织特异性结合。Valabhajosula 和 Fuster^[20]认为检测易碎斑块的理想放射性示踪剂应满足以下条件:①对脂核、聚集的巨噬细胞、血栓特异性;②检测所有与临床症状相关的动脉粥样硬化斑块类型;③评估动脉粥样硬化进展、消退;④预测临床事件;⑤增加研究人群预后指标;⑥具有高特异性、敏感性、快速血浆清除率、高病灶/血液比率的化学制备法。目前尚无一种放射性示踪剂适应这些标准。

2.7 光学内聚体层摄影术

光学内聚体层摄影术已成功用于眼科学,其原理是三束低聚合的红外线激光对准组织及产生反射。光学内聚体层摄影术在活体动物模型上能看到动脉粥样硬化病灶,根据光源光谱宽度轴分辨率是 2~30 μm ,光速腰决定侧分辨率是 5~30 μm ,穿透深度为 1~2 mm,活体研究显示光学内聚体层摄影术能从水样组织中区分脂质组织及动脉粥样瘤上的纤维帽厚度^[21],与 IVUS 相比,光学内聚体层摄影术更能将内膜壁与脂质聚集斑块区分开^[22],但它存在穿透深度浅、血液对光吸收低等缺点,有可能阻碍它应用于临床。

2.8 单层或多层探测 CT

心电图门控的单层或多层螺旋 CT 能进行冠状动脉平扫。尽管患者接受的放射线明显高于预先激发方式,但对冠状动脉斑块内钙化测定的重复性大大提高,尤其适用那些血管内钙化程度轻、心房颤动的患者。为了获取高质量的诊断图像,患者需降低心率。对于心率大于 70 次/min 的患者,只要无 β 受体阻断剂的禁忌症,可使用 β 受体阻断剂减慢心率。非侵入性、图像低干扰、高度的空间分辨力使单层或多层螺旋 CT 不仅能看到动脉粥样硬化的钙化程度,而且也能观察到冠状动脉的非钙化病灶。与常规的选择性冠状动脉血管造影相比,CT 血管造影术能精确的排除或诊断整个冠状动脉树近、中端狭窄^[23]。多层螺旋 CT 的优势体现在三维立体图像,是更高速度和空间分辨力的结合,一次屏气,可完成全身各部位扫描。近年来,对颈动脉狭窄的诊断和治疗,CT 血管造影可以清楚显示有无狭窄、狭窄程度和狭窄率,对动脉粥样硬化斑块的钙化显示优于核磁成像^[24]。

2.9 电子束 CT(electron beam CT, EBCT)

电子束 CT 不仅用于冠状动脉钙化的检查,同时通过造影增强也可显示其管腔的大小。它对冠状动脉狭窄、发育异

常、搭桥和 PTCA 扩张术后的血管能够做出比较准确的诊断。诸多研究显示,与冠脉造影术相比,电子束 CT 诊断冠状动脉明显狭窄方面的敏感性、特异性均较好。随着电子束 CT 技术的发展和进步,它可能是最具潜力的冠状动脉病变的无损性检查方法,特别适用于大规模筛选检查^[25]。

2.10 拉曼分光术(raman spectroscopy)

拉曼分光术是一种能通过分子指印获得的方法,这使它能够通过组织中化学变化进行鉴别^[26]。立体研究显示它能区分冠状动脉组织非动脉粥样硬化、非钙化病灶、钙化病灶。拉曼分光术在动脉组织中的穿透深度是 1.0~1.5 mm,能够在纤维帽下粥样核内检测到组织类型。目前这项技术受限之处是强烈背景荧光反应、血液吸收激光、缺乏斑块构型信息。将拉曼分光术与 IVUS 和光学内聚体层摄影术结合使用可能前景光明,它们同时提供斑块化学构成及组织结构。

2.11 温度测量法

Casscells^[27]等在新鲜颈动脉切开标本上,测得巨噬细胞丰富的部位,温度升高 2.2℃,显示巨噬细胞密度与局部体温明显相关性。Stefanadis 等^[28]在活体上使用一种在 3F 导管上精确度为 0.05℃、腔分辨率 500 μm 的热敏电阻测量动脉壁温度差异。他们在 90 名病人的研究中发现不稳定心绞痛患者冠状动脉病变部位温度较稳定心绞痛患者更高。

2.12 其它

发射计算体层摄影术(emission computed tomography, ECT)是一种非侵入性检测方法,主要监测钙化病灶所致的临床冠状小病变终点事件,但意义较其它危险因素小。正电子发射断层摄影(positron emission tomographic, PET)已被认为能证实炎症病灶^[27]。动物尸检研究也显示,近红外线分光束、时间分辨性激光诱导荧光分光术及电子阻抗测量均能检测具有薄纤维帽大脂质池的斑块,灵敏度非常高^[29-32]。

多种影像学技术已用于临床或正处于验证阶段,在检测动脉粥样硬化斑块方面尚存在一些问题:①多数影像技术提供局部动脉粥样硬化斑块成分,它可能被引至血管造影有“兴趣”部位和血流动力学明显部位,造成诊断误差。使用导管观察所有冠状动脉,评估病灶特征是不现实的。②一些斑块是由于局部腐蚀而非破裂造成急性心脏事件,削弱了薄纤维帽和大脂质池的预测价值。③组织学水平上分析斑块特征(纤维帽斑块类型、炎症)必不可少。④影像技术必须安全应用在活体研究上,尤其对冠状动脉循环。⑤探讨斑块易碎性因素的预测价值时,进行大规模临床试验确定组织水平上斑块破裂的发生率不太可能,需要使用替代终点。

由于局部斑块组成随着生物化学、饮食、环境等影响会改变,影像技术静态检测局部斑块破裂的预测价值具有一定的局限性。目前许多研究人员正在研究通过非侵入性选择血液标本,确定标志物预测斑块易碎性来作为可能的替代终点,但结论还需要大规模临床验证。利用影像技术了解局部动脉粥样硬化血管管腔狭窄的病因学基础,再结合使用全身标记物鉴别及判断斑块易碎倾向可能更具现实意义。

3 动脉粥样硬化不稳定斑块血液学检查的临床应

用前景

动脉粥样硬化发生及进展是血管壁及血流之间动态作用的结果,有多种病理过程参与。局部剪切力改变使内皮细胞损伤是动脉粥样硬化形成最早期现象,导致内膜聚集大量巨噬细胞、 α -LDL 及其它循环因子,血液和细胞壁上的细胞成分均能刺激单核细胞迁移至功能低下的内皮细胞周围,然后启动一系列炎症过程。

3.1 细胞粘附分子

细胞粘附分子在动脉粥样硬化发展中发挥重要作用。正常情况下,内皮细胞并不连续表达 VCAM-1,而是通过致动脉粥样硬化因素及其它致炎因子诱导^[33]。其它粘附分子如 ICAM-1 及 P 选择素在血液细胞向动脉壁聚集中发挥重要作用。近期临床研究认为,激活的内皮细胞表面表达的粘附分子释放入血液中,这些可溶性粘附分子的循环水平在判断动脉粥样硬化病变活动方面具有预测性^[34]。

3.2 内皮细胞通透性

随着动脉粥样硬化形成,内皮细胞通透性升高,许多血液源性成分如白蛋白、脂蛋白、纤维蛋白在早期、进展期病灶均被发现。免疫组织化学技术发现新生血管区、斑块肩背区常检测到纤维蛋白(原)和球蛋白,显示内皮细胞通透性不断提高导致斑块中纤维蛋白沉积。

3.3 细胞凋亡和钙化

不稳定斑块伴随大量脂质聚集,尤其是低密度脂蛋白,这可能是氧化脂质的细胞毒效应。脂质核内几乎无细胞和血管,主要是胆固醇结晶组成的粥样糊。泡沫细胞聚集在斑块腔侧,常常崩解成一些细胞成分排入脂质核。近期研究发现斑块内钙化不仅仅是组织内钙磷酸化营养性失调的被动过程,也可能是一种自动调节,涉及斑块内骨生成和骨分化蛋白的表达。

3.4 血清胆固醇和脂蛋白

Burke 等^[35]通过尸检研究冠状动脉斑块形态与缺血性心脏病各种危险因素之间的关系,结果发现异常血清胆固醇浓度特别是总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇(HDL)比率与男性患者突然死于斑块破裂密切相关。高血压、吸烟史、年龄、糖化血清蛋白、种族与斑块易碎性和破裂无明显联系,但吸烟使患者易于形成急性冠状动脉血栓,而不管斑块形态如何。≥50 岁女性患者血清胆固醇是斑块破裂发生的独立危险因素,吸烟与斑块侵蚀有关。血清脂蛋白水平已被认为与动脉粥样硬化及相关疾病如心肌梗死有关^[36]。

3.5 炎症反应物

炎症、慢性感染在动脉粥样硬化形成、进展中可能发挥重要作用。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、淀粉状蛋白 A(amyloid A)、白细胞介素-6(IL-6)、纤溶蛋白酶原是急性冠状动脉事件的高度危险因素。C 反应蛋白与总胆固醇同时升高预测未来发生心肌梗死的危险性高于两者单独升高。无论总胆固醇或总胆固醇与 HDL 比率高低与否,基础浓度 C 反应蛋白均有预测价值。

3.6 感染病原体

单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、巨细胞病毒

(cytomegalovirus, CMV)、肺炎衣原体(chlamydia pneumonia)、幽门螺旋杆菌(helicobacter Pylori)等被认为具有潜在使斑块不稳定的作用。流行病学资料显示,急性冠状动脉综合征病人过去及现在有感染的现象普遍存在^[37]。由于人群中普遍存在这些病原体感染,他们与急性冠状动脉事件发生之间关系的相关性值得商榷。但近期两项小规模临床研究显示大环内酯类抗生素可降低急性心肌梗死和不稳定心绞痛患者临床事件的发生率。

3.7 炎症细胞

动脉粥样硬化形成发展中,单核细胞、T 淋巴细胞聚集在内膜下,在单核细胞克隆刺激因子下(monocyte colony stimulating factor, MCSF),单核细胞变成巨噬细胞。动脉粥样硬化早期病变主要是炎症细胞构成,T 淋巴细胞与巨噬细胞之间比率可能是 1:10 到 1:50,ox-LDL 与微生物如肺炎衣原体可能刺激此效应发生。

3.8 基质降解酶

巨噬细胞通过吞噬作用或分泌蛋白溶解酶如纤溶酶原激活剂,溶解纤维帽基质成分,导致纤维帽变薄、破裂。在细胞外刺激下,基质金属蛋白酶以前体形式分泌,与自身组织抑制剂共同调节基质金属蛋白酶分泌。纤溶酶、胰酶、糜酶、氧化应激、ox-LDL 均能激活基质金属蛋白酶前体。衣原体热休克蛋白(HSP)被发现能刺激巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶,促进离体细胞合成 TNF。衣原体热休克蛋白 60 与人类热休克蛋白 60 在人类颈动脉粥样硬化病灶巨噬细胞常共同存在,非动脉粥样硬化组织中均无热休克蛋白^[38]。

3.9 冠心病的致病基因^[39]

了解冠心病致病基因能改善治疗、加强预防。家族史是冠心病易患性的良好指示剂。采用生化和 DNA 检测,可进一步提高对冠心病的检出率。一些遗传性的冠心病危险因素可在基因水平上进行修饰,如血管紧张素转化酶基因、半胱氨酸基因、脂蛋白基因等,检测这些基因,可为临床诊断提供线索。尽管目前缺乏有关这些检测方法可预防临床冠状动脉事件的资料,但有关冠心病易感性的基因检测有助于提供危险信息,从而指导临床决策。

4 小结

斑块破裂在动脉粥样硬化进展中经常发生,临床上大多数表现为无症状,但它也是急性冠状动脉综合征发生最主要机制。斑块破裂危险性多取决于斑块内在特性如斑块组成及作用于斑块的外部力量如生物机械因素而非斑块大小。影像技术直接看见与易碎斑块相关的特征有助于对临床治疗进行评价,同时阐明抗炎症、缩小动脉瘤斑块体积、改善内皮功能和血管几何重构等的治疗价值。随着影像技术的不断发展,一定会有创伤性小、敏感度高的方法问世。使用血液学检查确定易碎斑块替代终点的全身标志物的研究结果尚无定论。将来血液学检查研究成熟后,与影像技术结合起来,在预测患者动脉粥样硬化斑块破裂倾向方面可能具有更大的潜在价值。

[参考文献]

- [1] Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 1988, **12**: 56-62
- [2] Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. CAN coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation*, 1988, **78**: 1 157-166
- [3] Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al. Five year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol*, 1993, **22**: 1 141-154
- [4] Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, et al. Cytokine stimulated human vascular smooth muscle cells synthesize a complement of enzymes required for extra cellular matrix digestion. *Circ Res*, 1994, **75**: 181-189
- [5] Saren P, Welgus HG, Kovanen PT. TNF- α and IL-1 β selectively induce expression of 92-kDa gelatinase by human macrophages. *J Immunol*, 1996, **157**: 4 159-165
- [6] Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, et al. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin and tissue factor. *Circulation*, 1997, **96**: 396-399
- [7] Nissen S. Coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*, 2001, **87** (4A): 15A-20A
- [8] Loree HM, Kamm RD, Strigfellow RG, et al. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res*, 1992, **71**: 850-858
- [9] Sgura FA, Di Mario C. New methods of coronary imaging II. Intracoronary ultrasonography in clinical practice. *Ital Heart J*, 2001, **2** (Suppl 6): 579-592
- [10] 韩力群, 张化成, 夏冰, 等. 高频超声对高脂血症患者颈动脉内膜中膜厚度及斑块形成检测的意义. *临床超声医学杂志*, 2001, **3** (4): 237-239
- [11] De Korte CL, Cespedes EI, van der Steen AFW, et al. Intravascular ultrasound elastography of human arteries: feasibility studies in phantoms. *Ultrasound Med Biol*, 1997, **23**: 735-746
- [12] De Korte CL, van der Steen AFW, Cespedes EI, et al. Intravascular elastography: an in vitro study. *Ultrasound Med Biol*, 1998, **24**: 401-408
- [13] De Korte CL, Cespedes EI, van der Steen AFW, et al. Intravascular ultrasound elastography: assessment and imaging of elastic properties of diseased arteries and vulnerable plaque. *Eur J Ultrasound*, 1998, **7**: 219-224
- [14] Thieme T, Wernicke KD, Meyer R, et al. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 1996, **28**: 1-6
- [15] Uchida Y, Nakamura F, Tomaru T, et al. Prediction of acute coronary syndromes by percutaneous coronary angiography in patients with stable angina. *Am Heart J*, 1995, **130**: 195-203
- [16] White CJ, Ramee SR, Collins TJ, et al. Coronary thrombi increase PTCA risk: angiography as a clinical tool. *Circulation*, 1996, **93**: 253-258
- [17] Favard ZA, Fallon JT, Shinar M, et al. Noninvasive in vivo high resolution magnetic resonance imaging of atherosclerotic lesions in genetically engineered mice. *Circulation*, 1998, **98**: 1 541-547
- [18] Correia LCL, Atalar E, Kelemen MD, et al. Intravascular magnetic resonance imaging of aortic atherosclerotic plaque composition. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 3 626-632
- [19] Ruehm SG, Goyen III, Barkhausen J, et al. Rapid magnetic resonance angiography for detection of atherosclerosis. *Lancet*, 2001, **357** (9262): 1 086-091
- [20] Vallabhajosula S, Fuster V. Atherosclerosis: imaging techniques and the evolving role of nuclear medicine. *J Nucl Med*, 1997, **38**: 1 788-796
- [21] Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy: properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation*, 1996, **93**: 1 206-213
- [22] Brezinski ME, Tearney GJ, Weissman NJ, et al. Assessing atherosclerotic plaque morphology: comparison of optical coherence tomography and high frequency intravascular ultrasound. *Heart*, 1997, **77**: 397-402
- [23] Becker CR, Schoepf UJ, Reiser MF. Methods for quantification of coronary artery calcifications with electron beam and conventional CT and pushing the spiral CT envelope. *Int J Card Imaging*, 2001, **17** (3): 203-211
- [24] 张挽时, 徐家兴. 多层螺旋 CT 和 CT 三维成像技术的临床应用. *中国医学影像学杂志*, 2001, **9** (5): 357-359

- [25] 张宗军, 陈君坤. 电子束 CT 冠状动脉血管造影及其临床应用. 中国医学影像学杂志, 2001, **9** (5): 368-369
- [26] Remer TJ, Brennan JF III, Buschman HPJ. Raman spectroscopy of atherosclerosis towards real-time in vivo histochemistry and pathology. In: *Van der Wall. Advanced Imaging in Coronary Artery Disease. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers*, 1998; 29-53
- [27] Casscells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet*, 1996, **347**: 1 447-449
- [28] Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo. *Circulation*, 1999, **99**: 1 965-971
- [29] Moreno PR, Lodder RA, O'Conner WN, et al. Characterization of vulnerable plaques by near infrared spectroscopy in an atherosclerotic rabbit model (abstr). *J Am Coll Cardiol*, 1999, **33** (Suppl A): 66
- [30] Marcu L, Maarek JM, Fishbein M, et al. Atherosclerotic lesions classification by time resolved laser induced fluorescence spectroscopy: clinical identification of lipid rich lesions (abstr). *J Am Coll Cardiol*, 1999, **33** (Suppl A): 66
- [31] Konings MK, Bouma C, Mali WPTM, et al. 2D intravascular electrical impedance technique using a non-iterative, non-linear reconstruction algorithm. In: Duncan, Gindi G. *Information Processing in Medical Images. Heidelberg: Springer-Verlag, Lecture notes in computer sciences*, 1997, **1 230**: 57-70
- [32] Konings MK, Mali WPTM, Viergever MA. Development of an intravascular impedance catheter for detection of fatty lesions in arteries. *IEEE Trans Med Imaging*, 1997, **16**: 439-446
- [33] 夏春枝, 邓仲端. 脂质过氧化诱导培养的内皮细胞表达巨噬细胞炎症蛋白 1 α 和血管细胞粘附分子 1. 中国动脉硬化杂志, 2000, **8** (3): 202 - 205
- [34] Ridker PM. Inflammation, infection, and cardiovascular risk how good is the clinical evidence [editorial]. *Circulation*, 1998, **97**: 1 671
- [35] Jamieson DG, Fu L, Usher DC, et al. Detection of lipoprotein (a) in intraparenchymal cerebral vessels: correlation with vascular pathology and clinical history. *Exp Mol Pathol*, 2001, **71** (2): 99-105
- [36] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 1997, **336**: 973
- [37] Kol A, Libby P. The mechanisms by which infectious agents may contribute to atherosclerosis and its clinical manifestations. *Trends Cardiovasc Med*, 1998, **8**: 191
- [38] Kol A, Suhkova GK, Lichtmann AH, et al. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulate macrophage tumor necrosis factor and matrix metalloproteinase expression. *Circulation*, 1998, **98**: 300
- [39] Scheuner MT. Genetic predisposition to coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*, 2001, **16** (4): 251-260
- (此文编辑 胡必利)