

# 血管内膜表面温度差对识别兔腹主动脉易损斑块的价值

姜红峰<sup>1</sup>, 彭绍蓉<sup>1</sup>, 郭张强<sup>2</sup>, 黄蔡华<sup>1</sup>, 夏豪<sup>3</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院附属普爱医院老年病科, 湖北省武汉市 430033; 2. 华中科技大学同济医学院附属普爱医院心内科, 湖北省武汉市 430033; 3. 武汉大学附属人民医院心内科, 湖北省武汉市 430060)

[关键词] 易损斑块; 血管内膜表面温度差; 兔; 腹主动脉

[摘要] **目的** 评价血管内膜表面温度差在判定兔腹主动脉易损斑块中的价值。**方法** 雄性新西兰大白兔 20 只, 给予球囊拉伤腹主动脉加高脂饮食喂养 16 周, 建立兔腹主动脉易损斑块模型。存活的大白兔通过中国斑点蝮蛇毒和组胺触发, 诱发斑块破裂以及血栓形成。行兔腹主动脉斑块和周围组织的表面温度差测定。**结果** 16 只实验兔顺利完成模型建立, 在这些模型上共发现斑块 24 处。共进行 54 次斑块表面温度测量。14 只兔有 17 处光学显微镜下观察切片符合易损斑块的特征, 共进行了 37 次表面温度测量; 6 只有 7 处符合纤维性斑块特征, 进行了 17 次表面温度测量; 4 处为非斑块区, 共进行 9 次测量。易损斑块的表面温度差水平为  $0.94 \pm 0.25^\circ\text{C}$ , 而纤维斑块的水平为  $0.15 \pm 0.14^\circ\text{C}$ , 非斑块区的水平为  $0.10 \pm 0.08^\circ\text{C}$ 。易损斑块的表面温度差较纤维斑块和非斑块区明显增高, 有统计学差异 ( $P < 0.01$ )。血管内膜表面温度差大于  $0.3^\circ\text{C}$  识别兔动脉粥样硬化易损斑块的敏感性和特异性分别为 86.5% 和 85.2%。**结论** 血管内膜表面温度差的测定有助于识别易损斑块。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## The Significance of Vascular Intima Temperature Difference on Identification of Vulnerable Plaque in Rabbit Abdominal Aorta

JIANG Hong-Feng<sup>1</sup>, PENG Shao-Rong<sup>1</sup>, GUO Zhang-Qiang<sup>2</sup>, HUANG Cai-Hua<sup>1</sup>, and XIA Hao<sup>3</sup>

(1. Department of Geriatric Medicine, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430033, China; 2. Department of Cardiology, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430033, China; 3. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

[KEY WORDS] Vulnerable Plaque; Vascular Intima Surface Temperature Difference; Rabbit; Abdominal Aorta

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the diagnostic value of vascular intima temperature difference on vulnerable plaque in rabbit abdominal aorta. **Methods** To establish vulnerable plaque model, twenty male New Zealand white rabbits received intra-aorta balloon inflation to induce vascular injury and were fed with lipid rich diet for the next 16 weeks. The survival rabbits were given with Chinese Russell's viper venom and histamine to induce the rupture of plaque and the formation of thrombosis. The temperature difference of vascular intima between plaque and surrounding tissue were measured.

**Results** 16 rabbits models were successfully established, in which there were 24 abdominal aortic plaques. A total of 54 plaque surface temperature measurement temperature difference were measured. 17 vulnerable plaque characteristics which were found in 14 rabbits, and received a total of 37 temperature difference measurements. Seven plaques with fibrous plaque characteristics were observed in six rabbits, and received 17 temperature different measurements. 4 non-plaque areas received 9 temperature different measurements. Mean intima temperature difference was  $0.94 \pm 0.25^\circ\text{C}$  in vulnerable plaque, which was significantly different ( $P < 0.01$ ) from that in fibrous plaques ( $0.15 \pm 0.14^\circ\text{C}$ ) and that in non-plaque areas ( $0.10 \pm 0.08^\circ\text{C}$ ). Identification of rabbit atherosclerosis vulnerable plaque of sensitivity and specificity were 86.5% and 85.2% respectively, when vascular intima surface temperature difference is greater than  $0.3^\circ\text{C}$ . **Conclusion** Measurements of vascular intima surface temperature difference could help to identify vulnerable plaque.

[收稿日期] 2012-05-17

[基金项目] 武汉市科技攻关项目(200862123568)

[作者简介] 姜红峰, 硕士, 副主任医师, 研究方向为老年心血管病诊疗, E-mail 为 jhf2@sina.com。通讯作者彭绍蓉, 主任医师, 研究方向为老年心血管病诊疗, E-mail 为 psr2007@163.com。郭张强, 博士, 副主任医师, 研究方向为心血管病和介入诊疗。

冠心病是老年病科常见疾病,严重威胁人类健康,据统计,我国目前每年死于心肌梗死及其并发症的人数已超过100万。近年来的研究证实<sup>[1]</sup>:急性冠状动脉综合征多发生在冠状动脉轻-中度狭窄的患者中,主要与冠状动脉内易损斑块的破裂、继发血栓形成密切相关。有研究报道<sup>[2,3]</sup>易损斑块表面温度较周围组织高。本研究旨在通过自行设计的血管内膜温度计量仪观测血管内膜表面温度差对判断易损斑块的识别价值。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

选取成年雄性的纯种新西兰大白兔20只,兔龄8~10个月,平均体重 $2.5 \pm 0.4$  kg。给予高脂饲料

饲养(配方为:1%胆固醇120~140 g/d,7.5%蛋黄粉,8%猪油,83.5%常规饲料),自由饮水。喂养16周后,进行相关实验。

### 1.2 血管内膜表面温度计量仪

采用在电压和导线长度固定的情况下,通过灵敏电阻的电流与温度相关的原理,自制血管内膜温度计量仪。用一根特制的3F温度感应导管,其顶端带有5组精度达到 $0.05^{\circ}\text{C}$ 的灵敏电阻丝。5组热敏电阻丝张开后呈网篮状,相互间绝缘。热敏电阻丝由弹性材料制成,可以保证灵敏电阻丝能够充分接触到血管壁。每根灵敏电阻丝通过导线分别与温度显示装置相连。温度显示装置实际上是改装过的灵敏电流计。每次测量前都经过充分的温度校正(图1)。

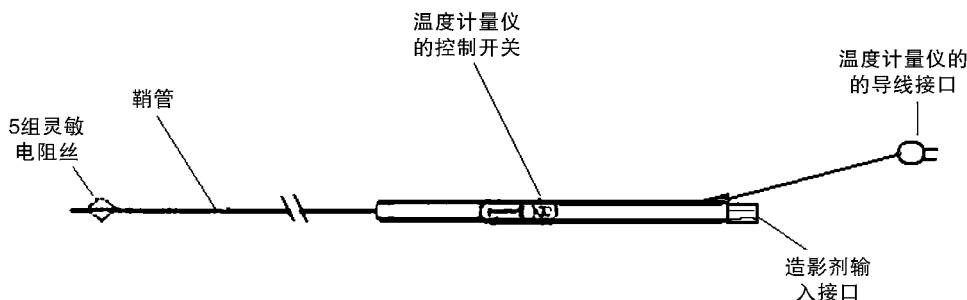


图1. 血管内膜温度计量仪模式图

Figure 1. The intimal thermometer measuring instrument model

### 1.3 兔易损斑块模型的建立

采用文献报道的方法<sup>[4]</sup>:戊巴比妥钠(30 mg/kg)耳缘静脉注射麻醉,在无菌条件下,于兔股动脉搏动最明显处皮肤消毒,铺无菌洞巾,切开皮肤,分离组织,暴露股动脉,植入4F的鞘管,导入4F无菌球囊导管,将球囊导管插入15 cm左右,球囊用注射器推注10~15 mL造影剂,往返回拉球囊3次损伤血管内皮,撤出导管和导丝,结扎股动脉并缝合伤口。术后10万 u/kg青霉素肌注预防感染,连续7天。术后继续饲以高脂饲料,普通饲料补足。经反复多次腹主动脉球囊(GRIP 3.5 mm × 12 mm球囊)拉伤并高脂肪饮食喂养16周。给予中国蝰蛇毒兔腹部注射30 min后,经耳缘动脉注射组胺,建立腹主动脉易损斑块模型。

### 1.4 腹主动脉斑块内膜表面温度的测定

实验前将兔子固定于操作台上,胸腹区脱毛,静脉留置针于耳缘静脉建立静脉通道,推注3%戊巴比妥钠麻醉,剂量为1 mL/kg。切开兔后肢的股

动脉,植入4F的鞘管,静脉注入肝素300 u和替罗非班50 u抗凝。在X线透视下插入内膜表面温度计量仪的鞘管到腹主动脉的肾动脉开口以上。

根据造影提示,选取腹主动脉斑块不同处进行测量,调整血管内膜温度计量仪导管的位置,使血管内膜温度计量仪的温敏电阻丝中的至少一组紧贴斑块肩部表面,每点测量3 min,根据斑块的大小,每处斑块选取2~3个测量点。设定5组温敏电阻丝中温度变化最大那组值为斑块表面温度。选取斑块上下正常血管内膜处作为对照测量点,选取5组灵敏电阻丝中测出的平均值,共测3~4处,取最低的均值为斑块周围正常组织温度。斑块表面温度差为斑块肩部表面温度与斑块周围正常组织温度的差值。记录所测斑块表面温度差以及标记斑块位点。

### 1.5 病理组织学检查

实验大白兔采用空气栓塞法处死,解剖尸体,切取左肾动脉开口以下共9 cm的腹主动脉,4%甲

醛固定 24 h。取标记斑块处的腹主动脉段, 顺序编号后进行石蜡包埋、切片、苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色。

### 1.6 统计学方法

计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验。采用 SPSS 11.5 分析软件处理数据和作图。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

3 只兔子在模型建立过程中死亡, 1 只因感染死亡, 其余 16 只完成腹主动脉内膜斑块模型建立, 体重由基础的  $2.5 \pm 0.4$  kg 增至  $3.3 \pm 0.4$  kg。

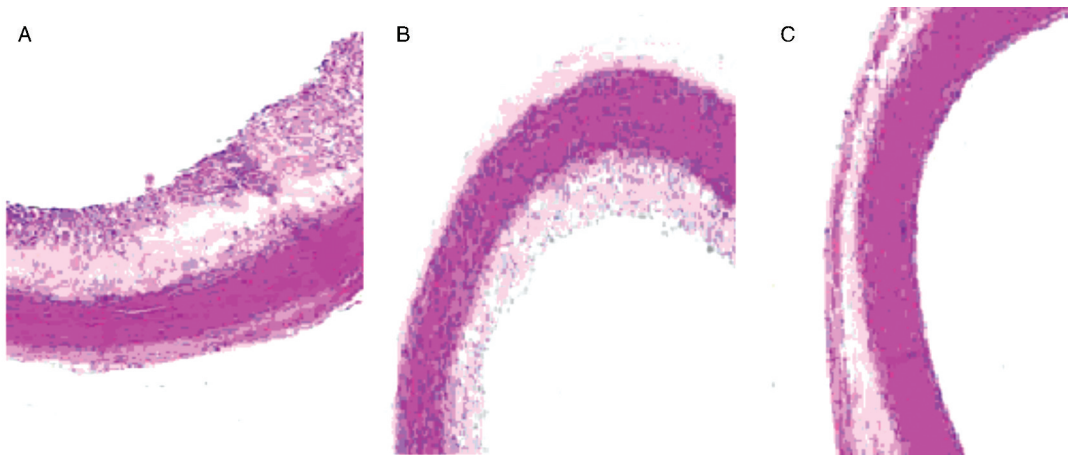


图 2. 不同斑块和正常血管内膜的 HE 染色病理图片 A 为易损斑块: 图示光学显微镜下兔腹主动脉易损斑块截图, 图中可见斑块中有大的脂质核心, 表面纤维层薄, 并有大量巨噬细胞浸润; B 为纤维斑块: 可见内膜表面向内突出的纤维帽, 主要由大量胶原纤维、平滑肌细胞组成, 可见少许炎性细胞; C 为正常的兔腹主动脉内膜。

Figure 2. HE staining pathological picture of different plaque and normal vascular intima

易损斑块的病理判定依据: 薄的纤维帽 ( $< 65 \mu\text{m}$ )、大的脂质核心及大量的炎症细胞浸润<sup>[5,6]</sup>, 或者斑块内膜表面破损或血栓形成。纤维斑块判断依据: 主要通过肉眼观察, 可见内膜表面散在不规则隆起的斑块, 同时光镜下斑块表面可见由胶原纤维和平滑肌细胞构成的厚纤维帽, 内膜表面无破口和血栓形成。在造影过程中提示动脉内膜可能存在斑块, 但是病理切片不支持易损斑块和纤维斑块的区域为非斑块区。

### 2.4 不同斑块的斑块表面温度差的差异

14 只实验兔有 17 处镜下观察切片符合易损斑块的特征, 共进行了 37 次内膜温度差的测量; 6 只有 7 处符合纤维斑块特征, 进行了 17 次内膜温度差的测量;

### 2.2 模型制备结果及造影检查结果

16 只实验大白兔腹主动脉造影共发现斑块 24 处, 在斑块的不同点共进行 54 次表面温度测量, 及腹主动脉造影。

### 2.3 光学显微镜观察斑块的形态和稳定性

易损斑块在光学显微镜下可见大的脂质核心, 斑块内膜内可见大量的炎性细胞浸润, 高倍镜下可见大量的巨噬细胞, 胶原纤维和平滑肌细胞含量少。有的易损斑块内膜上皮细胞不完整, 可见破口和血栓形成。纤维斑块在肉眼可见内膜表面的隆起, 表面有时有黄色脂纹。光镜下可见内膜下增厚形成的纤维帽, 可见大量胶原纤维和平滑肌细胞, 并有少量的炎性细胞浸润。易损斑块和纤维斑块以及正常腹主动脉内膜在光学显微镜的表现迥异 (图 2)。

有 4 处为非斑块区, 共进行 9 次测量。使用血管内膜表面温度计量仪测定不同性质斑块表面温度, 发现易损斑块的表面温度差较纤维斑块和非斑块区内膜表面温度差明显增高, 有统计学差异 ( $P < 0.01$ ; 表 1)。

表 1. 不同斑块的血管内膜表面温度差的比较

Table 1. The comparison of vascular intima temperature difference from different plaque

分 组	测量次数	表面温度差 ( $^{\circ}\text{C}$ )
易损斑块	37	$0.94 \pm 0.25^{ab}$
纤维斑块	17	$0.15 \pm 0.14$
非斑块区	9	$0.10 \pm 0.08$

a 为  $P < 0.01$ , 与非斑块区组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与纤维斑块组比较。

## 2.5 血管内膜表面温度差对斑块性质的识别

有文献报道稳定性斑块的表面温度差变化在  $0.1 \sim 0.3^{\circ}\text{C}$  [7]。本文以斑块表面温度差  $\geq 0.3^{\circ}\text{C}$  为界判断斑块的易损性的标准, 温度差  $\geq 0.3^{\circ}\text{C}$  为温度差阳性, 温度差  $< 0.3^{\circ}\text{C}$  为温度差阴性。54 次斑块温度差测定中, 温度差阳性和温度差阴性的易损斑块和纤维斑块例数存在明显差异, 有统计学意义 ( $P < 0.001$ ; 表 2)。

斑块表面温度差法判断易损斑块的性质, 其特异性为  $14/17 = 82.4\%$ , 敏感性为  $32/37 = 86.5\%$ , 准确性为  $46/54 = 85.2\%$ 。这表明血管表面温度差对兔腹主动脉易损斑块有良好识别作用。

表 2. 斑块表面温度差与斑块性质的比较 (例)

Table 2. Comparison of temperature difference from different plaque characteristics (cases)

温度差	易损斑块	纤维斑块
温度差阳性	32	3
温度差阴性	5	14

$\chi^2 = 24.20, P < 0.001$ 。

## 3 讨论

急性血栓性疾病与动脉粥样硬化斑块的稳定性密切相关。不稳定的斑块就是易损斑块。易损斑块病理特征主要为大的脂质核心, 表面有薄的纤维帽, 在斑块的肩周部含有大量包括巨噬细胞在内的炎症细胞, 平滑肌细胞少。易损斑块具有破裂倾向, 易于发生血栓形成, 可能进展成脑血管形成或者急性冠状动脉综合征, 因此称之为“罪犯病变”。早期识别易损斑块是预防和治疗这类疾病的关键。

冠状动脉造影虽然是诊断冠心病的金标准, 但是极少提供血管壁细节结构特征, 识别易损斑块的能力有限, 对早期危险分层缺乏实际价值。血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 可发现含脂肪的纤维斑块以及斑块撕裂口, 但是由于钙化病变的回声反射作用, 引起其后声影现象, 使得邻近组织的影像模糊, 而且 IVUS 对脂质核心和血栓的敏感性低。光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT) 系统能同时精确显示纤维帽、脂质核心和钙化病变, 但在识别血栓和炎症反应方面敏感性低。磁共振血管造影 (magnetic resonance angiography, MRA) 需要高磁场磁共振成像设备, 分辨质量差, 对钙化斑块的识别不理想。

Casscells<sup>[2]</sup> 首先提出通过检测炎性斑块上激活的炎性细胞产生的热量可以预示斑块稳定性的假说, 认为斑块表面温度差与炎性细胞 (主要是巨噬细胞) 的密度成正比, 与炎性细胞和斑块表面的距离成负相关。炎性细胞和斑块表面的距离主要是由血管平滑肌细胞的数量决定的。因此斑块温度和斑块内巨噬细胞含量成正比, 而和平滑肌细胞含量成反比。 Stefanadis 等<sup>[8]</sup> 检测了 90 例冠心病患者的冠状动脉粥样硬化斑块表面温度, 发现绝大多数动脉粥样硬化斑块温度较正常血管壁高, 并表现出温度异质性从稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛到急性心肌梗死逐步升高的趋势。因此提出通过检测斑块表面温度差可以特异性的反应局部斑块的稳定程度。

本研究证实了通过使用血管内膜表面温度计量仪对兔腹主动脉表面温度的测定, 易损斑块和稳定斑块的表面温度存在着明显的差异性, 这实际上反应了易损斑块和稳定斑块不同炎症特质的差异。这些炎症特质差异主要表现为两种斑块的炎症细胞的浸润差异以及代谢的活跃程度的差异。Naghavi 等<sup>[9]</sup> 通过试验证实斑块内的 pH 值与斑块温度呈反比。不难理解, 在细胞代谢活跃的区域, 细胞产热增加, 同时耗氧增多, 局部 pH 值下降。而易损斑块存在大量炎症细胞浸润, 吞噬活跃, 释放大量的制热因子, 因此产热增多, 氧耗增加, 局部 pH 值低, 大的脂质核心层散热减慢<sup>[10]</sup>, 薄的纤维层使得局部血管表面温度与脂质核心内部温度梯度小, 因而可以在易损斑块表面测得温度高于斑块周边正常血管区域。本研究还发现纤维斑块和非斑块区温度差的差异性不明显, 这可能与纤维斑块炎性细胞浸润少, 而且存在厚的纤维帽有关, 也可能与我们自制的血管内膜表面温度计量仪敏感性不高有关。

由于易损斑块和纤维斑块的表面温度差差异明显, 本研究选取斑块表面温度差  $\geq 0.3^{\circ}\text{C}$  作为判断易损斑块标准。本文采用这个判定点, 得出判定斑块是否为易损斑块的特异性为  $82.4\%$ , 敏感性为  $86.5\%$ , 准确性为  $85.2\%$ , 表明这个判定点有着良好的判定易损斑块的特异性和敏感性。这个结果相对于冠状动脉造影对易损斑块的判断结果来说, 还是令人满意的; 这样的结果相对于 IVUS 对斑块性质的判定可能有某些优势, 但是相对于 OCT 的结果可能还有一定的差距。

通过血管内膜表面温度计量仪测定血管内膜表面温度差, 该测量方法简单, 不需要特别昂贵的仪器, 也不需要像 IVUS、OCT 以及 MRA 那样需要专门的影像学知识, 而且斑块表面温度差测定为早期

识别易损斑块提供了一个新的途径。更有潜在的价值在于预测患者的临床事件和研究不同治疗方案对稳定斑块的效果<sup>[11]</sup>。因此血管内膜表面温度差的测定有助于识别易损斑块。

然而该方法在调整灵敏电阻丝与血管内膜斑块密切接触时操作繁琐,耗时较长,每次测量前需要做相应的校正。所有这些缺点影响了我们自制的血管内膜温度计量仪用作冠状动脉斑块性质的判定。文献[3]也提示温度测量仪器在急性冠状动脉综合症的测试中没有取得预期效果,究其原因在于血管内表面温度测量装置贴壁不良、冠状动脉血流和耗时等问题。但是这并不代表着这种方法没有可取之处,目前用于血管内膜温度计量设备都存在各种缺陷,相信经过不断改进后,可以取得满意的测量效果和判定结果。当然我们的研究结果可能存在误差,还需要进一步深入研究。

#### [参考文献]

- [1] 祁建成,曹晶茗. 血管内超声对易损斑块评估的临床研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(2): 306-308.
- [2] Casscells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques; possible implications for plaque rupture and thrombosis [J]. *Lancet*, 1996, 347(9013): 1 447-451.
- [3] Cuisset T, Beauloye C, Melikian N, et al. In vitro and in vivo studies on thermistor-based intracoronary temperature measurements: effect of pressure and flow [J]. *Catheter*

*Cardiovasc Interv*, 2009, 73(2): 224-230.

- [4] 胡琴,张运. 易损斑块动物模型的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(9): 820-822.
- [5] 董西刚,孙林,张戈. 易损斑块的血清标记物研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(6): 568-572.
- [6] Madjid M, Willerson JT, Casscells W. Intracoronary thermography for detection of high-risk vulnerable plaques[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8 Suppl): C80-C85.
- [7] Wainstein MV, Ribierro JP, Zago AJ, et al. Coronary plaque thermography: heterogeneity detected by Imetrx thermocoil guidewire[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 5L.
- [8] Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter[J]. *Circulation*, 1999, 99(15): 1 965-971.
- [9] Naghavi M, John R, Naguib S, et al. pH heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques: a new insight into detection of vulnerable plaque [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 164(1): 27-35.
- [10] Ten Have AG, Gijzen FJ, Wentzel JJ, et al. A numerical study on the influence of vulnerable plaque composition on intravascular thermography measurements [J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(22): 5 875-887.
- [11] Toutouzas K, Drakopoulou M, Stefanadi E, et al. Intracoronary thermography: does it help us in clinical decision making [J]? *J Interv Cardiol*, 2005, 18(6): 485-489.

(此文编辑 曾学清)