

易损斑块组织特征的影像学研究进展

张洁^{1,2}, 周聊生¹, 史浩³, 梁英¹

(1. 山东省千佛山医院保健科, 山东省济南市 250014; 2. 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东省济南市 250062; 3. 山东省千佛山医院影像科, 山东省济南市 250014)

[关键词] 动脉粥样硬化; 易损斑块; 斑块组份; 影像学研究

[摘要] 动脉粥样硬化是心脑血管疾病的主要病因。早期、有效地识别易损斑块是目前研究热点,对动脉粥样硬化患者的治疗和判断预后具有非常重要的临床应用价值,而斑块组份及分布与斑块易损性及其破裂后导致的心脑血管事件密切相关。本文主要从易损斑块的组份特征入手,对其影像学检测手段的进展进行简单归纳。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Progress of the Vulnerable Plaques's Components in Imaging Research

ZHANG Jie^{1,2}, ZHOU Liao-Sheng¹, SHI Hao³, and LIANG Ying¹

(1. Health Division, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Jinan, Shandong 250014, China; 2. Jinan University & Shandong Academy of Medical Sciences School of Medicine and Life Sciences, Jinan, Shandong 250062, China; 3. Imaging Department, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Jinan, Shandong 250014, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Vulnerable Plaque; Plaque Component; Imaging Research

[ABSTRACT] Atherosclerosis is the main pathogenesis of the cardiovascular and cerebrovascular diseases. Now early and effective identifying of the vulnerable plaques has been a hot point of the medical field, and it has very important clinical value in treatment and prognosis of the atherosclerosis. The plaques' component and distribution is bound up with the vulnerability of plaques and cardiovascular events caused by the plaque rupture. This article mainly summarizes the progress of imaging detection means in the vulnerable plaque's components of the characteristics.

近来,随着医学影像学的飞速发展,对易损斑块组份的研究逐渐成为诸多专家学者关注的焦点。据统计,70%左右的致死性心脑血管疾病由动脉粥样硬化斑块破裂引发,而其中超过 2/3 发生在非显著狭窄性病变血管^[1],说明与管腔狭窄程度相比,斑块的易损性与心脑血管事件的发生更密切;斑块组份及其分布特征是决定斑块易损与否的关键。对易损斑块的有效识别是早期预警并加强干预进而预防心脑血管事件风险的重点。

易损斑块的基本特征:纤维帽 < 65 μm 或不完整、占整个斑块 1/4 左右较大的脂质核心、不均质钙化、滋养血管增生和大量炎细胞浸润、内出血。现有的影像技术均可观察到以上几种斑块组份。不同影像技术检测易损斑块组份的精确度及侧重点各具特色,对临床干预的指导意义各有所长,下面

对其进行综述。

1 斑块纤维帽

纤维帽是由斑块表面大量的血管平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)和细胞外基质(胶原纤维和蛋白聚糖等)组成的。如果其表面巨噬细胞释放的蛋白水解酶—基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)增多,会导致胶原酶活性增强, SMC 凋亡增多,纤维帽成份或比例减少,纤维帽变薄,斑块易损,从而增加斑块破裂的风险。

OCT 技术是识别易损斑块纤维帽最精确的有创成像技术。它是一种将光学相干技术与激光扫描共焦技术相结合起来的一种新的医学成像技术,目前主要应用于冠状动脉的检查。可在体内进行高

[收稿日期] 2012-08-02

[作者简介] 张洁,硕士研究生,主要从事心脑血管疾病研究和诊治, E-mail 为 zhangjie1986070720@126.com。周聊生,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要从事心脑血管疾病研究和诊治。通讯作者梁英,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,主要从事心脑血管疾病研究和诊治, E-mail 为 liangying2970@sina.com。

分辨率(约为 10 μm)^[2] 血管内成像。OCT 还可对斑块纤维帽的厚度、溃疡、巨噬细胞的浸润、表面血栓的形成来评价易损斑块,但对斑块的整体轮廓及脂核大小的测定仍有局限性。新一代 OCT 成像—频域光学相干断层成像,采用激光作为光源,可以克服既往 OCT 操作时必须阻断血流的限制从而实现高速成像(100 幅/s)。未来的研究不仅局限于临床诊断的准确性,而是使受检者损伤最小、获益更高的检查方法。无创磁共振对斑块组份的研究是目前研究的热点,多种磁共振加权序列成像(TOF、T1WI、T2WI、PDWI)^[3] 可以显示斑块纤维帽和脂核,若进行对比增强扫描,可提高纤维组织的信号,降低脂核的信号^[4],强化的纤维帽和未强化的脂核形成了良好的对比,从而更容易勾勒出脂核的边界而得到准确的测量结果。3.0T 磁共振通过 Tissue 4D 软件处理后的伪彩技术,可更加直观的显示斑块组份,更有利于各组份的分辨和量化。

2 脂质核心

脂质核心主要是由纤维帽下大量的细胞碎片(泡沫细胞、SMC、炎细胞等坏死崩解产物)、胆固醇结晶、泡沫细胞组成。脂核越大,越靠近管腔,斑块的破裂风险也越大。Falk 等^[5]表示 MMP 可增加脂核占整个斑块的比例,导致易损斑块形成。

血管内射频数据分析技术作为一种新兴的血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)后处理技术^[6],能克服传统灰阶 IVUS 的固有局限性^[7]。其三大数据模型^[8]中自回归模型(虚拟组织学 VH-IVUS)是由 Stone 教授提出,在 2007 年美国经导管心血管治疗学术年会(TCT)上 PROSPECT 试验公布后才逐渐被认识及接受,VH-IVUS 的优点在于,它应用彩色编码提供定量的可视读数,用 4 种不同的颜色分别表示不同性质的斑块^[9],观察较方便直观。另一数据模型是颜色编码的微波分析,可以进行薄纤维性和脂质斑块的比较。血管内射频数据分析技术的主要局限性为有限的空间分辨率(不能检测到 <65 μm 的薄纤维帽),所以它对易损斑块的纤维帽不能精细显像。

近 10 年在 IVUS 基础上发展起来的 IVUS 弹性图(IVUSE)是指在心动周期中根据冠状动脉内压力的改变施加给斑块一个足以引起其构象改变的负荷,通过分析局部斑块及组织的应变值来判断斑块的组份和检测不稳定斑块。该技术在离体、在体人类动脉粥样硬化斑块研究中均显示:不同斑块组份的应变值存在显

著差异^[10,11],低应变区域主要为纤维成分,高应变区的巨噬细胞活性增强主要为脂质成分。斑块的破裂往往发生在斑块表面负荷大的区域,但仍有一定数量的易损斑块征象发生在较低的斑块负荷区。目前的研究缺乏大型的血管内射频数据分析技术与病理对照、临床诊断和临床事件关系的报道。

血管内磁共振是一种脉冲场梯度磁共振,通过计算动脉粥样硬化斑块的水扩散率来提供评价和量化主动脉和冠状动脉等动脉硬化斑块血管的脂质的方法^[12]。它可清楚显示血管的内、中、外膜,测定纤维帽和坏死核心,但因对设备及技术要求较高,且不能检测弯曲血管,其可行性受到很大限制。然而,在人类髂动脉获得的初步数据显示:血管内磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在确定脂质、纤维和钙化的斑块组份方面可能优于 IVUS^[13,14]。

近红外荧光成像(NIRS)基于不同的组织分子对近红外光的吸收和散射不同,考虑到生物组织化学特点,用于评价动脉粥样硬化斑块的脂质和蛋白组份,并通过“辐照现象”来显示 0.86^[15] 曲线下富含脂质的核心来评价动脉粥样硬化斑块的脂质。但受血流和心动干扰,仅可在人类主动脉移植样本中较清楚地辨别易损斑块的组织学特点,如:脂池、薄纤维帽和炎细胞。

3 斑块钙化

斑块钙化是指斑块纤维帽和脂核内钙盐的沉积。多层螺旋 CT(MSCT)是检查血管壁有无钙化的主要手段,可显示 MRI 未能检出的较小点状钙化及纤维帽出现较大破溃时所形成的彙影。虽然有部分研究证实 MSCT 能可靠区分不同密度的斑块,但 MSCT 的主要用途还是在于测量管腔狭窄及准确检出钙化斑块,对斑块其他组份、斑块溃疡的预测价值不大,增强 CT 也未能解决这个问题。CTA 图像后处理技术可使血管在任意平面旋转,可以准确定位血管最大狭窄部位,如颈动脉分叉处病变的显示,有利于颈部斑块的检出。

一些研究表明,出现大量钙化与增加斑块破裂的危险性呈正相关^[16,17],而另一些研究则提示钙化有助于斑块的稳定性^[18,19]。最近有研究者提出钙化在斑块中的位置与斑块的稳定性关系更大。钙化出现在薄纤维帽内比钙化出现在脂核或远离纤维帽的位置,其负荷则显著增加,斑块破裂风险也相应增加。另有一项研究显示,尽管易损斑块与斑块负荷密切相关,但仍有一定数量的易损斑块发生在较低的斑块负

荷组^[20]。目前斑块钙化与稳定性的关系尚无定论。

4 斑块内微血管化及炎症

斑块内微血管形成是斑块内炎症反应和斑块内出血的病理基础,是斑块营养的供给来源,也是传导、运输炎性细胞、炎性因子的渠道。Mofidi 等^[21]发现微血管的数目还与斑块内出血相关。

动脉粥样硬化是血管壁的慢性炎症反应,可导致斑块破裂、引发血栓等并发症。超声波微泡造影图像^[22]技术利用暴露于超声范围的活动微泡(直径 3~4 μm)有节奏的伸缩,产生能被传统的超声系统检测并发出一种特殊的非线性信号与周围组织区分开来。血管内皮细胞表面的白细胞可吞噬优先被吸附在富含巨噬细胞的粥样硬化斑块上带有负电荷的微泡,从而能够鉴定炎症,对比增强超声检测法可以对兴趣区内微血管系统的血流量进行评估,这已被用于颈动脉斑块内新生血管的半定量评估;也可应用特殊的配体如单克隆抗体与微泡表面受体结合,进行分子成像。迄今为止,分子超声影像仍处于临床前期研究阶段,结合 IVUS 的微泡造影成像应用于临床也在探索中。

颈动脉样本的间接体内试验表明,细胞密度和巨噬细胞含量与热量呈正相关,而与斑块厚度、细胞簇和管腔表面的距离成负相关^[23,24]。另一项研究表明,急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者冠状动脉斑块的局部温度明显升高^[25],有斑块的血管壁比健康的血管壁温度高 1.5℃。基于斑块炎症、滋养血管增生可产生热量且温度不同的假想,热量图示测量法用一个专用的导管可以在斑块表面测得其产热值。主要局限性为血流的“冷却效应”,这就可能需要血流的系统中断才可获得一致的、可重复的结果。

PET 或 SPECT 技术的日益完善为斑块内微血管形成及斑块炎症的检出提供了新的无创检查手段,特别是特异性标记物的研究应用,如 MCP-1、免疫球蛋白 G、MMP、FDG、膜连蛋白等,明显提高了动脉易损斑块的检出。目前,许多新型标记物和斑块中新标记位点相继研究成功,如 18F-FDG PET 可以被用来提示斑块的炎性反应程度。Tabas 等^[26]用氟-18(18F)标记脱氧葡萄糖(FDG)PET 技术研究发现 FDG 在易损斑块中有明显聚集且主要聚集在巨噬细胞内,提示 PET 可以预示斑块内炎症。SPECT 通过放射性核素对富含血小板的血栓成像,可显示易损斑块破裂血栓形成,但 PET 更适合用于核医学影像检测,因为 PET 4~5 mm 的空间分辨率明显优于 SPECT 10~16 mm

的空间分辨率。虽然放射性核素显像可进行动脉粥样硬化斑块的无创检测,但放射性物质对人体的重复辐射可能会限制其临床应用。

1995 年磁共振首次应用于动脉粥样硬化斑块的诊断,对比增强 MRI 能识别新生微血管及炎症反应并提高了对斑块纤维帽和脂核的鉴别能力。MRI 分子探针主要包括钆螯合物和铁系氧化物。钆类造影剂将特定的肽段或抗体与钆螯合可形成具有靶向作用,临床上主要应用的造影剂是 Gd-DTPA。这一代 MRI 探针最大的缺点是缺乏特异性。因此,下一代 MRI 探针的结构将包括磁性纳米颗粒核和覆盖于表面的涂层(如明胶、葡聚糖、聚乙二醇等),以及具有更强靶向结合作用的抗体或肽段等,以增强探针结合的特异性。近年主要用于研究肿瘤内部血管生成^[27,28]情况的新技术:动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI),具有无创、操作方便等优势,也被用于斑块微血管形成和内部炎症的研究,它通过容积转换常数 K_{trans} 来显示新生微血管、巨噬细胞浸润的炎症反应, K_{trans} 值越大,则新生微血管数量越多,炎症反应越剧烈。

5 斑块内出血

斑块内出血指红细胞通过未成熟的病理性微血管壁的细胞间隙发生外渗的过程。严重的内出血可导致斑块内部隆起,斑块内血栓形成,甚至完全闭塞管腔,导致急性血流中断;也可从斑块内出血发展成斑块破裂,但目前机制尚未明确,确定的是斑块内出血可加速脂核的形成,导致斑块不稳定。

磁共振对斑块内出血的影像学研究仍是目前的热点^[29],其主要包括:全冠状动脉磁共振成像、“黑血”成像技术^[30]、分子成像。但因冠状动脉运动伪影等成像干扰,全冠状动脉磁共振成像尚不能应用于临床。“亮血”技术对血管管腔显示较好,“黑血”技术能更清楚的显示血管壁(即斑块内成分),因此临床应用较多的是基于“亮血”与“黑血”技术之上的 1.5T 或 3.0T 高分辨动脉磁共振成像(HRCMRI)。内出血表现为 T1WI 和 TOF 上高信号,陈旧性内出血在 T2WI 为低信号,新鲜的内出血则为等或高信号。

6 结 语

随着影像学检测技术的不断发展,对易损斑块组份的检测趋于多种手段灵活结合,OCT 是检测斑块纤维帽的最佳方式;VH-IVUS 的最大优势在于对

脂质成分的检测;而在体无创磁共振检查更易于被患者所接受,并可较好分辨出斑块的各种组份,量化斑块内微血管形成及炎症反应程度,拥有更广泛的应用前景;有助于临床筛选易损斑块,以便在疾病的早期阶段进行有效地干预,对治疗效果进行动态观察,从而有效预防易损斑块的破裂和血栓形成以及由此导致的急性心脑血管事件。

[参考文献]

[1] Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86: 3J-8J.

[2] 梅武轩, 曾常春. 光学相干层析成像技术在医学中的应用[J]. *中国激光医学杂志*, 2010, 19 (1): 54-57.

[3] Kerwin WS, Oikawa M, Yuan C, et al. MR imaging of adventitial vasa vasorum in carotid atherosclerosis [J]. *Magn Reson Med*, 2008, 59 (3): 507-514.

[4] Laufer EM, Winkens MH, Narula J, et al. Molecular imaging of macrophage cell death for the assessment of plaque vulnerability [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (7): 1 031-038.

[5] Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 7-12.

[6] 冯 瑞, 马康华. 血管内超声在冠状动脉临界病变诊断及治疗中的应用[J]. *心血管病学进展*, 2012, 33 (1): 139-142.

[7] 刘 健, 王伟民, 徐迎佳. 血管内影像技术的新进展[J]. *心血管病学进展*, 2010, 31 (6): 775-779.

[8] Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS, et al. Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2002, 15 (1): 62-67.

[9] Rodriguez-Granillo GA, Bruining N, Mc Fadden E, et al. Geometrical validation of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis (Virtual Histology) acquired with a 30 MHz Boston scientific corporation imaging catheter[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005, 66 (4): 514-518.

[10] Korte CL, Sierevogel M, Mastik F, et al. Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography in vivo: a Yucatan pig study [J]. *Circulation*, 2002, 105 (14): 1 627-630.

[11] Korte CL, Schaar JA, Mastik F, et al. Intravascular elastography: from bench to bed side[J]. *J Interv Cardiol*, 2003, 16 (3): 253-259.

[12] Schneiderman J, Wilensky RL, Weiss A, et al. Diagnosis of thin-cap fibroatheromas by a self-contained intravascular magnetic resonance imaging probe in ex vivo human aortas and in situ coronary arteries[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45: 1 961-969.

[13] Larose E, Yeghiazarians Y, Libby P, et al. Characterization of human atherosclerotic plaques by intravascular magnetic resonance imaging[J]. *Circulation*, 2005, 112: 2 324-331.

[14] Larose E, Kinlay S, Selwyn AP, et al. Improved characterization of atherosclerotic plaques by gadolinium contrast during intravascular magnetic resonance imaging of human arteries[J]. *Atheroscle-*

rosis, 2008, 196: 919-925.

[15] Gardner CM, Tan H, Hull EL, et al. Detection of lipid core coronary plaques in autopsy specimens with a novel catheter-based near-infrared spectroscopy system[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008, 1: 638-648.

[16] Raggi P, Callister T, Cooil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography [J]. *Circulation*, 2000, 101 (8): 850-855.

[17] Schmermund A, Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium [J]. *Circulation*, 2001, 104 (14): 1 682-687.

[18] Huang H, Virmani R, Younis H, et al. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques[J]. *Circulation*, 2001, 103 (8): 1 051-056.

[19] Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, et al. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation[J]. *Circulation*, 1993, 87 (4): 1 179-187.

[20] Zhao X, Cai J, Underhill H, et al. Prevalence of carotid atherosclerotic plaque composition and surface disruption for different categories of normalized wall index as measured by magnetic resonance imaging[J]. *Circulation*, 2008, 118: S-688.

[21] Mofidi R, Crotty T, McCarthy P, et al. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease[J]. *Br J Surg*, 2001, 88 (7): 945-950.

[22] Vancraeynest D, Pasquet A, Roelants V, et al. Imaging the vulnerable plaque[J]. *JACC*, 57 (20): 1 961-979.

[23] Verheye S, De Meyer GR, Van Langenhove G, et al. In vivo temperature heterogeneity of atherosclerotic plaques is determined by plaque composition[J]. *Circulation*, 2002, 105: 1 596-601.

[24] Krams R, Verheye S, van Damme LC, et al. In vivo temperature heterogeneity is associated with plaque regions of increased MMP-9 activity[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26: 2 200-205.

[25] Stefanadis C, Diamantopoulos, Demellis I, et al. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32 (1): 43-52.

[26] Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 36-46.

[27] 李春媚, 陈 敏, 李 飒, 等. 3.0T MR 动态增强扫描定量分析诊断前列腺癌的初步研究[J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45 (1): 50-54.

[28] Zhang N, Zhang L, Qiu B, et al. Correlation of volume transfer coefficient Ktrans with histopathologic grades of gliomas [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 36: 355-363.

[29] Dong L, Kerwin WS, Chen H, et al. Carotid artery atherosclerosis: effect of intensive lipid therapy on the vasa vasorum—evaluation by using dynamic contrast-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2011, 260 (1): 224-231.

[30] 赵子周, 赵辉林, 曹 烨, 等. 3.0T MR 颈动脉成像技术[J]. *放射学实践*, 2011, 26 (7): 785-787.