

合并代谢综合征的不稳定型心绞痛患者冠状动脉斑块特征

陶志强^{1,2}, 宋杰¹, 黄为¹, 王涟¹, 张静梅¹, 谢峻¹, 薛鹏¹, 徐标¹

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院心脏科, 江苏省南京市 210008; 2. 江苏省南通市中医院心内科, 江苏省南通市 226001)

[关键词] 不稳定型心绞痛; 代谢综合征; 血管内超声; 斑块特征

[摘要] **目的** 探讨合并代谢综合征(MS)的不稳定型心绞痛(UA)患者冠状动脉斑块的血管内超声影像学特征。**方法** 回顾性分析 106 例 UA 患者,其中合并 MS 组 51 例,非 MS 组 55 例。比较两组体质指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPBG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和甘油三酯(TG)等水平。测定两组患者病变血管的外弹力膜面积、管腔面积、斑块面积、斑块负荷、重构指数及斑块成分等指标。**结果** MS 组 BMI、SBP、DBP、FPG、2hPBG、TG 高于非 MS 组($P < 0.05$),HDL 低于非 MS 组($P < 0.05$)。MS 组病变血管的管腔面积、重构指数高于非 MS 组($P < 0.05$),MS 组斑块成分中坏死核心比例高于非 MS 组($P < 0.05$),而钙化斑块比例低于非 MS 组($P < 0.05$)。多元线性回归分析显示 FPG、SBP、BMI 对病变血管的管腔面积有显著性影响($P < 0.001$)。**结论** 合并 MS 的 UA 患者病变血管多合并正性重构,斑块面积较大,斑块坏死成分含量更多,提示斑块易损性增加。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Intravascular Ultrasound Characteristics of Culprit Plaque in Unstable Angina Patients with Metabolic Syndrome

TAO Zhi-Qiang^{1,2}, SONG Jie¹, HUANG Wei¹, WANG Lian¹, ZHANG Jing-Mei¹, XIE Jun¹, XUE Peng¹, and XU Biao¹

(1. Department of Cardiology, Nanjing Gulou Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China; 2. Department of Cardiology, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu 226001, China)

[KEY WORDS] Unstable Angina; Metabolic Syndrome; Intravascular Ultrasound; Plaque Characteristic

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the characteristics of coronary artery lesion in unstable angina (UA) patients with metabolic syndrome (MS) by intravascular ultrasound (IVUS). **Methods** According to being complicated with MS or not, 106 patients with UA were reviewed and divided into MS group ($n = 51$) and non-MS group ($n = 55$). The levels of body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting plasma glucose (FPG), 2h postprandial blood glucose (2hPBG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride (TG) were observed. The external elastic membrane (EEM) cross section area, lumens area, plaque area, plaque burden, remodeling index (RI) of coronary arteries and the plaque composition were measured by IVUS in two groups. **Results** BMI, SBP, DBP, FPG, 2hPBG and TG in MS group were significantly higher than those in non-MS group ($P < 0.05$). HDL was lower than that in non-MS group ($P < 0.05$). The plaque area and remodeling index in MS group were larger than those in non-MS group ($P < 0.05$). Compared with non-MS group, there were more necrotic core and less dense calcium in the atheroma plaque of MS group ($P < 0.05$). Multiple regression analysis showed that FPG, SBP and BMI remained as predisposing risk factors for plaque area levels ($P < 0.001$). **Conclusions** From our observation we concluded that in unstable angina patients with MS, the remodeling index, plaque area and the amount of necrotic core material are greater in the culprit vessel. Therefore, the plaque of culprit vessel is more vulnerable.

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是多种 代谢成分异常积聚的临床病理状态,患者发生严重

[收稿日期] 2013-09-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81270281,81200148)

[作者简介] 陶志强, 硕士, 副主任医师, 研究方向为冠心病的介入治疗, E-mail 为 taozqtiger@163.com。宋杰, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心脏疾病的介入治疗, E-mail 为 songjie@medmail.com.cn。通讯作者徐标, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为心脏疾病的介入治疗, E-mail 为 xubiao@medmail.com.cn。

不良心血管事件的危险性显著增高^[1]。血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)不仅能对血管进行量化,而且能判断冠状动脉病变性质,在评价缺血相关病变的稳定性方面明显优于冠状动脉造影^[2]。本研究采用IVUS方法对合并MS的不稳定型心绞痛(UA)患者的缺血病变进行回顾性分析,以探讨MS患者冠状动脉斑块的特点。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择2012年1月至2013年7月在南京大学医学院附属鼓楼医院心脏科住院的106例不稳定型心绞痛患者,临床诊断均符合中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会制定的《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》^[3]。所有患者入院后按TIMI评分^[4]进行危险分层,均接受硝酸酯类药物、 β -受体阻滞剂、阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物和低分子肝素的规范化治疗。按是否存在MS分为MS组51例和非MS组55例。MS的诊断标准^[5]根据中华医学会糖尿病学分会(2004)MS的工作定义(简称CDS标准),即具备以下4项组成成分中的3项或全部者诊断为MS:①超重和(或)肥胖是指体质指数(body mass index, BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$;②高血糖是指空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 和(或)餐后2h血糖(2h postprandial blood glucose, 2hPBG) $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$,和(或)已确诊为糖尿病并治疗者;③高血压是指收缩压/舒张压 $\geq 140/90 \text{ mmHg}$,和(或)已确诊为高血压病并治疗者;④血脂紊乱是指空腹血甘油三酯(triglyceride, TG) $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$,和(或)空腹血高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) $< 0.9 \text{ mmol/L}$ (男)或 $< 1.0 \text{ mmol/L}$ (女)。排除标准:严重心力衰竭、心肌病、心肌炎、恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、结缔组织病以及冠状动脉结构异常(严重钙化冠状动脉病变、病变血管完全闭塞)。

1.2 生物化学指标测定

所有患者均在入院后、行冠状动脉造影前采集空腹8h后的静脉血,应用日立7600-020全自动生化分析仪测定血清FBG、2hPBG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、HDL、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、TG。

1.3 冠状动脉造影检查

以股动脉或桡动脉为穿刺径路,按标准Judkins法依次多体位行选择性左冠状动脉和右冠状动脉

造影。取2个以上相互垂直的投照体位分析冠状动脉病变部位、狭窄程度。结合心电图及多普勒超声心动图检查判断病变相关血管。

1.4 IVUS检查

造影结束后,使用VOLCANO S5 IVUS仪,在常规追加肝素抗凝及冠状动脉内注射硝酸甘油后,将导引钢丝送至靶血管远端,沿导引钢丝送入IVUS探头导管,通过病变处到达血管远端,以1.0 mm/s的恒定速率自动或匀速手动回撤至病变近端到冠状动脉开口。冠状动脉IVUS图像提供两个主要界面:一是管腔和内膜之间,另一为中膜和外膜之间。手工描记病变处外膜和内膜的边缘,外膜边缘所包括的面积为外弹力膜(external elastic membrane EEM)面积,内膜边缘所包括的面积为管腔面积、斑块面积(EEM面积减去管腔面积),斑块负荷为斑块面积/外弹力膜面积。以距离病变双侧10 mm以内正常且无分支开口的血管为参考血管,测定近端远端参考血管的EEM面积。重构指数(remodeling index, RI)为病变处EEM面积/近端远端血管参考处面积平均值,RI ≥ 1.05 为阳性重构,RI ≤ 0.95 为阴性重构,介于两者之间为无重构。根据虚拟组织学血管内超声(virtual histology intravascular ultrasound VH-IVUS)软件所构建的组织图像对斑块成分进行分析,VH-IVUS将冠状动脉斑块内成分分为四种:纤维斑块(fibrous, F),绿色标记;纤维脂质(fibrous fatty, FF),黄色标记;坏死核心(necrotic core, NC),红色标记;钙化斑块(dense calcium, DC),白色标记。利用客户端软件将每个切面获得的数据汇总得出每种成分在斑块中所占的比例。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行分析,所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验进行,多因素分析采用多元线性回归, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 临床资料

两组患者在性别、年龄、TC、LDL和TIMI评分等方面的差异无统计学意义($P > 0.05$);MS组BMI、收缩压、舒张压、FBG、2hPBG、TG均高于非MS组,MS组HDL水平低于非MS组,差异有统计学意义($P < 0.05$;表1)。

2.2 IVUS各项参数值

MS组冠状动脉病变处斑块面积、重构指数均显著高于非MS组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

两组冠状动脉病变处 EEM 面积、管腔面积及斑块负荷差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。

表 1. 两组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of clinical manifestations between two groups ($\bar{x} \pm s$)

临床资料	非 MS 组 ($n = 55$)	MS 组 ($n = 51$)
男性(例)	42	35
年龄(岁)	68.92 ± 7.88	70.61 ± 8.05
BMI(kg/m ²)	23.12 ± 2.45	27.81 ± 3.37 ^b
收缩压(mmHg)	129 ± 13	147 ± 15 ^b
舒张压(mmHg)	78 ± 11	82 ± 10 ^a
FBG(mmol/L)	5.46 ± 1.92	6.89 ± 2.07 ^b
2hPBG(mmol/L)	8.11 ± 2.46	9.02 ± 2.65 ^a
TC(mmol/L)	3.75 ± 1.10	3.80 ± 0.93
LDL(mmol/L)	2.39 ± 0.84	2.52 ± 0.79
HDL(mmol/L)	1.12 ± 0.39	0.92 ± 0.31 ^a
TG(mmol/L)	1.48 ± 0.82	2.15 ± 1.04 ^b
TIMI 评分	3.48 ± 1.28	3.52 ± 1.24

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与非 MS 组比较。

表 2. 两组 IVUS 各项参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of IVUS parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

参 数	非 MS 组 ($n = 55$)	MS 组 ($n = 51$)
EEM 面积(mm ²)	13.86 ± 4.74	15.12 ± 5.29
管腔面积(mm ²)	4.15 ± 2.05	4.07 ± 1.99
斑块面积(mm ²)	9.20 ± 2.77	11.57 ± 3.97 ^a
斑块负荷	69.91% ± 12.83%	71.03% ± 10.52%
RI	1.01 ± 0.16	1.17 ± 0.13 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与非 MS 组比较。

2.3 VH-IVUS 各指标值

MS 组斑块成分中坏死核心比例高于非 MS 组, 而钙化斑块比例低于非 MS 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组斑块成分中纤维斑块和纤维脂质比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 3)。

2.4 冠状动脉病变处斑块面积的多元线性回归分析

以斑块面积为应变量, 年龄、BMI、收缩压、舒张压、FBG、2hPBG、TG、HDL 为自变量进行多元线性回

归分析, 采用逐步回归, 共有 FBG、收缩压和 BMI 三项因素进入回归方程, 回归方程为 $Y = -17.767 + 0.624X_1 + 0.144X_2 + 0.059X_3$ (X_1 为 FBG, X_2 为收缩压, X_3 为 BMI)。回归方程的复相关系数 R 为 0.841, 决定系数 R^2 为 0.707。回归方程显著性检验 $F = 593.505$ ($P < 0.001$), 回归方程线性关系显著(表 4)。

表 3. 两组 VH-IVUS 各参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of VH-IVUS parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

参 数	非 MS 组 ($n = 55$)	MS 组 ($n = 51$)
纤维斑块	54.3% ± 9.8%	51.7% ± 12.4%
纤维脂质	17.1% ± 6.6%	18.8% ± 7.2%
坏死核心	15.6% ± 8.1%	20.3% ± 10.5% ^a
钙化斑块	13.0% ± 6.9%	9.2% ± 5.3% ^a

a 为 $P < 0.05$, 与非 MS 组比较。

表 4. 斑块面积的多元线性回归分析

Table 4. Multiple linear regression analysis of plaque area

自变量	偏回归系数	标准误	标准化偏回归系数	t 值	P 值
常数项	-17.767	4.905	-	-3.623	0.01
FBG	0.624	0.165	0.502	3.781	0.001
收缩压	0.144	0.042	0.443	3.436	0.002
BMI	0.059	0.036	0.064	2.317	0.03

3 讨 论

MS 是指在个体中多种代谢异常情况集结存在的现象, 包括糖尿病、高血压、血脂紊乱等。这些代谢异常大多为动脉硬化性疾病的危险因素, 多种心血管危险因素的效应不是简单相加, 而具有协同作用, 患冠心病的危险度显著增加^[6]。研究表明随着 MS 不同组分在同一个体聚集的增多, 不稳定型心绞痛和心肌梗死的发生率随之增高, 提示 MS 有可能增加冠状动脉粥样硬化斑块的易损性^[7]。本文以冠心病中单一临床类型的不稳定型心绞痛患者为研究对象, 以排除可能因冠心病临床类型构成不同而致对结果分析产生的影响。

IVUS 是近年发展起来的一项新的影像学检查技术, 不仅能够定量测量血管形态, 而且可以定性分析血管壁和动脉粥样硬化斑块的组成, 因此通过 IVUS 检查可以了解冠状动脉粥样硬化斑块的演变进程。研究表明, 在冠状动脉粥样硬化进程中, 随

着斑块体积不断增加,血管面积也会发生相应的扩大,以保证血流不会显著减少,这种代偿性变化称为冠状动脉代偿性重构,即正性重构^[8]。本研究表明,两组患者冠状动脉病变处管腔面积和斑块负荷差异无显著性,而 MS 组斑块面积高于非 MS 组,MS 组重构指数明显大于非 MS 组。Corban 等^[9]的研究显示斑块的组织学证据与斑块面积和 EEM 面积有较大关系,而与管腔大小无关。正性重构血管具有较大的扩张性,可使冠状动脉血流增加,但是降低了斑块破裂的内在抵抗力,在血管张力变化时,斑块的不稳定性增加。

VH-IVUS 综合反映了超声波的振幅和频率信息,对斑块成分的测定与组织病理学研究结果有较好相关性,特别是对斑块内坏死核心的检测敏感性更高。坏死核心主要由泡沫细胞、胆固醇结晶、微钙化灶组成,富含各种促炎促凝因子,一旦这些成分释放入血,急剧形成的血栓就会堵塞管腔,导致急性心血管事件,因此斑块中的坏死核心成分是斑块易损性的一个标志^[10]。本研究两组患者靶病变血管的斑块负荷均较重,但两者差异无显著性。进一步通过 VH-IVUS 技术分析,发现两组患者病变斑块的成分显著不同,MS 患者病变斑块中坏死组织比例明显高于非 MS 患者,而 MS 组钙化病变低于非 MS 组。MS 患者与非 MS 患者斑块成分的差异,提示 MS 组患者靶血管斑块存在更大的不稳定性。

冠状动脉粥样硬化斑块的形成是多种因素共同作用下的结果,涉及 MS 各个组分。多元线性回归是一种多因素分析方法,入方程的自变量即为有决定意义的因素,根据标准化偏回归系数绝对值的大小可以得出各自变量对应变量的影响力。本研究采集不稳定型心绞痛患者的一般资料、体检资料及实验室检查等相关因素进行多元线性回归分析,结果显示 FBG、收缩压和 BMI 对冠状动脉斑块面积均有贡献,根据标准化偏回归系数绝对值的大小得出各因素对斑块面积的影响力,即 $FBG > 收缩压 > BMI$ 。本研究中并未显示出 HDL 对斑块面积的独立性影响,可能它是通过血糖异常发挥的间接作用。

总之,通过本研究发现合并 MS 的不稳定型心绞痛患者病变血管多合并正性重构,斑块面积大,斑块坏死成分含量多,斑块易损性增加,更易发生

急性心血管事件。所以,对于 MS 患者存在的诸多危险因素应早期诊断、早期干预,以降低心血管疾病的发病率和死亡率。

[参考文献]

- [1] William LG, Sui XM, Timothy CS, et al. Maximal exercise electrocardiographic responses and coronary heart disease mortality among men with metabolic syndrome [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2010, 85(3): 239-246.
- [2] 虞华鹏, 赵成军, 姜婕, 等. 血管内超声评价斑块稳定性及其与血清高敏 C 反应蛋白和白细胞介素 6 的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(10): 810-812.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2000, 28: 409-412.
- [4] Antman EM, Cohen M, Bernik PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angia/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making [J]. *JAMA*, 2000, 284(7): 835-842.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(3): 156-161.
- [6] 仇凤荣. 代谢综合征对急性心肌梗死患者预后的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 22: 2762-764.
- [7] Uchida Y, Ichimiya S, Ishii H, et al. Impact of metabolic syndrome on various aspects of microcirculation and major adverse cardiac events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2012, 76(8): 1972-979.
- [8] Liu H, Cai M, Yang C, et al. IVUS-based computational modeling and planar biaxial artery material properties for human coronary plaque vulnerability assessment [J]. *Mol Cell Biomech*, 2012, 9(1): 77-93.
- [9] Corban M, Eshthardi P, Mcdaniel M, et al. TCT-22 combination of high wall shear stress, plaque burden, and plaque phenotype has incremental value for prediction of increased plaque vulnerability in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(17): 1-7.
- [10] García-García HM, Klauss V, Gonzalo N, et al. Relationship between cardiovascular risk factors and biomarkers with necrotic core and atheroma size: a serial intravascular ultrasound radiofrequency data analysis [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012, 28(4): 695-703.

(此文编辑 许雪梅)