

本文引用: 赵嘉伟, 吴天宇, 于波. 冠状动脉易损斑块的腔内影像学研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 363-368. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.04.012.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-04-0363-06

· 文献综述 ·

## 冠状动脉易损斑块的腔内影像学研究进展

赵嘉伟, 吴天宇, 于波

(哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[摘要] 冠状动脉易损斑块与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的不良心血管事件相关。腔内影像学的发展, 为动脉粥样硬化斑块发生发展的生物学因素提供了新的视角。通过确定最有可能导致心血管不良事件发生的影像学特征, 可以在临床上及时识别高危患者, 并进行积极的防治, 从而提高患者的生存质量。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 易损斑块; 形态学特征

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Imaging advances in the coronary vulnerable plaque

ZHAO Jiawei, WU Tianyu, YU Bo

(Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[ABSTRACT] Coronary vulnerable plaque is associated with adverse cardiovascular events in patients with coronary atherosclerotic heart disease. The development of intravascular imaging has provided a new perspective on the biological factors of the development of atherosclerotic plaques. By identifying the imaging features most likely to lead to adverse cardiovascular events, it can timely identify high-risk patients in clinic, and carry out active prevention and treatment, so as to improve the patients' life quality.

[KEY WORDS] coronary atherosclerotic heart disease; vulnerable plaque; morphological features

根据《中国心血管健康与疾病报告 2021》概述<sup>[1]</sup>显示,我国冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的患病率和死亡率仍处于上升阶段,给我国居民带来了较大的经济负担,严重影响着患者的身心健康。临床上,尽管患者积极接受规范的医学治疗,仍存在再次出现主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的风险。既往研究表明,易损的动脉粥样硬化斑块(简称易损斑块)具有特定的形态学特征,例如大斑块负荷、正性动脉重构、薄帽纤维粥样硬化(thin cap fibrous atherosclerosis, TCFA),是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和心源性猝死中病变破裂的前体<sup>[2]</sup>,这些特征为斑块的影像学成像提供了潜在的靶点。近年来,随着心血管影像学的快速发展,越来越多的研究正在寻求特定的斑块特征来预测不良事件。本文将对易损斑块的腔内影像学研

究做一综述,为深入探索冠心病的发生机制提供线索,为未来冠心病的精准治疗及预后判断提供有价值的参考依据。

### 1 动脉粥样硬化斑块

冠状动脉粥样硬化斑块是冠心病的发病基础。急性冠状动脉事件通常是由斑块破裂(plaque rupture, PR)或侵蚀继发血栓形成,继而导致冠状动脉管腔阻塞<sup>[3]</sup>。其中,PR继发血栓形成是ACS发生的最常见的机制,冠状动脉内血栓常形成于坏死核心和较薄纤维帽覆盖的病变处,这些特征与动脉正向重构密切相关<sup>[4]</sup>。虽然对PR机制的研究仍在进行中,但人们普遍认为,发生在纤维帽处的病变损伤与适应性免疫的全身激活有关<sup>[5-6]</sup>。小部分ACS患者在其罪犯病变处发现了愈合斑块,愈合的

[收稿日期] 2022-05-28

[修回日期] 2022-11-22

[基金项目] 黑龙江省自然科学基金项目(TD2020H001);国家自然科学基金重大仪器研制项目(81827806)

[作者简介] 赵嘉伟,硕士研究生,研究方向为冠心病的临床与基础研究,E-mail:18845142201@163.com。通信作者于波,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病的临床与基础研究,E-mail:yubodr@163.com。

病变可以发生在先前破裂和血栓形成的部位,影像学上表现为纤维组织处存在多层的坏死核心<sup>[7]</sup>。斑块侵蚀是一种常见的与 ACS 发生相关的病变,大多数的侵蚀病变缺乏坏死核心,且有较厚的纤维帽,其病变特征是内皮细胞的缺失以及富含中性粒细胞的血栓形成<sup>[3,8]</sup>。

## 2 腔内影像学

冠状动脉造影是目前诊断冠心病的金标准,经造影定量分析可以评估管腔狭窄,因其仅显示管腔轮廓并不能准确地评估斑块体积,从而可能会低估病变的严重程度。近期研发的三维造影定量分析,虽克服了传统造影定量分析的局限性,但因其试验成本较高,测量评估斑块负荷和组成的准确性不如血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)等<sup>[9]</sup>,仍有待于进一步的研究。近二十年来,腔内影像学的快速发展使冠心病患者的精准诊疗成为了可能,临床上常用的有 IVUS、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)。

### 2.1 IVUS

IVUS 是利用超声波评估冠状动脉病变的解剖特征,提供斑块形态、斑块负荷等信息,从而发现其易损形态特征。IVUS 是目前体内斑块成像的参考标准,它的优势包括量化冠状动脉疾病以及获得斑块组成的“在体”信息<sup>[5]</sup>。

PROSPECT 研究<sup>[10]</sup>和 VIVA 研究<sup>[11]</sup>是使用三支血管 IVUS 成像来检测非罪犯病变中易损斑块与 MACE 事件相关性的影像学研究。在 PROSPECT 研究中,共纳入 697 例经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后行 IVUS 成像的 ACS 患者,在 3.4 年的中位随访期间内, MACE 的累积发生率为 20.4%。动脉粥样硬化病变中存在最小管腔面积(minimal luminal area, MLA)  $\leq 4 \text{ mm}^2$ 、斑块负荷  $\geq 70\%$  以及 IVUS 定义的 TCFA,相较于没有这些特征的病变更易引起 MACE (HR = 11.05, 95% CI 为 4.39 ~ 27.82,  $P < 0.001$ )。然而,这些易损斑块特征对未来事件的阳性预测值较低,仅有 18.2%。VIVA 研究纳入了 170 名接受 PCI 的稳定型心绞痛或 ACS 患者,包含 1 096 个斑块,结果显示,19 个病变(13 个非罪犯病变和 6 个罪犯病变)在 625 天的中位随访时间内发生了 MACE,其中与 MACE(排除支架内再狭窄)相关的非罪犯病变因素包括 TCFA(HR = 7.53, 95% CI 为 1.12 ~ 50.55,  $P =$

0.038)和斑块负荷  $> 70\%$  (HR = 8.13, 95% CI 为 1.63 ~ 40.56,  $P = 0.011$ ),此外在基于患者水平的分析中,只有 TCFA 与排除支架内再狭窄的 MACE 增加相关(HR = 1.79, 95% CI 为 1.20 ~ 2.66,  $P = 0.004$ )。

此后,ATHEROREMO-IVUS 研究<sup>[12]</sup>利用单支非罪犯血管 IVUS 成像同样证实了存在 TCFA 病变和斑块负荷  $> 70\%$  的患者在 12 个月随访期间内 MACE 事件发生率显著增加,因其较低的事件发生率,无法评估 IVUS 成像能否在具有传统危险因素预后模型中提供更好的预测价值。最新发表的多中心前瞻性 PROSPECT II 研究<sup>[13]</sup>发现斑块负荷是非罪犯病变相关 MACE 的独立预测因子。此外,Liu 等<sup>[14]</sup>通过对 47 名冠心病患者的 56 个非罪犯病变行 IVUS 和 OCT 影像学检查,发现易损斑块的进展在斑块负荷  $\geq 70\%$  和  $< 70\%$  之间没有差别,然而,斑块负荷较大的易损斑块更易导致血管收缩,并推测其可能是冠状动脉管腔丢失以及临床事件发生的重要原因,这一发现为动脉重构的机制提供了新的见解,其易损斑块(斑块负荷)与临床事件之间的具体机制有待深入探索。

超声衰减斑块和低回声斑块的存在也与 MACE 增加有关<sup>[15]</sup>。Shishikura 等<sup>[15]</sup>回顾性分析 SATURN 与 AQUARIUS 两项临床试验中的患者,受试者在基线和治疗 104 周后接受冠状动脉 IVUS 成像,研究发现基线包含衰减斑块或无回声斑块的患者 MACE 的发生率高于基线无衰减斑块或无回声斑块的患者,且基线时存在衰减斑块或无回声斑块是 MACE 的独立预测因子,然而,衰减斑块或无回声斑块的进展与 MACE 的相关性更强,这更说明易损斑块与心血管结局之间的关系。

局部生物力学因素在冠状动脉事件的发生中也发挥着重要作用。在 PREDICTION 研究<sup>[16]</sup>中,用冠状动脉造影和 IVUS 重建每支冠状动脉,并计算内皮剪切力。研究纳入 506 名接受 PCI 术的 ACS 患者,分析其基线及 6 ~ 10 个月随访(374 名患者,占 74%)三支血管管壁情况,以评估斑块进展的自然病程,结果发现,较大的斑块体积和较小的内皮剪切力可以独立预测斑块负荷的增加以及临床事件相关的冠状动脉阻塞,其在预测斑块进展方面有 41% 的阳性预测值和 92% 的阴性预测值。一项旨在分析内皮剪切力的 PROSPECT 子研究<sup>[17]</sup>发现,局部较小的内皮剪切力增加了非罪犯病变 MACE 的发生风险,其预测 MACE 的价值超过了斑块负荷、MLA 及形态学特征,提高了其在预测斑块进展方面的阳性预测值,然而,内皮剪切力计算过程耗

时,需要专门的软件和专业知识,这限制了其在临床实践中的广泛应用。此外,壁面剪切力是描述近壁血流对内皮层应力的生物力学指标<sup>[18]</sup>。一项双平面血管造影与 IVUS 的联合研究发现,较低的壁面切应力与斑块进展密切相关,但这项研究不是根据病变位置划分节段的,而是均等的划分冠状动脉节段,所以结果存在一定的局限性<sup>[19]</sup>。此后,Hoogendoorn 等<sup>[18]</sup>在动物实验中得出了相似的结论,几乎所有与壁面剪切力相关的指标均对斑块和晚期动脉粥样硬化的进展有着较高的预测价值。PROSPECT 与 IBIS-4 联合研究<sup>[20]</sup>发现,定量血流分数提高了 IVUS 成像对预后的指导价值,两者结合可以更准确地识别 5 年随访时间内可能发生的进展并导致 MACE 的病变。研究中发现 40.4% 的非罪犯病变(具有易损斑块特征和低定量血流分数值)发生了 MACE,而定量血流分数 $\geq 0.96$ 或不具备易损斑块形态的病变 MACE 的发生率较低,这些发现强调了斑块形态学结合功能学对于 MACE 评估的潜在重要性,但因其所报告的事件较少,无法得出说服力更强的结论。因此,需要在更多的患者中进一步研究验证。

综上所述,基于 IVUS 的研究表明,TCFA、大斑块负荷和超声衰减斑块等都是易损斑块的特征,这些易损斑块易导致冠状动脉事件,这与组织学尸检研究的数据是一致的<sup>[5]</sup>。然而,这些易损斑块特征对患者未来临床事件的阳性预测价值均不高,虽然内皮剪切力和定量血流分数的发现提高了阳性预测值,但因其局限性和不具代表性,需要进一步研究,因此 IVUS 在常规临床实践中识别易损斑块仍存在一定的争议。

## 2.2 OCT

同 IVUS 相比,OCT 通过近红外光检测易损斑块的优点在于高空间分辨率,其轴向分辨率高达 10  $\mu\text{m}$ ,横向分辨率高达 20  $\mu\text{m}$ ,这使得 OCT 可以分析位于冠状动脉管壁深层的动脉粥样硬化病变,区分纤维、脂质和钙化斑块,定量测量脂质以及钙化斑块的角度、长度,并准确测量纤维帽的厚度。

在 ACS 患者中,罪犯病变处的富脂质斑块与心血管事件之间的关系已被证明<sup>[21-22]</sup>。一项回顾性试验证实,OCT 检测到的非罪犯病变处的富脂质斑块导致非罪犯 MACE 增加了 2 倍,主要是再发缺血引起的血运重建<sup>[23]</sup>。在 CLIMA 研究<sup>[24]</sup>中,研究者对 1 003 例患者的左前降支近端进行了 OCT 检测,并进行了长达 1 年的随访,37 名患者(3.7%)经历了“硬终点”事件(25 例心源性死亡和 13 例靶血管

段心肌梗死)。研究结果发现,如果某个斑块具有高危斑块特征(TCFA、脂质弧 $>180^\circ$ 、MLA $<3.5\text{ mm}^2$ 和巨噬细胞浸润),主要终点事件发生风险是没有这些特征斑块的 7.54 倍。值得注意的是,与 IVUS 一样,OCT 在没有易损斑块时阴性预测值较高(97%),而在所有易损斑块特征均存在时阳性预测值较低(19%)。此外,在一些特定人群(如糖尿病患者)中检测到易损斑块,临床意义更大。在 COMBINE 研究<sup>[25]</sup>中,根据 OCT 检测的 TCFA 和无 TCFA 的存在,评估血流储备分数阴性病变的糖尿病患者 18 个月后 MACE 的发生率,发现 TCFA 存在于约 25% 的血流储备分数阴性病变中,并且是随访事件的预测因子。Pinilla-Echeverri 等<sup>[26]</sup>在其亚组研究中评估了 ST 段抬高型心肌梗死患者非罪犯斑块的形态学特征,发现近一半的患者具有至少一个阻塞性、非靶病变含有 TCFA。梗阻性病变相较于非梗阻性病变具有更多的易损斑块特征(富含脂质、TCFA、巨噬细胞、胆固醇结晶)。

巨噬细胞分泌的一些蛋白酶(金属蛋白酶)能降解细胞外基质,使纤维帽变薄,从而在血流冲击下容易破裂<sup>[27]</sup>。Di Vito 等<sup>[28]</sup>通过组织属性指数利用 OCT 来量化斑块中的巨噬细胞负担。然而,其他研究小组对其所用方法的特异性提出了质疑,并强调巨噬细胞有促炎和抗炎亚型,在斑块形成中具有不同的致动脉粥样硬化作用和保护作用,这在 OCT 中无法区分<sup>[29]</sup>。此外,在 CLIMA 研究的亚组分析中发现,巨噬细胞中较大的巨噬细胞角度( $>67^\circ$ )及其浅表的位置( $<0.12\text{ mm}$ )与心源性死亡、心肌梗死和/或靶血管再血管化复合终点的一年发生率较高有关<sup>[30]</sup>。同时,越来越多的证据表明,胆固醇结晶的存在也增加了斑块中巨噬细胞和中性粒细胞的炎症反应,并对纤维帽造成了机械性损伤<sup>[31]</sup>。Dai 等<sup>[32]</sup>对 206 名 ACS 患者行 OCT 检查,以探究胆固醇结晶与其他易损斑块特征之间的关系,结果发现,存在胆固醇结晶的罪犯病变相较于无胆固醇结晶的病变,具有较多的易损斑块特征(较大的脂质负荷、巨噬细胞浸润、PR)。冠状动脉斑块内往往同时有滋养血管生成,其位于血管外膜和中膜外层,为细小的微血管网状结构。在动脉粥样硬化病变中,广泛的滋养血管网络被认为是炎症细胞或促血管生成因子进入管壁的通道<sup>[5]</sup>。滋养血管也被证明在斑块不稳定性中发挥作用。Taruya 等<sup>[33]</sup>利用频域 OCT 强调了滋养血管增加与斑块易损性之间的关系。

然而,有关 OCT 检测易损斑块尤其是 TCFA 对

预后的指导价值仍存在一些问题,如 TCFA 患者事件发生率较低,不同观察者对纤维帽厚度、脂质角度测量存在差异等。易损斑块的某些特征,如斑块内出血,仅通过 OCT 并不容易识别。未来的多模态影像,如 IVUS-OCT 一体机、OCT 联合近红外光荧光显像技术检查坏死核心或斑块内出血,可以在获取更多信息时提高易损斑块对预后的预测价值。此外,美国哈佛大学麻省总医院研发了微米级 OCT,其具有 1  $\mu\text{m}$  的横向分辨率和 2  $\mu\text{m}$  的纵向分辨率,可以评估内皮细胞形态,从而更精确地预测斑块进展。虽然微米级 OCT 能在多大程度上显示血栓下的内皮细胞尚未可知,但微米级 OCT 有望对“内皮”侵蚀做出更准确的诊断<sup>[34]</sup>。

### 2.3 NIRS

NIRS 依赖于对近红外探头发射的反向散射光的光谱进行分析,可准确判断出脂质核心的位置并量化斑块的脂质负荷,生成脂质核心负荷指数 (lipid core burden index, LCBI)<sup>[35]</sup>。NIRS 的准确性已经在冠状动脉尸检标本中得到验证<sup>[35]</sup>。

大量的前瞻性试验已经证明,高 LCBI 或  $\text{LCBI}_{4\text{ mm}}$  是 MACE 强有力的预测因子<sup>[36]</sup>。ATHERORREMO-NIRS 是一项前瞻性研究<sup>[37]</sup>,入选有造影临床指征的冠心病患者,通过测量非罪犯血管内的 LCBI,发现 LCBI 超过中位数 43.0 的患者在 1 年的随访中患 MACE 的风险增加了 4 倍。然而 NIRS 不能提供有关管腔与斑块形态的信息,NIRS-IVUS 融合技术实现了一次性获取斑块成分和负荷信息。PROSPECT II 研究<sup>[13]</sup>首次运用 NIRS-IVUS 前瞻性观察冠状动脉斑块自然史并探究易损斑块特征对远期 MACE 的预测价值,研究共纳入 16 个中心的 898 例 ST 段抬高型心肌梗死患者,平均随访时间为 3.7 年,结果显示 MACE 总体发生率为 13.2%,同时满足  $\text{maxLCBI}_{4\text{ mm}} \geq 324.7$  及斑块负荷  $\geq 70\%$  的病变发生 MACE 的风险是其他病变的 11 倍以上。LRP 研究<sup>[38]</sup>是一项国际性、多中心、前瞻性的队列研究,研究共纳入 1 563 例冠心病患者,通过 NIRS-IVUS 在两支或更多支动脉中进行成像,并且检测 2 年内患者和斑块水平的事件。研究发现无论是患者水平还是斑块水平,NIRS-IVUS 下  $\text{maxLCBI}_{4\text{ mm}} \geq 400$  的脂质斑块 2 年 MACE 发生率更高,该研究首次将 NIRS-IVUS 下的 LCBI 作为远期不良事件的预测指标,意义重大,但由于 IVUS 分析不完整,仅限于 4 mm 段的  $\text{maxLCBI}$ ,且未能探究 NIRS 和 IVUS 在预测事件中的协同价值。此外,OCT 衍生的 LCBI 也可以预测不良结局。

Biccire 等<sup>[39]</sup>对 CLIMA 多中心注册研究的结果进行了二次分析,使用能够自动计算  $\text{maxOCT-LCBI}$  的软件评估 CLIMA 研究中随访 1 年的 1 003 名患者的 OCT-LCBI。结果发现  $\text{maxOCT-LCBI}_{4\text{ mm}} \geq 400$  可以预测不良结局发生 (HR = 1.86, 95% CI 为 1.24 ~ 5.29,  $P = 0.019$ ),而且斑块脂质含量高 ( $\text{maxOCT-LCBI}_{4\text{ mm}} \geq 400$ ) 且纤维帽厚度  $< 75\text{ }\mu\text{m}$  的患者不良事件发生风险更高 (HR = 4.88, 95% CI 为 2.44 ~ 9.72,  $P < 0.001$ )。

到目前为止,所有腔内影像学检测的易损斑块对患者未来事件有一定的预测价值,但是阳性预测值普遍较低(一般在 15% ~ 25% 之间),阴性预测值很高(90% 以上)。此外,基于影像成像的易损斑块特征大部分是在识别预测 PR 特征的框架下进行的,这可能不适用于有侵蚀风险的斑块。未来腔内影像学技术发展可能有两个方向:一是多模态成像,如 IVUS-OCT、NIRS-IVUS、OCT-近红外荧光分子成像、OCT-荧光寿命成像,甚至是三模态血管内成像 (OCT-IVUS-荧光成像),可以更准确地识别更多的易损斑块特征(如脂质、坏死核心、炎症等);二是基于腔内影像学衍生的血管功能评价(如定量血流分数),可以同时获得斑块形态学和功能学的精准评估,以识别糖尿病患者等高危患者人群。

## 3 小结与展望

冠状动脉腔内影像学提供了评估斑块形态及其组成的能力,有助于在体阐明动脉粥样硬化的发生机制、冠状动脉粥样硬化的自然病程以及新疗法的疗效。未来更多模式的腔内影像学应用于临床,对冠心病有了更深入的了解,识别更多的易损斑块特征以及高危患者人群。未来最终的目标应该是高效、安全、有效地使用影像学技术,以促进个体化的诊治,从而为患者提供良好的临床结局。

### [参考文献]

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2021》概述[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(7): 577-596.  
THE WRITING TEAM OF CHINA CARDIOVASCULAR HEALTH AND DISEASE REPORT. Key points of report on cardiovascular health and diseases in China 2021 [J]. Chin J Cardiovasc Res, 2022, 20(7): 577-596.
- [2] TOMANIAK M, KATAGIRI Y, MODOLO R, et al. Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art [J]. Eur

- Heart J, 2020, 41(31): 2997-3004.
- [3] LIBBY P, PASTERKAMP G, CREA F, et al. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes [J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 150-160.
- [4] CLARK D 3RD, PURI R S, NISSEN S E. Coronary atherosclerotic plaque progression: contributing factors in statin-treated patients [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2020, 18(12): 873-880.
- [5] MONTARELLO N J, NELSON A J, VERJANS J, et al. The role of intracoronary imaging in translational research [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(5): 1480-1507.
- [6] LEISTNER D M, KRÄNKEL N, METEVA D, et al. Differential immunological signature at the culprit site distinguishes acute coronary syndrome with intact from acute coronary syndrome with ruptured fibrous cap: results from the prospective translational OPTICO-ACS study [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(37): 3549-3560.
- [7] FRACASSI F, CREA F, SUGIYAMA T, et al. Healed culprit plaques in patients with acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(18): 2253-2263.
- [8] 朱心忻, 乔虹. 斑块侵蚀的诊疗进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(7): 628-632.
- ZHU X X, QIAO H. Progress in the diagnosis and treatment of plaque erosion [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(7): 628-632.
- [9] LI B, LUO Y R, TIAN F, et al. Sitagliptin attenuates the progression of coronary atherosclerosis in patients with coronary disease and type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 300: 10-18.
- [10] STONE G W, MAEHARA A, LANSKY A J, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 226-235.
- [11] CALVERT P A, OBAID D R, O'SULLIVAN M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in vulnerable atherosclerosis) study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(8): 894-901.
- [12] CHENG J M, GARCIA-GARCIA H M, DE BOER S P M, et al. *In vivo* detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(10): 639-647.
- [13] ERLINGE D, MAEHARA A, BEN-YEHUDA O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study [J]. *Lancet*, 2021, 397(10278): 985-995.
- [14] LIU X L, SUN C B, TIAN J T, et al. Shrinkage as a potential mechanism of recurrent clinical events in patients with a large vulnerable plaque [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2019, 20(8): 518-524.
- [15] SHISHIKURA D, KATAOKA Y, DI GIOVANNI G, et al. Progression of ultrasound plaque attenuation and low echogenicity associates with major adverse cardiovascular events [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(31): 2965-2973.
- [16] STONE P H, SAITO S, TAKAHASHI S, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the prediction study [J]. *Circulation*, 2012, 126(2): 172-181.
- [17] STONE P H, MAEHARA A, COSKUN A U, et al. Role of low endothelial shear stress and plaque characteristics in the prediction of nonculprit major adverse cardiac events: the PROSPECT study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(3): 462-471.
- [18] HOOGENDOORN A, KOK A M, HARTMAN E M J, et al. Multidirectional wall shear stress promotes advanced coronary plaque development: comparing five shear stress metrics [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6): 1136-1146.
- [19] KOK A M, MOLONY D S, TIMMINS L H, et al. The influence of multidirectional shear stress on plaque progression and composition changes in human coronary arteries [J]. *EuroIntervention*, 2019, 15(8): 692-699.
- [20] SAFI H, BOURANTAS C V, RAMASAMY A, et al. Predictive value of the QFR in detecting vulnerable plaques in non-flow limiting lesions: a combined analysis of the PROSPECT and IBIS-4 study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(6): 993-1002.
- [21] JANG I K, TEARNEY G J, MACNEILL B, et al. *In vivo* characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography [J]. *Circulation*, 2005, 111(12): 1551-1555.
- [22] KUBO T K H, IMANISHI T, TAKARADA S, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(10): 933-939.
- [23] XING L, HIGUMA T, WANG Z, et al. Clinical significance of lipid-rich plaque detected by optical coherence tomography: a 4-year follow-up study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(20): 2502-2513.
- [24] PRATI F, ROMAGNOLI E, GATTO L, et al. Relationship between coronary plaque morphology of the left anterior descending artery and 12 months clinical outcome: the CLIMA study [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 383-391.
- [25] KENNEDY M W, FABRIS E, IJSSELMUIDEN A J, et al. Combined optical coherence tomography morphologic and fractional flow reserve hemodynamic assessment of

- non-culprit lesions to better predict adverse event outcomes in diabetes mellitus patients: COMBINE (OCT-FFR) prospective study. Rationale and design[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 144.
- [26] PINILLA-ECHEVERRI N, MEHTA S R, WANG J, et al. Nonculprit lesion plaque morphology in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the COMPLETE trial optical coherence tomography substudies[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(7): e008768.
- [27] FALK E, NAKANO M, BENTZON J F, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(10): 719-728.
- [28] DI VITO L, AGOZZINO M, MARCO V, et al. Identification and quantification of macrophage presence in coronary atherosclerotic plaques by optical coherence tomography[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(7): 807-813.
- [29] PSALTIS P J, NICHOLLS S J. Imaging: focusing light on the vulnerable plaque[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(5): 253-255.
- [30] GATTO L, ALFONSO F, PAOLETTI G, et al. Relationship between the amount and location of macrophages and clinical outcome: subanalysis of the CLIMA-study[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 346: 8-12.
- [31] ABELA G S, KALAVAKUNTA J K, JANOUDI A, et al. Frequency of cholesterol crystals in culprit coronary artery aspirate during acute myocardial infarction and their relation to inflammation and myocardial injury[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(10): 1699-1707.
- [32] DAI J N, TIAN J W, HOU J B, et al. Association between cholesterol crystals and culprit lesion vulnerability in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247: 111-117.
- [33] TARUYA A, TANAKA A, NISHIGUCHI T, et al. Vasa vasorum restructuring in human atherosclerotic plaque vulnerability: a clinical optical coherence tomography study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(23): 2469-2477.
- [34] NISHIMIYA K S E, YIN B W, PIAO Z L, et al. Micro-optical coherence tomography for endothelial cell visualization in the coronary arteries[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(9): 1878-1880.
- [35] KATAOKA Y, PURI R S, ANDREWS J, et al. In vivo visualization of lipid coronary atheroma with intravascular near-infrared spectroscopy[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15(10): 775-785.
- [36] KARLSSON S, ANESÄTER E, FRANSSON K, et al. Intracoronary near-infrared spectroscopy and the risk of future cardiovascular events[J]. *Open Heart*, 2019, 6(1): e000917.
- [37] OEMRAWSINGH R M, CHENG J M, GARCÍA-GARCÍA H M, et al. Near-infrared spectroscopy predicts cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(23): 2510-2518.
- [38] WAKSMAN R, DI MARIO C, TORGUSON R, et al. Identification of patients and plaques vulnerable to future coronary events with near-infrared spectroscopy intravascular ultrasound imaging: a prospective, cohort study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10209): 1629-1637.
- [39] BICCIRÈ F G, BUDASSI S, OZAKI Y, et al. Optical coherence tomography-derived lipid core burden index and clinical outcomes: results from the CLIMA registry[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022: jeac110.
- (此文编辑 文玉珊)