

# 光学相干断层成像在冠心病诊治中的进展

乔怀宇 综述, 盖鲁粤 审校

(解放军总医院心内科, 北京市 100039)

[关键词] 光学相干断层成像; 冠心病; 动脉粥样硬化; 支架

[摘要] 光学相干断层成像分辨率高,可用于冠状动脉粥样硬化斑块性质的确定和易损斑块的发现,并且可用于分析支架内膜的覆盖率和支撑杆的贴壁情况,指导支架的释放。近年取得了快速的发展。本文将对这一方面做一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Progress of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease

QIAO Huai-Yu, and GAI Lu-Yue

(Department of Cardiology, the General Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

[KEY WORDS] Optical Coherence Tomography; Coronary Heart Disease; Atherosclerosis; Stent

[ABSTRACT] Optical coherence tomography (OCT) which provides high-resolution images of the coronary arteries can allow us to demonstrate clearly culprit lesion morphologies about the types of plaque and find out the vulnerable plaque, to identify the extent of stent malapposition and assess the proportion of uncovered struts and guide the stents implantation. These years OCT has made a great progress. The article reviews the research status in this aspect.

光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)是近年迅速发展起来的一种血管内成像技术。血管内的分辨率高达  $10\ \mu\text{m}$ ,较血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)分辨率提高 20 倍。OCT 可观察到冠状动脉粥样硬化斑块的不同形态及其不同发展阶段,对研究冠状动脉粥样硬化的过程、治疗方法对血管的作用等方面有极大的临床应用价值。另外,由于微米级的分辨率,OCT 也广泛用于分析冠状动脉支架植入后,支架内膜的覆盖率和支撑杆的贴壁情况。且此种技术重复性好,多次测量数值稳定。故近来此项技术取得了快速的发展和应用<sup>[1]</sup>。仅 2010 年 1 月至今 Medline 就可检出相关文献 120 篇,占 1991 年起所有文献报道的 27.2%,可见 OCT 是目前冠心病研究领域的热点问题。本文拟对近年 OCT 在冠状动脉粥样硬化及支架植入术方面的进展做一简要回顾。

### 1 OCT 在冠状动脉粥样硬化研究方面的进展

对于不稳定型心绞痛患者,用 OCT 发现 Braun

wald 1 级患者血管管腔内面积最小,斑块未破裂情况下溃疡发生率最高;2 级患者虽存在血管痉挛,但血栓发生率最低;而 Braunwald 3 级患者斑块破裂率最高。提示不稳定型心绞痛 Braunwald 分级不同,血管病变部位的结构和功能不同<sup>[2]</sup>。而运用 OCT 技术,可判断冠心病患者病变血管的斑块类型,测量斑块体积、斑块纤维帽的厚度,计算“罪犯血管”薄纤维帽脂质斑块(thin-capped fibroatheroma, TCFA)的比例,尽早发现血栓、斑块破裂,对预测急性冠状动脉综合征有重要的意义<sup>[3]</sup>。

#### 1.1 确定纤维帽厚度和薄纤维帽脂质斑块及其临床意义

运用 OCT 技术可发现 TCFA(定义为具有坏死核,纤维帽厚度  $< 65\ \mu\text{m}$ ,有巨噬细胞浸润)多位于左冠状动脉前降支近端,而左旋支和右冠状动脉的 TCFA 却均匀分布<sup>[4]</sup>。目前其具体机制尚不明确,这也反应出前降支出现急性冠状动脉综合征后的危险程度更高。研究发现在不稳定型心绞痛或非 ST 段抬高性心肌梗死患者中,由 OCT 确定的冠状

[收稿日期] 2011-02-01

[作者简介] 乔怀宇,博士研究生,研究方向为冠心病的介入及影像学,E-mail 为 qhylmqzy@sina.com。通讯作者盖鲁粤,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病的介入及影像学,E-mail 为 luyuegai301@yahoo.com.cn。

动脉纤维帽的厚度与 C 反应蛋白、外周血单核细胞有关,而与低密度脂蛋白无关<sup>[5,6]</sup>,TCFA 升高的患者斑块内脂质增多,外周血白细胞和局部巨噬细胞密度也明显升高<sup>[7]</sup>。Kashiwagi 等<sup>[8]</sup>认为 OCT 发现的冠状动脉纤维帽厚度与血管的重塑指数呈反比,且纤维帽厚度与冠状动脉的正性重塑、血清中高敏 C 反应蛋白的浓度相互关联、相互影响,共同导致斑块的增大和斑块不稳定性的增加。而 Tanaka 等<sup>[9]</sup>发现 OCT 诊断的富脂质斑块、脂质斑块弧增大和存在 TCFA 的非 ST 段抬高性心肌梗死患者,冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后,血管无复流的发生率明显升高,存在 TCFA 的患者 PCI 术后,血清肌酸激酶同工酶(creatin kinase-MB, CK-MB)也明显升高,以上现象均提示患者预后不良<sup>[10]</sup>。研究表明,冠状动脉血管粥样硬化斑块的重塑和金属蛋白酶的作用导致了平滑肌细胞减少,胶原纤维降解,斑块纤维帽变薄,最终斑块破裂,而脂质湖的坏死中心、局部的炎症和纤维帽的厚度对患者预后均有极大的影响<sup>[11]</sup>。OCT 可观察到患者血管粥样硬化斑块的形成、变化和最后的破裂,且因其极高的分辨率,对于斑块的分析可达到组织细胞学水平。确立了 OCT 测定的冠状动脉纤维帽厚度和 TCFA 在冠心病预后中重要的意义。

多元分析显示他汀类药物可通过降低低密度脂蛋白/高密度脂蛋白比值和降低 C 反应蛋白两个相对独立的途径,减少粥样硬化斑块的体积和纤维帽厚度,改善患者的预后<sup>[6]</sup>。

### 1.2 确定斑块内巨噬细胞浓度及其意义

冠状动脉粥样硬化斑块中可能导致斑块破裂的巨噬细胞的大小约 20 ~ 30  $\mu\text{m}$ ,而 OCT 技术正好可检测到冠状动脉斑块中这些细胞的聚集,其在影像学上主要表现为一种强的稀释信号,而钙化斑块和纤维化斑块则表现为较弱的稀释信号<sup>[12]</sup>。而且,有学者认为斑块表面的巨噬细胞较斑块深处的巨噬细胞预测不稳定型心绞痛的价值更大,破裂斑块的巨噬细胞密度高于非破裂斑块,而且患者罪犯斑块及纤维斑块、脂质斑块中巨噬细胞也有升高,且其密度与罪犯斑块的巨噬细胞呈正比<sup>[13]</sup>。而且斑块局部的巨噬细胞密度与纤维帽的厚度呈反比,提示斑块局部巨噬细胞密度升高,斑块的纤维帽更薄,斑块的稳定性更差<sup>[7]</sup>。

### 1.3 确定斑块微通道及其意义

2010 年 Kitabata 在给冠心病患者行 OCT 的过程中,发现 OCT 图像横切面存在无信号的管状结构,将其定义为微通道,认为是新生的滋养血管所

致。存在微通道的患者斑块纤维帽更薄(60  $\mu\text{m}$  比 100  $\mu\text{m}$ ),正性重塑率更高(67% 比 36%),TCFA 的比例更高(54% 比 21%),斑块更倾向于破裂,此类患者中高敏 C 反应蛋白的水平也明显升高,说明存在斑块微通道的患者,斑块不稳定的可能性更大。微通道的发现及其对冠心病患者的重要意义,这也是借助了 OCT 技术的高分辨率特性<sup>[14]</sup>。

另外,OCT 还可获得清晰的心肌桥和动脉瘤图像<sup>[15]</sup>。并且运用 OCT 对经桡动脉路径的行 PCI 术的患者,可发现桡动脉急、慢性损伤后内膜的增厚和管腔的狭窄<sup>[16]</sup>。

## 2 OCT 在支架植入术中的应用

OCT 可观察到支架的内膜覆盖率、支架的贴壁率和内膜增生情况,并且可量化支架内膜覆盖情况,且具有良好的重复性,而 IVUS 可能会低估支架内组织覆盖率,故 OCT 可提高支架植入效果的诊断敏感度,为临床新介入器械的研究和设计提供新思路。且因 OCT 具备检出支架内血栓、内膜突出物、支架及其边缘夹层或再狭窄处的增生、支架内新出现的富脂质斑块及其纤维帽厚度和脂质弧的能力,OCT 正逐渐成为检验支架释放效果的最佳推荐手段<sup>[17]</sup>。同时研究还发现贴壁不良的支撑杆较贴壁良好的支撑杆内膜未覆盖率增高,并且容易导致支架内血栓的形成和支架内再狭窄<sup>[18]</sup>。

### 2.1 在一般支架植入术中的运用

与不稳定型或稳定型心绞痛患者相比,急性心肌梗死患者药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES)植入后存在较高的支架贴壁不良率和覆盖率。

Kim 运用 OCT 技术发现 DES 植入术后,血栓的出现与 DES 的长度、大小和类型的关系较与各临床因素更为密切。支架长度大于 28 mm,直径小于 3.0 mm,每个支架未覆盖的支撑杆大于 8 个是支架内血栓形成的独立危险因素。在其 226 例植入 DES 的患者中总血栓发生率为 14%,而 35 个血栓中,西罗莫司洗脱支架(sirolimus-eluting stents, SES)占 27 例,紫杉醇洗脱支架(paclitaxel-eluting stents, PES)占 7 例,而 zotarolimus 药物洗脱支架(zotarolimus-eluting stents, ZES)仅占 1 例<sup>[19]</sup>。同一研究小组同年发现急性 ST 段抬高性心肌梗死患者植入的药物支架中,SES 导致的内膜中膜厚度最薄,同时支撑架覆盖率最低,导致支架内血栓的可能性最大。而 ZES 植入后支架内的内膜中膜厚度最大,但支架贴壁最好,支架内血栓形成的可能性最小<sup>[18]</sup>。以上研究结

果提示 SES 植入后,存在较高的支架及其支撑杆贴壁不良,导致支架内内膜增生不良,出现支架内血栓的可能性明显提高。而现在常用的药物支架中,ZES 支架的贴壁率和覆盖率均较高,贴壁不良在术后即刻、3 个月时分别为 6.0%、0.2%,支架支撑杆覆盖率为  $99.9\% \pm 0.4\%$ <sup>[20]</sup>。但目前各 DES 导致血栓形成的具体机制尚不完全明确。Radu 等<sup>[21]</sup>于 2010 年运用 OCT 发现支架支撑杆存在假性贴壁良好,即支撑杆和血管壁之间未见肉眼分离,但是支架内面积小于血管壁内面积,支撑杆呈花瓣状不规则变化,支撑杆附近可见低密度区,尤其是在 PES 支架植入后。Murakami 等<sup>[22]</sup>认为 PES 虽较 SES 支架贴壁率高,内膜覆盖好,内膜增生明显,但不一定说明血管内膜内皮化优于 SES。因 PES 存在 30.9% 支架周围低密度区发生率,而在其局部存在类纤维蛋白和蛋白聚糖,其导致血栓事件发生的可能性并不一定低于 SES。据此,有学者进行了进一步的研究,发现超薄可降解的 PES 支架植入后,同 TAXUS 普通支架相比较,新型支架的支撑杆覆盖率、支架的贴壁不良率及内膜增生情况虽未见差异,但 PES 支架的改进可将支架周围低密度区的发生率降低至 9.31%,考虑此种结果与药物的细胞毒性作用减小有关<sup>[23]</sup>。国内 Liu 等<sup>[24]</sup>于 2010 年报道新型 BUMA 药物释放支架的内膜增厚率较 Endeavor 组降低,支撑杆未覆盖率较 Endeavor 组低,管腔的丢失率也要低,验证了 BUMA 支架的安全性和有效性。从以上文献可以看出,OCT 的检查结果正成为新型支架研发的一个重要参考数据。

## 2.2 在血管分叉处支架的贴壁、内膜覆盖情况中的应用

第 1 代和第 2 代频域 OCT 均发现冠状动脉血管分叉的不同部位支架的贴壁、内膜覆盖情况不同。在分叉病变植入支架的患者中,OCT 6 个月随访时发现 PES 支架相对于 SES、ZES 和裸支架,在分叉血管中存在最高的支架未覆盖率(60.1%)<sup>[25]</sup>。分叉血管 DES 支架植入后,9 个月 OCT 随访,在 SES、PES、ZES 三种药物支架中,亦发现 PES 的内膜覆盖率和内膜增生厚度最低,而 ZES 内膜覆盖率最高。在植入 PES 的患者中,所有支架支撑杆均完全覆盖的患者占 7%,在 SES 植入的患者中,支撑杆完全覆盖的患者占 27%,在 ZES 植入的患者中,支撑杆完全覆盖的患者占 57%,而支撑杆的覆盖率在 PES、SES、ZES 中分别为 20%、65%、83%<sup>[26]</sup>。为何 PES 在非分叉病变的血管中,内膜增生和内膜覆盖率优于 SES,而在分支病变中却远远劣于其余两种

药物支架,目前机制尚不明确。

## 2.3 在左主干支架植入后支架贴壁情况判定中的应用

在左主干植入支架后,使用 OCT 发现 88.7% 支架支撑杆贴壁良好,7.8% 未贴壁,3.5% 贴壁不良。而且在行 OCT 检查时,并未用球囊阻断前向血流,而是直接通过 6F 导引导管在左主干管腔内注入造影剂 2~3 mL/s,即获得了较为理想的血管壁和支架图像,进一步证实了 OCT 在左主干检查中应用的有效性和安全性<sup>[27]</sup>。

## 2.4 在支架的重叠中的应用

Guagliumi 等<sup>[28]</sup>发现裸支架和 DES 的重叠较未重叠的支架贴壁不良率未见明显升高,重叠裸支架中贴壁不良率为  $1.5\% \pm 3.4\%$ ,而未重叠裸支架的贴壁不良率为  $0.6\% \pm 2.7\%$ ,重叠的药物支架贴壁不良率为  $4.3\% \pm 11.0\%$ ,未重叠的药物支架贴壁不良率为  $3.6\% \pm 8.0\%$ 。并经进一步分析发现这一结果主要归功于 ZES 支架的贴壁良好,而 SES、PES 却有很高的贴壁不良率。进一步研究还发现支架重叠段的内膜增生明显,而在所有支架中 SES 的内膜增厚程度最小。

## 3 OCT 存在的缺陷

OCT 也存在一些缺点,如对右冠状动脉和直径大于 3.5 mm 的血管成像质量欠佳。因为影像的伪影所致,容易将内膜增厚诊断为纤维粥样硬化,TC-FA 的假阳性率偏高<sup>[29]</sup>。探测的血管壁深度浅,仅为 2 mm,但这个深度对于研究斑块纤维帽的性质和内膜厚度已足够。行第 1 代频域 OCT 检查时需暂时用球囊阻断血流,不能用于前降支近端和左主干部位的检查,但目前第 2 代频域 OCT 在这一方面进行了改进,无需球囊阻断血流,而且各观察之间重复性也很好。每次回拉时血管内注入造影剂用量仅为 16.1 mL 左右,回拉时间为  $3.2 \pm 1.2$  s,每次回拉长度为  $53.3 \pm 12.4$  mm<sup>[1]</sup>。

综上所述,OCT 在研究易损斑块的发生机制、支架植入术后支架的释放情况,及对支架内血栓形成因素和机制方面的探讨发挥着重要的作用。相信在不久的将来,OCT 尤其是第 2 代频域 OCT 将在临床和基础研究中得到广泛的应用。

### [参考文献]

- [1] Gonzalo N, Tearney GJ, Serruys PW, et al. Second-generation optical coherence tomography in clinical practice: High-speed data acquisition is highly reproducible in patients undergoing percutaneous

- coronary intervention [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2010, 63 (8): 893-903.
- [2] Mizukoshi M, Imanishi T, Tanaka A, et al. Clinical classification and plaque morphology determined by optical coherence tomography in unstable angina pectoris [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106 (3): 323-328.
- [3] Akasaka T, Kubo T, Mizukoshi M, et al. Pathophysiology of acute coronary syndrome assessed by optical coherence tomography [J]. *J Cardiol*, 2010, 56(1): 8-14.
- [4] Fujii K, Kawasaki D, Masutani M, et al. OCT assessment of thin-cap fibroatheroma distribution in native coronary arteries [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(2): 168-175.
- [5] Imanishi T, Ikejima H, Tsujioka H, et al. Association of monocyte subset counts with coronary fibrous cap thickness in patients with unstable angina pectoris [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212 (2): 628-635.
- [6] Takarada S, Imanishi T, Ishibashi K, et al. The effect of lipid and inflammatory profiles on the morphological changes of lipid-rich plaques in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome: follow-up study by optical coherence tomography and intravascular ultrasound [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(7): 766-772.
- [7] Raffel OC, Tearney GJ, Gauthier DD, et al. Relationship between a systemic inflammatory marker, plaque inflammation, and plaque characteristics determined by intravascular optical coherence tomography [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27 (8): 1820-827.
- [8] Kashiwagi M, Tanaka A, Kitabata H, et al. Relationship between coronary arterial remodeling, fibrous cap thickness and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome [J]. *Circ J*, 2009, 73(7): 1291-295.
- [9] Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, et al. Lipid-rich plaque and myocardial perfusion after successful stenting in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(11): 1348-355.
- [10] Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, et al. Impact of plaque morphology on creatine kinase-MB elevation in patients with elective stent implantation [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 146(1): 80-85.
- [11] Finn AV, Nakano M, Narula J, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(7): 1282-292.
- [12] Van Soest G, Goderie T, Regar E, et al. Atherosclerotic tissue characterization in vivo by optical coherence tomography attenuation imaging [J]. *J Biomed Opt*, 2010, 15(1): 011105.
- [13] MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, et al. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(5): 972-979.
- [14] Kitabata H, Tanaka A, Kubo T, et al. Relation of microchannel structure identified by optical coherence tomography to plaque vulnerability in patients with coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(12): 1673-678.
- [15] Cao HM, Jiang JF, Deng B, et al. Evaluation of myocardial bridges with optical coherence tomography [J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(2): 681-685.
- [16] Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, et al. Assessment of acute injuries and chronic intimal thickening of the radial artery after transradial coronary intervention by optical coherence tomography [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(13): 1608-615.
- [17] Gonzalo N, Escaned J, Alfonso F, et al. Is refined OCT guidance of stent implantation needed? [J]. *Euro Intervention*, 2010, 6 (Suppl G): G145-153.
- [18] Fan C, Kim JS, Lee JM, et al. Different vascular healing patterns with various drug-eluting stents in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: optical coherence tomographic findings [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105 (7): 972-976.
- [19] Kim JS, Hong MK, Fan C, et al. Intracoronary thrombus formation after drug-eluting stents implantation: optical coherence tomographic study [J]. *Am Heart J*, 2010, 159(2): 278-283.
- [20] Kim JS, Jang IK, Fan C, et al. Evaluation in 3 months duration of neointimal coverage after zotarolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: the ENDEAVOR OCT trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2(12): 1240-247.
- [21] Radu M, Jørgensen E, Kelbaek H, et al. Strut apposition after coronary stent implantation visualised with optical coherence tomography [J]. *Euro Intervention*, 2010, 6(1): 86-93.
- [22] Murakami D, Takano M, Yamamoto M, et al. Advanced neointimal growth is not associated with a low risk of in-stent thrombus optical coherence tomographic findings after first-generation drug-eluting stent implantation [J]. *Circ J*, 2009, 73(9): 1627-634.
- [23] Kozuki A, Shite J, Shinke T, et al. STELLIUM 1: First-in-man follow-up evaluation of bioabsorbable polymer-coated paclitaxel-eluting stent [J]. *Circ J*, 2010, 74(10): 2089-096.
- [24] Liu CF, Chen YD, Chen L, et al. Optical coherence tomography for evaluation of neointimal proliferation after placement of a new drug eluting stent [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2010, 30(5): 1063-065.
- [25] Kyono H, Guagliumi G, Sirbu V, et al. Optical coherence tomography (OCT) strut-level analysis of drug-eluting stents (DES) in human coronary bifurcations [J]. *Euro Intervention*, 2010, 6(1): 69-77.
- [26] Her AY, Lee BK, Shim JM, et al. Neointimal coverage on drug-eluting stent struts crossing side-branch vessels using optical coherence tomography [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(11): 1565-569.
- [27] Parodi G, Maehara A, Giuliani G, et al. Optical coherence tomography in unprotected left main coronary artery stenting [J]. *Euro Intervention*, 2010, 6(1): 94-99.
- [28] Guagliumi G, Musumeci G, Sirbu V, et al. Optical coherence tomography assessment of in vivo vascular response after implantation of overlapping bare-metal and drug-eluting stents [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(5): 531-539.
- [29] Goderie TP, van Soest G, Garcia-Garcia HM, et al. Combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound radio frequency data analysis for plaque characterization: Classification accuracy of human coronary plaques in vitro [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2010, 26(8): 843-850.