

光学相干断层扫描评价糖尿病冠心病患者冠脉病变的进展

张文俐 张瑞岩

【摘要】 糖尿病可促进血管内膜增生,易损斑块破裂,血栓形成,支架边缘夹层等。光学相干断层扫描(OCT)是目前最先进的血管内成像技术,临床主要用于识别冠状动脉易损斑块和药物洗脱支架(DES)置入术后随访。该文主要介绍 OCT 评估糖尿病冠心病患者冠状动脉病变特点。

【关键词】 糖尿病;冠状动脉病变;光学相干断层扫描;内膜增生;易损斑块

doi:10. 3969/j. issn. 1673-6583. 2014. 05. 015

糖尿病(DM)冠心病患者的心血管事件发生率显著高于非 DM 冠心病患者。DM 是药物洗脱支架(DES)置入后支架内再狭窄、支架内血栓形成的独立危险因素之一^[1]。

目前,常用的冠状动脉影像学检查有冠脉造影(CAG)、血管内超声(IVUS)及光学相干断层扫描(OCT)技术。传统 CAG 不能显示支架贴壁情况和内膜增生程度,对斑块及血栓判断较局限;IVUS 由于分辨率较低,无法检测 100 μm 以内的内膜覆盖率,对不稳定斑块识别能力有限;OCT 是目前最先进的血管内成像技术,其最高分辨率可达 4 μm ,临床上主要用于:(1)识别易损斑块;(2)DES 置入后定量分析内膜覆盖、支架贴壁、支架内再狭窄及血栓形成等情况。OCT 能更直观地评估 DM 患者支架置入后血管修复的情况,有指导治疗的价值。

1 DM 促进血管内膜增生

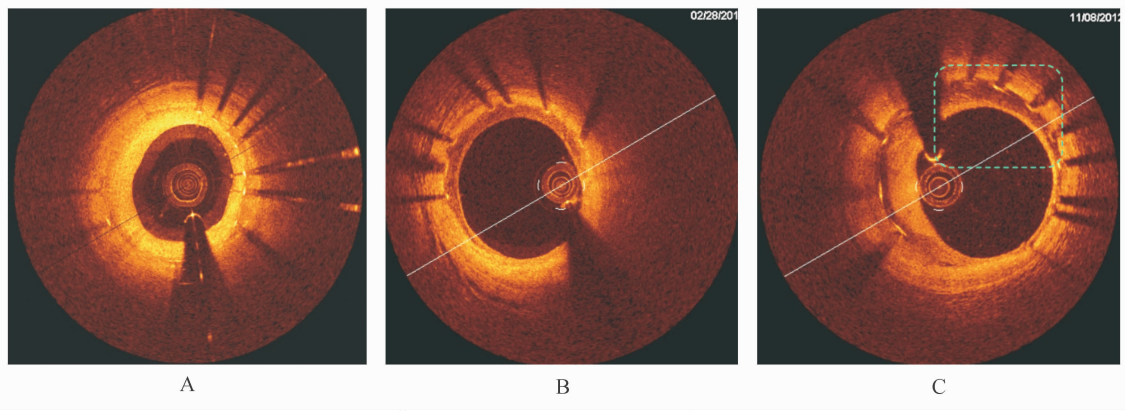
评价 DES 置入后血管损伤修复情况主要取决于新生内膜的增生情况,最理想的修复表现为内膜适度增生完全覆盖支架小梁,但无支架内再狭窄。支架小梁覆盖不全易引起支架内血栓形成,而内膜过度增生又容易导致支架内再狭窄。DES 置入后

早期再狭窄与支架愈合延迟有关,晚期再狭窄的“追赶现象”主要与支架内新生动脉粥样硬化(NA)形成有关。有研究者认为再狭窄的发生机制与基因、炎症和糖基化有关^[2-3]。OCT 分辨率高,能更精确地测定新生内膜厚度和支架小梁覆盖率,同时,还能对内膜增生形态作出评价,但目前关于 OCT 下新生内膜形态与组织学类型关联性的研究尚少(见表 1、图 1)^[4]。

Nobuyoshi 等^[5]用 OCT 评估 63 例患者置入 DES 术后 9 个月的冠状动脉新生内膜情况,结果发现 DM 组新生内膜多为低信号,内膜厚度较厚,支架小梁覆盖率较高,可能是再内皮化延迟所致。Tian 等^[6]分析了 109 例置入 DES 后 1 年的 OCT 图像,发现 DM 组内膜增生较厚;糖化血红蛋白(HbA1c) $<7\%$ 组与非 DM 组内膜增生厚度无明显差异,提示血糖控制良好有利于 DM 冠心病患者内膜修复。研究还发现,DM 组支架小梁覆盖率显著高于非 DM 组。尽管 DM 组内膜增生更明显、支架小梁覆盖率更高,但其血栓发生率仍然较高,这可能与 OCT 下新生内膜形态不同有关。OCT 显示,DM 组以低信号、分层信号为主;HbA1c $>7\%$ 组低

表 1 支架小梁覆盖组织的 OCT 表现

组织学	OCT 表现
纤维素沉积	相对组织信号弱,边缘不清,多位于小梁周围
炎症细胞浸润	相对较暗的区域,无清晰边缘
正常的新生内膜(6 个月内)	内膜腔平滑,信号均一,相对高信号
正常的成熟内膜(12 个月后)	内膜腔平滑,信号均一,高信号



注: B 及 C 低信号区考虑为炎细胞浸润、纤维素沉积(小梁周围)

图 1 OCT 下新生内膜的不同形态

信号显著增多,其支架内 NA 发生率升高;研究组将内膜增生程度、支架内 NA 形成均归因于 HbA1c 水平。

2 易损斑块

易损斑块特点是纤维帽薄、巨噬细胞增多、基质较薄,内部多含有巨大坏死的脂质核(见图 2)。DM 患者的动脉粥样硬化斑块具有各种促进斑块破裂的特点,因而原位血栓及临床事件发生率较非 DM 患者高^[7]。

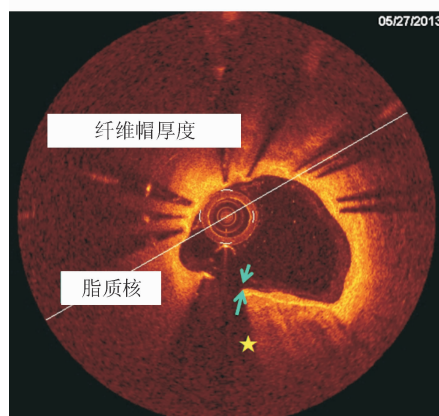
2.1 巨噬细胞浸润

病理学研究发现,DM 患者的斑块中巨噬细胞数量增多,可能由于坏死的脂质核增大、纤维帽薄及斑块不稳定所致^[8]。Koji 等^[9]分析了 98 例患者 230 枚非罪犯血管斑块,结果发现 HbA1c $\geq 8\%$ 组别中巨噬细胞浸润较 HbA1c $\leq 7.9\%$ 组更明显,提示血糖控制不佳使斑块趋于不稳定。

2.2 薄纤维帽的纤维粥样硬化斑块(TCFA)、脂质核、血栓

病理学研究发现,DM 患者有较大的脂质粥样斑块,坏死核负荷较重,覆盖脂质核的纤维帽张力较高,导致斑块容易破裂,从而形成血栓,进一步分析发现,坏死核大小与 HbA1c 水平呈正相关^[8]。

Koji 等^[9]发现,DM 患者脂质指数(LI,即平均脂质弧度与脂质长度的乘积)以及血栓发生率均比非 DM 患者高;按 HbA1c 分组对比分析,发现 LI 与 HbA1c 显著相关,纤维帽厚度与 HbA1c 成反比;HbA1c $\geq 8\%$ 的患者 TCFA 比率最高。提示 DM 患者 LI 和血栓形成比例较高;尤其在 HbA1c $\geq 8\%$ 时,LI 更高、TCFA 纤维帽更薄。Taishi 等^[10]对 171 例患者 451 处冠脉斑块的研究也表明,DM 患者的最大脂质弧度、脂质核长度及 LI 都显著高于非 DM 患者。



注:斑块最薄纤维帽 $>65\mu\text{m}$,其下方为脂质核,纤维帽呈点状高信号,亮区后方柱状暗区,符合巨噬细胞浸润特点

图 2 纤维粥样斑块

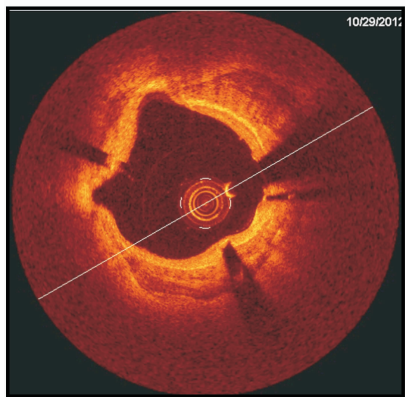
2.3 钙化

Burke 等^[8]发现,DM 患者冠状动脉平均截面钙化面积 $>50\%$,高于非 DM 患者。OCT 下冠脉钙化灶显影清晰,可准确测得钙化灶弧度,相比 IVUS 的优势在于可检测微小钙化灶,同时可反映斑块形态学特点,有利于分析斑块性质,如纤维钙化斑块(见图 3)。

Koji 等^[9]证实 DM 患者钙化发生率较非 DM 者升高。Taishi 等^[10]发现 DM 组的钙化斑块发生率高于代谢综合征和对照组。Feng 等^[11]用 OCT 评估 78 例不稳定型心绞痛患者的冠状动脉钙化情况,发现 DM 患者中,原支架段钙化发生率显著升高。Niccoli 等^[12]对 72 例急性冠脉综合征(ACS)患者的罪犯血管进行分析,发现 DM 冠心病患者中,冠脉内表浅钙化结节越多,钙化斑块含量越高。病理学研究证实,表浅钙化结节并非易损斑块的常见形式,可能仅在 DM 患者中较为常见。

有关冠状动脉钙化发生机制的研究甚少,有研

究者认为斑块破裂是由于斑块内钙化程度增加,钙化与非钙化间界面承压不同所致,但当钙化区域大于一定范围、相互融合,又可减低斑块破裂风险^[9]。故钙化与心血管事件的关联性还有待考证。



注:斑块内呈低信号,边缘清晰、散射低,斑块内侧缘呈高信号,符合纤维钙化斑块特点

图3 纤维钙化斑块

2.4 微血管形成

微血管形成可促进粥样硬化斑块形成,晚期支架内再狭窄组织中微血管更为常见^[13]。严重的微血管形成是 DM 患者出现多脏器并发症的重要原因,而微血管形成不良则可能导致斑块内出血,使斑块趋于不稳定^[16]。Kitabata 等^[15]及 Uemura 等^[16]用 OCT 评估冠状动脉病变得出了一致结论,即微血管形成是斑块进展、不稳定及发生破裂的重要因素。

Suzuki 等^[17]用 OCT 检测 50 例患者(包括 28 例 DM 患者和 9 例胰岛素治疗的 DM 患者)的 54 处支架内再狭窄($>50\%$)病变,并按微血管形成情况分为无微血管、低微血管指数、高微血管指数 3 组,结果在 24 例(48%)患者的 26 处(48%)病变的 566 帧(3.1%)图像中检测出微血管形成;高微血管指数组中,糖耐量异常比例较高;支架内段微血管形成率较支架边缘高,提示微血管形成与支架内再狭窄可能存在关联;支架内段微血管形成率随血糖升高而升高,这提示微血管形成可能是 DM 患者支架内再狭窄的一个具特异性的病理生理改变,若该假说成立,那么选择性地使用抗血管生成药物可能抑制内膜增生,这为 DES 治疗的药物选择提供了新的思路。

支架内再狭窄是多因素参与共同作用的结果,微血管形成在该病理生理过程中的具体作用和机制,需更多研究进一步阐明。

3 支架边缘夹层(SED)

支架边缘夹层(SED)在支架置入后血管重构中

起重要作用,且术后冠脉事件的发生密切相关。根据美国国家心肺研究所(NHBLI)分级标准,CAG 下 B 级和 B 级以上夹层可增加支架内血栓形成风险^[18]。但由于 CAG 无法识别 A 级和 A 级以下的夹层,因而可能低估 SED 发病率。研究证实,即使是较为先进的 IVUS,也有相当一部分漏诊^[19]。Gogas 等^[20]对比 IVUS 和 OCT 诊断 SED 的价值,研究结果显示,对于 SED 病变,OCT 检出率高达 34%,而 IVUS 为 19.3%,证实用 OCT 检测微小血管损伤具一定优势。

Gonzalo 等^[21]用 OCT 诊断冠脉 SED 病变,结果显示每根冠脉 SED 发生率 25%,而每枚支架 SED 发生率为 20.5%;进一步分析发现,SED 斑块成分多富于脂质或纤维钙化斑块。Chamie 等^[22]进行的一项大型临床研究结果显示,OCT 下每根冠脉 SED 检出率为 33.9%,夹层末端多见动脉粥样硬化斑块(95.3%);进一步分析发现,夹层周围钙化斑块弧度 $\geq 72^\circ$,斑块表面纤维帽厚度 $\leq 80\mu\text{m}$ 以及支架膨胀过度,均为 SED 的独立预测因素。既往研究证实钙化斑块、TCFA 多见于 DM 患者,DM 与 SED 之间是否存在关联,有待更深入研究。

Sebastian 等^[23]在 73 例 2 型 DM 患者中,用 OCT 检测 SED 并探讨 SED 危险因素,结果表明 DM 患者 SED 发生率较高,每根冠脉 SED 发生率为 41.1%,每枚支架边缘 SED 发生率为 25.3%,支架远端发生率高于近端;若置入支架的病变段边缘多为纤维(42.9%)或纤维钙化斑块(40.5%),SED 发生率会增加;SED 组支架边缘的管腔离心率、支架边缘面积/参照管腔面积比值,均显著高于非 SED 组,提示支架与血管的匹配度、在支架置入过程中支架边缘对血管壁施加的压力,可能是导致 SED 的原因。有研究证实,在 DM 患者中置入长支架,可致心血管事件发生率升高^[24],可能由于长支架与血管腔不匹配,导致支架贴壁不良或支架边缘 SED 形成,从而引发临床事件。因此,选择长度适宜、血管匹配度高的支架,控制球囊扩张压力,避免将支架末端置入富于脂质的纤维粥样斑块或钙化弧度大的区域,可有效减少 SED、支架贴壁不良和临床事件的发生。

4 结语

用 OCT 检测 DM 冠心病患者的冠状动脉易损斑块以及评价 DES 置入后血管修复情况具有优势。但限于病理标本难以获取,新生内膜在 OCT 下的

形态特点与组织学及临床事件的关系,有待更深入研究阐明,以期为临床治疗提供帮助。

参 考 文 献

- [1] Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography[J]. *Heart*, 2014, 100(2):153-159.
- [2] 潘春仰, 邱建平, 沈卫峰. 冠状动脉药物洗脱支架术后再狭窄研究进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(6):341-344.
- [3] 顾霞, 孙勇. 新生动脉粥样硬化斑块形成是支架晚期失败的重要病理机制[J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(6):337-340.
- [4] Nakano M, Vorpahl M, Otsuka F, et al. Ex vivo assessment of vascular response to coronary stents by optical frequency domain imaging[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(1):71-82.
- [5] Tanaka N, Terashima M, Rathore S, et al. Different patterns of vascular response between patients with or without diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation; optical coherence tomographic analysis[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(10):1074-1079.
- [6] Tian F, Chen Y, Liu H, et al. Assessment of characteristics of neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus; an optical coherence tomography analysis[J]. *Cardiology*, 2014, 128(1):34-40.
- [7] Marfella R, Di Filippo C, Baldi A, et al. The vascular smooth muscle cells apoptosis in asymptomatic diabetic carotid plaques: role of glycemic control[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(10):2118-2120.
- [8] Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(7):1266-1271.
- [9] Kato K, Yonetsu T, Kim SJ, et al. Comparison of nonculprit coronary plaque characteristics between patients with and without diabetes: a 3-vessel optical coherence tomography study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(11):1150-1158.
- [10] Yonetsu T, Kato K, Uemura S, et al. Features of coronary plaque in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus assessed by 3-vessel optical coherence tomography[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(5):665-673.
- [11] Feng T, Yundai C, Lian C, et al. Assessment of coronary plaque characteristics by optical coherence tomography in patients with diabetes mellitus complicated with unstable angina pectoris[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(2):482-485.
- [12] Niccoli G, Giubilo S, Di Vito L, et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event; a diabetes paradox[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(10):729-741.
- [13] Habara M, Terashima M, Nasu K, et al. Difference of tissue characteristics between early and very late restenosis lesions after bare-metal stent implantation; an optical coherence tomography study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(3):232-238.
- [14] Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(5 Suppl):S35-S42.
- [15] 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):1673-1678.
- [16] Uemura S, Ishigami K, Soeda T, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(1):78-85.
- [17] Suzuki N, Kozuma K, Kyono H, et al. Predominant microvessel proliferation in coronary stent restenotic tissue in patients with diabetes: insights from optical coherence tomography image analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2):843-847.
- [18] Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials[J]. *Circulation*, 2001, 103(15):1967-1971.
- [19] Kume T, Okura H, Miyamoto Y, et al. Natural history of stent edge dissection, tissue protrusion and incomplete stent apposition detectable only on optical coherence tomography after stent implantation-preliminary observation[J]. *Circ J*, 2012, 76(3):698-703.
- [20] Gogas BD, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, et al. Edge vascular response after percutaneous coronary intervention: an intracoronary ultrasound and optical coherence tomography appraisal; from radioactive platforms to first-and second-generation drug-eluting stents and bioresorbable scaffolds[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(3):211-221.
- [21] Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, et al. Relation between plaque type and dissections at the edges after stent implantation; an optical coherence tomography study[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 150(2):151-155.
- [22] Chamie D, Bezerra HG, Attizzani GF, et al. Incidence, predictors, morphological characteristics, and clinical outcomes of stent edge dissections detected by optical coherence tomography[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(8):800-813.
- [23] Reith S, Battermann S, Jaskolka A, et al. Predictors and incidence of stent edge dissections in patients with type 2 diabetes as determined by optical coherence tomography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2013, 29(6):1237-1247.
- [24] D'Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221 066 patients, and 4 276 thromboses[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(2):575-584.

(收稿:2014-04-10 修回:2014-06-09)

(本文编辑:丁媛媛)