

光学相干断层扫描识别糖尿病患者冠状动脉易损斑块的应用进展

高悦 张瑞岩

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)合并糖尿病患者易发生急性冠脉综合征,临床预后不良,这与冠状动脉粥样硬化中的易损斑块有关。光学相干断层扫描作为新兴的影像学技术,更易识别易损斑块。该文主要介绍在光学相干断层扫描下冠心病合并糖尿病患者中易损斑块的特征,以及光学相干断层扫描在冠心病合并糖尿病患者中的临床应用进展。

【关键词】 易损斑块;光学相干断层扫描;冠状动脉粥样硬化性心脏病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.06.003

糖尿病是动脉粥样硬化的主要危险因素之一。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者发生心血管并发症的概率显著增加,且更易发生急性冠脉综合征(ACS),造成主要不良心血管事件(MACE)。糖尿病还是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者全因死亡的独立危险因素,使经皮冠状动脉介入术(PCI)后支架内再狭窄、支架内血栓形成及再次血运重建的概率明显增加^[1]。这与糖尿病代谢异常时形成的特殊动脉粥样硬化斑块更易造成不良的临床预后有关^[2-3]。

易损斑块是指有血栓形成倾向的斑块,是引发 ACS 的前驱病变。ACS 的病理生理学机制主要为斑块破裂、斑块糜烂及钙化结节形成,其中斑块破裂是造成 ACS 的最主要原因^[4]。易损斑块通常具有很薄的纤维帽($<65\ \mu\text{m}$)、富脂坏死核(超过斑块总体积的 40%)、局部丰富的巨噬细胞浸润、小血管重建、密集的钙化区域($>10\%$)以及巨大的斑块体积^[5]。光学相干断层扫描(OCT)具有较高的分辨率,可较准确评估纤维帽、脂质斑块、血栓,对钙化病变也能进行良好评估,已广泛运用于临床斑块的特征评估。

在对 OCT 识别易损斑块的研究中发现,大多数易损斑块的特征性表现在糖尿病患者中的发生率较非糖尿病患者更高;并且血糖控制不佳,波动幅度越大,易损斑块特征越明显,斑块更易受损^[6]。

1 OCT 识别的糖尿病患者易损斑块特征

1.1 薄纤维帽斑块

薄纤维帽斑块(TCFA)在 OCT 上定义为坏死核心弧度 $>90^\circ$ 且表面纤维帽最薄处厚度 $<65\ \mu\text{m}$ 的斑块。这类斑块较易发生斑块糜烂甚至破裂,为主要的易损斑块之一。De Rosa 等^[7]通过 OCT 发现,在冠心病患者中,合并糖尿病者的斑块负荷程度较高,其中 TCFA 数量远高于不合并糖尿病者;且空腹血糖及糖化血红蛋白(HbA1c)水平与斑块负荷、TCFA 等密切相关。另有研究发现,平均血糖波动幅度越大,其 TCFA 数量越多,纤维帽越薄^[8-9],提示血糖控制水平与 TCFA 的形成及纤维帽厚度亦有关。Milzi 等^[10]发现,冠心病合并糖尿病患者的斑块纤维帽厚度较非糖尿病组小,其斑块更易受损。

然而,2013 年的一项研究却发现,TCFA 在糖尿病及非糖尿病组间并没有显著差异^[11]。这可能与当时的检测方法较局限有关。早期的研究仅关注狭窄率 $>50\%$ 的病变,且近端病变较多。而近年来研究表明,在轻至中度狭窄的斑块中,TCFA 的发生概率是重度斑块的 3 倍^[12];在冠状动脉远端病变中仍有相当数量的 TCFA,特别是在糖尿病及糖尿病前期患者中更为明显^[13]。因此早期的研究可能忽略了轻度狭窄病变及远端病变的情况,造成结论偏差。

1.2 富脂斑块

富脂斑块在 OCT 下的特征为横截面下脂质占

基金项目:上海市科委课题(16DZ930402)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

通信作者:张瑞岩,Email:zhangruiyan@263.net

据了 2 个或 2 个以上象限。此类斑块由于富含脂质,纤维帽的张力增加,故更容易出现破裂,形成血栓。在 OCT 下量化脂质含量的指标有很多,例如最大脂质角度、脂质核长度、脂质指数(脂质核长度×平均脂质角度)等。Yonetsu 等^[11]通过 OCT 检测了 171 例患者的 3 根主要冠状动脉血管,发现冠心病合并糖尿病患者脂质斑块的脂质核长度、最大脂质角度及脂质指数均显著高于非糖尿病组。但另有研究发现,初发 ACS 患者的罪犯病变中,糖尿病组有更小的脂质角度及更高的钙化程度,提示对于冠心病合并糖尿病患者,即使较小的脂质核也能造成 ACS,此类患者需更严格的控脂指标^[14]。

1.3 胆固醇结晶斑块

OCT 具有高分辨率,可识别出胆固醇结晶。在 OCT 下,胆固醇结晶斑块表现为薄且线性、信号丰富且有低信号衰减的结构。近年来 OCT 研究发现,罪犯病变处的胆固醇结晶与其他易损斑块特征(富脂斑块、微小血管形成、斑点钙化、TCFA 等)密切相关,其可能通过突出于纤维帽而触发血栓形成,因此也被归于易损斑块特征之一^[15-16]。Nakamura 等^[15]发现糖耐量受损可能在冠状动脉斑块胆固醇结晶形成中起到重要的作用。Nishimura 等^[17]发现胆固醇结晶斑块组发生 ACS 的概率更高,多因素回归分析发现糖尿病是胆固醇结晶的独立预测因素。

1.4 巨噬细胞浸润斑块

在 OCT 下,巨噬细胞浸润表现为有信号丰富的线性结构,且信号衰减较强。研究发现合并糖尿病的冠心病患者有更多的巨噬细胞浸润斑块,且巨噬细胞数量与空腹血糖和 HbA1c 水平密切相关^[7]。这之前 Kato 等^[18]的研究结论一致,其发现 HbA1c > 8% 患者的斑块巨噬细胞浸润程度较高。

1.5 斑点钙化斑块

钙化在 OCT 下主要表现为边界清晰的同质区域,但信号衰减较弱。斑点钙化是指钙化区域 < 4 mm 且局限在一个象限。研究发现 ACS 患者中斑点钙化与斑块破裂密切相关^[19],且斑点钙化通常伴随着较高的脂质指数、薄纤维帽、微血管形成等表现^[20],因此斑点钙化可作为 OCT 下易损斑块的标志之一。但现有研究并未发现糖尿病与非糖尿病患者中斑点钙化数量有明显差异^[10]。冠心病合并糖尿病患者的斑点钙化斑块的分布、钙

化与内膜的平均距离等特征有待进一步探索。

2 OCT 识别糖尿病患者易损斑块的临床应用

易损斑块在前期都是隐匿性的,不会引起临床表现,但当发生斑块破裂或斑块糜烂时,可造成 ACS 等严重的心血管事件。因此,早期识别易损斑块,建立危险分层,优化诊疗策略,评估疾病预后极为重要。由于冠心病合并糖尿病患者的粥样斑块具有更多的易损斑块特征,OCT 可更准确地检测易损斑块,故该技术在临床上有很大的应用前景。

2.1 PCI 术前建立危险分层

Burgmaier 等^[21]纳入 112 例 2 型糖尿病患者,通过多因素回归分析发现纤维帽厚度、巨噬细胞浸润、平均脂质角度及脂质核长度是 ACS 的独立预测因素,结合这四种因素计算出的临界值,可用于预测该斑块是否能造成 ACS,其敏感度达 79.1%,特异性达 88.4%。该方法可能为今后术前危险分层,甚至指导支架干预决策提供新思路。现阶段通常是应用冠脉动脉造影或血流储备分数(FFR)来指导支架干预决策。然而,轻中度的病变亦含有易损斑块,可能引发 MACE,需要支架干预,但这些病变在冠状动脉血管造影及 FFR 上通常表现为阴性。目前正在进行的一项多中心前瞻性随机对照研究纳入 FFR 阴性的冠心病合并糖尿病患者,比较冠状动脉含有 TCFA 组与不含 TCFA 组的预后情况,并与经支架干预的 FFR 阳性患者的预后比较^[22]。这项研究可能会为术前 OCT 指导冠心病合并糖尿病患者支架干预决策提供支持。

2.2 PCI 术中指导支架放置

冠心病合并糖尿病患者的 PCI 术后支架内再狭窄等并发症的发生率较高,而大多数并发症与 PCI 操作相关,选择合适的支架置入位置对于减少操作相关并发症非常重要。冠状动脉造影及 FFR 可帮助识别冠状动脉病变位置,但 OCT 可以更好地判断血管内的形态学表现,精确地识别出 TCFA、富脂斑块、钙化斑块等。Ueda 等^[23]在 PCI 术后即刻运用 OCT 检测支架覆盖处及两端 5 mm 内冠状动脉形态特征,并在 9 个月后再用 OCT 检测支架覆盖情况,发现当支架近端有 TCFA 或大钙化斑块时,支架覆盖率较低。现已知支架覆盖率低与晚期血栓形成有关,该研究提示放置支架时应尽量避免近端 TCFA 及大钙化斑块。Reith 等^[24]发现若支架边缘置于纤维斑块或纤维钙化斑块上,更易发生支架边缘夹层,其与术后支架内再狭窄密切相

关。术中采用 OCT 检测斑块性质,优化支架放置决策可能改善患者预后,但目前仍缺乏前瞻性随机临床研究证据。

2.3 PCI 术后识别新生斑块

OCT 可发现支架内过度增生的血管内膜及新生动脉粥样硬化斑块,并可早期识别向富脂的易损斑块转化的新生斑块。Batty 等^[25]运用 OCT 分析了 50 例支架内再狭窄患者,发现过半的支架内存在 TCFA。进一步的研究发现三分之一的患者,其同质性新生内膜增生最后发展为新生动脉粥样硬化斑块。有新生动脉粥样硬化斑块的患者更易发展为支架内血栓和 ACS。由于糖尿病患者更容易出现内膜过度增生,因此运用 OCT 在术后识别支架内新生内膜及新生动脉粥样硬化斑块,可及时发现支架内 TCFA,便于早期干预。但这尚需进一步临床研究证实。

3 结语

OCT 的高分辨率提供了更精确的血管内形态学检测,对易损斑块的识别精度高,且能发现易损斑块的更多细节。糖尿病作为冠心病的独立危险因素,其冠状动脉斑块有更多易损斑块的特征。OCT 在冠心病合并糖尿病患者临床诊治中表现出巨大的潜力,可能影响治疗决策,改善患者临床预后,但目前缺乏临床研究证据支持,需进一步探索。

参 考 文 献

[1] 张浩天,张瑞岩. 糖尿病冠心病患者支架置入后内膜修复研究现状[J]. 国际心血管病杂志, 2017, 44(4):193-195.

[2] Paneni F, Beckman JA, Creager MA, et al. Diabetes and vascular disease; pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy; part I[J]. Eur Heart J, 2013, 34(31):2436-2443.

[3] Reith S, Battermann S, Hoffmann R, et al. Optical coherence tomography derived differences of plaque characteristics in coronary culprit lesions between type 2 diabetic patients with and without acute coronary syndrome [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2014, 84(5):700-707.

[4] Higuma T, Soeda T, Abe N, et al. A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study on plaque rupture, plaque erosion, and calcified nodule in patients with ST-segment elevation myocardial infarction; incidence, morphologic characteristics, and outcomes after percutaneous coronary intervention [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(9):1166-1176.

[5] Finn AV, Nakano M, Narula J, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(7):1282-1292.

[6] Teraguchi I, Imanishi T, Ozaki Y, et al. Impact of glucose

fluctuation and monocyte subsets on coronary plaque rupture [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(3):309-314.

[7] De Rosa R, Vasa-Nicotera M, Leistner DM, et al. Coronary atherosclerotic plaque characteristics and cardiovascular risk factors—insights from an optical coherence tomography study [J]. Circ J, 2017, 81(8):1165-1173.

[8] Kuroda M, Shinke T, Sakaguchi K, et al. Association between daily glucose fluctuation and coronary plaque properties in patients receiving adequate lipid-lowering therapy assessed by continuous glucose monitoring and optical coherence tomography [J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14:78.

[9] Gohbara M, Hibi K, Mitsuhashi T, et al. Glycemic variability on continuous glucose monitoring system correlates with non-culprit vessel coronary plaque vulnerability in patients with first-episode acute coronary syndrome—optical coherence tomography study [J]. Circ J, 2016, 80(1):202-210.

[10] Milzi A, Burgmaier M, Burgmaier K, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with a lower fibrous cap thickness but has no impact on calcification morphology: an intracoronary optical coherence tomography study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1):152.

[11] 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.

[12] Tian J, Dauerman H, Toma C, et al. Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis; an OCT, IVUS and angiographic study [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(7):672-680.

[13] Ertan C, Ozeke O, Gul M, et al. Association of prediabetes with diffuse coronary narrowing and small-vessel disease [J]. J Cardiol, 2014, 63(1):29-34.

[14] Niccoli G, Giubilato 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.

[15] Nakamura S, Inami S, Murai K, et al. Relationship between cholesterol crystals and culprit lesion characteristics in patients with stable coronary artery disease; an optical coherence tomography study [J]. Clin Res Cardiol, 2014, 103(12):1015-1021.

[16] Kataoka Y, Puri R, Hammadah M, et al. Cholesterol crystals associate with coronary plaque vulnerability in vivo [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(6):630-632.

[17] Nishimura S, Ehara S, Hasegawa T, et al. Cholesterol crystal as a new feature of coronary vulnerable plaques: an optical coherence tomography study [J]. J Cardiol, 2017, 69(1):253-259.

[18] 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.

- [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(1):85-97.
- [29] Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, et al. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularisation [J]. *Lancet*, 1996, 347 (9003): 757-758.
- [30] Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 124(23):e652-e735.
- [31] Harskamp RE, Bonatti JO, Zhao DX, et al. Standardizing definitions for hybrid coronary revascularization [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(2):556-560.
- [32] Harskamp RE, Brennan JM, Xian Y, et al. Practice patterns and clinical outcomes after hybrid coronary revascularization in the United States: an analysis from the society of thoracic surgeons adult cardiac database [J]. *Circulation*, 2014, 130 (11):872-879.
- [33] 姜明泽, 曹建军, 陈浩, 等. 分站式杂交技术在多支冠状动脉血运重建中的应用 [J]. *海南医学*, 2017, 28(4):634-636.
- [34] Gasior M, Zembala MO, Tajstra M, et al. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(11):1277-1283.
- [35] Puskas JD, Halkos ME, Derose JJ, et al. Hybrid coronary revascularization for the treatment of multivessel coronary artery disease: a multicenter observational study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(4):356-365.
- [36] Shen L, Hu S, Wang H, et al. One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3-year follow-up results from a single institution [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (25):2525-2533.
- [37] Wu S, Ling Y, Fu Y, et al. Mid-term follow-up outcomes of 2-staged hybrid coronary revascularization compared with off-pump coronary artery bypass for patients with multivessel coronary artery disease [J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2017, 12(2):178-185.
- [38] Foik J, Brzek A, Gierlotka MJ, et al. Effect of hybrid treatment on rehabilitation and clinical condition of patients with multivessel coronary artery disease [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, 128(2):77-88.
(收稿:2018-04-18 修回:2018-06-28)
(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 331 页)

- [19] Sakaguchi M, Hasegawa T, Ehara S, et al. New insights into spotty calcification and plaque rupture in acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(12):1915-1922.
- [20] Kataoka Y, Puri R, Hammadah M, et al. Spotty calcification and plaque vulnerability in vivo: frequency-domain optical coherence tomography analysis [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2014, 4(6):460-469.
- [21] Burgmaier M, Hellmich M, Marx N, et al. A score to quantify coronary plaque vulnerability in high-risk patients with type 2 diabetes: an optical coherence tomography study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:117.
- [22] Kennedy MW, Fabris E, Ijsselmuiden AJ, 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.
- [23] Ueda T, Uemura S, Watanabe M, et al. Thin-cap fibroatheroma and large calcification at the proximal stent edge correlate with a high proportion of uncovered stent struts in the chronic phase [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27 (5):376-384.
- [24] 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.
- [25] Batty JA, Subba S, Luke P, et al. Intracoronary imaging in the detection of vulnerable plaques [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(3):28.
(收稿:2018-06-07 修回:2018-10-20)
(本文编辑:白洋)