

·综述·

心脑血管粥样易损斑块的诊断及研究进展

杜娇 孙凯

包头医学院中心临床医学院, 包头医学院医学影像研究所, 包头市中心医院影像科, 014040

通信作者: 孙凯, Email: Henrysk@163.com

【摘要】 动脉粥样硬化易损斑块是指稳定性差及存在血栓形成倾向的斑块, 急性心脑血管缺血事件主要是由易损斑块的破裂和继发血栓形成所致。研究表明, 冠状动脉粥样硬化常与头颈动脉粥样硬化密切相关且常同时发生, 一些炎症因子在发病早期即可在外周血中被检测到。诊断易损斑块的临床手段有很多, 笔者就冠状动脉、头颈部血管粥样易损斑块的影像学诊断及相关血清炎症因子的研究现状与前景进行综述。

【关键词】 斑块, 动脉粥样硬化; 心血管造影术; 炎症因子

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.015](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.015)

Diagnosis and research progress of atherosclerotic vulnerable plaque in the heart and brain

Du Jiao, Sun Kai

Central Clinical Medical College, Baotou Medical College, Institute of Medical Imaging, Baotou Medical College, Department of Imaging, Baotou Central Hospital, Baotou 01404, China

Corresponding author: Sun Kai, Email: Henrysk@163.com

【Abstract】 Atherosclerotic vulnerable plaque refers to the plaque with poor stability and tendency of thrombosis, and acute cardiovascular and cerebrovascular ischemia events are mainly caused by the rupture of vulnerable plaque and secondary thrombosis. Studies have shown that coronary atherosclerosis is closely related to and often occurs simultaneously with head and neck atherosclerosis, and some inflammatory factors can be detected in peripheral blood at the early stage of the disease. There are many clinical methods for the diagnosis of vulnerable plaque. In this paper, the imaging diagnosis of atherosclerotic plaque of coronary arteries and head and neck as well as the research status and prospects of related inflammatory factors are summarized as follows.

【Key words】 Plaque, atherosclerosis; Angiocardiology; Inflammatory cytokines

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.015](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.015)

临床中, 动脉粥样易损斑块破裂所致继发性血栓形成是造成心脑血管缺血事件的主要原因。很多研究显示, 栓塞所致的突发心脑血管事件与病变管腔的狭窄程度不成正比, 斑块的稳定性(组成成分)在一定程度上较管腔狭窄程度在预测冠心病患者急性心脑血管事件风险方面的准确率更高^[1]。易损斑块可通过影像学检查(如血管内造影、多层螺旋CT等)进行筛查, 另外也有研究证实易损斑块内有大量炎症物质, 其检出可反映斑块的易损程度。有研究显示, 冠状动脉、颈动脉粥样硬化是脑血管发生缺血事件的重要危险因素^[2], 通过观察心脏和

颈动脉狭窄程度可预测脑血管病的发生, 因此利用影像学方法结合血清炎症因子检测可提高对易损斑块的检出率, 全面准确地发现和评价动脉粥样硬化的情况及程度, 对于预防和治疗心脑血管疾病有着重要的意义。

1 易损斑块的病理学特征及影像学检查

易损斑块的病理学特征为^[3]: ①斑块内活动性炎症(单核细胞、巨噬细胞、T细胞渗透); ②薄纤维帽(直径 $<65\ \mu\text{m}$), 有一个较大的脂质核心(大于斑块总体积的40%); ③血管内皮细胞的剥脱伴有

表层血小板聚集；④破裂的斑块；⑤管腔狭窄>90%；⑥浅表有钙化结节；⑦黄色斑块；⑧血管内皮功能不良；⑨正性重构；⑩斑块底部有新生血管，斑块内出血等。斑块破裂释放的物质直接导致下游血管栓塞，而裸露的脂质核心富含高凝物质，其与血液接触，能迅速导致血栓形成。

诊断心脏、头颈部血管易损斑块的检查有很多，数字减影血管造影一直被视为诊断冠心病的金标准，其可评价动脉狭窄的部位、程度及范围，但无法提供斑块的形态和性质的详细信息，在易损斑块的评估方面存在很大的局限性。Gauss等^[4]研究证实，以血管内超声为金标准，冠状动脉CT造影和血管内超声所测定的血管面积及血管重构等指标之间的差异较小，因此冠状动脉CT造影可作为临床测定血管正性重构的影像学工具。颈部常规超声是目前筛查颈动脉斑块最广泛的影像学检查方法，筛查冠状动脉斑块主要以CT血管成像检查为主，其次MRI对斑块的诊断也有一定的价值。在临床中，多排螺旋CT血管成像结合多种血管重建技术(如容积再现成像、最大密度投影、曲面重建技术等)可对血管管腔狭窄情况、斑块性质做出诊断。易损斑块的CT特征为：①低CT衰减，指非钙化斑块具有特殊的低CT值范围(30~60 HU)；②血管正性重构，存在易损斑块的血管常有明显的管腔狭窄，血管重构指数等于狭窄部位与参照部位的整个血管面积的比值，该指数 ≥ 1.1 表明血管正性重构；③点状钙化：CT表现为被非钙化组织包裹的、微小的(CT值 >130 HU、直径 <3 mm)斑块成分；④餐巾环征^[5]：低密度斑块核心周围被较高CT值环绕，研究表明，这一征象与高危斑块相关，并且可能发展为急性冠状动脉综合征^[6]。以上特征具备其中一项者为易损斑块。

2 心脑血管CT一体化成像评价易损斑块的进展

近年来，追求较好的CT图像质量和较高检查成功率的同时降低辐射剂量是目前研究的焦点。2011年，张晓东等^[7]采用256层螺旋CT前瞻性心电门控扫描方式，初步探讨了心脑血管联合成像的图像质量与辐射剂量，其辐射剂量可达7.0 mSv，心率平均控制在60次/min。当前第二代双源CT Flash模式扫描实际采集时间短(0.28 s)，所有数据采集可在1个心动周期内完成，并可将辐射剂量

降低在1 mSv以下^[8]，韩洋等^[9]采用第二代双源CT大螺距扫描模式，应用SAFIRE迭代重建算法在80 kV管电压下进行心脏成像，结果在保证较好图像质量的前提下可显著降低辐射剂量。颅颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化有着同样的诱导因素和病理生理学基础，两者的发生有着密切的联系，因此开发一种检测冠状动脉和头颈动脉易损斑块的一体化检查方法，可为早期干预、降低心脑血管事件的发生提供有效帮助。常规头颈部和冠状动脉CT血管成像需要分两次进行，辐射剂量和对比剂用量大。孙凯等^[10]的研究采用第二代双源CT Flash spiral模式进行心脏与头颈血管一体化联合扫描，研究表明扫描结果不仅成功率高，且心脏图像的主、客观图像质量与单扫心脏的图像质量相当，均可达到诊断要求；该研究团队继续利用第三代双源CT大螺距扫描模式，前瞻性连续收集了临床300例需要同时进行心脏和头颈部动脉CT血管成像的患者，分组后分别进行了心脏头颈部血管联合扫描和分次扫描，结果显示一体化联合血管成像在图像质量无明显差异的基础上显著降低了扫描辐射剂量和扫描时间。有研究还显示，低心率患者(心率 ≤ 65 次/min)扫描时间窗采用舒张期成像(R-R间期55%)，高心率患者(心率 >65 次/min)采用收缩期成像(R-R间期30%)，可提高成像成功率^[11]。因此利用双源CT低辐射剂量、高灵敏度、一体化联合检测影像学技术方法评价心脑血管易损斑块，可作为临床高危患者的早期筛查工具。

3 易损斑块的血清学及基因学检查

典型的动脉粥样斑块由脂质核心和纤维帽组成，脂质核心促凝作用强，而纤维帽可以分隔前者以及血凝系统，纤维帽主要由血管平滑肌细胞和细胞外基质组成。血管内炎症反应、细胞外基质的降解、内皮细胞的迁移及机械外力的激发作用均可导致纤维帽变薄甚至斑块破裂。一系列脂类和血清炎性因子被证实参与了易损斑块的形成过程，且与斑块的破裂有关^[12]。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)与冠心病关系密切，在炎症过程中，LDL常被氧化修饰形成ox-LDL，诱导巨噬细胞增殖分化为泡沫细胞，使病灶逐步发展形成粥样斑块。有学者研究发现，血清ox-LDL的水平在急性脑缺血患者中显著高于正常人群，且治疗后血

清 ox-LDL 水平逐渐恢复至正常水平, 因此血清 ox-LDL 水平可以用于判断是否发生急性脑缺血及判断脑缺血预后^[13]。正常情况下, 细胞外基质的产生和降解处于动态平衡中^[14-15]。很多研究资料显示, 细胞外基质降解导致斑块破裂的主要因素之一是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)^[16]。目前为止, 人类发现的 MMPs 家族成员有 20 余种, MMPs 的主要功能是降解和重塑细胞外基质。斑块局部的 MMPs 合成增加或者活性增强, 都可以促进纤维帽内胶原和弹力纤维等各基质成分的降解, 使纤维帽变薄, 脆性增加, 从而降低斑块的稳定性。高敏 C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)是进行性系统炎症的敏感标志物, 动脉粥样硬化是一种缓慢的炎症变化, Xu 等^[17]和 Matsuo 等^[18]测出具有易损斑块薄纤维帽特征的患者中, 循环血液中 hs-CRP 显著升高。Koyama 等^[19]研究得出, 血清 hs-CRP 水平与责任病灶处易损斑块的存在有关, 所以血液中 hs-CRP 水平与斑块易损性具有一定相关性。此外, 肿瘤坏死因子和脂蛋白相关磷脂酶 A2 等一系列炎症因子也参与了易损斑块的形成。

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)作为冠心病诊断的生物标志物, 在易损斑块发生机制中同样具有重要价值。目前研究发现, 多种 lncRNAs 在动脉粥样硬化疾病中表达异常, 且能够调节动脉粥样硬化的发生, 包括调节血管内皮细胞、血管平滑肌细胞的增殖和迁移过程, 在脂质代谢方面也起到一定调节作用^[20-21]。另外一些研究发现 lncRNAs 中有些与血管的炎症有关, 它们参与了 CD4+T 细胞的生长及活化过程^[22-24]。多项研究表明 lncRNAs 在动脉粥样硬化疾病中具有重要作用, 有望成为心脑血管疾病的治疗靶点^[25]。

4 小结与展望

各种侵入、非侵入性筛查易损斑块的方法层出不穷, 易损斑块的早期发现、提前干预有赖于检测的多手段、多角度联合应用, 以筛选出存在高危破裂可能的斑块。采用 CT 心脑血管一体化扫描模式以筛查“高危斑块”(易损斑块), 并结合分子生物学建立心脑血管疾病发病风险的预警模型, 探究血清炎症因子及基因标志物在心脑血管动脉粥样斑块中的表达水平及其与易损斑块的关系, 寻找影响斑

块稳定性的相关因子, 并及时评估易损斑块, 防止缺血性脑卒中的发生。基础、临床和影像学紧密结合的跨领域、跨学科交叉的研究将是未来的热点及发展趋势, 为了更深入地探究易损斑块的发生及发展机制, 在未来的研究中不仅要注重各项技术的发展, 更要将各自的优势结合, 以便临床实现优化治疗, 为早期干预、降低心脑血管事件的发生提供依据。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 杜娇负责论文的撰写; 孙凯负责命题的提出和论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] 李红. 双源螺旋 CT 诊断冠脉易损斑块的应用价值[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2016, 14(1): 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.01.014.
Li H. The application value of DSCT in the diagnosis of coronary vulnerable plaques[J]. *Chin J CT MRI*, 2016, 14(1): 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.01.014.
- [2] Nakamura T, Tsutsumi Y, Shimizu Y, et al. Ulcerated Carotid Plaques with Ultrasonic Echolucency Are Causatively Associated with Thromboembolic Cerebrovascular Events[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(2): 93-99. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.06.015.
- [3] Valgimigli M, Agostoni P, Serruys PW. Acute coronary syndromes: an emphasis shift from treatment to prevention; and the enduring challenge of vulnerable plaque detection in the cardiac catheterization laboratory[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2007, 8(4): 221-229. DOI: 10.2459/01.JCM.0000263487.36993.37.
- [4] Gauss S, Achenbach S, Pflederer T, et al. Assessment of coronary artery remodelling by dual-source CT: a head-to-head comparison with intravascular ultrasound[J]. *Heart*, 2011, 97(12): 991-997. DOI: 10.1136/hrt.2011.223024.
- [5] Maurovich-Horvat P, Ferencik M, Voros S, et al. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(7): 390-402. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.60.
- [6] Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Napkin-Ring Sign on Coronary CT Angiography for the Prediction of Acute Coronary Syndrome[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(4): 448-457. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.09.016.
- [7] 张晓东, 唐秉航, 李芳云, 等. 256 层螺旋 CT 低剂量心脑血管联合成像初步研究[J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45(11): 1008-1012. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2011.11.004.
Zhang XD, Tang BH, Li FY, et al. Low dose 256-slice spiral CT of coronary combined with carotid and cerebrovascular angiography[J]. *Chin J Radiol*, 2011, 45(11): 1008-1012. DOI:

- 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2011.11.004.
- [8] Leschka S, Stolzmann P, Desbiolles L, et al. Diagnostic accuracy of high-pitch dual-source CT for the assessment of coronary stenoses: first experience[J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(12): 2896-2903. DOI: 10.1007/s00330-009-1618-9.
- [9] 韩洋, 韩瑞娟, 陈国强, 等. Flash 双源 CT 迭代重建 80 kV 低剂量冠状动脉 CT 成像的临床应用 [J/OL]. 中华诊断学电子杂志, 2017, 5(1): 1-7[2018-11-11]. http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=perio&id=zhzdxdz201701001. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-655X.2017.01.001.
- Han Y, Han RJ, Chen GQ, et al. Clinical application of electrocardiogram-triggered high-pitch dual-source coronary CT angiography at 80 kV low radiation dose integrated iterative reconstruction technology[J/OL]. *Chin J Diagnostics (Electronic Edition)*, 2017, 5(1): 1-7[2018-11-11]. http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=perio&id=zhzdxdz201701001. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-655X.2017.01.001.
- [10] 孙凯, 韩瑞娟, 王利军, 等. 大螺距双源 CT 心脏与头颈血管一站式联合扫描的可行性 [J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(1): 136-140. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2014.01.013.
- Sun K, Han RJ, Wang LJ, et al. Feasibility of high-pitch dual-source CT coronary combined with carotid and cerebrovascular angiography[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2014, 30(1): 136-140. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2014.01.013.
- [11] 刘淑蓉, 陈国强, 郑亮, 等. CT 心脑血管一体化成像的图像质量评价 [J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2018, 42(5): 389-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.05.001.
- Liu SR, Chen GQ, Zheng L, et al. Evaluation of the image quality of integrated imaging in coronary combined with carotid and cerebrovascular computed tomography angiography[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2018, 42(5): 389-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.05.001.
- [12] Voudris KV, Chanin J, Feldman DN, et al. Novel Inflammatory Biomarkers in Coronary Artery Disease: Potential Therapeutic Approaches[J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(22): 2680-2689. DOI: 10.2174/0929867322666150420124427.
- [13] 管雅琳, 于长申, 张莹, 等. 急性缺血性脑血管病患者血清 ox-LDL 及 PAPP-A 水平变化及临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(18): 4482-4483. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.18.038.
- Guan YL, Yu CS, Zhang Y, et al. Changes of serum ox-LDL and PAPP-A levels in patients with acute ischemic cerebrovascular disease and its clinical significance[J]. *Chin J Gerontol*, 2016, 36(18): 4482-4483. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.18.038.
- [14] Viola M, Karousou E, D'Angelo ML, et al. Extracellular Matrix in Atherosclerosis: Hyaluronan and Proteoglycans Insights[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(26): 2958-2971. DOI: 10.2174/0929867323666160607104602.
- [15] Reimann C, Brangsch J, Colletini F, et al. Molecular imaging of the extracellular matrix in the context of atherosclerosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 113: 49-60. DOI: 10.1016/j.addr.2016.09.005.
- [16] Wang MY, Kim SH, Monticone RE, et al. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis[J]. *Hypertension*, 2015, 65(4): 698-703. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03618.
- [17] Xu R, Yin X, Xu W, et al. Assessment of carotid plaque neovascularization by contrast-enhanced ultrasound and high sensitivity C-reactive protein test in patients with acute cerebral infarction: a comparative study[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(7): 1107-1112. DOI: 10.1007/s10072-016-2557-2.
- [18] Matsuo Y, Kubo T, Okumoto Y, et al. Circulating malondialdehyde-modified low-density lipoprotein levels are associated with the presence of thin-cap fibroatheromas determined by optical coherence tomography in coronary artery disease[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14(1): 43-50. DOI: 10.1093/ehjci/jes094.
- [19] Koyama K, Yoneyama K, Mitarai T, et al. Association between inflammatory biomarkers and thin-cap fibroatheroma detected by optical coherence tomography in patients with coronary heart disease[J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(3): 505-512. DOI: 10.5114/aoms.2015.52352.
- [20] Zhang L, Cheng HL, Yue YX, et al. TUG1 knockdown ameliorates atherosclerosis via up-regulating the expression of miR-133a target gene FGF1[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2018, 33: 6-15. DOI: 10.1016/j.carpath.2017.11.004.
- [21] Li H, Liu X, Zhang L, et al. LncRNA BANCR facilitates vascular smooth muscle cell proliferation and migration through JNK pathway[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 114568-114575[2018-11-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5777714/>. DOI: 10.18632/oncotarget.21603.
- [22] Molina E, Chew GS, Myers SA, et al. A Novel Y-Specific Long Non-Coding RNA Associated with Cellular Lipid Accumulation in HepG2 Cells and Atherosclerosis-related Genes[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16710 [2018-11-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29196750>. DOI: 10.1038/s41598-017-17165-9.
- [23] Hu GQ, Tang QS, Sharma S, et al. Expression and regulation of intergenic long noncoding RNAs during T cell development and differentiation[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(11): 1190-1198. DOI: 10.1038/ni.2712.
- [24] Xia F, Dong FL, Yang Y, et al. Dynamic Transcription of Long Non-Coding RNA Genes during CD4+ T Cell Development and Activation[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101588 [2018-11-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003630>. DOI: 10.1371/journal.pone.0101588.
- [25] Liu CY, Zhang YH, Li RB, et al. LncRNA CAIF inhibits autophagy and attenuates myocardial infarction by blocking p53-mediated myocardial transcription[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 29 [2018-11-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29295976>. DOI: 10.1038/s41467-017-02280-y.