

文章编号: 1001-098X(2004)03-0109-05

# 动脉粥样硬化斑块显像研究进展

张艳容

**摘要** 现有的一些用于动脉粥样硬化斑块诊断的检测方法如 X 线血管造影、血管内超声、光学相干体层扫描、B-型超声、电子束 CT、核磁共振、拉曼光谱学检查和温度测量法等, 在显示血管腔狭窄、管壁增厚、斑块体积以及斑块成分等方面各有其独特价值。但是, 它们或因是创伤性检查、或因检查本身的局限性(如只能显示钙化)、或不能早期发现以代谢紊乱为特征的病变, 因而限制了它们在临床上的广泛应用。利用核素标记参与动脉粥样硬化的中间物质进行显像, 可以精确、定量反映斑块成分和代谢情况, 为无创伤性显示动脉粥样硬化斑块带来了希望, 在疾病筛选、治疗决策、疗效观察以及随访研究上具有广阔的应用前景。

**关键词** 动脉粥样硬化斑块; 体层摄影术; 对比研究

中图分类号 R543.5, R817 文献标识码 A

## The progress of research on atherosclerotic plaque imaging

ZHANG Yan-rong

(Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

**Abstract** The available detecting methods such as X-ray angiography, IVUS, OCT, B-Mode ultrasound, EBCT, MRI, thermometry all have their special value in displaying vascular constriction, thickening and plaque volume when used in the diagnosis of atherosclerotic plaque. The extensive application on clinic is limited because of either the invasive feature, or the limitation that only can displaying calcification, or the method, which can't reveal the early stage lesion characterized by metabolism disorder. The imaging using the nuclide labeled substance participating in atherosclerosis can reveal plaque components and metabolism status precisely and quantitatively, which brings in promise of noninvasively displaying atherosclerotic plaque, and has expansive application foreground in disease screening, therapeutic decision-making, effect observation and follow-up study.

**Key words** atherosclerotic plaque; tomography; comparative study

美国心脏病协会将动脉粥样硬化的组织形态学变化分为六型: I 型为早期病变; II 型为脂质条纹; III 型为斑块前期; IV 型为斑块期; V 型分为三个亚型, Va 为纤维脂质斑块; Vb 为以钙化为主的斑块、Vc 为以胶原为主的斑块; VI 型为复合病变, 分为三个亚型, VIa 为破裂或溃疡、VIb 为壁内血肿或出血、IVc 为血栓形成。目前认为, 动脉粥样硬化的临床表现和预后主要取决于斑块类型而不是其大小<sup>[1]</sup>。急性冠状动脉综合征(不稳定心绞痛、心肌梗死和心源性猝死)是导致冠心病患者死亡的主要因素, 而不稳定斑块破裂、血栓形成则是导致急性冠状动脉综合征的关键机制。因此, 对不稳定斑

块的显像研究成为目前倍受关注的热点, 以求早期采取必要的措施控制动脉粥样硬化的进一步发展。

### 1 血管造影

高清晰度的血管造影可以显示血管直径和度量狭窄程度, 长期以来它都被当作对冠状动脉、颈动脉以及周围动脉病变进行解剖学诊断的“金标准”。血管造影可以显示粥样斑块晚期病变, 如斑块破裂、腔内血栓以及钙化。但是, 由于其灵敏度低, 不能显示 I 型、II 型和 III 型组织学病变, 亦不能显示具有光滑腔面的圆形管腔的 IV 型和 V 型组织学病变, 同时由于其特异性差, 不能显示富含脂质的粥样斑块以及其他病理组织学成分。基于以上原因, 加上这种检查手段具有一定的损伤性, 限制了

其在病例随访及疾病监测中的应用。

## 2 血管内超声

不少研究表明,血管内超声能够提供粥样硬化斑块的组织特征和细节,识别可逆性的脂质沉积和不可逆性的纤维性粥样硬化斑块,及区分钙化性的粥样硬化斑块、血栓和溃疡性斑块。尽管血管内超声能反映血管壁的细节,但是斑块成分的判断必须依赖于回声强度,而不同斑块回声图像可重叠,使得斑块性质难以准确判断,低回声区域可以代表血栓,也可能是富含脂质成分的斑块。Prati F 等<sup>[2]</sup>用高频超声来识别脂池,灵敏度为 65%、特异性为 95%。因此,血管内超声不能提供实际组织学特点。另外,它不能通过比导管小的病变,也不能评估血管弯曲及病灶的角度,且检查持续时间长,常常难以在疗效观察以及病例随访中得到广泛应用。还有,作为一种创伤性检查方法,该项检查可能导致冠状动脉痉挛、急性闭塞和血管内膜剥离。

## 3 多谱勒显像

颅外颈动脉粥样硬化是缺血性脑血管病的主要原因,中风和短暂性脑缺血发作与颈动脉分叉处的晚期粥样硬化斑块密切相关。因此,对血管狭窄程度和斑块形态的准确描述对于治疗决策极为重要。伴随多谱勒血流显像的高清晰度实时 B 型超声显像已成为最好的颈动脉显像手段<sup>[3]</sup>。多谱勒显像可以测定血管壁厚度,对斑块的质量和面积进行定量分析,根据回声性质可以判断斑块性质。由于该技术为非创伤性,可以用于药效评价和对粥样硬化高危人群进行随访研究。但是,在对冠状动脉和下肢周围动脉的检测方面,多谱勒扫描不如传统的血管造影适用。

## 4 电子束 CT

电子束 CT 又称超高速 CT,其扫描时间短(每帧图像的扫描时间仅约为 100ms),整个采集过程仅需 30~45s,故消除了心脏的运动伪影。此法可对动脉钙化进行定量分析,是动脉钙化检查的最佳方法,这是优于其他检查的重要方面<sup>[4]</sup>。但是,电子束 CT 检测动脉粥样硬化斑块中其他成分的特异性和灵敏度均较差,往往忽略一些不稳定斑块<sup>[5]</sup>。

## 5 多层螺旋 CT

传统的 CT 由于采集时间长,在对冠状血管检测时受呼吸运动干扰,难以消除心脏伪影,且仅能在轴向层面进行采集,血管重建能力差。多层螺旋 CT 大大缩短了采集时间,减少了扫描层厚,并可多层面进行扫描,因而其血管重建性好。有人用多层螺旋 CT 对 14 例患者进行对比增强的虚拟冠状动脉造影显像,以血管内超声作为金标准,结果表明,多层螺旋 CT 能清楚显示所有严重病变和所有钙化斑块,但不能显示无钙化的中等程度病变<sup>[6]</sup>。

## 6 核磁共振显像(magnetic resonance imagine, MRI)

近年来,随着 MRI 技术的发展,消除了血流和心肺运动的伪影,快速自旋回波的应用使分辨率提高至 400 $\mu$ m,高分辨率的 MRI 开始用于血管壁结构的检测。Shinnar M 等<sup>[7]</sup>通过对人体颈动脉切除术后内膜标本的 MRI 研究,建立了识别各种成分的 MRI 标准,并经组织学证实显示出高度的灵敏度和特异性。Chan SK 等<sup>[8]</sup>应用心电门控 T2 加权的自旋回波 MRI 首次对患者腹主动脉和胸主动脉进行了检测并显示出良好的再现性。血管内 MRI 技术进一步提高了显像的分辨率,并能精确检测斑块成分<sup>[9]</sup>。

## 7 光学相干体层扫描 (optical coherence tomography, OCT)

OCT 是一种高分辨率的血管内影像技术,其原理与血管内超声相似,只是用光代替了声波。研究表明,OCT 对组织截面的检测清晰度可达 10 $\mu$ m,结合病理组织学检查,Yabushita H 等<sup>[10]</sup>通过对 357 例动脉粥样硬化尸检标本进行 OCT 研究,建立了识别斑块各种成分的 OCT 标准,为临床应用 OCT 评估斑块性质进行了有益的尝试。最近 Tearney GJ 等<sup>[11]</sup>对离体人动脉粥样硬化斑块标本的研究表明,OCT 能通过检测纤维帽中的巨噬细胞来显示斑块的不稳定性。

## 8 拉曼光谱学检查(raman spectroscopy, RS)

RS 的原理是物理学上的“拉曼效应”,当物质接受单色光照射时,入射光使分子的旋转和振动发生变化,产生光的散射,散射光与入射光的频率有差异,而这种差异有高度的分子特异性,通过 RS 可以识别组织中的各种化学成分,并估测他们的相

对含量,作出定性判断。Romer TJ等<sup>[12]</sup>通过对离体人冠状动脉中多种化学成分相对含量的定量分析,将冠壮动脉分为三种类型并制定了分类标准,且在前瞻性研究中得以验证,显示出良好的病理组织学相关性。最近,紧密型拉曼系统和特制拉曼导管使得RS在血管内检测粥样硬化斑块成为可能<sup>[13]</sup>。RS的缺点是无法提供冠脉内斑块的形态学资料。

## 9 血管内超声弹性图

该项检查的原理在于不同组织对于机械刺激的反应不同,坚硬的组织(如钙化和纤维组织)受压和被牵拉时反应的程度小于柔软组织(如脂质),由此判断组织的组成成分。de Korte CL等<sup>[14]</sup>应用血管内超声弹性图对猪冠状动脉粥样硬化模型进行了研究,并将检查结果与病理组织学检查进行了对比,研究表明,其识别脂质斑块的灵敏度和特异性分别为100%和80%,而识别富含巨噬细胞斑块的灵敏度和特异性均达92%。

## 10 温度测量法

在急性冠脉综合征中,炎症起着十分重要的作用,因此人们试图通过检测炎症反应情况来预测不良临床事件的发生。Stefanadis C等<sup>[15]</sup>对人冠状动脉粥样硬化斑块的研究表明,与稳定性心绞痛患者相比,急性心肌梗死患者和不稳定性心绞痛患者病变处动脉的温度明显升高,血浆中急性期反应物C反应蛋白的水平也明显升高,两者间存在良好的相关性。结果表明,该法有助于斑块性质的评估和对粥样硬化病变进行动态监测。

## 11 放射性核素显像

利用放射性核素标记参与粥样硬化的中间物质来进行显像,可以早期发现动脉粥样硬化。动脉粥样硬化的主要环节包括脂质渗透、细胞浸润与增殖、血栓形成。粥样硬化斑块的主要成分有三种:(1)细胞成分,包括平滑肌细胞、巨噬细胞和淋巴细胞;(2)结缔组织,包括胶原、弹力纤维和糖蛋白;(3)细胞外沉积的脂质,主要为LDL(低密度脂蛋白)。20多年来,国内外许多学者已根据动脉粥样硬化形成过程的某些分子和细胞进行了放射性核素显像研究。

### 11.1 LDL及其抗体

LDL在粥样硬化斑块中的沉积是粥样硬化形成的重要环节,有人利用核素标记的LDL和氧化型LDL进行斑块显像研究,但是显像剂斑块摄取率低,显像效果不理想。由于LDL在脂质斑块的大量沉积,因此人们试图用针对LDL的抗体来对不稳定斑块进行显像。应用针对氧化型LDL的鼠抗体<sup>125</sup>I-MDA2、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MAD2以及人源化抗体IK17进行的体内显像表明,斑块对氧化型LDL抗体的摄取与粥样硬化病变程度密切相关,对于早期发现富含脂质的病变、筛查和对高危人群进行连续随访观察具有重要的意义<sup>[16]</sup>。

### 11.2 免疫球蛋白

巨噬细胞表面能表达特异性的Fc受体,后者能与IgG的Fc亚单位结合。由于IgG为大分子物质,血液清除和向组织渗透非常缓慢,通常在注射药物后4~5d也不能达到成像所需的靶/非靶比值,并且其与病变部位的结合可能是非特异性的,因此核素标记IgG并不适宜动脉粥样硬化。针对平滑肌细胞的鼠/人嵌合型抗体Z2D3F(ab')<sub>2</sub>经<sup>111</sup>In标记后可在动物模型上迅速定位于粥样硬化斑块,近年来,应用噬菌体肽库技术可以在体外大量制备所需要的人单链抗体,从而使IgG显像所面临的难题得以解决。

### 11.3 多肽

多肽是小分子物质,渗透能力强、血液清除快、靶/非靶比值高,注射后数分钟即可成像。现已有两类多肽表现出良好的动脉粥样硬化斑块显像应用前景:基于LDL上Apo-B的多肽和血管内皮素衍生物。碘标记的SP-4(合成肽-4)<sup>[17]</sup>对动脉粥样硬化模型的显像研究显示出良好的结果,靶/非靶比值高,成像迅速,经微观放射自显影证实,SP-4与斑块内的泡沫细胞结合。内皮素是来源于内皮细胞的一种生长因子,能刺激平滑肌细胞分裂、增殖。应用<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的内皮素衍生物ZK167054(内皮素上的一段与内皮AB受体结合的多肽经修饰而来),在实验动物模型上15min即可清晰成像,靶/非靶比值6.8左右,并且其聚集量与平滑肌细胞数量有良好的相关性<sup>[18]</sup>。

### 11.4 <sup>18</sup>F-FDG

PET的高分辨率(4~5mm)为动脉粥样硬化斑块显像提供了更好的技术条件。Lederman RJ等<sup>[19]</sup>的研究显示,<sup>18</sup>F-FDG在实验性动脉粥样硬化斑块内

有显著的浓聚, 并且组织病理数据显示, 斑块内<sup>18</sup>F-FDG的摄取量与巨噬细胞和血管平滑肌细胞数有良好的相关性。研究表明, 粥样硬化斑块破裂与斑块内炎症细胞的活动度密切相关, Rudd JH等<sup>[20]</sup>对患者的研究显示, <sup>18</sup>F-FDG能够显示斑块炎症, 对切除斑块进行的放射自显影表明, <sup>18</sup>F-FDG聚集于富含巨噬细胞的病变处。

### 11.5 ADP(二磷酸腺苷)类似物

<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>标记的ADP竞争性类似物AP4A(二磷酸腺苷-4-磷酸)能与粥样硬化斑块中的P2嘌呤受体特异性结合, 斑块中大量存在的巨噬细胞、单核细胞、平滑肌细胞表面都有P2嘌呤受体, 实验动物模型注射药物后15~30min即可显示斑块, 靶/非靶比值达7.4, 且具有制备简便, 产出率和纯度高等优点<sup>[21]</sup>。

## 12 结语

综上所述, 血管内超声、OCT、血管内超声弹性图、温度测量法和RS在一定程度上可以判断斑块的大致成分, 但均为创伤性检查, 且检测时间长, 在随访研究、疗效观察以及筛查上应用受限; 高清晰度电子束CT、多层螺旋CT显示钙化斑块具有显著优势, 但是不能显示中等病变和无钙化的斑块; 多谱勒显像在显示颈动脉粥样硬化斑块成分上具有显著意义; MRI技术的发展大大提高了检测的分辨率, 使得其在早期辨别粥样硬化成分上的优势日益突出。但是, 这些检测手段在粥样病变达到一定程度而发生形态学改变时才能发挥作用, 对发现以代谢紊乱为特征而尚未出现形态异常的动脉粥样硬化病变仍有一定的局限性。

放射性核素显像诊断与其他影像学诊断具有本质的区别, 其成像取决于脏器或组织的血流、细胞功能、细胞数量、代谢活性和排泄引流情况等因素, 在定性、定量反映组织器官血流、代谢及功能改变方面具有其他影像学方法不可替代的优势。利用放射性核素标记参与动脉粥样硬化的中间物质来进行显像, 可以精确、定量反映斑块成分和代谢情况, 在疾病筛选、治疗决策、疗效观察以及随访研究上具有广阔的应用前景。

### 参考文献

[1] Zaman AG, Helft G, Worthley SG, et al. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease [J].

Atherosclerosis, 2000, 149(2): 251-266.

[2] Prati F, Arbustini E, Labellarte A, et al. Correlation between high frequency intravascular ultrasound and histomorphology in human coronary arteries[J]. Heart, 2001, 85(5): 567.

[3] Gronholdt ML. B-mode ultrasound and spiral CT for the assessment of carotid atherosclerosis [J]. Neuroimag Clin N Am, 2002, 12(3): 421-435.

[4] Budoff MJ, Raggi P. Coronary artery disease progression assessed by electron-beam computed tomography [J]. Am J Cardiol, 2001, 88(2A): 46E-50E.

[5] Prigent FM, Steingart RM. Clinical value of electron-beam computed tomography in the diagnosis and prognosis of coronary artery disease[J]. Curr Opin Cardiol, 1997, 12(6): 561-565.

[6] Schroeder S, Kopp AF, Ohnesorge B, et al. Virtual coronary angiography using multislice computed tomography[J]. Heart, 2002, 87(3): 205-209.

[7] Shinnar M, Fallon JT, Wehrli S, et al. The diagnostic accuracy of ex vivo MRI for human atherosclerotic plaque characterization[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19(11): 2756-2761.

[8] Chan SK, Jaffer FA, Botnar RM, et al. Scan reproducibility of magnetic resonance imaging assessment of aortic atherosclerosis burden[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2001, 3(4): 331-338.

[9] Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS, et al. Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization[J]. J Magn Reson Imaging, 2002, 15(1): 62-67.

[10] Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography [J]. Circulation, 2002, 106(13): 1640-1645.

[11] Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography[J]. Circulation, 2003, 107(1): 113.

[12] Romer TJ, Brennan JF 3rd, Fitzmaurice M, et al. Histopathology of human coronary atherosclerosis by quantifying its chemical composition with Raman spectroscopy [J]. Circulation, 1998, 97(9): 878-885.

[13] van de Poll SW, Romer TJ, Puppels GJ, et al. Imaging of atherosclerosis. Raman spectroscopy of atherosclerosis[J]. J Cardiovasc Risk, 2002, 9(5): 255-261.

[14] de Korte CL, Siervogel MJ, Mastik F, et al. Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography in vivo: a Yucatan pig study[J]. Circulation, 2002, 105(14): 1627-1630.

[15] Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dermellis J, et al. Heart production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2000, 32(1): 43-52.

[16] Tsimikas S. Noninvasive imaging of oxidized low-density lipoprotein in atherosclerotic plaques with tagged oxidation-specific antibodies[J]. Am J Cardiol, 2002, 90(10c): 22L.

- [17] Zhang YX, Cao W, Wu ZJ. Radioiodine labeled SP-4 as an imaging agent for atherosclerotic plaques[J]. Nucl Scien Tech, 2000, 11(4): 234-237.
- [18] Dinkelborg LM, Duda SH, Hanke H, et al. Molecular imaging of atherosclerosis using a technetium-99m-labeled endothelin derivative[J]. J Nucl Med, 1998, 39: 1819-1822.
- [19] Lederman RJ, Raylman RR, Fisher SJ, et al. Detection of atherosclerosis using a novel positron-sensitive probe and 18-fluorodeoxyglucose (FDG)[J]. Nucl Med Commun, 2001, 22(7): 747-753.
- [20] Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. Circulation, 2002, 105(23): 2708-2711.
- [21] Elmaleh DR, Narula J, Babich JW, et al. Rapid noninvasive detection of experimental atherosclerotic lesion with novel 99mTc-labeled diadenosine tetraphosphates[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95: 691-695.

(收稿日期: 2003-09-24)

文章编号: 1001-098X(2004)03-0113-05

## 心肌乏氧显像及其临床应用

张弘 蒋宁一

**摘要** 心肌乏氧显像是通过评价心肌氧供与氧耗平衡而提供检测缺血但存活心肌的一种非侵入性检查方法, 而且是评价血管生成及心肌病的发生和发展的有用指标。动物实验和已有的临床研究表明, <sup>18</sup>F 标记的硝基咪唑类化合物、有广泛应用前景的 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的咪唑类化合物以及其他新的乏氧显像剂已用于评价缺血存活心肌。广泛的临床应用有待于进一步实验及临床研究。

**关键词** 心肌乏氧显像; 乏氧显像剂; 临床应用

中图分类号 R817.4 文献标识码 A

### Myocardial hypoxia imaging and clinical application

ZHANG Hong, JIANG Ning-yi

(Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliate Hospital of Sun Yat-sun University, Guangzhou 510120, China)

**Abstract** Myocardial hypoxia imagings provide noninvasive approaches for the detection of myocardial ischemia, dedication of the potential role of hypoxia in development of angiogenesis and cardiomyopathy by the detection of balance of flow and oxygen consumption. Animal experiments and clinical trials show fluoromisonidazole and technetium-99m labeled nitroimidazoles and novel class hypoxia imaging markers have been developed for imaging of regional myocardial ischemia. The true clinical applications rely on future experimental and clinical studies.

**Key words** myocardium; hypoxia imaging; clinical application

#### 1 心肌的乏氧显像

目前, 心肌梗死发生率逐年增高, 有效的溶栓或血管成形术治疗对于降低死亡率、改善预后十分重要, 因此准确地探测存活心肌具有极为重要的临床意义, 近年来已成为冠心病研究的重要课题之一, 其中核素心肌显像对存活心肌的检测取得了重要进展。但是, 进一步研究发现, 临床所用的心肌灌注显像剂和探测心肌急性坏死的显像剂都不能十

分可靠地判断缺血但存活的心肌, 因为灌注显像显示的是氧与组织间的相对输送, 尽管这种输送的测定非常有用, 但不能说明此输送是否能满足这一区域内存活心肌细胞的需求, 特别是在非穿壁梗死中更是如此; 诊断心肌坏死的阳性显像剂对急性心肌梗死患者无法确诊, 其原因有: 目前所用的显像剂显像大多数需在梗死发生至得到阳性显像结果之间间隔数小时, 即使灌注迅速恢复, 患者心肌组织很可能还存在一定坏死, 使显像仍呈阳性, 无法确定是否为存活而缺血的组织。

作者单位: 510120 广州, 中山大学附属第二医院核医学科