

## • 心脏介入 Cardiac intervention •

## 梗死相关动脉粥样斑块的虚拟组织学特点与妊娠相关血浆蛋白 A 的相关性研究

陈少伯, 姜铁民, 梁国庆, 赵季红, 李玉明

【摘要】 目的 对比分析急性心肌梗死相关动脉粥样斑块和稳定性心绞痛症状相关病变的虚拟组织学特点,研究虚拟组织学特点和妊娠相关血浆蛋白 A 的关系,探讨急性心肌梗死发病的炎症机制。方法 2008 年 1 月至 2009 年 12 月入住武警医学院附属医院的急性 ST 抬高性心肌梗死并行直接介入治疗患者 70 例,随机选取同期介入治疗的稳定性心绞痛患者 70 例为对照。完成冠状动脉造影之后,导入 ZEEK 抽吸导管至症状相关病变,抽取冠状动脉血,集中用酶联免疫法测定妊娠相关血浆蛋白 A 水平,然后按标准方法对症状相关动脉行血管内超声检查,保存普通灰阶图像和虚拟组织学超声数据。分析斑块的虚拟组织学特点及与妊娠相关血浆蛋白 A 的相关性。结果 两组患者年龄,性别,合并高血压、吸烟、糖尿病、高脂血症等临床资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),对照组和急性心肌梗死组虚拟组织学血管内超声特点不同,急性心肌梗死组纤维脂质成份和坏死组织明显增多,钙化成份少。对照组和急性心肌梗死组的坏死组织/钙化组织面积比值分别为( $3.62 \pm 1.46$ )和( $7.18 \pm 2.53$ ),两组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。急性心肌梗死组妊娠相关血浆蛋白 A 显著高于对照组( $P < 0.01$ ),且斑块的虚拟组织学参数与妊娠相关血浆蛋白 A 有相关性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 急性心肌梗死相关动脉粥样斑块的虚拟组织学特点为坏死成份多,坏死/钙化面积比值大,与妊娠相关血浆蛋白 A 有很好相关性。

【关键词】 心肌梗死; 血管内超声; 虚拟组织学; 妊娠相关血浆蛋白 A; 相关

中图分类号:R 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-01-0014-04

Characteristics of virtual histology-intravascular ultrasound of infarction-related artery atheromatous plaque and pregnancy-associated plasma protein A level: a correlation study CHEN Shao-bo, JIANG Tie-min, LIANG Guo-qing, ZHAO Ji-hong, LI YU-ming. Department of Cardiology, Tianjin Medical University, Tianjin 300162, China

Corresponding author: LI YU-ming

【Abstract】 Objective To observe the characteristics of virtual histology-intravascular ultrasound (VH-IVUS) in 70 patients with acute ST segment elevated type myocardial infarction (AMI), the findings were compared with that in 70 patients with stable angina (control group), and to analyze the correlation between VH-IVUS characteristics and pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) level. Methods Seventy patients with ST segment elevated AMI and 70 patients with stable angina, who received percutaneous coronary artery intervention and were encountered from Jan. 2008 to Dec. 2009, were involved in this study. After coronary angiography was completed, the plasma was aspirated from culprit coronary artery with ZEEK catheter. Then, IVUS examination to culprit lesion was carried out and grayscale and VH data were stored. The characteristics of VH-IVUS of culprit atheromatous plaque were observed and its correlation with PAPPA was analyzed. Results The difference in age, gender, hypertension, smoking, diabetes mellitus and hyperlipidemia between two groups was of no statistical significance, but statistically significant difference in VH-IVUS characteristics of the atheromatous plaque existed between two groups, more fibro-fatty tissue and necrotic tissue with less dense calcium were seen in AMI group. The ratio of necrotic tissue area to calcified tissue area was ( $3.62 \pm 1.46$ ) in AMI group and ( $7.18 \pm 2.53$ ) in control group ( $P < 0.01$ ). PAPPA in AMI group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ). Parameters of VH-IVUS in AMI group were highly correlated with PAPPA ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Conclusion The

基金项目:本课题为学院科研基金面上项目  
作者单位:300162 天津医科大学研究生院(陈少伯);武警医学院附属医院心内科(姜铁民、梁国庆、赵季红、李玉明)  
通信作者:李玉明

characteristics of virtual histology-intravascular ultrasound of infarction-related artery atheromatous plaque include more necrotic tissue, higher ratio of necrotic tissue area to calcified tissue area and a closer correlation with PAPPa. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 14-17)

**【Key words】** acute myocardial infarction; intravascular ultrasound; virtual histology; pregnancy-associated plasma protein A; correlation

本研究对比分析急性心肌梗死相关动脉斑块和稳定性心绞痛症状相关病变的虚拟组织学影像特点,揭示虚拟组织学(virtual histology, VH)特点和妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein A, PAPPa)的关系,旨在探讨急性心肌梗死发病的炎症机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象和分组

收集 2008 年 1 月-2009 年 12 月入住我院的急性 ST 抬高性心肌梗死患者 70 例,发病时间 12 h 以内,拟行直接经皮介入治疗。急性心肌梗死诊断标准按 1994 年 WHO MONICA 标准<sup>[1]</sup>。随机选取同期行介入治疗的 70 例稳定性心绞痛患者为对照。稳定性心绞痛组患者平均年龄( $67 \pm 12$ )岁,急性心肌梗死组( $73 \pm 16$ )岁,两组性别构成,合并高血压、糖尿病、吸烟和高脂血症等危险因素差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。剔除既往有脑出血,1 个月内有外伤、手术史及活动性内脏出血,不能耐受双重(阿司匹林,氯吡格雷)抗血小板聚集治疗者。

### 1.2 方法

**1.2.1 冠状动脉造影及罪犯血管确定** 血管造影机为 Siemens Axiom Artis drc。所有患者按常规方法经桡动脉或股动脉完成冠状动脉造影,同步记录造影图像。急性心肌梗死罪犯血管(梗死相关动脉)界定为:与体表心电图 ST 抬高部位相对应,急性闭塞血管或(和)有血栓影像的血管。稳定性心绞痛罪犯血管界定为:与体表心电图 ST 压低部位相对应,直径狭窄  $> 70\%$  的血管。

**1.2.2 PAPPa 测定** 所有入选患者在完成冠状动脉造影之后,动脉内追加普通肝素钠 7 000 u,送入 0.014 英寸 BMW 导丝(Guidant, USA)至罪犯血管远端,导入 ZEEK(Medtronic, USA)抽吸导管至梗死病变处,留取冠状动脉血 10 ml,  $-70^{\circ}\text{C}$  冰箱冻存。酶联免疫法测定 PAPPa 水平,试剂采用德国 DRG 公司的 PAPPa 酶联免疫试剂盒。

**1.2.3 VH-血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 检查方法** 完成罪犯血管取血后,沿导丝导

入直径 2.9 F 的相控阵式探头(频率 20 MHz),连接 Volcano 公司的 In-vision-Gold 型血管内超声诊断仪,采用标准的冠状动脉内介入导管操作技术进行 IVUS 检查。超声探头在未出指引导管头之前,去除探头自身伪影,IVUS 探头放至靶病变远端,采用自动回撤装置,以 1 mm/s 的恒定速率自动回撤至病变近端,并连续记录影像。保存 IVUS 灰阶平面影像和 VH 数据,利用机器自带软件进行数据分析。

**1.2.4 有关 VH-IVUS 参数的定义** VH-IVUS 将原来黑白的 IVUS 声图像用 4 种不同的颜色表达出来,每一种颜色代表不同性质的斑块:深绿色代表纤维性斑块(fibrous tissue, FT);黄色代表纤维脂肪斑块(fibro-fatty, FF);白色代表钙化性斑块(dense calcium, DC);而红色代表坏死组织(necrotic core, NC)。外弹力膜面积代表血管腔面积(vessel area, VA),内膜面积代表残余管腔面积(lumen area, LA),斑块面积(plaque area, PA) = VA-LA, 斑块面积百分比(percent atheroma volume, PAV) = PA/VA  $\times 100$ 。

### 1.3 统计方法

计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料用百分比或率表示。采用 SPSS11.0 统计软件,计量资料的组间比较用  $t$  检验,计数资料的组间比较用  $\chi^2$  检验,相关性检验采用 Spearman 相关性检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 VH-IVUS 参数和 PAPPa 水平

两组患者 VH-IVUS 参数见表 1。稳定性心绞痛组和急性心肌梗死组比较,LA、VA、PA 和 PAV 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),FT、FF、DC、NC 以及 NC/DC 比值差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。急性心肌梗死症状相关病变的 VH 影像特点是:纤维脂质成份和坏死组织多,纤维成份和钙化组织少,两组 VH 影像特点见图 1。另外,急性心肌梗死组 PAPPa 水平显著高于稳定性心绞痛组( $P < 0.01$ , 表 1)。

### 2.2 VH 参数与 PAPPa 的相关性

两组 VH 参数与 PAPPa 的相关系数见表 2。稳

表 1 两组患者 VH-IVUS 参数及 PAPPa 水平  
( $\bar{x} \pm s$ ) (mm<sup>2</sup>/mu/L)

参数	稳定性心绞痛组	急性心肌梗死组
LA	6.99 ± 1.87	7.13 ± 1.24 <sup>a</sup>
VA	20.64 ± 3.25	22.85 ± 4.52 <sup>a</sup>
PA	14.52 ± 3.74	15.13 ± 5.47 <sup>a</sup>
PAV(%)	73.71 ± 5.39	72.56 ± 8.93 <sup>a</sup>
FT	8.69 ± 1.64	7.02 ± 2.51 <sup>b</sup>
FF	4.34 ± 1.26	5.58 ± 1.30 <sup>b</sup>
DC	0.56 ± 0.24	0.31 ± 0.18 <sup>b</sup>
NC	1.45 ± 0.95	2.69 ± 0.87 <sup>b</sup>
NC/DC比值	3.62 ± 1.46	7.18 ± 2.53 <sup>b</sup>
PAPPa	13.76 ± 4.39	25.41 ± 5.58 <sup>b</sup>

两组比较, <sup>a</sup> $P > 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$

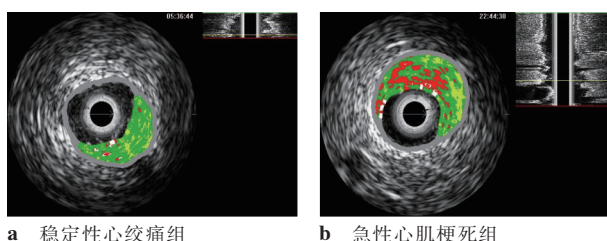


图 1 稳定性心绞痛组和急性心肌梗死组 VH-IVUS 影像特点  
稳定性心绞痛斑块以纤维成份(绿色)为主,纤维脂质(黄色)和坏死组织(红色)较少;急性心肌梗死斑块坏死组织和纤维脂质成份明显增多。

图 1 稳定性心绞痛组和急性心肌梗死组 VH-IVUS 影像特点

定性心绞痛组中,除了 NC 和 NC/DC 与 PAPPa 呈正相关( $P < 0.05$ )外,其余各参数无相关性( $P > 0.05$ )。急性心肌梗死组中,PAV、FT、FF、DC、NC 及 NC/DC 与 PAPPa 有相关性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

表 2 两组 VH 参数与 PAPPa 的相关系数( $r_s$ )

参数	稳定性心绞痛组		急性心肌梗死组	
	$r_s$	$P$	$r_s$	$P$
LA	-0.09	0.68	-0.15	0.32
VA	0.17	0.29	0.14	0.35
PA	0.06	0.71	0.07	0.70
PAV(%)	0.11	0.45	0.36	0.01
FT	-0.13	0.52	-0.28	0.04
FF	0.22	0.16	0.31	0.03
DC	-0.07	0.68	-0.45	0.002
NC	0.28	0.05	0.56	0.001
NC/DC比值	0.33	0.02	0.63	0.001

### 3 讨论

VH 是近年来兴起的一种新型斑块分析技术,它以血管内超声为基础,对回声中的频谱信号进行分析,通过识别不同组织中的不同回声频率,对斑块组织成分模拟成像,并加以彩色编码形成类似组织学切片的图像。VH-IVUS 对斑块成分的测定与组织病理学研究结果及其他影像检查如双源多排 CT

有较好相关性<sup>[2]</sup>,特别是对斑块坏死组织的评价准确性更高。研究表明,VH-IVUS 对斑块坏死组织评价的灵敏度为 58% ~ 92%<sup>[3-5]</sup>。本研究发现,急性心肌梗死相关动脉粥样斑块的 VH-IVUS 影像学特点表现为:斑块纤维脂质成份和坏死组织明显多于稳定性心绞痛,钙化成份少于稳定性心绞痛,特别是两者坏死/钙化面积比值差异更显著。有研究表明,NC/DC 比值  $> 3$  是心脏性死亡最敏感的预测因子,并与血脂水平(TC/HDL 比值)呈正相关<sup>[6]</sup>。

炎症反应是冠心病心脏事件发生的重要致病机制之一。PAPPa 是一种新型炎症介质,参与众多炎症过程。具体讲,PAPPa 是一种胰岛素样生长因子金属蛋白酶,是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)超家族成员,在急性冠脉综合征的发生过程中,表现为能促进炎症细胞浸润,削弱斑块结构,使纤维帽变薄,最终导致斑块的破裂<sup>[8-9]</sup>。Elesber 等<sup>[10]</sup>对 103 例心绞痛患者进行研究,平均随访 4.9 年,多变量分析冠心病主要危险因素、左室射血分数、冠状动脉狭窄程度、既往心肌梗死病史、既往血运重建史、出院后的药物治疗种类以及 C 反应蛋白,只有 PAPPa 与死亡和急性冠脉综合征终点事件显著相关。本研究发现,PAPPa 与急性心肌梗死动脉粥样斑块的 NC 和 NC/DC 比值呈显著正相关,与 DC 负相关,说明炎症反应在致斑块坏死和斑块破裂过程中发挥了重要作用。通过 VH 早期发现易损斑块,进而抑制斑块的炎症反应可能是降低急性冠脉事件的有效手段之一。但 VH 目前在临床应用仍有诸多局限,比如 VH 花费较高,难以在所有介入人群中推广,在严重钙化、分叉、迂曲病变中,VH 探头难以通过病变。另外,VH 与临床心血管事件的确切关系不肯定,大多数研究样本较小,随访时间不够长,这些问题有待设备的更新以及研究的深入才能进一步确定。

### [参考文献]

- [1] Palomäki P, Miettinen H, Mustaniemi H, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction by MONICA and FINMONICA diagnostic criteria in comparison with hospital discharge diagnosis[J]. J Clin Epidemiol, 1994, 47: 659 - 666.
- [2] Brodoefel H, Reimann A, Heuschmid M, et al. Characterization of coronary atherosclerosis by dual-source computed tomography and HU-based color mapping: a pilot study [J]. Eur Radiol, 2008, 18: 2466 - 2474.
- [3] Gonzalo N, García-García HM, Ligthart J, et al. Coronary

- plaque composition as assessed by greyscale intravascular ultrasound and radiofrequency spectral data analysis [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2008, 24: 811 - 818.
- [4] Cilingiroglu M, Akkuş N. Intravascular imaging of ruptured plaque by visual histology intravascular ultrasound in acute ST-elevation myocardial infarction [J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2009, 9: 349 - 350.
- [5] 梁国庆, 陈少伯, 赵季红, 等. 急性冠状动脉综合征患者冠状动脉斑块的 IVUS-VH 影像特点 [J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25: 99 - 102.
- [6] Missel E, Mintz GS, Carlier SG, et al. In vivo virtual histology intravascular ultrasound correlates of risk factors for sudden coronary death in men: results from the prospective, multi-centre virtual histology intravascular ultrasound registry [J]. Eur Heart J, 2008, 29: 2141 - 2147.
- [7] Dekker MS, Mosterd A, van't Hof AW, et al. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal [J]. Heart, 2010, 96: 1001 - 1010.
- [8] You L, Li L, Zhang F, et al. A pilot study of the clinical relevance of the relationship between the serum level of pregnancy-associated plasma protein A and the degree of acute coronary syndrome [J]. J Int Med Res, 2010, 38: 625 - 632.
- [9] Iversen KK, Dalsgaard M, Teisner AS, et al. Pregnancy-associated plasma protein-a, a marker for outcome in patients suspected for acute coronary syndrome [J]. Clin Biochem, 2010, 43: 851 - 857.
- [10] Elesber AA, Conover CA, Denktas AE, et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina [J]. Eur Heart J, 2006, 27: 1678 - 1684.

(收稿日期:2010-07-13)

## ·消 息·

### 刘文贵和庞丽芳在第 96 届北美放射学会科学年会上获奖

据悉: 在第 96 届北美放射学会科学年会 (RSNA2010, 2010 年 11 月 28 日至 12 月 3 日) 上, 共评出了 47 名 Trainee Research Prize, 其中 Fellow 11 名, Resident 25 名, Medical Student 11 名。有两位来自中国大陆的研究者获此殊荣, 分别是东南大学附属中大医院放射科的刘文贵大夫 (Fellow, 现在江苏省中医院放射科) 和上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科的庞丽芳研究生 (Medical Student)。

北美放射学会成立于 1915 年, 是国际上成立早、会员多、科学水平高、学术活动活跃的学会, 是一个有超过 40 000 名医疗专家的学会。有来自全球各地的近 60 000 名医学和科学专家参加了本届盛会, 汇聚了放射医学领域最新的超过 4 200 scientific papers, posters and education exhibits, 为参会者提供了一个无与伦比的教育与交流学习的机会。能在这样的盛会上展示自己的研究成果, 获得该学会的研究奖, 意义重大!

刘文贵大夫的获奖内容是有关经皮椎体成形术后新发椎体骨折的风险因素探讨, 是在东南大学附属中大医院介入放射与血管外科滕皋军教授的全程指导下的前瞻性大样本长期随访研究, 通过多元回归分析, 客观地评价了导致椎体新发骨折的各种因素, 为指导临床实践提供有益的帮助。

本刊希望有更多的中国研究者积极参加国际活动, 期望今后在 RSNA 等国际重要会议的荣誉榜有更多中国人的放大照片!