

•心脏介入 Cardiac intervention•

急性冠状动脉综合征患者心外膜脂肪组织体积与冠状动脉斑块特征相关性研究

梅百强, 杨希立, 许兆延, 梁 茜, 李 健, 岑锦明, 吴雪锋, 游 伟, 徐志锋

【摘要】 目的 通过 iMap-血管内超声(IVUS)分析急性冠状动脉综合征(ACS)患者冠状动脉粥样硬化斑块成分,探讨心外膜脂肪组织体积(EATV)与冠状动脉斑块特征的相关性。**方法** 连续筛选 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在佛山市第一人民医院接受择期冠状动脉造影(CAG)或经皮冠状动脉支架植入术,并完成 iMap-IVUS 分析的 ACS 患者 89 例。所有患者入院后均接受心脏 CTA 检查,测算 EATV。根据 EATV 水平将患者分为高水平组(H 组, $\geq 86 \text{ cm}^3$, $n=47$)和低水平组(L 组, $< 86 \text{ cm}^3$, $n=42$),分析比较两组患者 CAG 和 iMap-IVUS 影像学结果。**结果** H 组患者高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肌钙蛋白(Tn)I、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酐(Cr)、脂蛋白相关磷脂酶(Lp-PLA)2 均高于 L 组($P<0.05$);冠状动脉斑块含钙化成分明显少于 L 组($P=0.002$),坏死核心明显多于 L 组($P=0.007$),且薄纤维帽斑块(TCFA)发生率显著高于 L 组($P=0.002$)。logistic 回归分析发现,EATV($OR=2.465$, $95\%CI=1.35\sim 4.50$, $P=0.002$)是 TCFA 的独立预测因子。**结论** iMap-IVUS 分析证实,ACS 患者 EATV 升高与易损斑块有良好相关性,可作为预测 TCFA 的潜在标志物。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗; 心外膜脂肪组织; 血管内超声

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-12-1215-04

Correlation between epicardial adipose tissue volume and coronary plaque characteristics in patients with acute coronary syndrome MEI Baiqiang, YANG Xili, XU Zhaoyan, LIANG Qian, LI Jian, CEN Jinming, WU Xuefeng, YOU Wei, XU Zhifeng. Department of Cardiology, Affiliated Foshan Municipal First People's Hospital, Sun Yat-sen University, Foshan, Guangdong Province 528010, China

Corresponding author: YANG Xili, E-mail: meibaiqiang@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the composition of coronary atherosclerotic plaque in patients with acute coronary syndrome(ACS) by using iMap-intravascular ultrasound(iMap-IVUS), and to evaluate the correlation between the epicardial adipose tissue volume(EATV) and the composition of coronary plaque. **Methods** A total of consecutive 89 ACS patients, who received selective coronary angiography(CAG) or percutaneous coronary stent implantation and had iMap-IVUS analysis results at the Foshan Municipal First People's Hospital of China between January 2018 and January 2020, were collected. After admission, cardiac CT angiography (CTA) examination was performed to calculate EATV in all patients. Based on EATV value, the patients were divided into high-value group($EATV \geq 86 \text{ cm}^3$, $n=47$) and low-value group($EATV < 86 \text{ cm}^3$, $n=42$). The CAG findings and iMap-IVUS results were analyzed and compared between the two groups. **Results** In coronary atherosclerotic plaque the contents of high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), troponin I(TnI), creatine kinase isoenzyme(CK-MB), creatinine(Cr) and lipoprotein-related phospholipase 2(Lp-PLA2) in high-value group were strikingly higher than those in low-value group($P<0.05$). In high-value group the content of the calcified components was significantly lower than that in low-value group($P=0.002$), the number of necrotic cores was obviously larger than that in low-value group($P=0.007$), and the incidence of thin-cap fibroatheroma

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.12.004

基金项目: 广东省佛山市科学技术局医学类科技攻关项目(1920001000967)

作者单位: 528010 广东 中山大学附属佛山市第一人民医院心内科

通信作者: 杨希立 E-mail: meibaiqiang@163.com

(TCFA) was prominently higher than that in low-value group ($P=0.002$). Logistic regression analysis revealed that EATV was an independent predictor of TCFA ($OR=2.465$, $95\%CI=1.35-4.50$, $P=0.002$). **Conclusion** The results of this study indicate that in ACS patients an elevated EATV is well correlated with the vulnerable plaques, therefore, EATV can be used as a potential marker for predicting the occurrence of TCFA. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 1215-1218)

【Key words】 acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; epicardial adipose tissue; intravascular ultrasound

心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)是源于脏层中胚层并沉积在心外膜的内脏脂肪组织,与冠状动脉和心肌间无解剖屏障(无筋膜),因此其分泌的生物活性物质可通过旁分泌与自分泌途径直接作用于冠状动脉和心肌^[1]。研究显示 EAT 不仅在冠状动脉硬化早期阶段促进粥样硬化斑块形成,而且可能使其进展为具有薄而易损纤维帽、斑块内出血或富含坏死脂质核心等高风险特征的斑块,参与冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)发生发展整个过程^[2-3]。基于射频信号模式识别的 iMap-血管内超声(IVUS)系统,是一种新的 IVUS 后处理组织超声分析技术,可实时提供斑块组成成分和形态学信息,识别不同类型斑块。本研究采用 iMap-IVUS 对冠状动脉斑块成分进行定性和定量分析,探讨心外膜脂肪组织体积(epicardial adipose tissue volume, EATV)与冠状动脉斑块成分特征的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在佛山市第一人民医院接受择期冠状动脉造影(CAG)或经皮冠状动脉支架植入术,并完成 iMap-IVUS 分析的 89 例急性冠状动脉综合征(ACS)患者临床资料。其中男 61 例,女 28 例,平均年龄(62.0 ± 9.5)岁。不稳定型心绞痛(UA)46 例,急性非 ST 段抬高型心肌梗死(ANSTEMI)25 例,急性 ST 段抬高型心肌梗死(ASTEMI)18 例。所有患者术前均接受心脏 CTA 检查,测得 EATV 为 $16.9\sim 186.9\text{ cm}^3$,平均 86.0 cm^3 。ACS 诊断标准符合我国《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》^[4]及《非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)》^[5]。排除严重感染、严重肝肾功能不全、风湿免疫性疾病、心源性休克、左心室射血分数(LVEF) $<35\%$ 、恶性肿瘤、既往接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)及弯曲病变,或因血管病变严重成角等复杂病变所致 IVUS

导管不能通过者。根据 EATV 水平将患者分为高水平组(H 组, $\geq 86\text{ cm}^3$, $n=47$)、低水平组(L 组, $<86\text{ cm}^3$, $n=42$)。入选患者均签署知情同意书。

1.2 病史采集和体检

入院后记录所有患者性别、年龄、高血压史、糖尿病史及吸烟史等一般情况。抽取外周静脉血,检测高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肌钙蛋白(Tn)I、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及肌酐(Cr)等常规实验室指标;次日清晨抽取空腹静脉血,检测空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白相关磷脂酶 A(Lp-PLA)2 等指标。

1.3 EATV 测量

采用多层螺旋 CT(德国 Siemens 公司)进行心脏 CTA 检查,经上肢远端静脉途径用高压注射器以 5.0 mL/s 速率注射对比剂($350\text{ mg I}/100\text{ mL}$),扫描范围自胸廓入口至横膈下 10 mm ,选择左冠状动脉开口层面作为监测层面,团注方法监测主动脉根部时间密度变化,计算冠状动脉 CTA 扫描延迟时间(扫描参数:管电压 120 kV ,管电流 $300\sim 800\text{ mA}$,扫描层厚 5 mm ,重建层厚 0.625 mm);扫描后由 2 名经验丰富的影像学医师用 Volumes 软件(德国 Siemens 公司)分别测量舒张期位相 EATV 值:设定 $-250\sim -30\text{ HU}$ CT 值获得脂肪组织,手动选取自心包横窦中点左肺动脉起源处开始至左心室心尖部下缘可辨认的心脏纤维膜(即心外膜边界),通常以 $0.5\sim 1\text{ cm}$ 为间隔逐层选取,对 EATV 进行自动定量检测^[6-7]。

1.4 CAG 图像分析

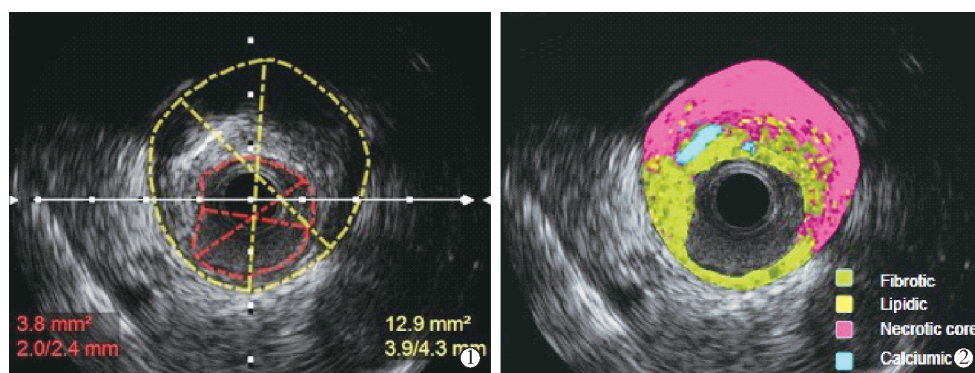
确定正常参考段和病变血管段位置。正常参考段定义:目标病变近端或远端 $5\sim 10\text{ mm}$ 内显示无明显病变的血管段;病变血管段:根据多个投照体位中显示狭窄最严重的造影图像,即定量冠状动脉造影(quantitative coronary angiography, QCA)图像确定。两组患者均接受 CAG 检查,证实至少有一支心外膜下冠状动脉及其主要分支血管直径狭窄率

为 50%~70%。

1.5 iMap-IVUS 检查与分析

采用 iLab 血管内超声诊断系统(美国 Boston 科技公司)分别对 CAG 所确定的“正常”参考段和病变血管段行 iMap-IVUS 检查,探头频率 40 MHz。定量指标:所有病变测量数值来自 IVUS 提示的最狭窄部位,包括最小管腔面积(MLA)、外弹力膜横截面积(EEMA)、斑块面积(PA)、斑块负荷(PB)。定性

指标:由 QIvus iMap Basic Viewer 2.1 软件进行分析,以不同颜色表示不同斑块成分:黄色表示脂质斑块(lipidic,LI),绿色表示纤维斑块(fibrotic,FI),蓝色表示钙化斑块(dense calcium,DC),玫红色表示坏死核心(necrotic core,NC)。连续 3 帧以上血管内横断面积狭窄率>40%、坏死组织>10%,且靠近管腔的斑块定义为薄纤维帽斑块(thin-cap fibroatheroma,TCFA),即易损斑块^[8],如图 1。



FI:纤维斑块;LI:脂质斑块;NC:坏死核心;DC:钙化斑块

①为灰阶 IVUS 图像;②iMap-IVUS 图像,其中 PB 70%,NC 55%,且覆盖 TCFA(即易损斑块)

图 1 灰阶 IVUS 定量与 iMap-IVUS 定性定量检测图像

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料两组间比较用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验。二分类变量用 logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者基本临床资料比较,性别、年龄、吸烟史、伴高血压、伴糖尿病、TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);H 组 hs-CRP、TnI、CK-MB、Cr、Lp-PLA2 均高于 L 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。两组患者罪犯血管 iMap-IVUS 测量值比较,冠状动脉最狭窄处 EEMA、MLA、PA、PB 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);H 组患者冠状动脉最小管腔斑块成分面积中 DC 少于 L 组($P = 0.002$),NC 多于 L 组($P = 0.007$),且 TCFA 发生率高于 L 组(43%对 36%, $P = 0.002$),见表 2。logistic 回归分析发现,EATV($OR = 2.465$,95% $CI = 1.35 \sim 4.50$, $P = 0.002$)是 TCFA 的独立预测因子。

3 讨论

ACS 引发的临床事件中大多(60%~70%)因冠状动脉 TCFA 破裂后继发血栓形成所致,而 TCFA

表 1 两组患者基本临床资料比较

参数	H 组(n=47)	L 组(n=42)	P 值
男(女)/n	31(16)	30(12)	0.524
年龄/岁	62.0±9.5	62.4±8.5	0.752
吸烟史/n(%)	30(63.8)	27(64.3)	0.845
伴高血压/n(%)	32(68.1)	35(83.3)	0.328
伴糖尿病/n(%)	24(51.1)	14(33.3)	0.271
UA/n(%)	25(53.2)	21(50.0)	0.823
ANSTEMI/n(%)	14(29.8)	11(26.2)	0.741
ASTEMI/n(%)	10(21.3)	8(19.0)	0.726
hs-CRP/(mg/L)	8.80±8.15	1.25±0.77	<0.001
FBG/(mmol/L)	6.77±1.51	6.13±2.28	0.205
TC/(mmol/L)	4.78±1.17	4.69±0.90	0.720
TG/(mmol/L)	2.30±1.46	2.19±1.99	0.761
LDL-C/(mmol/L)	2.80±0.66	2.61±0.56	0.173
HDL-C/(mmol/L)	1.45±0.71	1.65±0.65	0.186
CK-MB/(U/L)	38.57±30.04	24.91±17.05	0.040
TnI/(ng/mL)	3.74±6.02	0.82±2.61	0.007
Cr/(μmol/L)	82.12±19.42	73.85±18.63	0.003
Lp-PLA2/(ng/mL)	582.35±64.59	543.06±65.03	0.014

表 2 两组患者罪犯血管 iMap-IVUS 测量值比较

参数	H 组(n=47)	L 组(n=42)	P 值
EEMA/mm ³	12.25±0.94	12.85±0.95	0.215
MLA/mm ³	5.58±0.65	5.55±0.55	0.541
PA/mm ³	8.85±1.07	8.9±1.06	0.432
PB/%	61.14±4.92	61.20±4.47	0.551
FI/mm ³	4.53±0.55	4.64±0.58	0.074
LI/mm ³	1.45±0.31	1.43±0.28	0.578
DC/mm ³	0.16±0.12	0.24±0.18	0.002
NC/mm ³	0.68±0.40	0.91±0.46	0.007

形成与炎症明显相关^[9]。其中 hs-CRP、Lp-PLA2 作为炎症标志物中预测冠状动脉事件的良好指标,可灵敏、全面地反映患者组织炎症损伤及其严重程度^[10-11]。EAT 独特的解剖位置和致动脉硬化、致炎作用等特点,使其与 CAD 关系及其机制成为近期研究热点。本研究根据 EATV 水平将患者分为高水平组、低水平组,结果显示 H 组 hs-CRP、Lp-PLA2 均高于 L 组,提示 ACS 患者 EATV 越大,血浆炎性因子水平越高,炎性活动越严重;ACS 患者 EATV 大小反映了冠状动脉斑块的炎性活动水平,与传统 CAD 预测因子相结合,可提高预测斑块破裂危险的价值。

iMap-IVUS 是近年新兴的一种 IVUS 后处理技术,与虚拟组织学(VH)-IVUS 类似,在灰阶 IVUS 基础上通过高频信号分析斑块成分并模拟成像,以不同颜色代表不同性质病变,其成像预测准确率>90%,能实时提供类似于病理学的组织图像,更直观地对斑块成分进行定性和定量分析,对于易损斑块诊断具有重要价值^[12]。本研究通过 iMap-IVUS 检测证实,EATV 高水平的 H 组与 L 组相比冠状动脉病变钙化斑块较少,有更多 NC、TCFA 发生率也较高,EATV 可作为 TCFA 的独立预测因子,从而提示 ACS 患者 EATV 越大,冠状动脉病变不稳定程度越严重,TCFA 发生率越高。其机制可能为:①与 CAD 患者炎症及代谢状态有关,患者 EAT 中巨噬细胞 M1 促炎表型增多,并与 CAD 严重程度显著正相关^[13];②病理状态下 EAT 可分泌基质金属蛋白酶(MMP)进入血管膜,促进动脉硬化斑块基质降解,增加斑块易损性风险^[14];③CAD 患者 EAT 脂代谢水平、线粒体功能、氧化磷酸化、核受体转录因子如过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)、肝 X 受体(LXR)、胆固醇调节元件结合蛋白(SREBP)-1 等活性明显受到抑制,但抗原递呈趋化信号及炎性因子如单核细胞趋化因子(MCP)-1、白细胞介素(IL)-6、血管内皮细胞生长因子(VEGF)-C 等表达水平显著升高,提示 EAT 炎性反应与代谢途径可能存在某种潜在的调节机制,进一步作用于 CAD 发生发展,具体仍有待进一步研究^[15]。

总之,易损斑块难以识别,iMap-IVUS 能清晰观察冠状动脉斑块局部病变的病理学情况。本研究经 iMap-IVUS 分析证实,ACS 患者 EATV 升高与易损斑块有良好相关性,可作为预测 TCFA 的潜在标志物,两者结合应用在识别 CAD 高危患者方面可能更具临床意义。由于本研究样本量小且为回顾性研

究,仅分析 EATV 与斑块特征的某些联系而非因果关系,也未探究该联系对临床不良事件的预测作用,确切结论仍需大样本多中心临床观察进一步证实。

[参考文献]

- [1] Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278: 254-260.
- [2] 杜 昊,吉庆伟,王志坚,等. 心外膜脂肪组织与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系及其机制的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32:324-327.
- [3] Patel VB, Shah S, Verma S, et al. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease[J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22: 889-902.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47:766-783.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45:359-376.
- [6] 朱艳敏,徐海霞,陆 齐,等. 多层螺旋 CT 测量心外膜脂肪体积与心房颤动的相关性[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47:969-973.
- [7] 赵莉芳,廖鹏翥,缪培智,等. 64 排螺旋 CT 检测冠状动脉罪犯病变积分对急性冠脉综合征的诊断价值[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21:456-460.
- [8] 岑锦明,杨希立,许兆延,等. iMap™ 血管内超声检测冠状动脉粥样斑块坏死核心与心血管疾病危险因素、Lp-PLA2 相关性[J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27:1134-1139.
- [9] Lee KY, Chang K. Understanding vulnerable plaques: current status and future directions[J]. *Korean Circ J*, 2019, 49: 1115-1122.
- [10] Anzai T. Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling[J]. *Circ J*, 2018, 82: 629-635.
- [11] Rymer JA, Newby LK. Failure to launch: targeting inflammation in acute coronary syndromes[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2: 484-497.
- [12] Souza CF, Maehara A, Mintz GS, et al. Tissue characterization and phenotype classification in patients presenting with acute myocardial infarction: insights from the iWonder study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 90:1107-1114.
- [13] Nerlekar N, Brown AJ, Muthalaly RG, et al. Association of epicardial adipose tissue and high-risk plaque characteristics: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6: e006379.
- [14] Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Epicardial adipose tissue accumulation is associated with renal dysfunction and coronary plaque morphology on multidetector computed tomography[J]. *Circ J*, 2016, 80: 196-201.
- [15] Vacca M, Di Eusanio M, Cariello M, et al. Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109: 228-239.

(收稿日期:2020-09-27)

(本文编辑:边 倩)