

应用光学相干断层扫描技术探究点状钙化特征与斑块稳定性的关系*

郑琦¹ 段继坤¹ 杨帆¹ 林志¹ 管桦¹ 孙林¹

[摘要] 目的:应用光学相干断层扫描(OCT)技术对冠心病(CHD)患者冠状动脉(冠脉)内点状钙化的形态学特征进行定量检测,并进一步探究这些特征与斑块破裂的关系。方法:分析2019年1月—2021年1月于昆明医科大学第二附属医院心内科就诊行冠脉造影(CAG)及OCT检查的CHD患者共101例,根据OCT检查有无斑块破裂,将101例CHD患者分为斑块破裂组43例与斑块未破裂组58例,探究点状钙化的形态学特征与斑块破裂之间是否存在相关性。结果:点状钙化与斑块破裂呈正相关性($r=0.31, P<0.01$),点状钙化的弧度、深度与斑块破裂的发生均呈负相关性($r=-0.62, -0.77$,均 $P<0.01$)。多因素logistic回归分析结果提示,点状钙化的弧度($OR:0.96, 95\%CI:0.94\sim0.99, P=0.011$)与深度($OR:0.94, 95\%CI:0.91\sim0.97, P<0.001$)与斑块破裂的发生独立相关。结论:OCT所见的冠脉内点状钙化的定量特征与斑块稳定性有明确的关系,即点状钙化的弧度越小、深度越浅,斑块倾向于不稳定,越容易发生斑块破裂。点状钙化可作为新的易损斑块表型,促进斑块破裂,需要引起足够的临床重视。

[关键词] 冠心病;光学相干断层扫描;斑块稳定性;冠状动脉钙化

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.12.010

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Relationship between spotty calcification and plaque stability in patients with coronary heart disease: an optical coherence tomography study

ZHENG Qi DUAN Jikun YANG Fan LIN Zhi GUAN Hua SUN Lin

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, 650101, China)

Corresponding author: SUN Lin, E-mail: sunlinkm@sina.com

Abstract Objective: To quantitatively detect the morphological features of spotty calcification in patients with coronary heart disease(CHD) using optical coherence tomography(OCT), and to further explore the relationship between these features and plaque rupture. **Methods:** A total of 101 patients with CHD who received coronary angiography(CAG) and OCT examination in the Department of Cardiology of the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2019 to January 2021 were retrospectively analyzed. According to the presence or absence of plaque rupture under OCT examination, 43 patients were divided into the ruptured plaque group and 58 patients were divided into the unruptured plaque group. The correlation between the morphological characteristics of spotty calcification and plaque rupture was analyzed. **Results:** The presence of spotty calcification was positively correlated with plaque rupture($r=0.31, P<0.01$), and the arc and depth of spotty calcification were negatively correlated with plaque rupture($r=-0.62, -0.77$, both $P<0.01$). Multivariate logistic regression analysis indicated that the arc($OR:0.96, 95\%CI:0.94$ to $0.99, P=0.011$) and depth($OR:0.94, 95\%CI:0.91$ to $0.97, P<0.001$) of spotty calcification were associated with the occurrence of plaque rupture independently. **Conclusion:** There is a clear relationship between the quantitative characteristics of spotty calcification detected by OCT and plaque stability. The smaller the arc and the shallower the depth in spotty calcification, the plaque tends to be unstable and more prone to rupture. As a new vulnerable plaque phenotype, spotty calcification can promote plaque rupture, which needs to be paid enough attention by clinicians.

Key words coronary artery disease; optical coherence tomography; plaque stability; coronary calcification

急性冠状动脉综合征(ACS)是临床的危急重症之一,而易损斑块的破裂是ACS发生的首要原因,其次为斑块侵蚀、钙化结节等^[1]。近年来的研

究发现,冠状动脉(冠脉)钙化是一个主动的、受调控的过程,其进展与活跃的动脉粥样硬化(AS)有关,并且能产生新的、有很高破裂风险的不稳定斑块^[2]。Otsuka等^[3]对钙化病变进行分析发现,斑块破裂的病灶较稳定斑块更容易出现点状钙化,即钙化弧度小于 90° ,长度小于4 mm的钙化。研究者们大多利用计算机断层扫描(CT)和血管内超声

*基金项目:国家自然科学基金(No:81760087);2018年昆明医科大学重大科技成果培育项目(No:CGPY201804)

¹昆明医科大学第二附属医院心内科(昆明,650101)

通信作者:孙林, E-mail: sunlinkm@sina.com

(IVUS)对钙化进行检测,而近年来出现的光学相干断层扫描(OCT)技术,不仅能准确地对管腔内的细微结构进行定性诊断,还能定量分析斑块的特征,比如点状钙化的长度、弧度及深度等^[4]。然而也有研究对比破裂与非破裂斑块间的钙化形态特点,发现不能确定其中钙化形态的任何相关性^[5]。目前对于点状钙化领域的研究仍然不够深入,甚至存在一定的争议;其次,由于传统观念认为钙化通常是稳定病变,这也使得点状钙化更加容易被忽视。所以,在此类患者尤其是在未发生斑块破裂之前,就需要引起临床医生足够的重视。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析 2019 年 1 月—2021 年 1 月于我院心内科就诊行冠脉造影(CAG)及 OCT 检查的冠心病(CHD)患者共 101 例,其中急性心肌梗死(AMI)49 例、不稳定型心绞痛(UAP)22 例、稳定型心绞痛(SAP)30 例。已排除既往行冠脉旁路移植术、支架植入术、心源性休克、胸痛时间管理紧迫者,以及术中血栓负荷较重、血管严重钙化或迂曲等影响成像质量,或光纤导管难以通过无法行 OCT 检查的患者。

1.2 方法

1.2.1 OCT 检查 根据造影及心电图结果确定罪犯血管,送入 6F 指引导管,使用新一代频域 OCT 成像系统 ILUMIEN™ OPTIS (St. Jude Medical) 及 Dragonfly™ 成像导管对罪犯血管进行 OCT 检查。所有图像均数字化离线存储供后续分析。

1.2.2 OCT 的图像测量与分析 OCT 的图像采集完成后,应用 ILUMIEN™ OPTIS 成像系统自带的软件进行图像相关指标的测量与分析。选择最小管腔面积附近 20 mm (近端 10 mm,远端 10 mm)为主要罪犯病变段,用于评估斑块形态如斑块破裂、薄纤维帽粥样硬化斑块(TCFA)、巨噬细胞浸润、钙化斑块等,并进行相关数据的测量。以上 OCT 的诊断标准参考国际公认的 OCT 共识^[4,6-7]。点状钙化:根据先前的 IVUS 研究^[8],定义为长度小于 4 mm 且钙化弧度 $<90^\circ$ 的钙化;大钙化:钙化弧度 $\geq 90^\circ$ 。在每例患者的主要罪犯病变段内记录钙化的存在、数量、最大弧度、纵向长度以及深度(即钙化斑块距离管腔表面的最短距离)。所有 OCT 图像由两名经验丰富的内科医师独立进行测量分析,所有定量数据均测量 3 次取平均值。点状钙化在纵切面和横截面的测量见图 1。

1.2.3 分组 根据 OCT 检查下有无检出斑块破裂,将 101 例 CHD 患者分为斑块破裂组 43 例和斑块未破裂组 58 例。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用两独立样本 *t* 检验;分类变量采用例(%)表示,使用卡

方检验进行比较。斑块破裂与点状钙化数量、弧度、深度的关系采用 Spearman 相关性分析。应用单因素和多因素 logistic 回归模型分析斑块破裂发生的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

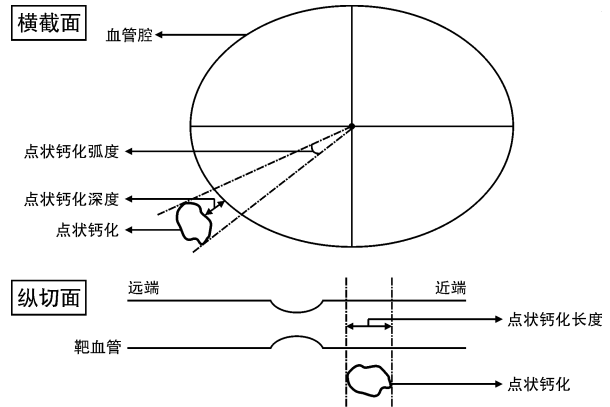


图 1 点状钙化纵切面和横截面的测量示意图

Figure 1 Diagram of longitudinal section and cross section measurement of spotty calcification

2 结果

2.1 一般资料比较

斑块破裂组同型半胱氨酸水平显著高于未破裂组($P < 0.01$),两组其余指标均差异无统计学意义。见表 1。

表 1 斑块破裂组与未破裂组一般资料的比较

项目	斑块破裂组 (43 例)	斑块未破裂组 (58 例)	<i>P</i>
年龄/岁	63.74 ± 11.40	62.22 ± 10.38	0.920
男性/例(%)	30(69.8)	41(70.7)	0.959
高血压/例(%)	23(53.5)	34(58.6)	0.607
糖尿病/例(%)	12(27.9)	16(27.6)	0.972
吸烟/例(%)	23(53.5)	32(55.2)	0.867
BMI/(kg · m ⁻²)	19.70 ± 2.51	20.22 ± 2.17	0.261
总胆固醇/(mmol · L ⁻¹)	4.25 ± 1.12	1.97 ± 1.77	0.867
甘油三酯/(mmol · L ⁻¹)	2.11 ± 1.22	1.97 ± 1.77	0.650
HDL-C/(mmol · L ⁻¹)	1.07 ± 0.29	1.17 ± 0.36	0.124
LDL-C/(mmol · L ⁻¹)	2.47 ± 1.03	2.47 ± 0.87	0.967
同型半胱氨酸/(μmol · L ⁻¹)	16.20 ± 6.51	13.39 ± 3.92	0.008

HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。

2.2 OCT 数据比较

斑块破裂组最小管腔直径、最小管腔面积均显著小于斑块未破裂组(均 $P < 0.01$);斑块破裂组面积狭窄百分比比较未破裂组显著增大($P < 0.05$);斑块破裂组 TCFA、巨噬细胞浸润、微通道、点状钙化和血栓的检出均显著高于未破裂组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 钙化沉积特征分析

斑块破裂组点状钙化的检出及数量显著多于未破裂组($P < 0.01$)。与未破裂组相比,斑块破裂组点状钙化的深度、弧度及长度均显著减小(均 P

<0.01)。斑块破裂组发现大钙化 1 例,该大钙化为浅表钙化病变,倾向于不稳定;斑块未破裂组检出大钙化 21 例,多为深层钙化病变,倾向于稳定。见表 3。

表 2 斑块破裂组与未破裂组 OCT 数据比较

项目	斑块破裂组 (43 例)	斑块未破裂组 (58 例)	P
最小管腔直径/mm	1.27±0.37	1.50±0.37	0.003
最小管腔面积/mm ²	1.67±0.64	2.07±0.76	0.006
面积狭窄百分比/%	71.61±10.60	66.08±13.02	0.025
TCFA/例(%)	21(48.8)	3(5.2)	<0.001
巨噬细胞浸润/例(%)	17(39.5)	12(20.7)	0.038
微通道/例(%)	24(53.3)	17(29.3)	0.014
胆固醇结晶/例(%)	24(55.8)	29(50.0)	0.563
点状钙化/例(%)	29(67.4)	21(36.2)	0.002
血栓/例(%)	14(32.6)	5(8.6)	0.002

表 3 斑块破裂组与未破裂组钙化沉积特征比较

项目	斑块破裂组 (43 例)	斑块未破裂组 (58 例)	P
点状钙化/例(%)	29(67.4)	21(36.8)	0.002
每例患者点状钙化个数	1.47±1.39	0.64±1.07	0.002
所有点状钙化个数	66	39	—
点状钙化深度/ μm	60.16±29.00	125.28±47.97	<0.001
点状钙化弧度/ $^\circ$	39.76±18.33	62.69±26.52	<0.001
点状钙化长度/mm	1.52±0.79	2.23±1.67	0.002
大钙化/例(%)	1(2.3)	21(36.2)	<0.001
大钙化深度/ μm	50	131.53±32.29	0.017
大钙化弧度/ $^\circ$	95	99.95±9.01	0.593
大钙化长度/mm	4.5	2.94±1.88	0.419

2.4 斑块破裂与钙化沉积特征的相关性分析

点状钙化的弧度、深度与斑块破裂呈显著负相关性(均 $P<0.01$),点状钙化、大钙化以及点状钙化的长度与斑块破裂间有相关性,但相关性较弱。见表 4。

表 4 斑块破裂与钙化沉积特征的相关性分析

项目	r	P
点状钙化	0.31	0.000
大钙化	-0.41	0.000
点状钙化弧度	-0.62	0.000
点状钙化深度	-0.77	0.000
点状钙化长度	-0.26	0.03

2.5 斑块破裂相关危险因素的回归分析

单因素 logistic 回归分析结果显示,斑块破裂发生的相关危险因素与点状钙化的存在、点状钙化弧度、点状钙化深度、TCFA、巨噬细胞浸润和微通道有关(均 $P<0.05$)。为探究点状钙化的弧度与深度是否独立于易损斑块的经典特征如 TCFA、巨噬细胞浸润等,采用多因素 logistic 回归分析,除外巨噬细胞浸润($P=0.015$),将单变量检验中 $P<$

0.01 的其余 5 个变量纳入多变量建模中分析。当 5 个参数同时存在时,预测斑块破裂的概率增加到 94.2%。多因素 logistic 回归分析结果提示,TCFA 的存在与斑块破裂的发生独立相关,而点状钙化的弧度与深度独立于易损斑块的经典危险因素,仍然与斑块破裂的发生独立相关。见表 5。

表 5 斑块破裂的预测因素分析

项目	OR(95%CI)	P
单因素分析		
点状钙化	5.18(2.60~10.33)	<0.001
点状钙化弧度	0.98(0.93~0.96)	<0.001
点状钙化深度	0.93(0.91~0.95)	<0.001
TCFA	16.44(5.51~49.01)	<0.001
巨噬细胞浸润	2.41(1.18~4.89)	0.015
微通道	3.23(1.70~6.15)	<0.001
胆固醇结晶	1.46(0.79~2.68)	0.231
多因素分析		
点状钙化	1.52(0.19~12.35)	0.695
点状钙化弧度	0.96(0.94~0.99)	0.011
点状钙化深度	0.94(0.91~0.97)	<0.001
TCFA	9.83(1.15~84.16)	0.037
微通道	3.54(0.94~13.35)	0.620

3 讨论

本研究的主要发现如下:斑块破裂组多见点状钙化;与斑块未破裂组相比,斑块破裂组的点状钙化数量较多,每个点状钙化均较小、较浅;点状钙化的出现与斑块破裂呈正相关性,大钙化的出现与斑块破裂呈负相关性;点状钙化的弧度与深度是 CHD 患者斑块破裂的独立预测因素。

钙化是冠脉中常见的现象。到目前为止,关于冠脉钙化的研究主要集中在钙化类型与斑块稳定性的关系,即点状钙化可增加冠脉斑块的不稳定效应,而大钙化可能具有稳定效应^[9]。本研究中斑块破裂组共检出点状钙化 66 个,但大钙化仅有 1 个。斑块破裂组点状钙化数量较非破裂组明显更多,这与既往的研究结果一致。随后本研究从钙化的弧度、深度和长度 3 个维度展开,并分析 3 个定量特征与斑块破裂的关系。斑块破裂组患者不仅点状钙化数量较多,且多为弧度较小、位置较表浅、长度较短的。并且点状钙化的弧度、深度与斑块破裂具有显著的负相关性,而大钙化与斑块破裂具有显著负相关性,这提示斑块破裂的发生与位置较表浅、弧度较小的点状钙化相关,而大钙化则不易引发斑块破裂。弧度较小的点状钙化会增加冠脉斑块纤维帽表层的机械应力,这种表面应力的集中可能导致纤维帽破裂,下方的脂质暴露于流动的血液中,随后激活凝血级联反应,导致管腔内急性血栓形成^[10]。这种斑块破裂是大多数 ACS 事件发生的原因。同样的,较硬的钙化会增加对上方纤维帽的剪切力,而随着钙化越表浅,纤维帽可提供的缓冲力就越小,这无疑增加了斑块破裂的可能性^[11]。

传统观念认为钙化是稳定的病变,而本研究为更新钙化病变的传统概念提供了临床依据:钙化不再是稳定的代名词。并且不仅是钙化的存在与否,钙化的形态学特征(尤其是弧度与深度)也较大地影响了斑块易损性。

斑块破裂是 ACS 发病的主要机制,其预测因素在临床上是很重要的。TCFA 作为易损斑块的经典危险因素,与斑块破裂的发生独立相关。而本研究中新引入的点状钙化弧度与深度独立于易损斑块的经典危险因素,与斑块破裂的发生独立相关。事实上,另一些经典的 AS 危险因素^[12],如吸烟、肥胖、糖尿病、高脂血症等在本研究中未显示出统计学差异,可能与样本量较少等有关,此后增加样本量可再作进一步的讨论。

由于以往临床对点状钙化斑块缺乏认识,特别是其与斑块稳定性的相关性受传统观念的误导,即认为钙化斑块均为稳定斑块。而本研究使用 OCT 技术准确地对冠脉内点状钙化进行定性及相关特征的定量诊断,证实点状钙化与斑块破裂密切相关,并且弧度较小、位置较表浅的点状钙化更易引发斑块破裂。点状钙化可作为新的易损斑块表型,从而指导临床对此类钙化斑块予以重视,并应考虑为其制定不同的治疗策略。例如对于存在多种危险因素亦或是既往发生过心血管事件的冠心病患者,相关检查提示存在冠脉钙化时应警惕点状钙化风险,在患者知情同意的情况下有必要进行 OCT 扫描,以识别并评估点状钙化的特征。在治疗方面有研究表明,对于有或没有点状钙化的患者,他汀类药物治疗对斑块稳定都是有效的,表现为纤维帽厚度的增加及平均脂质弧度的降低,并且点状钙化患者从强化他汀治疗中获益更多^[13]。这提示,这些斑块易损性的部分特征是可以使用药物干预的。如果在 CHD 患者非罪犯病变中观察到这种点状钙化,即便冠脉病变尚不严重也应强调 CHD 二级预防,尤其是强化的他汀治疗可能是有效的,并且建议对患者进行长期随访和严格的降低冠脉风险,避免未来急性心血管事件的发生。

本研究初步证实了 OCT 能为 CHD 的治疗及预防提供科学的依据及基础,在患者出现急性心血管事件之前对易损斑块进行准确、可靠的诊断是非常必要的,这有助于高危患者的识别,对实现个体化精准治疗有重要意义。但本研究的局限性在于入组样本量较小,可能会影响临床研究中一些人群的基线数据及钙化形态学方面的结果,且未对入组患者远期预后进行评估。未来将继续增加样本量,加强随访,进行深入研究,为未来此类斑块的治疗及预防提供更多有价值的参考。

参考文献

[1] 段继坤,林志,杨帆,等. 斑块侵蚀引起的急性冠脉综合征的研究新进展[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(3):281-283.

- [2] Jinnouchi H, Sato Y, Sakamoto A, et al. Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 306:85-95.
- [3] Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4):724-736.
- [4] Fujii K, Kubo T, Otake H, et al. Expert consensus statement for quantitative measurement and morphological assessment of optical coherence tomography [J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2020, 35(1):13-18.
- [5] Messerli AW, Ziada KM, Whayne TF Jr. Dark spots in bright clouds: the ominous significance of spotty calcification [J]. *Angiology*, 2019, 70(9):793-794.
- [6] Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(35):3281-3300.
- [7] Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(31):2566-2584.
- [8] Kataoka Y, Wolski K, Uno K, et al. Spotty calcification as a marker of accelerated progression of coronary atherosclerosis: insights from serial intravascular ultrasound [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(18):1592-1597.
- [9] Sakamoto A, Virmani R, Finn AV. Coronary artery calcification: recent developments in our understanding of its pathologic and clinical significance [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(6):645-652.
- [10] Reith S, Milzi A, Lemma ED, et al. Intrinsic calcification angle: a novel feature of the vulnerable coronary plaque in patients with type 2 diabetes: an optical coherence tomography study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):122.
- [11] Zhan Y, Zhang Y, Hou J, et al. Relation between superficial calcifications and plaque rupture: An optical coherence tomography study [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(8):991-997.
- [12] 于方方,李文欢,李娜,等. 第 3 代双源 CT 对青年疑诊冠心病患者冠状动脉病变的回顾性分析 [J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(2):118-121.
- [13] Afolabi A, Mustafina I, Zhao L, et al. Does spotty calcification attenuate the response of nonculprit plaque to statin therapy? A serial optical coherence tomography study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(S1):582-590.

(收稿日期:2021-04-26;修回日期:2021-09-15)