

无创影像及智能分析技术在老年冠心病诊疗中的应用*

曹丰¹ 孙婷¹

[摘要] 冠心病是我国老年人死亡的主要原因,早期发现及有针对性的管理能降低老年冠心病风险和改善预后。无创影像及智能分析技术进步,极大地促进了血管老化及动脉粥样硬化的多模态分子成像、心血管疾病智能影像分析等相关领域的发展,为老年冠心病的个体化评估及管理提供了有效方法。

[关键词] 冠心病;无创影像;智能分析

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.10.001

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** C

Application of noninvasive imaging and intelligent analysis in diagnosis and treatment of coronary heart disease in the elderly

CAO Feng SUN Ting

(Department of Cardiology, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, 2nd Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

Corresponding author: CAO Feng, E-mail: fengcao8828@163.com

Abstract Coronary heart disease(CHD) is one of the leading causes of death in the elderly. It is widely acknowledged that the early detection of CHD and targeted management of CVD risk factors are the basis for improving the prognosis of CHD patients. With the deepening of noninvasive imaging and the progress of intelligent analysis, the development of multimodal molecular imaging of vascular aging and atherosclerosis, intelligent image analysis of CVD have greatly promoted, ultimately providing an effective strategy for the individualized assessment and management of elderly patients with CHD.

Key words coronary heart disease; noninvasive imaging; intelligent analysis

心血管疾病是我国城乡居民死亡的首要原因,《中国心血管健康与疾病报告 2021》显示,心血管病现患人数 3.3 亿,占总人口 23.27%,医疗费用超过 2 700 亿/年^[1]。年龄是影响心血管疾病发病和死亡的最重要因素^[2],《中国老年疾病临床多中心报告》显示,冠心病等心血管疾病是我国老年人群住院的主要病因^[3]。早期发现和有针对性的管理是降低老年冠心病风险和改善预后的基础。无创影像及智能分析技术的进步,极大地促进了血管老化及动脉粥样硬化的多模态分子成像、心血管疾病智能影像分析等相关领域的发展,为老年冠心病的个体化评估及管理提供了有效方法。

1 血管衰老的概念及机制

血管是维持人体机能的生命线。现代医学之父 Osler 最早提出血管与人共老的概念。血管衰

老是指随着人体年龄的增加,血管逐渐丧失其原有功能,导致动脉僵硬增加、脉搏波传播速率增加的现象。大动脉的缓冲功能包括收缩期的膨胀和舒张期的回缩,它将脉动流转化为微循环的稳定流。随着血管老化,弹性纤维撕裂、血管壁钙化、中膜增厚、平滑肌细胞排列无序,导致功能失调和下降,表现为血管弹性减低、脉搏波传导速度加快、微循环障碍;血管收缩舒张功能受损;血管壁渗透性增加,内环境代谢废物蓄积等。

氧化应激和线粒体功能、基因组稳定性和表观遗传变化、脂质代谢、细胞外基质、凝血/止血、炎症和内皮稳态等途径都被认为在血管老化中发挥重要作用^[4-6]。在老年患者中,信号因子可参与年龄相关的大血管和微血管重构,导致冠心病、心力衰竭、高血压等心血管疾病发生^[4]。

多种危险因素,包括内源性或外源性来源的脱氧核糖核酸损伤,都可导致内皮功能障碍^[4,7]。内皮功能障碍[部分由内皮一氧化氮合酶(eNOS)活性降低介导,促进血管舒张受损,降低血管对损伤

*基金项目: 国家科技部重点研发计划(No: 2022YFC3602400);国家自然科学基金项目(No:92249301)

¹解放军总医院第二医学中心心血管内科 国家老年疾病临床医学研究中心(北京,100853)

通信作者:曹丰,E-mail:fengcao8828@163.com

的反应能力],以及内膜增厚,均加速了血管衰老的进展并引发血管退行性疾病^[4-5,7]。临床前模型已经显示特定的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖蛋白 sirtuins(如 SIRT1)作为内皮功能和稳态的重要调节因子,sirtuins 的失调可以导致一氧化氮(NO)的产生和活性氧(ROS)的积累,最终促进血管衰老和动脉粥样硬化的发展^[4,8-10]。此外,内皮细胞和血管平滑肌细胞通过与年龄相关的端粒缩短而衰老,可进一步导致内皮细胞结构和功能的恶化。

尽管多种危险因素加速血管衰老和动脉粥样硬化的进展,并交互作用引发脏器损伤,增加老年冠心病的风险,但是,血管老化与老年冠心病的关联机制仍需要系统深入探讨。

2 血管老化及动脉粥样硬化的多模态分子成像研究

衰老分为自然衰老和病理性衰老,血管老化通常表现为内膜增厚、胶原沉积、管壁硬化和钙化。一旦发生病理性血管过早衰老,危害更大、寿命更短,早期准确评估和主动干预是诊疗的关键。目前,血管老化的早期分子识别和智能预警仍存在技术瓶颈。

分子影像技术为血管老化相关心血管病的研究带来新的契机。1999年 美国哈佛大学 Weissleder 等提出分子影像学(Molecular Imaging)的概念:分子影像学是指在活体状态下,应用影像学方法对人或动物体内的细胞和分子水平生物学过程进行成像、定性和定量研究的一门科学。分子影像技术是医学影像技术和分子生物学、物理、化学、信息工程、生物医学交叉融合新的技术,将遗传基因信息、生物化学与新的成像探针综合,由精密的成像技术检测,再通过一系列的图像后处理技术,达到显示活体组织在分子和细胞水平上的生物学过程的目的。与经典影像诊断学相比,分子影像学是针对疾病过程中分子水平的异常,而不是对由这些分子改变所导致的疾病相关解剖学改变进行成像。其优势在于:①通过在纳米材料表面耦

联斑块特异分子标志物的相应配体,可对病变进行靶向识别;②利用纳米材料的不同特性可实现斑块的多模态成像,提高对病变识别的精准度;③纳米材料还可负载药物高效递送至斑块内,增强药物的治疗效果,从而实现诊疗一体化。因此,分子影像学为老年冠心病早期精准预警、个体化靶向治疗和疗效评估提供了重要的研究技术手段。

分子影像学在老年冠心病靶向性识别方面具有潜在应用价值(表 1)。制备靶向金属基质蛋白酶的荧光探针 Cy5.5-AF443,利用近红外荧光成像基于小鼠动脉粥样硬化模型发现,利用该探针可在体可视化易损斑块局部 MMP-2 的活性,显示斑块可能破裂的风险^[11]。近期研究显示,将全氟丁烷纳米微泡标记上靶向血管内皮细胞黏附因子(VCAM)-1 的抗体 MBcAbVcam1-5,通过增强超声成像用于斑块形成早期内皮细胞炎症损伤的成像研究,体外实验证实探针在血管壁内膜组织富集^[12]。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)被认为是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)炎症反应的重要参与者,并在斑块部位高表达,尤其是与巨噬细胞来源的泡沫细胞和合成型平滑肌细胞相关的部位。本团队前期开展相关工作,以 OPN 为靶点,制备了具有靶向作用的纳米材料,对易损斑块(vulnerable atherosclerotic plaque, VASPs)进行特异性强、灵敏度高的早期精准诊断。*Advanced Materials* 指出,该团队在动脉粥样硬化分子影像系列研究中设计的探针具有较好的易损斑块靶向性。此外,团队利用 M1 型巨噬细胞的表面标志物 MARCO、平滑肌细胞分泌表型转换的 profilin-1 等分子标志物,研发相关靶向性分子探针,对动脉粥样硬化斑块内关键分子的在体无创成像开展了系列研究。*Nature Cardiology Reviews* 综述中指出,该研究的靶向 MARCO 分子探针很容易识别破裂风险斑块,为当前动脉粥样硬化管理提供了可能的解决方案。

表 1 老年冠心病靶向性识别及治疗方面的分子影像学研究

Table 1 Molecular imaging studies on targeted recognition and treatment of coronary heart disease in the elderly patients

探针	成像技术	应用	研究结果	参考文献
靶向金属基质蛋白酶的荧光探针 Cy5.5-AF443	近红外荧光成像	靶向性识别	在体可视化易损斑块局部 MMP-2 的活性,显示斑块可能破裂的风险	Schäfers M, et al. PLoS One. 2018,13(10):e0204305.
靶向血管内皮细胞黏附因子的全氟丁烷纳米微泡探针	增强超声成像	靶向性识别	用于斑块形成早期内皮细胞炎症损伤的成像研究,体外实验证实探针在血管壁内膜组织富集	Punjabi M, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019,39:2520-2530.
靶向 OPN 纳米探针	荧光/磁共振双模态成像	靶向性识别及治疗	可对易损斑进行特异性强、灵敏度高的早期精准诊断;对易损斑块实施靶向性光动力治疗,可提高斑块稳定性,从而逆转斑块进展	Feng Cao, et al. Acta Pharm Sin B. 2022, 12(4): 2014-2028.
靶向动脉粥样硬化斑块的纳米探针	荧光成像	靶向性识别及治疗	在小鼠动脉粥样硬化斑块部位靶向性聚集,通过提高斑块内沉默信息调节因子 1 蛋白表达,抑制动脉粥样硬化斑块进展,实现动脉粥样硬化诊疗一体化	Feng Cao, et al. Theranostics. 2018,8(13):3693.

分子影像技术在老年冠心病靶向性治疗研究方面同样具有重要优势(表 1)。本团队前期构建了靶向动脉粥样硬化斑块的纳米探针,该探针可在小鼠动脉粥样斑块部位靶向性聚集,并可通过提高斑块内沉默信息调节因子 1(silent information regulator1, SIRT1)蛋白表达,抑制动脉粥样硬化斑块进展,实现动脉粥样硬化诊疗一体化^[13]。此外,本团队以 OPN 为分子靶点,将纳米药物靶向递送至 VASPs 内泡沫巨噬细胞和合成型平滑肌细胞,通过 ICG 与螯合 Mn^{2+} 的 Ce6 实现荧光/磁共振双模态成像,对 VASPs 进行精准识别。同时发挥 ICG 的光敏作用,对 VASPs 实施光动力治疗,

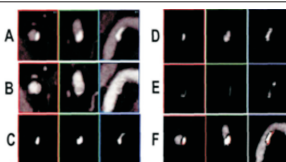
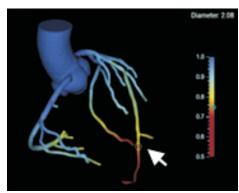
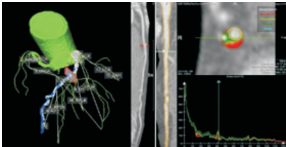
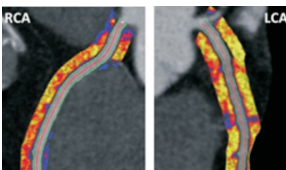
提高斑块稳定性,从而逆转斑块进展。实现了针对 VASPs 特异性的有效治疗,具有创伤小,不损伤斑块周围正常组织和细胞的优势。为老年冠心病靶向性治疗提供可靠的技术手段。

3 智能影像分析技术在老年冠心病诊疗中的应用

智能影像分析技术在老年心血管疾病中的应用较为广泛,人工智能算法已应用于图像处理、监测和快速分割,可以从图像的细微特征中识别异常。在冠状动脉钙化研究、斑块识别、斑块表型、血流动力学评估、心肌灌注、脂肪组织特征分析、心脏事件风险预测等领域发挥了积极作用,为实现老年冠心病的精准医疗提供了技术支撑和平台(表 2)。

表 2 老年冠心病诊疗中无创智能影像技术

Table 2 Non-invasive intelligent imaging technology in the diagnosis and treatment of coronary heart disease in the elderly patients

成像工具	图像	应用	研究结果	参考文献
CTA		运用深度学习,实现钙化血管分割及计算	对于钙化积分严重的病变基于二值解卷积法可消除晕状伪影造成的评估误差提高了诊断效能	Feng Cao, et al. Medical Imaging. 2018, doi: 10.1117/12.2293289
CT-FFR		老年疑似胸痛人群的门诊筛查和介入干预策略制定	基于机器学习的 FFRCT 能准确排除无功能性缺血病变,与 FFRQCA 相比更适合冠心病患者的无创筛查	Feng Cao, et al. Eur Radiol. 2019, 29(7): 3669-3677.
CTA		老年冠脉钙化表型分析	利用 CCTA 智能分析有助于完善老年冠心病患者的风险分层,指导合理化的降脂治疗	Feng Cao, et al. Eur Radiol. 2022, 32(7): 4374-4383.
CTA		在 CTA 上绘制血管周围脂肪衰减的空间变化图,捕捉冠脉周围微环境可能的炎症,预测心脏死亡风险	提高了心脏事件预测准确性	Oikonomou EK, et al. European Heart Journal, 2019, 40: 3529-3543.

老年冠心病患者在衰老和传统心血管风险因素两方面作用下,表现为病变重、钙化比例高、症状与病变不匹配等特点,仅依靠症状及传统影像分析技术难以精确评估病变。针对钙化对冠状动脉 CTA 成像的影响,田天等^[14]研究显示,运用深度学习提取冠状动脉,实现靶血管重建以及感兴趣区域的分析,提高了血管分割及计算的准确性。并且对于钙化积分严重的病变基于二值解卷积法可消除晕状伪影造成的评估误差,提高了诊断效能。CONFIRM 注册研究显示:加入机器学习可以提高冠状动脉疾病患者危险度分层的准确性约 9%^[15]。CT-FFR 已成为一种新颖的测定冠状动脉结构狭窄诱发的血流动力学功能异常的检查方式,它不需要额外应用腺苷等药物,也无需使用 FFR 导丝有

创介入,可以在不增加射线量的前提下为临床医生更高效、精准地提供“一站式”无创冠状动脉解剖学和功能学评价指标,而基于 AI 技术的 CT-FFR 提高了计算准确性,缩短了计算时间,可用于老年疑似胸痛人群的门诊筛查和介入干预策略制定。本团队前期研究显示,FFRCT 能准确排除无功能性缺血病变,与 FFRQCA 相比更适合冠心病患者的无创筛查^[16]。在分析预测老年心血管事件方面,本团队研究发现斑块钙化程度、脂质核心、血流储备动态变化是重要预测因素,利用深度神经网络建模,将心血管时间预测准确率由 0.612 提升至 0.887^[17]。在老年冠状动脉钙化表型分析评估疗效方面,利用 CCTA 智能分析有助于完善老年冠心病患者的风险分层,指导合理化的降脂治疗^[18]。

脂肪衰减指数(FAI)的成像生物标记物具有突出价值。人工智能影像技术可快速通过在CTA上绘制血管周围脂肪衰减的空间变化图,捕捉冠状动脉周围微环境可能的炎症,预测心脏死亡风险。SCOTHEART研究提出了一种新的基于人工智能的血管脂肪影像特征指标,即脂肪放射特征(FRP)。该指标可以在心脏病发作前至少5年辨识出高危人群,FRP异常的人群发生心脏事件的风险高10倍,FRP模型预测心脏事件的准确性高(AUC:0.88)。

此外,人工智能技术在超声心动图、心脏核医学等领域也取得了新的进展。在老年冠心病预测、诊断及管理等各方面显示出了巨大潜力。总之,人工智能与无创影像分析技术的深入融合,极大推动了老年冠心病个体化精准化诊疗发展。

4 小结

老年冠心病在衰老和传统心血管风险因素交互作用下,通常症状隐匿、病变复杂,其精准化诊疗面临巨大挑战。无创影像及智能分析技术的发展,为老年早期精准预警、个体化靶向治疗和疗效评估提供了重要的研究技术手段,对改善老年冠心病预后发挥了积极作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告2021[J]. 心肺血管病杂志, 2022, 41(12): 1205-1211.
- [2] Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63: 2935-2959.
- [3] 曹丰, 李天志, 薛万国, 等. 中国老年疾病临床多中心报告[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(11): 801-808.
- [4] Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P, et al. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69: 1952-1967.
- [5] Andersson C, Vasan RS. Is there a role for coronary artery calcium scoring for management of asymptomatic patients at risk for coronary artery disease: clinical risk scores are sufficient to define primary prevention treatment strategies among asymptomatic patients? [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2014, 7(2): 390-397.
- [6] Badimon L, Bugiardini R, Cubedo J. Patho-physiology of acute coronary syndromes in the elderly[J]. Int J Cardiol, 2016, 222: 1105-1109.
- [7] Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease[J]. Eur Heart J, 2013, 34(41): 3175-3181.
- [8] Paneni F, Osto E, Costantino S, et al. Deletion of the activated protein-1 transcription factor JunD induces oxidative stress and accelerates age-related endothelial dysfunction[J]. Circulation, 2013, 127(11): 1229-1240, e1-21.
- [9] Thompson AM, Wagner R, Rzucidlo EM. Age-related loss of SirT1 expression results in dysregulated human vascular smooth muscle cell function[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 307(4): H533-541.
- [10] Oellerich MF, Potente M. FOXOs and sirtuins in vascular growth, maintenance, and aging[J]. Circ Res, 2012, 110(9): 1238-1251.
- [11] Seifert R, Kuhlmann MT, Eligehausen S, et al. Molecular imaging of MMP activity discriminates unstable from stable plaque phenotypes in shear-stress induced murine atherosclerosis[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0204305.
- [12] Punjabi M, Xu L, Ochoa-Espinosa A, et al. Ultrasound molecular imaging of atherosclerosis with nanobodies: translatable microbubble targeting murine and human VCAM(Vascular Cell Adhesion Molecule)1[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(12): 2520-2530.
- [13] Ma S, Motevalli SM, Chen J, et al. Precise theranostic nanomedicines for inhibiting vulnerable atherosclerotic plaque progression through regulation of vascular smooth muscle cell phenotype switching[J]. Theranostics, 2018, 8(13): 3693-3706.
- [14] 田天, 王亚斌, 曹丰, 等. 目测和定量冠状动脉造影分析软件评估冠状动脉狭窄的比较[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(5): 351-354.
- [15] Al'Aref SJ, Maliakal G, Singh G, et al. Machine learning of clinical variables and coronary artery calcium scoring for the prediction of obstructive coronary artery disease on coronary computed tomography angiography: analysis from the CONFIRM registry[J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 359-367.
- [16] Liu X, Wang Y, Cao F, et al. Evaluation of fractional flow reserve in patients with stable angina: can CT compete with angiography? [J]. Eur Radiol, 2019, 29(7): 3669-3677.
- [17] Wang Y, Chen H, Sun T, et al. Risk predicting for acute coronary syndrome based on machine learning model with kinetic plaque features from serial coronary computed tomography angiography [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022, 23(6): 800-810.
- [18] Sun T, Wang Y, Wang X, et al. Effect of long-term intensive cholesterol control on the plaque progression in elderly based on CTA cohort study[J]. Eur Radiol, 2022, 32(7): 4374-4383.

(收稿日期:2023-08-04)