

基于 CCTA 的冠状动脉周围脂肪组织影像组学 诊断不稳定型心绞痛

刘羽遥¹ 刘丹¹ 戴佳霖¹ 黄晓¹ 申丽¹ 王芳² 杨全¹

[摘要] **目的:**探究基于冠状动脉 CT 血管成像(CCTA)的冠状动脉周围脂肪组织(PCAT)影像组学结合临床及影像特征对稳定型心绞痛(SA)及不稳定型心绞痛(UA)的诊断价值。**方法:**回顾性分析 187 例心绞痛患者的临床影像资料,包括 SA 患者(92 例)及 UA 患者(95 例),按 7 : 3 比例分为训练组(130 例)及验证组(57 例)。通过提取并筛选右冠状动脉(RCA)及左前降支(LAD)近端 PCAT 影像组学特征,且量化 RCA 近端脂肪衰减指数(FAI),建立 FAI 模型及 3 种影像组学模型[RCA、LAD、RCA 联合 LAD(联合模型)]。运用多因素 logistic 回归筛选临床影像资料并结合影像组学评分(Rad-score)建立综合模型,然后采用逻辑回归(LR)及随机森林(RF)两种分类器分别构建上述 5 种模型。以受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的诊断效能,并结合校准曲线评估校准度。**结果:**RCA 联合 LAD 近端 PCAT 共筛选 9 个最优影像组学特征用于计算 Rad-score,糖化血红蛋白(HbA1c)、冠状动脉树中是否存在高危斑块(HRP)及 Rad-score 为诊断 SA 及 UA 的独立危险因素。与 LR 模型相比,RF 模型鉴别性能更高且于验证组中具有统计学意义($P < 0.05$)。在 RF 模型中,3 种影像组学模型诊断效能无差异,但是综合模型训练组 AUC 0.89,高于联合模型训练组 AUC 0.86, $P = 0.004$ 。校正曲线显示 3 种影像组学模型及综合模型的校准度良好。**结论:**基于 CCTA 的 PCAT 影像组学模型诊断 UA 优于 FAI 模型,将 PCAT 放射组学与临床及影像特征(HbA1c、HRP)相结合,可进一步提高 UA 的诊断能力。

[关键词] 冠状动脉周围脂肪组织;影像组学;心绞痛;冠状动脉 CT 血管成像

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.08.011

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Diagnosis of unstable angina pectoris based on CCTA radiomic of pericoronary adipose tissue

LIU Yuyao¹ LIU Dan¹ DAI Jialin¹ HUANG Xiao¹ SHEN Li¹
WANG Fang² YANG Quan¹

(¹Department of Radiology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Yongchuan, Chongqing, 402160, China; ²Shanghai United Imaging Intelligence Limited Company)
Corresponding author: YANG Quan, E-mail: yangquan5521@163.com

Abstract Objective: To investigate the diagnostic value of radiomics analysis of pericoronary adipose tissue (PCAT) captured by coronary computed tomography angiography(CCTA) combined with clinical and imaging signature for stable angina(SA) and unstable angina(UA). **Methods:** The clinical and CCTA imaging data of 187 patients with angina pectoris, comprising of 92 SA patients and 95 UA patients, were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into a training set($n = 130$) and a validation set($n = 57$) using a ratio of 7 : 3. The fat attenuation index(FAI) model, three types of radiomics models[right coronary artery(RCA), left anterior descending artery(LAD), RCA combined with LAD(combined model)] were established by extracting and screening the radiomics features based on the proximal PCAT of RCA and LAD, and quantifying the FAI of the proximal RCA. The comprehensive model was developed using multifactorial logistic regression analysis to screen clinical and imaging data, combined with Rad-score of the combined model. Two classifiers, logistic regression(LR) and random forest(RF), were used to construct each of the above five models. The discriminative performance of the model was evaluated by receiver operating characteristic(ROC) curves, and the calibration curve was used to evaluate its calibration degree. **Results:** The RCA combined with the LAD proximal PCAT screened 9 optimal radiomics features to calculate Rad-scores, among which glycated hemoglobin A1c(HbA1c), presence of high-risk plaques in the coronary tree(HRP) and Rad-scores were independent risk factors for diagnosing SA from UA. The RF model had higher discriminatory performance than the LR model and was statistically significant in the valida-

¹重庆医科大学附属永川医院放射科(重庆永川,402160)

²上海联影智能有限公司

通信作者,杨全,E-mail:yangquan5521@163.com

引用本文:刘羽遥,刘丹,戴佳霖,等.基于 CCTA 的冠状动脉周围脂肪组织影像组学诊断不稳定型心绞痛[J].临床心血管病杂志,2023,39(8):624-631. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.08.011.

tion group(both $P < 0.05$). Among the five models established with the classifier as RF, the area under the curve (AUC) of three radiomics models and the comprehensive model were higher than those of the FAI model(both $P < 0.05$). However, there was no significant difference in AUC among the three radiomics models. The AUC of the comprehensive model training set(0.89) was higher than the AUC of the combined model(0.86, $P = 0.004$). The calibration curve showed that three types of radiomics models and the comprehensive model were well calibrated. **Conclusion:** The CCTA-based PCAT radiomic model is superior to the FAI model for diagnosing UA. Combining PCAT radiomics with clinical and imaging features(HbA1b, HRP) can further improve the diagnosis of UA.

Key words pericoronary adipose tissue; radiomics; angina pectoris; coronary computed tomography angiography

稳定型心绞痛(stable angina, SA)与不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)作为冠状动脉(冠脉)疾病的不同类型,两者均以不同程度的胸痛为主要表现形式。与 SA 患者相比,UA 患者胸痛的严重程度、强度和阈值增加^[1],且 UA 患者死亡风险也高于 SA 患者^[2]。除此之外,当 SA 与 UA 在选择不同治疗方式时,随机接受经皮冠脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗的 SA 患者在发生远期复合主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)方面与接受药物治疗的患者并无差异^[3-4],而 UA 患者则需要快速评估和处理,以决定是否进行 PCI 治疗^[5]。鉴于二者远期预后及治疗方式的不同,早期快速鉴别二者则十分重要。然而,UA 的诊断缺乏有效的生物标志物^[6-7],冠脉造影术是临床上诊断 UA 患者的最佳选择,但其具有侵入性及高医疗成本而限制了临床应用^[8-9]。基于冠脉 CT 血管成像(coronary computed tomography angiography, CCTA)的冠脉周围脂肪组织(pericoronary adipose tissue, PCAT)组学可以从影像图像感兴趣区域内以自动化、高通量的方式提取可量化的特征,能更准确地提供体素间的空间排列关系和病变内的异质性,以此鉴别患者的不同阶段^[10-11]。研究表明,PCAT 放射组学可以很好地区分急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和稳定性冠脉疾病患者,或是急性心肌梗死患者与 UA 患者^[11-12]。然而对于 UA 与 SA 鉴别并未进行详细讨论。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性收集了 2017 年 1 月—2022 年 11 月于我院接受 CCTA 检查患者的完整临床及影像资料。纳入标准:①影像资料显示清晰,冠脉内对比剂充盈良好,未见明显呼吸与搏动伪影;②UA 患者符合美国 2021 年 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR 胸痛评估与诊疗指南中 UA 的诊断^[3],SA 患者符合 2019 年 ESC 慢性冠脉综合征诊断指南^[13];③患者入院行 CCTA 检查后 3 d 内行冠脉造影(确诊至少 1 条冠脉狭窄 $\geq 50\%$),且二者结果符合。

排除标准:①既往有心肌梗死、血运重建或其他心脏手术史;②有心脏瓣膜病、心肌病、先天性冠

脉畸形、严重心律失常及急性或慢性炎症性疾病者;③冠脉近端 50 mm 内有心肌桥者;④CCTA 检查无确切冠脉病变以及 CCTA 影像质量不适合诊断。

最终由心血管疾病专家经上述纳入及排除标准后纳入 187 例患者,男 112 例、女 75 例,年龄 42~90 岁、平均(68.0 \pm 17.0)岁,包括 SA 患者 92 例,UA 患者 95 例。本研究经院伦理委员会批准(No:2022 年科伦审 104 号)。

1.2 方法

采用 Philips Brilliance 256 层 iCT 进行 CCTA 检查。仰卧位,扫描范围从气管分叉下方 1 cm 处至心底。采用对比剂示踪触发技术,兴趣区设定于主肺动脉窗层面的升主动脉内,触发阈值为 120 HU,达阈值后嘱屏气,6 s 后开始扫描。扫描参数:管电压 120 kV,智能毫安秒(根据患者 BMI 自动调整),旋转时间 0.27 s,重建图像的矩阵为 512 \times 512,扫描层厚 0.9 mm,层间距 0.9 mm;采用双筒高压注射器配合生理盐水经右臂静脉注射碘帕醇(含碘 370 mgI/mL),注射流速 4.0~5.0 mL/s。心率 ≥ 90 次/min 者,检查前口服酒石酸美托洛尔 25~50 mg 以降低及稳定心率。

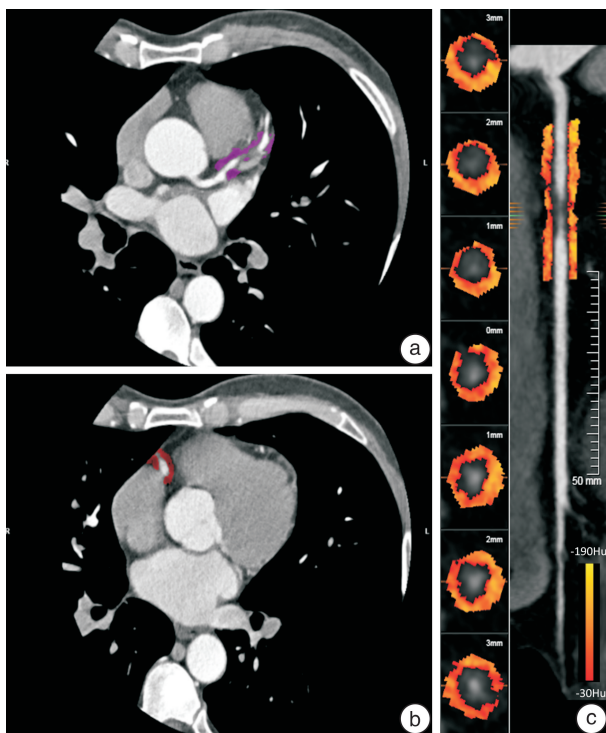
1.3 冠脉斑块分析

在未知患者临床资料的情况下,使用冠脉 CT 造影影像处理软件(上海联影智能医疗科技有限公司,中国)及 1 名影像科主治医师使用飞利浦 IntelliSpace Portal 软件对两组患者狭窄最高处病变的狭窄程度及斑块所在位置进行定性分析,并邀请两位 CCTA 经验丰富的影像科主治医师通过视觉评估 CCTA 图像的 HRP 特征来确定冠脉树中 HRP 的存在,结论相左时,邀请影像科副主任医师对病变斑块进行再次评估,后经协商达成一致。依据 CAD-RADS^[14] 判别最狭窄斑块处冠脉狭窄情况,分为轻微及轻度狭窄(狭窄率 1%~49%)、中度狭窄(狭窄率 50%~69%)、重度狭窄(狭窄率 70%~99%或左主干狭窄 $> 50\%$)及完全闭塞(狭窄率 100%)。高危斑块(high-risk plaques, HRP)的存在被定义为冠脉树中任意位置斑块至少存在以下两种特征:①正性重构,即斑块处血管外壁的宽度大于斑块近端及远端参考值的 10%;②低密度斑块,即斑块 CT 值 < 30 HU;③“餐环巾”征,即斑块低密度成分周围围绕高密度的对比剂环,连同血管

内的对比剂一起形成类似餐巾环样征象;④点状钙化,即沿着冠脉血管长轴分布、大小 <3 mm 的钙化^[15]。

1.4 影像组学分析

1.4.1 PCAT 区域分割 对右冠脉(right coronary artery, RCA)及左冠脉前降支(left anterior descending artery, LAD)近端 PCAT 进行勾画。选择图像质量最佳期相导入联影 uAI research portal 211230 系统(上海联影智能医疗科技有限公司,中国),采用自动化方法于拉直图像沿冠脉长轴方向冠脉测量区域两端(RCA 近端 10~50 mm, LAD 近端 40 mm)旁脂肪组织中各画一矩形感兴趣区,短径为冠脉平均直径,为剔除周围心肌及静脉等非脂肪因素的干扰,ROI 只包括 CT 值介于-190~-30 HU 的所有体素。脂肪衰减指数(fat attenuation index, FAI)则通过计算 RCA 近端 PCAT 区域脂肪组织衰减的平均值所得。上述 PCAT 分割是基于冠脉树的精确定义,首先使用心室分割网络提供解剖关系并作为冠脉定位的先决条件,然后利用 V-net 作为基础网络框架的全卷积网络以保证冠脉的拓扑结构和连续性,并使用血管的精准追踪网络进一步实现冠脉树的精确分割^[16-17],自动分割框架建立于 uAI research portal 211230 系统,见图 1。



a: LAD; b: RCA; c: 为 RCA 近端 FAI 彩色图,对应于 Hounsfield 单位(HU)的 CT 衰减,范围为-190 HU(黄色)~-30 HU(红色)。

图 1 LAD、RCA 近端 PCAT 区域分割示意图

Figure 1 PCAT area segmentation of LAD and RCA

1.4.2 影像组学特征提取 基于 RCA 及 LAD 近端 PCAT 区域进行影像组学特征提取。将患者以 7:3 比例随机分为训练组(130 例)和验证组(57 例),随机数种子数为 100。采用 Z-score 标准化缩小不同影像组学特征之间的量纲差异,使用方差阈值法(阈值设为 0.8,去除方差小于 0.8 的低方差特征)、select k best(k 值设为 20,去除与 SA 及 UA 标签相关性低的特征后保留 20 个特征)、最小绝对收缩和选择算子算法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)进行影像组学特征筛选, Rad-score 通过所选特征各自系数加权的线性组合计算。

1.5 模型构建

共建立 5 种模型诊断 SA 及 UA,分别为基于 RCA、LAD 近端 PCAT 的 3 种影像组学模型[RCA 模型、LAD 模型、RCA 联合 LAD(联合模型)],基于 RCA 近端 PCAT 的 FAI 模型,以及将诊断 SA 及 UA 的独立危险因素结合联合模型 Rad-score 构建影像-临床综合影像组学模型(综合模型)。使用不同的分类器可使模型表现各异,逻辑回归(logistic regression, LR)作为常用分类器,具有稳定性、可解释性、易于理解等优点。而 RF 分类器则抗过拟合能力较强,能处理高维度数据且不用做特征选择,同时当存在分类不平衡时,随机森林(random forest, RF)能提供平衡数据集误差的有效方法^[18]。因此,本研究使用分类器 LR、RF 分别构建上述 5 种模型,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC),于验证组评估各模型性能,并采用 DeLong 检验比较各模型差异,选取最优模型。并结合校正曲线评估各模型的校准度。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计分析软件和 R 软件 3.5.0。计量资料符合正态分布的用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较用 Man-Whitney *U* 检验;计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fishers 精确检验。将患者临床、影像相关变量纳入单因素分析和多因素 logistic 回归分析,筛选诊断 UA 的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

组间性别和年龄差异均无统计学意义,见表 1。

2.2 筛选影像组学特征及独立危险因素

基于 RCA 及 LAD 近端 PCAT 区域均提取 2 264 个影像组学特征,其中 104 个原始图像特

征和 2 160 个滤波器特征。所有特征可分为一阶特征、形状特征和纹理特征。对提取的 2 264 个影像组学特征进行方差阈值法、select k best(k 值设为 20)、LASSO 筛选后保留最优特征。RCA 及 LAD 近端 PCAT 区域最终保留特征分别为 9 个(3 个一阶特征及 6 个纹理特征)及 10 个(2 个一阶特征及 8 个纹理特征)影像组学特征,RCA 联合 LAD 近端 PCAT 区域最终保留 9 个影像组学特征,包括了 7 个 LAD 近端 PCAT 区域特征和 2 个 RCA 近端 PCAT 区域特征(2 个一阶特征及 7 个纹理特

征)(见表 2),LASSO 筛选联合模型影像组学特征如图 2 所示,基于上述特征形成影像组学 Rad-score。将临床、影像特征进行两组间差异比较,结果显示糖尿病史、HRP、糖化血红蛋白(HbA1c)及联合模型 Rad-score 为影响诊断 UA 的因素($P < 0.05$)(见表 1)。将组间差异有统计学意义变量纳入多因素 logistic 回归分析结果显示,HRP、HbA1c 及联合模型 Rad-score 为诊断 UA 的独立危险因素($P < 0.05$)(见表 3)。

表 1 SA 组和 UA 组的临床及影像特征比较

Table 1 General data		例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$		
项目	SA 组(92 例)	UA 组(95 例)	$t/\chi^2/Z$	P 值
年龄/岁	66.20±10.68	68.18±9.71	-1.330	0.185
男性	53(57.5)	59(62.1)	0.393	0.531
高血压	53(57.6)	58(61.1)	0.230	0.632
高血糖	22(23.9)	36(37.9)	4.270	0.039
高血脂	37(40.2)	34(35.8)	0.389	0.533
吸烟史	36(39.1)	44(46.3)	0.986	0.321
饮酒史	24(26.1)	30(31.6)	0.686	0.407
甘油三酯/(mmol/L)	1.48(1.06,2.25)	1.41(1.11,2.13)	-0.185	0.853
总胆固醇/(mmol/L)	4.66(3.89,5.26)	4.38(3.55,5.59)	-0.597	0.550
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	2.58(2.14,3.16)	2.64(1.91,3.19)	-0.546	0.585
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L)	1.30(1.09,1.50)	1.18(1.05,1.43)	-1.542	0.127
血糖/(mmol/L)	5.50(5.11,6.35)	5.77(5.03,7.88)	-1.388	0.165
HbA1c/(mmol/L)	6.38±1.06	6.79±1.72	-1.986	0.049
收缩压/mmHg	137.21±17.96	140.23±20.16	-1.082	0.281
舒张压/mmHg	81.05±11.98	80.38±11.95	0.386	0.700
高敏 C 反应蛋白/(mg/L)	2.85(1.50,5.83)	2.10(1.00,4.00)	-1.698	0.089
高危斑块	31(33.7)	62(65.3)	18.630	<0.010
管腔狭窄程度			2.845	0.241
轻	29(31.5)	20(21.1)		
中	25(27.2)	27(28.4)		
重	38(41.3)	48(50.5)		
斑块位置			0.974	0.641
RCA	25(27.2)	29(30.5)		
LAD	59(64.1)	61(64.2)		
LCX	8(8.7)	5(5.3)		
联合模型 Rad-score	0.40±0.19	0.59±0.17	-6.873	<0.01

2.3 模型鉴别诊断效能比较分析

使用不同分类器分别建立 5 种鉴别模型,各模型训练组及验证组 AUC、特异度、灵敏度、符合率、平衡 F 分数如表 4 所示。对各个模型进行一一对应比较,发现 RF 模型训练组及验证组的 AUC 均高于 LR 模型,且各 RF 模型训练组 AUC 值与 LR 模型的差异有统计学意义(Z 值分别为 2.428、5.334、3.811、3.539、3.144,均 $P < 0.05$),但在验证组中无统计学差异(Z 值分别为 0.630、0.360、1.704、1.311、0.492,均 $P > 0.05$),可能是由于验证组样本含量较少,后续将对 RF 模型进行相互比

较。RF 模型中,RCA 模型与 LAD 模型的 AUC 值在训练组及验证组均无统计学差异(在训练组中 $Z = 0.276$,验证组中 $Z = 0.286$,均 $P > 0.05$),联合模型验证组的 AUC 值高于 RCA 及 LAD 模型,但其差异无统计学意义(训练组 Z 值分别为 0.213、0.172,验证组 Z 值分别为 0.912、0.898,均 $P > 0.05$)。综合模型训练组及验证组的 AUC 值均高于联合模型,训练组中差异具有统计学意义($Z = 2.905, P = 0.004$),而在验证组中则无明显统计学差异($Z = 1.002, P = 0.316$)。FAI 模型训练组、验证组 AUC 值均明显低于各影像组学模型及

综合模型(在训练组中 Z 值分别为 2.749、2.991、3.081、3.694,验证组 Z 值分别为 1.972、2.135、2.586、2.8,均 $P < 0.05$)。校正曲线(图 3)显示 3 种影像组学模型及综合模型鉴别曲线较贴近标准曲线,即 3 种影像组学模型及综合模型鉴别结果与实际结果的一致性均较好。

表 2 影像组学模型筛选出的影像组学特征、分类、滤波器及相关系数

Table 2 Image omics features, classification, filters and correlation coefficients screened by the image omics model

模型	影像组学特征名	影像组学分类	滤波器	系数
RCA 模型	第 90 百分位数	一阶导数	拉普拉斯锐化	0.039
	集群阴暗度	灰度共生矩阵	归一化	0.039
	集群阴暗度	灰度共生矩阵	递归高斯	-0.011
	低灰度区域强调	灰度相关矩阵	曲率流	-0.013
	中值	一阶导数	高斯拉普拉斯算子 sigma-2.0-mm-三维	-0.024
	对比度	邻域灰度差矩阵	曲率流	-0.029
	低灰度行程强调	灰度游程矩阵	曲率流	-0.030
	强度	邻域灰度差矩阵	斑点噪声	-0.042
	均值	一阶导数	高斯拉普拉斯算子 sigma-2.0-mm-三维	-0.067
	LAD 模型	区域大小不均匀性	灰度大小区域矩阵	小波 HLH 变换
归一化区域大小不均匀性		灰度大小区域矩阵	拉普拉斯锐化	0.040
小面积强调		灰度大小区域矩阵	小波 HHL 变换	0.030
归一化区域大小不均匀性		灰度大小区域矩阵	原始	0.023
大依赖灰度强调		灰度相关矩阵	斑点噪声	0.018
归一化灰度不均匀性		灰度大小区域矩阵	拉普拉斯锐化	-0.002
归一化灰度不均匀性		灰度大小区域矩阵	加性高斯噪声	-0.019
相关信息测度 1		灰度共生矩阵	盒子西格玛图像	-0.024
第 10 百分位数		一阶导数	拉普拉斯锐化	-0.024
峰度	一阶导数	高斯拉普拉斯算子 sigma-2.0-mm-三维	-0.070	
联合模型	LAD-归一化区域大小不均匀性	灰度大小区域矩阵	小波 HLH 变换	0.066
	LAD-归一化区域大小不均匀性	灰度大小区域矩阵	原始	0.039
	LAD-差熵	灰度共生矩阵	拉普拉斯锐化	0.025
	LAD-灰度方差	灰度大小区域矩阵	加性高斯噪声	0.017
	LAD-小面积强调	灰度大小区域矩阵	小波 HLH 变换	0.010
	LAD-归一化灰度不均匀性	灰度大小区域矩阵	拉普拉斯锐化	-0.043
	RCA-对比度	邻域灰度差矩阵	曲率流	-0.066
	LAD-峰度	一阶导数	高斯拉普拉斯算子 sigma-2.0-mm-三维	-0.070
	RCA-均值	一阶导数	高斯拉普拉斯算子 sigma-2.0-mm-三维	-0.089

注: RCA- : RCA 近端 PCAT 特征; LAD- : LAD 近端 PCAT 特征。

表 3 单因素分析及多因素 logistic 回归分析

Table 3 Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis

变量	单因素分析		多因素 logistic 回归分析		
	$t/\chi^2/Z$	P	OR	95%CI	P
糖尿病史	4.270	0.039	1.442	0.580~3.584	0.431
HbA1c	-1.986	0.049	1.328	1.002~1.761	0.048
高危斑块	18.630	<0.01	5.541	2.648~11.593	<0.01
Rad-score	-6.873	<0.01	659.140	73.817~5 855.735	<0.01

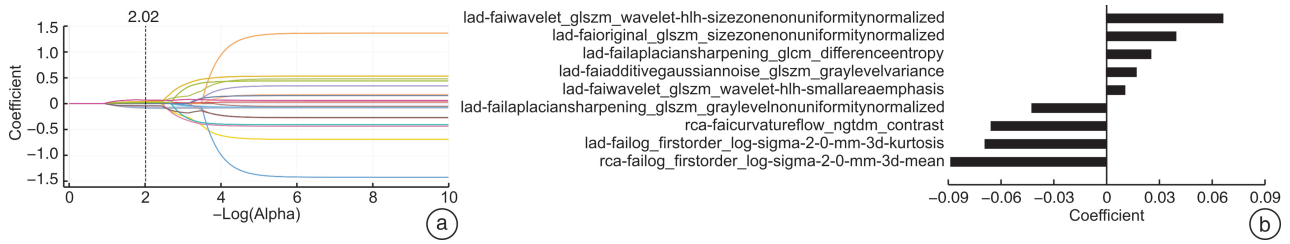


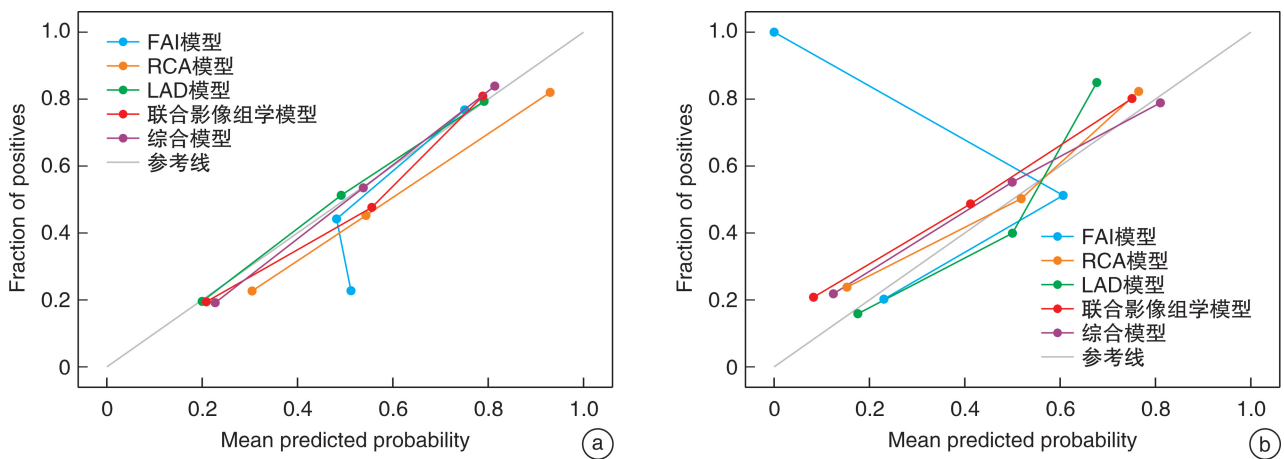
图 2 LASSO 算法进行影像组学特征降维 (a) 及筛选后保留特征 (b)

Figure 2 Dimensionality reduction (a) of image omics features by LASSO algorithm and feature retention (b) after screening

表 4 随机森林模型中 FAI 模型、影像组学模型及综合模型 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of FAI model, imagomics model and synthetic model in random forest model

模型类型	训练集 (130 例)					验证集 (57 例)				
	AUC	特异度	灵敏度	符合率	平衡 F 分数	AUC	特异度	灵敏度	符合率	平衡 F 分数
随机森林										
FAI 模型	0.69(0.60~0.78)	0.55	0.71	0.63	0.66	0.55(0.40~0.71)	0.43	0.72	0.58	0.64
RCA 模型	0.85(0.79~0.91)	0.83	0.69	0.76	0.74	0.76(0.63~0.89)	0.71	0.69	0.70	0.70
LAD 模型	0.86(0.80~0.92)	0.63	0.85	0.74	0.76	0.78(0.66~0.90)	0.61	0.79	0.70	0.73
联合模型	0.86(0.80~0.92)	0.72	0.82	0.77	0.78	0.83(0.72~0.94)	0.71	0.90	0.81	0.83
综合模型	0.89(0.83~0.94)	0.74	0.80	0.77	0.78	0.85(0.75~0.96)	0.68	0.93	0.81	0.83
logistic 回归										
FAI 模型	0.52(0.42~0.62)	0.55	0.54	0.55	0.54	0.49(0.33~0.64)	0.50	0.79	0.53	0.63
RCA 模型	0.68(0.59~0.77)	0.69	0.54	0.62	0.58	0.74(0.61~0.87)	0.75	0.55	0.65	0.62
LAD 模型	0.78(0.70~0.86)	0.66	0.75	0.71	0.72	0.70(0.56~0.84)	0.61	0.72	0.67	0.69
联合模型	0.75(0.67~0.84)	0.72	0.62	0.67	0.65	0.77(0.64~0.90)	0.71	0.79	0.75	0.77
综合模型	0.78(0.71~0.86)	0.66	0.72	0.69	0.70	0.83(0.72~0.94)	0.75	0.72	0.74	0.74



a: 训练组; b: 验证组。校准曲线代表了 5 个模型在预测概率与实际结果之间的拟合程度。

图 3 5 个模型的校准曲线

Figure 3 Calibration curves of 5 models

3 讨论

SA 通常是由于固定的冠脉粥样硬化斑块阻塞管腔而引起心肌缺氧缺血症状, 而 UA 则是由于冠脉粥样硬化斑块的不稳定性破裂或者腔内新鲜血栓形成所引发的一系列症状^[5]。上述变化通常是炎症反应之间复杂相互作用的结果, 常规循环炎症

标志物(例如高敏 C 反应蛋白和促炎细胞因子)缺乏识别冠脉炎症的特异性, 成本较高的正电子发射断层扫描及有创的冠脉造影则限制了其在临床实践中的适用性^[13]。因此, 本研究拟建立一种影像组学联合临床及影像特征的综合模型, 以提高二者的诊断效能。

CCTA 作为评价冠心病患者的一线诊断工具,是确定动脉粥样硬化斑块负荷和进展为梗阻性冠心病的合理方法,并指导治疗决策^[3]。PCAT 直接与冠脉相毗邻,冠脉粥样硬化斑块的形成、进展与 PCAT 以双向的方式相互作用,PCAT 对血管炎症做出反应,引起 PCAT 成分中脂肪细胞大小、形态以及分泌特征改变^[19],利用 CCTA 则可对上述 PCAT 的变化进行量化分析,比如一种较新的影像学炎症标志物——FAI^[20]。但在本研究中 FAI 模型未体现出对 SA 与 UA 的良好鉴别能力,这可能是由于 SA 与 UA 患者存在类似的冠脉炎症情况或是 FAI 会伴随药物治疗发生动态变化。本研究使用分类器 LR 及 RF 分别构建 5 种模型,发现各 RF 模型训练组的 AUC 值均高于各 LR 模型,且其差异具有统计学意义,提示各 RF 模型较逻辑回归模型更优。

血管炎症不仅会导致 FAI 下降还会造成 PCAT 永久性变化(如纤维化和微血管重塑)这些特征通常不易被影像科医师通过视觉所观察,而通过 PCAT 影像组学分析则更有助于识别,由此开发出一种新的基于人工智能的生物影像标记物——脂肪影像组学特征(fat radiomic profile, FRP)^[11],发现 PCAT 影像组学中某些特定的纹理特征与纤维化和微血管重塑相关,而一阶特征则是检测 PCAT 炎症的最佳指标。除此之外,不同部位的 PCAT 也会为疾病诊断带来不同的价值。RCA 近端脂肪组织较多且更易采集,RCA 近端 10~50 mm 处的 PCAT 则被作为提供整个冠脉树炎症信息的标准化物质^[12,21],LAD 及左回旋支(left circumflex artery, LCX)周围 PCAT 与冠脉疾病患者的全因死亡率显著相关,且 LAD 与 RCA 周围 PCAT 具有类似的预测心脏死亡率的风险^[22]。因此,本研究分别采集了 RCA、LAD 及两者联合的最优影像组学特征,RCA、LAD 及联合模型的近端 PCAT 区域分别筛选得到 6 个、8 个及 7 个纹理特征,3 个、2 个、2 个一阶特征,表明纹理特征所代表的 PCAT 纤维化和微血管重塑可能为诊断 SA 与 UA 的主要特征。联合模型最终保留的 9 个特征中,包括了 7 个 LAD 近端 PCAT 区域特征和 2 个 RCA 近端 PCAT 区域特征,表明 LAD 近端 PCAT 可能提供了更多的增量价值。上述 3 种影像组学模型对 SA 及 UA 的诊断效能均明显高于 FAI 模型,这表明 PCAT 影像组学均能提取更多关于血管周围脂肪组织空间排列关系和病变内的异质性的信息,并有可能提高对 SA 及 UA 的诊断能力。

目前的 CCTA 影像诊断报告通常会对比斑块位置、斑块类型及管腔狭窄程度作为重点判定,但同时 CCTA 还能评估具有破裂风险及有利于危险分层的 HRP^[23]。本研究则对冠脉树中最狭窄处斑块的位置、狭窄程度及整个冠脉树中是否存在 HRP

进行分析,发现 SA 和 UA 两组患者中冠脉树中最狭窄处斑块的位置、狭窄程度差异未见统计学意义,而冠脉树中是否存在 HRP 则具有明显统计学差异。荟萃分析也得出,HRP 可以预测未来的 ACS 事件^[24],同时 HRP 也被认为是 MACE 和冠脉病变进展的独立预测因素^[25]。研究发现,高糖状态会加速血管内皮细胞的损害,且异常的糖代谢可加速动脉粥样硬化斑块的形成,导致斑块破裂和血栓形成^[26-27],上述病理机制正是 ACS 发生的主要原因。HbA1c 可以反映近 8~12 周的平均血糖水平,适当 HbA1c 水平被定义为监测血糖控制的“金标准”^[28]。本研究结果显示,在心绞痛患者临床特征中 HbA1c 水平是诊断 SA 与 UA 患者的独立危险因素,同样 Dong 等^[29]的研究也发现 HbA1c 水平是预测 2 型糖尿病患者更易发展为冠脉疾病的独立危险因素。据此,本研究将 HbA1c 水平、冠脉树中是否存在 HRP 及联合模型 Rad-score 建立综合模型。综合模型训练组及验证组 AUC 值为 0.89、0.85,高于联合模型(ACU 值为 0.86、0.83),在训练组的差异具有统计学意义而验证组中无统计学差异,可能是由于验证组中样本含量较少所致,提示纳入临床组影像特征可在一定程度上降低评价偏差,预测价值更高。

本研究的局限性:①本研究为单中心回顾性病例研究,存在选择偏倚,且结果缺乏外部验证,有待多中心、大样本研究加以验证。②本研究主要探究两支主干血管近端 PCAT 影像组学特征、临床特征及斑块特征对 SA 及 UA 的鉴别能力,后续将会进一步探究罪犯病变斑块周围的 PCAT 影像组学特征是否可以更好地鉴别两者。③本研究未统计两组患者抗炎及降脂药物使用情况,未来会将药物使用情况纳入变量分析。④本研究所有患者在一个中心使用相同的 CT 扫描仪和方案进行 CCTA,由于图像采集、重建、分析会影响影像特征的再现性,未来需要在不同 CT 扫描仪中验证我们的模型。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Piątek Ł, Janion-Sadowska A, Piątek K, et al. Long-term clinical outcomes in patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary interventions in a contemporary registry data from Poland[J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(3): 215-221.
- [2] Fladseth K, Wilsgaard T, Lindekleiv H, et al. Outcomes after coronary angiography for unstable angina compared to stable angina, myocardial infarction and an asymptomatic general population[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2022, 42: 101099.
- [3] Writing Committee Members, Gulati M, Levy PD, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee

- on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2022, 16(1): 54-122.
- [4] Al-lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10115): 31-40.
- [5] Joshi PH, de Lemos JA. Diagnosis and management of stable angina: A Review[J]. *JAMA*, 2021, 325(17): 1765-1778.
- [6] Lin A, Nerlekar N, Yuvaraj J, et al. Pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation distinguishes different stages of coronary artery disease: a cross-sectional study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(3): 298-306.
- [7] Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: A Review[J]. *JAMA*, 2022, 327(7): 662-675.
- [8] 闫芳, 刘杰, 廖红娟, 等. 血糖正常的老年高血压患者左心室重构与糖化血红蛋白的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(9): 716-9.
- [9] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Euro Heart J*, 2021, 42(14): 1289-1367.
- [10] Shang J, Ma S, Guo Y, et al. Prediction of acute coronary syndrome within 3 years using radiomics signature of pericoronary adipose tissue based on coronary computed tomography angiography[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(2): 1256-1266.
- [11] Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(43): 3529-3543.
- [12] Si N, Shi K, Li N, et al. Identification of patients with acute myocardial infarction based on coronary CT angiography: the value of pericoronary adipose tissue radiomics[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(10): 6868-6877.
- [13] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. *Euro Heart J*, 2020, 41(3): 407-477.
- [14] Cury RC, Abbara S, Achenbach S, et al. CAD-RADS (TM) Coronary Artery Disease-Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography(SCCT), the American College of Radiology(ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology[J]. *J Cardiovasc Com Tomo*, 2016, 10(4): 269-281.
- [15] Yuvaraj J, Lin A, Nerlekar N, et al. Pericoronary adipose tissue attenuation is associated with high-risk plaque and subsequent acute coronary syndrome in patients with stable coronary artery disease[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1143.
- [16] Li M, Ling R, Yu L, et al. Deep learning segmentation and reconstruction for CT of chronic total coronary occlusion[J]. *Radiology*, 2023, 306(3): e221393.
- [17] Yang W, Chen C, Yang Y, et al. Diagnostic performance of deep learning-based vessel extraction and stenosis detection on coronary computed tomography angiography for coronary artery disease: a multi-reader multi-case study[J]. *Radiol Med*, 2023, 128(3): 307-315.
- [18] Savargiv M, Masoumi B, Keyvanpour MR. A new random forest algorithm based on learning automata[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2021, 2021: 5572781.
- [19] Queiroz M, Sena CM. Perivascular adipose tissue in age-related vascular disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 59: 101040.
- [20] Klüner LV, Oikonomou EK, Antoniadou C. Assessing cardiovascular risk by using the fat attenuation index in coronary CT Angiography[J]. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2021, 3(1): e200563.
- [21] Chen X, Dang Y, Hu H, et al. Pericoronary adipose tissue attenuation assessed by dual-layer spectral detector computed tomography is a sensitive imaging marker of high-risk plaques[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(5): 2093-2103.
- [22] Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk(the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data[J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 929-939.
- [23] Mushenkova NV, Summerhill VI, Zhang D, et al. Current advances in the diagnostic imaging of atherosclerosis: insights into the pathophysiology of vulnerable plaque[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2838.
- [24] Thomsen C, Abdulla J. Characteristics of high-risk coronary plaques identified by computed tomographic angiography and associated prognosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(2): 120-129.
- [25] Antoniadou C, Antonopoulos AS, Deanfield J. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(6): 748-758.
- [26] Su WY, Chen SC, Huang YT, et al. Comparison of the effects of fasting glucose, Hemoglobin A(1c), and triglyceride-glucose index on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2838.
- [27] Chen S, Shen Y, Liu YH, et al. Impact of glycemic control on the association of endothelial dysfunction and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 64.
- [28] Guo K, Zhao Q, Wang M, et al. The scope of hba1c variability and risk of vascular complications among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(2): 94-103.
- [29] Dong X, Li N, Zhu C, et al. Diagnosis of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus based on computed tomography and pericoronary adipose tissue radiomics: a retrospective cross-sectional study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 14.