

320 排 CT 诊断冠状动脉易损斑块及其危险因素分析

覃杰 李德玲 项毅帆 陈彪 梁杰

【摘要】 目的 探讨 320 排 CT 诊断冠状动脉易损斑块的临床价值及分析易损斑块的危险因素。**方法** 收集行 320 排 CT 血管造影 (CTA) 和冠状动脉造影的 112 例冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 患者, 检测血清内皮素-1、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、IL-6、TNF- α 和超敏-C 反应蛋白 (hs-CRP)。用 320 排 CT 检测冠状动脉斑块, 根据 CT 值将对斑块分为易损斑块及非易损斑块: 易损斑块 CT 值 <50 Hu, 非易损斑块 ≥ 50 Hu。分析易损斑块的危险因素。**结果** 320 排 CT 检测冠状动脉斑块的灵敏度为 90.6%, 特异度为 91.4%, 阳性预测值为 86.7%, 阴性预测值为 94.8%。易损斑块组和非易损斑块组的糖尿病、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、单/双/多支病变例数、MMP-9、IL-6、hs-CRP 比较差异均有统计学意义 (P 均 <0.01), 性别、高血压病、吸烟、年龄、总胆固醇 (TC)、LDL-C、HDL、TC/HDL、内皮素-1 和 TNF- α 比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。Logistic 回归分析显示 MMP-9 升高 ($P=0.0215$, $OR=2.33$, 95% CI 1.13 ~ 4.79)、hs-CRP 升高 ($P=0.0008$, $OR=4.32$, 95% CI 1.84 ~ 10.15) 和不稳定型心绞痛 ($P=0.0339$, $OR=4.33$, 95% CI 1.12 ~ 16.77) 是易损斑块的独立危险因素。**结论** 320 排 CT 可无创性诊断冠状动脉易损斑块, MMP-9、hs-CRP 和不稳定型心绞痛是易损斑块的独立危险因素。

【关键词】 冠状动脉疾病; 断层摄影术, X 线计算机; 易损斑块

Clinical significance of 320-slice computed tomography in diagnosis of vulnerable coronary artery plaque and analysis of risk factors Qin Jie, Li Deling, Xiang Yifan, Chen Biao, Liang Jie. Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author, Qin Jie, E-mail: jason020@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical value of 320-slice computed tomography angiography (320-CTA) in the diagnosis of the vulnerable coronary artery plaque and analyze the risk factors. **Methods** A total of 112 patients diagnosed with coronary heart disease received 320-CTA and coronary angiography. The levels of serum endothelin-1 (ET-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were quantitatively measured. The coronary artery plaque was analyzed by 320-CTA. According to the CT values, the plaques were divided into vulnerable (CT value <50 Hu) and non-vulnerable plaques (CT value ≥ 50 Hu). The risk factors of vulnerable coronary artery plaque were analyzed. **Results** The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of 320-CTA in detecting coronary artery plaques were 90.6%, 91.4%, 86.7% and 94.8%, respectively. The levels of MMP-9, IL-6, hs-CRP, the quantity of coronary lesions, unstable angina pectoris, stable angina pectoris and diabetes mellitus significantly differed between the vulnerable and non-vulnerable plaque groups (all $P<0.001$). Logistic regression analysis revealed that MMP-9 ($P=0.0215$, $OR=2.33$, 95% CI 1.13-4.79), hs-CRP ($P=0.0008$, $OR=4.32$, 95% CI 1.84-10.15) and unstable angina pectoris ($P=0.0339$, $OR=4.33$, 95% CI 1.12-16.77) were the independent risk factors of vulnerable plaques. **Conclusions** 320-CTA is a noninvasive approach for the diagnosis of vulnerable coronary artery plaque. MMP-9, hs-CRP and unstable angina pectoris are the independent risk factors of vulnerable plaque.

【Key words】 Coronary artery disease; Tomography, X-ray computed; Vulnerable plaque

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.04.007

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (81101096); 广东省医学科研基金 (B2011102); 广东省科技计划 (2015A020212017); 广东省自然科学基金 (2016A030313323)

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院放射科 (覃杰); 510800 广州, 中山大学医学院 (李德玲, 项毅帆, 陈彪, 梁杰)

通讯作者, 覃杰, E-mail: jason020@163.com

易损斑块是指那些不稳定和有血栓形成倾向的斑块^[1]。易损斑块破裂、崩解和脱落是 ACS 发生的最主要原因^[2]。因此,早期检测冠状动脉易损斑块并分析其危险因素显得尤为重要。目前血管内超声 (IVUS)、光学相干断层扫描 (OCT)、经导管冠状动脉造影 (CAG)、血管内核磁共振成像及多排 CT 等手段均可以检测冠状动脉易损斑块,其中 320 排 CT 因为无创、伪影少、冠状动脉图像质量高而成为检测冠状动脉易损斑块的首选无创性检查^[1-2]。通过测量斑块密度 320 排 CT 可以准确检出 IVUS 确定的易损斑块^[2]。有文献报道了冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 的危险因素,但尚未见到文献报道使用 320 排 CT 分析易损斑块的危险因素。为此,我们拟通过 320 排 CT 检测易损斑块并分析斑块的危险因素,试图评价 CT 诊断易损斑块的临床应用价值并分析其独立危险因素,为临床医师通过治疗危险因素减少易损斑块形成提供依据。

对象与方法

一、研究对象

收集 2010 年 1 月至 2016 年 12 月于中山大学附属第三医院心内科住院行 320 排 CT 血管造影 (CTA) 的 112 例冠心病患者,男 79 例,女 33 例,年龄 (55.4 ± 12.8) 岁。不稳定型心绞痛 (UAP) 和稳定型心绞痛 (SAP) 诊断标准:静息性心绞痛、初发性心绞痛和恶化性心绞痛及加拿大心血管学会心绞痛分级 (CCSC) \geq II 级的心绞痛为 UAP; CCSCI 级且 2 个月内心绞痛的频度、严重程度及持续时间未增加的心绞痛为 SAP。研究对象入选标准:①窦性心律;②无碘制剂过敏;③无 β 受体阻滞剂禁忌证;④肾功能正常;⑤无 AMI、急慢性全身炎性疾病及肿瘤。检测清晨空腹静脉血总胆固醇 (TC)、LDL-C、HDL。本次研究患者均知情同意,且经中山大学附属第三医院伦理委员会批准。

二、研究方法

1. 320 排 CTA 检查

采用东芝 320 排 CT (东芝 Aquilion One 动态容积 CT) 机进行容积扫描。扫描时每周旋转 350 sm,层厚 0.5 mm,层距 0.25 mm。管电压 120 kV,管电流 450 mAs,探测器 320 排,采用回顾性心电图控扫描。口服 12.5 ~ 100.0 mg 美托洛尔 (倍他乐克) 降心率 ≤ 65 次/分。患者接受严格呼吸训

练。扫描前 3 ~ 5 min 舌下含服硝酸甘油。用双通道高压注射器 (MALLINCKRODT) 通过埋置在肘静脉的 18G 静脉留置针,以 6.00 ml/s 注入 40 ~ 60 ml 非离子对比剂碘普罗胺 (优维显, UHRAVIST 370 mgI/ml) 和后续 20 ml 生理盐水。扫描后采用 Basic Vitrea 2 软件在图像后处理工作站处理采集的数据。观察直径 > 2 mm 的左主干 (LM)、左前降支 (LAD)、左回旋支 (LCX)、右冠状动脉 (RCA)、第 1 对角支 (D1)、第 1 钝缘支 (OM1) 及后降支 (PDA)。

2. 斑块 CT 值测量及易损斑块判断

在重组图像上的冠状动脉外壁和内壁之间面积 > 1 mm² 的组织定义为斑块^[3]。从横轴位、冠状位及矢状位等三个角度测量斑块 (面积 = 1 mm²) CT 值,最后取平均值。根据 CT 值将斑块分为易损斑块及非易损斑块:易损斑块 CT 值 < 50 Hu,非易损斑块 ≥ 50 Hu^[4]。由中山大学附属第三医院放射科从事冠状动脉 CT 成像诊断的 2 名主治医师单独测量斑块 CT 值及判断易损斑块。根据斑块 CT 值将 112 例患者纳入易损斑块组 (1 个及以上的易损斑块 51 例) 和非易损斑块组 (61 例)。

3. 血清测定

以 3 000 r/min 离心清晨空腹静脉血 5 ml,取血清分装, -70°C 冻存待测。hs-CRP 采用比浊法,ET-1、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、IL-6、TNF- α 采用 ELISA 方法。内皮素-1 试剂盒为美国 ADL 公司生产,MMP-9、IL-6、TNF- α 试剂盒为上海西唐公司生产。由中山大学附属第三医院 2 名经验丰富的检验科医师共同完成检测。

4. CAG 检查

320 排 CTA 检查后两周内行 CAG。由 2 名阅片经验丰富的心内科医师单独阅读分辨有无斑块。以 CAG 结果作为金标准,计算 320 排 CT 检测冠状动脉斑块的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值。

三、统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件分析数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较;计数资料采用 χ^2 检验进行比较;危险因素分析采用 Logistic 回归,根据其四分位数将非连续计量资料分为 4 个等级。采用 Kappa 值检验两名放射科医师判断 CT 易损斑块及两名心内科医师判断 CAG 斑块结果的一致性。若两者结果不一致则由两者共同商量取得一致结果。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、评价 320 排 CT 检测冠状动脉易损斑块的临床价值

2 名放射科医师判断 CT 易损斑块及两名心内科医师判断 CAG 斑块结果的一致性较好 (Kappa 值分别为 0.78、0.81)。在 112 例患者的 532 支血管中, CAG 发现斑块 224 例, CTA 发现斑块 253 例, 其中共同发现斑块 212 例。以 CAG 结果作为金标准, 320 排 CT 检测冠状动脉斑块的灵敏度为 90.6%, 特异度为 91.4%, 阳性预测值为 86.7%,

阴性预测值为 94.8%。
二、易损斑块组和非易损斑块组的危险因素比较

易损斑块组的糖尿病、UAP 及 SAP 患者多于非易损斑块组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。易损斑块组双支和多支病变的患者多于非易损斑块组 ($P < 0.001$)。易损斑块组的 MMP-9、IL-6 和 hs-CRP 均高于非易损斑块组 (P 均 < 0.001)。2 组的性别、高血压病、吸烟、年龄、TC、LDL-C、HDL、TC/HDL、内皮素-1 和 TNF- α 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

表 1 易损斑块组与非易损斑块组比较											
组 别	例数	性别(例)		年龄(岁)	高血压病 (例)	糖尿病 (例)	吸烟 (例)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL (mmol/L)	TC/HDL
		男	女								
易损斑块	51	36	15	64.8 \pm 11.8	19	16	20	4.50 \pm 0.80	2.70 \pm 0.58	1.01 \pm 0.21	4.59 \pm 1.15
非易损斑块	61	43	18	61.9 \pm 11.6	20	8	17	4.56 \pm 0.85	2.82 \pm 0.69	1.04 \pm 0.19	4.51 \pm 1.13
χ^2 或 t 值		0.000		1.310	0.244	5.499	1.617	0.382	0.985	0.793	0.370
P 值		0.991		0.194	0.621	0.019	0.204	0.703	0.327	0.429	0.712

续表											
组 别	例数	UAP (例)	SAP (例)	病变(例)			内皮素-1 (pg/L)	MMP-9 (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP (mg/L)
				单	双	多					
易损斑块	51	44	21	13	17	21	1.38 \pm 0.65	5.01 \pm 1.36	16.12 \pm 13.23	31.03 \pm 12.80	4.59 \pm 2.66
非易损斑块	61	7	40	39	9	13	1.22 \pm 0.68	3.78 \pm 1.34	4.95 \pm 2.20	28.60 \pm 14.69	1.31 \pm 1.21
χ^2 或 t 值		62.663	6.667		16.583		1.265	4.805	6.493	0.924	8.13
P 值		< 0.001	0.010		< 0.001		0.209	< 0.001	0.001	0.358	< 0.01

三、危险因素的回归分析
运用 Logistic 回归分析易损斑块的 MMP-9、IL-6、hs-CRP、UAP、SAP、冠状动脉病变数、年龄、糖尿病和吸烟等危险因素。以四分位数将计量资料转换为分类变量, ≥ 3 支冠状动脉病变合并为一

组。0.1 为入选和剔除的界值。Logistic 回归分析结果显示 MMP-9 升高、hs-CRP 升高和 UAP 为易损斑块形成的独立危险因素。IL-6 和冠状动脉病变数的 OR 值分别为 2.14 和 2.10, 两者的 OR 值与 1 相比, 差异均没有统计学意义, 见表 2。

表 2 易损斑块的独立危险因素分析结果					
危险因素	四分位数或分级	回归系数	SE	P 值	OR 值 (95% CI)
MMP-9	3.262、4.134、5.231	0.846	0.368	0.0215	2.33 (1.13 ~ 4.79)
IL-6	3.806、6.327、11.259	0.759	0.409	0.0633	2.14 (0.96 ~ 4.76)
hs-CRP	0.673、2.330、3.583	1.464	0.436	0.0008	4.32 (1.84 ~ 10.15)
病变数	1、2、3	0.741	0.415	0.0743	2.10 (0.93 ~ 4.73)
诊断	1、0	1.466	0.691	0.0339	4.33 (1.12 ~ 16.77)

讨 论

相对于作为诊断冠心病金标准的 CAG, CTA 主要优势有无创性、费用低、门诊即可完成检查, 可判断斑块性质, 适用于冠心病患者的前期筛查、后期观察疗效; 缺点是在诊断中会出现假阳性, 受患者心率影响, 不能用于治疗。由于 320 排 CT 机拥有可覆盖整个心脏的 160 mm 宽探测器, 可提供高度清晰冠状动脉图像。与普及应用最广的 64 排 CT (窄探测器) 螺旋扫描比较, 具有全器官容积成像的 320 排 CT 可避免螺旋扫描导致的阶梯伪影, 从而提高冠状动脉图像质量, 清晰显示易损斑块^[2]。Ropers 等^[3]证实 CT 检测易损斑块的准确性与 IVUS 检测到的冠状动脉易损斑块一致。因此, 为了提高检查成功率、图像质量及易损斑块的检出率, 本研究行 CTA 检查时严格控制心率小于或等于 65 次/分。本研究 CT 检测冠状动脉易损斑块的灵敏度为 90.6%, 特异度为 91.4%, 阳性预测值为 86.7%, 阴性预测值为 94.8%, 其诊断冠状动脉易损斑块的临床价值与文献报道一致^[4]。

本研究重点分析了 MMP-9、IL-6 和 hs-CRP 等炎性因子与易损斑块形成的关系。已有文献报道 MMP-9、IL-6 和 hs-CRP 等炎性因子与易损斑块形成有关^[5-6]。血清 MMP-9 浓度升高与发生致死性心血管事件相关。MMP 有 MMP-2 和 MMP-9, 主要分布在冠状动脉斑块纤维帽肩部。MMP 可降解纤维帽胶原、弹性蛋白等稳定的斑块成分, 故有 MMP 存在的斑块更易破裂、崩解^[6]。CRP 是 IL-6 等炎性因子刺激肝脏后生成的一种炎性标志物, 但行冠状动脉斑块切除术后得到的冠脉标本研究证实血清 CRP 升高的患者局部冠状动脉斑块的 CRP 也升高, CRP 分子可以在血管平滑肌细胞上表达, 提示 hs-CRP 可能是心血管事件的独立危险因素^[7-9]。本研究结果提示 MMP-9、hs-CRP 升高是易损斑块形成的独立危险因素, 而糖尿病、吸烟、性别、年龄等 CAD 的危险因素则不是其独立危险因素。

综上所述, UAP 为 320 排 CTA 检出易损斑块的独立危险因素。IL-6 是不稳定心绞痛病死率增高的一个独立危险因素^[10]。本研究中 IL-6 也最终进入回归方程, 具有预测易损斑块的趋势, 但差异没有显著性的原因可能与样本量较小有关。本研究结果显示病变冠状动脉支数有预测易损斑块的趋势,

因此冠状动脉血管粥样硬化病变越多将来发生心血管事件的可能性就越大。

参 考 文 献

- [1] Fleg JL, Stone GW, Fayad ZA, Granada JF, Hatsukami TS, Kolodgie FD, Ohayon J, Pettigrew R, Sabatine MS, Tearney GJ, Waxman S, Domanski MJ, Srinivas PR, Narula J. Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5 (9): 941-955.
- [2] Qin J, Liu LY, Fang Y, Zhu JM, Wu Z, Zhu KS, Zhang JS, Shan H. 320-detector CT coronary angiography with prospective and retrospective electrocardiogram gating in a single heartbeat: comparison of image quality and radiation dose. *Br J Radiol*, 2012, 85 (1015): 945-951.
- [3] Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation*, 2003, 107 (5): 664-666.
- [4] Dwivedi G, Liu Y, Tewari S, Inacio J, Pelletier-Galarneau M, Chow BJ. Incremental prognostic value of quantified vulnerable plaque by cardiac computed tomography: a pilot study. *J Thorac Imaging*, 2016, 31 (6): 373-379.
- [5] 覃杰, 朱康顺, 刘凌云, 陈俊伟, 陈秀珍, 单鸿. 320 排动态容积 CT 冠状动脉成像的初步应用. *中华医学杂志*, 2010, 90 (7): 478-481.
- [6] 李劲草, 黄冰生, 林桂雄, 程颖. 促红细胞生成素对慢性充血性心力衰竭患者血清脑钠肽、基质金属蛋白酶-9 及左心室质量指数的影响. *新医学*, 2012, 43 (7): 450-453.
- [7] Li J, Li JJ, He JG, Nan JL, Guo YL, Xiong CM. Atorvastatin decreases C-reactive protein-induced inflammatory response in pulmonary artery smooth muscle cells by inhibiting nuclear factor-kappaB pathway. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28 (1): 8-14.
- [8] Kahn SE, Astles JR, Lo SF, Bennett MJ. The AGREE II instrument is helpful for creation of National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines. *Clin Chem*, 2013, 59 (2): 446-447.
- [9] Benedek T, Gyöngyösi M, Benedek I. Multislice computed tomographic coronary angiography for quantitative assessment of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Can J Cardiol*, 2013, 29 (3): 364-371.
- [10] Cui Y, Zheng L, Jiang M, Jia R, Zhang X, Quan Q, Du G, Shen D, Zhao X, Sun W, Xu H, Huang L. Circulating micro-particles in patients with coronary heart disease and its correlation with interleukin-6 and C-reactive protein. *Mol Biol Rep*, 2013, 40 (11): 6437-6442.

(收稿日期: 2016-11-06)

(本文编辑: 杨江瑜)