

- [25] Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis [J]. *Circulation*, 2009, 119(14): 1853-1866.
- [26] Harling L, Rasoli S, Vecht JA, et al. Do antioxidant vitamins have an anti-arrhythmic effect following cardiac surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Heart*, 2011, 97(20): 1636-1642.
- [27] Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M, et al. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): 1457-1465.
- [28] Sakabe M, Shiroshita-Takeshita A, Maguy A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation associated with heart failure but not atrial tachycardia remodeling [J]. *Circulation*, 2007, 116(19): 2101-2109.
- [29] Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy [J]. *Circulation*, 2011, 124(21): 2290-2295.

收稿日期: 2015-04-13

## 虚拟组织学对急性冠状动脉综合征患者斑块评价研究进展

韩雅君<sup>1</sup> 朱慧<sup>1</sup> 王丽媛<sup>1</sup> 综述 何涛<sup>2</sup> 审校

(1. 内蒙古自治区人民医院心内科, 内蒙古 呼和浩特 010017; 2. 内蒙古自治区人民医院急诊科, 内蒙古 呼和浩特 010017)

### Evaluating Plaque in Patients with Acute Coronary Syndrome by Intravascular Ultrasound with Virtual Histology

HAN Yajun<sup>1</sup>, ZHU Hui<sup>1</sup>, WANG Liyuan<sup>1</sup>, HE Tao<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Inner Mongolia People's Hospital, Huhhot 010017, Inner Mongolia, China; 2. Department of Emergency, Inner Mongolia People's Hospital, Huhhot 010017, Inner Mongolia, China)

文章编号: 1004-3934(2015)05-0641-05

中图分类号: R543.3

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.031

**摘要:** 人们一直不断探索冠心病发生发展的病理机制, 积极探索易损斑块、易损病变、易损患者的识别方法, 减少心血管事件。血管内超声虚拟组织学是研究冠状动脉病变特征的简单有效的手段之一。近期对于急性冠状动脉综合征的血管内超声虚拟组织学研究显示薄帽纤维粥样硬化斑块与长期的不良心血管事件相关。冠状动脉不同部位发生易损斑块的概率不同。吸烟、高胆固醇血症与斑块不稳定性相关。他汀类药物可减少斑块容积, 但是对斑块成分的影响仍不明确。目前仍无可靠的血清学标志物显示冠状动脉斑块的易损性。

**关键词:** 急性冠状动脉综合征; 血管内超声; 虚拟组织学

**Abstract:** The pathological mechanism behind the occurrence and development of coronary heart disease (CHD) is a topic that is consistently researched in efforts to reduce cardiac events. The methodology has focused on vulnerable lesions, plaques and patients. Intravascular ultrasound virtual histology is one of the simplest and most effective means to study coronary artery lesion characteristics. The recent virtual histology intravascular ultrasound study about acute coronary syndrome shows that thin-cap fibroatheroma plaques are associated with long-term adverse cardiovascular events. Vulnerable plaques, occur along different stages of coronary artery risk. Cigarette smoking and high cholesterol are both associated with plaque instability. Statins/medicines can reduce plaque volume, but the impact on the plaque composition is still uncertain. There are still no serological markers that show coronary artery plaque vulnerability.

**Key words:** acute coronary syndrome; intravascular ultrasound; virtual histology

众所周知, 急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的主要原因是冠状动脉斑块破裂、侵

蚀或钙化小结引起血栓导致冠状动脉完全或部分闭塞, 也是 ACS 的主要死亡原因<sup>[1]</sup>。既往对于冠状动脉

斑块的研究数据主要来源于尸体解剖,随着影像学的进步,可通过血管内超声、冠状动脉内镜以及光学相干断层扫描等技术进行冠状动脉斑块的观察和研究,进一步探讨冠状动脉斑块发生、发展以及引起心脏事件的机制。当前临床普遍应用的冠状动脉造影检查仅能看到冠状动脉管腔的变化,而不能反映导致管腔变化的冠状动脉管壁状况,血管内超声的应用使冠状动脉壁内斑块的识别成为现实,但是,血管内超声不能识别斑块的成分,血管内超声虚拟组织学(intravascular ultrasound with virtual histology, IVUS-VH)利用反向散射信号进一步分析斑块成分,对深入研究冠状动脉病变具有重要意义,尤其对 ACS 患者的斑块特征和发生发展过程的研究,对减少不良心血管事件和进一步改善 ACS 的治疗策略具有深远的意义,下面就近 3 年来 IVUS-VH 在 ACS 的研究进展进行综述。

### 1 IVUS-VH 对斑块的评价方法

IVUS-VH 是血管内超声的后处理技术,利用反向散射超声射频信号实时重建斑块分类的组织图像,斑块内的不同组织成分显示出不同颜色的像素,Nair 等<sup>[2]</sup>将斑块成分分为 4 个类型:(1)纤维组织:表现为暗绿色,主要成分是胶原纤维,不含脂肪。(2)纤维脂肪组织:淡绿色,是疏松堆积的胶原,具有细胞成分,可能是泡沫细胞开始浸润。通常无坏死核,胆固醇成分也很罕见,如果斑块包含血栓和斑块破裂也常表现为纤维脂肪斑块。(3)坏死核:红色,组织中混合有软的、类脂肪死亡细胞、泡沫细胞和堆积的血细胞。(4)致密钙化:白色。钙化区域缺乏组织学表现。体内虚拟组织学斑块分类根据 2000 年 Kolodgie 等<sup>[3]</sup>提出组织学分类系统发展而来,在这个系统中,冠状动脉病变分为内膜增厚、病理性内膜增厚、纤维粥样硬化斑块、纤维钙化和薄帽纤维粥样硬化斑块(thin-cap fibro-atheroma, TCFA)。TCFA 是典型易损斑块,IVUS-VH 将血管面积狭窄率 >40% 处的坏死核组织 >10% 并且邻近管腔面的斑块定义为 TCFA<sup>[4]</sup>。

### 2 IVUS-VH 斑块成分与不良心血管事件的相关性研究

冠状动脉斑块成分与不良心血管事件的相关研究最值得关注,也是研究热点。人们致力于斑块成分的研究主要是识别高危斑块、高危病变和高危患者,达到及时治疗以减少心血管事件的目的。PROSPECT 研究是目前最重要的评价冠状动脉病变与不良心血管事件的研究<sup>[5]</sup>,PROSPECT 研究包含 697 例 ACS 患者,对 3 支冠状动脉进行 IVUS-VH 检查,平均随访 3.4 年,观察冠状动脉病变与不良心血管事件的关系。

Yun 等<sup>[6]</sup>将入选 PROSPECT 研究的患者根据冠状动脉狭窄程度分成四组,随着冠状动脉管腔狭窄程度增加,最小管腔面积(minimum lumen area, MLA)  $\leq 4 \text{ mm}^2$ 、斑块负荷  $\geq 70\%$  和 TCFA 发生比率增加,冠状动脉狭窄程度最高组斑块破裂比率和坏死核容积最高,3 年不良心血管事件发生率最高,说明不良心血管事件与基础冠状动脉病变相关。另一 PROSPECT 亚组研究将入选患者分成无纤维粥样硬化性斑块(包括病理性内膜增厚或纤维化和/或纤维钙化病变)与 1 个以上纤维粥样硬化病变 2 组。IVUS-VH 确定 2 880 处非罪犯病变中,39.8% 是无纤维粥样硬化性斑块,其中 1 042 处病理性增厚,72 处纤维化,33 处纤维钙化病变,3 年随访中 50 例发生不良心血管事件,43 例与纤维粥样硬化性斑块病变相关。无纤维粥样硬化斑块病变患者临床状态稳定,与 3 年心血管不良事件不相关<sup>[7]</sup>。在 PROSPECT 研究中,其中 93 例患者的 100 支冠状动脉中 105 处非罪犯病变发现 128 处斑块破裂,虚拟组织学分析非罪犯病变斑块破裂较无斑块破裂更常见到纤维粥样硬化斑块,斑块破裂的独立预测因子是病变长度(每增加 10 mm,相对危险度增加 1.3)、最小管腔面积处斑块负荷和 VH-TCFA,但是 3 年随访斑块破裂与无斑块破裂患者的主要心脏不良事件无差异<sup>[8]</sup>。Inaba 等<sup>[9]</sup>对 PROSPECT 研究的 3 233 处非罪犯病变观察重构指数,发现负性重塑具有最小管腔面积,正性重塑具有最大斑块负荷和 TCFA,正性重塑和负性重塑与非罪犯病变引起的不良心血管事件相关。Noto 等<sup>[10]</sup>近期报道对 57 例 ACS 患者的 83 处非罪犯病变进行 IVUS-VH 检查,随访(4.8  $\pm$  1.8)年,随访期间 7 例患者(分析了 13 处非罪犯病变)发生 ACS 和稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)。这些患者斑块面积明显大于无事件患者,两组间斑块负荷无明显差异,但是冠状动脉事件组的致密钙化面积和坏死核面积明显高于非冠状动脉事件组,与 ACS 后的冠状动脉事件明显相关。

以上研究展示了不稳定斑块如 TCFA、斑块破裂、正性重塑、增大的坏死核比率均与长期的不良心血管事件相关,PROSPECT 研究对非罪犯病变的斑块性质研究揭示了 ACS 患者斑块破裂不仅发生在罪犯血管,同时可能发生在非罪犯血管,非罪犯病变的易损斑块可能导致未来的心血管事件,因此积极的稳定斑块治疗非常必要。

### 3 IVUS-VH 斑块成分和血清生物标志物相关研究

ATHEROREMO-IVUS 研究对多种血清生物标志物与斑块成分进行相关分析,包括血管性血友病因子

(von Willebrand factor, vWF)<sup>[11]</sup>、抗胰蛋白酶、巨球蛋白、补体 C3、铁蛋白、结合珠蛋白、纤溶酶原激活剂抑制剂-1<sup>[12]</sup>、超敏 C 反应蛋白<sup>[13]</sup>、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、肿瘤坏死因子- $\beta$ 、肿瘤坏死因子受体 2、 $\gamma$ -干扰素、白介素-6、白介素-8、白介素-10、白介素-18<sup>[14]</sup>、单核细胞趋化蛋白-1、巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$ 、巨噬细胞炎症蛋白-1 $\beta$  和正常 T 细胞表达分泌的活性调节蛋白<sup>[15]</sup>等,同时进行 1 年的心血管不良事件随访。该研究入选了 318 例 ACS 和 263 例 SAP 患者,分析不同斑块成分与血清生物标志物的关系。Sonneveld 等<sup>[11]</sup>发现在 SAP 组 vWF 与斑块负荷增大相关,无论在 ACS 组还是 SAP 组,vWF 与 1 年的不良心脏事件相关。而在 Battes 等<sup>[12]</sup>的研究中研究了一系列的急性期蛋白,结果显示铁蛋白和斑块容积相关,纤溶酶原激活剂抑制剂-1 与 1 年不良事件相关,而急性期蛋白与斑块的易损性不相关。Cheng 等<sup>[13]</sup>对超敏 C 反应蛋白研究结果显示 C 反应蛋白水平与冠状动脉斑块负荷和斑块容量相关,但与病变狭窄和虚拟组织学下薄纤维帽纤维粥样斑块并不相关。C 反应蛋白水平  $>3$  mg/dL 的患者与  $>1$  mg/dL 患者相比,1 年累计心血管事件和全因死亡以及 ACS 发生明显升高。Battes 等<sup>[14]</sup>同时报道了 SAP 组肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平与斑块负荷和 TCFA 病变正相关,白介素-10 和斑块负荷负相关。Cheng 等<sup>[15]</sup>还报道了高水平单核细胞趋化蛋白-1 和巨噬细胞炎症蛋白-1 $\alpha$  以及低水平正常 T 细胞表达分泌的活性调节蛋白与冠状动脉斑块负荷和 TCFA 相关,正常 T 细胞表达分泌的活性调节蛋白与不良事件相关,它可能是有前景的标志物,预测斑块易损性和冠状动脉事件。此外 Siqueira 等<sup>[16]</sup>也报道了 52 例 ACS 患者的 IVUS-VH 检查发现 C 反应蛋白水平与斑块成分并不相关。Seo 等<sup>[17]</sup>报道了 323 例进行 IVUS-VH 检查的患者,根据总胆固醇水平高和低胆固醇两组,结果显示高胆固醇血症与冠状动脉斑块坏死核容积增加相关,高胆固醇血症在使斑块更加复杂方面起了重要作用。

综上所述,无论何种生物标志物都不足以说明其与斑块特性相关,同时也说明冠状动脉粥样硬化斑块成分复杂,而血液中的生物标志物与患者机体状态明显相关,尤其是炎性因子,因而导致研究结果的不确定性。在众多的血清生物标志物中,尚不明确哪个标志物可以预测易损斑块。

#### 4 IVUS-VH 斑块成分和冠状动脉解剖病变特点的相关研究

Wykrzykowska 等<sup>[18]</sup>将 PROSPECT 研究患者的每支冠状动脉以 30 mm 长度为界限分成近段、中段和远段,比较不同部位斑块的特征。发现冠状动脉近段斑

块负荷大,并且含坏死核组织比率高,容易发生冠状动脉事件,但是左主干例外,左主干斑块负荷小,几乎不见 TCFA,与既往研究一致,进一步阐述了左主干发生 ACS 概率低的原因。Hong 等<sup>[19]</sup>观察 1 133 例冠心病患者,根据血管重构指数分成正性重构组和非正性重构组,正性重构组具有更多的坏死核组织和更大的斑块负荷,正性重塑患者的斑块更具有不稳定性。另外通过慢性闭塞病变的组织斑块研究探讨冠状动脉病变进展过程。Guo 等<sup>[20]</sup>观察了 49 例患者 50 处慢性闭塞病变的 IVUS-VH 检查结果,42 处病变为纤维粥样硬化性斑块,具有更多坏死核组织和致密钙化,而无纤维粥样硬化性斑块具有更多纤维组织和纤维脂肪组织,重要的是 60.5% 纤维粥样硬化性斑块的病变在近段参考血管具有 TCFA 特征。通过 IVUS-VH,慢性闭塞病变形态学特征推测慢性闭塞病变形成的可能机制大部分来源于 ACS 和血栓进展,少数是因为动脉粥样硬化进展。通过 IVUS-VH 对冠状动脉病变特征可以进一步了解冠状动脉病变的发生发展机制。

#### 5 IVUS-VH 斑块成分和冠心病危险因素的相关研究

Lee 等<sup>[21]</sup>对 239 例 SAP 患者进行 IVUS-VH 检查,根据有无代谢综合征分成两组,观察两组之间斑块成分的差异,结果显示在 SAP 患者中有无代谢综合征斑块成分无差异。Schoenenberger 等<sup>[22]</sup>观察了 390 例患者的 691 处近段病变的 IVUS-VH 检查结果,结果显示非罪犯血管随着年龄增加斑块负荷明显增加,在任何年龄段男性斑块负荷明显高于女性。年轻患者罪犯血管斑块负荷明显高于非罪犯血管,并且罪犯血管的斑块负荷并不随着年龄而改变。男性患者罪犯血管的斑块形态随着年龄增长易于破裂,非罪犯血管不具有此特征,女性非罪犯血管随着年龄增加斑块形态学与男性相似。近期报道了<sup>[23]</sup>冠状动脉斑块与吸烟和年龄的相关研究,年龄  $\leq 65$  岁的 207 例吸烟患者中血管容积、管腔容积、斑块容积明显小于非吸烟患者。最小管腔处吸烟患者的血管容积、管腔容积、斑块容积明显小于非吸烟患者。相反,在年龄  $>65$  岁的 480 例吸烟患者的斑块容积较非吸烟者大,而血管容积、管腔容积无差异。年龄  $>65$  岁吸烟患者显示更多的斑块破裂和无回声斑块,年龄  $\leq 65$  岁的患者中吸烟可使血管狭窄,导致严重管腔狭窄,而年龄  $>65$  岁的吸烟者具有更多斑块以及斑块不稳定性。

#### 6 IVUS-VH 斑块成分和冠状动脉微循环相关研究

冠状动脉斑块不稳定可能是影响冠状动脉血流的因素之一,有研究<sup>[24]</sup>对无明显狭窄的冠状动脉进行 IVUS-VH 检查,同时进行冠状动脉血流储备检查分成具有微循环功能失调和无微循环功能失调两组,具有

微循环功能失调患者斑块负荷大, TCFA 发生频率高, 调整心血管危险因素后高敏 C 反应蛋白、斑块负荷、冠状动脉微循环失调是 TCFA 发生的危险因素。冠状动脉介入术后无复流/慢血流研究也是临床热点, 无复流/慢血流的危险因素很多, 如急性心肌梗死、糖尿病、微循环状态斑块负荷等, 但是斑块组织特性与无复流/慢血流尚无定论, Ohshima 等<sup>[25]</sup> 观察 101 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉成形术后 ST 段回落与冠状动脉罪犯病变斑块特征的关系, ST 段无回落患者的斑块容积和坏死核容积明显高于 ST 段完全回落和部分回落患者。斑块容积和坏死核容积可能是无复流的原因之一。Ding 等<sup>[26]</sup> 对 10 个研究进行 meta 分析, 分析冠状动脉介入术后远端栓塞是否与冠状动脉斑块成分相关, 入选 872 例 (199 例远端栓塞, 673 例正常血流) ACS 患者, 与介入治疗后正常血流对比, 术后发生远端栓塞具有明显升高的坏死核容积和致密钙化容积, 二者密切相关, 但需大样本研究支持。另一研究<sup>[27]</sup> 发现衰减和溃疡斑块更易发生无复流现象, 衰减的斑块含有更多的纤维脂肪成分, 溃疡斑块含有更多的坏死核和钙化成分。

## 7 通过 IVUS-VH 研究药物对斑块的影响

IVUS-VH 能够在体内观察到冠状动脉斑块的进展和消退, 尤其是可以观察斑块成分的变化, 他汀类药物是目前抗动脉粥样硬化的主要治疗方法, 许多研究利用 IVUS-VH 观察他汀类药物对斑块成分的影响, 评价他汀类药物的抗动脉粥样硬化的作用。2012 年发表的一项 meta 分析<sup>[28]</sup>, 共 17 个研究 2 171 例患者, 结果显示他汀类药物治疗明显减少斑块容积。高剂量和长期治疗亚组斑块容积减少更加明显。如果低密度脂蛋白胆固醇  $< 2.6 \text{ mmol/L}$ , 斑块容积明显减少。与 SAP 患者相比, 他汀类药物使 ACS 患者斑块容积减少 2 倍。坏死核容积有减少趋势。然而他汀类药物并不使纤维组织、纤维脂肪组织和钙化成分变化。他汀类药物可减少动脉粥样硬化性斑块容积, 但斑块成分无明显变化。中国学者报道的中国产瑞舒伐他汀可改变斑块成分, 经过 6 个月的观察, 血脂水平明显下降, 坏死核比率明显下降, 纤维组织明显增加, 瑞舒伐他汀具有稳定斑块的作用<sup>[29]</sup>。近期报道一项普伐他汀和匹伐他汀的对比研究中, 匹伐他汀具有很强的减少病理内膜厚度作用, 尤其是在对不稳定型心绞痛患者, 而对 VH-TCFA 或斑块无影响。普伐他汀具有较弱的减少病理内膜厚度、VH-TCFA 或斑块作用, 他汀类药物应用后增加钙化斑块数量<sup>[30]</sup>。Taguchi 等<sup>[31]</sup> 对 120 例 ACS 患者追踪观察他汀类药物对冠状动脉斑块的消退作用, IVUS-VH 评价短期 (2 ~ 3 周)

和中期 (8 ~ 10 个月) 随访。根据中期评价发现观察者分成两组: 斑块消退组和斑块进展组, 在消退组纤维脂肪成分短期减少, 中期进一步减少 26.7%。纤维组织成分短期和中期均减少。坏死核成分短期倾向于增加, 中期减少。在进展组, 纤维脂肪和纤维组织成分短期和中期均增加, 坏死核成分短期和中期均减少。他汀类药物中期明显减少坏死核成分, 稳定斑块。除他汀类药物影响动脉粥样斑块的相关研究, 近期报道过氧化物酶体增殖体激活受体  $\gamma$  拮抗剂吡格列酮具有抗动脉粥样硬化作用, 与安慰剂对比, 吡格列酮治疗组坏死核成分明显减少, 总斑块容量明显减少, 吡格列酮治疗组使冠状动脉斑块稳定<sup>[32]</sup>。

综上所述, 从对冠状动脉斑块多角度的研究看出其复杂性, 迄今为止, 不能明确冠状动脉斑块发生发展的原因, 也无明确的生物标志物提示斑块的易损性。即使他汀类药物的临床获益明显, 但对斑块成分的影响仍不能确定, 需更多的证据说明他汀类药物临床获益的原因。当前 IVUS-VH 研究明确冠状动脉易损斑块与不良心血管事件相关, 与冠状动脉介入术后无复流/慢血流相关。今后依然有许多问题亟待解决, 如何增加斑块的稳定性、除他汀类药物外是否还有其他新型药物、对易损斑块是否需要积极介入治疗、冠状动脉斑块破裂预测因子、冠状动脉斑块进展和消退的相关因素等, IVUS-VH 可提供斑块特征的信息, 是有效的研究手段。但 IVUS-VH 对冠状动脉斑块的研究仍有其局限性, 包括轴向分辨率不足以发现薄纤维帽、不能识别血栓成分、钙化后组织以及支架的识别。随着科技发展, 会有更加精确、清晰的冠状动脉腔内影像诊断手段应用于临床。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplatelet hemorrhage [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (10): 2054-2061.
- [2] Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al. Coronary plaque classification with intravascular radiofrequency data analysis [J]. *Circulation*, 2002, 106 (17): 2200-2206.
- [3] Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque [J]. *Heart*, 2004, 90 (12): 1385-1391.
- [4] Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Mc Fadden EP, et al. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (11): 2038-2042.
- [5] Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (3): 226-235.
- [6] Yun KH, Mintz GS, Farhat N, et al. Relation between angiographic lesion severity, vulnerable plaque morphology and future adverse cardiac events (from the Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coro-

- nary Tree study)[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(4):471-477.
- [7] Dohi T, Mintz GS, McPherson JA, et al. Non-fibroatheroma lesion phenotype and long-term clinical outcomes: a substudy analysis from the PROSPECT study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(8):908-916.
- [8] Xie Y, Mintz GS, Yang J, et al. Clinical outcome of nonculprit plaque ruptures in patients with acute coronary syndrome in the PROSPECT study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(4):397-405.
- [9] Inaba S, Mintz GS, Farhat NZ, et al. Impact of positive and negative lesion site remodeling on clinical outcomes: insights from PROSPECT [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(1):70-78.
- [10] Noto T, Kameyama T, Satoh T, et al. Association between virtual histology intravascular ultrasound findings and subsequent coronary events in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int Heart J*, 2015, 56(2):157-162.
- [11] Sonneveld MA, Cheng JM, Oemrawsingh RM, et al. Von Willebrand factor in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome. Results of the ATHEROREMO-IVUS study [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(3):577-584.
- [12] Battes LC, Akkerhuis KM, Cheng JM, et al. Circulating acute phase proteins in relation to extent and composition of coronary atherosclerosis and cardiovascular outcome: results from the ATHEROREMO-IVUS study [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3):847-853.
- [13] Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, et al. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(10):1497-1503.
- [14] Battes LC, Cheng JM, Oemrawsingh RM, et al. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: results from the ATHEROREMO-IVUS study [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(1):18-24.
- [15] Cheng JM, Oemrawsingh RM, Akkerhuis KM, et al. Circulating chemokines in relation to coronary plaque characteristics on radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome [J]. *Biomarkers*, 2014, 19(7):611-619.
- [16] Siqueira DA, Sousa AG, Costa Junior Jde R, et al. Correlation between plaque composition as assessed by virtual histology and C-reactive protein [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2013, 101(1):78-86.
- [17] Seo YH, Lee CS, Yuk HB, et al. Hypercholesterolemia and in-vivo coronary plaque composition in patients with coronary artery disease: a virtual histology-intravascular ultrasound study [J]. *Korean Circ J*, 2013, 43(1):23-28.
- [18] Wykrzykowska JJ, Mintz GS, Garcia-Garcia HM, et al. Longitudinal distribution of plaque burden and necrotic core-rich plaques in nonculprit lesions of patients presenting with acute coronary syndromes [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(3 Suppl):S10-18.
- [19] Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, et al. Positive remodeling is associated with vulnerable coronary plaque components regardless of clinical presentation: virtual histology-intravascular ultrasound analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(3):871-876.
- [20] Guo J, Maehara A, Mintz GS, et al. A virtual histology intravascular ultrasound analysis of coronary chronic total occlusions [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81(3):464-470.
- [21] Lee MG, Jeong MH, Kim DH, et al. Can metabolic syndrome predict the vulnerable plaque in patients with stable angina pectoris? Virtual histology-intravascular ultrasound analysis [J]. *J Cardiol*, 2012, 59(3):266-274.
- [22] Schoenenberger AW, Urbanek N, Toggweiler S, et al. Ultrasound-assessed non-culprit and culprit coronary vessels differ by age and gender [J]. *World J Cardiol*, 2013, 5(3):42-48.
- [23] Kang SJ, Mintz GS, Weisz G, et al. Age-related effects of smoking on coronary artery disease assessed by gray scale and virtual histology intravascular ultrasound [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(8):1056-1062.
- [24] Dhawan SS, Corban MT, Nanjundappa RA, et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with higher frequency of thin-cap fibroatheroma [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2):384-388.
- [25] Ohshima K, Ikeda S, Kadota H, et al. Impact of culprit plaque volume and composition on myocardial microcirculation following primary angioplasty in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: virtual histology intravascular ultrasound analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(3):1000-1005.
- [26] Ding S, Xu L, Yang F, et al. Association between tissue characteristics of coronary plaque and distal embolization after coronary intervention in acute coronary syndrome patients: insights from a meta-analysis of virtual histology-intravascular ultrasound studies [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e106583.
- [27] Amano H, Wagatsuma K, Yamazaki J, et al. Virtual histology intravascular ultrasound analysis of attenuated plaque and ulcerated plaque detected by gray scale intravascular ultrasound and the relation between the plaque composition and slow flow/no reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention [J]. *J Interv Cardiol*, 2013, 26(3):295-301.
- [28] Tian J, Gu X, Sun Y, et al. Effect of statin therapy on the progression of coronary atherosclerosis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012, 12:70.
- [29] Yang HB, Zhao XY, Zhao YT, et al. Effects of domestic rosuvastatin on coronary plaque in patients with mild-to-moderate coronary artery stenosis as evaluated by virtual histology-intravascular ultrasound [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(22):1550-1502.
- [30] Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Comparison of the effects of pitavastatin versus pravastatin on coronary artery plaque phenotype assessed by tissue characterization using serial virtual histology intravascular ultrasound [J]. *Heart Vessels*, 2015, 30(1):36-44.
- [31] Taguchi I, Oda K, Yoneda S, et al. Evaluation of serial changes in tissue characteristics during statin-induced plaque regression using virtual histology-intravascular ultrasound studies [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(9):1246-1252.
- [32] Christoph M, Herold J, Berg-Holldack A, et al. Effects of the PPAR $\gamma$  agonist pioglitazone on coronary atherosclerotic plaque composition and plaque progression in non-diabetic patients: a double-center, randomized controlled VH-IVUS pilot-trial [J]. *Heart Vessels*, 2015, 30(3):286-295.

收稿日期:2015-04-13 修回日期:2015-06-17