

## 动脉粥样硬化斑块内出血影像学检查技术进展

贺佳琪 王琳鑫 曹阳 田野

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科,黑龙江 哈尔滨 150001)

**【摘要】** 斑块内出血是动脉粥样硬化易损斑块的重要标志,斑块内出血通过促进游离胆固醇的沉积、巨噬细胞的浸润和坏死核心的扩大增加斑块易损性,进而引发急性心脑血管事件。因此,早期准确地识别斑块内出血对预防不良事件的发生具有重要指导意义。磁共振成像、计算机体层摄影血管造影和血管内成像等影像学检查技术已被证实能识别斑块内出血并判断出血量及出血时间,现对斑块内出血影像学检查技术进展进行综述。

**【关键词】** 斑块内出血;磁共振成像;计算机体层摄影血管造影;血管内成像技术;易损斑块;动脉粥样硬化

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.010

## Imaging Examination Techniques for Atherosclerosis Intraplaque Hemorrhage

HE Jiaqi, WANG Linxin, CAO Yang, TIAN Ye

(Cardiovascular Department, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

**【Abstract】** Intraplaque hemorrhage is an important marker of atherosclerotic vulnerable plaques. Intraplaque hemorrhage increases plaque vulnerability by promoting the deposition of free cholesterol, macrophage infiltration, and enlargement of the necrotic core, leading to acute cardiovascular and cerebrovascular events. Therefore, early accurate identification of intraplaque hemorrhage has important guiding significance for preventing the occurrence of adverse events. Imaging examination techniques such as magnetic resonance imaging, computed tomography angiography and intravascular imaging have been proved to identify intraplaque hemorrhage and determine bleeding volume and bleeding time. This article reviews the progress of imaging examination techniques for intraplaque hemorrhage.

**【Key words】** Intraplaque hemorrhage; Magnetic resonance imaging; Computed tomography angiography; Intravascular imaging techniques; Vulnerable plaque; Atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种全身炎症性疾病,是当今全球尤其是发展中国家人口死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。AS 斑块破裂或糜烂继发的血栓形成可阻塞血管管腔,导致相应器官组织缺血,引发包括心肌梗死和脑卒中在内的多种致死性心脑血管事件。这种血栓形成风险增加并导致管腔快速狭窄的斑块被称为易损斑块<sup>[2]</sup>。斑块内出血(intraplaque hemorrhage, IPH)可通过促进游离胆固醇的沉积、巨噬细胞的浸润和坏死核心的扩大显著增加斑块易损性<sup>[3]</sup>。相关荟萃分析<sup>[4]</sup>表明,IPH 在有症状和无症状颈动脉狭窄患者中普遍存在,并显著增加有症状和无症状颈动脉狭窄患者未来同侧脑卒中风险,风险比率分别为 10.2 和 7.9,颈动脉 IPH 比任何已知的临床危险因素更能预测脑卒中。因此,早期准确地识别 IPH 在有效防治心脑血管事件方面具有重要意义。现对 IPH 影像学检查技术进展进行综述,以期确定适用于科学研究和医

学诊疗的理想的 IPH 影像学检查技术。

### 1 IPH 的形成

AS 病变中结构异常的新生血管是 IPH 的主要来源。新生血管的形成机制尚未完全明确,当前研究认为,缺氧是新生血管形成的主要驱动因素。随着 AS 病变的进展,动脉内膜的厚度逐渐增加,当其超过氧气最大弥散距离时,氧气供应会显著减少,导致血管壁缺氧。除此之外,巨噬细胞等代谢活跃的炎症细胞使 AS 斑块的需氧量增加,进而形成缺氧微环境。在缺氧环境下,血管内皮生长因子等缺氧应答基因的表达上调,促进 AS 斑块内新生血管形成<sup>[5]</sup>。由于新生血管内皮细胞间紧密连接较少甚至缺失,致使内膜缺乏完整性,因而新生血管内的红细胞等血液成分会渗漏至斑块中,形成 IPH<sup>[6]</sup>。新鲜出血时通过免疫组织化学分析如常规 HE 染色可观察到完整或碎裂的红细胞及完整的血小板。随着出血时间的延长,AS 斑块内的红细胞

会被巨噬细胞吞噬并降解,进而形成含铁血黄素<sup>[7]</sup>。

## 2 IPH 的影像学检查技术

组织病理学检查是检测 IPH 的金标准,目前尚无检测 IPH 的标准成像技术,多年来研究人员致力于寻找体内检测 IPH 的理想影像学检查技术。随着影像学检查技术的更新和研究的深入,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、计算机体层摄影血管造影(computed tomography angiography, CTA)以及血管内成像技术已被证实可应用于 IPH 的检测与评估。

### 2.1 高分辨 MRI

高分辨 MRI 是目前检测颈动脉 IPH 的常用方法,其对 IPH 的检测依赖于出血降解物质——含铁血黄素和铁蛋白的磁敏感性。

近期一项荟萃分析<sup>[8]</sup>表明 MRI 识别 IPH 的灵敏度为 87%,特异度为 92%,可作为诊断和排除颈动脉 IPH 的有效成像技术。目前应用于颈动脉 IPH 检测的 MRI 序列包括:三维磁化准备快速采集梯度回波(magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, MP-RAGE)序列、三维时间飞跃法(time of flight, TOF)序列和传统的 T1 加权成像(T1 weighted imaging, T1WI)序列。以组织病理学检查作为参考标准,比较这三种成像序列检测颈动脉 IPH 的准确性。结果表明,MP-RAGE 序列具有最高的敏感度(80%)和特异度(97%)<sup>[9]</sup>。

MP-RAGE 序列诊断颈动脉 IPH 准确性较高的原因在于,纤维组织和富脂坏死核心等具有较长 T1 的斑块成分,因反转恢复准备和脂肪饱和而被抑制,导致 MP-RAGE 序列在 IPH 和背景组织之间具有最高的对比度,有利于观察者精准地识别 IPH。因此,相关临床研究均采用 MP-RAGE 序列作为 MRI 诊断颈动脉 IPH 的标准成像序列。但 MP-RAGE 序列并非无缺陷,其图像质量常受多种因素的影响,如由呼吸或心脏搏动引起的运动、不完全的血流抑制、不完全的脂肪饱和以及信噪比降低等,进而导致诊断准确性降低。这种技术缺陷可通过 MP-RAGE 序列的改进和替代成像序列的研发应用而得到改善。比如,波动伪影和心脏搏动伪影可通过应用心脏门控和后处理,创建一个 CinéMPRAGE 序列来消除。新研发的基于径向的 K 空间恒星轨道叠加 MP-RAGE 相比于笛卡尔 MP-RAGE 具有更强的波动抑制能力、更低的运动灵敏度和更高的图像质量。这些序列不仅克服了传统 MP-RAGE 序列的技术局限,提高了诊断的准确性,而且通过抑制所有背景组织和与波动相关的信号,使自动计算 IPH 体积成为可能<sup>[10]</sup>。

近年新出现的同步非对比剂血管成像和斑块内出血成像(simultaneous non-contrast angiography and intraplaque hemorrhage, SNAP)序列利用物质相位信息进行成像,可在检测 IPH 的同时测量动脉管腔的狭窄程度。相关研究<sup>[11]</sup>通过比较 MP-RAGE 序列和 SNAP 序列检测颈动脉 IPH 的能力,发现 SNAP 序列检测到的颈动脉 IPH 比 MP-RAGE 序列多 70%,SNAP 序列测得的颈动脉 IPH 大小明显大于 MP-RAGE 序列所测的颈动脉 IPH 大小,且 SNAP 序列可检测较小的颈动脉 IPH。该结果表明,SNAP 序列可能是识别颈动脉 IPH 的更敏感的 MRI 序列。但目前 SNAP 序列检测 IPH 的诊断标准尚未建立,需通过未来大规模的科学研究加以明确。

高分辨 MRI 除可准确检测 IPH 外,同时能判断 IPH 的发生时间。Chu 等<sup>[12]</sup>首先报道了不同时期 IPH 在 T1WI、T2 加权成像(T2 weighted imaging, T2WI)以及 TOF 上的表现:新鲜出血(1 周内)在 T1WI 及 TOF 呈高信号,T2WI 呈等或低信号;新近出血(1~6 周)在 T1WI、T2WI 及 TOF 上均呈高信号;陈旧出血(6 周以上)在 T1WI、T2WI 及 TOF 上均呈低信号。由此证明高分辨 MRI 能在诊断 IPH 的同时判断出血时间。

MRI 检测颈动脉 IPH 具有灵敏度高以及与组织学配对良好的优势,能在识别 IPH 的同时判断出血时间,是目前公认的检测颈动脉 IPH 的有效成像技术,并广泛应用于医学研究和临床检查。Singh 等<sup>[13]</sup>通过 MRI 检测不同年龄和性别患者的颈动脉 IPH,发现在所有年龄段,男性颈动脉 IPH 的发生率都高于女性。随着绝经后年龄的增加,女性颈动脉 IPH 的发生率越来越接近男性。这一结果或许可部分解释男女卒中发病率的差异,帮助临床医生更好地预测不良事件的发生风险,进而更加合理地选择 AS 患者的临床干预时间。不仅如此,MRI 还可作为有效的随访工具<sup>[14]</sup>,对颈动脉 IPH 进行动态观察,获取颈动脉 IPH 随时间变化的系列影像,帮助研究人员更好地理解 IPH 与斑块进展之间的关系。

目前,MRI 主要应用于研究颈动脉 IPH 的形成机制及其生物学意义,由于受心脏搏动等因素影响,针对活体冠状动脉 IPH 的 MRI 检测尚存困境。Kuroiwa 等<sup>[15]</sup>通过对尸检心脏冠状动脉进行 MRI 成像并与组织病理学进行对照分析后发现,大多数 T1WI 上的高信号斑块反映 IPH,并具有易损性。因此,MRI 诊断颈动脉 IPH 的标准可能同样适用于冠状动脉。但因颈动脉与冠状动脉解剖结构等的不同,IPH 的具体表现可能存在差异,需进一步研究证实。

在检测冠状动脉 IPH 方面,MRI 比 CTA 具有几个

关键的优势,最终可能使其成为评估冠状动脉 IPH 的首选无创成像技术。首先, MRI 能提供较高的软组织对比度,从而提高诊断的准确性。第二, MRI 不受斑块钙化的影响,钙化会妨碍 CTA 检查时斑块的识别,并导致晚期 AS 患者无法进行腔内评估。第三, MRI 检查无电离辐射,不会对人体造成损伤,这使它成为一种有吸引力的筛查及随访工具。

## 2.2 CTA

CTA 基于 X 射线无法穿透造影剂的原理对血管进行成像,常应用于动脉狭窄程度的评估,并可依据不同的 CT 阈值有效区分 IPH (<25 HU)、脂质 ( $\geq 25$  HU ~ <60 HU) 及钙化 ( $\geq 130$  HU),是一种将形态学与功能学相结合的相对无创的检查技术。

对经 MRI 证实的颈动脉 IPH 进行 CTA 检查发现,斑块内 CT 值可作为 CTA 评估颈动脉 IPH 的影像学指标<sup>[16]</sup>。Saba 等<sup>[17]</sup>以组织病理学作为金标准,观察颈动脉 IPH 的 CT 特征,发现 IPH 与低 CT 值之间存在统计学上的相关性,造影剂注射后以 25 HU 作为阈值诊断颈动脉 IPH 的灵敏度和特异度为 93.22% 和 92.73%。由此建立了 CTA 诊断颈动脉 IPH 的标准。后续研究<sup>[18]</sup>以此标准检测了近期出现前循环缺血性症状患者的双侧颈动脉 IPH,发现症状侧斑块的体积明显增大,IPH 所占比例明显升高,表明 IPH 所占斑块体积百分比在评估斑块易损性方面具有重要意义。在通过 CTA 检测颈动脉 IPH 验证其与脑血管事件相关性的研究中,结果显示颈动脉 IPH 的绝对体积、斑块脂质含量与同侧脑血管事件之间存在显著的相关性。此外,IPH 与脂质的体积比值与脑血管事件具有强相关性<sup>[19]</sup>。这些研究不仅证实了 CTA 检测颈动脉 IPH 的能力,同时提示斑块内成分的含量分析,在有效评估斑块易损性和预测未来不良事件风险方面具有重要价值。

对于存在 MRI 检查禁忌的患者,CTA 可作为检测与评估 IPH 的替代技术,且分辨率更高,成像更迅速及应用范围更广。但因 IPH、脂质或坏死核心和钙化等成分常同时存在于斑块内,组织学上的复杂性使 CTA 检测 IPH 的准确性降低,这一技术局限可通过相关图像分析技术的应用得到改善。近期研究<sup>[20]</sup>证实,CTA 获取的斑块图像通过基于三维双超声的半自动分析技术进行分析,能量化颈动脉斑块的形态和组织成分,甚至能检测到斑块内成分的微小变化,为更完整的斑块内成分评估提供帮助,并有助于量化斑块的进展及治疗后的转归。

## 2.3 血管内成像技术

近年来,腔内影像学技术发展迅速,血管镜在描述

动脉壁的形态方面表现优异,广泛应用于评估冠状动脉斑块特征。血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 和光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT) 能准确地识别斑块表型及斑块成分,具有与组织病理匹配度高的优势。这些技术作为识别 IPH 的潜在工具,其检测 IPH 的能力已在一些研究中得到初步验证。

血管镜通过直接观察血管腔内 AS 斑块的形态和颜色评估其特征。Kawai 等<sup>[21]</sup>根据血管镜下颈动脉斑块颜色强度,将其分为白色斑块、黄色斑块和红色斑块。通过对比组织病理学结果,认为血管镜下的红色斑块可能代表内含较大坏死核心和 IPH 的薄纤维帽斑块,该研究证实血管镜能识别颈动脉 IPH。目前有两种类型的血管镜,非阻塞型血管镜和阻塞型血管镜。阻塞型血管镜通过球囊扩张阻断血流,从而观察血管腔,因此检查过程中可能会引发组织器官的缺血。非阻塞型血管镜通过向导管与光纤之间注入低分子右旋糖酐来获得视野,在整个图像采集过程中能保持足够的血流,相较于阻塞型血管镜更加安全,更适于临床的广泛应用。

IVUS 是一种基于导管的超声成像技术,可根据回声特性判断病变的性质,精确地测定管腔和血管的大小。其主要优势在于具有较深的组织穿透力,可提供整个血管壁的横截面图像,是当前最常用的冠状动脉腔内成像技术。AS 斑块的回声衰减、斑块内无回声区域以及散在点状钙化等 IVUS 特征与 AS 斑块的不稳定性和发生心血管事件的高风险相关。相关研究<sup>[22]</sup>通过对尸检心脏的冠状动脉进行 IVUS 成像,并与组织病理学进行配对分析后发现,IPH 组斑块具有更大的斑块负荷,无回声区域出现频率更高。因此笔者认为 IVUS 成像中较大斑块负荷病变中的小无回声区域可能是 IPH。IVUS 成像的主要局限性在于,因分辨率较低,无法准确地识别 AS 斑块的细微特征。

OCT 基于光学信号的采集和分析方法,可从光学散射介质中获取 10 ~ 20  $\mu\text{m}$  分辨率的图像,是目前冠状动脉腔内评估 AS 斑块最精准的成像技术。Hoshino 等<sup>[23]</sup>在对 1 例不稳定型心绞痛患者进行定向性冠状动脉斑块旋切术前,对病变部位进行 IVUS 和 OCT,IVUS 表现为表浅的新月形无回声斑块,OCT 表现为边界清晰的新月形低信号区域,并对包含上述新月形区域的手术样本进行组织病理学分析,显示 AS 斑块纤维组织内有出血和聚集的巨噬细胞。这是对组织学相关 IPH 在 OCT 上表现的首次描述。表明 OCT 是直接检测冠状动脉 IPH 的有效成像技术。同时,OCT 能准确地检测斑块内新生血管,并观察其三维结构<sup>[24]</sup>,通

通过对斑块内新生血管的检测来间接评估 IPH。该成像技术的应用不仅能完善斑块易损性的评估,而且为制定抗新生血管生成或促进新生血管成熟,防止 IPH 发生及 AS 斑块进展的策略提供了新的基础。OCT 是目前分辨率最高的腔内成像技术,因此在检测 AS 斑块特征方面其准确性明显高于 IVUS,但受组织穿透力较低的影响,其对深部组织的识别远不如 IVUS。

血管内成像技术作为一种有创性检查,其临床应用范围受限。但与 MRI 和 CTA 相比,血管内成像技术能更直观和准确地描述 AS 斑块特征,其应用也为冠状动脉 IPH 的检测提供了新的方向。尽管目前仅有血管内成像对冠状动脉 IPH 的描述,尚无冠状动脉 IPH 的诊断标准,但预计未来研究通过对大量 AS 斑块行冠状动脉血管内成像检查及病理学分析,能建立明确的诊断标准。冠状动脉 IPH 腔内影像学诊断标准的建立,将有助于更加全面地评估斑块易损性,预测远期恶性心血管事件的发生风险,优化高危患者的管理,从而有效地降低心血管事件的发病率和死亡率。

### 3 展望

上述讨论的方法都是目前针对 IPH 的有效影像学检查技术,考虑到各种成像技术均有其内在缺陷,因此,多种成像方式的结合可能会进一步提高检测 IPH 的准确性,有利于医学研究及临床应用的推广。预计未来新型混合成像技术的应用及血管内成像技术的发展,将更加准确地获取斑块形态及病理学特征,进而更好地理解斑块不稳定的机制和心脑血管事件的发病机制,进一步完善并优化 AS 患者的风险评估及临床治疗方案,从而改善患者预后。

### 参考文献

- [1] Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease [J]. *Cir Res*, 2016, 118(4):535-546.
- [2] Schaar JA, Muller JE, Falk E, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(12):1077-1082.
- [3] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(24):2316-2325.
- [4] Schindler A, Schinner R, Altaf N, et al. Prediction of stroke risk by detection of hemorrhage in carotid plaques: meta-analysis of individual patient data [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(2 Pt 1):395-406.
- [5] Sluimer JC, Gasc JM, van Wanroij JL, et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(13):1258-1265.
- [6] Sluimer JC, Kolodgie FD, Bijnens APJ, et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17):1517-1527.
- [7] Kodama T, Narula N, Agozzino M, et al. Pathology of plaque hemorrhage and neovascularization of coronary artery [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2012, 13(10):620-627.
- [8] Zhou T, Jia S, Wang X, et al. Diagnostic performance of MRI for detecting intraplaque hemorrhage in the carotid arteries: a meta-analysis [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(10):5129-5138.
- [9] Ota H, Yamykh VL, Ferguson MS, et al. Carotid intraplaque imaging at 3.0-T MR imaging: comparison of the diagnostic performance of three T1-weighted sequences [J]. *Radiology*, 2010, 254(2):551-563.
- [10] McNally JS, Kim SE, Mendes J, et al. Magnetic resonance imaging detection of intraplaque hemorrhage [J]. *Magn Reson Insights*, 2017, 10:1-8.
- [11] Li D, Zhao H, Chen X, et al. Identification of intraplaque hemorrhage in carotid artery by simultaneous non-contrast angiography and intraplaque hemorrhage (SNAP) imaging: a magnetic resonance vessel wall imaging study [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(4):1681-1686.
- [12] Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study [J]. *Stroke*, 2004, 35(5):1079-1084.
- [13] Singh N, Moody AR, Zhang B, et al. Age-specific sex differences in magnetic resonance imaging-depicted carotid intraplaque hemorrhage [J]. *Stroke*, 2017, 48(8):2129-2135.
- [14] Kim S, Kwak HS, Hwang SB, et al. Dynamic change of carotid intraplaque hemorrhage volume in subjects with mild carotid stenosis [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 105:15-19.
- [15] Kuroiwa Y, Uchida A, Yamashita A, et al. Coronary high-signal-intensity plaques on T1-weighted magnetic resonance imaging reflect intraplaque hemorrhage [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2019, 40:24-31.
- [16] 余浩佳, 丁玉宝, 张慧, 等. 64 层螺旋 CTA 评估颈动脉粥样硬化斑块内出血的应用价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(15):3710-3712.
- [17] Saba L, Francone M, Bassareo PP, et al. CT attenuation analysis of carotid intraplaque hemorrhage [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(1):131-137.
- [18] Saba L, Lanzino G, Lucatelli P, et al. Carotid plaque CTA analysis in symptomatic subjects with bilateral intraparenchymal hemorrhage: a preliminary analysis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(9):1538-1545.
- [19] Saba L, Micheletti G, Brinjikji W, et al. Carotid intraplaque-hemorrhage volume and its association with cerebrovascular events [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(10):1731-1737.
- [20] Chrencik MT, Khan AA, Luther L, et al. Quantitative assessment of carotid plaque morphology (geometry and tissue composition) using computed tomography angiography [J]. *J Vasc Surg*, 2019, 70(3):858-868.
- [21] Kawai K, Fujii K, Shirakawa M, et al. Comparison of angiography and histopathology for the evaluation of carotid plaque characteristics: an ex vivo validation study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(2):231-239.
- [22] Matsumura M, Mintz GS, Kang SJ, et al. Intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopic features of coronary lesions with intraplaque hemorrhage [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(11):1222-1228.
- [23] Hoshino M, Yonetsu T, Yuki Y, et al. Optical coherence tomographic features of unstable coronary lesions corresponding to histopathological intraplaque hemorrhage evaluated by directional coronary atherectomy specimens [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(14):1414-1415.
- [24] Amano H, Koizumi M, Okubo R, et al. Comparison of coronary intimal plaques by optical coherence tomography in arteries with versus without internal running vasa vasorum [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(10):1512-1517.

收稿日期:2020-05-15