

# 虚拟组织学血管内超声下探讨铁离子水平与冠状动脉粥样硬化斑块成分的关系

刘强, 刘灿章, 伊鑫, 高腾, 闫杰\*

(华北理工大学附属医院, 河北 唐山 063000)

**摘要:** **目的** 在虚拟组织学血管内超声 (VH-IVUS) 下探讨铁离子水平高低与冠状动脉粥样硬化斑块成分的相关性分析。**方法** 选取2021年9月至2022年9月在华北理工大学附属医院心血管内科一病区住院行冠状动脉造影术及虚拟组织学血管内超声 (VH-IVUS) 检查的102名冠心病患者为研究对象, 通过VH-IVUS定量分析冠脉血管最狭窄处斑块的最大厚度、斑块最小厚度、偏心指数、外弹力膜面积、管腔面积、斑块面积、斑块负荷、坏死组织面积、钙化组织面积、纤维组织面积、脂肪组织面积, 且筛选出不稳定型斑块。依据患者铁离子水平中位数将所有患者分为高铁离子组 (49名) 与低铁离子组 (53名), 比较两组间冠状动脉粥样硬化斑块成分差异并分析铁离子水平与冠状动脉粥样硬化斑块成分的关系及预测斑块的稳定性。**结果** 高铁离子组患者的总胆固醇水平高于低铁离子组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 高铁离子组患者的最大斑块厚度高于低铁离子组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 高铁离子组患者坏死组织面积大于低铁离子组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 高铁离子组患者斑块较铁离子组斑块不稳定, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); ROC曲线结果分析: 铁离子水平预测冠状动脉斑块的ROC曲线下的面积为0.746[95%CI(0.650, 0.842),  $P < 0.01$ ]; 临界值取时14.35  $\mu\text{mol/L}$ , 诊断特异性度为0.941, 敏感度为0.565, 约登指数为0.506。**结论** 铁离子水平高低与冠状动脉粥样硬化斑块成分有关, 且对斑块稳定性有一定的预测价值。

**关键词:** 铁离子; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 血管内超声; 虚拟组织学

**中图分类号:** R825.4

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.41.025

**本文引用格式:** 刘强, 刘灿章, 伊鑫, 等. 虚拟组织学血管内超声下探讨铁离子水平与冠状动脉粥样硬化斑块成分的关系[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(41): 141-145.

## Study on the Relationship Between Iron Level and the Composition of Coronary Atherosclerotic Plaque by Virtual Histology Intravascular Ultrasound

LIU Qiang, LIU Can-zhang, YI Xin, GAO Teng, YAN Jie\*

(Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei 063000)

**ABSTRACT: Objective** to investigate the correlation between iron level and the composition of coronary atherosclerotic plaque by virtual histological intravascular ultrasound (VH-IVUS). **Methods** From September 2021 to September 2022, 102 patients with coronary heart disease who were hospitalized in Cardiovascular Medicine Ward 1 of the Affiliated Hospital of North China University of Technology were examined by coronary angiography and VH-IVUS. The maximum thickness, minimum plaque thickness, eccentricity index, elastic membrane area, lumen area, plaque area, plaque load, necrotic tissue area, calcified tissue area, fibrous tissue area and adipose tissue area were quantitatively analyzed by VH-IVUS, and unstable plaques were selected. According to the median iron level, all patients were divided into high iron group ( $n=49$ ) and low iron group ( $n=53$ ). The differences of coronary atherosclerotic plaque composition between the two groups were compared and the relationship between iron level and coronary atherosclerotic plaque composition was analyzed and the stability of plaque was predicted. **Results** The level of total cholesterol in high iron ion group was significantly higher than that in low iron ion group ( $P < 0.05$ ), and the maximum plaque thickness in high iron ion group was significantly higher

**作者简介:** 第一作者: 刘强 (1996-), 男, 研究生在读, 研究方向: 冠脉介入。

**通信作者\*:** 闫杰 (1989-), 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 冠脉介入、冠脉腔内影像学。

than that in low iron ion group ( $P < 0.05$ ). The area of necrotic tissue in high iron ion group was significantly larger than that in low iron ion group ( $P < 0.05$ ). The plaque in high iron ion group was more unstable than that in low iron ion group, and the difference was statistically significant,  $P < 0.05$ . The area under the ROC curve predicted by iron ion level was 0.746 95%CI (0.650 ~ 0.842),  $P < 0.01$ . When the critical value was 14.35  $\mu\text{mol/L}$ , the diagnostic specificity was 0.941, sensitivity was 0.565, and Yoden's index was 0.506. **Conclusion** The level of iron ion is related to the composition of coronary atherosclerotic plaque and has a certain predictive value for plaque stability.

**KEY WORDS:** iron ion; coronary atherosclerotic heart disease; intravascular ultrasound; virtual histology

## 0 引言

随着社会经济的发展,我国心血管疾病危险因素流行趋势明显,导致心血管疾病发病率明显增高,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病是导致心血管事件发生的首要原因<sup>[1]</sup>。随着人们对冠状动脉粥样硬化性心脏的认识,对其危险因素的认识也慢慢更加深入,人们对冠心病发病危险因素不断深入了解,一些非传统因素也慢慢被人们知晓<sup>[2-3]</sup>。铁是机体必不可少的一种微量元素,铁代谢相关指标参与维持细胞线粒体功能、DNA合成及修复,使细胞保持正常形态和功能<sup>[4]</sup>,铁代谢失衡将会影响机体各种组织及器官。因此铁离子水平与冠心病的发生发展密不可分。虚拟组织学血管内超声(virtual histology intravenous ultrasound, VH-IVUS)是一种建立在心脏介入技术基础上的新型血管腔内成像技术,可对冠状动脉粥样斑块的成分及管腔面积大小进行定量分析<sup>[5]</sup>。本研究在VH-IVUS下探讨铁离子水平与冠状动脉粥样斑块成分的相关性及斑块稳定性,指导临床医生治疗降低冠心病的死亡率。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2021年9月至2022年9月在华北理工大学附属医院心血管内科一病区住院行冠状动脉造影术及VH-IVUS检查的102名冠心病患者作为研究对象,男69例,女33例,年龄33~82

岁,平均(60.8 $\pm$ 9.1)岁;依据患者入院后铁离子水平中位数将所有患者分为高铁离子组(49名)与低铁离子组(53名),其中低铁离子组男性(34名)女性(15名),平均年龄(58.6 $\pm$ 10.1)岁,高血压(28名),糖尿病(7名),吸烟(17名),饮酒(14名);高铁离子组男性(35名),女性(18名),平均年龄(60.0 $\pm$ 12.5)岁,高血压(25名),糖尿病(18名),吸烟(21名),饮酒(19名);纳入标准:①冠状动脉造影术结果符合冠心病诊断(左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉任何一支血管狭窄 $\geq$ 50%)。②VH-IVUS数据完整、图像清晰。③斑块稳定性的诊断标准符合《2018年血管内超声在冠脉疾病中应用的专家共识》:VH-IVUS评估不稳定型斑块标准:血管横截面狭窄率 $>$ 40%,坏死组织面积占比 $>$ 10%斑块横截面积并靠近管腔壁,且至少可见于3个连续横截面。排除标准:(1)严重的心力衰竭,重症心肌炎、心肌病,恶性心律失常,重症心脏瓣膜病,主动脉夹层,肺血栓栓塞症的患者;(2)严重的肝脏、肾脏、呼吸功能不全及其他严重的慢性疾病;(3)严重的血液系统疾病等;(4)传染病,性病,自身免疫病,恶性肿瘤及精神异常的患者;(5)处于妊娠期或哺乳期或既往发生过产后大出血的女性患者;(6)VH-IVUS导管无法通过病变处;(7)支架内在狭窄行VH-IVUS检查患者。

### 1.2 方法

(1)采集标本:患者入院第二天清晨空腹静脉血;(2)冠脉造影:以Seldinger法穿刺右

侧桡动脉，置入桡动脉鞘，经鞘注射肝素及硝酸甘油后送入造影导管，使用Siemens Axiom Artis Zee Ceiling数字减影血管造影机行左、右冠状动脉造影；（3）VH-IVUS检查：在冠状动脉造影术的基础上，使用Volcano S5i血管内超声仪行VH-IVUS检查，探头型号Eagle Eye Platinum 85900P，直径2.5F，频率20 MHz。将VH-IVUS探头送入目标冠脉血管远端，连接回撤装置，自动回撤（速度：1mm/s）至目标血管近端并记录影像，将结果保存至光盘。

### 1.3 图像分析

由2名具有5年以上心血管介入经验的主任医师通过VH-IVUS测量罪犯病变血管最狭窄处的斑块图像斑块的厚度、斑块最小厚度、偏心指数、外弹力膜面积、管腔面积、斑块面积、斑块负荷、坏死组织面积、钙化组织面积、纤维组织面积、脂肪组织面积。

### 1.4 观察指标

（1）两组患者的一般资料比较，性别、年龄、高血压、糖尿病、饮酒；（2）两组患者血清生化指标的比较，血清生化指标包括肌酐、尿酸、甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白；（3）两组患者VH-IVUS斑块特点比较：VH-IVUS斑块特点包括斑块的厚度、斑块最小厚度、偏心指数、外弹力膜面积、管腔面积、斑块面积、斑块负荷、坏死组织面积、钙化组织面积、纤维组织面积、脂肪组织面积；（4）高铁离子水平组与低铁离子水平组的斑块稳定性的比较；（5）铁离子水平预测斑块稳定性，采用ROC曲线分析对铁离子水平与冠脉斑块稳定性的相关性进行分析。

### 1.5 统计分析

采用SPSS 25.0统计分析软件。计量资料采用K-S检验进行正态性检验，满足正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 $t$ 检验；非正态分布者以中位数（上，下四分位数）表示，组间比较采用秩和检验。计数资料采用卡方检验。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析铁离子对冠脉斑块稳定性的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 分析结果

### 2.1 两组患者一般资料之间比较

高铁离子水平组与低铁离子水平组在性别、年龄、高血压、冠心病、吸烟、饮酒一般资料比较中差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )；高铁离子水平组糖尿病人数高于低铁离子组，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表1。

### 2.2 两组患者生化指标之间比较

高铁离子水平组与低铁离子水平组在肌酐、尿酸、低密度脂蛋白、甘油三酯之间的比较中差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )；高铁离子水平组的总胆固醇水平高于低铁离子水平组，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表2。

### 2.3 两组患者VH-IVUS下斑块成分比较

高铁离子水平组与低铁离子水平组在斑块最小厚度、偏心指数、外弹力膜面积、管腔面积、斑块面积、斑块负荷、钙化组织面积、纤维组织面积、脂肪组织面积的比较中均无统计学意义( $P > 0.05$ )；高铁离子水平组的最大斑块厚度、坏死组织面积均大于低铁离子水平组，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表3。

### 2.4 铁离子水平预测斑块稳定性

表1 高铁离子水平组与低铁离子水平组一般资料的比较

组别	年龄	男/女(例)	吸烟史(例)	饮酒史(例)	高血压(例)	糖尿病(例)
低铁离子组( $n=49$ )	59.2±8.7	32/15	17	14	28	7
高铁离子组( $n=53$ )	61.2±9.5	55/18	21	19	25	18
$t/\chi^2$ 值	0.359	0.131	0.265	0.616	1.015	5.328
$P$ 值	0.019	0.718	0.607	0.432	0.314	0.021

表 2 高铁离子水平组与低铁离子水平组常规生化资料的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	尿酸 ( $\mu\text{mol/L}$ )	肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	总胆固醇 ( $\text{mmol/L}$ )	甘油三酯 ( $\text{mmol/L}$ )	低密度脂蛋白 ( $\text{mmol/L}$ )
低铁离子组	59.92 ± 8.75	319.00 ± 84.17	4.28 ± 0.82	1.61 ± 1.01	2.77 ± 0.89
高铁离子组	61.58 ± 9.46	318.49 ± 97.60	4.90 ± 1.19	1.81 ± 1.40	3.07 ± 0.88
t 值	-0.070	0.028	-3.050	-0.828	0.410
P 值	0.945	0.978	0.003	-1.697	0.093

表 3 两组患者 VH - IVUS 下 斑块特点比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	斑块最大厚度 (mm)	斑块最小厚度 (mm)	偏心指数	外弹力膜面积 ( $\text{mm}^2$ )	管腔面积 ( $\text{mm}^2$ )
低铁离子组 (n=49)	1.30 ± 0.23	0.46 ± 0.30	5.70 ± 5.80	12.51 ± 5.14	2.71 ± 1.08
高铁离子组 (n=53)	1.50 ± 0.44	0.50 ± 0.40	5.40 ± 4.12	12.54 ± 4.55	2.80 ± 0.81
t 值	-3.019	-0.517	0.291	-0.330	-0.498
P 值	0.003	0.607	0.772	0.974	0.620

续表 3

斑块面积 ( $\text{mm}^2$ )	斑块负荷 (%)	坏死组织面积 ( $\text{mm}^2$ )	钙化组织面积 ( $\text{mm}^2$ )	纤维组织面积 ( $\text{mm}^2$ )	脂肪脂质面积 ( $\text{mm}^2$ )
9.09 ± 4.12	72.04 ± 12.34	0.33 ± 0.20	3.64 ± 2.48	1.77 ± 1.37	15.75 ± 12.71
9.61 ± 4.69	74.81 ± 9.20	0.61 ± 0.4	3.15 ± 2.66	1.86 ± 1.25	15.58 ± 11.48
-0.584	-1.291	-4.439	-0.231	-0.357	0.066
0.560	0.200	0.000	0.818	0.722	0.947

高铁离子水平组的斑块稳定较低铁离子水平组差，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表4。ROC曲线(图1)显示，铁离子水平预测冠状动脉斑块的ROC曲线下的面积为0.746[95%CI(0.650,0.842),  $P < 0.01$ ]; 临界值取时14.35  $\mu\text{mol/L}$ , 诊断特异性度为0.941, 敏感度为0.565, 约登指数为0.506。

表 4 高铁离子组与低铁离子组患者与斑块稳定性的比较

组别	不稳定性斑块 (例)
低铁离子组 (n=49)	35
高铁离子组 (n=53)	50
$\chi^2$ 值	9.623
P 值	0.002

### 3 讨论

自从1981年Sullivan首次提出“铁假说”，认为铁储量增加会提高冠心病的发病率<sup>[6]</sup>。铁离子作为人体血液指标常规检查，具有简单方便获取其数值特点，因此各国学者就开始对铁离子相关指标与冠心病的关系进行研究。铁离子能促进巨噬细胞及平滑肌细胞对低密度脂蛋白的氧化修饰，更易破坏细胞内皮，加速其被吞噬形成泡沫细胞，促进动脉粥样硬

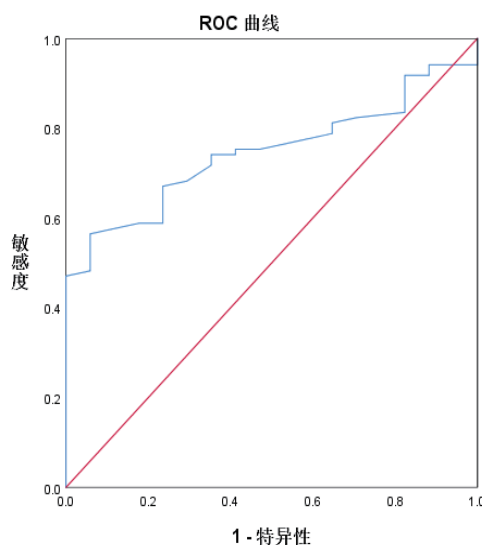


图 1 以铁离子水平预测斑块稳定性 ROC 曲线化的形成<sup>[7]</sup>。同时在动物实验中也研究表明，血清铁能促进自由基的形成增加其活性，活化的自由基可进一步损害血管内皮及心肌细胞膜系统，加速粥样硬化的形成及降低心肌细胞膜的电稳定性<sup>[7]</sup>。在国内外许多学者研究发现随着铁离子水平的增高，冠状动脉粥样硬化斑块形成的几率更高，应用铁螯合剂治疗后冠状动脉斑块硬化明显好转<sup>[8-10]</sup>。

很多研究通过回归分析、荟萃分析等得出<sup>[11-12]</sup>当铁离子水平增加冠脉斑块的稳定降

低，斑块破裂就容易破裂，急性心肌梗死的发生率就越高。近年来由于冠状动脉造影的普及和冠状动脉内超声成像技术的进展，对不同冠心病病人的斑块性质有了更清晰的认识，从临床角度来看冠状动脉硬化斑块基本上分为两类稳定型斑即纤维帽较厚而脂质池较小，另外一种是不稳定斑块其纤维帽薄而脂质池较大易于破裂<sup>[13]</sup>。VH-IVUS通过心导管将超声探头送入冠状动脉内，能够提供高分辨率的血管断层图像，并通过虚拟组织学成像技术对斑块成分进行定量分析更好更准确地评估斑块的稳定性，从而更加全面而准确地评估病情<sup>[14]</sup>。

冠状动脉斑块的破裂是急性心血管事件发生的病理学基础，故准确评估斑块的性质对冠心病的治疗决策及预后评价有着重要的价值。有研究表明在血管超声进行斑块分析坏死组织面积越大斑块稳定性越差<sup>[15-16]</sup>。本研究提示高铁离子组中坏死组织面积明显高于低铁离子组，高铁离子组斑块的稳定性较差，与上述研究一致，说明随着铁离子水平的升高，斑块中坏死成分含量也逐步增加，而坏死成分的含量越高，斑块破裂风险越高。本研究通过血管内超声分析铁离子水平与斑块成分及稳定性的密切相关，有利于鉴别冠心病患者的冠状动脉狭窄处斑块稳定与否。血管内超声检查费用高昂，而血液指标中铁离子价格低且更容易获取，因此通过铁离子水平的高低更容易让临床医生发现冠心病患者斑块的稳定性与否，通过干预手段降低冠心病死亡率的发生。

综上所述，铁离子水平的高低可以预测冠状动脉斑块稳定性，从而指导临床医生的诊疗。但是本研究样本量有限，且为单中心研究，仅通过VH-IVUS一种方式对斑块成分进行评估，所以还有待于大样本、多中心、多种斑块成分评估方式的研究去进一步探讨铁离子水平与斑块成分之间的相关性。

#### 参考文献

[1] 胡盛寿,杨跃进,郑哲,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].

- 中国循环杂志,2019,34(3):12.
- [2] Kannel W. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study[J]. *Ann Intern Med*, 1971, 74.
- [3] Kannel W B, Schatzkin A. Risk Factors Analysis[J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 1983, 26:309–332.
- [4] Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, et al. A red carpet for iron metabolism[J]. *Cell*, 2017, 168(3):344–361.
- [5] KITAHARA S, KATAOKA Y, SUGANE H, et al. In vivo imaging of vulnerable plaque with intravascular modalities: its advantages and limitations[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(5):1461–1479.
- [6] Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk[J]. *Lancet*, 1981, 317:1293–1294.
- [7] Galesloot TE, Janss LL, Burgess S, et al. Iron and hepcidin as risk factors in atherosclerosis: what do the genes say?[J]. *BMC Genetics*, 2015, 16(1):79–79.
- [8] McCord JM. Is iron sufficiency a risk factor in ischemic heart disease?[J]. *Circulation*, 1991, 83(3):1112–1114.
- [9] Ahluwalia N, Genoux A, Ferrieres J, et al. Iron status associated with carotid atherosclerotic plaques in middle-aged adults[J]. *J Nutr*, 2010, 140(4):812–816.
- [10] Yuan X M, Li W, Olsson A G, et al. Iron in human atheroma and LDL oxidation by macrophages following erythrophagocytosis[J]. *Atherosclerosis*, 1996, 124(1):61–73.
- [11] Sung K C, Kang S M, Cho E J, et al. Ferritin Is Independently Associated With the Presence of Coronary Artery Calcium in 12033 Men[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology*, 2012, 32(10):2525.
- [12] Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R. Body iron stored and the risk of coronary heart disease[J]. *NEJM* 1994, 331:1159–1160.
- [13] Moroz C, Bessler H, Katz M, et al. Elevated serum ferritin level in acute myocardial infarction[J]. *Biomed Pharmacother*, 1997, 51:126–130.
- [14] 李俊峡, 鹰津良树, 宫本忠司, 等. 急性冠状动脉综合征与稳定型心绞痛患者冠状动脉病变的血管内超声比较研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2004(04):15–17.
- [15] 王景芳, 邓斌. 血管内超声的临床应用进展[J]. *海南医学*, 2021, 32(19):2555–2560.
- [16] 黄爽, 吉维, 楚天舒. 血管内超声应用于冠状动脉介入治疗中的最新研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(11):1137–1139+1144.