

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00662

血管内光学相干成像技术检测易损斑块研究进展

张丽伟¹, 盖鲁粤²

- 1. 解放军总医院第一附属医院心内科, 北京 100048
- 2. 解放军总医院心内科, 北京 100853

[摘要] 动脉粥样硬化斑块破裂引发血栓形成是临床急性冠脉综合征的根本原因。易损斑块的早期识别与及时处理是避免临床心血管事件的关键。目前已经有影像学方法应用于冠脉内易损斑块的检测, 但易损斑块的形态学及其破裂导致血栓形成的机制仍是临床医生关注的重点。血管内光学相干成像技术(OCT)是一种基于心脏导管的检查方法, 它利用近红外光, 可获取高达 10 μm 分辨率的影像, 从而在细胞水平实现体内血管壁微结构成像。随着新一代频域 OCT(FD-OCT)的发展, 这一技术在易损斑块研究中发挥积极作用。现将 OCT 在易损斑块相关研究中的进展作一综述。

[关键词] 易损斑块; 急性冠脉综合征; 薄纤维帽动脉斑块; 血管内光学相干成像

[中图分类号] R 541.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)06-0662-06

Intravascular optical coherence tomography in detecting vulnerable coronary plaque: an update

ZHANG Li-wei¹, GAI Lu-yue²

- 1. Department of Cardiology, the 1st Affiliated Hospital of General Hospital of PLA, Beijing 100048, China
- 2. Department of Cardiology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

[Abstract] Rupture of a vulnerable plaque and the subsequent thrombus formation are the main cause of acute coronary syndrome (ACS). The key to avoid clinical cardiology event is the early detection and prompt management of vulnerable plaques. Many imaging modalities have been introduced to identify thin-capped fibroatheroma (TCFA), but the morphology and the mechanism of vulnerable plaque rupture are still great concern of clinicians. Intravascular optical coherence tomography (OCT) is an examination based on cardiac catheter. It uses near-infrared light to obtain up to 10 μm high-resolution images, to display the *in vivo* micro-structure of blood vessel wall. With the development of a new generation of frequency-domain OCT (FD-OCT), OCT will play an active role in TCFA. We reviewed here the studies of TCFA involving OCT.

[Key words] vulnerable plaque; acute coronary syndrome; thin-capped fibroatheroma; intravascular optical coherence tomography

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(6):662-667]

研究已经明确临床心脏事件主要原因在于不稳定斑块破裂, 并继发血栓形成^[1]。Muller 等^[2]最早提出了“易损斑块(vulnerable plaque)”的概念。随后, Libby^[3]将这一概念进一步明确, 提出了炎症浸润的纤维帽等组织学概念。1997年, Burke 等^[4]对心源性死亡患者的病理学研究证实: 导致猝死事件的根本原因是斑块破裂并继发血栓形成, 并明确将“易损斑块”定义为“薄纤维帽的动脉斑块”(thin-capped fibroatheroma, TCFA), 特指具有巨噬细胞浸润的, 厚度 < 65 μm 的纤维帽覆盖的坏死中心这一特殊类型的动脉粥样硬化斑块。2003年 Naghavi 等^[5]结合大量回顾性病理解剖研究结果, 发表了第1份对易损斑块的国际共识, 指出易损斑块不仅容易

破裂, 形成血栓, 而且可快速进展为临床事件。同时提出了易损斑块的组织病理学标准, 即主要标准: (1) 活动性炎症(单核细胞/巨噬细胞/T淋巴细胞浸润); (2) 大的脂质核、纤维帽薄; (3) 内皮剥脱, 表面血小板聚集; (4) 斑块裂隙; (5) 狭窄程度 > 90%。次要标准: (1) 表浅钙化小结节; (2) 斑块呈浅黄色; (3) 斑块内出血; (4) 内皮功能障碍; (5) 血管正性重塑。正是基于这样的病理生理研究基础, 越来越多的研究集中于早期发现稳定性患者存在的易损斑块。

近 20 年, 随着血管内超声技术(intravascular ultrasound, IVUS)的广泛应用, 对不稳定斑块的临床研究也逐步深入。Rodriguez-Granillo 等^[6]利用较先进的组织虚拟影像 IVUS (VH-IVUS), 对

IVUS 检测下 TCFA 做了进一步说明,要求必须具备以下 3 项标准中的两项,即:薄纤维帽的斑块;管腔面积 $\leq 4.0 \text{ mm}^2$; 斑块负荷 $\geq 70\%$ 。2011 年 PROSPECT 研究中利用高频血管内超声 (RF-IVUS) 对 697 例急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者进行 3 年随访研究,结果发现,非罪犯病变造成的主要心血管事件与原有治疗的 ACS 靶病变相似,其相关危险因素为:斑块负荷 $\geq 70\%$; 检测出 TCFA; 最小管腔面积 $\leq 4.0 \text{ mm}^2$ ^[7]。尽管 IVUS 能分辨较深的血管组织,但其分辨率为 $100\sim 150 \mu\text{m}$,对于动脉粥样斑块的细微结构缺乏清晰的认识,很难达到病理解剖中关于不稳定性斑块薄纤维帽的标准 ($< 65 \mu\text{m}$)。因此临床迫切需要更加精确的检测方法以区分易损斑块,减少临床事件的发生。光学相干成像技术 (optical coherence tomography, OCT) 的空间分辨率达到了 $10\sim 15 \mu\text{m}$,穿透距离为 $1\sim 3 \text{ mm}$,不仅能区分内外弹力膜,而且可以清晰地分清血管壁内膜、中膜及外膜,获得类似血管壁组织水平的图像,对于斑块的识别具有特殊优势^[8-10]。

1 OCT 技术的发展

OCT 是使用低相干宽带光源和干涉原理对物体进行透射成像的技术。其原理类似于超声成像,区别只是用波长为 $1\ 250\sim 1\ 350 \text{ nm}$ 的远红外光代替了声波。2001 年,Lightlab Imaging Inc (Wesford, MA, USA) 首次报道了 OCT 技术在冠状动脉内获得的高清晰图像,此后 OCT 技术在冠心病介入领域中的应用逐渐增多。虽然美国心脏协会 (AHA) / 美国心血管造影和介入学会 (SCAI) 2011 年发布的经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 指南对于 OCT 技术的建议等级没有明确定论^[11],但随着该项技术的发展以及临床的广泛应用,使得它在冠心病介入治疗中发挥越来越明显的作用,尤其是在评价血管内不稳定斑块方面,显示出更加安全、可靠的优势。

2010 年开始在临床广泛应用的第 2 代 C7-XR OCT 系统 (St Jude Medical, St Paul, MN), 采用 Dragonfly 成像导管,成像速度达到 100 帧/s 。其操作简单,经常规 6F 的指引导管,沿着普通 0.014 英寸 ($1 \text{ 英寸}=2.54 \text{ cm}$) 的导丝送至病变远端。该仪器不需阻断血流,只要通过导管注射生理盐水或造影剂 ($15\sim 20 \text{ mL/序列}$),后撤速度达到 20 mm/s ,扫描长度可达 50 mm ,相对第 1 代具有操作简单、无需阻断血流、临床并发症减少等优点^[12]。最近,更新的一

代 Ilumien™ 系统 (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) 已经在一部分国家及地区应用,该系统回撤速度可快至 $20\sim 36 \text{ mm/s}$,并可获得更长的检测范围 ($50\sim 75 \text{ mm}$)。同时该系统结合了无线血流储备分数 (FFR) 导丝系统,可同时完成管腔内斑块的形态学及功能学检查。而 Ilumien Optis™ 系统,更增加了 3D 成像功能,并可实现同步冠脉造影定位,以指导 PCI 过程。Terumo 公司生产的 "LUNA-WAVE™ OFDI 系统也在回撤长度、冠状动脉造影影像同步性等方面有新的改进。

2 OCT 检测下不稳定斑块的形态学研究

早期组织学研究已证实,OCT 检测成像与组织学检查具有良好的相关性,对于纤维斑块的敏感性为 $71\%\sim 79\%$,特异性为 $97\%\sim 98\%$;而纤维钙化斑块敏感性及特异性分别为 $95\%\sim 96\%$ 和 97% ;对于 IVUS 较难分辨的脂质斑块,也分别高达 $90\%\sim 94\%$ 和 $90\%\sim 92\%$ ^[13]。OCT 极高的分辨率,可以准确评判接近管腔的细微结构,尤其是诊断斑块不稳定成分,如纤维帽的厚度、巨噬细胞浸润、脂质斑块大小、钙化结节、斑块破裂、浸润以及血栓等^[11-16]。目前,绝大多数研究仍延续了早期 Yabushita 等根据尸体解剖研究的结果,即结合血管解剖研究结果对血管内斑块的分类方法,将 OCT 影像下血管动脉粥样硬化斑块分为纤维斑块、钙化斑块及脂质斑块^[14]。2012 年,血管内光学相干成像国际工作组撰写委员会对 IVOCT 领域内关键问题的相关标准和推荐进行了整理,基于国际性 IVUS 的共识标准^[17],结合现有的临床研究,制定了针对 OCT 的共识,对各类血管内斑块的定义、特征及测量制定了相应的标准^[18]。

2.1 OCT 对纤维帽厚度的研究

纤维帽的厚度是斑块易损性最重要的决定因素^[19]。由于纤维帽主要由平滑肌细胞及胶原纤维组成,在 OCT 上表现为高密度、低反射的影像,因此 OCT 可以清楚分辨带有薄的纤维帽的易损斑块。临床上,被大家广泛接受的具有易损倾向的纤维帽厚度为 $65 \mu\text{m}$,这一数值源自重要的病理学研究^[4],该研究针对导致猝死的 41 个破裂斑块的病理组织学检查,发现破裂斑块纤维帽为 $(23\pm 15) \mu\text{m}$,其第 95 百分位值为 $65 \mu\text{m}$,并将具有这一特征的粥样斑块定义为 TCFA。Jang 等^[19]首次将具有薄纤维帽 (最薄处 $< 65 \mu\text{m}$) 的富含脂质的斑块 (在一个斑块内脂质成分占据 2 个象限,即 180°) 定义为 OCT 意义上的 TCFA。目前为止,OCT 仍然是人体内测量纤维帽厚度最为精确的检

测手段,但是由于血管本身存在 10%~20%的组织收缩特性,65 μm 的截点并不是唯一。Kubo 等^[10]进一步证实,ACS 患者中,TCFA 多达 83%,而急性心肌梗死患者的纤维帽厚度仅为(49±21) μm 。在最近一项研究中,发现破裂斑块纤维帽厚度中位数是 116 μm ,而未破裂的为 182 μm ,斑块破裂的纤维帽厚度为<80 μm ^[20]。

相对 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)患者斑块纤维帽的平均 47 μm 的厚度,非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者为 53.8 μm ,稳定性患者为 102.6 μm ^[19]。不同临床状态下,斑块纤维帽的厚度也存在一定差异^[21-22]。上述结果在最近的一项针对猝死患者的病理组织学研究中得到进一步验证。该研究发现,破裂斑块纤维帽<54 μm ,且管腔狭窄程度多<74%;TCFA 纤维帽厚度范围为 54~84 μm 。因此有理由认为,纤维帽厚度<85 μm 或管腔狭窄程度>75%的病变应引起重视^[23]。不仅如此,早期 Tanaka 等^[24]研究发现,虽然 TCFA 是导致 ACS 的主要因素,一些附带较厚纤维帽的稳定性斑块(>65 μm) 在运动时也会诱发破裂,导致急性心脏事件。自发性破裂斑块的纤维帽厚度明显薄于运动后破裂的斑块(50 μm vs 90 μm),而后者也多发生于斑块的肩部,这可能与炎症反应及斑块肩部的高剪切力有关。这一现象近期也得到来自国内研究的进一步证实^[25]。正是由于既往关于斑块纤维帽厚度的绝大多数数据来自尸体解剖以及已经破裂的斑块,因此,关于纤维帽破裂的界限的研究仍是临床科研关注的重点。

2.2 OCT 对坏死中心面积的研究 纤维帽覆盖下的坏死中心是不稳定斑块的重要特征。脂质坏死中心在 OCT 上表现为边界不清晰的高密度区域。既往组织病理学及 IVUS 研究均提示斑块纵向所占象限或弧角与易损性相关,但目前仍没有明确论^[18]。而且,由于 OCT 的穿透性不强,对于血管壁深层结构分辨不如 IVUS,因此在测量脂质斑块及坏死中心面积上存在缺陷。近期,随着 3D 技术的进展,也有一些针对斑块容积的探索性研究^[26]。

2.3 OCT 对不稳定斑块其他特征的研究 炎症反应是另一构成斑块不稳定性的主要原因^[27]。OCT 极高的分辨率可以准确评判接近管腔的细微结构,尤其是诊断斑块不稳定成分,如巨噬细胞浸润、新生微血管、钙化结节、斑块破裂、侵蚀以及血栓等。

2.3.1 巨噬细胞浸润 纤维帽内炎症细胞浸润提示高度破损倾向。由于斑块内巨噬细胞体积可达 30~50 μm ,使得 OCT 很容易分辨。Tearney 等^[28]

证实 OCT 测量的巨噬细胞密度与组织细胞学测量结果相关度极高。而对于不同状态下冠心病患者的血管病变检测显示,不稳定斑块患者的斑块内巨噬细胞增多。同样,“罪犯斑块”内巨噬细胞密度多于“非罪犯病变”,而破裂斑块内最多^[27]。巨噬细胞的聚集以及密度的增加,提示斑块不稳定,成为 OCT 检测斑块不稳定的标志^[29]。但由于检测者个人水平不同,很难在 OCT 下对巨噬细胞进行定量研究,且目前尚不清楚它在斑块破裂中的作用机制。

2.3.2 新生微血管 新生内膜滋养血管反映了斑块的不稳定性,OCT 能够区分直径 50~100 μm 的微血管^[30]。而新生血管多与薄的纤维帽共存,对他汀类药物反应差,较难出现斑块回缩^[26,29]。这与既往的病理学研究结果吻合^[31]。

2.3.3 血管正向重塑 既往的病理学研究已明确说明,血管管腔的正向重塑同样也是斑块不稳定性的一种表现^[32]。这一点在 Raffel 等^[33]的研究中得到充分的证实。由于 OCT 的组织穿透力不如 IVUS,因此在正向重塑方面研究不多。但 Kume 等^[10]曾对比了组织学及 OCT 影像,发现正向重塑的斑块含有较多的脂质以及更大的斑块负荷,而这也正符合不稳定斑块的形态学特点。现有 OCT 研究也显示血管壁的正向重塑与斑块的不稳定性一致^[34-35]。

2.3.4 斑块破裂及侵蚀 尽管普遍认为斑块的破裂是造成 ACS 的主要原因,以往研究也发现其他因素同时参与了这一过程,如斑块侵蚀、钙化结节等。根据 2012 年 OCT 国际工作组的专家共识,分别对破裂的斑块(ruptured plaque)及 OCT 概念中侵蚀(erosion)做了明确说明。破裂的斑块经常出现在 OCT 检测的 TCFA 中,表现为内膜撕裂、破坏或斑块纤维帽夹层。当注射造影剂时,内膜没有显影或显影不充分,甚至形成空洞。OCT 检测下侵蚀是指血管内膜表面不正常或不连续并附有微小血栓,但没有纤维帽破损及空洞形成^[18]。最近的一项研究发现,相对稳定性心绞痛患者,不稳定心绞痛患者出现斑块破裂及侵蚀的情况较多^[36]。而在 STEMI 患者中,破裂的斑块明显多于 NSTEMI^[21,37]。Jia 等^[38]将造成 ACS 的斑块分为破损斑块、钙化结节、明确的侵蚀斑块、可能的侵蚀斑块和其他共 5 类,据此分类,发现 126 个 ACS 靶病变中,44%为破损斑块、23%为经 OCT 确认的侵蚀性病变、另外 8%为钙化结节;结合临床特征进一步分析发现,出现斑块侵蚀的患者更年轻,且非 ST 段抬高 ACS 发生率更高。

不同类型冠心病患者的冠脉血管内均可见到脂

质斑块,但其中斑块破裂、溃疡形成、纤维帽厚度、最小管腔面积及血栓发生情况均有明显不同^[36]。管腔狭窄、斑块表面形成溃疡并少量血栓形成,可能是 Braunwald I 级心绞痛患者发生 ACS 的机制;而 Braunwald III 级的不稳定性心绞痛患者中即使在管腔足够大的情况下,TCFA 破裂发生血栓的概率明显多于其他类型。同样,在 STEMI 患者中,斑块破裂明显多于 NSTEMI 患者(70% vs 47%),而破裂的纤维帽可能是前向血流减慢的影响因素^[21]。

与稳定性患者相比,ACS 患者的非罪犯血管存在较多不稳定特性,包括较多脂质斑块、更薄的纤维帽、更多的靠近管腔的新生血管。ACS 患者中,65% 可检测到 TCFA,而平均每例患者存在(1.9±1.4)个富含脂质的斑块。这也提示 ACS 是系统性、广泛的血管疾病,而不是某个血管的局部问题^[39]。这些研究对于深入探讨 ACS 的机制、明确治疗策略具有深远的意义。

2.3.5 血栓 OCT 不仅可以检测出血栓,而且可区分红色及白色血栓,并证实血栓的存在可能是斑块不稳定的标识^[16,40],这一点是 IVUS 不能实现的。及时识别血栓,明确血栓性质,对于减少手术并发症,改善预后都有积极的意义。

3 应用前景及不足

越来越多的 OCT 指导下 PCI 治疗中发现,富含脂质的斑块在治疗过程中,容易出现相关并发症。因此,术前明确管腔内斑块性质的识别对于介入手术中策略选择有着突出的意义^[41-44]。此外,作为血管内斑块形态学检测标准,OCT 指导下易损斑块的发现及诊断已经成为临床检测其他生化指标及无创检测技术的临床应用及发展的检测手段^[45-46]。OCT 对于易损斑块纤维帽的评判具有明显优势,已有研究利用这一检测手段来评价临床使用他汀类降脂药物的效果^[47]。

OCT 在易损斑块诊断中存在以下问题:(1)组织穿透力较弱,仅为 2~3 mm,因此对于血管壁深层结构,尤其是斑块面积及血管重塑方面存在不足;对于内径粗大的血管以及左主干开口部位,成像不理想。(2)无论是纤维帽测量、巨噬细胞的定量检测,目前都缺乏统一的标准,需要更多的实体数据。(3)虽然目前 OCT 检查已无需阻断血流,但为了获得良好的图像,依然需要快速冠脉内注射造影剂,增加了造影剂的使用。(4)由于 OCT 成像速度快,相对 IVUS 其斑块定位性差,往往需要钙化斑块及分支血

管协助定位。但随着新一代冠脉影像同步技术的应用,这一缺陷已得到明显改进。

综上所述,易损斑块是造成心脏事件的重要启动因素,因此,早期、准确发现这些破裂倾向的斑块具有重要的临床意义。同其他检查方法相比,OCT 具有高度的分辨率,对于血管内膜研究具有绝对的优势。现有研究结果证实,OCT 对于易损斑块的检测与组织学具有极高的相关度,是研究易损斑块的可行性方法,有望在易损斑块的形态学研究及斑块破裂导致 ACS 的机制研究方面发挥积极作用。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Falk E, Shah P K, Fuster V. Coronary plaque disruption [J]. *Circulation*, 1995, 92: 657-671.
- [2] Muller J E, Tofler G H, Stone P H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 1989, 79: 733-743.
- [3] Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 1995, 91: 2844-2850.
- [4] Burke A P, Farb A, Malcom G T, Liang Y H, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336: 1276-1282.
- [5] Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells S W, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I [J]. *Circulation*, 2003, 108: 1664-1672.
- [6] Rodriguez-Granillo G A, García-García H M, Mc Fadden E P, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, et al. *In vivo* intravascular ultrasound-derived thin cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 2038-2042.
- [7] Stone G W, Maehara A, Lansky A J, de Bruyne B, Cristea E, Mintz G S, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 226-235.
- [8] Kubo T, Akasaka T. Recent advances in intracoronary imaging techniques: focus on optical coherence tomography [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2008, 5: 691-697.
- [9] Jang I K, Bouma B E, Kang D H, Park S J, Park S W, Seung K B, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound [J]. *J*

- Am Coll Cardiol, 2002, 39: 604-609.
- [10] Kume T, Okura H, Kawamoto T, Akasaka T, Toyota E, Watanabe N, et al. Relationship between coronary remodeling and plaque characterization in patients without clinical evidence of coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197: 799-805.
- [11] Levine G N, Bates E R, Blankenship J C, Bailey S R, Bittl J A, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *Circulation*, 2011, 124: e574-e651.
- [12] Kataiwa H, Tanaka A, Kitabata H, Matsumoto H, Kashiwagi M, Kuroi A, et al. Head to head comparison between the conventional balloon occlusion method and the non-occlusion method for optical coherence tomography[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 146: 186-190.
- [13] Yabushita H, Bouma B E, Houser S L, Aretz H T, Jang I K, Schlorndorf K H, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography[J]. *Circulation*, 2002, 106: 1640-1645.
- [14] Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Okura H, Watanabe N, Toyota E, et al. Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography[J]. *Am Heart J*, 2006, 152: e1-e4.
- [15] Takarada S, Imanishi T, Liu Y, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, et al. Advantage of next-generation frequency-domain optical coherence tomography compared with conventional time-domain system in the assessment of coronary lesion[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75: 202-206.
- [16] Kubo T, Xu C, Wang Z, van Ditzhuijzen N S, Bezerra H G. Plaque and thrombus evaluation by optical coherence tomography[J]. *Intl J Cardiovascular Imaging*, 2011, 27: 289-298.
- [17] Mintz G S, Nissen S E, Anderson W D, Bailey S R, Erbel R, Fitzgerald P J, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 1478-1492.
- [18] Tearney G J, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra H G, et al. Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies. A report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 1058-1072.
- [19] Jang I K, Tearney G J, MacNeill B, Takano M, Moselewski F, Iftima N, et al. *In vivo* characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography[J]. *Circulation*, 2005, 111: 1551-1555.
- [20] Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, Takahashi K, Kawaguchi N, Yamamoto G, et al. *In vivo* critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32: 1251-1259.
- [21] Ino Y, Kubo T, Tanaka A, Kuroi A, Tsujioka H. Difference of culprit lesion morphologies between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography stay[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4: 76-82.
- [22] Wang Z, Chamie D, Bezerra H G, Yamamoto H, Kanovsky J, Wilson D L, et al. Volumetric quantification of fibrous caps using intravascular optical coherence tomography[J]. *Biomed Opt Express*, 2012, 3: 1413-1426.
- [23] Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie F D, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1041-1051.
- [24] Tanaka A, Imanishi T, Kitabata H, Kubo T, Takarada S, Tanimoto T, et al. Morphology of exertion-triggered plaque rupture in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study[J]. *Circulation*, 2008, 118: 2368-2673.
- [25] Guo J, Chen Y D, Tian F, Liu H B, Chen L, Sun Z J, et al. Thrombosis and morphology of plaque rupture using optical coherence tomography[J]. *Chin Med J*, 2013, 126: 1092-1095.
- [26] Bezerra H G, Attizzani G F, Costa M A. Three-dimensional imaging of fibrous cap by frequency-domain optical coherence tomography[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81: 547-549.
- [27] Newby A C. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 2108-2114.
- [28] Tearney G J, Yabushita H, Houser S L, Aretz H T, Jang I K, Schlorndorf K H, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography[J]. *Circulation*, 2003, 107: 113-119.

- [29] Uemura S, Ishigami K, Soeda T, Okayama S, Sung J H, Nakagawa H, et al. Thin-cap fibroatheroma and micro-channel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atherosclerotic plaques[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33:78-85.
- [30] Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapf R, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2004, 110:2843-2850.
- [31] Kolodgie F D, Gold H K, Burke A P, Fowler D R, Kruth H S, Weber D K, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349:2316-2325.
- [32] Pasterkamp G, Schoneveld A H, van der Wal A C, Haudenschild C C, Clarijs R J, Becker A E, et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32:655-662.
- [33] Raffel O C, Merchant F M, Tearney G J, Chia S, Gauthier D D, Pomerantsev E, et al. *In vivo* association between positive coronary artery remodeling and coronary plaque characteristics assessed by intravascular optical coherence tomography[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29:1721-1728.
- [34] Kitabata H, Tanaka A, Kubo T, Takarada S, Kashiwagi M, Tsuchioka H, et al. Relation of micro-channel structure identified by optical coherence tomography to plaque vulnerability in patients with coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105:1673-1678.
- [35] Kubo T, Nakamura N, Matsuo Y, Okumoto Y, Wu X, Choi S Y, et al. Virtual histology intravascular ultrasound compared with optical coherence tomography for identification of thin-cap fibroatheroma[J]. *Int Heart J*, 2011, 52:175-179.
- [36] Mizukoshi M, Imanishi T, Tanaka A, Kubo T, Liu Y, Takarada S, et al. Clinical classification and plaque morphology determined by optical coherence tomography in unstable angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106:323-328.
- [37] Liu Y, Shimamura K, Kubo T, Tanaka A, Kitabata H, Ino Y, et al. Comparison of longitudinal geometric measurement in human coronary arteries between frequency-domain optical coherence tomography and intravascular ultrasound [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30:271-277.
- [38] Jia H, Abtahian F, Aguirre A D, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. *In vivo* diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62:1748-1758.
- [39] Kato K, Yonetsu T, Kim S J, Xing L, Lee H, McNulty I, et al. Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those with non-acute coronary syndromes: a 3-vessel optical coherence tomography study [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5:433-440.
- [40] Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, Ogasawara Y, Watanabe N, Toyota E, et al. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97:1713-1717.
- [41] Porto I, Di Vito L, Burzotta F, Niccoli G, Trani C, Leone A M, et al. Predictors of periprocedural (Type IVa) myocardial infarction, as assessed by frequency-domain optical coherence tomography [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5:89-96.
- [42] Yonetsu T, Kakuta T, Lee T, Takahashi K, Yamamoto G, Iesaka Y, et al. Impact of plaque morphology on creatine kinase-MB elevation in patients with elective stent implantation [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 146:80-85.
- [43] Lee T, Kakuta T, Yonetsu T, Takahashi K, Yamamoto G, Iesaka Y, et al. Assessment of echo-attenuated plaque by optical coherence tomography and its impact on post-procedural creatine kinase-myocardial band elevation in elective stent implantation [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4:483-491.
- [44] Lee T, Yonetsu T, Koura K, Hishikari K, Murai T, Iwai T, et al. Impact of coronary plaque morphology assessed by optical coherence tomography on cardiac troponin elevation in patients with elective stent implantation [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4:378-386.
- [45] Kobayashi N, Takano M, Hata N, Kume N, Yamamoto M, Yokoyama S, et al. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (Slox-1) as a valuable diagnostic marker for rupture of thin-cap fibroatheroma: verification by optical coherence tomography [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168:3217-3223.
- [46] Takarada S, Imanishi T, Ishibashi K, Tanimoto T, Komukai K, Ino Y, et al. The effect of lipid and inflammatory profiles on the morphological changes of lipid-rich plaques in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome: follow-up study by optical coherence tomography and intravascular ultrasound [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3:766-772.
- [47] Miyauchi K, Daida H, Morimoto T, Hiro T, Kimura T, Nakagawa Y, et al. Reverse vessel remodeling but not coronary plaque regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy: the extended JAPAN-ACS study [J]. *Circ J*, 2012, 76:825-832.