

基于 CT 影像组学在冠状动脉周围脂肪中的研究

杨晨, 史小琼, 郭红红, 曹珊, 张皓

【摘要】 冠状动脉周围脂肪组织(PCAT)是一种独特的,具有高度多样化的分泌组织,与相邻血管壁双向作用,在血管炎症时通过改变其表型促进动脉粥样硬化的发生。传统的心脏 CT 血管造影(CCTA)通过 PCAT 衰减变化来检测斑块周围炎症变化,而机器学习和影像组学特征的提取有利于对 PCAT 生物学变化进行识别,对患者风险分层、针对性的预防策略以及疾病管理具有重要的临床意义。本文就 PCAT 在心血管疾病中的生物学作用、影像学评估方法以及影像组学在 PCAT 应用中的研究现状作一综述。

【关键词】 冠状血管; 脂肪组织; 动脉粥样硬化; 影像组学; 体层摄影术, X 线计算机

【中图分类号】 R322.12; R329; R543.5; R814.4 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2023)06-0774-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.06.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



心血管疾病(cardiology vascular disease, CVD)是全球死亡和致残的主要原因^[1]。CVD 的根本原因是动脉粥样硬化,其特征是血管炎症和脂质堆积。冠状动脉周围脂肪组织(pericoronary adipose tissue, PCAT)产生的脂肪细胞因子通过旁分泌及滋养血管分泌机制形成促炎信号,影响着冠状动脉局部动脉粥样硬化的改变,在心血管系统疾病发病机制中起着至关重要的作用^[2]。随着影像组学的发展,其在对心血管疾病的风险预测、指导个体化的评估治疗方面优势显著,成为目前研究的热点。本文就 PCAT 在心血管疾病中的生物学作用、影像学评估方法以及影像组学在 PCAT 应用中的研究现状作一综述。

冠状动脉周围脂肪的定义及生物学特点

PCAT 是冠状动脉周围与血管外膜紧密相邻的脂肪组织,属于心外膜周围脂肪(epicardial adipose tissue, EAT)的组成部分^[3]。由于缺乏明确边界,有学者基于基因表达和组织学将 PCAT 定义为围绕冠状动脉血管壁外径向距离等于该血管直径的任何脂肪组织^[4]。PCAT 与冠状动脉管壁的信号传递是双向的^[5]。健康状态下 PCAT 分泌血管保护性脂肪因子(如脂联素和 omentin-1),促进血管舒张并发挥抗炎、抗氧化作用^[3]。血管发生炎症时 PCAT 与相邻的血管壁相互作用,以旁分泌方式来调节心血管生物学功能,并响应来自血管壁的信号改变其表型。炎症血管

释放信号直接传递到 PCAT 可诱导局部脂肪分解,抑制脂肪形成。随着脂肪细胞抑制分化及细胞内脂质含量的减少,组织脂质耗尽而水相增加,微血管通透性同时增加,从而促进血管周围水肿^[4]。

PCAT 影像学的识别与分析

CCTA 依靠高分辨率的图像质量及清晰的血管轮廓,成为检测 PCAT 的可靠方法之一,常规 CT 采用亨氏(hounsfield, HU)单位的衰减值作为 PCAT 无创定量方法。PCAT 被确定为 CT 衰减在 -190 ~ -30 HU 之间的所有体素,PCAT 衰减被定义为距外冠状动脉壁的径向距离等于血管平均直径的 PCAT 的平均衰减^[4,6],通常在选定病变周围或主要冠状动脉的近端部分进行测量,尤其是右冠状动脉(right coronary artery, RCA),因为其侧支数量少,脂肪组织丰富以及开口到远端的管腔直径均匀^[4,7]。Van 等^[8]在研究中证实 RCA 周围 PCAT 衰减评估 CAD 患者预后价值超出高危斑块、斑块体积和心肌缺血。

非侵入性 CT 成像可以通过检测 PCAT 的三维衰减和纹理变化来跟踪这些表型变化,这一观察提出了冠周脂肪衰减指数(fat attenuation index, FAI)的概念,FAI 是冠状动脉周围炎症的敏感和动态生物标志物,也是不良心血管事件强有力和独立的预测因子。FAI 通过追踪 PCAT 成分和脂质含量的空间位移,以 CT 衰减梯度的方式检测冠周动脉炎症^[4,9]。FAI 定量分析涉及人工智能算法如 Coronary FAI Analysis, Siemens Healthineers^[10], Aquarius iNtuition, TeraRecon Inc^[11], CaRi-HEART, Caristo Diagnostics, Oxford, UK^[12]等。光谱 CT 可通过 40 keV 虚拟单能量成像上的 FAI 识别、有效原子序数图(Eff-Z)、能谱曲

作者单位: 730000 兰州,兰州大学第一临床医学院(杨晨、史小琼、郭红红、曹珊); 730000 兰州,兰州大学第一医院放射科(张皓); 730000 兰州,甘肃省放射影像临床研究中心(张皓)

作者简介: 杨晨(1997—),女,陕西咸阳人,在读硕士,住院医师,主要从事心血管影像诊断。

通讯作者: 张皓, E-mail: zhanghao@lzu.edu.cn

线斜率(λ HU)对 PCAT 物质成分进行识别并进行定量分析,有助于揭示疾病进展的程度^[13]。

¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)PET/CT 亦可应用于对 PCAT 的定量评估,¹⁸F-NaF 是冠状动脉炎症中反应斑块微钙化活跃的标志物,PET-CT 特定感兴趣区(如脂肪组织)内放射性示踪剂的摄取,提供了对代谢及炎症活动的实时评估。Kwiecinski 等^[14]在研究中发现高危斑块(high risk plaque, HPR)周围 PCAT 衰减与¹⁸F-NaF 摄取存在中度相关性,¹⁸F-FDG PET/CT 通过检测冠周脂肪的炎性活动程度可早期检测病变,但由于其低空间分辨率,临床适用性低,成本高、辐射剂量大等限制,临床上尚未普及推广。

心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)因壁层及脏层心包的可视化在 EAT 的评估和体积量化中有一定优势,但在 PCAT 评估中应用较少,Ma 等^[15]对舒张末期 CMR 电影序列对 PCAT 厚度进行测量,发现 ST 段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)患者中发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)者上室间沟处局部 PCAT 显著增厚,表明 PCAT 可成为 STEMI 后发生 MACE 更直接和有效的指标。

影像组学在 PCAT 应用中的研究进展

人工智能(artificial intelligence, AI)是基于数据的智能计算机模拟人类思维、推理和行为能力的智能化系统。机器学习(machine learning, ML)作为 AI 领域的分支,主要指基于计算机的算法,无需显式编程即可执行任务,并且可通过从工程特征中学习模式执行分类或回归任务,是影像组学中特征选择和模型构建的主要工具^[16,17]。影像组学和 ML 已被证明是肿瘤学中一种可提高诊断准确性、癌症的分期及分级,术前预测、疗效评估及预后的有价值的工具^[18],而在心脏 CT 领域,影像组学在提取和分析冠脉斑块特征方面已经相当成熟,在 PCAT 方面是目前有待研究的新兴领域。

1. 影像组学分析方法概述

影像组学分析过程主要包括①图像采集和预处理:标准化成像及高质量图像有助于消除不必要的可变性。图像预处理是为了减少设备对图像数据的影响,以确保观察到的图像对比度和亮度能反应出组织特征的差异^[19]。图像预处理的步骤包括灰度归一化、不均匀性校正、体素离散化等^[20]。②兴趣区分割及影像特征的提取和筛选:准确的图像分割是图像提取的前提,原始图像可用于对感兴趣区的分割及特征提取,在 PCAT 分割中使用专用的软件或者开源软件包如

Py-Radiomics^[21]。据研究方向的不同来选择不同冠脉分支 PCAT,右冠状动脉近段周围的 PCAT 衰减是一种标准且高度可重复的方法,已在先前的研究中作为全球冠状动脉炎症成像的生物标志物^[7]。特征筛选的目的是减少冗余的影像组学特征以减少模型的过度拟合。特征选择需要同时满足信息性和鲁棒性功能,删除不稳定或重复信息。③模型建立及验证:筛选后的影像组学特征可用来预测目标变量。ML 常用的建模方法包括监督机器学习(随机森林、支持向量机和贝叶斯模型),无监督机器学习及更强大的深度学习方法。此外,建立的模型需要外部和前瞻性验证^[19]。

2. 影像组学在 PCAT 中的临床应用

易损性斑块的评估:目前 FAI 或 PCAT 影像组学研究都是基于 CCTA 图像,但碘对比剂的不良反应及较高的费用限制了该技术的广泛应用^[22]。陶青等^[23]首次尝试通过 PCAT 影像组学特征在 CT 平扫(钙化积分 CCS 序列)上诊断非钙化斑块,使用最大相关最小冗余(mRMR)和最小绝对收缩与选择算子(LASSO)进行特征筛选并建立模型,曲线下面积(AUC)为 0.75,准确度为 70.3%。Jiang 等^[24]同样在 CT 平扫 CCS 序列上对 RCA 近端 PCAT 进行分割,建立两个联合的 PCAT 临床-放射组学模型,模型一(区分正常冠脉和非钙化斑块)AUC 为 0.896,准确度为 77.9%,显著高于前者研究结果。模型二(识别非钙化斑块中的易损斑块)AUC 及准确度分别为 0.752 和 73.5%,这表明基于 PCAT 非对比 CT 图像的临床-放射学联合模型对非钙化斑块及易损斑块有良好的诊断效果。上述研究技术可作为初筛检查,未来可与胸部 CT 平扫相结合,在肺部筛查同时进行可疑冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的检测,既能不增加辐射、节约医疗资源,又有助于对肺癌、冠心病的早发现、早诊断、早治疗,是未来研究的热点。

血管狭窄的血流动力学评估:CCTA 作为诊断冠心病的主要非侵入性成像方法,主要侧重于识别解剖学上显著的冠状动脉狭窄并评估狭窄程度。侵入性血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)测量是评估冠状动脉疾病血流动力学严重程度的参考标准,但由于其侵入性在 CAD 患者中使用有限^[25]。通过基于计算流体动力学的方法或基于机器学习的算法,FFR CT 在预测血流动力学显著病变的诊断准确性优于单独 CCTA^[26,27]。Wen 等^[28]在评估 PCAT 影像组学特征来区分有血流动力学意义的冠状动脉狭窄和由侵入性 FFR 确定的非显著狭窄的能力,发现相比与逻辑回归和支持向量机,决策树的影像组学模型在区分非侵入性血流动力学冠状动脉显著狭窄和非狭窄方面具有最佳的诊断性能,将决策树影像组学模型添加到

CCTA 中,在显示血流动力学显著狭窄的诊断性能和重新分类方面有很大改善。

不良心脏疾病风险的评估:MACE 被定义为心源性死亡、非致死性心肌梗死、冠状动脉血运重建和不稳定型心绞痛复合事件,从 CCTA 测量的 PCAT 衰减有助于识别 HRP 并改善对 MACE 的预测。Oikonomou 等^[29]通过对 167 例离体冠周脂肪组织的活检,将影像组学与代表炎症、纤维化和微血管重塑的基因表达情况相关联,发现 FAI 是描述组织炎症最敏感的影像组学特征,纤维化和微血管重塑与组织同质性和纹理影像学特征相关,这表明影像学表型可对脂肪组织内生物变异进行评估。该研究进一步对 101 例 5 年内发生 MACE 患者和 101 例健康人对照分析,训练和验证了脂肪影像组学特征 (FRP),随后在 SCOT-HEART 试验中对 1575 名参与者测试 FRP 特征发现 FRP 特征显著改善了 MACE 预测,超越传统的风险分层(包括风险因素、冠状动脉钙化评分、冠状动脉狭窄和高危斑块特征)。该研究证明将影像组学与影像转录组学方法中潜在组织生物学和基因表达状态联系起来可对接受 CCTA 患者疾病活动行更加个性化评估,并可为疾病机制提供新的生物学见解^[29]。

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)通常是 CAD 的首发表现,也是世界上大多数人口死亡的主要原因^[30]。血管炎症是斑块形成和破裂的关键因素,导致后续 ACS 的发生。Shang 等^[31]提取 180 例首次检查后并在未来 3 年内发生 ACS 患者罪犯血管周围的 103 个 PCAT 影像组学特征,开发了一个较全面的机器学习模型,通过将 PCAT 周围靶病变的影像组学特征与斑块预测因子相结合形成综合评分,在无创成像水平上识别未来的 ACS 患者,并且发现综合评分(AUC 为 0.838)在识别 ACS 患者方面较斑块评分(AUC 为 0.699)有更卓越的鉴别价值。由此可见影像组学在 ACS 中的作用对早期发现及治疗有不容忽视的作用,临床应用前景值得期待。

急性心肌梗死诊断及鉴别诊断:急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者的罪犯病变及整个冠状动脉血管床都会产生局部炎症,这会增加斑块的不稳定性及动脉粥样硬化血栓形成的风险,将 CCTA 定量技术应用于 AMI 中的 PCAT 可能会增加我们在无创成像上对冠状动脉周围炎症活动的理解^[21,32]。Lin 等^[21]在一项前瞻性研究中发现 AMI 患者与稳定或无 CAD 患者之间 PCAT 影像组学特征存在明显差异,基于纹理特征和几何特征是区分心肌梗死和非心肌梗死患者最重要的影像学参数,能提供 PCAT 衰减无法捕获的脂肪组织的病理生理变化。该研究进一步随访 6 个月发现,PCAT 影像组学特征无

显著变化,这表明 PCAT 的差异不仅反映了急性事件引起的局部变化,而且可能揭示了独立风险因素随着时间推移保持稳定的标记。

Oikonomou 等^[29]在 FRP 分析表示与稳定型冠心病患者相比,AMI 患者 PCAT 重塑不良,在对 AMI 患者进行连续 CCTA 扫描后发现 FRP 保持不变,FAI 经过治疗后显著降低,这表明 FRP 是首次接受 CCTA 个体有用的生物标志物,而 FAI 能够捕捉炎症反应的动态变化。

Si 等使用最大相关最小冗余(mRMR)和最小绝对收缩与选择算子(LASSO)选择 RCA、LAD、LCX 近端 PCAT 和 FAI 特征并构建逻辑回归模型区分 AMI 及不稳定型心绞痛(unstable angina, UA),提示与传统的 FAI 模型相比(AUC=0.50),FAI 与血管近端 PCAT 放射学特征组合模型(AUC=0.95)显示出更好的诊断性能。该研究进一步证实了基于 CCTA 的 PCAT 影像组学模型在鉴别 AMI 和 UA 方面优于 FAI 模型,有助于改善 AMI 的识别。

CCTA 可通过检测 PCAT 衰减来跟踪斑块周围特异性炎症变化,并独立预测心脏死亡率,影像组学在 PCAT 中的应用超越了传统的风险预测工具,并可能提高对不良心血管事件风险分层,指导个体化的一级和二级预防。

总结与展望

影像组学在 PCAT 研究中已经展现出诸多优势,将成像生物标志物与临床危险因素相结合,开发更加全面、个性化的机器学习模型,使影像组学参数在 PCAT 衰减和临床特征中增加增量鉴别价值。PCAT 影像组学目前仍存在一定的局限性:①大多数研究为小样本、单中心研究,且缺乏独立样本外部验证,容易导致模型不稳定和在其它数据集上的不适用。②不同 CT 扫描设备、扫描方法以及重建设备都会造成影像组学特征的差异,限制了研究结果的准确性和可重复性。③影像分割差异:手动分割容易受到人为因素的影响,尤其是边界不清的兴趣区分割,全自动及半自动的分割软件有利于提高研究的准确性。影像组学的潜力是广泛的,标准化的成像协议及组学分析问题需要得到解决,以实现稳定、可推广的结果。

参考文献:

- [1] Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European society of cardiology: cardiovascular disease statistics 2021 [J]. Eur Heart J, 2022, 43(8): 716-799.
- [2] 韩婷婷, 穆玥, 洪叶, 等. 冠状动脉周围脂肪组织与动脉粥样硬化的关系: 生物学到影像学进展 [J]. 放射学实践, 2021, 36(5): 684-688.
- [3] Lin A, Dey D, Wong DTL, et al. Perivascular adipose tissue and

- coronary atherosclerosis; from biology to imaging phenotyping[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(12): 47.
- [4] Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(398).
 - [5] Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels [J]. *Circulation*, 2013, 127(22): 2209-2221.
 - [6] Goeller M, Tamarappoo BK, Kwan AC, et al. Relationship between changes in pericoronary adipose tissue attenuation and coronary plaque burden quantified from coronary computed tomography angiography[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(6): 636-643.
 - [7] Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data[J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 929-939.
 - [8] Van Diemen PA, Bom MJ, Driessen RS, et al. Prognostic value of RCA pericoronary adipose tissue CT-attenuation beyond high-risk plaques, plaque volume, and ischemia[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(8): 1598-1610.
 - [9] Kotanidis CP, Antoniadis C. Perivascular fat imaging by computed tomography (CT): a virtual guide[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(21): 4270-4290.
 - [10] Bao W, Chen C, Yang M, et al. A preliminary coronary computed tomography angiography-based study of perivascular fat attenuation index: relation with epicardial adipose tissue and its distribution over the entire coronary vasculature[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(9): 6028-6036.
 - [11] Hoshino M, Yang S, Sugiyama T, et al. Characteristic findings of microvascular dysfunction on coronary computed tomography angiography in patients with intermediate coronary stenosis[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(12): 9198-9210.
 - [12] Oikonomou EK, Antonopoulos AS, Schottlander D, et al. Standardized measurement of coronary inflammation using cardiovascular computed tomography: integration in clinical care as a prognostic medical device[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2677-2690.
 - [13] Huang X, Gao S, Ma Y, et al. The optimal monoenergetic spectral image level of coronary computed tomography (CT) angiography on a dual-layer spectral detector CT with half-dose contrast media[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2020, 10(3): 592-603.
 - [14] Kwiecinski J, Dey D, Cadet S, et al. Peri-coronary adipose tissue density is associated with F-sodium Fluoride coronary uptake in stable patients with high-risk plaques[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(10): 2000-2010.
 - [15] Ma Y, Ma Q, Wang X, et al. Incremental prognostic value of pericoronary adipose tissue thickness measured using cardiac magnetic resonance imaging after revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 781402.
 - [16] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
 - [17] Avanzo M, Wei L, Stancanella J, et al. Machine and deep learning methods for radiomics[J]. *Med Phys*, 2020, 47(5): e185-e202.
 - [18] 朱文珍, 胡琼洁. 人工智能与医学影像融合发展: 机遇与挑战[J]. *放射学实践*, 2019, 34(9): 938-941.
 - [19] Xu P, Xue Y, Schoepf UJ, et al. Radiomics: the next frontier of cardiac computed tomography [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(3): e011747.
 - [20] Raisi-Estabragh Z, Izquierdo C, Campello VM, et al. Cardiac magnetic resonance radiomics: basic principles and clinical perspectives[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(4): 349-356.
 - [21] Lin A, Kolossary M, Yuvaraj J, et al. Myocardial infarction associates with a distinct pericoronary adipose tissue radiomic phenotype: a prospective case-control study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(11): 2371-2383.
 - [22] Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, et al. ACCF/ACR/AHA/NA-SCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents[J]. *Circulation*, 2010, 121(22): 2509-2543.
 - [23] 陶青, 王胜, 徐峰, 等. 基于 CT 平扫冠状动脉周围脂肪影像组学诊断非钙化斑块的可行性[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(7): 458-463.
 - [24] Jiang X, Shao Z, Chai Y, et al. Non-contrast CT-based radiomic signature of pericoronary adipose tissue for screening non-calcified plaque[J]. *Phys Med Biol*, 2022.
 - [25] Yang DH, Kim YH, Roh JH, et al. Diagnostic performance of on-site CT-derived fractional flow reserve versus CT perfusion[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(4): 432-440.
 - [26] Yu M, Lu Z, Shen C, et al. The best predictor of ischemic coronary stenosis: subtended myocardial volume, machine learning-based FFR, or high-risk plaque features? [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(7): 3647-3657.
 - [27] Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography[J]. *JAMA*, 2012, 308(12): 1237-1245.
 - [28] Wen D, Xu Z, An R, et al. Predicting haemodynamic significance of coronary stenosis with radiomics-based pericoronary adipose tissue characteristics[J]. *Clin Radiol*, 2022, 77(2): e154-e161.
 - [29] Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(43): 3529-3543.
 - [30] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 Update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67-e492.
 - [31] Shang J, Ma S, Guo Y, et al. Prediction of acute coronary syndrome within 3 years using radiomics signature of pericoronary adipose tissue based on coronary computed tomography angiography[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(2): 1256-1266.
 - [32] Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1852-1866.