

基于光学系统的血管内高集成多模态成像技术

李佳纹¹ 陈忠平^{2*}

¹阿德莱德大学纳米尺度生物光子学研究中心, 阿德莱德, 南澳大利亚 5005, 澳大利亚

²加利福尼亚大学欧文分校贝克曼激光研究所, 欧文, 加利福尼亚州 92617, 美国

摘要 易损斑块是引起心肌梗死的主要原因。准确诊断易损斑块可以帮助医护人员优化心血管疾病治疗方案, 减小心肌梗死致死率。血管内多模态成像技术通过结合两种或两种以上成像模式的优势, 可以对动脉粥样硬化斑块进行定性定量分析, 提高识别易损斑块的准确性。综述了目前国际上最先进的五种多模态血管内成像技术, 详细介绍了血管内超声-光学相干层析、光学相干层析-荧光、光学相干层析-光谱仪、血管内光声-超声和光学相干层析-弹性多模态成像技术的发展过程和技术难点, 并展望了未来研究趋势。

关键词 医用光学; 生物医学成像; 多模态成像; 易损斑块; 光学相干层析成像; 血管内超声成像; 血管内光声成像; 光学相干弹性成像

中图分类号 N249

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201643.1200001

Multimodality Intravascular Imaging Technologies Based on Optical System

Li Jiawen¹ Chen Zhongping²

¹Centre for Nanoscale Biophotonics, University of Adelaide, Adelaide, South Australia 5005, Australia

²Beckman Laser Institute, Department of Biomedical Engineering, University of California, Irvine, CA 92617, USA

Abstract The majority of acute coronary events are caused by ruptures of vulnerable atherosclerotic plaques. Accurate identification of vulnerable plaques holds great promise in optimizing treatment plans and preventing cardiac deaths in future. However, clinically available imaging technologies are not sufficient to accurately diagnose vulnerable plaques. By the combined use of complementary imaging technologies, multimodality intravascular imaging technologies can image and quantify atherosclerotic plaques, and accurately identify vulnerable plaques. In this paper, we review the development process and the technical difficulty of multimodality intravascular imaging technologies, including intravascular ultrasound-optical coherence tomography, optical coherence tomography imaging-fluorescence, optical coherence tomography-spectrometer, intravascular photoacoustic-ultrasound and optical coherence tomography-optical coherence elastography multimodality imaging technologies. The paper will conclude with future directions of multimodality intravascular imaging technologies.

Key words medical optics; biomedical imaging; multimodality imaging; vulnerable plaques; optical coherence tomography imaging; intravascular ultrasound imaging; intravascular photoacoustic imaging; optical coherence elastography imaging

OCIS codes 170.3880; 110.2350; 110.4500; 110.5120

1 引言

冠状动脉疾病(CAD), 简称冠心病, 发生在提供氧气和养分到心肌的冠状动脉。当这种疾病发生时, 动脉粥样硬化斑块会累积在冠状动脉壁内。人体内大部分的斑块都是稳定斑块。只有少量易损斑块容易破裂、阻塞血管, 成为心肌梗死致死的主要原因^[1-4]。美国每 30 s 有一个人经历心肌梗死, 而中国每 10 s 就有一人因心血管病死亡。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)技术通过给心血管病患者植入支架、疏通阻塞的血管

收稿日期: 2016-05-30; 收到修改稿日期: 2016-09-26

作者简介: 李佳纹(1988—), 女, 博士, 讲师, 主要从事生物医学光子学方面的研究。E-mail: Jiawen.li01@adelaide.edu.au

* 通信联系人。E-mail: z2chen@uci.edu

等,有望延长患者寿命,并提高生活质量。近几年来,PCI技术日渐成熟,其临床应用也日渐增加。但是在没有区分易损和稳定斑块的情况下,盲目地对稳定斑块进行介入治疗,不仅不能使患者获益,反而会增加手术相关并发症和支架内形成血栓的风险^[4]。临床中用来指导介入治疗的X光血管造影术虽能提供冠状动脉及其明显狭窄处的分布信息,但医生无法从这些血管造影图像中判断斑块的易损性。因此,探寻一种准确识别高破裂风险易损斑块的有效方法,是优化血管介入式治疗的基础。

易损斑块最主要特征是薄纤维帽、大的脂质核心和富含巨噬细胞^[5]。当易损斑块破裂时,脂质核心冲破薄纤维帽,与血液混合,极易导致血栓,阻塞氧气和养分向心肌输送,最终引起心肌梗死。基于导管的微创成像的血管内超声术(IVUS)能在活体中提供冠状动脉管腔的连续横截面图像。近二十年来,IVUS已成为诊断动脉粥样硬化的常用工具^[6]。中心频率在30~40 MHz的超声虽能够穿透超过5 mm厚的斑块组织,但因成像分辨率低(约200 μm),无法测量出纤维帽厚度从而不能够准确识别易损斑块。而光学相干层析成像(OCT)利用宽带光源的短相干长度可实现微米级分辨率的生物组织横截面成像^[7-8]。目前,血管内OCT通常能在活体内达到5~15 μm 的轴向分辨率、穿透深度约1~3 mm。这项技术是目前临床上唯一可以对薄纤维帽清晰成像的技术^[9]。但OCT穿透深度浅,无法实现整个斑块成像,因而不能够准确测量脂质核心大小,也无法确定有无大量巨噬细胞的存在。为了解决这个医学难题,生物医学工程学的研究人员提出了多模态血管内成像技术来实现对易损斑块的精确诊断。该技术集成两种或两种以上成像模态,利用各自模态的成像优势,通过使用集成的成像导管在血管内采集信号综合成像。本文总结IVUS-OCT、OCT-荧光、OCT-光谱仪、光声-IVUS和OCT弹性成像五项高集成血管内成像技术,介绍了这类技术的发展过程,再逐一介绍每项技术的难点和有待解决的关键技术问题,最后展望该技术在中国的发展。

2 血管内多模态技术的发展

IVUS和OCT是最主要的两项血管内成像技术。它们各有优势:IVUS穿透能力强,但分辨率低;OCT分辨率高,但穿透能力弱^[10-11]。2008年,Sawada研究小组结合IVUS和OCT信息准确检测到易损动脉粥样硬化斑块^[12]。随后,大样本数量($n=685$)的实验研究再次证明IVUS和OCT的共同使用可以提高易损斑块的诊断准确性^[13]。然而,在上述临床研究中,医生分别使用IVUS和OCT对同一冠脉成像,然后通过后期处理和经验估算“匹配”IVUS和OCT图像^[14],这种方法复杂,准确性低,存在很高的人为误差和观察者主观差异,难以保证“匹配”对象是同一个斑块同一位置。不仅如此,两种血管内先后成像还会导致多次放射线的使用、大量X光显影剂的注射以及多次介入导管插入冠脉,这无疑增加了手术风险和对患者的伤害。为了解决上述问题,多模态IVUS-OCT成像的研究在2010年开始兴起^[15-17]。该技术具有高集成的特点,只需一次介入手术、插入一个成像导管,即可得到同时具有深度穿透能力和高分辨率的斑块图像。这大大降低了手术危险性,并提高了斑块分析的准确性。

不同组织成分会表现出不同的散射特性,IVUS-OCT就是依靠脂质核心和薄纤维帽的散射特性来鉴别易损斑块的。然而,脂质、纤维和其他成分产生的散射信息的对比度有限,有时不同成分会被混淆,容易产生对易损斑块的误判^[10-11,18]。如果增加光吸收^[19-27]或荧光信息^[28-30](例如将OCT与荧光、光谱仪、光声技术结合),则可以增强区分斑块不同成分的能力,从而进一步提高易损斑块的诊断准确度。另一方面,只有薄纤维帽难以承担脂质核心产生的压力时,才会导致易损斑块破裂^[31]。如果采用OCT弹性成像技术(OCE)分析斑块的机械性能,则能预测斑块的破裂,提高防治易损斑块致死的能力。可以看出,结合多种技术的优势,高集成多模态技术既可以准确分析斑块成分^[10-11]、解决易损斑块的准确诊断问题,又具有优化治疗方案^[32]、评估支架放置情况并改善预后^[33]的潜力。

3 IVUS-OCT 多模态技术

高集成IVUS-OCT系统如图1所示,该技术非常适合于鉴别易损斑块和指导介入治疗手术。近年来,IVUS-OCT的探针和系统性能得到飞速发展:现阶段探针外径已达到0.68 mm;系统成像速度达72 frame/s,并已实现在活体动物体内安全准确成像。

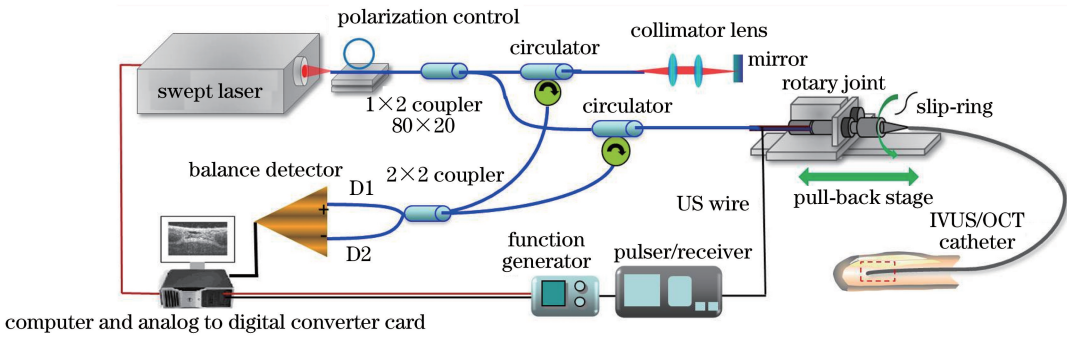


图1 高集成IVUS-OCT系统图

Fig. 1 Schematic of highly integrated IVUS-OCT system

一般来说,冠状动脉内径为 $2\sim 5\text{ mm}$ 。为了尽量减小血管内成像过程对血管壁的损伤,深入体内的成像探针的外径则应在 1 mm 左右。如何保证IVUS和OCT探针集成在一起时外径只有 1 mm ,是关键的技术难题。2010年,高集成IVUS-OCT探针首次研制成功,探针外径为 2.8 mm ^[17]。为了缩小探针外径,探针远端(也就是IVUS和OCT传感器部分,见图1红色虚线框)内外放置的设计理念被提出^[16]。此方法充分利用探针空间,将OCT探针放在环形IVUS换能器内部。2011年,Yin等^[34]提出前后放置IVUS和OCT子探针的方案,优化IVUS子探针设计,制作出外径为 0.68 mm 的IVUS-OCT探针。但这个设计存在一个不足:IVUS和OCT子探针在同一时间并不是在相同的轴向位置采集,这就意味着需要后处理来匹配IVUS和OCT子系统采集到的图像。为了解决图像匹配问题,2013年,一种新型微型化探针被研制出来^[35]。通过背对背设计和OCT光纤球透镜的使用,巧妙利用探针内空间,实现了同一位置采集,缩小了探针硬端长度,还保证了探针外径在 1 mm 内。为了保护光学元件和超声换能器不受到机械损伤,同时避免血液和探针的相互污染,将制作好的探针最后安放在专门研制的透明导管中^[36]。

为了满足临床需要,高集成IVUS-OCT系统仍要解决另一个关键问题——提升系统速度^[14]。为了缩短成像导管在冠状动脉中的停留时间,减少OCT显影剂的使用剂量,降低手术风险,医生希望成像系统可以在 5 s 内对整个冠脉快速成像。而在短短几秒钟对 $8\sim 10\text{ cm}$ 长的血管成像,则要求IVUS-OCT系统成像速度超过 50 frame/s 。理论上讲, 78 kHz 采样速度(约 156 frame/s 成像速度)是可行的^[37]。而实际成像系统会受到数据处理算法和硬件速度的限制。受限于当时信号采集卡速度、计算机运算能力以及内存大小,首个研发成功的IVUS-OCT集成系统成像速度仅为 1 frame/s ^[15]。2012年,IVUS-OCT系统成像速度有所突破,达到临床使用的IVUS系统速度(20 frame/s)^[38-39]。但此速度的IVUS-OCT系统需要 20 s 才能对整个冠状动脉成像,并且需要使用大量OCT显影剂才能保证 20 s 内采集的IVUS和OCT的连续图像是清晰的,这会大大增加对病人肾脏的负担,并增高手术风险。2015年,本课题组成功设计和展示了 72 frame/s 的超高速IVUS-OCT系统^[40],此系统通过专门研制的超声脉冲激发器、过孔电动滑环和探针设计,解决了市场上IVUS系统的技术瓶颈,在 4 s 内就可以实现对冠脉成像,该速度已经能满足临床使用需求,显著降低了介入成像手术的风险。

心血管成像系统进入临床使用前必需用动物活体实验来验证设计的安全性和有效性。家兔和猪都是心血管实验的首选动物^[41],这两种动物体内可以产生近似于人体的动脉粥样硬化斑块^[42],并且家兔的腹主动脉和猪的冠状动脉与人体冠状动脉大小相近。2011年,IVUS-OCT第一次在家兔活体内安全成像^[34]。但是,家兔体形远小于人体,因而不适合测试导管的机械性能和临床适应性。为此,要选择体型较大的猪来实验。2014年,IVUS-OCT成像在活体猪冠状动脉内第一次成功实现^[38],这标志着IVUS-OCT探针的设计已经可以安全地用在活体内。

2015年,人体冠脉内的离体实验证实了IVUS-OCT集成技术能准确识别易损斑块^[40]。通过使用IVUS-OCT系统,易损斑块和稳定斑块被明显地区分开。图2(a1)~(a3)是采集到的易损斑块的图像:OCT图[图2(a1)]中的箭头指示了薄纤维盖的位置;通过IVUS图像[图2(a2)],可以测出脂质核心的大小;而图2(b2)和图2(b3)显示了两个典型的稳定斑块。若没有高分辨率的OCT图像显示出图2(b2)斑块的厚纤

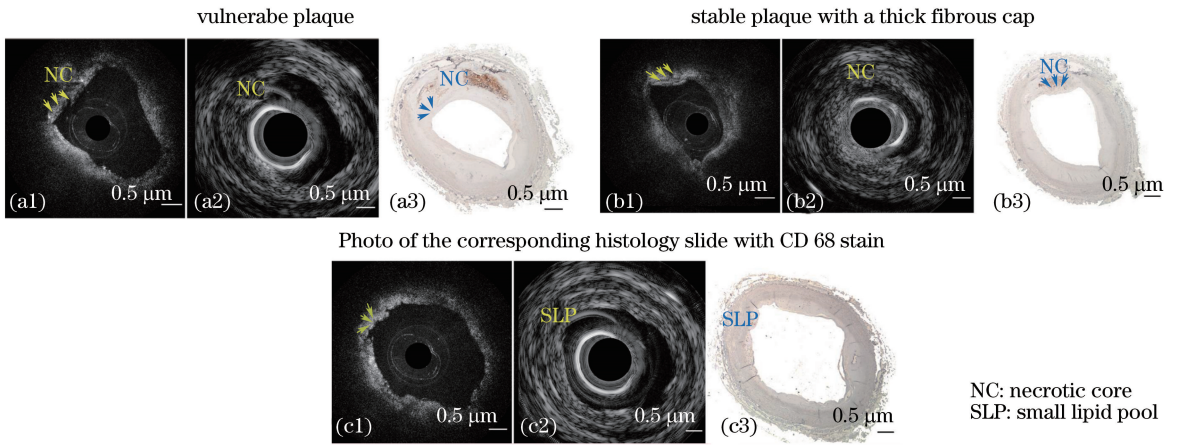


图 2 利用高集成 IVUS-OCT 系统识别易损斑块

Fig. 2 Human atherosclerotic vulnerable plaques characterized by the highly integrated IVUS-OCT system

维帽[图 2(b1)],这个斑块很容易被误认为是易损斑块[图 2(b2)]。另一方面,若没有穿透深度高的 IVUS 确认图 2(c)斑块的小脂质核心[图 2(c2)],这个斑块也很容易被误认为是易损斑块[图 2(c1)]。

4 OCT-荧光多模态技术

荧光是一种特异性高的分子分析方法。结合荧光成像和 OCT 就可以同时分析斑块的结构和成分。现阶段医学上对动脉硬化的理解基本是通过使用组织染色方法、对离体组织分析而总结得出的^[43],但是离体情况与活体有所不同。通过使用 OCT-荧光双模态系统,可以在活体内研究动脉硬化引起的结构和成分变化,从而验证离体实验的结果,并进一步揭示易损斑块形成的复杂过程^[44],提高对心血管疾病的预防能力^[32]。Yoo 等^[28]和 Liang 等^[29]分别提出用双包层光纤实现 OCT-荧光双模态成像,如图 3 所示。OCT 信号和荧光激发光通过 $8\ \mu\text{m}$ 的光纤芯传输,而采集到的荧光信号通过 $105\ \mu\text{m}$ 的内包层传输^[29]。黑线代表单模光纤 SMF28,红线代表多模光纤,蓝线代表双包层光纤(DCF)。图 4 展示了 OCT-荧光系统采集到的图像,通过使用膜联蛋白标记巨噬细胞,可以明显地区分存在凋亡巨噬细胞的斑块(斑块 2)和稳定斑块(斑块 1)。

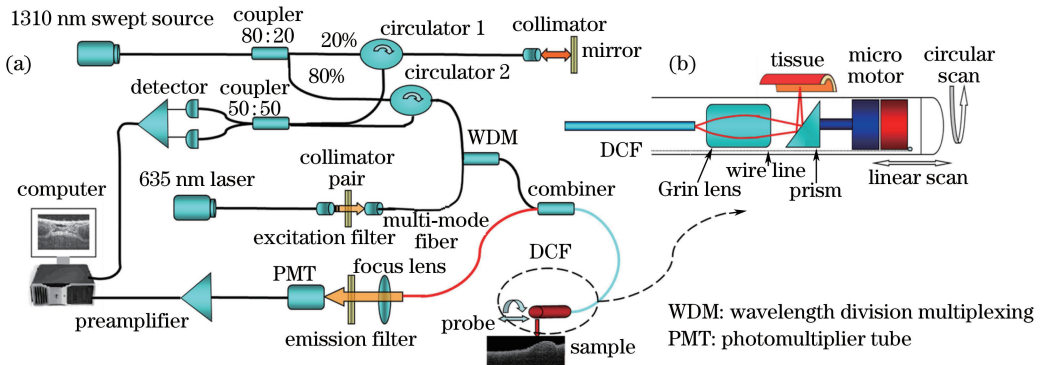


图 3 (a) OCT-荧光系统示意图; (b) 基于双包层光纤的 OCT-荧光探针的设计

Fig. 3 (a) Schematic of OCT-fluorescence system; (b) design of OCT-fluorescence probe based on DCF

2011 年 OCT-荧光技术已经成功用在动物活体内^[28],但荧光染料在心血管的临床使用还没有获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,现在这项技术只能用于动物体内。为了使 OCT-荧光能在临床上应用,Wellman 光学中心将研究重点转移到 OCT-自荧光系统。自荧光一般由 I 型胶原蛋白和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸产生^[45]。2016 年,OCT-自荧光技术已经成功在病人体内采集到了斑块的信号^[46]。

OCT-荧光成像的一个缺点是很难直接对斑块成分进行定量分析。这是由于荧光信号的强度会因光学组织的吸收和散射而变化^[47]。荧光信号强的部分,可能是因为该成分浓度高,也可能是因距离探测器近,因而信号被其他组织吸收得少。因此,准确的定量分析需要复杂的校准^[48]。目前,适用于活体血管内的定量

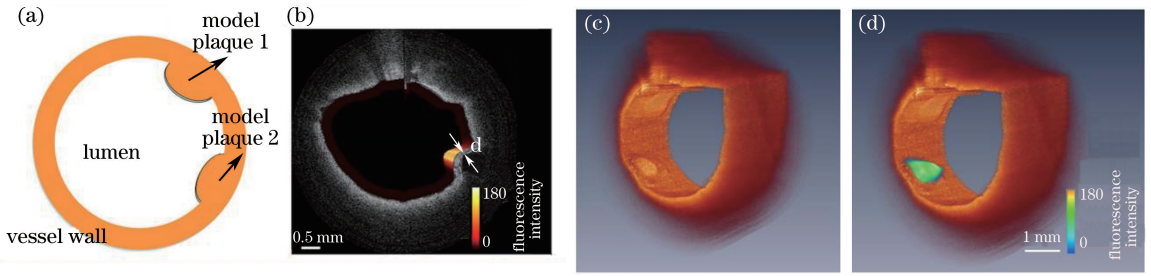


图 4 (a)家兔主动脉血管注入标准斑块位置示意图；(b) OCT-荧光系统采集到的血管中斑块信息；
(c)三维重建血管 OCT 信息；(d)三维重建 OCT-荧光信息

Fig. 4 (a) Schematic of normal rabbit aorta injected with model plaque material; (b) fused fluorescence-OCT image of the aorta with model plaque material; (c) 3D OCT image of the aorta; (d) 3D OCT image combined with fluorescence image
荧光校准算法还很不完善。

OCT-荧光成像的另一个缺点是穿透深度有限,因此 OCT-荧光系统并不能对脂质核心的大小进行准确测量。2014 年成功展示了 IVUS-OCT-荧光三模态系统^[30],此系统在 OCT-荧光系统高分辨率和分子特异性识别能力的基础上,增加了成像深度,可以对整个脂质核心甚至整个冠脉管壁成像。

5 OCT-光谱仪多模态技术

除了荧光技术外,光谱仪技术也可以用来分辨斑块成分。光谱仪是通过测试化学成分的特征振动吸收谱来区分不同化学成分的。2013 年,Fard 等^[49]研制了 OCT-近红外反射光谱(NIRS)结合的系统,如图 5 所示,图 5 中 AOFS 表示声光频移器。相似于 OCT-荧光系统,这个系统也是利用双层光纤传输双模态信号的。其优点是不需要外加染料,并且 NIRS 对斑块成分的分析已经获得一些临床数据支持^[50]。但是,由于不同分子可能具有相似的吸收谱,这项技术辨别不同斑块成分的特异性还有待大样本双盲对照实验的验证^[45]。

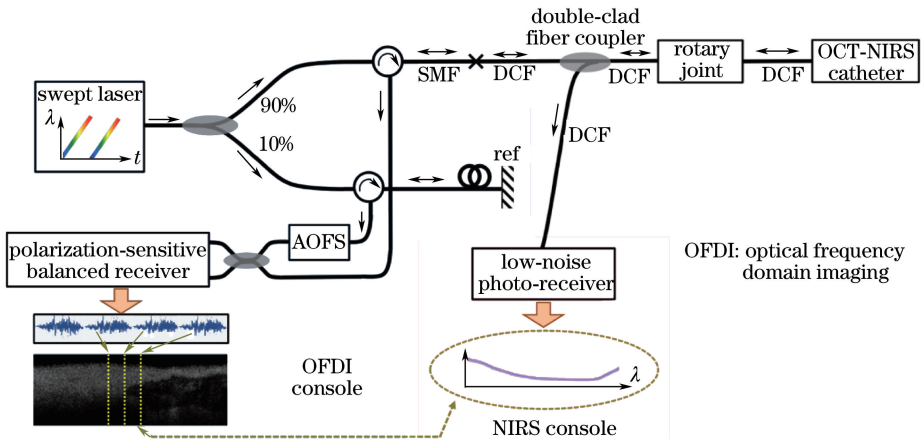


图 5 双通道基于导管的 OCT-NIRS 系统示意图

Fig. 5 Diagram for the dual-modality catheter-based OCT-NIRS system

相比 NIRS,拉曼光谱的特异性要强得多。每个不同分子具有自己特殊的拉曼指纹图谱,而且拉曼光谱还可以对不同成分进行准确的定量分析^[51-52]。但是自发拉曼效应产生概率很低,要采集到拉曼散射信号需要用特殊的方法来激发。相干反斯托克斯拉曼光谱(CARS)技术是常见的增强拉曼散射信号的方法^[53-55]。早在 2010 年,基于 CARS 探针^[52,56]通过使用 CARS,无需标记就能准确识别不同斑块成分。医生和生物学家可以用此技术进一步定量研究、理解动脉硬化产生的机理。但因 CARS 的探针难以微型化,不能安全地在冠状动脉中使用。因此 CARS 目前主要局限于小动物或者离体组织的显微成像^[53-55]。

6 光声-IVUS 多模态技术

和 CARS、NIRS 相似,光声成像(IVPA)不需要染色,就可以对分子成分进行分析,是近几年来非常重要的研究方向。光声是一种组织在激光的激发下产生声波的效应。为了测试这种效应,研究人员多通过使用脉冲激光激发组织^[57],产生声场变化,然后通过测试声场的变化来确定组织特性。不同组织对光的吸收有所不同。近红外波段(1.2 μm 或 1.7 μm)的 IVPA 系统因脂质的强吸收性成为研究的热点^[25-26]。虽然脂质在可见光波段也会产生光声信号,但血液(血红蛋白)在此波段的吸收也很强,从而引入很高的噪声^[58]。在 1.2 μm 波段,IVPA 系统需要 1.2 mJ 激光能量可以明显区分脂质与其他成分;在 1.7 μm ,激光能量却只需要 0.4 mJ^[59]。可见,1.7 μm 的 IVPA 系统可以使用更小的激光能量来产生足够对比度的光声图像。但 1.7 μm IVPA 系统的技术难点在于脉冲激光器重复频率的提升。IVPA 研究初期,适用于 1.7 μm 系统的激光器只能达到 10 Hz 重复频率,也就是说一幅图需要至少 20 s 才能完成采集。这样缓慢的成像速度,限制了 IVPA 在动物活体和临床中的应用。近两年,高速激光器的发展大幅提升了 IVPA 的成像速度,基于拉曼激光器^[19]和光参量振荡器(OPO)激光器^[20]的 1.7 μm IVPA 系统陆续实现了 1 frame/s 的图像采集速度。随着激光技术的进一步发展,相信 IVPA 系统的成像速度会继续提高。

为了同时获得样品结构和成分信息,通常研究人员将 IVUS 系统(提供结构信息)和 IVPA 系统(提供成分信息)结合,如图 6 所示^[20]。在 IVUS-IVPA 集成系统中,IVUS 和 IVPA 子系统采集的是相似频率的超声信号。因此,两个子系统可以共用同一个换能器、脉冲发生/接收器和信号采集卡。集成系统通过对 IVUS 子系统延时,将 IVPA 和 IVUS 的信号在时间域分开,然后先后采集。

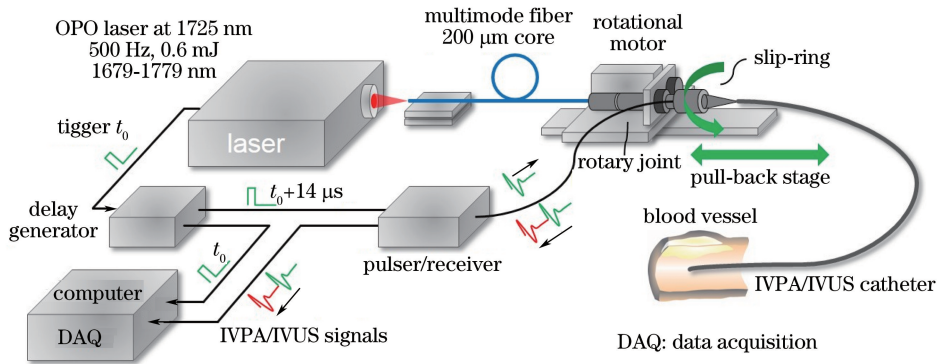


图 6 IVPA-IVUS 系统示意图

Fig. 6 Schematic of IVPA-IVUS system

类似于其他多模态系统,IVPA-IVUS 技术也需要在生物组织中测试,用来验证其有效性和安全性。2012 年,IVPA-IVUS 系统成功在兔子活体内采集到主动脉斑块的 IVPA-IVUS 信号^[60]。但这个探针外径为 2.2 mm,不适于人体。近两年来,制作出外径为 1 mm 左右的 IVPA-IVUS 微型化双模态探针^[20,22,39,61-62],图 7 的结果就是由一个外径为 1 mm 的探针采集到的^[20]。通过使用此探针,展示了 IVPA-IVUS 系统识别脂质斑块的能力。如图 7(a)所示,IVPA 清晰指示了脂质的存在;如图 7(b)所示,提供对应的结构信息,并对血管壁整体成像;如图 7(c)所示,融合的 IVPA-IVUS 图像显示了脂质与血管壁的相对位置。可以看到,IVPA-IVUS 双模态系统可以同时斑点的结构和成分成像。而且,IVPA 直接提供了该成分所在的深度,这是 NIRS 和荧光等技术不易做到的^[63]。2014 年 Zhang 等^[64]还通过动物实验验证了 IVPA 测出的信息和组织切片结果相符。另外,通过 IVPA 光谱分析,斑块内脂质和血管外膜脂质也能被区分^[59,65],通过较复杂的逆问题求解,研究人员还可以测出更多的组织成分(如胶原蛋白)^[66]——这些信息可能可以帮助医生理解动脉硬化的形成机理。

7 OCT-OCE 的多模态技术

除了结构和分子特性外,斑块的机械特性也可能指示易损性——易损斑块的破裂是由于薄纤维帽难以承担脂质核心的压力而导致的^[31]。实验证明易损斑块的应变比稳定斑块更高^[67-68]。因此,通过测量斑块的

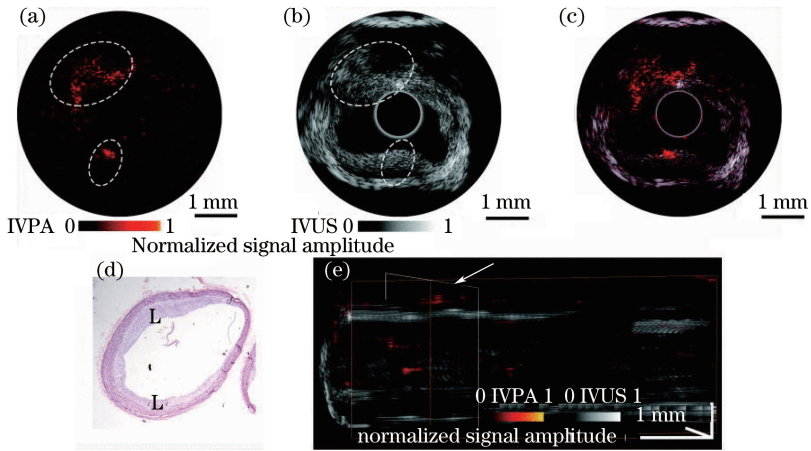


图 7 离体动脉粥样硬化兔腹部主动脉 IVPA-IVUS 图像。(a) IVPA, (b) IVUS 和(c) IVPA-IVUS 采集到的兔子腹部动脉模型中斑块的信息; (d)对应的组织学切片结果; (e)对此血管的三维重建

Fig. 7 *Ex vivo* IVPA-IVUS images of the atherosclerotic rabbit abdominal aorta. (a) IVPA, (b) IVUS, and (c) overlaid IVPA-IVUS images; (d) stained histological image; (e) 3D reconstruction

机械特性,有望准确地识别易损斑块。现阶段基于 IVUS 的弹性成像是唯一被 FDA 批准的可以在临床上使用的测试斑块机械性能成像方法^[69-70]。但是,由于 IVUS 的空间分辨率很低,这项技术不能准确分析薄纤维帽的机械特性。近几年发展迅速的基于激光散斑的弹性成像技术^[31,71-72]也不能实现高时空分辨率成像。

OCE 基于 OCT 这项高分辨率的成像技术,可以对薄纤维帽成像,并测量其机械性能,从而实现比上述两种方法更高的灵敏度^[73-76]。与 IVUS 弹性成像相似,OCE 也需要首先引起生物组织的振动,然后测试组织产生的应变,从而分析样品的机械特性。OCE 在 1998 年第一次被提出^[77],并陆续用于眼科疾病^[78]、皮肤癌^[79]、乳腺癌^[80]的诊断。但是 OCE 的传统测量方法不适合在冠状动脉内使用,因而 OCE 在心血管领域的应用一直受限^[31,81]。血管内成像时探针在不断转动,而且动脉随心跳周期而动,这些不规则的抖动使测量不准确。近期发表的文章创新提出用声辐射力 (ARF) 来动态激发产生 OCE 信息,如图 8 所示^[73,75-76]。ARF-OCE 有望大幅提高弹性成像速度,使得 OCE 能用在活体内,从而解决传统方法不适于血管内成像的问题。图 9 展示了 ARF-OCE 采集到的人体动脉硬化血管的结构信息和机械信息。通过使用 500 Hz 频率的声辐射力激发,硬化的斑块 (蓝色箭头) 和较软的组织 (黄色箭头) 被清楚地区分开。最近,Zhu 等^[82]还提出对 OCT 穿透深度以外部分 (超过 1~2 mm) 进行机械性能分析的方法,这使得 OCE 的应用范围大大扩展。尽管 OCE 在近几年得到了突飞猛进的发展,但现阶段仍面临两大技术难点,微型化探针的设计和复杂

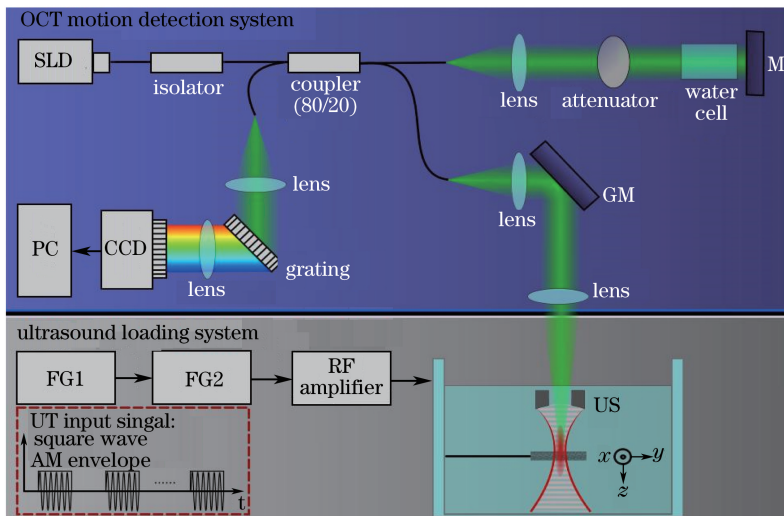


图 8 ARF-OCE 系统图

Fig. 8 Schematic of ARF-OCE system

的数学计算。由于 ARF-OCE 需要较高的 ARF 压力才能激发可测量的机械变化,产生这么大的压力一般需要体积较大的超声换能器。但是若想把 ARF-OCE 用在患者冠状动脉内,需要突破技术瓶颈,制造出超微型的 ARF 换能器。另一方面,由于 OCE 是测量相对应变,而不是直接测试特征性的杨氏模量。从应变计算杨氏模量需要确定压力的大小,但生物组织具有很高的非均匀性,局部所受的压力很难被直接测量到。要得出非均匀样品的压力分布,需要建立复杂的数学模型并求解逆问题^[83-84]。

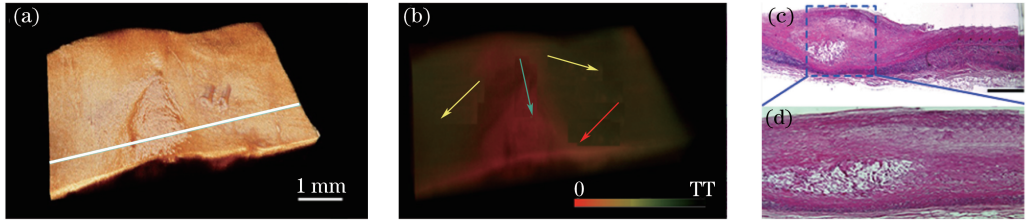


图 9 (a)OCT 结构图; (b)在 500 Hz 350 mV 的调制激发下生成的血管 ARF-OCT 图像 (蓝色箭头指示了动脉粥样硬化区域); (c)图 9(a)中蓝色线部分对应的组织切片图; (d)放大的组织切片图
Fig. 9 (a) OCT structural image; (b) ARF-OCE phase image of a human cadaver coronary artery under 500 Hz, 350 mV modulated excitation; (c) histological image corresponding to across blue line location in Fig. 9(a); (d) close-up view of the atherosclerotic lesion

8 血液对光信号的衰减

上述基于光学系统的血管内成像技术面临着一个共同问题——血液对光信号的衰减。这个衰减主要是由血红细胞的光散射、血浆和血红蛋白的光吸收产生的。临床使用的血管内 OCT 多通过注射 X 光造影剂来减弱血管内光信号的衰减,但造影剂的使用会对患者肾脏功能有不良影响^[85]。因此,找到能在活体内传导声学 and 光学信号、并对活体安全的溶液,是临床使用 IVUS-OCT、OCT-荧光和 ARF-OCE 等技术前需要解决的问题^[63,86]。血管内 OCT 的研究表明能降低光衰减的溶液有生理盐水、葡聚糖溶液、人造血等^[87-89]。但是光衰减的强度跟光波长和成像方法有关,多模态系统中存在两种或者两种以上成像模式,不同成像模式还可能使用不同的光波长。因此,这些溶液对于特定某种多模态成像系统的效果,还需要具体地研究和分析。为了选用最适合某一系统的溶液,可以采用基于血管模型的对照实验^[86]来对这些备选溶液进行定量分析。最后要说明的是,已有实验证明血管壁产生的光声信号经过血液的衰减后,仍能被 IVPA 系统采集到^[90]。但是,此研究结果也表明光声信号通过血液后大为减弱。因此,研究适合 IVPA 的溶液也对提高成像质量有一定意义。

9 结束语

回顾过去的十年,血管内成像技术(IVUS、OCT 等)已经被用在了一系列临床实验中。这些研究加深了我们对斑块形成和稳定转变易损的机理的认识^[91-94],同时显示了临床医生对多模态血管内成像技术的迫切需要^[95],尤其是能够精确诊断易损斑块的技术^[32,96-99]。IVUS-OCT、OCT-荧光、IVPA-IVUS、OCT-OCE 等多模态技术或是为了提高对斑块成分分析的能力,或是为了增加对斑块机械性能测试能力,但都是通过结合互补的成像技术,来提高对易损斑块诊断的准确性。IVUS-OCT 是这些技术中发展最成熟的一项。它的一系列技术进展,可以借鉴到其他技术的研究中,加快这些多模态技术的发展速度,让医生尽早用上有效的易损斑块诊断技术,进一步加深对心血管疾病的理解,提高对心肌梗死的防治能力。

近几年来,中国科研机构中的跨学科合作越来越多,这种趋势有助于发展上述先进的多模态技术。光学、超声、化学和生物学领域的专家可以合作发展结构-分子双模态系统(OCT-荧光、OCT-光谱分析、IVPA-IVUS),并将其在小动物活体模型内使用,从而进一步揭示动脉硬化形成的机理。另一方面,光学、超声、机械和计算机模拟领域的专家可以合作发展 OCT-OCE 双模态系统,求解复杂逆运算问题,提高我们对斑块机械性能的定量分析能力;或发展 OCT-荧光系统,建立适用于心血管的定量荧光校准方法,提升 OCT-荧光系统的诊断准确率。

除了技术创新外,多模态技术的临床应用也是一个重要的发展趋势。中国的市场需求和临床研究能力,将为 IVUS-OCT 及相关技术的临床使用和发展提供最佳的平台。在中国,心血管疾病患病人数逐年上升,2013 年冠状动脉疾病、脑卒中、心脏衰竭、高血压患者总和已达到 2.9 亿人^[100]。为了加强对这类疾病的控制并防止开胸搭桥手术的风险,微创介入式治疗在中国以年平均 17% 左右的速度增长,县级医院增长率更高达 48%^[101]。但是,越来越多的医生认识到盲目地对稳定斑块进行介入治疗,反而对患者不利,医生们开始重视诊断易损斑块。另一方面,随着国际交流的增加和多模态技术的完善,临床医生对多模态心血管内窥技术(尤其是对易损斑块能准确诊断的多模态技术)的认识日渐加深,参与研究的兴趣也与日俱增。这两个趋势都促使医生积极地与研究多模态技术的小组合作。这有利于使更多的先进的技术早日进入动物活体和临床实验阶段,降低心血管疾病致死率。最后值得一提的是中国特殊的心血管流行病学现状可能促进脑血管多模态成像技术的发展。中国脑卒中人数占全球人数 29.4%(而冠心病仅占 13%)^[15],约 45% 的脑卒中是由易损斑块引起的^[4]。虽然现阶段血管内多模态技术是针对冠状动脉而设计的,但是也可以用于脑血管成像^[102]。通过借鉴冠状动脉成像技术,适用于脑血管的多模态成像系统有望很快被研制出来,用来提升对脑血管易损斑块的诊断能力,最终降低脑卒中的死亡率。

参 考 文 献

- Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(11): 1410-1422.
- Virmani R, Kolodgie F D, Burke A P, *et al.* Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2005, 25(10): 2054-2061.
- Narula J, Strauss H W. Imaging of unstable atherosclerotic lesions[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2005, 32(1): 1-5.
- Narula J, Strauss H W. The popcorn plaques[J]. *Nature Medicine*, 2007, 13(5): 532-534.
- Virmani R, Burke A P, Farb A, *et al.* Pathology of the vulnerable plaque[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, 47(8s): C13-C18.
- Kubo T, Imanishi T, Takarada S, *et al.* Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, 50(10): 933-939.
- Tearney G J, Jang I K, Bouma B E. Optical coherence tomography for imaging the vulnerable plaque[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2006, 11(2): 021002.
- Low A F, Tearney G J, Bouma B E, *et al.* Technology insight: optical coherence tomography—current status and future development[J]. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 2006, 3(3): 154-162.
- Fujimoto J G, Schmitt J M, Swanson E A, *et al.* The development of OCT[M]. //Jang I K. *Cardiovascular OCT imaging*. London: Springer, 2015: 1-21.
- Kawasaki M, Bouma B E, Bressner J, *et al.* Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, 48(1): 81-88.
- Rieber J, Meissner O, Babaryka G, *et al.* Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the detection and characterization of atherosclerotic plaque composition in *ex-vivo* coronary specimens: a comparison with histology[J]. *Coronary Artery Disease*, 2006, 17(5): 425-430.
- Sawada T, Shite J, Garcia-Garcia H M, *et al.* Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma[J]. *European Heart Journal*, 2008, 29(9): 1136-1146.
- Fujii K, Hao H, Shibuya M, *et al.* Accuracy of OCT, grayscale IVUS, and their combination for the diagnosis of coronary TCFA: an *ex vivo* validation study[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2015, 8(4): 451-460.
- Räber L, Heo J H, Radu M D, *et al.* Offline fusion of co-registered intravascular ultrasound and frequency domain optical coherence tomography images for the analysis of human atherosclerotic plaques[J]. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 2012, 8(1): 98-108.

- 15 Yin J C, Yang H C, Li X, *et al.* Integrated intravascular optical coherence tomography ultrasound imaging system[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2010, 15(1): 010512.
- 16 Li X, Yin J C, Hu C H, *et al.* High-resolution coregistered intravascular imaging with integrated ultrasound and optical coherence tomography probe[J]. *Applied Physics Letters*, 2010, 97(13): 133702.
- 17 Yang H C, Yin J C, Hu C H, *et al.* A dual-modality probe utilizing intravascular ultrasound and optical coherence tomography for intravascular imaging applications[J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2010, 57(12): 2839-2843.
- 18 Li J W, Ma T, Mohar D, *et al.* Diagnostic accuracy of integrated intravascular ultrasound and optical coherence tomography (IVUS-OCT) system for coronary plaque characterization[C]. *SPIE*, 2014, 8926: 892635.
- 19 Wang P, Ma T, Slipchenko M N, *et al.* High-speed intravascular photoacoustic imaging of lipid-laden atherosclerotic plaque enabled by a 2 kHz barium nitrite Raman laser[J]. *Scientific Reports*, 2014, 4: 6889.
- 20 Piao Z L, Ma T, Li J W, *et al.* High speed intravascular photoacoustic imaging with fast optical parametric oscillator laser at 1.7 μm [J]. *Applied Physics Letters*, 2015, 107(8): 083701.
- 21 Wei W, Li X, Zhou Q F, *et al.* Integrated ultrasound and photoacoustic probe for co-registered intravascular imaging [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(10): 106001.
- 22 Li X, Wei W, Zhou Q F, *et al.* Intravascular photoacoustic imaging at 35 and 80 MHz[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(10): 106005.
- 23 Moreno P R, Lodder R A, Purushothaman K R, *et al.* Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy[J]. *Circulation*, 2002, 105(8): 923-927.
- 24 Wang J, Geng Y J, Guo B J, *et al.* Near-infrared spectroscopic characterization of human advanced atherosclerotic plaques[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002, 39(8): 1305-1313.
- 25 Jansen K, van der Steen A F, van Beusekom H M, *et al.* Intravascular photoacoustic imaging of human coronary atherosclerosis[J]. *Optics Letters*, 2011, 36(5): 597-599.
- 26 Wang B, Su J L, Amirian J, *et al.* Detection of lipid in atherosclerotic vessels using ultrasound-guided spectroscopic intravascular photoacoustic imaging[J]. *Optics Express*, 2010, 18(5): 4889-4897.
- 27 Zhang J, Xing D. Intravascular photoacoustic detection of vulnerable plaque based on constituent selected imaging[J]. *Journal of Physics: Conference Series*, 2011, 277(1): 012049.
- 28 Yoo H K, Kim J W, Shishkov M, *et al.* Intra-arterial catheter for simultaneous microstructural and molecular imaging *in vivo* [J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(12): 1680-1684.
- 29 Liang S S, Saidi A, Jing J, *et al.* Intravascular atherosclerotic imaging with combined fluorescence and optical coherence tomography probe based on a double-clad fiber combiner[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(7): 070501.
- 30 Liang S S, Ma T, Jing J, *et al.* Trimodality imaging system and intravascular endoscopic probe: combined optical coherence tomography, fluorescence imaging and ultrasound imaging[J]. *Optics Letters*, 2014, 39(23): 6652-6655.
- 31 Nadkarni S K. Optical measurement of arterial mechanical properties: from atherosclerotic plaque initiation to rupture [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(12): 121507.
- 32 Waxman S, Ishibashi F, Muller J E. Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: novel approaches to prevention of coronary events[J]. *Circulation*, 2006, 114(22): 2390-2411.
- 33 Alfonso F, Dutary J, Paulo M, *et al.* Combined use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging in patients undergoing coronary interventions for stent thrombosis[J]. *Heart*, 2012, 98(16): 1213-1220.
- 34 Yin J C, Li X, Jing J, *et al.* Novel combined miniature optical coherence tomography ultrasound probe for *in vivo* intravascular imaging[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, 16(6): 060505.
- 35 Li J W, Ma T, Jing J, *et al.* Miniature optical coherence tomography-ultrasound probe for automatically coregistered three-dimensional intracoronary imaging with real-time display [J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, 18(10): 100502.
- 36 Li J W, Yin J C, Li X, *et al.* Miniature integrated optical coherence tomography (OCT)-ultrasound (US) probe for intravascular imaging[C]. *SPIE*, 2012, 8207: 82073X.
- 37 Li J W, Chen Z P. Integrated intravascular ultrasound and optical coherence tomography technology: a promising tool to identify vulnerable plaques[J]. *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*, 2016, 1(4): 209-224.
- 38 Li J W, Li X, Mohar D, *et al.* Integrated IVUS-OCT for real-time imaging of coronary atherosclerosis [J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2014, 7(1): 101-103.
- 39 Li X, Li J W, Jing J, *et al.* Integrated IVUS-OCT imaging for atherosclerotic plaque characterization[J]. *IEEE Journal*

- of Selected Topics in Quantum Electronics, 2014, 20(2): 7100108.
- 40 Li J W, Ma T, Mohar D, *et al.* Ultrafast optical-ultrasonic system and miniaturized catheter for imaging and characterizing atherosclerotic plaques *in vivo* [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 18406.
- 41 Ohtsuki K, Hayase M, Akashi K, *et al.* Detection of monocyte chemoattractant protein-1 receptor expression in experimental atherosclerotic lesions: an autoradiographic study [J]. Circulation, 2001, 104(2): 203-208.
- 42 Kolodgie F D, Petrov A, Virmani R, *et al.* Targeting of apoptotic macrophages and experimental atheroma with radiolabeled annexin V: a technique with potential for noninvasive imaging of vulnerable plaque [J]. Circulation, 2003, 108(25): 3134-3139.
- 43 Sanz J, Fayad Z A. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Nature, 2008, 451(7181): 953-957.
- 44 Qureshi A, Gurbuz Y, Niazi J H. Biosensors for cardiac biomarkers detection: a review [J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2012, 171: 62-76.
- 45 Schmitt J M, Adler D C, Xu C Y. Future development [M]. //Jang I K. Cardiovascular OCT imaging. London: Springer, 2015: 203-216.
- 46 Ughi G J, Wang H, Gerbaud E, *et al.* Clinical characterization of coronary atherosclerosis with dual-modality OCT and near-infrared autofluorescence imaging [J/OL]. JACC: Cardiovascular Imaging, 2016 [2016-04-21]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X16000383>.
- 47 Diamond K R, Patterson M S, Farrell T J. Quantification of fluorophore concentration in tissue-simulating media by fluorescence measurements with a single optical fiber [J]. Applied Optics, 2003, 42(13): 2436-2442.
- 48 Kim A, Khurana M, Moriyama Y, *et al.* Quantification of *in vivo* fluorescence decoupled from the effects of tissue optical properties using fiber-optic spectroscopy measurements [J]. Journal of Biomedical Optics, 2010, 15(6): 067006.
- 49 Fard A M, Vacas-Jacques P, Hamidi E, *et al.* Optical coherence tomography-near infrared spectroscopy system and catheter for intravascular imaging [J]. Optics Express, 2013, 21(25): 30849-30858.
- 50 Caplan J D, Waxman S, Nesto R W, *et al.* Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2006, 47(8s1): C92-C96.
- 51 Schmitt M, Popp J. Raman spectroscopy at the beginning of the twenty-first century [J]. Journal of Raman Spectroscopy, 2006, 37(1-3): 20-28.
- 52 Latka I, Dochow S, Krafft C, *et al.* Fiber optic probes for linear and nonlinear Raman applications—current trends and future development [J]. Laser & Photonics Reviews, 2013, 7(5): 698-731.
- 53 Matthäus C, Dochow S, Bergner G, *et al.* *In vivo* characterization of atherosclerotic plaque depositions by Raman-probe spectroscopy and *in vitro* coherent anti-Stokes Raman scattering microscopic imaging on a rabbit model [J]. Analytical Chemistry, 2012, 84(18): 7845-7851.
- 54 Wang H W, Langohr I M, Sturek M, *et al.* Imaging and quantitative analysis of atherosclerotic lesions by CARS-based multimodal nonlinear optical microscopy [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2009, 29(9): 1342-1348.
- 55 Wang H W, Le T T, Cheng J X. Label-free imaging of arterial cells and extracellular matrix using a multimodal CARS microscope [J]. Optics Communications, 2008, 281(7): 1813-1822.
- 56 Balu M, Liu G J, Chen Z P, *et al.* Fiber delivered probe for efficient CARS imaging of tissues [J]. Optics Express, 2010, 18(3): 2380-2388.
- 57 Tam A C. Applications of photoacoustic sensing techniques [J]. Reviews of Modern Physics, 1986, 58(2): 381-431.
- 58 Allen T J, Beard P C. Photoacoustic characterisation of vascular tissue at NIR wavelengths [C]. SPIE, 2009, 7177: 71770A.
- 59 Jansen K, Wu M, van der Steen A F W, *et al.* Photoacoustic imaging of human coronary atherosclerosis in two spectral bands [J]. Photoacoustics, 2014, 2(1): 12-20.
- 60 Wang B, Karpouk A, Yeager D, *et al.* *In vivo* intravascular ultrasound-guided photoacoustic imaging of lipid in plaques using an animal model of atherosclerosis [J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2012, 38(12): 2098-2103.
- 61 Bai X S, Gong X J, Hau W, *et al.* Intravascular optical-resolution photoacoustic tomography with a 1.1 mm diameter catheter [J]. PLoS ONE, 2014, 9(3): e92463.
- 62 Li Y, Gong X J, Liu C B, *et al.* High-speed intravascular spectroscopic photoacoustic imaging at 1000 A-lines per second with a 0.9-mm diameter catheter [J]. Journal of Biomedical Optics, 2015, 20(6): 065006.
- 63 Jansen K, van Soest G, van der Steen A F W. Intravascular photoacoustic imaging: a new tool for vulnerable plaque identification [J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2014, 40(6): 1037-1048.

- 64 Zhang J, Yang S H, Ji X R, *et al.* Characterization of lipid-rich aortic plaques by intravascular photoacoustic tomography: *ex vivo* and *in vivo* validation in a rabbit atherosclerosis model with histologic correlation[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64(4): 385-390.
- 65 Sethuraman S, Amirian J H, Litovsky S H, *et al.* Spectroscopic intravascular photoacoustic imaging to differentiate atherosclerotic plaques[J]. Optics Express, 2008, 16(5): 3362-3367.
- 66 Wang P, Wang P, Wang H W, *et al.* Mapping lipid and collagen by multispectral photoacoustic imaging of chemical bond vibration[J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(9): 096010.
- 67 de Korte C L, Sierevogel M J, Mastik F, *et al.* Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography *in vivo*: a Yucatan pig study[J]. Circulation, 2002, 105(14): 1627-1630.
- 68 de Korte C L, van der Steen A F W. Intravascular ultrasound elastography: an overview[J]. Ultrasonics, 2002, 40(1-8): 859-865.
- 69 de Korte Chris L, van der Steen A F W, Céspedes E I, *et al.* Characterization of plaque components and vulnerability with intravascular ultrasound elastography[J]. Physics in Medicine and Biology, 2000, 45(6): 1465.
- 70 de Korte C L, Mastik F, Schaar J A, *et al.* Intravascular elastography: from idea to clinical tool[M]. //Saijo Y, van der Steen A F W. Vascular ultrasound. Cham: Springer International Publishing AG, 2003: 91-105.
- 71 Nadkarni S K, Bouma B E, Helg T, *et al.* Characterization of atherosclerotic plaques by laser speckle imaging[J]. Circulation, 2005, 112(6): 885-892.
- 72 Hajjarian Z, Xi J Q, Jaffer F A, *et al.* Intravascular laser speckle imaging catheter for the mechanical evaluation of the arterial wall[J]. Journal of Biomedical Optics, 2011, 16(2): 026005.
- 73 Qi W J, Li R, Ma T, *et al.* Resonant acoustic radiation force optical coherence elastography[J]. Applied Physics Letters, 2013, 103(10): 103704.
- 74 Rogowska J, Patel N A, Fujimoto J G, *et al.* Optical coherence tomographic elastography technique for measuring deformation and strain of atherosclerotic tissues[J]. Heart, 2004, 90(5): 556-562.
- 75 Qi W J, Chen R M, Chou L, *et al.* Phase-resolved acoustic radiation force optical coherence elastography[J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(11): 110505.
- 76 Qi W J, Li Rui, Ma T, *et al.* Confocal acoustic radiation force optical coherence elastography using a ring ultrasonic transducer[J]. Applied Physics Letters, 2014, 104(12): 123702.
- 77 Schmitt J M. OCT elastography: imaging microscopic deformation and strain of tissue[J]. Optics Express, 1998, 3(6): 199-211.
- 78 Ford M R, Dupps W J Jr, Rollins A M, *et al.* Method for optical coherence elastography of the cornea[J]. Journal of Biomedical Optics, 2011, 16(1): 016005.
- 79 Kennedy B F, Liang X, Adie S G, *et al.* *In vivo* three-dimensional optical coherence elastography[J]. Optics Express, 2011, 19(7): 6623-6634.
- 80 Kennedy B F, McLaughlin R A, Kennedy K M, *et al.* Investigation of optical coherence microelastography as a method to visualize cancers in human breast tissue[J]. Cancer Research, 2015, 75(16): 3236-3245.
- 81 van Soest G, Mastik F, de Jong N, *et al.* Robust intravascular optical coherence elastography by line correlations[J]. Physics in Medicine and Biology, 2007, 52(9): 2445-2458.
- 82 Zhu J, Qu Y Q, Ma T, *et al.* Imaging and characterizing shear wave and shear modulus under orthogonal acoustic radiation force excitation using OCT Doppler variance method[J]. Optics Letters, 2015, 40(9): 2099-2102.
- 83 Han Z L, Li J S, Singh M, *et al.* Analysis of the effects of curvature and thickness on elastic wave velocity in cornea-like structures by finite element modeling and optical coherence elastography[J]. Applied Physics Letters, 2015, 106(23): 233702.
- 84 Dong L, Wijesinghe P, Dantuono J T, *et al.* Quantitative compression optical coherence elastography as an inverse elasticity problem[J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2016, 22(3): 277-287.
- 85 Mc Cullough P A. Contrast-induced acute kidney injury[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2008, 51(15): 1419-1428.
- 86 Li J W, Minami H, Steward E, *et al.* Optimal flushing agents for integrated optical and acoustic imaging systems[J]. Journal of Biomedical Optics, 2015, 20(5): 056005.
- 87 Hoang K C, Edris A, Su J P, *et al.* Use of an oxygen-carrying blood substitute to improve intravascular optical coherence tomography imaging[J]. Journal of Biomedical Optics, 2009, 14(3): 034028.
- 88 Kataiwa H, Tanaka A, Kitabata H, *et al.* Head to head comparison between the conventional balloon occlusion method

- and the non-occlusion method for optical coherence tomography[J]. *International Journal of Cardiology*, 2011, 146(2): 186-190.
- 89 Ozaki Y, Kitabata H, Tsujioka H, *et al.* Comparison of contrast media and low-molecular-weight dextran for frequency-domain optical coherence tomography[J]. *Circulation Journal*, 2012, 76(4): 922-927.
- 90 Wang B, Karpouk A, Yeager D, *et al.* Intravascular photoacoustic imaging of lipid in atherosclerotic plaques in the presence of luminal blood[J]. *Optics Letters*, 2012, 37(7): 1244-1246.
- 91 Calvert P A, Obaid D R, O'Sullivan M, *et al.* Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in vulnerable atherosclerosis) study[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2011, 4(8): 894-901.
- 92 Stone G W, Maehara A, Lansky A J, *et al.* A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2011, 364: 226-235.
- 93 Brener S J, Mintz G S, Cristea E, *et al.* Characteristics and clinical significance of angiographically mild lesions in acute coronary syndromes[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2012, 5(3s): 86-94.
- 94 McPherson J A, Maehara A, Weisz G, *et al.* Residual plaque burden in patients with acute coronary syndromes after successful percutaneous coronary intervention[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2012, 5(3s): 76-85.
- 95 Stone G W, Maehara A, Mintz G S. The reality of vulnerable plaque detection[J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2011, 4(8): 902-904.
- 96 Braunwald E. Epilogue: what do clinicians expect from imagers? [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, 47(8s): C101-C103.
- 97 Narula J, Dilsizian V. From better understood pathogenesis to superior molecular imaging, and back [J]. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2008, 1(3): 406-409.
- 98 Puri R, Worthley M I, Nicholls S J. Intravascular imaging of vulnerable coronary plaque: current and future concepts [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2011, 8(3): 131-139.
- 99 Kusters D H M, Tegtmeier J, Schurgers L J, *et al.* Molecular imaging to identify the vulnerable plaque—from basic research to clinical practice[J]. *Molecular Imaging and Biology*, 2012, 14(5): 523-533.
- 100 胡盛寿. 中国心血管病报告 2014 [R/OL]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2015: 11 [2016-04-22]. <http://www.menzhen.org/View/Topic.aspx?Idx=08afd623427547d1b6a1f67d1d3e1566>.
- 101 霍 勇, 汪闻亮, 金瑜冰. 大数据时代的机遇与挑战——2013 冠心病介入治疗数据解读[J]. *门诊*, 2014: 05. [2016-05-30]. [menzhen.org/view/Topic.aspx?Idx=08afd623427547d1b6a1f67d1d3e1566](http://www.menzhen.org/view/Topic.aspx?Idx=08afd623427547d1b6a1f67d1d3e1566).
- 102 Mathews M S, Su J P, Heidari E, *et al.* Neuroendovascular optical coherence tomography imaging and histological analysis[J]. *Neurosurgery*, 2011, 69(2): 430-439.