

• 技术与方法 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.22.025

## 基于冠状动脉 CTA 图像对冠状动脉空间扭曲程度的量化测量

刘一萱<sup>1</sup>, 杨成明<sup>1</sup>, 吴晨飞<sup>2</sup>, 陈金华<sup>3</sup>, 张伟国<sup>3</sup>, 曾春雨<sup>1</sup>, 王凌西<sup>4</sup>

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科, 重庆 400042; 2. 重庆邮电大学计算机科学与技术系, 重庆 400065; 3. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所影像诊断科, 重庆 400042; 4. 重庆大学土木工程学院, 重庆 400045)

**[摘要]** **目的** 提出对冠状动脉的扭曲程度进行准确的测量评价的新方法, 为明确冠状动脉扭曲的所造成的影响提供有利条件。**方法** 连续录入 72 例临床拟诊冠心病且均接受 256 排冠状动脉电子计算机断层扫描血管造影(CTA)检查患者的图像, 经后处理后, 提取心外膜下 3 支主要冠状动脉血管中轴, 获取其在 3 维空间中的坐标, 并对扭曲系数进行量化测量。**结果** 心外膜下 3 支主要冠状动脉的三维空间扭曲系数分别为: 左前降支  $6.66 \pm 7.54$ , 左回旋支  $13.43 \pm 12.85$ , 右冠状动脉  $17.61 \pm 7.67$ 。通过对冠状动脉扭曲的建模检验证明该方法对扭曲评价的效果良好。**结论** 此方法能对冠状动脉在三维空间的扭曲程度进行准确的量化分析, 且结果不受造影投射面、人为测量误差及血管长度的影响。

**[关键词]** 冠状血管; 体层摄影术, 螺旋计算机; 冠状动脉扭曲; CT 冠状动脉成像; 扭曲系数

**[中图分类号]** R543.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)22-3093-03

## Measurement of coronary tortuosity in three-dimension based on computed tomography coronary imaging

Liu Yixuan<sup>1</sup>, Yang Chengming<sup>1</sup>, Wu Chenfei<sup>2</sup>, Chen Jinhua<sup>3</sup>, Zhang Weiguo<sup>3</sup>, Zeng Chunyu<sup>1</sup>, Wang Lingxi<sup>4</sup>

(1. Department of Cardiology, Daping Hospital, Research Institute of Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Department of Computer Science and Technology, Chongqing University of Posts and Telecommunications, Chongqing 400065, China; 3. Department of Radiology, Daping Hospital, Research Institute of Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China; 4. Civil Engineering College, Chongqing University, Chongqing 400045, China)

**[Abstract]** **Objective** To quantitate coronary tortuosity and provide favorable conditions for understanding the hemodynamic effects caused by coronary tortuosity. **Methods** We obtained all images from 72 patients who received coronary computed tomography scanning. After image post-processing, we extracted the medial axis of three main coronary vessel and analysed its coordinates on three dimensions. Then we calculated the tortuosity coefficient of coronary artery. **Results** Tortuosity coefficient was  $6.66 \pm 7.54$  in anterior descending,  $13.43 \pm 12.85$  in left circumflex, and  $17.61 \pm 7.67$  in right coronary artery. We had proved its validity by the changes in morphology with simulated shapes. **Conclusion** We proposed a new method for quantitating coronary tortuosity, by computed tomography coronary imaging. The measurement results would not be affected by projection plane, vessel length or other artificial factors.

**[Key words]** coronary vessels; tomography, spiral computed; coronary tortuosity; coronary CTA; tortuosity index

冠状动脉扭曲是一种常见的冠状动脉重构现象, 目前发生机制尚不明确, 可致血流动力学改变进而改变血管内正常剪切力模式<sup>[1]</sup>, 并引发心肌可逆性灌注缺损<sup>[2-5]</sup>。对于冠状动脉扭曲与冠状动脉粥样硬化的关系因不同研究对扭曲的评价方法不同而仍存在争议<sup>[1,6-9]</sup>。目前临床研究对冠状动脉扭曲的判定标准均采用基于冠状动脉造影图像, 对图像中扭曲角度进行直接测量, 这种直接测量三维空间扭曲在造影平面上的二维投影中血管扭曲角度的方法与实际情况偏差较大。目前尚无对冠状动脉在三维空间的扭曲程度进行量化测量的方法, 本研究提出利用冠状动脉电子计算机断层扫描血管造影(CTA)技术对冠状动脉在三维空间中的扭曲进行测量的新方法。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性选择 2014 年 7 月 1 日至 2014 年 7 月 30 日拟诊为冠心病的住院患者 72 例, 其中男 31 例(43%), 女 41 例(57%), 年龄 39~89 岁, 平均  $(66.6 \pm 11.6)$  岁。纳入标准: (1) 根据症状、体征及实验室检查等拟诊为冠心病; (2) 入院 1 周内接受冠状动脉 256 排 CTA (Philips Brilliance 256 层 iCT) 检查; (3) 患者基本信息资料及相关检查资料完整。排除

标准: (1) 严重的心、肝、肾功能不全; (2) 造影剂过敏; (3) 心率难以控制或禁止服用美托洛尔; (4) 既往接受冠状动脉旁路移植手术、冠状动脉支架植入术; (5) 存在先天性冠状动脉解剖变异、心肌桥或多发性大动脉炎。所有患者原始图像以 AW volume share 4.0 软件进行处理。所有参与研究的患者均签署知情同意书。

## 1.2 方法

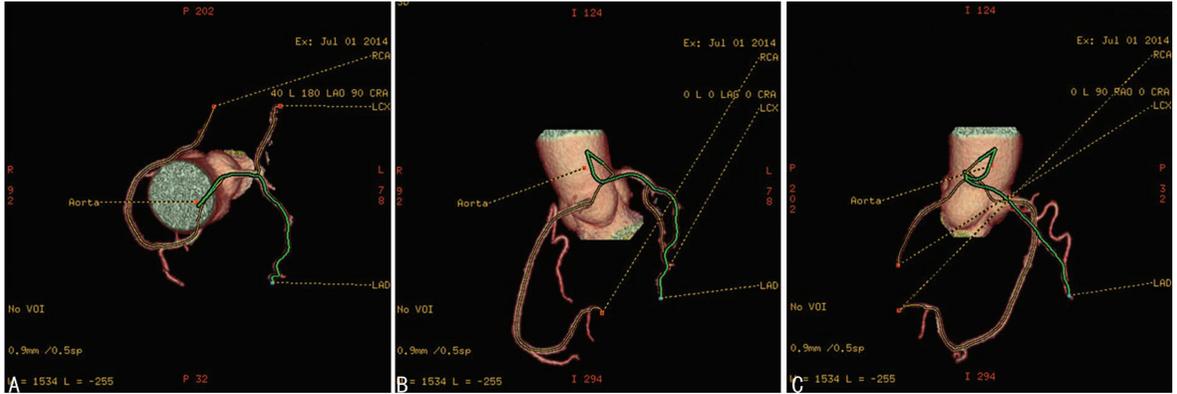
**1.2.1 冠状动脉 CTA** 患者取仰卧位, 扫描前按照标准位置放置心电图联线, 检测心率, 控制心率小于 80 次/分钟。肘前静脉穿刺, 双通高压注射造影剂(碘普罗胺 370 mg/mL) 50 mL, 流速 4~5 mL/s, 之后以相同速度再次注入 0.9% 氯化钠溶液 70~80 mL。使用回顾性心电图门扫描模式, 扫描范围: 从气管分叉部到肝脏上缘(覆盖全心)。扫描全程中嘱患者闭气, 设定降主动脉阈值触发扫描, 扫描有效层厚 0.90 mm, 重建间隔 0.45 mm, 电压 120 kV, 管电流 800 mA。

## 1.2.2 图像处理方法

**1.2.2.1 图像后处理及血管中轴线采集** 采集时相为 R-R 间期的 75% 及 45%。扫描后图像利用 AW volume share

4.0 工作站进行处理。由第三军医大学大坪医院野战外科研究所 2 位资深的放射科医师完成三维重建后进行阅读评估,所有图像使用软件测量:最大密度投影(MIP)、曲面重建(CPR)、多平面重组(MPR)、容积再现(VR)。利用软件自动识别血管中心点并进行 CPR 功能,使用冠状动脉自动判定主动脉中点(aorta center)为起点,并对心外膜下冠状动脉的 3 支主要血

管:左冠状动脉前降支(LAD)、左回旋支(LCX)、右冠状动脉(RCA)进行自动分析,自动分析软件将根据血管内径中点粗略标示血管走形及中轴线。采集血管中轴在顶部(S, 40L 180LAO 90CRA)、前方(P, 0L 0LAO 0CRA)、右侧(R, 0L 90RAO 0CRA)3 个相互垂直的观察面的二维图像,此处也可采用底部、后方、左侧 3 个面的投影图像,见图 1。



A:前视图;B:顶视图;C:右视图。

图 1 LAD 血管中轴线图像

**1.2.2.2 血管中轴线的提取及空间坐标分析** 获取血管在 3 个观察面的投影图像及血管中轴的粗略图像后。为获取图中目标像素点坐标首先将 RGB 色彩模式图转换为 HSV 色彩模式。在 HSV 色彩模式下确定目标线段的像素及颜色范围后将色彩模式 HSV 转回 RGB 模式并修补单点之间的空隙,平滑曲线,由于提取后的中轴仍非单像素线状,故进一步确定边界并求取中线,实现对血管中线位置的精细化分析<sup>[10]</sup>。由于顶部、前方、右侧 3 个观察面相互垂直,通过分析血管中轴在 3 个相互垂直的二维图像中的坐标值(以像点表示)即可获得目标血管中轴的空间坐标,见图 2。

$$\begin{cases} TC_x = \frac{\sum_{i=1}^N |\delta_i|}{P_N} \\ TC_y = \frac{\sum_{j=1}^N |\delta_j|}{P_N} \end{cases} \quad \text{公式 2}$$

最后,对于相互垂直的平面 Z'O'X'及平面 Z'O'Y'平面的扭曲度进行综合计算(公式 3),得出曲线在三维空间的扭曲度。

$$TC_{3D} = \sqrt{TC_x^2 + TC_y^2} \quad \text{公式 3}$$

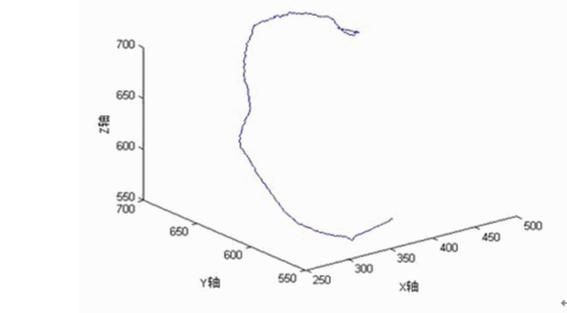
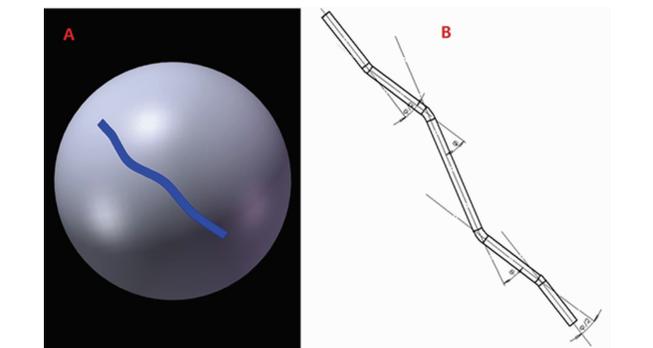


图 2 精细化后的 LAD 血管中轴曲线在三维空间中的坐标曲线示意图

**1.2.3 血管的扭曲系数计算** 本研究采用并改良 Dougherty 等<sup>[11]</sup>的对于动脉扭曲程度计算方法。曲线进行连续均匀采样,设定采样点为 PN, N=采样点个数,本研究总共进行 50 次均匀采样。定义距离  $\delta_j$  表示  $(x_{i-1}, y_{i-1}), (x_i, y_i), (x_{i+1}, y_{i+1})$  3 个连续点形成的两个连续线段的梯度差值,同时也表示该处梯度差值对弯曲程度的贡献,由于转换坐标后以 Z'为采样轴作均匀采样,故 z 值无需计算。依据此计算方法空间中任意一条直线的扭曲度为零。将  $\vec{x}', \vec{y}'$  带入公式(公式 1)

$$\begin{cases} \delta_i = (x_{i-1}, y_{i-1}) - (x_{i+1}, y_{i+1}) \\ \delta_j = (x_{j-1}, y_{j-1}) - (x_{j+1}, y_{j+1}) \end{cases} \quad \text{公式 1}$$

**1.2.4 模拟与检验** 由于既往尚无对冠状动脉扭曲在三维空间程度的测量方法,对冠状动脉扭曲的测量尚无金标准,临床研究一般采取对冠状动脉造影二维图像的成角进行直接测量的方法。为验证本文中新方法对冠状动脉扭曲程度测量的准确性,本研究采取实验 LAD 冠状动脉的建模方法对本文中扭曲计算方法的进行检验,对 LAD 分别建立不同扭曲程度的血管模型,建模方法参考 Xie 等<sup>[1]</sup>对扭曲冠状动脉的建模方法:建立三维管状模型,扭曲模型首先于二维平面上建立,每个模型均有 4 个角度为  $\varphi/2, \varphi, \varphi$  及  $\varphi/2$  的扭曲(扭曲角度指血管中轴偏离原有方向的角度)。扭曲角度  $\varphi$  分别设定为  $30^\circ, 60^\circ, 90^\circ, 120^\circ$  及  $135^\circ$ ,之后该模型将被转化为半球形的三维模型。此后对该模型 3 个相互垂直平面(顶部、前面、右侧)的二维投影依照本文方法对其扭曲系数进行测量,见图 3。



A:三维模型图像;B:模型角度参数。

图 3 对冠状动脉扭曲进行建模的模拟图像

得到距离差,取距离差的均值得到  $\vec{x}', \vec{y}'$  的扭曲(公式 2)。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS17.0 软件进行分析处理, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 相关性分析采用散点图分析, 主要采用统计学描述。

**2 结 果**

**2.1** 对 72 名患者心外膜下 3 支主要冠状动脉扭曲系数测量结果如下表 1 所示。RCA 的 X 轴方向扭曲系数和三维空间扭曲系数明显高于 LAD 及 LCX。这一现象可能与 RCA 的解剖学结构相关。

表 1 冠状动脉扭曲系数 ( $\bar{x} \pm s$ )

冠状动脉	TCx	TCy	TC3D
TC3DLAD	5.00 ± 5.63	4.10 ± 5.26	6.66 ± 7.54
TC3DLCX	8.70 ± 8.38	9.59 ± 11.43	13.43 ± 12.85
TC3DRCA	16.34 ± 5.68	6.56 ± 1.03	17.61 ± 7.67

TCx: X 轴方向扭曲系数; TCy: Y 轴方向扭曲系数; TC3D: 三维空间中扭曲系数。

**2.2** 通过本方法对 LAD 血管建模进行扭曲程度评价, 结果显示在  $\varphi$  为 30°、60°、90°、120°、135° 时, 扭曲系数 TC3D 分别为: 0.185 1、0.331 4、0.503 0、0.665 0、0.750 9。对模型扭曲角度与扭曲系数进行相关性分析, 结果用散点图表示。模型扭曲角度与扭曲系数呈线性相关, 相关系数  $R^2 = 0.999$  (图 4)。模拟检验结果显示扭曲系数对模型的扭曲程度能做出较好的判定。

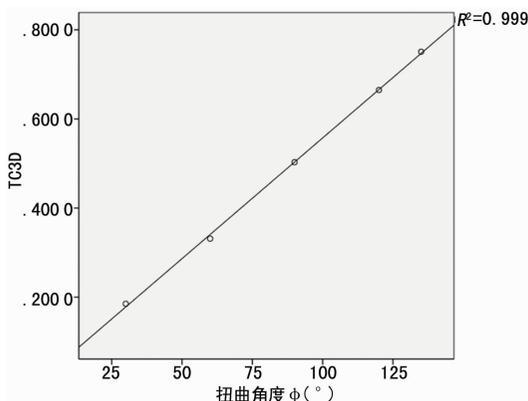


图 4 冠状动脉模型中扭曲角度  $\varphi$  与扭曲系数的相关性散点图

**3 讨 论**

冠状动脉扭曲是一种较为常见的冠状动脉重塑现象, 冠状动脉扭曲可发生于冠状动脉单支、双支或 3 支<sup>[12]</sup>。冠状动脉扭曲可造成扭曲血管血流动力的改变, 且通过计算机对扭曲血管血流动力学的模拟认为扭曲程度越大, 造成内皮损伤及引发动脉硬化的风险越大<sup>[1]</sup>。同时, 血管扭曲造成血流动力损失、下游血管充盈缺损, 这一改变也与扭曲程度正相关。因此, 准确评价冠状动脉扭曲程度对冠状动脉扭曲造成的影响研究具有重要意义<sup>[2-6]</sup>。

然而, 既往冠状动脉扭曲的评价标准都基于冠状动脉造影的图像。Zegers 等<sup>[6]</sup>的扭曲评价标准为心室舒张期有 2 支或 2 支以上冠状动脉主干存在 3 个或 3 个以上大于或等于 120° 的弯曲。Turgut 等<sup>[13]</sup>认为 1 支或 1 支以上冠状动脉主干血管有 3 处或超过 3 处沿主干血管方向大于或等于 45° 的弯曲即为冠状动脉扭曲, 这一标准被采纳较多。另有文献以冠状动脉 3 支主干存在 2 个及 2 个以上大于或等于 75° 的弯曲, 或至少 1 个弯曲大于或等于 90° 为判定扭曲的标准<sup>[14]</sup>。

以上方法由于对三维的冠状动脉采用二维投影观察及直接人工测量角度方法, 由于无法保证投影方向与血管走形的主要方向共面, 平面与血管走形的主要方向夹角越大, 对角度进行直接观察及测量的误差越大。加之对扭曲程度划分较为简单和粗略, 故无法保证结果的准确性。既往的临床研究多得出冠状动脉扭曲与冠状动脉粥样硬化的发生呈负相关的结论。这也被认为是既往对于冠状动脉扭曲的测量方法存在较大误差造成的。以往研究指出, 对于冠状动脉的扭曲评价与测量应基于三维空间中的实际扭曲水平上, 而既往基于冠状动脉造影图像直接测量角度的方法将造成较大误差<sup>[1]</sup>。既往尚无对冠状动脉扭曲的三维系统评价方法。本研究利用冠状动脉 CTA 后处理过程中能自动分析血管中心点并分析绘制血管中轴线的功能, 对冠状动脉 CTA 后处理后心外膜下冠状动脉主要三支血管 LAD、LCX、RCA 中轴线的三维图像在前方、顶部、右侧 3 个垂直平面的图像进行采集和优化, 并对血管中轴线在 3 个面的投影图像进行分析, 得到血管中轴线的空间坐标。对于扭曲系数的计算采用并改进 Dougherty 等<sup>[11]</sup>基于动脉造影中二维图像中扭曲程度的计算方法, 能较好地反应血管扭曲程度。

本研究基于冠状动脉 CTA 图像进行扭曲的三维量化评价, 提出了一种新的冠状动脉扭曲评价方法, 其不再受血管的实际空间走形投影至平面的误差和人为测量的主观因素影响, 由于进行了均匀采样其结论亦不受血管长度的影响, 通过模拟验证, 可有效量化分析冠状动脉扭曲程度。此方法为冠状动脉扭曲造成的影响的进一步研究提供了有利条件。

**参考文献**

- [1] Xie X, Wang Y, Zhou H. Impact of coronary tortuosity on the coronary blood flow; a 3D computational study[J]. J Biomech, 2013, 46(11): 1833-1841.
- [2] Li Y, Shi Z, Cai Y, et al. Impact of coronary tortuosity on coronary pressure; numerical simulation study[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42558.
- [3] Xie X, Wang Y, Zhu H, et al. Impact of coronary tortuosity on coronary blood supply; a patient-specific study[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64564.
- [4] Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Severe coronary tortuosity or myocardial bridging in patients with chest pain, normal coronary arteries, and reversible myocardial perfusion defects[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(7): 973-978.
- [5] Li Y, Liu NF, Gu ZZ, et al. Coronary tortuosity is associated with reversible myocardial perfusion defects in patients without coronary artery disease[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(19): 3581-3583.
- [6] Zegers ES, Meursing BT, Zegers EB, et al. Coronary tortuosity; a long and winding road[J]. Neth Heart J, 2007, 15(5): 191-195.
- [7] Groves SS, Jain AC, Warden BE, et al. Severe coronary tortuosity and the relationship to significant coronary artery disease[J]. WV Med J, 2009, 105(4): 14-17.
- [8] Li Y, Shen C, Ji Y, et al. Clinical implication of coronary tortuosity in patients with coronary artery disease[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e24232.
- [9] 袁斌, 罗伟, 黄有胜, 等. 冠状动脉迂曲(下转第 3098 页)

### 3 讨 论

T 细胞在机体内发挥着重要的作用。它不仅有着直接的免疫功能,而且能够产生多种细胞因子及表达黏附分子等,与其他的免疫细胞共同作用发挥强大的免疫共调节作用。目前国内外已将体外诱导活化的 T 淋巴细胞用于过继性免疫治疗<sup>[3-4]</sup>。

本试验比较了相同浓度 CD3 固相包被与不同浓度 CD28 固相包被及悬浮加入刺激诱导培养后 CIK 细胞的生长状态、增殖能力、细胞表型。试验结果表明:CD28 抗体悬浮加入培养的 CIK 细胞经流式检测 CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 均明显低于 CD28 抗体固相包被方式培养的 CIK 细胞,而前者中的 CD8<sup>+</sup> 细胞比例却高于后者,CD3 固相包被、CD28 悬浮加入的效果比 CD3 固相包被、CD28 固相包被的效果好。镜下观察外周血单个核细胞在细胞因子的刺激诱导下,细胞迅速增殖,形态发生改变,呈聚集生长并逐渐均一化,培养至 12 d 成熟,细胞透亮饱满,与之前报道一致<sup>[5]</sup>。

CD3 抗体刺激 T 细胞活化(即包被),原理是固相结合的高密度 CD3 抗体可引起 T 细胞 TCR-CD3 复合体的交联,产生活化信号,刺激 T 细胞活化增殖。研究证实,液相单一加入 CD3 单抗在不同浓度下均不能刺激单个核细胞增殖<sup>[6-7]</sup>,故本试验中使用 CD3 单抗固相包被。CD3 单抗包被浓度依据细胞生长的需要来选择<sup>[8]</sup>。常用包被抗体浓度是 5 mg/L,高浓度可以快速刺激 T 细胞活化增殖,但活化诱导的凋亡作用(AICD)也很明显。结合临床 CIK 细胞的培养方法,本试验中 CD3 单抗包被浓度分别选择了 2 mg/L 及 5 mg/L。细胞 12 d 诱导成熟,未见明显凋亡现象,且 5 mg/L 组效果优于 2 mg/L 组。

近年来,对 T 细胞活化的研究已从单一分子机制发展到多分子的综合研究<sup>[9-10]</sup>。CD28 分子已充分被证实是经由 TCR/CD3 激活 T 细胞的重要共刺激分子,在 TCR 被抗 CD3 单抗预激活的细胞中,当 CD28 与其配体结合后,诱导细胞内酪氨酸磷酸化,使 T 细胞充分活化<sup>[1]</sup>。研究证实 CD28 单抗呈非剂量依赖型,当采用 10 μg/L 低剂量时即可协同 CD3 引起较强的扩增效果,在 100 μg/L 时达到高峰<sup>[11]</sup>。本试验中 CD28 单抗也采用了固相包被与液相加入两种方法。为避免高浓度引起细胞凋亡,故 CD28 单抗液相加入浓度采用 50 μg/L,结果证实 CD28 单抗液相加入效果明显优于固相包被,具体原理有待深入研究。本研究将进一步研究不同时相点细

胞的增殖速度计数变化,从而为临床培养 CIK 细胞提供了一种可参考的方法。

### 参考文献

- [1] 骆群,吕明,于鸣,等.抗 CD28 抗体协同刺激增强抗 CD3 抗体体外激活 T 淋巴细胞并降低 TGF-β 的表达[J].中国实验血液学杂志,2006,14(3):547-551.
- [2] 李娟,张国俊.CIK 细胞过继免疫治疗的现状及研究新进展[J].中国实用医刊,2012,39(10):92-94.
- [3] 王惠成,冯毅,戴国华.CIK 细胞免疫治疗原发性肝癌的研究进展[J].国际消化病杂志,2011,31(4):223-227.
- [4] 沈丽琴,戴宏,庄志祥.GIK 细胞在肿瘤免疫治疗中的作用[J].苏州大学学报:医学版,2009,29(3):494-496.
- [5] 王岩,刘蓉芳,晁玉琴.包被抗人 CD3 单克隆抗体对 CIK 细胞生长影响的研究[J].检验医学与临床,2012,9(4):413-414,417.
- [6] Shi Y, Wu W, Wan T, et al. Impact of polyclonal anti-CD3/CD28-coated magnetic bead expansion methods on T cell proliferation, differentiation and function[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 15(1):129-137.
- [7] Majowicz A, Van Der Marel S, Te Velde AA, et al. Murine CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> cells activated in vitro with PMA/ionomycin and anti-CD3 acquire regulatory function and ameliorate experimental colitis in vivo[J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12:172.
- [8] 骆群,黎燕.CD3、CD28 抗体增强淋巴细胞转化功能的研究[J].军医进修学院学报,2005,26(6):479-480.
- [9] Cermák L, Símová S, Pintzas A, et al. Molecular mechanisms involved in CD43-mediated apoptosis of TF-1 cells[J]. J Biol Chem, 2002, 277(10):7955-7961.
- [10] 李静,王菲,刘艳芬,等.不同刺激物对细胞因子诱导的杀伤细胞分泌细胞因子的影响[J].郑州大学学报:医学版,2014,49(2):166-168.
- [11] 罗志刚,谢江波.CD3McAb、CD28McAb、CpG ODN 刺激 PBMC 活化的研究[J].南华大学学报:医学版,2003,31(4):379-382,385.

(收稿日期:2015-02-18 修回日期:2015-07-09)

(上接第 3095)

- 无狭窄的胸痛病人的临床分析[J].岭南心血管病杂志,2007,13(2):109-111.
- [10] 汪永生,李均利,陈爽.约束方程能量最小化提取 3 维血管图像中轴线[J].中国图象图形学报,2011,16(11):2047-2053.
  - [11] Dougherty G, Varro J. A quantitative index for the measurement of the tortuosity of blood vessels[J]. Med Eng Phys, 2000, 22(8):567-574.
  - [12] 李洋.冠状动脉扭曲的研究现状[J].国际心血管病杂志,

2011, 38(1):24-26.

- [13] Turgut O, Yilmaz A, Yalta K, et al. Tortuosity of coronary arteries; an indicator for impaired left ventricular relaxation? [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2007, 23(6):671-677.
- [14] 冉希,杨成明,林德胜,等.老年患者冠状动脉扭曲临床特征及相关危险因素[J].中华老年多器官疾病杂志,2013, 12(3):209-212.

(收稿日期:2015-02-11 修回日期:2015-07-20)