

超声造影评价瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对颈动脉斑块新生血管的影响

韩燕妮 钟洁愉 董理聪 黄珍砾 孙德胜 易黎

摘要 **目的** 应用超声造影评价瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对颈动脉软斑块新生血管的治疗效果。**方法** 选取颈动脉软斑块患者 80 例,其中 27 例服用瑞舒伐他汀 10 mg/d 进行降脂治疗(瑞舒伐他汀组),26 例服用阿托伐他汀 20 mg/d 进行降脂治疗(阿托伐他汀组),另 27 例未进行降脂治疗(对照组);各组研究期间均给予饮食控制、降血压、控制血糖及常规服用抗血小板药等治疗。治疗 6 个月后,测量比较三组研究前后血脂检查、常规超声及超声造影相关指标。**结果** 瑞舒伐他汀组及阿托伐他汀组血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均显著低于治疗前和对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);瑞舒伐他汀组 TC 和 LDL-C 水平显著低于阿托伐他汀组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),但两组间 TG 水平比较差异无统计学意义。瑞舒伐他汀组及阿托伐他汀组治疗后斑块积分、增强强度(EI)及时间-强度曲线下面积(AUC)均显著低于治疗前和对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);瑞舒伐他汀组斑块积分、EI 及 AUC 均显著低于阿托伐他汀组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 瑞舒伐他汀及阿托伐他汀均有确切降脂作用,均可有效减少颈动脉软斑块内的新生血管,且瑞舒伐他汀作用强于阿托伐他汀。超声造影可用于评价药物干预颈动脉粥样硬化斑块的治疗效果。

关键词 超声检查;造影剂;颈动脉斑块;瑞舒伐他汀;阿托伐他汀

[中图分类号] R445.1

[文献标识码] A

Effects of rosuvastatin and atorvastatin on carotid plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasonography

HAN Yanni, ZHONG Jieyu, DONG Licong, HUANG Zhenli, SUN Desheng, YI Li

Department of Ultrasound, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

ABSTRACT Objective To evaluate the therapeutic effects of rosuvastatin and atorvastatin on neovascularization of carotid plaques using contrast-enhanced ultrasonography. **Methods** A total of 80 patients with carotid artery soft plaques were enrolled. Twenty-seven patients were treated with rosuvastatin 10 mg/d (the rosuvastatin group), 26 patients with atorvastatin 20 mg/d (the atorvastatin group) for 6 months. Another 27 patients were not taking any statins (the control group). Each group during the study was given treatment such as diet control, lowering blood pressure, controlling blood sugar, conventional anti-platelet drugs. The level of serum lipid, routine ultrasonography and contrast-enhanced ultrasonography were used to evaluate therapeutic effects before and after treatment. **Results** The total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels in the rosuvastatin group and the atorvastatin group were significantly lower than those before treatment (all $P < 0.05$), and also lower than those in control group (all $P < 0.05$). The TC and LDL-C in the rosuvastatin group were significantly lower than those in atorvastatin group (all $P < 0.05$), but there was no significant difference in TG between the two groups. The plaque score, enhanced intensity (EI) and area under the time-intensity curve (AUC) in the rosuvastatin group and the atorvastatin group were significantly lower than those before treatment, and also lower than those in control group, there were significant difference (all $P < 0.05$). The plaque score, EI and AUC of rosuvastatin group were also significantly lower than those of atorvastatin group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Rosuvastatin and atorvastatin have definite lipid-lowering effect, and can effectively reduce the neovascularization in carotid plaques. The effect of rosuvastatin is stronger than that of atorvastatin. Contrast-enhanced ultrasonography can evaluate the therapeutic effects of carotid artery plaques by drug intervention.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Carotid artery plaques; Rosuvastatin; Atorvastatin

目前临床上稳定软斑的主要药物是他汀类药物,其主要通过抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶从而抑制胆固醇合成,并通过降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、改善内皮功能、抗血栓、抑制血管的炎症过程,达到抑制斑块内新生血管,稳定斑块,预防斑块破裂、出血及血栓形成^[1]。由于分子结构的差异,他汀类药物药代动力学及药效各不相同,瑞舒伐他汀对 HMG-CoA 还原酶的抑制作用最强,其次依次为阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀^[2-3]。虽然他汀类药物在临床上应用广泛,但目前临床上尚缺乏有效地评估斑块稳定性及他汀类药物治疗效果的检查手段,常用的检查方法如二维超声结合多普勒超声难以显示斑块内血管,临床医师无法得知治疗前斑块内新生血管的分布情况及治疗后斑块内新生血管的改善情况。超声造影对于颈动脉斑块内新生血管的检测具有较高的敏感性^[4-5],而且能够定量评价新生血管在斑块内的密度及分布^[6-7]。本研究通过对颈动脉斑块进行超声造影检查,探讨瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对于颈动脉斑块内新生血管的影响。

资料与方法

一、研究对象

选取 2014 年 6 月至 2015 年 12 月在我院经颈动脉超声检查发现有颈动脉软斑块(斑块内部回声低于管壁回声)并经超声造影评估为Ⅲ或Ⅳ级,且未服用他汀类药物或停药该药达 2 个月以上患者 80 例,其中 27 例采用瑞舒伐他汀(商品名:可定,每片 10 mg,阿斯利康制药有限公司)10 mg/d 治疗(瑞舒伐他汀组),其中,男 22 例,女 5 例,年龄 48~65 岁,平均(58.1±9.5)岁;26 例采用阿托伐他汀(商品名:立普妥,每片 10 mg,辉瑞制药有限公司)20 mg/d 治疗(阿托伐他汀组),男 23 例,女 3 例,年龄 47~68 岁,平均(58.5±10.1)岁;两组均给予降脂治疗 6 个月;余 27 例未进行降脂治疗(对照组),男 21 例,女 6 例,年龄 50~69 岁,平均(58.3±9.5)岁。三组性别比及平均年龄比较差异无统计学意义。另外,三组于研究期间均给予饮食控制、降血压、控制血糖、常规服用抗血小板药等治疗。排除标准:①斑块所在管腔狭窄率达 65%以上且有外科治疗指征者;②急性心、肝、肾功能损害者;③急性脑出血,有不稳定性心绞痛病史者;④酮症酸中毒者及患有自身免疫性疾病者;⑤妊娠期及哺乳期患者;⑥有超声造影禁忌症者。

二、仪器与方法

1. 常规超声及超声造影检查:使用 Philips EPIQ5

彩色多普勒超声诊断仪, L9-3 高频线阵探头,频率为 3.0~9.0 MHz。常规超声检查双侧颈动脉,选择颈总动脉分叉处及颈内动脉起始段厚度 2.0 mm 以上斑块进行超声造影检查,如存在多个斑块时择取斑块最大厚度者,记录斑块的位置、回声、形状,及斑块表面特征等。在管腔短轴切面上测量斑块的厚度,在管腔长轴切面测量斑块面积。采用 Crouse 的方法计算斑块积分(不考虑斑块长度,累加双侧颈动脉各孤立斑块的厚度)。参照中国医师协会超声医师分会最新版的《血管超声检查指南》细则,软斑定义为斑块内回声低于管壁回声者。造影机械指数(MI)调节为 0.08~0.15,焦点设置在颈动脉后方,仪器设置好,保持探头在每例患者的检查位置不变。将 SonoVue(含六氟化硫 59 mg,意大利 Bracco 公司)与 5.0 ml 生理盐水混合振荡至混悬液,采用团注法经肘部浅静脉注射 2.0 ml,随后立即推注 5.0 ml 0.9%生理盐水溶液。注射造影剂的同时,仪器同步计时,并存储动态图像,观察 2~3 min,直至造影剂排空为止。必要时可重复造影检查,两次造影间隔时间≥15 min。治疗 6 个月后进行常规超声复查,并对同一个部位的同一个人行超声造影检查。

2. 主要观察内容:①定性指标:目测斑块内新生血管的灌注形式、生长部位及数量。参照黄品同等^[4]报道的斑块超声造影分级标准:Ⅰ级,斑块无增强;Ⅱ级,斑块基底部或肩部增强;Ⅲ级,斑块基底部和肩部增强;Ⅳ级,斑块基底部、肩部及内部增强。②定量指标:通过造影软件对斑块进行时间-强度曲线(TIC)分析,定量分析斑块内的血流灌注情况,记录增强强度(EI)、曲线下面积(AUC)等参数。

3. 血脂检测:分别于治疗前及治疗后 3 个月进行血脂检测。抽血前 3 d 禁高脂饮食,禁食 12 h 后抽取静脉血,测定 LDL-C、甘油三酯(TG)及总胆固醇(TC)。

三、统计学处理

应用 SPSS 23.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

整个研究过程中,降脂治疗组均未出现终点事件及严重不良反应。

一、三组血脂检测情况比较

三组治疗前血脂水平比较差异均无统计学意义。治疗 6 个月后,对照组血脂水平与治疗前比较差异无统计学意义;瑞舒伐他汀组及阿托伐他汀组 TC、TG 及 LDL-C 均显著低于治疗前和对照组,差异均有统

计学意义(均 $P < 0.05$);瑞舒伐他汀组治疗后 TC 和 LDL-C 显著低于阿托伐他汀组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),但两组间 TG 水平比较差异无统计学意义。见表 1。

表 1 三组颈动脉斑块患者血脂水平比较($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{mol/L}$

组别	TC	TG	LDL-C
瑞舒伐他汀组			
治疗前	5.89±1.15	2.69±0.71	4.1954±0.357
治疗 6 个月后	2.77±0.38 ^{*#△}	1.74±0.49 ^{*#}	1.7965±0.382 ^{*#△}
阿托伐他汀组			
治疗前	5.82±1.18	2.71±0.78	4.1147±0.369
治疗 6 个月后	3.18±0.44 ^{*#}	1.85±0.33 ^{*#}	2.0892±0.379 ^{*#}
对照组			
治疗前	5.83±1.12	2.76±0.84	4.1283±0.382
治疗 6 个月后	5.35±1.12	2.86±0.77	4.0212±0.356

与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与阿托伐他汀组比较,[△] $P < 0.05$ 。TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇。

二、三组颈动脉斑块常规超声及超声造影表现

三组治疗前斑块指标比较差异均无统计学意义。治疗 6 个月后,对照组各斑块指标与治疗前比较差异均无统计学意义;瑞舒伐他汀组及阿托伐他汀组斑块积分、EI 及 AUC 均显著低于治疗前和对照组;瑞舒伐他汀组斑块积分、EI 及 AUC 均显著低于阿托伐他汀组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2 和图 1~3。

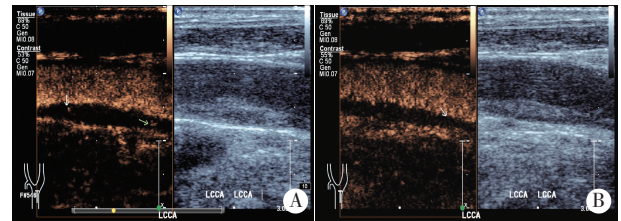
表 2 三组颈动脉斑块患者常规超声及超声造影相关参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	斑块积分	EI(dB)	AUC
瑞舒伐他汀组			
治疗前	2.133±0.48	69.31±6.33	839±45.79
治疗 6 个月后	1.324±0.23 ^{*#△}	39.78±4.11 ^{*#△}	517±30.12 ^{*#△}
阿托伐他汀组			
治疗前	2.132±0.46	67.37±6.24	819±43.77
治疗 6 个月后	1.482±0.31 ^{*#}	43.29±4.92 ^{*#}	592±33.49 ^{*#}
对照组			
治疗前	2.124±0.45	68.24±6.19	823±44.46
治疗 6 个月后	2.012±0.39	68.05±5.94	811±42.44

与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$;与阿托伐他汀组比较,[△] $P < 0.05$ 。EI:增强强度;AUC:曲线下面积。

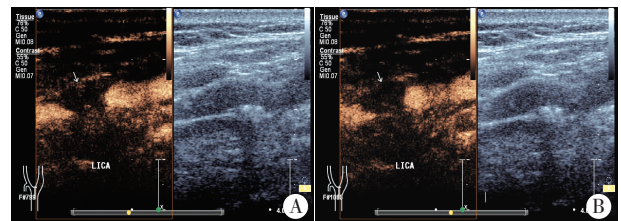
讨 论

动脉粥样硬化是引发急性缺血性脑的重要危险因素,按其内部组成特性可分为软斑、硬斑及混合斑。一般认为,软斑是不稳定斑,易脱落、出血形成血栓,与



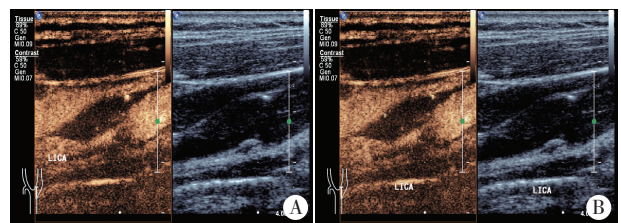
A: 治疗前造影评分 IV 级, 斑块积分: 2.139, EI: 79.26 dB, AUC: 835, 斑块基底部、肩部及内部均有增强; B: 治疗 6 个月后复查, 斑块积分: 1.320, EI: 35.67 dB, AUC: 506, 基底部及内部增强消失, 肩部增强较前减弱。

图 1 瑞舒伐他汀组超声造影图



A: 治疗前造影评分 III 级, 斑块积分: 2.044, EI: 72.11 dB, AUC: 795, 斑块基底部及肩部增强; B: 治疗 6 个月后复查, 斑块积分: 1.334, EI: 39.55 dB, AUC: 684, 斑块基底部及肩部增强均消失。

图 2 阿托伐他汀组超声造影图



A: 治疗前造影评分 IV 级, 斑块积分: 2.119, EI: 81.34 dB, AUC: 842, 斑块基底部、肩部及内部均有增强; B: 治疗 6 个月后复查, 斑块积分: 2.126, EI: 81.42 dB, AUC: 831, 斑块基底部、肩部及内部均有增强。

图 3 对照组超声造影图

脑梗死发生密切相关,危害性大,所以临床十分重视对软斑的干预治疗。研究^[8]发现由于动脉粥样硬化斑块内新生血管的生成,促使斑块体积不断增大,另一方面又逐渐降低了血管壁的氧弥散能力,进一步加速了新生血管的生成,最终斑块出现脱落,导致症状性脑血管疾病的发生。因此,抑制斑块内新生血管,稳定斑块,是临床上预防脑血管事件发生的重要举措。而目前临床上稳定软斑块的主要药物是他汀类药物。他汀类药物主要用于治疗原发性和继发性高胆固醇血症的患者,但对各种类型的高脂血症均有一定疗效,且对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者能够减少急性冠状动脉事件的发生,降低缺血性脑梗死的危险^[9]。而血清 TC、TG、LDL-C 增高与动脉粥样硬化的发病呈正相关^[10],所以降脂的同时也能延缓动脉粥样硬化的进展。另外,他汀类降脂药还可以改善血管内皮功能、抗血栓、抑制血管的炎症过程,因此能够稳定斑块,预防斑块破裂、出血及血栓形成^[11]。本研究对发现颈动脉粥样斑块的

患者于降脂治疗前后进行了血脂的检测,并与对照组进行了比较,证实了瑞舒伐他汀及阿托伐他汀均有确切的降脂作用,且瑞舒伐他汀作用强于阿托伐他汀。

已有研究^[12]通过二维超声检测颈动脉内-中膜厚度及斑块评分来评估瑞舒伐他汀与阿托伐他汀治疗的效果,结果发现治疗 6 个月后内-中膜厚度及低回声斑块比率均显著降低,高回声斑块率显著增高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。但二维超声仅能够通过观察斑块回声的高低来反映斑块的稳定性,不能反映斑块内新生血管的情况。近年来,已有不少研究应用超声造影评估他汀类药物对斑块内新生血管的效果,研究^[1-2, 13]表明超声造影对活体颈动脉斑块内新生血管的检测具有很高的敏感性,而且具有定量评价的功能^[7,9]。文献^[13]报道显示 EI 是反映斑块内新生血管的一个理想指标,本研究除了 EI 外,还选取了 AUC 进行超声造影下的斑块评价指标,以便能够更全面地反映斑块整体增强的情况。由于感兴趣区域受面积大小影响较大,因此在研究中尽可能地使感兴趣区域包绕整个斑块区域,并且尽量保证同一个斑块在治疗前后的感兴趣区域形态及面积不变。根据黄品同等^[4]报道的斑块分级标准,本研究仅选取斑块分级为Ⅲ级或Ⅳ级的斑块进行研究,治疗前所有入选斑块均表现为基底或肩部呈密度较高的点状或短线状增强,部分内部也可见增强,且治疗前所有病例均可清晰显示斑块内增强情况,但是两降脂治疗组中有 2 例在治疗后斑块内出现较大范围强回声,影响了斑块后部的造影观察,同时得出的 EI 及 AUC 可能未能完全反映斑块内新生血管的真实情况。两降脂治疗组中治疗 6 个月后,斑块内 EI 及 AUC 均较治疗前减低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中 53 例降脂治疗组中 34 例斑块肩部增强消失。而对照组中 EI 及 AUC 与治疗前比较差异均无统计学意义,再次佐证了他汀类药物能够减少颈动脉软斑块内的新生血管,降低斑块的不稳定性,减少脑血管事件的风险。本研究还发现,瑞舒伐他汀组治疗后的斑块积分、EI 及 AUC 均较阿托伐他汀显著降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明瑞舒伐他汀控制斑块及降低斑块不稳定性的作用强于阿托伐他汀。

综上所述,瑞舒伐他汀及阿托伐他汀均有确切降脂作用,可有效减少颈动脉软斑块内的新生血管,且瑞舒伐他汀作用强于阿托伐他汀。超声造影是评估斑

块内新生血管的敏感指标,可用于评价药物干预颈动脉粥样硬化斑块的治疗效果,从而评估脑血管事件的风险性。

参考文献

- [1] 杨玲,薛世荣.不同剂量阿托伐他汀对无症状颈动脉斑块消退作用比较[J].广东医学,2008,29(6):1041-1043.
- [2] Jones PH,Davidson MH,Stein EA,et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial)[J]. Am J Cardiol,2003,92(2):152-160.
- [3] 李莉,张鸿举,丁少娟.瑞舒伐他汀对冠心病患者颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].当代医学,2010,16(36):140-141.
- [4] 黄品同,黄福光,孙海燕,等.超声造影对颈动脉粥样硬化斑块内新生血管的血流动力学研究[J].中华超声影像学杂志,2007,16(1):40-42.
- [5] 易黎,冯森玲,钟洁瑜.超声造影评价阿托伐他汀对颈动脉斑块内新生血管的影响[J].神经损伤与功能重建,2012,7(2):119-123.
- [6] Lukanova DV,Nikolov NK,Genova KZ,et al.The accuracy of noninvasive imaging techniques in diagnosis of carotid plaque morphology[J]. Open Access Maced J Med Sci,2015,3(2):224-230.
- [7] Li C,He W,Guo D,et al[J]. Quantification of carotid plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound with histopathologic validation[J]. Ultrasound Med Biol,2014,40(8):1827-1833.
- [8] Kadoglou NP,Sailer N,Moumtzouglou A,et al. Aggressive lipid-lowering is more effective than moderate lipid-lowering treatment in carotid plaque stabilization[J]. J Vasc Surg,2010,51(1):114-121.
- [9] Madycki G,Staszkiwicz W,Gabusiewicz A. Carotid plaque texture analysis can predict the incidence of silent brain infarcts among patients undergoing carotid endarterectomy[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg,2006,31(4):373-80.
- [10] Moreno PR,Purushothaman KR,Fuster V,et al.Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability[J]. Circulation,2004,110(14):2032-2038.
- [11] Chang X,Feng J,Ruan L,et al. Positive correlation between neovascularization degree of carotid atherosclerosis determined by contrast-enhanced ultrasound and level of serum C-reactive protein[J]. Vasa,2015,44(3):187-194.
- [12] 谢坚,张虹桥,章成国,等.瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对急性脑梗死患者血脂、血清超敏 C 反应蛋白及颈动脉粥样硬化斑块作用的比较[J].临床神经病学杂志,2015,28(1):37-40.
- [13] 倪双双,黄品同,张莹,等.超声造影评价阿托伐他汀对颈动脉斑块新生血管的影响[J].中华超声影像学杂志,2008,17(11):956-958.

(收稿日期:2017-01-12)