

超声造影评估脑梗死患者颈动脉滋养血管新生的特点

邬午龙 张艳明 傅燕飞 耿昱 汤靖岚 王静 宋则周

摘要 **目的** 探讨超声造影评估脑梗死患者颈动脉滋养血管新生的特点。**方法** 对 47 例脑梗死患者(脑梗死组)和 18 例非脑梗死患者(非脑梗死组)行双侧颈动脉超声造影检查,对颈动脉滋养血管进行分级,绘制受试者工作特征曲线分析颈动脉滋养血管分级判断脑梗死的敏感性、特异性及曲线下面积;评估观察者之间确定颈动脉滋养血管分级的一致性。**结果** 脑梗死组梗死侧颈动脉滋养血管以 I 级为主,与脑梗死组非梗死侧和非脑梗死组双侧颈动脉滋养血管分级比较差异均有统计学意义($P=0.0104, 0.0005, 0.0085$)。I 级滋养血管中脑梗死的比例明显高于 0 级滋养血管者,差异有统计学意义($P=0.0001$);以颈动脉滋养血管 I 级为标准评价脑梗死的敏感性、特异性及曲线下面积分别为 72.3%、61.5%及 0.669;观察者间评估颈动脉滋养血管新生的一致性均较佳。**结论** 脑梗死与非脑梗死的颈动脉滋养血管分级差异明显,颈动脉滋养血管分级是预测脑梗死的一个有效指标,且观察者间一致性佳。

关键词 超声检查;造影剂;脑梗死;颈动脉;动脉硬化
[中图分类号] R743.1;R445.1 [文献标识码] A

Evaluation on characteristics of vasa vasorum angiogenesis of carotid artery in patients with cerebral infarction by contrast-enhanced ultrasonography

WU Wulong, ZHANG Yanming, FU Yanfei, GENG Yu, TANG Jinglan, WANG Jing, SONG Zezhou
Department of Ultrasound, Fenghua People's Hospital of Ningbo, Zhejiang 315500, China

ABSTRACT Objective To explore the characteristics of vasa vasorum angiogenesis of carotid artery in patients with cerebral infarction evaluated by contrast-enhanced ultrasonography (CEUS). **Methods** Forty-seven patients with cerebral infarction and 18 controls were studied by CEUS. The grade of vasa vasorum angiogenesis of carotid artery was analyzed. The sensitivity, specificity and area under curve (AUC) of the grade of vasa vasorum angiogenesis of carotid artery in diagnosis of cerebral infarction were analyzed by ROC. The consistency of the grade of vasa vasorum angiogenesis of carotid artery between subjects was analyzed. **Results** Vasa vasorum angiogenesis of carotid artery on the side of infarction in patients with cerebral infarction were almost grade I, there were significant differences of the grade of vasa vasorum angiogenesis of carotid artery compared with the side without infarction in patients with cerebral infarction and the controls ($P=0.0104, 0.0005, 0.0085$). The ratio of cerebral infarction in the grade I was significantly higher than that in the grade 0 ($P=0.0001$). The sensitivity, specificity and AUC of grade I of vasa vasorum angiogenesis of carotid artery in evaluating cerebral infarction were 72.3%, 61.5%, 0.669, respectively. Interobserver consistency was pretty good. **Conclusion** There are significant differences of the grade of vasa vasorum angiogenesis of carotid artery between patients with cerebral infarction and without cerebral infarction, and the grade of vasa vasorum angiogenesis of carotid artery is a valid indicator to predict cerebral infarction which has good consistency.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Cerebral infarction; Carotid artery; Atherosclerosis

动脉滋养血管是起源于大动脉外膜层的微血管网结构,为动脉壁外层组织供应必要的氧分和营养。外膜滋养血管新生是早于斑块形成的动脉粥样硬化标志,异常的外膜滋养血管新生与斑块破裂及易损斑块

特点(如薄纤维帽、大脂质核及斑块内出血等)密切相关,动脉滋养血管既是易于破裂斑块进展的标记又是易于破裂斑块进展的病因^[1-2],因此,动脉滋养血管探测对于易损斑块进展具有诊断和预后的双重意义。颈动脉粥样硬化是脑梗死发生发展的重要影响因素,其外膜滋养血管新生作为颈动脉粥样硬化的标志在脑梗死发生发展中的作用尚未明确,本研究对脑梗死患者与非脑梗死患者颈动脉滋养血管新生特点及超声造影探测颈动脉滋养血管的特点及其一致性进行了研究,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取 2013 年 4~9 月浙江省人民医院神经内科门诊和住院部经超声造影确诊颈总动脉内无斑块形成的脑梗死患者 47 例,男 28 例,女 19 例,年龄 58~85 岁,平均(70.37±12.84)岁,其中单侧脑梗死者 29 例,双侧脑梗死者 18 例;另选非脑梗死且颈动脉内无斑块形成者 18 例,男 11 例,女 7 例,年龄 58~83 岁,平均(68.95±12.76)岁。以颈动脉内膜-中膜厚度>1.2 mm 定义为斑块形成^[3]。所有研究对象均经头部 CT 和/或 MRI 及临床诊断,依据第四届全国脑血管疾病会议修订的脑血管病诊断标准^[4],入选患者中均无脑出血性疾病、心源性脑梗死及低血压性脑梗死。两组年龄、性别等一般资料比较差异均无统计学意义。

二、仪器与方法

1. 仪器与试剂:使用 GE Logiq E 9 彩色多普勒超声诊断仪,ML6-15 探头,频率 9~15 MHz;配备 contrast 造影条件,增益调节保证图像信号显示清晰,避免出现噪声;动态范围选择在 60%,能清晰显示斑块和周围组织;焦点置于感兴趣区或稍远端,超声输出功率为低机械指数(机械指数:0.15),所有受检者检查时仪器设置条件保持不变。超声造影剂使用意大利博莱科公司生产的 SonoVue,活性成分为六氟化硫,应用时用 0.9%的氯化钠注射液 5.0 ml 注入内装 59 mg SonoVue 的冻干粉瓶中振摇后备用。

2. 超声造影检查:嘱受检者平卧位,头偏向检查侧对侧,嘱患者平静呼吸,常规超声确定颈总动脉内无斑块,参照 Staub 等^[5]提出的定量评估标准进行入选患者颈动脉滋养血管新生评估:选取清晰显示颈总动脉分叉处远心端约 0.5 cm 至近心端的颈动脉最大管腔内径的长轴切面图像,切面宽度为 5.0 cm,点击“contrast”进入造影模式,经左侧或右侧肘静脉快速团注 1.2 ml 造

影剂混悬液后快速推注 5.0 ml 0.9%氯化钠注射液,并同步开始计时和存储造影过程的动态录像。一侧颈动脉造影过程结束后点击“flash”进行造影剂微泡的消耗,消耗 10 min 后且再次点击“flash”显示颈动脉管腔内无造影剂微泡为消耗完全,然后重复上述过程对另一侧颈动脉斑块行超声造影检查。

3. 颈动脉滋养血管新生分级^[5]:由颈总动脉分叉处及显示部分颈总动脉的后壁及其后方邻近 5 mm 组织范围内可见明亮的超声造影微气泡移动定义为 I 级;无明显超声造影微气泡移动定义为 0 级。

4. 超声造影评估颈动脉滋养血管新生的一致性评估:由两位观察者(一位年资高者具有 5 年以上的超声造影经验;一位年资低者具有 1 年以下的超声造影经验)独立分析所有超声造影录像;观察者均不知晓患者的任何临床资料、其他影像学资料。

三、统计学处理

应用 SAS 9.2 统计软件和 MedCalc 统计软件,分类数据以频数表示,组间比较行 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析颈动脉滋养血管分级判断脑梗死的诊断效能;观察者之间的一致性评估行 *Kappa* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组颈动脉滋养血管分级情况比较

脑梗死组与非脑梗死组双侧颈动脉滋养血管分级见表 1。非脑梗死组中双侧颈动脉滋养血管以 0 级为主(图 1),双侧颈动脉滋养血管分级比较差异无统计学意义($P=0.4795$);脑梗死组梗死侧颈动脉滋养血管以 I 级为主(图 2),与脑梗死组非梗死侧和非脑梗死患者双侧颈动脉滋养血管分级比较差异均有统计学意义($P=0.0104$ 、 0.0005 、 0.0085);而脑梗死组非梗死侧颈动脉滋养血管以 0 级为主,与非脑梗死组双侧颈动脉滋养血管分级比较差异均无统计学意义($P=0.2425$ 、 0.6889)。

表 1 脑梗死组与非脑梗死组双侧颈动脉滋养血管参数比较

组别	颈动脉滋养血管数	0 级	I 级
非脑梗死组(18)			
左侧	18	13	5
右侧	18	11	7
脑梗死组(47)			
非梗死侧	29	16	13
梗死侧	65	18	47
合计	130	58	72



图 1 非脑梗死组超声造影图,颈动脉滋养血管分级 0 级,血管壁后方无造影剂微泡移动(箭头示血管壁)

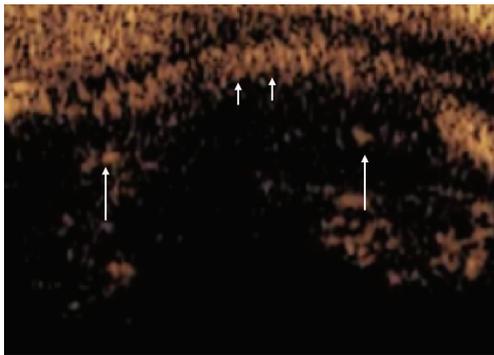


图 2 脑梗死组超声造影图,梗死侧颈动脉滋养血管分级 I 级,血管壁后方见多个造影剂微泡移动(短箭头示血管壁;长箭头示微泡)

二、滋养血管分级评价脑梗死的诊断效能

所有研究对象中颈动脉滋养血管 0 级 58 条 (44.62%), I 级 72 条 (55.38%); 0 级中脑梗死组 18 条 (31.03%), 非脑梗死组 40 条 (68.97%); I 级中脑梗死组 47 条 (65.28%), 非脑梗死组 25 条 (34.72%), I 级滋养血管者中脑梗死比例明显高于 0 级滋养血管者, 差异有统计学意义 ($P=0.0001$)。以颈动脉滋养血管 I 级为标准评估脑梗死的曲线下面积为 0.669, 敏感性和特异性分别为 72.3%、61.5%。见图 3。

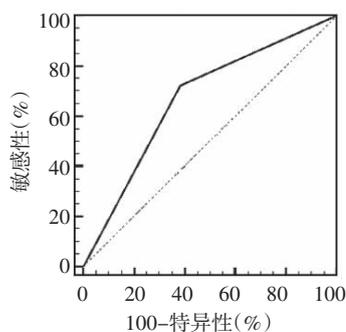


图 3 滋养血管分级评价脑梗死的 ROC 曲线图

三、观察者之间评估颈动脉滋养血管新生的一致性分析

观察者之间评估颈动脉滋养血管新生的一致性很

好, $Kappa$ 值为 0.8153 (95% 可信区间: 0.7158~0.9149), 观察者之间评估脑梗死与非脑梗死患者颈动脉滋养血管新生的一致性均好, $Kappa$ 值分别为 0.7890 (95% 可信区间: 0.6286~0.9493), 0.7939 (95% 可信区间: 0.6371~0.9506)。

讨 论

斑块内血管新生、斑块易损性增加与心脑血管事件发生之间具有显著的相关性^[6], 动脉粥样硬化斑块新生血管并非起源于动脉管腔内, 而是起源于动脉外膜的滋养血管, 由于动脉粥样硬化的进展而通过动脉中层延伸入增厚的动脉内膜; 然而, 动脉滋养血管由于外周细胞的缺乏而导致滋养血管发育不成熟, 从而造成炎症介质和炎症细胞通过滋养血管壁渗入动脉中层和内膜的细胞外间质, 因此, 滋养血管新生被认为是炎症介质和炎症细胞渗入动脉管壁并进一步促进动脉粥样硬化进展 (内膜增厚和斑块形成) 的必要通道^[7]。炎症介质和炎症细胞渗入细胞外间质导致内膜增厚转变为斑块形成并进一步导致斑块容积增加, 而斑块容积增加则降低了滋养血管壁的氧弥散能力, 其必然促进滋养血管新生, 从而造成了滋养血管新生和斑块容积增加、斑块易损和破裂乃至发生血管事件的相互促进的恶性循环。本研究结果表明, 脑梗死患者梗死侧颈动脉滋养血管多为 I 级, 其分级与脑梗死组非梗死侧和非脑梗死组比较差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 即应用超声造影技术可以探测脑梗死患者梗死侧更多的明显超声造影剂微泡移动信号; 由于超声造影剂微泡为“纯血池”或“血管内”显影, 因此外膜及其周围组织出现的超声造影剂微泡移动信号被认为是外膜滋养血管显影的表现, 说明脑梗死患者发生滋养血管新生的比例较非脑梗死侧明显增多。本研究亦证实 I 级滋养血管者中脑梗死的比例明显高于 0 级滋养血管者, 说明具有 I 级滋养血管的人群发生脑梗死的风险更高, 以颈动脉滋养血管 I 级为标准评价脑梗死的敏感性和特异性分别为 72.3%、61.5%, 曲线下面积为 0.669, 说明颈动脉滋养血管可能是脑梗死发生的影响因素之一, 而颈动脉滋养血管分级则是评价脑梗死发生的有效指标。本研究所有研究对象均为无颈总动脉斑块者, 然而其中发生脑梗死的比例并不低, 说明无颈总动脉斑块者也有发生脑梗死的风险, 而对于该类人群, 颈动脉滋养血管分级评估对于预测发生血管事件的风险乃至进行干预治疗均具有重要的临床意义。

颈动脉内膜-中层厚度 (IMT) 是当前应用最为广泛的颈动脉粥样硬化标志, 但其仅代表了动脉粥样硬

化的解剖学标志,而且在动脉粥样硬化消退研究中 IMT 由于无法反映动脉粥样硬化的表型变异而无法准确反映动脉粥样硬化消退改变,颈动脉滋养血管新生给予降脂饮食或他汀类药物则出现明显消退表现,且消退时颈动脉滋养血管新生的改变可能早于 IMT 的改变^[8-9],因此,应用颈动脉超声造影技术评估的颈动脉滋养血管新生可能会成为一个反映动脉粥样硬化进展和消退的新标志,并可能成为颈动脉粥样硬化的有效治疗靶点。本研究还证实高年资和低年资超声医师应用超声造影技术评估脑梗死患者和非脑梗死者颈动脉滋养血管新生均有较好的一致性,说明本研究所应用的评估颈动脉滋养血管新生的方法具有较好的准确性,该技术可能会成为评估颈动脉粥样硬化进展的有力工具,且有利于在不同级别医院和不同级别超声医师中推广应用。

本研究的局限性:①本研究入选对象的样本量较小,有待在进一步研究中扩大样本量;②颈动脉滋养血管特点可能受很多因素影响,比如斑块厚度、斑块类型、血糖水平及血胆固醇水平等因素,其分级评估与上述因素的关系尚需进一步研究来证实;③本研究沿用了国外学者评估颈动脉滋养血管分级的标准,然而其分级较为粗糙,因此颈动脉滋养血管的精确分级仍有待进一步研究来确定,这也是为什么曲线下面积及敏感性、特异性并非很高的原因之一;④尽管本研究中评估颈动脉滋养血管的方法已被国外学者初步认可,但是该方法仍未在组织学水平获得验证,仍有待进一步研究来确定。

综上所述,应用颈动脉超声造影技术评估的颈动

脉滋养血管新生可能代表了一个新的评估颈动脉粥样硬化进展的无创工具,其评估一致性较佳,可在临床工作中推广应用。

参考文献

- [1] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10):2054-2061.
- [2] Moreno PR, Purushothaman KR, Zias E, et al. Neovascularization in human atherosclerosis [J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(5):457-477.
- [3] Salcuni M, Di Lazzaro V, Di Stasi C, et al. The role of Doppler US in the study of carotid system [J]. *Rays*, 1995, 20(4):406-425.
- [4] 王新德. 急性脑血管病诊断标准(第四届全国脑血管病修订方案) [J]. *中华神经科杂志*, 1995, 29(6): 670.
- [5] Staub D, Patel MB, Tibrewala A, et al. Vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events [J]. *Stroke*, 2010, 41(1):41-47.
- [6] Dunmore BJ, McCarthy MJ, Naylor AR, et al. Carotid plaque instability and ischemic symptoms are linked to immaturity of microvessels within plaques [J]. *J Vasc Surg*, 2007, 45(1):155-159.
- [7] de Boer OJ, van der Wal AC, Teeling P, et al. Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: a prominent role for neovascularization? [J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 41(2):443-449.
- [8] Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering [J]. *Circulation*, 2002, 105(4):415-418.
- [9] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(24):2316-2325.

(收稿日期:2017-02-21)

2018 海峡两岸医药卫生交流与合作会 第十届海峡两岸超声医学高端论坛 征文通知

经海峡两岸医药卫生交流协会批准,由海峡两岸医药卫生交流协会超声医学专家委员会、厦门大学附属中山医院共同主办的“2018 海峡两岸医药卫生交流与合作会议暨第十届海峡两岸超声医学高端论坛及十周年庆典”拟于 2018 年 5 月 3-6 日在厦门召开。大会将邀请海峡两岸著名专家就超声医学各领域基础与临床研究的最新进展和热点进行深入交流与讨论。届时还将在会前举办为期一天的继续教育学习班。征文要求:未公开发表论文的结构式摘要 1 份,限 800 字,请写明目的、方法、结果、结论。投稿须递交电子版 Word 文本(发送 E-mail 至:ultrahyh@163.com)。请在电子邮件主题注明“2018 海医会超声会议征文”。征文截止日期:2018 年 2 月 28 日,会议具体安排详见第二轮通知。联系人:西安市空军军医大学唐都医院超声科李军;邮编 710038;电话:(029)-84778374(办)。

海峡两岸医药卫生交流协会
超声医学专家委员会

2017-11-06