

# 颈动脉斑块超声造影及其定量参数与血压的相关性研究

李朝军 杨青 白云 李万斌 高峰 杜联芳 罗向红

**摘要** 目的 探讨急性脑梗死患者颈动脉斑块超声造影及其定量指标与血压的相关性。方法 选取急性缺血性大动脉粥样硬化性脑梗死(LAAS)患者 62 例(脑梗死组)和与其年龄、性别相匹配的同期住院无心脑血管症状患者 54 例(对照组),选取颈动脉优势斑块行超声造影检查,脱机定量分析获取斑块时间-强度曲线强度均值(TIC-M)、时间-强度曲线拟合曲线峰值(FC-P)及曲线下面积(FC-AUC),比较两组上述各参数的差异;Pearson 相关分析法分析各参数与血压的相关性。结果 两组间收缩压和舒张压比较差异均无统计学意义;脑梗死组颈动脉斑块造影参数 TIC-M、FC-P 及 FC-AUC 均大于对照组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。相关性分析结果显示:TIC-M 与收缩压和舒张压均呈负相关( $r = -0.582$ 、 $-0.681$ , 均  $P < 0.05$ );FC-P 与收缩压和舒张压均呈负相关( $r = -0.585$ 、 $-0.690$ , 均  $P < 0.05$ );FC-AUC 与舒张压呈负相关( $r = -0.493$ ,  $P < 0.05$ )。结论 颈动脉斑块内新生血管的超声造影定量指标与血压密切相关;应用超声造影评估易损斑块时应考虑血压的影响。

**关键词** 超声检查;造影剂;脑梗死;颈动脉;斑块;血压

[中图分类号]R543.4;R445.1

[文献标识码]A

## Study on correlation between carotid plaque contrast enhanced ultrasound quantitative parameters and blood pressure

LI Zhaojun, YANG Qing, BAI Yun, LI Wanbin, GAO Feng, DU Lianfang, LUO Xianghong

Department of Ultrasound, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

**ABSTRACT Objective** To investigate the quantitative parameters of neovascularizations in carotid plaques using contrast-enhanced ultrasound(CEUS), and to explore the correlation between parameters and blood pressure. **Methods** Sixty-two patients with main artery atherosclerosis stroke(LAAS) were selected as stroke group, and 54 age- and gender- matched control subjects who hospitalized in the same time without cardiac-cerebral vascular diseases were selected as control group. Dominant carotid artery plaques were imaged by CEUS, the mean of time-intensity curve(TIC-M), the peak(FC-TP) and area under the curve(FC-AUC) were obtained, the results was analyzed off-line. The correlation between CEUS parameters and blood pressure were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** Systolic and diastolic blood pressure showed no significant difference between two groups. TIC-M, FC-P and FC-AUC were significantly higher in stroke group than those in control group, the differences were statistically significant(all  $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed TIC-M was negatively correlated with systolic and diastolic blood pressure, respectively( $r = -0.582$ ,  $-0.681$ , both  $P < 0.05$ ). FC-P was also negatively correlated with systolic and diastolic blood pressure, respectively( $r = -0.585$ ,  $-0.690$ , both  $P < 0.05$ ). FC-AUC showed a negative correlation with diastolic blood pressure( $r = -0.493$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The parameters of neovascularizations in carotid plaques which obtained from CEUS were closely related to blood pressure. Therefore, the effects of blood pressure should be considered when vulnerable plaques were assessed by CEUS.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; Stroke; Carotid artery; Plaque; Blood pressure

大动脉粥样硬化性脑梗死(large artery atherosclerosis stroke, LAAS)的发病率、致残致死率高,危害大<sup>[1]</sup>。

易损斑块是 LAAS 的主要病因,新生血管形成是其易损性的重要病理特征之一<sup>[2]</sup>。超声造影成像技术利用

基金项目:上海市科学技术委员会医学引导类科技项目(15411969100、16411969300);上海交通大学医工交叉研究基金项目(YG2015MS28);上海市卫生和计划生育委员会基金项目(201440290、201640043);促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划项目(16CR3105B);上海交通大学医学院科技处技术转移推广项目(ZT201710、ZT201711)

作者单位:200080 上海市,上海交通大学附属第一人民医院超声科(李朝军、杨青、白云、李万斌、高峰、杜联芳),心超室(罗向红)

通讯作者:罗向红,Email:lxh\_20050703@sina.com

造影剂微泡的非线性谐波信号,可检测斑块内新生血管,以评估斑块的稳定性。研究<sup>[3]</sup>表明间质液压和环境压均与造影剂微泡谐波信号密切相关,因此推测斑块间质液压和环境压(或血压)可能对超声造影定量参数产生影响,进而影响对易损斑块的判断。本研究应用超声造影检测 LAAS 患者颈动脉斑块内新生血管,分析其定量参数与血压的相关性,初步探讨血压对超声造影定量参数的影响,以期为间质液压和环境压对超声造影评估斑块稳定性的影响提供理论依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2016 年 6 月至 2017 年 6 月于我院神经内科经头颅 MRI 和/或 CT 证实的 LAAS 住院患者 62 例为脑梗死组,男 48 例,女 14 例,年龄 53~80 岁,平均(67.7±8.8)岁。入选标准:①首次发病,且发病时间<7 d;②急性缺血性脑梗死 TOAST 分型为 LAAS。另选取我院同期住院的无心脑血管症状患者 54 例为对照组,男 42 例,女 12 例,年龄 51~79 岁,平均(64.7±6.8)岁,其中胆结石 30 例,前列腺增生 9 例,结肠息肉 8 例,肾结石 4 例,甲状腺结节 3 例。排除标准:①具有超声造影剂禁忌症如急性心力衰竭、不稳定型心绞痛及急性心内膜炎等;②短暂性脑缺血发作;③超声造影剂过敏者;④近期活动性出血史或伴血液病、恶性肿瘤及严重肝、肾、肺疾病者。本研究经我院伦理委员会批准,入选者均签署知情同意书。

### 二、仪器与方法

1. 血压测量:所有受试者超声造影检查当日停用降压药,24 h 内禁止吸烟、饮酒或咖啡,平静状态下测量肱动脉收缩压和舒张压 3 次,取平均值。

2. 颈动脉超声检查:使用西门子 Sequoia 512 和 S 2000 彩色多普勒超声诊断仪,9L4 探头,频率 5~9 MHz,内置反向脉冲序列造影(CPS)技术。造影剂使用 SonoVue(意大利博莱科公司)。受试者取平卧位,首先常规扫查双侧颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉及椎动脉,记录

颈动脉斑块数量及分布范围,评估颈动脉狭窄程度。然后选择优势斑块行超声造影检查。优势斑块标准<sup>[4-5]</sup>:①位于颈总动脉分叉处或颈内动脉起始部,远侧壁;②厚度>2.0 mm,若多个斑块选择较大者;③无钙化或钙化较少;④脑梗死罹患侧颈动脉斑块。启动造影模式(机械指数 0.06~0.08,增益 90%,焦点设置为 2~3 cm),将 SonoVue 与 5.0 ml 生理盐水混合、振荡制备成白色微泡混悬液,经肘静脉注射 2.5 ml,随后推注 5.0 ml 生理盐水冲管,同时连续采集 90 s 动态图像,存储供脱机分析。

3. 斑块超声造影定量分析:使用 QontraXt 定量分析软件,分析方法参考文献[6]。获取斑块时间-强度曲线(TIC)和 TIC 的伽马拟合曲线(FC),软件自动计算出 TIC 峰值强度(TIC-P)、强度均值(TIC-M)和 FC 峰值(FC-P)、锐度(FC-S)及曲线下面积(FC-AUC)等参数。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较行 *t* 检验;计数资料比较行  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析法。线性回归分析获取回归方程。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、两组一般资料比较

两组间性别构成比、年龄、身高、体质量、收缩压及舒张压比较,差异均无统计学意义。

### 二、两组颈动脉斑块超声造影参数比较

所有受试者均成功获取 1 个优势斑块并完成超声造影检查。与对照组比较,脑梗死组患者颈动脉斑块 TIC-P、TIC-M、FC-P、FC-S 及 FC-AUC 值均增大,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见表 1 和图 1。

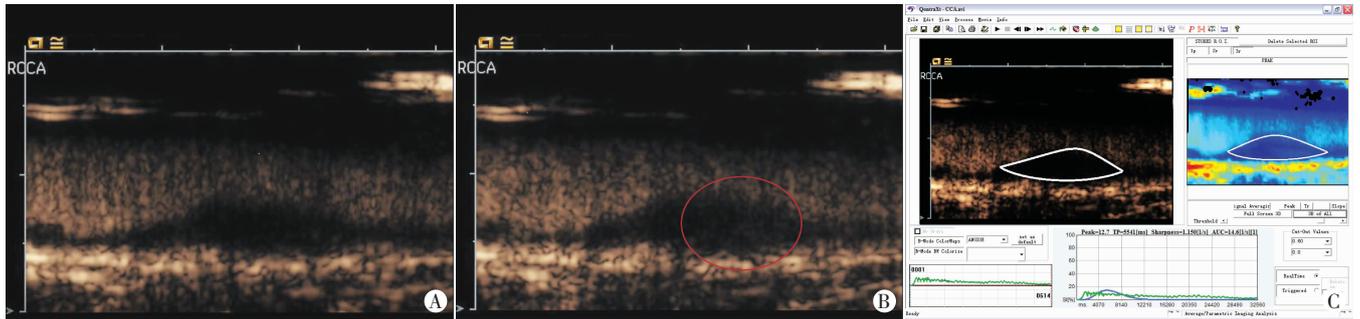
### 三、相关性分析

TIC-M 与收缩压和舒张压均呈负相关( $r = -0.582$ 、 $-0.681$ ,均  $P < 0.05$ )。FC-P 与收缩压和舒张压均呈负相关( $r = -0.585$ 、 $-0.690$ ,均  $P < 0.05$ )。FC-AUC 与舒张

表 1 两组颈动脉斑块超声造影定量参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TIC-P(dB)	TIC-M(dB)	FC-P	FC-S(s <sup>-1</sup> )	FC-AUC(s <sup>-1</sup> )
脑梗死组(62)	55.08±14.57	25.29±8.89	25.24±8.92	0.71±0.27	17.22±8.38
对照组(54)	42.92±14.63	21.88±8.15	23.89±8.09	0.20±0.11	4.40±1.97
<i>t</i> 值	9.628	1.986	1.995	8.489	7.292
<i>P</i> 值	<0.001	0.046	0.041	<0.001	<0.001

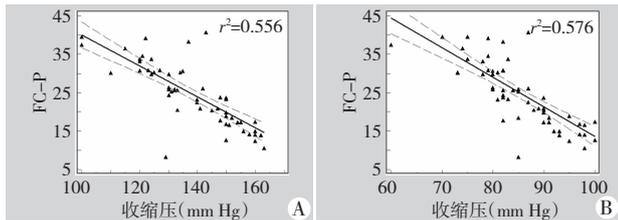
TIC:时间-强度曲线;FC:TIC 的伽马拟合曲线;TIC-P:TIC 峰值强度;TIC-M:TIC 强度均值;FC-P:FC 峰值;FC-S:FC 锐度;FC-AUC:FC 曲线下面积。



A: 收缩末期, TIC-P 为 15.6 dB; B: 舒张末期, TIC-P 为 18.2 dB, 斑块肩部明显增强(红线示); C: 超声造影定量分析图, 左上为颈动脉斑块超声造影图, 右上为感兴趣区(白线示)峰值强度参数三维彩色编码图, 左下为感兴趣 TIC 图(绿线示), 右下为感兴趣区 FC 图(蓝线示)。

图 1 同一脑梗死患者颈动脉斑块超声造影及定量分析图

压呈负相关( $r=-0.493, P<0.05$ )。FC-P 与收缩压的线性回归方程为:  $FC-P=80.23-0.40 \times \text{收缩压}$ , 与舒张压的线性回归方程为:  $FC-P=90.64-0.77 \times \text{舒张压}$ (均  $P<0.05$ )。见图 2。



A: FC-P 与收缩压线性回归曲线; B: FC-P 与舒张压线性回归曲线。

图 2 FC-P 与收缩压、舒张压的线性回归分析图

### 讨 论

动脉粥样硬化易损斑块破裂是导致急性缺血性脑梗死的主要病因<sup>[7]</sup>。新生血管形成是易损斑块的主要特征之一, 超声造影技术可通过检测造影剂微泡的谐波信号, 定量斑块内新生血管以评估斑块的稳定性。研究<sup>[8]</sup>发现, 间质液压在斑块发生、发展及转归中有重要作用。间质液压升高与微血管密度增加有关, 可致斑块易损, 但间质液压和环境压与微泡谐波信号均呈负相关<sup>[9]</sup>。本研究通过超声造影获取斑块内新生血管的定量指标, 分析其与血压的相关性, 初步探讨血压对超声造影定量参数的影响, 以期研究间质液压与斑块稳定性的关系提供理论依据。

超声造影不仅可以识别斑块内新生血管以评估斑块稳定性, 还可鉴别颈动脉高度狭窄和闭塞, 是预警发生脑血管事件的有效方法。本研究发现 LAAS 患者颈动脉斑块内超声造影定量参数 TIC-P、TIC-M 及 FC-P 均大于对照组(均  $P<0.05$ ), 与以往研究<sup>[10]</sup>结果一致, 提示 LAAS 患者颈动脉斑块内新生血管形成, 斑块易损。临床研究<sup>[11]</sup>发现, 内膜剥脱术患者颈动脉斑块肩部的超声造影参数与微血管密度相关, 且该参数在破裂

斑块中高于无破裂斑块, 而在有症状斑块中高于无症状斑块。研究<sup>[12]</sup>也发现, 无症状糖尿病患者颈动脉斑块中 88% 的斑块内可探及新生血管, 13% 的斑块内新生血管丰富, 19% 的斑块合并溃疡。本研究结果进一步证实超声造影可定量检测新生血管形成, 评估斑块的易损性。

较高的声压和环境压可致微泡粒径变小, 谐波信号减弱, 超声造影呈“乏血供”。以往研究<sup>[13]</sup>表明, 微泡谐波信号随间质液压的增加而降低。间质液压的正常范围为 0.5~1.0 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 当间质液压较低时, 其对谐波信号的影响不明显; 当间质液压明显升高或其邻近组织压力(如动脉压)明显增高时, 微泡谐波信号则明显减弱, 表现为“乏血供”假象。超声造影定量参数 TIC-M、FC-P 及 FC-AUC 分别反映了组织微血管密度和灌注量<sup>[14]</sup>。本研究结果发现, 脑梗死组患者各超声造影定量参数均大于对照组(均  $P<0.05$ ), 提示脑梗死患者颈动脉斑块内新生血管形成、毛细血管密度升高, 斑块稳定性差。本研究结果还发现, TIC-M、FC-P 及 FC-AUC 与血压均呈线性负相关, 提示斑块内微血管密度的定量参数受血压影响, 表明应用超声造影检测组织微血管密度、评估其血液灌注量时, 应考虑组织微环境间质液压对超声造影定量指标的影响。斑块处在周围压力高的环境中, 较高血压更易影响超声造影对斑块易损性的判断, 同理, 间质液压增高也会影响超声造影对其他组织灌注的准确评估。目前, 间质液压在肿瘤转移、预后及炎症程度中的作用已成为研究热点。研究<sup>[8]</sup>证实部分实性肿瘤内间质液压可高达 100 mm Hg。因此通过超声造影评估肿瘤“富血供”或“乏血供”时, 应重视间质液压对超声造影的影响。Simonsen 等<sup>[15]</sup>已证实间质液压升高至 5~10 mm Hg, 毛细血管过滤性可增加 10~20 倍, 可致组织缺氧、灌注不良, 促进新生血管形成。间质液压升高不仅可引起组织缺氧, 血管内皮生长因子表达上调, 还可引起生长因

子和淋巴液随间质液流向外层低压区, 促进其周围新生血管形成和肿瘤转移播散<sup>[16]</sup>。虽间质液是否也会通过上述机制导致斑块内新生血管形成, 以致斑块易损尚不清楚, 但血压和间质液可协同影响超声造影对斑块易损性的判断已被证实。

本研究有一定的局限: ①入组病例较少, 未对 LAAS 患者分斑块破裂和非破裂两亚组进行比较研究; ②未直接获取斑块间质液和微血管密度的病理参数, 探讨二者的关系; ③未获取颈动脉斑块局部的收缩压和舒张压。本研究仅对血压和颈动脉斑块超声造影的定量参数间关系进行了初步探讨, 对斑块内间质液与超声造影定量参数间的关系、高血压病患者服药前后血压对超声造影定量参数的影响、中重度狭窄颈动脉的斑块近心端高压区和远心端低压区的局部压力对斑块超声造影定量指标的影响并未进行分析, 需在今后的研究中加大样本量, 更深入地探讨。

综上所述, 超声造影可评估颈动脉斑块易损性, 其定量参数与血压关系密切, 应用超声造影定量评估斑块内新生血管形成时, 应考虑血压和斑块内间质液的影响。

#### 参考文献

- [1] Li Z, Du L, Wang F, et al. Assessment of the arterial stiffness in patients with acute ischemic stroke using longitudinal elasticity modulus measurements obtained with shear wave elastography[J]. *Med Ultrason*, 2016, 18(2): 182-189.
- [2] You X, Huang P, Zhang C, et al. Relationship between enhanced intensity of contrast enhanced ultrasound and microvessel density of aortic atherosclerotic plaque in rabbit model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92445.
- [3] Sen A, Capitano ML, Spornyak JA, et al. Mild elevation of body temperature reduces tumor interstitial fluid pressure and hypoxia, and enhances efficacy of radiotherapy in murine tumor models[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(11): 3872-3880.
- [4] Li ZJ, Liu Y, Du LF, et al. Evaluating arterial stiffness in type 2 diabetes patients using ultrasonic radiofrequency[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2016, 36(3): 442-448.
- [5] 李朝军, 罗向红, 李凡, 等. 移植肾患者颈动脉形态学变化及其影响因素的研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2017, 19(2): 91-95.
- [6] Li Z, Bai Y, Li W, et al. Carotid vulnerable plaques are associated with circulating leukocytes in acute ischemic stroke patients: an clinical study based on contrast-enhanced ultrasound[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8849.
- [7] Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM, et al. A population-based study of hospital care costs during 5 years after TIA and stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3343-3351.
- [8] Hompland T, Ellingsen C, Galappathi K, et al. DW-MRI in assessment of the hypoxic fraction, interstitial fluid pressure, and metastatic propensity of melanoma xenografts[J]. *BMC Cancer*, 2014, 15(14): 92.
- [9] Andersen KS, Jensen JA. Impact of acoustic pressure on ambient pressure estimation using ultrasound contrast agent[J]. *Ultrasonics*, 2010, 50(2): 294-299.
- [10] Van der Donckt C, Van Herck JL, Schrijvers DM, et al. Elastin fragmentation in atherosclerotic mice leads to intraplaque neovascularization, plaque rupture, myocardial infarction, stroke, and sudden death[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(17): 1049-1058.
- [11] Sirol M, Moreno PR, Purushothaman KR, et al. Increased neovascularization in advanced lipid-rich atherosclerotic lesions detected by gadofluorine-M-enhanced MRI: implications for plaque vulnerability[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(5): 391-396.
- [12] Ergul A, Abdelsaid M, Fouda AY, et al. Cerebral neovascularization in diabetes: implications for stroke recovery and beyond[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(4): 553-563.
- [13] Eisenbrey JR, Dave JK, Halldorsdottir VG, et al. Chronic liver disease: noninvasive subharmonic aided pressure estimation of hepatic venous pressure gradient[J]. *Radiology*, 2013, 268(2): 581-588.
- [14] Moguillansky D, Leng X, Carson A, et al. Quantification of plaque neovascularization using contrast ultrasound: a histologic validation[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(5): 646-653.
- [15] Simonsen TG, Gaustad JV, Leinaas MN, et al. High interstitial fluid pressure is associated with tumor-line specific vascular abnormalities in human melanoma xenografts[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e40006.
- [16] Grant RH, Tannock IF. Penetration of anticancer drugs through tumour tissue as a function of cellular packing density and interstitial fluid pressure and its modification by bortezomib[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(6): 214.

(收稿日期: 2017-08-04)

## 欢迎基金资助课题的论文投稿

为了进一步提高本刊的学术水平, 鼓励基金资助课题(国家自然科学基金, 国家各部委及省、市、自治区各级基金)的论文投到本刊。本刊决定, 将对上述基金课题论文以绿色通道快速发表。请作者投稿时, 在文中注明基金名称及编号, 并附上基金证书复印件。

欢迎广大作者踊跃投稿!

本刊编辑部