

# 超声造影联合血清标志物对不稳定斑块的诊断价值

王 辉 张 强 申向辉 尹素芳 侯晓英

**摘 要** **目的** 探讨超声造影(CEUS)联合血清标志物对不稳定斑块的诊断价值。**方法** 选取经我院常规超声检查发现颈动脉粥样硬化斑块的患者 190 例(共 190 枚斑块),术前均行 CEUS 检查,检测血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。以病理结果为金标准,根据斑块稳定性分为不稳定斑块组(138 例)和稳定斑块组(52 例),比较两组 CEUS 检查情况、血清 Lp-PLA2、hs-CRP 水平的差异;分析 CEUS、血清标志物单独及联合诊断不稳定斑块的价值。**结果** CEUS 诊断不稳定斑块 135 枚,稳定斑块 55 枚;不稳定斑块中 CEUS 增强分级 I、II、III 级分别为 7、38、93 枚,稳定斑块 CEUS 增强分级 I、II、III 级分别为 20、28、4 枚。不稳定斑块组血清 hs-CRP 水平为(23.17±0.53)mg/L,Lp-PLA2 水平为(257.32±84.62)mg/L,均高于稳定斑块组[(16.32±0.56)mg/L]、[(185.65±61.42)mg/L],差异均有统计学意义( $t=0.347, 37.258$ , 均  $P=0.000$ )。与 CEUS、血清 hs-CRP、Lp-PLA2 水平单独及两两联合诊断比较,三者联合诊断不稳定斑块的敏感性(88.50%)、特异性(94.20%)、准确率(92.63%)均最高,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。**结论** CEUS 联合血清 hs-CRP、Lp-PLA2 有助于早期诊断不稳定斑块,具有较好的临床应用价值。

**关键词** 超声检查;造影剂;不稳定斑块;超敏 C 反应蛋白;脂蛋白相关磷脂酶-A2

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

## Value of contrast-enhanced ultrasound combined with serum markers in the diagnosis of unstable plaque

WANG Hui, ZHANG Qiang, SHEN Xianghui, YIN Sufang, HOU Xiaoying

Department of Ultrasound Medicine, Handan Central Hospital of Hebei Province, Hebei 056000, China

**ABSTRACT** **Objective** To explore the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) combined with serum markers in the diagnosis of unstable plaques. **Methods** A total of 190 patients with carotid atherosclerotic plaques (totally 190 plaques) found by routine ultrasonography in our hospital were selected. Preoperative CEUS examination was performed, and serum lipoprotein associated phospholipase-A2 (Lp-PLA2) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were detected. Taking pathological results as the golden standard, the plaques were divided into unstable plaque group (138 cases) and stable plaque group (52 cases) according to plaque stability, and the differences in CEUS condition, serum Lp-PLA2 and hs-CRP levels between the two groups were compared. The efficacy of CEUS and serum markers application alone and in combination in diagnosing unstable plaques was analyzed. **Results** CEUS diagnosed 135 unstable plaques and 55 stable plaques, CEUS enhanced grading in unstable plaque group were 7 plaques of grade I, 38 plaques of grade II, 93 plaques of grade III, while 20 plaques of grade I, 28 plaques of grade II, 4 plaques of grade III in stable plaque group. Serum hs-CRP [(23.17±0.53)mg/L] and Lp-PLA2 [(257.32±84.62)mg/L] in unstable plaque group were significantly higher than those in stable plaque group [(16.32±0.56)mg/L] and [(185.65±61.42)mg/L], the differences were statistically significant ( $t=0.347, 37.258$ , both  $P=0.000$ ). Compared with CEUS, serum hs-CRP and Lp-PLA2 levels application alone and in combination of two, the sensitivity, specificity and accuracy of the three combined in the diagnosis of unstable plaque were the highest (88.50%, 94.20%, 92.63%), and the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** CEUS combined with serum hs-CRP and Lp-PLA2 levels is helpful to early diagnosis of unstable plaque, and has good application clinical value.

**KEY WORDS** Ultrasonography; Contrast agent; Unstable plaque; High sensitivity C-reactive protein; Lipoprotein associated phospholipase-A2

颈动脉粥样硬化斑块可能转变为易破裂的不稳定斑块,导致动脉局部血栓形成,进一步引起动脉部分或全部闭塞或远处栓塞。因此,及早识别颈动脉粥样硬化不稳定斑块有助于降低脑卒中和短暂性脑缺血发作的风险。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)可以通过血管内注射超声造影剂评估斑块特征,对颈动脉疾病有一定诊断价值<sup>[1]</sup>。在斑块进展过程中,特定的炎症因子可能会向血清扩散,从而提供特定的信息<sup>[2]</sup>。血清标志物脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase-A2, Lp-PLA2)、超敏C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)与颈动脉粥样硬化均有关,可作为缺血性脑卒中的预测因子<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨CEUS联合血清标志物Lp-PLA2、hs-CRP对不稳定斑块的诊断价值。

## 资料与方法

### 一、临床资料

选取2018年2月至2020年8月经我院常规超声检查发现颈动脉粥样硬化斑块的患者190例(共190枚斑块),其中男100例,女90例,年龄35~81岁,平均(61.97±12.28)岁。术前均行常规超声、CEUS、血清Lp-PLA2、hs-CRP检测。纳入标准:①均为初次确诊且未行任何治疗;②动脉粥样硬化斑块厚度≥1.5 mm;③均经颈动脉内膜剥脱术后病理证实。排除标准:①对超声造影剂过敏;②存在严重的心肺肝肾功能障碍;③其他肿瘤病史;④CEUS前有相关治疗史。以病理结果为金标准,根据斑块稳定性分为不稳定斑块组138例和稳定斑块组52例;两组年龄、性别比较差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

### 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,探头频率2.8~5.0 MHz。使用5.0 ml生理盐水稀释造影剂(意大利博莱科公司生产的声诺维),振荡均匀成混悬液备用。

2. 超声检查:患者取仰卧位,头部后仰充分暴露颈部,常规超声扫查两侧颈总动脉、颈动脉分叉部、颈内动脉近端及颈外动脉,观察斑块位置、大小、形态及回声特点。然后固定探头位置,于平静状态下启动CEUS模式,经肘静脉注入1.6 ml造影剂混悬液后连续观察斑块强化情况,直至造影剂消失。观察双侧颈总动脉与颈动脉分叉处斑块大小、数量及厚度,检查完毕后保存图片以备分析。

3. 实验室检查:取患者清晨空腹外周血,采用酶联免疫吸附法检测血清Lp-PLA2、hs-CRP水平。

4. 病理学检测:所有患者均行颈动脉内膜剥脱术,病理切片和免疫组化提示斑块内存在新生血管或出血则判断为不稳定斑块<sup>[4]</sup>。

5. 诊断标准:①CEUS显示斑块形态不规则,纤维帽不完整,内部可见大片低回声,斑块内部可见血流信号判为不稳定斑块;斑块形态规则,表面光滑,纤维帽完整,呈中等回声或强回声的均质斑块判为稳定斑块<sup>[4]</sup>。②Lp-PLA2>175 mg/L, hs-CRP>17.65 mg/L判为不稳定斑块<sup>[5]</sup>。③基于分级标准<sup>[6]</sup>对斑块内新生血管的形成进行分级:Ⅰ级,无增强,斑块未见造影

剂;Ⅱ级,轻度增强,斑块可见少量造影剂,见点状、小片状增强;Ⅲ级,明显增强,斑块可见大量造影剂。④联合诊断标准:两种检查方法其中一种诊断为阳性确诊为阳性;三种检查方法其中任意两种诊断为阳性确诊为阳性;三种检查方法联合诊断结果不一致时,以CEUS为准。

### 三、统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行 $t$ 检验或Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料以例或率表示,行 $\chi^2$ 检验或确切概率法。以病理结果为金标准,分析CEUS、血清标志物单独及联合诊断不稳定斑块的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、CEUS检查结果

CEUS诊断不稳定斑块135枚,稳定斑块55枚。不稳定斑块中CEUS增强分级Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级分别为7、38、93枚,稳定斑块CEUS增强分级Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级分别为20、28、4枚。见图1,2。

### 二、实验室检查结果

不稳定斑块组血清hs-CRP、Lp-PLA2水平分别为(23.17±0.53)mg/L和(257.32±84.62)mg/L,均高于稳定斑块组(16.32±0.56)mg/L和(185.65±61.42)mg/L,差异均有统计学意义( $t=0.347$ 、 $37.258$ ,均 $P=0.000$ )。

### 三、诊断价值分析

CEUS、血清hs-CRP、Lp-PLA2水平单独及联合诊断不稳定斑块情况见表1。三者联合诊断不稳定斑块的敏感性、特异

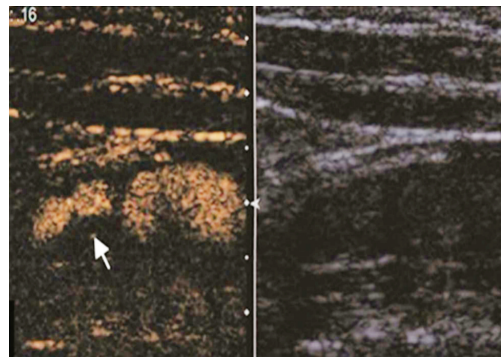


图1 稳定斑块组(男,45岁)超声造影图,注射造影剂后可见斑点增强(箭头示)

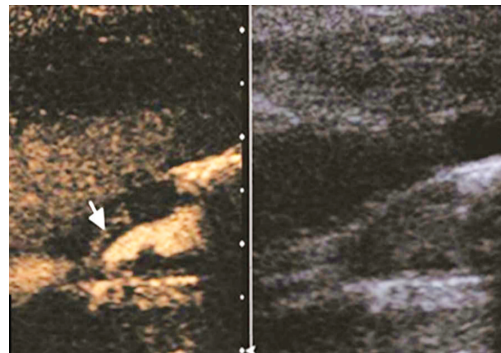


图2 不稳定斑块组(女,52岁)超声造影图,注射造影剂后可见线状增强(箭头示)

性、准确率分别为88.50%、94.20%、92.63%，与各方法单独或两两联合比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。见表2。

**表1** CEUS、血清hs-CRP、Lp-PLA2水平单独及联合诊断不稳定斑块情况 枚

检查方法	病理结果	
	不稳定斑块	稳定斑块
CEUS		
不稳定斑块	125	10
稳定斑块	13	42
hs-CRP		
不稳定斑块	95	22
稳定斑块	43	30
Lp-PLA2		
不稳定斑块	98	21
稳定斑块	40	31
hs-CRP+Lp-PLA2		
不稳定斑块	100	17
稳定斑块	38	35
CEUS+hs-CRP		
不稳定斑块	126	9
稳定斑块	12	43
CEUS+Lp-PLA2		
不稳定斑块	128	8
稳定斑块	10	44
三者联合诊断		
不稳定斑块	130	6
稳定斑块	8	46

**表2** CEUS、血清hs-CRP、Lp-PLA2水平单独及联合诊断不稳定斑块的价值 %

诊断方法	敏感性	特异性	准确率
CEUS	76.40	92.60	87.89
hs-CRP	41.10	81.20	65.79
Lp-PLA2	59.60	71.00	67.89
hs-CRP+Lp-PLA2	67.30	72.50	71.05
CEUS+hs-CRP	82.70	91.30	88.95
CEUS+Lp-PLA2	84.60	92.80	90.53
三者联合诊断	88.50	94.20	92.63

### 讨 论

颈动脉粥样硬化可能导致颈动脉不同程度的狭窄或斑块表面血栓形成导致动脉栓塞,从而引起中枢神经系统的灌注异常。然而,除了狭窄程度之外,斑块的特征和稳定性也与其灌注异常有关<sup>[7]</sup>。常规超声是诊断颈动脉疾病的首选检查方法,不仅能对狭窄情况准确分级,还可以提供有关斑块成分和表面特征的信息,但其诊断敏感性和特异性均不高,且无法准确评估斑块内新生血管的形成。CEUS不仅可以准确显示颈动脉斑块内新血管形成情况,还可以有效评估斑块的表面特征及其稳

定性。此外,Lp-PLA2、hs-CRP也与颈动脉粥样硬化有关。基于此,本研究旨在分析CEUS联合血清标志物(Lp-PLA2、hs-CRP)对于不稳定斑块的诊断价值。

本研究结果显示,CEUS诊断不稳定斑块135枚,稳定斑块55枚;CEUS增强分级中,不稳定斑块以Ⅱ~Ⅲ级为主,而稳定斑块以Ⅰ~Ⅱ级为主。本研究中不稳定斑块大部分为软斑,主要表现为低回声,这是由于在动脉粥样硬化斑块发生、发展过程中存在新生血管的形成,CEUS检查时斑块内可见造影剂,增强分级主要以Ⅱ~Ⅲ级为主。这些新生的发育不成熟的血管相对于发育正常的微血管,更容易出现炎症细胞浸润和斑块内出血,最后导致斑块破裂和脑血管事件发生<sup>[8]</sup>。因此,CEUS可在一定程度上鉴别不稳定斑块与稳定斑块,且通过不同CEUS分级还可以反映出不同性质的颈动脉粥样硬化斑块。与李宏波等<sup>[9]</sup>研究结论基本一致,说明CEUS不仅有助于评估颈动脉粥样硬化斑块性质,还可以通过增强程度对斑块内的微血管进行分析,有助于评估斑块的稳定性。

临床常用的反映斑块稳定性的血清炎症标志物包括C-反应蛋白、白介素-6、肿瘤坏死因子等,其均可用于检测动脉粥样硬化斑块,但不能直接评估斑块的稳定性。研究<sup>[10]</sup>表明,血清hs-CRP与颈动脉粥样硬化有关,而血清Lp-PLA2来自粥样硬化血管斑块内,在晚期斑块的坏死核心及易破裂的纤维帽中均呈高表达,可用于评估斑块的稳定性。本研究结果显示不稳定斑块组血清hs-CRP、Lp-PLA2水平均高于稳定斑块组(均 $P<0.05$ )。不稳定斑块形成的主要原因在于动脉粥样硬化斑块中存在大量的hs-CRP,通过激活经典途径补体系统后,对血管内膜造成损伤,且hs-CRP还可在一定程度上趋化纤维蛋白原,通过巨噬细胞与血管内皮细胞粘连的表面,向内膜转移,从而间接引起动脉粥样硬化斑块破裂和血管收缩<sup>[11]</sup>。此外,大量的Lp-PLA2具有加强单核巨噬细胞介导炎症反应的能力,使低密度脂蛋白胆固醇氧化磷脂水平降低,机体氧化应激水平升高,导致血管内皮损伤,最终造成粥样硬化斑块破裂<sup>[12]</sup>。表明血清hs-CRP、Lp-PLA2水平显著升高对临床诊断不稳定斑块有一定提示作用。

文献<sup>[13]</sup>报道,单一指标对不稳定斑块的诊断准确率、敏感性、特异性均不高,而多指标联合诊断或有助于提高诊断价值。因此,本研究将CEUS与血清标志物进行联合诊断,结果与CEUS、血清hs-CRP、Lp-PLA2水平单独及两两联合诊断比较,发现三者联合诊断不稳定斑块的敏感性、特异性均最高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )。表明CEUS联合血清hs-CRP、Lp-PLA2水平可为临床判定不稳定斑块提供准确依据,对临床选择治疗方案具有重要价值。

本研究的局限性:①稳定斑块的数量较少,研究结果可能存在一定偏倚;②CEUS仅联合具有特征性的血清标志物hs-CRP、Lp-PLA2,指标较单一。今后需增加样本量,将CEUS联合更多血清学指标进一步分析。

综上所述,CEUS联合血清hs-CRP、Lp-PLA2水平有助于早期诊断不稳定斑块,可指导临床制定治疗方案,具有较好的应用价值。

## 参考文献

- [1] Schinkel AFL, Bosch JG, Staub D, et al. Contrast-enhanced ultrasound to assess carotid intraplaque neovascularization[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(3):466-478.
- [2] Martinez E, Martorell J, Riambau V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 71(1):329-341.
- [3] Liu H, Yao Y, Wang Y, et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2 and carotid atherosclerosis: a cross-sectional study[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10):5145-5150.
- [4] 田艳, 王秀红, 武敬平, 等. 超声造影评价颈动脉狭窄中斑块内新生血管的情况[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(21):1656-1659.
- [5] 黄利强, 程道宾, 叶子明, 等. 血小板内皮细胞黏附分子 1 联合血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的诊断价值[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(2):170-175.
- [6] Roy-Cardinal MH, Destremes F, Soulez G, et al. Assessment of carotid artery plaque components with machine learning classification using Homodyn-K parametric maps and elastograms [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2019, 66(3):493-504.
- [7] 赵庆锋. 易损颈动脉粥样硬化斑块超声诊断进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(12):2833-2836.
- [8] 谭玉婷, 朱阳阳, 王陇利, 等. 颈动脉斑块内新生血管超声造影分级与炎症反应的相关性研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2020, 22(2):121-124.
- [9] 李宏波, 李辉, 黄辉, 等. 超声造影在颈动脉不同性质斑块评价中的应用价值[J]. *东南国防医药*, 2020, 22(2):152-155.
- [10] Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, et al. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque[J]. *Redox Biol*, 2017, 12(1):18-34.
- [11] 马旭, 贺建勋, 刘美清, 等. 颈动脉超声造影阳性斑块特征与血清标志物的相关性[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2020, 17(5):434-440.
- [12] 黄立纲, 刘炼华, 刘航齐, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 表达与动脉粥样硬化进程相关性研究[J]. *中国医药生物技术*, 2018, 13(2):151-156.
- [13] 谭红, 朱红霞, 张可帅. 颈动脉粥样硬化患者中血清 Lp-PLA2、CD147 的表达及意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(8):1030-1033.

## · 病例报道 ·

## Gastrointestinal contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of neonatal duodenal membranous stenosis: a case report

### 胃肠超声造影诊断新生儿十二指肠膜式狭窄 1 例

唐燕 谢瑾 谷颖

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]B

患儿男, 14 d, 出生体质量 2900 g, 现体质量 2550 g, 足月出生, 入院前 10 d 出现喂奶后呕吐, 呕吐物包含奶汁、胆汁, 保守治疗未见好转。入院后体格检查: 腹部稍膨隆, 全腹软, 肝、脾未扪及; 血常规、生化检查均未见异常。行碘水上消化道造影检查: 胃、十二指肠球部及降段上部显影, 局部稍扩张, 十二指肠(降段下份、水平部及升部)未见显影(图 1), 碘水上消化道造影提示: 十二指肠降段闭锁。患儿饮奶 35 ml 后行胃肠超声造影检查: 贲门显示清晰, 造影剂从胃腔流向食管, 幽门可见开放, 造影剂从十二指肠反流入胃腔, 胃壁各层显示清晰, 十二指肠球部明显充盈, 内径约 17 mm, 其内未见明显肿块回声, 腹主动脉与肠系膜上动脉夹角为 46°(图 2), 十二指肠水平部远端距夹角约 18 mm 处可见肠管变细呈线状, 内径约 3.5 mm(图 3)。胃肠超声造影提示: 十二指肠远端狭窄可能, 胃食管反流、胆汁

反流。剖腹探查见胃及十二指肠球部、水平段近端均明显扩张, 十二指肠水平段远端狭窄, 考虑局部隔膜形成, 探查发现隔膜中间见一直径约 2.0 mm 小孔, 证实为十二指肠水平部远端狭窄, 隔膜形成, 行隔膜切除和十二指肠成形术, 术后患儿恢复良好。



A: 胃、十二指肠球部及降段上部显影; B: 十二指肠球部与降段上部局部扩张, 十二指肠其余部分未见显影

图 1 碘水上消化道造影图

(下转第 234 页)