

颈动脉斑块新生血管的超微血流成像及其形成的 相关因素分析

严 慧 倪成香 徐小伟 张云姣

摘要 目的 探讨超微血流成像(SMI)对颈动脉斑块新生血管的诊断价值,分析新生血管形成的相关因素。**方法** 选取我院收治的85例颈动脉斑块患者,均行SMI和实验室检查;以颈动脉内膜剥脱术后病理结果为金标准,分析SMI诊断颈动脉斑块新生血管与病理结果的一致性。依据病理结果将患者进一步分为存在新生血管者71例(阳性组)和无新生血管者组14例(阴性组),比较两组超声表现和超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血浆脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)的差异。分析新生血管形成的相关因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析SMI诊断颈动脉斑块新生血管的效能。**结果** 85例患者中,病理诊断新生血管71例,SMI诊断65例,一致性较好($Kappa=0.875, P<0.001$)。阳性组斑块厚度、长度、数量、新生血管评分、hs-CRP、Lp-PLA2、NLR均高于阴性组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。相关性分析显示,新生血管评分、hs-CRP、Lp-PLA2、NLR与颈动脉斑块新生血管形成均呈正相关($r=0.748, 0.507, 0.360, 0.345, P<0.001$)。ROC曲线分析显示,SMI诊断颈动脉斑块新生血管的曲线下面积为0.787,灵敏度为85.91%,特异度为71.43%,准确率为85.92%。**结论** SMI诊断颈动脉斑块新生血管具有一定临床应用价值,且新生血管形成与新生血管评分、hs-CRP、Lp-PLA2、NLR均相关。

关键词 超微血流成像;颈动脉斑块;新生血管;相关因素

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Superb microvascular imaging and related factors analysis of carotid plaque neovascularization

YAN Hui, NI Chengxiang, XU Xiaowei, ZHANG Yunjiao

Department of Ultrasound, Jinhua Central Hospital, Zhejiang 321000, China

ABSTRACT Objective To investigate the diagnostic value of superb microvascular imaging (SMI) in carotid plaque neovascularization, and to analyze the related factors of neovascularization. **Methods** A total of 85 patients with carotid plaque in our hospital were selected for SMI and laboratory examination. Pathological results after carotid endarterectomy were used as the gold standard to analyze the consistency between SMI examination of carotid plaque neovascularization and pathological results. According to the pathological results, the patients were further divided into 71 cases with neovascularization (positive group) and 14 cases without neovascularization (negative group), and the differences of ultrasonic manifestations, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) between the two groups were compared. The related factors of neovascularization was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the efficacy of SMI in diagnosing carotid plaque neovascularization. **Results** Among the 85 patients, 71 were found neovascularization by pathological examination and 61 were found neovascularization by SMI examination, with a good consistency ($Kappa=0.875, P<0.001$). The plaque thickness, plaque length, plaque number, neovascularization score, hs-CRP, Lp-PLA2 and NLR in positive group were higher than those in negative group, with statistical significance (all $P<0.05$). Correlation analysis showed that neovascularization score, hs-CRP, Lp-PLA2, NLR were positively correlated with carotid plaque neovascularization ($r=0.748, 0.507, 0.360, 0.345, P<0.001$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of SMI in the diagnosis of carotid plaque neovascularization was 0.787, with sensitivity 85.91%,

specificity 71.43% and accuracy 85.92%. **Conclusion** SMI has a certain clinical value in the diagnosis of carotid plaque neovascularization, and neovascularization is related to neovascularization score, hs-CRP, Lp-PLA2 and NLR.

KEY WORDS Superb microvascular imaging; Carotid plaque; Neovascularization; Related factor

颈动脉斑块形成是脑卒中发生的主要原因,常累及颈动脉^[1]。而动脉粥样硬化是动脉硬化斑块的早期特征,对临床诊断有重要意义。有学者^[2]发现斑块内新生血管可导致粥样硬化病变进展,诱发斑块破裂、出血,随着新生血管数量增加,临床症状也逐渐加重,因此,检测新生血管在预测脑卒中发生风险和严重程度中均有一定价值。超微血流成像(superb microvascular imaging, SMI)具有高分辨率、高灵敏性,可清晰显示组织内低速血流和微血管情况,在颈动脉硬化斑块评估中具有一定价值^[3]。研究^[4]发现,虽然超声可反映颈动脉斑块病变程度,但较难发现其他部位动脉粥样硬化斑块情况,且易受操作者水平和周围环境的影响,导致诊断结果出现误差,建议联合实验室检查指标进行综合评估。血浆脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)均参与了动脉粥样硬化斑块形成过程^[5]。基于此,本研究旨在探讨SMI对颈动脉斑块新生血管的诊断价值,以及新生血管形成的相关因素,以为临床诊治提供参考。

资料与方法

一、研究对象

选取2019年6月至2021年7月我院收治的85例颈动脉斑块患者,男52例,女33例,年龄50~72岁,平均(61.74±3.23)岁,体质量指数23~26 kg/m²,平均(24.86±1.12)kg/m²;其中合并糖尿病36例,高血压42例,冠心病53例;53例有吸烟史,41例有饮酒史。共检出斑块109个,其中59个管腔狭窄率<50%,29个管腔狭窄率50%~69%,21个管腔狭窄率≥70%。纳入标准:①颈内动脉或颈总动脉存在斑块;②均行病理检查;③临床资料完整。排除标准:①近1个月有急性血管并发症;②自身免疫性疾病、肾脏损害严重;③合并恶性肿瘤;④近6个月有外伤史或手术史。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用东芝 Aplio 500 彩色多普勒超声诊断仪,线阵探头,频率7.5 MHz;配备SMI软件。患者取仰卧位,头颈部放松,充分暴露颈部,先使用二维超声沿血管走行自颈总动脉起始部由下自上行纵向、横向扫查,观察全段颈总动脉,选择目标斑块

(视觉上回声最低的斑块)观察,同一患者可选择多个符合条件的斑块(多发斑块选择低回声斑块)观察,记录斑块厚度、长度及数量;然后调至SMI模式,探头置于颈动脉斑块最厚处,设置参数:机械指数1.5,深度3~5 cm,观察斑块内新生血管生成情况,采集血流清晰的切面存图。本研究将斑块内见明显或呈网状、分支状、树枝状的血管结构,且血流灌注明显,血流信号充盈判为阳性;斑块内未见明显、可识别的血管结构或血流信号弱判为阴性。新生血管评分标准^[6]:0分,斑块内未见新生血管;1分,斑块底部或肩部可见数个点状新生血管;2分,斑块内见多发树枝状、线状、短线状新生血管。

2. 实验室检查:抽取患者空腹肘静脉血3 ml,使用美国贝克曼库尔特 AU 5800 全自动生化分析仪检测 hs-CRP、Lp-PLA2、NLR。

3. 病理检查及分组:通过颈动脉内膜剥脱术获取斑块,取材切片(厚度3~4 μm),甲醛固定后行HE染色,观察斑块坏死、出血、钙化情况及有无新生血管形成。病理检查结果由2名经验丰富的病理科医师联合评价,颈动脉斑块存在新生血管判为阳性,无新生血管判为阴性。本研究中阳性组71例,阴性组14例。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。绘制四格表分析SMI检查结果与病理结果的一致性, $Kappa\geq 0.75$ 为一致性较好。相关性分析采用Spearman相关性分析法;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析SMI诊断颈动脉斑块新生血管的效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、SMI诊断新生血管情况与病理结果的一致性

85例患者中,病理诊断新生血管71例,SMI诊断65例,一致性较好($Kappa=0.875, P<0.001$)。见表1。

表1 SMI诊断新生血管情况与病理结果的一致性分析

SMI结果	病理结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	61	4	65
阴性	10	10	20
合计	71	14	85

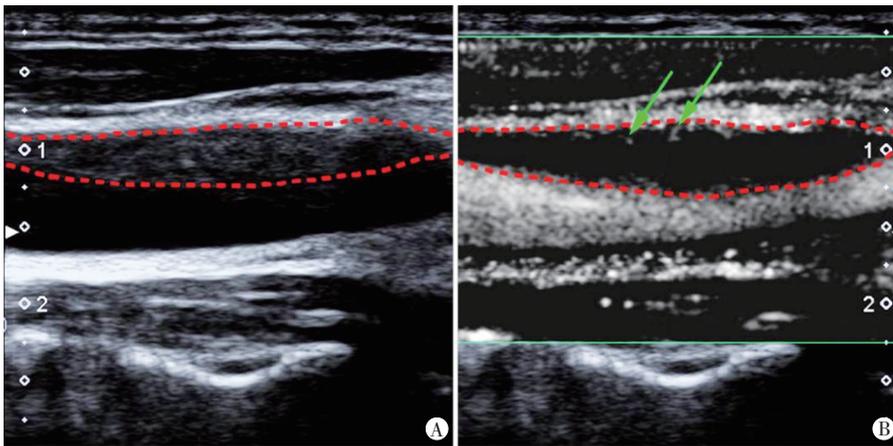
二、阳性组与阴性组超声表现及实验室检查结果比较
阳性组斑块厚度、长度、数量、新生血管评分及

hs-CRP、Lp-PLA2、NLR均高于阴性组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2和图1。

表2 阳性组与阴性组超声表现及实验室检查结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	超声表现				实验室检查结果		
	斑块厚度(mm)	斑块长度(mm)	斑块数量(个)	新生血管评分(分)	hs-CRP(mg/L)	Lp-PLA2(μ g/L)	NLR
阳性组	3.52±0.82	20.34±4.41	2.96±0.80	1.18±0.09	11.43±2.85	321.19±52.33	2.67±1.28
阴性组	2.57±0.65	13.00±2.48	2.43±0.51	0.11±0.03	7.33±1.63	182.54±31.47	1.45±0.61
t值	4.059	6.025	2.372	43.821	5.202	9.551	3.485
P值	<0.001	<0.001	0.020	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

hs-CRP:超敏C反应蛋白;Lp-PLA2:血浆脂蛋白相关磷脂酶A2;NLR:中性粒细胞与淋巴细胞比值



A:二维超声图;B:SMI图,箭头示新生血管。红色虚线区域示动脉粥样斑块。

图1 阳性组患者二维超声和SMI图

三、相关性分析

Spearman相关性分析显示,新生血管评分、hs-CRP、Lp-PLA2、NLR与颈动脉斑块新生血管形成均呈正相关($r=0.748、0.507、0.630、0.345$,均 $P<0.001$)。

四、ROC曲线分析

ROC曲线分析显示,SMI诊断颈动脉斑块新生血管的曲线下面积为0.787(95%可信区间:0.640~0.934),灵敏度为85.91%,特异度为71.43%,准确率为85.92%。见图2。

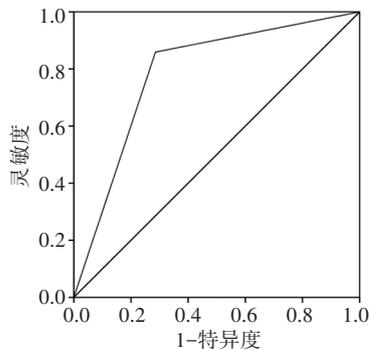


图2 SMI诊断颈动脉斑块新生血管的ROC曲线图

讨 论

颈动脉硬化斑块内含有滋养血管,不仅加速了粥

样硬化斑块的形成,导致血脂沉积于斑块内,诱发急性心脑血管疾病,还可因新生血管形成导致动脉粥样硬化斑块出血、破裂,趋于不稳定^[7]。新生血管不同于普通血管,其由内皮细胞构成,来自外膜血管滋养管,周围无结缔组织、基底膜支撑,可增加血管脆性,易出血,甚至危及患者生命,故准确检测颈动脉斑块新生血管形成可为临床预防脑卒中提供参考^[8]。

常规超声具有性价比高、无创、操作简便等优势,但其对新生血管

形成检出率低,且受频带特性和波形影响,存在血流溢出显像,误诊率较高^[9]。SMI是在彩色多普勒基础上研发的一种高分辨率彩色血流显像技术,可敏感地捕捉低速血流,操作简便。本研究将SMI诊断结果与病理结果进行比较,发现两者一致性较好($Kappa=0.875, P<0.001$),表明SMI技术可作为临床评估颈动脉斑块新生血管的无创手段,患者更易于接受。二维超声检查可测量斑块长度、厚度、数量,但无法评估新生血管形成情况,而SMI可直接观察斑块内新生血管形成情况,获得新生血管评分。本研究结果显示,阳性组新生血管评分高于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析原因可能为SMI能够获得斑块内血流信息,有利于动态观察其内血流丰富程度,准确反映斑块大小、形态和动脉内膜增厚情况^[10]。本研究SMI误诊4例,可能原因主要为斑块内新生血管显示不够明显,被其他结构遮挡,SMI难以捕捉其低速血流信号;分析漏诊10例的原因可能与斑块内新生血管形成的程度有关,也可能受操作者手法影响,产生运动伪像。为探索SMI对颈动脉斑块新生血管的诊断效能,本研究进一步行ROC曲线分析,结果显示SMI诊断颈动脉斑块新生血管的曲线下面积为0.787,灵敏度为

85.91%, 特异度为71.43%, 准确率为85.92%, 表明SMI在诊断颈动脉斑块新生血管中具有一定价值, 与王巍等^[11]研究结论相似。

谭玉婷等^[12]研究显示, 血清中部分炎症因子变化可提示血管硬化所致疾病进展情况及动脉硬化斑块的稳定性。hs-CRP是一种非特异性急性反应蛋白, 通过释放黏附分子, 不仅可结合脂蛋白, 诱导炎性介质产生, 激活补体系统, 加速动脉粥样硬化进展, 还可促使白细胞穿过血管内皮, 引起动脉粥样硬化^[13]; NLR是一种新型炎性反应标志物, 参与了急性组织损伤, 可通过蛋白水解酶释放花生四烯酸衍生物, 活化中性粒细胞, 导致颈动脉粥样硬化斑块更脆弱, 进一步增加炎性因子对斑块稳定性的影响, 使内皮功能紊乱^[14]; Lp-PLA2是由泡沫细胞、巨噬细胞等炎性细胞分泌和合成的一种新型炎症标志物, 可产生溶血卵磷脂和氧化型游离脂肪酸, 水解氧化型低密度脂蛋白, 诱导内皮细胞表达黏附分子, 使血管壁内皮细胞发生功能障碍, 滋养外膜血管, 从而诱发新生血管形成^[15]。本研究结果显示阳性组hs-CRP、NLR、Lp-PLA2均高于阴性组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 表明炎症因子参与了颈动脉粥样硬化斑块新生血管形成过程, 是新生血管形成的主要诱因。进一步分析颈动脉斑块新生血管形成的相关因素, 结果显示颈动脉斑块新生血管形成与新生血管评分、hs-CRP、Lp-PLA2、NLR均呈正相关($r=0.748、0.507、0.630、0.345$, 均 $P < 0.001$), 与Xu等^[5]研究结论一致。原因可能为当动脉粥样硬化斑块形成后, 会导致大量中性粒细胞浸润于受损的脑组织周围, 并招募更多炎性因子释放蛋白水解酶破坏血脑屏障, 导致脑损伤加重, 且在加速炎症因子释放同时, 可滋养外膜血管, 诱发新生血管。其中颈动脉斑块新生血管形成与新生血管评分相关性最高, 分析原因可能为斑块内新生血管形成可能导致斑块破裂、出血、脱落等并发症, 从而加速动脉粥样硬化的进展。新生血管评分是通过超声检测颈动脉内新生血管数量、形态、长度、分布等进行综合评估, 可以准确预测动脉粥样硬化的发生风险和预后。新生血管评分高者具有更明显的颈动脉粥样硬化病变和更严重的病理生理改变, 如斑块内新生血管的形成和破裂、斑块表面覆盖薄弱的纤维帽等。

综上所述, SMI诊断颈动脉斑块新生血管具有较好的临床应用价值, 且新生血管形成与新生血管评分、hs-CRP、Lp-PLA2、NLR均相关, 可作为评估病情进展的重要指标。但本研究样本量较少, 今后需进行多中心、大样本研究。

参考文献

- [1] 陶均佳, 赵奕文, 王琮, 等. 超微血流成像技术和超声造影诊断颈动脉斑块内新生血管的对比分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(20): 3482-3485.
- [2] Guibbal F, Meneyrol V, Ait-Arsa I, et al. Synthesis and automated Labeling of [F-18] Darapladib, a Lp-PLA(2) Ligand, as potential PET Imaging tool of atherosclerosis[J]. ACS Med Chem Lett, 2019, 10(5): 743-748.
- [3] 马力丰, 王义成, 张力维, 等. 超微血流成像技术在颈动脉硬化斑块厚度及斑块内新生血管中的评估价值[J]. 中国医疗设备, 2021, 36(9): 79-81, 99.
- [4] 袁山旗, 赵红敏, 王晓叶, 等. 颈动脉超声联合血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-9、超敏C反应蛋白检测在动脉粥样硬化斑块稳定性中的应用分析[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(17): 27-29, 33.
- [5] Xu R, Zhang Y, Gao X, et al. High-sensitivity CRP (C-reactive protein) is associated with incident carotid artery plaque in Chinese aged adults[J]. Stroke, 2019, 50(7): 1655-1660.
- [6] Meshram NH, Mitchell CC, Wilbrand S, et al. Deep learning for carotid plaque segmentation using a dilated U-Net architecture[J]. Ultrasonic Imaging, 2020, 42(5): 221-230.
- [7] Chen L, Yang Q, Ding R, et al. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 5253-5257.
- [8] 唐静. 超微血流成像及超声造影在不同厚度颈动脉斑块新生血管中的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(3): 63-65.
- [9] Lee UK, Liu SY, Zeidler MR, et al. Severe obstructive sleep apnea with imaged carotid plaque is significantly associated with systemic inflammation[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2019, 77(8): 1636-1642.
- [10] Ning B, Zhang D, He W, et al. A study on distribution features of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques: comparing contrast-enhanced ultrasound with histopathology[J]. Ultrasonic Imaging, 2019, 41(2): 115-125.
- [11] 王巍, 林娜, 马琳, 等. 超微血流成像技术诊断颈动脉斑块新生血管的价值[J]. 中国临床研究, 2019, 32(1): 65-67.
- [12] 谭玉婷, 朱阳阳, 王隄利, 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.
- [13] Yang S, Cai J, He Y, et al. Usability of ultrasonic micropure imaging for evaluating the vulnerability of carotid atherosclerotic plaques[J]. J Ultrasound Med, 2021, 40(12): 2727-2734.
- [14] 贾晓东, 孙飞一, 徐嵩, 等. 急性脑梗死患者颈动脉斑块内新生血管超声造影评价及其与血脂指标和超敏C反应蛋白水平的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(1): 129-132, 149.
- [15] Bueno A, March JR, Garcia P, et al. Carotid plaque inflammation assessed by F-18-FDG PET/CT and Lp-PLA2 is higher in symptomatic patients[J]. Angiology, 2021, 72(3): 260-267.

(收稿日期: 2022-08-19)