

常规超声、超声造影及超声弹性成像联合诊断高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化斑块的价值

曹 文 任翠龙 孙艳霞

摘 要 **目的** 探讨常规超声、超声造影(CEUS)及超声弹性成像(UE)联合诊断高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化斑块的临床价值。**方法** 选取于我院行颈动脉内膜剥脱术的 120 例高血压伴高同型半胱氨酸血症患者,术前均行常规超声、CEUS 及 UE 检查。根据术后病理结果分为不稳定斑块组(64 例)和稳定斑块组(56 例),比较两组各超声特征的差异。绘制受试者工作特征曲线分析并比较常规超声、CEUS 及 UE 单独及联合诊断颈动脉粥样硬化不稳定斑块的效能。**结果** 不稳定斑块组重度狭窄和完全闭塞、表面不规则、有钙化结节、低回声区、新生血管分级(Ⅲ、Ⅳ级)占比及斑块厚度均高于稳定斑块组,弹性评分低于稳定斑块组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。常规超声、CEUS 及 UE 诊断高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化不稳定斑块的曲线下面积分别为 0.706、0.792、0.784,准确率分别为 70.0%、78.3%、78.3%,敏感性分别为 64.1%、76.6%、78.1%,特异性分别为 76.8%、80.4%、78.6%,三者联合诊断的曲线下面积(0.943)、准确率(95.0%)、敏感性(96.9%)和特异性(92.9%)均高于其单独应用,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 常规超声、CEUS 及 UE 联合应用对高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化斑块具有一定的诊断价值。

关键词 超声检查;造影剂;颈动脉粥样硬化;高血压;同型半胱氨酸;不稳定斑块

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Value of conventional ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and ultrasound elastography in the diagnosis of carotid atherosclerotic plaque in patients with hypertension complicated with hyperhomocysteinemia

CAO Wen, REN Cuilong, SUN Yanxia

Department of Ultrasound, Shenzhen Longhua District People's Hospital, Shenzhen 518109, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the clinical value of conventional ultrasound, contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and ultrasound elastography (UE) in the diagnosis of unstable carotid atherosclerotic plaque in patients with hypertension complicated with hyperhomocysteinemia. **Methods** A total of 120 patients with hypertension complicated with hyperhomocysteinemia who underwent carotid endarterectomy in our hospital were selected. All patients underwent conventional ultrasound, CEUS and UE examinations before surgery. All patients were divided into unstable plaque group ($n=64$) and stable plaque group ($n=56$) according to the pathological results. The differences of ultrasonographic features between two groups were compared. Receiver operating characteristic curve was drawn to analyze and compare the efficacy of conventional ultrasound, CEUS, and UE alone or in combination in the diagnosis of unstable plaques. **Results** In the unstable plaque group, the proportion of severe stenosis and complete occlusion, irregular surface, calcified nodules, hypoechoic areas, the angiographic grading (Ⅲ, Ⅳ) and plaque thickness were higher than those in the stable plaque group, the elastic score was lower than that in the stable plaque group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The area under the curve of conventional ultrasound, CEUS and UE in the diagnosis of carotid atherosclerotic unstable plaque in patients with hypertension complicated

with hyperhomocysteinemia were 0.706, 0.792 and 0.784, the accuracy were 70.0%, 78.3%, 78.3%, the sensitivity were 64.1%, 76.6% and 78.1%, and the specificity were 76.8%, 80.4% and 78.6%, respectively. The area under the curve (0.943), accuracy (95.0%), sensitivity (96.9%), and specificity (92.9%) of the combined diagnosis were higher than those of the single application, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** Conventional ultrasound, CEUS, and UE have certain value in the differential diagnosis of carotid atherosclerotic unstable plaque in patients with hypertension complicated with hyperhomocysteinemia.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Atherosclerosis; Hypertension; Homocysteine; Unstable plaque

目前,颈动脉粥样硬化斑块较常见,当其转变为易破裂的不稳定斑块时,将导致动脉局部血栓形成,甚至可能进一步引起动脉的部分、全部闭塞或更远处的栓塞^[1]。因此早期识别颈动脉粥样硬化不稳定斑块并早期治疗,将有助于降低患者脑卒中和短暂性脑缺血发作的风险。常规超声作为一种广泛运用的成像方式可用于筛查动脉粥样硬化斑块的位置和性质,但是准确性不高^[2]。随着超声技术的不断进步与发展,超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)和超声弹性成像(ultrasound elastography, UE)也逐渐被用于评价斑块的稳定性^[3-4]。CEUS可观察斑块内微血管情况,UE可为临床提供斑块的硬度信息从而反映其稳定性。近年有研究^[5]认为高血压和高同型半胱氨酸血症也是动脉粥样硬化的危险因素,基于此,本研究通过探讨常规超声、CEUS及UE三者联合诊断高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化不稳定斑块的临床价值,以期为该疾病临床筛查方案的选择提供参考。

资料与方法

一、研究对象

选取2019年5月至2021年6月在我院行颈动脉内膜剥脱术的高血压伴高同型半胱氨酸血症患者120例,术前均行常规超声、CEUS和UE检查。根据术后病理结果分组,其中不稳定斑块组64例,男30例,女34例,年龄46~72岁,平均(59.63±11.87)岁,高血压病程平均(6.27±3.56)年,血清总同型半胱氨酸平均(25.87±5.24)μmol/L;稳定斑块组56例,男32例,女24例,年龄47~71岁,平均(58.42±10.76)岁,高血压病程平均(5.98±3.72)年,血清总同型半胱氨酸平均(24.96±5.18)μmol/L。纳入标准:①依据《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[6]标准诊断为高血压;②以“血清总同型半胱氨酸≥10 μmol/L”为标准诊断为高同型半胱氨酸血症^[7];③患者临床资料完整。排除标准:①合并糖尿病、严重的心肺肝肾功能障碍或恶性肿瘤者;

②患者存在超声造影剂过敏风险;③检查前曾行颈动脉粥样硬化相应治疗。两组年龄、性别、高血压病程、血清总同型半胱氨酸比较差异均无统计学意义。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. 仪器及试剂:使用GE Logiq E 9彩色多普勒超声诊断仪,探头频率4~9 MHz;配备CEUS和UE功能。造影剂选用SonoVue(意大利Bracco公司),使用前注入5.0 ml生理盐水,充分振荡摇匀制备成混悬液备用;所有患者均于入院3 d内完成各超声技术检查。

2. 常规超声检查:检查前嘱患者取仰卧位,头部向对侧倾斜,平静呼吸,全方位扫查颈动脉,主要包括两侧颈总动脉、颈动脉分叉部、颈内动脉近端及颈外动脉;仔细观察有无斑块,记录斑块表面特征、有无钙化结节和低回声区,测量斑块厚度、颈动脉内-中膜厚度(IMT)及狭窄程度。常规超声诊断不稳定斑块标准^[8]:回声不均匀、斑块表面不规则,斑块内有活动性出血、内部回声低,纤维帽不完整。

3. CEUS检查:切换至CEUS模式,经右肘静脉团注造影剂后,进行连续性的记录和观察,直至造影剂消失。基于四分法的分级标准^[9-10]对斑块内新生血管进行分级:I级,斑块未见微泡造影剂,无增强;II级,斑块仅外膜增强,内部或少许线状增强或少许星点状增强;III级,中度增强,斑块内部及周边散在点状、线样、短条状增强,线状增强可贯穿大部分斑块,或有血液流动征(造影动态图像中斑块内增强区域内可见流动的微泡造影剂);IV级,明显增强,斑块可见大量微泡造影剂。其中,III、IV级为不稳定斑块^[11-12]。

4. UE检查:切换至UE模式,将探头置于与血管方向垂直,确保斑块位于取样框正中位置,对斑块施加一定的静态压力,轻触斑块,分析加压前后的弹性图像。弹性评分标准^[13]:1分,斑块呈均匀绿色;2分,斑块呈蓝绿色混合(以绿色为主);3分,斑块呈蓝绿色

混合(以蓝色为主);4分,斑块呈全蓝色覆盖记;5分,斑块呈全蓝色覆盖并周围少部分组织也为蓝色。分值越高表明斑块越不稳定、越易发生变形,≥4分为不稳定性斑块,<4分为稳定性斑块^[14]。

5.联合诊断标准:当三者联合诊断结果一致时,则为最终结果;当三者联合诊断结果不一致时,重点参考 CEUS 和 UE 的诊断结果^[15]。

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,两组比较采用 *t* 检验;计数资料以例或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验(单格期望值小于 5)。

绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析并比较常规超声、CEUS 和 UE 检查单独及联合诊断颈动脉粥样硬化不稳定斑块的效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

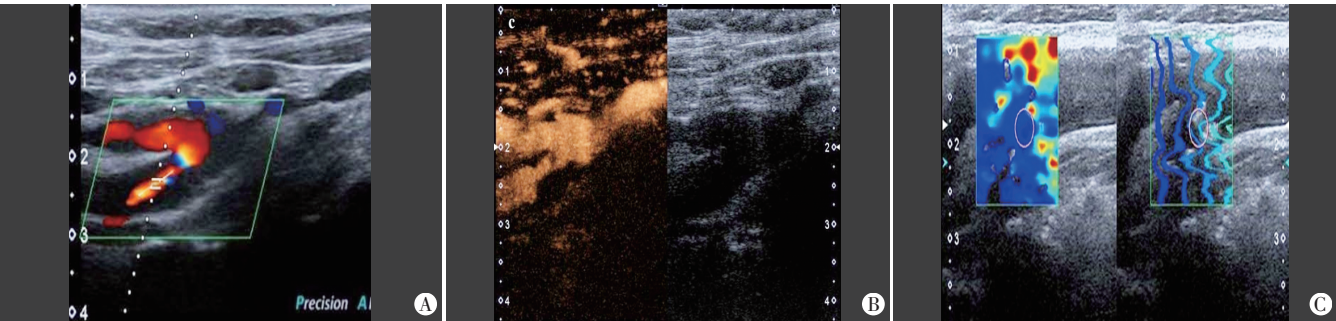
一、两组常规超声特征比较

不稳定斑块组颈动脉重度狭窄和完全闭塞、斑块表面不规则、有钙化结节、低回声区占比及斑块厚度均高于稳定斑块组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05);两组 IMT 比较差异无统计学意义。见表 1 和图 1,2。

表 1 两组常规超声特征比较

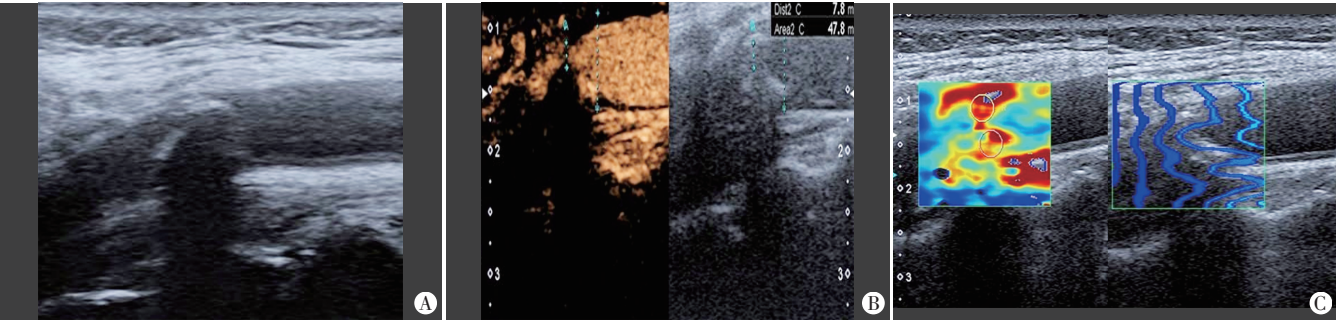
组别	斑块厚度(mm)	IMT(mm)	颈动脉狭窄程度(例)				表面特征(例)		钙化结节(例)		低回声区(例)	
			轻度狭窄	中度狭窄	重度狭窄	完全闭塞	规则	不规则	有	无	有	无
不稳定斑块组(64)	3.07±0.85	1.35±0.38	10	22	28	4	23	41	39	25	36	28
稳定斑块组(56)	2.15±0.74	1.34±0.26	38	16	1	1	42	14	10	46	16	40
<i>t</i> / χ^2 值	6.280	0.170		41.687			18.357		22.943		9.318	
<i>P</i> 值	0.000	0.865		0.000			0.000		0.000		0.002	

IMT:颈动脉内-中膜厚度



A:常规超声图像,右侧颈内动脉粥样硬化斑块,可见钙化结节;B:CEUS图像,斑块内未见明显强化,斑块表面可见溃疡形成,斑块内新生血管分级 I 级;C:UE 图像,弹性评分 5 分

图 1 稳定斑块组(女,53 岁)常规超声、CEUS 及 UE 图像



A:常规超声图像,右侧颈内动脉粥样硬化斑块,可见管腔重度狭窄;B:CEUS 图像,斑块内未见明显强化,斑块表面未见明显溃疡形成,斑块内新生血管分级 I 级;C:UE 图像,弹性评分 2 分

图 2 不稳定斑块组(男,48 岁)常规超声、CEUS 及 UE 图像

二、两组 CEUS 新生血管分级比较

不稳定斑块组新生血管分级Ⅲ、Ⅳ级占比高于稳定斑块组,差异有统计学意义($\chi^2=37.365$,*P*<0.05)。见表 2 和图 1,2。

表 2 两组 CEUS 新生血管分级比较

组别	I 级	II 级	III 级	IV 级
不稳定斑块组(64)	8	10	16	30
稳定斑块组(56)	30	16	6	4

三、两组 UE 参数比较

不稳定斑块组弹性评分为 (2.89 ± 0.73) 分,低于稳定斑块组 (4.66 ± 0.70) 分,差异有统计学意义($t=11.452, P<0.05$)。见图1,2。

四、常规超声、CEUS、UE 单独及联合诊断效能比较

常规超声、CEUS、UE 三者联合诊断高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化不稳定斑块的曲线下面积(0.943)、准确率(95.0%)、敏感性(96.9%)和特异性(92.9%)均高于其单独应用,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表3和图3。

表3 常规超声、CEUS、UE 单独及联合诊断效能比较

检查方法	曲线下面积(95%可信区间)	敏感性 (%)	特异性 (%)	约登指数	准确率 (%)
常规超声	0.706(0.458~0.950)	64.1	76.8	0.409	70.0
CEUS	0.792(0.646~0.931)	76.6	80.4	0.570	78.3
UE	0.784(0.585~0.984)	78.1	78.6	0.567	78.3
联合应用	0.943(0.927~0.966)	96.9	92.9	0.898	95.0

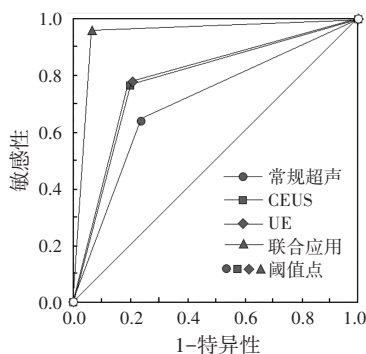


图3 常规超声、CEUS、UE 单独及联合诊断高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化不稳定斑块的 ROC 曲线图

讨 论

目前,颈动脉粥样硬化斑块是影响人类血管健康的常见疾病之一,研究^[16-17]表明,高血压、高同型半胱氨酸血症均是动脉粥样硬化的危险因素,且与颈动脉粥样硬化斑块的稳定性密切相关^[18],由于斑块表面不规则甚至形成溃疡斑块,导致产生小的血液旋涡,引起血小板聚集从而形成容易脱落的血栓。因此,准确评估高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化斑块的稳定性具有重要临床价值。目前临床可通过超声、CT、MRI 等多种方法评价颈动脉粥样硬化斑块的稳定性,但超声仍是筛查和随访的主要方法。应用常规超声可观察颈动脉 IMT、斑块厚度和颈动脉狭窄情况,CEUS 可评价颈动脉粥样硬化斑块的微血管情况,UE 可评价颈动脉粥样硬化斑块的硬度。基于此,本研究通过探讨三者联合评估高血压伴高同型半

胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化不稳定斑块的应用价值,以期临床工作提供参考。

常规超声具有操作简便、检查无创且安全快速等特点,对颈动脉狭窄程度的敏感性较强,可有效评估颈动脉斑块性质。本研究常规超声检查显示,不稳定斑块组颈动脉重度狭窄和完全闭塞、斑块表面不规则、有钙化结节、低回声区占比及斑块厚度均显著高于稳定斑块组(均 $P<0.05$)。由于不稳定斑块中巨噬细胞释放金属蛋白酶产生的自溶作用导致斑块纤维帽破裂,使斑块表面凹凸不平,而在斑块核心区大量的胆固醇不断增加促使胆固醇结晶,进而增加斑块厚度甚至发生破裂风险。有学者^[19]认为颈动脉粥样硬化斑块的高度钙化并不一定与斑块的易损性相关;而本研究不稳定斑块组中有钙化结节占比较高,可能与钙化斑块特征不同有关,其中多发性钙化、混合型钙化与富脂坏死核及斑块内出血密切相关,二者均是不稳定斑块的标志性改变^[20]。此外,有研究^[21]认为 IMT 越厚,斑块越不稳定,发生急性脑梗死的风险就越大;本研究中,不稳定斑块组与稳定斑块组 IMT 比较差异无统计学意义,可能与样本量过少及人为因素的干扰有关,且超声图像质量也可能有一定影响,测量相对较薄的 IMT 时可能产生一定误差,测量相对较厚的 IMT 时则更准确。虽然常规超声可以通过以上特征对不稳定斑块进行判断,但受检查医师的主观判断影响较大,鉴别斑块内成分能力较差,对斑块稳定性的判断有一定局限,缺乏定量评价指标。

CEUS 技术主要是通过血管内注射造影剂,增强动脉血流的多普勒信号强度及提高多普勒信噪比,从而清楚、动态显示微循环灌注情况。造影剂微泡直径接近于红细胞,有类似于红细胞的血流动力学特征,可作为血流示踪剂,观察斑块内血流灌注情况,了解斑块内新生血管情况。本研究 CEUS 检查显示,不稳定斑块组新生血管分级Ⅲ、Ⅳ级占比显著高于稳定斑块组($P<0.05$),说明高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化不稳定斑块内的微血管更为丰富。研究^[15]证实颈动脉粥样硬化斑块的微血管密度越丰富,斑块越不稳定。虽然 CEUS 可通过评估高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化斑块内的新生血管情况,判断斑块稳定性,但是该技术目前尚无统一评估标准,且对检查医师的操作手法和仪器的敏感性也有一定要求,仍属于定性、半定量检测方法。近年来 UE 作为超声成像新技术,主要用于评价组织的硬度,从而间接评估斑块的易损性。由于不同组织

成分斑块的弹性图颜色构成不同,钙化斑块全部呈蓝色,混合性斑块为蓝绿相间,软斑块为黄绿色或以绿色为主。本研究 UE 检查显示,不稳定斑块组弹性评分显著高于稳定斑块组($P<0.05$),说明不稳定斑块中混合斑块比例较高。然而有研究^[22]认为,虽然弹性评分能较好地反映斑块硬度,但在一定程度上易受测量者主观因素的影响,属半定量分析。因此,在临床应用中还需要结合其他特征进行评估。

为了进一步提高对高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化不稳定斑块的诊断效能,本研究将不同检查方式进行联合诊断,结果表明,常规超声、CEUS 及 UE 联合诊断的曲线下面积(0.943)、准确率(0.950)、敏感性(0.969)和特异性(0.929)均较其单独应用高(均 $P<0.05$)。表明三者联合诊断可对高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化斑块特征及定量参数进行分析,诊断效能更高。

综上所述,常规超声、CEUS 及 UE 联合应用对高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化斑块具有一定的诊断价值。但本研究仅纳入弹性评分,且样本量相对较少,后续将加入其他定量参数,扩大样本量进一步完善该研究。

参考文献

- [1] 冯芜若,许莹,虞文魁,等.急性缺血性脑卒中患者血清 miR-124、miR-134 表达与病情严重程度及炎症反应的关系研究[J].现代生物医学进展,2021,21(9):1751-1754.
- [2] 孔令堃,李亚玉,曲青霞,等.外周动脉斑块超声评估数据联合常规临床危险因素预测冠状动脉粥样硬化[J].临床超声医学杂志,2020,22(8):566-570.
- [3] Fedak A, Chrzan R, Chukwu O, et al. Ultrasound methods of imaging atherosclerotic plaque in carotid arteries: examinations using contrast agents[J]. J Ultrason, 2020, 20(82): 191-200.
- [4] Zhang Y, Cao J, Zhou J, et al. Plaque elasticity and intraplaque neovascularisation on carotid artery ultrasound: a comparative histological study[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021, 62(3): 358-366.
- [5] 姚利和,刘永铭,陈军,等.不同年龄组颈动脉粥样硬化危险因素差异性分析[J].兰州大学学报(医学版),2020,46(6):67-72.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1): 24-56.
- [7] 胡大一,徐希平.有效控制“H型”高血压——预防卒中的新思路[J].中华内科杂志,2008,47(12):976-977.
- [8] 中国医师协会超声医师分会.血管超声检查指南[J].中华超声影像学杂志,2009,18(10):911-920.
- [9] 孙由静,任俊红.超声造影对颈动脉粥样硬化斑块稳定性评估的研究进展[J].中国心血管杂志,2018,23(4):354-356.
- [10] 王琦,闫国珍.颈动脉粥样硬化斑块 CEUS 研究进展[J].中国医学影像技术,2019,35(4):622-624.
- [11] 陈金丽,叶晓燕,楼阿丽.超声造影对颈动脉狭窄患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的评估价值[J].重庆医学,2020,49(7): 1097-1101.
- [12] Schmidt C, Fischer T, Rückert RI, et al. Identification of neovascularization by contrast-enhanced ultrasound to detect unstable carotid stenosis[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175331.
- [13] 孟玫,焦健.超声弹性成像技术对早期颈动脉粥样硬化斑块的评估分析[J].武警后勤学院学报(医学版),2021,30(3):39-41.
- [14] 陈旭兰,吴小伟,蔡伟.超声弹性成像技术评估急性脑梗死颈动脉粥样硬化斑块稳定性[J].武警医学,2020,31(5):426-429.
- [15] Di Leo N, Venturini L, de Soccio V, et al. Multiparametric ultrasound evaluation with CEUS and shear wave elastography for carotid plaque risk stratification[J]. J Ultrasound, 2018, 21(4):293-300.
- [16] Woo SY, Joh JH, Han SA, et al. Prevalence and risk factors for atherosclerotic carotid stenosis and plaque: a population-based screening study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(4): e5999.
- [17] Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1): 231.
- [18] Li B, Li Y, Xu S, et al. A comprehensive association analysis between homocysteine metabolic pathway gene methylation and ischemic stroke in a Chinese hypertensive population[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(3): e23689.
- [19] Pini R, Faggioli G, Fittipaldi S, et al. Relationship between calcification and vulnerability of the carotid plaques[J]. Ann Vasc Surg, 2017, 44(5):336-342.
- [20] Xu X, Hua Y, Liu B, et al. Correlation between calcification characteristics of carotid atherosclerotic plaque and plaque vulnerability[J]. Ther Clin Risk Manag, 2021, 17(12):679-690.
- [21] 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.
- [22] 沈玥,蔡爱露.超声弹性成像技术在颈动脉粥样硬化斑块中的应用进展[J].医学综述,2018,24(17):3482-3486.

(收稿日期: 2022-01-07)