

论 著

超声造影与CTA评估阿托伐他汀对颈动脉斑块新生血管的治疗效果*

1. 北京大学深圳医院超声影像科
2. 北京大学深圳医院神经内科
3. 北京大学深圳医院医学影像科
(广东 深圳 518036)

韩燕妮¹ 钟洁愉¹ 董理聪¹
孙德胜¹ 易黎² 周雯³

【摘要】目的 使用超声造影及CTA评估阿托伐他汀对于颈动脉软斑块新生血管的治疗效果。**方法** 所有患者规律服用20mg/d阿托伐他汀治疗,利用血脂检查、常规超声、超声造影及CTA进行治疗前后相关指标的评估。**结果** 共入选34例患者,治疗后斑块积分、增强强度(EI)、曲线下面积(AUC)及增强后斑块的CT值与治疗前差异均有统计学意义($P<0.05$),并且治疗后6个月的斑块积分、增强强度(EI)、曲线下面积(AUC)及增强后斑块的CT值与治疗前3个月差异也均有统计学意义($P<0.05$)。各组均未出现终点事件及严重不良反应。**结论** 超声造影及CTA可以用于评价颈动脉粥样斑块的临床风险及他汀类药物的治疗效果。

【关键词】 颈动脉; 斑块; 超声造影; CTA; 阿托伐他汀

【中图分类号】 R543.4

【文献标识码】 A

【基金项目】 2014年深圳市科技计划项目,项目编号: JCYJ20140415162543009

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.02.010

通讯作者: 周雯

The Effect of Atorvastatin on Carotid Plaque Neovascularization by Contrast-Enhanced Ultrasound and CTA*

HAN Yan-ni, ZHONG Jie-yu, DONG Li-cong, et al., Department of Imaging, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

[Abstract] Objective To evaluate the efficacy of atorvastatin in the treatment of carotid plaque neovascularization by contrast-enhanced ultrasonography(CEUS) and CTA. **Methods** All patients were treated with atorvastatin (20 mg/d) regularly. Blood lipid, routine ultrasound, CEUS and CTA were used to evaluate the relative indexes before and after treatment. **Results** 34 patients were enrolled. The plaques score, the intensity of enhancement (EI), the area under the curve (AUC) and CT value significantly decreased after treatment ($P<0.05$). And there were significant differences in plaque score, intensity of enhancement (EI), area under the curve (AUC), and plaque CT value at 6 months after the treatment, than those at 3 months after treatment. No end-point events or serious adverse events were observed in each group. **Conclusion** Ultrasonography and CTA can be used to evaluate the clinical risk of carotid atherosclerotic plaques and the therapeutic effect of statins.

[Key words] Carotid Arteries; Plaques; CEUS; CTA; Atorvastatin

颈动脉粥样硬化形成是导致脑梗死的主要原因之一,脑梗死的发生与斑块的稳定性关系密切。近年来的研究已经证实,斑块内新生血管可诱发斑块内出血和斑块破裂及其并发症的发生,是斑块不稳定的一个重要因素^[1-2]。

他汀类降脂药是目前临床上用以稳定软斑的主要药物之一,在降低血脂的同时,也可以改善血管内皮功能、抗血栓、抑制血管以及具有抗氧化作用,能够稳定斑块,预防斑块破裂、出血及血栓形成^[3]。阿托伐他汀是临床上最常用的他汀类药物之一^[4]。

超声造影(Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS)对于活体颈动脉斑块内新生血管的检测具有很高的敏感性,而且具有定量评价的功能,国内已经报道^[1,5]。新生血管在斑块内的密度及分布存在着一定的差异^[1,6],超声造影可检测及量化斑块内的新生血管。多层螺旋CT血管造影(Multislice Spiral CT Angiography, MSCTA)具有良好的密度分辨率和空间分辨率,且扫描速度快、时间短,可用于对颈动脉粥样硬化斑块的分析^[7]。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2014年5月至2015年11月间在我院就诊的伴有颈动脉粥样斑块的患者共34例。其中男性患者31例,女性患者3例,年龄范围43~72岁,平均年龄(59.5 ± 13.7)岁。颈动脉超声检查发现有颈动脉软斑块(斑块内部回声低于管壁回声),且未服用他汀类药物或停药该药达2个月以上者,纳入本研究。排除斑块所在管腔狭窄率达65%以上且有外科治疗指征者,急性心、肝、肾功能损害者,急性脑出血,有不稳定性心绞痛病史者,酮症酸中毒者及患有自身免疫性疾病者,妊娠期及哺乳期患者,以及有超声造影禁忌症患者。

1.2 仪器与方法

降脂治疗：所有患者均给予20mg/d剂量的阿托伐他汀(立普妥, 20mg/片, 辉瑞制药有限公司)口服治疗6个月；治疗期间给予饮食控制、降血压、控制血糖、常规服用抗血小板药等治疗。

常规超声及超声造影检查：采用Philips EPIQ5型彩色多普勒超声诊断系统, L9-3高频线阵控头。

患者取仰卧位, 头偏向一侧, 充分暴露颈部。常规超声检查双侧颈动脉的斑块情况, 如存在多个斑块时则择取斑块最大厚度者。在管腔短轴切面上测量斑块的厚度, 在管腔长轴切面测量斑块面积。计算斑块积分(采用Crouse的方法, 不考虑斑块长度, 累加双侧颈动脉各孤立斑块的厚度)。参照中国医师协会超声医师分会最新版的《血管超声检查指南》细则, 软斑定义为斑块内回声低于管壁回声者。本研究选取颈总动脉分叉处及颈内动脉起始段厚度2.0mm以上的软斑块进行超声造影检查。

造影机械指数(MI)调节为0.08~0.15, 焦点设置在颈动脉后方, 仪器设置好后探头位置在每例患者的检查中保持不变。采用SonoVue(含六氟化硫59mg, 意大利Bracco公司)与5.0mL生理盐水配制造影剂, 用量为2.0ml, 采用团注法经肘部浅静脉注入。注射造影剂的同时, 仪器同步记时, 并存储动态图像, 观察2~3min, 直至造影剂排空为止。必要时可重复造影检查, 两次造影间隔时间 ≥ 15 min。通过造影软件对斑块进行TIC曲线(Time-Intensity Curve, 时间-强度曲线)分析, 定量分析斑块内的血流灌注情况, 参数包括有造影剂到达时间, 达峰时

间(Peak of time)、峰值强度(Peak Intensity)、增强强度(EI, Enhanced Intensity)、曲线下面积(AUC)等。

CT检查：使用Siemens 64层螺旋CT机, 造影剂采用优维显。患者取仰卧位, 肩部尽量下垂, 扫描时嘱患者避免吞咽动作。探测器排列 64×0.625 , 准直器宽度0.625mm, 层厚1.0mm, 间距0.4mm, 采集矩阵 512×512 , 电压120kV。经右侧肘正中静脉高压注射对比剂。采用后处理工作站EDW进行重建, 根据观察结构的不同选择最大密度投影(MIP)、多平面重组(MPR)、曲面重组(CPR)和容积再现(VR), 对图像进行切割、旋转、阈值去除, 使血管显示清晰。测量颈动脉管壁厚度(CAWT), 斑块的大小以及增强后的CT值。

血脂检测：分别于治疗前及治疗后3个月进行血脂检测。抽血前3天禁高脂饮食, 禁食12小时以后抽取静脉血, 测定低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)。

治疗6个月以后重复以上血脂检测及常规超声检查, 并对同一个部位的同一个斑块进行超声

造影检查以及CT增强血管造影检查。

1.3 统计学分析 对比用药前后上述指标的差异, 确定不同性质斑块合适的用药剂量。具体：用SPSS 23.0软件包对数据进行处理。所有计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 对造影参数如增强强度、曲线下面积, 斑块积分以及CTA的斑块CT值, 进行两个独立样本均值的t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在本研究中, 斑块病例数共34例。整个研究过程中各组均未出现终点事件及严重不良反应。服用阿托伐他汀类药前后, 血脂水平比较见表1, 治疗3个月及6个月后患者血清TC、TG和LDL-C均较治疗前明显减低($P < 0.05$), 但TG治疗后6个月与3个月之间比较差异无统计学意义, TC及LDL-C治疗后6个月与3个月间比较差异有显著统计学意义。

治疗前后常规超声、超声造影及CTA的参数比较见表2。治疗后斑块积分、增强强度(EI)、曲线下面积(AUC)及增强后斑块的CT值与治疗前差异均有统计学意义($P < 0.05$), 并且治疗后6个月的斑块积分、增强强度(EI)、曲线

表1 颈动脉斑块患者降脂治疗前后血脂水平变化

组别	TC ($\mu\text{mol/L}$)	TG ($\mu\text{mol/L}$)	LDL-C ($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	5.89 $\pm$ 1.15	2.69 $\pm$ 0.71	4.1954 $\pm$ 0.357
治疗后3个月	5.34 $\pm$ 1.01*	1.97 $\pm$ 0.44*	3.8965 $\pm$ 0.394*
治疗后6个月	4.81 $\pm$ 0.89*#	1.75 $\pm$ 0.49*	3.6965 $\pm$ 0.382*#

注：*与治疗前比较 $P < 0.05$ ；#与治疗后3个月比较 $P < 0.05$

表2 颈动脉斑块患者降脂治疗前后常规超声、超声造影及CTA相关指标变化

组别	斑块积分	增强强度(EI)	曲线下面积(AUC)	增强CT值
治疗前	2.133 $\pm$ 0.48	69.31 $\pm$ 6.33	839 $\pm$ 45.79	118.56 $\pm$ 37.13
治疗后3个月	1.909 $\pm$ 0.41*	48.32 $\pm$ 5.39*	648 $\pm$ 42.33*	97.24 $\pm$ 31.33*
治疗后6个月	1.624 $\pm$ 0.33*#	41.78 $\pm$ 4.11*#	517 $\pm$ 30.12*#	78.34 $\pm$ 30.29*#

注：*与治疗前比较 $P < 0.05$ ；#与治疗后3个月比较 $P < 0.05$

下面积(AUC)及增强后斑块的CT值与治疗3个月差异也均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

近年来的研究发现斑块内新生血管可诱发斑块内出血和斑块破裂及其并发症的发生,是斑块不稳定的一个重要因素^[5]。动脉粥样硬化斑块内新生血管的生成,促使斑块体积不断增大,逐渐降低了血管壁的氧弥散能力,加速了新生血管的进一步生成。最终,斑块出现脱落,导致症状性脑血管疾病的发生。超声造影对活体颈动脉斑块内新生血管的检测具有很高的敏感性,而且具有定量评价的功能^[1,8-9]。国内外学者通过将颈动脉斑块超声增强密度分级,并有手术标本进行组织学分析验证,发现增强分级与斑块内新生血管密度相关^[10]。

本研究结果表明,随着他汀类降脂药治疗疗程的延长,在血脂下降的同时,常规超声可以观察到斑块厚度减小,斑块积分也减小,而在超声造影下,几乎所有的病例均能够观察斑块内增强较治疗前明显减少,部分肩部增强在治疗后出现消退或消失。同时,我们的研究表明,血脂的下降与斑块内新生血管并不是完全同步,有8个病例(23.5%)在治疗后3个月血脂出现明显下降,但斑块的超声造影表现与治疗前并没有明显的差异,而在治疗6个月以后,超声造影下的斑块增强较治疗前明显减少。说明斑块的新生血管的改变较血脂的下降滞后,不可使用血脂来推测斑块的稳定性,而超声造影则能够直接观察到斑块内新生血管的情况。因此,使用超声造影可以评估颈动脉硬化斑块内新生血管的情况,

同时也可以评估他汀类药物的治疗效果。

国内外已有不少文献报道CTA可用于对颈动脉粥样硬化斑块进行评价^[7,11-13],但还没有文献报道CTA用于评价颈动脉粥样硬化斑块内的新生血管情况。本研究主要通过测量斑块增强后的CT值来评价斑块内的新生血管,随着他汀类降脂药治疗疗程的延长,斑块增生后的CT值也随之降低,反映出斑块内的新生血管随着血脂的下降而降低,从而可以用CTA评估斑块内新生血管的情况,以及评估斑块的稳定性。有研究报道称,CT阈值 $< 50\text{HU}$ 为脂质成分为主,CT值 $> 50\text{HU}$ 且 $< 130\text{HU}$ 为纤维组织成分为主,CT值 $> 130\text{HU}$ 为钙化成分为主。本研究中所有病例均为纤维组织成分为主,降脂治疗6个月后,所有斑块厚度都有所变薄,有3个斑块(8.8%)密度反而较治疗前有所增强,出现钙化表现。表明单纯使用硬化斑块在CTA下的增强强度情况并不能完全体现出降脂后斑块的变化情况,更合适全面的评价指标尚待进一步研究。

参考文献

- [1] Huang, P. T., et al., Assessment of neovascularization within carotid plaques in patients with ischemic stroke[J]. World J Cardiol, 2010, 2(4): 89-97.
- [2] Virmani, R., 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.
- [3] 王德河, 王斯. 他汀类药物治脂血症的研究进展[J]. 临床荟萃, 2012(17): 1562-1564.
- [4] 杨玲, 薛世荣. 不同剂量阿托伐他汀对无症状颈动脉斑块消退作用比较

[J]. 广东医学, 2008, 29(6): 1041-1043.

- [5] 黄品同, 黄福光, 孙海燕, 等. 超声造影对颈动脉粥样硬化斑块内新生血管的血流动力学研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2007, 16(1): 40-42.
- [6] Lukanova, D. V., et al., The Accuracy of Noninvasive Imaging Techniques in Diagnosis of Carotid Plaque Morphology[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2015, 3(2): 224-230.
- [7] 张丽, 沈加林, 韩立新, 等. 颈动脉斑块成分及性质的CT增强血管造影分析[J]. 临床放射学杂志, 2010, 29(10): 1315-1319.
- [8] Li, C., et al., Quantification of carotid plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound with histopathologic validation[J]. Ultrasound Med Biol, 2014, 40(8): 1827-1833.
- [9] Dunmore, B. J., 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.
- [10] 易黎, 冯森玲, 钟洁愉. 超声造影评价阿托伐他汀对颈动脉斑块内新生血管的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2012, 7(2): 119-123.
- [11] 杨晓燕, 胡元明, 魏玮, 等. 64层螺旋CT血管造影及超声造影评价颈动脉斑块[J]. 中国医学影像学杂志, 2012, 20(6): 472-474, 480.
- [12] 相波, 丁晓洁, 王晓青, 等. CTA对脑梗死伴颈动脉狭窄患者脑血流动力学改变评估作用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(1): 26-29.
- [13] 彭磊, 崔巍, 王玉东, 等. 64层螺旋CTA评价颅颈部动脉狭窄的临床研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2010, 8(1): 17-21.

(本文编辑: 张嘉瑜)

【收稿日期】2017-01-04