

## Contrast-enhanced ultrasound quantitative analysis of carotid plaque for predicting recurrence of ischemic stroke

WEI An, ZHANG Yanyin, PI Yani, YANG Ziyi, TANG Zhenhua\*

(Second Department of Ultrasound, Hunan Provincial People's Hospital, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) quantitative analysis of carotid plaque neovascularization in predicting recurrence of ischemic stroke (IS). **Methods** CEUS was performed on 150 patients with the first clinical diagnosed IS and carotid artery plaque. Then the patients were divided into recurrent group ( $n=64$ ) and non-recurrent group ( $n=86$ ) according to IS recurred or not during 12 months' follow-up. The general data and related parameters, including initial increase time, peak time, baseline intensity, peak intensity, enhancement intensity (EI), rise time, slope and intensity ratio (Ratio) of CEUS time-intensity curve (TIC) were compared between groups, and the risk factors of IS recurrence were analyzed. ROC curve method was used to analyze the diagnostic efficacy of TIC related parameters for predicting IS recurrence. **Results** Significant differences of age, hypertension, peak intensity, EI value, slope and Ratio were found between groups (all  $P<0.05$ ). EI value, Ratio and hypertension were independent risk factors for IS recurrence (all  $P<0.05$ ). AUC of EI value and Ratio for predicting IS recurrence was 0.81 and 0.80, respectively ( $Z=1.13, P=0.26$ ). **Conclusion** CEUS could effectively detect the neovascularization and density of carotid artery plaques, having certain reference value for predicting IS recurrence.

**[Keywords]** brain infarction; carotid plaque; forecasting; ultrasonography; contrast-enhanced ultrasound

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.02.009

## 超声造影定量分析颈动脉斑块预测缺血性脑卒中复发

危安, 张艳银, 皮雅妮, 阳仔怡, 唐振华\*

(湖南省人民医院 湖南师范大学附属第一医院超声二科, 湖南长沙 410005)

**[摘要]** **目的** 探讨超声造影(CEUS)定量分析颈动脉斑块新生血管预测缺血性脑卒中(IS)复发的价值。**方法** 对150例首次临床诊断IS且伴颈动脉斑块患者行CEUS,根据随访12个月是否出现IS复发分为复发组( $n=64$ )和未复发组( $n=86$ );比较2组一般资料及CEUS时间-强度曲线(TIC)相关参数,包括始增时间、峰值时间、基线强度、强度峰值、增强强度值(EI)、上升时间、斜率及强度比值(Ratio)的差异,分析IS复发危险因素;采用ROC曲线法分析TIC相关参数预测IS复发的诊断效能。**结果** 复发组患者年龄、高血压、斑块强度峰值、EI值、斜率及Ratio值与未复发组差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。EI值、Ratio值和高血压为IS复发的独立危险因素( $P$ 均 $<0.05$ )。EI值、Ratio值预测IS复发的AUC分别为0.81、0.80( $Z=1.13, P=0.26$ )。**结论** CEUS能有效检出颈动脉斑块内新生血管及其密度,对预测IS复发有一定参考价值。

**[基金项目]** 湖南省科技创新计划项目(2017SK50506)、湖南省卫生计生委科研计划课题项目(B20180433)、长沙市指导性科技计划项目(ZD1702032)。

**[第一作者]** 危安(1976—),女,湖南长沙人,硕士,主任医师。研究方向:超声引导下介入诊断与治疗。E-mail: weian1976@163.com

**[通信作者]** 唐振华,湖南省人民医院 湖南师范大学附属第一医院超声二科,410005。E-mail: 37994907@qq.com

**[收稿日期]** 2020-06-11 **[修回日期]** 2020-11-09

[关键词] 脑梗死;颈动脉斑块;预测;超声检查;超声造影

[中图分类号] R543; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2021)02-0100-05

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)为最常见的脑卒中类型,占比达 70%~80%<sup>[1]</sup>。与初发脑卒中相比,复发脑卒中所致后遗症更明显,患者出现长期瘫痪和认知障碍的概率更高<sup>[2]</sup>。颈动脉粥样硬化斑块是 IS 的独立危险因素,除引起管腔狭窄外,不同性质斑块对于脑卒中发病的作用不尽相同<sup>[3]</sup>。斑块内存在新生血管可作为诊断易损斑块的重要依据<sup>[4]</sup>。颈动脉超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)不仅可实时观察斑块内新生血管灌注,亦可定量评估新生血管密度。本研究观察 CEUS 时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)定量分析颈动脉斑块新生血管密度预测 IS 复发风险的价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 8 月—2019 年 2 月 150 例于湖南省人民医院接受治疗的初发 IS 患者。纳入标准:①根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[5]</sup>诊断 IS,发病时间<14 d;②颈动脉彩色多普勒超声示均存在颈动脉斑块,且斑块整体为低回声或以低回声为主(>80%),最大厚度 $\geq 2$  mm;③患者配合完成 12 个月随访。排除标准:①脑部占位病变、颅内血管畸形、脑出血及心源性缺血性脑卒中;②心、肺功能不全等严重疾病,意识不清、不能配合检查;③溃疡及活动性斑块;④造影剂过敏。

1.2 仪器与方法 采用 Hitachi Aloka Arietta 70 型超声诊断仪,L2-12 线阵探头,频率 2.0~12.0 MHz,观察斑块回声、形态、纤维帽完整性及是否存在溃疡等。选取最厚的低回声斑块或低回声为主混合回声斑块,于长轴切面和横轴切面分别测量斑块长度和厚度。取最大长轴切面,机械指数(mechanical index, MI)<0.07,焦点位于动脉后壁深约 0.5 cm 处,切换至造影模式,经肘静脉迅速团注造影剂声诺维(Bracco 公司)1.5 ml,并跟注 5.0 ml 0.9%氯化钠注射液,之后启动计时器同步记录动态视频 90 s,应用软件尽量避开斑块内强回声区手动勾画斑块 ROI。于相同水平面颈动脉管腔内取大小形态与之一致的 ROI 作为对比,获得 TIC 定量分析颈动脉斑块新生血管密度相关参数,即始增时间(造影剂开始进入斑块和颈动脉目标管腔的时间)、峰值时间(斑块和颈动脉内造影剂浓度达最高时对应的的时间)、基线强度(造影剂未注射时对应的基础强度值)及强度峰值(造影剂浓度最高时对应的强度值),计算增强强度(enhancement intensity, EI, EI=

强度峰值-基线强度)、上升时间(峰值时间-始增时间)、斜率(EI/上升时间)及强度比值(Ratio,斑块 EI/颈动脉管腔 EI)。

记录患者一般资料[年龄、性别、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)评分]及脑血管疾病危险因素(高血压、高血脂、冠心病及糖尿病史和吸烟、饮酒史),将 NIHSS 评分 $\leq 3$  分定义为小卒中<sup>[6]</sup>。

通过电话追踪、门诊及住院病例系统随访 12 个月,根据是否存在新发 IS 分为复发组和未复发组。复发标准<sup>[7]</sup>:①初次 IS 诊断明确;②初次 IS 症状和体征平稳或改善后,临床确定出现新的神经系统缺损的定位体征或原有症状加重,头部 CT 或 MRI 等影像学检查证实出现新的缺血病灶。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计分析软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以频数表示,组间比较行  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 回归分析观察 IS 复发的影响因素。采用 Medcalc 19 软件绘制 TIC 相关参数预测 IS 复发 ROC 曲线,评价其诊断效能,采用德隆检验比较 AUC。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组间一般资料比较 复发组 64 例,男 38 例,女 26 例,年龄 53~83 岁,平均(70.8 $\pm$ 8.1)岁,NIHSS 评分 0~23 分,平均(8.79 $\pm$ 3.04)分,其中 22 例为小卒中;未复发组 86 例,男 52 例,女 34 例,年龄 43~87 岁,平均(65.5 $\pm$ 10.3)岁,NIHSS 评分 0~17 分,平均(8.65 $\pm$ 3.48)分,其中 32 例为小卒中。2 组患者性别( $\chi^2 = 0.02, P = 0.89$ )、NIHSS 评分( $t = 0.30, P = 0.77$ )及小卒中( $t = 0.13, P = 0.72$ )差异均无统计学意义,而复发组年龄高于未复发组( $t = 3.42, P < 0.01$ )。

2.2 2 组间脑血管疾病危险因素比较 复发组高血压占比高于未复发组( $\chi^2 = 6.45, P = 0.01$ ),其余组间脑血管疾病危险因素差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

2.3 2 组颈动脉斑块 CEUS 参数比较 CEUS 及 TIC 分析结果显示,复发组斑块强度峰值、EI 值、斜率、Ratio 值均高于未复发组( $P$  均  $< 0.05$ ),组间始增时间、基线强度和峰值时间差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 2 及图 1。

表 1 IS 复发组与未复发组间脑血管疾病危险因素比较[例(%)]

组别	高血压史	冠心病史	糖尿病史	高血脂史	吸烟史	饮酒史
复发组(n=64)	57(89.06)	24(37.50)	25(39.06)	33(51.56)	18(28.13)	9(14.06)
未复发组(n=86)	62(72.09)	22(25.58)	34(39.53)	37(43.02)	24(27.91)	15(17.44)
$\chi^2$ 值	6.45	2.45	0.01	1.08	<0.01	0.32
P 值	0.01	0.12	0.91	0.30	0.98	0.58

表 2 IS 复发组与未复发组间斑块 CEUS 参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	始增时间(s)	峰值时间(s)	基线强度(LeV)	强度峰值(LeV)	EI 值(LeV)	斜率(LeV/s)	Ratio 值
复发组(n=64)	18.99±5.45	29.93±9.88	3.74±3.69	30.91±17.13	27.09±15.92	3.08±2.15	0.19±0.12
未复发组(n=86)	17.59±5.83	28.38±11.18	3.00±3.51	13.94±9.50	10.94±7.91	1.44±1.29	0.08±0.06
t 值	1.49	0.88	1.26	7.09	7.46	5.40	6.72
P 值	0.14	0.38	0.21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

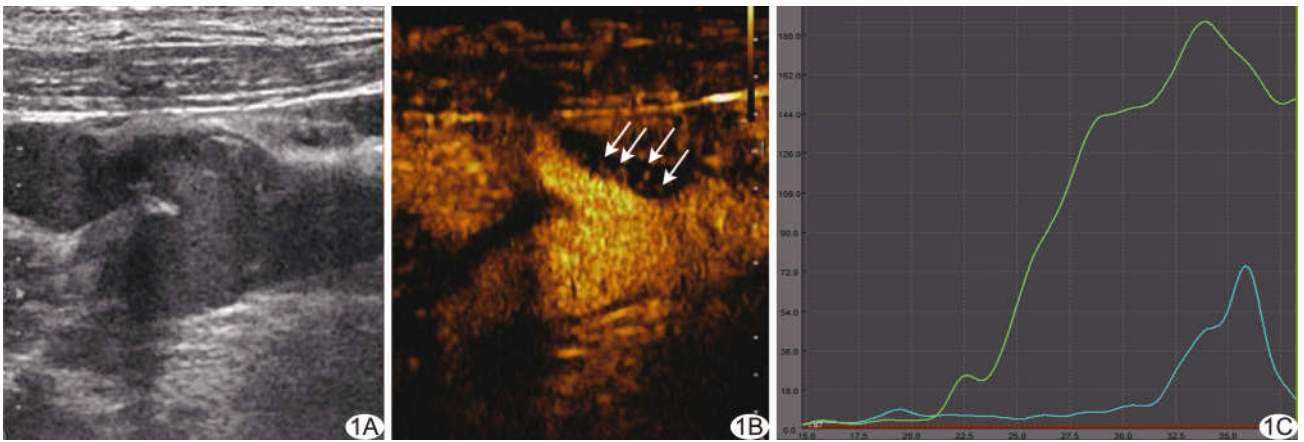


图 1 患者男,79 岁,IS A. 颈动脉斑块常规超声声像图; B. CEUS 图显示颈动脉斑块内新生血管(箭); C. TIC

2.4 Logistic 回归分析 将 2 组一般资料、脑血管疾病危险因素及 CEUS 相关参数纳入单因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、高血压、EI 值、Ratio 值、斜率是 IS 复发的影响因素( $P$  均<0.05),见表 3。将上述组间差异存在统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,EI 值、Ratio 值及高血压是 IS 复发的独立危险因素( $P$  均<0.05),见表 4。

2.5 诊断效能 以 EI 值 = 23.00 LeV 和 Ratio 值 = 0.12 为截断值,预测 IS 复发的敏感度、特异度分别为 64.06%、94.19% 和 70.31%、88.37%,相应的 AUC 为 0.81 和 0.80 ( $Z = 1.13, P = 0.26$ ),见表 5 及图 2。

表 3 IS 复发的单因素 Logistic 回归分析结果

参数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	$\beta$ 值	95%CI
年龄	0.02	10.30	<0.01	1.06	0.06	(1.02, 1.10)
NIHSS 评分	0.05	1.74	0.19	0.93	0.84	(0.84, 1.04)
高血压	0.47	6.04	0.01	3.15	1.15	(1.26, 7.87)
糖尿病	0.76	10.38	0.12	0.09	2.44	(0.02, 0.39)
冠心病	0.70	0.77	0.38	0.54	0.61	(0.14, 2.12)
高血脂	0.61	3.56	0.06	3.17	1.15	(0.96, 10.49)
吸烟	0.98	2.64	0.10	0.21	1.59	(0.30, 1.39)
饮酒	0.84	0.70	0.40	2.01	0.69	(0.39, 10.31)
EI 值	0.02	35.56	<0.01	1.12	0.12	(1.08, 1.17)
Ratio 值	0.42	43.21	<0.01	16.15	2.78	(7.05, 37.01)
斜率	0.14	20.36	<0.01	1.89	0.64	(1.43, 2.49)
始增时间	0.73	1.07	0.30	0.93	0.08	(0.81, 1.07)
峰值时间	0.04	0.17	0.68	1.02	0.02	(0.94, 1.10)

表 4 IS 复发的多因素 Logistic 回归分析结果

参数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	$\beta$ 值	95%CI
年龄	0.02	3.45	0.06	1.05	0.05	(1.00, 1.10)
高血压	0.64	7.05	0.01	5.39	1.68	(1.55, 18.69)
EI 值	0.03	5.39	0.02	1.08	0.08	(1.01, 1.16)
Ratio 值	0.69	3.45	0.04	3.62	1.29	(0.93, 14.02)
斜率	0.19	0.32	0.58	1.11	0.11	(0.77, 1.61)

表 5 EI 值和 Ratio 值预测 IS 复发的 ROC 曲线结果

参数	截断值	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	准确率(%)	P 值
EI 值	23.00	0.81	(0.74, 0.89)	64.06	94.19	81.33	<0.01
Ratio 值	0.12	0.80	(0.72, 0.87)	70.31	88.37	80.00	<0.01

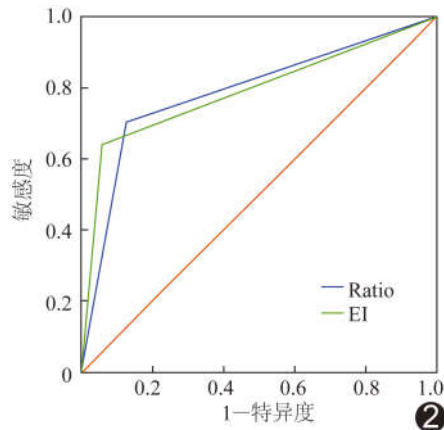


图 2 EI 值、Ratio 值预测 IS 复发的 ROC 曲线

将 EI 值( $>23.00$  LeV)、Ratio 值( $>0.12$ )作为自变量,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 EI 值 $>23.00$  LeV 和 Ratio 值 $>0.12$  时 IS 复发风险显著提高( $OR=7.54, 4.19, P$  均 $<0.05$ )。

### 3 讨论

颈动脉粥样硬化斑块是发生 IS 的重要危险因素<sup>[8]</sup>。相比斑块致管腔狭窄程度,斑块稳定性对 IS 影响更大<sup>[9]</sup>。常规超声可根据斑块回声、形态、大小、纤维帽完整性等评估其稳定性,是颈动脉斑块的首选筛查方法。研究<sup>[10-11]</sup>发现,病理性新生血管易诱发炎症细胞聚集,导致斑块破裂出血,是斑块不稳定的重要标志。CEUS 对病变组织微循环改变比较敏感,是无创检测斑块内新生血管的重要方法。

本研究通过 TIC 定量分析颈动脉斑块内新生血管密度,探讨其预测颈动脉斑块患者复发 IS 的价值;复发组与未复发组间 NIHSS 评分及大、小卒中占比差异均无统计学意义,降低了首次 IS 神经功能损伤程度及治疗方式等因素对结果的影响。本研究结果显示,复发组 EI 值、Ratio 值均高于未复发组,且二者均为 IS 复发的独立危险因素,斑块 EI 值 $>23.00$  LeV、Ratio 值 $>0.12$  时 IS 复发风险显著提高,表明新生血管越丰富,IS 复发风险越大,提示 EI 值、Ratio 值可作为评估 IS 复发的指标;ROC 曲线结果显示,EI 值与 Ratio 值预测 IS 复发的效能相当,与邬午龙等<sup>[12]</sup>的研究结果相符。

既往研究<sup>[13]</sup>认为性别、吸烟史、冠心病史、糖尿病

史、血脂异常史及饮酒史等脑血管疾病危险因素均为 IS 初发的危险因素,而与 IS 复发无明显关系;随着年龄增加,血管机能逐渐减退,管壁弹性减低,脆性增加。本研究复发组年龄高于未复发组,而性别、吸烟史、冠心病史、糖尿病史、高脂血症史及饮酒史组间差异无统计学意义。高血压是脑血管疾病危险因素之一<sup>[14]</sup>。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,高血压病史是 IS 复发的影响因素( $OR=5.39$ ),与既往研究<sup>[15]</sup>结果相符,原因在于持续血压控制不良导致颅内小动脉管壁结构发生改变而诱发 IS。

本研究存在的局限性:① TIC 定量分析评价混合回声和高回声斑块的价值有限,易受斑块内钙化影响;②本研究以最厚斑块而非导致 IS 复发的责任斑块为评估对象,易出现假阳性结果,但既往研究<sup>[16]</sup>表明最大斑块的稳定性与发生 IS 显著相关。

综上所述,颈动脉 CEUS 能客观、准确评价颈动脉斑块内新生血管密度,对预测 IS 复发有一定参考价值。

### [参考文献]

- [1] 邹莉,孟祥武.缺血性脑卒中可预防性危险因素的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(11):98-101,106.
- [2] OZA R, RUNDELL K, GARCELLANO M. Recurrent ischemic stroke: Strategies for prevention[J]. Am Fam Physician, 2017, 96(7):436-440.
- [3] BARADARAN H, AL-DASUQI K, KNIGHT-GREENFIELD A, et al. Association between carotid plaque features on CTA and cerebrovascular ischemia: A systematic review and meta-analysis [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2017, 38(12):2321-2326.
- [4] 杨德斌,姚晓华,王静,等.超微血流成像评价颈动脉斑块新生血管与缺血性脑卒中的关系[J].中国医学影像学杂志,2018,26(12):934-939.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [6] LI Z, WANG Y, ZHAO X, et al. Treatment effect of clopidogrel plus aspirin within 12 hours of acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(3):e003038.
- [7] 安雅臣,王玉浔,程焱.缺血性脑卒中复发模型的构建及其前瞻性预测分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(7):685-688.
- [8] SUN R, WANG L, GUAN C, et al. Carotid atherosclerotic

- plaque features in patients with acute ischemic stroke[J]. World Neurosurg, 2018, 112:e223-e228.
- [9] 栗静, 田婷, 石正洪, 等. 纤维蛋白原、C 反应蛋白及同型半胱氨酸与大动脉粥样硬化型卒中患者颈动脉易损性斑块的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(1):41-46.
- [10] HAQ S, MATHUR M, SINGH J, et al. Colour Doppler evaluation of extracranial carotid artery in patients presenting with acute ischemic stroke and correlation with various risk factors[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3):TC01-TC05.
- [11] LIU J, ZHU Y, WU Y, et al. Association of carotid atherosclerosis and recurrent cerebral infarction in the Chinese population: A meta-analysis [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13:527-533.
- [12] 邬午龙, 宋则周, 张艳明, 等. 超声造影评估颈动脉斑块新生血管分级预测脑梗死再发的 Logistic 回归模型分析[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2018, 15(1):43-47.
- [13] 张艳明, 宋则周, 傅燕飞, 等. 超声造影评估颈动脉斑块新生血管预测脑梗死再发[J]. 中国超声医学杂志, 2016, 32(2):97-100.
- [14] 王伟新, 刘明, 张秋兔, 等. 扩散峰度成像评估血压控制正常高血压患者脑实质微结构改变[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17(4):224-227.
- [15] 王锋, 李薇薇, 石学敏, 等. 首次脑梗死与复发性脑梗死危险因素分析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1):232-234.
- [16] SPENCE J D. Coronary calcium is not all we need: Carotid plaque burden measured by ultrasound is better [J]. Atherosclerosis, 2019, 287:179-180.

## 《中国介入影像与治疗学》投稿要求(一)

**1 总体要求** 文稿应具有科学性、先进性、创新性和可读性,力求重点突出,论点明确,资料详实,数据可靠,结构严谨,写作规范,表达准确,文字精炼。文稿撰写应遵照国家标准 GB 7713 科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式,GB 6447 文摘编写规则,GB 7714 文后参考文献著录规则;专家述评 4000 字左右,研究论著、综述类论文 5000 字左右,经验交流一般不超过 2500 字,个案报道不超过 1000 字。

**2 题目** 力求高度概括、言简意赅且能反映论文的主题,文题字数一般不超过 20 个汉字,尽量不设副标题,题目中尽量不使用阿拉伯数字开头。

**3 作者** 作者姓名标注在文题下方,按贡献大小顺序排列,投稿后作者署名及顺序不得随意修改或变更。具备下列条件者可列为作者:①参加选题、研究工作并能解释论文有关问题者;②起草或修改论文中关键性理论或主要内容者;③能对编辑部的修改意见进行核修,并最终同意该文发表者。对研究工作有贡献的其他人可在致谢中列出。通信作者姓名旁应上标加注“\*”号,其应对全文内容负责,还应具有对读者提出的质疑进行答辩的能力和义务。如有外籍作者,应征得本人同意,并附有本人签字。

**4 单位** 在作者的下一行写出单位的全称(具体到科室)、省市和邮政编码。署名作者分别在多个单位者,应分别写出各单位的全称(具体到科室),并用阿拉伯数字在对应的署名作者右上角标注。

**5 英文题目** 应简明扼要,便于检索,与中文题名内容上应一致,以不超过 10 个实词为宜。除已得到整个科技界或本行业科技人员公认的缩略词语外,不宜使用缩略词语。

**6 英文作者** 用汉语拼音拼写,姓前名后,姓氏全部大写,名首字母大写,双名首字母大写。例如:王小五,写为:WANG Xiaowu。依据《中国人名汉语拼音字母拼写规则》(国家标准编号:GB/28039-2011),姓氏“吕”的汉语拼音应为“LYU”。

**7 英文单位** 应与中文单位对应,按查阅本单位官方网站或咨询相关职能部门,规范英文单位名称。