

超声造影成像对重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者颈动脉斑块内新生血管的评估

俞飞虹, 许迪, 王剑翔*, 李明霞, 敬雷

南京医科大学第一附属医院超声诊断科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 利用超声造影成像技术评估重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)患者颈动脉斑块内新生血管的强化特征。方法: 选择42例确诊为重度OSAS的患者为试验组, 再选取33例无OSAS疾病史但有颈动脉斑块的患者为对照组。分别对两组患者进行颈动脉斑块超声造影, 测量造影后颈动脉斑块的最大厚度, 并对斑块内新生血管强化特征进行分级。用多导睡眠呼吸监测(polysomnograph, PSG)测得OSAS患者的睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)和最低脉氧饱和度(minimal pulse oxyhemoglobin saturation, miniSpO₂)等血氧饱和度相关指标, 并与斑块内新生血管强度(intraplaque neovascularization, IPN)之间进行相关回归分析。结果: 通过超声造影IPN定性分析发现, OSAS组颈动脉斑块以Ⅱ型(47.6%)为主, 对照组以Ⅰ型(63.6%)为主, 两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。OSAS组患者颈动脉斑块IPN与斑块边界呈正相关($r=0.395, P < 0.05$), 与miniSpO₂呈负相关($r=-0.448, P < 0.01$)。通过多元线性回归分析显示病例组中斑块边界、miniSpO₂是IPN($R^2=0.340, F=10.024, P < 0.001$)的独立预测因素。结论: 通过超声造影发现重度OSAS患者颈动脉斑块内新生血管具有较高的发生率, 对初步评估斑块的稳定性提供相关临床价值。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 动脉粥样硬化; 斑块; 超声造影成像

[中图分类号] R445.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)07-994-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20180723

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是一种反复发作的上呼吸道阻塞性睡眠紊乱疾病, 由于OSAS患者睡眠期间可引起长期间歇性缺氧, 易累及心血管系统诱发多种高危并发症。近期国外研究结果显示^[1-2], OSAS与冠心病的发生和发展关系密切, 并对冠状动脉内的斑块稳定性有显著影响, 且颈动脉与冠状动脉粥样斑块有相同的病理生理基础, 两者斑块的易损性密切相关。因此本研究通过运用超声造影观察重度OSAS患者颈动脉粥样硬化斑块内新生血管的强化特征及规律, 以对OSAS患者颈动脉粥样斑块的稳定性进行初步评估。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2016年5—12月在本院呼吸科睡眠呼吸障碍疾病诊疗中心就诊, 经整夜多导睡眠监测仪(polysomnograph, PSG)监测, 以睡眠呼吸暂停低通

气指数(apnea-hypopnea index, AHI)≥40次/h的42例重度OSAS患者为研究对象, 男36例, 女6例, 年龄28~75岁, 平均(52.1±12.8)岁, 吸烟比例52.3%(22/42), 同期选取在本院体检有颈动脉斑块33例患者为对照组, 对照组所有患者的AHI≤5次/h。两组患者年龄、性别及吸烟比例相匹配。所有患者高频超声检查颈动脉斑块厚度大于1.5 mm, 所有研究对象无心肌梗死、心力衰竭、心律失常、脑卒中等严重心脑血管疾病, 对超声造影剂不过敏。本研究经过本单位伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 睡眠呼吸监测

采用PSG监测记录仪, 按标准方法对患者进行整夜监测(晚22:00至次日06:00), 并记录患者夜间8 h睡眠过程中AHI, 最低脉氧饱和度(minimal pulse oxyhemoglobin saturation, miniSpO₂)等血氧饱和度相关指标。

1.2.2 颈动脉超声造影检查

常规超声检查时嘱患者平卧位, 头偏向检查对侧, 从锁骨上开始扫查至颌下区, 按照顺序分别扫

[基金项目] 南京医科大学教育研究课题(QN2017146)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangjx76@163.com

查患者双侧颈总动脉、颈总动脉分叉处、颈外动脉、颈内动脉,观察颈动脉斑块的有无、较厚斑块的位置、形态、大小范围等。超声造影使用SONO VUS造影剂,常规制备造影剂后抽取1.5 mL快速推注体内,随后用5 mL生理盐水冲注。同时嘱患者屏气、严禁吞咽和说话,同步计时和图像动态存储,观察斑块处造影剂进入情况,图像存储时间为3 min。若患者同时存在多个斑块时,选取其中无严重钙化的较厚斑块作为研究对象。

1.2.3 图像分析

所有图像分析过程由两名超声诊断医师独立完成,回放造影动态图像,分别评价斑块边界并将其分为平滑型、不规则型、溃疡型,溃疡型斑块的标准为与相邻表面差值 ≥ 0.5 mm。在清晰显示斑块最大切面后,冻结图像测量最大斑块的厚度。斑块内新生血管:通过肉眼直观观察和分析斑块和管腔强化显影情况,然后进行斑块内新生血管强度(intraplaque neovascularization, IPN)分级: I级:斑块内部未发现活动的造影剂微泡强化信号; II级:斑块基底面或斑块肩部稀疏点状强化; III级:造影过程斑

块内发现广泛移动的超声造影微泡。

1.2.4 重复性以及可靠性检验

在所有参与超声造影的分析中,随机选取10个斑块,两名超声诊断医师间隔1周分别对其IPN分级情况进行评估,分析观察者间及观察者内重复性以及可靠性。

1.3 统计学方法

采用SPSS16.0软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并采用两组独立样本的*t*检验;计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用Pearson相关分析及多元线性回归分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。Kappa检验分析超声造影评估IPN分级观察者间及观察者内的一致性。

2 结果

2.1 一般临床资料

两组患者年龄、体重指数(BMI)、收缩压、舒张压、胆固醇、甘油三酯比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。两组睡眠监测结果显示,OSAS组AHI明显增高,miniSpO₂明显下降($P < 0.01$)。

表1 对照组、OSAS组间一般情况比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	AHI(次/h)	miniSpO ₂ (%)
OSAS组	42	52.1 \pm 12.8	27.3 \pm 4.7	129.9 \pm 11.9	82.6 \pm 9.8	4.7 \pm 1.0	1.6 \pm 0.8	43.9 \pm 19.0	75.1 \pm 4.8
对照组	33	48.8 \pm 13.2	25.9 \pm 3.0	124.3 \pm 14.3	78.8 \pm 8.8	4.3 \pm 0.9	1.3 \pm 0.7	3.0 \pm 1.3	88.4 \pm 3.8
<i>t</i> 值		1.11	1.48	1.58	1.73	1.70	1.90	12.30	-13.00
<i>P</i> 值		0.27	0.14	0.12	0.09	0.09	0.07	<0.001	<0.001

2.2 两组患者二维超声检查、超声造影检查结果

两组患者中,去除其中有严重钙化的斑块,选取较厚斑块作为超声造影的研究对象,OSAS组斑块最大厚度为2.6 mm(1.7~4.0 mm),斑块平均面积0.23 mm²(0.11~0.43 mm²),对照组斑块平均最大厚度为2.5 mm(1.7~3.8 mm),斑块平均面积0.22 mm²(0.10~0.39 mm²),两组间比较差异均无统计学差异($P > 0.05$)。

超声造影结果IPN定性分析发现,OSAS组颈动

脉斑块以II型(47.6%)为主,对照组以I型(63.6%)为主,两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。但超声造影对两组在颈动脉斑块边界形态的判断没有明显统计学差异($P > 0.05$,表2,图1)。

2.3 OSAS组颈动脉斑块IPN相关分析及多元逐步回归

将颈动脉斑块IPN与一般临床资料、二维超声检查结果进行相关分析发现:IPN与斑块边界呈正相关($r=0.395$, $P < 0.05$),与miniSpO₂呈负相关($r=$

表2 两组颈动脉斑块超声造影检查比较

[(*n*)%]

组别	颈动脉斑块边界			IPN分型		
	平滑型	不规则型	溃疡型	I型	II型	III型
OSAS组(<i>n</i> =42)	22(52.4)	17(40.5)	3(7.1)	13(31.0)	20(47.6)	9(21.4)
对照组(<i>n</i> =33)	16(48.5)	15(45.5)	2(6.0)	21(63.6)	9(27.3)	3(9.1)
χ^2 值		0.19			8.09	
<i>P</i> 值		0.91			0.02	

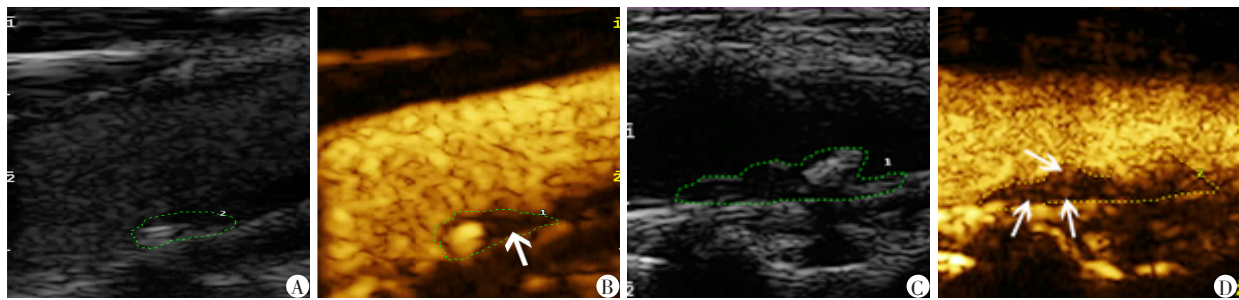


图1 颈动脉斑块超声造影成像
A: 斑块二维超声成像; B: A图斑块超声造影成像, 造影过程中斑块基底部、上肩部可探及移动的造影剂微泡, IPN分型: II型; C: 斑块二维超声成像, 斑块表面溃疡形成; D: C图斑块超声造影成像, 斑块基底部及斑块内部均可探及移动的造影剂微泡, IPN分型: III型。

图1 颈动脉斑块超声造影成像

-0.448, $P < 0.01$)。通过多元线性回归分析显示病例组中斑块边界、miniSpO₂是IPN ($R^2=0.340$, $F=10.024$, $P < 0.001$)的独立预测因素。回归方程为: $IPN=5.950-0.062 \times \text{miniSpO}_2+0.439 \times \text{斑块边界}$ 。

2.4 超声造影结果可靠性分析

超声造影定性评价IPN分级观察者内Kappa值为0.813, 观察者间Kappa值为0.778, P 均 < 0.05 , 具有较高一致性。

3 讨论

超声造影技术能够对斑块内新生血管的观察和显示提供较为直观的方法, 空间和时间分辨力较高, 已经成为观察斑块内新生血管的一项新的无创性影像学手段。造影剂SONO VUE作为血管内示踪剂, 具有类似红细胞的血流动力学特征, 由于微泡的直径小于8 μm , 可通过肺-体循环中的毛细血管, 因此超声造影可准确、敏感地显示斑块内新生细小血管, 从而实时动态观察斑块的表面形态及内部血流丰富程度。Lassau等^[3]研究证明超声造影能够识别直径为32~99 μm 的微血管, 通过对斑块的组织学与超声造影强化信息进行比较, 发现超声造影的强化区域正是斑块高度血管化的区域。Schmidt等^[4]用超声造影观察了17例需行颈动脉内膜剥脱术的颈动脉狭窄患者的斑块, 结果与术后斑块的微血管密度及炎症巨噬细胞的浸润分布相对照, 显示超声造影与免疫组化结果间具有相关性。

OSAS是心脑血管疾病发生的重要潜在独立危险因素, 与心脑血管疾病的发病率及病死率有密切关系, 本研究利用超声造影评估重度OSAS患者颈动脉斑块内新生血管的强化程度以初步了解斑块稳定性, 研究结果显示相比对照组, OSAS组颈动脉斑块内新生血管具有较高发生率, IPN分型II型(47.6%), III型(21.4%), 两组间差异有统计学意义

($P < 0.05$)。目前多个研究表明不稳定斑块的破裂和出血与斑块内增加的新生血管密度密切相关^[5-7], 因此斑块内新生血管被视为斑块易损性的重要标志, 主要的病理生理基础为OSAS引起慢性间断缺氧, 这也是引起血管内皮受损的核心环节^[8], 发病机制可能存在着两条通路: 炎性通路产生的炎症细胞因子、黏附分子促使炎症反应形成动脉粥样硬化; 低氧诱导因子依赖的适应性通路产生人促红细胞生成素、血管内皮生长因子等促进血管内皮细胞增生、血管通透性增加及新生血管形成。由于新生血管运输释放炎症细胞和炎症介质, 而介导斑块内炎症反应形成正反馈机制促进新生血管生成, 两者相辅相成。新生血管管壁由简单内皮细胞围成, 缺乏结缔组织及基底膜支撑, 血管脆性大, 易于破裂, 造成斑块内出血, 促进斑块破裂, 从而最终导致心脑血管事件发生。

本研究将OSAS组中的IPN和各项睡眠、生化指标及斑块边界形态进行统计学分析, 发现颈动脉斑块IPN与斑块边界呈正相关, 与miniSpO₂呈负相关, 但与斑块最大厚度无明显相关性。这与以前的研究结果^[10]一致, 边界不规则斑块及溃疡型斑块的IPN高于斑块边界平滑者, 由于在动脉硬化斑块破溃、出血的发展过程中, 斑块内新生血管起着至关重要的作用^[10-11]。新生血管可促进动脉粥样硬化病变发展, 诱发斑块破溃形成溃疡斑块, 通过多元线性回归分析显示病例组中除了斑块边界, miniSpO₂也是IPN的独立危险因素, 说明夜间睡眠时反复出现氧饱和度大幅度波动, 从而激发心血管系统的微炎症状态, 也是导致斑块内新生血管形成的重要因素。

本研究的局限性主要是未进一步通过软件绘制时间-强度曲线分析动脉斑块造影剂的达峰时间及曲线下面积, 以记录斑块峰值强度, 从而量化评估易损斑块内新生血管密度, 这还有待于今后深入研究。

综上所述,超声造影能够敏感探测重度 OSAS 患者斑块内新生血管,有利于临床采取正确的预防和治疗措施,防止脑卒中事件的发生。

[参考文献]

- [1] Nakashima H, Kurobe M, Minami K, et al. Effects of moderate-to-severe obstructive sleep apnea on the clinical manifestations of plaque vulnerability and the progression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4(1):75-84
- [2] Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure the sleep heart health study [J]. *Circulation*, 2010, 122(4):352-360
- [3] Lassau N, Koscielny S, Opolon P, et al. Evaluation of contrast-enhanced color Doppler ultrasound for the quantification of angiogenesis *in vivo* [J]. *Invest Radiol*, 2001, 36(1):50-55
- [4] Schmidt C, Fischer T, Rueckert R, et al. Identification of neovascularization by contrast-enhanced ultrasound to detect unstable carotid stenosis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175331
- [5] Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(3):223-230
- [6] 李超伦,王文平,何婉媛,等. 超声造影评价颈动脉斑块内新生血管形成与临床症状的关系[J]. *中国超声医学杂志*, 2011, 27(11):991-994
- [7] Zhang H, Du J, Wang H, et al. Comparison of diagnostic values of ultrasound micro-flow imaging and contrast-enhanced ultrasound for neovascularization in carotid plaques[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1):680-688
- [8] Ciftci TU, Kokturk O, Demirtas SA, et al. Consequences of hypoxia-reoxygenation phenomena in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Ann Saudi Med*, 2011, 31(1):14-18
- [9] Van Den Oord SC, Akkus Z, Roeters Van Lennep JE, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis and intraplaque neovascularization using quantitative contrast-enhanced ultrasound in patients with familial hypercholesterolemia[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(1):107-113
- [10] Hoogi A, Adam D, Hoffman A, et al. Carotid plaque vulnerability: quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(2):431-436
- [11] McNally JS, McLaughlin MS, Hinckley PJ, et al. Intraluminal thrombus, intraplaque hemorrhage, plaque thickness, and current smoking optimally predict carotid stroke [J]. *Stroke*, 2015, 46(1):84-90

[收稿日期] 2017-07-20

连续性数据分组

连续性量值如速率、高度、时间、年龄等分组表示不科学的情形是很常见的。

例如“年龄(岁)”数据分组为:10以下,10~20,20~30,⋯,60~70,70以上。

这是不准确、不科学的。这里其实涉及了极限数值的表示方法。GB/T 8170-2008 给出的下列允许用语和表示方式:

- 从A到B A ~ B, A ≤ X ≤ B;
- 超过A到B > A ~ B, A < X ≤ B;
- 至少A不足B A ~ < B, A ≤ X < B;
- 超过A不足B > A ~ < B, A < X < B。

上述关于年龄不科学的分组可作如下修改:

1. 如果10在第2组,则表示为:
年龄(岁) < 10, 10 ~ < 20, 20 ~ < 30, ⋯, 60 ~ < 70, ≥ 70。
2. 如果10在第1组,则表示为:
年龄(岁) ≤ 10, > 10 ~ 20, > 20 ~ 30, ⋯, > 60 ~ 70, > 70。