

· 综述 ·

超声探查颈动脉粥样硬化指标在冠心病诊疗方面的研究进展

陈维娜^{1,2}, 顾翔^{2*}

(¹大连医科大学第一临床学院, 辽宁 大连 116044; ²苏北人民医院心血管内科, 江苏 扬州 225001)

【摘要】 近年来,冠心病在我国发病率及死亡率持续上升,严重威胁国民生命健康。冠状动脉和颈动脉粥样硬化机制相似,已有大量研究肯定了颈动脉内中膜厚度及颈动脉斑块在冠心病诊断及未来心血管事件预测方面的能力。超声是探查颈动脉状况的常用无创工具,可经济、快速地提供颈动脉粥样硬化指标。且近年来随着超声技术的发展,可探查的相关指标也更为全面,关于这些指标与冠心病关系的研究也更加深入。本文拟就超声探查的颈动脉粥样硬化指标在冠心病诊断及心血管风险评估方面的研究进展进行综述。

【关键词】 颈动脉疾病;冠心病;动脉粥样硬化;超声检查

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.11.181

Progress in research of ultrasonic indicators for carotid atherosclerosis in diagnosis and treatment of coronary disease

CHEN Wei-Na^{1,2}, GU Xiang^{2*}

(¹First Clinical College, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China; ²Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 Recently, the morbidity and mortality of coronary heart disease have been persistently increasing in China, posing a threat to the health and lives of people. Coronary artery and carotid artery share a similar atherosclerotic mechanism. A myriad of studies have confirmed the significance of carotid intima-media thickness and plaque in the diagnosis of coronary heart disease and the prediction of cardiovascular events. Ultrasound is a common non-invasive tool for detecting the condition of carotid artery. It can provide carotid atherosclerosis-related indicators economically and quickly. With more comprehensive exploitable indicators, studies on the relationship between these indicators and coronary heart disease go further. This article reviews the recent research progress on carotid atherosclerotic indicators detected by ultrasound in the diagnosis of coronary heart disease and the risk assessment of cardiovascular disease.

【Key words】 carotid artery diseases; coronary heart disease; atherosclerosis; ultrasonography

This work was supported by Key Special Projects of Jiangsu Province (BL2013022).

Corresponding author: GU Xiang, E-mail: guxiang@yzu.edu.cn

冠心病是指冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或阻塞从而致使心肌缺血、缺氧的一类心脏病,其主要临床类型包括稳定性冠心病和急性冠脉综合征。目前用于诊断冠心病的冠状动脉造影及冠状动脉 CT 血管造影因价格较高、有创、对设备及技术人员要求高且存在潜在的肾功能损害,并不适宜广泛开展。因此,探寻更安全、高效且经济的冠心病预测指标一直是近年来的研究热点。有研究表明,90%冠心病患者同时伴有颈部动脉粥样硬化。既往也有大量研究肯定了颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness, IMT)及颈动脉斑块在冠心病诊断及未来心血管事

件预测方面的能力。颈动脉超声在获得颈动脉 IMT 及斑块相关指标方面有着无创、经济、快捷及高度可重复的优势,且随着超声及计算机技术的不断发展,通过颈动脉超声可获得的颈动脉粥样硬化指标也更为全面。本文就近年来以颈动脉超声探讨颈动脉粥样硬化对冠心病诊断及心血管风险评估方面的研究进行综述,旨在为临床诊疗提供依据。

1 颈动脉 IMT 应用于冠心病诊疗

1.1 颈动脉 IMT 的测量及定义

IMT 指血管管腔内膜界面的前缘到中膜与外膜

收稿日期: 2020-11-16; 接受日期: 2021-01-14

基金项目: 江苏省科技厅重大临床专项(BL2013022)

通信作者: 顾翔, E-mail: guxiang@yzu.edu.cn

交界面前缘的垂直距离,是超声检测下最直观的动脉粥样硬化性病变相关指标^[1]。目前各国普遍将颈动脉增厚定义为 $IMT \geq 1.0 \text{ mm}$ ^[1,2],但对于颈动脉 IMT 的测量存在以下争议。(1)测量位置是否包括斑块部位。日本及美国超声学会指出测量颈动脉 IMT 应包括斑块处。而我国及欧洲国家的共识则推荐避开斑块处行 IMT 测量。相对来说,后者准确性及可重复性更高,更能反映整体血管状况,目前大型研究也多采用此法^[3,4]。(2)颈动脉 IMT 测量位置的争议。《曼海姆颈动脉内中膜厚度及斑块共识》建议在颈总动脉远端约 5 mm 处测量 IMT,从而避免因生理重塑引起的个体差异,同时可减少增益依赖。但目前仍有研究分别以最大颈内动脉与颈总动脉 IMT 预测未来冠心病事件,结果并不完全一致^[5,6],这可能与不同部位颈动脉 IMT 与冠心病关联程度存在差异有关。

1.2 颈动脉 IMT 在冠心病诊疗中的意义

急性冠脉综合征一旦发生,即使行血运重建,后期死亡或再发心梗的危险仍显著高于早期及时干预者^[7]。若在急性冠脉综合征等终点事件发生前,有指标提示人们采取相应措施,则可大大减轻甚至规避的损害,并改善预后。因此,探寻冠心病的预测指标意义重大。

颈动脉与冠状动脉粥样硬化机制类似。颈动脉 IMT 增厚是早期动脉粥样硬化和血管重塑的标志。相较于生化指标或其他危险因素,其可更全面直接反映病情,方便疾病监控管理。Johri 等^[8]发现连续颈动脉 IMT 测量可监测特定情况下疾病的转归,如反映近期心肌梗死者粥样硬化的控制疗效等。此前一项纳入 6 562 例受试者(平均年龄 61.1 岁;女性 52.6%)的多种群研究发现,将最大颈内动脉 IMT 添加至传统危险因素之后,冠心病风险的预测价值能够得到显著改善^[5]。Willeit 等^[9]对 119 项随机临床试验的 100 667 例受试者(平均年龄 62 岁;女性占 42%)进行了大规模荟萃分析,平均随访 3.7 年,受试者均接受连续颈动脉 IMT 测量,进行心血管事件的评估及包括降糖药、降压药、降脂药和膳食/维生素治疗等干预,发现受试者的颈动脉 IMT 进展每降低 $10 \mu\text{m}/\text{年}$,其对应的心血管疾病风险可降低约 9%,而对应的与颈动脉进展无关的干预措施使心血管风险降低 8%。并据此使用贝叶斯元回归方法计算出颈动脉 IMT 每降低 10、20、30 和 $40 \mu\text{m}/\text{年}$,心血管疾病风险降低 16%、24%、31%和 37%。该研究极大地佐证了颈动脉 IMT 进展在心血管疾病风险预测方面的价值。目前我国最新指南也主张使用颈动脉 IMT 增厚和(或)斑块形成来评估疑似稳定

性冠心病患者的心血管事件风险(Ⅱa 类推荐,证据水平 C)^[10]。

1.3 颈动脉 IMT 的局限

动脉粥样硬化主要发生在内膜,但中膜厚度占 IMT 厚度的 80%,这导致即使已发生粥样硬化,颈动脉 IMT 整体变化值仍很小,因此对测量的精确度要求极高^[8]。且其测量受操作者影响较大,容易产生测量误差,影响患者的危险分层。另外,研究表明添加颈总动脉 IMT 到传统危险因素后并不能提升对一般人群心血管事件风险的预测能力,即 IMT 在一般人群中的价值有限^[11],因此,《2013 年美国心脏病学会和美国心脏协会心血管风险评估指南》反对将 IMT 用于首次心血管事件风险评估^[6],而后《2019 年欧洲心脏学会慢性冠脉综合征诊断和管理指南》也称颈动脉 IMT 不适用于无症状患者的辅助诊断^[7]。

2 颈动脉斑块应用于冠心病诊疗

有研究表明,在诊断冠心病和预测未来心血管事件方面,颈动脉斑块比颈动脉 IMT 的价值更高^[12]。且随着超声及计算机技术发展,可获得的斑块指标更为全面,学者们对这些指标与冠心病间关系的研究也更加深入,为斑块在冠心病中的诊疗价值提供了有力证据。

2.1 颈动脉斑块的定义

《曼海姆颈动脉内中膜厚度及斑块共识》^[13]将 $IMT \geq 1.5 \text{ mm}$,或大于周围正常 IMT 值至少 0.5 mm,或大于周围正常 IMT 值的 50% 以上且凸向管腔的局部结构改变定义为斑块形成。斑块定义的标准化极大促进同质数据的收集分析,推动了大规模荟萃分析的研究。

2.2 颈动脉斑块检测指标对冠心病诊疗的意义

目前颈动脉超声除了可行斑块厚度、长度等常规测量,还可对颈动脉斑块总面积(total plaque area, TPA)、斑块总体积(total plaque volume, TPV)及斑块成分进行定量描述。近年来较多研究应用斑块定量指标评价冠心病严重程度及预测心血管事件风险,以下将分别阐述。

2.2.1 斑块厚度 总斑块厚度是指双侧颈动脉所有斑块厚度累加之和。有研究表明,总斑块厚度是冠状动脉狭窄严重性及复杂冠状动脉疾病存在与否的独立预测因子,预测能力优于颈动脉 IMT。可能与其观测范围广、可更全面反映颈动脉粥样硬化情况有关^[14]。Sillesen 等^[15]对行颈动脉超声的 6 102 名无症状美国成年人进行为期 3 年的随访,最终纳入数据完整的 5 808 名受试者,调整传

统危险因素后,发现颈动脉 IMT、最大斑块厚度(双侧颈动脉所有斑块中的最大厚度)及 TPA 三者中,最大斑块厚度可更好地排除冠心病,且 TPA 和最大斑块厚度对心血管事件具有显著且相似的预测能力,而颈动脉 IMT 则未显示出对心血管事件有预测价值。

2.2.2 斑块长度 有研究发现斑块沿血管壁生长的速度明显比其增厚速度更快,可更为迅速灵敏地反映动脉粥样硬化的进展。Tang 等^[16]发现相比总斑块厚度或颈动脉 IMT,最大斑块长度(双侧颈动脉所有斑块中的最大长度值)在预测冠状动脉疾病及其严重性方面表现出更好的独立性和增量值,且有助于识别高危冠状动脉疾病患者,有利于疾病的早期干预。但相关研究较少,还需要大规模前瞻性试验进一步明确。

2.2.3 斑块面积 有研究表明 TPA 与冠心病的相关性更强,可更好地反映女性动脉粥样硬化疾病的负担^[17]。既往也有研究表示相比 IMT,TPA 对一般人群首次心肌梗死的预测能力更强,是冠心病更有力的阴性预测因子^[18]。同时 Spence 等^[19]发现,TPA 比低密度脂蛋白胆固醇更能评估顽固性动脉粥样硬化患者的治疗效果。但测量角度不同造成的面积变异、测量时间增加及测量对操作者水平要求较高等因素也限制了 TPA 的临床应用。因此,目前指南建议二维超声中仍首选斑块厚度而非 TPA 作为量化颈动脉粥样硬化的指标^[8]。

2.2.4 斑块体积 有研究使用将二维图像重建为三维图像的“伪 3D 成像”技术比较颈动脉 IMT、TPA 及 TPV 对未来心血管事件的预测能力,发现 TPV 预测能力最优($P=0.001$)^[20]。随着三维超声的出现,对 TPA 及 TPV 的量化也更为准确。既往研究表明,多个心血管事件危险因素与 TPV 显著相关。Johri 等^[21]研究发现,以斑块体积 0.09 ml 为阈值,基于三维超声下的自动颈动脉斑块定量分析有助于识别严重冠状动脉疾病风险较低的患者。但在中等心血管疾病风险的男性中,三维超声预测冠状动脉粥样硬化的能力并不优于二维超声^[22]。此外,考虑到成本、获取时间及测量技术等因素,目前斑块体积的临床应用尚未得到推广。

2.2.5 斑块成分 现有计算机影像处理系统可采用像素分布技术对二维/三维超声采集的灰阶影像进行分析处理,从而转换为斑块对应的灰阶中位数(gray-scale median,GSM)值,最终实现对斑块成分的定量评价。Herr 等^[23]纳入 468 例近期行冠状动脉造影检查且超声示颈部有斑块的患者,测量其最

大斑块厚度、颈动脉 IMT 及斑块面积,并通过测定斑块 GSM 值来获取对应斑块成分,平均随访 5 年,发现颈动脉斑块纤维和钙成分的比例随冠状动脉疾病严重程度增加而增高($P<0.02$)。在调整年龄、性别及传统危险因素后,最大斑块厚度和钙百分比仍是冠状动脉疾病的独立危险因素($P<0.01$)。斑块厚度(≥ 2.74 mm),钙百分比($\geq 0.11\%$)和脂肪百分比($\geq 11.6\%$)三者联合检测可明显提高对未来心血管事件的预测能力($RR=0.02$, CI 1.41~2.94; $P=0.0002$)。此外,有研究表明,在预测冠状动脉事件再次发生方面,颈动脉斑块也有着重要价值^[24]。日本一项研究对 146 例冠心病患者进行长达 10 年的随访,发现患者斑块的总钙化长度可独立预测冠状动脉事件的再发生^[25]。而另一项利用超声背向散射积分技术对斑块成分进行定量分析的研究发现,低回声斑块也可预测冠状动脉事件的再次发生^[26],与 Hirano 等^[27]的研究结果一致。

3 小结与展望

颈动脉超声具有无创、高效、经济且可重复性高的特点,随着计算机及超声技术的发展,其对于颈动脉粥样硬化的量化也愈加全面。目前研究也表明斑块厚度、长度、面积、成分及体积等斑块指标能较好地反映冠状动脉粥样病变严重程度,预测未来心血管事件,将其与颈动脉 IMT 结合可更好指导冠心病诊疗。但因时间、成本及技术等因素限制,部分斑块指标并不适用于临床广泛开展。且目前尚无研究将所有斑块指标进行系统比较,各斑块指标的诊疗价值优劣也尚不完全明确。但可以预见,随着技术进步及相关研究地更加深入,超声探查颈动脉粥样硬化指标将为冠心病的干预提供有力指导。

【参考文献】

- [1] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国脑卒中血管超声检查指导规范[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 12(8): 599-610. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2015.08.004.
Stroke Prevention Project Committee, National Health and Family Planning Commission. Guidelines for vascular ultrasound of stroke in China[J]. Chin J Med Ultrasound (Electron Ed), 2015, 12(8): 599-610. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2015.08.004.
- [2] Cohen GI, Aboufakher R, Bess R, et al. Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2013, 6(11): 1160-1167. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.06.007.
- [3] Saba L, Jamthikar A, Gupta D, et al. Global perspective on carotid intima-media thickness and plaque: should the current measurement guidelines be revisited?[J]. Int Angio, 2019, 38(6): 451-465. DOI: 10.23736/s0392-9590.19.04267-6.

- [4] Nezu T, Hosomi N, Aoki S, *et al.* Carotid intima-media thickness for atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(1): 18–31. DOI: 10.5551/jat.31989.
- [5] Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, *et al.* The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(2): e00087. DOI: 10.1161/jaha.113.000087.
- [6] Andrus B, Lacaille D. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A): 2886. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.606.
- [7] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, *et al.* 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- [8] Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, *et al.* Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the American Society of Echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2020, 33(8): 917–933. DOI: 10.1016/j.echo.2020.04.021.
- [9] Willeit P, Tschiderer L, Allara E, *et al.* Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients[J]. *Circulation*, 2020, 142(7): 621–642. DOI: 10.1161/circulationaha.120.046361.
- [10] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680–694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004. Section of Interventional Cardiology of Chinese Society of Cardiology, Section of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease of Chinese Society of Cardiology, Specialty Committee on Prevention and Treatment of Thrombosis of Chinese College of Cardiovascular Physicians, *et al.* Guideline on the diagnosis and treatment of stable coronary artery disease[J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(9): 680–694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.
- [11] Zhang Y, Gualler E, Qiao Y, *et al.* Is carotid intima-media thickness as predictive as other noninvasive techniques for the detection of coronary artery disease? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(7): 1341–1345. DOI: 10.1161/atvbaha.113.302075.
- [12] 赵志宏, 马瑛, 王赛华, 等. 稳定性心绞痛患者冠状动脉粥样硬化斑块性质与颈动脉斑块的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(3): 264–268. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.03.010. Zhao ZH, Ma Y, Wang SH, *et al.* Relationship between coronary atherosclerotic plaque characteristics and carotid plaques in stable angina pectoris patients[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vasc Dis*, 2017, 19(3): 264–268. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.03.010.
- [13] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34(4): 290–296. DOI: 10.1159/000343145.
- [14] Ikeda N, Kogame N, Iijima R, *et al.* Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the SYNTAX score[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(1): 113–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz399.
- [15] Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, *et al.* Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(9): 1042–1050. DOI: 10.1093/ehjci/jex239.
- [16] Tang W, Shen X, Li H, *et al.* The independent and incremental value of ultrasound carotid plaque length to predict the presence and severity of coronary artery disease: analysis from the carotid plaque length prospective registry [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(4): 389–396. DOI: 10.1093/ehjci/jez304.
- [17] Colledanchise K, Mantella L, Bullen M, *et al.* Combined femoral and carotid plaque burden identifies obstructive coronary artery disease in women[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2020, 33(1): 90–100. DOI: 10.1016/j.echo.2019.07.024.
- [18] Brook RD, Bard RL, Patel S, *et al.* A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3): 656–662. DOI: 10.1161/01.Atr.0000200079.18690.60.
- [19] Spence JD, Solo K. Resistant atherosclerosis: the need for monitoring of plaque burden [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1624–1629. DOI: 10.1161/strokeaha.117.017392.
- [20] Wannarong T, Parraga G, Buchanan D, *et al.* Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events[J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 1859–1865. DOI: 10.1161/strokeaha.113.001461.
- [21] Johri AM, Chitty DW, Matangi M, *et al.* Can carotid bulb plaque assessment rule out significant coronary artery disease? A comparison of plaque quantification by two- and three-dimensional ultrasound[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 26(1): 86–95. DOI: 10.1016/j.echo.2012.09.005.
- [22] Jarauta E, Laclaustra M, Villa-Pobo R, *et al.* Three dimensional carotid and femoral ultrasound is not superior to two dimensional ultrasound as a predictor of coronary atherosclerosis among men with intermediate cardiovascular risk [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, 59(1): 129–136. DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.07.039.
- [23] Herr JE, Héту MF, Li TY, *et al.* Presence of calcium-like tissue composition in carotid plaque is indicative of significant coronary artery disease in high-risk patients[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(5): 633–642. DOI: 10.1016/j.echo.2019.01.001.
- [24] 高睿, 于波. 通过颈动脉斑块特征评价冠状动脉斑块特征[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(12): 1240–1243. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.12.019. Gao R, Yu B. Evaluation of coronary artery plaque characteristics by carotid artery plaque characteristics [J]. *Chin Circ J*, 2019, 34(12): 1240–1243. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.12.019.
- [25] Nonin S, Iwata S, Sugioka K, *et al.* Plaque surface irregularity and calcification length within carotid plaque predict secondary events in patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 256: 29–34. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.008.
- [26] Uematsu M, Nakamura T, Sugamata W, *et al.* Echolucency of carotid plaque is useful for assessment of residual cardiovascular risk in patients with chronic coronary artery disease who achieve LDL-C goals on statin therapy[J]. *Circ J*, 2014, 78(1): 151–158. DOI: 10.1253/circj.13-0783.
- [27] Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, *et al.* Assessment of carotid plaque echolucency in addition to plaque size increases the predictive value of carotid ultrasound for coronary events in patients with coronary artery disease and mild carotid atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2): 451–455. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.003.