

MTT 评价代谢综合征患者颈动脉粥样斑块生物力学特性的研究

解园星^{1,2}, 王洪云³, 王志蕴^{1,2}, 申洪明^{1,2}, 刘莹^{1,2}, 席振创^{1,2}

(1. 山东省医学科学院附属医院内六科, 山东省济南市 250031; 2. 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东省济南市 250200; 3. 滨州市人民医院心内科, 山东省滨州市 256600)

[关键词] 多道示踪技术; 代谢综合征; 生物力学; 易损斑块

[摘要] **目的** 应用多道示踪技术探讨代谢综合征患者颈动脉正常部位和斑块部位、硬斑块和软斑块及斑块肩部和纤维帽顶部的径向速度、应变、应变率的变化规律。**方法** 对 126 例代谢综合征患者和 60 例正常人双侧颈动脉进行高频超声检查, 检测颈动脉内膜中层厚度; 多道示踪技术示踪颈动脉无斑块部位和斑块部位、斑块肩部和纤维帽顶部径向速度、应变和应变率, 并进行分组分析。**结果** 代谢综合征组颈动脉内膜中层厚度高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组颈动脉收缩期最大径向速度高于代谢综合征组颈动脉无斑块部位的测定值, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 软斑块收缩期最大径向速度、最大应变率分别高于硬斑块, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 颈动脉斑块肩部收缩期最大径向速度、应变率分别高于斑块纤维帽顶部, 差异亦具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 多道示踪技术可早期检测代谢综合征患者的颈动脉粥样硬化并准确评价动脉斑块生物力学特性, 为在上游、早期有针对性干预心脑血管疾病提供了量化指标依据。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Quantitative Assessment of Atherosclerosis Plaque Biomechanics Patients with Metabolic Syndrome Using Multiple Tracking Techniques

XIE Yuan-Xing^{1,2}, WANG Hong-Yun³, WANG Zhi-Yun^{1,2}, SHEN Hong-Ming^{1,2}, LIU Ying^{1,2}, and XI Zhen-Chuang^{1,2}

(1. Sixth Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250031, China; 2. School of Medicine and Life Science, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Science, Jinan, Shandong 250200, China; 3. Department of Cardiology, Binzhou City People's Hospital, Binzhou, Shandong 256600, China)

[KEY WORDS] Multiple Tracing Techniques; Metabolic Syndrome; Biomechanics; Vulnerable Plaque

[ABSTRACT] **Aim** Using multiple tracking techniques (MTT) to analyze and evaluate the changes of atherosclerosis plaque biomechanics patients with metabolic syndrome (MS). **Methods** 126 patients with metabolic syndrome according to the diagnostic standard of International Diabetes Federation (IDF) and 60 normal subjects were examined using multiple tracking techniques, which dynamic imaging was acquired from all subjects and all above images were stored for off-line analysis with dedicated MTT workstation and all mechanical parameters were collected, including the peak velocity, strain and strain rate of plaque and without plaque, the cap and shoulder of plaque, intima media thickness. The above parameters at different points of carotid intima were compared and studied. **Results** The level of intimal-media thickness (IMT) in MS patients was higher than that in normal control contract ($P < 0.05$). The systolic maximum velocity and strain of carotid with normal control were significantly higher than that of carotid without plaque with MS ($P < 0.05$). The systolic maximum velocity and strain rate of soft plaque were increased significantly than those of hard plaques. The systolic maximum velocity and strain rate of fabric cowl in the plaque were significantly lower than the shoulder of the plaques ($P < 0.05$). **Conclusion** The MTT could detect the elasticity of blood vessel wall, sclerosis and the mechanism asynchrony of the carotid artery, and then could be used as the predictive parameter and quantization for atherosclerosis and vulnerable plaque instability.

[收稿日期] 2012-10-26

[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2010HM084)

[作者简介] 解园星, 硕士研究生, 研究方向为心血管病学的基础和临床, E-mail 为 xie861015@126.com。通讯作者王志蕴, 硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管病学的基础和临床, E-mail 为 jiangjun567567@163.com。王洪云, 副主任医师, 研究方向为心血管病学。

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是临床常见的症候群, 主要表现为肥胖 (尤其是腹型肥胖)、糖调节受损或 2 型糖尿病、高血压、血脂紊乱、胰岛素抵抗、微量白蛋白尿和高尿酸血症等^[1], 引起以多种物质 (糖、脂、蛋白质) 代谢异常为基础的病理生理改变, 促发动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As), 最终导致各种心脑血管疾病的发生和发展, 即 MS 是心脑血管事件的上游疾病, 心脑血管疾病是动脉粥样硬化的下游事件。本研究旨在应用多道示踪技术 (multiple tracking techniques, MTT), 根据像素追踪组织运动的原理, 评价代谢综合征患者颈动脉斑块的生物力学特性, 早期诊断动脉粥样硬化, 区分易损斑块和稳定斑块, 准确评价斑块的性质, 从心脑血管事件的上游及早干预, 对于防治心脑血管事件的发生具有重要的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 于 2005 年颁布的代谢综合征标准^[2], 选择 126 例代谢综合征患者 (MS 组), 其中男 70 例, 女 56 例, 年龄 59.7 ± 9.2 岁。所有患者均为窦性心律, NYHA 分级心功能 I ~ III 级。对照组 60 例, 男 32 例, 女 28 例, 年龄 58.2 ± 7.9 岁。

1.2 一般临床资料的收集

记录两组性别、年龄、吸烟史、血压、腰围、体质指数。早晨空腹, 穿轻装并脱鞋, 测体重、量身高, 体重精确到 0.1 kg, 身高精确到 0.1 cm, 计算体质指数; 腰围于正常呼吸末测量, 所测数值精确到 0.1 cm。

1.3 生物化学指标的检测

两组禁食 12 h 后, 清晨空腹抽取静脉血, 用全自动生物化学分析仪测定血脂, 包括血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC), 同时测定空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)。

1.4 颈动脉内膜中层厚度和斑块的检测

1.4.1 MTT 图像采集 采用 ACUSO Sequoia 512 型彩色多普勒超声诊断仪, 15L8w-s 高频探头频率为 8 MHz, 除具备各项常规超声功能外, MTT 工作站带有脱机分析软件, 具有在二维动态灰阶显像基础上获取动脉管壁组织径向速度、应变、应变率等力学参数的功能。颈动脉超声检查时, 患者取仰卧

位, 颈后垫枕, 暴露颈部, 头偏向对侧, 平静呼吸, 连接心电图导联。首先, 以二维灰阶实时显示颈动脉图像, 超声探头置于患者锁骨上窝处, 从颈根部向头侧沿血管走向移动作横向扫查颈动脉, 显示颈总动脉近心端、中部及远端横断面, 颈动脉分叉处以及颈内和颈外动脉, 观察各血管管壁有无斑块、狭窄及阻塞。然后将探头旋转 90 度自颈动脉起始处纵向扫查, 依次检查颈总动脉、颈总动脉分叉处、颈内动脉和颈外动脉, 观察血管内膜变化, 测量内膜中层厚度 (intimal-media thickness, IMT), 注意管腔有无斑块、斑块表面及内部特性, 测量斑块长度及最大厚度。

1.4.2 MTT 图像处理 取左右侧颈动脉内膜中层厚度的平均值为颈动脉 IMT 的平均值, $IMT \geq 0.85$ 为增厚, $IMT \geq 1.2$ 为斑块^[3], 根据斑块声学特性将斑块分为软斑块和硬斑块^[4]。软斑块: 超声显示均一低回声区, 回声强度低于血管外膜。硬斑块: 超声显示高回声区, 部分伴声影, 回声强度高于血管外膜。将储存的图像导入 MTT 工作站, 调节亮度、对比度及灰度, 强化内膜边缘。清晰显示内膜后, 选择最佳切面停顿; 沿血管内膜下手工完整勾画血管内膜面, 参照物置于血管腔。运行轨迹跟踪计算程序, 动态显示颈动脉粥样硬化斑块部位及无斑块参考段血管切面血管内膜可视化图形。

1.5 斑块生物力学检测和分析

1.5.1 定性观察 对比观察正常颈动脉、MS 颈动脉无斑块部位和斑块部位血管内膜动态速度大小、时相、彩色 M 型速度 (velocity, V)、应变 (strain, S)、应变率 (strain rate, SR) 成像, 二维及重建三维参数显示图的变化, 分析评价血管内膜运动状态。

1.5.2 定量分析 分析颈动脉斑块部位血管切面、无斑块参考段血管切面及对照组血管壁内膜位点的速度、应变、应变率, 储存各点在不同瞬时时间段的参考值, 获取各位点峰值的应变、应变率。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。MS 组、对照组临床资料、生物化学指标、IMT、径向速度、应变和应变率的比较, 软斑块与硬斑块、斑块纤维帽顶部与肩部指标的比较, 采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

性别、年龄、吸烟在 MS 组、对照组两组间的分

布比例无差别($P > 0.05$; 表1), MS组血压、体质指数和腰围高于对照组($P < 0.05$; 表1)。MS组血清总胆固醇、甘油三酯、LDLC均高于对照组,但 HDLC 较对照组低,两组间差异均有统计学意义($P < 0.05$; 表2); MS组空腹血糖比对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$; 表2)。

表1. 两组一般临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of general clinical data between MS group and control group ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=60$)	MS组($n=126$)
年龄(岁)	58.2 ± 7.9	59.7 ± 9.2
男/女(例)	32/28	70/56
吸烟史(例)	18(30.0%)	49(30.7%)
腰围(cm)	72.6 ± 8.1	91.2 ± 9.5 ^a
体质指数(kg/m ²)	21.5 ± 1.6	26.1 ± 2.3 ^a
收缩压(mmHg)	127.0 ± 15.0	148.0 ± 10.1 ^a
舒张压(mmHg)	76.0 ± 10.2	89.0 ± 7.1 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

表2. 两组生物化学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of biochemical index between MS group and control group ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=60$)	MS组($n=126$)
TC(mmol/L)	4.92 ± 0.31	5.74 ± 0.23 ^a
TG(mmol/L)	1.35 ± 0.13	2.10 ± 0.32 ^a
HDLC(mmol/L)	1.29 ± 0.15	1.05 ± 0.25
LDLC(mmol/L)	2.97 ± 1.21	3.90 ± 0.18 ^a
FPG(mmol/L)	5.56 ± 0.69	7.10 ± 0.87 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 MTT 检测指标的比较

经超声检查, MS组126例患者检出颈动脉斑块128个,其中软斑块76个,硬斑块52个。对照组重建三维参数图呈规律、同步色彩交替的彩色波峰、波谷变化,且波峰、波谷的波幅趋于一致; MS组重

表3. 对照组颈动脉与 MS 组无斑块部位测量指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of values measured between control group carotid artery and MS no plaque part ($\bar{x} \pm s$)

分组	血管数(根)	IMT(mm)	Vsm(cm/s)	Ssm	SRsm(1/s)
对照组	92	0.68 ± 0.12	-0.29 ± 0.15	3.72% ± 1.23%	0.52 ± 0.27
MS组	176	0.87 ± 0.15 ^a	-0.23 ± 0.12 ^a	3.40% ± 1.05% ^a	0.33 ± 0.18 ^a

Vsm: 收缩期峰值速度; Ssm: 收缩期峰值应变; SRsm: 收缩期峰值应变率。a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

建三维速度、应变、应变率参数图显示粥样硬化斑块处血管内膜波峰、波谷的波幅高低不一,部分区域舒张期出现运动迟缓、降低或反向伸展(图1、图2)。

代谢综合征组 IMT 大于对照组($P < 0.05$; 表3)。对照组颈动脉收缩期最大径向速度高于 MS 组无斑块部位的颈动脉收缩期最大径向速度,差异有统计学意义($P < 0.05$; 表3)。软斑块收缩期最大径向速度、最大应变率分别高于硬斑块,差异具有统计学意义($P < 0.05$),软斑块收缩期最大应变与硬斑块收缩期最大应变比较无统计学差异($P > 0.05$; 表4)。颈动脉粥样斑块肩部收缩期最大径向速度、最大应变率分别高于斑块纤维帽顶部,差异具有统计学意义($P < 0.05$; 表5)。

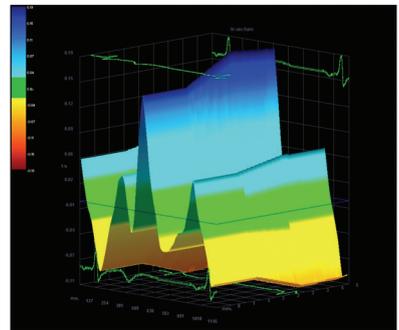


图1. 对照组应变率三维图

Figure 1. Three-dimensional map of strain rate in control group

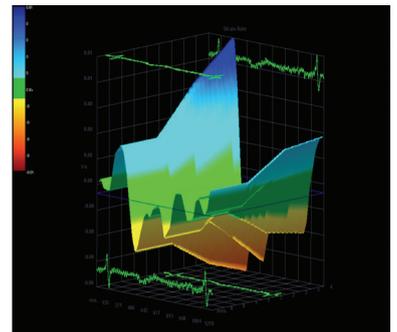


图2. 斑块部位应变率三维图

Figure 2. Three-dimensional map of strain rate at plaque site

表 4. 软斑块与硬斑块测量指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4. Comparison of measurement between soft plaque and hard plaque ($\bar{x} \pm s$)

分 组	斑块数 (个)	Vsm (cm/s)	Ssm	SRsm(1/s)
硬斑块组	52	-0.13 ± 0.08	2.85% ± 1.17%	0.32 ± 0.16
软斑块组	76	-0.28 ± 0.17 ^a	3.37% ± 1.25%	0.51 ± 0.25 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与硬斑块组比较。

表 5. 斑块肩部与纤维帽顶部测量指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5. Comparison of measurement index between plaque shoulder and fiber crown ($\bar{x} \pm s$)

分 组	斑块数 (个)	Vsm (cm/s)	Ssm	SRsm(1/s)
纤维帽 顶部组	169	-0.15 ± 0.09	2.58% ± 1.01%	0.35 ± 0.21
肩部组	162	-0.38 ± 0.12 ^a	3.19% ± 1.25%	0.58 ± 0.26 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与纤维帽顶部组比较。

3 讨 论

代谢综合征以多种危险因素聚集为特征,促发动脉粥样硬化,最终导致各种心脑血管疾病的发生和发展。Mottillo 等对 MS 和心血管风险进行系统回顾和 Meta 分析发现:MS 可使心血管病死亡率、心肌梗死和中风发生率增加 2 倍^[5]。因此,早期预测、揭示 MS 患者动脉粥样斑块生物力学特性并及时靶向干预具有重要的临床意义。MTT 是利用像素多道示踪原理,追踪组织的运动,这些像素均匀分布在组织内并紧随组织运动,且不受角度的影响,实时跟踪不同帧间同一位置的组织运动轨迹,真实反映组织的运动规律及内在力学变化。本研究从长轴角度探索了正常颈动脉、代谢综合征颈动脉无斑块部位、斑块部位速度、应变、应变率的变化规律。

3.1 对照组与 MS 组颈动脉无斑块部位的比较

本研究结果显示对照组颈动脉收缩期最大径向速度、最大应变率分别高于 MS 组,表明颈动脉无斑块部位内膜中层厚度无明显增厚时,MTT 就能检测出 MS 颈动脉无斑块血管生物力学的差异,即血管的顺应性降低,僵硬程度增加。大量的基础和临床研究表明,传统的导致 As 的危险因素,如肥胖、高血压、糖尿病、脂质异常等,同样显著影响 IMT^[6]。颈动脉内膜中层厚度是早期诊断动脉粥样硬化的客观指标,本研究表明 MTT 识别早期动脉粥样硬化较内膜中层厚度指标更敏感,并以动态形式揭示早期

动脉粥样硬化的变化,更形象、直观。MS 导致以高血压、血脂紊乱、胰岛素抵抗、多种物质(糖、脂、蛋白质)代谢异常为基础的病理生理改变,促发动脉粥样硬化多种危险因素的聚集,这些因素协同作用减弱机体抗氧化能力,直接损害内皮细胞,造成动脉壁损害。高胰岛素血症直接刺激动脉内皮下平滑肌细胞向内膜下迁移,细胞内脂质沉积,促进动脉粥样硬化形成^[7]。Sutherland 等研究结果表明 MS 与慢性炎症互为因果,相互促进^[8]。此研究结果说明代谢综合征患者无斑块血管 IMT 未增厚部位已发生血管重构和生物力学的改变,这为早期预防、及时干预、逆转动脉硬化提供了依据。

3.2 不同斑块的比较

软斑块收缩期最大径向速度、应变率高于硬斑块,表明收缩期软、硬斑块压缩和伸张程度不同;由于斑块内成分不同,各成分在同一外力下变形程度不一致,软斑块受挤压变形扭曲明显,硬斑块受压变形不明显。本研究从生物力学角度解释硬斑块不易破裂、软斑块易破裂的缘由,揭示斑块的稳定与不稳定的生物力学动因。MS 存在内皮功能受损和更高的炎症状态,这与斑块的不稳定性有重要的关系^[9]。Caramori 等^[10]研究提示,血脂代谢紊乱与血管疾病的发生有关,LDL 颗粒小,与受体亲和力差,在血浆中存留时间延长,容易透过血管内皮细胞间隙进入内膜下,在血管细胞分泌的氧化酶和血管壁内的多种氧化物、过氧化氢、氧自由基的氧化作用下转变为氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),诱导循环的单核内皮细胞进入内皮演变成单核巨噬细胞,后者通过清道夫受体结合大量的 ox-LDL 和脂蛋白残粒,脂质过分堆积,变为泡沫细胞,以致形成成熟的脂质斑块,促进动脉硬化的发生、发展。代谢综合征患者合并小颗粒致密 LDL (small dense low density lipoprotein, sLDL) 增高, sLDL 具有很强的致动脉粥样硬化作用,形成易损斑块。MTT 从生物力学角度揭示了 MS 斑块易破裂的原因。

3.3 同一斑块不同部位的比较

本研究同时发现颈动脉粥样斑块肩部收缩期最大径向速度、最大应变率分别高于斑块纤维帽顶部,意味着同一斑块不同部位受力不均性,斑块处于复杂形变中,肩部所受应力大,受力大的位置将来有可能成为粥样硬化斑块破溃、破裂点。从理论上可以认为:炎症因子、胆固醇、胶原及平滑肌细胞含量在斑块肩部、帽部分布不同和纤维帽厚度等斑块本身因素的改变也会影响斑块的局部力学特征

及稳定性^[11,12]。斑块纤维帽顶点与血流方向平行,该点只处在单纯剪切应力状态,因此斑块该点较稳定,斑块肩部处于复杂的应力状态,诱导局部生物学反应,使斑块肩部易疲劳、弱化、变薄、不稳定,易产生溃疡并有破裂倾向^[13]。Richardson 等研究含偏心性脂质池的颈动脉粥样硬化斑块,发现 63% 的斑块破裂发生在斑块肩部(斑块与正常内膜的交界处)^[14];其他研究应用不同的方法也得到了相同结论^[15]。本研究结果亦相同。

综合分析,其他影像学如 64 层 CT 血管成像(computed tomography angiography, CTA)只能显示颈动脉斑块的形态学特征,而 MTT 技术不仅评价颈动脉斑块形态学特征,而且评价斑块生物力学特性^[16]。应用 MTT 技术评价代谢综合征患者颈动脉斑块的生物力学特性,可早期诊断动脉粥样硬化,区分易损斑块和稳定斑块,准确评价斑块的性质。此技术具有无创、可视、便捷的特点,为心脑血管疾病的上游、早期、靶向干预提供了量化指标依据,对于防治心脑血管事件的发生发展具有重要的临床意义。

[参考文献]

- [1] 刘杰,沈玄霖,刘遂心. 非糖尿病代谢综合征患者胰岛素抵抗相关因素分析[J]. 中国医师杂志, 2006, 18(5): 672-673.
- [2] 宋秀霞,纪立农. 国际糖尿病联盟代谢综合征全球共识定义[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(3): 175-176.
- [3] Coppola G, Corrado E, Piraino D, et al. Carotid intimal-media thickness and endothelial function in young patients with history of myocardial infarction[J]. Int Angiol, 2009, 28(2): 120-126.
- [4] 王新房,李志安. 彩色多普勒诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1991; 224-225.
- [5] Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(14): 1 113-

132.

- [6] 许先进,董旭. 颈动脉内膜中层厚度临床研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(8): 665-668.
- [7] Towfighi A, Ovbiagele B. Metabolic syndrome and stroke[J]. Curr Diab Rep, 2008, 8(1): 37-41.
- [8] Sutherland JP, Mckinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2004, 2(2): 82-104.
- [9] Kilic T, Jneid H, Ural E, et al. Impact of the metabolic syndrome on high-sensitivity C reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome[J]. Atherosclerosis, 2009, 207(2): 591-596.
- [10] Caramori ML, Mauer M. Diabetes and nephropathy[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12(3): 273-282.
- [11] Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ, et al. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the oxford plaque study [J]. Circulation, 2006, 113(19): 2 320-328.
- [12] Mannheim D, Herrmann J, Versari D, et al. Enhanced expression of Lp-PLA2 and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques[J]. Stroke, 2008, 39(5): 1 448-455.
- [13] De Korte CL, Pasterkamp G, van der Steen AF, et al. Characterization of plaque components with intravascular ultrasound elastography in human femoral and coronary arteries in vitro[J]. Circulation, 2000, 102(6): 617-623.
- [14] Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques [J]. Lancet, 1989, 2(8669): 941-944.
- [15] Li ZY, Howarth S, Trivedi RA, et al. Stress analysis of carotid plaque rupture based on in vivo high resolution MRI[J]. J Biomech, 2006, 39(14): 2 611-622.
- [16] 王普清,王勇,王安平,等. 64 层 CT 对缺血性脑血管病患者颈动脉粥样硬化斑块的研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(9): 822-823.

(此文编辑 曾学清)