



电子、语音版

· 论 著 ·

经颅多普勒超声微栓子监测评估 PAS 治疗 颈动脉颈段易损斑块疗效的观察

傅懋林, 肖雪玲, 唐凯, 王双虎, 戴为正, 阮志芳, 吴美娜
中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院神经内科, 福建 泉州 362000

摘要:目的 探讨经颅多普勒超声(TCD)微栓子监测评估PAS(抗氧化、抗血小板、调脂治疗)治疗颈动脉颈段易损斑块的疗效。方法 收集中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院2019年7月至2021年7月收治的采用PAS疗法进行治疗的颈动脉颈段易损斑块患者作为研究组(46例)。选取2015年6月至2019年6月该院收治的仅采用AS疗法(抗血小板、调脂治疗)治疗的颈动脉颈段易损斑块患者作为对照组(38例)。对2组患者治疗前后进行TCD微栓子监测,并评估斑块稳定性。结果 治疗后研究组共检出微栓子信号(MES)阳性患者1例,对照组共检出MES阳性患者6例($P<0.05$)。治疗后颈动脉内膜中层厚度(IMT)研究组低于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后IMT明显低于治疗前($P<0.05$),对照组治疗前后IMT无明显变化($P>0.05$)。随访1年,研究组缺血事件发生率显著低于对照组($P<0.05$),且发生急性脑梗死患者的卒中严重程度轻于对照组($P<0.05$)。研究组出现3例消化系统不良反应,不影响治疗及预后。结论 PAS治疗颈动脉颈段易损斑块,有助于提高斑块稳定性,可以降低卒中发生风险,减轻卒中严重程度。

国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(3): 22-26]

关键词:脑血管疾病;经颅多普勒超声;微栓子监测;PAS疗法;颈动脉;易损斑块

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.03.004

Value of transcranial Doppler microembolus monitoring in evaluating the efficacy of PAS therapy in treatment of vulnerable carotid plaques

FU Maolin, XIAO Xuelling, TANG Kai, WANG Shuanghu, DAI Weizheng, RUAN Zhifang, WU Meina

Department of Neurology, The 910th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Quanzhou, Fujian 362000, China

Corresponding author: WU Meina, Email: 117779660@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the value of transcranial Doppler (TCD) microembolus monitoring in evaluating the efficacy of PAS (anti-oxidation, anti-platelet, and lipid-regulating) therapy in the treatment of vulnerable carotid plaques. **Methods** A total of 46 patients with vulnerable carotid plaques who received PAS therapy in The 910th Hospital of Chinese People's Liberation Army from July 2019 to July 2021 were enrolled as the research group, and 38 patients with vulnerable carotid plaques who were treated with AS (anti-platelet and lipid-regulating) therapy alone from June 2015 to June 2019 were enrolled as the control group. TCD microembolus monitoring was performed for both groups before and after treatment, and plaque stability was assessed. **Results** After treatment, 1 patient in the research group and 6 in the control group were found to have positive microembolic signals ($P<0.05$). After treatment, the research group had a significantly lower carotid intima-media thickness (IMT) than the control group ($P<0.05$). The research group had a significant reduction in IMT after treatment ($P<0.05$), while the control group showed no significant change after treatment ($P>0.05$). Both groups were followed up for 1 year, and compared with the control group, the research group had a significantly lower incidence rate of ischemic events and a significantly lower severity of stroke in patients with acute cerebral infarction.

基金项目:泉州市科技计划项目(2021N165S);军区医学科技创新项目(14ZD37)。

收稿日期:2023-06-12;修回日期:2024-06-18

作者简介:傅懋林(1983—),男,硕士,副主任医师,神经内科主任,主要从事神经介入诊疗技术方面研究。Email:22903263@qq.com。

通信作者:吴美娜(1980—),女,学士,主管技师,神经电生理室负责人,主要从事神经电生理方面的研究。Email:117779660@qq.com。

($P<0.05$). There were three patients with adverse gastrointestinal reactions, which did not affect treatment and prognosis.

Conclusions PAS treatment of vulnerable carotid plaques can help to improve plaque stability, reduce the risk of stroke, and alleviate the severity of stroke. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(3): 22–26]

Keywords: cerebrovascular disease; transcranial Doppler; microembolus monitoring; PAS therapy; carotid artery; vulnerable plaque

缺血性脑卒中是严重影响人类健康的常见病、多发病。在我国,该病是占人口致残率、病死率首位的疾病。Kolodgie等^[1]的研究表明,易损斑块破裂后血栓形成是导致缺血性脑卒中的独立危险因素。关于易损斑块的判定及随访既往多依赖于影像学及病理学方面的检查,经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)监测出微栓子信号(microemboli signals, MES)能够直观地反映斑块稳定性,已被广泛应用于临床。PAS疗法(抗氧化、抗血小板、调脂治疗)已被证实能干预动脉粥样硬化斑块的进展,稳定甚至逆转斑块,减少不良事件的发生^[2]。本研究旨在探讨使用TCD微栓子监测评估PAS疗法在颈动脉颈段易损斑块患者的疗效观察。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院2019年7月至2021年7月收治的采用PAS疗法(抗氧化、抗血小板、调脂治疗)进行治疗的颈动脉颈段易损斑块患者作为研究组(46例),其中男性26例,女性20例,年龄36~86岁,平均(53.86±21.41)岁。选取2015年6月至2019年6月该院收治的仅采用AS疗法(抗血小板、调脂治疗)治疗的颈动脉颈段易损斑块患者作为对照组(38例),其中男性19例,女性19例,年龄34~89岁,平均(57.11±24.39)岁。

采用颈部血管彩超结合头颈部计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)或数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查筛选出的颈动脉颈段易损斑块患者。

纳入标准:①颈部血管彩超检查发现颈动脉颈段粥样硬化斑块形成,且斑块成分为易损斑块;②头颈部CTA或DSA检查证实颈动脉斑块为易损斑块;③症状性狭窄<50%,无症状性狭窄<70%。

排除标准:①症状性狭窄≥50%,无症状性狭窄≥70%,存在颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)/颈动脉球囊扩张和支架成形术(carotid artery stenting, CAS)治疗禁忌证或患者及家属拒绝治疗;②脑出血,包括脑实质出血、蛛网膜下腔出血;③合并脑肿瘤;④心律失常,如心房颤动、心房扑动、严重室性心律失常、心动过缓;⑤风湿性心脏病、感染性心内膜炎、扩张型心脏病;⑥3个月内有急性心肌梗死;⑦有Q-T间期延长;⑧合并责任血管颅内段严重狭窄;⑨存在抗栓治疗禁忌。

1.2 研究方法

1.2.1 颈动脉彩色多普勒超声检查 根据斑块回声的均匀性和回声强度,对颈动脉斑块稳定性提供参考。弱回声斑块和非均质性斑块提示为易损斑块;高回声斑块富含纤维组织,相对稳定^[3]。观察颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)、斑块形态、成分,测量管腔直径狭窄率。为了尽量减少主观性诊断偏差,所有超声检查均由同一名副高职称超声诊断科医师完成检查。

1.2.2 头颈部CTA检查 对诊断颈动脉粥样硬化斑块有很好的价值,能可靠地评价颈动脉狭窄的程度,并且可在提供血管腔形态学资料的同时清楚地显示颈动脉粥样硬化内膜斑块和血栓形成,判断斑块的易损性^[4-5]。观察颈动脉斑块的发生部位、管腔狭窄程度、斑块形态及血栓形成,将“溃疡型”斑块、表面形态不规则斑块及局部伴有血栓形成的斑块界定为易损斑块。

1.2.3 DSA检查 脑血管检查的“金标准”,观察并记录颈动脉斑块的发生部位、形态、数量、大小、范围及管腔狭窄程度。

1.2.4 TCD的MES监测 患者静息5 min,取仰卧位,闭目,全身放松。探头通过弹性头带放置于病变侧颞窗,获取同侧大脑中动脉最佳血流信号后,用监护架固定探头,以减少受试者活动时产生的伪差。监测时间为1 h。整个监测过程均由同一名有经验的医师全程观察,记录所有可能产生伪差的活动,同时采用数字录音机录制频谱和声频信号供脱机状态下分析,录制完毕后回放进行MES计数。

1.2.5 血管狭窄率的测量 颈动脉狭窄率的测量采用北美症状性动脉内膜切除术研究协助组的狭窄测量方法,狭窄率=(狭窄远心端正常直径-狭窄段最窄直径)/狭窄远心端正常直径×100%。

1.2.6 治疗方法 对照组采用AS疗法:①双联抗血小板聚集药物治疗1个月(阿司匹林肠溶片100 mg/d+硫酸氢氯吡格雷片75 mg/d),1个月后改为阿司匹林肠溶片100 mg/d或硫酸氢氯吡格雷片75 mg/d单药长期服用。若基因检测提示氯吡格雷抵抗者,则将氯吡格雷更换为替格瑞洛片,90 mg/次,2次/d;②强化他汀治疗:阿托伐他汀钙薄片40 mg/d,7 d后改为20 mg/d长期服用;③护胃:质子泵抑制剂或胃黏膜保护剂;④控制血压、血糖;⑤纠正不良生活方式。

研究组采用PAS疗法:在对照组AS疗法的基础上,

使用普罗布考片(颈复康药业集团有限公司)0.5 g/次,2次/d。

1.3 观察指标

1.3.1 MES阳性率 治疗后1个月、3个月、6个月、1年复查,进行TCD微栓子监测检查,记录MES阳性发生情况。

1.3.2 IMT 治疗后1年复查颈动脉彩色多普勒超声检查,测量并记录颈动脉IMT。

1.3.3 缺血事件发生率 记录随访期间责任侧颈动脉供血区的短暂性脑缺血发作、急性脑梗死等缺血性卒中事件发生率。

1.3.4 不良反应 观察2组患者胃肠道不适、腹泻、心律失常、消化道出血等不良反应的发生率。

1.3.5 随访 建立随访登记表,由专人负责随访,并监

督服药、复诊。随访时间至少1年。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行数据统计分析。计数资料以例数和百分率[n(%)]表示,2组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对t检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般情况比较

2组患者性别、年龄、合并基础病、体重指数、治疗前MES阳性率、颈动脉IMT等情况的比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

随访1年后,共有10例脱落,其中治疗组6例,对照组4例。

表1 2组患者一般情况的比较

指标	研究组(n=46)	对照组(n=38)	χ^2 值	P值
性别[n(%)]			0.356	0.551
男	26(56.5)	19(50.0)		
女	20(43.5)	19(50.0)		
年龄/岁; $(\bar{x} \pm s)$	53.86±21.41	57.11±24.39	-0.650	0.517
高血压[n(%)]	28(60.9)	21(55.3)	0.143	0.705
糖尿病[n(%)]	16(34.8)	14(36.8)	0.038	0.845
体重指数/(kg/m ²); $(\bar{x} \pm s)$	24.2±9.10	22.8±7.80	0.748	0.457
治疗前MES阳性率[n(%)]	5(10.9)	3(7.9)	0.008	0.929
治疗前IMT/mm; $(\bar{x} \pm s)$	2.01±0.34	1.83±0.55	1.836	0.070

2.2 2组患者MES阳性率比较

治疗后,研究组共检测出MES阳性患者1例,对照组共检测出MES阳性患者6例。研究组MES阳性率低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 2组患者颈动脉IMT比较

治疗后,研究组颈动脉IMT小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.4 2组患者缺血事件发生的比较

研究组有1例患者随访期间出现新发急性脑梗死,美国国立卫生院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分为1分,属轻型脑卒中。对照组出现新发缺血事件6例,其中短暂性脑缺血发作3例,急性脑梗死3例,而3例急性脑梗死患者中轻型脑卒中1例(NIHSS评分为2分),中型脑卒中2例(NIHSS评分分别为6分和13分)。

研究组缺血事件发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.5 2组患者颈动脉IMT治疗前后比较

研究组治疗后IMT明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗前后IMT无明显变化,差异无

统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表2 治疗后2组患者MES阳性率、颈动脉IMT和缺血事件发生率的比较

组别	例数	MES阳性率 [n(%)]	颈动脉IMT /mm; $(\bar{x} \pm s)$	缺血事件发生率 [n(%)]
研究组	40	1(2.5)	1.49±0.43	1(2.5)
对照组	34	6(17.7)	1.81±0.47	6(17.7)
χ^2 值			-3.255	
P值		0.043*	0.002	0.043*

注:*采用Fisher确切概率法。

表3 2组患者的IMT治疗前后差异分析

组别	例数	治疗前 /mm; $(\bar{x} \pm s)$	治疗后 /mm; $(\bar{x} \pm s)$	t值	p值
研究组	40	1.98±0.42	1.49±0.43	5.999	<0.001
对照组	34	1.88±0.49	1.81±0.47	0.161	0.872

2.6 不良反应发生情况

研究组出现食欲减退2例,腹胀1例,未特殊处理自行好转,不影响治疗。研究组所有患者治疗过程中未出现心律失常等严重不良反应。2组患者均未出现症状性

颅内出血、消化道出血等并发症。

3 讨论

颈动脉颈段血管结构较为特殊,血流于此易形成漩涡,进而对其内膜造成损伤,引起脂质沉积,是粥样硬化斑块形成的高发部位,也是急性脑梗死的重要致病因素^[6-8]。颈动脉粥样硬化斑块与脑缺血性病变的发生密切相关,一方面,管腔狭窄引起缺血性低灌注导致脑卒中;另一方面,斑块脱落、溃疡破裂引起短暂性脑缺血发作,甚至脑卒中^[9]。2018年, *Am J Neuroradiol* 杂志发布的专家共识^[10]认为,颈动脉斑块的组成与斑块破裂的脆弱性有关,而斑块破裂被认为是脑卒中的潜在致病原因。颈动脉易损斑块是在动脉粥样硬化的基础上发展而来, Naghavi 等^[11]于2003年明确了颈动脉易损斑块的组织学特征,主要特征为炎症、伴有坏死脂质核心的薄纤维帽、血管内皮剥脱且表面有血小板聚集等。因此,临床工作不仅要关注颈动脉狭窄的程度,更要关注颈动脉斑块的稳定状态,如何早期识别易损斑块,从而有效干预易损斑块成为关注热点。彩色多普勒超声在临床上有很大的实用价值,可以准确地判断颈动脉斑块的大小、内部回声特点和血液流动特点,有助于发现斑块,还能够判断斑块的稳定性,判断其是否为易损斑块,为进一步的治疗提供依据^[12]。

强化降脂治疗能有效改善急性脑梗死患者血脂水平,同时稳定和逆转颈动脉粥样硬化斑块^[13]。抗血小板联合他汀类药物联合治疗(AS疗法)是目前常规缺血性脑卒中二级预防治疗手段,可以降低卒中复发风险,但在部分患者中效果欠佳。

普罗布考作为当前临床广泛采用的一种人工合成抗氧化剂,其多重药理作用显著,包括抑制低密度脂蛋白的氧化过程,增强高密度脂蛋白的亲合力,加速胆固醇的逆向转运,从而展现出强大的抗氧化、抗炎特性,并有效调节血脂水平,保护细胞内皮功能不受损害。更为重要的是,普罗布考能够显著减小颈动脉IMT及颈动脉斑块面积,展现出对抗动脉粥样硬化的强大能力,甚至具备逆转斑块形成的潜力^[14-16]。多项研究表明,PAS疗法应用于颈动脉易损斑块患者获得良好的效果^[17-19]。

微栓子与缺血性脑卒中的发生密切相关^[20]。TCD检测到的MES是动脉到动脉栓塞的直接证据,被证实为颈动脉斑块易损性的标志^[21]。本研究通过结合TCD微栓子监测与随访登记缺血事件的发生率,系统地评估了颈动脉颈段易损斑块的稳定性。本研究结果显示,在治疗后,研究组中仅检出1例MES阳性患者,而对照组则检出6例MES阳性患者,这一显著差异表明,相比于传统的AS疗法,采用PAS疗法更能有效提升颈动脉易损斑块的稳定性,显著减少微栓子的脱落风险。治疗后MES检出率高于治疗前,考虑与治疗前后检测频次不同有关,治疗前仅

为单次监测,治疗后1个月、3个月、6个月、1年共4次复查TCD微栓子监测检查,提示多次不同时间点进行MES监测有助于提高检出率。

本研究结果显示,相较于对照组,研究组在接受治疗后展现出显著更低的颈动脉IMT水平,表明PAS治疗可能具有逆转颈动脉斑块进展、促进动脉粥样硬化改善的有益效果。进一步分析显示,研究组在治疗前后的IMT对比中,治疗后呈现明显下降,而对照组的IMT则在治疗前后未见显著变化,这进一步强化了PAS治疗对于改善颈动脉结构和功能、减缓或逆转动脉粥样硬化进程的积极作用,与既往研究^[14-19]报道一致。

本研究中,随访1年缺血事件发生率比较,研究组缺血事件发生率显著低于对照组,且发生急性脑梗死患者的严重程度轻于对照组,提示PAS疗法可能更有助于降低颈动脉易损斑块患者卒中发生风险,且减轻卒中严重程度。

本研究中,研究组出现3例消化系统不良反应,为普罗布考常见药物不良反应,不影响治疗及预后,无严重不良反应发生,安全性较好。

本研究中,有10例患者脱落,后期进行了原因追踪,2组脱落原因基本一致,与治疗方案差异无关。主要原因是部分患者医从性差,拒绝遵医嘱返院进行随访复查,另有一部分患者随访一阶段后转入当地基层医院进行诊治,被动调整治疗方案导致脱落。

PAS治疗颈动脉颈段易损斑块,可能有助于提高斑块稳定性,甚至逆转颈动脉斑块、改善动脉粥样硬化,并且可以降低颈动脉易损斑块患者卒中发生风险,减轻卒中严重程度,有望帮助患者取得更好的临床预后。

TCD微栓子监测可直观地评估颈动脉易损斑块稳定性。多次不同时间检查有助于提高MES阳性率,值得临床推广应用。

本研究样本量较小,结果可能存在一定程度的偏倚。期待未来能够开展更大规模、基于大样本的随机对照试验,巩固本研究的初步发现,以提高本研究结论的准确性和可推广性。

参 考 文 献

- [1] KOLODZIE FD, YAHAGI K, MORI H, et al. High-risk carotid plaque: lessons learned from histopathology[J]. *Semin Vasc Surg*, 2017, 30(1): 31-43.
- [2] 蓝晓红,周永刚,李祥,等. 三种联合用药方案对大鼠动脉粥样硬化及脂肪的影响[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(23): 1635-1640.
- [3] 荣荣,尹长森. 颈动脉易损斑块的影像学诊断[J]. *中国临床保健杂志*, 2011, 14(1): 108-110.
- [4] WINTERMARK M, JAWADI SS, RAPP JH, et al. High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques

- [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(5): 875-882.
- [5] 白芝兰,张晓娜,李敏,等. CT血管成像诊断颈动脉狭窄的可靠性[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(4): 594-597.
- [6] 李雯,陈朔华,赵剑秋,等. 颈动脉斑块和低踝臂指数联合作用增加老年人缺血性心脑血管事件的发生风险[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(3): 263-268.
- [7] 陶飞,赵旺,据双五. 血小板与淋巴细胞比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值与急性脑梗死颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(6): 606-609.
- [8] 王彬,韦玉新,徐常清,等. 高分辨率MRI评价颈动脉斑块稳定性的优势及临床分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(24): 78-80.
- [9] NANDALUR KR, BASKURT E, HAGSPIEL KD, et al. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT[J]. AJR Am J Roentgenol, 2005, 184(1): 295-298.
- [10] SABA L, YUAN C, HATSUKAMI TS, et al. Carotid artery wall imaging: perspective and guidelines from the ASNR vessel wall imaging study group and expert consensus recommendations of the American Society of Neuroradiology[J]. Am J Neuroradiol, 2018, 39(2): E9-E31.
- [11] NAGHAVI M, LIBBY P, FALK E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I[J]. Circulation, 2003, 108(14): 1664-1672.
- [12] 江尧彬. 彩色多普勒超声对颈动脉斑块及其稳定性的诊断价值分析[J]. 中国实用医药, 2024, 19(8): 77-80.
- [13] 李聪,陈菲,冯萍. 强化降脂对急性脑梗死患者血脂及颈动脉粥样硬化斑块稳定性的作用[J]. 心电与循环, 2024, 43(2): 166-169.
- [14] YAMASHITA S, MASUDA D, OHAMA T, et al. Rationale and design of the PROSPECTIVE trial: probucol trial for secondary prevention of atherosclerotic events in patients with prior coronary heart disease[J]. J Atheroscler Thromb, 2016, 23(6): 746-756.
- [15] 卢丹丹,王佩,万莉,等. 脑梗死患者尿酸、氧化应激水平与早期病情进展关系及普罗布考干预作用研究[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(1): 56-59.
- [16] 庾建英,付玉华,张恩伟. 普罗布考联合阿托伐他汀对急性脑梗死的抗炎、降脂作用及神经功能的动态影响和预后观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(21): 4284-4284, 4286.
- [17] 黄强. 瑞舒伐他汀联合普罗布考在颈动脉易损粥样硬化斑块治疗中的临床随机对照分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(34): 54-55.
- [18] 李永华. 瑞舒伐他汀联合普罗布考治疗颈动脉易损粥样硬化斑块效果评估[J]. 中外医学研究, 2017, 15(8): 48-50.
- [19] 闵旭东,刘瑞琦. 瑞伐他汀联合普罗布考治疗颈动脉易损粥样硬化斑块的临床疗效[J]. 现代诊断与治疗, 2015(20): 4615-4616.
- [20] 凌燕,刘丹. TCD在缺血性脑卒中 ASCO 分型中的应用分析[J]. 影像研究与医学应用, 2023, 7(2): 131-133.
- [21] SPENCE JD. Transcranial Doppler monitoring for microemboli: a marker of a high-risk carotid plaque[J]. Semin Vasc Surg, 2017, 30(1): 62-66.

责任编辑:龚学民