心脑血管疾病研究专题

颈动脉超声联合血管内皮生长因子、
基质金属蛋白酶-9、超敏C反应蛋白检测
在动脉粥样硬化斑块稳定性中的应用分析袁山旗¹, 赵红敏², 王晓叶³, 张西安¹, 侯鹏飞¹, 刘展会¹

(陕西省西安市第九医院, 1. 神经外科; 2. 超声医学科; 3. 科研科, 陕西 西安, 710054)

摘要: 目的 探讨颈动脉超声联合血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)检测在动脉粥样硬化斑块稳定性中的应用效果。方法 选取98例动脉粥样硬化患者,均行颈动脉超声联合VEGF、MMP-9、hs-CRP检测,并以随访及磁共振检查为对照,比较颈动脉超声与颈动脉超声联合VEGF、MMP-9、hs-CRP检测结果,以及不同斑块类型患者血清VEGF、MMP-9、hs-CRP水平。结果 经随访及组织病理学发现,98例动脉粥样硬化患者中,无斑块33例,稳定性斑块32例,易损性斑块33例。颈动脉超声联合VEGF、MMP-9、hs-CRP检测无斑块、稳定性斑块及易损性斑块的准确性均显著高于颈动脉超声检测($P < 0.05$);稳定性斑块患者血清VEGF、MMP-9及hs-CRP水平均显著高于无斑块患者,显著低于易损性斑块患者($P < 0.05$)。结论 颈动脉超声联合VEGF、MMP-9、hs-CRP检测可准确明确动脉粥样硬化斑块性质,反映斑块稳定性及病变程度。

关键词: 动脉粥样硬化; 斑块稳定性; 颈动脉超声; 血管内皮生长因子; 基质金属蛋白酶-9; 超敏C反应蛋白

中图分类号: R 445 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)17-027-03 DOI: 10.7619/jcmp.201917008

Application analysis of carotid ultrasound combined
with detections of vascular endothelial growth factor,
matrix metalloproteinase-9 and hypersensitive C-reactive
protein in the stability of atherosclerotic plaqueYUAN Shanqi¹, ZHAO Hongmin², WANG Xiaoye³, ZHANG Xi'an¹,
HOU Pengfei¹, LIU Zhanhui¹

(1. Department of Neurosurgery; 2. Department of Ultrasound Medicine;

3. Department of Scientific Research, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710054)

ABSTRACT: Objective To investigate the effect of carotid ultrasound combined with detections of vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in the stability of atherosclerotic plaque. **Methods** Totally 98 patients with atherosclerosis were conducted with carotid ultrasound and detections of VEGF, MMP-9 and hs-CRP. Taking the results of follow-up and magnetic resonance imaging as controls, the results of carotid ultrasound and carotid ultrasound combined with VEGF, MMP-9, hs-CRP were compared, and the serum levels of VEGF, MMP-9 and hs-CRP in patients with different plaque types were compared as well. **Results** Follow-up and histopathological findings showed that among 98 patients with atherosclerosis, 33 cases had no plaque, 32 cases had stable plaque and 33 cases had vulnerable plaque. The accuracy of carotid ultrasound combined with VEGF, MMP-9 and hs-CRP in detecting non-plaque, stable plaque and vulnerable plaque was significantly higher than that of carotid ultrasound ($P < 0.05$). The serum levels of VEGF, MMP-9 and hs-CRP in patients with stable plaque were

significantly higher than those without plaque, and was significantly lower than those with vulnerable plaque ($P < 0.05$). **Conclusion** Carotid ultrasound combined with detection of VEGF, MMP-9 and hs-CRP can accurately determine the nature of atherosclerotic plaque and reflect the stability and degree of atherosclerotic plaque.

KEY WORDS: atherosclerosis; plaque stability; carotid ultrasound; vascular endothelial growth factor; matrix metalloproteinase-9; hypersensitive C-reactive protein

动脉粥样硬化及其斑块形成是缺血性脑卒中发生的主要原因,常累及颈动脉,而颈动脉粥样硬化斑块是动脉粥样硬化的早期特征,在心血管疾病诊断中有着重要的作用^[1]。动脉粥样硬化不稳定斑块或易损斑块是部分脑缺血事件发生的主要因素,斑块破裂后其碎片将造成远端血管栓塞,诱发动脉性梗死,加重病情^[2]。在动脉粥样硬化斑块诊断中,颈动脉超声检查可准确反映颈动脉粥样硬化斑块病变程度,但难以发现其他部位的动脉粥样硬化斑块情况。有研究^[3-4]指出,动脉粥样硬化斑块形成、发展过程中,血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)有着重要的作用。本研究探讨动脉粥样硬化斑块稳定性中颈动脉超声联合 VEGF、MMP-9、hs-CRP 检测的临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2016 年 7 月—2018 年 5 月动脉粥样硬化患者 98 例,其中男 68 例,女 30 例;年龄 50~76 岁,平均(61.45 ± 7.68)岁;吸烟史 76 例,高血压史 74 例,糖尿病史 76 例;总胆固醇 $3 \sim 8$ mmol/L,平均(5.23 ± 0.67) mmol/L;三酰甘油 $1.2 \sim 2.5$ mmol/L,平均(1.65 ± 0.38) mmol/L;纤维蛋白原 $2.5 \sim 5.0$ g/L,平均(3.34 ± 0.62) g/L。入选者及家属均签署知情同意书。本研究已获得本院医学伦理委员会审核通过。

纳入标准:①发病前 1 周末使用抗感染、调脂、抗血小板及激素类药物;②无明确缺血性脑血管病症状。排除标准:①恶性肿瘤患者;②自身免疫性疾病患者;③肝、肾功能异常患者;④近 1 个月有心脑等急性血管并发症患者;⑤近 6 个月内有手术或外伤史患者;⑥发热及系统性炎症疾病患者。

1.2 方法

①颈动脉超声检查:采用荷兰飞利浦 IU22

型彩色多普勒超声诊断仪进行颈动脉斑块检查,探头频率为 7.5~10.0 MHz。患者取仰卧位,叮嘱患者充分放松,充分暴露头颈部,在胸锁乳突肌的前缘或后缘放置超声探头,起始处为一侧颈动脉,依次对颅外段颈总、颈内动脉进行横向和纵向探查,并对另一侧颈动脉采用相同的检查方法。测量颈总动脉分叉处近端 1.5 cm 处中膜厚度(IMT), $IMT \leq 1.00$ mm 为正常, $>1.00 \sim 1.20$ mm 为增厚。颈动脉局部 $IMT \geq 1.2$ mm 或大于等于临近部位内 IMT 的 1.5 倍为斑块形成。根据颈动脉超声斑块回声的特点,分为硬斑、软斑、扁平斑、溃疡斑及混合斑共 5 种斑块类型,并根据斑块形状分为不稳定性斑块(软斑、溃疡斑、混合斑)和稳定性斑块(硬斑、扁平斑)。② VEGF、MMP-9、hs-CRP 检测:采集所有受试者清晨空腹静脉血 3 mL,且标本均于 30 min 内送至实验室,3 000 转/min 离心处理 15 min 后,在 -20 °C 低温冰箱内保存分离的血清,统一编号保存,采用酶联免疫吸附法测定 VEGF、MMP-9、hs-CRP 水平。

1.3 评价指标

①记录颈动脉超声联合 VEGF、MMP-9、hs-CRP 检测动脉粥样硬化无斑块、易损性斑块及稳定性斑块结果,并以随访及 MRI 检查结果为对照,比较其检查情况。②记录无斑块、易损性斑块及稳定性斑块动脉粥样硬化患者血清 VEGF、MMP-9、hs-CRP 水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间用独立样本 t 检验,多组比较采用方差分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颈动脉超声联合 VEGF、MMP-9、hs-CRP 检测结果

经随访组织病理学,98 例动脉粥样硬化患者中,无斑块 33 例,稳定性斑块 32 例,易损性斑

块 33 例。颈动脉超声联合 VEGF、MMP-9、hs-CRP 检测无斑块、稳定性斑块及易损性斑块准确性均

显著高于颈动脉超声检测($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 种检查方法检测动脉粥样硬化斑块结果比较[n(%)]

检查方法	无斑块(n=33)	稳定性斑块(n=32)	易损性斑块(n=33)
颈动脉超声	27(81.82)	26(81.25)	27(87.88)
颈动脉超声联合血清 VEGF、MMP-9、hs-CRP	33(100.00)*	32(100.00)*	33(100.00)*

与颈动脉超声比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 不同斑块类型患者血清 VEGF、MMP-9、hs-CRP 水平比较

稳定性斑块患者血清 VEGF、MMP-9 及 hs-CRP

水平均高于无斑块患者, 低于易损性斑块患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同斑块类型患者血清 VEGF、MMP-9、hs-CRP 水平对比($\bar{x} \pm s$)

斑块类型	VEGF/(pg/mL)	MMP-9/(mg/L)	hs-CRP/(μ g/L)
无斑块(n=33)	0.39 $\pm$ 0.01	993.86 $\pm$ 94.92	5.02 $\pm$ 1.21
稳定性斑块(n=32)	0.45 $\pm$ 0.01*	1043.27 $\pm$ 89.73*	10.82 $\pm$ 1.31*
易损性斑块(n=33)	0.79 $\pm$ 0.02*#	1228.56 $\pm$ 87.32*#	13.87 $\pm$ 2.75*#

VEGF: 血管内皮生长因子; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9; hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白。

与无斑块比较, * $P < 0.05$; 与稳定性斑块比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

动脉粥样硬化稳定性与脑血管疾病发生、发展有着密切的关系, 本身还将产生血管腔狭窄甚至闭塞, 造成下游供血区域血流减少或中断, 诱发脑梗死, 特别是不稳定性斑块即易损性斑块风险性更为显著。目前颈动脉超声检查在动脉斑块筛查中得到推广使用, 可评估脑卒中风险, 但其单独使用仍存在局限性^[5]。

在斑块稳定性向不稳定性发展过程中, 斑块内新生血管生成有着重要作用, 可促进动脉粥样硬化病变发展, 引起斑块内出血和破裂, 增加急性脑血管病事件发生风险^[6-7]。在斑块内血管新生过程中, 缺氧、炎性细胞系统发挥有着重要作用, 但在不同病理阶段具有不同的作用强度, 而在失代偿期炎症反应具有明显作用, 促使斑块进展为易损性斑块^[8]。本研究中, 颈动脉超声联合血清 VEGF、MMP-9、hs-CRP 水平检测无斑块、稳定性斑块的准确性明显高于颈动脉超声检查, 且稳定性斑块患者血清 VEGF、MMP-9、hs-CRP 水平均高于无斑块患者, 低于易损性斑块患者, 表明颈动脉超声联合血清 VEGF、MMP-9、hs-CRP 水平检测可有效提高无斑块、易损性斑块及稳定性斑块的诊断准确性, 为治疗方案的确提供依据。由于颈动脉粥样硬化斑块是动脉粥样硬化的早期特征, 且因颈动脉位置表浅, 颈动脉超声检查可准确反映动脉粥样硬化病变程度, 清晰显示斑块稳定性,

但单纯颈动脉超声检查有角度依赖性, 将对超声诊断的准确性造成影响^[9-10]。

MMP-9 属于 MMPs 家族中的重要成员, 在降解细胞外基质(ECM)所需物质中有着重要作用, 且参与各种生理和病理过程。随着斑块病变程度的进展, 将激活细胞因子和炎性介质, 造成平滑肌细胞、T 淋巴细胞等表达过多的 MMP, 增加全部细胞外基质降解, 促进动脉粥样硬化发生、发展, 降低动脉粥样硬化稳定性; 在血管重构中 MMP-9 表达有着重要作用, 可为斑块提供空间, 促使斑块破裂^[11-12]。VEGF 是促进血管新生的重要因子, 可结合血管内皮细胞的特异性受体, 促进血管生成、内皮细胞增殖, 但新生血管壁发育脆弱、不完善并易渗漏, 造成斑块破裂; 同时, VEGF 可通过血管活性物质合成、炎症浸润等, 促进动脉粥样硬化病变进展, 造成斑块内溃疡、出血及斑块脱落^[13]。hs-CRP 属于超敏的炎症反应指标, 其水平的高低与斑块病变程度及神经功能损伤有着密切关系^[14-15]。

综上所述, 在动脉粥样硬化斑块稳定性诊断中, 颈动脉超声联合血清 VEGF、MMP-9、hs-CRP 检测效果显著, 可反映斑块病变程度。

参考文献

- [1] 郭妍, 于冬, 赵志刚. 多普勒能量图判断颈动脉粥样硬化斑块形成前后管腔内血流状态变化的价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(6): 593-595.

- Statins After Acute Coronary Syndromes [J]. Yearbook of Vascular Surgery, 2006, 2006; 89-91.
- [4] 宗敏, 李强, 马桂伶, 等. 依折麦布在他汀类药物致肝功能损害急性冠状动脉综合征患者中的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(6): 522-525.
- [5] 田俊萍, 王鸿, 陈步星, 等. 他汀类药物致急性冠脉综合征患者肝功能异常情况观察[J]. 山东医药, 2015, 20(24): 56-57.
- [6] 王倩. 不同种类他汀药物联合氯吡格雷对急性冠脉综合征患者血小板功能的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- [7] 王丽丽, 李群, 康林, 等. 应用血栓弹力图评估 ACS 患者替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(3): 281-284.
- [8] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2014》概要[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 617-622.
- [9] Balla S, Nusair M B, Alpert M A. Risk factors for atherosclerosis in patients with chronic kidney disease: recognition and management[J]. Current Opinion in Pharmacology, 2013, 13(2): 192-199.
- [10] 苗立夫, 崔永亮, 尹燕平, 等. 增加氯吡格雷剂量和换用替格瑞洛对氯吡格雷低反应患者抗血小板治疗的近期有效性与安全性评价[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(4): 334-338.
- [11] 刘晓雨, 贾国伟, 孙荣国, 等. 替格瑞洛治疗氯吡格雷低反应患者的有效性及安全性分析[J]. 临床荟萃, 2016, 31(4): 403-406.
- [12] 尹书会, 张倩, 王默力, 等. 缺血性卒中患者细胞色素 P450 2C19 基因多态性与氯吡格雷抗血小板聚集的关系[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13(8): 416-420.
- [13] 林小君, 叶继锋, 吴伟明. 氯吡格雷对血小板聚集及肝细胞色素 P4503A4 表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(23): 2320-2321, 2332.
- [14] 罗毅, 方琪, 张坦, 等. 细胞色素 P450 2C19 基因多态性与缺血性卒中患者氯吡格雷抗血小板聚集作用的关系[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12(10): 515-519.
- [15] 李厚敏. 急性冠脉综合征患者氯吡格雷低反应性与细胞色素 P4502C19 基因多态性及与血浆 EETs 相关性研究[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2017.
- [16] 田艳华, 李国山, 张然. 替格瑞洛与西洛他唑对氯吡格雷抵抗的急性缺血性脑卒中患者的疗效及安全性比较[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(2): 150-154.
- [17] 陈曦, 张海洋, 孔繁亮, 等. 替格瑞洛联合西洛他唑在 ACS 患者 PCI 术后抗血小板治疗中的应用[J]. 山东医药, 2015, 55(18): 43-45.

(上接第 29 面)

- [2] 周成礼, 房袁媛. 动态动脉硬化指数和颈动脉超声相关参数与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(7): 444-448.
- [3] 黄俊英, 黄品同, 张莹. 超声检查与 CT 血管成像检查评价颈动脉狭窄的对比研究[J]. 浙江医学, 2017, 39(5): 336-339, 344.
- [4] 何宏涛, 杨秀平, 张志敏. MMP-9、TIMP-1 和 VEGF 与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究[J]. 河北医药, 2016, 38(4): 555-557.
- [5] 吴婉玉, 廖峻, 黄劫, 等. 急性前循环脑梗死患者血压变异性与颈动脉粥样硬化斑块的相关性[J]. 西部医学, 2017, 29(6): 795-798.
- [6] 李伟霞, 周宇. 超声检查颈动脉粥样硬化斑块与冠心病诊断的初步研究[J]. 贵州医药, 2012, 36(9): 841-842.
- [7] 刘强, 宇辉. 颈动脉粥样硬化斑块及血清炎症因子与老年脑梗死发病的相关性分析[J]. 山东医药, 2017, 57(45): 98-100.
- [8] 郭恩会, 路青山, 杨霄鹏, 等. 阿托伐他汀对大鼠颈动脉粥样硬化易损斑块及 hs-CRP 和 MMP-9 表达的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(4): 307-310.
- [9] 吴启兵, 舒红, 罗善和, 等. 颈动脉超声评估颈动脉粥样硬化斑块易损性的临床价值[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(4): 432-434.
- [10] 宋颖, 李晓燕. 冠状动脉粥样硬化斑块稳定性与血清基质金属蛋白酶-9 及超敏 C 反应蛋白浓度的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(5): 610-613.
- [11] 解冰川, 韩瑞, 仇福成, 等. 基质金属蛋白酶-9 及超敏 C 反应蛋白与颈动脉斑块稳定性关系的研究[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(4): 592-594.
- [12] 景江新, 宋鹏远, 陈胜国, 等. 颈动脉超声造影检查对颈动脉粥样硬化的评估作用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(9): 1122-1122.
- [13] 于治华, 王君, 樊建华, 等. 急性脑梗死患者外周血清巨噬细胞移动抑制因子、基质金属蛋白酶-9 和超敏 C-反应蛋白水平与病情严重程度的关系[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(11): 1256-1259.
- [14] 孙雁, 周爱云, 廖涛, 等. 超声诊断颈动脉粥样硬化斑块及其形成危险因素分析[J]. 临床超声医学杂志, 2016, 18(9): 624-626.
- [15] 张东风, 吕树铮, 宋现涛. 炎症因子与轻中度冠状动脉狭窄患者斑块形态学特征的相关性研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(10): 569-574.