

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.20.004
文章编号: 1005-8982(2020)20-0017-05

超声造影时间-强度曲线联合 Essen 卒中风险评分预测缺血性脑卒中复发风险的价值*

危安, 张艳银, 唐振华, 阳仔怡

[湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)超声二科, 湖南长沙 410005]

摘要:目的 探讨超声造影时间-强度曲线定量评估颈动脉斑块稳定性联合 Essen 卒中风险评分(ESRS)预测缺血性脑卒中复发的效能。**方法** 选取2017年8月—2018年12月湖南省人民医院收治的第1次缺血性脑卒中发作患者134例。对患者进行颈动脉斑块超声造影时间-强度曲线分析及 Essen 评分。随访1年,以是否复发分为复发组与未复发组,比较反映颈动脉斑块新生血管的超声造影显影分级、增强强度值及联合 Essen 评分对缺血性脑卒中复发的预测效能。**结果** 复发组 ≥ 70 岁患者占比、ESRS 评分较未复发组高($P < 0.05$)。两组斑块超声造影显影分级比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。复发组斑块超声造影的峰值强度及强度增强值较未复发组高($P < 0.05$)。显影分级 [$\hat{OR}=2.490$ (95% CI: 0.897, 6.913)]、强度增强值 [$\hat{OR}=22.740$ (95% CI: 6.673, 77.487)] 和 ESRS 评分 [$\hat{OR}=5.173$ (95% CI: 1.677, 15.953)] 是影响缺血性脑卒中复发的独立因素。Essen 评分、显影分级及强度增强值联合预测缺血性脑卒中再发的 AUC 为 0.910, 敏感性为 82.2% (95% CI: 0.695, 0.899), 特异性为 93.9% (95% CI: 0.841, 0.976)。**结论** 超声造影时间-强度曲线联合 ESRS 评分能够提高预测缺血性脑卒中复发风险的效能。

关键词: 卒中; 脑缺血; 超声检查; 血管造影术; Essen 卒中风险评分

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Evaluation of carotid plaque by time-intensity curve quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound combined with Essen stroke risk score in predicting the risk of recurrence of ischemic stroke*

An Wei, Yan-yin Zhang, Zhen-hua Tang, Zi-yi Yang

(Department of Ultrasound, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: Objective To investigate whether combination with evaluation of carotid plaque stability by time-intensity curve (TIC) quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound can improve the efficacy of Essen stroke risk score (ESRS) in predicting recurrence of ischemic stroke. **Methods** TIC analysis of carotid plaque and ESRS were performed in 134 patients with first onset of ischemic stroke admitted to our hospital from August 2017 to December 2018. All the patients were followed up for one year and were divided into two groups based on whether the disease relapsed. To compare the predictive efficacy of ESRS, contrast-enhanced ultrasound grading of neovascularization and enhanced intensity (EI) in carotid plaque, and their combination in the recurrence of ischemic stroke. **Results** Univariate analysis showed that age, neovascularization grade, EI and ESRS were associated with the recurrence of ischemic stroke ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis

收稿日期: 2020-04-16

* 基金项目: 湖南省科技厅技术创新项目 (No: 2017SK50506); 湖南省卫健委科研项目 (No: B20180433)

showed that neovascularization grade [$\hat{OR}=2.490$ (95% CI: 0.897, 6.913)], EI [$\hat{OR}=22.740$ (95% CI: 6.673, 77.487)], ESRS [$\hat{OR}=5.173$ (95% CI: 1.677, 15.953)] were risk factors for IS recurrence. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis showed that the Youden index was the largest when the cutoff value of ESRS was 3, the neovascularization grade was III and the EI was 23, with the corresponding area under the curve (AUC) being 0.810, 0.668 and 0.812. Besides, the sensitivity of the above tests was 79.3% (95% CI: 67.8%, 88.7%), 77.4% (95% CI: 65.9%, 86.6%) and 66.1% (95% CI: 51.1%, 75.7%), while the specificity thereof was 68.6% (95% CI: 56.4%, 79.1%), 54.1% (95% CI: 41.8%, 66.2%) and 95.2% (95% CI: 86.0%, 98.4%), respectively. The AUC of the combination of three factors for predicting ischemic stroke recurrence was the largest (0.910), and the sensitivity and specificity were 82.2% (95% CI: 69.5%, 89.9%) and 93.9% (95% CI: 84.1%, 97.6%), respectively. **Conclusions** Evaluation of carotid plaque by TIC analysis and EI of contrast-enhanced ultrasound combined with ESRS can enhance the effectiveness of predicting the risk of recurrence of ischemic stroke.

Keywords: contrast-enhanced ultrasound; Essen stroke risk score; ischemic stroke; carotid plaque; Essen stroke risk score

缺血性脑卒中是严重威胁人们生命安全和生活质量的疾病,而复发是其预后不良的主要影响因素,最好的治疗手段就是早发现及有效预防^[1]。Essen卒中风险评分(Essen stroke risk score, ESRS)是目前临床广泛应用的最简单、有效的预测缺血性卒中复发的量表,但该量表没有纳入容易引起脑血管意外的颈动脉粥样硬化不稳定斑块形成等重要因素,预测效果受限^[2-3]。因此本研究旨在探讨超声造影时间-强度曲线定量评估颈动脉斑块稳定性联合ESRS评分预测缺血性脑卒中复发的效能,进一步提高预测缺血性脑卒中复发的准确性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年8月—2018年12月湖南省人民医院收治的第1次缺血性脑卒中发作患者134例。其中,男性82例,女性52例;年龄42~87岁,平均(67.93±9.66)岁。纳入标准:①经影像学及临床确诊为缺血性脑卒中,且发病2周以内;②颈动脉斑块为整体低回声或者低回声为主(>80%),最大厚度≥2mm;③患者及其家属知情同意。排除标准:①脑部占位病变、颅内血管畸形、脑出血及心源性脑卒中;②存在有严重并发症或意识障碍;③超声造影斑块未见强化。

1.2 方法

1.2.1 常规超声 使用日本日立公司的Aloka Arietta 70型超声诊断仪,L2-12线阵探头,频率2.0~12.0MHz。患者平躺,脸偏向一侧,常规彩超检查颈部动脉,以胸锁乳突肌作为参考,低于其回声水平的低回声斑块或以低回声为主的混合回声斑块作为研究目标,确定最厚斑块所在位置及形状,在长轴

切面和横断面上测量长度和厚度。取最大长轴切面,机械指数<0.07,焦点位于动脉后壁深面约0.5cm处,切换至造影模式,经肘静脉团注造影剂声诺维(瑞士Bracco公司)1.5ml并开始计时,储存动态视频90s,回放视频,观察斑块内是否有造影剂显影及分布情况,并分为4个级别:I级,无造影剂显影,排除入组;II级,内部或边缘有少量点状显影;III级,内部及边缘少量点状及线状显影;IV级,弥散分布的点状和线状显影^[4]。利用超声造影时间-强度曲线定量分析软件手工绘制斑块感兴趣区(region of interest, ROI),使其符合斑块形状,如果斑块内有强回声区,绘制时则尽量避开,以免影响增强强度值的计算。于斑块同一平面颈动脉管腔内取一大小形态一致的ROI作为对比,分别获得斑块和管腔造影剂进入时间、峰值时间、峰值强度及强度基础值,计算强度增强值。强度增强值=峰值强度-强度基础值。

1.2.2 ESRS量表评分 ESRS评分包括8项,有心肌梗死、其他心血管疾病(排除心房颤动和心肌梗死)、周围动脉疾病、高血压、糖尿病、吸烟史及既往短暂脑缺血发病史各计1分,无计0分;年龄<65岁计0分,65~75岁计1分,>75岁计2分。

1.2.3 NIHSS评分 患者入院时均根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行评分,评估神经功能损伤程度。患者常规口服阿司匹林12个月抗血小板聚集,阿托伐他汀降脂稳定斑块,针对高血压、糖尿病等予以降压和降糖治疗。控制体重并戒烟,NIHSS评分≤3分者在治疗前21d加用氯吡格雷。

1.2.4 随访 出院后随访1年,根据CT或MRI证实是否有新发缺血性脑卒中病灶,将患者分为复发组和未复发组,分别有64例和70例。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 及 Medcalc 19 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 等级资料以等级表示, 比较用秩和检验; 绘制 ROC 曲线, 影响因素的分析用多因素 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

经分析显示年龄最佳截点值为 70 岁, 两组 ≥ 70 岁患者占比、ESRS 评分比较, 差异有统计学意义

($P < 0.05$), 复发组较未复发组高。见表 1。

2.2 两组斑块常规超声、超声造影资料比较

两组斑块超声造影显影分级比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组斑块超声造影的峰值强度及强度增强值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 复发组较未复发组高。统计分析显示斑块造影强度增强值预测脑卒中复发与实际复发情况有较强的一致性 ($\text{kappa}=0.608$)。见表 2。

2.3 影响缺血性脑卒中复发的多因素 Logistic 回归分析及预测效能比较

以缺血性脑卒中中有无复发 (复发 =1, 未复发 =0) 作为因变量, 将年龄 (≥ 70 岁 =1, < 70 岁 =0)、

表 1 两组临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	≥ 70 岁例 (%)	NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$)	ESRS 评分 ($\bar{x} \pm s$)
复发组	64	38/26	40 (62.5)	8.65 \pm 3.24	3.35 \pm 1.18
未复发组	70	44/26	23 (32.9)	8.53 \pm 3.56	2.06 \pm 0.92
t/χ^2 值		0.171	11.793	0.430	7.212
<i>P</i> 值		0.679	0.001	0.668	0.000

表 2 两组斑块常规超声、超声造影资料比较

组别	<i>n</i>	斑块大小 / (mm, $\bar{x} \pm s$)		显影分级例 (%)		
		长度	厚度	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
复发组	64	16.19 \pm 7.66	3.41 \pm 0.95	13 (20.3)	33 (51.6)	18 (28.1)
未复发组	70	14.78 \pm 7.83	3.19 \pm 0.97	36 (51.4)	25 (35.7)	9 (12.9)
t/Z 值		0.996	1.255		3.604	
<i>P</i> 值		0.321	0.212		0.000	

组别	进入时间 / (s, $\bar{x} \pm s$)	峰值时间 / (s, $\bar{x} \pm s$)	强度基础值 ($\bar{x} \pm s$)	峰值强度 ($\bar{x} \pm s$)	强度增强值 ($\bar{x} \pm s$)
复发组	18.70 \pm 5.73	29.71 \pm 10.25	3.76 \pm 3.78	30.86 \pm 17.25	27.20 \pm 16.81
未复发组	17.53 \pm 6.02	28.07 \pm 11.50	3.04 \pm 3.71	13.53 \pm 9.36	10.41 \pm 6.92
<i>t</i> 值	1.370	1.030	1.112	7.131	7.591
<i>P</i> 值	0.173	0.305	0.268	0.000	0.000

ESRS 评分 (≥ 3 分 =1, < 3 分 =0)、显影分级 (\geq Ⅲ级 =1, $<$ Ⅲ级 =0)、峰值强度 (≥ 25 =1, < 25 =0)、强度增强值 (≥ 23 =1, < 23 =0) 作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, ESRS 评分、显影分级和强度增强值是影响缺血性脑卒中复发的独立因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

ROC 曲线分析显示, ESRS 评分为 3 分、显影分级为 Ⅲ级及强度增强值为 23 时约登指数最大,

对应的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.810、0.668 和 0.812, 敏感性分别为 79.3% (95% CI: 0.678, 0.887)、77.4% (95% CI: 0.659, 0.866) 和 66.1% (95% CI: 0.511, 0.757), 特异性分别为 68.6% (95% CI: 0.564, 0.791)、54.1% (95% CI: 0.418, 0.662) 和 95.2% (95% CI: 0.860, 0.984)。3 因素联合预测缺血性脑卒中复发的 AUC 为 0.910, 敏感性为 82.2% (95% CI: 0.695, 0.899), 特异性为 93.9% (95% CI: 0.841, 0.976)。见图 1。

表 3 影响缺血性脑卒中复发的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_e</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
ESRS 评分	1.643	0.575	8.179	0.004	5.173	1.677	15.953
显影分级	0.912	0.521	3.064	0.043	2.490	0.897	6.913
峰值强度	0.630	1.015	0.385	0.535	0.533	0.073	3.894
强度增强值	3.124	0.626	24.944	0.000	22.740	6.673	77.487
年龄	0.539	0.561	0.922	0.337	1.714	0.571	5.150

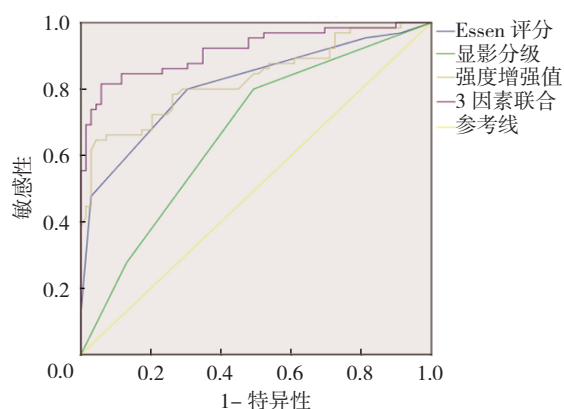


图 1 Essen 评分、显影分级、强度增强值预测缺血性脑卒中复发的 ROC 曲线

3 讨论

2017 年我国约有 196 万人死于脑卒中，而缺血性脑卒中占了 65.7%^[5-7]。缺血性脑卒中的高复发率是影响其预后的关键因素，诱发缺血性脑卒中复发的危险因素很多。有研究认为除了遗传、年龄等不可控因素外，高血压、高血脂、高血糖、吸烟、酗酒、不健康的饮食习惯、肥胖、心理抑郁等都是高危因素，但都可以通过人为手段进行干预而避免缺血性脑卒中复发^[8-9]。因此协助临床准确识别复发高危人群，针对可控因素实施有效的二级预防，能够避免不良预后，减少致残及致死率。

有学者将目前临床应用较广的 ESRS 评分在欧美人群中进行了效度验证，其 AUC 未达到 0.7，LIU 等^[10]对 1 699 例急性缺血性脑卒中患者随访 1 年，AUC 为 0.58。因 ESRS 评分的 8 个危险因素中没有纳入影像学因素，能否通过联合影像学评估进一步提高脑卒中复发的预测效能，是笔者期待验证的。本研究根据 134 例患者 1 年后随访结果将其分为复发与未复发两组，单因素分析首先排除了性别、斑块厚度与长度、造影剂进入时间、峰值时间及入院时的 NIHSS 评分

对脑卒中复发的影响，其中入院时患者的 NIHSS 评分被排除与国内外其他学者研究结果一致^[11-12]，最终筛选出年龄、ESRS 评分、颈动脉斑块超声造影显影分级及造影强度增强值进入预测模型。本研究中年龄 ≥ 70 岁其缺血性脑卒中复发风险更高，分析其原因可能随着年龄增加，血管机能逐渐减退，管壁弹性降低，脆性增加有关。但也有报道认为与患者药物依从性有关，国外学者研究就发现 1/3 的患者在卒中后 14 个月内停止了 ≥ 1 药物的治疗^[13]。随着患者年龄增加，长期用药依从性逐渐降低，并且抗血小板聚集药及稳定斑块的他汀类药物依从性明显低于糖尿病及高血压的治疗用药，尤其是他汀类药物依从性最差，而这两类药在预防缺血性脑卒中复发中起着举足轻重的作用，由于用药不规律，没有有效稳定斑块及对抗血小板聚集，容易因血小板聚集形成微血栓或不稳定斑块内新生毛细血管破裂出血脱落，从而堵塞脑部远端小血管，再次引起缺血性卒中^[14]。因此对于 ≥ 70 岁的患者应该进一步加强综合干预随访，针对不同个体制定有效随访模式，可通过多维度问卷提高电话随访质量，利用社区卫生服务网络上门随访宣教，及时掌握患者治疗情况，确保对患者的全流程健康管理服务及二级预防措施长效机制的有效实施^[7]。

本研究患者随访 1 年后复发 64 例，复发率达 47.8%，明显高于国内其他研究的 17.1%^[15]。其原因考虑为纳入患者年龄偏大，且均为合并有低回声或低回声为主的颈动脉斑块、斑块最大厚度 >2 mm 同时超声造影有显影的患者，排除没有合并颈动脉斑块以及斑块显影为 I 级的患者。颈动脉斑块超声造影出现增强被国内外多数学者认为是斑块内出现新生血管的指征^[16]。提示该斑块为不稳定斑块，存在新生血管破裂出血的风险，而斑块破裂又是缺血性脑卒中的独立高危因素^[17-18]。因此本研究对象均为存在复发高危因素的患者，所以其复发率高于既往研究报道。在此基础

上 ESRS 评分的 AUC 达 0.810, 与张艳明等^[19]的研究结果接近, 但其研究只对颈动脉斑块做了超声造影新生血管的半定量分级, 易受人为因素干扰而出现偏移。本研究中斑块造影显影分级的 AUC 最小, 引入超声造影时间 - 强度曲线定量分析后斑块内造影剂的显影程度被量化, 减少了主观因素干扰。统计分析证实斑块强度增强值与缺血性脑卒中复发有相关性, 强度增强值 ≥ 23 时会增加缺血性脑卒中复发的风险。以 ESRS 评分、显影分级及强度增强值联合的 ROC 曲线下面积较单一方法大, 而敏感性及特异性均较单一方法高, 说明其预测缺血性脑卒中复发的效能更好。

综上所述, ESRS 评分联合颈动脉斑块超声造影显影分级及强度增强值能够为临床准确、有效地评估缺血性脑卒中复发风险提供更多信息, 便于临床及时采取有效措施进行干预, 避免不良事件发生。由于本研究样本数较少, 所得结果对临床的指导作用仍需更多样本及进一步持续随访去验证。

参 考 文 献:

- [1] OZO R, RUNDELL K, GARCELLANO M. Recurrent ischemic stroke: strategies for prevention[J]. *Am Fam Physician*, 2017, 96(7): 436-440.
- [2] BOULANGER M, LI L X, LYONS S, et al. Essen risk score in prediction of myocardial infarction after transient ischemic attack or ischemic stroke without prior coronary artery disease[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3393-3399.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中风险评估量表使用专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(7): 519-525.
- [4] 邹午龙, 宋则周, 张艳明, 等. 超声造影评估颈动脉斑块新生血管分级预测脑梗死再发的 Logistic 回归模型分析 [J]. *中华医学超声杂志 (电子版)*, 2018, 15(1): 43-47.
- [5] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1151-1210.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会. 中国卫生和计划生育统计年鉴 2017[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 15-16.
- [7] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 105-119.
- [8] ZHENG S B, YAO B D. Impact of risk factors for recurrence after the first ischemic stroke in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 60(60): 24-30.
- [9] BOEHME A K, ESENWA C, ELKIND M S. Stroke risk factors, genetics, and prevention[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 472-495.
- [10] LIU Y, WANG Y, LI W A, et al. Validation of the essen stroke risk score in different subtypes of ischemic stroke[J]. *Neurological Research*, 2017, 39(6): 1-5.
- [11] 张长青, 王伊龙, 王春雪, 等. 非心源性缺血性卒中复发危险因素分析 [J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13(1): 23-28.
- [12] ERDUR H, SCHEITZ J F, EBINGER M, et al. In-hospital stroke recurrence and stroke after transient ischemic attack: frequency and risk factors[J]. *Stroke*, 2015, 46(4): 1031-1037.
- [13] ULLBERG T, GLADER E L, ZIA E, et al. Associations between ischemic stroke follow-up, socioeconomic status, and adherence to secondary preventive drugs in southern sweden: observations from the swedish stroke register(riksstroke)[J]. *Neuroepidemiology*, 2017, 48(1/2): 32-38.
- [14] 陈艳雪, 姜悦, 李子孝, 等. 中国急性缺血性卒中及短暂性脑缺血发作二级预防药物依从性的现状 [J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13(7): 686-691.
- [15] TANG W Z, WANG X B, LI H T, et al. Serum copeptin predicts severity and recurrent stroke in ischemic stroke patients[J]. *Neurotoxicity Research*, 2017, 32(3): 420-425.
- [16] RAFAILIDIS V, CHRYSOGONIDIS I, XERRAS C, et al. An ultrasonographic multiparametric carotid plaque risk index associated with cerebrovascular symptomatology: a study comparing color doppler imaging and contrast-enhanced ultrasonography[J]. *Am J Neuroradiol*, 2019, 40(6): 1023-1028.
- [17] HAQ S, MATHUR M, SINGH J, et al. Colour doppler evaluation of extracranial carotid artery in patients presenting with acute ischemic stroke and correlation with various risk factors[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(3): TC01-TC05.
- [18] LIU J P, ZHU Y, WU Y H, et al. Association of carotid atherosclerosis and recurrent cerebral infarction in the Chinese population: a meta-analysis[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13(13): 527-533.
- [19] 张艳明, 郑哲岚. Logistics 模型评估颈动脉斑块新生血管分级联合 Essen 评分预测脑梗死的再发风险 [J]. *中国超声医学杂志*, 2018, 34(4): 289-292.

(李科 编辑)

本文引用格式: 危安, 张艳银, 唐振华, 等. 超声造影时间 - 强度曲线联合 Essen 卒中风险评分预测缺血性脑卒中复发风险的价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(20): 17-21.