

颈动脉窦部斑块壁面剪应力的定量分析及其影响因素

刘秋云, 陈明, 傅晓红, 江梅, 夏红卫

【摘要】 目的:利用剪应力分布图绘制软件定量分析颈动脉窦部斑块附近壁面剪应力(WSS)的分布情况及其影响因素。**方法:**选取本院急性缺血性脑卒中(AIS)患者 30 例为研究对象,AIS 患者行颈动脉超声检查,测量并记录斑块凸入管腔厚度。采集颈动脉窦部斑块彩色多普勒血流成像(CDFI)动态图并利用剪应力分布图绘制软件绘制颈动脉窦部斑块附近的二维、三维剪应力空间分布图。比较斑块肩部近心端与肩部远心端 WSS 的平均值,分析 WSS 与斑块厚度的相关性,并利用多元线性回归分析影响 WSS 变化的因素。**结果:**剪应力二维空间分布图可见斑块肩部近心端颜色明亮,远心端颜色暗淡。三维空间分布图可见斑块肩部近心端代表 WSS 值的 Z 轴波幅较远心端明显增高。斑块肩部近心端的舒张末期 WSS 为 $(8.15 \pm 2.27) \text{ dyne/cm}^2$,远心端为 $(4.82 \pm 0.95) \text{ dyne/cm}^2$,近心端 WSS 显著高于远心端,差异有统计学意义($t=7.440, P=0.000$)。斑块肩部近心端 WSS 与斑块厚度呈正相关($r=0.496, P=0.005$)。多元线性回归分析结果显示,斑块厚度是斑块肩部近心端 WSS 的影响因素,差异有统计学意义($P=0.005$);拟合方程为 $WSS = -1.746 + 3.574 \times \text{斑块厚度}$,拟合优度 $R^2=0.246$ 。结论:剪应力分布图绘制软件的定量分析结果显示斑块肩部近心端 WSS 高于远心端,斑块厚度是斑块 WSS 的主要影响因素。

【关键词】 急性缺血性脑卒中;颈动脉窦部斑块;斑块肩部;近心端;壁面剪应力;超声检查

【中图分类号】 R743.3;R445.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)09-0961-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.09.017

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Quantitative analysis and influence factors of wall shear stress at carotid sinus plaque LIU Qiu-yun, CHEN Ming, FU Xiao-hong, et al. Department of Ultrasound, Second Military Medical University Affiliated Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai 200135, China

【Abstract】 Objective: To quantitatively analyze the distribution of wall shear stress (WSS) near carotid sinus plaque and the influencing factors by using shear stress mapping software. **Methods:** Thirty patients with acute ischemic stroke (AIS) in our hospital were enrolled as the study subjects. Ultrasound examination of carotid artery was performed to measure and record the thickness of plaque protruding into the lumen. A dynamic color Doppler flow imaging (CDFI) map of carotid sinus plaque was collected and a 2D & 3D shear stress spatial distribution map was drawn near the carotid sinus plaque using shear stress mapping software. The mean value of WSS at the proximal and the distal end of the plaque shoulder was compared. The correlation between WSS and plaque thickness was analyzed. Multiple linear regression was used to explore the factors affecting the changes of WSS. **Results:** The 2D shear stress spatial distribution map showed that the proximal end of the plaque was bright and the distal end was dark. The 3D shear stress spatial distribution map showed that the amplitude of the Z axis representing the WSS value at the proximal end of the plaque shoulder was significantly higher than that at the distal end. The WSS at the proximal end of the plaque shoulder was $(8.15 \pm 2.27) \text{ dyne/cm}^2$, and the distal end was $(4.82 \pm 0.95) \text{ dyne/cm}^2$. The proximal WSS was significantly greater than that at the distal end, and the difference was statistically significant ($t=7.440, P=0.000$). There was a positive correlation between the WSS at the proximal end of the plaque shoulder and plaque

作者单位: 200135 上海市浦东新区公利医院超声科(刘秋云、傅晓红、夏红卫),神经内科(江梅);200120 上海,同济大学附属东方医院心脏医学部(陈明)

作者简介: 刘秋云(1973—),女,江西人,硕士,副主任医师,主要从事血管超声工作。

通讯作者: 陈明, E-mail: mingchen1283@vip.163.com

基金项目: 上海市卫计委面上项目(201440051);上海市浦东新区卫计委课题面上项目(PW2016A-19)

thickness ($r=0.496, P=0.005$). Multiple linear regression revealed that plaque thickness was an influencing factor for WSS at the proximal end of the plaque, and the difference was statistically significant ($P=0.005$). The fitting equation was: $WSS = -1.746 + 3.574 \times \text{plaque thickness}$. The goodness of fit $R^2=0.246$. **Conclusion:** The shear stress mapping software proves that WSS at the proximal end of the plaque shoulder is larger than that at the distal end, and the plaque thickness is the main influencing factor of WSS.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Carotid sinus plaque; Plaque shoulder; Proximal end; Wall shear stress; Ultrasonography

颈动脉粥样硬化是急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 的重要病理基础, 急性心脑血管事件发生与否主要取决于粥样斑块的稳定性^[1]。斑块稳定性是由斑块内因和外因共同作用的结果, 斑块周围的生物力学环境是重要的外因, 壁面剪应力 (wall shear stress, WSS) 被认为是与斑块破裂最为相关的力学因素^[2]。目前 WSS 的计算主要依靠 Hagen-Poiseuille 公式, 但其仅能估算血管的平均 WSS, 且由于斑块附近的管腔几何构造不规则, Hagen-Poiseuille 公式无法应用于计算斑块附近的 WSS。近年来本课题组研制了能获取沿血管壁走行各点上 WSS 数值分布的定量分析软件, 并且已运用该软件分析了健康人群颈总动脉 WSS 的空间分布规律^[3]。目前有关颈动脉斑块 WSS 分布的定量分析研究较少, 本研究利用剪应力分布图绘制软件定量分析颈动脉斑块附近的 WSS 分布情况, 为了解 WSS 在斑块的破裂、脱落中的变化提供新的研究方法和基础数据。

材料与方法

1. 研究对象

选取本院 2012 年 9 月—2018 年 1 月间的 AIS 住院患者 30 例, 全部病例经头部 CT 或 MRI 检查证实, 符合 1995 年全国第四届脑血管病会议制定的诊断标准。AIS 患者发病 72 h 内行颈动脉超声检查, 超声提示为颈动脉单个斑块, 斑块根据卫生部相关标准定义为局部病变凸入管腔厚度 ≥ 1.5 mm, 纳入斑块所致面积狭窄率 $\leq 50\%$ 的患者为研究对象。纳入的 30 例患者均未行分流手术, 无甲状腺功能紊乱引起的血流动力学改变。纳入患者均签署知情同意书, 本研究通过医院伦理委员会批准并经中国临床试验注册中心注册 (ChiCTR1800014005359)。

2. 检查方法

采用 Philips IU22 彩超仪行超声检查, 采用 L₉₋₃ 线阵探头, 探头频率为 3~9 MHz。受检者检查前 2 d 忌食油腻食品, 检查前休息 10 min。超声检查由同一医师操作完成, 以保证颈动脉窦部彩色多普勒血流成像 (color Doppler flow imaging, CDFI) 图像采集的一

致性。检查时受检者取仰卧位, 检查侧肩膀尽可能下垂, 以最大限度暴露颈部, 头部向对侧倾斜。发现颈动脉窦部斑块后测量并记录斑块凸入管腔厚度。保持多普勒帧频为 20~30 帧/s; 在纵切面扫查血管时, 确保超声切面通过血管中轴; 调整 Scale 键让血流充满血管腔而不出现混迭与溢出。采集并保存 1~3 个心动周期颈动脉斑块 CDFI 动态图像并进行后处理分析。

3. 血流 WSS 计算方法

根据 WSS 的定义, 采用公式 1 计算血流 WSS:

$$\tau_w = \mu \gamma_w = \mu \frac{du}{dr} \bigg|_{r=\text{wall}} \dots \quad (1)$$

其中 τ_w 是 WSS, 单位为 dyne/cm^2 ; μ 是血液粘度, 单位为 cp (常规取 3.0cp); γ_w 是壁面剪应率, du/dr 是速度梯度, 单位均为 s^{-1} 。在超声多普勒血流成像中, 剪应率 du/dr 可以变形为公式 2:

$$\frac{du}{dr} = \frac{V_{\text{fast}} - V_{\text{slow}}}{d} \dots \quad (2)$$

其中, V_{slow} 是垂直于多普勒血流流动方向上靠近血管壁的血流速度, V_{fast} 是垂直于血流流动方向上靠近 V_{slow} 的血流速度^[3], 其计算原理见图 1。

4. 剪应力分布图绘制软件功能

利用剪应力分布图绘制软件 (登记号: 2011SR089671, 证书号: 软著登字第 0353345) 可自动生成颈动脉斑块附近 WSS 的二维、三维剪应力空间分布图及动态的剪应力分布视频, 自动分析得到舒张末期 WSS 均值。剪应力分布图绘制软件用色彩亮度代表 WSS 值的高低, 色彩越亮, WSS 值越高; 色彩越暗, WSS 值越低。剪应力三维空间分布图的 X、Y 坐标分别以像素为单位, 每个像素的长度为 0.085 mm, Z 坐标以 dyne/cm^2 为单位。X 轴表示血管的长度, Y 轴表示血管的直径, Z 轴表示剪应力的大小。斑块周围的 WSS 以波幅形式得以在三维剪应力空间分布图上显示。

5. 斑块附近 WSS 空间分布及定量分析

对储存的颈动脉窦部斑块周围彩色多普勒血流图像进行脱机分析, 相关研究表明 63% 的斑块破裂发生在斑块肩部, 多见于斑块近心端^[4]。所以本研究将斑块肩部作为 WSS 的观察区域 (图 2), 包括斑块肩部

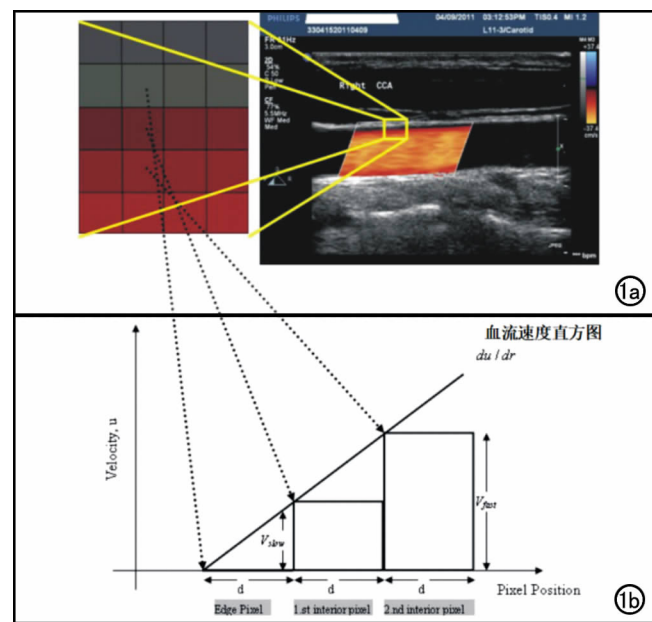


图1 WSS在超声中的计算原理,定义 V_{slow} 为多普勒血流垂直方向上靠近血管壁的血流速度, V_{fast} 为血流向垂直方向上靠近 V_{slow} 的血流速度,相邻两个像素之间的距离恒定,定义为 d , du/dr 的计算即简化为 $(V_{fast} - V_{slow})/d$ 。a) 彩色多普勒血流图; b) 血流速度直方图。

(斑块与正常颈动脉血管内膜交界处)近心端和斑块肩部远心端,绘制颈动脉斑块肩部近心端和远心端的 WSS 分布图并记录该区域的 WSS 平均值。

6. 统计学分析

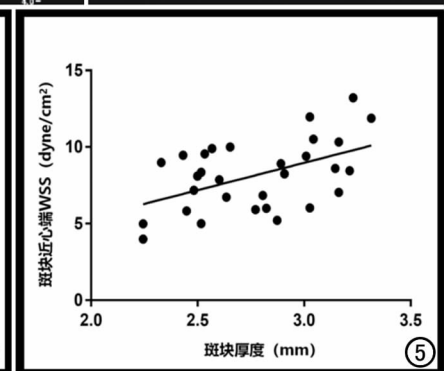
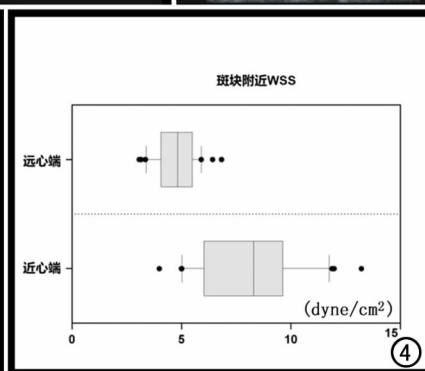
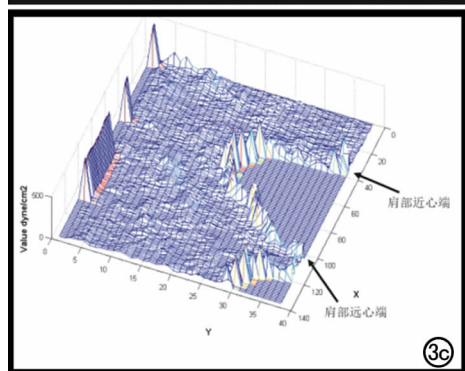
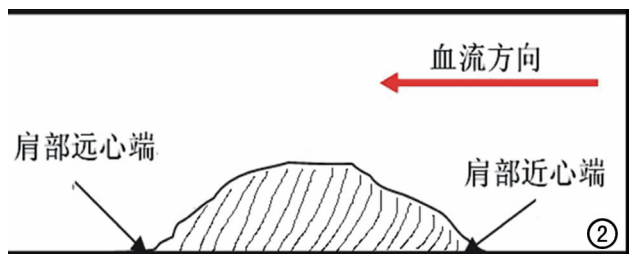


图2 斑块周围区域观察 WSS 的示意图。图3 剪应力分布图绘制软件绘制颈动脉斑块附近的剪应力分布。a) 颈动脉斑块 CDFI 图像; b) 剪应力二维空间分布图; c) 剪应力三维空间分布图。图4 30 例 AIS 患者斑块肩部近心端和远心端舒张末期的 WSS 数据分布。图5 斑块厚度与斑块肩部近心端 WSS 的相关性分析。

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数表示,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 Pearson 相关分析研究斑块肩部 WSS 与斑块厚度的关系,利用多元线性回归分析 WSS 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 患者一般资料

30 例 AIS 患者中,男 18 例,女 12 例,年龄 54~86 岁,平均年龄 (70.7 ± 10.9) 岁。30 例患者均合并高血压史,入院平均血压为 (156.0 ± 24.5) mmHg/ (91.0 ± 15.9) mmHg,26 例血压升高,4 例血压正常;17 例有糖尿病史,入院平均血糖为 (6.97 ± 2.89) mmol,7 例血糖异常;入院平均胆固醇为 (4.46 ± 1.20) mmol,低密度脂蛋白胆固醇为 (3.04 ± 0.95) mmol,24 例血脂异常。10 例有冠心病病史,16 例有长期吸烟史,5 例有长期酗酒史。共发现斑块 30 个,平均斑块厚度为 (2.77 ± 0.31) mm,其中低回声斑块 14 个,高回声 9 个,混合回声 7 个。

2. 剪应力分布图绘制软件显示斑块附近的剪应力分布

剪应力分布图绘制软件可绘制颈动脉斑块附近的剪应力分布(图 3),剪应力二维空间分布图去除了与 WSS 无关的因素,可清晰显示颈动脉壁面、斑块附近以及血管腔内的剪应力。WSS 二维空间分布图可分析斑块肩部近心端、斑块肩部远心端的 WSS 分布情

况,可见肩部近心端颜色明亮,肩部远心端颜色暗淡(图 3b)。剪应力三维空间分布图以波幅形式表示剪应力的分布,可见斑块肩部近心端代表 WSS 值的 Z 轴波幅较斑块肩部远心端明显增高(图 3c)。

3. 斑块附近剪应力的定量分析

30 例 AIS 患者斑块肩部近心端和远心端舒张末期的 WSS 数据分布见图 4。定量分析结果显示,AIS 患者斑块厚度为 (2.77 ± 0.31) mm,斑块肩部近心端舒张末期的 WSS 为 (8.15 ± 2.27) dyne/cm²,远心端舒张末期的 WSS 为 (4.82 ± 0.95) dyne/cm²,近心端的 WSS 显著大于远心端,差异有统计学意义($t = 7.440, P = 0.000$)。

4. 斑块厚度与斑块肩部近心端 WSS 的相关性分析

对所有 AIS 患者的斑块厚度与斑块肩部近心端舒张末期的 WSS 进行相关性分析,结果显示,斑块肩部近心端 WSS 与斑块厚度呈正相关($r = 0.496, P = 0.005$,图 5)。

5. 斑块肩部近心端 WSS 影响因素的多元线性回归分析

以斑块肩部近心端舒张末期 WSS 为因变量,以患者年龄、性别、吸烟、酗酒、合并高血压、糖尿病、血脂异常、斑块厚度为自变量建立拟合多元线性回归模型。统计学分析结果显示,仅斑块厚度是斑块肩部近心端舒张末期 WSS 的影响因素,差异有统计学意义($P = 0.005$),拟合方程为 $WSS = -1.746 + 3.574 \times \text{斑块厚度}$ 。拟合优度 $R^2 = 0.246$,回归平方和为 36.701,残差平方和为 112.521。

讨 论

血流是由无数个极微小的流层组成的,血管内相邻两流层之间单位面积所受的切向摩擦力即为血流剪应力(shear stress,SS)^[5]。WSS 是单位面积上由血管表面流动的液体产生的接近管壁的切向摩擦力^[6]。斑块形态、组成成份及斑块周围的生物力学环境组成了斑块所处的内外环境,影响着斑块的稳定性。WSS 等生物力学环境发生改变时可能会触发斑块的破裂。本研究利用剪应力分布图绘制软件观察颈动脉斑块肩部舒张末期 WSS 的分布情况,旨在进一步探讨 WSS 对斑块破裂、脱落产生的影响。

相关研究表明急性心脑血管事件的发生主要取决于斑块的稳定性^[7],而斑块破裂是最重要的始动环节之一,所以 WSS 与斑块破裂间的关系越来越受到研究者的关注。相关研究表明高 WSS 可能与斑块破裂紧密相关^[8-9]。从机械力学的观点来看,斑块破裂是由于斑块某个位置的纤维帽承受的机械力超过了其最终

承受的机械力强度而导致的,高 WSS 的区域提示高机械应变力,会导致斑块纤维帽变薄,引导平滑肌细胞凋亡,增强了斑块的易损性^[10-11],从而可能加速斑块的破裂^[12]。斑块肩部往往是纤维帽最薄弱的部位,近年来的研究表明斑块肩部是斑块附近最高 WSS 的常见位置,63%的斑块破裂发生在斑块肩部,且多见于斑块肩部近心端^[13-14]。因此相关学者认为斑块肩部近心端 WSS 对预测斑块破裂具有重要意义^[15]。

然而上述研究多利用 MRI 或血管内超声作为 WSS 的检测工具,但 MRI 的图像分辨率有限,血管内超声普及率较低,较难在临床中大范围应用,所以剪应力的研究进展缓慢。超声具有操作简便、可重复测量、普及率高的特点,因此超声检查有望成为评估斑块附近 WSS 的有力工具。目前研究者多利用超声检测血管内径和血流速度,并根据 Hagen-Poiseuille 公式计算 WSS,但该公式是基于理想状态流体的简化公式,无法观察颈动脉斑块这类管腔几何结构复杂的 WSS。而本研究的剪应力分布图绘制软件是基于 WSS 的定义公式(1)而设计,可以定量计算颈动脉窦部斑块周围的 WSS,弥补了以往超声不能观察颈动脉窦部斑块周围 WSS 的不足。

本研究结果显示,AIS 患者颈动脉斑块肩部近心端、远心端的 WSS 分布不同,舒张末期斑块肩部近心端的 WSS 均值显著高于远心端,差异有统计学意义($P < 0.05$),这与 Eshtehardi 等^[16]的研究结论近似,该研究发现斑块肩部远心端尽管与近心端有相似的几何结构,但远心端 WSS 低于近心端。为了进一步分析斑块肩部近心端舒张末期 WSS 与斑块之间的关系,本研究对近心端 WSS 与斑块厚度进行了相关性分析,结果显示随着斑块厚度的逐渐增厚,近心端 WSS 逐渐升高,两者呈正相关($r = 0.496, P = 0.005$);提示斑块突入血管管腔程度越高,其肩部近心端 WSS 就越大,承受的机械力也越大,其破裂的风险越高。多元线性回归分析结果显示,斑块厚度是斑块肩部近心端舒张末期 WSS 唯一的影响因素,其拟合方程为 $WSS = -1.746 + 3.574 \times \text{斑块厚度}$ 。提示对于发现颈动脉斑块的患者需格外注意斑块肩部附近的生物力学环境,因为斑块肩部近心端 WSS 会随着斑块厚度的增长而变化,增加斑块的易损性。

本研究存在一定不足,首先考虑到斑块所致狭窄面积程度会影响血流动力学变化,相应的斑块周围包括肩部的 WSS 变化会更加复杂,为排除干扰因素本研究只纳入了面积狭窄率 $\leq 50\%$ 的 AIS 患者,分析血流动力学较简单条件下斑块肩部近心端与远心端区域的 WSS 分布情况。为下一步研究斑块狭窄程度不一、血流动力学复杂多变情况下斑块肩部 WSS 的变

化情况提供了经验和基础。其次通过本研究回归方程的拟合优度($R^2=0.246$)可以发现,线性回归模型存在着较大的误差,这可能是由于斑块肩部 WSS 还受到其他因素的影响,但该因素并没有被纳入到本研究的检测范围所致。所以后续研究还需进一步扩大样本量,尽可能采集更丰富的指标,探讨影响 WSS 的潜在因素。

综上所述,本研究采用剪应力分布图绘制软件进行定量分析,结果显示斑块肩部近心端 WSS 大于远心端,同时斑块厚度是影响斑块 WSS 的主要因素,有力支持了高 WSS 对斑块破裂起重要作用的理论,为进一步探讨 WSS 在斑块破裂中的作用奠定了一定基础,从而可为提出预测斑块破裂的新手段提供依据,也对预防斑块的破裂,减少心脑血管急性事件的发生具有重要意义。

参考文献:

- [1] 储海婷,贡雪灏,卢峻,等.实时三维超声成像技术对颈动脉粥样斑块体积测定的定量分析[J].放射学实践,2017,32(5):533-537.
- [2] Stone PH, Coskun AU, Yeghiazarians Y, et al. Prediction of sites of coronary atherosclerosis progression; In vivo profiling of endothelial shear stress, lumen, and outer vessel wall characteristics to predict vascular behavior[J]. Curr Opin Cardiol, 2003, 18(6):458-470.
- [3] Wang C, Chen M, Liu SL, et al. Spatial distribution of wall shear stress in common carotid artery by color Doppler flow imaging[J]. J Digit Imaging, 2013, 26(3):466-471.
- [4] Richardson PD. Biomechanics of plaque rupture: progress, problems, and new frontiers[J]. Ann Biomed Eng, 2002, 30(4):524-536.
- [5] Busse R, Fleming I. Pulsatile stretch and shear stress: physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factors[J]. J Vasc Res, 1998, 35(2):73-84.
- [6] Koller A, Kaley G. Shear stress dependent regulation of vascular resistance in health and disease: role of endothelium[J]. Endothelium, 1996, 4(4):247-272.
- [7] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis[J]. Circulation, 2007, 115(4):459-467.
- [8] Teng Z, Canton G, Yuan C, et al. 3D critical plaque wall stress is a better predictor of carotid plaque rupture sites than flow shear stress; an in vivo MRI-based 3D FSI study[J]. J Biomech Eng, 2010, 132(3):031007.
- [9] Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease[J]. Circulation, 2011, 124(7):779-788.
- [10] Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2013, 44(11):3071-3077.
- [11] Saba L, Anzidei M, Marincola BC, et al. Imaging of the carotid artery vulnerable plaque[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014, 37(3):572-585.
- [12] Hung OY, Brown AJ, Ahn SG, et al. Association of wall shear stress with coronary plaque progression and transformation[J]. Interv Cardiol Clin, 2015, 4(4):491-502.
- [13] Richardson PD. Biomechanics of plaque rupture: progress, problems, and new frontiers[J]. Ann Biomed Eng, 2002, 30(4):524-536.
- [14] Fukumoto Y, Hiro T, Fujii T, et al. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture: a 3-dimensional intravascular ultrasound study with in-vivo color mapping of shear stress distribution[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(6):645-650.
- [15] Jing LN, Gao PY, Lin Y, et al. Distribution of wall shear stress in carotid plaques using magnetic resonance imaging and computational fluid dynamics analysis: a preliminary study[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(10):1465-1469.
- [16] Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J, et al. Association of coronary wall shear stress with atherosclerotic plaque burden, composition, and distribution in patients with coronary artery disease[J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(4):e002543.

(收稿日期:2018-04-03 修回日期:2018-05-30)