

心瓣膜病

超极速脉搏波技术实时定量评估健康成人颈动脉弹性的模型确立及初步验证*

王银萍¹ 朱正球¹ 马学慧¹ 何姗姗¹ 沈碧潇¹ 张心怡¹ 戴萍¹ 刘福明² 邹冲² 黄辉¹

【摘要】 目的:利用超极速脉搏波(ufPWV)技术定量评估健康成人颈动脉弹性,建立 ufPWV 理想阈值模型并对其进行初步验证。方法:选择 2018 年 1 月—2020 年 8 月在江苏省中医院超声医学科行 ufPWV 检测的健康成人 100 例为建模组,另招募 534 例患者为验证组。建模组采用多元线性回归分析,计算收缩末期脉搏波速度(PWV-ES)与各动脉粥样硬化危险因素的模式公式;根据此公式,将验证组再分为弹性正常组(\leq 理想 PWV-ES 值)及弹性增高组($>$ 理想 PWV-ES 值),并以年龄及颈动脉内中膜厚度(cIMT)作为参考体系对该模型进行初步双重验证。结果:建模组相关性分析显示,cIMT、收缩起始脉搏波波速(PWV-BS)及 PWV-ES 与年龄均有显著相关性;但 PWV-ES($r=0.790, P<0.001$)与年龄的相关性显著优于 cIMT($r=0.676, P<0.001$)及 PWV-BS($r=0.393, P<0.001$)。建模组 PWV-ES 的多元线性回归分析得出模型公式为:PWV-ES(m/s)= $0.101 \times$ 年龄(岁)+ $0.467 \times$ 总胆固醇(mmol/L)+ $0.651 \times$ 性别(男=1,女=0)+ 0.413 。验证组 PWV-ES 与年龄亦具有良好相关性($r=0.563, P<0.001$)。进一步验证显示,在不同年龄段中,弹性增高组比弹性正常组的 PWV-ES 均有较显著的提升,二者之间可见较清晰的分界;PWV-ES 增高人群随年龄不断增高,其比例也随之逐步增高。此外,以 cIMT 作参考体系的验证显示,ROC 分析的曲线下面积为 $0.744(95\%CI 0.695 \sim 0.794, P<0.001)$,初步证实该模型公式对于粥样硬化相关动脉弹性衰退具有良好的诊断效能和潜在的应用价值。结论:本研究为 ufPWV 技术提供了理想值预测模型公式,对该技术及相关动脉弹性个体化阈值在临床的应用,进行了初步的尝试及验证。

【关键词】 超极速脉搏波;动脉粥样硬化;模型建立;颈动脉弹性;个体化阈值

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.09.016

[中图分类号] R543.1 [文献标志码] A

Establishment and preliminary verification of threshold model for assessing carotid stiffness quantified with real-time ultrafast pulse wave velocity in healthy adults

WANG Yinping¹ ZHU Zhengqiu¹ MA Xuehui¹ HE Shanshan¹ SHENG Bixiao¹
ZHANG Xinyi¹ DAI Ping¹ LIU Fuming² ZOU Chong² HUANG Hui¹

(¹Department of Ultrasound, ²Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China)

Corresponding author: HUANG Hui, E-mail: szcrhh007@vip.163.com

Abstract Objective: We used ultrafast pulse wave velocity(ufPWV) technology to quantitatively evaluate carotid artery elasticity in healthy adults, then established ufPWV ideal threshold model and conducted preliminary verification. **Methods:** The 100 healthy adults tested by ufPWV were selected as the modeling group, and another 534 patients were recruited as the verification group. In the modeling group, multiple linear regression analysis was used to calculate the model formulas of pulse wave velocity-end of systole(PWV-ES) and the risk factors of each atherosclerosis. According to this formula, the verification group was divided into the normal elastic group (\leq ideal PWV-ES value) and the group with increased elasticity($>$ ideal PWV-ES value), and the model featured by its various features was adopted as the reference system to conduct preliminary double verification. **Results:** Correlation analysis of the modeling group showed that cIMT, pulse wave velocity-beginning of systole(PWV-BS) and PWV-ES were significantly correlated with age. However, the correlation between age and PWV-ES($r=0.790, P<0.001$) was significantly better than that between cIMT($r=0.676, P<0.001$) and PWV-BS($r=0.393, P<0.001$). Multiple linear regression analysis of PWV-ES in the modeling group obtained the model formula as follows: PWV-ES(m/s)= $0.101 \times$ age(age)+ $0.467 \times$ total cholesterol(mmol/L)+ $0.651 \times$ gender(male

*基金项目:江苏省重点研发计划(社会发展)项目(No:BE2020683);江苏省第十六批“六大人才高峰”创新人才团队项目(No:TD-SWYY-069);江苏省中管局中医药科技发展计划重点项目(No:ZD201906)

¹江苏省中医院南京中医药大学附属医院超声医学科(南京,210029)

²江苏省中医院南京中医药大学附属医院心内科

通信作者:黄辉, E-mail:szcrhh007@vip.163.com

=1, female=0)+0.413. There was also a good correlation between PWV-ES and age in the verification group($r=0.563, P<0.001$). Further verification showed that in different age groups, PWV-ES in the increased elasticity group were significantly improved compared with those in the normal elasticity group, with a clear boundary between them. In addition, the validation with cIMT as the reference system showed that the area under the curve of ROC analysis was 0.744(95%CI 0.695-0.794, $P<0.001$). **Conclusion:** This study provides the ideal value prediction model formula for ufPWV technology.

Key words ultrafast pulse wave velocity; atherosclerosis; modeling; carotid elasticity; individuation thresholds

脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)被认为是评估动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的金标准^[1],亦被认为是心血管疾病的独立预测因素^[2-3]。超极速脉搏波技术(ultrafast pulse wave velocity, ufPWV)利用超快速瞬时拍照(>2000帧/s)的技术,具有更快速度的采样帧频^[4],与既往传统PWV测量技术相比,避免了距离、时间等测量误差,其测值具有更好的稳定性以及可重复性^[5-6]。由于AS缺乏典型的病理诊断标准,亦没有阈值可供参考,因此本文尝试为ufPWV技术提供可靠的阈值公式,以期更好地为评估AS的准确性提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

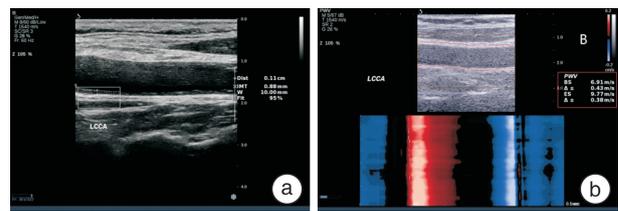
选择2018年1月—2020年8月在江苏省中医院超声医学科行ufPWV检测的健康成人100例为建模组,另招募534例患者为验证组。建模组采用多元线性回归分析,计算出收缩末期脉搏波速度(pulse wave velocity-end of systole, PWV-ES)的模型公式;根据此公式,将验证组再分为弹性正常组(\leq 理想PWV-ES值)及弹性增高组($>$ 理想PWV-ES值),行统计分析。建模组纳入标准:无吸烟、饮酒史,BMI、血压、低密度脂蛋白、甘油三酯、总胆固醇、空腹血糖、肌酐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶等均在正常范围。

排除不同程度的甲状腺功能异常;既往有明确脑卒中病史;6个月内发生心血管疾病事件;合并各种恶性肿瘤、自身免疫性疾病、传染性疾病、内分泌疾病等其他严重的器质性病变。

1.2 仪器与方法

使用法国声科(Aixplorer Supersonic)超声诊断仪,探头(SL2-10)频率为2~10 MHz。嘱患者静息平卧位,头部居中稍后仰,行双侧颈动脉二维超声检查,尽量避开动脉硬化斑块区,待收缩期时,系统则自动跟踪以及测量颈总动脉后壁颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, cIMT),取样框宽度 >1 cm,符合率 $>80\%$,每位受检者重复测量3次,记录并取平均值为cIMT最终值(详见图1);选取一段感兴趣区后,嘱患者屏气约5 s,图像稳定后行ufPWV检测,系统自动描记并测量收缩起始脉搏波波速(pulse wave velocity-begin-

ning of systole, PWV-BS)及PWV-ES,标准差需严格控制在PWV-BS及PWV-ES的10%以内,每位受检者成功重复测量3次,取平均值行统计分析(详见图1)。



a:二维超声图cIMT自动描线测量,取样框宽度1.1 cm,符合率大于80%;b:颈总动脉PWV-BS为6.91 m/s,PWV-ES为9.77 m/s(红框所示,下方 Δ 士为标准差)

图1 颈总动脉ufPWV采集图

Figure 1 Images of ufPWV collection in common carotid artery

1.3 统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间差异用独立样本 t 检验;变量间相关性分析采用Pearson相关性分析,PWV-ES模型公式采用多元线性回归分析,以cIMT作为金标准,根据PWV-ES绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积。

2 结果

2.1 建模组一般资料

建模组人群BMI、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯、总胆固醇、空腹血糖、肌酐、收缩压、舒张压、血红蛋白、谷丙转氨酶均在正常范围之内;cIMT测值为(0.05 \pm 0.01) cm;PWV-BS测值为(6.09 \pm 1.22) m/s;PWV-ES测值为(7.40 \pm 2.05) m/s,详见表1。

2.2 建模组cIMT、PWV-BS及PWV-ES与年龄的相关性分析

建模组相关性分析显示,cIMT、PWV-BS及PWV-ES与年龄均有显著相关性,但PWV-ES($r=0.790, P<0.001$)与年龄的相关性显著优于cIMT($r=0.676, P<0.001$)与PWV-BS($r=0.393, P<0.001$)(详见图2)。

2.3 多元线性回归分析

建模组 PWV-ES 模型公式采用多元线性回归分析得出: $PWV-ES(m/s) = 0.101 \times \text{年龄(岁)} + 0.467 \times \text{总胆固醇}(mmol/L) + 0.651 \times \text{性别(男=1,女=0)} + 0.413$ 。

2.4 验证组一般资料及测量结果

弹性正常组和弹性增高组在年龄、低密度脂蛋白、甘油三酯、总胆固醇、cIMT、PWV-BS、PWV-ES 等参数间有统计学差异(均 $P < 0.05$);在 BMI、高密度脂蛋白、空腹血糖、肌酐等参数间无统计学差异(均 $P > 0.05$)(详见表 2)。

2.5 验证组采用 PWV-ES 模型公式验证结果

采用 PWV-ES 模型公式后,验证组 PWV-ES 与年龄有显著相关性($r = 0.563, P < 0.001$),在不同年龄段中,弹性增高组较弹性正常组 PWV-ES 均有较显著的增高,两组在各年龄段中均有较清晰的分界(详见图 3a);PWV-ES 增高人群随年龄不断增高,其比例也随之逐步增高(详见图 3b)。

表 1 建模人群一般资料及测量结果

Table 1 General information and measurement results for modeling subjects $\bar{x} \pm s$

患者(100例)	数据
年龄/岁	46.50±15.20
BMI/(kg·m ⁻²)	21.22±1.49
低密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	2.22±0.46
高密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	1.54±0.33
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	0.81±0.36
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.28±0.58
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	4.89±0.74
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	68.80±16.60
收缩压/mmHg	116.00±11.10
舒张压/mmHg	70.70±8.00
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	138.20±15.70
谷丙转氨酶/(U·L ⁻¹)	21.88±12.94
cIMT/cm	0.05±0.01
PWV-BS/(m·s ⁻¹)	6.09±1.22
PWV-ES/(m·s ⁻¹)	7.40±2.05

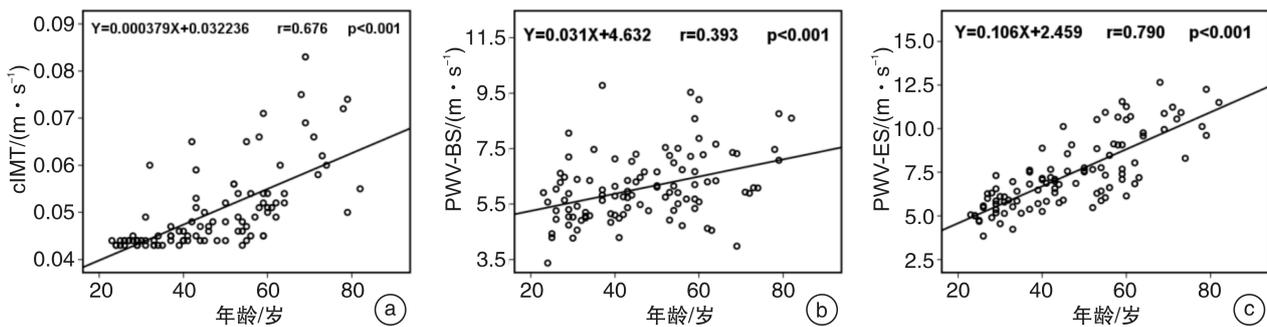


图 2 cIMT、PWV-BS 及 PWV-ES 与年龄的相关性分析

Figure 2 Correlation analysis of cIMT, PWV-BS and PWV-ES with age

表 2 验证组一般资料及测量结果

Table 2 General information and measurement results for studying subjects $\bar{x} \pm s$

项目	正常组(231例)	增高组(303例)	总共(534例)	P
年龄/岁	54.50±12.10	56.80±12.20	55.80±12.20	0.035
体质指数/(kg·m ⁻²)	24.30±3.10	24.50±3.90	24.40±3.60	0.413
低密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	2.29±0.88	2.71±0.87	2.80±0.88	0.006
高密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	1.42±0.40	1.39±0.38	1.40±0.39	0.289
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	1.83±2.02	1.54±1.08	1.67±1.56	0.038
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	5.08±1.77	4.54±1.04	4.77±1.43	<0.001
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	5.43±0.97	5.52±1.14	5.48±1.15	0.408
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	104.80±156.90	111.90±144.10	108.80±149.70	0.587
尿素/(mmol·L ⁻¹)	6.65±4.95	7.39±5.22	7.07±5.12	0.098
收缩压/mmHg	131.00±19.30	136.60±17.10	134.20±18.30	<0.001
舒张压/mmHg	78.20±11.50	79.50±11.20	78.90±11.30	0.189
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	140.30±26.70	137.20±35.00	138.60±31.70	0.262
谷丙转氨酶/(U·L ⁻¹)	28.40±25.20	24.40±13.60	26.15±19.56	0.018
cIMT/cm	0.0565±0.0118	0.0606±0.0118	0.0588±0.0120	<0.001
PWV-BS/(m·s ⁻¹)	5.90±1.14	6.52±2.11	6.26±1.78	<0.001
PWV-ES/(m·s ⁻¹)	7.29±1.24	9.95±1.61	8.80±1.97	<0.001

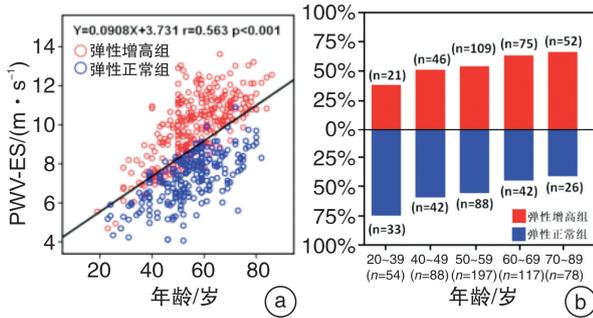


图3 弹性增高组及弹性正常组在不同年龄段的(a)回归分析及(b)比例分布

Figure 3 Regression analysis(a) and proportional distribution(b)

表3 以cIMT(≥ 0.050 cm)作为参考体系验证下模型公式的诊断表现

Table 3 Used cIMT (≥ 0.050 cm) as the reference system to verify the diagnostic performance of the model formula

项目	正常组	增高组	例
cIMT < 0.05 cm	91	20	111
cIMT \geq 0.05 cm	140	283	423
总共	231	303	534

2.6 用cIMT作为参考体系评估该诊断指标的ROC曲线

用cIMT作参考体系, cIMT < 0.05 cm, A组有91例, B组有20例, cIMT \geq 0.05 cm, A组有140例, B组有283例。ROC曲线显示曲线下面积为0.744 (95%CI 0.695~0.794), $P < 0.001$, 显示该诊断指标对于AS有良好的诊断价值(详见表3及图4)。

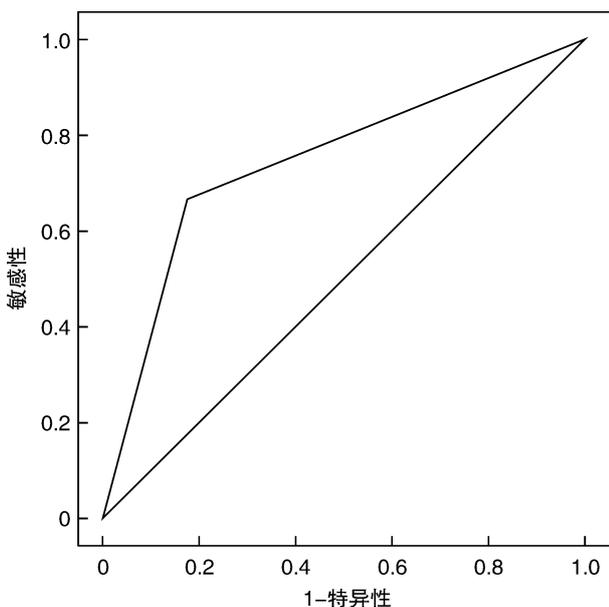


图4 ROC曲线示cIMT的诊断效能

Figure 4 ROC curve were used to test the diagnostic effectiveness of cIMT

3 讨论

AS一般起病较隐匿,进展缓慢,被认为是心脑血管疾病发生发展的病理生理学基础,因此早期诊断AS对于预防及治疗有着重要的临床意义^[7]。动脉弹性是评估早期血管损伤的有效手段,利用PWV技术评估动脉弹性已作为“金标准”纳入2016年欧洲高血压指南^[2-3]。传统的PWV是通过测量两点间的距离和脉搏传导时间,再辅以复杂的计算公式而获取整体的动脉弹性;由于人体体表距离测量存在较大误差,导致PWV测值的重复性及准确性均难以让人满意^[8]。ufPWV技术是一种无创、实时的新型PWV技术,通过快速采集及自动测量PWV-BS及PWV-ES,可反映局部的动脉弹性,已有研究显示其具有更好的可靠性及稳定性^[9]。本研究显示PWV-ES、PWV-BS均随年龄的增加而增高, PWV-ES($r = 0.790$)与年龄的相关性显著优于PWV-BS($r = 0.393$),这一发现与本课题组前期研究^[10](PWV-ES, $r = 0.710$, PWV-BS, $r = 0.304$)及李宏波等^[11](PWV-ES与年龄有正相关,而PWV-BS与年龄无显著相关性)研究相一致。即PWV-ES可作为评估动脉弹性及AS进展的有效手段。既往研究显示,评估年龄和其他危险因素导致动脉硬化性血管弹性衰退, PWV-ES较PWV-BS更为有效和敏感^[12];本研究上述结果亦可得出类似结论。因此本研究后续分析均以PWV-ES作为ufPWV评估AS及动脉弹性衰退的主要指标。

研究显示,当排除吸烟、血压、血糖、血脂等因素后,即使在健康成人,大动脉的硬度也会随年龄的增长而不断进展^[13]。有学者认为随着年龄的增长,大动脉内中膜弹性纤维变性断裂减少,胶原纤维逐渐增多,导致动脉管壁内中膜增厚,动脉顺应性不断减低^[13]。既往的PWV技术及评估AS相关技术,虽具有较认可的阈值,但如上所述,AS是随年龄增长而不断进展并受危险因素影响所增强的慢性疾病,单一诊断阈值的设立是否与该特性相匹配,仍有待商榷。同时,正是因为ufPWV是新型的脉搏波检测技术,且目前国内外已有部分研究证实其定量评估动脉弹性的潜在价值,但该技术至今尚无统一的诊断阈值^[14],这对其后续的研究应用,已造成了较大的影响。本研究拟对健康成人ufPWV测值采用多元线性回归分析,纳入常规AS危险因素如性别、年龄、总胆固醇、血压等参数,尝试确立PWV-ES理想值的预测模型及个体化阈值,为后续ufPWV研究提供较可靠的参考依据。

不仅如此,本研究利用年龄及cIMT对上述AS个体化阈值的可靠性及稳定性进行了双重验证。衰老是AS的首要危险因素,根据上述阈值公式分为弹性正常组及弹性增高组。结果显示,两组

PWV-ES 随着年龄增长均有显著增高;弹性增高组 PWV-ES 比弹性正常组增高得更显著,两组在各年龄段中均有较清晰的分界;增高组人群随年龄不断增高,其比例也随之逐步增高,这与高慧等^[15],戴萍等^[16]研究结果相一致。cIMT 是目前临床上检测动脉管壁形态学改变及 AS 进展程度的常用有效指标及参考体系^[17-18]。以 cIMT 0.050 cm 为诊断内中膜增厚的阈值^[10],ROC 曲线显示曲线下面积为 0.744(95%CI 0.695~0.794, $P < 0.001$);以上结果均表明该个体化阈值及预测模型对于 ufPWV 技术评估动脉粥样硬化具有一定的应用价值。

综上所述,本研究提供的 ufPWV 预测模型,对于该新技术未来广泛应用于临床及制定相关指南提供了参考依据。但本研究不足之处是,此预测模型仍需要通过不同的病例组进行验证,有待扩大样本量后进一步深入研究。

参考文献

- [1] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension(ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(7): 1281-1357.
- [2] Liu H, Liu J, Huang W, et al. Association between multi-site atherosclerotic plaques and systemic arteriosclerosis: results from the BEST study(Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study)[J]. *Cardiovascular Ultrasound*, 2020, 18(1): 698-722.
- [3] Schiano V, Sirico G, Giugliano G, et al. Femoral plaque echogenicity and cardiovascular risk in claudicants[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(4): 348-357.
- [4] Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(5): 441-448.
- [5] Pan FS, Yu L, Luo J, et al. Carotid artery stiffness assessment by ultrafast ultrasound imaging: feasibility and potential influencing factors [J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37(12): 2759-2767.
- [6] 刘安宁, 刘晗, 李玉宏. 极速脉搏波速度技术评价维生素 D 缺乏对 2 型糖尿病患者早期颈动脉弹性功能的影响[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(6): 839-843.
- [7] 帕孜丽亚·阿地力, 穆叶赛·尼加提. 动脉粥样硬化与炎症[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(4): 303-306.
- [8] 李悦, 夏俊, 张敏, 等. 脉搏波传导速度评价动脉粥样硬化性疾病的应用进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(3): 271-276.
- [9] Mirault T, Pernot M, Frank M, et al. Carotid stiffness change over the cardiac cycle by ultrafast ultrasound imaging in healthy volunteers and vascular Ehlers-Danlos syndrome[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(9): 1890-1896.
- [10] Zhu ZQ, Chen LS, Wang H, et al. Carotid stiffness and atherosclerotic risk: non-invasive quantification with ultrafast ultrasound pulse wave velocity[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(3): 1507-1517.
- [11] 李宏波, 王晗, 殷立平, 等. 极速成像技术测定高血压患者的脉搏波传导速度及相关影响因素[J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(5): 477-481.
- [12] Huang C, Su Y, Zhang H, et al. Comparison of different pulse waveforms for local pulse wave velocity measurement in healthy and hypertensive common carotid arteries in vivo[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(5): 1111-1123.
- [13] 张亚静, 吴寿岭, 李慧英, 等. 血压对不同年龄人群动脉僵硬度的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(1): 56-63.
- [14] 桑玉, 阮磊, 杨雪雪, 等. 中青年人群踝脉搏波传导速度分布与早发血管衰老[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(7): 634-638.
- [15] 高慧, 朱正球, 戴萍, 等. 超极速脉搏波技术定量评估年龄相关颈动脉弹性衰退的应用价值及平均动脉压对其的影响[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2020, 31(3): 167-170.
- [16] 戴萍, 王晗, 李宏波, 等. 极速脉搏波技术在年龄相关的颈动脉粥样硬化进展程度定量评估中的应用价值[J]. *现代医学*, 2018, 46(1): 7-11.
- [17] 李尚, 史完全, 钱林学, 等. 颈动脉局部脉搏波传导速度与内中膜厚度的相关性研究[J]. *中国医学装备*, 2018, 15(11): 1-4.
- [18] Sumbul HE, Koc AS, Demirtas D. Increased carotid-femoral pulse wave velocity and common carotid artery intima-media thickness obtained to assess target organ damage in hypertensive patients are closely related[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(5): 466-473.

(收稿日期: 2021-03-10)