

(J). 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 145-148.

(5) Li X, Chen D, Jin X, et al. Ovarian dysgerminoma with pseudo-Meigs syndrome: A case report (J). Medicine (Baltimore), 2021, 100(23): e26319.

(6) 韩呈武, 杨强, 宋秦伟. 胰腺癌组织中干细胞转录因子 Sox2 及 Oct4 的表达及意义 (J). 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(11): 1300-1303.

(7) 刘天艺. Oct4 mRNA 在非小细胞肺癌患者肿瘤组织的表达与病理特征的相关性分析 (J). 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2019, 12(3): 342-344.

(8) 尚爽, 宋佳玮, 花芳. 结肠癌中 ID1 上调 OCT4 信号通路的机制研究 (J). 药学报, 2021, 56(7): 1945-1952.

(9) 李冬雷, 张旭宇, 肖跃华, 等. 喉癌组织中 Oct4、Nanog、 β -catenin 的表达情况及临床意义 (J). 癌症进展, 2020, 18(2): 148-151, 175.

(10) 修银玲, 孙凯旋, 于月新. 白藜芦醇对小鼠卵巢早衰的干预作用及可能机制 (J). 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 81-86, 93.

(11) 尹婕, 潘凌亚, 温仪萍, 等. 人上皮性卵巢癌细胞系侧群细胞的肿瘤干细胞样细胞生物学特性及膜蛋白差异表达的鉴定 (J). 基础医学与临床, 2022, 42(2): 221-227.

(12) 葛京京, 徐红霞, 谢丽霞, 等. 人浆液性卵巢癌细胞体外培养体系的建立及其在化疗药物敏感性检测中的应用 (J). 吉林大学学报 (医学版), 2021, 47(4): 999-1007.

(13) 王娟, 黄小英, 黄炳臣, 等. 卵巢成熟型囊性畸胎瘤恶变成鳞状细胞癌 4 例临床病理分析 (J). 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(1): 87-89.

(14) Robinson M, Gilbert SF, Waters JA, et al. Characterization of SOX2, OCT4 and NANOG in Ovarian Cancer Tumor-Initiating Cells (J). Cancers(Basel), 2021, 13(2): 262.

(15) Ruan Z, Yang X, Cheng W. OCT4 accelerates tumorigenesis through activating JAK/STAT signaling in ovarian cancer side population cells (J). Cancer Manag Res, 2018, 11(12): 389-399.

[文章编号] 1007-0893(2022)21-0079-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.21.024

MRI 在 2 型糖尿病伴颈动脉粥样硬化斑块患者阿托伐他汀疗效评估中的应用

张巧姮 张巧平 童超 林菁

(龙岩人民医院, 福建 龙岩 364000)

[摘要] **目的:** 探究磁共振成像 (MRI) 在阿托伐他汀治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 伴颈动脉粥样硬化 (AS) 斑块患者疗效评估中的应用效果。**方法:** 选取龙岩人民医院 2020 年 5 月至 2021 年 5 月收治的经 MRI 证实 T2DM 伴颈动脉 AS 斑块患者 75 例, 均行阿托伐他汀强化治疗, 观察并比较患者治疗前、治疗 3 个月、12 个月时的血脂及颈动脉 MRI 参数的变化情况。**结果:** 相较于治疗前, 患者治疗 3 个月、12 个月时的总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 明显下降, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 无明显改变, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与治疗前、治疗 3 个月相比, 患者治疗 12 个月时的管壁体积、脂核体积均显著减小, 管壁体积百分比 (PWV) 显著增大, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而脂核体积百分比之间的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 患者治疗 12 个月时的 TC、TG、LDL-C、HDL-C 与颈动脉 AS 斑块 MRI 参数均无明显相关性。**结论:** T2DM 伴颈动脉 AS 斑块患者 MRI 参数与血脂指标无明显相关性, 但通过 MRI 检查管壁体积、脂核体积并计算 PWV 等参数能够有效评估降脂治疗效果。

[关键词] 磁共振成像; 2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化; 颈动脉斑块

[中图分类号] R 543.4; R 587.1 **[文献标识码]** B

动脉内膜脂质异常为动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 斑块的快速形成提供了内推力, 是引发动脉粥样硬

[收稿日期] 2022-09-10

[作者简介] 张巧姮, 女, 初级技师, 主要研究方向是医学影像技术。

化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的关键因素, 也是最危险的因素^[1]。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是临床上最常见也是威胁最大的糖尿病类型, 并且患者出现血脂异常的概率较大, ASCVD 的发病率高, 发病后病死率高^[2]。ASCVD 患者通过调脂治疗的预后效果良好, 这是因为调脂治疗可使血脂维持在正常水平, 同时对斑块的发展有抑制作用, 并对斑块内成分起到良好的平衡调节效果^[3-4]。既往研究显示^[5], 采用磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术观察颈动脉 AS 斑块, 可观察到早期及长期行阿托伐他汀治疗对斑块及其成分有明显的改善作用。在此基础上, 本研究进一步采用 MRI 观察 T2DM 患者伴颈动脉 AS 斑块患者行调脂治疗对颈动脉 AS 斑块的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取龙岩人民医院 2020 年 5 月至 2021 年 5 月收治的经 MRI 证实伴有颈动脉 AS 斑块的 T2DM 患者 75 例, 其中男性 47 例, 女性 28 例, 年龄 38 ~ 72 岁, 平均年龄 (62.14 ± 8.36) 岁, 体质指数 (24.57 ± 4.18) kg · m⁻², 糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 为 (8.43 ± 2.05) %; 既往病史: 41 例有高血压病史、18 例有冠心病史、16 例有脑血管病史。纳入标准: (1) 符合 T2DM 诊断标准^[6]; (2) 合并心绞痛、心脑血管疾病或有冠状动脉介入治疗史者; (3) 从未服用过调脂药物的无症状患者; (4) 患者及其家属对本研究均知情, 同意参与。排除标准: (1) 对他汀类药物过敏者; (2) MRI 图像不清晰者; (3) 有认知障碍, 不配合治疗者; (4) 合并严重脏器功能损伤者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者依据《中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)》^[7] 的推荐方案进行饮食干预及常规治疗: 在饮食上选择低糖、低胆固醇食物; 口服阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20051408) 的起始剂量为 10 mg · d⁻¹, 连续治疗 4 周, 结束后采集空腹血液样本, 测量血液中总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 及三酰甘油 (three triacylglycerol, TG) 等血脂指标。若 LDL-C 在 2.0 mmol · L⁻¹ 以上或 HDL-C 在 1.0 mmol · L⁻¹ 以下, 药物剂量调整至 20 mg · d⁻¹; 若 TC 在 3.0 mmol · L⁻¹ 以下, 给药剂量调整至 5 mg · d⁻¹, 再继续治疗 12 个月。

1.2.2 血脂指标检查 在治疗前、治疗 3 个月时及

12 个月时分别采集空腹状态外周血液, 采用生化分析仪测定该组患者不同时间点的 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 水平。

1.2.3 MRI 检查方法 分别于治疗前、治疗 3 个月、12 个月时行颈动脉 MRI 检查。采用高分辨率 GE 3.0 T 磁共振扫描仪, 检查时使用相控阵颈动脉表面线圈, 先行平扫扫描, 包括三维时间飞跃法 (3D-time of flight, 3D-TOF)、T1 加权像 (T1-weighted imaging, T1WI)、T2 加权像 (T2-weighted imaging, T2WI) 和质子密度加权像 (proton density weighted image, PDWI)。成像参数: T1WI 的重复时间 (repetition time, TR) 间隔 800 ms, 回波时间 (echo time, TE) 间隔 9.3 ms; PDWI 和 T2WI 的 TR 为 3R-R 间隔, TE 为 20 ms 和 40 ms; 3D-TOF 的 TR 为 23 ms, TE 为 3.8 ms; 在颈动脉 AS 斑块分叉中心 2.4 cm 范围内进行上下扫查, 层厚、层距均设定为 2 mm, 矩阵 256 × 256。由 2 名诊断经验丰富的影像科医师通过双盲法共同对扫描图像进行分析, 相应参数的测量若有分歧, 再共同阅片, 协商达成一致。图像分析: 采用 Cascade 图像分析软件测量颈动脉管壁面积、脂核面积及管腔面积, 计算管壁体积、脂核体积及脂核体积百分比。管壁体积: 所有层面管壁面积之和 × 层厚 2 mm; 脂核体积: 所有脂核面积之和 × 层厚 2 mm; 管壁体积百分比 (pulse wave velocity, PWV): 管壁体积 / (管壁体积 + 管腔体积) × 100 %; 脂核体积百分比 = 脂核体积 / 管壁体积 × 100 %。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, 血脂指标与 MRI 参数的相关性采用 Pearson 相关系数分析, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗前后血脂指标比较

相较于治疗前, 患者治疗 3 个月、12 个月时的 TC、TG、LDL-C 明显下降, 差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05), 而 HDL-C 无明显改变, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 1。

表 1 患者治疗前后调脂血脂指标比较

(*n* = 75, $\bar{x} \pm s$, mmol · L⁻¹)

时 间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
治疗前	4.90 ± 1.41	1.82 ± 0.54	2.90 ± 0.47	1.33 ± 0.57
治疗 3 个月	3.44 ± 0.58 ^a	1.40 ± 0.33 ^a	1.68 ± 0.62 ^a	1.35 ± 0.39
治疗 12 个月	3.57 ± 0.82 ^a	1.30 ± 0.27 ^a	1.74 ± 0.45 ^a	1.40 ± 0.47

注: TC—总胆固醇; TG—三酰甘油; LDL-C—低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C—高密度脂蛋白胆固醇。
与治疗前比较, ^a*P* < 0.05。

2.2 患者治疗前后颈动脉 AS 斑块参数比较

治疗 3 个月时患者管壁体积、PWV、脂核体积及脂核体积百分比与治疗前相比，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)；与治疗前、治疗 3 个月相比，治疗 12 个月的管壁体积、脂核体积均显著减小，PWV 显著增大，

差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，而脂核体积百分比与治疗前、治疗 3 个月的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。本研究典型病例的 MRI 结果显示，治疗 3 个月时其脂核体积及管壁体积无明显变化；治疗 12 个月后，脂核体积、管壁体积均明显减少，见图 1。

表 2 患者治疗前后颈动脉 AS 斑块参数比较

($n = 75, \bar{x} \pm s$)

时 间	管壁体积 /mm ³	PWV/%	脂核体积 /mm ³	脂核体积百分比 /%
治疗前	454.62 ± 54.20	55.74 ± 11.45	74.63 ± 15.62	16.58 ± 5.32
治疗 3 个月	472.60 ± 47.56	55.07 ± 10.86	77.85 ± 13.29	16.22 ± 4.77
治疗 12 个月	397.58 ± 53.32 ^b	62.52 ± 10.06 ^b	64.58 ± 11.57 ^b	15.86 ± 4.58

注：AS 一动脉粥样硬化；PWV 一管壁体积百分比。
与治疗前、治疗 3 个月比较，^b $P < 0.05$ 。

2.3 患者血脂指标与颈动脉 AS 斑块 MRI 参数的相关性分析

Pearson 相关性分析显示，患者治疗 12 个月时的 TC、TG、LDL-C、HDL-C 与颈动脉 AS 斑块 MRI 参数均无明显相关性，见表 3。

表 3 患者血脂指标与颈动脉 AS 斑块 MRI 参数的相关性分析结果

MRI 参数	统计值	TC	TG	LDL-C	HDL-C
管壁体积	<i>r</i>	0.281	0.246	0.264	-0.034
	<i>P</i>	0.279	0.314	0.204	0.876
PWV	<i>r</i>	-0.145	-0.128	-0.117	0.327
	<i>P</i>	0.613	0.680	0.820	0.136
脂核体积	<i>r</i>	0.241	0.264	0.314	-0.111
	<i>P</i>	0.419	0.375	0.419	0.672
脂核体积百分比	<i>r</i>	0.031	0.029	0.065	-0.047
	<i>P</i>	0.910	0.933	0.730	0.786

注：TC 一总胆固醇；TG 一三酰甘油；LDL-C 一低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C 一高密度脂蛋白胆固醇；PWV 一管壁体积百分比；AS 一动脉粥样硬化；MRI 一磁共振成像。

3 讨 论

糖尿病是 ASCVD 的危险因素之一，两者关系密切且相互影响，并且会诱发心脑血管疾病的风险^[8]。他汀类药物是临床常用的降脂药物，以往人们多通过评估血脂指标变化来评估临床疗效，但是对于 T2DM 伴颈动脉 AS 斑块患者而言，通过监测 AS 斑块变化可以更好的评估治疗效果。近年来影像学技术的发展，让动态观察患者体内 AS 斑块成分改变得以实现，但国内相关研究较少。国外有学者采用虚拟血管内超声对糖尿病伴 AS 患者调脂治疗效果进行动态观察，发现糖尿病合并 AS 患者斑块中脂质水平明显高于单纯 AS 患者^[9]。调脂是治疗 T2DM 伴颈动脉 AS 斑块患者最主要的治疗手段，通过 MRI 动态观察患者治疗后斑块成分变化对治疗方案的调整意义重大。

目前临床上对于 ASCVD 的治疗多采用药物为主，并且治疗的目的和目标为阻止颈动脉 AS 发展，这也是治疗

ASCVD 的基础和最有效的办法。ASCVD 的治疗目前多采用他汀类药物，是目前临床上安全可靠的治疗方式，不仅能够提升患者的治疗效果，还能够大大降低不良反应的发生。阿托伐他汀属于他汀类药物的一种，它能够与 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶直接结合，并且在相对应的载体的作用下，达到患者的病灶部位，能够显著对抗患者的 AS。在作用原理方面，它能够逆转并增强颈动脉 AS 斑块的稳定性，从而有效的阻止其发展。阿托伐他汀在逆转稳定斑块方面具有多种机制，从而达到预防脑卒中的目的。此外，阿托伐他汀还能够有效的降低 LDL-C，这也是其改善颈动脉 AS 发展的主要机制，动脉 AS 斑块脂质核心中不可或缺的部分是 LDL-C，而阿托伐他汀的活性物质能够抑制血管壁及肝脏胆固醇合成，从而减少斑块中的沉积、斑块的脂质核心，从而改善卒中状况。与此同时，他汀类药物还能够改善酶的活性，对血管皮内功能以及血管状况进行改善，大大减小血管的损伤。抑制血小板的聚集、血栓形成，对大脑内部的血淤起到疏通作用，改善血淤供应情况，从而对血小板活化因子起到拮抗作用，使得患者的血浓度大大降低，对脑部的神经细胞起到修复作用，从而最终达到改善神经功能缺损的目的^[10-11]。

MRI 诊断和评估的优势如下：(1) 扫描范围广。患者于 ASCVD 无论是慢性，还是急性，情况均十分危急，很多患者是由急诊收治，由于患者的体位移动受限，再加上疼痛及瘫痪等临床症状影响，MRI 的扫描范围更广泛，而且分辨率高，可以全面了解患者 ASCVD 情况，辅助临床诊断具有重要意义。(2) 成像速度快。MRI 的成像更为迅速，可以大大减少临床诊断和评估的时间，减少因为长时间的扫描，而出现的影像颤动，减少临床诊断的不确定性。(3) 分辨率高。ASCVD 的患者，经过 MRI 检查，在水肿、损伤及硬膜外血肿等方面，具有

显著的特异性,尤其是挫伤, MRI 能够给予明确的判断。

(4) 完善临床诊疗。MRI 的结果,能够作为完善诊疗结果的依据和参考,对于临床之后的治疗方案的制定或者手术方案的制定更有帮助。

本研究结果显示,调脂治疗后 T2DM 患者 TC、TG 及 LDL-C 水平整体呈下降趋势,与治疗前差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),与以往相关报道^[12]的结果一致。阿托伐他汀是 HMG-CoA 还原酶抑制剂,其能抑制胆固醇在巨噬细胞中堆积,并且抑制平滑肌细胞的增殖、迁移,从而起到降脂的效果。阿托伐他汀治疗 AS 的作用机理如下:(1)抑制细胞中胆固醇合成,降低颈动脉血管壁脂质核心体积及数量;(2)其通过消除局部炎症反应,抑制血管再生来稳定粥样斑块^[13]。动态观察治疗后 1 年 T2DM 患者 AS 斑块的 MRI 参数变化,患者治疗 3 个月时的管壁体积、PWV、脂核体积及脂核体积百分比与治疗前相比,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),由此说明,虽然经阿托伐他汀治疗后血脂指标已经达到一个较低的状态,但是脂核变化对调脂治疗反应低下。究其原因,可能是 T2DM 患者血液中的高血糖会形成氧化应激反应,并且大量合成晚期糖基化产物,导致斑块中炎症反应加剧,巨噬细胞浸润加快,因而斑块中脂核水平增加,短期内斑块的体积会增大^[14-15]。跟踪观察发现,相较于治疗前及治疗 3 个月时,治疗 12 个月时患者管壁体积、脂核体积等 MRI 参数均显著下降,而 PWV 则明显增加,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),提示随着持续性的使用阿托伐他汀调脂治疗,逐渐消除斑块炎症,巨噬细胞中的胆固醇无法堆积,巨噬细胞浸润现象缓解,斑块体积逐渐缩小。本研究中, Pearson 相关性分析显示:血脂指标与 MRI 参数间无明显相关性。提示 AS 斑块成分变化可能不仅仅受血脂指标影响,可能存在其他原因参与。

综上所述, MRI 检查可以帮助了解 T2DM 伴颈动脉 AS 斑块患者经阿托伐他汀治疗后的血管生物信息,从而评估调脂治疗的效果。同时也提示,对于 T2DM 伴颈动脉 AS 斑块患者需要长期进行调脂治疗,并且进行科学的血糖管理,提升患者的预后。

[参考文献]

(1) 李江,曹永彤.动脉粥样硬化性心血管疾病风险评估中进一步脂质检测与应用(J).中华检验医学杂志,2021,44(7):553-557.
 (2) Bennacer AF, Haffaf E, Kacimi G, et al. Association of

polyunsaturated/saturated fatty acids to metabolic syndrome cardiovascular risk factors and lipoprotein(a)in hypertensive type 2 diabetic patients. (J). Ann Biol Clin, 2017, 75(3): 293-304.

(3) 王璿,柴玉琼,操兰平,等.依折麦布联合辛伐他汀降脂治疗对冠状动脉粥样斑块进展和血脂水平的影响(J).解放军医药杂志,2020,32(12):32-35,40.
 (4) Daida H, Dohi T, Fukushima Y, et al. The Goal of Achieving Atherosclerotic Plaque Regression with Lipid-Lowering Therapy: Insights from IVUS Trials (J). Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2019, 26(7): 592-600.
 (5) 王龙安,韩涵,崔维.高分辨率磁共振评价阿托伐他汀钙对颈动脉硬化不稳定斑块的影响(J).中国实用神经疾病杂志,2017,20(8):12-14.
 (6) 王新军,于文(摘译).2012年糖尿病诊疗指南:美国糖尿病协会(J).国际内分泌代谢杂志,2012,32(3):211-214.
 (7) 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)(J).中国循环杂志,2016,31(10):937-950.
 (8) 邓建松,袁晓冬,刘志高.国产与进口瑞舒伐他汀治疗对高龄糖尿病伴颈动脉粥样硬化患者颈动脉内膜中层厚度及炎症因子的影响(J).中国老年学杂志,2019,39(12):2873-2876.
 (9) Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Impact of diabetes mellitus on coronary atherosclerosis and plaque composition under statin therapy-subanalysis of the TRUTH study (J). Circ J, 2012, 76(9): 2188-2196.
 (10) 米红,林绍霞,吴志福.坎地沙坦联合氨氯地平阿托伐他汀钙对原发性高血压合并颈动脉粥样硬化病人降压疗效及心脏重构的影响(J).中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(6):673-676.
 (11) 郑刚.稳定和消退冠状动脉粥样硬化斑块的药物治疗研究进展(J).世界临床药物,2020,41(8):639-643.
 (12) 吴艳,张怀国,梁存福,等.阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的作用(J).中华临床医师杂志(电子版),2018,12(3):129-134.
 (13) 陈小容,张波,潘飞豹,等.强化阿托伐他汀对缺血性脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者血脂及 hs-CRP 的影响(J).中国临床研究,2018,31(5):659-662.
 (14) Kim MJ, Jeon JH. Letter: Presence of Carotid Plaque Is Associated with Rapid Renal Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Renal Function (J). Diabetes & Metabolism Journal, 2020, 44(1): 201-202.
 (15) Li J, Shangguan H, Chen X, et al. Advanced glycation end product levels were correlated with inflammation and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes patients (J). Open Life Sciences, 2020, 15(1): 364-372.