

• 综 述 •

高分辨率磁共振成像评估大脑中动脉粥样硬化性狭窄研究进展

高根善 卢祖能

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)02-0139-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.02.022

颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)是缺血性脑卒中的主要发病机制之一,因大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)的供血区域广泛,且易发生粥样硬化性狭窄,其供血区域的缺血性卒中发生率高,严重威胁中国人群的健康^[1]。研究显示,颅内动脉粥样硬化易损斑块破裂是缺血性卒中发生的主要促进因素^[2]。目前临床治疗策略多依据血管狭窄的严重程度,但即使是轻、中度狭窄的患者,治疗后仍可能频繁发生缺血性事件,因此评估斑块成分比单纯狭窄程度更重要^[3]。若能够从管壁结构及斑块特性等角度,筛选 MCA 粥样硬化性狭窄的脑卒中高危因素,观察疾病进程及评估药物治疗效果,并指导介入手术开展,可对患者进行分层管理,给予针对性治疗。目前已有许多关于高分辨率磁共振成像(high-resolution magnetic resonance imaging, HR-MRI)用于 ICAS 血管管壁及斑块特性的研究,被认为是目前唯一能进行在体颅内血管管壁成像的方法^[4]。本研究将从磁共振血管成像的斑块成分、特征、血管管壁与 MCA 缺血性脑卒中的相关性方面作一综述,为缺血性脑卒中的病因学诊断和疾病的预防提供重要依据。

1 MCA 粥样硬化斑块与缺血性脑卒中

MCA 粥样硬化导致缺血性脑卒中的发生机制,主要包括动脉粥样斑块破裂形成血栓,造成局部血管闭塞或远端血管栓塞——例如血栓形成导致穿支动脉开口的闭塞,微栓子脱落后导致远端血管闭塞;造成管腔重度狭窄或闭塞导致远端灌注不足,使脑组织发生低灌注损伤。Klein 等^[5]对 123 例单侧 MCA 狭窄所致致死性脑梗死患者脑组织进行解剖,比较病变侧 MCA 与对侧 MCA 斑块情况,结果发现责任血管 MCA 中、重度狭窄与斑块形成密切相关,进一步提示 HR-MRI 评价管壁、斑块对明确脑卒中病因的可靠性及重要性。为明确脑卒中发病机制,需要明确斑块分布、形态、成分等特征。目前的研究显示^[5],HR-MRI 提示的易损斑块(斑块内出血以及纤维帽破裂),其可能机制为远端动脉栓塞,而稳定斑块(小脂质核心、厚纤维帽)所致的重度狭窄,其可能机制为低灌注损伤。因此,HR-MRI 可预测 MCA 粥样硬化导致缺血

性脑卒中的机制,有助于进行针对性脑卒中二级预防。

2 HR-MRI 评估 MCA 管腔和管壁

2.1 MCA 粥样硬化的 HR-MRI 图像识别

动脉血管造影即 DSA 仍然是影像诊断颅内血管病变的金标准^[6]。Ryu 等利用 HR-MRI 对 MCA 管壁及管腔进行研究,发现 HR-MRI 显示的狭窄程度与 DSA 检测结果符合^[7]。MCA 尸检组织病理学研究表明,颅内动脉易损斑块的主要成分为坏死的脂质核心、新生血管及斑块内出血(intra-plaque hemorrhage, IPH)或斑块内血栓形成等,与颈动脉易损斑块的病理变化相似^[8]。目前颅内动脉 HR-MRI 成像多采用 3.0T,不同序列成像各具优势, T_1 加权成像(T_1 WI)和 T_2 加权成像(T_2 WI)识别斑块成分具有优势,质子密度加权成像(PDWI)适合对粥样硬化斑块量化分析。Swartz 等^[9]早期采用 T_2 WI、 T_1 WI 平扫及增强扫描,对 37 例颅内动脉狭窄患者行 HR-MRI 检查,结果症状性 ICAS 显示为偏心性管壁增厚并伴有强化,斑块表面明显增强推测为纤维帽。部分 MCA 斑块表面 T_2 WI 高信号带,推测也可能为纤维帽。此外,当存在出血、脂肪、金属沉积或高浓度蛋白时, T_1 WI 可能显示高信号。有研究表明,颈动脉斑块内 T_1 加权脂肪抑制像的高信号(high signal on T_1 -weighted fat-suppressed images, HST_1)高度提示斑块内的新鲜出血或近期出血(<6 周),这是预测缺血性事件很好的指标。有关颅内斑块的 HST_1 也有报道^[10]。

2.2 MCA 管壁重构

HR-MRI 可显示 MCA 管壁重构现象;血管壁重构是狭窄血管自身的代偿选择,包含正性重构(positive remodeling, PR)、负性重构(negative remodeling, NR)两种模式。PR 也称为外向重构,在动脉硬化过程中斑块面积增加,病变局部管壁代偿性扩张;NR 也称为内向重构,病变局部管腔狭窄加重^[11]。针对冠脉的研究证实 PR 有利于维持动脉管腔大小,但却表现为易损斑块的特性(大脂质核心、薄的纤维帽及斑块内较多炎性成分);虽然 NR 加重管腔狭窄,但多为稳定斑块(脂质少、动脉内膜厚及纤维成分多)。针对 MCA 的研究也发现类似特性。Xu 等采用 3.0 T HR-MRI 检查粥样硬化性狭窄的 MCA,结果显示为症状性 MCA 狭窄患者以 PR 为主,无症状性 MCA 狭窄患者以非正性重构(non-PR)为主;另外,部分 MRA 判断为中、重度狭窄的 MCA 管壁正常或仅轻度增厚,提示 NR 的存在,推测可能与富含纤维成分、

基金项目:湖北省卫计委重点项目(编号为 WJ2015MA007);武汉市科技局 2015 年应用基础研究计划项目(编号为 2015060101010047)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[高根善 卢祖能(通信作者)]

脂质核心较小的斑块有关^[1]。Shi 等^[12]的研究也证实,表现为 PR 的症状性 MCA 狭窄,其微栓子信号更多,可能更容易发生栓子脱落。上述关于 MCA 狭窄的研究提示,狭窄血管的管壁出现 PR 可能与斑块的易损性相关。

2.3 症状性 MCA 狭窄的斑块负荷

Klein 等^[13]最早采用 1.5 T HR-MRI 对 MCA 斑块定量分析,证实 MCA 粥样硬化存在易损斑块,由于图像质量差不能精确量化。随后,Ryu 等^[7]采用 3.0 T HR-MRI 定量分析症状性及无症状 MCA 狭窄患者斑块负荷及管壁特征,证实症状性 MCA 狭窄患者的斑块负荷更大,管壁面积更厚。后续针对 MCA 的一系列研究,进一步证实较大的斑块负荷稳定性差,是需要进行积极干预的脑卒中高危因素^[2,10]。

2.4 症状性 MCA 狭窄的斑块分布

颅内动脉斑块可因累及邻近穿支而导致缺血事件。大多数 MCA 穿支在从其管壁的后、上方发出。Xu 等^[14]对 MCA 狭窄斑块分布部位进行分析,发现粥样斑块主要分布于前壁(44.8%)、下壁(31.7%),明显多于上壁(14.3%)、后壁(9.0%),提示多数斑块与穿支开口相对,可解释多数患者尽管存在 MCA 狭窄但无症状;如果症状性 MCA 狭窄患者伴有穿支动脉支配区域梗死,其粥样斑块更多分布于上壁,较少分布于前壁、下壁,提示是斑块阻塞了穿支开口。Sui 等^[15]的结果有所不同,斑块主要位于腹侧、背侧、下侧,可能与入选标准和关注点有关。以上研究支持 HR-MRI 可用于判断脑卒中发生机制,评估脑卒中风险。

3 MCA 易损斑块与缺血性卒中的相关性

具有相同 MCA 狭窄程度的患者,其临床表现可从无症状到频发缺血性脑卒中;症状性 MCA 狭窄脑卒中再发风险明显高于无症状患者(12.5% vs 2.8%),提示管壁斑块特性与缺血性脑卒中相关^[16]。

3.1 纤维帽破裂

纤维帽(fibrous cap)是覆盖于脂质核表面的一层结缔组织,其厚度是决定斑块稳定性的重要因素。纤维帽一旦破裂,则局部血栓形成引发缺血性脑卒中。根据对颈动脉狭窄的 HR-MRI 研究,将纤维帽的图像分为三类——薄且完整、厚且完整、纤维帽破裂;纤维帽破裂或薄纤维帽多见于症状性颈动脉狭窄组,而厚纤维帽多见于非症状组^[17]。关于颅内血管的研究较少,但 MCA 与颈动脉粥样斑块具有相同组织学构成,因此在一定程度上也可解释 MCA 斑块的纤维帽破裂与缺血性脑卒中具有一定相关性。

3.2 富含脂质的坏死核心

斑块的坏死核心中出现大量脂质沉积是易损斑块的另一特征。针对颈动脉斑块的研究发现,斑块中大的脂质核心与脑卒中发生率呈正相关^[18]。在颅内动脉因缺乏病理检查支持,目前尚无应用 HR-MRI 评估斑块脂质核心的报道。

3.3 斑块内出血(IPH)

动脉粥样硬化过程中内皮细胞破坏导致异常新生血管形成,斑块内新生血管结构不完整,易诱发 IPH,影响斑块稳定性^[19]。目前研究表明 IPH 与脑卒中具有相关性。症状性

和无症状性 MCA 狭窄患者的 HR-MRI 对比研究显示,近期出现症状者 19.6% 存在 IPH,而无症状者仅 3.2%^[1]。HR-MRI 可重复性研究发现,症状性和无症状性 MCA 狭窄患者 IPH 有明显差异,发生率分别为 11/41、0/32^[20]。

3.4 斑块内炎症反应和新生血管

斑块内炎症反应和新生血管也是影响斑块稳定性的重要因素。新生血管不仅能够加速动脉粥样硬化病变的进程,甚至可诱发 IPH 和纤维帽破裂而出现脑血管事件。有证据表明,炎症活动参与动脉粥样硬化斑块的形成、进展以及破裂全过程^[21]。对 76 例 MCA 狭窄患者死亡后尸检行组织病理学研究,并检测斑块内 CD45RO、CD68,证实 MCA 易损斑块中炎性因子明显升高,提示可能有 T 淋巴细胞和巨噬细胞参与^[8]。可见斑块内炎症反应及新生血管是促使易损斑块形成的因素,炎症可能是稳定斑块治疗的新靶点。为此,提出颅内动脉粥样硬化治疗的新策略,即所谓 RNA 干扰(RNAi)——通过抑制新生血管形成,减少斑块内出血,抑制血管内皮生长因子生成,从而减少脑卒中高危因素^[22]。

3.5 MCA 闭塞与侧枝循环

具有良好侧枝循环的患者,其梗死面积再扩大的风险相对较低,侧枝循环差者则很少甚至没有可挽救的半暗带组织。因此,如果能够有效评估侧枝循环,可进一步调整患者治疗方案及判断预后。Xu 等^[23]利用 HR-MRI 研究 MCA 主干闭塞患者的血管横断面,发现无症状性 MCA 闭塞患者的闭塞动脉周围存在多个直径细小的血管流空信号,称为“深部微小流空”(deep tiny flow voids, DFTV),但症状性 MCA 闭塞患者则未发现这种现象,推测 DFTV 是血管闭塞后,深部侧枝再生或者是深部软脑膜侧枝动脉的影像学表现。由此,可利用 HR-MRI 来评估侧枝循环建立情况,但尚需大量研究证实。

4 HR-MRI 评估临床疗效及预后

4.1 HR-MRI 评价药物疗效及其预后

通过 HR-MRI 观察他汀类药物对颈动脉斑块的影响,结果显示管壁面积明显减小,斑块负荷减轻,由此疾病进展得到抑制^[24]。然而,有关 ICAS 患者的 HR-MRI 的研究目前很少。Xu 等^[25]对 1 例颈内动脉颅内段狭窄患者强化抗血小板聚集、他汀治疗,治疗后 HR-MRI 显示斑块消退,提示在 ICAS 患者 HR-MRI 能够作为观察药物疗效的评价工具。临床实践也发现,部分 ICAS 患者经过强化抗血小板、降脂治疗后 HR-MRI 显示斑块明显变小、更稳定,提示 HR-MRI 在 ICAS 的药物治疗随访中具有潜在价值,但尚需要大样本数据证实。

4.2 HR-MRI 评价介入治疗效果及其预后

利用 HR-MRI 对斑块进行分析、定位,有助于对 MCA 狭窄患者行介入治疗时合理选择器械,若器械选择不合理,在血管内治疗修复管腔直径时由于球囊压迫导致斑块移位,可能会阻塞穿支动脉开口而出现穿支动脉供血区域梗死。若在术前利用 HR-MRI 定位 MCA 狭窄斑块的位置,通过科学选择方案及器械,球囊膨胀过程中力量的调整,可避免斑

块阻塞穿支开口^[26]。

由于担心支架伪影及经验缺乏,目前颅内动脉狭窄介入治疗后 HR-MRI 的临床应用很少。Shi 等^[27]对 5 例 MCA 狭窄血管介入治疗,其中 2 例经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA),3 例 Wingspan 支架植入,并对患者进行围术期 HR-MRI 检查,结果发现 PTA 改变了 MCA 管壁结构,导致斑块不稳定,而 Wingspan 支架植入能有效恢复 MCA 管径,效果优于 PTA,这提示 HR-MR 能够清晰显示介入前后管壁及斑块变化。该研究初步证实了 HR-MRI 用于颅内血管介入治疗的疗效评估的可行性,但病例数较少,仍有待进一步研究。

5 小 结

颅内动脉粥样硬化易损斑块是导致缺血性脑卒中的主要危险因素。HR-MRI 作为一种无创性影像学检查方法,可以准确提供斑块形态学及内部成分等信息,为脑卒中的病因诊断提供客观依据。通过 HR-MRI 对易损斑块进行早期识别和破裂风险评估,有助于优化临床治疗方案,从而有效降低脑血管事件的发生率。同时针对不稳定斑块治疗,除了强化药物治疗、介入操作外,细胞生物学治疗值得进一步探究。HR-MRI 技术为缺血性脑卒中的病因学诊断和预防带来了新的契机,可以为缺血性脑卒中一级和二级预防提供依据。

参 考 文 献

- [1] Xu WH, Li ML, Gao S, et al. In vivo high-resolution MR imaging of symptomatic and asymptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(2): 507-511.
- [2] Zhao H, Zhao X, Liu X, et al. Association of carotid atherosclerotic plaque features with acute ischemic stroke: a magnetic resonance imaging study[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(9): e465-e470.
- [3] Klein IF, Labreuche J, Lavallee PC, et al. Is moderate atherosclerotic stenosis in the middle cerebral artery a cause of or a coincidental finding in ischemic stroke? [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(2): 140-145.
- [4] Hong NR, Seo HS, Lee YH, et al. The correlation between carotid siphon calcification and lacunar infarction[J]. *Neuroradiology*, 2011, 53(9): 643-649.
- [5] Yang H, Zhu Y, Geng Z, et al. Clinical value of black-blood high-resolution magnetic resonance imaging for intracranial atherosclerotic plaques[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1): 231-236.
- [6] Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial[J]. *Neurology*, 2007, 68(24): 2099-2106.
- [7] Ryu CW, Jahng GH, Kim EJ, et al. High resolution wall and lumen MRI of the middle cerebral arteries at 3 tesla[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(5): 433-442.
- [8] Chen XY, Wong KS, Lam WW, et al. Middle cerebral artery atherosclerosis: histological comparison between plaques associated with and not associated with infarct in a postmortem study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(1-2): 74-80.
- [9] Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI[J]. *Neurology*, 2009, 72(7): 627-634.
- [10] Xu WH, Li ML, Gao S, et al. Middle cerebral artery intra-plaque hemorrhage: prevalence and clinical relevance[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(2): 195-198.
- [11] Chung GH, Kwak HS, Hwang SB, et al. High resolution MR imaging in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(12): 4069-4074.
- [12] Shi MC, Wang SC, Zhou HW, et al. Compensatory remodeling in symptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis: a high-resolution MRI and microemboli monitoring study[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(2): 153-158.
- [13] Klein IF, Lavall e PC, Touboul PJ, et al. In vivo middle cerebral artery plaque imaging by high-resolution MRI[J]. *Neurology*, 2006, 67(2): 327-329.
- [14] Xu WH, Li ML, Gao S, et al. Plaque distribution of stenotic middle cerebral artery and its clinical relevance[J]. *Stroke*, 2011, 42(10): 2957-2959.
- [15] Sui B, Gao P, Lin Y, et al. Distribution and features of middle cerebral artery atherosclerotic plaques in symptomatic patients: a 3.0T high-resolution MRI study[J]. *Neurol Res*, 2015, 37(5): 391-396.
- [16] L pez-Ol riz J, L pez-Cancio E, Arenillas JF, et al. Asymptomatic cervicocerebral atherosclerosis, intracranial vascular resistance and cognition: the AsIA-neuropsychology study[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(2): 330-335.
- [17] Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, et al. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging[J]. *Circulation*, 2000, 102(9): 959-964.
- [18] U-King-Im JM, Tang TY, Patterson A, et al. Characterisation of carotid atheroma in symptomatic and asymptomatic patients using high resolution MRI[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(8): 905-912.
- [19] Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives [J]. *Stroke*, 2005, 36(12): 2764-2772.
- [20] Yang WQ, Huang B, Liu XT, et al. Reproducibility of high-resolution MRI for the middle cerebral artery plaque at 3T[J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(1): e49-e55.
- [21] Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, et al. Atherosclerosis as an inflammatory disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(28): 4266-4288.
- [22] Chen XY, Tang T, Wong KS. RNA interference therapy: a new solution for intracranial atherosclerosis? [J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(8): 79.
- [23] Xu WH, Li ML, Niu JW, et al. Deep tiny flow voids along middle cerebral artery atherosclerotic occlusions: a high-resolution MR imaging study[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 339(1-2): 130-133.
- [24] Saam T, Yuan C, Chu B, et al. Predictors of carotid atherosclerotic plaque progression as measured by noninvasive magnetic resonance imaging[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(2): e34-e42.
- [25] Xu WH, Li ML, Gao S. Intracranial plaque regression after intensive medical treatments: a high-resolution MRI observation[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(8): 82.
- [26] Zhu XJ, Du B, Lou X, et al. Morphologic characteristics of atherosclerotic middle cerebral arteries on 3T high-resolution MRI[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(9): 1717-1722.
- [27] Shi M, Wang S, Zhou H, et al. Wingspan stenting of symptomatic middle cerebral artery stenosis and perioperative evaluation using high-resolution 3 Tesla MRI[J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(6): 912-914.