

颅内分支动脉粥样硬化病的研究进展

李云丹 苏志强

【中图分类号】 R743.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)03-0338-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.028

1989年Louis Caplan首次提出分支动脉粥样硬化病(Branch atheromatous disease, BAD)这个概念,用来描述由于动脉粥样硬化引起颅内深穿支动脉开口处的严重狭窄或闭塞,从而导致的急性缺血性脑卒中。这是1个被忽略的、未充分研究与利用的概念,近年来在日本等亚洲地区进行了较多的研究。尽管缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)的治疗已经有了长足的进展,但缺血性脑卒中的整体病死率仍然较高,且缺血性脑卒中导致残疾的负担也在逐年上升。颅内分支动脉粥样硬化病常发生早期神经功能恶化(Early neurological deterioration, END),易导致患者神经功能预后不良,是导致患者残疾的1个重要原因。

临床上当发现患者脑内小的深部梗死灶时大多数神经内科医生将其归因于以下三种病因:(1)穿支动脉病变—由高血压导致脂质透明样变性而引起的腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI);(2)颅内外主干动脉的狭窄导致分支动脉血流灌注减少;(3)来源于心脏的栓子阻塞颅内分支动脉近端。Caplan认为这种传统的诊断思维忽略了第4种可能的机制,即分支动脉粥样硬化导致的闭塞,就此提出了颅内分支动脉粥样硬化病的概念^[1]。自概念提出后由于缺乏进一步的病理学方面的研究,因此数十年来人们忽略这一概念。虽然神经影像学技术不断发展,但对小血管病变的神经影像学不能很好显示,因此多通过影像学特征来间接对其定义。近年来,高分辨率磁共振(High Resolution Magnetic Resonance Imaging, HRMRI)等技术的出现可以显示关于颅内动脉壁改变的更多细节,比如穿支动脉及载体动脉的斑块情况,这给颅内分支动脉的研究带来新的手段。本研究就颅内分支动脉粥样硬化病的相关研究进展进行综述。

1 概念及病理机制

1.1 概念

分支动脉粥样硬化病(Branch atheromatous disease, BAD)是指颅内分支动脉开口处由于动脉粥样硬化导致其狭窄或闭塞所引起的病变,是急性缺血性脑卒中的1个类型。与之相关的动脉主要有(1)豆纹动脉(lenticulostriate artery, LSA);(2)脉络膜前动脉;(3)Heubner动脉;(4)丘脑穿通动脉;(5)丘脑膝状体动脉;(6)脑桥旁正中动脉(paramedian pontine artery, PPA)^[1]。由于豆纹动脉和脑桥旁正中动脉

供血区恒定,具有特殊的影像学表现,因此对于BAD的相关研究多数基于这2条动脉,并且有日本学者将其分为前循环型(LSA型)与后循环型(PPA型)^[7]。

1.2 病理机制

1971年Fisher及Caplan^[2]对2例脑桥梗死的患者进行尸检,发现了起源于基底动脉的分支开口处的严重闭塞性病变,其中1例患者为基底动脉的粥样硬化斑块阻塞了基底动脉分支的开口;另1例患者为基底动脉的粥样硬化斑块延伸至分支动脉开口,Fisher将此种称为“连接斑块”。1977年Fisher^[3]对1例基底动脉双侧分支闭塞的患者进行解剖发现,其中1个分支动脉闭塞是由于分支开口处的动脉硬化斑块引起。Caplan等^[1]总结上述尸检结果,将BAD的病理学机制概括为以下3点:(1)位于分支动脉开口处形成的动脉粥样硬化斑块;(2)载体动脉粥样硬化斑块阻塞分支动脉开口;(3)载体动脉粥样硬化斑块延伸至分支动脉开口。2010年Tatsumi等^[4]对1例生前MRI诊断的BAD患者进行尸检,MRA无明显狭窄,但组织学上却存在基底动脉动脉硬化背景下形成的连接斑块。

2 临床特点

2.1 发病率及危险因素

研究表明,颅内动脉硬化最常发生于亚洲、西班牙和非洲地区^[5]。BAD根本病因在于动脉粥样硬化,其在亚洲的发病率较高,既往关于发病率的研究显示了不同的结果。Men等^[6]对1458例急性缺血性脑卒中患者进行筛选,其中220例患者被定义为BAD,其发病率为15.09%。日本学者Takahashi等^[7]在一项回顾性研究中收录了1919例患者,其中BAD的发病率为14.3%,此研究还显示LSA型发生率约为PPA型的3倍。在国内的一项最新研究中其发病率为9.74%^[8]。

BAD的危险因素包括一般血管危险因素如高血压病、糖尿病、吸烟、高脂血症等。各个危险因素对其影响报道不一,如高血压病患者发生率为46%~92%^[9-10]。糖尿病患者发生率为20%~43%^[9];吸烟和血脂异常的发生率分别为0~50%^[11-12]和17%~86%^[12]。从目前研究结果看,高血压病和糖尿病是颅内动脉粥样硬化和缺血性脑卒中的独立危险因素,近年来一些研究发现脑白质疏松与小血管病变相关^[13]。Men等^[6]对220例BAD患者进行回顾性分析,结果86.36%的BAD患者普遍伴有脑白质疏松,其中PPA型较LSA型相比伴有脑白质疏松的概率更高,但在LA评分>4

分时 LSA 型患者数量更多,说明 LSA 型 BAD 更易出现严重的脑白质疏松。刘阳等^[14]近期进行的一项研究显示,脑白质疏松在这类患者中发生率为 80.68%,但 LSA 组与 PPA 组之间的发生率没有显著差异。

2.2 BAD 与早期神经功能恶化

从文献报道看,BAD 发生早期神经功能恶化(Early neurological deterioration, END)的发生率较高,Sun 等^[8]发现 END 发生率可达 39.4%,而 Yamamoto 等发现 END 的发生率为 40.46%^[15]。尽管早期神经功能恶化的机制还不明确,但也提出了很多假说,包括局部血管形成、局部血脑屏障破坏、脑水肿、炎症反应、兴奋性毒性等^[16]。目前对于 END 还没有 1 个明确的定义,不同研究对其进行的定义缺乏一致性,如症状开始到什么时间可以定义为“早期”还没有共识,但大多数研究是基于临床症状的恶化,多以美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分作为测量。

Nakase 等^[17]对 42 例样本发生早期神经功能恶化的相关因素进行分析,END 组的患者 NIHSS 评分平均值显著高于非 END 组的患者,且 END 组低密度脂蛋白 ≥ 140 mg/dL 和糖化血红蛋白 $\geq 5.9\%$ 的发生率显著升高。Men 等^[18]的一项研究显示,高同型半胱氨酸血症为 END 发生的独立危险因素,而 C-反应蛋白和吸烟则与预后不良独立相关。Takahashi 等^[7]将 274 例患者分为 LSA 组和 PPA 组,对 BAD 的 2 个亚组发生 END 的情况进行回顾性研究发现,2 个亚组之间存在差异,PPA 组发生 END 的概率显著高于 LSA 组,且 PPA 组发生 END 的特点为女性多见、高龄、低 BMI,而这些因素在 LSA 组无显著差异。

3 诊断及影像学特点

在以往的多数研究中 BAD 的诊断依靠影像学特征,在 LSA 型为梗死灶长径 ≥ 15 mm,层数 ≥ 3 个^[19-20],值得注意的是切片的厚度在以往的研究中各有不同;PPA 型通常为脑桥单侧梗死灶延伸至腹侧脑桥表面^[21]。

由于动脉存在适应斑块发展的血管重构 Glagov 现象^[22],而常规检查只能显示动脉管腔图,并不能了解血管内壁的变化。随着影像学的发展,HR MRI 越来越多地被用于颅内血管的检查,2005 年 Klein 等^[23]对 17 例后循环型 BAD 患者利用 HR MRI 检查进行研究,其 MRA 显示无狭窄,但发现 75% 的患者存在基底动脉斑块。另一项研究中 Chung 等^[11]对 15 例皮质下小梗死患者进行 HR MRI 研究,在 MRA 显示无血管病变的基础上发现了 9 例患者存在基底动脉分支动脉硬化。Miyaji 等^[24]对 1 例后循环型 BAD 的患者进行 HR MRI 检查发现基底动脉斑块延伸至脑桥旁正中动脉分支开口处。

MRI 三维动脉自旋标记(3 dimensional-arterial spin labeling,3D-ASL)在临床中被广泛用作非侵入性和可重复性的全脑灌注成像方法。近期 Shinohara 等^[25]对 23 例 LSA 型 BAD 患者进行 3D-ASL 和 DWI 检查,发现 3D-ASL 中交叉性小脑失联络(crossed cerebellar diaschisis,CCD)现象和

DWI 显示的梗死体积与神经损害严重程度密切相关。这些发现使预测 BAD 神经损伤严重程度成为可能。

4 BAD 的治疗

由于 BAD 往往具有渐进性和不稳定性,且发病时症状轻微,导致患者延迟就诊。日本的一项调查显示,BAD 患者静脉 rt-PA 溶栓率只有 2%。因此,研究 rt-PA 溶栓对 BAD 的治疗比较困难。Deguchi 等^[26]在有 8 例溶栓的 BAD 患者小样本研究中发现 6 例有症状改善,其中 4 例在 24 h 内症状再次发生恶化,但短期预后相对较好。但 Min-Gyu 等研究发现 rt-PA 治疗并不能阻止 BAD 发生早期神经不能恶化^[27]。

Caplan 等^[28]认为,对于穿支动脉病变的患者,理论上具有内皮作用的药物效果明显如双嘧达莫、西洛他唑。Nakase 等^[29]研究发现,急性期进行严格的西洛他唑抗血小板聚集治疗的患者 END 的发生率显著降低,且临床预后明显好于常规治疗组。Kimura 等^[30]进行的一项前瞻性研究得出,除了使用他汀类药物和阿加曲班外,急性期使用西洛他唑与阿司匹林或氯吡格雷联合的抗血小板聚集治疗可有效预防 BAD 进展。

5 结束语

BAD 在临床上发病率较高,且急性期常出现症状的恶化,影响患者的功能预后。根据病理机制将其归于大血管病变还是小血管病变还存在许多争论。BAD 的诊断多依靠影像学特点,HR MRI 可以检测 BAD 相关载体动脉动脉硬化斑块,进一步明确 BAD 的诊断,为临床更好的治疗与预防提供可靠的指导。

参 考 文 献

- [1] Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: A neglected, understudied, and underused concept[J]. Neurology, 1989, 39(9): 1246-1250.
- [2] Fisher CM, Caplan LR. Basilar artery branch occlusion: a cause of pontine infarction[J]. Neurology, 1971, 21(9): 900-905.
- [3] Fisher CM. Bilateral occlusion of basilar artery branches[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1977, 40(12): 1182-1189.
- [4] Tatsumi S, Yamamoto T. An autopsied case of an apparent pontine branch atheromatous disease[J]. Eur Neurol, 2010, 63(3): 184-185.
- [5] Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis[J]. International Journal of Stroke, 2006, 1(3): 158-159.
- [6] Men XE, Lu ZQ, Wu AM, et al. Leukoaraiosis and NIHSS score help to differentiate subtypes of intracranial branch atheromatous disease in southern Han Chinese patients with stroke[J]. Neurology, 2013, 80(S): 1727-1733.
- [7] Takahashi Y, Yamashita T, Morihara R, et al. Different characteristics of anterior and posterior branch atheromatous diseases with or without early neurologic deterioration[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(6): 1314-1320.
- [8] Sun SY, Wang YQ, Wang YG, et al. Lipid and hyperglycemia

- factors in first-ever penetrating artery infarction, a comparison between different subtypes [J]. *Brain Behav*, 2017, 7 (6): e00694.
- [9] Niimi M, Abo M, Miyano S, et al. Comparison of functional outcome between lacunar infarction and branch atheromatous disease in lenticulostriate artery territory [J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2016, 25(9): 2271-2275.
 - [10] Kwan MW, Mak W, Cheung RT, et al. Ischemic stroke related to intracranial branch atheromatous disease and comparison with large and small artery diseases [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 303 (1/2): 80-84.
 - [11] Chung JW, Kim BJ, Sohn CH, et al. Branch atheromatous plaque; a major cause of lacunar infarction (high-resolution MRI study) [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2012, 2(1): 36-44.
 - [12] Kumral E, Afsar N, Kirbas D, et al. Spectrum of medial medullary infarction: clinical and magnetic resonance imaging findings [J]. *J Neurol*, 2002, 249(1): 85-93.
 - [13] Nah HW. Diversity of single small cortical infarctions according to infarct location and parent artery disease; analysis of indicators for small vessel disease and atherosclerosis [J]. *Stroke*, 2010, 41(12): 2822-2827.
 - [14] Liu Y, Fan YT, Liu YM, et al. A retrospective study of branch atheromatous disease: Analyses of risk factors and prognosis [J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Sciences*, 2017, 37(1): 93-99.
 - [15] Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, et al. Characteristics of intracranial branch atheromatous disease and its association with progressive motor deficits [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 304(1/2): 78-82.
 - [16] Del Bene A, Palumbo V, Lamassa M, et al. Progressive lacunar stroke: Review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments [J]. *International Journal of Stroke*, 2012, 7 (4): 321-329.
 - [17] Nakase T, Yoshioka S, Sasaki M, et al. Clinical evaluation of lacunar infarction and branch atheromatous disease [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 406-412.
 - [18] Men X, Li J, Zhang B, et al. Homocysteine and C-reactive protein associated with progression and prognosis of intracranial branch atheromatous disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (9): e73030.
 - [19] Nannoni S, Del Bene A, Palumbo V, et al. Predictors of progression in patients presenting with minor subcortical stroke [J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132(5): 304-309.
 - [20] Nakase T, Yamamoto Y, Takagi M, et al. The impact of diagnosing branch atheromatous disease for predicting prognosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(10): 2423-2428.
 - [21] Aoki J, Iguchi Y, Kimura K, et al. Diameter of the basilar artery May be associated with neurological deterioration in acute pontine infarction [J]. *Eur Neurol*, 2010, 63(4): 221-226.
 - [22] Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries [J]. *N Engl J Med*, 1987, 316(22): 1371-1375.
 - [23] Klein IF, Lavalley PC, Schouman-Claeys E, et al. High-resolution MRI identifies basilar artery plaques in paramedian pontine infarct [J]. *Neurology*, 2005, 64(3): 551-552.
 - [24] Miyaji Y, Kawabata Y, Joki H, et al. High-resolution magnetic resonance imaging findings of basilar artery plaque in a patient with branch atheromatous disease; a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2014, 8(1): 395.
 - [25] Shinohara Y, Kato A, Kuya K, et al. Perfusion Mr imaging using a 3D pulsed continuous arterial Spin-Labeling method for acute cerebral infarction classified as branch atheromatous disease involving the lenticulostriate artery territory [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(8): 1550-1554.
 - [26] Deguchi I, Hayashi T, Kato Y, et al. Treatment outcomes of tissue plasminogen activator infusion for branch atheromatous disease [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): e168-e172.
 - [27] Min-Gyu P, Eun HO, Baik-Kyun K, et al. Intravenous tissue plasminogen activator in acute branch atheromatous disease: Does it prevent early neurological deterioration? [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2016, 33: 194-197.
 - [28] Caplan LR, Endothelium FT, platelets. And brain ischemia [J]. *Rev Neurol Dis*, 2007, 4(3): 113-121.
 - [29] Nakase T, Sasaki M, Suzuki A. The effect of acute medication with cilostazol, an anti-platelet drug, on the outcome of small vessel brain infarction [J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2014, 23(6): 1409-1415.
 - [30] Kimura T, Tucker A, Sugimura T, et al. Ultra-Early combination antiplatelet therapy with cilostazol for the prevention of branch atheromatous disease; a multicenter prospective study [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2016, 6(3): 84-95.

(2017-09-20 收稿)