

· 专家述评 ·

缺血性卒中发生的病理基础——颅内动脉变构致病理论

周华东

(第三军医大学第三附属医院神经内科, 重庆 400042)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)01-0001-04



周华东

急性脑梗死是一类严重威胁老年人生命健康的重大疾病,在世界范围内发生率、病死率和致残率居高不下^[1]。中国正在快速步入老龄化社会,脑梗死的发生率已有超过缺血性心脏病的发展趋势。我国每年新发脑梗死 200 多万人,每年需要医疗费用 400 多亿元,给社会和家庭带来沉重负担^[2]。

随着科学技术的进步和发展,影像学已经广泛应用于

用于颅内动脉病理形态结构的诊断和治疗。利用影像学检查结果,将颅内动脉各种复杂病变进行适当的分类和分级,对颅内动脉病理形态结构的诊断和防治十分重要,对卒中的防治也有十分重要的指导作用^[3]。

1 颅内动脉形态结构变化特点

1.1 “管锈效应”与“管折效应” 颅内动脉血管形态结构的变化,尤其是颅内动脉斑块形成和狭窄,对急性脑梗死发生是比高血压、糖尿病更为直观的监测指标。颅内动脉病变主要包括斑块形成导致的血管狭窄,以及动脉延长导致的迂曲打折。作者对于动脉斑块形成及血管狭窄提出“管锈效应”,对于血管迂曲提出“管折效应”。

1.1.1 颅内动脉斑块形成和狭窄特点 对于动脉狭窄程度,不同学者有不同的分级方法。Bash 等^[4]依据动脉狭窄程度提出的分级方法将颅内动脉狭窄分为正常(0%~9%)、轻度狭窄(10%~29%)、中度狭窄(30%~69%)、重度狭窄(70%~99%)和阻塞(没有血流通过)。Lin 等^[5]将颅外段颈动脉狭窄分为三级,狭窄程度小于 85%为 I 级;狭窄程度 86%~95%为 II 级;狭窄程度大于 95%为 III 级。作者将颅内动脉狭窄进行分级:即轻度狭窄(<30%)、中度狭窄(30%~69%)及重度狭窄(>70%),该分类方法更简单实用。

探讨颅内动脉狭窄的部位和程度的分布特征,对于脑梗死的预防具有重要的意义。作者对 434 例数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)证实为颅内动脉狭窄的患者进行研究发现,轻度狭窄 207 例,占 47.7%;中度狭窄 119 例,占 27.4%;重度狭窄 108 例,占 24.9%。颈内动脉系统颅外段轻度狭窄发生率明显高于颅内段,颅外段中度狭窄发生

率明显高于颅内段,颅外段重度狭窄发生率明显高于颅内段。左侧和右侧颈内动脉轻度狭窄发生率分别为 47.1%和 37.5%,左侧明显高于右侧。左侧和右侧颈内动脉中度狭窄发生率分别为 50.0%和 40.6%,左侧明显高于右侧。左侧和右侧颈内动脉重度狭窄发生率分别为 47.2%和 43.4%。左、右侧无明显差别。

作者还发现,椎-基底动脉系统轻度狭窄发生率为 66.7%,中度狭窄发生率为 60.5%,重度狭窄发生率为 57.7%。椎-基底动脉系统颅外段轻度狭窄、中度狭窄发生率明显高于颅内段,颅外段中度狭窄、重度狭窄发生率明显高于颅内段。左侧和右侧椎-基底动脉系统轻度狭窄发生率分别为 54.3%和 32.6%,左侧明显高于右侧。左侧和右侧椎动脉中度狭窄发生率分别为 51.4%和 43.1%,左、右侧无明显差别。左侧和右侧椎动脉重度狭窄发生率分别为 53.2%和 43.5%,左侧明显高于右侧。颅内动脉硬化动脉狭窄部位分布特征见表 1、图 1~5。

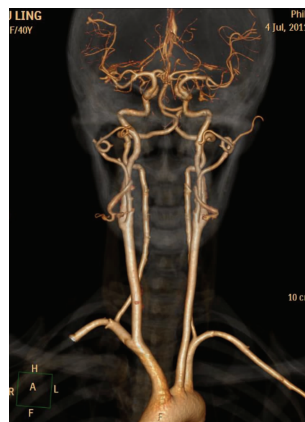
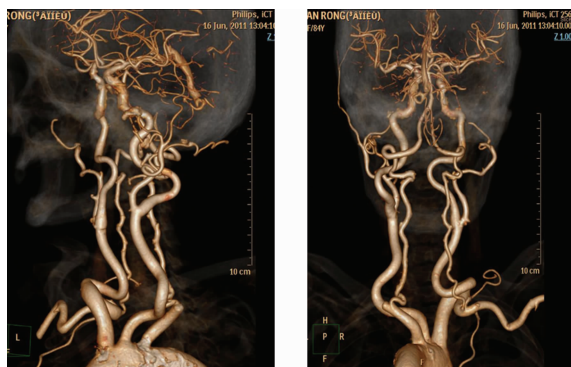


图 1 正常颅内动脉(CTA)



作者简介:周华东(1955—),第三军医大坪医院脑血管病医院院长、神经内科主任、主任医师、教授、博士生导师。任中华医学会神经病学分会委员,重庆市中西医结合神经病学专委会主任委员,卫生部脑卒中筛查与防治基地医院(大坪医院)首席专家,卒中和脑血管病介入专家。获军队医疗成果一等奖一项,获重庆市科技进步一等奖二项,发表 SCI 论文 30 余篇,包括在《Neurology》发表论著 3 篇,出版专著 4 篇,培养博士研究生 20 余名,是《J Alzheimers Dis》杂志特邀编委,《中华神经科杂志》编委,《解剖与临床杂志》副主编。担任五届重庆国际神经病学论坛大会主席。

图 2 颈动脉、椎动脉系统走行迂曲(CTA)

颈动脉粥样硬化斑块有两种类型:一种是稳定型,不容易产生有症状栓塞或颈动脉闭塞,也就是说不容易产生严重后果;另一种是不稳定型,即使狭窄不太严重,产生有症状栓塞或颈动脉闭塞的危险性也较高。故此斑块不稳定性的概念应该有:(1)斑块的成分易于脱落致远端血管栓塞;(2)斑块的结构不稳定易于在短期内急速进展导致管腔堵塞,如血栓形成、斑块内出血[6]。

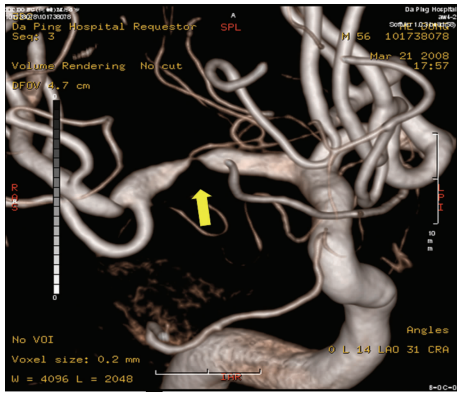


图 3 大脑中动脉高度狭窄(CTA)



图 4 颈动脉高度狭窄支架置入(DSA)

1.1.2 颅内外动脉迂曲发生的特点 作者认为,颅内外动脉迂曲的形成,目前认为可能与年龄、颈椎形态的变化、血管变异、高血压、糖尿病等血管危险因素有关。

1965年,美国的Weibel等[7-8]应用动脉造影方法,对1438例患者颈内动脉系统动脉病变进行了研究,首次将颈内动脉硬化血管延长(elongation)病变分为 tortuosity、coiling 和 kinking。作者将迂曲分为“C”型、“S”型和“O”型。当然在临床实

际工作中,这几种迂曲种类有时会是密不可分的。



头臂干及右侧锁骨下动脉近段混合性斑块,血管腔狭窄约 50%;右侧颈总动脉起始部混合性斑块,血管腔狭窄约 70%,右侧颈总动脉窦部混合性斑块血管腔狭窄约 40%;右椎动脉起始部斑块形成,血管腔轻度狭窄。

图 5 颅内外动脉广泛斑块形成(CTA)

作者通过对 1382 例 45~89 岁患者行 DSA 检查,发现颈内动脉系统“C”型迂曲发生率为 63.8%，“S”型迂曲发生率为 57.7%，“O”型迂曲发生率为 67.6%。颈内动脉系统颅外段“C”型迂曲发生率为 49.9%，颅内段发生率为 29.5%，颈内动脉系统颅外段“C”型迂曲发生率明显高于颅内段。“S”型迂曲和“O”型均发生于颅外段。左侧和右侧颈内动脉“C”型迂曲发生率分别为 41.8%和 35.1%，左侧明显高于右侧。左侧颈内动脉和右侧颈内动脉“S”型迂曲发生率分别为 51.1%和 42.2%，左侧明显高于右侧。左侧颈内动脉和右侧颈内动脉“O”型迂曲发生率分别为 47.9%和 43.8%。左、右侧无明显差别。

椎-基底动脉系统“C”型迂曲发生率为 47.6%，“S”型迂曲发生率为 59.4%，“O”型迂曲发生率为 33.8%。椎-基底动脉系统颅外段“C”型迂曲发生率为 57.7%，颅内段发生率为 24.4%，椎-基底动脉系统颅外段“C”型迂曲发生率高于颅内段。左侧和右侧椎动脉“C”型迂曲发生率分别为 45.4%和 35.7%，左侧明显高于右侧。左侧椎动脉和右侧椎动脉“S”型迂曲发生率分别为 69.1%和 25.9%，左侧明显高于右侧。左侧椎动脉和右侧椎动脉“O”型迂曲发生率分别为 70.8%和 20.8%，左侧明显高于右侧。颅内外动脉“C”型迂曲和“S”型迂曲，“O”型迂曲部位分布特征见表 2。

表 1 434 例颅内外动脉狭窄的部位分布

项目	轻度狭窄		中度狭窄		重度狭窄	
	颈内动脉	椎-基底动脉	颈内动脉	椎-基底动脉	颈内动脉	椎-基底动脉
n(%)	104(50.2)	138(66.7)	64(53.8)	72(60.5)	53(49.1)	62(57.7)
颅外段	81(77.9)#	101(73.2)#	48(75.0)#	62(86.1)#	41(77.4)#	51(82.2)#
颅内段	14(13.5)	26(18.8)	11(17.2)	8(11.1)	9(16.9)	10(16.1)
颅内+颅外段	9(8.6)	11(8.0)	5(7.8)	2(2.8)	3(5.7)	1(1.7)
左侧	49(47.1)*	75(54.3)*	32(50.0)*	37(51.4)	25(47.2)	33(53.2)*
右侧	39(37.5)	45(32.6)	26(40.6)	31(43.1)	23(43.4)	27(43.5)
左+右侧	16(15.4)	18(13.1)	6(9.4)	4(5.5)	5(9.4)	2(2.3)

: $P < 0.01$, 与颅内段比较; * : $P < 0.01$, 与右侧比较。

表 2 1 382 例颅内动静脉“C”型纤曲,“S”型纤曲,“O”型纤曲的部位分布

项目	“C”型纤曲		“S”型纤曲		“O”型纤曲	
	颈内动脉	椎-基底动脉	颈内动脉	椎-基底动脉	颈内动脉	椎-基底动脉
n(%)	687(63.8)	513(47.6)	135(57.7)	139(59.4)	48(67.6)	24(33.8)
颅外段	343(49.9) [#]	296(57.7) [#]	135(100.0)	139(100.0)	48(100.0)	24(100.0)
颅内段	203(29.5)	125(24.4)	0	0	0	0
颅内+颅外段	141(20.6)	92(17.9)	0	0	0	0
左侧	287(41.8) [*]	233(45.4) [*]	69(51.1) [*]	96(69.1) [*]	23(47.9)	17(70.8) [*]
右侧	241(35.1)	183(35.7)	57(42.2)	36(25.9)	21(43.8)	5(20.8)
左+右侧	159(23.1)	97(18.9)	9(6.7)	7(5.0)	4(8.3)	2(8.4)

[#]: $P<0.01$,与颅内段比较;^{*}: $P<0.01$,与右侧比较。

颅内动静脉斑块形成与血管迂曲的发生特点存在差异,颅内动静脉狭窄好发于颈内动脉窦和颅内血管前循环,颅内动静脉迂曲好发于椎-基底动脉系统。严重的动脉迂曲,如“S”型迂曲伴动脉高度狭窄的病例并不常见。

1.2 颅内动静脉夹层发生的特点 颅内动静脉变构的另外一种表现形式是动脉夹层,好发于颈内动脉系统,可以形成颈内动脉闭塞性急性缺血性卒中,病情十分危重^[9]。颈内动脉夹层形成是动脉硬化的一种表现形式,可能与高血压、糖尿病有关。颈动脉夹层的发生发展规律,药物治疗与支架治疗的有效性,造成的急性脑卒中的治疗策略都需要进一步探讨。颈内动脉夹层形成的颈内动脉闭塞导致的急性缺血性卒中,颈内动脉影像表现为“鼠尾”征,这种典型的影像表现有利于做出诊断^[10]。

2 颅内动静脉形态结构变化与卒中临床症状的关系

2.1 颅内动静脉狭窄与缺血性卒中临床症状发生的关系 笔者对 434 例颅内动静脉狭窄的患者 DSA 检查发现,对于无缺血性卒中临床症状表现患者,在中度狭窄组颈内动脉系统病变为 29.8%,椎-基底动脉系统病变为 37.5%;在重度狭窄组颈内动脉系统病变为 18.9%,椎-基底动脉系统病变为 37.1%。对于有短暂性脑缺血发作患者,在轻度狭窄组,颈内动脉系统病变为 32.7%,椎-基底动脉系统病变为 49.3%;在中度狭窄组,颈内动脉系统病变为 37.5%,椎-基底动脉系统病变为 48.6%。对于脑梗死患者,在轻度狭窄组,颈内动脉系统病变为 18.3%,椎-基底动脉系统病变为 6.5%;在中度狭窄组,颈内动脉系统为 29.7%,椎-基底动脉系统为 11.1%;在重度狭窄组,颈内动脉系统为 35.8%,椎-基底动脉系统为 14.5%。

2.2 颅内动静脉迂曲与缺血性卒中临床症状发生的关系 作者发现,在短暂性脑缺血发作患者中,“C”型迂曲组,颈内动脉系统为 33.8%,椎-基底动脉系统为 55.9%。“S”型迂曲组,颈内动脉系统为 34.1%,椎-基底动脉系统为 57.6%。脑梗死中,“C”型迂曲组,颈内动脉系统为 24.2%,椎-基底动脉系统为 7.2%。“S”型迂曲组,颈内动脉系统为 40.0%,椎-基底动脉系统为 10.1%。“O”型迂曲组,颈内动脉系统为 47.9%,椎-基底动脉系统为 16.7%。

2.3 颅内动静脉形态结构在慢性缺血性脑损伤中的作用 颅内动静脉狭窄与迂曲,除了导致急性缺血性卒中,也会引起慢性脑供血不足,可能会形成 Bingswanger's 病,加重阿尔茨海默病和帕金森综合征的发生、发展,可能与脑萎缩有关,这是今后需要探讨解决的一个重要科学问题^[11]。

3 颅内动静脉斑块形成的危险因素分析

颅内动静脉斑块形成的危险因素目前仍未完全阐明。作

者对颅内动静脉斑块形成的危险因素进行了分析,发现年龄($OR:3.28,95\%CI:2.16\sim4.75$)、男性($OR:1.27,95\%CI:0.98\sim1.34$)、当前吸烟($OR:2.59,95\%CI:1.86\sim3.62$)、高血压($OR:3.17,95\%CI:2.12\sim4.69$)、BMI($OR:2.95,95\%CI:2.02\sim4.31$)、糖尿病($OR:2.82,95\%CI:1.96\sim3.87$)和血清总胆固醇($OR:1.76,95\%CI:1.34\sim2.80$)都与颅内动静脉粥样硬化的发生显著相关。

4 颅内动静脉形态结构变化在卒中诊断中的应用价值

颅内动静脉狭窄和迂曲与急性缺血性脑卒中发生的关系已经被证明。在颈内动脉系统、椎-基底动脉系统,颅外动脉、颅内动脉,现代影像学已经可以完整、准确的描述动脉狭窄与迂曲的变化。所以在急性脑梗死的病例诊断中,不但应当有脑梗死及血管危险因素(高血压病、糖尿病等)的诊断,还应当有颅内动静脉变构的影像学诊断。

颅内动静脉严重狭窄和迂曲与缺血性脑卒中发生之间的关系密切,对缺血性卒中的危险程度高于高血压、糖尿病和血脂异常。特别是有不稳定斑块者,卒中风险更为增加,因此,我们认为颅内动静脉狭窄与迂曲应当作为缺血性卒中的干预重点。颅内动静脉严重狭窄与迂曲的患者,应当作为卒中高危对象。作者分析颅内动静脉严重狭窄与高血压、糖尿病等血管危险因素,建立了卒中预警评分体系^[12]。颅内动静脉狭窄程度可以作为各种药物治疗效果的观察指标。

5 颅内动静脉形态结构变化的治疗策略

5.1 颅内动静脉狭窄血管剥脱术 外科介入干预措施为严重颈动脉或颅内动脉病变患者提供了药物之外的有效选择。颈动脉内膜剥脱术(CEA)或颈动脉支架术(CAS)孰优孰劣的话题已热议多年。CEA 经历了 50 多年的历史性验证,是治疗有症状颈动脉狭窄和无症状重度颈动脉狭窄的有效方法。但这种治疗方法,仍存在一定的手术风险和并发症发生率,尤其是对于高危患者^[13]。

5.2 颅内动静脉狭窄的支架介入治疗 CAS 与 CEA 预防卒中同样有效,而 CAS 为微创手术,一般只需局部麻醉,且有并发症少、可治疗颅内动静脉狭窄、住院时间更短的优势。对于降低长期卒中复发率而言,CREST 研究 4 年随访证实,CEA 和 CAS 至少疗效相似。相信随着技术的不断发展,CAS 的优势将逐渐显现,最终完全替代 CEA^[13]。

作者建立了清醒状态下颅内动静脉狭窄支架介入治疗新技术。颅内动静脉狭窄支架介入治疗,手术常规在全麻下进行。全麻状态下进行介入手术,术中不易观察患者神经功能缺损体征。由于老年患者多,心肺并发症发生率高,手术风险大,而清

醒状态下易于观察生命体征及病情变化。在清醒状态和全麻下进行颅内动脉支架介入手术,孰优孰劣,也是一个需要进一步探讨的问题。

作者提出颅外动脉高度狭窄支架有限扩张的新观点。颈动脉高度狭窄支架成形术,传统观点是球囊后扩至解剖位,但缺点是易发生高灌注综合征,引起脑出血。作者提出,将高度狭窄的血管恢复到解剖位 50%,不仅能满足脑供血的需要,而且与传统颈动脉狭窄支架置入术比较,高灌注综合征和脑出血发生率明显下降。作者还开展颅外动脉夹层的支架治疗。对于颅外动脉夹层,常规采用内科保守治疗。与内科保守治疗相比,颅外动脉夹层支架治疗治愈率提高 29.8%,病死率下降 25.4%。

5.3 颅外动脉迂曲血管吻合新手术方式 对于颅内外动脉迂曲,目前尚无治疗方法。作者提出严重血管迂曲进行血管端端吻合手术来治疗,可以改善脑内血液循环,降低缺血性卒中的发生风险,关于手术的适应证和远期效果尚需要进一步探讨。

5.4 药物治疗

5.4.1 他汀类药物 他汀类药物降脂治疗可以降低与动脉粥样硬化有关的脑血管事件发生率已经是一个不争的事实,无论是否为高脂血症患者,这种临床获益都是存在的;血管造影研究也显示出降脂治疗可以使动脉粥样硬化进展减慢、病情减退,以及不再有新的损害发生^[14]。越来越多的证据表明,他汀类降脂治疗的临床效益主要取决于其对斑块的稳定作用,而不是动脉狭窄程度的减轻。他汀类降脂治疗几乎影响到了与斑块稳定性有关的所有机制,降低斑块脂质成分含量从而使胶原比例增加;通过降低管壁脂和直接的抗氧化作用减轻氧化低密度脂蛋白免疫反应;减少斑块中细胞死亡;减轻炎症反应和炎症细胞募集浸润;减少斑块基质金属蛋白酶表达而增加基质金属蛋白酶抑制剂的表达,从而减少胶原的碎裂;持续的他汀类药物治疗有利于血管重塑,因此治疗应该长期而持续。

5.4.2 抗血小板聚集类药物 抗血小板聚集药物是缺血性卒中预防的重要方法。斑块表面的不规则及溃疡导致血小板黏附及血栓形成,从而使斑块不稳定或不稳定性增加,因此,抗血小板治疗在此基础上定会起到明显的卒中预防作用^[15]。

综上所述,随着老龄化、各种老年疾病和血管危险因素长期作用,颅内外动脉发生病理形态和结构改变,从而影响脑血流动力学,并增加血栓形成和栓子脱落的风险,导致缺血性卒中的发生。因此我们提出缺血性卒中发生的基础——颅内外动脉变构致病理论。新理论明确了缺血性卒中的防治重点,引起大家对严重的动脉狭窄与迂曲防治的重视,使卒中的诊断前移。新的理论提高缺血性卒中的防治水平。颅内外动脉狭窄和迂曲与缺血性卒中的关系比传统的血管危险因素更为密切,今后将会成为卒中预防的干预重点。相信随着针对颅内外变构血管防治的新药物和新技术的研制和进步,缺血性卒中的防治水平将会得到飞跃的发展。

参考文献:

[1] Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Ox-

ford Vascular Study)[J]. *Lancet*, 2005, 366(9499):1773-1783.

- [2] Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001; systematic analysis of population health data[J]. *Lancet*, 2006, 367(9524):1747-1757.
- [3] Nguyen-Huynh MN, Wintermark M, English J, et al. How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? [J]. *Stroke*, 2008, 39(4):1184-1188.
- [4] Bash S, Villablanca JP, Jahan R, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease; evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(5):1012-1021.
- [5] Lin SC, Trocciola SM, Rhee J, et al. Analysis of anatomic factors and age in patients undergoing carotid angioplasty and stenting[J]. *Ann Vasc Surg*, 2005, 19(6):798-804.
- [6] Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2013, 44(11):3071-3077.
- [7] Weibel J, Fields WS, Tortuosit Y, et al. Etiology and radiographic anatomy[J]. *Neurology*, 1965, 15:7-18.
- [8] Weibel J, Fields WS, Tortuosit Y, et al. Relationship of morphological variation to cerebrovascular insufficiency [J]. *Neurology*, 1965, 15:462-468.
- [9] Chen J, Zhou X, Li C, et al. Risk of stroke due to spontaneous cervical artery dissection[J]. *Intern Med*, 2013, 52(19):2237-2240.
- [10] Muthusami P, Kesavadas C, Sylaja PN, et al. Implicating the long styloid process in cervical carotid artery dissection[J]. *Neuroradiology*, 2013, 55(7):861-867.
- [11] Li J, Wang YJ, Zhang M, et al. Chongqing Ageing Study Group. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2011, 76(17):1485-1491.
- [12] 李静, 王延江, 张猛, 等. 脑梗死预警评分体系的建立与应用[J]. *重庆医学*, 2008, 37(7):706-709.
- [13] Burgazli KM, Bilgin M, Kavukcu E, et al. Which is a better treatment for carotid artery stenosis; stenting or endarterectomy? [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(8):1025-1032.
- [14] Heyer EJ, Mergeche JL, Bruce SS, et al. Statins reduce neurologic injury in asymptomatic carotid endarterectomy patients[J]. *Stroke*, 2013, 44(4):1150-1152.
- [15] Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(12):1238-1251.

(收稿日期:2013-12-08 修回日期:2013-12-16)