DOI:10.16016/j.1000-5404.201504165

大脑中动脉粥样硬化狭窄重构模式、斑块内出血与脑卒中风险的关系

唐小平,魏 俊,王志强,肖新兰 (330006 南昌,南昌大学第二附属医院磁共振室)

[**摘要**] **目的** 探讨大脑中动脉(middle cerebral artery,MCA)粥样硬化狭窄管壁重构模式、斑块内出血与急性脑卒中风险的关系。**方法** 回顾性分析行颅脑 3D-TOF MRA 检查发现 MCA 高度狭窄(狭窄率≥70%)127 例患者的临床资料及高分辨率磁共振成像(HR-MRI)表现,评价 MCA 狭窄段血管壁的重构模式、斑块内出血与临床事件的关系。**结果** 130 支 MCA 主干高度狭窄(症状组 54 支,无症状组 76 支)。症状组 MCA 狭窄段正性重构 41 支,非正性重构 13 支;无症状组 MCA 狭窄段正性重构 18 支,非正性重构 58 支,两者差异有统计学意义($\chi^2=34.76$,$P<0.01$)。16 支 MCA 斑块内出血(发生率 12.31%,症状组 13 支,无症状组 3 支)。症状组与无症状组斑块内出血的发生率差异有统计学意义(24.07% *vs* 3.95%,$\chi^2=11.85$,$P=0.001$)。**结论** 正性重构模式及 MCA 斑块内出血可能增加同侧 MCA 供血区急性脑卒中风险。

[**关键词**] 脑动脉;动脉粥样硬化;磁共振成像;卒中
[**中图法分类号**] R445.2; R743.1; R743.3 [**文献标志码**] A

Relationship of stroke risk with intra-plaque hemorrhage and wall remodeling in atherosclerotic middle cerebral artery: clinical report of 127 cases

Tang Xiaoping, Wei Jun, Wang Zhiqiang, Xiao Xinlan (MRI Room, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi Province, 330006, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the relationship of stroke risk with intra-plaque hemorrhage and wall remodeling in arteriosclerotic middle cerebral artery (MCA). **Methods** Clinical data of 127 adult patients with high-grade (≥70%) stenosis of MCA by three-dimensional time-of-flight (3D-TOF) magnetic resonance angiography (MRA) in our hospital from September 2012 to December 2014 were collected. Their high-resolution MRI (HR-MRI) findings were analyzed for the relationship of arterial wall remodeling model and intra-plaque hemorrhage with clinical events. **Results** A total of 130 high-grade stenotic MCA (54 symptomatic and 76 asymptomatic cases) were found in this cohort. There were 41 positive and 13 non-positive remodeling vessels in symptomatic MCA stenosis, and 18 positive and 58 non-positive remodeling vessels in asymptomatic MCA stenosis, with significant differences between the 2 groups (*Chi* square = 34.76, $P<0.01$). Intra-plaque hemorrhage (shown as high signal on T1-weighted fat-suppressed images, HST1) was found in 16 vessels (12.31%, 13 symptomatic and 3 asymptomatic vessels). There were obvious difference in the occurrence of intra-plaque hemorrhage between the symptomatic and asymptomatic vessels (24.07% *vs* 3.95%, *Chi* square = 11.85, $P=0.001$). **Conclusion** Positive remodeling and HST1 within MCA plaque on HR-MRI may increase with the risk of ipsilateral stroke.

[**基金项目**] 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ13177)
[**通信作者**] 肖新兰,电话:(0791)86279715,E-mail:jx_xiaoxinlan@sina.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151016.1043.006.html(2015-10-16)

[**Key words**] cerebral arteries; arteriosclerosis; magnetic resonance; imaging; stroke

Supported by the Project of Science and Technology Research of Jiangxi Provincial Department of Education (GJJ13177). Corresponding author: Xiao Xinlan, Tel: 86-791-86279715, E-mail: jx_xiaoxinlan@sina.com

大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)粥样硬化是大脑缺血事件的重要因素之一,主要原因包括同侧循环动脉硬化狭窄程度和斑块形态改变。高分辨率磁共振(high-resolution magnetic resonance imaging,HR-MRI)是一种能够获得组织高分辨率的无创检测方法,是评价颅内外动脉血管壁和粥样硬化斑块的有效方法[1]。研究发现动脉粥样硬化出现临床症状不仅与管腔狭窄程度有关,还与血管壁重塑现象及斑块的性质有关[2-3]。颈内动脉斑块活体成像与组织学检查明显相关[4-5],由于难以获得 MCA 斑块组织学研究,MCA 斑块成分不能很好确定。然而,尸体研究显示 MCA 斑块与外周动脉斑块有同样基本结构和成分[5]。颈内动脉及 MCA 斑块内 T1 脂肪抑制成像高信号(high signal on T1-weighted fat-suppressed images, HST1)高度提示新鲜或最近(小于 6 周)斑块内出血可以很好预测缺血性事件[2,6-7]。至今有关 MCA 管壁形态学特征及 MCA 斑块成分与临床事件的关系研究较少,本研究旨在探讨 MCA 粥样硬化狭窄管壁重构模式、斑块内出血与急性脑卒中风险的关系。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 9 月至 2014 年 12 月我院 3D-TOF MRA 检查发现 MCA 高度狭窄(狭窄率≥70%)患者 127 例,其中男性 68 例,女性 59 例,年龄 46 ~ 88 (65.78 ± 9.04)岁。排除标准:①同侧颈内动脉颅外段狭窄率≥50%;②非动脉粥样硬化性血管疾病,如烟雾病、血管炎等;③脑内出血、脑内肿瘤、颅脑外伤等其他神经系统疾病的患者;④图像质量差。症状组定义为 MRI 检查前 4 周内患者有短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)史及 DWI 图像上狭窄侧 MCA 供血区域存在高信号。无症状组定义为检查前未发生过脑血管事件及在患侧 MCA 供血区域 DWI 图像上未见高信号。

1.2 仪器与方法

采用 GE Signa HDxt 3.0T 磁共振扫描仪,8 通道头颈联合线圈,所有患者先行 3D-TOF-MRA 及 DWI 序列扫描,在 MRA 原始图像上获得 MCA 主干最狭窄层面,用高分辨率 T_2WI 和四反转恢复(quadruple inversion-recovery,QIR)序列在所得 MCA 最狭窄层面上垂直定位,获得垂直于 MCA 狭窄段的切面图像,显示 MCA 管壁、管腔及斑块的情况。扫描参数:DWI:TR 5 600 ms, TE Minimun,矩阵 160 × 160,FOV 240 mm × 240 mm,层厚 5.0 mm,层间距 1.5 mm,B 值 1 000 s/mm^2,采集次数 2 次,扫描时间 45 s。3D-TOF-MRA 序列:TR 19 ms,TE Minimun,层厚 1.2 mm,矩阵 384 × 192,FOV 220 mm × 220 mm,层间距 0 mm,翻转角 15°,带宽 31.25 kHz,采集次数 1 次,扫描时间 2 min 10 s。高分辨率 T2: TR 2 800 ms,TE 53 ms,层厚 3.0 mm,矩阵 512 × 256,FOV 120 mm × 120 mm,层间距 0 mm,回波链 24,带宽 41,采集次数 4 次,扫描时间 4 min 18 s。高分辨率 QIR 序列:TR 800 ms,TE Minimun,层厚 2.0 mm,矩阵 256 × 256,FOV 140 mm × 140 mm,层间距 1 mm,回波链 12,带宽 31,采集次数 4 次,扫描时间:6 min。

1.3 HR-MRI 分析

所有图像数据测量及阅片由两位有 5 年以上经验的神经影像医师进行。评价内容包括:MCA 主干狭窄段管腔、管壁外缘、相邻参考点管腔面积及斑块内信号强度。狭窄程度计算方法:(1 - 狭窄段管腔面积/相邻参考点管腔面积) × 100%。相邻参考点管腔面积 = (相对正常近心端 + 相对正常远心端管腔面积)/2[8]。重构率 = 狭窄段血管外缘面积/相邻参考点管腔面积。重构率大于 1.05 定义为正性重构模式,小于 0.95 定义为负性重构模式,在 0.95 ~ 1.05 之间定义为中性重构模式[8]。非正性重构包括负性重构和中性重构。在 HR-MRI 图像上,HST1 定义为斑块内信号强度大于邻近肌肉(颞肌或眼外肌)信号强度 150%[2,7]。血管管腔及管壁外缘面积手动勾画测量。矢状位高分辨率 T_2WI 上选择狭窄程度最重的部位进行测量,狭窄部分(最接近末梢正常血管管腔),排除狭窄后塌陷。狭窄血管壁的边界认为是血管壁和脑膜或脑脊液之间的分界。血管面积值为两位评估者测量的平均值。两位评估者之间如有差异进行协商解决。

1.4 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分比或率表示。采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料采用两独立样

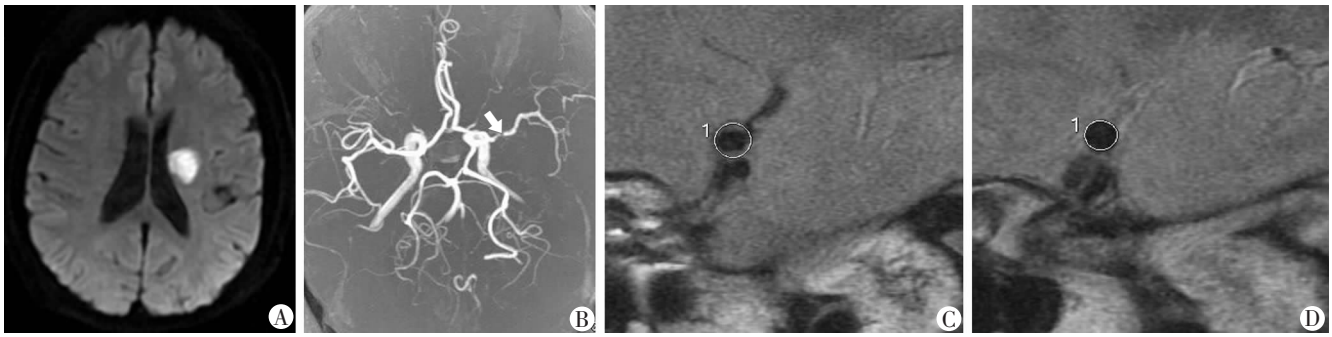
本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。

2 结果

127 例(130 支 MCA 主干高度狭窄)患者临床资料及 HR-MRI 结果比较见表 1。症状组出现卒中症状到 MRI 检查时间为 3 d 内,出现症状的所有患者 MCA 供血区 DWI 图像上有高信号。HR-MRI 显示 130 支 MCA 狭窄段管壁不均匀环形增厚,呈偏心性狭窄。16 支 MCA 斑块内信号混杂,表现为 T1 脂肪抑制成像高信号(提示斑块内出血)。症状组 MCA 狭窄段管腔面积及相邻参考点面积与无症状组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。症状组 MCA 狭窄段管腔外缘面积大于无症状组,差异有统计学意义($P<0.01$)。症状组 MCA 狭窄段正性重构 41 支,正性重构表现为狭窄段血管壁向外膨胀性生长(图 1),非正性重构 13 支(负性重构 11 支,中性重构 2 支)。无症状组正性重构 18 支,非正性重构负 58 支(负性重构 47 支,中性重构 11 支),负性重构表现为狭窄段血管壁向内缩窄性生长(图 2),两者差异有统计学意义($\chi^2=34.76$,$P<0.01$)。16 支 MCA 斑块内出血(发生率 12.31%,症状组 13 支,无症状组 3 支,图 3)。症状组与无症状组斑块内出血的发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=11.85$,$P=0.001$)。

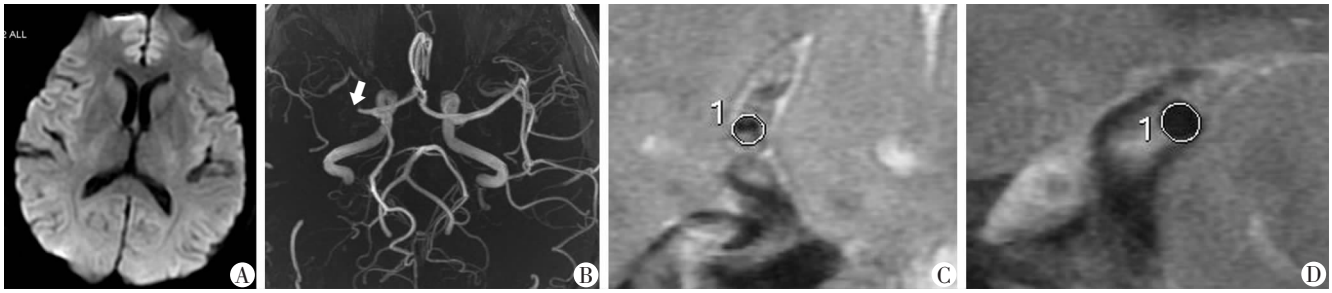
表 1 症状组和无症状临床资料及 HR-MRI 结果比较

项目	无症状组	症状组	统计量	P 值
例数	73	54		
MCA 节段性狭窄	76	54		
男/女	40/33	28/26	0.108	0.742
年龄(岁)	65.83±9.07	65.70±9.10	0.078	0.938
危险因素[例(%)]				
目前吸烟	32(43.84)	21(38.89)	0.312	0.576
目前饮酒	18(24.66)	15(27.78)	0.157	0.692
糖尿病	15(20.55)	11(20.37)	0.001	0.980
高血压	51(69.86)	38(70.37)	0.004	0.951
高血脂	53(72.60)	39(72.22)	0.002	0.902
卒中家族史	0	25(46.30)		<0.01
卒中既往史	0	7(12.96)		<0.01
狭窄段管腔面积(mm^2)	2.59±0.70	2.52±0.61	0.541	0.589
狭窄段外缘面积(mm^2)	6.46±0.71	8.13±0.67	13.535	<0.01
参考点管腔面积(mm^2)	7.69±0.35	7.78±0.30	1.331	0.186
斑块内出血发生率(%)	3.95(3/76)	24.07(13/54)	11.849	0.001



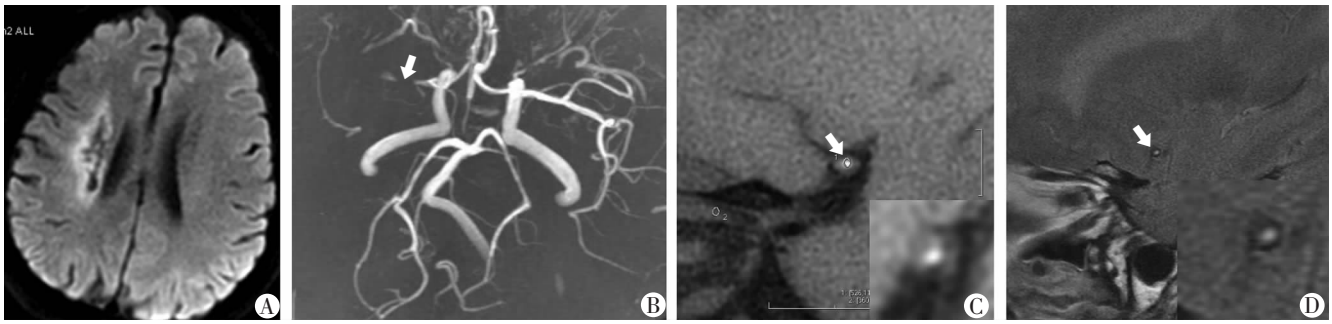
A:DWI 显示左侧基底节区急性脑梗死;B:MRA 示左侧 MCA 主干 M1 段节段性狭窄(箭头示);C:矢状位高分辨率 T_2WI 偏心性狭窄段管腔外缘面积测量图;D:邻近正常参考点面积测量图

图 1 症状性左侧 MCA 硬化狭窄段血管壁正性重构 (重构率=1.19)



A:DWI 显示正常;B:MRA 示右侧 MCA 主干 M1 段高度狭窄或闭塞(箭头示);C:矢状位高分辨率 T_2WI 偏心性狭窄管腔外缘面积测量图;D:邻近正常参考点面积测量图

图 2 无症状性右侧 MCA 硬化狭窄段血管壁负性重构 (重构率=0.89)



A:DWI 显示右侧脑室旁急性脑梗死,中心陈旧性脑梗死;B:MRA 示右侧 MCA 主干 M1 段高度狭窄或闭塞(箭头示);C、D:垂直于血管长轴矢状位高分辨率 T_1WI 及 T_2WI 脂肪抑制图像显示高信号(箭头示),提示 MCA 斑块内出血

图 3 症状性右侧 MCA 硬化狭窄段斑块内新近出血

3 讨论

本研究 HR-MRI 结果显示,MCA 狭窄段血管壁不均匀环形增厚及斑块,症状组与无症状组血管腔狭窄程度(狭窄段管腔面积)无明显差异,但两组在狭窄段血管外缘面积及重构模式上有差异,症状组 MCA 狭窄段血管壁面积较大,以正性重构为主(75.92%)。无症状组狭窄段血管壁面积较小,以非正性重构为主(76.32%)。由此推断 MCA 血管壁形态学特征与临床事件的发生存在一定的联系。MCA 狭窄段血管壁趋于膨胀性生长更容易导致临床脑卒中事件,与冠脉狭窄正性重构易引发急性冠脉综合征研究结果一致[3]。Hardie 等[9]采用多排螺旋 CT 对 37 例症状性与 71 例无症状性颈内动脉狭窄(两组狭窄程度类似)的研究发现,症状性颈内动脉狭窄段血管壁面积更大,且向外膨胀性重构。MCA 血管壁与颈内动脉及冠状动脉一样,包括内膜、中膜及外膜,MCA 斑块组织学表现与冠状动脉及颈内动脉类似,均可观察到纤维帽、脂质核心及炎性细胞浸润等[10]。因此,MCA 与冠状动脉及颈内动脉血管壁可能有相同病理生理特征。在冠状动脉的研究中发现正性重构(膨胀性生长)可以维持血管腔通畅或减轻斑块体积造成的狭窄效应,正性重构与斑块的易损性(大脂质核心、斑块内活动性炎症、薄纤维帽)相关[11]。负性重构(缩窄性生长)加重血管腔狭窄,负性重构与斑块的稳定性(小脂质核心、斑块内更多纤维成分,血管内膜增厚)相关[11]。组织学研究发现正性重构斑块内的脂肪、巨噬细胞及斑块易损标记物等多于负性重构斑块[12]。尚需进一步前瞻性研究来证实 HR-MRI 显示 MCA 血管壁形态学特征(重构模式)是否可以用来评价 MCA 硬化斑块的易损性。

最近一项组织学研究结果显示,MCA 斑块内 HR-MRI 上 HST1 证实为斑块内出血[7]。先前的研究表明 HST1 高度支持斑块内新鲜或新近出血,与症状性颈内动脉硬化病变相关[13],在本研究中,与无症状性 MCA 硬化狭窄相比,T_1WI 压脂高信号(斑块内出血)更常出现在症状性 MCA 硬化狭窄中。这些结果支持 MCA 硬化狭窄与颈内动脉硬化狭窄有共同潜在病理生理机制。斑块内出血与斑块进展、斑块内活动性炎症、纤维帽破裂及临床缺血事件相关[2,6]。Chen 等[5]研究连续入组尸体解剖 45 岁以上的成年人 MCA 硬化形态学狭窄,与无脑卒中患者比较,脑卒中患者斑块内出血的发生率较高,与本研究结果一致。斑块内出血致斑块体积(脂核)增大,斑块破裂,在斑块破裂处出现溃疡面,促使凝血酶、纤维蛋白原与血小板的黏附,导致血栓形成,引发急性临床事件。本研究中,HR-MRI 显示症状组与无症状组 MCA 斑块出血率分别为 24.07%、3.95%,明显低于文献[6]报道的症状性颈内动脉斑块出血率(60%)。MCA 动脉硬化狭窄段血管壁面积较颈内动脉小,MCA 斑块内出血容积相对更少,更不易在 HR-MRI 上清晰显示。颅内外动脉斑块内出血最可能是邻近不成熟新生毛细血管内红细胞渗漏,斑块内的新生血管主要来自外膜滋养血管[14-15],与颈内动脉相比,MCA 血管外膜更薄及滋养血管更少。因此,在斑块进展期,MCA 斑块内更少的新生血管,红细胞渗漏更少,可以解释 MCA 斑块出血率低于颈内动脉。尚需进一步通过大样本和影像引导下相关组织病理学前瞻性研究来证实本研究所描述技术的有效性。

本研究有几个不足之处:首先,缺乏 MCA 管壁活体组织学比较,HR-MRI 定义的 MCA 斑块内血未获得

组织学证实,本研究图像分析主要基于先前颈内动脉和冠状动脉的研究经验。目前 HR-MRI 技术不能完全区分斑块内出血还是血栓形成,尽管两者有相同的临床意义,未来需纵向前瞻性研究包括组织病理学分析;其次,颅内动脉硬化狭窄呈动态进展与消退的过程,本研究缺乏贯序性 MRI 检查评估颅脑动脉硬化狭窄自然演变过程。研究对象的纳入呈非连续性,可能存在选择性偏倚。最后,颅内动脉硬化狭窄的发生率存在种族差异,本研究结果是否适合其他种族人群需要进一步证实。

综上所述,症状性 MCA 粥样硬化狭窄多表现为正性重构模式,无症状性 MCA 狭窄多表现为负性重构模式。斑块内出血与同侧 MCA 供血区急性脑卒中有关。正性重构模式及 MCA 斑块内出血可能增加同侧 MCA 供血区急性脑卒中风险。HR-MRI 作为无创活体研究工具,对于脑卒中风险分层管理有重要的临床意义。

参考文献:

[1] Scott-McNally J, Yoon H C, Kim S E, *et al*. Carotid MRI Detection of Intraplaque Hemorrhage at 3T and 1.5T[J]. J Neuroimaging, 2015, 25(3): 390 – 396. DOI:10.1111/jon.12146

[2] Xu W H, Li M L, Gao S, *et al*. Middle cerebral artery intraplaque hemorrhage: prevalence and clinical relevance[J]. Ann Neurol, 2012, 71(2): 195 – 198. DOI:10.1002/ana.22626

[3] Abdeldayem E H, Ibrahim A S, Ahmed A M, *et al*. Positive remodeling index by MSCT coronary angiography: A prognostic factor for early detection of plaque rupture and vulnerability[J]. Egyptian J Radiol Nuclear Med, 2015, 46(1): 13 – 24.

[4] Teng Z, Sadat U, Brown A J, *et al*. Plaque hemorrhage in carotid artery disease: pathogenesis, clinical and biomechanical considerations[J]. J Biomech, 2014, 47(4): 847 – 858. DOI:10.1016/j.jbiomech.2014.01.013

[5] Chen X Y, Wong K S, Lam W W, *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.

[6] Howard D P, van-Lammeren G W, Rothwell P M, *et al*. Symptomatic carotid atherosclerotic disease: correlations between plaque composition and ipsilateral stroke risk[J]. Stroke, 2015, 46(1): 182 – 189. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.007221

[7] Chen X Y, Wong K S, Lam W W, *et al*. High signal on T1 sequence of magnetic resonance imaging confirmed to be intraplaque hemorrhage by histology in middle cerebral artery[J]. Int J Stroke, 2014, 9(4): E19. DOI:10.1111/ijs.12277

[8] Ma N, Jiang W J, Lou X, *et al*. Arterial remodeling of advanced basilar atherosclerosis: a 3-tesla MRI study[J]. Neurology, 2010, 75(3): 253 – 258. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181e8e714

[9] Hardie A D, Kramer C M, Raghavan P, *et al*. The impact of expansive arterial remodeling on clinical presentation in carotid artery disease: a multidetector CT angiography study[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2007, 28(6): 1067 – 1070. DOI:10.3174/ajnr.A0508

[10] Turan T N, Rumboldt Z, Granholm A C, *et al*. Intracranial atherosclerosis: correlation between in-vivo 3T high resolution MRI and pathology[J]. Atherosclerosis, 2014, 237(2): 460 – 463. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.007

[11] Raffel O C, Merchant F M, Tearney G J, *et al*. *In vivo* association between positive coronary artery remodelling and coronary plaque characteristics assessed by intravascular optical coherence tomography[J]. Eur Heart J, 2008, 29(14): 1721 – 1728.

[12] Varnava A M, Mills P G, Davies M J. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability[J]. Circulation, 2002, 105(8): 939 – 943.

[13] Isabel C, Lecler A, Turc G, *et al*. Relationship between watershed infarcts and recent intra plaque haemorrhage in carotid atherosclerotic plaque[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e108712. DOI:10.1371/journal.pone.0108712

[14] van-Lammeren G W, Pasterkamp G, de-Vries J P, *et al*. Platelets enter atherosclerotic plaque via intraplaque microvascular leakage and intraplaque hemorrhage: a histopathological study in carotid plaques[J]. Atherosclerosis, 2012, 222(2): 355 – 359. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.008

[15] Chistiakov D A, Orekhov A N, Bobryshev Y V. Contribution of neovascularization and intraplaque haemorrhage to atherosclerotic plaque progression and instability[J]. Acta Physiol (Oxf), 2015, 213(3): 539 – 553. DOI:10.1111/apha.12438

(**收稿**:2015-04-29;**修回**:2015-06-19)

(编辑 王小寒)