

论著·

症状性颅内血管不同狭窄程度微栓子阳性率研究

■ 吴秀娟¹, 刘亢丁¹, 杨弋², 王峥峥¹, 邢英琦¹

作者单位

¹130021 长春 吉林大学白求恩第一医院神经内科-头颈部血管超声中心

²吉林大学白求恩第一医院神经内科

通信作者

邢英琦

xingyq@sina.com

【摘要】

目的 研究颅内血管不同狭窄程度和闭塞时微栓子的阳性率差异。

方法 连续选取症状性颅内血管狭窄并除外存在同侧颅内血管串联狭窄的患者, 按责任血管分为颈内动脉狭窄、大脑中动脉狭窄和椎-基底动脉狭窄 3 组, 按照责任血管的狭窄程度分为轻度、中度、重度狭窄和闭塞组。所有患者行经颅多普勒超声(transcranial Doppler sonography, TCD) 检测病变侧微栓子, 比较各组间微栓子阳性率的差异。

结果 研究期间共 227 例入组, 颈内动脉狭窄组 73 例、大脑中动脉狭窄组 126 例、椎-基底动脉狭窄组 28 例, 3 组的微栓子阳性率分别为 34.25% (25/73)、38.89% (49/126)、39.29% (11/28), 无显著差异。中度狭窄组及重度狭窄组的微栓子阳性率高于轻度狭窄组 ($P < 0.001$) 及闭塞组 ($P < 0.001$), 轻度狭窄组与闭塞组栓子阳性率无显著差异。

结论 中、重度颅内血管狭窄者易发生微栓子的脱落, 轻度狭窄组与血管闭塞组微栓子阳性率较低。

【关键词】 微栓子; 血管狭窄, 症状性; 缺血性卒中

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2014.03.00*

Relationship between Microembolous and Artery Stenosis Degree in Symptomatic Intracranial and Extracranial Artery Stenosis

WU Xiu-Juan, LIU Kang-Ding, YANG Yi, WANG Zheng-Zheng, XING Ying-Qi. The Neuroscience Center, Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, 130021 Changchun, China
Corresponding Author: XING Ying-Qi, E-mail: xingyq@sina.com

【Abstract】

Objective To study and compare microembolic signal (MES) incidence in different degree artery stenosis in symptomatic intracranial and extracranial artery stenosis.

Methods The patients diagnosed symptomatic intracranial or extracranial artery stenosis were recruited while the patients who have tandem stenosis in the intracranial and extracranial artery and potential embolic source were excluded. All the enrolled patients were divided into carotid artery stenosis group or middle cerebral artery stenosis group or vertebral-basilar artery stenosis group. In each group, they were further divided into different groups on the basis of the degree of the stenosed artery: mild stenosis group, middle stenosis group, severe stenosis group and occlusive group. And the frequency of MES was compared among the different groups.

Results Two hundred and twenty seven patients were recruited in the study (including 73 symptomatic internal carotid stenosis, 126 symptomatic middle cerebral artery stenosis and 28 symptomatic vertebral-basilar artery stenosis). The MES incidence of the three groups were 34.25% (25/73), 38.89% (49/126) and 39.29% (11/28). There is no difference in MES incidence among the three groups ($P > 0.05$). Further we divided all the symptomatic stenosis arteries into mild, middle, severe stenosis and occlusive group. By comparing the MES incidence, we found that the middle stenosis group and severe stenosis group were higher than the mild stenosis group ($P < 0.01$) and the occlusive group ($P < 0.01$). But there is no difference in the MES incidence between the mild stenosis group and the occlusive group ($P > 0.05$).

Conclusion MES is more frequently seen in patients with middle or severe vascular stenosis while the mild and occlusion groups have a low frequency of MES.

【Key Words】 Microembolous; Artery stenosis, Symptomatic; Ischemic stroke

颅内血管狭窄是缺血性卒中的主要原因之一^[1]。经颅多普勒超声(transcranial Doppler sonography, TCD)是目前唯一可以实时监测微栓子信号(microembolic signal, MES)的工具,目前大多数对MES的研究主要是针对存在血管狭窄的缺血性卒中患者,包括对其缺血性卒中的发病机制、临床治疗效果的评价、缺血性卒中的预后判断以及未来缺血性卒中复发的预测等。我们对症状性颅内血管狭窄和闭塞患者的微栓子的阳性率进行了研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选自2011年6月至2012年12月序贯就诊于吉林大学第一医院被诊断为症状性颅内血管狭窄患者,所有患者均记录其常见的危险因素,如高血压病^[2]、糖尿病^[3]、高脂血症^[4]、吸烟史^[5]等。

入组标准:年龄大于40岁;临床诊断为动脉粥样硬化性血管狭窄所致短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)^[6]或脑梗死^[7]急性期(发病3d之内);经TCD及颈动脉超声证实此次脑缺血症状责任侧颅内或颅外血管狭窄;颞窗穿透满意者,且超声图像显示清楚能确定血管狭窄程度者;病情允许且签署知情同意后配合检查者。

排除标准:临床无症状仅影像学发现腔隙性脑梗死者;颅内或颅外血管狭窄并非本次缺血性卒中症状的责任血管;存在同侧颅内血管的串联狭窄;急性期给予溶栓治疗或血管内治疗的患者;心电图、动态心电图及心脏彩超提示心源性栓塞可能性的患者(如心房颤动、风湿性心脏瓣膜病、心脏瓣膜置换术后、细菌性心肌炎、心腔内血栓或肿瘤、近期心肌梗死、房间隔动脉瘤等);存在潜在血液源性微栓子形成的患者(如真性红细胞增多症、抗心磷脂综合征、系统性红斑狼疮等);临床考虑为非动脉粥样硬化性血管狭窄所致的缺血性卒中患者;TCD颞窗穿透不良及检查无法配合者。

1.2 血管筛查及微栓子监测

颈动脉超声采用 Philips-iU22 型彩色多普勒超声诊断仪,线阵 L9 3 MHz 探头、凸阵探头 C5 1 MHz 探查患者颈总动脉、颈外动脉、颈内动脉分叉处、颈内动脉颅外段(含起始段、近端、中远段)、椎动脉颅外段(含开口段、颈段、椎间隙段、寰枢段)及锁骨下动脉。测定各血管管腔直径、血流速度、内中膜厚度、斑块情况。其中颈内动脉狭窄程度分级诊断标准参照华扬等的标准^[8]:轻度狭窄:狭窄段管径减小 30%~49%,狭窄远端管径正常,狭窄段彩色多普勒血流图(color Doppler flow image, CDFI)充盈不均,狭窄段收缩期流速<155 cm/s 伴有频窗填充,阻力指数无明显变化;中度狭窄:狭窄段管径减小

50%~69%,狭窄远端管径正常,狭窄段 CDFI 充盈不均,狭窄段收缩期流速 155 cm/s<收缩期流速<230 cm/s 伴有涡流,阻力指数无明显变化;重度狭窄:狭窄段管径减小 70%~99%,狭窄远端管径相对扩张,狭窄段 CDFI 充盈不均,远端可见五彩相间的紊乱血流,收缩期流速>230 cm/s 伴有涡流、湍流,狭窄近端阻力指数增高,远端阻力指数减低,可伴有颅外血管血流速度代偿性增快;血管闭塞:颈内动脉管腔内可见斑块充填,灰阶声像图显示颈内动脉从球部分叉水平以远至少 1.0 cm 范围内充填均质或不均质回声斑块,血管壁结构显示不清,但管腔轮廓可见,彩色多普勒多角度未探及颈内动脉血流信号,颈总动脉远端出现红蓝交替的血流信号,即血流折返现象等。

应用深圳德力凯公司的 EMS-9A 经颅多普勒超声做常规颅内血管检查。采用德国 Nicolet 公司 EME-TC 8080 型经颅多普勒超声仪进行微栓子监测。探查大脑中动脉

(middle cerebral artery, MCA), 大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA)-A1 段, 大脑后动脉(posterior cerebral artery, PCA), 颈内动脉颅内段(含颈内动脉虹吸段和颈内动脉终末段), 椎动脉颅内段和基底动脉, 记录以

上各动脉平均血流速度和搏动指数, 颅内血管狭窄的诊断主要依据收缩期最高血流速度, 并结合频谱形态及搏动指数等综合因素进行分析, 其中 MCA 狭窄诊断标准如下: 轻度狭窄: 收缩期流速 >160 cm/s, 频谱粗糙可伴有少许涡流; 中度狭窄: 收缩期流速 >200 cm/s, 频谱紊乱并伴有涡流、湍流; 重度狭窄: 收缩期流速 >280 cm/s 或频谱上界包络不清或狭窄远端搏动指数明显降低; 血管闭塞: 可探测到 ACA 及 PCA 血流信号, 唯独没有 MCA 血流信号或探测到低平血流信号伴有 ACA 或 PCA 流速代偿性增快; 椎-基底动脉系统收缩期流速 >100 cm/s 伴有血流频谱紊乱 (如频窗消失, 涡流、湍流等) 同时结合颈动脉超声判定血管狭窄情况^[9-11]。

微栓子监测时受试者取平卧位, 将两个 2 MHz 双深度探头用探头架固定于患者双侧颞窗, 将探头分别置于双侧 MCA 或 PCA, 两深度间距离 10~14 mm, 取样容积为 6~10 mm, 取样容积小于两深度差。栓子自动检测的域值设为 ≥ 3 dB, 监测时间为 30 min。在自动监测 MES 的同时, 由一位有经验的 TCD 医师密切观察频谱改变并手动记录下任何可疑为 MES 的信号, 并将所有记录的异常信号在脱机状态下重新进行鉴别。MES 的确认由两位有微栓子监测经验且对患者临床表现及影像学检查结果不知情的医生通过原 TCD 机上回放记录资料完成, 若两人判定结果不一致会商确定。MES 的确认标准采用第九届国际脑血流动力学会议制定的 MES 识别标准^[12]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS Statistics 17.0 软件, 对试验数据进行正态性检验, 方差齐性检验。不同组别患者的计数资料差异运用卡方检验; 计量资料采用均数独立样本 t 检验进行比较。以 $P < 0.05$ 认为差异具有显著性。

2 结果

研究共入组 227 例患者, 包括症状性颈内动脉狭窄者 73 例、症状性大脑中动脉狭窄者

例以及症状性椎-基底动脉狭窄者 28 例。按照责任血管的狭窄程度分为轻度狭窄组 (26 例)、中度狭窄组 (48 例)、重度狭窄组 (99 例) 及闭塞组 (54 例)。全部患者中 MES 阳性者 (85 例), MES 阴性者 (142 例)。

2.1 微栓子阳性与阴性组常见危险因素比较 微栓子阳性组与阴性组的年龄、性别、常见危险因素等基线资料无显著差异 (表 1)。

表 1 症状性颅内血管狭窄微栓子阳性与阴性组临床资料比较

	MES 阳性组	MES 阴性组	P
N (例)	85	142	
男女比例	72:13	117:25	0.65
平均年龄 (岁)	56.9 \pm 13.1	57.1 \pm 10.5	0.908
高血压病 (n/N)	40/85	83/142	0.10
糖尿病 (n/N)	15/85	39/142	0.09
高脂血症 (n/N)	21/85	35/142	0.99
吸烟史 (n/N)	66/85	96/142	0.11

2.2 不同部位血管狭窄患者微栓子阳性率比较 颈内动脉狭窄组、大脑中动脉狭窄组及椎-基底动脉狭窄组的微栓子阳性率分别为 34.25%、38.89% 和 39.29%, 经 χ^2 检验, 3 组微栓子阳性率差异无显著性 ($\chi^2=0.47$, $P>0.05$) (表 2)。

2.3 不同血管狭窄程度各组微栓子阳性率比较 血管轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组和闭塞组的微栓子阳性率见表 3。各血管狭窄组微栓子阳性率分别为 19.23%、45.83%、50.51% 和 14.81%, 整体组间差异比较发现各血管狭窄组微栓子阳性率整体具有显著差异性 ($\chi^2=24.14$, $P<0.001$), 进一步对各血管狭窄组微栓子阳性率进行两两比较发现: 中度及重度狭窄的微栓子阳性率均明显高于轻度狭窄组 ($\chi^2=5.15$, $P=0.02$; $\chi^2=8.17$, $P<0.001$) 及闭塞组 (χ^2 分别为 18.91, 11.78, P 均 <0.001), 而中度与重度狭窄组的微栓子阳性率差异无显著性 ($\chi^2=0.28$, $P>0.05$), 闭塞组与轻度狭窄组的微栓子阳性率差异无显著性 ($\chi^2=0.25$, $P>0.05$)。

表2 颈内动脉狭窄组、大脑中动脉狭窄组及椎-基底动脉狭窄组的微栓子阳性率

分组	N	MES 阳性	MES 阴性	MES 阳性率
颈内动脉狭窄组	73	25	48	34.25%(25/73)
大脑中动脉狭窄组	126	49	77	38.89%(49/126)
椎基底动脉狭窄组	28	11	17	39.29%(11/28)
合计	227	85	142	37.44%(85/227)

表3 不同狭窄程度血管的微栓子阳性率

	N	MES 阳性	MES 阴性	MES 阳性率
轻度狭窄组	26	5	21	19.23%(5/26)
中度狭窄组	48	22	26	45.83%(22/48)
重度狭窄组	99	50	49	50.51%(50/99)
闭塞组	54	8	46	14.81%(8/54)

3 讨论

颅内血管狭窄是缺血性卒中的重要原因之一,目前国内外大多数的研究结果均认为微栓子的阳性率与血管狭窄程度具有相关性,Babikian 等的研究^[13-14]认为狭窄程度在 50%

及以上的患者易于出现栓子而引起远端的损害,在 Orlandi 等^[15]的研究中发现 MES 更易于出现于血管狭窄程度大于 70%的颈动脉狭窄者,而

15 例闭塞性病变患者中均未监测到 MES。近期的一项对于新发症状(急性卒中或 TIA)患者及无症状性颈内动脉狭窄(包含既往出现卒中或 TIA 症状)的患者的栓子监测研究^[16]结果显示,栓子的发生率与颈动脉的狭窄程度无明显关联,但是在缺血性卒中相关的颈动脉狭窄的栓子的发生率要明显高于 TIA 相关或是无症状性颈动脉狭窄栓子的发生率,而后两者之间无明显差异,即栓子的发生率与临床症状相关,而与颈动脉狭窄程度无关。而在 Eicke 等^[17]的研究中对不同颈动脉狭窄程度人群的 MES 进行了研究,其中非狭窄性颈内动脉斑块组(21 例),颈内动脉狭窄程度在 50%~75%(20 例),颈内动脉狭窄程度在 75%~95%(22 例),颈内动脉闭塞组(13 例),其中非狭窄性颈内动脉斑块组患者均未检测到栓子信号,50%~75%狭窄组患者栓子发生率为 10%,75%~95%狭窄组患者的栓子发

生率为 22%,而颈内动脉闭塞组患者栓子的发生率为 39%,微栓子阳性率在颈动脉闭塞组高于重度狭窄组及中度狭窄组。目前对于微栓子阳性率与血管狭窄程度之间的关系尚无统一意见,尤其是血管闭塞者的微栓子阳性率,为进一步研究微栓子阳性率与血管狭窄程度之间的关系,我们进一步对症状性颅内血管狭窄患者的血管狭窄程度与微栓子阳性率之间的关系进行了分析。

本研究对颅内血管狭窄组不同狭窄程度患者的 MES 进行了比较分析,结果与 Babikian

及 Orlandi 结果类似,即 MES 在中-重度血管狭窄患者中较为常见,而轻度狭窄及闭塞组的微栓子阳性率较低,可能与其动脉粥样硬化斑块较中重度狭窄组相对稳定有关。众所周知,动脉粥样硬化斑块的易损性除了与斑块纤维帽完整性、脂质坏死核、斑块内出血、钙化及纤维化等有关外,血管狭窄程度也与斑块的易损性有关,因此,血管轻度狭窄患者的微栓子阳性率较中、重度狭窄组低,另外,还可能与斑块表面所受的剪切力较低有关;而血管闭塞组微栓子阳性率降低则可能与血管闭塞后局部的血流速度慢,斑块所受的生物学剪切力较小有关,因为研究发现:症状性颈动脉狭窄患者的斑块表面的最大生物学剪切力是无症状颈动脉狭窄患者的 2 倍,并且斑块所受的剪切力与未来脑缺血事件的发生有关^[18-20]。而对于中、重度狭窄者,血管狭窄程度重,斑块表面剪切力大均是导致斑块破裂产生 MES 的重要原因。

本研究的不足之处在于对于颅内血管狭窄的分级主要是通过 TCD 及颈动脉超声血流

速度, 而未能进行数字减影血管造影检查, 尤其是椎-基底动脉系统血管狭窄分级; 另外研究人群主要源自于神经内科住院及门诊人群, 存在选择的偏倚。

目前 TCD 微栓子监测技术不仅在症状性颅内血管狭窄患者的卒中发病机制、治疗疗效监测、卒中复发的预测中均起着重要的作用^[21-22], 未来其在无症状颅内血管狭窄尤其是颅内血管狭窄患者的危险分层及治疗方法的选择中的作用有待于进一步深入探究。

参考文献

- Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:1106-1114.
- Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension[J]. *J Hypertens*, 2003, 21:1983-1992.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15:539-553.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report for the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report[J]. *Circulation*, 2002, 106:3143-3421.
- Wang Y, Cui L, Ji X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6:355-361.
- Sorensen AG, Ay H. Transient ischemic attack: definition, diagnosis, and risk stratification[J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2011, 21:303-313.
- 中华医学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29:379-380.
- 华扬. 实用颈动脉超声与颅脑血管超声诊断学[M]. 北京: 科学出版社, 2002:167-176.
- 高山, 黄家星. 经颅多普勒的诊断技术与临床应用[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004:38-92.
- Chen J, Wang L, Bai J, et al. The optimal velocity criterion in the diagnosis of unilateral middle cerebral artery stenosis by transcranial Doppler[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013 Oct 22.[Epub ahead of print]
- Wong KS, Li H, Chan YL, et al. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease[J]. *Stroke*, 2000, 31:2641-2647.
- Consensus committee of the ninth international cerebral hemodynamic symposium. Basic identification criteria of Doppler microembolic signals[J]. *Stroke*, 1995, 26:1123.
- Babikian VL, Hyde C, Pochay V, et al. Clinical correlates of high-intensity transient signals detected on transcranial Doppler sonography in patients with cerebrovascular disease[J]. *Stroke*, 1994, 25:1570-1573.
- Babikian VL, Wijman CA, Hyde C, et al. Cerebral microembolism and early recurrent cerebral or retinal ischemic events[J]. *Stroke*, 1997, 28:1314-1318.
- Orlandi G, Parenti G, Bertolucci A, et al. Silent cerebral microembolism in asymptomatic and symptomatic carotid artery stenoses of low and high degree[J]. *Eur Neurol*, 1997, 38:39-43.
- Telman G, Kouperberg E, Hlebovtovsky A, et al. Determinants of micro-embolic signals in patients with atherosclerotic plaques of the internal carotid artery[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 38:143-147.
- Eicke BM, von Lorentz J, Paulus W. Embolus detection in different degrees of carotid disease[J]. *Neurol Res*, 1995, 17:181-184.
- Li ZY, Howarth SP, Tang T, et al. Structural analysis and magnetic resonance imaging predict plaque vulnerability: a study comparing symptomatic and asymptomatic individuals[J]. *J Vasc Surg*, 2007, 45:768-775.
- Jing LN, Gao PY, Lin Y, et al. Distribution of wall shear stress in carotid plaques using magnetic resonance imaging and computational fluid dynamics analysis: a preliminary study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124:1465-1469.
- Sadat U, Teng Z, Young VE, et al. Association between biomechanical structural stresses of atherosclerotic carotid plaques and subsequent ischaemic cerebrovascular events: A longitudinal in vivo magnetic resonance imaging-based finite element study[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010, 40:485-491.
- Wu XJ, Xing YQ, Wang J, et al. Clinical utilization of microembolus detection by transcranial Doppler sonography in intracranial stenosis-occlusive disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126:1355-1359.
- Wang X, Lin WH, Zhao YD, et al. The effectiveness of dual antiplatelet treatment in acute ischemic stroke patients with intracranial arterial stenosis: a subgroup analysis of CLAIR study[J]. *Int J Stroke*, 2013, 8:663-668.

【点睛】

本研究通过经颅多普勒对微栓子进行检测, 发现症状性颅内血管狭窄患者中, 中重度动脉狭窄者微栓子阳性率高于轻度狭窄和动脉闭塞患者。