

- marker in the diagnosis of acute myocarditis in children[J]. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(1): 45-49.
- 21 李定国. 诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 237-238.
- 22 赵淑艳, 李佳梅. 儿童应激性高血糖[J]. *中国实用儿科杂志*, 2008, 23(4): 316.
- 23 何颜霞. 危重患儿糖代谢紊乱及处理[J]. *中国小儿急救医学*, 2006, 13(2): 100.
- 24 李永辉, 谢迪, 刘德举, 等. 手足口病并发肺水肿的临床特点及胸部影像学特征[J]. *贵阳医学院学报*, 2010, 35(3): 313-316.
- [收稿日期 2011-06-13][本文编辑 谭毅 吕文娟]

新进展综述

颈动脉粥样硬化易损斑块影像学诊断研究进展

李兰晴, 钟维章(综述)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院神经内科

作者简介: 李兰晴(1986-), 女, 在读研究生, 研究方向: 脑血管疾病。E-mail: jzl-12@163.com.

通讯作者: 钟维章(1962-), 男, 大学本科, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 脑血管疾病的介入诊疗。E-mail: zhongwzh@163.com.

[摘要] 缺血性脑卒中具有较高的发病率、致残率、死亡率及高复发率, 颈动脉易损斑块是其主要原因。因此早期正确诊断易损斑块, 对于急性脑卒中的防治具有重大意义。该文从超声、CT、MRI、脑血管造影等方面对易损斑块的诊断进展进行综述。

[关键词] 颈动脉粥样硬化; 易损斑块; 脑卒中; 影像学; 分子生物学

[中图分类号] R 445 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2012)01-0084-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.01.37

Advance in imaging diagnosis of vulnerable atherosclerotic plaque of carotid artery Li Lan-qing, ZHONG Wei-zhang. Department of Neurology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Cerebral ischemic stroke has high incidence rate, morbidity, mortality, and high recurrence rate. The vulnerable atherosclerotic plaque of carotid artery is the main factor that influence ischemic stroke. So it is great significant to early identifying carotid vulnerable plaque for acute stroke prevention. This article reviews the progress in the diagnosis of vulnerable plaque from the aspects of ultrasound, CT angiography, MRI, digital subtraction angiography and molecular imaging.

[Key words] Carotid atherosclerosis; Vulnerable plaques; Stroke; Imaging; Molecular biology

脑卒中中以缺血性脑卒中为主, 颈动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的主要危险因素之一^[1]。既往, 在颈动脉粥样硬化与缺血性脑卒中发病的研究中人们主要关注血管狭窄程度与缺血性脑卒中之间的关系^[2]。目前认为颈动脉粥样硬化引起缺血性脑卒中的机制主要有^[3]: (1) 颈动脉粥样硬化斑块狭窄导致低灌注引起分水岭区域脑组织缺血; (2) 易损斑块继发血栓形成并脱落; (3) 易损斑块破溃形成溃疡碎片脱落并堵塞远端血管; (4) 斑块内出血导致管腔突然闭塞。随着研究的深入, 发现颈动脉管腔狭窄引起的缺血/低灌注导致脑梗死只占临床事件发生的一小部分, 而大多数为易损斑块脱落导致

的缺血性卒中^[4,5]。易损斑块, 是指具有破裂倾向、易于发生血栓形成和/或进展迅速的危险斑块。其具有以下特征: (1) 薄纤维帽; (2) 较大的脂质核心; (3) 炎性细胞浸润; (4) 新生血管生长; (5) 斑块内出血和表面溃疡^[6,7]。颈动脉易损斑块导致缺血性卒中已成为目前研究的热点, 如何在急性脑血管事件发生前早期准确地识别出易损斑块并行积极有效的干预已成为迫切的问题。现就近年检测颈动脉易损斑块的影像学研究进展做一综述。

1 超声诊断进展

1.1 血管外超声(extravascular ultrasound)诊断 B型超声能够初步判断颈动脉斑块的性质, 根据超声

回声把斑块分为(1)稳定斑块:强回声斑块,表面光滑的等回声斑块及以强回声为主的混合回声斑块。(2)易损斑块:低回声斑块,表面粗糙的等低回声斑块,不均质回声型斑块、溃疡斑块。但常规的超声缺乏对斑块成分的进一步认识,尤其是缺乏对斑块病变发展程度的动态认识。三维超声中的管壁结构显像技术能为临床提供颈动脉斑块更为详细的信息^[8],进而对颈动脉斑块进行分类和分级。超声造影技术不仅可以通过检测斑块内新生血管来判断颈动脉粥样硬化狭窄程度^[9],还可以对斑块的易损性进行评估。基于大量病理研究,斑块内新生血管密度与斑块的稳定性密切相关^[10];破裂型斑块中新生血管密度最高,为稳定性斑块的 4 倍;易损斑块中新生血管密度也明显增加,为稳定性斑块的 2 倍。有学者^[11]通过超声造影定量颈动脉斑块中的造影剂,来判定斑块内的新生血管,间接对斑块的易损性作出判断。超声造影三维成像可以更全面的反映颈动脉软斑内新生血管的空间分布特点,为进一步研究颈动脉易损斑块立体解剖结构及整体微血管灌注情况提供一种新的方法^[12]。超声造影技术可以判断斑块性质,尤其可以早期发现并量化分析新生血管的密度,可以定期随访药物疗效,指导临床用药,以达到早期的正确临床干预。但超声的局限性在于检查的准确性受操作者经验的影响,不同操作者之间的误差非常明显。

1.2 血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)诊断 IVUS 是侵入性的以导管技术为基础的显像技术,该技术主要用于评价斑块的性质:易损性斑块表现为低回声的“软斑块”,具有较大的低回声暗区(脂核)和薄的高反射亮区(纤维帽);稳定性斑块则表现为高回声的“纤维斑块”和“钙化斑块”,反射性大于或等于外膜组织的亮区,伴或不伴声影。血管内虚拟组织学超声(virtual histology intravascular ultrasound, VH-IVUS)利用超声射频信号的反向散射原理,将采集的 IVUS 射频数进行光谱分析,然后根据各种光谱参数更灵敏地识别硬化斑块的存在和组织构成:脂核、纤维帽、钙化和坏死核心^[13],其检测易损斑块的敏感性和特异性分别高达 88% 和 89%^[14]。这种新技术根据分析颈动脉粥样硬化斑块的形态、大小及组织成分,为判断颈动脉硬化的狭窄程度、选择合适的支架提供依据,术后还可用于检查支架的位置及覆盖易损斑块的完整性,这提示 VH-IVUS 可以优化具有颈动脉支架置入术适应症病人及病变的选择标准,改善其预后^[15]。但因

IVUS 为有创伤性检查,费用高,可能导致血管急性闭塞、内膜剥离等并发症,使其临床应用难以普及。

2 多层螺旋 CT (multi-slice spiral computerd tomography, MSCT) 诊断进展

多层螺旋 CT 血管造影(multi-slice spiral computerd tomography angiography, MSCTA)具有良好的密度分辨率及空间分辨率,与数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)相比,在诊断颈动脉狭窄($>70\%$)的敏感度及特异度分别为 97%、99%^[16],其还可用于分析颈动脉粥样硬化斑块性质。MSCTA 根据斑块的 CT 值,能可靠地分辨脂质成份和钙化成份,通过对斑块密度的 CT 值测量可以把斑块分成 3 类:软斑块的 CT 值 <50 HU;混合斑块 CT 值在 $50 \sim 119$ HU 之间;CT 值 >120 HU 的则被归为钙化斑块^[17]。根据易损斑块病理学成份的组成,其对应的 CT 分类应该是至少含有脂质成份和纤维成份在内的混合斑块,多与附壁血栓和斑块溃疡并存。MSCTA 对易损斑块的识别有较高的准确性,经 Nandalur^[18]证实 MSCTA 识别斑块表面的溃疡敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 93.75%、98.59%、96.74%、97.2%。斑块内部靠近管腔的钙化,尤其是斑块内表面结样钙化更容易引起血流动力学的改变,导致局部血栓形成及伴随小栓子的脱落,亦提示斑块的不稳定^[19]。Wintermark 等^[20]发现 MSCTA 可以很好地显示颈动脉硬化斑块钙化,与病理诊断符合率达 72.6%,还能对斑块内钙化的形态和位置进行评价,对颈动脉易损的钙化斑块能进行很好地评估。碘微粒对比剂(N1177)是一种特异靶向巨噬细胞的碘微粒对比剂,应用 CT 行分子影像学在动物模型中的研究显示 N1177 能够鉴别斑块的破裂^[21],有助于动脉硬化斑块生物学特性的判定。

3 磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)诊断进展

MRI 通过 T_1 、 T_2 和质子加权像,将血栓、脂质、纤维组织和钙化等不同信号,形成共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)图像来分析斑块的性质。其三维成像和磁化转移等新技术能够识别颈动脉粥样硬化斑块的不同成分如钙化、斑块内出血、脂质坏死核心、附壁血栓、斑块内新生血管、纤维帽及血管壁炎症等,对判断斑块稳定性,能够提供较多信息^[22,23]。而对比增强 MRI 可提高斑块负荷定量分析的准确性,同时区分纤维帽和脂质核心,动态对比增强 MR 检查不仅能评估斑块内的新生血

管,还能反映斑块内的炎症反应^[24]。对易损斑块进行评分,可以对临床管理动脉粥样硬化易损斑块的策略有所指导。Underhill等^[25]应用MRI对易损斑块进行危险分层并提出了颈动脉粥样硬化评分系统,此研究开启了评分系统的大门,为今后前瞻性研究奠定了基础。通过研究,他们发现如果斑块负荷 $<2\text{ mm}$,则认为是低风险斑块;超过 2 mm ,但脂核占斑块 $<20\%$,也为低风险斑块;如斑块负荷超过 2 mm ,脂核占 $20\% \sim 40\%$,为中风险斑块, $>40\%$ 的情况下则为高危斑块。此评分是提示斑块内出血和纤维帽的破裂,这两种斑块与脑血管事件有着紧密的联系,如果今后的研究把对易损斑块的评分与脑血管事件联系起来,对于脑血管病的防治具有指导意义。另外,随着分子对比剂的发展,MR分子影像学技术对易损斑块的靶向诊断及有限元分析技术可以有助于颈动脉易损性的诊断^[26,27]。MRI这种无创手段在临床上对易损斑块识别、跟踪观察其发展过程拥有广泛的应用前景。

4 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)诊断进展

DSA至今仍是诊断颅内血管供血情况的金标准^[28],可以准确检查颈动脉狭窄的程度,可以观察到颈动脉溃疡斑块,但特异性及敏感度均不高。且当斑块占据血管壁厚度的 40% 以上时才能被DSA发现^[29],多数破裂斑块在破裂前并未造成管腔显著狭窄,其对于狭窄程度 $<40\%$ 及易损斑块的识别敏感度不高。DSA不能三维成像,是一种创伤性检查,有 1% 的几率诱发斑块脱落,导致脑卒中的发生。因此,作为颈动脉粥样硬化形态学检查金标准的DSA,在诊断颈动脉易损斑块上已受到无创性影像技术的严峻挑战。

5 分子影像学(molecular imaging)诊断进展

分子影像学是近年迅速发展的一门新兴学科,能够在分子细胞水平对生物过程进行活体定性和定量研究,动脉粥样硬化分子影像学研究的意义在于:提供了一种新的诊断技术、个体化医疗的可能性及指导新药物的开发^[27]。巨细胞炎症浸润、斑块内新生血管及细胞凋亡、血栓形成脂代谢异常等均是斑块不稳定的重要因素,因此对其及其相关的产物进行分子水平的研究成为分子影像学的重点。超微型超顺磁性氧化铁颗粒、碘微粒对比剂(N1177)、F-脱氧葡萄糖对巨噬细胞活性的标记在评价颈动脉斑块的易损性方面具有重要价值^[21,30,31]。有研究提示,症状性斑块18-FDG的摄取率高于无症状性斑块,

且18-FDG的摄取与斑块内炎症反应程度密切相关,把PET图像与CT或MR图像融合,就可以为18-FDG摄取提供更准确的解剖定位^[32]。Pedersen等^[31]也证实了18-F脱氧葡萄糖的摄取可以作为识别颈动脉斑块易损性的标记。整合素、血管细胞粘附因子、血管收缩素可以作为新生血管的标记分子。将精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽类和钆包裹的全氟碳连接制成以整合素为靶目标的显像剂,发现斑块内新生血管与组织学结果有高度的一致^[33]。针对血管细胞粘附因子的显像剂也在不断地开发研究中^[34]。颈动脉粥样硬化分子影像学目前处于临床前期的实验阶段,很少一部分进入临床应用。但分子影像学在颈动脉斑块易损性中的应用有重要的意义及广阔的前景,有可能实现个体患者脑血管病危险性预测,从而采取恰当的预防和治疗措施,及时评价治疗疗效,最终实现个体化的医疗。

6 展望

近年来,颈动脉易损斑块临床评价主要包括影像学及血清学检查,但目前的检测手段在评价颈动脉易损性与组织病理检查结果存在一定的差距,任何一种检测方法均未能特异性的提示未来脑血管事件。因此,建立对颈动脉斑块易损性的评价及治疗体系都非常重要。分子影像学能够在分子细胞水平对颈动脉易损斑块进行评价,有可能在未来缺血性卒中的预防及治疗实践中扮演重要的角色。

参考文献

- 1 Mohammed N, Anand SS. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial [J]. Vasc Med, 2005, 10(1): 77-78.
- 2 Rothwell PM. Endarterectomy for symptomatic and asymptomatic carotid stenosis [J]. Neurol Clin, 2008, 26(4): 1079-1097.
- 3 Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Anti-thrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy [J]. Chest, 2004, 126(Suppl 3): 483-512.
- 4 Sefaty JM, Nonent M, Nighoghosian N, et al. Plaque density on CT, a potential marker of ischemic stroke [J]. Neurology, 2006, 66(1): 118-120.
- 5 Gao T, Zhang Z, Yu W, et al. Atherosclerotic carotid vulnerable plaque and subsequent stroke: a high-resolution MRI study [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(4): 345-352.
- 6 Redgrave JN, Lovett JK, Gallagher PJ, et al. Histological assessment of 526 symptomatic carotid plaques in relation to the nature and timing of ischemic symptoms: the Oxford Plaque Study [J]. Circulation, 2006, 113(19): 2320-2328.
- 7 Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G, et al. Extracranial thromboti-

- cally active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke[J]. JAMA, 2004, 292(15):1845-1852.
- 8 Chiu B, Egger M, Spence JD, et al. Development of 3D ultrasound techniques for carotid artery disease assessment and monitoring[J]. Int J Computer Assist Radiol Surg, 2008, 3(2):1-10.
 - 9 Staub D, Partovi S, Schinkel AF, et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US[J]. Radiology, 2011, 258(2):618-626.
 - 10 Moreno PR, Purushothaman KR, Fushier V. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for vulnerability[J]. Circulation, 2004, 110(14):2032-2038.
 - 11 Papaioannou TG, Vavuranakis M, Androulakis A, et al. In-vivo imaging of carotid plaque neoangiogenesis with contrast-enhanced harmonic ultrasound[J]. Int J Cardiol, 2009, 134(3):e110-e112.
 - 12 赵雅萍, 邹春鹏, 孙 晶, 等. 超声造影三维成像评价颈动脉斑块内新生血管的初步研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2010, 19(11):937-939.
 - 13 Garia-Garcia HM, Gonzalo N, Regar E, et al. Virtual histology and optical coherence tomography: for research to broad clinical application[J]. Heart, 2009, 95(16):1362-1374.
 - 14 de Korte CL, Siervogel MJ, Mastik F, et al. Identification of atherosclerotic plaque components with intravascular ultrasound elastography in vivo: a Yucatan pig study[J]. Circulation, 2002, 105(14):1627-1630.
 - 15 Inglese L, Fantoni C, Sardana V. Can IVUS-virtual histology improve outcomes of percutaneous carotid treatment? [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2009, 50(6):735-744.
 - 16 Koelemay MJ, Nederkooij PJ, Reitsma JB, et al. Systematic review of computed tomography for assessment of carotid artery disease[J]. Stroke, 2004, 35(10):2306-2312.
 - 17 Saba L, Sanfilippo R, Pirisi R, et al. Multidetector-row CT angiography in the study of atherosclerotic carotid arteries[J]. Neuroradiology, 2007, 49(8):623-637.
 - 18 Nandalur KR, Hardie AD, Raghavan P, et al. Composition of the stable carotid plaque: insights from a multidetector computed tomography study of plaque volume[J]. Stroke, 2007, 38(3):935-940.
 - 19 于晓艳, 耿道颖. 对颈动脉斑块形成和不稳定因素的新认识及 MR 成像[J]. 国际医学放射学杂志, 2008, 31(3):173-177.
 - 20 Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, et al. High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(5):875-882.
 - 21 Van Herck JL, De Meyer GR, Martinet W, et al. Multi-slice computed tomography with N1177 identifies ruptured atherosclerotic plaques in rabbits[J]. Basic Res Cardiol, 2010, 105(1):51-59.
 - 22 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.
 - 23 Hatsukami TS, Yuan C. MRI in the early identification and classification of high-risk atherosclerotic carotid plaques[J]. Imaging Med, 2010, 2(1):63-75.
 - 24 Saam T, Hatsukami TS, Takaya N, et al. The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: noninvasive MR imaging for characterization and assessment[J]. Radiology, 2007, 244(1):64-77.
 - 25 Underhill HR, Hatsukami TS, Cai J, et al. A noninvasive imaging approach to assess plaque severity: the carotid atherosclerosis score[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31(6):1068-1075.
 - 26 Li ZY, Howarth S, Trivedi RA, et al. Stress analysis of carotid plaque rupture based on in vivo high resolution MRI[J]. J Biomech, 2006, 39(14):2611-2622.
 - 27 李明利, 金征宇. 分子影像学在动脉粥样硬化易损斑块评价中的应用[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(2):248-252.
 - 28 Hill MD, Demchuk AM, Frayne R. Noninvasive imaging is improving but digital subtraction angiography remains the gold standard[J]. Neurology, 2007, 68(24):2099-2106.
 - 29 Wintermark M, Jawadi SS, Rapp JH, et al. High-resolution CT imaging of carotid artery atherosclerotic plaques[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(5):875-882.
 - 30 Tang TY, Howarth SP, Li ZY, et al. Correlation of carotid atherosclerotic plaque inflammation with biomechanical stress; utility of USPIO enhanced MR imaging and finite element analysis[J]. Atherosclerosis, 2008, 196(2):879-887.
 - 31 Pedersen SF, Graebe M, Fisker Hag AM, et al. Gene expression and 18F-FDG uptake in atherosclerotic carotid plaques[J]. Nucl Med Commun, 2010, 31(5):423-429.
 - 32 Wykrzykowska J, Lehman S, Williams G, et al. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation[J]. J Nucl Med, 2009, 50(4):563-568.
 - 33 Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, et al. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v)beta3-integrin-targeted nanoparticles[J]. Circulation, 2003, 108(18):2270-2274.
 - 34 Behm CZ, Kaufmann BA, Carr C, et al. Molecular imaging of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression and inflammatory cell recruitment during vasculogenesis and ischemia-mediated arteriogenesis[J]. Circulation, 2008, 117(22):2902-2911.
- [收稿日期 2011-07-20][本文编辑 谭 毅 黄晓红]