

颈动脉斑块影像诊断及临床研究进展

郭倩, 孟莉*

青海大学附属医院影像中心, 青海 西宁

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月6日; 发布日期: 2023年11月10日

摘要

脑卒中是危害中国乃至全世界的一大全球性公共性健康问题, 颈动脉斑块是独立的危险因素。目前我们已经知道, 脑缺血事件的发生与狭窄率无关, 与斑块稳定性有关, 其中, 易损斑块是独立危险因素; 因此, 本文将对不稳定斑块的最新影像学研究进行综合阐述, 以便为临床对心脑血管缺血性疾病的诊断提供参考。

关键词

颈动脉, 易损斑块, 影像学诊断, 研究进展

Advances in Imaging Diagnosis and Clinical Research of Carotid Plaque

Qian Guo, Li Meng*

Medical Imaging Center, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 11th, 2023; accepted: Nov. 6th, 2023; published: Nov. 10th, 2023

Abstract

Stroke is a global public health problem harmful to China and even the world, and carotid plaque is an independent risk factor. At present, we already know that the occurrence of cerebral ischemic events has nothing to do with stenosis rate, but is related to plaque stability, in which vulnerable plaque is an independent risk factor. Therefore, this paper will comprehensively describe the latest imaging studies of unstable plaques in order to provide reference for clinical diagnosis of cardio-cerebrovascular ischemic diseases.

*通讯作者。

Keywords

Carotid Artery, Vulnerable Plaque, Imaging Diagnosis, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑卒中是世界第二大死因,也是中国致死率最高的原因[1];其中,缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是临床中较为常见的卒中类型,具有高死亡率、致残率、复发率等特点,严重影响人类生活质量及生命长度。据文献报道其病死率超过 1/4,同时近 3/4 的生存者存在不同程度的功能障碍[1] [2]。有 20%~30% 的临床脑缺血事件与颈动脉粥样硬化性有关[3]。目前,脑缺血事件的发生与颈动脉狭窄程度无关,与颈动脉斑块易损性有关。本综述就不稳定斑块影像诊断及临床研究进展进行阐述。

2. 易损斑块

顾名思义,易损斑块指更易破裂、更易导致缺血性事件发生的斑块类型[4]。目前,易损斑块主要有:斑块内出血(intraplaque hemorrhage, IPH),富含脂质的坏死核心(lipid-rich necrotic core, LRNC)、薄或破裂的纤维帽(thinned ruptured fibrous cap, TRFC),钙化、斑块表面不规则或溃疡、斑块内新生血管及炎症反应,与心脑血管事件的发生密切相关。

2.1. IPH

斑块内新生血管(intraplaque neovascularization, IPN)是 IPH 的原因。IPN 是血管滋养管的新生血管从中、大动脉的外膜发展至内膜而产生的[5],有研究报道 IPN 促进炎症介质内流对斑块稳定性产生不良影响[6]。

IPH 是易损斑块最重要的影像学特征,可以导致 LRNC 扩大并加速斑块的进展[7] [8],颈动脉斑块内 IPH 与同侧急性卒中独立相关,是卒中风险的预测指标[9]。

2.2. LRNC 和 TRFC

LRNC 和 TRFC 均为易损斑块的危险因素。LRNC 是指由胆固醇晶体和凋亡细胞的坏死碎片组成的异质组织,TRFC 则是分隔斑块内部与管腔的一层纤维结缔组织[10]。这两项指标可以有限的预测颈动脉粥样硬化患者是否发生卒中及复发。

一项纳入 97 例中重度颈动脉狭窄(狭窄率 50%~99%)患者的横断面研究结果显示,LRNC 与患侧发生卒中事件显著相关。DENG 等发现 LRNC 可用于预测缺血性卒中复发风险[HR = 5.9, 95%CI (2.4, 13.5)]。

同时, Tobias 等人证实[11],较大的 LRNC,可能是颈动脉支架置入术期间的有效预测指标。

2.3. 钙化

血管钙沉积可发生在内膜或中膜。以微钙化为起点,巨噬细胞吞噬氧化脂质,导致其死亡破裂变成磷酸钙沉积的靶点[12]。在既往的研究中,认为钙化是斑块稳定性的表现。但近年的研究中,钙化的大小、数量、位置、形态及成分均会影响斑块稳定性。微钙化、点状钙化使纤维帽局部应力增加,导致斑块破

裂[13]; 多发、浅表以及不规则形钙化易导致斑块内应力不对称分布, 与斑块破裂和斑块内出血相关; 羟基磷灰石钙化与不稳定斑块有关[12]; Xu [14]等探讨钙化特征与斑块内出血之间的相关性。研究表明, 多发钙化与斑块内出血独立相关。

2.4. 斑块表面不规则及溃疡

根据斑块表面形态, 颈动脉粥样硬化可主观分为光滑、不规则或溃疡[15], 溃疡型斑块的定义为对比剂延伸至斑块内至少 1 mm [16]。溃疡性斑块是后续可能发生血管事件的独立预测因子。斑块 IPH 也会加强斑块内炎症活动性, 诱导斑块不规则表面的形成。

2.5. 斑块内新生血管及炎症反应

既往研究表明, 斑块内炎症反应和新生血管是动脉粥样硬化性疾病发展及其表现的基本致病因素, 检测患者的炎症反应和免疫状况可能对无症状患者及中风复发风险患者进行更好地分层[17]。

目前, 难以对动脉周围炎症反应进行量化及检测, 常用 PET/CT 显像中, 斑块内炎症细胞摄取 ^{18}F -FDG 的特性使其可用于表征斑块内炎症反应, 但辐射剂量大、价格昂贵限制其日常使用; 目前已有研究表明 [18], 冠状动脉周围脂肪密度衰减可以间接反应炎症存在; 另, 有研究表明[19], 循环血中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLR)与斑块内新生血管密切相关, 是其独立危险因素。

3. 易损斑块的影像诊断

狭窄率 = (狭窄远端管腔正常直径 - 狭窄段管腔最窄直径)/狭窄远端正常直径 $\times 100\%$ 。评价管腔狭窄程度为: ① 轻度: 0~29%; ② 中度: 30%~69%; ③ 重度: 70%。

目前颈动脉斑块的主要技术包括超声成像、计算机断层血管造影(CTA)、磁共振成像和正电子发射断层成像, 每种技术都有优点和局限性, 可根据其可用性、成本等进行选择。

3.1. 超声

超声以其使用广泛、无创、价格实惠、有效鉴别溃疡、IPH 及量化斑块厚度、体积等优势常作为临床检出颈动脉斑块及进展的首选检查方式。但超声也常常受限于操作者的水平及血管变异等。

对比增强超声(CEUS)可以准确描绘颈动脉斑块的不规则性(大血管/管腔水平), 也可以检测 IPN (微血管/斑块水平)。组织学检查结果表明, 除了评估易损斑块成分的标志物外, CEUS 增强与既往的脑血管事件直接相关[15]。CEUS 在诊断颈动脉溃疡斑块方面的符合率和诊断准确率均优于彩色多普勒成像[20]。有研究称[21], 颈动脉斑块的线状强化或弥漫性强化是短暂性脑缺血发作(TIA)患者发生缺血性卒中或 TIA 复发的独立危险因素($P < 0.05$), CEUS 可以作为预测 TIA 及复发的指标。

3.2. CTA

CTA 作为临床常用检查方式, 不仅能够准确测量颈动脉的管腔狭窄程度、管腔面积以及血管壁的厚度, 测量颈动脉管腔狭窄程度的常用计算公式为北美症状性颈动脉内膜剥脱术实验法(North American symptomatic carotid Endarterectomy trail, NASCET)进行测量: 狭窄率 = (狭窄远端管腔正常直径 - 狭窄段管腔最窄直径)/狭窄远端正常直径 $\times 100\%$ 。评价管腔狭窄程度为: ① 轻度: 0~29%; ② 中度: 30%~69%; ③ 重度: 70%~99%; ④ 闭塞: 100%。而且能对易损斑块的成分进行研究, 通过 CT 值的不同可用于区分 LRNC、结缔组织、IPH 和钙化。钙化很容易通过其高密度(平均约 250 HU)来识别, 有研究表明 CTA 对钙化的识别优于 MRI 及超声检查; 但是 LRNC (30 HU)、结缔组织(45 HU)和 IPH (100 HU)的 CT 密度之间存在相当大的重叠, 可靠性较低。

3.3. 高分辨血管壁磁共振成像(HRVW MRI)

HRVW MRI 主要通过抑制血流信号及 Willis 环血管周围脑脊液信号显示血管壁, 通常包括 T1、T2 加权成像, 质子密度成像, 或采用 3D 快速自旋回波或“黑血技术”的对比增强 T1 加权成像。

HRVW MRI 可以区分破裂的 FC 与完整的 FC, 此外, 临床实践中对易损斑块的其他成分, 使用 HRVW MRI 可以在 4 min 内检测到 LRNC 和 IPH, 与未来发生卒中或 TIA 的风险增加相关[22]。

大量研究表明[23][24][25], HRVW MRI 较超声、CTA 等对于易损斑块成分的判定明显存在优势。但, 该技术往往受限于操作复杂、耗时较长、价格昂贵等因素。

3.4. 影像组学

与通过传统简单的手动测量评估相比, 基于机器学习的影像组学技术是从医学图像中挖掘定量图像特征的过程, 可以提供更广泛的关于病变异质性的信息[26]。最近的研究表明, 影像组学提高了冠状动脉 CTA 在识别易损斑块方面的鉴别能力, 为以后动脉粥样硬化组学研究提供的新的方向。

4. 小结与展望

量化评估粥样硬化斑块内 IPH、炎症反应、LRNC 及体积负荷既能评估药物疗效, 也是未来前瞻性以影像学引导治疗药物治疗的指标, 但单一影像学方法无法全面评估颈动脉斑块易损性及粥样硬化的发展进程。通过合理选择并应用多模态影像学方法全面评估颈动脉易损斑块药物治疗后的变化有助于了解粥样硬化进程, 进一步优化心脑血管事件风险分层, 指导进行预防性治疗, 获得结合斑块形态及内部成分、优于依据单一动脉狭窄程度的预测不良心脑血管事件风险模型。未来多模态血管成像技术研究将有利于临床治疗 AS 易损斑块, 有望为个体化诊疗易损斑块及评估预后提供新的方向[27]。

参考文献

- [1] Wu, S., Wu, B., Liu, M., *et al.* (2019) Stroke in China: Advances and Challenges in Epidemiology, Prevention, and Management. *The Lancet Neurology*, **18**, 394-405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30500-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30500-3)
- [2] Gao, Y., Yu, C., Pi, S., *et al.* (2019) The Role of P2Y₁₂ Receptor in Ischemic Stroke of Atherosclerotic Origin. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 341-354. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2937-2>
- [3] Al, K.S., Derdeyn, C.P., Guerrero, W.R., *et al.* (2018) Intracranial Large and Medium Artery Atherosclerotic Disease and Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **27**, 1723-1732. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.050>
- [4] Stefanadis, C., Antoniou, C.K., Tsiachris, D., *et al.* (2017) Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e005543. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005543>
- [5] Chistiakov, D.A., Orekhov, A.N. and Bobryshev, Y.V. (2015) Contribution of Neovascularization and Intraplaque Haemorrhage to Atherosclerotic Plaque Progression and Instability. *Acta Physiologica (Oxford)*, **213**, 539-553. <https://doi.org/10.1111/apha.12438>
- [6] de Vries, M.R. and Quax, P.H. (2016) Plaque Angiogenesis and Its Relation to Inflammation and Atherosclerotic Plaque Destabilization. *Current Opinion in Lipidology*, **27**, 499-506. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000339>
- [7] Saba, L., Saam, T., Jager, H.R., *et al.* (2019) Imaging Biomarkers of Vulnerable Carotid Plaques for Stroke Risk Prediction and Their Potential Clinical Implications. *The Lancet Neurology*, **18**, 559-572. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30035-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30035-3)
- [8] Sakamoto, A., Suwa, K., Kawakami, R., *et al.* (2023) Significance of Intra-Plaque Hemorrhage for the Development of High-Risk Vulnerable Plaque: Current Understanding from Basic to Clinical Points of View. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 13298. <https://doi.org/10.3390/ijms241713298>
- [9] Liu, Y., Wang, M., Zhang, B., *et al.* (2019) Size of Carotid Artery Intraplaque Hemorrhage and Acute Ischemic Stroke: A Cardiovascular Magnetic Resonance Chinese Atherosclerosis Risk Evaluation Study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, **21**, 36. <https://doi.org/10.1186/s12968-019-0548-1>
- [10] Baradaran, H. and Gupta, A. (2020) Carotid Vessel Wall Imaging on CTA. *AJNR American Journal of Neuroradiology*,

- 41, 380-386. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6403>
- [11] Jiang, C., Meng, Q., Zhao, K., *et al.* (2023) Vulnerable Carotid Plaque Characteristics on Magnetic Resonance Vessel Wall Imaging: Potential Predictors for Hemodynamic Instability during Carotid Artery Stenting. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **13**, 3441-3450. <https://doi.org/10.21037/qims-22-865>
- [12] 孙雨蒙, 杨萌, 胥海洋, 等. 颈动脉钙化斑块影像的研究进展[J]. 磁共振成像, 2023, 14(1): 172-177.
- [13] Barrett, H.E., Van der Heiden, K., Farrell, E., *et al.* (2019) Calcifications in Atherosclerotic Plaques and Impact on Plaque Biomechanics. *Journal of Biomechanics*, **87**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.03.005>
- [14] Xu, X., Hua, Y., Liu, B., *et al.* (2021) Correlation between Calcification Characteristics of Carotid Atherosclerotic Plaque and Plaque Vulnerability. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **17**, 679-690. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S303485>
- [15] Rafailidis, V., Li, X., Sidhu, P.S., *et al.* (2020) Contrast Imaging Ultrasound for the Detection and Characterization of Carotid Vulnerable Plaque. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, **10**, 965-981. <https://doi.org/10.21037/cdt.2020.01.08>
- [16] 王丹妮, 李康. 颈动脉斑块易损性与缺血性卒中关系的影像学评价研究进展[J]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(24): 11-13.
- [17] Ammirati, E., Moroni, F., Norata, G.D., *et al.* (2015) Markers of Inflammation Associated with Plaque Progression and Instability in Patients with Carotid Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID: 718329. <https://doi.org/10.1155/2015/718329>
- [18] 金鑫, 张兴华, 杨立. CT 测量冠状动脉周围脂肪炎症的机理及应用进展[J]. 中国医疗设备, 2022, 37(8): 3-7.
- [19] 谭玉婷, 朱阳阳, 王陇利, 等. 颈动脉斑块内新生血管超声造影分级与炎症反应的相关性研究[J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(2): 121-124.
- [20] Rafailidis, V., Chrysogonidis, I., Xerras, C., *et al.* (2019) A Comparative Study of Color Doppler Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound for the Detection of Ulceration in Patients with Carotid Atherosclerotic Disease. *European Radiology*, **29**, 2137-2145. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5773-8>
- [21] Li, Z., Xu, X., Ren, L., *et al.* (2019) Prospective Study about the Relationship between CEUS of Carotid Intraplaque Neovascularization and Ischemic Stroke in TIA Patients. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article No. 672. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00672>
- [22] 高天理. 颈动脉易损斑块影像学评估的现在与未来[J]. 中国全科医学, 2021, 24(32): 4055-4060.
- [23] 刘一江, 张雪峰, 彭昌勇, 等. 评估颈动脉易损斑块核心类型高分辨率 MRI 的价值[J]. 分子影像学杂志, 2021, 44(2): 355-358.
- [24] 田瑞. 高分辨 MRI 与超声检查诊断颈动脉粥样硬化斑块的临床价值比较[J]. 临床医学工程, 2020, 27(7): 853-854.
- [25] 冯莹印, 高晓, 宋金玉, 等. 基于 HR-MRI 对富脂坏死核心与颈动脉斑块负荷、临床因素的相关性分析[J]. 国际医学放射学杂志, 2022, 45(5): 497-502.
- [26] Ge, Y.X., Xu, W.B., Wang, Z., *et al.* (2021) Prognostic Value of CT Radiomics in Evaluating Lymphovascular Invasion in Rectal Cancer: Diagnostic Performance Based on Different Volumes of Interest. *Journal of X-Ray Science and Technology*, **29**, 663-674. <https://doi.org/10.3233/XST-210877>
- [27] 谭玉婷, 黄磊, 张怡婵, 等. 多模态影像学评估颈动脉粥样硬化易损斑块药物治疗进展[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(1): 117-121.