

论 著

基于磁共振血管壁成像研究大脑中动脉粥样硬化性狭窄病人的斑块陡度与血流动力学关系*

王 觅 顾 军 张丹凤*

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)医学影像科 (江苏南京 210006)

【摘要】目的 基于高分辨率磁共振血管壁成像和计算流体力学技术,探讨大脑中动脉(MCA)粥样硬化性狭窄处斑块陡度与血流动力学的关系。方法 收集80例缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作且单侧动脉粥样硬化性MCA狭窄的患者(50%~99%)进行常规磁共振扫描及大脑中动脉狭窄处血管壁扫描。获得斑块、血管壁、血管壁剪切力比(WSSR)、狭窄处血管壁剪切力(WSS)的数值。根据有无缺血性脑卒中将患者分为有症状组和无症状组。比较两组在斑块、血管壁和血流动力学方面的差异。计算斑块陡度与血流动力学之间的相关性。结果 80例患者中症状组31例,无症状组49例。症状组较无症状组狭窄处管腔面积(LA)较小(2.33 ± 1.12 VS 2.94 ± 1.06 , $P=0.024$),斑块面积(PA)较大(4.36 ± 2.13 VS 2.87 ± 1.38 , $P=0.001$),重构指数较大(1.13 ± 0.21 VS 0.92 ± 0.19 , $P=0.001$), WSSR($9.93, 8.42$ VS $5.75, 3.68$, $P=0.009$)和WSS(52.41 ± 16.92 VS 38.37 ± 17.26 , $P=0.018$)较高,斑块陡度($1.24, 1.17$ VS $0.94, 0.91$, $P=0.014$)较大。与无症状组相比,症状组有更多的强化斑块(24 vs 13 , $P=0.03$),阳性重构(23 vs 20 , $P=0.001$)。斑块陡度与WSSR呈正相关($r=0.879$, $P<0.001$)。结论 斑块陡度是MCA粥样硬化斑块的一个重要特征,在以往的研究中未引起足够的重视。大的斑块陡度更容易引起脑卒中。

【关键词】斑块陡度;血流动力学;血管壁剪切力;脑卒中

【中图分类号】R322.1+2

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金(82202128)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.10.002

Plaque Steepness Is Associated with Hemodynamics in Patients with Atherosclerotic Middle Cerebral Artery Stenosis*

WANG Mi, GU Jun, ZHANG Dan-feng*

Department of Radiology, Nanjing First Hospital, Nanjing First Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the relationship between plaque steepness and hemodynamics in middle cerebral artery (MCA) stenosis based on high-resolution magnetic resonance imaging and computational fluid dynamics. **Methods** Eighty consecutive patients with recent ischemic stroke, transient ischemic attack who accompanying with unilateral atherosclerotic MCA stenosis (50%-99%) were prospectively recruited. All patients underwent cross-sectional scan of the stenotic MCA vessel wall. The parameters and features of the plaque, vessel wall, translesional wall shear stress ratio (WSSR), wall shear stress in stenosis (WSS) were obtained. The patients were divided into symptomatic group and asymptomatic group. The differences in plaque, vessel wall, and hemodynamics were compared between two groups. Correlations between the plaque steepness and hemodynamics were calculated. **Results** Of the 80 patients, 31 were divided to symptomatic group, the other 49 belonged to asymptomatic group. The symptomatic group had a smaller lumen area (2.33 ± 1.12 VS 2.94 ± 1.06 , $P=0.024$), larger plaque area (4.36 ± 2.13 VS 2.87 ± 1.38 , $P=0.001$), larger remodeling index (1.13 ± 0.21 VS 0.92 ± 0.19 , $P=0.001$), higher WSSR ($9.93, 8.42$ VS $5.75, 3.68$, $P=0.009$) and WSS (52.41 ± 16.92 VS 38.37 ± 17.26 , $P=0.018$), larger the ratio of height/width ($1.24, 1.17$ VS $0.94, 0.91$, $P=0.014$) at the most stenotic site. The symptomatic group had more enhanced plaques (24 vs 13 , $P=0.03$), positive remodeling patients (23 vs 20 , $P<0.001$) than the asymptomatic group. The ratio of height/width ($r=0.879$, $P<0.001$) showed positive correlation with WSSR, respectively. **Conclusion** Steepness is an important feature of atherosclerotic plaques, which doesn't get enough attention in past researches. Individuals with steep plaque might be more prone to stroke.

Keywords: Plaque Steepness; Hemodynamics; Wall Shear Strength; Stroke

颅内动脉粥样硬化性疾病(intracranial atherosclerotic disease, ICAD)是世界范围内缺血性卒中的主要原因^[1],特别是在亚洲人群中^[2]。ICAD占中国缺血性脑卒中的30%-50%,主要发生在大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)^[3]。高分辨率MRI(high-resolution magnetic resonance imaging, HRMRI)作为一种体内无创成像方法,近十年来被广泛应用于颈动脉、MCA的斑块成像^[4]。斑块引起的血管狭窄会改变局部血流动力学。计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)模型可以通过血管重建获得血流动力学参数^[5-6]。虽然血流动力学的改变主要取决于狭窄程度,但我们发现MCA狭窄有症状患者和无症状患者在狭窄程度上没有统计学差异^[7]。因此,我们认为血流动力学的改变也与斑块的形态有关。斑块的陡度是斑块直接可见的形态学参数^[8],以往的研究并未关注到这一特征^[1-4]。因此,我们旨在基于HRMRI和CFD评估大脑中动脉狭窄处斑块陡度与血流动力学的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2019年1月至2022年1月我院神经内科临床表现为头晕、肢体麻木、前循环一过性脑缺血等症状,且单侧大脑中动脉狭窄程度50%-99%的住院患者80例,行头颅MR常规检查,包括平扫T₁WI、T₂WI、液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)、扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、磁共振血管成像(3D-time of flight MR angiography, 3D-TOF MRA)。

纳入标准:有两种以上动脉粥样硬化危险因素;无MR扫描禁忌证;增强磁共振血管造影(MRA)显示单MCA M1段狭窄(50-99%);MCA M1段狭窄部位呈直线状;狭窄同侧颈内动脉狭窄小于50%;无非动脉粥样硬化性血管病变,如脑出血、血管炎、烟雾病、夹层、肿瘤等;无动脉颤动或心脏栓塞的证据;图像清晰可用于诊断分析。80例病例均有完整的临床病史及血生化检测指标。本研究经医院伦理委员会批准[南医大伦审(2022)],患者知情同意。

1.2 检查方法 HRMRI检查:采用 Philips 3.0T MR, 8通道头线圈进行扫描。将3D-TOF MRA图像作为定位相,然后垂直于MCA狭窄处行矢状位血管壁扫描,包括黑血技术T₁WI、T₁WI增强(T₁WI+C),各序列带有压脂效果。扫描参数如下:TOF-MRA:重复时间(repetition time, TR)/回波时间(echo time, TE)=22ms/3.45ms,层厚=0.6mm,矩阵=332mm×227mm,视野(field of view, FOV)=200mm×84mm,层数=140,激励次数(number of excitation, NEX)=2;T₁WI:TR/TE=1000ms/9ms,层厚=2mm,层间距=0mm,矩阵=180mm×144mm,FOV=80mm×80mm,层数=6, NEX=2;T₁WI+C:

【第一作者】王 觅,女,住院医师,主要研究方向:脑血管病MR成像技术。E-mail: wangtx202310@163.com

【通讯作者】张丹凤,女,主治医师,主要研究方向:大脑中动脉硬化性疾病的MR特征。E-mail: zhangdf728@163.com

TR/ TE=1000ms/9ms, 层厚=2mm, 层间距=0mm, 矩阵=180mm×144mm, FOV=80mm×80mm, 层数=6, NEX=2。对比剂为钆喷酸葡胺, 经高压注射器给药, 2毫升/秒, 共约15毫升。注射后5分钟进行T₁WI+C扫描。

1.3 图像分析与后处理 所有的参数测量均在Philips IntelliSpace Portal 后处理工作站进行。把血管壁横断面的T₁WI序列载入后处理软件的Multimodality view 中, 将图像放大2~3倍, 选取手动勾画血管壁外轮廓及管腔内轮廓, 测量出相应的血管面积(vessel area, VA)、管腔面积(lumen area, LA)。病变处的VA、LA选择管腔最狭窄处(the most narrowed lumen, MNL)的层面进行测量; 参照处(reference)VA、LA的测量首选狭窄MCA近端无明显斑块的层面, 次选狭窄MCA远端的正常层面^[9]。血管狭窄程度的计算采用面积比, 狭窄率=(1-LA_{MNL}/LA_{reference})×100%; 管壁面积(wall area, WA)=VA-LA; 斑块面积(plaque area, PA)=WA_{MNL}-WA_{reference}; 重构指数(remodeling index, RI)=VA_{MNL}/VA_{reference}, 以RI≥1.05作为正性重构的标准, RI≤0.95作为负性重构的标准, 0.95<RI<1.05为无重构。将增强后斑块的强化程度与正常垂体强化程度相比, 强化程度相仿为明显强化, 没有变化的为无强化, 有强化但低于垂体强化程度的为轻度强化, 本研究中将明显强化和轻度强化均归为有强化。在弥散加权成像上高信号、表观弥散成像低信号的患者纳入症状组, 其余纳入无症状组。血管壁参数的测量由一名有经验的影像科医生测量2次, 间隔半个月, 取两次测量平均值为最终测量结果。

基于头颈MRA的原始数据在MINICS16.0软件中重建ICAS患者的血流模型, 感兴趣区包括大脑中动脉狭窄段、颈内动脉颅内段及大脑前动脉A1段。将模型数据导入到ANSYS15.0软件中, 设置网格划分模型及算法, 创建四面体网格, 将生成的网格模型文件导入Fluent中, 通过求解Navier-Stokes方程进行非稳态血流模拟, 获取血流动力学参数WSS。血管模型的边界条件使用以下设

置和假设: (1)颅内动脉管壁为无滑动刚性壁面, 血管内血流符合黏性牛顿流体(血液密度ρ=1056 kg/m³, 血液黏滞系数μ=0.0035 Pa·s); (2)基于健康志愿者的血液流量波形图估计入口处平均血液速度; (3)出口条件定义为患者入院时的平均血压。

1.4 统计学方法 所有统计分析均使用SPSS 21.0进行。定量数据的正态性采用Kolmogorov-Smirnov检验。正态分布的连续数据以平均值±标准差表示, 非正态分布的数据以中位数和四分位数间距表示。连续变量采用t检验, 分类变量采用卡方检验分析两组间有无统计学差异。采用Mann-Whitney U检验分析非正态分布数据。Pearson相关分析计算斑块陡度与WSSR之间有无相关性。P<0.05的值被定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料 80例患者入组, 症状组31例(男22例, 女9例; 平均年龄69±14岁), 无症状组49例(男30例, 女19例; 平均年龄67±17岁)。性别、高血压、吸烟、糖尿病、饮酒、年龄、糖化血红蛋白A1c、白细胞计数、HDL、LDL、血糖、磷脂酶a2、甘油三酯、总胆固醇、同型半胱氨酸在症状组与无症状组之间的差异无统计学意义。与无症状组相比, 症状组增强斑块较多(24 vs 13, P=0.00), 正性重构较多(23 vs 20, P=0.00)。(表1)。

2.2 症状组和无症状组斑块、血流动力学参数对比 与无症状组相比, 症状组LAMNL较小(2.33±1.12 VS 2.94±1.06, P=0.024), PAMNL较大(4.36±2.13 VS 2.87±1.38, P=0.001), 重构指数较大(1.13±0.21 VS 0.92±0.19, P=0.001), WSSR(9.93, 8.42 VS 5.75, 3.68, P=0.009)和WSS(52.41±16.92 VS 38.37±17.26, P=0.018)较高, 斑块陡度(1.24, 1.17 VS 0.94, 0.91, P=0.014)较大, 两组斑块及血流动力学参数对比见表2)。斑块陡度(r=0.879, P=0.000)与WSSR呈正相关(图1)。

表1 症状组和无症状组的临床基线资料

	症状组 (n=31)	无症状组 (n=49)	t 值	P 值
男/女	22/9	30/19	0.37 ^a	
高血压	21	25	0.14 ^a	
吸烟	17	29	0.70 ^a	
糖尿病	18	24	0.43 ^a	
饮酒	19	27	0.59 ^a	
斑块强化	24	13	0.00 ^a	
正性重构	23	20	0.00 ^a	
年龄 (岁)	69±14	67±17	-0.79	0.41 ^b
糖化血红蛋白A1c(%)	7.03±1.28	6.44±1.33	1.08	0.35 ^b
白细胞 (/L)	7.71±1.40	6.52±1.49	1.25	0.43 ^b
高密度脂蛋白 (mmol/L)	0.81±0.37	1.14±0.38	-1.52	0.11 ^b
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.24±1.12	2.96±1.45	0.36	0.62 ^b
血糖 (mmol/L)	7.48±1.42	6.11±1.49	-1.27	0.29 ^b
磷脂酶a2 (ng/mL)	266.58±101.21	259.13±114.52	0.37	0.52 ^b
甘油三酯 (mmol/L)	2.19±2.23	1.41±1.52	1.46	0.22 ^b
总胆固醇 (mmol/L)	4.32±1.15	4.46±1.28	-0.26	0.91 ^b
同型半胱氨酸 (μmol/L)	13.98±7.42	12.61±5.06	1.88	0.26 ^b

注: ^a采用Pearson卡方检验。 ^b采用t检验。数据以数字或平均值±标准差表示。

表2 症状组和无症状组斑块及血流动力学参数比较

	症状组 (n=31)	无症状组 (n=49)	t 值	P 值
血管面积 _{MNL} (mm ²)	14.76±4.08	13.89±3.17	0.68	0.512
管腔面积 _{MNL} (mm ²)	2.33±1.12	2.94±1.06	-2.37	0.024 [*]
血管壁面积 _{MNL} (mm ²)	12.01±3.69	11.32±2.48	1.47	0.192
斑块面积 _{MNL} (mm ²)	4.36±2.13	2.87±1.38	4.04	<0.001 [*]
血管面积 _{reference} (mm ²)	13.65±3.58	15.11±3.81	-1.63	0.104
管腔面积 _{reference} (mm ²)	5.94±1.62	6.73±1.71	-1.28	0.084
血管壁面积 _{reference} (mm ²)	8.05±2.71	8.45±2.55	-0.83	0.466
狭窄程度 (%)	64.09±10.27	59.35±7.94	0.86	0.304
重构指数	1.13±0.21	0.92±0.19	5.42	<0.001 [*]
WSSR	9.93, 8.42	5.75, 3.68		0.009 ^a
WSS	52.41±16.92	38.37±17.26	-2.44	0.018 [*]
斑块陡度	1.24, 1.17	0.94, 0.91		0.014 ^a

注: ^{*}表示P值<0.05。 ^a表示数据使用Mann-Whitney U检验进行对比, 其余数据使用t检验进行对比。

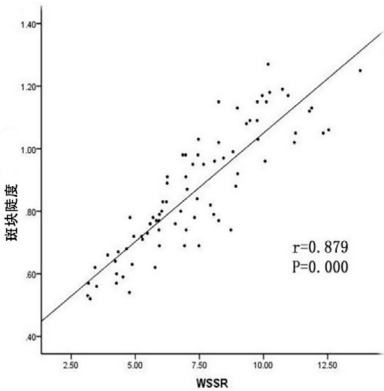


图1 散点图, 动脉粥样硬化性MCA狭窄患者WSSR与斑块陡度的相关性。

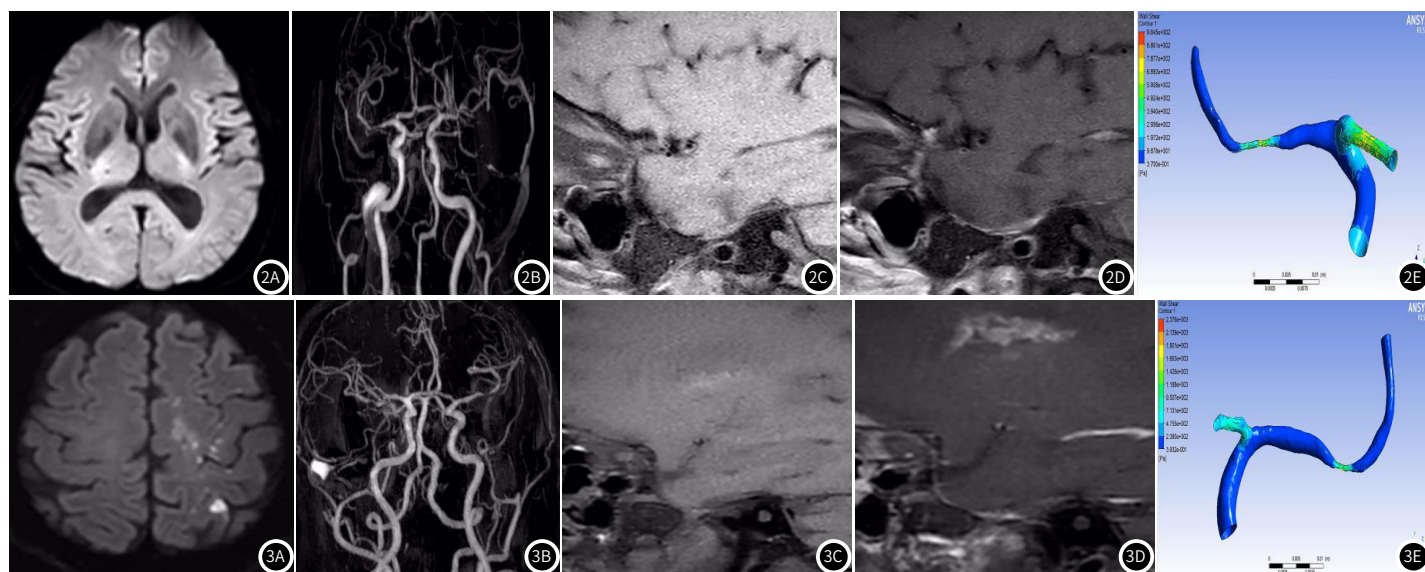


图2A-图2B 右侧MCA狭窄患者的HRMRI和血流动力学图像,狭窄处的血管为负性重构,斑块陡度为0.90;2A DWI未见明显异常高信号;2B 增强MRA显示右侧MCA狭窄;2C T₁WI斑块平扫;2D 斑块增强后轻度强化;2E 血管壁壁剪应力特征量化。
图3A-图3B 左侧MCA狭窄患者的HRMRI和血流动力学图像,狭窄处的血管为正性重构,斑块陡度为1.25;3A DWI示左侧额顶叶多发高信号;3B 增强MRA显示左MCA狭窄;3C T₁WI斑块平扫;3D 斑块增强后明显强化;3E 血管壁壁剪应力特征量化。

3 讨论

本研究基于HRMRI和CFD模型探讨了动脉粥样硬化性MCA狭窄处斑块陡度与血流动力学之间的关系。我们发现症状组在最狭窄处的管腔面积更小,斑块面积更大,血管壁剪切力和剪切力比值更高,斑块陡度比无症状组大。症状组也有更多的强化斑块,斑块陡度与血管壁剪切力比值呈正相关。

HRMRI作为一种非侵入性成像方法,经常用于显示颈动脉和MCA的血管壁细节,且在颈动脉与MCA的很多研究结果是一致的。例如,斑块的增强可能是由新生微血管的丰富和血管内皮通透性的增加引起的,更容易引起脑卒中^[10];正性重构是颈动脉和MCA出现临床症状的危险因素^[11];同时,症状组比无症状组的管腔面积更小,斑块面积更大^[12-13]。

血管狭窄可引起局部血流动力学的改变,血管狭窄的严重程度影响血流动力学参数的变化,尤其当狭窄程度大于50%时^[14]。WSS是血流动力学的主要参数,是血流在动脉壁上的切向应力,是血管内皮表面的主要作用力。动物模型和人冠状动脉、颈动脉研究表明,低WSS和高WSS在动脉粥样硬化的发生发展中发挥着不同的作用:低WSS可诱导斑块早期形成,促进斑块生长,而高WSS可导致斑块消退和正向重构,增加斑块破裂的风险和临床症状的出现^[15-16]。我们发现症状组狭窄处的WSS高于无症状组,这与之前的研究一致。

Yang D等^[17]发现斑块陡度是与复发性缺血性脑血管事件相关的独立危险因素。还有学者认为陡度是反映管腔纵向曲率的几何形态参数,圆周方向的管腔曲率是决定局部WSS水平的重要因素之一^[8]。在对资料进行统计分析的过程中,我们观察到部分患者斑块面积、狭窄程度相似,但有的发生了急性卒中,有的没有发生急性卒中。因此,我们应该思考是什么导致了这些患者不同的结果。Yang D等^[17]文章为我们提供了一个思路,面积相似的斑块可能有不同的陡度,这可能是导致临床结果不同的重要因素。令人兴奋的是,我们的研究结果发现症状组的斑块陡度大于无症状组。

本研究有几个局限性:首先,这是一个小样本的研究,未来有必要进行更多受试者的进一步验证。其次,没有纳入MCA狭窄程度小于50%的患者,这意味着我们的结果的适用范围是有限的。第三,人工评估血管壁和斑块参数,测量误差不可避免。第四,我们的研究没有分析与血流动力学相关的其他斑块特征(如成分、增强程度)。第五,斑块陡度是在最窄的切片处测量的,不能代表斑块的整体现态特征。在今后的研究,上述因素需要进一步完善。

参考文献

[1] Shi Z, Li J, Zhao M, et al. Quantitative histogram analysis on intracranial

atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study[J]. Stroke Jul, 2020, 51(7): 2161-2169.

[2] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study[J]. Stroke, 2014, 45: 663-669.

[3] Zhang DF, Chen YC, Chen H, et al. A high-resolution MRI study of relationship between remodeling patterns and ischemic stroke in patients with atherosclerotic middle cerebral artery stenosis[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 140.

[4] Yang R, Yuan J, Chen X, et al. Vessel wall magnetic resonance imaging of symptomatic middle cerebral artery atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Imaging Oct, 2022, 90: 90-96.

[5] Liu S, Tang R, Xie W, et al. Plaque characteristics and hemodynamics contribute to neurological impairment in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. Eur Radiol, 2021, 31(4): 2062-2072.

[6] Huang X, Yin X, Xu Y, et al. Morphometric and hemodynamic analysis of atherosclerotic progression in human carotid artery bifurcations[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310: 8.

[7] Zhang D, Wang M, Wu L, et al. Assessing the characteristics and diagnostic value of plaques for patients with acute stroke using high-resolution magnetic resonance imaging[J]. Quant Imaging Med Surg, 2022, 12(2): 1529-1538.

[8] Yang D, Liu J, Yao W, et al. The MRI enhancement ratio and plaque steepness may be more accurate for predicting recurrent ischemic cerebrovascular events in patients with intracranial atherosclerosis[J]. Eur Radiol, 2022, 32(10): 7004-7013.

[9] Lee HN, Ryu CW, Yun SJ. Vessel-wall magnetic resonance imaging of intracranial atherosclerotic plaque and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2018, 9: 1032.

[10] Lu SS, Ge S, Su CQ, et al. Plaque distribution and characteristics in low-grade cerebral artery stenosis and its clinical relevance: a 3-dimensional high-resolution magnetic resonance imaging study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(8): 2243-2249.

[11] 戴迎柱, 张炯炯, 董从松, 等. HR-MRI分析MCAS患者管壁特征和斑块与卒中风险的关系[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(10): 53-55.

[12] Teng Z, Peng W, Zhan Q, et al. An assessment on the incremental value of high-resolution magnetic resonance imaging to identify culprit plaques in atherosclerotic disease of the middle cerebral artery[J]. Eur Radiol, 2016, 26: 2206-2214.

[13] Ran Y, Wang Y, Zhu M, et al. Higher plaque burden of middle cerebral artery is associated with recurrent ischemic stroke: a quantitative magnetic resonance imaging study[J]. Stroke, 2020, 51: 659-662.

[14] Shi MC, Wang SC, Zhou HW, et al. Compensatory remodeling in symptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis: a high-resolution MRI and microemboli monitoring study[J]. Neurological Research, 2012, 34: 153-158.

[15] Samady H, Eshetehardi P, McDaniel MC, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease[J]. Circulation, 2011, 124: 779-788.

[16] Tuentner A, Selwaness M, Arias Lorza A, et al. High shear stress relates to intraplaque haemorrhage in asymptomatic carotid plaques[J]. Atherosclerosis, 2016, 251: 348-354.

[17] Chen PY, Qin L, Li G, et al. Endothelial TGF- β signalling drives vascular inflammation and atherosclerosis[J]. Nat Metab, 2019, 1(9): 912-926.

(收稿日期: 2024-05-29)

(校对编辑: 江丽华)