

综述

颈动脉粥样硬化斑块溃疡的临床意义及影像学研究进展*

史伊¹ 李俊林^{2,*}

1.内蒙古医科大学研究生院

(内蒙古呼和浩特 010110)

2.内蒙古自治区人民医院影像医学科

(内蒙古呼和浩特 010017)

【摘要】颈动脉粥样硬化斑块(carotid atherosclerotic plaque, CAP)形成是缺血性脑卒中的主要原因之一,越来越多的证据表明CAP特征如斑块内部成分及表面形态是导致卒中的重要因素。斑块表面根据其特征可分为光滑、不规则及溃疡,其中斑块表面溃疡形成是导致斑块易损性的直接因素,能使一部分斑块内成分直接接触循环血液,可能会导致后续脑血管事件的发生,其发病机制涉及多种因素。本文就CAP表面溃疡的临床意义、不同的影像检查技术评估CAP表面溃疡的研究进展进行综述。

【关键词】颈动脉粥样硬化斑块; 斑块溃疡; 血流动力学; 磁共振成像; 影像学

【中图分类号】R445; R743.3

【文献标识码】A

【基金项目】内蒙古自治区科技计划项目

(2020GG0106);

内蒙古自治区自然科学基金

(2023MS08047)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.05.058

The Clinical Significance and Imaging Research Progress of Carotid Atherosclerotic Plaque Ulcer*

SHI Yi¹, LI Jun-lin^{2,*}

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, Inner Mongolia, China

2. Department of Imaging Medical, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia, China

ABSTRACT

The development of carotid atherosclerotic plaque (CAP) is a primary contributor to ischemic stroke, and there is mounting evidence suggesting that characteristics of CAP such as plaque composition and surface morphology are significant factors in stroke. Plaque can be categorized into three types based on its characteristics: smooth surface, irregular surface, and ulceration. The formation of plaque surface ulceration is a direct contributor to plaque vulnerability, allowing some of the plaque's components to directly contact the bloodstream. This may result in the subsequent development of cerebrovascular events. The pathogenesis of this condition involves a multitude of factors. This article examines the clinical implications of CAP surface ulceration and evaluates the advancements in various imaging techniques for assessing CAP surface ulceration.

Keywords: Carotid Atherosclerotic Plaque; Plaque Ulcers; Hemodynamics; Magnetic Resonance Imaging; Radiomics

脑血管疾病是全球发病率和死亡率居高不下的主要原因,其中脑卒中是全球第二大常见死因^[1],在我国,脑卒中是成人致死、致残的首位病因,具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率、高经济负担五大特点^[2]。缺血性脑卒中的主要发病原因是动脉粥样硬化斑块破裂^[3]。长久以来,颈动脉管腔狭窄的程度被认为是衡量动脉粥样硬化疾病严重程度的传统指标。然而,最近的研究发现,仅凭该标准可能无法准确评估脆弱斑块相关不良事件的风险,颈动脉斑块溃疡被认为是既往斑块破裂和未来可能发生脑血管事件的显著指标^[4]。需要对颈动脉斑块表面形态、局部区域的血流动力学参数状况、组成成分和生物学特性的进行整体评估^[5],有助于风险分层,为临床尽早干预提供可靠影像学参考,从而减少患病率及死亡率,减轻家庭负担,具有重要的社会意义。

1 颈动脉粥样硬化斑块溃疡的临床意义

1.1 颈动脉斑块溃疡定义及分类 在组织学上斑块溃疡被定义为长度和宽度均大于1mm的内膜缺损^[6],使斑块坏死核心暴露于循环之中。其中溃疡的颈部和底部在形状和大小方面差异很大,早期的一项研究^[7]按照溃疡具体形状分为不同的类型:溃疡垂直于管腔,两侧平行(I a型)或会聚(I b型);II型:颈部狭窄的溃疡(呈“蘑菇形”);溃疡主体指向远端、与血流方向一致(III型)或主体部分指向近端、与血流方向相反(IV型)。或者,颈动脉溃疡可根据其在斑块表面的位置以及与最大狭窄点的关系分为三种类型:近端-最大狭窄点、位于最大狭窄点、最大狭窄点-远段。

1.2 颈动脉斑块溃疡的组织病理学意义 颈动脉斑块表面溃疡是指斑块管腔表面的凹陷、裂缝或糜烂,使一部分斑块内成分直接接触循环血液,其发病机制涉及多种因素,包括炎症细胞的积累、巨噬细胞释放的蛋白水解酶和局部血流动力学因素^[8]。溃疡斑块更易使新生血管形成,并可能引起炎症。斑块溃疡或纤维帽不连续性可能会诱导更多的炎症细胞浸润到斑块中,从而进一步削弱纤维帽并最终导致斑块破裂^[9]。陈艳等人^[10]认为血清总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇是颈动脉溃疡斑块形成的重要危险因素。张芳等人^[11]经过研究认为斑块内出血(IPH)对斑块稳定性具有重要的作用,IPH增多后粥样硬化斑块的内容物不断增加,使纤维帽的张力随之增加,后在血流冲击下纤维帽损伤破裂,暴露斑块内促凝物质,导致脑缺血事件风险增加。Qiao等人^[12]在研究中利用MRI动态监测溃疡斑块的后续发展过程,发现部分病例在诊断出颈动脉斑块溃疡的数月后会愈合,愈合的斑块主要覆盖着I型和III型胶原蛋白。其他研究者^[13]对溃疡斑块进行前瞻性监测已超过一年,绝大多数斑块(76.5%)保持不变,23.5%的溃疡消退,5.8%的溃疡进展。证实了颈动脉斑块表面一旦出现不规则或溃疡则会持续很长时间,仍然是血栓栓塞和相关神经症状的高危因素。

1.3 颈动脉斑块溃疡的血流动力学 目前,基于医学图像的计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)的数值模拟是一个较新颖而且重要的研究手段^[5],因为其可以模拟复杂血管内部结构中的血流状态,包括血流的变化、壁面切应力、壁面切应力梯度、震荡剪切系数等血流动力学参数在心动周期不同时相的变化。主要是利用临床影像资料重

【第一作者】史伊,女,住院医师,主要研究方向:心脑血管的影像诊断。E-mail: 634359913@qq.com

【通讯作者】李俊林,男,主任医师,主要研究方向:神经及心脑血管的影像诊断。E-mail: grefor@163.com

建出来的模型及测量的血流速度数据进行颈动脉血流动力学数值模拟,观察正常及狭窄血管中的血流动力学参数的变化以及对动脉粥样硬化斑块的沉积和生长的影响,分析其在斑块形成、发展进而破裂形成溃疡的过程的作用。

Megan Cummins等人^[14]研究了溃疡斑块在狭窄血管中的血流模式和作用力,同时将溃烂的血管与可能的溃烂前的对应血管进行比较,发现位于狭窄喉部的近端在溃疡前的压力最高,与溃疡的位置相对应,这表明斑块破裂可能与血流压力有关。每一次心跳的高压循环可能会机械地对斑块表面释放压力,或者改变细胞行为以削弱斑块表面,导致斑块的破裂。付雨林^[5]对7例带有溃疡斑块的颈动脉进行了CFD的数值模拟分析,认为单一溃疡下游的高壁面剪切应力及溃疡区域的高壁面切应力梯度会造成溃疡斑块的进一步破裂,继而形成血栓并在血流作用下在较狭窄处栓塞引发中风。

1.4 颈动脉斑块溃疡与脑缺血事件的相关性 首次提及颈动脉溃疡斑块与TIA(transient ischemic attack-短暂性脑缺血发作)的关系是在1968年发表的一篇文章中所描述的^[15],患者在进行颈动脉内膜剥脱手术切除溃疡斑块之后,同侧的神经系统症状得到明显的缓解。Fisher等人^[16]在分析170名无症状颈动脉粥样硬化的患者和71名有脑缺血症状并切除颈动脉斑块患者后发现,溃疡在有症状的患者中更为常见,而血栓则与同侧症状和斑块溃疡有关,狭窄程度只是引起卒中风险增加的一部分因素,颈动脉斑块表面出现不规则或溃疡在其中也发挥着重要的作用。Brinjikji等人^[17]的研究表明,与颈动脉管腔呈70%狭窄但并无临床症状且斑块纤维帽厚的患者相比,轻度狭窄但有溃疡斑块的患者可能从血运重建手术中获益更多。鲁强等人^[18]在通过观察多层螺旋CT血管成像评估脑梗塞性颈动脉斑块性质中发现,梗死组斑块不规则发生率、溃疡斑块发生率和环征阳性斑块发生率均高于对照组。

2 评估颈动脉粥样硬化斑块溃疡的影像技术手段

评估颈动脉斑块表面形态几乎可以用所有成像方式进行,包括超声(US)、对比增强超声(CEUS)、计算机断层摄影血管造影(CTA)、磁共振血管造影(MRA)和传统的血管造影方法(DSA),还有近年来热门的新兴多学科研究领域的影像组学及深度学习。这些技术在识别颈动脉斑块表面特征方面显示出不同程度的诊断准确性。

2.1 超声(US, ultrasound) 超声(US)因其检查快、无辐射暴露、成本低、可用性高、简单、无创等特点而广泛应用,US可以识别颈动脉狭窄的范围和程度,以及斑块的形状和性质^[19]。早期的研究发现^[20],US的准确性随着狭窄程度的增加而降低,在诊断狭窄率<50%的斑块溃疡较敏感,但与组织学相关性较差,可能的原因是观察者内对溃疡的诊断标准非常主观造成一致性较低。US的另一个局限性是不能准确评估高度钙化的斑块,这些斑块会产生声学阴影,从而减少了病变的可视化。

对比增强超声(CEUS)具有较高的空间和时间分辨率,使用微泡造影剂已被证明可以提高准确性,使得CEUS在检测斑块表面形态特征具有更高的灵敏度和诊断准确性^[21]。在Kate等人^[22]的研究中,CEUS检测到的溃疡比CTA多,尤其是小溃疡,但需要注意CEUS应用的安全性,包括微气泡引起的毒性、微栓塞和惯性空化。

另一种可用于评估颈动脉斑块表面形态的影像技术是血管内超声(IVUS, ccnd)。IVUS的优点是出色的空间分辨率,它利用安装在导管顶端的微型超声探头,可以实时显示血管图像,能清晰显示管壁结构包括管腔厚度、管腔大小和形状,准确描绘斑块表面形态^[23]。但是需要强调的是,IVUS是侵入性的,仅在通过颈动脉支架置入治疗的特定病例中进行,因此没有可靠的病理相关性。

2.2 数字减影血管造影(DSA, digital subtraction angiography) DSA是一种用于放射诊断和介入治疗的成像技术,通常是经股动脉

穿刺并注射造影剂,通过减影、增强和再成像过程获得清晰的纯血管影像,可以实时地显现血管影以方便进行病灶定位、诊断及手术操作。通常DSA被认为是评估血管性疾病的金标准,但是这种手术的侵入性增加了产生栓子的风险,可能会导致随后的脑血管事件^[8]。同时在以手术观察为参考的DSA检测到的溃疡准确性较低(敏感性46%,特异性74%),假阳性和假阴性率都很高,而且依赖于操作者^[24]。目前,传统的血管造影术通常只有在不同的成像方式所导致的结果不一致或需要血管内治疗(颈动脉支架植入术)时才能发挥作用。因此,在定量定性评价颈动脉狭窄程度或评价斑块表面形态等方面,有创且具有风险的传统动脉造影技术逐渐被无创、风险较小的颈动脉成像技术所取代^[25]。

2.3 计算机断层扫描血管造影(CTA, computed tomographic angiography) CTA可以评估斑块形态和成分以及管腔情况,结合半自动图像分析程序,CTA可以很好地描述易损斑块的一般参数(总体积、直径和狭窄面积)和易感斑块的典型特征,从而识别易损斑块,甚至量化斑块的进展或康复^[26]。用于斑块表征的两种主要CT血管造影技术是多排计算机断层扫描血管造影(MDCTA)和双源计算机断层扫描血管造影(DSCTA)。MDCTA的优点是可以进行MPR多平面重建,全方位评估颈动脉斑块的形态,具有高空间和对比度分辨率,在评估斑块表面形态的敏感性和特异性远高于90%,同时观察者间检测识别斑块表面存在溃疡的一致性非常高。但是MDCTA也有局限性,主要包括来自密集钙化斑块产生的光束硬化伪影^[27]。双源CT断层扫描(DSCT)可以弥补这一局限性,DSCT使用两种不同的X射线能量(80 kV和120 kV)在组织中展现不同的密度差,分离高密度钙化和对比增强管腔,在评估致密钙化颈动脉狭窄方面显示出优势,从而实现潜在的组织分化和高级后处理,使斑块表面特征显示更清晰^[22]。CTA的缺点是需要暴露在电离辐射之下,并且在一些肾功能较差的患者中禁忌使用造影剂。

2.4 磁共振成像技术(MRI, magnetic resonance imaging) 磁共振成像的优点是在于可以在单次检查中获得颈动脉斑块的形态学和功能特征,这些特征有助于对斑块脆弱性进行全面评估。磁共振血管造影(MRA, magnetic resonance angiography)最常见的方法是时间飞跃法(TOF, time of flight),它依赖于血管腔内流动血液的高MR成像信号来产生血管对比,MRA的最大优势之一是图像可以在采集后重新格式化为任何方向以便于观察^[8]。Etesami等人^[28]在研究中对比了3D-TOF和CE-MRA序列检测颈动脉斑块溃疡的准确性,发现后者在颈动脉斑块中检测到的溃疡多于前者,TOF-MRA的溃疡检测取决于溃疡的方向、相对于狭窄的位置和颈部深度比的影响。CE-MRA是一种用于血管成像的MR成像技术,它利用静脉内给予的顺磁造影剂(即钆螯合物)来缩短血液的T1弛豫时间,从而提供与背景组织的出色对比度。由于图像不再依赖于血液的流入,因此CE-MRA可在短时间内产生高质量的图像,并可能减少与TOF-MRA相关的一些缺点。并且CE-MRA在狭窄分级和斑块形态特征方面优于MDCTA。

高分辨率磁共振成像(HR-MRI, high-resolution magnetic resonance)是一种非侵入性诊断工具,已成为评估脑血管疾病的一种有前途的技术^[29]。HR-MRI成像作为传统血管成像的补充和优化,与其他传统影像学检查相比,HR-MRI因其优异的软组织成像和多模态成像,已成为无创评估脆弱颈动脉斑块的最佳技术,并识别常规影像学方法无法看到的斑块内部特征,并且扫描结果与颈动脉斑块病理组织学结果之间具有良好的相关性。Underhill在其研究^[30]中发现富含脂质的坏死核心(LRNC)的体积可以影响斑块表面破坏程度,LRNC占据的壁体积比例是预测新表面破坏的最强分类器。同时也证明了HR-MRI在斑块进展机制的前瞻性研究中的价值,其在探索未来缺血事件的原因以及为临床提供积极的预防性药物治疗之中所起到的作用更是不容忽视。但是HR-MRI扫描对患者配合度要求高,扫描序列及参数尚未统一、扫描时间长也

是其存在的问题。

2.5 影像组学(Radiomics) 影像组学是近年来快速发展的新兴多学科研究领域,融合了数字成像信息、统计学、人工智能、机器学习和深度学习方法,是一种从医学图像中快速提取大量可量化特征的过程,将数字医学图像转换为可提取的高维数据,可以提供肉眼无法区分的信息^[31]。影像组学的主要步骤包括:影像图像的获取、感兴趣区的划分、特征数据的提取和选择、构建预测模型。陈超等人^[32]通过构建模型评估了斑块特征和临床危险因素与脑缺血症状的相关性,最终发现斑块溃疡是脑缺血症状的独立预测因子,斑块溃疡使同侧脑缺血事件的风险增加2.2倍。同时影像组学还有其局限性,主要问题是针对影像组学特征的稳健性,目前的研究都是基于回顾性小样本、单中心研究,未来还需要多中心和更大的数据集来评估模型的预测性能。其次是影像组学不是做出临床决策的唯一决定因素,斑块的影像组学特征和传统影像学表现在识别高危颈动脉斑块方面是相辅相成的,只有将两者相结合才能准确把握颈动脉斑块特征从而产生准确并可靠的临床决策。

3 总结与展望

综上所述,尽管过去几十年来在了解颈动脉粥样硬化在缺血性脑卒中的作用方面取得了重大进展,但从临床角度来看,全面评估患者是否具有缺血性脑卒中的高风险性仍存在困难,既往的研究主要注重颈动脉的狭窄程度及斑块的内部特征,但是斑块表面是否存在溃疡也是一项不可忽视的内容。随着影像技术的不断发展,选择诊断率高且无创的方法识别这些特征,有助于卒中风险分层,对患者实施早期血运重建或积极的药物治疗,并在治疗过程中监测斑块是否进展或消退,可提高个体化诊断,为治疗提供新思路。

参考文献

- [1] DIENER H C, HANKEY G J. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage: JACC focus seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(15): 1804-1818.
- [2] 《中国脑卒中防治报告2021》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20(11): 783-793.
- [3] Correction to: heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(2): e33.
- [4] BALLOUT A A, LIEBESKIND D S. Recurrent stroke risk in intracranial atherosclerotic disease[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1001609.
- [5] 付雨林. 颈动脉溃疡斑块破裂的血流动力学机理的数值模拟研究[D]. 北京工业大学, 2016.
- [6] RAFAILIDIS V, CHRYSOGONIDIS I, TEGOS T, et al. Imaging of the ulcerated carotid atherosclerotic plaque: a review of the literature[J]. *Insights Imaging*, 2017, 8(2): 213-225.
- [7] LOVETT J K, GALLAGHER P J, HANDS L J, et al. Histological correlates of carotid plaque surface morphology on lumen contrast imaging[J]. *Circulation*, 2004, 110(15): 2190-2197.
- [8] YUAN J, USMAN A, DAS T, et al. Imaging carotid atherosclerosis plaque ulceration: comparison of advanced imaging modalities and recent developments[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(4): 664-671.
- [9] RAFAILIDIS V, CHRYSOGONIDIS I, GRISAN E, et al. Does quantification of carotid plaque surface irregularities better detect symptomatic plaques compared to the subjective classification? [J]. *J Ultrasound Med*, 2019, 38(12): 3163-3171.
- [10] 陈艳, 羊文娟. 颈动脉粥样硬化患者溃疡斑块形成相关影响因素分析[J]. *中国医药科学*, 2023, 13(03): 197-200.
- [11] 张芳, 刘四斌, 谢中凯. MR-VWI技术评价症状性颈动脉斑块易损特征的价值观察[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21(10): 56-59.
- [12] QIAO Y, FARBER A, SEMAAN E, et al. Images in cardiovascular medicine. Healing of an asymptomatic carotid plaque ulceration[J]. *Circulation*, 2008, 118(10): e147- e148.

- [13] SCHMINKE U, MOTSCH L, HILKER L, et al. Three-dimensional ultrasound observation of carotid artery plaque ulceration[J]. *Stroke*, 2000, 31(7): 1651-1655.
- [14] CUMMINS M, ROSSMANN J S. Hemodynamics of ulcerated plaques: before and after[J]. *J Biomech Eng*, 2010, 132(10): 104503.
- [15] MOORE W S, HALL A D. Ulcerated atheroma of the carotid artery. A cause of transient cerebral ischemia[J]. *Am J Surg*, 1968, 116(2): 237-242.
- [16] FISHER M, PAGANINI-HILL A, MARTIN A, et al. Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis[J]. *Stroke*, 2005, 36(2): 253-257.
- [17] BRINJIKJI W, HUSTON J, 3RD, RABINSTEIN A A, et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(1): 27-42.
- [18] 鲁强, 杨瑞山, 王可. CTA对脑梗塞性颈内动脉斑块性质的评价[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21(5): 18-20.
- [19] HUANG Y, LIU Q, XU J, et al. Contrast-enhanced ultrasound perfusion patterns and serum lipid signatures of vulnerable carotid artery plaque in predicting stroke: a cohort study of carotid stenosis in Chinese patients[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2020, 75(3): 349-359.
- [20] SNOW M, BEN-SASSI A, WINTER R K, et al. Can carotid ultrasound predict plaque histopathology? [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2007, 48(3): 299-303.
- [21] ALEXANDRATOU M, PAPACHRISTODOULOU A, LI X, et al. Advances in noninvasive carotid wall imaging with ultrasound: a narrative review[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(20).
- [22] TEN KATE G L, VAN DIJK A C, VAN DEN OORD S C, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound for detection of carotid plaque ulceration in patients with symptomatic carotid atherosclerosis[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(2): 292-298.
- [23] DEMBO T, TANAHASHI N. Recurring extracranial internal carotid artery vasospasm detected by intravascular ultrasound[J]. *Intern Med*, 2012, 51(10): 1249-1453.
- [24] DE WEERT T T, CRETIER S, GROEN H C, et al. Atherosclerotic plaque surface morphology in the carotid bifurcation assessed with multidetector computed tomography angiography[J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1334-1340.
- [25] 郑凯舰. CTA评估颈动脉斑块表面溃疡与组织学相关性研究[D]. 青岛大学, 2023.
- [26] CHRENCIK M T, KHAN A A, LUTHER L, et al. Quantitative assessment of carotid plaque morphology (geometry and tissue composition) using computed tomography angiography[J]. *J Vasc Surg*, 2019, 70(3): 858-868.
- [27] SABA L, MALLARINI G. Carotid plaque enhancement and symptom correlations: an evaluation by using multidetector row CT angiography[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(10): 1919-1925.
- [28] ETESAMI M, HOI Y, STEINMAN D A, et al. Comparison of carotid plaque ulcer detection using contrast-enhanced and time-of-flight MRA techniques[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(1): 177-184.
- [29] LI X, LIU C, ZHU L, et al. The role of high-resolution magnetic resonance imaging in cerebrovascular disease: a narrative review[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(4).
- [30] UNDERHILL H R, YUAN C, YARNYKH V L, et al. Predictors of surface disruption with MR imaging in asymptomatic carotid artery stenosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(3): 487-493.
- [31] HAN N, HU W, MA Y, et al. A clinical-radiomics combined model based on carotid atherosclerotic plaque for prediction of ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1343423.
- [32] CHEN C, TANG W, CHEN Y, et al. Computed tomography angiography-based radiomics model to identify high-risk carotid plaques[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13(9): 6089-6104.

(收稿日期: 2024-05-11)

(校对编辑: 姚丽娜)