

缺血性脑血管病患者颈内动脉狭窄程度的观察

石怀银¹, 韦立新¹, 周定标²

(中国人民解放军总医院 1. 病理科, 2. 神经外科; 北京市 100853)

[关键词] 神经病学; 脑血管病患者颈内动脉狭窄程度; 计算机图象分析; 动脉粥样硬化/病理; 颈动脉; 狭窄; 定量

[摘要] 通过尸检材料对缺血性脑血管病患者颈内动脉进行研究, 探讨颈内动脉狭窄程度和斑块内脂质含量与缺血性脑血管病发生的关系。10 例脑血管病病人生前均有缺血性脑血管病病史, 死后尸检将颈内动脉颅外段完整剥离, 固定后每隔 4 mm 取材并切片, 然后光镜观察并通过计算机图象分析测定管腔的横截面积和斑块内脂质坏死中心的面积。10 例对照组病人生前均无缺血性脑血管病病史, 研究方法和测量指标同上。结果发现, 10 例缺血性脑血管病颈内动脉共 151 个组织块中, 管腔最大横截面积为 6.2 mm^2 , 最小为 3.2 mm^2 , 平均为 $4.7 \pm 0.3 \text{ mm}^2$ 。而对照组 134 个组织块中, 管腔最大横截面积为 6.5 mm^2 , 最小面积为 3.6 mm^2 , 平均 $4.8 \pm 0.4 \text{ mm}^2$, 两组比较无显著性差异。斑块内脂质坏死中心的平均面积在有症状组和对照组分别为 $3.4 \pm 0.4 \text{ mm}^2$ 和 $1.8 \pm 0.2 \text{ mm}^2$, 差异显著 ($P < 0.01$)。另外, 有症状组 11 个斑块表面可见血栓, 而对照组无血栓形成。结果表明: 缺血性脑血管病患者颈内动脉狭窄程度与对照组比较无明显差别, 但斑块内脂质坏死中心却明显比对照组大, 提示狭窄程度可能并非脑缺血症状的主要原因。斑块脂质坏死中心的大小可能起重要作用。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The Observation of Stenosis of Inner Carotid Artery in Patients with Cerebral Ischaemia

SHI Huai Yin¹, WEI Li Xin¹, and ZHOU Ding Biao²

(1. Department of Pathology, 2. Department of Surgery, The Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[KEY WORDS] Cerebral Ischemia; Atherosclerosis; Pathology; Carotid; Stenosis; Morphometry

[ABSTRACT] **Aim** To demonstrate the relationship between stenosis degree as well as plaque morphology and cerebral ischemia. **Methods** The inner carotid arteries of 10 patients with cerebral ischemia before death were removed en block in autopsy. After fixation, the arteries were serially cut into blocks in an interval of 4 mm and HE sections were made from every block. The HE sections were microscopically observed and the lumen area and lipid core area were measured through computer image analysis system. 10 control cases without cerebral ischemia before death were also studied, the study method and measured parameters were similar to the cerebral ischemia groups. **Results** Among the total 151 blocks in cerebral ischemia group, the lumen area was 6.2 mm^2 in maximum and 3.2 mm^2 in minimum, the average was $4.7 \pm 0.3 \text{ mm}^2$. In control group, the maximum and minimum lumen area was 6.5 and 3.6 mm^2 , with an average of $4.8 \pm 0.4 \text{ mm}^2$. There was no significant difference between the two groups. While the average lipid core area in cerebral ischemia group and control group was 3.4 ± 0.4 and $1.8 \pm 0.2 \text{ mm}^2$ respectively. The difference was significant ($P < 0.01$). In addition, 11 thrombi were found in the cerebral ischemia group, but no thrombus was found in the control group. **Conclusion** there was no significant difference of stenosis between cerebral ischemia and control groups, but the lipid core area in cerebral ischemia group was larger than that of control group. The stenosis degree may not take a more great role in the occurrence of cerebral ischemia than the lipid core size does.

颈内动脉和冠状动脉粥样硬化是缺血性心脑血管病的重要原因之一。早期认为动脉的狭窄程度在心脑血管病中起决定作用, 但近年的研究发现斑块的形态与缺血性心脑血管病可能有更密切的关系^[1-3]。动脉粥样硬化斑块分为稳定性和不稳定性,

当不稳定性斑块破裂后, 由于表面粗糙和粥样物质的暴露而继发血栓, 导致缺血性脑血管病和心肌梗死的发生。不稳定斑块之所以容易破裂是因为斑块内脂质坏死中心较大, 表面的纤维帽较薄, 而且富含炎症细胞, 这些炎症细胞会释放一些蛋白溶解因子, 降解胶原成分, 使纤维帽厚度进一步减少, 当纤维帽薄到一定程度后就会破裂^[4]。那么缺血性脑血管病与狭窄程度究竟有多大关系, 相关组织学研究很少, 通过尸检材料进行的研究未见报道。

[收稿日期] 2003-04-10

[修回日期] 2003-07-24

[作者简介] 石怀银, 男, 1966 年出生, 山东省聊城市人, 硕士, 副主任医师, 副教授, 研究方向为心脑血管病理和肿瘤病理, 联系电话 010-66939726, E-mail 为 shihuaiyin@sina.com。韦立新, 男, 1957 年出生, 河南省新乡市人, 病理学主任医师, 教授, 硕士研究生导师。周定标, 男, 1945 年出生, 神经外科主任医师, 教授, 博士研究生导师。

1 材料和方法

1.1 病例选择

缺血性脑血管病患者 10 例, 年龄最大 72 岁, 最小 62 岁, 平均 66.5 ± 7.5 岁。其中男性 8 例, 女性 2 例。病人死亡前均有缺血性脑血管病病史, 其中 6 例为短暂性脑缺血病人, 4 例为脑梗塞患者, CT 显示明显的脑梗死灶和肢体运动障碍。该 10 例病人均有高血压病史。对照组病人年龄与缺血性脑血管病组相似, 最大 70 岁, 最小 62 岁, 平均年龄 65.4 ± 8.5 岁。其中男性 7 例, 女性 3 例。10 例对照病人也均有高血压病史, 死于老年多器官衰竭或心肌梗死。但对照组病人中生前均无 TIA 等缺血性脑血管病症状。

1.2 组织和切片处理

死亡病人于死后 24 h 内尸体解剖, 尸检时剥离颈内动脉的颅外段。颈内动脉剥离后经福尔马林固定, 每隔 4 毫米取材, 组织块经常规脱水、包埋后作 HE 切片, 光镜观察, 并通过计算机图象分析系统(同

济医科大学清平影像工程公司 MPIAS-500) 采集图片测定管腔的横截面积和斑块的脂质坏死中心面积。显微镜下采取图象需要同一放大倍数。面积单位为 mm^2 , 横截面积的平均数代表动脉的狭窄程度, 而斑块内脂质坏死中心大小反映斑块的性质。

1.3 数据统计

测定数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组数据之间的比较采用方差检验。 $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 颈内动脉管腔狭窄程度的对比观察

颈内动脉管腔狭窄程度通过计算机图象分析系统进行标记并测定其面积(图 1, Figure 1)。缺血性脑血管病组共 151 个组织块中, 血管腔最大腔截面积为 6.2 mm^2 , 最小为 3.2 mm^2 , 平均为 $4.7 \pm 0.3 \text{ mm}^2$, 而对照组颈内动脉管腔截面积最大为 6.5 mm^2 , 最小面积为 3.6 mm^2 , 平均 $4.8 \pm 0.4 \text{ mm}^2$, 两组之间比较无显著性差异($P > 0.05$)。

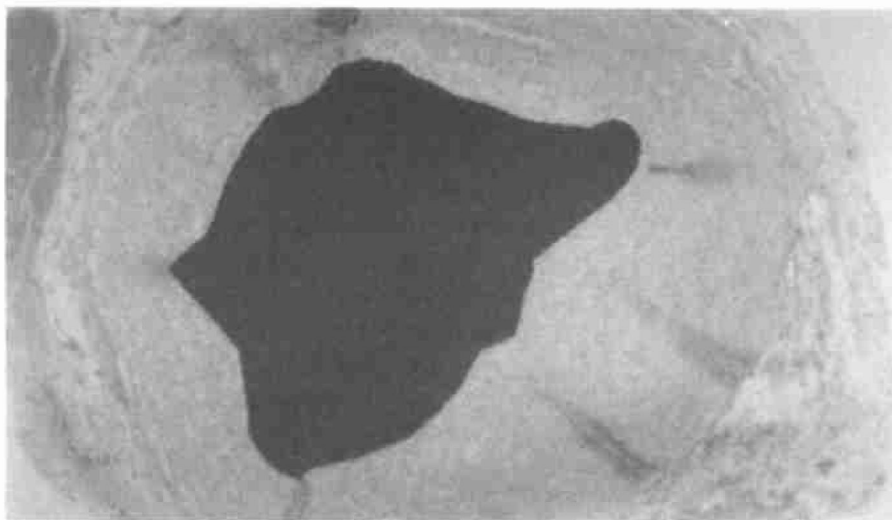


图 1. 通过计算机图象分析系统对动脉管腔(深色部分)进行标识并测定面积

Figure 1. The artery lumen area was demarcated and measured by image analysis system

2.2 斑块内脂质坏死中心大小的比较

缺血性脑血管病组颈内动脉共 151 个取材块中, 62 块未见脂质坏死中心, 斑块主要由透明变性的胶原纤维组织组成, 89 块可见脂质坏死中心(图 2, Figure 2), 面积最大 5.6 mm^2 , 最小 1.6 mm^2 , 平均 $3.4 \pm 0.4 \text{ mm}^2$, 而对照组所有取材块中, 64 块未见有任何脂质坏死中心, 70 块有坏死中心, 面积最大 4.2 mm^2 , 最小为 1.3 mm^2 , 平均为 $1.8 \pm 0.2 \text{ mm}^2$, 两组间比较有显著差别($P < 0.01$)。

2.3 颈内动脉斑块破裂和血栓形成

缺血性脑血管病组 151 个组织块中, 15 块可见

斑块表面糜烂形成或者破裂, 占 9.93%; 而对照组 134 个组织块中仅 8 块可见表面粗糙, 未见糜烂或者破裂。另外, 缺血性脑血管病组 11 个斑块表面可见血栓, 这些伴有血栓的斑块表面均有糜烂或者破裂。对照组病例未见血栓形成。

3 讨论

缺血性脑血管病的主要原因为脑血管栓塞及动脉血栓形成。脑血管血栓形成与动脉粥样硬化程度有关。以往认为, 动脉粥样硬化程度越重, 管腔狭

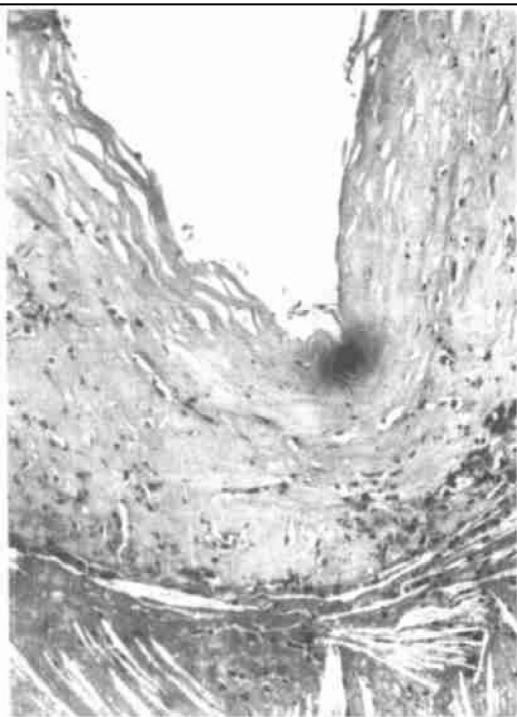


图 2. 颈动脉粥样硬化斑块显微照像 (HE 染色, $\times 100$).

可见, 斑块内含有较多的粥样坏死物, 表面纤维帽由薄的纤维结缔组织构成

Figure 2. The plaque contain much lipid material and have a thin superficial fibrous cap (HE 100)

窄越明显, 则越容易形成血栓并导致缺血性脑血管病症状的发生。但近年的研究表明: 动脉狭窄程度可能并非脑卒中的主要因素, 缺血性脑血管病与斑块的结构密切相关。动脉粥样硬化斑块可分为两类, 即稳定斑块和不稳定斑块。不稳定斑块指斑块内脂质中心较大或者脂质中心靠近管腔表面, 有一个薄的纤维帽, 而且纤维帽中富于巨噬细胞和 T 淋巴细胞。这些巨噬细胞能分泌一些蛋白溶解酶类 (如基质金属蛋白酶), 溶解纤维帽中的胶原等基质成分而使纤维帽逐渐变薄, 直至斑块发生溃疡、糜烂甚至破裂。斑块破裂后由于表面粗糙和一些促凝血物质的暴露而导致血栓形成, 血栓和血栓脱落形成的栓子堵塞血管腔后引起缺血性脑血管病或脑卒中的发生^[5,6]。在对冠状动脉的研究中, 发现急性心肌梗死患者冠状动脉狭窄程度和稳定性心绞痛病人无显著差异, 甚至狭窄程度比稳定性心绞痛程度还轻, 说明冠状动脉狭窄程度并非急性冠心事件的主要原

因^[7]。近年来对缺血性脑血管病患者颈内动脉斑块的病理研究也很多, 但主要是对一些外科切除标本的研究, 有的还对比分析了有症状和无症状患者颈内动脉斑块脂质的大小、纤维帽厚度、斑块破裂和血栓形成情况, 发现有症状组斑块破裂、血栓形成均多于无症状组^[8-10]。文献中有关两组颈内动脉狭窄程度的组织学对比研究很少, 多数是通过超声检查来确定管腔大小并通过测定内中膜厚度来反应动脉粥样硬化程度^[11]。通过尸检材料进行的研究还未见到, 这主要与尸检病例少有关。我们通过尸检材料, 完整切除颈内动脉的颅外段, 系统测量了缺血性脑血管病患者颈内动脉的狭窄程度, 并与无症状组进行对比研究, 发现有症状组和无症状组并无显著差异, 而代表斑块不稳定程度的脂质坏死中心大小却有显著差异。而且, 缺血性脑血管病组颈内动脉内血栓检出率明显高于无症状组。上述结果进一步说明与缺血性脑血管病发生密切相关的主要因素是斑块的性质, 而非狭窄程度。

[参考文献]

- [1] Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Davis JW, et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation*, 2002, **105** (2): 181-185
- [2] Avril G, Batt M, Guidoin R, Marois M, Hasserr-Khodja R, Daume B, et al. Carotid endarterectomy plaques: correlations of clinical and anatomical findings. *Ann Vasc Surg*, 1991, **5** (1): 50-54
- [3] Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Crowther M, Jones L, Bell PR, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. *Stroke*, 2000, **31** (1): 40-47
- [4] 石怀银, 韦立新, 余铭鹏. 冠状动脉斑块中炎细胞及平滑肌细胞含量对斑块稳定性的影响. *中华病理学杂志*, 1999, **28** (3): 256-258
- [5] Golledge J, Greenhalph R, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke*, 2000, **31** (3): 774-781
- [6] Mason DP, Kenagy RD, Hasenstab D, Bowerr-Pope DF, Seifert RA, Coats S, et al. Matrix metalloproteinase-9 overexpression enhances vascular smooth muscle cell migration and alters remodeling in the injured rat carotid artery. *Circ Res*, 1999, **85** (12): 1 179-185
- [7] 石怀银, 韦立新, 郭爱桃. 稳定性心绞痛及急性心肌梗死冠状动脉斑块形态及狭窄程度的对比观察. *中华心血管病杂志*, 2000, **28** (6): 420-422
- [8] Spence JD, Tamayo A, DiCicco M. Unstable carotid plaque. *CMAJ*, 2002, **166** (9): 1 189-193
- [9] Hatsukami TS, Ferguson MS, Beach KW, Gordon D, Detmer P, Burns, et al. Carotid plaque morphology and clinical events. *Stroke*, 1997, **28** (1): 95-100
- [10] Golledge J, Cuming R, Ellis M, Davies AH, Greenhalph RM. Carotid plaque characteristics and presenting symptom. *Br J Surg*, 1997, **84** (12): 1 697-701
- [11] 许竹梅, 赵水平, 范平. 超声测量颈动脉内膜中膜厚度与颈动脉斑块的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (2): 165-168

(此文编辑 朱雯霞, 胡必利)