

脑梗死患者颈动脉斑块及其稳定性

郭毅, 周志斌, 李富康, 马可夫, 王晓萍

(暨南大学附属第二医院神经内科, 广东省深圳市 518020)

[关键词] 神经病学; 脑梗死患者颈动脉斑块病变特点; 彩色多普勒超声; 颈动脉粥样斑块; 脑梗死; 基质金属蛋白酶9

[摘要] 探讨脑梗死患者颈动脉粥样硬化病变特点及其与脑梗死之间的关系, 寻找不稳定性颈动脉斑块的血清标志物。通过对120例定位于颈内动脉系统的动脉粥样硬化性脑梗死患者进行颈动脉超声检查, 根据颈动脉超声结果分为软斑组、硬斑组和无斑块组, 对符合入选标准的84例患者于入院3周后, 用酶联免疫吸附测定法测定血清基质金属蛋白酶9水平。结果发现, 颈动脉粥样硬化斑块检出率为72.5% (87例), 颈动脉重度狭窄发生率为4.17%。梗死侧颈动脉软斑发生率(32.9%)高于非梗死侧(16.9%), 软斑组和硬斑组基质金属蛋白酶9水平均明显高于无斑块组, 而软斑组基质金属蛋白酶9水平又高于硬斑组($P < 0.05$)。结果提示, 缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化病变特点可能以斑块居多, 而重度狭窄发生率较低, 软斑为脑梗死重要危险因素, 基质金属蛋白酶9可能是不稳定性粥样斑块的一个潜在的血清标志物。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Carotid Plaques and Its Stability in Cerebral Infarction Patients

GUO Yi, ZHOU Zhi Bin, LI Fu Kang, MA Ke Fu, and WANG Xiao Ping

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Jinan University, Shenzhen 518020, China)

[KEY WORDS] Carotid Atherosclerosis Plaque; Cerebral Infarction; Matrix Metalloproteinases-9; Ultrasonography; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

[ABSTRACT] **Aim** To assess the character of carotid atherosclerosis in patients with cerebral infarction and the relationship with serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). **Methods** The duplex ultrasonography was performed in the carotid arteries of all the 120 patients with cerebral infarction located in arteriae carotis interna system. 84 patients were included and were divided into soft plaque group, hard plaque group and nonplaque group. Serum MMP-9 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay in blood samples obtained 3 weeks later after hospitalization. **Results** Carotid plaques were found in 87 (72.5%) patients, the prevalence of severe lumen stenosis was 4.17%. The incidence of soft plaque in the side of cerebral infarction were higher than that of non-infarction. Serum MMP-9 levels were significantly higher in soft plaque group than those in the hard plaque and non-plaque group ($P < 0.05$). **Conclusions** Most of the carotid artery lesion are plaques other than severe stenosis, which may be the character of carotid atherosclerosis of Chinese stroke patients. Soft plaque is an important risk factor of stroke in our study. MMP-9 may be a potential clinical marker of unstable plaque.

颈动脉粥样硬化特别是不稳定性粥样硬化斑块的形成以及心源性栓子的脱落, 是缺血性脑卒中重要的病因和危险因素。本文通过对脑梗死患者颈动脉进行彩色多普勒超声检查, 以了解颈动脉粥样斑块的分布特点及超声类型, 并探讨颈动脉斑块与缺血性脑卒中的关系, 以及反映颈动脉粥样硬化斑块稳定性的血清标志物。

1 对象与方法

[收稿日期] 2003-06-23

[修回日期] 2003-12-22

[基金项目] 深圳市科技局基金(2001004059)资助

[作者简介] 郭毅, 博士, 副主任医师, 主要从事不稳定性斑块形成机制和炎症标志物及超声影像学研究, E-mail 为 Guoyi666@21cn.com。周志斌, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事不稳定性斑块形成机制和炎症标志物的研究。李富康, 副主任医师, 主要从事动脉粥样硬化斑块的研究。

1.1 研究对象

选择定位于颈内动脉系统的急性动脉粥样硬化性脑梗死患者120例, 男84例, 女36例, 年龄 62.7 ± 12.9 岁。所有病例均符合1995年全国第4届脑血管病学术会议修订的脑梗死标准, 全部病例均经头颅计算机体层扫描(computerized tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查确诊。患者均经详细的神经系统检查及心电图、胸片、血压、肝肾功能和血常规等检查。详细询问并记录患者高血压、糖尿病、吸烟及饮酒史。有明显的肝肾或心功能衰竭, 严重的感染或恶性疾病, 近4周有潜在的感染体征及症状、外科手术和外伤史以及风湿性心脏病患者均排除在外。

1.2 颈动脉超声检查

使用美国HDI5000型彩色多普勒超声诊断仪,

周围血管探头频率为 5~15 Hz。患者呈仰卧位,分别纵向及横向探查颈总动脉、颈动脉分叉处以及颈内动脉起始处 2 cm,观察内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)、斑块性质及管腔狭窄程度。将 IMT 在 0.8~1.2 mm 定义为内膜增厚, IMT>1.2 mm 定义为斑块。在最大斑块位置,以(1-残留血管截面积÷血管截面积)×100%来判断。斑块超声声像病理学分型根据超声检查结果将斑块分为扁平斑、软斑、硬斑和混合斑四种^[1]。

1.3 分组及实验室检查

根据头颅 CT 及 MRI 检测结果,将颈动脉超声病理改变分为脑梗死侧组和非脑梗死侧组,双侧脑梗死患者当两个样本量分别计入脑梗死侧组。选取颈动脉超声病理改变表现为无斑块、单纯软斑和硬斑的患者分为非斑块组、软斑组及硬斑组,在患者入院 3 周后,抽肘静脉血 2 mL,离心取上清液,标本-20℃保存。采用酶联免疫吸附测定法检测血清基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平(试剂盒购自美国 R&D 公司)。空腹抽血测空腹血糖、总胆固醇和甘油三酯(贝克曼 LX20 全自动生物化学仪)。为避免影响检测结果,各组患者在抽血前 1 周除常规脑卒中治疗外,均未给予降脂药物。

1.4 统计学处理

所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS10.0 统计软件包,应用单因素方差分析和 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 颈动脉超声检查结果

87 例患者(72.5%)检出颈动脉粥样硬化斑块,其中 52 例(59.78%)为多发性斑块,49 例(56.32%)为双侧斑块。斑块以硬斑多见,为 79 例(90.8%),软斑 31 例(35.6%),混合斑 27 例(31%),扁平斑 8 例(9.2%)。以颈动脉分叉最为多见,其次为颈总动脉和颈内动脉(表 1, Table 1)。另外,发现颈动脉重度狭窄患者 5 例(4.17%)。

2.2 梗死侧与非梗死侧颈动脉超声病理改变

脑梗死侧软斑的发生率明显高于非脑梗死侧($P < 0.05$; 表 2, Table 2)。

2.3 血清基质金属蛋白酶 9 水平

软斑组和硬斑组血清 MMP-9 和总胆固醇水平均明显高于非斑块组($P < 0.05$),其中软斑组 MMP-9 水平又明显高于硬斑组($P < 0.05$; 表 3, Table 3)。

表 1. 颈动脉粥样硬化斑块的分布及分型(例)

Table 1. Distribution and typing of carotid atherosclerosis plaques

部位	扁平斑	软斑	硬斑	混合斑	合计
右颈总动脉	2	2	18	5	27
右颈动脉分叉处	1	9	14	9	33
右颈内动脉起始处	0	4	7	2	13
左颈总动脉	1	2	18	4	25
左颈动脉分叉处	3	12	15	4	34
左颈内动脉起始处	0	2	7	3	12
合计	8	31	79	27	

表 2. 脑梗死侧与非脑梗死侧颈动脉超声病理改变

Table 2. Carotid ultrasonographic findings between cerebral infarction side and non-cerebral infarction side

分组	n	内膜中膜增厚	斑块	软斑
脑梗死侧组	129	10 (7.75%)	70 (54.26%)	23 (32.86%)
非脑梗死侧组	111	5 (4.50%)	59 (53.15%)	10 (16.95%) ^a

a: $P < 0.05$, 与脑梗死侧组比较。

表 3. 软斑组、硬斑组及非斑块组实验室检查结果比较

Table 3. The comparison of laboratory test among non-plaque group, soft plaque group and hard plaque group

指标	非斑块组 (n=21)	软斑组 (n=18)	硬斑组 (n=45)
总胆固醇 (mmol/L)	4.5±0.7	5.8±1.4 ^a	5.2±1.1 ^a
甘油三酯 (mmol/L)	1.9±0.8	1.9±1.3	1.9±0.9
空腹血糖 (mmol/L)	6.3±1.8	6.2±1.2	6.0±2.1
基质金属蛋白酶 9 (μg/L)	238±65	482±162 ^{ab}	319±97 ^a

a: $P < 0.05$, 与非斑块组比较; b: $P < 0.05$, 与硬斑组比较。

3 讨论

缺血性脑卒中是我国主要致死疾病之一,其致死率在所有疾病中占第一位。过去认为造成动脉硬化性脑梗死的血管病变主要发生于颅内动脉,而近年来研究表明颈动脉粥样硬化是引起脑梗死的重要原因之一^[2,3]。本研究结果发现,脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块发生率达 72.5%,且以多发斑块、双侧斑块多见。而且发现梗死侧软斑发生率明显高于非梗死侧。

有研究表明软斑是引起脑梗死的主要危险因素之一^[4]。软斑富含脂质,在血流的冲击下易于破裂、出血或局部形成血栓,或脱落栓子,最终导致脑梗死的发生,软斑也是脑梗死再发的重要栓塞源。但是,梗死侧和非梗死侧的内膜中膜增厚、斑块和重度

狭窄的发生率等相比并无统计学差异。表明颈动脉粥样硬化病理改变部位与梗死部位不一定相关,颈动脉粥样硬化并非是脑梗死的唯一原因,说明有其他栓塞源的存在。本研究发现,缺血性脑中风患者颈动脉粥样斑块类型以硬斑为主,发生率高达 90.8%,软斑其次,发生率为 35.6%;以颈动脉分叉最为多见,其次为颈总动脉。这可能由于颈动脉分叉处血流动力学变化,形成的高切应力和湍流的机械损伤,加重内膜损害,最终促进斑块的形成。本文还发现软斑和硬斑组患者总胆固醇水平平均高于非斑块组,表明胆固醇是斑块形成的重要危险因素。

文献[5]报道,91%的局灶性中风和76%的短暂性脑缺血发作患者颈动脉管腔狭窄大于50%。而本研究发现颈动脉重度狭窄发生率仅为4.17%,与我们以前的研究及国内其它研究结果类似^[6,8]。而颈动脉斑块的发生率为72.5%。这表明我国缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化病变特点可能以斑块居多,而重度狭窄发生率较低^[6,8]。其原因目前还不清楚,可能与国人饮食结构、生活习惯与欧美人种存在较大的差异有关。

基质金属蛋白酶(MMP)是一组同源的酶活性依赖 Ca^{2+} 和 Zn^{2+} 的中性蛋白酶家族,其主要功能是降解和再塑造细胞外基质,维持细胞外基质的动态平衡^[9,10]。MMP-9又称明胶酶B,可由中性粒细胞、单核巨噬细胞、血管内皮细胞等多种细胞合成并以无活性酶原形式分泌,在体内通过纤溶酶等水解而活化,其作用底物包括明胶(Ⅲ型明胶原、弹性蛋白等)。Ⅲ型明胶原是粥样斑块基底膜和纤维帽的重要组成部分,MMP-9对其降解促进中膜平滑肌细胞向内膜迁移,加速了动脉粥样硬化进程及斑块的破裂。MMP-9过度表达在血管重构中也起到重要作用,通过降解细胞外基质,增大管径、内膜面积及细胞核密度,为斑块的生长提供空间,当这种过程达到极点且无法阻止时,可导致斑块破裂^[11]。对行颈动脉内膜剥脱术患者进行的颈动脉斑块实验研究表明,不稳定性颈动脉斑块患者MMP-9表达、合成及活性明显增高^[12]。本研究在排除脑梗死急性期应激因素以及药物因素影响后,软斑组及硬斑组血清MMP-9水

平均明显高于非斑块组,软斑组血清MMP-9水平高于硬斑组。一般而言,硬斑由于表面钙盐沉积,不易发生破裂,属于稳定性斑块,而软斑则易于破裂脱落,属于不稳定性斑块。这表明MMP-9与粥样斑块的形成及稳定性密切相关,可能是不稳定性斑块的一个潜在血清标志物。检测血清MMP-9水平并结合颈动脉斑块的超声影像学改变,对于临床上及早发现不稳定性斑块,及时采取干预措施稳定斑块进而降低缺血性脑卒中危险性可能会有一定的帮助。但由于本研究是根据超声病理改变,仅选取颈动脉单纯存在硬斑或软斑改变的患者为研究对象,并且样本量偏小,而且没有同时对斑块进行病理形态学研究,故存在很大的局限,对此尚需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 张敬霞,王宏光,宋世宗. 脑梗塞患者颈动脉粥样硬化斑块的超声研究. 天津医科大学学报, 2001, 7(4): 547-549
- [2] Schminke U, Motsch L, Hilker L, Kessler C. Three dimensional ultrasound observation of carotid artery plaque ulceration. *Stroke*, 2000, 31(7): 1651-655
- [3] Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, Shimizu Y, Hashimoto H, Yamagami H, et al. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke*, 2001, 32: 1780-785
- [4] Ballotta E, Da Giau G, Renon L. Carotid plaque gross morphology and clinical presentation: a prospective study of 457 carotid artery specimens. *J Surg Res*, 2000, 89(1): 78-84
- [5] Zhu CZ, Norris JW. Role of carotid stenosis in ischemic stroke. *Stroke*, 1990, 21: 1131-134
- [6] 卫华,王拥军,颜振瀛,华杨. 脑血管病人颈动脉粥样硬化的相关性研究. 中国全科医学, 2001, 4(2): 107-109
- [7] Guo Yi, Jiang Xin, Zhang Shaowen, Chen Shi, Li Guangzhan. Application of transesophageal echocardiography to aortic embolic stroke. *Chinese Medical Journal*, 2002, 115(4): 525-528
- [8] 郭毅,陈实,张少文,姜昕,赵宏文. 缺血性中风患者主动脉弓及颅内外脑动脉粥样硬化. 中国神经精神疾病杂志, 2002, 28(6): 427-430
- [9] 梅宇,王桂照,黄永麟. 基质金属蛋白酶与血管成形术后再狭窄. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(4): 376-379
- [10] 李飞雪,黄体钢,周丽娟. 活化淋巴细胞诱导人血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶表达. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(4): 300-303
- [11] David P, Mason, Richard D, Kenagy, David Hasenstab, Bowerrpope 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. *Circulation Research*, 1999, 85: 1179-185
- [12] Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, Growther M, Jones L, Bell PR, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. *Stroke*, 2000, 31: 40-47

(此文编辑 文玉珊)