

## 自发性颈动脉内膜剥脱症的诊断与治疗进展

张帆 赵文清

随着对自发性颈动脉内膜剥脱症(或自发性颈动脉夹层)(spontaneous carotid artery dissection, SCAD)认识的深入,发现 SCAD 是临床脑缺血发作和脑卒中的诱因之一,而在年轻的脑缺血或卒中患者中,SCAD 是重要的危险因素。在没有外伤甚至是轻微外伤病史时,颈动脉内膜剥脱症被认为是自发性的。

1. 颈动脉内膜剥脱症的流行病学:1954 年, Jentzer 报道了第 1 例颈动脉内膜剥脱症,当时该病被认为是与纤维肌发育不良性囊性血管壁中层坏死及马凡综合征相关的动脉病。以后病例的不断增多,但大多数患者发病原因并不完全清楚,虽然有关于家族型发病的报道,但毕竟是少数病例<sup>[1]</sup>。目前,认为 SCAD 的发生原因部分患者与颈部顿挫伤有关,一项对曾经有过颈部外伤病史患者的回顾性分析显示,0.1% 的颈部钝性外伤合并颈部(颈动脉或椎动脉)血管的内膜剥脱,其中约 50.0% 的 SCAD 患者可能和外伤直接相关,而外伤前就存在内膜剥脱的患者中,67.0% 会因此发生卒中,并且有 25.0% 的病死率<sup>[2]</sup>。在发生内膜剥脱的部位,血流穿过动脉内壁进入中层,形成假性通道或假腔,血管内皮组织的破坏激活了血小板与凝血机制的连锁反应,导致血栓形成甚至远端血栓栓塞事件。同时,假腔增厚向血管腔内压迫造成真性血管腔狭窄,向外发展则形成夹层动脉瘤。

SCAD 的年平均发病率为(2.5~3.0)/10 万,SCAD 的年平均发病率为(1.0~1.5)/10 万,2 种情况发生卒中的患者人数约占总卒中人数的 2% 左右<sup>[3]</sup>。但在年轻患者中却是重要的危险因素,在 <45 岁的卒中患者中,约 20% 是颈动脉内膜剥脱症引起<sup>[4]</sup>。

SCAD 发病似乎没有性别差异,典型发病年龄 <50 岁,虽然更为年轻的个体可发病,但发生卒中者以老年患者多见。Fullerton 等<sup>[5]</sup>自 1964 年到 2000 年共发现 118 例 <18 岁的动脉内膜剥脱患者,其中 32 例为颈部(前、后循环)动脉内膜自发剥脱,但对前、后循环分别的发病率没有详细的叙述,他还发现发生于儿童的颅内动脉内膜剥脱症病变往往来自前循环,而成年人往往发生于后循环。而且发生于儿童的颈动脉内膜剥脱症很少有外伤的原因,常常继发于基础动脉病变,比如结缔组织病。

初步证据提示Ⅲ型胶原蛋白缺乏从而影响动脉壁的完整性是患者容易患 SCAD 的原因。Van den Berg 等<sup>[6]</sup>对

16 例 SCAD 及 41 名健康志愿者通过单链构象多态性和异源双链分析进行对比,分析了 I 型和Ⅲ型胶原蛋白,虽然他们没有发现 SCAD 患者Ⅲ型胶原蛋白基因突变,却发现了少数患者Ⅲ型胶原蛋白与 I 型胶原蛋白的比值过低,因此推测 SCAD 与Ⅲ型胶原蛋白的缺乏相关。Brandt 等<sup>[7]</sup>应用透射电镜观察 65 例 SCAD 患者和 10 例阴性对照者的皮下结缔组织,发现 SCAD 与结缔组织的超微结构异常相关,超微结构异常包括大量的混合纤维包含在网状真皮层的胶原束里面,而且这些混合纤维异常粗大,但这些患者在临床上往往没有结缔组织病的表现。

2. SCAD 的临床表现:最常见的临床表现为单侧颈部和头部疼痛,且多表现为“丛集状”头痛,有时表现为头痛或颈部疼痛加重,还有少数患者表现为慢性偏头痛。发生于椎动脉的自发性内膜剥脱往往出现后颈部及枕骨下区疼痛。其次临床表现为发生脑缺血症状,包括短暂脑缺血(TIA)发作和卒中事件。SCAD 还可以出现 Horner 综合征,表现为上眼睑下垂和瞳孔缩小,引起以上症状的主要原因是颈动脉内膜剥脱导致围绕颈内动脉的交感神经破裂<sup>[8]</sup>。有趣的是,由颈动脉内膜剥脱所致的眼交感神经麻痹并不伴有典型的 Horner 综合征表现,仅仅表现为上睑下垂和瞳孔缩小,面部出汗却很少出现。SCAD 引起的眼科病变主要有 Horner 综合征、视神经缺血损伤、眼动脉闭塞、视网膜中央动脉闭塞和动眼神经麻痹引起的短暂性单眼视力缺失或永久性视力缺失。

另外,临床上的症状随年龄不同而表现不同,发生于儿童的 SCAD 往往有局部脑缺血症状和视网膜缺血症状;成年人发生类似症状却相对少见<sup>[5]</sup>。发生于儿童的 SCAD 往往伴随结缔组织病变,如 Ehlers-Danlos 综合征(EDS)和 Marfan 综合征,其临床表现除了常见的头颈部疼痛和局部缺血症状之外,也会出现结缔组织病变相关的临床症状,如特征性面容,半透明皮肤,血管脆性增加,蓝色巩膜等。

3. SCAD 的临床诊断:尽管很多方法可以对 SCAD 提出提示性诊断,但经动脉血管造影术仍然是诊断 SCAD 的金标准。血管造影的直接征象为显示游离的内膜片,或者显示血管假腔。还有其他的征象也可以提示 SCAD 的发生,如:颈内动脉的“火焰征”或者锥形狭窄、“弓弦”样征象、夹层动脉瘤形成或者血管闭塞征象。锥形狭窄或“弓弦”样征象表现为颈内动脉起始部以远 2~3 cm 处开始狭窄变细并逐渐闭塞。但是血管造影毕竟是有创检查。很多无创检查被越来越多的应用于临床诊断和随访。有学者认为,颈动脉超声结合经颅多普勒对颈内动脉自发性内膜剥脱症(SICAD)的诊

断敏感度很高,但并没有对椎动脉自发性内膜剥脱诊断的有效统计。由于血管扭曲部位可以引起局部血液流速加快,因此使颈动脉超声对 SICAD 的诊断率过高,会出现一定的假阳性<sup>[9]</sup>。随着 MRI 和 MRA 技术的发展,MRI 结合 MRA 在 SCAD 的诊断和随访方面有着重要意义,其诊断的典型征象在 T<sub>1</sub>WI 和 T<sub>2</sub>WI 上均显示偏心的流空信号(存留血管真腔)外围绕着高信号(血管壁内血肿),但是仍有部分患者 MRI 不能显示。CTA 和 MRI 对 SCAD 的诊断敏感度相似,但 CTA 在对血管壁和血管腔的显示方面更敏感,尤其对于外伤的患者,CTA 还能够显示除血管之外的颅骨或颈椎损伤。

另外,Biffi 等<sup>[10]</sup>对外伤性 SCAD 的临床与血管造影表现进行了分级:外伤后局限血管壁不规则或者狭窄不超过 25.0% 被定为 I 级损伤;有内膜下血栓或有掀起的内膜片,并且内膜下血肿引起的血管管腔狭窄 > 25.0% 为 II 级损伤;存在剥脱性动脉瘤被定为 III 级损伤;血管管腔完全闭塞为 IV 级;V 级损伤为血管完全横断并伴有对比剂外溢于血管之外。迟发型卒中的发病率随分级增加而增加,从 I 级损伤引起约 3.0% 的卒中到 IV 级损伤卒中的发病率达到 44.0%,在他们的研究中,V 级损伤的患者全部死亡。同时,该组患者的随访结果,约有 70.0% 的 I 级损伤能够完全恢复;II 级损伤 20.0% 能够完全恢复或者好转,80.0% 的 II 级损伤会加重,其中有 75.0% 会发展成动脉瘤,12.5% 病情会进展为血管管腔闭塞;III 级损伤患者只有 4.0% 能够好转;而 IV 级损伤没有血管再通的病例。该研究组患者的总死亡率为 17.0%,约有 32.0% 的患者遗留严重的神经功能不良。

4. SCAD 的治疗进展:SCAD 引起脑缺血卒中的原因主要有 2 个方面,损伤部位血栓形成、血管管腔狭窄或闭塞引起血液动力学不足。但更有利的证据支持血栓事件是引起缺血性卒中的主要原因<sup>[11]</sup>,因此在没有禁忌证的情况下,抗血栓治疗、抗凝、抗血小板治疗是目前针对 SCAD 的标准化治疗。抗凝和抗血小板治疗可以使 80.0% ~ 85.0% 的患者无临床不良事件发生,但仍有 15.0% ~ 20.0% 的患者会出现神经功能损伤<sup>[12]</sup>。颈部动脉内膜剥脱在缺血性卒中患者中作用研究组(Cervical Artery Dissection in Ischemic Stroke Patients Study Group, CADISP)推荐应用抗血小板治疗,而对于完全闭塞或者假性闭塞病变不主张抗凝治疗,抗凝治疗可能有潜在的出血因素,而且,也没有证据显示抗凝治疗优于抗血小板治疗。一些报道还认为,抗凝治疗可能会引起内膜下血肿增大,从而导致血管的再通率降低<sup>[13]</sup>。关于药物治疗的时间周期方面,CADISP 也并未得出一致性结论<sup>[14]</sup>。部分临床医师认为,一旦内膜剥脱后动脉的血流恢复,抗栓治疗就没有必要了<sup>[15]</sup>。对于因为血管管腔严重狭窄或闭塞病变造成的脑缺血,抗栓治疗并不能够增加脑血流量,因此不要求急性期用药。针对血液动力学不足而提高血压或者增加血容量,必须在患者没有心、肺功能障碍的情况下才能应用。总之,没有随机双盲对照研究证实哪种药物治疗方法更有价值。

如果经过规范的药物治疗后,患者的缺血症状仍持续存

在,介入治疗和外科手术重建正常的血管管腔,以恢复脑血流灌注是可行的。外科手术适用于在有足够的药物治疗情况下,神经功能仍然进一步加重及合并夹层动脉瘤的患者。外科手术治疗包括结扎、切除和重建病变血管等。虽然没有相关药物治疗和手术治疗的随机对比临床试验,但 Müller 等<sup>[16]</sup>对 41 例慢性颈动脉内膜剥脱患者行外科治疗,平均随访 70 个月,结果显示约有 41% 的患者发生神经功能不良事件,术后卒中发生率达 10%,静脉血管重建和颅外动脉搭桥手术技术上可行,但病死率增加,并有部分移植的血管再闭塞。鉴于外科手术引起的急性脑梗死并发症,因而外科手术并非理想的治疗手段。

支架和覆膜支架治疗 SCAD 或者是有颈动脉穿通伤的患者,是目前普遍关注的治疗方法。覆膜支架主要应用在合并动脉瘤的 SCAD,以及颈动脉穿通伤。Kadhkodayan 等<sup>[17]</sup>报道 26 例应用支架治疗 SACD 患者,手术期间未发生卒中事件,但有 2 例出现血管再闭塞。Liu 等<sup>[18]</sup>随访 7 例支架治疗后的 SCAD 患者,平均随访时间为 20 个月,6 例未出现内膜增生或再狭窄,随访 43 个月,未发生新的脑缺血症状,因此认为支架治疗 SCAD 是一项安全的治疗手段。其他有一些小样本量的报道也认为支架治疗 SCAD 是安全的<sup>[19]</sup>。但所有的报道都主张在药物治疗无效后应用支架治疗。对于颈动脉剥脱的急性期,存在血管管腔狭窄的患者,是否优先选择支架治疗,还没有一个确定性结论。

总之,在年轻的脑缺血事件发作的患者中,SCAD 是一项重要危险因素,除一些遗传性疾病,和全身性结缔组织病外,外伤是引起 SCAD 的一项诱因,部分医源性检查,如食管镜也可能诱发 SCAD。临床上出现症状以颈部,颞侧偏头痛为常见症状,头痛加重常常表示有新的内膜下撕裂,而新的内膜撕裂又往往预示可能会引起血栓脱落。一些患者还会引起不典型 Horner 综合征、急性单眼盲或者脑缺血事件发作。对 SCAD 的治疗,目前还没有大样本量的随机临床试验支持哪种治疗方法,要根据患者的个体差异而定。但对 SCAD 的一致性结论是血栓仍然是引起脑缺血事件的主要原因,因此足量的抗血栓和抗血小板治疗是必要的。CTA 和 MRA 及 B 超或经颅多普勒超声(TCD)检查可以作为 SCAD 的无创性诊断和随访手段,血管造影仍然是诊断 SCAD 的金标准。治疗方面,除了药物治疗可以使部分 SCAD 患者痊愈,对于血管管腔严重狭窄导致脑缺血的患者,颈动脉支架术是可以考虑的方法。对于合并夹层动脉瘤的患者,也许需要覆膜支架的干预治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Beck C, Roth C, Reith W, et al. Bilateral spontaneous carotid artery dissection in osteogenesis imperfecta (type I). *Nervenarzt*, 2009, 80:1222-1225.
- [2] McKevitt E, Kirkpatrick A, Vertesi L, et al. Blunt vascular neck injuries: diagnosis and outcomes of extracranial vessel injury. *J Trauma*, 2002, 53:472-476.
- [3] Redekop GJ. Extracranial carotid and vertebral artery dissection: a review. *Can J Neurol Sci*, 2008, 35:146-152.

[4] Schievink W. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*, 2001, 344: 898-906.

[5] Fullerton HJ, Johnston SC, Smith WS. Aterial dissection and stroke in children. *Neurology*, 2001, 56:1155-1160.

[6] Van den Berg JS, Limburg M, Kappelle LJ, et al. The role of type III collagen in spontaneous cervical arterial dissections. *Ann Neurol*, 1998, 43:494-498.

[7] Brandt T, Orberk E, Weber R, et al. Pathogenesis of cervical artery dissections: association with connective tissue abnormalities. *Neurology*, 2001, 57: 24-30.

[8] Biggs KL, Chiou AC, Hagino RT, et al. Endovascular repair of a spontaneous carotid artery dissection with carotid stent and coil. *J Vasc Surg*, 2004, 40: 170-173.

[9] Benninger DH, Georgiadis D, Gandjour J, et al. Accuracy of color duplex ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection causing ischemia. *Stroke*, 2006, 37:377-381.

[10] Biffi W, Moore E, Offiner P, et al. Blunt carotid arterial injuries: implication of a new grading scale. *J Trauma*, 1999, 45: 845-866.

[11] Rubinstein S, Peerdeman S, van Tulder M, et al. A systematic review of the risk factors for cervical artery dissection. *Stroke*, 2005, 36: 1575-1580.

[12] Beletsky V, Nadareishvili Z, Lynch J, et al. Cervical arterial dissection; time for a therapeutic trial? *Stroke*, 2003, 34: 2856-2860.

[13] Dreier JP, Lurtzing F, Kappmeier M, et al. Delayed occlusion after internal carotid artery dissection under heparin. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 18:196-203.

[14] Engeltler ST, Brandt T, Debette S, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke*, 2007, 38: 2605-2611.

[15] Arnold M, Bousser MG. Clinical manifestations of vertebral artery dissection. *Front Neurol Neurosci*, 2005, 20:77-86.

[16] Müller BT, Luther B, Hort W, et al. Surgical treatment of 50 carotid dissections: indications and results. *J Vasc Surg*, 2000, 31:980-988.

[17] Kadhkodayan Y, Jeck D, Moren C, et al. Angioplasty and stenting in carotid dissection with or without associated pseudoaneurysm. *Am J Neuroradiol*, 2005, 26: 2328-2335.

[18] Liu AY, Paulsen RD, Marcellus ML, et al. Long-term outcomes after carotid stent placement for treatment of carotid artery dissection. *Neurosurgery*, 1999, 45:1368-1374.

[19] Fuentes K, Silveira DC, Papamitsakis NI, et al. Spontaneous carotid artery dissection in a patient with turner syndrome. *J Vasc Surg*, 2005, 42: 854-860.

(收稿日期:2010-08-25)

(本文编辑:隋行芳)

· 消息 ·

### MRI 序列设计理论与实践应用学习班通知

第十届 MRI 序列设计理论与实践应用学习班将于 2011 年 10 月 20 至 23 日在北京大学第三医院举办。本学习班是由北京大学医学部和工学院联合举办,由北京大学第三医院承办的国家级继续教育项目。学习班以多学科交叉授课的形式,由 MRI 序列设计物理师、临床 MRI 序列设计技术专家以及临床疾病影像诊断专家共同授课,以 MRI 序列设计为切入点,配合各系统疾病 MRI 诊断的具体序列设计应用,并为学员提供 MR 扫描仪生产现场实习,以系统地介绍 MRI 的成像原理,提高学员灵活应用和掌握 MRI 设备与技术进行临床诊断与科学研究的目的。

为提高学习效率与务实的解决学员在 MRI 序列与成像原理方面的问题,学习班为提前报名的学员准备预习材料与预习提纲(2011 年 8 月 20 日前报名者)。请拟参加学习班

的学员根据预习资料提前作好准备,学习班期间会安排专家为学员就技术问题答疑。

招收对象:临床 MRI 医师、技术员,使用 MRI 的科研人员、MRI 研发与生产企业工程师。在校研究生、培训阶段住院医师可减免部分学费。学习班费用 1500 元(含教材费、资料费、餐费、场地实习费)。培训阶段住院医师及在读研究生学费 600 元(凭医院证明及学生证)。学习班将授予国家级 I 类继续教育学分 6 分。

联系方式:北京市海淀区花园北路 49 号北京大学第三医院科研楼 807 室 李凯收。邮编:100191,联系电话:010-82266972,官方网站:<http://www.neuroradiology.bjmu.edu.cn/>。

(韩鸿宾)