

Discussing the generalized model of cerebral infarction based on the perforating artery-neural tissue units

Yong-Peng YU, Xiang-Lin CHI

Department of Neurology, Wendeng Center Hospital of Weihai, the Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Shandong Province, 266003, China

Received: Nov 7, 2013

Accepted: Jan 6, 2014

Published: Jan 28, 2014

DOI:10.14725/gjcccd.v2n1a201

URL:<http://dx.doi.org/10.14725/gjcccd.v2n1a201>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

This paper anatomizes the definition of perforating artery disease, and generalizes the connotation of perforating artery. Then a medical hypothesis is proposed that the perforating artery-neural tissue units can be regarded as basic unit for the formation of cerebral infarction, which contributes to arouse new thinking of cerebral infarction model. This paper breaks through conventional mode of thinking and analyzes the models of cerebral infarction based on the perforating artery-neural tissue units. The models of cerebral infarction were finally classified into three categories: single-perforating artery disease, multi-perforating artery disease and extensive-perforating artery disease. This classification would contribute to understand the formation of cerebral infarction from a new perspective, and to use the characteristics information of cerebral infarction image model to guide the etiology classification of cerebral infarction, pathogenesis understanding and treatment options.

Key Words

Cerebral infarction; Perforating artery; Perforating artery disease; Cerebral infarction model; Neural tissue units

基于穿支动脉-神经组织单元论脑梗死模式分型

于永鹏, 迟相林

潍坊医学院附属文登中心医院神经内科, 山东文登 264400

通讯作者: 于永鹏, Email: Yypeng6688@126.com

【摘要】本文对穿支动脉的概念进行了新的认识, 并对穿支动脉病的内涵进行了推广, 进而提出了以穿支动脉-神经组织单元为脑梗死基本病变单位的医学假设, 有助于引发对脑梗死模式分型的新的思考。本文突破常规的思维模式, 基于穿支动脉病变单元对经典脑梗死模式分型进行了再解析, 将脑梗死模式分为单穿支动脉病、多穿支动脉病、泛穿支动脉病三类。该分型有助于从新的视角认识脑梗死的形成, 并有助于将脑梗死影像学模式特征蕴含的信息用于指导脑梗死的病因分型、发病机制的把握和治疗方案的选择。

【关键词】脑梗死; 穿支动脉; 穿支动脉病; 脑梗死模式

还原论思想将人们带入了微观世界, 这种思想方法渗透到各个研究领域, 以至于使人们迷失其中而忘却归路。本文谈论的脑梗死是神经科学领域最为人熟知的概念, 也是研究的最多最深入的问题。由于人们对微观世界和还原论思想的痴迷, 很少有人从宏观角度去思考脑梗死的形成及其模式分型问题。既往对脑梗死发病机制的认识主要侧重于微观病理机制, 习惯于分析危险因素与脑梗死发生之间的联系, 因此对脑梗死模式分型也主要依据病灶的部位进行分类。这常常导致对于梗死病灶的影像学形态模式蕴含的信息认识不够, 因此当前的分型方法对脑梗死发病机制的判断缺乏足够的参考价值。根据脑动脉系统的解剖特

点, 脑动脉系统是由大动脉主干和无数的穿支动脉组成。以穿支动脉为脑动脉系统的基本组成单位, 穿支动脉及其供应的脑组织可认为是一个大的“血管-神经组织单元”。本文正是以“穿支动脉-神经组织单元”作为脑梗死形成的基本病变单位为视角, 深入讨论了脑梗死的形成及其模式分型的相关问题。

1 穿支动脉病概念内涵的外延

重新审视目前 PAD 的定义, 会发现它并非是一个具备完整内涵的学术概念。无论是在 Caplan 的相关著述^[1]中还是在当前国内外学者对 PAD 的论述中^[2,3], 皆将 PAD 定义为由于穿支动脉口粥样硬化或小动脉纤维玻璃样变导致的急性穿支动脉区孤立梗死灶。这一概念将穿支动脉默认为深穿支动脉, 并未涉及到皮质穿支的概念, 也未涉及到穿支分支的问题, 笔者将其定义为狭义脑梗死论。这一理论对 PAD 的定义主要依据病变的血管-深穿支动脉, 同时界定了穿支动脉梗死的范围, 即穿支动脉口及其以远。然而从广义上看, 穿支动脉遍布整个脑组织, 且存在很多分支, 因此 PAD 概念内涵的完善须依赖于穿支动脉含义的外延-广义穿支动脉, 完整的 PAD 内涵也必将赋予脑梗死模式分型新的意义。

2 从穿支动脉概念的外延到广义梗死论

穿支动脉病的概念已经逐渐被业内人士接受和认可。穿支动脉病的界定是依据其受累的血管? 病灶的位置? 还是其发病机制? 或者三者兼而有之? 笔者通过对这个问题的深入思考, 对脑梗死形成有了进一步的认识, 由此引发了对脑梗死模式分型的思考。脑梗死模式是对基于不同部位脑血管病变所展现的脑梗死病灶影像学分布和形态特征的概括, 不同临床研究依据责任血管不同、病灶位置或形态不同可以进行不同的分型。Lima 等^[4]利用 MRI T2 像将梗死模式分为室周梗死灶、皮层梗死灶、腔隙性梗死灶、外侧分水岭梗死灶和内侧分水岭梗死灶; Ringelstein 等将其分为皮层梗死灶、腔隙性梗死灶, 前、内、后分水岭区梗死灶、其他白质梗死灶及纹状体内囊梗死灶^[5]。而根据责任血管的分布又可分为穿动脉梗死、皮质支梗死和分水岭梗死。笔者认为, 在传统上(狭义脑梗死论), 人们对脑梗死模式的分型是基于具体病变部位和发病机制而形成的(危险因素与动脉内膜病变之间的作用方式)。

要从广义角度理解脑梗死的模式分型, 首先需要对脑动脉系统的解剖构成进行提纲挈领的认识。众所周知, 脑动脉系统分为颈内动脉系统(前循环)和椎基底动脉系统(后循环), 两大动脉系统的分支大体分为两类: (1)深穿通支又称深穿支或中央支、旁中央支, 主要由脑底动脉环, 大脑中动脉近侧段及基底动脉等主干血管直接发出, 随即垂直穿入脑实质, 供应间脑、纹状体、内囊和脑干基底部的中线两侧结构。(2)皮质支或旋支。这类分支在脑的腹面绕过外侧走行至背面, 行程较长, 主要供应大脑半球皮质及皮质下白质与脑干、小脑的背外侧。前后循环的动脉发出无数分支, 有的供应皮层, 有的供应脑深部组织结构, 前者称为皮质穿支, 后者称为深穿支。常说的深穿支有脑桥旁正中支、大脑中动脉深穿支、丘脑膝状体动脉、脉络膜动脉、丘脑穿通动脉等, 而皮质穿支很少被提到。只有在分水岭梗死时我们才会想到皮质支的问题, 此处的皮质动脉分支就是皮质穿支, 亦可归类于穿支动脉的范畴, 即皮质穿支动脉。因此, 深穿支和皮质支可以统称为穿支动脉。毫无疑问, 脑组织的血液供应最终需通过广泛的穿支动脉而实现, 不同的血管病变, 无论是大动脉还是小动脉, 最终都表现为不同范围的穿支动脉受累。因此, 笔者认为, 如果将穿支动脉及其供应的脑组织即穿支动脉-神经组织单元作为脑梗死形成的基本单位, 则可从狭义和广义两个角度认识脑梗死的形成。从广义角度来看(即广义脑梗死模式论), 脑梗死所有模式的基本构成单位是穿支动脉-神经组织单元, 后者的不同组合产生了纷繁多变的脑梗死模式形态。决定脑梗死最终模式的因素是动脉内膜病变模式, 它包含着两个要素, 基础要素是动脉, 主导因素是内膜病变。以动脉内膜病变为核心, 外在的脑血管病危险因素(第三方因素)如糖尿病、高血压病、高脂血症、高同型半胱氨酸症、炎症及免疫等因素, 如此等等皆以动脉内膜病变为核心枢纽发挥作用, 脑梗死的发病机制即产生于这种作用模式或作用

方式中,动脉内膜病变的范围和程度等决定了穿支动脉-神经组织单元的不同组合,由此也就产生了不同的脑梗死模式。

3 基于穿支动脉-神经组织单元解析经典脑梗死模式分型

首先来看皮层梗死。皮层血供来自皮质穿支,穿支血流中断将导致皮层梗死。但是由于皮质穿支与软脑膜支之间有丰富的侧枝循环,皮层不容易发生缺血坏死。因此,单纯低灌注很少造成皮层梗死,除非存在大量微栓子,且脑血流超出了微栓子清除能力时会造成这种情况。虽然既往研究发现,低灌注可导致皮质微栓塞,但这一过程多伴有 A β 淀粉样蛋白沉积相关的微血管损害^[6],提示微血管本身病变可能影响了侧枝循环,另外也造成微栓子的清除困难。单纯皮质穿支病变也不容易造成皮层梗死,这是因为,穿支动脉自身病变是一个渐进的缓慢的过程,在此过程中皮质穿支与软脑膜之间会建立丰富的侧枝循环。而皮质穿支的载体动脉病变很容易造成皮层梗死,如斑块脱落造成远端的皮质穿支急性栓塞,此时属于皮质穿支急性直接受累;如果其载体动脉近心端急性闭塞,血流中断,常常导致皮质穿支的急性间接受累。但是此时往往还会有其深穿支受累,这会导致脑梗死的模式变得复杂。根据侧枝循环的建立情况,既可以呈现大面积脑梗死的特点,也可以呈现多发性脑梗死的特点。

再来看分水岭脑梗死(Cerebral watershed infarction, CWI)。CWI分为皮质分水岭梗死(Cortical cerebral watershed infarction, CCWI)、皮质下型分水岭梗死(Subcortical cerebral watershed infarction, SCWI)以及皮质分水岭梗死合并皮质下型分水岭梗死(即混合分水岭梗死)(Mixed cerebral watershed infarction, MCWI)3类。SCWI病灶主要位于位于ACA、MCA和PCA与Heubner返动脉、豆纹动脉及脉络膜前动脉(AChA)供血的交界区,以放射冠区和半卵圆中心最常见(位于MCA皮质穿支和MCA深穿支之间)。目前较公认的说法是,SCWI是低灌注和微栓子共同作用的结果^[7],Li等将内侧分水岭梗死(Internal watershed, IWS, 又称SCWI)依据其病灶形态不同分为融合性分水岭梗死(Confluent internal watershed, C-IWS)和部分性分水岭梗死(Partial internal watershed, P-IWS),他们认为C-IWS的发生机制主要是微栓塞,而低灌注在P-IWS发生过程中占主导地位^[8]。然而许多CCWI是由微栓子引起,梗死周围的脑血流灌注未见明显降低^[9]。Derdeyn等的研究亦未发现CWI存在血流动力学损害的证据^[10]。尸检研究证实,对于伴有大血管狭窄或不伴有血管狭窄的CWI患者脑交界区小动脉可见到聚集的血小板及白细胞(白色血栓)^[11]。2010年Stroke杂志报道了Moustafa等的研究结果,认为责任血管狭窄程度与CWI区远端血流动力学损害有关,而斑块炎症程度与微栓子形成的数量有关,CWI的发生或由低灌注损害所致,或由斑块炎症反应相关的微栓子所致,但是并没有证据显示低灌注与微栓子之间存在协同效应^[12]。基于上述结论,我们认为微栓子是更为重要的因素,低灌注与微栓子形成可能有密切的关系,前者是后者的始动因素,且微栓子可以在穿支动脉内自发形成,导致深穿支动脉急性闭塞。另外在发生低灌注等血流动力学损害的情况下,微栓子容易在交界区自发形成(远端血管),且常常存在“微栓子清除障碍”,后者是处于低灌注、脑栓塞和缺血性脑梗死之间的关键节点。如果前、后及内侧分水岭交界区侧枝循环较差,在合并大血管狭窄时,可同时发生皮质和皮质下梗死;如果微栓子量较小,可仅发生SCWI(分水岭的部位与当时低灌注发生的责任血管有关);如果交界区侧枝循环丰富,在微栓子量较大时可只发生皮层梗死(因为存在血液的层流选择性压力,微栓子大多进入皮层),或仅表现为短暂性脑缺血发作。因此,CWI病灶的融合与否取决于交界区的侧枝循环状况和微栓子形成的量,而微栓子形成的多少可能与动脉内膜病变及血流动力学损害情况有关。对此我们以前有详细的论述^[13]。皮质分水岭梗死分为前分水岭梗死(位于MCA皮质穿支和ACA皮质穿支之间)和后分水岭梗死(位于MCA皮质穿支和PCA皮质穿支之间)。其发病机制与皮质下分水岭梗死(内侧分水岭)有相似之处,唯一不同的是,梗死病灶位于皮质穿支的交界区,故多皮层受累,这与上面提到的皮层

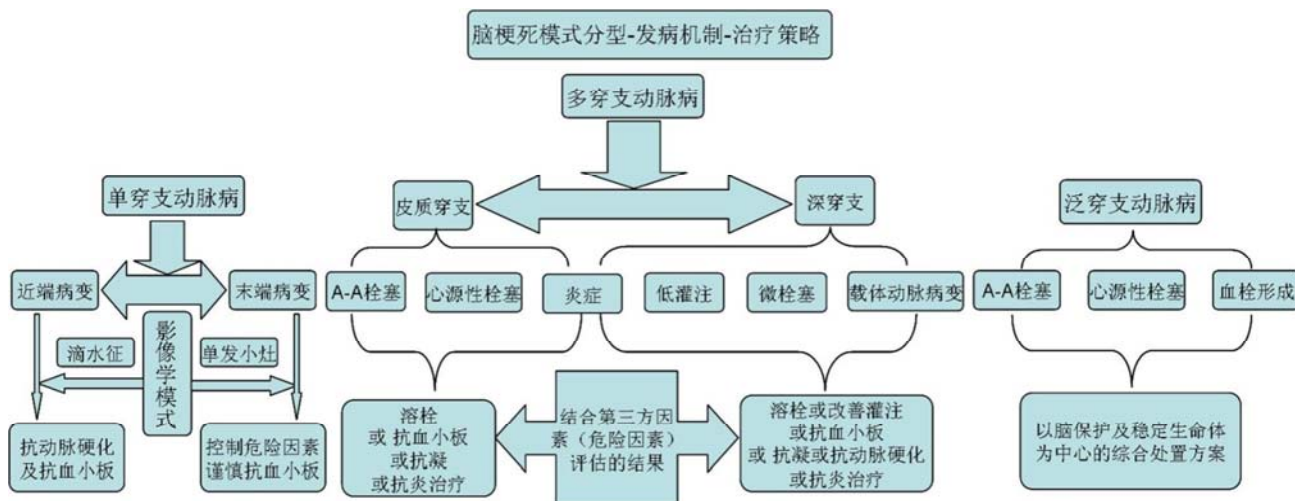
梗死分型有重叠之处。总之, CWI 亦是由穿支动脉受累所致, 由于穿支动脉受累模式不同而造成了不同的分水岭梗死分型。

腔隙性梗死: 腔隙性梗死在 TOAST 分型中属于小血管病变的范畴, TOAST 分型并没有提到 PAD。我国学者将 PAD 正式列为 CISS 分型中的一种亚型^[2], 然而 CISS 分型未再使用小血管病变的概念。其实早在上世纪末 Caplan 就提出了 PAD 的概念^[1], 其对 PAD 病理的描述已涵盖了小血管病变。目前一般认为, 脑小血管是指脑内腔内径小于 200 μm 的血管, 包括小动脉、微动脉、毛细血管等^[14], 而穿支动脉直径可达 400 μm , 因此腔隙性梗死属于穿支动脉末端病变, TOAST 分型中的小血管病变亚型应该包含在穿支动脉病中。这也是为什么在 CISS 分型中不再使用小血管病变这一分型的原因。

纹状体内囊梗死: 纹状体内囊位于大脑中动脉供血区, 由数支大脑中动脉的深支穿支供应, 尚有颈内动脉发出的脉络膜前动脉、大脑后动脉发出的丘脑膝状体动脉、丘脑穿通动脉等深穿支供应, 其穿支动脉本身或其载体动脉病变皆可造成纹状体内囊梗死。依据病灶是单发还是多发, 是否呈现病灶融合等影像学特征, 可以初步判定受累穿支动脉的多少。如为单发病灶, 提示单支穿支动脉供血区受累; 如为多发融合病灶, 提示数支穿支动脉供血区共同受累, 考虑为载体动脉病变所致。总之, 纹状体内囊梗死亦是单支或多支穿支动脉间接或直接受累所致。其他如室周梗死或白质梗死等分型, 皆属于穿支动脉梗死。因为脑室周围的白质区域为动脉交界区域(或分水岭), 生理条件下已经处于灌注边缘, 特别易受全身性或局灶性脑血流降低的损害。有人提出脑室周围白质区域为“远端供血区”, 因缺乏吻合更易受到血流降低的损害^[15]。通过上述分析发现, 几种脑梗死的经典分型皆是基于穿支动脉病变, 由于受累穿支动脉的位置和数量不同而导致不同的分型。另外, 脑梗死模式的经典分型大多限于大脑半球梗死, 部分后循环梗死并未被纳入。实际上, 临床上大动脉主干病变导致的大面积半球梗死或后循环急性完全梗死, 归根结底也是因为主干动脉病变造成其穿支广泛受累(称之为泛穿支动脉病)。但是由于病情危重, 临床处置上不同于一般的脑梗死, 因此, 我们将其单列。

综上所述, 脑梗死模式可分为: 单穿支动脉病, 多穿支动脉病、泛穿支动脉病(大动脉主干病)三类。对于单穿支动脉病, 又分两种情况: (1)穿支动脉末端病变, 其发病机制倾向于小血管纤维变性或小动脉纤维玻璃样变, 具有小血管病变的特点。治疗上抗动脉硬化不是主要手段, 临床研究也未发现他汀类药物对缺血性小卒中有好的预防和改善作用^[16], 相反, 控制危险因素(第三方因素), 如高血压病、糖尿病等是首要的问题^[17]。该类患者病情相对轻, 预后好。其二, (2)穿支动脉近端或穿支动脉口病变。影像学以“滴水聚珠征”或“卫星病灶”为特点, 多呈单发巨腔隙灶(直径大于 1.5cm), 较腔隙性梗死大且受累层面多。其发病机制倾向于动脉粥样硬化。单发穿支动脉病预后相对较好。对于多穿支动脉病, 皮层多穿支动脉病的发病机制倾向于栓塞, 如动脉-动脉栓塞或心源性栓塞。皮质下多穿支动脉病的发病机制倾向于载体动脉病变(包括狭窄基础上的血流动力学损害)。该类患者病情轻重个体差异较大, 主要与病变位置有关。应根据危险因素的特点及其作用方式, 采取相应的治疗策略。由于泛穿支动脉病主要与大动脉主干闭塞有关(包括动脉至动脉栓塞或心源性栓塞), 此类患者病情常较重, 预后多较差, 须采取综合的治疗策略(见图示: 脑梗死模式分型-发病机制-治疗策略)。

总之, 我们认为, 动脉病变基本单位是穿支动脉, 脑梗死形成的基本病变单位是“穿支动脉-神经组织单元”。不同脑梗死模式的形成依赖于不同数量、不同部位的穿支动脉病变。复杂多变的脑梗死形成模式可简化为穿支动脉-神经组织单元的不同组合。因此, 依据病灶影像学分布特征, 结合脑血管危险因素, 结合脑血管危险因素, 进而可以推断脑梗死的发病机制及指导其治疗, 从而简化临床脑梗死的模式分类。



【参考文献】

[1] Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*, 1989, 39(9):1246-1250. [PMID: 2671793]
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.39.9.1246>

[2] Gao S, Wang YJ, Xu AD, et al. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front Neurol*, 2011, 2:6. [PMID: 21427797]
<http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2011.00006>

[3] Xiang Yan Chen, Ka Sing Wong, Wynnie Wai Man Lam, et al. Middle Cerebral Artery Atherosclerosis: Histological Comparison between Plaques Associated with and Not Associated with Infarct in a Postmortem Study. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(1-2):74-80. [PMID: 18033961]
<http://dx.doi.org/10.1159/000111525>

[4] Lima FO, Furie KL, Silva GS, et al. The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients large vessel intracranial occlusion. *Stroke*, 2010, 41(10): 2316-2322. [PMID: 20829514]

[5] Ringelstein EB, Biniek R, Weiller C, et al. Type and extent of hemispheric brain infarctions and clinical outcome in early and delayed middle cerebral artery recanalization. *Neurology*, 1992, 42(2): 289-298. [PMID: 1736156]
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.42.2.289>

[6] Okamoto Y, Yamamoto T, Kaloria RN, et al. Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(3):381-394. [PMID: 22170742]
<http://dx.doi.org/10.1007/s00401-011-0925-9>

[7] Momjian-Mayor I, Baron JC. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke*, 2005, 36(3):567-577.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000155727.82242.e1>

[8] Li HF, Zhang X, Zhang Y, et al. Clinical and neuroradiological features of internal watershed infarction and the occlusive diseases of carotid artery system. *Neurol Res*, 2010, 32(10):1090-1096. [PMID: 20483031]
<http://dx.doi.org/10.1179/016164110X12681290831324>

[9] Moriwaki H, Matsumoto M, Hashikawa K, et al. Hemodynamic aspect of cerebral watershed infarction: assessment of perfusion reserve using iodine-123-iodoamphetamine SPECT. *J Nucl Med*, 1997, 38:1556-1562. [PMID: 9379192]

[10] Derdeyn CP, Khosla A, Videen TO, et al. Severe hemodynamic impairment and border zone region infarction. *Radiology*, 2001, 220:195-201.
<http://dx.doi.org/10.1148/radiology.220.1.r01jl09195>

[11] Ogata J, Yutani C, Otsubo R, et al. Heart and vessel pathology underlying brain infarction in 142 stroke patients.

- Ann Neurol, 2008, 63:770-781.
<http://dx.doi.org/10.1002/ana.21401>
- [12] Moustafa RR, Izquierdo-Garcia D, Jones PS, et al. Watershed infarcts in transient ischemic attack/minor stroke with > or = 50% carotid stenosis: hemodynamic or embolic? Stroke, 2010, 41:1410-1416.
<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.580415>
- [13] 于永鹏, 迟相林. 缺血性脑血管病发病机制的再认识. 中华脑科疾病与康复杂志 (电子版), 2013, 3 (5) :53-57.
- [14] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol, 2010, 9(7):689-701. [PMID: 20610345]
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)
- [15] de Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, et al. Aortic atherosclerosis at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly. Stroke, 2000, 31(2):425-429.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.2.425>
- [16] Shafi N, Kasner SE. Treatment of acute ischemic stroke: beyond thrombolysis and supportive care. Neurotherapeutics, 2011, 8(3):425-433. [PMID: 21556680]
<http://dx.doi.org/10.1007/s13311-011-0041-5>
- [17] Chan SL, Sweet JG, Cipolla MJ. Treatment for cerebral small vessel disease: effect of relaxin on the function and structure of cerebral parenchymal arterioles during hypertension. FASEB J, 2013, 27(10):3917-3927. [PMID: 23783073]
<http://dx.doi.org/10.1096/fj.13-230797>