



# 穿支动脉粥样硬化病的临床研究进展

王 幸综述, 侯彦波, 朱 辉, 刘晶瑶审校

**摘要:** 穿支动脉粥样硬化病(branch atheromatous disease, BAD)是指发生在穿支动脉开口或分叉处,由于动脉粥样硬化导致穿支动脉管腔狭窄或闭塞而形成的脑梗死。自 BAD 被提出后,因其在影像学上特征性的表现及易出现早期神经功恶化(early neurological deterioration, END)的临床特点而受到人们的关注。但因为穿支动脉在传统影像学上无法直观显示,导致 BAD 的诊断标准及治疗策略难以明确和统一。随着高分辨率磁共振及高场强磁共振等技术的应用,穿支动脉血流动力学及管腔内斑块等特征得以展现,这将极大地辅助于开展更多高水平的 BAD 相关研究。本文将对 BAD 的流行病学、临床及影像学表现、诊断标准、治疗方法等方面作如下综述,期望提高临床医生早期精准识别本病并为诊断及治疗提供参考。

**关键词:** 穿支动脉粥样硬化病; 穿支动脉; 早期神经功能恶化; 动脉粥样硬化

中图分类号:R743 文献标识码:A

**Clinical research advances in branch atheromatous disease** WANG Xing, HOU Yanbo, ZHU Hui, et al. (Department of Neurology, Lequn Branch of The First Hospital of Jilin University, Changchun 130031, China)

**Abstract:** Branch atheromatous disease(BAD) refers to cerebral infarction that occurs at the opening or bifurcation of the perforating artery and is caused by the stenosis or occlusion of the lumen of the perforating artery due to atherosclerosis. Since BAD was proposed, it has attracted wide attention due to its characteristic imaging manifestations and clinical features of early neurological deterioration. However, since it is unable to visualize the perforating artery on conventional imaging, it is difficult to clarify and unify the diagnostic criteria and therapeutic strategies for BAD. The application of high-resolution magnetic resonance and high-field magnetic resonance can help to display the hemodynamics and luminal plaques of the perforating artery, which will provide assistance for the development of more high-level BAD studies. This article reviews the epidemiology, clinical and imaging manifestations, diagnostic criteria, and treatment of BAD, so as to improve the early identification of this disease among clinicians and provide a reference for the diagnosis and treatment of this diseases.

**Key words:** Branch atheromatous disease; Penetrating artery; Early neurological deterioration; Atherosclerosis

1989 年, Caplan 教授<sup>[1]</sup>提出了穿支动脉粥样硬化病(branch atheromatous disease, BAD)这一术语,这是基于他与 Fisher 等<sup>[2]</sup>学者在二十世纪 70 年代的开展的一系列尸检及病理学研究所得出的结论。BAD 的病理学机制被认为是动脉粥样硬化的过程。Caplan 和 Fisher 将 BAD 斑块的类型划分为 3 种:(1)载体动脉内的斑块阻塞穿支动脉的开口处。(2)载体动脉的斑块延长连接并阻塞穿支动脉。(3)穿支动脉开口处的微动脉粥样硬化。BAD 自提出后虽然受到了较多关注,但由于极少开展的尸体解剖及受制于无法清楚显示穿支动脉的影像学检查手段, BAD 的相关研究一直停滞不前。关于 BAD 的诊断标准及治疗指南国内外仍存有争议。根据现有研究, 本文将对 BAD 的流行病学、临床及影像学表现、诊断标准、治疗方法等方面作如下综述, 期望提高临床医生的重视程度, 加强临床早期精准识别本病并为诊断及治疗提供参考。

## 1 流行病学及危险因素

BAD 来源于病理学, 所以仅依靠临床表现及影像学间接诊断, 由于尚缺乏大规模人口学资料, 导致难以开展流行病学调查。已有较多的研究证实 BAD 主要发生在黑人、西班牙裔以及亚裔人群中<sup>[3]</sup>。BAD 是亚洲人群中常见的卒中亚型。来自日本的一项对 1 919 例急性缺血性卒中回顾性分析研究<sup>[4]</sup>中发现 BAD 占 14.3%。在我国 BAD 也在全部急性缺血性卒中病因中占比 15.09%<sup>[5]</sup>, Kwan 等<sup>[6]</sup>研究发现 BAD 与大动脉粥样硬化性血栓性疾病(large artery atherothrombotic disease, LAD)、腔隙

收稿日期:2023-05-11; 修订日期:2023-07-20

基金项目:吉林省科技厅项目(20210101465JC)

作者单位:(吉林大学第一医院乐群院区神经内科, 吉林 长春 130031)

通信作者:刘晶瑶, E-mail:L\_jy@jlu.edu.cn

性脑梗死(lacunar infarction, LI)三者性别、高血压、高脂血症、冠心病、卒中病史、吸烟史等危险因素无统计学差异。同时还证明了我国BAD患者高血压(92%)、高脂血症(67%)和糖尿病(36%)的患病率较高。高同型半胱氨酸血症是脑小血管病(cerebral small vessel disease, SVD)的独立危险因素,机制推测是Hcy通过破坏血管内皮功能来实现。门雪娇等<sup>[7]</sup>发现Hcy升高是BAD患者进展的独立危险因素,同时,BAD根本病因是动脉粥样硬化,而动脉粥样硬化的机制是一种炎症性疾病<sup>[8]</sup>。CRP升高可能独立预测BAD患者的不良预后。

## 2 临床特点

BAD的常见发病年龄多在54~75岁之间<sup>[9]</sup>,通常表现为短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、腔隙综合征,如单纯运动性偏瘫、纯感觉性卒中、感觉运动性卒中及共济失调偏瘫综合征等。Donnan等<sup>[10,11]</sup>在1993年首次描述了一种特殊TIA,并命名为包膜警告综合征(capsular warning syndrome, CWS),表现为短时间内反复出现单侧面部、手臂和腿部同时出现刻板的运动、感觉或感觉运动障碍。常见于内囊、脑桥。CWS被认为是由单个穿支动脉血流动力学障碍引起的,最终进展为卒中的概率很高。BAD特征性的表现是起病1周内出现的早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END),表现为进行性运动功能缺损(progressive motor deficiency, PDM)。临床上早期诊断困难,常贻误最佳治疗时机,短期预后不良。

2.1 各血管供血区及其表现 常见的穿支动脉包括豆纹动脉(lenticulostriate arteries, LSA)、脉络膜前动脉、脑桥旁正中动脉(paramedian pontine arteries, PPA)、丘脑膝状体动脉、Heubner's动脉和丘脑穿通动脉等<sup>[1]</sup>。其中起自颈内动脉后壁的脉络膜前动脉易变异,供血区难以确定,临床表现各异。而由大脑中动脉发出的豆纹动脉和起自基底动脉的脑桥旁正中动脉,供血区域相对恒定,常有较为典型的临床表现。LSA区的BAD常表现为偏侧运动障碍、偏侧感觉障碍,认知功能受损,梗死灶位于优势半球还可能引起失语或精神心理异常等;PPA区的BAD常表现为单纯运动偏瘫或同时伴有构音障碍及共济失调。也可能出现一过性复视和感觉异

常。

2.2 早期神经功能恶化 BAD导致END的机制尚不清楚,可能与低灌注、局部血管内皮、血脑屏障破坏加重脑组织水肿、梗死部位较深、穿支动脉分支细少导致有效的侧支循环难以形成、炎症反应及神经兴奋性毒性作用等相关<sup>[12]</sup>。Yamamoto等<sup>[13]</sup>认为可能是穿支动脉近端的动脉粥样硬化更易导致血流减少或血栓形成。END的定义<sup>[14]</sup>是患者入院7d内,按照美国国立卫生研究院卒中量表(The National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)进行评分,运动功能障碍增加 $\geq 1$ 分或总分增加 $\geq 2$ 分以上。Nakase等<sup>[15]</sup>发现在LSA和PPA组中,BAD患者的神经功能恶化的比例明显高于LI患者。END与病灶的扩大有显著的关系,而且51.5%的患者在水平和垂直方向上都有病变扩大。J-BAD注册登记处的数据<sup>[16]</sup>也证实了BAD有易发生END的倾向,LSA组与PPA组分别是30.1%、38.3%。Yamamoto等<sup>[17]</sup>对PDM预测因子的研究中发现,在LSA组中,单发梗死、无症状性腔隙性梗死和TIA是PDM的独立预测因素。在PPA组中,糖尿病被发现是一个独立的预测因素。两组共同的预测因素则为女性、最初运动功能障碍的严重程度(NIHSS $\geq 5$ )。

## 3 影像学特征及诊断

BAD诊断的金标准是病理学检查,这在临床上难以实现,大多数情况下根据临床及影像学表现来间接诊断BAD:病灶直径 $> 15$  mm,除外载体动脉严重狭窄(狭窄 $\geq 50\%$ )和心源性栓塞的证据。LSA区BAD的定义是在头部MRI弥散加权像(diffusion-weighted imaging, DWI)中多于3个层面及以上的轴位图像上观察到病变(层厚5 mm)或冠状位自下向上似扇形展开的“逗号样”梗死灶。PPA区BAD的定义是病变从脑桥腹侧表面延伸至脑桥基底面,常位于脑桥一侧,靠近中线而又不超过中线<sup>[1,9,18,19]</sup>。值得关注的是,高分辨率磁共振成像(High-Resolution Magnetic Resonance Imaging, HRMRI)可评估包括血流动力学、斑块位置、形态和成分等<sup>[20]</sup>,并可以通过斑块与穿支动脉的位置关系来辅助诊断BAD。全脑管壁成像(whole-brain vessel wall imaging, WB-VWI)、高场强MRA(如7T MRA)可量化显示穿支动脉分支的数量和长度<sup>[21,22]</sup>,分析血流动力学等,

直径较大的豆纹动脉已可视,直径较小的穿支动脉(如PPA)仍无法显示。这些先进影像学技术可以更好的观察病变血管状况,对于诊断BAD有巨大价值。但部分仅应用于科研,在临床上还未得到广泛应用。

#### 4 治疗及预后

4.1 溶栓治疗 迄今为止,溶栓治疗仍被认为是急性缺血性卒中最有效的治疗方法<sup>[23]</sup>,溶栓治疗能够快速有效地恢复缺血部位的供血,及时挽救缺血半暗带。我国专家共识<sup>[9]</sup>建议符合溶栓指征的应积极溶栓,并同时联用抗血小板药物强化治疗。但是BAD常表现为腔隙综合征,症状具有波动性、进展性,发病早期识别困难,难以把控溶栓时机,导致BAD患者静脉溶栓治疗率极低。来自J-BAD注册登记处的数据表明,rt-PA给药仅用于2%的病例<sup>[24]</sup>。在Deguchic等<sup>[25]</sup>的研究中,对8例LSA区域梗死的患者进行了t-PA治疗,其中6例(75%)在60 min内症状改善,4例在24 h内出现了神经功能恶化,核磁示病灶扩大。但是评估3个月的预后显示患者受益。

4.2 抗血小板治疗与抗凝治疗 BAD患者病情进展常常是由于动脉粥样硬化斑块导致动脉管腔狭窄及内膜不规则,血小板易于附着而形成以血小板-纤维素为主的白色血栓,血栓可能在远端破裂或进一步导致栓塞,进而激活凝血系统,演变为红色血栓。因此联合应用抗血小板和抗凝治疗用于治疗进展的BAD是很有必要的<sup>[1,9]</sup>。木村等人<sup>[26]</sup>发现在BAD患者的起病超早期阶段使用西洛他唑联合一种抗血小板药物,比使用单一抗血小板更有效地防止运动功能障碍的进展,提效近25%。Toyoda等<sup>[27]</sup>证实了西洛他唑联合阿司匹林或氯吡格雷可降低缺血性卒中复发的概率,并降低严重或危及生命的出血风险。Xu等<sup>[28]</sup>还提出了双重抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)联合阿加曲班的更积极的抗栓策略,被认为对于预防形成早期播散性血栓起一定作用。已出现END的患者,我国专家建议应早期使用抗凝药物<sup>[9]</sup>。我国的一项小样本研究<sup>[29,30]</sup>中还发现,使用静脉溶栓治疗的患者,早期使用替罗非班可以减少END的发生,并改善患者的远期预后。

4.3 他汀类药物 他汀类药物在降低血脂、稳定动脉粥样硬化斑块、抑制炎症反应、减少活性氧化物的产生、改善血管内皮功能等方面发挥作用<sup>[31,32]</sup>。在卒中急性期应尽早使用他汀类药物,患者功能的改善程度及生存率都有所增加。值得指出的是,在应用溶栓治疗的患者中,虽然他汀类药物对减少急性脑梗死的复发作用不大,但会降低出血性转化的风险<sup>[33]</sup>。

脑梗死治疗药物还包括:神经保护药、改善灌注、“鸡尾酒”疗法<sup>[34]</sup>等。其他的辅助治疗手段包括控制或减少危险因素、理疗、中医学疗法及科学的康复锻炼等。

#### 5 结语

BAD是急性缺血性卒中的常见类型,虽然在TOAST<sup>[35]</sup>分类系统中,未把BAD单独列出。但是随着高场强MRA、WB-VWI、高分辨率MRI等技术的普及,更多大规模、多中心临床实验的开展,临床医生将更进一步认识BAD,BAD的病因及发病机制将进一步被明确,诊断标准及治疗策略将不断地被修正、更新。

**利益冲突声明:**本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:**王幸负责设计论文框架、查阅文献并起草论文;侯彦波负责查阅文献;朱辉负责论文修改;刘晶瑶负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

#### [参考文献]

- [1] Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept[J]. *Neurology*, 1989, 39(9): 1246-1250.
- [2] Fisher CM, Caplan LR. Basilar artery branch occlusion: a cause of pontine infarction[J]. *Neurology*, 1971, 21(9): 900-905.
- [3] Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 984-998.
- [5] Men X, Wu A, Zhang B, et al. Leukoaraiosis and NIHSS score help to differentiate subtypes of intracranial branch atheromatous disease in southern han Chinese patients with stroke[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(10): 1727-1733.
- [6] Kwan MWM, Mak W, Cheung RTF, et al. Ischemic stroke related to intracranial branch atheromatous disease and comparison with large and small artery diseases[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 303(1-2): 80-84.
- [7] Men X, Li J, Zhang B, et al. Homocysteine and C-reactive protein associated with progression and prognosis of intracranial branch atheromatous disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73030.

- [8] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [9] 门雪娇, 陈玮琪, 许玉园, 等. 穿支动脉粥样硬化病中国专家共识 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(5): 508-514.
- [10] Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, et al. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features [J]. *Neurology*, 1993, 43(5): 957-962.
- [11] Farrar J, Donnan GA. Capsular warning syndrome preceding pontine infarction [J]. *Stroke*, 1993, 24(5): 762.
- [12] Del Bene A, Palumbo V, Lamassa M, et al. Progressive lacunar stroke: review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(4): 321-329.
- [13] Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, et al. Characteristics of intracranial branch atheromatous disease and its association with progressive motor deficits [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 304(1-2): 78-82.
- [14] Li H, Dai Y, Wu H, et al. Predictors of early neurologic deterioration in acute pontine infarction [J]. *Stroke*, 2020, 51(2): 637-640.
- [15] Nakase T, Yamamoto Y, Takagi M, et al. The impact of diagnosing branch atheromatous disease for predicting prognosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(10): 2423-2428.
- [16] Hoshino H, Takagi M, Yamamoto Y, et al. Neurological progression and clinical outcome of branch atheromatous disease (results from the J-BAD registry) [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2010, 50(11): 919-920.
- [17] Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, et al. Predictive factors for progressive motor deficits in penetrating artery infarctions in two different arterial territories [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 288(1-2): 170-174.
- [18] Nakase T, Yoshioka S, Sasaki M, et al. Clinical evaluation of lacunar infarction and branch atheromatous disease [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 406-412.
- [19] 周立新, 倪俊. 穿支动脉粥样硬化性疾病的诊治进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(12): 1342-1351.
- [20] Shang ZY, Tao L, Li XQ, et al. The characteristics of intracranial plaques of unilateral, anterior circulation embolic stroke of undetermined source: an analysis of different subtypes based on high-resolution imaging [J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(9): 2654-2663.
- [21] Suzuki T, Natori T, Sasaki M, et al. Evaluating recanalization of relevant lenticulostriate arteries in acute ischemic stroke using high-resolution MRA at 7T [J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(9): 1039-1046.
- [22] Wu F, Zhang Q, Dong K, et al. Whole-brain magnetic resonance imaging of plaque burden and lenticulostriate arteries in patients with different types of stroke [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1756286419833295.
- [23] Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(11): 1654-1663.
- [24] Takeda H, Takagi M, Yamamoto Y, et al. Branch atheromatous disease: how do we analyze its pathophysiology and treat to prevent the progression of neurological symptoms for good prognosis [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2010, 50(11): 921-924.
- [25] Deguchi I, Hayashi T, Kato Y, et al. Treatment outcomes of tissue plasminogen activator infusion for branch atheromatous disease [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): e168-e172.
- [26] Kimura T, Tucker A, Sugimura T, et al. Ultra-early combination antiplatelet therapy with cilostazol for the prevention of branch atheromatous disease: a multicenter prospective study [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2016, 6(3): 84-95.
- [27] Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(6): 539-548.
- [28] Xu J, Xu X, Wang H, et al. Dual antiplatelet therapy plus argatroban prevents early neurological deterioration in branch atherosclerosis disease [J]. *Stroke*, 2022, 53(1): e19-e20.
- [29] Liu B, Zhang H, Wang R, et al. Early administration of tirofiban after urokinase-mediated intravenous thrombolysis reduces early neurological deterioration in patients with branch atheromatous disease [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5): 300060520926298.
- [30] 田浩, 张昊婕, 左靖, 等. 穿支动脉粥样硬化病溶栓后早期使用低剂量替罗非班的疗效及安全性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(4): 343-346.
- [31] Oesterle A, Liao JK. The pleiotropic effects of statins—from coronary artery disease and stroke to atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmia [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(3): 222-232.
- [32] 赵晨宇, 罗晓康, 段亚冰, 等. 冠状动脉搭桥术后患者应用中等剂量瑞舒伐他汀和辛伐他汀的疗效及安全性比较 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(2): 477-482.
- [33] Aznaouridis K, Masoura C, Vlachopoulos C, et al. Statins in stroke [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(33): 6174-6185.
- [34] Yamamoto Y, Nagakane Y, Makino M, et al. Aggressive antiplatelet treatment for acute branch atheromatous disease type infarcts: a 12-year prospective study [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(3): E8.
- [35] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.

---

引证本文: 王幸, 侯彦波, 朱辉, 等. 穿支动脉粥样硬化病的临床研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(8): 759-762.