

常见缺血性卒中发病机制和病理学特点

卢德宏 付永娟

【关键词】 卒中； 病理学

【Key words】 Stroke; Pathology

Pathogenesis and pathological features of common ischemic stroke

LU De-hong, FU Yong-juan

Department of Pathology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: LU De-hong (Email: ludehong05@sina.com)

脑卒中系脑血管病的主要临床类型,是一种突发性脑组织血液循环障碍性疾病,因各种诱发因素引起的动-静脉狭窄、闭塞或破裂致急性脑组织血液循环障碍,临床表现为短暂性或永久性神经功能缺损症状与体征的一组疾病。脑卒中为全球三大致死性疾病之一,其高发病率、高病残率和高病死率给患者、家庭和社会带来沉重负担和痛苦。临床以缺血性卒中相对常见,表现为局部脑组织缺氧、缺血和神经坏死的临床病理过程,其发病率占脑卒中的 60%~80%^[1-2]。因缺血造成的脑组织坏死称为脑梗死,病理上分为缺血性梗死和出血性梗死。缺血性卒中的病理学机制主要有两方面,即动脉狭窄性闭塞和动脉栓塞;而出血性卒中主要包括三方面,分别为静脉系统血栓形成、动脉栓塞性缺血-再灌注和脑疝形成。

一、动脉狭窄性闭塞

动脉狭窄性闭塞主要指动脉本身病变导致的管腔狭窄或闭塞,包括动脉粥样硬化和动脉硬化、感染性或免疫性动脉炎、动脉发育不良等,临床以动脉粥样硬化多见。

动脉粥样硬化主要发生在管径 > 400 μm 的大动脉和中动脉,病理改变为动脉内膜粥样硬化斑块形成、继发血栓,导致动脉狭窄、闭塞,进而引起病变血管供血区缺血。影响中枢神经系统动脉粥样硬化性狭窄的常见部位为颈内动脉起始部,其次为

椎-基底动脉和 Willis 环主干及其分支近端。动脉粥样硬化的基本病理改变分为三期:(1)脂纹期(fatty streaks)。肉眼观察呈黄色点状或条纹状,微隆起于动脉内膜;光学显微镜观察脂纹病灶中含两种来源泡沫细胞(绝大多数源于血液循环中的单核细胞,极少数源于平滑肌细胞),伴不同程度的纤维结缔组织增生。(2)纤维斑块期(fibrous plaques)。肉眼观察呈淡黄色,高于动脉内膜表面,呈半球形;光学显微镜观察脂纹病灶中纤维结缔组织增生、覆盖脂肪成分,转变为纤维斑块,一般形成于动脉分支。(3)粥样硬化斑块期(atherosclerotic plaques)。肉眼观察呈黄白色隆起于动脉内膜表面的病灶,可融合成大块;斑块切面可见表面为白色质硬组织、深部为黄色或黄白色粥样物质,因此得名“粥样”。光学显微镜观察斑块浅层为纤维帽,其下为两种泡沫细胞,底部和中心部位为坏死崩解产物、胆固醇结晶和钙盐沉积;富含脂质和炎性细胞,覆盖薄层纤维帽的斑块为不稳定斑块,表面易发生糜烂或溃疡,从而继发血栓形成^[3-4]。动脉粥样硬化造成的梗死灶常见于两种情况:其一,发生动脉粥样硬化、血栓形成的血管本身供血区梗死灶,如大脑中动脉粥样硬化性血栓形成可使其供血区脑组织发生大面积缺血性改变。其二,动脉粥样硬化斑块跨分支病变,即发生于大动脉的斑块覆盖其分支小动脉开口部位时,导致其闭塞,出现小动脉供血区缺血性改变,如椎动脉斑块覆盖其分支小脑后下动脉开口时,即可导致延髓上段外侧区发生缺血性改变,累及位于该部位的前庭神经核、疑核、舌咽神经、迷走神经、三叉神经脊束、脊髓丘脑侧束等神

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.02.001

作者单位: 100053 北京,首都医科大学宣武医院病理科

通讯作者: 卢德宏 (Email: ludehong05@sina.com)

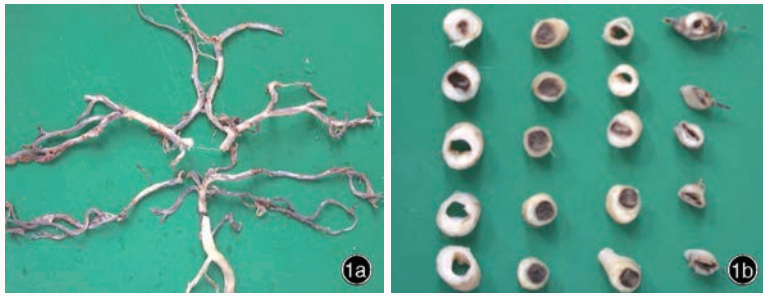


图1 Willis环主干重度动脉粥样硬化病变的肉眼观 1a Willis环大体观 1b Willis环切面观

Figure 1 Naked-eye observation showed severe atherosclerosis in the major branches of the circle of Willis. Gross specimen of the circle of Willis (Panel 1a). Section views of the circle of Willis (Panel 1b).

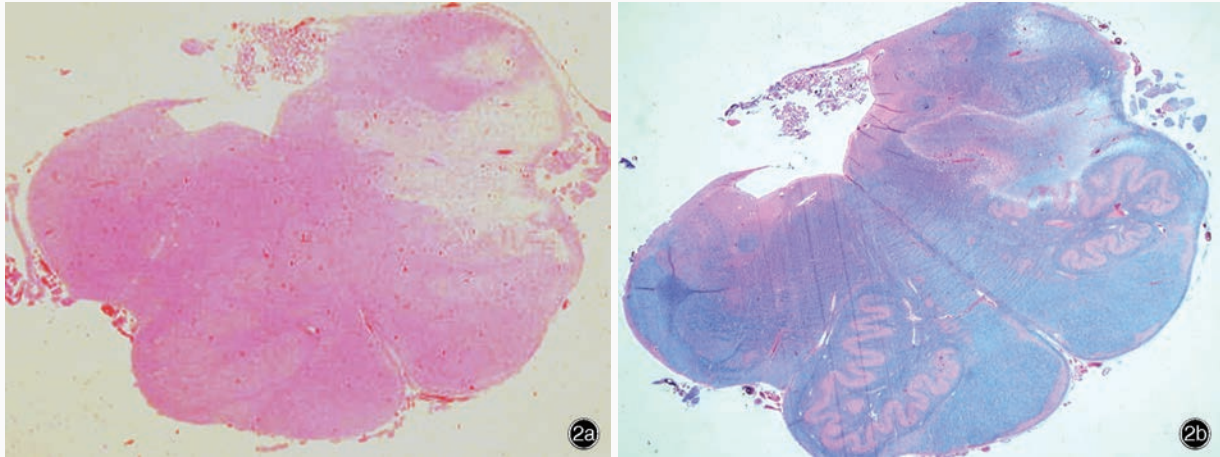


图2 延髓背外侧综合征延髓切片肉眼观察可见延髓背外侧梗死灶 2a HE染色 2b LFB和HE双重染色

Figure 2 Naked-eye observation of infarcts on the section of medulla oblongata from a patient with Wallenberg's syndrome. HE staining (Panel 2a). LFB-HE staining (Panel 2b).

经核团和神经纤维而出现相应临床症状,统称为延髓背外侧综合征(Wallenberg's syndrome)。以来自首都医科大学宣武医院病理科的1例尸检结果为例:该患者椎-基底动脉发生重度动脉粥样硬化、闭塞(图1),但并未出现基底动脉供血区脑组织的整体性坏死,仅表现为中脑红核和大脑脚片状区域、脑桥基底部点状区域和延髓背外侧局部区域的病理改变(图2),提示其椎-基底动脉供血尚可维持,但因穿支动脉受累,导致相应供血区脑组织发生缺血性改变。

二、动脉栓塞

动脉栓塞系指进入动脉的栓子随血流堵塞远端管径相对较小的动脉,使其供血区脑组织发生缺血性改变。栓子大小不同,栓塞范围亦有所不同,引起的临床症状与体征以及严重程度亦存在差异。小栓子,如斑块的胆固醇结晶碎屑、血栓碎片或钙化碎片等可栓塞细小动脉,使其供血区脑组织出现小楔形梗死灶,此类改变引起的临床症状常不明显,或仅出现局部短暂性脑缺血发作;中等大小栓子易引起颅内中等管径动脉栓塞,使其供血区脑

组织发生缺血性改变,导致偏瘫、失语等相应的局部神经功能缺损症状与体征;大栓子栓塞则出现大面积梗死灶,引起恶性临床过程,如大脑中动脉栓塞使其供血区脑组织出现大面积梗死(图3),更有甚者,颈内动脉颅内段栓塞使大脑前动脉和大脑中动脉供血区坏死,直接危及患者生命。栓子来源不同,动脉栓塞的形成机制也各不相同。

1. 动脉-动脉栓塞 是缺血性卒中最为常见的发病机制,其栓子来源于较大的动脉粥样硬化斑块的破裂或血栓脱落。

2. 心源性栓塞 心脏每搏输出量的20%供应脑组织,即在心(冠状动脉)、脑、肝、肾、肺等器官中,心源性栓子流向大脑的概率较高。其栓子来源有以下几种情况:(1)二尖瓣狭窄。风湿性心脏病、系统性红斑狼疮等病变导致的心脏瓣膜病,或生物、机械瓣膜等形成的血栓或细菌等物质附着于心脏瓣膜上,发生心房颤动时,这些物质从瓣膜脱落作为栓子随体循环泵入相应脑血管。(2)房间隔缺损。下腔静脉栓子随血流进入右心房,在肺动脉高压情况下右心房压力高于左心房,栓子即可避开肺



循环经缺损的房间隔直接流入体循环,继而到达中枢神经系统。(3)原发于心脏肿瘤。如心房黏液瘤,尤其是“佛手”状的心房黏液瘤易脱落形成栓子,并随血流到达中枢神经系统(图4)。由于左侧颈总动脉直接自主动脉弓发出,故心源性栓塞以左侧颈内动脉供血区较为多见。

3. 其他原因导致的脑栓塞 如空气栓塞、骨折脂肪栓塞、纤维软骨栓塞或肿瘤栓塞等^[5]。

三、脑血流低灌注致缺血性损害

成人脑血流量约占心脏每搏输出量的20%,维持在50 ml/(100 g·min),儿童略高一些。机体针对脑灌注压(脑灌注压=动脉压-颅内压)的波动,通过自我调节机制使平均脑灌注压维持在40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。当各种因素导致血压显著降低或颅内压显著升高时,脑灌注压降低、脑血流量减少,达15~18 ml/(100 g·min)时即可导致低灌注性脑损伤。单纯低灌注性脑损伤表现为全脑缺氧、缺血性损伤,继而出现大脑皮质广泛性或层状坏死;脑组织低灌注合并局部脑血管狭窄时,则可能导致相应血管供血区局部脑组织发生缺血性改变。初期临床主要表现为反复局部短暂性脑缺血发作,若不及时治疗则可使相应脑组织出现永久性梗死灶[如分水岭梗死(watershed infarct)]。

此种类型的短暂性脑缺血发作的临床特点是

刻板性发作,即每次发作症状与体征基本相同。这是由于局部供血动脉狭窄,脑灌注压降低时狭窄动脉供血区首当其冲出现缺血性改变,因此每次发作均产生大致相同的临床症状。临床医师在诊断脑低灌注所致短暂性脑缺血发作时,须注意与前文述及的微小栓子栓塞所致短暂性脑缺血发作相鉴别,后者因栓塞的小动脉不同,短暂性脑缺血发作的临床表现各不相同,即呈非刻板性发作。

分水岭梗死是发生于大脑、脑干和小脑主要供血动脉交界区(外分水岭),以及末梢血管交界区(内分水岭)的缺血性卒中,临床以外侧型分水岭梗死更为常见;表现为主要供血动脉交界区楔形梗死灶,如大脑前动脉-大脑中动脉交界区即大脑纵裂旁出现以软脑膜为基底的楔形梗死灶。

四、腔隙性梗死

腔隙性梗死(lacunar infarcts)多发生于皮质下灰质,如丘脑、基底节和脑干等部位,表现为小面积(直径<15 mm)、界限清晰、形状不规则的梗死灶。临床可表现为短暂性脑缺血发作,也可无明显症状与体征,多见于高血压性动脉硬化,但梗死灶内可见残留小动脉、管腔尚未闭塞,因此,腔隙性梗死的确切病因尚不十分清楚。

高血压性动脉硬化一般累及管径<300 μm的穿支小动脉(穿支动脉的上2/3),如大脑中动脉发出的豆纹动脉穿支、大脑后动脉发出的丘脑穿支等。临床表现为小动脉中膜平滑肌细胞变性、消失,血管壁玻璃样变、增厚,进而伴吞噬脂质的吞噬细胞浸润,称为脂质透明变性(lipohyalinosis)。此外,当血压波动较大时可导致末梢血管痉挛,继发病变血管的纤维素样坏死、闭塞也可导致其供血区发生腔隙性梗死。

前文提及的动脉粥样硬化斑块的跨分支病变也可累及穿支动脉,但其病变范围不同,始于穿支动脉起始部,而高血压性动脉硬化的病变范围位于穿支动脉的上2/3。

五、颅内静脉系统血栓形成

大脑静脉系统包括浅静脉(皮质静脉)、深静脉(Galen静脉、大脑内静脉、基底静脉)和静脉窦(上矢状窦、横窦、乙状窦、直窦)。当静脉系统血栓形成、堵塞血管时,侧支循环较差,其引流区域静脉压高于动脉压则导致动脉系统停止供血,发生相应区域的出血性梗死,患者病史相对较长。浅静脉血栓形成主要引起单侧脑组织局灶性出血性梗死;上矢



图 5 静脉系统血栓形成的肉眼观 5a 浅静脉血栓形成 5b 上矢状窦血栓形成 5c 横窦血栓形成

Figure 5 Naked-eye observation revealed cerebral venous thrombosis. Thrombosis of surface veins (Panel 5a). Thrombosis of superior sagittal sinus (Panel 5b). Thrombosis of transverse sinus (Panel 5c).

状窦血栓形成则引起脑水肿、视乳头水肿、双侧皮质对称性出血性梗死；深静脉血栓形成可以影响基底节、丘脑，患者预后更差(图 5)。

出血性梗死除静脉系统血栓形成引起外，亦见于动脉栓塞和脑疝形成。动脉栓塞与静脉栓塞的区别在于：前者病变范围仅局限于病变血管供血区，后者则跨动脉供血区分布。脑疝形成具有特定的部位，如发生海马钩回疝时，大脑后动脉受压致颞叶内侧和枕叶出血性梗死。

无论是何种发病机制导致的缺血性卒中，其组织病理学表现均大同小异。缺血性梗死又称白色梗死、出血性梗死亦称红色梗死，其本质都是脑梗死。相对于缺血性梗死而言，出血性梗死在病变区域内有灶状和相互融合的片状出血，病灶呈花斑样，出血区域主要位于皮质，多为缺血-再灌注的结果。根据病程不同，脑梗死可以分为急性期(acute infarction)、亚急性期(subacute infarction)和慢性期(chronic infarction)共 3 个阶段，每一时期的病理学表现有所不同。

1. 肉眼观察 (1)急性期(第 1~4 天):脑梗死发生的 5~8 小时,常无明显肉眼改变,12~36 小时病变区域灰白质界限开始模糊不清,灰质色泽苍白、质地变软。(2)亚急性期(第 5~30 天):脑梗死发生 2~10 天病变区域脑组织除急性期病变更加明显外,最显著的特点是出现脑水肿,脑组织切片可见梗死区和非梗死区的“分裂伪迹(cracking artefact)”。(3)慢性期(数周至数月或数年):分为两个阶段。其一,水肿减退期,梗死灶开始发生液化性坏死(liquefactive necrosis),最终导致空洞形成;其二,形成陈旧性梗死灶,即数月后缺血区脑组织囊腔形成、周围脑组织萎缩,也可表现为不规则脑

软化(encephalomalacia)灶形成。

2. 显微镜观察 (1)急性期:病变脑组织染色变浅,神经元固缩,呈嗜酸性改变,红色神经元形成,周围神经毡空泡形成,皮质下白质少突胶质细胞发生退行性变。(2)亚急性期:病变脑组织以坏死微血管为中心出现不同程度中性粒细胞浸润、小胶质细胞活化、泡沫样组织细胞出现。第 5~12 天,病变区域可出现不同程度的血管内皮细胞增生和血管新生;第 8~14 天,神经元细胞影(neuronal ghosts)、吞噬细胞吞噬脂质和星形胶质细胞反应性增生更加明显;第 15~30 天,红色神经元消失,坏死的白质内可见大量吞噬细胞和反应性改变。(3)慢性期:病程达数月的梗死灶内仍可见少量泡沫样吞噬细胞浸润,伴含铁血黄素沉积,囊腔之间可见薄壁血管穿行,梗死灶周围被大量反应性增生的星形胶质细胞所包绕,即使是大面积的皮质梗死灶,分子层也往往相对保留,伴反应性星形胶质细胞增生。梗死灶及其周围脑组织内残留的神经元和轴突周围可伴有铁离子和钙盐沉积,偶尔在梗死灶周围可见堵塞的血管^[3]。

综上所述,缺血性卒中的病变部位和范围不同,所表现的临床症状与体征亦不尽一致,病程不同,则病理表现存在差异。熟悉缺血性卒中的发病机制和病理表现将有助于做出正确的临床诊断、制定合理且个体化的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino

- ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2014 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014, 129:E28-292.
- [2] Liu M, Wu B, Wang WZ, Lee LM, Zhang SH, Kong LZ. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies. *Lancet Neurol*, 2007, 6:456-464.
- [3] Graham DI, Lantos PL. *Greenfield's neuropathology*. 7th ed. London: Georgina Bentliff, 2002: 281-355.
- [4] Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding BN, Lowe JS, Vinters HV. *Neuropathology: a reference text of CNS pathology*. 2nd ed. Mosby: Elsevier Limited, 2004: 173-208.
- [5] Piao YS, Lu DH, Su YY, Yang XP. Anterior spinal cord infarction caused by fibrocartilaginous embolism. *Neuropathology*, 2009, 29:172-175.

(收稿日期:2015-01-03)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿哌沙班减少心房颤动相关性卒中和其他栓塞事件研究
Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)
- 阿哌沙班与阿司匹林预防维生素 K 拮抗剂无效或不适用的心房颤动患者卒中中比较研究
Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment (AVERROES) study
- γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)
- 半高全宽 full width half maximum(FWHM)
- 北美症状性颈动脉内膜切除术试验
North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial(NASCET)
- 标记延迟时间 post labeling delay time(PLD)
- 表皮生长因子受体 epidermal growth factor receptor(EGFR)
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 长期抗凝治疗随机评价试验
Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trail
- 重组组织型纤溶酶原激活物
recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)
- 纯感觉性卒中 pure sensory stroke(PSS)
- 纯运动性轻偏瘫 pure motor hemiparesis(PMH)
- 磁敏感加权成像 susceptibility-weighted imaging(SWI)
- 促甲状腺激素 thyroid stimulating hormone(TSH)
- 大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)
- 单纯部分性发作 simple partial seizure(PS)
- 低密度脂蛋白胆固醇
low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)
- 动脉自旋标记 arterial spin labeling(ASL)
- 多重危险因素干预试验
Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多形性黄色瘤型星形细胞瘤
pleomorphic xanthoastrocytoma(PXA)
- 二氨基联苯胺 diaminobenzidine(DAB)
- 二甲基亚砷 dimethyl sulfoxide(DMSO)
- 放射免疫法 radioimmunoassay(RIA)
- STARFlex 封堵器对卵圆孔未闭患者难治性偏头痛效果试验
Migraine Intervention with STARFlex® Technology (MIST) trial
- 妇女健康研究 Women's Health Study(WHS)
- 复杂部分性发作 complex partial seizure(CPS)
- 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 钙通道阻断剂 calcium channel blocker(CCB)
- 高密度脂蛋白胆固醇
high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)
- 共济失调性轻偏瘫 ataxic-hemiparesis(AH)
- 构音障碍-手笨拙综合征
dysarthric-clumsy hand syndrome(DCHS)
- 国际标准化比值 international normalized ratio(INR)
- 国际头痛协会 International Headache Society(IHS)
- 核因子- κ B nuclear factor- κ B(NF- κ B)
- 画钟测验 Clock Drawing Test(CDT)
- 环氧合酶-1 cyclooxygenase-1(COX-1)
- Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 获得性肝脑变性
acquired hepatocerebral degeneration(AHD)
- 获得性免疫缺陷综合征
acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
- 积极降低胆固醇预防卒中中复发研究
Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels(SPARCL)
- 基于体素的分析 voxel-based analysis(VBA)
- 基于体素的形态学分析 voxel-based morphometry(VBM)
- 极低密度脂蛋白胆固醇
very low-density lipoprotein cholesterol(VLDL-C)
- 加拿大蒙特利尔神经病学研究所
Montreal Neurological Institute(MNI)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 健康信念模式 health belief model(HBM)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- 颈动脉内膜切除术 carotid endarterectomy(CEA)