

缺血性脑白质病变 DCE-MRI 药代动力学模型选择

李曼, 李悦, 高帅, 刘明熙, 周洋, 胡文立, 蒋涛

【摘要】 目的:探讨动态对比增强磁共振成像不同计算模型在缺血性脑白质病中的应用价值。**方法:**2016 年 4 月—10 月共搜集 57 例受试者,根据 Fazekas 评分分为两组:0~2 分为对照组(共 18 例,男 10 例,女 8 例),3~6 分为病例组(共 39 例,男 17 例,女 22 例)。所有研究对象进行 DCE-MRI 检查,通过两种不同的计算模型(Patlak 模型、Extended Tofts 双室模型)测量研究对象脑白质病变区域的容积转运常数(Ktrans),采用 Mann-Whitney U 检验比较两组 Ktrans 值的差异,并应用 ROC 曲线分析不同计算模型所得 Ktrans 值的敏感度及特异度。**结果:**Patlak 模型计算所得两组的 Ktrans 值分别为 $0.20(0.05, 0.31) \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ 、 $0.62(0.39, 1.12) \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, Extended Tofts 模型计算所得两组的 Ktrans 值的分别为 $4.00(1.80, 5.99) \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ 、 $7.20(4.60, 13.20) \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$, 两种模型计算所得 Ktrans 值病例组均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。Patlak 模型所得 Ktrans 值的诊断效能较 Extended Tofts 模型所得 Ktrans 值诊断效能高,敏感度为 74.36%,特异度 94.44%。**结论:**应用 DCE-MRI 可以为缺血性脑白质病变发病机制提供重要参考,Patlak 模型更适用于评价缺血性脑白质病。

【关键词】 血脑屏障; 磁共振成像; 模型

【中图分类号】 R445.2; R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)11-1122-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.11.005

Selection of pharmacokinetic model of DCE-MRI for ischemic white matter disease Li Man, Li Yue, Gao Shuai, et al, Department of Radiology, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing 10020, China

【Abstract】 Objective: Using dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) to evaluate the application value of two different tracer-kinetic models for ischemic white matter disease. **Methods:** From April to October, 2016, fifty-seven subjects were recruited and divided into 2 groups based on the Fazekas score: control group (score 0~2, n=18, male/female: 10/8) and patients' group (score 3~6, n=39, male/female: 17/22). All of the participants undertook DCE-MR scanning. Patlak model and extended tofts model were used to study the Ktrans value of white matter disease. The difference of Ktrans value between the two groups was conducted using Mann-whitney U test. The sensitivity and specificity of Ktrans value obtained by the two different models were analyzed with receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The Ktrans values obtained by Patlak model was $0.20(0.05, 0.31) \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ and $0.62(0.39, 1.12) \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ respectively for control and patients' group, which was $4.00(1.80, 5.99) \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ and $7.20(4.60, 13.20) \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ respectively for the two groups by extended tofts model. The Ktrans values of patients group obtained by the two models were higher than that of control group, with significant difference ($P < 0.001$). The Ktrans values obtained by Patlak model had the better sensitivity (74.36%) and specificity (94.44%) as compared with that of extended tofts model. **Conclusions:** Ktrans from DCE-MRI might provide a valuable reference for the pathogenesis of ischemic white matter disease, and the Patlak model is more suitable for the evaluation of ischemic white matter disease.

【Key words】 Blood-brain barrier; Magnetic resonance imaging; Models

缺血性脑白质病变可以增加患者卒中、痴呆和死亡的风险,其卒中发生率约为正常人群的 2.6~4.4 倍,痴呆发生率约为正常人群的 1.3~2.8 倍,死亡率约为正常人群的 1.6~2.7 倍^[1]。既往的病理生理学及蛋白定量研究发现脑白质病变患者纤维蛋白原、免疫球蛋白等可以通过变薄的小血管壁进入血管周围组织^[2],因此推断脑白质病变患者存在血脑屏障(blood-

brain barrier, BBB) 功能的失调或破坏。动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance Imaging, DCE-MRI)能够在体评价 BBB 的通透性,可以通过获取 T1 信号强度的变化,根据药代动力学模型进行运算,得出反映局部组织微血管通透性的定量参数。不同药代动力学模型设计原理不同,其适用范围各有差异,其中 Patlak 模型和 Extended Tofts 模型最常用于评价脑部病变 BBB 破坏情况^[3],主要应用于脑肿瘤、多发性硬化、阿尔兹海默病等的研究中^[4-7]。缺血性脑白质病变是脑小血管病的一种,既往研究对其关注较少。本文对缺血性脑白质

作者单位:100020 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院放射科(李曼、高帅、刘明熙、周洋、蒋涛),神经内科(李悦、胡文立)

作者简介:李曼(1985—),女,河北保定人,博士,住院医师,主要从事神经及骨关节影像诊断工作。

通讯作者:蒋涛, E-mail: jiangtao@bjcyh.com

基金项目:国家自然科学基金(81271309)

病变患者进行 DCE-MRI 检查,分别测定两种不同药代动力学模型脑白质高信号区的 Ktrans 值,进行比较和分析,旨在为脑小血管病的缺血性脑白质病变药代动力学模型的选择提供依据。

材料与方法

1. 临床资料

本研究为前瞻性研究,搜集 2016 年 4 月—10 月在首都医科大学附属北京朝阳医院门诊及病房检查的受试者 57 例,行颅脑常规 MRI 及 DCE-MRI 检查。排除标准:①有症状的脑卒中病史或症状性颈动脉狭窄≥50%,冠状动脉病变。阿尔兹海默,癫痫,神经退行性病变及多发性硬化;②外伤,肿瘤,感染,系统性病变;③有 MRI 检查及对比剂禁忌症者及拒绝接受 MRI 扫描者;④滥用药物及酒精,精神障碍(比如抑郁症或精神分裂症)。

所有研究对象根据 2017 年美国 AHA 协会发布的《无症状脑血管病患者的卒中预防》指南^[8]中推荐的改良 Fazekas 评分分为两组:0~2 分为对照组,共 18 例,男 10 例,平均年龄(73.4±7.7)岁,女 8 例,平均年龄(71.5±9.5)岁;3~6 分为病例组,共 39 例,男 17 例,平均年龄(67.7±11.0)岁,女 22 例,平均年龄(69.3±8.7)岁。病例组高血压病史 28 例,糖尿病病史 11 例;对照组高血压病史 11 例,糖尿病病史 2 例。

本研究通过了首都医科大学附属北京朝阳医院医学伦理委员会的审查,所有研究对象检查前均签订 MRI 检查知情同意书。

2. MRI 扫描参数

采用 Siemens Prisma 3.0T MR 扫描仪和 64 通道头部线圈,先行常规横轴面及矢状面 T₁WI、横轴面 T₂WI、T₂FLAIR、DWI 序列扫描,然后进行 DCE-MRI 扫描。DCE-MRI 采用 vibe 技术进行采集,采集时相为 60 个,采集时间共计 6 min 31 s;主要扫描参数:TR 5.08 ms,TE 1.8 ms,翻转角 15°,视野 230 mm×230 mm,分辨率 1.2 mm×1.2 mm×3.0 mm。DCE-MRI 扫描开始后第 5 个时相开始经肘静脉置管团注 Gd-DTPA(0.1 mmol/kg),注射流率 2.5 mL/s,随后用 10 mL 生理盐水冲洗。

3. 图像处理分析

所有图像数据采用 Nordic ICE(Nordic Neuro-Lab, Bergen, Norway)软件进行图像后处理。分别进行 Patlak 模型,Extended Tofts 双室模型后处理,动脉输入在 DCE-MRI 增强图像上勾画上矢状窦^[9],获得动脉输入功能(arterial input function, AIF)时间信号强度曲线,选择相应计算模型,进行图像平滑,运动及时间、空间校正,图像自动生成 DCE-MRI 的各项定

量参数伪彩图,并与 T₂FLAIR 图进行融合,由经验丰富的放射科医师手动勾画白质高信号区的 ROI,ROI 大小约 5~10 mm²(图 1~2),获得同一部位不同模型的 Ktrans 值,测量 3 次取平均值,对照组中 Fazekas 评分为零分的 ROI 放置于侧脑室周围区域,测量 3 次取平均值。

4. 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件,首先对各组 Ktrans 数据进行正态分布检验,因数据不符合正态性分布,故采用中位数(下四分位数,上四分位数)形式描述,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,年龄符合正态分布,故用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验。分类资料采用例数(百分比)的形式描述,组间比较采用卡方检验。采用 MedCalc 软件绘制 ROC 曲线分析两组模型所得 Ktrans 值的最佳诊断阈值、敏感度及特异度。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病例组与对照组一般资料

病例组与对照组之间性别及年龄比较差异无统计学意义(P>0.05),两组之间高血压及糖尿病情况差异无统计学意义(P>0.05,表 1)。

表 1 病例组与对照组性别、年龄、高血压及糖尿病情况比较

参数	病例组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别(n, %)			0.707	0.400
男	17(43.6)	10(55.6)		
女	22(56.4)	8(44.4)		
年龄(岁)				
男	67.7±11.0	73.4±7.7	1.437	0.155
女	69.3±8.7	71.5±9.5	0.593	0.558
合计	68.6±9.7	72.6±8.3	1.490	0.142
高血压(n, %)	28(71.8)	11(61.1)	0.651	0.420
糖尿病(n, %)	14(35.9)	2(11.1)	3.747	0.053

2. 病例组与对照组 Ktrans 值比较

两种模型计算所得 Ktrans 值在病例组与对照组之间差异有统计学意义(P<0.001,表 2),病例组 Ktrans 值均明显高于对照组。

表 2 病例组与对照组两种模型计算的 Ktrans 值比较

模型	病例组	对照组	Z	P 值
Patlak 模型	0.62 (0.39, 1.12)	0.20 (0.05, 0.31)	3.812	<0.001
Extended Tofts 双室模型	7.20 (4.60, 13.20)	4.00 (1.80, 5.99)	4.696	<0.001

3. 两种模型计算所得 Ktrans 值的 ROC 曲线分析结果

两种计算模型所得的 Ktrans 值均有较高的敏感度和特异度,其中 Patlak 模型的诊断效能优于 Extended Tofts 双室模型(表 3,图 3)。

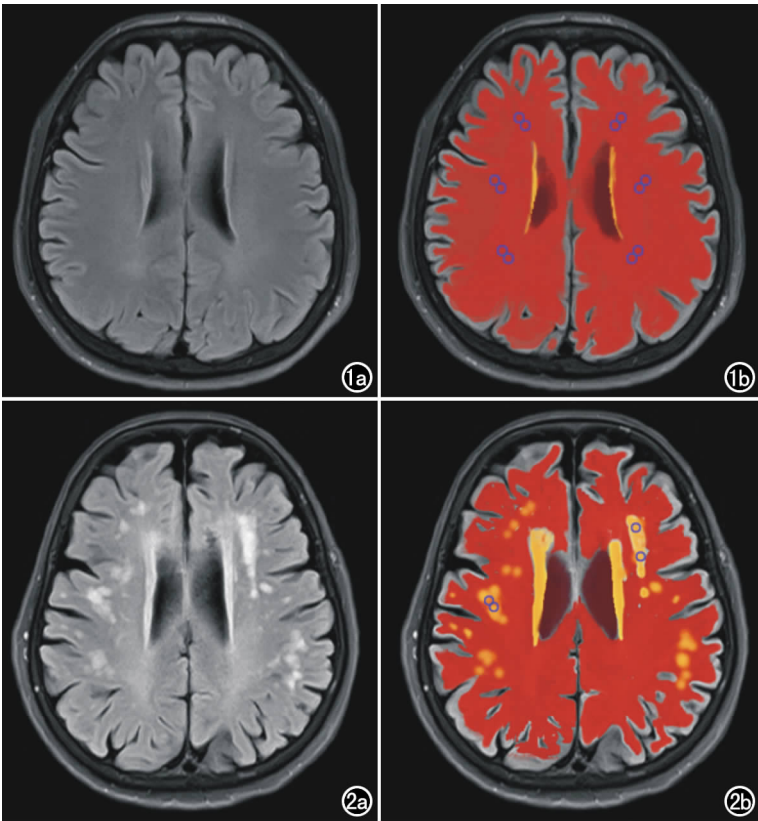


图 1 女,62 岁,Fezakes 评分 0 分。a) 横轴面 T₂ FLAIR 序列显示对照组脑白质区域未见明确异常高信号; b) 横轴面 T₂ FLAIR 序列与 Ktrans 参数融合示意图显示对照组 ROI 选取区域。 图 2 女,78 岁, Fezakes 评分 5 分。a) 横轴面 T₂ FLAIR 序列图像显示双侧侧脑室周围、半卵圆中心脑白质高信号区; b) 横轴面 T₂ FLAIR 序列与 Ktrans 参数融合示意图显示 ROI 选取区域。

表 3 两种模型 Ktrans 值的诊断效能及最佳诊断阈值						
模型	AUC	阈值	敏感度 (%)	特异度 (%)	95%置信区间	约登指数
Patlak 模型	0.89	0.42	74.36	94.44	0.708,0.925	0.69
Extended Tofts 双室模型	0.82	6.70	58.97	100.00	0.804,0.976	0.59

讨 论

本研究通过 DCE-MRI 检查,运用两种药代动力学模型定量分析了缺血性脑白质病变脑白质高信号区的 BBB 通透性。结果显示,两组模型所得病例组脑白质高信号区的 Ktrans 值明显高于对照组。Ktrans 值反映的是对比剂由血管内到组织外细胞外间隙的渗透率,当 BBB 完整时,渗漏率理论上为零,当 BBB 破坏时,其通透性会增加,对比剂经破坏的 BBB 由血管内进入血管外细胞外间隙,从而导致 Ktrans 值增加。既往 Cramer 等^[6]对多发性硬化患者进行 DCE-MRI 研究发现,多发性硬化患者脑白质高信号区的 BBB 通透性较正常对照组增高;Hanyu 等^[10]对 Binswanger 病患者进行 DCE-MRI 检查发现脑白质高信号区 BBB 通透性增加;Heye 等^[11]对缺血性脑卒中的患者进行

DCE-MRI 研究,发现白质高信号区的 ktrans 值明显高于正常脑白质。本研究结果与既往研究结果相似,提示缺血性脑白质病变也存在 BBB 功能失调或破坏。这种改变可能是由于病变局部 BBB 的紧密连接破坏造成的,Whar-ton 等^[12]及 Young 等^[13]应用病理学和免疫组化方法尸检发现老年人脑白质高信号区存在 BBB 紧密连接的破坏,当 BBB 紧密连接破坏时,一些小分子物质和亲脂性的物质会通过 BBB 进入组织间隙。因此,钆对比剂能通过 BBB 进入组织间隙,从而造成局部 Ktrans 值增高。

BBB 通透性的准确测量对于评估 BBB 的完整性及局部脑血流量具有重要意义^[14],因此需要选择合适的药代动力学模型。本研究应用了两种药代动力学模型,分别是 Patlak 模型和 Extended Tofts 双室模型。Patlak 模型主要考虑了对比剂由血管内向血管外细胞外间隙的渗漏,而忽略了血管外细胞外容积值及其向血管内的回流。而 Extended Tofts 双室模型除了考虑了对比剂由血管内向血管外细胞外间隙的渗透,还考虑了血管外细胞外容积及由血管外细胞外间隙回流到血管内的部分^[11]。本研究 ROC 曲线结果显示 Patlak 模型计算所得的 Ktrans 最佳阈值在缺血性脑血管病诊断中具有较高的敏感度及特异度,Patlak 模型约登指数高于相应的 Extended Tofts 双室模型,说明其综合诊断效能优于 Extended Tofts 双室模型。既往研究中,Bagher-Ebadian 等^[5]对不均质的脑胶质瘤进行 DCE-MRI 定量研究发现,简单的模型更适用于正常组织或分化程度较好的肿瘤区域,而复杂的模型更适用于分化程度较差的肿瘤区域,Larsson 等^[15]对多发性硬化患者及脑肿瘤患者进行对比研究发现组织 Ktrans 值较低时更适用 Patlak 模型,而组织 Ktrans 较高时更适用 Extended Tofts 模型。Cramer 等^[6]通过对 17 名志愿者、4 名多发性硬化患者及 1 名视神经脊髓炎患者进行 DCE-MRI 研究发现,对于低渗漏率的组织 Extended Tofts 模型会造成数据过度拟合,因此其不适用于低渗漏率的组织。由于缺血性脑血管病血脑屏障的破坏程度较低,局部渗漏相对较低^[13],而细胞外血管外间隙的物质能否回流入血管内仍缺少确凿的证据,鉴于 Extended Tofts 模型设计原理强调了血管外细胞外间隙及对比剂由血管外细胞外间隙向血管内回流,如果应用于缺血性脑白质病变的 BBB 通透性评价,有可能会过度的估计血管外细胞外间隙及对比剂由血管外细胞外间隙向血管内的回流,

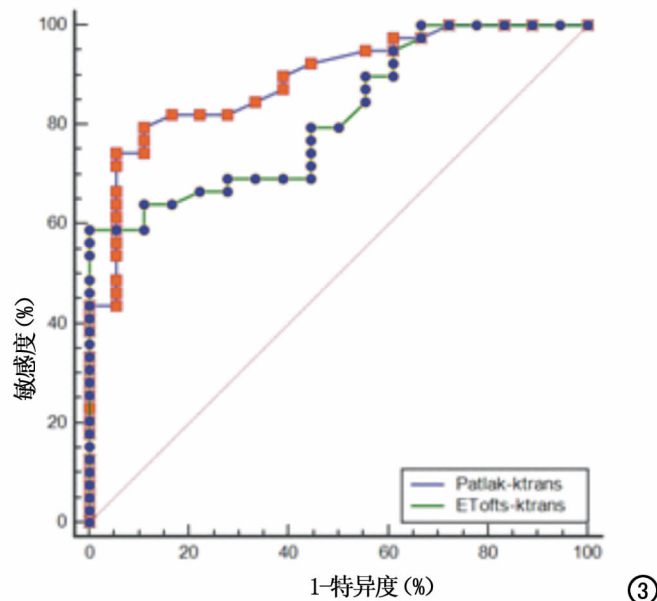


图3 两种药代动力学模型所得白质高信号区 Ktrans 值的 ROC 曲线, Patlak 模型曲线下面积为 0.890, Extended Tofts 模型曲线下面积为 0.816。

从而影响数据的准确性。因此,缺血性脑白质病变的 BBB 评价更适合采用 Patlak 模型。

同时,时间分辨率、动脉输出函数、扫描持续时间等均会对 BBB 通透性数据测量的准确性造成影响^[4],本研究在上述指标一致的情况下进行两种药代动力学模型的数据分析,一定程度上提高了两组数据的可比性,但由于临床工作所限,扫描持续时间相对较短,有可能低估对比剂由血管外细胞外间隙回流入血管内的量,从而影响结果的准确性。因此在今后的研究中需进一步加大样本量并延长扫描时间,以获取更可靠的信息。另外,脑白质高信号严重程度诊断的金标准应为脑白质高信号体积,因为改良 Fazekas 评分与脑白质高信号体积具有良好的相关性,既往文献中多采用此评分方法评估白质高信号的严重程度^[1,12],因此本研究采用了改良 Fazekas 评分,2017 年美国 AHA 协会发布的《无症状脑血管病患者的卒中预防》^[8]也强调了 Fazekas 评分的准确性和有效性。

综上所述,应用 DCE-MRI 可以为缺血性脑白质病变发病机制提供重要的影像学依据,Patlak 药代动力学模型较 Extended Tofts 双室药代动力学模型更适用于评价缺血性脑白质病变。

参考文献:

[1] DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2010, 341: c3666.

[2] Schenk C, Wuerz T, Lerner AJ. Small vessel disease and memory loss: what the clinician needs to know to preserve patients' brain health[J]. Curr Cardiol Rep, 2013, 15(12): 427.

[3] Heye AK, Culling RD, Valdés HMC, et al. Assessment of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review[J]. Neuroimage Clin, 2014, 6(9): 262-274.

[4] Lecler A, Fournier L, Diard-Detoeuf C, et al. Blood-brain barrier leakage in early Alzheimer disease[J]. Radiology, 2017, 282(3): 923-925.

[5] Bagher-Ebadian H, Jain R, Nejad-Davarani SP, et al. Model selection for DCE-T1 studies in glioblastoma[J]. Magn Reson Med, 2012, 68(1): 241-251.

[6] Cramer SP, Larsson HB. Accurate determination of blood-brain barrier permeability using dynamic contrast-enhanced T₁-weighted MRI: a simulation and in vivo study on healthy subjects and multiple sclerosis patients[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(10): 1655-1665.

[7] 范兵, 杜华睿, 王霄英, 等. MRI 动态增强扫描定量参数对脑胶质瘤分级诊断价值的研究[J]. 放射学实践, 2014, 29(8): 893-895.

[8] Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. Stroke, 2017, 48(2): e44-e71.

[9] Lavini C, Verhoeff JJ. Reproducibility of the gadolinium concentration measurements and of the fitting parameters of the vascular input function in the superior sagittal sinus in a patient population[J]. Magn Reson Imaging, 2010, 28(10): 1420-1430.

[10] Hanyu H, Asano T, Tanaka Y, et al. Increased blood-brain barrier permeability in white matter lesions of Binswanger's disease evaluated by contrast-enhanced MRI[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2002, 14(1): 1-6.

[11] Heye AK, Thrippleton MJ, Armitage PA, et al. Tracer kinetic modelling for DCE-MRI quantification of subtle blood-brain barrier permeability[J]. Neuroimage, 2016, 125: 446-455.

[12] Wharton SB, Simpson JE, Brayne C, et al. Age-associated white matter lesions: the MRC cognitive function and ageing study[J]. Brain Pathol, 2015, 25(1): 35-43.

[13] Young VG, Halliday GM, Kril JJ. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities[J]. Neurology, 2008, 71(11): 804-811.

[14] Bell RD, Winkler EA, Sagare AP, et al. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging[J]. Neuron, 2010, 68(3): 409-427.

[15] Larsson HB, Stubgaard M, Frederiksen JL, et al. Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors[J]. Magn Reson Med, 1990, 16(1): 117-131.

(收稿日期: 2017-03-31)