

• 中枢神经影像学 •

颅内动脉钙化评价方法在脑小血管病风险评估的可行性研究

陈鹏, 李凯, 韦寅, 卢胜云, 谢金玲

【摘要】 目的:探讨颅内动脉钙化(IAC)评价方法评估脑小血管病(CSVD)风险的可行性。**方法:**回顾性分析 2018 年 12 月—2020 年 7 月广西国际壮医医院 303 例住院患者的临床及影像资料。根据 CSVD 总体负担评分,将实验组分为 4 组(1~4 分),无 CSVD(0 分)人群作为对照组,均进行头颅 CT 及 MRI 检查,在头颅 CT 评价 IAC 情况,在头颅 MRI 评价腔隙、脑白质高信号、脑微出血、血管周围间隙 4 个征象并计算 CSVD 总体负担评分。采用单因素方差分析检验或卡方检验比较 5 组研究对象的临床资料,采用多元有序 Logistic 回归分析评价 IAC 与 CSVD 的相关性。**结果:**在 5 组研究对象组间比较中,CSVD 4 分组的患者年龄最大[68.50(62.25,74.75)岁],高血压发病率最高(88.5%),CSVD3 分组的患者糖尿病发病率最高(41.6%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在调整了年龄、糖尿病、高血压 3 个混杂因素之后,CSVD 严重程度与 IAC 3~4 级($OR = 4.697, 95\%CI 1.349 \sim 16.346; P = 0.015$)独立相关。**结论:**IAC 与 CSVD 的严重程度独立相关,IAC 的定量评价有助于临床借助 CT 筛查评估 CSVD 的风险。

【关键词】 脑小血管病; 颅内动脉钙化; 磁共振成像; 体层摄影术, X 线计算机

【中图分类号】 R445.2; R814.42; R816.1 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)07-0848-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.07.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Feasibility study of intracranial artery calcification evaluation method in assessing the risk of cerebral small vessel disease CHEN Peng, LI Kai, WEI Yin, et al. Department of Radiology, Guangxi International Zhuang Medical Hospital, Nanning 530000, China

【Abstract】 Objective: To explore the feasibility of intracranial arterial calcification evaluation method (IAC) in evaluating the risk of cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods:** The clinical and imaging data of 303 patients hospitalized in Guangxi International Zhuang Medical Hospital from December 2018 to July 2020 were analyzed retrospectively. Four groups (1~4 points) were divided according to the overall burden score of CSVD, and control group (0 points) was enrolled. All of them performed head CT and MRI. IAC was evaluated on CT, and lacuna, white matter hyperintensity, cerebral microbleeds, and perivascular space were evaluated on MRI. The overall burden score of CSVD was calculated. One-way ANOVA test or chi-square test was used to compare the clinical data among five groups, and correlation between IAC and CSVD was analyzed by multiple ordered Logistic regression analysis. **Results:** Among the five groups, the CSVD4 group has the oldest age [68.50 (62.25, 74.75) years old] and the highest incidence of hypertension (88.5%), while the CSVD3 group has the highest incidence of diabetes (41.6%), and the differences are statistically significant. After adjusting for age, diabetes and hypertension, the severity of CSVD was independently related to IAC 3~4 ($OR = 4.697, 95\%CI: 1.349 \sim 16.346; P = 0.015$). **Conclusion:** IAC is independently related to the severity of CSVD. The quantitative evaluation of IAC is helpful to assess the risk of CSVD by CT screening.

【Key words】 Cerebral small vascular disease; Intracranial arterial calcification; Magnetic resonance imaging; Tomography, X-ray computed

作者单位: 530000 南宁, 广西国际壮医医院放射科(陈鹏、韦寅、卢胜云、谢金玲); 530000 南宁, 广西医科大学第一附属医院放射科(李凯)

作者简介: 陈鹏(1982—), 男, 广西梧州市人, 硕士, 副主任医师, 主要从事神经系统影像学诊断工作。

通讯作者: 李凯, E-mail: doctorlikai@126.com

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20200587)

脑小血管疾病(cerebral small vascular disease, CSVD)导致约四分之一的缺血性脑卒中和大多数出血性脑卒中,导致全世界约 50% 的痴呆,CSVD 经常伴随阿尔茨海默病发生,并导致患者认知障碍进一步恶化^[1-3]。因此,对 CSVD 风险评估,是减轻脑卒中、老年痴呆和运动障碍负担、减少致残和死亡率的关键所在。部分研究表明,颅内动脉钙化(intracranial arterial calcification, IAC)是 CSVD 的危险因素^[4-6],但也有些研究表明,IAC 与 CSVD 的脑微出血、血管周围间隙并无相关性^[7-8],两者之间的关系仍存在争议。因此,本研究探讨 IAC 评价方法评估 CSVD 风险的可行性。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性分析 2018 年 12 月—2020 年 7 月广西国际壮医医院住院的 303 例患者的临床及影像学资料。CSVD 患者为实验组,无 CSVD 患者为对照组。实验组纳入标准:①参考《中国脑小血管病诊治共识》CSVD 的诊断标准^[9]。②头颅 MRI 发现以下 CSVD 征象^[9]:可能为血管起源的腔隙、可能为血管起源的白质高信号、脑微出血及血管周围间隙。③均进行头颅 CT 和 MRI 检查。排除标准:①多发性硬化、中毒性脑病、急性播散性脑脊髓炎、血管炎、代谢性疾病、脑积水等其它原因引起脑白质病变的患者,血管瘤、有头部创伤史患者。②颅内比较大的病变会影响观察 CSVD 影像征象的疾病,如大面积脑梗死、肿瘤、脑出血等。③CT、MRI 图像质量差无法评估的患者。对照组:选择本院因其它疾病住院的非 CSVD 研究对象作为对照组,所有对照组患者头颅 MRI 检查未见异常。该研究获得了本院医学伦理委员会批准同意。

2. 神经影像学采集

头颅 MRI 检查采用 GE Discovery MR 750W 3.0T 静音磁共振 MR 仪,采用 19 通道头部相控阵线圈。序列包括: T_1 WI、 T_2 WI、 T_2 WI 液体衰减反转恢复(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)。具体参数如下,横轴面 T_2 WI: TR 6000 ms, TE 102 ms,视野(FOV)240 mm×240 mm,层厚 5 mm,层间距 1 mm。横轴面 T_1 WI: TR 1750 ms, TE 24 ms, FOV 240 mm×240 mm,层厚 5 mm,层间距 1 mm。横轴面 FLAIR: TR 9000 ms, TE 120 ms, TI 2474 ms, FOV 240 mm×240 mm,层厚 5 mm,层间距 1 mm。横轴面 SWI: TR 39 ms, TE 24 ms,翻转角 15°,层数 50,层厚 3 mm,激励次数 1 次,FOV 240 mm×180 mm,矩阵 320×256。头颅 CT 检查采用 GE Revolution 256

排螺旋 CT,层厚 5 mm,层间距 5 mm,矩阵 512×512,扫描范围从外耳孔下缘至颅顶部。

3. 影像学检查分析

影像评价开始前对诊断医生进行规范化培训。由 2 位分别有 11 年、13 年影像诊断经验的医生在 PACS 系统显示器上进行双盲阅片,如评估意见不一致,引入第 3 位副主任医师参与讨论综合评估协商一致。

采用 Babiarz 钙化评价方法^[10],使用固定的骨窗设置(窗位 800 HU,窗宽 2000 HU)、层厚(5 mm)及层间距(5 mm)在 PACS 工作站上观察头颅 CT 平扫图像,评价颈内动脉走行区钙化情况。

钙化评价标准:观察颈内动脉海绵窦段层面,评估钙化分级最高的血管。1 级:点状;2 级:钙化包绕血管周长<90°;3 级:钙化包绕血管周长 90°~270°;4 级:钙化包绕血管周长 270°~360°。

在头颅 MRI 上计算 CSVD 总体负担评分,评分范围 0~4 分,具体标准^[11]如下:①腔隙:≥1 个腔隙时为 1 分;②脑微出血:≥1 个脑微出血时为 1 分;③血管周围间隙:基底节区病变 Doubal 半定量量表 2~4 级时为 1 分。④脑白质高信号:深部脑白质病变 Fazekas 2~3 级和/或脑室旁白质病变 Fazekas 3 级时为 1 分。这 4 个 MRI 征象分值相加,即为该研究对象的 CSVD 磁共振总体负担评分。将实验组分为 CSVD 1 分组、2 分组、3 分组、4 分组,对照组为 CSVD 0 分组。

4. 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件包进行统计学分析;不符合正态分布的计量资料以中位数 M(P25, P75)表示,计数资料以“频数(百分比)”表示,Kruskal-Wallis 检验或卡方检验用于比较 5 组的临床资料,Kruskal-Wallis 检验用于比较 5 组的 IAC,以 CSVD 的严重程度(1~4 分)作为因变量,进行多元有序 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

共纳入 303 例研究对象,其中男性 205 例(67.7%),女性 98 例(32.3%),年龄 16~90 岁,平均(58.01±14.77)岁。无 CSVD 82 人(27.1%),其中 IAC 14 人(17.1%);有 CSVD 221 人(72.9%),其中 IAC 207 人(93.7%),CSVD 1 分 57 人(18.8%),2 分 59 人(19.5%),3 分 53 人(17.5%),4 分 52 人(17.2%),见图 1。

CSVD 0~4 分的 5 组临床资料组间比较显示,年龄、高血压及糖尿病的发病率差异有统计学意义($P<0.05$),CSVD 4 分组的患者年龄最大[68.50(62.25, 74.75)岁],高血压发病率最高(88.5%),CSVD 3 分组的患者糖尿病发病率最高(41.6%),差异均有统计

学意义($P<0.05$),见表 1。IAC 分级发生率组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

根据 CSVD 的严重程度(CSVD 1~4 分)作为因变量进行多元有序 logistic 回归分析,在调整了糖尿病、高血压、年龄 3 个混杂因素之后,最终模型显示 IAC 3~4 级与 CSVD 严重程度独立相关,年龄、高血压也与 CSVD 严重程度相关,见表 3。

表 3 IAC 与 CSVD 严重程度相关风险的多元有序 logistic 回归分析

危险因素	OR(95% CI)	P 值
IAC1~2 级	1.276(0.391,4.170)	0.686
IAC3~4 级	4.697(1.349,16.346)	0.015
糖尿病	0.780(0.453,1.343)	0.370
高血压	3.287(1.866,5.783)	0.000
年龄	1.039(1.013,1.064)	0.003

注:多元有序 logistic 回归分析

讨论

CSVD 是指由于各种病因影响颅内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征^[12]。而 IAC 是中老年人常见的一种血管异常征象,IAC 与 CSVD 各项指标的关系研究均有报道。Brutto 等^[13]对厄瓜多尔居民进行了研究,结果显示颈动脉虹吸钙化与腔隙性脑梗死之间存在独立的关联($OR=3.1,95\%CI:1.3\sim7.6;P=0.013$)。Chen 等^[8]对 276 例短暂性脑缺血发作或急性缺血性脑卒中患者进行研究,结果显示,IAC 的严重程度与脑白质高信号呈正相关($r=0.350,P=0.000$),但 Tao 等^[5]的研究结果显示 IAC 与脑白质高信号并无相关性。在鹿特丹的一项基于人群的大型研究结果显

表 1 5 组研究对象临床资料比较

临床资料	CSVD 分组					χ^2	P 值
	0 分 (n=82)	1 分 (n=57)	2 分 (n=59)	3 分 (n=53)	4 分 (n=52)		
年龄	46.00 (33.75,55.00)	58.00 (53.00,63.00)	60.00 (54.00,68.00)	65.00 (58.00,72.50)	68.50 (62.25,74.75)	93.368	<0.001
男性	49(59.8)	39(68.4)	39(66.1)	37(69.8)	41(78.8)	5.507	0.239
饮酒	26(31.7)	23(40.4)	26(44.1)	21(39.6)	20(38.5)	2.480	0.648
吸烟	28(34.1)	19(33.3)	22(37.3)	19(35.8)	19(35.8)	0.288	0.991
糖尿病	10(12.2)	13(22.8)	21(35.6)	22(41.6)	12(23.1)	18.211	0.001
高脂血症	10(12.2)	8(14.0)	11(18.6)	5(9.4)	1(1.9)	8.233	0.083
房颤	1(1.2)	0(0)	2(3.4)	2(3.8)	3(5.8)	4.564	0.335
冠心病	2(2.4)	5(8.8)	5(8.5)	2(3.8)	6(11.5)	5.819	0.213
高血压	18(22.0)	28(49.1)	43(72.9)	40(75.5)	46(88.5)	77.271	<0.001

注:年龄采用 M(P25,P75)表示,采用 Kruskal-Wallis 检验分析;其他资料采用例(百分比)表示,采用卡方检验分析。

表 2 5 组研究对象钙化评价结果比较 [n(%)]

钙化情况	CSVD 分组					χ^2	P 值
	0 分 (n=82)	1 分 (n=57)	2 分 (n=59)	3 分 (n=53)	4 分 (n=52)		
IAC0 级	68(82.9)	8(14.0)	3(5.1)	3(5.7)	0(0)	147.774	<0.001
IAC1 级	7(8.5)	32(56.1)	9(15.3)	7(13.2)	10(19.2)		
IAC2 级	2(2.4)	3(5.3)	28(47.5)	5(9.4)	4(7.7)		
IAC3 级	3(3.7)	6(10.5)	11(18.6)	34(64.2)	14(26.9)		
IAC4 级	2(2.4)	8(14.0)	8(13.6)	4(7.5)	24(46.2)		

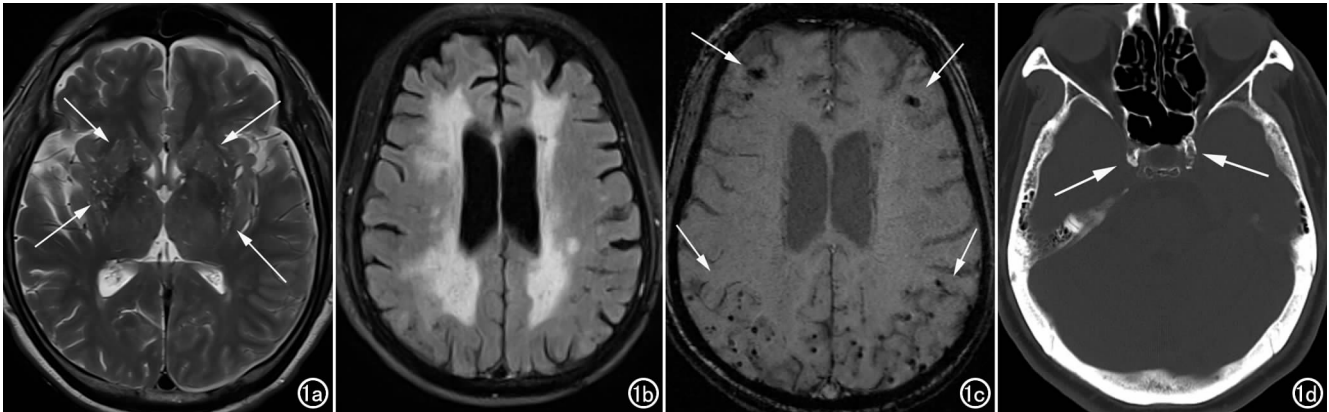


图 1 男,71 岁,CSVD 总体负担评分 4 分。a) T₂WI 序列两侧基底节区见 33 个血管周围间隙;b) FLAIR 序列示两侧侧脑室周围见斑片状脑白质高信号(Fazekas 3 级)及 1 个腔隙;c) SWI 序列示两额顶叶见多发脑微出血;d) 头颅 CT 示两侧颈内动脉颅内段严重钙化,IAC 4 级。

示^[7],颈部动脉钙化与脑微出血之间均未发现关联。但随后的一项涉及 834 例患者的韩国研究发现^[14], IAC 是脑微出血的独立危险因素($OR=3.51, 95\%CI: 2.39\sim 5.14; P=0.000$)。Chen 等^[8]研究发现血管周围间隙与 IAC 并无相关性, Tao 等^[5]研究发现, 血管周围间隙数量越多, 颅内段颈内动脉钙化程度反而越轻, IAC 甚至是血管周围间隙的保护因素。上述研究结果显示, IAC 与 CSVD 是否相关, 仍存在一定争议。

本研究将腔隙、脑白质高信号、脑微出血、血管周围间隙这 4 个 CSVD 征象合并起来, 来研究 CSVD 的总体负担评分与钙化的关系。CSVD 总体负担评分比只考虑 1 或 2 个单独的征象更能反映 CSVD 对大脑的整体影响。目前尚无其它研究探讨 CSVD 总体负担评分与 IAC 之间的关系, 因此无法直接将本研究的结果与其他研究结果进行比较。本研究结果表明, 以 CSVD 1~4 分作为因变量建立模型, 以 IAC 分级作为自变量, 在调整了年龄、糖尿病、高血压混杂因素之后, IAC 与 CSVD 严重程度独立相关。在 CSVD 患者中, IAC 3~4 级的患者与没有钙化的患者比较, CSVD 每增加 1 分, 钙化的概率增加 5 倍。尽管本研究是一项横向研究, 其相关性并不代表这两者的因果关系, 然而, 根据生理病理学进行推测, IAC 作为疾病的发生原因之一(危险因素), CSVD 作为结果, 这样推测更加合理。CSVD 是各种原因所致脑内小血管病变所导致的一种疾病, 但是, 颈内动脉钙化是比较大的动脉病变, 本研究结果显示颈动脉钙化与 CSVD 存在明显相关性, 该病变是如何导致 CSVD? 推测与以下 3 点有关: ①大动脉狭窄, IAC 导致大动脉管腔狭窄, 从而导致脑组织慢性低灌注、脑损伤。②血流动力学发生改变, 血流通过动脉狭窄处其层流被破坏, 在狭窄远端形成湍流和管壁剪切力改变, 引起血管内皮细胞损伤以及微血栓, 造成脑内穿支动脉栓塞, 形成腔隙性脑梗死。同时, 血管内皮细胞损伤引起血脑屏障破坏, 导致脑白质高信号发生。此外, 患者体内基质金属蛋白酶 2 升高, 导致穿髓动脉周围间隙扩大, 形成扩大的血管周围间隙。③动脉顺应性降低, IAC 导致动脉顺应性降低, 造成脑内小动脉灌注压增大及传入脑内的动脉波能量增加, 从而对脑内微循环造成损伤, 导致脑白质高信号、腔隙、脑微出血。

本研究结果显示年龄、高血压是 CSVD 的危险因素。这一结果与先前报道的结果相符^[15-16]。

本研究有一些局限性。首先, 由于颅内动脉紧邻颅骨, 因此本研究无法采用半定量测量软件评估 IAC。其次, 由于本项研究是横向研究, 因此需要进行纵向研究, 以确认 IAC 与 CSVD 的因果关系。

总之, IAC 与 CSVD 的严重程度有关。IAC 的定

量评价提供了关于 CSVD 评估的间接、简单有效方法, 有助于临床借助 CT 筛查评估脑血管疾病的风险。

参考文献:

- [1] Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(2):171-186.
- [2] Bos D, Wolters FJ, Darweesh SKL, et al. Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of population-based evidence[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(11):1482-1492.
- [3] Debette S, Schilling S, Duperron MG, et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(1):81-94.
- [4] 李燕, 宋佳成, 孟欢, 等. 颅内动脉钙化与腔隙性脑梗死患者的影像学相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(9):899-902.
- [5] Tao XX, Li GF, Wu YL, et al. Relationship between intracranial internal carotid artery calcification and enlarged cerebral perivascular space[J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(6):577-586.
- [6] Del Brutto OH, Mera RM. Enlarged perivascular spaces in the basal ganglia are independently associated with intracranial atherosclerosis in the elderly[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267:34-38.
- [7] Bos D, Ikram MA, Elias-Smale SE, et al. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(10):2331-2337.
- [8] Chen YC, Wei XE, Lu J, et al. Correlation between intracranial arterial calcification and imaging of cerebral small vessel disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:426.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10):838-844.
- [10] Babiarz LS, Yousem DM, Bilker W, et al. Middle cerebral artery infarction: relationship of cavernous carotid artery calcification[J]. *Am J Neuroradiol*, 2005, 26(6):1505-1511.
- [11] Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. *Neurology*, 2014, 83(14):1228-1234.
- [12] 米荷音, 李悦, 郝咏刚, 等. 偏头痛与脑小血管病 MRI 总负荷评分的相关性研究[J]. *放射学实践*, 2019, 34(4):386-391.
- [13] Del Brutto OH, Mera RM, Gillman J, et al. Calcifications in the carotid siphon correlate with silent cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults: A population-based study in rural ecuador[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16(9):1063-1067.
- [14] Chung PW, Park KY, Kim JM, et al. Carotid artery calcification is associated with deep cerebral microbleeds[J]. *Eur Neurol*, 2014, 72(1-2):60-63.
- [15] Yakushiji Y, Charidimou A, Noguchi T, et al. Total small vessel disease score in neurologically healthy Japanese adults in the Kashima scan study[J]. *Intern Med*, 2018, 57(2):189-196.
- [16] Hilal S, Mok V, Youn YC, et al. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(8):669-674.

(收稿日期:2020-08-20 修回日期:2020-12-12)