中枢神经影像学。

基于扩散峰度成像探讨脑白质高信号及其半暗带的病理生理 机制

高德瑜,王余,姚贺玲,杨越清,王素洁

【摘要】 目的:探究脑白质高信号(WMH)及其半暗带(WMH-P)的病理生理机制是否涉及间质液 体含量的改变、是否存在病理级联反应。方法:对78例非痴呆型脑小血管病(CSVD)患者行 3.0T MRI 扫描,包括 T₁WI、FLAIR、扩散峰度成像(DKI)序列,测定深部和脑室旁 WMH、WMH 周围正常白质 (NAWM)掩膜层最内层到最外层(NAWM-L1 至 NAWM-L15)及全脑 NAWM 区域 DKI 各参数值,通 过确定 DKI 各参数指标的 WMH-P 范围,比较 WMH 及其 WMH-P 内 DKI 的扩散率与扩散峰度值异 常的范围、探究其内 DKI 各参数值间的关系,评估 WMH 及其 WMH-P 内间质液体含量的差异及不同 微结构组织间的关系。结果:DKI 中各参数 AD、MD、RD、AK、MK、RK、FA 指标界定的 WMH-P 范围 分别为 NAWM-L9、NAWM-L6、NAWM-L5、NAWM-L6、NAWM-L3、NAWM-L3、NAWM-L3。 WMH 至 NAWM-L9 外缘的区域内 DKI 各参数指标间均存在相关性,其中 MD 与 RD 值的相关性最 强(r=-0.989,P<0.01)。而 AD、AK、MD、RD、FA 值分别与 MK 值(r=-0.703;0.653;-0.802; -0.818;0.744;P 均<0.01)、RK 值(r=-0.523;0.364;-0.656;-0.692;P 均<0.01)仅在 WMH 及其 WMH-P 內存在相关性: AD 值与 FA 值(r=-0.527, P<0.01) 仅在 WMH 及其 WMH-P 內存在相关 性。结论:WMH-P扩散率异常的范围较扩散峰度值异常的范围更广,WMH及其 WMH-P内 DKI部 分参数间存在相关性,提示 WMH 及其 WMH-P 的病理生理机制可能涉及间质液体含量的改变,间质 液体含量及不同微结构组织间可能存在病理级联反应。

【关键词】 扩散峰度成像; 脑白质高信号; WMH 半暗带

【中图分类号】R445.2;R743 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2024)07-0866-08 DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.07.003 开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Pathophysiological mechanism of white matter hyperintensities and white matter hyperintensities penumbra based on diffusion kurtosis imaging GAO De-yu, WANG Yu, YAO He-ling, et al. North China University of Science and Technology, Hebei 063000, China

[Abstract] Objective: To investigate whether the pathophysiological mechanism of white matter hyperintensities (WMH) and its penumbra (WMH-P) is associated with the change of interstitial fluid content and whether there is pathological cascade reaction. Methods: Seventy-eight patients with nondementia cerebrovascular disease (CSVD) underwent 3.0T MRI scanning, including T₁WI, FLAIR and diffusion kurtosis imaging (DKI). The DKI parameters' values of deep and periventricular WMH, the innermost layer to outermost layer of normal-appearing white matter (NAWM) mask layer (NAWM-L1 to NAWM-L15), and the whole brain NAWM region were measured. By determining the WMH-P range of each DKI parameter, the abnormal range of diffusivity and diffusion kurtosis values in WMH and WMH-P were compared, the relationship between the values of DKI parameters in WMH and WMH-P was explored, and the difference of liquid content in interstitial and the relationship between different microstructure were evaluated. Results: The WMH-P ranges defined by AD, MD, RD, AK, MK, RK and FA are NAWM-L9, NAWM-L6, NAWM-L5, NAWM-L6, NAWM-L3, NAWM-L3 and NAWM-L3, respectively. There were correlations among DKI parameters in the outer edge of WMH to NAWM-L9, and the correlation between MD and RD was strongest (r = -0.989, P < 0.01). The values

河北唐山,华北理工大学(高德瑜);063003 河北唐山,唐山市工人医院(王余、姚贺玲、杨越清、王素洁) 作者单位:063000 作者简介:高德瑜(1992-),女,贵州遵义人,硕士,住院医师,主要从事脑小血管病研究。 通讯作者:王余,E-mail:457183910@qq.com

of AD,AK,MD,RD, and FA were correlated with MK value (r = -0.703; 0.653; -0.802; -0.818; 0.744; P < 0.01) and RK value (r = -0.523; 0.364; -0.656; -0.692; P < 0.01) was found only in WMH and WMH-P. The correlation between AD value and FA value (r = -0.527, P < 0.01) was found only in WMH and WMH-P.**Conclusion**: The range of WMH-P of diffusivity is wider than that of diffusion kurtosis, and there is a correlation between some DKI parameters in WMH and WMH-P.It suggested that the pathophysiological mechanism of WMH and WMH-P may be associated with the change of interstitial fluid content, and there may be pathological cascade reaction between interstitial fluid content and different microstructure.

[Key words] Diffusion kurtosis imaging; White matter hyperintensity; White matter hyperintensities penumbra

脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)是脑小血管病(cerebral small-vessel disease, CSVD)最常见的成像标记物,通常也是在体内可以观 察到的最早的组织病变^[1]。但更为敏感的 MRI 技术 发现,在 WMH 形成以前,WMH 周围正常白质(normal-appearing white matter,NAWM)区域已有异常 改变,这种空间效应被 Maillard 等^[2]称为"白质高信 号半暗带"(white matter hyperintensities penumbra, WMH-P)。WMH-P 随着时间的推移有进一步损伤 的风险,被视为 WMH 的早期、可逆阶段,其病理生理 机制备受关注。

新兴的扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging,DKI)能够表现出水分子扩散受限的高度不均质 性^[3],能更好地研究复杂纤维区域的白质属性^[4]。 DKI作为探究神经毒理学改变的有力工具^[5],可以反 映围观结构组织的损伤、间质液的含量。这是因为其 衍生参数轴向扩散率(axial diffusivity,AD)、轴向峰 度(axial kurtosis,AK)值可以反映神经轴索的病理变 化情况;径向扩散率(radial diffusivity,RD)、径向峰度 (radial kurtosis,AK)值可间接反映髓鞘的发育和完 整性;平均扩散率(mean diffusivity,MD)和平均峰度 (mean kurtosis,MK)值可从细胞器水平阐明缺血缺 氧引起的损伤分层^[6,7]。此外,导致扩散率(MD、AD、 RD)改变的原因除引起扩散峰度变化的原因外,还受 血管源性水肿引起的组织外水分子增加等因素的影 响^[8]。

关于 WMH 进展病理生理机制的一种理论认为, 在疾病病理的早期局部间质液体增加^[9,10],然后触发 病理级联到神经胶质细胞(包括少突胶质细胞)和神经 细胞,导致脱髓鞘和轴突损伤^[11,12]。基于此假说,则 在 WMH 周围 NAWM 内可以观察到:WMH-P 的扩 散率(MD、AD、RD)范围较扩散峰度的范围广泛 (MK、AK、RK),且 WMH 及其 WMH-P 内 DKI 的扩 散率、扩散峰度参数间存在相关性。本研究利用 DKI 技术无创检测活体内 WMH 及周围 NAWM 区域间 质液的含量和微观结构组织的变化,比较扩散率、扩散 峰度的WMH-P范围,探究WMH及其WMH-P内扩 散率、扩散峰度值间的关系,旨在探究WMH及其 WMH-P内神经毒理学改变,为WMH进展的病理生 理机制理论提供新的证据。

材料与方法

1.研究设计

本研究将深部和脑室旁 WMH 作为一个整体,参考以往研究^[2],以相同的方法在 WMH 周围创建 15 个掩膜层(NAWM-L1 至 NAWM-L15),并将这 15 个 掩膜层的影像参数指标与受试者自身全脑 NAWM 的 DKI 参数指标作比较,确定 DKI 各参数指标界定的 WMH-P 范围,探讨 WMH-P 内各指标间的关系。

根据 DKI 各参数中 AD、MD 和 RD 的增加,AK、 MK和RK和分数各向异性(fractional anisotropy, FA)值的减少代表微观结构的损伤^[8],以及与WMH 相关的损伤是连续的特点[13],笔者将所有受试者全脑 NAWM 单侧 95% 曲线下面积的 DKI 参数值视为所 有受试者正常健康白质的 DKI 参数值,将位于该范围 以外的非 WMH 区域视为 WMH-P,并作出了下列调 整:①将 AD、MD 和 RD 值大于全脑 NAWM AD、MD 和RD值第95百分位数的区域视为AD、MD和RD 参数图上有白质微结构改变的区域;②将 AK、FA 值 小于全脑 NAWM FA 值第5百分位数的区域视为 AK和FA参数图上有白质微结构改变的区域;③由 于 MK 和 RK 在健康大脑中的值范围与病理学中的 值范围重叠[14],本研究借鉴脑卒中确定缺血半暗带最 佳阈值的方法^[15],首先估算 WMH 与 NAWM 分布曲 线相交处所对应的临界值 MK0、RK0,然后将参数值 小于 MK0、RK0 值的区域视为 MK 和 RK 参数图上 有白质微结构改变的区域;④将 DKI 各参数图上白质 微结构改变的非 WMH 区域视为 WMH-P:分别制作 各参数值图上 WMH 及周围 NAWM 内有白质微结 构改变的个案的面积图,并将个案百分比≪5%的第一

层定为 WMH-P 的外界, WMH 的边缘为 WMH-P 的 内界。

2.研究受试者资料

本研究纳入 2021 年 5 月-2022 年 10 月就诊于 唐山市工人医院、根据《脑小血管病相关认知功能障碍 中国诊疗指南(2019)》中的诊断标准^[16]和《适用于中 国人群的血管性痴呆筛查和诊断框架》^[17]确诊为脑小 血管病相关认知功能障碍、并经神经内科医师排除血 管型痴呆的 CSVD 患者(即非血管型痴呆的 CSVD 患 者)。

纳入标准:50~85 周岁,经全脑 FLAIR 成像确定 WMH 为改良 Fazekas Ⅱ级、Fazekas Ⅱ级¹⁸的 CS-VD 患者(图 1)。

排除标准:①痴呆型 CSVD 患者;②皮质和/或皮 质下的非腔隙性脑梗死、脑出血;③WMH 的非血管性 病因:脑白质特殊原因如多发性硬化、结节病、脑部放 疗,脑部病变如阿尔兹海默病、路易体痴呆、额颞叶痴 呆、帕金森病、肿瘤、脑积水、外伤、梅毒、艾滋病、克雅 氏病,全身或其他神经系统疾病,严重精神疾病及癫 痫、酒精及药物滥用、中毒和代谢异常,重度抑郁,颈动 脉狭窄(>50%),心源性卒中;④无法进行完整的 MRI 扫描;⑤MRI 安全禁忌症及幽闭恐惧症。

记录所有受试者的基本临床资料,包括性别、年龄、体重指数、教育年限、吸烟史以及过去5年中的有无高血糖、高血压、高血脂症(凡是无相关诊断或治疗史的缺失值均视为阴性)。

3.影像设备及扫描参数

采用 Philips Achieva 3.0T 磁共振成像系统(Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands), 32 通 道相控阵头线圈(32-channel phased array coil)采集 图像。包括常规 T₁WI, FLAIR 和 DKI。分别使用三 维加速场回波(three-dimensional turbo fast echo, 3D-TFE)T₁WI 序列和三维快速自旋回波(three-dimensional turbo spin echo, 3D-TSE) FLAIR 序列获得受 试者全脑 T₁WI 和全脑 FLAIR 成像。两序列定位方 法一致,选取定位相矢状面胼胝体显示最清楚的层面, 定位框中线平行于胼胝体体部走行,定位框覆盖全脑, 矢状面采集图像。扫描参数:3D T₁WI,TR 6.6 ms, TE 3.0 ms,翻转角 (flip angle,FA) 8°,视野 (field of view.FOV) 240 mm×240 mm,矩阵 240 mm× 240 mm, 层厚 1 mm, 层数 340 层, 体素 1 mm× 1 mm×1 mm,信号平均次数 (number of signal averaged,NSA)1次,扫描时间2min8s;3DFLAIR,TR 4800 ms; TE 299 ms,反转时间(time of inversion, TI) 1650 ms; FOV 240 mm×240 mm; 矩阵 240 mm× 240 mm, 层厚 1 mm, 层数 286 层, 体素 1 mm× 1 mm×1 mm,NSA2次,扫描时间 3 min 26 s。采用自 旋回波平面回波成像(spin-echo echo planar imaging, SE-EPI)序列获得受试者全脑 DKI 图像。选取定位相 矢状面胼胝体显示最清楚的层面,定位框中线平行于 胼胝体体部走行,定位框覆盖全脑,横轴面采集图像。 扫描参数:TR 3880 ms,TE 87 ms,FOV 240 mm× 240 mm,矩阵 120 mm×118 mm,层厚 2 mm,层数 60 层,采集体素 2 mm×2 mm×2 mm,NSA 1 次,扫描时 间 8 min 30 s(从图像采集开始至结束),扩散敏感度梯 度方向 64 个。

丢弃没有完成扫描、头部过度运动(≥2 mm 或 2°)的数据后,共 78 名 CSVD 患者纳入本研究。所有 MRI 数据由对患者临床情况不知情的两位有经验的 影像学医师进行处理。本研究获得了机构审查委员会 批准,所有受试者均得到了受试者或其法定代表人的 书面知情同意。

4.图像后处理

采用 FSL_ANAT(https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/ fsl/fslwiki/fsl_anat)对 T₁WI 图像进行预处理,为解 剖图像的处理提供了通用的流水线。大多数途径涉及



图 1 脑白质高信号改良 Fazekas Ⅱ级、Fazekas Ⅱ级示意图。a)为改良 Fazekas Ⅱ级脑室周围白质高信号; b)为改良 Fazekas Ⅲ级脑室周围白质高信号;c)为改良 Fazekas Ⅰ级深部白质高信号;d)为改良 Fazekas Ⅲ 级深部白质高信号。

FSL 工具的标准使用^[19,20],包括重新定位到标准 (MNI)方向、自动裁剪、偏场校正、到标准空间的配 准、脑提取、组织类型分割。采用以下步骤对每个参与 者的 DKI 数据进行预处理:图像去噪^[21]、移除 Gibbs 振荡伪影^[22]、运动和涡流失真校正伴随着切片离群值 替换和切片到体积的对准[23,24]以及偏置场校正[25]。 采用 Dipy 执行扩散度量的体素计算[26-28],得到了 AD、MD、RD、AK、MK、RK 和 FA 参数图。每个受试 者的 AD、MD、RD、AK、MK、RK 和 FA 参数图被共同 配准到相应的单独的 3D T₁WI 图像。WMH 由 SPM 的 LST 工具箱版本 3.0.0 中实现的病变生长算法^[29] 分割(www. Statistics-Modeling. de/lst. html)。对 WMH 和 WM 的概率图进行二值化处理。根据以前 的研究,为了评估每个成像测量的 WMH 半暗带,通 过将定义的二进制 WMH 与 T₁WI 图像线性对齐,为 每个单独的数据集创建了 NAWM 掩膜层。NAWM 掩膜层分别由15层组成。每一层都平行,并逐渐远离 WMH1mm。离 WMH 最近的最内层定义为层 1 (NAWM-L1),最外层定义为层 15(NAWM-L15)。为 了防止相邻 WMH 层之间的重叠,在创建下一个层之 前,将WMH 层和以前的 NAWM 层合并以创建新的 WMH。为了减少灰质和脑脊液的部分体积效应,灰 质和脑脊液图被放大2个体素,并从 NAWM 层中减 去(图 2)。对于每个受试者,NAWM掩膜层蒙版被应 用于 DKI 相关的地图,这些地图之前被共同配准到单 独的 3D T₁WI 图像。然后计算所有深部、脑室旁白质 WMH 及各 NAWM 层的 AD、MD、RD、AK、MK、RK 和 FA 值,同样获得了 WMH 及全脑 NAWM 的成像 参数值。

5.数据分析

所有数据均采用 SPSS 软件(版本 22, IBM, Ar-monk, NY, USA)进行统计学分析。



图 2 不同位置 WMH 及其对应的 NAWM 掩膜层之间的空间关系。深蓝色代表 WMH,其周围每种颜色 各代表 WMH 周围 1 个 NAWM 掩膜层。WMH 周围 最内层代表第 1 层,最外层代表第 15 层。

结 果

1.临床资料

入组受试者共 78 例,年龄 50~85 岁(65.9±8.5 岁),平均体质量指数(BMI)(23.9±3.2) kg/m²。高 血压 41 例,高血糖 17 例,高血脂 24 例,吸烟情况:现 吸烟 7 例、不吸烟 68 例、曾经吸烟 3 例,受教育程度: 文盲 2 例、小学 21 例、初中 29 例、高中 25 例、大学 1 例。男性 28 例,平均年龄(67.5±6.5)岁,平均 BMI 为 (23.4±2.8) kg/m²,高血压 11 例,高血糖 5 例,高血脂 5 例,吸烟情况:现吸烟 6 例、不吸烟 19 例、曾经吸烟 3 例,受教育程度:文盲 0 例、小学 8 例、初中 10 例、高中 10 例、大学 0 例;女性 50 例,平均年龄(65.0±9.4)岁, 平均 BMI 为(24.2±3.5) kg/m²,高血压 30 例,高血糖 12 例,高血脂 19 例,吸烟情况:现吸烟 1 例、不吸烟 49 例、曾经吸烟 0 例,受教育程度:文盲 2 例、小学 13 例、 初中 19 例、高中 15 例、大学 1 例。

2.确定 WMH-P 外界的参数值

WMH、NAWM-L1 至 NAWM-L15 及 全 脑 NAWM 区域的 DKI 各参数指标(AD、MD、RD、AK、 MK、RK 和 FA 值)的变化从 WMH 至 NAWM-L15 是连续的,且 DKI 各参数指标在 WMH 内改变的幅度 最大,距 WMH 边缘越远 AD、MD、RD、AK、MK、RK 和 FA 值越接近全脑 NAWM(图 $3a \sim g$)。DKI 各参 数图上有白质微结构改变的参数值指标范围为:AD-P95≥1.414 294 μ m²/ms,MD-P95≥1.045 384 μ m²/ms, RD-P95≥0.873 628 μ m²/ms,FA-P5≤0.309 522,AK-P5≤0.784 818,MK0≤0.877 778,RK0≤1.000 000 (AD-P95、MD-P95、RD-P95 分别代表 AD、MD、RD 值 单侧 95%的参考值范围;FA-P5、AK-P5 分别代表 FA、AK 值单侧 95%的参考值范围;MK0、RK0 分别 表 MK、RK 值在 WMH 与全脑 NAWM 交叉重叠处 的临界值)。

3.DKI 各参数指标界定的 WMH-P 范围

在 AD、MD、RD、AK、MK、RK、FA 参数图上白质 微结构有改变的个案的面积图的个案百分比最先≪ 5% 的 第 一 层 分 别 为 NAWM-L9、NAWM-L6、 NAWM-L5、NAWM-L6、NAWM-L3、NAWM-L3、 NAWM-L3,见图 4a~g。即 AD、MD、RD、AK、MK、 RK、FA 的 WMH-P 范围顺序为 FA=RK=MK<RD <MD=AK<AD,扩散率较扩散峰度值(相同方向) 的 WMH-P 范围更广。

4.WMH 及其 WMH-P 内 DKI 各参数间的关系

WMH 至 NAWM-L3 区域内 DKI 各参数指标均 有改变,NAWM-L4 至 NAWM-L9 区域仅部分参数指 标有改变(图 5)。





图 3 WMH、NAWM-L1 至 NAWM-L15 及全脑 NAWM 内 DKI 参数值的变化趋势。a)AD;b)MD;c)RD;d)AK;e)MK;f)RK;g) FA。橫坐标: group A 代表 WMH, group B~P 依次代表 NAWM-L1 至 NAWM-L15, group Q 代表全脑 NAWM;纵坐标 代表各参数的值。

WMH 及其 WMH-P 内(即 WMH 至 NAWM-L9 外缘的区域) DKI 各参数指标间均存在相关性,其中 MD 与 RD 值的相关性最强(r = -0.989,P < 0.01)。 而 AD、AK、MD、RD、FA 值分别与 MK 值(r = -0.703, 0.653, -0.802, -0.818, 0.744, P 均< 0.01)、 RK 值(r = -0.523, 0.364, -0.656, -0.692, 0.699, P均< 0.01)仅在 WMH 及其 WMH-P 内存在相关性; AD 值与 FA 值(r = -0.527, P < 0.01)仅在 WMH 及

其 WMH-P 内存在相关性,见表 1。

讨 论

本研究结果显示 DKI 各参数指标界定的 WMH-P 范围并不一致, WMH-P 各参数值改变幅度较 WMH 区域小,且距 WMH 越远越接近全脑 NAWM。 这与以往报道 WMH-P 是介于 WMH 和 NAWM 间 的过渡阶段^[2]的研究相似,也在一定程度上解释了增



DKI参数	AD	AK	MD	RD	MK	RK	FA
AD	1	—	_	_	—	_	_
AK	-0.749*	1	_	_	_	_	_
MD	0.945*	-0.775*	1	_	_	_	_
RD	0.887*	-0.760*	0.989*	1	_	_	_
MK	-0.703 * [#]	0.653 * #	-0.802*#	-0.818 * #	1	_	_
RK	-0.523 * #	0.364 * #	-0.656 * #	-0.692 * #	0.935 * *	1	_
FA	-0.527 * #	0.606*	-0.771*	-0.853*	0.744 * #	0.699 * #	1

表1 WMH 及其 WMH-P 内各参数间的相关性

注: * 在 0.01 级别(双尾)存在相关性; # 在全脑 NAWM 中无相关性或相关性弱。



图 5 WMH 及其 WMH-P 内 DKI 各参数指标的变化。a) 淡黄色区域仅 AD 值有改变,黄色区域仅 AD、AK、MD 值同时有改变,深黄色区域仅 AD、 AK、MD、RD 值同时有改变,杏红色区域 AD、AK、MD、RD、MK、RK 值同时 有改变,红色代表 WMH;b) 淡黄色为 AD/AK 不匹配区域,浅黄色为 AD/ AK 匹配区域,红色代表 WMH;c) 黄色为 MD/MK 不匹配区域,杏红色为 MD/MK 匹配区域,红色代表 WMH;d) 深黄色为 RD/RK 不匹配区域,杏红 色为 RD/RK 匹配区域,红色代表 WMH。

长的 WMH 为何在离 WMH 越近的位置所占体积越 大^[30],同时也表明将 CSVD 患者 WMH 周围 NAWM 内白质微结构改变的区域定义为 WMH-P 是可靠的。

DKI作为评价水分子非高斯运动的成像序列,不 仅可以量化扩散速率(即扩散系数),还可以量化偏离 高斯扩散剖面(即峰度)的程度。由于扩散峰度值 (AK、MK和RK)改变的原因主要为:细胞毒性水肿、 细胞内结构的逐渐改变、细胞膜通透性的变化和/或细 胞大小的改变,这些改变最终引起细胞结构的改 变^[31,32],从而影响水分子的扩散受限程度。而导致扩 散率(MD、AD、RD)的改变的原因除上述引起扩散峰 度(AK、MK、RK值)变化的原因外,还受血管源性水 肿引起的组织外水分子增加等因素的影响^[8]。因此, 同一方向的扩散峰度与扩散率(MK/MD、AK/AD、 RK/RD值)不匹配可能代表间质液含量等因素的差 异。以往有关缺血性脑损伤的动物模型的研究发现, 在光学显微镜下 MK/MD 匹配的区域和 MK/MD 不 匹配的区域基本特征相同,以细胞 水肿为主要表现,但 MK/MD 匹 配区的细胞肿胀程度较不匹配区 更明显。进一步的电子显微镜分 析显示 MK/MD 匹配区域有明显 的线粒体肿胀和自噬体,而在不匹 配区域线粒体形态正常或轻度肿 胀^[6,33]。这也支持扩散峰度与扩 散率(MK/MD、AK/AD、RK/RD 值)不匹配区域代表间质液含量等 因素的差异。

本研究中观察到 AD、MD、 RD、AK、MK、RK、FA 的 WMH-P范围顺序为 FA=RK=MK< RD<MD=AK<AD,即 WMH 周围 NAWM 内 MK/MD、AK/ AD、RK/RD 值不匹配,且 WMH-P扩散率异常的范围较相同方向 扩散峰度异常的范围更广,提示 WMH-P的病理改变涉及间质液 含量等因素的改变。与以往利用

髓磷脂水成像技术表明白质高信号灶周围半暗带主要 为间质液的增加,而髓磷脂浓度没有变化的研究^[34]相 符。这也支持 WMH 最早的病理过程涉及组织间液 流动性的改变。不同的是,本研究中在 WMH 及其 WMH-P 内均检测到了反映微结构的扩散峰度值的异 常。这可能与本研究采用的 DKI 技术对白质微结构 髓鞘的改变仅能反映其损伤程度,而不能反映髓磷脂 水成像技术检测的髓鞘质水(髓鞘质浓度的特定标记 物)有关。

此外,本研究结果还显示在 WMH 及其 WMH-P 内扩散率与扩散峰度值间存在相关性(即 AD、AK、 MD、RD、FA 值分别与 MK、RK 值存在相关性),提示 间质液含量等因素的改变与细胞结构的改变相关;不 同细胞微结构间的改变也存在相关性。这与既往利用 DKI 技术检测发现额顶叶 Fazekas II 级的 WMH 内 MK 与 FA 值、RK 与 FA 值呈正相关的研究^[35]相符。 不同的是本研究纳入的研究人群的 WMH 为 Fazekas I、Ⅱ级、纳入的参数更多,并在WMH及WMH-P内 均发现了这种相关关系。此外,以往广泛的研究^[36]已 表明缺血性卒中的延迟阶段紧密连接的破坏导致血管 性水肿,导致含水量增加和损伤扩大;中性粒细胞和细 胞分裂素引起继发性炎症,引起梗塞周围区域和连接 纤维束的进一步损伤。这些都支持间质液含量与细胞 微结构^[11,12]间可能存在病理级联反应;微结构与微结 构间亦可能存在病理级联反应^[37]。不同于缺血性卒 中的是,CSVD的进展是缓慢的,一个时间节点上测得 的 AD、MD、RD、AK、MK、RK 值可能是代偿后的结 果。

综上,本研究认为 WMH 及其 WMH-P 内反映间 质液含量等因素改变的扩散率值较反映细胞结构改变 的扩散峰度值改变的范围更广,且扩散率与扩散峰度 值、扩散峰度值间存在相关性;提示 WMH-P 的病理 生理机制可能涉及间质液体含量的改变;WMH 及其 WMH-P 内间质液含量与细胞微结构可能存在病理级 联反应;不同微结构间亦可能存在病理级联反应。这 支持一种 WMH 进展病理生理机制的理论,即在疾病 病理的早期局部间质液体增加,然后触发病理级联到 神经胶质细胞(包括少突胶质细胞)和神经细胞,导致 脱髓鞘和轴突损伤^[9-12]。

本研究的局限性:①DKI仍是基于"信号表示"的 方法,缺乏特异性,是一种间接的微观结构表征,其 WMH-P范围的差异可能与其参数的检测能力有关, 这需要更准确的组织学证实。②由于 MK、RK、AK 值在 WMH 和 NAWM 中有重叠部分,本研究中界定 MK、RK、AK 值异常的临界值可能与实际有偏差。③ 本研究没有考虑不同症状、不同解剖位置、不同严重程 度 WMH 的微观结构存在实质性差异的可能。

参考文献:

- [1] 胡文立,杨磊,李譞婷,等.中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志,2021,16(7):716-726.
- [2] Maillard P,Fletcher E, Harvey D, et al. White matter hyperintensity penumbra[J].Stroke,2011,42(7):1917-1922.
- [3] 翁娜,李国栋,宾莉,等.fMRI在缺血性脑卒中髓鞘损伤变化中的 应用进展[J].放射学实践,2023,38(3):361-364.
- [4] 俞骥,张继.功能磁共振成像技术在脑小血管病中的应用研究进展 [J].放射学实践,2023,38(5):652-655.
- [5] Hansen B.Diffusion kurtosis imaging as a tool in neurotoxicology[J].Neurotox Res, 2020, 37(1):41-47.
- [6] Xiao J, He X, Tian J, et al.Diffusion kurtosis imaging and pathological comparison of early hypoxic — ischemic brain damage in newborn piglets[J].Sci Rep,2020,10(1):17242.
- Song SK, Sun SW, Ju WK, et al. Neufeld ah. diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia[J]. NeuroImage, 2003, 20 (3):1714-1722.

- [8] Hui ES, Cheung MM, Qi L, et al. Advanced MR diffusion characterization of neural tissue using directional diffusion kurtosis analysis[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2008; 3941-3944.
- [9] Keith J, Gao FQ, Noor R, et al. Collagenosis of the deep medullary veins: an underrecognized pathologic correlate of white matter hyperintensities and periventricular infarction? [J]. J Neuropathol Exp Neurol. 2017, 76(4): 299-312.
- [10] Ueno M, Tomimoto H, Akiguchi I, et al. Blood-brain barrier disruption in white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22(1): 97-104.
- [11] Roseborough AD, Langdon KD, Hammond R, et al. Post-mortem 7 Tesla MRI detection of white matter hyperintensities: A multidisciplinary voxel-wise comparison of imaging and histological correlates[J].NeuroImage Clin, 2020, 27:102340.
- [12] Simpson JE.Fernando MS.Clark L.et al.White matter lesions in an unselected cohort of the elderly:astrocytic,microglial and oligodendrocyte precursor cell responses [J]. Neuropathol Appl Neurobiol,2007,33(4):410-419.
- [13] Maillard P,Fletcher E,Lockhart SN, et al. White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain[J].Stroke,2014,45(6):1721-1726.
- [14] Lätt J, Nilsson M, Wirestam R, et al. Regional values of diffusional kurtosis estimates in the healthy brain[J].J Magn Reson Imaging, 2013, 37(3):610-618.
- [15] Ford AL, An H, Vo KD, et al. Defining the ischemic penumbra using hyperacute neuroimaging: deriving quantitative ischemic thresholds[J]. Transl Stroke Res, 2012, 3(2):198-204.
- [16] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组,脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组.脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)[J].中华老年医学杂志,2019,38(4):345-354.
- [17] 田金洲,解恒革,秦斌,等.适用于中国人群的血管性痴呆筛查和 诊断框架[J].中华内科杂志,2019,58(1):10-16.
- [18] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. European task force on age-related white matter changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT[J]. Stroke, 2001, 32(6): 1318-1322.
- [19] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL[J].Neuroimage,2004,23(9):208-219.
- [20] Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, et al.FSL[J].Neuroimage,2012,62(2):782-790.
- [21] Veraart J, Novikov DS, Christiaens D, et al. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory [J]. Neuroimage, 2016, 142 (11):394-406.
- [22] Kellner E, Dhital B, Kiselev VG, et al. Gibbs-ringing artifact removal based on local subvoxel-shifts[J].Magn Reson Med, 2016, 76(5):1574-1581.
- [23] Andersson JLR, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging[J]. Neuroimage, 2016, 125(2):1063-1078.
- [24] Andersson JLR, Graham MS, Zsoldos E, et al. Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images

[J].Neuroimage,2016,141(11):556-572.

- [25] Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction[J].IEEE Trans Med Imaging, 2010, 29(6):1310-1320.
- [26] Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging [J]. Magn Reson Med, 2005,53(6):1432-1440.
- [27] Tabesh A, Jensen JH, Ardekani BA, et al. Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging[J]. Magn Reson Med, 2011, 65(3):823-836.
- [28] Garyfallidis E, Brett M, Amirbekian B, et al. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data[J].Front Neuroinform, 2014, 8(2):8.
- [29] Schmidt P,Gaser C,Arsic M,et al.An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in multiple sclerosis[J].Neuroimage,2012,59(4):3774-3783.
- [30] 吴小伟.正常表观白质在评价 SVCI 发病机制及预测中的价值 [D].上海:上海交通大学,2020.

- [31] Suzuki Y, Takagi Y, Nakamura R, et al. Ability of NMDA and non-NMDA receptor antagonists to inhibit cerebral ischemic damage in aged rats[J].Brain Res,2003,964(1):116-120.
- [32] Fung SH,Roccatagliata L,Gonzalez RG,et al.MR diffusion imaging in ischemic stroke[J].Neuroimaging Clin N Am, 2011, 21 (2):345-377.
- [33] 肖娟.DKI评价早期缺氧缺血性脑损伤影像与病理对照的实验研究[D].大连:大连医科大学,2020.
- [34] Ferris JK, Greeley B, Vavasour IM, et al. In vivo myelin imaging and tissue microstructure in white matter hyperintensities and perilesional white matter [J]. Brain Commun, 2022, 4 (3): fcac142.
- [35] 叶德湫,陈向荣,黄永础,等.缺血性脑白质病额顶叶白质的扩散 峰度表现[J].中国医学影像学杂志,2016,24(7):481-485.
- [36] Heiss WD. The ischemic penumbra: How does tissue injury evolve? [J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1268: 26-34.
- [37] Hass WK. The cerebral ischemic cascade [J]. Neurol Clin, 1983, 1 (1): 345-353.

(收稿日期:2023-06-09 修回日期:2023-11-03)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目,该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材,杂志在 刊载答案的同时配发专家点评,以帮助影像医生更好地理解相关影像知识,提高诊断水平。栏目开办 13 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊"特色栏目奖"。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿,并积极参与《请您诊断》有奖活动,稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求:①来稿分两部分刊出,第一部分为病例资料和图片;第二部分为全文,即 病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等);②来稿应提供详细的病例资 料,包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料;③来稿应提供具有典型性、代表性的图片,包括 横向图片(X线、CT或MRI等不同检查方法得到的影像资料,或某一检查方法的详细图片,如CT平扫 和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料,最好附上病理图片),每帧图片均 需详细的图片说明,包括扫描参数、序列、征象等,病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页,第二部分请参见2个月 后的杂志最后一页,如第一部分问题在1期杂志正文首页,第二部分答案则在3期杂志正文末页)

栏目主持:石鹤 联系电话:027-69378385 15926283035