

大脑中动脉粥样硬化斑块易损性与脑白质高信号的相关性研究

李家钰, 石莹, 崔英哲, 田园, 刘鹏飞

【摘要】 目的:通过对比分析基于 Fazekas 评分的不同严重程度脑白质高信号(WMHs)患者的大脑中动脉管壁改变和斑块特征,探讨斑块易损性参数与脑白质高信号严重程度的相关性。**方法:**将 2021 年 5 月—2023 年 5 月本院收治的因怀疑大脑中动脉粥样硬化斑块而行常规序列颅脑 MR 扫描及大脑中动脉 M1 段高分辨管壁成像检查的 99 例住院患者纳入本研究。基于颅脑 MRI 平扫图像,根据改良 Fazekas 评分标准将患者分为 2 组:无和轻度 WMHs 组(Fazekas 0~2 分)57 例,中重度 WMHs 组(Fazekas 3~6 分)42 例。采用两独立样本 *t* 检验、非参数 Mann-Whitney *U* 检验和卡方分析比较两组之间血管狭窄程度、斑块分布、管壁重构模式、斑块内出血和斑块负荷等易损性参数的差异。采用 Spearman 相关分析和二元 logistic 回归分析确定易损斑块与 WMHs 之间的关系。**结果:**年龄及血脂异常和斑块内出血占比在两组间的差异有统计学意义($P < 0.05$),中重度 WMHs 组患者年龄更大,血脂异常更常见,斑块内出血比例更高。相关性分析显示,年龄,血脂异常和斑块内出血均与白质高信号等级呈正相关($r = 0.276, 0.215, 0.321, P$ 均 < 0.05)。二元 logistics 回归分析结果显示年龄和斑块内出血是 WMHs 严重程度的独立危险因素[OR = 1.083(1.030, 1.139), $P = 0.002$; OR = 4.991(1.459, 17.072), $P = 0.010$]。**结论:**年龄、血脂异常和斑块内出血与 WMHs 严重程度相关,年龄和斑块内出血是 WMHs 严重程度的独立影响因素,提示颅内大动脉粥样硬化易损性斑块与脑小血管病具有相关性,有助于指导临床制订个性化的治疗方案。

【关键词】 脑白质高信号;脑小血管病;动脉粥样硬化斑块;磁共振成像;高分辨血管壁成像

【中图分类号】 R445.2;R543.4;R743.1 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2024)08-0998-09

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.08.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Magnetic resonance imaging study on the correlation of atherosclerotic plaques in the middle cerebral artery and white matter hyperintensity LI Jia-yu, SHI Ying, CUI Ying-zhe, et al. Department of Magnetic Resonance, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to analyze the wall changes and plaque characteristics of the middle cerebral artery in patients with different Fazekas degrees of severity of white matter hyperintensity (WMHs) groups, and to investigate the correlation between plaque vulnerability and different degrees of severity of cerebral white matter hyperintensity. **Methods:** One hundred and twenty-eight patients with suspected middle cerebral artery atherosclerotic plaques who underwent brain MRI scan and high-resolution MRI scan on the M1 segment of the middle cerebral artery from May 2021 to May 2023 in our hospital were selected. The patients were categorized into the group with no and mild WMHs (Fazekas score of 0~2) and the group with moderate and severe WMHs (Fazekas score of 3~6) according to the brain scan and modified Fazekas scoring scale (0~6 score). Two independent samples *t*-test, nonparametric Mann-Whitney *U*-test, and chi-square analysis were used to compare the differences in vulnerability parameters such as degree of stenosis, plaque distribution, wall remodeling pattern, intraplaque hemorrhage, and plaque load between the two groups. In addition, the relationship between plaque vulnerability parameters and WMHs was determined using Spearman correlation and binary logistic regression. **Results:** A total of 99 subjects were eligible for enrollment, 57 in

作者单位:150001 黑龙江哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院磁共振科

作者简介:李家钰(1999—),女,四川内江人,硕士研究生,主要从事神经系统磁共振成像技术和诊断工作。

通讯作者:刘鹏飞, E-mail: liup.fei@163.com

基金项目:黑龙江省卫生健康委科研课题基金(2020-099)

the group with no and mild WMHs and 42 in the group with moderate and severe WMHs. Analysis of variance showed that age, the proportion of dyslipidemia, and intraplaque hemorrhage were statistically different between the two groups ($P < 0.05$). Patients in the moderate and severe WMHs group were older, dyslipidemia was more common, and the proportion of intraplaque hemorrhage was higher. Correlation analysis showed that age, dyslipidemia, and intraplaque hemorrhage were positively correlated with white matter hyperintensity grade ($r = 0.276, 0.215$ and 0.321 , all $P < 0.05$). Binary logistic regression showed that age and intraplaque hemorrhage were independent factors affecting the severity of WMHs [OR = 1.083 (1.030, 1.139), $P = 0.002$; OR = 4.991 (1.459, 17.072), $P = 0.010$]. **Conclusion:** The severity of WMHs was associated with age, dyslipidemia, and intraplaque hemorrhage, showing the correlation between the intracranial atherosclerotic vulnerable plaques of large arteries and cerebral small vessel disease, which is helpful to guide clinical development of individualized treatment programs.

【Key words】 White matter hyperintensity; Cerebral small vessel disease; Atherosclerotic plaque; Magnetic resonance imaging; High-resolution magnetic resonance imaging

脑小血管(cerebral small vessel diseases, CSVD)是各种复杂因素作用下影响了脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉的一种临床常见脑部血管疾病。脑小血管病起病隐匿,进展缓慢,主要依靠影像学检查方法进行诊断,主要影像表现包括近期皮质下小梗死、腔隙性脑梗死、脑出血、皮质下白质病变、皮质表面铁沉积、脑微出血和微梗死^[1]。其中,皮质下白质病变是脑小血管病的一种常见影像学表现,在 MRI 图像上表现为脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMHs)。构成脑白质的任何一种成分发生改变都会导致白质结构的改变,如脱髓鞘、神经胶质增生、轴突丢失、神经细胞凋亡和细胞水肿等,而白质结构的改变进而引起脑白质影像信号发生变化^[2]。既往研究结果表明,脑白质高信号除了在影像上能反映认知能力下降和痴呆外,还与脑卒中的复发和死亡风险的增加有关^[3]。再加上脑白质的解剖位置的特殊性和活体研究的必要性,因此对脑白质高信号的进行深入研究十分重要。MRI 的软组织信号对比度高,是目前研究脑白质信号改变的主要成像手段。不同 MRI 序列各具优势,其中在常规 MRI 平扫图像上 WMHs 常表现为白质内呈斑点状或斑片状改变, T_1WI 上呈低或等信号, T_2WI 上呈高信号, $T_2-FLAIR$ 上呈边界不清的高信号。

越来越多的证据表明脑小血管病常与颅内大动脉病变共存,两者的严重程度具有一定相关性^[4-5]。白质高信号与缺血性卒中的风险增加具有相关性^[6]。目前 WMHs 的确切病理生理机制仍不明确,颅内外大动脉粥样硬化性狭窄可能为 WMHs 的危险因素之一。有学者提出动脉粥样硬化斑块可能与脑白质高信号的改变相关^[7],但是目前相关研究结果仍存在一定的争议,并且多数研究仅局限于颈内动脉斑块,缺乏对颅内大

动脉的深入分析或者探索脑白质高信号改变与动脉斑块易损性相关的影像标志物的联系^[7-8]。斑块的易损性是目前研究的热点,使用高分辨率磁共振成像(high resolution magnetic resonance imaging, HR-MRI)能分析颅内动脉斑块特点和管壁改变^[9]。探究颅内大动脉的斑块易损性参数与白质高信号的相关性能够进一步阐释白质高信号的病理生理机制,同时动脉粥样硬化斑块的研究对后续临床治疗也具有指导意义。本研究的目的是利用磁共振高分辨管壁成像对比分析基于 Fazekas 评分的不同程度 WMHs 分组间大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)粥样硬化性狭窄段的管腔改变和斑块特征,探寻斑块易损性与 WMHs 分级之间的相关性,并进一步分析白质高信号的影响因素。

材料与方法

1. 纳入对象

回顾性将 2021 年 5 月—2023 年 5 月因脑血管病来本院神经内外科就诊且临床怀疑 MCA 狭窄而行 MAC M1 段磁共振高分辨(high resolution, HR)管壁成像检查的 128 例患者纳入本研究。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁,临床资料完整;②HR-MRI 发现单侧 MCA M1 段存在斑块;③主要表现为头痛、一过性黑朦、短暂脑缺血发作、可逆性神经功能障碍及局灶性神经功能缺损等且临床诊断为缺血性脑血管病,或影像学证据表明 MCA 供血区有梗死灶;④具有高血压、糖尿病、血脂异常和吸烟史等血管性病变的危险因素中的 2 种或 2 种以上。排除标准:①DWI 上可见大面积(超过 1/3 大脑中动脉供血区)脑梗死,影响对白质病变的评分;②有颅内感染、肿瘤占位、脑白质先天性营养不良或其它中枢神经系统脱髓鞘疾病;③合并有非

动脉粥样硬化性血管病,如烟雾病、血管炎和动脉夹层等;④近期有头部放疗史、激素或免疫抑制剂治疗史等;⑤有心源性脑梗死或先天性心脏病的相关证据;⑥头颈部 CTA 或 MRA 显示颈内动脉闭塞;⑦MR 图像质量差,血管壁或管腔显示不清晰,无法进一步分析。最终共 99 例患者符合入组标准,29 例患者被排除。纳入患者的流程图详见图 1,本研究经本院伦理审查委员会批准(2023JS24)。系回顾性研究,故免除受试者知情同意。

2. 基本临床资料

搜集所有入组受试者的病历记录和影像资料。其中临床资料包括年龄、性别及高血压、糖尿病、血脂异常和吸烟史等。高血压的诊断标准:收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,或正在使用抗高血压药物。糖尿病的诊断标准为空腹血糖水平 ≥ 7.0 mmol/L 或非空腹血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L,或目前在接受糖尿病治疗;血脂异常的定义为血清总胆固醇水平 > 5.2 mmol/L,或低密度脂蛋白胆固醇水平 > 3.4 mmol/L,或正在服用降脂药物^[10]。

3. MRI 检查方法

使用 Philips Achieva 3.0T 磁共振扫描仪和 16 通道相控阵头颈线圈,行常规序列颅脑平扫和 MCA 高分辨管壁成像检查。横轴面扫描序列包括 TSE-T₂WI、翻转恢复 T₁WI、T₂-FLAIR、3D-TOF-MRA、DWI、非增强 T₁ 加权三维容积各向同性 TSE(T₁-weighted 3D volumetric isotropic TSE acquisition, T₁W-3D-VISTA);矢状面扫描序列包括 TSE-T₂WI、T₁W-3D-VISTA、T₂W-3D-VISTA、三维非增强血管成像联合斑块内出血成像(simultaneous non-contrast angiography and intraplaque hemorrhage imaging, SNAP)。各序列扫描参数见表 1。

4. WMHs 的评估标准

图像采集完成后传输至 Philips Intellispace Portal 后处理工作站进行后处理。由 2 位接受过神经内科培训的 MRI 诊断医师采用双盲法对每例患者的常规头颅平扫图像进行 WMHs 半定量分析,分级结果

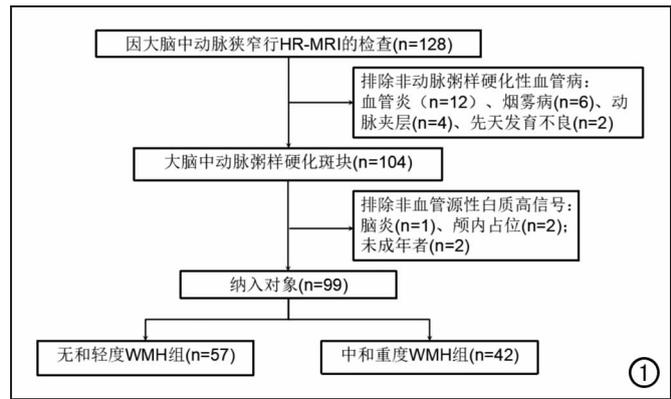


图 1 纳入受试者流程图。

不一致时经讨论达成一致意见。基于 T₂-FLAIR 图像,按照改良 Fazekas 评分方法对 WMHs 严重程度进行评估(0~6 分)^[11],并将所有患者分为 2 组:Fazekas 评分 0~2 分为无/轻度 WMHs 组,Fazekas 评分 3~6 分为中/重度 WMHs 组。改良 Fazekas 评分方法中对脑室旁和深部脑白质分别进行评分,然后将两部分的分数相加来计算总分。脑室旁高信号评分标准:0 分为未见 WMHs 病变;1 分为帽状或铅笔样薄层病变;2 分为病变呈边缘较光滑的晕圈状;3 分为脑室旁不规则高信号延伸至深部脑白质。深部脑白质高信号的评分标准:0 分为未见 WMHs;1 分为点状病变;2 分为 WMHs 开始融合;3 分为病变融合形成大面积 WMHs^[11]。

5. 图像分析

由两位 MRI 诊断医师(具有 5 年工作经验)在工作站中使用 DICOM viewer 工具先对 HR-MRI 的图像质量进行评估,将图像质量分为 3 级:1 级,无法显示血管外界和管腔;2 级,可显示血管外界和管腔,少数血管壁或管腔边缘区域模糊,但不影响对斑块特征的分析;3 级,管壁及管腔边缘均显示清晰^[13]。只有图像质量 ≥ 2 级才能进行后续对血管狭窄程度、管壁改变和斑块特征的分析。管壁改变分析参数包括重构指数,斑块特征参数包括斑块内出血、斑块分布位置及斑块负荷。

表 1 各 HR-MRI 序列扫描参数

扫描参数	3D-TOF-MRA	T ₁ W-3D-VISTA	T ₂ W-3D-VISTA	SNAP
TR/ms	25.0	800.0	1800.0	11.0
TE/ms	3.5	19.0	226.0	6.4
层厚/mm	0.6	0.6	0.6	0.6
层间距/mm	-0.7	-0.3	-0.3	-0.3
视野/mm ²	194×194	200×181	200×181	160×160
矩阵	276×276	332×300	332×302	268×196
层数	120	133	133	133
激励次数	1	1	1	1
分辨率/mm ²	0.7×0.7	0.6×0.6	0.6×0.6	0.6×0.6

两位医师对图像质量的评估结果达成一致之后,选择狭窄侧 MCA M1 段的横轴面图像,由两位医师独立分析斑块的特征,当存在多个斑块时选择致管腔最狭窄处的斑块进行分析^[12]。有无斑块内出血的判断标准:斑块内出血的定义为 T₁W-3D-VISTA 图像上斑块内可见高信号区域,且其信号强度达邻近区域的 150%或以上,且 SNAP 序列上对应位置呈点片状高信号^[14-15]。在血管的短轴位图像上将管壁按方位分为上侧壁、下侧壁、腹侧壁和背侧壁共 4 个区域,记录斑块的分布位置,当斑块累及 1 个以上区域时,选择最厚侧壁作为其分布位置。

定量参数的测量:由两位 MRI 诊断医师取垂直于血管长轴层面,在 T₁W-3D-VISTA 图像上将狭窄处和参考处血管局部放大 4 倍后,在放大后的图像上手动勾画两个 ROI,其中代表血管管腔面积的“内侧 ROI”是沿着血管壁内膜与血液的分界面进行勾画,此内部 ROI 的面积代表该处管腔的面积;“外部 ROI”是沿着血管外壁与脑脊液分界面进行勾画,其大小代表该处血管断面的总面积值。狭窄处血管选择斑块最大层面;参考血管是指狭窄段血管邻近未发生病变的正常血管,通过视觉评估方法选择参考血管,优先选择最大狭窄层面近心端的正常血管,如果近端血管管壁或管腔存在局部模糊不清时则选择远心端正常血管。按照上述方式勾画 ROI 并记录狭窄处血管面积(vessel area, VA_{狭窄})、管腔面积(lumen area, LA_{狭窄})、参考血管的面积(VA_{参考})及管腔面积(LA_{参考})。随后,计算血管狭窄程度、重构指数和斑块负荷,计算公式^[16-17]:

$$\text{狭窄程度} = (1 - \text{LA}_{\text{狭窄}} / \text{VA}_{\text{参考}}) \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{斑块负荷} = (1 - \text{LA}_{\text{狭窄}} / \text{VA}_{\text{狭窄}}) \times 100\% \quad (2)$$

$$\text{重构指数} = \text{VA}_{\text{狭窄}} / \text{VA}_{\text{参考}} \quad (3)$$

其中,重构指数 > 1.05 为管壁正向重构, < 0.95 为管壁负向重构。

为了尽可能减小结果偏差,间隔 1 个月后,由两位诊断医师中的一位再次对每例患者的 HR-MRI 图像进行狭窄处血管及管腔面积、参考血管及管腔面积的测量。

6. 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以均值 ± 标准差或中位数(四分位间距)表示,计数资料采用例数(构成比)来描述。定量数据的正态性检验采用 Shapiro-Wilk 方法,分别采用两独立样本 *t* 检验、非参数秩和检验或卡方检验比较 2 个 WMHs 分组之间斑块易损性参数的差异。采用 Spearman 相关性分析对 WMHs 分级与斑块参数的相关性进行评估。采用二元 logistic 回归分析确定 HR-MRI 上动脉粥样硬化管壁改变、血管狭窄程度和斑块特征与 WMHs 之间的关系。采用组内一致性系数(ICC)评估 2 位诊断医师测量狭窄处和参考血管及管腔面积的一致程度, ICC > 0.80 为一致性高。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床资料的比较

99 例中无和轻度 WMHs 组 57 例(57.6%),中度和重度 WMHs 组 42 例(42.4%);年龄 24~78 岁,平均(55.14 ± 10.52)岁;男 67 例(67.7%),女 32 例(32.3%)。两组患者临床资料的比较结果详见表 2。两组之间仅年龄和血脂异常者占比的差异有统计学意义(*P* < 0.05),其它基本临床资料及血管病变高危因素的构成情况在两组之间的差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2. 斑块特征比较

99 例患者共发现了 133 个斑块,每例患者仅测量和分析导致管腔最狭窄处的斑块。两组患者在 HR-

表 2 两组 WMHs 患者临床资料的比较

观察指标	无和轻度 WMH 组	中度和重度 WMH 组	统计量	<i>P</i> 值
年龄/岁	52.40 ± 10.76	58.86 ± 9.05	-3.150 ^a	0.002
男性/例	38(66.7%)	29(69.0%)	0.063 ^b	0.802
BMI/kg/m ²	24.97 ± 3.19	25.27 ± 3.27	-0.458 ^a	0.648
肥胖/例	10(17.5%)	9(21.4%)	0.235 ^b	0.628
高血压/例	32(56.1%)	29(69.0%)	1.703 ^b	0.192
糖尿病/例	21(36.8%)	16(38.1%)	0.016 ^b	0.899
高脂血症/例	30(52.6%)	31(73.8%)	4.586 ^b	0.032
吸烟史/例	22(38.6%)	22(52.4%)	1.861 ^b	0.173
卒中或 TIA 史/例	40(70.2%)	36(85.7%)	3.274 ^b	0.070
血同型半胱氨酸/μmol/L	11.10(4.81)	11.75(3.67)	-1.069 ^c	0.285
总胆固醇/mmol/L	3.64(1.31)	3.71(1.55)	-0.697 ^c	0.486
甘油三酯/mmmol/L	1.38(0.96)	1.55(0.78)	-1.214 ^c	0.225
高密度脂蛋白/mmol/L	1.11(0.34)	1.02(0.31)	-1.438 ^c	0.151
低密度脂蛋白/mmol/L	2.09(1.20)	2.42(1.22)	-1.126 ^c	0.260

注:括号内为构成比(计数资料)或四分位间距(计量资料)。^a为 *t* 值;^b为 χ^2 值;^c为 *Z* 值。

MRI上斑块及邻近血管的主要征像及定量指标的比较结果详见表3,典型图像见图2~3。共发现斑块内出血20例(20.20%);管壁正向重构24例(24.24%);斑块分布:上侧壁21例(21.2%),下侧壁39例(39.4%),腹侧24例(24.2%),背侧壁14例(14.1%)。斑块分布、LA狭窄、VA狭窄、LA参考、VA参考、血管狭窄程度、斑块负荷及管壁正向重构的比例在两组间的差异均无统计学意义($P>0.05$);两组之间仅斑块内出血的比例具有显著差异($P=0.021$)。

3. 相关性分析

Spearman 相关分析结果显示,WMHs 严重程度

与年龄、血脂异常及斑块内出血呈较弱的正相关关系($r=0.276, 0.215, 0.231, P$ 均 <0.05)。

4. 二元 logistics 回归分析

将年龄、血脂异常和斑块内出血纳入多因素二元 logistic 回归分析,结果详见表4。统计分析结果显示年龄和斑块内出血是 WMHs 严重程度的独立危险因素($OR = 1.083, 95.00\% CI: 1.030 \sim 1.139, P = 0.002$; $OR = 4.991, 95\% CI: 1.459 \sim 17.072, P = 0.010$)。

5. 一致性检验

对两位诊断医师(组间)及不同时间点(组内)测量

表3 两组之间斑块特征及定量参数的比较

指标	无和轻度 WMH 组	中度和重度 WMH 组	统计量	P 值
狭窄血管面积/mm ²	8.40(4.05)	8.55(3.65)	-0.273 ^a	0.785
狭窄管腔面积/mm ²	2.00(1.70)	1.75(1.33)	-0.706 ^a	0.480
参考血管面积/mm ²	9.90(3.95)	10.00(3.90)	-0.524 ^a	0.600
参考管腔面积/mm ²	4.40(2.73)	3.66(2.65)	-0.865 ^a	0.387
斑块负荷	0.78(0.16)	0.80(0.14)	-1.045 ^a	0.296
狭窄程度	0.82(0.15)	0.84(0.12)	-1.324 ^a	0.185
斑块内出血/例	6(10.5%)	12(28.6%)	5.293 ^b	0.021
管壁正向重构/例	15(26.3%)	9(21.4%)	0.314 ^b	0.575
斑块分布/例			1.384 ^b	0.709
上侧壁	13(22.8%)	9(21.4%)		
下侧壁	21(36.8%)	18(42.9%)		
背侧壁	16(28.1%)	8(19.0%)		
腹侧壁	7(12.3%)	7(16.7%)		

注:括号内为构成比(计数资料)或四分位数间距(计量资料)。^a为 Z 值;^b为 χ^2 值。

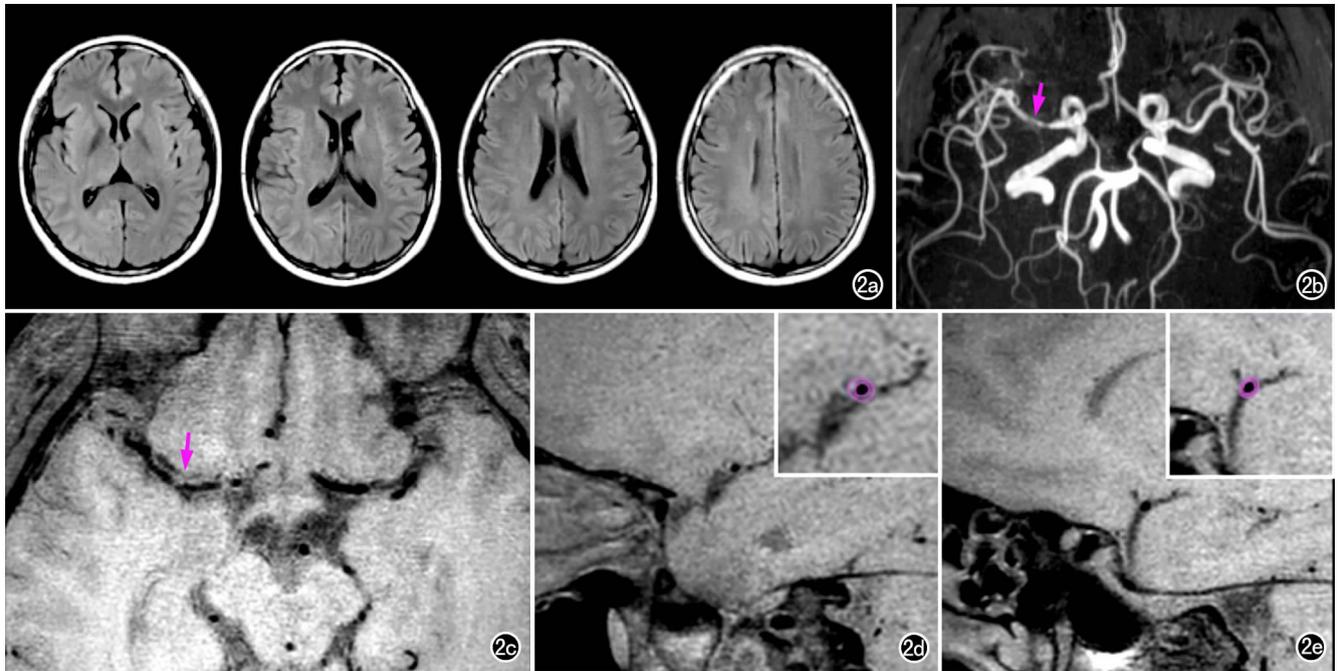


图2 41岁男性患者,无 WMHs。a) T₂-FLAIR 图像,显示侧脑室周围及深部脑白质均未见明显高信号, Fazekas 评分为 0 分;b) 3D-TOF MRA MIP 重建图像,显示右侧大脑中动脉 M1 段局限性轻度狭窄(箭);c) T₁W-3D-VISTA 血管长轴位图像,显示右侧大脑中动脉 M1 段狭窄(箭);d) T₁W-3D-VISTA 血管短轴位图像,测量狭窄处血管面积(紫色外圈)和管腔面积(紫色内圈);e) T₁W-3D-VISTA 血管短轴位图像,测量狭窄处近心端正常血管(参考血管)的血管面积和管腔面积。

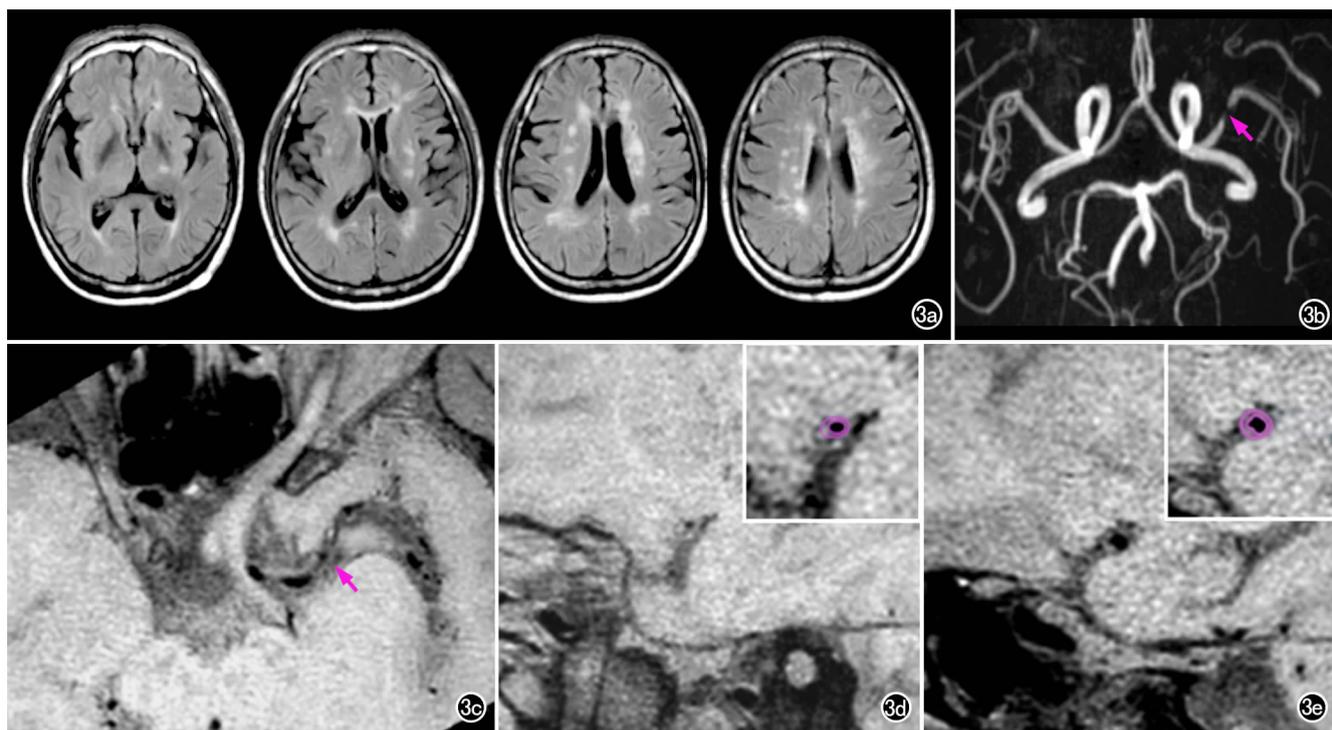


图3 57岁男性患者,中度WMHs。a)T₂-FLAIR图像,显示双侧脑室周围及深部脑白质有多发边界清晰的高信号影,部分融合成片,Fazekas评分为4分;b)3D-TOF MRA MIP重建图像,显示左侧大脑中动脉M1段局限性狭窄(箭);c)T₁W-3D-VISTA血管长轴位图像,显示左侧大脑中动脉M1段狭窄(箭);d)T₁W-3D-VISTA血管短轴位图像,在血管狭窄处测量血管面积(紫色外圈)和管腔面积(紫色内圈);e)MCA M1段短轴位T₁W-3D-VISTA图像,在狭窄处近心端的正常血管处测量参考血管的面积(紫色外圈)和管腔面积(紫色内圈)。

的VA狭窄、LA狭窄、VA参考和LA参考值进行一致性检验,结果显示一致性均为良好,详见表5。

讨论

在本研究中,我们采用人工视觉半定量分级方法对脑小血管性病变所致的白质高信号的严重程度进行分级,并对比了不同级别的两组间临床基线资料、血管高危因素和磁共振影像特征的差异,结果表明中度和重度WMHs组患者年龄更大,且血脂异常和斑块内

出血的比例更高,回归分析结果显示年龄和斑块内出血是WMHs严重程度的独立预测因素。

WMHs的可能发生机制包括内皮功能障碍、慢性缺血、血脑屏障破坏和引流静脉受损等,目前广泛认为其中的脑内小动脉硬化性病变是导致慢性缺血被的最主要的影响因素^[18]。目前对CSVD的研究较多,大量学者陆续开展了多普勒超声、计算机断层扫描、功能磁共振成像和正电子发射成像等多种神经影像学方法的研究。HR-MRI是利用磁共振原理通过抑制血管内

表4 二元Logistic回归分析影响WMHs等级的独立因素

指标	单因素分析		多因素分析	
	优势比(95%CI)	P值	优势比(95%CI)	P值
年龄	1.070(1.022~1.120)	0.004	1.083(1.030~1.139)	0.002
血脂异常	2.536(1.071~6.007)	0.034	2.564(1.000~6.571)	0.050
斑块内出血	3.400(1.156~10.000)	0.026	4.991(1.459~17.072)	0.010

表5 两位医师对斑块相关定量参数测量值的一致性分析

参数	组内一致性		组间一致性	
	ICC	95%CI	ICC	95%CI
狭窄血管面积	0.986	0.979~0.990	0.983	0.975~0.989
狭窄管腔面积	0.932	0.900~0.953	0.948	0.923~0.965
参考血管面积	0.974	0.961~0.982	0.972	0.959~0.981
参考管腔面积	0.942	0.915~0.961	0.947	0.922~0.964

流动的血液信号而获取血管壁等静态组织图像的一种成像方法,可以对血管壁进行直接成像,故这种方法可以用于评估硬化动脉的形态和斑块成分,进而确定斑块的风险程度,因此在目前国内制定的症状性颅内动脉狭窄血管内治疗指南中被推荐使用^[19]。鉴于脑大动脉与小动脉在理论上具有相关性,使用高分辨血管壁成像研究大动脉粥样硬化斑块易损性特征与脑小血管病白质高信号的关系,对临床检查方式的优化和早期干预治疗有一定帮助,可提示临床医师对具有中重度 WMHs 的患者进行手术风险评估应更慎重,因为这类患者更可能伴有不稳定斑块。但是目前有关采用磁共振高分辨血管壁成像技术研究脑小血管的研究比较少,对于斑块负荷、斑块内出血和管壁正向重构与 WMHs 的相关性目前尚无明确一致的研究结论。大脑中动脉作为颅内大动脉之一,是颈内动脉在颅内的直接延续,其 M1 段的血管壁弹性纤维少,内膜较薄,对血流变化相对于颅外动脉不敏感,调节能力相对弱,容易形成动脉粥样硬化斑块;此外 M1 段血管走行较直,管径适中,采用磁共振高分辨血管壁技术能获得清晰的血管长短轴位图像,因此本研究中选择大脑中动脉 M1 段来探究脑内大动脉粥样硬化斑块与 WMHs 关系。

CSVD 常常在中老年人群体检中发现,是影响老年人群生活质量不佳的重要疾病之一。年龄的增长是影响 WMHs 最重要的因素,年龄与脑小血管病的相关性已经在影像学检查,组织学病理研究等领域得到充分肯定^[7,20]。探究 WMHs 的危险因素的研究不在少数,其中年龄增加和高血压是 WMHs 唯一公认的危险因素。高血压是一种可干预的血管危险因素,动脉血压升高可能直接增加血管内膜剪切力,影响小血管壁增厚导致供血区血流低灌注,高压造成血脑屏障破坏进一步引起内皮慢性损伤。但在本实验中并未发现高血压与 WMHs 的关系,可能原因是东北地区人群中患有高血压率较多^[21],本入组人群中患有高血压的基线比例高(61.62%),再加上纳入的样本数量较少,可能阻碍了高血压对 WMHs 严重程度的分析。在华法林与阿司匹林治疗症状性颅内疾病(WASID)试验中,高血压和高脂血症是与颅内动脉狭窄相关血管事件最重要的两个危险因素^[22]。脑大血管和小血管在结构上延续,共同暴露在血管危险因素之下,因此血管危险因素也可能影响 WMHs。血脂异常是常见的心血管危险因素,胆固醇在动脉粥样硬化形成中很重要,脂质代谢紊乱会导致脂质的异常沉积,通过促进释放促炎因子造成内皮功能障碍。本实验结果符合 Ammirati 在无症状性颈内动脉狭窄患者中观察到患有高脂血症患者与 WMHs 进展有关的结论^[8]。血脂

异常是一种长期疾病,虽然两组 WMHs 的最近一次总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白值无显著性差异,但在病史资料中表明正在服用降压药物的中度和重度 WMHs 患者较多,所以导致本实验单因素分析结果表明血脂异常比例与 WMHs 分组有关,当纳入多因素回归分析时血脂异常显著性消失,这表明血脂异常并不是 WMHs 的独立影响因素,更可能作为一种间接影响的方式存在。

在本研究中,对大脑中动脉硬化狭窄程度的评估采用了狭窄段血管面积测量法,没有选择直径作为评估血管狭窄率的原因之一是在狭窄直径一致的情况下血管狭窄面积可不尽相同,而测量残腔面积的方法更能反映血流动力学的改变,较测量狭窄段血管直径的方法更为准确^[23];另一方面,MRA 的涡流效应可能高估测量结果,不宜直接在 MIP 图像上测量血管直径。

在本研究中,虽然中重度 WMHs 组血管狭窄程度较无/轻度 WMHs 组更重,但是两组间差异无统计学意义。既往的部分研究结果显示颅内外动脉粥样硬化血管狭窄程度与 WMHs 无显著相关性。如 Fang 等^[24]在探讨近期缺血性卒中患者 MCA 狭窄程度与白质改变的研究中发现,磁共振血管图像上狭窄前后信号强度比值越低代表 MCA 狭窄处血流动力学越差,脑白质严重程度增加与大脑中动脉 M1 狭窄的信号强度比值有关,而与血管狭窄程度无关;Berman 等^[25]采用超声评估颈动脉不稳定斑块的轴向、横向和剪切应变,表明斑块不稳定性与脑白质改变呈正相关,并且认为斑块不稳定性比血管狭窄程度更能预测脑白质负荷;Elhfnawy 等^[26]研究结果显示发生缺血性脑血管事件的患者其脑白质病变的程度与双侧颈内动脉狭窄程度无显著相关性,这与本研究结果基本一致。MCA 的分支多开口于上侧和背侧壁,位于上侧和背侧的斑块很可能造成小动脉栓塞,进一步导致缺血缺氧低灌注,加重白质损伤^[27]。但是本实验结果发现两组患者斑块分布下侧壁和腹侧壁的更多见,未发现斑块分布与白质分级的相关性,这可能的原因是样本量少。

颅内动脉易损性斑块特征和颈内动脉相似,主要包括较大的脂质核心、薄的纤维帽、斑块表面溃疡形成、斑块内炎症和新生血管形成。具有上述易损斑块的特征表明斑块形态不稳定,成分松散,斑块更容易脱落形成微栓子,进一步堵塞小动脉开口或者分支,引起脑小血管慢性缺血,从而导致脑白质结构的改变。斑块内出血、斑块负荷和管壁重构模式是判断缺血性卒中的风险指标,也是 HR-MRI 判断斑块易损性的常用指标。脆弱的新生血管导致斑块内易于发生出血,斑块内出血是易损斑块的重要影像学标志,且与急性缺

血性卒中的进展和预后都具有相关性。在六氟化硫微泡对比增强超声实验中, wang 等^[28]通过半定量观察增强程度评估斑块内新生血管,这项实验结果表明了颈动脉斑块内新生血管与 Fazeks 评分下的 WMHs 程度加重独立相关,推测的原因可能是新生血管导致斑块内出血,并促进动脉粥样硬化和动脉重塑,导致动脉顺应性降低和血管僵硬增加。同样在一项研究中,190 例颈动脉狭窄患者接受了 FLAIR 和脂肪抑制黑血 T1W 斑块成像,这项回顾性研究的结果表明颈动脉狭窄同侧的斑块内出血的存在与全脑 WMHs 体积和同侧脑室 WMHs 体积的增加具有相关性,并且作者提出了与不稳定性斑块相关的动脉栓塞缺血事件可能促进颈动脉狭窄患者大脑白质病变加重的观点^[29]。本研究中采用高分辨 MRI 序列同样观察到作为斑块易损性特征之一的斑块内出血与反映脑小血管病变负荷指标中的 WMHs 程度具有相关性。斑块负荷是反映斑块不稳定因素的另一个指标,通常而言,不稳定斑块的斑块负荷较大。目前对于斑块负荷与缺血性卒中的相关性尚存在争议,研究结果不尽一致^[30-31]。Zhang 等^[27]在急性缺血性卒中患者中采用标准化管壁指数评价斑块负荷,发现有症状的急性脑梗死组斑块面积更大,管腔面积变小。目前,无直接的研究结果显示出斑块负荷与 WMHs 程度的相关性,本研究中亦未观察到 WMHs 程度不同的两组间斑块负荷有显著差异。管壁的正向重构是一种由于斑块成分发生改变导致管壁向外扩张的代偿性重塑方式,虽然可缓解狭窄程度但是也导致斑块更容易发生破裂,此改变也是斑块易损的重要特征,且与卒中关系密切。在使用 HR-MRI 研究动脉管壁改变与 WMHs 关系的研究中,刘等^[32]在 T₁W-3D VISTA 图像上通过视觉评分将受检者分为有或无严重管壁改变组,发现 WMHs 程度与大脑中动脉粥样硬化管壁改变密切相关。另外, Kim 等^[33]使用管壁强化程度作为反映动脉粥样硬化管壁改变的指标,结果同样表明 WMHs 等级与非狭窄性颅内动脉粥样硬化管壁改变相关。目前缺乏单独使用管壁正向重构来评估斑块所致血管壁改变与 WMHs 程度的相关性的研究,而本研究中并未发现管壁正向重构与 WMHs 分级具有显著相关性,笔者认为可能的原因是血管壁的正向重构通常发生在动脉粥样斑块形成的早期,随着病变加重进展至病程晚期,血管管腔逐渐狭窄,正向重构已经无法发挥代偿作用。本研究中纳入的患者血管狭窄比较明显,多已进展至疾病的中晚期,即在斑块形成早期行高分辨血管壁成像者较少,导致具有正向重构特征的受试者比较少,可能是导致正向重构与 WMHs 缺乏相关性的原因。

本研究具有一定的局限性:首先,本研究属于单中

心横断面研究,可能会因为地区、种族等差异导致统计学意义有限;第二,纳入的样本量比较少,中度和重度 WMHs 组的样本量小于无和轻度 WMHs 组,两组间样本量的差异有可能导致研究结果存在一定的偏倚;第三,本研究未对增强后的图像进行分析,未来将尝试探究增强后高分辨磁共振血管壁成像的图像特征(如强化程度、强化率)与更多 CSVD 相关的影像学特征(如微出血、脑萎缩)的相关性;第四,本研究采用改良 Fazekas 法来判断脑白质病变的严重程度,由于视觉分级具有一定的主观性,后续可采用 WMHs 体积或其它定量方法对 WMHs 的严重程度进行评估,或进行偏侧性研究。

综上所述,本研究结果显示中度和重度白质高信号组患者年龄更大、血脂异常比例更高且更容易发生斑块内出血,年龄的增加和斑块内出血是脑小血管性白质高信号严重程度的独立影响因素,颅内大动脉与脑小血管病的关系在未来还需要前瞻性或大样本的研究进一步验证。

(1mmHg=0.133kPa)

(利益冲突声明:本稿所有作者均声明与任何机构和个人无利益冲突。)

参考文献:

- [1] Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, et al. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(3): 272-282.
- [2] Lin J, Wang D, Lan L, et al. Multiple factors involved in the pathogenesis of white matter lesions[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017; e9372050 [2017 Feb 21]. DOI: 10.1155/2017/9372050.
- [3] 杨营营, 王拥军, 王伊龙. 脑小血管病与颅内大动脉病变关系的研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(11): 1135-1139.
- [4] Swardfager W, Cogo-Moreira H, Masellis M, et al. The effect of white matter hyperintensities on verbal memory: mediation by temporal lobe atrophy[J]. *Neurology*, 2018, 90(8): 673-682.
- [5] Zerna C, Yu A Y X, Modi J, et al. Association of white matter hyperintensities with short-term outcomes in patients with minor cerebrovascular events[J]. *Stroke*, 2018, 49(4): 919-923.
- [6] 蒋丝丽, 罗华. 大脑中动脉粥样硬化性狭窄与脑白质病变的相关性研究[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2018, 25(6): 424-429.
- [7] Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. Cerebral white matter hyperintensity is associated with intracranial atherosclerosis in a healthy population [J/OL]. *Atherosclerosis*, 2017 (265): e179-e183 [2017 Sep 7]. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis. 2017. 09. 010.
- [8] Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, et al. Progression of brain white matter hyperintensities in asymptomatic patients with carotid atherosclerotic plaques and no indication for revascularization [J/OL]. *Atherosclerosis*, 2019, 287; e171-e178 [2019 May 6]. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis. 2019. 04. 230.
- [9] 魏梦娇, 高阳, 郝祥程. 高分辨磁共振血管壁成像技术颈动脉粥样

- 硬化应用[J]. 放射学实践, 2021, 36(2): 275-278.
- [10] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [11] Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. Am J Roentgenol, 1987, 149(2): 351-356.
- [12] Lu SS, Ge S, Su CQ, et al. MRI of plaque characteristics and relationship with downstream perfusion and cerebral infarction in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 48(1): 66-73.
- [13] 国家卫生健康委员会脑卒中防治工程委员会神经影像专业委员会, 中华医学会放射学分会神经学组. 脑血管病影像规范化应用中国指南[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(11): 916-940.
- [14] Jia YX, Liu XM, Zhang L, et al. Integrated head and neck imaging of symptomatic patients with stroke using simultaneous non-contrast cardiovascular magnetic resonance angiography and intraplaque hemorrhage imaging as compared with digital subtraction angiography[J/OL]. J Cardiovasc Magn Reson, 2022, 24(1): e19 [2022 Mar 21]. DOI: 10.1186/s12968-022-00849-1.
- [15] 陆艳, 黄仁军, 李勇刚. 颅颈部高分辨率 MRA: 常规黑血序列与 SNAP 序列的比较[J]. 放射学实践, 2019, 34(8): 863-868.
- [16] 马念俄, 张小玲, 官一童, 等. 联合 HR-MRI 及临床指标预测颅内动脉粥样硬化性卒中的价值研究[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(5): 731-735.
- [17] Zhang D, He M, He Q, et al. Blood pressure rhythm and blood pressure variability as risk factors for white matter lesions: a cross-sectional study[J/OL]. Med Sci Monit, 2022, 28: e933880 [2022 Feb 4]. DOI: 10.12659/MSM.933880.
- [18] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. Lancet Neurology, 2013, 12(5): 483-497.
- [19] 李宝民, 缪中荣, 王拥军, 等. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内治疗中国专家共识 2018[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(6): 594-604.
- [20] Watanabe Y, Nagayama M, Suga T, et al. Characterization of atherosclerotic plaque of carotid arteries with histopathological correlation: vascular wall MR imaging vs. color doppler ultrasonography (US)[J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 28(2): 478-485.
- [21] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2021》关于中国高血压流行和防治现状[J]. 中国全科医学, 2022, 25(30): 3715-3720.
- [22] Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, et al. Warfarin vs. aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID[J]. Neurology, 2006, 67(7): 1275-1278.
- [23] 张祖建, 张勇, 陈淑君, 等. MSCTA、2D DSA 和 3D DSA 对颈动脉狭窄测量差异比较的实验研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(3): 359-361, 365.
- [24] Fang H, Leng XY, Pu YH, et al. Hemodynamic significance of middle cerebral artery stenosis associated with the severity of ipsilateral white matter changes[J/OL]. Front Neurol, 2020, 11: e214 [2020 Apr 15]. DOI: 10.3389/fneur.2020.00214.
- [25] Berman SE, Wang X, Mitchell CC, et al. The relationship between carotid artery plaque stability and white matter ischemic injury[J/OL]. Neuroimage Clin, 2015, 9: e216-e222 [2015 Aug 22]. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.08.011.
- [26] Elhfnawy AM, Volkman J, Schliesser M, et al. Are cerebral white matter lesions related to the presence of bilateral internal carotid artery stenosis or to the length of stenosis among patients with ischemic cerebrovascular events[J/OL]. Front Neurol, 2019, 10: e919 [2019 Aug 29]. DOI: 10.3389/fneur.2019.00919.
- [27] Zhang D, Wang M, Wu L, et al. Assessing the characteristics and diagnostic value of plaques for patients with acute stroke using high-resolution magnetic resonance imaging[J]. Quant Imaging Med Surg, 2022, 12(2): 1529-1538.
- [28] Wang Y, Jiang C, Huang H, et al. Correlation of cerebral white matter lesions with carotid intraplaque neovascularization assessed by contrast-enhanced ultrasound[J/OL]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(8): e104928. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104928.
- [29] Altaf N, Morgan PS, Moody A, et al. Brain white matter hyperintensities are associated with carotid intraplaque hemorrhage[J]. Radiology, 2008, 248(1): 202-209.
- [30] Ran Y, Wang Y, Zhu M, et al. Higher plaque burden of middle cerebral artery is associated with recurrent ischemic stroke: a quantitative magnetic resonance imaging study[J]. Stroke, 2020, 51(2): 659-662.
- [31] 陈奕双, 彭晓容, 黄鹰, 等. 基底动脉斑块特征与缺血性脑卒中相关性的 HR-MRI 研究[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(6): 906-910.
- [32] 刘天怡, 杨诗琪, 赵庆龙, 等. 高分辨 MRI 大脑中动脉管壁改变与脑白质高信号相关因素分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(5): 420-424.
- [33] Kim TH, Choi JW, Roh HG, et al. Atherosclerotic arterial wall change of non-stenotic intracranial arteries on high-resolution MRI at 3.0T: Correlation with cerebrovascular risk factors and white matter hyperintensity[J/OL]. Clin Neurol Neurosurg, 2014, 126: e1-e6 [2014 Aug 15]. DOI: 10.1016/j.clineuro.2014.08.010.

(收稿日期: 2023-09-10 修回日期: 2024-02-05)