

◆ 中枢神经影像学

Quantitative evaluation of blood-brain barrier permeability in patients with ischemic white matter lesions with dynamic contrast-enhanced MRI

LI Man¹, LI Yue², GAO Shuai¹, LIU Mingxi¹, ZHOU Yang¹, ZUO Long¹, HU Wenli², JIANG Tao^{1*}

(1. Department of Radiology, 2. Department of Neurology, Beijing Chao-yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of blood-brain barrier (BBB) permeability and the correlation with cognitive function in patients with ischemic white matter disease with dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI). **Methods** Totally 71 subjects underwent routine MRI, DCE-MRI, mini-mental state examination (MMSE) and Fazekas scoring, and then were divided into patient group and control group according to the Fazekas scores. The leakage rate (K_{trans}), area under the leakage curve (AUC) and fractional blood plasma volume (V_p) in cerebral white matter hyperintensities area and normal appearing white matter area were measured and compared between the two groups. The correlation between these parameters and MMSE scores were analyzed. **Results** K_{trans} and AUC value of white matter hyperintensities area and normal appearing white matter area in patient group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.001$). V_p value of normal appearing white matter area in patient group was lower than that in control group ($P = 0.015$). K_{trans} and AUC value of white matter hyperintensities area in patient group had significant negative correlation with MMSE scores ($r = -0.440, -0.540$, both $P < 0.001$). **Conclusion** BBB permeability increased in cerebral white matter hyperintensities and normal appearing white matter area in patients with ischemic white matter lesions, which correlated with cognitive function.

[Key words] Brain ischemia; White matter; Blood-brain barrier; Permeability; Magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201708166

动态增强 MRI 定量评价缺血性脑白质病患者 血脑屏障通透性

李 曼¹, 李 悦², 高 帅¹, 刘明熙¹, 周 洋¹, 左 龙¹, 胡文立², 蒋 涛^{1*}

(1. 首都医科大学附属北京朝阳医院放射科, 2. 神经内科, 北京 100020)

[摘要] **目的** 采用动态增强 MRI(DCE-MRI)观察缺血性脑白质病变患者血脑屏障(BBB)通透性的改变及其与认知功能的相关性。**方法** 对 71 名受试者行常规 MR、DCE-MR 检查、简易智力状况检查量表(MMSE)评分及 Fazekas 评分, 并根据 Fazekas 评分将其分为病例组和对照组。测量脑白质 FLAIR 高信号区及周围常规 MRI 表现正常脑白质区的渗透率(K_{trans})、渗透曲线下面积(AUC)和血浆容积分数(V_p)值, 比较 2 组间差异, 并分析各参数与 MMSE 评分的相关性。**结果** 病例组脑白质 FLAIR 高信号区及脑白质正常区 K_{trans} 、AUC 值均高于对照组(P 均 < 0.001), 其脑白质正常区 V_p 值较对照组减低($P = 0.015$), 脑白质高信号区 K_{trans} 、AUC 值与 MMSE 评分呈负相关($r = -0.440, -0.540$, P 均 < 0.001)。

[基金项目] 国家自然科学基金(81271309)。

[第一作者] 李曼(1985—), 女, 河北保定人, 博士, 医师。研究方向: 骨关节及神经系统影像学。E-mail: pkumanli@163.com

[通信作者] 蒋涛, 首都医科大学附属北京朝阳医院放射科, 100020。E-mail: jiangtao@bjcyh.com

[收稿日期] 2017-08-24 **[修回日期]** 2017-12-21

结论 缺血性脑白质病患者脑白质 FLAIR 高信号区及周围脑白质表现正常区 BBB 通透性增加, 且与认知功能相关。

【关键词】 脑缺血; 白质; 血脑屏障; 通透性; 磁共振成像

【中图分类号】 R743; R445.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-3289(2018)02-0181-04

缺血性脑白质病变好发于侧脑室周围或皮层下脑白质区, T2WI 及 FLAIR 序列图像呈高信号, T1WI 呈等或低信号, 是脑小血管病的 MRI 表现之一^[1]。血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性改变是缺血性脑白质病的发病机制之一^[2]。动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)可观察 T1WI 信号强度变化, 还可采用药代动力学模型计算反映局部组织微血管通透性的定量参数, 从而定量评价 BBB 通透性^[3-5]。本研究采用 DCE-MRI 技术, 定量评价缺血性脑白质病变患者 BBB 通透性改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料 招募 2016 年 4 月—2017 年 1 月于我院接受查体的中老年人顺序入组, 入组标准: ①年龄 ≥ 50 岁; ②同意接受常规 MR 及 DCE-MR 检查。排除标准: ①脑卒中病史、颈动脉狭窄 $\geq 50\%$ 、冠状动脉病变、阿尔兹海默病、癫痫、神经退行性病变及多发性硬化等中枢神经系统疾病; ②外伤、肿瘤、感染、系统性疾病; ③MR 检查及对比剂禁忌证; ④滥用药物及酒精依赖病史、精神障碍性疾病。最终纳入受试者 71 人, 男 32 人, 女 39 人, 年龄 53~81 岁, 平均 (68.9 ± 8.0) 岁。对所有受试者行颅脑常规 MRI 及 DCE-MRI 检查, 并采用简易智力状况检查 (mini-mental state examination, MMSE) 量表评价认知功能。以 2017 年美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 及美国卒中协会 (American Stroke Association, ASA) 发布的《无症状脑血管病患者的卒中预防》指南^[6]中推荐的改良 Fazekas 量表对受试者进行评分, 并根据评分将其归入病例组 (Fazekas 评分 3~6 分) 或对照组 (Fazekas 评分 0~2 分, 认为是年龄增长相关改变)。本研究经我院伦理委员会审查通过, 所有受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Prisma 3.0T MR 扫描仪, 64 通道头部线圈。常规 MR 扫描序列: 轴位及矢状位 T1W 序列 (TR 2 000 ms, TE 9 ms), 轴位 T2W 序列 (TR 5 000 ms, TE 94 ms), 轴位 FLAIR 序列 (TR 9 000 ms, TE 81 ms), DWI (TR 4 000 ms, TE 86 ms); FOV 均为 230 mm $\times$ 230 mm, 层厚 5 mm。DCE-MRI 采用 vibe 技术, 主要扫描参数: TR

5.08 ms, TE 1.8 ms, 翻转角 15° , FOV 230 mm $\times$ 230 mm, 分辨率 1.2 mm $\times$ 1.2 mm $\times$ 3.0 mm。DCE-MRI 共采集 60 个时相, 于第 5 个时相经肘静脉团注 Gd-DTPA (0.1 mmol/kg 体质量), 流率 2.5 ml/s, 随后注入 10 ml 生理盐水, 采集时间 6 min 31 s。

1.3 图像分析 采用 Nordic ICE (Nordic Neuro Lab, Bergen, Norway) 软件进行图像后处理。于 DCE-MRI 上手动勾画矢状窦轮廓^[7], 应用 Patlak 模型^[8]获得动脉输入函数 (arterial input function, AIF) 及时间-信号强度曲线, 经图像平滑、校正后, 软件自动生成 DCE-MRI 各项定量参数伪彩图, 并与原始图像进行匹配。由 1 名高年资放射科医师于侧脑室周围及深部白质 FLAIR 高信号区及周围脑白质正常区勾画 ROI, 大小为 5~10 mm², 测量渗透率 (K_{trans})、血浆容积分数 (V_p) 及渗透曲线下面积 (AUC) 值, 测量 3 次取平均值。对 Fazekas 评分为 0 分的受试者, 将 ROI 放置于侧脑室周围脑白质区域。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计分析软件, 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (上下四分位数) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数 (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 Spearman 相关分析评价 K_{trans} 、 V_p 、AUC 值与 MMSE 评分的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

病例组共纳入 35 例患者, 其中 10 例 Fazekas 评分 3 分, 12 例 4 分, 9 例 5 分, 4 例 6 分; 对照组共纳入 36 名, 其中 5 名 Fazekas 评分 0 分, 17 名 1 分, 14 名 2 分。病例组与对照组间 MMSE 评分差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 2 组间性别、年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟及教育年限差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

2 组间脑白质 FLAIR 高信号区 K_{trans} 、AUC 值差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001), V_p 值差异无统计学意义 ($P = 0.296$); 周围脑白质表现正常区 K_{trans} 、AUC 及 V_p 值差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001)。见表 2、图 1。

病例组脑白质 FLAIR 高信号区 K_{trans} 、AUC 值与

表 1 2 组受试者一般资料比较

组别	男/女(例/名)	年龄 (岁)	高血压 [例/名(%)]	高脂血症 [例/名(%)]	糖尿病 [例/名(%)]	吸烟史 [例/名(%)]	教育年限 (年)	MMSE 评分
病例组(n=35)	13/22	71.3±9.8	27(77.14)	20(57.14)	7(20.00)	8(22.85)	11(6.00,12.00)	27(25,28)
对照组(n=36)	19/17	68.8±8.3	20(55.55)	27(75.00)	3(8.33)	11(30.55)	12(6.75,15.75)	29(28,30)
χ^2/t 值	1.75	-1.14	3.70	0.36	2.00	0.54	2.25	22.6
P 值	0.19	0.26	0.06	0.55	0.16	0.46	0.13	<0.001

表 2 2 组脑白质 FLAIR 高信号区及周围脑白质表现正常区 K_{trans} 、AUC 及 V_p 值比较

组别	脑白质 FLAIR 高信号区			周围脑白质表现正常区		
	$K_{trans}(\times 10^{-4}/\text{min})$	AUC	$V_p(\times 10^{-2})$	$K_{trans}(\times 10^{-4}/\text{min})$	AUC	$V_p(\times 10^{-2})$
病例组(n=35)	0.56(0.45,0.89)	6.52±1.82	8.87±4.51	0.33(0.22,0.45)	4.70(3.80,5.30)	5.70(4.70,6.60)
对照组(n=36)	0.26(0.09,0.40)	4.14±1.15	10.10±5.38	0.15(0.06,0.26)	3.22(2.83,3.96)	6.55(4.60,8.98)
Z/t 值	-4.688	-9.817	1.003	-3.855	-3.492	2.830
P 值	<0.001	<0.001	0.296	<0.001	<0.001	0.015

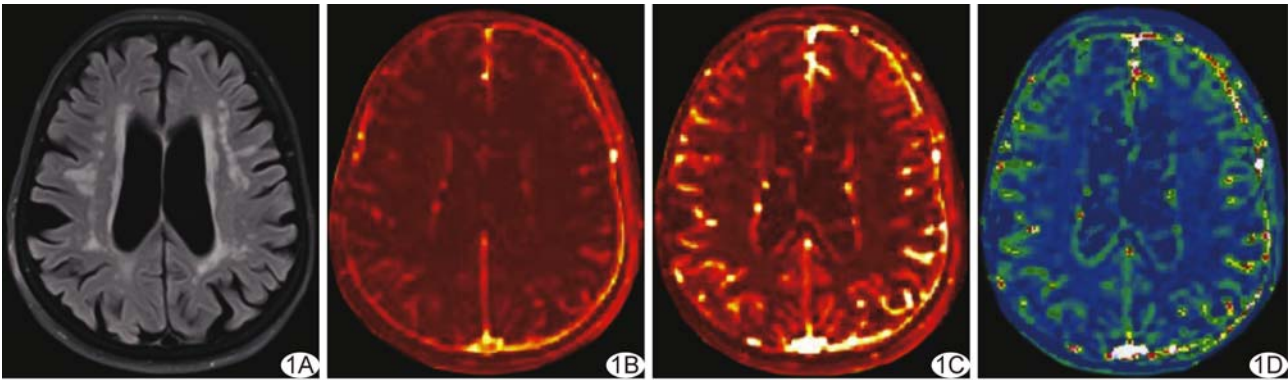


图 1 患者女,81 岁,Fazekas 评分 5 分 A. FLAIR 图像显示双侧侧室周围及皮层下脑白质多发高信号区; B~D. 依次为 K_{trans} 、AUC 及 V_p 伪彩图

MMSE 评分呈负相关($r=-0.440$ 、 -0.540 , P 均 <0.001); V_p 值与 MMSE 评分间无相关性($r=0.114$, $P=0.344$)。

3 讨论

K_{trans} 为对比剂渗透分数, AUC 为渗透曲线下面积, 表示渗透容积。本研究结果显示, 病例组 FLAIR 高信号区和周围脑白质表现正常区 K_{trans} 、AUC 值均高于对照组, 表明缺血性脑白质病变患者 BBB 通透性增加, 提示 BBB 破坏不仅累及脑白质病变区, 亦累及常规 MRI 表现正常的脑白质区, 即脑小血管病患者 BBB 通透性增加早于脑白质信号的改变。BBB 由毛细血管内皮细胞、细胞间紧密连接、基底膜、周细胞和星形胶质细胞等构成^[9]。BBB 破坏使血管内神经毒性蛋白漏出^[10-11], 介导炎症反应^[12], 导致血管周围间质水肿、神经元损伤, 继发神经纤维破坏、轴索断裂及星形胶质细胞增生, 从而损伤脑白质纤维^[13]。有学

者^[14]对脑小血管病及轻度认知障碍患者行 DCE-MR 检查, 发现脑白质 FLAIR 高信号区及常规 MRI 上表现正常的脑白质区 AUC 均增高, 提示 BBB 通透性增加, 但 K_{trans} 值无明显变化, 与本研究结果有所不同; 分析原因, 可能在于本研究排除了症状性脑卒中患者, 且采用 64 通道线圈及 Patlak 模型对数据进行采集和分析, 提高了测量数据的准确性。本研究发现病例组脑白质 FLAIR 高信号区 BBB 通透性与患者认知功能呈负相关。Wardlaw 等^[15]采用增强 MRI 观察基底核、灰质、白质区域 BBB 通透性, 发现 BBB 通透性增加与脑小血管病患者的预后不良相关, 提示 BBB 通透性增加可能加重脑小血管病患者脑功能损害。另一项动物实验研究^[13]表明, BBB 通透性增加可导致白质纤维断裂, 使脑白质网络储备能力下降, 提示此类改变可能是导致认知功能减低的原因^[16]。

V_p 反映局部脑血流灌注情况。本研究中, 病例组

常规 MRI 表现正常的脑白质区域 V_p 减低,提示局部脑血流灌注减低;究其原因,一方面可能是缺血性脑白质病变患者脑体积萎缩,脑组织耗氧量及代谢率均减低,局部血流灌注减少^[17];另一方面,脑白质高信号区域一氧化氮合成酶受损,内皮细胞功能破坏,引起血管平滑肌细胞松弛,导致灌注压下降^[18]。本研究中,病例组与对照组脑白质 FLAIR 高信号区的 V_p 值差异无统计学意义,提示脑白质高信号区血流灌注未见明显减低。既往研究者^[19]将脑白质作为一个整体而未区分脑白质高信号区域与常规 MRI 表现正常脑白质。因此,脑白质高信号区血流灌注情况尚待扩大样本量进一步研究。

本研究的局限性:①DCE-MR 扫描时间相对较短,可能会低估脑白质高信号区域 BBB 的渗漏率;②采用手动勾画 ROI 的方式进行数据测量,可能会影响数据的准确性;③本研究为横断面研究,BBB 通透性增加与脑白质高信号进展之间是否有关,还需要进一步随访研究。

综上所述,本研究采用 DCE-MRI 定量分析,发现缺血性脑白质病变患者脑白质 FLAIR 高信号区及周围脑白质常规 MRI 表现正常区 BBB 通透性均增加,提示 BBB 通透性增加可能是缺血性脑白质病变的发病机制之一。

[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. *BMJ*, 2010,341:c3666.
- [2] Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease—systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging*, 2009,30(3):337-352.
- [3] 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. *Magn Reson Med*, 1990,16(1):117-131.
- [4] 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 MR. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002,14(1):1-6.
- [5] Lecler A, Fournier L, Diard-Detoeuf C, et al. Blood-brain barrier leakage in early Alzheimer disease. *Radiology*, 2017,282(3):923-925.
- [6] 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. *Stroke*, 2017,48(2):e44-e71.
- [7] 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. *Magn Reson Imaging*, 2010,28(10):1420-1430.
- [8] Heye AK, Thrippleton MJ, Armitage PA, et al. Tracer kinetic modelling for DCE-MRI quantification of subtle blood-brain barrier permeability. *Neuroimage*, 2016,125:446-455.
- [9] Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell*, 2015,163(5):1064-1078.
- [10] Østergaard L, Engedal TS, Moreton F, et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016,36(2):302-325.
- [11] Saunders NR, Daneman R, Dziegielewska KM, et al. Transporters of the blood-brain and blood-CSF interfaces in development and in the adult. *Mol Aspects Med*, 2013,34(2-3):742-752.
- [12] Sagare AP, Bell RD, Zhao Z, et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun*, 2013,4:2932.
- [13] Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016,36(1):6-25.
- [14] Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ, et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology*, 2017,88(5):426-432.
- [15] Wardlaw JM, Doubal FN, Valdes-Hernandez M, et al. Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease. *Stroke*, 2013,44(2):525-527.
- [16] Farrar DC, Mian AZ, Budson AE, et al. Retained executive abilities in mild cognitive impairment are associated with increased white matter network connectivity. *Eur Radiol*, 2018,28(1):340-347.
- [17] van der Veen PH, Muller M, Vincken KL, et al. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: The second manifestations of arterial disease-magnetic resonance study. *Stroke*, 2015,46(5):1233-1238.
- [18] Nezu T, Yokota C, Uehara T, et al. Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: ¹⁵O-labeled gas and H₂O positron emission tomography studies. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012,32(5):844-850.
- [19] Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016,36(10):1653-1667.