

磁共振成像反映脑萎缩与脑白质病变的相关性研究

黄睿 董莹莹 王增献 张丹红

台州市中心医院神经内科, 浙江台州 318000

通信作者: 张丹红, Email: dhzhang2008@126.com

【摘要】 目的 使用定量和定性的方法分析脑萎缩与磁共振成像(MRI)中脑白质病变(WML)之间的相关性。方法 选择在台州市中心医院神经内科 2015 年 1 月至 2017 年 12 月就诊的 272 例 WML 患者,采用 MCMxxxVI 图像处理工具和 Analyze 9.0TM 图像编辑工具,定量测定 MRI 的颅骨内、全脑组织、脑脊液、脑表面蛛网膜下腔、脑灰质、正常脑白质及病变脑白质容积,并使用 Fazekas 视觉评分法定性评估 MRI 的 WML,分析脑萎缩与 WML 的相关性。结果 一般线性模型分析显示, WML 容积与全脑组织萎缩即全脑组织容积减少呈负相关($\beta = -0.432, P = 0.004$),尤其与深部脑组织萎缩即脑室容积增加呈显著正相关($\beta = 0.098, P = 0.031$),而与表浅脑组织萎缩即脑表面蛛网膜下腔容积增加无相关性($\beta = 0.088, P = 0.547$)。WML 的 Fazekas 评分与脑萎缩的相关性分析也得出了相似的结果。校正了性别和颅骨内容积后显示, WML 容积与脑容积、无病变脑白质容积、全脑组织容积、脑灰质容积的模型拟合度良好(脑容积 $R^2 = 0.25$, 无病变脑白质容积 $R^2 = 0.35$, 全脑组织容积 $R^2 = 0.77$, 脑灰质容积 $R^2 = 0.25$, 均 $P < 0.05$)。结论 MRI 分析显示, WML 与脑萎缩,尤其与深部脑组织萎缩相关。

【关键词】 脑萎缩; 脑白质病变; 磁共振成像

基金项目:浙江省台州市科技计划项目(2013A33011)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.022

Magnetic resonance imaging revealed the relationship between brain atrophy and white matter lesions

Huang Rui, Dong Yingying, Wang Zengxian, Zhang Danhong

Department of Neurology, Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang, China

Corresponding author: Zhang Danhong, Email: dhzhang2008@126.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between cerebral atrophy and white matter lesions (WML) in magnetic resonance imaging (MRI) by quantitative and qualitative methods. **Methods** Two hundred and seventy-two patients with WML admitted to the Department of Neurology of Taizhou Central Hospital from January 2015 to December 2017 were enrolled, by adopting MCMxxxVI 9.0 TM image processing tool and Analyze 9.0TM image editing tool, the volume within the skull, whole brain tissue, cerebrospinal fluid, subarachnoid volume on the surface of the brain, gray matter, normal brain white matter and diseased white matter were quantitatively determined in the MRI, Fazekas visual score was used to qualitatively evaluate the WML of MRI, and the correlation between brain atrophy and WML was analyzed. **Results** General linear model analysis showed that the WML volume had a negative correlation with total brain atrophy or decreased whole brain volume ($\beta = -0.432, P = 0.004$), especially with deep brain atrophy, namely WML volume had a significant positive correlation with the increase of ventricular volume ($\beta = 0.098, P = 0.031$), and it had no correlation with superficial brain atrophy or the increase of subarachnoid volume on the surface of the brain ($\beta = 0.088, P = 0.547$). Fazekas rating scale used for the correlation analysis of WML and brain atrophy also showed similar results. After adjusting for the gender and skull content volume, it was shown that the WML volume was well fitted with brain volume model, and so was the WML with the following volumes: cerebral white matter volume without any pathological changes, the whole brain tissue volume, gray matter volume models (brain volume $R^2 = 0.25$, cerebral white matter volume with no pathological changes $R^2 = 0.35$, whole brain tissue volume $R^2 = 0.77$, gray matter volume $R^2 = 0.25$, all $P < 0.05$). **Conclusion** MRI analysis showed WML was associated with brain atrophy, primarily with deep brain atrophy.

【Key words】 Brain atrophy; White matter lesions; Magnetic resonance imaging

Fund program: Zhejiang Taizhou Science and Technology Planning Project (2013A33011)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.022

脑萎缩常见于老年人,表现为全脑体积减小、脑室扩大、脑沟加深、脑白质或灰质体积下降^[1-2]。脑白质病变(WML)是一个影像学学术语,表现为脑室旁和半卵圆中心的对称区域出现磁共振成像(MRI)

T2 加权液体衰减反转恢复序列(T2W-FLAIR)上的高信号影^[3]。随着 MRI 技术的发展,特别是在 T2W-FLAIR 的普遍应用后, WML 的检出率越来越高。近年来研究显示, WML 与认知功能减退、痴呆

密切相关^[4-5],而在认知功能减退或痴呆人群中存在在大脑局部或普遍萎缩^[6],高分级 WML 和无症状性脑梗死与认知功能减退独立相关^[7]。而 WML 是否与脑萎缩独立相关,目前的结论并不一致。有研究提示,年龄和 WML 分级是脑萎缩的共同危险因素^[8-9]。有研究显示,WML 和脑萎缩、血管病危险因素等有关^[10-12]。相反,有研究提示,大脑半球体积减少与 WML 数量和大小的增加没有相关性^[13]。本研究采用 MRI 图像分割及自动体积测量技术分析 WML 患者脑萎缩与 WML 的相关性。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象的选择:采用回顾性研究方法,选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在本院就诊的 308 例成人 WML 患者。

1.1.1 纳入标准:① MRI 检查时患者的年龄为 71~74 岁;② 头颅 MRI 的 T2W-FLAIR 提示存在 WML;③ 患者或家属对检测知情同意。

1.1.2 排除标准:① 遗传性、中毒性、代谢性 WML;② 大面积脑梗死;③ 脑出血;④ 脑肿瘤;⑤ MRI 资料不完整或年龄不符。

1.2 患者一般资料:最终纳入 272 例患者,其中男性 164 例,女性 108 例;年龄 71~74 岁,平均(72.7±0.7)岁。合并症和既往史:脑卒中 252 例、糖尿病 237 例、高血压 140 例、高胆固醇血症 160 例、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)196 例、吸烟史 122 例。

1.3 研究方法

1.3.1 MRI 评估:所有 MRI 资料均出自 GE 1.5T 磁共振扫描仪,包括轴位 T1 加权成像(T1WI)及 T2W-FLAIR,层厚 6 mm,层间距 1 mm。

1.3.2 脑体积测量:使用多谱段 MCMxxxVI 图像处理工具^[14]分割图像。这种半定量图像分割工具融合了不同 MRI 序列,以增强不同组织之间的信号差异,增加了提取感兴趣区的准确性。采用 MCMxxxVI 测定颅骨内容积(指颅腔内所有软组织结构,包括硬脑膜、静脉窦、脑脊液和脑组织)、全脑组织容积(指实际脑组织容积,不包括脑脊液)、脑脊液(指颅腔内所有脑脊液,包括脑室和蛛网膜下腔内脑脊液)、脑表面蛛网膜下腔(指硬脑膜内侧缘与脑皮质表面之间的脑脊液腔隙)、脑灰质(指所有皮层和皮层下的灰质区域)、无病变脑白质和病变脑白质容积。并使用 Analyze 9.0TM 图像编辑工具提取并半自动测定脑室体积(指侧脑室、第三脑室和第四脑室的总体积)。

本研究使用的计算机图像分析工具无法区分皮质和深部脑组织,因此,将脑表面蛛网膜下腔扩大作为表浅脑组织丢失的标记,脑室容积增加作为深部脑组织丢失的标记。

1.3.3 WML 测量:使用 MCMxxxVI^[14]工具进行定量评估,利用三维像素(转换成 mm³ 进行统计分析)分割、记录和定量 WML。使用 Fazekas 评分表进行定性视觉评估,它有许多推荐级别^[15-17],首先确定 T2W-FLAIR 上的 WML^[18],然后对脑室旁和深部病灶进行评分,评分相加得到总分。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 12.0 软件处理数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$]表示,采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

脑萎缩和 WML 测量均以患者骨内容积作标准,分别以占颅骨内容积的百分比和绝对值(mm³)来表示。使用 Mann-Whitney *U* 检验计算脑萎缩和 WML 的性别差异。使用 Bonferroni 校正进行多重比较的校正。使用一般线性模型分析脑萎缩与 WML 之间的关系,把脑萎缩作为因变量,WML 作为自变量,年龄作为固定因素,颅骨内容积、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、冠心病、脑卒中和吸烟史作为协变量。

2 结果

2.1 脑容积与 WML 的测量(表 1):男性颅骨内容积、全脑组织容积、脑脊液容积、脑室容积、脑表面蛛网膜下腔容积大于女性($P<0.01$),女性全脑组织容积占颅骨内容积百分比、脑灰质容积占颅骨内容积的百分比均大于男性(均 $P<0.01$)。男性与女性 WML 占颅骨内容积百分比差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 脑萎缩与 WML 的相关性(表 2):一般线性模型显示,WML 容积随着全脑组织容积的增加而下降,与全脑组织容积呈负相关($\beta=-0.432, P=0.004$);与脑灰质容积、无病变脑白质容积也均呈负相关性;WML 容积随脑室容积的增加而增加,与脑室容积呈正相关($\beta=0.098, P=0.031$)。WML 容积与脑脊液容积($\beta=0.193, P=0.190$)和脑表面蛛网膜下腔容积($\beta=0.088, P=0.547$)无明显相关性。在调整了血管危险因素后,WML 容积仍与全脑组织容积有明显相关性。另外,WML 的 Fazekas 评分与全脑组织容积、脑灰质容积、无病变脑白质容积均呈负相关性。

表 1 272 例 WML 老年患者不同性别之间脑体积与 WML 的测量结果 [M(Q_R)]

性别	例数 (例)	Fazekas 评分 (分)	颅骨内 容积 (mm ³)	全脑组织容积		脑脊液容积		脑室容积	
				数值 (mm ³)	占颅骨内容积 百分比 (%)	数值 (mm ³)	占颅骨内容积 百分比 (%)	数值 (mm ³)	占颅骨内容积 百分比 (%)
男性	164	2 (1)	1.53 (0.16)	1.17 (0.13)	76.39 (5.27)	0.25 (0.08)	16.48 (4.76)	0.04 (0.02)	2.46 (1.27)
女性	108	2 (1)	1.35 (0.15) ^a	1.07 (0.12) ^a	79.28 (4.47) ^a	0.19 (0.06) ^a	14.55 (4.00) ^a	0.03 (0.01) ^a	1.88 (1.06) ^a

性别	例数 (例)	脑表面蛛网膜下腔容积		脑灰质容积		无病变脑白质容积		病变脑白质容积	
		数值 (mm ³)	占颅骨内容积 百分比 (%)	数值 (mm ³)	占颅骨内容积 百分比 (%)	数值 (mm ³)	占颅骨内容积 百分比 (%)	数值 (mm ³)	占颅骨内容积 百分比 (%)
男性	164	0.21 (0.08)	13.71 (4.55)	0.52 (0.09)	33.88 (5.01)	0.52 (0.12)	33.63 (6.85)	0.01 (0.01)	0.52 (0.84)
女性	108	0.16 (0.06) ^a	12.49 (3.98) ^a	0.48 (0.09) ^a	35.55 (5.24) ^a	0.47 (0.09) ^a	34.37 (5.51)	0.01 (0.01)	0.56 (0.99)

注：与男性比较，^aP<0.01

表 2 采用一般线性模型分析脑萎缩与 WML 之间的相关性 (未校正血管危险因素)

项目	WML 容积			性别			颅骨内容积		
	β 值	P 值	R ² 值	β 值	P 值	R ² 值	β 值	P 值	R ² 值
全脑组织容积 (mm ³)	-0.432	0.004	0.000	-24 640	0.000	0.247	0.715	0.000	0.513
脑脊液容积 (mm ³)	0.193	0.190	0.005	12 405	0.016	0.196	0.242	0.000	0.163
脑室容积 (mm ³)	0.098	0.031	0.009	4 138	0.007	0.143	0.050	0.000	0.093
脑表面蛛网膜下腔容积 (mm ³)	0.088	0.547	0.002	8 012	0.116	0.138	0.195	0.000	0.126
脑灰质容积 (mm ³)	-0.543	0.003	0.005	-977	0.872	0.101	0.251	0.000	0.142
无病变脑白质容积 (mm ³)	-0.736	0.000	0.006	-12 888	0.055	0.110	0.360	0.000	0.233

项目	WML 的 Fazekas 评分			性别			颅骨内容积		
	β 值	P 值	R ² 值	β 值	P 值	R ² 值	β 值	P 值	R ² 值
全脑组织容积 (mm ³)	-5 711	0.001	0.002	-24 492	0.000	0.246	0.713	0.000	0.511
脑脊液容积 (mm ³)	2 142	0.222	0.001	11 705	0.025	0.191	0.245	0.000	0.163
脑室容积 (mm ³)	1 204	0.020	0.005	4 322	0.005	0.148	0.050	0.000	0.093
脑表面蛛网膜下腔容积 (mm ³)	1 019	0.551	0.000	8 503	0.096	0.140	0.193	0.000	0.127
脑灰质容积 (mm ³)	-8 330	0.000	0.017	-2 349	0.704	0.096	0.251	0.000	0.145
无病变脑白质容积 (mm ³)	-6091	0.007	0.005	-13 323	0.040	0.104	0.367	0.000	0.233

注：模型：Y=β₁×WML 或 Fazekas 评分 +β₂×性别 +β₃×颅骨内容积；β₁、β₂、β₃：分别为 WML 或 Fazekas 评分、性别和颅骨内容积的非标准化系数

3 讨论

脑萎缩是发生在老年人中的一种生理现象，尸体解剖显示，人脑质量在 40 岁以后随年龄增长而减轻。脑白质占脑质量的一半，脑白质的主要供血动脉为终末动脉，吻合支少，不易建立侧支循环，易发生缺血，所以脑白质萎缩比灰质发生发展更早，有研究显示，有 WML 患者较无 WML 患者随访结束后脑萎缩程度明显增加^[19]，据此推测 WML 可能是脑萎缩的原因之一。本研究显示，WML 与全脑组织萎缩，尤其与深部脑组织萎缩相关，而与表浅脑组织萎缩无明显相关性。在调整了血管危险因素后，WML 仍与全脑组织容积有显著的相关性。不论采用定量方法还是 Fazekas 评分定性评估 WML，WML 与脑组织丢失之间的相关性是相同的。因此，积极控制 WML 的发生发展，可能有利于延缓脑萎缩进程，进而有可能减少认知功能下降，甚至痴呆的发生。

本研究的亮点体现在参与者狭窄的年龄范围。由于年龄与脑萎缩和 WML 有明显相关性^[3, 20-22]，

以狭小年龄段的队列作为研究对象有助于减少年龄这一混杂因素，以便发现脑萎缩与 WML 之间的真实关系。目前 WML 的发病机制尚未明了，除了年龄是不可避免的危险因素外，比较公认的危险因素有高血压病和脑动脉粥样硬化，其他可能因素有高同型半胱氨酸血症、血压变异性及糖尿病^[23]等，本研究不进行详细讨论。

本研究还有其他两个亮点。第一，我们不仅研究了组织特异性萎缩，而且区分了深部和表浅脑组织的丢失，以便发现哪个与 WML 的相关性更强。第二，我们设计的模型矫正了很多血管危险因素。模型中包含这些协变量有助于我们发现它们是否会对脑萎缩与 WML 的相关性产生干扰。由于脑萎缩和 WML 均与认知功能减退有关^[4-5]，所以这一发现具有较重要的临床意义。提示脑萎缩和 WML 不应被认为是互不相干的两种状况，应该进一步研究 WML 和深部脑组织丢失在认知功能下降中的作用。

本研究也有一定局限性。没有一种图像分割

方法是完全准确的。本研究使用的是一种半定量 MCMxxxVI 图像分割工具,像所有其他脑组织图像分割工具一样,仍需要人工编辑,可能带来主观性。另外,本研究是横断面研究,所以无法判断随时间推移脑萎缩与 WML 的相关性。

综上所述, WML 是一种常见的脑影像学表现,可能是脑萎缩、认知功能下降的早期病变表现,因此应该引起重视,及时发现,早期干预。

参考文献

[1] Muller M, Appelman AP, van der Graaf Y, et al. Brain atrophy and cognition: interaction with cerebrovascular pathology? [J]. Neurobiol Aging, 2011, 32 (5): 885-893. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.005.

[2] Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain [J]. J Neurosci, 2003, 23 (8): 3295-3301.

[3] Srikanth V, Beare R, Blizzard L, et al. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study [J]. Stroke, 2009, 40 (1): 175-180. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.524355.

[4] Appelman AP, Exalto LG, van der Graaf Y, et al. White matter lesions and brain atrophy: more than shared risk factors? A systematic review [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28 (3): 227-242. DOI: 10.1159/000226774.

[5] den Heijer T, Geerlings MI, Hoebek FE, et al. Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people [J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63 (1): 57-62. DOI: 10.1001/archpsyc.63.1.57.

[6] den Heijer T, van der Lijn F, Koudstaal PJ, et al. A 10-year follow-up of hippocampal volume on magnetic resonance imaging in early dementia and cognitive decline [J]. Brain, 2010, 133 (Pt 4): 1163-1172. DOI: 10.1093/brain/awq048.

[7] Mosley TH, Knopman DS, Catellier DJ, et al. Cerebral MRI findings and cognitive functioning: the atherosclerosis risk in communities study [J]. Neurology, 2005, 64 (12): 2056-2062. DOI: 10.1212/01.WNL.0000165985.97397.88.

[8] Longstreth WT, Arnold AM, Manolio TA, et al. Clinical correlates of ventricular and sulcal size on cranial magnetic resonance imaging of 3 301 elderly people [J]. Neuroepidemiology, 19 (1): 30-42. DOI: 10.1159/000026235.

[9] Yue NC, Arnold AM, Longstreth WT, et al. Sulcal, ventricular, and white matter changes at MR imaging in the aging brain: data from the cardiovascular health study [J]. Radiology, 1997, 202 (1): 33-39. DOI: 10.1148/radiology.202.1.8988189.

[10] Agartz I, Marions O, Säaf J, et al. Visual rating of magnetic resonance images of human cerebrospinal fluid spaces and white

brain matter: relation to sex and age in healthy volunteers [J]. Magn Reson Imaging, 1992, 10 (1): 135-142.

[11] DeCarli C, Murphy DG, Tranh M, et al. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults [J]. Neurology, 1995, 45 (11): 2077-2084.

[12] Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study [J]. Neurology, 1994, 44 (7): 1246-1252.

[13] Christiansen P, Larsson HB, Thomsen C, et al. Age dependent white matter lesions and brain volume changes in healthy volunteers [J]. Acta Radiol, 1994, 35 (2): 117-122.

[14] Hernández MC, Ferguson KJ, Chappell FM, et al. New multispectral MRI data fusion technique for white matter lesion segmentation: method and comparison with thresholding in FLAIR images [J]. Eur Radiol, 2010, 20 (7): 1684-1691. DOI: 10.1007/s00330-010-1718-6.

[15] Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, et al. CT and MRI rating of white matter lesions [J]. Cerebrovasc Dis, 2002, 13 Suppl 2 : 31-36. DOI: 10.1159/000049147.

[16] Kapeller P, Schmidt R, Ch E, et al. CT and MRI rating of white matter changes [J]. J Neural Transm Suppl, 2002, (62): 41-45.

[17] Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, et al. White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales [J]. Eur Neurol, 1998, 39 (2): 80-89. DOI: 10.1159/000007921.

[18] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging [J]. AJR Am J Roentgenol, 1987, 149 (2): 351-356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.

[19] Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, et al. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study [J]. Ann Neurol, 2005, 58 (4): 610-616. DOI: 10.1002/ana.20630.

[20] Piguet O, Double KL, Kril JJ, et al. White matter loss in healthy ageing: a postmortem analysis [J]. Neurobiol Aging, 2009, 30 (8): 1288-1295. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.015.

[21] Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3 301 elderly people [J]. Stroke, 1996, 27 (8): 1274-1282.

[22] Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, et al. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home [J]. Stroke, 1995, 26 (7): 1171-1177.

[23] 孙伟平, 贾志荣, 王朝霞, 等. 同型半胱氨酸与脑卒中患者脑白质病变的相关性研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13 (1): 53-55. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2011.01.018.

Sun WP, Jia ZR, Wang ZX, et al. Correlation between plasma homocysteine level and cerebral white matter lesion in stroke patients [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2011, 13 (1): 53-55. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2011.01.018.

(2018-07-27)

• 书讯 •

《王今达学术思想研究》由天津科技翻译出版有限公司出版发行

由天津市中西医结合研究所所长吴咸中院士,中国中医科学院院长、天津中医药大学校长张伯礼院士,第三军医大学野战外科研究所王正国院士,天津市政协副主席、天津市第一中心医院院长沈中阳教授共同主编,《中华危重病急救医学》杂志和《中国中西医结合急救杂志》编辑部主任李银平教授编辑的《王今达学术思想研究》一书已由天津科技翻译出版有限公司出版发行。

王今达教授是我国乃至世界著名的危重病急救医学专家,是举世公认的开拓中国危重病急救医学的先驱者,是创立我国中西医结合危重病急救医学新学科的奠基人。《王今达学术思想研究》收录了王今达教授亲笔撰写和在王今达教授学术思想指导下完成的有关学术论文 160 余篇,从不同角度对王今达教授开拓的中西医结合危重病急救医学新学科体系进行了较为全面的阐述。

购书电话: 022-23306917, 022-23197150, 13011357067 (联系人: 王老师)。定价: 180.0 元。

购书地址: 天津市和平区睦南道 122 号。

