

脑微出血的影像学表现与认知功能障碍的研究

李萌^{1,2},高立伟^{1,2} 综述 董艳红¹ 审校

1. 河北省人民医院,河北省石家庄市 050051

2. 河北医科大学研究生学院,河北省石家庄市 050000

摘要:脑微出血(CMB)是脑小血管病(CSVD)的一种表现形式,应用磁敏感加权成像序列(SWI)能够较敏感的检测出CMB,不同检查参数可能影响CMB检测的敏感性和准确性,增强梯度回波T2加权血管成像序列(ESWAN)可以更高效的检测到高血压患者中的脑微出血灶。CMB破坏脑内的网状结构,并且改变脑内代谢使淀粉样蛋白沉积,从而导致认知功能受损。患者认知功能障碍严重程度与CMB数量成正相关,CMB数量 ≥ 3 的患者更易出现认知功能障碍,并且认知功能损害具有选择性,这种选择性与CMB的分布部位有关。本文阐述了CMB的影像学表现及研究现状,探讨了CMB与认知功能障碍的相关进展,可能为临床早期诊治认知功能障碍提供帮助。

关键词:脑微出血;认知功能;影像学

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.05.023

脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)是一种由脑内微小血管红细胞渗漏导致含铁血黄素沉积的脑实质亚临床损害,多见于老年人,通常早期无明显临床症状,常常被人们所忽视。随着影像学技术的不断发展,CMB的检出率增高,目前已成为脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD),如高血压性脑血管病和脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)的重要影像表现。近年来有研究表明,CMB不仅与颅内出血及再发卒中有关,还可能影响认知功能,特别是损害执行功能,由于脑组织的病理生理变化要早于认知功能障碍的临床表现,更全面的认识CMB的影像学表现及与认知功能障碍的关系可以帮助临床医生早期识别和干预,改善CMB患者的预后。

1 CMB的影像学表现

1.1 磁共振梯度回波成像和磁敏感加权成像

CMB在CT和MRI上是不显影的,最先描述是在T2加权梯度回波成像(T2*-weighted gradient-recalled echo imaging, T2*GRE)运用到临床之后, GRE对含铁血黄素造成的磁场不均一性高度敏感,从而可以发现常规MRI难以发现的脑微出血。CMB在GRE序列上的表现为均匀一致、边缘清晰的、直径2~5mm的卵圆形信号减低区,但同时存

在特异性低,敏感性受MRI参数的影响等问题,诊断过程中需排除在苍白球区域钙化的低信号影以及大脑各动脉远端分支的流空影。此外,小血管切面以及弥漫性轴索损害在GRE序列上也呈现低信号,需要结合病史等鉴别。近年有研究表明,对GRE序列图像进行计算机相位处理(internal field maps, IFM)可以一定程度地提高敏感性并降低误诊率^[1]。

磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)是在GRE基础上发展而来,基于血氧水平依赖效应和不同组织间磁敏感性的细微差异,同时采集相位数据和强度数据并通过增强处理分辨组织磁敏感性的细微差异,不仅能检测到组织的铁含量变化,还能区分出血和钙化^[2]。SWI现已广泛应用于神经疾病的研究,但出血部位的病理特征及不同影像参数对CMB探查结果的影响仍在探讨中。敏感识别和精确量化CMB有助于深入研究CMB在神经血管疾病中的作用机制,并且可以更好的监测临床用药的安全性。2017年Buch等^[3]研究了应用不同的分辨率、TE、SNR和幅度等检测CMB铁含量和敏感性的差异,结果认为评估CMB铁含量的最佳TE值在7T时为3ms,在3T时为7ms,在1.5T时为14ms,对于直径为1个像素的CMB病

基金项目:河北省科学技术厅项目(16397795D);河北省医学适用技术跟踪项目(G2015001)

收稿日期:2018-01-08;修回日期:2018-04-14

作者简介:李萌(1993-),女,医师,在读硕士研究生。

通信作者:董艳红(1971-),女,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事脑血管病和血管性认知功能障碍的研究。电话:0311-85989995。

灶, SNR 为 20:1, 敏感性与相位值和 SWI 复合图像呈线性关系, 而与幅度呈非线性关系。

1.2 增强梯度回波 T2 加权血管成像

增强梯度回波 T2 加权血管成像 (enhanced gradient echo T2-weighted angiography, ESWAN) 是一种新型的磁敏感加权成像序列, 与 SWI 相比, ESWAN 序列兼动脉流入增强及磁敏感加权效应的多回波采集三维梯度回波序列, 一次采集能获得不同权重的幅度图及相位图, 有助于区别含铁血黄素和钙化, 为影像诊断提供更加准确的影像信息。一项回顾性分析^[4] 纳入 75 例接受 ESWAN 序列扫描有 CMB 的高血压患者, 对共计 275 个微出血灶的相位值 (phase value, PV) 进行分析, 结果发现, CMB 的 PV 值显著低于健康对照组红核和黑质的 PV 值, 提示含铁血黄素的沉积引起了局部组织 PV 值的改变, 基底节区 CMB 的 PV 值明显低于脑干和白质的微出血灶, 研究还进一步分析了脑内不同区域微出血灶 PV 值与不同因素的相关性, 证实了 PV 值的变化与年龄、性别、病程和脑白质损伤程度不存在因果关系, 而只反映了局部含铁血黄素的沉积程度, 应用 ESWAN 序列可以更高效的检测到高血压患者中的脑微出血灶。

1.3 脑微出血分类与评估标准化

随着脑小血管病研究的不断进展, 国内外学者提出 CMB 的数量及分布特点与认知功能损害有密切关联。根据最近的一项纵向研究^[5], CMBs 数量 ≥ 3 的患者认知功能、记忆力、处理速度等下降明显, 脑组织深部的 CMB 更容易造成认知受损, 因而制定 CMB 数量和解剖学分布的可靠评估标准对于进一步探索两者相关性是至关重要的。Charidimou 等^[6] 的研究中提出应用放射学检测方法定义脑微出血的标准并使用标准化评级量表, 许多研究单位都在研究中使用了内部评级方法, 常用的有微出血解剖评定量表 (Microbleed Anatomical Rating Scale, MARS) 和脑微出血量评定表 (Brain Observer MicroBleed Scale, BOMBS)^[7,8], 这些量表需要首先确定病变性质即是否是 CMB, 然后根据解剖分布记录分布情况提供统一的评级方法, 能够轻松可靠对 CMB 进行分类, 并帮助不同背景或经验的观察员进行数据汇总。2016 年有学者^[9] 评估 MARS 量表在脑小血管病致轻度认知功能障碍患者中的应用情况, 认为该量表可行性较高, 并且可以较好的评价 CMB 的数量和分布特点。

2 CMB 与认知功能障碍

2.1 CMB 与认知功能障碍的相关性

2017 年一项 meta 分析^[10] 对 25 项研究共 9343 名 CMB 患者进行了统计, 结果表明 CMBs 是认知功能障碍的重要危险因素, 特别是在定向力、注意力和计算以及延迟回忆功能等认知域, 该研究还对年龄因素进行了亚组分析, 分析显示在平均年龄 < 70 岁和平均年龄 < 80 岁的 CMB 患者有明显的认知功能下降, 而平均年龄 < 90 岁的患者无显著相关。一项基于人群的研究^[11] 认为 CMB 标志着弥漫性血管和神经退行性脑损伤的发生, 其数量与认知恶化有关, 多发的脑微出血会增加痴呆风险。CMB 可以影响高血压及糖尿病患者的认知功能, 研究表明, 对于脑血管疾病风险较高的高血压及糖尿病患者, 完善 CMB 相关检查, 有助于延缓其认知功能减退。Uiterwijk 等^[12] 对 109 名高血压患者进行了广泛神经心理学评估和头部磁共振扫描, 研究结果表明 CMB 可能导致认知功能下降, 并建议高血压患者行相关认知功能检查。Zhou 等^[13] 回顾了在糖尿病患者认知功能损害的脑血管损伤情况, 认为神经影像学有助于预测糖尿病患者认知功能障碍的进展, 同时建议对糖尿病认知功能障碍患者检测 CMB。

2.2 CMB 致认知功能障碍的发生机制

多数研究认为 CMB 患者认知功能损害的原因可能是脑小血管病变导致皮质 - 皮质下组织慢性缺血引起代谢异常, 从而直接或间接的影响了传导通路, 进而引起认知障碍的发生^[14,15]。Park 等^[16] 对 226 例认知功能损害患者进行标准化的 GRE 序列成像, 并用 PET 测量这些受试者脑内淀粉样蛋白沉积, 结果提示认知障碍过程中 CMB 与脑内的淀粉样蛋白沉积有叠加和相互作用。Shams 等^[17] 分析了痴呆患者的 CMB 数量和脑脊液标志物后提出, 脑脊液中淀粉样蛋白 A β 42 是认知功能障碍中与 CMBs 相关的主要标志物, CMBs 数量增加与低 A β 42 水平独立相关, 并且存在累积效应。一项最新的动物模型试验^[18] 通过建立 CMB 大鼠模型也得出 CMB 可能造成邻近脑组织的代谢异常, 从而造成学习、记忆和视空间能力的受损。此外, CMB 导致认知功能障碍与其他神经变性疾病所致的认知下降可能具有协同作用, 但具体病理生理过程尚需进一步探索证明。

2.3 CMB 与阿尔茨海默病

近年来 CMB 与 AD 的相关研究引起人们重视,

CMB 可能导致阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者认知功能进一步受损减退, 与普通老年人群相比, CMB 在 AD 患者中更为普遍, 甚至会增加患者的死亡风险^[19]。澳大利亚一项研究^[20] 将 174 名受试者分为认知功能正常 (NC)、轻度认知功能障碍 (MCI)、阿尔茨海默病 (AD) 三组, 进行为期 3 年的纵向研究, 通过 11C-PIB PET 成像技术显示不同人群脑微出血的发生率, 发现 NC 组 (18.6%) 与 MCI 组 (24.3%) 总发生率差异无统计学意义, 而 AD 组 CMB 总发生率明显较高 (40%), 每一年 AD 组 CMB 新发生率也明显高于对照组。CMB 在 AD 患者认知功能下降过程中的作用机制是多方面的, 多发性脑微出血可能造成 AD 患者的脑网状结构破坏, 影响传导和代谢^[21]。Sparacia 等^[22] 研究了 54 名 AD 患者的 CMB 分布特点及认知功能与脑脊液中淀粉样蛋白标志物的关系, 结果发现 AD 患者的 CMB 具有脑叶分布的特点, 脑叶 CMB 的数量与脑脊液淀粉样 β 蛋白和磷酸化 tau 181 蛋白水平直接相关, 并与 AD 患者的认知功能下降具有明显相关性, 而脑内淀粉样蛋白等的沉积将会造成认知受损。

2.4 CMB 的数量、分布与认知功能障碍

高血压性动脉病变是引起脑微出血的常见病, 两者 CMB 的分布不同, 高血压常与深部脑实质如基底神经节、丘脑和脑干等部位 CMB 有关, 脑血管淀粉样变性则与皮质 - 皮质下的 CMB 有关, 且常与基础血管病变的形态平行, CMB 分布差异也影响了认知功能障碍临床特征。一项荟萃分析表明^[23], CMB 患者认知功能障碍严重程度与数量成正相关, 认知域损害具有选择性, 脑叶及基底节区的微出血灶多影响执行功能, 而注意力损害与基底神经节和丘脑关系更为密切。Ding 等^[5] 对无痴呆的 2602 名社区老年人进行了 5 年的随访发现脑组织深部的 CMB 与混合皮质和深部分布的 CMBs 可以造成显著的认知功能减退, 混合型分布的患者的记忆力和执行功能受损更明显, CMB 数量 ≥ 3 的老年人更易出现各种类型的认知功能障碍。路易体痴呆患者与 AD 患者的 CMB 分布均以枕叶多见, AD 患者在顶叶、颞叶和小脑幕下区域的分布也较路易体痴呆患者多见^[24]。

3 小结

目前, CMB 已经成为小血管病变的重要标志, 为临床提供了微血管损伤和渗漏的直接证据, 反映了潜在小血管疾病的进展和严重程度, 受到国内外

学者的共同关注。CMB 可能影响了脑组织传导环路的结构和功能代谢, 进而导致认知功能障碍的发生。然而由于微出血灶分布和数量无分级标准、检查技术及参数不统一、可与其他引起认知功能损害疾病共存等因素, 脑微出血与认知功能障碍的相关机制仍存在争议, 未来研究需要更加全面的临床研究进行深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Kaaouana T, Bertrand A, Ouamer F, et al. Improved cerebral microbleeds detection using their magnetic signature on T2 * -phase-contrast: a comparison study in a clinical setting [J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 15 (C): 274-283.
- [2] Liu C, Li C, Yang J, et al. Characterizing brain iron deposition in subcortical ischemic vascular dementia using susceptibility-weighted imaging: An in vivo MR study [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 288: 33-38.
- [3] Buch S, Cheng YN, Hu J, et al. Determination of detection sensitivity for cerebral microbleeds using susceptibility-weighted imaging [J]. *NMR Biomed*, 2017, 30 (4).
- [4] Guo LF, Geng J, Qiu MH, et al. Quantification of Phase Values of Cerebral Microbleeds in Hypertensive Patients Using ESWAN MRI [J]. *Clin Neuroradiol*, 2013, 23 (3): 197-205.
- [5] Ding J, Sigurdsson S, Jónsson PV, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community [J]. *Neurology*, 2017, 88 (22): 2089-2097.
- [6] Charidimou A, Jørgensen HR, Werring DJ. Cerebral microbleed detection and mapping: principles, methodological aspects and rationale in vascular dementia [J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47 (11): 843-852.
- [7] Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) Reliability of a tool to map brain microbleeds [J]. *Neurology*, 2009, 73 (21): 1759.
- [8] Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS) [J]. *Stroke*, 2009, 40 (1): 94-99.
- [9] Valenti R, Bene AD, Poggiosi A, et al. Cerebral microbleeds in patients with mild cognitive impairment and small vessel disease: The Vascular Mild Cognitive Impairment (VMCI)-Tuscany study [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 368: 195-202.
- [10] Li X, Yuan J, Yang L, et al. The significant effects of cerebral microbleeds on cognitive dysfunction: An updated meta-analysis. [J]. *Plos One*, 2017, 12 (9): e0185145.
- [11] Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association

- of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia [J]. *Jama Neurol*, 2016, 73(8): 934-943.
- [12] Uiterwijk R, Huijts M, Staals J, et al. Subjective cognitive failures in patients with hypertension are related to cognitive performance and cerebral microbleeds [J]. *Hypertension*, 2014, 64(3): 653-657.
- [13] Zhou H, Yang J, Xie P, et al. Cerebral microbleeds, cognitive impairment, and MRI in patients with diabetes mellitus. [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 470: 14.
- [14] Brundel M, Kwa VI, Bouvy WH, et al. Cerebral microbleeds are not associated with long-term cognitive outcome in patients with transient ischemic attack or minor stroke [J]. *Cerebrov Dis*, 2014, 37(3): 195-202.
- [15] Wilson D, Charidimou A, Werring DJ. Advances in understanding spontaneous intracerebral hemorrhage: insights from neuroimaging. [J]. *Exp Rev Neurotherap*, 2014, 14(6): 661-678.
- [16] Jae-Hyun Park MD, Sang WS, Changsoo Kim MD, et al. Pathogenesis of cerebral microbleeds: In vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(5): 584-593.
- [17] Shams S, Granberg T, Martola J, et al. Cerebrospinal fluid profiles with increasing number of cerebral microbleeds in a continuum of cognitive impairment [J]. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 2016, 36(3): 621.
- [18] Bergeron S, Chen Y, Auger F, et al. Role of cortical microbleeds in cognitive impairment: In vivo behavioral and imaging characterization of a novel murine model [J]. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 2018, 1: 71678X17752765.
- [19] Benedictus MR, Prins ND, Goos JD, et al. Microbleeds, Mortality, and Stroke in Alzheimer Disease: The MISTRAL Study [J]. *Jama Neurol*, 2015, 72(5): 539-545.
- [20] Yates PA, Desmond PM, Phal PM, et al. Incidence of cerebral microbleeds in preclinical Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2014, 82(14): 1266-1273.
- [21] Heringa SM, Reijmer YD, Leemans A, et al. Multiple Microbleeds are Related to Cerebral Network Disruptions in Patients with Early Alzheimer's Disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(1): 211-221.
- [22] Sparacia G, Agnello F, La TG, et al. Assessment of cerebral microbleeds by susceptibility-weighted imaging in Alzheimer's disease patients: A neuroimaging biomarker of the disease [J]. *Neuroradiol J*, 2017, 30(4): 330.
- [23] Wu R, Feng C, Zhao Y, et al. A Meta-Analysis of Association between Cerebral Microbleeds and Cognitive Impairment [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 2189-2198.
- [24] Gungor I, Sarro L, Graff-Radford J, et al. Frequency and Topography of Cerebral Microbleeds in Dementia with Lewy bodies Compared to Alzheimer's Disease [J]. *Parkinsonism Related Disord*, 2015, 21(9): 1101-1104.

脑卒中并发睡眠障碍研究进展

高微 综述 薛蓉,周凯丽 审校

天津医科大学总医院神经内科,天津市 300000

摘要:脑卒中是一种高发病率高致残率的疾病,睡眠障碍是脑卒中后常见的并发症,这严重影响患者的神经功能恢复和身心健康,并且可能诱发高血压和卒中复发等危险。本文就脑卒中患者常见睡眠障碍类型如失眠、睡眠相关呼吸障碍、昼夜节律紊乱、睡眠相关运动障碍的概念、发病机制和治疗的研究进展进行概述。

关键词:脑卒中;睡眠障碍;发病机制;治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.05.024

脑卒中是全世界重大的致死性疾病,也是成人致残的一个主要原因,且卒中患者有高复发风

险。睡眠障碍是脑卒中后常见的并发症,脑卒中后睡眠障碍发生率国内外报道不一,我国发病率约为

收稿日期:2018-01-31;修回日期:2018-06-30

作者简介:高微(1990-),女,天津医科大学在读硕士研究生,主要从事睡眠障碍与认知领域相关研究。

通信作者:薛蓉(1963-),女,主任医师,医学硕士,硕士生导师,现任神经内科行政副主任,主要从事卒中后抑郁及血管性认知功能障碍及脑血管疾病与睡眠障碍疾病及综合医院焦虑抑郁障碍的筛查诊治等方面的研究。E-mail:xuerong1403@126.com。