

脑小血管病诊断和鉴别诊断的最新进展

陈 旺, 黄琦馨综述, 胡文立审校

摘要: 脑小血管病(CSVD)是一种对我国人民健康产生严重影响的常见疾病。该疾病进展隐匿,可能被患者和临床医师忽视。近些年,对于CSVD的危险因素、发病机制、临床表现以及评价体系的研究取得一些进展。2013年,国际血管改变神经影像标准(STRIVE)协作组对CSVD的定义与描述进行了规范性的梳理。2021年,本团队发布了《中国脑小血管病诊治专家共识2021》,整合了最新的国内外研究成果。在2023年,国际STRIVE协作组进一步更新了CSVD领域的研究进展。在临床表现上,CSVD与神经退行性病变相似,特异性不够显著。尽管遗传检测和脑组织活检对于确诊有一定帮助,但由于技术和经费限制,这些方法在临床中并不常用。目前,神经影像学技术是主要用于检测CSVD引发的脑组织病变并作出诊断的手段。本文将集中讨论用于CSVD诊断的影像学标志,并深入探讨CSVD的影像鉴别诊断。

关键词: 脑小血管病; 磁共振成像; 诊断

中图分类号:R743 **文献标识码:**A

Latest advances in the diagnosis and differential diagnosis of cerebral small vessel disease CHEN Wang, HUANG Qixin, HU Wenli. (Department of Neurology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

Abstract: Cerebral small vessel disease (CSVD) is a common disease with great impact on the health of the Chinese population. CSVD has insidious progression and is often neglected by both patients and physicians. In recent years, advances have been made in the research on CSVD from the aspects of risk factors, pathogenesis, clinical manifestations, and evaluation systems. In 2013, the international Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging (STRIVE) collaborative group standardized the definition and description of CSVD, and subsequently in 2021, our team released Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease 2021, which summarized the latest research findings in China and globally. In 2023, the international STRIVE collaborative group provided further updates on research advances in the field of CSVD. CSVD has similar clinical manifestations to neurodegenerative diseases, with a lack of significant specificity. Although genetic testing and brain tissue biopsy help to make a confirmed diagnosis to a certain extent, their application in clinical practice has been limited by technical and financial constraints. At present, neuroimaging techniques are mainly used to detect brain tissue lesions induced by CSVD and make a diagnosis. This article discusses the imaging markers for the diagnosis of CSVD and the imaging-based differential diagnosis of CSVD.

Key words: Cerebral small vessel disease; Magnetic resonance imaging; Diagnosis

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)涵盖了由多种病因引发的,影响脑内小动脉(直径100~400 μm)、微动脉(直径40~100 μm)、毛细血管、微静脉与小静脉的临床、影像和病理综合征。当前,对脑小血管的定义不仅包括上述的血管,还进一步扩展至这些血管周围2~5 mm的脑实质和蛛网膜下腔内的血管结构^[1]。

2013年,国际血管改变神经影像标准1(Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging 1, STRIVE-1)小组明确了CSVD的6种核心影像学特征,包括近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct, RSSI)、推测为血管源性的腔隙、推测为血管源性的脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、血管周围间隙(perivascular space, PVS)、脑微出血(cerebral microbleed, CMB)和脑萎缩^[2]。到2023年,基于STRIVE-1的基础上,STRIVE-2对CSVD

的影像学特征进行了更新和扩充。新的修订不仅保留了原有的6种核心特征,还新增了皮质表面铁沉积(cortical superficial siderosis, CSS)和皮质微梗死这2项核心影像学特征;此外,偶发弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)阳性病变被纳入新的影像学特征^[3]。

1 近期皮质下小梗死

RSSI是指一条与神经功能缺失症状一致的穿通动脉分布区的近期小梗死。在 $T_1\text{WI}$ 序列中这种病变呈现为低信号,而在 $T_2\text{WI}$ 和 $T_2\text{-FLAIR}$ 序列中为高信号,轴位直径不超过20 mm,但在冠状或矢状位可超出这一直径。此病变有时也被称为腔隙性梗死、

收稿日期:2024-02-21;修订日期:2024-03-05

作者单位:(首都医科大学附属北京朝阳医院神经内科,北京 100020)

通信作者:胡文立, E-mail: wenlihu3366@126.com

腔隙性卒中或腔隙综合征,但鉴于“腔隙”主要用于描述空腔状改变,STRIVE-2讨论组推荐继续使用RSSI作为规范描述。

“近期”通常指的是过去大约3周内,包括超急性期、急性期以及部分亚急性期。RSSI主要分布在内囊后肢、半卵圆中心、豆状核、丘脑前外侧以及脑干和小脑的幕下部位。在鉴别诊断时,需要与脉络膜前动脉梗死进行区分,后者通常位于尾状核头部并呈逗号状。而那些基底节区和内囊轴位直径超过20 mm的病灶,一般由多个穿通动脉闭塞导致,被称为纹状体内囊梗死,这类梗死与大脑中动脉粥样硬化或颈动脉重度狭窄等明确病因相关,不归类为RSSI^[4]。

病理上,RSSI的产生与内源性穿通动脉的硬化(指年龄和血管病危险因素相关的脑小血管病)有关^[5]。需注意其他可能导致RSSI的原因,例如心脏或颅外血栓栓塞,或大动脉与穿通动脉的粥样硬化^[6]。当多个动脉区域出现RSSI时,可能是栓塞的原因,但在没有可识别栓子源的严重CSVD中也可能出现^[2]。与穿通动脉起源点较近的长形RSSI可能与母动脉或穿支动脉的粥样硬化有关^[7]。

根据STRIVE-1的定义,RSSI重点在于影像学特征。但在STRIVE-2中,基于是否存在神经功能缺失症状,被分类为RSSI和偶发DWI阳性病变。RSSI通常表现为急性发病的5种经典症状:纯感觉卒中、纯运动偏瘫、共济失调轻偏瘫、构音障碍手笨拙综合征和感觉运动卒中^[8]。当RSSI与非典型神经行为异常相关或没有局灶性神经功能缺失时,STRIVE-2描述其为新兴的CSVD特征,即偶发DWI阳性病变,但这不被视为CSVD的核心特征。

RSSI可能的结局有多种,包括病变消失、直径小于3 mm的腔隙、周围有含铁血黄素的腔隙、仅留有一个小的含铁血黄素斑点,或相邻白质出现帽状或轨迹状的高信号。

2 推测为血管源性的腔隙

在磁共振成像(MRI)上,腔隙表现为位于皮质下的圆形或卵圆形液体充满的空腔,其信号与脑脊液相似。在T₁WI序列中,它呈现为低信号,而在T₂WI序列中为高信号。在T₂-FLAIR序列中,腔隙呈中心低信号,外围则有一个高信号环。部分血管源性腔隙,T₂-FLAIR序列可见未被抑制的中央高信号,但T₁WI和T₂WI序列上仍表现为脑脊液信号。腔隙的可能来源包括RSSI、皮质小出血、偶发的DWI阳性病变或WMH的最终演变结果。

根据STRIVE-1的定义,腔隙的轴位直径范围是3~15 mm。但在STRIVE-2中,仅规定了其最大直径为15 mm,并未设定3 mm的最小直径限制。这是因为RSSI可以演变为直径小于3 mm的腔隙^[9]。腔隙

与直径≥3 mm的PVS的主要鉴别在于,根据切片方向的不同,PVS可能呈圆形、卵圆形或线性,且在T₂WI或T₂-FLAIR序列上无明显的高信号环^[10]。

3 推测为血管源性的脑白质高信号

WMH在T₂WI和T₂-FLAIR序列中表现为脑白质区域的高信号,而在T₁WI序列中为等或低信号。初期,WMH病变常呈小帽状,主要分布在额叶或枕角;随着病情的进展,这些病变会逐渐延伸,并可能与皮质下白质区域相融合。除非特别说明,皮质下灰质和脑干的白质高信号改变通常不包含在该特征分型中。除血管源性WMH外,多种其他因素如遗传、自身免疫反应、代谢疾病、中毒、肿瘤和感染也可导致白质病变,并在影像上呈白质高信号^[11]。针对这些病变的鉴别诊断可以通过结合病史、临床症状、影像学分析以及基因检测来进行。

对于WMH的定量评估,现有的自动分割技术能够更精确、快速地评估WMH的负荷及其进展。尽管当前已有多种半自动和全自动方法用于评估白质高信号,但它们在可重复性和比较性方面仍需进一步验证^[12]。与此同时,基于深度学习的算法正在被研发和优化,但其有效性仍在探索中^[13]。当前,已有的Fazekas视觉评分量表及其改良版已经经过验证,被广泛应用于临床实践中^[14]。

4 血管周围间隙

PVS在影像学上呈现为围绕并沿着血管走行的间隙,平行于血管时为线状,垂直于血管时为圆形或椭圆形,信号与脑脊液相似。在T₁WI和T₂-FLAIR序列中呈低信号,而在T₂WI序列中呈高信号。其直径通常小于3 mm;当直径超过15 mm时,被称为巨大或瘤样PVS。PVS常见于基底核(I型)、皮质下(II型)和脑干(III型),而小脑较为罕见。除非PVS位于WMH中,其边缘通常不会呈现高信号环,这一点与腔隙病变不同,腔隙的边缘会出现高信号环。

特别是在基底节核和半卵圆中心,PVS最为显著;此时,需要与基底节区的正常血管发育凹陷进行鉴别。尽管Potter等^[15]于2015年为临床实践提出了PVS的视觉评分法,该方法在敏感性上存在一定的局限。最近,Paradise^[16]提出了一个新的PVS视觉评分法。目前,有一些基于图像后处理的计算方法可用于量化PVS的数量、体积及单个PVS的长度和宽度。

5 脑微出血

CMB是由于脑小动脉、小静脉、毛细血管的破裂所致,表现为脑实质内出血。其在T₂*加权梯度回波(gradient-recalled echo, GRE)和磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)序列上由于血液中含铁血黄素的顺磁性特性,呈现为清晰、均质的

小圆形或椭圆形低信号灶,而在其他常规序列如 T_2 -FLAIR、 T_1 WI和 T_2 WI中通常不可见。

对于CMB的直径,一般认为其范围在2~5 mm之间,但在某些情况下其可达10 mm,这一上限有助于与较大的脑出血进行鉴别^[17]。CMB可以分布在多个脑区,包括皮质、皮质下、深部灰质和白质。在SWI和 T_2^* -GRE序列中,需注意钙化、空气和脑血管畸形也可能呈低信号,但这些可通过CT、 T_2 WI、 T_2 -FLAIR及MRA进行鉴别。

不同的CMB分布有助于判断其病因,如脑叶的CMB倾向于指示CAA,而深部的CMB则更可能与高血压性小血管病相关。常用于CMB定量评分的方法包括微出血解剖评分量表(Microbleed Anatomical Rating Scale, MARS)和观察者脑微出血评分量表(Brain Observer Microbleed Scale, BOMBS)^[18,19]。

6 脑萎缩

脑萎缩的特点是脑体积的全面减少,这与由脑外伤和脑梗死引起的局部体积缩小不同。在头部的CT或MRI上,脑萎缩的特征表现为脑体积缩小、脑室明显扩大和脑沟脑回增宽。随着影像技术的进步,我们现在可以更加精确地量化脑萎缩的程度。

对于评估脑萎缩程度,目前主要有4种方法:线性测量法、面积法、目测法和容积测量法。其中,线性测量和目测法操作简便,适合用于脑萎缩的初步筛查。面积法则主要适用于有脑室扩大或胼胝体明显变化的患者,而容积测量法则能提供更为精确的评估结果^[20]。

7 皮质表面铁沉积

CSS是指软脑膜和浅表皮质的线性含铁血黄素沉积。这种沉积可能由凸面蛛网膜下腔出血、血管畸形、梗死的出血性转化或创伤引起。在老年人中,这种沉积主要是由于脑淀粉样血管病导致的凸面蛛网膜下腔出血,有时还可能引起继发性皮质缺血性损伤。在影像学上, T_2^* -GRE或SWI序列显示为皮质表面的线性低信号。根据涉及的范围,可以将其分类为局灶型(涉及少于3个脑沟)和弥漫型(涉及4个或更多脑沟)^[21]。CSS是预测脑淀粉样血管病未来临床状况的关键指标,如再出血风险、功能减退和出血后痴呆。

8 皮质微梗死

皮质微梗死是指位于大脑皮质内、最大直径不超过4 mm的梗死灶。这是衰老过程中最常见的梗死类型,其在尸检中的发现率为16%~42%^[22]。虽然与小血管病相关,但心源性或动脉源性微栓塞也可能是其原因。

常规MRI能够检测到较大的皮质微梗死,即那些直径在0.5~4.0 mm之间的梗死灶。通常包括使

用三维(3D) T_1 WI和 T_2 -FLAIR序列检测,以及通过DWI序列检测到的近期内产生的超敏感病变^[22,23]。虽然超高场MRI提升了对微小病变的灵敏度,但仍然只能观察到在病理层面上能够观察到的小部分病变。

皮质微梗死在 T_1 WI序列中呈现为低信号,在 T_2 和 T_2 -FLAIR序列中呈现为高信号,在 T_2^* -GRE序列中呈现为等信号,常呈楔形^[24]。

9 偶发DWI阳性病变

偶发DWI阳性病变是指在MRI上偶然发现的轴向直径不超过20 mm的DWI高信号病变,且这些病变与近几周神经系统局灶性缺失症状无关。与RSSI类似,这些病变可由内源性小血管硬化导致;也可能由心源性或动脉栓塞,或是血流动力学的变化,如血压下降引起。

在DWI图像上,小的高信号病变会在ADC图像上对应为低信号或等信号。值得关注的是,在 T_2 -FLAIR或 T_2 WI中这些病变也可以呈现为高信号,在 T_1 WI上则呈现为低信号。当DWI阳性病变伴随 T_1 WI上的高信号时,表明这些病变具有出血成分,这可能是梗死出血转化或原发性出血的表现。

偶发DWI阳性病变可能演变为WMH、腔隙、CMB,或者可能完全消失。

10 影像检查手段

在常规检查中,首选3T-MRI。随着技术的进步,3D或容积MRI在临床实践中的应用也越来越多。常用的CSVD核心影像采集方案包括 T_1 WI、 T_2 WI、 T_2 -FLAIR、DWI、 T_2^* -GRE和SWI。

在高级功能成像方面,弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)在WMH的诊断和评估方面尤为重要。通过DTI分析建立的连接组学可以更为精确地定位WMH引发的功能障碍区域和功能连接性^[25,26]。动态对比增强MRI技术(dynamic contrast enhanced-magnetic resonance imaging, DCE-MRI)可以有效评估血脑屏障的完整性^[27]。相较于3T-MRI,7T-MRI能更精确地描绘皮质微梗死。而PET更多用于量化脑代谢的变化,在区分血管性和退行性认知障碍中具有重要意义。

11 展望

在未来的研究中,有几个重要方向值得关注:(1)研究由CSVD导致的自发性脑出血远隔部位DWI阳性病变是否应被认定为一种新的影像特征^[28];(2)深入研究如何更准确地区分由CSVD本身引起的RSSI与由其他非CSVD因素引起的RSSI^[3];(3)确定导致RSSI和偶发DWI阳性病变的具体CSVD病因^[3]。通过发展更先进、更精确的影像技术和算法,我们能够深化对CSVD病理生理的理解,发

据更具代表性的预测指标,提高早期诊断和干预的可能性,从而有助于延缓疾病的进展。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 陈旺、黄琦馨负责文献收集及撰写论文;胡文立负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 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] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8): 822-838.
- [3] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013 [J]. Lancet Neurol, 2023, 22(7): 602-618.
- [4] Donnan GA, Bladin PF, Berkovic SF, et al. The stroke syndrome of striatocapsular infarction [J]. Brain, 1991, 114 (Pt 1A): 51-70.
- [5] Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes [J]. Int J Stroke, 2012, 7(1): 36-46.
- [6] Del Bene A, Makin SDJ, Doubal FN, et al. Variation in risk factors for recent small subcortical infarcts with infarct size, shape, and location [J]. Stroke, 2013, 44(11): 3000-3006.
- [7] Jiang S, Cao T, Yan Y, et al. Lenticulostriate artery combined with neuroimaging markers of cerebral small vessel disease differentiate the pathogenesis of recent subcortical infarction [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2021, 41(8): 2105-2115.
- [8] Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication [J]. J Neurol, 2019, 266(10): 2347-2362.
- [9] Ter Telgte A, Wiegertjes K, Gesierich B, et al. Contribution of acute infarcts to cerebral small vessel disease progression [J]. Ann Neurol, 2019, 86(4): 582-592.
- [10] Zhang J, Han F, Liang X, et al. Lacune and large perivascular space: two kinds of cavities are of different risk factors and stroke risk [J]. Cerebrovasc Dis, 2020, 49(5): 522-530.
- [11] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. Lancet Neurol, 2010, 9(7): 689-701.
- [12] Caligiuri ME, Perrotta P, Augimeri A, et al. Automatic detection of white matter hyperintensities in healthy aging and pathology using magnetic resonance imaging: a review [J]. Neuroinformatics, 2015, 13(3): 261-276.
- [13] Balakrishnan R, Valdés Hernández MDC, Farrall AJ. Automatic segmentation of white matter hyperintensities from brain magnetic resonance images in the era of deep learning and big data - A systematic review [J]. Comput Med Imaging Graph, 2021, 88: 101867.
- [14] 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.
- [15] Potter GM, Chappell FM, Morris Z, et al. Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: development of a qualitative rating scale and its observer reliability [J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 39(3/4): 224-231.
- [16] Paradise MB, Beaudoin MS, Dawes L, et al. Development and validation of a rating scale for perivascular spaces on 3T MRI [J]. J Neurol Sci, 2020, 409: 116621.
- [17] Haller S, Scheffler M, Salomir R, et al. MRI detection of cerebral microbleeds: size matters [J]. Neuroradiology, 2019, 61(10): 1209-1213.
- [18] 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): 1759-1766.
- [19] 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.
- [20] 侯雨桐, 李讓婷, 胡文立. 脑小血管病的诊断与鉴别诊断 [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(7): 567-570.
- [21] Linn J, Halpin A, Demareel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy [J]. Neurology, 2010, 74(17): 1346-1350.
- [22] van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts [J]. Lancet Neurol, 2017, 16(9): 730-740.
- [23] Ter Telgte A, Scherlek AA, Reijmer YD, et al. Histopathology of diffusion-weighted imaging-positive lesions in cerebral amyloid angiopathy [J]. Acta Neuropathol, 2020, 139(5): 799-812.
- [24] Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, et al. Total magnetic resonance imaging burden of small vessel disease in cerebral amyloid angiopathy: an imaging-pathologic study of concept validation [J]. JAMA Neurol, 2016, 73(8): 994-1001.
- [25] Duering M, Finsterwalder S, Baykara E, et al. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(6): 764-774.
- [26] Reijmer YD, Fotiadis P, Martinez-Ramirez S, et al. Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy [J]. Brain, 2015, 138(Pt 1): 179-188.
- [27] Li Y, Li M, Zuo L, et al. Compromised blood-brain barrier integrity is associated with total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease [J]. Front Neurol, 2018, 9: 221.
- [28] Chen SJ, Tsai HH, Lo YL, et al. Interaction between cerebral small vessel disease, blood pressure, and remote ischemic lesions in acute spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Eur Stroke J, 2023, 8(3): 828-835.

引证本文:陈旺,黄琦馨,胡文立. 脑小血管病诊断和鉴别诊断的最新进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(4): 305-308.