

大脑淀粉样血管病和高血压性动脉病的白质高信号模式



Andreas Charidimou, MD, PhD
Gregoire Boulouis, MD
Kellen Haley, BSc
Eitan Auriel, MD
Ellis S. van Etten, MD
Panagiotis Fotiadis
Yael Reijmer, PhD
Alison Ayres, BA
Anastasia Vashkevich, BA
Zora Y. Dipucchio, BA
Kristin M. Schwab, BA
Sergi Martinez-Ramirez
Jonathan Rosand, MD, MSc
Anand Viswanathan, MD, PhD
Steven M. Greenberg, MD, PhD
M. Edip Gurol, MD, MSc

Correspondence to
Dr. Gurol:
edip@mail.harvard.edu

摘要

目的: 旨在甄别两种有出血倾向的小血管病 (small vessel diseases, SVD): 大脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) 和高血压性动脉病 (hypertensive arteriopathy, HA) 间白质高信号 (white matter hyperintensity, WMH) 模式的差异。

方法: 对来自于单中心、前瞻性队列的 SVD 相关颅内出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 的连续病例进行分析。对 CAA 和 HA 组间的 4 种预定义皮层下 WMH 模式进行比较。四种模式分别为: (1) 多发皮层下点状分布; (2) 基底节 (basal ganglia, BG) 旁; (3) 后部皮层下大片状分布; (4) 前部皮层下片状分布。采用多因素 logistic 回归分析这些模式与其他影像: 包括大脑微出血 (cerebral microbleeds, CMB)、血管周围间隙扩大 (enlarged perivascular spaces, EPVS) 及 SVD 临床标记间的相关性。

结果: 本队列入组了 319 例 CAA 患者和 137 例 HA 患者。多个皮层下点状分布模式在 CAA 患者中出现的频率显著高于 HA 患者 (29.8% vs 16.8%; $p = 0.004$)。与 CAA-ICH 组相比, 基底节旁白质高信号模式更多见于 HA-ICH 组 (19% vs 7.8%; $p = 0.001$)。在多因素 logistic 回归分析中, 皮层下多发点状分布模式与脑叶 CMB 比值比 (odds ratio, OR) 1.23; 95% CI 1.01~1.50, $p = 0.039$) 和高度半卵圆中心 EPVS (OR 2.43; 95% CI 1.56~3.80, $p < 0.0001$) 相关。相反, 年龄 (OR 1.05; 95% CI 1.02~1.09, $p = 0.002$)、深部 CMB (OR 2.46; 95% CI 1.44~4.20, $p = 0.001$)、总 WMH 体积 (OR 1.02; 95% CI 1.01~1.04, $p = 0.002$) 和高度基底节区 EPVS (OR 8.81; 95% CI 3.37~23.02, $p < 0.0001$) 是 BG 旁 WMH 模式的预测因素。

结论: 通过 MRI 显示的皮层下脑白质疏松的不同模式可以为颅内出血患者主要潜在微血管病类型及组织损伤机制提供新的思路。 *Neurology*® 2016;86:505-511

术语

BG = 基底节; **CAA** = 脑淀粉样血管病; **CI** = 可信区间; **CMB** = 脑微出血; **CSO** = 半卵圆中心; **EPVS** = 血管周围间隙扩大; **FLAIR** = 液体衰减反转恢复序列; **HA** = 高血压性动脉病; **SC** = 皮层下; **SVD** = 小血管病; **TE** = 回波时间; **VBM** = 基于体素的形态学分析; **WMH** = 白质高信号。

散发性脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) 和高血压性动脉病 (hypertensive arteriopathy, HA) 是老年人中最常见的 2 种脑小血管病 (SVD)^[1]。CAA 是由于 β 淀粉样蛋白沉积于皮层及软脑膜动脉而引起的, 而 HA 则主要影响大脑深部灰质核团及深部白质的小穿支动脉。CAA 和 HA 均为颅内出血 (intracerebral hemorrhage, ICH)^[2,3] 和认知功能损害^[4] 的常见原因。由于二者在病理生理机制、临床意义及预后方面存在本质不同^[1], 为了更好地了解潜在的疾病发病机制和方便未来临床试验, 需要寻找特异的影像学标志^[5]。

CAA 和 HA 均与特征性的神经影像学标记相关, 包括脑微出血 (cerebral microbleeds, CMB)^[6]、白质高信号 (white matter hyperintensity, WMH)^[7]、血管周围间隙扩大 (enlarged perivascular spaces, EPVS)^[8,9] 等。脑叶的微出血或大出血灶通常与 CAA 相关, 而深部出血则与 HA 相关^[6]。有充足的证据提示血管

From the Hemorrhagic Stroke Research Program, Department of Neurology, Massachusetts General Hospital Stroke Research Center (A.C., G.B., K.H., E.A., E.S.v.E., P.F., Y.R., A.A., A. Vashkevich, Z.Y.D., K.M.S., S.M.-R., J.R., A. Viswanathan, S.M.G., M.E.G.), and Division of Neurocritical Care and Emergency Neurology, Massachusetts General Hospital (J.R.), Harvard Medical School, Boston, MA.

Go to Neurology.org for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

淀粉样蛋白沉积与 WMH 间存在因果关系^[10-12]。然而,用于鉴别 CAA、HA 或其他脑小血管病的特征性模式尚未建立^[7,13,14]。临床以及研究中的 MRI 常可见皮层下或小(点状)或大(片状)的 WMH 以及基底节区(basal ganglia, BG)旁线状高信号,但它们的意义尚不明确。

本研究中,我们试图在大型前瞻性 ICH 病例队列中甄别出 CAA 与 HA 间不同的 WMH 模式差异。为此,对两组间的 4 种皮层下 WMH 模式进行对比,并研究了与其他影像学及 SVD 临床标记的独立相关性,并比较两组患者皮层下及侧脑室旁的 WMH 体积。

方法 研究人群和入组标准。对前瞻性收集的因自发性症状性 ICH (经充分评估后推定为因 SVD 引起^[15])就诊于麻省总医院(MGH)的连续病例的数据进行分析,入组的每例患者均进行过 MRI 检查并已纳入一项正在进行的队列研究(在此前发表的数个研究中已有广泛描述^[16-18])。根据波士顿诊断标准^[19],累及大脑皮层及其下方白质的脑叶出血(包括 ICH 和 CMB)编码为 CAA。CAA 相关的 ICH 诊断标准包括:(1)确诊的,经完整的尸检病理学证实的 CAA;(2)有病理学支持的可能 CAA,即脑叶 ICH 伴或不伴脑叶 CMB 及 CAA 的病理学证据;(3)可能 CAA,基于脑叶 ICH 及仅脑叶 CMB;(4)可疑的 CAA,单个脑叶 ICH 不伴 CMB。位于基底节区、丘脑或脑干的深部出血则诊断为 HA。HA 可能不仅仅与高血压有关,这一术语传统上还广泛用于血管危险因素驱动的非 CAA 相关的小血管病^[1]。本组人群包括单纯深部出血的患者,即深部 ICH 伴或不伴深部 CMB,且无脑叶 CMB 患者。本研究排除诊断把握度低的患者[如 ICH 和 CMB 分布混杂(脑叶 ICH 伴深部 CMB、深部 ICH 伴脑叶 CMB 或脑干 ICH 伴脑叶 CMB)](n = 49)及 27 例小脑出血和 11 例其他原因出血的患者(如炎症性 CAA)。全部入组患者均进行 CT 血管造影/磁共振血管造影并排除血管畸形或其他 ICH 病因。

临床资料及 APOE 基因型。患者入组、临床资料收集、MRI 资料获得如此前报道所述^[16-18]。简言之,系统性记录每例参与者的以下临床变量:年龄、性别、是否高血压、糖尿病、高脂血症、ICH 病史以及基线抗栓药物使用情况。高血压定义为既往诊断为高血压(> 140/90 mmHg)或应用降压药物才能控制血压。糖尿病和高脂血症则分别定义为既往得到诊断或目前在使用降糖/降脂药物。

对部分患者提供的血样进行 DNA 提取并进行 APOE

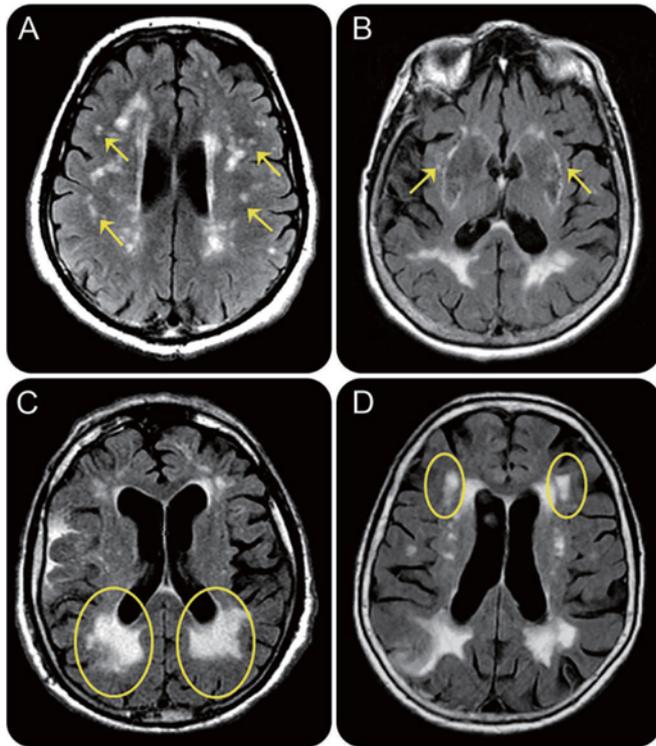
分型,具体方法在他处已详细描述^[20]。456 例研究参与者中有 276 例提供了可使用的 DNA 样本。

标准方案审批、注册及患者知情同意。本研究依照 MGH 机构审查委员会指南设计实施并获得通过,允许本研究收集在 MGH 就诊的所有受试者的资料。

神经影像资料的获取和分析。采用 1.5T MRI 扫描仪(GE Sigma, Cleveland, OH)获取患者影像,影像包括全脑 T2 加权、T2* 加权梯度回波序列[回波时间(TE) 750/50 ms,层厚 5 mm,层间距 1 mm]、液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR; 重复时间/TE 10,000/140 ms,反转时间 2,200 ms,1 次激发,层厚 5 mm,层间距 1 mm)。

总体上,CAA-ICH 和 HA 相关的 ICH 的皮层下(subcortical, SC)、侧脑室旁(periventricular, PV) WMH 体积由此前报道的 2 步平面半自动分段法在无 ICH 的大脑半球通过 FLAIR MRI 进行定量分析^[12]。基于 SC WMH 的不连续性(不触及 PV WMH)进行 SC 和 PV WMH 的亚分层,与之相对, PV WMH 直接与脑室相连。WMH 在脑室上方两个层面均与脑室相连将视为 PV WMH,高于这个层面则视为 SC WMH。对于有严重融合 WMH 的患者,由于无法分辨 PV 和 SC WMH,因此不做亚分层,这些病例也不纳入用于探索 PV 和 SC WMH 预测因素的多因素模型分析中。

通过对数年来数百张 ICH 患者 MRI 的评估总结,我们定义并视觉评估了 4 种不同的 FLAIR MRI 影像中皮层下 WMH 模式(图 1)。4 种模式包括:(1)多发皮层下点状分布模式——这种模式出现在 SC 白质,指小的圆形或点状 WMH (小点的总数须 >10 个才符合这一模式要求,基于该临界值的潜在临床实用性,设定 10 具有良好的可识别性);(2) BG 旁模式——WMH 出现在 BG 周围;(3)后部皮层下大片状(通常位于深部白质 > 5 mm)分布——脑室后角后部大面积 WMH 且与脑室间有可见的间隔(伴或不伴 PV WMH);(4)前部皮层下大片状分布(通常位于深部白质 >5 mm)的模式——脑室前角/前中部连接处大面积 WMH 且明显有别于 PV WMH。无论是否有 ICH,都需记录有/无 4 种不同的皮层下 WMH 模式;不同模式间不存在互相排斥。两位经过训练的评估者(通过审核一系列基于定义和病例讨论的测试病例进行培训)在不知晓敏感 MRI 序列和临床数据的情况下,对包含能反映不同 WMH 模式和严重程度度的 20 位病例样本进行评估,对比 2 位评估者的结果显示出具有良好的评估者间一致性:多发皮层下点



(A) 皮层下多发点状 WMH 模式。(B) 基底节旁 WMH 模式；(C) 后部皮层下大片状 WMH 模式；(D) 前部皮层下片状 WMH 模式。

状分布模式的 κ 值为 0.89, BG 旁模式的 κ 值为 0.86, 前部皮层下大片状分布模式的 κ 值为 0.82, 而后部皮层下大片状模式的 κ 值为 0.70。

根据目前的诊断标准^[6,21], 以轴向磁敏感 MRI 评估 CMB 和大出血灶的表现以及数量。为了便于统计分析, 采用此前报道的节点 (0、1、2~4、 ≥ 5)^[22] 对脑叶以及深部 CMB 数量进行分类。

依照 STRIVE 推荐标准^[15] 对 EPVS 进行评估; 采用 4 分视觉评分量表 (0 = 无 PVS, 1 = < 10 PVS, 2 = 11~20 PVS, 3 = 21~40 PVS, 4 = > 40 PVS)^[23-25] 于 BG 及半卵圆中心 (centrum semiovale, CSO) 处对轴向 T2 加权 MRI 影像进行评估。评估 EPVS 时, 评估者对患者的 CMB 状态及 WMH 模式均不知晓。与此前研究一致, 我们采用二分法将 EPVS 程度预先定义为高 (评分 > 2) 和低 (评分 ≤ 2)^[8,25,26]。

评估者在不知晓临床及遗传学信息的情况下进行所有 MRI 分析进行并记录。

统计分析。 使用合适的单因素分析方法 (两样本 t 检验、Wilcoxon 秩和检验、Pearson 卡方检验及 Fisher 精确概率法等) 对 CAA-ICH 与 HA 相关的 ICH 的临床资料、神经影像学资料、*APOE* 基因型进行比较。使用多因素

logistic 回归分析寻找每一类 WMH 模式的独立相关因素, 包括年龄、总 WMH 体积、脑叶 CMB 分类、深部 CMB 分类、高度 CSO-EPVS、高度 BG-EPVS 以及其他生物学重要协变量 (如高血压) 等。随后采用逐步变量选择法 ($p > 0.05$) 用于建立最小校正模式。根据 $\epsilon 2$ 或 $\epsilon 4$ 等位基因的出现与否将 *APOE* 基因型作为分类变量进行分析。单独的 logistic 回归模式被用于评估 *APOE* $\epsilon 2$ 或 $\epsilon 4$ 等位基因的出现与否与不同 WMH 模式的相关性。

所有检验均为双尾显著性检验。显著性水平为 $p < 0.05$ 。统计分析使用 Stata 软件 (version 11.2; StataCorp, College Station, TX)。根据加强流行病学中观察性研究报告质量声明^[27] 撰写论文。

结果 本研究队列中最终共纳入 319 例 CAA-ICH 患者 [根据波士顿诊断标准^[19], 6 例患者符合病理学确诊, 18 例患者符合有病理学证据支持的可能 CAA, 173 例患者符合很可能的 CAA 以及 122 例符合可能 CAA 诊断 (如磁共振影像脑叶 ICH 不伴 CMB)] 和 137 例 HA-ICH 患者。患者入组时间自 2003 年 1 月~2012 年 2 月。本研究人群的人口学、基因学及影像学特征见表 1。CAA 患者年龄更高 (平均年龄 74 岁 vs 67 岁, $p < 0.001$), 且在单变量分析中较 HA-ICH 患者具有更高的 WMH 负担 (中位总 PV 和 SC WMH) (表 1)。校正年龄后, 两组间的总 PV 和 SC WMH 体积无显著性差异。在线性回归模型中校正性别和诊断 (CAA vs HA) 后, 高龄和更多的脑叶及深部 CMB 数量是总 WMH 体积的独立预测因素 ($p < 0.01$) (数据未显示)。

总 ICH 队列及根据诊断性分类的 WMH 模式患病率见图 2。总体而言, 根据 MRI, 198 例 (43.4%) ICH 患者至少符合一种 WMH 模式; 141 例 (30.9%) 患者仅符合 1 种模式, 而 57 例 (12.5%) 患者则符合 >1 种的 WMH 模式。与 HA 组相比, CAA 组中多发皮层下点状分布模式的比例更高 (29.8% vs 16.8%; $p = 0.004$)。与之相反, HA-ICH 组中的 BG 旁 WMH 模式比例高于 CAA-ICH 组 (19% vs 7.8%; $p = 0.001$)。在有基因数据的亚组中 ($n = 271$), *APOE* $\epsilon 2$ (而非 $\epsilon 4$) 等位基因携带者具有皮层下多发点状分布模式的比例较无携带者有增高趋势 (25% vs 15.8%; $p = 0.075$)。校正年龄和性别 [比值比 (odds ratio, OR) 1.75; 95% CI 0.92~3.31, $p = 0.088$] 后, 这种增高趋势并没有改变。其他 WMH 模式并未显示出与 *APOE* $\epsilon 2$ 或 $\epsilon 4$ 等位基因

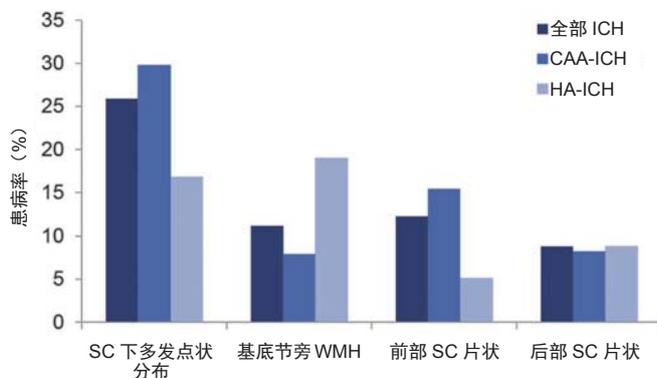
表 1 CAA-ICH 组与 HA-ICH 组患者人口学、遗传学和神经影像学 (包括 WMH 体积和模型) 特征对比

	CAA-ICH (n = 319)	HA-ICH (n = 137)	p 值
年龄, 岁, 平均 (95% CI)	73.9 (72.7-75.1)	67.2 (64.8-69.5)	<0.001
女性, n (%)	161 (50.5)	59 (43.1)	0.147
高血压, n (%)	211 (66.1)	115 (83.9)	<0.0001
糖尿病, n (%)	44 (13.8)	35 (25.6)	0.002
高脂血症, n (%)	139 (43.9)	55 (40.4)	0.502
ICH 病史, n (%)	38 (11.9)	9 (6.6)	0.085
APOE ε2, n (%) ^a	39 (20)	12 (15.2)	0.373
APOE ε4, n (%) ^a	75 (38)	20 (21.1)	0.044
脑叶 CMB 数目, 中位数 (IQR)	1 (0-3)	0	<0.001
深部 CMB 数目, 中位数 (范围)	0	0 (0-14)	<0.001
总 WMH 体积, mL, 中位数 (IQR)	19.7 (10.6-37)	12 (6.1-29.3)	<0.001
PV WMH 体积, mL, 中位数 (IQR)	14.8 (8.8-28.2)	10.7 (5.7-22.1)	<0.001
SC WMH 体积, mL, 中位数 (IQR)	2.3 (0.7-7.2)	1.6 (0.4-1.6)	0.029
多发 SC 点, n (%)	95 (29.8)	23 (16.8)	0.004
BG 旁 WMH, n (%)	25 (7.8)	26 (19)	0.001
前部 SC 片状分布, n (%)	49 (15.4)	7 (5.1)	0.002
后部 SC 片状分布, n (%)	28 (8.2)	12 (8.8)	0.995
高度 CSO-EPVS (>20), n (%)	138 (43.8)	24 (17.5)	<0.001
高度 BG-EPVS (>20), n (%)	12 (3.8)	16 (11.7)	0.001

缩略语: BG = 基底节; CAA = 脑淀粉样血管病; CI = 可信区间; CMB = 脑微出血; CSO = 半卵圆中心; EPVS = 扩大的血管周围间隙; HA = 高血压性动脉病; ICH = 颅内出血; IQR = 四分位间距; PV = 脑室旁; SC = 皮层下; WMH = 白质高信号。

^a 有 197 例 CAA 患者和 79 例 HA 患者的 APOE 基因型资料可用。

图 2 白质高信号 (WMH) 模式在全部颅内出血 (ICH) 队列以及按诊断分类中的患病率



直观表示在全部 ICH 患者、CAA-ICH 患者及 HA-ICH 患者组中 WMH 模型所占的比例。统计分析见表 1。SC = 皮层下。

型具有相关性。

在多因素 logistic 回归分析中, 校正年龄、高血压、深部 CMB、总 WMH 体积和高度 BG-EPVS 后, 皮层下多发点状分布模式与脑叶 CMB (OR 1.23; 95%CI 1.01~1.50, $p = 0.039$) 和高级别 CSO-EPVS (OR 2.43; 95%CI 1.56~3.80, $p < 0.0001$) 独立相关 (表 2)。在相似的多因素回归模式中, 与 BG 旁 WMH 模式相关的独立预测因素有高龄 (OR 1.05; 95% CI 1.02~1.09, $p = 0.002$)、深部 CMB (OR 2.46; 95% CI 1.44~4.20, $p = 0.001$)、总 WMH 体积 (OR 1.02; 95% CI 1.01~1.04, $p = 0.002$) 及高度 BG-EPVS (OR 8.81; 95% CI 3.37~23.02, $p < 0.0001$) (表 2)。在 CAA-ICH 组患者中, 皮层下多发点状分布模式的出现与脑叶高 CMB 数相关 (中位数 1, 四分位间距为 0~6 vs 中位数 0, 四分位间距 0~2, $p = 0.0032$)。除可能 CAA 患者 ($n = 122$) 和不伴高血压的非 CAA-ICH 患者 ($n = 22$) 外, 在敏感性分析中所有模式保持一致且具有相似的效应量。

后部皮层下大片状分布模式与任何临床或影像学预测因素或 CAA-ICH 或 HTN-ICH 均不具有独立相关性。在多因素 logistic 回顾分析中, 校正年龄、深部 CMB、高度 CSO-EPVS 和 BG-EPVS 后, 前部皮层下大片状分布模式与总 WMH 体积相关 (OR 1.03; 95% CI 1.02~1.05, $p < 0.0001$), 与脑叶 CMB 可能相关 (OR 1.27; 95% CI 0.98~1.63, $p = 0.07$)。

讨论 本项在连续自发性 ICH 患者中的研究显示, WMH 模式常见于特定的空间模式, 这种空间模式在常规 MRI 中得到准确识别且与特定的 SVD 或其他公认的 MRI 标记相关。本研究的主要发现是尽管 CAA 和 HA 都是与高 WMH 负担相关的小动脉病, 但它们分别与不同的皮层下 WMH 模式相关。皮层下多发点状 FLAIR 高信号更常见于 CAA, 且与脑叶 CMB 及高度 CSO-EPVS 相关。这一模式可能是脑血管淀粉样沉积及 CAA 相关的脑白质疏松的新标记物。年龄与多发小点间缺乏任何相关性, 提示该模式不受患者年龄影响, 有作为 CAA 早期标记物的可能性。另外, BG 旁 WMH 模式更常见于 HA 组且与老龄、高 WMH 负担、深部 CMB 及高度 BG-EPVS 相关。

CAA 和 HA 都是通过皮层下微血管损伤导致 WMH 的重要疾病^[1,11,13,28]。根据 CAA 和 HA 两者在大脑的拓扑学分布不同, 研究者们期望二者

表 2 与皮层下多发点状高信号模式和 BG 旁 WMH 模式相关的多因素 logistic 回归分析

	多发点状模式		BG 旁分布 WMH	
	OR (95% CI)	p 值	OR (95% CI)	p 值
年龄, 岁	1.01 (0.99-1.03)	0.391	1.06 (1.02-1.09)	0.002
高血压, 有或无	1.01 (0.62-1.64)	0.961	1.00 (0.45-2.24)	0.996
脑叶 CMB 分级	1.23 (1.01-1.50)	0.039	0.75 (0.53-1.06)	0.105
深部 CMB 分级	0.66 (0.34-1.28)	0.218	2.46 (1.44-4.20)	0.001
总 WMH 体积, mL	1.00 (0.99-1.02)	0.416	1.02 (1.01-1.04)	0.002
高度 CSO-EPVS (> 20)	2.43 (1.56-3.80)	<0.0001	0.56 (0.25-1.25)	0.154
高度 BG-EPVS (> 20)	0.64 (0.22-1.87)	0.418	8.81 (3.37-23.02)	<0.0001

缩略语: BG = 基底节; CI = 可信区间; CMB = 脑微出血; CSO = 半卵圆中心; EPVS = 扩大的血管周围间隙; OR = 比值比; WMH = 白质高信号。

的 WMH 在分布区域上呈现出显著差异 (类似脑叶 CMB vs 深部 CMB) [13]。令人惊讶的是, 前期研究发现 CAA 的总 WMH 拓扑学与 HA 相比并无明显差异 [7,14]。病灶负担最大的区域位于侧脑室周围, 在侧脑室前后角最为明显, 表明在最易受损伤的区域中, 脑白质变性可能是由慢性微血管缺血造成的 [13]。基于体素的形态学分析 (voxel-based morphometry, VBM) 表明, 尽管不同类型的 SVD 拓扑结构不同, 但其解剖分布相对固定。尽管本大型研究队列中采用了新型室周和皮层下 WMH 体积定量方法, 但仍未发现 CAA 和 HA 存在差异。因此, 传统的基于 VBM 和体积定量手段对于检测不同 SVD 的 WMH 分布并不敏感, 为鉴别相对特异的模式, 需要引入其他创新性的手段。最近一项使用定量方法的研究表明 CAA 患者 WMH 分布相对靠近后部 [29], 考虑到病理学上脑血管淀粉样变性更易出现在后部皮层区域 [29,30]。然而, 在这项研究中使用的定量方法并非是在实践中获得的最佳工具, 在非研究环境中并不具有可操作性。本研究中的 WMH 模式则能够简单地运用临床 MRI 鉴别, 且具有较高的评估者间一致性。然而, 本研究亦表明制定一套用于诊断潜在 SVD 的具有高灵敏度 / 特异度的皮层下 WMH 评估系统是一项困难的工作, 该结论与先前的报道类似 [29,31]。

WMH 模式在 CAA-ICH 和 HTN-ICH 患者中存在相当明显的重叠, 这表明脑白质疏松是大多数患者中可能的多因素。不过, CAA 和 HA 的优势作用至少在某些个体中能够得到区分。采用不同 WMH 模式作为以微血管病为主的老年人的新

生物学标记物, 确实提供了新的简便策略, 值得更多的临床关注。皮层下多发点状分布模式似乎与 CAA 相关性更强, 与疾病影像学标志物 (包括脑叶 CMB) 的强相关性支持该结果。其次, 在多因素回归分析中, 这种相关性独立于总 WMH 负担, 这可能意味着点状分布模式具有不同的病理生理学机制, 可能更多的是与皮层表面淀粉样沉积血管的局部效应有关。BG 旁 WMH 模式与潜在的解剖分布及小的深部穿支动脉高血压性血管病负担有很好的相关性。然而, 本研究发现这一模式仍然与总 WMH 病灶体积强相关, 并可能反映了 WMH 总体上更加严重的病理生理学状态。

新的证据显示不同 SVD 中 EPVS 的拓扑学存在差异: CSO-EPVS 与 CAA 相关, 而 BG-EPVS 与 HA 相关 [8,9,25]。因此, 我们并不惊讶在我们的研究人群中高度 CSO-EPVS (而非 BG-EPVS) 与多发点状分布模式独立相关, 而高度 BG-EPVS (而非 CSO-EPVS) 与脑室旁 WMH 模式相关。此外, 这些病灶有聚集在一起的倾向 (即, CSO-EPVS/WMH 多发点状分布模式; BG-EPVS/WMH BG 旁分布模式), 可作为具有相同小血管病理学的标志, 因此它们在病理生理学上也可能紧密联系。

本研究的显著优势包括经过训练的评估者采用经验证的 SVD 影像学评估量表、总 WMH 体积的定量评估和预设定的 WMH 模式对 MRI 扫描进行系统性评估。本研究的另一个优势是本研究队列中连续的 ICH 病例样本量大使得我们得以建立强有力的多因素回归模型。因本研究要求临床保健中需行 MRI 检查以及约 40% 的患者缺乏 APOE 数据, 造成本研究存在潜在的选择偏倚的局限性。本研究队列中 CAA-ICH 患者比 HA-ICH 患者多, 这也是既往该领域中所有研究中的通病。但尽管如此, 相比此前的研究, 本研究中的 HA-ICH 患者人数更多 [32]。另一个局限性是, 在缺乏病理学数据的情况下对潜在的动脉病变的分类存在相对的不确定性, 尽管我们已尽最大努力以获取定义良好的分组, 这其中包括单纯脑叶 CAA 相关的出血与单纯深部出血, 假定与非 CAA HA 进程相关。这种诊断不确定性只偏好无效假设, 而我们已经证实了 2 种影像学标记与 SVD 存在显著相关性。事实上所有无病理学证实的 ICH 队列的大样本研究都具有以上缺陷。

本研究发现不同的皮层下白质损害模式可为发现潜在的脑小动脉病变的优势类型以及潜在的

发病机制提供新的思路: FLAIR 序列下多发点状高信号与 CAA 及 CAA 相关影像学标记物相关, 而 BG 旁 WMH 模式则与 HA 及 HA 相关影像学标记物密切相关。本研究的结果仍需在不同的队列中进行进一步验证, 尤其是在早期(症状前)检测 SVD 主要类型以及病程预测方面的优势仍需进一步探索。

作者贡献

Statistical analysis was conducted by Dr. A. Charidimou and Dr. M.E. Gurol. A. Charidimou: project design, imaging analysis, data analysis, writeup. G. Boulouis: project design, imaging analysis, critical revisions. K. Haley: imaging analysis, critical revisions. E. Auriel: imaging analysis, critical revisions. E.S. van Etten: imaging analysis, critical revisions. P. Fotiadis: critical revisions. Y. Reijmer: critical revisions. A. Ayres: data collection and management. A. Vashkevich: data collection and management. Z.Y. Dipucchio: data collection and management. K.M. Schwab: data collection and management. S. Martinez-Ramirez: imaging analysis, critical revisions. S.M. Greenberg: funding, data collection, critical revisions. M.E. Gurol: project concept and design, data collection, data analysis, writeup, critical revisions.

研究基金

Supported by the following NIH grants: 5K23NS083711 (M.E.G.), R01 NS070834, and 2R01 AG26484 (S.M.G.).

声明

The authors report no disclosures relevant to the manuscript. Go to Neurology.org for full disclosures.

Received July 31, 2015. Accepted in final form October 12, 2015.

参考文献

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689–701.
2. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:124–137.
3. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 2011;70:871–880.
4. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol* 2011;69:320–327.
5. Greenberg SM, Salman RA, Biessels GJ, et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol* 2014;13:419–428.
6. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165–174.
7. Smith EE, Nandigam KR, Chen YW, et al. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010;41:1933–1938.
8. Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Dumas AP, et al. Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort. *Neurology* 2013;80:1551–1556.

9. Charidimou A, Meegahage R, Fox Z, et al. Enlarged perivascular spaces as a marker of underlying arteriopathy in intracerebral haemorrhage: a multicentre MRI cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:624–629.
10. Dumas A, Dierksen GA, Gurol ME, et al. Functional magnetic resonance imaging detection of vascular reactivity in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2012;72:76–81.
11. Gurol ME, Viswanathan A, Gidicsin C, et al. Cerebral amyloid angiopathy burden associated with leukoaraiosis: a positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 2013;73:529–536.
12. Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, et al. Plasma beta-amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2006;66:23–29.
13. Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke* 2010;41:S139–S143.
14. Holland CM, Smith EE, Csapo I, et al. Spatial distribution of white-matter hyperintensities in Alzheimer disease, cerebral amyloid angiopathy, and healthy aging. *Stroke* 2008;39:1127–1133.
15. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822–838.
16. Auriel E, Gurol ME, Ayres A, et al. Characteristic distributions of intracerebral hemorrhage-associated diffusion-weighted lesions. *Neurology* 2012;79:2335–2341.
17. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:240–245.
18. van Etten ES, Auriel E, Haley KE, et al. Incidence of symptomatic hemorrhage in patients with lobar microbleeds. *Stroke* 2014;45:2280–2285.
19. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001;56:537–539.
20. Brouwers HB, Biffi A, McNamara KA, et al. Apolipoprotein E genotype is associated with CT angiography spot sign in lobar intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012;43:2120–2125.
21. Kidwell CS, Greenberg SM. Red meets white: do microbleeds link hemorrhagic and ischemic cerebrovascular disease? *Neurology* 2009;73:1614–1615.
22. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;75:693–698.
23. Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010;41:450–454.
24. MacLulich AM, Wardlaw JM, Ferguson KJ, Starr JM, Seckl JR, Deary IJ. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1519–1523.
25. Charidimou A, Jaunmuktane Z, Baron JC, et al. White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? *Neurology* 2014;82:57–62.
26. Zhu YC, Tzourio C, Soumare A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke* 2010;41:2483–2490.
27. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the

- Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453–1457.
28. Reijmer YD, Fotiadis P, Martinez-Ramirez S, et al. Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2015;138:179–188.
 29. Thanprasertsuk S, Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, et al. Posterior white matter disease distribution as a predictor of amyloid angiopathy. *Neurology* 2014;83:794–800.
 30. Vinters HV, Gilbert JJ. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain: II: the distribution of amyloid vascular changes. *Stroke* 1983;14:924–928.
 31. Zhu YC, Chabriat H, Godin O, et al. Distribution of white matter hyperintensity in cerebral hemorrhage and healthy aging. *J Neurol* 2012;259:530–536.
 32. Charidimou A, Jager RH, Fox Z, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2013;81:626–632.

(孙胜刚 审校)