

脑“白质高信号半暗带”

高德瑜 王余

(华北理工大学 河北唐山 063000)

摘要: 尽管脑“白质高信号半暗带”(White Matter Hyperintensities Penumbra, WMH 半暗带),尚无标准的定义,但围绕 WMH 周围存在“WMH 半暗带”已被广泛接受。本综述认为脑 WMH 半暗带是指脑 WMH 周围与 WMH 改变相似,但程度更轻微,易受损伤的脑组织。这种定义隐含着几个次要概念。①WMH 半暗带与 WMH 相似、但程度更轻,围绕着白质损伤核心,可随时间的推移缓慢地向 WMH 演变或诱导其它损伤,且该过程是不均匀、多样、非线性演变的,具有异质性。②WMH 半暗带是四维的,其损伤具有一定范围、可能可逆,与临床相关。
关键词: 白质高信号;半暗带;特征

点睛: 以往研究对 NAWM 和 WMH 半暗带的使用较混乱,我们将对 WMH 半暗带进行全面表述,阐明两者关系。

传统 MRI 无法检测 WMH 半暗带的微观结构损伤程度,有关潜在白质束破坏的信息提供得很少,过去常被忽略而分散了人们对小血管疾病对全脑影响的注意力。随着 MRI 多模态神经影像学技术的发展,更为敏感的 MRI 技术表明白质损伤并不局限于常规 MR 成像可见的白质病变。在 WMH 形成以前,WMH 周围 NAWM 区域已有异常改变^[12],被 Maillard, P 等人称为“WMH 半暗带”。

1、WMH 半暗带的特征

1.1 WMH 半暗带与 WMH 相似、但程度更轻,不均一、围绕着白质损伤核心,可随时间的推移缓慢地向 WMH 演变或诱导其它损伤,是四维的。

WMH 半暗带区域表现出与 WMH 相似的 MRI 特征,但程度较轻,其 MRI 改变介于 WMH 与 NAWM 之间^[3],其损伤是不均匀的^[5-5]。研究表明,脑白质病变的 WMH 半暗带可以根据白质损伤的严重程度进行分级^[6]。不同严重程度脑 WMH 周围的 WMH 半暗带完整性并不一致^[7]。WMH 半暗带在靠近 WMH 的位置白质受到的损害越严重,距 WMH 边缘越远的位置越正常^[8]。纵向研究还发现,相比距 WMH 较远的位置,WMH 半暗带的实质扩散率在靠近 WMH 的位置增加更明显^[9]。

然而,脑 WMH 周围“正常”白质的异常改变并不局限于横断面,在穿越 WMH 的“正常”白质区域中,也存在半暗带效应。在穿过 WMH 的纤维束与不穿过 WMH 的纤维束在距 WMH 边缘相同距离范围内的扩散特征并不一致^[10],这可能与半暗带效应和 wallerian 型变性模式的重叠有关。

WMH 半暗带主要表现为结构完整性、脑微血管功能等方面的改变,有进展为 WMH 的风险^[11]。其较低的脑血管反应性^[12]、分数各向异性^[13]和较高的平均扩散系数^[13]独立地预测了 WMH 半暗带向 WMH 的转换。但 WMH 半暗带的进展较缓慢,且多发生在中度至重度 WMH^[14]。研究表明,在 75-80 岁脑小血管病人人群中 WMH 进展超过 5 年,而轻度 WMH 患者在 9 年的病程中很少出现进展^[15]。

此外,WMH 半暗带可能是其他缺血性损伤的诱发部位^[16]。在一般人群中,40%的腔隙性梗死出现在 WMH 的边缘,并且这些梗塞更有可能形成空腔^[17]。

由此可见,WMH 半暗带既是空间的,也是随时间演变的,即四维的。

1.2 WMH 半暗带多样、非线性向 WMH 演变,具有异质性。

由于 WMH 及其 WMH 半暗带共同构成了一个随时间而恶化的白质损伤的连续谱^[18],部分研究者认为 WMH 半暗带也随 WMH 的多样性演变^[19]而相应的进展、停滞或缩小,也可以新发。已有研究表明,WMH 进展主要是在原本已存在的 WMH 的基础上向外扩张而增长,占新发 WMH 的 89%,且 WMH 体积的增长在越靠近原 WMH 的位置占比越大^[20],而孤立的新发 WMH 只占极小部分。此外,WMH 体积缩小的现象也并不少见^[21]。

此外,WMH 半暗带向 WMH 转变多发生在中度至重度 WMH,轻度 WMH 很少发生^[22],即该过程是非线性的,随时间的推移而加速^[23]。不同演变方式、进展速度的 WMH 半暗带间存在异质性^[24-25]。与没有进展为 WMH 的 WMH 半暗带相比,进展为 WMH 的 WMH 半暗带的脑血管反应性降低^[26]。在 5 年内转化为 WMH 的 WMH 半暗带区域的基线平均扩散系数值比 5-9 年内转化的区域更高^[27]。

这些都表明 WMH 半暗带是异质性的,具有多样、非线性向 WMH 演变的特点。

1.3 WMH 半暗带的损伤可能可逆。

虽然验证研究的可重复性很重要,但一些研究中已有令人兴奋的发现在 WMH 半暗带中可能存在血管新生代偿机制^[28],药物治疗可能会减少或减缓 WMH 的进展^[29],甚至逆转 WMH 半暗带的状态^[30]。可见 WMH 半暗带的损伤可能可逆,而 WMH 半暗带恶化为 WMH 之前的时间则代表潜在的治疗机会。

然而,WMH 体积缩小的真正机制目前尚不清楚。早期的报道将 WMH 体积的缩小归因于测量误差,后有研究认为 WMH 体积下降的原因可能与 WMH 的组织水肿的减少、血管危险因素改善或影响血脑屏障的因素的控制^[31]有关,而非非微观结构或代谢恢复^[32]。

2、WMH 半暗带的范围

对于 WMH 半暗带的范围目前尚无定论,且缺乏对不同成像序列和影像参数半暗带背后隐藏的病理生理信息的认识。

以往研究多在 WMH 周围以每层 1 mm 往外扩张 15 层建立 WMH 半暗带模板并测量其影像参数值,将与全脑正常白质影像参数值平均值无差别的那一层作为 WMH 半暗带的外界。由扩散张量成像分数各向异性和流体衰减反演恢复强度定义的 WMH 结构完整半暗带在 WMH 附近约为 3-8mm^[33];脑血流量(cerebral blood flow, CBF)半暗带在 WMH 周围约存在 13-14 mm,而扩散张量成像(Diffusion tensor imaging,DTI)中分数各向异性(FA)和平均扩散系数(MD)半暗带覆盖 WMH 约 2-9 mm^[34]。但这些研究都未考虑不同解剖位置的影响。

2020 年,吴小伟首次将不同认知障碍程度和解剖位置因素同时纳入研究^[35],结果示①正常组脑室旁 WMH 的 CBF、FA、MD 半暗带范围分别为 13 mm、6 mm、和 5 mm;深部 WMH 的半暗带范围分别为 13 mm、3 mm 和 2 mm。②未知损害组的脑室旁 WMH 的 CBF、FA、MD 半暗带范围分别为 11 mm、5 mm 和 4 mm;深部 WMH 的半暗带范围分别为 11 mm、2 mm 和 1 mm。③轻度认知障碍组脑室旁 WMH 的 CBF、FA、MD 半暗带范围分别为 10 mm、6 mm 和 6 mm;深部 WMH 的半暗带范围分别为 7 mm、4 mm 和 2 mm。

尽管各研究设计方案、研究方法及目的不同,研究结果并不一致,但几乎所有研究一致表明 WMH 的 CBF 半暗带比 DTI 半暗带的范围更广,且均未超过单根血管的白质流域范围(3-13mm)^[36]。

3、WMH 半暗带与临床症状

3.1 WMH 半暗带与认知

许多表明 WMH 半暗带细微结构完整性与认知功能障碍相关^[37-38]的研究已被报道,这些研究面向的人群包括无痴呆症的脑小血管病患者、阿尔茨海默病、血管性痴呆、多中心白质病和残疾研究的受试者。目前只有一项研究表明 WMH 半暗带与认知能力无关^[39],但其第一作者细化了脑小血管病患者的认知等级和 WMH 的空间位置后在另一篇文章中得到了相反的结论,即 WMH 半暗带细微结构完整性与认知功能障碍相关^[40]。

此外,部分研究还比较了 WMH 和 WMH 半暗带与认知功能的相关性的强度,结果表明与 WMH 相比,WMH 半暗带与认知功能的关联更强^[41]。

3.2 WMH 半暗带与步态

研究表明白质完整性丧失与脑小血管病患者的步态参数下降有关^[42-43]。de Laat KF 等人通过基于体素的形态测量分析研究白质病变的位置与步态间关系研究也表明 WMH 半暗带的完整性与步态速度较低、步幅较短、步幅较宽有关^[28]。

4、WMH 半暗带与 NAWM 的关系

NAWM 是常规 MRI 无异常表现的白质区域,包括受半暗带效应和 wallerian 型变性影响的白质、以及正常白质。“NAWM”较“WMH

半暗带”的含义更广泛，因此，两者不能混为一谈。

结论

WMH 半暗带是围绕 WMH 周围一定范围内存在早期、隐匿的白质微损伤。该区域的 MR 改变介于 WMH 与 NAWM 之间可演变为 WMH 或诱导其他缺血性损伤的白质，具有非线性多样演变、异质性、可能可逆等特点，与临床症状相关。此外，NAWM 的范围远较 WMH 半暗带的范围广泛，两者不可混为一谈。

探讨 WMH 半暗带的病理生理信息应该列入研究的重点。这将有利于正确理解 WMH 半暗带的概念，是我们理解各研究成果的必要过程，对我们理解白质损伤的病理生理学和设计治疗策略至关重要。

参考文献：

[1]耶尔凡·加尔肯.脑白质高信号相关的认知损伤及其进展的多模态影像学研究[D].浙江大学,2019.

[2]Munoz Maniega S, Chappell FM, Valdes Hernandez MC, et al. Integrity of normal-appearing white matter: influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease[J]. *Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37: 644–656. doi: 10.1177/0271678X16635657.

[3]Ferris JK, Greeley B, Vavasour IM, et al. In vivo myelin imaging and tissue microstructure in white matter hyperintensities and perilesional white matter. *Brain Commun*. 2022 Jun 6;4(3):fcac142. doi: 10.1093/braincomms/fcac142.

[4]Maillard P, Fletcher E, Harvey D, et al. White matter hyperintensity penumbra[J]. *Stroke*. 2011 Jul;42(7):1917–1922. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609768.

[5]van Leijssen EMC, Bergkamp MI, van Uden IWM, et al. Progression of White Matter Hyperintensities Preceded by Heterogeneous Decline of Microstructural Integrity[J]. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1386–1393. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020980.

[6]Kerkhofs D, Wong SM, Zhang E, et al. Baseline Blood-Brain Barrier Leakage and Longitudinal Microstructural Tissue Damage in the Periphery of White Matter Hyperintensities[J]. *Neurology*. 2021 Apr 27;96(17):e2192–e2200. doi: 10.1212/WNL.00000000000011783.

[7]Reginold W, Sam K, Poulblanc J, et al. Impact of white matter hyperintensities on surrounding white matter tracts[J]. *Neuroradiology*. 2018 Sep;69(9):933–944. doi: 10.1007/s00234-018-2053-x.

[8]Sam K, Crawley AP, Conklin J, et al. Development of White Matter Hyperintensity Is Preceded by Reduced Cerebrovascular Reactivity[J]. *Ann Neurol*. 2016 Aug;80(2):277–285. doi: 10.1002/ana.24712.

[9]Promjunyakul NO, Dodge HH, Lahna D, et al. Baseline NAWM structural integrity and CBF predict periventricular WMH expansion over time[J]. *Neurology* 2018; 90: e2119–e2126. doi: 10.1212/WNL.0000000000005684.

[10]van Leijssen EMC, van Uden IWM, Ghafoorian M, et al. Nonlinear temporal dynamics of cerebral small vessel disease: The RUN DMC study[J]. *Neurology*. 2017 Oct 10;89(15):1569–1577. doi: 10.1212/WNL.0000000000004490.

[11]张小雨. 脑白质病变半暗带对腔隙的影响[A]. 中国研究型医院学会介入神经病学专业委员会、中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组、江苏省卒中学会神经介入专业委员会、东部战区总医院（原南京总医院）、中国科学技术大学附属第一医院、南京大学神经病学研究所、Interventional Neurology 杂志. 中国介入神经病学大会 2019–第 15 届国际脑血管病高峰论坛论文汇编[C]. 中国研究型医院学会介入神经病学专业委员会、中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组、江苏省卒中学会神经介入专业委员会、东部战区总医院（原南京总医院）、中国科学技术大学附属第一医院、南京大学神经病学研究所、Interventional Neurology 杂志. 2019:2.

[12]De Groot M, Verhaaren B F, De Boer R, et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions[J]. *Stroke*. 2013, 44(4): 1037–1042. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.680223.

[13]吴小伟. 正常表现白质在评价 SVCI 发病机制及预测中的价值[D]. 上海交通大学, 2020.

[14]丁玲玲. 血管新生在脑血管病微出血、白质病变发生中的作用机制初探[D]. 北京协和医学院, 2019.

[15]Vogt NM, Hunt JFV, Ma Y, et al. Effects of simvastatin on white matter integrity in healthy middle-aged adults[J]. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Aug;8(8):1656–1667. doi: 10.1002/aen3.51421.

[16]Maniega SM, Valdes Hernandez MC, Clayden JD, et al. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain[J]. *Neurobiol Aging* 2015;36:909–918. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.048.

[17]Wardlaw JM, Valdes Hernandez MC, Munoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment[J]. *Am Heart Assoc* 2015;4:001140. doi: 10.1161/JAHA.114.001140.

[18]Jiaerken Y, Luo X, Yu X, et al. Microstructural and metabolic changes in the longitudinal progression of white matter hyperintensities. *Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(8):1613–1622. doi: 10.1177/0271678X18761438.

[19]Maillard P, Fletcher E, Lockhart SN, et al. White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain[J]. *Stroke*. 2014;45(6):1721–1726. doi: 10.1161/STROKEAHA.

[20]Promjunyakul NO, Lahna DL, Kaye JA, et al. Comparison of cerebral blood flow and structural penumbras in relation to white matter hyperintensities: A multi-modal magnetic resonance imaging study[J]. *Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Sep;36(9):1528–1536. doi: 10.1177/0271678X16651268.

[21]Nelson MD, Gonzales-Gomez I, Gilles FH. The search for human telencephalic ventriculofugal arteries[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12:215–222.

[22]Yage, Qiu, Ling, Yu, Xin, Ge, Yawen, et al. Loss of Integrity of Corpus Callosum White Matter Hyperintensity Penumbra Predicts Cognitive Decline in Patients With Subcortical Vascular Mild Cognitive Impairment[J]. *Frontiers in aging neuroscience*, 2021, 13:605900. doi: 10.3389/fnagi.2021.605900.

[23]Qiu Y, Yu L, Ge X, et al. Loss of Integrity of Corpus Callosum White Matter Hyperintensity Penumbra Predicts Cognitive Decline in Patients With Subcortical Vascular Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci*. 2021 Feb 18;13:605900. doi: 10.3389/fnagi.2021.605900.

[24]Wu X, Ge X, Du J, et al. Characterizing the Penumbras of White Matter Hyperintensities and Their Associations With Cognitive Function in Patients With Subcortical Vascular Mild Cognitive Impairment[J]. *Front Neurol*. 2019;10:348. doi: 10.3389/fneur.2019.00348.

[25]Schmidt R, Ropele S, Ferro J, et al. LADIS study group Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoariosis and disability in the elderly study[J]. *Stroke* 2010; 41:e402–e408. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.576629.

[26]Montero-Odasso M, Hachinski V. Preludes to brain failure: executive dysfunction and gait disturbances[J]. *Neurol Sci*. 2014;35:601–604. doi: 10.1007/s10072-013-1613-4.

[27]de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AG, et al. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease[J]. *Brain: a journal of neurology*. 2011, 134(Pt 1): 73–83. doi: 10.1093/brain/awq343.

[28]Cullen S, Montero-Odasso M, Bherer L, et al. Guidelines for Gait Assessments in the Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging (CCNA)[J]. *Can Geriatr J*. 2018;21:157–165.

作者简介：姓名：高德瑜（1992–02–23）性别：女籍贯：贵州省遵义市学历：本科学位：学士学位职称：住院医师（在读硕士）研究方向：脑小血管病

基金项目：多模态磁共振功能成像在脑小血管病的应用研究基金（编号：20377743D）