

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20161132

高血压患者豆纹动脉数量减少与局部脑代谢物变化的相关性

潘海宾¹, 李跃华², 李晓兵^{1*}, 魏小二², 汪璇²

1. 上海市第六人民医院南院奉贤区中心医院放射科, 上海 201400

2. 上海市第六人民医院放射科, 上海 200233

[摘要] **目的:**探讨高血压患者脑微小血管数量减少与局部脑代谢改变的关系。**方法:**将 50 例高血压患者和 50 例健康志愿者纳入本研究。所有研究对象均行三维时间飞跃法磁共振血管成像和磁共振波谱成像扫描, 对所有图像进行后处理后计算豆纹动脉数量和基底节区脑代谢物 NAA/Cr、Cho/Cr、MI/Cr 比值。**结果:**高血压组和健康志愿者组双侧豆纹动脉数量分别为 5.12 ± 0.98 、 6.10 ± 0.95 , 差异有统计学意义 ($P < 0.0001$)。高血压组患者 NAA/Cr 比值的降低与豆纹动脉数量减少具有一定相关性, 单侧豆纹动脉数量 ≤ 3 时, NAA/Cr 比值下降得更显著。**结论:**高血压患者豆纹动脉数量减少至一定范围可引起基底节区脑代谢物 NAA/Cr 比值的降低。

[关键词] 高血压病; 豆纹动脉; 脑代谢; NAA/Cr 比值**[中图分类号]** R 735.9 **[文献标志码]** A

Correlation between the reduction in lenticulostriate arteries caused by hypertension and changes in brain metabolism

PAN Hai-bin¹, LI Yue-hua², LI Xiao-bing^{1*}, WEI Xiao-er², WANG Xuan²

1. Department of Radiology, the Sixth People Hospital South Campus, Fengxian Central Hospital, Shanghai 201400, China

2. Department of Radiology, the Sixth People Hospital, Shanghai 200233, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the correlation between changes in brain metabolism and the reduction in small arteries in patients with hypertension. **Methods:** Fifty patients with hypertension and fifty volunteers without hypertension were enrolled. The two groups underwent 3T 3D time of flight MR angiography (MRA) and Single voxel proton MR spectroscopic (MRS). The numbers of lenticulostriate arteries (LSAs) and the ratios of N-acetylaspartate to creatine (NAA/Cr), myoinositol to creatine (MI/Cr), and choline to creatine (Cho/Cr) on the basal ganglia regions were calculated. **Results:** The average total number of LSA stems on both sides in patients with hypertension and volunteers without hypertension was 5.12 ± 0.98 and 6.10 ± 0.95 , respectively ($P < 0.0001$). The NAA/Cr ratio decreased according to a reduction in the number of LSAs in the hypertension group, which was significantly reduced when the number of LSAs was 3 or fewer. **Conclusions:** Hypertension can lead to a statistically significant reduction in NAA/Cr ratio on the basal ganglia regions when the number of LSAs decreases to a certain extent.

[Key Words] hypertension; lenticulostriate arteries; brain metabolism; NAA/Cr ratio

高血压是心脑血管疾病最主要的危险因素^[1], 能够引起脑微小血管结构重塑、血流动力学异常等^[2-3], 最终导致微血管阻力增加, 微脉管系统血流量减少, 脑微循环结构功能紊乱^[3]。Walker 等^[4]研究发现, 高血压患者基底节区脑代谢物 N-乙酰天冬氨酸 (N-acetyl-aspartate, NAA) 与肌酸 (creatine, Cr) 比值降低, 提示高血压可引起局部脑

代谢改变。我们的前期研究^[5-6]发现, 高血压患者豆纹动脉 (lenticulostriate artery, LSA) 数量较正常对照组明显减少。但高血压引起的脑微血管数目改变与局部脑代谢的相关性目前仍不明确。因此, 本研究在前期研究的基础上, 进一步采用磁共振血管成像 (MRA) 和磁共振波谱成像 (MRS), 探讨高血压患者豆纹动脉数量与局部脑代谢物比值变化的

[收稿日期] 2016-12-05**[接受日期]** 2017-04-15

[基金项目] 国家自然科学基金 (81471656), 上海市自然科学基金 (14ZR1432100), 上海市人才发展基金 (201555). Supported by National Natural Science Foundation of China (81471656), Shanghai Municipal Natural Science Foundation (14ZR1432100), and Shanghai Talent Development Fund (201555).

[作者简介] 潘海宾, 主治医师. E-mail: 999991613@sina.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-57423182, E-mail: ctisus@163.com

关系,以期进一步明确高血压引起的脑微循环病理生理学动态演变过程。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年5月至2015年4月在本院就诊并确诊为高血压的患者50例(男性25例,女性25例)作为高血压组,另选同期健康体检志愿者50例(男性25例,女性25例)作为正常对照组。所有入组者年龄21~55岁,高血压组平均(48.56±7.03)岁,正常对照组平均(47.63±7.81)岁。高血压诊断标准:收缩压(SBP)≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 Pa)和(或)舒张压(DBP)≥90 mmHg。所有入组者均无其他并发症(卒中、糖尿病、高血脂、心脏病、颅脑外伤、精神疾病、阿尔茨海默病和肿瘤病史等);MRI检查均未发现急性或亚急性梗死灶。本研究获得本院医学伦理委员会批准,所有入组者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 MRI检查和图像处理 采用飞利浦 Achieva 3.0T 超导磁共振仪扫描,头颅8通道线圈,患者仰卧位。所有入组者均于上午行MRI检查,检查前避免剧烈运动,休息5 min。扫描序列包括常规扫描序列(T₁WI、T₂W、FLAIR)、MRA和MRS。MRA成像采用三维时间飞跃法,扫描参数:TR/TE=35/7 ms,翻转角20°,FOV=250×190×108,层厚0.8 mm,层数180,矩阵732×1 024。所有MRA原始图像通过最大密度投影法(maximum intensity projection, MIP)重建血管图像。最后行MRS扫描,采用单体素激励回波采集序列(stimulated-echo acquisition mode, STEAM),TR/TE=1 500/20 ms,发射/接收增益调节、体素内匀场和水抑制扫描均由自动预扫描程序完成。感兴趣区定位于双侧基底节区,体素大小为15 mm×15 mm×15 mm,包括尾状核头部、豆状核和内囊。

所有原始图像传送至后处理站(EWS Philips Healthy),由2名高年资放射科医师(分别具有5年和8年工作经验)采用盲法对图像进行后处理分析,协商一致后评估:MRA重建图像上起源于大脑中动脉M1、M2段以及大脑前动脉A1段的豆纹动脉(LSA)数量;运用仪器自带软件对波谱进行相位校正和基线修正,计算感兴趣区主要脑代谢化合物谱峰相对强度比值(NAA/Cr、Cho/Cr和MI/Cr)。根据单侧LSA数量将高血压组和正常对照组再分别分为4个亚组,组2:单侧LSA总数为2;组3:单侧

LSA总数为3;组4:单侧LSA总数为4;组5:单侧LSA总数为5。

1.3 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行分析。连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量用百分比或频率表示。高血压组和正常对照组间的比较采用独立样本 t 检验和卡方检验;每组内4个亚组间的NAA/Cr、Cho/Cr和MI/Cr比较采用单因素方差分析,并采用Student-Newman-Keuls进一步组间比较;高血压组和正常对照组相同亚组间NAA/Cr值的比较采用独立样本 t 检验。观察者间一致性分析采用Kappa检验(Kappa值<0.4为一致性差,0.4~0.59为一致性中,0.6~0.75为一致性好,>0.75为一致性极高)。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 基线资料 2例健康志愿者存在T₂WI和FLAIR脑白质高信号灶,均无腔梗灶、微出血灶和颈内动脉闭塞;高血压组中,5例患者存在T₂WI和FLAIR脑白质高信号灶,1例患者存在腔梗灶,均未发现微出血灶和颈内动脉闭塞,两组间差异无统计学意义。高血压组和正常对照组两组的观察者间一致性均极高,Kappa值分别为0.91和0.88。高血压组和正常对照组血压分别为[(156.8±13.8)/(107.1±10.3) mmHg]、[(117.1±8.7)/(78.8±4.1) mmHg, $P<0.000 1$]。14例高血压患者存在吸烟史,11例健康志愿者存在吸烟史;高血压组体质指数为(24.2±2.0) kg/m²,正常对照组为(23.2±2.1) kg/m²。两组间吸烟史和体质指数差异均无统计学意义。

2.2 不同组间LSA数量的比较 高血压组双侧LSA总数为5.12±0.98,正常对照组为6.10±0.95,两组间差异有统计学意义($P<0.000 1$)。两组研究对象典型影像见图1。

2.3 相同组别不同亚组间脑代谢物比值的比较 2例健康志愿者的单侧LSA总数为5,高血压组患者单侧LSA总数均小于5,因此仅对组2~组4的脑代谢物比值进行统计学分析。结果(表1、表2)发现:在高血压患者中,LSA数量不同的亚组间NAA/Cr值差异有统计学意义($P<0.05$);高血压患者LSA数量不同各亚组间Cho/Cr值的差异无统计学意义。正常对照组不同亚组间NAA/Cr、Cho/Cr和MI/Cr比值差异均无统计学意义,但高血压组LAS≤3时,MI/Cr呈升高趋势。

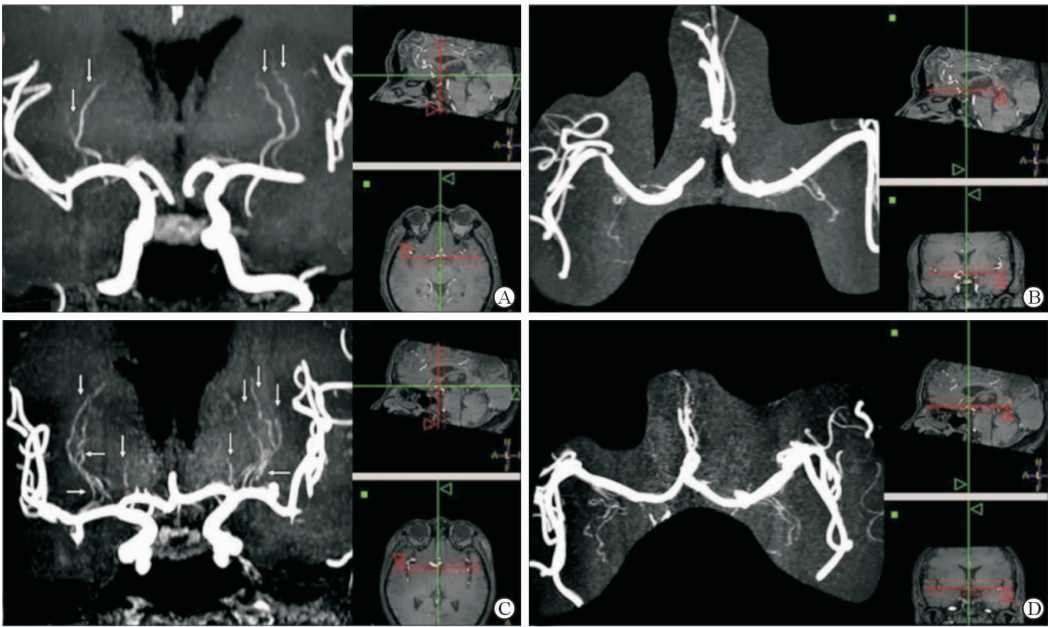


图1 高血压组及正常对照组典型 MRA 影像

A,B:男,45岁,血压158/98 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),高血压组患者冠状位(A)和轴位 MIP 图像(B),双侧豆纹动脉显示清晰(箭头),总数为4根;C,D:男性,49岁,血压118/76 mmHg,正常对照组冠状位(C)和轴位 MIP 图像(D),双侧豆纹动脉显示清晰(箭头),总数为9根

表1 高血压患者单侧不同 LSA 总数亚组间脑代谢物比值的比较

指 标	组 别				P_1	P_2	P_3
	2	3	4	5			
大脑半球 LSA 数量							
左侧	32	12	6	0			
右侧	27	14	9	0			
NAA/Cr 比值							
左侧	1.06±0.38	1.32±0.29	1.60±0.18	—	0.038	0.002	0.047
右侧	1.19±0.27	1.38±0.22	1.62±0.27	—	0.029	0.000	0.029
Cho/Cr 比值							
左侧	0.76±0.13	0.80±0.17	0.72±0.15	—	0.410	0.500	0.340
右侧	0.77±0.11	0.78±0.15	1.19±0.27	—	0.810	0.180	0.260
MI/Cr 比值							
左侧	0.71±0.21	0.77±0.25	0.52±0.16	—	0.430	0.432	0.042
右侧	0.70±0.23	0.77±0.20	0.50±0.21	—	0.340	0.027	0.005

P_1 :组2与组3比较; P_2 :组2与组4比较; P_3 :组3与组4比较

表2 健康志愿者单侧不同 LSA 总数亚组间脑代谢物比值的比较

指 标	组 别				P_1	P_2	P_3
	2	3	4	5			
左右大脑半球							
左侧	10	31	7	2			
右侧	10	28	10	2			
NAA/Cr 比值							
左侧	1.42±0.37	1.53±0.30	1.61±0.24	1.59±0.21	0.035	0.250	0.520
右侧	1.44±0.28	1.55±0.28	1.57±0.21	1.63±0.23	0.290	0.260	0.840
Cho/Cr 比值							
左侧	0.76±0.13	0.80±0.17	0.72±0.15	0.81±0.20	0.840	0.410	0.380
右侧	0.75±0.10	0.77±0.11	0.74±0.13	0.76±0.18	0.620	0.850	0.480
MI/Cr 比值							
左侧	0.77±0.14	0.76±0.13	0.71±0.15	0.68±0.17	0.700	0.420	0.047
右侧	0.72±0.21	0.70±0.20	0.68±0.20	0.66±0.19	0.790	0.670	0.790

P_1 :组2与组3比较; P_2 :组2与组4比较; P_3 :组3与组4比较

2.4 不同组别相同亚组间 NAA/Cr 值的比较 结果(图 2)表明:左侧 LSA 总数为 2、3 时,高血压组和正常对照组 NAA/Cr 值差异有统计学意义($P<0.05$);右侧 LSA 总数为 2 时,高血压组和正常对照

组间 NAA/Cr 值也有统计学意义($P<0.05$)。结果表明,高血压患者局部脑代谢物 NAA/Cr 值的降低与单侧 LSA 数量的减少存在一定相关性,且当单侧 LSA 数量 ≤ 3 时 NAA/Cr 值降低得更为显著。

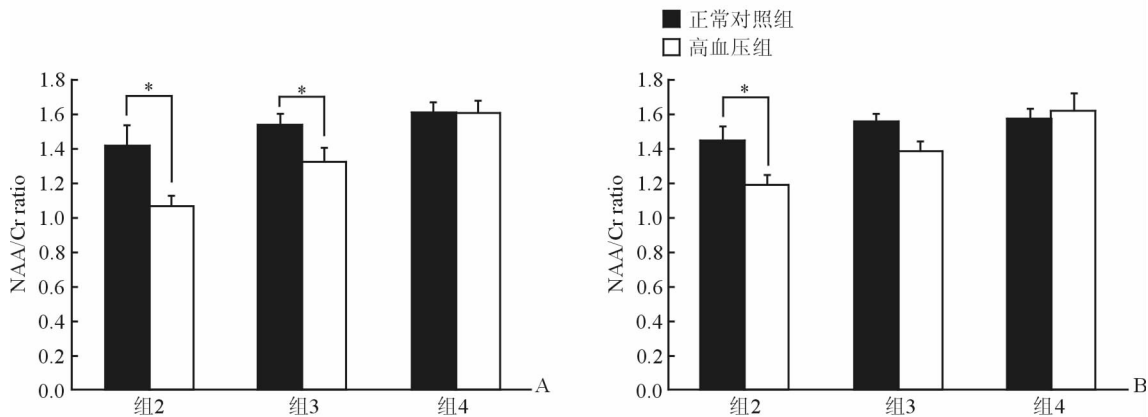


图 2 高血压组患者和正常对照组相同亚组间 NAA/Cr 值的比较

A:左侧大脑半球;B:右侧大脑半球. * $P<0.05$

3 讨论

MRA 对直径小于 0.3 mm 微小血管的显示仍较为困难^[7]。但我们的前期研究^[5]结果表明,MRA 能够清晰显示脑微小动脉,且高血压患者 LSA 数量较健康志愿者明显减少,提示高血压与豆纹动脉之间存在一定相关性,但需要进一步证实。本研究中高血压患者单侧 LSA 总数 ≤ 3 时,其 NAA/Cr 比值明显减低,但单侧 LSA 总数 >4 时,高血压患者与健康志愿者间 NAA/Cr 比值差异无统计学意义。此结果可能与脑血管自身调节能力有关。正常情况下,脑血管自身调节能够使局部脑血流量维持在一定范围之内^[8]。在高血压早期,脑血管自身调节能力能够将血压调节在正常范围之内,血压升高不足以引起脑微小血管功能性破坏^[9]。因此,本研究中单侧 LSA 总数 >4 的高血压患者的 NAA/Cr 值与正常对照组差异无统计学意义,表明尽管高血压患者血压升高,但微血管结构功能未发生破坏,局部脑代谢物水平正常。但脑血管自动调节具有有限度,即自动调节的上限和下限。当患者长期处于高血压状态时,脑血管自身调节的下限及最低耐受压上移从而维持较高的动脉灌注压^[1]。长期高血压还可引起微血管管壁硬化、增厚,管腔狭窄,血管阻力增加,脑血管自身调节的上限下移^[10],最终导致脑血管自动调节机制紊乱^[11]。本研究中高血压患者单侧 LSA 总数 ≤ 3 时提示微血管稀疏,脑循环灌注量下降,微循环微血管结构破坏,局部脑代谢物水

平改变。

健康志愿者不同 LSA 总数亚组间 NAA/Cr 值的差异无统计学意义。但高血压患者单侧 LSA 总数为 4 时,其 NAA/Cr 值轻度降低,LSA 总数 ≤ 3 时,NAA/Cr 比值显著降低。高血压早期,尽管微血管痉挛、数量减少,微循环血流仍能满足基底节区域的血液供应,以保持神经元结构和功能完整。随着高血压持续存在,微血管管壁结构破坏加剧,微循环代谢紊乱,神经元结构受损,表现为 NAA/Cr 值降低。研究^[12]表明,Cr 水平与神经元坏死后胶质细胞反应性增生具有一定相关性。本研究中高血压患者 LSA 数量 ≤ 3 时,MI/Cr 比值呈升高趋势,但正常对照组与高血压组 LSA 数量相同亚组间 MI/Cr 值的比较差异无统计学意义。高血压微血管病变 Cr 水平变化的病理生理学具体机制目前仍不清楚,有待于进一步研究阐述。

本研究将感兴趣区定位于基底节区,通过量化局部脑代谢物比值和 LSA 数量无创监测了高血压脑微循环的改变,其理论依据如下:(1)基底节区血液供应主要来源于 LSA,少量来源于侧支循环;(2)LSA 是脑微小血管重要组成部分,易变性较小^[13];(3)基底节区位于大脑半球深部,局部脑代谢物水平相对稳定^[14]。值得注意的是,既往文献表明局部脑代谢物水平具有年龄和区域差异。正常衰老过程中,年龄大于 55 岁,轴索逐渐减少,NAA/Cr 比值也随之减低^[15],因此本研究选择年龄小于 55 岁的患者。

本研究仍存在一些不足:(1)本研究样本量较小,且缺乏病理标本对照,高血压引起的脑局部微循环变化仍有待于动物实验进一步研究证实,并进一步大样本量研究高血压与豆纹动脉之间的关系;(2)本研究采用单体素、短 TR 的 MRS 成像,尽管所得图像质量较高,但感兴趣区的脑代谢物比值计算采用半定量法,其结果可能存在一定偏倚;(3)没有进一步探讨高血压分级与脑代谢物浓度的关系;(4)缺乏长期随访资料,高血压脑微血管病变病程通常较长,LSA 数量与局部脑代谢物比值的变化需要更长期的动态随访监测。

综上所述,高血压患者基底节区脑代谢物 NAA/Cr 值的减低与 LSA 数量减少具有一定相关性,LSA 数量 ≤ 3 时,NAA/Cr 值的降低更为显著。本研究有助于进一步了解高血压的病理生理学机制,为高血压引起的脑微循环变化提供影像学依据。

参考文献

[1] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011,19(8):701-708.

[2] INTENGAN H D, SCHIFFRIN E L. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants[J]. Hypertension, 2000,36(3):312-318.

[3] SERNÉ E H, DE JONGH R T, ERINGA E C, et al. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome[J]. Hypertension, 2007,50(1): 204-211.

[4] WALKER P M, BEN SALEM D, GIROUD M, et al. Is NAA reduction in normal contralateral cerebral tissue in stroke patients dependent on underlying risk factors? [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006,77(5):596-600.

[5] CHEN Y C, LI M H, LI Y H, et al. Analysis of correlation between the number of lenticulostriate arteries and hypertension based on high-resolution MR angiography

findings[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32 (10): 1899-1903.

- [6] 朱 萍,李跃华,李晓兵,等. 轻度创伤性脑损伤后磁敏感加权成像脑内微出血与外伤后抑郁发生的相关性[J]. 中国临床医学, 2017,24(1): 31-36.
- [7] LADD M E. High-field-strength magnetic resonance: potential and limits[J]. Top Magn Reson Imaging, 2007,18 (2):139-152.
- [8] LEE J K, BRADY K M, MYTAR J O, et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation in a swine model of pediatric cardiac arrest and hypothermia[J]. Crit Care Med, 2011,39(10):2337-2345.
- [9] CALCINAGHI N, WYSS M T, JOLIVET R, et al. Multimodal imaging in rats reveals impaired neurovascular coupling in sustained hypertension[J]. Stroke, 2013,44(7): 1957-1964.
- [10] LIU J, ZHU Y S, HILL C, et al. Cerebral autoregulation of blood velocity and volumetric flow during steady-state changes in arterial pressure[J]. Hypertension, 2013,62(5): 973-979.
- [11] ZHANG R, WITKOWSKI S, FU Q, et al. Cerebral hemodynamics after short- and long-term reduction in blood pressure in mild and moderate hypertension [J]. Hypertension, 2007,49(5): 1149-1155.
- [12] CATANI M, MECOCCHI P, TARDUCCI R, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy reveals similar white matter biochemical changes in patients with chronic hypertension and early Alzheimer's disease[J]. J Am Geriatr Soc, 2002,50 (10):1707-1710.
- [13] ARBOIX A, MARTÍ-VILALTA J L. Lacunar stroke [J]. Expert Rev Neurother, 2009,9(2): 179- 196.
- [14] LIM C C. Magnetic resonance imaging findings in bilateral basal ganglia lesions[J]. Ann Acad Med Singapore, 2009,38 (9):795-798.
- [15] NARESSI A, COUTURIER C, DEVOS J M, et al. Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package[J]. MAGMA, 2001,12(2-3):141-152.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军