

◆ 中枢神经影像学

Correlation between permeability of blood-brain barrier and total MRI burden in patients with cerebral small vessel disease

LI Man¹, LI Yue², GAO Shuai¹, LIU Mingxi¹, ZHOU Yang¹,
ZUO Long¹, HU Wenli², JIANG Tao^{1*}

(1. Department of Radiology, 2. Department of Neurology, Beijing Chao-Yang Hospital,
Capital Medical University, Beijing 100020, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between permeability of blood-brain barrier (BBB) and total MRI cerebral small vessel disease (CSVD) burden with dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI). **Methods** A total of 104 patients were evaluated using 5 points CSVD imaging burden scale, including lacunes, white matter hyperintensities (WMH), cerebral microbleeds (CMB), enlarged perivascular spaces (EPVS) and brain atrophy (BA). The patients were then divided into 6 groups according to the result of total CSVD burden score (0-5), i. e. CSVD0 group, 1 group, 2 group, 3 group, 4 group and CSVD5 group. DCE-MRI were performed, and Patlak pharmacokinetic model was used to quantify BBB permeability in WMH, normal-appearing white matter (NAWM), cortical gray matter (CGM) and deep gray matter (DGM). **Results** Finally 99 patients were included. After adjusting for age, gender and vascular risk factors, the total imaging burden of CSVD was positively correlated with leakage rate (K_{trans}) and area under the curve (AUC) in 4 regions of NAWM, WMH, CGM and DGM (all $P < 0.05$). In NAWM, CGM and DGM regions, the total imaging burden of CSVD was negatively correlated with fractional blood plasma volume (V_p) (all $P < 0.05$). **Conclusion** Increased BBB permeability associated with total MRI CSVD burden, suggesting that damaged BBB may be a crucial contributor to the pathogenesis of CSVD.

[Keywords] cerebral small vessel diseases; blood-brain barrier; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.09.007

脑小血管疾病血脑屏障通透性与 MRI 总负担的相关性

李 曼¹, 李 悦², 高 帅¹, 刘明熙¹, 周 洋¹, 左 龙¹, 胡文立², 蒋 涛^{1*}

(1. 首都医科大学附属北京朝阳医院放射科, 2. 神经内科, 北京 100020)

[摘要] **目的** 通过动态增强 MRI(DCE-MRI)探讨血脑屏障(BBB)通透性与脑小血管疾病(CSVD)MRI 总负担之间的关系。**方法** 对 104 例患者以 5 分制 CSVD 影像学总负担评分表进行评价,包括腔隙性梗死(lacunes)、脑白质高信号(WMH)、脑微出血(CMB)、血管周围间隙扩大(EPVS)和脑萎缩(BA),并根据得分 0~5 分为 CSVD0 组(0 分)~CSVD5 组(5 分)共 6 组。对各组均行 DCE-MRI,并以 Patlak 双室药代动力学模型测量 WMH、常规 MRI 表现正常的脑白质区(NAWM)、皮层灰质区(CGM)以及深部灰质区(DGM)BBB 通透性。**结果** 最终纳入 99 名,校正年龄、性别和血管危险因素后,NAWM、WMH、CGM 及 DGM 4 个区域的 CSVD 影像学总负担与渗漏速率(K_{trans})和曲线下面积(AUC)均呈显

[第一作者] 李曼(1985—),女,河北保定人,博士,医师。研究方向:骨关节及神经系统影像学。E-mail: pkumanli@163.com

[通信作者] 蒋涛,首都医科大学附属北京朝阳医院放射科,100020。E-mail: jiangtao@bjcyh.com

[收稿日期] 2019-10-24 **[修回日期]** 2020-05-12

著正相关(P 均 <0.05);NAWM、CGM及DGM区域CSVD影像学总负担与局部脑血浆容量(V_p)呈显著负相关($P<0.05$)。结论 CSVD患者BBB通透性增高与其MRI所示总CSVD负担相关;BBB受损可能是CSVD病理生理过程的关键因素之一。

[关键词] 脑小血管疾病;血脑屏障;磁共振成像

[中图分类号] R743;R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2020)09-1303-06

脑小血管疾病(cerebral small vessel disease, CSVD)包括腔隙性梗死(lacunae)、脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)、血管周围间隙扩大(enlarged perivascular spaces, EPVS)及脑萎缩(brain atrophy, BA)5种影像学表现^[1]。CSVD发病机制尚不明确,既往研究^[2]普遍认为血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)内皮功能障碍在CSVD早期发生发展中起关键作用。动态增强MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)可根据药代动力学模型进行运算,得出反映局部组织微血管通透性的定量参数,是定量评价CSVD及其他低渗漏病变BBB通透性的首选检查方法^[3]。此前有研究^[4]应用DCE-MRI发现WMH、腔隙性卒中患者BBB通透性增加,但只局限于CSVD单种影像学表现与BBB通透性间的关系,未将CSVD影像学表现视为一个整体。本研究拟通过对CSVD患者进行颅脑DCE-MRI扫描并定量分析,探讨CSVD总负担与BBB通透性之间的关系,以期对CSVD发病机制提供影像学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年4月—2017年6月104例就诊于首都医科大学附属北京朝阳医院患者,行颅脑常规MR及DCE-MR检查。排除标准:①有症状性脑卒中病史,或症状性颈动脉狭窄 $\geq 50\%$ 、冠心病等;②阿尔茨海默病、癫痫、退行性神经疾病及多发性硬化等;③外伤、肿瘤、感染等;④MR检查及对比剂禁忌证,或拒绝接受MR检查;⑤滥用药物及酒精,精神障碍(如抑郁症或精神分裂症等)。采用2013年国际血管改变神经影像学标准报告小组(standards for report in vascular changes on neuroimaging, STRIVE)CSVD影像学诊断标准进行CSVD总负担评分^[5],根据评分结果(0~5分)分为CSVD0组(0分)~CSVD5组(5分)共6组。本研究经院伦理委员会批准,检查前患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 MRI扫描参数 采用Siemens Prisma 3.0T MR扫描仪,64通道头部线圈,先行常规轴位及矢状

位T1W、轴位T2W、液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)、DWI及矢状位T1W序列扫描,参数:T1W(TR 2 000 ms, TE 9 ms)、T2W(TR 5 000 ms, TE 94 ms)、FLAIR(TR 9 000 ms, TE 81 ms)、DWI(TR 4 000 ms, TE 86 ms),FOV为230 mm $\times$ 230 mm,层厚5 mm,矢状位T1W(TR 2 000 ms, TE 9 ms, FOV 230 mm $\times$ 230 mm,层厚3 mm)。采用容积内插屏气检查(volumetric interpolated breath-hold examination, VIBE)技术,先采集2个T1-mapping序列(FA 3°、15°)图像,然后行DCE-MRI:TR 5.08 ms, TE 1.8 ms, FA 15°, FOV 230 mm $\times$ 230 mm,分辨率1.2 mm $\times$ 1.2 mm $\times$ 3.0 mm,采集时相为60个,于第5个时相开始经肘静脉置管团注Gd-DTPA 0.1 mmol/kg 体质量,注射流速2.5 ml/s,随后用10 ml生理盐水冲洗,总采集时间6 min 31 s。

1.2.2 图像处理及分析 采用Nordic ICE软件进行图像后处理。应用Patlak模型^[6]勾画上矢状窦^[7],获得动脉输入函数(arterial input function, AIF)时间-强度曲线,行图像运动及时间、空间校正及平滑,自动生成DCE-MRI各项定量参数伪彩图(图1)。由1名具有8年工作经验的放射科主治医师手动勾画WMH、常规MRI表现正常的脑白质区(normal-appearing white matter, NAWM)、皮层灰质区(cortical gray matter, CGM)及深部灰质区(deep gray matter, DGM)4个区域的ROI(5 mm²),获得相应区域渗漏速率(K_{trans})、渗漏曲线下面积(area under the curve, AUC)及局部脑血浆容量(fractional blood plasma volumes, V_p),测量CGM及WMH时避开脑脊液;各参数均测量4次,取平均值作为结果。

1.2.3 统计学分析 采用SPSS 21.0统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示正态分布计量资料,采用单因素方差分析进行比较,继而以SNK多重比较检验确定两两间差异。对连续变量非正态分布数据采用中位数(上下四分位数)表示,用Kruskal-Wallis检验进行比较。计数资料以例数(百分比)表示,行 χ^2 检验或Fisher精确概率法进行比较。采用Spearman相关分析观察NAWM、

WMH、CGM 及 DGM 的 K_{trans} 、 V_p 、AUC 与 CSVD 总负担的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 行单因素回归分析, 并以多因素线性回归分析校正年龄、性别和血管危险因素。

2 结果

2.1 一般资料 最终纳入 99 例, 男 49 例, 女 50 例, 年龄 49~90 岁, 平均 (70.3 ± 9.1) 岁。CSVD0 组 23 例, CSVD1 组 25 例, CSVD2 组 17 例, CSVD3 组 14 例, CSVD4 组 12 例, CSVD5 组 8 例, 组间性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 年龄差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟及体质指数 (body mass index, BMI) 等差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

2.2 BBB 通透性与 CSVD 总负担的关系 各组 NAWM、WMH、CGM 及 DGM 4 个区域 K_{trans} 及 AUC 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), NAWM 与 DGM V_p 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 余差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。各区域 CSVD 总负担较高者具有较大的 K_{trans} 和 AUC, NAWM 及 DGM 区域的 V_p 随患者 CSVD 总负担增高而降低。见表 2。

2.3 相关性分析 分别以 K_{trans} 、AUC 和 V_p 为因变量, 以 CSVD 总负担评分为自变量进行单因素线性回归分

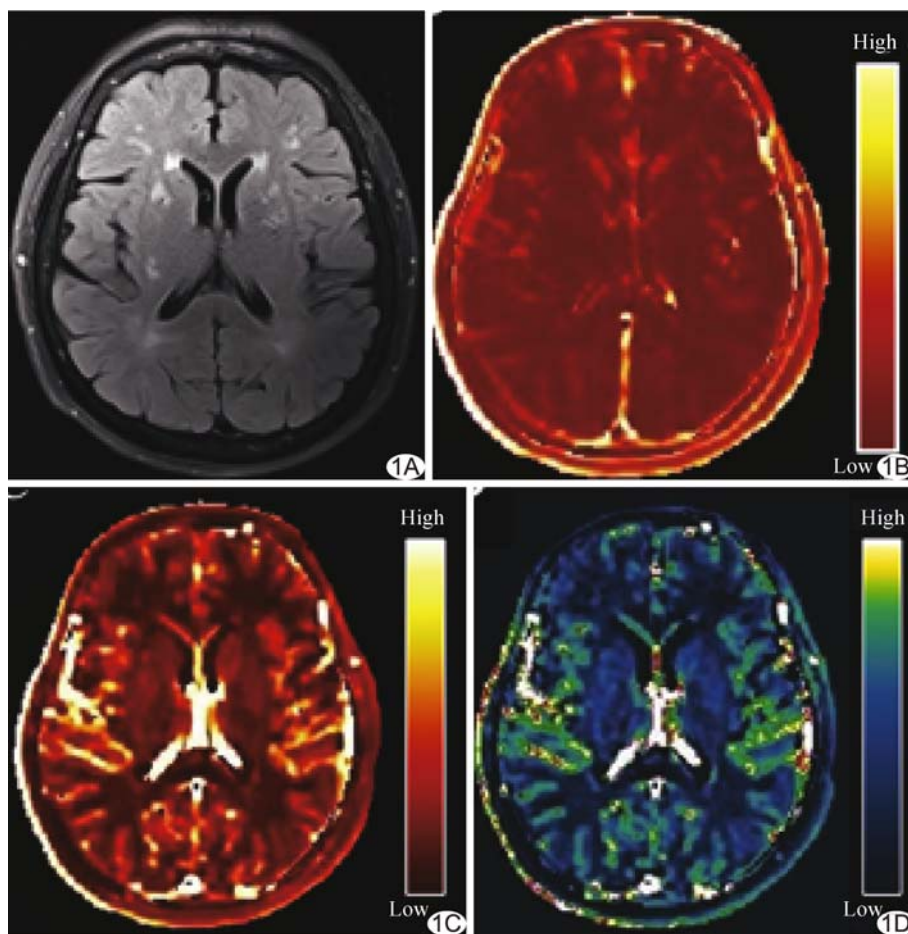


图 1 患者女, 77 岁 A. FLAIR 序列图像; B~D. 经 Patlak 模型处理后获得的相应层面 K_{trans} (B)、AUC (C)、 V_p (D) 伪彩图

析; 再以 K_{trans} 、AUC 和 V_p 分别为因变量, 以年龄、性别及血管危险因素、CSVD 总负担为自变量进行多因素线性回归分析。NAWM、WMH、CGM 及 DGM 4 个区域的 K_{trans} 、AUC 与 CSVD 总负担呈正相关 (P 均 < 0.05), NAWM、CGM 及 DGM 3 个区域的 V_p 与 CSVD 总负担呈负相关 (P 均 < 0.05)。见表 3。

表 1 各组基线资料及临床特征比较

组别	男/女(例)	年龄(岁)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	高脂血症 [例(%)]	吸烟史 [例(%)]	BMI (kg/m ²)
全部患者 (n=99)	49/50	70.3±9.1	65(65.66)	19(19.19)	52(52.53)	27(27.27)	25.79±3.14
CSVD0 组 (n=23)	12/11	65.4±8.7	12(52.17)	2(8.70)	10(43.48)	6(26.09)	25.60±2.39*
CSVD1 组 (n=25)	11/14	68.7±6.5*	15(60.00)	4(16.00)	16(64.00)	5(20.00)	26.07±4.30
CSVD2 组 (n=17)	5/12	75.0±7.9*#	13(76.47)	2(11.76)	8(47.06)	5(29.41)	26.13±2.75
CSVD3 组 (n=14)	7/7	71.6±9.7*	11(78.57)	4(28.57)	7(50.00)	4(28.57)	25.52±2.28
CSVD4 组 (n=12)	7/5	73.3±11.1*	10(83.33)	4(33.33)	8(66.67)	3(25.00)	26.24±3.84
CSVD5 组 (n=8)	7/1	73.3±9.5*	4(50.00)	3(37.50)	3(37.50)	4(50.00)	24.54±1.86
χ^2/F 值	8.028	3.264	6.592	6.408	3.961	2.820	0.407
P 值	0.155	0.009	0.253	0.269	0.555	0.728	0.843

注: * : 与 CSVD0 组比较 $P < 0.05$; # : 与 CSVD1 组比较 $P < 0.05$

表 2 各组不同区域 K_{trans} 值、AUC 值及 V_p 值比较

组别	NAWM		
	$K_{trans} (\times 10^{-4}/\text{min})$	AUC	$V_p (\times 10^{-2})$
CSVD0 组 ($n=23$)	0.22(0.07, 0.34)	3.35 ± 1.15	6.88 ± 2.90
CSVD1 组 ($n=25$)	0.14(0.07, 0.29)	3.42 ± 0.89	6.44 ± 2.28
CSVD2 组 ($n=17$)	0.30(0.22, 0.40)	$4.46 \pm 0.93^{* \#}$	5.60 ± 2.11
CSVD3 组 ($n=14$)	0.25(0.18, 0.50) $^{* \#}$	$4.24 \pm 1.32^{* \#}$	$4.25 \pm 2.11^{* \#}$
CSVD4 组 ($n=12$)	0.41(0.35, 0.55) $^{* \#}$	$4.59 \pm 1.37^{* \#}$	$4.50 \pm 1.84^{* \#}$
CSVD5 组 ($n=8$)	0.47(0.36, 0.55) $^{* \#}$	$5.13 \pm 1.66^{* \#}$	5.61 ± 1.98
F 值	5.124	5.518	3.402
P 值	<0.001	<0.001	0.007
组别	WMH		
	$K_{trans} (\times 10^{-4}/\text{min})$	AUC	$V_p (\times 10^{-2})$
CSVD0 组 ($n=23$)	0.29(0.12, 0.44)	4.04 ± 1.42	$8.30(5.40, 10.95)$
CSVD1 组 ($n=25$)	0.26(0.13, 0.51)	4.07 ± 1.15	$8.50(5.60, 15.00)$
CSVD2 组 ($n=17$)	0.51(0.38, 0.81) *	$5.84 \pm 1.86^{* \#}$	$10.55(6.33, 12.30)$
CSVD3 组 ($n=14$)	0.50(0.34, 0.98) $^{* \#}$	$6.27 \pm 1.93^{* \#}$	$7.22(3.90, 12.90)$
CSVD4 组 ($n=12$)	0.59(0.48, 0.83) $^{* \#}$	$6.37 \pm 1.76^{* \#}$	$6.95(3.75, 10.45)^{\#}$
CSVD5 组 ($n=8$)	0.80(0.55, 1.14) $^{* \# \blacktriangle}$	$7.19 \pm 1.88^{* \#}$	$6.89(5.00, 8.30)^{\#}$
F 值	6.218	10.468	1.010
P 值	<0.001	<0.001	0.417
组别	CGM		
	$K_{trans} (\times 10^{-4}/\text{min})$	AUC	$V_p (\times 10^{-2})$
CSVD0 组 ($n=23$)	0.98(0.78, 1.27)	15.05 ± 6.73	$22.20(19.20, 29.17)$
CSVD1 组 ($n=25$)	0.89(0.57, 1.10)	15.06 ± 4.63	$24.80(19.50, 34.30)$
CSVD2 组 ($n=17$)	1.23(0.78, 1.93) $^{\#}$	17.83 ± 4.82	$26.80(21.10, 32.10)$
CSVD3 组 ($n=14$)	1.44(1.01, 2.19) $^{* \#}$	$19.09 \pm 4.46^{* \#}$	$17.45(13.10, 25.60)$
CSVD4 组 ($n=12$)	1.64(1.21, 2.45) $^{* \#}$	18.38 ± 4.84	$15.35(13.00, 25.00)^{\# \blacktriangle}$
CSVD5 组 ($n=8$)	1.82(1.30, 2.41) $^{* \#}$	$20.48 \pm 6.38^{* \#}$	$20.50(15.25, 24.46)^{\# \blacktriangle}$
F 值	6.547	2.591	2.300
P 值	<0.001	0.031	0.051
组别	DGM		
	$K_{trans} (\times 10^{-4}/\text{min})$	AUC	$V_p (\times 10^{-2})$
CSVD0 组 ($n=23$)	0.56(0.21, 0.74)	9.57 ± 3.38	$16.20(14.85, 18.99)$
CSVD1 组 ($n=25$)	0.51(0.36, 0.68)	9.92 ± 2.66	$17.80(14.50, 22.50)$
CSVD2 组 ($n=17$)	0.72(0.59, 1.05) $^{* \#}$	$11.36 \pm 1.73^{*}$	$17.10(12.90, 21.15)$
CSVD3 组 ($n=14$)	0.84(0.52, 1.07) $^{* \#}$	11.30 ± 2.23	$13.69(10.00, 18.90)^{\#}$
CSVD4 组 ($n=12$)	0.96(0.84, 1.58) $^{* \#}$	$12.46 \pm 3.04^{* \#}$	$11.95(7.20, 18.55)^{\#}$
CSVD5 组 ($n=8$)	1.11(0.95, 1.72) $^{* \#}$	$12.01 \pm 2.13^{*}$	$13.95(10.00, 15.50)^{\#}$
F 值	7.052	3.003	2.465
P 值	<0.001	0.015	0.038

注: * : 与 CSVD0 组比较 $P < 0.05$; # : 与 CSVD1 组比较 $P < 0.05$; $\blacktriangle$: 与 CSVD2 组比较 $P < 0.05$

3 讨论

本研究结果显示,NAWM、WMH、CGM 和 DGM 4 个区域 CSVD 总负担与 K_{trans} 、AUC 呈正相关,即随着 CSVD 总负担评分增高,BBB 通透性增加;在 NAWM、CGM 和 DGM 3 个区域,CSVD 总负担增加而 V_p 降低。既往研究^[4,8-9]显示 CSVD 患者 BBB 通透性增加,但多仅关注腔隙性脑卒中、WMH 及 EPV 等单个 CSVD 影像学表现与 BBB 通透性的关系。CSVD

常同时存在多种影像学表现,CSVD 总负担可能较单一表现更适合用于评价。本组 CSVD 患者 NAWM、WMH、CGM 和 DGM 4 个区域的 BBB 通透性增加,且与疾病严重程度相关。既往研究^[4]对首发腔隙性脑卒中的 CSVD 患者和轻度血管性认知功能障碍患者进行 DCE-MRI 观察,发现 NAWM、WMH 和 CGM 3 个区域 V_p 明显高于对照组,但组间 NAWM、WMH、CGM、DGM 4 个区域的 K_{trans} 差别无统计学意义;本研究结果与之存在不同,原因可能在于观察对象不同:本研究排除了症状性脑卒中患者,以防止症状性脑卒中对实验结果的影响。本研究团队此前曾观察脑小血管病的 BBB 通透性^[10],其中 CSVD 总负担仅包括腔隙、WMH、CMB 及 EPVS 等,未包括脑萎缩,而脑萎缩也是 CSVD 的重要影像学表现之一^[1],故本研究加以进一步完善。

CSVD 与 BBB 通透性改变的病理生理机制尚未完全清楚^[5]。有学者^[11]应用脑卒中易感型自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive stroke-prone rats, SHRSP)进行一系列实验,推测 BBB 破坏可能是 CSVD 的主要病理始动因素。BBB 是脑组织与血液间的结构及生理屏障,由毛细血管内皮细胞、基底膜、星形胶质细胞、周细胞和神经元组成^[12],内皮细胞是 BBB 的主要结构,具有连续的细胞间紧密连接、极低的胞吞作用和开窗孔。紧密连接是维持 BBB 的最主要结构^[13],可防止血管内物质渗漏到脑实质内,其功能破坏会导致血浆内容物外渗,进而改变细胞极性,影响细胞转运机制^[12,14],引发炎症反应和氧化应激,进而引起脑内小血管壁玻璃样变性、血管周围水肿和神经毒性损伤,导致神经纤维密度下降,髓鞘脱失,少突胶质细胞轴突损伤,星形胶

表 3 不同区域 K_{trans} 、AUC 及 V_p 与 CSVD 总负担间相关及回归分析结果

参数	Spearman 相关分析		单因素回归分析		多因素回归分析	
	r 值	P 值	β 值	P 值	β 值	P 值
NAWM						
K_{trans}	0.438	<0.001	0.066	<0.001	0.192	<0.001
AUC	0.444	<0.001	0.356	<0.001	0.356	<0.001
V_p	-0.275	0.006	-0.493	0.001	-0.493	0.001
WMH						
K_{trans}	0.491	<0.001	0.124	<0.001	0.154	<0.001
AUC	0.583	<0.001	0.690	<0.001	0.731	<0.001
V_p	-0.135	0.183	-0.103	0.306	-0.103	0.306
CGM						
K_{trans}	0.449	<0.001	0.225	<0.001	0.225	<0.001
AUC	0.378	<0.001	1.133	0.001	1.428	<0.001
V_p	-0.282	0.005	-1.644	0.007	-1.518	0.012
DGM						
K_{trans}	0.505	<0.001	0.157	<0.001	0.157	<0.001
AUC	0.351	<0.001	0.616	0.001	0.568	0.003
V_p	-0.249	0.013	-1.322	0.002	-1.322	0.002

质细胞增生、肿胀,神经突起瓦解,小神经胶质细胞激活^[15],致 CSVD 出现多种影像学表现。

本研究发现 CSVD 患者 NAWM、CGM 和 DGM 3 个区域 V_p 减低,且随 CSVD 总负担增加逐渐减低。既往研究^[16]发现 CSVD 患者 WMH 和 NAWM 区域脑血流量减低,其原因一方面可能是脑组织容积减小、总体耗氧量及代谢率减低、局部血流灌注代偿性减少^[17],另一方面则是神经血管单位内的各种细胞,包括星形胶质细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞和周细胞,在组织灌注和血流动力学反应中起作用,CSVD 患者一氧化氮合酶受损,内皮细胞功能破坏,引起血管平滑肌细胞松弛及平滑肌细胞减少,导致灌注压下降,且其毛细血管丢失及功能异常也可导致局部脑血流灌注减低^[18]。

本研究的局限性:为单中心横断面研究,观察对象非属社区随机抽样人群,糖尿病、高血压等基础病的患病率较高,CSVD 总负担评分可能高于社区人群;手动测量 DCE-MRI 参数,测量 4 次取平均值可在一定程度上减小误差;无法确定 BBB 通透性改变与 CSVD 总负担间的确切因果关系以及 BBB 通透性对 CSVD 的发展是否存在影响。

综上所述,CSVD 患者全脑 BBB 通透性增高与其 CSVD 总负担相关;BBB 受损可能是 CSVD 病理生理过程的关键因素之一。

[参考文献]

[1] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESELS G J, 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.

[2] HAINSWORTH A H, OOMMEN A T, BRIDGES L R. Endothelial cells and human cerebral small vessel disease[J]. Brain Pathol, 2015, 25 (1):44-50.

[3] van de HAAR H J, BURGMANS S, JANSEN J F, et al. Blood-brain barrier leakage in patients with early Alzheimer disease [J]. Radiology, 2016,281(2):527-535.

[4] ZHANG C E, WONG S M, van de HAAR H J, et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2017,88(5): 426-432.

[5] HEYE A K, THRIPPLETON M J, ARMITAGE P A, et al. Tracer kinetic modelling for DCE-MRI quantification of subtle blood-brain barrier permeability[J]. Neuroimage, 2016,125:446-455.

[6] LAVINI C, VERHOEFF J J. Reproducibility of the gadolinium concentration measurements and of the fitting parameters of the vascular input function in the superior sagittal sinus in a patient population[J]. Magn Reson Imaging, 2010,28(10):1420-1430.

[7] TOPAKIAN R, BARRICK T R, HOWE F A, et al. Blood-brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leucoaraiosis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010,81(2):192-197.

[8] LI Y, LI M, ZHANG X, et al. Higher blood-brain barrier permeability is associated with higher white matter hyperintensities burden[J]. J Neurol, 2017,264(7):1474-1481.

[9] 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.

[10] SCHREIBER S, BUECHE C Z, GARZ C, et al. Blood brain barrier breakdown as the starting point of cerebral small vessel disease? - New insights from a rat model[J]. Exp Transl Stroke Med, 2013,5(1):4.

[11] ZHAO Z, NELSON A R, BETSHOLTZ C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier [J]. Cell, 2015,163(5):1064-1078.

[12] HAINSWORTH A H, FISHER M J. A dysfunctional blood-brain barrier and cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2017,88(5):420-421.

[13] MÜLLER K, COURTOIS G, URSINI M V, et al. New insight

- into the pathogenesis of cerebral small-vessel diseases [J]. Stroke, 2017, 48(2):520-527.
- [14] ROSENBERG G A, WALLIN A, WARDLAW J M, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(1):6-25.
- [15] WONG S M, JANSEN J, ZHANG C E, et al. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2019, 92(15):e1669-e1677.
- [16] van der VEEN P H, MULLER M, VINCKEN K L, et al. Longitudinal relationship between cerebral small-vessel disease and cerebral blood flow: The second manifestations of arterial disease-magnetic resonance study [J]. Stroke, 2015, 46 (5): 1233-1238.
- [17] NEZU T, YOKOTA C, UEHARA T, et al. Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: ^{15}O -Labeled gas and H_2O positron emission tomography studies [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32 (5):844-850.
- [18] CRAGGS L J, YAMAMOTO Y, DERAMECOURT V, et al. Microvascular pathology and morphometrics of sporadic and hereditary small vessel diseases of the brain [J]. Brain Pathol, 2014, 24(5):495-509.

《中国医学影像技术》杂志 2021 年征订启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊。刊号:ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R。为百种中国杰出学术期刊(2011、2012 年)、中国精品科技期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、英国《科学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊、WHO《西太平洋地区医学索引》(WPRIM)来源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志是临床医学影像学及影像医学工程及理论研究相结合的综合性学术期刊,刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床实验研究的最新成果。以论文质量优、刊载信息量大、发刊周期短为其特色,是我国影像医学研究探索和学术交流的良好平台。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开,彩色印刷。单价 26 元,全年定价 312 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(银行、支付宝转账均可,附言栏请注明订阅杂志名称)。

网 址 www.cjmit.com

编辑部地址 北京市海淀区北四环西路 21 号,中科院声学所大猷楼 502 室 邮编 100190

联系人 杜老师 联系电话 010-82547903 传真 010-82547903

银行账户名 《中国医学影像技术》期刊社

开户行 招商银行北京分行清华园支行

账 号 110907929010201

支付宝账号 cjmit@mail.ioa.ac.cn(账户名同银行账户名)

