

阿尔茨海默病和帕金森病扩大的血管周围间隙分布特点

张晗, 郑东明

中国医科大学附属盛京医院神经内科, 辽宁 沈阳 110022

摘要:目的 探讨阿尔兹海默病、帕金森病及高血压病患者扩大的脑内血管周围间隙 (EPVS) 分布特点及其临床意义。方法 纳入从 2012 年 1 月起就诊于中国医科大学附属盛京医院神经内科的阿尔兹海默病 (AD 组)、帕金森病 (PD 组) 患者各 100 例, 同时纳入年龄、性别基本匹配且无以上疾病的高血压 (HBP 组) 患者 100 例、健康中老年人 (N 组) 100 例。所有受试者均经 3.0 T 头部磁共振成像检查, 通过观察半卵圆中心区、基底节区以及海马区这三个层面的 T2WI 和 FLAIR 的成像表现, 比较 4 组受试者 EPVS 数量和分布特点, 分析 EPVS 数目与年龄之间的关系以及 AD 组 MMSE 评分与 EPVS 数量之间的关系。结果 4 组受试者无论是在半卵圆中心区还是基底节区, EPVS 均存在解剖学分布差异 ($P < 0.001$)。4 个组间的 EPVS 数目差异具有统计学意义 ($P < 0.001$), AD 组、HBP 组、PD 组均高于 N 组。在半卵圆中心区, AD 组的 EPVS 数目 (11.23) 高于其他 3 组 (HBP = 8.97、PD = 7.88、N = 3.00)。在基底节区, HBP 组的 EPVS 数目 (7.21) 高于其他 3 组 (PD = 5.85、AD = 4.87、N = 2.95)。在海马区, AD 组、HBP 组、PD 组之间的 EPVS 数目无显著性差异。进一步计算半卵圆中心区的 EPVS 占全部脑区 EPVS 数目的比值发现, AD 组的 EPVS 百分比 (69.41%) 高于其他 3 组 (HBP = 54.75%、PD = 57.49%、N = 46.35%), AD 组与 HBP 组的百分比差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。Spearman 相关分析发现, AD 组、HBP 组、PD 组的 EPVS 数目与年龄呈正相关 ($r_s = 0.34, 0.41, 0.49, P < 0.01$), 而与 N 组无相关性。AD 组半卵圆中心区的 EPVS 数目与 MMSE 评分之间呈负相关 ($r_s = -0.251, P < 0.05$), 在基底节区两者之间无相关性。结论 AD 组的 EPVS 分布以半卵圆中心为主, HBP 组的 EPVS 分布以基底节区为主, PD 组的 EPVS 未发现脑区间分布差异的特点。AD、HBP、PD 组患者的 EPVS 数目随年龄增长而增多。AD 组患者半卵圆中心区层面的 EPVS 数目越多, 认知功能障碍越严重。EPVS 数目可能对评估认知障碍程度有重要价值。

关键词: 阿尔兹海默病; 帕金森病; 扩大的血管周围间隙; 高血压; 半卵圆中心区; 基底节区

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.04.003

A study of distribution characteristics of enlarged perivascular spaces in Alzheimer's disease and Parkinson's disease

ZHANG Han, ZHENG Dong-Ming. Department of Neurology, ShengJing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110022, Liaoning, China

Corresponding author: ZHENG Dong-Ming, Email: zhengdm@sj-hospital.org

Abstract: Objective To investigate the distribution characteristics of enlarged perivascular spaces (EPVS) in patients with Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), and high blood pressure (HBP) and their clinical significance, and to deepen the radiological understanding of this common cerebral small vessel disease. **Methods** A retrospective study was performed on equal numbers ($n = 100$) of age- and gender-matched patients with AD, PD, and HBP who were admitted to our hospital from January 2012. An equal number of healthy middle-aged and elderly volunteers were used as control (N). All the subjects received 3.0-T magnetic resonance imaging of the brain. Based on the T2-weighted and fluid attenuation inversion recovery images in the centrum semiovale (CSO), basal ganglia (BG), and hippocampus (HC), the number and distribution characteristics of EPVS were compared between the four groups. The correlation of EPVS number with age in all patients and the mini-mental state examination (MMSE) score in AD

基金项目: 辽宁省重点研发计划项目 (2018225091)

收稿日期: 2020-02-03; **修回日期:** 2020-04-10

作者简介: 张晗 (1994-), 女, 硕士研究生, 主要从事认知障碍的研究。

通信作者: 郑东明 (1975-), 男, 教授, 主任医师, 博士, 主要从事脑血管病和认知障碍的研究。Email: zhengdm@sj-hospital.org。

patients was analyzed. **Results** There were significant differences in anatomical distribution of EPVS in the CSO and BG between the four groups (all $P < 0.001$). The AD, HBP, and PD groups had significantly larger numbers of EPVS than the control group (all $P < 0.001$). In the CSO, the AD group had a substantially larger number of EPVS than the other three groups (AD = 11.23, HBP = 8.97, PD = 7.88, $N = 3.00$). In the BG, the HBP group had a substantially higher number of EPVS than the other three groups (HBP = 7.21, PD = 5.85, AD = 4.87, $N = 2.95$). In the HC, there was no significant difference in the number of EPVS between the AD, HBP, and PD groups. The percentage of CSO-EPVS in the whole brain was substantially higher in the AD group than the other three groups (AD = 69.41%, HBP = 54.75%, PD = 57.49%, $N = 46.35\%$). Particularly, the AD group had a significantly higher percentage of CSO-EPVS than the HBP group ($P < 0.001$). According to the results of Spearman correlation analysis, the EPVS number was positively correlated with age in the AD, HBP, and PD groups ($r_s = 0.34, 0.41, 0.49$, all $P < 0.01$), while there was no such correlation in the control group. In the AD group, the EPVS number was negatively correlated with the MMSE score in the CSO ($r_s = -0.251, P < 0.05$), while there was no such correlation in the BG. **Conclusions** EPVS in AD and HBP patients are mainly located in the CSO and BG, respectively, while there is no regional distribution for EPVS in PD patients. The number of EPVS increases with age in AD, HBP, and PD patients. In AD patients, the more EPVS in the CSO, the worse cognitive function. The EPVS number may be of great value in predicting the degree of cognitive impairment.

Key words: Alzheimer's disease; Parkinson's disease; enlarged perivascular spaces; high blood pressure; centrum semiovale; basal ganglia

脑部血管周围间隙(perivascular spaces, PVS)由德国病理学家 Virchow 和法国生物学家和组织学家 Robin 在 1800 年发现并描述,故也被称为 Virchow-Robin 间隙^[1],其与腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血同属脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)。PVS 是颅内一种正常的生理解剖结构,其中充满组织间液,参与脑内物质代谢、清除、转运及淋巴引流过程^[2]。一般当其直径大于 0.66 mm 时才可在磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)中显像^[3]。1842 年, Durant-Fardel^[4]首先提出了扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS)的概念,通常指 PVS 直径大于 2 mm,但一般最大不超过 3 mm。EPVS 的发病机制尚不清楚,可能与炎症^[5]、异常血管变性、年龄、脑萎缩、脱髓鞘、高血压^[6]、体内某些物质含量变化^[7-8]、手术创伤^[9]等因素相关。生理性的 EPVS 存在于任何年龄的个体,同时在健康人、脑血管病、痴呆、帕金森病、多发性硬化等患者中均有存在。过去 PVS 一直被认为是由于脑组织在老化过程中的丢失等而被忽视^[10]。随着 MRI 技术的迅速发展以及对 PVS 认识的加深,其在神经系统疾病中的作用逐渐成为研究热点^[11]。目前,普遍认为不同的病理基础导致的 EPVS 在脑内的分布特点不同,分布以半卵圆中心为主的 EPVS 提示与脑淀粉样血管病变(cerebral amyloid angiopathy, CAA)有关^[12],而高血压小动脉病变所致的 EPVS 常见于基底节区^[13],这对于疾病性质判定有一定的提示意义。本文将回顾

性分析阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、高血压(high blood pressure, HBP)患者及正常人群不同脑区 EPVS 数目与相应疾病的关系,以加深对这种临床常见的脑影像学改变的认识,期望为预防、延缓或临床治疗高危人群的认知功能减退提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性从本院神经内科门诊 2012 年 1 月起开始登记的 AD 和 PD 患者中按登记顺序各纳入 100 例患者组成 AD 组和 PD 组。其中,AD 诊断参照《2011 版美国国立神经病学、语言障碍和卒中-老年性痴呆、相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)标准(修订版)》^[14];PD 诊断参照《2005 年国际运动障碍协会(MDS)标准(修订版)》^[15]。本院登记的 AD 和 PD 患者均已完成头部 MRI 和血液生化指标的检查。为控制干扰因素,本研究入组的 AD、PD 患者还需要满足以下条件:无脑卒中病史、无高血压和糖尿病,头部 MRI 无占位性病变、脑积水等表现,允许存在无症状、非急性的脑血管病改变。

参照 AD 组和 PD 组的平均年龄、性别比例,在医院信息系统(hospital information system, HIS)和医学影像信息系统(picture archiving and communication systems, PACS)中按照就诊顺序选取同一时期在我院进行了头部 MRI 检查的、病历资料完整的高血压患者和无高血压的中老年人各 100 例组成高血压组(HBP 组)和健康对照组(N 组),两组均要求

无卒中和糖尿病病史, MRI 无占位性病变、脑积水等表现, 允许存在无症状、非急性的脑血管病改变, 血液化验无糖尿病。

1.2 资料收集

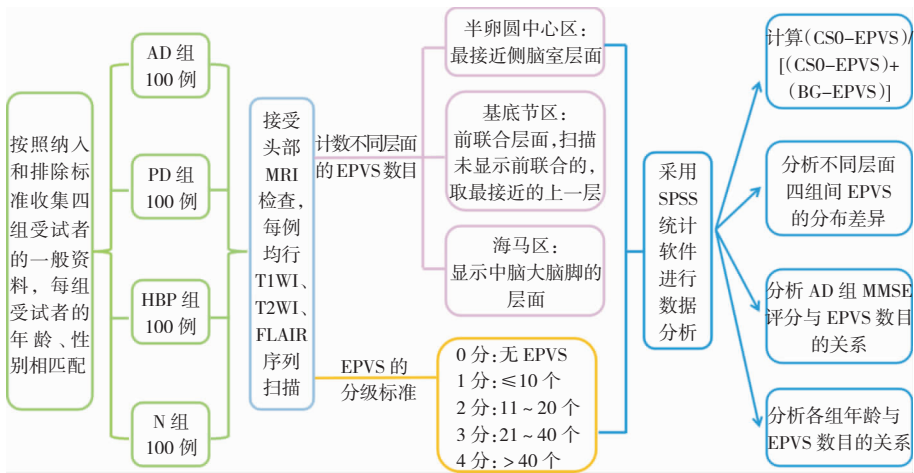


图1 纳入流程及分组情况

1.3 EPVS 的判定和计数

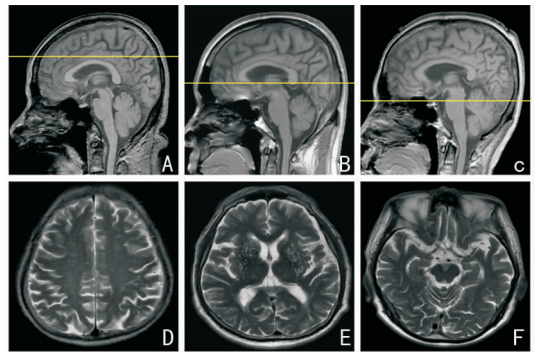
1.3.1 头颅磁共振检查参数 MRI 扫描采用 Philips Ingenia 3.0 T 磁共振进行, 头部 8 通道相控阵线圈。扫描参数: T1W FSE 序列, TR 80 ms, TE 2.1 ms, FOV 230 mm × 180 mm, 矩阵 512 × 512, 层厚 6.5 mm; T2W FSE 序列, TR 3 000 ms, TE 110.49 ms, FOV 240 mm × 180 mm, 矩阵 512 × 512, 层厚 6.5 mm; FLAIR 序列, TR 7 000 ms, TE 100 ms, 矩阵 512 × 512, 层厚 6.5 mm, 空间分辨率 1.3 mm × 1.3 mm × 6.5 mm。

1.3.2 EPVS 的判定 依据以下形态学 and 不同 MRI 序列信号特点判定 EPVS: EPVS 在头颅 MRI 上为类脑脊液样信号, 即 T2WI 呈高信号, T1WI/FLAIR/DWI 呈低信号, 轮廓平滑, 通常在大脑半球两侧对称分布。EPVS 与穿支动脉走行方向相同, 当成像平面与血管平行时呈线样, 与血管走行垂直时呈圆形、卵圆形。

1.3.3 EPVS 的计数 本研究选择半卵圆中心区、基底节区、海马区 3 个部位进行分析研究。两侧大脑半球均计数, 记录 EPVS 数值最多的一侧半球。3 个层面轴位像的定位标准如下: 半卵圆中心区 (centrum semi-ovale, CSO): 最接近侧脑室层面; 基底节区 (basal ganglia, BG): 前联合层面, 扫描未显示前联合的, 取最接近的上一层; 海马区 (hippocampus, HC): 显示中脑大脑脚的层面 (图 2)。计

收集的临床资料包括: 年龄、性别、既往病史、头部 MRI 影像学资料和 AD 组的简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分。纳入流程及分组情况见图 1。

数 EPVS 个数时, 由两位神经内科医师分别进行, 取平均值为最后结果, 之后按 MacLulich^[16] 的 4 分法评分: 0 = 无 EPVS; 1 分 ≤ 10 个; 2 分为 11 ~ 20 个; 3 分为 21 ~ 40 个; 4 分 > 40 个。



A-C 为矢状定位图; A: 半卵圆中心区, 显示侧脑室以上的一层; B: 基底节区, 显示前联合或其以上的一层; C: 海马区, 显示中脑大脑脚的层面。D-F 为 3 个层面对应的轴位像。

图2 典型部位 EPVS 图示

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 21.0 统计软件进行处理。年龄、MMSE 评分等计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 年龄等计量资料比较采用单因素方差分析, 组间性别比较采用 χ^2 检验。4 组的 EPVS 数目呈非正态分布, 以中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表

示,采用非参数检验即 Kruskal-Wallis H 检验比较 4 组间 EPVS 均数有无差异,当四组间存在显著性差异时,进行该检验方法之下的两两比较分析每两组间差异,取调整后 P 值。应用 Spearman 相关分析 EPVS 数目与年龄之间的相关性,以及 EPVS 数目与 AD 组 MMSE 评分之间的相关性。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入符合入选标准的 AD、HBP、PD、N 组受试者各 100 例,4 组间年龄、性别的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

总体上各组的 EPVS 均多见于半卵圆中心区和基底节区,且半卵圆中心区更多见,而海马区则较少。无论在半卵圆中心区还是基底节区,AD、HBP、PD 组的 EPVS 均多于 N 组。见表 2。

表 1 4 组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	男性[$n(\%)$]
AD 组	100	66.69 \pm 9.2	39(39)
HBP 组	100	66.34 \pm 9.6	38(38)
PD 组	100	66.90 \pm 8.3	39(39)
N 组	100	65.83 \pm 4.5	38(38)
χ^2 值		0.33	0.42
P 值		0.804	0.998

表 2 4 组不同部位 EPVS 数目的中位数比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	CSO	BG	HC
AD 组	100	10(7, 14.75) ^b	4(3, 6)	2(0, 3) ^b
HBP 组	100	8(4.25, 12) ^b	6(3, 8) ^a	2(0, 3) ^b
PD 组	100	7(4, 10) ^{ab}	5(3, 8)	2(0, 4) ^b
N 组	100	3(2, 4)	3(2, 4)	0(0, 1)
H 值		140.962	65.703	44.164
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:a 为与 AD 组比较, $P < 0.05$; b 为与 N 组比较, $P < 0.01$

2.2 EPVS 的分布

2.2.1 半卵圆中心区 EPVS 数目的比较 各组 EPVS 数目的分布不全相同,差异具有统计学意义($H = 140.962, P < 0.001$)。采用 Bonferroni 法校正显著性水平的事后两两比较发现,EPVS 数目的分布在 AD 组和 PD 组间比较,差异有统计学意义

(调整后 $P = 0.011$);N 组分别和另外 3 组之间比较,差异有统计学意义(调整后均 $P < 0.01$);其他组之间比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.2.2 基底节区 EPVS 数目的比较 各组 EPVS 数目的分布不全相同,差异具有统计学意义($H = 65.703, P < 0.001$)。采用 Bonferroni 法校正显著性水平的事后两两比较发现,EPVS 数目的分布在 HBP 组和 AD 组比较,差异有统计学意义(调整后 $P = 0.023$);N 组分别和另外 3 组之间比较,差异有统计学意义(调整后均 $P < 0.01$);其他组之间比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.2.3 海马区 EPVS 数目的比较 各组 EPVS 数目的分布不全相同,差异具有统计学意义($H = 44.164, P < 0.001$)。采用 Bonferroni 法校正显著性水平的事后两两比较发现,EPVS 数目的分布在 N 组分别和另外 3 组之间比较,差异有统计学意义(调整后均 $P < 0.01$);AD 组、HBP 组、PD 组间 EPVS 两两比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.2.4 半卵圆中心区 EPVS 数目所占百分比的比较 各组 EPVS 百分比的分布不全相同,差异具有统计学意义($H = 94.618, P < 0.001$)。AD 组 EPVS 百分比中位数为 70.29% (61.78%, 77.78%), HBP 组 EPVS 百分比中位数为 53.94% (44.44%, 67.98%), PD 组 EPVS 百分比中位数为 60% (47.2%, 69.81%), N 组 EPVS 百分比中位数为 50% (40%, 50%)。采用 Bonferroni 法校正显著性水平后两两比较发现,EPVS 数目的分布在 AD 组和 HBP 组、AD 组和 PD 组、N 组分别和另外三组之间比较,差异有统计学意义(调整后均 $P < 0.01$);HBP 和 PD 组之间比较差异无统计学意义($P = 1.000$)。

2.3 年龄与 EPVS 评分的 Spearman 相关分析

AD 组、HBP 组、PD 组,无论是半卵圆中心区、基底节区各自的 EPVS 数目,还是两区的 EPVS 累积数目之和,与年龄均存在正相关关系(图 3A、图 3B、图 3C),其中基底节区的相关性更强($P < 0.001$)。而对照组的 EPVS 数目与年龄之间则无相关性($P > 0.05$)(图 3D)。4 组的 EPVS 数目之和与年龄的相关系数及对应 P 值见表 3。

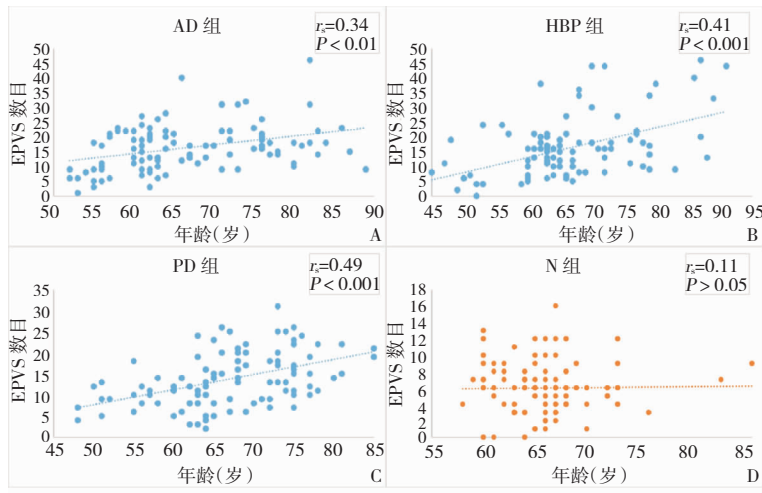


图3 4组的EPVS数目之和与年龄的相关性散点图

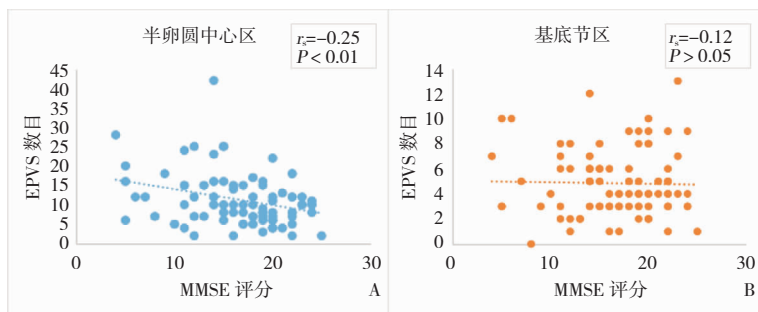
表3 4组半卵圆中心区、基底节区的EPVS数目以及两区EPVS数目之和与年龄的关系

组别	CSO-EPVS	BG-EPVS	(CSO + BG)EPVS
AD组	$r_s = 0.26^a$	$r_s = 0.42^a$	$r_s = 0.34^a$
HBP组	$r_s = 0.29^a$	$r_s = 0.47^a$	$r_s = 0.41^a$
PD组	$r_s = 0.29^a$	$r_s = 0.53^a$	$r_s = 0.49^a$
N组	$r_s = 0.10^b$	$r_s = 0.12^b$	$r_s = 0.11^b$

注:CSO-EPVS:半卵圆中心区EPVS数目;BG-EPVS:基底节区EPVS数目;(CSO + BG)EPVS:半卵圆中心区和基底节区EPVS数目之和。
a表示EPVS数目与年龄之间存在相关关系, $P < 0.001$;b表示EPVS数目与年龄无相关关系, $P > 0.05$

2.4 AD组不同脑区EPVS数目与MMSE评分的Spearman相关分析

本研究纳入的100例AD患者中,有88例具备与头颅MRI同期且完整准确的MMSE评分。Spearman相关分析显示AD组半卵圆中心区EPVS数目与MMSE评分之间存在负相关关系($r_s = -0.251, P < 0.01$) (图4A)。而基底节区EPVS评分与MMSE评分不存在相关性($r_s = -0.123, P > 0.05$) (图4B)。



A:半卵圆中心区;B:基底节区

图4 AD组半卵圆中心区、基底节区EPVS数目与MMSE评分的相关性散点图

3 讨论

PVS作为一种颅内正常的生理解剖结构,长期以来被视为良性改变,然而越来越多的证据显示EPVS与多种神经系统血管性疾病和退行性疾病相关,其临床价值亦逐渐成为研究热点^[11]。EPVS最常见的发生部位是基底节区及半卵圆中心区,与穿支动脉走行方向一致,伴随豆纹动脉走行的经前穿质分布于基底节区,而伴随髓质动脉走行的则分布

于半卵圆中心和皮质下白质^[17]。既往研究发现,不同部位的EPVS可能具有不同的病理生理过程,提示可能存在不同的临床意义^[10,18]。因此本研究选取半卵圆中心区和基底节区的EPVS进行分析。此外,由于AD患者的学习、记忆等认知功能下降与海马区的病理生理改变密切相关^[19],故海马区也被纳入本项研究中。分析结果显示,无论是半卵圆中心区、基底节区还是海马区,AD、HBP、

PD 组相应的 EPVS 数目均高于正常对照组。无论是 AD 组还是 HBP 组, EPVS 均多见于基底节区和半卵圆中心区, 但二区的检出率差异很大。

研究显示半卵圆中心区 EPVS 与 CAA 有关^[20], 其病理机制可能是由于 A β 多沉积在软脑膜和皮质小血管引起血管纤维素样坏死^[21], 而深部的穿通动脉不易受影响, 故导致白质或脑叶的 PVS 扩大明显。Charidimou 等^[22]通过对 31 例非痴呆患者的研究结果提示, 白质 PVS 扩大的程度与 A β 负荷具有相关性, AD 的主要发病机制之一是由于脑脊液动力学改变使 A β 形成和过度积聚, 其生成与清除失衡会使斑块形成的可能性增加, 导致 ISF 引流障碍使 PVS 逆行扩大^[23]。另有研究^[24-25]指出, BG-EPVS 与皮质下血管性认知障碍密切相关, 而 CSO-EPVS 则可作为 AD 的阳性预测指标。本研究发现在半卵圆中心区, AD 组的 EPVS 数目高于另外三组, 且通过进一步计算半卵圆中心区 EPVS 数目占三个层面所有 EPVS 数目之和的百分比发现, AD 组的 EPVS 百分比高于其他三组, 组间两两比较结果显示 AD 组和 HBP 组的 EPVS 百分比存在差异, 可以认为 EPVS 的分布特点为半卵圆中心区优势型。

Klarenbeek 等^[26]研究发现, 血压值变化与基底节区的 EPVS 严重程度有关, 而与半卵圆中心区的 EPVS 严重程度无相关, 提示基底节区更易受高血压的影响, 该区多由呈直角发出的深穿支动脉供血, 当穿支动脉发生硬化时, 不仅会破坏血脑屏障, 还会使内皮细胞紧密连接功能发生障碍, 引起血管内液体漏出和组织缺血从而形成 EPVS^[27-29]。在一项大样本的研究中^[30]同样发现基底节区的 EPVS 是高血压血管病变的标志物。本研究分析结果显示, 在基底节区, HBP 组的 EPVS 数目明显高于另外三组, 提示基底节区的 EPVS 的病理生理学基础是以高血压小动脉病变为主, 与既往大多数研究结论一致。而另有研究^[27]提出相悖的观点, 认为高血压是白质区 EPVS 的独立危险因素, 故仍亟待进一步探讨。由于该研究是单中心小样本研究, 血压值的记录不够全面准确, 未能分析出 HBP 组血压值与基底节区 EPVS 数目之间有无相关关系。

帕金森病作为除 AD 外另一种常见的神经系统变性疾病, 以 α -突触核蛋白基因突变为病理生理基础, 主要由于多巴胺能神经元的变性死亡及路易体丢失而致病^[31], 病灶位于基底节豆纹动脉和皮层下髓质动脉以及黑质区域。发病机制与 AD 不

同, EPVS 分布模式也不同。本研究中 PD 组未见 EPVS 的分布以某个脑区为优势的特点。Shyamal 等^[32]报道指出, EPVS 与 PD 患者的预后可能具有相关性。但 Omid 等^[33]的研究表明 EPVS 的发现是偶然的, 且与帕金森症状无明显关系。因此, 两者间相关性尚需大样本的临床观察及随访进行深入的研究。

显然, 虽然有一些共同的重要危险因素, 但导致 EPVS 发生的机制可能因脑区而异。这一特点在血管性及退行性疾病的鉴别、诊断及指导临床治疗、预后有着一定的价值。

EPVS 是一种常见的脑老化表现, 随着年龄增长而增多, 这一相关性的有力证据来自于对 13 项研究的调整危险因素的荟萃分析(共纳入 8395 个体)^[34]。Zhu 等^[17]在另一项研究中也得出了类似的结论, 发现不同部位的 EPVS 在老年人群的发生比例高于年轻人。本研究发现, 在 AD 组、HBP 组及 PD 组, 无论是半卵圆中心区、基底节区各自的 EPVS 数目还是两区 EPVS 数目之和均与年龄呈正相关, 而正常对照组的 EPVS 数目与年龄未见明显相关性。其中可能的原因是老化使得晚期糖基化终末产物等物质逐渐增多而堆积在血管周围, 血液动力学发生改变, 进而出现血管壁受损及炎症反应, 血管内皮的完整性遭到破坏, 使得血脑屏障的通透性增加, 从而导致 EPVS^[35]。且随着年龄的增长, 发生高血压、高血脂、糖尿病等的几率增加, 在这些血管病危险因素的影响下, 血管进一步出现狭窄甚至闭塞, 引起脑组织慢性缺血从而促使 PVS 扩大。至于正常对照组未见年龄与 EPVS 数目之间存在相关关系, 考虑一方面由于样本量不够大, 另一方面可能是正常组人群的脑内血管病变、A β 沉积等变化不及神经系统变性病显著。

研究提示, 相比健康老年人更易在认知功能较差的个体中发现 EPVS^[11]。滕振杰等^[36]认为 EPVS 可能是血管性及退行性疾病的潜在生物标志物。尚劲等^[12]计数 AD、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者及正常对照组的 EPVS 发现 AD 组的 EPVS 评分均高于 MCI 组和正常对照组, 提示 EPVS 评分随着认知障碍严重程度的增加而增高。有研究^[37]通过对 AD 患者 MMSE 评分与不同区域 EPVS 评分进行相关分析发现: 基底节区 EPVS 评分与 MMSE 评分呈显著负相关, 而半卵圆中心区 EPVS 评分与 MMSE 评分存在相关性, 但相关性较

弱。然而本研究发现,半卵圆中心区 EPVS 数目与 MMSE 评分之间呈负相关,即 EPVS 数目与病情严重程度呈正相关。而在基底节区 EPVS 与 MMSE 两者之间不存在相关性。因此,EPVS 分布差异与认知损害之间的关联仍然有待进一步研究。

综上,本文就不同部位 EPVS 数目与多个神经系统疾病之间的关系进行了较大样本研究及分析探讨,将 EPVS 在不同脑区优势性的特征量化,将认知障碍量化,既往国内外罕有,同时将 AD、PD 两种发病机制不同的神经变性疾病的 EPVS 共同比较。在临床实践中,大家需要知道头部 MRI 上出现大量的 EPVS,尤其是在年轻时,可能是大脑健康受损的一个指标,尽管目前这一观察结果是非特异性的,受到扫描过程、高血压、其他脑小血管病、认知障碍等的影响^[25]。目前仍需更多的长期研究数据来更好地利用 EPVS 辅助临床,例如,正常情况下不同的年龄段 EPVS 的数量范围,EPVS 与神经系统疾病风险的临床相关性等。EPVS 可能是血管功能障碍、神经退行性疾病的早期预警信号,其严重程度和分布特点对于脑部疾病的性质判定、功能评估以及指导临床有一定的参考意义。

参 考 文 献

- [1] Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging [J]. *Radiographics*, 2007, 27(4): 1071-1086.
- [2] Mestre H, Kostrikov S, Mehta RI, et al. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(17): 2257-2274.
- [3] Zong X, Park SH, Shen D, et al. Visualization of perivascular spaces in the human brain at 7T: sequence optimization and morphology characterization [J]. *Neuroimage*, 2016, 125: 895-902.
- [4] 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.
- [5] Gutierrez J, MSV E, Dong C, et al. Brain perivascular spaces as biomarkers of vascular risk: results from the northern manhattan study [J]. *AJNR*, 2017, 38(5): 862-867.
- [6] 戴世鹏,庞军,戴景儒. 高血压脑病的 MRI 表现及鉴别诊断[J]. *磁共振成像*, 2014, 5(1): 15-18.
- [7] Bilginer B, Narin F, Hanaloglu S, et al. Virchow-Robin spaces cyst [J]. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29(12): 2157-2162.
- [8] Satizabal CL, Zhu YC, Dufouil C, et al. Inflammatory pro-teins and the severity of dilated Virchow-Robin Spaces in the elderly [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(2): 323-328.
- [9] Fujimoto K, Kuroda J, Hide T, et al. Giant tumefactive perivascular spaces that expanded and became symptomatic 14 years after initial surgery [J]. *Surg Neurol Int*, 2012, 3: 127.
- [10] Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16: 137-153.
- [11] Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(3): 376-381.
- [12] 尚劲,刘杨颖秋,王微微,等. Alzheimer 病患者脑内扩大的血管周围间隙的临床意义 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(6): 387-390.
- [13] Charidimou A, Boulouis G, Pasi M, et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy [J]. *Neurology*, 2017, 88(12): 1157-1164.
- [14] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease [J]. *Neurology*, 1984, 34: 939-944.
- [15] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病的诊断 [J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(6): 408-409.
- [16] MacLullich AM, Wardlaw JM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(11): 1519-1523.
- [17] Zhu YC, Dufouil C, Mazoyer B, et al. Frequency and location of dilated Virchow-Robin spaces in elderly people: a population-based 3D MR imaging study [J]. *AJNR*, 2011, 32(4): 709-713.
- [18] Zhang C, Chen Q, Wang Y, et al. Risk factors of dilated Virchow-Robin spaces are different in various brain regions [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105505.
- [19] Jaroudi W, Garami J, Garrido S, et al. Factors underlying cognitive decline in old age and Alzheimer's disease: the role of the hippocampus [J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28(7): 705-714.
- [20] Yakushiji Y, Charidimou A, Hara M, et al. Topography and associations of perivascular spaces in healthy adults: the Kashima scan study [J]. *Neurology*, 2014, 83: 2116-2123.
- [21] 杨卉,徐运. 阿尔茨海默病中 β -淀粉样蛋白清除机制的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 4(2): 184-187.
- [22] Charidimou A, Hong YT, Jäger HR, et al. White matter

- perivascular spaces on magnetic resonance imaging: marker of cerebrovascular amyloid burden [J]. *Stroke*, 2015, 46 (6): 1707-1709.
- [23] Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, et al. Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26: 285-295.
- [24] Banerjee G, Kim HJ, Fox Z, et al. MRI-visible perivascular space location is associated with Alzheimer's disease independently of amyloid burden [J]. *Brain*, 2017, 140 (4): 1107-1116.
- [25] Arba F, Quinn TJ, Hankey GJ, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack [J]. *Int J Stroke*, 2018, 13: 47-56.
- [26] Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Lodder J, et al. Higher ambulatory blood pressure relates to enlarged Virchow-Robin spaces in first-ever lacunar stroke patients [J]. *J Neurol*, 2013, 260 (1): 115-121.
- [27] Zhu YC, Tzourio C, Soumaré A, et al. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study [J]. *Stroke*, 2010, 41 (11): 2483-2490.
- [28] Loos Caroline MJ, Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, et al. Association between perivascular spaces and progression of white matter hyperintensities in lacunar stroke patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0137323.
- [29] Sahin N, Solak A, Genc B, et al. Dilatation of the Virchow-Robin spaces as an indicator of unilateral carotid artery stenosis: correlation with white matter lesions [J]. *Acta Radiol*, 2015, 56: 852-859.
- [30] Lau KK, Li L, Lovelock CE, et al. Clinical correlates, ethnic differences, and prognostic implications of perivascular spaces in transient ischemic attack and ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48 (6): 1470-1477.
- [31] Meijer FJ, Goraj B. Brain MRI in Parkinson's disease [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2014, 6: 360-369.
- [32] Mehta SH, Nichols FT, Espay AJ, et al. Dilated Virchow-Robin spaces and parkinsonism [J]. *Mov Disord*, 2013, 28 (5): 589-590.
- [33] Omid SJ, Moghadam HN, Ghorbani A, et al. Giant Virchow-Robin spaces as an incidental finding in a patient with Parkinsonism [J]. *Arch Iran Med*, 2014, 17 (8): 587-588.
- [34] Francis F, Ballerini L, Wardlaw JM. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Stroke*, 2019, 14: 359-371.
- [35] Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114 (11): 1462-1473.
- [36] 滕振杰,冯静. 脑小血管病与卒中后认知障碍研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 4 (1): 102-105.
- [37] 尚劲,刘杨颖秋,王微微,等. 帕金森病和阿尔茨海默病患者脑内血管周围间隙扩大的差异 [J]. *临床放射学杂志*, 2017, 9 (36): 1212-1216.