

◆ 中枢神经影像学

Glymphatic system functional changes of bilateral cerebral hemispheres in early-stage Parkinson disease patients complicated with unilateral limb motor symptoms

LIU Yujing, YUAN Jiaying, LIAO Haiyan, TAN Changlian, CAI Sainan*

(Department of Radiology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

[Abstract] **Objective** To observe the glymphatic system functional changes of bilateral cerebral hemispheres in early-stage Parkinson disease (PD) patients complicated with unilateral limb motor symptoms. **Methods** A total of 52 early-stage PD patients complicated with unilateral limb motor symptoms were prospectively enrolled, including 21 cases of left-onset PD (LPD group), 31 cases of right-onset PD (RPD group). Meanwhile, 28 healthy individuals were recruited as healthy controls (HC group). Clinical data and indices of diffusion tensor imaging analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) were compared among 3 groups and between each 2 groups. The correlations of DTI-ALPS indices and clinical scales were analyzed. **Results** Significant difference of Hamilton depression scale (HAMD) score was found among 3 groups ($P < 0.05$). HAMD score of LPD group and RPD group were higher than that of HC group (both $P < 0.017$). There were significant differences of left and right cerebral hemispheres DTI-ALPS (DTI-ALPS_L, DTI-ALPS_R) indices among 3 groups (both $P < 0.05$). DTI-ALPS_R in LPD group was lower than that in HC group ($P < 0.017$), and DTI-ALPS_L in RPD group was lower than that in HC group ($P < 0.017$). No obvious correlation of bilateral cerebral hemisphere DTI-ALPS indices with clinical scales was detected in PD patients (all $P > 0.05$). **Conclusion** Like that of motor symptoms, glymphatic system dysfunction of PD patients had characteristics of laterality, manifested as DTI-ALPS_R decreased in LPD patients while DTI-ALPS_L decreased in RPD patients.

[Keywords] Parkinson disease; brain; glymphatic system; diffusion tensor imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.12.009

伴单侧肢体运动症状的早期帕金森病患者双侧 大脑半球胶质淋巴系统功能改变

刘玉靖, 袁佳莹, 廖海燕, 谭长连, 蔡赛男*

(中南大学湘雅二医院放射科, 湖南 长沙 410011)

[摘要] **目的** 观察伴单侧肢体运动症状的早期帕金森病(PD)患者双侧大脑半球胶质淋巴系统功能改变。**方法** 前瞻性纳入 52 例仅单侧肢体出现运动症状的早期 PD 患者, 包括左发型(LPDP)21 例(LPDP 组)、右发型(RPDP)31 例(RPDP 组);另招募 28 名健康人作为健康对照组(HC 组)。比较 3 组及两两组间临床表现及沿血管周围间隙的弥散张量成像分析(DTI-ALPS)指数, 分析后者与临床量表评分结果的相关性。**结果** 3 组间汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分差异有统计学意义($P < 0.05$);LPDP 组和 RPDP 组 HAMD 评分均高于 HC 组(P 均 < 0.017)。3 组间左侧大脑半球 DTI-ALPS(DTI-

[基金项目] 国家重点研发计划(2022YFC2009900)、湖南省自然科学基金(2022JJ30818)、长沙市自然科学基金(kq2202416)、湖南省临床医疗技术创新引导项目(2021SK53502)。

[第一作者] 刘玉靖(1998—),男,湖南娄底人,在读硕士。研究方向:神经影像学诊断。E-mail: 2249028126@qq.com

[通信作者] 蔡赛男,中南大学湘雅二医院放射科,410011。E-mail: caisainanxyz@126.com

[收稿日期] 2023-09-05 **[修回日期]** 2023-10-24

ALPS_L)和右侧大脑半球 DTI-ALPS(DTI-ALPS_R)指数差异均有统计学意义(P 均 <0.05);LPD 组 DTI-ALPS_R 指数、RPD 组 DTI-ALPS_L 指数均低于 HC 组($P<0.017$)。PD 患者双侧大脑半球 DTI-ALPS 指数与临床量表评分无明显相关性(P 均 >0.05)。结论 PD 患者胶质淋巴系统功能减退与运动症状同样呈偏侧化,表现为 LPD 患者 DTI-ALPS_R 指数下降、RPD 患者 DTI-ALPS_L 指数下降。

【关键词】 帕金森病;脑;胶质淋巴系统;弥散张量成像

【中图分类号】 R742; R445.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003-3289(2023)12-1787-05

帕金森病(Parkinson disease, PD)是全球第二常见的神经退行性疾病,临床以多巴胺缺乏引起的运动症状为特征^[1];神经系统路易小体沉积为其典型病理表现。路易小体形成主要与 α 突触核蛋白(α -synuclein, α Syn)错误折叠和异常聚集有关,可引起线粒体功能障碍、钙超载等一系列病理改变^[2],最终导致神经元死亡,进而出现多巴胺缺乏相关运动症状。动物实验^[3]结果表明,大脑胶质淋巴系统引流障碍可致 α Syn 清除效率减低而加重 PD 样病变。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)有助于评估 PD^[4]。近期有学者^[5]提出了以 DTI 无创评估大脑胶质淋巴系统功能的新方法,即沿血管周围间隙的 DTI 分析(DTI analysis along the perivascular space, DTI-ALPS)。已有多项研究^[6-8]发现 PD 患者存在 DTI-ALPS 指数下降,而 DTI-ALPS 指数与运动症状严重程度存在负相关。PD 运动症状具有偏侧化特点,且通常起始于某一侧,并随病情进展逐渐累及双侧^[9]。既往研究^[10]显示,支配起病侧肢体的大脑半球多巴胺能神经元退变较对侧更为严重。本研究采用 DTI-ALPS 观察伴单侧肢体症状的早期 PD 患者双侧大脑半球胶质淋巴系统功能改变。

1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性纳入 2019 年 6 月—2021 年 12 月中南大学湘雅二医院 52 例早期特发性 PD 患者,男 34 例、女 18 例,年龄 31~80 岁、平均(55.4 ± 11.0)岁,受教育年限 0~16 年,平均(7.73 ± 3.88)年;运动症状均仅累及单侧肢体,Hoehn-Yahr(H-Y)分级 1~1.5;其中左发型(left-onset PD, LPD)21 例(LPD 组)、右发型(right-onset PD, RPD)31 例(RPD 组)。LPD 组男 14 例、女 7 例,年龄 31~80 岁、平均(54.5 ± 13.4)岁,受教育年限 1~16 年、平均(7.71 ± 4.00)年;RPD 组男 20 例、女 11 例,年龄 36~78 岁、平均(56.1 ± 9.2)岁,受教育年限 0~16 年、平均(7.74 ± 3.86)年。纳入标准:①符合 2015 国际运动障碍协会诊断 PD 标准;②未接受抗 PD 药物治疗或已停用抗 PD 药物 12 h 以上;③右利手。排除标准:①简易精神状态检查表(minimum mental state examination, MMSE)评分显示存在明显认

知障碍;②存在大脑器质性病变或既往有神经、精神系统疾病史;③无法配合完成 MR 检查或存在 MR 检查禁忌证。招募 28 名年龄、性别及受教育年限与 PD 患者相匹配的健康人作为健康对照(healthy control, HC)组,男 14 名、女 14 名,年龄 44~79 岁、平均(54.3 ± 8.2)岁,受教育年限 3~15 年、平均(9.37 ± 2.78)年。本研究通过院伦理委员会批准[科研项目审批件(2021)伦审第(研 551)号],受试者均签署知情同意书。

1.2 临床资料 收集受试者年龄、性别、受教育年限、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)及 MMSE 评分;记录 PD 患者病程、H-Y 分级、统一帕金森病评定量表(unified PD rating scale, UPDRS)评分及 UPDRS 第三部分(UPDRS-III)评分。

1.3 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Skyra 3.0T MR 仪。嘱受试者仰卧、头先进,佩戴耳塞,于其头部周围放置泡沫垫;先采集头颅 T1WI、T2WI 并行磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI),观察大脑有无明显器质性病变;之后采用单次激发平面回波序列行 DTI,TR 6 400 ms,TE 86 ms,FOV 256 mm $\times$ 256 mm,矩阵 128 $\times$ 128,体素大小 2 mm $\times$ 2 mm $\times$ 2.5 mm,方向数 64, $b=0$ 、1 000 s/mm²。

1.4 图像处理 采用 FSL 工具包(版本 6.0.6.4, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)对 DTI 进行预处理,包括校正头动和涡流、DTIFIT、非线性配准至标准空间,生成分数各向异性(fractional anisotropy, FA)图及沿 x 、 y 和 z 轴方向的弥散系数(diffusion coefficient of x -axis, y -axis, z -axis, D_x 、 D_y 、 D_z)图。

按照文献^[5]方法以 DTI-ALPS 指数评价双侧大脑半球胶质淋巴系统功能。首先根据 FSLeves 可视化界面,基于颜色编码的 FA 图判断投射纤维和联络纤维走行区域,并分别于双侧大脑半球投射纤维和联络纤维走行区域绘制直径为 5 mm 的感兴趣体积(volume of interest, VOI);以之为模板,分别提取投射纤维和联络纤维走行区域内的 D_x 、投射纤维走行区域内的 D_z 、联络纤维走行区域内的 D_y ,计算左、右侧大

脑半球 DTI-ALPS 指数 (DTI-ALPS_L、DTI-ALPS_R): DTI-ALPS 指数=投射纤维与联络纤维走行区域内 D_x 平均值/投射纤维走行区域内 D_y 与联络纤维走行区域内 D_z 平均值(图 1)。对双侧大脑半球均绘制 3 次 VOI, 取 3 次 DTI-ALPS 指数的平均值为最终结果。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料, 采用单因素方差分析进行 3 组间比较; 以中位数(上下四分位数)表示不符合者, 分别采用 Kruskal-Wallis H 检验及 Mann-Whitney U 检验进行 3 组间及两两组间比较; 行 Bonferroni 检验多重比较校正 [$P < 0.017(0.05/3)$ 为差异有统计学意义]。采用 χ^2 检验比较计数资料。以 Spearman 相关分析评估 PD 患者 DTI-ALPS_L 和 DTI-ALPS_R 与临床量表评分结果的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 3 组间 HAMD 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$); LPD 组和 RPD 组 HAMD 评分均高于 HC 组 (P 均 < 0.017)。见表 1。

2.2 DTI-ALPS 指数 3 组间 DTI-ALPS_L 和 DTI-ALPS_R 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); LPD 组 DTI-ALPS_R 低于 HC 组 ($P < 0.017$), RPD 组 DTI-ALPS_L 低于 HC 组 ($P < 0.017$)。见表 2。

2.3 相关性分析 PD 患者双侧大脑半球 DTI-ALPS 指数与 MMSE 评分、HAMD 评分、H-Y 分级、UPDRS 评分及 UPDRS-III

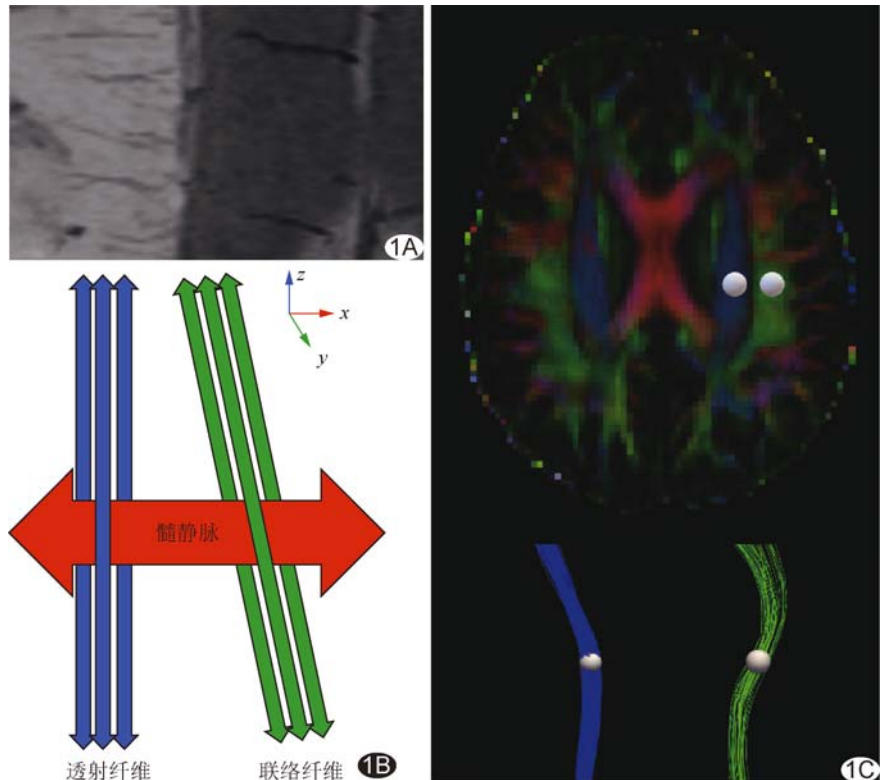


图 1 DTI-ALPS 示意图 A. SWI 图示侧脑室体部水平沿内外方向走行的髓静脉; B. 分别以侧脑室体部水平髓静脉沿内外走行方向记为 x 轴、投射纤维沿上下方向走行记为 z 轴、联络纤维沿前后走行方向记为 y 轴; C. 根据 FSLeys 可视化界面, 于侧脑室体部水平投射纤维走行区及联络纤维走行区绘制 VOI, 纤维追踪图显示投射纤维及联络纤维分别通过相应区域的 VOI (红色示髓静脉, 蓝色示投射纤维, 绿色示联络纤维)

表 1 LPD、RPD 患者及健康人临床资料比较

组别	年龄(岁)	性别(例/名)		受教育年限	首次确诊(例)
		男	女		
LPD 组($n=21$)	54.5 ± 13.4	14	7	7.71 ± 4.00	16
RPD 组($n=31$)	56.1 ± 9.2	20	11	7.74 ± 3.86	23
HC 组($n=28$)	54.3 ± 8.2	14	14	9.37 ± 2.78	—
$F/\chi^2/H/Z$ 值	1.16	1.82		1.94	0.03
P 值	0.56	0.40		0.15	0.87
组别	HAMD 评分	MMSE 评分		H-Y 分级	
LPD 组($n=21$)	4.00(1.00, 8.00)	28.00(26.00, 29.00)		1.00(1.00, 1.5)	
RPD 组($n=31$)	3.00(2.00, 6.00)	27.00(26.00, 29.00)		1.50(1.00, 3.25)	
HC 组($n=28$)	1.00(0.00, 3.00)*#	29.00(27.00, 30.00)		—	
$F/\chi^2/H/Z$ 值	10.33	3.27		-0.08	
P 值	0.01	0.20		0.94	
组别	UPDRS 评分	UDRS-III 评分		病程(年)	
LPD 组($n=21$)	14.00(10.00, 25.00)	7.00(3.00, 16.00)		1.00(1.00, 2.00)	
RPD 组($n=31$)	17.00(13.00, 29.00)	10.00(6.00, 17.00)		1.00(0.50, 2.00)	
HC 组($n=28$)	—	—		—	
$F/\chi^2/H/Z$ 值	-1.08	-1.31		-0.77	
P 值	0.28	0.19		0.44	

注: * : 与 LPD 组比较 $P < 0.017$; # : 与 RPD 组比较 $P < 0.017$

表 2 LPD、RPD 患者及健康人双侧大脑半球 DTI-ALPS 指数比较

组别	DTI-ALPS_L	DTI-ALPS_R
LPD 组 (n=21)	1.43±0.37	1.33±0.26*
RPD 组 (n=31)	1.41±0.20*	1.37±0.25
HC 组 (n=28)	1.51±0.21	1.45±0.13
F 值	3.72	3.95
P 值	0.03	0.02

注: * :与 HC 组比较 $P<0.017$

评分均无明显相关性 (P 均 >0.05)。

3 讨论

PD 运动症状具有显著偏侧化特征,可根据起始侧分为 LPD 和 RPD。胶质淋巴系统是脑内废物清除系统^[11];脑脊液沿动脉旁间隙和星形胶质细胞终足进入脑间质液,进行废物交换后流向静脉周围间隙,并经脑膜和颈部淋巴系统引流排出脑外^[12]。现有影像学评估胶质淋巴系统的主要手段包括对脑室或静脉内重复注射钆对比剂、以稳定同位素的 MRI 示踪剂进行观察^[13]等,均具有侵入性且耗时,导致临床应用受限;针对 PD 的胶质淋巴功能障碍研究更属罕见。DTI-ALPS 是最近提出的用于评估大脑胶质淋巴系统功能的无创方法,可通过计算侧脑室体部旁髓静脉周围间隙的弥散情况反映胶质淋巴系统引流功能:DTI-ALPS 指数较低表明引流功能减退,可能引起 β -淀粉样蛋白、 α Syn 等废物蛋白的清除效率减低^[3,14],从而引起神经退行性病变。

既往研究发现阿尔茨海默病^[5]、PD^[6-8]及特发性正常压力脑积水^[15]等患者 DTI-ALPS 指数下降,然而其中针对 PD 的研究^[7-8]多仅分析优势大脑半球 DTI-ALPS 指数或双侧大脑半球平均 DTI-ALPS 指数,而忽略了 PD 运动症状偏侧化这一显著特点。有学者^[6]比较 PD 患者与健康人双侧大脑半球 DTI-ALPS 指数,发现在 PD 早期阶段,仅左侧大脑半球 DTI-ALPS 指数降低,后随病情进展而渐及双侧大脑半球,但该研究大部分患者为 RPD,且其纳入的早期 PD 患者双侧肢体均已出现运动症状,无法用于分析 PD 患者胶质淋巴系统功能受损不对称是否与其偏侧化起病有关。

本研究以 DTI-ALPS 观察仅单侧肢体出现运动症状的早期 PD 患者的双侧大脑胶质淋巴系统功能改变,结果显示 LPD 组 DTI-ALPS_R 下降而 RPD 组 DTI-ALPS_L 下降,在一定程度上表明 PD 患者胶质淋巴系统功能减退亦呈偏侧化,且功能减退可能始于支配患侧肢体的大脑半球。

既往研究^[6-8]认为 PD 患者 DTI-ALPS 指数与运动症状评分具有相关性,而非运动症状的相关性的评价结果不一。但本研究发现 PD 患者双侧大脑半球 DTI-ALPS 指数与 MMSE 评分、HAMD 评分、H-Y 分级、UPDRS 评分及 UPDRS-III 评分均无明显相关,可能与本研究患者尚处于起病早期阶段(H-Y 分级 1~1.5)且 UPDRS-III 评分普遍较低有关;同时可推测相关研究结果不一可能与各组观察对象病情严重程度各异有关。

综上,与运动症状相同,PD 患者胶质淋巴系统功能减退亦呈偏侧化,表现为 LPD 患者 DTI-ALPS_R 下降而 RPD 患者 DTI-ALPS_L 下降。但本研究样本量有限,且均来自单一中心,有待累积更多样本后开展多中心大样本研究加以验证。

[参考文献]

- [1] BLOEM B R, OKUN M S, KLEIN C. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10291):2284-2303.
- [2] LUDTMANN M H R, ANGELOVA P R, HORROCKS M H, et al. α -synuclein oligomers interact with ATP synthase and open the permeability transition pore in Parkinson's disease[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):2293.
- [3] ZOU W, PU T, FENG W, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α -synuclein[J]. Transl Neurodegener, 2019, 8:7.
- [4] 李二凤,杜忠德,刘佳佳,等.帕金森病睡眠障碍患者扩散张量成像[J].中国医学影像技术,2015,31(7):997-1001.
- [5] TAOKA T, MASUTANI Y, KAWAI H, et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: Diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases[J]. Jpn J Radiol, 2017, 35(4):172-178.
- [6] SHEN T, YUE Y, BA F, et al. Diffusion along perivascular spaces as marker for impairment of glymphatic system in Parkinson's disease[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2022, 8(1):174.
- [7] QIN Y, HE R, CHEN J, et al. Neuroimaging uncovers distinct relationships of glymphatic dysfunction and motor symptoms in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2023, 270(5):2649-2658.
- [8] GU L, DAI S, GUO T, et al. Noninvasive neuroimaging provides evidence for deterioration of the glymphatic system in Parkinson's disease relative to essential tremor[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2023, 107:105254.
- [9] 汤森路透.疾病综述:帕金森病[J].国际药学研究杂志,2015,42(3):338-345.
- [10] RIEDERER P, JELLINGER K A, KOLBER P, et al. Lateralisation in Parkinson disease[J]. Cell Tissue Res, 2018, 373(1):297-312.
- [11] LOUVEAU A, SMIRNOV I, KEYES T J, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J].

- Nature, 2015, 523(7560):337-341.
- [12] MESTRE H, MORI Y, NEDERGAARD M. The brain's glymphatic system: Current controversies[J]. Trends Neurosci, 2020, 43(7):458-466.
- [13] TAOKA T, NAGANAWA S. Glymphatic imaging using MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 51(1):11-24.
- [14] WEN Y R, YANG J H, WANG X, et al. Induced dural lymphangiogenesis facilitates soluble amyloid-beta clearance from brain in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(4):709-716.
- [15] BAE Y J, CHOI B S, KIM J M, et al. Altered glymphatic system in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2021, 82:56-60.

MRI manifestation of full-term ectopic pregnancy in abdominal cavity: Case report

1 例足月腹腔异位妊娠 MRI 表现

王敏红, 张峥嵘

(皖南医学院第一附属医院放射科, 安徽 芜湖 241001)

[Keywords] pregnancy, abdominal; magnetic resonance imaging [关键词] 妊娠, 腹腔; 磁共振成像

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.12.010

[中图分类号] R714.223; R445.2 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2023)12-1791-01

患者女, 33 岁, 孕 3 产 1; 本次停经 42⁺4 周, 下腹痛 1 天, 无阴道出血、溢液, 此前超声提示宫内妊娠, 未接受规律产检。产科查体: 宫高 33 cm, 腹围 90 cm, 胎方位左骶前位, 胎心 135 次/分。超声: 宫内妊娠, 单活胎, 双顶径 92 mm; 疑似胎盘植入(图 1A)。MRI: 于

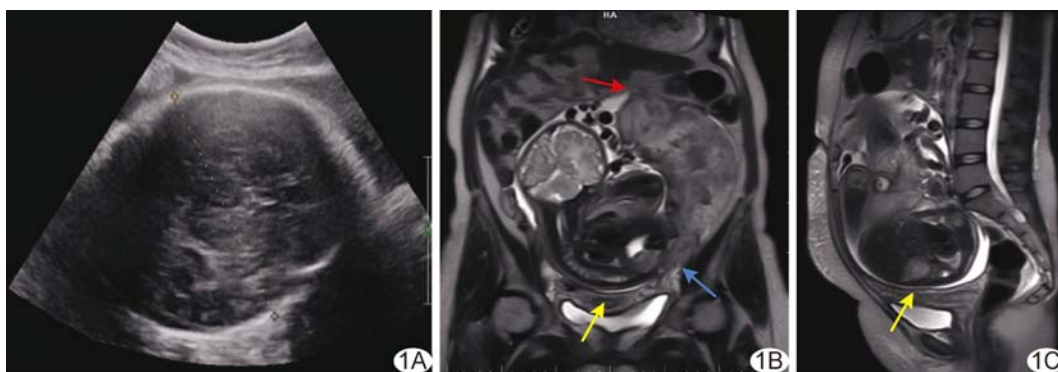


图 1 足月腹腔异位妊娠 A. 胎儿头颅横切面超声声像图; B. 孕妇腹部冠状位 MR T2WI; C. 孕妇腹部矢状位 MR T2WI (黄箭示子宫、蓝箭示左侧附件、红箭示结肠系膜)

孕妇腹腔内、子宫外见胎儿位于完整羊膜腔内, 胎盘与左侧附件及邻近结肠系膜分界不清; 子宫位于羊膜囊与膀胱间, 体积不大、形态尚可(图 1B、1C); 诊断为腹腔妊娠。行剖宫取胎术, 术中见羊膜囊位于腹腔内; 经牵引取出存活女婴, 体质量 2 460 g, Apgar 评分 6-7-7 分; 胎盘主要附着于左侧附件及左侧宫角, 少许附着于横结肠系膜。因胎盘剥离面大, 经家属同意行子宫次全切除术。术后患者病情平稳, 经积极治疗后出院。

讨论 腹腔妊娠指位于子宫、卵巢、输卵管及子宫阔韧带以外的腹腔内的妊娠, 属罕见异位; 临床表现及体征均缺乏特异性, 难以通过产科查体发现, 而未能及时诊断及治疗常可致严

重后果, 甚至危及母婴生命。产前超声显示胎儿与胎盘及子宫壁关系易受操作者手法、羊水量及胎儿体位等因素影响, 诊断腹腔妊娠正确率不高。MRI 具有多方位成像、软组织分辨率高及大视野等优势, 不仅能清晰显示子宫、胎盘及子宫附件的位置、形态, 还有利于观察胎儿体位、有无畸形及与母体邻近脏器的解剖关系等。本例为极罕见的足月腹腔异位妊娠, 孕期超声均提示宫内妊娠; MRI 显示胎盘周围结构紊乱, 最终于膀胱上方显示正常子宫壁而诊断明确, 推测腹腔妊娠可能是妊娠早期左侧宫角破裂所致。本例提示, 产前超声于胎儿周围未见子宫壁、胎盘外缘模糊不清, 且羊水较少并见子宫空虚及腹腔游离积液时, 应考虑腹腔妊娠可能。

[第一作者] 王敏红(1984—), 女, 安徽太湖人, 硕士, 副主任医师。E-mail: wangminhong518@163.com

[收稿日期] 2023-06-06 [修回日期] 2023-11-05