论著

文章编号:1000-5404(2012)19-1994-04

脑深部静脉和颈内静脉改变与多发性硬化的相关性研究

曾 春,李咏梅,欧阳羽,罗天友,吕发金,陈 璇,王忠平,侯焕新 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院放射科)

[摘要] **目的** 探讨脑内深部髓质静脉(deep medullary veins,DMVs)特征表现和颈内静脉(internal jugular veins,IJVs)改变与多发性硬化(multiple sclerosis,MS)的关系。**方法** 对30例复发缓解型MS患者和30例年龄、性别匹配的非MS对照组行常规磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)、三维增强 T_2^* 加权血管成像(3-dimensional enhanced T_2^*-weighted angiography,3-D ESWAN)和3-D时间分辨率对比剂动力成像(time-resolved imaging of contrast kinetics,TRICKs)扫描。观察患者和对照组侧脑室体旁DMVs在3-D ESWAN改变并评分;比较患者与对照组DMVs评分和IJVs狭窄发生率的差异,并评价DMVs和IJVs改变分别与EDSS评分和病程的相关性。**结果** ① MS患者DMVs评分(1.67 ± 0.25)较对照组(3.00 ± 0.00)显著降低($P<0.01$);16例病程>2.0年者为1分,8例病程0.5~2.0年者为2分,二者与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.01$),6例病程<0.5年者与对照组比较差异无显著性($P>0.05$)。9个慢性病灶"穿通静脉"扩张和延长。② 5例(16.7%)MS患者和2例(6.7%)对照组患者IJVs狭窄,2组IJVs狭窄发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。③ IJVs狭窄与DMVs减少无显著相关性($P>0.05$)。④ DMVs减少、变短与患者病程呈显著负相关($r=-0.89$, $P<0.01$),与EDSS评分无显著相关性($r=0.05$, $P>0.05$);IJVs狭窄与EDSS评分和病程均无显著相关性($Z=0.20$, $P>0.05$; $Z=3.46$, $P<0.05$)。**结论** MS患者DMVs改变与IJVs狭窄无显著相关性。

[关键词] 多发性硬化;磁共振成像;脑深部静脉;颈内静脉
[中图法分类号] R445.2;R744.51;R816.1 [文献标志码] A

Correlation of changes in cerebral deep vein and internal jugular vein with multiple sclerosis

Zeng Chun, Li Yongmei, Ouyang Yu, Luo Tianyou, Lu Fajin, Chen Xuan, Wang Zhongping, Hou Huanxin (Department of Radiology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the correlation of cerebral deep medullary vein (DMV) characteristics and changes in internal jugular vein (IJV) with multiple sclerosis (MS). **Methods** Thirty recurrent remittent MS patients (MS group) and 30 age- and sex-matched controls (control group) underwent conventional magnetic resonance imaging (MRI), 3-dimensional (3-D) enhanced T_2^*-weighted angiography (ESWAN), and 3-D time-resolved imaging of contrast kinetics (TRICK). Changes in periventricular DMV of MS group and control group were observed on 3-D ESWAN and scored. **Results** The periventricular DMV score was significantly lower in MS group than in control group (1.67 ± 0.25 *vs* 3.00 ± 0.00, $P<0.01$). The course of MS was >2.0 years in 16 patients with 1 score and 0.5 – 2.0 years in 8 patients with 2 scores ($P<0.01$), and <0.5 year in 6 patients ($P>0.05$). Dilated and prolonged penetrating veins were found in 9 chronic MS lesions. IJV stenosis was observed in 5 (16.7%) MS patients and 2 (6.7%) controls, respectively ($P>0.05$). The IJV stenosis was not significantly correlated with the reduced DMV ($P>0.05$). The reduced and shortened DMV were positively correlated with the course of MS ($r=-0.89$, $P<0.01$) but negatively correlated with the expanded disability status scale (EDSS) score ($r=0.05$, $P>0.05$). The IJV stenosis was not significantly correlated with the EDSS score and the course of MS ($Z=0.20$, $P>0.05$; $Z=3.46$, $P<0.05$). **Conclusion** Changes of periventricular DMV are not significantly correlated with IJV stenosis in MS patients.

[**Key words**] multiple sclerosis; magnetic resonance imaging; cerebral deep vein; internal jugular vein

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81171309), the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2011JJA1073), the Key Project of Medical Scientific Research of Chongqing Municipal Health Bureau (2011-1-031) and the Project of Chongqing Municipal Health Bureau (2010-2-004). Corresponding author: Li Yongmei, Tel:86-23-89012351, E-mail: lymzhang70@yahoo.com.cn

[基金项目] 国家自然科学基金(81171309);重庆市自然科学基金(CSTC2011JJA1073);重庆市卫生局重点课题(2011-1-031);重庆市卫生局课题(2010-2-004)
[通信作者] 李咏梅,电话:(023)89012351,E-mail: lymzhang70@yahoo.com.cn

多发性硬化(multiple sclerosis,MS)是一种中枢神经系统的慢性炎性、脱髓鞘、轴突丢失及神经变性疾病[1-2],长期以来被认为是一种通过少突胶质细胞特异性 T 细胞介导的原发性自身免疫性疾病。磁共振静脉造影[3]和高场磁共振成像[4]显示 MS 病灶内存在"穿通静脉(penetrating veins)",组织学结果进一步证明了 MS 病灶和脑微小静脉间关系密切[5],最近研究报道 MS 患者存在颅外静脉狭窄即慢性脑脊髓静脉功能不足(chronic cerebral venous insufficiency,CCSVI)与 MS 的发病机制有关。我们通过三维增强 T_2^* 加权血管成像(three-dimensional enhanced T_2-star weighted angiography,3-D ESWAN)技术观察脑深部静脉变化和三维时间分辨率对比剂动力成像(time-resolved imaging of contrast kinetics,TRICKs)观察颈内静脉(internal jugular veins,IJVs)形态学特征,进一步分析 MS 患者脑深部静脉改变与 CCSVI 是否存在相关性,以期更好理解 MS 的病理改变和发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2010 年 8 月至 2011 年 12 月在我院住院治疗和门诊随访的 30 例复发缓解型(relapsing-remitting,RR)MS 患者,检查当天由同一名医师盲法评定患者扩展残疾状态量表(expanded disability status scale,EDSS)评分,患者的临床表现、实验室检查和影像特点均符合 McDonald 标准(2005 年修订版)[6],合并高血压、糖尿病和 3 个月内使用激素治疗者均排除在外。本组患者中,男性 12 例,女性 18 例,年龄 20~57(35±3)岁,病程 0.3~14(6.1±0.4)年,EDSS 评分 0~8(2.7±0.5)分。同期选择 30 例非 MS 对照组,男性 13 例,女性 17 例,年龄 19~50(33±4)岁。本研究获得医院伦理委员会的批准,研究对象均签署了知情同意书。

1.2 检查方法

扫描均使用 GE Signa HDXT 3.0 T MRI 系统,头颈部正交 8 通道相控阵线圈。所有研究对象行国际 MS 诊断小组中心制定的标准 MR 序列扫描[7],包括横断面质子密度(proton density,PD)双回波 T_2WI(PD / T_2WI)(TR 2 900 ms,TE_1 25 ms,TE_2 93 ms,ETL 12,Matrix 256×192,NEX 2)、液体衰减翻转恢复(fluid attenuated inversion recovery,FLAIR)(TR 8 000 ms,TE 120 ms,TI 2 000 ms,Matrix 256×160,NEX 1)、FLAIR T_1 WI(TR 2 050 ms,TE 24 ms,TI 750 ms,ETL 8,Matrix 256×256,NEX 2),扫描范围从颅顶至枕骨大孔,层厚 5 mm,无间隔,FOV 24 cm×24 cm。

3-D ESWAN 采用三维高分辨率 8 个回波梯度序列成像,扫描参数:TR 60 ms,有效 TE 6 ms,回波间隔 7 ms,矩阵 448×320,带宽 62.5 KHz,翻转角 20°,NEX 0.75,FOV 22 cm×22 cm,层厚 2 mm。3-D TRICKs 扫描参数:冠状位,TR/TE 3.7 ms/1.4 ms,翻转角 25°,层厚 2 mm,FOV 350 mm,矩阵 320×200,相位视野 0.8。采用 MeDRaD-spectris solaris EP-MR 专用高压注射器,先行蒙片采集,25 s 后同时行静脉内注射和多期扫描,钆喷酸葡胺注射液剂量为 15 ml,注射速率为 2 ml/s,对比剂注射后立即用 20 ml 生理盐水以相同速率冲洗连接管道和静脉,成像包括 10 个期相[8]。所有患者在平扫结束后即行常规 T_1WI 增强扫描,目前判断 MS 活动性的金标准为静脉注射对比剂后病灶有无强化[9],因此,笔者将强化者视为活动期 MS,而非强化者视为稳定期 MS。扫描全过程嘱患者头部制动,避免产生运动伪影。

1.3 3-D ESWAN 图像后处理

3-D ESWAN 图像后处理与侧脑室体旁 DMVs 评分标准:检查结束后,利用 GE ADW 4.4 工作站的 Functool 2 软件对 3-D ESWAN 图像行后处理。为了更好地观察脑内深部静脉的变化,将重组 3-D ESWAN 图像再用 4~6 mm 层厚处理获得最小密度投影图像(MinIP)。正中侧脑室体旁深部髓质静脉(deep medullary veins,DMVs)纳入研究,根据需要可上下移动 2 个层面,保证充分显示所观察的静脉。

3-D ESWAN 静脉图像均放大 2.5 倍,将侧脑室外侧缘与皮层下的白质均分为内、中、外 3 带,内带及紧邻侧脑室体部外侧缘白质,外带即紧邻皮层下白质,中带即内带和外带之间的白质(图 1)。观察深部静脉的改变,根据其表现分成 3 种类型[2],设定健康对照组总分为 3 分:①侧脑室体旁深部髓质静脉均匀分布,平行排列,到达外带,为 3 分;②侧脑室体旁深部髓质静脉至少有一侧减少、管径粗细不均,但静脉仍达白质中带,为 2 分;③侧脑室体旁深部髓质静脉两侧均有减少,部分达内带,部分达中带,为 1 分。

1.4 3-D TRICKs 图像后处理

对 3-D TRICKs 每个时相相位图后处理,利用 MIP 和 MPR 技术,结合轴位图像多角度观察 IJVs 特征性形态学改变,参照文献[10],将轴位图像中的 IJVs 分为不显示、针尖状、扁平状、新月形及椭圆形 5 种类型,表现为不显示和/或针尖状认为存在狭窄。由 2 名有经验的放射科医师对 3-D ESWAN 和 3-D TRICKs 图像进行盲法阅片,意见不一致时协商解决。

1.5 统计学分析

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 SAS 8.0 统计软件。2 组 DMVs 评分的比较采用秩和检验,利用 Fisher 确切概率法评价 MS 患者与对照组 IJVs 狭窄发生率的差异,对 MS 患者 DMVs 评分与病程和 EDSS 评分相关性分析采用 Spearman 秩相关分析,IJVs 狭窄与侧脑室体旁 DMVs 改变、IJVs 狭窄与病程和 EDSS 评分的相关性分析采用秩和检验。

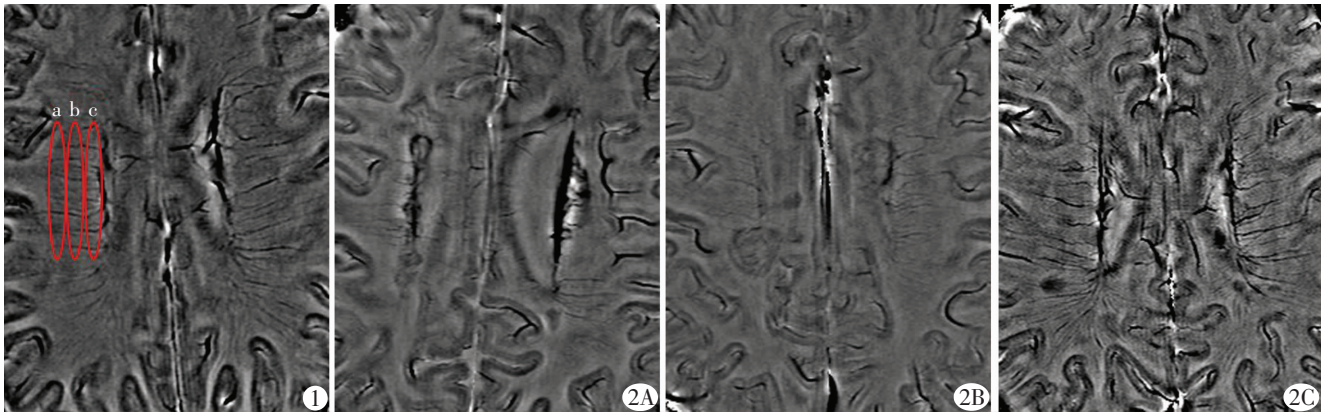
2 结果

2.1 常规 MRI 显示 MS 病灶表现

30 例 MS 患者 Gd-DTPA 增强后 145 个病灶无强化,其中侧脑室体旁病灶 76 个,其边缘较锐利、信号较均匀、周围无"晕环"征。

2.2 3-D ESWAN 显示侧脑室体旁 DMVs 表现

30 例对照组均为 3 分(图 1)。30 例 MS 患者为(1.67±0.25)分(图 2),其中 16 例病程 >2.0 年者为 1 分,8 例病程 0.5~2.0 年者为 2 分,6 例病程 <0.5 年者为 3 分。MS 患者与对照组比较,差异有统计学意义($Z=-6.09$,$P<0.01$),其中病程 >2.0 年者和病程 0.5~2.0 年者评分均较对照组显著降低(Z 值分别为 -6.69、-6.06,$P<0.01$)。病程 <0.5 年者与对照组比较差异无统计学意义($Z=0.00$,$P=1.00$)。136 个侧脑



a:外带;b:中带;c:内带

图1 非MS对照组侧脑室体旁深部髓质静脉3-D ESWAN MinIP图像(评分为3分)

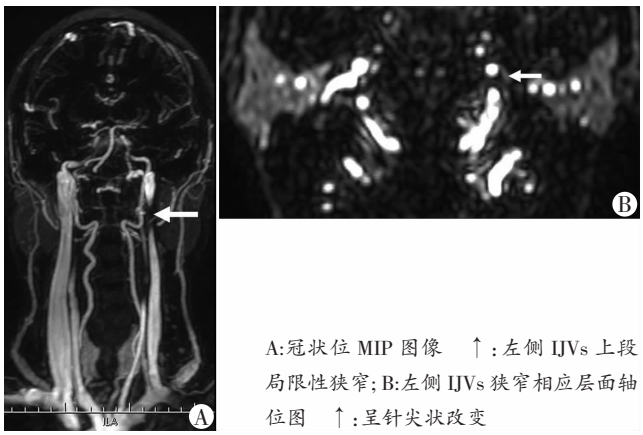
A:43岁女性患者(病程4.5年)侧脑室体旁DMVs仅位于内带,评分为1分;B:37岁女性患者(病程1.7年)侧脑体旁DMVs位于内带和中带,评分为2分;C:36岁男性患者(病程0.3年)侧脑室体旁DMVs达外带,评分为3分

图2 MS患者DMVs 3-D ESWAN MinIP图像

室体旁病灶内"穿通静脉(penetrating vein)"变细、变短甚至不显影,病程较长者更明显,但在5例患者中,9个病灶内"穿通静脉"显示扩张和延长。

2.3 3-D TRICKs显示IJVs狭窄

30例MS患者中,共有5例(16.7%)存在IJVs狭窄,包括1例(3.3%)病程>2.0年者,2例(6.7%)病程0.5~2.0年者及2例(6.7%)病程<0.5年者,狭窄部位位于颈总动脉分叉水平以下,其中双侧狭窄1例(3.3%),单侧狭窄4例(13.4%),见图3。对照组中,2例(6.7%,2/30)存在IJVs狭窄,1例平颈总动脉分叉处(双侧),1例位于颈总动脉分叉水平以下(单侧)。MS患者和对照组IJVs狭窄发生率差异无显著性($P>0.05$)。



A:冠状位MIP图像 ↑:左侧IJVs上段局限性狭窄;B:左侧IJVs狭窄相应层面轴位图 ↑:呈针尖状改变

图3 36岁男性MS患者(病程0.3年)颈内静脉图像

2.4 相关性分析

IJVs狭窄与侧脑室体旁DMVs减少无显著相关性($Z=2.87$,$P=0.41$)。

DMVs减少、变短与病程呈显著负相关($r=-0.89$,$P<0.01$),与EDSS评分无显著相关性($r=0.05$,$P=0.78$)。IJVs形态改变与EDSS病程和EDSS评分均无显著相关性($Z=0.20$,$P=0.84$;$Z=3.46$,$P<0.05$)。

3 讨论

3.1 侧脑室体旁DMVs与IJVs改变之间的相关性分析

本组研究结果显示MS患者侧脑室体旁DMVs改变与对照组存在统计学意义。文献报道MR灌注成像及PET成像均显示MS明显低灌注(脑血流量、脑血容量降低,平均通过时间延长)[11]。Ge等[12]用SWI显示MS患者脑内DMVs较正常组明显减少,提示MS存在代谢异常且血管的改变可能是最早的病理变化。最近的研究用血管扩张药明显改善了实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis,EAE)动物模型的炎症程度,说明MS脑内可能存在血流动力学异常和缺血改变。我们前期的研究表明稳定期MS患者侧脑室体旁DMVs明显减少、显影浅淡、纤细、短小,推测其可能的原因为稳定期MS炎性反应不明显,血管内皮细胞增生和纤维沉积形成的血管壁透明样变占主导作用,从而导致血管狭窄和/或闭塞[1]。

CCSVI的特征为双侧IJVs和/或奇静脉狭窄、侧支循环开放、脑血流量输出减少及平均通过时间下降等[13]。Zamboni等[14]用选择性静脉造影术和多普勒超声技术对65例临床确诊MS患者研究发现MS患者IJVs、奇静脉、椎静脉及腰静脉存在4种类型狭窄:A型,奇静脉近端或1条IJV明显狭窄,通过对侧IJV代偿;B型,双侧IJVs和奇静脉近端明显狭窄;C型,双侧IJVs狭窄,奇静脉正常;D型,多发奇静脉和腰静脉系统受累。对患者进行经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty,PTA)治疗后,IJVs和奇静脉压力明显降低,患者临床症状明显好转,特别是RRMS患者术后复发率未增加,头颅活动病灶减少,据此推测静脉回流障碍即CCSVI是MS可能的发病病因。目前这一观点在学术界引起了强烈的争议,为了

更好理解 CCSVI 与 MS 脑内深部静脉改变之间是否存在相关性,本研究进一步利用 3-D TRICKs 技术观察 IJVs 形态学特征。

Zamboni 等[15]采用 MR 灌注成像对临床诊断伴有 CCSVI 的 MS 患者和 8 例非 MS 对照组研究表明,MS 患者的 CBF 与静脉血流动力学不足严重性评分存在明显相关性。最近,Zivadinov 等[16]对 51 例 MS 患者和 33 例非 MS 对照组对比研究,采用增强前后 SWI、经颅超声多普勒方法,计算总静脉体积、颅内静脉分数,结果显示伴有 CCSVI 的 MS 患者有明显降低的总静脉体积和颅内静脉分数,且 CCSVI 的严重性与 SWI 显示的脑深部静脉减少呈明显相关。然而,许多研究利用血管超声、MR 静脉成像及血流定量检查并没有得出相似的结果,不能提供 MS 患者存在静脉血反流的证据。Doepp 等[17]采用多普勒超声对 56 例 MS 患者和 20 例非 MS 对照组研究发现,研究对象均无 IJVs 狭窄。Mayer 等[18]对 MS 患者和非 MS 对照组研究,通过超声监测颅外和颅内静脉血流方向、颅外段颈内静脉和椎静脉的横断面面积,结果显示患者和非 MS 对照组均无血管逆流现象。本研究结果也显示,30 例患者中仅有 5 例(16.7%)IJVs 存在狭窄和闭塞,与对照组差异无统计学意义,IJVs 狭窄也与侧脑室体旁 DMVs 减少无明显相关性,提示 CCSVI 可能并不是 MS 的发病原因。结合王忠平等[8]的研究结果,本组 IJVs 狭窄也可能为解剖变异所致。此外,本研究中 9 个慢性病灶内"穿通静脉"扩张、延长,提示病灶存在隐匿活动性,若 CCSVI 为 MS 的病因,脑内 DMVs 应为进展性狭窄、闭塞,CCSVI 和 MS 脑内深部静脉之间并不存在相关性,因此本组结果不支持 CCSVI 在 MS 病因学中起作用。

3.2 DMVs 和 IJVs 改变与 EDSS 评分和病程的相关性

本组研究结果还表明,病程越长,患者侧脑室体旁 DMVs 表现为减少、变短等越明显,IJVs 狭窄发生率也更高,提示随着病程延长,组织发生了严重破坏,表现血管明显减少、变短及狭窄等。EDSS 评分是对八大系统进行综合评价,而脊髓病变对患者的运动系统评分产生直接影响,本组病例中部分患者同时有脑和脊髓受累,因而 EDSS 评分反映的是脑和脊髓的受损情况,而没有真正反映脑内损害产生的临床残疾功能,因此可能合理解释本研究的结果。

总之,目前发表的相关研究结果相互矛盾,CCSVI 是否为 MS 的病因并不清楚。本研究利用 3-D ESWAN 和 3-D TRICKs 技术对 MS 脑 DMVs 和 IJVs 的改变进行相关性分析,二者并不存在相关性,因此本结果不支持 CCSVI 在 MS 病因学中起作用。

参考文献:

[1] 曾春, 李咏梅, 谢鹏, 等. PRESS 和 STEAM 波谱在多发性硬化病灶和看似正常表现脑白质区中的价值[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(13): 1408 - 1412.
[2] 曾春, 李咏梅, 罗天友, 等. 3.0T MR 磁敏感加权成像对多发性硬化患者脑静脉的研究[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(5): 421 - 425.
[3] Tan I L, van-Schijndel R A, Pouwels P J, *et al*. MR venography of multiple sclerosis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21(6): 1039 - 1042.
[4] Tallantyre E C, Morgan P S, Dixon J E, *et al*. A comparison of 3T and 7T in the detection of small parenchymal veins within MS lesions[J]. Invest Radiol, 2009, 44(9): 491 - 494.
[5] Adams C W. Perivascular iron deposition and other vascular damage in multiple sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988, 51(2): 260 - 265.
[6] Polman C H, Reingold S C, Edan G, *et al*. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"[J]. Ann Neurol, 2005, 58(6): 840 - 846.
[7] Filippi M, Falini A, Arnold D L, *et al*. Magnetic resonance techniques for the in vivo assessment of multiple sclerosis pathology: consensus report of the white matter study group[J]. J Magn Reson Imaging, 2005, 21(6): 669 - 675.
[8] 王忠平, 李咏梅, 吕发金, 等. 采用 3D-Tricks 技术观察复发-缓解型多发性硬化患者颅外静脉特征[J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(10): 2058 - 2061.
[9] Haller S, Pereira V M, Lalive P H, *et al*. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis[J]. Top Magn Reson Imaging, 2009, 20(6): 313 - 323.
[10] Zivadinov R, Lopez-Soriano A, Weinstock-Guttman B, *et al*. Use of MR venography for characterization of the extracranial venous system in patients with multiple sclerosis and healthy control subjects[J]. Radiology, 2011, 258(2): 562 - 570.
[11] De-Keyser J, Steen C, Mostert J P, *et al*. Hypoperfusion of the cerebral white matter in multiple sclerosis: possible mechanisms and pathophysiological significance[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28(10): 1645 - 1651.
[12] Ge Y, Zohrabian V M, Osa E O, *et al*. Diminished visibility of cerebral venous vasculature in multiple sclerosis by susceptibility-weighted imaging at 3.0 Tesla[J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 29(5): 1190 - 1194.
[13] 高旭光. 慢性脑脊髓静脉功能不全与多发性硬化——是学术创新还是假象?[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(5): 374 - 375.
[14] Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, *et al*. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(4): 392 - 399.
[15] Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, *et al*. Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report[J]. BMC Med, 2011, 9: 22.
[16] Zivadinov R, Poloni G U, Marr K, *et al*. Decreased brain venous vasculature visibility on susceptibility-weighted imaging venography in patients with multiple sclerosis is related to chronic cerebrospinal venous insufficiency[J]. BMC Neurol, 2011, 11: 128.
[17] Doepp F, Paul F, Valdueza J M, *et al*. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis[J]. Ann Neurol, 2010, 68(2): 173 - 183.
[18] Mayer C A, Pfeilschifter W, Lorenz M W, *et al*. The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(4): 436 - 440.

(**收稿**:2012-04-01;**修回**:2012-05-30)
(编辑 汪勤俭)