

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 04. 022

综 述

# 沿血管周围空间扩散张量成像分析在类淋巴系统障碍相关神经系统疾病中的应用研究进展

程诗桐, 王晓成综述 陈建强审校



基金项目: 海南省研究生创新科研课题( Qhys2022-294)

作者单位: 571199 海口, 海南医学院第一附属医院放射科

通信作者: 陈建强, E-mail: hnchenjq@163. com

**【摘要】** 脑类淋巴系统是脑组织废物代谢清除的主要途径, 与多种神经退行性系统疾病有关。目前评价脑类淋巴系统的技术有限且皆多为有创检查, 沿血管周围空间扩散张量成像分析(DTI-ALPS)作为一种非侵入性成像技术, 能够通过量化沿血管周围通道的水扩散率来评估人体类淋巴系统功能而越来越受到临床关注。文章对DTI-ALPS在神经系统疾病中的应用进展及其作用机制进行综述, 并进一步提出目前DTI-ALPS在中枢神经系统疾病研究中存在的局限, 为与类淋巴系统障碍相关的神经疾病的深入研究提供新方向。

**【关键词】** 类淋巴系统; 神经系统疾病; 沿血管周围间隙扩散张量图像分析; 血管周围间隙**【中图分类号】** R445; R741**【文献标识码】** A

**Application of DTI-ALPS in neurological disorders associated with glymphoid disorders** Cheng Shitong, Wang Xiaocheng, Chen Jianqiang. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan Province, Haikou 571199, China

Funding program: Hainan Province Graduate Innovation Research Project (Qhys2022-294)

Corresponding author: Chen Jianqiang, E-mail: hnchenjq@163. com

**【Abstract】** The cerebral glymphatic system is the main pathway for the metabolic clearance of waste from brain tissue, which is related to a variety of neurodegenerative diseases. As a non-invasive imaging technique, the newly developed Diffusion tensor imaging analysis of perivascular space (DTI-ALPS) has attracted more and more clinical attention as a non-invasive imaging technique that can evaluate the function of the human glymphatic system by quantifying the water diffusion rate along the perivascular channel. This article reviews the application progress and mechanism of DTI-ALPS in neurological diseases, and further puts forward the limitations of DTI-ALPS in the research of central nervous system diseases, so as to provide a new direction for the in-depth study of glymphatic neurological diseases.

**【Key words】** Glymphatic system; Neurological disorders; Image analysis of diffusion tensor along the perivascular space; Perivascular space

类淋巴系统(glymphatic system, GS)于2012年首次在小鼠实验中提出,该组织在星形胶质细胞足突及血管壁之间形成,并具有清除细胞代谢废物功能<sup>[1]</sup>。有研究指出GS具有维持大脑稳态的功能,从而参与了各种中枢神经系统疾病的发生<sup>[2]</sup>。研究者们致力于通过影像学检查来可视化GS,以便更好地探索其机制,但目前应用在人体的GS成像方法都是有创的<sup>[3]</sup>,目前常用鞘内注射钆剂(GBCA)直接观察脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)的流动,显示CSF和间质液(ISF)的交换过程,然而研究发现钆剂渗透到脑实质的程度和速率差异高度个体化<sup>[4]</sup>,且当剂量>1.0 mmol/kg时,可能会出现严重的神经毒性并发症,所以GBCA的鞘内给药具有一定的风险,广泛使用钆剂是不现实的<sup>[5]</sup>。2017年日本学者Taoka等<sup>[6]</sup>提出了一种不需要注射

造影剂来测量淋巴流量的方法,称为沿血管周围空间扩散张量成像分析(diffusion tensor imaging analysis of perivascular space, DTI-ALPS),它使用扩散张量法测量血管周围间隙(PVS)内水分子的扩散,间接反映脑类淋巴系统的功能改变。有研究表明在患有正常压力脑积水(NPH)的患者中,ALPS指数具有更高的诊断性能,并已被提议作为一种可能对淋巴细胞功能敏感的指标<sup>[7]</sup>。另一项研究表明ALPS指数与淋巴测量的鞘内注射方法显著相关,表明ALPS指数代表淋巴清除功能,且具有准确性和公认性<sup>[8]</sup>。

DTI-ALPS技术在当前的检测手段中对人体的影响最小,因此它是最适合于人类研究并且容易对以往收集的病例进行回顾性研究,越来越多的研究利用DTI-ALPS评估各种神经疾

病的类淋巴系统功能。因此,文章对 DTI-ALPS 的原理进行介绍,并对 DTI-ALPS 技术在神经系统疾病中的应用进行综述,以期临床探索相关神经系统疾病发病机制及治疗提供新的方向。

### 1 类淋巴系统的功能

GS 是一个宏观废物清除系统,在大脑中起着重要作用,它利用星形胶质细胞足突末端的水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 驱动的血管周围隧道系统,输送营养和神经活性物质,促进中枢神经系统有效消除可溶性蛋白质和代谢物<sup>[9]</sup>。当 GS 发生障碍时,脑内异常蛋白如  $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )、tau 蛋白、 $\alpha$  突触核蛋白( $\alpha$  synuclein,  $\alpha$  syn) 会异常沉积。有研究指出类淋巴系统的功能减退均会影响类淋巴系统脑脊液和间质液完成液体交换及代谢废物清除,从而参与了各种中枢神经系统疾病的发生,如睡眠障碍、帕金森病、卒中、多发性硬化症、创伤性脑损伤等。这些疾病与类淋巴系统的关系随着医学影像技术的进步,对疾病的探讨提供了新的视角。

### 2 DTI-ALPS 成像的原理

GS 系统的 MR 可视化对于阐明许多神经系统发病机制、确定治疗效果和确定治疗目标非常重要,DTI-ALPS 对脑内淋巴系统测量的原理为:在侧脑室水平,髓静脉垂直于脑室壁走行,而血管周围空间与髓静脉的走向相同,即左右方向。在该区域的平面上,投射纤维主要在头足方向,靠近侧脑室,联合纤维主要在前后方向,皮质下纤维主要在左右方向走行,与血管周围空间平行,而血管周围空间垂直于投射纤维和联合纤维。因此在这个区域,当沿左右方向发生变化时,会影响投射和联合纤维。同理当 2 个纤维束都观察到这种变化时,可以说这种变化至少一部分涉及血管周围空间的病理学,即 GS 系统。并根据血管周围空间方向的扩散率与垂直于主要纤维束和血管周围空间方向的扩散率计算比值并获得 3 个方向弥散值,最后根据公式计算结果来反映类淋巴系统功能,指数值越低,提示类淋巴系统功能受损越严重<sup>[6]</sup>。

### 3 DTI-ALPS 在类淋巴系统障碍相关的神经系统疾病中的应用

#### 3.1 DTI-ALPS 在阿尔茨海默病中的应用

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD) 是以进行性认知功能和行为损害为特征的中枢神经系统退行性疾病,其发病机制复杂,至今仍未完全破译<sup>[10]</sup>,目前认为其病理特征主要为聚集在细胞之间形成淀粉样蛋白斑块即淀粉样蛋白- $\beta$ (A $\beta$ ) 的异常沉积导致疾病进展<sup>[11]</sup>。而类淋巴系统作为大脑清除机制之一,越来越多的研究关注到类淋巴系统的功能障碍与 A $\beta$  沉积之间的关系。在 AD 的动物研究中,类淋巴系统清除大脑中的淀粉样蛋白和 tau 蛋白。然而没有直接证据表明在人类身上也有发生。而影像学利用 DTI-ALPS 来研究类淋巴系统与阿尔茨海默病的发病是否相关, Ota 等<sup>[12]</sup> 发现 DTI-ALPS 指数分别与 A $\beta$  示踪剂和 tau 蛋白/炎性因子示踪剂的标准摄取值比(SUVr) 之间存在显著负相关,意味着扩散率越高,蛋白沉积就越少,表明该标志物可能有效评估淋巴系统活性,并证明类淋巴系统障碍与蛋白沉积有关。同时, Hsu 等<sup>[13]</sup> 也发现 ALPS 指数与 PET 图像上的 A $\beta$ 、tau 沉积有关,并进一步发现 A $\beta$  和 tau PET 图像与 AD 患者的认知

评分相关,这一结果提示淋巴系统活动可能在 AD 相关的认知功能障碍中起重要的调节作用。由此说明 ALPS 指数可作为 AD 患者反映淋巴活性的指标,成为有用的疾病进展或治疗生物标志物。这些发现对维持类淋巴系统的正常功能和 AD 治疗提供了新思路。

#### 3.2 DTI-ALPS 在睡眠障碍疾病中的应用

类淋巴系统在睡眠时发挥功能,而在觉醒状态下受抑制。在睡眠或麻醉状态下,小鼠的类淋巴系统中动脉周围入流和脑实质内整体流均高于觉醒状态,并且该系统对 A $\beta$  的清除速率较觉醒时高出 1 倍以上,这表明类淋巴系统在睡眠的某些阶段被强有力地激活,是一种清除大脑废物的液体运输途径<sup>[14]</sup>。大多数关于睡眠障碍与类淋巴系统的知识都是从啮齿动物实验中推断出来的,对于人类研究是有限的。所以可利用 DTI-ALPS 来探索人类类淋巴系统与睡眠的关系。Siow 等<sup>[15]</sup> 研究发现淋巴功能和睡眠之间显著相关,并进一步发现 DTI-ALPS 与神经心理表现和大脑灰质体积之间有相关性,表明 DTI-ALPS 有潜力作为认知障碍的生物标志物。Si 等<sup>[16]</sup> 发现特发性快速眼动睡眠行为障碍(idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder, iRBD) 患者 DTI-ALPS 指数低于健康对照组,并与疾病严重程度升高相关,这些关联可能归因于睡眠障碍导致的淋巴系统功能障碍。而 Lee 等<sup>[17]</sup> 同样通过使用 DTI-ALPS 验证 iRBD 患者存在淋巴系统功能障碍,这为寻找病因提供了方向。Gumeler 等<sup>[18]</sup> 发现与健康组比较,发作性睡病 1 型(NT1) 患者的 DTI-ALPS 有降低的趋势,并与各种睡眠参数相关。这些发现可能是发作性睡眠患者类淋巴系统活动改变的证据,尤其是 NT1 患者类淋巴活性改变的一个证据,因此需要对更大规模的发作性睡眠患者队列进行进一步的前瞻性研究。

#### 3.3 DTI-ALPS 在帕金森病中的应用

帕金森病(Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经退行性疾病,以神经元内  $\alpha$ -突触核蛋白异常沉积及中脑多巴胺能神经元大量丧失为特点<sup>[19]</sup>。研究发现 PD 模型小鼠的类淋巴系统功能出现减退,免疫荧光显示 AQP4 主要分布在  $\alpha$ -syn 阳性的神经元周围,提示类淋巴系统 AQP4 的异常分布与  $\alpha$ -syn 沉积有关<sup>[20]</sup>。Meknight 等<sup>[21]</sup> 通过比较有  $\alpha$ -syn 相关的 PD 患者与无  $\alpha$ -syn 相关的对照组之间 ALPS 指数,发现 PD 中的 ALPS 指数降低,反映血管周围流体运动方向的流体流速不太稳定,并推测 PD 中血管周围液体转运改变可能是潜在  $\alpha$ -syn 积累所导致。

有研究表明 PD 患者扩大血管周围间隙(EPVS) 数目增多,可能是脑膜淋巴管受损介导病理性  $\alpha$ -syn 沉积并破坏 AQP4 极性引起的,提示其类淋巴系统功能障碍<sup>[22]</sup>。Ma 等<sup>[23]</sup> 发现 PD 患者的 ALPS 指数低于健康组。在早期 PD 组中,ALPS 指数与简易精神状态检查(MMSE) 评分、EPVS 评分具有相关性,推测类淋巴系统活性降低会导致  $\alpha$ -syn 的积累,这可能与大分子清除受损导致堆积在 PVS 中从而导致代偿性扩张有关。同理, Gu 等<sup>[24]</sup> 发现 PD 患者的 DTI-ALPS 指数低于健康组,并在半卵圆中心、基底神经节和中脑中表现出更多的血管周围间隙扩大。Shen 等<sup>[25]</sup> 发现 PD 患者 DTI-ALPS 指标降低,并与增加的 PVS 数量及体积相关,因此,DTI-ALPS 指标可与 EPVS 相互补充用

于评价淋巴系统功能,且这些研究均提供了 PD 中淋巴系统功能障碍的神经影像学支持证据。此外,Chen 等<sup>[26]</sup>则利用 DTI-ALPS 来评估 PD 患者的淋巴系统活性及其与全身氧化应激状态的关系。发现 PD 患者 DTI-ALPS 指数的降低与类淋巴系统障碍及血浆核 DNA 水平的升高之间有关,提示 PD 患者类淋巴系统的改变会导致氧化应激增加及相关的神经元损伤或死亡,表明氧化应激在淋巴系统中的可能作用会导致淋巴系统受损,这在未来的研究中尚待研究。

上述研究表明帕金森病可能和类淋巴系统密切相关,通过 DTI-ALPS 在生物标志、临床表现、影像表现中的研究进一步探索 PD 的机制。表明 DTI-ALPS 指数可能是 PD 中淋巴系统的一个有前途的生物标志物。

3.4 DTI-ALPS 在癫痫中的应用 癫痫是常见的神经系统疾病之一,有研究报道癫痫中促炎介质引起的内皮紧密连接功能障碍相关的血脑屏障损伤,可能会导致 CSF 与间质液之间的异常交换,从而影响淋巴系统<sup>[27]</sup>。研究发现,枕叶癫痫(OLE)患者、癫痫持续状态(SE)患者、伴有海马硬化(HS)的颞叶癫痫(TLE)及幼年肌阵挛性癫痫患者 DTI-ALPS 指数均明显低于健康对照组,表明各类癫痫患者可能有淋巴系统功能障碍<sup>[28-31]</sup>。这为癫痫淋巴系统功能障碍提供了神经影像学证据,表明 DTI-ALPS 是评估这些患者 GS 功能的有用工具。

3.5 DTI-ALPS 指数在其他神经系统疾病中的应用 基于类淋巴系统在中枢神经系统的广泛存在,越来越多的研究人员开始通过 DTI-ALPS 指数探索其他中枢系统疾病的类淋巴系统的功能。如在神经发育性疾病中, Li 等<sup>[32]</sup>发现孤独症谱系障碍(ASD)患者 DTI-ALPS 显著低于健康对照组,提示 ASD 患者可能存在淋巴系统功能障碍,这一结果将改变对该疾病机制的理解。Cacciaguerra 等<sup>[33]</sup>通过量化血管周围空间和测量 DTI-ALPS 指数,发现视神经脊髓炎组与健康组相比在半卵圆中心出现 PVS 增大的频率更高且 DTI-ALPS 指数更低。这一结果可能提示视神经脊髓炎类淋巴系统障碍所导致的血管周围间隙扩大与发病机制直接相关,表明 DTI-ALPS 指数在视神经脊髓炎患者的识别和监测中的潜在作用。正常压力脑积水导致认知障碍、平衡和行走困难以及失禁等症状的原因尚不清楚,使用 DTI-ALPS 技术,结果显示患有该病症的患者具有较低的 DTI-ALPS 指数,这个结果解释为 GS 功能受损<sup>[34]</sup>。创伤性脑损伤是导致痴呆、AD 等神经退行性变的危险因素。由于在创伤性脑损伤(TBI)的动物模型中已经报道了淋巴系统功能障碍<sup>[35]</sup>。所以 Park 等<sup>[36]</sup>旨在使用 DTI-ALPS 方法评估 TBI 患者类淋巴系统的活性,研究发现 TBI 患者的 ALPS 指数显著低于健康对照组。在多变量分析中,蛛网膜下腔出血和弥漫性轴突损伤的存在与 DTI-ALPS 指数相关,且 DTI-ALPS 指数与格拉斯哥昏迷评分有一定相关性。DTI-ALPS 方法可用于评估 TBI 患者的 GS 活性,为避免创伤后脑损伤引发的痴呆症,早期对类淋巴系统进行干预是必要的,以保证其正常清除蛋白质的功能,这为 TBI 提供可能的治疗靶点。

#### 4 小结与展望

近年来 DTI-ALPS 越来越多地应用到神经疾病中,该方法

具有传统检查方法所不具备的优点,成为研究类淋巴系统的热点,但同时 DTI-ALPS 目前仍有许多问题需要去探索,比如 DTI-ALPS 被设计为仅专门测量脑室周围区域的血管周围扩散指数,不能对区域血管周围扩散系数进行全局评估,并且 DTI-ALPS 方法的感兴趣区域(ROI)是手动放置的,主观因素可能影响其测量结果。尽管如此,DTI-ALPS 对神经系统疾病的类淋巴系统功能的评估,为临床研究与治疗开辟了新的道路。

大部分有关类淋巴系统的最新认知都源自鼠类的实验结果,然而现阶段对于人体类淋巴系统的了解仍然十分有限,因此希望通过梳理 DTI-ALPS 在神经病学领域的研究成果以揭示人脑淋巴系统的运作方式。所有研究表明,DTI-ALPS 在检测多种大脑病变的类淋巴系统时起到了关键性的影响。借助 DTI-ALPS 技术有望进一步解析类淋巴异常疾病的成因及其临床或者图像特征,并且可以把类淋巴系统视为一种新的临床诊断与治疗的目标。伴随着算法、序列、软件以及应用等方面的进步,笔者期望能更深层次地探究 DTI-ALPS 并在实际医疗场景中运用它去预测、诊断和评价病情。

#### 参考文献

- [1] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$  [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 147ra11. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
- [2] Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 18190-18199. DOI: 10.1523/jneurosci.1592-13.2013.
- [3] Zhou Y, Cai J, Zhang W, et al. Impairment of the glymphatic pathway and putative meningeal lymphatic vessels in the aging human [J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(3): 357-369. DOI: 10.1002/ana.25670.
- [4] Edelev CS, Halvorsen M, Lovland G, et al. Intrathecal use of gadobutrol for glymphatic MR imaging: Prospective safety study of 100 patients [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(8): 1257-1264. DOI: 10.3174/ajnr.A6136.
- [5] Patel M, Atyani A, Salameh JP, et al. Safety of intrathecal administration of gadolinium-based contrast agents: A systematic review and meta-analysis [J]. *Radiology*, 2020, 297(1): 75-83. DOI: 10.1148/radiol.2020191373.
- [6] 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. DOI: 10.1007/s11604-017-0617-z.
- [7] Yokota H, Vijayarathi A, Cekic M, et al. diagnostic performance of glymphatic system evaluation using diffusion tensor imaging in idiopathic normal pressure hydrocephalus and mimickers [J]. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2019, 2019: 5675014. DOI: 10.1155/2019/5675014.
- [8] Zhang W, Zhou Y, Wang J, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Neuroimage*, 2021, 238: 118257. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118257.
- [9] Chachaj A, Gasiorowski K, Szuba A, et al. The lymphatic system in

- the brain clearance mechanisms—new therapeutic perspectives for alzheimer’s disease [J]. *Curr Neuropharmacol* ,2023 ,21( 2) : 380–391. DOI: 10. 2174/1570159x20666220411091332.
- [10] Ow SY ,Dunstan DE. A brief overview of amyloids and Alzheimer’s disease [J]. *Protein Sci* 2014 23( 10) : 1315–1331. DOI: 10. 1002/pro. 2524.
- [11] Matsuda H ,Shigemoto Y ,Sato N. Neuroimaging of Alzheimer’s disease: Focus on amyloid and tau PET [J]. *Jpn J Radiol* ,2019 ,37( 11) : 735–749. DOI: 10. 1007/s11604-019-00867-7.
- [12] Ota M ,Sato N ,Nakaya M ,et al. Relationships between the deposition of amyloid- $\beta$  and tau protein and glymphatic system activity in Alzheimer’s disease: Diffusion tensor image study [J]. *J Alzheimers Dis* , 2022 90( 1) : 295–303. DOI: 10. 3233/jad-220534.
- [13] Hsu JL ,Wei YC ,Toh CH ,et al. Magnetic resonance images implicate that glymphatic alterations mediate cognitive dysfunction in Alzheimer disease [J]. *Ann Neurol* ,2023 ,93( 1) : 164–174. DOI: 10. 1002/ana. 26516.
- [14] Xie L ,Kang H ,Xu Q ,et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain [J]. *Science* ,2013 ,342( 6156) : 373–377. DOI: 10. 1126/science. 1241224.
- [15] Siow TY ,Toh CH ,Hsu JL ,et al. Association of sleep neuropsychological performance and gray matter volume with glymphatic function in community-dwelling older adults [J]. *Neurology* 2022 98( 8) : e829–e838. DOI: 10. 1212/wnl. 0000000000013215.
- [16] Si X ,Guo T ,Wang Z ,et al. Neuroimaging evidence of glymphatic system dysfunction in possible REM sleep behavior disorder and Parkinson’s disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis* ,2022 ,8( 1) : 54. DOI: 10. 1038/s41531-022-00316-9.
- [17] Lee DA ,Lee HJ ,Park KM. Glymphatic dysfunction in isolated REM sleep behavior disorder [J]. *Acta Neurol Scand* 2022 ,145( 4) : 464–470. DOI: 10. 1111/ane. 13573.
- [18] Gumeler E ,Aygun E ,Tezer FI ,et al. Assessment of glymphatic function in narcolepsy using DTI-ALPS index [J]. *Sleep Med* ,2023 , 101: 522–527. DOI: 10. 1016/j. sleep. 2022. 12. 002.
- [19] Luk KC ,Kehm V ,Carroll J ,et al. Pathological  $\alpha$ -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice [J]. *Science* , 2012 , 338 ( 6109) : 949–953. DOI: 10. 1126/science. 1227157.
- [20] Zou W ,Pu T ,Feng W ,et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson’s disease-like pathology in mice overexpressing mutated  $\alpha$ -synuclein [J]. *Transl Neurodegener* 2019 8: 7. DOI: 10. 1186/s40035-019-0147-y.
- [21] Mcknight CD ,Trujillo P ,Lopez AM ,et al. Diffusion along perivascular spaces reveals evidence supportive of glymphatic function impairment in Parkinson disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord* 2021 89: 98–104. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2021. 06. 004.
- [22] 王义精 ,高莉娜 ,郝淼淼 ,等. 帕金森病扩大的血管周围间隙增加及类淋巴系统功能障碍的机制研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志* , 2022 48( 1) : 21–27. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-0152. 2022. 01. 004.
- [23] Ma X ,Li S ,Li C ,et al. Diffusion tensor imaging along the perivascular space index in different stages of Parkinson’s disease [J]. *Front Aging Neurosci* , 2021 , 13: 773951. DOI: 10. 3389/fnagi. 2021. 773951.
- [24] 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. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2022. 105254.
- [25] 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. DOI: 10. 1038/s41531-022-00437-1.
- [26] Chen HL ,Chen PC ,Lu CH ,et al. Associations among cognitive functions ,plasma DNA and diffusion tensor image along the perivascular space ( DTI-ALPS) in patients with Parkinson’s disease [J]. *Oxid Med Cell Longev* , 2021 , 2021: 4034509. DOI: 10. 1155/2021/4034509.
- [27] Rabinovitch A ,Aviram I ,Biton Y ,et al. Explaining recent postictal epilepsy EEG results by the G-lymphatic clearance hypothesis [J]. *Med Hypotheses* ,2020 ,137: 109600. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2020. 109600
- [28] Kim J ,Lee DA ,Lee HJ ,et al. Glymphatic system dysfunction in patients with occipital lobe epilepsy [J]. *J Neuroimaging* ,2023 ,33( 3) : 455–461. DOI: 10. 1111/jon. 13083.
- [29] Lee DA ,Lee J ,Park KM. Glymphatic system impairment in patients with status epilepticus [J]. *Neuroradiology* ,2022 ,64( 12) : 2335–2342. DOI: 10. 1007/s00234-022-03018-4.
- [30] Lee DA ,Park BS ,Ko J ,et al. Glymphatic system dysfunction in temporal lobe epilepsy patients with hippocampal sclerosis [J]. *Epilepsia Open* 2022 7( 2) : 306–314. DOI: 10. 1002/epi4. 12594.
- [31] Lee HJ ,Lee DA ,Shin KJ ,et al. Glymphatic system dysfunction in patients with juvenile myoclonic epilepsy [J]. *J Neurol* 2022 269( 4) : 2133–2139. DOI: 10. 1007/s00415-021-10799-w.
- [32] Li X ,Ruan C ,Zibrila AI ,et al. Children with autism spectrum disorder present glymphatic system dysfunction evidenced by diffusion tensor imaging along the perivascular space [J]. *Medicine ( Baltimore)* , 2022 ,101( 48) : e32061. DOI: 10. 1097/md. 00000000000032061.
- [33] Cacciaguerra L ,Carotenuto A ,Pagani E ,et al. Magnetic resonance imaging evaluation of perivascular space abnormalities in neuromyelitis optica [J]. *Ann Neurol* 2022 92( 2) : 173–183. DOI: 10. 1002/ana. 26419.
- [34] Bae YJ ,Choi BS ,Kim JM ,et al. Altered glymphatic system in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *Parkinsonism Relat Disord* 2021 82: 56–60. DOI: 10. 1016/j. parkreldis. 2020. 11. 009.
- [35] Iliff JJ ,Chen MJ ,Plog BA ,et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury [J]. *J Neurosci* 2014 ,34( 49) : 16180–16193. DOI: 10. 1523/jneurosci. 3020-14. 2014.
- [36] Park JH ,Bae YJ ,Kim JS ,et al. Glymphatic system evaluation using diffusion tensor imaging in patients with traumatic brain injury [J]. *Neuroradiology* 2023 ,65( 3) : 551–557. DOI: 10. 1007/s00234-022-03073-x.

( 收稿日期: 2023 - 11 - 21)