

综 述

基于多模态MRI的类淋巴系统与中枢神经系统疾病相关性研究进展*

陈心怡 廖 翰 李雯漪

卢文俐 李 澄 周 丹*

南京医科大学附属明基医院放射科
(江苏 南京 210019)

【摘要】类淋巴系统(glymphatic system, GS)是近年来新发现的脑内代谢废物清除系统, GS的损伤与多种中枢神经系统疾病密切相关。磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)因具有多模态成像的优点, 被广泛运用于GS的结构、功能研究中, 为相关疾病机制的研究提供了重要依据。本文将简要介绍GS解剖与功能, 并对GS的成像技术及其在中枢神经系统疾病中的应用进展进行综述, 旨在揭示GS功能障碍在神经影像学研究中的重要性并帮助相关疾病的诊疗及预后。

【关键词】类淋巴系统; 磁共振成像;
中枢神经系统疾病

【中图分类号】R322.81; R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】江苏省卫生健康委科研项目
(M2020041)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.06.055

Research Progress on the Correlation between the Glymphatic System and Central Nervous System Diseases Based on Multimodal MRI*

CHEN Xin-yi, LIAO Han, LI Wen-yi, LU Wen-li, LI Cheng, ZHOU Dan*.

Department of Radiology, The Affiliated BenQ Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210019, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

The glymphatic system is a brain waste clearance system recently discovered, and the damage of GS is closely related to many central nervous system diseases. Magnetic resonance imaging is widely used in the structural and functional studies of GS due to its multi-modal imaging advantage, providing important evidence for the mechanism of related diseases. This article will briefly introduce the anatomy and function of GS as well as review the progress of GS imaging techniques and their application in central nervous system diseases, aiming to reveal the importance of GS dysfunction in neuroimaging research and assist in the diagnosis, treatment and prognosis of related diseases.

Keywords: Glymphatic System; Magnetic Resonance Imaging; Central Nervous System Disease

1 GS

1.1 GS的发现和结构 既往研究提出的方法都限制了脑实质代谢产物的高效清除。直到近年来, 以脑胶质-淋巴途径和脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessels, MLVs)为核心的脑淋巴系统的发现为这一问题开辟了新的视角。

2012年Iliff团队采用侵入性的双光子激光扫描显微镜, 首次在小鼠中发现了脑脊液(cerebro-spinal fluid, CSF)与脑间质液(interstitial fluid, ISF)交换, 即为脑胶质-淋巴途径; 这一途径的发现, 使人们意识到大脑内也存在一个类似于外周淋巴系统的网络, 又称为"GS"^[1]。软脑膜与脑内血管间的潜在腔隙——血管周围间隙(perivascular space, PVS)构成GS交换的主要场所, 由动脉搏动、呼吸等^[2]驱使脑脊液沿PVS进入脑实质, 再由星形胶质细胞血管侧终足上的水通道蛋白(aquaporin 4, AQP4)介导ISF与PVS之间的液体进行交换和物质清除, 最后CSF与ISF混合后积聚在静脉周围间隙并最终通过脑膜和颈部淋巴管流出大脑^[2]。2015年Louveau等人^[3]首次在小鼠硬脑膜中发现了MLVs, 并证实这些管路能直接将脑脊液引流至外周的颈深淋巴结。2017年Absinta等人^[4]利用MRI成像技术观察到人脑中同样存在MLVs。MLVs的发现进一步更新了人们对脑淋巴系统循环的认识, 也补充了代谢产物的排出途径。

1.2 GS系统的功能 清除脑内代谢废物是GS的主要功能, 其可从中枢神经系统中清除可溶性β淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)、tau蛋白、活性氧、能量代谢产物等。除此之外, 该系统也有运输、分配CSF中的营养和神经活性物质(如葡萄糖、脂质分子、电解质、大分子有机物等)的功能^[2,5-6]。

1.3 GS的MRI成像方法

1.3.1 动态增强MRI成像 GS的动态增强MRI成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)有鞘内注射和静脉注射两种方法, 常用钆类对比剂(gadolinium-based contrast agent, GBCA)。

近年来, 研究人员在给大鼠静脉注射GBCA后进行MRI检查, 对脑感兴趣区内的对比剂浓度进行分析, 生成浓度-时间曲(CTC)。使用CTC的特征参数, 如峰值浓度、流入率和流出率, 来评估GS的流体动力学。这些参数反映了GS的流入和流出功能^[7]。Li等^[8]使用DCE-MRI和动力学模型来评估年轻和老年大鼠大脑中GS功能的变化, 发现老年大鼠大脑中GS功能普遍受损, 表现为大脑各区域对比剂注入和清除速率降低。这些研究均表明, DCE-MRI可以用来评估GS功能, 并为研究GS在衰老和神经退行性疾病中的作用提供新的工具。

DCE-MRI的引入将CSF流入、脑实质代谢及MLVs引流等复杂的动态过程可视化, 显示了生理及多种病理状态下GS的功能变化。然而, 由于钆会沉积在脑实质中^[9], 患者鞘内注射GBCA后可能会引起多种不良反应, 且耗时较长。因此, 发现一种无创、安全无害、无需对比剂的MRI成像方法对GS的形态和功能研究更为重要。

1.3.2 沿血管周围间隙扩散张量成像分析 2017年Taoka等^[10]首次提出了一种新的非侵

【第一作者】陈心怡, 女, 住院医师, 主要研究方向: 中枢神经影像。E-mail: 19971777203@163.com

【通讯作者】周 丹, 女, 主任医师, 主要研究方向: 中枢神经。E-mail: danny.Zhou@benqmedicalcenter.com

入性方法—沿血管周围间隙扩散张量成像分析(diffusion tensor image analysis along the perivascular space index, DTI-ALPS)来评估人脑的GS的功能,这种方法主要使用弥散张量成像法测量的水分子在侧脑室体部层面髓静脉周围PVS中的扩散率。髓动脉是GS的主要引流途径,在侧脑室体部层面,PVS的方向与垂直于脑室壁的髓静脉走向相同,沿(X轴)方向延伸。在该方向上,依次分布皮下纤维、联络纤维、投射纤维,分别在x、y、z轴方向上延伸。当沿x轴方向发生组织学变化时,它将同样影响投射纤维和联络纤维。考虑到PVS内水分子扩散主要沿着x轴方向,因此当在这两个纤维束上同时观察到沿x轴方向的水分子扩散和变化时,便可认为这种变化至少部分来自PVS的变化。此外,我们用垂直于纤维束主要扩散方向和PVS方向的扩散系数(投射纤维在y方向扩散系数和联络纤维在z方向扩散系数来衡量其它组织变化对水分子扩散的影响。综上所述,我们可以使用投射纤维和联络纤维沿x轴的水分子扩散率与垂直于它们主方向的水分子扩散率之间的差异来评估PVS内的水分子的扩散功能。

Zhang等人^[11]验证了ALPS指数是否准确反映GS的功能,结果表明,ALPS指数与与鞘内注射GBCA评估GS的方法具有显著相关性,从而证实了ALPS指数评估GS功能的可行性。

1.3.3 PVS PVS负荷的评估一直以来依赖于视觉评定法,缺乏统一标准,多推荐使用Potter评估法,但这种对PVS数量分级评估的方法灵敏性较差,PVS的自动测量可以更加灵敏地捕捉PVS的改变,提高PVS负荷评估的准确性。为区别PVS和脑内其他影像学标志物,BOESPFLUG等^[12]开发了一种基于多模态MRI影像全自动识别和分割PVS的方法,需要提取多个序列中相对一致的白质、皮质和脑室的信号,以及每一个PVS的形态特征(宽度、体积和线性),从而实现对PVS的自动识别。DUBOST等^[13]对这一方法进行简化,仅需提取T2加权成像序列的信息,即可实现PVS的精准自动识别和测量。近年来研究人员已陆续开发出其他量化PVS的方法,如对增强后图像中的PVS进行自动分割^[14]。通过计算PVS体积占颅脑总体积或感兴趣区域的百分比,可以获得PVS的连续测量。视觉计数专注于PVS的数量,而自动分割技术可广泛关注PVS的形态特征和扩张程度。

1.3.4 动脉自旋标记 动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)是一种灌注MRI成像技术,它不依赖于外源性造影剂,而是以血液中的水分子作为内源性示踪剂无创地评估大脑灌注^[15]。已被标记的水分子穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)进入脑组织,基于其不同的T2弛豫时间与血管外标记的水分子区分开来^[16],ASL主要用水分子进入脑组织的速率来衡量BBB的通透性^[15]。BBB的通透性可能决定GS中的CSF-ISF流量和代谢废物清除效率,因此,该技术可以基于BBB对水的通透性来评估GS的活动^[15,17]。并且,有研究发现GS的活动随着BBB中水通透性的增加而增加^[18]。

1.3.5 体素内不相干运动扩散加权成像 不相干运动是指体素内不同速度的运动,这些运动可以具有不同的方向或幅度,体素内不相干运动并不局限于血液的微循环,也是一种量化复杂的微小CSF运动的技术,用于评估GS系统功能^[19]。在Wong等^[20]和Yamada等^[21]的人体研究中,观察到脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)易发病灶区域内存在介于实质扩散和微血管灌注之间的额外中间扩散成分即体积分数(Fint)和扩散系数(Dint),血管周围液体的扩散介于缓慢的实质扩散(即组织结构限制的水运动)和快速的微血管伪扩散(即血液通过毛细血管网络的运动)之间^[20]。该结果表明CSVD的存在可能导致血管周围水肿或组织变性,从而可能增加ISF的流动,导致出现Fint现象。因此,

通过评估CSVD中脑实质的变性,Fint可能作为GS受损间接的影像标志物。

1.3.6 化学交换饱和和转移磁共振 与标准MRI波谱成像相比,化学交换饱和和转移磁共振(chemical-exchange-saturation-transfer magnetic resonance imaging, CEST-MRI)是一种用于检测低浓度化合物存在的MRI波谱成像方法^[22]。将饱和射频脉冲引入含有可交换氢质子的化合物会导致饱和氢质子通过化学交换转移到游离水池中,降低了游离水的信号。检测由游离水引起的信号强度变化是间接获取化合物信息的一种手段。最近的研究^[23-24]已经证明这种新型MRI技术在识别酶活性、pH值、温度和代谢物,如肌醇、谷氨酸、肌酸和葡萄糖等方面具有潜力。因此,CEST-MRI可以通过检测大脑中这些化合物的清除来评估GS的活动。目前,还没有研究使用CEST-MRI来检查人脑淋巴液中的物质。然而,这并不能否定CEST-MRI在研究GS功能和相关疾病致病机制方面的巨大潜力。

1.3.7 动态弥散加权成像 为揭示心动周期内血管旁CSF(paravascular CSF, pCSF)的流动波形,评估GS的功能,Wen等^[25]最近提出了一种低b值(150s/mm²)且和心动周期同步的动态弥散加权成像(dynamic diffusion-weighted imaging, dDWI)技术。dDWI技术能在较低的b值下检测pCSF的慢速流动,同时抑制相邻动脉血的快速流动,开发了一种自动识别微血管周围空间的方法,自动量化流体波形。但dDWI技术虽能快速评估脑脊液流动,但受限于成像分辨率、b值选择、时间分辨率和血流信号抑制等,无法充分捕捉到微小的CSF流动变化,故运用dDWI技术评估GS功能的可靠性需要更多疾病研究来证实。

2 GS与中枢神经系统疾病的关系

2.1 阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD) Aβ沉积形成的细胞外淀粉样斑块和tau蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结是AD关键的病理特征^[26]。在AD小鼠模型和AD患者中,AQP4极性分布异常,其在终足侧的分布减少,而是趋向于聚集在Aβ沉积部位的周围^[27]。AQP4的缺失不仅升高了CSF中的tau蛋白,而且还显著加剧了小鼠大脑中磷酸化tau蛋白沉积和相关的神经变性^[28]。这些研究表明GS可能是Aβ和tau蛋白清除的一个重要途径。上述研究推测,Aβ沉积可能导致AQP4异常分布,进而影响GS活动,GS功能减退也会加重Aβ清除障碍形成恶性循环。

近年来,通过不同MRI成像方法的多项研究均发现AD与GS功能障碍相关。ALPS指数是反映AD患者GS活性的影像学指标之一,Hsu等^[29]发现ALPS指数与Aβ、tau蛋白沉积、患者认知障碍有关,且ALPS指数介导了Aβ和tau蛋白沉积与认知功能障碍之间的关系。这些结果提示GS功能障碍可能对AD引起的认知障碍产生重要影响。通过DCE-MRI检测小鼠脑部对比剂的清除情况,与年龄匹配的对照组相比,AD组小鼠的CSF流动明显减弱,对比剂沉积更多^[7];ASL成像中发现BBB的水交换增加与CSF中Aβ浓度增加相关,均为AD血脑屏障受损或GS引流障碍提供了影像学支持。Huang等^[23]利用CEST-MRI技术,发现AD小鼠CSF和脑实质对D-葡萄糖摄取缓慢,间接表明了AD与GS的损伤存在相关性。Zhang等^[30]测量AD患者基底节区的PVS体积,研究结果显示与健康对照组相比,AD患者基底节区PVS的体积显著增加,扩大的PVS已被证实与GS功能障碍相关。在IVIM-DWI中,AD患者Dint和Fint均显著高于健康对照组^[31],通过脑组织的扩散和微血管灌注间接反映了AD导致GS循环清除和转运功能下降。

2.2 帕金森病(Parkinson's disease, PD) PD的主要病理表现为黑质多巴胺能神经元缺失以及α-突触核蛋白(α-synuclein, α-syn)

异常蓄积^[32]。结扎小鼠的颈深淋巴结以阻断引流,6周后,小鼠CSF示踪剂的胶质淋巴内流减少, α -syn在PVS积聚,黑质区域AQP4极化受损,再向敲除AQP4基因小鼠的双侧纹状体内注射 α -syn预制纤维后发现,AQP4表达降低加速了 α -syn的病理性沉积,导致了多巴胺能神经元的丢失^[33]。同样,PD患者脑中也发现 α -syn的沉积与AQP4表达呈负相关^[34]。这些研究都表明 α -syn沉积与GS功能密切相关。睡眠质量和GS功能之间的相关性也证明睡眠障碍是PD的另一个潜在致病因素^[35]。在前驱期和PD早期, α -syn的沉积可能降低GS清除率,随后导致 α -syn聚集,这进一步加剧了上述恶性循环,并导致多巴胺能神经元变性^[36]。

关于PD和PVS数目、体积的相关性研究发现,PD小鼠模型和患者PVS数目增多、体积增大,提示GS功能障碍^[37]。另外,多项利用DTI-ALPS技术评估PD患者GS功能的研究发现,ALPS指数降低与PD加重、年龄增长以及睡眠质量、认知功能恶化相关^[37-38]。在表型转化为 α -syn的患者中,ALPS指数下降更为严重,因此,DTI-ALPS指数还有助于在帕金森病症状发作前预测具有高表型转化风险的孤立性快速眼动睡眠障碍患者^[39]。另外,还有研究发现,相比于PD叠加综合征,原发性PD患者上状窦和乙状窦通过MLVs的流量显著减少,且颈深淋巴结灌注延迟,提示PD患者MLVs功能异常^[40]。这些研究均为PD中GS功能障碍提供了重要的神经影像学证据。

2.3 CSVD GS和MLVs功能障碍导致CSVD的确切途径尚不清楚,但越来越多的证据表明,GS可能在CSVD的发展中起重要作用。Tian等人^[41]综述了7种潜在的病理机制,包括神经血管单元功能障碍、BBB破坏、神经炎症和血流动力学障碍等,这些机制之间存在着动态相互作用。

先前的研究已发现DTI-ALPS指数与CSVD之间的相关性^[42],Tian等人^[43]的研究证明再次佐证了ALPS指数与CSVD总负荷评分、各个影像学指标之间存在相关性,并指出ALPS指数的降低还与认知评分降低相关,校正了常见血管危险因素及CSVD影像学标志物的影响后,ALPS指数与病人认知功能独立相关。由此证明GS不仅与CSVD的发生、严重程度有着密切的联系,且其清除功能的损伤可能会加重CSVD所致的认知功能下降。3D-FLAIR更适合于BBB分解严重的高负荷CSVD患者,Zhang等^[44]通过静脉注射钆造影剂后3D-FLAIR技术,发现与对照组相比,CSVD患者上矢状窦和乙状窦MLVs的24h清除率较低,这一发现证实了高负荷CSVD患者MLVs清除功能下降。最近的研究发现,脑类淋巴-脑膜淋巴管系统功能下降与脑小血管病中较大的WMH体积及其进展密切相关,增强脑膜淋巴管功能可能成为延缓CSVD及其他神经退行性疾病进展的有效治疗策略^[45]。

2.4 脑卒中 脑卒中的主要病理类型包括缺血性卒中和出血性卒中。缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)又称是指各种脑血管病变所致脑部血液供应障碍,导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死的一类临床综合征^[46]。卒中后脑水肿的形成、脑内代谢产物清除障碍可能均与GS的损伤有关^[47-48]。IS后血脑屏障的结构损伤和星形胶质细胞AQP4的高表达可导致GS转运和CSF流量的减少,从而加剧脑水肿、脑内代谢产物清除障碍^[47]。动脉再通后,GS功能改善^[49]。IS后脑水肿的进展和消退与GS功能的受损和恢复一致,干预的GS功能可以有效缓解脑水肿,这表明GS可能在IS后脑水肿的进展中起决定性作用^[50]。MLVs发育不良的小鼠,IS后梗塞体积扩大和神经系统功能恶化表明MLVs在脑组织损伤中起关键作用^[51]。与动物研究一致,IS患者的GS功能也受损。TOH等人^[48]通过计算DTI-ALPS指数来评估IS患者的局部GS功能,首次发现IS患者梗死侧

ALPS指数显著低于对侧及健康对照组,且ALPS指数随IS发作后时间推移而增加,表明IS患者的GS功能逐渐恢复,有助于清除与IS后组织破坏产生的代谢废物,这对于IS预后至关重要。

自发性脑出血(spontaneous intracerebral haemorrhage, sICH)是指由非创伤性脑血管破裂引起的脑实质内出血。脑出血后PVS扩大,大量的促炎细胞因子和神经毒性溶质在脑实质中蓄积,GS的清除率降低。有研究发现,病变侧DTI-ALPS指数明显下降,提示GS功能障碍可能与sICH有关^[52]。

2.5 颅脑外伤 创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是一种由外部因素导致的多个大脑区域功能障碍的复杂疾病,其中轻度脑损伤(mild traumatic brain injury, mTBI)的病例超过90%^[53]。由于mTBI可能导致广泛的白质损伤^[54],白质损伤部分介导了GS功能下降和认知障碍之间的相关性^[53]。PARK等^[55]对TBI病人和健康人群进行MRI扫描,并计算ALPS指数以评估GS活性,还评估了格拉斯哥昏迷量表(glasgow coma scale, GCS)评分与ALPS指数之间的相关性。研究结果显示,TBI患者的ALPS指数显著低于健康对照组,且中重度TBI患者的GS功能比mTBI患者受损更严重,而ALPS指数和GCS得分的正相关也支持了这一结果。这项研究还证明了蛛网膜下腔出血和弥漫性轴索损伤是GS损伤的两个独立因素。此外,TBI患者的GS功能下降会加重TBI后脑水肿^[56],因此,GS功能可能是TBI后治疗的新靶点。

3 总结

GS的发现是神经科学领域的一次重大发现。GS是维系大脑稳态复杂过程中的关键一环,从而参与了多种中枢神经系统疾病的发生、进展,但两者之间的因果关系仍待更多纵向研究证实。多模态MRI技术通过结合多种序列和参数,不仅可以对大脑的结构、功能和代谢进行全面评估,还可以可视化GS的流动路径和清除效率,揭示其在不同生理和病理状态下的变化。多模态MRI的发展不仅推动着GS的研究进程,也为中枢神经系统疾病发病机制、精准诊疗及预后评估提供更多更有效的手段。

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 β [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 147ra111.
- [2] Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, et al. The glymphatic system: a beginner's guide [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40: 2583-2599.
- [3] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels [J]. *Nature*, 2015, 523(7560): 337-341.
- [4] Absinta M, Ha SK, Nair G, et al. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI [J]. *Elife*, 2017, 6: e29738.
- [5] Lundgaard I, Li B, Xie L, et al. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 6807.
- [6] Thrane VR, Thrane AS, Plog BA, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain [J]. *Sci Rep*, 2013, 3(1): 2582.
- [7] Ben-Nejma IRH, Keliris AJ, Vanreusel V, et al. Altered dynamics of glymphatic flow in a mature-onset Tet-off APP mouse model of amyloidosis [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 23.
- [8] Li L, Ding G, Zhang L, et al. Aging-related alterations of glymphatic transport in rat: in vivo magnetic resonance imaging and kinetic study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 841798.
- [9] Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(3): 137-153.
- [10] 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.
- [11] Zhang W, Zhou Y, Wang J, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease[J]. Neuroimage, 2021, 238: 118257.
- [12] Boespflug EL, Schwartz DL, Lahna D, et al. MR imaging-based multimodal autoidentification of perivascular spaces (mMAPS): automated morphologic segmentation of enlarged perivascular spaces at clinical field strength[J]. Radiology, 2018, 286 (2): 632-642.
- [13] Dubost F, Yilmaz P, Adams H, et al. Enlarged perivascular spaces in brain MRI: automated quantification in four regions[J]. Neuroimage, 2019, 185: 534-544.
- [14] Sepehrband F, Barisano G, Sheikh-Bahaei N, et al. Image processing approaches to enhance perivascular space visibility and quantification using MRI[J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 12351.
- [15] Joseph CR. Utilizing 3D arterial spin labeling to identify cerebrovascular leak and glymphatic obstruction in neurodegenerative disease[J]. Diagnostics, 2021, 11 (10): 1888.
- [16] 刘丹, 王涛, 魏梅, 等. 磁共振灌注成像技术在脑小血管病中的应用及研究进展[J]. 磁共振成像, 2023, 14 (12): 136-140.
- [17] Gold BT, Shao X, Sudduth TL, et al. Water exchange rate across the blood-brain barrier is associated with CSF amyloid- β 42 in healthy older adults[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17 (12): 2020-2029.
- [18] Voorter PH, Van Dinther M, Jansen WJ, et al. Blood--brain barrier disruption and perivascular spaces in small vessel disease and neurodegenerative diseases: a review on MRI methods and insights[J]. J Magn Reson Imaging, 2024, 59 (2): 397-411.
- [19] Le Bihan D. What can we see with IVIM MRI? Neuroimage, 2019, 187: 56-67.
- [20] Wong SM, Backes WH, Drenthen GS, et al. Spectral diffusion analysis of intravoxel incoherent motion MRI in cerebral small vessel disease[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 51 (4): 1170-1180.
- [21] Yamada S, Hiratsuka S, Otani T, et al. Usefulness of intravoxel incoherent motion MRI for visualizing slow cerebrospinal fluid motion[J]. Fluids Barriers CNS, 2023, 20 (1): 16.
- [22] Klostianec JM, Vucevic D, Bhatia KD, et al. Current concepts in intracranial interstitial fluid transport and the glymphatic system: part II—imaging techniques and clinical applications[J]. Radiology, 2021, 301 (3): 516-532.
- [23] Huang J, Van Zijl PC, Han X, et al. Altered d-glucose in brain parenchyma and cerebrospinal fluid of early Alzheimer's disease detected by dynamic glucose-enhanced MRI[J]. Sci Adv, 2020, 6 (20): eaba3884.
- [24] Tang Y, Xiao G, Shen Z, et al. Noninvasive detection of extracellular pH in human benign and malignant liver tumors using CEST MRI[J]. Front Oncol, 2020, 10: 578985.
- [25] Wen Q, Tong Y, Zhou X, et al. Assessing pulsatile waveforms of paravascular cerebrospinal fluid dynamics within the glymphatic pathways using dynamic diffusion-weighted imaging (ddWI) [J]. Neuroimage, 2022, 260: 119464.
- [26] 康馨瑶, 许梅花, 董海静. 阿尔茨海默病发病机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44 (22): 5625-5628.
- [27] Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, et al. Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and Alzheimer disease in aging brains[J]. JAMA Neurol, 2017, 74 (1): 91-99.
- [28] Ishida K, Yamada K, Nishiyama R, et al. Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration[J]. J Exp Med, 2022, 219 (3): e20211275.
- [29] 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.
- [30] Zhang X, Wang Y, Jiao B, et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease: associations with perivascular space volume and cognitive function[J]. Eur Radiol, 2024, 34 (2): 1314-1323.
- [31] Bergamino M, Nespodzany A, Baxter LC, et al. Preliminary assessment of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI (IVIM-DWI) metrics in Alzheimer's disease[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52 (6): 1811-1826.
- [32] 黄镜璇, 商慧芳. 帕金森病的病因和发病机制研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43 (10): 797-801, 821.
- [33] Cui H, Wang W, Zheng X, et al. Decreased AQP4 expression aggravates α -synuclein pathology in Parkinson's disease mice, possibly via impaired glymphatic clearance[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71 (12): 2500-2513.
- [34] Hoshi A, Tsunoda A, Tada M, et al. Expression of aquaporin 1 and aquaporin 4 in the temporal neocortex of patients with Parkinson's disease[J]. Brain Pathol, 2017, 27 (2): 160-168.
- [35] Anzai Y, Minoshima S. Why we need to sleep: glymphatic pathway and neurodegenerative disease[J]. Radiology, 2021, 300 (3): 669-670.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Cai X, Chen Z, He C, et al. Diffusion along perivascular spaces provides evidence interlinking compromised glymphatic function with aging in Parkinson's disease[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29 (1): 111-121.
- [39] Bae YJ, Kim JM, Choi BS, et al. Altered brain glymphatic flow at diffusion-tensor MRI in rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Radiology, 2023, 307 (5): e221848.
- [40] Ding XB, Wang XX, Xia DH, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. Nat Med, 2021, 27 (3): 411-418.
- [41] Tian Y, Zhao M, Chen Y, et al. The underlying role of the glymphatic system and meningeal lymphatic vessels in cerebral small vessel disease[J]. Biomolecules, 2022, 12 (6): 748.
- [42] Zhang Y, Zhang R, Ye Y, et al. The influence of demographics and vascular risk factors on glymphatic function measured by diffusion along perivascular space[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 693787.
- [43] Tian Y, Cai X, Zhou Y, et al. Impaired glymphatic system as evidenced by low diffusivity along perivascular spaces is associated with cerebral small vessel disease: a population-based study[J]. Stroke Vasc Neurol, 2023, 8 (5): e002191.
- [44] Zhang M, Tang J, Xia D, et al. Evaluation of glymphatic-meningeal lymphatic system with intravenous gadolinium-based contrast-enhancement in cerebral small-vessel disease[J]. Eur Radiol, 2023, 33 (9): 6096-6106.
- [45] Zhou Y, Xue R, Li Y, et al. Impaired meningeal lymphatics and glymphatic pathway in patients with white matter hyperintensity[J]. Adv Sci, 2024, 11 (26): 2402059.
- [46] Walter K. What is acute ischemic stroke? [J]. JAMA, 2022, 327 (9): 885.
- [47] Mestre H, Du T, Sweeney AM, et al. Cerebrospinal fluid influx drives acute ischemic tissue swelling[J]. Science, 2020, 367 (6483): eaax7171.
- [48] Toh CH, Siow TY. Glymphatic dysfunction in patients with ischemic stroke[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 756249.
- [49] Sun B, Fang D, Li W, et al. NIR-II nanoprobes for investigating the glymphatic system function under anesthesia and stroke injury[J]. J Nanobiotechnol, 2024, 22 (1): 200.
- [50] Zhu J, Mo J, Liu K, et al. Glymphatic system impairment contributes to the formation of brain edema after ischemic stroke[J]. Stroke, 2024, 55 (5): 1393-1404.
- [51] Yanev P, Poinatte K, Hominick D, et al. Impaired meningeal lymphatic vessel development worsens stroke outcome[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40 (2): 263-275.
- [52] Zhang C, Sha J, Cai L, et al. Evaluation of the glymphatic system using the DTI-ALPS index in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022 (1): 2694316.
- [53] Yang DX, Sun Z, Yu MM, et al. Associations of MRI-derived glymphatic system impairment with global white matter damage and cognitive impairment in mild traumatic brain injury: a DTI-ALPS study[J]. J Magn Reson Imaging, 2024, 59 (2): 639-647.
- [54] Capizzi A, Woo J, Verdusco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management[J]. Med Clin North Am, 2020, 104 (2): 213-238.
- [55] 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.
- [56] Eide P, Ringstad G. Glymphatic-stagnated edema induced by traumatic brain injury[J]. Trends Pharmacol Sci, 2024, 45 (5): 388-390.