

综述

血管周围间隙生理及病理影像学特征研究进展*

李沐瞳¹ 鹿朝驰¹ 牛金亮^{2,*}

1.山西医科大学医学影像学院

2.山西医科大学第二医院磁共振室

(山西太原 030001)

【摘要】血管周围间隙是类淋巴系统的重要组成部分，是负责脑内代谢废物和有害物质清除的通道，它的异常和损害与疾病的发生发展和预后息息相关，有望成为诊断疾病和预测预后的影像学标志物。然而，近期的研究表明，随生理因素如年龄、性别、BMI等的不同，血管周围间隙负荷也会发生变化，在研究疾病的过程中有必要排除正常生理变化的影响。本文分别描述了影像学对血管周围间隙识别与量化的进展和应用，以及生理、病理状况下血管周围间隙影像学特征的变化，将目前血管周围间隙对神经退行性疾病，脑小血管病，脑卒中等神经系统疾病的诊断与预测进行汇总，以期为未来的研究提供参考。

【关键词】血管周围间隙；神经退行性疾病；脑小血管病；认知障碍

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 中央引导地方科技发展
资金项目(YDZJSX2022A066)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2026.03.055

Research Progress of Physiological and Pathological Imaging Characteristics of Perivascular Space*

血管周围间隙(perivascular space, PVS)是由脑内穿支小血管壁与星形胶质细胞的终足围绕而成的管道，是类淋巴系统的重要组成部分，PVS能够促进脑间质液的冲洗及代谢物质如淀粉样蛋白 β (A β)、tau蛋白、脂质、促炎细胞因子和神经毒性物质等的清除，对大脑内环境稳态的维持有重要作用^[1]。帕金森病、阿尔兹海默病和脑小血管病患者脑内可以观察到扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular space, EPVS)，标志着类淋巴系统的损害，提示大脑的廓清能力降低，引起有害物质的沉积或A β 与tau蛋白的异常堆积^[2]，导致疾病进一步加重，形成恶性循环。由疾病引起的类淋巴系统的损害会使病程进一步加重，EPVS作为类淋巴系统损害的重要指标，有望成为诊断疾病以及预测疾病预后的影像学标志物，具有较高的研究价值。

1 PVS的功能

在正常状态下，PVS具有重要的免疫和生理功能，研究表明，PVS参与脑脊液和组织间液的交换，能够维持大脑内环境的稳态^[3]。蛛网膜下腔的脑脊液通过动脉周围间隙被运输到脑实质，脑间质液的代谢物质借助星形胶质细胞终足上的水通道蛋白4(Aquaporin-4, AQP4)进入PVS^[3-4]，这一步是脑内代谢物质通过类淋巴系统排出的关键，携带代谢物质的脑脊液经静脉周围间隙从脑膜淋巴管排出大脑，再由颈深淋巴结从胸导管汇入左侧静脉角，进入血液循环，最终完成脑内代谢物质的清除^[5-6]，大脑内环境的稳态得以维持，这一过程由动脉搏动和血管的舒缩提供动力^[7]，在慢波睡眠阶段得到加强。

PVS与神经退行性疾病、脑小血管病、脑卒中、高血压、糖尿病以及睡眠障碍的发生发展机制密切相关。随着年龄、血管危险因素(如高血压、糖尿病等)以及脑小血管病其他特征的增加，磁共振图像上可见的PVS数量增加，体积增大，标志着PVS负荷加重，因此，PVS负荷可能成为神经系统疾病的影像学标志物，为这类疾病的早期诊断及预后预测提供价值。

2 PVS的影像学评估进展

类淋巴系统结构细小，流动缓慢，难以直接观察，影像学目前主要通过通过对PVS的评估来间接反映类淋巴系统的活性。类淋巴系统功能降低引起的EPVS在临床上应用广泛的3T MRI检查中就能观察到，而且在神经退行性疾病和脑小血管病患者中，EPVS的出现可能早于相应的临床症状，甚至早于其他影像学标志物，如脑白质高信号、腔隙、脑微出血等^[8]，所以EPVS作为类淋巴系统损害的替代标志物得到了广泛研究，准确地识别和量化EPVS至关重要。

过去认为，正常生理状态下PVS在3T MRI图像上难以观察，只有当PVS扩大时才会出现直径<3mm的T1WI低信号，T2WI高信号，液体衰减反转恢复序列(fluid attenuation inversion recovery, FLAIR)低信号的边界清楚的圆形、类圆形或线状结构，其走行方向与穿支血管一致，最常见的病变部位为半卵圆中心和基底节区，无对比增强效应和占位效应，主要鉴别于腔隙性梗死和脑白质高信号。

视觉评分量表是研究EPVS最基本的方法，从半卵圆中心、基底节区和中脑水平选取EPVS数量最多的轴向切面，手动计数EPVS的数量并进行分级(0个EPVS为0级，1-10个为1级，11-20个为2级，21-40个为3级，>40个为4级)，结合所研究疾病的特征，提取该疾病的危险因素或预后作为变量，若EPVS数量与该变量之间有显著相关性则证明EPVS可作为诊断或预测疾病预后的影像学标志物^[9]。视觉评分量表适用于所有研究，具有简单易操作的优点，例如近期一项关于EPVS在帕金森病中诊断价值的研究就应用了这种方法，将患者的运动症状作为变量，研究EPVS与运动症状评分的关系，结果证实帕金森病患者的运动症状与基底节区EPVS数量呈正相关，EPVS可作为帕金森病诊断的影像学标志物^[10]。然而视觉评分量表也表现出许多不足，如工作量大，耗时长，不够全面，

【第一作者】 李沐瞳，女，在读研究生，主要研究方向：神经影像。E-mail: limutong5757@163.com

【通讯作者】 牛金亮，男，教授，主要研究方向：神经影像。E-mail: sxlsjy@163.com

对阅片者水平的依赖性较高等,上述缺点尚且能够克服,然而它存在的“天花板效应和地板效应”却是会引起实验误差的难以避免的缺陷,所以视觉评分量表只适用于一些初步的研究^[11]。

由于视觉评分量表不能应用于纵向研究,无法提供更详细的关于体积、形态特征和脑内分布特征等参数的定量信息^[11],研究者开发了自动或半自动分割与量化PVS的程序。自动化程序检测的目标从PVS的数量延伸到了体积、体积分数和平均横截面直径等多种形态特征^[12],能够从3D的维度衡量PVS与神经系统疾病的相关性。检测PVS的自动化算法包括强度阈值算法,血管过滤法,强度-血管结合法和机器学习算法等。人工智能、机器学习不需要手动输入阈值且不需要复杂的序列,能够更加精确地识别和量化PVS^[11,13-14],比较常用的方法是随机森林模型^[15]和卷积神经网络算法。目前人工智能在疾病研究中的应用还十分局限,大多数的机器学习算法只纳入了健康年轻人的资料作为训练集,尚未在临床上进一步推广与测试。PVS的定量评价是类淋巴系统影像学评价的重要补充,针对PVS的自动化算法的开发是十分必要的。

T1、T2加权成像提供了PVS形态结构方面的信息,而一种基于扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)的血管周围间隙扩散张量成像分析(diffusion tensor image analysis along the perivascular space, DTI-ALPS)方法可以反映PVS的流体动力学特征^[16],DTI对颅脑疾病的诊断与研究具有一定的敏感性^[17-18],DTI在PVS中的应用更能提高它作为影像学标志物的适用性。在侧脑室水平,PVS方向垂直于投射纤维和联合纤维,所以投射纤维和联合纤维沿皮层下纤维方向的扩散率可以代表流体沿PVS方向的扩散率,研究者通常用ALPS值来代表PVS内流体的扩散率,ALPS值能够间接反应类淋巴系统的活性。这种方法具有非侵入性和可重复性的优势,得到了广泛应用,但它也有一定的局限性,如用于计算扩散率的感兴趣区需要手动放置,容易造成实验误差,无法评估整个大脑的PVS信息等。

综上所述,目前影像学对PVS的评估包括两种方式,一种是以数量和形态学特征为研究对象的视觉评分量表和自动化算法,另一种是以流体力学为研究对象的DTI-ALPS,两类方法都有各自的局限性,需要进一步完善。除此之外,分子影像学对PVS的评估也取得了一定的进展,能够进一步可视化PVS中的免疫物质^[19],为类淋巴系统通路的完善提供了证据。

3 PVS的临床应用

过去认为,PVS在正常生理状态下是难以通过MRI直接观察到的,只有当疾病引起PVS扩大时才能在脑内出现类似脑脊液信号的点状或线形影,随着影像技术的进展,MRI分辨率的提高,正常人群脑内也可以观察到PVS,说明它并不是疾病所特有,对生理状态下PVS的研究可以排除生理性变化对疾病诊断的影响,如高龄是神经退行性疾病的危险因素,但它本身也会引起PVS负荷加重,了解正常的影像学特征是病理研究的基础,对生理状态下PVS的研究具有重要意义。

目前为止,通过对相关疾病的研究,科研人员已经提取了导致PVS负荷加重的危险因素,如年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、高血压、糖尿病、睡眠障碍等,以下从危险因素入手,总结生理性或病理性因素对PVS的影响。

3.1 生理状态下的PVS 目前对健康人群PVS的研究已经涵盖了从新生儿到老年人的整个年龄段。一项运用了多模态MRI数据的研究表明,随着年龄的增长,PVS体积分数、数量等呈非线性增长,在老年人群中PVS负荷随年龄增长的速度最快,且在基底

节区和白质中表现出不同的增长速度^[20]。衰老并非生理状态下PVS扩大的唯一因素,在新生儿大脑的图像中, Kim等人分析了性别和早产对PVS负荷的影响^[21],人在初生之时,基底节区PVS的数量多于脑白质,而新生儿的性别与PVS负荷的相关性不大,另外,早产儿大脑的PVS体积较足月儿更小。另一项针对青少年PVS特征的研究发现,在儿童和青少年时期,PVS负荷在不同性别之间表现出明显差异,青少年男性脑白质中PVS的数量明显高于女性^[22-23],除了年龄和性别,BMI、睡眠质量也是在生理状态下显著影响PVS的因素^[24-27]。研究发现,男性脑内PVS负荷随BMI的增加呈线性增长,而在女性中,只有当BMI >30时(肥胖者)才会观察到PVS随BMI的变化,这一结果表明BMI和PVS之间的关系与性别有关^[25]。在年轻人中,PVS负荷与认知关系并不显著,而BMI与认知得分呈负相关,因此,在健康的年轻人中,较高的PVS负荷与较低的认知评分之间的关联可能是由BMI与PVS之间的线性关系引起的。在一项关于类淋巴系统清除率与睡眠的研究中发现,与清醒状态相比,慢波睡眠增加了小鼠的脑脊液示踪剂清除,A β 的清除量增加了一倍左右,而睡眠剥夺会导致脑中A β 的积累,睡眠时类淋巴流量显著增加,而任何睡眠中断都会导致类淋巴流动的总量减少^[28]。夜晚的PVS体积分数显著高于白天,下午和晚上的PVS体积明显高于在同一天中早些时候的测量结果,这表明PVS内液体流动具有昼夜节律^[24],这或许可以解释夜晚睡眠时大脑排泄代谢废物的速率明显提高的现象。

综上所述,生理状态下年龄、性别、BMI、睡眠质量甚至检查时间都会对PVS负荷产生影响,高龄、男性、高BMI、失眠等都会引起PVS负荷加重。

3.2 病理状态下的PVS

3.2.1 PVS与神经退行性疾病 神经退行性疾病是神经元结构或功能逐渐丧失甚至死亡而导致机体功能障碍的一系列疾病,包括帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病、多发性硬化症等。近年来,PVS被证明与神经退行性疾病的发病机制和临床症状有关^[29-30]。

PD是一种常见的神经退行性疾病,主要病理特征为 α -突触核蛋白在中枢和外周神经系统的异常沉积,以及黑质多巴胺能神经元的异常丢失。PVS是可溶性蛋白和有毒代谢物的排泄通道,类淋巴系统活性减低引起的EPVS可能导致 α -突触核蛋白在颅内积累,进而使PD进一步加重,基底节区EPVS与PD病人体内 α -突触核蛋白的异常堆积密切相关^[6]。PD患者的临床症状可分为运动症状和非运动症状,运动症状通常表现为静止性震颤、运动迟缓、异常步态等,非运动症状主要包括抑郁、焦虑、认知能力下降等。多项研究表明,EPVS与PD病人运动症状的严重程度呈正相关^[31-32]。一项基于7T MRI的研究验证了这一结论,基底节区EPVS数量升高可能会加重运动迟缓,与姿势不稳评分呈显著正相关^[10],7T MRI可提高PVS的检出率和可见度,从而发现常规MRI可能忽视的小体积PVS,提高研究结果的准确性。另一项研究关注到了半卵圆中心的EPVS,PD患者半卵圆中心EPVS的严重程度分级与“冻结步态”进展相关,即半卵圆中心EPVS数量越多,发生冻结步态的可能性越大^[31]。

PVS与PD患者病情严重程度相关性的研究仍有一定的局限性。PD病人非运动症状往往出现在运动症状之前,称为“运动前期”,PVS不仅与运动症状有关,也可能加重非运动症状,目前针对PVS与PD患者非运动症状相关性的研究较少,有待进一步开展。除此之外,大多数学者将目光局限在基底节区及半卵圆中心区域,没有评估大脑整体的PVS负荷,另外,由于缺少自动化检

测的手段,很多研究只分析了EPVS的数量,而没有结合PVS体积或体积分数等更能反映PVS负荷的参数。

A β 和tau蛋白沉积可能是导致AD患者认知障碍的主要病理过程,类淋巴系统的损害可能与蛋白质的异常沉积有关,研究人员试图以PVS为中介,研究AD引起认知障碍的机制,结果表明,半卵圆中心PVS负荷与AD严重程度相关,而基底节区EPVS数量增多与脑脊液tau蛋白沉积相关^[33-34]。一项人体研究证明,类淋巴系统活性在A β 和tau蛋白沉积与多脑区认知功能障碍之间可以充当中介因子,通过这种中介效应可以发现缓解AD进展的生活方式,如健康的睡眠,间歇性的高强度训练等^[35]。

3.2.2 PVS与脑小血管病 PVS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)^[36]。CSVD与认知功能关系密切,是导致老年人血管性认知功能障碍、痴呆、生活能力下降的主要原因。随着人口老龄化压力的不断增大,明确能够早期识别认知障碍的影像学标志物,寻找CSVD治疗靶点具有一定的积极意义。PVS是CSVD重要的影像学特征,PVS负荷随年龄和血管危险因素(尤其是高血压)的增加而增加^[13,36]。研究表明,PVS直径及数量增加与认知功能障碍有关,PVS负荷增加会导致较差的执行功能、处理速度和语言记忆功能。Ding等对2612名志愿者进行了5年的随访,发现PVS负荷加重与信息处理速度、认知能力的急剧下降和血管性痴呆风险的增加相关^[37],PVS作为脑小血管病的标志之一,在两版脑小血管病诊断标准(STRIVE标准)中没有明显变化,说明目前对PVS的了解还很片面,具有很大的研究潜力。

3.2.3 PVS与急性缺血性脑卒中 急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)具有发病率高、治疗时间窗短、预后差的特点,影像学在AIS预防、治疗及预后判断方面有极大帮助,准确判断AIS的危险因素,早期识别AIS相关的影像标志物对预防AIS的发生具有重要意义。同时,PVS负荷在预测AIS预后方面也做出了多方面的贡献^[38]。

高血压是AIS发生的重要危险因素,研究表明,基底节区PVS负荷越高,发生缺血性卒中和脑出血的风险越高,与高血压导致基底节区PVS负荷加重相吻合。糖尿病是引起AIS的又一危险因素,是影响中老年人健康的最常见问题之一,也是导致认知障碍的重要原因。研究认为EPVS与糖代谢异常伴认知障碍有关^[39],与非糖尿病大鼠相比,2型糖尿病大鼠海马中脑脊液造影剂清除的速度减慢了3倍,2型糖尿病可抑制海马和下丘脑间质液中代谢物质的清除,类淋巴系统受损可能是2型糖尿病引起认知障碍的原因,这一结论通过荧光成像分析进行了证实。全脑MRI分析可以定量评估2型糖尿病患者脑脊液和组织液的交换,具有潜在的临床应用价值^[40]。在临床试验中,研究人员发现,2型糖尿病伴认知障碍患者组EPVS的发生率高于糖尿病前期伴认知障碍组,两者均显著高于血糖正常且不伴认知障碍组,由此可推测糖代谢异常是EPVS出现的一个危险因素^[41],EPVS是糖尿病引起认知障碍的中介因素。除了作为血管危险因素的高血压与糖尿病,舒张压水平、脑梗死病史都是AIS发生的危险因素^[42]。

在脑卒中预后方面,一项纳入了446例AIS患者的临床研究表明,基底节区EPVS对AIS继发认知损害有提示作用,AIS患者认知损害的发生与年龄、同型半胱氨酸水平及基底节区EPVS的严重程度具有相关性,基底节区EPVS可作为AIS患者认知损害的早期预测指标,有望成为神经功能和生活质量预测的影像学标志物^[43]。PVS的不对称性对AIS的预后也有提示作用,AIS容易引起卒中后癫痫(post-stroke epilepsy, PSE),研究发现半卵圆中心PVS的不对

称分布可能是PSE的独立危险因素^[44]。

综上,PVS对AIS的预测及预后具有相当一部分的提示作用,但要想让PVS作为影像学标志物还需要更为长期的随访以观察PVS的长期变化,另外,需要更高场强的磁共振检查提高图像分辨率和对比度,还需要更科学的评估PVS的方法。

3.2.4 PVS与阻塞性睡眠呼吸暂停 健康的睡眠可以消除神经活动产生的代谢废物,完成大脑的“清洁”任务,类淋巴系统在睡时更为活跃且因睡眠相关疾病而受损^[45-46]。阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种与睡眠相关的低通气障碍,已被广泛证实是神经退行性疾病的危险因素,可导致认知功能下降。为了进一步论证OSA与认知障碍的相关性,研究人员以PVS为中介,探索OSA患者认知障碍与PVS的形态学变化之间的关系,结果发现与不伴认知障碍人群相比,OSA患者额叶皮质和基底节区PVS的面积相对较大^[46]。有学者比较了受试者的PVS体积分数及ALPS指数与OSA严重程度之间的关系,发现OSA越严重的参与者PVS负荷越重,认知能力也越差。另外,他们还发现,接受悬雍垂-腭-咽成形术治疗后的中度OSA患者,PVS负荷和认知能力均有所改善,很大程度上说明睡眠障碍对类淋巴系统和认知功能都有损害,而在睡眠改善后,类淋巴系统功能会出现好转^[47]。

4 总结与展望

PVS虽然是一个微小的神经解剖结构,但在生理学和病理学方面都具有重要作用。大量研究表明,所有引起PVS负荷加重的疾病最终都会导致认知障碍,且不同部位的PVS与不同原因导致的认知障碍之间具有相关性,所以除了对疾病的早期诊断,PVS在病因及治疗靶点的确定方面都有望发挥作用。在神经系统疾病患者出现临床症状时,病变已经超出了机体的耐受范围,此时的治疗只能减缓疾病的进展,不能从根本上逆转神经细胞的损伤,因此,对于此类疾病应该尽量做到早发现、早治疗,防止疾病进一步发展。

目前的研究表明,PVS负荷在生理、病理状况下都会出现变化,高龄、肥胖、神经退行性疾病、脑卒中、CSVD及睡眠障碍都是PVS负荷增大的因素,接下来应致力于寻找更科学的方法评估PVS负荷、进行大样本、多中心的研究,另外,应注重PVS与其它影像学标志物的联合应用,为脑部疾病的诊断、治疗和预防提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] Mestre H, Kostrikov S, Mehta R I, et al. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease [J]. Clin Sci (London), 2017, 131 (17): 2257-2274.
- [2] Perosa V, Oltmer J, Munting L P, et al. Perivascular space dilation is associated with vascular amyloid-beta accumulation in the overlying cortex [J]. Acta Neuropathol, 2022, 143 (3): 331-348.
- [3] Troili F, Cipollini V, Moci M, et al. Perivascular unit: this must be the place. the anatomical crossroad between the immune, vascular and nervous system [J]. Front Neuroanat, 2020, 14: 17.
- [4] Gomolka R S, Hablitz L M, Mestre H, et al. Loss of aquaporin-4 results in glymphatic system dysfunction via brain-wide interstitial fluid stagnation [J]. Elife, 2023, 12.
- [5] Hershenhouse K S, Shauly O, Gould D J, et al. Meningeal lymphatics: a review and future directions from a clinical perspective [J]. Neurosci Insights, 2019, 14: 2082078077.
- [6] Louveau A, Smirnov I, Keyes T J, et al. Corrigendum: structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels [J]. Nature, 2016, 533 (7602): 278.

- [7] Iliff J J, Lee H, Yu M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1299-1309.
- [8] Deramecourt V, Slade J Y, Oakley A E, et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia [J]. *Neurology*, 2012, 78(14): 1043-1050.
- [9] Ramirez J, Berberian S A, Breen D P, et al. Small and large magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces in the basal ganglia of parkinson's disease patients [J]. *Mov Disord*, 2022, 37(6): 1304-1309.
- [10] 王心宇, 陆皓璇, 熊永琴, 等. 7 T MRI对帕金森病扩大的血管周围间隙与运动症状的相关性研究 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2024, 47(4): 407-411.
- [11] Moses J, Sinclair B, Law M, et al. Automated methods for detecting and quantitation of enlarged perivascular spaces on MRI [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 57(1): 11-24.
- [12] Barisano G, Lynch K M, Sibilio F, et al. Imaging perivascular space structure and function using brain MRI [J]. *Neuroimage*, 2022, 257: 119329.
- [13] Ballerini L, Booth T, Valdes H M, et al. Computational quantification of brain perivascular space morphologies: associations with vascular risk factors and white matter hyperintensities. A study in the Lothian Birth Cohort 1936 [J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 25: 102120.
- [14] Spijkerman J M, Zwanenburg J, Bouvy W H, et al. Automatic quantification of perivascular spaces in T2-weighted images at 7 T MRI [J]. *Cereb Circ Cogn Behav*, 2022, 3: 100142.
- [15] Park S H, Zong X, Gao Y, et al. Segmentation of perivascular spaces in 7T MR image using auto-context model with orientation-normalized features [J]. *Neuroimage*, 2016, 134: 223-235.
- [16] 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.
- [17] 热米拉·玉山. 帕金森病在扩散MRI中的研究进展 [J]. *实用放射学杂志*, 2022, 38(7): 1204-1207.
- [18] 付玉婷, 刘勇. 弥散张量成像在脑小血管病伴抑郁的应用研究 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21(04): 171-173.
- [19] 徐亮, 陈源锋, 贾岩龙, 等. 基于MRI的美淋巴系统研究进展 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2021, 19(02): 7-11.
- [20] Lynch K M, Seppeband F, Toga A W, et al. Brain perivascular space imaging across the human lifespan [J]. *Neuroimage*, 2023, 271: 120009.
- [21] Kim J Y, Nam Y, Kim S, et al. MRI-visible perivascular spaces in the neonatal brain [J]. *Radiology*, 2023, 307(2): e221314.
- [22] Liu C, Habib T, Salimeen M, et al. Quantification of visible Virchow-Robin spaces for detecting the functional status of the glymphatic system in children with newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy [J]. *Seizure*, 2020, 78: 12-17.
- [23] Piantino J, Boespflug E L, Schwartz D L, et al. Characterization of MR imaging-visible perivascular spaces in the white matter of healthy adolescents at 3T [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(11): 2139-2145.
- [24] Aribisala B S, Riha R L, Valdes H M, et al. Sleep and brain morphological changes in the eighth decade of life [J]. *Sleep Med*, 2020, 65: 152-158.
- [25] Barisano G, Sheikh-Bahaei N, Law M, et al. Body mass index, time of day and genetics affect perivascular spaces in the white matter [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(7): 1563-1578.
- [26] Francis F, Ballerini L, Wardlaw J M. 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(4): 359-371.
- [27] Bai Y, Liu T, Chen L, et al. Study of diffusion weighted imaging derived diffusion parameters as biomarkers for the microenvironment in gliomas [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 672265.
- [28] Voumvourakis K I, Sideri E, Papadimitropoulos G N, et al. The dynamic relationship between the glymphatic system, aging, memory, and sleep [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(8).
- [29] Rocca M A, Margoni M, Battaglini M, et al. Emerging perspectives on MRI application in multiple sclerosis: moving from pathophysiology to clinical practice [J]. *Radiology*, 2023, 307(5): e221512.
- [30] Buccellato F R, D'Anca M, Serpente M, et al. The role of glymphatic system in alzheimer's and parkinson's disease pathogenesis [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(9).
- [31] Wan Y, Hu W, Gan J, et al. Exploring the association between Cerebral small-vessel diseases and motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(4): e1219.
- [32] Shibata K, Sugiura M, Nishimura Y, et al. The effect of small vessel disease on motor and cognitive function in Parkinson's disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 182: 58-62.
- [33] Banerjee G, Kim H J, 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.
- [34] Wang M L, Yu M M, Wei X E, et al. Association of enlarged perivascular spaces with Abeta and tau deposition in cognitively normal older population [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 100: 32-38.
- [35] Feng S, Wu C, Zou P, et al. High-intensity interval training ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by regulating astrocyte phenotype-associated AQP4 polarization [J]. *Theranostics*, 2023, 13(10): 3434-3450.
- [36] Markus H S, de Leeuw F E. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions [J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(1): 4-14.
- [37] Ding J, Sigurethsson S, Jonsson P V, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the age, gene/environment susceptibility-reykjavik study [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(9): 1105-1112.
- [38] Sun C, Lin L, Yin L, et al. Acutely inhibiting AQP4 With TGN-020 improves functional outcome by attenuating edema and peri-infarct astroglia after cerebral ischemia [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 870029.
- [39] Teng Z, Feng J, Liu R, et al. Cerebral small vessel disease is associated with mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 1985-1994.
- [40] Jiang Q, Zhang L, Ding G, et al. Impairment of the glymphatic system after diabetes [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(4): 1326-1337.
- [41] 朴钟源, 常保强, 宋琳, 等. 扩大的血管周围间隙与糖尿病前期患者认知障碍相关性研究 [J]. *阿尔茨海默病及相关病杂志*, 2023, 6(01): 20-28.
- [42] 王绍才, 王伟, 崇立娟, 等. 血管周围间隙数目进展与急性缺血性脑卒中发生的相关性研究 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2024, 30(02): 141-145.
- [43] Liao X, Zuo L, Pan Y, et al. Screening for cognitive impairment with the montreal cognitive assessment at six months after stroke and transient ischemic attack [J]. *Neurol Res*, 2021, 43(1): 15-21.
- [44] Yu N, Sinclair B, Posada L, et al. Asymmetric distribution of enlarged perivascular spaces in centrum semiovale may be associated with epilepsy after acute ischemic stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(3): 343-353.
- [45] Wu H, Dunnett S, Ho Y S, et al. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer's disease [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 54: 100764.
- [46] Wang J, Tian Y, Qin C, et al. Impaired glymphatic drainage underlying obstructive sleep apnea is associated with cognitive dysfunction [J]. *J Neurol*, 2023, 270(4): 2204-2216.
- [47] Lin S, Lin X, Chen S, et al. Association of MRI indexes of the perivascular space network and cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Radiology*, 2024, 311(3): e232274.

(收稿日期: 2024-11-13)

(校对: 韩敏求 排版: 张鸿葵)