

脑小血管病患者类淋巴系统功能与认知障碍关系的研究

钟琴,李惠,李友,张树桐,王翔,谢元亮,李翔,黄增发

【摘要】 目的:探讨脑小血管病(CSVD)患者类淋巴系统功能与认知功能的关系。**方法:**前瞻性收集 70 例 CSVD 患者和 37 例健康对照(HCs),采用基于扩散张量成像(DTI)的髓静脉周围间隙扩散系数(ALPS 指数)来评估类淋巴功能。比较 HCs 组、CSVD 认知正常(CSVD-CN)组、CSVD 认知障碍(CSVD-CI)组间的 ALPS 指数差异。采用 Spearman 相关分析和 Logistic 回归分析来评估 CSVD 患者 ALPS 指数与认知功能评分间的关系。**结果:**CSVD-CI 组的左侧 ALPS 指数、右侧 ALPS 指数和双侧平均 ALPS 指数均显著低于 CSVD-CN 组和 HCs 组($P < 0.017$, Bonferroni 校正)。CSVD 患者双侧平均 ALPS 指数与 MoCA 评分($\rho = 0.583, P < 0.001$)、视空间与执行功能($\rho = 0.285, P = 0.017$)、注意力($\rho = 0.301, P = 0.011$)、延迟回忆($\rho = 0.697, P < 0.001$)和定向力($\rho = 0.329, P = 0.006$)呈正相关。较低的双侧平均 ALPS 指数可显著增加 CSVD 患者认知障碍的风险,且是 CSVD 患者整体认知功能障碍的独立危险因素,校正混杂因素后的风险比值比(OR)为 3.674 [95% CI: 1.017 ~ 13.273], $P = 0.047$ 。**结论:**CSVD 患者存在类淋巴系统功能障碍,整体类淋巴功能下降是 CSVD 患者整体认知功能障碍的独立危险因素。

【关键词】 脑小血管病; 类淋巴系统; 扩散张量成像; 认知障碍

【中图分类号】 R445.2; R743 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)07-0874-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.07.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Study on the relationship between glymphatic system function and cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease ZHONG Qin, LI Hui, LI You, et al. Department of Radiology, Wuhan Central Hospital Affiliated to Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430010, China

【Abstract】 Objective: To explore the relationship between glymphatic system function and cognitive function in patients with cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods:** Seventy patients with CSVD and 37 healthy controls (HCs) were prospectively collected. Diffusion tensor imaging (DTI) analysis along the perivascular space (ALPS index) was applied to characterize glymphatic function. ALPS index among the HCs group, CSVD-normal cognition group (CSVD-CN), and CSVD-impaired cognition group (CSVD-CI) were compared. Spearman correlation analysis and logistic regression analysis were used to evaluate the relationship between ALPS index and cognitive function in patients with CSVD. **Results:** The left ALPS index, right ALPS index, and bilateral average ALPS index of the CSVD-CI group were significantly lower than those of the CSVD-CN group and HCs group ($P < 0.017$, bonferroni correction). The bilateral average ALPS index of CSVD patients was positively correlated with MoCA score ($\rho = 0.583, P < 0.001$), visual space and executive function ($\rho = 0.285, P = 0.017$), attention ($\rho = 0.301, P = 0.011$), delayed memory ($\rho = 0.697, P < 0.001$), and directional ability ($\rho = 0.329, P = 0.006$). The lower bilateral average ALPS index could significantly increase the risk of cognitive impairment, and it was an independent risk factor for overall cognitive impairment in CSVD patients [after adjusting for confounding factors, OR = 3.674, 95% CI (1.017 ~ 13.273), $P = 0.047$]. **Conclusion:** Patients with CSVD had glymphatic dysfunction. The overall declined glymphatic function is an independent risk factor for cognitive impairment in patients with CSVD.

【Key words】 Cerebral small vascular disease; Glymphatic system; Diffusion tensor imaging;

作者单位:430014 武汉,武汉市中心医院放射科

作者简介:钟琴(1990-),女,咸宁通城人,硕士研究生,住院医师,主要从事神经影像学研究。

通讯作者:李惠, E-mail: doctor_lihui@126.com

基金项目:武汉市科技局项目(2022020801020545)

Cognitive impairment

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是临床上常见的与年龄相关的脑血管疾病,是由影响大脑小动脉、微动脉、毛细血管、小静脉和微静脉的各种因素引起的一系列临床、影像学 and 病理学综合征^[1]。CSVD 是许多中风、认知障碍、痴呆和行动障碍的根本原因^[2],并且随着人口老龄化的进程越来越普遍,其中,CSVD 性认知障碍占有所有类型认知障碍的 70%^[3],然而,造成认知障碍的病理生理机制仍未明确。过去,有学者认为 CSVD 患者的认知障碍是由于大脑灌注不足或血脑屏障破坏使血液成分渗漏入脑后损害神经元和神经胶质细胞所致^[4],此外,也有研究在 CSVD 患者大脑中发现淀粉样蛋白 β (A β)的沉积,毒素的沉积会加速神经元功能障碍或死亡,导致认知功能下降^[5]。近年来,学者们发现这些大脑代谢废物的累积可能与类淋巴清除功能受损有关^[6]。

类淋巴系统是 Iliff 等^[7]于 2012 年首次在啮齿动物大脑中发现的,主要由动脉旁间隙的脑脊液流入通路、脑实质内的脑脊液-组织液交换通路以及静脉旁间隙的脑脊液流出通路构成,主要负责脑脊液和组织间液的交换和引流、输送营养和免疫细胞及清除内外源性废物。2020 年, Harrison 等^[8]发现类淋巴功能受损参与阿尔茨海默病(Azheimer's disease, AD)小鼠大脑 tau 蛋白的病理性沉积过程。由于在体成像技术的限制,类淋巴功能与神经系统疾病的关系尚未能得到充分的临床数据的验证。2017 年,日本名古屋大学一团队开发了联合磁敏感成像(susceptibility weighted imaging, SWI)和扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)计算髓静脉周围间隙扩散系数(analysis along the perivascular space, ALPS)的方法来反映类淋巴功能,后被证明该方法与经典的有创的类淋巴系统成像法具有较高的相关性^[9],并被应用于多发性硬化^[10]、AD^[11]、卒中^[12]、帕金森病^[13]等神经系统疾病的类淋巴功能研究中。近几年,ALPS 指数的计算方法也得到改良^[14],仅基于 DTI 后处理便可计算出 ALPS 指数,而不依赖于 SWI。但关于该方法在 CSVD 中的应用研究罕见。本研究基于 DTI 技术,借助改良后的 ALPS 分析方法在体研究 CSVD 患者类淋巴功能及其与认知障碍的关系,旨在为 CSVD 性认知障碍的病理生理机制提供理论依据,并寻找潜在的治疗靶标。

材料与方法

1. 一般资料

本研究获武汉市中心医院地方医学伦理委员会批

准(批准号:WHZXKYL2022-183)。这是一项前瞻性研究,所有受试者在接受检查前均签署知情同意书。2022 年 6 月—2023 年 3 月从武汉市中心医院神经内科和内分泌科病房前瞻性收集 CSVD 患者 70 例,男 37 例,女 33 例,年龄 53~76 岁;从神经内科门诊和社区招募健康对照(healthy controls, HCs)37 例,男 15 例,女 22 例,年龄 52~73 岁。

入组标准:①患有腔隙性中风综合征,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示近期皮质下腔隙性梗死导致的临床症状;如果 MRI 上没有发现近期皮质下腔隙性梗死灶,则使用 Fisher^[15]描述的腔隙综合征的临床定义;②患者因头痛或头晕接受了 MRI 检查,虽然神经系统检查呈阴性,但至少有一个 CSVD 典型的 MRI 特征^[16-17]:近期皮质下梗死;脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)-Fazekas 评分 ≥ 2 分;若 WMHs-Fazekas 评分=1,则至少合并 1 或 2 种心脑血管风险因素(包括高血压、糖尿病、高血脂、高同型半胱氨酸血症、吸烟、饮酒史)。排除标准:①MRI 上直径大于 20 mm 的急性或陈旧性脑梗死;②存在除脑微出血以外的近期或慢性颅内出血;③其他 WMHs 疾病,包括非血管性疾病,如多发性硬化症和原发性或继发性脑炎;④患有脑肿瘤、感染、变性、代谢、中毒或精神疾病;⑤颈动脉或颅内动脉严重狭窄($>50\%$)或可能的心脏栓塞源(如心房颤动或瓣膜假体);⑥有 MRI 检查禁忌症或图像有伪影。

2. 神经心理学测试及 CSVD 分组

在进行颅脑 MRI 检查前 30 分钟采用蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)量表对所有受试者进行认知功能评估,所评估的认知领域包括视空间和执行功能、注意力、语言能力、抽象能力、延迟回忆、定向力等,总分 30 分, ≥ 26 分为认知功能正常, < 26 分为认知功能障碍。依据是否存在认知功能障碍,将 CSVD 患者分为 CSVD 认知正常组(CSVD-cognitively normal group, CSVD-CN)和 CSVD 认知障碍组(CSVD-cognitively impaired group, CSVD-CI)。

3. 检查方法

采用 Siemens Skyra 3.0T 磁共振扫描仪(16 通道头部相控阵线圈)对所有研究对象行颅脑磁共振扫描。扫描序列包括 3D-T₁WI、T₂WI、T₂W-FLAIR、DWI、DTI 和 SWI 序列。扫描参数:3D-T₁WI 矢状面,TR 2300 ms, TE 2.26 ms, TI 900 ms, FOV 256 mm \times 256 mm, 层厚 1.0 mm, 体素 1.0 mm \times 1.0 mm \times 1.0 mm, 翻转角 8°; T₂WI 横轴面, TR 5330 ms, TE

99 ms, FOV 240 mm × 240 mm, 层数 28, 层厚 5.0 mm, 体素 0.4 mm × 0.4 mm × 5.0 mm, 翻转角 150°; T₂-FLAIR 横轴面, TR 8000 ms, TE 105 ms, TI 2500 ms, FOV 220 mm × 220 mm, 层数 28, 层厚 5.0 mm, 体素 0.7 mm × 0.7 mm × 5 mm, 翻转角 150°; DWI 横轴面, TR 4040 ms, TE 64 ms, FOV 220 mm × 220 mm, 层数 20, 层厚 5.0 mm, 体素 1.4 mm × 1.4 mm × 5.0 mm, 翻转角 180°, b 值为 0 s/mm² 和 1000 s/mm²; DTI 横轴面, TR 8100 ms, TE 95 ms, FOV 252 mm × 252 mm, 层数 60, 层厚 2.0 mm, 体素 2.0 mm × 2.0 mm × 2.0 mm, 20 个方向, b 值为 1000 s/mm²; SWI 横轴面, TR 28 ms, TE 20 ms, FOV 220 mm × 220 mm, 层数 176, 层厚 1.0 mm, 体素 1.0 mm × 1.0 mm × 1.0 mm, 翻转角 15°。

4. CSVD 常规 MR 影像标记物分析

采用 STRIVE^[4] 标准, 对近期皮质下小梗死、腔隙、微出血、WMHs 和扩大的血管周围腔隙 (enlarged perivascular space, EPVS) 进行定义和识别。采用视觉评估法对 WMHs 和 EPVS 进行分级。

WMHs 的 Fazekas 分级: 首先, 采用 Fazekas 评分标准^[18] 对脑室周围和深部白质区 WMHs 进行视觉评估; 脑室旁 WMHs: 0 分, 无病变; 1 分, 帽状或铅笔样薄层病变; 2 分, 病变呈光滑的晕圈; 3 分, 不规则病变, 延伸到深部白质; 深部白质 WMHs: 0 分, 无病变; 1 分, 点状病变; 2 分, 病变开始融合; 3 分, 病变大面积融合。WMHs 的 Fazekas 总分 = 脑室旁 WMHs 评分 + 深部白质 WMHs 评分。然后, 根据 Fazekas 总分高低评为轻、中、重度 WMHs (0~2 分, 轻度; 3~4 分, 中度; 5~6 分, 重度)。

EPVS 分级: 选取基底节区及半卵圆中心区 EPVS 最多的层面, 使用一个 4 分制的量表对其进行

严重程度分级^[19]: 0 级, EPVS 个数为 0 个; 1 级, EPVS 的个数大于 0 个, 不超过 10 个; 2 级, EPVS 的个数大于 10 个, 不超过 20 个; 3 级, EPVS 的个数大于 20 个, 不超过 40 个; 4 级, EPVS 的个数大于 40 个。

CSVD 综合评分方法, 符合以下表现记为 1 分: ① ≥ 1 个腔隙; ② Fazekas 评分中, 深部 WMHs 评分 ≥ 2 分和 (或) 脑室旁 WMHs 评分为 3 分; ③ ≥ 1 个深部或幕下 CMBs; ④ 基底节区中重度 (2~4 级) EPVS。CSVD 综合评分等于以上每项得分之和。

5. DTI 图像后处理及 ALPS 指数计算

首先, 采用 MRtrix3 (<https://www.mrtrix.org/>) 对 DTI 原始图像进行预处理, 主要过程包括: ① 去除噪声; ② 去除吉布斯振铃伪影; ③ 运动和涡流畸变校正; ④ 偏置场校正; ⑤ 颅骨剥离。然后, 使用 FSL 软件 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>) 获得每个受试者的各向异性分数 (anisotropic fraction, FA) 图、颜色编码图和扩散率图。彩色编码图能够证明 x 轴、y 轴和 z 轴方向上的扩散率, 并用于指导确定投射和关联纤维的感兴趣区 (region of interest, ROI)。

采用 ITK-SNAP 软件 (<http://www.itksnap.org/>) 将直径为 5 mm 的球形 ROI 放置在双侧侧脑室体最上层面的投射纤维区域和关联纤维区域 (图 1a、b)。

对于每个区域, 笔者计算了 x 轴、y 轴和 z 轴方向上的扩散率, 指数值由垂直于组织中主要纤维的两个扩散率值之和的比率得出。DTI-ALPS 指数使用以下公式计算^[20]: ALPS 指数 = (Dx_{proj} + Dx_{assoc}) 平均值 / (Dy_{proj} + Dz_{assoc}) 平均值 (图 1c)。其中, Dx_{proj} 指投射纤维在 X 轴的扩散率, Dx_{assoc} 指关联纤维在 X 轴的扩散率, Dy_{proj} 指投射纤维在 Y 轴的扩散率, Dz_{assoc} 指关联纤维在 Z 轴的扩散率。

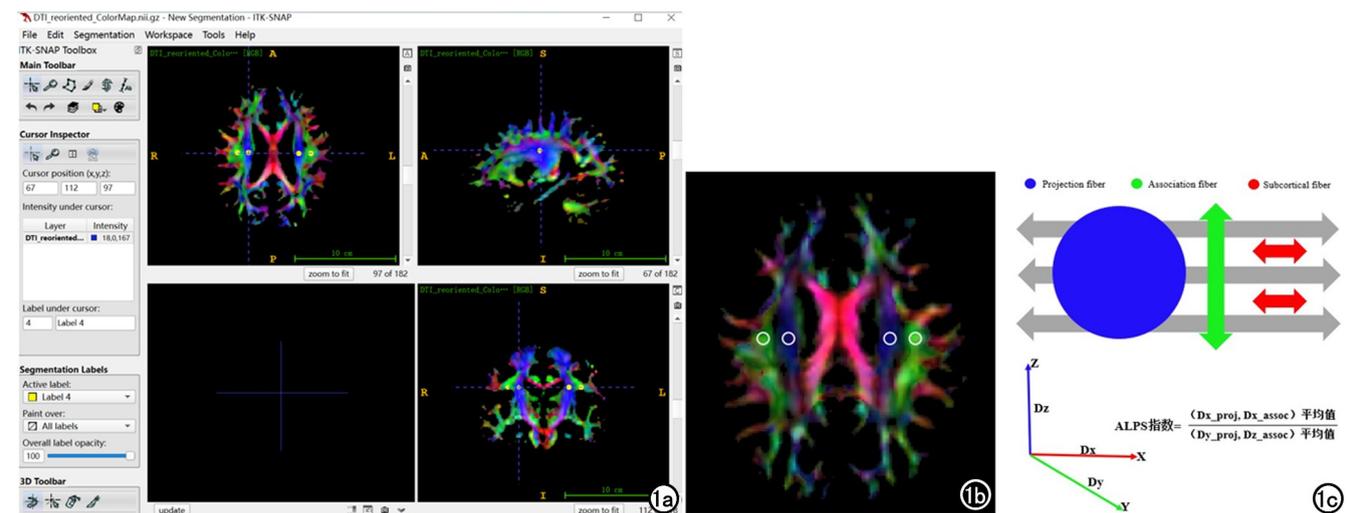


图 1 ITK-SNAP 软件操作界面示意图。a) 整体示意图; b) FA 图上双侧侧脑室体旁球形 ROI 的放置, 蓝色纤维为投射纤维区域, 绿色纤维为关联纤维区域; c) ALPS 指数的计算原理和公式。

6. 统计学分析

采用 IBM SPSS Statistics 22 进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验。所有计量资料均采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验。对于人口统计学和实验室检查数据,采用单因素方差分析、Kruskal-Wallis 检验和 Mann-Whitney *U* 检验进行分析。采用单因素方差分析并进行三组间 ALPS 指数的多重比较。采用 Spearman 相关分析评估 ALPS 指数与整体认知功能和各项认知子评分的相关性。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析进一步明确类淋巴功能与认知功能的关系。上述分析中,多重比较结果以 Bonferroni 校正后的 *P* 值($0.05/3=0.017$)为参考,以 $P<0.017$ 为差异具有统计学意义,其余分析均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果

CSVD-CN 组、CSVD-CI 组与 HCs 组三组间一般资料的比较见表 1。三组间高血压、高血糖、高同型半胱氨酸血症患者比例和 MoCA 评分差异具有统计学意义($P<0.05$),余人口学指标和脑血管危险因素在三组间差异均无统计学意义。对于 CSVD 亚组间常规影像标记物的比较,除重度 WMHs 患者的比例差异具有统计学意义($P<0.05$),存在腔隙、微出血、中-重度 EPVS 和重度 CSVD 负荷患者比例差异均无统计学意义。

CSVD-CN 组、CSVD-CI 组与 HCs 组三组间

ALPS 指数的单因素方差分析结果显示,三组间左侧 ALPS 指数、右侧 ALPS 指数和双侧平均 ALPS 指数差异均存具有统计学意义($P<0.05$,表 2)。CSVD-CN 组、CSVD-CI 组与 HCs 组两两多重比较并经事后 Bonferroni 校正后的结果显示,CSVD-CI 组的左侧 ALPS 指数、右侧 ALPS 指数和双侧平均 ALPS 指数均显著低于 CSVD-CN 组和 HCs 组($P<0.017$, Bonferroni 校正后,图 2a~c)。以双侧平均 ALPS 指数代表整体类淋巴功能,CSVD 患者双侧平均 ALPS 指数与认知功能评分间的 Spearman 相关性分析结果显示。双侧平均 ALPS 指数与 MoCA 评分、视空间与执行功能、注意力、延迟回忆和定向力评分呈正相关($P<0.05$,表 3、图 3a~e)。

为了更好地用于临床解释,在 CSVD 组内,以双侧平均 ALPS 指数的中位数(1.3739)作为分界点,将 ALPS 指数分成两类,较高 ALPS 指数(≥ 1.3739)和较低 ALPS 指数(< 1.3739)。然后,以是否存在认知障碍为因变量(是=1,否=0),以双侧平均 ALPS 指数(较高 ALPS 指数=0,较低 ALPS 指数=1)为自变量,人口学特征(年龄、性别、受教育程度)、脑血管危险因素(高血压、高血糖、高同型半胱氨酸血症)和重度 WMHs(是=1,否=0)为控制变量,分别建立单因素、多因素 Logistic 回归模型。结果显示,模型拟合优度均良好。在未控制任何变量的情况下,较低 ALPS 指数的 CSVD 患者患认知障碍的风险比值比(OR)为 3.692(95%CI:1.372~9.933, $P=0.010$);在控制人口

表 1 CSVD-CN 组、CSVD-CI 组与 HCs 组三组间一般资料的比较

变量	HCs 组 (n=37)	CSVD-CN 组 (n=33)	CSVD-CI 组 (n=37)	F/ χ^2 值	P 值
性别(男)例(%)	15(40.5%)	20(60.6%)	17(45.9%)	2.971	0.226 ^a
年龄/岁	64.70±4.76	66.45±6.17	67.81±6.05	2.787	0.066 ^b
受教育程度/年	12(9,12)	12(9,15)	9(8.5,15)	4.153	0.125 ^c
高血压/例(%)	19(51.4%)	25(75.8%)	33(89.2%)	13.468	0.001 ^a
高血糖/例(%)	8(21.6%)	22(66.7%)	26(70.3%)	21.480	<0.001 ^a
高血脂/例(%)	8(21.6%)	15(45.5%)	14(37.8%)	4.645	0.098 ^a
高同型半胱氨酸/例(%)	4(10.8%)	11(35.5%)	15(40.5%)	9.042	0.011 ^a
吸烟/例(%)	12(32.4%)	17(51.5%)	14(37.8%)	2.772	0.250 ^a
饮酒/例(%)	10(27.0%)	11(33.3%)	15(40.5%)	1.515	0.469 ^a
腔隙/例(%)	—	10(30.3%)	14(37.8%)	0.440	0.507 ^a
微出血/例(%)	—	16(48.5%)	17(45.9%)	0.045	0.832 ^a
重度 WMHs/例(%)	—	3(9.1%)	12(32.4%)	5.644	0.018 ^a
中-重度 EPVS/例(%)	—	12(36.4%)	15(40.5%)	1.224	0.264 ^a
重度 CSVD 负荷/例(%)	—	5(15.6%)	7(18.9%)	0.174	0.676 ^a
MoCA 评分/分	27(27,28)	27(26,28)	22(19,24)	76.041	<0.001 ^c

注:^a为卡方检验,^b为单因素方差分析,^c为 Kruskal-Wallis Test。

表 2 CSVD-CN 组、CSVD-CI 组与 HCs 组三组间 ALPS 指数的单因素方差分析

ALPS 指数	HCs 组 (n=37)	CSVD-CN 组 (n=33)	CSVD-CI 组 (n=37)	F 值	P 值
左侧 ALPS 指数	1.467±0.165	1.371±0.150	1.238±0.169	18.647	<0.001
右侧 ALPS 指数	1.597±0.230	1.485±0.178	1.326±0.258	13.384	<0.001
双侧平均 ALPS 指数	1.532±0.175	1.428±0.142	1.282±0.194	19.543	<0.001

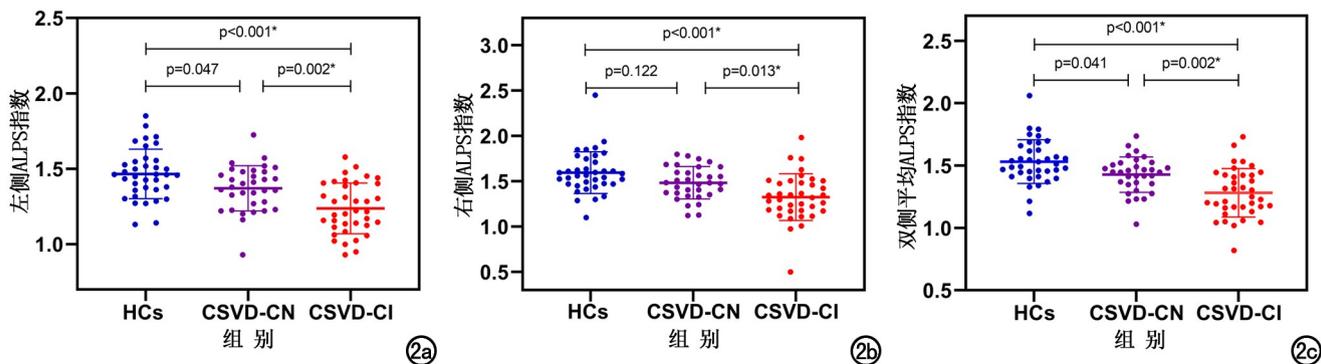


图 2 ALPS 指数三组间(HCs 组、CSVD-CN 组、CSVD-CI 组)的两两比较。* $P < 0.017$, Bonferroni 校正。
a) 左侧 ALPS 指数; b) 右侧 ALPS 指数; c) 双侧 ALPS 指数。

学特征后,较低 ALPS 指数的 CSVD 患者患认知障碍的风险 OR 值为 5.903(95%CI: 1.801~19.353, $P = 0.003$);在控制人口学特征、脑血管危险因素和重度 WMHs 后,较低 ALPS 指数的 CSVD 患者患认知障碍的风险 OR 值为 3.674(95%CI: 1.017~13.273, $P = 0.047$)。

表 3 CSVD 患者双侧平均 ALPS 指数与认知功能评分间的 Spearman 相关分析

变量	双侧平均 ALPS 指数	
	ρ	P 值
MoCA 评分	0.583	<0.001
视空间与执行功能	0.285	0.017
命名	0.086	0.480
注意力	0.301	0.011
语言	0.174	0.151
抽象能力	0.229	0.056
延迟回忆	0.697	<0.001
定向力	0.329	0.006

讨论

本文采用 DTI 技术对 CSVD 患者的类淋巴功能进行检测,发现认知障碍 CSVD 患者的类淋巴功能较认知正常 CSVD 患者和健康对照组显著降低,类淋巴功能下降与整体认知功能、视空间与执行功能、注意力、延迟回忆和定向力的降低呈正相关。单因素、多因素逻辑回归分析显示 CSVD 患者的整体类淋巴功能下降可显著增加认知功能障碍的风险,且是认知障碍的独立危险因素。

笔者发现,认知障碍 CSVD 患者的类淋巴功能低于认知正常 CSVD 患者和对照组。Tang 等^[20]采用单侧 ROI 测量并计算 ALPS 指数来反映类淋巴功能,发现认知障碍 CSVD 患者的单侧类淋巴功能较认知正常 CSVD 患者明显降低;同年,Ke 等^[21]也采用相同的方法发现认知障碍 CSVD 患者和认知正常 CSVD 患

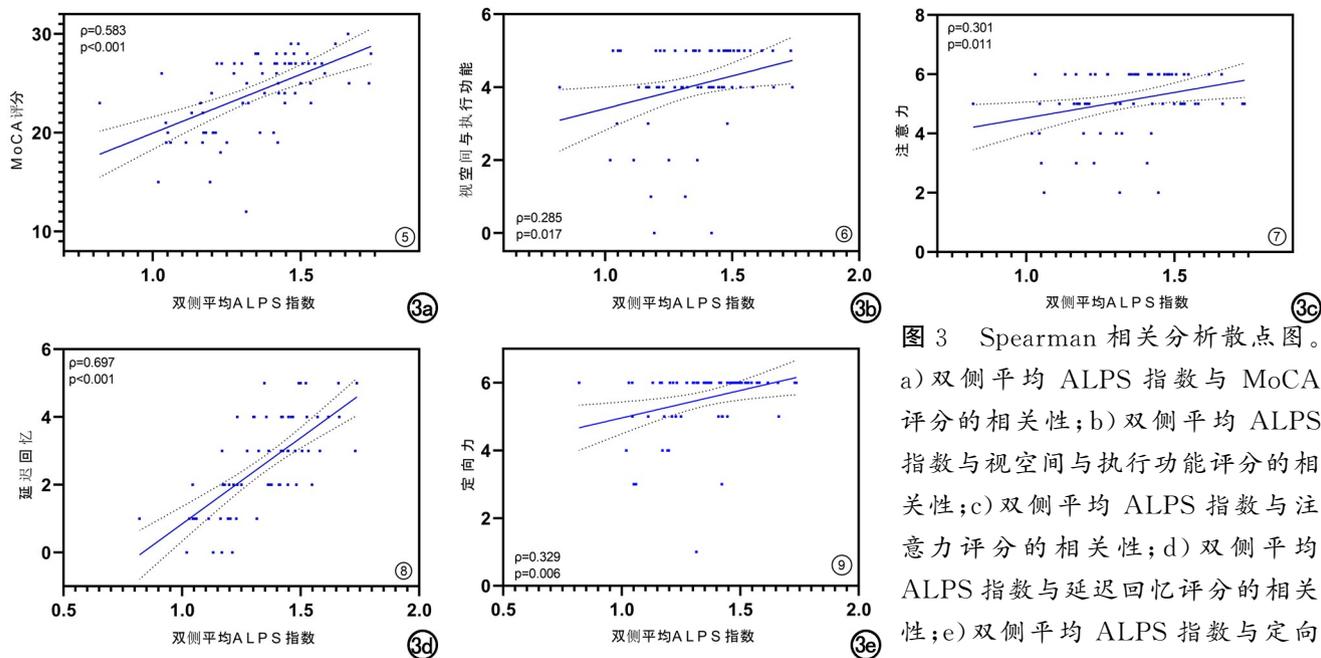


图 3 Spearman 相关分析散点图。
a) 双侧平均 ALPS 指数与 MoCA 评分的相关性; b) 双侧平均 ALPS 指数与视空间与执行功能评分的相关性; c) 双侧平均 ALPS 指数与注意力评分的相关性; d) 双侧平均 ALPS 指数与延迟回忆评分的相关性; e) 双侧平均 ALPS 指数与定向力评分的相关性。

者的 ALPS 指数存在显著差异。本研究结果与上述研究结论相似,与之不同的是,本研究采用的双侧 ROI 覆盖的方法来测量 ALPS 指数,对于类淋巴功能的评估更加准确。认知功能障碍 CSVD 患者的类淋巴功能较认知功能正常 CSVD 患者遭到更严重的损害。存在认知功能障碍的患者大脑结构储备可能已遭到更严重的破坏,而类淋巴功能障碍被认为通过破坏大脑结构储备来导致认知功能障碍^[19]。然而,本研究并未发现认知正常 CSVD 患者的类淋巴功能与健康对照组存在差异,笔者猜测这可能与认知正常 CSVD 患者病情较轻,类淋巴功能下降幅度尚未达到破坏大脑结构储备能力的程度有关。

本研究结果显示,CSVD 患者的类淋巴功能与整体认知功能有关。研究表明,在衰老的大脑中,类淋巴系统中的几种结构和功能存在异常,包括脑血管搏动的减少和星形细胞 AQP4 的去极化^[22];而一项采用 MRI 示踪技术来评估类淋巴代谢的动物试验表明,糖尿病大鼠的类淋巴引流、海马和下丘脑中的荧光示踪剂显著减少^[23]。此外,其它脑血管危险因素如高血压、脂代谢等也被认为与大脑的淋巴运输和脑膜淋巴引流受损有关^[24-25]。上述脑血管危险因素会损害神经系统,导致包括淀粉样蛋白- β 在内的代谢废物在脑实质内积聚,从而引发认知功能障碍。由于上述脑血管危险因素与 CSVD 密切相关,这也支持了类淋巴功能损伤在 CSVD 发展中的潜在作用,具体的致病机制可能在于神经血管单元(neurovascular unit, NVU)细胞成分的功能在 CSVD 的不同阶段受到影响^[26],而 NVU 和类淋巴液转运被认为是一个相互连接和互补的实体,因为它们表现出重叠的生理功能,并在多个水平上密切互动^[27]。

此外,本研究发现 CSVD 患者的类淋巴功能与特定的认知损害模式(视空间与执行功能、注意力、延迟回忆、定向力)相关,这说明类淋巴功能与特定的脑区功能损害程度有关。笔者分析,产生这种选择性的原因可能与区域依赖性的神经血管功能障碍有关。由于 NVU 的各种细胞成分在不同解剖部位的分布不同,使得 NVU 的活性具有区域异质性^[28],而以 NVU 作为重要解剖基础的类淋巴系统,其类淋巴液清除的速率在不同脑区也是不同的^[24],因此,这意味着即使在相同的脑血管危险因素作用下,不同脑区类淋巴功能的损害程度也是不同的,这就会导致某些脑区的代谢废物堆积会更多,该脑区所负责的认知功能损害更突出。而 CSVD 的神经影像学特征包括皮质下梗死和 WMHs^[29],这种病变分布的区域异质性实际上也反映了神经血管功能障碍的区域异质性,而类淋巴功能障碍可能参与到这种机制之中。

迄今为止,尚未有研究采用单因素、多因素 Logistic 回归分析来探讨 CSVD 患者类淋巴功能与认知功能的关系。本研究 Logistic 回归分析发现 CSVD 患者整体类淋巴功能下降可显著增加认知障碍的风险,且是认知障碍的独立危险因素,这提示类淋巴功能有望作为评估 CSVD 认知功能的一项新的生物学标记物,并可能是改善 CSVD 患者认知障碍的治疗靶标。类淋巴功能与 CSVD 发病机制的关系极为复杂。从微观层面上,类淋巴转运功能与 NVU 无论在结构还是功能上都是一个连续的整体, NVU 的任何一结构或功能受损均可导致类淋巴功能损伤,而 NVU 的细胞组分损伤贯穿 CSVD 的不同阶段^[26]。其次,类淋巴系统和血脑屏障在间质溶质和液体的运输和清除中形成了互补机制,血脑屏障破坏已被证实是 CSVD 的发病机制,它不仅导致髓鞘形成和修复,还导致 A- β 转运受损^[30-31],而类淋巴功能障碍也会影响血脑屏障,导致细胞功能障碍,二者形成恶性循环,从而加重 CSVD 病情和临床症状^[32]。此外,类淋巴系统还是免疫细胞、细胞因子和中枢神经系统衍生的抗原和抗体的运输通道,若类淋巴功能受损,可加剧炎症负担和小胶质细胞反应,而临床前研究已证实 CSVD 动物模型中,小胶质细胞活化增强,少突胶质细胞密度增加, T 细胞和中性粒细胞浸润^[33-34]。另外,蛋白质过度聚集、慢性低灌注和脑血流量减少、血流动力学功能障碍、静脉性胶原病等也在类淋巴功能与 CSVD 发病机制的关系中发挥着重要作用。

本研究采用改良的 ALPS 计算方法,通过在侧脑室体部最上层,双侧放置 ROI 来反映 CSVD 患者的整体类淋巴功能状态,优于过去的单侧测量法。本研究明确了 CSVD 患者的类淋巴功能与子领域认知功能的关系,并确定整体类淋巴功能降低是整体认知功能下降的独立危险因素。但是,本研究存在以下局限性:①本研究的 CSVD 患者颅脑常规 MR 特征以 WMHs 更为常见,腔隙、微出血相对较少,而这些因素与类淋巴功能间的相互影响关系尚不明确,因此,在未来的研究中,纳入标准应综合平衡多种影像标记物来进行设定;②对于认知功能的评估,本研究仅采用了 MoCA 量表进行测试,对于子领域认知功能的评估可能不够精确,在将来的研究工作中,全套多维度认知功能评估将被纳入研究,以更为准确的评估类淋巴功能损伤与认知功能的关系;③本研究是横断面研究,未来需要开展纵向研究来明确 CSVD 患者类淋巴功能随时间或病情的变化规律及对认知功能的纵向影响。

总之,通过基于 DTI 的双侧测量 ALPS 指数的方法,本研究发现 CSVD 患者的类淋巴功能下降,整体类淋巴功能降低可显著增加 CSVD 患者整体认知功

能下降的风险,且是整体认知功能障碍的独立危险因素。这些发现提示类淋巴功能有望作为评估 CSVD 认知功能的一项新的生物学标记物,并可能是改善 CSVD 患者认知障碍的治疗靶标。

参考文献:

- [1] Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(1): 6-18.
- [2] 俞骥, 张继. 功能磁共振成像技术在脑小血管病中的应用研究进展[J]. *放射学实践*, 2023, 38(5): 652-655.
- [3] Wardlaw JM, Benveniste H, Williams A. Cerebral vascular dysfunctions detected in human small vessel disease and implications for preclinical studies[J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 409-434.
- [4] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838.
- [5] Ye BS, Seo SW, Kim GH, et al. Amyloid burden, cerebrovascular disease, brain atrophy, and cognition in cognitively impaired patients[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(5): 494-503.
- [6] Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 1016-1024.
- [7] 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.
- [8] Harrison IF, Ismail O, Machhada A, et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model[J]. *Brain*, 2020, 143(8): 2576-2593.
- [9] 周颖. 脑小血管病患者脑类淋巴功能的变化及机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [10] Carotenuto A, Cacciaguerra L, Pagani E, et al. Glymphatic system impairment in multiple sclerosis: relation with brain damage and disability[J]. *Brain*, 2022, 145(8): 2785-2795.
- [11] Kamagata K, Andica C, Takabayashi K, et al. Association of MRI indices of glymphatic system with amyloid deposition and cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2022, 99(24): e2648-e2660.
- [12] Toh CH, Siow TY. Glymphatic dysfunction in patients with ischemic stroke[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 756249.
- [13] 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.
- [14] Zhang W, Zhou Y, Wang J, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Neuroimage*, 2021, 238: 118257.
- [15] Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: A review[J]. *Neurology*, 1982, 32(8): 871-876.
- [16] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701.
- [17] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *Am J Roentgenol*, 1987, 149(2): 351-356.
- [18] Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41(3): 450-454.
- [19] Song H, Ruan Z, Gao L, et al. Structural network efficiency mediates the association between glymphatic function and cognition in mild VCI: A DTI-ALPS study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 974114.
- [20] Tang J, Zhang M, Liu N, et al. The association between glymphatic system dysfunction and cognitive impairment in cerebral small vessel disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 916633.
- [21] Ke Z, Mo Y, Li J, et al. Glymphatic dysfunction mediates the influence of white matter hyperintensities on episodic memory in cerebral small vessel disease[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(12): 1611.
- [22] Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(6): 845-861.
- [23] Zhang L, Choppe M, Zhang Y, et al. Diabetes mellitus impairs cognitive function in middle-aged rats and neurological recovery in middle-aged rats after stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(8): 2112-2118.
- [24] Mortensen KN, Sanggaard S, Mestre H, et al. Impaired glymphatic transport in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(32): 6365-6377.
- [25] Mentis AA, Dardiotis E, Chrousos GP. Apolipoprotein E4 and meningeal lymphatics in Alzheimer disease: A conceptual framework[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(4): 1075-1097.
- [26] Evans LE, Taylor JL, Smith CJ, et al. Cardiovascular comorbidities, inflammation, and cerebral small vessel disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2575-2588.
- [27] Sabayan B, Westendorp RGJ. Neurovascular-glymphatic dysfunction and white matter lesions[J]. *Geroscience*, 2021, 43(4): 1635-1642.
- [28] Bernier LP, Brunner C, Cottarelli A, et al. Location matters: navigating regional heterogeneity of the neurovascular unit[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 696540.
- [29] Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1(3): 83-92.
- [30] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696.
- [31] Burgmans S, van de Haar HJ, Verhey FR, et al. Amyloid- β interacts with blood-brain barrier function in dementia: A systematic review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 35(4): 859-873.
- [32] 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.
- [33] Farkas E, Donka G, de Vos RA, et al. Experimental cerebral hypoperfusion induces white matter injury and microglial activation in the rat brain[J]. *Acta Neuropathol*, 2004, 108(1): 57-64.
- [34] Jalal FY, Yang Y, Thompson J, et al. Myelin loss associated with neuroinflammation in hypertensive rats[J]. *Stroke*, 2012, 43(4): 1115-1122.