

基于类淋巴系统帕金森病的 MRI 研究进展

撒璐, 王波, 成长鑫, 陈琳玉

【摘要】 目前认为帕金森病(PD)的发病机制与脑内异常蛋白的沉积相关,但至今具体病因尚不明确。2012年人类在小鼠试验中首次证实了中枢神经系统中存在类似淋巴管的结构,将其命名为类淋巴系统,它是中枢神经系统清除细胞代谢废物的重要机制。帕金森病的发生发展与类淋巴系统密切相关,借助影像学技术实现类淋巴系统的可视化将能极大地协助临床早期诊断和治疗帕金森病。本文总结了类淋巴系统的结构、功能及影响因素,以及基于类淋巴系统机制对帕金森病在磁共振影像学方面所做的研究进展及最新成果进行综述。

【关键词】 类淋巴系统;帕金森病;磁共振成像;磁共振增强;扩散张量成像

【中图分类号】 R445.2;R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)08-1104-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.08.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



帕金森病(Parkinson's disease, PD)在中枢系统退行性疾病中位居第二位,常见于中老年人群,我国65岁以上人群的患病率为1700/10万,它的主要病理改变是黑质多巴胺能神经元变性丢失和残存神经元胞质内出现嗜酸性包涵体,即路易小体^[1]。 α 突触核蛋白(alpha-synuclein, α -syn)在脑内的异常蓄积形成了路易小体的重要成分,在PD的发展过程中起着重要作用^[2]。PD患者的临床表现以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征。本病是一种慢性进展性疾病,目前尚无法治愈,故多数患者生活质量差,患病数年后多数患者丧失工作能力,至疾病晚期患者出现全身僵硬、活动困难,只能卧病在床,最后常常死于肺炎等各种并发症^[3]。

学术界的传统观念认为中枢神经系统中缺乏淋巴系统,直到2012年Iliff等^[4]在小鼠试验中首次证实了中枢神经系统中存在类似淋巴管的结构,并且发现其高度依赖于星形胶质细胞来发挥作用,故将其命名为类淋巴系统或胶质淋巴系统(glymphatic system)。随着对类淋巴系统研究的深入,大量证据表明,类淋巴系统的功能受损与多种中枢神经系统病变密切相关。Li等^[5]的研究中发现, β 淀粉样蛋白异常蓄积导致类淋巴系统功能受损与阿尔茨海默病的发生和发展密切相关。同样,Sundaram等^[6]研究发现由于 α -syn聚集和多巴胺神经元变性,PD患者的类淋巴系统的整体功能呈现下降趋势。

近年来,随着影像学技术的发展及其在类淋巴系统功能探测中的不断尝试,尤其以多功能、多参数和多模态为特点的颅脑MRI扫描技术的运用,展现出了对PD患者类淋巴系统功能检测的极大潜力。利用MRI技术在PD病程早期实现对类淋巴系统功能的评估,提示临床给予早期干预来中断或者延缓疾病的进程,将会极大地改善PD患者的生活质量,从而为中老年人群的卫生保健及医疗健康事业做出贡献。

类淋巴系统的结构和功能

类淋巴系统主要分布于脑,但目前有研究发现视神经周围也存在类淋巴管^[7]。它的组成部分包括脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)、血管周围间隙(perivascular space; 又称Virchow-Robin腔, VRS)、水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)及脑间质液(interstitial fluid, ISF)^[8]。血管周围间隙其内侧由血管平滑肌细胞构成,外侧由星形胶质细胞终足构成^[9], AQP4极性分布于终足膜上。

类淋巴系统的功能主要是清除脑内代谢废物,维持脑组织内环境稳态。早在2012年Iliff等^[4]在小鼠实验中发现,注入小鼠纹状体的可溶性 β 淀粉样蛋白可从血管间隙被清除。类淋巴系统除了可清除中枢神经系统的代谢废物(如乳酸)和某些可溶性蛋白(如 α 突触核蛋白、 β 淀粉样蛋白、tau蛋白)之外,还可以将营养物质(如葡萄糖、脂质、氨基酸等)及神经活性物质运送至脑组织^[4,10,11]。此外,类淋巴系统对清除和运输物质的大小具有选择性,这似乎是由星形胶质细胞终足间隙的大小所决定^[12]。类淋巴系统内物质的循环途径主要包括脑脊液的流入和脑间质液的流出(图1)。脑脊液的流入指的是蛛网膜下腔中的CSF进入

作者单位: 650000 云南昆明,昆明理工大学医学院(撒璐、成长鑫、陈琳玉); 650032 云南昆明,昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院磁共振科(撒璐、王波、成长鑫、陈琳玉)

作者简介: 撒璐(2000—),女,云南曲靖人,硕士研究生,主要从事中枢神经系统疾病MRI诊断工作。

通讯作者: 王波, E-mail: wangbo871@sina.com

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFA0801403)

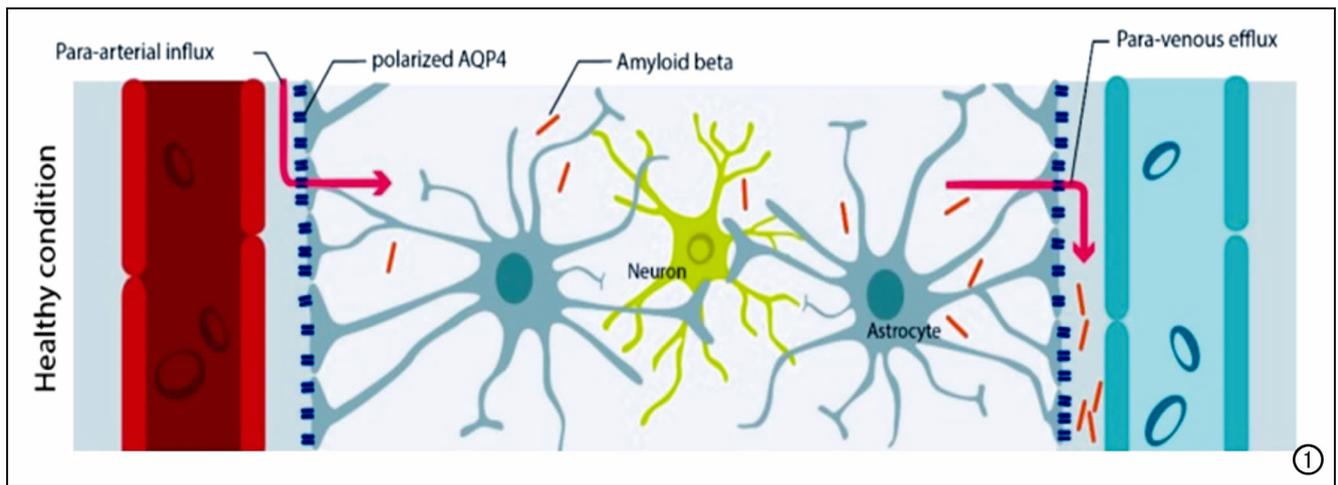


图 1 健康人群的一类淋巴系统循环示意图^[14]。

到动脉周围间隙后,在血管搏动的驱动下,穿过动脉血管周围间隙的星形胶质细胞终足上的 AQP4,流入到脑实质中。而脑间质液的流出指的是流入到脑实质中的 CSF 与 ISF 混合,形成整体流,混合后的液体在脑内各个区域弥散,最终携带着脑组织的代谢废物,穿过静脉血管周围间隙的星形胶质细胞终足上的 AQP4,进入到静脉血管周围间隙内,随后部分液体经硬脑膜窦汇入脑膜淋巴管,部分则直接汇入脑膜淋巴管,脑膜淋巴管中的液体最终均汇入颈深淋巴结,代谢废物在此处被清除后,液体再次进入人体的循环系统^[6,13]。

类淋巴系统功能的影响因素

类淋巴系统的功能受到多种因素的调控,如 AQP4、睡眠状态、血管搏动和体位改变、麻醉以及衰老等^[15],不同的生理因素均能影响类淋巴系统清除代谢废物的过程,探讨类淋巴系统的影响因素,有助于寻找类淋巴系统相关疾病的治疗靶点。此外,在试验设计中选取变量时,应尽可能控制睡眠、血压、体位和年龄等影响因素,才能得到更加科学合理的实验结果。本文对目前研究得相对清楚的其中几个因素进行总结和分析。

1. AQP4

正常情况下,AQP4 极性表达于星形胶质细胞的终足上^[16],它在整个类淋巴系统循环途径中起到核心作用。Zou 等^[17]研究发现当敲除小鼠的 AQP4 基因后,相比于野生型小鼠,其脑内 α -syn 的清除率下降约 55%。此外,AQP4 的极性分布在类淋巴系统中起到重要作用。Feng 等^[18]的研究结果表明,高强度间歇训练可调节星形胶质细胞表型相关的 AQP4 极化,从而可改善阿尔茨海默病的病变程度。Si 等^[19]的研究中指出,在 AQP4 极化受损的 PD 小鼠中,血管周围脑脊液内示踪剂的流入和流出均减少,表明 AQP4 的去

极化会导致类淋巴系统功能障碍,加重 PD 的病理改变。

2. 睡眠

睡眠状态下有利于类淋巴系统清除代谢废物。Morawska 等^[20]的研究表明,PD 模型小鼠处于慢波睡眠阶段时类淋巴系统功能活跃,可减少病理性 α -syn 的异常积累。Holth 等^[21]的研究指出,睡眠-觉醒周期调节 ISF 和 CSF 的 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白的水平,小鼠 ISF 内 tau 蛋白在正常觉醒期较睡眠期增加约 90%,在睡眠剥夺期增加约 100%。除了上述动物实验,对人类的相关研究结果亦表明睡眠对类淋巴系统功能有重要影响。Demiral 等^[22]的研究结果显示类淋巴系统主要在睡眠状态下运作。而当人类发生睡眠剥夺后,脑内 β 淀粉样蛋白的沉积会增加^[23]。

3. 血管搏动

血管壁的蠕动为液体和溶质在脑脊液中的运输提供了驱动力^[24]。Iliff 等^[25]的动物实验结果显示,小鼠在单侧颈内动脉结扎后动脉搏动率显著降低,脑脊液示踪剂进入大脑的速率减慢,这反映了血管周围 CSF-ISF 的交换速率减慢,提示类淋巴系统功能受损;而使用多巴酚丁胺后,动脉搏动率显著增强,脑脊液示踪剂进入大脑速率加快,反映了血管周围 CSF-ISF 的交换速率加快,提示类淋巴系统功能增强。除了上述动物实验外,也有人体实验表明无论是呼吸相关的脉搏搏动,还是心动周期相关的脉搏搏动,都能促进类淋巴系统的液体流动^[26]。

总之,AQP4 的缺失、极性丧失和极性分布的改变均会导致类淋巴系统的清除功能受损;而睡眠状态、血管搏动强弱的改变对于类淋巴系统清除功能的影响也是显著的。因此,在中枢神经系统退行性疾病中,对脑类淋巴系统功能的无创性检测,对于疾病的早发现、早诊断及新的治疗靶点的选择尤为重要。

MRI 在 PD 类淋巴系统的研究进展

临床上对 PD 的诊断主要根据国际帕金森病及运动障碍学会制定的 PD 诊断标准,该标准涉及的主要内容是 PD 的临床表现,而影像学等辅助检查在其中提及甚少,因为 PD 在结构影像中并没有特征性的改变,所以探索能反映 PD 类淋巴系统功能改变的影像学技术是当前的一大挑战。分子影像 PET 或 SPECT 检查在 PD 早期甚至亚临床期就能显示帕金森病患者脑组织的异常,如运用¹⁸F-多巴胺示踪剂行多巴胺摄取 PET 显像可显示 PD 患者脑组织内多巴胺递质合成减少,采用¹¹C-CFT 作为示踪剂行多巴胺转运体功能显像可显示脑组织内对示踪剂¹¹C-CFT 的摄取显著降低,具有一定的诊断价值^[3],但注射核素具有侵入性,而且高昂的检查费用也不支持该项检查成为临床常规检查项目。目前,近红外光谱技术对脑类淋巴系统的研究也有开展,如利用近红外光谱技术采集图像,可反映患有神经胶质瘤的小鼠的脑脊液自淋巴管的流出情况,但其准确性和敏感性还有待提高^[27]。相比之下,MRI 检查费用更低廉,且具有多功能、多参数和多模态成像的特点,除了能够进行形态学成像外,还能进行功能成像、生化代谢分析和分子成像等方面的研究。随着目前脑类淋巴系统的发现,似乎找到了基于 MRI 诊断 PD 的突破口,即运用 MRI 间接或直接地观察和评估类淋巴系统的功能。下文将介绍目前几种针对类淋巴系统的 MRI 技术。

1. MRI 增强技术

磁共振增强技术已广泛应用于类淋巴系统方面的研究。2013 年,Iliff 等^[28]通过向大鼠鞘内注射对比剂,利用 DCE-MRI 实现了脑脊液流入的可视化,实时观察到了大鼠脑内 CSF-ISF 的对比剂交换。2017 年,Absinta 等^[29]利用对比剂钆布醇,将对对比增强 MRI 与病理学相结合,证实了人和灵长类动物的脑膜内具有淋巴管,补充完善了类淋巴系统液体流动的去向问题。2018 年,Sugiyama 等^[30]使用相位差增强 MRI 技术(phase difference enhanced imaging, PADRE)显示健康人大脑脚纤维与黑质之间有明显的边界,而 PD、进行性核上性麻痹及多系统萎缩患者的大脑脚纤维与黑质之间的边界较模糊。上述研究结果提示 PADRE 诊断神经退行性帕金森综合征具有可行性。2021 年,Ding 等^[31]运用 DCE-MRI 评估特发性帕金森病组、非典型帕金森病组及正常对照组的脑膜淋巴管流量,结果发现相比于非典型帕金森病组,特发性帕金森病组沿上矢状窦和乙状窦的硬脑膜淋巴管流量明显减少,而且颈深淋巴结的灌注明显延迟。我们据此推测,相比于非典型帕金森病,特发性帕金森病的脑膜淋巴管

引流功能受损更加严重。同年,项舒雅^[32]运用 DCE-MRI 对颈深淋巴结的血流灌注进行定量分析,评估原发性帕金森病(idiopathic Parkinson's disease, IPD)患者脑膜淋巴管的引流功能。结果发现 IPD 患者双侧颈深淋巴结血流灌注减少,提示脑膜淋巴引流障碍,且 DCE-MRI 参数与 H-Y(Hoehn and Yahr)分期具有显著相关性。2023 年,秦驰等^[33]采用 DCE-MRI 技术评估 IPD 合并抑郁患者的类淋巴系统功能,通过获取额叶血管周围间隙的浓度-时间曲线及相应的特征性参数,发现 IPD 合并抑郁患者血管周围间隙更大,提示存在脑类淋巴系统引流功能障碍,且其与抑郁严重程度呈正相关。

虽然对比增强 MRI 的临床应用和研究非常广泛,但是仍然存在一些局限性:首先,注射对比剂是侵入性操作,有禁忌症的患者不宜进行检查;其次,钆对比剂会引起恶心、呕吐等胃肠道刺激症状和皮肤粘膜反应等副作用,甚至可能出现呼吸衰竭、肺水肿和肾源性系统性纤维化等严重副作用^[34];另外,钆对比剂属于细胞外分布的对比剂,经静脉引入体内,很快从血管内弥散到细胞外间隙,这对扫描时间和扫描技术等提出了更高的要求。

2. 血管周围间隙 DTI

2017 年 Taoka 等^[35]在评估阿尔茨海默症患者类淋巴系统功能的研究中,提出采用沿血管周围间隙的扩散张量成像分析(diffusion tensor imaging analysis along the perivascular space, DTI-ALPS)类淋巴系统的活性。该方法在解剖学上的原理是在侧脑室体部水平层面,髓静脉走行与脑投射纤维和联络纤维的走行方向垂直,即血管周围间隙也与投射纤维和联络纤维走行方向垂直,因此投射纤维、联络纤维的扩散率能够间接反映血管周围间隙的扩散率(图 2)。而且,因为血管周围间隙是类淋巴系统的重要组成部分,故而通过测量投射纤维和联络纤维的扩散率可间接地反映类淋巴系统的功能。具体方法是通过计算血管周围间隙扩散率指数(ALPS-index)来进行评估,计算公式为: $ALPS-index = \frac{\text{mean}(D_{xxproj}, D_{xxassoc})}{\text{mean}(D_{yyproj}, D_{yyassoc})}$ 。公式中的 D_{xxproj} 代表投射纤维在 X 轴方向上的扩散率, $D_{xxassoc}$ 代表联络纤维在 X 轴方向上的扩散率, D_{yyproj} 表示投射纤维在 Y 轴上的扩散率, $D_{yyassoc}$ 表示联络纤维在 Y 轴上的扩散率。该指数若相较于健康人群减小,表明类淋巴系统功能受损、活性减低。

目前该方法已运用于从不同方面评估帕金森病。首先,在帕金森病的病程方面, Ma 等^[37]依据 HY 分级量表将 PD 患者分为早、晚期两组,分别计算两组的 ALPS 指数,结果表明晚期 PD 患者 ALPS 指数相较

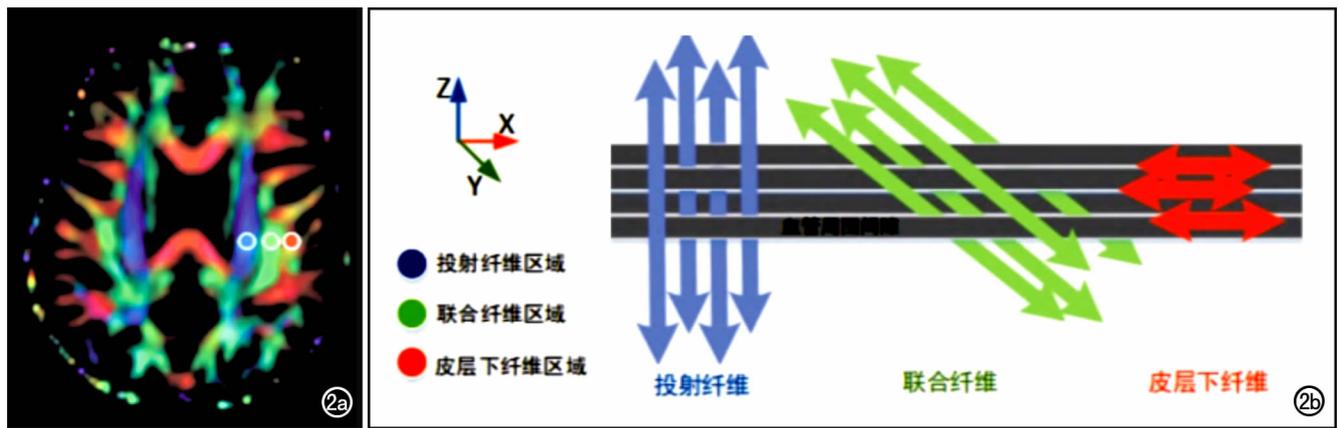


图 2 侧脑室体部层面 3 种神经纤维走行示意图^[36]。a) 各向异性分数伪彩图, 显示在侧脑室体部层面可见 3 种神经纤维(蓝色代表投射纤维, 绿色代表联合纤维, 红色代表皮层下纤维), 分别放置直径为 5mm 的 ROI 来测量扩散系数; b) 显示了 3 种神经纤维的走行及其与血管周围间隙方向(灰色线条)的关系, 投射纤维、联合纤维均与血管周围间隙的方向垂直。

于早期 PD 患者及健康人群更低, 该研究结果提示 PD 患者的脑类淋巴系统的功能随病程的延长而变得更差。其次, 在帕金森病的运动障碍方面, 陈阿梅等^[36]搜集了 PD 患者, 包括运动障碍协会统一帕金森分级量表(MDS-UPDRS-III)评分等, 结果发现 DTI-ALPS 指数与 MDS-UPDRS-III 评分呈显著负相关, 提示该指数还可以反映帕金森病患者伴运动障碍的严重程度及进展情况。Ruan 等^[38]还将 59 例 IPD 患者分为冻结步态组和非冻结步态组, 试图分析两组样本的 DTI-ALPS 指数的差异, 然而可能由于样本量过少等原因, 两组的 DTI-ALPS 指数并没有如预期呈现显著的差异。另外, 在帕金森病的认知障碍方面, Chen 等^[39]将 88 例 PD 患者分为认知正常组(25 例)、轻度认知障碍组(25 例)和痴呆组(38 例), 再与同期招募的 47 例健康对照组一起进行磁共振成像和神经心理测试。结果发现与健康对照组相比, PD 伴轻度认知障碍组和 PD 伴痴呆组的 ALPS 指数值显著低于健康对照组, 且 ALPS 指数值与认知评分呈负相关。上述结果表明 ALPS 指数值越低, 帕金森病患者的类淋巴系统受损越严重, 认知障碍也越严重。还有研究表明, 基线脉络丛的体积与大脑额叶的功能具有相关性, 影响 PD 患者痴呆的转化风险, 与 PD 患者的认知功能具有相关性^[40]。在帕金森病的鉴别诊断方面, 临床上特发性震颤因为具有震颤症状, 极易误诊为帕金森病。McK-night 等^[41]研究发现帕金森病患者 DTI-ALPS 指数值较特发性震颤患者明显降低。这一结果表明 DTI-ALPS 指数还可以协助帕金森病与特发性震颤的鉴别诊断。结合上述多项研究结果, 表明 DTI-ALPS 指数具有作为评估神经系统疾病类淋巴系统功能的生物标志物的潜能。

虽然沿血管周围间隙扩散张量分析具有安全、无创等优点, 而且 MRI 显示颅脑组织的分辨率也优于其它检查技术。但是, 它也存在一定的局限性: 首先, 目前是以单一解剖层面测量的局部血管周围间隙来反映类淋巴系统的整体功能, 这种方法并不严谨; 其次, 目前尚缺乏病理生理学方面的证据来支持 DTI-ALPS 指数与类淋巴系统功能之间存在相关性^[42]。最后, DTI-ALPS 指数可受到脑白质病变、脑萎缩、(因邻近病变的压迫导致的)脑实质变形扭曲等客观因素的影响^[43]。

3. 化学交换饱和转移成像

磁共振化学交换饱和转移成像(chemical exchange saturation transfer, CEST)属于磁共振波谱学的范畴, 它的本质是基于氢质子的交换, 可间接反映感兴趣物质的信息和化学交换的组织环境^[14]。相比于其它技术, 它具有更高的空间分辨率和敏感性, 仅需微摩尔级的浓度即可有效显像。陈源锋等^[44]探究了不同预饱和和脉冲能量对淋巴 CEST 成像的影响, 发现预饱和和脉冲能量在 $1.0\mu\text{T}$ 时, 淋巴 CEST 效应最强。而后将预饱和和脉冲能量定在 1.0, 测试蒸馏水、脑脊液、淋巴和血液 4 种液体的 CEST 效应, 发现淋巴的 CEST 效应最明显。在大鼠淋巴 CEST 实验中, 结扎颈深淋巴结的一组大鼠, 由于脑组织内类淋巴聚集使得 CEST 效应更明显, 在相应伪彩图上颜色更亮, 而未结扎颈深淋巴结的对照组大鼠, 脑类淋巴的淋巴 CEST 成像未出现明显变化。虽然, 目前受限需高场强磁共振等技术原因, 未将该技术运用到临床实践中, 但由于 CEST 技术能捕获大脑类淋巴系统的分布, 具有实现类淋巴系统分布可视化的优势, 使得该项技术成为了中枢神经系统检查的一项极具潜力的磁共

振技术。

4. MRI 平扫

血管周围间隙(perivascular spaces, PSV)是类淋巴系统的重要组成部分,有研究者提出扩大的血管周围间隙(enlarge perivascular spaces, EPSV)数量增加,可间接反映类淋巴系统功能^[45-46]。基于该理论,王义精等^[47]通过常规磁共振平扫,发现 PD 患者的基底节区(basal ganglia, BG)和半卵圆中心(centrum semiovale, CSO)层面的 EPSV 计数明显多于正常组,间接提示 PD 患者类淋巴功能障碍。此外,他们还结合动物实验补充说明了类淋巴系统功能障碍与 α -syn 沉积导致 AQP4 极性破坏的相关性。Shen 等^[48]运用 7.0T 磁共振平扫,计数 BG 及中脑层面 PSV 的数量和体积,发现 PD 患者 BG 及中脑层面的 PVS 负荷(PVS 负荷表示 PVS 扩大的严重程度,包括 PVS 的数量和体积^[49])显著加重, BG-PVS 数量与 PD 疾病严重程度和左旋多巴等效剂量显著相关。然而, Si 等^[50]的研究中虽然发现较高的 BG-EPVS 负荷与 PD 患者认知障碍的严重程度呈正相关,但是 PD 组与健康对照组之间 EPVS 数量的差异无统计学意义,这可能与其它脑血管因素、多巴胺拮抗剂的使用和吸烟等因素有关。综上所述,以 PVS 计数来评估类淋巴系统功能的方法在理论上是可行的,但该方法不仅耗时、主观性强,而且计数依赖于磁共振仪的成像能力,导致目前其实验结果不一定准确,所得的结论不一定科学和严谨。

展 望

类淋巴系统的发现弥补了前人对中枢神经系统认知的缺失,虽然目前尚未能明确类淋巴系统受损与疾病间的因果关系,还有待未来进一步的研究和探索,但是评估类淋巴系统功能为我们找到了诊治多种神经系统疾病的新的切入点。目前研究发现多种中枢系统疾病,如阿尔茨海默病、缺血性脑卒中^[51]、特发性正常压力脑积水^[52]、脑小血管病^[53]及创伤性脑损伤^[54]等,均与类淋巴系统功能受损相关,但针对人类帕金森病方向的研究尚不丰富,多数研究的样本量不够大,还有待大量研究的验证。DTI-ALPS 是目前无创性评估类淋巴系统功能的一项新技术,多项研究结果表明 ALPS 指数与类淋巴系统功能具有显著相关性,可将其运用到帕金森病的风险预测、早期诊断、药物疗效评价及帕金森病患者继发的认知障碍、运动障碍和抑郁等病变严重程度的评估,具有广阔的前景。

作者利益冲突:全体作者均声明无利益冲突。

作者贡献:王波(通信作者)对文章进行指导,对稿件的重要内容进行修改;

撒璐(第一作者)起草和撰写稿件,获取、分析或解释文章

数据;对稿件内容进行修改;成长鑫、陈琳玉(其他作者)获取、分析或解释本研究的数据,对稿件重要内容进行了修改。全体作者都同意发表最后的修改稿,同意对本研究的所有方面负责,确保本研究的准确性和诚信。

参考文献:

- [1] Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration[J]. *Science*, 2016, 353(6301): 777-783.
- [2] Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(6): 573-586.
- [3] 贾建平, 陈生弟. 神经病学. 第 8 版[M]. 北京, 人民卫生出版社, 2018: 328-337.
- [4] Liff 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/OL]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): e147ra111 [2012 Aug 15]. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
- [5] Li Y, Rusinek H, Butler T, et al. Decreased CSF clearance and increased brain amyloid in Alzheimer's disease[J/OL]. *Fluids Barriers CNS*, 2022, 19(1): e21 [2022 Mar 14]. DOI: 10.1186/s12987-022-00318-y.
- [6] Sundaram S, Hughes RL, Peterson E, et al. Establishing a framework for neuropathological correlates and glymphatic system functioning in Parkinson's disease [J/OL]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019 Aug, 103: e305-e315 [Epub 2019 May 24]. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.05.016.
- [7] Wang X, Lou N, Eberhardt A, et al. An ocular glymphatic clearance system removes β -amyloid from the rodent eye[J]. *Sci Transl Med*, 12(536): eaaw3210 [2020 Mar 25]. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw3210.
- [8] Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The brain's glymphatic system: current controversies[J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(7): 458-466.
- [9] Nedergaard M, Goldman SA. Brain drain[J]. *Sci Am*, 2016 Mar, 314(3): 44-49.
- [10] Nycz B, Mander M. The features of the glymphatic system[J/OL]. *Auton Neurosci*, 2021 May, 232: e102774 [Epub 2021 Feb 3]. DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102774.
- [11] 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.
- [12] Wang MX, Ray L, Tanaka KF, et al. Varying perivascular astroglial endfoot dimensions along the vascular tree maintain perivascular-interstitial flux through the cortical mantle[J]. *Glia*, 2021, 69(3): 715-728.
- [13] Yankova G, Bogomyakova O, Tulupov A. The glymphatic system and meningeal lymphatics of the brain: new understanding of brain clearance[J]. *Rev Neurosci*, 2021, 32(7): 693-705.
- [14] Wang R, Chen P, Shen Z, et al. Brain amide proton transfer imaging of rat with Alzheimer's disease using saturation with frequency alternating RF irradiation method[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: e217 [2019 Aug 22]. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00217.
- [15] Simka M, Czaja J, Kowalczyk D. Collapsibility of the internal jugular veins in the lateral decubitus body position: a potential protective role of the cerebral venous outflow against neurodegene-

- ration[J/OL]. *Med Hypotheses*, 2019, 133: e109397 [Epub 2019 Sep 11]. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2019. 109397.
- [16] Mader S, Brimberg L. Aquaporin-4 water channel in the brain and its implication for health and disease[J/OL]. *Cells*, 2019, 8 (2): e90 [2019 Jan 27]. DOI: 10. 3390/cells8020090.
- [17] Zou W, Pu T, Feng W, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice over-expressing mutated α -synuclein[J/OL]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: e7 [2019 Mar 1]. DOI: 10. 1186/s40035-019-0147-y.
- [18] 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.
- [19] Si X, Dai S, Fang Y, et al. Matrix metalloproteinase-9 inhibition prevents aquaporin-4 depolarization-mediated glymphatic dysfunction in Parkinson's disease[J/OL]. *J Adv Res*, 2024, 56: e125-e136 [Epub 2023 Mar 20]. DOI: 10. 1016/j. jare. 2023. 03. 004.
- [20] Morawska MM, Moreira CG, Ginde VR, et al. Slow-wave sleep affects synucleinopathy and regulates proteostatic processes in mouse models of Parkinson's disease[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(623): eabe7099 [2021 Dec 8]. DOI: 10. 1126/scitranslmed. abe7099.
- [21] Holth JK, Fritschi SK, Wang C, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans[J]. *Science*, 2019, 363(6429): 880-884.
- [22] Demiral ŞB, Tomasi D, Sarlls J, et al. Apparent diffusion coefficient changes in human brain during sleep; does it inform on the existence of a glymphatic system[J/OL]. *Neuroimage*, 2019, 185: e263-e273 [2019 Jan 15]. DOI: 10. 1016/j. neuroimage. 2018. 10. 043.
- [23] Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(17): 4483-4488.
- [24] van Veluw SJ, Hou SS, Calvo-Rodriguez M, et al. Vasomotion as a driving force for paravascular clearance in the awake mouse brain[J]. *Neuron*, 2020, 105(3): 549-561.
- [25] 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.
- [26] Wang Y, van Gelderen P, de Zwart JA, et al. Cerebrovascular activity is a major factor in the cerebrospinal fluid flow dynamics[J/OL]. *Neuroimage*, 2022, 258: e119362 [Epub 2022 Jun 8]. DOI: 10. 1016/j. neuroimage. 2022. 119362.
- [27] Ma Q, Schlegel F, Bachmann SB, et al. Lymphatic outflow of cerebrospinal fluid is reduced in glioma[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): e14815 [2019 Oct 15]. DOI: 10. 1038/s41598-019-51373-9.
- [28] Iliff JJ, Lee H, Yu M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1299-309.
- [29] Absinta M, Ha SK, Nair G, et al. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI[J/OL]. *Elife*, 2017, 6: e29738 [2017 Oct 3]. DOI: 10. 7554/eLife. 29738.
- [30] Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, et al. MR findings in the substantia nigra on phase difference enhanced imaging in neurodegenerative parkinsonism[J/OL]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 48: e10-e16 [Epub 2017 Dec 21]. DOI: 10. 1016/j. parkrel-dis. 2017. 12. 021.
- [31] 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.
- [32] 项舒雅. 原发性帕金森病脑膜淋巴管引流功能的动态对比增强磁共振研究[D]. 郑州大学, 2021.
- [33] 秦驰, 王伊霖, 程亮星, 等. 原发性帕金森病患者脑类淋巴系统功能与抑郁症状的相关性[J]. 郑州大学学报(医学版), 2023, 58 (5): 618-622.
- [34] 耿雯瑾, 赵月婷, 曾贞, 等. 肾源性系统性纤维化 1 例[J]. 中国皮肤性病杂志, 2020, 34(10): 1170-1172.
- [35] 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.
- [36] 陈阿梅, 温金玉, 黄俊祥, 等. 血管周围间隙弥散张量成像指数在评估帕金森病患者脑类淋巴系统功能中的价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(8): 954-959.
- [37] Ma X, Li S, Li C, et al. Diffusion tensor imaging along the perivascular space index in different stages of Parkinson's disease[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: e773951 [2021 Nov 15]. DOI: 10. 3389/fnagi. 2021. 773951.
- [38] Ruan X, Huang X, Li Y, et al. Diffusion tensor imaging analysis along the perivascular space index in primary parkinson's disease patients with and without freezing of gait[J/OL]. *Neuroscience*, 2022, 506: e51-e57 [2022 Dec 1]. DOI: 10. 1016/j. neuroscience. 2022. 10. 013.
- [39] 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/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021: e4034509 [2021 Feb 16]. DOI: 10. 1155/2021/4034509.
- [40] Jeong SH, Jeong HJ, Sunwoo MK, et al. Association between choroid plexus volume and cognition in Parkinson disease[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(10): 3114-3123.
- [41] McKnight CD, Trujillo P, Lopez AM, et al. Diffusion along perivascular spaces reveals evidence supportive of glymphatic function impairment in Parkinson disease[J/OL]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 89: 98-104 [Epub 2021 Jun 10]. DOI: 10. 1016/j. parkrel-dis. 2021. 06. 004.
- [42] 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.
- [43] Sharma R, Sekhon S, Cascella M. White matter lesions[M]. 2023 Jun 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Http://White Matter Lesions - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih. gov).
- [44] 陈源锋. 基于磁共振 CEST 技术对类淋巴系统可视化的探究[D]. 汕头大学, 2020.
- [45] Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, et al. Colleagues from the Fondation Leducq Transatlantic Network of Excellence

- on the Role of the Perivascular Space in Cerebral Small Vessel Disease. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology[J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(3): 137-153.
- [46] Klostranec JM, Vučević 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.
- [47] 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.
- [48] Shen T, Yue Y, Zhao S, et al. The role of brain perivascular space burden in early-stage Parkinson's disease[J/OL]. NPJ Parkinsons Dis, 2021, 7(1): e12 [2021 Feb 5]. DOI: 10. 1038/s41531-021-00155-0.
- [49] González-Castro V, Valdés Hernández MDC, Chappell FM, et al. Correction: reliability of an automatic classifier for brain enlarged perivascular spaces burden and comparison with human performance[J/OL]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(24): e2959 [2017 Dec 14]. DOI: 10. 1042/CS20170051_COR.
- [50] Si XL, Gu LY, Song Z, et al. Different perivascular space burdens in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease[J/OL]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: e580853 [2020 Nov 5]. DOI: 10. 3389/fnagi. 2020. 580853.
- [51] Lin L, Hao X, Li C, et al. Impaired glymphatic system in secondary degeneration areas after ischemic stroke in rats[J/OL]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(7): e104828 [Epub 2020 May 11]. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2020. 104828.
- [52] Eide PK, Ringstad G. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a glymphatic magnetic resonance imaging study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(7): 1355-1368.
- [53] Blair GW, Thrippleton MJ, Shi Y, et al. Intracranial hemodynamic relationships in patients with cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2020, 94(21): 2258-2269.
- [54] Ferrara M, Bertozzi G, Volonnino G, et al. Glymphatic system a window on TBI pathophysiology: a systematic review[J/OL]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): e9138 [2022 Aug 15]. DOI: 10. 3390/ijms23169138.

(收稿日期: 2024-01-23 修回日期: 2024-04-04)

本刊网站及远程稿件处理系统投入使用

本刊网站与远程稿件处理系统已开发测试完毕,已于2008年3月1日正式开通投入使用。

作者进行网上投稿及查稿具体步骤如下:请登录《放射学实践》网站(<http://www.fsxsj.net>)点击进入首页→点击“作者投稿”→按提示注册(请务必按系统提示正确填写个人信息,同时记住用户名和密码,以便查询稿件处理进度)→用新注册的用户名和密码登录→点击“作者投稿”进入稿件管理页面→点击“我要投稿”→浏览文件→上传文件(浏览文件后请点击后面的“上传”按钮,只有系统提示“稿件上传成功”方可进行下一步录入操作,文章须以WORD格式上传,图表粘贴在文章中)→录入稿件标题、关键词等→最后点击“确定”即可完成投稿。投稿后请速寄审稿费(100元/篇)以使稿件迅速进入审稿处理。

作者自投稿之日起可不定期登录本刊网站查看稿件处理进度,不必打电话或发邮件查询,具体步骤如下:用注册过的用户名和密码登录→点击“作者查稿”进入稿件管理页面→点击左侧导航栏“我的稿件库”→“稿件状态”显示稿件处理进度→点击“查看”→选择“当前信息”或“全部信息”查看稿件处理过程中的具体信息。稿件退修和催审稿费(版面费)的信息作者亦可在注册时填写的邮箱中看到,作者在邮箱看到相关信息后须进入本系统进行相应处理。

作者如从邮箱和邮局投稿(或网上投稿成功后又从邮箱或邮局再次投稿),本刊须花费大量精力将稿件录入系统中,部分稿件重复多次处理,这给我们的稿件统计及处理工作带来巨大困难。本刊作者需登录本刊网站投稿,如果通过邮箱或邮局投稿,本刊会通知您通过网上投稿。

由于准备时间仓促及经验不足,网站及远程稿件处理系统必然会存在一些缺点和不足之处,希望各位影像同仁不吝赐教,多提宝贵意见,予以指正。

如果您在投稿中遇到什么问题,或者对本系统及网站有好的意见和建议,请及时联系我们。

联系人:石鹤 明桥 联系电话:027-69378385 15926283035