

· 中枢神经影像学 ·

沿血管周围间隙弥散张量成像分析法对 9~18 岁孤独症谱系障碍患者脑类淋巴系统改变的探讨

徐滢莹, 苏醒, 吉兆正, 陈佳璐, 李雪, 刘靖

【摘要】 目的:基于血管周围间隙弥散张量成像分析法(DTI-ALPS)探讨 9~18 岁孤独症谱系障碍(ASD)男性患者脑类淋巴系统功能改变,以及沿血管周围间隙(ALPS)指数与临床表现间的关系。**方法:**纳入北京大学第六医院符合美国精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)孤独症谱系障碍诊断标准的 9~18 岁男性 34 例,以及年龄相匹配的正常男性对照 30 例。采集所有受试者弥散张量成像(DTI)数据并计算 ALPS 指数,比较 2 组受试者临床资料和双侧 ALPS 指数(ALPS-L、ALPS-R)的差异。采用相关性分析检验双侧 ALPS 指数与社交反应量表(SRS)的相关性。**结果:**与正常对照组相比,ASD 组 ALPS-L 及 ALPS-R 指数显著减低($t=2.060, P=0.044; t=2.675, P=0.010$)。总体 ALPS-L 与 SRS 量表各因子分及总分无明显相关关系(P 均 >0.05),总体 ALPS-R 与 SRS 社交认知因子分、社交沟通因子分、社交动机因子分无明显相关关系(P 均 >0.05),总体 ALPS-R 与 SRS 社交知觉因子分、孤独症行为方式因子分及 SRS 总分均呈负相关关系($r=-0.309, P=0.013; r=-0.359, P=0.004; r=-0.298, P=0.017$)。**结论:**ASD 患者存在大脑类淋巴系统功能异常,类淋巴系统功能异常与 ASD 临床症状相关,可能是 ASD 患者潜在病理基础之一。

【关键词】 孤独症谱系障碍; 类淋巴系统; 血管周围间隙; 弥散张量成像; 磁共振成像

【中图分类号】 R749.94; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)09-1117-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.09.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The exploration of glymphatic system alteration in patients with autism spectrum disorder aged 9~18 years using DTI-ALPS method XU Ying-ying, SU Xing, Siu-Ching Kat, et al. Peking University Sixth Hospital, Peking University Institute of Mental Health, National Health Commission Key Laboratory of Mental Health (Peking University), National Clinical Research Center for Mental Disorders (Peking University Sixth Hospital), Beijing 100191, China

【Abstract】 Objective: To investigate the changes of glymphatic system function in male patients with autism spectrum disorder (ASD) aged 9~18 years using diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS), and to explore the relationship between the DTI-ALPS index and clinical manifestations. **Methods:** A total of 34 male participants aged 9~18 years meeting the diagnostic criteria for ASD according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) and 30 age-matched male typically developing controls were enrolled at Peking University Sixth Hospital. All participants underwent diffusion tensor imaging (DTI), and the along perivascular space (ALPS) index was calculated. The differences in clinical data and bilateral ALPS index (ALPS-L, ALPS-R) among the two groups were compared, and the correlations between bilateral ALPS index and social responsiveness scale (SRS) in all participants were analyzed. **Results:** Compared with the control group, the ASD group showed significantly lower ALPS index in bilateral cerebral hemispheres (ALPS-L: $t=2.060, P=0.044$; ALPS-R: $t=2.675, P=0.010$). There was no significant correlation between the overall ALPS-L and SRS scores ($P>0.05$), and there was no significant correlation between the overall ALPS-R and SRS scores for social cognition, social communication, and so

作者单位: 100191 北京, 北京大学第六医院, 北京大学精神卫生研究所, 国家卫生健康委员会精神卫生学重点实验室(北京大学), 国家精神心理疾病临床医学研究中心(北京大学第六医院)

作者简介: 徐滢莹(1985—), 女, 山东人, 博士研究生, 主治医师, 主要从事中枢及神经系统影像诊断及研究工作。

通讯作者: 刘靖, E-mail: ljyuch@bjmu.edu.cn; 李雪, E-mail: lixue@bjmu.edu.cn

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1309900); 国家自然科学基金(81571339); 北京市自然科学基金(7164314)

cial motivation ($P>0.05$). However, there was a negative correlation between the overall ALPS-R and SRS scores for social awareness, autistic mannerisms, and total score ($r=-0.309, P=0.013; r=-0.359, P=0.004; r=-0.298, P=0.017$). **Conclusion:** Patients with ASD have glymphatic system dysfunction, which is related to clinical symptoms of ASD and may be one of the underlying pathological bases of ASD.

【Key words】 Autism spectrum disorder; Glymphatic system; Perivascular space; Diffusion tensor imaging; Magnetic resonance imaging

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 是一种婴幼儿起病的神经发育障碍, 以社交交流和社交互动缺陷, 受限的、重复的行为模式、兴趣或活动为核心症状。ASD 是一种慢性、终身性疾病, 可伴发其他神经发育及精神障碍, 该障碍患病率逐渐增高, 并且男性患病率明显高于女性^[1]。早期诊断、干预可以帮助患者改善社会功能障碍、减少并发症, 从而减轻患者家庭和社会的负担。但是目前 ASD 发病机制尚未明确, 积极探究 ASD 病因及发病机制, 可以为 ASD 基于生物学的诊断及精准治疗提供理论依据和方向。

脑脊液的循环在整个生命周期中对于大脑正常发育和功能维持起着重要作用, 既往研究发现 ASD 患者轴外脑脊液增多^[2,3], 考虑与脑脊液吸收及流出功能障碍有关, 推断脑脊液的循环障碍与 ASD 大脑异常改变密切相关。Taber 等^[4]和 Boddaert 等^[5]研究发现, 相比健康对照组, ASD 患者大脑 Virchow-Robin 间隙, 即血管周围间隙 (perivascular space, PVS) 扩张增加。Iliff 等^[6]研究证实脑类淋巴系统是脑脊液循环的途径之一, PVS 是该系统的重要组成部分。

随着影像技术的不断发展, MRI 已逐渐应用于无创性评估脑类淋巴系统的改变。Taoka 等^[7]提出并首次使用沿血管周围间隙弥散张量成像分析 (diffusion tensor image analysis along the perivascular space, DTI-ALPS) 评估人脑类淋巴系统功能; 该方法具有较高的可重复性及可信度, 已应用于阿尔茨海默病、缺血性脑卒中、帕金森病、慢性失眠等疾病的类淋巴系统功能的评估^[7-10], 但目前仅有一项研究使用 DTI-ALPS 评估 ASD 类淋巴系统^[11]。因此, 本研究通过 DTI 的 ALPS 指数评估 9~18 岁 ASD 男性患者脑类淋巴系统的功能改变, 以及 ALPS 指数与孤独症临床特征的关系, 旨在探讨类淋巴系统在 ASD 发病机制中的作用及其与 ASD 症状的关系。

材料与方法

1. 研究对象

ASD 组: 2016 年至 2021 年于北京大学第六医院招募。纳入标准: ①由 2 位儿童青少年精神科副主任及主任医师根据美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版

(diagnostic and statistical manual, fifth edition, DSM-5)^[12] ASD 诊断标准诊断为 ASD; ②年龄 9~18 岁; ③右利手; ④男性。排除标准: ①使用学龄期儿童情感障碍和精神分裂症问卷 (schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, K-SADS-PL)^[13] 诊断共患其他精神障碍; ②患有严重躯体疾病、神经系统疾病及脑外伤; ③有酒精及药物滥用或依赖史; ④体内有金属植入物, 包括不可取出的假牙; ⑤由于其他原因不能配合完成检查。

正常对照组: 2017 年—2020 年招募正常对照。纳入标准: ①年龄 9~18 岁; ②右利手; ③男性; ④未服用精神药物。排除标准: ①目前或既往患精神障碍; ②患有严重躯体疾病、神经系统疾病及脑外伤; ③有酒精及药物滥用或依赖史; ④体内有金属植入物, 包括不可取出的假牙; ⑤由于其他原因不能配合完成检查。

本研究共纳入 ASD 患者 34 例, 正常对照者 30 例。本研究经北京大学第六医院伦理委员会批准。受试者和家长了解上述研究内容和目的, 同意参加本研究, 参与者及家长共同签署知情同意书。

2. 临床评估工具

社交反应量表 (social responsiveness scale, SRS) 用于评估被试的社会交往能力^[14], 适用于 4~18 岁儿童, 主要用于 ASD 筛查、评估 ASD 临床特征严重程度、监测及评价 ASD 干预措施等, 是 ASD 临床诊疗常用的辅助工具之一。该量表共 65 个条目构成 5 个因子: 社交知觉 (代表抓住社交线索的能力)、社交认知 (代表理解、解释社交线索的能力)、社交沟通 (代表对社交线索反应的能力)、社交动机 (代表倾向参与社交活动的程度) 及孤独症行为方式 (包括重复刻板行为方式和狭隘的兴趣), 每个条目有 4 级评分, 每个因子分越高, 该领域的严重程度就越高。评分越高代表社交障碍的程度越高, 总分临界值为 60 分; 中文版具有良好的效度和信度^[15]。

3. MRI 检查方法

MRI 检查采用 GE Discovery 750 3.0T MRI 扫描仪, 使用标准头部线圈进行射频发射和磁共振信号接收。扫描时要求受试平躺在扫描床上, 用泡沫垫固定

头部。DTI 检查采用回波平面成像(echo planar imaging,EPD)技术,64 个方向,b 值取 0、1000 s/mm²,层厚 2.0 mm,层间距 0,TR 8090 ms,TE 92 ms,翻转角 90°,视野 240 mm×240 mm。

4.图像后处理及评价

利用 FSL 6.0.1 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>) 软件生成弥散张量图像,包括彩色编码的各向异性分数(fractional anisotropy,FA)图和弥散率图,使用既往研究具有可重复性的 DTI-ALPS 处理和自动计算方法^[7,16-18]:首先,将所有受试者的 FA 图进行线性和非线性配准到 FMRIB58_FA 模板;第二,使用变化矩阵将弥散系数图配准到 FA 模板;第三,在 FA 模板上左右半球侧脑室体水平的投射纤维(主要为 Z 轴方向)和联络纤维(主要为 Y 轴方向)区域放置 4 个直径为 5 mm 的 ROI;第四,将生成的 ROI 配准到同一个 FA 模板中。检查每个参与者在 FA 模板空间中生成的 ROI 位置,最后计算 ALPS 指数。

ALPS 指数计算方法:Taoka 等^[7] 研究显示,在侧脑室体部层面,投射纤维(主要为 Z 轴方向)和联络纤维(主要为 Y 轴方向)的走行与髓质小血管垂直,皮层下纤维(主要为 X 轴方向)的走行与髓质小血管一致;血管周围间隙(perivascular space,PVS)垂直于侧脑室壁,与髓质小血管的走向一致,主要为 X 轴方向(图 1);因此,投射纤维和联络纤维在髓质小血管(X 轴方向)的弥散率可以至少部分代表水分子沿 PVS 中的弥散率。ALPS 指数用于评估脑类淋巴系统功能,该指数为投射纤维 X 轴弥散率(Dxproj)和联络纤维 X 轴弥散(Dxassoc)的平均值与投射纤维 y 轴弥散率(Dyproj)和联络纤维 z 轴弥散(Dzassoc)的平均值比值,计算公式如下:

ALPS index=
$$\frac{\text{mean(Dxproj,Dxassoc)}}{\text{mean(Dyproj,Dzassoc)}}$$

(1)

5.统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。对两组年

龄、SRS 总分、ALPS-L、ALPS-R 进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 M (Qr)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(百分比)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。对总体 ALPS-L、ALPS-R、SRS 量表各因子分及总分进行正态性检验,符合正态分布的资料采用 Pearson 相关分析,不符合正态分布的资料采用 Spearman 相关分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.临床资料及 ALPS 指数组间比较

ASD 组与正常对照组年龄差异无统计学意义(*P* > 0.05)。ASD 组的 SRS 总分高于正常对照组,ASD 组的 ALPS-L 及 ALPS-R 均低于正常对照组,差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.05,表 1)。

表 1 ASD 组与正常对照组的临床资料、ALPS 指数比较

指标	ASD 组 (34 例)	TD 组 (30 例)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	13.56 ± 2.53	12.77 ± 2.29	-1.309	0.195
SRS 总分($\bar{x} \pm s$)	80.15 ± 16.25	42.63 ± 16.98	-9.024	0.000*
ALPS-L($\bar{x} \pm s$)	1.418 ± 0.116	1.482 ± 0.134	2.060	0.044*
ALPS-R($\bar{x} \pm s$)	1.354 ± 0.121	1.430 ± 0.107	2.675	0.010*

注:* 代表 *P* < 0.05,差异有统计学意义。

2.总体 ALPS 指数与 SRS 量表得分的相关性分析

相关性分析结果显示,总体 ALPS-L 与 SRS 量表各因子分及总分无明显相关关系(*P* 均 > 0.05),总体 ALPS-R 与 SRS 社交认知因子分、社交沟通因子分、社交动机因子分无明显相关关系(*P* 均 > 0.05),总体 ALPS-R 与 SRS 社交知觉因子分、孤独症行为方式因子分及 SRS 总分均呈负相关关系(*P* 均 < 0.05,表 2)。

讨 论

本研究采用无创性方法 DTI-ALPS 评估 9 ~ 18

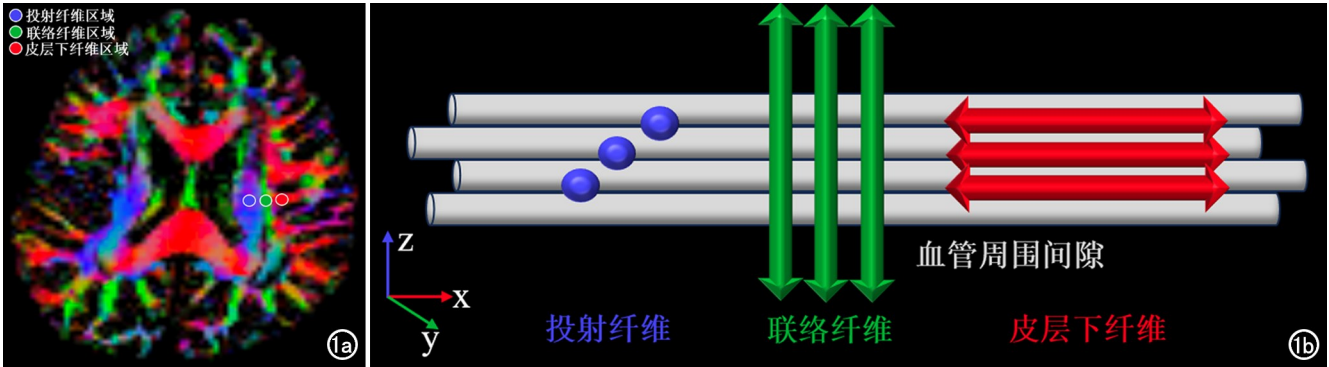


图 1 侧脑室体部层面神经纤维与 PVS 空间关系图。a) 三种神经纤维的分布,其中蓝色代表投射纤维(projection fibers),绿色代表联络纤维(association fibers),红色代表皮层下纤维;b) 投射纤维为 Z 轴方向,联络纤维为 Y 轴方向,白色代表血管周围间隙,其走行与皮层下纤维一致,为 X 轴方向。

表 2 ALPS 指数与 SRS 量表评分的相关性分析结果

指标(64 例)	ALPS-L		ALPS-R	
	相关系数	P 值	相关系数	P 值
社交知觉因子分	-0.042	0.740	-0.309	0.013 *
社交认知因子分	-0.032	0.800	-0.128	0.312
社交沟通因子分	-0.011	0.933	-0.165	0.192
社交动机因子分	0.040	0.756	-0.174	0.169
孤独症行为方式因子分	-0.176	0.163	-0.359	0.004 *
SRS 总分	-0.106	0.403	-0.298	0.017 *

注: * 代表 $P<0.05$,相关性显著。

岁 ASD 男性患者脑类淋巴系统的功能改变,结果显示 ASD 患者左右两侧 ALPS 指数明显低于正常对照组,与既往仅有的一项 Li 等^[11]的关于 ASD-ALPS 指数的研究结果一致,提示 ASD 患者存在脑类淋巴系统功能障碍。本研究结果显示,总体右侧 ALPS 指数与 SRS 社交知觉因子分、孤独症行为方式因子分及 SRS 总分均呈负相关关系,提示类淋巴系统功能障碍可能与社会功能障碍及严重程度相关。

过去的观点认为,大脑缺乏淋巴系统及淋巴管道。2012 年,Iliff 等^[6]利用示踪剂双光子成像法首次在小鼠中枢神经系统中发现了类似淋巴系统功能的结构-胶质淋巴系统(glymphatic),又称类淋巴系统,它主要由 PVS 和星形胶质细胞足末的水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP-4)构成。脑脊液与脑组织间液(interstitial fluid, ISF)通过类淋巴系统完成交换,这是大脑清除代谢废物、可溶性蛋白质[包括 β 淀粉样蛋白($\text{amyloid } \beta, A\beta$), tau 蛋白等]及多余 ISF 的重要途径,同时也可以促进多种营养成分、生长因子及神经调节剂的脑内分布^[6,19]。这一发现证实类淋巴系统的存在以及 PVS 的重要作用。

Shen 等^[20]的一项前瞻性研究显示早在 6 个月时,ASD 患儿就存在轴外脑脊液增多,并且在出生后第 2 年仍未消退。Shen 等^[3]的另一项研究再次证实 ASD 患者轴外脑脊液异常增多,并且可能是该病潜在的病理机制。Taber 等^[4]和 Boddaert 等^[5]研究发现,与健康对照组相比,ASD 患者大脑扩张的 Virchow-Robin 间隙即 PVS 明显增加。Li 等^[11]应用 DTI-ALPS 研究显示,ASD 患者双侧 ALPS 指数明显减低,与本研究结果一致,证实 ASD 患者存在脑类淋巴系统的功能障碍。以上研究均提示 ASD 患者存在脑脊液循环障碍,并且脑类淋巴系统功能障碍是其重要原因。

类淋巴系统功能障碍,可以导致各种营养及有害物质的异常分布,可能引发 ASD 大脑的病理改变。相关研究表明,ASD 大脑异常生长的潜在机制是炎性因子、神经营养因子、脑内功能失调的蛋白质[包括 β 淀粉样前体蛋白($\text{amyloid-}\beta$ precursor protein, APP), $A\beta$, tau 蛋白等]的异常分布,一方面引发树突的过度

异常连接,胶质细胞的过度生长和髓鞘形成的异常增加,导致大脑早期过度生长;另一方面引发细胞代谢和存活的信号通路异常,导致生长停滞及早衰;还可引发突触结构异常及连接破坏,导致大脑区域连接的异常和功能的改变^[21-23]。Vargas 等^[24]研究发现 ASD 患者的大脑皮层、白质及小脑中存在活跃的神经炎症过程,ASD 患者的脑脊液促炎因子显著增加。另外,APP、sAPP α 和 sAPP β (分别是 α 和 β 分泌酶对 APP 的水解裂解产物)、 $A\beta$ 肽($A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$)等异常代谢水平与 ASD 大脑异常改变的关系已被较多研究证实^[21-22,25-27],如 Ray 等^[26]研究发现 ASD 患者 sAPP α 和 sAPP β 的水平紊乱,可能导致合成代谢环境的异常,并且与 ASD 临床表型有关。由此可见,脑内营养物质及代谢产物的异常分布,是 ASD 大脑异常改变的重要原因,而类淋巴的功能障碍是该病因的源头。

目前尚无 DTI-ALPS 指数与 SRS 评分的相关研究。本研究结果显示,总体右侧 ALPS 指数与 SRS 社交知觉因子分、孤独症行为方式因子分及 SRS 总分均呈负相关关系,提示类淋巴系统功能障碍可能与社会功能障碍及严重程度相关。Liang 等^[28]研究证实 DTI-ALPS 指数与认知功能呈正相关,ALPS 指数代表类淋巴系统功能,受细胞外微环境及纤维束完整性的影响,类淋巴系统损伤可能导致认知功能障碍和神经退行性疾病。另外,一项关于 ASD 大脑非典型偏侧性的多中心研究显示,ASD 是一种高度异质性的神经发育疾病,而非典型半球偏侧化是 ASD 的一个重要特征,特别是 ASD 男性患者大脑的右偏侧化与 ASD 的核心症状之间存在显著的正相关性^[29]。本研究中右侧 ALPS 指数与 SRS 评分间有较多相关性,双侧 ALPS 指数与 SRS 相关性的差异可能与 ASD 大脑的非典型偏侧化有关。

本研究存在以下局限性:本研究为单中心横断面研究,样本量较少,仅涉及男性,考虑到 ASD 的异质性,未来应进行大样本、多中心、纵向研究进一步验证、扩展研究结果;另外,目前 DTI-ALPS 仅能反映侧脑室体部层面类淋巴系统的功能,关于该技术对全脑类淋巴系统功能的评估有待进一步完善和研究,这可能也是本研究中 ALPS 指数与部分 SRS 评分不相关的原因之一。

综上所述,本研究通过 DTI-ALPS 指数评估、发现 ASD 患者脑类淋巴系统功能受损,并且与部分临床特征相关。本研究结果表明,DTI-ALPS 方法可能有助于评估 ASD 的类淋巴系统的功能,该系统障碍可能是 ASD 潜在病理机制之一。

参考文献:

[1] Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: a review[J]. JA-

- MA, 2023, 329(2):157-168.
- [2] Shen MD. Cerebrospinal fluid and the early brain development of autism[J]. J Neurodev Disord, 2018, 10(1):39.
- [3] Shen MD, Nordahl CW, Li DD, et al. Extra-axial cerebrospinal fluid in high-risk and normal-risk children with autism aged 2~4 years: a case-control study[J]. Lancet Psychiatry, 2018, 5(11):895-904.
- [4] Taber KH, Shaw JB, Loveland KA, et al. Accentuated virchow-robin spaces in the centrum semiovale in children with autistic disorder[J]. J Comput Assist Tomogr, 2004, 28(2):263-268.
- [5] Boddaert N, Zilbovicius M, Philippe A, et al. MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder[J]. PLoS One, 2009, 4(2):e4415.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Qin Y, Li X, Qiao Y, et al. DTI-ALPS: an MR biomarker for motor dysfunction in patients with subacute ischemic stroke[J]. Front Neurosci, 2023, 17:1132393.
- [9] 陈阿梅, 温金玉, 黄俊祥, 等. 血管周围间隙扩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.
- [10] 郑秀梅, 张治, 梁晓, 等. 应用 DTI-ALPS 指数分析慢性失眠患者脑类淋巴系统功能[J]. 放射学实践, 2023, 38(12):1508-1512.
- [11] 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.
- [12] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn[M]. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013:947.
- [13] Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997, 36(7):980-988.
- [14] 龚俊, 邹时朴, 刘冬梅, 等. 社交反应量表的信效度分析[J]. 中国医学创新, 2019, 16(1):19-23.
- [15] Cen CQ, Liang YY, Chen QR, et al. Investigating the validation of the Chinese mandarin version of the social responsiveness scale in a mainland China child population[J]. BMC Psychiatry, 2017, 17(1):51.
- [16] Tatekawa H, Matsushita S, Ueda D, et al. Improved reproducibility of diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) index: an analysis of reorientation technique of the OASIS-3 dataset[J]. Jpn J Radiol, 2023, 41(4):393-400.
- [17] Liu X, Barisano G, Shao X, et al. Cross-vendor test-retest validation of diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) for evaluating glymphatic system function[J]. Aging Dis, 2024, 15(4):1885-1898.
- [18] Saito Y, Kamagata K, Uchida W, et al. Improved reproducibility of diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) index calculated by manual and automated methods[J]. Jpn J Radiol, 2023, 41(9):1033-1034.
- [19] Nedergaard M. Neuroscience. Garbage truck of the brain[J]. Science, 2013, 340(6140):1529-1530.
- [20] Shen MD, Nordahl CW, Young GS, et al. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder[J]. Brain, 2013, 136(9):2825-2835.
- [21] Sokol DK, Maloney B, Westmark CJ, et al. Novel Contribution of secreted amyloid- β precursor protein to white matter brain enlargement in autism spectrum disorder[J]. Front Psychiatry, 2019, 10:165.
- [22] Sokol DK, Lahiri DK. Neurodevelopmental disorders and microcephaly: how apoptosis, the cell cycle, tau and amyloid- β precursor protein APPLy[J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16:1201723.
- [23] Jeśko H, Cieślak M, Gromadzka G, et al. Dysfunctional proteins in neuropsychiatric disorders: from neurodegeneration to autism spectrum disorders[J]. Neurochem Int, 2020, 141:104853.
- [24] Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism[J]. Ann Neurol, 2005, 57(1):67-81.
- [25] Ray B, Sokol DK, Maloney B, et al. Finding novel distinctions between the sAPP α -mediated anabolic biochemical pathways in Autism Spectrum Disorder and Fragile X Syndrome plasma and brain tissue[J]. Sci Rep, 2016, 6:26052.
- [26] Ray B, Long JM, Sokol DK, et al. Increased secreted amyloid precursor protein- α (sAPP α) in severe autism: proposal of a specific, anabolic pathway and putative biomarker[J]. PLoS One, 2011, 6(6):e20405.
- [27] Bailey AR, Giunta BN, Obregon D, et al. Peripheral biomarkers in Autism: secreted amyloid precursor protein-alpha as a probable key player in early diagnosis[J]. Int J Clin Exp Med, 2008, 1(4):338-344.
- [28] Liang T, Chang F, Huang Z, et al. Evaluation of glymphatic system activity by diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in dementia patients[J]. Br J Radiol, 2023, 96(1146):20220315.
- [29] Floris DL, Wolfers T, Zabihi M, et al. Atypical brain asymmetry in autism-a candidate for clinically meaningful stratification[J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2021, 6(8):802-812.

(收稿日期:2024-01-18 修回日期:2024-04-28)