

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.03.0274

论著

DTI-ALPS 指数和 BG PVS-VF 对阿尔茨海默病 脑类淋巴系统改变的诊断价值

韩俊玲¹, 焦欢静¹, 夏燕来¹, 倪红艳²

(1. 天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192; 2. 天津市第一中心医院放射科, 天津 300074)

摘要 目的: 探究 DTI-ALPS 指数和基底节血管周围间隙体积分数(BG PVS-VF)对阿尔茨海默病(AD)的诊断价值。方法: 纳入 AD 神经影像计划 3 队列的 28 例典型 AD(AD)、36 例轻度认知障碍(MCI)和 67 例认知正常(CN)受试者, 分为 AD、MCI 和 CN 组。受试者均进行了扩散张量成像和三维 T1 加权磁共振扫描, 计算 DTI-ALPS 指数、BG PVS-VF。进行 3 组间 DTI-ALPS 指数和 BG PVS-VF 的比较, 分析 DTI-ALPS 指数和 BG PVS-VF 与临床数据, 包括年龄、受教育年限、APOE ϵ 4 携带状态的相关性, 在控制年龄因素后, 分析二者与简易精神状态量表(MMSE)评分的相关性。利用受试者工作特征(ROC)曲线评估 DTI-ALPS 指数、BG PVS-VF 对 AD 的诊断效能。结果: 与 CN 组和 MCI 组相比, AD 组的 DTI-ALPS 指数均显著减低(95% CI: 0.041~0.170 和 95% CI: 0.005~0.150, 均 $P < 0.05$)。3 组间的 BG PVS-VF 未观察到显著差异($H=0.83, P=0.66$)。DTI-ALPS 指数与年龄($r=-0.20$)、MMSE 评分($r=0.27$)显著相关(均 $P < 0.05$)。BG PVS-VF 与年龄($r=0.34$)、MMSE 评分($r=0.19$)显著相关(均 $P < 0.05$)。DTI-ALPS 指数诊断 MCI 的曲线下面积(AUC)为 0.59, 无诊断价值($P > 0.05$); 诊断 AD 的 AUC 更大, 具有诊断价值(AUC=0.76, $P < 0.001$)。结论: AD 患者脑类淋巴系统活性降低和结构改变与认知障碍相关, DTI-ALPS 指数对 AD 具有诊断价值。

关键词 阿尔茨海默病; DTI-ALPS 指数; 血管周围间隙体积分数; 脑类淋巴系统

中图分类号 R445.2

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)03-0274-06

Diagnostic value of DTI-ALPS index and BG PVS-VF in brain glymphatic system alterations in Alzheimer's disease

HAN Junling¹, JIAO Huanjing¹, XIA Yanlai¹, NI Hongyan²

(1. The First Central Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2. Department of Radiology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300074, China)

Abstract Objective: To investigate the diagnostic value of the DTI-ALPS index and Basal Ganglia Perivascular Space Volume Fraction (BG PVS-VF) in Alzheimer's disease (AD). **Methods:** A total of 28 patients with typical AD, 36 individuals with mild cognitive impairment (MCI), and 67 cognitively normal (CN) subjects from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3 (ADNI-3) cohort were enrolled and divided into AD, MCI, and CN group. All participants underwent diffusion tensor imaging (DTI) and 3D T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI). The DTI-ALPS index and BG PVS-VF were calculated. Comparisons of the DTI-ALPS index and BG PVS-VF among the three groups were performed. Correlations between DTI-ALPS index and BG PVS-VF with clinical data, including age, years of education, and APOE ϵ 4 carrier status were analyzed. Partial correlation analysis controlling for age was conducted to assess their associations with Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the diagnostic performance of the DTI-ALPS index and BG PVS-VF for AD. **Results:** The DTI-ALPS index was significantly reduced in the AD group compared with the MCI group and CN group (95% CI: 0.005-0.150 and 95% CI: 0.041-0.170, all $P < 0.05$). No significant differences in BG PVS-VF were observed among the three groups ($H=0.83, P=0.66$). The DTI-ALPS index showed significant correlations with age ($r=0.20$) and MMSE scores ($r=0.27$) (both $P < 0.05$). BG PVS-VF was significantly correlated with age ($r=0.34, P < 0.05$) and MMSE scores ($r=0.19, P < 0.05$). The DTI-ALPS index demonstrated an area under the curve (AUC) of 0.59 for diagnosing MCI, indicating no diagnostic value ($P > 0.05$), whereas it showed a significantly larger AUC for diagnosing AD (AUC=0.76, $P < 0.001$), supporting its diagnostic utility. **Conclusion:** The reduced activity and structural alterations of brain glymphatic system in AD patients are associated with cognitive impairment, and the DTI-ALPS index exhibits diagnostic value for AD.

Key words Alzheimer's disease; DTI-ALPS index; perivascular space volume fraction; brain glymphatic system

基金项目 天津市科技计划项目(21JCZDJC01210)

作者简介 韩俊玲(1999-), 女, 硕士在读, 研究方向: 医学影像技术; 通信作者: 倪红艳, E-mail: hongyni@163.com。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病,其发病率在全球范围内逐年上升,给患者家庭和社会带来了沉重的负担^[1]。目前,关于AD早期诊断和病理机制的研究是神经科学领域的热点问题^[2]。近年来,脑类淋巴系统在维持脑内环境稳定和清除代谢废物方面的重要作用逐渐被认识^[3],特别是在清除AD的病理蛋白 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)和tau中起着关键作用^[4-5]。脑类淋巴系统暴露于A β 病理条件下可能会损害其活性和结构^[6]。研究表明,AD早期阶段存在脑类淋巴系统的活性异常^[7]。既往研究提示AD与脑类淋巴系统活性和结构改变密切相关。

通过髓鞘内注射钆基对比剂再进行磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的方法可以直接检测脑类淋巴功能。然而,由于其侵入性,限制了对脑类淋巴系统的全面研究。最近, Taoka等^[8]提出了一种使用扩散MRI测量人类大脑血管周围清除活性的方法,称为沿血管周围空间的扩散张量成像分析(diffusion tensor imaging analysis along the Perivascular space, DTI-ALPS)指数。有的研究也证实了DTI-ALPS指数作为无创影像学指标在量化脑类淋巴活性中的可靠性^[9]。DTI-ALPS指数已经被应用于多种神经系统疾病脑类淋巴系统的研究^[10-11]。此外,影像学指标如基底节血管周围间隙体积分数(basal ganglia perivascular space volume fraction, BG PVS-VF)也可以评估脑类淋巴系统结构变化^[11-12]。因此,本研究旨在基于DTI-ALPS指数和BG PVS-VF探究AD脑类淋巴系统活性和结构的改变及其与认知状态的关系,并探讨二者对AD的诊断价值,以期为AD诊断提供影像学依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 本研究共纳入131例来自阿尔茨海默病神经影像计划3(AD neuroimaging initiative 3, ADNI3)公开数据库(<http://adni.loni.usc.edu>)的受试者。所有ADNI3的受试者均签署了知情同意书,研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。根据ADNI3的纳入标准将受试者分为3组:认知正常(cognitive normal, CN)组、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)组和典型AD组(AD组)。

本研究受试者的纳入标准包括:(1)所有受试者均接受了简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)测试。(2)受试者在西门子扫描仪上进行了以下轴向扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)和三维T1加权磁化准备快速梯

度回波序列扫描。(3)受试者接受了APOE基因检测。(4)每位受试者的神经心理学评估和MRI数据都是在大约6个月的时间内获得。排除标准如下:(1)图像头动伪影严重。(2)MRI数据缺失。最终,本研究从ADNI3中纳入了28例典型AD患者、36例MCI患者和67例CN受试者。

1.2 MRI采集 所有受试者进行了3.0T MR扫描,其中三维T1加权磁化准备快速梯度回波序列在Prisma MR扫描仪(Siemens, Prisma, Germany)上采集,扫描参数如下:翻转角=9.0°;矩阵=256×240×176;体素=1 mm×1 mm×1 mm;脉冲序列=GR/IR;层厚=1.0 mm;重复时间/回波时间=2 300/3 ms;反转时间=900.0 ms。DTI数据在不同的ADNI参与站点(Siemens, Prisma\Skyra, Germany)按照相同的扩散协议进行采集。采用平面回波序列进行扩散张量成像采集,参数如下:重复时间/回波时间=7 200/56 ms;梯度方向=54(AD组:54或30);b值=0, 1 000 s/mm²;翻转角=90°;矩阵=116×116×80;体素=2 mm×2 mm×2 mm;层厚=2 mm。

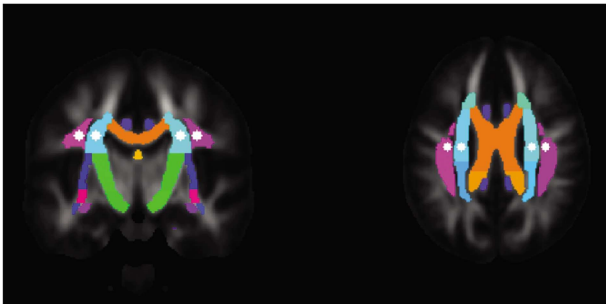
1.3 MRI数据处理 采用MRICron(<http://www.nitrc.org/projects/mricron>)软件中的dem2niiGUI将原始医学数字成像和通信格式MRI数据转换为神经影像信息技术倡议格式。

1.3.1 计算DTI-ALPS指数 本研究使用英国牛津大学的FMRIB软件库(FSL, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>)处理DTI图像。

首先,基于b0图像去除非脑实质组织。使用FSL中的“eddy_correct”工具校正由于MRI采集过程中的涡流和受试者运动引起的扩散张量图像的扭曲和伪影。其次,基于扩散张量模型,计算几个标量指标,如各向异性分数(fractional anisotropy, FA)和张量图像。利用FSL的线性和非线性配准命令,将FA配准到约翰霍普金斯大学国际脑图谱联盟扩散张量成像81人图谱(ICBM Diffusion Tensor Imaging 81 Atlas, ICBM DTI-81)的平均FA。基于上一步骤中的变换矩阵,采用FSL的“vecreg”工具配准张量图像。从配准后张量图像中提取x轴、y轴和z轴的扩散率图D_{xx}、D_{yy}和D_{zz}。最后,选择深髓静脉与侧脑室水平垂直的轴向切片,在ICBM DTI-81图谱的WM分割图谱上的投射和联合区域中央,放置圆形感兴趣区域(region of interests, ROIs)。大脑两侧各标记两个ROI,总共4个半径为3.0 mm的ROIs,如图1所示。两侧大脑分别计算投射纤维区域ROI的x轴扩散率(D_{xproj})和y轴扩散率(D_{yproj}),

联合纤维区域 ROI 的 x 轴扩散率($D_{xxassoc}$)和 z 轴扩散率($D_{zzassoc}$)来测量 DTI-ALPS 指数^[8]。

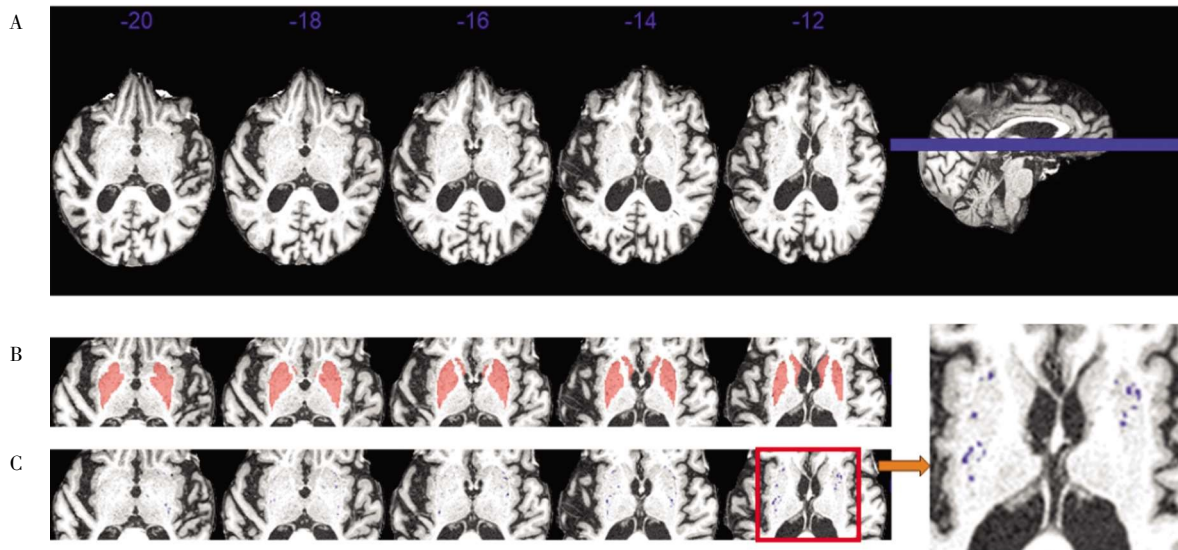
依据公式: $DTI-ALPSindex = \text{mean}(D_{xproj}D_{xxassoc}) /$



注:图中侧脑室体水平的绿色表示投射纤维区域,红色表示联合纤维区域;白色 ROI 分别位于左侧投射、联合纤维中央和右侧投射、联合纤维中央;两侧相互对称

图 1 放置感兴趣区域

Fig.1 Place region of interests



注:A:原始 T1 加权像;B:T1 加权像和基底节分割结果的叠加图;C:T1 加权像和 BG PVS 掩模的叠加图

图 2 BG PVS 分割结果展示

Fig.2 BG PVS segmentation result

最后,基于 Freesurfer 分割得到 BG 区域蒙版,计算 BG 体积以及 BG 区域的 PVS 体积。BG 区域的 PVS 体积除以 BG 体积,得到 BG PVS-VF。

1.4 统计学处理 使用 R 语言(版本 4.3.2)进行统计学分析。采用 Shapiro-Wilk 检验和 Bartlett's 检验分别进行计量资料的正态分布和方差齐性检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布者以中位数和上、下四分位数表示。基于卡方检验进行性别的组间比较。对年龄、DTI-ALPS 指数使用 ANOVA 和 Tukey HSD 事后检验进行组间比较。受教育程度、MMSE 评分、BG PVS-VF 和 APOE $\epsilon 4$ 基因携带状态的组间比较采用 Kruskal-

$\text{mean}(D_{yproj}D_{zzassoc})$

分别计算两侧大脑的 DTI-ALPS 指数后取平均值,得到最终 DTI-ALPS 指数。

1.3.2 计算 BG PVS-VF 首先,对三维 T1 加权图像进行预处理。具体包括,基于 Freesurfer(7.4.1)的强度校正,大小、形状归一化和位置校正;裁剪图像大小为 $160 \times 214 \times 176$ 体素;保证图像的各向同性体素大小,为 $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$;归一化图像体素值在 $[0, 1]$ 范围内,并避免出现“热点”现象。其次,采用 Boutinaud 等^[13]提出的基于 1 832 名成年人 T1 MRI 数据进行训练和测试的深度学习模型。以本文数据为测试集,基于 9GB RAM NVIDIA GPU, Tensorflow2.7 环境, 3D-Unet 网络,执行 predict_one_file.py 脚本。分割基底神经节(basal ganglia, BG)的 PVS,得到 BG PVS 概率图。分割结果如图 2C 所示。

Wallis H 和 Dunnett's 事后检验。采用 Spearman 相关分析对 DTI-ALPS 指数和 BG PVS-VF 与年龄、受教育年限和 APOE $\epsilon 4$ 基因携带情况进行相关性分析;控制年龄因素后,采用 Spearman 偏相关分析对 DTI-ALPS 指数、BG PVS-VF 和 MMSE 评分的相关性进行分析。利用 Graphpad prism 软件(版本 10.1.2)绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC),通过单侧检验评估 AUC 值是否显著高于 0.5(随机水平), $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 人口统计学和临床资料 3组的MMSE评分($H=53.24, P<0.05$)和APOE $\epsilon 4$ 携带状态($H=16.80, P<0.05$)差异存在统计学意义;年龄($F=0.36, P=0.69$)、性别($\chi^2=0.50, P=0.78$)和受教育程度($H=4.15, P=0.13$)差异均无统计学意义(表1)。

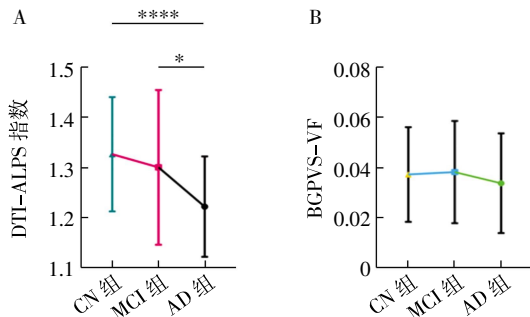
表1 人口统计学和临床资料组间比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Tab.1 Comparison of demographics and clinical data between groups[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

	CN组 (n=67)	MCI组 (n=36)	AD组 (n=28)	F/H/ χ^2	P
年龄(岁)	73.24±6.29	72.22±6.28	73.61±9.26	0.36	0.69 ^a
性别(男/女)	38/29	18/18	16/12	0.50	0.78 ^b
受教育程度(年)	16(14, 18)	16(14, 18)	16(14, 17)	4.15	0.13 ^c
MMSE(评分)	29(28, 30)	16(14, 18)	23(21, 25)	53.24	<0.001 ^c
APOE $\epsilon 4$ 携带状态				16.80	<0.001 ^c
$\epsilon 4-/-$	46	19	7		
$\epsilon 4+/-$	20	12	12		
$\epsilon 4+/+$	2	5	10		

注:^aANOVA 检验;^bChi-squared(χ^2)检验;^cKruskal-Wallis's 检验;CN:认知正常;MCI:轻度认知障碍;AD:阿尔茨海默病;MMSE:简易精神状态检查量表

2.2 DTI-ALPS 指数和 BG PVS-VF 的组间差异 3组间的DTI-ALPS指数差异有统计学意义($F=7.36, P<0.05$)。与CN组相比,AD组DTI-ALPS指数显著降低(95%CI:0.041~0.170, $P<0.001$);MCI组与CN组的DTI-ALPS指数差异无统计学意义(95%CI:-0.089~0.033, $P>0.05$);与MCI组相比,AD组的DTI-ALPS指数显著降低(95%CI:0.005~0.150, $P<0.05$),如图3A。3组之间的BG PVS-VF差异无统计学意义($H=0.83, P=0.66$),如图3B。

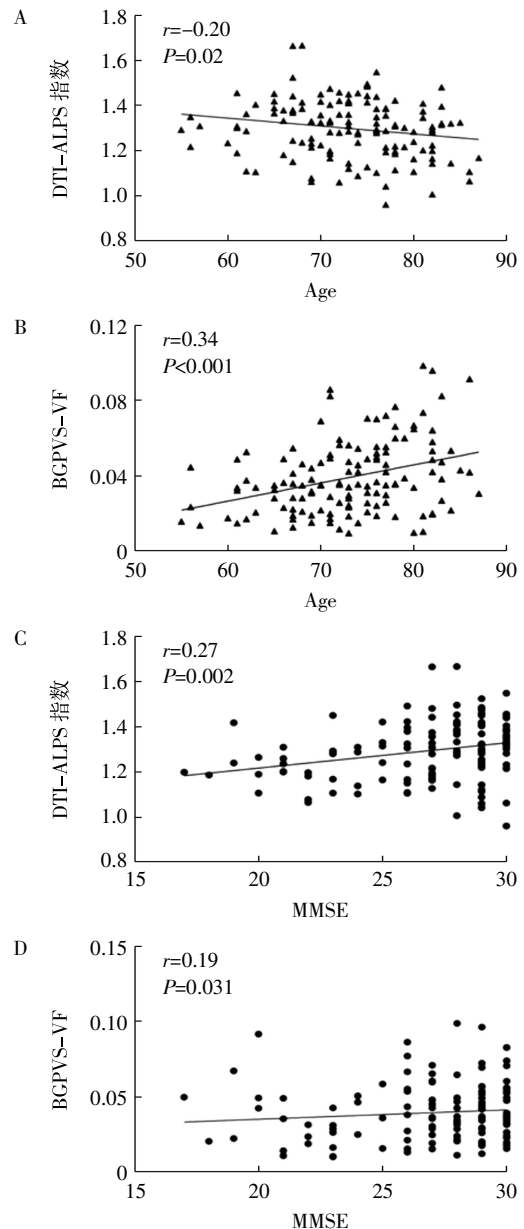


注:A:3组间DTI-ALPS指数比较;B:3组间BG PVS-VF比较;DTI-ALPS:沿血管周围空间的扩散张量成像;BG PVS-VF:基底节血管周围间隙体积分数;AD:阿尔茨海默病;MCI:轻度认知障碍;CN:认知正常; * $P<0.05$, **** $P<0.0001$

图3 DTI-ALPS指数和BG PVS-VF的组间差异

Fig.3 Differences between groups in DTI-ALPS index and BG PVS-VF

2.3 DTI-ALPS 指数、BG PVS-VF 与临床数据的相关性 DTI-ALPS指数和BG PVS-VF分别与年龄呈显著负相关($r=-0.20, S=450\ 940, P=0.02$)和显著正相关($r=0.34, S=249\ 056, P<0.001$),如图4A、4B。DTI-ALPS指数和BG PVS-VF分别与受教育年限和APOE $\epsilon 4$ 基因携带情况无相关性(均 $P>0.05$)。年龄为控制变量的Spearman偏相关分析结果显示:DTI-ALPS指数与MMSE评分呈显著正相关($r=0.27, t=3.15, P=0.002$),如图4C。BG PVS-VF与MMSE评分呈显著正相关($r=0.19, t=2.18, P=0.031$),如图4D。

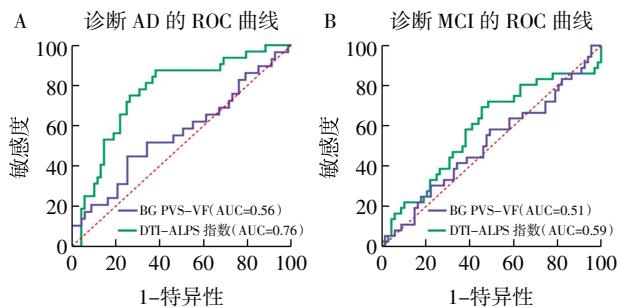


注:A,B:DTI-ALPS指数、BG PVS-VF和年龄;C,D:DTI-ALPS指数、BG PVS-VF和MMSE评分;DTI-ALPS:沿血管周围空间的扩散张量成像;BG PVS-VF:基底节血管周围间隙体积分数;Age:年龄;MMSE:简易精神状态检查量表

图4 相关性散点图

Fig.4 Scatter plot of correlation

2.4 DTI-ALPS 指数和 BG PVS-VF 的 ROC 分析 DTI-ALPS 指数诊断 AD 的 AUC 为 0.76 ($P < 0.001$), 而 BG PVS-VF 的 AUC 为 0.56 ($P = 0.32$), 如图 5A。DTI-ALPS 指数和 BG PVS-VF 诊断 MCI 的 AUC 分别为 0.59 ($P = 0.12$) 和 0.51 ($P = 0.84$), 如图 5B。



注:DTI-ALPS:沿血管周围空间的扩散张量成像;BG PVS-VF:基底节血管周围间隙体积分数

图5 DTI-ALPS 指数、BG PVS-VF 诊断 AD、MCI 的 ROC 曲线分析结果

Fig.5 ROC curve analysis results of DTI-ALPS index and BG PVS-VF in AD/MCI

3 讨论

结果显示,与 CN 和 MCI 组相比,AD 组 DTI-ALPS 指数降低。DTI-ALPS 指数降低与年龄增加、MMSE 评分降低相关。BG PVS-VF 在 AD、MCI 和 CN 组间未见显著差异,但与年龄和 MMSE 评分相关。此外,DTI-ALPS 指数对 AD 的诊断效能更优,具有诊断价值。

本研究结果表明,AD 的 DTI-ALPS 指数显著降低。DTI-ALPS 指数可以间接反映脑类淋巴系统的清除效率^[14]。脑类淋巴系统的核心功能是清除脑内代谢废物,包括 A β 和 tau 蛋白^[4-5]。DTI-ALPS 指数降低提示脑类淋巴系统活性降低和清除能力下降,可能导致毒性蛋白如 A β 和 tau 在脑内异常积聚。AD 患者脑内 A β 和 tau 蛋白的病理性沉积会加剧脑类淋巴系统活性的损害^[6],导致 DTI-ALPS 指数降低主要出现在 AD 进展的晚期阶段。

PVS 是脑类淋巴系统的重要结构,在脑脊液循环中发挥作用^[5]。本研究采用三维 T1 加权数据驱动的深度学习方法分割基底节 PVS,BG PVS-VF 的 3 组间比较差异没有统计学意义,结果表明 AD 疾病进展中基底节 PVS 结构的改变并不显著。分析原因,PVS 病理改变具有脑区特异性,AD 相关脑类淋巴结构改变可能优先累及海马、皮层等 AD 特征性脑区,而基底节 PVS 的结构变化可能滞后或程度较轻^[16];其次,PVS 扩张可能受脑小血管病、高血压等混杂因素影响^[17],稀释了 AD 特异性关联改变。未来研究需结合高分辨率 7T MRI 和多模态影像进一步

揭示 PVS 在 AD 不同阶段的空间演变规律及其与脑类淋巴系统功能失调的相互作用机制。

本研究相关性分析结果显示,DTI-ALPS 指数降低、BG PVS-VF 增大与年龄增加显著相关。表明年龄增加不仅是 AD 的核心风险因素之一^[18-19],可能也是脑类淋巴系统活性降低和结构改变的重要因素之一^[20]。控制年龄因素后的偏相关性分析结果显示,BG PVS-VF 与 MMSE 评分弱正相关,初步提示基底节脑类淋巴系统结构改变与认知状态改变的潜在关系。本研究还发现 DTI-ALPS 指数和 MMSE 评分呈正相关,与既往研究结果相似^[21]。Huang 等^[22]发现脑类淋巴系统活性降低能够预测 AD 的 A β 沉积、神经退行性变及临床进展。A β 的病理性沉积会导致突触功能障碍和丢失^[23],突触受损与认知功能障碍密切相关^[24]。因此,脑类淋巴系统活性降低和认知功能障碍之间可能存在关联。早期关于脑类淋巴系统与认知状态关联的研究主要聚焦于动物模型。Zhang 等^[25]报道,中年大鼠海马及下丘脑区域的脑类淋巴清除效率降低与空间记忆损伤存在显著关联。值得注意的是,另一项基于 AD 动物模型的研究进一步推测脑类淋巴清除功能障碍可能是神经退行性病变的潜在驱动因素,其功能受损程度与病理进展呈正相关^[26]。临床转化研究通过多模态影像评估,在 AD 患者群体中验证了脑类淋巴活性指标与综合认知能力评估结果的相关性^[8]。

本研究发现,DTI-ALPS 指数对 MCI 的诊断效能较低,无诊断价值;相较于 BG PVS-VF,DTI-ALPS 指数对 AD 的诊断效能更优,具有诊断价值。这一差异可能与 DTI-ALPS 指数对 AD 病理进程的敏感性有关。具体而言:DTI-ALPS 指数通过量化沿血管周围间隙方向水分子的扩散能力^[8],能够反映 AD 进展晚期中因 A β 和 tau 病理负荷剧增导致的脑类淋巴系统活性降低,清除效率下降^[6];而 BG PVS-VF 反映的血管周围间隙静态扩张,对临床期病理变化的响应较弱。因为 AD 进展晚期的神经退行性级联效应如神经元丢失和脑类淋巴系统活性障碍相互作用,形成恶性循环。一方面,神经元丢失导致脑组织萎缩^[27],影响脑类淋巴系统的活性;另一方面,脑类淋巴系统活性障碍会加剧代谢废物的积累,进一步损伤神经元。所以 DTI-ALPS 指数通过弥散张量成像对脑类淋巴系统活性改变具有更高的检测敏感性。这一发现提示,DTI-ALPS 指数作为一种无创的神经影像学指标,在 AD 的诊断中具有重要价值。

本研究存在一些局限性。首先,本文的 AD 组

DTI数据来自ADNI数据库两个中心的扫描方案。尽管ADNI数据库通过标准化成像协议最大程度降低扫描设备间差异,但两中心采集可能引入扫描参数的异质性。其次,本文是横断面研究,考虑到AD进展的复杂性和多面性,未来需要纵向研究更深入地探索与疾病相关的各种因素之间的因果关系。

综上,AD患者存在脑类淋巴系统活性降低,脑类淋巴系统活性降低和结构改变与认知障碍相关。DTI-ALPS指数对AD具有诊断价值。未来研究应针对AD脑类淋巴系统功能的变化,寻找潜在的治疗靶点,为改善患者生活质量提供有力支持。

参考文献:

- [1] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284):1577-1590.
- [2] TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease—pathomechanism, diagnosis and treatment; a review[J]. *Int J Mol Sci*. 2023, 24(7):6518.
- [3] CHONG P L H, GARIC D, SHEN M D, et al. Sleep, cerebrospinal fluid, and the glymphatic system: a systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 61:101572.
- [4] 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.
- [5] HE Y, GUAN J, LAI L, et al. Imaging of brain clearance pathways via MRI assessment of the glymphatic system[J]. *Aging*, 2023, 15(24):14945-14956.
- [6] WU C, LIN T, DING Q, et al. Continuous theta-burst stimulation promotes paravascular-csf-interstitial fluid exchange through regulation of aquaporin-4 polarization in app/ps1 mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022:1-12.
- [7] LI Y, WANG L, ZHONG J, et al. Impaired glymphatic function as a biomarker for subjective cognitive decline: an exploratory dual cohort study[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(9):6542-6555.
- [8] 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.
- [9] HARRISON I F, 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.
- [10] ILIFF J J, 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):147ra111-147ra111.
- [11] KIM M, SONG Y S, HAN K, et al. Impaired glymphatic flow on diffusion tensor MRI as a marker of neurodegeneration in Alzheimer's disease: correlation with gray matter volume loss and cognitive decline independent of cerebral amyloid deposition[J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 99(1):279-290.
- [12] GERTJE E C, VAN WESTEN D, PANIZO C, et al. Association of enlarged perivascular spaces and measures of small vessel and Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2021, 96(2):e193-e202.
- [13] BOUTINAUD P, TSUCHIDA A, LAURENT A, et al. 3D segmentation of perivascular spaces on T1-weighted 3 tesla MR images with a convolutional autoencoder and a u-shaped neural network [J]. *Front Neuroinform*, 2021, 15:641600.
- [14] 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*, 2023, 34(2):1314-1323.
- [15] WELLER R O, HAWKES C A, KALARIA R N, et al. White matter changes in dementia: role of impaired drainage of interstitial fluid[J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(1):63-78.
- [16] HONG H, HONG L, LUO X, et al. The relationship between amyloid pathology, cerebral small vessel disease, glymphatic dysfunction, and cognition: a study based on Alzheimer's disease continuum participants[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1):43.
- [17] MESTRE H, MORI Y, NEDERGAARD M. The brain's glymphatic system: current controversies[J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(7):458-466.
- [18] VAN DER LEE S J, WOLTERS F J, IKRAM M K, et al. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(5):434-444.
- [19] BETTER M A. 2023 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4):1598-1695.
- [20] DA MESQUITA S, LOUVEAU A, VACCARI A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2018, 560:185-191.
- [21] HSU J L, WEI Y C, TOH C H, et al. Magnetic resonance images implicate that glymphatic alterations mediate cognitive dysfunction in Alzheimer disease[J]. *Ann Neurol*, 2023, 93(1):164-174.
- [22] HUANG S, ZHANG Y, GUO Y, et al. Glymphatic system dysfunction predicts amyloid deposition, neurodegeneration, and clinical progression in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(5):3251-3269.
- [23] TZIORAS M, MCGEACHAN R I, DURRANT C S, et al. Synaptic degeneration in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(1):19-38.
- [24] MECCA A P, O'DELL R S, SHARP E S, et al. Synaptic density and cognitive performance in Alzheimer's disease: a PET imaging study with [¹¹C]ucb-j[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(12):2527-2536.
- [25] ZHANG L, CHOPP 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.
- [26] PENG W, ACHARIYAR TM, LI B, et al. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 93:215-225.
- [27] DUYCKAERTS C, LLAMAS E, DELAÈRE P, MIELE P, et al. Neuronal loss and neuronal atrophy. computer simulation in connection with Alzheimer's disease[J]. *Brain Res*, 1989, 504(1):94-100.

(2024-11-28 收稿)