·综述·

水通道蛋白 4 介导的类淋巴功能障碍与帕金森病

魏圣楠[1,2]，任彬彬[2]
（1. 河南中医药大学康复医学院，河南 郑州 450046；2. 河南中医药大学第一附属医院康复中心，河南 郑州 450000）

摘　要：帕金森病（PD）是一种起病隐匿、进展缓慢的中枢神经退行性疾病，以黑质致密部多巴胺能神经元的进行性丢失及 α-突触核蛋白（α-Syn）的异常聚集形成的路易小体为主要病理特征，这些病理改变导致患者出现运动功能障碍、睡眠障碍、认知功能下降等症状，影响患者生存质量。目前治疗仍以多巴胺替代及脑深部电刺激（DBS）等对症手段为主，亟待解决长期用药产生的副作用及晚期疗效减退等问题。因此，研究延缓或逆转病程的疾病修饰治疗尤为重要。水通道蛋白 4（AQP4）是脑内最重要的水通道，主要表达于星形胶质细胞足突，在维持脑水稳态、血脑屏障完整性和类淋巴系统（GS）功能中起关键作用。近年来研究发现，AQP4 的表达量和极化状态在 PD 动物模型和患者脑组织中发生改变，且与 GS 功能、α-Syn 清除、中枢神经系统（CNS）稳态及神经炎症激活密切相关。本文以“AQP4 异常—类淋巴清除受损—α-Syn 沉积—神经炎症—PD 进展”为主线，概述 AQP4 极化定位与 GS 功能基础，总结其异常对 α-Syn 清除与炎症放大的可能机制，并归纳相关临床证据与干预进展。然而，现有研究在模型与 PD 亚型间结论不一，AQP4 的因果作用及人群异质性仍待澄清。未来仍需开展大样本、长期随访并进行亚型分层研究，围绕 AQP4 探索精准调控策略，以验证其作为 PD 修饰治疗新靶点的安全性和有效性。

关键词：帕金森病；水通道蛋白 4；α-突触核蛋白；类淋巴系统；神经炎症；疾病修饰治疗
中图分类号：R742.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-3554（2026）03-0440-11
DOI：10.11714/jsysu.med.YX20250178

Aquaporin-4 Mediated Glymphatic Dysfunction and Parkinson´s Disease

WEI Shengnan[1,2], REN Binbin[2]
（1. Henan University of Traditional Chinese Medicine School of Rehabilitation Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Rehabilitation Center of The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China）
Correspondence to: REN Binbin; E-mail: iibinbin@163.com

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a central neurodegenerative disorder with insidious onset and slow progression. It is pathologically characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and the abnormal aggregation of α-synuclein (α-Syn), resulting in the formation of Lewy bodies. These pathological changes give rise to motor dysfunction, sleep disturbances, cognitive impairment, and other symptoms, thereby markedly reducing patients' quality of life. Current treatments remain largely symptomatic, including dopaminergic replacement therapy and deep brain stimulation (DBS), while long-term adverse effects and declining efficacy in advanced stages remain unresolved. Therefore, the development of disease-modifying therapies capable of delaying or reversing disease progression is of critical importance. Aquaporin-4 (AQP4) is the most abundant water channel in the brain and is predominantly expressed in astrocytic endfeet, where it plays a key role in maintaining cerebral water homeostasis, blood - brain barrier integrity, and glymphatic waste clearance. Recent studies have demonstrated that

收稿日期：2025-11-26　　**录用日期：**2026-03-19
基金项目：河南省中医药传承与创新人才工程（仲景工程）中医药学科拔尖人才（CZ0262-10-02）；河南省中医药科学研究传承创新中心专项课题（HY-B0366-42）
作者简介：魏圣楠，第一作者，研究方向：脑卒中、帕金森病康复，E-mail：1304108291@qq.com；任彬彬，通信作者，主任医师，硕士生导师，研究方向：脑卒中、帕金森病康复，E-mail：iibinbin@163.com

both the expression level and polarization of AQP4 are altered in PD animal models and in brain tissues from patients with PD, and these alterations are closely associated with glymphatic dysfunction, impaired α-Syn clearance, disruption of central nervous system homeostasis, and activation of neuroinflammation. Following the cascade of "AQP4 alteration - impaired glymphatic clearance-α-Syn deposition-neuroinflammation-PD progression", this review outlines the basis of AQP4 polarization and glymphatic function, summarizes the potential mechanisms by which AQP4 abnormalities promote α-Syn accumulation and inflammatory amplification, and synthesizes current clinical evidence and therapeutic advances. Nevertheless, inconsistencies across experimental models and PD subtypes remain, and the causal role of AQP4 as well as population heterogeneity has yet to be fully elucidated. Future large-scale, long-term, subtype-stratified studies are warranted to explore precise regulatory strategies targeting AQP4 and to validate its safety and efficacy as a novel disease-modifying therapeutic target for PD.

Key words: Parkinson's disease; aquaporin-4; α-Synuclein; glymphatic system; neuroinflammation; disease-modifying therapy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2026,47(3):440-450]

1　引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是世界第二大神经退行性疾病，全球患病人数超过600万，随着人口老龄化加剧，患病人数正逐步上升[1]。目前我国老龄化问题严重，PD的发生发展呈上升趋势，有学者推测到2030年中国PD患者可能达到490万人，占世界PD患者的一半[2]，这将对我国公共卫生体系和社会经济造成沉重负担。临床上，PD以运动症状为主要表现，包括运动迟缓、静止性震颤和肌强直等，同时常伴有嗅觉减退、胃肠道功能障碍、睡眠行为异常、自主神经功能紊乱等多种非运动症状[3]。尽管多巴胺替代疗法和脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)等措施能够在一定程度上缓解运动症状，但目前尚缺乏能够延缓乃至阻断疾病进程的疾病修饰治疗(disease-modifying therapy, DMT)，长期用药还存在疗效减退和各类不良反应等问题。病理学上，PD以黑质致密部多巴胺能神经元进行性丢失及α-突触核蛋白(alpha-Synuclein, α-Syn)错误折叠、聚集形成路易小体为特征[4]。近年来，大量基础与临床研究提示，脑内代谢废物和可溶性蛋白清除受损，是推动α-Syn异常蓄积和神经元变性的关键环节之一。类淋巴系统(glymphatic system, GS)是近年来提出的一种依赖脑脊液-脑间质液(cerebrospinal fluid - interstitial fluid, CSF - ISF)对流实现代谢废物清除的脑内通路，其中水通道蛋白4(aquaporin4, AQP4)作为星形胶质细胞终足膜上主要的水通道蛋白，是驱动类淋巴通路中水分与溶质交换的核心分子，在维持脑水稳态、支持神经血管单元结构与功能方面发挥重要作用[5-6]。越来越多的证据表明，AQP4表达水平改变和极性分布紊乱会导致GS清除效率下降，削弱对α-Syn等错误折叠蛋白及代谢废物的清除能力，促进其在脑内沉积，并放大神经炎症反应和血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能受损，诱发或加重PD的病理改变。同时，影像学和遗传学研究也提示，GS功能指标及AQP4相关变异与PD的运动表型、认知衰退和睡眠障碍等临床症状存在一定关联。但现阶段仍面临研究设计、指标异质性与因果推断不足等问题，亟需在机制整合与临床转化层面进一步深化。因此，本综述以"AQP4功能障碍→GS清除下降→α-Syn沉积→神经炎症→PD进展"为主线，系统梳理相关实验与临床证据，并在此基础上探讨其潜在机制，以及AQP4相关调控与GS功能改善在PD修饰治疗中的启示。

2　水通道蛋白4的极性定位与类淋巴系统功能

2.1　血管周终足富集与极性定位

水通道蛋白(aquaporins, AQPs)是一类广泛存在于生物膜系统中的跨膜蛋白，具有高效的水分子运输功能。在哺乳动物中已发现13个AQPs家族成员[7]，其中有3种在脑组织中表达并发挥作用[8]。AQP1主要局限于脉络丛上皮细胞，AQP9分布于海马、纹状体及黑质区的部分神经元，AQP4则是中枢

神经系统(central nervous system, CNS)中表达最为丰富、与脑功能关系最为密切的水通道蛋白[9]。AQP4广泛分布于星形胶质细胞,尤其在BBB和脑-脑脊液屏障处的血管周终足膜高度富集,使其成为调节脑水-离子稳态、CSF-ISF对流以及神经血管单元结构和功能的关键分子[10],这些分布特征也为AQP4参与PD相关的脑微环境失衡提供了解剖学基础。

2.2 类淋巴系统清除通路的基本概念

GS被认为是脑内重要的清除通路之一,其基本特点是脑脊液沿血管周围间隙进入脑实质,与脑间质液在血管周界面发生交换后,再沿静脉周围通路外流,并与脑膜淋巴引流共同参与代谢废物与可溶性蛋白的清除[11]。在这一过程中,星形胶质细胞终足包绕脑血管并形成血管周围间隙的关键边界,而AQP4在终足膜的高密度极性分布被认为是促进CSF-ISF交换效率的重要结构与分子基础。动物研究提示,缺失AQP4可显著降低脑内液体交换与溶质清除能力,强调了AQP4对GS功能的支撑作用。因此,AQP4极性受损可能成为GS清除速率下降的分子环节之一,并为后续α-Syn沉积与炎症反应持续创造条件。

2.3 极性可塑性与关键上游触发因素

AQP4通过膜域的聚集与锚定复合体共同维持终足膜上高效的水转运[12]。AQP4单体分子量约30 ku,由6个跨膜α螺旋和5个环状结构构成,4个AQP4单体可组装为四聚体,并在星形胶质细胞终足膜表面进一步聚集成正交排列颗粒(orthogonal arrays of particles, OAPs),显著提高局部跨膜水通量[13]。AQP4在血管周围的高度极化分布依赖于细胞骨架抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物(dystrophin-glycoprotein complex, DGC)的锚定作用。DGC由α-抗肌萎缩蛋白(dystrophin)、β-肌营养不良蛋白聚糖(β-dystroglycan, β-DG)、Dp71亚型及跨膜蛋白AQP4共同构成,是维持AQP4聚集、膜稳定性和极性分布的关键结构基础[14]。在分子调控层面,AQP4存在M1和M23两种主要剪接变体,它们通过竞争性组装调控OAPs的大小和稳定性:M23因缺乏N端磷酸化位点更易形成大型、稳定的OAPs,而M1则通过空间位阻限制超大复合物的生成[15]。在PD相关背景下,上游扰动常通过"失锚"或"极化"两条路径破坏上述膜域结构。一方面,PD相关突变型LRRK2可通过磷酸化AQP4并诱导其去极化,伴随GS清除能力下降及炎症反应放大,为遗传易感与GS之间的衔接提供了分子线索[16];另一方面,在炎症微环境中,基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)活化可裂解β-DG,破坏DGC锚定结构并促使AQP4从终足膜域解离,导致AQP4去极化并削弱GS清除速率[17]。此外,GS功能及AQP4极性亦受睡眠等生理状态的调控,为后续讨论GS功能与睡眠障碍的关联提供基础。综上,AQP4终足富集、锚定维持与可塑性调控共同构成其支撑GS清除功能的核心框架。在PD相关的蛋白酶或遗传激酶等异常的信号背景下,AQP4去极化将是影响GS功能的重要分子环节,并为α-Syn的沉积与清除、神经炎症的持续提供条件。基于此,下一节将围绕α-Syn的沉积与清除、中枢稳态失衡与神经炎症3条机制线,进一步整合AQP4功能障碍与PD进展之间关联的证据。

3 水通道蛋白4介导的帕金森病相关病理机制

3.1 α-突触核蛋白的沉积与清除

α-Syn是由SNCA基因编码的一种14 ku的小分子蛋白,主要表达于CNS,集中在神经元的突触前末梢以及神经元胞质溶胶与细胞核中[18]。生理状态下α-Syn维持突触功能的稳定、参与调节多巴胺能神经元的钙稳态等,而病理状态下,α-Syn发生异常折叠并形成具有神经毒性的寡聚体,破坏突触膜的完整性、抑制线粒体功能,导致神经元能量代谢障碍[19]。大量寡聚体进一步聚合形成纤维状聚集体,最终沉积为光镜下可见的路易小体和路易神经突,成为PD的特征性病理标志物[20]。多项研究表明,AQP4表达或极性异常会影响α-Syn在脑内的清除效率[21-22]。在正常生理条件下,AQP4高度极化分布于星形胶质细胞终足上,介导CSF、ISF在血管周围的交换流动,参与CSF生成与重吸收的过程,维持脑组织水液稳态及清除脑内代谢产物。而在PD病理状态下,AQP4表达和分布出现了异常改变。Hoshi等[23]对PD患者脑组织的研究发现,在新皮质出现路易小体的PD晚期病例中,皮质区AQP4阳性的反应性星形胶质细胞显著增多,但在α-Syn沉积丰富的皮质层区域,AQP4表达反而相对减少。半定量分析显示PD患者皮层中AQP4水平与α-Syn负荷呈显著负相关,提示AQP4高表达量的星形胶质细胞可能有助于限制局部α-Syn的

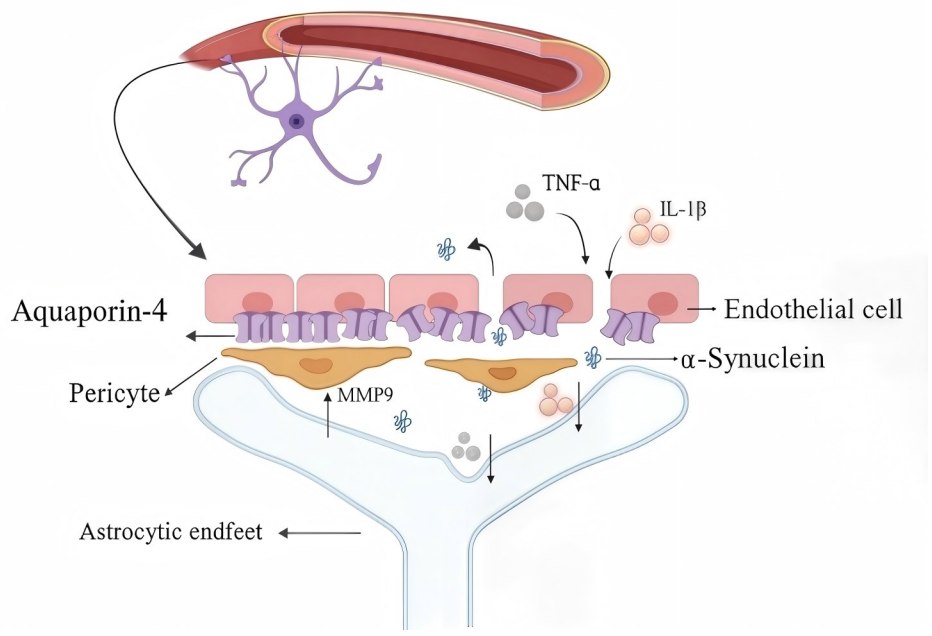
沉积。同样，在α-Syn过表达的动物模型中也观察到了AQP4的异常现象：Zhang等[20]在腺病毒相关病毒介导的人源A53T-α-Syn过表达小鼠中证明，Aqp4^-/-（*aqp4*基因敲除）小鼠会显著加速α-Syn蓄积与黑质多巴胺能神经元丢失，并使运动表型恶化；同时还发现，过表达A53T-α-Syn会降低AQP4的表达和极化，并抑制小鼠的淋巴活性。本文中Aqp4-/-小鼠特指*aqp4*基因敲除导致AQP4蛋白缺失的动物模型，后文均采用“Aqp4-/-小鼠”统一表述。而对于AQP4在α-Syn清除中的作用，多项细胞层面的研究已证实星形胶质细胞能够内吞并处理外源α-Syn聚集体[24]，但目前缺乏在单一星形胶质细胞培养中直接操纵AQP4（敲除/敲低/抑制）并证实其降低α-Syn清除效率的证据，仍需进一步探索。动物研究发现，Zou等[25]发现阻断脑膜淋巴引流可加重A53T小鼠的GS功能障碍与α-Syn蓄积、TH^+神经元丢失及运动功能受损情况；同时，Aqp4^-/-组小鼠对外源可溶α-Syn的脑内清除显著减慢，造成可溶性单体α-Syn在脑实质中蓄积增多。Cui等[26]进一步采用α-Syn预成纤维（preformed fibrils，PFFs）立体定向注入小鼠纹状体的方法模拟α-Syn病理传播，发现Aqp4^-/-小鼠出现更重的α-Syn病理沉积、黑质多巴胺能神经元丢失与行为学损害，并伴宏分子GS引流变慢，提示AQP4缺失损害类GS清除作用而加剧α-Syn病理与多巴胺能神经元丢失。此外，有研究通过药理手段抑制脑脊液产生（如应用乙酰唑胺）来减少GS循环，结果同样观察到小鼠脑内外源性α-Syn清除减慢、相应脑区α-Syn滞留增多的现象。Lapshina等[27]在大鼠中注射TGN-020抑制AQP4同样观察到黑质α-Syn病理显著加重。综上，AQP4表达降低或极性紊乱会减弱星形胶质细胞对α-Syn等代谢废物的清除能力，从而促进α-Syn在脑内的蓄积和神经毒性；反之，维持或加强AQP4介导的GS功能，可促进α-Syn清除，减轻多巴胺能神经元损伤。但是，对于GS功能的评估目前主要依赖于动物实验和间接影像指标，在人类大脑内直接观察或量化α-Syn的清除速率仍面临技术挑战，需进一步研究。

3.2　中枢神经系统稳态

CNS稳态，核心是脑内水-离子平衡[28]、代谢产物高效清除[29]、BBB功能完整及微循环稳定的动态平衡状态[30]；而维系这一稳态，依赖CSF－ISF对流交换、K^+的空间缓冲，以及对BBB与神经血管单元结构的支撑与功能调控[30-31]，AQP4则是其中的核心枢纽。多中心研究显示Aqp4^-/-使CSF示踪剂入脑下降约25%~60%，确立了AQP4对GS通量的决定性作用[32]。AQP4还与Kir4.1在终足共定位、共同参与K^+空间缓冲与体积调节[33]；Haj-Yasein等[34]以胶质条件性Aqp4^-/-证实：低渗应激下脑实质摄水下降31%并伴随脑水动力学响应迟滞，显示AQP4对调节水稳态的直接贡献。由此可知，一旦AQP4的血管周极性受到破坏，GS清除与水-离子耦合将同步失衡，为PD情境下α-Syn蓄积与BBB弱化奠定了病理学基础。

在PD的病理进程中，AQP4常出现极性紊乱及与血管周基底膜“失锚”的现象，如图1所示，在健康脑组织中，AQP4依赖β-DG稳固于星形胶质细胞的终足膜上，以高密度、极性分布于血管周围，这一定位将BBB微环境与CSF－ISF的体积交换直接耦联在一起。在PD炎症背景下，周细胞可上调MMP-9等蛋白酶，造成紧密连接复合体（如claudin-5、ZO-1）结构紊乱并提高BBB通透性。与此相呼应，Si等[5]在1-甲基-4-苯基-1，2，3，6-四氢吡啶（1-methyl-4-phenyl-1，2，3，6-tetrahydropyridine，MPTP）及A53T-α-Syn小鼠模型中发现，活化的MMP-9会特异性酶解β-DG，破坏AQP4与基底膜中层粘连蛋白的结合，导致AQP4从星形胶质细胞终足膜的锚定位点解离并发生去极化；这一变化直接降低了CSF-ISF的对流交换效率，使CSF示踪剂的脑内流入与流出受阻，代谢废物清除障碍，最终加重多巴胺能神经元的丢失。而给予MMP-9抑制剂（GM6001）后可降低β-DG裂解、恢复AQP4极性与基底膜—终足超微结构的稳定性，同时改善代谢紊乱并减轻黑质多巴胺能神经元丢失。另一项由Huang等[17]在LRRK2-R1441G突变PD模型中的研究则揭示了不同上游机制：突变型LRRK2通过增强自身激酶活性，直接磷酸化AQP4的Ser276/Thr278位点，干扰AQP4与衔接蛋白的相互作用，阻碍其向终足膜的靶向运输，最终引发AQP4去极化；这一过程显著削弱了GS对γ-干扰素（interferon-γ，IFN-γ）的清除能力；导致脑内IFN-γ蓄积并放大炎症反应，最终加剧多巴胺能神经元变性；而使用LRRK2抑制剂可恢复AQP4极性、增强GS清除速率，减少IFN-γ-相关的神经炎症与多巴胺能神经元损伤；这些研究结果表明，PD相关的酶解异常或遗传突变，会通过不同分子路径破坏AQP4在星形胶质细胞终足的特异性膜域定位，进而引发脑

内水-离子平衡紊乱、代谢废物清除障碍、放大炎症反应以及神经血管单元功能失调的连锁反应,最终多环节打破脑内微环境的稳态。



MMP-9: matrix metalloproteinase 9; TNF-α: tumor necrosis factor alpha; IL-1β: interleukin 1 beta; Symbols: Solid arrows indicate the direction of transport or regulatory effects; curved arrows indicate loss of AQP4 polarity and altered subcellular localization; upward arrows indicate increased MMP-9 expression or activity; gray or pink dots indicate the release or accumulation of inflammatory mediators. This figure was drawn by BioRender.

图1 水通道蛋白4极性丧失会破坏神经血管单元并加剧PD中血脑屏障通透性

Fig. 1 Loss of aquaporin-4 polarity disrupts the neurovascular unit and exacerbates blood–brain barrier permeability in Parkinson's disease

3.3 中枢神经系统炎症

炎症是机体对损伤、感染或异常刺激的一种防御性反应,目的是清除病原体、受损细胞和组织并启动修复进程。慢性神经炎症是PD重要的发病特征之一,其病理表现包括黑质多巴胺能神经元丢失、小胶质细胞激活及促炎因子升高等[35]。近年研究进一步强调:神经炎症并非孤立事件,而是与脑内α-Syn清除,CNS稳态紧密耦合,GS清除效率下降将使促炎信号与α-Syn更易在局部滞留,从而抬高炎症阈值并延长炎症持续的时间。

AQP4主要富集于星形胶质细胞终足膜,其传统功能是维持水与离子稳态,但越来越多证据提示AQP4同样参与炎症反应的放大或终止[36]。已有研究表明Aqp4^-/-小鼠对外周注射脂多糖刺激的炎性反应减弱[37],而在PD模型中Aqp4^-/-小鼠通常伴随更剧烈的炎症反应和神经元损伤。Xue等[38]研究发现Aqp4^-/-小鼠接受MPTP后,中脑和外周血液中起抑炎作用的转化生长因子(transforming growth factor-β1, TGF-β1)的表达未能同对照组同步上调,反而出现小胶质更强烈的活化和更多的TH^+多巴胺神经元丢失;这表明Aqp4^-/-削弱了TGF-β1等抗炎反馈环路,使炎症反应无法及时终止;来自MPTP-Aqp4^-/-小鼠的脑组织匀浆,还能在小胶质系细胞内诱导更高水平的白细胞介素-1β、肿瘤坏死因子-α和白细胞介素-6的表达。Zhang等[39]在同样MPTP模型中发现,Aqp4^-/-不仅使多巴胺能神经元更易受损,还消除了脑黑质区与腹侧被盖区之间原本存在的易损性差异:通常腹侧被盖区神经元对MPTP毒性更具抵抗力,但在Aqp4^-/-小鼠中,黑质区和腹侧被盖区的易损性几乎一致;并且在Aqp4^-/-小鼠中均出现了黑质区和腹侧被盖区大量的反应性星形胶质和小胶质细胞活化,提示AQP4在维持区域微环境的免疫平衡中发挥作用。Chi等[40]研究则揭示了外周免疫耦合的机制:在同样的MPTP模型中,Aqp4^-/-小鼠的脾脏中$CD4^+CD25^+$调节性T细胞的数量显著减少,这可能导致了中枢炎症抑制的失灵,从而放大小胶质的炎症反应和多巴胺能神经元丢失。这些结果提示,

在慢性、全身性损伤的条件下，完整的AQP4-TGF-β1轴和AQP4-T细胞免疫轴对于遏制PD炎症进展至关重要；一旦缺失，炎症反而不受控制。

与慢性、全身性损伤驱动的持续炎症不同，纹状体局部注射1-甲基-4-苯基吡啶阳离子（1-methyl-4-phenylpyridinium，MPP^+）属于典型的急性神经毒性模型：毒素在短时间内诱发多巴胺能神经元应激并发生坏死，神经元释放内源性报警信号，从而引发以先天免疫为主的急性神经炎症反应[41]。在该急性情境中，微胶质迅速募集并被激活，星形胶质出现反应性改变并分泌多种炎症介质，局部组织的免疫状态在短期内显著增强[42]。在局灶注射MPP^+的PD小鼠模型中发现[17]：野生型（wild type，WT）小鼠在注射侧中脑中表达大量微胶质活化相关基因，而Aqp4^-/-小鼠几乎未见促炎基因明显上调。以*Cd14*、*Trem2*、*Itgam*（*CD11b*）为例，MPP^+注射后WT小鼠相应基因拷贝数大幅增加，而Aqp4^-/-小鼠同样指标基本没有显著变化。与此同时，Prydz等[43]在MPP^+注射WT小鼠的黑质中观察到了AQP4表达上调以及星形胶质细胞终足的水肿。由此可见，在局灶急性损伤情景下，MPP^+带来的细胞渗透压与体积扰动触发了星形胶质细胞水通道调节，AQP4表达上调，迅速放大了初始的“危险信号”，促进了微胶质的活化，去掉它反而让炎症反应变弱。

综合来看，AQP4在炎症中的角色并非简单地促进或抑制，更像是一个调节神经炎症阈值和清除效率的枢纽，当前研究仍存在一些局限于争议。首先，多数证据来自全身性敲除或整体干预，难以排除发育期代偿与脑区差异对结论的影响；其次，不同模型对“炎症”的定义与读出也各不相同，有的聚焦早期转录信号，有的强调形态学激活或外周免疫耦合，还有的以神经元死亡作为终点。这些读出天然处在不同的时间尺度与病程阶段，彼此错位，容易造成表面矛盾。把这些读出放回统一的时序坐标系，许多分歧可能会收敛为阶段性差异，而非真正的对立结论。

最关键的一点在于指标的选择：长期以来我们更容易量化表达量，却相对忽视“极性定位”。对于清除速率与炎症阈值而言，决定性的往往不是AQP4的总量，而是它是否能稳固地定位在终足膜域、是否发生去极化。最新的遗传学证据也在强化这一点：在LRRK2相关PD情境中，AQP4被磷酸化后出现去极化，随之而来的是类淋巴对IFNγ的清除受阻与神经炎症放大；当恢复AQP4极性时，清除与炎症读出同步改善[17]。由此看见，未来更具判别力的设计应当直接操纵“AQP4的极性或定位”，并把类淋巴通量的客观读出与炎症谱系分析并联起来，才能更清晰地区分AQP4在PD炎症中的阶段性作用，并为靶向干预提供可操作的转化路径。

综上所述，AQP4的定位与极化状态能够通过GS影响多种机制下PD的病理进程，包括α-Syn沉积、CNS稳态、神经炎症等，其调控机制如图2所示。

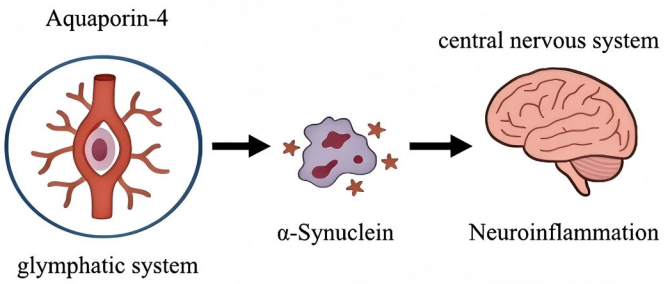


图2　水通道蛋白4通过类淋巴系统调控PD的作用机制

Fig. 2　Aquaporin-4 regulates the pathogenesis of Parkinson's disease through the glymphatic system

4　水通道蛋白4在帕金森病中的临床研究现状

基于前文所述的机制证据，AQP4介导的GS在PD中发挥重要作用，可影响异常α-Syn的清除和神经炎症等病理过程。为了将这一机制见解转化到临床层面，近年的研究开始借助影像学指标和遗传学分析来评估PD患者脑内AQP4相关通路的功能状态及其与临床症状的关系。例如，可通过扩散张量成像的类淋巴通路指数（diffusion tensor image

analysis along the perivascular space index, DTI-ALPS)和动态对比增强磁共振成像MRI等技术量化CSF - ISF交换与清除代谢产物的功能,同时结合AQP4基因多态性分析探索其对临床表型的影响[44]。以下将围绕PD的运动、认知和睡眠等功能障碍,综述这些临床研究进展,并探讨其对患者分层、预后判断与康复干预的启示。

4.1 运动功能障碍

多项横断面研究一致证实,PD患者的脑内AQP4相关GS通路功能较健康人群显著受损。Bae等[45]对54例新诊断PD患者和匹配对照进行DTI-ALPS评估得出:PD组ALPS指数显著低于对照组。值得注意的是,不同研究使用的DTI参数和分析方法略有差异,但总体结论均支持PD存在AQP4介导的脑液体引流功能受损;进一步研究发现,AQP4相关GS功能的下降程度与PD运动症状表现密切相关,在PD组内ALPS指数与统一帕金森病评定量表运动部分(UPDRS-Ⅲ)评分呈显著负相关,即GS功能越差,运动功能障碍越重。

对于PD中具有特定运动表型的差异,也有更为细化的临床研究,PD临床亚型分析显示,伴有冻结步态(freezing of gait, FOG)的患者其AQP4相关通路功能损伤更加严重。Ruan等[46]纳入PD-FOG 28例、PD-n FOG 31例、健康对照34例;结果为2类PD患者的ALPS指数均低于对照,但PD-FOG与PD-n FOG之间无显著差异,研究者推测,无显著差异可能因为冻结步态更源于"额叶-基底节-脑干通路"的神经网络功能障碍而非GS本身,且为样本量较小的横断面研究,敏感性不足,导致未检出显著差异。但也提示我们在康复评估中应关注具有FOG等复杂运动症状患者的脑废物清除功能状况,必要时采取针对性干预。

遗传学证据也进一步提示AQP4基因变异可能影响PD的运动表型。中国学者Qin等[47]在最新的研究中对136例新诊断PD患者进行全基因组测序,分析AQP4基因单核苷酸多态性(SNP)对脑脊液α-Syn、ALPS指数及UPDRS-Ⅲ评分的影响。结果发现,AQP4基因位点rs1058427的某突变型与更低的ALPS指数相关,另一个位点rs7240333的突变则与更高的UPDRS-Ⅲ运动评分相关。同时,该研究再次证实ALPS指数与UPDRS-Ⅲ评分呈负相关,且rs1058427基因型会显著调制ALPS指数与UPDRS-Ⅲ之间的关系:携带特定杂合基因型的患者中,GS功能与运动症状的负相关更强。尽管该结果尚待更多样本验证,但提示AQP4基因变异可能通过影响脑内清除功能,进而影响PD运动症状的表现和进展。这一发现从分子水平丰富了康复评估视角——今后可考虑将遗传风险因素纳入综合评估,以辨别哪些患者可能从更积极的早期干预中获益。

整合上述机制研究与临床观察提示,PD患者的运动功能障碍不仅仅取决于中枢神经运动环路的病变,也受到脑内GS清除速率的影响。这一转化视角对于康复策略具有重要启示意义。传统的PD运动障碍康复主要侧重于运动训练、步态和平衡训练等,而新晋的证据表明,关注并改善AQP4介导的GS清除功能可能成为辅助缓解运动症状和延缓进展的新靶点。对于早期即通过影像学等手段发现GS功能显著下降的患者,临床团队应提高警惕:这类患者可能存在运动症状快速恶化的高风险,应当制定更加密集和个体化的运动康复计划。

4.2 认知功能与痴呆转归

PD患者的认知功能下降是重要的非运动症状之一,多项横断面证据支持PD患者的GS功能与认知能力呈正相关。Bae等[45]在未经治疗的PD(de-novo)队列中发现,DTI-ALPS指数越低,简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)与蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)总分越低,且与执行功能子项相关性较强。此外,AQP4相关的基因多态性也被发现与PD患者的认知表型相关:Fang等[48]系统报告了AQP4基因单核苷酸多态性与PD患者认知表现/痴呆转化速率的关联,文中指出rs162009是一个与认知结局相关的重要位点,且后续功能影像学研究也发现rs162009与PD患者脑功能活动差异相关,提示不同AQP4基因型可能通过影响GS清除效率进而改变认知轨迹。部分研究提示rs162009某等位基因可能具有保护效应,但其作用方向仍需多队列验证。据此我们能推断,AQP4基因不同的变异可能通过影响GS清除效率,改变大脑清除毒性蛋白的能力,从而改变PD患者认知功能随时间下降的轨迹。因此,AQP4基因差异造成的清除效率改变,可能在一定程度上解释了PD患者认知损害发生时间和程度的个体差异。这一发现对PD防治具有启示意义:将来是否可以通过简单基因检测,就可及早识别认知衰退风险较高的PD患者,从而尽早介入认知训练、环境改造等措施延缓痴呆进程。不仅如此,最新的纵向研究利用基

线 DTI-ALPS 低值预测 PD 患者向痴呆转归的风险：Pang 等[49]开展了一项来自多中心队列的前瞻性随访研究，在 PD-MCI 人群中发现，左侧 DTI-ALPS 在区分随后转为帕金森病痴呆的“转换者”和非转换者方面表现良好（左侧 ALPS AUC=0.850，95%CI 0.754~0.946，$P<0.001$），并且低 ALPS 与执行功能及整体认知恶化相关，支持 ALPS 作为预测帕金森病痴呆的影像学指标的潜力。

认知功能障碍严重影响 PD 患者生活质量，康复干预需要针对其潜在机制进行布局。对 GS 功能明显受损且同时存在认知下降等高危因素的患者，如 AQP4 基因型不利或 ALPS 指数显著偏低，应尽早开展认知功能评估，并同步实施认知刺激训练与环境支持等干预。总之，将 AQP4 相关生物标志与传统认知评估相结合，有助于全面把握患者脑健康状况，制定个性化的认知康复方案，并在一定程度上预测干预效果和痴呆转归。

4.3　睡眠障碍与前驱期状态

大脑 GS 的清除效率显著受到睡眠与觉醒状态的影响，充足的深度睡眠可增大脑间质液隙，有利于脑脊液冲刷进入实质、清运代谢废物[50]；相反，睡眠紊乱会削弱这一夜间清扫功能。PD 患者中普遍存在失眠、白天嗜睡、快速眼动期睡眠行为障碍（rapid eye movement sleep behavior disorder，RBD）等多种睡眠问题[51]。睡眠障碍不仅属于 PD 的非运动症状，也可能参与疾病发生发展。RBD 尤其受到关注，其常在运动症状出现前数年发生，是 PD 的重要前驱期表现之一[52]。既往研究推测，RBD 人群脑内清除功能受损可能导致外泌体所携带的 α-Syn 异常聚集，从而推动神经变性进程[53]。因此，从前驱期开始监测 AQP4 功能，对于理解疾病早期机制和设计干预策略具有重要意义。本文所述 RBD 为总称，其中未合并明确神经退行性疾病的前驱期 RBD 称为 iRBD，而确诊 PD 后出现 RBD 则归为 PD-RBD。多项针对前驱期 iRBD 的研究提示，前驱期群体的 GS 功能受损与 AQP4 介导的清除通路障碍密切相关。Lee 等[54]通过 3.0T MRI 的 DTI-ALPS 评估发现，iRBD 患者的 ALPS 指数显著低于健康对照，提示 PD 前驱期即存在 GS 功能受损。进一步的纵向研究中，Ayral 等[55]对 250 例进行视频多导睡眠监测确诊的 iRBD 患者进行平均 6.1 年的随访，发现基线左侧 ALPS 值更低的患者转化为 PD 或路易体痴呆的风险升高 2.43 倍，与上文 Lee 等[54]的横断面结果相呼应，GS 功能从健康人到前驱期再到临床 PD 阶段呈逐步下降趋势。换言之，在运动症状出现前的前驱阶段，AQP4 介导的清除功能已经有一定程度的损伤，而非 PD 确诊后的伴随表现，这为“前驱期监测 AQP4 功能”提供了关键依据。对于已经确诊 PD 的患者，合并 RBD 是否进一步加重 AQP4 相关清除障碍亦有证据支持。Ma 等[56]采用 DTI-ALPS 对 PD 伴发 RBD 的患者进行分层分析，将 91 例 PD 患者按 RBD 筛查量表分为可能 RBD 组（PD-RBD，n=55）和非 RBD 组（PD-nRBD，n=36），另设 33 名健康对照。结果显示，PD-RBD 组的 ALPS 指数显著低于 PD-nRBD 组和对照组。此外，PD-RBD 组的 UPDRS-I 非运动症状评分和汉密尔顿抑郁量表（hamilton depression rating scale，HAMD）评分也高于 PD-nRBD 组，表明合并 RBD 的患者非运动负担更重。多元回归分析显示 RBD 症状与 ALPS 指数独立相关，提示合并 RBD 的 PD 患者 GS 功能的损伤更为显著。这一临床研究证明，睡眠行为异常可加重 PD 患者大脑废物清除受损，并进一步加剧全身症状。除 RBD 外，阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea，OSA）在 PD 人群中也较常见，并对大脑 GS 清除速率产生不利影响。Nepozitek 等[56]在初次确诊且尚未用药的 PD 患者中发现，DTI-ALPS 指数与 OSA 的严重程度存在相关性：OSA 通过反复的低氧和睡眠片段化，进一步损害 AQP4 功能和脑脊液循环。因此，作者建议将 OSA 的筛查和治疗应被纳入 PD 综合治疗计划的一部分，以期改善患者夜间脑代谢产物的清除环境。

基于上述影像与随访证据，睡眠障碍管理成为前驱期与确诊期 PD 的共同切入点，其临床目标既包括降低夜间风险与改善主观睡眠，也应关注能否提升 AQP4 相关的 GS 清除效率。现有的临床治疗，仍以对症药物为主：美国睡眠医学学会 2023 年临床实践指南提出，针对 iRBD 以及 PD-RBD，可酌情采用即释褪黑素或氯硝西泮来减轻梦境演绎行为，在认知受损的 PD-RBD 患者中，必要时考虑使用利斯的明经皮贴剂治疗，但上述推荐均为条件性建议，证据主要来自小样本研究，尚缺乏其明确延缓 RBD 向 PD 转化的直接数据，且老年 PD 群体服用氯硝西泮易致嗜睡、跌倒、加重认知功能退化等症状[58]。对于 iRBD 一类的高风险前驱期个体，可以联合神经科定期监测其 ALPS 指数的变化。同样，对于已患 PD 但伴严重睡眠障碍者，临床治疗应包括睡眠卫生教育、定时光照与规律运动，配合夜间褪黑素进行节律校正，不过，患者长期依从性不足

以及客观睡眠结构改善有限仍是当前痛点。若PD患者合并OSA,随机对照试验提示,持续气道正压通气可改善睡眠质量、非运动症状及部分认知、运动评分,但长期佩戴率偏低限制了疗效的稳定性[59]。这些干预虽然能改善患者睡眠质量,通过恢复部分GS功能,减少α-Syn蓄积,从而减轻运动和非运动症状的负担,但总体仍以对症和间接调节为主,提示未来直接靶向AQP4极化对于疾病的修饰治疗具有进一步探索的可行性。总之,AQP4在睡眠与疾病进程中的作用提醒我们,治疗方案需昼夜并重,既关注日间功能训练,也重视夜间睡眠管理。

5 总结与展望

目前,PD的临床治疗仍以左旋多巴等对症药物、手术与康复为主,尚难阻止病程进展,运动并发症及睡眠、情绪等非运动症状也缺乏明确的疾病修饰治疗方案[60]。本综述围绕"AQP4功能障碍→GS清除下降→α-Syn沉积→神经炎症→PD进展"这一主线,整合基础研究与临床证据:AQP4极性紊乱不仅可能削弱α-Syn及代谢废物的清除,还可能改变炎症阈值并放大神经损伤,从而在多个环节参与PD演变[16]。值得强调的是,近年的机制研究已将部分链条推进到"可干预"的层面,例如LRRK2介导的AQP4磷酸化可诱发去极化并损害GS清除,抑制LRRK2则可部分恢复AQP4极性和GS功能并减轻炎症负荷,为靶向治疗提供了更直接的因果证据[17]。

临床层面的影像和遗传学研究提示:AQP4相关GS功能受损与PD运动、认知和睡眠异常存在相关性,部分AQP4基因多态性也与临床表型相关,显示其在患者分层与病程评估中的潜在价值。然而,现有证据仍以横断面和小样本研究为主,影像指标的采集与分析流程不一,且DTI-ALPS、MRI等指标本质上属于对GS功能的间接推断,解读此类影像指标时应明确其方法学适用范围,并结合其他影像学与生物标志物证据进行相互印证。因此,未来研究宜在机制与临床对齐的证据框架下推进。首先,在多中心纵向队列中统一DTI-ALPS的采集参数与质控流程,并与对比剂增强磁共振等清除与屏障相关读出以及体液炎症与蛋白标志物联合建模,避免将单一指标等同于GS功能,形成可随访的综合评估体系;随后,在早期或前驱人群中采用影像低通量与遗传风险进行富集分层,将AQP4极性与GS通量纳入干预研究的关键终点,优先围绕LRRK2相关通路开展概念验证,并同步评估清除改善是否伴随炎症负荷下降及临床获益之间的一致性。同时,攻克跨越BBB实现长期、安全、选择性调控的技术瓶颈。在人群纵向研究中,厘清AQP4表达与极性改变的时序关系与窗口效应;并与睡眠管理、运动康复等综合手段联用,优化慢波睡眠与昼夜节律,配合个体化的有氧与协调性训练,实现PD治疗从对症模式向个体化、精准疾病修饰的跃迁。

参考文献

[1] Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(8): 795-808.

[2] 崔艳如, 庞日朝, 岑秋宇, 等. 益生菌缓解帕金森病相关症状的作用及机制研究进展[J]. 食品工业科技, 2023, 44(9): 475-481.
Cui YR, Pang RZ, Cen QY, et al. Research progress on the effect and mechanism of probiotics in relieving Parkinson's disease related symptoms[J]. Sci Technol Food Ind, 2023, 44(9): 475-481.

[3] Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(5): 385.

[4] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease[J]. The Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303.

[5] Si X, Dai S, Fang Y, et al. Matrix metalloproteinase-9 inhibition prevents aquaporin-4 depolarization-mediated glymphatic dysfunction in Parkinson's disease[J]. J Adv Res, 2023, 56: 125.

[6] 赵梦瑶,付一典,梁晓晗,等.类淋巴系统与中枢神经系统疾病研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2023,49(11):689-694.
Zhao MY, Fu YD, Liang XH, et al. Research progress of glymphatic system and central nervous system diseases[J]. Chin J Nerv Ment Dis,2023,49(11):689-694.

[7] Agre P, King LS, Yasui M, et al. Aquaporin water channels--from atomic structure to clinical medicine[J]. J Physiol, 2002, 542(Pt 1): 3-16.

[8] Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain[J]. Physiol Rev, 2013, 93(4): 1543-1562.

[9] Salman MM, Kitchen P, Halsey A, et al. Emerging roles for dynamic aquaporin-4 subcellular relocalization in CNS water

homeostasis[J]. Brain, 2021, 145(1): 64-75.
[10] Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, et al. Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2002, 22(4): 367-378.
[11] Ding Z, Fan X, Zhang Y, et al. The glymphatic system: a new perspective on brain diseases[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1179988.
[12] Verkman AS, Ratelade J, Rossi A, et al. Aquaporin-4: orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica[J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(6): 702-710.
[13] de Bellis M, Cibelli A, Mola MG, et al. Orthogonal arrays of particle assembly are essential for normal aquaporin-4 expression level in the brain [J]. Glia, 2021, 69(2): 473-488.
[14] Amiry-Moghaddam M, Frydenlund DS, Ottersen O P. Anchoring of aquaporin-4 in brain: molecular mechanisms and implications for the physiology and pathophysiology of water transport[J]. Neuroscience, 2004, 129(4): 999-1010.
[15] Pati R, Palazzo C, Valente O, et al. The readthrough isoform AQP4ex is constitutively phosphorylated in the perivascular astrocyte endfeet of human brain[J]. Biomolecules, 2022, 12(5): 633.
[16] Vandebroek A, Yasui M. Regulation of AQP4 in the central nervous system[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1603.
[17] Huang H, Lin L, Wu T, et al. Phosphorylation of AQP4 by LRRK2 R1441G impairs glymphatic clearance of IFNγ and aggravates dopamine [J]. npj Parkinson's Dis, 2024, 10(1): 31.
[18] Bogale TA, Faustini G, Longhena F, et al. Alpha-Synuclein in the regulation of brain endothelial and perivascular cells: gaps and future perspectives[J]. Front Immunol, 2021, 12: 611761.
[19] Park H, Kam TI, Dawson VL, et al. α-synuclein pathology as a target in neurodegenerative diseases[J]. Nat Rev Neurol, 2025, 21(1): 32-47.
[20] Zhang Y, Zhang C, He XZ, et al. Interaction between the glymphatic system and α-synuclein in Parkinson's disease [J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(4): 2209-2222.
[21] Yuan Y, Peng W, Lei J, et al. AQP4 endocytosis-lysosome degradation mediated by MMP-9/β-DG involved in diabetes cognitive impairment [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(10): 8438-8453.
[22] Lopes DM, Llewellyn SK, Bury SE, et al. The influence of the glymphatic system on α-synuclein propagation: the role of aquaporin-4[J]. Brain, 2025, 148(12):4519-4531.
[23] Hoshi A, Tsunoda A, Tada M, et al. Expression of aquaporin 1 and aquaporin 4 in the temporal neocortex of patients with Parkinson's disease[J]. Brain Pathol. (zur. Switz.), 2017, 27(2): 160-168.
[24] Yang Y, Song JJ, Choi YR, et al. Therapeutic functions of astrocytes to treat α-synuclein pathology in parkinson's disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(29): e2110746119.
[25] Zou W, Pu T, Feng W, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α-synuclein[J]. Transl Neurodegener, 2019, 8: 7.
[26] Cui H, Wang W, Zheng X, et al. Decreased AQP4 expression aggravates α-synuclein pathology in Parkinson's disease mice, possibly via impaired glymphatic clearance[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(12): 2500-2513.
[27] Lapshina KV, Yu YuAbramova, Guzeev MA, et al. TGN-020, an inhibitor of the water channel aquaporin-4, accelerates nigrostriatal neurodegeneration in the rat model of parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 58(6): 2035-2047.
[28] Licastro E, Pignataro G, Iliff JJ, et al. Glymphatic and lymphatic communication with systemic responses during physiological and pathological conditions in the central nervous system[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 229.
[29] Chen S, Wang H, Zhang L, et al. Glymphatic system: a self-purification circulation in brain [J]. Front Cell Neurosci, 2025, 19: 1528995.
[30] Divecha YA, Rampes S, Tromp S, et al. The microcirculation, the blood-brain barrier, and the neurovascular unit in health and alzheimer disease: the aberrant pericyte is a central player[J]. Pharmacol Rev, 2025, 77(3): 100052.
[31] Mueller SM, McFarland White K, Fass SB, et al. Evaluation of gliovascular functions of AQP4 readthrough isoforms [J]. Front Cell Neurosci, 2023, 17:1272391.
[32] Gomolka RS, Hablitz LM, Mestre H, et al. Loss of aquaporin-4 results in glymphatic system dysfunction via brain-wide interstitial fluid stagnation[J]. eLife, 12: e82232.
[33] Ma D, Zhang H. Astrocytic aquaporin-4 expression, localization, and polarization: mechanisms and therapeutic potential in neurological diseases [J]. Neuroscience, 2026, 592: 52-62.
[34] Haj-Yasein NN, Vindedal GF, Eilert-Olsen M, et al. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(43): 17815-17820.
[35] Yemula N, Dietrich C, Dostal V, et al. Parkinson's disease and the gut: symptoms, nutrition, and microbiota [J]. J Parkinsons Dis, 2021, 11(4): 1491-1505.
[36] Sun H, Liang R, Yang B, et al. Aquaporin-4 mediates communication between astrocyte and microglia: implications of neuroinflammation in experimental Parkinson's disease [J]. Neuroscience, 2016, 317: 65-75.
[37] Li L, Zhang H, Varrin-Doyer M, et al. Proinflammatory role of aquaporin-4 in autoimmune neuroinflammation[J]. FASEB J: Off Publ Fed Am Soc Exp Biol, 2011, 25(5): 1556-1566.
[38] Xue X, Zhang W, Zhu J, et al. Aquaporin-4 deficiency reduces TGF-β1 in mouse midbrains and exacerbates pathology in experimental Parkinson's disease[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2568.
[39] Zhang J, Yang B, Sun H, et al. Aquaporin-4 deficiency

diminishes the differential degeneration of midbrain dopaminergic neurons in experimental Parkinson's disease [J]. Neurosci Lett, 2016, 614: 7-15.
[40] Chi Y, Fan Y, He L, et al. Novel role of aquaporin-4 in CD4+ CD25+ T regulatory cell development and severity of Parkinson's disease[J]. Aging Cell, 2011, 10(3): 368-382.
[41] Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, et al. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease [J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(11): 657-673.
[42] Isik S, Yeman Kiyak B, Akbayir R, et al. Microglia mediated neuroinflammation in parkinson's disease [J]. Cells, 2023, 12(7): 1012.
[43] Prydz A, Stahl K, Zahl S, et al. Pro-Inflammatory role of AQP4 in mice subjected to intrastriatal injections of the parkinsonogenic toxin MPP+[J]. Cells, 2020, 9(11): 2418.
[44] Tian J, Zhang Y, Liu L, et al. Deciphering aquaporin-4's influence on perivascular diffusion indices using DTI in rat stroke studies[J]. Front Neurosci, 2025, 19:1566957.
[45] Bae YJ, Kim JM, Choi BS, et al. Glymphatic function assessment in Parkinson's disease using diffusion tensor image analysis along the perivascular space [J]. Park Relat Disord, 2023, 114: 105767.
[46] 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]. Neuroscience, 2022, 506: 51-57.
[47] Qin J, Fang Y, Duanmu X, et al. The effects of aquaporin-4 polymorphisms on glymphatic function and motor symptoms in Parkinson's disease [J]. npj Parkinson's Dis, 2025, 11(1): 288.
[48] Fang Y, Dai S, Jin C, et al. Aquaporin-4 polymorphisms are associated with cognitive performance in parkinson's disease [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 740491.
[49] Pang H, Wang J, Yu Z, et al. Glymphatic function from diffusion-tensor MRI to predict conversion from mild cognitive impairment to dementia in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2024, 271(8): 5598-5609.
[50] 米鸿忻, 任佳封, 尹蔚芳, 等. 特发性快速眼动睡眠行为障碍向神经退行性疾病发展的预测标志物及多因素预测模型研究进展[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(27): 2584-2589.
Mi HX, Ren JF, Yin WF, et al. Progress in research on predictive biomarkers and multifactorial predictive models for the progression of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder to neurodegenerative diseases[J]. Natl Med J China, 2024, 104(27): 2584-2589.
[51] CMO deAlmeida, Pachito DV, Sobreira-Neto MA, et al. Pharmacological treatment for REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and related conditions: a scoping review [J]. J Neurol Sci, 2018, 393: 63-68.
[52] Colman K, Schyvens AM, De Volder I, et al. Novel technologies for REM sleep behavior disorder detection for home screening in Parkinson's disease and related alpha-synucleinopathies [J]. npj Parkinson's Dis, 2025, 11(1): 196.
[53] Du L, He X, Fan X, et al. Pharmacological interventions targeting α-synuclein aggregation triggered REM sleep behavior disorder and early development of Parkinson's disease[J]. Pharmacol Ther, 2023, 249: 108498.
[54] Lee DA, Lee HJ, Park KM. Glymphatic dysfunction in isolated REM sleep behavior disorder[J]. Acta Neurol Scand, 2022, 145(4): 464-470.
[55] Ayral V, Pastor-Bernier A, Daneault V, et al. Association of DTI-ALPS glymphatic index with differential phenoconversion in isolated REM sleep behavior disorder: a multi-cohort MRI study[J]. Neurology, 2025, 105(7): e214042.
[56] Ma X, Liu Y, Xie M, et al. Parkinson's disease with possible REM sleep behavior disorder correlated with more severe glymphatic system dysfunction [J]. npj Parkinson's Dis, 2025, 11(1): 82.
[57] Nepozitek J, Marecek S, Rottova V, et al. Glymphatic dysfunction evidenced by DTI-ALPS is related to obstructive sleep apnea intensity in newly diagnosed Parkinson's disease [J]. npj Parkinson's Dis, 2025, 11(1): 160.
[58] Howell M, Avidan AY, Foldvary-Schaefer N, et al. Management of REM sleep behavior disorder: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline [J]. J Clin Sleep Med, 19(4): 759-768.
[59] Lajoie AC, Lafontaine AL, Kimoff RJ, et al. Cognition and obstructive sleep apnea in Parkinson's disease: randomized controlled trial of positive airway pressure [J]. Sleep, 2025, 48(7): zsaf038.
[60] 谭超, 陈志刚, 陈路. 帕金森病左旋多巴治疗引发异动症的机制研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(3): 256-260.
Tan C, Chen ZG, Chen L. Research advances on the mechanism of dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease [J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2022, 29(3): 256-260.

(编辑 孙慧兰)