

综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.004141

类淋巴系统磁共振成像技术在脑小血管病中的研究进展

董安琪, 李咏梅

(重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016)

【摘 要】脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是临床常见的一种脑血管疾病,与卒中、认知下降及步态异常相关。CSVD起病隐匿,临床表现多样,探索其病理机制及早期诊断方法为研究关键。类淋巴系统(glymphatic system, GS)是近年新发现的脑内废物清除通路,通过促进脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和组织间液(interstitial fluid, ISF)的交换维持中枢神经系统(central nervous system, CNS)液体稳态及生理功能。近期研究揭示GS功能障碍可能是CSVD的重要病理机制,与其临床表现及疾病进展密切相关。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术以其多功能和多参数成像的优势,为GS结构显示和功能评估提供了有效途径。本文将综述MRI技术在评估GS功能方面的应用,并探讨其在CSVD中的研究进展,以便进一步理解GS在CSVD疾病进程中的作用,并为CSVD早期诊断及预后评估提供新的影像学方案。

【关键词】类淋巴系统;磁共振成像;脑小血管病**【中图分类号】**R445.2;R743**【文献标志码】**A

Research advances in magnetic resonance imaging of the glymphatic system in cerebral small vessel disease

Dong Anqi, Li Yongmei

(Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Cerebral small vessel disease (CSVD) is a common cerebrovascular disease associated with stroke, cognitive decline, and gait abnormalities in clinical practice. CSVD is characterized by an insidious onset and various clinical manifestations, and therefore, it is important to explore its pathological mechanisms and early diagnostic methods. The glymphatic system (GS) is a brain waste clearance pathway identified in recent years, and it maintains central nervous system fluid homeostasis and physiological functions by facilitating cerebrospinal fluid-interstitial fluid exchange. Recent studies have shown that GS dysfunction may be a key pathological mechanism of CSVD and is closely associated with the clinical manifestations and progression of CSVD. Magnetic resonance imaging (MRI), with its multi-parametric and multi-modal capabilities, provides an effective tool for both structural visualization and functional assessment of the GS. This article reviews the application of MRI in GS functional assessment and summarizes related research advances in CSVD, in order to further understand the role of GS in the progression of CSVD and provide imaging-based strategies for the early diagnosis and prognostic evaluation of CSVD.

【Key words】glymphatic system; magnetic resonance imaging; cerebral small vessel disease

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)为各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉及小静脉所致的一系列临床、影像、病理综合征^[1]。CSVD起病隐匿,既往研究提示血脑屏障破坏、内皮功能障碍及炎症反应在CSVD中的作用,但这些机制尚不足以解释CSVD的临床症状及影像学特征^[2]。近期研究揭示了类淋巴系统(glymphatic system, GS)功能障碍在CSVD发生发展中的作用。GS是中枢神经系统(central nervous system, CNS)内脑脊液

(cerebrospinal fluid, CSF)和组织间液(interstitial fluid, ISF)的交换途径,通过促进液体循环实现大脑代谢废物的清除。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术的发展,为GS可视化及功能评估提供了有效的研究工具。本文将综述MRI技术在评估GS功能方面的应用,并探讨其在CSVD中的研究进展,为CSVD的早期诊断及预后评估提供新的影像学方案。

1 GS的结构和功能

1.1 GS的解剖结构

Iliff JJ等^[3]研究表明,星形胶质细胞足突和血管壁之间形成的血管周围间隙(perivascular space, PVS)是GS的主要结构。PVS是软脑膜延伸至脑实质的小动脉、毛细血管、小

作者介绍:董安琪, Email: donganqi0211@163.com,

研究方向:神经影像学。

通信作者:李咏梅, Email: lymzhang70@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82572195)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260623.1319.004>

(2026-06-23)

静脉周围形成的组织间隙,其内侧壁为血管壁,外侧壁由星形胶质细胞足突构成^[4],依靠星形胶质细胞足突上的水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP4)实现 CSF 和 ISF 的交换。一些不能通过血脑屏障的细胞碎片及异物可以穿过血管内皮细胞并在 PVS 中被免疫细胞吞噬,因此 PVS 也发挥着重要的免疫功能^[5]。Louveau A 等^[6]揭示了小鼠脑内脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessels, mLVs)也具有引流 CSF 及免疫细胞的功能。mLVs 通过 CSF 和 ISF 将大分子物质从 CNS 引流入颈部淋巴结,对于维持液体稳态和免疫防御至关重要^[7]。

1.2 GS 的生理功能

GS 通过以下途径实现 CSF 和 ISF 的交换:脉络丛产生的 CSF 由蛛网膜下腔流入动脉周围间隙,随后通过 AQP4 进入脑实质,在流经神经元和其他细胞的过程中清除代谢废物并与 ISF 交换,此后 ISF 通过 AQP4 流入静脉周围间隙,最终通过 mLVs 等途径将代谢废物排出至颈部淋巴系统^[2-3,6]。GS 功能受动脉搏动、AQP4 表达、衰老、昼夜节律等影响^[2],其功能异常会损害神经毒性蛋白的清除,引起 tau 蛋白、 β -淀粉样蛋白(amyloid β , A β)等异常蓄积,与 CSVD、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、多发性硬化等神经系统疾病密切相关^[8]。

研究表明,GS 功能障碍是 CSVD 发生发展的重要机制之一。高血压、糖尿病等 CSVD 风险因素可以导致血管重塑,引起血管僵硬增加与动脉搏动减弱,直接干扰 CSF 流动^[9]。此外,CSVD 中内皮功能障碍与神经炎症通过破坏血脑屏障、影响 AQP4 极化或机械性阻塞 PVS,进一步降低 CSF-ISF 交换^[10]。更为关键的是,这一过程常形成恶性循环:以脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)为例,GS 清除功能障碍将导致 A β 在血管壁异常沉积,而沉积的蛋白又通过改变血管壁特性及脑血管反应性进一步影响 GS 功能,加重疾病进展^[11]。多种动物模型研究表明,即使上游病因不同,GS 功能障碍均是连接 CSVD 相关风险因素、病理改变与认知损害的关键通路^[2]。

2 GS-MRI 在 CSVD 中的研究进展

GS 在 CSVD 起病及进展中发挥重要作用,对其功能状态的影像学评估有助于 CSVD 的诊断与病情判断。MRI 以其多功能、多参数成像的优势,为 GS 结构显示和功能评估提供了有效途径。

2.1 结构 MRI

PVS 是 GS 的关键组成部分,正常情况下 MRI 很难辨认,GS 功能受损可导致 PVS 扩大,表现为 CSF 信号的圆形、卵圆形或线形间隙,通常围绕白质或深部灰质的小分支血管周围,最大轴向直径 <3 mm^[12]。临床常用 T2 加权成像(T2-weighted imaging, T2WI)和液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)评估 PVS。已有研究揭示了 MRI 可见的 PVS 与 CSVD 等脑血管疾病的相关性^[13]。2023 年发布的 CSVD 国际影像标准 2(Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging-2, STRIVE-2)^[14]将 PVS 界定为 CSVD 影像标志物,凸显了其在 CSVD 诊断中的临床价值。在此基础上,许多研究进一步探讨了 PVS 与 CSVD 其他

影像标志物的相关性。Huo YJ 等^[15]证明脑深部白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)及其周围看似正常白质(normal-appearing white matter, NAWM)与 MRI 可见的 PVS 具有空间相关性。Bouvy WH 等^[16]发现轻度认知障碍或早期 AD 患者中脑皮层微出血(cerebral microbleed, CMB)病灶与近皮层 PVS 的扩大存在拓扑关联,皮层 CMBs 可作为 CAA 的间接标志物,这种关联可能反映了 A β 沉积导致沿皮层 PVS 的 ISF 清除功能障碍,支持了 GS 功能损害可能与 CSVD 相关病理过程存在交互作用。PVS 负荷与认知功能的关系亦受到关注。Pase MP 等^[17]研究显示,健康老年人半卵圆中心 PVS 负荷升高与轻度认知障碍发病风险相关;Zhao MQ 等^[18]也发现较高的基底节(basal ganglia, BG)PVS 负荷与老年人记忆力下降、言语流畅性降低和整体认知功能受损相关,但在调整 WMH 等其他 CSVD 影像标志物后,上述相关性不再具有统计学意义。其原因可能是基底节区血管周围间隙(basal ganglia perivascular space, BG-PVS)与其他 CSVD 影像标志物具有相似的小动脉硬化病理机制,这些血管病变导致脑组织损伤,进而影响认知功能。这些研究结果表明 PVS 有望成为早期认知障碍的风险标志物。此外,Barisano G 等^[19]研究证明基线 PVS 负荷可以预测老年受试者痴呆风险及脑萎缩;Sperber C 等^[20]对 1 207 例首次发生前循环缺血性卒中患者的 PVS 等影像标志物负荷进行分级,基于这些变量采用无监督学习方法对患者进行聚类分析,以识别 CSVD 亚型,并验证这些标志物与卒中结局的关联,结果发现 PVS 和 WMH 可作为早期疾病进展的影像学特征。这些研究反映了 PVS 在 CSVD 疾病进展预测及预后评估方面的潜在价值。

PVS 严重程度可用视觉评分量表量化,但该方法易受评估者主观偏倚的影响,敏感性较低^[10]。因此,研究者开发了多种自动化方法评估 PVS 的位置、数量和体积,例如使用 Frangi 滤波器增强血管图像,以提高 PVS 的可见性^[21]。深度学习模型也被应用于 PVS 的测量,1 项研究利用人工校正的滤波器分割结果训练卷积神经网络,在半卵圆中心 PVS 的自动分割中取得了良好的效果^[22]。然而,现有深度学习模型多基于同质化数据集及高分辨率图像训练,限制了其在临床常规图像中的适用性。针对这一问题, Sinclair B 等^[23]基于 nnUNet 开发了 PINGU 模型,利用多中心、异质性 T1 加权成像(T1-weighted imaging, T1WI)训练样本,在仅需临床常规序列的情况下,提升了 BG-PVS 的分割性能,为血管性病变相关大规模影像学研究和临床评估提供了高效工具。尽管深度学习模型展现出良好前景,但 PVS 可能与腔隙、WMH 等其他病变混淆,其输出仍需结合视觉检查。未来研究应在大规模、多样化人群中开展模型训练以提高其特异性,推动 PVS 影像学评估的标准化及临床应用。

2.2 动态对比增强 MRI

鞘内注射钆对比剂(gadolinium-based contrast agent, GBCA)后通过动态对比增强 MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)可实现 GS 的可视化,是目前评估 GS 功能的金标准^[24]。Yamamoto EA 等^[25]通过该技术在人脑中证实了 CSF 经 PVS 向脑实质转运的过程,为 GS 的存在提供了直接证据。Zhou ZY 等^[26]使用鞘内注射 GBCA 后 DCE-MRI 分析矢状窦旁硬脑膜信号变化百分比评估被试者 mLVs

的清除功能,2D FLAIR 序列额下沟高信号可能作为 mLVs 清除功能障碍的指标,并可能与 CSVD 的发生相关,凸显了该技术在评估 CSVD 中 GS 功能的潜在价值。与需多次扫描的经典方法不同,该研究提出单次 2D FLAIR 扫描即可便捷评估 mLVs 功能,为 GS 研究提供了简易且可推广的替代方案。

然而,鞘内注射 GBCA 造影剂因其侵入性及潜在风险,目前主要用于动物实验,难以在临床研究中广泛开展,开发外周静脉注射 GBCA 的无创性 MRI 技术可能具有重要的临床意义。静脉注射 GBCA 后可基于 T2-FLAIR 实现人脑 ISF 引流通路的可视化^[27],也可结合 T1 mapping 定量评估不同脑区 GS 动态功能^[28]。该技术已在 CSVD 中得到应用。Zhang MY 等^[29]在静脉注射 GBCA 后应用 3D T1WI 和 3D T2-FLAIR 序列评估高负荷 CSVD 患者 GS 功能。通过分析 BG-PVS、皮质 PVS 及静脉窦旁区域的动态增强特征与信号强度比值 (signal intensity ratio, SIR),计算 24 h 清除率 (CR_{24h}) 及 Δ SIR 以反映清除功能。结果显示,与对照组相比,CSVD 患者 CR_{24h} 显著降低而 Δ SIR 升高,表明 GS 清除功能障碍与 CSVD 病理进程密切相关。

DCE-MRI 能实现 GS 的可视化及功能评估,但存在局限性:例如,GBCA 从给药至抵达 PVS 或脑实质的时间过长,且信号强度易受血脑屏障完整性及血流动力学干扰,限制了对 GS 功能的精确评估;GBCA 在 CSF 中存在沉降风险;重复静脉注射可能导致 GBCA 在脑实质中沉积等^[30]。未来研究一方面需优化扫描方案,明确 GBCA 从 GS 中清除的准确剂量与时间间隔,以期在不增加安全风险的前提下强化显像效果^[29];另一方面应着力开发更安全的对比剂及侵入性更小的成像方式,以提高该技术在临床研究中的应用价值。

2.3 MRI 扩散成像

扩散成像是快速、无创地评估 GS 功能的新技术,沿血管周围间隙扩散张量成像分析(diffusion tensor imaging analysis along the perivascular space, DTI-ALPS),自由水 (free water, FW) 成像,体素内不相干运动 (intravoxel incoherent motion, IVIM) 这 3 种基于扩散成像的方法在 GS 功能评估中起重要作用。

2.3.1 DTI-ALPS DTI-ALPS 技术通过量化垂直于侧脑室体部层面内特定方向 (尤其是 x 轴) 的水分子沿 PVS 的扩散运动,计算 ALPS 指数以独立分析 PVS 的扩散率,从而间接反映 GS 功能。该技术已在 CSVD 相关研究中得到广泛应用。Tian Y 等^[31]发现 ALPS 指数较低的老年人,其 CSVD 负荷更高;Zhou R 等^[32]发现 ALPS 指数介导了老年人 CSVD 负荷与认知障碍的关系。这些研究表明 ALPS 指数所反映的 GS 功能障碍可能与 CSVD 相关病理生理过程存在相互作用。ALPS 指数也被应用于 CSVD 特定亚型的临床研究中。由 Notch 受体 3 (Notch receptor 3, NOTCH3) 基因突变引起的伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) 是最常见的遗传性 CSVD。研究表明 ALPS 指数在 CADASIL 患者中显著降低,同时也是 NOTCH3 突变携带者发生卒中或认知功能障碍的危险因素,说明 ISF 动力学受损可能在 CADASIL 发病机制中起重要作用^[33]。1 项针对 CAA 患者的前瞻性研究探讨了

基线 ALPS 指数对 CAA 相关脑出血及 CAA 相关炎症复发的影响,发现较低的 ALPS 指数与较高的疾病复发风险相关,提示 CAA 患者 GS 功能受损可作为疾病复发的预测因素^[34]。这些研究充分表明 DTI-ALPS 在 CSVD 早期诊断及预后评估中具有应用价值。

DTI-ALPS 因其安全、便捷的优势被广泛应用于人脑 GS 功能的评估,但其有效性及可靠性正受到越来越多的挑战。DTI-ALPS 测量的是侧脑室周围白质内水分子的扩散信号,无法直接评估血管周围流体动力学,且易受白质微结构不对称性等混杂因素的影响,因此 ALPS 指数能否反映人脑 GS 功能,尚未得到充分验证^[35-36]。Zhang WH 等^[37]将 DTI-ALPS 与鞘内注射 GBCA 这一金标准进行对比,发现 ALPS 指数与 GS-MRI 计算的清除功能显著相关,支持其评估 GS 功能的有效性;但近期多项研究显示该指标具有一定的局限性。Mossige I 等^[38]研究发现 ALPS 指数与反映皮层清除功能的 GS-MRI 指标关联有限,且感兴趣区内 CSF 示踪剂富集度极低;Li SH 等^[36]利用尸脑样本系统性量化了 ALPS 指数中的微观结构偏倚,发现其微观结构不对称性受年龄及 AD 病理影响,通过构建校正模型剔除该偏倚后,ALPS 指数与 AD 病理及认知的相关性显著减弱。这些发现表明,传统 ALPS 指数或主要反映白质微结构改变,而非全脑 GS 功能,这为重新解读既往基于该技术的临床研究结论提供了关键性证据。DTI-ALPS 的其他局限性包括:现有扩散技术无法较好地解决感兴趣区内交叉纤维的问题;仅测量单时间点、单一层面的水分子扩散率并不能反映全脑 GS 流动的非均匀性及动态性。针对这些局限性,也有学者提出改进方案,如 Chen CL 等^[35]基于 DTI 技术开发了脑室周围扩散系数 (periventricular diffusivity, PVeD) 的量化方法,其相较于 DTI-ALPS 具有自动化、覆盖范围广和抗脑萎缩的优势,且与 AD 核心特征显著相关,提示 PVeD 可以作为 GS 功能更优的影像指标。未来的研究需基于大样本、多中心数据进一步探讨 ALPS 指数所反映的病理生理学机制,并基于扩散成像技术开发验证更能反映全脑 GS 动态的影像指标。

2.3.2 FW 成像 FW 成像是基于扩散张量成像的新型分析方法。该技术基于双室模型将局部扩散信号拟合为两个张量,分别是代表细胞外 FW 含量的各向同性张量,以及经 FW 校正后表征常规扩散效应的各向异性张量。因此,该技术可定量评估细胞外 FW 的体积分数。白质 FW (white matter-FW, WM-FW) 分数升高可提示白质 ISF 引流异常,且与 ALPS 指数相关,可作为评估 GS 清除功能的间接指标^[10,39]。研究表明,较高的 WM-FW 分数与 CSVD 患者认知功能下降有关,提示 WM-FW 可作为认知衰退的敏感生物标志物^[40]。Leitner M 等^[41]在无明显临床症状的脑白质病变受试者中,发现其 NAWM 的 FW 分数较对照组升高,提示 FW 分数对早期白质微结构改变较为敏感,可作为 CSVD 的早期标志物。也有研究表明 FW 分数与 CAA 患者中多种 CSVD 影像标志物显著相关,并能预测其认知功能下降,表明 FW 能检测 CAA 中与 GS 功能障碍相关的组织损伤^[42]。这些研究支持了 FW 成像在 CSVD 中的应用潜力。

FW 成像在评估大脑微结构完整性及相关流体动力学方面具有重要的临床价值。扩散成像技术的进步也提高了

FW 测量的敏感性,使其成为评估 GS 功能的有力候选指标。然而,该技术对病理机制的解释缺乏特异性,FW 分数升高可能来自神经炎症、血管损伤、WMH 等混杂因素,难以直接反映 GS 功能^[43]。此外,目前 FW 的研究多采用基于体素的分析方法,易受部分容积效应影响;且 FW 成像依赖多壳扩散 MRI 技术,临床应用受限。目前尚缺乏 FW 成像与 DCE-MRI 等 GS 金标准的比较研究,将 FW 分数作为 GS 清除功能指标仍需谨慎^[10]。未来研究需将 FW 分数与其他结构及功能指标结合,以准确阐明其病理生理基础。

2.3.3 IVIM IVIM 技术联合运用低 b 值和高 b 值的扩散加权成像,同时定量评估水分子扩散与微循环灌注效应。通过三室模型可分别获得微循环、脑实质、ISF 这 3 个扩散组分的相对贡献,已被用于评估 GS 功能^[44]。Voorter PHM 等^[45]采集多 b 值、多方向扩散 MRI 数据,并拟合 IVIM-DTI 模型,成功实现了对 CSVD 患者脑内伪扩散系数(D*)各向异性的稳健估计,表明 IVIM 技术能同步评估脑微结构、GS 流体动力学和微血管信息。然而,该技术对患者运动及心脏搏动较为敏感,且多 b 值采集与复杂模型拟合对图像质量和后处理技术要求较高,一定程度上限制了其临床应用^[30]。未来研究需优化成像方案以缩短扫描时间,并借助深度学习等方法提高模型拟合的稳健性,以便深入探索该技术在 CSVD 中的临床价值。

2.4 其他 MRI 技术

其他 MRI 技术也可提供 GS 功能的间接信息。化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)技术通过检测氢质子间的交换,获取组织内低浓度代谢物及其微环境信息^[44]。基于淋巴液中高分子氨基质子与游离质子的化学交换,Chen YF 等^[46]将淋巴液作为内源性对比剂,在单侧颈深淋巴结结扎的大鼠模型中检测到 CEST 效应,发现患侧海马区 CEST 信号显著升高,与行为学评分高度相关,表明

存在局部 GS 功能障碍。动脉自旋标记技术能实现脑灌注无创评估,通过脑血流动力学间接反映 PVS 的废物清除功能,但其可靠性有待验证^[10]。近期研究表明,低频(<0.1 Hz)静息态全脑血氧水平依赖信号与 CSF 动力学存在耦合关系,其耦合强度可能是量化 GS 功能的指标^[47]。在 AD、帕金森病等神经退行性疾病中均可观察到静息态全脑血氧水平依赖-CSF 耦合的改变^[48-49],提示静息态功能 MRI(resting-state functional MRI, rs-fMRI)有望成为评估 GS 功能的有效途径之一。相位对比 MRI 技术无需对比剂即可评估 CSF 及脑血流动力学。Banta AR 等^[50]采用 7T 相位对比 MRI 及半自动化图像处理流程,量化了健康人沿大脑主要动脉 PVS 的 CSF 动力学,鉴于 PVS 是 GS 通路的核心组成部分,该研究初步揭示了相位对比 MRI 在 GS 流体动力学评估方面的潜在作用。以上 MRI 技术均可从不同角度提供 GS 功能的间接信息。未来研究应致力于验证上述技术的可靠性,并结合多参数成像与纵向随访,进一步探究其在 CSVD 中的应用价值。

目前一些新技术具有评估 GS 功能的潜力。例如,弛豫交换成像(relaxation-exchange MRI, REXI)利用脉络丛与 CSF 间的横向弛豫时间(T_2)差异,量化脉络丛跨血-CSF 屏障的水分子交换速率,其可行性已在人体研究中得到验证^[51-52]。鉴于 REXI 在探测 CSF 相关交换过程中的敏感性,未来研究可尝试将其用于评估 PVS 内 CSF-ISF 交换,以明确 REXI 在 GS 功能评估中的应用价值。

3 小结与展望

综上所述,GS 功能障碍与 CSVD 的发生发展密切相关。多种 MRI 技术已用于评估 GS 结构与功能(表 1),为 CSVD 诊断及病情评估提供了潜在的影像学指标。

然而,现有 GS-MRI 技术在方法学上仍存在共性挑战。

表 1 常用 GS-MRI 技术原理、优势及局限性对比

技术名称	主要原理	优势	局限性
结构 MRI	PVS 是 GS 的关键组成部分, MRI 可见的 PVS 提示 GS 功能受损;通常采用 T2WI 或 FLAIR 序列评估	①使用临床常规序列即可评估,普及性强;②结合自动化方法及深度学习模型可实现 PVS 的分割及定量	①传统视觉评分量表主观性强,敏感性较低;②现有深度学习模型对 PVS 分割的特异性有待提高
DCE-MRI	通过鞘内或外周静脉注射 GBCA, 实现 GS 的可视化	①鞘内注射 GBCA 是目前评估 GS 功能的影像学金标准;②可动态评估 CSF 流入与清除过程	①鞘内注射因其侵入性及潜在风险难以临床推广;②外周静脉注射后脑内的信号强度易受血脑屏障完整性等因素干扰,难以精确评估 GS 功能
DTI-ALPS	量化垂直于侧脑室体部层面内特定方向的水分子沿 PVS 的扩散运动,计算 ALPS 指数以间接反映 GS 功能	①安全无创,应用广泛;②已有相对稳健的自动化算法计算 ALPS 指数;③可利用现有 DTI 数据进行回顾性研究	①ALPS 指数反映全脑 GS 功能的可靠性受到质疑;②难以解决感兴趣区内纤维交叉的问题;③扫描参数及感兴趣区设置标准尚未统一
FW 成像	基于双室模型将局部扩散信号拟合为组织及细胞外 FW 两个张量,可定量评估 FW 体积分数	①可同时评估大脑微结构完整性及相关流体动力学功能;②扩散成像技术的进步提高了 FW 测量的敏感性	①易受混杂因素影响,难以特异性地反映 GS 功能;②基于体素的分析方法易受部分容积效应影响;③依赖多壳扩散技术,临床应用受限
IVIM	运用多 b 值扩散加权成像,通过三室模型分别获得微循环、脑实质、ISF 这 3 个扩散组分的相对贡献	使用较先进的扩散模型,能同步评估脑微结构、GS 流体动力学和微血管灌注信息	①对患者运动及心脏搏动较敏感;②对图像质量及后处理技术要求高,临床应用受限

①其评估 GS 功能的病理生理学基础尚不充分,近年来多项研究对 DTI-ALPS 等技术的生物学意义提出质疑,然而既往临床研究将 ALPS 指数等指标作为 GS 功能的替代标志物阐释机制,可能存在一定偏差;②缺乏标准化的图像采集参数及后处理流程,限制了研究间的可比性;③当前自动化处理及机器学习方法尚缺乏大规模、多中心人群的验证,其稳健性与泛化能力有待提升;④部分技术对图像质量及后处理精度要求较高,临床应用受限。

GS-MRI 在 CSVD 研究中的应用也存在一定局限性。首先,目前多模态融合研究尚缺乏,而单一影像指标往往只能反映 GS 的某些特征,难以全面阐明 GS 在 CSVD 中的作用机制;其次,既往研究多为小样本、单中心设计,难以完全阐明 GS 受损在 CSVD 中的作用;此外,尽管部分研究提示 GS-MRI 指标与 CSVD 影像标志物及临床表现相关,但缺乏高质量纵向队列证据,两者因果关系有待明确。

未来研究应聚焦以下方向:①深入探究并验证现有 GS-MRI 指标(如 ALPS 指数)的病理生理学基础,通过与有创性金标准对比验证,明确其反映 GS 功能的可靠性;②开发并验证新型 GS-MRI 标志物,并采用多参数 MRI 技术,结合人工智能方法,实现对 GS 功能全面、定量评估;③建立标准化扫描协议与质控体系,以提高影像数据的可比性与可重复性;④开展大样本、多中心前瞻性研究,以探讨 GS 在 CSVD 发病及进展中的作用机制;⑤探索靶向 GS 引流功能的治疗策略,并推动其临床转化。总之,对 GS-MRI 的深入研究不仅有助于理解 CSVD 的病理机制,也为开发新的诊疗策略提供了富有前景的方向。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 董安琪:获取、分析本研究的文献并撰写稿件;李咏梅:设计本综述的写作思路,对稿件进行批判性修改

参 考 文 献

- [1] Markus HS, Joutel A. The pathogenesis of cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment[J]. *Physiol Rev*, 2025, 105(3):1075-1171.
- [2] Xu JJ, Su Y, Fu JY, et al. Glymphatic pathway in sporadic cerebral small vessel diseases: from bench to bedside[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 86:101885.
- [3] Iliff JJ, Wang MH, Liao YH, 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):e3003748.
- [4] 沈文卓, 李勇刚. 脑类淋巴系统磁共振成像的临床应用及研究进展[J]. *磁共振成像*, 2024, 15(3):212-217.
- [5] Shen WZ, Li YG. Advances in the clinical application of MRI in the glymphatic system of the brain[J]. *Chin J Magn Reson Imag*, 2024, 15(3):212-217.
- [6] Lee DH, Lee EC, Park SW, et al. Pathogenesis of cerebral small vessel disease: role of the glymphatic system dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16):8752.
- [7] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. *Nature*, 2015, 523(7560):337-341.
- [8] Kim MW, Kipnis J. Glymphatics and meningeal lymphatics unlock the brain-immune code[J]. *Immunity*, 2025, 58(5):1040-1051.
- [9] Pan JX, Fu YQ, Yang P, et al. The cerebral lymphatic system: function, controversies, and therapeutic approaches for central nervous system diseases[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2025, 45(1):80.
- [10] Zahran A, Abu-Khazneh O, Bdair M, et al. Glymphatic system dysfunction in central nervous system diseases[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2026, 32(3):e70810.
- [11] Solé-Guardia G, Li H, Willemse L, et al. Imaging brain fluid dynamics and waste clearance involving perivascular spaces in cerebral small vessel disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(4):e70212.
- [12] Chen XN, Liu XD, Koundal S, et al. Cerebral amyloid angiopathy is associated with glymphatic transport reduction and time-delayed solute drainage along the neck arteries[J]. *Nat Aging*, 2022, 2(3):214-223.
- [13] 叶瑾怡, 陈玮琪, 王伊龙. 脑小血管病国际影像标准 2 更新要点解读[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(10):1175-1180.
- [14] Ye JY, Chen WQ, Wang YL. Interpretation of the updates on standards for reporting vascular changes on neuroimaging 2[J]. *Chin J Stroke*, 2023, 18(10):1175-1180.
- [15] Ramaswamy S, Khasiyev F, Gutierrez J. Brain enlarged perivascular spaces as imaging biomarkers of cerebrovascular disease: a clinical narrative review[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(24):e026601.
- [16] Duering M, Biessels CJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(7):602-618.
- [17] Huo YJ, Wang YL, Guo C, et al. Deep white matter hyperintensity is spatially correlated to MRI-visible perivascular spaces in cerebral small vessel disease on 7 Tesla MRI[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, 8(2):144-150.
- [18] Bouvy WH, van Veluw SJ, Kuijff HJ, et al. Microbleeds colocalize with enlarged juxtacortical perivascular spaces in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a 7 Tesla MRI study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(4):739-746.
- [19] Pase MP, Pinheiro A, Rowsthorn E, et al. MRI visible perivascular spaces and the risk of incident mild cognitive impairment in a community sample[J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 96(1):103-112.
- [20] Zhao MQ, Li YJ, Han XD, et al. Association of enlarged perivascular spaces with cognitive function in dementia-free older adults: a population-based study[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 16(3):e12618.
- [21] Barisano G, Iv M, Choupan J, et al. Robust, fully-automated assessment of cerebral perivascular spaces and white matter lesions: a multicentre MRI longitudinal study of their evolution and association with risk of dementia and accelerated brain atrophy[J]. *EBioMedicine*, 2025, 111:105523.
- [22] Sperber C, Hakim A, Gallucci L, et al. A typology of cerebral small vessel disease based on imaging markers[J]. *J Neurol*, 2023, 270(10):4985-4994.
- [23] Waymont JMJ, Valdés Hernández MDC, Bernal J, et al. Systematic review and meta-analysis of automated methods for quantifying enlarged perivascular spaces in the brain[J]. *Neuroimage*, 2024, 297:120685.
- [24] Deike K, Decker A, Scheyhing P, et al. Machine learning-based perivascular space volumetry in Alzheimer disease[J]. *Invest Radiol*, 2024, 59(9):667-676.
- [25] Sinclair B, Pham W, Vivash L, et al. Perivascular space identification nnUNet for generalised usage (PINGU) [J]. *Med Image Anal*,

2026,109:103903.

[24] 梁雪,张鑫,张冰.类淋巴系统磁共振成像在脑肿瘤中的研究进展[J].磁共振成像,2024,15(12):206-211.

Liang X,Zhang X,Zhang B. Advances in MRI of the glymphatic system in brain tumors[J]. Chin J Magn Reson Imag,2024,15(12):206-211.

[25] Yamamoto EA, Bagley JH, Geltzeiler M, et al. The perivascular space is a conduit for cerebrospinal fluid flow in humans: a proof-of-principle report[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(42): e2407246121.

[26] Zhou ZY,Zhou Y,Ran W, et al. Inferior frontal sulcal hyperintensity on fluid-attenuated inversion recovery is related to cerebrospinal fluid clearance via putative meningeal lymphatics[J]. Aging Dis, 2024, 16(2):1169-1179.

[27] Sennfalt S, Thrippleton MJ, Stringer M, et al. Visualising and semi-quantitatively measuring brain fluid pathways, including meningeal lymphatics, in humans using widely available MRI techniques[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2023, 43(10):1779-1795.

[28] Lee S, Yoo RE, Choi SH, et al. Contrast-enhanced MRI T1 mapping for quantitative evaluation of putative dynamic glymphatic activity in the human brain in sleep-wake states[J]. Radiology, 2021, 300(3):661-668.

[29] Zhang MY, Tang J, Xia D, et al. Evaluation of glymphatic-meningeal lymphatic system with intravenous gadolinium-based contrast-enhancement in cerebral small-vessel disease[J]. Eur Radiol, 2023, 33(9):6096-6106.

[30] Klostranec JM, Vucevic 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.

[31] Tian Y, Cai XL, Zhou YJ, et al. Impaired glymphatic system as evidenced by low diffusivity along perivascular spaces is associated with cerebral small vessel disease: a population-based study[J]. Stroke Vasc Neurol, 2023, 8(5):413-423.

[32] Zhou R, Zhong WY, Xia YW, et al. The relationship between cerebral small vessel disease, sleep quality, and cognitive impairment among community-dwelling older adults: exploring the role of glymphatic function[J]. Eur J Neurol, 2025, 32(10):e70384.

[33] Hsu SL, Liao YC, Wu CH, et al. Impaired cerebral interstitial fluid dynamics in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy[J]. Brain Commun, 2023, 6(1):fcad349.

[34] Xu JJ, Su Y, Fu JY, et al. Glymphatic dysfunction correlates with severity of small vessel disease and cognitive impairment in cerebral amyloid angiopathy[J]. Eur J Neurol, 2022, 29(10):2895-2904.

[35] Chen CL, Son SJ, Schweitzer N, et al. Periventricular diffusivity reflects APOE ϵ 4 - modulated amyloid accumulation and cognitive impairment in the Alzheimer's disease continuum[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(9):e70659.

[36] Li SH, Chen RK, Cao ZZ, et al. Microstructural bias in the assessment of periventricular flow as revealed in postmortem brains[J]. Radiology, 2025, 316(3):e250753.

[37] Zhang WH, Zhou Y, Wang JN, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease[J]. NeuroImage, 2021, 238:118257.

[38] Mossige I, Valnes LM, Storås TH, et al. Comparing glymphatic

function measures: diffusion tensor image analysis along perivascular spaces (DTI-ALPS) versus intrathecal contrast-enhanced MRI[J]. Radiology, 2026, 318(2):e252070.

[39] Liu XD, Maillard P, Barisano G, et al. MRI free water mediates the association between diffusion tensor image analysis along the perivascular space and executive function in four independent middle to aged cohorts[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(2):e14453.

[40] Li H, Jacob MA, Cai MF, et al. Perivascular spaces, diffusivity along perivascular spaces, and free water in cerebral small vessel disease[J]. Neurology, 2024, 102(9):e209306.

[41] Leitner M, Pirpamer L, Hofer E, et al. Free water as a marker of early small vessel disease in healthy aging[J]. Eur J Neurol, 2025, 32(3):e70094.

[42] Farias Da Guarda SN, Zanon Zotin MC, Maillard P, et al. White matter free water and PSMD as neuroimaging biomarkers of cerebral amyloid angiopathy severity[J]. Neurology, 2025, 105(11):e214390.

[43] Botta D, Hutuca I, El Ghoul E, et al. Emerging non-invasive MRI techniques for glymphatic system assessment in neurodegenerative disease[J]. J Neuroradiol, 2025, 52(3):101322.

[44] Kamagata K, Saito Y, Andica C, et al. Noninvasive magnetic resonance imaging measures of glymphatic system activity[J]. J Magn Reson Imaging, 2024, 59(5):1476-1493.

[45] Voorter PHM, Jansen JFA, van der Thiel MM, et al. Diffusion-derived intravoxel-incoherent motion anisotropy relates to CSF and blood flow[J]. Magn Reson Med, 2025, 93(3):930-941.

[46] Chen YF, Dai ZZ, Fan RH, et al. Glymphatic system visualized by chemical-exchange-saturation-transfer magnetic resonance imaging[J]. ACS Chem Neurosci, 2020, 11(13):1978-1984.

[47] Hua L, Zeng XL, Zhang KX, et al. Reduced glymphatic clearance in early psychosis[J]. Mol Psychiatry, 2025, 30(10):4665-4676.

[48] Han F, Lee J, Chen X, et al. Global brain activity and its coupling with cerebrospinal fluid flow is related to tau pathology[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(12):8541-8555.

[49] Wang ZY, Song Z, Zhou C, et al. Reduced coupling of global brain function and cerebrospinal fluid dynamics in Parkinson's disease[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2023, 43(8):1328-1339.

[50] Banta AR, D' Ambrosio R, Karmonik C, et al. Quantification of perivascular flow dynamics of human cerebrospinal fluid along major arteries using phase-contrast MRI[J]. Radiology, 2025, 316(3):e243521.

[51] Wu XT, He QP, Yin Y, et al. Relaxation-exchange magnetic resonance imaging (REXI): a non-invasive imaging method for evaluating trans-barrier water exchange in the choroid plexus[J]. Fluids Barriers CNS, 2024, 21(1):94.

[52] Wu XT, Tan SY, Zhang YF, et al. Feasibility of relaxation-exchange magnetic resonance imaging (REXI) for measuring water exchange across the blood-CSF barrier in the human choroid plexus[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2026, 46(2):508-520.

(收稿:2026-01-12;修回:2026-03-26;录用:2026-04-28)

(责任编辑:曾玲)

本文引用格式:

董安琪,李咏梅.类淋巴系统磁共振成像技术在脑小血管病中的研究进展[J].重庆医科大学学报,2026,51(9):1355-1360.