

# DTI-ALPS 在神经系统疾病中的研究进展

孙辰焕<sup>1</sup> 张庆欣<sup>2</sup> (通讯作者)

1. 青海大学临床医学院 青海 西宁 810000

2. 青海省人民医院核磁共振室 青海 西宁 810000

**【摘要】** GS (glymphatic system, GS) 是清除脑内代谢废物的重要系统, GS 功能紊乱是导致阿尔茨海默病病人脑内 A<sub>β</sub> 蛋白沉积、帕金森病病人脑内 α-突触核蛋白积聚的重要原因, 从而发生认知功能减退, 传统的方法评估 GS 的功能性不能克服其操作性差、不可重复等缺陷。沿血管周围间隙弥散张量成像 (diffusion tensor image analysis along the perivascular space, DTI—ALPS) 能通过非侵入方式检测到血管周的水分子运动, 给研究 GS 提供了一个新的渠道。本篇综述针对 DTI—ALPS 的成像机制以及该技术在脑小血管病、睡眠障碍以及卒中后认知障碍等相关疾病方面的研究数据进行了总结, 并且探讨了多模态影像学对于提高经典脉冲超声调控功能性和结构化变化的潜力。此外, 不同的临床证据均显示: DTI-ALPS 指数和患者认知评分降低程度呈显著负相关性, DTI-ALPS 能够有效地预测疾病的进展情况。但目前 DTI-ALPS 诊断阈值尚未统一, 需继续探索; 另外 DTI—ALPS 还可能受到年龄、昼夜节律等因素的影响, 有待进一步探究; 之后可进一步开展多中心大样本研究, 以促进将 DTI-ALPS 由实验室方法向临床诊断应用及临床个性化治疗的转变。

**【关键词】** 类淋巴系统; 沿血管周围间隙弥散张量成像; 神经系统; 认知障碍; 磁共振成像

DOI:10.12417/2705-098X.26.02.035

## 1 引言

GS 具有清除脑内代谢废物的功能, 该功能障碍与阿尔茨海默病、帕金森病、脑小血管病等病理状态有关<sup>[1][2]</sup>。原检查一般依靠鞘内注射对比剂或者脑脊液示踪剂的方法判断, 其均为有创性检查, 同时可产生肾毒性等不良反应, 且较难反复操作完成<sup>[3]</sup>。2017 年, 日本学者 Taoka 团队提出 DTI-ALPS 技术, 以无创方式观察血管周间隙中水分子扩散行为, 间接评价 GS 水平<sup>[4]</sup>。近些年相关研究结果发现, DTI-ALPS 指数不仅与 AD、PD 患者的认知损害程度密切相关, 还能用来预测脑卒中后的认知损害情况变化<sup>[5][6]</sup>。当前各疾病类型的诊断临界值标准尚未统一, DTI-ALPS 的敏感度和特异度以及受年龄和睡眠结构等因素的影响机制仍未达成共识, 故本文主要就 DTI-ALPS 在各类神经系统疾病的研究进行汇总, 并分析当前技术不足, 展望其未来的临床转化方向, 望今后将此技术由研究向临床运用方面发展。

## 2 DTI-ALPS 技术原理与方法论

### 2.1 GS 的解剖学基础

GS 作为新近发现的中枢神经系统中新出现的功能体系, 在辅助脑功能的同时起到清除废物的作用, 同样具有外周组织淋巴系统功能, 在大脑 GS 的腔隙结构的形态学和分布中, 以血管周围间隙(Perivascular space, PVS)为核心解剖标志。该结构是在小动脉和小静脉周围, 包裹着含组织间液的潜在腔隙, Iliff 等<sup>[7]</sup>利用双光子成像方法, 首次证明了在体小鼠脑中的脑脊液是沿着动脉周围间隙流入、然后与组织间液进行交换, 并最终沿着静脉周围间隙流出, 进而确认该结构具有类似外周组织淋巴系统起到清运废物的功能。

GS 的主要驱动力源于动脉搏动、睡眠期间的慢波活动以及呼吸和心脏周期。DTI-ALPS 技术感兴趣区位于侧脑室体部水平的半卵圆中心, 该区域的纤维走向具有高度方向性即投影纤维沿头-足方向走行与联络纤维沿前-后方向走行, 与这些纤维束伴行的穿支动脉也沿头-足方向走行。因此, 在静脉周围间隙内发生的 GS 主导方向也被认为是与血管走向一致, 即头-足方向。Ringstad<sup>[8]</sup>等人的研究通过鞘内注射钆对比剂证实, 在人类大脑中, 对比剂同样主要沿着穿支动脉的 PVS 进行分布和清除。这种独特的解剖结构——特定方向的纤维束与特定方向的 PVS 流动垂直相交——为 DTI-ALPS 技术提供了理论基础。扩散张量成像可以敏感地检测到水分子在不同方向上的扩散运动, 从而间接反映出垂直于主要纤维束方向的类淋巴液流动情况。

### 2.2 ALPS 指数的计算公式

Taoka 团队<sup>[4]</sup>提出的 ALPS 指数的计算公式为: ALPS-index = (Dxx-proj/Dyy-assoc) × Dxx-proj/Dzz-proj, 是基于脑内某一部位水分子扩散的方向性的特点。Dxx-proj 表示血管周围间隙的左右扩散率; Dyy-assoc 和 Dzz-proj 分别表示联络纤维的前后扩散率和投射纤维的头足扩散率, 通过计算上述各项指标的比值得到 ALPS 指数评价 GS 的功能, 数值越大代表血管周围间隙中水分子运动越剧烈, 也就是大脑的废物清除程度越高。

### 2.3 扫描参数与后处理

研究者采用标准化的 MRI 扫描与后处理流程来保证 ALPS 指数的可重复性, 在 3.0 T 设备上使用单次激发自旋回波平面成像序列进行采集, 参数设置需包含一个低 b 值 (0 s/mm<sup>2</sup>) 及

至少 20 个空间均匀分布的高  $b$  值 (通常为  $1000 \text{ s/mm}^2$ ) [2]。在 MD 图或  $b_0$  图上, 于侧脑室体部水平手动绘制感兴趣区 (ROI)。Zhang<sup>[2]</sup> 等人在脑小血管病类淋巴功能研究中, 将 ROI 精确放置于侧脑室体部上方白质区, 这一方法为后续研究提供了可比范例。最后从各 ROI 中提取不同方向的扩散系数并代入公式, 即可计算出 ALPS 指数。

#### 2.4 可重复性与标准化挑战

由于 MRI 体素的物理尺寸决定着其空间分辨率, 并且一个体素内包括有几种类型的脑组织成分, 扩散系数便不能被准确量化; 又因为每个人的大脑解剖结构均有所不同, 所以, 每个人的脑血管具体走形、神经纤维束确切位置不可能完全一致, 因而造成的 ROI 放置不同, 结果对比有误; 而且, 在每次检查扫描过程中受试者不同的生理状态也会对扫描结果产生一定的干扰<sup>[9]</sup>。此外各研究使用的 MRI 设备型号不同、磁场强度不同及 DTI 序列参数不同, 不同研究间得到的 ALPS 指数不可直接比较。

### 3 DTI-ALPS 在神经系统疾病中的研究发现

#### 3.1 DTI-ALPS 在阿尔茨海默病中的应用

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见引起认知障碍的疾病, 常会导致痴呆等一系列症状发生。目前该病被认为与  $\text{A}\beta$  沉积形成淀粉样斑块及 tau 蛋白异常磷酸化形成神经纤维缠结有关<sup>[10]</sup>。而 GS 因其清除代谢废物的机制被引发广泛关注。有研究通过 DTI-ALPS 发现, AD 患者 GS 的改变是认知功能障碍的关键机制, 该研究还指出 GS 的改变是连接阿尔茨海默病病理与临床症状 (认知功能障碍) 的一个中介环节<sup>[11]</sup>。Ota<sup>[12]</sup> 的研究表明 AD 患者脑内  $\text{A}\beta$  蛋白和 Tau 蛋白的沉积与 GS 活动降低显著相关。

#### 3.2 DTI-ALPS 在帕金森病中的应用

作为常见的神经退行性疾病, 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是因黑质多巴胺能神经元的缺失及  $\alpha$ -突触核蛋白异常聚集形成路易小体而导致发病<sup>[13]</sup>。Shen<sup>[14]</sup> 等研究证实, 基于 DTI-ALPS 技术测量的 GS 功能障碍是帕金森病的一个显著特征, 并且其损害程度与患者更严重的运动症状及认知下降显著相关。Pang<sup>[15]</sup> 证实 ALPS 指数降低是帕金森病轻度认知障碍向痴呆转化的独立预测因子, ALPS 指数  $\leq 0.78$  的患者 3 年内转化风险增加 3.4 倍。

#### 3.3 DTI-ALPS 在额颞叶痴呆的应用

额颞叶痴呆是一组以进行性额叶和/或颞叶萎缩为特征的神经退行性疾病, 通常在 45-65 岁发病, 是早发性痴呆的常见原因<sup>[16]</sup>。Jiang<sup>[17]</sup> 将 DTI-ALPS 指数用于评估行为变异型额颞叶痴呆患者的类淋巴功能; 其研究发现行为变异型额颞叶痴呆患者在前部和中部脑区的 ALPS 指数显著降低, 且与额颞叶萎缩区域高度一致。

#### 3.4 DTI-ALPS 在脑血管病的应用

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是累及穿支小动脉、毛细血管和小静脉的慢性全脑微血管病变, 其典型影像表现有白质高信号、腔隙灶、脑微出血及 PVS 扩大, 临床表现可有卒中、认知下降与步态障碍。Zhang<sup>[2]</sup> 等报道 CSVD 患者 DTI-ALPS 指数显著低于健康对照 ( $0.68 \pm 0.11$  vs  $0.81 \pm 0.09$ ), 且 ALPS 降低与白质高信号体积、腔隙数及尿 AD7c-NGF 水平独立相关, 提示类淋巴清除障碍是 CSVD 微血管损伤的重要机制。Tang<sup>[18]</sup> 等基于 133 例 CSVD 患者发现 DTI-ALPS 指数下降与整体认知、执行功能及注意评分独立相关, 证实类淋巴功能障碍是 CSVD 认知损害的影像学标志。通过中介分析显示 ALPS 降低通过增加白质高信号与腔隙负荷间接导致认知衰退, 提示改善类淋巴功能或可减缓 CSVD 认知恶化。Xu<sup>[19]</sup> 等发现 CAA 患者的 ALPS 指数随 SVD 严重度阶梯下降, 且独立预测整体认知与执行功能缺损, 结果提示类淋巴清除障碍是 CAA 中小血管病变与认知衰退的关键链接。Tian<sup>[20]</sup> 等通过 1034 名社区人群证实 DTI-ALPS 指数降低与脑白质高信号体积、微出血及腔隙数独立相关, 后续的随访进一步显示该技术可预测 2 年内新发腔隙及脑白质高信号进展。

缺血性卒中 (ischemic stroke, IS) 是常见的致残原因之一, 常引起 GS 障碍。Toh<sup>[21]</sup> 指出缺血性卒中患者的脑 GS 功能会受损, 导致其清除大脑代谢废物的效率降低, 并且这种功能障碍与卒中后脑水肿、出血转化及神经功能恢复等存在潜在联系。Qin<sup>[22]</sup> 根据运动功能受损程度对亚急性期缺血性卒中患者进行分组, 而后利用 DTI 技术计算 ALPS 指数, 并将其与患者的临床运动功能评分相关联以验证其作为评估卒中后运动功能障碍的生物标志物的潜力, 提出了 DTI-ALPS 技术在亚急性期缺血性卒中应用的可行性。

#### 3.5 DTI-ALPS 在多发性硬化的应用

多发性硬化 (MS) 是免疫介导的中枢神经系统脱髓鞘病和轴突损伤性疾病。Bayoumi<sup>[23]</sup> 利用 DTI-ALPS 技术观察到 MS 患者的 GS 功能明显受损, 并且 GS 功能降低与脑部其他区域损伤以及神经功能障碍程度密切相关。Zhao<sup>[24]</sup> 将特定人群定义为复发-缓解型 MS 患者, 并且分析表明 ALPS 指数比对照组更低, 而且这个指数下降与扩展残疾状态量表 (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 评分、T2 病灶体积呈正相关。Preziosa<sup>[25]</sup> 进一步发现 MS 患者常伴有脉络丛体积增大, 这一结构性变化与类淋巴功能下降同步出现, 两者共同指向脑萎缩进展、白质病变加重及认知功能恶化。

### 4 结语

近年来, GS 因其独特清除代谢废物的特点, 走进了众多研究人员的视野中, 随之带来无创评估该系统的 DTI-ALPS 技术的热度不断提高, 其被广泛应用于认知障碍及影响 GS 功能

疾病的相关研究，为 GS 的研究带来新的突破口。

ALPS 指数主要用来评价沿脑内穿行动脉血管周隙的类淋巴液流动效率，但由于 ALPS 指数并无良好的特异性而引起学界诸多质疑，如有些学者提出：DTI—ALPS 检测的结果不仅代表了类淋巴循环情况，同时还表示了血管周隙本身的扩大程度以及动脉壁搏动对 ALPS 的影响<sup>[26]</sup>。基于测量原理，由于使用的是水分子扩散方向数据，并不能够很好的将真正意义上的类淋巴定向流动和单纯的由于血管搏动而产生周期性的水分

子移动分离开来。另一个重要的局限是没有建立诊断类淋巴功能障碍的统一判定阈值，研究中给出的各种临界值差异较大，主要原因是每个报告都有其独特的人群特征、所用的 MRI 机型与成像参数<sup>[27]</sup>。没有建立统一的标准值极大地影响了 ALPS 指数由科研到临床的转化，没有公认的标准给医生判断患者 ALPS 指数是否达到病理范围提供依据，很难应用到患者个体的诊疗中；此外，在技术上还存在计算 ALPS 指数需要精确找到一定脑区的 ROI(感兴趣区)，但是对于不同人群或者年龄增长后脑萎缩人群，会导致 ROI 放置不够准确，难以复现的问题。

## 参考文献：

- [1] Bae YJ, Kim J, Choi BS, et al. Altered brain glymphatic flow at diffusion-tensor MRI in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Radiology*. 2023;307(3):e221848.
- [2] Zhang W, Zhou Y, Wang J, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease. *Neuroimage*. 2021;238:118257.
- [3] Taoka T, Ito R, Nakamichi R, Kamagata K, Sakai M, Kawai H, Nakane T, Abe T, Ichikawa K, Kikuta J, Aoki S, Naganawa S. Reproducibility of diffusion tensor image analysis along the perivascular space(DTI-ALPS)for evaluating interstitial fluid diffusivity and glymphatic function:CHanges in Alps index on Multiple conditiON acquIstion eXperiment(CHAMO NIX)study. *Jpn J Radiol*. 2022 Feb;40(2):147-158.
- [4] 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. *Jpn J Radiol*. 2017;35:172-178.
- [5] Kikuta J, Kamagata K, Taoka T, Takabayashi K, Uchida W, Saito Y, Andica C, Wada A, Kawamura K, Akiba C, Nakajima M, Miyajima M, Naganawa S, Aoki S. Water Diffusivity Changes Along the Perivascular Space After Lumboperitoneal Shunt Surgery in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Front Neurol*. 2022 Feb 28;13:843883.
- [6] Zhu H, Zhu C, Liu T, et al. Alterations in the glymphatic system and association with brain structure and cognitive function in Moyamoya disease. *Transl Stroke Res*. 2024.
- [7] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid $\beta$ . *Sci Transl Med*. 2012 Aug 15;4(147):147ra111.
- [8] Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2017 Oct 1;140(10):2691-2705.
- [9] Siow TY, Toh CH, Hsu JL, Liu GH, Lee SH, Chen NH, Fu CJ, Castillo M, Fang JT. Association of Sleep, Neuropsychological Performance, and Gray Matter Volume With Glymphatic Function in Community-Dwelling Older Adults. *Neurology*. 2022 Feb 22;98(8):e829-e838.
- [10] Self WK, Holtzman DM. Emerging diagnostics and therapeutics for Alzheimer disease. *Nat Med*. 2023 Sep;29(9):2187-2199.
- [11] Hsu JL, Wei YC, Toh CH, Hsiao IT, Lin KJ, Yen TC, Liao MF, Ro LS. Magnetic Resonance Images Implicate That Glymphatic Alterations Mediate Cognitive Dysfunction in Alzheimer Disease. *Ann Neurol*. 2023 Jan;93(1):164-174.
- [12] Ota M, Sato N, Nakaya M, et al. Relationships between the deposition of amyloid- $\beta$  and tau protein and glymphatic system activity in Alzheimer's disease:Diffusion tensor image study[J]. *J Alzheimers Dis*. 2022;90(1):295-303.
- [13] Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, Williams-Gray CH. The pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet*. 2024 Jan 20;403(10423):293-304.
- [14] Shen T, Yue Y, Ba F, He T, Tang X, Hu X, Pu J, Huang C, Lv W, Zhang B, Lai HY. Diffusion along perivascular spaces as marker for impairment of glymphatic system in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022 Dec 21;8(1):174.
- [15] Pang H, Wang J, Yu Z, Yu H, Li X, Bu S, Zhao M, Jiang Y, Liu Y, Fan G. Glymphatic function from diffusion-tensor MRI to predict conversion from mild cognitive impairment to dementia in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2024 Aug;271(8):5598-5609.
- [16] Khoury R, Liu Y, Sheheryar Q, Grossberg GT. Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. *CNS Drugs*. 2021 Apr;35(4):425-438.

- [17] Jiang D,Liu L,Kong Y,Chen Z,Rosa-Neto P,Chen K,Ren L,Chu M,Wu L;Frontotemporal Lobar Degeneration Neuroimaging Initiative.Regional Glymphatic Abnormality in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia.*Ann Neurol.*2023 Sep;94(3):442-456.
- [18] Tang J,Zhang M,Liu N,Xue Y,Ren X,Huang Q,Shi L,Fu J.The Association Between Glymphatic System Dysfunction and Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease.*Front Aging Neurosci.*2022 Jun 24;14:916633.
- [19] Xu J,Su Y,Fu J,Wang X,Nguchu BA,Qiu B,Dong Q,Cheng X.Glymphatic dysfunction correlates with severity of small vessel disease and cognitive impairment in cerebral amyloid angiopathy.*Eur J Neurol.*2022 Oct;29(10):2895-2904.
- [20] Tian Y,Cai X,Zhou Y,Jin A,Wang S,Yang Y,Mei L,Jing J,Li S,Meng X,Wei T,Liu T,Wang Y,Pan Y,Wang Y.Impaired glymphatic system as evidenced by low diffusivity along perivascular spaces is associated with cerebral small vessel disease:a population-based study.*Stroke Vasc Neurol.*2023 Oct;8(5):413-423.
- [21] Toh CH,Siow TY.Glymphatic Dysfunction in Patients With Ischemic Stroke.*Front Aging Neurosci.*2021 Nov 8;13:756249.
- [22] Qin Y,Li X,Qiao Y,Zou H,Qian Y, Li X,Zhu Y,Huo W,Wang L,Zhang M.DTI-ALPS:An MR biomarker for motor dysfunction in patients with subacute ischemic stroke.*Front Neurosci.*2023 Mar 31;17:1132393.
- [23] Bayoumi A,Hasan KM,Thomas JA,Yazdani A,Lincoln JA.Glymphatic dysfunction in multiple sclerosis and its association with disease pathology and disability.*Mult Scler.*2024 Nov;30(13):1609-1619.
- [24] Zhao W,Li X,Wang J,Yang L,Zhuang Y,Dong Y,Tulupov A, Li J,Sun J, Li J,Lei K,Zhang F,Bao J.Impaired glymphatic system function in relapsing-remitting multiple Sclerosis:Insights from diffusion tensor imaging along the perivascular space(DTI-ALPS).*Neuroscience.*2025 Aug 6;580:27-34.
- [25] Preziosa P,Pagani E,Margoni M,Rubin M,Storelli L,Corazzolla G,Rocca MA,Filippi M.Glymphatic System May Mediate the Relation Between Choroid Plexus and Brain Damage in Multiple Sclerosis.*Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.*2025 Jul;12(4):e200414.
- [26] Taoka T,Naganawa S.Imaging for central nervous system(CNS)interstitial fluidopathy:disorders with impaired interstitial fluid dynamics.*Jpn J Radiol.*2021 Jan;39(1):1-14.
- [27] Si X,Guo T,Wang Z,Fang Y,Gu L,Cao L,Yang W,Gao T,Song Z,Tian J,Yin X,Guan X,Zhou C,Wu J,Bai X,Liu X,Zhao G,Zhang M,Pu J,Zhang B.Neuroimaging evidence of glymphatic system dysfunction in possible REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease.*NPJ Parkinsons Dis.*2022 Apr 29;8(1):54.