

·临床研究·

## 血管周围间隙扩散张量分析方法对急性淋巴性白血病患者脑类淋巴系统改变的探讨

候威锋<sup>1</sup>, 苏舒<sup>1</sup>, 陈颖茜<sup>1</sup>, 钱龙<sup>2</sup>, 唐燕来<sup>3</sup>, 黄礼彬<sup>3</sup>, 杨智云<sup>1</sup>, 林丽萍<sup>1</sup>

(1. 中山大学附属第一医院放射科, 广东广州, 510080; 2. GE医疗磁共振科研部, 北京100020; 3. 中山大学附属第一医院儿科, 广东广州, 510080)

**摘要:**【目的】类淋巴系统调节脑脊液及间质液转运,可能是中枢神经系统(CNS)白血病的早期途径之一。本研究旨在基于血管周围间隙扩散张量成像分析(DTI-ALPS),探讨临床未诊断出CNS浸润的急性淋巴细胞性白血病(ALL)患儿脑类淋巴系统的改变。【方法】前瞻性纳入ALL患儿及典型发育(TD)儿童各25例,所有被试者均行颅脑DTI检查。使用协方差分析方法评估脑水扩散系数和ALPS指数的组间差异。使用斯皮尔曼等级相关分析评估有统计学意义的组间参数与ALL患儿生物学特征相关性。【结果】与TD儿童相比,ALL患儿的 $D_{xassoc}$ 值( $P_{FDR校正} = 0.048$ )减少而 $D_{zassoc}$ 值( $P_{FDR校正} = 0.033$ )增加,因此ALPS指数( $P_{FDR校正} < 0.001$ )减少。ALL患儿ALPS指数与临床危险等级( $r_s = -0.47, P = 0.018$ )、免疫分型( $r_s = -0.40, P = 0.046$ )均呈负相关。【结论】临床未诊断CNS浸润的ALL患儿存在类淋巴系统功能障碍,提示类淋巴系统可能是白血病细胞浸润CNS的早期途径之一。DTI-ALPS方法可用于评估ALL患儿脑类淋巴功能受损情况,为探索ALL患儿CNS浸润的机制和早期诊断提供了新的方法。

**关键词:**急性淋巴细胞性白血病;儿童;中枢神经系统;核磁共振成像;类淋巴系统

中图分类号:R445.2 文章编号:1672-3554(2023)03-0456-06

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0312

## The Exploration of Glymphatic System Alteration in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Using DTI-ALPS Method

HOU Wei-feng<sup>1</sup>, SU Shu<sup>1</sup>, CHEN Ying-qian<sup>1</sup>, QIAN Long<sup>2</sup>, TANG Yan-lai<sup>3</sup>, HUANG Li-bin<sup>3</sup>,  
YANG Zhi-yun<sup>1</sup>, LIN Li-ping<sup>1</sup>

(1. Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. MR Research, GE Healthcare, Beijing 100020, China; 3. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: LIN Li-ping, E-mail: linlp5@mail2.sysu.edu.cn

**Abstract:**【Objective】The glymphatic system regulates cerebral spinal fluid and interstitial fluid transport which might be one of the pathways of central nervous system (CNS) leukemia at the early stage. This study aimed to investigate the alteration of glymphatic system based on diffusion tensor image-analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) without clinically diagnosed CNS infiltration.【Methods】Twenty-five ALL and typically developing (TD) children were prospectively recruited, and all subjects underwent DTI. Group differences in brain water diffusivities and ALPS-index were evaluated using the analysis of covariance. The Spearman correlation analysis was used to evaluate the relationship between biological characteristics and significant parameters in pediatric ALL.

收稿日期:2022-11-21

基金项目:国家自然科学基金青年基金(82001439);广东省自然科学基金(2022A1515011910)

作者简介:候威锋,学士,研究方向:儿童白血病磁共振,E-mail:houwf3@mail.sysu.edu.cn;林丽萍,通信作者,E-mail:linlp5@mail2.sysu.edu.cn

【Results】Compared with TDs, decreased  $D_{xassoc}$  value ( $P_{FDR-corrected} = 0.048$ ) and increased  $D_{zassoc}$  value ( $P_{FDR-corrected} = 0.033$ ) were found in pediatric ALL. Hence, lower ALPS-index was found in children with ALL ( $P_{FDR-corrected} < 0.001$ ). ALPS-index was negatively associated with the risk classification ( $r_s = -0.47, P = 0.018$ ) as well as immunophenotype ( $r_s = -0.40, P = 0.046$ ) in pediatric ALL.【Conclusions】Our results show dysfunction of the glymphatic system is presented in pediatric ALL without clinically diagnosed CNS infiltration, which suggests that the glymphatic system might be one of pathway in the early-stage of ALL CNS infiltration. The DTI-ALPS method can be used to evaluate the change of glymphatic system, providing a new method for exploring the underlying mechanisms and early detection of pediatric ALL CNS infiltration.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia; children; central nervous system; MRI; the glymphatic system

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2023, 44(3): 456-461]

急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童最常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。尽管近年来因中枢神经系统(central nervous system, CNS)为导向的预防性治疗的应用,ALL患儿的5年生存率逐渐提高<sup>[2]</sup>,但是CNS浸润仍是ALL患儿治愈的重要障碍。因此,早期诊断CNS浸润,有助于改善患儿生存期并且降低患儿死亡率<sup>[3]</sup>。目前ALL患儿CNS浸润的诊断多依赖于腰穿脑脊液细胞学诊断,有创并且敏感度低下<sup>[4]</sup>。而在临床上大多数CNS白血病复发是发生在脑脊液检测中阴性的患者<sup>[5]</sup>。尽管临床未诊断CNS受累,但大多表现出亚临床CNS受累表现并需以CNS为导向的预防性治疗才能实现无复发生存<sup>[6]</sup>。因此,ALL患儿的CNS受累是比预期更为普遍。目前,有文献提出,白血病细胞从脉管系统浸润CNS可以通过脑实质微血管的血-脑屏障、软脑膜表面的血-软脑膜屏障及血-脑脊液屏障<sup>[7]</sup>。ALL患儿CNS受累主要表现为脑膜浸润,在蛛网膜和软脑膜之间的蛛网膜下腔中,白血病细胞可能扩散或者局部持续存在,从而无法通过腰椎穿刺被检测到<sup>[7]</sup>。一项ALL的活体显微镜动物实验表示,所有白血病细胞在注射后早期均困在微血管分支中,无法进入脑实质<sup>[8]</sup>。因此,有观点提出血-脑脊液屏障及血-软脑膜屏障是白血病浸润CNS的早期途径之一<sup>[7,9]</sup>。其中血-脑脊液屏障位于脉络丛上皮中,而该上皮也产生脑脊液<sup>[10]</sup>。脑类淋巴系统作为大脑的废物排泄系统,可以调节脑脊液及间质液的转运<sup>[11]</sup>。因此,脑类淋巴系统可能为研究ALL患儿CNS浸润早期机制提供新的见解。近年来随着影像技术的不断发展,MRI已经逐渐应用于无创性地评估脑类淋巴系统的改变。其中,一种新的用于评估脑类淋巴系统功

能的非侵入性的方法-血管周围间隙扩散张量成像分析(diffusion tensor image analysis along the perivascular space, DTI-ALPS)已经用于阿尔茨海默<sup>[12]</sup>、阻塞性睡眠呼吸暂停<sup>[13]</sup>、青少年肌阵挛性癫痫<sup>[14]</sup>等多种疾病。因此,本研究旨在通过DTI-ALPS方法无创性评估临床未诊断CNS浸润的ALL患儿的脑类淋巴系统功能的改变,以确定ALL患儿CNS浸润早期是否存在脑类淋巴系统的改变可能。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

本研究前瞻性地纳入自2021年2月至2022年9月在我院治疗的ALL患儿及典型发育(TD)的儿童。ALL患儿入组标准:①符合NCCN指南(版本2.2021)中ALL诊断标准<sup>[15]</sup>;②首次发病,既往未接受任何治疗;③临床未诊断CNS浸润;④右利手。

同期通过社区招募TD儿童。入组标准:①既往无任何颅脑相关疾病和精神发育相关疾病病史;②在常规MRI序列中无肉眼可见的脑结构性病变者;③右利手。其中,6岁以下的TD儿童( $n = 6$ )是因身材矮小筛查时排除垂体及颅脑病变后纳入。

排除标准:①合并或既往有其他恶性血液病者;②既往有接受过头颅放疗、骨髓移植或化疗患儿;③既往有任何已知的可能导致脑结构发育异常的相关病史者或在常规MRI序列中发现的任何脑部病变者;④存在MRI禁忌症或无法坚持MRI扫描者。

本研究经中山大学附属第一医院伦理委员会的批准(批准文号:[2021]083),并且在中国临床试验中心注册(Identifier: Chi C-TR2000031353),所

有的研究对象均在检查前由其法定监护人签署知情同意书。

最终纳入 ALL 患儿及 TD 儿童各 25 例。研究对象年龄均在 4~16 岁,其中 ALL 患儿组年龄( $8.16 \pm 3.87$ )岁,包括 18 例男性及 7 例女性。TD 儿童组年龄( $8.08 \pm 3.43$ )岁,包括 18 例男性及 7 例女性。

## 1.2 临床资料

收集 ALL 患儿组的脑脊液细胞形态学分型、初诊外周血白细胞计数、临床危险度分型及免疫学分型等情况。采用 NCCN 指南(版本 2.2021)中的诊断标准<sup>[15]</sup>,将临床危险度分为低危、中危及高危;免疫学分型分为 B 细胞及 T 细胞。本研究纳入临床未诊断 CNS 浸润的 ALL 患儿,因此脑脊液细胞形态学均为 CNSL1 级。ALL 患儿的临床危险度分布为:低危(6 例)、中危(14 例)及高危(5 例)。免疫分型分布为:B 细胞(20 例)、T 细胞(5 例)。

## 1.3 MRI 检查方法

所有受试者的图像均使用同一台 3.0 T MRI 扫描仪(SIGNA Pioneer MR, General Electric Healthcare, WI, USA)并用同一 32 通道头部线圈进行颅脑 MRI 采集。小于 6 岁无法配合的儿童口服 0.5% 水合氯醛,剂量为 0.5 mL/kg。先行常规的 T2WI 及 T2-FLAIR 序列排除任何颅内病变后采集 DTI 图像。DTI 扫描参数如下:TR = 10 000.0 ms, TE = minimum, FOV = 22.4 cm,矩阵 = 112×112,体素 = 2

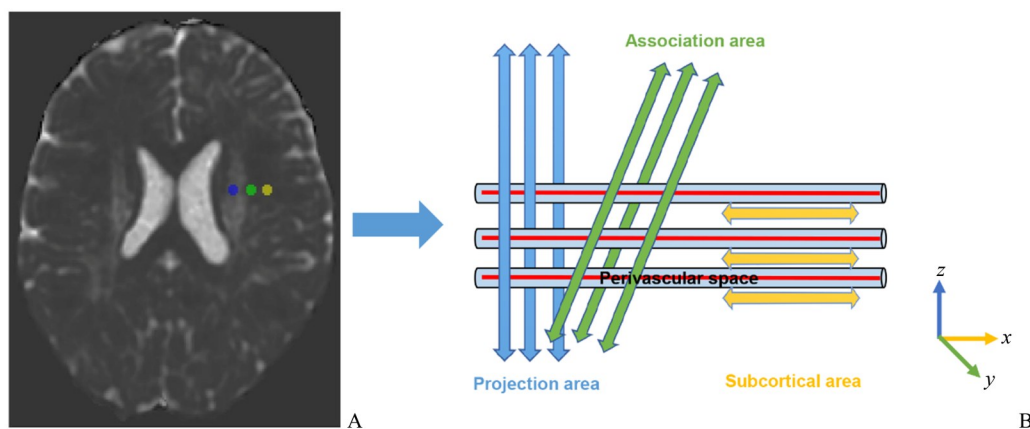
mm×2 mm×2 mm,层厚 = 2 mm,无层间距,层数 = 75,扩散敏感梯度方向 = 32, b 值 = 1 000 s/mm<sup>2</sup>, NEX = 1。

## 1.4 图像后处理及分析

在 MATLAB R2019b(Mathworks)下使用 FSL 软件对扩散加权图像进行预处理,包括对非共振和涡流引起的畸变、切片与体积、整体运动和异常值的校正,从而得到扩散张量图像。两位具有 5~10 年经验的放射科医生分别进行评估,他们均不了解每例患者的临床信息,如两者的意见不同则请第三位超过 20 年经验的放射科医师共同协定确定。利用 FSL 软件在每个被试者的各向异性分数图上明确纤维走行方向,再使用 ITK-snap 软件在左半球(所有受试者均为右利手)<sup>[16]</sup>的侧脑室体部层面的连续三个相邻轴向切面上分别放置一个直径为 5 毫米的球形 ROI,并且计算平均值。扩散参数如下(图 1):a)联合纤维(Dxassoc, Dyassoc, Dzassoc)的 x 轴、y 轴和 z 轴的扩散参数;b)投射纤维(Dxproj, Dyproj, Dzproj)的 x 轴、y 轴和 z 轴的扩散指标;c)皮下纤维(Dxsubc, Dysubc, Dzsubc)的 x 轴、y 轴和 z 轴的扩散指标。

为了评价脑类淋巴系统的功能,我们计算 ALPS 指数。ALPS 指数的计算算式<sup>[17]</sup>如下 ALPS-index =

$$\frac{\text{mean}(D_{xproj}, D_{xassoc})}{\text{mean}(D_{yproj}, D_{zassoc})} \quad (1)$$



A: Three regions-of-interest (ROIs) in the layer of the bilateral ventricles in the left hemisphere are located in the areas of projection neural fibers (red circle, projection area), association neural fibers (green circle, association area), and subcortical neural fibers (yellow circle, subcortical area). B: Schematic diagram showing the relationship between the direction of the perivascular space (light blue cylinder) and the direction of the direction of the fibers.

图1 DTI-ALPS方法放置ROI的示意图

Fig. 1 The example of how regions of interest (ROIs) were placed using diffusion tensor image-analysis along with the perivascular space (DTI-ALPS) method

### 1.5 统计分析

使用SPSS软件(IBM版本25.0)进行统计分析。性别的组间差异采用卡方检验;Mann-Whitney U检验用于比较年龄的组间差异。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

使用Shapiro-Wilk检验评估检验脑扩散参数及ALPS指数的正态分布情况。组内相关系数分析用于分析脑扩散参数及ALPS指数的两位放射科医师的一致性。协方差分析方法(控制年龄和性别)用于评估脑扩散参数及ALPS指数的组间差异。Spearman相关性分析用于评价临床资料与有统计学意义的扩散参数(包括D<sub>xassoc</sub>、D<sub>zassoc</sub>和ALPS指数)的相关性。同时,使用方差分析方法(ANOVA)比较临床危险度组间ALPS指数的差异性。采用Benjamini-Hochberg错误发现率(BHFDR)校正法进行多重比较。 $P_{\text{FDR校正}} < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

两组间年龄、男女性别比的差异均无统计学意义(表1)。ALL患儿的实验室检查见表2。

表1 ALL患儿及TD儿童的基本信息  
Table 1 Basic information of ALL and TD children  
[ $n=25$ , ( $\bar{x} \pm s$ ),  $n/N$ ]

| Items       | ALL children | TD children | $t/\chi^2$ | $P$   |
|-------------|--------------|-------------|------------|-------|
| Age/years   | 8.16 ± 3.87  | 8.08 ± 3.43 | 0.077      | 0.799 |
| Male/female | 18/7         | 18/7        | < 0.001    | 1.000 |

Data are reported as the mean ± SD. ALL: acute lymphoblastic leukemia; TD: typically developing.

### 2.2 脑扩散参数及ALPS指数的组间差异

两名放射科医师获得的扩散系数和ALPS指数评定的一致性为0.91(95% CI 0.88 - 0.93)。与TD儿童相比,ALL患儿D<sub>xassoc</sub>值(0.77 ± 0.12 vs. 0.86 ± 0.14;  $P_{\text{FDR校正}} = 0.048$ )减少、D<sub>zassoc</sub>值(0.64 ± 0.15 vs. 0.54 ± 0.12;  $P_{\text{FDR校正}} = 0.033$ )增多,因此ALPS指数(1.33 ± 0.17 vs. 1.54 ± 0.14;  $P_{\text{FDR校正}} < 0.001$ )减少,余脑扩散参数均无组间差异。

表2 ALL患儿的实验室检查

Table 2 Laboratory tests of pediatric ALL

| Items                                      | ALL children ( $n = 25$ ) |
|--|---------------------------|
| Initial peripheral white blood cell counts |                           |
| < 50×10 <sup>9</sup> /L                    | 18(72%)                   |
| ≥ 50×10 <sup>9</sup> /L                    | 7(28%)                    |
| Risk stratification                        |                           |
| Low risk                                   | 6(24%)                    |
| Standard risk                              | 14(56%)                   |
| High risk                                  | 5(20%)                    |
| Immunophenotype                            |                           |
| T-cell ALL                                 | 5(20%)                    |
| B-cell ALL                                 | 20(80%)                   |

Data are expressed as the number of patients with % in parentheses; ALL: acute lymphoblastic leukemia.

### 2.3 相关性分析

ALL患儿中,ALPS指数值与临床危险等级( $r_s = -0.470$ ,  $P = 0.018$ )、免疫分型( $r_s = -0.402$ ,  $P = 0.046$ )均呈负相关(图2)。D<sub>xassoc</sub>、D<sub>zassoc</sub>与临床危险等级、免疫分型均无统计学意义。在临床危险度等级中,低危与中危组的ALPS指数差异无统计学意义( $P = 0.925$ ),而高危组的ALPS指数均低于低危组( $P = 0.013$ )和中危组( $P = 0.004$ )。

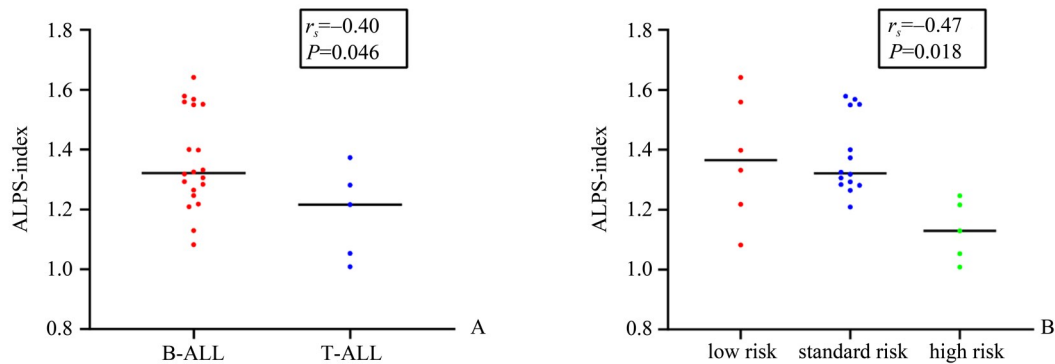
## 3 讨论

### 3.1 主要发现

本研究应用无创性MRI方法评估临床未诊断CNS浸润的ALL患儿的脑类淋巴系统功能的改变。ALL患儿的D<sub>xassoc</sub>减少、D<sub>zassoc</sub>增多,因而ALPS指数明显低于TD儿童,提示脑类淋巴系统功能障碍。ALPS指数与临床危险等级、免疫分型均呈负相关,提示脑类淋巴系统功能障碍的程度受疾病的严重程度影响。因此,本研究结果表明脑类淋巴系统可能是ALL患儿CNS浸润的早期途径,可能为临床前检测ALL患儿CNS浸润提供一种新的方法。

### 3.2 DTI-ALPS

有文献提出,可用一种非侵入性方法即DTI-ALPS方法来评估人脑类淋巴系统的活动<sup>[18]</sup>。脑类淋巴系统主要包括血管周围间隙、蛛网膜淋巴、脑膜淋巴等<sup>[11]</sup>。水分子沿血管周围间隙方向扩散是



ALPS-index was negatively correlated with immunophenotype ( $r_s = -0.40$ ,  $P = 0.046$ ) and risk categories ( $r_s = -0.47$ ,  $P = 0.018$ ) in pediatric ALL.

图2 ALPS指数与ALL患儿的免疫分型、危险度分级的相关性分析结果

Fig. 2 The relationship between ALPS-index, immunophenotype, and risk categories

类淋巴通路的重要内容之一,可反映脑类淋巴系统的功能。而DTI-ALPS方法是基于扩散张量成像,并通过测量扩散率来评估水分子在血管周围间隙不同方向上的运动。在侧脑室体部水平血管周围间隙与髓静脉的方向一致(左右方向),并且垂直于投射和联合纤维<sup>[17]</sup>。当投射和联合神经纤维区域沿x轴测量的扩散率发生变化时,有部分的原因是类淋巴系统的病理变化导致的。理论上,ALPS指数的比值越低,沿血管周围间隙的水扩散系数越小。如果ALPS指数接近1,水分子沿血管周围间隙扩散减弱;并且,ALPS指数可以小于1<sup>[19]</sup>。本研究中,两组间ALPS指数的差异接近20%,反映了ALL患儿脑类淋巴系统活动显著降低。ALPS指数与临床危险等级、免疫分型呈负相关,进一步证实了ALL患儿疾病程度与脑类淋巴系统功能障碍有关。

### 3.3 可能机制

尽管ALL患儿CNS浸润是普遍存在的,但白血病细胞如何浸润CNS尚不清楚。前期文献报道,在CNS浸润的ALL患儿中,血-脑屏障、血-软脑膜屏障及血-脑脊液屏障被认为是目前最相关的通路<sup>[7]</sup>。已有动物实验显示,白血病细胞早期困于微血管分支,无法进入脑实质,提示其在ALL早期CNS浸润中作用不大<sup>[8]</sup>。Tian等<sup>[20]</sup>的研究提出白血病细胞主要通过血-脑脊液屏障扩散到脑脊液、软脑膜和浸润CNS。因此,白血病细胞早期通过血-脑脊液屏障进入CNS的可能性更大。此外,探究

血-脑脊液屏障改变可能有助于早期识别ALL患儿CNS浸润的情况。本研究的结果可为此提供依据。由于急性炎症反应,ALL已被证实与胶质细胞损伤和脱髓鞘有关<sup>[21]</sup>。星形胶质细胞通过产生细胞因子等炎症介质,从而促进神经炎症。与此同时,小胶质细胞和星形胶质细胞反应性改变可能导致类淋巴流动减慢<sup>[11]</sup>。当类淋巴系统受损时,脑脊液及其代谢废物运输速率减慢,白血病细胞在血管周围间隙中积累。因此,脑类淋巴系统可能是ALL患儿CNS浸润的早期途径。后期需进一步的动物研究来验证这推论。

本研究存在一些局限性:一方面,目前现有的诊断方法对ALL患儿CNS受累的早期诊断存在困难,我们无法明确验证ALPS指数对ALL患儿CNS受累检测的敏感性。因此,未来随着技术的发展,有更明确的诊断ALL患儿CNS受累的标准时,可能会验证上述ALPS指数的临床效果。在另一方面,本研究为横断面研究,需在将来增加一组CNS浸润的ALL患儿进一步验证。同时,本研究样本较少,且临床危险度及免疫分型的病例分布不均衡。因此未来需更大、更均衡、纵向的样本进一步验证。

综上所述,本研究结果显示,临床未诊断出CNS浸润的ALL首诊患儿脑类淋巴系统功能损伤,ALPS指数可能是早期检测ALL患儿CNS浸润的有意义的影像学指标。未来需进一步的研究来证实这一推论。

## 参考文献

- [1] 谢丽春, 陈运彬, 马廉. CAR-T细胞免疫疗法治疗儿童急性淋巴细胞白血病的现状及发展趋势[J]. 广东医学, 2022, 43(1): 11-15.  
Xie LC, Chen YB, Ma L. Current status and development trend of CAR-T cell immunotherapy in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. J Guangdong Med, 2022, 43(1): 11-15.
- [2] Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(3): 199-209.
- [3] Hamidieh AA, Monzavi SM, Kaboutari M, et al. Outcome Analysis of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Total Body Irradiation-Free Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Comparison of Patients with and Without Central Nervous System Involvement [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(12): 2110-2117.
- [4] Zhou F, Wen Y, Jin R, et al. New attempts for central nervous infiltration of pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(4): 657-671.
- [5] Bürger B, Zimmermann M, Mann G, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(2): 184-188.
- [6] Münch V, Trentin L, Herzig J, et al. Central nervous system involvement in acute lymphoblastic leukemia is mediated by vascular endothelial growth factor [J]. Blood, 2017, 130(5): 643-654.
- [7] Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data [J]. Cancer Metastasis Rev, 2020, 39(1): 173-187.
- [8] Yao H, Price TT, Cantelli G, et al. Leukaemia hijacks a neural mechanism to invade the central nervous system [J]. Nature, 2018, 560(7716): 55-60.
- [9] Frishman-Levy L, Shemesh A, Bar-Sinai A, et al. Central nervous system acute lymphoblastic leukemia: role of natural killer cells [J]. Blood, 2015, 125(22): 3420-3431.
- [10] Yang Y, He J, Wang Y, et al. Targeting choroid plexus epithelium as a novel therapeutic strategy for hydrocephalus [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 156.
- [11] Mogensen FL, Delle C, Nedergaard M. The Glymphatic System (En)during Inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7491.
- [12] Hsu JL, Wei YC, Toh CH, et al. MRI images implicate glymphatic alterations mediate cognitive dysfunction in AD [J]. Ann Neurol, 2022.
- [13] Roy B, Nunez A, Aysola RS, et al. Impaired Glymphatic System Actions in Obstructive Sleep Apnea Adults [J]. Front Neurosci, 2022, 16: 884234.
- [14] Lee HJ, Lee DA, Shin KJ, et al. Glymphatic system dysfunction in patients with juvenile myoclonic epilepsy [J]. J Neurol, 2022, 269(4): 2133-2139.
- [15] Brown PA, Shah B, Advani A, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(9): 1079-1109.
- [16] Carotenuto A, Cacciaguerra L, Pagani E, et al. Glymphatic system impairment in multiple sclerosis: relation with brain damage and disability [J]. Brain, 2021.
- [17] Bae YJ, Choi BS, Kim JM, et al. Altered glymphatic system in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2021, 82: 56-60.
- [18] 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.
- [19] Yang G, Deng N, Liu Y, et al. Evaluation of Glymphatic System Using Diffusion MR Technique in T2DM Cases [J]. Front Hum Neurosci, 2020, 14: 300.
- [20] Tian Y, Zhao M, Chen Y, et al. The Underlying Role of the Glymphatic System and Meningeal Lymphatic Vessels in Cerebral Small Vessel Disease [J]. Biomolecules, 2022, 12(6): 748.
- [21] Cheung YT, Khan RB, Liu W, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Central Nervous System Injury With Neurocognitive and Brain Imaging Outcomes in Children Receiving Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(7): e180089.

(编辑 孙慧兰)