

基于DCE-MRI评估脑小血管病患者 硬脑膜淋巴管功能的临床研究

王旭彪¹, 贺玉琴¹, 冉禄森¹, 田龙海², 汪明欢¹

摘要 目的:基于多期相动态对比增强磁共振成像技术,探究不同临床特征和脑小血管病影像标志物的硬脑膜淋巴管功能差异。**方法:**招募2021年3月至2022年8月社区志愿者120例,评估脑小血管病影像学标志物后连续纳入符合标准的患者65例,根据影像学总负荷分为高负荷组和低负荷组。通过多期相(增强前期、增强期和增强末期)动态对比增强磁共振评估硬脑膜淋巴管流入功能和代谢功能,并利用单因素和多因素分析不同影像学标志物和临床特征与硬脑膜淋巴管功能的相关性。**结果:**高负荷组与低负荷组相比,硬脑膜淋巴管曲线下面积增大(2 830.54 v.s 2 450.87, $P=0.032$),达峰斜率增高(4.03 v.s 3.40, $P=0.049$),校正混杂因素后仍有统计学差异($P=0.028$, $P=0.031$)。存在深部白质高信号的患者硬脑膜淋巴管的流入($P=0.015$)和代谢功能($P=0.020$)受损而脑室旁白质高信号患者的流入($P=0.249$)和代谢功能无明显变化($P=0.726$)。认知功能和情绪状态不同的患者硬脑膜淋巴管功能无差异($P>0.05$)。**结论:**脑小血管病影像标志物不同的患者硬脑膜淋巴管功能变化不同,且影像总负荷高的患者硬脑膜淋巴管的流入功能增强,提示硬脑膜淋巴管与脑小血管病的发病相关。

关键词 脑小血管病;硬脑膜淋巴管;动态对比增强磁共振成像;影像标志物

中图分类号 R741;R743 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20240011

本文引用格式:王旭彪,贺玉琴,冉禄森,田龙海,汪明欢.基于DCE-MRI评估脑小血管病患者硬脑膜淋巴管功能的临床研究[J].神经损伤与功能重建,2024,19(3):125-129,156.

A Clinical Study of Evaluating the Meningeal Lymphatic Vessels Function by Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cerebral Small Vessel Disease WANG Xubiao¹, HE Yuqin¹, RAN Lusen¹, TIAN Longhai², WANG Minghuan¹. 1. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2. Department of Radiography, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan 430070, China

Abstract Objective: To monitor the inflow and drainage function of meningeal lymphatic vessels (mLVs) in patients with cerebral small vessel disease (CSVD) on the basis of multiple phase dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) and to explore the correlation between mLVs and imaging biomarkers as well as clinical features of CSVD. **Methods:** From March 2021 to August 2022, 120 community volunteers were recruited. MRI data were collected to evaluate imaging biomarkers of CSVD. Sixty-five patients who met the criteria were continuously included and divided into a high total CSVD burden group and a low CSVD burden group according to the total MRI burden. Multiple phase DCE-MRI images (pre-enhancement, enhancement, and end-enhancement) were screened to assess the inflow and drainage functions of mLVs. Univariate and multivariate analyses were used to analyze the correlation between mLVs and imaging biomarkers as well as clinical features of CSVD. **Results:** The mLV area under the curve (2 830.54 v.s 2 450.87, $P=0.032$) and peak slope (4.03 v.s 3.40, $P=0.049$) in the high total CSVD burden group were greater than those in the low CSVD burden group, and there was still a statistical difference after adjusting for confounding factors ($P=0.028$, $P=0.031$). Patients with deep white matter hyperintensities had impaired mLVs inflow ($P=0.015$) and drainage function ($P=0.020$), while the inflow ($P=0.249$) and drainage function ($P=0.726$) did not significantly change in patients with paraventricular white matter hyperintensities. There was no difference in the function of mLVs among patients with different cognitive and emotional states ($P>0.05$). **Conclusion:** Changes in the function of mLVs differ among patients with different imaging markers. In addition, patients with a high total CSVD burden have an increased inflow of mLVs, indicating the involvement of mLVs in the pathogenesis of CSVD.

Keywords cerebral small vessel disease; meningeal lymphatic vessels; dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging; imaging markers

作者单位

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030

2. 武汉中部战区总医院放射诊断科
武汉 430070

基金项目

科技部重大研发计划(失眠-情绪失调共病的机制研究与诊疗策略优化, No. 2021YC2502200)

收稿日期

2024-01-05

通讯作者

田龙海

4140413197@qq.com

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)作为痴呆和卒中的常见病因之

一,导致全球约45%的痴呆^[1]以及25%的缺血性卒中和出血性卒中^[2]。CSVD的病因广

泛而发病机制不明确,目前CSVD以内皮损伤为中心的发病机制无法完全解释CSVD疾病的病理生理过程^[3]。近年来,硬脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessels,mLVs)的发现为(cerebrospinal fluid,CSF)循环研究指引了新的方向^[4]。mLVs作为CSF、代谢废物清除的重要途径并起着免疫监视的作用^[5],可能与CSVD之间可能有多重机制交叉,因此评估CSVD患者中mLVs的功能对了解CSVD患者CSF代谢和发病机制有重要意义。本研究采用多期相动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)方法评估CSVD患者mLVs的流入和代谢功能,并通过影像标志物对患者进行分类,比较不同组别患者mLVs功能的差异性,探索CSVD患者mLVs功能的变化及影响因素,试图从新的角度解释CSVD病理生理过程。

1 资料与方法

1.1 一般资料

招募2021年3月至2022年8月社区志愿者120例。纳入标准:年龄50~80岁;无神经系统及其他器质性疾病;估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)≥90 mL/min;无磁共振禁忌证及造影剂过敏。排除标准:有严重的言语、听力、阅读障碍,自己或在家属陪同下不能完成量表采集;因图像质量问题无法进行分析。本研究已通过我院的伦理委员会批准(No. 2019-S105),患者对本研究知情并签署同意书。

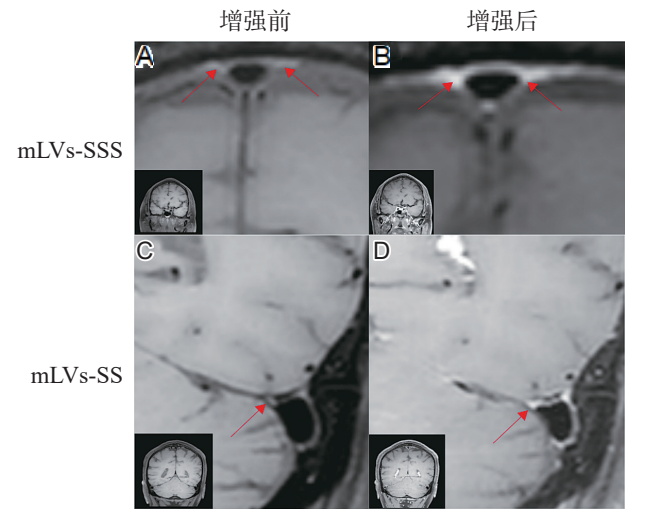
1.2 方法

1.2.1 资料收集及指标评估 采集患者的临床信息,量表信息包括简易智力状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)、Rey-Osterrieth复杂图形测验、Barthel指数(Barthel index, BI)和改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS);CSVD影像学标志物包括白质高信号、血管源性腔隙、微出血灶、血管周围间隙,根据中国CSVD诊治专家2021年共识^[6]进行判断。对患者进行CSVD影像负荷评估,影像总负荷评分为0~1分定义为低负荷组,2~4分定义为高负荷组。

1.2.2 磁共振扫描流程 对所有患者进行静脉注射钆布醇造影剂,重复扫描2D_T1_BB序列20次,在第3次重复扫描结束后立刻用高压注射泵注射造影剂,并记录注射的具体时间。间隔记录时间3 h后扫描3D_T1_BB序列。

1.2.3 磁共振成像参数 所有检查序列均在为上海联影公司型号为uMR780、3T的磁共振设备上完成,线圈为头32通道。2D_T1_BB序列参数为:回波时间=11.2 ms;重复时间=386 ms;回聚翻转角=120°;激发翻转角=90°;层厚=3.0 mm;层数=5;体素分辨率=0.66×0.66×3 mm³;矩阵=256×256;视野=170×170 mm²;扫描次数=20次。3D_T1_BB序列参数为:回波时间=19.4 ms;重复时间=750 ms;层厚=1.3 mm;层数=150;体素分辨率=0.75×0.75×1.3 mm³;矩阵=288×240;视野=216×180 mm²;扫描方向=冠状位。

1.2.4 ROI选取及mLVs功能参数计算 mLVs位于静脉窦的左右侧,利用2D_T1_BB和3D_T1_BB序列分别勾画上矢状窦旁硬脑膜淋巴管(mLVs-SSS)和乙状窦旁硬脑膜淋巴管(mLVs-SS),见图1。2D_T1_BB序列的ROI的划取和空间配准均在上海联影公司工作站上完成,3D_T1_BB序列的ROI划取和空间配准分别利用ITK-SNAP软件和FSL软件完成^[7]。根据mLVs在2D_T1_BB序列上的信号强度变化绘制时间-信号强度曲线,计算曲线下面积、达峰时间以及达峰斜率,评估mLVs流入功能。根据增强前和增强后3 h mLVs在3D_T1_BB序列信号强度变化,计算mLVs-SSS和mLVs-SS的代谢率,评估mLVs的代谢功能。



注:A~B:在增强前后2D_T1_BB序列的矢状位上切胼胝体前缘取其冠状位图像,连续划取5个层面上矢状窦旁左右侧mLVs的结构为ROI。C~D:在增强前后3D_T1_BB序列的矢状位上切胼胝体的后缘取其冠状位图像,连续划取5个层面乙状窦旁mLVs的结构为ROI。

图1 mLVs-SSS和右侧mLVs-SS的定位及ROI选择

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0和GraphPad Prism 8.0软件处理数据。符合正态分布的计数资料以(均数±标准差)表示,t检验;不符合正态分布的计数资料以中位数表示,行

Mann-Whitney *U* 检验; 分类资料以频率表示, χ^2 检验。相关性选用 *Spearman* 秩相关性分析; 回归分析选用二元线性回归。 $P<0.05$ (双侧) 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息

社区志愿者完成磁共振检查共 120 例, 因存在神经系统器质性疾病和无脑小血管病影像标志物等原因排除 27 例, 不能坚持完成 MRI 扫描 23 例, 因图像模糊或位移不能矫正排除 5 例, 最终纳入 CSVD 患者 65 例。其中低负荷组 38 例, 高负荷组 27 例。总人群平均年龄为 (65.63±6.45) 岁, 高负荷组的高血压和吸烟患者多于低负荷组 ($P=0.031, P=0.023$)。对于 mLVs 功能, 高负荷组与低负荷组相比曲线下面积增大 ($P=0.032$), 达峰斜率增高 ($P=0.049$), mLVs-SS 代谢率下降 ($P=0.033$)。所有患者 mRS 评分均为 0 分, BI 评分均为 100 分, 见表 1。

2.2 CSVD 患者临床特征对 mLVs 功能的影响

为了探究不同临床表现对 mLVs 功能的影响, 将不同量表总分作为连续性变量分析其与 mLVs 流入和代谢功能的关系。相关性分析结果表明不同量表总分与 mLVs 流入功能和代谢功能均无线性相关 ($P>0.05$), 见表 2、表 3。

2.3 各种影像标志物对 mLVs 的影响

2.3.1 CSVD 患者各种影像标志物基本信息 本研究根据中国脑小血管病诊治专家 2021 年共识^[9]对患者进行 CSVD 影像负荷评估, 统计了脑白质高信号、血管源性腔隙、微出血灶、血管周围间隙四种影像标志物, 见表 4。

2.3.2 各种影像标志物对 mLVs 流入和代谢功能影响 比较高负荷组和低负荷组患者代表的 mLVs-SSS 的动态显影差异, 分别显示左右侧 mLVs-SSS 在 2D_T1_BB 序列上第 51 秒、第 85 秒、第 170 秒、第 340 秒时的信号强, 结果发现第 85 秒、170 秒、340 秒高负荷组患者的信号强度高于低负荷组的信号强度, 提示高负荷组患者的相同时间内流入 mLVs-SSS 的造影剂更多, 见图 2。

高低负荷组 mLVs-SSS 的曲线下面积、达峰时间和达峰斜率的组内样本分布情况和组间差异见图 3。

将各种影像学标志物与 mLVs 流入功能进行多因素线性回归分析, 校正了性别、年龄、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症六个因素, 结果表明影像学总负荷与曲线下面积 ($\beta=0.274, P=0.028$)、达峰斜率 ($\beta=0.252, P=0.031$) 呈正相关。对于白质高信号, Fazekas 评分 ($\beta=0.289, P=0.041$) 和脑深部白质高信号 ($\beta=0.333, P=0.015$) 与曲线下面积呈正相关, 脑室旁白质高信号与 mLVs 流入功能无相关性 ($P>0.05$)。另外, 是否有微

表 1 CSVD 患者基线信息

组别	例数	性别 ^c		年龄 ^a	受教育年限 ^b	BMI ^c		高血压 ^c	
		男	女			<25	≥25	有	无
低负荷组	38	21(55.3)	17(44.7)	65.66±6.18	12.0(9.0, 13.0)	26(61.9)	12(38.1)	15(39.5)	23(60.5)
高负荷组	27	16(59.3)	11(40.7)	65.59±6.93	12.0(7.0, 15.0)	16(52.2)	11(47.8)	18(66.7)	9(33.3)
χ^2/Z 值		0.103		0.040	-0.364	0.579		4.670	
<i>P</i> 值		0.749		0.968	0.716	0.447		0.031	

组别	糖尿病 ^c		高脂血症 ^c		冠心病 ^c		吸烟 ^c		饮酒 ^c	
	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
低负荷组	8(53.3)	30(60.0)	7(18.4)	31(81.6)	2(5.3)	36(94.7)	7(18.4)	31(81.6)	8(53.3)	30(60.0)
高负荷组	7(46.7)	20(40.0)	9(33.3)	18(66.7)	0(0.0)	27(100.0)	12(44.4)	15(55.6)	7(46.7)	20(40.0)
χ^2/Z 值	0.211		1.892		0.232		5.167		0.211	
<i>P</i> 值	0.646		0.169		0.630		0.023		0.646	

组别	MMSE ^b	MoCA ^b	Rey-Osterrieth ^b	HAMD ^b	HAMA ^b	mRS ^b
低负荷组	29.0(27.0, 30.0)	25.0(23.0, 27.0)	34.0(32.0, 36.0)	3.5(1.75, 5.0)	4.0(1.75, 5.0)	0.0(0.0, 0.0)
高负荷组	28.0(27.0, 29.0)	24.0(22.0, 26.0)	34.0(31.0, 36.0)	3.0(1.0, 4.0)	3.0(2.0, 5.0)	0.0(0.0, 0.0)
χ^2/Z 值	-0.925	-1.231	-0.539	-1.252	-0.666	0.000
<i>P</i> 值	0.355	0.218	0.590	0.210	0.505	1.000

组别	BI ^b	曲线下面积	TTP	达峰斜率	mLVs-SSS代谢率	mLVs-SS代谢率
低负荷组	100.0(100.0, 100.0)	2450.87±663.07	140.47±44.75	3.40±1.23	0.64±0.15	0.73±0.13
高负荷组	100.0(100.0, 100.0)	2830.54±717.54	132.54±40.99	4.03±1.26	0.60±0.10	0.66±0.11
χ^2/Z 值	0.000	-2.199	0.729	-2.009	1.560	2.180
<i>P</i> 值	1.000	0.032	0.469	0.049	0.142	0.033

注: ^a使用独立样本 *t* 检验; ^b使用 Mann-Whitney *U* 检验; ^c使用 χ^2 检验。

表2 不同量表信息与mLV-SSS流入功能的相关性分析

量表	曲线下面积		达峰时间		达峰斜率	
	r _s 值	P值	r _s 值	P值	r _s 值	P值
MMSE	−0.103	0.415	0.276	0.056	−0.029	0.819
MOCA	−0.007	0.959	0.074	0.559	0.059	0.653
Rey_Osterrieth	0.028	0.828	0.126	0.335	−0.033	0.793
HAMD	−0.159	0.206	−0.163	0.193	0.063	0.621
HAMA	−0.068	0.593	−0.235	0.059	−0.029	0.819

表3 不同量表信息与mLVs代谢功能的相关性分析

量表	mLVs-SSS代谢率		mLVs-SS代谢率	
	r _s 值	P值	r _s 值	P值
MMSE	−0.075	0.550	0.004	0.975
MOCA	−0.030	0.816	0.076	0.550
Rey_Osterrieth	0.036	0.781	−0.156	0.229
HAMD	0.129	0.307	0.257	0.051
HAMA	0.148	0.240	0.204	0.103

出血与达峰时间呈负相关($\beta=-0.260, P=0.042$),与达峰斜率呈正相关($\beta=0.256, P=0.039$),见表5。

同样校正了以上6个因素后,将各种影像学标志物与mLVs的代谢功能进行多因素线性回归分析,结果表明影像学总负荷与mLVs代谢功能无相关性($P>0.05$)。对于白质高信号,Fazekas评分($\beta=-0.260, P=0.027; \beta=-0.208, P=0.025$)和脑深部白质高信号($\beta=-0.266, P=0.020; \beta=-0.209, P=0.046$)与硬脑膜淋巴管代谢功能呈负相关,脑室旁白质高信号与mLVs代谢功能无相关性($P>0.05$)。而血管源性腔隙与mLVs代谢功能呈负相关($\beta=-0.233, P=0.043; \beta=-0.188, P=0.026$),见表6。

3 讨论

本研究首次使用多期相的DCE-MRI方法评估CSVD患者mLVs的流入和代谢功能,并在方法上进行创新。Ding等^[8]和Wang^[9]等采用DCE-MRI扫描患者的mLVs和颈深淋巴结,该方法不能同时评估同一患者mLVs的流入和流出功能。本研究将DCE-MRI的扫描时间延长到增强后3h,通过增强前、增强后及增强后3h同时评估同一患者的流入流出功能。该成像方法混杂因素少,整体操作简单,患者容易配合,易于临床进行推广,同时有利于推动硬脑膜淋巴管与中枢神经系统疾病在未知领域的发展。

本研究结果发现患者的影像总负荷与mLVs的曲线下面积和达峰斜率呈正相关,提示mLVs的流入功能增强,而既往研究表明特发性帕金森病患者mLVs流入功能减弱,慢性期NMOSD患者流入功能不变,造

表4 CSVD患者影像学标志物基本信息

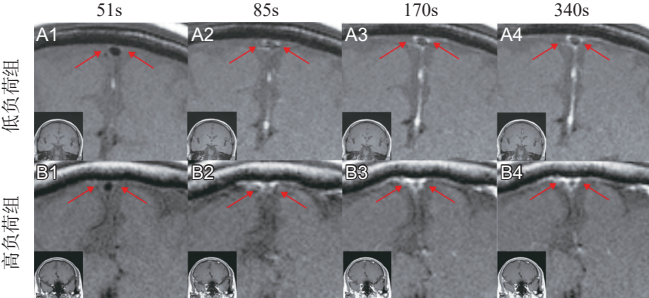
影像标志物 ^①	人数
Fazekas	
高	33
低	32
PVH	
高	7
低	58
DWMH	
高	30
低	35
血管源性腔隙	
有	52
无	13
微出血	
有	8
无	57
血管周围间隙	
中高度	21
轻度	44
影像学总负荷	
高	38
低	27

注:①根据在影像总负荷评分中有以下表现记1分把各种影像标志物划分为2类。划分标准为:Fazekas评分中PVH≥3分为高PVH组,反之为低PVH组;DWMH≥2分为高DWMH组,反之为低DWMH组;Fazekas评分中PVH≥3分或DWMH≥2分的患者为高Fazekas组,反之为低Fazekas组。血管源性腔隙≥1个为有血管源性腔隙组,反之为无血管源性腔隙组。深部或幕下微出血灶≥1个为有微出血组,反之为无微出血组。基底节区同一层面血管周围间隙≥10个为中重度血管周围腔隙组,反之为轻度血管周围腔隙组。影像总负荷评分为0~1分定义为低负荷组,2~4分定义为高负荷组。

成该结果的差异可能与CSVD的病理生理过程相关。CSVD发病已被证明由内皮细胞损伤、脑血流灌注减低及神经炎症等病理机制所介导^[10],这些病理过程在引起脑实质破坏的同时也参与mLVs功能的破坏,使得CSF进入mLVs的流速增大流量。其次,本研究静脉注射的造影剂进入大脑后通过脑膜动脉及其分支流入mLVs增多的原因之一可能是动脉硬化导致动脉搏

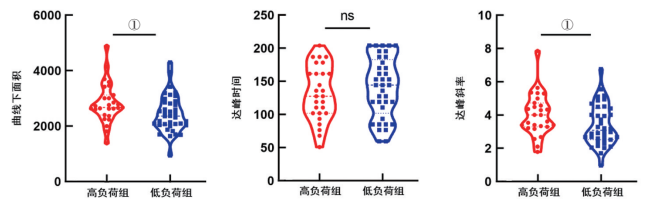
动增强^[1]。多因素回归分析发现高低负荷组患者之间的mLVs的代谢功能无差异,提示在CSVD的患者中mLVs的代谢功能无改变或者变化程度较小,这与CSF流入增大应与CSF流出增大相匹配的猜想产生冲突,其中机制有待进一步探索。

为了明确影像总负荷与mLVs之间更特异性的关



注:A1~A4:低负荷组患者(男,69岁,影像总负荷1分)左右侧mLVs-SSS在第51秒、第85秒、第170秒、第340秒的造影剂信号强度变化;B1~B4:高负荷组患者(男,64岁,影像总负荷3分)左右侧mLVs-SSS在第51秒、第85秒、第170秒、第340秒的造影剂信号强度变化。

图2 高低负荷组mLVs-SSS的动态显影差异(2D_T1_BB序列)



注:统计图以小提琴图表示,小提琴图中的点显示了各样本分布情况,虚线自上而下分别表示上四分位数、中位数和下四分位数,ns为无差异,^①*P*<0.05。

图3 高低负荷组流入功能组间差异

表5 各影像标志物对mLVs流入功能影响

影像标志物	曲线下面积			
	β 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> _s 值	<i>P</i> 值
影像学总负荷	0.274	0.028	0.362	0.003
Fazekas 评分	0.289	0.041	0.210	0.093
PVH	0.164	0.249	0.225	0.072
DWMH	0.333	0.015	0.206	0.009
血管源性腔隙	0.184	0.170	0.185	0.141
微出血	0.194	0.154	0.195	0.120
血管周围间隙	0.210	0.130	0.231	0.064

影像标志物	达峰时间				达峰斜率			
	β 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> _s 值	<i>P</i> 值	β 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> _s 值	<i>P</i> 值
影像学总负荷	-0.071	0.452	-0.148	0.240	0.252	0.031	0.349	0.004
Fazekas 评分	-0.095	0.516	-0.055	0.663	0.248	0.103	0.180	0.150
PVH	0.048	0.726	-0.058	0.644	0.107	0.452	0.174	0.164
DWMH	-0.138	0.349	-0.040	0.754	0.279	0.070	0.174	0.165
血管源性腔隙	0.110	0.392	0.085	0.499	0.170	0.205	0.158	0.209
微出血	-0.260	0.042	-0.285	0.021	0.256	0.039	0.235	0.040
血管周围间隙	-0.065	0.625	-0.180	0.151	0.233	0.065	0.261	0.036

系,本研究详细探讨了不同影像标志物对mLVs功能的影响。研究发现不同DWMH亚组的曲线下面积和mLVs代谢率存在差异,而不同PVH亚组无显著差异。最近的影像学研究表明相同严重程度的DWMH和PVH,DWMH的病理学发展得更快^[12]。并且DWMH的病理改变更符合缺血发病机制,比如缺氧标志物的增多^[13]。因此笔者猜想DWMH的评分高可能提示脑实质更严重的破坏和缺血,从而造成mLVs结构改变,导致mLVs的流入和代谢功能受损。同时,本研究发现CSVD患者MRI表现有无微出血灶也会影响mLVs的流入功能,尽管样本量较少(*n*=8 v.s *n*=57)。而微出血灶对mLV-SSS流入功能的损害是继发性损伤还是受到炎症因子的刺激使得CSF流入速度加快,需要进一步的动物试验研究证明。影响mLVs代谢的因素除了上述因素,血管源性腔隙患者mLVs代谢功能也会受损。mLVs代谢功能可能与淋巴管结构的破坏有关^[14],比如淋巴管发育不全^[10]、淋巴管萎缩增厚和淋巴管管腔直径变小。血管源性腔隙是脑继发性损伤的表现,腔隙的出现提示大脑长期处于炎症刺激或慢性缺血缺氧的微环境中,这可能是腔隙导致硬脑膜淋巴管代谢功能下降的原因^[15]。此外,本研究中CSVD患者各项量表总分与mLVs的流入功能参数和代谢功能参数之间无相关性,造成该结果的原因可能是社区CSVD患者的认知障碍和情绪障碍表现不明显。这些发现不论是对基础研究还是对临床研究都提供了一个前进的方向,指导更多的研究发现新机制。

综上所述,本研究首次利用多期相DCE-MRI的方法评估CSVD患者mLVs的流入和代谢功能,提示mLVs在CSVD的发病过程中扮演了不同的角色,为CSVD的发病机制提供新视角。同时发现CSVD患者不同影像标志物对mLVs功能的影响不同,为揭示CSVD不同影像标志物的病理机制提供了新的思路。

参考文献

[1] Hachinski V, Einhaupl K, Ganten D, et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15:

developing rat brain following hypoxia-ischemia[J]. Mol Med Rep, 2012, 6: 339-344.

[51] Dickson HM, Zurawski J, Zhang H, et al. POSH is an intracellular signal transducer for the axon outgrowth inhibitor Nogo66[J]. J Neurosci, 2010, 30: 13319-13325.

[52] Bi Y-Y, Quan Y. PirB inhibits axonal outgrowth via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17: 1093-1098.

[53] Liu Y, Ma C, Li H, et al. Nogo-A/Pir-B/TrkB Signaling Pathway Activation Inhibits Neuronal Survival and Axonal Regeneration After Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats[J]. J Mol Neurosci, 2019, 69: 360-370.

[54] Atwal JK, Pinkston-Gosse J, Syken J, et al. PirB is a functional receptor for myelin inhibitors of axonal regeneration[J]. Science, 2008, 322: 967-970.

[55] Yang J, Yang L, Tian L, et al. Sphingosine 1-Phosphate (S1P)/S1P Receptor2/3 Axis Promotes Inflammatory M1 Polarization of Bone Marrow-Derived Monocyte/Macrophage via G(αi)/PI3K/JNK Pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49: 1677-1693.

[56] Kempf A, Tews B, Arzt ME, et al. The sphingolipid receptor S1PR2 is a receptor for Nogo-a repressing synaptic plasticity[J]. PLoS Biol, 2014, 12: e1001763.

[57] Cannavo A, Liccardo D, Komici K, et al. Sphingosine Kinases and Sphingosine 1-Phosphate Receptors: Signaling and Actions in the Cardiovascular System[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 556.

[58] Tang BL. Nogo-A and the regulation of neurotransmitter receptors[J]. Neural Regen Res, 2020, 15: 2037-2038.

[59] Seyedasadr MS, Weinmann O, Amorim A, et al. Inactivation of sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2) decreases demyelination and enhances remyelination in animal models of multiple sclerosis[J].

Neurobiol Dis, 2019, 124: 189-201.

[60] Kempf A, Boda E, Kwok JCF, et al. Control of Cell Shape, Neurite Outgrowth, and Migration by a Nogo-A/HSPG Interaction[J]. Dev Cell, 2017, 43: 24-34.e5.

[61] Mohammed R, Opara K, Lall R, et al. Evaluating the effectiveness of anti-Nogo treatment in spinal cord injuries[J]. Neural Dev, 2020, 15: 1.

[62] Kucher K, Johns D, Maier D, et al. First-in-Man Intrathecal Application of Neurite Growth-Promoting Anti-Nogo-A Antibodies in Acute Spinal Cord Injury[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2018, 32: 578-589.

[63] Chen K, Marsh BC, Cowan M, et al. Sequential therapy of anti-Nogo-A antibody treatment and treadmill training leads to cumulative improvements after spinal cord injury in rats[J]. Exp Neurol, 2017, 292: 135-144.

[64] ClinicalTrials.gov. Acute Safety, Tolerability, Feasibility and Pharmacokinetics of Intrath. Administered ATI355 in Patients With Acute SCI[EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00406016?cond=ATI355&draw=2&rank=1>.

[65] ClinicalTrials.gov. NISCI - Nogo Inhibition in Spinal Cord Injury (NISCI) [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03935321?cond=nogo&draw=2&rank=5>.

[66] ClinicalTrials.gov. AXER-204 in Participants With Chronic Spinal Cord Injury (RESET) [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03989440?cond=nogo&draw=2&rank=13>.

[67] Zhao RR, Andrews MR, Wang D, et al. Combination treatment with anti-Nogo-A and chondroitinase ABC is more effective than single treatments at enhancing functional recovery after spinal cord injury[J]. Eur J Neurosci, 2013, 38: 2946-2961.

(本文编辑:王晶)

(上接第129页)

表7 各影像标志物对mLVs代谢功能影响

影像标志物	mLVs-SSS代谢率				mLVs-SS代谢率			
	β值	P值	r _s 值	P值	β值	P值	r _s 值	P值
影像学总负荷	-0.153	0.255	-0.174	0.166	-0.193	0.143	-0.275	0.027
Fazekas评分	-0.260	0.027	-0.317	0.010	-0.208	0.035	-0.280	0.024
PVH	-0.048	0.726	-0.118	0.350	-0.025	0.853	-0.078	0.537
DWMH	-0.266	0.020	-0.302	0.015	-0.209	0.046	-0.268	0.031
血管源性腔隙	-0.233	0.043	-0.259	0.037	-0.188	0.026	-0.274	0.027
微出血	-0.030	0.818	-0.070	0.580	-0.010	0.938	-0.129	0.307
血管周围间隙	0.276	0.630	0.266	0.032	0.036	0.783	0.019	0.879

961-984.

[2] Nam KW, Kwon HM, Lim JS, et al. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease[J]. PLoS One, 2017, 12: e0184944.

[3] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. Lancet Neurol, 2013, 12: 483-497.

[4] Louveau A, Plog BA, Antila S, et al. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics[J]. J Clin Invest, 2017, 127: 3210-3219.

[5] Ahn JH, Cho H, Kim JH, et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid[J]. Nature, 2019, 572: 62-66.

[6] 胡文立, 黄勇华, 王伊龙, 等. 中国脑小血管病诊治专家共识2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16: 716-726.

[7] Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, et al. FSL[J]. Neuroimage, 2012, 62: 782-790.

[8] Ding XB, Wang XX, Xia DH, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. Nat Med, 2021, 27: 411-418.

[9] Wang X, Tian H, Liu H, et al. Impaired Meningeal Lymphatic Flow in

NMOSD Patients With Acute Attack[J]. Front Immunol, 2021, 12: 692051.

[10] Choi C, Park J, Kim H, et al. DSCR1 upregulation enhances dural meningeal lymphatic drainage to attenuate amyloid pathology of Alzheimer's disease[J]. J Pathol, 2021, 255: 296-310.

[11] Jiang Q, Zhang L, Ding G, et al. Impairment of the glymphatic system after diabetes[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37: 1326-1337.

[12] Iordanishvili E, Schall M, Loucao R, et al. Quantitative MRI of cerebral white matter hyperintensities: A new approach towards understanding the underlying pathology[J]. Neuroimage, 2019, 202: 116077.

[13] Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, et al. Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis [J]. Radiology, 2004, 233: 883-890.

[14] 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.

[15] Duering M, Csanadi E, Gesierich B, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease[J]. Brain, 2013, 136: 2717-2726.

(本文编辑:王晶)