

杨杰丽,兰瑞,张勇,等. 脑类淋巴系统和帕金森病:当前概念-机制-治疗前景 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(7): 109-120.

Yang JL, Lan R, Zhang Y, et al. Glymphatic system and Parkinson's disease: current concepts, mechanisms, and therapeutic perspectives [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(7): 109-120.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.07.011

# 脑类淋巴系统和帕金森病:当前概念-机制-治疗前景

杨杰丽<sup>1,2</sup>, 兰瑞<sup>1\*</sup>, 张勇<sup>3</sup>, 唐琛<sup>1,2</sup>

(1.河南中医药大学第一附属医院脑病科,郑州 450000;2.河南中医药大学第一临床医学院,郑州 450046;  
3.郑州大学第三附属医院,郑州 450052)

**【摘要】** 脑类淋巴系统 (glymphatic system, GS) 是近年来在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中发现的重要废物清除途径,在维持脑内环境稳态中发挥关键作用。越来越多的证据表明,该系统功能障碍与多种神经退行性疾病的发病机制密切相关。然而,其在帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 中的具体作用机制尚未完全阐明。本文系统综述 GS 的结构与功能特征,深入探讨其在 PD 病理进程中的潜在作用,并基于现有研究证据总结针对该系统的治疗策略研究进展,旨在为深入理解 PD 发病机制和开发新型诊疗方法提供理论依据。

**【关键词】** 脑类淋巴系统;帕金森病;水通道蛋白4; $\alpha$ -突触核蛋白;脑膜淋巴管;沿血管周围间隙弥散张量成像分析

**【中图分类号】** R742.5;R338.2;R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 07-0109-12

## Glymphatic system and Parkinson's disease: current concepts, mechanisms, and therapeutic perspectives

YANG Jieli<sup>1,2</sup>, LAN Rui<sup>1\*</sup>, ZHANG Yong<sup>3</sup>, TANG Chen<sup>1,2</sup>

(1. Department of Encephalopathy, First Affiliated Hospital, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.  
2. First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046. 3. Third Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052)

**【Abstract】** The glymphatic system is a recently discovered essential waste-clearance pathway in the central nervous system that plays a pivotal role in maintaining brain homeostasis. Growing evidence suggests that dysfunction of this system is closely associated with the pathogenesis of various neurodegenerative disorders; however, its precise mechanistic involvement in Parkinson's disease is poorly understood. This review systematically summarizes the

**【基金项目】** 国家自然科学基金 (81973618, 81503422); 河南省自然科学基金 (202300410399); 河南省中医药科学研究专项课题 (2022JDZX090)。

**【作者简介】** 杨杰丽 (1998—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治脑病。E-mail: 15238164733@163.com

**【通信作者】** 兰瑞 (1984—), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合治疗脑血管疾病基础与临床研究。  
E-mail: lanrui2121@163.com

structural and functional characteristics of the glymphatic system, provides an in-depth exploration of its potential role in Parkinson's disease pathophysiology, and synthesizes current research evidence on glymphatic system-targeted therapeutic strategies, with the aim of establishing a theoretical foundation for advancing the understanding of PD pathogenesis and developing novel diagnostic and therapeutic approaches.

**【Keywords】** glymphatic system; Parkinson's disease; aquaporin-4;  $\alpha$ -synuclein; meningeal lymphatic vessels; diffusion tensor image analysis along the perivascular space

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn)异常积聚形成路易小体以及黑质致密部多巴胺能神经元变性缺失为主要病理特征的神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。其临床表现包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍等核心运动症状,以及认知功能下降、睡眠-觉醒节律紊乱和嗅觉减退等非运动症状。PD的高患病率和致残率,不仅严重影响患者的生活质量,还造成了沉重的社会经济负担<sup>[2]</sup>。脑类淋巴系统(glymphatic system, GS)作为中枢神经系统(central nervous system, CNS)的重要代谢废物清除通路<sup>[3]</sup>,自2012年被发现以来就一直一直是研究者关注的重点<sup>[4]</sup>。最近有文献证据表明,GS的结构和功能受损在PD发病机制及病情进展中扮演重要角色。该系统结构组成包括水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)的极性分布<sup>[5]</sup>、脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessels, mLVs)网络、颈深淋巴结(deep cervical lymph nodes, dCLNs)引流途径、血管周围间隙(perivascular spaces, PVSs)的完整性<sup>[6]</sup>。功能评估指标则主要涉及沿血管周围间隙弥散张量成像分析(diffusion tensor image analysis along the perivascular space, DTI-ALPS)指数<sup>[7]</sup>、睡眠-觉醒周期调控效率<sup>[8,9]</sup>,深入阐明这些结构与功能的异常机制,对于开发靶向调控GS、延缓PD进展的新型治疗策略提供重要理论依据<sup>[10]</sup>。

## 1 GS的结构及功能

GS是CNS中负责大分子代谢废物清除的宏观运输网络,在维持神经免疫防御和脑内环境稳态中发挥关键生理作用<sup>[11]</sup>。该系统功能的实现主要依赖于3个连续且高度协调的生理过程<sup>[12]</sup>:(1)脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)流入阶段,CSF经动脉PVSs向脑实质内灌注,PVSs是由血

管外膜与星形胶质细胞终足共同构成的特殊解剖结构<sup>[13]</sup>;(2)物质交换阶段,通过星形胶质细胞终足上极性分布的AQP4介导的体液动力学驱动,实现CSF与脑组织间质液(interstitial fluid, ISF)之间的溶质交换<sup>[14]</sup>;(3)废物清除阶段,含有代谢废物的ISF沿静脉周围通路引流,最终通过mLVs和dCLNs离开CNS,完成 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )等毒性物质的清除及脑内水转运调节<sup>[15]</sup>。除代谢废物清除功能外,GS还可以作为血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的旁路转运途径,向CNS递送葡萄糖、脂溶性维生素及神经递质前体(如谷氨酸)等营养物质<sup>[16]</sup>。此外,还通过mLVs介导的免疫细胞运输和抗原提呈作用,参与中枢免疫监视<sup>[17]</sup>。该系统的功能活性受多因素调控,包括但不限于睡眠-觉醒周期的节律性变化、去甲肾上腺素能(norepinephrine, NE)神经调节<sup>[18]</sup>和AQP4蛋白的空间极化表达程度<sup>[19]</sup>。综上,GS是由PVSs内的类淋巴系统与硬脑膜mLVs共同构成的整合性清除系统,其通过协调脑脊液动力学、间质溶质转运及淋巴引流的三维网络,实现CNS代谢废物清除、营养分配和神经-免疫耦合等核心生理功能。

## 2 GS功能障碍在PD中的作用机制

### 2.1 AQP4在PD病理过程中的作用

#### 2.1.1 AQP4功能障碍加剧 $\alpha$ -syn异常聚集

AQP4是一种主要定位于星形胶质细胞终足的水选择性转运蛋白,是GS的关键功能组分<sup>[20,21]</sup>。现有研究表明,AQP4功能异常介导的GS引流障碍与 $\alpha$ -syn病理性质聚集存在显著相关性<sup>[22]</sup>。实验证据显示,GS功能受损与脑实质 $\alpha$ -syn沉积在PD进展中可能形成双向恶性循环<sup>[23,24]</sup>,即GS引流效率下降直接导致 $\alpha$ -syn清除障碍,同时抑制AQP4表达;AQP4表达下调进一

步加重  $\alpha$ -syn 沉积,形成 ISF 交换障碍。此事件在动物模型和 PD 患者中均有报道,在 AQP4 基因敲除(aquaporin-4 knockout, AQP4<sup>-/-</sup>)PD 小鼠模型中,AQP4 表达缺失显著减弱外源性  $\alpha$ -syn 的清除效率,加速  $\alpha$ -syn 聚集,并伴随黑质致密部多巴胺能神经元变性、运动功能障碍和嗅觉缺陷显著加重。相反, $\alpha$ -syn 过表达可下调 AQP4 表达水平并破坏其极性分布,进而抑制 GS 功能活性<sup>[25]</sup>。上述结果也在一项 PD 患者的尸检研究中得到验证<sup>[26]</sup>。值得注意的是,AQP4 依赖性淋巴清除也延伸到其他致病蛋白,包括 tau。实验模型表明,AQP4 缺乏会升高 CSF 中 tau 蛋白水平,促进其病理聚集并加速神经退行性进展<sup>[27,28]</sup>。临床研究显示,增强淋巴清除率的干预措施已被证明可减少毒性蛋白质负荷和减缓疾病进展<sup>[29]</sup>。总的来说,这些观察结果共同表明 GS 功能障碍与  $\alpha$ -syn 病理沉积形成正反馈循环,其中 AQP4 表达/功能异常是这一恶性循环的关键调控节点,最终加速 PD 的神经退行性进程。

### 2.1.2 AQP4 功能障碍参与 PD 神经炎症的分子机制

现有研究表明,AQP4 功能障碍可能与 PD 的另一个病理机制—神经炎症密切相关<sup>[30]</sup>。在 PD 相关的神经炎症反应中,神经胶质细胞(包括星形胶质细胞和小胶质细胞)的异常激活发挥核心调控作用<sup>[31]</sup>。近期的研究揭示,在 PD 病理进程中,星形胶质细胞中 AQP4 极性丧失可引发 GS 功能受损。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)诱导的 PD 模型中,AQP4 极性紊乱不仅促进反应性星形胶质细胞增生,同时会损害 GS 的代谢废物清除能力,从而加速多巴胺能神经元退行性变<sup>[32]</sup>。特别值得注意的是,富含亮氨酸重复激酶 2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)基因突变作为 PD 最主要的遗传易感因素,其携带者普遍表现出 PVSs 的显著扩张。鉴于 PVSs 是 GS 的关键解剖结构,这一临床发现强烈提示 GS 功能障碍可能参与 LRRK2 相关 PD 的发病过程<sup>[33]</sup>。分子机制研究显示,促炎细胞因子干扰素  $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN $\gamma$ )可与 LRRK2 相互作用以诱导神经炎症。通过免疫共沉淀实验和体内研究证实,LRRK2 能够直接结合并磷酸化 AQP4,导致

AQP4 极性丧失。这一过程会破坏 IFN $\gamma$  通过类淋巴途径的清除,形成神经炎症的正反馈循环。而采用 LRRK2 激酶抑制剂干预后,可显著恢复 AQP4 极性分布,改善 GS 功能,并减轻 IFN $\gamma$  介导的神经炎症反应和多巴胺能神经元损伤<sup>[34]</sup>。这些结果充分证明 GS 障碍是 LRRK2 相关 PD 神经炎症的重要病理环节。除极性异常外,AQP4 表达缺失也被发现参与 PD 神经炎症的病理调控。SUN 等<sup>[35]</sup>研究结果显示,在 MPTP 诱导的 PD 模型中,AQP4<sup>-/-</sup>小鼠表现出核因子  $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路活性增强,中脑区星形胶质细胞和小胶质细胞活化程度显著增加,同时促炎因子白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的表达水平明显上调。通过建立星形胶质细胞-小胶质细胞共培养体系进一步证实,AQP4 可能通过调控神经胶质细胞间的细胞通讯参与炎症反应。与野生型(wild type, WT)小鼠相比,AQP4<sup>-/-</sup>小鼠在 MPTP 处理后表现出更严重的神经炎症反应,包括促炎细胞因子水平升高、小胶质细胞过度活化以及酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)阳性神经元丢失加剧<sup>[36]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)作为重要的抗炎细胞因子,在 PD 病程中具有神经保护作用。现有研究发现,MPTP 处理的 AQP4<sup>-/-</sup>小鼠脑组织和外周血中均未能检测到 TGF- $\beta$ 1 水平的代偿性升高,这种抗炎因子应答缺失可能导致小胶质细胞激活失控,进而加重多巴胺能神经元损伤<sup>[37]</sup>。

需要注意的是,关于 AQP4 在神经炎症中的调控作用仍存在争议。有研究报道,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激的星形胶质细胞培养实验中,WT 样本中促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ , IL-6)的释放量反而显著高于 AQP4<sup>-/-</sup>组,这一现象提示 AQP4 可能因微环境依赖性具有抗炎效应<sup>[38]</sup>。现有证据表明,AQP4 的表达缺失或极性紊乱是 PD 神经炎症发生发展的重要环节。虽然关于 AQP4 在神经炎症中的确切作用机制仍存在学术争议,但靶向调控 AQP4 表达或可能为 PD 的治疗提供新的干预策略。未来研究需要进一步阐明 AQP4 在不同神经炎症微环境中的精确调控机制,为其临床转化提供理论依据。

### 2.1.3 AQP4 表达缺失引发免疫调节功能紊乱

研究表明, AQP4 表达水平的异常改变与免疫调节功能失调存在显著关联。在 AQP4<sup>-/-</sup>小鼠模型中观察到, 与 WT 对照组相比, CD4(+)、CD25(+) 调节性 T 细胞的种群数量显著减少, 这种免疫抑制性细胞的减少直接导致小胶质细胞的过度活化, 并伴随促炎细胞因子水平的异常升高。在 MPTP 诱导的 PD 动物模型中, AQP4 表达缺失进一步加剧黑质致密部多巴胺能神经元的进行性丢失。同时, 免疫组织化学分析显示, 这种神经元损伤与局部神经炎症反应的增强显著相关<sup>[39]</sup>。以上研究结果提示, AQP4 表达缺失可能通过破坏免疫抑制调节网络, 导致神经免疫系统稳态失衡。这种免疫调节功能的紊乱可能是促进 PD 神经退行性病变的重要机制之一。

### 2.1.4 AQP4 遗传多态性与 PD 的关联性研究

近年来的遗传研究学表明, AQP4 基因多态性与 PD 发病风险及临床表现存在显著关联。全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 和候选基因分析证实, 特定的 AQP4 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 可影响以下 3 个关键方面: PD 发病风险、认知功能状态以及脑功能网络特征。主要研究发现: (1) AQP4 rs162009 多态性与 PD 患者认知能力下降显著相关, 其可能作为评估 GS 功能完整性以及认知衰退进程的遗传生物标志物<sup>[40]</sup>。

(2) rs2075575 多态性与 PD 发病风险相关, 而 rs335929 多态性可能特异性影响记忆认知功能<sup>[41]</sup>。(3) 通过整合以下 3 种脑功能分析方法, 研究者发现显著关联模式 (表 1)<sup>[42]</sup>。

这些发现提示: (1) AQP4 基因多态性可能通过影响 GS 功能参与 PD 的病理生理过程; (2) 特定 SNPs 可能作为 PD 分子分型的潜在生物标志物; (3) AQP4-GS 通路可能成为 PD 修饰治疗的新靶标。因此, 开展多中心、大样本的跨种族遗传学分析以及基因-影像-病理多组学整合研究, 对于进一步理解 AQP4 基因多态性与 PD 发病机制之间的潜在关联至关重要。

## 2.2 mLVs 引流受阻促进 $\alpha$ -syn 病理进展

mLVs 和 dCLNs 共同构成 CNS 外周淋巴清除通路, 并通过与 GS 的结构-功能耦联机制, 协同参与脑内代谢废物的清除及向外周淋巴系统转运<sup>[43]</sup>。研究发现, GS 的功能活性直接受 mLVs 的调控, mLVs 的引流效率随年龄增长而显著降低, 提示其功能下降可能与神经退行性疾病的发生发展相关<sup>[44]</sup>。多项动物实验证实, mLVs 功能异常与 PD 发病机制存在明确关联。例如, 在  $\alpha$ -syn 预成型原纤维诱导的 PD 小鼠模型中, 可观察到 mLVs 引流延迟, 并伴随脑膜淋巴内皮细胞间紧密连接结构完整性破坏、脑膜炎症反应增强、 $\alpha$ -syn 表达水平进一步升高、运动及认知缺陷恶化<sup>[22]</sup>。类似地, 转基因 PD 小鼠模型显示, 手术

表 1 基于 3 种脑功能分析方法的显著神经影像学关联证据

Table 1 Evidence of significant neuroimaging associations based on three functional brain analysis approaches

分析方法 Analysis method	主要发现 Major findings	遗传交互作用 Genetic interaction
低频波动幅度 Amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF	右尾状核头部和左枕叶回活动增强 Increased activity in the head of the right caudate nucleus and the left occipital gyrus	rs162009_A 携带者 ALFF-MoCA 评分呈正相关 rs162009_A carriers showed a positive correlation between ALFF and MoCA scores
区域均匀性 Regional homogeneity, ReHo	右额下回区域均匀性降低 Decreased regional homogeneity in the right inferior frontal gyrus	-
度中心性 Degree centrality, DC	右额回/颞下回连接枢纽性改变 Hub-related connectivity alterations in the right frontal gyrus and inferior temporal gyrus	rs162009_A 非携带者 DC-MDS-UPDRS 呈显著负相关 Non-carriers of the rs162009_A allele showed a significant negative correlation with DC-MDS-UPDRS scores

注: MDS-UPDRS: 运动障碍协会统一帕金森病评定量表; MoCA: 蒙特利尔认知评估。

Note. MDS-UPDRS, Movement disorder society-unified parkinson's disease rating scale. MoCA, Montreal cognitive assessment.

结扎 dCLNs 可通过阻断 mLVs 引流通路,导致  $\alpha$ -syn 清除途径双重障碍:一方面,自噬功能受损抑制  $\alpha$ -syn 的细胞内降解;另一方面,黑质区 AQP4 表达下调损害 GS 功能。这些变化共同加剧  $\alpha$ -syn 聚集、神经炎症反应及多巴胺能神经元变性,最终导致小鼠的运动协调和平衡能力显著下降<sup>[23]</sup>。临床研究也支持这一机制,通过动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)定量评估发现 PD 患者的 mLVs 功能损伤程度与疾病进展同步<sup>[22]</sup>。基于上述证据,我们推测 mLVs 功能障碍可能通过抑制  $\alpha$ -syn 的脑-外周清除效率,促进其异常沉积,从而推动 PD 的病理进展。因此,靶向改善 mLVs 引流功能、调节蛋白质清除和聚集之间的动态平衡,可能成为延缓甚至阻断 PD 进展的潜在治疗策略。

### 2.3 dCLNs 在 PD 鉴别诊断及外周炎症调控中的作用

dCLNs 作为 mLVs 引流的主要靶器官,在 GS 介导的脑代谢废物清除过程中发挥着关键作用,该部位所富集的脑源性代谢物谱较 CSF 具有更全面的病理生物学信息<sup>[45]</sup>,这使其成为研究神经退行性疾病的重要窗口。多模态影像学研究表明了 dCLNs 在 PD 鉴别诊断中的独特价值。一项纳入 PD 患者的回顾性横断面研究显示<sup>[46]</sup>:(1) 超声测量提示 PD 组第 2、3 天 CLN 体积较健康对照组和非典型 PD 组显著减小;(2) 第 3 天 CLN 的宽度直径 [dCLN3(y)] 在 PD 组较非典型 PD 组明显缩小;(3) 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC) 分析表明,联合 dCLN3(y)、病程、MDS-UPDRS II 评分及帕金森自主神经症状结局量表(scale for outcomes in PD for autonomic symptoms, SCOPA-AUT) 可显著提高非典型 PD 诊断的敏感性。这一发现亦得到功能影像学的验证,相较于非典型 PD 患者,特发性 PD 患者存在显著的脑淋巴引流率降低和 dCLNs 灌注延迟<sup>[22]</sup>。上述多模态影像证据强烈提示 dCLNs 可能作为 PD 鉴别诊断的新型生物标志物。

机制研究表明,除结构改变外,dCLNs 还参与 PD 相关的外周炎症的级联反应。LIU 等<sup>[47]</sup>通过动物实验证实 CSF 来源的寡聚  $\alpha$ -syn 通过激活内质网应激显著促进 dCLNs 巨噬细胞活化,该过程伴随 dCLNs 体积显著增大和促炎因子(TNF- $\alpha$ 、

IL-6) 水平升高;而特异性抑制内质网应激可减轻外周炎症反应并改善小鼠运动功能。这些发现不仅确立了 dCLNs 作为 PD 鉴别诊断新型生物标志物的潜力,更揭示了外周淋巴系统在 PD 神经炎症传播中的枢纽作用。靶向调节 dCLNs 的免疫微环境可能成为阻断 PD 进展的潜在治疗策略。

### 2.4 PVSs 扩大与 PD 病理进展的关联机制

作为 GS 的关键结构组分,PVSs 在 CSF-ISF 动态平衡和代谢废物清除机制中发挥重要作用。近年来的多项研究表明,PVSs 的结构性扩大与 PD 的病理进程密切相关。目前,基于神经影像学评估的 PVSs 定量评估已成为表征 GS 功能障碍的客观生物学指标,其负荷程度与 PD 患者临床症状谱的严重性呈现显著剂量-效应关系<sup>[48]</sup>。需要特别指出的是,PVSs 的致病性和风险特征表现出明显的尺寸依赖性特征:微观尺度(直径  $\leq 3$  mm)的 PVSs 主要与患者的运动和非运动症状相关,而宏观尺度(直径  $> 3$  mm)的 PVSs 则更倾向于影响运动功能障碍及运动并发症的发生<sup>[49]</sup>。病例对照研究证实,相较于健康对照人群,早期 PD 患者群体已表现出显著的 PVSs 负荷增加,且这种结构改变与以下关键临床参数独立相关:运动症状严重程度评分<sup>[50]</sup>、多巴胺能药物等效剂量需求<sup>[51]</sup>、冷冻步态表型发生率<sup>[52]</sup>以及认知功能损害程度<sup>[53,54]</sup>。这些一致性发现共同印证了 GS 的结构-功能异常在 PD 早期病理生理过程中即已确立,且与特定临床表型、疾病严重程度及进展密切相关。在病理机制层面,LI 等<sup>[6]</sup>的研究进一步揭示 PVSs 扩大程度与 PD 患者黑质多巴胺能神经元选择性丢失、 $\alpha$ -syn 异常聚集及 tau 蛋白病理性磷酸化之间存在显著的空间相关性。这一发现支持“GS 功能障碍-蛋白质稳态失衡”的双向恶性循环假说,即 PVSs 结构异常导致类淋巴清除功能受损,促使神经毒性蛋白在脑内异常聚集,进而加速神经退行性变及认知功能衰退;而蛋白沉积又进一步损害类淋巴通路功能完整性,形成自我强化的病理正反馈调节环路。综上,PVSs 的影像学特征有望成为评估 PD 运动症状及认知功能障碍的潜在生物标志物。未来研究需进一步探讨 PVSs 变化的解剖学分布模式,并明确其与 PD 临床表型及疾病进展的动态关

联,以深化对 PD 病理机制的理解,并为临床干预提供新靶点。

## 2.5 DTI-ALPS 指数在 PD 进展评估及鉴别诊断中的价值

DTI-ALPS 指数作为评估 GS 功能的无创性指标,通过计算沿髓静脉血管周围方向与垂直于主要纤维束方向的水分子扩散率比值来量化淋巴流动效率<sup>[55]</sup>。研究显示,该指数的降低提示 PVSs 内水分子扩散受限,反映 GS 功能受损,这一发现为理解 PD 的液体动力学异常提供了新视角。多项纵向研究证实 DTI-ALPS 指数与 PD 临床进展之间存在显著关联<sup>[56]</sup>。SI 等<sup>[57]</sup>的观察性研究表明,从前驱期到临床期 PD 患者,DTI-ALPS 指数呈现进行性下降趋势。此外,该指数还与疾病严重程度呈显著负相关,这种相关性在中晚期 PD 患者中尤为突出<sup>[58]</sup>。特别值得关注的是,PANG 等<sup>[59]</sup>提出 DTI-ALPS 指数可能作为预测 PD 伴轻度认知障碍向痴呆转化的潜在生物学标志物,而 WANG 等<sup>[60]</sup>发现该指数与 MOCA 评分的正相关性提示其可能能够反映蓝斑核变性相关的认知功能损害。近期 QIN 等<sup>[61]</sup>的研究进一步验证了 DTI-ALPS 指数与 MDS-UPDRS-III 的负相关关系,强化了其作为 PD 运动功能评估标志物的临床价值。

在鉴别诊断方面,DTI-ALPS 指数显示出良好的特异性。比较研究发现,PD 患者的 DTI-ALPS 指数显著低于特发性震颤(essential tremor, ET)患者,且在半卵圆中心、基底节区及中脑等关键区域表现出更显著的 PVSs 负荷,这一发现从 GS 功能角度支持 PD 是一种  $\alpha$ -syn 病,而 ET 是一种小脑功能障碍相关疾病<sup>[62]</sup>。此外,DTI-ALPS 指数与 A $\beta$ 、tau 蛋白沉积及神经炎症标志物的相关性<sup>[63]</sup>,进一步拓展了其在神经退行性疾病评估中的应用前景。由此可见,DTI-ALPS 指数作为评估 GS 功能的敏感指标,不仅为 PD 的病情监测和预后评估提供了新工具,还在 PD 与其他运动障碍疾病的鉴别诊断中具有重要价值。未来研究应着重探索该指数在 PD 早期诊断、亚型分类及治疗反应评估中的临床应用潜力,以期为 PD 的精准诊疗提供更多循证医学依据。

## 2.6 睡眠障碍在 PD 发生发展中的作用机制

昼夜节律紊乱和睡眠障碍已被确认为是驱

动神经退行性疾病发生发展的重要因素<sup>[64]</sup>。现有证据表明,GS 功能异常可能是介导睡眠障碍与神经退行性疾病关联的关键环节。研究发现,GS 的功能活性呈现明显的睡眠-觉醒周期依赖性波动,其代谢废物清除效率在睡眠期间显著提升约 40%,尤其是在快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠阶段,CSF 流动达到峰值<sup>[65]</sup>。这可能与 NE 神经投射抑制导致的间质空间扩张有关,从而促进 CSF-ISF 交换<sup>[66]</sup>。深入研究发现,反应深度睡眠特征的皮质  $\delta$  波功率增强与心率降低可协同改善 GS 循环功能<sup>[67]</sup>。此外,淋巴液引流过程受昼夜节律系统的精确调控,而睡眠障碍则会显著损害夜间脑内代谢废物的清除效率<sup>[68-69]</sup>。临床观察表明,特发性快速眼动睡眠行为障碍(idiopathic REM sleep behaviour disorder, iRBD)患者在长期随访中具有较高的 PD 和痴呆转化率,提示 iRBD 可能通过破坏 REM 睡眠的生理功能,触发神经炎症反应、导致  $\alpha$ -syn 异常沉积,并进一步加重 PVSs 负荷增加,从而形成恶性循环<sup>[70]</sup>。分子机制研究进一步发现,PD 患者存在昼夜节律核心调控基因 Bmal1 的表达失调<sup>[71]</sup>。神经影像学研究证实,iRBD 患者 DTI-ALPS 指数显著降低,提示其存在明显的 GS 功能障碍<sup>[72]</sup>。综上,现有证据构建了“睡眠障碍-GS 功能异常-蛋白质稳态失衡-PD 发生发展”的病理生理关联模型。睡眠障碍可能通过损害 GS 对病理蛋白的清除能力,成为 PD 发生发展的重要促进因素<sup>[73]</sup>。然而,这一过程中具体的分子通路和调控机制仍需通过多学科研究进一步阐明。

GS 在 PD 中的潜在作用如图 1 所示。

## 3 调控 GS 功能:PD 治疗的新视角

目前,PD 的临床治疗选择仍存在明显局限性。现有治疗方案主要以多巴胺能药物替代疗法为核心,虽然能够有效改善运动症状,但均未能证实具有延缓疾病进展的作用。这一现状迫切要求针对 PD 的潜在病理机制开发新型治疗策略。多项实验显示,GS 功能障碍与 PD 的发生发展密切相关,增强 GS 介导的淋巴清除功能可能通过促进病理蛋白清除、优化 CSF-ISF 循环、减轻神经炎症等机制发挥神经保护效应<sup>[74]</sup>。这些见解为开发具有疾病修饰作用的 PD 治疗新方法提供了重要思路。

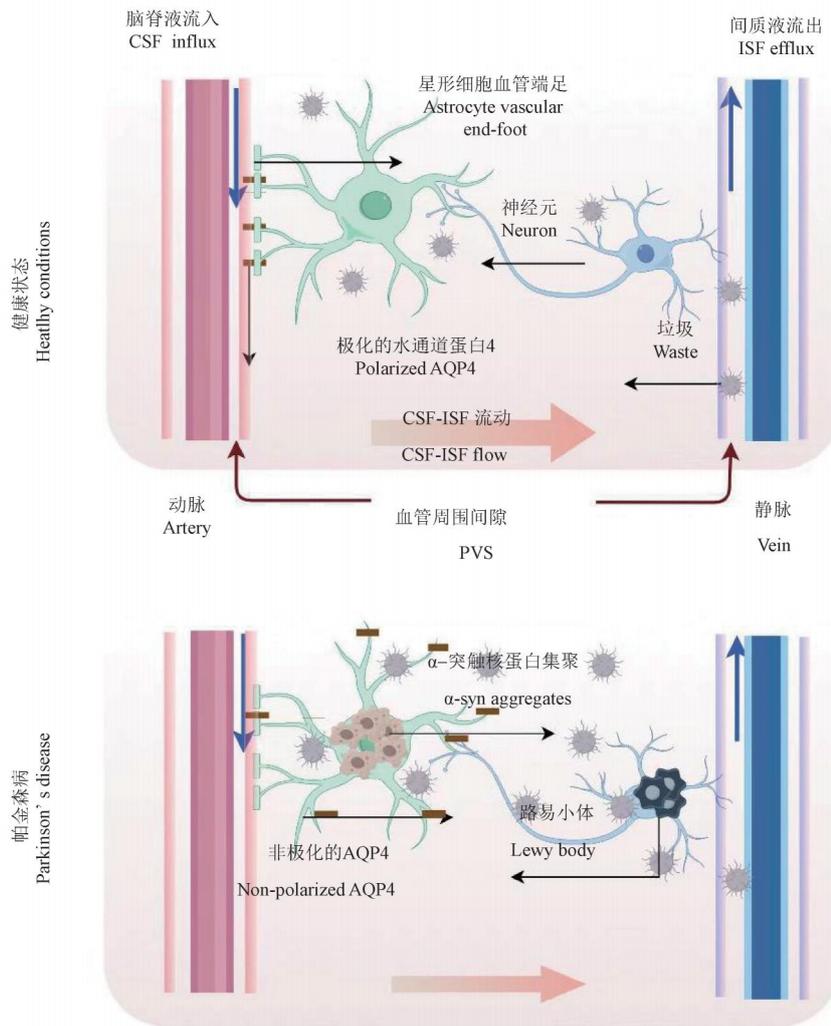


图 1 健康状态和帕金森病中的脑类淋巴系统(本图由 Figdraw 绘制)

Figure 1 Glymphatic system in healthy states and Parkinson's disease(By Figdraw)

### 3.1 针对 AQP4 的药理学调控

研究发现, AQP4 介导的 GS 功能紊乱可能在 PD 的发病机制中起关键作用。具体而言, AQP4 在星形胶质细胞终足上的极性分布异常会导致 ISF 清除障碍, 进而促进  $\alpha$ -syn 等病理蛋白的异常聚集。这一机制使 AQP4 成为 PD 治疗的潜在分子靶点<sup>[75]</sup>。动物实验表明, 通过基因修饰调控 AQP4 表达或采用药理学抑制, 均可改善 PD 相关的神经功能缺损。特异性 AQP4 激动剂 TGN-073 能够有效促进 PVSs 的液体交换并增强间质循环效率<sup>[76]</sup>, 表明 AQP4 活性增强剂是治疗 PD 的潜在途径。与此一致, 在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中, 选择性抑制基质金属蛋白酶-9 可恢复星形胶质细胞终足 AQP4 极性分布, 并显著减少多巴

胺能神经元的退行性丢失<sup>[32]</sup>。然而, 考虑到 AQP4 也在 CNS 外组织广泛表达, 针对星形胶质细胞 AQP4 的特异性靶向治疗必须避免与外周组织 AQP4 的非特异性结合, 以最大限度降低潜在的脱靶效应<sup>[77]</sup>。因此, 开发具有高度选择性的 AQP4 调节剂以及构建精确靶向递送系统, 将成为该领域未来研究的核心方向。

### 3.2 NE 受体拮抗剂对脑脊液动力学的调控作用

最新研究证据表明, 觉醒状态下 CSF 内流受限可能与 NE 的神经递质作用密切相关<sup>[78]</sup>。其潜在机制在于, NE 可能通过激活肾上腺素能受体信号通路, 诱导细胞体积增加, 进而压缩间质空间容积, 最终提升 CSF 在脑实质内流动的流体

学阻力<sup>[67]</sup>。这一机制假设得到动物实验的支持,研究表明,在生理睡眠周期中内源性 NE 水平自然下降,或通过 NE 受体拮抗剂的局部给药,均可显著提高 GS 清除率<sup>[79]</sup>。这些突破性发现提示,靶向调控 NE 信号通路可能是改善 GS 功能的重要途径。然而,目前相关证据仅来源于啮齿动物研究,其结论是否适用于人类尚不明确,因此仍需进一步的临床研究加以验证。

### 3.3 高渗甘露醇在 PD 治疗中的潜在价值

越来越多的临床前证据表明,高渗甘露醇可能为 PD 提供治疗益处。体外实验表明,高浓度甘露醇可有效抑制  $\alpha$ -syn 纤维聚集体的形成<sup>[80]</sup>。更为关键的是,基于 PD 转基因小鼠模型的体内研究显示,甘露醇干预不仅能逆转某些行为表型,还可显著减少脑内  $\alpha$ -syn 的病理性沉积<sup>[81]</sup>。其作用机制可能涉及促进 CSF 流入脑实质并改善 GS 功能,从而增强 CNS 中细胞外废物的清除效率。可见,靶向调控 GS 介导的溶质清除与转运过程,可能成为 PD 的潜在治疗新选择。

### 3.4 睡眠调节疗法在 PD 治疗中的潜在应用

睡眠质量与 PD 的病理进程密切相关,高质量睡眠被认为是 PD 的重要神经保护因素。褪黑激素(melatonin, MLT)作为内源性睡眠-觉醒周期调节激素,在 PD 治疗中展现出多重治疗价值。临床研究显示,MLT 干预不仅能有效改善 PD 患者的睡眠-觉醒障碍,还表现出降低 UPDRS III 评分的趋势,同时可显著提升患者的认知功能<sup>[82]</sup>。体外实验证实,MLT 通过抑制  $\alpha$ -syn 的异常聚集并破坏其原纤维的结构稳定性,从而减轻  $\alpha$ -syn 介导的神经毒性作用,保护神经元免受损伤,延缓神经退行性病变进程<sup>[83]</sup>。这些发现提示,MLT 补充疗法可能具有改善 PD 症状和减缓疾病进展的双重功效。

在睡眠调节机制层面,深度慢波睡眠被认为能够促进 GS 清除代谢废物并加速蛋白质合成。新型化合物乙酰基 2,3,7-三-O-葡萄糖苷棘色素(acetyl 2,3,7-tris-O-glucoside echinochrome, U-133)是一种经糖基化修饰获得的海胆色素衍生物,具有神经保护、抗氧化及抗肿瘤特性。动物实验证实,U-133 能特异性诱导热休克蛋白 Hsp70i 和 Hdj1 的表达,显著增加老年大鼠在 PD 临床前阶段的深度睡眠时长及慢波活动强度<sup>[84]</sup>,

这使其有望成为老年人群 PD 预防性干预的潜在候选药物。在非药物干预方面,光照在调节睡眠-觉醒周期及昼夜节律中发挥关键作用。光生物调节疗法(photobiomodulation, PBM)采用特定波长的可见光/近红外光照射,通过增强线粒体膜电位和促进 ATP 合成来优化脑内废物清除效率<sup>[85]</sup>。一项临床荟萃分析显示,PBM 能显著改善 PD 患者的失眠症状、睡眠质量、iRBD 和抑郁样行为<sup>[86]</sup>。随机对照临床试验进一步证实,经 PBM 治疗的 PD 患者在运动功能、平衡能力、精细运动协调性及认知水平等方面均得到显著改善,且治疗期间未报告明显不良反应<sup>[87]</sup>。这些证据表明,靶向 GS 的 PBM 疗法在增强脑内代谢废物清除及引流方面具有独特优势,可能为 GS 功能障碍相关的神经退行性疾病提供了一种有前途的治疗方法。

## 4 总结与展望

综上所述,GS 的结构和功能障碍可能是 PD 发生和进展的关键病理机制。临床观察发现,GS 损害通常出现于 PD 的前驱期或临床早期阶段,并随疾病进展而逐渐加重。通过靶向调控 AQP4 的表达与分布、拮抗 NE 受体、增强溶质清除和转运效率,以及优化睡眠结构等途径改善 GS 功能,可能为延缓或阻止 PD 的病理进程提供潜在治疗靶点,并为开发新型干预手段奠定理论基础。然而,当前研究仍存在一定的局限性:首先,在临床评估层面,GS 结构和功能检测主要依赖磁共振成像和超声检查,尚缺乏细胞与分子水平的机制探索以实现精细观测。其次,在转化医学层面,针对 GS 的干预策略尚未建立标准化的治疗方案。基于现有研究缺口,未来研究应着重聚焦以下方向:(1)运用单细胞测序和空间转录组技术,系统解析 GS 参与 PD 发病的关键分子通路和调控网络(如 AQP4 调控网络、星形胶质细胞-小胶质细胞互作机制等);(2)通过纵向队列研究( $n > 500$ ),明确  $\alpha$ -syn 病理沉积与 GS 功能障碍的时序关系及特征性生物标志物;(3)采用多中心随机对照试验,建立基于 GS 功能分期的精准治疗策略(包括早期预防性干预和临床期治疗方案);(4)开发新型分子影像探针(如靶向 AQP4 的 PET 示踪剂),实现 GS 功能的动态监测,为 PD 的

早期诊断和疗效评估提供客观指标。这些研究进展将有望推动 PD 治疗从症状控制向疾病修饰的范式转变。

#### 参考文献:

- [ 1 ] MULROY E, ERRO R, BHATIA K P, et al. Refining the clinical diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2024, 122: 106041.
- [ 2 ] FEIGIN V L, VOS T, NICHOLS E, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3): 255-265.
- [ 3 ] XU J Q, LIU Q Q, HUANG S Y, et al. The lymphatic system: a therapeutic target for central nervous system disorders [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(6): 1249-1256.
- [ 4 ] ILIFF J J, WANG M, LIAO Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$  [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 147ra111.
- [ 5 ] LAPSHINA K V, EKIMOVA I V. Aquaporin-4 and Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1672.
- [ 6 ] LI Y, ZHU Z, CHEN J, et al. Dilated perivascular space in the midbrain may reflect dopamine neuronal degeneration in Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 161.
- [ 7 ] WEI Y C, HSU C H, HUANG W Y, et al. Vascular risk factors and astrocytic marker for the glymphatic system activity [J]. *Radiol Med*, 2023, 128(9): 1148-1161.
- [ 8 ] CHEN H, WAN H, ZHANG M, et al. Perivascular space in Parkinson's disease; association with CSF amyloid/tau and cognitive decline [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 95: 70-76.
- [ 9 ] LIU J, GUO Y, ZHANG C, et al. Clearance systems in the brain, from structure to function [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 15: 729706.
- [ 10 ] BUCCELLATO F R, D'ANCA M, SERPENTE M, et al. The role of glymphatic system in Alzheimer's and Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(9): 2261.
- [ 11 ] YOKOTA H, VIJAYASARATHI A, CEKIC M, et al. Diagnostic performance of glymphatic system evaluation using diffusion tensor imaging in idiopathic normal pressure *Hydrocephalus* and mimickers [J]. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2019, 2019: 5675014.
- [ 12 ] NATALE G, LIMANAQI F, BUSCETI C L, et al. Glymphatic system as a gateway to connect neurodegeneration from periphery to CNS [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 639140.
- [ 13 ] HABLITZ L M, NEDERGAARD M. The glymphatic system: a novel component of fundamental neurobiology [J]. *J Neurosci*, 2021, 41(37): 7698-7711.
- [ 14 ] KEIR L H M, BREEN D P. New awakenings: current understanding of sleep dysfunction and its treatment in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2020, 267(1): 288-294.
- [ 15 ] MACAULAY N. Molecular mechanisms of brain water transport [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(6): 326-344.
- [ 16 ] JESSEN N A, MUNK A S F, LUNDGAARD I, et al. The glymphatic system: a beginner's guide [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(12): 2583-2599.
- [ 17 ] CHEN J, WANG L, XU H, et al. The lymphatic drainage system of the CNS plays a role in lymphatic drainage, immunity, and neuroinflammation in stroke [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(2): 283-291.
- [ 18 ] HAUGLUND N L, ANDERSEN M, TOKARSKA K, et al. Norepinephrine-mediated slow vasomotion drives glymphatic clearance during sleep [J]. *Cell*, 2025, 188(3): 606-622. e17.
- [ 19 ] BENVENISTE H, LIU X, KOUNDAL S, et al. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review [J]. *Gerontology*, 2019, 65(2): 106-119.
- [ 20 ] SALMAN M M, KITCHEN P, ILIFF J J, et al. Aquaporin 4 and glymphatic flow have central roles in brain fluid homeostasis [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(10): 650-651.
- [ 21 ] GOMOLKA R S, HABLITZ L M, MESTRE H, et al. Loss of aquaporin-4 results in glymphatic system dysfunction *via* brain-wide interstitial fluid stagnation [J]. *eLife*, 2023, 12: e82232.
- [ 22 ] DING X B, WANG X X, XIA D H, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease [J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 411-418.
- [ 23 ] ZOU W, PU T, FENG W, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated  $\alpha$ -synuclein [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 7.
- [ 24 ] CUI H, WANG W, ZHENG X, et al. Decreased AQP4 expression aggravates  $\alpha$ -synuclein pathology in Parkinson's disease mice, possibly *via* impaired glymphatic clearance [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(12): 2500-2513.
- [ 25 ] ZHANG Y, ZHANG C, HE X Z, et al. Interaction between the glymphatic system and  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(4): 2209-2222.
- [ 26 ] 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*, 2017, 27(2): 160–168.
- [27] ISHIDA K, YAMADA K, NISHIYAMA R, et al. Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration [J]. *J Exp Med*, 2022, 219(3): e20211275.
- [28] LOPES D M, LLEWELLYN S K, HARRISON I F. Propagation of tau and  $\alpha$ -synuclein in the brain: therapeutic potential of the glymphatic system [J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 19.
- [29] VERGHESE J P, TERRY A, DE NATALE E R, et al. Research evidence of the role of the glymphatic system and its potential pharmacological modulation in neurodegenerative diseases [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(23): 6964.
- [30] SZLUFIK S, KOPEĆ K, SZLESZKOWSKI S, et al. Glymphatic system pathology and neuroinflammation as two risk factors of neurodegeneration [J]. *Cells*, 2024, 13(3): 286.
- [31] GUZMAN-MARTINEZ L, MACCIONI R B, ANDRADE V, et al. Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1008.
- [32] 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*, 2024, 56: 125–136.
- [33] DONAHUE E K, MURDOS A, JAKOWEC M W, et al. Global and regional changes in perivascular space in idiopathic and familial Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(5): 1126–1136.
- [34] HUANG H, LIN L, WU T, et al. Phosphorylation of AQP4 by LRRK2 R1441G impairs glymphatic clearance of IFN $\gamma$  and aggravates dopaminergic neurodegeneration [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2024, 10(1): 31.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] XUE X, ZHANG W, ZHU J, et al. Aquaporin-4 deficiency reduces TGF- $\beta$ 1 in mouse midbrains and exacerbates pathology in experimental Parkinson's disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2568–2582.
- [38] DAI W, YAN J, CHEN G, et al. AQP4-knockout alleviates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in astrocytes *via* SPHK1/MAPK/AKT signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1716–1722.
- [39] CHI Y, FAN Y, HE L, et al. Novel role of aquaporin-4 in CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T regulatory cell development and severity of Parkinson's disease [J]. *Aging Cell*, 2011, 10(3): 368–382.
- [40] FANG Y, DAI S, JIN C, et al. Aquaporin-4 polymorphisms are associated with cognitive performance in Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 13: 740491.
- [41] SUN X, TIAN Q, YANG Z, et al. Association of AQP4 single nucleotide polymorphisms (rs335929 and rs2075575) with Parkinson's disease: a case-control study [J]. *Neurosci Lett*, 2023, 797: 137062.
- [42] JIANG M, FANG Y, DAI S, et al. The effects of AQP4 rs162009 on resting-state brain activity in Parkinson's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(9): 2645–2655.
- [43] WANG L, ZHANG Y, ZHAO Y, et al. Deep cervical lymph node ligation aggravates AD-like pathology of APP/PS1 mice [J]. *Brain Pathol*, 2019, 29(2): 176–192.
- [44] JIANG X L F, DRIEU A, KIPNIS J. Waste clearance shapes aging brain health [J]. *Neuron*, 2025, 113(1): 71–81.
- [45] HE W, YOU J, WAN Q, et al. The anatomy and metabolome of the lymphatic system in the brain in health and disease [J]. *Brain Pathol*, 2020, 30(2): 392–404.
- [46] DONG Z, DU X, WANG L, et al. Deep cervical lymph nodes in Parkinson's disease and atypical Parkinson's disease: a potential ultrasound biomarker for differential diagnosis [J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2024, 16: 11795735241259429.
- [47] LIU Z, HUANG Y, WANG X, et al. The cervical lymph node contributes to peripheral inflammation related to Parkinson's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 93.
- [48] LIN F, YANG B, CHEN Y, et al. Enlarged perivascular spaces are linked to freezing of gait in Parkinson's disease [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 985294.
- [49] RAMIREZ J, BERBERIAN S A, BREEN D P, et al. Small and large magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces in the basal Ganglia of Parkinson's disease patients [J]. *Mov Disord*, 2022, 37(6): 1304–1309.
- [50] SHEN T, YUE Y, ZHAO S, et al. The role of brain perivascular space burden in early-stage Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021, 7(1): 12.
- [51] LV W, YUE Y, SHEN T, et al. Normal-sized basal Ganglia perivascular space related to motor phenotype in Parkinson freezers [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(14): 18912–18923.
- [52] CAO X, GAN C, ZHANG H, et al. Altered perivascular

- spaces in subcortical white matter in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesia [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2024, 10(1): 71.
- [53] PARK Y W, SHIN N Y, CHUNG S J, et al. Magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces in basal Ganglia predict cognitive decline in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(11): 1672-1679.
- [54] FOREMAN R P, DONAHUE E K, DURAN J J, et al. High baseline perivascular space volume in basal Ganglia is associated with attention and executive function decline in Parkinson's disease [J]. *Brain Behav*, 2024, 14(7): e3607.
- [55] SHEN T, YUE Y, BA F, et al. Diffusion along perivascular spaces as marker for impairment of glymphatic system in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 174.
- [56] WOOD K H, NENERT R, MIFTEN A M, et al. Diffusion tensor imaging-along the perivascular-space index is associated with disease progression in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2024, 39(9): 1504-1513.
- [57] SI X, GUO T, WANG Z, et al. Neuroimaging evidence of glymphatic system dysfunction in possible REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 54.
- [58] MENG J C, SHEN M Q, LU Y L, et al. Correlation of glymphatic system abnormalities with Parkinson's disease progression: a clinical study based on non-invasive fMRI [J]. *J Neurol*, 2024, 271(1): 457-471.
- [59] 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.
- [60] WANG X, HUANG P, HAACKE E M, et al. MRI index of glymphatic system mediates the influence of locus coeruleus on cognition in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2024, 123: 106558.
- [61] QIN Y, HE R, CHEN J, et al. Neuroimaging uncovers distinct relationships of glymphatic dysfunction and motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2023, 270(5): 2649-2658.
- [62] GU L, DAI S, GUO T, et al. Noninvasive neuroimaging provides evidence for deterioration of the glymphatic system in Parkinson's disease relative to essential tremor [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2023, 107: 105254.
- [63] 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.
- [64] TUURA R O, VOLK C, CALLAGHAN F, et al. Sleep-related and diurnal effects on brain diffusivity and cerebrospinal fluid flow [J]. *Neuroimage*, 2021, 241: 118420.
- [65] BENVENISTE H, HEERDT P M, FONTES M, et al. Glymphatic system function in relation to anesthesia and sleep states [J]. *Anesth Analg*, 2019, 128(4): 747-758.
- [66] XIE L, KANG H, XU Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain [J]. *Science*, 2013, 342(6156): 373-377.
- [67] HABLITZ L M, VINITSKY H S, SUN Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaav5447.
- [68] HABLITZ L M, PLÁ V, GIANNETTO M, et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4411.
- [69] NEDERGAARD M, GOLDMAN S A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia [J]. *Science*, 2020, 370(6512): 50-56.
- [70] POSTUMA R B, IRANZO A, HU M, et al. Risk and predictors of dementia and Parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study [J]. *Brain*, 2019, 142(3): 744-759.
- [71] SUNDARAM S, HUGHES R L, PETERSON E, et al. Establishing a framework for neuropathological correlates and glymphatic system functioning in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 103: 305-315.
- [72] SAITO Y, HAYAKAWA Y, KAMAGATA K, et al. Glymphatic system impairment in sleep disruption: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) [J]. *Jpn J Radiol*, 2023, 41(12): 1335-1343.
- [73] SCOTT-MASSEY A, BOAG M K, MAGNIER A, et al. Glymphatic system dysfunction and sleep disturbance may contribute to the pathogenesis and progression of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12928.
- [74] GAO Y, LIU K, ZHU J. Glymphatic system: an emerging therapeutic approach for neurological disorders [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1138769.
- [75] SALMAN M M, KITCHEN P, YOOL A J, et al. Recent breakthroughs and future directions in drugging aquaporins [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(1): 30-42.
- [76] ALGHANIMY A, MARTIN C, GALLAGHER L, et al. The effect of a novel AQP4 facilitator, TGN-073, on glymphatic transport captured by diffusion MRI and DCE-MRI [J]. *PLoS One*, 2023, 18(3): e0282955.
- [77] VERKMAN A S, SMITH A J, PHUAN P W, et al. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders [J]. *Expert Opin Ther Targets*,

- 2017, 21(12): 1161–1170.
- [78] MURTAZINA A R, BONDARENKO N S, PRONINA T S, et al. A comparative analysis of CSF and the blood levels of monoamines as neurohormones in rats during ontogenesis [J]. *Acta Naturae*, 2021, 13(4): 89–97.
- [79] ZHAO G, HAN H, YANG J, et al. Brain interstitial fluid drainage and extracellular space affected by inhalational isoflurane; in comparison with intravenous sedative dexmedetomidine and pentobarbital sodium [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(9): 1363–1379.
- [80] PAUL A, ZHANG B D, MOHAPATRA S, et al. Novel mannitol-based small molecules for inhibiting aggregation of  $\alpha$ -synuclein amyloids in Parkinson's disease [J]. *Front Mol Biosci*, 2019, 6: 16.
- [81] SHALTIEL-KARYO R, FRENKEL-PINTER M, ROCKENSTEIN E, et al. A blood-brain barrier (BBB) disrupter is also a potent  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn) aggregation inhibitor; a novel dual mechanism of mannitol for the treatment of Parkinson disease (PD) [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(24): 17579–17588.
- [82] LIGUORI C, FERNANDES M, CERRONI R, et al. Effects of melatonin prolonged-release on both sleep and motor symptoms in Parkinson's disease; a preliminary evidence [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(9): 5355–5362.
- [83] AHN J H, KIM M, PARK S, et al. Prolonged-release melatonin in Parkinson's disease patients with a poor sleep quality: a randomized trial [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 75: 50–54.
- [84] PASTUKHOV Y F, SIMONOVA V V, SHEMYAKOVA T S, et al. U-133, a heat shock proteins inducer, precludes sleep disturbances in a model of the preclinical stage of Parkinson's disease in aged rats [J]. *Adv Gerontol*, 2019, 32(6): 935–940.
- [85] SALEHPOUR F, KHADEMI M, BRAGIN D E, et al. Photobiomodulation therapy and the glymphatic system: promising applications for augmenting the brain lymphatic drainage system [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 2975.
- [86] LIN F, SU Y, WENG Y, et al. The effects of bright light therapy on depression and sleep disturbances in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Sleep Med*, 2021, 83: 280–289.
- [87] BULLOCK-SAXTON J, LEHN A, LAAKSO E L. Exploring the effect of combined transcranial and intra-oral photobiomodulation therapy over a four-week period on physical and cognitive outcome measures for people with Parkinson's disease: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 83(4): 1499–1512.

[收稿日期]2024-11-11