

# 血管周围间隙扩大的可视化评分及其与阿尔茨海默病的研究进展

杜晓光<sup>1</sup>, 王鹏<sup>1</sup>, 于力群<sup>1</sup>, 刘琦慧<sup>1</sup>, 邱晓琪<sup>2</sup>, 段长琦<sup>2</sup>综述, 周丽<sup>1</sup>审校

**摘要:** 扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS)是脑小血管病的影像学特征之一,与其他脑小血管病的病理改变、认知障碍和增龄等有关。笔者现围绕EPVS的影像学特点、磁共振可视化评分及EPVS在阿尔茨海默病中的研究进展进行综述,以期促进临床医生对该领域的了解。

**关键词:** 扩大的血管周围间隙; 磁共振成像; 阿尔茨海默病

**中图分类号:** R743; R749.1\*6 **文献标识码:** A

## Visual rating of enlarged perivascular spaces and research advances in its relationship with Alzheimer disease

DU Xiaoguang, WANG Peng, YU Liqun, et al. (Department of Neurology, Weifang People's Hospital, Weifang 261000, China)

**Abstract:** Enlarged perivascular spaces (EPVSs) are one of the imaging biomarkers of cerebral small vessel disease (CSVD), and associated with other pathological changes of CSVD, worse cognitive function, and aging. This review describes the imaging characteristics and visual rating of EPVSs using magnetic resonance imaging and summarizes the research progress of EPVSs in Alzheimer disease in recent years in order to promote the understanding of this field.

**Key words:** Enlarged perivascular space; Magnetic resonance imaging; Alzheimer disease

血管周围间隙(perivascular spaces, PVS)是穿支血管自蛛网膜下腔进入脑实质后环绕在动静脉和微动静脉周围的潜在空隙,由Virchow和Robin在19世纪首次提出,故称为Virchow-Robin间隙。当PVS内有细胞间液充填后出现扩张的现象,称为扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS)<sup>[1]</sup>。Valentina等<sup>[2]</sup>证实生前MRI显示的EPVS与尸检病理结果一致。

EPVS常见于半卵圆中心、基底节、海马和脑干,与血管危险因素、认知障碍、帕金森病等有关<sup>[3,4]</sup>。随着神经影像学技术的发展,EPVS的影像学研究从结构影像扩展到功能影像、脑网络、3D自动分割定量技术等。虽然EPVS的MRI视觉评分受评分者主观性及影像扫描层厚、层面不同等影响,但与EPVS体积测量结果高度一致<sup>[5]</sup>,可在临床推广。随着MRI在基层医院普及,EPVS的MRI视觉评分结合神经心理学量表测评在评价认知障碍方面有着重要的临床价值。本文重点阐述EPVS的MRI可视化评分,EPVS与阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的相关研究进展。

### 1 EPVS的影像特点

EPVS在影像上易与腔隙、白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)混淆,三者的病理机制不同,EPVS是环绕在入脑的穿支血管周围的间隙,与脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)搏动、血管舒缩功能障碍、血脑屏障破坏、PVS清除能力下降等有关<sup>[6]</sup>;腔隙是局部坏死性病灶;WMH与胶质增生、轴索缺失、微梗死及缺血性脱髓鞘有关<sup>[7]</sup>。EPVS和腔隙在

MRI各序列的信号强度与CSF一致,即在T<sub>1</sub>加权像(T<sub>1</sub> weighted image, T<sub>1</sub>WI)和液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)呈低信号,在T<sub>2</sub>加权像(T<sub>2</sub> weighted image, T<sub>2</sub>WI)呈高信号,而WMH在T<sub>1</sub>WI呈等/低信号,在T<sub>2</sub>WI和FLAIR呈高信号。由于在T<sub>1</sub>WI和FLAIR序列只能识别很严重的EPVS,故临床一般在T<sub>2</sub>WI评价EPVS。

**1.1 EPVS与腔隙鉴别** EPVS通常边界光滑,由于MRI切面不同而呈圆形、卵圆形或线样;通常在轴位MRI直径<3mm,但EPVS局部直径也可扩大到10~20mm,甚至有占位效应;主要分布于基底节的下部、半卵圆中心、海马和中脑;多在双侧脑对称分布;除非病灶位于白质高信号区,否则FLAIR序列病灶周围无高信号环;随时间发展,病灶扩大或不发生变化。而腔隙通常形状不规则、边界清晰、呈楔形;病理证实轴位MRI直径≥3mm的病灶多见于腔隙;通常位于基底节、丘脑、内囊、外囊、脑桥、侧脑室周围白质;在双侧脑分布不对称;FLAIR序列病灶周围有高信号的环;随时间发展病灶可能消失<sup>[1,8,9]</sup>。

**1.2 EPVS与WMH鉴别** WMH多位于脑室周围和深部白质,部分为融合病灶,随年龄的增长而

收稿日期:2023-04-20;修订日期:2023-06-30

基金项目:潍坊市科学技术局科学技术发展计划项目(2021YX061)

作者单位:(1. 山东省潍坊市人民医院神经内科,山东 潍坊 261000;

2. 山东第二医科大学临床医学院,山东 潍坊 261042)

通信作者:周丽, E-mail:weifangzhou003@163.com

增加,可能掩盖EPVS。虽然二者的MRI表现和发病部位不同,但在神经病理方面存在重叠。一项对60岁以上非脑病死亡患者的尸检发现,动脉硬化引起白质脱髓鞘和轴索缺失,导致EPVS和WMH,但尸检难以推导二者发生的先后顺序<sup>[7]</sup>。

既往研究多使用1.5 T和3.0 T MRI评价EPVS,后者比前者显像清晰。随着7.0 T MRI的应用,生理性EPVS的检出率增加,可能导致EPVS的过度评价。因此,虽然7.0 T MRI评价EPVS在增加检测精度、结构形态学分析和3D追踪技术等方面具有优势,但不建议使用其对EPVS进行可视化评分。

## 2 EPVS的MRI可视化评分

### 2.1 根据EPVS的部位和数量进行评价

2.1.1 基于半卵圆中心和基底节的分级方法  
既往研究最常用的方法来自Doubal等的研究<sup>[10]</sup>,即在Maclulich等<sup>[11]</sup>0~4级评价基础上,增加EPVS总级别。具体如下:在轴位MRI分别对半卵圆中心和基底节的EPVS数量进行分级:0级(无EPVS),1级(<10个),2级(10~20个),3级(21~40个),4级(>40个)。当两侧半球EPVS分布不对称时,计数数量多的一侧。将半卵圆中心和基底节的EPVS分级相加得出EPVS总级别(0~8级)。

2015年Potter等<sup>[12]</sup>在Doubal等方法<sup>[10]</sup>的基础上对不同部位EPVS的计数方法及注意事项进行了详细描述(详见使用指南<http://www.sbirc.ed.ac.uk/documents/epvs-rating-scale-user-guide.pdf>)。由于半卵圆中心、基底节和中脑是EPVS的常见部位,所以该指南选择对这3个部位进行评价。该指南未纳入海马的原因是MRI难以鉴别海马EPVS与海马裂囊肿<sup>[13]</sup>。海马裂囊肿是胚胎期海马角和齿状回缺陷或不完全融合所致,为正常解剖变异,一般多发,无临床症状。其MRI特点是海马内侧紧邻侧脑室颞角处呈串样分布的小的与CSF信号一致的囊肿。此外,由于大部分人在前联合层面存在EPVS且该部位的EPVS与年龄无关<sup>[14]</sup>、无特异性,故该指南摒弃该层面。至少分别评估半卵圆中心和基底节的3个层面,至少评估中脑1~2个层面。半卵圆中心和基底节的EPVS分级仍采用0~4级分级法<sup>[11]</sup>。中脑EPVS:0级(无EPVS),1级(有EPVS)。按照EPVS个数将其进一步分为非广泛性(0~10个)和广泛性(>10个)。该评价标准便捷、可靠、适用于大型研究<sup>[12]</sup>。

2.1.2 基于半卵圆中心、基底节、中脑和岛叶的分级方法<sup>[15]</sup>  
半卵圆中心:0级(无EPVS),1级(每侧半球均≤5个),2级(任一侧半球>5个)。中脑:0级(无EPVS),1级(有EPVS)。豆状核外侧岛叶区:0级(无EPVS),1级(每侧半球均≤5个),2级(任一侧半球>5个)。基底节采用2套分级方法:第1套,0级(仅经

前联合层面存在EPVS且每侧半球均≤5个),1级(每侧半球经前联合层面均>5个或豆状核有EPVS),2级(每侧尾状核均有EPVS);第2套,0级(仅经前联合层面存在EPVS且每侧半球均≤5个),1级(仅经前联合层面存在EPVS或每侧均>5个),2级(每侧豆状核均≤5个),3级(每侧豆状核5~10个或每侧尾状核≤5个),4级(每侧豆状核>10个且每侧尾状核≤5个),5级(每侧豆状核>10个且每侧尾状核>5个)。当同1个EPVS呈线样经过MRI多个层面时,计为1个EPVS。第1套分级方法反映基底节EPVS的解剖分布;第2套分级方法反映基底节EPVS的解剖分布和数量。当脑小血管病严重以致难以区分基底节EPVS和腔隙时,分别给第1套和第2套基底节分级方法加赋2级和5级。研究发现该评级方法与血管性痴呆的相关性高于AD及额颞叶痴呆,可能有助于鉴别血管性痴呆和变性病痴呆<sup>[15]</sup>。

2.1.3 基于皮质下白质和基底节的分级方法  
最初由法国3C-Dijon研究针对社区人群采用该分级方法<sup>[16]</sup>。皮质下白质:1级(全脑皮质下白质EPVS总数≤10个),2级(全脑皮质下白质EPVS总数>10个且在包含最大数量EPVS的层面<10个),3级(在包含最大数量EPVS的层面10~20个),4级(在包含最大数量EPVS的层面>20个)。基底节(在EPVS数量最多的层面进行评价):1级(<5个),2级(5~10个),3级(>10个但仍可数),4级(呈筛孔样改变、难以计数)。张江涛等<sup>[17]</sup>采用该分级方法对顺义社区人群进行研究,发现不同部位、不同大小的EPVS具有不同的危险因素,其中皮质下白质EPVS严重程度与年龄相关,基底节EPVS严重程度与年龄正相关、与高脂血症负相关。

2.1.4 基于海马的分级方法  
鉴于海马在认知领域的特殊性,仍有一些关于海马EPVS的研究。Jiménez-Balado等<sup>[18]</sup>采用Adams等<sup>[8]</sup>海马EPVS的评价方法,选择中脑和海马旁回层面,计数双侧海马EPVS的总数,将其分为非广泛性(<7个)和广泛性(≥7个)。Eske等<sup>[3]</sup>把双侧海马EPVS总数作为海马分级的依据:“无/轻度”(0~1个),“中度”(2~4个),“重度/极重度”(≥4个)。

2.2 根据EPVS的直径和数量进行分级  
根据EPVS在轴位MRI上的直径和数量进行分级<sup>[19]</sup>:“1级,轻度”(直径<2 mm);“2级,中度”(直径2~3 mm);“3级,重度”(直径>3 mm)。若EPVS数量≥4个,则升到更高的一级。由于在常规MRI上很难测量EPVS的直径,所以该分类方法难以在临床广泛应用。

2.3 EPVS的不对称指数(asymmetry index, AI)  
把EPVS在左右两侧脑的同一解剖层面的数量不同称为不对称,可能与卒中后癫痫有关<sup>[20]</sup>。首先根据

Potter等<sup>[12]</sup>的方法计数EPVS,然后计算AI。Yu等<sup>[20]</sup>对之前的评价方法<sup>[21,22]</sup>进行修正得出, $AI_L=|S_{JR}-S_{JL}| \div (S_{JR}+S_{JL})$ , $0 \leq AI_L \leq 1$ , $L/R=左/右$ , $AI_L$ 指区域EPVS不对称指数, $S_{JL}$ 和 $S_{JR}$ 分别指左右两侧脑在同一解剖层面的EPVS数量。全脑EPVS的总数( $S_T$ )指基底节、半卵圆中心和中脑这3个部位的EPVS总数,即 $S_T=S_{基底节}+S_{半卵圆中心}+S_{中脑}$ 。 $AI_T=|S_{TR}-S_{TL}| \div (S_{TR}+S_{TL})$ , $0 \leq AI_T \leq 1$ , $AI_T$ 指全脑EPVS不对称指数, $S_{TL}$ 和 $S_{TR}$ 分别指左右两侧脑EPVS的总数。把 $AI \geq 0.2$ 界定为EPVS分布不对称。AI值越大提示脑内EPVS分布越不对称。

### 3 EPVS与AD

EPVS可能是PVS功能障碍及血管周围类淋巴系统清除脑内废物能力受损的MRI影像学标记物,血管周围清除能力下降可导致脑内 $A\beta$ 和tau沉积。 $A\beta$ 和tau产生和清除障碍是AD的主要发病机制。尸检发现EPVS与AD病理相关<sup>[23]</sup>。部分临床研究结果支持半卵圆中心EPVS与AD相关<sup>[24,25]</sup>,但也有相反的结论<sup>[3]</sup>。前者的研究对象主要是AD痴呆患者,而后者主要研究AD前期认知正常和轻度认知障碍人群。荟萃分析就EPVS与AD是否相关方面也未得出一致性结论<sup>[26]</sup>,可能的原因是各项研究的对象、EPVS的测评方法和选择的多变量模型统计方法不同。

3.1 EPVS与AD的易感基因 Ciampa等<sup>[27]</sup>发现,基底节和半卵圆中心的EPVS与载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)基因无相关性,这与之前研究的结果一致<sup>[28-30]</sup>。而涉及1844例 $\geq 35$ 岁的顺义社区人群的横断面研究发现ApoE $\epsilon 4$ 基因与直径 $\geq 3$  mm的EPVS有关<sup>[17]</sup>。涉及2612例老年人群的社区队列研究<sup>[31]</sup>,随访5年,发现基线期直径 $> 3$  mm的EPVS负荷增加与AD发病风险无关,与血管性痴呆风险增高相关。桥联整合因子1(bridging integrator 1, BIN1)-rs744373基因是继ApoE之后第2位AD易感基因,该基因的多态性与AD的相关性达到了全基因水平,与tau蛋白清除有关<sup>[32]</sup>。该基因与半卵圆中心EPVS的风险增加相关<sup>[27]</sup>。这提示ApoE基因对EPVS的影响有限,AD多基因遗传性可能影响EPVS。

3.2 EPVS与 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein,  $A\beta$ ) 超过90%的AD脑内存在CAA病理改变<sup>[33]</sup>,CAA特征性病理特点是皮质和软脑膜小血管内 $A\beta$ 沉积。CAA患者半卵圆中心EPVS与脑内 $A\beta$ 沉积相关<sup>[34]</sup>。抗 $A\beta$ 免疫治疗AD的研究发现,将 $A\beta$ 从老年斑移除后,皮质和软脑膜CAA加重<sup>[35]</sup>,这提示从老年斑移除的 $A\beta$ 沿着脑血管清除。尸检发现,AD脑内EPVS与 $A\beta$ 负荷增加有关<sup>[23]</sup>。但AD和AD前期患者的临床研究未发现EPVS与淀粉样蛋白PET阳性、脑脊液 $A\beta$ 相关<sup>[3,24,28]</sup>。可能的原因包括:(1)半卵圆中心EPVS的 $A\beta$ 沉积在血管内,淀粉样蛋

白PET可能无法对其充分识别;(2)半卵圆中心EPVS与AD有关,但可能与 $A\beta$ 无关,而与tau等其他因素有关;(3) $A\beta$ 清除途径复杂,包括降解清除、血脑屏障清除、类淋巴间质液清除和CSF清除<sup>[36]</sup>,而沿PVS清除可能不是其主要的清除途径。

3.3 EPVS与tau蛋白 尸检发现AD脑内EPVS增多与神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)及tau蛋白增加有关<sup>[23]</sup>。tau蛋白也是AD的核心病理改变,其中CSF磷酸化tau蛋白(phosphorylated tau protein, p-tau)、总tau蛋白(total tau protein, t-tau)和神经颗粒蛋白分别是tau蛋白病理、神经退行性变和突触功能障碍的生物学标志物。CSF  $A\beta$ 阳性的非认知障碍患者半卵圆中心EPVS与CSF p-tau、t-tau及神经颗粒蛋白显著相关,提示AD连续谱中无症状者半卵圆中心的EPVS与tau蛋白病理、神经退行性变和突触功能异常相关<sup>[37]</sup>。AD患者基底节EPVS数量多也与CSF tau增多相关<sup>[28]</sup>。此外,小胶质细胞引发的炎症反应也介导半卵圆中心EPVS与tau蛋白病理之间的联系<sup>[38]</sup>。目前尚不清楚EPVS是tau蛋白累积的结果还是诱因,其可能的机制<sup>[39,40]</sup>包括:(1)EPVS引流障碍导致tau蛋白聚集;(2)tau蛋白直接损害血管周围的星形胶质细胞,通过破坏其微管结构或改变水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)介导的膜通道,影响PVS的流体动力学,最终引起EPVS。

### 4 总结与展望

EPVS的解剖学概念和术语已经发展了一个多世纪,逐渐被认为是神经退行性病和脑血管病的生物学标志物。虽然EPVS可视化评分存在天花板效应,限制了研究者之间和不同研究之间的效度,但其易掌握、评价快速、可重复性强等优点易于在临床推广。目前尚无评价EPVS的“黄金”标准。本文总结了既往临床研究中使用的EPVS可视化评分方法,以便临床使用。EPVS可能影响AD的临床和病理特点,但二者的关系尚存在争议。未来需要标准化的EPVS影像学诊断方法,通过多中心临床队列研究或社区人群研究进一步证实EPVS与AD的关系。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**杜晓光负责设计论文框架、起草论文;王鹏、于力群、刘琦慧、邱晓琪、段长琦负责查阅文献;周丽负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] 朱以诚, 潘子昂. 规范脑小血管病的影像诊断[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(2): 91-95.
- [2] Perosa V, Oltmer J, Munting LP, et al. Perivascular space dilation is associated with vascular amyloid- $\beta$  accumulation in the overlying cortex[J]. Acta Neuropathol, 2022, 143(3): 331-348.
- [3] Gertje EC, van Westen D, Panizo C, et al. Association of enlarged perivascular spaces and measures of small vessel and alzheimer dis-

- ease[J]. *Neurology*, 2021, 96(2): e193-e202.
- [4] 郭璇珠, 陈丽萍. 血管周围间隙在帕金森病中的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(4): 379-381.
- [5] Dubost F, Yilmaz P, Adams H, et al. Enlarged perivascular spaces in brain MRI: automated quantification in four regions[J]. *Neuro-Image*, 2019, 185: 534-544.
- [6] Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(3): 137-153.
- [7] Udaka F, Sawada H, Kameyama M. White matter lesions and dementia MRI-pathological correlation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 977(1): 411-415.
- [8] Benjamin P, Trippier S, Lawrence AJ, et al. Lacunar infarcts, but not perivascular spaces, are predictors of cognitive decline in cerebral small-vessel disease[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 586-593.
- [9] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838.
- [10] Doubal FN, MacLulich AMJ, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41(3): 450-454.
- [11] MacLulich AMJ, Wardlaw JM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(11): 1519-1523.
- [12] Potter GM, Chappell FM, Morris Z, et al. Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: development of a qualitative rating scale and its observer reliability[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39(3/4): 224-231.
- [13] Sasaki M, Sone M, Ehara S, et al. Hippocampal sulcus remnant: potential cause of change in signal intensity in the hippocampus[J]. *Radiology*, 1993, 188(3): 743-746.
- [14] Jungreis CA, Kanal E, Hirsch WL, et al. Normal perivascular spaces mimicking lacunar infarction: MR imaging[J]. *Radiology*, 1988, 169(1): 101-104.
- [15] Patankar TF, Mitra D, Varma A, et al. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(6): 1512-1520.
- [16] Zhu YC, Tzourio C, Soumaré A, et al. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study[J]. *Stroke*, 2010, 41(11): 2483-2490.
- [17] 张江涛, 陈思禹, 韩菲, 等. 顺义社区人群血管周围间隙发现率及危险因素[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(9): 647-652.
- [18] Jiménez-Balado J, Riba-Llena I, Garde E, et al. Prevalence of hippocampal enlarged perivascular spaces in a sample of patients with hypertension and their relation with vascular risk factors and cognitive function[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(6): 651-656.
- [19] Heier LA, Bauer CJ, Schwartz L, et al. Large virchow-robin spaces: MR-clinical correlation[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1989, 10(5): 929-936.
- [20] Yu N, Sinclair B, Posada LMG, et al. Asymmetric distribution of enlarged perivascular spaces in centrum semiovale may be associated with epilepsy after acute ischemic stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(3): 343-353.
- [21] Feldman RE, Rutland JW, Fields MC, et al. Quantification of perivascular spaces at 7T: a potential MRI biomarker for epilepsy[J]. *Seizure*, 2018, 54: 11-18.
- [22] Duncan D, Barisano G, Cabeen R, et al. Analytic tools for post-traumatic epileptogenesis biomarker search in multimodal dataset of an animal model and human patients[J]. *Front Neuroinform*, 2018, 12: 86.
- [23] Boespflug EL, Simon MJ, Leonard E, et al. Targeted assessment of enlargement of the perivascular space in Alzheimer's disease and vascular dementia subtypes implicates astroglial involvement specific to Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66(4): 1587-1597.
- [24] Banerjee G, Kim HJ, Fox Z, et al. MRI-visible perivascular space location is associated with Alzheimer's disease independently of amyloid burden[J]. *Brain*, 2017, 140(4): 1107-1116.
- [25] Ramirez J, Berezuk C, McNeely AA, et al. Visible virchow-robin spaces on magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease patients and normal elderly from the sunnybrook dementia study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 43(2): 415-424.
- [26] Smeijer D, Ikram MK, Hilal S. Enlarged perivascular spaces and dementia: a systematic review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(1): 247-256.
- [27] Ciampa I, Operto G, Falcon C, et al. Genetic predisposition to Alzheimer's disease is associated with enlargement of perivascular spaces in centrum semiovale region[J]. *Genes*, 2021, 12(6): 825.
- [28] Shams S, Martola J, Charidimou A, et al. Topography and determinants of magnetic resonance imaging (MRI)-visible perivascular spaces in a large memory clinic cohort[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9): e006279.
- [29] Laveskog A, Wang R, Vetrano DL, et al. Associations of vascular risk factors and APOE genotype with perivascular spaces among community-dwelling older adults[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(16): e015229.
- [30] Luo X, Jiaerken Y, Yu X, et al. Associations between APOE genotype and cerebral small-vessel disease: a longitudinal study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44477-44489.
- [31] Ding J, Sigurdsson S, Jónsson PV, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the age, gene/environment susceptibility-reykjavik study[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(9): 1105-1112.
- [32] Franzmeier N, Rubinski A, Neitzel J, et al. The BIN<sub>1</sub> rs744373 SNP is associated with increased tau-PET levels and impaired memory[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1766.
- [33] Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(2): 124-137.
- [34] Raposo N, Planton M, Péran P, et al. Florbetapir imaging in cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhages[J]. *Neurology*, 2017, 89(7): 697-704.
- [35] Boche D, Zotova E, Weller RO, et al. Consequence of A $\beta$  immunization on the vasculature of human Alzheimer's disease brain[J]. *Brain*, 2008, 131(12): 3299-3310.
- [36] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(8): 457-470.
- [37] Vilor-Tejedor N, Ciampa I, Operto G, et al. Perivascular spaces are associated with tau pathophysiology and synaptic dysfunction in early Alzheimer's continuum [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 135.
- [38] Zeng Q, Li K, Luo X, et al. The association of enlarged perivascular space with microglia-related inflammation and Alzheimer's pathology in cognitively normal elderly[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 170: 105755.
- [39] Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(49): 16180-16193.
- [40] Zhao ZA, Li P, Ye SY, et al. Perivascular AQP4 dysregulation in the hippocampal CA1 area after traumatic brain injury is alleviated by adenosine A2A receptor inactivation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 2254.

---

引证本文: 杜晓光, 王鹏, 于力群, 等. 血管周围间隙扩大的可视化评分及其与阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(02): 185-188.