

中枢淋巴系统与神经退行性疾病关系的研究进展*

张 弦 刘 鹏 邹莉波**

沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016

[摘要] 中枢淋巴系统指大脑内的功能性淋巴引流, 主要包括分布全脑的胶质淋巴系统以及由脑膜淋巴管、颅神经和颈淋巴通路组成的脑脊液外排途径, 其生理功能是将脑组织液中的代谢产物从脑实质引流至深颈部淋巴结从而排出脑外。此外, 中枢淋巴系统还参与免疫反应和神经炎症等病理过程的调节。中枢淋巴系统的损伤和功能障碍在与年龄相关的脑功能改变、肿瘤、神经血管疾病、神经退行性疾病和神经炎性疾病等发病机制中起着至关重要的作用。本文介绍了中枢淋巴系统的结构、功能和主要影响因素, 对其在阿尔茨海默病等神经退行性疾病的相关研究进展及有待解决的问题和作为潜在临床治疗靶点的应用进行综述。

[关键词] 中枢淋巴系统; 胶质淋巴系统; 脑膜淋巴管; 神经退行性疾病

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.04.017

Investigating the Role of the Central Lymphatic System in the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases

Zhang Xian, Liu Peng, Zou Libo**

School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016

** Corresponding author; Zou Libo, email: libozou@163.com

[Abstract] The central lymphatic system comprises the glymphatic system, which is present throughout the brain, and the cerebrospinal fluid drainage route, which includes meningeal lymphatic vessels, cranial nerves, and cervical lymphatic channels. The primary role of this system is to remove metabolic waste products, from the brain tissue and transport them to the deep cervical lymph nodes for disposal. Moreover, the central lymphatic system has a role in controlling immunological responses and pathological processes including neuroinflammation. The central lymphatic system's impairment and malfunction are pivotal in the development of age-related changes in brain function, malignancies, neurovascular disorders, neurodegenerative diseases, and neuroinflammatory diseases. This page provides an overview of the organization, operations, and key determinants of the central lymphatic system. Additionally, it offers a concise summary of the pertinent advancements in research on central nervous system disorders, including Alzheimer's disease, traumatic brain injury, and stroke. Furthermore, the essay highlights unsolved issues in this field of study and examines the possible practical uses of this information as a target for clinical therapy.

[Key words] Central lymphatic system; Glymphatic system; Meningeal lymphatic vessels; Neurodegenerative diseases

作为人体“指挥中心”的大脑其代谢水平非常高, 但传统解剖学观点认为脑内不存在淋巴系统^[1]。大脑细胞外间隙的溶质清除机制一直困扰着神经学家^[2]。蛋白质异常聚集是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、多发性硬化 (Multiple sclerosis, MS) 和其他中枢神经系统退行性疾病的共同特征, 说明大脑对异常蛋白清除能力的降低可能是这些疾病的共同原因^[3]。由于认为大脑缺乏淋巴管, 脑组织清除蛋白类的代谢物一直被归因于细胞外和细胞内的降解过程^[4]。还有一些蛋白质, 如 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β), 则可以通过特异的转运体由血脑屏障排出^[5]。

随着研究的深入, 逐渐发现并证实中枢神经系统内存在淋巴系统。一项基于荧光示踪剂和共聚焦显微镜获得的数据发现, 注射入纹状体的荧光示踪剂被血管平滑肌细胞和血管周隙的巨噬细胞摄取, 研究者提出脑动脉和毛细血管基底膜包含一条用于脑实质淋巴引流的血管周围通路^[6]。后续有研究发现脑内广泛存在着一个由星形胶质细胞终足上的水通道蛋白-4 (Aquaporin-4, AQP-4) 介导的脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF)-脑组织液 (Interstitial fluid, ISF) 快速交换流动的系统, 具有冲洗、清洁脑组织的作用, 是脑清除代谢产物 (如乳酸)、可溶性蛋白质 (如 A β 和 tau 蛋白) 和异物的重要途径之一^[7]。由于该系统在功能上类似于外

* 国家自然科学基金资助项目 (81973311)

** 通讯作者: 邹莉波, 电子邮箱 libozou@163.com

周淋巴系统, 而且依赖星形胶质细胞发挥作用, 所以称之为胶质淋巴系统或类淋巴系统 (Glymphatic system or Glymphatics)。后续发现的小鼠硬脑膜的淋巴管被命名为脑膜淋巴管 (Meningeal lymphatic vessels, mLVs), 其内皮具有经典的淋巴内皮细胞标志物^[8]。mLVs 穿过颅骨底部的孔进入深颈部淋巴结 (Deep cervical lymph nodes, dcLNs), 最终汇入外周循环^[9]。最新的核磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 证实, 在非灵长类和人类脑内同样存在着胶质淋巴系统和 mLVs, 且 mLVs 作为胶质淋巴系统通路的下游, 与胶质淋巴系统一样会随着年龄的增长出现不同程度的损伤^[10]。本文旨在通过介绍中枢淋巴系统的组成、功能和影响因素, 论述其中枢神经系统退行性疾病中发挥的作用, 探讨该领域仍存在争议的问题以及其作为潜在临床治疗靶点的可能性。

1 中枢淋巴系统的组成

1.1 胶质淋巴系统

胶质淋巴系统是一个高度组织化的液体运输系统, 由动脉周隙、静脉周隙以及位于星形胶质细胞终足上的 AQP-4 组成^[11]。计算机建模比较脑内不同 CSF 清除通路的阻力, 发现胶质淋巴系统通路是最低的^[12]。围绕大脑中小血管的空间称为血管周隙, 内壁为血管外膜, 外壁由星形胶质细胞终足包绕而成, 包括动脉血管周隙、毛细血管周隙和静脉血管周隙^[13]。血管周隙是中枢神经系统最基本、最主要的类淋巴引流结构。将荧光标记的示踪剂通过侧脑室或小脑延髓池注射到小鼠的 CSF 中, 利用荧光显微镜和双光子显微镜观察到, 小脑延髓池注射的示踪剂会快速进入脑组织, 其进入的路径是通过动脉周隙, 而非静脉周隙。此外, 向小鼠纹状体内注入荧光或放射性标记的 $A\beta_{1-40}$, 其可沿静脉周隙被清除出脑组织^[14]。AQP-4 在星形胶质细胞终足上密集表达的分布模式称为极性表达, 该表达模式与胶质淋巴系统的功能息息相关^[15]。星形胶质细胞终足与血管、神经元和其他细胞紧密接触, AQP-4 的存在使得水分子和包含大分子的溶质能够快速转运, 促进 CSF 流入脑实质并与 ISF 混合, 加快 CSF 与脑组织间隙之间的物质交换和运输, 有助于维持脑组织的稳态和代谢产物的清除^[16]。经小脑延髓池注射的荧光标记的尸胺可沿着脊髓穿透动脉的血管周隙和软脊膜进入脊髓组织, 而 AQP-4 特异性抑制剂 TGN-020 能够显著降低 CSF 示踪剂进入脊髓的量, 说明在脊髓内也存在胶质淋巴系统^[17]。

血管周隙疏松的纤维基质构成了 CSF 流动的低阻通路, 蛛网膜下腔的 CSF 沿动脉周隙快速进入脑的深部, 经 AQP-4 的介导流入脑组织间隙, 并推动 ISF 流入静脉周隙, 最终排入外周淋巴系统^[18]。在胶质淋巴系统途径的最初部分, 脑室脉络丛产生的 CSF 流入蛛网膜下腔, 在 CSF 生成、

动脉搏动、体位等提供的驱动力下, 通过脑膜大动脉的血管周隙进入大脑^[19]。随着血管的树状分支, CSF 由 AQP-4 快速转运至脑组织间隙^[14]。随后, CSF-ISF 之间的快速交换产生驱动力, 推动含有代谢产物、可溶性蛋白和异物的 CSF 进入静脉周隙和神经元周隙, 之后, CSF 进入蛛网膜下腔。在蛛网膜下腔循环中, CSF 可以通过不同途径进入全身循环。其中, 大部分 CSF 可以通过蛛网膜颗粒进入硬脑膜内的静脉窦, 经 mLVs 直接进入 dcLNs 后进入外周淋巴循环; 部分 CSF 经过一系列神经周围间隙, 通过筛板、鼻淋巴管, 进入浅表淋巴结 (Superficial cervical lymph nodes, scLNs), 最终汇流至 dcLNs。在这一过程中形成的水流冲刷作用, 可将脑实质 ISF 中的代谢产物、 $A\beta$ 及 α 突触核蛋白等异常蛋白质以及其他物质清除出脑, 进入全身循环而被降解或直接排出体外。此外, 该系统还具有把 CSF 中的葡萄糖、脂质和载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE) 等营养物质和神经活性物质运送到脑的作用^[32-34]。

之前学术界关于液体在胶质淋巴系统内以何种形式运动无法达成一致。为了更好地理解胶质淋巴系统中液体的流动形式, 需要明确对流和扩散这两个概念。对流指流体中的成分一起运动的形式, 无论分子大小, 均以相同速率运动; 扩散指由分子的热运动产生的物质迁移的现象, 参与的粒子质量越小, 扩散速度越快^[20]。脑组织中的各种代谢废物清除效率与溶质的分子量大小和距离远近无关, 因此, 将此过程中动脉周隙向静脉周隙的液体流动定义为整体流或对流^[21]; 也有人认为扩散才是胶质淋巴系统内最主要的液体流动形式^[22]。不过, 最新的一项创新性的 MRI 研究揭示了溶质在 CSF 中的速度要大于在灰质和白质中的速度, 而大脑内溶质的区域速度存在 2 倍的差异, 因此, 在脑内对流与扩散同时存在, CSF 内以对流为主, 脑实质内对流和扩散协同^[23]。

目前研究发现, 小鼠胚胎形成 17.5 天后, 血管周围的溶质运输在 Willis 环的动脉处开始形成, 在出生后第 1 天的小鼠海马实质中, 可以观察到星形胶质细胞终足上 AQP-4 的表达与胶质淋巴系统的形成, 然后, 以由腹向背的方式发育, 在出生后第 7 天到达小鼠的浅背皮层, 并在第 14 天时发育成熟。血小板衍生生长因子 B 水平不足会影响脑血管周细胞的募集, 导致血管壁的脆弱性增加、搏动性下降, 减少 AQP-4 在星形胶质细胞终足的极性, 进而影响胶质淋巴系统的成熟^[24]。

1.2 mLVs

硬脑膜上存在沿血管周围分布的管状结构^[25]。这些管状结构能够表达包含 Prospero 同源盒蛋白 1 (Prospero homeobox protein 1, Prox1)、分化簇 31 (Cluster of differentiation 31, CD31)、淋巴管内皮透明质酸受体 1 (Lymphatic vessel endothelial hyalu-

ronan receptor 1, Lyve-1)、血管内皮生长因子受体3 (Vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3)、淋巴管内皮细胞蛋白抗体 (Podoplanin, PDPN) 和趋化因子配体21 [Chemokine (C-C motif) ligand 21, CCL21] 在内的淋巴内皮细胞标志物, 因其临近硬脑膜窦和脑膜动脉, 将其命名为 mLVs 或硬脑膜淋巴管^[26]。小鼠的大部分淋巴管在出生后以血管内皮生长因子-c (Vascular endothelial growth factor-c, VEGF-c) 依赖的方式发育, 出生后淋巴管可见于颅底的血管和颅神经周围, 穿过枕骨大孔, 沿硬脑膜血管前方和上方生长^[27]。出生后第8天到达脑膜中动脉中部, 第20天 mLVs 的最后部分于上矢状窦附近发育完成, 晚于胶质淋巴系统1周左右^[28]。mLVs 网络提供了一个贯穿脑膜和脊髓膜的引流通路。胶质淋巴系统的 CSF-ISF 交换机制, 通过血管周围间隙路径, 以相对较快的速度清除大脑组织产生的代谢产物和废物。其中, 大部分沿着硬脑膜静脉窦进入 mLVs 后直接流入 dcLNs。剩余部分经颅内神经周围通道进入鼻淋巴管, 通过浅表颈部淋巴结后, 流入 dcLNs。mLVs 是 ISF 清除出脑的主要途径^[29]。此外, 在啮齿动物中发现了一条通过近端视神经清除液体和废物的眼部胶质淋巴清除通路。依赖胶质淋巴系统的 AQP-4 清除视网膜和玻璃体中的 A β , 透过基底膜屏障后, 轴突内的 A β 穿过筛板进入静脉周隙, 随后经颈部淋巴结被清除。当 dcLNs 被结扎后, 可观察到淋巴管中的示踪剂信号增强^[30]。在 AD 模型小鼠身上, dcLNs 结扎会加重 AD 样的病理改变^[31]。缺少 mLVs 的小鼠模型显示脑膜中有大分子聚集, 且无显著的 dcLNs 引流, 进一步表明 mLVs 在 dcLNs 引流中起到的重要作用^[25]。

mLVs 还可以通过迁移免疫细胞和大分子物质调节中枢神经系统的免疫监控^[8, 32]。在 mLVs 中存在着免疫细胞, 如树突状细胞和巨噬细胞, 可以捕获和呈递脑内的抗原, 从而引发免疫反应。此外, 大分子物质, 如细胞因子和抗体, 也可以通过 mLVs 在中枢神经系统中传递, 调节免疫反应和炎症过程。对 mLVs 内免疫细胞迁移的进一步评估显示出一种类似于外周淋巴管的趋化因子激素受体 (C-C chemokine receptor type 7, CCR7) -CCL21 依赖的模式: 在免疫系统中, CCR7 受体与 CCL21 趋化因子相互作用, 调节免疫细胞的迁移和定向, 维持免疫系统的功能和免疫应答的正常进行^[33]。

2 影响中枢淋巴系统功能的因素

2.1 CSF 的生成

人脑内含有约 140 mL CSF, 生理状态下脑室脉络丛分泌大量的 CSF, 成年人 CSF 生成速率为 0.3~0.4 mL/min^[34]。脉络丛还利用转运蛋白系统协调特定溶质的进入和流出, 这些溶质对于神经元和胶质细胞的正常功能至关重要^[35]。脉络丛不断生成 CSF, 形成一个驱动液体从脑室系统进入蛛

网膜下腔的动力^[18]。CSF 的不断生成有助于向脑实质的内流, 进而推动胶质淋巴系统的循环, 应用乙酰唑胺抑制小鼠 CSF 的产生会显著抑制胶质淋巴系统的功能^[7]。CSF 中含有 K⁺、Na⁺、Cl⁻、HCO₃⁻、Ca²⁺ 等重要离子成分, 其生成还受 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Na⁺-Cl⁻/HCO₃⁻ 交换体、Na⁺-H⁺ 转运体、AQP-1 和紧密连接蛋白 Claudin-2 等多种因素调节^[36-40]。特发性正常压力脑积水和 AD 患者大脑脉络丛 CSF 分泌减少, 会减弱胶质淋巴系统介导 CSF-ISF 的流通周转和与之相应的 A β 清除^[41]。

2.2 AQP-4

AQP-4 是水通道蛋白在脑内表达最为丰富的亚型。负责促进血管周隙的 CSF 进入脑组织间隙, 冲刷脑实质^[42]。与胶质淋巴系统的功能息息相关^[15]。AD 和外伤性脑损伤等会导致 AQP-4 失去极性分布, 从而降低胶质淋巴系统清除 A β 的效率^[19]。此外, AQP-4 还参与了多种星形胶质细胞的生理活动, 包括 Ca²⁺ 信号转导、K⁺ 缓冲、突触可塑性、星形胶质细胞迁移、胶质瘢痕形成和神经炎症等^[43-44]。星形胶质细胞终足上的 AQP-4 以正交粒子阵列 (Orthogonal arrays of particles, OAPs) 的形式存在, OAPs 是 AQP-4 发挥高效水转运功能的结构基础^[45]。AQP-4 存在 M1 和 M23 两种亚型, 两者构成四聚体参与 OAPs 的形成^[46]。其中, 较长的 M23 亚型在健康大脑中占主导地位, 并在血管周围表现出高度的极化; 而较短的 M1 亚型没有此极化特征, 但可以促进星形胶质细胞迁移^[47-49]。M1 与 M23 的比值可以反映 AQP-4 的极性分布^[50]。AQP-4 的极性表达还与肌营养不良蛋白-肌营养不良聚糖蛋白复合物密切相关, 其中, α -肌营养不良蛋白聚糖 (如 Agrin) 可与细胞外基质成分结合, β -肌营养不良蛋白聚糖 [如 SNTA-1 (Alpha-1-syntrophin)] 是一种跨膜蛋白, 可将 Agrin 与细胞骨架和胞内成分连接起来, 而在血管周围星形胶质细胞终足上 SNTA-1 又可与 AQP-4 结合, 将其锚定在终足上^[51]。Agrin 敲除后可导致星形胶质细胞终足上 AQP-4 表达减少和 OAPs 破坏^[52]。过氧化物酶增殖物激活受体 (Peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 是核激素受体家族中的配体激活受体, 控制许多细胞内的代谢过程^[53]。PPARs 与配体结合激活后, 与维甲酸 X 受体 (Retinoic X receptors, RXR) 或肝脏 X 受体 (Liver X receptors, LXR) 结合形成异二聚体, 形成的 PPARs-RXR/LXR 异二聚体与靶基因启动子上游的 PPAR 效应反应元件 (Peroxisome proliferator response elements, PPREs) 结合, 调节靶基因的转录^[54]。应用 PPARs 激动剂能够恢复肌营养不良蛋白缺乏的 mdx 小鼠的 SNTA-1 表达^[55]。

进入 AQP-4 敲除小鼠脑实质的 CSF 示踪剂含量下降了约 65%, 而且脑对¹²⁵I-A β 的清除率下降了约 55%^[14]。AQP-4 的缺失加速了 AD 模型 APP/

PS1 小鼠的认知功能障碍, 伴有 A β 聚集、脑淀粉样血管病、海马及皮层中突触蛋白和脑源性神经营养因子缺失^[56]。老年和 AD 患者额叶皮层中 M1 与 M23 的比值显著升高, AQP-4 极性下降导致 A β 沉积加快和 AD 样病理改变^[57]。以上结果表明, AQP-4 对 CSF-ISF 交换流动和细胞间隙溶质的清除具有重要作用。嘌呤能离子通道型受体 7 (Purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor, P2X7r) 是 ATP 门控离子通道家族中的独特亚型, 在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞都有表达, P2X7r 作为上游调节位点, 在神经系统参与递质释放、胶质细胞活化、炎症反应调节、细胞周期及凋亡调控等, 在缺血性脑损伤中发挥重要作用^[58]。P2X7r 激活后, 促进 Ca²⁺ 内流, 通过作用于 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK) 信号通路发挥调节 AQP-4 的作用^[59]。在体内和体外都能下调 AQP-4 的表达^[60]。沉默活化的 T 细胞核因子 5 (Nuclear factor of activated T cells 5, NFAT-5) 会降低 AQP-4 的表达, 同时使其重新分布于星形胶质细胞胞体, 降低 AQP-4 极性^[61]。提示 NFAT-5 促进 AQP-4 的表达及极性分布。n-3 多不饱和脂肪酸或主动运动可抑制星形胶质细胞的活化, 促进小鼠脑内 AQP-4 的表达和极性分布, 有利于促进脑内 A β 的清除, 减少淀粉样蛋白沉积和神经炎症^[62]。上述研究提示, 星形胶质细胞终足上的 AQP-4 可能成为防治 AD 等脑内异常蛋白沉积疾病的有效靶点。

2.3 年龄

衰老是影响淋巴系统功能的一个重要因素, 年龄增长会导致动脉硬化, 脉幅减小, 沿狭窄基底膜的血管周隙通路阻滞使液体滞留在扩张的血管周隙内, 淋巴系统功能障碍, 无法快速而有效地清除脑实质产生的水和代谢产物。老龄小鼠脑血管基底膜的层粘连蛋白水平降低, 纤连蛋白和基底膜聚糖水平升高, 溶质交换减少^[63]。随年龄增长, 大脑皮层、海马和丘脑中毛细血管基底膜变厚, 同时, 伴随有皮层和海马的 IV 型胶原蛋白水平下降, 皮层和纹状体的层粘连蛋白和骨黏蛋白 (nidogen-2) 表达减少, 这种年龄相关的脑血管变化可能导致胶质淋巴系统的清除能力下降, 降低 A β 和其他溶质清除, 使 A β 在脑血管基底膜中积聚^[64]。应用不同月龄的 C57BL/6 小鼠分析衰老与胶质淋巴系统功能之间的直接关系, 发现老龄小鼠脑内 AQP-4 极性表达和动脉血管壁搏动性的降低导致脑内¹²⁵I-A β ₁₋₄₀ 的清除速率下降了 40%, 表明随年龄的增长, 胶质淋巴系统功能受损, 清除聚集 A β 的能力降低, 引起认知障碍和神经退行性疾病的发生^[16]。

2.4 睡眠

睡眠是一种对机体健康十分必要的生理状态, 睡眠障碍与认知障碍互相影响^[65]。在清醒的小鼠

的脑池注射示踪剂后几乎没有示踪剂通过胶质淋巴系统进入大脑, 但在入睡或麻醉诱导后几乎立刻出现了显著的示踪剂内流, 推测睡眠和麻醉状态下脑内去甲肾上腺素水平下调, 导致大脑细胞外空间体积增加, 降低了液体流动的阻力, “激活”了胶质淋巴系统的功能^[66]。有研究表明 CSF 示踪剂的内流不受清醒与无意识状态的调节, 而取决于慢波活动的强度, 与增强慢波活动相关的麻醉, 如 α_2 肾上腺素受体激动剂赛拉嗪和右美托咪定, 会促进 CSF 示踪剂内流; 而与减弱慢波活动相关的麻醉剂, 如异氟醚, 则会抑制其内流^[67]。与具有镇静作用的 α_2 肾上腺素受体激动剂右美托咪定合用可改善小分子药物向大脑的鞘内递送^[68]。

2.5 其他因素

CSF 在小鼠脑内血管周隙的整体流动部分是由心脏收缩引起的动脉搏动而驱动的^[69]。脉搏减弱时 CSF-ISF 交换量有所下降^[21]。在动物实验中, 单侧颈动脉结扎和衰老使动脉搏动下降, 中枢淋巴系统功能损伤; 反之, 应用肾上腺素受体激动剂多巴酚丁胺增强搏动后, CSF 示踪剂入脑增多, 胶质淋巴系统功能增强^[16]。

超快 MRI 显示, 与呼吸周期有关的脉动和血管舒缩张力的变化会在人脑中传播, 可能有助于胶质淋巴系统内的液体流动^[70]。此外, 一项人体试验影像学研究表明, 吸气是促进人体 CSF 流动的最重要的驱动力: 吸气时胸腔内压下降, 导致静脉周隙、静脉和淋巴系统 CSF 清除通路阻力降低; 呼气时则呈相反的作用^[71]。人类和动物睡眠的姿势也会影响中枢代谢产物的清除。小鼠俯卧或仰卧时 CSF 示踪剂更多地直接进入脊髓, 而侧卧可以促进中枢淋巴系统的引流功能, 加快垃圾的清除。其原因复杂, 可能与不同体位下一系列复杂的生理调节 (如颈部神经和血管的伸展) 有关^[72]。特发性颅内高压和正常脑压脑积水患者不同体位的变化会显著影响颅内压 (Intracranial pressure, ICP)^[73]。ICP 升高会使 CSF 流向不同的清除途径: 当 ICP 处于基线水平时, 60% 的液体经蛛网膜颗粒通过 mLVs 排出, 40% 沿颅神经经筛板排出; 当 ICP 升高时, 经蛛网膜颗粒排出的液体占 80%, 经筛板排出占 20%, 而血管周隙内的液体流动则几近停滞^[12]。

低剂量酒精 (0.5 g/kg 体质量) 摄入, 降低胶质纤维酸性蛋白表达, 促进胶质淋巴系统功能; 高剂量酒精 (>1.5 g/kg 体质量) 摄入, 则会激活星形胶质细胞, 引起 AQP-4 错误定位, 导致不可逆的胶质淋巴系统功能损伤^[74]。ApoE ϵ 4 等位基因被认为是 AD 发病的最主要的遗传因素^[75]。携带 ApoE ϵ 4 基因的诱导性多功能干细胞中淋巴标志物相关基因的表达下调, 推测该基因使 mLVs 硬化, 导致淋巴水肿, 抑制其清除能力, 进而阻碍大分子的清除^[76]。

3 疾病状态下中枢淋巴系统的功能变化

3.1 AD 状态下中枢淋巴系统的功能变化

AD 是一种慢性神经系统退行性疾病, 主要表现为渐进性记忆减退、认知功能障碍及人格改变等神经精神症状, 其病理特征主要包括老年斑和神经原纤维缠结的形成。老年斑的形成与细胞外 A β 的聚集相关, 而神经原纤维缠结主要与 tau 蛋白的过度磷酸化有关^[77]。越来越多的证据表明, 脑组织中的 A β 可通过 AQP-4 介导的胶质淋巴系统清除出脑^[78]。且 A β 的清除和 AQP-4 的极性分布密切相关^[79]。野生小鼠敲除 *Aqp4* 基因后胶质淋巴系统功能损伤, 导致注射到纹状体的¹²⁵I-A β ₁₋₄₀ 清除率减少 55%^[14]。敲除 AD 模型小鼠 *Aqp4* 基因后脑内可溶和不可溶的 A β 水平增加 25% ~ 50%, 加重了 AD 样病理改变^[56]。鉴于年龄是影响 AD 发病的一大重要因素, 老龄 (12 ~ 13 月龄) APP/PS1 小鼠脑内胶质淋巴系统功能显著降低并出现明显的 A β 沉积; 更重要的是, 在未出现明显 A β 沉积的青龄 (3 ~ 4 月龄) APP/PS1 小鼠脑内已出现胶质淋巴系统功能异常^[80]。

利用光动力药物 Visudyne[®] 和 dcLNs 结扎术破坏小鼠的 mLVs 引流通路, 发现脑膜和海马内的 A β 聚集增多, 脑实质细胞外 tau 蛋白清除减少^[81]。随后, 分析 AD 模型小鼠 mLVs 功能障碍对行为的影响, 发现空间学习和恐惧记忆与淋巴功能一起恶化, 给予 VEGF-c 治疗后出现淋巴管直径增大和示踪剂向 dcLNs 的引流增加, 改善学习、空间认知和记忆障碍^[82]。

保护 AQP-4 极性以改善胶质淋巴系统功能, 促进 VEGF-3/VEGFR3 信号通路的淋巴管生成作用以维持 mLVs 的正常生理功能, 加快中枢神经系统中毒性蛋白的清除, 可能为 AD 的预防和治疗提供新的靶点。

3.2 PD 状态下中枢淋巴系统的功能变化

PD 是一种年龄依赖性的神经退行性疾病, 以中脑多巴胺能神经元的进行性缺失和 Lewy 小体的形成为主要病理特征^[83]。 α -突触核蛋白是一种在中枢神经系统突触前及核周表达的可溶性蛋白质, 可以通过自噬溶酶体等细胞内清除途径被降解^[84]。 α -突触核蛋白是 Lewy 小体的主要成分, 其过表达可引起星形胶质细胞激活, 破坏 AQP-4 极性, 导致胶质淋巴系统的清除功能受损^[85]。结扎 dcLNs 阻塞大脑淋巴引流通路后, A53T 小鼠 PD 模型脑内自噬标志物 LC3 II/LC3I 的表达下调, 脑实质内 α -突触核蛋白水平升高, 进一步破坏脑内淋巴系统清除功能, 形成恶性循环, 最终导致多巴胺能神经元丢失增加, 与 PD 病理相关的行为学症状加重。改善中枢淋巴系统清除功能为 PD 的治疗提供了新的思路。

3.3 MS 状态下中枢淋巴系统的功能变化

MS 的特征是中枢神经系统中大量炎症和免疫

细胞浸润, 刺激中枢神经系统的自身免疫反应, 最终导致神经退行性症状^[86]。实验性自身免疫性脑脊髓炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 是一种常用的研究 MS 的动物模型, 鉴于淋巴系统在免疫监测中的经典作用, 应用 EAE 模型评估了 mLVs 功能障碍和免疫细胞失调之间的关系, 发现在广泛的炎症状态下, mLVs 未见明显的结构改变或淋巴增生, 但 mLVs 内的免疫细胞密度却明显增加^[87]。此外, 位于筛板上方的淋巴管在 MS 晚期显示出直径增加的趋势, 同时伴有 VEGF-c 水平升高, 表明在 MS 晚期可能涉及鼻神经途径的淋巴引流。但仅阻断鼻淋巴管, 切断向 scLNs 的引流, 对 MS 进展或严重程度没有影响^[88]。dcLNs 作为 T 细胞进入中枢神经系统的通路, 在 MS 的进展中发挥重要作用, 切除 dcLNs 后 MS 症状明显减轻^[89]。mLVs 消融后也可减轻 EAE 的病理改变, 减少脑反应性 T 细胞的炎症反应^[88]。抑制 VEGFR3 信号通路, 可抑制淋巴管生成、中枢神经系统的抗原引流和脑膜淋巴系统的复原, 延缓疾病发展并减轻严重程度^[87]。以上结果表明, 增加 mLVs 以及 dcLNs 处中枢神经系统与外周的交流, 可能有助于 MS 中病理性的免疫细胞反应, 加重病情。

3.4 脑卒中状态下中枢淋巴系统的功能变化

脑卒中是一组以脑部缺血或出血性损伤为主要临床表现的疾病, 具有极高的病死率和致残率, 主要分为出血性脑卒中和缺血性脑卒中两大类。MRI 评估小鼠脑卒中后胶质淋巴系统功能变化的结果显示, 蛛网膜下腔出血和缺血性脑卒中会严重损害胶质淋巴系统的功能, 而颈动脉结扎不会对血管周隙 CSF 的内流造成影响^[90]。缺血性脑卒中 3 h 就可出现短暂的胶质淋巴系统功能抑制, 24 h 后可自行恢复, 说明轻度脑卒中引起的血管周隙通路受阻或动脉搏动减弱引起的暂时性胶质淋巴系统功能障碍为可逆性^[18]。免疫组化实验结果显示, 蛛网膜下腔出血 24 h 后, 大脑皮层血管周隙被纤维蛋白凝块阻塞, 将组织型纤溶酶原激活物注射入脑室可以修复胶质淋巴系统功能^[91]。以食蟹猴作为研究对象, MRI 显示 CSF 造影剂 (DOTA-Gd) 可快速进入正常动物的脑组织中, 而蛛网膜下腔出血会导致食蟹猴脑内 DOTA-Gd 的内流量显著降低^[92]。将自体血液注射入小鼠脑池内制作蛛网膜下腔出血模型, 手术 1 周后发现 AQP-4 的极性遭到破坏, 示踪剂进入脑实质和 dcLNs 的量显著降低, 同时伴有微血管痉挛、胶质细胞活化、神经炎症和神经元凋亡等病理改变, 表明蛛网膜下腔出血后中枢淋巴系统引流功能出现障碍, 并与出现的神经病理损害相关^[93]。

3.5 创伤性脑损伤状态下中枢淋巴系统的功能变化

创伤性脑损伤 (Traumatic brain injury, TBI)

指暴力作用于头部导致大脑正常结构和功能被破坏, 引起脑部不同程度的永久性功能障碍。TBI 会导致 AQP-4 失去极性分布, 从而降低胶质淋巴系统清除 A β 和 tau 蛋白的效率, 导致脑内 A β 和 tau 蛋白的聚集, 对脑组织和脑血管的结构和功能造成影响, 使包括 AD 在内的神经退行性疾病提前发生的概率增高^[94]。TBI 使胶质淋巴系统功能下降了约 60%, TBI 造模 1 d 后就可于损伤同侧的海马内观察到 CSF 内流和 A β 清除受损, 28 d 后 TBI 造成的胶质淋巴系统功能障碍仍然显著^[95]。Aqp4 基因敲除小鼠胶质淋巴系统功能受损, TBI 发生后, 加剧了磷酸化 tau 蛋白的聚集和轴突变性, 导致认知能力下降。将人源 tau 蛋白注射入 TBI 小鼠的大脑皮质, 可观察到 tau 蛋白沿着静脉周隙被清除出脑, 而 tau 蛋白在大静脉周围积聚程度与胶质淋巴系统功能下降程度相关。在 TBI 的急性或亚急性状态下, 星形胶质细胞上调 M1 型 AQP-4 的水平, 通过促进胶质细胞瘢痕的形成, 发挥保护作用, 但也减少了血管周围 AQP-4 的极性, 为慢性胶质淋巴系统功能损伤、蛋白聚集和神经退行性变性奠定了基础。针对创伤后血管周围 AQP-4 的错误定位的治疗干预措施, 可能会提供一种新的方法来保留中枢淋巴引流途径的功能, 保证诸如 A β 或 tau 蛋白等从间质的有效清除, 并防止 TBI 后神经退行性疾病的发生。

3.6 糖尿病状态下中枢淋巴系统的功能变化

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病。高血糖则主要是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用下降, 或两者兼有而引起。糖尿病时长期存在的高血糖, 导致各种组织, 特别是眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害, 以致功能障碍^[96]。糖尿病患者往往会伴随认知功能低下、记忆力衰退, 甚至可发展成完全的痴呆症^[97]。糖尿病患者患 AD 的概率比正常人高 30% ~ 65%。高脂饮食所致的糖尿病会导致小鼠脑内 A β 积聚, 进而引发类似 AD 的病理性改变和记忆障碍^[98]。2 型糖尿病能抑制 CSF-ISF 的“整体”流动, 导致胶质淋巴系统功能障碍, 从而加剧 2 型糖尿病引起的认知障碍^[99]。采用腹腔注射烟酰胺和链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病大鼠模型, 采用 MRI 技术评估海马内 CSF 的流动情况。结果显示, 相比于正常组, 糖尿病大鼠脑内对造影剂钆喷替酸葡甲胺 (Gd-DTPA) 的清除率下降了 33%^[99]。随后, 研究人员将荧光示踪剂注射入小脑延髓池, 实验结果也显示糖尿病大鼠海马内示踪剂的清除率显著降低^[99]。原因可能是糖尿病大鼠脑内胶质淋巴系统运输能力下降导致血管周隙扩张, 代谢废物聚集, 炎症细胞浸润, 在血管周隙引发炎症反应, 反过来进一步加重胶质淋巴系统的功能损伤。

4 小结

中枢淋巴系统包括胶质淋巴系统、嗅神经/视

神经/鼻淋巴管和 mLVs 引流通路, 对维持大脑的稳态发挥至关重要的作用。不仅可以作为清除 ISF 中大分子和大脑代谢产物的通路, 也是脂质和信号分子的一条独立的运输途径, 同时, 还参与中枢神经系统的免疫应答和免疫监视^[100]。

中枢淋巴系统受 CSF 生成、AQP-4 极性、年龄和睡眠等因素影响, 多种病理状态或疾病也会影响该系统的结构及功能。中枢淋巴系统的功能损伤导致脑间质溶质引流障碍和 AD 等疾病相关的神经毒性物质的异常代谢和沉积。促进 AQP-4 的极性分布、增加 CSF 的生成、保持血管周隙通畅和提高液体流动的动力等在理论上都可能提高胶质淋巴系统功能, 从而有望成为促进脑内“垃圾”清除的药物作用靶点。深入研究调节大脑淋巴引流系统功能的机制不仅有助于我们理解中枢神经系统的功能, 也可为未来中枢神经系统疾病的防治提供新的策略及靶点。

参考文献

- [1] Aukland K, Reed R K. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume [J]. *Physiol Rev*, 1993, 73 (1): 1 - 78.
- [2] Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system [J]. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2010, 7: 9.
- [3] Olek M J. Multiple sclerosis [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174 (6): ITC81 - ITC96.
- [4] Thibautaud T A, Anderson R T, Smith D M. A common mechanism of proteasome impairment by neurodegenerative disease-associated oligomers [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 1097.
- [5] Liu Z, Liang Q, Ren Y, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 200.
- [6] Carare R O, Bernardes-Silva M, Newman TA, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2008, 34: 131 - 144.
- [7] Lundgaard I, Lu M L, Yang E, et al. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37 (6): 2112 - 2124.
- [8] Louveau A, Smirnov I, Keyes T J, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels [J]. *Nature*, 2015, 523 (7560): 337 - 341.
- [9] Busch N, O'Reilly L, Louveau A. Meningeal lymphatic vasculature in health and disease [J]. *Curr Opin Hematol*, 2022, 29 (3): 151 - 155.
- [10] Zhou Y, Cai J, Zhang W, et al. Impairment of the glymphatic pathway and putative meningeal lymphatic vessels in the aging human [J]. *Ann Neurol*, 2020, 87 (3): 357 - 369.

- [11] Benveniste H, Lee H, Volkow N D. The glymphatic pathway: waste removal from the CNS via cerebrospinal fluid transport [J]. *Neuroscientist*, 2017, 23 (5): 454–465.
- [12] Vinje V, Eklund A, Mardal K A, et al. Intracranial pressure elevation alters CSF clearance pathways [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17 (1): 29.
- [13] Wardlaw J M, Benveniste H, Nedergaard M, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16 (3): 137–153.
- [14] 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 β [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4 (147): 147ra111.
- [15] Yang J, Lunde L K, Nuntagij P, et al. Loss of astrocyte polarization in the tg-ArcSwe mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27 (4): 711–722.
- [16] Kress B T, Iliff J J, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain [J]. *Ann Neurol*, 2014, 76 (6): 845–861.
- [17] Wei F, Zhang C, Xue R, et al. The pathway of subarachnoid CSF moving into the spinal parenchyma and the role of astrocytic aquaporin-4 in this process [J]. *Life Sci*, 2017, 182: 29–40.
- [18] Jessen N A, Munk A S, Lundgaard I, et al. The glymphatic system: a beginner's guide [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40 (12): 2583–2599.
- [19] Hablitz L M, Nedergaard M. The glymphatic system [J]. *Curr Biol*, 2021, 31: R1371–R1375.
- [20] Hladky S B, Barrand M A. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2014, 11 (1): 26.
- [21] Bedussi B, Almasian M, de Vos J, et al. Paravascular spaces at the brain surface: low resistance pathways for cerebrospinal fluid flow [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38 (4): 719–726.
- [22] Jin B J, Smith A J, Verkman A S. Spatial model of convective solute transport in brain extracellular space does not support a "glymphatic" mechanism [J]. *J Gen Physiol*, 2016, 148 (6): 489–501.
- [23] Koundal S, Elkin R, Nadeem S, et al. Optimal mass transport with lagrangian workflow reveals advective and diffusion driven solute transport in the glymphatic system [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 1990.
- [24] Munk A S, Wang W, Bechet N B, et al. PDGF-B is required for development of the glymphatic system [J]. *Cell Reports*, 2019, 26: 2955–2969.
- [25] Aspeland A, Antila S, Proulx S T, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules [J]. *J Exp Med*, 2015, 212 (7): 991–999.
- [26] Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2018, 560 (7717): 185–191.
- [27] Izen R M, Yamazaki T, Nishinaka-Arai Y, et al. Postnatal development of lymphatic vasculature in the brain meninges [J]. *Dev Dyn*, 2018, 247 (5): 741–753.
- [28] Antila S, Karaman S, Nurmi H, et al. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels [J]. *J Exp Med*, 2017, 214 (12): 3645–3667.
- [29] Huisman Y, Uphoff K, Berger M, et al. Meningeal lymphatic endothelial cells fulfill scavenger endothelial cell function and cooperate with microglia in waste removal from the brain [J]. *Glia*, 2022, 70 (1): 35–49.
- [30] Ma Q, Ineichen B V, Detmar M, et al. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 1434.
- [31] 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.
- [32] Li X, Qi L, Yang D, et al. Meningeal lymphatic vessels mediate neurotropic viral drainage from the central nervous system [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25 (5): 577–587.
- [33] Han L, Zhang L. CCL21/CCR7 axis as a therapeutic target for autoimmune diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110431.
- [34] Kaur J, Fahmy L M, Davoodi-Bojd E, et al. Waste clearance in the brain [J]. *Front Neuroanat*, 2021, 15: 665803.
- [35] Yamada S. Cerebrospinal fluid dynamics [J]. *Croat Med J*, 2021, 62 (4): 399–410.
- [36] Damkier H H, Brown P D, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (4): 1847–1892.
- [37] Zhang J, An Y, Gao J, et al. Aquaporin-1 translocation and degradation mediates the water transportation mechanism of acetazolamide [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (9): e45976.
- [38] Damkier H H, Praetorius J. Genetic ablation of Slc4a10 alters the expression pattern of transporters involved in solute movement in the mouse choroid plexus [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302 (10): C1452–1459.
- [39] Oshio K, Watanabe H, Song Y, et al. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1 [J]. *FASEB J*, 2005, 19 (1): 76–78.
- [40] Brown P D, Davies S L, Speake T, et al. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production [J]. *Neuroscience*, 2004, 129 (4): 957–970.
- [41] Eide P K, Valnes L M, Pripp A H, et al. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from choroid plexus in

- idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40 (9): 1849–1858.
- [42] Rasmussen M K, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102 (2): 1025–1151.
- [43] Scuderi C, Stecca C, Iacomino A, et al. Role of astrocytes in major neurological disorders; the evidence and implications [J]. *IUBMB Life*, 2013, 65 (12): 957–961.
- [44] Scuderi C, Noda M, Verkhatsky A. Editorial: neuroglia molecular mechanisms in psychiatric disorders [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 407.
- [45] Wolburg H, Wolburg-Buchholz K, Fallier-Becker P, et al. Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2011, 287: 1–41.
- [46] Furman C S, Gorelick-Feldman D A, Davidson K G, et al. Aquaporin-4 square array assembly: opposing actions of M1 and M23 isoforms [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (23): 13609–13614.
- [47] Nagelhus E A, Ottersen O P. Physiological roles of aquaporin-4 in brain [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (4): 1543–1562.
- [48] Crane J M, Bennett J L, Verkman A S. Live cell analysis of aquaporin-4 m1/m23 interactions and regulated orthogonal array assembly in glial cells [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (51): 35850–35860.
- [49] de Bellis M, Cibelli A, Mola M G, et al. Orthogonal arrays of particle assembly are essential for normal aquaporin-4 expression level in the brain [J]. *Glia*, 2021, 69 (2): 473–488.
- [50] Deng J, Zhao F, Yu X, et al. Expression of aquaporin 4 and breakdown of the blood-brain barrier after hypoglycemia-induced brain edema in rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107022.
- [51] Noell S, Wolburg-Buchholz K, Mack A F, et al. Evidence for a role of dystroglycan regulating the membrane architecture of astroglial endfeet [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33 (12): 2179–2186.
- [52] Camassa L, Lunde L K, Hoddevik E H, et al. Mechanisms underlying AQP4 accumulation in astrocyte endfeet [J]. *Glia*, 2015, 63 (11): 2073–2091.
- [53] Wagner N, Wagner K D. The role of PPARs in disease [J]. *Cells*, 2020, 9 (11): 2367.
- [54] Wójtowicz S, Strosznajder A K, Jeżyna M, et al. The novel role of PPAR alpha in the brain: promising target in therapy of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45 (5): 972–988.
- [55] Miura P, Chakkalakal J V, Boudreault L, et al. Pharmacological activation of PPAR beta/delta stimulates utrophin A expression in skeletal muscle fibers and restores sarcolemmal integrity in mature mdx mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18 (23): 4640–4649.
- [56] Xu Z, Xiao N, Chen Y, et al. Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A β accumulation and memory deficits [J]. *Mol Neurodegener*, 2015, 10: 58.
- [57] Zeppenfeld D M, Simon M, Haswell J D, et al. Association of perivascular localization of aquaporin-4 With cognition and Alzheimer disease in aging brains [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74 (1): 91–99.
- [58] Pelegrin P. P2X7 receptor and the NLRP3 inflammasome: partners in crime [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 187: 114385.
- [59] Maik-Rachline G, Wexler S, Seger R. The MAPK signaling cascades, 2nd ed. Oxford: Academic Press, 2023.
- [60] Kimbler D E, Shields J, Yanasak N, et al. Activation of P2X7 promotes cerebral edema and neurological injury after traumatic brain injury in mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (7): e41229.
- [61] Yi M H, Lee Y S, Kang J W, et al. NFAT5-dependent expression of AQP4 in astrocytes [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33 (2): 223–232.
- [62] He X F, Liu D X, Zhang Q, et al. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 144.
- [63] Hawkes C A, Härtig W, Kacza J, et al. Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121 (4): 431–443.
- [64] Hawkes C A, Gatherer M, Sharp M M, et al. Regional differences in the morphological and functional effects of aging on cerebral basement membranes and perivascular drainage of amyloid- β from the mouse brain [J]. *Aging Cell*, 2013, 12 (2): 224–236.
- [65] Wang H Y, Wang S C, Teng B, et al. Advances in the correlation between sleep disorders and cognitive impairment in older people [J]. *Int J Geriatr*, 2020, 41 (5): 331–334.
- [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] Lilius T O, Blomqvist K, Hauglund N L, et al. Dexmedetomidine enhances glymphatic brain delivery of intrathecally administered drugs [J]. *J Control Release*, 2019, 304: 29–38.
- [69] Kedarasetti R T, Drew P J, Costanzo F. Arterial pulsations drive oscillatory flow of CSF but not directional pumping [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 10102.
- [70] Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity-glymphatic pulsation mechanisms? [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36 (6): 1033–1045.

- [71] Dreha-Kulaczewski S, Joseph A A, Merboldt K D, et al. Identification of the upward movement of human CSF in vivo and its relation to the brain venous system [J]. *J Neurosci*, 2017, 37 (9): 2395–2402.
- [72] Lee H, Xie L, Yu M, et al. The effect of body posture on brain glymphatic transport [J]. *J Neurosci*, 2015, 35 (31): 11034–11044.
- [73] Andresen M, Hadi A, Petersen L G, et al. Effect of postural changes on ICP in healthy and ill subjects [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157 (1): 109–113.
- [74] Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 2246.
- [75] Tew J, Qian L, Pipalia N H, et al. Cholesterol and matrix pathways dysregulated in astrocytes and microglia [J]. *Cell*, 2022, 185 (13): 2213–2233. e25.
- [76] Mentis A A, Dardiotis E, Chrousos G P. Apolipoprotein E4 and meningeal lymphatics in Alzheimer disease: a conceptual framework [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26 (4): 1075–1097.
- [77] Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2021, 69: 131–138.
- [78] Nedergaard M, Goldman S A. Brain drain [J]. *Sci Am*, 2016, 314: 44–49.
- [79] Valenza M, Facchinetti R, Steardo L, et al. Altered waste disposal system in aging and Alzheimer's disease: focus on astrocytic aquaporin-4 [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1656.
- [80] Peng W, Acharyar T M, Li B, et al. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 93: 215–225.
- [81] Patel T K, Habimana-Griffin L, Gao X, et al. Dural lymphatics regulate clearance of extracellular tau from the CNS [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14 (1): 11.
- [82] Nikolenko V N, Oganessian M V, Vovkogan A D, et al. Current understanding of central nervous system drainage systems; implications in the context of neurodegenerative diseases [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18 (11): 1054–1063.
- [83] Bloem B R, Okun M S, Klein C. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10291): 2284–2303.
- [84] Maiti P, Manna J, Dunbar G L. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments [J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6: 28.
- [85] Zou W, Pu T, Feng W, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α -synuclein [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 7.
- [86] Ward M, Goldman M D. Epidemiology and pathophysiology of multiple sclerosis [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2022, 28 (4): 988–1005.
- [87] Hsu M, Rayasam A, Kijak J A, et al. Neuroinflammation-induced lymphangiogenesis near the cribriform plate contributes to drainage of CNS-derived antigens and immune cells [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 229.
- [88] Louveau A, Herz J, Alme M N, et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21 (10): 1380–1391.
- [89] McGinley M P, Goldschmidt C H, Rae-Grant A D. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review [J]. *JAMA*, 2021, 325 (8): 765–779.
- [90] Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, et al. Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? [J]. *Stroke*, 2014, 45 (10): 3092–3096.
- [91] Wang Y, Hong F, Yang S. Roles of nitric oxide in brain ischemia and reperfusion [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (8): 4243.
- [92] Goulay R, Flament J, Gauberti M, et al. Subarachnoid hemorrhage severely impairs brain parenchymal cerebrospinal fluid circulation in nonhuman primate [J]. *Stroke*, 2017, 48 (8): 2301–2305.
- [93] Pu T, Zou W, Feng W, et al. Persistent malfunction of glymphatic and meningeal lymphatic drainage in a mouse model of subarachnoid hemorrhage [J]. *Exp Neurobiol*, 2019, 28 (1): 104–118.
- [94] Xu X J, Yang M S, Zhang B, et al. Glucose metabolism: a link between traumatic brain injury and Alzheimer's disease [J]. *Chin J Traumatol*, 2021, 24 (1): 5–10.
- [95] Iliff J J, Chen M J, Plog B A, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury [J]. *J Neurosci*, 2014, 34 (49): 16180–16193.
- [96] Teck J. Diabetes-associated comorbidities [J]. *Prim Care*, 2022, 49 (2): 275–286.
- [97] Damanik J, Yunir E. Type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment [J]. *Acta Med Indones*, 2021, 53 (2): 213–220.
- [98] Vandal M, White P J, Tournissac M, et al. Impaired thermoregulation and beneficial effects of thermoneutrality in the 3 \times Tg-AD model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 43: 47–57.
- [99] Jiang Q, Zhang L, Ding G, et al. Impairment of the glymphatic system after diabetes [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37 (4): 1326–1337.
- [100] Li W, Chen D, Liu N, et al. Modulation of lymphatic transport in the central nervous system [J]. *Theranostics*, 2022, 12 (3): 1117–1131.