

基于改善脑淋巴系统循环障碍的外科治疗 阿尔茨海默病的可行性分析*

赵阳光¹ 李霞² 房圆² 张永红¹ 任振虎^{1,3**}

¹河南大学淮河医院, 开封 475000; ²上海市精神卫生中心, 上海 200030;

³上海交通大学医学院附属第九人民医院, 上海 200011

[摘要] 传统观念认为人体大脑内的淋巴系统不存在淋巴管, 但近年来的研究逐步证实了胶质淋巴系统与脑膜淋巴管的存在。阿尔茨海默病(AD)是一种神经退行性病变, 脑淋巴系统循环障碍可能促进其发生发展。因此, 基于脑淋巴系统治疗AD的现状和存在的问题, 本文对脑淋巴系统循环障碍在AD中的表现、通过颈深部淋巴管-静脉吻合术改善该循环障碍进而治疗AD的可行性作一综述, 为AD的治疗提供参考。

[关键词] 胶质淋巴系统; 脑膜淋巴管; 阿尔茨海默病; 淋巴管-静脉吻合术

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.06.016

Analyzing the Feasibility of Surgical Approaches to Improve Cerebral Lymphatic Circulation in Alzheimer Disease

Zhao Yangguang¹, Li Xia², Fang Yuan², Zhang Yonghong¹, Ren Zhenhu^{1,3**}

¹Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000; ²Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030;

³Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011

** Corresponding author: Ren Zhenhu, email: zhenhuren@126.com

[Abstract] Traditionally, it was believed that the human brain lacked lymphatic vessels. However, recent studies have progressively confirmed the existence of meningeal lymphatic vessels and the glymphatic system. Alzheimer disease (AD) is a neurodegenerative disorder, and brain lymphatic circulatory dysfunction may contribute to its development. This article reviews the current status and challenges of treating AD through the brain lymphatic system, examining the relationship between circulatory disorders and AD. Additionally, it explores the feasibility of enhancing lymphatic circulation through deep cervical lymphaticovenular anastomosis as a potential treatment for AD, providing a valuable reference for future therapeutic strategies.

[Key words] Glymphatic system; Meningeal lymphatic vessels; Alzheimer disease; Lymphaticovenular anastomosis

体液循环对于组织的稳态非常重要, 外周组织内的体液一般通过淋巴系统进行循环。大脑作为人体最活跃的器官之一, 新陈代谢旺盛, 需要进行大量的体液交换^[1]。过去认为血-脑屏障的存在分隔了脑组织与外周组织的淋巴接触, 且大脑解剖的过程中亦未曾发现淋巴管, 其代谢脑内废物与毒物的途径一直令人费解。但随着胶质淋巴系统(Glymphatic system)和脑膜淋巴管(Meningeal lymphatic vessels, mLVs)的发现, 彻底改变了人们对于脑内淋巴结构的认识, 打破了脑内不存在淋巴管的观念^[2]。阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种起病隐匿的进行性神经退行性疾病, 以记忆障碍、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征, 是老年痴呆的最常见原因^[3]。脑淋巴系统循环障碍可能是AD

的发病机制之一。

AD的治疗方式也出现了新的可能——外科治疗。脑淋巴系统结构精细, 手术难度较高, 属于超级显微外科的范畴。超级显微外科是一种吻合口径在0.3~0.8 mm的细小血管或单根神经束的微血管神经吻合与切取技术。相较于显微外科技术其最大的特点是可供操作的组织结构更微小, 对技术要求更高。淋巴管-静脉吻合术(Lymphaticovenular anastomosis, LVA)是经典的超级显微外科手术, 将淋巴管和静脉端端吻合或端侧吻合使得淋巴液进入循环系统以缓解淋巴的阻塞^[4]。那么是不是可以将这种术式也应用到脑淋巴系统, 从而提高脑内淋巴循环的效率, 对AD产生一定的治疗效果呢? 1例颈深部LVA治疗头面部淋巴水肿的病例分析提示了LVA可以应用于头颈颌面部这些细微的淋巴结构^[5]。本

* 上海市重中之重研究中心(2022ZZ01017); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(2019-I2M-5-037)

** 通讯作者: 任振虎, 电子邮箱 zhenhuren@126.com

文对脑淋巴系统的解剖结构及循环过程, 以及脑淋巴系统循环障碍在 AD 中的表现作一综述, 并探讨通过颈深部 LVA 治疗 AD 的可行性, 期望为 AD 的治疗方式带来新的可能。

1 脑淋巴系统构成

人类的大脑有 3 层被膜, 由外向内依次为硬脑膜、蛛网膜、软脑膜, 可以支持和保护脑组织。脑脊液的回收主要通过蛛网膜下腔, 经蛛网膜粒渗透到硬脑膜窦内 (主要是上矢状窦), 进而回流至血液内。脑淋巴系统主要由胶质淋巴系统和 mLVs 构成。

1.1 周围血管间隙与胶质淋巴系统

通过示踪剂发现脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF)、脑组织间液 (Interstitial fluid, ISF) 和颈部的淋巴系统之间存在着一定的交换作用。随着进一步的研究, 脑淋巴系统的结构逐渐变得完整。首先, 有研究发现, 脑实质的毛细血管、穿支动脉、静脉周围存在一种充满液体的管样空间结构, 这种结构被命名为 Virchow-Robin 间隙 (Virchow-Robin space, VRS) 或血管周围间隙 (Para-vascular spaces, PVS), 其内界为血管壁, 外界为胶质界膜和表达水通道蛋白-4 (Aquaporin 4, AQP4) 的星形胶质细胞末端, 在毛细血管节段, 其内外界融合形成盲端^[6]。一项研究使用双光子激光扫描显微镜验证了 ISF 和 CSF 可以在 PVS 中自由地进行物质交换, 无须穿过对物质进出有严格控制的内皮细胞层, 并将其称之为胶质淋巴系统^[7]。在其初始节段, 来自蛛网膜下腔的 CSF 经过软脑膜动脉的 PVS 流入大脑; 然后 CSF 从 PVS 流过神经胶质基底膜和脑实质的星形胶质细胞末端, 在那里与 ISF 汇合; 而后携带代谢废物沿着脑实质向静脉周围间隙移动。AQP4 是促进 CSF 流入脑实质的关键分子通道, AQP4 的表达量和密集程度影响了胶质淋巴系统驱动 CSF 流动的效率^[8]。AQP4 可以根据液体张力的变化调节运输效率, 敲除 AQP4 基因后 CSF 流入和脑内代谢废物的清除效率显著降低^[9]。

CSF 从蛛网膜下腔进入动脉周围间隙并沿动脉周围间隙通过, 主要是由动脉搏动驱动的结果^[10]。双光子成像与心动周期记录并行显示, 心脏收缩期动脉直径增加, 而舒张期动脉直径变窄, 进而对 CSF 的运动产生推动力。而且 CSF 分布也存在着昼夜差异, 这种差异也是通过 AQP4 来实现的。相较于清醒状态, 睡眠状态下的 CSF 运输效率出现了大幅提升, 这可能与 AQP4 在睡眠状态下的高表达有关^[11]。胶质淋巴系统说明了颅内液体循环的问题, 但 CSF 如何进一步流动至颅外淋巴结的疑问仍然存在。

1.2 mLVs

通过现代成像技术和特定的淋巴标志物证实了 mLVs 的存在, 进一步揭示了脑膜淋巴系统的结构^[12-13]。mLVs 是将 CSF 和脑间质液引入颈深部淋

巴结 (Deep cervical lymph nodes, dCLN) 的途径, 广泛分布于上矢状窦和横窦周围。注入小鼠脑实质中的示踪剂可以在同侧颈深淋巴结中发现; 而结扎颈深淋巴结的淋巴管后, 小鼠的硬膜淋巴管充盈增强^[14]。mLVs 的发育依赖于血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号传导, 特别是 VEGF-C/VEGFR3 信号通路, 敲除 VEGFR3 导致 mLVs 发育严重破坏^[15]。mLVs 的发现表明颅内免疫系统与外周免疫系统之间存在相关联系^[1]。颅底 mLVs (沿岩鳞窦和乙状窦) 的淋巴内皮细胞呈纽扣状连接, 具有淋巴瓣, 在形态上与外周初始淋巴管相似。但脑膜背侧淋巴管是不连续的, 直径较小, 也没有淋巴瓣^[16]。

脑膜淋巴系统与脑废物清除有关。颅底 mLVs 可能是 CSF 大分子摄取和引流的主要途径^[17]。但是由于颅底解剖结构复杂, 很难探索大脑中的 mLVs 功能。脑膜淋巴系统的本质是蛛网膜下腔的 CSF 沿小动脉和毛细血管流入更深的脑区, 并通过胶质界膜扩散到实质, 这称为动脉周围流入。ISF 的外排通过静脉旁间隙返回蛛网膜下腔。通过脑实质中的淋巴 CSF-ISF 交换, mLVs 最终将分子和废物转运到 dCLN 中^[18]。目前认为 mLVs 引流 CSF 出颅至颈深部淋巴结的途径主要有 3 条: ①经筛板进入鼻黏膜的淋巴管; ②沿静脉窦走行, 跟随颈内静脉出颅; ③沿脑神经和脊神经的神经鞘出颅^[19-21]。mLVs 还与颅内的免疫系统相关, 颅内的 T 细胞通过 mLVs 流入到颈部淋巴结^[12]。脑淋巴系统和颅内废物代谢以及免疫功能的关联已被充分证明, 当脑淋巴系统受到破坏时, 就会出现大分子蛋白的沉积, 可能是 AD 的发病机制之一^[22]。

2 脑淋巴系统循环障碍在 AD 中的表现

mLVs 通过将大分子物质从 CSF 和 ISF 引流到颈深部和浅部淋巴结, 可维持颅内稳态, 而脑淋巴系统功能的损伤会影响 CSF 内大分子物质的外排^[23]。AD 这类神经退行性病, 其脑组织内大分子代谢物的排出具有重要意义, 脑淋巴系统循环在这方面起到了重要的作用^[24]。AD 的特征性神经病理变化主要是 β 淀粉样蛋白 (Amyloid beta, A β) 沉积所形成的斑块和 Tau 蛋白的过度磷酸化。A β 可以通过多种途径被清除, 但 mLVs 是清除脑实质中 A β 的基本途径^[25]。此外, 蛛网膜下腔附近的颅底 mLVs 更容易吸收 CSF, 并在 A β 清除中起着更重要的作用^[17]。

2.1 AD 小鼠脑淋巴系统循环障碍的表现

正常小鼠的 AQP4 高度表达于星形胶质细胞末端, 从而促进 CSF 进入脑实质与 ISF 混合, 但老龄化小鼠和 AD 小鼠的 AQP4 表达较低, 脑内的 A β 清除率严重下降, A β 的沉积进一步造成胶质淋巴系统的堵塞, 从而降低循环效率^[26]。VEGF-C 调控 mLVs 的发育, 给予老龄小鼠 VEGF-C 可以增强 CSF 内大分子蛋白的流出效率, 进而改善脑灌注以

及学习和记忆性能^[27]。结扎小鼠颈深部淋巴结会加剧AD小鼠的AD相关病变,显示出更严重的A β 积累,神经炎症,突触蛋白丢失,AQP4表达受损以及认知和探索行为缺陷^[28]。近红外光可以调节老龄小鼠和AD小鼠脑膜淋巴内皮细胞的细胞连接,进而促进mLVs的清除功能并改善认知,表明脑淋巴系统在脑组织修复中具有重要作用^[29]。

2.2 AD患者脑淋巴系统循环障碍的表现

与年龄匹配的健康对照组相比,AD患者的AQP4免疫反应性增加,但AQP4表达明显降低^[23,30]。mLVs的完整性和PVS的CSF流入以及ISF外排均会随着年龄的增长而受损,这可能导致CSF中大分子清除延迟的恶性循环^[31]。衰老相关的另一个重要因素是睡眠障碍,主要表现为夜间睡眠时间变短、逐渐碎片化且效率降低、白天小睡频率增加等^[32]。而CSF的高速率转运主要发生在睡眠期间,睡眠时间的减少意味着脑实质内的大分子蛋白代谢速率降低,从而进一步促进大脑中A β 的积累^[11,33]。

这些结果表明,脑淋巴系统清除功能障碍是AD进展的恶化因素之一。ISF/CSF交换的关键驱动因素是动脉搏动。单侧颈内动脉结扎可减少脑动脉搏动,减少ISF/CSF转运。当动静脉PVS有A β 积累时,就会减少血管旁CSF流入或ISF流出,而CSF/ISF的液体交换进一步减少后又会导致A β 的沉积^[18]。脑淋巴系统循环途径的发现对于AD的发病机制和治疗策略都提供了新的见解,可以作为治疗AD的新方向^[34]。

3 LVA手术治疗AD的可行性分析

3.1 外科治疗脑退行性疾病现状

目前AD的治疗主要以药物治疗为主,改变生活方式,如改变睡眠习惯和加强体育锻炼等也会提高一定的认知能力^[35]。目前基本没有外科手术治疗AD的报道和经验,但血管性认知障碍(Vascular cognitive impairment, VCI)和缺血性脑卒中(Cerebral ischemic stroke, CIS)可以采用外科手术治疗^[36]。随着颈动脉狭窄程度的加重,VCI患者的认知功能障碍明显加重^[37]。可以采用颈动脉内膜剥脱术(Carotid endarterectomy, CEA)和颈动脉支架植入术(Carotid artery stenting, CAS),国内以CAS多见^[36]。颅骨搬运手术(Cranial bone transport, CBT)在外部固定装置的帮助下,相邻的颅骨在缺损区域内进行了受控的渐进性牵张。在此过程中,来自移动骨段的持续张力拉伸刺激促进血管生成、成骨和组织再生,以修复骨缺损,是一种新颖、有效且简单的手术技术。CBT可提高大脑中动脉闭塞小鼠mLVs的转运效率,星形胶质细胞AQP4表达量显著提高,将含有绿色荧光蛋白(Green fluorescent protein, GFP)的淋巴细胞注射到大鼠的脑池中,观察到mLVs和dCLNs中的

GFP信号明显增加^[38]。VCI和CIS的外科治疗手段,为头颈部淋巴外科治疗AD提供了启示。

在对一位有认知障碍的患者实施了颈深部LVA后,其认知情况出现一定程度的改善,虽缺乏客观诊断和术后评价指标,但提示了LVA可能具有一定的效果^[39]。LVA的目标是通过将功能性淋巴管连接到类似大小的小静脉来恢复淋巴循环,高压淋巴系统单向流动到低压静脉系统,从而使得淋巴水肿的部位产生外周分流^[4]。是否可以用于提高脑淋巴系统循环的效率,还有待商榷。目前通过超级显微外科方式来治疗AD基本处于空白阶段。通过LVA分流淋巴液的一个前提是淋巴管内的压力应高于被吻合的静脉管压力,这样才可以使得淋巴液单向流动^[40]。但目前尚未有充分的证据证明,AD的mLVs和颈部淋巴管内的压力是否处于较高的水平。

3.2 LVA术区选择

如果利用LVA提高脑淋巴系统循环效率,则应当选用颈深部淋巴管,以I~IV区为宜,才能达到更好的效果。但颈深部解剖结构复杂,颈内动静脉的走行以及胸锁乳突肌的位置,都给LVA带来了更高的技术要求^[41]。细致的手术技术对于LVA长期成功至关重要。LVA手术本身难度要求就较高,需要熟练的超级显微外科技术,在颈深部实施LVA手术则难度更大^[4]。Va区较为浅表,此处颈深淋巴管吻合操作难度较低。但从淋巴引流规律来讲,解剖层次更深的II~IV区,尤其是II区淋巴管静脉吻合应该更加合理^[19]。IV区为双侧颈淋巴干解剖区域,淋巴干松解理论上可以改善颈部淋巴循环速度,但其实际效果仍需大量实验或临床实践来证明。

本外科团队自2021年开始关注颌面头颈淋巴系统与AD之间的联系,系统探究了头颈部淋巴外科治疗AD的可行性,首次创造性提出疏尔术(Cervical shunting to unclog cerebral lymphatic systems surgery, CSUL),该术式包括符合颈部淋巴引流规律的淋巴结静脉吻合、淋巴管静脉吻合及淋巴干/导管松解术,有效改善了AD患者的淋巴循环障碍^[42]。

4 小结与展望

本文介绍了脑淋巴系统及其循环障碍时在AD中的表现,并探讨了LVA治疗AD的可行性。但大脑中流体动力学极其复杂,脑淋巴系统的形成和mLVs的出颅途径都缺乏深刻的认识。需进一步探索和研究脑淋巴系统循环途径清除脑内代谢废物的机制和应用。LVA等头颈部淋巴外科方法能否治疗脑退行性疾病还需很多突破性的理论研究和大量的临床实践。可以肯定的一点是根据脑淋巴系统颈部引流规律选择合理的淋巴分流位置是至关重要的。

参考文献

- [1] Castellani G, Croese T, Peralta Ramos J M, et al. Transforming the understanding of brain immunity [J]. *Science*, 2023, 380 (6640): eabo7649.
- [2] Rasmussen M K, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102 (2): 1025–1151.
- [3] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet* 2021, 397 (10284): 1577–1590.
- [4] Onoda S, Satake T, Hamada E. Super-microsurgery technique for lymphaticovenular anastomosis [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2023, 11 (1): 177–181.
- [5] 任振虎, 顾仕林, 季彤, 等. 超级显微外科淋巴管-静脉吻合术治疗头面部淋巴水肿: 病例报告及文献复习 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2023, 21 (3): 306–308.
- Ren Z H, Gu S L, Ji T, et al. Lymphatic-venous anastomosis for head and neck lymphedema using supermicrosurgery: case report and literature review [J]. *China J Oral Maxillofac Surg*, 2023, 21 (3): 306–308.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Murdock M H, Yang C Y, Sun N, et al. Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid [J]. *Nature*, 2024, 627 (8002): 149–156.
- [9] Zhu D D, Huang Y L, Guo S Y, et al. AQP4 aggravates cognitive impairment in sepsis-associated encephalopathy through inhibiting Na^(v)1.6-mediated astrocyte autophagy [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10 (14): e2205862.
- [10] Iliff J J, Lee H, Yu M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (3): 1299–1309.
- [11] Vizcarra V S, Fame R M, Hablitz L M. Circadian mechanisms in brain fluid biology [J]. *Circ Res*, 2024, 134 (6): 711–726.
- [12] Louveau A, Smirnov I, Keyes T J, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels [J]. *Nature*, 2015, 253 (7560): 337–341.
- [13] Aspelund 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.
- [14] Jacob L, de Brito Neto J, Lenck S, et al. Conserved meningeal lymphatic drainage circuits in mice and humans [J]. *J Exp Med*, 2022, 219 (8): e20220035.
- [15] Antila S, Karaman S, Nurmi H, et al. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels [J]. *J Exp Med*, 2017, 214 (12): 3645–3667.
- [16] Mäkinen T. Lymphatic vessels at the base of the mouse brain provide direct drainage to the periphery [J]. *Nature*, 2019, 572 (7767): 34–35.
- [17] Ahn J H, Cho H, Kim J H, et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid [J]. *Nature*, 2019, 572 (7767): 62–66.
- [18] Rasmussen M K, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (11): 1016–1024.
- [19] Rasmussen J C, Kwon S, Pinal A, et al. Assessing lymphatic route of CSF outflow and peripheral lymphatic contractile activity during head-down tilt using near-infrared fluorescence imaging [J]. *Physiol Rep*, 2020, 8 (4): e14375.
- [20] Kwon S, Janssen C F, Velasquez F C, et al. Fluorescence imaging of lymphatic outflow of cerebrospinal fluid in mice [J]. *J Immunol Methods*, 2017, 449: 37–43.
- [21] Yoon J H, Jin H, Kim H J, et al. Nasopharyngeal lymphatic plexus is a hub for cerebrospinal fluid drainage [J]. *Nature*, 2024, 625 (7996): 768–777.
- [22] Kwon S, Moreno-Gonzalez I, Taylor-Prese K, et al. Impaired peripheral lymphatic function and cerebrospinal fluid outflow in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*. 2019, 69 (2): 585–593.
- [23] 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.
- [24] Kisler K, Nelson A R, Montagne A, et al. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18 (7): 419–434.
- [25] Chachaj A, Gasiorowski K, Szuba A, et al. The lymphatic system in the brain clearance mechanisms-new therapeutic perspectives for Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21 (2): 380–391.
- [26] Harrison I F, Ismail O, Machhada A, et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model [J]. *Brain*, 2020, 143 (8): 2576–2593.
- [27] Li Z, Antila S, Nurmi H, et al. Blockade of VEGFR3 signaling leads to functional impairment of dural lymphatic vessels without affecting autoimmune neuroinflammation [J]. *Sci Immunol*, 2023, 8 (82): eabq0375.
- [28] 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.
- [29] Wang M, Yan C, Li X, et al. Non-invasive modulation of meningeal lymphatics ameliorates ageing and Alzheimer's disease-associated pathology and cognition in mice [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 1453.
- [30] Mohaupt P, Vialaret J, Hirtz C, et al. Readthrough

- isoform of aquaporin-4 (AQP4) as a therapeutic target for Alzheimer's disease and other proteinopathies [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15 (1): 170.
- [31] 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.
- [32] Yi T, Gao P, Zhu T, et al. Glymphatic system dysfunction: a novel mediator of sleep disorders and headaches [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 885020.
- [33] 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.
- [34] Huang S Y, Zhang Y R, Guo Y, et al. Glymphatic system dysfunction predicts amyloid deposition, neurodegeneration, and clinical progression in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20 (5): 3251–3269.
- [35] Formolo D A, Yu J, Lin K, et al. Leveraging the glymphatic and meningeal lymphatic systems as therapeutic strategies in Alzheimer's disease: an updated overview of nonpharmacological therapies [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18 (1): 26.
- [36] Dempsey R J, Jackson D C, Wilbrand S M, et al. The preservation of cognition 1 year after carotid endarterectomy in patients with prior cognitive decline [J]. *Neurosurgery*, 2018, 82 (3): 322–328.
- [37] Tian Y, Zhao M, Chen Y, et al. The underlying role of the glymphatic system and meningeal lymphatic bessels in cerebral small vessel disease [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (6): 748.
- [38] Bai S, Lu X, Pan Q, et al. Cranial bone transport promotes angiogenesis, neurogenesis, and modulates meningeal lymphatic function in middle cerebral artery occlusion rats [J]. *Stroke*, 2022, 53 (4): 1373–1385.
- [39] Xie Q, Louveau A, Pandey S, et al. Rewiring the brain: the next frontier in supermicrosurgery [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2024, 153 (2): 494e–495e.
- [40] Reeves B C, Karimy J K, Kundishora A J, et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26 (3): 285–295.
- [41] Yağmurlu K, Sokolowski J D, Çarık M, et al. Anatomical features of the deep cervical lymphatic system and intrajugular lymphatic vessels in humans [J]. *Brain Sci*, 2020, 10 (12): 953.
- [42] Li X, Zhang C, Fang Y, et al. Promising outcomes 5 weeks after a surgical cervical shunting procedure to unclog cerebral lymphatic systems in a patient with Alzheimer's disease [J]. *Gen Psych*, 2024, 37 (3): 345–347.

(2024-03-07 收稿)

片语健康

躲避人工甜味剂

随着对高糖危害的认识, 现代人开始躲避高糖。虽然知道“鱼和熊掌不可兼得”, 但有些人还是既要“躲糖”, 又要“嗜甜”。于是各种各样的人工甜味剂 (Artificial sweeteners, AS) “应人而生”。AS 分为营养型人工甜味剂 (Nutritive artificial sweeteners, NAS) 和无营养型人工甜味剂 (Nonnutritive artificial sweeteners, nNAS) 两类。NAS 包括改性糖类和糖醇类。改性糖包括高果糖玉米浆、焦糖和转化糖。糖醇类包括山梨糖醇、木糖醇、甘露糖醇、赤藓糖醇、麦芽糖醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇和甘油。nNAS 包括阿斯巴甜、三氯蔗糖、糖精、安赛蜜、环磺酸盐和纽甜^[1]。这些 AS 被用于工业化食品和人工甜味饮料 (Artificially sweetened beverage, ASB)。

随着含 AS 的工业食品和 ASB 的大力推广, 人们对其副作用越来越担心。一项对 12 个研究的分析表明, AS 的摄入量与各种类型的脑卒中中发生呈正相关, 尤其缺血性脑卒中。在女性和黑人中, 这种相关度更高^[2]。另有证据提示, 过多摄入 NAS 引发心血管疾病; 过多摄入 nNAS 增加全因死亡率^[1]。

在“进化长途”的绝大部分时间里, 人类基因没有被 AS 筛选。现代人对 AS 是如何“水土不服”的, 还知之甚少。如果人类一直使用 AS, 后代可能进化出 AS 适应基因。但这不是一朝一夕的事。

参考文献

- [1] Gomez-Delgado F, Torres-Peña J D, Gutierrez-Lara G, et al. Artificial sweeteners and cardiovascular risk [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2023, 38 (4): 344–351.
- [2] Girigosavi K B, Etta I, Kambham S, et al. Sweet surprises: an in-depth systematic review of artificial sweeteners and their association with cerebrovascular accidents [J]. *Curr Nutr Rep*, 2024, 13 (2): 97–105.

(作者: 于永利)