

特邀主编按语:

脑科学被视为“当代科技皇冠上的明珠”，可以说是理解自然界和人类本身的“终极疆域”，当前已被列入国家中长期科技发展规划(2021—2035年)的重点科技领域。同时，脑疾病也是重大卫生健康问题，2024年3月世界卫生组织报道，全球超过三分之一人口(30多亿人)受到神经系统疾病影响。目前神经系统疾病已超过心血管疾病成为全球疾病负担的首要原因，是导致全球人口健康不良和残疾的主要原因。自国家“脑科学计划”启动以来，正在以“一体两翼”为战略架构加快推进实施，其中重点支持神经系统疾病致病机制研究，特别是在发育性脑疾病、神经精神疾病和神经退行性脑疾病等方面开发有效的诊断和治疗方法。

为紧跟脑科学研究前沿，并基于脑疾病方面的重大迫切需求，结合当前脑疾病研究的趋势与热点，本期学报推出“脑疾病防治研究”专栏，组织了不同研究领域的多个团队，围绕阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫等神经系统疾病，从发病机制、药物开发、治疗策略、未来趋势等方面进行论述或初探，汇集了多篇具有深度和前瞻性的综述或研究文章以飨读者，从不同角度呈现，以期“小切口见大视野”，力所能及地提供一些科学线索或启发。具体来说，畅君雷教授团队详细探讨了脑内类淋巴系统的结构、特征及其在不同脑疾病发生、发展中的形态变化和作用机制，为理解神经系统疾病的发病机制提供了新的视角，并提出利用类淋巴系统的转运通路提高中枢神经系统药物递送效率的潜在可能。郭宏伟教授团队系统总结了以补益类中药为主的中药复方、单味药及活性部位、活性成分在阿尔茨海默病治疗中的作用及相关机制，有助于完善和丰富中医药治疗AD的理论构想，为临床转化提供线索。邹春林教授团队以PARP-1依赖性细胞死亡为切入点，探讨了杨桃根提取物DMDD对 α -突触核蛋白预制原纤维所致分化SH-SY5Y细胞损伤的保护作用及相关机制，为帕金森病治疗研究提供了潜在先导化合物。本团队聚焦癫痫这一常见的神经系统疾病，探讨了即早基因在颞叶癫痫发病过程中的具体作用及相关机制，为人们更好地理解难治性癫痫发病机制和开发防治新策略提供思路参考。

在广西医科大学建校90周年之时，《广西医科大学学报》校庆专刊汇集脑疾病研究状况的这些新观点和新成果，在一定程度上呈现相关的研究动态和发展方向，会有助于增进人们对脑疾病的认识 and 了解，为相关学者提供启发与思考，积极在“健康中国”新征程上为脑健康事业贡献应尽的专业力量。

谭国鹤

广西医科大学神经科学研究所

脑疾病防治研究专栏

类淋巴系统在脑疾病发生、发展中的作用和机制研究进展

畅君雷, 冯梓莹

(中国科学院深圳先进技术研究院 生物医药与技术研究所, 深圳 518055)



畅君雷, 中国科学院深圳先进技术研究院研究员, 博士生导师, 先后入选国家“万人计划”、中国科学院“百人计划”。长期从事脑血管生理病理的调控机制及药物药理研究, 聚焦于血脑屏障的细胞分子调控机制和靶向干预策略开发, 以第一作者或通信作者(含共同)身份在*Nature medicine*、*Nature photonics*、*Cell reports*、*Journal of neuroinflammation*、*Pharmacological research*、*British journal of pharmacology*等高质量学术期刊发表论文30余篇; 主持科技部重点研发计划项目、国家自然科学基金面上项目、中国科学院对外合作重点项目、深圳市基础研究重点项目等科研项目。担任*Brain circulation*、*Frontiers*等期刊的编委及客座主编, *Circulation*、*Journal of clinical investigation*、*Cellular & molecular immunology*、*Cell reports medicine*、*Theranostics*、*Pharmacological research*等50余个国际高影响力SCI期刊的特邀评审专家。围绕脑血管疾病尤其是脑卒中的诊断和新药开发, 申请发明专利27项, 其中欧美专利2项、已授权专利3项, 部分研究成果已经处于临床试验阶段。

[通信作者] 畅君雷, E-mail: jl.chang@siat.ac.cn

[收稿日期] 2024-08-11

摘要 近年来的生物医学研究揭示了大脑通过类淋巴系统清除神经组织产生的代谢废物的新机制。这一系统有效促进了脑脊液与脑间质液的交换,类似于外周淋巴系统,发挥着清除脑内代谢废物的作用,对维持大脑内微环境稳态至关重要。越来越多的研究发现,在多种脑疾病条件下类淋巴系统功能受损,可能是各种脑疾病发生、发展的关键促进因素。因此,理解类淋巴系统在脑疾病中的作用和机制对于制定新的靶向治疗策略具有重要意义。

关键词 类淋巴系统;淋巴系统;脑疾病;脑脊液;水通道蛋白4

中图分类号:R741 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)10-1418-07

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.016

Research progress on the role and mechanism of the glymphatic system in the occurrence and development of brain diseases

CHANG Junlei, FENG Ziyang. (Institute of Biomedicine and Technology, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

Abstract Biomedical research in recent years has revealed a new mechanism by which the brain can effectively remove metabolic waste generated by the neural tissue through the glymphatic system. This system efficiently promotes the exchange of cerebrospinal fluid and brain interstitial fluid, which is similar to the peripheral lymphatic system. It plays a role in removing metabolic waste in the brain and is essential to maintain the homeostasis of the brain microenvironment. An increasing number of studies have found that the function of the glymphatic system is impaired under conditions of various brain diseases, which is likely a key promoting factor in the occurrence, formulation and development of various brain diseases. Therefore, understanding the role of the glymphatic system and the underlying mechanism in brain diseases is of great significance for developing new targeted therapeutic strategies.

Keywords glymphatic system; lymphatic system; brain diseases; cerebrospinal fluid; aquaporin 4

近年来随着医学研究的深入,人们对于大脑代谢废物清除途径的认识逐渐深入。大脑作为人体最重要的器官之一,其高效的代谢活动支撑着复杂的神经活动,但同时也产生了大量的代谢废物。如何有效清除这些废物,维持大脑内微环境的平衡,是神经科学和脑疾病研究领域的重大科学问题。传统上人们认为大脑缺乏淋巴系统,主要依赖脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)循环来清除代谢废物。然而,随着“类淋巴系统(glymphatic system)”的发现,这一认知正在发生改变。类淋巴系统是一种类似于外周淋巴系统的结构,它通过一系列复杂的机制,促进CSF和脑间质液(brain interstitial fluid, ISF)的交换,有效清除代谢废物^[1]。类淋巴系统的发现不仅为我们理解大脑废物清除机制提供了新的视角,也为一系列脑疾病的防治提供了新的策略。近年来研究发现,在阿尔茨海默病^[2]、帕金森病^[3]、脑卒中^[4]、脑小血管病^[5]等多种脑疾病状态下,类淋巴系统的功能出现障碍,并促进了相关脑疾病的进展。研究表明,类淋巴系统的功能障碍可能在

脑疾病的早期阶段就已出现,并可能是疾病进展的一个重要因素^[6]。因此,本文对CSF循环和类淋巴系统进行了概括性的介绍,并着重阐述了几种脑疾病状态下类淋巴系统功能的异常变化,为未来的深入研究和新型治疗策略的制定提供理论指导。

1 类淋巴系统

大脑的代谢活动极为旺盛,随之产生大量的代谢废物。这些废物需及时被清除,以防止毒素的积聚、维持脑内环境的平衡。在外周组织中,淋巴系统利用其遍布全身的淋巴管网络吸收、引流并清除代谢废物。尽管脑实质内缺乏典型的功能性淋巴管,但近年来研究显示大脑存在特有的废物清除系统,称为类淋巴系统。具体来说,研究发现,蛛网膜下腔中的CSF会沿着皮质动脉和穿支动脉周隙迅速流入脑实质,而 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)可沿着静脉周隙被迅速清除出脑组织;此外,水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)敲除小鼠的脑实质

中CSF的流动量显著低于对照组, A β 的清除效率也明显下降^[11]。由此可见, 类淋巴系统主要包括3个部分: 动脉周隙流入通道、静脉周隙流出通道以及脑实质中依赖星形胶质细胞终足AQP4的转运通路。其工作原理大致如下: CSF从蛛网膜下腔快速流入动脉周隙, 在AQP4的介导下进入脑实质的致密区域并与ISF进行交换, 最后沿着静脉周隙流出(见图1)。随后的研究发现, 大脑硬脑膜内存在与外周相似的淋巴管结构, 且含有代谢废物的CSF可以通过脑膜淋巴管流入颈深淋巴结被排出大脑, 进一步佐证类淋巴系统的清除功能并完善其清除途径^[7]。

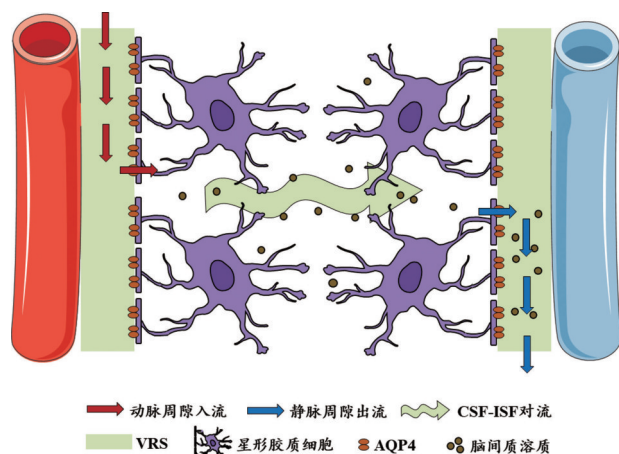


图1 类淋巴系统的工作模式示意图

类淋巴系统具有几个主要的特征: 第一, 以血管周围间隙(virchow-robin space, VRS)为CSF和ISF的流动路径。VRS是由软脑膜延伸并紧密包裹脑内血管形成的结构, 这种间隙的内层为血管外膜。血管外膜通常由胶原纤维、弹性纤维等疏松结缔组织构成, 这种结构使得CSF和ISF能够在低阻力的VRS中自由快速流动。第二, 依赖AQP4进行CSF和ISF的快速物质交换。VRS的外层由星形胶质细胞终足所包围构成, 而星形胶质细胞终足中广泛表达AQP4。多项采用AQP4基因敲除动物模型的研究结果表明, 缺乏AQP4会削弱类淋巴系统的转运和清除效率^[8-10]。研究显示, 在缺乏AQP4的小鼠中, 动脉周隙的示踪剂内流没有受到干扰, 而从这些间隙到周围脑实质的示踪剂流动显著受损^[1], 证实了AQP4在VRS和脑实质之间液体交换中的促进作用。第三, CSF-ISF以对流的方式在脑实质中流动。自由扩散是一种随机布朗运动的被动过程,

其能量来自于周围环境的热能; 溶质的质量越大, 其扩散速度通常越慢。而在对流运动中, 流体的所有成分都以相同的速度沿着一定的路径整体移动^[11]。对流通常由压力梯度、浓度梯度或电化学梯度所驱动。研究发现, CSF压力差、动脉搏动和呼吸运动是推动类淋巴系统中液体流动的主要动力^[12]。研究还发现, 睡眠也是影响类淋巴系统的一个主要因素。类淋巴系统在睡眠状态下呈现活跃状态, 与觉醒时相比, 其对A β 的清除效率显著升高^[12]。

类淋巴系统广泛分布于大脑中, 发挥着多种重要功能: 清除脑内代谢废物(如A β ^[1]、Tau蛋白^[8])、促进脑内物质运输(如葡萄糖^[13]、脂质^[14])、调节脑内细胞间信号转导(如星形胶质细胞的病理信号传导^[14])、调节脑内治疗制剂运输(如腺病毒相关病毒载体^[15])等功能。

2 类淋巴系统功能障碍与脑疾病

既往研究发现, 多种脑疾病如阿尔兹海默病、脑卒中、帕金森病和脑小血管病等, 伴随着类淋巴系统的结构异常, 特别是构成类淋巴系统的两个核心成分: VRS和AQP4(图2), 而淋巴系统的结构异常导致其功能障碍, 又可进一步加重这些脑疾病的进展。

2.1 类淋巴系统与阿尔兹海默病 阿尔兹海默病是一种进展相对缓慢的神经退行性疾病, 其主要病理特征是老年斑和神经元纤维缠结的沉积。老年斑的形成归因于细胞外的A β 沉积, 神经元纤维缠结则主要与Tau蛋白的异常磷酸化相关。高密度A β 斑块和过度磷酸化的Tau蛋白在脑内积聚, 导致星形胶质细胞和小胶质细胞活化、神经元突触传递受损和认知功能障碍, 并可导致脑淀粉样血管病^[16]。既往研究发现, 类淋巴系统对脑内A β 和Tau蛋白具有清除作用, 而在阿尔兹海默病状态下类淋巴系统的功能发生了改变。通过向小鼠纹状体中注入带有荧光或放射性标记的A β ₁₋₄₀, Iliff等^[1]发现A β 可沿着类淋巴系统的静脉周隙通道被清除出脑组织。Patel等^[17]利用转基因小鼠, 证实类淋巴系统在细胞外Tau蛋白的转运和清除中发挥重要作用。作为类淋巴系统的核心调控分子, AQP4对A β 和Tau蛋白的脑内清除起着关键作用。双光子成像研究显示, AQP4基因敲除小鼠的A β 清除率降低了55%~65%^[1]; 经AQP4抑制剂处理后, 小鼠脑组织的Tau蛋白清除率同样显著降低^[2]。这些研究结果表明,

AQP4在清除小鼠脑内A β 和Tau蛋白中起到重要的促进作用。然而,研究发现,在阿尔兹海默病小鼠模型中,AQP4的极性分布出现了异常,其在星形胶质细胞终足上的表达减少,而更多地聚集在A β 沉积区域的周围^[18]。另一项同样利用阿尔兹海默病小鼠模型的研究直接表明类淋巴系统受到抑制,表现为对A β 的运输和清除能力下降^[6]。值得注意的是,在A β 沉积尚不显著的幼年阿尔兹海默病模型小鼠

中,类淋巴系统的功能已表现出异常,这意味着类淋巴功能的衰竭先于A β 的沉积,提示类淋巴系统功能障碍可能是阿尔兹海默病的早期诊断标志,而恢复CSF流动和ISF清除将会是减缓阿尔兹海默病发病和恶化的治疗策略^[6]。此外,研究人员在小鼠Tau蛋白病模型中观察到CSF-ISF交换和AQP4极化受损,这表明类淋巴清除途径的受损可能会加剧甚至诱导Tau蛋白的致病性积累^[2]。

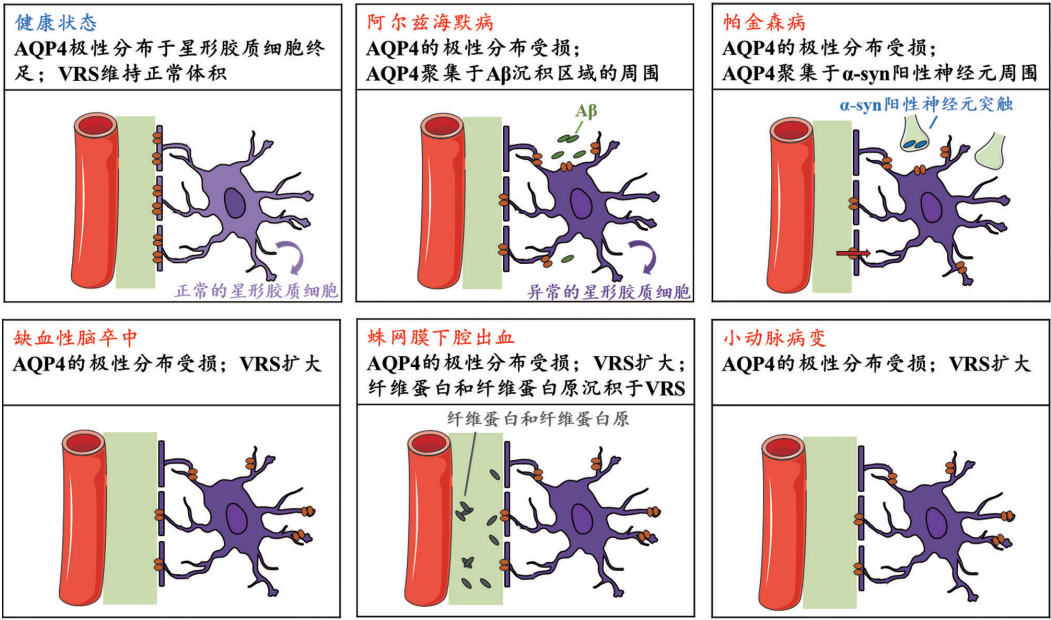


图2 脑疾病中类淋巴系统的结构改变

研究揭示类淋巴系统受损的程度与患者认知功能损害的严重性之间存在正相关关系^[19],类淋巴系统功能的减退发生在A β 沉积之前^[6],提示积极维持类淋巴系统的正常运行将有助于治疗和预防阿尔兹海默病。阿尔兹海默病患者脑中的AQP4表现为去极化分布^[20],这种分布的改变抑制了类淋巴系统的清除功能,导致A β 和Tau蛋白在脑内大量蓄积,使得阿尔兹海默病持续恶化。因此,以类淋巴系统为靶点治疗阿尔兹海默病具有重要的临床意义。

2.2 类淋巴系统与帕金森病 帕金森病是一种常见的神经退行性疾病,其主要病理特征是黑质多巴胺能神经元的丢失,并伴有路易小体中 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的积累^[21]。 α -syn表达于神经元的突触末梢前体,研究发现 α -syn的沉积与AQP4的表达呈负相关关系^[22],AQP4的表达水平降低则会加重多巴胺能神经元的变性^[23],这些发现提示类

淋巴系统与帕金森病之间可能存在密切关系。进一步的研究表明, α -syn的过表达可引起反应性星形胶质细胞的增生,破坏AQP4的极性分布,进而损伤类淋巴系统的清除功能,使得脑实质内的 α -syn沉积持续增加,形成恶性循环,加重帕金森病症状^[24]。同时,实验结果显示 α -syn阳性神经元被AQP4紧密包围,证明了AQP4去极化和 α -syn积累的相关性。此外,该研究团队还对比了AQP4基因敲除小鼠与野生型小鼠的类淋巴系统清除效率,以深入了解AQP4在清除 α -syn方面的作用。结果证明,AQP4的缺失减缓了 α -syn在大脑中的清除速度,即AQP4在 α -syn的清除中起到关键的促进作用。最近两项通过DTI-ALPS技术对帕金森病患者的类淋巴系统功能进行评估的研究显示,与健康对照组相比,帕金森病患者的ALPS指数显著下降^[25-26],并提出VRS负荷和沿VRS扩散的MRI评估将是帕金森病进展的潜在影像生物标志物^[26]。以上研究发现提示,增

强类淋巴系统的流动和清除功能是治疗帕金森病的潜在有效策略,尤其是通过类淋巴系统 AQP4 降低 α -syn 的脑内沉积。

2.3 类淋巴系统与脑卒中 脑卒中是由于脑血管的急性阻塞或破裂导致脑组织损伤的一种疾病,可分为缺血性卒中和出血性卒中。在缺血性脑卒中的小鼠模型中,研究人员观察到类淋巴系统的结构异常,表现为 AQP4 极性分布丧失、VRS 扩大以及星形胶质细胞在缺血区域的缺失^[27-28]。同时,在脑卒中发生后的初期,小鼠类淋巴系统的流入和清除能力呈下降趋势。在蛛网膜下腔出血的小鼠模型中,研究人员也发现 AQP4 的极化受损、VRS 扩大并含有纤维蛋白原等血液成分^[29-30]。同样地, Goulay 等^[31]在非人灵长类动物中报道了类似的现象:蛛网膜下腔出血后,纤维蛋白和纤维蛋白原在 VRS 中沉积并导致类淋巴通路损伤。蛛网膜下腔出血 1 周后,小鼠脑内显著增加的 Tau 蛋白含量也表明了类淋巴系统的清除功能减退^[29]。脑卒中后脑水肿的形成与类淋巴系统有密切联系,在缺血性卒中的超急性阶段,脑组织因缺氧缺血而发生扩散性去极化,随后脑血管发生病理性收缩,这导致 VRS 体积增加。随后,CSF 通过星形胶质细胞终足上的 AQP4 通道快速流入并填充这些间隙,进而引起周围脑组织的肿胀,这是脑水肿形成的最早阶段^[32]。另一项研究则显示,蛛网膜下腔出血后动脉 AQP4 表达显著增加,但静脉 AQP4 表达没有显著变化,这可能表明动脉周围空间 CSF 流入量显著增加,而 ISF 的体积因静脉 AQP4 的稳定表达而扩大,最终导致脑水肿恶化^[33]。此外,类淋巴系统的主要功能为清除脑内的代谢废物或有害大分子物质,因此脑卒中后类淋巴系统的异常会导致脑内神经毒性蛋白质的明显积聚,从而加剧神经损伤。值得注意的是,研究显示梗死区域的细胞外液在卒中后 7 周仍对神经元有毒性作用,若未及时清除其中的神经毒性物质会造成长期的神经损伤^[34]。

由此可见,脑卒中时大脑的类淋巴系统功能受损,而不能正常运行的类淋巴系统则会进一步导致脑水肿、神经损伤等卒中后并发症。在临床治疗中,如何恰当地把握干预类淋巴系统的时机和方法,以减轻脑卒中后的病理损伤,是一个亟待进一步研究的问题。

2.4 类淋巴系统与脑小血管病 脑小血管病是一种涉及脑部微小血管的结构和功能异常的慢性全

脑疾病,包括脑白质病变、小动脉病变和微小梗死等多种亚型。脑小血管病是导致认知功能下降、脑卒中和血管性痴呆的常见原因^[35]。衰老是脑白质病变的致病性因素,临床数据统计显示,脑白质病变的发病率在 50 岁人群中仅为 5%,而在 90 岁以上的人群中接近 100%^[36]。衰老会抑制类淋巴系统清除代谢废物的功能:与 2~3 个月龄的年轻小鼠相比,20~24 个月龄的老年小鼠中注射的 A β 的清除速率降低了 40%。同时,伴随着 CSF-ISF 交换效率的下降,沿穿支小动脉旁分布的 AQP4 极性广泛丧失^[37]。在老年人群的大脑中, AQP4 在血管旁的极性表达减少,同时 AQP4 的表达模式也发生了变化,这些改变最终导致了类淋巴系统的功能受损^[20]。虽然脑白质病变是一种增龄相关性的脑病变,也有证据显示老年人群的类淋巴系统发生障碍,但是未能确定脑白质病变与类淋巴系统的直接关系。也许有些患者可能仅在影像学上显示异常而没有明显的临床症状^[38],但此时脑稳态可能已经失衡。因此,衰老导致的类淋巴系统功能减退与脑白质病变之间的直接联系仍需深入的研究来确认。小动脉病变也是常见的脑小血管病之一。研究发现在小动脉病变的大鼠模型中,出现明显扩大的 VRS 和显著降低的类淋巴系统流入和流出功能,并且 AQP4 的极性显著降低^[39]。但该研究还未对大鼠脑小血管的病理变化进行具体评估,仍需进行更完善的研究来明确类淋巴系统在小动脉病变中发挥的作用及其机制,这将有助于寻求治疗脑小血管病的有效策略。

3 小结和展望

类淋巴系统是大脑内特有的液体运输系统,负责清除脑内代谢废物,维持脑微环境稳态。近年来,类淋巴系统在脑疾病中的作用受到了广泛关注,其功能障碍会导致阿尔兹海默病和帕金森病病理标志物的异常沉积,并且可能是导致缺血性脑卒中和蛛网膜下腔出血后脑组织水肿的病理因素。AQP4 被认为是类淋巴系统的核心调控分子,可促进 CSF 与 ISF 的物质交换从而将脑内代谢废物排出大脑。既往研究发现,在阿尔兹海默病、帕金森病、脑卒中和小血管病中均出现了星形胶质细胞上 AQP4 的极性分布受损,这说明 AQP4 的极性分布丧失可能是多种脑疾病的共同病理标志。以 AQP4 为治疗靶点,例如通过提高 AQP4 的表达或改善其极性分布来恢复类淋巴系统的功能,极大可能有效地

减缓疾病进展。另外,在神经退行性疾病中,AQP4倾向于聚集在病理标志物的附近(如阿尔兹海默病中的A β 、帕金森病中的 α -syn),这提示AQP4对神经退行性疾病的病理标志物可能具有导向性。VRS的扩大也在脑卒中和脑小血管病中出现,这可能会导致CSF的病理性流入,最终导致脑组织水肿。通过干预VRS的体积、促进CSF流动和ISF清除来维持类淋巴系统的健康,也可能是治疗这些疾病的有效策略。除了已有研究表明类淋巴系统的功能受损先于阿尔兹海默病中A β 的沉积^[6],目前仍不清楚其它脑疾病与类淋巴系统损伤之间的发生先后关系。若能通过进一步的研究明确类淋巴系统障碍在哪些脑疾病中首先发生,将有助于对这些脑疾病进行早期诊断和有效防治。此外,类淋巴系统还为中枢神经系统疾病的药物治疗提供了新视角,恰当利用类淋巴系统的转运通路有望提高中枢神经系统药物递送的效率^[40]。总之,类淋巴系统为我们提供了一个全新的视角来理解脑疾病的发病机制,并为脑疾病的治疗提供了潜在的新方向。

参考文献:

- [1] ILIFF J J, WANG M H, LIAO Y H, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid B[J]. *Science translational medicine*, 2012, 4(147): 147ra111.
- [2] HARRISON I F, ISMAIL O, MACHHADA A, et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model[J]. *Brain: a journal of neurology*, 2020, 143(8): 2576-2593.
- [3] SUNDARAM S, HUGHES R L, PETERSON E, et al. Establishing a framework for neuropathological correlates and glymphatic system functioning in Parkinson's disease[J]. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2019, 103: 305-315.
- [4] TOH C H, SIOW T Y. Glymphatic dysfunction in patients with ischemic stroke[J]. *Frontiers in aging neuroscience*, 2021, 13: 756249.
- [5] LEE D H, LEE E C, PARK S W, et al. Pathogenesis of cerebral small vessel disease: role of the glymphatic system dysfunction[J]. *International journal of molecular sciences*, 2024, 25(16): 8752.
- [6] PENG W G, ACHARIYAR T M, LI B M, et al. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of disease*, 2016, 93: 215-225.
- [7] 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.
- [8] ILIFF J J, CHEN M J, PLOG B A, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury[J]. *The journal of neuroscience*, 2014, 34(49): 16180-16193.
- [9] 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.
- [10] MESTRE H, HABLITZ L M, XAVIER A L, et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain[J]. *ELife*, 2018, 7: e40070.
- [11] HLADKY S B, BARRAND M A. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence[J]. *Fluids and barriers of the CNS*, 2014, 11(1): 26.
- [12] JESSEN N A, MUNK A S, LUNDGAARD I, et al. The glymphatic system: a beginner's guide[J]. *Neurochemical research*, 2015, 40(12): 2583-2599.
- [13] LUNDGAARD I, LI B M, XIE L L, et al. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism[J]. *Nature communications*, 2015, 6: 6807.
- [14] RANGROO THRANE V, THRANE A S, PLOG B A, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain[J]. *Scientific reports*, 2013, 3: 2582.
- [15] MURLIDHARAN G, CROWTHER A, REARDON R A, et al. Glymphatic fluid transport controls paravascular clearance of AAV vectors from the brain[J]. *JCI insight*, 2016, 1(14): e88034.
- [16] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397:1577-1590.
- [17] PATEL T K, HABIMANA-GRIFFIN L, GAO X F, et al. Dural lymphatics regulate clearance of extracellular tau from the CNS[J]. *Molecular neurodegeneration*, 2019, 14(1): 11.
- [18] YANG J, LUNDE L K, NUNTAGIJ P, et al. Loss of astrocyte polarization in the tg-ArcSwe mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's disease*, 2011, 27(4): 711-722.
- [19] TAOKA T, MASUTANI Y, KAWAI H, et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases[J].

- Japanese journal of radiology, 2017, 35(4): 172-178.
- [20] 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 neurology, 2017, 74(1): 91-99.
- [21] BALESTRINO R, SCHAPIRA A H V. Parkinson disease [J]. European journal of neurology, 2020, 27:27-42.
- [22] HOSHI A, TSUNODA A, TADA, et al. Expression of aquaporin 1 and aquaporin 4 in the temporal neocortex of patients with Parkinson's disease[J]. Brain pathology, 2017, 27(2): 160-168.
- [23] ZHANG J, YANG B B, SUN H B, et al. Aquaporin-4 deficiency diminishes the differential degeneration of mid-brain dopaminergic neurons in experimental Parkinson's disease[J]. Neuroscience letters, 2016, 614: 7-15.
- [24] ZOU W Y, PU T L, FENG W X, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α -synuclein[J]. Translational neurodegeneration, 2019,8:7.
- [25] CAI X, CHEN Z Z, HE C T, et al. Diffusion along perivascular spaces provides evidence interlinking compromised glymphatic function with aging in Parkinson's disease[J]. CNS neuroscience & therapeutics, 2023, 29(1): 111-121.
- [26] SHEN T, YUE Y M, BA F, et al. Diffusion along perivascular spaces as marker for impairment of glymphatic system in Parkinson's disease[J]. NPJ Parkinson's disease, 2022, 8(1): 174.
- [27] VENKAT P, CHOPP M, ZACHAREK A, et al. White matter damage and glymphatic dysfunction in a model of vascular dementia in rats with no prior vascular pathologies [J]. Neurobiology of aging, 2017, 50: 96-106.
- [28] WANG M H, DING F F, DENG S Y, et al. Focal solute trapping and global glymphatic pathway impairment in a murine model of multiple microinfarcts[J]. The journal of neuroscience, 2017, 37(11): 2870-2877.
- [29] PU T L, ZOU W Y, FENG W X, et al. Persistent malfunction of glymphatic and meningeal lymphatic drainage in a mouse model of subarachnoid hemorrhage[J]. Experimental neurobiology, 2019, 28(1): 104-118.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] MESTRE H, DU T, SWEENEY A M, et al. Cerebrospinal fluid influx drives acute ischemic tissue swelling[J]. Science, 2020, 367(6483): eaax7171.
- [33] LIU E, PENG X L, MA H W, et al. The involvement of aquaporin-4 in the interstitial fluid drainage impairment following subarachnoid hemorrhage[J]. Frontiers in aging neuroscience, 2020, 12: 611494.
- [34] ZBESKO J C, NGUYEN T V V, YANG T, et al. Glial scars are permeable to the neurotoxic environment of chronic stroke infarcts[J]. Neurobiology of disease, 2018, 112: 63-78.
- [35] CHEN X D, WANG J H, SHAN Y L, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication[J]. Journal of neurology, 2019, 266(10): 2347-2362.
- [36] CANNISTRARO R J, BADI M, EIDELMAN B H, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. Neurology, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [37] KRESS B T, ILIFF J J, XIA M S, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain[J]. Annals of neurology, 2014, 76(6): 845-861.
- [38] ZHOU Y, CAI J S, ZHANG W H, et al. Impairment of the glymphatic pathway and putative meningeal lymphatic vessels in the aging human[J]. Annals of neurology, 2020, 87(3): 357-369.
- [39] XUE Y, LIU N, ZHANG M Y, et al. Concomitant enlargement of perivascular spaces and decrease in glymphatic transport in an animal model of cerebral small vessel disease[J]. Brain research bulletin, 2020, 161: 78-83.
- [40] LOHELA T J, LILIUS T O, NEDERGAARD M. The glymphatic system: implications for drugs for central nervous system diseases[J]. Nature reviews drug discovery, 2022, 21(10): 763-779.

本文引用格式:

畅君雷,冯梓莹.类淋巴系统在脑疾病发生、发展中的作用和机制研究进展[J].广西医科大学学报,2024,41(10):1418-1424.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.016

CHANG J L, FENG Z Y. Research progress on the role and mechanism of the glymphatic system in the occurrence and development of brain diseases[J]. Journal of Guangxi medical university,2024,41(10):1418-1424.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.10.016