

综述

胶质淋巴系统：概念、功能和研究进展

王琳辉^{1,2,*}, 王紫兰¹, 陈文悦¹, 陈铭佳¹, 徐广银^{2,*}苏州大学¹医学部生理学与神经生物学系; ²神经科学研究所, 苏州 215123

摘要: 胶质淋巴系统是一个由星形胶质细胞终足上的水孔蛋白-4介导的脑脊液-脑组织液快速交换流动系统, 其在功能上发挥着清除脑组织液中代谢产物(如乳酸)和异常蛋白(如 β -淀粉样蛋白)的作用, 又被称作脑内的类淋巴系统。一系列研究显示该系统功能在睡眠及麻醉时大大增强, 而在衰老、脑外伤、阿尔茨海默症、中风和糖尿病时则显著降低。胶质淋巴系统是近年来神经科学领域的一个突破性发现, 该发现加深了我们对脑脊液循环流动及其在脑内稳态维持中所起作用的理解。本文简要回顾了胶质淋巴系统概念的形成, 综述了该领域近年来的研究进展, 并对其未来的研究方向和临床应用进行了展望。

关键词: 胶质淋巴系统; 水孔蛋白-4; 脑脊液; 血管周隙; 星形胶质细胞

中图分类号: Q421; Q426; R338.2

The glymphatic system: concept, function and research progresses

WANG Lin-Hui^{1,2,*}, WANG Zi-Lan¹, CHEN Wen-Yue¹, CHEN Ming-Jia¹, XU Guang-Yin^{2,*}¹Department of Physiology and Neurobiology, Medical College; ²Institute of Neuroscience, Soochow University, Suzhou 215123, China

Abstract: The glymphatic system is a cerebrospinal fluid-interstitial fluid exchange system dependent on the water channel aquaporin-4 polarized on astrocyte endfeet, which is proposed to account for the clearance of abnormal proteins (e.g. β -amyloid) and metabolites (e.g. lactate) from the brain. Accumulating studies have revealed that glymphatic activity during sleep and general anesthesia is dramatically enhanced, while its function is significantly damaged during aging, traumatic brain injury, Alzheimer's disease, stroke, and diabetes. The glymphatic hypothesis is a breakthrough in the field of neuroscience recently, which would considerably enhance our comprehension on the cerebrospinal fluid circulation and its role in the maintenance of brain homeostasis. In this review, we briefly introduced the conceptualization of glymphatic system, summarized the recent progresses, and prospected its future investigation and potential clinical application.

Key words: glymphatic system; aquaporin-4; cerebrospinal fluid; perivascular space; astrocytes

脑组织的代谢水平很高, 成年人脑的重量仅占体重的 2%, 却消耗了机体 20%~25% 的能量。脑组织在代谢过程中会产生大量有潜在神经毒性的蛋白质、细胞碎片和其他代谢产物, 为了维持稳态, 这些代谢废物需要及时从脑中清除出去。据估计成人

脑每天需要清除大约 7 g 垃圾蛋白^[1]。在外周, 组织液中的蛋白质和其他大分子物质由淋巴系统清除。淋巴管几乎遍布全身, 组织液中的大分子物质如渗出的血浆蛋白可被毛细淋巴管吸收, 然后通过各级淋巴管中淋巴液的流动回输到血液循环。目前

Received 2017-09-20 Accepted 2017-11-25

Research from corresponding authors' laboratory was supported by China Postdoctoral Science Foundation (No. 2016M601882), Postdoctoral Science Foundation of Jiangsu Province, China (No. 1601083C) and Suzhou Science and Technology Research Project, China (No. SYS201669).

*Corresponding authors. WANG Lin-Hui: Tel: +86-512-65880127; E-mail: wanglinhui@suda.edu.cn; XU Guang-Yin: Tel: +86-512-65882817; E-mail: guangyinxs@suda.edu.cn

普遍认为中枢神经系统中并不存在淋巴系统，虽然最近有研究显示，小鼠硬膜窦内层有类似淋巴管的管道存在，但在脑实质中尚未发现淋巴管^[2]。那么脑组织液中的异常蛋白和其他代谢产物是如何清除出脑的呢？这是一个困扰生理学家多年的问题。

在2012年，Iliff和Nedergaard等研究发现脑内广泛存在着一个脑脊液-脑组织液快速交换流动系统，可促进脑内可溶性蛋白如 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)的清除，该液体流动系统具有冲洗、洁净脑组织的功能，是脑清除代谢产物和异物的途径之一。由于该系统在功能上类似于外周淋巴系统，而且依赖星形胶质细胞来发挥作用，所以称之为胶质淋巴系统(glymphatic system或者glymphatics)^[3]，国内也有学者将其译为类淋巴系统。该系统的主要组成包括：动脉周隙脑脊液流入通道、血管周隙星形胶质细胞终足上的水孔蛋白-4(aquaporin-4, AQP4)介导的脑脊液-脑组织液交换通道、组织间隙液体由动脉周隙向静脉周隙的整体流(bulk flow)以及静脉周隙液体流出通道(胶质淋巴系统工

作模式图见图1)^[3,4]。胶质淋巴系统概念的提出至少部分回答了脑组织液中代谢废物如何清除的问题。最近的研究显示，除了清除脑内代谢产物(如乳酸)、可溶性蛋白(如A β 和Tau蛋白)和异物外^[3,5,6]，胶质淋巴系统还具有把脑脊液中的葡萄糖、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组织的作用^[7-10]。因此，胶质淋巴系统是维持脑内环境稳态的重要液体流动系统。本文旨在回顾胶质淋巴系统概念的形成过程，综述该领域近年来的研究进展，并展望未来研究方向和临床应用前景。

1 胶质淋巴系统概念的形成

传统观念认为脑脊液主要由脑室脉络丛产生，侧脑室产生的脑脊液经室间孔流至第三脑室，然后经中脑水管流入第四脑室，再经正中孔和两个外侧孔流入蛛网膜下腔，经蛛网膜粒渗透到硬脑膜窦(主要是上矢状窦)内，最终回流入血液循环。除此之外，脑脊液还可通过脑神经和脊神经流向外周淋巴系

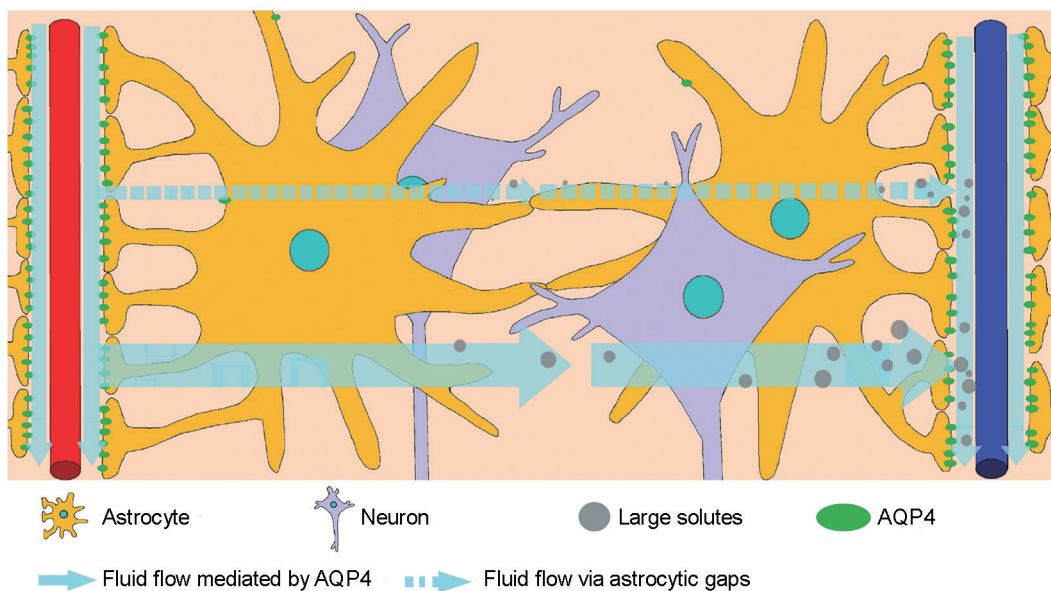


图 1. 胶质淋巴系统工作模式图

Fig. 1. Schematic depiction of the glymphatic system. From the subarachnoid space (SAS), cerebrospinal fluid (CSF) enters the brain parenchyma along para-arterial spaces (glymphatic influx), and then drives the bulk flow of the interstitial fluid (ISF) toward the para-venous spaces, from where solutes and fluid may flux into the SAS or drain out of the brain toward the cervical lymphatic system (glymphatic efflux). In addition to moving through the astrocytic clefts, the CSF-ISF exchange around the paravascular spaces is largely facilitated by aquaporin-4 (AQP4) water channels, which are highly expressed in the astrocytic endfeet. The major function of the glymphatic efflux is to facilitate the removal of waste solutes in ISF such as lactate and soluble A β from the brain, which functions as a wastes-draining system in the brain. In contrast, the glymphatic influx may serve as a brain-wide distribution system for the choroid plexuses/CSF-derived nutrients and neuroactive substances, due to its important role in the delivery of CSF solutes into the brain parenchyma.

统^[11-13]。而越来越多的研究证明,大部分蛛网膜下腔的脑脊液会通过血管周隙回流入脑实质中并与脑组织液进行交换^[3,14-16]。

在大脑皮层表面,脑动脉穿过含有脑脊液的蛛网膜下腔延伸为软脑膜动脉^[17],后者进入脑实质后转变为穿透动脉,包绕穿透动脉的血管周围间隙称为Virchow-Robin space (VRS)。VRS内充满脑脊液,可以看作是蛛网膜下腔的延伸部分^[18]。随着穿透动脉分支变为小动脉和毛细血管,VRS逐渐狭窄最终消失,而VRS内的脑脊液则继续流入小动脉、毛细血管和小静脉的血管周隙^[10]。VRS及血管周隙的内壁为血管细胞(大多为内皮细胞和平滑肌细胞),外壁则由星形胶质细胞终足构成^[1]。

2012年,Iiliff等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脑脊液中,然后用荧光显微镜和双光子显微镜观察示踪剂进入脑内的途径和过程。他们观察到,经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,他们还向小鼠纹状体内注入荧光或放射性标记的 $A\beta_{1-40}$,发现 $A\beta$ 可沿静脉周隙被清除出脑组织^[3]。另外,Iiliff等的研究结果显示,与正常小鼠相比,进入 $AQP4$ 敲除小鼠脑实质的脑脊液示踪剂含量下降了约65%,而且其脑对放射性标记 $A\beta$ 的清除率下降了约55%^[3]。由此可见,血管周隙星形胶质细胞终足上的 $AQP4$ 对脑脊液-脑组织液交换流动和细胞间隙溶质的清除具有重要作用。进一步的研究表明水分子主要通过 $AQP4$ 进出血管周隙,离子和小分子物质通过相应的离子通道和载体跨膜转运,大分子溶质则主要通过星形胶质细胞终足间的裂隙(大约20 nm)进出血管周隙^[10]。

上述研究共同推动了“胶质淋巴系统”这一概念的形成,这是一个由星形胶质细胞介导的可促进脑内废物清除的脑脊液-脑组织液交换流动系统,该系统主要由动脉周隙、静脉周隙以及位于星形胶质细胞终足上的 $AQP4$ 组成^[4]。血管周隙疏松的纤维基质构成了脑脊液流动的低阻通路,蛛网膜下腔的脑脊液沿动脉周隙快速进入脑的深部,经 $AQP4$ 的介导流入脑组织间隙,并推动脑组织液流入静脉周隙,最终排入外周淋巴系统^[10]。在此过程中由动脉周隙向静脉周隙的液体流动被定义为“整体流”,因为脑组织中的各种代谢废物清除效率相同或相近,与溶质的分子量大小和距离远近无关^[19]。另外,本研究组最近的研究显示,经小脑延髓池注射的

荧光标记尸胺也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 $AQP4$ 特异性阻断剂TGN-020能够显著降低脑脊液示踪剂(A488-ca和FITC-d3)的进入量,说明在脊髓内也存在着胶质淋巴系统^[20]。

目前认为,脑脊液压力差、呼吸和动脉搏动是胶质淋巴系统中推动液体流动的主要动力^[10]。脉络丛不断生成脑脊液,形成一个驱动液体从脑室系统进入蛛网膜下腔的动力^[10]。深呼吸时,脑脊液的实际运动方向尚不清楚,但研究显示深吸气时由于胸膜腔压力的下降而导致脑脊液外流加快^[21]。在小鼠实验中,多巴酚丁胺可显著提高动脉搏动从而促进脑脊液内流到脑组织。当颈内动脉结扎以减弱脉搏时会出现相反的效果。此外,脉搏减弱时脑脊液-脑组织液交换量也有下降^[14]。这说明动脉搏动是推动胶质淋巴系统脑脊液内流的动力之一。

2 不同生理状态下胶质淋巴系统功能的变化

睡眠状态下的胶质淋巴系统功能比清醒时显著增强,这提示睡眠发挥着一个重要的生理功能——清除脑内代谢废物。衰老能够损害脑内胶质淋巴系统的功能,这可能是许多神经退行性疾病的共同致病因素。

2.1 睡眠

研究表明,和清醒时相比,脑内胶质淋巴系统的功能在睡眠时显著增强。因此,Nedergaard等认为,睡眠的生理意义之一在于清除脑内 $A\beta$ 等异常蛋白和代谢废物^[10]。Xie等采用双光子显微成像技术发现,与麻醉小鼠相比,清醒状态下脑脊液的内流量降低了90%^[15]。后续实验排除了麻醉副作用的影响,采用处于自然睡眠状态的老鼠进行实验,也得到了相似结果。睡眠/麻醉与清醒状态下脑脊液流入量的差异与组织间隙的体积分数(组织间隙体积/脑体积)是相关的,其数值在小鼠清醒状态下为13%~15%,而在麻醉和睡眠状态下可增至22%~24%^[15]。体积分数的增大意味着液体在脑组织间隙流动的阻力降低。去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)是一种调节胶质淋巴系统功能的关键神经递质,NE可通过增大细胞体积来减少间隙空间,进而增加组织间隙液体流动的阻力,使得胶质淋巴系统功能下降。NE还可直接作用于脉络丛上皮细胞从而抑制脑脊液的产生。在清醒时脑内蓝斑产生的NE增加,而睡眠时NE产生量减少,这可能是导致睡眠和清醒

时脑内胶质淋巴系统功能变化的一个重要原因^[22]。

有趣的是, 睡眠姿势也会影响胶质淋巴系统的功能。最近 Lee 等通过小鼠实验发现, 与俯卧姿势和仰卧姿势相比, 采取侧卧位姿势睡眠时胶质淋巴系统功能最强, 且脑对 $A\beta_{1-40}$ 的清除最快^[23]。大量研究证明失眠和睡眠障碍是导致阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的一个风险因素^[24]。睡眠不足会显著加速脑内 $A\beta$ 沉积, 而食欲素拮抗药物或者食欲素基因敲除会促进睡眠, 进而防止脑内 $A\beta$ 积聚^[25, 26]。以上研究提示, 促进睡眠和提高睡眠质量能够提高胶质淋巴系统功能, 从而有利于脑内致病蛋白的清除。

2.2 衰老

很多神经退行性疾病如 AD、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和亨廷顿病 (Huntington disease, HD) 等大多是在中老年发病, 但其具体机制尚不清楚。最近 Kress 等研究发现衰老会导致胶质淋巴系统功能的下降, 从而不利于脑内异常蛋白的清除, 这可能是衰老导致神经退行的重要原因。Kress 等研究显示, 与年轻鼠 (2~3 月龄) 相比, 老年鼠 (18~20 月龄) 内流到脑组织的脑脊液示踪剂 (Dex-3 和 OA-45) 显著减少, 脑对外源性 $A\beta$ 的清除下降了 40%^[27]。他们还发现, 老年鼠脑内 AQP4 在血管周隙失去了极性分布, 即 AQP4 不再局限分布于星形胶质细胞终足, 而是比较均匀地分布于整个星形胶质细胞的细胞膜上, 这是衰老引起胶质淋巴系统功能降低的一个重要原因^[27]。另外, 衰老导致脑血管动脉壁变硬, 从而导致老年鼠大脑皮层的动脉搏动性减弱了 27%, 进而降低了胶质淋巴系统功能^[14, 28]。蛛网膜颗粒在衰老过程中会闭塞, 这可能会影响到脑脊液的动态转运^[29]。衰老导致胶质淋巴系统功能下降的原因也可能和衰老引起脑脊液产生减少和脑内压下降有关^[14, 30, 31]。另外, 衰老是引起神经退行性疾病的一个独立风险因素, 衰老引起的胶质淋巴系统功能下降很可能会造成错误折叠和高度磷酸化的蛋白质 (如 $A\beta$ 和 Tau 蛋白) 积聚, 使得大脑更容易发生神经退行性病理改变和认知障碍^[10]。

3 疾病或脑损伤时胶质淋巴系统功能的变化

越来越多的研究显示, 脑外伤 (traumatic brain injury, TBI)、AD、中风、糖尿病和偏头痛等疾病会损伤脑内胶质淋巴系统的功能, 其机制和血管周隙的改变及 AQP4 的表达和分布异常有关。

3.1 AD

AD 是常见的痴呆症之一, 其病理特征是老年斑和神经元纤维缠结的形成。老年斑与细胞外 $A\beta$ 的沉积有关, 而神经元纤维缠结与 Tau 蛋白过度磷酸化有关。尽管 AD 的发现已一个多世纪了, 但至今仍无有效预防和治疗的方法。在传统观念中, $A\beta$ 和 Tau 蛋白是由脑细胞自身降解或转运至脑血管在循环中清除, 而长期 $A\beta$ 产生与清除的失衡就会形成淀粉样沉积。如前文所述, 脑组织中的 $A\beta$ 可通过 AQP4 介导的胶质淋巴系统清除出脑^[1]。脑内 $A\beta$ 的清除和星形胶质细胞终足 AQP4 的极性分布相关^[32], 衰老和 TBI 会导致 AQP4 失去极性分布, 从而降低胶质淋巴系统清除 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的效率^[6, 27]。最近 Peng 等研究显示, 老年 APP/PS1 小鼠 (AD 模型小鼠) 脑内胶质淋巴系统功能显著降低并出现明显的 $A\beta$ 沉积。更重要的是, 与同龄对照组相比, 年轻 APP/PS1 小鼠 (3~4 月龄) 脑内的胶质淋巴系统功能下降比大量 $A\beta$ 沉积要提前出现。免疫荧光染色的结果显示, 胶质淋巴系统功能降低可能与脑脊液来源的 $A\beta_{1-40}$ 进入脑内并和血管周隙及细胞内已有的 $A\beta$ 聚集体结合有关^[33]。

3.2 TBI

TBI 是指由于外界暴力直接或间接作用于头部造成的损伤, 常引起脑部不同程度的永久性功能障碍。最近研究显示 TBI 会导致脑内 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的积累, 对脑组织和脑血管的结构和功能造成影响^[34], 使 AD 等神经退行性疾病提前发生的风险增高^[35]。Iliff 等的研究显示, TBI 会显著抑制小鼠脑脊液示踪剂 (OA-45) 的内流, 使胶质淋巴系统功能下降了约 60%。他们还发现, TBI 1 天后就可可在同侧海马观察到脑脊液内流和 $A\beta$ 清除受损, 28 天后 TBI 造成的胶质淋巴系统功能抑制仍然显著。他们通过皮质内注射人源 Tau 蛋白, 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^[6]。此外, Iliff 等还观察到 TBI 造成小鼠脑实质内星形胶质细胞终足上的 AQP4 失去极性分布, 这与衰老时脑内 AQP4 极性分布紊乱相似^[6, 27]。

3.3 中风

脑中风是由脑部血液循环障碍导致以局部神经功能缺失为特征的疾病, 主要分为出血性脑中风 (脑出血或蛛网膜下腔出血) 和缺血性脑中风 (脑梗死、脑血栓形成) 两大类。Gabriel 等使用核磁共振成像

技术 (MRI) 来评估小鼠中风后胶质淋巴系统功能的变化, 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功能, 而颈动脉结扎不会对血管周隙脑脊液内流造成影响。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, 但 24 h 后即可自行恢复^[36]。这说明轻微中风引起血管周隙通路受阻或者动脉搏动减弱导致的胶质淋巴系统功能短暂抑制是可以恢复的^[10]。蛛网膜下腔出血 24 h 后免疫组化实验结果显示, 大脑皮层血管的血管周隙被纤维蛋白凝块阻塞, 而通过脑室内注射组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 可以修复胶质淋巴系统功能^[36]。另外, Goulay 等使用食蟹猴 (一种非人灵长类动物) 作为研究对象, MRI 显示脑脊液造影剂 (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^[37]。这和上述 Gaberel 等的大鼠实验结果相一致。

3.4 糖尿病

糖尿病是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损而导致的以高血糖为特征的代谢性疾病。糖尿病患者往往会伴随认知功能低下、记忆力衰退等症状, 甚至可发展成完全的痴呆症^[38]。研究显示糖尿病患者患 AD 的机率比正常人高 30%~65%。一项实验研究证实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^[39]。最近 Jiang 等研究表明 2 型糖尿病会抑制脑脊液 - 脑组织液的交换流动, 导致胶质淋巴系统功能受损, 从而加剧 2 型糖尿病导致的认知障碍^[40]。他们采用腹腔注射烟酰胺和链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 造成 2 型糖尿病大鼠模型, 然后用 MRI 评估海马脑脊液循环流动的情况。结果显示, 相比于正常大鼠, 糖尿病大鼠脑内 Gd-DTPA 的清除率下降了 1/3。采用小脑延髓池注射荧光示踪剂的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。Jiang 等认为糖尿病大鼠脑内胶质淋巴系统功能受损的原因可能和血管周隙的扩大有关, 积聚在血管周隙的代谢废物会引发炎症反应, 从而引起血管周隙扩大^[40, 41]。

3.5 偏头痛前兆——皮层扩布性抑制(cortical spreading depression, CSD)

偏头痛是临床上常见的头痛类型之一, 以反复发作性的偏侧头痛为特点。根据头痛发作前有无先兆, 可将偏头痛分为有先兆的偏头痛 (典型偏头痛)

和没有先兆的偏头痛两种。CSD 是一种可在大脑皮层缓慢传播的神经元膜电位变化, 其波形包括一个短暂的兴奋和随后持续时间较长的抑制^[42]。CSD 被看作是偏头痛的前兆, 大约 25%~30% 的患者在偏头痛发作前都会出现 CSD。Schain 等最近的研究显示 CSD 能够抑制胶质淋巴系统功能。他们采用针刺和 KCl 刺激小鼠大脑皮层诱导出一过性的 CSD, 然后用双光子显微镜观察到 CSD 导致皮层的穿透动脉和穿透静脉的血管周隙迅速地关闭, 在 30 min 后才逐渐恢复。他们还发现 CSD 使注入脑实质内的示踪剂从皮质进入血管周隙的速度下降, 说明 CSD 抑制了胶质淋巴系统功能。CSD 造成血管周隙关闭的原因尚不清楚, 由于血管管腔的扩缩和血管周隙变化并不同步, 因此 CSD 引起血管周隙的缩小应该不是由血管直径改变所引起。考虑到星形胶质细胞的终足构成了血管周隙的外壁, Schain 等推测这更有可能是星形胶质细胞终足的肿胀造成^[43]。在脑内 AQP1 表达在脑室脉络丛上皮细胞上, 其功能和脑脊液的产生有关。在正常情况下星形胶质细胞不表达 AQP1, 但在 AD 和 TBI 时 AQP1 表达在病变部位的星形胶质细胞上。Xu 等认为星形胶质细胞上 AQP1 的表达和偏头痛的发生有关, 但 AQP4 和 CSD 的关系尚不清楚^[42]。CSD 造成胶质淋巴系统功能降低这一结果提示反复发作的偏头痛先兆可能会加剧局部神经退行性病变。

4 胶质淋巴系统的物质运送功能

胶质淋巴系统所介导的液体流动可分为胶质淋巴液内流 (glymphatic influx) 和胶质淋巴液外流 (glymphatic efflux) 两个环节, 该系统除了发挥着清除脑内代谢废物的功能外, 也可通过胶质淋巴液内流将脑脊液中的营养物质和神经活性物质运输、分配到脑组织^[10]。脑室脉络丛能够合成大量的 ApoE 并分泌到脑脊液中, 而脉络丛 / 脑脊液来源的 ApoE 具有什么功能目前尚不清楚^[44]。Achariyar 等最近的研究显示, 脉络丛生成并分泌到脑室中的 ApoE 可通过胶质淋巴液内流途径运输到脑细胞, 脑脊液来源的 ApoE 可通过穿透动脉 (而非穿透静脉) 的血管周隙进入脑并以动脉为中心呈放射性扩散, 并且不同亚型的 ApoE 扩布的距离不一样 (ApoE2 > ApoE3 > ApoE4)。他们的研究结果还显示脑脊液来源的 ApoE 向脑组织的运送是由 AQP4 介导的, 与处于正常睡眠的小鼠相比, 睡眠剥夺会极大降低

ApoE 向脑内的运送量^[7]。通过胶质淋巴液内流将脑脊液来源的 ApoE 运送到脑组织中去, 这对脑内脂类物质的代谢和运输或许发挥重要的作用。

众所周知, 脑室脉络丛是产生脑脊液的部位, 事实上脉络丛在产生脑脊液的同时也产生一些如甲状腺素运载蛋白 (transthyretin) 和 ApoE 等的活性物质并分泌到脑脊液中^[45]。脉络丛上皮细胞和脑室周围的神经核团产生的生长因子、神经递质和调质也会分泌到脑脊液中, 这些脑脊液中的活性物质均可通过胶质淋巴内流途径被运送、分配到脑组织中去。另外, 脑脊液中的葡萄糖、脂质分子、电解质、大分子有机物以及注射到脑脊液中的药物 (如抗肿瘤药) 均可通过胶质淋巴内流途径运送到脑组织中去^[8-10]。因此, 胶质淋巴系统不仅具有清除脑内代谢废物的功能, 也具有广泛的物质运送作用。

在毛细血管处, 血浆中的水和部分溶质能够透过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 进入脑组织。目前认为脑组织液主要来自于血浆, 而脑脊液通过胶质淋巴内流应该是脑组织液的另外一个补充来源, 但非主要来源。从脑内废物清除的角度来看, 脑组织液的一些溶质如 A β 可通过血管内皮细胞上的特殊转运体 (如低密度脂蛋白受体相关蛋白 1) 的转运穿过 BBB 进入血管并随血液循环从脑部排出, 如果转运体表达降低会引起 A β 在血管周隙和脑组织中的聚集^[46, 47]。需要指出的是, 胶质淋巴系统在静脉周隙清除脑内废物, 而在动脉周隙把脑脊液中的物质运送到脑组织, 通过 BBB 的物质转运 (包括血浆中成分的进入和脑组织中物质的清除) 是发生在毛细血管处。对于脑内废物如 A β 的清除来讲, 胶质淋巴系统和 BBB 途径各自有多大的贡献目前尚不清楚。但由于脑组织液中存在不能通过 BBB 清除的物质 (比如因为血管内皮细胞上缺乏相应的转运体), 这些物质进入血管周隙再通过胶质淋巴系统清除就显得尤为重要了。

5 存在问题及研究展望

自从 2012 年 Nedergaard 等提出胶质淋巴系统概念后, 关于该系统的生理功能及其在疾病状态下变化的研究报道层出不穷。作为脑的代谢废物排出途径和物质运送系统, 胶质淋巴系统概念的提出加深了人们对脑脊液循环在脑内稳态维持中所起作用的理解。由于许多神经退行性疾病都和脑内异常蛋白的积聚有关, 提高胶质淋巴系统功能从而促进这

些异常蛋白的清除有望成为治疗这类疾病的新途径。从理论上来说, 通过促进脑脊液产生、保持血管周隙通畅、促进 AQP4 极性分布、增大脑组织细胞间隙和提高液体流动的动力都可以提高胶质淋巴系统功能, 从而有望成为促进脑内异常蛋白清除的药物作用靶点。Gaberel 等研究显示 t-PA 可用于溶解蛛网膜下腔出血大鼠血管周隙内的血凝块, 预防中风导致的胶质淋巴系统功能下降^[36]。Ren 等研究显示 n-3 多不饱和脂肪酸可抑制星形胶质细胞的活化从而维持 AQP4 的极性分布, 有利于促进脑内 A β 的清除^[48]。Iliff 等发现多巴酚丁胺可显著提高动脉搏动并促进脑脊液示踪剂入脑, 因此可使用增强动脉搏动的药物来提高胶质淋巴系统功能^[14]。He 等最近报道自主运动可促进小鼠脑内 AQP4 表达和极性分布, 提高胶质淋巴系统功能, 减少淀粉样沉积和神经炎症^[49]。以上这些可喜的研究结果激励人们以胶质淋巴系统理论为指导寻找治疗神经退行性疾病的新靶点。

需要指出的是, 关于胶质淋巴系统功能的研究至今几乎都是在实验动物上开展的, 而人体研究还鲜有报道。造成人脑胶质淋巴系统功能研究滞后的主要原因在于可安全有效地监测人脑脊液-脑组织液交换流动的手段较少, 不过由于 MRI 技术的使用, 该情况将有望改善。Benveniste 等研究显示 MRI 可用于人脑胶质淋巴系统活动的成像和测量, 其结果可用于预测 AD 等神经退行性疾病的进展^[16]。最近 Taoka 等提出可应用 DTI-ALPS 成像技术来评估 AD 患者脑胶质淋巴系统功能, 通过观察血管周隙水分子扩散率来了解胶质淋巴系统功能受损的情况^[50]。另外需要指出的是, 该领域的研究尚处于起步阶段, 还有很多问题函待解决。如脑脊液-脑组织液交换流动是以对流还是扩散为主? 推动液体流动的动力究竟是什么? 再比如在脑脊液和脑组织液中含有许多溶质如葡萄糖、氨基酸和各种离子等, 在血管终足处的跨膜转运不仅包括 AQP4 介导的水的流动, 还应涉及各种离子通道和转运体介导的溶质转运, 那么这些溶质转运对胶质淋巴系统都有什么贡献? 另外, 脑组织液中的一些可溶性蛋白 (如 A β) 可通过 BBB 吸收到血液循环中, 也可被小胶质细胞直接吞噬清除, 胶质淋巴系统对脑组织液中可溶性蛋白的清除到底有多大贡献? 以上问题均需深入研究。最后需要说明的是, 胶质淋巴系统这一概念自提出以来也遇到一些质疑, 如 Asgari 等认为脑脊液-

脑组织液的溶质转运是通过扩散而非整体流作用, 并且动脉搏动不可能是产生整体流的驱动力^[51]。Smith 等甚至完全否认 AQP4 介导的从动脉周隙到静脉周隙液体流的存在^[52]。因此, 胶质淋巴系统这一假说还有待进一步验证, 其生理功能及其在疾病中的变化也需要采用更多先进的技术手段来研究。

参考文献

- Nedergaard M, Goldman SA. Brain drain. *Sci Am* 2016; 314(3): 44–49.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, Derecki NC, Castle D, Mandell JW, Lee KS, Harris TH, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015; 523(7560): 337–341.
- Illiff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med* 2012; 4(147): 147ra111.
- Benveniste H, Lee H, Volkow ND. The glymphatic pathway. *Neuroscientist* 2017; 1073858417691030.
- Lundgaard I, Lu ML, Yang E, Peng W, Mestre H, Hitomi E, Deane R, Nedergaard M. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37(6): 2112–2124.
- Illiff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, Singh I, Deane R, Nedergaard M. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci* 2014; 34(49): 16180–16193.
- Acharyar TM, Li B, Peng W, Verghese PB, Shi Y, McConnell E, Benraiss A, Kasper T, Song W, Takana T, Holtzman DM, Nedergaard M, Deane R. Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. *Mol Neurodegener* 2016; 11(1): 74.
- Lundgaard I, Li B, Xie L, Kang H, Sanggaard S, Haswell JD, Sun W, Goldman S, Blekot S, Nielsen M, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nat Commun* 2015; 6: 6807.
- Rangroo Thrane V, Thrane AS, Plog BA, Thiyagarajan M, Illiff JJ, Deane R, Nagelhus EA, Nedergaard M. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Sci Rep* 2013; 3: 2582.
- Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: A beginner's guide. *Neurochem Res* 2015; 40(12): 2583–2599.
- Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Armstrong D. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res* 2004; 1(1): 2.
- Koh L, Zakharov A, Johnston M. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption? *Cerebrospinal Fluid Res* 2005; 2: 6.
- Praetorius J. Water and solute secretion by the choroid plexus. *Pflugers Arch* 2007; 454(1): 1–18.
- Illiff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, Deane R, Nedergaard M. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci* 2013; 33(46): 18190–18199.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Illiff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013; 342(6156): 373–377.
- Illiff JJ, Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, Benveniste H. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest* 2013; 123(3): 1299–1309.
- Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat* 1990; 170: 111–123.
- Kulik T, Kusano Y, Aronhime S, Sandler AL, Winn HR. Regulation of cerebral vasculature in normal and ischemic brain. *Neuropharmacology* 2008; 55(3): 281–288.
- Bedussi B, van Lier MG, Bartstra JW, de Vos J, Siebes M, VanBavel E, Bakker EN. Clearance from the mouse brain by convection of interstitial fluid towards the ventricular system. *Fluids Barriers CNS* 2015; 12: 23.
- Wei F, Zhang C, Xue R, Shan L, Gong S, Wang G, Tao J, Xu G, Zhang G, Wang L. The pathway of subarachnoid CSF moving into the spinal parenchyma and the role of astrocytic aquaporin-4 in this process. *Life Sci* 2017; 182: 29–40.
- Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, Ludwig HC, Gartner J, Frahm J. Inspiration is the major regulator of human CSF flow. *J Neurosci* 2015; 35(6): 2485–2491.
- O'Donnell J, Zeppenfeld D, McConnell E, Pena S, Nedergaard M. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochem Res* 2012; 37(11): 2496–2512.
- Lee H, Xie L, Yu M, Kang H, Feng T, Deane R, Logan J, Nedergaard M, Benveniste H. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci* 2015; 35(31): 11034–

- 11044.
- 24 Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science* 2016; 354(6315): 1004–1008.
- 25 Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009; 326(5955): 1005–1007.
- 26 Roh JH, Jiang H, Finn MB, Stewart FR, Mahan TE, Cirrito JR, Heda A, Snider BJ, Li M, Yanagisawa M, de Lecea L, Holtzman DM. Potential role of orexin and sleep modulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Exp Med* 2014; 211(13): 2487–2496.
- 27 Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, Xie L, Kang H, Xu Q, Liew JA, Plog BA, Ding F, Deane R, Nedergaard M. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol* 2014; 76(6): 845–861.
- 28 Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5): 932–943.
- 29 Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010; 7: 9.
- 30 Chen RL, Kassem NA, Redzic ZB, Chen CP, Segal MB, Preston JE. Age-related changes in choroid plexus and blood-cerebrospinal fluid barrier function in the sheep. *Exp Gerontol* 2009; 44(4): 289–296.
- 31 Fleischman D, Berdahl JP, Zaydlarova J, Stinnett S, Fautsch MP, Allingham RR. Cerebrospinal fluid pressure decreases with older age. *PLoS One* 2012; 7(12): e52664.
- 32 Yang J, Lunde LK, Nuntagij P, Oguchi T, Camassa LM, Nilsson LN, Lannfelt L, Xu Y, Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP, Torp R. Loss of astrocyte polarization in the tg-ArcSwe mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; 27(4): 711–722.
- 33 Peng W, Achariyar TM, Li B, Liao Y, Mestre H, Hitomi E, Regan S, Kasper T, Peng S, Ding F, Benveniste H, Nedergaard M, Deane R. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2016; 93: 215–225.
- 34 Jullienne A, Obenaus A, Ichkova A, Savona-Baron C, Pearce WJ, Badaut J. Chronic cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury. *J Neurosci Res* 2016; 94(7): 609–622.
- 35 Gupta R, Sen N. Traumatic brain injury: a risk factor for neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci* 2016; 27(1): 93–100.
- 36 Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, Martinez De Lizarrondo S, Hanouz JL, Emery E, Touze E, Vivien D, Gauberti M. Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? *Stroke* 2014; 45(10): 3092–3096.
- 37 Goulay R, Flament J, Gauberti M, Naveau M, Pasquet N, Gakuba C, Emery E, Hantraye P, Vivien D, Aron-Badin R, Gaberel T. Subarachnoid hemorrhage severely impairs brain parenchymal cerebrospinal fluid circulation in nonhuman primate. *Stroke* 2017; 48(8): 2301–2305.
- 38 Burdo JR, Chen Q, Calcutt NA, Schubert D. The pathological interaction between diabetes and presymptomatic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30(12): 1910–1917.
- 39 Vandal M, White PJ, Tremblay C, St-Amour I, Chevrier G, Emond V, Lefrancois D, Virgili J, Planel E, Giguere Y, Marette A, Calon F. Insulin reverses the high-fat diet-induced increase in brain A β and improves memory in an animal model of Alzheimer disease. *Diabetes* 2014; 63(12): 4291–4301.
- 40 Jiang Q, Zhang L, Ding G, Davoodi-Bojd E, Li Q, Li L, Sadry N, Nedergaard M, Chopp M, Zhang Z. Impairment of the glymphatic system after diabetes. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37(4): 1326–1337.
- 41 Wuerfel J, Haertle M, Waiczies H, Tysiak E, Bechmann I, Wernecke KD, Zipp F, Paul F. Perivascular spaces--MRI marker of inflammatory activity in the brain? *Brain* 2008; 131(Pt 9): 2332–2340.
- 42 Xu GY, Wang F, Jiang X, Tao J. Aquaporin 1, a potential therapeutic target for migraine with aura. *Mol Pain* 2010; 6: 68.
- 43 Schain AJ, Melo-Carrillo A, Strassman AM, Burstein R. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow: Implications for migraine headache. *J Neurosci* 2017; 37(11): 2904–2915.
- 44 Xu Q, Bernardo A, Walker D, Kanegawa T, Mahley RW, Huang Y. Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus. *J Neurosci* 2006; 26(19): 4985–4994.
- 45 Kassem NA, Deane R, Segal MB, Preston JE. Role of transthyretin in thyroxine transfer from cerebrospinal fluid to brain and choroid plexus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291(5): R1310–R1315.
- 46 Deane R, Sagare A, Hamm K, Parisi M, Lane S, Finn MB, Holtzman DM, Zlokovic BV. apoE isoform-specific disruption of amyloid beta peptide clearance from mouse brain. *J Clin Invest* 2008; 118(12): 4002–4013.
- 47 Shibata M, Yamada S, Kumar SR, Calero M, Bading J, Frangione B, Holtzman DM, Miller CA, Strickland DK, Ghiso J, Zlokovic BV. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 2000; 106(12): 1489–1499.
- 48 Ren H, Luo C, Feng Y, Yao X, Shi Z, Liang F, Kang JX, Wan

- JB, Pei Z, Su H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote amyloid-beta clearance from the brain through mediating the function of the glymphatic system. *FASEB J* 2017; 31(1): 282–293.
- 49 He XF, Liu DX, Zhang Q, Liang FY, Dai GY, Zeng JS, Pei Z, Xu GQ, Lan Y. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice. *Front Mol Neurosci* 2017; 10: 144.
- 50 Taoka T, Masutani Y, Kawai H, Nakane T, Matsuoka K, Yasuno F, Kishimoto T, Naganawa S. 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. *Jpn J Radiol* 2017; 35(4): 172–178.
- 51 Asgari M, de Zelicourt D, Kurtcuoglu V. Glymphatic solute transport does not require bulk flow. *Sci Rep* 2016, 6: 38635.
- 52 Smith AJ, Yao X, Dix JA, Jin BJ, Verkman AS. Test of the 'glymphatic' hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma. *Elife* 2017; 6: pii: e27679. doi: 10.7554/eLife.27679.