

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220946

· 综述 ·

## 颅内淋巴系统及其与创伤性脑损伤的关系研究进展

陈 琨, 侯立军\*

海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院神经外科, 上海 200003

**[摘要]** 脑由于缺少常规的淋巴结构, 一直被认为与外周淋巴系统完全隔绝。但是随着血管周围间隙、胶质淋巴系统及脑膜淋巴管的相继发现, 人们开始认识到脑也有其独特的淋巴引流途径, 且与外周淋巴系统相通。创伤性脑损伤作为制约神经外科整体救治水平的重要疾病之一, 其伤后远期出现的记忆力下降、认知功能障碍等神经退行性表现一直未得到合理的解释。随着研究的不断深入, 人们发现创伤性脑损伤后血管周围间隙、胶质淋巴系统及脑膜淋巴管都在一定程度上受到损伤, 导致颅内淋巴系统功能下降, 代谢产物在脑组织内大量堆积, 从而影响神经功能导致出现神经退行性表现。

**[关键词]** 颅内淋巴系统; 血管周围间隙; 胶质淋巴系统; 脑膜淋巴管; 创伤性脑损伤; 慢性创伤性脑病

**[引用本文]** 陈琨, 侯立军. 颅内淋巴系统及其与创伤性脑损伤的关系研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(8): 1022-1029. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220946.

### Intracranial lymphatic system and its relationship with traumatic brain injury: research progress

CHEN Kun, HOU Lijun\*

Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

**[Abstract]** The brain has been considered to be completely isolated from the peripheral lymphatic system due to lack of conventional lymphatic structures. However, with the discoveries of perivascular spaces, glymphatic system and meningeal lymphatic vessels, the brain has been recognized to have its own unique lymphatic drainage pathway connected with peripheral lymphatic system. Traumatic brain injury, as one of diseases influencing the treatment outcomes of neurosurgery, has not been reasonably explained for its long term neurodegenerative symptoms such as memory decline and cognitive dysfunction after injury. With the deepening of research, it has been found that the perivascular spaces, glymphatic system, and meningeal lymphatic vessels are all damaged to a certain extent after traumatic brain injury, leading to a decline in the function of intracranial lymphatic system and a large accumulation of metabolites in brain tissue, thereby affecting neurological function and resulting in neurodegenerative symptoms.

**[Key words]** intracranial lymphatic system; perivascular spaces; glymphatic system; meningeal lymphatic vessels; traumatic brain injury; chronic traumatic encephalopathy

**[Citation]** CHEN K, HOU L. Intracranial lymphatic system and its relationship with traumatic brain injury: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(8): 1022-1029. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220946.

长期以来, 人们一直认为, 脑作为免疫豁免器官区别于其他组织器官, 它缺少衬附内皮细胞的淋巴管, 没有经典的淋巴循环通路。然而近几年的研究发现, 脑组织同样存在复杂的淋巴网络<sup>[1]</sup>。这也彻底改变了人们对脑组织免疫炎症反应和代谢产物清除途径的认知。基于脑脊液循环新途径的颅内淋巴系统逐渐浮出水面, 为创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)等中枢神经系统疾病的研究打开了新的视角。TBI是由于头部受到外部机械应力

而导致的暂时性或永久性脑功能损伤。据统计, 每年有超过 5 000 万人受到 TBI 的影响<sup>[2]</sup>, 这也造成了巨大的社会和经济负担。TBI 的病理机制十分复杂, 除了会对颅脑造成即刻损伤外, 所引起的炎症反应、交感活动兴奋、氧化应激等病理生理过程还会对中枢神经系统造成持续性的二次损伤, 表明 TBI 对患者的影响在原始损伤恢复后的很长一段时间内持续存在。TBI 患者发生阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、慢性创伤性脑病

[收稿日期] 2022-12-27

[接受日期] 2023-04-25

[作者简介] 陈 琨, 硕士, 住院医师. E-mail: 13124265183@163.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 021-81886999, E-mail: lijunhoucz@126.com

(chronic traumatic encephalopathy, CTE)等神经退行性疾病的风险远高于正常人<sup>[3]</sup>。然而TBI后出现神经退行性病变的具体机制仍不明确。随着研究的不断深入,人们开始把注意力放在颅内淋巴系统上,认为颅内淋巴系统对脑组织代谢产物的清除能力下降是TBI后发生神经退行性病变的主要原因<sup>[4]</sup>。本文对颅内淋巴系统的研究进展及其与TBI的关系展开综述。

## 1 颅内淋巴系统的研究进展

淋巴系统对于维持机体的免疫功能、代谢平衡和内环境稳态至关重要。淋巴系统除淋巴组织和淋巴器官外,主要由复杂的淋巴管网络构成。大部分组织器官所产生的代谢产物通过其周围的淋巴管引流进行清除。尽管脑组织的代谢率很高,但与其他周围组织器官不同,它缺少常规的淋巴管。因此,一直以来人们认为脑组织中不存在淋巴结构,这也作为脑组织解剖的独特之处被写进了教科书。然而,随着相关研究的不断开展,人们发现中枢神经系统似乎有其独特的淋巴引流途径<sup>[5]</sup>,由血管周围间隙(perivascular space, PVS)、胶质淋巴系统(glymphatic system)和脑膜淋巴管(meningeal lymphatics)组成,基于脑脊液循环的颅内淋巴系统得到了越来越多的生理学和免疫学证据支持。

**1.1 PVS** PVS是指软脑膜伴随穿支动脉和流出静脉进出脑实质时围绕在血管周围的间隙。其外界是星形胶质细胞终足排列形成的胶质界膜,内界是血管的外层结构,随着血管树不断分支最后延伸至毛细血管水平,胶质界膜和血管外层融合形成盲端。1849年Pestallozzi在描述脑血管出血时首次提到PVS,之后德国病理学家Rudolf Virchow和法国解剖学家Charles Philippe Robin进一步证实了PVS是正常的解剖结构<sup>[6]</sup>,因此也有人将PVS命名为Virchow-Robin space(VRS)。20世纪80年代MRI的广泛应用使人们更加清晰地观察到了PVS的存在<sup>[7]</sup>。然而PVS相关研究未得到重视,直到21世纪初,这些主要存在于中脑、海马、基底节和半卵圆中心等区域的与穿支血管平行的充满液体的线性结构,逐渐成为了研究热点。

PVS作为颅内淋巴系统的一部分,其功能主要是参与脑组织代谢产物的运输。Rennels等<sup>[8]</sup>将HRP作为示踪剂注射到猫和狗的脑室内,发现含有

示踪剂的脑脊液从蛛网膜下腔流入到穿支动脉的PVS内,然后经过脑实质流入到静脉的PVS内。尽管这一过程涉及的精细解剖结构没有得到充分描述,但动脉周围间隙作为脑脊液流入通道及静脉周围间隙作为脑脊液和脑组织间质液(interstitial fluid, ISF)流出通道的假设引发了人们对于脑组织代谢产物清除途径的探讨。2012年的一项研究将荧光示踪剂注射到大鼠的脑池中,一段时间后在大鼠的静脉周围间隙发现了这些示踪剂<sup>[9]</sup>。Cserr等<sup>[10]</sup>将蓝色葡聚糖2000注射到大鼠尾状核,最终观察到示踪剂沿着流出脑组织的静脉分布。以上实验结果进一步证实了静脉周围间隙可能是ISF的流出通道。

**1.2 胶质淋巴系统** 随着对PVS研究的不断深入,人们开始研究从动脉周围间隙到静脉周围间隙这一过程中液体流动是如何产生的。研究表明,流入动脉周围间隙的脑脊液需要穿过由星形胶质细胞终足构成的胶质界膜进入到脑实质,在与ISF进行物质交换之后,以整体流(bulk flow)的形式,携带着脑组织的代谢产物再次穿过围绕在静脉周围的胶质界膜,最后流入静脉周围间隙<sup>[9]</sup>。由于这一过程需要胶质界膜参与,所以将其命名为胶质淋巴系统,以区别于外周淋巴系统。

胶质淋巴系统的清除功能是目前的研究热点之一。已有研究表明,胶质淋巴系统可从脑组织中清除 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )、Tau蛋白和乳酸等多种代谢产物<sup>[11]</sup>。而胶质淋巴系统功能的发挥主要取决于在星形胶质细胞终足上高度表达的水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)<sup>[12]</sup>。AQP4是哺乳动物脑组织中的主要水通道蛋白。AQP4单体有M1和M23亚型,由这2种亚型组成的四聚体以粒子正交阵列(orthogonal arrays of particles, OAPs)形式表达于星形胶质细胞膜上,尤其在星形胶质细胞的终足上密集分布。AQP4的这种特异性分布也被称为极化。研究表明,AQP4的极化分布对于脑组织内的液体流动及代谢产物清除至关重要。Iliff等<sup>[9]</sup>在AQP4基因敲除的小鼠中观察到,动脉周围间隙脑脊液示踪剂的流入能力及脑组织ISF中A $\beta$ 的清除能力显著下降。后续研究也发现,AQP4基因缺失加剧了TBI后胶质淋巴系统的功能障碍,促进了颅脑创伤后神经退行性病变的发生<sup>[12]</sup>。在AD小鼠模型中也同样发现,AQP4

的缺失加剧了A $\beta$ 在脑组织内的积聚,形成了更多的淀粉样斑块,加速了脑淀粉样血管病的进展<sup>[13]</sup>。而AQP4的功能促进剂TGN-073则增强了ISF穿过胶质界膜进入PVS的能力<sup>[14]</sup>。

胶质淋巴系统的功能除了受AQP4影响外,还受多种因素的调节,其中一个重要因素是与心动周期相关的动脉搏动。单侧结扎小鼠的颈内动脉可显著减少脑脊液向脑实质内的流入及ISF的流出;相反,在给小鼠注射肾上腺素受体激动剂多巴酚丁胺后,由于动脉搏动增强,脑脊液内流显著增加<sup>[15]</sup>。而在另一项研究中,通过高时空分辨率实时MRI技术发现正常人在每次吸气时都伴随着高流量的脑脊液流动,只有一小部分脑脊液流动归因于心脏搏动<sup>[16]</sup>。胶质淋巴系统作为脑组织内脑脊液等液体流动的途径,脑脊液的产生也是影响胶质淋巴系统功能的重要因素之一。乙酰唑胺可通过抑制脉络丛中的碳酸酐酶来减少脑脊液生成。Lundgaard等<sup>[17]</sup>在对实验小鼠使用乙酰唑胺后发现,脑脊液的流入和ISF中溶质的流出明显减少。此外,意识水平和体位也会影响胶质淋巴系统的功能。研究发现小鼠在睡眠和麻醉状态下,脑脊液示踪剂的流动更加活跃,同时脑实质ISF中溶质的清除率也显著提高<sup>[18]</sup>。而当发生睡眠剥夺时,脑脊液从动脉周围间隙流入脑实质的过程明显受限<sup>[19]</sup>。Lee等<sup>[20]</sup>研究发现侧卧位时流入脑实质的脑脊液示踪剂多于仰卧位。虽然体位对胶质淋巴系统功能的影响相关研究较少,但这一因素仍然不可忽略。因为体位调整会引发心血管系统和呼吸系统等改变,从而影响脑脊液在胶质淋巴系统的流动,其具体机制需要更多的研究进一步探索。

**1.3 脑膜淋巴管** 在过去的几十年里不断有研究表明,免疫监视是中枢神经系统维持稳态的重要环节,同时也是对损伤和退行性病变产生免疫反应的重要前提。脑膜是中枢神经系统执行免疫监视功能的重要部位<sup>[21]</sup>。Aspelund等<sup>[22]</sup>在探究脑膜中免疫细胞的运输途径时发现了一个沿着脑膜静脉窦走行的脉管系统。这些管道具有和外周淋巴管一致的结构和免疫组织学特征,也表达淋巴管内皮细胞标志物,如Prospero同源盒蛋白1(Prospero homeobox protein 1, Prox1)、CD31、淋巴管内皮受体1(lymphatic vessel endothelial receptor 1, Lyve-1)、平足蛋白(podoplanin)、血管内皮生长因子受

体3(vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3)和C-C趋化因子配体21(C-C chemokine ligand 21, CCL21),并且能够运输液体和大分子物质。此外,功能性实验表明,存在于脑膜中的这些特殊淋巴管道在生理条件下会运输大量免疫细胞,这也印证了其在中枢神经系统免疫监视中的作用<sup>[21]</sup>。

脑膜淋巴管除了在免疫监视中发挥作用外,也是脑组织代谢产物清除的重要结构。如前所述,脑脊液和ISF在胶质淋巴系统中完成物质交换后,携带着代谢产物进入静脉周围间隙,之后重新回到蛛网膜下腔。Aspelund等<sup>[22]</sup>使用血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-C/D表达缺陷的小鼠研究发现,脑组织内大分子物质的清除能力因脑膜淋巴管发育不全而减弱,并且从蛛网膜下腔到颈深淋巴结的运输途径消失。Maloveska等<sup>[23]</sup>向小鼠小脑延髓池注射伊文思蓝后,先后在颈深和颈浅淋巴结发现了这些溶质。以上实验结果说明,蛛网膜下腔脑脊液流入外周淋巴系统的途径可能是直接通过相邻的硬脑膜淋巴网络,而这对于清除脑组织内的代谢产物至关重要。

随着对脑膜淋巴管研究的不断深入,人们还发现不同部位的脑膜淋巴管结构和功能有一定差异。位于颅底沿岩窦和乙状窦走行的脑膜淋巴管在数量上较颅背侧脑膜淋巴管更为丰富,且具有和外周淋巴管类似的淋巴管瓣,其内皮细胞也有独特的“纽扣状”连接。这些结构都使得颅底侧脑膜淋巴管更易吸收蛛网膜下腔的脑脊液<sup>[24]</sup>。通过脑脊液对比增强磁共振和荧光成像进行的功能研究也证明,颅底侧脑膜淋巴管是清除脑组织内代谢产物的关键位置;而沿上矢状窦和横窦走行的颅背侧脑膜淋巴管,其功能更多在于炎症因子和T细胞介导的神经免疫反应和免疫监视<sup>[23]</sup>。

蛛网膜下腔的脑脊液流入外周淋巴系统的途径除脑膜淋巴管以外,还包括脑神经和脊神经周围的神经鞘及蛛网膜颗粒。研究表明,在啮齿类动物和人类脑组织中,脑脊液的一个重要引流途径是通过嗅神经鞘穿过筛板最后通向鼻黏膜处的淋巴管<sup>[25]</sup>。蛛网膜颗粒是蛛网膜在上矢状窦附近形成的绒毛状突起,并突入硬脑膜静脉窦内,这也是目前唯一已知的直接流入血液系统的脑脊液引流途径。一直以来,蛛网膜颗粒都被认为是脑脊液的主

要流出通道,但是在颅内压正常的情况下几乎没有脑脊液直接进入血液循环。

无论是PVS,还是胶质淋巴系统,抑或是脑膜淋巴管,颅内淋巴系统的各个组成部分之间都存在着解剖和功能上的联系。脉络丛产生的脑脊液进入蛛网膜下腔后,沿着胶质淋巴系统的穿支动脉周围间隙进入脑实质内,之后在AQP4的介导下穿过星形胶质细胞终足形成的胶质界膜进入到脑组织间隙,在与ISF完成物质交换后,携带着脑组织的代谢产物再次穿过胶质界膜进入流出静脉的PVS,再沿着此间隙重新回到蛛网膜下腔,最终在颅底侧脑膜淋巴管的作用下引流至颈部淋巴结,进入外周淋巴循环。正是颅内淋巴系统不同部位之间的相互关联、相互合作,促进了脑脊液和ISF的动态流动及物质交换,实现了脑组织代谢产物的清除。

## 2 颅内淋巴系统与TBI的关系

过去几十年积累的证据使人们逐渐认识到,TBI对患者的影响在急性期恢复后并没有停止,这种损伤没有时限,可能会长期影响患者的健康状况<sup>[26]</sup>。流行病学调查也发现,许多处于恢复期的TBI患者常伴随着各种损伤后遗症,而这些后遗症因未得到充分认识或管理不当给患者个人及其家庭带来了巨大负担<sup>[27]</sup>。随着人口老龄化的加重,因跌倒而造成的老年人TBI发病率越来越高,加上基础疾病的影响,即便是轻度颅脑创伤也会在损伤恢复后产生较高的死亡率和致残率。近年来,TBI与神经退行性疾病之间的关联受到广泛关注。研究表明,拳击及橄榄球等运动员、军事人员和重型颅脑创伤幸存人员在伤后多年脑组织中存在神经退行性病变,这反映出TBI暴露与患者晚年神经退行性疾病的发生有关<sup>[27]</sup>。这种临床和病理学特征也被称为CTE<sup>[28]</sup>。除CTE外,TBI也是患者伤后多年出现AD、创伤后应激障碍的危险因素。研究证明,TBI后出现的记忆力下降、认知功能障碍等表现与颅内淋巴系统功能受损有关,颅内淋巴系统受损导致A $\beta$ 、Tau蛋白等脑组织代谢产物清除发生障碍,而这些物质具有一定神经毒性,在脑组织中堆积会影响患者的神经功能<sup>[4]</sup>。

**2.1 PVS与TBI的关系** PVS是颅内液体流动和维持脑组织液体环境稳定的解剖学路径。PVS在

正常情况下一般小于2 mm,当PVS大于2 mm时则提示处于病理状态。研究表明,与健康年轻人相比,轻度TBI年轻患者大脑白质中扩大的PVS数量增多;而对于无TBI的人群,扩大的PVS主要存在于老年人中<sup>[29]</sup>。这说明TBI患者中PVS的扩大与年龄无关。此外,PVS的这种改变在伤后几天至伤后数年都没有明显变化。因此,PVS的扩大可能反映了在TBI伤后早期即出现不可逆的脑组织改变。临床调查发现,在老年群体中扩大的PVS数量与认知功能有关<sup>[30]</sup>,而认知功能很大程度上取决于脑组织代谢产物的清除效率。基于影像学 and 病理学的研究表明,脑组织中PVS的扩大常伴随着脑实质内淀粉样蛋白的堆积<sup>[31]</sup>。这进一步说明,PVS扩大可能预示着脑组织淀粉样蛋白等代谢产物的清除能力下降。

PVS作为胶质淋巴系统的重要组成部分,参与颅内脑脊液和ISF等液体的运输。A $\beta$ 、Tau蛋白和乳酸等脑组织代谢产物几乎都是通过胶质淋巴系统清除的。胶质淋巴系统的清除功能障碍是TBI后发生神经退行性病变的主要原因。Opel等<sup>[32]</sup>研究表明,TBI、扩大的PVS和胶质淋巴系统功能障碍三者之间存在一定的因果关系。但TBI导致PVS扩大的机制尚不明确,仍需要进一步研究。

**2.2 胶质淋巴系统与TBI的关系** Iliff等<sup>[11]</sup>通过控制TBI的有无,在AQP4基因敲除小鼠和野生型小鼠之间进行对比分析,结果发现与野生型小鼠相比,AQP4基因敲除小鼠TBI后的损伤程度更加严重,胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP)的表达量增加,且运动、认知等能力下降更加明显。这项研究综合阐明了TBI对胶质淋巴系统整体功能的影响,以及AQP4对TBI预后的重要性。Ren等<sup>[33]</sup>开发了一种闭合性脑损伤小鼠模型,该模型可以在保证颅骨完整的同时诱发不同严重程度的颅脑损伤,从而避免传统的开颅造模对颅内淋巴系统功能的破坏。他们使用此模型观察TBI对胶质淋巴系统的影响,发现轻至中度TBI改变了野生型小鼠脑组织内AQP4的分布。正常情况下AQP4主要定位于星形胶质细胞终足上,围绕在进出脑组织的血管周围,而TBI的发生导致AQP4的这种极化分布转移至星形胶质细胞的胞体上。此外,他们还观察到AQP4的定位改变大致从伤后第3天开始;

对于轻度TBI,这种改变在伤后14~28 d逐渐恢复正常;而对于中度TBI,这种改变在伤后28 d仍未恢复正常。这些结果说明,AQP4异常分布的恢复情况与TBI的严重程度有关。

Ren等<sup>[33]</sup>也发现在TBI损伤灶周围常伴有星形胶质细胞增殖,因此推测AQP4的异常分布可能与反应性星形胶质细胞增殖有关。位于星形胶质细胞膜上的AQP4因转录起始位点不同有2种亚型:较长的AQP4-M23亚型在正常脑组织中占主导地位,并表现出高度极化的血管周围分布;较短的AQP4-M1亚型分布并未呈现极化的特点,但会促进星形胶质细胞迁移<sup>[34]</sup>。因此可以推测,TBI发生后,星形胶质细胞的AQP4-M1亚型表达上调,促进星形胶质细胞迁移,从而形成胶质瘢痕起到保护作用;但也会使血管周围AQP4-M23亚型减少,导致胶质淋巴系统功能受损,从而降低脑组织代谢产物的清除效率,增加神经退行性疾病的发生风险。Lu等<sup>[35]</sup>的研究还发现羟甲戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂可有效改善TBI后神经元存活、神经再生及神经功能恢复。在随后的研究中,该研究组认为他汀类药物在TBI治疗中的保护作用源于其抑制创伤后神经胶质增生的能力<sup>[36]</sup>。由此推测,他汀类药物通过抑制创伤后反应性星形胶质细胞的迁移和增殖来维持AQP4的极化分布,保护胶质淋巴系统的功能,从而预防创伤后神经退行性疾病的发生。基于这一前提,针对TBI后血管周围AQP4错误定位的干预措施,一方面可以通过抑制创伤后反应性星形胶质细胞的增殖,另一方面可以通过抑制AQP4-M1亚型的诱导来稳定AQP4在血管周围的定位。这样的治疗方法或许可有效保护胶质淋巴系统对脑组织代谢产物的清除功能,防止TBI后神经退行性疾病的发生。

**2.3 脑膜淋巴管与TBI的关系** 脑膜淋巴管对于调控中枢神经系统的免疫反应和炎症反应至关重要。脑膜淋巴管破坏可导致A $\beta$ 等代谢产物在脑组织内大量堆积<sup>[37]</sup>。TBI后神经炎症和胶质增生通常会持续数月甚至数年,而旨在减轻这种神经炎症的干预措施已被证明可以有效保护认知功能<sup>[38]</sup>。TBI后脑组织的长期神经炎症状态可归因于A $\beta$ 、细胞碎片等物质的排出受损,导致伤后脑组织的免疫激活持续存在。若脑膜淋巴管功能下降在TBI发

生前就已存在,那么创伤后会出现更加严重的神经炎症和认知功能减退<sup>[39]</sup>。因此,促进创伤后脑膜淋巴管功能的恢复可能是减轻神经炎症的有效方法之一。

TBI后颅内压迅速升高是TBI患者预后不良的标志,存在于约一半的TBI死亡患者<sup>[40]</sup>。研究发现,TBI或颈静脉结扎后出现的颅内压升高会导致脑膜淋巴管引流减少<sup>[39]</sup>。因此,防止TBI后颅内压过度升高有利于颅内神经毒性物质通过脑膜淋巴管清除,从而减轻脑组织的炎症反应。但是颅内压的改变如何影响脑膜淋巴管的功能还有待进一步探索。

对于老年人来说,TBI常导致更高的致死率和致残率。随着年龄的增长,脑膜淋巴管的功能会逐渐减退,而VEGF-C的使用可扩大脑膜淋巴管的内径,增强其引流功能,从而改善年龄增长所带来的认知障碍<sup>[41]</sup>。这也说明衰老相关的脑膜淋巴管引流减少可能在一定程度上使TBI老年患者的预后变得更差。Bolte等<sup>[39]</sup>将VEGF-C转染给老龄小鼠后,发现TBI后的神经炎症得到了改善,进一步证明老年群体较差的TBI预后与脑膜淋巴管的功能减退有关。

总之,脑膜淋巴管与TBI之间的作用是相互的,TBI所引起的颅内压升高会阻碍脑膜淋巴管的引流,而脑膜淋巴管的功能减退也会进一步加重TBI后的神经炎症反应。VEGF-C可能是同时解决两者问题的关键因子。

### 3 小结和展望

TBI作为致死率和致残率都极高的一类疾病,相较于肿瘤等其他中枢神经系统疾病,其病理机制更加复杂。除原始创伤对脑组织造成的打击性损伤外,炎症反应、交感活动兴奋等引起的二次损伤会长期影响患者的神经功能,且创伤后出现的记忆力下降、认知功能减退等神经退行性病变也一直没有得到有效的治疗。而随着PVS、胶质淋巴系统、脑膜淋巴管的相继发现,颅内淋巴系统的概念逐渐完善,这为TBI的诊断和治疗提供了新的方向。

血浆内神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、GFAP和中枢神经特异性蛋白(S100 $\beta$  protein, S100 $\beta$ )等生物标志物可作为判断TBI严重程度的指标。然而,研究发现,这些TBI相关的生物标志物主要通过颅内淋巴系统离开

脑组织,睡眠减少、脑池穿刺、*AQP4*基因缺失及乙酰唑胺抑制脑脊液生成等干预均可导致创伤后血浆中NSE等生物标志物显著减少<sup>[42]</sup>。而临床中频繁的生命体征采集可能会影响患者的睡眠,小脑延髓池穿刺等治疗手段也会使颅内脑脊液含量减少,这些临床医疗措施都在一定程度上影响了颅内淋巴系统的引流功能,从而限制脑组织内创伤标志物的转移。在这种情况下,血浆中生物标志物的水平不仅仅反映了组织损伤的严重程度,同时也反映了颅内淋巴系统的功能活性。

*AQP4*作为颅内淋巴系统维持正常功能的关键,TBI后其定位的改变是创伤后发生神经退行性病变的主要原因。因此恢复*AQP4*的极化分布或许是未来治疗CTE等创伤后神经退行性疾病的主要措施。目前,5-咖啡酰奎宁酸、多不饱和脂肪酸、左旋丁基苯酚等物质已在动物实验中被初步证明可以有效保护*AQP4*在血管周围的极性定位,从而维持颅内淋巴系统的正常功能<sup>[43]</sup>。当然,在TBI的临床治疗中,也应注意睡眠、体位等其他因素对颅内淋巴系统功能的影响。

脉络丛产生的脑脊液经过各个脑室最后流入蛛网膜下腔。在动脉搏动的作用下,蛛网膜下腔的脑脊液顺着动脉周围间隙流入脑实质,并在*AQP4*的介导下穿过胶质界膜流向脑组织间隙。这条通路为脑组织内靶向治疗的给药途径提供了一种选择。蛛网膜下腔的脑脊液除了通过脑膜淋巴管运输到外周淋巴系统外,很大一部分会沿着嗅神经鞘穿过筛板流到鼻黏膜处的淋巴管。因此,鼻腔内给药可能也是一种将药物输送到脑组织内的有效方式。以上给药方式都避开了血脑屏障(blood brain barrier)和血脑脊液屏障(blood cerebrospinal fluid barrier)对大分子物质的限制,可有效提高脑组织内的药物浓度,改善TBI等中枢神经系统疾病的治疗效果。

总之,颅内淋巴系统的发现为TBI的临床诊疗开辟了新的方向。无论是颅内淋巴系统功能活性的诊断标准,还是TBI后神经退行性病变的治疗靶点,抑或是TBI药物治疗的给药途径,都是未来TBI诊疗研究的新热点。

#### [参考文献]

[1] KLOSTRANEC J M, VUCEVIC D, BHATIA K D, et al. Current concepts in intracranial interstitial fluid transport and the glymphatic system: part I—anatomy

and physiology[J]. *Radiology*, 2021, 301(3): 502-514. DOI: 10.1148/radiol.2021202043.

[2] NIEMEYER M, JOCHEMS D, HOUWERT R M, et al. Mortality in polytrauma patients with moderate to severe TBI on par with isolated TBI patients: TBI as last frontier in polytrauma patients[J]. *Injury*, 2022, 53(4): 1443-1448. DOI: 10.1016/j.injury.2022.01.009.

[3] GORGORAPTIS N, ZAW-LINN J, FEENEY C, et al. Cognitive impairment and health-related quality of life following traumatic brain injury[J]. *NeuroRehabilitation*, 2019, 44(3): 321-331. DOI: 10.3233/NRE-182618.

[4] SULLAN M J, ASKEN B M, JAFFEE M S, et al. Glymphatic system disruption as a mediator of brain trauma and chronic traumatic encephalopathy[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84: 316-324. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.016.

[5] LAMAN J D, WELLER R O. Drainage of cells and soluble antigen from the CNS to regional lymph nodes[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8(4): 840-856. DOI: 10.1007/s11481-013-9470-8.

[6] NAKADA T, KWEE I L. Fluid dynamics inside the brain barrier: current concept of interstitial flow, glymphatic flow, and cerebrospinal fluid circulation in the brain[J]. *Neuroscientist*, 2019, 25(2): 155-166. DOI: 10.1177/1073858418775027.

[7] BRAFFMAN B H, ZIMMERMAN R A, TROJANOWSKI J Q, et al. Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 1. Lacunar infarction and Virchow-Robin spaces[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1988, 151(3): 551-558. DOI: 10.2214/ajr.151.3.551.

[8] RENNELS M L, GREGORY T F, BLAUMANIS O R, et al. Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space[J]. *Brain Res*, 1985, 326(1): 47-63. DOI: 10.1016/0006-8993(85)91383-6.

[9] 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 B[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.

[10] CSERR H F, OSTRACH L H. Bulk flow of interstitial fluid after intracranial injection of blue dextran 2000[J]. *Exp Neurol*, 1974, 45(1): 50-60. DOI: 10.1016/0014-4886(74)90099-5.

[11] 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. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.

- [12] ILIFF J, SIMON M. CrossTalk proposal: the glymphatic system supports convective exchange of cerebrospinal fluid and brain interstitial fluid that is mediated by perivascular aquaporin-4[J]. *J Physiol*, 2019, 597(17): 4417-4419. DOI: 10.1113/JP277635.
- [13] XU Z, XIAO N, CHEN Y, et al. Deletion of aquaporin-4 in APP/PS1 mice exacerbates brain A $\beta$  accumulation and memory deficits[J]. *Mol Neurodegener*, 2015, 10: 58. DOI: 10.1186/s13024-015-0056-1.
- [14] HUBER V J, IGARASHI H, UEKI S, et al. Aquaporin-4 facilitator TGN-073 promotes interstitial fluid circulation within the blood-brain barrier: [ $^{17}\text{O}$ ]H $_2$ O JJVCPE MRI study[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(9): 697-703. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000990.
- [15] ILIFF J J, WANG M, ZEPPENFELD D M, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 18190-18199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013.
- [16] DREHA-KULACZEWSKI S, JOSEPH A A, MERBOLDT K D, et al. Inspiration is the major regulator of human CSF flow[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(6): 2485-2491. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3246-14.2015.
- [17] 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. DOI: 10.1177/0271678X16661202.
- [18] XIE L, KANG H, XU Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342(6156): 373-377. DOI: 10.1126/science.1241224.
- [19] LIU D X, HE X, WU D, et al. Continuous theta burst stimulation facilitates the clearance efficiency of the glymphatic pathway in a mouse model of sleep deprivation[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 653: 189-194. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.05.064.
- [20] 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. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015.
- [21] 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. DOI: 10.1038/nature14432.
- [22] 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. DOI: 10.1084/jem.20142290.
- [23] MALOVESKA M, DANKO J, PETROVOVA E, et al. Dynamics of Evans blue clearance from cerebrospinal fluid into meningeal lymphatic vessels and deep cervical lymph nodes[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(5): 372-380. DOI: 10.1080/01616412.2018.1446282.
- [24] 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. DOI: 10.1038/s41586-019-1419-5.
- [25] 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. DOI: 10.1038/s41467-017-01484-6.
- [26] MASEL B E, DEWITT D S. Traumatic brain injury: a disease process, not an event[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(8): 1529-1540. DOI: 10.1089/neu.2010.1358.
- [27] SCHULZ-HEIK R J, POOLE J H, DAHDAH M N, et al. Service needs and barriers to care five or more years after moderate to severe TBI among Veterans[J]. *Brain Inj*, 2017, 31(10): 1287-1293. DOI: 10.1080/02699052.2017.1307449.
- [28] MCKEE A C, STERN R A, NOWINSKI C J, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 1): 43-64. DOI: 10.1093/brain/aww307.
- [29] INGLESE M, BOMSZTYK E, GONEN O, et al. Dilated perivascular spaces: hallmarks of mild traumatic brain injury[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(4): 719-724.
- [30] MACLULLICH A M, WARDLAW J M, FERGUSON K J, et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(11): 1519-1523. DOI: 10.1136/jnnp.2003.030858.
- [31] CHARIDIMOU A, JAUNMUKTANE Z, BARON J C, et al. White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy?[J]. *Neurology*, 2014, 82(1): 57-62. DOI: 10.1212/01.wnl.0000438225.02729.04.
- [32] OPEL R A, CHRISTY A, BOESPFLUG E L, et al. Effects of traumatic brain injury on sleep and enlarged perivascular spaces[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(11): 2258-2267. DOI: 10.1177/0271678X18791632.
- [33] REN Z, ILIFF J J, YANG L, et al. 'Hit & Run' model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(6): 834-845. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.30.
- [34] SMITH A J, JIN B J, RATELADE J, et al. Aggregation state determines the localization and function of M1- and M23-aquaporin-4 in astrocytes[J]. *J Cell Biol*, 2014, 204(4): 559-573. DOI: 10.1083/jcb.201308118.
- [35] LU D, QU C, GOUSSEV A, et al. Statins increase neurogenesis in the dentate gyrus, reduce delayed neuronal death in the hippocampal CA3 region, and

- improve spatial learning in rat after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(7): 1132-1146. DOI: 10.1089/neu.2007.0288.
- [36] WU H, MAHMOOD A, LU D, et al. Attenuation of astrogliosis and modulation of endothelial growth factor receptor in lipid rafts by simvastatin after traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2010, 113(3): 591-597. DOI: 10.3171/2009.9.JNS09859.
- [37] MESQUITA S D, LOUVEAU A, VACCARI A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 185-191. DOI: 10.1038/s41586-018-0368-8.
- [38] WILLIS E F, MACDONALD K P A, NGUYEN Q H, et al. Repopulating microglia promote brain repair in an IL-6-dependent manner[J]. *Cell*, 2020, 180(5): 833-846. e16. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.013.
- [39] BOLTE A C, DUTTA A B, HURT M E, et al. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4524. DOI: 10.1038/s41467-020-18113-4.
- [40] SALEHI A, ZHANG J H, OBENAU A. Response of the cerebral vasculature following traumatic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(7): 2320-2339. DOI: 10.1177/0271678X17701460.
- [41] 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. DOI: 10.1038/s41593-018-0227-9.
- [42] PLOG B A, DASHNAW M L, HITOMI E, et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(2): 518-526. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3742-14.2015.
- [43] ZHANG B, LI W, ZHUO Y, et al. L-3-n-butylphthalide effectively improves the glymphatic clearance and reduce amyloid- $\beta$  deposition in Alzheimer's transgenic mice[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(6): 1266-1274. DOI: 10.1007/s12031-020-01752-z.

[本文编辑] 杨亚红