

# 胶质淋巴系统及相关脑疾病研究进展

唐超智, 张玉玲

(河南师范大学 生命科学学院, 河南 新乡 453007)

**摘要:** 胶质淋巴系统是近年新发现的中枢淋巴系统. 它由动脉周隙、星形胶质细胞终足、神经组织间质和静脉周隙 4 部分组成. 最新研究表明, 胶质淋巴系统在脑组织废物清除方面发挥着至关重要的作用, 胶质淋巴系统异常是阿尔兹海默症、创伤性脑损伤、脑出血和偏头痛等脑疾病发展的共同特征, 修复胶质淋巴系统为相关疾病治疗带来了新曙光. 综述了胶质淋巴系统的微细结构、正常脑淋巴的来源及其通过胶质淋巴系统的流动路径和各种疾病发展过程中胶质淋巴系统的障碍情况及机制, 期望为深入理解脑代谢废物清除机制和探索新的脑疾病治疗方法提供参考资料和科学思路.

**关键词:** 胶质淋巴系统; 阿尔兹海默症; 创伤性脑损伤; 脑出血; 偏头痛

**中图分类号:** R741.02

**文献标志码:** A

清除多余体液和间质成分对组织稳态至关重要. 机体外周组织间隙中的代谢废物和多余液体一般通过淋巴系统进入血液循环得以清除. 脑是机体功能活动最强的器官之一, 频繁的新陈代谢会产生大量具有神经毒性的代谢产物, 但血-脑屏障和血-脑脊液屏障使得脑组织与机体淋巴系统输入端隔离, 而脑组织中也没有输出淋巴管系, 因此其代谢废物和多余液体的清除一直是未解之谜<sup>[1-2]</sup>.

随着全球人口老龄化比率的增大, 脑疾病患者日益增多, 脑内代谢废物清除系统的研究越来越迫切, 脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)循环路径解析成为关注焦点. 2012 年, ILIFF 等对 CSF 循环的研究取得了突破性进展, 通过荧光示踪剂的体内双光子成像实验, 该小组发现中枢神经系统内存在脑脊液-间质液(cerebrospinal fluid-interstitial fluid, CSF-ISF)对流系统, 该对流系统通过星形胶质细胞间隙或借助于星形胶质细胞终足部位的水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP4)将脑组织中的  $\beta$ -淀粉样蛋白(beta-amyloid, A $\beta$ )和代谢废物转运至脑脊液后清除, 因此该对流系统也被称为胶质淋巴系统(图 1)<sup>[3-4]</sup>. 之后, RANGROO 等发现星形胶质细胞终足在脑动、静脉血管周围均会形成连续的鞘, 鞘与血管外壁之间的通道像高速公路一样, 可选择性地将脂溶性小分子物质、间质液和胶质钙信号分子等通过星形胶质细胞或其间隙转运<sup>[5]</sup>.

胶质淋巴系统的提出掀起了 CSF 生理学和脑疾病发病机制及治疗策略研究的新高潮. 如 ILLIFF 小组进一步发现, 创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)小鼠的胶质淋巴系统功能下降了约 60%, 而敲除 AQP4 基因会加重小鼠的 TBI 症状和神经纤维缠绕及神经退行性变<sup>[6]</sup>. 胶质淋巴系统假说也很好地解释了阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)病人神经毒素清除能力减弱, 脑脊液中 A $\beta$  含量明显较少的现象, 正是由于胶质淋巴系统发生障碍, AD 病人的神经毒素和 A $\beta$  不能经脑脊液循环排出, 而在脑内集聚成斑块物质<sup>[1,7]</sup>.

胶质淋巴系统的存在目前得到了脑科学研究者的普遍认可, 但人们对参与胶质淋巴系统转运的细胞和分子通道的细节理解仍不够透彻, 具体转运物质的类型和速度测定及分析仍不全面, 各类疾病涉及的具体病理变化机制也尚未完全理清. 本文综述了胶质淋巴系统的结构组成和其在相关疾病发生中的异常变化, 期望

**收稿日期:** 2020-02-08; **修回日期:** 2020-12-23.

**基金项目:** 国家自然科学基金(81974321); 河南省科技攻关计划(212102310836); 新乡市科技攻关计划(GG2019002; GG2019003).

**作者简介(通信作者):** 唐超智(1980-), 男, 河南潢川人, 河南师范大学副教授, 博士, 研究方向为神经退行性疾病, E-mail: 041128@htu.edu.cn.

为深入理解脑代谢废物清除机制和探索新的脑疾病治疗方法提供参考资料和科学思路。

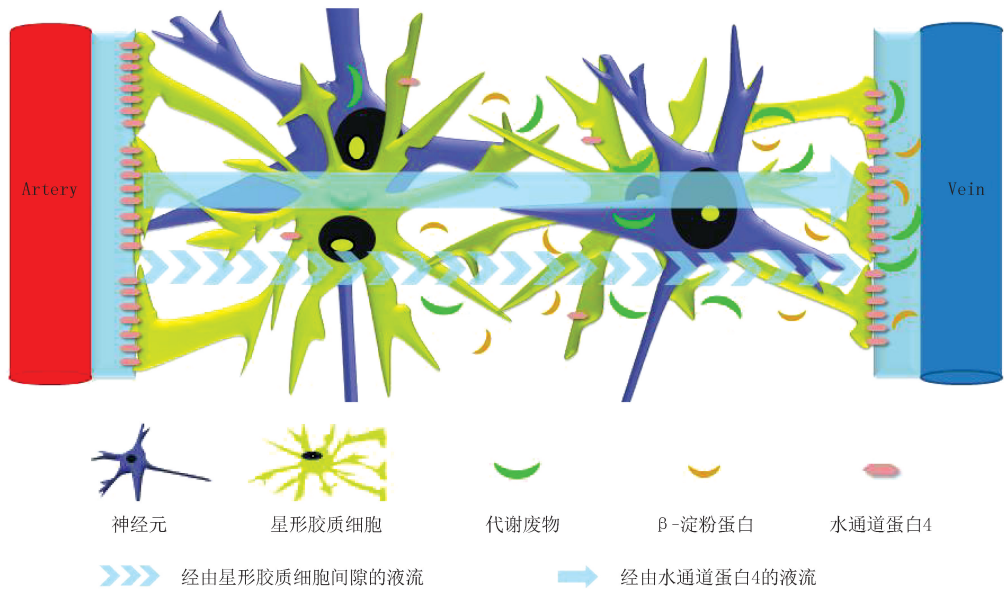


图1 胶质淋巴系统结构

Fig.1 The structure of the glymphatic system

## 1 胶质淋巴系统的结构组成

胶质淋巴系统由 4 部分结构组成,即动脉周隙 CSF 流入通道、血管周隙星形胶质细胞终足上的 AQP4 介导的 CSF-ISF 交换通道、ISF 由动脉周隙向静脉周隙的整体流、静脉周隙 CSF 流出通道<sup>[3,8]</sup>。

动脉周隙与静脉周隙统称为血管周隙(Virchow-Robin space, VRS),是脑动、静脉血管周围的微小组织间隙,其内壁为血管壁,外壁由基底膜(细胞外基质成分)和表达 AQP4 的星形胶质细胞足突(也称终足)包绕而成,形成血管周围空间的边界<sup>[9-10]</sup>。VRS 又称前淋巴系统,可看作是蛛网膜下腔(subarachnoid space, SAS)的延伸部分,内部充满 CSF<sup>[11]</sup>。VRS 在微小动脉和动脉毛细血管处逐渐狭窄最终消失,末端的血管外壁仍由基底膜和星型胶质细胞终足包绕,但不形成 VRS。血液经毛细血管进入微小静脉后,在微小静脉行进中渐渐出现间隙,并逐渐扩张形成明显的 VRS,经胶质淋巴系统对流的 CSF 进入静脉 VRS,流出脑组织或重新流回 SAS<sup>[1]</sup>。AQP4 属于水通道蛋白家族成员,在 VRS 附近的星形胶质细胞终足上高表达,介导 VRS 内 CSF 的流动,对 CSF-ISF 交换流动和细胞间质溶质的清除具有重要作用。研究表明,健康大脑的星形胶质细胞表面 AQP4 呈极性分布,高表达于 VRS 外壁的终足部位,有利于进入大脑的 CSF 与脑组织中的 ISF 进行快速交换,促进大脑代谢废物的清除,而损伤或者衰老大脑的星形胶质细胞终足部位 AQP4 表达明显减少,CSF 和 ISF 的交换不能有效进行,代谢废物在脑组织间质中不断集聚逐渐形成斑块物质,最终引发脑痴呆等疾病<sup>[3,6]</sup>。

整体流主要是指动脉周隙向静脉周隙的液体流动过程。在 AQP4 的介导下,蛛网膜下腔的 CSF 可沿着动脉周围的 VRS 进入脑实质与 ISF 汇合,而后通过静脉周围的 VRS,CSF 和 ISF(含代谢废物、A $\beta$  等)被收集排出,排出的液体部分重新进入 SAS 参与 CSF 再循环,部分经颈淋巴干进入机体外周淋巴系统<sup>[3-4]</sup>。

CSF 参与形成胶质淋巴对流系统从动力学角度来看是十分合理的。首先,VRS 的松散纤维基质结构是 CSF 进入胶质淋巴系统的前提条件,CSF 在 VRS 内流动就像高速公路<sup>[5]</sup>;其次,进入动脉 VRS 的 CSF 在大量 AQP4 的介导下,轻松进入脑实质,利于 CSF 的流动,静脉 VRS 附近的大量 AQP4 及畅通的下游排出管道有利于 CSF 流出<sup>[1,12]</sup>;此外,呼吸和动脉搏动也有利于 CSF 在胶质淋巴系统中的对流<sup>[13]</sup>。

## 2 胶质淋巴系统与相关脑疾病

### 2.1 胶质淋巴系统与 AD

AD 是一种起病隐匿进行性发展的中枢神经系统退变性疾病,临床上以记忆障碍为主要特征,是老年期痴呆的最常见原因,占老年痴呆患者的 50%~56%,其发病率随年龄而逐渐增高<sup>[14]</sup>.AD 的发病机制近年来一直是脑疾病研究的热点,A $\beta$  不断沉积形成老年斑、Tau 蛋白聚集导致神经元纤维缠结及星形胶质细胞表面 AQP4 去极化减弱胶质淋巴系统清除功能等被认为与 AD 的发展密切相关<sup>[15]</sup>.

Rochester 医学中心神经胶质疾病分部的一项实验结果显示,与对照组小鼠相比,AD 小鼠的 A $\beta$  清除率明显较低,且在 A $\beta$  显著沉积之前,胶质淋巴系统的清除功能已被破坏,研究人员认为胶质淋巴系统破坏可能是 A $\beta$  未被及时清除的原因<sup>[19]</sup>.

正常情况下,约 90% 的 Tau 蛋白可在 18 h 内被蛋白酶体降解,但 A $\beta$  会损伤神经元细胞内降解 Tau 的蛋白酶体,从而引起 Tau 蛋白的过度磷酸化及异常聚集.Tau 是神经元纤维微管系统的重要调节蛋白,Tau 蛋白的过度磷酸化及异常聚集最终会引起大量的神经纤维缠结,导致神经元功能障碍,神经认知能力减弱,而这一切的根源在于胶质淋巴系统的清除功能<sup>[16]</sup>.此外,Tau 蛋白会随着神经元的活动释放到脑间质中去,间质中 Tau 蛋白的清除则主要依赖于胶质淋巴系统,如敲除小鼠星形胶质细胞的 AQP4 基因,间质溶质中 Tau 蛋白的浓度明显增大<sup>[17]</sup>.研究也表明,间质 Tau 蛋白的聚集可促进胞内 Tau 蛋白的病变和传播,因此,胶质淋巴系统对细胞内外 Tau 蛋白的清除均具有重要意义<sup>[18]</sup>.

正常小鼠的星形胶质细胞内 AQP4 呈极性分布,高表达于血管周的终足部位,促进 CSF 进入脑组织间质区与 ISF 混合,但老龄化小鼠和 AD 小鼠的 AQP4 发生了明显的去极化,数据显示去极化会导致 AD 小鼠脑内的 A $\beta$  清除率下降 55%,血管周隙发生堵塞,CSF 循环通道和胶质淋巴对流系统遭受严重损坏<sup>[1,19]</sup>.

胶质淋巴系统与 AD 的关系研究正在进一步深入开展,与此同时,应用胶质淋巴系统治疗 AD 的策略已被逐步提出.实验发现, $\beta$ -内酰胺类抗生素如头孢曲松可通过 NF- $\kappa$ B 途径有效活化星形胶质细胞的谷氨酸转运蛋白(glutamate transporter 1, GLT1)表达,从而缓解 AD 患者谷氨酸盐和谷氨酸能 NMDA 受体过多积累导致的 Ca<sup>2+</sup> 紊乱、NO 大量产生、自由基增加、蛋白酶体活化和细胞毒性转录因子增多等引起的记忆下降和认知障碍问题<sup>[20]</sup>.而目前最有发展前景的是 AQP4 靶标药物,其治疗效果也已经比较明确,如可借助于 AQP4 调节星形胶质细胞的 Ca<sup>2+</sup> 信号通路、K<sup>+</sup> 平衡、谷氨酸盐转运及星形胶质细胞增殖活化和神经炎症反应等<sup>[21]</sup>.此外,新近发现一些小分子药物可通过腺苷信号通路调节 AQP4 的表达和极性分布,这也将对 AD 的治疗具有重要意义<sup>[21]</sup>.

### 2.2 胶质淋巴系统与 TBI

TBI 高发于军事人员和运动员群体,主要指外伤导致脑组织发生器质性病变、引起脑功能障碍的一类病症,是演变成包括 AD 在内的痴呆症的主要原因之一.传统上临床诊断 TBI 的严重程度主要是检测外周血中细胞溶质蛋白 S100 $\beta$ 、胶质细胞原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和神经元特异性烯醇酶(neuron specific enolase, NSE)的水平,这些物质产生于脑组织,因此一般认为其在外周血中的含量代表了血脑屏障(blood brain barrier, BBB)紊乱或被破坏的程度<sup>[22]</sup>.

TBI 患者经常表现出由 Tau 蛋白聚集体组成的神经纤维缠结、A $\beta$  淀粉样蛋白聚集的神经变性特征,向中度 TBI 动物模型脑组织注射人类 Tau 蛋白,并追踪其清除路径,发现人类 Tau 蛋白主要集聚在大静脉周围<sup>[1]</sup>.此外,TBI 患者一般在损伤次日即可检测到同侧大脑半球的淋巴循环功能降低,至少持续 28 d,严重者的 CSF 清除力下降达 60%<sup>[1,6]</sup>.这些结果表明 CSF 介导的通过胶质淋巴系统去除 Tau 蛋白对于限制外伤后的继发性神经元损伤至关重要.

胶质淋巴系统理论的发展正在逐渐颠覆 TBI 的传统诊断策略,新的研究认为 TBI 的生物标志物 S100 $\beta$ 、GFAP 和 NSE 是通过胶质淋巴系统离开大脑进入体循环,采用睡眠剥夺、CSF 产生抑制和 AQP4 去极化等手段削弱胶质淋巴系统功能,外周血中的 S100 $\beta$ 、GFAP 和 NSE 相应减少,因此这些标志物的水平实际上反映了 TBI 后胶质淋巴系统的功能变化,不一定是评估 TBI 严重性的有效指标,而更准确的 TBI 诊断应该聚

焦于评估上游的胶质淋巴系统清除功能<sup>[1]</sup>.

药物实验结果表明他汀类药物可抑制 TBI 后的反应性星型胶质细胞增生,保持 AQP4 的血管周极化,改善了 TBI 后的胶质淋巴系统功能,对预防 TBI 后的神经变性具有较好效果<sup>[6]</sup>.因此,进一步围绕胶质淋巴系统对 TBI 短期并发症和长期后遗症开展研究,发展改善胶质淋巴系统的药物并改进其药理学操作方法将有效促进 TBI 诊断和治疗取得突破.

### 2.3 胶质淋巴系统与脑出血

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是高死亡率脑疾病之一,出血形成的血肿不仅会即时性引起受伤主体脑区的意识信息传导或解析功能出现抑制或阻断,而且会很快波及其中枢区域,导致脑梗或脑死亡.

对早产儿脑出血的最新研究发现,胶质淋巴系统障碍是其发展为脑积水或脑梗死的主要原因.早产儿由于心、肺功能相对较差,脑血流量波动较大,易发生室管膜下出血,出血部位随之发生炎症反应和神经胶质增生,导致胶质淋巴系统通路被阻断或减弱,滞留的 CSF、ISF 和血液成分最终引发脑积水或脑梗死<sup>[23]</sup>.

蛛网膜下隙出血是一种高发性 ICH 病症,可造成永久性脑损伤.PU 等<sup>[24]</sup>通过小鼠小脑延髓池注射其自身血液建立小鼠蛛网膜下隙出血模型,1 周之后观察发现,小鼠脑实质星形胶质细胞 AQP4 极化受阻, Tau 蛋白和 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 免疫细胞积聚,海马体出现微血管痉挛、胶质细胞过度活化、神经炎症、神经元凋亡等病理变化.LUO 等<sup>[25]</sup>检测 AQP4 基因敲除小鼠发现, AQP4 基因缺失会显著减少和延缓了血液成分通过胶质淋巴系统进入脑实质,同时血管周隙活化的小胶质细胞数量和 TLR4、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MCP-1 的表达均上调,脑实质内 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路激活,因此胶质淋巴系统是 ICH 发生后免于致炎的重要通路.来自 AQP4 基因敲除的大鼠模型实验发现, AQP4 基因敲除会加重大鼠蛛网膜下隙出血后脑水肿和神经功能障碍,运用 MRI-Gd-DTPA(Gd-DTPA 为造影剂,可指示 ISF)技术观察到 ISF 无法有效通过胶质淋巴系统清除脑内有毒物质,致使神经元细胞死亡和血脑屏障损伤严重<sup>[26]</sup>.同时,蛛网膜下隙出血时,胶质淋巴系统功能减弱导致的 CSF 循环受阻,还会引起局部脑缺血,引发严重的脑中风<sup>[27]</sup>.

目前认为,取样 CSF 评价胶质淋巴系统的通透能力对于诊断 ICH 的发展状况具有非常重要的参考价值,但分析 ICH 之后的 CSF 成分尚缺乏成熟的标准.此外,疏导胶质淋巴系统救治 ICH 的治疗策略为疾病患者带来了一线曙光,但相应的药物试验仍未取得理想的效果.因此,深入探讨胶质淋巴系统的动力因素、结构系统组成和 CSF 成分的相应变化对于 ICH 的诊治迫在眉睫.

### 2.4 胶质淋巴系统与偏头痛

偏头痛是一种常见的慢性神经血管性疾病.由于皮层扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)是偏头痛先兆的神经生理学基础,诱发动物 CSD 常被作为研究偏头痛的动物模型<sup>[28]</sup>.SCHAIN 等通过向荧光标记的诱导 CSD 小鼠和对照小鼠大脑额叶皮质注射不同荧光染料(FITC 和 Texas-red)标记的葡聚糖,利用活体双光子成像技术观察发现, CSD 小鼠大脑皮质软脑膜表面的动静脉周围的 VRS 迅速发生闭合<sup>[29]</sup>.由于 VRS 外壁主要由星形胶质细胞终足围成,根据之前 TAKANO 等报道的 CSD 会使神经元和星形胶质细胞终足肿胀<sup>[30]</sup>, SCHAIN 等认为 VRS 的闭合与这种肿胀相关.此外, VRS 的闭合伴随着注射部位的染料清除率也降低,表明 CSD 阻碍了 ISF 从脑组织经胶质淋巴系统流出,同时这也将减缓 VRS 内的液体流动,此现象与先前关于胶质淋巴系统在清除 ISF 溶质方面的相关研究结果一致<sup>[1,31]</sup>.

AQP4 是脑淋巴流过胶质淋巴系统的关键限制因素,因此 Schain 等认为 CSD 可能通过 AQP4 诱导星形细胞终足肿胀,导致 VRS 闭合, ISF 流动减少,使 K<sup>+</sup>, ATP 和谷氨酸等在脑实质中积聚<sup>[29]</sup>.SCHAIN 等甚至提出通过调节 AQP4 阻止 VRS 的关闭和后续带来的血流损伤可能是治疗偏头痛的潜在方法.但随后 ROSIC 等以 AQP4<sup>-/-</sup>和野生型小鼠为模型诱导 CSD,发现两种小鼠星形胶质细胞终足肿胀在时间和体积上一致,认为 CSD 以一种 AQP4 非依赖型的方式导致星形胶质细胞终足肿胀, ROSIC 等结合之前的研究推测,星形胶质细胞终足肿胀可能与终足功能分子组装的 Ca<sup>2+</sup> 信号异常有关,星形胶质细胞终足肿胀可能是细胞膜蛋白(如氯离子共转运体)而不是水通道蛋白介导的<sup>[32]</sup>.

尽管偏头痛发生过程中胶质淋巴系统的异常机制仍存在争议,但 VRS 闭合的事实提示星形胶质细胞终足功能的稳态遭到破坏,围绕这个切入点进一步展开论证终将揭开星形胶质细胞终足在胶质淋巴系统异常

过程中的变化之谜,这不仅是偏头疼早期 CSD 症状得以恢复的重要途径,也是其他多种脑代谢相关疾病缓解的共同瓶颈。

### 3 结语与展望

胶质淋巴系统异常也被报道出现在更多的神经退行性疾病如原发性颅内高血压、多发性硬化症、慢性疲劳综合征、帕金森症以及抑郁症等,但相关的研究才刚刚开始,动物实验和病例研究证据仍不充分<sup>[33-34]</sup>。随着对胶质淋巴系统认识的不断深化,各种细胞结构和信号系统在胶质淋巴系统中的工作机制将会逐渐清晰,对 CSF 和 ISF 的物质转运选择、转运速度、转运载体、转运详细途径和转运动力等的解明将在相关疾病发生发展诊断和适时干预治疗中发挥重要作用。

### 参 考 文 献

- [1] JESSEN N A, MUNK A S F, Lundgaard I, et al. The glymphatic system; a beginner's guide[J]. *Neurochem res*, 2015, 40(12): 2583-2599.
- [2] HATTERER E, DAVOUST N, DIDDIER-BAZES M, et al. How to drain without lymphatics Dendritic cells migrate from the cerebrospinal fluid to the B-cell follicles of cervical lymph nodes[J]. *Blood*, 2006, 107(2): 806-812.
- [3] 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  $\beta$ [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 111.
- [4] ILIFF J J, NEDERGAARD M. Is there a cerebral lymphatic system[J]. *Stroke*, 2013, 44(1): 93-95.
- [5] RANGROO T V, THRANE A S, PLOG B A, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain[J]. *Sci Rep*, 2013, 3(9): 2582.
- [6] 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.
- [7] ENGELBORGH S, DE V K, VAN DE C T, et al. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(8): 1143-1159.
- [8] BENVENISTE H, LEEH, VOLKOW N D. The glymphatic pathway: waste removal from the CNS via cerebrospinal fluid transport[J]. *Neuroscientist*, 2017, 23(5): 454-465.
- [9] ESIRI M M, GAY D. Immunological and neuropathological significance of the Virchow-Robin space[J]. *J Neurol Sci*, 1991, 100(1/2): 3-8.
- [10] MATHIISEN T M, LEHRE K P, DANBOLT N C, et al. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels; an electron microscopic 3D reconstruction[J]. *Glia*, 2010, 58(9): 1094-1103.
- [11] HE G, LU T, LU B, et al. Perivascular and perineural extension of formed and soluble blood elements in an intracerebral hemorrhage rat model[J]. *Brain Res*, 2012, 1451: 10-18.
- [12] 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.
- [13] DREHA-KULACZEWSKI S, JOSEPG A A, MERBOLDT K D, et al. Inspiration is the major regulator of human CSF flow[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(6): 2485-2491.
- [14] HODSON R. Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2018, 559(7715): S1.
- [15] 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]. *Neurobiol Dis*, 2016, 93: 215-225.
- [16] CHESSER A S, PRITCHARD S M, JOHNSON G V W. Tau clearance mechanisms and their possible role in the pathogenesis of Alzheimer disease[J]. *Front Neurol*, 2013, 4: 122.
- [17] 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.
- [18] WALKER L C, DIAMOND M I, DUFF K E, et al. Mechanisms of protein seeding in neurodegenerative diseases[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(3): 304-310.
- [19] LAN Y L, ZHAO J, MA T, et al. The potential roles of aquaporin 4 in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(8): 5300-5309.
- [20] ASSEFA B T, GEBRE A K, ALTAYE B M. Reactive astrocytes as drug target in Alzheimer's disease[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4160247.
- [21] LAN Y L, CHEN J J, HU G, et al. Aquaporin 4 in astrocytes is a target for therapy in Alzheimer's disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(33): 4948-4957.
- [22] 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.

- [23] KLEBE D, MCBRIDE D, KRAFFT P R, et al. Posthemorrhagic hydrocephalus development after germinal matrix hemorrhage: Established mechanisms and proposed pathways[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(1): 105-120.
- [24] 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 Neurol*, 2019, 28(1): 104-118.
- [25] LUO C, YAO X, LI J, et al. Paravascular pathways contribute to vasculitis and neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage independently of glymphatic control[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2160.
- [26] LIU E, SUN L, ZHANG Y, et al. Aquaporin4 knockout aggravates early brain injury following subarachnoid hemorrhage through impairment of the glymphatic system in rat brain[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2020, 127: 59-64.
- [27] 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.
- [28] ZHANG X, LEVY D, NOSEDA R, et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(26): 8807-8814.
- [29] SCHAIN A J, MELO-CARRILLO A, STRASSMAN A M, et al. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow: implications for migraine headache[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(11): 2904-2915.
- [30] TAKANO T, TIAN G F, PENG W, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(6): 754-762.
- [31] BAKKER E N, BACSKAI B J, ARBEL-ORNATH M, et al. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(2): 181-194.
- [32] ROSIC B, DUKEFOSS D B, ABJORSBRATEN K S, et al. Aquaporin-4-independent volume dynamics of astroglial endfeet during cortical spreading depression[J]. *Glia*, 2019, 67(6): 1113-1121.
- [33] SAADE C, BOU-FAKHREDIN R, YOUSEM D M, et al. Gadolinium and multiple sclerosis: vessels, barriers of the brain, and glymphatics[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(12): 2168-2176.
- [34] SUNDARAM S, HUGHES R L, PETERSON E, et al. Establishing a framework for neuropathological correlates and glymphatic system functioning in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 103: 305-315.

## Advances in glymphatic system and related brain diseases

Tang Chaozhi, Zhang Yuling

(College of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China)

**Abstract:** Glymphatic system is a newly discovered central lymphatic system, which is composed of artery space, astrocyte endfoot, interstitial fluid and vein space. The latest research shows that glymphatic system plays a crucial role in the clearance of waste from brain tissue. Abnormalities in glymphatic system are common features in the development of Alzheimer's disease, traumatic brain injury, cerebral hemorrhage and migraine. Repair of glymphatic system offers a new hope for the treatment of brain-related diseases. With an expectation to provide reference and scientific ideas for understanding the clearance mechanism of brain waste and exploring new treatment methods of brain diseases, this paper reviews the microstructures of glymphatic system, the origin of normal cerebral lymph and its flow path through glymphatic system, as well as the barrier mechanism of glymphatic system in the development of various diseases.

**Keywords:** glymphatic; Alzheimer's disease; traumatic brain injury; cerebral hemorrhage; migraine

[责任编辑 王凤产 杨浦]