

类淋巴系统与脓毒症相关脑病的相关性研究

吴晓颖¹ 李卓民¹ 李静青¹ 肖强¹ 李岩^{1Δ}

[摘要] 类淋巴系统(GS)是依赖于水通道蛋白4(AQP4)的液体运输系统,在星形胶质细胞末端极化,分布于全脑,促进脑脊液(CSF)-组织液(ISF)物质交换,具有清除脑内代谢物功能,起到维持CSF-ISF平衡的作用。越来越多的证据显示,GS与脑功能障碍病理改变及转归密切相关。近年来的研究表明,GS功能障碍在脑水肿、血脑屏障(BBB)破坏、免疫细胞浸润、神经炎症、神经元凋亡等病理生理过程中发挥着关键作用,与颅脑外伤(TBI)、脑积水、癫痫、偏头痛、阿尔茨海默病(AD)等多种神经功能障碍有关。脓毒症相关脑病(SAE)由内皮/胶质细胞激活、血脑屏障通透性增加、缺氧、神经递质失衡、胶质细胞激活、轴突和神经元缺失引起的炎症,以局灶性神经症状为特征,临床症状主要以谵妄为主。目前研究发现GS对SAE后脑脊液循环及脑水肿的发生有一定影响。本文就GS与SAE相关性进行综述,通过GS的结构、功能及相关影响因素的变化对SAE的作用,以及在基础研究中有待解决的问题进行综述,旨在为SAE的防治提供参考。

[关键词] 中枢神经系统;类淋巴系统;水通道蛋白4;脓毒症相关脑病;血脑屏障;脑功能障碍;星形胶质细胞;血管周围间隙

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.11.010

[中图分类号] R747.9 [文献标志码] A

Correlation study of the lymphoid system and sepsis-associated encephalopathy

WU Xiaoying LI Zhuoming LI Jingqing XIAO Qiang LI Yan

(Department of Emergency, Affiliated Shanghai Municipal Fourth People's Hospital, Tongji University, Shanghai, 200434, China)

Corresponding author: LI Yan, E-mail: urology9999@163.com

Summary The lymphoid system is a liquid transport system dependent on aquaporin 4, which is polarized at the end of astrocytes, distributed in the whole brain, promotes the exchange of cerebrospinal fluid(CSF) and tissue fluid. It can function to remove metabolites in the brain, and maintain the balance of CSF and tissue fluid. Increasing evidence shows that the lymphoid system is closely related to the pathological changes and outcome of brain dysfunction. Recent studies have shown that lymphoid system dysfunction is associated with various neurological disorders, including craniocerebral trauma, hydrocephalus, epilepsy, migraine, and Alzheimer's disease. It also plays a key role in the pathophysiological processes such as brain edema, blood-brain barrier destruction, immune cell infiltration, neuroinflammation, and neuronal apoptosis. Sepsis-related encephalopathy is caused by endothelial and glial cell activation, increased BBB permeability, hypoxia, neurotransmitter imbalance, glial cell activation, axonal and neuronal loss, and is characterized by focal neurosis. Its major clinical symptom is delirium. The present study has found that the lymphoid system has some influence on the CSF circulation and cerebral oedema after sepsis-related encephalopathy. This paper reviews the correlation of the lymphatic-like system and sepsis-related encephalopathy, aiming to provide a reference for the prevention and treatment of sepsis-related encephalopathy by summarizing the effect of the changes of GS structure, function and related influencing factors on SAE, and the remaining problems in basic research.

Key words central nervous system; lymphatic system; aquaporin-4; sepsis-associated encephalopathy; blood-brain barrier; brain dysfunction; astrocytes; perivascular space

脓毒症相关脑病(sepsis-associated encephalopathy,SAE)属于脑功能障碍的一种,主要涉及

缺血缺氧、代谢障碍、神经炎症等病理过程,以意识状态改变和认知障碍为主要临床表现,是重症监护病房(ICU)脓毒症患者中最常见的并发症,损伤的

¹ 同济大学附属上海市第四人民医院急诊科(上海,200434)

^Δ 审校者

通信作者:李岩,E-mail:urology9999@163.com

神经功能不可逆,是影响脓症患者预后的独立危险因素,目前缺乏诊断的金标准,临床仅以对症支持治疗^[1]。淋巴系统是循环系统和免疫系统的重要组成部分,对维持体内稳态平衡及防御有着重要作用。SAE发生时,颅内发生了一系列的病理生理变化,如因缺血、缺氧变化诱导神经细胞的炎症反应、线粒体功能障碍、胶质细胞激活、氧化应激和神经元凋亡等^[2],从而导致颅内细胞水肿、凋亡,并进一步加重微循环障碍,形成恶性循环。因此,关于颅脑代谢产物是通过何种途径进入循环这一问题,长期以来一直备受讨论。而类淋巴系统(glymphatic system,GS)是一种依赖神经胶质的液体交换和引流系统,包括整个血管周围空间(perivascular space,PVS)网络,主要由动脉周围脑脊液(cerebrospinal fluid,CSF)流入通道、静脉周围组织液(ISF)流出通道及围绕在血管周围表达在星形胶质细胞终足部的通道蛋白 4(aquaporin-4,AQP4)介导的流体和溶质的对流运输组成,在中枢神经系统(central nervous system,CNS)起着“淋巴管”的作用^[3]。促进 CSF-ISF 的交换,具有清除 A β 、tau 等^[4]神经毒性物质的功能,维持 CNS 的内环境稳态^[5]。GS 避免了在脑实质内局部降解代谢废物,促进了脑内废物转运至体内共同的代谢器官肝脏^[6]。它的发现打破了既往脑内无淋巴系统的认知,为脑科学工作者研究 SAE 等 NS 疾病提供了新的视角。

1 GS 结构、功能异常与 SAE 疾病进展

1.1 与脑灌注减少后脑缺血、缺氧性水肿及代谢障碍的相关性

脑血管在生理状态下通过自主调节功能来维持持续的脑灌注。脓毒症损害大脑的宏观循环和微循环,通过 MRI 研究、脓毒症患者的回顾性分析以及动物实验也证实了损伤病变的宏观和微观区域^[7]。脓毒症期间的内皮功能损伤会导致脑血流障碍,尤其伴随血流动力学不稳定时,约一半的 SAE 患者存在自动调节异常^[8]。多项临床研究显示脓毒症和脓毒性休克期间的低血压发作导致脑灌注减少^[8]。有研究通过多种 MRI 成像技术辅以双光子成像技术证实了灌注减少的脑组织缺血、缺氧损伤后发生扩散性去极化,随后脑血管出现病理性收缩。另外系统性血管反应性紊乱和脑动脉自动调节失调也会减少脑灌注^[7],从而导致 PVS 的体积增大,同健侧比,脑脊液经星形胶质细胞足突 AQP4 通道快速流入并填充 PVS,进而导致邻近脑组织肿胀^[9],揭示了 GS 中 PVS 内的 CSF 快速流入是脑损伤后早期脑水肿的主要因素。最近,研究证明 AQP4 定位也在亚细胞水平上受到动态调节,从而影响膜透水性。减少 AQP4 到血脑屏障(blood-brain barrier,BBB)的动态重定位可以减少

CNS 水肿,并加速啮齿动物模型的功能恢复。衰老,脑血管疾病,创伤性 CNS 损伤和睡眠中断已经确定,且已出现神经退行性变的危险因素,在每种动物模型中,GS 功能的损害与 PVS 周围 AQP4 定位的变化有关,CNS 水肿是通过 AQP4 响应渗透失衡的被动水流入引起的^[10]。通过缺血性小鼠模型 MRI 显示,病变部位的动脉流入途径被阻断,说明小鼠 GS 的功能受到严重影响^[11]。这提示脑损伤后脑水肿的形成与 GS 有密切联系,而脑水肿发展至一定程度可导致脑组织发生结构与功能损害,甚至形成不可逆的继发性病理改变,为后续临床治疗提供了新方向。各种动物模型,包括患有先天性脑积水的跳跃步态小鼠的脑积水或通过将高岭土注射到大鼠的小脑池中产生的脑积水,已证明脑积水与 AQP4 表达之间存在关联^[12]。此外,有报道特发性正常压力脑积水(iNPH)患者血管周围星形胶质细胞末端 AQP4 的分布发生改变^[13]。另外,在 Aquaporin-4 介导缺氧老年脑积水小鼠模型的永久性脑改变研究中,通过 AQP4 敲除(AQP4^{-/-})小鼠研究发现,CSF 引流和心室扩张性的损害被再正常氧完全恢复,这表明 AQP4 在这些改变的同步化中具有结构性作用,而在 WT 小鼠中 AQP4 高表达促进缺氧性脑积水发生^[14]。

1.2 与血脑屏障损害和神经炎症的相关性

BBB 由内皮细胞,星形胶质细胞等组成,在脑实质和脑循环之间形成了高效边界^[15]。在 CNS 中,AQP4 主要在组成 BBB 的星形胶质细胞终足上表达,调节脑内水平衡,少数分布在室管膜细胞上^[16]。BBB 和 GS 可能在维持大脑稳态方面协同发挥重要作用^[17]。BBB 的破坏导致细胞极性的改变和转运机制的改变,最终加剧 GS 功能障碍。GS 的中断将导致引流空间受阻、代谢物失衡和有毒物质的积累,进而使 BBB 的结构和功能异常。BBB 和 GS 对于清除大脑中的代谢废物至关重要,脑实质中的代谢废物或神经毒性物质可以通过 BBB 处的 efflux 转运蛋白流入血液或 ISF 大流量清除,GS 通过 PVS 到颈部淋巴结来消除^[18]。在脓毒症诱导的宿主反应失调期间,BBB 损伤后,活化的免疫细胞在促炎因子诱导下迁移到 CNS,激活星形胶质细胞、小胶质细胞等免疫细胞,释放炎症刺激因子,导致神经元损伤,神经递质代谢异常,诱发神经炎症^[8]。有研究通过 ICR 小鼠用全氟辛烷磺酸(PFOS)治疗 28 d 发现,内皮细胞与星形胶质细胞的相互作用被破坏,星形胶质细胞功能障碍和 AQP4 的高表达,促进了 BBB 的分解,进一步诱导了神经毒性^[19]。另外通过微梗死大鼠模型,发现 AQP4 表达降低,并伴有代谢物沉积,从而影响 GS 运作,可能是加速脑损伤病理过程的重要原因^[20]。研究人员在 AQP4^{-/-}小鼠中进行同样的实验,结果

显示 AQP4 的缺乏会使脑内磷酸化 tau 蛋白积聚更严重^[21],蛋白聚集异常,清除能力下降,引发 PVS 堵塞,AQP4 极性分布异常,促进细胞毒性级联反应,加重神经损伤,进一步诱发神经炎症。多项基于 AQP4^{-/-}的动物模型的研究表明 AQP4 的缺失会降低 GS 的运输和清除能力^[16,21-22]。GS 损伤引发 PVS 堵塞、AQP4 极性分布异常以及对异常蛋白清除能力下降,继而造成神经炎症反应、微循环功能障碍等神经功能损伤,可能是 SAE 脑功能障碍机制之一。此外从结构上来说,由于代谢物进一步沉积可引起 PVS 容积增大(EPVS),通过 109 例脑小血管病患者的研究发现^[23],EPVS 和 GS 功能障碍与较高的 BBB 渗透率相关,支持 GS 功能障碍是 BBB 完整性受损病理过程的一部分的假设。有研究表明 EPVS 是影响神经功能恢复的重要危险因素,并证实 EPVS 与神经功能恢复和疾病复发密切相关^[9,24],从而推测改善 GS 中 EPVS 可能为 SAE 治疗提供新方向。另有研究证实 EPVS、代谢废物增加、神经胶质增生和纤维化等炎症反应加剧 GS 中 CSF-ISF 循环功能的破坏,可能是脑功能障碍患者的潜在风险^[25]。为此,改善 CSF-ISF 循环、清除滞留的代谢废物从而缓解神经炎症、水肿等并发症,可能是改善脑功能障碍的一种新方法。目前从 GS 角度探讨 SAE 的研究较少,在未来实验中可以更多从 GS 的角度探究损伤后脑功能障碍的变化,从而为 SAE 临床治疗提供更多思路。

2 GS 结构、功能异常与 SAE 预后

2.1 与神经退行性变和神经功能恢复的相关性

神经元通过星形胶质细胞与血管通信,从而影响血管张力并调整区域脑血流以提供适当的氧气和营养供应,研究发现 AQP4 去极化与运动神经元变性相关,也与皮质神经元树突棘密度降低有关^[26],同时 AQP4 的表达降低会加速 α -突触核蛋白的沉积,并通过 GS 受损加剧多巴胺神经元的缺失^[27]。星形胶质细胞构成了 GS 的物理屏障,被认为是 CNS 中先天免疫系统的主要细胞类型,并且在脓毒症期间参与 SAE。炎症介质引起星形胶质细胞表型从监视状态到活跃状态的快速变化,并触发星形胶质细胞释放细胞因子和其他免疫活性物质,损伤了 BBB 功能,破坏了 BBB 完整性、影响了 BBB 转运蛋白以及增强了 BBB 对病原体和循环免疫细胞的渗透性,加剧了 GS 功能异常,促使代谢物清除率明显下降,沉积增加,级联的细胞毒性反应最终引起神经退行性病变,认知功能障碍^[5]。通过脓毒症小鼠模型研究发现,存在于星形胶质细胞中 Caspase-1 活化参与神经毒性的发生,其抑制剂对脓毒症小鼠模型中的 SAE 和认知障碍发挥神经保护作用^[28]。通过缺血性脑损伤小鼠模型发现,

损伤侧 GS 功能受损同时伴有 β -淀粉样蛋白明显沉积,代谢障碍及细胞级联毒性反应促进神经炎症反应和神经退行性变,从而增加痴呆的发病风险^[29-30]。另外通过血管注射药物诱导 GS 通路障碍的小鼠模型发现,GS 的损伤,易导致蛋白聚集及损伤神经细胞,最终导致神经退行性病变,发生认知功能障碍,且与鼠龄正相关^[31]。这为降低高龄患者的脑损伤后神经退行性疾病的发生和发展提供新的研究方向。新近研究发现损伤组织及其远郊均可出现代谢物质沉积,导致 CSF 循环出现持久而广泛的阻塞,通过血管输注减少血管阻塞性药物发现,可减少沉积并改善 CSF 循环,促进神经功能恢复,提示 GS 对脑损伤恢复期也具有重要意义^[32]。通过半年后随访,存活率与早期改善 CSF 循环呈正相关,但致残率无明显数据优势。可能与原发促进因素未控制及代谢物清除未彻底有关,从而进一步加重神经组织损伤,导致神经功能恢复受限。

2.2 与药物转运相关性

GS 能够协助药物运输至原发灶及其周围以促进神经功能恢复,从而改善脑功能障碍患者的预后^[33]。Zhao 等^[34]通过脑胶质瘤小鼠研究发现,经颈部皮下给药,通局部颈深淋巴结及 GS,靶向颅内病变位置,能显著地抑制肿瘤细胞的生长,延长治疗生存期的作用。神经毒性突变型 HTT(mutant HTT, mHTT)蛋白的产生能促进神经退行性病变,研究发现鞘内使用 mHTT 抑制剂通过 GS 发挥了良好的作用,这提示了 AQP4 作为小分子药物运输通道的潜在可能性^[21-22]。另外研究通过淀粉样前体蛋白/早老素 1(APP/PS1)小鼠模型腹腔内注射高渗液体递送 $A\beta$ 抗体发现,降低了胶质细胞的反应性增生,减轻了炎症级联反应,提示了基于单克隆抗体治疗 CNS 疾病疗法的新视角^[35]。 $A\beta$ 沉积形成的老年斑会诱导星形胶质细胞和小胶质细胞的反应性增生和激活,引发斑块周围的星形胶质细胞上 AQP4 极性分布的改变,从而减少 GS 的引流,促进神经退行性疾病进展,而 GS 清除功能的下降可能是 $A\beta$ 大量沉积的原因之一^[36]。另外通过研究 AQP4^{-/-}小鼠模型,AQP4 可能还承担促进胶质细胞信号传递以及抑制炎症反应、保护神经的作用^[36-37]。多种分子机制与 AQP4 活性有关,如 HMGB1/TLR4/RAGE/NF- κ B 信号和 HIF1 α /VEGF 通路的激活及 sirt2 的抑制,都将引起 AQP4 蛋白的过表达,加重继发性脑损伤。NGF 和 Malat1 的激活以及 Foxo3a 和 AT1R 缺乏,抑制 AQP4 表达,减轻脑损伤中脑水肿程度和降低 BBB 功能^[37]。另外通过动物模型研究发现乙酰唑胺,他克莫司,左乙拉西坦,孕酮,雌激素,高渗盐水等均可下调挫伤部位周围大脑皮层组织中 AQP4

的表达,减少脑水肿等继发性损伤^[38]。但是,关于 AQP4 靶向的疗效的临床试验评估研究很少。因此,GS 是减缓脑功能障碍进展及改善脑功能障碍预后的重要潜在治疗靶点,明确大脑 GS 对脑损伤的进展和预后的影响程度及其作用机制将会为脑功能障碍的治疗提供新的思路 and 对策。

3 GS 在 SAE 中的临床转化应用

GS 的发现为 SAE 等脑部疾病病理机制研究及后续治疗提供了新途径,研究发现生物体各种活动需要 AQP 参与,包括信号转导、神经元激发、神经传递、突触可塑性、学习和记忆、神经发生、细胞黏附和迁移以及脑能量代谢^[39]。在 CNS 中,星形胶质细胞是重要的稳态细胞,负责维持各种小分子(如水、离子、神经递质和能量底物)的平衡。其中水稳态是由星形细胞 AQP 介导的主要过程,大量研究已经证明了 AQP4 在星形胶质细胞上的功能,包括在 GS 中的流体运动、K⁺ 摄取、谷氨酸摄取和谷氨酸诱导的肿胀、调节体积减小以及星形胶质细胞迁移^[39]。然而,对于 CSF-ISF 物质交换具体的过程及各种生物学信号表达的现代科学研究却很少。不过,随着新型成像技术的发展,通过人类和动物模型为我们理解这些复杂而重要的系统提供了有力的佐证。星形胶质细胞体积波动是一种与神经回路激活密切相关的生理现象,明显肿胀可能导致脑部病变,并且已在许多疾病模型中观察到,其中星形胶质细胞各种通道和/或转运蛋白的长期变化使它们处于慢性肿胀状态和/或更容易肿胀^[40]。其上 AQP4 的表达与正常的淋巴清除率密切相关,基于对动态 AQP4 亚细胞重新定位和蛋白质-蛋白质相互作用在 CNS 水肿中的作用和分子机制理解,可能是潜在且有前景的脑部疾病治疗的新靶点,成为 SAE 等 CNS 疾病中的新的抗水肿疗法。

有研究发现 AQP4 在星形胶质细胞上的定位错误和废物清除率降低可能涉及增加的 A2aR 介导的 cAMP 生成^[41],尤其是因为阻断 A2aR 活性可将 AQP4 定位保留在星形胶质细胞的足部,并伴有 pTau 积累减少。通过 AQP4 调节 A2aR 的激活水平和评估通过脑实质的液体通量,研究体外和体内调节 A2aR 的分子变化和及所引起的神经生物学后果,为临床治疗提供依据。但是,很少有研究评估 AQP4 靶向在临床试验中的功效。目前治疗侧重于症状管理,这只有在水肿发展并造成继发性损害后才有可能,并且沿用于既往的干预措施。因此,未来应该开展关于 AQP4 在介导 SAE 结局中的作用及其作为特定药理学靶点的潜力的临床研究。只有在增加了对疾病特异性的了解之后,这些途径的改变可能会有新的治疗方法方向去实现。

GS 作为新发现的脑代谢运输途径,可以清除

A β 、tau、乳酸等在内的异常蓄积代谢产物是 TBI 等脑病的共同特征。通过临床及动物模型研究发现,SAE 患者死后组织学标本显示结果与动物研究的结果类似,可见 A β 的聚集。研究发现 A β 还能激活晚期糖基化终产物受体(RAGE),A β 与 RAGE 相互作用,且 RAGE 的上调可能与脓毒症存活动物的长期认知障碍有关^[42]。脑 A β 的一个主要清除途径是通过血脑屏障转运蛋白进入血浆,从而使其迅速从中枢神经系统中排出,可能存在一种快速而重要的脑到血转运机制,故血浆 A β 可为 SAE 等神经系统疾病的潜在标志物,我们用于增强 A β 清除功能的新靶点可能代表治疗 SAE 的有希望的未来策略。

通过对 SAE 大鼠脑组织神经细胞凋亡的影响研究发现^[43],在睡眠或麻醉状态下,右美托咪定能有效降低 SAE 大鼠氧化应激水平,GS 的功能得到增强,促进了脑内乳酸的清除,改善 SAE 大鼠神经功能,并缓解神经细胞的凋亡。因此,研发安全有效的人脑 CSF-ISF 监测手段将有助于进一步了解大脑 GS 参与脑功能障碍病理生理过程的机制。明确大脑 GS 在 SAE 等 CNS 损伤中不同阶段的作用机制及影响程度,包括药物通过大脑 GS 运输至脑内的药代动力学等药理学特征以确定安全有效的药物浓度,有望通过药物干预等方式调控大脑 GS 的功能进而降低脑功能障碍的发病风险、减缓脑功能障碍进展及改善脑功能障碍预后,从而提高脑功能障碍患者的生活质量。这些新的可能性药物的发现,为 SAE 等脑部疾病治疗提供新的研究策略,为每年受 SAE 等 CNS 水肿和神经退行性疾病影响的数百万人提供了新的希望。

此外,SAE 发生与对败血症的失调免疫反应介导相关^[44-46],有研究发现 AQP4 在免疫系统中表达,在小鼠体内缺乏 AQP4 会导致生理条件下 CD4(+)CD25(+)Tregs 显著减少^[47]。通过 DEREG(调节性 T 细胞 Tregs 耗尽)小鼠模型^[48]及 G 蛋白偶联受体 174(GPR174)缺陷小鼠模型的研究发现,Tregs 在败血症诱导的免疫炎症/细胞因子风暴中的抑制作用^[49]。几项研究证明了 Tregs 可能影响已知与 SAE 病理生理学相关的不同过程的机制,包括抑制全身免疫炎症/细胞因子风暴、解决过度的神经炎症和缺血过程/损伤、调节神经递质的失衡以及调节神经胶质细胞和脑内皮细胞的活性^[48]。Tregs 通过表达 CD4、CD25 和 Foxp3 参与各种生理和病理生理状态下的免疫调节,已被证明在 SAE 中发挥关键作用,因此作为其发病机制和治疗的研究主题越来越受到关注。由于这些细胞的异质性和可塑性,以及免疫系统的复杂性,在设想它们的治疗用途时构成了重大挑战。考虑到这一点,对 SAE 期间患者人类 Tregs 功能改变的认

知增加,以及解决这一现象背后机制的动物研究,将极大地有助于阐明 Tregs 在 SAE 后患者预后中的潜在作用。

综上所述,靶向治疗为 CNS 疾病的治疗如 SAE 等指引了新的方向,为以前难以治疗的疾病带来了希望,但是临床数据证据不足,仍需要我们不断努力,提供有关靶向治疗的长期安全性和有效性临床研究数据以及它们与传统治疗方案比较的优势,为患者及社会带来有益的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Zhao L, Gao Y, Guo S, et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: Insight into Injury and Pathogenesis [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2021, 20(2): 112-124.
- [2] Manabe T, Heneka MT. Cerebral dysfunctions caused by sepsis during ageing [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(7): 444-458.
- [3] Benveniste H, Liu X, Koundal S, et al. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review [J]. *Gerontology*, 2019, 65(2): 106-119.
- [4] Ren X, Liu S, Lian C, et al. Dysfunction of the Glymphatic System as a Potential Mechanism of Perioperative Neurocognitive Disorders [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 659457.
- [5] Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(2): 1025-1151.
- [6] 施翔鹏, 方芳, 仓静. 类淋巴系统功能及其影响因素 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(4): 401-404.
- [7] Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, et al. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia [J]? *J Clin Med*, 2020, 9(3): 703.
- [8] Crippa IA, Subirà C, Vincent JL, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 327.
- [9] Mestre H, Du T, Sweeney AM, et al. Cerebrospinal fluid influx drives acute ischemic tissue swelling [J]. *Science*, 2020, 367(6483): eaax7171.
- [10] Salman MM, Kitchen P, Halsey A, et al. Emerging roles for dynamic aquaporin-4 subcellular relocalization in CNS water homeostasis [J]. *Brain*, 2022, 145(1): 64-75.
- [11] Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 1016-1024.
- [12] Del Puerto A, Pose-Utrilla J, Simón-García A, et al. Kidins220 deficiency causes ventriculomegaly via SNX27-retromer-dependent AQP4 degradation [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(11): 6411-6426.
- [13] Hasan-Olive MM, Enger R, Hansson HA, et al. Loss of perivascular aquaporin-4 in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *Glia*, 2019, 67(1): 91-100.
- [14] Trillo-Contreras JL, Toledo-Aral JJ, Villadiego J, et al. Aquaporin-4 Mediates Permanent Brain Alterations in a Mouse Model of Hypoxia-Aged Hydrocephalus [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9745.
- [15] Nwafor DC, Brichacek AL, Mohammad AS, et al. Targeting the Blood-Brain Barrier to Prevent Sepsis-Associated Cognitive Impairment [J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2019, 11: 1179573519840652.
- [16] Lv T, Zhao B, Hu Q, et al. The Glymphatic System: A Novel Therapeutic Target for Stroke Treatment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 689098.
- [17] Braun M, Iliff JJ. The impact of neurovascular, blood-brain barrier, and glymphatic dysfunction in neurodegenerative and metabolic diseases [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2020, 154: 413-436.
- [18] Ueno M, Chiba Y, Murakami R, et al. Disturbance of Intracerebral Fluid Clearance and Blood-Brain Barrier in Vascular Cognitive Impairment [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2600.
- [19] Yu Y, Wang C, Zhang X, et al. Perfluorooctane sulfonate disrupts the blood brain barrier through the crosstalk between endothelial cells and astrocytes in mice [J]. *Environ Pollut*, 2020, 256: 113429.
- [20] 欧茹, 唐亚梅, 李飞, 等. 扩大的血管周围间隙与急性缺血性脑卒中患者神经功能恢复及生活质量的相关性研究 [J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25(3): 256-259.
- [21] Wu TT, Su FJ, Feng YQ, et al. Mesenchymal stem cells alleviate AQP-4-dependent glymphatic dysfunction and improve brain distribution of antisense oligonucleotides in BACHD mice [J]. *Stem Cells*, 2020, 38(2): 218-230.
- [22] Harrison IF, 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.
- [23] Lilius TO, Blomqvist K, Hauglund NL, et al. Dexmedetomidine enhances glymphatic brain delivery of intrathecally administered drugs [J]. *J Control Release*, 2019, 304: 29-38.
- [24] Ji C, Yu X, Xu W, et al. The role of glymphatic system in the cerebral edema formation after ischemic stroke [J]. *Exp Neurol*, 2021, 340: 113685.
- [25] 易婷, 金硕果, 尹海燕, 等. 脑胶质淋巴系统——脑卒中病理机制的新探索 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(9): 1136-1140, 1154.
- [26] Yu P, Venkat P, Chopp M, et al. Deficiency of tPA Exacerbates White Matter Damage, Neuroinflammation, Glymphatic Dysfunction and Cognitive Dysfunction in Aging Mice [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(4): 770-783.
- [27] Cui H, Wang W, Zheng X, et al. Decreased AQP4 Expression Aggravates α -Synuclein Pathology in Parkinson's Disease Mice, Possibly via Impaired Glymphatic

- Clearance[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(12): 2500-2513.
- [28] Xu XE, Liu L, Wang YC, et al. Caspase-1 inhibitor exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and cognitive impairments in a mouse model of sepsis[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 859-870.
- [29] Howe MD, Atadja LA, Furr JW, et al. Fibronectin induces the perivascular deposition of cerebrospinal fluid-derived amyloid- β in aging and after stroke[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 72: 1-13.
- [30] Goulay R, Mena Romo L, Hol EM, et al. From Stroke to Dementia; a Comprehensive Review Exposing Tight Interactions Between Stroke and Amyloid- β Formation[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(4): 601-614.
- [31] He XF, Li G, Li LL, et al. Overexpression of Slit2 decreases neuronal excitotoxicity, accelerates glymphatic clearance, and improves cognition in a multiple microinfarcts model[J]. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 135.
- [32] Golanov EV, Bovshik EI, Wong KK, et al. Subarachnoid hemorrhage-Induced block of cerebrospinal fluid flow; Role of brain coagulation factor III (tissue factor)[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(5): 793-808.
- [33] Carlstrom LP, Eltanahy A, Perry A, et al. A clinical primer for the glymphatic system[J]. *Brain*, 2022, 145(3): 843-857.
- [34] Zhao P, Le Z, Liu L, et al. Therapeutic Delivery to the Brain via the Lymphatic Vasculature[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(7): 5415-5420.
- [35] Plog BA, Mestre H, Olveda GE, et al. Transcranial optical imaging reveals a pathway for optimizing the delivery of immunotherapeutics to the brain[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(23): e126138.
- [36] Rosu GC, Catalin B, Balseanu TA, et al. Inhibition of Aquaporin 4 Decreases Amyloid A β 40 Drainage Around Cerebral Vessels[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(11): 4720-4734.
- [37] Xue X, Zhang W, Zhu J, et al. Aquaporin-4 deficiency reduces TGF- β 1 in mouse midbrains and exacerbates pathology in experimental Parkinson's disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2568-2582.
- [38] Dadgostar E, Rahimi S, Nikmanzar S, et al. Aquaporin 4 in Traumatic Brain Injury: From Molecular Pathways to Therapeutic Target[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(4): 860-871.
- [39] Zhou Z, Zhan J, Cai Q, et al. The Water Transport System in Astrocytes-Aquaporins[J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2564.
- [40] Walch E, Fiacco TA. Honey, I shrunk the extracellular space: Measurements and mechanisms of astrocyte swelling[J]. *Glia*, 2022, 70(11): 2013-2031.
- [41] Tice C, McDevitt J, Langford D. Astrocytes, HIV and the Glymphatic System; A Disease of Disrupted Waste Management[J]? *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 523379.
- [42] 朱丹丹, 于健, 陆莹莹. 脓毒症相关性脑病的发病机制和潜在脑损伤标志物[J]. *实用休克杂志(中英文)*, 2019, 3(3): 171-175.
- [43] 吴秀霞, 张震. 右美托咪定对脓毒症相关性脑病大鼠脑组织神经细胞凋亡的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(11): 2175-2178.
- [44] 刘威鹏, 高成金, 潘曙明. 前颗粒蛋白在脓毒症中研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(7): 595-598.
- [45] 郭伟, 李平, 陈翠, 等. 脓毒症诱导 T 细胞功能紊乱及免疫治疗进展[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(9): 758-762.
- [46] 郭娜, 宁海慧, 邢博民, 等. Rho/ROCK 信号通路在脓毒症相关脏器损伤中的作用及机制研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(7): 503-507.
- [47] Cho EB, Cho HJ, Seok JM, et al. The IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells) and regulatory T cell subsets in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(3): 543-549.
- [48] Gao YL, Liu YC, Zhang X, et al. Insight Into Regulatory T Cells in Sepsis-Associated Encephalopathy[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 830784.
- [49] Qiu D, Chu X, Hua L, et al. Gpr174-deficient regulatory T cells decrease cytokine storm in septic mice[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 233.

(收稿日期: 2022-07-19)