



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.001

· 综述与讲座 ·

# 脑类淋巴系统与硬脑膜淋巴管在脑小血管病相关认知障碍中的研究进展

刘梦婵 孙微 袁波

**【摘要】** 脑小血管病(CSVD)是一种常见的脑血管疾病,与认知障碍之间存在显著关联。近年脑类淋巴系统(GS)和硬脑膜淋巴管(mLVs)的研究为理解 CSVD 及其导致的认知障碍提供了新视角。GS 及 mLVs 在维持脑内稳态、清除代谢废物、调节免疫反应及参与神经炎症反应等方面发挥重要作用。GS 及 mLVs 的功能障碍与 CSVD 的发生和进展密切相关。本文综述了 GS 及 mLVs 的结构与功能、CSVD 的主要病理变化及神经损伤机制,以及两者在认知障碍中的相互作用,分析 GS、mLVs 与 CSVD 相关认知障碍之间的关系,期望为未来的研究方向和临床干预提供参考。

**【关键词】** 脑类淋巴系统; 硬脑膜淋巴管; 脑小血管病; 认知障碍; 血脑屏障; 神经炎症

**【中图分类号】** R742**【文献标识码】** A

脑小血管病(CSVD)是一组以小血管病变为特征的脑血管疾病,主要影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉、小静脉,导致脑组织缺血、出血及其他病理改变。随着人口老龄化,CSVD 发生率持续上升,尤其在合并高血压、糖尿病和高脂血症等疾病人群中好发。CSVD 发病率与年龄呈正相关,研究表明,60~70 岁人群中 87% 存在皮质下白质改变<sup>[1]</sup>。

认知障碍是 CSVD 患者最常见的症状之一,表现为记忆力下降、注意力缺陷及执行功能障碍等。研究表明,CSVD 与轻度认知障碍(MCI)及痴呆症的发生密切相关,是痴呆最重要的血管危险因素。患者的认知能力下降不仅影响其社交活动,还可能导致抑郁等心理问题,从而进一步降低生活质量,加剧了全球脑血管疾病的社会和经济影响<sup>[2-3]</sup>。因此,深入研究 CSVD 与认知障碍之间的关系,对于制定有效的预防和干预措施具有重要意义。

脑类淋巴系统(GS)和硬脑膜淋巴管(mLVs)是中枢神经系统(CNS)内发现的淋巴系统类似物,该系统在维持脑内稳态、清除代谢废物、调节免疫反应及参与神经炎症反应等方面发挥着重要作用。研究表明 GS

和 mLVs 的功能障碍可能与多种神经系统疾病的发生发展密切相关,包括缺血性脑血管病<sup>[4]</sup>、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病等<sup>[5]</sup>。因此,深入探讨 GS、mLVs 在 CSVD 相关认知障碍中的作用,可能为理解其发病机制及寻找新的治疗靶点提供重要线索。

## 一、GS 及 mLVs 的解剖结构与生理功能

1. GS 及 mLVs 的解剖结构:传统的淋巴系统主要指外周淋巴系统,负责清除组织间液(ISF)及其组成蛋白和其他未通过毛细血管后微静脉吸收的溶质<sup>[6]</sup>。因此,淋巴系统对于组织间液代谢产物的清除及微环境的稳态维持具有重要调控作用。既往认为脑组织是免疫特权区域,无传统含典型内皮细胞的淋巴管道结构,缺乏淋巴系统,因而无法通过淋巴结构有效清除代谢废物,代谢过程主要依靠胶质细胞的吞噬和清除、脑脊液(CSF)循环和血脑屏障(BBB)交换进行。目前研究显示,脑内存在独特的淋巴结构及类淋巴结构,这些结构在维持脑内稳态、代谢废物清除、免疫调节及参与神经炎症反应等方面发挥重要作用。这个复杂的液体运输网络系统由 GS 和 mLVs 组成。

2012 年,Iliff 等<sup>[7]</sup>在双光子显微镜下通过荧光标记技术在小鼠脑内发现,由星形胶质细胞终足和血管壁之间形成的血管旁间隙具有清除细胞代谢废物的功能,并将其命名为 GS 或胶质淋巴系统,证明了脑实质内部也存在类似淋巴系统结构。在动脉搏动驱使及星形胶质细胞终足特异性分布的水通道蛋白 4(AQP4)

基金项目:国家高性能医疗器械创新中心创新基金(NMED2024CX-02-001)

作者单位:518000 深圳,深圳市第四人民医院 深圳市萨米医疗中心 神经内科

通讯作者:袁波, E-mail: yuanbo@ssmc-sz.com

促进下,蛛网膜下腔中的 CSF 沿着动脉旁管周间隙进入脑实质深部,连同脑间质液(ISF)进入静脉旁管周间隙通路被清除。此外,星形胶质细胞足突与足突间缝隙使得淀粉样蛋白、突触核蛋白及其他大分子代谢产物与 CSF 一同由此途径排出。此过程中形成的水流冲刷作用及对大分子物质的过滤作用对脑实质代谢产物的清除尤为重要。

2015 年,Aspelund 等<sup>[8]</sup>和 Louveau 等<sup>[9]</sup>几乎同时发现小鼠大脑硬脑膜中排列着功能性淋巴管网络,称为 mLVs。mLVs 由一系列微小的淋巴管道组成,这些管道与传统的淋巴系统类似,具有内皮细胞构成的管壁,沿着硬脑膜的静脉窦和颅骨分布。GS 从邻近的蛛网膜下腔吸收 CSF 后与 mLVs 相连,再通过颅神经鞘、脊神经鞘汇入颈部淋巴管。Absinta 等<sup>[10]</sup>使用颅脑 MRI 技术对 mLVs 进行可视化,发现 mLVs 存在于硬脑膜内;随后使用特殊染色方法在尸检组织中证实了它们的存在。因此,mLVs 建立了一条连接 CNS 和外周淋巴管的通道,积极地促进大分子的引流和免疫细胞的迁移<sup>[11]</sup>。

2. GS 及 mLVs 的生理功能:mLVs 与 GS 相互作用,共同促进脑内代谢产物包括  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )等大分子物质的清除,这一过程对于防止脑内毒素的累积至关重要<sup>[7]</sup>。在脑损伤和疾病状态下,淋巴系统的功能失调可能导致代谢废物的积聚,从而加剧神经损伤<sup>[5]</sup>。此外,GS 与 CSF 的循环存在着密切的相互关系,CSF 通过 mLVs 的排泄,有助于维持脑内压力的平衡和神经元的正常功能<sup>[12]</sup>。

研究发现,mLVs 不仅参与 CSF 的排出,还在免疫细胞的转运和抗原呈递中发挥着关键作用。mLVs 能有效地将脑内产生的免疫细胞和抗原运输至颈部淋巴结,从而激活全身免疫反应,这一过程被称为免疫监视。mLVs 的存在使得 CNS 不再是传统意义上的免疫特权器官,而是与外周免疫系统相互联系的网络。通过调节淋巴液的流动,脑内淋巴结构能够影响淋巴细胞的活化和迁移,从而增强对肿瘤和感染的免疫应答<sup>[13-14]</sup>。免疫监视作用为多种神经系统疾病,尤其是神经系统炎性病变及神经系统变性疾病的发病机制研究提供了新的视角。

GS 的完整功能受到多种因素的影响,与脑内血流、淋巴管的功能状态、CSF 的生成与吸收的平衡、年龄与疾病状态、睡眠、运动等多种因素相关<sup>[15]</sup>。

## 二、CSVD 的发病机制

CSVD 是一种常见的神经系统疾病,主要病理特征包括腔隙性脑梗死、脑白质高信号(WMH)、微出血

(CMB)、血管周围间隙扩大(EPVS)等,可通过 MRI 观察这些病理变化。CSVD 在临床表现上具有高度异质性,患者可表现出不同的症状,从 MCI、步态不稳到严重的功能丧失<sup>[16]</sup>。认知障碍方面,CSVD 患者常表现出执行功能障碍、信息处理速度减慢及记忆力下降等特征性损害,严重影响患者的生活质量和日常活动能力<sup>[17]</sup>。

CSVD 是全脑动态疾病,其发病机制尚不完全明确,目前认为与动脉粥样硬化、慢性缺血/低灌注、血管内皮功能障碍、慢性低度炎症、组织间液回流障碍、血脑屏障破坏、遗传因素等相关,以上机制相互作用最终促成 CSVD 的发生发展<sup>[18]</sup>。

目前动脉粥样硬化仍被认为是 CSVD 最常见发病机制,在高血压、高血糖、高血脂、吸烟、年龄等因素参与下,脑微小血管结构发生改变,如动脉内膜增厚、管腔狭窄等,引起脑小血管自我调节受损,导致脑血流量减少<sup>[19]</sup>。

BBB 破坏和炎症反应也被认为是 CSVD 的重要发病机制。缺血状态下,脑组织的氧气和营养供应不足导致神经元和内皮细胞损伤,引发 BBB 功能失调。脑内的氧化应激和炎症反应会导致内皮细胞的凋亡和紧密连接蛋白的降解,从而加重 BBB 的通透性。这一过程不仅加剧了脑组织的损伤,还可能导致神经毒性物质的积累,进一步促进 CSVD 的进展<sup>[20-22]</sup>。此外,慢性低度炎症状态导致内皮细胞功能障碍,进而影响脑血流的调节和 BBB 的完整性<sup>[23]</sup>。炎症介质的释放,如细胞因子和趋化因子,可促进神经元损伤进而加重 CSVD 的临床症状<sup>[24]</sup>。WBC 计数、单核细胞与高密度脂蛋白比率等炎症标志物与 CSVD 的影像学特征之间存在显著关联<sup>[25-26]</sup>。以上均提示免疫细胞的激活与炎症反应的增强是 CSVD 进展的重要因素。目前保护 BBB 的完整性被认为是治疗 CSVD 的重要策略之一,通过调节缺血后的炎症反应来保护 BBB 也是探索中的潜在策略。

## 三、GS 及 mLVs 对 CSVD 相关认知障碍的影响机制

目前研究显示,GS 及 mLVs 功能障碍与 CSVD 发病密切相关,尤其是认知障碍方面<sup>[27]</sup>。2017 年,Taoka 等<sup>[28]</sup>首次提出无创评估个体 GS 的方法:沿血管周围间隙扩散张量成像分析(DTI-ALPS)。ALPS 指数代表沿静脉间隙的 CSF 外排功能。基于人群的 3 项研究结果均表明,DTI-ALPS 指数与 CSVD 的 MRI 标志物(WMH、腔隙性脑梗死、CMB、基底神经节可见的血管周围间隙和脑萎缩)的存在和严重程度均呈负相关,

提示淋巴功能下降<sup>[29-31]</sup>。另一项小型病例对照研究显示,与健康对照组相比,遗传性 SVD (CADASIL) 组患者的 DTI-ALPS 指数较低,并且 DTI-ALPS 指数与疾病(神经影像学 and 临床)严重程度之间存在关联<sup>[32]</sup>。国内团队发现 CADASIL 患者的 GS 运输减少,导致代谢废物和水分累积,进一步诱导成熟少突胶质细胞退化和 WMH<sup>[33]</sup>。GS 及 mLVs 可能通过以下几种机制参与 CSVD 相关认知障碍的发生发展。

1. 参与代谢废物清除:有直接证据表明,GS 增加了静息状态下的间质废物尤其是 A $\beta$  等毒性蛋白的清除<sup>[34]</sup>。在 5xFAD 小鼠模型中,mLVs 的破坏会加速 A $\beta$  的积累,并导致学习和记忆缺陷,上调 DSCR1 可减少小鼠大脑中 A $\beta$  沉积并改善记忆缺陷<sup>[35]</sup>。在多发微梗死(MMI)大鼠模型中,MMI 可引起 EPVS,并导致血管周围 AQP4 表达降低,诱导 GS 功能障碍,使 CSF 渗透至血管旁通路延迟,最终导致脑代谢废物清除延迟<sup>[36]</sup>。值得一提的是,GS 及 mLVs 功能与脑代谢废物的不利影响是相互的。动物模型发现 A $\beta$  沉积可损害 GS 及 mLVs 的功能<sup>[37-38]</sup>。

2. 免疫保护及神经炎症调节:mLVs 不仅在脑代谢废物引流清除中起关键作用,还可通过抗原呈递和免疫细胞活化及减少神经炎症反应方面发挥神经保护作用<sup>[14]</sup>。

小胶质细胞在大脑中发挥免疫细胞作用,负责吞噬和消除微生物、死亡细胞和蛋白质聚集体,以及其他可能危及 CNS 的颗粒和可溶性抗原<sup>[39]</sup>。大脑免疫功能失调导致慢性炎症状态,其特征是小胶质细胞持续激活、细胞因子过度产生,这可能对脑组织、内皮功能和脑血管网络产生有害影响<sup>[40-41]</sup>。慢性炎症可改变 GS 和 mLVs 的功能状态,从而影响该清除系统中的液体流动和代谢废物的清除,进而影响认知功能<sup>[42-43]</sup>。Farkas 等<sup>[44]</sup>在缺血性动物模型中观察到小胶质细胞活化增强,T 细胞和中性粒细胞浸润增加。Low 等<sup>[45]</sup>研究发现小胶质细胞活化与 CSVD 患者 CMB 和 WMH 有关。既往研究发现全身炎症标志物也与 CSVD 的严重程度和进展相关<sup>[46]</sup>。反之,GS 功能障碍亦可加重炎症反应。与野生型小鼠相比,AQP4 基因敲除小鼠在大脑中动脉闭塞(MCAO)后 24 小时和 72 小时均出现了炎症反应加重并促进了神经元丢失。同时,在慢性脑缺血中(MCAO 后 35 天),AQP4 敲除组具有更严重的脑萎缩和更多的神经元丢失,以及星形胶质细胞增殖和神经胶质瘢痕形成受损<sup>[47-48]</sup>。

目前神经炎症反应被提出是促进或加速 CSVD 的一种潜在机制,其可促进血管闭塞和内皮功能障碍,还可引起 BBB 通透性增加,反之 BBB 通透性增加也可

能导致持续的免疫反应和慢性神经炎症状态,从而引起病理过程的恶性循环<sup>[45]</sup>。针对 GS 及 mLVs 的治疗策略可能在控制神经炎症反应及其引发的 CSVD 中具有重要意义<sup>[49-50]</sup>。

3. 与血脑屏障功能相关:BBB 破坏已在 CSVD 的发病机制中得到证实,纤维蛋白原和其他血浆蛋白泄漏到脑实质中可影响小胶质细胞活化,导致神经元和轴突丢失、A $\beta$  转运受损,并促进脱髓鞘和抑制髓鞘再生<sup>[51-54]</sup>。Verheggen 等<sup>[55]</sup>对 BBB 与 GS 的相互关系进行了综述。首先,BBB 和 GS 在间质溶质和液体的运输及清除中形成了互补机制,部分重叠的机制为神经元提供了良好的环境。其次,GS 功能障碍影响 BBB 导致细胞功能障碍。此外,BBB 的损伤通过基底膜增厚和血管周围间隙变窄影响淋巴功能<sup>[56]</sup>。总之,淋巴功能障碍和 BBB 破坏造成了一个恶性循环,可能会加剧小血管疾病的负担。

Duering 等<sup>[57]</sup>和 Yu 等<sup>[58]</sup>对 CADASIL、散发性 SVD 进行游离水扩散张量成像(DTI),结果均支持散发性 CSVD 和 CADASIL 患者白质(WM)中细胞外游离水增加。基于这些观察结果,有学者提出 CSVD 相关的脑部病变(WMH 或梗死)可能是由渗漏的 BBB 引起,这种渗漏会增加 ISF 并导致 WM 水肿;也有学者提出液体通过 GS 转运失败可能导致 EPVS、WM 中 ISF 积聚,并最终导致脱髓鞘<sup>[59]</sup>。通过 GS 和 mLVs 及 BBB 调节蛋白质、游离水清除和聚集之间的平衡可能为阿尔兹海默病和 CSVD 提供机会。

4. 衰老与睡眠的影响:随着年龄的增长,mLVs 的完整性和 CSF 的引流功能均发生退变<sup>[60]</sup>,导致脑内毒性物质累积和神经炎症反应加剧<sup>[61]</sup>。Siow 等<sup>[62]</sup>通过 DTI-ALPS 指数评估 GS 功能,发现高龄患者 GS 功能明显降低,并且 DTI-ALPS 指数有望成为反映认知障碍的影像学标志物。Zhou 等<sup>[63]</sup>进行了一项对老年患者行鞘内注射造影剂的临床研究,结果表明老年患者的 GS 和 mLVs 均明显受损,该研究显示液体和代谢物残留在 EPVS 中并阻碍动脉搏动幅度,导致毒性蛋白质在脑实质中累积,并引起神经退行性疾病的神经病理学变化。此外,动脉硬化和顺应性降低也随着年龄的增长而逐渐发生<sup>[64-65]</sup>。动脉壁原本高度弹性的层状结构退化,血管硬度增加,大脑动脉脉搏波速度和脉压增加,并将机械应变传递到甚至远端血管<sup>[66-67]</sup>,引起 GS 功能障碍。

GS 功能与觉醒状态密切相关,睡眠中 GS 更为活跃。对于啮齿动物的研究显示,与清醒状态相比,慢波睡眠期间胶质淋巴流入增加 95%,皮质中 A $\beta$  的清除速度快 2 倍<sup>[68]</sup>。人群中的研究显示,较差的睡眠效率

与脑内 EPVS 相关<sup>[69]</sup>, 这表明睡眠对脑代谢废物清除的影响可能与血管周围间隙的健康状况密切相关。此外, 随着老年人群睡眠结构的改变, 较高的失眠发生率有可能与 CSVD 认知障碍相关。

5. CSVD 与阿尔兹海默病等神经系统退行性疾病的共病关系: 许多研究证实 CSVD 与神经系统退行性疾病如 AD 或帕金森病同时发生, 并且在 CSVD 中还发现了 A $\beta$ 、tau 蛋白和  $\alpha$ -突触核蛋白(syn)病理的迹象, 支持 CSVD 与神经退行性变存在一定共性<sup>[56]</sup>。

分析 CSVD 的危险因素, 发现 CSVD 的图像标志物(如 CMB、WMH 和腔隙性脑梗死)与发生卒中和 AD 等危险疾病的风险相关<sup>[70]</sup>。此外, 衰老本身对脑动脉的影响可能会损害可溶性 A $\beta$  从大脑中排出, 进而导致 A $\beta$  在血管壁和脑实质中累积<sup>[71-72]</sup>。随年龄增加, 脑血管疾病与 AD 混合病理共存概率增加, 高达 84% 的老年 AD 患者合并脑血管疾病病理改变<sup>[73]</sup>。类似的病理生理机制, 包括神经炎症反应、线粒体破坏、氧化应激、代谢紊乱、GS 功能障碍, 可能为 CSVD 与神经退行性变之间存在复杂的相互作用作出解释<sup>[40-41, 74]</sup>。

#### 四、总结与展望

GS 及 mLVs 功能障碍是 CSVD 的一个重要特征, 也可能是该疾病早期病理学标志物, 与多种机制互相作用促成临床结局。本文探讨了 GS 及 mLVs 在 CSVD 相关认知障碍发病中的重要性, 强调了这一领域的研究对理解和治疗 CSVD 相关认知障碍及其他神经系统变性病的潜在影响。基于以上机制, 改善 GS 及 mLVs 的功能可能成为治疗 CSVD 相关认知障碍的新策略。但目前研究多局限于动物模型, 可能有效策略主要聚焦于保护 AQP4 极性、保护内皮细胞、促进 GS 回流及改善神经炎症反应等方面, 更多的临床研究及转化仍有待开展。

值得注意的是, 目前研究高度提示睡眠障碍与炎症、BBB 破坏和淋巴功能障碍相关。坚持健康的睡眠模式和日常体育锻炼是保持良好脉管系统和改善代谢废物清除的有益措施。此外, 相关研究显示物理疗法, 如经颅磁刺激也可改善 AD 中 MLV 的引流率<sup>[75]</sup>。在 AD 小鼠模型中, 使用多感官  $\gamma$  刺激可促进小鼠大脑中的 CSF 和 ISF 通量, 并导致淀粉样蛋白通过淋巴系统清除<sup>[76]</sup>。以上研究可能为 CSVD 相关认知障碍的治疗提供一定参考。

GS 及 mLVs 如何影响 CSVD 相关认知障碍的具体机制还需进一步研究, 在不同类型 CSVD 中的具体作用机制亦需进一步探讨。此外, 如何将基础研究的发现转化为临床干预策略以改善患者的认知功能, 也

是未来研究的重要方向。

#### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治指南 2020[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(8): 807-818.
- [2] Wei W, Ma D, Li L, et al. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease induced by hypertension[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(7): 1454-1462.
- [3] Lee PL, Kuo CY, Wang PN, et al. Regional rather than global brain age mediates cognitive function in cerebral small vessel disease[J]. Brain Commun, 2022, 4(5): eac233.
- [4] Wang YJ, Sun YR, Pei YH, et al. The lymphatic drainage systems in the brain: a novel target for ischemic stroke? [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(3): 485-491.
- [5] Salvador AFM, Abduljawad N, Kipnis J. Meningeal Lymphatics in Central Nervous System Diseases[J]. Annu Rev Neurosci, 2024, 47(1): 323-344.
- [6] Liao S, Padera TP. Lymphatic function and immune regulation in health and disease[J]. Lymphat Res Biol, 2013, 11(3): 136-143.
- [7] Iliff JJ, 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): 147ra111.
- [8] Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules[J]. J Exp Med, 2015, 212(7): 991-999.
- [9] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. Nature, 2015, 523(7560): 337-341.
- [10] Absinta M, Ha SK, Nair G, et al. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI[J]. Elife, 2017, 6:e29738.
- [11] Hu X, Deng Q, Ma L, et al. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity[J]. Cell Res, 2020, 30(3): 229-243.
- [12] Benveniste H, Elkin R, Heerdt PM, et al. The glymphatic system and its role in cerebral homeostasis[J]. J Appl Physiol, 2020, 129(6): 1330-1340.
- [13] Song E, Mao T, Dong H, et al. VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours [J]. Nature, 2020, 577(7792): 689-694.
- [14] Gao M, Wang X, Su S, et al. Meningeal lymphatic vessel crosstalk with central nervous system immune cells in aging and neurodegenerative diseases[J]. Neural Regen Res, 2024, 20(3): 763-778.
- [15] 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.
- [16] Dupré N, Drieu A, Joutel A. Pathophysiology of cerebral small vessel disease: a journey through recent discoveries[J]. J Clin Invest, 2024, 134(10): e172841.
- [17] Barucci E, Salvadori E, Magi S, et al. Cognitive profile in cerebral small vessel disease: comparison between cerebral amyloid angiopathy and hypertension-related microangiopathy[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 5922.
- [18] Hannawi Y. Cerebral Small Vessel Disease: a Review of the Pathophysiological Mechanisms[J]. Transl Stroke Res, 2024, 15(6): 1050-1069.
- [19] Ter Telgte A, van Leijns E, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: From a focal to a global perspective[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(7): 387-398.
- [20] Jia R, Solé-Guardia G, Kilian AJ. Blood-brain barrier pathology in cerebral small vessel disease[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(6): 1233-1240.
- [21] Qin X, Wang J, Chen S, et al. Astrocytic p75NTR expression provoked by ischemic stroke exacerbates the blood-brain barrier disruption[J]. Glia, 2022, 70(5): 892-912.
- [22] Yang X, Liang J, Jia M, et al.  $\beta$ -1,3-galactosyltransferase 2 ameliorates focal ischemic cerebral injury by maintaining blood-brain barrier integrity[J]. Neurochem Int, 2021, 144: 104976.
- [23] Liu X, Sun P, Yang J, et al. Biomarkers involved in the pathogenesis of cerebral small-vessel disease[J]. Front Neurol, 2022, 13: 969185.
- [24] Evans LE, Taylor JL, Smith CJ, et al. Cardiovascular comorbidities, inflammation, and cerebral small vessel disease[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(13): 2575-2588.
- [25] Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with cerebral small vessel diseases [J]. BMC Neurol, 2024, 24(1): 18.
- [26] Jiang L, Cai X, Yao D, et al. Association of inflammatory markers with cerebral small vessel disease in community-based population [J]. J

- Neuroinflammation, 2022, 19(1):106.
- [27] Li M, Kitamura A, Beverley J, et al. Impaired Glymphatic Function and Pulsation Alterations in a Mouse Model of Vascular Cognitive Impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:788519.
  - [28] 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]. *Jpn J Radiol*, 2017, 35(4):172-178.
  - [29] Zhang W, Zhou Y, Wang J, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Neuroimage*, 2021, 238:118257.
  - [30] Tang J, Zhang M, Liu N, et al. The Association Between Glymphatic System Dysfunction and Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:916633.
  - [31] Tian Y, Cai X, Zhou Y, et al. Impaired glymphatic system as evidenced by low diffusivity along perivascular spaces is associated with cerebral small vessel disease; a population-based study[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, 8(5):413-423.
  - [32] Hsu SL, Liao YC, Wu CH, et al. Impaired cerebral interstitial fluid dynamics in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. *Brain Commun*, 2024, 6(1):fcad349.
  - [33] Yan X, Shang J, Wang R, et al. Mechanisms regulating cerebral hypoperfusion in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. *J Biomed Res*, 2022, 36(5):353-357.
  - [34] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342(6156):373-377.
  - [35] Choi C, Park J, Kim H, et al. DSCR1 upregulation enhances dural meningeal lymphatic drainage to attenuate amyloid pathology of Alzheimer's disease[J]. *J Pathol*, 2021, 255(3):296-310.
  - [36] 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]. *Neurobiol Aging*, 2017, 50:96-106.
  - [37] Peng W, Acharyar TM, Li B, et al. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 93:215-225.
  - [38] Ding XB, Wang XX, Xia DH, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3):411-418.
  - [39] Colonna M, Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35:441-468.
  - [40] Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14:388-405.
  - [41] Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2018, 4:575-590.
  - [42] Frederick N, Louveau A. Meningeal lymphatics, immunity and neuroinflammation[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2020, 62:41-47.
  - [43] Mogensen FL, Delle C, Nedergaard M. The Glymphatic System (En) during Inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7491.
  - [44] Farkas E, Donka G, de Vos RA, et al. Experimental cerebral hypoperfusion induces white matter injury and microglial activation in the rat brain[J]. *Acta Neuropathol*, 2004, 108(1):57-64.
  - [45] Low A, Mak E, Malpetti M, et al. In vivo neuroinflammation and cerebral small vessel disease in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 92(1):45-52.
  - [46] Evans LE, Taylor JL, Smith CJ, et al. Cardiovascular comorbidities, inflammation, and cerebral small vessel disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13):2575-2588.
  - [47] Shi WZ, Zhao CZ, Zhao B, et al. Aggravated inflammation and increased expression of cysteinyl leukotriene receptors in the brain after focal cerebral ischemia in AQP4-deficient mice[J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28(6):680-692.
  - [48] Shi WZ, Qi LL, Fang SH, et al. Aggravated chronic brain injury after focal cerebral ischemia in aquaporin-4-deficient mice[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 520(1):121-125.
  - [49] Smyth LCD, Beschoner N, Nedergaard M, et al. Cellular Contributions to Glymphatic and Lymphatic Waste Clearance in the Brain[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2024. [Epub ahead of print]
  - [50] Salehpour F, Khademi M, Bragin DE, et al. Photobiomodulation Therapy and the Glymphatic System; Promising Applications for Augmenting the Brain Lymphatic Drainage System[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):2975.
  - [51] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7):684-696.
  - [52] Burgmans S, van de Haar HJ, Verhey FR, et al. Amyloid- $\beta$  interacts with blood-brain barrier function in dementia; a systematic review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 35(4):859-873.
  - [53] Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(5):283-301.
  - [54] Montagne A, Nikolakopoulou AM, Zhao Z, et al. Pericyte degeneration causes white matter dysfunction in the mouse central nervous system[J]. *Nat Med*, 2018, 24(3):326-337.
  - [55] Verheggen ICM, Van Bostel MPJ, Verhey FRJ, et al. Interaction between blood-brain barrier and glymphatic system in solute clearance[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90:26-33.
  - [56] Tian Y, Zhao M, Chen Y, et al. The Underlying Role of the Glymphatic System and Meningeal Lymphatic Vessels in Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6):748.
  - [57] Duering M, Finsterwalder S, Baykara E, et al. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(6):764-774.
  - [58] Yu X, Yin X, Hong H, et al. Increased extracellular fluid is associated with white matter fiber degeneration in CADASIL; in vivo evidence from diffusion magnetic resonance imaging[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2021, 18(1):29.
  - [59] Benveniste H, Nedergaard M. Cerebral small vessel disease: A glymphopathy? [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2022, 72:15-21.
  - [60] Ahn JH, Cho H, Kim JH, et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid[J]. *Nature*, 2019, 572(7767):62-66.
  - [61] Guo X, Zhang G, Peng Q, et al. Emerging Roles of Meningeal Lymphatic Vessels in Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 94(s1):S355-S366.
  - [62] Siow TY, Toh CH, Hsu JL, et al. Association of Sleep, Neuropsychological Performance, and Gray Matter Volume With Glymphatic Function in Community-Dwelling Older Adults[J]. *Neurology*, 2022, 98(8):e829-e838.
  - [63] Zhou Y, Cai J, Zhang W, et al. Impairment of the Glymphatic Pathway and Putative Meningeal Lymphatic Vessels in the Aging Human[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(3):357-369.
  - [64] Avolio A, Chen SG, Wang RP, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community[J]. *Circulation*, 1983, 68(1):50-58.
  - [65] O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy[J]. *Hypertension*, 2005, 46(1):200-204.
  - [66] Tsao CW, Seshadri S, Beiser AS, et al. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community[J]. *Neurology*, 2013, 81(11):984-991.
  - [67] Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness[J]. *Circ J*, 2010, 74(11):2257-2262.
  - [68] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342(6156):373-377.
  - [69] Aribisala BS, Valdés Hernández MDC, Okely JA, et al. Sleep quality, perivascular spaces and brain health markers in ageing - A longitudinal study in the Lothian Birth Cohort 1936[J]. *Sleep Med*, 2023, 106:123-131.
  - [70] Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, et al. Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies[J]. *J Stroke*, 2018, 20(3):302-320.
  - [71] Hawkes CA, Sullivan PM, Hands S, et al. Disruption of arterial perivascular drainage of amyloid-beta from the brains of mice expressing the human APOE epsilon4 allele[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e41636.
  - [72] Hawkes CA, Carare RO, Weller RO. Amyloid and tau in the brain in sporadic Alzheimer's disease: defining the chicken and the egg[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(4):617-618.
  - [73] Soldan A, Pettigrew C, Zhu Y, et al. White matter hyperintensities and CSF Alzheimer disease biomarkers in preclinical Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2020, 94(9):e950-e960.
  - [74] Bos D, Wolters FJ, Darveesh SKL, et al. Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of population-based evidence[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(11):1482-1492.
  - [75] Lin Y, Jin J, Lv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the brain's drainage efficiency in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1):102.
  - [76] Murdock MH, Yang CY, Sun N, et al. Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid[J]. *Nature*, 2024, 627(8002):149-156.

(收稿日期:2024-11-18)

(本文编辑:余晓曼)