

# 脑脊液循环研究新进展

黄科儒 综述 周良学 陈亚星 审校

(四川大学华西医院神经外科, 四川 成都 610041)

**【摘要】** 脑脊液产生、运动和吸收的经典循环通路这一理论在近 100 年的历史上被公认和奉为经典理论。近年来, 随着分子生物学检测手段和技术的进步, 在脑脊液的产生、运动和吸收方面, 从解剖学到基因层面都取得了突破性的发现。脑膜淋巴管的发现为脑脊液/代谢产物的吸收提供了新途径; 类淋巴系统的出现为脑实质中脑脊液的产生和吸收提供了新的视角; 纤毛的规律运动是脑脊液正常循环的重要因素; 与脑积水产生相关基因的发现与确认为脑脊液循环障碍提供了新的理论基础; 炎症等相关病原微生物、炎症相关细胞及因子、免疫相关细胞及因子等为脑脊液的产生和吸收贡献了新思路。以上这些新发现是对传统理论的巨大挑战, 也可能是经典脑脊液循环的修正、补充、完善。本文对脑脊液循环相关问题进行了全面回顾, 重点突出了近年来的新发现和新观点。

**【关键词】** 脑脊液; 产生机制; 类淋巴系统

**【中图分类号】** R651 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 12. 029

## New progress in the study of cerebrospinal fluid circulation

HUANG Keru reviewing ZHOU Liangxue, CHEN Yaxing checking

(Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**【Abstract】** Dandy discovered the classical circulatory pathway for cerebrospinal fluid production, movement and absorption, a theory that has been recognized for nearly 100 years. In recent years, with the advancement of molecular biology detection methods and technologies, breakthrough discoveries have been made from anatomical to genetic levels in the production, movement, and absorption of cerebrospinal fluid. The discovery of meningeal lymphatic vessels provides a new pathway for the absorption of CSF/metabolites. The emergence of the lymphoid system provides a new perspective for the production and absorption of CSF in the brain parenchyma. The regular movement of cilia is an important factor in the normal circulation of CSF. The discovery and confirmation of genes related to the production of hydrocephalus provide a new theoretical basis for cerebrospinal fluid circulation disorders. Inflammation-related pathogenic microorganisms, inflammation-related cells, and factors, immune-related cells and factors, etc. and contribute new ideas for the production and absorption of cerebrospinal fluid. These new discoveries are a great challenge to traditional theories, and may also be the amendment, supplement, and perfection of the classic cerebrospinal fluid circulation. This article provides a comprehensive review of issues related to cerebrospinal fluid circulation, highlighting new findings and perspectives in recent years.

**【Key words】** Cerebrospinal fluid; Production mechanism; Lymphoid system

脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)是一种无色透明液体, 占据整个蛛网膜下腔、脑室系统和椎管蛛网膜下腔, 保护中枢神经系统(Central nervous system, CNS)免受颅骨外冲击并维持 CNS 代谢<sup>[1]</sup>。100 年前, Dandy 根据动物实验的结果建立了经典脑脊液循环理论, 认为脑脊液由脑室脉络丛(Choroid plex-

us, CP)产生(图 1), 流经一些特殊的孔道, 从而进入相邻的脑室和蛛网膜下腔, 然后通过蛛网膜颗粒吸收进入静脉窦<sup>[1-2]</sup>。这一理论长期以来一直主导着人们对脑脊液正常循环的理解, 也是对脑脊液循环障碍进行解释的唯一理论依据。然而, 随着解剖学的发展和示踪技术的出现, 更多关于脑脊液分泌和吸收的机制和途径不断被发现, 如脑膜淋巴管、类淋巴系统等。这些新发现对脑脊液循环的经典理论有了重大的补充和修正, 但尚未融合成一个新的被广泛接受的脑脊液循环理论。因此, 我们总结了近年来关于脑脊液循环机制的新发现, 以期将来能更好地理解脑脊液病理生理学的新理论。

**通信作者:** 周良学, 教授, 博士生导师, E-mail: zhlx111@163.com

**引用本文:** 黄科儒, 周良学, 陈亚星. 脑脊液循环研究新进展[J]. 西部医学, 2022, 34(12): 1868-1872. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 12. 029

## 1 脑脊液的分泌

近年来在 CP 上皮的顶端和基部发现了许多离子和水转运蛋白,为脑脊液主动转运而非单纯被动过滤形成提供了分子生物学基础。Praetorius<sup>[3]</sup>回顾了这些转运蛋白的位置和功能,并提出了关于脉络膜上皮主动转运而参与形成脑脊液的新观点。现在,最常见的离子转运体和通道如  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase,  $\text{Na}^+ - 2\text{Cl}^- - \text{K}^+$  协同转运蛋白,  $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$  协同转运蛋白,  $\text{Na}^+$  通道,  $\text{K}^+$  通道,以及 AQP1 等 6 种,而这些转运体及通道在参与浓缩和稀释尿液的肾小管上皮细胞膜上也大量表达。这些转运蛋白的主动转运导致了血浆和脑脊液之间的渗透压差异,从而相应调节了脑脊液的流动。最近确定的 CP 上转运蛋白,例如可能参与 CSF PH 值调节的  $\text{Cl}^- / \text{H}^+$  交换体 CIC-7、 $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$  协同转运蛋白 NBCe2 和  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  交换体 NHE6,加深了我们对脑脊液形成及成分差异的理解<sup>[4-5]</sup>。基于上述发现,脑脊液的分泌机制可能类似于尿液浓缩和稀释。在某些病理情况下,某些转运蛋白或离子通道的功能可能会受到干扰,从而导致分泌的异常,常表现为分泌过多(图 2)。例如,大鼠 IVH 模型中炎症可能导致一种  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  协同转运蛋白 NKCC1 过度磷酸化,并导致 CSF 在炎症刺激下过度分泌,其特异性拮抗剂布美他尼(一种袪利尿剂)可以显著缓解 CSF 的过度分泌并防止脑室扩张<sup>[6]</sup>。胰高血糖素样肽-1 受体(Glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)激动剂 exendin-4 通过抑制 CP 上皮细胞上的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATP 酶的活性来减少脑脊液分泌并降低颅内压<sup>[7]</sup>。对 CP 上离子转运蛋白功能的研究为治疗脑积水等脑脊液相关疾病提供了新的靶点。

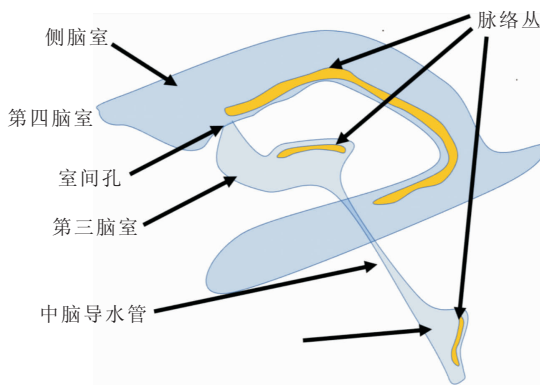


图 1 脑室系统及脉络丛示意图

Figure 1 Schematic diagram of the ventricular system and choroid plexus

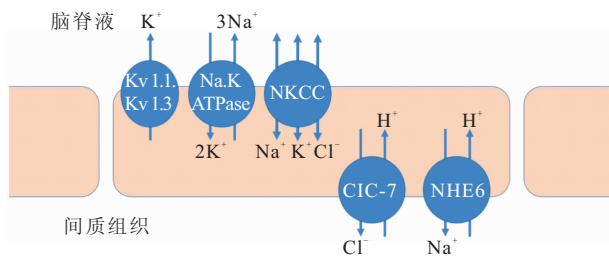


图 2 脑脊液与组织间液交换示意图

Figure 2 Schematic diagram of the exchange of cerebrospinal fluid and interstitial fluid

越来越多的研究披露了关于 CP 在衰老、阿尔茨海默病和脑积水等临床疾病中所起作用的机制。Vandenbroucke<sup>[8]</sup>指出脉络丛的功能障碍将改变脑脊液的分泌、转运、免疫和屏障功能,这在与年龄相关的疾病如阿尔茨海默病中发挥重要作用。

## 2 脑脊液流体力学

2.1 从单向到双向流动 经典脑脊液循环理论认为脑脊液是循压力梯度进行单向流动,即侧脑室经门罗氏孔入三脑室,汇合其产生的脑脊液经中脑导水管进入四脑室,接纳四脑室脑脊液后经正中孔和侧孔流出进入蛛网膜下腔循环被吸收。但是后续研究证实脑脊液以循环往复的双向“潮汐样”方式运动,能向脑室和蛛网膜下腔方向双向运动。

2.2 运动的动力及影响因素 经典理论认为脑脊液流动的主要驱动力来自脉络丛的搏动,类似于一个水泵<sup>[9]</sup>。CP 的搏动建立起了压力梯度并沿着 CSF 流动途径迫使其流动。此外,呼吸运动已被证明是推动脑脊液流动的另一个重要的动力来源。最近的一项研究认为呼吸是人脑脊液流动的最重要驱动力,而非心脏搏动,这又是一个新的理论的提出,还需要更进一步的验证<sup>[10]</sup>。另外,脑实质和血管壁的顺应性也影响着脑脊液的流量,顺应性越差,脑脊液运动越差。

除上述宏观结构外,室管膜上皮在驱动脑脊液流动方面也发挥了重要作用,其理论基础在于扫描电镜可以显示室管膜上皮脑室表面具有大量纤毛。这些纤毛以特定的节奏和方向摆动,从而使得脑室中的脑脊液流动。迄今为止,许多纤毛相关基因如 *Jhy*、*Daple*、*Ccdc39* 被证实,这些基因的出现缺陷会影响脑室中的脑脊液的有向运动,导致严重的先天性脑积水<sup>[11-13]</sup>。这些结果表明对于纤毛的保护和修复可能是预防和治疗脑积水的另一种新策略。

## 3 脑脊液吸收

3.1 脑脊液循环理论 在经典的脑脊液循环理论中,脑室 CP 产生的脑脊液依次通过门罗氏孔、中脑导水管、第四脑室中间孔和侧孔进入蛛网膜下腔,大部分脑脊液经蛛网膜颗粒流入静脉窦<sup>[14]</sup>。蛛网膜颗粒对脑脊液的吸收被认为是一种被动的吸收方式,主要受静水压的影响。在蛛网膜颗粒的中心,有一个由胶原纤维小梁构成的通道网络,CSF 通过压力依赖的方式通过这些通道进入血液。蛛网膜颗粒也存在于硬脊膜中,即使如此,实验证实这些位置的蛛网膜颗粒依然具备吸收脑脊液的能力。在蛛网膜下腔出血、脑膜炎等病理情况下,蛛网膜下腔出现大面积纤维化和蛛网膜肉芽,此时蛛网膜下腔的脑脊液不能顺利流到蛛网膜颗粒处,也就不能被吸收进入静脉窦从而引发脑积水,因此限制纤维化被认为是治疗继发性脑积水的一种方法。然而这一经典的脑脊液吸收理论现在面临着挑战。

3.2 脑脊液新的吸收部位及途径 随着分子生物学技术的发展和检测手段的进步,特别是荧光示踪剂的使用,新的吸收途径不断被发现,如类淋巴系统的发现、脑膜淋巴管的确认、神经根、鼻咽部的黏膜等,极大丰富了脑脊液吸收途径<sup>[15]</sup>。本文重点介绍类淋巴系统、脑膜淋巴管、神经根等吸收途径。

## 4 中枢神经系统内的淋巴系统

2015 年 Louveau 等<sup>[16]</sup>首先证实了硬脑膜中存在淋巴管,这成为一个具有划时代意义的事件。他们发现了沿静脉窦平

行分布的淋巴结构,而 Evans blue 和 QDot655 等荧光示踪剂可以被这些淋巴管吸收,证实了硬膜淋巴管引流了 CSF。同年,Aspelund 等<sup>[17]</sup>也报道了硬脑膜中的相同结构。随后 Martina 首次报道了通过 MRI 完成了对人硬膜淋巴管的无创可视化<sup>[18]</sup>,为研究神经系统疾病提供了新途径和视角。在发育模型中,硬膜淋巴管从颅底开始延伸至上矢状窦及横窦,最后淋巴管与上矢状窦一同向嗅球延伸。这些淋巴结构可能与脑脊液的吸收、引流均有关,并将小分子物质从 CNS 中排出,协助免疫细胞循环<sup>[19]</sup>,为脑积水和阿尔兹海默症等中枢神经系统疾病的病因学研究提供了新的思路。众所周知,淀粉样蛋白  $\beta$  (Amyloid beta,  $A\beta$ )与阿尔兹海默症密切相关<sup>[20-21]</sup>,有研究发现,脑膜淋巴管受损后可能会导致  $A\beta$  的异常蓄积,这可能是一个可干预的重要发病因素<sup>[19]</sup>。在 tau 蛋白的清除过程中有学者发现了类似的现象, Tau 蛋白在中枢神经系统淋巴功能障碍的小鼠大脑中异常增多,其向外周的清除过程也很缓慢<sup>[22]</sup>。在一项动物实验中,已确定促进硬膜淋巴管生长可加快  $A\beta$  在颅内的清除速度<sup>[23]</sup>。因此,脑膜淋巴管可能是一个新的神经退行性疾病治疗靶点。

在帕金森病的病理过程中,通过动态 MRI 也发现了硬膜淋巴管引流量减少,这可能与特发性帕金森病的病理机制息息相关<sup>[24]</sup>。除此之外,通过对颅内小分子物质清除过程的研究,当脑膜淋巴管功能障碍时,可导致帕金森病的  $\alpha$ -syn 在老鼠体内同样会大量增加<sup>[25]</sup>。

除了神经退行性疾病之外,脑膜淋巴管同样在创伤性颅脑损伤中起着关键作用,创伤性颅脑损伤发生后将导致颅内压升高,并激发神经炎症,均会严重损伤脑膜淋巴管的功能<sup>[26]</sup>。动物实验证明,先天性的脑膜淋巴管功能障碍和损伤后获得性的功能下降均会参与到创伤性颅脑损伤病理机制中。这提示脑膜淋巴管可能是创伤性颅脑损伤治疗的新目标。

随着对脑膜淋巴管认识的不断深入,有学者探索了其与其与脑肿瘤之间的关联。通过对脑膜淋巴管上皮细胞分析,发现其与外周淋巴系统在功能上保持一致,可以加速液体排泄,传递免疫细胞并发挥抗肿瘤效果<sup>[27]</sup>。

除了对硬膜上的淋巴器官探索,在颅神经包膜上同样发现了淋巴脉管系统。Ma 等<sup>[28]</sup>学者使用高分辨率立体显微镜与近红外示踪剂相结合的办法,发现注入到淋巴报告鼠侧脑室的示踪剂沿着颅神经周围穿出颅骨并很快到达了淋巴结。

受启发于上述关于脑膜淋巴管的发现,类似于“淋巴团块”样结构也被发现,有学者称为“CAG-like dural gap (CAG-LDG)”,其结构类似于蛛网膜颗粒,并于 SSS 附近的硬膜上。这一结构可能参与了 CSF 的硬膜外排泄途径<sup>[29]</sup>。

### 5 类淋巴系统

在 2015 年报道发现脑膜淋巴管之前,已有研究发现分子示踪剂在注射进脑实质后蛛网膜下腔后可以在脑血管周围被发现<sup>[30]</sup>。2012 年 Jeffrey 通过双光子显微镜发现 CSF 沿着血管周围流动,并认为蛛网膜下腔脑脊液和组织间液之间通过 AQP4 介导,存在物质交换,这一机制被称之为胶质淋巴循环,因其功能类似于淋巴系统,学者将其命名为类淋巴系统<sup>[28]</sup>。在一些文章中,这一血管周围间隙与蛛网膜下腔相连,并被命

名为 Virchow-robin space<sup>[31]</sup>。在类淋巴系统中,毛细血管的周围间隙的 ISF 与蛛网膜下腔的 CSF 的进行深度交换,与组织液同血浆的交换类似:在毛细血管网中,ISF 自动脉侧从血管中流出并与 CSF 混合与交换,此后 CSF 再流入静脉附近的 Virchow-robin space,在此过程中,CSF 由心脏搏动所驱动。ISF 与 CSF 的混合和流动被认为是发生物质交换和废物排泄的主要方式(图 3)。关于类淋巴系统中液体流入和流出的详细机制尚未完善阐述清楚,但目前已有的证据提示动脉搏动和顺应性的降低将会影响类淋巴系统的液体流入减少;此外,衰老也引发类淋巴系统的功能逐渐减退,因此这种混合流动的量也随之减少,即物质交换减少,从而导致代谢产物蓄积,可引发相关疾病。

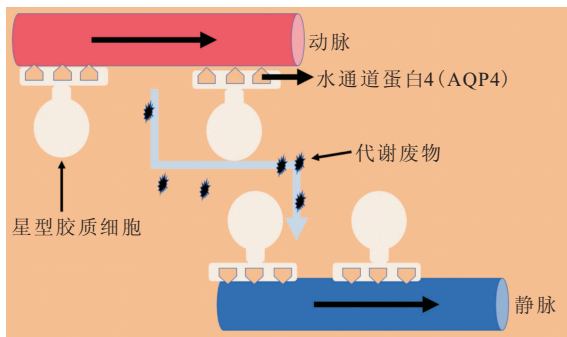


图 3 类淋巴系统示意图

Figure 3 Diagram of the glymphoid system

类淋巴系统的 ISF 与 CSF 之间的物质交换, AQP4 在此过程中起着重要作用<sup>[32]</sup>。AQP4 在星型胶质细胞的足突末端分布密集<sup>[33]</sup>,有学者描绘出了类淋巴系统的发育过程,确定了这些血管周围 CSF 转运体的作用,即组织间液可通过星形细胞顶端的 AQP4 主动或者被动快速运输,从星型胶质细胞足突末端被转运至血管周围间隙,继而与脑脊液发生交换,进而随着脑脊液到达他处<sup>[34]</sup>。研究报道发现,阿尔兹海默症,特发性正常颅压脑积水 (iNPH) 和 MS 神经退行性疾病及神经炎症性疾病均可能与类淋巴系统有关,其中 AQP4 被认为至关重要<sup>[31,35-36]</sup>。在类淋巴系统清除淀粉样蛋白过程中,将受到引流量和去极化的 AQP4 共同影响<sup>[37]</sup>。类淋巴系统功能障碍会导致  $A\beta$  在脑实质中的累积,反过来,动物实验显示  $A\beta$  的沉积又会反过来导致类淋巴结构功能受损<sup>[38]</sup>。

iNPH 是另一种常见的神经退行性疾病,其与多种痴呆如阿尔兹海默症在临床特点和病理上近似,其病因也可能与类淋巴系统和/或脑膜淋巴管有关。通过注射造影剂后行 MRI 检测同样观察到了类淋巴系统的清除功能下降<sup>[35]</sup>。有趣的是, AQP4 在一般的脑积水中均增加,而在 iNPH 中 AQP4 却减少。除此之外,通过类似的影像学方法也在蛛网膜下腔出血和出血性脑卒中急性期后均可观察到类淋巴系统受到了严重损害<sup>[39]</sup>。据报道, TBI 后类淋巴系统功能可下降 60%<sup>[40]</sup>。在 2 型糖尿病模型鼠中,不仅发现类淋巴系统受到损害并与认知功能障碍高度相关<sup>[41]</sup>。

CSF 不仅通过类淋巴系统进入大脑和脊髓中,脑膜淋巴管从相邻的蛛网膜下腔及通过类淋巴系统自脑实质中重吸收

CSF, 将其排出至身体外周的淋巴系统中, 且其吸收与排除可能存在动态变化, 也可能受到昼夜节律影响<sup>[42]</sup>。研究发现, 单一个体中脑脊液的流动和代谢废物的清除是动态变化的, 睡眠期间类淋巴系统功能增强, 清醒时脑脊液向淋巴结的引流增加<sup>[43]</sup>。类淋巴功能和脑脊液引流的昼夜变化与星形胶质细胞足突末端上极化的 AQP4 昼夜节律相吻合。上述新理论/观点

对中枢神经系统疾病的影响总结见表 1。尽管如此, 颅内脑膜/类淋巴系统与外周淋巴系统是如何在 ISF、CSF、CNS 介导的炎症分子及变化, 以及免疫细胞是如何从 CNS 引流到外周淋巴结中发挥作用, 均尚不清楚, 进一步的研究将会改变我们关于中枢神经系统免疫豁免和排泄机制的理解<sup>[44]</sup>。

表 1 脑淋巴系统及类淋巴系统总结

Table 1 Cerebral lymphatic system and glymphoid system summary

循环模式	代表疾病	主要特点	新治疗靶点	可能相关疾病
脑膜淋巴管	阿尔兹海默病	A $\beta$ 沉积; 细胞外 tau 蛋白沉积	促进硬膜淋巴管增生	进行性核上性麻痹; 皮质基底节变性嗜银粒病
	帕金森病	$\alpha$ -syn 沉积	促进硬膜淋巴管排泄	—
	颅脑损伤	颅内压升高	预防性的恢复脑膜淋巴引流	—
	脑肿瘤	液体排泄障碍; 输送免疫细胞; 抗肿瘤治疗	增强免疫疗法抗肿瘤治疗效果	胶质瘤; 黑色素瘤
类淋巴系统	阿尔兹海默病	类淋巴引流量减少; AQP4 去极化	—	—
	正常颅压脑积水	类淋巴系统流入流出减少	—	—
	卒中	颅内小分子复合物清除减少	—	蛛网膜下腔出血
	颅脑损伤	血管周围溶质清除率下降; 促进颅脑损伤后 tau 蛋白沉积	—	阿尔兹海默病
	2 型糖尿病	CSF-ISF 交换减少	—	—

## 6 展望

经典的脑脊液循环理论已经建立了 100 多年, 这个理论仍然主导着人们对脑脊液循环的理解, 但该理论无法很好地解释脑脊液循环障碍的许多临床问题。随着各种先进示踪技术的出现和解剖学研究的深入, 许多新的发现不断涌现, 涉及到脑脊液的分泌、运动、吸收的各个环节, 脑脊液循环的新理论正在逐步形成。然而, 脑脊液循环的机制远未完全揭示, 其循环障碍如多种脑积水病因、发生发展等仍不清楚, 找寻非占位病变所致梗阻性脑积水的诊断及预后的分子标志物, 是否能够利用现有的发现设计新的微创治疗手段, 以及受损的结构及功能的修复等仍困扰着我们, 系统、深入的基础和临床研究有望完全阐释其机制, 并为脑脊液障碍疾病的临床治疗提供新的思路。如结合近年关于脑脊液吸收新途径的发现可知道临床实践中神经内镜治疗脑积水过程中改变一定的手术方式, 通过在斜坡后方打开蛛网膜下腔及硬膜下间隙的方式加强脑脊液从神经根、颅底硬脑膜等路径的吸收, 为临床治疗脑积水提供新的理论依据, 并有可能在此基础之上再次改良手术方式或者创造完全独立的新术式。在基础科研部分, 可以通过采用合适的淋巴示踪剂一方面加强我们对于脑脊液循环的理解, 并以此探索与外周淋巴系统的相似性, 从而在机制与功能两方面进一步探讨颅内淋巴管所起作用, 并可以此衍生出各类神经系统疾病治疗新靶点。

## 【参考文献】

[1] KHASAWNEH A H, GARLING R J, HARRIS C A. Cerebrospinal fluid circulation: What do we know and how do we know it? [J]. *Brain Circ*, 2018, 4(1): 14-18.

[2] MIN K J, YOON S H, KANG J K. New understanding of the role of cerebrospinal fluid: offsetting of arterial and brain pulsation and self-dissipation of cerebrospinal fluid pulsatile flow energy [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(6): 884-886.

[3] PRAETORIUS J, DAMKIER H H. Transport across the choroid plexus epithelium [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 312(6): C673-c86.

[4] DAMKIER H H, CHRISTENSEN H L, CHRISTENSEN I B, *et al.* The murine choroid plexus epithelium expresses the 2Cl<sup>-</sup>/H<sup>+</sup> exchanger ClC-7 and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE6 in the luminal membrane domain [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(4): C439-c48.

[5] CHRISTENSEN H L, BARBUSKAITE D, ROJEK A, *et al.* The choroid plexus sodium-bicarbonate cotransporter NBCe2 regulates mouse cerebrospinal fluid pH [J]. *J Physiol*, 2018, 596(19): 4709-4728.

[6] KARIMY J K, ZHANG J, KURLAND D B, *et al.* Inflammation-dependent cerebrospinal fluid hypersecretion by the choroid plexus epithelium in posthemorrhagic hydrocephalus [J]. *Nat Med*, 2017, 23(8): 997-1003.

[7] BOTFIELD H F, UL DALL M S, WESTGATE C S J, *et al.* A glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces intracranial pressure in a rat model of hydrocephalus [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(404): eaan0972. doi: 10.1126/scitranslmed. aan0972.

[8] VANDENBROUCKE R E. A Hidden Epithelial Barrier in the Brain with a Central Role in Regulating Brain Homeostasis. Implications for Aging [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13 Suppl 5: S407-s10.

[9] OREŠKÓVIC D, RADOŠ M, KLARICA M. Role of choroid plexus in cerebrospinal fluid hydrodynamics [J]. *Neuroscience*, 2017, 354: 69-87.

[10] DREHA-KULACZEWSKI S, KONOPKA M, JOSEPH A A, *et al.* Respiration and the watershed of spinal CSF flow in humans [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5594.

[11] MUNIZ-TALAVERA H, SCHMIDT J V. The mouse Jhy gene regulates ependymal cell differentiation and ciliogenesis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0184957.

- [12] TAKAGISHI M, SAWADA M, OHATA S, *et al.* Daple Coordinates Planar Polarized Microtubule Dynamics in Ependymal Cells and Contributes to Hydrocephalus [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(4): 960-972.
- [13] EMMERT A S, IWASAWA E, SHULA C, *et al.* Impaired neural differentiation and glymphatic CSF flow in the Cdc39 rat model of neonatal hydrocephalus; genetic interaction with L1cam [J]. *Dis Model Mech*, 2019, 12(11): dmm040972. doi: 10.1242/dmm.040972.
- [14] CSERR H F, KNOFF P M. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view [J]. *Immunol Today*, 1992, 13(12): 507-512.
- [15] ORESKÓVIC D, KLARICA M. The formation of cerebrospinal fluid; nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations [J]. *Brain Res Rev*, 2010, 64(2): 241-262.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] ABSINTA M, HA S K, NAIR G, *et al.* Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI [J]. *Elife*, 2017, 6: e29738. doi: 10.7554/eLife.29738.
- [19] DA MESQUITA S, LOUVEAU A, VACCARI A, *et al.* Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 185-191.
- [20] JOE E, RINGMAN J M. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention [J]. *Bmj*, 2019, 367: l6217.
- [21] TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, *et al.* Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541-54.
- [22] PATEL T K, HABIMANA-GRIFFIN L, GAO X, *et al.* Dural lymphatics regulate clearance of extracellular tau from the CNS [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 11.
- [23] WEN Y R, YANG J H, WANG X, *et al.* Induced dural lymphangiogenesis facilitates soluble amyloid-beta clearance from brain in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(4): 709-716.
- [24] DING X B, WANG X X, XIA D H, *et al.* Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease [J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 411-418.
- [25] ZOU W, PU T, FENG W, *et al.* Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated  $\alpha$ -synuclein [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 7. doi: 10.1186/s40035-019-0147-y.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] KUTOMI O, TAKEDA S. Identification of lymphatic endothelium in cranial arachnoid granulation-like dural gap [J]. *Microscopy (Oxf)*, 2020, 69(6): 391-400.
- [30] PLOG B A, NEDERGAARD M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease; Past, Present, and Future [J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 379-94.
- [31] DA MESQUITA S, FU Z, KIPNIS J. The Meningeal Lymphatic System; A New Player in Neurophysiology [J]. *Neuron*, 2018, 100(2): 375-388.
- [32] XIA M, YANG L, SUN G, *et al.* Mechanism of depression as a risk factor in the development of Alzheimer's disease: the function of AQP4 and the glymphatic system [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(3): 365-379.
- [33] MATHISEN 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.
- [34] MUNK A S, WANG W, BÉCHET N B, *et al.* PDGF-B Is Required for Development of the Glymphatic System [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(11): 2955-2969. e3.
- [35] RINGSTAD G, VATNEHOL S A S, EIDE P K. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *Brain*, 2017, 140(10): 2691-2705.
- [36] HASAN-OLIVE M M, ENGER R, HANSSON H A, *et al.* Loss of perivascular aquaporin-4 in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *Glia*, 2019, 67(1): 91-100.
- [37] REEVES B C, KARIMY J K, KUNDISHORA A J, *et al.* Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(3): 285-295.
- [38] PENG W, ACHARIYAR T M, LI B, *et al.* Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 93: 215-225.
- [39] GABEREL T, GAKUBA C, GOULAY R, *et al.* Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI; a new target for fibrinolysis? [J]. *Stroke*, 2014, 45(10): 3092-3096.
- [40] 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): 16180-93.
- [41] JIANG Q, ZHANG L, DING G, *et al.* Impairment of the glymphatic system after diabetes [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(4): 1326-37.
- [42] HABLITZ L M, PLÁ V, GIANNETTO M, *et al.* Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4411.
- [43] MA Q, RIES M, DECKER Y, *et al.* Rapid lymphatic efflux limits cerebrospinal fluid flow to the brain [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(1): 151-165.
- [44] WANG L, ZHANG Y, ZHAO Y, *et al.* Deep cervical lymph node ligation aggravates AD-like pathology of APP/PS1 mice [J]. *Brain Pathol*, 2019, 29(2): 176-192.