

· 综述 ·

类淋巴系统与围术期神经认知障碍相关性的研究进展

董瑞 韩玉强 江林昊 顾小萍

【摘要】 围术期神经认知障碍(PND)是患者在术后出现的人格、社交及认知功能改变,以学习记忆能力下降为主要特征,严重影响患者术后健康状况及生存质量,但目前临床尚缺乏有效防治措施。类淋巴系统是由水通道蛋白 4(AQP4)介导的脑脊液转运系统,可清除神经毒性物质,维持大脑内环境稳定。类淋巴系统损伤机制可从大脑废物清除角度综合解释 PND 的诸多病理生理改变,有望成为干预 PND 发生发展的集束化靶点。本文对类淋巴系统的研究进展及类淋巴系统与 PND 相关诱发因素间的潜在联系进行综述,以期对 PND 的防治提供新思路。

【关键词】 类淋巴系统;脑膜淋巴管;围术期神经认知障碍;水通道蛋白 4;老年

Research progress on correlation of glymphatic system and perioperative neurocognitive disorders

DONG Rui, HAN Yuqiang, JIANG Linhao, GU Xiaoping. Department of Anesthesiology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: GU Xiaoping, Email: xiaopinggu@nju.edu.cn

【Abstract】 Perioperative neurocognitive disorders (PND) is a common central nervous system complication after surgery, characterized by disorders of social and communication skills, cognitive processes and personality. PND severely impairs prognosis and life quality, and there are few effective clinical interventions to prevent this disorder. The glymphatic system is a brain-wide CSF transport system mediated by aquaporin 4 (AQP4), which plays an important role in the clearance of extracellular metabolites and waste products in the brain. The mechanism of glymphatic system dysfunction can explain the multiple pathological alterations of PND from the perspective of brain waste removal, and it is expected to be a promising therapeutic target for preventing and treating PND. This review summarizes current knowledge of the function of glymphatic system and its potential link with PND, and provides new ideas for the prevention and control of PND.

【Key words】 Glymphatic system; Meningeal lymphatic vessels; Perioperative neurocognitive disorders; Aquaporin 4; Aged

围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)是麻醉后常见的神经系统并发症,以记忆和认知能力下降为主要特征。在接受手术治疗的老年患者中,约 25% 的老年患者存在认知能力下降,其中 50% 的老年患者会发生永久性认知功能障碍^[1]。此外,PND 的发生不仅导致患者恢复期延迟、并发症增加、住院时间延长,而且使患者死亡率明显增加。近年来中枢神经系统的解剖出现了重大知识更新,其中包括类淋巴系统及脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessels, mLVs)的发现,其相关研究已成为神经科学领域的前沿和热点。然而,

类淋巴系统与 PND 的内在机制联系尚不明确。因此,本文对类淋巴系统的研究进展和 PND 相关诱发因素进行综述,以期对深入理解类淋巴系统功能和探索 PND 新的干预手段提供思路。

类淋巴系统的构成及生理功能

类淋巴系统的构成 2012 年 Iliff 等^[2]将荧光示踪剂注射到小鼠枕大池中,表明示踪剂沿动脉周围间隙进入脑实质,并沿静脉周围间隙清除;进一步研究表明这种液体的流动在水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)基因敲除小鼠中明显减弱,这种依赖于星形胶质细胞终足上 AQP4 的脑实质代谢废物清除途径在功能上与周围组织中的淋巴系统相似,因此被命名为类淋巴系统或胶质淋巴系统。类淋巴系统由动脉周围脑脊液流入通道、脑实质内的交换网络、静脉周围组织间液(interstitial fluid, ISF)流

DOI: 10.12089/jca.2022.08.017

基金项目:国家自然科学基金(82171193, 82001132, 81730033); 十三五强卫工程-重点人才项目(ZDRCA2016069);南京大学医学院科研与实践创新计划项目(2021)

作者单位:210008 南京大学医学院附属鼓楼医院麻醉科(董瑞、江林昊、顾小萍);徐州医科大学鼓楼临床学院(韩玉强)

通信作者:顾小萍,Email: xiaopinggu@nju.edu.cn

出通道 3 部分组成。相应地,其生理过程包括脑脊液沿大脑表面动脉及穿支小动脉走行的动脉周围间隙进入脑实质、脑脊液-ISF 交换和 ISF 进入静脉周围间隙离开脑实质。

mLVs 2015 年 Louveau 等^[3]在大脑背侧的上矢状窦、窦汇及横窦部位发现了 mLVs,颠覆了既往脑内不存在结构性“淋巴管”的观念,为类淋巴系统的下游通道提供了可能。随后,Ahn 等^[4]研究表明位于颅底的基底 mLVs,并确认基底 mLVs 是摄取和排出脑脊液的主要途径。mLVs 收集的脑脊液最终汇入颈部淋巴结(颈深淋巴结和下颌淋巴结),是类淋巴系统中液体出颅的最终途径^[5-6]。至此,类淋巴系统的下游引流通路趋于完善(图 1)。

类淋巴系统的生理功能 类淋巴系统的主要生理功能是清除脑实质 ISF 中的代谢废物和大分子溶质,从而维持中枢稳态;另外,借助类淋巴系统可以实现免疫系统对大脑的免疫监视。当各种原因引起类淋巴系统功能障碍时,可导致 ISF 中的毒性代谢产物清理能力减弱,毒素积累,最终造成组织损伤,从而引起一系列相关神经系统疾病和认知功能损害^[7]。目前,已有研究表明类淋巴系统功能损伤会加速 τ 、 β 淀粉样蛋白等毒性蛋白积累,引起认知功能下降^[8-9]。

AQP4 与类淋巴系统功能

AQP4 结构与去极化 AQP4 是一种在中枢神经系统中分布广泛的水通道蛋白,其单体主要有 M1 和 M23 两种亚型^[10]。在大脑中,M1 和 M23 的比值约为 1:3,这两种异构体以异四聚体的形式表达,这些异四聚体进一步聚集到质膜中形成有序的二维超分子结构,称为粒子正交阵列(orthogonal arrays of

particles, OAP)。M1 倾向于形成运动自由的单四聚体,而 M23 倾向于形成稳定的 OAP 结构,因此,M1 和 M23 的配比不同,构成的 OAP 大小不同。正常情况下,AQP4 成极性分布,即 AQP4 主要分布在血管旁星形胶质细胞的终足上,当定位于血管旁星形胶质细胞终足上的 AQP4 数量减少时,表明 AQP4 发生去极化。此外,AQP4 的定位还可以通过 M1 和 M23 的量来展现,M23 表达丰富说明 AQP4 主要定位在血管旁星形胶质细胞的终足膜上^[10]。

AQP4 去极化与类淋巴系统 AQP4 的极性分布对保证类淋巴系统正常运作十分重要。从神经发育角度来看,血管旁星形胶质细胞终足的形成、AQP4 极性表达和类淋巴系统的形成具有时间一致性,这提示 AQP4 与类淋巴系统的发育相关^[11]。多项基于 AQP4 基因敲除的动物模型研究^[10,12]表明,AQP4 缺失会降低类淋巴系统的运输和清除能力。尽管有学者认为 AQP4 基因的缺失不影响类淋巴系统中溶质的运输,但 Mestre 等^[13]研究表明,上述观点是研究中的麻醉药、动物年龄和示踪剂的不同造成的,类淋巴系统中脑脊液的流入和流出高度依赖于 AQP4 的极性表达。另外,在衰老或病理条件下,无论是动物模型还是人体大脑,均表明 AQP4 极性丧失与类淋巴系统功能减退共存^[14]。尽管已证实 AQP4 去极化与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等中枢神经系统疾病的发生相关,但在不同中枢神经系统疾病中,AQP4 去极化的具体分子机制却不甚明了,值得进一步探索。

PND 的危险因素与类淋巴系统

围术期运动受限 体育运动可促进中枢神经系统神经营养因子的分泌,增强突触的可塑性,并

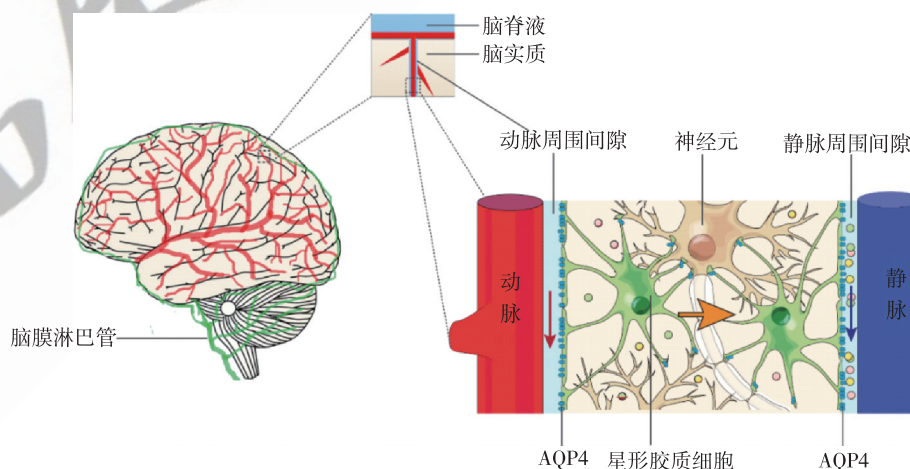


图 1 类淋巴系统结构示意图

有助于维持血脑屏障。为了评估类淋巴系统是否可以从体育活动中受益, He 等^[15]研究了自愿运动对 AD 小鼠大脑的潜在影响, 结果表明, 自主使用转轮的老年小鼠, 大脑各脑区 AQP4 的极性表达增强, 类淋巴系统脑脊液流入和 ISF 流出显著增加。此外, Liu 等^[16]研究结果表明, 两个月的自愿跑步增强了青年 AD 小鼠大脑中 AQP4 的极性分布, 减少了 β 淀粉样蛋白沉积和突触丢失, 小鼠认知功能得到明显改善。上述研究结果表明运动是增强淋巴功能、改善脑脊液流动和促进大脑废物清除的有效方法。围术期运动康复锻炼对改善患者预后, 防治 PND 具有重要作用。Lai 等^[17]研究结果表明, 术前低强度的运动可以改善 PND 的小鼠的认知功能。Rengel 等^[18]研究结果表明, 术后进行体育锻炼可改善外科手术患者的认知功能。因此, 手术患者围术期运动受限所引起的类淋巴系统功能损伤可能是 PND 的诱发因素。

中枢神经炎症 中枢神经炎症是 PND 的典型病理特征之一。中枢神经炎症会影响类淋巴系统功能, 这主要体现在: (1) 神经炎症会激活星形胶质细胞, 改变星形胶质细胞形态, 影响脑脊液在类淋巴系统中的流动形式, 同时, 本身星形胶质细胞的激活也会产生炎性介质, 放大中枢神经严重损伤; (2) 神经炎症会影响 AQP4 极性表达; (3) 神经炎症所募集的神经免疫细胞或炎性因子在血管周围间隙聚集, 在物理上影响脑脊液的流入和流出^[19]; (4) 神经炎症影响脑脊液在血管周围间隙的分布。Manouchehrian 等^[20]给予小鼠腹腔注射 LPS (1 mg/kg), 结果表明与对照组小鼠比较, 给予 LPS 的小鼠小胶质细胞激活标志物增加, 血管周围脑脊液流量明显减少, 但 AQP4 极化程度、星形胶质细胞标志物和脑血流量均未见明显改变。

另一方面, 类淋巴系统损伤通过抑制炎性因子的清除来加重中枢神经炎症反应, 而增强类淋巴系统功能和下游引流通路可以减轻中枢神经炎症。例如, Zou 等^[21]研究通过阻断类淋巴系统向颈深淋巴结的引流通路, 结果表明帕金森病模型小鼠脑内神经炎症反应加重, 而 Hsu 等^[22]通过给予血管内皮生长因子促进 mLVs 生成可以减轻肝硬化大鼠模型的中枢神经炎症。

围术期心肺功能改变 心肺系统是类淋巴系统的重要驱动力。在类淋巴系统中, 动脉周围间隙体积大于静脉周围间隙, 这为脑脊液进入动脉周围间隙提供了一条低阻力通道, 随后, 动脉搏动使得

动脉周围间隙中的脑脊液进入脑实质。扩散张量磁共振成像显示每次血管搏动可使动脉周围间隙中的液体运动增加 300%^[23]。给予小鼠肾上腺素能受体激动剂多巴酚丁胺, 动脉搏动增强, 导致进入脑实质的脑脊液增多; 相反, 结扎单侧 (右) 颈内动脉使动脉搏动减少 50% 的同时, 也降低了脑脊液与 ISF 的交换速率^[24]。与动脉搏动影响动脉周围间隙相对应, 呼吸运动主要通过影响静脉周围间隙, 促进 ISF 流出脑实质来影响类淋巴系统。Bedussi 等^[25]研究结果表明, 动脉周围间隙脑脊液的流动还具有与心跳节律一致的搏动性, 但这种搏动性的增加本身不会增加动脉周围间隙脑脊液的流入量, 但会促进脑脊液进入脑实质, 增强与 ISF 的交换。然而, Hablitz 等^[26]研究结果表明, 类淋巴系统中脑脊液的流入与心率成反比^[26], 即心率越快, 类淋巴系统中脑脊液流入越慢。Mestre 等^[27]研究结果表明, 高血压会抑制类淋巴系统中的动脉搏动, 这说明围术期维持合适的心率、血压与呼吸频率对类淋巴系统有重要作用。

“睡眠-觉醒”节律紊乱 睡眠状态下类淋巴系统功能增强, 而在清醒状态下受到抑制, 具有明显的昼夜节律^[28], 进一步研究表明这种节律性变化由生物钟控制^[10]。放射性核素示踪研究显示, 与清醒的小鼠比较, 自然睡眠状态下小鼠类淋巴系统脑脊液流入增加 90%, 增强了对大脑中淀粉样蛋白 β 和 τ 蛋白的清除^[29]。Siow 等^[30]研究结果表明睡眠障碍会抑制类淋巴系统功能。此外, AQP4 的极性改变也具有明显昼夜节律性, 在睡眠时 AQP4 极性表达增强, 清醒时呈现明显去极化^[10]。Song 等^[31]研究结果表明, PND 模型小鼠可发生“睡眠-觉醒”节律后移, 重置“睡眠-觉醒”节律可改善 PND 模型小鼠的认知功能, 提示类淋巴功能损伤可能介导“睡眠-觉醒”节律紊乱和 PND 病理之间的联系。

高龄 类淋巴系统功能可表现出年龄相关性损伤。动物实验研究结果表明, 与青年小鼠比较, 老年小鼠类淋巴系统功能可显著下降达 90%^[32]。临床研究中, Siow 等^[30]通过沿血管周围空间扩散张量成像分析 (diffusion tensor imaging-analysis along the perivascular space, DTI-ALPS) 指数反映患者类淋巴系统功能, 表明高龄患者类淋巴系统功能明显降低, 并且 DTI-ALPS 指数有望成为反映认知功能障碍的影像学标志物^[30]。高龄引起类淋巴系统功能损伤是由多因素造成, 主要体现在以下方面: (1) 高龄导致 AQP4 去极化。在老年脑中, 星形胶质细

胞的 AQP4 极性表达消失。在老年小鼠的海马体中 AQP4 的去极化更为明显,而海马是 PND 发生发展的关键脑区;(2) 高龄导致脑脊液产量不足;(3) 高龄引起 mLVs 损伤。Zhou 等^[33]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类淋巴系统和 mLVs 均明显受损,同时,随着年龄增长, mLVs 的完整性和脑脊液引流功能也发生了退变^[4];(4) 高龄患者有较高的失眠发生率,且在围术期易出现严重睡眠障碍。高龄是 PND 的独立危险因素,类淋巴系统功能增龄性受损是否参与 PND 的发生发展值得进一步探索。

特殊手术类型 颈部淋巴结(包括下颌淋巴结和颈深淋巴结)是类淋巴系统中脑脊液通过 mLVs 出颅的重要下游结构,它的存在对类淋巴系统清除代谢废物至关重要,结扎颈深部淋巴结会明显加重 AD 小鼠认知功能损伤^[34]。Leidecker 等^[35]研究表明,接受颈部淋巴结清扫术的患者有更高的 PND 发生率(26.9%),然而,研究者推测这与手术引起的脑微血栓形成有关,并未对类淋巴系统在其中的作用进行研究。颅内压升高可损伤类淋巴系统功能和破坏 mLVs^[36-37],这提示对颅脑手术患者类淋巴系统的功能变化也应该予以关注。

麻醉药物 目前针对麻醉药物与类淋巴系统功能的关系缺乏临床研究,主要集中在动物模型中,且存在争议。有学者认为麻醉药物会通过降低小鼠平均动脉压、呼吸频率、心率来抑制类淋巴系统功能,另有学者认为全身麻醉状态类似于睡眠,对类淋巴系统具有促进作用。Xie 等^[38]通过向脑脊液内注射 α 和 β 受体阻滞剂,表明脑间质液体积增加,类淋巴系统转运清除功能增强,并且与皮质的慢波活动密切相关。基于此,麻醉药物是否能增强类淋巴系统功能,加速脑内代谢废物清除,可能取决于药物对中枢肾上腺素能受体的激动作用。右美托咪定是一种选择性 α_2 激动药,其可以使蓝斑神经元过度极化,减少去甲肾上腺素的释放,从而发挥诱导催眠的作用。Benveniste 等^[39]的研究结果表明,与纯异氟醚麻醉比较,右美托咪定联合低剂量异氟醚麻醉的大鼠脑脊液体积增加了 2%,类淋巴系统的运输效率增强了 32%,提示除了麻醉引起的一般意识丧失作用之外,具有特定的药理作用尤其是具有抑制去甲肾上腺素能功能的麻醉药物,在增加类淋巴系统运输功能方面的效果更明显,右美托咪定或许能通过改善麻醉或镇静过程中的脑部代谢产物的清除而发挥改善术后认知功能的作用。

此外,右美托咪定可以通过促进类淋巴循环而促进鞘内注射阿片类药物在小鼠脑内的分布^[40],这说明类淋巴循环可以实现经鞘内注射药物到达脑深处的靶点。尽管临床和基础研究中均已表明右美托咪定可防治 PND,但其是否通过增强类淋巴系统功能途径还有待深入探讨。与右美托咪定比较,全身吸入麻醉药物异氟醚则明显抑制类淋巴功能,并且异氟醚对脑脊液示踪剂分布抑制程度在大脑腹侧更为明显^[26]。长时间异氟醚麻醉可通过抑制星形胶质细胞缝隙连接蛋白 43(connexin 43, Cx43)形成紧密连接,诱发小鼠 PND^[41]。在敲除 Cx43 的小鼠中, AQP4 出现明显去极化^[42]。Jullienne 等^[43]研究表明,敲减大鼠皮质 AQP4,同样降低 Cx43 表达。这提示异氟醚引起类淋巴系统功能损伤可能与 Cx43-AQP4 通路相关。

肠道菌群失调 牙龈卟啉单胞菌(*porphyromonas gingivalis*, Pg)是牙周炎的主要病原体,与认知功能障碍密切相关。Chi 等^[44]通过给小鼠间断灌胃 Pg 建立肠道菌群失调模型,结果表明灌胃 Pg 的小鼠类淋巴系统溶质清除效率明显受损。肠道菌群可通过神经解剖通路、免疫系统、代谢系统和内分泌系统影响大脑的信息传递,在肠道与大脑之间的信息交流中发挥重要作用。肠道菌群失调可通过诱发中枢神经炎症反应和 β 淀粉样蛋白沉积等导致 PND^[45],而上述病理改变均属于类淋巴系统功能受损的特征。这提示肠道菌群失调可通过影响类淋巴系统引起中枢诸多病理生理异常导致 PND,然而肠道菌群失调导致类淋巴系统损伤的具体机制有待进一步探索。

其他 血浆高渗透压会使脑脊液进入脑实质的速度增加 70%,进而增强类淋巴系统功能,这可能与高渗液体引起 ISF 外流增加,颅内压降低有关^[46]。Lee 等^[47]以 SD 大鼠为研究对象,结果表明,与仰卧位和俯卧位比较,右侧卧位时类淋巴系统功能最强,能更快速地清除大脑中的 β 淀粉样蛋白。然而,体位的改变往往伴随呼吸运动和血流的重新分布,因此,体位改变对类淋巴系统的具体影响仍需更为严谨的研究设计进行求证。

小 结

类淋巴系统是清除脑组织代谢废物,维持脑稳态的功能性脑脊液循环系统, mLVs 是类淋巴系统的下游引流通路,可将脑脊液转运至颈部淋巴结。PND 的诸多诱发因素都可引起类淋巴系统与 mLVs

功能损伤,基于调控类淋巴系统及 mLVs 的方法有望成为防治 PND 的集束化干预手段,其相关研究将为中枢神经系统疾病临床诊疗体系的革新和脑功能研究的突破性进展提供有力支撑。

参 考 文 献

- [1] Xiang X, Yu Y, Tang X, et al. Transcriptome profile in hippocampus during acute inflammatory response to surgery: toward early stage of PND. *Front Immunol*, 2019, 10: 149.
- [2] 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 β . *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 147ra111.
- [3] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 2015, 523(7560): 337-341.
- [4] Ahn JH, Cho H, Kim JH, et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid. *Nature*, 2019, 572(7767): 62-66.
- [5] Pavan C, L R Xavier A, Ramos M, et al. DNase treatment prevents cerebrospinal fluid block in early experimental pneumococcal meningitis. *Ann Neurol*, 2021, 90(4): 653-669.
- [6] Ishida K, Yamada K, Nishiyama R, et al. Glymphatic system clears extracellular tau and protects from tau aggregation and neurodegeneration. *J Exp Med*, 2022, 219(3): e20211275.
- [7] Yankova G, Bogomyakova O, Tulupov A. The glymphatic system and meningeal lymphatics of the brain: new understanding of brain clearance. *Rev Neurosci*, 2021, 32(7): 693-705.
- [8] Feng W, Zhang Y, Wang Z, et al. Microglia prevent beta-amyloid plaque formation in the early stage of an Alzheimer's disease mouse model with suppression of glymphatic clearance. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 125.
- [9] Harrison IF, Ismail O, Machhada A, et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model. *Brain*, 2020, 143(8): 2576-2593.
- [10] Hablitz LM, Plá V, Giannetto M, et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4411.
- [11] Munk AS, Wang W, Bèchet NB, et al. PDGF-B is required for development of the glymphatic system. *Cell Rep*, 2019, 26(11): 2955-2969.
- [12] 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. *Stem Cells*, 2020, 38(2): 218-230.
- [13] Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *Elife*, 2018, 7: e40070.
- [14] Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, et al. Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and Alzheimer disease in aging brains. *JAMA Neurol*, 2017, 74(1): 91-99.
- [15] He XF, Liu DX, Zhang Q, et al. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 144.
- [16] Liu Y, Hu PP, Zhai S, et al. Aquaporin 4 deficiency eliminates the beneficial effects of voluntary exercise in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*, 2022, 17(9): 2079-2088.
- [17] Lai Z, Shan W, Li J, et al. Appropriate exercise level attenuates gut dysbiosis and valeric acid increase to improve neuroplasticity and cognitive function after surgery in mice. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(12): 7167-7187.
- [18] Rengel KF, Mehdiratta N, Vanston SW, et al. A randomised pilot trial of combined cognitive and physical exercise prehabilitation to improve outcomes in surgical patients. *Br J Anaesth*, 2021, 126(2): e55-e57.
- [19] Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain. *Physiol Rev*, 2022, 102(2): 1025-1151.
- [20] Manouchehrian O, Ramos M, Bachiller S, et al. Acute systemic LPS-exposure impairs perivascular CSF distribution in mice. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 34.
- [21] Zou W, Pu T, Feng W, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α -synuclein. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 7.
- [22] Hsu SJ, Zhang C, Jeong J, et al. Enhanced meningeal lymphatic drainage ameliorates neuroinflammation and hepatic encephalopathy in cirrhotic rats. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1315-1329.
- [23] Harrison IF, Siow B, Akilo AB, et al. Non-invasive imaging of CSF-mediated brain clearance pathways via assessment of perivascular fluid movement with diffusion tensor MRI. *Elife*, 2018, 7.
- [24] Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 18190-18199.
- [25] Bedussi B, Almasian M, de Vos J, et al. Paravascular spaces at the brain surface: low resistance pathways for cerebrospinal fluid flow. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(4): 719-726.
- [26] Hablitz LM, Vinitzky HS, Sun Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaav5447.
- [27] Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4878.
- [28] Cai X, Qiao J, Kulkarni P, et al. Imaging the effect of the circadian light-dark cycle on the glymphatic system in awake rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(1): 668-676.
- [29] Benveniste H, Heerdt PM, Fontes M, et al. Glymphatic system function in relation to anesthesia and sleep states. *Anesth Analg*, 2019, 128(4): 747-758.
- [30] Siow TY, Toh CH, Hsu JL, et al. Association of sleep, neuro-

- psychological performance, and gray matter volume with glymphatic function in community-dwelling older adults. *Neurology*, 2022, 98(8): e829-e838.
- [31] Song J, Chu S, Cui Y, et al. Circadian rhythm resynchronization improved isoflurane-induced cognitive dysfunction in aged mice. *Exp Neurol*, 2018, 306: 45-54.
- [32] Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol*, 2014, 76(6): 845-861.
- [33] Zhou Y, Cai J, Zhang W, et al. Impairment of the glymphatic pathway and putative meningeal lymphatic vessels in the aging human. *Ann Neurol*, 2020, 87(3): 357-369.
- [34] Wang L, Zhang Y, Zhao Y, et al. Deep cervical lymph node ligation aggravates AD-like pathology of APP/PS1 mice. *Brain Pathol*, 2019, 29(2): 176-192.
- [35] Leidecker J, Höcker J, Meybohm P, et al. Postoperative neurocognitive function and microembolus detection in patients undergoing neck dissection: a pilot study. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(5): 417-424.
- [36] Bolte AC, Dutta AB, Hurt ME, et al. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4524.
- [37] Mondejar V, Patsalides A. The role of arachnoid granulations and the glymphatic system in the pathophysiology of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(7): 20.
- [38] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 2013, 342(6156): 373-377.
- [39] Benveniste H, Lee H, Ding F, et al. Anesthesia with dexmedetomidine and low-dose isoflurane increases solute transport via the glymphatic pathway in rat brain when compared with high-dose isoflurane. *Anesthesiology*, 2017, 127(6): 976-988.
- [40] Lilius TO, Blomqvist K, Hauglund NL, et al. Dexmedetomidine enhances glymphatic brain delivery of intrathecally administered drugs. *J Control Release*, 2019, 304: 29-38.
- [41] Dong R, Han Y, Jiang L, et al. Connexin 43 gap junction-mediated astrocytic network reconstruction attenuates isoflurane-induced cognitive dysfunction in mice. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 64.
- [42] Katoozi S, Skauli N, Zahl S, et al. Uncoupling of the astrocyte syncytium differentially affects AQP4 isoforms. *Cells*, 2020, 9(2): 382.
- [43] Jullienne A, Fukuda AM, Ichkova A, et al. Modulating the water channel AQP4 alters miRNA expression, astrocyte connectivity and water diffusion in the rodent brain. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4186.
- [44] Chi L, Cheng X, Lin L, et al. Porphyromonas gingivalis-induced cognitive impairment is associated with gut dysbiosis, neuroinflammation, and glymphatic dysfunction. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 755925.
- [45] 周玲, 黄河, 刘存明. 肠道菌群紊乱与围术期神经认知障碍的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(6): 605-607.
- [46] Plog BA, Mestre H, Olveda GE, et al. Transcranial optical imaging reveals a pathway for optimizing the delivery of immunotherapeutics to the brain. *JCI Insight*, 2018, 3(20): e120922.
- [47] Lee H, Xie L, Yu M, et al. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci*, 2015, 35(31): 11034-11044.

(收稿日期:2021-08-23)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》关于一稿两投问题的声明

为维护学术刊物的严肃性和科学性,也为了维护作者的名誉和向广大读者负责,本刊编辑部重申坚决反对一稿两投并采取以下措施:(1)作者和单位对来稿的真实性和科学性均应自行负责。刊出前需第一作者在校样首页亲笔签名,临床研究和实验研究来稿的通信作者也需亲笔签名。(2)来稿需附单位推荐信,应注明稿件无一稿两投,署名无争议,并加盖公章。(3)凡接到编辑部收稿回执后3个月内未接到退稿通知,系稿件仍在审阅中,作者欲投他刊,或将在他刊上发表,请先与编辑部联系撤稿,切勿一稿两投。(4)编辑部认为来稿有一稿两投嫌疑时,在认真收集有关资料和仔细核对后通知作者,并由作者就此问题作出解释。(5)一稿两用一经证实,将择期在杂志上刊出其作者单位和姓名以及撤销该文的通知;向作者所在单位和同类杂志通报;2年内拒绝发表该作者为第一作者所撰写的任何来稿。