

- aberrant ultrastructure that is resolved by microglia[J]. J Cell Biol, 2023,222(3):e202204010. DOI: 10.1083/jcb.202204010.
- [20] Cayre M, Falque M, Mercier O, et al. Myelin repair: from animal models to humans[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 604865. DOI: 10.3389/fncel.2021.604865.
- [21] Trebst C, König F, Ransohoff R, et al. CCR5 expression on macrophages/microglia is associated with early remyelination in multiple sclerosis lesions[J]. Mult Scler, 2008,14(6):728-733. DOI: 10.1177/1352458508089359.
- [22] Ping S, Qiu X, Kyle M, et al. Brain-derived CCR5 contributes to neuroprotection and brain repair after experimental stroke[J]. Aging Dis, 2021,12(1):72-92. DOI: 10.14336/AD.2020.0406.
- [23] McNamara NB, Munro D, Bestard-Cuche N, et al. Microglia regulate central nervous system myelin growth and integrity[J]. Nature, 2023,613(7942):120-129. DOI: 10.1038/s41586-022-05534-y.
- [24] Duncan GJ, Manesh SB, Hilton BJ, et al. The fate and function of oligodendrocyte progenitor cells after traumatic spinal cord injury[J]. Glia, 2020,68(2):227-245. DOI: 10.1002/glia.23706.
- [25] Henry RJ, Ritzel RM, Barrett JP, et al. Microglial depletion with CSF1R inhibitor during chronic phase of experimental traumatic brain injury reduces neurodegeneration and neurological deficits[J]. J Neurosci, 2020, 40(14):2960-2974. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2402-19.2020.
- [26] Wariyar SS, Brown AD, Tian T, et al. Angiogenesis is critical for the exercise-mediated enhancement of axon regeneration following peripheral nerve injury[J]. Exp Neurol, 2022,353:114029. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114029.
- [27] Maguire JJ, Jones KL, Kuc RE, et al. The CCR5 chemokine receptor mediates vasoconstriction and stimulates intimal hyperplasia in human vessels in vitro[J]. Cardiovasc Res, 2014, 101(3):513-521. DOI: 10.1093/cvr/cvt333.
- (收稿:2023 - 06 - 15 修回:2024 - 02 - 07)
(本文编辑:刘岩红)

• 综述 •

继发性正常压力脑积水的发生机制及临床诊治研究进展

李金勇¹ 白文举¹ 王继超²

¹新疆医科大学研究生院,乌鲁木齐 830000; ²新疆维吾尔自治区人民医院神经外科,乌鲁木齐 830000

通信作者:王继超,Email: xjsjwk@sina.com

【摘要】 继发性正常压力脑积水(sNPH)是由于蛛网膜下腔出血、颅脑损伤、颅内感染或颅内占位性病变等颅内疾病所致的交通性脑积水,其颅内压通常在正常范围内,主要表现为步态障碍、痴呆和尿失禁。但相较于特发性正常压力脑积水,sNPH 患者的研究较少,其形成和发展机制仍不完全明确,而且 sNPH 患者的临床表现往往不典型,易被原发疾病掩盖,使得诊断更加困难,容易漏诊和误诊,从而延误治疗时机。因此,本文针对 sNPH 的病理生理学机制及临床诊治进行文献综述,以期为该病的临床诊治提供参考依据。

基金项目:国家自然科学基金(82060316)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20230928-00089

正常压力脑积水(normal pressure hydrocephalus, NPH)是一种特殊的交通性脑积水,通常会伴随器官功能障碍的进行性恶化,最早于 1965 年由 Hakim 和 Adams 提出,表现为正常脑室的扩大同时伴随进行性的三联征,即步态不稳、痴呆和尿失禁。据统计,总体发病率为 1.8/10 万~2.2/10 万,与人口老龄化趋势持平^[1]。NPH 可根据有无原发病因分为原发性或特发性正常压力脑积水(idiopathic NPH, iNPH)和继发性正常压力脑积水(secondary NPH, sNPH),两者的临床表现基本一致,iNPH 好发于 60~70 岁的老年人,无明确的病因^[2-3];sNPH 可发生于任何年龄段^[4],存在明确的前驱病因,且病因多种多样,主要包括蛛网膜下腔出血(SAH)、颅脑损伤、颅内肿瘤、脑膜炎和颅内出血^[5]。有研究采用经典的脑脊液动力学模型作为参考,明确了原发疾病造成颅脑损伤对血-脑脊液屏障功能的损害,脑脊液中细胞和蛋白质的阻塞会在蛛网膜下腔引起软脑膜纤维化和基底池瘢痕,导致脑

脊液动力学的循环失调,从而形成脑积水;脑积水形成初期脑室会代偿扩张,以降低脑脊液的压力,但这会使水肿的脑组织周边的血流供应变差,可引发更严重的脑组织损伤,从而产生神经功能缺损、运动障碍、语言障碍和认知功能障碍等问题^[6-7]。同时,在该疾病的发生、发展过程中白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α 、转化生长因子 β 1 和血管内皮生长因子可能参与并起着重要作用^[8-11]。连续 CT 扫描中 Evans 指数升高则是症状发作之前最常见的影像学表现^[12]。脑室-腹腔分流术仍是脑积水患者的最佳治疗选择,有文献报道手术后临床症状的改善率为 39%~81%^[13],但是由于评价方式的不同,其手术效果存在争议。

目前,关于 iNPH 的研究较为完善,而针对 sNPH 的研究较为欠缺,相关报道也较少。故本文主要针对 sNPH 的以下几个方面进行综述,以期为该病的临床诊治提供参考依据。

一、sNPH 的定义

脑积水是脑脊液过多分泌、吸收障碍或循环受阻所引起的疾病。该病会让脑脊液过多积累在脑室系统或蛛网膜下腔,进一步引发脑室扩张并压迫脑实质。根据脑脊液循环是否通畅可将脑积水划分为交通性和阻塞性两个亚类^[14-16]。NPH 较为特殊,因大量脑脊液堆积在脑室,对附近脑组织产生压力,使脑室对称扩大,但脑脊液的压力为正常值,因此被命名为 NPH。此外,NPH 又可根据病因是否明显,进一步分为原发性和继发性两种。若 NPH 是在某些可识别的原发疾病或病因之后出现,则被视为继发性,且与 sNPH 的发生具有密切联系。iNPH 主要发病于 60 岁以上的老年人,而 sNPH 可以在任何年龄段发病,两者的发病率并无性别差异^[17]。sNPH 的主要临床表现为痴呆、步态障碍和尿失禁的进行性三联征,多种病因均可导致 sNPH 的发生。Daou 等^[18]的研究结果显示,SAH 是导致 sNPH 的主要原因(46.5%),其次是颅脑创伤(29%)、颅内恶性肿瘤和手术(6.2%)。但是,不同病因形成脑积水的发生机制不尽相同,尚需进一步具体分析。

二、sNPH 的病理生理机制

(一)炎症反应

脑脊液由脉络丛的上皮细胞生成,通常会在特定的通道下流动,最终被静脉窦(尤其是上矢状窦)吸收。导致 sNPH 的可能因素有脑脊液产生过多或静脉吸收能力降低。通过病理学观察发现,感染、受伤和出血等都会刺激脑膜或脑室的炎症发生,这些炎症反应均会对脑脊液的产生和静脉的吸收产生影响。然而,以下研究表明在急性或慢性炎症反应影响下形成脑积水的机制不同。(1)急性炎症:大部分 sNPH 患者的中枢神经系统会发生炎症反应,在脑出血、SAH、脑炎等情况下,颅内的炎症因子会急剧上升^[19-20],炎症反应发生后,中枢神经系统中的血管内皮细胞、微胶质细胞、巨噬细胞开始产生 IL-8,以趋化启动中性粒细胞。IL-8 是中性粒细胞、T 细胞和嗜碱性粒细胞的趋化因子,是由中枢神经系统中的巨噬细胞、微胶质细胞和血管内皮细胞生成。IL-8 致力于吸引并激活中性粒细胞,从而推动中性粒细胞在感染部位聚集,增强了该部位的炎症反应^[21-22],这可能导致血管内皮细胞、神经细胞和室管膜上皮细胞的退行性死亡、脑脊液循环受阻,并损害神经功能^[23]。研究证明,IL-1 β 在脑出血患者体内呈上升趋势,在核因子 κ B 信号路径中呈高表达,可刺激大量的脑脊液释放^[24-25]。在健康人群中,IL-1 β 水平几乎检测不到,但在颅脑损伤时(如缺血、出血或炎症刺激环境下)IL-1 的表达会快速增多,研究发现 IL-1 β 在脑积水患者中的表达明显增高,并在进行腰大池引流术后下降,说明 IL-1 β 与继发性脑积水的产生相关^[19]。以上致病因子与 Toll 样受体 4 结合后,会刺激髓样分化因子激活核因子- κ B 信号通路,从而介导肿瘤坏死因子和 IL-1 β 等炎症因子的表达,激活相关蛋白和转运体,最终导致脑脊液分泌过多。(2)慢性炎症:主要发生在脉络丛和室管膜上皮,可能导致室管膜纤维化,以及炎症细胞的聚集和炎症介质的过度生成^[26-27]。在颅脑损伤后发生脑积水患者的病理学研究中可观察到脉络丛被破坏、脑室内形成纤维组织和脱

落的室管膜;在一些动物实验模型中也观察到了相似的情况^[28-31]。通过引发炎症反应,调集炎症细胞并产生大量的炎症介质,推动成纤维细胞变为能生成细胞外基础物质的肌成纤维细胞,最终触发室管膜纤维化的产生,导致脑脊液无法正常吸收,从而引起脑积水^[24,32-33]。

(二)蛛网膜颗粒吸收障碍

近几十年来,脑脊液生理学的动态代谢和功能的研究迅速发展。一般认为,脑脊液由脉络丛产生,并积聚于蛛网膜颗粒,最后被上矢状窦吸收^[34-35]。脑脊液的主要功能是维持中枢神经系统的生理稳态,参与神经退行性疾病和急性颅脑损伤代谢物的清除。目前,业界经过不断的深入研究拓宽了对脑脊液在大脑代谢和功能中生理作用的理解。最近的研究结果表明,脑脊液由脉络丛和脑实质共同产生,通过血管周围淋巴系统和脑膜淋巴管汇入血液^[36-37]。在 SAH 后的前 72 h 内,由于颅内压的上升以及脑灌注压和脑血流量的下降,脑实质缺血将更加严重^[38],从而引发神经胶质细胞的线粒体功能减退,造成细胞毒性水肿和死亡,触发炎症反应,导致血脑屏障功能受损,蛛网膜颗粒的生理结构被破坏,最终脑脊液吸收功能障碍引发脑积水;另外,脑出血代谢毒性产物(如血红蛋白、血红素、Fe 离子)的聚集,也会导致蛛网膜颗粒吸收能力下降、脑脊液流出堵塞,最后造成脑脊液动力学紊乱^[39]。

(三)蛋白质积聚及功能障碍

在脑室内的血红蛋白可能会诱发细胞的毒性效应,可进一步对脉络丛细胞和周围的脑组织造成损伤。同时,血红蛋白分解并生成的游离铁可能通过触发 Wnt 信号通路,引起脑室扩张、脑水肿、底部神经节的神经元退化和长期的运动功能损伤。而凝血酶和聚集的纤维蛋白等其他元素可能也与脑积水的生成有关。Andreone 等^[40]的研究认为,脑血管内皮旁囊泡中堆积的血红蛋白和纤维蛋白的非正常增长可能会使脑脊液呈胶状性,其可以提高渗透压力并降低流速。另外,Hasan-Olive 等^[41]也发现,在脑血管周围的星形胶质细胞内部存在的病态线粒体会严重干扰跨膜蛋白的转运,从而导致蛋白质含量增加、脑脊液流出缓慢,并由于蛛网膜颗粒吸收减少而引发脑积水的形成。

(四)水通道蛋白(aquaporin, AQP)的异常表达

AQP 在脑积水的形成机制中扮演着核心角色。脑出血后脑血管的收缩导致其周围组织缺血,从而诱发细胞毒性水肿。此外,细胞代谢的失衡将干扰 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性,改变细胞内外的离子浓度,导致细胞内的渗透压增高,水分子从细胞外转移至细胞内,使得细胞内部容积扩大。由于 AQP4 介导了该过程,所以脑水肿可以被认为是 AQP 功能失调未能适当控制水分子的运输所致。AQP1 和 AQP4 在脑室及脑血管中具有产生及吸收脑脊液的功能,而 AQP 活性的增高或降低与脑积水的病理机制有关。Jeon 等^[42]在大鼠急性脑积水模型中发现,AQP 在脑积水病理机制中起到了补偿性作用。Gu 等^[43]在大鼠脑室出血模型的 AQP4 mRNA 表达中发现,脑室出血后的 12 h,75% 的大鼠出现了脑室扩张和不同程度的脑积水,AQP4 在脉络丛的立方上皮细胞顶端的表达较高,而

AQP4 的表达在脑室出血后的第 3 天开始降低,7 d 后下降至最低。由此证明,脑室内的细胞和蛋白质对 AQP4 的表达水平有一定的调控作用,AQP4 的表达情况也与脑积水的形成有直接关系。

(五)类淋巴系统循环障碍

一般认为,脑脊液的主要产生源头是侧脑室的脉络丛,然后流向第三及第四脑室,汇入位于侧脑室底部的蛛网膜下腔和脊髓,最后脑脊液会被蛛网膜颗粒的静脉血吸收。但是一项研究证实,脑脊液示踪剂通过类淋巴系统沿蛛网膜下腔和血管周围空间(Virchow-Robin 空间)分布于全脑^[44]。Mestre 等^[45]报道,连续 MRI 可显示示踪剂从蛛网膜下腔深处进入脑实质的分布情况,证实了类淋巴通路的存在。Yamada 和 Kelly^[46]研究发现,脑脊液不仅仅是从生成到吸收的单向流动。这是因为当脑脊液流经脑神经、脊神经和脑膜周围的硬脑膜鞘或淋巴管后,脑脊液会被排入颈部淋巴管,表明多种因素影响了颅内淋巴系统的循环^[47]。有研究发现,蛛网膜下腔的脑脊液会进入脑实质表面的动脉血管,然后在动脉搏动的压力下通过星形胶质细胞 AQP4 流入脑实质,进而流入小静脉的周围空间,最后参与血液循环^[48]。在 sNPH 患者中,AQP4 表达降低或基因缺失,可干扰大脑中淋巴系统的稳态,脑脊液通过脑室 Virchow-Robin 空间引流通路的清除率降低了 70%^[49];此外,Bothwell 等^[34]发现,在敲除 AQP4 基因的小鼠中, β -淀粉样蛋白的清除率也出现显著下降,同时在小鼠清醒时,类淋巴系统对 β -淀粉样蛋白的清除率降低了 90%,淋巴管介导的脑脊液—组织间液外流能力减弱,同时神经毒性物质的积累会干扰脑血流灌注的稳定性,导致脑缺血与缺氧及细胞外基质的形成,最终共同导致脑脊液流动和大脑淋巴系统循环的异常,进而引发脑积水。

(六)纤毛运动功能障碍

脑脊液的流动依赖于运动纤毛产生的流动推力^[50-51],这些小型的、由细胞微管组成的器官分布于脑室和室管膜细胞以及脑室系统表面,对脑脊液的流动起着至关重要的作用^[52]。然而,遗传基因突变以及疾病诱发等因素可导致纤毛运动功能紊乱。有研究显示^[53],在斑马鱼的 CCDC57 突变体中,由于缺乏纤毛协同跳动,导致纤毛数量异常增多,最终引发严重的脑积水。CCDC57 定位在纤毛基底部分,并通过调节微管网络结构和基底的正确位置控制脉络丛细胞表面的极性。斑马鱼中的 CCDC57 突变体不仅导致纤毛的协同运动障碍,同时也影响脑脊液的顺畅流动,最终形成脑积水。脑出血或血凝块的形成将压迫脑室壁的纤毛,从而引起损伤。以往的研究通过细致观察氧化应激对脑室壁纤毛的影响和利用电子显微镜测定滴加过氧化氢后的室管膜纤毛跳动频率发现,脑室纤毛的快速摆动已被终止,证明纤毛遭受了严重的损伤和缺失^[54]。根据以上研究可以推测,原始基因突变以及脑出血等疾病因素通过氧化应激反应共同导致纤毛损伤,最终与脑积水的形成相关。

三、sNPH 的临床特点及治疗方法

(一)临床特点

sNPH 是指在可识别的原发疾病后出现的 NPH,主要临床

表现为:痴呆、步态障碍、尿失禁。与其他类型的脑积水或继发性脑萎缩疾病相比,sNPH 的临床特点如下。(1)首发症状:阿尔茨海默病和 sNPH 均会出现三联征,但两者首发症状不同,sNPH 往往是以步态障碍为首发症状,而阿尔茨海默病常以痴呆为首发症状。(2)症状表现不典型:当原发疾病较为严重时,三联征易被原发疾病的症状所掩盖,而且往往仅表现出三联征中的一种症状,不如 iNPH 的症状典型,所以早期难以发现。(3)认知功能障碍:sNPH 的认知功能障碍有别于 iNPH,不仅表现为近事遗忘、情感淡漠,还会呈现进行性加重的情况。(4)发病年龄:iNPH 好发于老年患者,但 sNPH 可发生在任何年龄段,且发病迅速、起病较急、病程较短,如颅脑损伤术后 1~2 个月便会发病^[55]。(5)脑室对称性增大:在 sNPH 影像学上可以观察到脑回扁平而脑沟变浅,这是由于脑室对称性增大所导致,尤其是在侧脑室的额角和枕角区域,其相对于正常人呈现出更加圆钝的形态。因此,两侧脑室额角之间的夹角 $<90^\circ$,而 Evans 指数 >0.31 。脑萎缩主要集中在脑实质,而脑室体积的增大并不明显,脑池及脑沟的异常扩大则相当显著。(6)功能障碍位点:sNPH 更倾向于蛛网膜颗粒及蛋白功能异常,而其他继发性高颅压脑积水或梗阻性脑积水则是由“管道”或脑实质异常导致^[56]。(7)脑室扩大:sNPH 影像学上多表现为双侧脑室扩大,而继发性高颅压脑积水则表现为导水管狭窄、第四脑室大小正常以及侧脑室和第三脑室扩大。

此外,无论是 iNPH 还是 sNPH 患者,三联征同时出现的情况十分少见。Marmarou 等^[57]报道的 147 例 NPH 患者中,有 14.7% 的患者出现步态障碍和尿失禁的症状,9.4% 的患者同时出现步态障碍和痴呆的症状,只有 7.5% 的患者完全呈现 Hakim 三联征。这是因为原发性疾病(如 SAH、颅脑损伤、颅内肿瘤、脑膜炎、卒中等)可能导致严重的神经功能损害,会掩盖 NPH 的典型症状,使得诊断更加复杂。

(二)治疗方法

目前,iNPH 或 sNPH 的临床治疗方式相似,可分为药物治疗与手术治疗。

药物治疗是基于脑积水的病理、生理因素,其主要作用包括^[58-61]:(1)减少脑脊液的产生。(2)减缓软脑膜纤维化和炎症反应过程。(3)防止大脑功能进一步恶化。异山梨醇作为最广泛使用的利尿剂能通过瞬时方式来减少脑脊液的压力;乙酰唑胺作为碳酸酐酶抑制剂,可通过抑制脉络丛中的碳酸酐酶活性,再通过信号通路阻止基于水孔蛋白的水传导来降低脑脊液的产生效率;甲泼尼龙主要用于预防出血后和脑膜炎的脑积水,可减轻炎症反应,从而使脑脊液流出通畅。

手术治疗方法包括脑室-腹腔分流术、腰大池-腹腔分流术及神经内镜第三脑室底造瘘术。目前,脑室-腹腔分流术仍是治疗 sNPH 的主要方式^[62],该手术可将多余的脑脊液导入腹腔,并与引流控制阀相连接,使脑脊液引流的效果达到理想状态。同时,通过一系列的辅助检测,如脑脊液释放试验等,可提高手术治疗效果和改善预后。

四、总结

目前为止,有关 sNPH 的研究很少,很难获得更多的 I 类

或Ⅱ类证据,因而对 sNPH 的病理生理学机制的阐述尚不够深入,临床上对于 sNPH 仍然存在漏诊、误诊而且缺乏早期干预的措施,从而导致患者的病情快速进展。因此,尚需深入研究 sNPH 的发生、发展规律以及致病因素与发病机制之间的关系,从而优化当前的诊断方法,以期在治疗原发疾病的基础上防止 sNPH 的发生。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Siraj S. An overview of normal pressure hydrocephalus and its importance: how much do we really know? [J]. J Am Med Dir Assoc, 2011, 12 (1): 19-21. DOI: 10.1016/j.jamda.2010.05.005.
- [2] Bradley WG. Normal pressure hydrocephalus: new concepts on etiology and diagnosis [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21 (9): 1586-1590.
- [3] Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome [J]. Neurosurgery, 2001, 49 (5): 1166-1184; discussion 1184-1186. DOI: 10.1097/00006123-200111000-00028.
- [4] Yoon JE, Lee CY, Sin EG, et al. Clinical feature and outcomes of secondary hydrocephalus caused by head trauma [J]. Korean J Neurotrauma, 2018, 14 (2): 86-92. DOI: 10.13004/kjnt.2018.14.2.86.
- [5] Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (third edition): endorsed by the Japanese society of normal pressure hydrocephalus [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2021, 61 (2): 63-97. DOI: 10.2176/nmc.st.2020-0292.
- [6] McLone D, Frim D, Penn R, et al. Outcomes of hydrocephalus secondary to congenital toxoplasmosis [J]. J Neurosurg Pediatr, 2019, 24 (5): 601-608. DOI: 10.3171/2019.6.PEDS18684.
- [7] Apra C, Penet N, Froelich S. Cerebrospinal fluid fistula in the frontal sinus secondary to obstructive hydrocephalus [J]. World Neurosurg, 2019, 131: 19-20. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.07.164.
- [8] Takizawa T, Tada T, Kitazawa K, et al. Inflammatory cytokine cascade released by leukocytes in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurol Res, 2001, 23 (7): 724-730. DOI: 10.1179/016164101101199243.
- [9] Lee JH, Park DH, Back DB, et al. Comparison of cerebrospinal fluid biomarkers between idiopathic normal pressure hydrocephalus and subarachnoid hemorrhage-induced chronic hydrocephalus: a pilot study [J]. Med Sci Monit, 2012, 18 (12): PR19-25. DOI: 10.12659/msm.883586.
- [10] Chen H, Chen L, Xie D, et al. Protective effects of transforming growth factor- β 1 knockdown in human umbilical cord mesenchymal stem cells against subarachnoid hemorrhage in a rat model [J]. Cerebrovasc Dis, 2020, 49 (1): 79-87. DOI: 10.1159/000505311.
- [11] Sosvorova L, Vcelak J, Mohapl M, et al. Selected pro- and anti-inflammatory cytokines in cerebrospinal fluid in normal pressure hydrocephalus [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2014, 35 (7): 586-593.
- [12] Engel DC, Adib SD, Schuhmann MU, et al. Paradigm-shift: radiological changes in the asymptomatic iNPH-patient to be: an observational study [J]. Fluids Barriers CNS, 2018, 15 (1): 5. DOI: 10.1186/s12987-018-0090-9.
- [13] Sundström N, Malm J, Laurell K, et al. Incidence and outcome of surgery for adult hydrocephalus patients in Sweden [J]. Br J Neurosurg, 2017, 31 (1): 21-27. DOI: 10.1080/02688697.2016.1229749.
- [14] Rekate HL. Classifications of hydrocephalus based on Walter Dandy and his paradigm [J]. Childs Nerv Syst, 2023, 39 (10): 2701-2708. DOI: 10.1007/s00381-023-06131-8.
- [15] Rekate HL. A consensus on the classification of hydrocephalus: its utility in the assessment of abnormalities of cerebrospinal fluid dynamics [J]. Childs Nerv Syst, 2011, 27 (10): 1535-1541. DOI: 10.1007/s00381-011-1558-y.
- [16] Rekate HL. A contemporary definition and classification of hydrocephalus [J]. Semin Pediatr Neurol, 2009, 16 (1): 9-15. DOI: 10.1016/j.spen.2009.01.002.
- [17] Williams MA, Malm J. Diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. Continuum (Minneapolis), 2016, 22 (2 Dementia): 579-599. DOI: 10.1212/CON.0000000000000305.
- [18] Daou B, Klinge P, Tjoumakaris S, et al. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review [J]. Neurosurg Focus, 2016, 41 (3): E6. DOI: 10.3171/2016.6.FOCUS16189.
- [19] Lolansen SD, Rostgaard N, Oernbo EK, et al. Inflammatory markers in cerebrospinal fluid from patients with hydrocephalus: a systematic literature review [J]. Dis Markers, 2021, 2021: 8834822. DOI: 10.1155/2021/8834822.
- [20] Strahle J, Garton HJ, Maher CO, et al. Mechanisms of hydrocephalus after neonatal and adult intraventricular hemorrhage [J]. Transl Stroke Res, 2012, 3 (Suppl 1): 25-38. DOI: 10.1007/s12975-012-0182-9.
- [21] Mukaida N, Harada A, Matsushima K. Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemoattractant and activating factor (MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 1998, 9 (1): 9-23. DOI: 10.1016/S1359-6101(97)00022-1.
- [22] Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: an evolving chemokine [J]. Cytokine, 2022, 153: 155828. DOI: 10.1016/j.cyt.2022.155828.
- [23] Chai CZ, Ho UC, Kuo LT. Systemic inflammation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (13): 10943. DOI: 10.3390/ijms241310943.
- [24] Karimy JK, Zhang J, Kurland DB, et al. Inflammation-dependent cerebrospinal fluid hypersecretion by the choroid plexus epithelium in posthemorrhagic hydrocephalus [J]. Nat Med, 2017, 23 (8): 997-1003. DOI: 10.1038/nm.4361.
- [25] Gram M, Sveinsdottir S, Cinthio M, et al. Extracellular hemoglobin - mediator of inflammation and cell death in the choroid plexus following preterm intraventricular hemorrhage [J]. J Neuroinflammation, 2014, 11: 200. DOI: 10.1186/s12974-014-0200-9.
- [26] Probert L, Akassoglou K, Kassiotis G, et al. TNF- α transgenic and knockout models of CNS inflammation and degeneration [J]. J Neuroimmunol, 1997, 72 (2): 137-141. DOI: 10.1016/S0165-5728(96)00184-1.
- [27] Akassoglou K, Douni E, Bauer J, et al. Exclusive tumor necrosis factor (TNF) signaling by the p75TNF receptor triggers inflammatory ischemia in the CNS of transgenic mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100 (2): 709-714. DOI: 10.1073/pnas.0236046100.
- [28] Sun D, Coleclough C, Cao L, et al. Reciprocal stimulation between TNF- α and nitric oxide may exacerbate CNS inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Neuroimmunol, 1998, 89 (1-2): 122-130. DOI: 10.1016/S0165-5728(98)00124-6.
- [29] Young AM, Campbell EC, Lynch S, et al. Regional susceptibility to TNF- α induction of murine brain inflammation via classical IKK/NF- κ B signalling [J]. PLoS One, 2012, 7 (6): e39049. DOI: 10.1371/journal.pone.0039049.
- [30] Barone FC, Kilgore KS. Role of inflammation and cellular stress

- in brain injury and central nervous system diseases [J]. *Clini Neurosci Research*, 2006, 6(5): 329-356.
- [31] Yan T, Chopp M, Chen J. Experimental animal models and inflammatory cellular changes in cerebral ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Neurosci Bull*, 2015, 31(6): 717-734. DOI:10.1007/s12264-015-1567-z.
 - [32] Solár P, Klusáková I, Jančák R, et al. Subarachnoid hemorrhage induces dynamic immune cell reactions in the choroid plexus[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14:18. DOI: 10.3389/fncel.2020.00018.
 - [33] Shrestha B, Paul D, Pachter JS. Alterations in tight junction protein and IgG permeability accompany leukocyte extravasation across the choroid plexus during neuroinflammation [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(11):1047-1061. DOI: 10.1097/NEN.000000000000127.
 - [34] Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2019, 16(1):9. DOI: 10.1186/s12987-019-0129-6.
 - [35] Solár P, Zamani A, Kubíčková L, et al. Choroid plexus and the blood-cerebrospinal fluid barrier in disease[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1):35. DOI: 10.1186/s12987-020-00196-2.
 - [36] Plog BA, Nedergaard M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future [J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13:379-394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018.
 - [37] Brinker T, Stopa E, Morrison J, et al. A new look at cerebrospinal fluid circulation[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2014, 11:10. DOI: 10.1186/2045-8118-11-10.
 - [38] Fujii M, Yan J, Rolland WB, et al. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research[J]. *Transl Stroke Res*, 2013, 4(4):432-446. DOI: 10.1007/s12975-013-0257-2.
 - [39] Coulibaly AP, Provencio JJ. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of inflammation-induced cellular changes[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2):436-445. DOI: 10.1007/s13311-019-00829-x.
 - [40] Andreone BJ, Chow BW, Tata A, et al. Blood-brain barrier permeability is regulated by lipid transport-dependent suppression of caveolae-mediated transcytosis [J]. *Neuron*, 2017, 94(3):581-594. e5. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.03.043.
 - [41] Hasan-Olive MM, Enger R, Hansson HA, et al. Pathological mitochondria in neurons and perivascular astrocytic endfeet of idiopathic normal pressure hydrocephalus patients [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2019, 16(1):39. DOI: 10.1186/s12987-019-0160-7.
 - [42] Jeon T, Park KS, Park SH, et al. Expression of aquaporin 1 and 4 in the choroid plexus and brain parenchyma of kaolin-induced hydrocephalic rats[J]. *Korean J Neurotrauma*, 2017, 13(2):68-75. DOI: 10.13004/kjnt.2017.13.2.68.
 - [43] Gu W, Li F, Zhang W, et al. Expression and significance of aquaporin protein in sprague-dawley rats after experimental intraventricular hemorrhage[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62(4):59-62.
 - [44] 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 [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147):147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
 - [45] Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The Brain's glymphatic system; current controversies [J]. *Trends Neurosci*, 2020, 43(7):458-466. DOI: 10.1016/j.tins.2020.04.003.
 - [46] Yamada S, Kelly E. Cerebrospinal fluid dynamics and the pathophysiology of hydrocephalus: new concepts [J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2016, 37(2):84-91. DOI: 10.1053/j.sult.2016.01.001.
 - [47] Tan C, Wang X, Wang Y, et al. The pathogenesis based on the glymphatic system, diagnosis, and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. *Clin Interv Aging*, 2021, 16:139-153. DOI: 10.2147/CIA.S290709.
 - [48] Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11):1016-1024. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
 - [49] Eide PK, Hansson HA. Astrogliosis and impaired aquaporin-4 and dystrophin systems in idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(5):474-490. DOI: 10.1111/nan.12420.
 - [50] Ji W, Tang Z, Chen Y, et al. Ependymal cilia: physiology and role in hydrocephalus [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:927479. DOI: 10.3389/fnmol.2022.927479.
 - [51] Khasawneh AH, Garling RJ, Harris CA. Cerebrospinal fluid circulation: what do we know and how do we know it? [J]. *Brain Circ*, 2018, 4(1):14-18. DOI: 10.4103/bc.bc_3_18.
 - [52] Sakamoto K, Nakajima M, Kawamura K, et al. Ependymal ciliary motion and their role in congenital hydrocephalus [J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(11):3355-3364. DOI: 10.1007/s00381-021-05194-9.
 - [53] Xie H, Kang Y, Liu J, et al. Ependymal polarity defects coupled with disorganized ciliary beating drive abnormal cerebrospinal fluid flow and spine curvature in zebrafish[J]. *PLoS Biol*, 2023, 21(3):e3002008. DOI: 10.1371/journal.pbio.3002008.
 - [54] Hirst RA, Rutman A, O'Callaghan C. Hydrogen peroxide at a concentration used during neurosurgery disrupts ciliary function and causes extensive damage to the ciliated ependyma of the brain [J]. *Childs Nerv Syst*, 2009, 25(5):559-561. DOI: 10.1007/s00381-008-0768-4.
 - [55] 疏龙飞, 赵伟, 王玉海, 等. 脑室-腹腔分流术治疗继发性正常压力脑积水的临床分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(2):144-148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.02.009.
 - [56] Orešković D, Klarica M. Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 94(3):238-258. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.05.005.
 - [57] Marmarou A, Young HF, Aygok GA. Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities [J]. *Neurosurg Focus*, 2007, 22(4):E1. DOI: 10.3171/foc.2007.22.4.2.
 - [58] Swenson ER. Pharmacology of acute mountain sickness: old drugs and newer thinking[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2016, 120(2):204-215. DOI: 10.1152/jappphysiol.00443.2015.
 - [59] Del Bigio MR, Di Curzio DL. Nonsurgical therapy for hydrocephalus: a comprehensive and critical review[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2016, 13:3. DOI: 10.1186/s12987-016-0025-2.
 - [60] Doherty CJ, Chang JC, Thompson BP, et al. The impact of acetazolamide and methazolamide on exercise performance in normoxia and hypoxia[J]. *High Alt Med Biol*, 2023, 24(1):7-18. DOI: 10.1089/ham.2022.0134.
 - [61] Dias SP, Brouwer MC, van de Beek D. Sex-based differences in the response to dexamethasone in bacterial meningitis: analysis of the European dexamethasone in adulthood bacterial meningitis study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(2):386-391. DOI: 10.1111/bcp.14163.
 - [62] 中华神经外科分会神经创伤专业组, 中华创伤学会分会神经创伤专业组. 颅脑创伤后脑积水诊治中国专家共识 [J]. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(8):840-843. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2014.08.023.