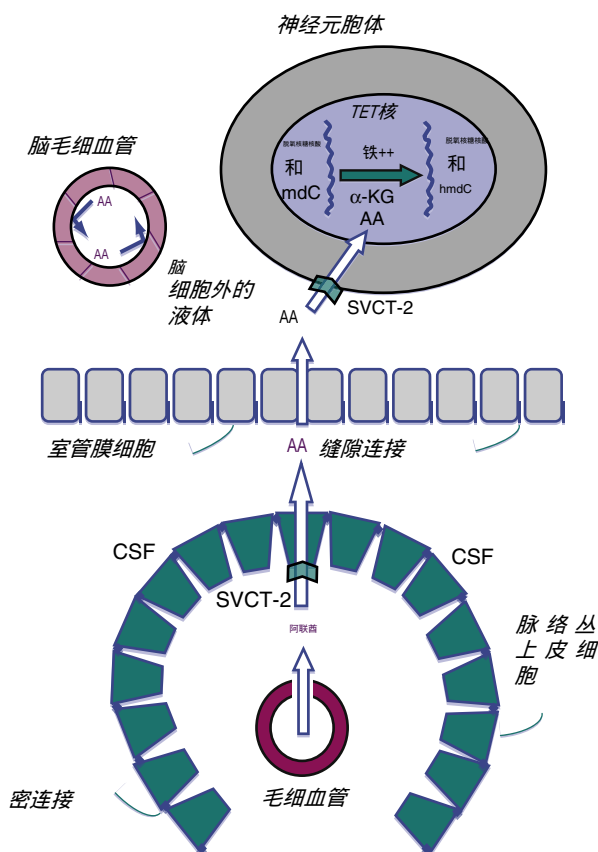


持续流动的脑脊液为有效的神经传导提供了清洁的细胞外液。脉络丛是脑脊液的主要来源，它通过稳态分泌离子/分子到脑室中，以维持pH值、钾(K^+)浓度和渗透压。脑脊液的流动支持多种分布功能。沿神经轴传递的脑脊液体积输送维生素、神经营养因子和蛋白质，为大脑提供代谢和结构支持。血浆中的神经激素和免疫分子通常穿过血脑屏障，分布到中枢区域，进行神经内分泌和免疫调节。脉络丛不仅具有分泌作用，还具有感觉作用。脉络膜上皮中的化学受体对脑脊液的神经化学变化作出反应，如中风时，通过分泌神经营养因子来修复受损的脑区。当颅内压力升高时，脉络膜上皮中的中枢液体调节激素抑制会补偿性地减少脑脊液的形成。

感受器在夜间会增强脑脊液流动渗透到皮质血管旁间隙（即类淋巴系统），将间质废物向外冲洗至颈部淋巴。睡眠不足会阻碍类淋巴排泄。老化脉络丛表现出组织学/氧化损伤，并且脑脊液生成能力受限。特发性正常压力脑积水（iNPH）和阿尔茨海默病患者脑脊液产生减少，脑室扩张，类淋巴功能受损；因此，脑脊液停滞，代谢波动，因为脑脊液周转率下降。基于MRI的老年数据，如导水管/颈部流动、路径阻力和顺应性，为手术或药物干预决策提供依据。为了实现良好的脑脊液动力学并缓解神经障碍，治疗创新应包括稳定老化脉络丛、室管膜和脑毛细血管。



脉络丛-脑脊液（脑脊液）网络作为维生素C进入大脑的唯一分配器。对于无法通过血脑屏障运输的物质，脉络丛调节运输，交替供应神经元。脉络丛-脑脊液向大脑输送抗坏血酸（AA）对于代谢需求至关重要，包括作为神经元DNA反应的辅因子：血浆中的AA通过不透性的内皮细胞内表面和紧密连接（左上角）被反射，因此AA不会穿透血脑屏障；相反，AA通过脉络丛-脑脊液和室管膜间接到达神经元。相应地，AA从脉络丛中渗漏的血管（未填充箭头）移动到上皮细胞（下图），由Na⁺依赖的维生素C转运蛋白2（SVCT-2）运输进入脑脊液。从脑脊液，AA通过可渗透的室管膜扩散到间质液中，也可能通过大量流动进入皮质血管周围空间（见图42.7）。在神经元核质（右上角），AA是10-11转位酶（TET）的辅因子，与Fe⁺⁺和α-酮戊二酸（KG）共同作用，将DNA中的甲基脱氧胞苷（mdC）分子氧化为hydroxymethyldeoxycytidine（hmdC）。SVCT-2转运蛋白在脑脊液和神经元中集中AA，维持神经元浓度在毫摩尔水平。（出自Spector R, Johanson CE. 瓜氨酸在哺乳动物大脑中维生素稳态与DNA合成和修饰之间的联系。Mol Brain.2014 ; 7 : 3.）

42 脑脊液的产生和循环

关键概念

- * 脉络丛分泌大部分脑室脑脊液（脑脊液），并调节其pH值/离子、体积和压力。
- * 脑脊液体积传输（体外流动）从侧脑室到基底池，将维生素、神经营养因子和肽输送到多个脑区。
- * 脉络丛-脑脊液通过调节激素和免疫分子/白细胞跨血脑脊液界面的转运来介导中枢神经内分泌和免疫作用。
- * 脉络丛上皮中的化学传感器通过分泌营养分子来修复受损的脑区，从而对脑脊液中神经化学和免疫分子的变化作出反应。
- * 为了控制颅内压，脉络丛的液体形成会随着脑脊液神经递质和液体调节神经肽浓度的增加而相应减少。
- * 夜间增加的脑脊液流量促进脑间质废物向淋巴引流部位的类淋巴冲洗；慢性类淋巴阻塞易导致神经退行性变。
- * 对导水管血流和脑顺应性的无创MRI评估也可帮助评价神经疾病中脑脊液的水动力学变化，以预测分流结果。
- * 在衰老、特发性正常压力脑积水（iNPH）和阿尔茨海默病中，脑脊液形成减少和脑室扩大导致脑脊液周转率有害停滞。
- * 为了维持老年患者的健康流体动力学，需要新的生物医学策略来维持可行的脉络丛-脑脊液流动路线和脑毛细血管功能。

脉络丛分泌的脑脊液动态影响神经环境。多种脉络丛调节机制介导液体组成、体积和压力的稳态。作为中枢神经系统中的几个转运界面之一，脉络丛-脑脊液系统承担着补充血脑屏障（BBB）、室管膜和软脑膜（图42.1）的工作。被称为血-脑脊液屏障（BCSFB），脉络丛上皮细胞执行大量运输/分泌功能，有助于大脑健康。上皮细胞超微结构（图42.2）显示其具有高容量的细胞器，能够形成液体并适应脑脊液神经化学的变化。

在生命周期中，不良的物理化学压力源和疾病（例如：脑积水、中风和阿尔茨海默病[AD]）都会影响脑脊液与大脑之间的联系。1脑膜下腔的传感器/受体检测到颅内压升高（ICP）7和周围神经、脊髓4和受损大脑5,6的生化/生物物理损伤。6脑膜下腔成分的适应性反应有助于修复损伤并恢复神经系统远端区域的环境平衡。脑膜下腔稳态储备的破坏

神经丛在衰老和神经退行性变中危及脑脊液维持大脑健康的能力。本章讨论了成人脉络丛-脑脊液分泌和流动的外科方面，以及健康和疾病中的脑液平衡。

不同的脑脊液形成能力：脉络丛vs脑毛细血管

脑室脑脊液的主要生成者是脉络丛（见图42.2至42.4）。持续产生的脑脊液维持了中枢神经系统细胞外液离子和体积的稳定性。白天和夜晚，脉络膜上皮不断产生液体。对于几种哺乳动物而言，脑室脑脊液的生成量为每分钟每克脉络丛0.4毫升，而人类则略少一些。新生脑脊液不仅仅是血浆的被动超滤液。脉络膜上皮的主动分泌被精细调节，使得当脑脊液吸收正常时，颅内压保持稳定。每分钟每克脉络膜血流量的十分之一，即4毫升/分钟/克，成为脑室中的新脑脊液。丛状血管血流、脉络膜细胞大小和液体输出之间的体积关系由激素调控。

多源证据表明，60%到70%的脑室脑脊液是由侧脑室和第四脑室的丛状血管形成的。8脑室脑脊液的主要来源是脉络丛这一点很少受到质疑。12当前和历史上的大量证据都指向脉络组织是脑脊液的主要来源。16,17脉络丛的临床烧灼术降低了颅内压，进一步证明了脑室脑脊液主要来源于脉络组织。19血液与脑脊液界面处的液体大量周转，得益于高血流量至脉络丛、Na⁺-K⁺-ATP酶、碳酸酐酶以及多种离子转运蛋白的显著活性。25总之，脉络丛在结构上非常适合实现大量的液体周转。

另一方面，在血脑屏障处的流体净形成（见图42.1）比脉络膜BCSFB慢得多。实际上，血脑屏障处双向水交换可能比脉络膜脑脊液生成更快；然而，这种脑毛细血管水交换流量并不是真正的毛细血管净液体分泌。中枢神经系统转运屏障之间的这种初级液体分泌能力差异表现为，血脑屏障Na⁺转运（与水转移相关）对乙酰唑胺抑制碳酸酐酶不敏感，而ICP维持的脉络丛液生成器则可抑制Na⁺转运。因此，缺乏证据表明脑毛细血管形成类似脑脊液的富含碳酸氢盐的液体，其主动分泌有助于设定脑室内压力。此外，脉络丛对脑室脑脊液体积和组成有显著影响。

脑脊液离子平衡

脑脊液的一个标志性功能是BCSFB对脑脊液离子的调节。血浆中离子水平的扰动极少转移到脑脊液，这是由于(1)脉络丛通透性屏障（紧密连接）和(2)主动离子转运蛋白（将渗入脑脊液的离子重新吸收）。神经化学稳定性对于突触功能完整性至关重要，会受到血液-脑脊液界面（脉络膜和蛛网膜）处离子流动的影响。稳定的阳离子和阴离子组成是脑脊液的特征，即使在神经再生过程中也是如此。脑细胞外离子浓度的稳定性，特别是脑脊液钾离子浓度，促进了有效的神经传递。

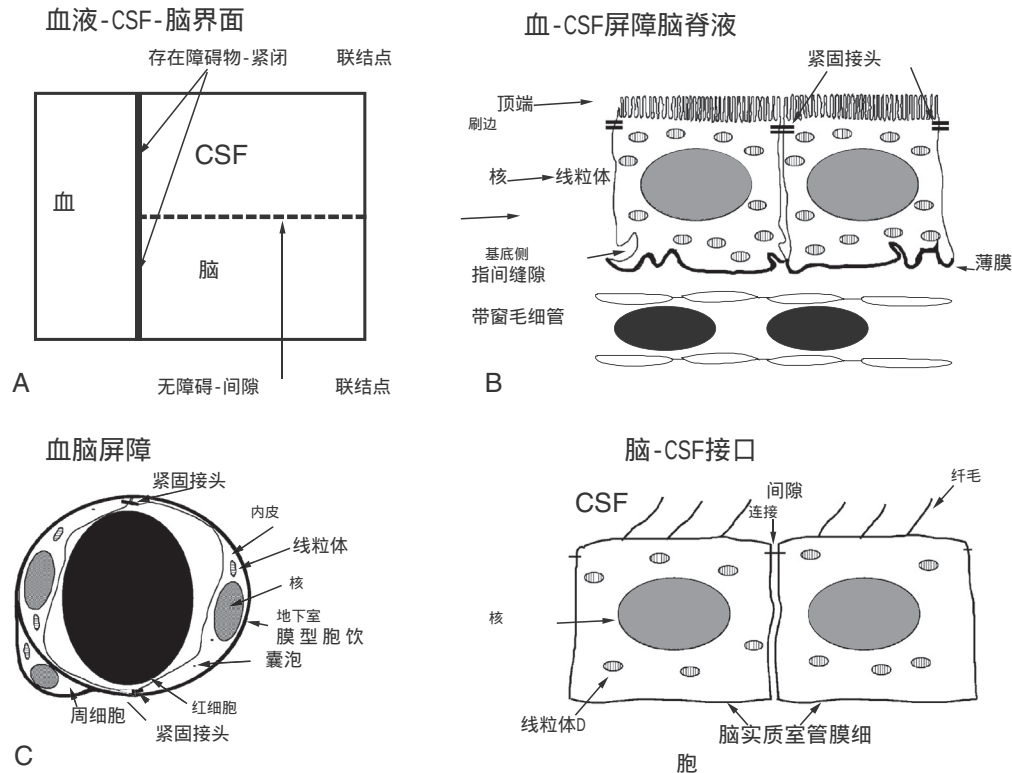


图42.1成人中枢神经系统中运输界面的结构配置。(A)脉络膜血-脑脊液(脑脊液)屏障(BCSFB)处的限制性紧密连接将血液与脑室脑脊液区分开来。一个比脉络丛更紧的屏障(比脉络膜丛紧十倍)将脑毛细血管血与组织隔开(粗实线)。可渗透的室管膜,带有缝隙连接,将脑室脑脊液与大脑内部表面分开(虚线);同样,漏泄的软脑膜覆盖在外皮层表面。(B)脉络膜BCSFB具有一层上皮细胞,这些细胞在顶端通过闭锁带紧密连接焊接在一起。脉络膜毛细血管允许大分子穿透至基底侧膜。面向脑脊液的顶端膜上的丰富微绒毛提供了广阔的运输区域。基底侧膜之间的交错区域也有显著的表面积。大量的线粒体为离子和底物的动态运输提供能量。(C)血脑屏障的解剖基础是内皮细胞之间的紧密连接。大量的线粒体为跨内皮面和外皮面的双向溶质运输提供动力。分子通过胞饮作用进入大脑。微血管壁广泛覆盖着星形胶质细胞的足突和周细胞,增加了运输和通透性的调节。(D)脑脊液-大脑界面包含室管膜,其缝隙连接对大分子高度通透,易于在脑室和脑间质液之间分布。跨室管膜的双向溶质分布使脑脊液不仅作为营养来源,还作为脑代谢产物的排泄场所。(出自Smith DE, Johanson CE, Keep RF. 血脑脊液屏障处的肽和肽类似物转运系统. Adv Drug Deliv Rev. 2004; 56[12]: 1765-1791。)

脉络膜上皮中的多种多价离子转运蛋白积极维持稳定的脑脊液水平。细胞外 Ca^{++} 和 Mg^{++} 影响神经元的兴奋性;这些二价阳离子通过丛状结构主动转运,分别使脑脊液浓度低于和高于血浆中的浓度。十几个不同的脉络膜 Zn^{++} 转运蛋白为谷氨酸能神经元提供大量的脑脊液锌。由于中枢神经系统屏障对扩散的阻碍,多价离子在脑脊液液形成中的主动调节供应引导了一系列神经调节。

中枢神经系统各部分之间的复杂液体平衡

为了保持颅内压和体积的稳定,中枢神经系统依赖于一系列脉络膜和脉络膜外液体调节机制。有序的脑脊液渗透依赖于血液、脑脊液和大脑之间多个转运界面处精确控制的溶质和水通量。脉络膜外,室管膜(见图42.1)、胶质细胞、软脑膜和实质具有互补作用,可能负责健康状态下的三分之一。

颅内液体形成。在过去半个世纪中,药理学操作和孤立的脉络丛制备一直显示出液体形成。类似直接证据表明脉络外液体产生的研究则较少。许多关于脉络丛的系统研究使脑脊液研究人员能够将此组织视为脑室-池流动动力学的主要组成部分。

脉络膜分泌上皮还通过提供脉动的脑脊液运动来影响实质/间质,以“启动”脑淋巴流动。随着年龄增长和大量阻塞,脑脊液流动受扰,损害了大腔脑脊液与脑间质液(ISF)之间的广泛交换。因此,在衰老和疾病中,脑脊液形成速率降低会破坏中枢神经系统中的压力梯度和引流路径。

脑脊液产生的变化: 正常VS. 疾病

脑脊液动力学影响中心代谢;因此有必要评估健康状态下最佳的脑脊液形成速率。成人

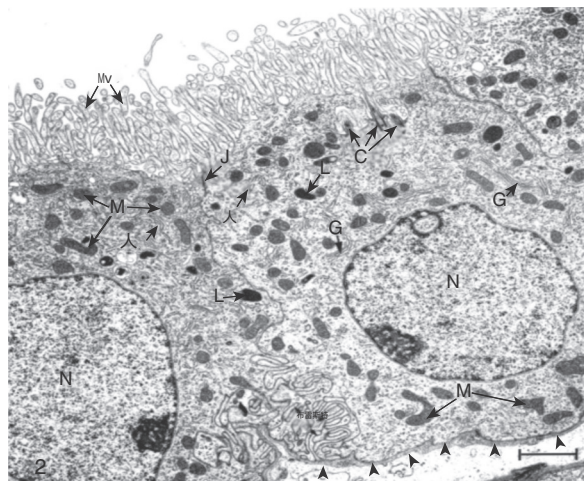


图42.2成人脉络丛上皮细胞的超微结构。一个显著特征是脑脊液接触面的顶端膜微绒毛(Mv)丰富。许多线粒体(M)维持上皮细胞两极多种运输过程的能量需求。J表示紧密连接的接合处,两个上皮细胞在其顶端相连。椭圆形核(N)包含一个核仁。ER和G分别指内质网和高尔基体。C指的是中心粒。基底迷宫(BL)是相邻细胞基底侧膜的交织。箭头指向质膜面的基底膜;该膜将上方的脉络膜细胞与下方的间质液隔开(比例尺为2 μm)。取自大鼠侧脑室的脉络膜组织;固定液为四氧化钬。L,溶酶体。(改编自Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. 脑脊液功能的多样性:健康和疾病的新挑战。脑脊液研究. 2008;5[1]:10.)

通常在~ 0.35 mL/min时形成脉络膜源性脑脊液。8,38夜间脑脊液的产生升高可能会影响大脑代谢和睡眠期间分解代谢产物的清除。睡眠障碍会减少夜间脑废物的排泄。

脑脊液形成在神经系统疾病中波动。40神经外科医生面临的情况是脉络丛形成过多或不足的液体量。由过量肿瘤坏死因子引起的脉络丛-脑脊液炎症⁴¹或脑脊液出血增加脑脊液形成率。因此,在某些患者中,通过减少脉络丛-脑脊液炎症可以控制改变的屏障转运和脑脊液动态。43,44对于高分泌脉络膜乳头状瘤,45,46手术切除通常可降低颅内压。对于正常压力脑积水(NPH)和阿尔茨海默病中的低分泌脉络丛,停滞的脑脊液转换率^{47,48}通过在脑脊液中保留有毒蛋白质/代谢产物而损害大脑。严重受损的脉络丛-脑脊液动态损害神经元³⁶(例如,在脑积水和神经退行性疾病中),从而需要手术或药物治疗。

脉络丛形成脑脊液的机制

离子大部分通过脉络丛渗透到中枢神经系统。因此,控制脑脊液平衡首先要了解脉络膜的转运机制。液体分泌到静脉丛是由一系列离子转运体介导的,这些转运体不对称地位于血液和脑脊液接触的膜上。结构上

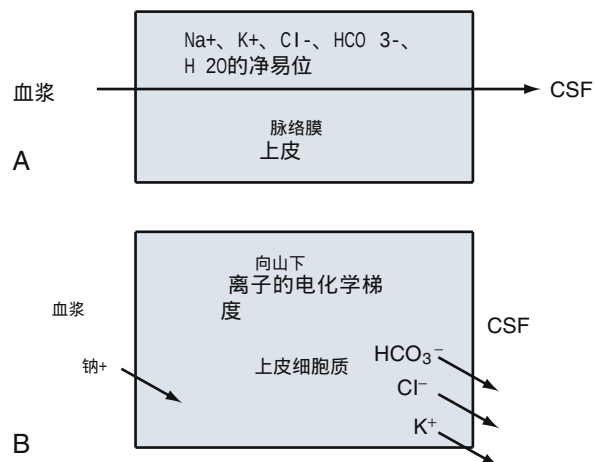


图42.3.视网膜脉络膜屏障膜上的离子梯度驱动脑脊液(脑脊液)的分泌。(A)脑脊液是一种富含 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 和 HCO_3^- 的液体,通过调节各种离子和水的运输/通透性,在视网膜脉络膜屏障中持续流动。(B)当视网膜脉络膜将 Na^+ 主动排入脑脊液时,在相对的基底侧膜上形成 Na^+ 的下坡梯度。这种向内的 Na^+ 梯度促进了血浆来源的 Na^+ 通过离子共转运或交换进入脉络膜上皮。 Cl^- 、 HCO_3^- 和 K^+ 被加载到脉络丛中,随后通过通道或共转运蛋白沿电化学梯度释放到脑室脑脊液中。(出自Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. 脑脊液功能的多样性:健康与疾病的新挑战. 脑脊液研究. 2008;5[1]:10.)

从功能上讲,脉络膜上皮类似于近端小管。49类似肾脏的器官设计用于转运大量液体。16

脑脊液的产生与血液中 Na^+ 和 Cl^- 向脑室的净转运成正比。50-52减少 Na^+ 和 Cl^- 通过脉络丛进入中枢神经系统的运输会减弱脑脊液的形成。20,53离子跨脉络膜膜移动的动力是能量方向相反的浓度梯度或电化学梯度。在外限膜处, Na^+ 、 Cl^- 、 K^+ 和碳酸氢盐-的梯度方向如图42.3所示。 Na^+ 进入脉络膜上皮是从血浆跨基底侧膜的逆浓度(梯度)方向。

细胞另一侧, K^+ 、 Cl^- 和碳酸氢盐-沿着逆浓度梯度移动穿过顶端膜进入脑脊液。在基底外侧和顶端,这些逆浓度梯度的离子运动是由顶端主动运输(需要化学能如ATP)通过初级钠泵(图42.4)建立的。钠泵将钠离子主动泵入脑脊液,使脉络膜细胞内的钠离子浓度相对较低,从而在基底外侧形成一个向内驱动的力,促使钠离子从细胞质进入上皮细胞。54

上皮转运极性促进液体形成。特定主动转运蛋白和被动通道的极性分布(侧向性)使得净液体移动成为可能(血液到脑脊液;见图42.4)。基底侧(间质)和顶端(脑脊液)转运蛋白和通道因此介导离子和水的流动。在脑脊液形成的定向过程中,主要的流动方向是从脉络丛间质到上皮实质再到脑室。图42.4简要展示了初级和次级主动离子转运蛋白。顶端通道允许 K^+ 和 Cl^- 被动扩散进入新生脑脊液。55几种阳离子参与脑脊液的生成,如 K^+ 、 Mg^{++} 和 Ca^{++} 。然而,液体

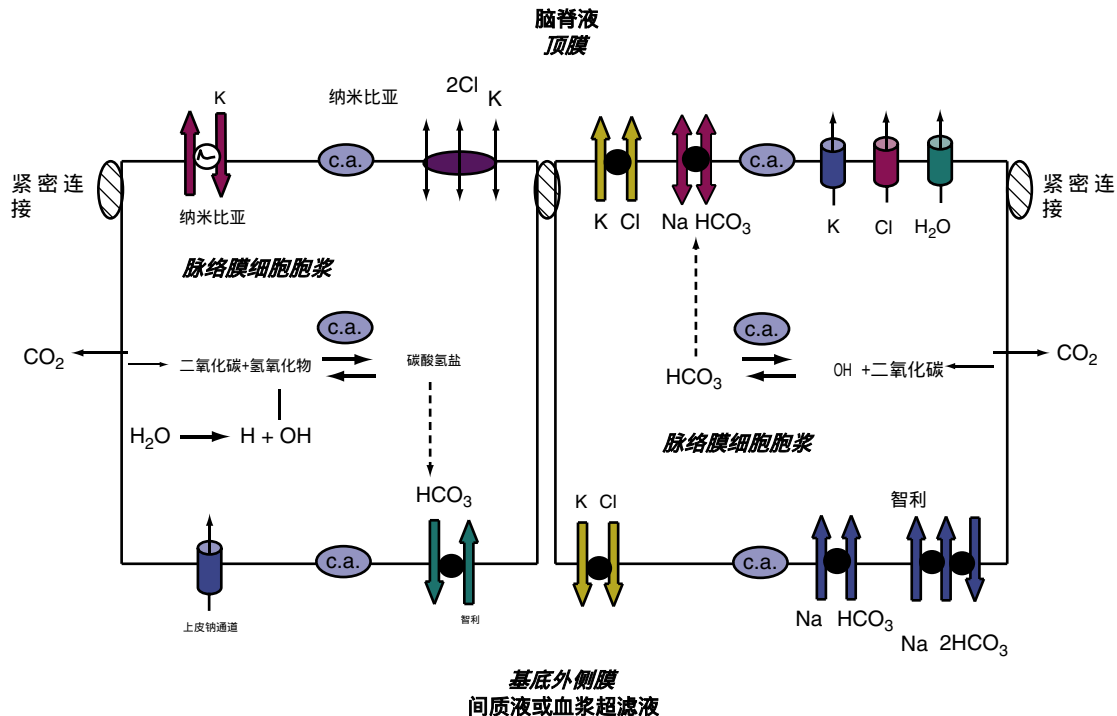


图42.4.脑脊液（脑脊液）形成和稳态中涉及的脉络丛基底侧膜和顶端膜转运机制。38间质Cl⁻通过基底侧膜上的Cl⁻转运蛋白被脉络丛上皮主动积累。脉络丛细胞的质膜面有上皮钠钾通道（ENaCs）；ENaC电导促进Na⁺沿陡峭的电化学梯度从间质液向上皮扩散。间质HCO₃⁻通过与Na⁺的载体偶联主动进入细胞。额外的HCO₃⁻由碳酸酐酶（c.a.）活性在细胞内生成。细胞质旋涡至顶端后，细胞内的K⁺、Cl⁻和水通过通道逆浓度梯度从细胞质扩散到脑脊液中。Na⁺和HCO₃⁻则通过顶端膜共转运蛋白进入心室。Na⁺还通过Na⁺泵主动排入脑脊液，该泵循环转运K⁺穿过顶端膜。氯化钾共转运有助于稳定心室形成时的上皮细胞体积。脑脊液的产生基本上是Na⁺、K⁺、Cl⁻、HCO₃⁻和水从血液到心室的净运输。（出自Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. 脑脊液功能的多样性：健康与疾病的新挑战。cerebrospinal fluid Res. 2008；5[1]：10。）

主要由Na⁺、Cl⁻和碳酸氢盐-的净分泌产生形成。水通过顶端膜的离子转运而渗透（见图42.4）。这种转运是分步（顺序）和并行过程，将在以下章节中描述。

钠

从能量上讲，脑脊液形成的关键启动步骤是Na⁺从脉络膜上皮向脑室的主要主动转运。56钠+钾+-ATP酶活性通过生成ATP来增强钠+泵（见图42.4）。为了稳定脉络膜pH和上皮体积，在脑脊液形成过程中，顶端钠+外流通过持续的基底侧钠+内流与碳酸氢盐-（通过载体slc4a10）以及可能的上皮钠+通道（ENaC；扩散）平衡。58-60 slc4a10（钠+依赖性Cl⁻-碳酸氢盐交换）的运输优先性表现为当slc4a10活性受损时，进入脉络丛-脑脊液的离子转运减少（脑室体积减小）。

氯化物

作为脑脊液中的主要阴离子，Cl⁻会主动跨过基底侧膜与细胞碳酸氢盐+交换。这将血浆中的Cl⁻拉入上皮，使其积累。

超过电化学平衡。62在某些条件下，上皮内的Cl⁻通过Na⁺-K⁺-Cl⁻共转运体的外排臂扩散到脑脊液中。63然而，Cl⁻通过顶端Cl⁻通道向脑脊液的下坡扩散可能是Cl⁻进入脑室以维持液体生成的重要途径。55

碳酸氢盐

碳酸氢盐-脉络丛有两个来源。首先，碳酸酐酶催化视网膜色素上皮中二氧化碳水合生成H⁺和碳酸氢盐-。此外，碳酸氢盐-通过Na⁺耦合的碳酸氢盐-转运蛋白从血浆中被拉入上皮细胞。随着积累，碳酸氢盐-可通过两种机制释放到与脑脊液接触的膜上。第一种途径是，上皮细胞中的碳酸氢盐-通过阴离子通道逆浓度梯度扩散进入脑脊液。第二种途径是，碳酸氢盐-通过顶端膜上的电生Na⁺耦合碳酸氢盐-共转运蛋白转运。基因敲除揭示了这种Na⁺-碳酸氢盐-共转运载体对脑脊液的关键维持功能，导致脑室体积塌陷、颅内压升高以及脑脊液离子稳态破坏。富含碳酸氢盐-的新生成脑脊液反映了这种不稳定阴离子向脑室的易化移动，随着脑脊液的产生而增加。脑代谢的酸性产物和蛛网膜下腔出血部分通过脉络丛碳酸氢盐-分泌得到对抗。

水

脑脊液是99%的水。脑脊液的水性介质支持多种缓冲、分布和排泄功能，因此表征水在脉络丛中的运动具有重要意义。在 Na^+ 、 Cl^- 和碳酸氢盐-进入脑脊液后，水通过顶膜上的水通道蛋白1 (AQP1) 通道，沿着其化学势梯度扩散进入脑室，追逐这些渗透活性离子。33,69从AQP1敲除小鼠中观察到液体进入脑室显著减少，推断出AQP1通道参与了脑脊液的形成。70因此，颅内压降低。71 Na^+ - K^+ -2 Cl^- 共转运蛋白（顶膜）还促进了水的细胞到脑脊液的移动。这种跨细胞水运动可能是改变脑脊液动态的药物靶点。33

类固醇激素以及与乙酰唑胺、呋塞米和布美他尼结构相关的药物，通过AQP1通道和 Na^+ - K^+ -2 Cl^- 共转运调节水的运输。33,72水输送速率、动脉血-脑室脑脊液比值现在可以通过无示踪剂MRI评估；这使得可以量化水在BCSFB中的移动如何影响心室容积。73

脑脊液的体积传输或体外流动

水分子大量通过脉络丛转运到脑室，这一过程由大量流动的脑脊液介导，从而引发一系列关键作用。因此，作为对流液体的脑脊液，将BCSFB分泌的各种离子/分子——微量元素、无机离子、蛋白质、生长因子、神经营养剂、免疫分子、激素和核苷酸——输送到大脑。图42.5中以维生素C为例，说明了脉络丛-脑脊液通过体积传输向神经元输送/分布的原则（见图42.5）。因此，脑脊液具有不可或缺的营养/滋养分配功能，这依赖于健康的流体动力学。

脑脊液大流量也发挥着关键的排泄作用。

清除中枢神经系统中不需要的分子，需要持续不断地从脉络丛（图42.6）中流出脑脊液。通常情况下，有机阴离子代谢物以及脑内过量的 K^+ 和氨基酸/神经递质进入脑脊液，通过脑室大流量清除而被清除。在某些神经疾病中，由于脑脊液流动或形成失调导致的吸收作用减弱，从而有害地保留了潜在的有毒细胞产物。

脑脊液形成率的神经体液调节

脑脊液形成率调节是管理颅内压或脑室大小的一部分。8,75操纵脉络膜离子转运蛋白和通道对于更精细地控制上皮液输出至关重要。从细胞生理学的角度来看，存在多个调控位点。用于调节脉络膜分泌的靶向策略包括：(1)操纵神经递质/神经肽配体与上皮膜结合受体之间的水平，这些受体介导细胞外液的流动；(2)使用利尿剂抑制影响离子/水通量的膜结合蛋白。实验重点在于减少脑脊液的形成，因为大多数情况需要尽量减少颅内压的升高。

神经激素配体 / 受体

脉络丛的顶端和基底侧膜含有生物胺和液体调节肽的受体。神经源性张力对脑脊液形成通常具有抑制作用。76脉络丛上皮的肾上腺素能调节

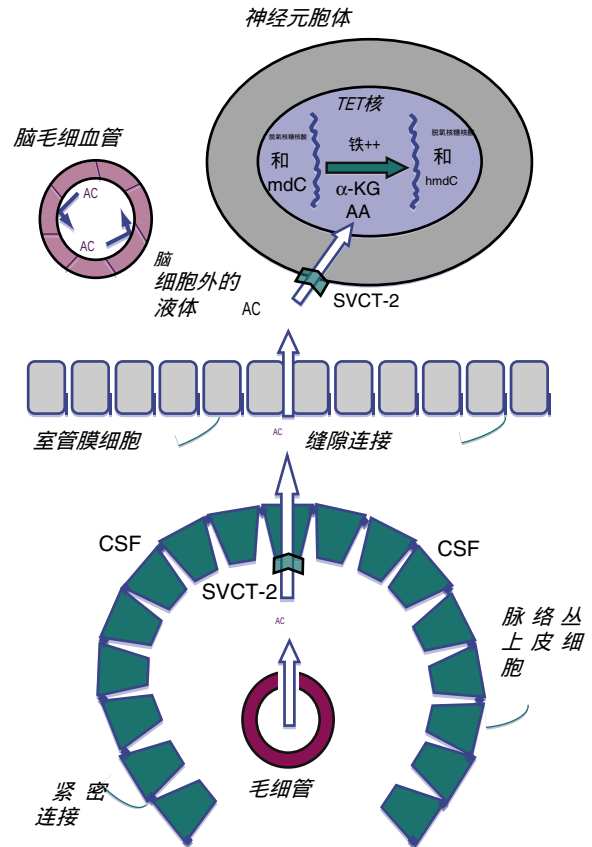


图42.5. 脑脊液（脑脊液）与脉络丛之间的连接是维生素C进入大脑的唯一途径。对于无法通过血脑屏障的物质，脉络丛的调节运输则交替供应神经元。脉络丛-脑脊液中抗坏血酸 (AA) 向大脑的分布对于代谢需求至关重要，包括作为神经元DNA反应的辅因子：血浆中的AA不能通过不透性的内皮细胞内表面和紧密连接（左上角），因此AA不会穿透血脑屏障；相反，AA通过脉络丛、脑脊液和室管膜间接到达神经元。相应地，AA从脉络丛中的渗漏血管（未填充箭头）移动到上皮细胞（下图），由 Na^+ 依赖的维生素C转运蛋白2 (SVCT-2) 运输进入脑脊液。从脑脊液中，AA通过渗透的室管膜扩散到间质液中，也可能通过大量流动进入皮质血管周围空间（见图42.7）。在神经元核质内（右上方），AA是10-11转位酶 (TET)、 Fe^{++} 和 α -酮戊二酸 (KG) 的辅因子，用于氧化DNA中的甲基脱氧胞苷 (mdC) 分子生成hydroxymethyldeoxycytidine (hmdC)。SVCT-2转运蛋白将AA集中在脑脊液和神经元中，维持神经元浓度在毫摩尔水平。（出自Spector R, Johanson CE. 纠正维生素稳态与哺乳动物大脑中DNA合成和修饰的联系。Mol Brain.2014; 7: 3.）

显著的，包括调节 Na^+ - K^+ -ATP酶和碳酸酐酶活性。上颈神经节支配侧脑室脉络丛。交感神经刺激和切除分别使脑脊液生成减少和增加~30%。77药理学/生化证据表明，交感神经引起的脑脊液生成降低是由于 β 受体抑制上皮分泌和 α 受体刺激（血管收缩-减少脉络丛血流）共同作用的结果。76胆碱能药物也减少脑脊液的产生，表明毒蕈碱受体抑制了

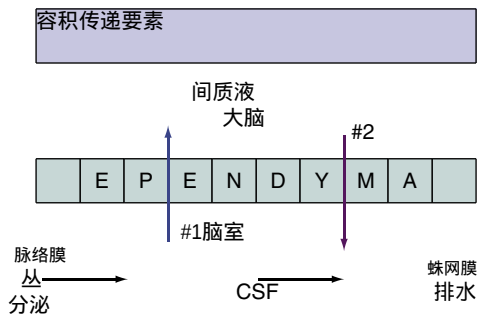


图42.6. 脑脊液（脑脊液）在中枢神经系统（CNS）内分布作用中的体积传输。脑脊液流始于脉络丛分泌，该分泌物通过脑室蛛网膜空间网络将溶质对流。脉络丛分泌产生的静水压力“推动”脑脊液在整个中枢神经系统中流动。这一过程因二甲氧（乙酰唑胺）抑制液体生成而减缓。在向蛛网膜引流部位输送过程中，脑脊液在脑室/蛛网膜下腔与脑组织间液（ISF）之间交换溶质。来自脉络丛的转甲状腺素蛋白、胱抑素C、生长因子和维生素通过渗透性的室管膜进入ISF（箭头#1）。激素从脉络丛传递到脑脊液，再到下丘脑的内分泌信号传导，是通过脑脊液向第三脑室的大规模流动介导的。同时，多余的氨基酸和过量的“溢出”钾离子以及不需要的蛋白质和分解代谢有机阴离子（箭头#2）从脑脊液进入脑脊液进行清除。作为营养供应者和废物储存库，脑脊液体积传输介导了多种细胞外途径中的溶质/细胞分布（见图42.7）。（改编自Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. 脑脊液功能的多样性：健康与疾病的新挑战。cerebrospinal fluid Res. 2008;5[1]:10.）

脉络丛。因此，交感神经和副交感神经的张力都抑制脑脊液的形成。

血窦丛中的5-HT_{2C}受体高表达，在脑脊液形成药理学研究中得到广泛应用。通过脑室灌注的血清素及其激动剂可减少脑脊液的产生。5-HT_{2C}受体定位于血窦丛顶端膜，表明中枢释放的5-HT控制着脑脊液的生成。血清素在5-HT纤维中沿室管膜壁流动，并排入脑室（见图42.1），以实现向血窦丛的对流。5-HT与顶端受体的结合抑制脑脊液的形成。

流体调节肽精氨酸加压素（AVP）、血管紧张素II和心房钠利尿肽（ANP）在外源性置于脑室时可减少脑脊液的形成。这与由心尖膜受体介导的中枢神经内分泌控制脑脊液相吻合。此外，AVP和ANP的脑脊液浓度受中枢调节，即独立于血浆。这表明脑脊液动态通过视网膜丛中央（心尖）侧的受体刺激进行神经内分泌调节。

肽在血液-脑脊液界面的运输、渗透性和调节中起着重要作用。82,83神经肽对脉络膜液体输出的调控有助于调整颅内压升高。AVP和ANP都能诱导暗色、神经内分泌型脉络膜上皮细胞，这些细胞抑制脑脊液的产生，尤其是在脑积水的情况下。84,85 AVP对脑脊液形成的调节包括与脉络丛中的碱性成纤维细胞生长因子86,87和血管紧张素II的功能相互作用。88 AVP直接抑制上皮细胞离子转运89和收缩脉络膜丛血管，从而减少脉络膜血流量并抑制脑脊液形成。

ANP在肽能控制脑脊液动态方面具有重要意义。对脉络膜结合位点的自显影映射显示，ANP受体在脑积水和脑脊液液体转移（太空飞行）时表现出可塑性。在人类中，脑脊液中的ANP不依赖于血浆水平，但随着颅内压的增加而增加。有趣的是，在动物模型中，尽管脑室-脑脊液通路血流量增加，但脑室内ANP仍能降低脑脊液形成率。系统性地，ANP通过诱导钠排泄来减轻扩大的血浆体积。ANP还可能减轻脑脊液过剩。中枢ANP作为脑脊液压力调节器值得关注，其通过反馈伺服机制影响上皮离子转运（通过cGMP调节）并减少脑脊液生成。

脑脊液形成的药理学抑制

利尿剂可减少脑脊液的产生。其策略是抑制液体形成而不改变脑脊液的组成。理想的结果是通过减少进入脑室的液体量来降低ICP。具有临床意义的是抑制剂是在血液侧还是脑脊液侧给药。脉络膜上皮细胞之间的紧密连接限制了H₂O可溶性药物通过BCSFB扩散的渗透。亲水性药物如奥布宁和呋塞米（顶Na⁺-K⁺-ATP酶和Na⁺-K⁺-2Cl⁻共转运的有效抑制剂）在进入血液时几乎不减少Na⁺运输和脑脊液形成；而当这些药物进入脑脊液时，它们会使液体生成量减半。因此，药物到达转运蛋白靶点是重要的药代动力学因素。

双顶转运蛋白靶点包括钠+泵和钠+-钾+-2氯-共转运体。心脏苷类药物直接抑制钠+泵。脑室内乌本苷减少脑脊液生成，但不幸的是会升高脑脊液钾+。地高辛由于脂溶性更高，能够渗透BCSFB到达脑室侧的目标位点。地高辛治疗的患者脑脊液生成减少93%。老年患者使用地高辛可能因脑脊液周转减少和衰老过程中基线脑脊液生成低而有神经毒性的风险。

另一个CSF膜靶点是溴美他尼敏感的Na⁺-K⁺-2Cl⁻共转运。95氨苯蝶啶作用于肾脏，以排出滞留的外周液体。它还被测试用于脉络丛，有时被称为中枢神经系统的“肾脏”。49当在狗脑室内（0.1毫摩尔）给予氨苯蝶啶时，可抑制脑脊液的生成——50%。96静脉注射氨苯蝶啶对脑脊液形成的影响微乎其微，因为其难以到达脉络膜顶端膜。97另一种高浓度利尿剂呋塞米，通过静脉给药时也能减少脑脊液的形成和颅内压。98在高剂量下，呋塞米会改变脉络膜血流、碳酸酐酶活性和离子共转运。65对于面向脑脊液的膜上的第三个药理学靶点是Na⁺-HCO₃⁻共转运，65这一靶点正在等待分析其对脑脊液动态的影响。

基底膜上的液体生成靶点包括Cl⁻-碳酸氢盐-交换、碳酸氢盐--负载转运蛋白，以及可能的Na⁺通道。利尿剂阿米洛利抑制ENaC和Na⁺-H⁺交换；相对较高的剂量可降低脑脊液的形成。28醋酸唑胺是一种抑制脑脊液形成的药物，99增加脉络膜细胞pH，导致脉络丛对Na⁺的吸收减少22；这种碳酸酐酶抑制剂还可能阻碍水通过AQP1的移动。72

关于基底侧Cl⁻-碳酸氢盐交换，二磺酸stilbene化合物会干扰Cl⁻吸收并减少脑脊液形成；但随之而来的外周H⁺/CO₂失衡使得临床应用复杂化。脉络丛血浆侧的碳酸氢盐-装载转运蛋白需要在脑脊液动力学中进行评估。通过药物控制基底侧Na⁺依赖的Cl⁻-碳酸氢盐交换（slc4a10）可能有助于管理疾病引起的脑脊液体积和流量变化。8

脑积水患者脑脊液生成率降低

在结构和功能上，脑室系统在脑积水中显著改变。84在先天性和成人慢性脑积水中，脉络膜溶质通量较小103-105和脑脊液生成速率较低37,106。这是对脑脊液体积和压力增加的反应。脉络膜血流量减少、上皮细胞萎缩（受损）以及血液-脑脊液转运表面积减小，导致脑积水中的液体周转减少。84,103,104

两种非互斥的机制，即物理和生理机制，解释了升高的脑脊液压力如何减少液体形成：(1)从物理角度看，脑积水中的脑室压力（ICP）升高会阻碍并因此减少通过脉络丛毛细血管的净液体滤过，这是脑脊液形成的第一步。根据斯蒂林定律，这一物理因素减少了水、离子和底物对脉络丛面向血浆膜的可用性。因此，随着脉络膜灌注压梯度（平均动脉压[MAP]减去颅内压）降低，血浆超滤液供给脑脊液形成的机制因毛细血管内较小的静水压梯度（向组织方向）而受损。(2)生理上，假设存在一种伺服机制，即颅内压升高时，会释放神经激素，启动脉络膜上皮受体介导的脑脊液生成减少。许多抑制脑脊液形成的神经递质/激素支持了这一神经内分泌模型。85,108使用NPH的人体试验，根据马瑟曼技术估计，脑脊液形成率下降~40%。37马瑟曼得出的老化脑脊液生成的研究结果尚未被MRI一致证实。109然而，在注射高岭土（即类似NPH的模型）的成年大鼠中，脑脊液形成率在~40%。104时急剧下降，110在高岭土脑积水中，啮齿动物脉络丛AQP1蛋白从顶端膜（功能）转移到细胞质囊泡（非功能）的过程符合脑脊液动力学的抑制。总体而言，人类NPH和高岭土模型中适度升高的脑脊液压力，几毫米汞柱，会严重破坏中枢神经系统内部。脑脊液高血压损害脉络丛、室管膜（见图42.1）和室周区。因此，治疗药物可以稳定成人慢性脑积水或晚期阿尔茨海默病中逐渐增加的脑脊液压力，从而减轻脑损伤。

脑脊液的流动方向性

方向、路径和速度的脑脊液流动在健康状况、姿势和生命阶段中差异很大。流动的方向性非常重要，因为改变脑脊液的分散路径可能会对神经系统产生不利影响。正常情况下，吸气时（顺流）和呼气时（逆流）的脑脊液流动振荡可以最小化液体/代谢物的不健康停滞。某些疾病中，如颅内动脉瘤，导水管的流动方向会有显著变化。性别和年龄也会影响向前和向后的导水管体积流量。

由于室管膜纤毛活动（见图42.1），在脑室中建立了局部水流的向量，以建立含有脑脊液的神经元（干细胞）的流动方向性，以便进行靶向分布。115这种定向流动加速了神经发生区域中侧脑室周围祖细胞因子的传递。第三脑室内有组织的运动纤毛网络束引导调节下丘脑的信号分子脑脊液流。116当纤毛基因突变破坏脑室脑脊液流时，纤毛的关键水动力功能表现出来。

脑脊液在某些条件下，稳定地流向蛛网膜和可能的脑毛细血管。在仰卧位的健康成人中，脑脊液从侧脑室流入第三脑室，通过中脑导水管进入第四脑室，然后到达基底池和蛛网膜下腔。从蛛网膜下腔开始，

脑脊液分布至静脉和淋巴引流区域（例如，矢状旁硬膜）。117脑脊液流出到达多个引流部位，在这些部位，蛛网膜与SAS脑脊液与静脉血和淋巴（例如，颈上淋巴结）相接。

脑脊液流动对脑功能的影响

低效的脑脊液流动对身体和神经化学有害。脑脊液的自由流动对于中枢神经系统有效吸收动脉压力脉冲在生物物理学上是必要的。118生物力学上，重力效应（地球上的1 g力与太空飞行中的微重力）显著影响脑脊液流量分布。119生化上，持续的脑脊液流量维持了底物的输送，以稳定神经功能，包括通过脉络丛转运产生的叶酸/抗坏血酸对DNA代谢的调节。120自由流动的脑脊液中的生长因子和肽支持神经/胶质代谢和损伤反应。停滞的脑脊液通过减缓溶质交换损害认知功能。由于有毒代谢物无法有效从神经网络中排出，脑脊液暂停会损害清除功能。

脑脊液运动依赖于上游脉络膜、主体脑室池和下游蛛网膜液的流量。阻塞会导致局部血流障碍。脑脊液运动受阻及与ISF121的循环相互作用会损害突触和神经传递。直到最近，脑脊液流动特性的研究还少于压力/体积现象。脑脊液血流减弱导致的脑损伤加剧，促使人们研究区域脑室脑脊液与邻近ISF和血流之间的相互作用。122

脑脊液流动既不是层流也不是持续单向流动。脉动的脑脊液按摩软脑膜动脉，推动脑脊液从中枢神经系统流出。在心脏泵血周期中，先是顺行尾部流动（收缩期），随后是逆行头部流动（舒张期）。这种在导水管内的循环性前后液体运动是对动脉搏动和大脑顺应性的被动反应。因此，这种循环流动是由动态变化的静水压梯度驱动的，该梯度叠加在驱动脑脊液从近端脉络丛起源到远端蛛网膜引流部位的整体流动的静态压力梯度之上。

脑脊液流体动力学与血液动力学的磁共振成像

阐明脑脊液动力学需要明确患者生理状况并“标准化”MRI参数/序列。否则，患者间脑脊液测量值的比较价值有限。电影相位对比MRI可非侵入性且快速地量化脑脊液水流。脑脊液水流速度在导水管处方便评估。通常情况下，MRI中导水管的速度敏感度（或编码）是颈椎蛛网膜下腔的两倍。脑脊液水流速度在狭窄的中脑导水管中增加。除了“管道”大小外，跨导水管的压力梯度驱动力也影响脑脊液血流。

用于测量导水管内高动力脉动流的方法多种多样。平均流量（mL/min）和每搏输出量（净尾部血流， μL ，在心动周期中）是常用的指标。平均流量>18 mL/min是诊断NPH的标准。早期关于每搏输出量的研究，评估水流时，报告了对于每搏输出量>42 μL 的患者，分流手术效果良好（即改善了哈基姆三联征）；然而，其他研究结果不同。124,125尽管高动力血流>18 mL/min可以诊断NPH，但导水管内的轻度或正常脉动血流也不能排除。124,125

其他评估的脑脊液区域包括第三脑室底（第三脑室造口背景126）、颈段（C2）SAS、127和桥前池。128问题仍然存在，但脑脊液过度活跃

表42.1收缩期动态液体流动
心脏周期

阶段编号	心周期百分比	各种CNS分隔中的流动现象描述
1	0	收缩期动脉Fi峰值出现在颈内动脉，导致脑血容量瞬间增加。
2	5	颈椎脑脊液最初对脑膨胀的反应是充血 通过SAS。
3	11-20	在应对颈椎脑脊液移位时，SAS压力降低，导致通过颈静脉的峰值血流（冲洗）。
4	20-25	在SAS压力降低的情况下，第三脑室-导水管脑脊液向远端激增 下降的
5	25-35	当动脉和静脉血流平衡时，脑压达到平衡；颈动脉脑脊液血流变得微不足道。

CNS，中枢神经系统；脑脊液，脑脊液；Fi，流量（in）；SAS，蛛网膜下腔。
数据摘自 Stoquart-ElSankari S, Baledent O, GondryJouet C, Makki M, Godefroy O, Meyer ME. 衰老对脑血流和脑脊液流动的影响. J Cereb blood Flow Metab. 2007; 27(9) : 1563-1572.

评估可能对管理脑积水中的脑脊液分流有价值。相位对比平衡稳态自由进动、较高的信噪比和对湍流的不敏感性改善了脑脊液流量定量。

脑脊液流量与脑血流量密切相关。水动力-血流动力学关系分析提供了疾病鉴别。在整个心脏周期中，典型的MRI生成的脑脊液水流曲线具有相反的相位，覆盖了充盈和排空期。通过每个心脏周期中的峰值和潜伏期现象揭示了脑脊液与血管循环之间的机械耦合。脑脊液和脑血流在MRI生成的血流曲线上表现为心脏周期（0%到100%）上的点。

因此，在健康状态下，脑脊液流动遵循规律模式（表42.1）。当收缩期开始时，脑血容量和颅内压增加。随之而来的颈段脑脊液液化可减轻SAS压力，增强颈静脉峰值流量。随后，通过第三脑室-导水管的峰值脑脊液流动（向下液化）有助于平衡脑压。在收缩期这一流动序列之后，舒张期会出现连续的反向阶段，以完成导水管的再填充。脑脊液收缩期的冲洗现象是精确计时的（见表42.1）。对照数据能够诊断疾病和衰老中脑脊液与血液动力学关系的变化。¹²⁹

测量水渠和SAS（C2-C3）参数的同时是有利的。成人颈段-水渠搏量比为-15/1。临床观察表明，颈段-水渠搏量比随年龄增长而下降。不同疾病对特定颅内区域的影响有助于评估扭曲的颈段-水渠搏量。在决定NPH分流以平衡水渠-颈段功能关系时，搏量比可能优于单个脑脊液区域搏量。

脑脊液相位对比电影MRI的流量数据有助于非侵入性分析顺应性。随着年龄增长、神经退行性和脑脊液超负荷，中枢神经系统变得不那么顺应。因此，大脑无法完全适应增大的压力和体积。顺应性指数（Ci），即体积变化/

压力是通过体积变化（脑脊液和心脏周期中的血流量）除以脑脊液压力梯度（来自脑脊液血流数据）计算得出的。NPH中的Ci值低于脑萎缩或无症状的心室扩张。C2 SAS130的MRI血流分析结合净血流量（颈动脉和椎动脉；颈静脉）用于评估NPH中的脑Ci。

正常压力脑积水的局部中断脑脊液流动

在慢性成人脑积水中，131脑脊液的水流可能在神经轴的不同区域受到影响。为了明确NPH状态，需要阐明水流中断对大脑和脑室功能的差异影响：依次是外侧裂、基底池和皮质下腔隙，这些将在接下来的部分中详细描述。

中脑导水管

脑导水管狭窄会增加脑脊液在大脑内部流动的阻力，从而诱发类似NPH综合征。迟发型特发性脑导水管狭窄通常有慢性发病；年轻患者表现为头痛，老年患者则出现NPH症状。132内镜下第三脑室造口术可缓解迟发型特发性导水管狭窄，132尤其是在通过试验输注确定脑脊液流出阻力时。在动物和人类中，迟发型特发性狭窄与静脉压升高和侧支血流增加有关。¹³³

基底池

MRI观察到的基底池扩大有助于诊断分流反应性特发性正常压力脑积水（iNPH）。¹³⁴。向动物基底池注射高岭土135可产生交通性脑积水，使脑脊液通过卢什卡孔流出。皮质SAS中的脑脊液堵塞允许模拟室外出血性脑积水。追踪基底池不稳定性的进展可以了解早期“失代偿”脑积水向NPH的演变。

皮质蛛网膜下腔

临床上重要的是对NPH和AD中异常皮质脑脊液血流的分析。¹³⁶在动物实验中，鞘内注射高岭土会阻碍SAS中的有序脑脊液水血流。¹³⁷给予皮质SAS的高岭土可引起后向脑室扩大；侧脑室扩张的程度和速度低于脑池注射的情况。¹³⁵皮质SAS注射后缓慢扩张的脑室模拟了NPH的长期发作。在衰老、NPH和AD中，SAS和蛛网膜膜的结构变化增加了脑脊液流动的阻抗。^{138,139}

脑脊液流动逆转
特发性正常压力脑积水

颅底至尾部的脑脊液血流逆转可以在导水管和颅颈交界处测量到。在健康状态下，脑脊液血流逆转发生在颅颈交界处，但不在导水管。在iNPH中，这两个区域都会发生水流逆转。因此，在iNPH患者中，脊髓SAS的脑脊液是支持脑功能的脑脊液体积来源（例如，夜间增强的类淋巴清除）。一个关键问题是，脊髓SAS的“来源”是否主动产生脑脊液，或者是在下脊髓SAS中的脑脊液储存池释放被隔离的脑脊液，沿着低阻力路径向颅内分布至导水管上方的脑室，然后经侧脑室（见图42.1）。钆布醇和MRI可以显示逆向流经室管膜。¹⁴⁰分流减少了“向后”流向侧脑室的流量。这些观察结果强调了

表42.2脑脊液衰老和神经变性中的动力学和体积

	人类疾病a			大鼠衰老b		
	正常的	NPH	AD	3 mo	19 mo	30 mo
脑脊液形成率 (mL/min)	0.40	0.25	0.20	0.00121	0.00148	0.00065
脑脊液体积或空间 (mL)	150	300	250	0.156	0.196	0.308
脑脊液转换率 (体积/天)	4	1.2	1.2	11	10.8	3.0

AD, 阿尔茨海默病; 脑脊液, 脑脊液; NPH, 正常压力脑积水。

aCSF形成率和体积由Masserman方法测定。40

通过稀释灌注到脑室-池系统中的指示剂来定量大鼠的bCSF动力学。150脑脊液周转率=形成率/体积。

脑脊液-大脑适应性在锻造新的流动途径，包括脊髓脑脊液源以补偿脑积水。

特发性正常压力脑积水患者脑脊液和脑卒中容量问题

更好的治疗NPH、特发性和继发性脑白质病的动力来自于日益增长的老年人口。新的MRI生物标志强调了外侧裂隙扩张和高凸度紧密度。141 NPH分类分为可能、很可能和确定，因此反映了病情加重的阶段。Evans指数临床分析，在健康老龄化中对脑室扩张进行了标准化处理，显示~ 80%的敏感性用于iNPH诊断。142

高动力峰值脑脊液血流速度和腰椎脑脊液叩诊证实了iNPH的诊断。143最大收缩期通过外侧隐窝的水流有助于区分NPH与年龄对照组患者。144尽管脑脊液水动力学数据可以区分非NPH与NPH，145但MRI参数并不总能预测分流的可利反应。133

不稳定脑脊液脑脊液流量，在早期iNPH进展期间增加，但在发病后3到4年急剧下降，表明NPH不可逆。中枢功能的退化揭示了未经手术治疗的NPH中导水管动力学的自然进程。NPH发作后，导水管脑脊液流量通常在18个月或更长时间内增加。146随着病情进展，高动力状态下的脑脊液流量趋于平稳；随后在接下来的18个月内略有下降，之后导水管血流急剧减少。在未分流的NPH中，脑脊液血流持续下降，迅速减缓，这是由于缺血恶化和不可逆脑积水所致。146

脑脊液动力学改变状态之间的病理生理重叠在区分NPH、AD和NPH-AD时造成了挑战，然后通过分流或药物治疗方案来管理这种状况。尽管Aβ负担从衰老到NPH再到AD呈连续变化，但脑脊液水动力学并不一定相关。在一项关于水动力学和顺应性的研究中，AD患者的导水管水流速度介于NPH和对照组之间。133在评估NPH时，共病患者中的AD水动力学使水流速度的解释变得复杂。

衰老、正常压力脑积水和阿尔茨海默病患者脑脊液周转率下降

脑脊液周转率不同于形成率和流量。定义为脑脊液形成率除以脑脊液体积，周转率衡量了总脑脊液更新的频率。衰老表现为形成率下降，即使脑室系统增加体积也是如此。晚期衰老显著缩短了脑脊液动态，降低了对如蛛网膜下腔出血等损伤的代偿能力。147衰弱的脑脊液周转率加上血脑屏障功能障碍，对衰老的中枢神经系统构成了双重打击。

NPH、衰老和AD中的脑脊液系统产生的脉络膜液较少148，且BCSFB稳态能力逐渐减弱。149脑室扩大是NPH的一个显著特征。扩大的脑室有助于降低计算出的脑脊液周转率。48,150随着AD的进展，由于逐渐加深的沟槽，SAS的体积增加。细胞外液量的增加增加了脉络丛对CSF组成的管理压力。47

脑脊液的周转率，即代谢率，在衰老、NPH和阿尔茨海默病中逐渐下降。人类的代谢率低于大鼠，在两种物种的晚年阶段显著下降（表42.2）。脑脊液运动减弱导致营养物质向神经元（来自脉络丛）输送速度减慢，信号分子向大脑激素靶点的体积传递效率降低。脑脊液转换缓慢还阻碍了细胞废物的清除。

改变衰老和神经变性的脑脊液和屏障清除系统

脑代谢物清除避免了毒素积累。中枢神经系统缺乏真正的淋巴毛细血管。尽管如此，仍有三种机制可以清除废物：(1) BCSFB和血脑屏障重吸收转运蛋白（见图42.1），(2)脑脊液吸收作用（见图42.6），以及(3)胶质淋巴液的脑脊液-脑脊液引流。

血液-CSF屏障和血液-脑屏障再吸收转运体

脉络丛上皮（顶端膜）和脑毛细血管内皮（腹膜侧）的转运蛋白分别主动清除脑脊液和ISF中的有机阴离子。潜在有害的肽类Aβ通过低密度脂蛋白受体相关蛋白1（LRP1）在BCSFB和血脑屏障处被清除。151,152血脑屏障处的LRP1密度（见图42.1）随着年龄增长而下降，153并且神经再生过程中也会减少，154因此降低了清除能力。错误的清除导致ofAβ积累，从而损害中枢液体平衡机制和溶质稳态。相反，随着年龄增长，BCSFB处的LRP1表达增加，155或许是对抗血脑屏障功能下降的一种补偿。

脑脊液沉降作用

脑脊液“吸收作用”29,156从脑脊液中清除蛋白质/有害代谢产物。“吸收”清除（见图42.6）是由于脉络丛分泌的新生脑脊液中有有机溶质浓度较低所致。这为皮层大分子和代谢产物在脑脊液向脑室和侧脑室方向建立了浓度梯度。这种下坡浓度梯度促进了有害物质（从神经组织进入脑脊液总体流动）的净扩散，最终与脑脊液一起通过淋巴和静脉血液排出。随着年龄增长、NPH和AD的发展，脑脊液的生成和运输（通过脉络丛）逐渐减弱，脑脊液的吸收作用也随之减弱。

从脑室系统到蛛网膜下腔脑脊液运动

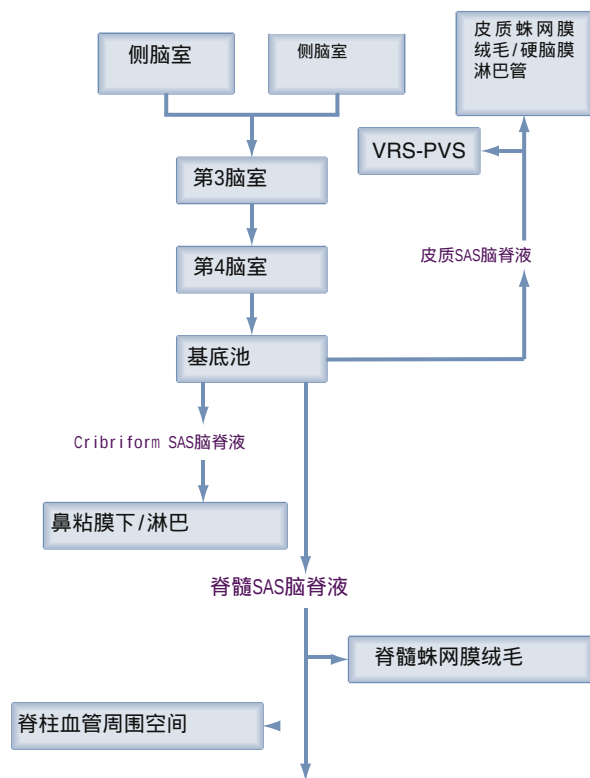


图42.7. 脑室到蛛网膜下腔 (SAS) 的脑脊液 (脑脊液) 流动路径及淋巴/静脉血液的引流部位。由脉络丛形成的脑脊液流向基底池, 然后向外至: (1) 筛板-嗅神经, 分布至鼻粘膜下-颈淋巴管, (2) 皮质SAS中的Virchow-Robin空间 (VRS), 作为进入血管旁系统的入口 (PVS), 以及 (3) 脊髓SAS, 通过血管旁系统接收来自蛛网膜下腔脑脊液的物质, 以支持脊髓实质。向上流经皮质半球的脑脊液进入VRS、蛛网膜绒毛 (流入静脉窦) 和硬脑膜中的淋巴管 (流向颈淋巴)。健康人体内的脑脊液流动路径 (图42.7) 在iNPH和阿尔茨海默病中受到疾病的影响。(改编自Johanson CE, Keep RF. 混合已建立和新的脉络丛脑脊液动力学视角。见: Damkier HH, Balzer-Yost B, Praetorius J编. 脉络丛在健康和疾病中的作用。纽约: Springer; 2020。)

淋巴间质液-脑脊液引流

胶淋巴引流¹⁵⁸是一个关键的排泄途径, 在夜间尤为活跃。胶淋巴功能障碍会加剧神经疾病。“胶淋巴”一词源自“胶质细胞”和它所模仿的淋巴系统。胶淋巴起始于一个血管旁通道 (星形胶质细胞“微管”), 其中含有SAS脑脊液, 其流入有助于清除中枢神经系统中多余的间质代谢物/蛋白质 (图42.7)。胶淋巴通过脑脊液与脑脊液的相互作用运动 (由Virchow-Robin小动脉搏动刺激) 来清除碎片, 将其从间隙中冲洗回脑脊液, 然后进入硬脑膜静脉和淋巴结。^{8,121,159}

衰老会损害血管旁-间质清除途径。¹⁶⁰老化和慢性成人脑积水时脑脊液总体流量减少,¹⁶¹这会抑制脑脊液清除。由于糖淋巴冲洗速度较慢, 导致间质A β 清除不良¹⁶²促进皮质A β 沉积¹⁵²。

脑内间隙对流与脑脊液流入大脑混合, 最初发生在Virchow-Robin间隙。脑脊液和脑脊液渗透的快速混合有助于神经元存活。衰老过程中, 间质混合减弱, 导致缺血性脑实质中脑脊液积累, 加剧iNPH。iNPH中的深部白质缺血增加了剥离髓鞘与水的相互作用, 从而增加ISF移动的阻力。脑脊液和ISF通过大脑的流动受阻, 破坏了神经元细胞骨架与tau蛋白的关系。因此, 突触纯度和认知指标下降, 因为ISF停滞并保留了高磷酸化tau蛋白和A β 。

转化神经科学强化老年患者脑脊液-脑动力学

未来药理学策略¹⁶⁷应包括增强脑脊液形成以推动液体通过中枢神经系统。¹⁶⁷改善衰老中的脑脊液周转率将通过减少神经元的氧化应激来抑制退化。间质健康取决于平衡的脑脊液形成、流动和清除。药物/治疗方法旨在增强脑脊液向血管旁通道的移动; 这可能会加速松弛的胶淋巴流动至淋巴结。加快脑室蛛网膜空间的液体运动, 通过筛板和蛛网膜小绒毛促进脑脊液的流动, 从而改善压力-容量平衡。

为了刺激衰老和阿尔茨海默病中日益减少的液体周转, 运输界面是一个有前景的目标。在病变的脉络丛中, 间质/毛细血管纤维化和免疫沉积物阻碍了液体通过BCSFB的流动。毛细血管滤膜的纤维增厚会损伤脉络膜毛细血管; BCSFB处巨噬细胞清除细胞外废物 (炎症渗出物) 的能力因过度炎症而减弱。防止血液-脑脊液界面的老化恶化可以保护脑脊液-大脑内部。

脑室水动力学的另一个破坏因素是脑室脑积水与衰老相关的室管膜破裂。¹⁷³高颅内压损害了室管膜脑界面的结构, 该界面包含AQP4通道, 用于水通量。脱髓鞘的室管膜和纤维 (玫瑰花结) 形成¹⁷⁴会损害脑室和ISF之间的液体运动。在老年/神经变性和慢性脑积水中, 识别出能最大程度减少室管膜退化的因素将非常有帮助 (见图42.1)。

缺血对动脉/小动脉的影响在神经退行性疾病中会破坏下游的人类毛细血管。这导致了通过血管旁通道-星形胶质细胞-胶质淋巴的脑脊液生成/周转效率低下。前沿的屏障运输/通透性分析¹⁷⁷和脑内皮细胞/星形胶质细胞代谢研究¹⁷⁸揭示了临床上重要的中枢神经系统液体失衡。这种关于液体/屏障的研究至关重要, 因为认知功能会因血脑屏障、BCSFB和脑脊液-大脑界面的破坏而受损 (见图42.1)。

CSF/脑损伤的再平衡需要在转运界面、神经元/星形胶质细胞、脑血管中确定治疗靶点。^{8、178、179}研究人周细胞结构¹⁸⁰和星形胶质细胞足部AQP4/极化^{181、182}损伤有助于了解缺血相关性痴呆。纠正紊乱的溶质连接的水运输以及减少流向大脑/丛状体的血流是恢复减少的流体动力学的关键。

改进的MRI用于评估老化脉络丛、⁷³脑脊液脑脊液流体动力学和脑血流¹⁸³, 有助于理解脑积水、水肿¹⁸⁴和受损的胶质淋巴引流如何损害认知功能。一个新的见解是, 在中风后, 脑脊液流入沿血管旁间隙加速进入大脑,¹⁸⁴显然这是由于有利的

脑血流减少造成的静水压梯度。阐明脑脊液进入大脑的过程可能为减少中风后水肿提供新的治疗途径。

纠正特发性正常压力脑积水中脑脊液-间质液动力学扭曲的临床挑战

新的NPH和NPH-AD混合研究模型揭示了脑脊液与大脑代谢之间的异常关系。高岭土脑积水模型模拟了加速老化以及血脑屏障、BCSFB、室管膜（见图42.1）和脑脊液中的iNPH病理变化。尽管高岭土实验很有用，但对人类屏障组织的分析可能具有更临床意义且更具可转化性。

脑脊液流变如何与大脑代谢紊乱耦合？多种机制，包括替代的脑脊液流出路径，有助于应对慢性脑积水。然而，随着脑脊液转换率下降，代谢障碍加剧；最终，神经代谢损伤与脑脊液流脱钩，因此即使纠正了液体动力学，神经病变也不会改善。因此，通过脑脊液和脑生物标记185早期识别代谢物水平的扭曲可能有助于阻止iNPH的进展。

健康的胶淋巴流动，由脑脊液驱动，对于防止iNPH和AD至关重要。NPH治疗需要新的药物来调整脉络丛-脑脊液的动力学，并促进ISF渗透到CNS外的淋巴引流部位（通过脑脊液）。更好的脑脊液生物标记技术和分流技术，以及药物恢复溶质运输和水通道蛋白功能于胶淋巴靶点，可能会改善iNPH流动障碍。

致谢

感谢J. Duncan博士、P. Eide博士、M. Wagshul博士、G. Silverberg博士、P. McAllister博士和M. Pollay博士对本章材料的有益讨论。感谢N. Johanson博士和J. Johanson博士对文本编辑和图表构建的贡献。

建议阅读

Brinker T, Stopa E, Morrison J,等.对脑脊液循环的新看法.Fluids Barriers CNS.2014;11:10.
Brix MK, Westman E, Simmons A,等.重新审视Evans指数:用于老年人室性增大放射学评估的新临界值.Eur J Radiol.2017;95:28-32.
Donahue JE, Flaherty SL, Johanson CE,等.阿尔茨海默病中的RAGE, LRP-1和淀粉样蛋白.神经病理学报2006;112(4):405-415.
Eide PK, Valnes LM, Pripp AH,等.特发性正常压力脑积水患者脉络丛中脑脊液示踪剂清除延迟.J Cereb Blood Flow Metab.2020;40(9):1849-1858.
Evans PG, Sokolska M, Alves A,等.血液-脑脊液屏障功能的无创MRI.Nat Commun.2020;11:2081.
Gherzi-Egea JF, Strazielle N, Catala M,等.脉络膜血脑脊液屏障在健康和疾病中的分子解剖学和功能.Acta Neuropathol.2018;135:337-361.
Hasan-Olive MM, Enger R, Hansson HA,等.特发性正常压力脑积水患者血管周围水通道蛋白-4的缺失.Glia.2019;67:91-100.
Hladky SB, Barrand MA.血脑屏障和脑脊液屏障的液体和离子转运;机制和作用的比较.Fluids barriers CNS.2016;13(1):19.
Johanson CE, Keep RF.融合对脉络丛脑脊液动力学的既定和新观点.见:Damkier HH, Balzer-Yost B, Praetorius J编.脉络丛在健康和疾病中的作用.施普林格;2020年。

Kant S, Stopa EG, Johanson CE. Alzheimer病患者中产生脑脊液和维持大脑稳态的脉络丛基因发生改变.Fluids Barriers CNS.2018;15:34.
Mestre H, Du T, Sweeney AM,等.脑脊液流入驱动急性缺血性组织肿胀.Science.2020;367(6483).
Praetorius J, Damkier HH.通过脉络丛上皮的运输. Am J Physiol Cell Physiol.2017;312(6):C673-C686.
Prineas JW, Parratt JD, Kirwan PD. 脉络膜丛滤过膜纤维化. JN-europatholExp Neurol. 2016;75(9):855-867.
Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ,等.阿尔茨海默病和特发性正常压力脑积水的淋巴系统损伤.Trends Mol.Med.2020;26:285-295.
Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK.特发性正常压力脑积水的淋巴管MRI.Brain.2017;140:2691-2705.
Scollato A, Tenenbaum R, Bahl G, et al.无分流型特发性脑积水患者导水管脑脊液每搏量变化及症状进展.AJNR Am J Neuroradiol. 2008;29:192-197.
Snodgrass SR, Johanson CE. 脉络丛:脑脊液的来源和大脑发育和功能的调节器.见:Cinalli G.等编,小儿脑积水.Springer International Publishing AG;2018:1-34.
Solar P, Klusakova I, Jancalek R等.蛛网膜下腔出血诱导脉络丛中动态免疫细胞反应. Front cell Neurosci.2020;14:18.
Spector R, Snodgrass S, Johanson CE. 脑脊液组成和功能的平衡观点:以成人患者为重点. Exp.Neurol.2015;273:57-68.
Wan Y, Gao F, Ye F,等.脑室内出血后脑积水的衰老效应.Fluids Barriers CNS.2020;17:8.

参考文献

- Johanson CE. 脉络丛-脑脊液转运动力学:支持大脑健康和在神经治疗中的作用.见:Conn PM, 编.Conn的转化神经科学.Elsevier Inc., Academic Press;2017:233-261.
- Gherzi-Egea JF, Strazielle N, Catala M, Silva-Vargas V, Doetsch F, Engelhardt B. 脉络膜血脑脊液屏障在健康和疾病中的分子解剖学和功能. Acta Neuropathol.2018;135:337-361.
- Joukal M, Klusakova I, Solar P, Kuklova A, Dubovy P. 周围神经损伤诱导的脉络丛细胞反应. Neurosci Lett.2016;628:73-77.
- Shechter R, Miller O, Yovel G,等.招募有益的M2巨噬细胞到受损脊髓是由远端脑脉络丛协调的.免疫学,2013;38(3):555-569.
- Johanson C, Stopa E, Baird A, Sharma H. 外伤性脑损伤和恢复机制:脉络丛-脑脊液连接对室周神经源性区域的肽调节作用. J Neural Transm (Vienna).2011;118(1):115-133.
- Kunis G, Baruch K, Rosenzweig N, IFN-gamma依赖性激活脑脉络丛以进行中枢神经系统免疫监视和修复. Brain.2013;136:3427-3440.
- Solar P, Klusakova I, Jancalek R, Dubovy P, Joukal M. 蛛网膜下腔出血诱导脉络丛中动态免疫细胞反应. Front cell Neurosci.2020;14:18.
- Johanson CE, Duncan 3rd JA, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. 脑脊液功能的多重性:健康和疾病中的新挑战. cerebrospinal fluid Res.2008;5:10.
- Szmydynger-Chodobska J, Chodobski A, Johanson CE. 大鼠脉络丛和大脑皮层血流的产后发育变化. Am J Physiol.1994;266(5):R1488-R1492.
- Faraci FM, Mayhan WG, Heistad DD. 血管加压素对脑脊液产生的影响:血管加压素(V1)-受体的可能作用. Am J Physiol.1990;258(1 Pt 2):R94-R98.
- Abdulla HM. 利钠肽:普遍的容量控制因子. Med Hypotheses.2001;56(4):451-453.
- Oreskovic D, Klarica M. 脑脊液的形成:近一百年的解释和误解. Brain Res Rev.2010;64(2):241-262.
- Smith QR, Rapoport SI. 脑血管对钠、钾和氯的渗透系数. J Neurochem.1986;46(6):1732-1742.