

· 综 述 ·

特发性正常压力脑积水发病机制的研究新进展

刘 彤 何沛邦 综述 李明昌 审校

【关键词】特发性正常压力脑积水;发病机制;炎症反应;脑脊液循环动力学;渗透理论;淋巴引流
【文章编号】1009-153X(2021)02-0133-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742.7

特发性正常压力脑积水(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH),是颅内压在正常范围的一种特殊类型的交通性脑积水,主要发生于成人,以步态异常、认知障碍和尿失禁为典型表现。尽管临床特征和影像学表现典型,但其发病机制仍不清楚。目前认为颅内静脉系统顺应性降低、蛛网膜颗粒功能受损,导致脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)的流动和吸收障碍,进而产生相应临床症状^[1]。然而,CSF循环动力学异常、炎症反应、渗透异常和淋巴引流障碍等都与iNPH的发病机制息息相关。本文就iNPH发病机制的研究新进展进行综述。

1 炎症反应

目前,普遍认为,CSF的循环流动障碍是脑积水的主要发病机制之一。因为,CSF由脉络丛上皮细胞(choroid plexus epithelial, CPE)分泌,沿着特定的通路流动(脑室系统),被静脉窦吸收(主要是上矢状窦),所以,CPE分泌CSF增多或静脉吸收受阻都可能引发iNPH,而炎症反应对两者均有影响。研究表明,感染、创伤、出血等诱发的脑膜或脑室炎症反应可引起脑积水,可能的机制包括:①脑膜或脑室的炎症,诱发室管膜瘢痕,致使脑室内阻塞和积水;②炎症诱导CPE分泌CSF增多,导致脑积水;③胎儿脑室炎症还可能导致室管膜纤毛发育障碍和功能异常,影响室管膜纤毛沿脑室壁的黏附和定位,导致CSF循环动力学异常,引起脑积水^[2]。进一步的研究表明,急性炎症和慢性炎症在脑积水的形成中的作用是不同的:①急性炎症,由损伤相关的分子模式

(damage-associated molecular pattern, DAMP)/病原体相关分子模式与Toll样受体4结合后,通过髓样分化因子激活核转录因子- κ B信号通路,上调肿瘤坏死因子和白细胞介素-1 β 等炎症因子的表达,进而激活STE20/SPS1R相关的脯氨酸/丙氨酸激酶,调节钠钾氯共转运蛋白1(Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1, NKCC1)、水通道蛋白(aquaporin, AQP)1、钠非依赖性Cl⁻/HCO₃⁻交换体、钠依赖的Cl⁻/HCO₃⁻交换体等的表达,最终导致CPE过度分泌CSF;②慢性炎症,通过释放宿主来源的DAMP加重炎症反应,促使结缔组织成纤维细胞转化为产生细胞外基质的肌成纤维细胞,引起纤维化、炎性细胞的募集和炎性介质的过度产生,影响脑室(室管膜瘢痕)、淋巴或静脉(蛛网膜颗粒受损或脑实质及蛛网膜瘢痕)的CSF引流,从而引起脑积水^[3]。同时,有研究还观察到慢性感染后脑积水或出血后脑积水均存在CPE受损、脑室内纤维化、间隔以及室管膜脆化,从病理角度证实了脑积水中炎症反应的存在^[3]。

2 渗透理论

除了被广泛认可的CSF循环流动理论,近年来,有学者提出CSF渗透理论。循环理论建立在脑实质对水分子不通透的前提下,但有研究发现,虽然有血脑屏障、CSF-脑屏障以及CSF-血液屏障的存在,脑实质还是可以通过水通道蛋白和离子通道对水分子通透^[2-4],因此衍生出了渗透理论。

渗透理论与炎症中CSF的高分泌有些类似,区别在于CSF高分泌时强调的是CPE对AQP1和NKCC1等离子通道的一种主动调控,而渗透理论强调的则是CSF的溶剂——水分子在脑室系统与脑实质、淋巴或静脉之间的一种双向流动。这种双向流动与AQP和相关的离子通道、大分子物质的渗透压及相关的清除机制有关。如果双向流动过程出现阻塞,特别是吸收过程的阻塞(实质是功能的障碍,而

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.02.025
基金项目:国家自然科学基金(81971870)
作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(刘 彤、何沛邦、李明昌)
通讯作者:李明昌, E-mail: whulmc@126.com

不是机械的阻挡),则有可能引起 iNPH。

2.1 AQP 和离子通道蛋白功能异常 脑实质的胶质细胞以及室管膜细胞都存在一系列的离子通道和水分子通道,如 NKCC1^[5]和 AQP^[6]。研究表明,实验性脑室出血后 24 h 至 7 d,CSF 分泌增加,而 NKCC1 抑制剂布美他尼可抑制这一现象^[5];而且,AQP4 在星形胶质细胞表面分布广泛^[7],提示水分子在脑实质和血管系统是可以通透的。Mestre 等^[8]发现动脉搏动可以驱动血管周围间隙 CSF 向脑实质的整体流动。此外,有动物实验表明,小鼠 AQP4 基因敲除后可导致导水管堵塞,引起脑积水^[2]。这些提示 AQP 和离子通道蛋白的转运障碍可能引起脑积水。

2.2 渗透梯度异常 由于水分子在脑组织中是可通透的,当脑室系统中一些不能渗透的溶质存在调节障碍时,则会在脑室及血管系统之间形成异常的渗透梯度,进而驱使水分子从血液进入 CSF,导致脑室扩大,诱发脑积水。脑积水病人 CSF 存在高水平的蛋白质^[2,9],如血小板生成素、铁蛋白、神经生长因子、转化生长因子 β 1、胶质纤维酸性蛋白、神经元特异性烯醇化酶和血管内皮生长因子等等。但是,这些大分子蛋白质与 CSF 渗透梯度的维持和变化,以及与 CSF 形成和脑积水之间的关系,还有待进一步研究。

2.3 物质清除障碍 CSF 物质清除障碍,既可能破坏渗透梯度的稳态,引起水分子过度地进入 CSF,还可能造成脑室内有害物质的积累,两者共同作用,导致脑积水。大脑中存在两种大分子物质的清除渠道:脑实质旁血管通路和鼻腔淋巴通路。Oliveira 等^[10]发现颅内静脉高压会阻碍蛛网膜颗粒对 CSF 的吸收,进而引起 iNPH。此外,Ringstad 等^[11]发现 iNPH 病人淋巴通路受损。这些研究表明,两条通路无论哪一个受阻,都可能会导致脑积水。

外排转运蛋白在物质清除的过程中十分重要,可以调节和转运 CSF 中溶质分子,维持 CSF 微环境的稳态。研究显示,抑制排外转运蛋白的表达会导致脑积水,上调外排转运蛋白的表达可缓解脑积水^[12]。因此,脑积水诱因中,如感染及创伤,产生的内源性或外源性物质可能对外排转运蛋白存在损伤作用,进而导致清除功能受损,最终加重或诱发脑积水。有研究发现,脑积水发生过程中,血管内皮细胞生长因子的表达水平升高,进而降低 P 糖蛋白转运蛋白的活性^[13]。

此外,脑室内有害物质的积累也可能导致脑积水^[2]。脑室内血红蛋白可表现出细胞毒性作用,导致脉络丛细胞损伤及脑室周围脑损伤,血红蛋白的降

解产物——游离铁,可能通过激活 Wnt 信号通路导致脑室扩张、脑水肿、基底神经节神经元变性及长期的运动功能受损。此外,其他物质,例如凝血酶和纤维蛋白原也可能与脑积水有关,尽管它们在脑积水形成中的作用还存在争议。

3 CSF 循环动力学异常

CSF 循环动力学包括经典循环通路及修正后通路,前者是指 CSF 从 CPE 产生,经由脑室系统进入蛛网膜下腔,最后被蛛网膜颗粒吸收的过程;后者主要是强调动脉搏动驱动周围间隙的 CSF,经由星形胶质细胞终足上的 AQP4,进入脑实质周围间隙,与实质细胞的代谢废物及组织间液混合后,进入静脉或神经周围间隙,最后汇入静脉或淋巴的过程^[4]。

3.1 动脉搏动性减弱 近年来,越来越多的研究表明与心脏跳动相关的动脉搏动的减弱与 iNPH 的发病关系密切。Mestre 等^[8]研究证实在脑血管周围间隙中,CSF 的总体流动与心动周期的频率相同。Reeves 等^[4]也发现心动周期中的动脉搏动可驱动血管周围 CSF 流向淋巴,同时,由呼吸产生的压力波动和血管张力的变化也有助于对流流动,从而增加了淋巴引流量。Wang 等^[14]发现动脉搏动与 CSF 搏动和脑室扩大有关,即动脉搏动减弱可能会导致 CSF 搏动增强,致使 CSF 反流入脑室,导致脑室扩大;此外,伴随着 iNPH 的进展,导水管搏动量逐渐增加,CSF 速度及压力梯度也显著升高。

3.2 引流受阻 Bateman 等^[15]发现病人鼻窦狭窄和静脉压的升高,会影响蛛网膜颗粒对 CSF 的吸收。Wang 等^[14]在 iNPH 中发现逆行的颈静脉流能够引起高静脉压的传递,导致上矢状窦中的液体流速降低;而且,脑室旁白质中的室管膜 CSF 吸收的异常激活可能充当补偿 CSF 外流阻力升高的替代途径,这可能会导致脑室白质高信号。另外, Jacobsson 等^[16]发现 iNPH 病人的流出阻力偏高,相同颅内压下的 CSF 搏动更强,可能存在引流障碍。此外,血管的顺应性异常也可诱发 iNPH,例如特发性静脉外流阻力增高、静脉萎缩、静脉血栓形成、颅底静脉出口狭窄以及颅面发育不良等均与脑积水有关^[2]。

3.3 其他 Satow 等^[17]发现,随着年龄的增长,CSF 循环通道的僵硬、静脉压力的升高及生理结构的老化,引起的 CSF 吸收不足会导致 CSF 的积聚,进一步促进 CSF 搏动性驱动的脑室扩张。另外,Román 等^[18]发现睡眠障碍,如阻塞性睡眠呼吸暂停,可能导致觉醒增加,睡眠质量下降,脑 A β 积聚增加;或因气道阻

塞,减少氧气摄入,致使低氧血症和封闭气道的呼吸性酸中毒,导致胸腔内负压,引起心脏静脉回流减少,继而颅内静脉压升高,减少静脉周围CSF流出和CSF-组织间液的交换,导致间质A β 积聚和脑室增大;同时,这种颅内血管高压还可能通过减少动脉搏动而进一步加剧淋巴引流障碍。另外,脑灌注不足、脑实质的受损以及CSF高搏动性所致脑室反流,也都可能与iNPH的发病相关^[10,11,14]。

4 淋巴引流障碍

除静脉窦外,淋巴系统也可能是CSF外流的一种途径,即在动脉搏动的驱使以及AQP4的参与下,CSF与代谢废物和组织液混合之后,汇入脑膜基底部和颈部淋巴。血管周围的流入和流出被认为是CSF-组织间液流动的低阻力途径,因为它的宽度比组织间隙或大脑细胞结构之间的间隙大几个数量级。尽管如此,淋巴引流仍然是有争议的。目前,较为被认同且有特征性的淋巴流出路线是沿着嗅神经和筛板,通过鼻粘膜进入颈部淋巴管^[4]。

Ringstad等^[19]发现iNPH病人的淋巴引流率显著受到抑制。Ding等^[20]发现在生发基质出血的新生儿中,星形胶质增生性瘢痕形成,会减少CSF和组织间液的流动以及CSF通过脑膜淋巴管的重吸收,进而引起脑积水。此外, Ma等^[21]发现CSF流出主要通过淋巴管,并且在老年小鼠中减少。Eide等^[22]发现iNPH病人大脑中脉络丛的CSF生成减少,可能进一步减弱淋巴管介导的CSF-组织间液外流和相关A β 清除。Bothwell等^[23]发现淋巴系统似乎在某种程度上依赖于AQP4,因为敲除AQP4基因的小鼠中,组织间质溶质以及可溶性淀粉样A β 蛋白的清除率都会显著下降,尽管其机制仍不清楚。

综上所述,对于iNPH发病机制,目前主要有炎症理论、渗透理论、脑脊液循环动力学异常及淋巴引流障碍理论,但均需相关研究进行证实。相信随着基因敲除动物模型等生物技术的进展,iNPH发病机制的研究能获得新的突破。

【参考文献】

[1] 中国特发性正常压力脑积水诊治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(21): 1635-1638.
[2] 詹潮鸿, 张向阳, 肖格磊. 脑积水发病机制的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(10): 188-1195.
[3] Karimy JK, Reeves BC, Damisah E, et al. Inflammation in

acquired hydrocephalus: pathogenic mechanisms and therapeutic targets [J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(5): 285-296.
[4] Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, et al. Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. Trends Mol Med, 2020, 26(3): 285-295.
[5] 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.
[6] Filippidis A, Carozza R, ReKate H. Aquaporins in brain edema and neuropathological conditions [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1): 55.
[7] Desai B, Hsu Y, Schneller B, et al. Hydrocephalus: the role of cerebral aquaporin-4 channels and computational modeling considerations of cerebrospinal fluid [J]. Neurosurg Focus, 2016, 41(3): E8.
[8] Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4878.
[9] Laviv Y, Kasper BS, Kasper EM. Vascular hyperpermeability as a hallmark of phacomatoses: is the etiology angiogenesis comparable with mechanisms seen in inflammatory pathways? Part I: historical observations and clinical perspectives on the etiology of increased CSF protein levels, CSF clotting, and communicating hydrocephalus: a comprehensive review [J]. Neurosurg Rev, 2018, 41(4): 957-968.
[10] Oliveira LM, Nitrini R, Román GC. Normal-pressure hydrocephalus: a critical review [J]. Dement Neuropsychol, 2019, 13(2): 133-143.
[11] Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. Brain, 2017, 140(10): 2691-2705.
[12] Krishnamurthy S, Tichenor MD, Satish AG, et al. A proposed role for efflux transporters in the pathogenesis of hydrocephalus [J]. Croat Med J, 2014, 55(4): 366-376.
[13] Shim JW, Sandlund J, Hameed MQ, et al. Excess HB-EGF, which promotes VEGF signaling, leads to hydrocephalus [J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 26794.
[14] Wang Z, Zhang Y, Hu F, et al. Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(12): 1230-1240.
[15] Bateman GA, Siddique SH. Cerebrospinal fluid absorption

block at the vertex in chronic hydrocephalus: obstructed arachnoid granulations or elevated venous pressure [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2014, 11: 11.

[16] Jacobsson J, Qvarlander S, Eklund A, *et al.* Comparison of the CSF dynamics between patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and healthy volunteers [J]. *J Neurosurg*, 2018, 131: 1018-1023.

[17] Satow T, Aso T, Nishida S, *et al.* Alteration of venous drainage route in idiopathic normal pressure hydrocephalus and normal aging [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 387.

[18] Román GC, Jackson RE, Fung SH, *et al.* Sleep-disordered breathing and idiopathic normal-pressure hydrocephalus: recent pathophysiological advances [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(7): 39.

[19] Ringstad G, Valnes LM, Dale AM, *et al.* Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(13): e121537.

[20] Ding Y, Zhang T, Wu G, *et al.* Astroglial inhibition attenuates hydrocephalus by increasing cerebrospinal fluid reabsorption through the glymphatic system after germinal matrix hemorrhage [J]. *Exp Neurol*, 2019, 320: 113003.

[21] Ma Q, Ineichen BV, 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.

[22] Eide PK, Valnes LM, Pripp AH, *et al.* Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from choroid plexus in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(9): 1849-1858.

[23] Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2019, 16(1): 9.

(2020-12-15 收稿, 2021-01-18 修回)

~~~~~

(上接第 132 页)

[11] Tie F, Banerjee R, Stratton CA, *et al.* CBP-mediated acetylation of histone H3 lysine 27 antagonizes *Drosophila* Polycomb silencing [J]. *Development*, 2009, 136(18): 3131-3141.

[12] Sturm D, Witt H, Hovestadt V, *et al.* Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(4): 425-437.

[13] Lewis PW, Müller MM, Koletsky MS, *et al.* Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma [J]. *Science*, 2013, 340(6134): 857-861.

[14] Chan KM, Han J, Fang D, *et al.* A lesson learned from the H3.3K27M mutation found in pediatric glioma: a new approach to the study of the function of histone modifications in vivo [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(16): 2546-2552.

[15] Pianti A, Hashizume R, Morgan MA, *et al.* Therapeutic targeting of polycomb and BET bromodomain proteins in diffuse intrinsic pontine gliomas [J]. *Nat Med*, 2017, 23(4): 493-500.

[16] Chan KM, Fang D, Gan H, *et al.* The histone H3.3K27M mutation in pediatric glioma reprograms H3K27 methylation and gene expression [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(9): 985-990.

[17] Bender S, Tang Y, Lindroth AM, *et al.* Reduced H3K27me3 and DNA hypomethylation are major drivers of gene expression in K27M mutant pediatric high-grade gliomas [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(5): 660-672.

[18] Zarghooni M, Bartels U, Lee E, *et al.* Whole-genome profiling of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas highlights platelet-derived growth factor receptor alpha and poly(ADP-ribose) polymerase as potential therapeutic targets [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(8): 1337-1344.

[19] Mohammad F, Weissmann S, Leblanc B, *et al.* EZH2 is a potential therapeutic target for H3K27M-mutant pediatric gliomas [J]. *Nat Med*, 2017, 23(4): 483-492.

[20] Hashizume R, Andor N, Ihara Y, *et al.* Pharmacologic inhibition of histone demethylation as a therapy for pediatric brainstem glioma [J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1394-1396.

[21] Grasso CS, Tang Y, Truffaux N, *et al.* Functionally defined therapeutic targets in diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 555-559.

(2019-03-16 收稿, 2019-04-25 修回)