

# 水通道蛋白 4 在阿尔兹海默病脑组织间液引流改变中的作用

刘 娥<sup>1</sup>, 张艺璇<sup>1</sup>, 孙琳琳<sup>1</sup>, 滕 泽<sup>2</sup>, 王艾博<sup>2</sup>, 韩鸿宾<sup>2</sup>, 闫军浩<sup>1△</sup>

(1. 北京大学基础医学院人体解剖学与组织胚胎学系, 北京 100191; 2. 北京市磁共振成像设备与技术重点实验室, 北京 100191)

**[摘 要]** **目的:**通过磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 示踪剂钆喷酸葡胺 (gadolinium-diethylene triamine pentacetic acid, Gd-DTPA) 在脑组织间隙 (extracellular space, ECS) 内扩散的特征, 反映大鼠阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 脑组织间液 (interstitial fluid, ISF) 引流的变化及水通道蛋白 4 (aquaporin-4, Aqp4) 在 AD 中发挥的作用。**方法:**将野生型 SD 大鼠 (300 ~ 350 g) 和 Aqp4 基因敲除 (Aqp4<sup>-/-</sup>) SD 大鼠 (300 ~ 350 g) 分别分为 Sham 组 (10 只)、AD 组 (10 只)、Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham 组 (10 只)、Aqp4<sup>-/-</sup>-AD 组 (10 只)。Sham 组和 Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham 组连续 6 周每天腹腔注射生理盐水, AD 组和 Aqp4<sup>-/-</sup>-AD 组连续 6 周每天腹腔注射 D-半乳糖。将示踪剂 Gd-DTPA (10 mmol/L, 2  $\mu$ L) 注射到大鼠海马区, 分别于 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、3 h 进行 MRI 扫描, 观察示踪剂在海马区的动态分布, 并测量示踪剂的扩散速率  $D^*$  值、清除速率  $k'$  值和半衰期  $t_{1/2}$  值。**结果:**Sham 组示踪剂在 ECS 内的扩散率  $D^*$  值为  $(2.66 \pm 0.36) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , AD 组  $D^*$  值  $(2.72 \pm 0.62) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham 组  $D^*$  值  $(2.75 \pm 0.47) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , Aqp4<sup>-/-</sup>-AD 组  $D^*$  值  $(2.802 \pm 0.55) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , 4 组之间差异无统计学意义 (One-Way ANOVA,  $P > 0.05$ )。Sham 组海马区的示踪剂清除速率  $k'$  为  $(4.57 \pm 0.14) \times 10^{-4}/\text{s}$ , AD 组  $k'$  为  $(3.68 \pm 0.22) \times 10^{-4}/\text{s}$ , Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham 组  $k'$  为  $(3.17 \pm 0.16) \times 10^{-4}/\text{s}$ , Aqp4<sup>-/-</sup>-AD 组  $k'$  为  $(2.59 \pm 0.19) \times 10^{-4}/\text{s}$ , 4 组之间两两比较差异均具有统计学意义 (one-way ANOVA,  $P < 0.05$ ), 4 组之间的示踪剂清除半衰期  $t_{1/2}$  值依次延长, Sham 组海马区的  $t_{1/2}$  为  $(0.67 \pm 0.12) \text{ h}$ , AD 组  $t_{1/2}$  为  $(0.88 \pm 0.08) \text{ h}$ , Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham 组  $t_{1/2}$  为  $(1.12 \pm 0.15) \text{ h}$ , Aqp4<sup>-/-</sup>-AD 组  $t_{1/2}$  为  $(1.58 \pm 0.11) \text{ h}$ , 两两比较差异均具有统计学意义 (One-Way ANOVA,  $P < 0.05$ )。**结论:**AD 的退行性病变更使脑内 ISF 引流减慢, Aqp4 的缺失使 AD 大鼠脑内 ISF 引流明显减慢, Aqp4 对清除脑组织间隙的代谢废物具有重要作用。

**[关键词]** 水通道蛋白 4; 阿尔兹海默病; 组织间液; 磁共振

**[中图分类号]** R445 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2018)02-0203-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-167X.2018.02.001

## Role of aquaporin-4 in the change of interstitial fluid drainage in Alzheimer's disease

LIU E<sup>1</sup>, ZHANG Yi-xuan<sup>1</sup>, SUN Lin-lin<sup>1</sup>, TENG Ze<sup>2</sup>, WANG Ai-bo<sup>2</sup>, HAN Hong-bin<sup>2</sup>, YAN Jun-hao<sup>1△</sup>

(1. Department of Anatomy and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Beijing Key Lab of Magnetic Resonance Imaging Device and Technique, Beijing 100191, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the characteristics of the interstitial fluid (ISF) drainage in the Alzheimer's disease (AD) rats through magnetic resonance imaging (MRI) tracer gadolinium-diethylene triamine pentacetic acid (Gd-DTPA) spread in the brain extracellular space (ECS) and to discuss the role of aquaporin-4 (Aqp4) in the AD. **Methods:** Wild type SD rats (300 - 350 g) and Aqp4 gene knock out (Aqp4<sup>-/-</sup>) SD rats (300 - 350g) were divided into Sham group, AD group, Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham group and Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group. Sham group and Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham group were injected with saline by intraperitoneal each day for 6 weeks, and the AD group and Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group were injected with D-galactose by intraperitoneal each day for 6 weeks. MRI tracer Gd-DTPA (10 mmol/L, 2  $\mu$ L) was injected into the hippocampus of the rats. MRI scan was performed at the end of 0.5 h, 1.5 h, 1 h, 2 h, and 3 h to observe the dynamic distribution of the Gd-DTPA in the hippocampus and the diffusion rate  $D^*$ , clearance rate  $k'$  and half-life  $t_{1/2}$  measured. **Results:** The diffusion rate  $D^*$  in Sham group was  $(2.66 \pm 0.36) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , the diffusion rate  $D^*$  in AD group was  $(2.72 \pm 0.62) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , the diffu-

**基金项目:** 国家自然科学基金(31471028)和北京大学医学-化学交叉学科种子基金项目 (BMU2018MC001) 资助 Supported by the National Natural Science Foundation of China (31471028) and Peking University Seed Fund for Medicine-Chemistry Interdisciplinary Research Project (BMU2018MC001)

$\Delta$  Corresponding author's e-mail, yjh@bjmu.edu.cn

网络出版时间:2018-2-27 14:31:36 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20180227.1431.016.html>

sion rate  $D^*$  in Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham group was  $(2.75 \pm 0.47) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , the diffusion rate  $D^*$  in Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group was  $(2.802 \pm 0.55) \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ , and there was no statistically significant difference in the four groups (One-Way ANOVA,  $P > 0.05$ ). The clearance rate  $k'$  in Sham group was  $(4.57 \pm 0.14) \times 10^{-4}/\text{s}$ , the clearance rate  $k'$  in AD group was  $(3.68 \pm 0.22) \times 10^{-4}/\text{s}$ , the clearance rate  $k'$  in Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham group was  $(3.17 \pm 0.16) \times 10^{-4}/\text{s}$ , the clearance rate  $k'$  in Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group was  $(2.59 \pm 0.19) \times 10^{-4}/\text{s}$ , and there was significant difference in the four groups (One-Way ANOVA,  $P < 0.05$ ). The half-life  $t_{1/2}$  in Sham group was  $(0.67 \pm 0.12) \text{ h}$ , the half-life  $t_{1/2}$  in AD group was  $(0.88 \pm 0.08) \text{ h}$ , the half-life  $t_{1/2}$  in Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham group was  $(1.12 \pm 0.15) \text{ h}$ , the half-life  $t_{1/2}$  in Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group was  $(1.58 \pm 0.11) \text{ h}$ , and there was significance difference in the four groups (one-way ANOVA,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The ISF drainage is slow after AD and the loss of Aqp4 in the AD makes the ISF drainage obviously slow down, Aqp4 plays an important role in AD to remove the metabolism of waste out of the brain.

**KEY WORDS** Aquaporin-4; Alzheimer's disease; Interstitial fluid; Magnetic resonance imaging

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种严重的中枢神经系统退行性疾病, 主要表现为认知和记忆能力降低, 在发达国家 65 岁以上的人群中, 约 13% 的老年人遭受着阿尔兹海默病带来的痛苦<sup>[1-2]</sup>, 但迄今为止 AD 的发病机制尚未完全阐明, AD 的治疗也不理想。有毒蛋白聚体淀粉样蛋白- $\beta$  (amyloid beta, A $\beta$ ) 斑块和高度磷酸化 Tau 蛋白缠结是 AD 的重要病理特征。由于 A $\beta$  产生和清除之间的稳态被打破, 导致 A $\beta$  累积, 继而 A $\beta$  清除能力下降是导致 AD 的关键因素<sup>[3]</sup>, 因此, 如何加速脑内组织间液 (interstitial fluid, ISF) 的流动, 以保证有效清除 A $\beta$  蛋白是减缓或停止 AD 的有效策略。

水通道蛋白 4 (aquaporin-4, Aqp4) 高度表达于星型胶质细胞足突上, 有报道称其能够促进 ISF 的流动, 有利于脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中营养物质输送进入脑实质和将代谢废物清除出脑<sup>[4]</sup>, Aqp4 的缺失会使 ISF 引流减慢。最新的研究表明, 改善 AD 模型中的 Aqp4 的表达和极性分布, 会显著加快 ISF 中 A $\beta$  的清除<sup>[5]</sup>, 可见 Aqp4 对于 A $\beta$  的清除具有重要的作用, 但动物活体状态下观察 AD 的 ISF 引流改变却从未有过报道。基于目前的研究现状, 我们认为 AD 后脑 ISF 引流减慢, Aqp4 的缺失会使 AD 的脑 ISF 引流更加缓慢。

本研究拟通过磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 观察示踪剂钆喷酸葡胺 (gadolinium-diethylene triamine pentacetic acid, Gd-DTPA) 在脑组织间隙 (extracellular space, ECS) 内扩散的特征, 间接反映 AD 模型大鼠脑 ISF 引流的改变, 并通过比较示踪剂在 ECS 中的扩散和清除速率, 探讨 Aqp4 在 AD 模型大鼠脑内 ISF 引流中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 实验动物

本研究获得北京大学医学部实验动物伦理审查

委员会的批准, 所用 SD 大鼠和 Aqp4 基因敲除 (Aqp4<sup>-/-</sup>) SD 大鼠均来自北京大学医学部实验动物科学部。实验动物体重为 300 ~ 350 g, 将野生型 SD 大鼠和 Aqp4<sup>-/-</sup> 大鼠随机分为 4 组: Sham 组 (10 只)、AD 组 (10 只)、Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham 组 (10 只)、Aqp4<sup>-/-</sup>-AD 组 (10 只)。

### 1.2 AD 模型制备

参照文献[6-9], 本研究中 D-半乳糖粉末在无菌生理盐水中溶解配制成为 3% (质量分数) 浓度的溶液, AD 组和 Aqp4<sup>-/-</sup>-AD 组每天腹腔注射 D-半乳糖溶液 (5 mL/kg), Sham 组和 Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham 组每天注射无菌生理盐水 (5 mL/kg), 均连续注射 6 周。

### 1.3 MRI 扫描

对大鼠进行编号, 经腹腔注射戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 麻醉。采用 Siemens Magnetom Trio 3.0T 超导 MRI 扫描仪, 用腕线圈快速采集大鼠颅脑磁化准备梯度回波序列 (three-dimensional magnetization prepared rapid acquisition gradient echo sequences, 3D-MP-RAGE) T1 加权图像, 扫描参数: TR 1 500 ms, TE 3.7 ms, 翻转角 9°, TI 900 ms, 视野 267 mm, 矩阵 512 × 512, 分辨率 0.5 mm × 0.5 mm × 0.5 mm, 获取每只大鼠的 T1WI 零时刻扫描图像<sup>[10]</sup>。然后将大鼠固定于鼠脑立体定位仪 (美国 Stoelting 公司), 切开大鼠头皮, 分离骨膜, 暴露前囟, 依照《大鼠脑立体定位图谱》定位海马区, 颅骨钻孔, 缓慢进针, 用微量注射泵 (瑞士 Hamilton 公司) 在海马区域注射 Gd-DTPA (10 mmol/L) 2  $\mu\text{L}$  (0.2  $\mu\text{L}/\text{min}$ ), 注射完毕后再行 MRI 扫描, 于 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、3 h 连续观察示踪剂的扩散特征。应用自主开发的软件测量扩散速率  $D^*$ 、清除速率  $k'$  和清除半衰期 (half life,  $t_{1/2}$ )<sup>[11]</sup>。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件, 实验数据采用均值  $\pm$  标准差来表示, 组间数据比较采用单因素方差分析

(One-Way analysis of variance, One-Way ANOVA)的方法,两两组间比较采用 Tukey's Multiple Comparison Test 的方法,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

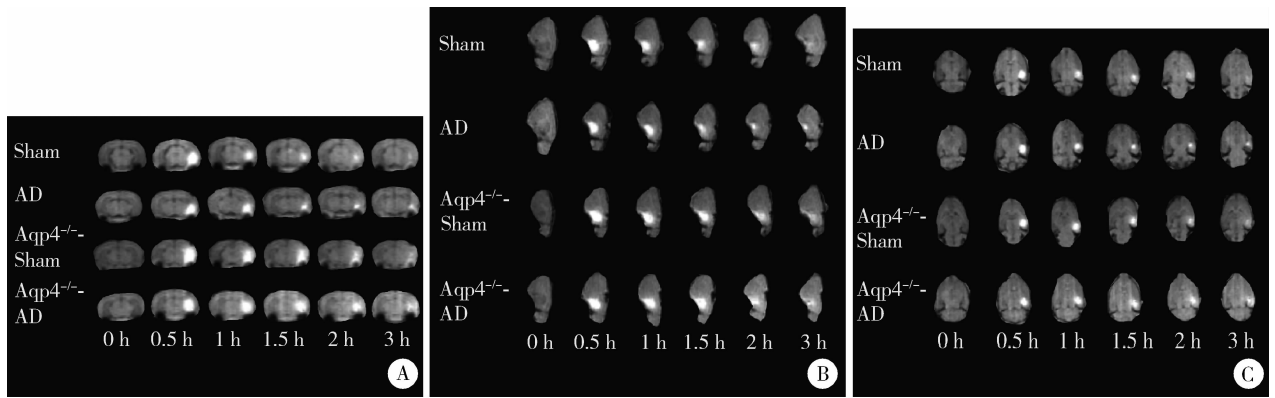
AD 组和 Aqp4<sup>-/-</sup>-AD 组大鼠在连续 6 周注射 D-半乳糖溶液后行动缓慢,对声音和触碰反应迟钝,Sham 组和 Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham 组大鼠未出现异常,说明 AD 模型成功。

在 Gd-DTPA 注射进入海马区后 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、3 h,分别于冠状位(图 1A)、矢状位(图 1B)和水平位(图 1C)连续观察示踪剂的扩散特征,结果

显示,Sham 组、AD 组、Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham 组和 Aqp4<sup>-/-</sup>-AD 组海马示踪剂的扩散速率  $D^*$  差异无统计学意义( $F = 1.351, P = 0.2863$ )。

示踪剂 Gd-DTPA 在 AD 组大鼠海马内的清除速率  $k'$  明显低于 Sham 组, Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham 组清除速率也明显低于 Sham 组, Aqp4<sup>-/-</sup>-AD 组的示踪剂清除速率最慢,4 组之间差异具有统计学意义( $F = 277.2, P < 0.001$ )。

示踪剂 Gd-DTPA 在 Sham 组、AD 组、Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham 组和 Aqp4<sup>-/-</sup>-AD 组的清除半衰期  $t_{1/2}$  依次延长,4 组之间差异具有统计学意义( $F = 212.9, P < 0.001$ , 表 1)。



A, intensity of tracer signal was gradually weakened, which suggested that tracer in the interstitial fluid was gradually cleared with the extension of observation time. The tracer clearance of AD group, Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham group and Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group was decreased in coronary sections. B, tracer clearance in hippocampus of AD, Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham and Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group got slower compared with sham group in sagittal sections, the rate of clearance in Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group was the slowest. C, tracer clearance in hippocampus of AD group, Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham group and Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group was slower compared with Sham group in horizontal sections and the rate of clearance in Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group was the slowest. AD, Alzheimer's disease; Aqp4, aquaporin-4.

图 1 海马区冠状位、矢状位、水平位示踪剂扩散分布

Figure 1 Distribution of the tracer in hippocampus in coronary sections, sagittal sections, and horizontal sections

表 1 大鼠海马区示踪剂平均扩散速率  $D^*$ 、清除速率  $k'$  及  $t_{1/2}$  的比较

Table 1 Comparisons of  $D^*$ ,  $k'$  and  $t_{1/2}$  of the tracer in the hippocampus

Groups	$D^*/$ ( $\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ )	$k' /$ ( $\times 10^{-4}/\text{s}$ )	$t_{1/2}/\text{h}$
Sham	2.66 ± 0.36	4.57 ± 0.14	0.67 ± 0.12
AD	2.72 ± 0.62	3.68 ± 0.22*	0.88 ± 0.08*
Aqp4 <sup>-/-</sup> -Sham	2.75 ± 0.47	3.17 ± 0.16*#	1.12 ± 0.15*#
Aqp4 <sup>-/-</sup> -AD	2.80 ± 0.55	2.59 ± 0.19***	1.58 ± 0.11***

Tracer  $D^*$  has no difference between the four groups; tracer  $k'$  in AD group, Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham group and Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group were all reduced compared with Sham group and the value of the tracer  $k'$  in Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group was the minimum; the half-life  $t_{1/2}$  in AD group, Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham group and Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group were all prolonged compared with sham group and the value of the  $t_{1/2}$  in Aqp4<sup>-/-</sup>-AD group was the maximum. \*  $P < 0.05$ , vs. Sham group; #  $P < 0.05$ , vs. AD group; \*\*  $P < 0.05$ , vs. Aqp4<sup>-/-</sup>-Sham group. AD, Alzheimer's disease; Aqp4, aquaporin-4.

## 3 讨论

本研究中,我们将 MRI 示踪剂 Gd-DTPA 注射进入各组大鼠的海马,通过 MRI 观察其流动和清除情况,结果表明 AD 模型大鼠脑内 ISF 引流减慢, Aqp4 的缺失使大鼠脑内 ISF 引流明显下降,加重了 AD 大鼠脑内 ISF 引流损伤。

在 ECS 内流动的 ISF 含有细胞代谢及信号传递的各种物质,是维持细胞内环境的重要组成部分,能够将营养物质带入脑内并将代谢废物(包括  $\text{A}\beta$  蛋白)引流出脑<sup>[12]</sup>。本研究中应用的示踪剂 Gd-DTPA 几乎不被细胞吸收,并且能够缩短周围水分子的 T1 加权像弛豫时间,可以间接反映其所在 ISF 的流动及代谢特征<sup>[13]</sup>。

本研究中应用的 D-半乳糖致老化型大鼠 AD 模型是目前广泛接受的 AD 模型,病变大鼠表现出接

近自然老化的神经退行性变,如 A $\beta$  蛋白的产生、胆碱能退行性变、神经元凋亡和星形胶质细胞增生等<sup>[14]</sup>。本研究中发现,示踪剂 Gd-DTPA 在 AD 模型大鼠海马内的流动和清除显著减慢,我们推测其可能由于 AD 大鼠脑内 ECS 中有大量 A $\beta$  蛋白沉积,致使流动阻力增加;同时,AD 后神经元的凋亡和星形胶质细胞的增生等病变,致使 ESC 空间构象严重变形,ECS 内的迂曲度明显增加,使得 ISF 的流动速度明显下降,清除减慢且半衰期延长。

Aqp4 是脑内表达量最多的水通道蛋白,高度表达于星形胶质细胞足突,能够促进 ISF 中水和部分离子的流动<sup>[15]</sup>。通常认为,高度敏感和高代谢率的神经元和胶质细胞需要一个能将 ISF 中的代谢物质快速清除的细胞外环境<sup>[16]</sup>,但脑内并没有组织结构上的淋巴管,也缺乏与外周系统类似的清除 ISF 溶质的独立路径。有研究表明,主要由 Aqp4 组成的类淋巴系统(glymphatic system)是 A $\beta$  蛋白清除的一个重要途径,约 40%~80% 的大蛋白分子和溶质通过此途径清除<sup>[17]</sup>。类似于外周淋巴清除系统,营养物质随着 CSF 沿软膜动脉和穿通动脉的血管周围间隙(virchow-robin space, VRS)进入,再进入动脉管周间隙并通过 Aqp4 的作用进入 ECS,被神经细胞摄取,ECS 中的废物随着 ISF 沿静脉管周间隙运输出脑实质,因此,Aqp4 的正常生理结构及功能对脑内 ISF 的流动和清除均有重要意义<sup>[18-19]</sup>。另外,有研究表明,Aqp4 缺失后组织间隙变大、细胞水肿从而 ECS 迂曲度增加,增加了 ISF 的流动阻力<sup>[20]</sup>。本研究的结果表明,在 Aqp4 缺失后,海马内的 ISF 流动和清除明显下降,也进一步印证了这个观点。

综上所述,本实验中我们发现,AD 大鼠的脑内 ISF 引流系统明显受损,而 Aqp4 对正常大鼠和 AD 大鼠脑内 ISF 引流均具有重要的意义,在清除 A $\beta$  蛋白层面来说,对 AD 的产生、发展和转归均具有重要的意义。可以预见,加强脑内 Aqp4 主导的类淋巴系统引流功能将有望成为未来治疗 AD 的新靶点。

#### 参考文献

[1] 张琳琳,宋宛珊,王凯,等. 阿尔茨海默病发病机制及药物治疗研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12(5): 1200-1203.  
 [2] 宋昕,洪羽蓉,胡秋莹. 阿尔茨海默病发病原因及机制的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(10): 871-873.  
 [3] Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the mu-

rine brain[J]. J Neurosci, 2013, 33(46): 18190-18199.  
 [4] 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 beta [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(147): 111.  
 [5] 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 [J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 144.  
 [6] Liu L, Lu Y, Kong H, et al. Aquaporin-4 deficiency exacerbates brain oxidative damage and memory deficits induced by long-term ovarian hormone deprivation and D-galactose injection [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2012, 15(1): 55-68.  
 [7] Zhang XL, An LJ, Bao YM, et al. D-galactose administration induces memory loss and energy metabolism disturbance in mice: Protective effects of catalpol [J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(8): 2888-2894.  
 [8] 赵波,张新宇,付学锋. 阿尔兹海默病动物模型的研究进展[J]. 神经解剖杂志, 2012, 28(1): 102-104.  
 [9] 白杨,辛随成. 阿尔兹海默病动物模型的研究进展[J]. 实验动物科学, 2013, 30(6): 61-65.  
 [10] 韩鸿宾,李凯,闫军浩. 应用 MRI 示踪法在体研究大鼠脑组织间液的生物学特点[J]. 中国科学, 2012, 42(8): 622-628.  
 [11] 韩鸿宾. 应用磁共振成像技术定量测量活体大鼠脑细胞外间隙的扩散参数[J]. 北京大学学报(医学版), 2012, 44(5): 770-775.  
 [12] Lei Y, Han H, Yuan F, et al. The brain interstitial system: Anatomy, modeling, *in vivo* measurement, and applications [J]. Prog Neurobiol, 2017, 157: 230-246.  
 [13] 和清源,韩鸿宾,许方婧伟,等. Gd-DTPA 磁共振成像示踪法对脑细胞外间隙成像与定量分析的初步研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(2): 188-191.  
 [14] Arshavsky YI. Alzheimer disease and cellular mechanisms of memory storage [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2014, 73(3): 192-205.  
 [15] Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema [J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(6): 778-784.  
 [16] Loukas M, Bellary SS, Kuklinski M, et al. The lymphatic system: a historical perspective [J]. Clin Anat, 2011, 24(7): 807-816.  
 [17] Nedergaard M. Garbage truck of the brain [J]. Science, 2013, 340(6140): 1529-1530.  
 [18] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(8): 457-470.  
 [19] Mendelsohn AR, Larrick JW. Sleep facilitates clearance of metabolites from the brain: glymphatic function in aging and neurodegenerative diseases [J]. Rejuvenation Res, 2013, 16(6): 518-523.  
 [20] Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, et al. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema [J]. FASEB J, 2004, 18(11): 1291-1293.

(2017-11-17 收稿)

(本文编辑:刘淑萍)