

# 脑组织液测量技术与研究现状

郑涛<sup>1,2,3</sup>, 和清源<sup>1</sup>, 刘兰祥<sup>2,3</sup>, 韩鸿宾<sup>1</sup>

1. 北京大学第三医院放射科, 北京 100191
2. 河北医科大学研究生学院, 石家庄 050017
3. 秦皇岛市第一医院磁共振室, 秦皇岛 066000

**摘要** 脑组织液(ISF)是脑细胞生存微环境内最重要的组成要素,对中枢神经系统稳态的维持具有重要意义。由于以往研究手段与技术方法的限制,人们对ISF的产生、代谢与引流过程的认识一直存在争议。近期,测量技术的进步为脑ISF研究提供了全新的解剖和生理参数指标,辅以分子成像技术,脑ISF的生理特性及其与其内的神经网络的关系研究已成为可能。本文在总结ISF测量技术的基础上,对ISF的来源、流动、引流途径等相关生理与病理研究进展进行综述。

**关键词** 脑组织液;引流;测量技术

**中图分类号** R814.49

**文献标志码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.08.017

## Research progress for cerebral interstitial fluid

ZHENG Tao<sup>1,2,3</sup>, HE Qingyuan<sup>1</sup>, LIU Lanxiang<sup>2,3</sup>, HAN Hongbin<sup>1</sup>

1. Department of Radiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China
3. Department of Magnetic Resonance Imaging, Qinghuangdao First Hospital, Qinhuangdao 066000, China

**Abstract** The interstitial fluid (ISF) in the brain parenchyma is one of the most important ingredients of the microenvironment of the nerve cells and plays an important role in homeostasis of the central neural system. Due to the limitation of the traditional technologies, the possible source, the flow and the drainage process of the ISF remain unclear in many respects. Recently, with the development of the molecular tracing imaging technology and related measurement methods, some new anatomical and physiological parameters of the ISF are identified to provide new insights into the mechanisms of the generation, the drainage of the ISF and its function and clinical applications. The development of technical methods also provide a foundation for the study of the relationship between the ISF and the connectomes. This paper reviews the source, the flow and the drainage of the ISF and its physiological and pathological significance.

**Keywords** interstitial fluid; drainage; measurement techniques

脑细胞生存的微环境由脑细胞外间隙(extracellular space, ECS)和其内的脑组织间液(interstitial fluid, ISF)共同组成,在维持脑的生理与功能稳态上具有重要作用<sup>[1]</sup>,脑ISF既是脑细胞与血管间物质交换的场所,也是脑内部分递质转运的通道。由于以往测量技术方法的限制,人们对脑ISF的性质、生理功能及引流途径等均存在争议<sup>[2]</sup>。脑ISF对存在其

内神经元功能活动的影响与贡献尚属未知。然而,由于其在活体情况下约占据脑容积的15%~20%<sup>[3]</sup>,远大于脑血管所占据的3%~5%,因此,利用脑ISF实施脑局部给药的研究具有巨大的发展潜力<sup>[4,5]</sup>。近来,磁共振成像分子示踪技术的发明为脑组织液的研究提供了新的研究方法,使得在体实时定量测量与成像成为现实,为正确认识脑ISF产生和流动的规律

收稿日期:2014-11-17;修回日期:2014-12-27

作者简介:郑涛,硕士研究生,研究方向为中枢神经系统影像诊断,电子信箱:357813707@qq.com;韩鸿宾(通信作者),教授,研究方向为中枢神经系统影像诊断,电子信箱:hanhongbin@bjmu.edu.cn

引用格式:郑涛,和清源,刘兰祥,等.脑组织液测量技术与研究现状[J].科技导报,2015,33(8):101-105.

及病理生理状态下脑ISF的改变提供了可靠途径。本文将在总结脑ISF测量技术的基础上,对脑ISF的来源和引流途径等相关生理学与病理学进行综述。

## 1 脑ISF测量技术

脑ISF存在于脑细胞外间隙中,脑ECS约占全脑容积的20%,这一间隙的宽度为38~64 nm<sup>[6]</sup>。早期的测量技术多采用示踪剂引入脑组织后,行离体观察,或采用光学或电子显微镜协助观察示踪剂的分布。随着生物物理学和分子生物学等学科的发展,在体、实时观察脑ISF成分、性质、流动及清除的相关技术逐渐显示出优势。脑组织液的测量技术可分为4大类。

1) 脑ISF成分与理化性质测量分析技术。应用尖头玻璃毛细吸管、组织笼(多孔的聚丙烯球)、经典的针芯技术(wick-in-needle)等采集脑局部ISF样品后进行分析<sup>[3,7]</sup>。通过微创穿刺等技术可定量分析脑ISF理化特征,如脑组织间液压力、pH值等<sup>[8,9]</sup>。应用微透析灌注技术,可实现对脑ISF中神经递质、药物含量的测量<sup>[10,11]</sup>。快速扫描环形电压测量技术可对单胺类神经递质进行测量<sup>[12]</sup>。Mao等<sup>[13]</sup>将在体微透析技术与联机电流生物传感探测技术结合起来,通过应用灌装半透膜以及灌注系统,实现了在体条件下对脑ISF进行取样测量。

2) 脑ISF引流测量技术。早年采用墨汁和EVANS蓝等染料对脑ISF引流进行研究,表明脑内ISF引流存在优势通路<sup>[14]</sup>。联合荧光标记与激光扫描共聚焦显微成像技术的光学集成法(integrative optical imaging, IOI)采用了分子量为3000 kD及70000 kD的原位示踪剂罗丹明-葡聚糖(rhodamine-dextran, RD),一般可探测与成像显示距离脑浅表区域200~400 μm组织深度内的脑ISF引流情况<sup>[6]</sup>。

3) 脑ISF与脑ECS共测技术。包括光学集成法(integrative optical imaging, IOI)与磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示踪法,前者采用荧光分子探针,应用改良的扩散方程,也可同时对脑局部ECS的解剖学参数进行定量分析,但初步研究的结果表明,IOI法测量得到的脑ECS参数与以往的测量技术结果一致性差<sup>[6,15]</sup>。MRI示踪法应用改良的MRI三维序列,采用钆-二乙三胺五乙酸(gadolinium-diethylene triaminepentaacetic acid, Gd-DTPA)作为导入示踪分子,缩短ECS内水分子内氢核的自旋晶格时间,并在MRI上进行动态扫描采集图像信息,实现ISF三维可视化,通过改良经典扩散方程,在磁共振成像的像素水平推演可获得局部脑ECS的扩散参数,初步研究结果表明, MRI示踪法测量得到的脑ECS参数与经典实时离子导入法(RTI-TMA<sup>+</sup>)法的结果一致,由于后者可同时获得全脑ISF引流信息,因此在脑ISF的生理特性研究中更具优势<sup>[16-20]</sup>。

4) 脑ISF所在空间脑ECS的形态学研究技术方法。实时离子导入法,在导入电极释放离子(TMA<sup>+</sup>)后,通过探测电

极对释放离子所导致的局部电位变化进行测量,并换算为浓度后计算脑ECS的结构参数;集成光学成像法通过导入荧光示踪剂,如葡聚糖等,通过探测脑浅表区域(200 μm)荧光信号的变化也可实现对局部脑ECS结构参数的计算。

上述脑细胞外微环境的测量方法各有优势与限度,如压力引射TMA<sup>+</sup>离子法,虽可获取局部ECS分子扩散及形态学参数指标,但无法实现对脑ECS整体的观测;再如集成光学成像法虽然能实现可视化观察被示踪的脑ISF的局部引流情况,但由于测量深度的限制,也无法实现ISF在全脑的整体探测。MRI示踪法是目前唯一可在全脑动态观察脑ISF引流的技术,并可获得脑ECS扩散参数。

## 2 脑ISF的生理

### 2.1 脑ISF来源

脑内ISF体积约为280 mL,占颅腔总容积(约1500 mL)的1/5左右,关于其来源有以下几种假说。第1种假说认为脑ISF可能来源于脑脊液(cerebro-spinal fluid, CSF)。由于脑室CSF能够流入蛛网膜下腔(SAS),从大脑表面沿动脉旁通路回流入脑,因此它在沿静脉旁途径出脑之前可能能够渗透进入脑实质。Jefferey等<sup>[21]</sup>应用3种小分子(分子量均小于3000 kD)荧光物质作为示踪剂,进行在体双光子成像,证实一部分示踪分子可以沿血管旁间隙进入脑间质。他们推测进入ISF的脑脊液在其重吸收回静脉系统之间经历了较长的循环途径,并且认为脑ISF循环可以看做CSF循环的一部分。第2种可能的来源是脑代谢,即葡萄糖氧化生成CO<sub>2</sub>时产生水<sup>[22]</sup>。但计算后发现,该来源的ISF产生量只占产生的ISF总量的1/10,并且还需要来源于血浆成分的相关离子的加入以维持渗透压。第3种推测是脑ISF内水与相关离子均来源于血浆。这种假设认为:ISF的产生于脉络丛血管内皮分泌CSF的过程十分相似。由于脑血管内皮上的离子通道和转运蛋白呈极性分布,因此在Na-K-ATP酶的驱动下,脑血管内皮能够分泌富含NaCl的液体<sup>[23]</sup>。另外,已经证明应用脑内间歇对流增强给药的方法(intermittent convection-enhanced delivery)可以对帕金森病进行有效治疗,这也间接证明了脑ISF内确实可以作为神经递质传递的通路<sup>[24]</sup>。

### 2.2 脑ISF的生理特征与引流途径

#### 2.2.1 脑ISF内水分子的运动形式

水分子的直径约为0.4 nm,在脑细胞外间隙的环境中被封闭双层磷脂分子膜之间。由于胞膜表面存在糖蛋白等结构,因此理论上,脑ECS内的水分子存在自由水与结合水两种形式。早年由于缺少检测手段,细胞外间隙内水分子在热扩散运动的同时是否存在流动运动,甚至引流的用词界定等都属争议,近来随着研究手段的进步,现已明确脑ECS内水分子的运动为扩散与流动等形式共同存在<sup>[16,25]</sup>。

Cserr总结了脑ISF流动的有关证据,认为尽管靠近脑室的CSF与脑ISF的交换过程能够用扩散运动进行解释,但在

大于毫米级的距离上,却与扩散规律并不相符<sup>[26]</sup>。Weller等<sup>[27]</sup>的研究证实了血管周围间隙作为示踪剂的分布通路具有一定方向性。Geer等<sup>[4]</sup>通过向大鼠脑实质内注射相对大剂量(20  $\mu\text{L}$ )含示踪剂的人工脑脊液,发现两种示踪剂(依文思蓝白蛋白乙炔-丙烯酸丁酯和<sup>3</sup>H]菊粉)在脑内的运动均具有各向异性,沿白质纤维束方向运动距离更远,而这两种不同分子量的示踪剂分布范围相同。这些研究表明,血管周围间隙和神经轴索是脑内分子运动的优势通路。近期的脑实质内给药研究使用荧光作为示踪剂,联合应用高分辨率共聚焦显微镜和免疫化学的方法证实注入脑ISF中的可溶性物质可以沿毛细血管和动脉壁基膜进行清除<sup>[28]</sup>。韩鸿宾等<sup>[16]</sup>应用Gd-DTPA作为示踪剂,利用磁共振成像示踪法证实,经细胞外间隙途径,由尾状核向同侧脑皮层的水分子运动呈单向性,且其运动速度大于单纯的水分子扩散,证实细胞外间隙内水分子具有扩散与流动(bulk flow)两种形式。

### 2.2.2 脑ISF的影响因素

1) 血管。尽管水分子仅占脑组织容积的3%~5%,但其对脑组织液的形成、清除和引流都具有重要作用。脑ISF一部分由血管内皮分泌,并可沿血管周围间隙引流<sup>[29]</sup>。

2) 神经元。Tsurugizawa等<sup>[30]</sup>通过电刺激刺激后行磁共振扩散加权成像(diffusion-weighted imaging)扫描,对所获得的图像进行后处理分析后,发现刺激后大鼠相应痛觉皮层水分子运动速率明显降低,他们认为水分子运动的减慢与神经元兴奋后作用于神经胶质细胞,使其发生肿胀,进而使周围区域脑ECS缩小,迂曲度增加有关。

3) 神经胶质细胞与水通道蛋白。Sykova等<sup>[31]</sup>则认为脑ISF流动可能受到星形胶质细胞上水通道蛋白的调控,相比神经元来说,这种细胞在数量上具有绝对优势。星形胶质细胞表面具有大量的水通道蛋白4(AQP4),该蛋白在血脑屏障的维持和脑内液体稳态的维持中均具有重要作用。该蛋白对水分子转运可能导致星形胶质细胞肿胀,从而减慢脑ISF的流动<sup>[32]</sup>。

4) 代谢水平。由于脑内神经细胞营养物质和代谢产物的清除均与脑ISF引流有关<sup>[33]</sup>。因此当神经元兴奋,脑组织处于高代谢水平时,ISF引流速度应当加快。然而,近期研究表明,人在睡眠状态下脑ISF引流速度大于清醒状态<sup>[34]</sup>。这种现象的可能与睡眠状态下,脑内某种调节机制发挥作用,促使代谢产物清除加快以促进疲劳恢复有关,而该机制可能与清醒状态下脑ISF流动的调剂机制并不相同。

### 2.3 脑ISF引流的分区特征

早期大多数研究都表明,通过灌注方式引入脑室的对比剂在脑内的渗透距离很短。然而Rennels等<sup>[35]</sup>发现血管周围间隙内行HRP灌注后10 min内示踪剂即广泛分布于血管周围,行大脑动脉部分结扎后该距离缩短。据此结果他们提出了脑ISF的快速血管旁循环途径(paravascular circulation),即脑ISF流动以动脉搏动为驱动力,沿动脉旁间隙从CSF到达实质,再循静脉旁间隙流出的途径<sup>[36]</sup>。Iliff的研究认为ISF的

这种引流途径可能脑内代谢产物的清除有关,其引流受阻时可能导致阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发生<sup>[37]</sup>。Cesser等<sup>[38]</sup>阐述了脑ISF引流的其他可能途径,包括:侧脑室室管膜的室管膜下区,软脑膜下腔,蛛网膜小梁和蛛网膜中的组织空隙以及白质纤维束之间的空间。

一直以来,人们认为全脑ECS是高度联系的系统,处于该系统内某一位置的物质(如水分子)可以通过多种途径到达另一位置<sup>[39]</sup>。然而,韩鸿宾等<sup>[19]</sup>应用MRI示踪法发现脑组织液的引流存在分区现象,不同脑区ISF内水分子引流被固定在不同的脑区内,并且不同脑区内的引流速度各不相同。脑组织液在全脑范围内分区引流现象的发现将为脑局部分人给药治疗提供全新的理论依据,也将为脑药物研究提供新思路与新方向<sup>[5]</sup>。

## 3 脑ISF流动测量在脑科学发展中的价值和意义

### 3.1 容积传递

Agnati等<sup>[40]</sup>提出,脑内信息传递途径除了通过神经元介导、以电活动和神经递质作为载体的经典突触传导(synaptic transmission)外,还存在以脑ECS为主要途径的容积传导(volume transmission, VT),即神经细胞分泌的化学介质经ECS扩散,然后作用于具有相应受体的靶细胞来实现信号的传递。这表明ISF流动是脑内化学信号的传导途径之一。Marcellino等<sup>[41]</sup>应用PET成像技术,通过用放射性物质标记多巴胺D2受体,在体条件下证明了纹状体中局部多巴胺VT环路的存在。突触外通路的存在无疑扩大了脑内生物活性物质(如多巴胺,去甲肾上腺素,5-羟色胺等)的作用范围。与突触传导相比,容积传递速度慢且作用持久,其功能可能主要是调节神经活动的水平。

### 3.2 脑病时ISF病理改变

在缺血缺氧以及炎症时,毛细血管通透性( $L_p$ )将增大,导致脑ISF的大量生成。有研究表明,脑组织可以通过开放特定的低阻力的ISF通路清除“多余”的液体。这些通路的开放程度将明显影响脑ISF的引流效果,从而进一步影响缺血及脑组织炎症后脑损伤的预后<sup>[42]</sup>。

神经细胞内的淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)则在分泌素作用下裂解生成 $A\beta$ 蛋白(Beta amyloid,  $A\beta$ )。该蛋白在高浓度时具有毒性,可以通过酶解、受体结合及脑ISF引流进行清除<sup>[43]</sup>。 $A\beta$ 蛋白的清除减慢则可能导致脑淀粉样变性及AD病的发生。随着年龄增长,大脑动脉发生硬化,动脉壁中层纤维增厚,搏动时血管扩张度减低,导致脑ISF及 $A\beta$ 蛋白清除的驱动力降低。因此,在这种病理情况下, $A\beta$ 蛋白常常在血管周围沉积,阻碍正常的脑ISF引流与循环途径,而脑ISF引流受阻又可以导致该蛋白的清除障碍<sup>[44]</sup>。

### 3.3 经脑间质途径的局部给药研究

由于CSF通过动脉旁血管周围间隙进入脑实质,因此经CSF的鞘内注射给药可达到肿瘤治疗和镇痛等目的。然而该

种给药方式特异性较弱,所需给药量较高且疗效受到药物脂溶性的影响<sup>[45]</sup>。为弥补鞘内给药的不足, Bobo 等<sup>[4]</sup>提出绕过血脑屏障的直接给药途径,即对流增强输注法(convection enhanced delivery, CED),在治疗恶性胶质瘤方面取得一定成效。然而该方法由于需要加压,因此对脑组织具有损伤。韩鸿宾等<sup>[5]</sup>首次提出简单扩散传输(simple diffusion delivery, SSD)的给药方式,并用于大鼠大脑中动脉栓塞模型的预防性治疗。与 CED 法相比, SSD 无须加压,避免给药后的脑组织损伤,副作用更小、给药剂量更少,可以实现药物在靶区的分布,并在较长时间内使药物维持在较高浓度。

### 3.4 脑 ISF 与脑功能

ISF 是脑细胞微环境的组成成分之一。神经细胞生存与发挥功能所需的营养物质及其代谢产物的排出与脑 ISF 引流密切相关。神经活动的加强在导致营养物质的大量消耗的同时,也必将引起相应代谢产物的排出增多。因此,通过应用适当的方法,对脑 ISF 的流动和引流变化进行测量,能够在一定程度上间接的反应生理及病理条件下脑组织的功能状态。ISF 流动加快代表了脑组织的高代谢水平,相反,当人脑进入睡眠等低代谢状态时,其流动发生减慢。因此, ISF 流动和引流的相关变化能够反映脑组织的神经活动<sup>[46]</sup>。

## 4 结论

随着脑 ISF 相关测量方法的进步,人们对脑 ISF 引流途径及病理生理意义的认识日渐加深,其中以磁共振示踪法为代表的新兴的 ISF 测量方法,正在逐渐显示出其优势。脑 ISF 的引流和生成受到脑组织代谢水平和神经元活动等因素的影响,同时该途径的通畅对脑组织内环境稳态的维持十分重要,其引流障碍可能与 AD 等多种疾病的发生与发展有关。研究其引流的病理生理学特征,并最终应用于临床治疗,对神经科学特别是脑科学的发展具有重要意义。

### 参考文献(References)

[1] Weller R O, Djuanda E, Yow H Y, et al. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease[J]. *Acta Neuropathologica*, 2009, 117(1): 1-14.

[2] Abbott N J. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery[J]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2013, 36(3): 437-449.

[3] Chen K C, Hoistad M, Kehr J, et al. Quantitative dual-probe microdialysis: Mathematical model and analysis[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2002, 81(1): 94-107.

[4] Bobo R H, Laske D W, Akbasak A, et al. Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1994, 91(6): 2076-2080.

[5] Han H, Xia Z, Chen H, et al. Simple diffusion delivery via brain interstitial route for the treatment of cerebral ischemia[J]. *Science China Life Sciences*, 2011, 54(3): 235-239.

[6] Thorne R G, Nicholson C. *In vivo* diffusion analysis with quantum dots and dextrans predicts the width of brain extracellular space[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

*America*, 2006, 103(14): 5567-5572.

[7] Tao L. Light scattering in brain slices measured with a photon counting fiber optic system[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2000, 101(1): 19-29.

[8] Michael A C, Borland L M, Mitala J J, et al. Theory for the impact of basal turnover on dopamine clearance kinetics in the rat striatum after medial forebrain bundle stimulation and pressure ejection[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2005, 94(5): 1202-1211.

[9] Szentistvanyi I, Patlak C S, Ellis R A, et al. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain[J]. *The American Journal of Physiology*, 1984, 246(6 Pt 2): F835-844.

[10] Sirovskiy E, Kornienko V, Moshkin A, et al. Vpf and interstitial fluid pressure in brain oedema[J]. *Acta Neurochirurgica Supplementum*, 1990, 51: 411-413.

[11] Liu X, Van Natta K, Yeo H, et al. Unbound drug concentration in brain homogenate and cerebral spinal fluid at steady state as a surrogate for unbound concentration in brain interstitial fluid[J]. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 2009, 37(4): 787-793.

[12] Wiig H, Reed R K, Aukland K. Micropuncture measurement of interstitial fluid pressure in rat subcutis and skeletal muscle: Comparison to wick-in-needle technique[J]. *Microvascular Research*, 1981, 21(3): 308-319.

[13] Zhang M, Mao L. Enzyme-based amperometric biosensors for continuous and on-line monitoring of cerebral extracellular microdialysate[J]. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 2005, 10(1): 345-352.

[14] Geer C P, Grossman S A. Interstitial fluid flow along white matter tracts: A potentially important mechanism for the dissemination of primary brain tumors[J]. *Journal of Neuro-oncology*, 1997, 32(3): 193-201.

[15] Preston S D, Steart P V, Wilkinson A, et al. Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: Defining the perivascular route for the elimination of amyloid beta from the human brain[J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2003, 29(2): 106-117.

[16] Han H, Li K, Yan J, et al. An *in vivo* study with an MRI tracer method reveals the biophysical properties of interstitial fluid in the rat brain[J]. *Science China Life Sciences*, 2012, 55(9): 782-787.

[17] Xu F, Han H, Zhang H, et al. Quantification of g<sub>d</sub>-dtpa concentration in neuroimaging using t(1)3d mp-rage sequence at 3.0 T[J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2011(6), 29: 827-834.

[18] Li K, Han H, Zhu K, et al. Real-time magnetic resonance imaging visualization and quantitative assessment of diffusion in the cerebral extracellular space of c6 glioma-bearing rats[J]. *Neuroscience Letters*, 2013, 543: 84-89.

[19] Han H, Shi C, Fu Y, et al. A novel MRI tracer-based method for measuring water diffusion in the extracellular space of the rat brain[J]. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2014, 18(3): 978-983.

[20] Liu B, Bai X Z, Zhou F G, et al. Mutual information based three-dimensional registration of rat brain magnetic resonance imaging time-series[J]. *Computers & Electrical Engineering*, 2013, 39(5): 1473-1484.

[21] Iliff J J, 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]. *Science Translational Medicine*, 2012, 4: 147ra111.

[22] Rapoport S I. *Blood-brain barrier in physiology and medicine*[M]. New York: Raven Press, 1976.

- [23] Davson H, Segal M B. Physiology of the csf and blood-brain barriers[M]. Boca Raton: CRC Press, 1995.
- [24] Barua N U, Woolley M, Bienemann A S, et al. Intermittent convection-enhanced delivery to the brain through a novel transcutaneous bone-anchored port[J]. Journal of Neuroscience Methods, 2013, 214(2): 223-232.
- [25] Abbott N J. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: Significance for physiology and pathology[J]. Neurochemistry International, 2004, 45(4): 545-552.
- [26] Cserr H F. Physiology of the choroid plexus[J]. Physiological Reviews, 1971, 51(2): 273-311.
- [27] Weller R O, Galea I, Carare R O, et al. Pathophysiology of the lymphatic drainage of the central nervous system: Implications for pathogenesis and therapy of multiple sclerosis[J]. Pathophysiology, 2010, 17(4): 295-306.
- [28] Carare R O, Bernardes-Silva M, Newman T A, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: Significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology[J]. Neuropathology and Applied Neurobiology, 2008, 34(2): 131-144.
- [29] Shielke G P, Betz A L. Electrolyte transport[M]//Physiology and Pharmacology of the Blood-Brain Barrier. Berlin: Springer, 1992, 221-243.
- [30] Tsurugizawa T, Ciobanu L, Le Bihan D. Water diffusion in brain cortex closely tracks underlying neuronal activity[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013(28), 110: 11636-11641.
- [31] Sykova E, Mazel T, Simonova Z. Diffusion constraints and neuron-glia interaction during aging[J]. Experimental Gerontology, 1998, 33(7-8): 837-851.
- [32] Grisar T. Glial and neuronal Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump in epilepsy[J]. Annals of Neurology, 1984, 16(Suppl1): S128-134.
- [33] Simpson I A, Carruthers A, Vannucci S J. Supply and demand in cerebral energy metabolism: The role of nutrient transporters[J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2007, 27(11): 1766-1791.
- [34] Suh M, Choi-Kwon S, Kim J S. Sleep disturbances after cerebral infarction: Role of depression and fatigue[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2014, 23(7): 1949-1955.
- [35] Rennels M L, Gregory T F, Blaumanis O R, et al. Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space[J]. Brain Research, 1985, 326(1): 47-63.
- [36] Rennels M L, Blaumanis O R, Grady P A. Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways[J]. Advances in Neurology, 1990, 52: 431-439.
- [37] Iliff J J, Wang M, Zeppenfeld D M, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular csf-interstitial fluid exchange in the murine brain [J]. The Journal of Neuroscience, 2013, 33(46): 18190-18199.
- [38] Cserr H F, Patlak C S. Secretion and bulk flow of interstitial fluid[M]// Physiology and Pharmacology of the Blood-Brain Barrier. Berlin: Springer, 1992, 245-261.
- [39] Sykova E, Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space[J]. Physiological Reviews, 2008, 88(4): 1277-1340.
- [40] Agnati L F, Guidolin D, Leo G, et al. Receptor-receptor interactions: A novel concept in brain integration[J]. Progress in Neurobiology, 2010, 90: 157-175.
- [41] Proescholdt M G, Hutto B, Brady L S, et al. Studies of cerebrospinal fluid flow and penetration into brain following lateral ventricle and cisterna magna injections of the tracer [<sup>14</sup>C]inulin in rat[J]. Neuroscience, 2000, 95(2): 577-592.
- [42] Levick J R, Michel C C. Microvascular fluid exchange and the revised starling principle[J]. Cardiovascular Research, 2010, 87(2): 198-210.
- [43] Weller R O, Subash M, Preston S D, et al. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and alzheimer's disease[J]. Brain Pathology, 2008, 18(2): 253-266.
- [44] Arbel-Ornath M, Hudry E, Eikermann-Haerter K, et al. Interstitial fluid drainage is impaired in ischemic stroke and alzheimer's disease mouse models[J]. Acta Neuropathologica, 2013, 126(3): 353-364.
- [45] Jose D A, Luciano P, Vicente V, et al. Role of catheter's position for final results in intrathecal drug delivery. Analysis based on csf dynamics and specific drugs profiles[J]. The Korean Journal of Pain, 2013, 26(4): 336-346.
- [46] Bargmann C I, Marder E. From the connectome to brain function[J]. Nature Methods, 2013, 10(6): 483-490.

(编辑 田恬)

## ·学术动态·



## 第五届全国中西医结合脑心同治学术交流会议在南宁举行

2015年4月11日,“第五届全国中西医结合脑心同治学术交流会议暨第一届国际脑心同治高峰论坛”在广西南宁举行。

本次大会由广西科协、广西中医药大学支持,中国中西医结合学会脑心同治专业委员会主办,广西中西医结合学会脑心同治专业委员会承办,广西中西医结合学会协办。中国科学院院士、中国中西医结合学会名誉会长陈凯先,中国工程院院士、中国中医科学院院长张伯礼,中国工程院院士、中国中西医结合学会会长陈香美,中国工程院院士杨宝峰,美国波士顿塔夫茨大学Sami教授,美籍华人美国哈佛大学医学院王晓英教授,以及来自国内外的30多名专家到会并作学术报告。来自全国各地心血管内科、神经内科、内分泌科、中医科等专业医生1500余名参加论坛,共同交流、探讨了中西医结合、脑心同治心脑血管病领域的热点和问题。

详见中国科协网<http://www.cast.org.cn/n35081/n35563/n38710/16338000.html>。