

胶质淋巴系统昼夜节律紊乱在脑小血管病 相关认知功能障碍中的研究进展

肖 焱综述, 范玉华审校

摘要: 脑小血管病是导致血管性痴呆最常见的疾病之一,其病因类型众多,高血压是其最常见的危险因素,常导致神经血管胶质单元受损而致病。CSVD导致认知功能障碍主要与大脑白质纤维破坏所致大脑网络连接出现中断和继发性皮质萎缩变薄有关,但近年来随着胶质淋巴系统发现, β 淀粉样蛋白清除功能障碍导致其过度沉积有关而造成认知功能障碍,为其补充了新机制。胶质淋巴系统在夜间睡眠时清除功能达到巅峰,存在昼夜节律。关于CSVD与昼夜节律的相关性研究,目前已知CSVD患者普遍存在睡眠障碍的问题,是昼夜节律紊乱的具体表现之一,而且很容易被忽视,可导致胶质淋巴系统清除 β 淀粉样蛋白功能下降,加重患者的认知功能障碍。但对于胶质淋巴系统的昼夜节律紊乱与CSVD认知功能障碍的相关性尚缺乏深入的机制研究。本文对既往已经开展的睡眠节律紊乱、胶质淋巴系统功能障碍及其对CSVD认知功能障碍影响的相关研究进行综述。

关键词: 脑小血管病; 胶质淋巴系统; 水通道蛋白4; BMAL1; 昼夜节律; 认知功能障碍

中图分类号: R743; R338.63

文献标识码: A

Research advances in circadian rhythm disorders of the glymphatic system in cognitive impairment associated with cerebral small vessel disease XIAO Chi, FAN Yuhua. (Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Cerebral small vessel disease (CSVD) is a common cause of vascular dementia and has various etiologies, among which hypertension is the most common risk factor and can induce the disease by damaging the neurovascular glial unit. The process of CSVD leading to cognitive impairment is mainly associated with the disruption of cerebral network connections due to the destruction of cerebral white matter fibers, as well as secondary cortical atrophy and thinning; however, with the discovery of the glymphatic system in recent years, cognitive impairment associated with β -amyloid clearance dysfunction has been considered a new mechanism. The clearance function of the glymphatic system reaches the peak during sleep due to circadian rhythm. Previous studies on the association between CSVD and circadian rhythm have shown that CSVD patients often experience sleep disorders, which is a specific manifestation of circadian rhythm disorders. Such disorders are often neglected, which can lead to a reduction in the function of the glymphatic system in β -amyloid clearance, thereby aggravating cognitive impairment in patients. However, there is still a lack of in-depth studies on the association between the circadian rhythm disorders of the glymphatic system and cognitive impairment in CSVD. This article reviews the studies on sleep rhythm disorders, dysfunction of the glymphatic system, and their influence on cognitive impairment in CSVD.

Key words: Cerebral small vessel disease; Glymphatic system; Aquapor-4; BMAL1; Circadian rhythm; Cognitive impairment

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指各种病因影响脑内小动脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征。CSVD常见的病因分型包括:I型,小动脉硬化;II型,散发性或遗传性脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA);III型,其他遗传性CSVD;IV型,炎症或免疫介导的小血管病;V型,静脉胶原病;VI型,其他小血管病^[1]。目前CSVD的发病机制涉及到神经血管胶质单元(neurovascular glial unit, NVU)功能和结构的异常,而高血压是其最常见的病因和最重要的发病始动环节。

1 CSVD认知功能障碍和睡眠障碍

1.1 CSVD认知功能障碍 脑小血管病是老年人最常见的脑血管疾病之一,可以引起急性症状(如腔隙性脑梗死、脑出血等),占症状性卒中的20%,同时也可隐匿起病,如痴呆、步态异常、尿潴留及情绪障碍等^[2]。流行病学研究发现:20%~40%的老年性痴呆与小血管病有关^[3],脑小血管病的存在提升14%的未来认知功能受损及全部类型痴呆的风

收稿日期:2023-12-10;修订日期:2024-02-11

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82071294);广东省自然科学基金(2023A1515011013)

作者单位:(中山大学附属第一医院神经内科,广东 广州 510080)

通信作者:范玉华, E-mail: fanyuhua@mail.sysu.edu.cn

险,其中提升25%的未来罹患AD的风险,以及75%的未来罹患血管性痴呆的风险^[4]。CSVD引起的认知损害主要涉及注意力、处理速度、执行功能等认知域,而记忆的损害相对较轻。血管性痴呆是认知损害累积发展的结果,最终导致日常生活、学习、工作以及社交能力显著下降。

目前关于CSVD所致认知功能障碍的机制,包括以下几个方面。首先,大脑白质纤维破坏所致大脑网络连接出现中断和继发性皮质萎缩变薄。CSVD中腔隙性梗死可破坏额叶-皮质下纤维链,而我们的额叶-皮质下神经环路参与记忆、执行以及信息处理等多个认知域的调控^[5]。此外,脑白质病变(white matter hyperintensity, WMH)能够引起胆碱能神经元纤维束损伤或缺失,从而破坏大脑认知网络完整性,进而产生认知障碍^[6]。脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)也与CSVD相关认知障碍有关,其中潜在的机制可能与炎症、血脑屏障功能障碍、小胶质细胞激活以及大脑结构网络破坏有关^[7]。皮质变薄萎缩常为大脑白质纤维破坏的结果,常出现在腔隙性梗死或脑白质变性病灶部位的远处^[8]。

其次, β 淀粉样蛋白沉积。CSVD所致认知功能障碍与AD的病理生理过程有着高度的相似性,有研究发现AD患者中有不少患者伴有脑小血管淀粉样病变(CAA),也属于CSVD的一类。关于二者的关系尚无定论,但可以明确的是 $A\beta$ 淀粉样蛋白在CSVD中也起着重要的作用^[9]。 β 淀粉样蛋白沉积机制中包括血脑屏障的破坏导致异常蛋白渗漏、星形胶质细胞功能障碍导致胶质淋巴系统功能下降以及营养和支持神经元功能下降、小胶质细胞吞噬异常蛋白功能障碍等均导致了 β 淀粉样蛋白过度沉积,导致神经元变性坏死,从而导致了认知功能障碍的发生。这种潜在的相互作用途径被认为在CAA和阿尔茨海默病中起着关键作用,并可能导致恶性循环,其中神经退行性病变和血管病变相互强化和加重^[10]。

1.2 CSVD与睡眠障碍 CSVD患者的睡眠障碍是一个很容易被人们忽略的问题,而且目前关于CSVD与睡眠障碍的研究知之甚少。我们应该正确认识到,睡眠障碍是CSVD患者病程中的常见症状或早期的症状,包括失眠、日间过度思睡、睡眠呼吸暂停低通气、快动眼期睡眠行为紊乱、不宁腿综合征等。睡眠障碍甚至可能是CSVD的始动因素,二者可以相互加强,造成恶性循环。与CSVD相关的睡眠障碍,可分为呼吸性与非呼吸性睡眠障碍,前者以睡眠低通气为主要表现,后者则以睡眠剥夺、日间思睡、入睡困难、觉醒次数增多、早醒等为主要表现,后者的发生率其实更高,但更容易被忽视。已有研究证实,CSVD患者的高觉醒指数表现出与脑室旁WMH及扩大的血管周围间隙(perivascular

space, PVS)呈正相关性^[11],且发生认知障碍的风险更高^[12]。CSVD导致睡眠障碍的机制尚不清楚,推测可能与掌管睡眠相关的脑区缺血缺氧出现功能障碍有关,其中下丘脑的视交叉上核(SCN)缺血缺氧导致其与睡眠-觉醒相关的激素分泌节律紊乱,此外微血管病变和白质病变可破坏皮质与大脑深部结构的白质联络纤维,影响涉及睡眠-觉醒的多条神经环路,进而造成睡眠-觉醒周期紊乱,出现各种睡眠障碍的表现。

2 CSVD与胶质淋巴系统

2.1 胶质淋巴系统 2012年,Jeffrey Iliff和Maiken教授团队采用双光子显微镜和荧光示踪技术,发现了脑组织液(interstitial fluid, ISF)与脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)相互交流置换的方式,并将其命名为胶质淋巴系统(glymphatic systems, GS)^[13],并已经成为近年来神经科学领域的一个开拓性进展,它是大脑内代谢废物、毒性物质清除的新途径。该系统依赖星形胶质细胞血管侧“终足”(endfeet)上的水通道蛋白4(aquaporin protein 4, AQP4),通过血管旁(perivascular)和“终足”途径,完成CSF和ISF的交换,清除脑代谢废物,为神经系统正常神经活动提供最佳内环境^[14]。其功能障碍会造成神经毒性物质的累积,与衰老或病理衰老(阿尔茨海默病等)、睡眠障碍、慢性应激、偏头痛、脑卒中等多种疾病密切相关^[15]。所以胶质淋巴系统的提出,为众多神经系统疾病,尤其是神经系统退行性疾病和脑血管病的病理机制研究提供了崭新视角。提高异常代谢物质在胶质淋巴系统的清除率,也已经被提到神经退行性疾病领域药物靶点研究的日程中来。

2.2 GS与AQP4的极性分布 GS是一个以星形胶质细胞足突末端水通道蛋白也即AQP4所介导的脑脊液与脑组织间液相互交流的系统。GS的基本结构包括:动脉周围间隙脑脊液流入通道、血管周隙星形胶质细胞终足上的AQP4蛋白介导的脑脊液-脑组织液交换通道、组织间隙液体由动脉周隙向静脉周隙的整体流(bulk flow)以及静脉周隙液体流出通道^[16]。它的作用机制是从动脉端脑脊液经AQP4所形成的通道流入脑组织间隙,再通过AQP4所形成的通道流入静脉端,在从动脉端向静脉端流动的过程中,顺带将神经细胞活动产生的代谢废物以及有害物质清除出神经系统,以防止其蓄积。由此可看出,AQP4是GS正常运作的核心成分之一。

所谓AQP4的极性分布,是指AQP4分布在星形胶质细胞膜上的位置,正常情况下绝大多数分布在星形胶质细胞的足突末端。当AQP4极性出现紊乱,即AQP4除了出现在足突末端,还出现在胞体以及突起上,可能伴有表达量的降低,会导致GS的清除功能产生障碍,导致异常物质堆积,导致某些疾病

的发生发展,比如阿尔茨海默病已被证实有 AQP4 的极性紊乱导致 β 淀粉样蛋白清除障碍^[14]。既然 GS 的功能与 AQP4 极性密切相关,那么 AQP4 是如何准确锚定在星形胶质细胞的足突末端呢? 目前已知的机制可能有 2 种。一个是 AQP4 由肌营养不良相关蛋白复合物(dystrophy-associated protein complex, DAC)锚定在细胞膜上,此机制可能占主导作用^[17]。DAC 包括 α -syntrophin、 α -Dystrobrevin、Dystrophin、Dystroglycan 组成,它们通过相互连接的方式,将 AQP4 锚定在细胞膜上^[18]。另一种是 AQP4 的极性分布受到自身结构和表达的调控。AQP4 是由两种亚基 M1 和 M23 按照一定的比例与排列组合形成的膜蛋白复合物,当采用基因编辑技术减少 M23 亚基的表达,使 AQP4 形成仅以 M1 组合而成的膜蛋白,与野生型老鼠相比,其在星形胶质细胞足突末端的表达量减少^[19]。

2.3 驱动 GS 清除功能的生理因素 目前已知的影响 GS 清除功能的生理因素包括:心率、呼吸、脉搏强度、睡眠^[16]。在这 4 种生理因素中,睡眠如何影响 GS 清除功能的研究目前是最少的,已知的机制有睡眠时细胞外间隙扩大从而减轻 CSF 流入细胞间隙的阻力^[20],睡眠时 AQP4 极性分布比日间活动时增强^[21]。此外,长期睡眠剥夺的大鼠会表现出记忆力的下降,同时发现其海马及皮质区域 β 淀粉样蛋白增多,病理表现类似于阿尔茨海默病,而增加大鼠的慢波睡眠可加速 β 淀粉样蛋白的清除,明显改善大鼠的记忆力与学习能力^[22];一晚的完全睡眠剥夺抑制了人脑分子的清除,而第 2 天随后的睡眠并不能弥补这种清除的缺失^[23]。睡眠作为一个有昼夜节律的生理活动,其对 GS 清除功能的影响目前知之甚少,而相关研究揭示了 AQP4 的极性分布也存在昼夜节律^[21],但其深层的机制尚未有研究发现和证实。

2.4 CSVD 与 GS 功能障碍 随着 GS 的发现以及相关机理机制的完善,人们在 CSVD 疾病模型中,通过头颅的增强 MRI 及脑脊液荧光示踪技术也观察到了 GS 的功能障碍。针对 CSVD 大鼠模型研究证实,自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)的脑脊液总流量显著减少,造影剂进入组织的流量亦有所减少(约占全脑的 15%)。使用更高的空间分辨率 MRI 捕捉与 Willis 动脉环和大脑中动脉相关的 PVS 血流显示,SHR 中 Gd-DOTA 从大脑中动脉向组织周围血管周围空间的转移受阻^[24],并观察到扩大的 PVS 与 GS 的流入量呈显著负相关,同时清除能力出现下降,伴有血管周围 AQP4 极性的缺失^[25]。临床上观察到 CAA 患者的血管周围空间扩散指数(ALPS 指数)降低,提示 GS 功能受损^[26]。同时,较低的 ALPS 指数与基底神经节血管周围间隙增大、腔隙增多、白质高强度 Fazekas 评分、CSVD 总磁共振成像负荷升高、MMSE 以及 MoCA 认知评估有

关,而长期随访发现 ALPS 指数越高,疾病复发率越低^[26]。CSVD 如何导致 GS 功能障碍,目前尚未有明确的机制,可能是微血管损伤的继发性结果,包括 PVS 水肿、蛋白物质增多可能干扰 GS 的清除功能;周细胞功能障碍导致 PDGF- β 减少,使星形胶质细胞 AQP4 失去极性分布;CSVD 晚期小血管壁硬化、闭塞,NVU 缺血缺氧,星形胶质细胞功能障碍,AQP4 失去极性分布,同时,小动脉端压力下降,GS 始发动力不足。

3 CSVD 与昼夜节律

如前文所述,CSVD 患者普遍存在容易被忽视的睡眠障碍问题,而睡眠是一种高度遵循昼夜节律的生物活动。昼夜节律的产生,涉及到诸多生理机制的调节,包括激素的调节(褪黑素、儿茶酚胺等)、环境因素的影响(光照、社交、用餐时间和工作时间等)。昼夜节律产生的更深层次生理机制,涉及到生物体内的一系列生物钟蛋白,包括脑和肌肉 ARNT 样蛋白-1(brain and muscle ARNT-like protein-1, BMAL1)、CLOCK 蛋白、PERIOD 蛋白、CRY 蛋白等的共同参与和调节,其中 BMAL1 蛋白是生物昼夜节律的起始点和调节点。

3.1 BMAL1 蛋白 BMAL1 蛋白也被称为 MOP3,属于含有碱性螺旋-环-螺旋/Per-Arnt-SIM(bHLH-PAS)结构域的转录因子家族,是哺乳动物生物钟的核心驱动因素,被认为是调节节律行为不可替代的时钟基因^[27]。BMAL1 驱动 24 h 自主昼夜节律波动的分子机制涉及转录-翻译反馈回路(transcription-translation feedback loop, TTFL): BMAL1 和 CLOCK 蛋白结合形成异二聚体,与 E-Box 结合,并驱动 PERIOD 蛋白(PER1/2/3)、cryptochrome 蛋白(CRY1/2)、反向红细胞增生病毒 α 蛋白(REV-ERB α)和维甲酸相关孤儿受体 α 蛋白(ROR α)的表达;随后,PER 和 CRY 这 2 种蛋白质相互作用,在细胞质中形成异二聚体,然后转移到细胞核,抑制 BMAL1/CLOCK 的表达,而 ROR α 和 REV-ERB α 分别促进和抑制 BMAL1 的表达^[28]。在这种负反馈调节机制的作用下,形成了稳定的 24 h 昼夜波动节律。

BMAL1 的表达异常与许多病理生理过程相关,例如 BMAL1 基因缺失的 AD 模型小鼠会加剧 β 淀粉样蛋白在皮质及海马的沉积^[29],加速 tau 蛋白的磷酸化和沉积^[30],上述病理变化可能加剧了阿尔茨海默病的疾病进展。此外, BMAL1 也可能参与了 2 型糖尿病(β 细胞中 BMAL1 的表达是出生后胰岛细胞成熟的特征,有助于建立葡萄糖刺激胰岛素分泌的昼夜节律控制^[31])、帕金森病(在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中, BMAL1 的失活可导致明显的运动功能障碍、黑质致密部多巴胺能神经元损伤、多巴胺递质缺乏和神经炎症反应加重,提示 BMAL1 可能通过调节小胶质细胞介导的神经炎症反应对多巴胺能神经元

的存活产生有益影响^[32])、高血压(BMAL1的缺失增强了由IL4触发的STAT6的磷酸化和核易位,这促进了STAT6及其靶基因转录的激活,导致血管壁中MMP9和MMP13的表达增加,促进了血管重塑^[33])等慢性疾病的病理生理过程。

3.2 BMAL1蛋白与星形胶质细胞的功能状态有关 关于BMAL1与GS的关系,尤其是BMAL1与AQP4的极性分布关系,目前尚未有实验探究过。前文提到AQP4的极性分布以及与锚定AQP4的相关基因的表达(DAG、DTNA)具有昼夜节律性^[21],GS的清除功能也表现出明显的昼夜节律,在睡眠时其清除功能达到最佳。因此,属于生物钟蛋白的BMAL1或许在其中起着重要的作用。

因为AQP4在中枢神经系统内高度表达于星形胶质细胞,而予敲除BMAL1基因后,星形胶质细胞出现了过度激化表现,表现为GFAP、AQP4表达增多,且对氧化应激能力的自我调节能力下降,这一系列病理生理过程似乎是BMAL1通过谷胱甘肽转移酶介导的蛋白谷胱甘肽基化介导的细胞自主机制调节星形胶质细胞增生所致^[34]。似乎BMAL1可影响AQP4的表达,且有研究证实在BMAL1基因敲除的小鼠心肌组织中观察到与AQP4锚定相关的dystrophin蛋白表达随之减少^[35],但对AQP4极性分布缺少免疫组织化学/荧光的分析以及对GS的清除功能缺少荧光示踪剂的分析,BMAL1基因缺失导致AQP4表达量增多可能是星形胶质细胞胶质增生的伴随结果。所以,完善BMAL1与AQP4极性分布的关系,将有助于揭示GS清除功能存在昼夜节律的机制。

3.3 BMAL1与CSVD及睡眠障碍 但我们更想知道,CSVD患者出现睡眠节律紊乱是否也与BMAL1有关?目前发现BMAL1基因敲除的小鼠可表现出睡眠节律的紊乱^[36],自发性高血压大鼠的肾上腺BMAL1表达下降^[37],在高血压患者口腔内皮细胞检测到BMAL1的转录水平降低^[38],但也存在相矛盾的情况,比如有研究在肾性高血压大鼠模型中观察到其代偿性肥厚的心肌检测到BMAL1蛋白水平的增高以及节律性的消失^[39]。总之,目前尚缺乏对SHR神经系统BMAL1检测以及对其睡眠情况的估的相关实验以进一步证实。

3.4 BMAL1与褪黑素 前述我们已知CSVD存在胶质淋巴系统的功能障碍和睡眠障碍,而睡眠障碍又可导致胶质淋巴系统功能障碍,三者之间可能存在相互促进和恶性循环的过程。睡眠障碍似乎是连接CSVD与胶质淋巴系统功能障碍的桥梁,而目前针对CSVD的有效治疗手段有限,如控制高血压,但疗效甚微;而改善胶质淋巴系统功能的治疗手段目前还未问世,因此我们猜想改善睡眠是否可以打断这一恶性循环的过程。目前针对睡眠障碍的药物治疗主要有巴比妥类、药物苯二氮草类药物、佐匹

克隆、唑吡坦、褪黑素等,其中褪黑素作为一种激素类药物,除了起改善睡眠障碍的作用外,还有清除自由基、抗氧化、保护神经元、降低血压等作用。然而CSVD患者神经系统的内源性褪黑素分泌节律如何变化,以及补充外源性褪黑素对生物钟蛋白BMAL1是否具有调节作用,目前研究甚少,已知褪黑素可通过PI3K/AKT信号通路上调BMAL1基因的表达,可减少MCAO模型小鼠脑梗死区域神经元的死亡^[40],但其是否可通过上调BMAL1表达进而上调AQP4锚定蛋白复合物DAC中DMD的表达^[35],从而改善AQP4极性分布和改善胶质淋巴系统的功能障碍,尚未有研究证实,即补充外源性褪黑素是否可改善CSVD患者的胶质淋巴系统功能是个值得探讨的有趣问题。

4 总结与展望

总结上述,CSVD患者存在睡眠障碍以及GS的清除功能障碍,可能导致 β 淀粉样蛋白沉积增多,进而导致患者的认知功能受损,而BMAL1是否参与在此病理生理过程中,是个值得探讨的问题。已有研究证实,自发性高血压大鼠(SHR)存在BMAL1基因表达减少^[37]。因此,探究BMAL1与AQP4极性分布的关系,明确胶质淋巴系统功能的昼夜节律性,并在此基础上,进一步探究BMAL1在CSVD中的作用,可以完善CSVD相关认知障碍的发病机制。同时可以期望找到明确的干预靶点,比如通过褪黑素提高睡眠质量可否调节BMAL1可能参与的信号通路如PI3K/AKT,进而调节AQP4极性分布的变化来调节GS清除 β 淀粉样蛋白的功能,从而改善CSVD所致的认知功能障碍。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 肖焱负责论文设计、撰写论文、文献收集、论文修改;范玉华负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. Lancet Neurol, 2010, 9(7): 689-701.
- [2] 中国卒中学会脑小血管病专家联盟. 中国脑小血管病的临床研究 优先发展战略规划[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(11): 1075-1082.
- [3] Xia Y, Shen Y, Wang Y, et al. White matter hyperintensities associated with progression of cerebral small vessel disease: a 7-year Chinese urban community study [J]. Aging, 2020, 12(9): 8506-8522.
- [4] Habes M, Sotiras A, Erus G, et al. White matter lesions: spatial heterogeneity, links to risk factors, cognition, genetics, and atrophy [J]. Neurology, 2018, 91(10): e964-e975.
- [5] Parfenov VA, Ostroumova OD, Ostroumova TM, et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 1381-1402.

- [6] Román GC, Kalaria RN. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(12): 1769-1785.
- [7] Ungvari Z, Tarantini S, Kirkpatrick AC, et al. Cerebral microhemorrhages: mechanisms, consequences, and prevention[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(6): H1128-H1143.
- [8] Telgte EMC, Leijssen K, Wiegertjes CJM, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 387-398.
- [9] Weaver NA, Doeven T, Barkhof F, et al. Cerebral amyloid burden is associated with white matter hyperintensity location in specific posterior white matter regions[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 84: 225-234.
- [10] Greenberg SM, Bacskaí BJ, Hernandez-Guillamon M, et al. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease-one peptide, two pathways[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(1): 30-42.
- [11] Wang J, Chen X, Liao J, et al. Non breathing-related sleep fragmentation and imaging markers in patients with atherosclerotic cerebral small vessel disease (CSVD): a cross-sectional case-control study[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 98.
- [12] Wang J, Chen X, Liao J, et al. The influence of non-breathing-related sleep fragmentation on cognitive function in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1009-1014.
- [13] 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 B[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): e3003748.
- [14] Nedergaard M. Garbage truck of the brain[J]. *Science*, 2013, 340(6140): 1529-1530.
- [15] Zhou Y, Cai J, Zhang W, et al. Impairment of the glymphatic pathway and putative meningeal lymphatic vessels in the aging human[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(3): 357-369.
- [16] Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(2): 1025-1151.
- [17] Palazzo C, Buccoliero C, Mola MG, et al. AQP4ex is crucial for the anchoring of AQP4 at the astrocyte end-feet and for neuromyelitis optica antibody binding[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7: 51.
- [18] de Bellis M, Cibelli A, Mola MG, et al. Orthogonal arrays of particle assembly are essential for normal aquaporin-4 expression level in the brain[J]. *Glia*, 2021, 69(2): 473-488.
- [19] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342(6156): 373-377.
- [20] Hablitz LM, Plá V, Giannetto M, et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4411.
- [21] Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia[J]. *Science*, 2020, 370(6512): 50-56.
- [22] Eide PK, Vinje V, Prupp AH, et al. Sleep deprivation impairs molecular clearance from the human brain[J]. *Brain*, 2021, 144(3): 863-874.
- [23] Koundal S, Elkin R, Nadeem S, et al. Optimal mass transport with Lagrangian workflow reveals advective and diffusion driven solute transport in the glymphatic system [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1990.
- [24] Xue Y, Liu N, Zhang M, et al. Concomitant enlargement of perivascular spaces and decrease in glymphatic transport in an animal model of cerebral small vessel disease[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 161: 78-83.
- [25] Xu J, Su Y, Fu J, et al. Glymphatic dysfunction correlates with severity of small vessel disease and cognitive impairment in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Euro J Neurology*, 2022, 29(10): 2895-2904.
- [26] Welz PS, Zinna VM, Symeonidi A, et al. BMAL1-driven tissue clocks respond independently to light to maintain homeostasis[J]. *Cell*, 2019, 177(6): 1436-1447.
- [27] Peng X, Fan R, Xie L, et al. A growing link between circadian rhythms, type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(1): 504.
- [28] Song H, Moon M, Choe HK, et al. $\text{A}\beta$ -induced degradation of BMAL1 and CBP leads to circadian rhythm disruption in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2015, 10: 13.
- [29] Huang J, Peng X, Fan R, et al. Disruption of circadian clocks promotes progression of Alzheimer's disease in diabetic mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(9): 4404-4412.
- [30] Rakshit K, Qian J, Gaonkar KS, et al. Postnatal ontogenesis of the islet circadian clock plays a contributory role in β -cell maturation process[J]. *Diabetes*, 2018, 67(5): 911-922.
- [31] Liu WW, Wei SZ, Huang GD, et al. BMAL1 regulation of microglia-mediated neuroinflammation in MPTP-induced Parkinson's disease mouse model[J]. *FASEB J*, 2020, 34(5): 6570-6581.
- [32] Huo M, Cao X, Zhang H, et al. Loss of myeloid Bmal1 exacerbates hypertensive vascular remodelling through interaction with STAT6 in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(13): 2859-2874.
- [33] Lananna BV, Nadarajah CJ, Izumo M, et al. Cell-autonomous regulation of astrocyte activation by the circadian clock protein BMAL1[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(1): 1-9.
- [34] Sato F. "Histological analysis of a Becker muscular dystrophy case, diurnal expression of dystrophin in control mice and decreased expression of dystrophin in Bmal1 knockout mice[J]. *Histol Histopathol*, 2022, doi: 10.14670/HH-18-499.
- [35] Qiu P, Jiang J, Liu Z, et al. BMAL1 knockout macaque monkeys display reduced sleep and psychiatric disorders[J]. *Natl Sci Rev*, 2019, 6(1): 87-100.
- [36] Tharmalingam S, Khurana S, Murray A, et al. Whole transcriptome analysis of adrenal glands from prenatal glucocorticoid programmed hypertensive rodents[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18755.
- [37] Kurbatova IV, Topchieva LV, Korneva VA, et al. Expression of circadian rhythm genes CLOCK, BMAL1, and PER1 in buccal epithelial cells of patients with essential arterial hypertension in dependence on polymorphic variants of CLOCK and BMAL1 genes [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2014, 157(3): 360-363.
- [38] 李晓林, 丁延魁, 黄新艳, 等. 高血压大鼠肥厚心肌中 BMAL1 蛋白表达的研究[J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(7): 811-815.
- [39] Beker MC, Caglayan B, Caglayan AB, et al. Interaction of melatonin and Bmal1 in the regulation of PI3K/AKT pathway components and cellular survival[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 19082.

引证本文:肖 焱,范玉华.胶质淋巴系统昼夜节律紊乱在脑小血管病相关认知功能障碍中的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(3): 246-250.