

## 组织液沿血管壁流动现象的研究进展

孔钺雅<sup>1</sup>, 余晓彬<sup>2</sup>, 马超<sup>3</sup>, 殷雅俊<sup>2\*</sup>, 李宏义<sup>1\*</sup>

- (1. 北京医院 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730;  
2. 清华大学 航天航空学院 工程力学系, 北京 100084; 3. 中国医学科学院基础医学研究所  
北京协和医学院基础学院 人体解剖与组织胚胎学系, 北京 100005)

**摘要:**本综述主要包括以下内容:1)从横向(横截面)看流动通路空间拓扑结构的多级性(包括血管周围间隙、血管基底膜、血管外膜及血管周围结缔组织),以及各级结构上组织液流动现象的多样性;2)从纵向看全身血管树上的组织液流动现象;3)比较了国内外研究结果之间的异同点;4)展望了血管循环系统上组织液流动的生理学功能。

**关键词:**血管周围间隙;血管周围结缔组织;血管外膜;血管中膜;组织液流动

中图分类号:R322.1+2 文献标志码:A

## Research progress of interstitial fluid flowing along vascular wall

KONG Yi-ya<sup>1</sup>, YU Xiao-bin<sup>2</sup>, MA Chao<sup>3</sup>, YIN Ya-jun<sup>2\*</sup>, LI Hong-yi<sup>1\*</sup>

- (1. Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, CAMS, Beijing 100730;  
2. Department of Engineering Mechanics, School of Aerospace, Tsinghua University, Beijing 100084;  
3. Department of Human Anatomy, Histology and Embryology, Institute of Basic Medical Sciences CAMS,  
School of Basic Medicine PUMC, Beijing 100005, China)

**Abstract:** This review mainly includes the following contents: 1) The multilevel of spatial topological structure of the fluid flow pathway is viewed from the transverse perspective (cross section), including perivascular space, basement membranes, tunica adventitia and perivascular connective tissue. And the diverse phenomenon of fluid flow at all levels of vascular structure is discussed; 2) The interstitial fluid flow in vascular trees throughout the whole body is viewed from the longitudinal perspective; 3) The similarities and differences between domestic and foreign research results are compared; 4) The potential physiological function of the interstitial fluid flow along the circulatory system is prospected.

**Key words:** perivascular space; perivascular connective tissue; tunica adventitia; tunica media; interstitial fluid

近年来,沿血管的组织液流动现象越来越受到广泛关注。传统生理学认为,血管是血液传输的通道。但近期的研究证据表明,血管上存在两种不同的流动:血管腔内的血液流动,血管腔外的组织

液流动。不仅如此,现有研究发现,血管腔外的组织液流动空间还具有复杂多级的拓扑结构,即血管周围间隙、血管基底膜、血管外膜及周围结缔组织内,均存在沿血管的组织液流动。

收稿日期:2020-10-28 修回日期:2021-04-06

基金项目:国家自然科学基金(82050004,12050001)

\*通信作者(corresponding author): leehongyi@bjhmoh.cn; yinyj@tsinghua.edu.cn

根据管径大小,可将全身血管从大到小划分为6类:大动脉(main artery)、大静脉(large veins)、小静脉(small veins)、小动脉和微动脉(arterioles and smallest arteries)、微静脉(venules)、毛细血管(capillaries)。除毛细血管外,其他血管的基本结构分为3层:内膜、中膜和外膜。内膜防止血浆外渗;中膜为管壁提供机械强度和收缩力;外膜的主要成分是疏松结缔组织。血管外周围结缔组织与外膜有相似的成分和结构,且周围结缔组织与外膜没有明确的边界,可看作血管解剖结构的“第四层”。

本文关注如下问题:全身各类血管是否都有沿血管的组织液流动?血管各层及其周围结缔组织是否都有沿血管的组织液流动?各层流动的相互关系是什么?针对这些问题,本文分类归纳了组织液沿血管流动研究最新进展,比较了各研究结果之间的异同,旨在为探索血管循环系统的新功能提供新视角。

## 1 血管周围间隙内的组织液流动

血管周围间隙是最早被发现的组织液流动空间,不仅历史悠久,且现象最为丰富。

### 1.1 血管周围间隙的解剖学位置

血管周围间隙概念起源于脑血管。血管周围间隙(perivascular space, PVS),也称“Virchow-Robin空间”,即指包绕在脑实质血管外,以胶质界膜为外边界,以血管外壁为内边界的空隙。在大脑皮层,脑动脉延伸为软脑膜动脉,穿过蛛网膜下腔和软脑膜下腔。在含有大量脑脊液的蛛网膜下腔,软脑膜细胞形成薄鞘覆盖在血管壁上。软脑膜鞘伴随穿支动脉进入脑实质,随着管径变小,软脑膜鞘出现窗孔,并最终在毛细血管前水平消失。与皮质动脉不同,皮质静脉外没有软脑膜鞘包裹。皮质静脉由于缺乏软脑膜鞘包被,PVS直接与软脑膜下腔相通<sup>[1]</sup>。自1980年开始,借助非侵入性磁共振影像技术,人类脑实质PVS的存在性已被证实,但其精细的空间分布和解剖结构仍属未知。啮齿类动物和人类比较,二者的脑PVS存在结构性差异:大鼠颅内PVS在毛细血管水平,位于毛细血管内皮层外侧;在皮质动脉水平,位于平滑肌细胞外侧。由于大鼠脑穿支动脉缺乏软脑膜鞘包绕,PVS直接与蛛网膜下腔形成连续腔室<sup>[2]</sup>。因

此蛛网膜下腔、脑池、脑室与动脉旁PVS一起形成了一个连续而广泛的网状结构,环绕并穿透大鼠脑。

### 1.2 血管周围间隙内的组织液流动

早在20世纪初期,PVS已被证实与脑脊液的产生及循环相关联。2012年,以Iliff和Nedergaard为代表的研究组提出了一种在颅内代替淋巴循环的脑脊液-脑组织液引流系统——“Glymphatic系统”<sup>[3]</sup>,国内有学者译为“胶质淋巴系统”或“类淋巴系统”(“类淋巴”一词的使用最初是由于实验证实缺乏水通道蛋白4的小鼠脑脊液内流和脑组织液外排均减少)。将荧光示踪剂注入小鼠的侧脑室,可以观察到脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)沿穿通动脉PVS进入大脑,再以水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)依赖的方式,通过星形胶质细胞端部,进入脑实质,与脑组织液(interstitial fluid, ISF)混合之后,沿流出静脉PVS离开大脑。目前,对Glymphatic系统的研究取得了相当进展:1)借助粒子追踪技术,量化了脑脊液流速。2)证实了脑脊液流动的搏动性:PVS内大流量液体运输的搏动频率,与心动频率一致,与呼吸频率不匹配。这表明,动脉壁运动是驱动PVS内大流量液体流动的主要动力机制,称之为“血管周围泵(perivascular pumping)”。

Glymphatic系统具有清除神经细胞外代谢产物和异物等功能,在神经退行性疾病进展中具有重要意义。包括衰老、创伤性脑损伤、小梗死、卒中、糖尿病和偏头痛等多种病理状态,均与Glymphatic系统通路功能受损相关联。另外,有实验证据显示,动脉高血压可以诱发管壁改变,减少脑脊液在PVS中的净流<sup>[4]</sup>。脑淀粉样血管病变老年患者,脑动脉的机械顺应性降低, $\text{A}\beta$ 沉积在软脑膜动脉和大脑动脉壁上。这都提示,动脉壁的改变可能减缓血管旁CSF-ISF交换<sup>[5]</sup>。这些证据都为寻找诊断和治疗神经退行性疾病等多种颅脑相关疾病提供了新靶点、新思路。

### 1.3 Glymphatic系统中的若干问题

由于精细的实验数据仍在积累过程中,对Glymphatic系统的研究仍存在若干重要问题亟待解决:1)脑组织液沿动脉周围间隙的流动方向存在争议(见后“组织液沿血管基底膜的流动”章

节)。2) PVS的组织学证据不足,确切的解剖位置与动脉壁和静脉壁之间的关系不清晰:现有的组织学证据多来自于对动物死亡后相对早期的标本进行分析,但此种研究方法是否能够真实反映 CSF 和 ISF 在颅内的真实流动空间和组织学结构尚存在争议:动物死亡后及组织切片固定过程中,动脉周围间隙会随之消失,示踪剂被转移到平滑肌层和基底膜层<sup>[4]</sup>。3) AQP4 的关键作用不明了:最初实验结果显示对于缺乏 AQP4 水通道蛋白的小鼠,CSF 流入和 ISF 流出都减少了。有新近证据显示 AQP4 的缺失并不影响 CSF 示踪剂的分布,也不影响注射到纹状体中的示踪剂的分布<sup>[6]</sup>。4) PVS 中组织液流动的驱动力可能由人为操作导致:向脑池注射示踪剂后,颅内压的增加可能成为示踪剂流入的驱动力;5) 生理性 A $\beta$  和 tau 蛋白的日水平波动可能会影响对该系统清除功能结论分析的准确性。

## 2 组织液沿血管基底膜的流动

### 2.1 血管基底膜路径的解剖学位置和组织液流动

以 Carare-Weller 为代表的研究组认为组织液沿皮质动脉基底膜进出大脑。当皮质动脉进入脑实质时,软脑膜替代丢失的动脉外膜包裹在中膜外,介入动脉与神经胶质细胞之间。在此水平,中膜平滑肌细胞环绕动脉管腔排列,融合成一种基底膜。当小动脉继续延续为毛细血管时,中膜和软脑膜层消失,神经胶质界膜直接与毛细血管基底膜接触,毛细血管内皮与神经胶质界膜融合而成另一种类型的基底膜<sup>[7]</sup>。

将可溶性荧光示踪剂[包括 A $\beta$ 、葡聚糖、卵白蛋白、荧光微球(直径 0.02 mm~1.0 mm)、5 nm 金纳米颗粒等]注射至小鼠脑实质或脑脊液,组织液中可溶性标志物从细胞外间隙进入毛细血管的内皮-神经胶质融合而成的基底膜,并沿中膜平滑肌细胞融合而成的基底膜排出颅内,与血流方向相反<sup>[7-9]</sup>。注入脑脊液的示踪剂沿神经胶质细胞基底膜达到毛细血管基底膜,并通过 AQP4 与组织液混合<sup>[7,10]</sup>。但无论是脑实质注射还是脑脊液注射,均未在皮质静脉上发现示踪剂进出大脑的证据。通过计算模拟颅内扩散背景下动脉周围引流的过程,证明相比于扩散,沿基底膜动脉周围引流是一种非常

快速通道内的流动<sup>[11]</sup>。

关于沿基底膜流动的驱动力,国内外研究学者也进行了初步探讨:平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)血管收缩应力诱发基底膜变形,这些变形沿纵向传播并随时间变化,成为驱动沿基底膜液体流动的主要动力。数据计算结果分析,即使是仅沿一层基底膜所产生的流动也比动脉搏动诱导的血管周净流量高 5 个数量级,动脉搏动不能产生显著的脑外血管周流动<sup>[12]</sup>。

### 2.2 沿基底膜液体流动研究中的若干问题

对于液体沿血管基底膜的流动,其研究方法存在一定的局限性。借助一维分支模型评估基底膜通道内压力驱动稳定流动的合理性,发现动脉基底膜的水阻力过大,无法容纳大量的脑组织液灌注<sup>[13]</sup>。

实验方法上的不同可能是导致沿基底膜流动与 Glymphatic 系统流动差异结果的主要原因。以 Carare-Weller 为代表的研究组采用向脑实质注射的方法,并对早期死亡标本进行分析。而以 Duff 和 Nedergaard 为代表的研究组直接将示踪剂注射入脑池,采用双光子显微镜活体成像技术进行在体分析。两个研究组所采用的,包括注射用示踪剂的分子质量、可溶性/不可溶性,粒径大小均有不同。

当然,不否认另一种可能性的解释,即颅内动脉上应该同时存在两种相反的液体流动通道:沿血管周围间隙路径和沿血管壁内基底膜路径。

## 3 血管外膜及周围结缔组织内的液体流动

### 3.1 血管外膜及周围结缔组织内的组织液流动

PVS 中的液体流动,曾被认为是一种仅存于颅内的局部现象。但新近研究发现并非是局部性的,而是全局性的——全身血管树静脉和动脉血管外膜及周围结缔组织内,都普遍存在沿血管的组织液长程流动现象。

自 2006 年,国内开始关注啮齿类动物沿血管的组织液流动现象。把荧光示踪剂注射到实验兔下肢远端血管外膜附近的结缔组织中,荧光组织液沿静脉外膜及周围结缔组织向心性长程流动,流动方向与管腔内血流方向相同,并沿下腔静脉表面进入心脏冠状沟、前后室间沟,参与心包液的形成<sup>[14-16]</sup>。人体动静脉血管外膜及周围结缔组织中同样存在组



织液流动现象:将荧光示踪剂注射到人体尸体拇指末端结缔组织中,利用体外自动按压仪胸部按压(频率 110 次/min,时间 150 min),使得心脏产生周期性机械运动。这种外加动力使得拇指部位的荧光液体沿上肢静脉、腋窝鞘静脉、上腔静脉外膜及其周围结缔组织流动,进入右心房表面组织<sup>[17-18]</sup>。另外,人体断肢解剖学实验揭示了“生理状态”下(手术截肢之前,在患肢足踝外侧真皮下结缔组织中注射荧光溶液)的组织液流动通路:来自足踝部的荧光液体沿静脉和动脉血管外膜及其周围结缔组织流动,流动方向指向动力源。啮齿类动物及人体的标本组织学分析均表明,被荧光液体染色的动脉和静脉血管外膜及其周围组织均是纤维结缔组织。

### 3.2 沿血管外膜及周围结缔组织组织液流动的拓扑学和组织学结构

组织液沿血管外膜及周围结缔组织的流动空间具有多级拓扑结构,且各级拓扑结构上的组织液流动方向均一致,具有向心性。

第一级拓扑结构,是血管壁外的周围疏松结缔组织(perivenous loose connective tissues, PLCTs)。血管与其周围疏松结缔组织没有清晰的界限。从横截面看,被荧光染亮的周围疏松结缔组织范围很大,其几何尺度远超血管直径。这个流动空间,类似于颅内的 PVS。

第二级拓扑结构,是血管外膜与表面被膜之间的“界面区(interfacial zone)”,称之为“外膜/被膜界面流动”,这是一种高速连续的界面液体流动。

第三级拓扑结构,是外膜内的纤维与凝胶之间的“界面区”,称之为“外膜界面流动”。双光子共聚焦激光显微镜结果提示,血管外膜通道含有大量被荧光染色的微米尺度纤维束,沿血管长轴纵向排布。纤维和凝胶基质中的组织液均不能长程流动,故推测纤维结缔组织中的液体流动空间很可能是纤维与凝胶之间形成的“界面区”。用 I、III、V 型胶原酶将纤维骨架破坏后,组织液流动消失,表明有序纤维的存在是组织液流动的必要条件。由于流动与有序纤维取向一致,故推测,这是一种“以有序纤维为轨道”的界面液体流动<sup>[14]</sup>。

## 4 问题与展望

全身血管树上均存在沿血管壁的液体流动,改变了对血液循环系统的传统认识,但仍有诸多尚待解决的问题:1)流动发生的空间位置;2)流动空间的组织学亚微结构;3)组织液流动的物理特性,包括流速和流量;4)组织液流动的动力源或驱动力机制;5)组织液流动的生理功能等。

传统生理学认为,组织液被凝胶样组织间隙束缚而不能自由流动,只有在压力/浓度梯度的作用下,才能扩散进入临近的毛细血管和初始淋巴管,回到血液循环。组织液(包括脑积液和组织液)沿各类血管、血管各层及其周围结缔组织的长程流动现象拓展了传统图像,将为心血管系统生理学和病理生理学研究提供新的切入视角,为疾病的研究开辟新的道路。

## 参考文献:

- [1] Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, *et al.* Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16: 137-153.
- [2] Bedussi B, Almasian M, Vos JD, *et al.* Paravascular spaces at the brain surface: low resistance pathways for cerebrospinal fluid flow[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38: 719-726.
- [3] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, *et al.* A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes,  $\beta$ (Amyloid  $\beta$ )[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4: 1-11.
- [4] 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: 4878. doi:10.1038/s41467-018-07318-3.
- [5] Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, *et al.* Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain[J]. *J Neurosci*, 2013, 33:

- 18190-18199.
- [6] Smith A, Yao X, Dix JA, *et al.* Test of the ‘glymphatic’ hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma [J]. *Elife*, 2017, 6; 1-16.
- [7] Morris AWJ, Sharp MMG, Albarogthy NJ, *et al.* Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131: 725-736.
- [8] Hawkes CA, Härtig W, Kacza J, *et al.* Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121: 431-443.
- [9] Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, *et al.* Solute, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2008, 34: 131-144.
- [10] Albarogthy NJ, Johnston DA, MacGregor-Sharp M, *et al.* Convective influx/glymphatic system: Tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periar-terial basement membrane pathways [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136: 139-152.
- [11] Diem AK, Tan M, Bressloff NW, *et al.* A simulation model of periar-terial clearance of amyloid- $\beta$  from the brain [J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 1-11.
- [12] Diem AK, Sharp MMG, Gatherer M, *et al.* Arterial pulsations cannot drive intramural periar-terial drainage: significance for A $\beta$  drainage [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 1-9.
- [13] Faghih MM, Sharp MK. Is bulk flow plausible in perivascular, paravascular and paravenous channels? [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2018, 15: 1-10.
- [14] Li H, Chen M, Yang J, *et al.* Fluid flow along venous adventitia in rabbits: Is it a potential drainage system complementary to vascular circulations? [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e41395. doi:10.1371/journal.pone.0041395.
- [15] Li H, Tong J, Cao W, *et al.* Longitudinal non-vascular transport pathways originating from acupuncture points in extremities visualised in human body [J]. *Chinese Sci Bull*, 2014, 59: 5090-5095.
- [16] Feng J, Wang F, Han X, *et al.* A “green pathway” different from simple diffusion in soft matter: fast molecular transport within micro/nanoscale multiphase porous systems [J]. *Nano Res*, 2014, 7: 434-442.
- [17] Li H, Yang C, Lu K, *et al.* A long-distance fluid transport pathway within fibrous connective tissues in patients with ankle edema [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2016, 63: 411-421.
- [18] Li H, Yang C, Yin Y, *et al.* An extravascular fluid transport system based on structural framework of fibrous connective tissues in human body [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52: 1-14.