

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.12.008

• 综 述 •

大脑类淋巴系统在头痛中的潜在作用 *

黄万斌¹ 张 雨¹ 宗佳滨² 肖哲曼^{1△}(¹ 武汉大学人民医院神经内科, 武汉 430060; ² 华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科, 武汉 430022)

摘 要 作为中枢神经系统的废物清除路径, 大脑类淋巴系统能够通过独特的血管周围间隙清除可溶性蛋白质和代谢废物。目前, 已发现大脑类淋巴系统功能紊乱与多种神经退行性疾病相关, 但其与头痛之间的联系尚未明确。在偏头痛先兆机制皮质扩散性抑制以及继发性头痛的诱因(如脑卒中、创伤性脑损伤)中, 均发现大脑类淋巴系统功能受损; 同时头痛所伴随的睡眠障碍(如睡眠缺失以及睡眠周期紊乱)也可以损害大脑类淋巴系统的功能。以上提示了大脑类淋巴系统与头痛之间可能存在某种关联。本文总结了当前大脑类淋巴系统的研究进展, 并分析其在偏头痛、卒中相关性头痛、脑外伤后头痛中的可能作用机制, 以期头痛的研究与治疗提供新的方向。

关键词 大脑类淋巴系统; 偏头痛; 卒中相关性头痛; 脑外伤后头痛

头痛是一种高发病率的致残性神经系统疾病, 也是临床病人常见的主诉之一, 给病人带来了极大的精神痛苦以及经济负担^[1]。根据 2018 年国际头痛协会制订的第三版国际头痛疾病分类 (the international classification of headache disorders, 3rd edition, ICHD-3), 头痛可分为原发性头痛、继发性头痛与痛性脑神经病、其他面部疼痛和其他头痛^[2]。尽管经过多年研究, 多种头痛的发病机制依旧不明, 治疗方法比较局限, 需要探索新的机制以及相关的治疗靶点。

Iliff 等^[3]使用体内双光子成像技术研究蛛网膜下腔脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 流入和流经脑间质的情况, 发现了一种全新的脑内液体运输途径。根据其类淋巴系统功能的相似性, 将其命名为大脑的“类淋巴系统”。大脑类淋巴系统可以清除脑实质溶质以及代谢废物, 对维持中枢神经系统稳态起到了重要作用。阿尔茨海默病、脑卒中、创伤性脑损伤等疾病都已知与大脑类淋巴系统功能障碍有关^[4-6], 然而其与头痛的关系知之甚少。神经递质和炎症在头痛发病机制中扮演了重要角色^[7], 大脑类淋巴系统可促进神经递质的运输, 其功能紊乱可导致神经炎症^[8,9]。此外, 睡眠障碍是头痛与大脑类淋巴系统功能障碍的共同诱因^[10,11]。以上均提示头痛与大脑类淋巴系统之间存在一定联系。本文主要围绕偏头痛、卒中相关性头痛以及脑外伤后头痛三种常见头痛, 讨论大脑类淋巴系统损害作为头痛潜在机制的

概念模型。以期填补现有知识的空白, 为头痛的研究与治疗提供新的方向。

一、大脑类淋巴系统

大脑类淋巴系统已经在动物模型中进行了深入的研究。大脑类淋巴系统的解剖结构基础是脑小血管壁与血管周围星形胶质细胞末端共同包绕形成的血管周围间隙 (perivascular space, PVS)。蛛网膜下腔的 CSF 沿着皮质表面动脉和穿支动脉的血管周围间隙进入脑实质, 在星形胶质细胞足突末端的水通道蛋白-4 (aquaporin-4, AQP4) 的作用下与脑实质中的间质液 (interstitial fluid, ISF) 发生交换, 随后沿静脉旁血管周围间隙回流至蛛网膜下腔^[3], 硬脑膜淋巴管通过大脑类淋巴系统从相邻的蛛网膜下腔吸收 CSF, 输送 CSF 至颈深淋巴结 (deep cervical lymph node, dcLN)^[12], 构成了大脑类淋巴系统的液体运输途径。有效清除中枢神经系统中的可溶性蛋白质和代谢物, 尤其是以 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 和 tau 蛋白为代表的神经毒性化合物, 是大脑类淋巴系统公认的核心作用^[13]。在 AQP4 基因敲除的小鼠中, 观察到间质溶质的清除明显受损^[3], 说明 AQP4 对于大脑类淋巴系统功能的完整性起到了重要的作用。除此之外, 大脑类淋巴系统还作为多种化合物的运输途径, 如葡萄糖、脂质、氨基酸、炎症因子和神经调节剂^[8,9]。有许多因素可以影响大脑类淋巴系统的功能, 衰老、睡眠障碍等状态可以抑制

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81971055)

[△] 通信作者 肖哲曼 zmxiao@whu.edu.cn

大脑类淋巴系统介导的物质清除^[11,14]；脑小血管病、创伤性脑损伤、脑卒中等疾病也会使大脑类淋巴系统的运作受到显著影响^[15-17]。

目前，医学影像学技术已被广泛用于类淋巴系统的研究。通过鞘内注射钆基造影剂 (gadolinium-based contrast agent, GBCA) 或静脉注射同位素等方式，可以直接观察 CSF 的流动，显示 CSF 和 ISF 的交换过程。使用扩散张力成像分析血管周围空间指数 (diffusion tension imaging analysis with the perivascular space, DTI-ALPS) 可以通过非侵入性的方式评估大脑类淋巴系统的功能。影像学技术的应用推进了大脑类淋巴系统可视化的进程^[18-20]。大脑类淋巴系统的结构示意图见图 1。

二、大脑类淋巴系统功能损害与头痛的联系

1. 偏头痛

皮质扩散性抑制 (cortical spreading depression, CSD) 是一种缓慢传播的神经去极化波，短暂性的兴奋后是长达数分钟的脑电活动抑制。CSD 会改变细胞内外离子的浓度梯度，使得能够激活伤害感受器物质的细胞外浓度短暂增加，并促进脑实质中诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2) 的产生，同时激活与头痛发病相关的神经炎症级联反应，被认为是偏头痛先兆的潜在电生理机制^[22]。动物实验的最新证据表明，CSD 可迅速诱导大脑皮质表面的血管周围间隙几乎完全闭合，并在 30 分钟内缓慢恢复，研究者还观察到脑实质内注射的荧光物质从皮质清除到血管周围间隙的速率降低，说明 CSD 可通过闭合血管周围间隙损害大脑类淋巴系统的流动，提示

了大脑类淋巴系统与偏头痛之间的联系^[23]。这说明 CSD 是一种调控大脑类淋巴系统流动的潜在机制，先兆偏头痛病人大脑皮质中的类淋巴系统功能可能发生了改变。

降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是一种具有扩张血管作用的神经营肽。三叉神经血管系统中的 CGRP 被认为是头痛，尤其是偏头痛发生和进展的关键因素。偏头痛发作期间，血管周围三叉神经传入处释放 CGRP，导致神经源性炎症和血管扩张。其与炎症介质的相互作用使传入神经纤维致敏，从而增强神经元活性，最终驱动中枢敏化。CGRP 还可以通过延髓水平三叉神经脊束核 (trigeminal nucleus caudalis, TNC) 向中央投射释放，促进伤害性二级神经元和神经胶质细胞的激活。在小脑、下丘脑等中枢部位存在 CGRP 受体分布，其中枢的作用也被逐渐证实^[24]。但由于 CGRP 不能轻易穿过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB)，CGRP 从大脑到血液中的清除路径至今尚未明确。Risch 等^[25]将 CGRP 制剂应用到大鼠暴露的顶叶硬脑膜上，收集大鼠颈静脉血和枕大池中的 CSF 并测定 CGRP 浓度，发现大鼠颈静脉血浆中的 CGRP 水平与基线相比稍有升高，在 CSF 中 CGRP 浓度增加了 3 倍，说明脑膜处的 CGRP 可以排出至静脉血浆以及 CSF。流入 CSF 中的 CGRP 可能被硬脑膜淋巴管从相邻的蛛网膜下腔吸收。Dux 等^[26]用氯化钾刺激大鼠硬脑膜后，脑脊液中 CGRP 浓度比血浆中高出 5 倍，并且使用利多卡因麻醉三叉神经节可以减少 CSF 中 CGRP 的增加。表明该实验 CSF 中增加的 CGRP，有一部分由三叉神经传入中枢处释放，

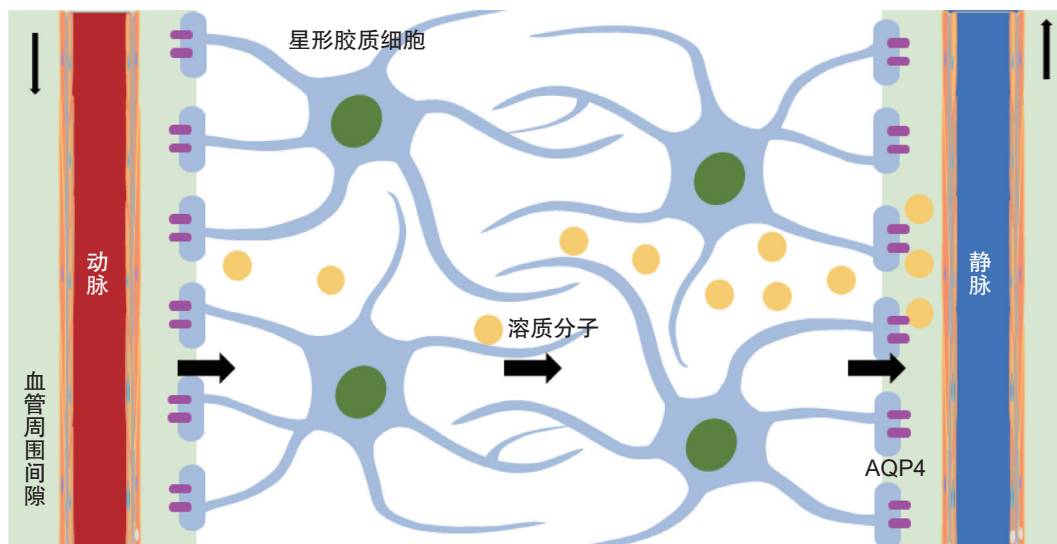


图 1 大脑类淋巴系统结构示意图^[21]

即延髓水平的 TNC。然而由于 BBB 的存在, 延髓的血管无法清除 CGRP。因此 TNC 中的 CGRP 可能经过 PVS 流入 CSF。这些研究结果提示大脑类淋巴系统是 CGRP 的潜在清除路径之一。

另一方面, 流行病学的研究证据和临床表现中的密切关系, 均强调了偏头痛与睡眠障碍的相关性。良好的睡眠对急性偏头痛发作具有治疗作用, 睡眠不足则是常见的偏头痛诱因^[27]。失眠人群的偏头痛患病率高于正常人群, 偏头痛的发生频率以及疼痛强度也更高, 某些睡眠障碍, 如快速眼动睡眠行为障碍 (rapid eye movement sleep behavior disorder, RDB), 还能增加头痛相关残疾的发生率^[28]。同时, 大量研究已经证明睡眠障碍与大脑类淋巴系统存在相关性: 大脑类淋巴系统受昼夜节律控制, 在睡眠状态下, 随着中枢去甲肾上腺素水平的下降, 细胞外空间扩大, 产生的组织间低阻力加快了大脑类淋巴系统中的液体流动。大脑类淋巴系统在睡眠以及麻醉状态下表现活跃, 而在清醒状态下则被抑制。睡眠剥夺会降低大脑类淋巴系统的功能, 增加神经毒性物质的积累^[21,29]。Zhang 等^[30]发现在慢性睡眠中断模型中, 大脑类淋巴系统介导的物质清除能力降低, 代谢废物积累。同时与野生型小鼠相比, 水通道蛋白 (aquaporin-4, AQP4) 缺失加重了慢性睡眠中断模型中的大脑类淋巴系统功能损害、 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的沉积。上述研究证明了睡眠障碍对大脑类淋巴系统的影响, 以及 AQP4 在大脑类淋巴系统功能中的作用。Olsson 等^[31]通过随机对照试验发现, 在维持慢波睡眠 (slow wave sleep, SWS) 的情况下, 连续 5~8 晚的睡眠剥夺对 $A\beta$ 沉积、神经元损伤和星形胶质细胞激活的 CSF 生物标志物没有影响, 说明 SWS 的存在是睡眠状态下大脑类淋巴系统功能得以活跃的关键一环。神经影像学的研究表明, RDB 的严重程度与持续性植物状态 (persistent vegetative state, PVS) 的扩散能力成负相关^[32]。这些研究提示了 RDB 等睡眠障碍可能通过影响大脑类淋巴系统功能进而影响偏头痛。

综上所述, 这些证据均支持大脑类淋巴系统在偏头痛发病机制中起到了关键作用: CSD 作为偏头痛先兆的基础, 激活了三叉神经血管系统, 引起神经炎症以及 CGRP 等神经肽的释放。CSD 导致的暂时性大脑类淋巴系统功能损伤阻滞偏头痛相关神经肽以及炎症因子的清除, 从而促进偏头痛的发生。大脑类淋巴系统在睡眠状态下的清除能力增强, 可能解释了睡眠对急性偏头痛的恢复作用。而睡眠中断作为常见的偏头痛诱因, 引起大脑类淋巴系统清

除障碍, 可能会限制偏头痛相关的细胞外兴奋性和炎症性化学物质的清除并促进其积累, 从而刺激局部皮质过度兴奋, 导致偏头痛的病理生理学。同时偏头痛病人经常伴随睡眠障碍, 长期睡眠障碍致使大脑类淋巴系统功能进一步受损, 诱导更多神经毒性物质的积累, 从而加重偏头痛甚至使头痛慢性化。

另外有临床研究表明, 偏头痛病人无大脑类淋巴系统功能障碍, 有和无先兆的偏头痛病人的类淋巴系统功能没有差异^[33]。但是该研究中先兆偏头痛病人所占比例较低, 可能导致阴性结果。此外 MRI 检查在白天进行, 而清醒状态下大脑类淋巴系统受到抑制, 或许在睡眠状态下偏头痛病人与对照组的大脑类淋巴系统功能会存在差异。并且参与者均在发作间期进行检查, 根据之前的实验, 偏头痛先兆机制 CSD 在诱导脑血管周围间隙关闭后, 会在一定时间内缓慢恢复。不能排除大脑类淋巴系统功能因偏头痛发作与否而不同的可能性。目前相关研究较少, 偏头痛与大脑类淋巴系统之间的关系需要进一步探索与证实。

2. 卒中相关性头痛

根据 ICHD-3, 脑血管疾病引起的头痛分类众多, 本文仅讨论归因于缺血性卒中 (ischemic stroke, IS) 的急性头痛和持续性头痛。

头痛是脑卒中发作或发作后常见的临床表现, 在 6%~44% 的缺血性脑卒中病人都会伴发头痛。这种头痛往往具有紧张型特征, 中度至重度, 并变成慢性^[34]。但目前 IS 相关性头痛的发生仍然缺乏明确的解释。一种机制假说认为: 在 IS 发生后, 闭塞血管的供血区域出现局灶缺血性病变。IS 急性期细胞能量代谢障碍, ATP 水平下降, Na^+/K^+ -ATP 酶活性降低, 离子失衡, 细胞外 K^+ 浓度增加。从而诱发 CSD 的病理过程, 引起不可逆的继发性损伤以及神经活动的抑制^[35,36]。CSD 激活三叉神经血管系统, 使脑膜血管处的三叉神经末梢释放 P 物质及 CGRP 等神经肽, 引起脑膜血管的舒张和炎症反应从而引发头痛^[37]。

大脑类淋巴系统功能损害也贯穿 IS 的整个过程: 研究显示, IS 发生后, 沿脑表面动脉周围间隙的 CSF 流入受损, 大脑类淋巴系统的流动路径受到阻滞, 小分子量化合物的清除率显著降低^[5]。Lin 等^[38]在 IS 大鼠和对照组枕大池中注射钆喷替酸葡甲胺 (meglumine gadolinium pentanoate, Gd-DTPA) 后行对比增强 MRI, 评估大鼠大脑黑质 (substantia nigra, SN) 和腹侧丘脑核 (ventral thalamic nucleus, VTN) 的信噪比随时间的变化, 发现 IS 后同侧 SN 和 VTN

的类淋巴系统受损。IS 后脑组织水肿, 脑组织长时间缺氧, 液化坏死形成瘢痕, 这些病理改变一方面破坏大脑类淋巴系统的解剖结构, 延长神经毒性物质的滞留时间, 导致 K^+ 等的累积。另一方面, IS 后出现 CSD, 会关闭 PVS, 引起星形胶质细胞肿胀, 阻滞大脑类淋巴系统的流动。但其与偏头痛先兆自发的 CSD 不同的是, 在正常组织中 CSD 所诱导的星形胶质细胞肿胀是短暂的, 而在局灶性卒中的血栓闭塞模型中, 由于代谢受损, CSD 会使星形胶质细胞表现出持久的肿胀反应, 肿胀的程度与去极化的总持续时间密切相关^[39]。这提示 IS 后发生的 CSD 对大脑类淋巴系统功能的损害比偏头痛更为严重。

综上所述, 大脑类淋巴系统功能障碍可能在 IS 相关性头痛的发病机制中扮演了重要的角色: IS 发作后, 组织水肿破坏大脑类淋巴系统的流入途径, 促进 K^+ 以及神经毒物积累。当 K^+ 浓度超过临界阈值时, CSD 触发, 激活三叉神经血管系统释放 CGRP、前列腺素及 P 物质等, 刺激三叉神经的伤害感受纤维导致头痛发生。同时持久性的 CSD 关闭 PVS, 延长神经毒性物质的滞留, 进一步加重大脑类淋巴系统功能的紊乱, 促进头痛。IS 后若组织坏死形成瘢痕, 会永久性破坏局部大脑类淋巴系统的解剖结构, 可能与 IS 相关性头痛慢性化有关。

3. 脑外伤后头痛

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 发生率逐渐增高, 睡眠障碍和头痛是 TBI 病人最常见两个问题^[40,41], 并且常同时存在。尽管临床观察到了这些关联, 但具体的机制, 以及 TBI、睡眠障碍

和头痛三者之间的关系尚未阐明。大脑类淋巴系统功能损害可能是三者之间联系的关键。在 TBI 的实验小鼠模型中已证明, TBI 相关的生物标志物如 S100 β 、胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 和神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 是由 CSF 通过大脑类淋巴系统运输到颈部淋巴管, 从而进入血液中^[42]。同时 TBI 会导致大脑类淋巴系统流动减少以及 AQP4 的错误定位, 使皮质内注射的放射性示踪剂从脑间质清除受损。轻度形式的脑外伤即可导致脑膜淋巴引流严重缺陷。脑膜淋巴引流功能的恢复则可以改善 TBI 诱导的神经胶质细胞增生^[6,16,43]。睡眠障碍在 TBI 病人中表现为睡眠失调 (如睡眠-觉醒节律障碍等)、睡眠失常等^[44,45]。睡眠与大脑类淋巴系统的关系在前文中已经叙述, 睡眠障碍会损害大脑类淋巴系统的正常功能。与 TBI 有关的睡眠障碍, 如睡眠剥夺, 抑制了大脑中 TBI 生物标志物的清除^[42]。同时, CGRP 等神经肽被认为在脑外伤后头痛的发病机制中起到了重要作用^[46], 并且极有可能由大脑类淋巴系统清除。此外, CSD 是创伤性脑损伤后常见的症状^[47], CSD 几乎完全消除了通过皮质的淋巴交换, 会加剧对 TBI 后神经肽清除的影响, 促进神经兴奋性物质的积累。因此与头痛相关神经肽的清除障碍可能是脑外伤后头痛的潜在机制。

TBI、睡眠障碍、头痛在临床上常共同出现, 大脑类淋巴系统损害为它们之间的联系提供了一种可靠的解释: TBI 带来的病理损伤可以直接破坏大脑类淋巴系统, 同时 TBI 后所发生的睡眠障碍可以

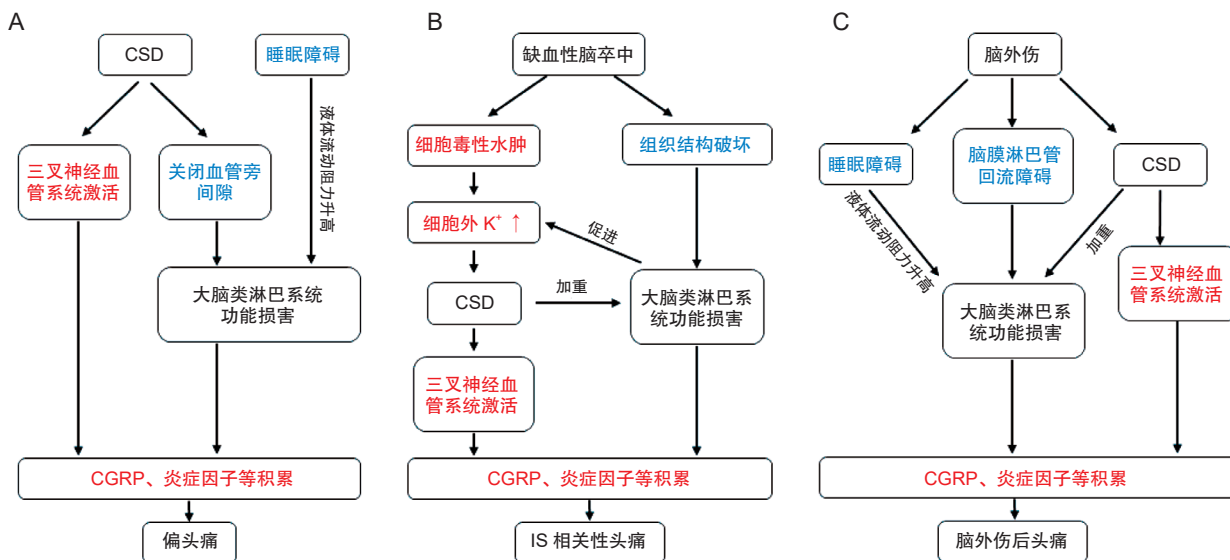


图2 大脑类淋巴系统功能损害作为头痛的潜在机制
(A) 偏头痛; (B) IS 相关性头痛; (C) 脑外伤后头痛

进一步损害大脑类淋巴系统的功能, 缩短大脑类淋巴系统活跃的时间, 使创伤后头痛相关神经肽 (如 CGRP) 等的清除受损, 大脑内兴奋性物质堆积, 诱发头痛。

三、总结与展望

大脑类淋巴系统在神经病学领域引起广泛关注, 在大脑的代谢、废物清除以及免疫调节中扮演着重要的角色。虽然大脑类淋巴系统功能与头痛之间的关系仍未明确, 但它为头痛病理生理机制的解读提供了新的方向。大脑类淋巴系统清除功能受损, 导致神经兴奋性物质的积累, 可能是偏头痛、卒中相关性头痛、脑外伤后头痛的共同潜在机制, 图 2 总结了大脑类淋巴系统功能损害在此三种头痛中可能扮演的角色。此外, 有临床研究发现丛集性头痛病人的 DTI-ALPS 低于健康对照组, 表明丛集性头痛病人的大脑类淋巴系统功能障碍, 目前尚不清楚这种变化是丛集性头痛的结果还是原因^[48]。睡眠障碍与头痛之间的关系并不局限于上述头痛, 其他慢性原发性头痛都可以影响睡眠, 进而导致大脑类淋巴系统功能障碍。因此大脑类淋巴系统功能损害可能参与多种头痛的病理生理学机制。但目前关于大脑类淋巴系统的研究主要在啮齿类动物模型上进行, 在人体中还未得到强有力的证实。不同类型头痛与大脑类淋巴系统的关系还有待探索。对于大脑类淋巴系统在 (如儿童、老年人、妊娠妇女等) 特异人群的头痛病人中的研究也尚未涉及。尽管如此, 大脑类淋巴系统的当前研究进展已提示其功能损害是头痛的潜在机制, 为头痛的研究与治疗开辟了新的道路。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Feigin VL, Nichols E, Alam T, *et al.* Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- [2] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1):1-211.
- [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, including amyloid β [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147):111r-147r.
- [4] Simon M, Wang MX, Ismail O, *et al.* Loss of perivascular aquaporin-4 localization impairs glymphatic exchange and promotes amyloid beta plaque formation in mice[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1):59.
- [5] Toh CH, Siow TY. Glymphatic dysfunction in patients with ischemic stroke[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:756249.
- [6] Bolte AC, Dutta AB, Hurt ME, *et al.* Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):4524.
- [7] Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, *et al.* Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(2):553-622.
- [8] Mogensen FL, Delle C, Nedergaard M. The glymphatic system (En) during Inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7491.
- [9] Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, *et al.* The glymphatic system: a Beginner's guide[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(12):2583-2599.
- [10] Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population[J]. *Headache*, 2010, 50(8):1366-1370.
- [11] Achariyar TM, Li B, Peng W, *et al.* Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation[J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11(1):74.
- [12] Aspelund A, Antila S, Proulx ST, *et al.* A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(7):991-999.
- [13] Chachaj A, Gasiorowski K, Szuba A, *et al.* Lymphatic system in the brain clearance mechanisms-new therapeutic perspectives for Alzheimer's disease[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022. doi: 10.2174/1570159X20666220411091332.
- [14] Li L, Ding G, Zhang L, *et al.* Aging-related alterations of glymphatic transport in rat: in vivo magnetic resonance imaging and kinetic study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:841798.
- [15] 田雨, 王伊龙. 脑类淋巴系统在脑小血管病中的研究进展 [J]. *中华脑血管病杂志 (电子版)*, 2021, 15(4): 200-204.
- [16] Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, *et al.* Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(49): 16180-16193.
- [17] Lv T, Zhao B, Hu Q, *et al.* The glymphatic system: a novel therapeutic target for stroke treatment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:689098.
- [18] Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. *Brain*, 2017, 140(10):2691-2705.
- [19] Kudo K, Harada T, Kameda H, *et al.* Indirect proton MR imaging and kinetic analysis of ^{17}O -labeled wa-

- ter tracer in the brain[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2018, 17(3):223-230.
- [20] Harrison IF, Siow B, Akilo AB, *et al*. Non-invasive imaging of CSF-mediated brain clearance pathways via assessment of perivascular fluid movement with diffusion tensor MRI[J]. *Elife*, 2018, 7:e34028.
- [21] Christensen J, Yamakawa GR, Shultz SR, *et al*. Is the glymphatic system the missing link between sleep impairments and neurological disorders? Examining the implications and uncertainties[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 198:101917.
- [22] 杨梦丽, 唐闻晶, 于生元. 皮层扩布性抑制与偏头痛的相关研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(8):614-617.
- [23] Schain AJ, Melo-Carrillo A, Strassman AM, *et al*. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow: implications for migraine headache[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(11):2904-2915.
- [24] Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, *et al*. CGRP and the trigeminal system in migraine[J]. *Headache*, 2019, 59(5):659-681.
- [25] Risch M, Vogler B, Dux M, *et al*. CGRP outflow into jugular blood and cerebrospinal fluid and permeance for CGRP of rat dura mater[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1):105.
- [26] Dux M, Will C, Eberhardt M, *et al*. Stimulation of rat cranial dura mater with potassium chloride causes CGRP release into the cerebrospinal fluid and increases medullary blood flow[J]. *Neuropeptides*, 2017, 64:61-68.
- [27] Vgontzas A, Pavlović JM. Sleep disorders and migraine: review of literature and potential pathophysiology mechanisms[J]. *Headache*, 2018, 58(7):1030-1039.
- [28] Tiseo C, Vacca A, Felbush A, *et al*. Migraine and sleep disorders: a systematic review[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1):126.
- [29] Xie L, Kang H, Xu Q, *et al*. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342(6156):373-377.
- [30] Zhang R, Liu Y, Chen Y, *et al*. Aquaporin 4 deletion exacerbates brain impairments in a mouse model of chronic sleep disruption[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(2):228-239.
- [31] Olsson M, Ärlig J, Hedner J, *et al*. Sleep deprivation and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Sleep*, 2018. doi: 10.1093/sleep/zsy025.
- [32] Si X, Guo T, Wang Z, *et al*. Neuroimaging evidence of glymphatic system dysfunction in possible REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1):54.
- [33] Lee DA, Lee HJ, Park KM. Normal glymphatic system function in patients with migraine: a pilot study[J]. *Headache*, 2022, 62(6):718-725.
- [34] Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2019, 94(1):e75-e86.
- [35] Spong KE, Andrew RD, Robertson RM. Mechanisms of spreading depolarization in vertebrate and insect central nervous systems[J]. *J Neurophysiol*, 2016, 116(3):1117-1127.
- [36] Donmez-Demir B, Yemisci M, Kilic K, *et al*. Microembolism of single cortical arterioles can induce spreading depression and ischemic injury; a potential trigger for migraine and related MRI lesions[J]. *Brain Res*, 2018, 1679:84-90.
- [37] 葛祎, 倪健强, 董万利. 缺血性脑卒中相关头痛的研究进展 [J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(3):310-314.
- [38] Lin L, Hao X, Li C, *et al*. Impaired glymphatic system in secondary degeneration areas after ischemic stroke in rats[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(7):104828.
- [39] Risher WC, Croom D, Kirov SA. Persistent astroglial swelling accompanies rapid reversible dendritic injury during stroke-induced spreading depolarizations[J]. *Glia*, 2012, 60(11):1709-1720.
- [40] Defrin R. Chronic post-traumatic headache: clinical findings and possible mechanisms[J]. *J Man Manip Ther*, 2014, 22(1):36-43.
- [41] Wolfe LF, Sahni AS, Attarian H. Sleep disorders in traumatic brain injury[J]. *Neurorehabilitation*, 2018, 43(3):257-266.
- [42] Plog BA, Dashnaw ML, Hitomi E, *et al*. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(2):518-526.
- [43] Ren Z, Iliff JJ, Yang L, *et al*. 'Hit & Run' model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation[J]. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 2013, 33(6):834-845.
- [44] Barshikar S, Bell KR. Sleep disturbance after TBI[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(11):87.
- [45] 胡顺安, 程瑾. 脑外伤后睡眠障碍的研究进展 [J]. 国际精神病学杂志, 2014, 41(4):228-231.
- [46] Mitsikostas DD, Moskowitz MA. Making headway-a role for CGRP in post-traumatic headache[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3):133-134.
- [47] Hartings JA, Bullock MR, Okonkwo DO, *et al*. Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(12):1058-1064.
- [48] Kim J, Lee DA, Lee HJ, *et al*. Glymphatic system dysfunction in patients with cluster headache[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(6):e2631.