

继发性脑积水发病机制研究进展

刘笑宇 常健博 张笑 魏俊吉

【摘要】 脑积水是以脑室扩张和脑脊液稳态失衡为特征的神经外科常见疾病,根据病因分为先天性脑积水和继发性脑积水,其中以创伤、出血及感染后继发性脑积水为主要临床类型。出血后脑积水和感染后脑积水均存在炎症反应,除传统的脑脊液平衡障碍模型理论外,神经炎症在继发性脑积水的发病机制中发挥重要作用。本文综述继发性脑积水的流行病学现状、发病机制及治疗进展,为其临床治疗提供新的思路。

【关键词】 脑积水; 脑出血; 感染; 炎症; 综述

Mechanism and research progress on secondary hydrocephalus

LIU Xiao-yu, CHANG Jian-bo, ZHANG Xiao, WEI Jun-ji

Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WEI Jun-ji (Email: weijj1999@163.com)

【Abstract】 Hydrocephalus is one of the most common neurosurgical disorders, which is characterized by enlargement of ventricles and disrupted cerebrospinal fluid (CSF) homeostasis. Hydrocephalus is divided into multiple categories, of which trauma, posthemorrhagic and postinfectious hydrocephalus are the most important clinical types. Mechanism of secondary hydrocephalus is still unknown. In recent years, researches observed inflammation in both postinfectious hydrocephalus and posthemorrhagic hydrocephalus. Regulated inflammation is a significant protective response that eliminates foreign pathogens, while abnormal inflammation deteriorates tissue damage. Apart from the traditional CSF homeostasis model, accumulating evidence has shown that neuroinflammation plays an important role in secondary hydrocephalus. This article reviews epidemiology, mechanisms and treatment of secondary normal pressure hydrocephalus. Understanding the mechanisms of secondary hydrocephalus might be helpful in developing more effective therapies.

【Key words】 Hydrocephalus; Cerebral hemorrhage; Infections; Inflammation; Review

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2018YFA0108603), Beijing - Tianjin - Hebei Applied Basic Research Cooperation Project [No. 19JCZDJC64600(Z)], and National High Level Hospital Clinical Research Funding of Peking Union Medical College Hospital (No. 2022-PUMCH-C-032).

Conflicts of interest: none declared

脑积水是脑脊液循环障碍引起的脑室异常扩大,临床主要表现为步态障碍、认知功能障碍及尿失禁,颅内压升高或正常^[1-2],约50%为继发性脑积

水,即脑积水症状由原发性神经系统疾病所致,如自发性蛛网膜下腔出血(SAH)、颅脑创伤(TBI)、颅内肿瘤、脑膜炎和脑出血等^[3],其中出血后脑积水(PHH)和感染后脑积水(PIH)是最常见亚型。既往观念认为,继发性脑积水发病机制是脑脊液回流受阻,但许多出血后脑积水或感染后脑积水患者并未出现脑室和蛛网膜下腔内明显的脑脊液回流受阻,提示继发性脑积水可能存在其他病理生理学机制。最新研究主要集中于脑室内出血(IVH)后神经炎症,Toll样受体(TLR)介导的炎症反应业已证实与脑积水病理生理学过程密切相关^[4]。继发性脑积水

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.06.004

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2018YFA0108603);京津冀应用基础研究专项项目[项目编号:19JCZDJC64600(Z)];北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(项目编号:2022-PUMCH-C-032)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 神经外科

通讯作者:魏俊吉,Email:weijj1999@163.com

分子机制尚未完全阐明,导致其治疗方案局限,目前仍主要为各种类型脑脊液分流术,具有一定失败率,且导致不同程度和类型并发症。本文拟对继发性脑积水流行病学现状、发病机制及治疗进展进行综述,以为其临床治疗提供新的思路。

一、流行病学现状

目前,针对脑积水尤其是继发性脑积水的流行病学研究较少,现有文献报道的脑积水患病率差异较大,为(49.4~239.8)/万人年^[5]。Meta分析显示,脑积水全球患病率为85/10万人年,18岁以下人群患病率为88/10万人年、19~64岁为11/10万人年、65岁以上为175/10万人年^[5];且脑积水患病率与国家发展程度和医疗水平相关,非洲地区18岁以下人群患病率约为北美地区的2倍,中低收入国家患病率约为高收入国家的20倍^[6]。继发性脑积水患病率主要与原发疾病相关,最常见病因为蛛网膜下腔出血(46.5%),其次依次为颅脑创伤(29%)、颅内肿瘤(6.2%)、脑血管病(4.5%)等^[7]。蛛网膜下腔出血作为继发性脑积水最常见病因,发病率为15%~67%,患者通常预后欠佳^[8]。出血后脑积水主要见于发达国家或地区,根据病因可以分为脑室内出血后脑积水、蛛网膜下腔出血后脑积水和颅脑创伤后脑积水^[9],其中,脑室内出血由高血压、脑血管病变、动脉瘤破裂等引起,属于颅内出血的亚型,病残率和病死率较高。非创伤性脑出血年患病率为(10~30)/10万,约40%为脑室内出血,继发性脑积水发生率为51%~89%^[10]。室管膜下出血是新生儿脑室内出血的最常见类型,有15%~20%出生体重低于1500g的早产儿可发生生发基质出血(GMH)^[4],其中8%~38%患儿可发生出血后脑室扩张,提示严重脑积水^[9]。颅脑创伤是导致儿童和青少年死亡的重要病因,创伤后脑积水是其常见并发症之一,发病率为0.7%~29.0%^[11]。感染后脑积水是一种全球性疾病,亚洲和非洲等欠发达国家或地区患病率较高,尤其是新生儿产后感染,可能与围生期卫生条件和护理欠佳有关。细菌性脑膜炎后脑积水患病率约为6.8%^[12],常见病原体主要包括大肠杆菌、肺炎链球菌等,结核分枝杆菌和寨卡病毒等亦可造成感染后脑积水,脑膜炎引起的继发性脑积水病死率高达60%^[13]。

二、继发性脑积水发病机制

继发性脑积水的病理生理学机制主要包括脑脊液平衡障碍模型理论、继发性脉络丛免疫炎症反

应、脉络丛及脑室带发育异常、出血成分直接诱导炎症反应。

1. 脑脊液平衡障碍模型理论 目前广泛接受的观点是脑脊液平衡障碍模型理论,其认为脑室内脑脊液循环受阻和蛛网膜颗粒功能受损使脑脊液重吸收障碍是导致脑积水的主要原因^[14]。有个案报道1例先天性神经皮肤黑变病患者因双侧柔脑膜弥漫性增厚,阻碍脑脊液吸收,导致中脑导水管梗阻,引起脑积水^[15]。出血后脑积水患者血管内微小血栓是导致脑脊液堵塞的主要原因,同时有证据表明脑室内出血患者脑脊液可释放转化生长因子- β 1(TGF- β 1)等细胞因子^[14],TGF- β 1可上调细胞外基质蛋白相关基因表达,增加细胞外基质蛋白合成,促进脑损伤修复及瘢痕形成,堵塞第四脑室和蛛网膜颗粒的脑脊液重吸收途径,引起脑积水^[16]。脑出血患者脑室和脊髓周围蛛网膜下腔和蛛网膜绒毛发生纤维化和炎性浸润,可导致脑积水。颅内恶性肿瘤也是脑积水的危险因素,肿瘤向脑脊液释放蛋白和细胞成分以增加其黏稠度,减缓脑脊液吸收,导致脑积水。动物模型显示,向家兔脑室内注射自体血浆后,脑脊液流出速度明显减缓且为不可逆性改变,提示脑脊液蛋白成分可阻塞脑脊液吸收^[17]。创伤后脑积水也与脑脊液流动和吸收障碍有关,其发病机制主要有两种,其一是脑脊液蛋白和细胞成分含量增加,阻塞脑脊液经蛛网膜颗粒吸收,导致脑脊液传导性下降和流出阻力增加;其二是柔脑膜纤维化,蛛网膜粘连、基底池损伤,阻碍脑脊液动力学。颅脑创伤初期,脑脊液压力升高使脑室膨胀并挤压脑实质,随后脑脊液压力恢复正常,但扩张的脑室已无法恢复,导致脑积水^[2]。然而,该模型忽略了脑脊液的分泌,仅关注脑脊液的吸收,脉络丛增生或非阻塞性肿瘤如脉络丛乳头状瘤等导致脑脊液分泌增加等因素均可导致脑积水。同时,由于脉络丛是逐步发育的,成人脉络丛发育完全,脑脊液平衡障碍模型可以较好地解释成人脑积水,而婴儿及啮齿动物并不具备完整的蛛网膜颗粒系统,因此,脑脊液吸收阻塞这一机制无法完全解释脑积水病理生理学机制。近年对脑积水发病机制的研究则更多集中于脉络丛分泌脑脊液及其免疫功能以及脑脊液成分变化引发的免疫炎症反应。

2. 继发性脉络丛免疫炎症反应 脉络丛系由一群包裹毛细血管的单层立方上皮细胞组成,形成血脑屏障的同时还具有分泌功能。目前认为的脉络

从介导的脑脊液分泌机制为:脉络丛上皮细胞基底侧氯-碳酸氢根离子交换蛋白 2(AE2)和钠-碳酸氢根离子共转运体(NCBE)膜通道可吸收血清钠离子、钾离子、碳酸氢根离子,随后细胞顶端钠-钾泵、钠-碳酸氢根离子共转运体(NBC)、钾-氯离子共转运体(KCC)和钠-钾-氯协同转运蛋白 1(NKCC1)将其进一步释放至脑室,水分子则经葡萄糖转运体 1(GLUT1)或细胞间隙扩散至脑室。由于脉络丛位于脑室深处,在体研究较为困难,Pellegrini 等^[18]通过人多能干细胞(PSCs)构建出一种类似脉络丛上皮细胞且可分泌与脑脊液成分相似液体的类器官细胞,并在这些细胞中检测出脉络丛上皮细胞标志物如甲状腺素转运蛋白(TTR)、水通道蛋白 1(AQP1)等;他们还发现,类器官细胞的转录组学和蛋白组学相关特征均与体内脉络丛上皮细胞相似,但其单细胞 RNA 测序发现一种新的肌上皮细胞,提示脉络丛不同类型细胞在脑脊液分泌过程中可能发挥不同作用。脉络丛上皮细胞作为血脑屏障结构之一,可以严格调控脑室内外物质交换,同时也允许血液循环中免疫细胞进入脑室并发挥免疫功能。与支气管上皮细胞、小肠上皮细胞、肾小管上皮细胞等其他上皮细胞类似,脉络丛上皮细胞同样表达 Toll 样受体如 TLR2、TLR4、TLR5。细胞表面 Toll 样受体可识别病原相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP),诱发免疫反应^[19-20],如脑室内出血时高铁血红蛋白可作为损伤相关分子模式进入脑脊液,细菌性脑膜炎时革兰阴性菌细胞壁脂多糖(LPS)作为病原相关分子模式亦进入脑脊液,这些病原相关分子模式和损伤相关分子模式通过结合脉络丛上皮细胞表面受体,激活 TLR4-髓样分化因子 88(MyD88)信号转导通路,使胞质内游离的核因子- κ B(NF- κ B)发生核转位,上调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等炎性因子表达,增强 STE20/SPS-1 相关脯氨酸-丙氨酸激酶(Spak)活性,激活包括 NKCC1 在内的细胞膜表面转运体,活化的转运体导致脑脊液分泌增加^[4]。脑脊液病原相关分子模式和损伤相关分子模式还可作用于脉络丛小胶质细胞表面 Toll 样受体,诱导其释放炎性因子如 IL-6、IL-4、TNF- α 、TGF- β 1,同样促进脉络丛上皮炎症反应及脑脊液过度分泌^[4]。

3. 脉络丛及脑室带发育异常 新生儿室管膜上皮、脑室带和室管膜下区(SVZ)在出血后脑积水的形成过程中发挥重要作用^[21]。脑室带是胚胎脑室

系统的一种单层神经干细胞,在胚胎发育过程中形成脑室壁,将脑脊液与脑实质隔离;与脑室带相邻的室管膜下区同样存在神经干细胞,是哺乳动物神经发生的重要区域。脑室内出血患儿脑室带和室管膜下区存在神经干细胞和室管膜细胞缺失,伴脑室壁结构破坏、脑室周异位和细胞质 N-钙黏蛋白转位^[22],同时还存在脑室带受损区域星形胶质细胞异常聚集,这些异常改变均可促进脑积水发生发展。Castaneyra-Ruiz 等^[23]发现,体外培养的新生小鼠脑室带细胞经血液浸润后,细胞间连接破坏、N-钙黏蛋白水平显著降低,同时多纤毛室管膜细胞数目减少,表达胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的星形胶质细胞数目增加,与人和动物胚胎模型所观察到的先天性和出血后脑积水现象类似,提示脑室内出血的血液刺激可诱发脑积水。上述研究均提示,脑出血导致的脉络丛细胞功能异常和脑室带异常发育是脑积水发生的重要原因。

4. 出血成分直接诱导炎症反应 脑积水还可能与血液细胞成分中的血浆蛋白有关,如凝血酶、血红蛋白、过氧化物酶等。(1)凝血酶:脑出血后机体快速启动凝血级联反应。凝血酶是胰蛋白酶家族的一种分泌蛋白,作用于血液凝固过程最后一步,将血浆可溶的纤维蛋白原转变为不可溶的纤维蛋白。凝血酶主要通过 G 蛋白耦联受体(GPCR)的蛋白酶激活受体(PARs)触发细胞内信号转导通路,激活炎症反应。作为单核细胞和中性粒细胞的趋化因子,凝血酶还可通过增加毛细血管通透性以及促进白细胞与血管内皮细胞粘附,以促进急性和慢性炎症反应。动物实验显示,脑室内注射凝血酶的小鼠可因凝血酶下调脉络丛血管内皮细胞 N-钙黏蛋白含量,破坏其脑室壁和血脑屏障,导致脑积水,并可通过抑制 PAR1/p-Src/p-PAK1 信号转导通路有效缓解凝血酶导致的脑积水^[24]。此外,凝血酶还可增加脉络丛周围活化的巨噬细胞和小胶质细胞数目,其原因可能是凝血酶破坏血脑屏障通透性,使细胞渗出,还可能是凝血酶增加毛细血管通透性以及促进白细胞与血管内皮细胞粘附即其自身对白细胞的趋化作用。凝血酶诱导的脑积水大鼠模型研究结果显示,中性粒细胞向脉络丛和脑室周围大量聚集,但中性粒细胞在该模型中的作用尚不明确^[25]。(2)血红蛋白:作为红细胞的重要裂解产物,血红蛋白亦为重要的促炎因子。脑室内出血时游离的血红蛋白分解为 α 亚基和 β 亚基,与结合珠蛋白形成

稳定的血红蛋白-结合珠蛋白复合物,呈现出新的抗原决定簇,后者被单核细胞和巨噬细胞甚至神经元表面血红蛋白清除受体 CD163 识别并结合后,被吞噬降解。生理状态下,脑脊液结合珠蛋白水平很低,脑出血时结合珠蛋白水平则显著升高^[26],摄取的血红蛋白被巨噬细胞或小胶质细胞内血红素加氧酶-1(HO-1)和神经元内 HO-2 降解为胆绿素、一氧化碳和亚铁离子,胆绿素再被胆绿素还原酶还原为胆红素。动物实验显示,蛛网膜下腔出血、脑室内出血和脑出血时血红蛋白释放的铁离子可对周围组织形成氧化还原损伤,向脑室内出血模型小鼠脑室内注射裂解红细胞,24 小时后可观察到脑室扩张以及 HO-1 和铁蛋白水平显著升高;向脑室内注射铁离子 24 小时后同样发生脑室扩张,伴脑室壁损伤;而将裂解红细胞和铁离子螯合剂去铁胺混合注射至脑室 24 小时后,则显著缓解脑室扩张^[27]。在注射血红蛋白构建的脑室内出血小鼠模型中,磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(p-JNK)水平升高,而总 JNK 水平几乎不变,提示血红蛋白通过激活 JNK 通路而诱导细胞凋亡;而注射铁离子螯合剂后 p-JNK 水平下降,提示铁离子可能通过激活 JNK 及其下游通路而导致细胞凋亡,最终导致脑损伤^[28]。成年小鼠注射全血或铁离子后 7 天,超过 50% 的小鼠发生出血后脑积水,28 天后其发生率升至 70%~80%^[29]。向生发基质出血模型新生小鼠的脑室内注射血红蛋白和铁离子后,脑室体积扩大更明显,而注射一种不含铁离子的血红蛋白前体原卟啉 IX 则与注射人造脑脊液的效果相似,表明铁离子是血红蛋白诱发脑室扩张的重要因素^[30]。此外,铁离子在脑室纤维化过程中也发挥关键作用,脑室内注射铁离子构建的脑室内出血模型小鼠建模成功第 7 和 28 天时,Wnt mRNA 和 Wnt 信号蛋白水平均升高,Wnt 信号转导通路在肝、肺纤维化过程中发挥重要作用,该通路可使用去铁胺缓解,因此认为铁离子可以促进蛛网膜下腔纤维化和瘢痕形成,最终可导致出血后脑积水^[29]。(3)过氧化物酶:晚近研究显示,溶血磷脂酸(LPA)可导致新生小鼠出血后脑积水^[31]。溶血磷脂酸是一种分布于血液的脂质,作为一种信号分子,目前已知有 6 种可识别的 G 蛋白耦联受体,即 LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、LPA₆。分泌型糖蛋白 Autotaxin 具有溶血磷脂酶 D(lysoPLD)活性,可催化溶血磷脂酰胆碱(LPC)水解生成溶血磷脂酸,并被血小板或白蛋白携带。溶血磷脂酸可透过血脑屏

障,进入脑组织,使脑脊液溶血磷脂酸水平升高,其受体(LPAR)在星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞中均有表达,溶血磷脂酸通路可增加血脑屏障通透性,上调星形胶质细胞水通道蛋白 4(AQP4)表达,重组星形胶质细胞形态,导致脑脊液分泌增加,因此,脑室内出血后溶血磷脂酸升高也可能是导致出血后脑积水的机制之一。脑室内注射溶血磷脂酸后 3 小时,新生小鼠室管膜细胞基膜发生变化的同时亦发生胞核形态改变,6 小时后可见细胞自基膜脱落;RNA 原位杂交结果显示,室管膜细胞表达 LPAR₁ 和 LPAR₃,而在 LPAR₁ 和 LPAR₃ 基因双敲除小鼠中分别仅 40% 和 60% 可在溶血磷脂酸诱导下发生出血后脑积水,予以 LPA₁ 选择性阻断剂 AM095 可有效阻止溶血磷脂酸诱导的出血后脑积水,表明 LPAR₁ 和 LPAR₃ 过度激活可以通过破坏室管膜细胞等途径导致出血后脑积水^[31]。然而,溶血磷脂酸在继发性脑积水中的具体作用机制尚待进一步探究^[32]。

三、继发性脑积水治疗

继发性脑积水与先天性脑积水的主要区别还在于二者对脑脊液分流术的反应不同,约 72% 接受脑室-心房分流术的继发性脑积水患者术后症状明显改善,同样的分流术仅可使 42% 特发性正常压力脑积水患者症状改善,不同病因患者分流术预后存在显著差异^[3],大部分继发性脑积水患者行脑室-腹腔分流术(VPS)后症状显著改善^[33]。目前用于探究分流术是否有效的指征包括 CT、MRI、同位素脑池造影术、脑血流量测定等^[7]。Børgesen^[3]提出,脑脊液外流传导率(cout)是判断继发性脑积水患者分流术预后灵敏度(100%)和特异度(84%)最有效的指标。Larsson 等^[34]发现,额叶和颞叶低灌注以及额叶/顶叶血流量比值较低的脑积水患者行分流术后,痴呆症状明显改善。但也有研究认为,继发性脑积水患者术前评估意义不大,应直接予以脑脊液分流术^[35]。出血后脑积水和感染后脑积水均可由损伤相关分子模式或病原相关分子模式诱导的炎症反应所引起,这两种模式均通过 Toll 样受体发挥作用,因此对于继发性脑积水的治疗可从 Toll 样受体入手。大部分脑积水患者行脑脊液分流术前可先短暂性引流脑脊液,如脑室外引流术、腰大池引流术等。对于携带引流管的患者,向其脑室内注射靶向 Toll 样受体的抗炎药物治疗继发性脑积水具有一定可行性^[4]。TLR4 抑制剂 TAK-242 可有效治疗脑出

血模型小鼠出血后脑积水^[36];进一步的临床研究显示,TAK-242可用于治疗脓毒血症患者,但其疗效可能与病原体种类有关,约40%的脑积水患者为革兰阴性菌感染,TAK-242的疗效优于革兰阳性菌或真菌感染患者^[37]。除作用于Toll样受体外,针对损伤相关分子模式、病原相关分子模式或细胞因子的药物如中和抗体、诱骗受体等也可治疗脑积水^[4]。NKCC1是脑脊液分泌的重要转运体,因此针对NKCC1抑制剂也可能用于治疗感染后脑积水和出血后脑积水致炎症反应引起的脑脊液过度分泌。目前已有NKCC1抑制剂治疗神经系统疾病的报道,例如,NKCC1抑制剂布美他尼证实可缓解孤独症患者临床症状^[38],但布美他尼透过血脑屏障的能力较弱,因此向携带引流管的患者脑室内注射布美他尼可能是一种更高效的治疗方法。与NKCC1相比,Spak在脉络丛上皮细胞呈高表达,且Spak是TLR4依赖性炎症反应信号转导通路中重要一环和多种离子转运体的调控因子,因此,Spak可能是治疗感染后脑积水和出血后脑积水更适宜的靶点。由于炎症反应更有可能导致后续的脑损伤并释放DAMP,进而导致脑积水,因此针对Toll样受体等炎症反应通路的治疗方式可能比靶向脉络丛细胞分泌的治疗方式更有前景。

研究显示,并非所有继发性脑积水患者均表现出步态障碍、认知功能障碍、尿失禁的典型“三联征”,还可表现为癫痫发作、运动感觉障碍等非典型症状,这是由于如蛛网膜下腔出血、脑膜炎、颅内肿瘤等原发性神经系统疾病通常可产生明显的神经系统症状,而掩盖脑积水相关症状,使脑积水诊断困难。临床医师有时仅在原发性神经系统症状持续恶化或治疗无明显效果时,方考虑脑积水的可能,但此时可能已错过最佳治疗期。因此,尽早和及时诊断与治疗脑积水至关重要,以防止进一步的脑损伤^[7]。

综上所述,继发性脑积水在新生儿和成人中的发病率和病死率均较高,其治疗方案仍局限于脑脊液分流术。随着对继发性脑积水发病机制理解的深入,Toll样受体介导的细胞因子释放和免疫细胞趋化、铁离子介导的炎症反应、凝血酶、溶血磷脂酸等因素在脑损伤、脑脊液增多和最终导致脑积水这一过程中的作用被逐渐认识,为脑积水的治疗提供新的思路。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure: a treatable syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1965, 273:117-126.
- [2] Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure: observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics [J]. *J Neurol Sci*, 1965, 2:307-327.
- [3] Børgeesen SE. Conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1984, 71:1-45.
- [4] Karimy JK, Reeves BC, Damisah E, Duy PQ, Antwi P, David W, Wang K, Schiff SJ, Limbrick DD Jr, Alper SL, Warf BC, Nedergaard M, Simard JM, Kahle KT. Inflammation in acquired hydrocephalus: pathogenic mechanisms and therapeutic targets [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16:285-296.
- [5] Isaacs AM, Riva-Cambrin J, Yavin D, Hockley A, Pringsheim TM, Jette N, Lethebe BC, Lowerison M, Dronyk J, Hamilton MG. Age - specific global epidemiology of hydrocephalus: systematic review, meta-analysis and global birth surveillance [J]. *PLoS One*, 2018, 13:e0204926.
- [6] Dewan MC, Rattani A, Mekary R, Glancz LJ, Yunusa I, Baticulon RE, Fieggen G, Wellons JC, Park KB, Warf BC. Global hydrocephalus epidemiology and incidence: systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurosurg*, 2018:1-15.
- [7] Daou B, Klinge P, Tjoumakaris S, Rosenwasser RH, Jabbour P. Revisiting secondary normal pressure hydrocephalus: does it exist? A review [J]. *Neurosurg Focus*, 2016, 41:E6.
- [8] Zahedi S, Hudson M, Jin X, Garling RJ, Gluski J, Nowak C, Marupudi NI, Begeman P, Harris CA. Investigation of ventriculoperitoneal shunt disconnection for hydrocephalus treatment [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2020, 27:125-130.
- [9] Tamber MS. Insights into the epidemiology of infant hydrocephalus [J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37:3305-3311.
- [10] Zhang JY, Li Y, Ma YS, Sun XJ, Liu YZ, Yin YK, Hu B, Su MH, Li QL, Mi YC, Li DP. Clinical characteristics and prognostic factors in intracranial hemorrhage patients with hematological diseases [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101:2617-2625.
- [11] Hochstetler A, Raskin J, Blazer - Yost BL. Hydrocephalus: historical analysis and considerations for treatment [J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27:168.
- [12] Meiring S, Cohen C, de Gouveia LD, Plessis MD, Quan V, Kleynhans J, Menezes C, Reubenson G, Dawood H, Nchabeleng M, Said M, Mvelase N, Mahabeer P, Chomba R, Lekalakala R, Nana T, Chibabhai V, Black M, Gottberg AV; GERMS-SA. Case-fatality and sequelae following acute bacterial meningitis in South Africa, 2016 through 2020 [J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 122:1056-1066.
- [13] Bodilsen J, Schönheyder HC, Nielsen H. Hydrocephalus is a rare outcome in community - acquired bacterial meningitis in adults: a retrospective analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 321.
- [14] Holste KG, Xia F, Ye F, Keep RF, Xi G. Mechanisms of neuroinflammation in hydrocephalus after intraventricular hemorrhage: a review [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2022, 19:28.
- [15] Omar AT 2nd, Bagnas MAC, Rosario - Blasco KARD, Diestro JDB, Khu KJO. Shunt surgery for neurocutaneous melanosis with hydrocephalus: case report and review of the literature [J]. *World Neurosurg*, 2018, 120:583-589.e3.
- [16] Chen Z, Song W, Du J, Li G, Yang Y, Ling F. Rehabilitation of patients with chronic normal - pressure hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage benefits from

- ventriculoperitoneal shunt[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2009, 16:330-338.
- [17] Davson HG, Hollingsworth G, Segal MB. The mechanism of drainage of the cerebrospinal fluid[J]. *Brain*, 1970, 93:665-678.
- [18] Pellegrini L, Bonfio C, Chadwick J, Begum F, Skehel M, Lancaster MA. Human CNS barrier-forming organoids with cerebrospinal fluid production[J]. *Science*, 2020, 369:eaaz5626.
- [19] Ackerman SE, Pearson CI, Gregorio JD, Gonzalez JC, Kenkel JA, Hartmann FJ, Luo A, Ho PY, LeBlanc H, Blum LK, Kimmey SC, Luo A, Nguyen ML, Paik JC, Sheu LY, Ackerman B, Lee A, Li H, Melrose J, Laura RP, Ramani VC, Henning KA, Jackson DY, Safina BS, Yonehiro G, Devens BH, Carmi Y, Chapin SJ, Bendall SC, Kowanetz M, Dornan D, Engleman EG, Alonso MN. Immune-stimulating antibody conjugates elicit robust myeloid activation and durable antitumor immunity [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2:18-33.
- [20] Mielcarska MB, Bossowska-Nowicka M, Toka FN. Cell surface expression of endosomal Toll-like receptors: a necessity or a superfluous duplication[J]? *Front Immunol*, 2021, 11:620972.
- [21] Muthusamy N, Williams TI, O'Toole R, Brudvig JJ, Adler KB, Weimer JM, Muddiman DC, Ghashghaei HT. Phosphorylation-dependent proteome of Marcks in ependyma during aging and behavioral homeostasis in the mouse forebrain[J]. *Geroscience*, 2022, 44:2077-2094.
- [22] Castaneyra-Ruiz L, McAllister JP 2nd, Morales DM, Brody SL, Isaacs AM, Limbrick DD Jr. Preterm intraventricular hemorrhage in vitro: modeling the cytopathology of the ventricular zone[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17:46.
- [23] Castaneyra-Ruiz L, Morales DM, McAllister JP, Brody SL, Isaacs AM, Strahle JM, Dahiya SM, Limbrick DD. Blood exposure causes ventricular zone disruption and glial activation in vitro[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77:803-813.
- [24] Shen D, Ye X, Li J, Hao X, Jin L, Jin Y, Tong L, Gao F. Metformin preserves VE-cadherin in choroid plexus and attenuates hydrocephalus via VEGF/VEGFR2/p-Src in an intraventricular hemorrhage rat model[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:8552.
- [25] Peng K, Koduri S, Xia F, Gao F, Hua Y, Keep RF, Xi G. Impact of sex differences on thrombin-induced hydrocephalus and white matter injury: the role of neutrophils [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2021, 18:38.
- [26] Jeon JP, Han SW, Kim TY, Lim SH, Youn DH, Rhim JK, Park JJ, Ahn JH, Kim HC, Yang J. Association of haptoglobin phenotypes with outcomes in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12:1001.
- [27] Fejes Z, Pócsi M, akai J, Erdei J, Tóth A, Balogh E, Ruzsnyák A, Fenyvesi F, Nagy A, Kappelmayer J, Jeney V, Nagy B Jr. Preterm intraventricular hemorrhage-induced inflammatory response in human choroid plexus epithelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:8648.
- [28] Huang S, Hu W, Rao D, Wu X, Bai Q, Wang J, Chu Z, Xu Y. RIPK3-dependent necroptosis activates MCP-1-mediated inflammation in mice after intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31:106213.
- [29] Meng H, Li F, Hu R, Yuan Y, Gong G, Hu S, Feng H. Deferoxamine alleviates chronic hydrocephalus after intraventricular hemorrhage through iron chelation and Wnt1/Wnt3a inhibition[J]. *Brain Res*, 2015, 1602:44-52.
- [30] Ramagiri S, Pan S, DeFreitas D, Yang PH, Raval DK, Wozniak DF, Esakky P, Strahle JM. Deferoxamine prevents neonatal posthemorrhagic hydrocephalus through choroid plexus-mediated iron clearance [J]. *Transl Stroke Res*, 2022. [Epub ahead of print]
- [31] Lummis NC, Sánchez-Pavón P, Kennedy G, Frantz AJ, Kihara Y, Blaho VA, Chun J. LPA1/3 overactivation induces neonatal posthemorrhagic hydrocephalus through ependymal loss and ciliary dysfunction[J]. *Sci Adv*, 2019, 5:eaax2011.
- [32] López-Serrano C, Santos-Nogueira E, Francos-Quijorna I, Coll-Miró M, Chun J, López-Vales R. Lysophosphatidic acid receptor type 2 activation contributes to secondary damage after spinal cord injury in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 76:258-267.
- [33] Larsson A, Wikkelsö C, Bilting M, Stephensen H. Clinical parameters in 74 consecutive patients shunt operated for normal pressure hydrocephalus[J]. *Acta Neurol Scand*, 1991, 84:475-482.
- [34] Larsson A, Bergh AC, Bilting M, Arlig A, Jacobsson L, Stephensen H, Wikkelsö C. Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus: diagnostic and prognostic aspects[J]. *Eur J Nucl Med*, 1994, 21:118-123.
- [35] Stein SC, Langfitt TW. Normal-pressure hydrocephalus: predicting the results of cerebrospinal fluid shunting [J]. *J Neurosurg*, 1974, 41:463-470.
- [36] Wang L, Geng G, Zhu T, Chen W, Li X, Gu J, Jiang E. Progress in research on TLR4-mediated inflammatory response mechanisms in brain injury after subarachnoid hemorrhage[J]. *Cells*, 2022, 11:3781.
- [37] Daniel M, Bedoui Y, Vagner D, Raffray L, Ah-Pine F, Doray B, Gasque P. Pathophysiology of sepsis and genesis of septic shock: the critical role of mesenchymal stem cells (MSCs)[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:9274.
- [38] Li Q, Zhang L, Shan H, Yu J, Dai Y, He H, Li WG, Langley C, Sahakian BJ, Yao Y, Luo Q, Li F. The immuno-behavioural covariation associated with the treatment response to bumetanide in young children with autism spectrum disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12:228.

(收稿日期:2023-02-17)

(本文编辑:柏钰)

下期内容预告 本刊 2023 年第 7 期报道专题为内镜颅底外科,重点内容包括:如何成为一名优秀的颅底外科医师;经口翼下颌皱襞内侧入路颈静脉孔区解剖学研究;血管介入技术在神经内镜下鼻颅底肿瘤切除术中的应用价值;神经内镜下鼻颅底手术中颈内动脉保护及血管吻合技术探究;神经内镜下经鼻蝶扩大入路切除鞍上侵袭性垂体腺瘤手术要点及疗效分析;神经内镜下经口鼻联合入路切除颅底脊索瘤手术要点及疗效分析;神经内镜下颅底脊索瘤切除术后生活质量影响因素分析