

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.15.002

从脑内液体交换与细胞外微环境调控 探讨“无形之痰”的生物学内涵

任毅铭^{1,2}, 陆悦阳^{1,2}, 张国媛^{2,3}, 曹唯仪^{2,3}, 于宗良^{1,2}, 张颢龄^{2,3}, 高蕊^{2,3}✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路11号, 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院; 3. 国家药品监督管理局中药临床研究与评价重点实验室

[摘要] 基于中医津液代谢与痰浊阻窍相关理论, 结合脑脊液-间质液交换、类淋巴清除及细胞外基质调控等研究进展, 从病机演变、症状表现及治疗启示等层面探讨“无形之痰”的生物学内涵。脑内液体交换受阻可引起清除功能下降及代谢废物、病理蛋白滞留; 细胞外基质异常重塑可进一步影响物质交换和局部微环境稳态, 形成“流动减慢-清除下降-异常滞留”的病理过程。该过程与津液输布失常、痰浊内生并阻滞清窍的病机具有一定功能相似性, 也可能与头昏蒙、认知及情绪异常等临床表现相关。部分化痰类中药改善脑内清除功能和细胞外微环境稳态的潜在作用值得进一步研究。中医“无形之痰”在脑组织中可能表现为以液体交换受限、清除功能下降和细胞外微环境失衡为特征的病理滞留状态, 可为从痰论治神经及精神类疾病提供思路。

[关键词] 脑细胞外间隙; 类淋巴系统; 细胞外基质; 代谢废物清除; 痰浊阻窍; 无形之痰

中医学的“痰”是指津液输布失常、气化不利而在体内停聚所形成的病理产物^[1]。有形之痰多指咳吐可见之痰涎、闻之有声之痰鸣, 或可触可见的痰核、痰包; 无形之痰则指虽无直接外显形态, 却可通过相关症状、舌脉及病机特征加以辨识的隐匿性病理停聚^[2]。因此, “无形之痰”并非虚无概念, 也不宜简单理解为“看不见的痰液”, 而更接近于一种缺乏直接外显形态的病理滞留状态。受传统观察方式所限, 古代医家难以直接探及其内在物质基础, 故多从症状表现、病机特征及从痰论治的疗效反应等方面进行讨论。随着现代检测技术的发展, 代谢产物滞留、微环境失衡及异常沉积等隐匿性改变更易被发现, 为重新理解“无形之痰”的病理基础提供了新的视角。

近年来, 脑细胞外间隙、类淋巴系统及细胞外基质等研究提示, 脑内存在一套维持脑脊液-间质液交换、代谢废物清除和细胞外微环境稳态的关键

调节系统^[3]。当该调节系统受损时, 可出现液体交换减慢、清除效率下降、病理产物积聚和细胞外基质异常重塑等改变, 进而形成以“高黏滞、低流动、低清除和易沉积”为特征的病理状态。上述变化虽不能被简单等同于“无形之痰”, 但其所反映的病理过程与中医“津液不行、痰浊内生、蒙蔽清窍”的病机在功能层面具有一定相似性, 可为探讨“无形之痰”的现代生物学内涵提供病理生理学参照。基于此, 本文以脑细胞外间隙调节系统为切入点, 分别从脑内液体交换与代谢清除、细胞外基质异常与脑内微环境失衡两个方面展开讨论, 从功能联系的角度, 探讨“无形之痰”的现代生物学内涵。

1 从“津液运行”到“痰浊内生”的脑内液体交换与清除障碍机制

1.1 津液输布的功能基础: 脑脊液-间质液交换

津液是机体一切正常水液的总称, 具有濡养、滋润、运输和代谢等作用^[4]。脑脊液、间质液及其动态交换过程, 与中医学津液概念所强调的濡养、输布和代谢功能具有一定相通性。就脑内液体功能而言, 脑脊液性质较清稀, 流动性较强; 间质液分

基金项目: 中国中医科学院中药监管科学研究项目(ZYJG-KX202401); 西藏自治区科技计划(XZ202501JX0007)

✉ 通信作者: ruigao@126.com

布于细胞外间隙,流动相对缓慢,二者共同参与脑组织营养供给、物质交换和代谢稳态维持。从中医学角度看,二者可分别体现“津”之流动输布与“液”之濡养充润的不同特点。

脑类淋巴系统的运行受星形胶质细胞终足及水通道蛋白4(AQP4)调节,可介导脑脊液经动脉周围间隙进入脑实质,与间质液交换后,再经静脉周围间隙流出,从而带走脑组织代谢废物和病理蛋白^[5-7]。脑组织内液体运行的主要通道是血管周围间隙和脑细胞外间隙。血管周围间隙是围绕小动脉、毛细血管和小静脉外的间隙,由血管内皮基底膜和脑实质基底膜包裹而成,其中流动的是脑脊液^[6]。脑细胞外间隙是神经元、神经胶质细胞等之间的连续微细间隙网络,约占脑体积的1/5,充满间质液、细胞外基质等,参与物质转运、细胞通讯和微环境稳态维持^[8-9]。血管周围间隙和脑细胞外间隙共同构成脑内液体流动交换和代谢清除的结构基础。从中医学角度看,这种分布于脑内微细间隙、承担濡养、输布和清除作用的液体交换网络,可为理解脑内“津液运行”提供现代参照。

1.2 津液运行的调控机制:通道、动力与节律

《灵枢·决气》言:“腠理发泄,汗出溱溱,是谓津。”从现代生理学角度来看,体液的生成与输布依赖多种离子通道、水通道蛋白的调节。脑脊液主要来源于脉络膜分泌以及毛细血管滤过等过程,随后在动脉搏动等因素驱动下沿着动脉周围间隙深入脑实质,并在AQP4以及间隙连接的参与下与间质液发生交换,最终经静脉周围间隙^[5]、脑膜淋巴管^[10]等途径外排。AQP4是该过程中重要的分子基础,高度极化分布于星形胶质细胞终足,可显著降低液体跨膜转运阻力,促进脑脊液流入、间质液流动及代谢产物外排^[11]。由于肽类、蛋白质等大分子的转运清除更依赖整体流动而非扩散^[12],一旦脑内液体交换受阻,即使细胞代谢产物并未明显增多,也可因“流动减慢-清除下降-异常滞留”而逐步形成病理积聚状态。

脑脊液转输还受心动、呼吸、血管舒缩及睡眠状态等多种因素影响^[13]。心率和脑动脉搏动增强时脑脊液流入显著增多^[14]。超快速磁共振研究发现,心脏搏动主要驱动动脉周围间隙的液体流入,而呼吸运动负责静脉周围间隙的液体流出^[13]。软脑膜动脉和穿透性小动脉周围间隙较大,作为脑脊液进入脑组织的重要通道,其只在活体组织内存在,具有明显的动态生理特征^[14]。从中医学功能角度看,

《素问玄机原病式》所言“气血宣行,则其中神自清利,而应机能为用矣”“神识能为用者,皆由升降出入之通利也”,强调的正是推动、输布与通达对清窍功能的重要意义。心动、呼吸及血流搏动共同维持脑内液体的流动和交换,可为气血推动津液运行、升降出入贵在通利等认识提供现代生理学参照。

睡眠状态是影响脑内液体交换和代谢清除的重要因素。《黄帝内经》中有“人卧血归于肝”“阳气尽则卧”等论述,提示睡眠有利于机体内在的濡养、修复与平衡。现代研究^[6, 15]表明,脑内液体交换和代谢清除具有明显的睡眠-觉醒依赖性,其中非快速眼动睡眠期尤为关键。在非快速眼动睡眠状态下,脑电 δ 波、皮层BOLD信号、第四脑室脑脊液流动信号依次出现,形成神经-血管-脑脊液耦合,促进脑实质代谢废物清除。神经元产生的胞外电流通过神经网络同步振荡,可在脑间质中形成高能离子流,促进脑脊液的灌注和间质液的流动^[16]。不同警觉状态下脑组织扩散动力学并无明显改变^[17],而神经元电活动被抑制后,脑脊液示踪剂流入减少、脑内示踪剂滞留增加^[16]。这提示睡眠相关清除效率的变化,可能更依赖于神经元同步电活动和神经血管耦合所带来的整体流动。从中医学功能角度理解,睡眠期神经活动、脑血流和脑脊液流动的协调变化,可为从气血津液运行角度认识寤寐调节提供现代生理学线索。

睡眠还可通过改变脑间质空间和昼夜节律影响脑内清除效率。睡眠期间脑间质体积及脑脊液流入量增加,对流阻力降低,间质液溶质清除速率约为清醒时的两倍;而清醒状态下蓝斑去甲肾上腺素水平较高,可使细胞外间隙缩小,对流阻力增加,从而抑制脑脊液流入及代谢产物外排^[7]。此外,脑脊液的分泌遵循昼夜节律并在夜间达到高峰^[18],淀粉样蛋白 β (A β)和tau蛋白的浓度也随睡眠-觉醒周期发生变化,清醒时高,睡眠时低^[19-20]。可见,睡眠不仅是神经活动的休整阶段,也是津液输布与浊邪外排的重要阶段。

1.3 痰浊内生的病理过程与清除障碍

从现代病理生理学角度看,脑内液体交换与代谢清除障碍是“痰浊”由隐匿性滞留逐渐发展为病理积聚的重要环节。其基本过程可概括为:脑脊液-间质液交换减慢,间质溶质外排不畅,代谢废物、炎症介质及病理蛋白等异常产物持续滞留,并进一步影响星形胶质细胞功能、血脑屏障稳定性和细胞

外微环境稳态。此种“流动减慢、清除下降、产物积聚、微环境失衡”的病理变化,与中医学“津液不行、痰浊内生、蒙蔽清窍”的病机具有功能上的相似性。

脑内清除障碍在神经退行性疾病中表现尤为突出。在阿尔茨海默病、帕金森病及创伤性脑损伤中,脑类淋巴系统和脑膜淋巴回流功能受损,异常蛋白积聚增加,并伴随认知障碍加重^[5, 21]。阿尔茨海默病中,神经元损伤、星形胶质细胞功能异常、AQP4 极性受损与异常蛋白沉积之间存在相互影响。神经元损伤和丢失会降低类淋巴系统清除功能,导致 A β 、tau 蛋白等异常蛋白沉积,而 A β 沉积又进一步加重神经元损伤;A β 沉积还可诱导星形胶质细胞增生,削弱 AQP4 的极化分布,进一步损害类淋巴系统功能^[22]。此外,衰老可同时损害神经血管单元和脑膜淋巴管,进一步加重血脑屏障损伤和淋巴回流受阻^[23]。从中医学角度看,上述清除功能下降和异常产物持续滞留的病理过程,与痰浊久留、蒙蔽清窍的病机在功能层面具有一定相似性,可为痰浊阻窍所致眩晕、健忘、呆滞,乃至意识障碍等表现提供现代视角。

在急性脑损伤和脑血管病中,脑内液体交换障碍同样明显。缺血缺氧可诱发神经元和星形胶质细胞肿胀,导致细胞外间隙缩小、迂曲度增加,抑制间质液流动及有害物质清除^[9, 24]。缺血还促使骨桥蛋白在细胞外基质中沉积并形成胶质瘢痕边界^[25],进一步影响局部物质转运和代谢清除。上述改变涉及脑内液体输布、局部血液循环、炎症反应、屏障稳态及组织修复等环节。从中医学角度看,其与水液输布失常、血行不畅具有一定功能联系,可从痰凝血瘀、闭阻清窍、癥积内生的病机加以认识。

情绪障碍中也存在类似的脑内微环境失衡。抑郁状态下星形胶质细胞功能异常、血管覆盖下降^[26],可能影响脑内液体交换与代谢清除。神经元活动负荷增加时,产生的有毒脂肪酸会转移到星形胶质细胞脂滴中,过度的积累可损害其线粒体功能,进一步破坏局部稳态^[27]。结合中医病机,可理解为情志失调、气机郁滞,进而膏浊内生、痰浊上扰清窍,最终表现为情绪低落、思维迟缓及头昏蒙和困重感等症状。

1.4 化痰安神治法与脑内清除调节

睡眠障碍是导致脑内清除功能进一步下降的重要因素。睡眠剥夺可严重削弱类淋巴系统功能,使脑脊液循环减弱,对谷氨酸、乳酸及多种神经肽的

清除下降,并导致 A β 和 tau 蛋白积聚,进而损害认知能力^[7, 19-20]。从中医学角度看,《灵枢·营卫生会》所载“营卫之行,不失其常,故昼精而夜瞑”,以及《灵枢·口问》所载“阳气尽,阴气盛,则目瞑;阴气尽而阳气盛,则寤矣”,均提示寤寐与营卫运行、阴阳出入及机体内在修复密切相关。痰证患者若伴睡眠受损,则可能因清除下降、浊邪滞留而加重头昏蒙、神识不清等“痰蒙清窍”表现。值得注意的是,镇静催眠并不完全等同于有效清除。不同药物和麻醉深度对脑内示踪剂流入与清除的影响并不一致^[28-29],提示药物催眠未必能同步改善脑内代谢清除状态。与此相比,中医药治疗失眠及神志疾病时兼顾安神与化痰,并非强调入睡,而是恢复津液输布、浊邪外排和清窍通利的整体状态。此种治疗思路,从临床经验层面反向提示,痰浊阻窍可能不仅涉及神志活动失调,也可能与脑内清除功能和微环境稳态受损相关。

从方药应用看,半夏、远志、石菖蒲等化痰药均兼具安神之效,这种化痰与安神并用的经验,提示化痰法改善睡眠的作用可能与促进脑内液体交换、代谢清除和微环境稳态有关。已有研究提供了一定间接证据,如远志散可改善小鼠血脑屏障功能,促进 A β 透血脑屏障清除^[30];泽泻提取物可恢复高脂肥胖小鼠受损的类淋巴系统功能,表现为脑脊液示踪剂流入增加、A β 清除率上升,并伴随 AQP4 表达上调、神经炎症减轻和认知功能改善^[31]。这些结果虽不能直接证明化痰类中药可调节脑内清除系统,但提示部分化痰药的作用可能涉及液体交换、代谢清除及细胞外微环境调控。现有研究仍多围绕神经保护、抗炎、抗氧化和行为学改善等指标展开,尚未与类淋巴系统功能障碍、脑脊液-间质液交换异常等关键环节建立直接联系。未来可围绕脑脊液-间质液交换、血管周围间隙流动、AQP4 极化及细胞外基质重塑等,观察化痰安神法对脑内清除功能的影响,并进一步探讨其与“津液失布-痰浊内生-蒙蔽清窍”这一病机演变过程的关系。

2 细胞外基质异常重塑与脑内微环境失衡及“痰浊胶结”的相关性

2.1 细胞外基质维持脑内“液态微环境”的稳态

细胞外基质是脑组织细胞外微环境的重要组成部分,不仅提供结构支撑,还参与物质交换、信号传递和局部稳态维持^[32]。脑细胞外基质以非纤维

成分为主,包括蛋白聚糖、糖蛋白、糖胺聚糖以及多种调控沉积和降解的酶^[33],其主要形式包括神经元周围网^[34]、脑膜基底膜和血管基底膜,以及弥散分布的间质基质^[9]。《灵枢·决气》云:“淖泽注于骨,骨属屈伸,泄泽补益脑髓,皮肤润泽”,强调“液”具有濡养、润泽和维持组织柔韧性的功能。现代研究中,细胞外基质对细胞外水分分布、空间结构和分子扩散的调节作用,可为理解“液”的功能提供一定参考。例如,透明质酸具有高度亲水性和黏弹性,既维持细胞外骨架,还能为骨关节提供润滑和保持皮肤弹性;透明质酸减少会导致脑细胞外空间体积缩小,进而出现兴奋性过高和癫痫样活动^[35]。

2.2 细胞外基质异常重塑影响脑内液体流动与物质交换

细胞外基质异常与“痰浊”形成的关系,主要可从其对脑内液体流动、分子扩散和病理产物沉积的调控上理解。脑间质液本质上是含有离子、气态分子、有机分子(肽类、蛋白质、神经递质及外囊泡)等成分的复杂液体环境^[5, 9],而细胞外基质则构成其间的结构支架和扩散屏障。正常情况下,细胞外基质有助于维持细胞外空间秩序,但当其成分异常积聚、降解失衡或结构重塑时,可增加间质液流动阻力,影响物质交换和代谢废物外排。例如,带负电荷的透明质酸会干扰间质液中带电物质的运动^[36]。因此,细胞外基质异常并非单纯结构改变,而可能直接参与“流动减慢、清除下降、局部滞留”的形成过程。从中医角度理解,上述由微环境支架失衡引起的液体流动受阻、病理产物滞留和局部炎症反应增强,可从功能层面解释“痰”所体现的重浊、黏稠、胶结、积聚等特点。此类异常还可能随间质液流动广泛影响其他区域,与“痰”逐渐蓄积、流动不测、影响广泛的特点具有一定相似性。

2.3 细胞外基质异常沉积参与痰浊胶结的形成

细胞外基质异常在多种神经系统疾病中均有体现。在多发性硬化等脱髓鞘病变中,透明质酸、蛋白聚糖以及病理性糖蛋白异常聚集,不仅抑制轴突再生和髓鞘修复,还可激活炎症细胞并加重局部损伤^[37]。在帕金森病中,糖胺聚糖的特定改变,如高浓度、长聚合、高电荷密度等,可促进 α -突触核蛋白的异常聚集及病理进展^[37]。这些变化提示,细胞外基质异常并非病变后的被动结果,而可能直接参与病理产物沉积、修复受阻以及炎症扩大的连续过程,与痰浊胶结、阻滞清窍以及痰郁化火的病

机演变相类似。

在阿尔茨海默病中,细胞外基质异常对病理蛋白沉积和清除障碍的影响尤为典型。 $A\beta$ 斑块周围可见透明质酸积聚,并伴随星形胶质细胞活化、神经元周围网和基底膜改变^[38]。一方面,多种细胞外基质成分参与 $A\beta$ 斑块的形成和tau蛋白沉积^[37]。例如硫酸软骨素蛋白聚糖分布在神经原纤维缠结和老年斑中^[37]、硫酸角质素蛋白聚糖见于神经炎斑块及营养不良突触内^[39]。这些成分还可通过影响细胞黏附、生长因子分布及蛋白水解等过程,加重神经突触退化,损害学习记忆能力。另一方面,部分细胞外基质成分具有保护作用,如胶原IV和层粘连蛋白亚型可抑制 $A\beta$ 形成与聚集^[40];腱生蛋白-R限制tau蛋白分布和内化,硫酸软骨素寡糖能减轻 $A\beta$ 氧化应激损伤^[41-42];血小板反应蛋白-1减少树突棘和突触损失^[43]。由此可见,细胞外基质并非单向致病,而是存在“保护-失衡-致病”的动态转化。值得注意的是,阿尔茨海默病中基底膜增厚可先于 $A\beta$ 沉积,并阻碍受体介导的经血管清除^[44],提示细胞外基质异常不仅促进病理蛋白沉积,还可能通过削弱脑内清除功能,加速病理产物滞留。

神经元周围网作为细胞外基质的特化结构,对神经元具有保护和稳定作用,可抵抗 $A\beta$ 神经毒性并限制tau蛋白内化聚集^[42]。但在阿尔茨海默病、癫痫等病理状态下,基质金属蛋白酶尤其是基质金属蛋白酶-9表达或活性增加,可导致神经元周围网降解,加重神经元损伤^[45]。同时,细胞外基质降解产物可促进 $A\beta$ 前体蛋白加工和 $A\beta$ 积累,神经元周围网的丢失成分又沉积在 $A\beta$ 斑块中,加剧突触和神经元损伤^[46]。因此,神经元周围网异常既可表现为保护屏障的破坏,也可表现为异常重塑后的病理沉积,其本质是脑内细胞外微环境由稳态维持转向沉积、阻滞和损伤。从中医学病机角度看,这一过程有助于解释“津液不归正化,则变生痰浊”^[47]的发生逻辑。因此,细胞外基质异常重塑所引起的流动受阻、清除下降和异常沉积,可用于解释脑内“津液失布、浊邪停聚、痰浊胶结”的部分病理过程,但不宜将某一细胞外基质成分直接等同于“痰”。

3 小结

本文以脑细胞外间隙调节系统为切入点,结合脑内液体交换、代谢清除及细胞外微环境调控的研究进展,探讨无形之痰在脑病中的可能生物学内涵。脑脊液-间质液交换受限、类淋巴清除功能下

降、代谢废物及病理蛋白积聚,以及细胞外基质异常重塑等变化,与中医所述津液失布、痰浊内生、蒙蔽清窍具有一定的功能相似性。现有研究提示,脑内清除障碍和微环境失衡可能参与神经退行性疾病、脑血管病及情绪障碍等多类脑病的发生发展,也为中医学从痰论治相关疾病提供了依据。部分化痰类中药可能通过改善脑内清除功能和微环境稳态发挥作用,但其对脑脊液-间质液交换、类淋巴系统及细胞外基质调节的直接机制仍缺乏系统证据。

需要指出的是,本文讨论主要限于脑细胞外间隙调节系统,相关认识仍属于理论整合与机制推演阶段。事实上,高脂血症、动脉粥样硬化等病理状态也被证明与痰证相关,这提示痰的病理本质可能广泛存在于全身各组织系统中。因此未来亟需开展更广泛的相关研究,以充分阐释“痰”在不同系统中的现代生物学机制,为中医从痰论治各类疾病提供更坚实的科学依据。

参考文献

- [1] 吴焕林, 吕渭辉, 潘桂娟, 等. 中医痰证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(7): 776-780.
- [2] 沈霖. 痰分有形与无形之我见[J]. 中医杂志, 1987(6): 68.
- [3] Kaur J, Fahmy L M, Davoodi-Bojd E, et al. Waste clearance in the brain [J]. Front Neuroanat, 2021, 15: 665803. DOI: 10.3389/fnana.2021.665803.
- [4] 印会河, 张伯讷. 中医基础理论[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1984: 60-61.
- [5] 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 β [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(147): 147ra111.
- [6] Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The brain's glymphatic system: current controversies [J]. Trends Neurosci, 2020, 43(7): 458-466.
- [7] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain [J]. Science, 2013, 342(6156): 373-377.
- [8] Tønnesen J, Hrabětová S, Soria F N. Local diffusion in the extracellular space of the brain [J]. Neurobiol Dis, 2023, 177: 105981. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105981.
- [9] Lei Y, Han H, Yuan F, et al. The brain interstitial system: anatomy, modeling, in vivo measurement, and applications [J]. Prog Neurobiol, 2017, 157: 230-246. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.12.007.
- [10] Louveau A, Smirnov I, Keyes T J, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels [J]. Nature, 2015, 523(7560): 337-341.
- [11] Mestre H, Hablitz L M, Xavier A L, et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain [J]. Elife, 2018, 7: e40070. DOI: 10.7554/eLife.40070.
- [12] Groothuis D R, Vavra M W, Schlageter K E, et al. Efflux of drugs and solutes from brain: the interactive roles of diffusional transcapillary transport, bulk flow and capillary transporters [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(1): 43-56.
- [13] Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity-glymphatic pulsation mechanisms? [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(6): 1033-1045.
- [14] 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(1): 4878.
- [15] Fultz N E, Bonmassar G, Setsompop K, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep [J]. Science, 2019, 366(6465): 628-631.
- [16] Jiang-Xie L F, Drieu A, Bhasi K, et al. Neuronal dynamics direct cerebrospinal fluid perfusion and brain clearance [J]. Nature, 2024, 627(8002): 157-164.
- [17] Miao A, Luo T, Hsieh B, et al. Brain clearance is reduced during sleep and anesthesia [J]. Nat Neurosci, 2024, 27(6): 1046-1050.
- [18] Myung J, Schmal C, Hong S, et al. The choroid plexus is an important circadian clock component [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1062.
- [19] Holth J K, Fritsch S K, Wang C, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans [J]. Science, 2019, 363(6429): 880-884.
- [20] Kang J E, Lim M M, Bateman R J, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle [J]. Science, 2009, 326(5955): 1005-1007.
- [21] Iliff J J, Lee H, Yu M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI [J]. J Clin Invest, 2013, 123(3): 1299-1309.
- [22] Formolo D A, Yu J, Lin K, et al. Leveraging the glymphatic and meningeal lymphatic systems as therapeutic strategies in Alzheimer's disease: an updated overview of nonpharmacological therapies [J]. Mol Neurodegener, 2023, 18(1): 26.
- [23] Ahn J H, Cho H, Kim J H, et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid [J].

- Nature, 2019, 572(7767): 62–66.
- [24]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 Neuropathol, 2013, 126(3): 353–364.
- [25]Ellison J A, Velier J J, Spera P, et al. Osteopontin and its integrin receptor alpha (v) beta3 are upregulated during formation of the glial scar after focal stroke [J]. Stroke, 1998, 29(8): 1698–1706.
- [26]Rajkowska G, Hughes J, Stockmeier C A, et al. Coverage of blood vessels by astrocytic endfeet is reduced in major depressive disorder[J]. Biol Psychiatry, 2013, 73(7): 613–621.
- [27]Li Y C, Fu J T, Tzeng S F. Exposure to lipid mixture induces intracellular lipid droplet formation and impairs mitochondrial functions in astrocytes[J]. Neurochem Int, 2024, 178: 105792. DOI: 10.1016/j. neuint. 2024. 105792.
- [28]Smith A J, Yao X, Dix J A, et al. Test of the "glymphatic" hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma [J]. Elife, 2017, 6: e27679. DOI: 10.7554/eLife. 27679.
- [29]Hablitz L M, Vinitsky H S, Sun Q, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia[J]. Sci Adv, 2019, 5(2): eaav5447.
- [30]李斌, 李佳欣, 郝彦伟, 等. 远志散对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力及海马紧密连接蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(6): 557–563.
- [31]Zhan M, Liu X, Xia X, et al. Promotion of neuroinflammation by the glymphatic system: a new insight into ethanol extracts from *Alisma orientale* in alleviating obesity-associated cognitive impairment [J]. Phytomedicine, 2024, 122: 155147. DOI: 10.1016/j. phymed. 2023. 155147.
- [32]Soles A, Selimovic A, Sbrocco K, et al. Extracellular matrix regulation in physiology and in brain disease [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(8): 7049.
- [33]Krishnaswamy V R, Benbenishty A, Blinder P, et al. Demystifying the extracellular matrix and its proteolytic remodeling in the brain: structural and functional insights [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(16): 3229–3248.
- [34]Reichelt A C, Hare D J, Bussey T J, et al. Perineuronal nets: plasticity, protection, and therapeutic potential[J]. Trends Neurosci, 2019, 42(7): 458–470.
- [35]Arranz A M, Perkins K L, Irie F, et al. Hyaluronan deficiency due to Has3 knock-out causes altered neuronal activity and seizures via reduction in brain extracellular space[J]. J Neurosci, 2014, 34(18): 6164–6176.
- [36]Wolak D J, Thorne R G. Diffusion of macromolecules in the brain: implications for drug delivery[J]. Mol Pharm, 2013, 10(5): 1492–1504.
- [37]Pintér P, Alpár A. The role of extracellular matrix in human neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11085.
- [38]Sherman L S, Matsumoto S, Su W, et al. Hyaluronan synthesis, catabolism, and signaling in neurodegenerative diseases[J]. Int J Cell Biol, 2015, 2015: 368584. DOI: 10.1155/2015/368584.
- [39]Lindahl B, Eriksson L, Spillmann D, et al. Selective loss of cerebral keratan sulfate in Alzheimer's disease [J]. J Biol Chem, 1996, 271(29): 16991–16994.
- [40]Kiuchi Y, Isobe Y, Fukushima K. Type IV collagen prevents amyloid beta-protein fibril formation[J]. Life Sci, 2002, 70(13): 1555–1564.
- [41]Zhao N, Meng J, Jiang W, et al. Study on the relationships between molecular weights of chondroitin sulfate oligosaccharides and A β -induced oxidative stress and the related mechanisms [J]. Glycobiology, 2021, 31(4): 492–507.
- [42]Suttkus A, Holzer M, Morawski M, et al. The neuronal extracellular matrix restricts distribution and internalization of aggregated Tau-protein[J]. Neuroscience, 2016, 313: 225–235. DOI: 10.1016/j. neuroscience. 2015. 11. 040.
- [43]Rama Rao K V, Curtis K M, Johnstone J T, et al. Amyloid- β inhibits thrombospondin 1 release from cultured astrocytes: effects on synaptic protein expression[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2013, 72(8): 735–744.
- [44]Storck S E, Meister S, Nahrath J, et al. Endothelial LRP1 transports amyloid- β (1–42) across the blood-brain barrier[J]. J Clin Invest, 2016, 126(1): 123–136.
- [45]Lorenzl S, Albers D S, Relkin N, et al. Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with Alzheimer's disease[J]. Neurochem Int, 2003, 43(3): 191–196.
- [46]Crapser J D, Spangenberg E E, Barahona R A, et al. Microglia facilitate loss of perineuronal nets in the Alzheimer's disease brain [J]. EBioMedicine, 2020, 58: 102919. DOI: 10.1016/j. ebiom. 2020. 102919.
- [47]董汉良. “无形之痰”小议[J]. 吉林中医药, 1987(1): 41.

Exploring the Biological Connotation of "Invisible Phlegm" from the Perspective of Brain Fluid Exchange and Extracellular Microenvironment Regulation

REN Yiming^{1,2}, LU Yueyang^{1,2}, ZHANG Guoyuan^{2,3}, CAO Weiyi^{2,3}, YU Zongliang^{1,2}, ZHANG Haoling^{2,3}, GAO Rui^{2,3}

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Key Laboratory for Clinical Research and Evaluation of Traditional Chinese Medicine of National Medical Products Administration

ABSTRACT Based on the traditional Chinese medicine (TCM) theories of body fluid metabolism and turbid phlegm obstructing the orifices, and drawing on recent advances in cerebrospinal fluid-interstitial fluid (CSF-ISF) exchange, glymphatic clearance, and extracellular matrix (ECM) regulation, this article discusses the possible scientific connotation of "invisible phlegm" from the perspectives of pathogenesis, clinical manifestations, and therapeutic implications. Impaired brain fluid exchange may lead to reduced clearance, the retention of metabolic wastes and pathological proteins. Abnormal ECM remodeling may further disrupt molecular diffusion and local microenvironmental homeostasis, resulting in a pathological process characterized by slowed fluid movement, reduced clearance, and abnormal retention. This process bears a certain functional resemblance to the TCM pathogenesis of impaired distribution of body fluids, endogenous formation of turbid phlegm and obstruction of the brain orifices, and may also be associated with manifestations such as a clouded sensation in the head, cognitive abnormalities, and emotional disturbances. On this basis, the potential effects of certain phlegm-dissolving Chinese medicines in improving brain clearance function and extracellular microenvironmental homeostasis warrant further investigation. We therefore propose that, the "invisible phlegm" of TCM in brain tissue may manifest as a pathological retention state characterized by restricted fluid exchange, impaired clearance function, and extracellular microenvironmental imbalance. This perspective may provide a new avenue for investigating TCM treatment of neurological and psychiatric disorders from the perspective of phlegm.

Keywords brain extracellular space; glymphatic system; extracellular matrix; metabolic waste clearance; turbid phlegm obstructing the orifices; invisible phlegm

(收稿日期: 2025-10-13; 录用日期: 2026-05-19; 修回日期: 2026-05-26)

[编辑: 侯建春]

广告

《中医杂志(英文版)》欢迎投稿

Journal of Traditional Chinese Medicine [《中医杂志(英文版)》] (ISSN 0255-2922, CN 11-2167/R, 双月刊) 由中华中医药学会与中国中医科学院联合主办, 是我国中医药界具有权威性的中医药英文科技期刊, 现发行和交换 90 多个国家和地区。

《中医杂志(英文版)》自 1981 年创刊以来一直坚持正确的办刊宗旨, 国际影响力不断提升。2010 年入选 SCI-E (《科学引文索引》扩刊版), 2011 年获得中国中医科学院自主选题项目资助, 2013 年获得“中国科技期刊国际影响力提升计划”资助, 自 2012 年起连续被评为“中国最具国际影响力学术期刊”, 2023 年再次入选“T1 级中医药英文科技期刊目录”。本刊先后被国际知名文献数据库 MEDLINE、《化学文摘》(CA)、《医学文摘》(EM) 等收录, 是 MEDLINE 收录的第一份中国出版的中医药期刊, 是 SCI 收录的 30 余种全科医学和替代医学期刊中的中国传统医学综合性学术期刊之一。

《中医杂志(英文版)》主要栏目包括循证研究、理论研究、基础研究、临床观察、中药研究、文献研究, 思路与方法、综述等。内容以报道中医药基础、临床研究成果和科研前沿进展为主, 覆盖中医药学科各个领域。欢迎广大专家学者积极投稿。作者可直接登录本刊网站 <http://www.journaltcm.cn> 投稿。

联系邮箱: jtcmen@126.com。联系电话: 010-64089190。

联系地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。