·综述·

脑膜淋巴系统在神经疾病中的作用及机制的研究进展

刘周靓 罗传铭
518107 深圳，中山大学附属第七医院神经医学中心
通信作者：罗传铭，Email：stillness@163.com
DOI：10.3969/j.issn.1009-6574.2023.04.010

【摘要】 脑膜淋巴管系统的发现更新了对中枢神经系统(CNS)淋巴引流和免疫应答的传统认知。文章对脑膜淋巴管系统的解剖、生长发育、衰老和生理功能以及其在阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、多发性硬化(MS)和CNS感染性疾病等多种神经疾病中的作用机制的最新研究进展进行综述，为进一步理解脑膜淋巴管系统在这些疾病中的作用机制，开发靶向脑膜淋巴管系统的防治方法提供理论依据。

【关键词】 脑膜淋巴系统； 阿尔茨海默病； 帕金森病； 多发性硬化； 综述
基金项目： 国家自然科学基金(81873809)

Research progress on the role and mechanism of the meningeal lymphatic system in neurological diseases

Liu Zhoujing, Luo Chuanming
Neurology Medical Centre, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Shenzhen 518107, China
Corresponding author: Luo Chuanming, Email: stillness@163.com

【**Abstract**】 The discovery of the meningeal lymphatic system has updated our traditional understanding of lymphatic drainage and immune response in the central nervous system (CNS). This article reviews the latest research progress in the anatomy, growth, aging and physiological functions of the meningeal lymphatic system, as well as its mechanism of action in Alzheimer disease (AD), Parkinson disease (PD), multiple sclerosis (MS), CNS infectious diseases and other neurological diseases. This provides a theoretical basis to further understand the role and mechanism of the meningeal lymphatic system in these diseases, and to develop treatment methods that target the meningeal lymphatic system.

【**Key words**】 Meningeal lymphatic system; Alzheimer disease; Parkinson disease; Multiple sclerosis; Review
Fund program: National Natural Science Foundation of China (81873809)

传统观点认为，中枢神经系统(central nervous system, CNS)缺乏免疫脉管系统，但最近的研究发现的胶质淋巴系统(glymphatic system)和脑膜淋巴系统(meningeal lymphatic system)颠覆了传统认知[1-2]。前者是由大脑动、静脉外的血管周围间隙(perivascular space, PVS)以及包绕在PVS外壁的星形胶质细胞足突所构成的管道网，而后者是位于硬脑膜上的内含液体和免疫细胞的淋巴管样管道网络[1-2]，这两个系统可能通过淋巴孔、蛛网膜颗粒或某些未知通道连接成一个完整的脑内淋巴循环通路，使脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)与外周血液循环相互交通，从而维持了大脑内环境稳态和免疫稳态。

目前，AD、帕金森病(Parkinson disease, PD)和多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等多种神经系统疾病的发病机制和病理过程仍不甚明确，有效的治疗手段十分缺乏。最近的研究表明脑膜淋巴系统可通过清除和免疫功能参与AD、PD、MS和神经系统感染性疾病等多种神经疾病的病理生理过程，甚至影响疾病预后。因此，探索脑膜淋巴系统在神经疾病中的作用及其机制十分重要，可能为理解疾病的发生机制和早期干预其发病开拓新的道路。

一、脑膜淋巴系统的生理特点与功能

(一)脑膜淋巴系统的发育

与大部分外周淋巴管在胚胎时期发育不同，脑膜淋巴管在出生后开始发育[3-4]。研究表明，小鼠的脑膜淋巴管在出生后第8天开始出现，并在出生

后第25～30天停止生长[3-4]。脑膜淋巴管首先在颅骨和椎管基底侧的小孔周围出现，然后沿着血管、颅神经和脊神经逐渐生长扩展至脑膜[4]。研究显示，血管平滑肌细胞和松果体分泌的血管内皮生长因子C(vascular endothelial growth factor C，VEGF-C)是脑膜淋巴管发育的关键调控因子[4]。注入外源VEGF-C可促进脑膜淋巴管的发育，而敲除血管内皮生长因子受体-3(vascular endothelial growth factor receptor-3，VEGFR-3)基因可见脑膜淋巴管的发育停滞并逐渐消退[5]。目前，对脑膜淋巴管发育的理解主要源于动物实验，对人类脑膜淋巴系统的发育知之甚少，有待更深入的研究。

(二)脑膜淋巴系统的解剖

Louveau等[1]在研究小鼠硬脑膜时发现，脑膜淋巴管与上矢状窦和横窦并行，其内含有液体和免疫细胞。Aspelund等[2]的研究也证实脑膜淋巴管网络广泛分布于颅内动静脉和颅神经周围，并沿着动静脉或颅神经出颅。嗅球下脑膜淋巴管亦可沿着嗅神经穿过筛板进入鼻黏膜[6]。这些脑膜淋巴管可将CSF、溶质和免疫细胞引流到颈深淋巴结(deep cervical lymph nodes，dcLNs)，然后参与脑外血液循环[7]。但与外周淋巴管不同，脑膜淋巴管覆盖的组织更少，管道内径更窄，组成的淋巴网络相对更简单[1]。

(三)脑膜淋巴系统的功能

近年来，随着对脑膜淋巴系统功能研究的深入，越来越多的证据表明，脑膜淋巴系统可能在维持大脑的内环境稳态和免疫稳态中发挥了重要的生理作用。

1.脑膜淋巴管系统在维持脑内环境稳态中的作用：大脑是人体代谢最旺盛的器官，神经细胞在其活动过程可产生大量的代谢产物，并释放至组织间液(interstitial fluid，ISF)中。这些代谢产物的聚积可对神经细胞产生不利的影响，比如Ca^{2+}浓度过高可触发不可逆的神经细胞损伤[8]。有效清除脑ISF中的代谢产物如乳酸、谷氨酸、Aβ或Tau蛋白，减少其在脑中的集聚，对突触信号的传递和维持大脑的内环境稳态尤为关键[8]。研究表明，蛛网膜下腔的CSF可沿着动脉PVS随着动脉搏动以“液体流”的形式进入脑实质内，与ISF进行充分交换，然后由静脉PVS和神经鞘扩散进入脑膜淋巴管，再引流至dcLNs，经胸导管参与外周血液循环，最终由肝脏或者肾脏排出[1-2,5]。活体动物实时成像显示，经小脑延髓池注入的CSF示踪剂数分钟后可在脑膜淋巴管特别是大脑腹侧的淋巴管中发现，并引流至dcLNs[1-2]，而结扎颈部引流淋巴管则可致脑内代谢产物的聚集[5]。以上证据表明脑膜淋巴管系统作为胶质淋巴系统下游通路，与胶质淋巴系统在清除大脑代谢产物和维持内环境稳态中共同发挥重要的生理作用。

2.脑膜淋巴系统在维持脑内免疫稳态中的作用：生理情况下，脑膜中存在包括巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells，DCs)、T细胞、B细胞、单核细胞、中性粒细胞等在内的多种免疫细胞[9]。人尸检研究也显示，在软脑膜、蛛网膜、静脉窦和硬脑膜中检测到许多淋巴标志物染色阳性细胞[10]。研究证实，脑膜中的B细胞和髓系细胞主要来源于邻近的颅骨骨髓，其通过骨的直接通道进入脑膜，并在CNS边界巡逻，发挥免疫监视的作用[11]。脑膜淋巴管因其内皮细胞连接相对松散，利于稳态下大分子溶质和免疫细胞的透过，是CNS与外周免疫系统相联系的主要途径[12]。动物活体成像显示，注入小脑延髓池的外源抗原可经脑膜淋巴管引流至dcLNs，引发dcLNs的免疫反应[13]。研究显示，硬脑膜窦是神经-免疫间相互作用的区域免疫中心[14]。免疫稳态下，硬脑膜窦相关的基质细胞(内皮细胞和壁细胞)可表达多种趋化因子如CXCL12(Chemokine C-X-C motif ligand 12)、CXCL16和CCL19(C-C Motif chemokine ligand 19)，可募集表达CXCR4(C-X-C chemokine receptor type 4)、CXCR6和CXCR3/CCR7(C-C chemokine receptor type 7)的T细胞并介导其迁移；而表达CXCR4的T细胞可募集邻近硬脑膜窦内其他免疫细胞如B细胞和浆细胞，使硬脑膜窦成为募集和调控免疫细胞迁移的区域免疫中心并发挥免疫监视的作用[14]。研究发现，源于脑内或CSF中的抗原首先在硬脑膜窦周围聚集，随后被局部的抗原提呈细胞(antigen presenting cell，APCs)如DCs、脑膜巨噬细胞等捕获，并提呈给巡逻的T细胞[14]。巡逻的T细胞被致敏后增殖，并经脑膜淋巴管迁移到邻近静脉窦间质龛，通过T细胞受体(T cell receptor，TCR)识别APCs提呈的同源抗原后分泌多种细胞因子如IL-4和干扰素-γ(interferon-γ，IFN-γ)[14]，这些细胞因子通过脑膜淋巴系统引流至dcLNs，引发系列的免疫反应，进而维持正常的大脑功能或诱发神经免疫性疾病[14]。

(四)脑膜淋巴系统的衰老

脑膜淋巴系统也会随着年龄的增长逐渐出现衰老现象。小鼠的近红外成像研究和人的磁共振成像研究发现，衰老大脑的脑脊液体积增加，淋巴输出

量减少，提示脑膜淋巴系统对脑内溶质的清除功能下降[5, 15]。与年轻小鼠相比，老年鼠脑内T细胞数量及其分泌的IFN-γ水平明显增高，且脑膜内T细胞数量明显高于脑实质，同时老年鼠硬脑膜窦相关的基质细胞(内皮细胞和壁细胞)分泌的细胞黏附分子-1(Vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1)水平也明显升高，使T细胞更易于在硬脑膜窦内聚集，进而破坏原有的免疫稳态[14]。免疫细胞从脑膜中的流出也受CCR7表达的调控。研究表明，老年小鼠脑膜和dcLNs中表达CCR7的免疫细胞明显少于年轻小鼠，导致免疫细胞通过脑膜淋巴系统流出减少而在硬膜窦内聚集[16]。综上所述，衰老的脑膜淋巴系统不仅清除功能受损，其免疫稳态也同时受到了影响，这可能参与了衰老相关的神经系统疾病的发病过程。

二、脑膜淋巴系统在神经系统疾病中的作用机制

越来越多的研究表明，脑膜淋巴系统参与了AD、PD、MS和CNS感染性疾病等多种神经疾病的病理生理过程。

1. AD：是最常见的衰老相关神经退行性疾病，病理特征是β-淀粉样蛋白(β-amyloid protein，Aβ)多肽在细胞外沉积形成斑块和高度磷酸化的Tau蛋白在细胞内沉积形成神经原纤维缠结。研究表明，AD患者CSF中Aβ水平的升高早于脑实质中Aβ斑块的沉积[17]。在AD患者(尸检研究)和AD转基因小鼠的矢状窦旁硬脑膜和dcLNs中均可检测到Aβ水平的升高，提示Aβ可以进入脑膜淋巴系统并引流至dcLNs而参与外周血液循环[7, 18]。在5xFAD小鼠(AD转基因小鼠)的研究中发现，老年5xFAD小鼠的脑膜淋巴系统功能受损，而光消融诱导脑膜淋巴功能障碍可导致脑膜和脑内Aβ沉积的增多[7]。同样，结扎脑膜淋巴管阻断淋巴液引流入dcLNs可增加APP/PS1小鼠(AD转基因小鼠)前脑中的可溶性$Aβ_{1-40}$和$Aβ_{1-42}$水平，促进Aβ沉积和胶质细胞增生，降低短期工作记忆能力[19]。与此相反，在9月龄的APP/PS1小鼠脑内注射重组人VEGF-C可促进脑膜淋巴管的生成，降低脑/CSF中可溶性$Aβ_{1-40}$和$Aβ_{1-42}$的水平并提高其认知能力[20]。这些研究结果证明脑膜淋巴系统的清除功能障碍参与了AD的病理生理过程。CNS免疫细胞单细胞分析显示，老年小鼠和AD转基因小鼠的淋巴细胞和小胶质细胞均发生不同程度的活化[21]。在5xFAD小鼠中，除了脑膜淋巴管功能的退化，还发现其脑膜淋巴管内的B细胞、$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞的数量明显增加，提示其脑膜淋巴系统存在免疫稳态的失调[22]。在Aβ单抗治疗5xFAD小鼠的研究中发现，采用VEGF-C改善脑膜淋巴管功能可促进Aβ斑块的清除、抑制小胶质细胞的活化和改善认知功能[22]，提示改善脑膜淋巴管功能可提高抗Aβ单抗治疗的效果，靶向脑膜淋巴管系统可能是值得期待的治疗AD的新方法。

2. PD：是仅次于AD的第二常见神经退行性疾病，病理特征为黑质致密部多巴胺能神经元的变性丢失，残留神经元胞浆中出现富含α-突触核蛋白(α-synuclein，α-syn)和泛素的路易小体(Lewy body)。α-syn是一种广泛存在于神经元的突触前末端和细胞间液中的可溶性蛋白，生理状态下为无序单体，而病理状态下则聚合成为毒性α-syn。研究表明，α-syn对多巴胺能神经元有选择性毒性作用，可影响突触功能和信号传递，从而参与PD的发生、发展[23]。在PD转基因小鼠中发现，结扎引流至dcLNs的淋巴管可致黑质细胞内外α-syn的异常积聚，同时可见胶质细胞活化、促炎性因子含量增加、多巴胺神经元变性丢失和运动障碍[24]。在注入预制的α-syn纤维诱导的PD小鼠模型中发现，α-syn负载也可激活脑膜淋巴管的巨噬细胞，诱发内皮屏障功能损伤，并最终导致脑膜淋巴引流功能障碍；而结扎引流至dcLNs的淋巴管可导致小鼠PD样病理改变加重[25]。这些研究证明，脑膜淋巴管可以清除α-syn，其功能障碍可能导致α-syn的聚积，加重PD的病理改变。在采用非侵入性的动态增强MRI(dynamic contrast-enhanced MRI，DCE-MRI)对特发性帕金森病(idiopathic PD，iPD)和非典型帕金森病(atypical Parkinsonian，AP)患者进行研究后发现，与AP相比，iPD患者沿上矢状窦和乙状窦分布的脑膜淋巴管的引流量明显减少，dcLNs的灌注也出现了明显的延迟，提示iPD患者脑膜淋巴管的引流功能障碍[25]。这一研究证明脑膜淋巴管的清除功能障碍可能参与了PD的病理生理过程，但靶向脑膜淋巴管清除功能对PD是否具有治疗作用需进一步探索。

3. MS：其是一种以CNS炎性脱髓鞘病变为主要特点的免疫介导性疾病，病理表现为CNS白质内多发的脱髓鞘斑块，伴反应性胶质细胞增生，镜下可见病灶内小静脉周围炎性细胞的浸润。反应性T细胞侵入CNS并诱发炎性反应被认为是MS免

疫发病机制的重要环节。外源注入的髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)特异性T细胞首先到达脑膜和脑脊液,然后进入脑实质并诱发MS症状的出现[26]。研究显示,漂浮在CSF中的T细胞可通过整合素VLA-4和LFA-1与软脑膜巨噬细胞的相关配体结合黏附于软脑膜,而趋化因子信号CCR5/CXCR3可增强这种黏附性,提示软脑膜可能是激活和调控T细胞侵入脑实质并到达抗原富集区和损伤组织的免疫检查点[26]。T细胞获得脑源表型并引发MS的具体机制是最近的MS研究热点。在实验性自身反应性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠(MS小鼠模型)中可见脑膜淋巴管、硬膜窦周围的B细胞、T细胞等免疫细胞明显增加[1,27],并与临床症状的出现相关。MS患者的尸检结果也显示,在继发进展型MS患者的脑膜中观察到含有大量B细胞、T细胞和浆细胞的淋巴样滤泡样结构以及产生CXCL13的滤泡树突状细胞网络[28]。研究表明,脑膜淋巴管是CSF以及其中的大分子溶质和免疫细胞进入dcLNs的主要途径,脑膜T细胞可通过CCR7-CCL21信号通路调控其在脑膜和dcLNs间的迁移[29];而结扎引流至dcLNs的淋巴管可以延缓EAE的发展、降低疾病的严重程度、减轻疾病的病理改变[29]。dcLNs的转录组分析表明,阻断引流至dcLNs的淋巴管可阻止dcLNs中髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)特异性T细胞(TMOG细胞)获得完全性脑源表型和迁移,从而减少脑源表型T细胞进入CNS,减轻EAE临床评分[29]。研究表明,用MOG免疫小鼠后MOG在硬脑膜窦内积聚,并流出至硬脑膜窦旁淋巴管内[14]。在MOG诱发EAE过程中可见大量的T细胞聚集,且仅分布于硬脑膜静脉窦内[14]。将未致敏的2D2转基因小鼠(其T细胞表达特异识别MOG35-55的TCR)的T细胞移植到EAE诱导后7 d小鼠的外周后,可见移植的TMOG细胞被激活并在硬膜窦内聚集以及组织驻留性记忆T细胞表型的上调[14],证明硬脑膜窦和脑膜淋巴管系统在调节T细胞的免疫表型及其对CNS源抗原的组织免疫反应中发挥了重要作用。研究显示,EAE小鼠中可见脑或脊髓的VEGF-C和VEGFR-3过度表达[30]。外源注入酪氨酸激酶抑制剂MAZ51抑制VEGFR-3信号通路可通过减少T细胞浸润而减轻脱髓鞘改变,从而延缓EAE的发生并改善病情严重程度[6],提示脑膜淋巴系统在MS的免疫病理过程中发挥了重要的作用,但其作用机制及在MS防治中的作用仍有待进一步研究。

4. CNS感染性疾病:CNS感染性疾病是病原微生物侵犯CNS的实质、被膜及血管等引起的急性或慢性炎症性疾病,由脑膜、血管周围间隙和脑室系统构成的CNS屏障是抵御病原微生物侵入的第一道防线[31]。CNS屏障如脑膜和脉络丛中富含一种特殊的巨噬细胞群,称为CNS相关巨噬细胞(CNS-associated macrophages, CAMs)。病原微生物侵入CNS时首先被CAMs和CNS常驻小胶质细胞识别,继而触发相关信号通路,释放炎性细胞因子和趋化因子,随后通过脑膜淋巴系统募集其他免疫细胞如T细胞、中性粒细胞和单核细胞,诱发炎性反应,进而清除侵入的病原微生物[31-32]。研究显示,在CNS病毒感染过程中特异性去除CAMs可减少募集的免疫细胞数量[31]。最近,利用单细胞技术在小鼠脉络丛中鉴别出一类可迁移的DCs,这类DCs同时存在于硬脑膜中。当病原微生物感染时,这类DCs可进入脑膜淋巴管并引流至dcLNs诱发获得性免疫反应[9,31]。综上所述,CAMs、DCs和脑膜淋巴系统可能在抵御病原微生物的侵入中发挥重要作用。作为重要的APCs,CAMs和DCs如何与脑膜淋巴管系统相互作用及其机制仍需进一步研究。

5.其他的神经系统疾病:脑膜淋巴管系统还参与多种神经系统疾病的病理生理过程。研究显示,外伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)后可见脑膜淋巴管形态的改变和引流功能的障碍[33]。外源注入mVEGF-C促进脑膜淋巴管的重塑而改善其引流功能,可减轻TBI后的炎性反应,并改善TBI后的认知功能障碍[34]。利用Vegfr3基因敲除小鼠(其脑膜淋巴管发育缺陷)制备大脑中动脉闭塞模型后发现,缺血性损伤可诱发脑膜淋巴管的生长,而脑膜淋巴管发育缺陷可影响卒中的预后[35]。在实验性蛛网膜下腔出血小鼠模型中发现,光消融脑膜淋巴管后可见血液及其分解产物的清除障碍,进而加重脑水肿、神经炎症、神经元凋亡而加重早期的脑损伤[36]。

三、总结与展望

脑膜淋巴管系统的发现更新了对CNS的淋巴引流和免疫应答的传统认知。随着基础和临床研究的深入,脑膜淋巴管系统的解剖、生长发育、衰老以及其在维持脑内环境稳态和免疫稳态中的重要生理功能得到进一步阐明。研究表明,脑膜淋巴管系统的引流功能障碍与多种神经系统疾病如AD、PD、TBI、

蛛网膜下腔出血等的病理生理过程密切相关，而其免疫稳态失调和免疫应答可能参与了MS、CNS感染性疾病、AD等疾病的免疫发病过程，也可能是大脑抵御病原微生物侵入的重要屏障。进一步研究生理或病理状态下的脑膜淋巴管系统的功能以及其在多种神经系统疾病中的作用机制，将对理解这些疾病的病理生理机制、开发靶向脑膜淋巴管系统的防治新方法提供理论依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 设计思路、论文撰写、论文修订为罗传铭、刘周靓

参 考 文 献

[1] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J]. Nature, 2015, 523(7560): 337-341. DOI: 10.1038/nature14432.

[2] 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. DOI: 10.1084/jem.20142290.

[3] Izen RM, Yamazaki T, Nishinaka-Arai Y, et al. Postnatal development of lymphatic vasculature in the brain meninges[J]. Dev Dyn, 2018, 247(5): 741-753. DOI: 10.1002/dvdy.24624.

[4] Antila S, Karaman S, Nurmi H, et al. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels[J]. J Exp Med, 2017, 214(12): 3645-3667. DOI: 10.1084/jem.20170391.

[5] Ma Q, Ineichen BV, Detmar M, et al. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1434. DOI: 10.1038/s41467-017-01484-6.

[6] Hsu M, Rayasam A, Kijak JA, et al. Neuroinflammation-induced lymphangiogenesis near the cribriform plate contributes to drainage of CNS-derived antigens and immune cells[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 229. DOI: 10.1038/s41467-018-08163-0.

[7] Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease[J]. Nature, 2018, 560(7717): 185-191. DOI: 10.1038/s41586-018-0368-8.

[8] Kuchibhotla KV, Goldman ST, Lattarulo CR, et al. Abeta plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis in vivo resulting in structural and functional disruption of neuronal networks[J]. Neuron, 2008, 59(2): 214-225. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.06.008.

[9] Van Hove H, Martens L, Scheyltjens I, et al. A single-cell atlas of mouse brain macrophages reveals unique transcriptional identities shaped by ontogeny and tissue environment[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(6): 1021-1035. DOI: 10.1038/s41593-019-0393-4.

[10] Mezey É, Szalayova I, Hogden CT, et al. An immunohistochemical study of lymphatic elements in the human brain[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(3): e2002574118. DOI: 10.1073/pnas.2002574118.

[11] Cugurra A, Mamuladze T, Rustenhoven J, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma[J]. Science, 2021, 373(6553): eabf7844. DOI: 10.1126/science.abf7844.

[12] Shechter R, London A, Schwartz M. Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(3): 206-218. DOI: 10.1038/nri3391.

[13] Mathieu E, Gupta N, Macdonald RL, et al. In vivo imaging of lymphatic drainage of cerebrospinal fluid in mouse[J]. Fluids Barriers CNS, 2013, 10(1): 35. DOI: 10.1186/2045-8118-10-35.

[14] Rustenhoven J, Drieu A, Mamuladze T, et al. Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface[J]. Cell, 2021, 184(4): 1000-1016.e27. DOI: 10.1016/j.cell.2020.12.040.

[15] Albayram MS, Smith G, Tufan F, et al. Non-invasive MR imaging of human brain lymphatic networks with connections to cervical lymph nodes[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 203. DOI: 10.1038/s41467-021-27887-0.

[16] Da Mesquita S, Herz J, Wall M, et al. Aging-associated deficit in CCR7 is linked to worsened glymphatic function, cognition, neuroinflammation, and β-amyloid pathology[J]. Sci Adv, 2021, 7(21): eabe4601. DOI: 10.1126/sciadv.abe4601.

[17] Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2012, 367(9): 795-804. DOI: 10.1056/NEJMoa1202753.

[18] Pappolla M, Sambamurti K, Vidal R, et al. Evidence for lymphatic Aβ clearance in Alzheimer's transgenic mice[J]. Neurobiol Dis, 2014, 71: 215-219. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.07.012.

[19] Wang L, Zhang Y, Zhao Y, et al. Deep cervical lymph node ligation aggravates AD-like pathology of APP/PS1 mice[J]. Brain Pathol, 2019, 29(2): 176-192. DOI: 10.1111/bpa.12656.

[20] Wen YR, Yang JH, Wang X, et al. Induced dural lymphangiogenesis facilities soluble amyloid-beta clearance from brain in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(4): 709-716. DOI: 10.4103/1673-5374.230299.

[21] Mrdjen D, Pavlovic A, Hartmann FJ, et al. High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging, and disease[J]. Immunity, 2018, 48(2): 380-395.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.01.011.

[22] Da Mesquita S, Papadopoulos Z, Dykstra T, et al. Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-Aβ immunotherapy[J]. Nature, 2021, 593(7858): 255-260. DOI: 10.1038/s41586-021-03489-0.

[23] Decressac M, Mattsson B, Lundblad M, et al. Progressive neurodegenerative and behavioural changes induced by AAV-mediated overexpression of α-synuclein in midbrain dopamine neurons[J]. Neurobiol Dis, 2012, 45(3): 939-953. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.12.013.

[24] Zou W, Pu T, Feng W, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α-synuclein[J]. Transl Neurodegener, 2019, 8: 7. DOI: 10.1186/s40035-019-0147-y.

[25] Ding XB, Wang XX, Xia DH, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease[J].

Nat Med, 2021, 27(3): 411-418. DOI: 10.1038/s41591-020-01198-1.

[26] Schläger C, Körner H, Krueger M, et al. Effector T-cell trafficking between the leptomeninges and the cerebrospinal fluid[J]. Nature, 2016, 530(7590): 349-353. DOI: 10.1038/nature16939.

[27] Parker Harp CR, Archambault AS, Cheung M, et al. Neutrophils promote VLA-4-dependent B cell antigen presentation and accumulation within the meninges during neuroinflammation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(48): 24221-24230. DOI: 10.1073/pnas.1909098116.

[28] Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis[J]. Brain Pathol, 2004, 14(2): 164-174. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00049.x.

[29] Louveau A, Herz J, Alme MN, et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(10): 1380-1391. DOI: 10.1038/s41593-018-0227-9.

[30] Park JM, Shin YJ, Cho JM, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor receptor-3 in the spinal cord of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Histochem Cytochem, 2013, 61(1): 31-44. DOI: 10.1369/0022155412462975.

[31] Vincenti I, Merkler D. New advances in immune components mediating viral control in the CNS[J]. Curr Opin Virol, 2021, 47: 68-78. DOI: 10.1016/j.coviro.2021.02.001.

[32] Rua R, Lee JY, Silva AB, et al. Infection drives meningeal engraftment by inflammatory monocytes that impairs CNS immunity[J]. Nat Immunol, 2019, 20(4): 407-419. DOI: 10.1038/s41590-019-0344-y.

[33] Russo MV, Latour LL, McGavern DB. Distinct myeloid cell subsets promote meningeal remodeling and vascular repair after mild traumatic brain injury[J]. Nat Immunol, 2018, 19(5): 442-452. DOI: 10.1038/s41590-018-0086-2.

[34] Bolte AC, Dutta AB, Hurt ME, et al. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4524. DOI: 10.1038/s41467-020-18113-4.

[35] Yanev P, Poinsatte K, Hominick D, et al. Impaired meningeal lymphatic vessel development worsens stroke outcome[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(2): 263-275. DOI: 10.1177/0271678X18822921.

[36] Chen J, Wang L, Xu H, et al. Meningeal lymphatics clear erythrocytes that arise from subarachnoid hemorrhage[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3159. DOI: 10.1038/s41467-020-16851-z.

(收稿日期: 2022-07-25)
(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家，方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿，提高杂志工作效率，《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.jnmh.cn)首页。作者投稿，请首先在本刊网站在线注册账号，以该账号登录稿件采编系统投稿，并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题，请与编辑部联系(010-83191160)。

《神经疾病与精神卫生》杂志社