

中枢神经系统的免疫传入与传出通路

严意华¹ 林颖韬² 胡雪峰^{1*}

(¹福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350108; ²福建教育学院, 福州 350021)

摘要 中枢神经系统与免疫系统之间有着独特的关系, 中枢神经系统被认为是免疫豁免部位, 其主要原因是其独特的淋巴引流免疫传入通路, 以及由受体介导的免疫细胞传出通路。该文就中枢神经系统特殊的免疫传入与传出通路进行了综述。

关键词 免疫豁免; 脑屏障; 淋巴引流; 脑脊液; 组织液

Immune Afferent and Efferent Pathways of Central Nervous System

Yan Yihua¹, Lin Yingtao², Hu Xuefeng^{1*}

(¹Fujian Key Laboratory of Developmental and Neuro Biology, College of Life Science, Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China; ²Fujian Institute of Education, Fuzhou 350021, China)

Abstract There is a unique relationship between the central nervous system and the immune system, and the central nervous system is considered to be an immune exemption site. Its main reason is its unique lymphatic drainage immune afferent pathway and its receptor-mediated immune cell efferent pathway. This article reviews the special immune afferent and efferent pathways of the central nervous system.

Keywords immune privilege; brain barrier; lymphatic drainage; cerebrospinal fluid; tissue fluid

免疫豁免(immune privilege)的定义是受体不会对移植的组织供体产生免疫反应而导致供体排斥。早期研究发现, 同种异体移植物在脑实质(brain parenchyma)中存活时间相对其他器官更长^[1], 而移植到蛛网膜下腔空间(subarachnoid space)的组织供体仍然会引起快速的免疫排斥反应^[2]。中枢神经系统(central nervous system, CNS)实质被认为是免疫豁免部位, 不容易发生免疫反应, 而脑膜(meninges)和脑室(cerebral ventricles)则与免疫系统保持着密切联系, 正常生理条件下免疫细胞可进入脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和血管周(perivascular space)发挥免疫监督的功能。中枢神经系统与免疫系统间的独特关系归结于其独特的淋巴引流免疫传入通路, 以及由受体介导的免疫细胞传出通路。本文就中枢神经系

统淋巴引流通路以及免疫细胞传出通路进行综述, 帮助我们理解中枢神经系统与免疫系统之间独特的关系。

1 脑脊膜、脑脊液与脑屏障

中枢神经系统特殊的解剖学结构, 尤其是脑屏障(blood-brain barrier)与其免疫学功能有着密切关系。脑和脊髓的表面有脑脊膜和脑脊液保护。脑脊膜从外往内分为三层——硬膜(dura mater)、蛛网膜(arachnoid mater)和软膜(the pia mater)。最外层硬膜由致密纤维组织构成, 在人类中厚度约为1 mm^[3], 硬脑膜在某些部位两层分开, 构成硬脑膜窦, 如上矢状窦。硬膜中动静脉血管和淋巴管独立于中枢神经系统, 硬膜毛细血管有窗孔, 不存在血脑屏障。

收稿日期: 2018-05-16 接受日期: 2018-07-11

国家自然科学基金(批准号: 81570036、81771034)和福建省科技厅重点项目(批准号: 201510011)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13055734898, E-mail: bioxfh@fjnu.edu.cn

Received: May 16, 2018 Accepted: July 11, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81570036, 81771034) and the Key Projects of Fujian Science and Technology Department (Grant No.201510011)

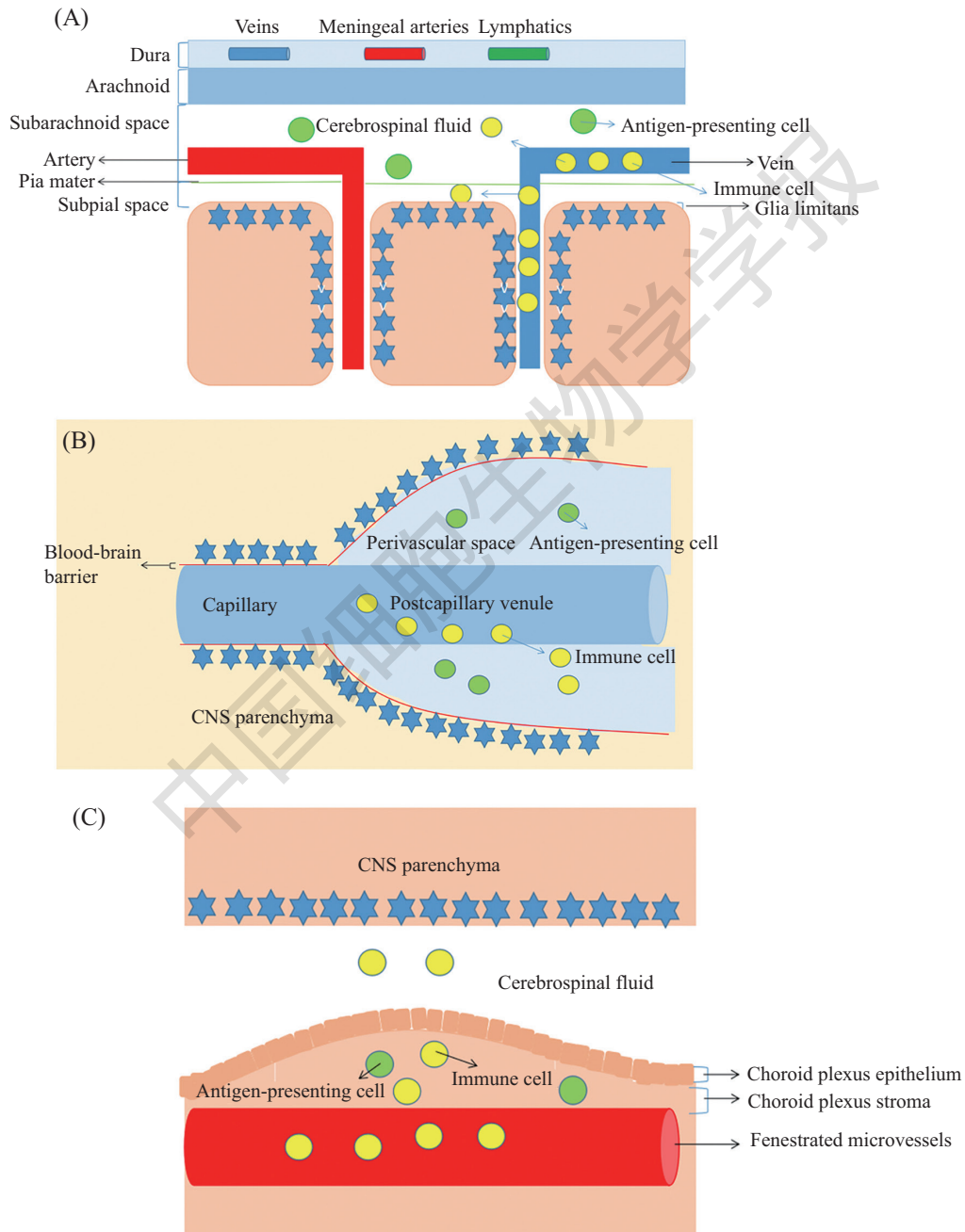
*Corresponding author. Tel: +86-13055734898, E-mail: bioxfh@fjnu.edu.cn

网络出版时间: 2018-09-30 14:42:43 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180930.1442.004.html>

蛛网膜位于硬膜与软膜之间, 由胶原纤维构成, 在人类中厚度约为200 μm^[3-4]。蛛网膜与软膜之间构成了蛛网膜下腔, 充满脑脊液。蛛网膜对液体具有不透性, 细胞之间紧密连接, 在硬膜与脑脊液之间形成屏障, 为血-脑脊液屏障(blood-CSF barrier)。软膜为最内层覆盖在脑和脊髓表面, 只有一层细胞厚, 可溶性物质和免疫细胞可以通过而红细胞不能通过, 软膜将蛛网膜下腔和软膜下腔分

开。脑实质中的星形胶质细胞伸出细胞足与脑壁细胞基膜共同构成胶质界膜, 脑脊液中的液体和小分子物质可通过该膜, 而T细胞则不能通过^[5-6], 胶质界膜和软膜在脑脊液与脑实质间构成血-脑脊液屏障(图1A)。

血管从蛛网膜下腔穿过软膜进入脑实质, 动脉表面覆盖着一层软膜, 静脉虽然没有完整的软膜覆盖, 表面也覆盖着柔脑膜细胞。在大脑皮质中, 胶



A: 脑表面屏障; B: 血脑屏障; C: 脉络丛血-脑脊液屏障。

A: barriers at the surface of the human brain; B: the blood-brain barrier; C: the blood-CSF barrier of the choroid plexus.

图1 脑脊膜、脑脊液与脑屏障(根据参考文献[18]修改)

Fig.1 Meninges, cerebrospinal fluid and blood-brain barrier (modified from the reference [18])

质界膜、软膜、血管内皮结合紧密不存在血管周空间^[7-8],而在白质中,毛细血管后微静脉处,脑薄壁细胞基膜与血管基膜分开形成血管周空间^[9-10],血管周空间中存在少量的抗原呈递细胞。胶质界膜、血管基膜、血管内皮细胞在毛细血管的血液与脑实质之间构成血脑屏障,控制着液体和可溶性物质的进出,免疫细胞的进入发生在毛细血管后微静脉处(图1B)。除此之外,脑中血管的可溶性物质和免疫细胞可直接进入脉络丛基质,脉络丛表皮细胞在血管和脑脊液之间形成血-脑脊液屏障,调控着脑脊液中的物质组成以及免疫细胞的进入(图1C)。因此,调控免疫细胞进入的主要屏障是血管内皮细胞、胶质界膜和脉络丛表皮细胞。

2 神经免疫系统传入通路

2.1 其他器官淋巴引流通路

中枢神经系统缺乏传统淋巴管,但机体其他器官中淋巴管广泛存在。组织中的淋巴管有利于保持内稳态平衡,除此之外,淋巴管对发挥免疫监督功能起着重要作用。淋巴管将抗原、抗原呈递细胞如吞噬细胞(macrophage)、树突细胞(dendritic cell, DC)从外周组织液中运输到淋巴结中,引起适应性免疫应答。当树突细胞识别外来抗原后被激活,细胞表面CCR7表达量上升,介导树突细胞向表达有CCR7配体CCR21的淋巴管内皮细胞移动,进入淋巴管到达淋巴结,随后T细胞和B细胞被激活产生效应T细胞和抗体,通过传出淋巴管重新进入血液中,到达靶器官,发挥免疫功能^[11]。在脑实质中,小胶质细胞(microglial cells)发挥呈递抗原的作用,但小胶质细胞表面MHC分子的表达受到神经元电活动的抑制,细胞因子或者神经疾病破坏这种抑制作用后,MHC表达量上升,接下来将抗原呈递给T细胞^[12]。血管周和脑脊液存在专职抗原呈递细胞,如吞噬细胞和树突细胞。

中枢神经系统缺乏传统的淋巴管。中枢神经系统内主要有两种细胞外液,存在于脑室和蛛网膜下腔空间的脑脊液以及脑实质中的组织液。虽然中枢神经系统缺乏传统淋巴管,但两种液体都可通过特殊的淋巴引流途径进入颈淋巴结(cervical lymph node)和腰淋巴结(lumbar lymph nodes)。组织液沿着毛细血管和动脉的基膜进入淋巴结,免疫细胞不能沿着狭窄的血管周空间从脑实质进入淋巴结;脑脊

液进入淋巴结的途径是通过硬膜淋巴管和与脑脊液相通的鼻淋巴管,该途径可以运输免疫细胞。组织液与脑脊液淋巴引流途径不同的运输抗原呈递细胞的能力可能是其具有不同的免疫应答能力的主要原因。

2.2 组织液淋巴引流通路

Szentistvanyi等^[13]在实验动物的基底核中注入放射性示踪物,结果在颈淋巴结中可以观察到该示踪物,说明组织液可流向淋巴结中。之后,荧光示踪物实验观察发现,注射到大脑组织液中的可溶物沿着约100 nm厚的颈动脉和颈毛细血管基底膜流动^[14]。这些实验表明,脑实质中组织液的淋巴引流是通过壁内血管周通路,组织液从脑实质中沿着动脉和毛细血管基膜流向颈淋巴结和腰淋巴结。壁内血管周狭窄的空间限制了组织液中可运送物质的大小,直径超过0.02 μm 的物质、抗原呈递细胞、淋巴细胞都不能通过此途径运输,缺乏运输抗原呈递细胞和淋巴细胞的能力可能是脑实质不容易发生免疫反应的主要原因。组织液淋巴引流通路对于保持内稳态的平衡以及有害物质的清除有着重要作用。

2.3 脑脊液淋巴引流通路

脑脊液由各个脑室的脉络丛产生,通过循环途径进入蛛网膜下腔,脑脊液一方面为脑提供浮力,一方面有助于神经递质、激素、细胞因子等物质在中枢神经系统内的循环。一部分脑脊液通过蛛网膜绒毛、蛛网膜颗粒进入上矢状窦,重新进入血液循环保持动态平衡,另一部分脑脊液则从蛛网膜下腔进入淋巴结。虽然在人类中蛛网膜绒毛、蛛网膜颗粒发育较好,但是在兔子、绵羊等其他哺乳动物中蛛网膜颗粒较小,据估计约有50%的脑脊液进入淋巴结。

最开始发现的脑脊液淋巴引流通路是与脑脊液相通的鼻淋巴管,脑脊液沿着嗅神经分支穿过筛骨板进入鼻淋巴管,随后到达颈淋巴结,这条通路在啮齿类动物和人类中都得到证实,CD4⁺T细胞、单核细胞、树突细胞可以通过该条通路进入颈淋巴结^[15-16]。相似的沿着脑神经根和脊神经根进入颈淋巴结和腰淋巴结的通路随后也被发现。最近的研究证实,脑脊液还可通过存在于硬膜中的传统淋巴管进入淋巴结^[17]。早在1987年,人们就发现了硬膜淋巴管,但是对于硬膜淋巴管与脑脊液淋巴引流之间的关系并不清楚。Aspelund等^[17]最近发现,硬膜淋巴管可以吸

收邻近的脑脊液,通过头盖骨底部的小孔将脑脊液输送到颈部淋巴结,硬膜淋巴管发育不良的转基因小鼠,大分子物质从软膜下空间到颈淋巴结的运输明显受到抑制,说明硬膜淋巴管是脑脊液淋巴引流的重要通路,虽然其解剖学通路还不清楚,脑脊液中的液体、大分子物质、免疫细胞可通过该通道进入淋巴结。脑脊液中的抗原呈递细胞可直接运输到淋巴结可能是脑膜和脑室不具有免疫豁免特点、可以发生快速炎症应答的主要原因,与中枢神经系统实质不容易发生免疫反应不同。

虽然组织液和脑脊液之间通过不同的通路进入淋巴结,但它们之间存在着联系。研究表明,注射到脑脊液中示踪物沿着血管周通路进入脑和组织液中,但是该通路和组织液淋巴引流途径不同,流向组织液中的示踪物也可以回到脑脊液中。组织液和脑脊液相互交流的意义以及组织液中的抗原是否可以通过该通路从脑实质进入淋巴结还不清楚。

3 神经免疫系统传出通路

3.1 免疫细胞组织特异性运输系统

研究表明,树突细胞在加工抗原时携带着该环境特定的信息,通过抗原呈递过程将信息传递给效应淋巴细胞,使效应淋巴细胞从淋巴结运输到特定的组织中去。比如,来自食物中的维生素A被树突细胞识别,通过抗原呈递使引流到小肠淋巴结中的效应T细胞表达CCR9和 $\alpha 4\beta 7$ 整合素,通过小肠血管内皮细胞相应配体CCL25和MAdCAM-1进入小肠中;阳光中的紫外线诱导维生素D的产生,通过树突细胞抗原呈递过程,使引导到皮肤淋巴结中的效应T细胞表达CCR4和CCR10,与皮肤中血管内皮细胞上的特异性配体CCL27、CCL17和E-整合素识别并进入皮肤中^[12]。通过该系统产生特异性免疫应答。虽然中枢神经系统特异性T细胞运输系统还没有被研究清楚,但有研究表明,在自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)动物模型中,颈淋巴结中中枢神经系统特异性T细胞的激活介导了神经炎症,移除淋巴结,阻断淋巴结到中枢神经系统引流通路缓解了神经炎症症状^[18],说明免疫细胞中枢神经系统特异性运输系统的存在。有研究表明,通过不直接穿过中枢神经系统微血管,而是先在肺中聚集调整基因表达,上调化学因子受体、

黏附因子的表达量,提高免疫细胞进入中枢神经的能力^[19]。

3.2 免疫细胞进入中枢神经系统

3.2.1 免疫细胞进入脑脊液和血管周空间 虽然在正常人体内,脑实质缺乏组织驻留T细胞(tissue-resident T cells)和B细胞,但是脑脊液和室管周中存在固有免疫细胞。与身体其他地方不同,脑脊液和室管周的免疫细胞由少部分先天免疫细胞和多数固有免疫细胞组成,且固有免疫的类型受到限制,一般为效应T细胞(effector T cell)、效应记忆T细胞(effector memory T cell)以及中央记忆T细胞(central memory T cell)。这些免疫细胞在正常生理情况下穿过脑屏障外层进入脑脊液和血管周空间,发挥免疫监督的功能。研究表明,CD4⁺T细胞主要通过三条通路进入中枢神经系统(图1)^[20]。

第一条途径:CD4⁺T细胞可直接穿过软膜下腔静脉或蛛网膜下腔静脉进入软膜下腔以及蛛网膜下腔。第二条途径:CD4⁺T细胞在毛细血管后微静脉处穿过血管内皮细胞进入血管周,在毛细血管后微静脉处,脑屏障中的血管内皮细胞持续表达VCAM-1,激活的CD4⁺Th1细胞表达 $\alpha 4\beta 1$ -整合素与之识别,从而穿过血脑屏障外层进入血管周。第三条途径:在脑室中,CD4⁺T细胞还可以穿过血-脑脊液屏障进入脑脊液中,CD4⁺Th17细胞表达CCR6,构成血-脑脊液屏障的脉络丛表皮细胞,特异表达CCR6配体CCL20,从而介导CD4⁺Th17穿过血-脑脊液屏障进入脑脊液^[12]。虽然有研究认为,脉络丛表皮细胞表达ICAM-1和VCAM-1,在介导T细胞进入时发挥作用^[21],但是ICAM-1和VCAM-1位于脉络丛表皮细胞靠脑脊液一面,因此,血管中的免疫细胞不能识别^[22]。免疫细胞穿过血脑屏障外层和血-脑脊液屏障进入脑膜和脑室中,再进入脑实质中,则需要穿过脑屏障内层的胶质界膜。

3.2.2 免疫细胞进入脑实质 CD4⁺T细胞进入中枢神经后如果没有与脑脊液和血管周的抗原呈递细胞上特异的抗原结合,它们将经历细胞凋亡或者通过脑脊液淋巴引流途径离开中枢神经系统,CD4⁺T细胞与相应抗原呈递细胞的识别对于T细胞进入脑实质是必需的。CD4⁺T细胞与相应抗原呈递细胞识别后一方面维持其生存,一方面使之激活释放促炎症因子。这些炎症因子改变了血管内皮细胞以及脉络丛上皮细胞的特性,其他化学因子和黏附因子的

表达量上调, 因此其他类型的免疫细胞可以穿过血脑屏障的血管内皮细胞和血-脑脊液屏障进入脑脊液和血管周, 包括树突细胞、单核细胞(monocytes)和骨髓细胞(bone marrow)。TNF- α 的表达使招募的骨髓样细胞表达MMP-9和MMP-12, MMP-9和MMP-12选择性剪切星形胶质细胞足, 从而使免疫细胞穿过胶质界膜进入脑实质^[23-24]。脑脊液和血管周中的免疫细胞不会引起疾病, 除非免疫细胞穿过胶质界膜进入脑实质, 脑实质中免疫细胞的进入破坏了中枢神经的稳态。

4 结论与展望

虽然中枢神经系统是免疫豁免部位, 但是不包括脑膜和脑室部位, 其原因主要是其特殊的淋巴引流免疫传入通路以及由受体介导的免疫细胞传出通路。脑脊液淋巴引流通路主要是通过硬膜淋巴管和鼻淋巴管, 通过该通路抗原呈递细胞可进入淋巴结, 而脑实质的组织液淋巴引流通路只允许液体和可溶性物质通过, 抗原呈递细胞则不能通过该通路, 抗原呈递细胞运输能力可能是脑实质与脑膜、脑室不同的免疫应答能力的主要原因。除此之外, 免疫细胞进入脑实质要通过两步, 首先要通过脑屏障外层的血管内皮细胞, 血-脑脊液屏障的脉络丛上皮细胞或蛛网膜静脉进入血管周或脑脊液, 然后穿过胶质界膜进入脑实质, 该进入过程依赖于不同的表达受体。然而在其他组织中, 免疫细胞的进入并不会经历该限制性的通路, 这也可以说明脑实质不易发生免疫反应的原因。另外, 脑实质中缺乏组织驻留T细胞, 脑膜和脑室中存在组织驻留T细胞; 脑实质中缺乏MHC分子的表达, 脑膜和脑室中存在巨噬细胞和树突细胞。这些都是脑实质与脑膜、脑室具有不同免疫应答能力和脑实质存在免疫豁免特点的原因。免疫细胞进入中枢神经系统导致其内稳态失衡, 导致相关的疾病(如阿尔兹海默病), 而脑膜和脑室中的免疫细胞发挥免疫监督的作用。本文就中枢神经系统的免疫传入与免疫传出通路进行了综述, 有助于理解中枢神经系统与免疫系统间的特殊关系。

参考文献 (References)

1 Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 1948;

29(1): 58-69.

2 Mason DW, Charlton HM, Jones AJ, Lavy CB, Puklavec M, Simmonds SJ. The fate of allogeneic and xenogeneic neuronal tissue transplanted into the third ventricle of rodents. *Neuroscience* 1986; 19(3): 685-94.

3 Vandenabeele F, Creemers J, Lambrichts I. Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. *J Anat* 1996; 189(Pt 2): 417-30.

4 Alcolado R, Weller RO, Parrish EP, Garrod D. The cranial arachnoid and pia mater in man: anatomical and ultrastructural observations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988; 14(1): 1-17.

5 Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, *et al.* A paravascular pathway facilitates csf flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* 2012; 4(147): 147ra111.

6 Howell OW, Carassiti D, Gentleman SM, Nicholas R, Roncaroli F, Reynolds R. Extensive grey matter pathology in the cerebellum in multiple sclerosis is linked to inflammation in the subarachnoid space. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015; 41(6): 798-813.

7 Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat* 1990; 170(170): 111-23.

8 Morris AW, Sharp MG, Albargothy NJ, Fernandes R, Hawkes CA, Verma A, *et al.* Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. *Acta Neuropathol* 2016; 131(5): 725-36.

9 Salzman KL, Osborn AP, Jinkins JR, Ditchfield A, Cooper JA, Weller RO. Giant tumefactive perivascular spaces. *Ajnr Am J Neuroradiol* 2005; 26(2): 298-305.

10 Pollock H, Hutchings M, Weller RO, Zhang ET. Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. *J Anat* 1997; 191(Pt 3): 337-46.

11 Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, Flügel A, Laman JD, Weller RO. Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2016; 132(3): 317-38.

12 Neumann H. Control of glial immune function by neurons. *Glia* 2001; 36(2): 191-9.

13 Szentistványi I, Patlak CS, Ellis RA, Cserr HF. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. *Am J Physiol* 1984; 246(2): 835-44.

14 Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, Page AM, Nicoll JA, Perry VH, *et al.* Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34(2): 131-44.

15 Kida S, Pantazis A, Weller RO. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. *Anatomy, histology and immunological significance. Neuropathol Appl Neurobiol* 1993; 19(6): 480-8.

16 Kaminski M, Bechmann I, Kiwit J, Glumm J. Migration of monocytes after intracerebral injection. *Cell Adh Migr* 2012; 6(3):164-7.

17 Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M, *et al.* A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 2015; 212(7): 991-9.

18 van Zwam M, Huizinga R, Heijmans N, van Meurs M, Wierengawolf AF, Melief MJ, *et al.* Surgical excision of cns-draining

- lymph nodes reduces relapse severity in chronic-relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Pathol* 2009; 217(4): 543-51.
- 19 Odoardi F, Sie C, Streyll K, Ulaganathan VK, Schläger C, Lodygin D, *et al.* T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. *Nature* 2012; 488(7413): 675-9.
- 20 Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol* 2017; 18(2): 123-31.
- 21 Shechter R, Miller O, Yovel G, Rosenzweig N, London A, Ruckh J, *et al.* Recruitment of beneficial m2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus. *Immunity* 2013; 38(3): 555-69.
- 22 Wolburg K, Gerhardt H, Schulz M, Wolburg H, Engelhardt B. Ultrastructural localization of adhesion molecules in the healthy and inflamed choroid plexus of the mouse. *Cell Tissue Res* 1999; 296(2): 259-69.
- 23 Agrawal S, Anderson P, Durbeej M, Rooijen NV, Ivars F, Opdenakker G, *et al.* Dystroglycan is selectively cleaved at the parenchymal basement membrane at sites of leukocyte extravasation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2006; 203(4): 1007-19.
- 24 Song J, Wu C, Korpos E, Zhang X, Agrawal SM, Wang Y, *et al.* Focal mmp-2 and mmp-9 activity at the blood-brain barrier promotes chemokine-induced leukocyte migration. *Cell Rep* 2015; 10(7): 1040-54.