

· 领域前沿 · 中国 ·



李妍昕, 中国医学科学院基础医学研究所&北京协和医学院基础学院研究员、准长聘助理教授、博士生导师。主要围绕脑发育、神经免疫机制开展研究, 探索脑发育中的细胞命运、脑区特化、神经免疫互作、脑屏障构建及疾病易感机制。研究工作以第一作者或通信作者(含共同)身份在*Cell*(2篇)、*Cell Stem Cell*(2篇)、*Sci Adv*等知名学术期刊发表多篇SCI论文。主持国家自然科学基金青年项目(C类)、骨干参与科技部重点研发青年项目, 获第15批博士后特别资助、入选中国科协第八届青年人才托举工程。担任北京市生理学会委员、*Element*杂志青年编委、*Research*杂志审稿人。获华夏医学科技奖二等奖、妇幼健康科学技术一等奖、麒麟科学技术奖、达摩院“青橙奖最具潜力奖”以及中国细胞生物学学会生命科学青年女科学家职业发展基金资助。



焦建伟, 中国科学院动物研究所研究员, 生理学会干细胞生理专业委员会主委, 国家级领军人才, 两度担任国家重点研发计划首席科学家, 承担科技部重点专项, 中国科学院先导专项, 主持国家自然科学基金杰青、重点、重大研究计划、原创探索计划、创新研究群体项目等。主要从事神经干细胞和脑发育机制研究, 探索脑发育疾病机理, 为脑疾病诊治提供潜在靶点, 同时也为转化研究奠定理论基础。共80多篇研究成果发表于国际期刊*Cell*(3篇)、*Cell Stem Cell*(2篇)、*Dev Cell*、*PNAS*、*Adv Sci*、*Sci Adv*、*Cell Res*、*Mol Psychiatry*、*Trends Cell Biol*等。目前是中国生理学会理事、中国神经学会理事, 杂志*Fundamental Research*、*Cell Proliferation*等的编委, 获得华夏医学科技奖、干细胞创新科学奖、妇幼健康科学技术奖。

脑膜神经免疫领域进展

焦建伟^{1*} 李妍昕^{2*}

(¹中国科学院动物研究所, 器官再生与重建全国重点实验室, 北京 100101; ²中国医学科学院基础医学研究所&北京协和医学院, 细胞生物学系, 重大疾病共性机制研究全国重点实验室, 北京 100005)

摘要 脑膜长期被视为中枢神经系统的被动物理屏障, 但近年研究揭示其作为神经免疫交互枢纽的关键地位, 对维持中枢稳态及疾病发生至关重要。该文综述了脑膜神经免疫领域的最新进展, 重点探讨了脑膜淋巴系统、免疫细胞动态调控及神经-免疫信号通路。当前研究面临脑膜免疫微环境异质性高、动态调控机制不清等问题, 且脑膜免疫在多发硬化、阿尔茨海默病及脑膜炎等疾病中的具体角色仍需深入解析。通过系统总结近期突破性成果, 该综述旨在阐明脑膜免疫在疾病中的病理作用, 为理解中枢神经免疫机制及开发新型治疗策略提供理论基础与研究方向。

关键词 脑膜; 神经免疫; 脑膜淋巴系统; 免疫细胞; 中枢神经系统疾病; 治疗靶点

中国医学科学院医学与健康科技创新工程(批准号: 2024-I2M-3-025)资助的课题

*通信作者。Tel: 010-65036508, E-mail: liyanxin@ibms.pumc.edu.cn

This work was supported by the Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (Grant No.2024-I2M-3-025)

*Corresponding authors. Tel: +86-10-65036508, E-mail: liyanxin@ibms.pumc.edu.cn

Advances in Meningeal Neuroimmunology

JIAO Jianwei^{1*}, LI Yanxin^{2*}

(¹State Key Laboratory of Organ Regeneration and Reconstruction, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; ²State Key Laboratory of Common Mechanism Research for Major Diseases, Department of Cell Biology, Institute of Basic Medical Sciences & School of Basic Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

Abstract For decades, the meninges were long regarded merely as a passive physical barrier of the CNS (central nervous system). Emerging evidence, however, has redefined them as a pivotal neuroimmune crosstalk hub, playing an indispensable role in maintaining CNS homeostasis and driving disease pathogenesis. This review synthesizes the latest advances in the meninges-focused neuroimmune field, with particular emphasis on the meningeal lymphatic system, dynamic immune cell regulation, and neural-immune signaling pathways. Current research still faces persistent challenges, including marked heterogeneity of the MiME (meningeal immune microenvironment) and poorly defined dynamic regulatory mechanisms governing meningeal immunity. Furthermore, the precise pathophysiological roles of the MiME in disorders such as MS (multiple sclerosis), AD (Alzheimer's disease), and meningitis remain to be fully elucidated. By systematically consolidating recent transformative findings, this review aims to delineate the pathological contributions of meningeal immunity across diverse disease contexts, providing a robust theoretical framework and highlighting priority research directions to advance understanding of CNS neuro-immune mechanisms and guide the development of targeted therapeutic strategies.

Keywords meninges; neuroimmunology; meningeal lymphatic system; immune cells; central nervous system diseases; therapeutic targets

长期以来,解剖学教科书中将脑膜定义为中枢神经系统的物理屏障,认为其仅提供力学支撑与隔离保护。然而,近十年的探索已重塑了这一经典认知,确立了脑膜作为神经免疫交互核心界面的主动地位。经典解剖学将脑膜描述为硬脑膜、蛛网膜和软脑膜的三层复合结构,它们共同构成脑与脊髓的外周包被^[1]。随着成像技术的精进,这一结构图谱近期得到更新,研究者发现了介于蛛网膜与软脑膜之间的“蛛网膜下淋巴样膜”(subarachnoid lymphatic-like membrane, SLYM),该结构通过划分蛛网膜下腔形成了新的功能隔室^[2]。从细胞构成来看,脑膜并非均一的结缔组织,其成纤维细胞亚群呈现出显著的分子异质性,构建了复杂的局部微环境^[3]。这种结构复杂性赋予了脑膜独特的免疫监视功能:脑膜内部不仅驻留着多样化的免疫细胞群体,更密布淋巴管与血管网络,这使之成为感知中枢免疫状态的前哨站^[4]。以硬脑膜为例,其富含的有孔血管与淋巴引流系统构成了特殊的血-脑膜界面,允许外周病原体或炎症因子在此优先富集,进而威胁下方的神经实质^[4]。综

上,脑膜已从一个被动的保护性容器演变为维系中枢神经系统免疫稳态与病理应答的关键效应器官。

过去十年,脑膜研究经历了从被动屏障到免疫交互界面的范式转移,其中三条线索尤为关键。首先是硬脑膜淋巴管的再发现:Louveau等^[5]证实,位于上矢状窦旁的淋巴管是脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)引流入颈深淋巴结的核心通道,这一结构不仅负责清除 β -淀粉样蛋白等代谢废物,更作为脑抗原输出的门户,直接参与神经退行性疾病与卒中的病理进程。其次是免疫细胞的多样性、区室化驻留与迁移:不同于既往认为的模型,近期研究强调脑膜各层存在独特的成纤维细胞生态环境,通过血管周围间隙精确调控免疫细胞的进出节奏^[6];在脑卒中模型中,脑膜髓系细胞与脑实质小胶质细胞表现出截然不同的转录重塑,凸显了中枢神经系统免疫应答的分区特征^[7]。最后是神经-免疫信号的局部对话正成为新的调控维度:硬脑膜窦旁富集的三叉神经末梢及交感神经释放的去甲肾上腺素、乙酰胆碱等递质,可直接作用于免疫细胞,通过肾上腺素能或胆

碱能受体微调局部炎症反应^[8-9]。这三者——解剖引流、免疫细胞区室化与神经递质调节——共同编织了脑膜神经免疫调控的网络,也为理解脑部疾病的系统性干预靶点提供了全新框架。

鉴于此,本文将系统阐述脑膜作为神经免疫枢纽的解剖基础与功能异质性。在理论层面,除经典的硬脑膜-蛛网膜-软脑膜分层外,我们将着重探讨新近确认的SLYM及其形成的流体动力学隔室^[2],并结合单细胞图谱数据,解析不同脑膜层成纤维细胞的分子及其构建微环境的机制^[3,10]。在技术创新方面,活体双光子成像技术借助血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial-cadherin)等特异性标志物,实现了对脑膜免疫监视过程的实时可视化^[11];而单细胞时空转录组学的引入,则揭示了脑膜层发育的时序规律、表达屏障/神经递质转运体/突触/代谢相关基因等多样化转录组特征、脑膜免疫细胞时空多样性及软脑膜富集的CXC趋化因子配体12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)-CXC趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4)轴在招募免疫细胞引导皮层构筑中的关键作用^[10]。最后,从转化医学视角出发,我们将评估靶向脑膜淋巴回流改善AD病理沉积的策略,探讨髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, Trem2)阳性巨噬细胞亚群作为治疗新靶点的潜力^[10],并关注基于脂聚合物纳米颗粒的软脑膜穿透技术,其为化疗诱导的周围神经病变等难治性疾病提供了全新的mRNA药物递送思路^[12]。通过对上述前沿进展的深度整合,本文试图勾勒出脑膜神经免疫学从基础机制到临床干预的全景路径。

1 脑膜淋巴系统: 中枢免疫监视的新通路

1.1 结构与功能的重新定义

长久以来,“中枢无淋巴”一直是神经解剖学的教条,直至2015年Louveau团队^[13]的工作打破了这一认知壁垒。他们在小鼠硬脑膜窦旁鉴定出表达淋巴管内皮透明质酸受体-1(lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1, LYVE-1)、Prospero同源框蛋白1(Prospero homeobox 1, Prox1)及血管内皮生长因子受体3(vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3)的功能性淋巴管网络,证实了脑脊液可通过这一管道直接引流至颈部深淋巴结^[13]。这一发现不仅填补了中枢免疫监视解剖通路的空白,更揭示

了淋巴与类淋巴系统(glymphatic system)在脑内代谢废物清除中的协同效应^[14]。随后的高分辨率成像研究在人类硬脑膜中验证了该网络的存在,其沿硬脑膜静脉窦及脑膜中动脉分支走行的拓扑学特征得到了直观呈现^[15]。值得注意的是,这一系统并非静态存在,其结构完整性与引流效率随年龄增长及病理负荷增加而显著下降;例如在AD模型中,淋巴管形态塌陷与A β 等毒性蛋白在脑间质滞留密切相关^[16]。进一步的解剖学细化显示,颅底及上矢状窦旁区域是脑膜淋巴管分布的富集区,经颈静脉孔与外周淋巴循环形成物理连接,构成了脑脊液物质向外周输出的通道^[17]。

1.2 病理机制中的枢纽角色

脑膜淋巴管功能障碍已成为连接外周免疫与中枢神经变性的桥梁。在AD模型研究中,人为抑制脑膜淋巴管功能会导致A β 清除受阻及神经炎症级联放大,反之,通过光遗传学或血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)介导的淋巴管新生策略可有效逆转认知缺陷,这确立了其作为疾病修饰治疗靶点的潜力^[18]。在多发硬化(multiple sclerosis, MS)等神经免疫疾病中,该通路不仅负责引流脑源性抗原,更可能作为自身反应性T细胞进入中枢的载体,其结构破坏往往伴随着病灶活动度的增加^[19]。此外,脑膜淋巴管在脑肿瘤免疫监视中扮演了双重角色:一方面,VEGF-C驱动的淋巴引流增强可促进CD8⁺ T细胞向胶质瘤微环境的浸润,从而强化抗肿瘤免疫应答^[18];另一方面,在创伤性脑损伤及蛛网膜下腔出血后,淋巴管功能障碍导致的血液分解产物滞留,是诱发持续性脑水肿和继发性神经功能缺损的关键因素^[20-21]。

1.3 调控脑膜淋巴管功能的分子机制

脑膜淋巴管的功能受到多种分子机制的精密调控。VEGF-C是其关键生长和分化因子,通过作用于淋巴管内皮细胞上的VEGFR3,促进淋巴管的发育和再生^[18]。研究表明,连续0短阵脉冲刺激可通过上调脑膜中VEGF-C的表达来扩张脑膜淋巴管^[22]。然而,阻断VEGF-C/VEGFR3信号通路虽然会导致脑膜淋巴管的功能障碍,但并不会直接影响自身免疫性神经炎症的发展,提示脑膜淋巴管在中枢神经系统(central nervous system, CNS)自身免疫中的作用可能较为复杂^[23]。此外,淋巴流诱导的机械力对于脑膜淋巴管出生后的成熟和功能维持至关重要,在淋巴流减

少的 *Plcγ2*^{-/-}小鼠中,脑膜淋巴管的结构重塑和成熟过程受阻^[24]。交感神经和感觉神经纤维也对脑膜淋巴管的收缩功能进行调节,神经递质如去甲肾上腺素可影响淋巴泵活动,改变脑脊液排出速率。炎症细胞因子如转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)可上调淋巴管内皮细胞黏附分子表达,影响免疫细胞跨淋巴管迁移效率,形成炎症与引流之间的反馈环^[25]。此外,光生物调节可通过诱导脑膜淋巴管舒张,增强其引流与清除功能,从而为脑疾病的非药物干预提供新策略^[26]。

2 脑膜免疫细胞动态调控及其功能意义

2.1 驻留免疫细胞群的组成与特征

长期以来被视为被动屏障的脑膜,实际上容纳了一个高度复杂且具备区域特异性的免疫细胞库(图1)。在固有免疫层面,硬脑膜巨噬细胞呈现出显著的M1/M2表型多态性,这种异质性赋予了其应对急性损伤与慢性感染的双重潜能^[27]。单细胞转录组学的介入进一步修正了我们对这些细胞的认知:虽然脑膜巨噬细胞高表达CD206和CD163等稳态标志物,但其抗原提呈能力、炎症调控网络、运动迁移能力却显著区别于脑实质内的小胶质细胞,暗示两者在进化与功能上的分化^[10,28]。与此同时,适应性免疫细胞在脑膜中的驻留现象也不容忽视。除了经典的记忆T细胞外,近期研究揭示了颅骨骨髓作为B细胞前体的储备库,通过“骨-脑膜轴”直接向硬脑膜输送受过中枢抗原驯化的B细胞^[29]。这种独特的细胞补给途径,从根本上重塑了我们对脑膜免疫微环境起源的理解。

2.2 免疫细胞的动态迁移与脑膜-脑轴

脑膜远非静态的免疫细胞储存库,而是调控中枢-外周对话的动态枢纽。近年研究揭示,免疫细胞跨越该界面的途径异常多元:除经典的脉络丛转运与软脑膜血管旁渗出外,脑膜淋巴管已被确认为关键的引流通道^[30]。这一过程受严密的分子导航机制驱动——CXCL12-CXCR4与CC趋化因子配体21(C-C motif chemokine ligand 21, CCL21)-CC趋化因子受体7(C-C motif chemokine receptor 7, CCR7)轴分别充当了T细胞与树突状细胞向脑膜特定微环境定向迁移的分子路标^[31-32]。值得注意的是,这种稳态下的精密平衡在病理条件下会被迅速重塑。以疱疹病

毒感染模型为例,活化CD8⁺T细胞通过上调CC趋化因子受体5(C-C motif chemokine receptor 5, CCR5)与CXC趋化因子受体3(C-X-C motif chemokine receptor 3, CXCR3)表达,实现对脑膜屏障的高效穿透,并在数小时内于脊髓内形成超过十倍的数量扩增;随后,效应细胞借助淋巴管回流至外周淋巴结,从而完成“侦察-应答-归巢”的完整免疫循环^[33]。这一双向转运机制的阐明,为理解脑膜作为免疫信息交换站的解剖与功能基础提供了关键证据。

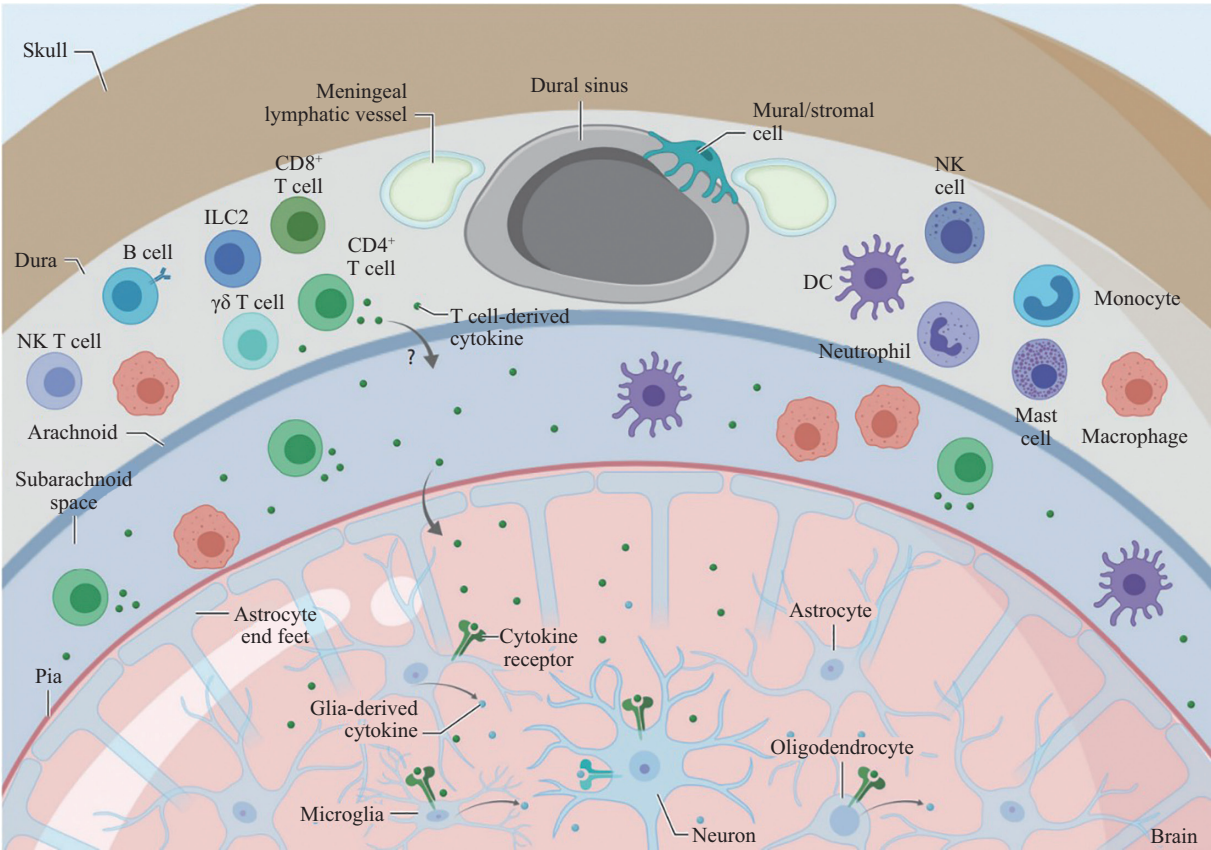
2.3 脑膜免疫与神经免疫耐受的调控

脑膜对中枢“免疫豁免”的维系,很大程度上依赖于其在外周免疫耐受诱导中的核心职能。其中,常驻的调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)构成了关键的细胞学基础,它们通过持续释放白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),构筑起一道抑制局部过度炎症的防线,有效屏蔽了针对自身抗原的攻击^[34]。这一耐受环境的塑造,与脑膜抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)独特的稳态表型密不可分:在生理条件下,这类APCs倾向于诱导T细胞失能或向Tregs分化,而非驱动效应T细胞的活化^[35]。然而,这种精细的稳态调控极易遭到系统性因素的扰动。例如,生命早期的应激经历可通过激活脑膜肥大细胞,诱发免疫相关基因的持久性重编程,最终导致个体在成年后对压力刺激呈现显著的易感性增高^[36]。同样,Tregs库的耗竭已被证实与实验性自身免疫性脑脊髓炎的易感性显著相关^[37]。综合来看,脑膜免疫耐受的瓦解,不仅标志着MS等经典自身免疫病的起始,更有望成为解析神经退行性疾病及精神障碍发病机制的新视角。

3 神经-免疫信号:构筑脑膜双向调控网络

3.1 神经递质与神经肽的免疫重编程

硬脑膜内密布的神经网络早已突破传统解剖学中单纯感觉传导的范畴,深度参与局部免疫稳态的塑造。以血管周围交感纤维为例,它释放的去甲肾上腺素可通过作用于免疫细胞的 β 2-肾上腺素受体,显著遏制巨噬细胞的促炎潜能,抑制TNF- α 与白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)的分泌,从而在生理状态下构筑起一道抗炎屏障^[8]。与此同时,感觉神经释放的降钙素基因相关肽在偏头痛的发病



ILC2: 2型固有淋巴样细胞; DC: 树突状细胞。
ILC2: type 2 innate lymphoid cell; DC: dendritic cell.

图1 脑膜中免疫细胞的组成(引自参考文献[27])
Fig.1 Composition of immune cells in the meninges (cited from reference [27])

机制中展现出复杂的双面性：它既能敏化三叉神经节神经元，又能通过靶向树突状细胞与T细胞亚群，选择性驱动Th2偏移并抑制Th1型炎症，这或许代表了机体在神经源性炎症过激时的一种内源性负反馈机制^[9]。更有趣的是，迷走神经介导的胆碱能抗炎通路亦延伸至脑膜，其释放的乙酰胆碱通过 $\alpha 7$ 烟碱型受体，有效阻止了T细胞的过度活化及干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)的释放。这一发现不仅夯实了神经-免疫对话的解剖学基础，更为经皮迷走神经刺激干预中枢炎症状态提供了分子层面的依据^[8]。

3.2 免疫信号的逆向反馈

脑膜免疫细胞绝非神经指令的被动执行者，其释放的炎性介质能反向重塑神经元兴奋性，构成一个紧密耦合的双向调控回路。在炎症状态下，驻留巨噬细胞分泌的IL-1 β 、TNF- α 及前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)，可分别靶向三叉神经节

神经元上的IL-1R、肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)和前列腺素E₂受体3(prostaglandin E₂ receptor 3, EP3)，显著压低其激活阈值，诱导外周敏化状态^[9,38]。这种免疫介导的神经元超敏，正是急性头痛向慢性偏头痛转变的核心病理环节。更为复杂的是，上述免疫介质还能通过调节脑膜血管内皮的生长因子分泌，间接扰动血脑屏障的完整性，进而重塑脑实质微环境。这种“免疫-神经-血管”的三元交互，在生理状态下维系着稳态平衡，而一旦失调，便成为推动神经病理性疼痛与炎症播散的关键因素。

3.3 病理状态下的网络失衡：从脱髓鞘到神经变性阿尔茨海默病

一旦这一精密的双向调控网络失稳，往往预示着神经系统疾病的级联恶化。以MS为例，突破血脑屏障的1型辅助性T细胞(T helper 1 cell, Th1)/17型辅助性T细胞(T helper 17 cell, Th17)在脑膜局部释放IL-17等，不仅招募单核及中性粒细胞浸润，更诱导

组织形成第三淋巴样结构;这种异位淋巴组织的原位构建,为持续的局部免疫攻击提供了阵地,显著加速了脱髓鞘进程^[39-40]。在AD背景下,脑膜淋巴引流障碍与小胶质细胞-巨噬细胞轴功能失常相互叠加,导致A β 清除迟滞,并伴随异常T细胞浸润,这种免疫监视功能的崩塌与认知衰退轨迹紧密交织^[41]。而在急性细菌性脑膜炎中,病原体通过直接破坏神经免疫屏障,不仅切断了迷走神经介导的抗炎反射弧,更放大了局部促炎级联,最终诱发了致命性的脑水肿与不可逆的神经损伤^[42]。综上所述,靶向干预脑膜这一神经免疫界面的特定环节,正逐渐成为遏制上述多种神经系统疾病进展的新兴策略。

4 展望

展望未来,脑膜神经免疫学的研究亟需跨越从形态描述到机制解析的鸿沟。整合多组学大数据、高分辨率活体成像及精准基因编辑工具,将是解码这一复杂网络的必由之路。而转化医学面临以下终极挑战,如何在利用脑膜淋巴管进行药物递送或重塑免疫微环境的同时,不破坏中枢免疫监视的完整性?我们又该如何在靶向干预的同时,兼顾衰老、代谢及肠-脑轴等系统性因素的影响?厘清这些问题将推动脑膜研究从实验室发现到临床获益的跨越,最终为神经疾病患者带来精准且安全的诊疗方案。

参考文献 (References)

- [1] Betsholtz C, Engelhardt B, Koh G Y, et al. Advances and controversies in meningeal biology [J]. *Nature Neuroscience*, 2024, 27(11): 2056-2072.
- [2] Møllgård K, Beinlich F R M, Kusk P, et al. Nedergaard, a mesothelium divides the subarachnoid space into functional compartments [J]. *Science*, 2023, 379(6627): 84-88.
- [3] Pietilä R, Del Gaudio F, He L, et al. Molecular anatomy of adult mouse leptomeninges [J]. *Neuron*, 2023, 111(23): 3745-3764.e7.
- [4] Zanluqui N G, McGavern D B. Why do central nervous system barriers host a diverse immune landscape [J]? *Trends Immunology*, 2024, 45(10): 738-749.
- [5] McDonald D M, Alitalo K, Betsholtz C, et al. Cerebrospinal fluid draining lymphatics in health and disease: advances and controversies [J]. *Nature Cardiovascular Research*, 2025, 4(9): 1047-1065.
- [6] Mestre H, Verma N, Greene T D, et al. Periarteriolar spaces modulate cerebrospinal fluid transport into brain and demonstrate altered morphology in aging and Alzheimer's disease [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3897.
- [7] Beuker C, Schafflick D, Strecker J K, et al. Stroke induces disease-specific myeloid cells in the brain parenchyma and pia [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 945.
- [8] Neish K, Wang Q D, Richoz N, et al. The dura mater: a hub for immune surveillance at the central nervous system borders [J]. *Journal of Immunology*, 2026, 215(S3): vkaf344.
- [9] Bis M, Tarnawski A S. Craniosacral therapy and the pathophysiology of the craniosacral system: mechanisms, controversies, and proposed future research directions [J]. *Journal of Physiology Pharmacology*, 2026, 77(1): 15-24.
- [10] Li Y X, Li Z Q, She Y, et al. Decoding the spatiotemporal development of human meninges [J]. *Cell*, 2026, DOI: 10.1016/j.cell.2026.04.040.
- [11] Mapunda J A, Pareja J, Vladymyrov M, et al. VE-cadherin in arachnoid and pia mater cells serves as a suitable landmark for *in vivo* imaging of CNS immune surveillance and inflammation [J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 5837.
- [12] Lin X R, Wei L Y, Li X P, et al. Pia mater-penetrable lipopolymer nanoparticles for gliocyte-targeted IL-10 mRNA therapy alleviate paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J]. *Advance Science*, 2025, 12(23): e2500362.
- [13] 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.
- [14] Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. Nedergaard, the brain's glymphatic system: current controversies [J]. *Trends Neuroscience*, 2020, 43(7): 458-466.
- [15] Vera Quesada C L, Rao S B, Torp R, et al. Widespread distribution of lymphatic vessels in human dura mater remote from sinus veins [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, DOI: 10.3389/fcell.2023.1228344.
- [16] Johnson M D. Evaluation of fluid channels in the human dura and superior sagittal sinus in older patients [J]. *Neuroscience Letter*, 2021, DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135649.
- [17] Yağmurlu K, Sokolowski J D, Çırak M, et al. Anatomical features of the deep cervical lymphatic system and intrajugular lymphatic vessels in humans [J]. *Brain Science*, 2020, 10(12): 953.
- [18] Song E, Mao T, Dong H, et al. VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours [J]. *Nature*, 2020, 577(7792): 689-694.
- [19] Negi N, Das B K. Decoding intrathecal immunoglobulins and B cells in the CNS: their synthesis, function, and regulation [J]. *International Reviews Immunology*, 2020, 39(2): 67-79.
- [20] Liu X H, Gao C, Yuan J Y, et al. Subdural haematomas drain into the extracranial lymphatic system through the meningeal lymphatic vessels [J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2020, 8(1): 16.
- [21] Chen J M, Wang L M, Xu H, et al. Meningeal lymphatics clear erythrocytes that arise from subarachnoid hemorrhage [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 3159.
- [22] Li M N, Jing Y H, Wu C, et al. Continuous theta burst stimulation dilates meningeal lymphatic vessels by up-regulating VEGF-C in meninges [J]. *Neuroscience Letter*, 2020, 735: 135197.
- [23] Li Z L, Antila S, Nurmi H, et al. Blockade of VEGFR3 signaling leads to functional impairment of dural lymphatic vessels without affecting autoimmune neuroinflammation [J]. *Science Immunology*, 2023, 8(82): eabq0375.
- [24] Bálint L, Ocskay Z, Deák B A, et al. Lymph flow induces the

- postnatal formation of mature and functional meningeal lymphatic vessels [J]. *Front Immunology*, 2020, 10: 3043.
- [25] Mezey É, Szalayova I, Hogden C T, et al. An immunohistochemical study of lymphatic elements in the human brain [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(3): e2002574118.
- [26] Semyachkina-Glushkovskaya O, Abdurashitov A, Dubrovsky A, et al. Photobiomodulation of lymphatic drainage and clearance: perspective strategy for augmentation of meningeal lymphatic functions [J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(2): 725-734.
- [27] Alves de Lima K, Rustenhoven J, Kipnis J. Meningeal immunity and its function in maintenance of the central nervous system in health and disease [J]. *Annual Review of Immunology*, 2020, 38: 597-620.
- [28] Utz S G, See P, Mildenerberger W, et al. Early fate defines microglia and non-parenchymal brain macrophage development [J]. *Cell*, 2020, 181(3): 557-573.e18.
- [29] Brioschi S, Wang W L, Peng V, et al. Heterogeneity of meningeal B cells reveals a lymphopoietic niche at the CNS borders [J]. *Science*, 2021, 373(6553): eabf9277.
- [30] Tavares G A, Louveau A. Meningeal lymphatics: an immune gateway for the central nervous system [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3385.
- [31] Gate D, Tapp E, Leventhal O, et al. CD4⁺ T cells contribute to neurodegeneration in Lewy body dementia [J]. *Science*, 2021, 374(6569): 868-874.
- [32] Zhou C P, Ma L, Xu H, et al. Meningeal lymphatics regulate radiotherapy efficacy through modulating anti-tumor immunity [J]. *Cell Research*, 2022, 32(6): 543-554.
- [33] Lind L, Svensson A, Thörn K, et al. CD8⁺ T cells in the central nervous system of mice with herpes simplex infection are highly activated and express high levels of CCR5 and CXCR3 [J]. *Journal of NeuroVirology*, 2021, 27(1): 145-153.
- [34] Boukelmoune N, Laumet G, Tang Y F, et al. Nasal administration of mesenchymal stem cells reverses chemotherapy-induced peripheral neuropathy in mice [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2021, 93: 43-54.
- [35] Piacente F, Bottero M, Benzi A, et al. Neuroprotective potential of dendritic cells and sirtuins in multiple sclerosis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(8): 4352.
- [36] Duque-Wilckens N, Teis R, Sarno E, et al. Early life adversity drives sex-specific anhedonia and meningeal immune gene expression through mast cell activation [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2022, 103: 73-84.
- [37] Monaghan K L, Aesoph D, Ammer A G, et al. Tetramerization of STAT5 promotes autoimmune-mediated neuroinflammation [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(52): e2116256118.
- [38] Mason B N, Avona A, Lackovic J, et al. Dural stimulation and periorbital von frey testing in mice as a preclinical model of headache [J]. *Journal of Visualized Experiments*, 2021, DOI: 10.3791/62867.
- [39] Angelini G, Bani A, Constantin G, et al. The interplay between T helper cells and brain barriers in the pathogenesis of multiple sclerosis [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2023, 17: 1101379.
- [40] Merlini A, Haberl M, Strauß J, et al. Distinct roles of the meningeal layers in CNS autoimmunity [J]. *Nature Neuroscience*, 2022, 25(7): 887-899.
- [41] Zhang X, Liu L, Chai Y, et al. Reimagining the meninges from a neuroimmune perspective: a boundary, but not peripheral [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 299.
- [42] Boezaart A P, Server A, Tubbs R S, et al. Infectious meningitis. Why are the leptomeninges preferentially involved? Electron microscopic insights [J]. *Clinical Anatomy*, 2025, 38(3): 269-277.