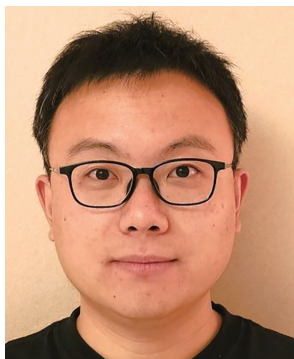


· 实验室介绍 ·



李佳, 上海科技大学生命科学与技术学院助理教授(Tenure Track), 研究员, 博士生导师。实验室主要从事脑血管和脑膜淋巴系统的研究。脑血管方向: 重点研究神经调控脑血管网络建成的机制、脑血管特化结构(如周细胞、血脑屏障)功能形成的神经调控机制, 以及脑损伤后脑血管再生的神经调控。脑膜淋巴管方向: 主要关注脑膜淋巴管的发育起源与分化、脑膜淋巴管发育和再生的神经调控、脑膜淋巴系统功能失调与神经退行性疾病的关联机制。

<https://slst.shanghaitech.edu.cn/ljl/main.htm>

脑膜淋巴系统与脑疾病

王靖博 李佳*

(上海科技大学生命科学与技术学院, 上海 201210)

摘要 脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessels, MLVs)在2015年的再发现, 改变了“中枢神经系统无淋巴系统”的传统观点。该文回顾了该领域的核心发现以及其相关脑疾病。在解剖结构上, 小鼠脑膜淋巴管分为背侧与腹侧两部分, 二者在淋巴管内皮细胞连接方式、瓣膜分布及脑脊液引流效率上存在显著差异; 斑马鱼模型则揭示了视顶盖、小脑的旁侧及背侧MLVs的独特分布与发育动态。发育生物学研究表明, MLVs起源于静脉内皮细胞, 受PROX1转录因子、VEGFC-VEGFR3信号通路及Piezo1的精密调控, 颅骨祖细胞分泌的VEGFC对MLVs的发育至关重要。在功能方面, MLVs通过引流脑脊液, 与胶质淋巴系统协同作用, 高效清除 β -淀粉样蛋白、Tau蛋白、 α -突触核蛋白等代谢废物; 还通过抗原呈递和免疫细胞(树突状细胞、T细胞)转运, 参与中枢神经系统的免疫监视。在疾病关联方面, 衰老通过硬脑膜T细胞聚集及IFN- γ 介导的淋巴管内皮损伤导致MLVs退行性改变, 进而加快阿尔茨海默病、帕金森病的病理进程; 脑肿瘤的治疗则受益于MLVs介导的抗原引流, 调控VEGFC信号可增强抗肿瘤免疫及放疗疗效。总之, 过去十年的研究确立了脑膜淋巴系统作为大脑“废物清除”与“免疫监视”的双重核心地位, 为神经退行性疾病、脑肿瘤及衰老相关认知障碍的诊疗提供了全新靶点与转化方向。

关键词 脑膜淋巴管; VEGFC; 免疫监视; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 衰老

The Meningeal Lymphatic System and Brain Disease

WANG Jingbo, LI Jia*

(School of Life Science and Technology, ShanghaiTech University, Shanghai 201210, China)

收稿日期: 2026-04-13

接受日期: 2026-06-30

国家自然科学基金面上项目(批准号: 32571156)和四大慢病国家科技重大专项青年科学家项目(批准号: 2026ZD0554403)资助的课题

*通信作者。Tel: 021-20684550, E-mail: lijia2@shanghaitech.edu.cn

Received: April 13, 2026

Accepted: June 30, 2026

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32571156) and the Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (Grant No.2026ZD0554403)

*Corresponding author. Tel: +86-21-20684550, E-mail: lijia2@shanghaitech.edu.cn

Abstract The rediscovery of MLVs (meningeal lymphatic vessels) in 2015 changed the traditional view that “the central nervous system lacks a lymphatic system”. This article reviews the key findings in this field. Anatomically, murine MLVs can be divided into dorsal and ventral parts, which exhibit significant differences in lymphatic endothelial cell junction patterns, valve distribution, and CSF (cerebrospinal fluid) drainage efficiency. The zebrafish model has revealed the unique distribution and developmental dynamics of MLVs along the lateral and dorsal surfaces of the optic tectum and the cerebellum. Recent studies have shown that MLVs originate from venous endothelial cells and are precisely regulated by the PROX1, VEGFC-VEGFR3 signaling axis, and the Piezo1. VEGFC secreted by skull progenitor cells is essential for MLVs’ development. Functionally, MLVs drain CSF and cooperate with the glymphatic system to efficiently clear protein wastes such as amyloid- β , Tau protein, and α -synuclein. They also mediate central nervous system immune surveillance through antigen presentation and the transport of immune cells (dendritic cells and T cells). Regarding disease associations, aging induces MLVs degeneration via dural T cell accumulation and IFN- γ -mediated lymphatic endothelial injury, thereby exacerbating the pathological progression of Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease. For brain tumors, MLVs-mediated antigen drainage benefits treatment, and modulating VEGFC signaling can enhance anti-tumor immunity and radiotherapy efficacy. In summary, research in the past decade has established the meningeal lymphatic system as a critical player in brain “waste clearance” and “immune surveillance”, offering new targets and translational directions for the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases, brain tumors, and aging-related cognitive impairment.

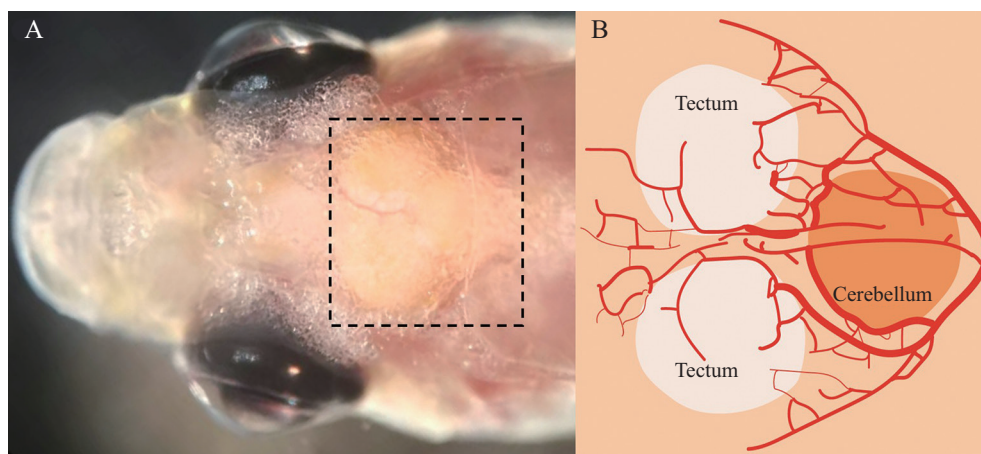
Keywords meningeal lymphatic vessels; VEGFC; immune surveillance; Alzheimer’s disease; Parkinson’s disease; aging

1787年,意大利人类解剖学家 Giovanni Paolo Mascagni发表了《人体淋巴管图谱》,清晰地描绘了人类脑膜淋巴管的解剖结构和生理功能。由于该出版物为拉丁文而非英文,此发现并未得到流传与重视。1875年,瑞典解剖学家 Magnus Gustaf Retzius 发表了《神经系统与结缔组织解剖学研究》,详细描绘了大脑不存在淋巴循环的情况(回顾见参考文献[1])。1885年,德国生理学家 Paul Ehrlich 向活体动物的血管注射染料,全身组织都被染色,而唯独脑和脊髓没有,因此发现了血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)(回顾见参考文献[2])。1921年,日本科学家 Shirai 发现,将小鼠肿瘤移植至脑实质后会恶性增殖,而在肌肉和皮下移植则不会(回顾见参考文献[3])。随后的一系列实验也都证实了脑实质内部是免疫豁免区域。这些研究都支持“大脑没有淋巴系统”这一观点,以至于即便在后来的1948至1996年间至少有7篇文献支持中枢神经系统存在淋巴系统^[4-10],主流的观点依旧将其忽视。直至2015年, Kipnis实验室^[11]和 Alitalo实验室^[12]分别再发现了脑膜淋巴系统,指出淋巴管分布于脑表面的硬脑膜,而非脑或脊髓的实质内。该发现打破了统治近一个半世纪的“脑无淋巴系统”

的观点,标志着脑膜淋巴系统的研究取得里程碑式进展。

当前的研究表明,经典的脊椎动物模型(包括斑马鱼、小鼠和非人灵长类等模式动物)以及人类均具有脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessels, MLVs)结构^[13-15]。在斑马鱼模型中,目前仅阐明了视顶盖(optic tectum)旁侧和小脑(cerebellum)顶部的 MLVs 结构^[15]。这些 MLVs 可根据其与脑区的相对位置及发育朝向,分为两部分:一部分是沿视顶盖外侧朝前下方发育的、长度较长且发育较早的旁侧 MLVs(lateral MLVs);另一部分是分布于小脑顶部与两视顶盖之间,结构相对复杂、发育较晚的背侧 MLVs(dorsal MLVs)(图1)。

在小鼠模型中,MLVs可根据与脑实质的相对位置分为背侧 MLVs 以及脑实质底部的腹侧 MLVs,两者在结构与功能上存在显著差异。背侧 MLVs 的主支聚集在包覆上矢状窦(superior sagittal sinus, SSS)和横窦(transverse sinus, TS)的硬脑膜褶皱中,直径较小,管腔内无淋巴瓣、无平滑肌细胞覆盖,且淋巴管结构大多不连续^[16]。其毛细淋巴管分支由淋巴管内皮细胞(lymphatic endothelial cell, LEC)以拉链状



A: 本实验室获取的成年*casper*品系斑马鱼实拍图像, 虚线方框代表斑马鱼中脑及两侧视顶盖区域; B: 斑马鱼中脑及两侧视顶盖附近的MLVs示意图。斑马鱼的MLVs可依据空间位置分为背侧MLVs和旁侧MLVs。旁侧MLVs为图B中外沿的“V”字样结构, 而背侧MLVs为图B所示的“V”状旁侧MLVs包围的复杂淋巴管结构。旁侧MLVs发育较早, 逐渐由背侧向前下方生长; 而背侧MLVs发育较晚, 沿小脑与视顶盖的缝隙生长, 并与血管的空间位置部分相邻。

A: representative image of an adult *casper* zebrafish. The dashed box indicates the midbrain and bilateral optic tectum regions. B: schematic of the MLVs near the zebrafish midbrain and bilateral optic tectum. Based on their spatial distribution, zebrafish MLVs can be categorized into dorsal and lateral MLVs. The lateral MLVs represent the outer “V”-shaped configuration in panel B, whereas the dorsal MLVs comprise the complex lymphatic network enclosed by these “V”-shaped vessels. The lateral MLVs develop earlier, progressively extending anteroventrally from the dorsal region. Conversely, the dorsal MLVs emerge later, navigating along the fissure between the cerebellum and tectum, and are partially adjacent to the spatial tracks of blood vessels.

图1 斑马鱼的MLVs示意图(A图为实验室自行拍摄的成年*casper*品系斑马鱼图像, B图自行绘制)

Fig.1 Schematic diagram of zebrafish MLVs (panel A shows laboratory-acquired images of adult zebrafish of the *casper* strain; panel B is manually drawn)

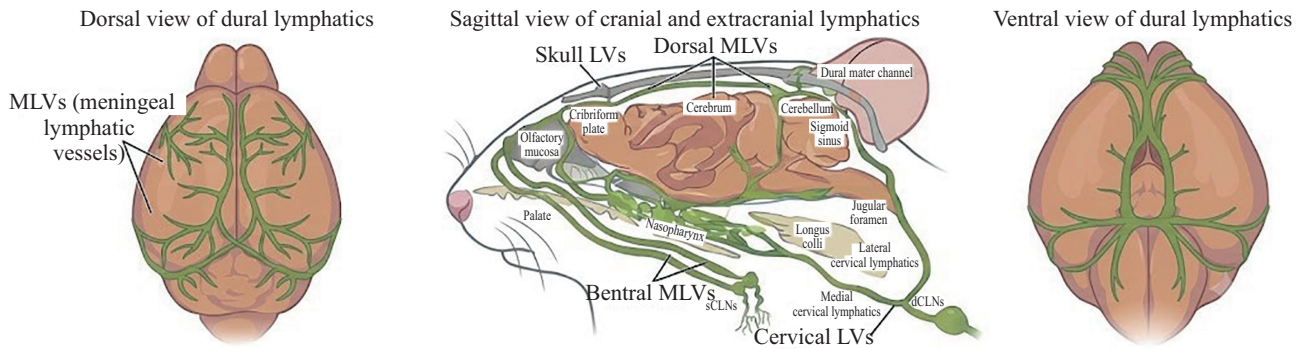
连续紧密连接的方式构成^[16]。腹侧MLVs的主支沿岩鳞窦(petrosquamosal sinus, PSS)和乙状窦(sigmoid sinus, SS)分布, 直径较大, 具备瓣膜, 但无平滑肌细胞。其毛细淋巴管分支丰富, 主要位于蛛网膜下腔附近, LEC之间的连接呈纽扣样松散结构, 与周围毛细淋巴管相似^[16]。相比背侧MLVs, 腹侧MLVs位于较为松散的组织区域, 其主支的瓣膜结构以及分支的松散纽扣状连接, 使得腹侧MLVs更有利于脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)的吸收以及其中大分子的清除, 同时也更有利于免疫细胞的透过和转运^[16](图2)。

人类的MLVs结构早在1787年就被发现。2015年, 研究者在小鼠中发现MLVs结构的同时, 在人类硬脑膜中也发现了Lyve-1⁺podoplanin⁺CD68⁺的疑似MLVs的结构^[11]; 2017年, 研究者利用非侵入性磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)首次在活体人类以及非人灵长类中实现了MLVs成像, 描绘了活体人类大脑上矢状窦及横窦旁的淋巴引流通道, 并使用人类与非人灵长类的硬脑膜进行了免疫组化实验进一步确认^[13]。2022年, 非侵入性MRI已

可绘制出完整的人类颅内MLVs网络, 包括前颅底及海绵窦(cavernous sinus, CAV)周围复杂的腹侧脑膜淋巴管结构^[14], 以及MLVs与sCLNs和dCLNs的连接^[17]。目前人类MLVs是新兴的研究领域, 尚待研究者们进一步探索。

发育早期, LEC由静脉血管内皮细胞(endothelial cell, EC)在Prospero相关同源盒1(Prospero homeobox 1, PROX1)诱导下分化而来。在斑马鱼中, 淋巴管母细胞(lymphatic progenitor cell)于受精后36小时(36 hours post-fertilization, 36 hpf)从后主静脉(posterior cardinal vein, PCV)中萌出, 并向水平肌隔(horizontal myoseptum, HM)方向生长, 该过程依赖于胶原蛋白和钙结合EGF结构域1(collagen and calcium-binding EGF domain 1, CCBE1)蛋白以及血管内皮生长因子C-血管内皮生长因子受体3(vascular endothelial growth factor C-vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFC-VEGFR3)信号通路, 其中VEGFR3由基因*fms*相关酪氨酸激酶4(*fms*-related receptor tyrosine kinase 4, *flt4*)编码。在小鼠中, PROX1从胚胎第9.5天(embryonic day 9.5, E9.5)

Systematic organization of rodent dural and extracranial lymphatics



小鼠MLVs可按照空间结构分为背侧MLVs与腹侧MLVs。其中,背侧MLVs可通过颅骨淋巴管与颅外的淋巴管相连。而腹侧MLVs则通过颈静脉孔(jugular foramen)等结构,与颈部淋巴管(cervical LVs)、颈深淋巴结(dCLNs)和颈浅淋巴结(sCLNs)连接。

Based on their spatial configuration, mouse MLVs can be classified into dorsal and ventral MLVs. Specifically, dorsal MLVs communicate with extracranial lymphatic vessels via skull lymphatic vessels (skull LVs). Meanwhile, ventral MLVs link to cervical LVs, dCLNs (deep cervical lymph nodes), and sCLNs (superficial cervical lymph nodes) through structures including the jugular foramen.

图2 小鼠的MLVs示意图(修改自参考文献[27])

Fig.2 Schematic diagram of mouse MLVs (modified from reference [27])

起表达于主静脉(cardinal vein, CV)的背侧管壁,是EC向LEC分化的关键决定因子,也是内皮细胞分化为LEC的标志性转录因子^[18-20]。表达PROX1的LEC会离开CV,通过其受体VEGFR3响应VEGFC诱导的信号,向外出芽形成淋巴管^[21]。

斑马鱼MLVs的发育始于受精后第9天(9 days post-fertilization, 9 dpf),由小脑顶部两侧的面部淋巴管延伸入颅后形成。随后,MLVs绕过小脑和视顶盖向前生长。随着颅骨板的持续生长融合,MLVs与面部淋巴管断开,转而连接到后脑上方的表皮淋巴管网络^[15]。最后,小脑顶部也开始生长出复杂的MLVs网络,这些MLVs网络发育时沿着小脑周围和两视顶盖中间处的硬脑膜血管生长(图1)^[15],与小鼠的背侧MLVs沿横窦、窦汇(confluence of sinuses)、上矢状窦和嗅前静脉(olfactory vein)的生长方式相似^[22]。向50 dpf斑马鱼颅内注射VEGFC蛋白,可在6 d内显著促进MLVs生长,证明斑马鱼MLVs对VEGFC同样敏感^[15]。虽然MLVs的初始发育早于颅骨形成,但其后续发育与颅骨板的生长和闭合同步^[15],提示在颅骨的发育过程中可能存在某一细胞类型分泌VEGFC,可使MLVs的发育与颅骨发育相协调。

小鼠MLVs于即将出生时已出现在颅底的枕骨大孔附近,并在出生后开始进一步发育^[22]。出生后1个月时,MLVs基本发育完全,在颅骨各部位均有分

布^[22]。已知VEGFC及其受体VEGFR3是MLVs发育与维持所必需的关键分子,而VEGFD(vascular endothelial growth factor D)则不具备这一功能^[22-23]。与腹侧MLVs相比,背侧MLVs更依赖VEGFC-VEGFR3信号通路来维持其淋巴管结构^[16]。在MLVs发育过程中,血管平滑肌细胞以及胶质瘤相关癌基因同源物1阳性(GLI family zinc finger 1-positive, *Gli1*⁺)的颅骨祖细胞分泌的VEGFC发挥着重要作用^[22-23]。*Gli1*⁺颅骨祖细胞是硬脑膜中VEGFC的主要细胞来源,在Twist家族碱性螺旋-环-螺旋转录因子1杂合突变(Twist family bHLH transcription factor 1 heterozygous, *Twist1*^{+/-})颅缝早闭小鼠的脑膜中,*Gli1*⁺颅骨祖细胞数量减少,导致硬脑膜中VEGFC浓度降低^[23]。在该模型小鼠中,通过表达VEGFC或植入*Gli1*⁺颅骨祖细胞,能够减轻MLVs的损伤并逆转疾病表型^[23]。此外,LEC上的机械敏感离子通道蛋白1(Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1, *Piezo1*)也是小鼠MLVs发育以及引流所必需的^[24]。*Piezo1*是一种将细胞感受到的机械力迅速转化为生物电化学信号的蛋白分子,在淋巴发育和功能上起关键作用^[25-27]。在LEC上特异敲除*Piezo1*会导致MLVs发育异常,表现为淋巴管分支减少、网络紊乱且破碎,并诱发脑水肿;而LEC上过表达*Piezo1*则可增强MLVs的引流功能,并逆转脑水肿小鼠的表型^[24]。

1 脑膜淋巴系统的功能

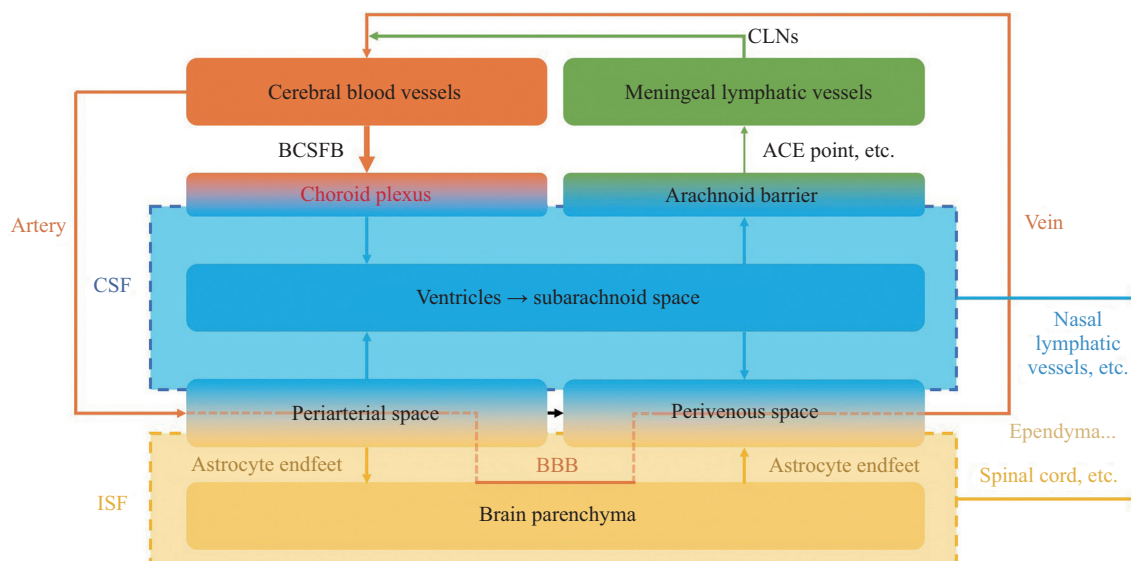
1.1 中枢神经系统废物清除

MLVs将脑脊液和中枢神经系统间质液(interstitial fluid of the central nervous system, CNS-ISF, 简称ISF)排入颈部淋巴系统, 包括颈浅淋巴结(superficial cervical lymph nodes)^[28-29]以及颈深淋巴结(deep cervical lymph nodes, dCLNs)^[11-12,30-32], 从而实现对 β -淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)、Tau蛋白(Tau protein)、 α -突触核蛋白(α -synuclein)、TAR DNA结合蛋白43(TAR DNA-binding protein 43, TDP-43)等蛋白废物的清除, 以及细胞碎片^[33]和衰老细胞^[34]等的清除。

脑脊液由脉络丛(choroid plexus)产生, 在中枢神经系统内部脑室(ventricles)、蛛网膜下腔(subarachnoid space)、脑池(cisterns), 以及脑动脉和静脉血管的周围空隙中循环流动, 以清除脑内废物和抗原^[35]。以往的研究认为, 蛛网膜颗粒(arachnoid granulations)——蛛网膜向硬脑膜静脉窦的突起——可使脑脊液离开蛛网膜下腔直接进入血液循环^[36]。随后, 研究者通过对蛛网膜进行单核RNA测序(single-

nucleus RNA sequencing)、电镜观察以及示踪剂实验, 发现了蛛网膜屏障中桥静脉(bridging veins)周围的不连续点, 并将其命名为蛛网膜袖套出口点(arachnoid cuff exit points, ACE points)^[37]。通过蛛网膜下腔的ACE points, 脑脊液可流入硬脑膜中; 同时, ACE points促进硬脑膜与蛛网膜下腔之间的分子交换, 并限制硬脑膜中的分子进入脑脊液, 从而实现脑脊液中废物的高效排出^[37]。随后, 脑脊液进入矢状窦旁硬脑膜(parasagittal dura mater), 并很可能在此流入硬脑膜静脉窦(dural venous sinuses)和MLVs, 完成脑内废物排出^[38](图3)。

MLVs也部分依赖于胶质淋巴系统(glymphatic system)来清除脑实质中的废物。胶质淋巴系统是一条广泛分布于全脑的流动通路, 脑脊液通过脑动脉周围间隙, 穿过星形胶质细胞(astrocyte)血管周足(perivascular endfoot)形成的屏障, 最终流向脑静脉周围间隙^[35]。在这一系统中, 血管周围间隙(perivascular space, PVS)是一个约40 μm 宽的关键结构, 允许可溶性小分子迅速通过, 而颗粒样、寡聚体与纤



蛛网膜下腔的脑脊液(CSF)沿着动脉周围间隙进入脑实质。这种对流作用驱动了脑脊液与组织间液(ISF)之间的连续物质交换, 该生理过程高度依赖于极化分布在星形胶质细胞终足上的水通道蛋白4(AQP4)——胶质淋巴系统(glymphatic system)。携带代谢废物的体液随后通过静脉周围间隙排出脑实质, 进而汇入脑膜淋巴管(MLVs)或硬脑膜静脉窦, 并最终引流至颈部淋巴结(CLN)进行外周清除。ACE points: 蛛网膜袖套出口点; BCSFB: 血-脑脊液屏障; CSF: 脑脊液; ISF: 组织间液; BBB: 血脑屏障。

CSF (cerebrospinal fluid) from the subarachnoid space enters the brain parenchyma via periarterial influx routes. This convective flow drives the continuous exchange between CSF and ISF (interstitial fluid), a physiological process critically facilitated by AQP4 (aquaporin 4) water channels polarized on astrocytic endfeet (the glymphatic system). The waste-laden fluid subsequently exits the parenchyma through perivenous efflux pathways, draining into the MLVs (meningeal lymphatic vessels) or dural sinuses, and ultimately routing to the CLNs (cervical lymph nodes) for peripheral clearance; ACE points: arachnoid cuff exit points; BCSFB: blood-cerebrospinal fluid barrier; CSF: cerebrospinal fluid; ISF: interstitial fluid; BBB: blood-brain barrier.

图3 脑部体液循环与代谢废物清除途径示意图

Fig.3 Schematic diagram of brain fluid circulation and metabolic waste clearance pathways

维样大分子则仅能缓慢透过^[39-41]。星形胶质细胞的血管周足包裹血管,并留有约20 nm宽的缝隙^[42],使小于100 kDa的溶质能够通过这些缝隙进入血管周围间隙^[43]。此外,星形胶质细胞血管周足高表达水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4),介导脑实质中的ISF流入脑脊液,从而实现脑实质组织间液中A β 等蛋白废物的清除^[35](图3)。

1.2 免疫监视

MLVs不仅在大脑代谢废物清除中发挥关键作用,还在中枢神经系统的免疫监视中参与抗原呈递和免疫细胞激活^[44]。中枢神经系统的免疫监视可大致概括为三步:首先,大脑内源性废物及抗原通过胶质淋巴系统,从脑实质运输至脑脊液,进入免疫活跃的脑膜及MLVs;接着,MLVs将脑脊液中的抗原及携带抗原的免疫细胞(如树突状细胞)引流至颈部淋巴结,由抗原呈递细胞向T细胞呈递抗原,在适当的共刺激和细胞因子环境下启动适应性免疫应答;随后,被激活的免疫细胞会通过血液循环,到达脑实质并发挥功能。与MLVs互作的中枢神经系统免疫细胞包括脑实质内部的小胶质细胞(microglia),以及髓系细胞(myeloid cells)和淋系细胞(lymphoid cells)^[44]。

1.2.1 小胶质细胞 不同于造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)分化出的巨噬细胞(macrophage),小胶质细胞源自胚外卵黄囊(yolk sac)的红细胞髓系前体(erythro-myeloid progenitor, EMP),寿命较长,可自我更新^[45]。作为中枢神经系统实质中的常驻先天免疫细胞,静息状态的小胶质细胞高效监测微环境,以识别病理变化或炎症刺激^[46],并在病理条件下作为吞噬细胞(phagocyte)和抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)发挥作用^[44]。小胶质细胞表达的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)可以帮助其检测并应对入侵中枢神经系统实质的细菌或病毒,从而使其从静息状态转变为激活状态^[47]。这些活化的小胶质细胞通过分泌促炎细胞因子(pro-inflammatory cytokine),如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),以及趋化因子(chemokine),如CC趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)、CCL3和CCL12,诱导中枢神经系统炎症反应,进而招募其他免疫细胞参与神经炎症过程^[44]。

MLVs介导机体对外周炎症的反应时,可辅助

小胶质细胞活化。诱导MLVs消融会导致IL-1 β 诱导的炎症反应加剧,同时,小胶质细胞的转录特征发生改变且功能受到抑制^[48]。此外,MLVs损伤与小胶质细胞激活之间也存在联系。功能失调的MLVs会干扰皮层神经元的抑制性突触输入,破坏兴奋/抑制平衡,这一过程依赖小胶质细胞和IL-6经典及反式信号转导(IL-6 *trans*-signaling)^[49]。在MLVs消融的5 $\times$ FAD小鼠[一种表达家族性阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中五个突变的小鼠淀粉样蛋白沉积疾病模型;5 $\times$ FAD, transgenic mice harboring five familial Alzheimer's disease mutations]中,小胶质细胞出现增生和激活^[50]。其转录组数据显示,细胞因子表达、白细胞迁移、细胞趋化性和髓系白细胞活化相关基因表达上调,而抗原加工呈递和T细胞活化相关基因表达下调,与阿尔茨海默病患者大脑内激活的小胶质细胞转录特征有显著重叠^[50]。

1.2.2 脑周髓系细胞 脑周髓系细胞在中枢神经系统先天性免疫中发挥着关键作用,包括脑实质外的巨噬细胞,如软脑膜巨噬细胞(leptomeningeal macrophage)、血管周围巨噬细胞(perivascular macrophage)和脉络丛巨噬细胞(choroid plexus macrophage),以及多种树突状细胞(dendritic cell, DC)和其余单核细胞(monocyte)的亚群^[51]。个体发育和局部生态位的差异,使这些髓系细胞在激活、分化和组织特异性功能方面呈现出显著的部位异质性。

MLVs将中枢神经系统源性抗原转运至外周淋巴结(peripheral lymph node, PLN)^[11]。在呈递过程中,抗原呈递细胞摄取抗原并进行胞内处理,同时,需识别危险相关分子模式(danger-associated molecular pattern, DAMP)或病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)以获取第二信号(共刺激信号),才能引发下游外周淋巴结内的完全免疫应答。在这一过程中,免疫细胞的迁移具有CCR7依赖性^[29]。此外,在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠中,筛板附近脑膜淋巴管内皮细胞的血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)表达水平升高,并伴随其与树突状细胞接触增加,提示该区域的淋巴管内皮可能通过与抗原呈递细胞的相互作用参与局部免疫应答调控^[52]。

1.2.3 脑周淋系细胞 MLVs被再发现时证实其具备运输T细胞的能力^[11]。MLVs引流脑脊液,使T细

胞能够以CC趋化因子受体7(C-C chemokine receptor type 7, CCR7)依赖的方式进入颈部淋巴结,并在功能上诱导2D2 T细胞与CD11c⁺抗原呈递细胞(APC)相互作用以促进T细胞活化,从而加快EAE的病理进程^[29,53-54]。综上,dCLNs是诱导和维持致脑炎性T细胞的重要部位,且该功能很可能依赖于MLVs中脑脊液的流入^[29]。

脑膜和周围组织的炎症常伴随VEGFC-VEGFR3信号的增强^[55],提示免疫功能的增强往往伴随着淋巴管功能的增强。而EAE诱导神经炎症期间,MLVs内及附近T细胞聚集增多,MLVs却未增生^[29]。结合转录组结果,MLVs中诸多参与细胞因子结合的基因表达水平较外周淋巴管显著下调,推测MLVs在脑膜微环境下相比外周淋巴系统被特异性塑造。

另外,胶质瘤(glioma)产生的VEGFC通过诱导MLVs增生,促进肿瘤抗原引流以及树突状细胞和CD8⁺T细胞的运输,从而增强抗肿瘤免疫反应^[56]。在抗原呈递细胞携带的抗原刺激下,髓系细胞与淋系细胞活化后协同产生促炎性细胞因子(pro-inflammatory cytokine),并释放具有神经调节作用的细胞因子(如IFN- γ 、IL-4和IL-17),这些物质既可在生理状态下维持中枢神经系统稳态,亦能在病理条件下提升免疫敏感性^[57-58]。

2 脑膜淋巴管与脑疾病

2.1 衰老

衰老使脑膜免疫微环境紊乱,诱导MLVs退行性改变,降低其对CSF的引流速率,影响脑内废物排出,从而增加多种神经退行性疾病的发病率^[59-61]。

结构上,衰老会导致小鼠MLVs的管径减小、覆盖面积减少^[60]。与年轻小鼠(3月龄)相比,衰老的小鼠(24至27月龄)背侧MLVs分支及覆盖面积减少,淋巴管内皮细胞间隙更为疏松,而腹侧MLVs形态上呈弯曲增生状,瓣膜数量减少,且维持瓣膜所必需的转录因子PROX1和叉头框蛋白C2(forkhead box protein C2, FOXC2)^[62-65]表达量减少^[60]。考虑到功能上衰老会使MLVs对脑脊液的引流功能减退^[16],我们推测腹侧MLVs的弯曲增生可能是对脑脊液引流减退的一种功能代偿性改变。分子层面,老年小鼠LEC中与免疫和炎症反应、磷脂代谢、细胞外基质构建、细胞黏附以及内皮管形态发生相关的基因表达发生改变^[60]。补充VEGFC可增强老年小鼠的MLVs引流功

能,并逆转其认知功能减退^[60]。

脑膜免疫的变化是衰老导致的淋巴损伤的根源。衰老过程中,硬脑膜窦的细胞外基质成分发生重塑,导致局部白细胞黏附分子(leukocyte adhesion molecule),如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)表达上调,同时,趋化因子(chemokine),如CCL19和CCL21等T细胞滞留因子(T cell retention factor)积累,共同促进T细胞在硬脑膜窦区域的显著聚集^[61]。这些在衰老小鼠的硬脑膜中增生聚集的CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞分泌大量IFN- γ ,作用于LEC并扰乱血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)介导的细胞间连接,使LEC连接疏松,减弱MLVs引流功能;中和这些IFN- γ 可恢复MLVs的引流功能^[54,61]。

2.2 神经退行性疾病

自MLVs被发现以来,其功能障碍一直与各种神经退行性疾病密切相关,包括AD和帕金森病(Parkinson's disease, PD)。这两种疾病的主要特征是中枢神经系统中病理性蛋白质的积累及其诱导的神经元大量死亡。改善MLVs引流可能有助于促进这些病理性蛋白质的清除,包括AD中的A β 和Tau蛋白,以及PD中的 α -synuclein^[60]。反之,采用化学、遗传或手术方式消融MLVs,会加剧AD、PD等神经退行性疾病的病理及行为学症状^[66]。

2.2.1 阿尔茨海默病 AD的标志性病理特征为A β 沉积以及过度磷酸化的Tau蛋白形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)。这些病理性蛋白聚集与海马(hippocampus)及皮层(cortex)等区域的突触和神经元损伤有关。AD还伴随基底前脑胆碱能神经元(cholinergic neuron)退变及其皮层、海马投射受损,进而影响认知与记忆功能。

MLVs受损使AD病情恶化,而增强MLVs功能可改善AD的治疗效果^[60]。MLVs的功能缺失,尤其是衰老诱发的MLVs退行性改变,可能是AD发病和病程加速的原因^[50]。在AD小鼠模型中,消融MLVs导致脑膜A β 聚集和认知功能下降,与人类AD发病机制相似^[50]。年轻5 $\times$ FAD小鼠的MLVs形态与覆盖度和野生型小鼠差别不大,补充VEGFC不会改善其AD症状,而将其MLVs消融则会显著增加其脑内A β 沉积量^[60]。另外,消融MLVs也使中枢神经系统的胞外Tau蛋白清除速度显著变慢,脑中滞留的Tau蛋白显著增多^[67]。MLVs引流功能的受损会加剧AD小胶

质细胞炎症反应,而增强脑膜淋巴系统功能可增强AD的免疫治疗的疗效^[50]。在利用单克隆抗体靶向清除5×FAD小鼠A β 沉积物的实验中,发现VEGFC治疗可提高单克隆抗体在老年AD小鼠中对A β 的清除作用^[50],而脑膜淋巴引流量减少则会提升脑纤维蛋白原水平并加剧神经炎症,导致焦虑行为增多及认知能力进一步下降^[50]。

AD也会造成MLVs发生退行性改变。与野生型小鼠相比,年轻5×FAD小鼠的MLVs无显著变化,但老年5×FAD小鼠脑膜沿上矢状窦、横窦及窦汇(confluence of sinuses)等背侧区域的MLVs覆盖量显著减少,脑膜A β 沉积量显著增加,而岩鳞窦和乙状窦周围MLVs的覆盖面积则无明显退行性改变^[50]。对5×FAD小鼠在5至6月龄和11至12月龄时进行不同脑膜白细胞群体的大规模细胞分析,结果显示老年小鼠中B细胞、CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞数量显著增加,这也提示脑膜淋巴管损伤加剧^[50]。在分子层面,6月龄5×FAD小鼠LEC中的与胞吐作用、磷脂酶D(phospholipase D, PLD)信号传递、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)应答相关的基因表达显著上调,表明脑膜中的A β 沉积可能在AD早期即对LEC产生负面影响^[50]。

虽然已有许多研究证明了MLVs引流速率与AD病情严重程度之间的负相关关系,但也有研究表明,MLVs的消融或增生不会改变AD的相关病理特征^[68]。具体而言,消融MLVs不会改变AD小鼠大脑内的A β 沉积程度和行为学特征^[68];而过表达VEGFC诱导MLVs增生,同样也不会改变大脑内的A β 沉积程度,对衰老小鼠亦然^[68]。在AD小鼠中,MLVs的形态与功能、脑脊液至血液的引流速度均无显著变化^[68]。但值得注意的是,在MLVs消融的AD小鼠中,CSF流至颈部淋巴结的流量减少,而CSF流至血液的流量增加^[68],这提示了MLVs与脑血管/BBB之间在功能上可能存在补偿关系。

2.2.2 帕金森病 PD的标志性病理特征为错误折叠的 α -突触核蛋白异常聚集,导致黑质(substantia nigra)及附近的多巴胺能神经元(dopaminergic neuron)大量死亡,进而引起运动控制能力下降。MLVs在 α -突触核蛋白的清除以及PD的病程发展中发挥重要作用。

一方面,MLVs的引流功能缺失会加剧PD的病情。结扎颈深淋巴结的输入淋巴管以阻断相关脑

脊液淋巴引流通路,会显著加剧PD小鼠模型中黑质 α -突触核蛋白聚集,进而导致反应性星形胶质增生(reactive astrogliosis)及AQP4极化分布受损,进一步引起脑内废物清除障碍及 α -突触核蛋白聚集^[66]。

另一方面,PD会导致MLVs乃至胶质淋巴系统引流功能减退。注射 α -突触核蛋白预形成纤维(α -synuclein preformed fibril, α -syn PFF)的小鼠MLVs引流延迟,LEC间紧密连接丧失,且脑膜炎症加剧^[69]。阻断MLVs引流会加重 α -syn PFF处理后小鼠的PD病情^[69]。人体影像学研究发现,PD与MLVs及胶质淋巴系统相关影像指标异常有关^[70]。值得注意的是,PD小鼠与野生型小鼠的MLVs管径无显著差异^[69],提示PD引起的MLVs引流功能下降可能并非由管径改变所致,而与脑膜毛细淋巴管的通透性异常有关,推测其机制可能与衰老时LEC上的VE-cadherin受损导致的LEC连接疏松相似。

2.3 脑肿瘤

MLVs引流肿瘤抗原,以动员周围免疫系统对抗胶质瘤(glioma)。小鼠内,将胶质瘤细胞进行硬脑膜下注射一周后,肿瘤和dCLNs中增殖性CD8⁺ T细胞数量增加,调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)数量减少,说明MLVs能引流肿瘤抗原,调动周围免疫系统对抗胶质瘤^[71]。反之,消融MLVs则会阻碍肿瘤细胞以及携带肿瘤抗原的树突状细胞从中枢神经系统向dCLNs的运输,胶质瘤注射后dCLNs附近的淋巴管生成和肿大趋势减弱,靶向肿瘤免疫疗效也相应减弱^[71]。

补充VEGFC以增强MLVs功能,可增强抗肿瘤免疫力^[55,71]。在胶质母细胞瘤(glioblastoma)小鼠模型中,当肿瘤局限于中枢神经系统时,CD8⁺ T细胞对胶质母细胞瘤抗原介导的免疫非常有限,导致肿瘤生长不受控制^[55]。异位表达VEGFC可提高MLVs引流功能而诱导dCLNs中CD8⁺ T细胞的增强启动、CD8⁺ T细胞向肿瘤的迁移、胶质母细胞瘤的快速清除以及持久的抗肿瘤免疫记忆^[55]。

放射治疗可促使脑肿瘤相关树突状细胞向颈部淋巴结迁移,并激活CD8⁺ T细胞,该过程依赖于MLVs^[56]。过表达VEGFC能够增强放疗在脑肿瘤治疗中的疗效,这一作用很可能由CCL21依赖的树突状细胞运输及CD8⁺ T细胞所介导。脑膜淋巴系统功能障碍会损害肿瘤源性树突状细胞的运输以及放疗后的CD8⁺ T细胞活化;相反,过表达VEGFC

导致脑膜淋巴管扩张的肿瘤则对放疗高度敏感。在机制层面, VEGFC驱动放疗所触发的抗肿瘤免疫调节, 可归因于CCL21依赖的树突状细胞转运与CD8⁺ T细胞激活。值得注意的是, 递送*vegfc* mRNA能够显著提升脑肿瘤放疗的疗效及抗肿瘤免疫应答^[56]。因此, 靶向VEGFC-CCL21信号轴以促进MLVs功能与树突状细胞转运, 不仅能促进放疗对脑肿瘤的局部控制, 还可激发系统性CD8⁺ T细胞介导的抗肿瘤免疫, 为优化脑肿瘤放免联合治疗提供新策略。

2.4 中枢神经感染

MLVs在中枢神经系统遭受病毒感染时, 充当了嗜神经病毒从脑内向外周引流的物理通道并有助于减轻病毒感染程度^[72]。同时, 病毒感染会损伤MLVs, 使其引流功能减弱, 并诱导MLVs的增生^[72]。在日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)感染小鼠中, 脑组织VEGFC表达水平显著升高, 进而诱导背侧、腹侧MLVs增生^[72]。这些增生的MLVs引流功能受损, 无法将可溶性成分或生物大分子从中枢神经系统引流至颈部淋巴结^[72]。在JEV感染小鼠中, 消融MLVs或结扎dCLNs的输入淋巴管以阻断相关引流, 使其死亡率升高, 而补充VEGFC使MLVs增生, 可减少JEV感染小鼠的脑内病毒量^[72]。

与病毒感染类似, 中枢神经系统发生单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*, LM)感染后, MLVs引流功能受损^[73]。同时, 小胶质细胞和星形胶质细胞会表达VEGFC, 促进MLVs的增生^[73]。MLVs消融后, 脑内细菌量增加, 炎症加剧^[74]。

与病毒和细菌感染不同, MLVs的引流功能不会促进弓形虫(*Toxoplasma gondii*)感染的恢复^[74]。结扎弓形虫感染小鼠通向dCLNs的输入淋巴管, 不会改变大脑内的弓形虫量与CD4⁺、CD8⁺ T细胞量^[74]。在弓形虫感染期间, 小鼠会出现BBB受损与血管源性脑水肿, 并伴随MLVs引流功能受损, 但MLVs覆盖面积未见显著改变^[75]。补充VEGFC使MLVs增生, 并增强其引流功能, 但不会减轻脑水肿^[75]。

3 总结与展望

自2015年脑膜淋巴管(MLVs)被重新发现以来, “中枢神经系统无淋巴系统”的传统观点被打破, 脑膜淋巴系统的研究完成了被确认为中枢神经系统

关键结构的根本性转变。在解剖与发育机制上, 小鼠与斑马鱼模型揭示了MLVs具有显著的区域异质性, MLVs的发育与维持受到PROX1、VEGFC-VEGFR3信号轴, 机械敏感通道Piezo1以及颅骨祖细胞分泌的VEGFC等因素的精密调控。在生理功能上, 脑膜淋巴系统确立了作为大脑“废物清除”与“免疫监视”的双重核心地位。一方面, 它通过引流脑脊液, 与胶质淋巴系统协同高效清除 β -淀粉样蛋白、Tau蛋白、 α -突触核蛋白等神经毒性蛋白废物; 另一方面, 它通过引流中枢神经系统来源的抗原及免疫细胞的转运, 参与中枢神经系统的免疫监视。在疾病层面, 脑膜淋巴系统的功能紊乱与多种脑疾病密切相关: 衰老相关的MLVs退行性改变及引流功能减退可能参与神经退行性疾病的病理过程; 同时, MLVs在脑肿瘤的抗原引流及中枢神经感染的免疫应答中也发挥着关键的物理通道和免疫调节作用。

尽管过去近十年的研究取得了里程碑式的进展, 脑膜淋巴系统的研究仍存在广阔的探索与转化空间。一方面, 人类脑膜淋巴管结构仍是一个新兴的研究领域, 其在人类大脑中更为精细的引流网络与生理病理机制尚待研究者们进一步探索。另一方面, 脑膜淋巴系统为神经退行性疾病、脑肿瘤及衰老相关认知障碍的诊断与治疗提供了全新靶点与转化方向。未来的临床转化可重点关注靶向增强脑膜淋巴管功能, 例如通过递送VEGFC或靶向VEGFC-CCL21信号轴, 有望修复衰老或疾病导致的淋巴引流损伤, 从而促进神经退行性疾病中的病理蛋白清除, 或是增强脑肿瘤的系统性抗肿瘤免疫及放免联合治疗疗效。综上所述, 对脑膜淋巴系统的持续深入研究, 必将为理解大脑生理稳态及开发新型临床干预策略开辟更为广阔的前景。

参考文献 (References)

- [1] Sandrone S, Moreno-Zambrano D, Kipnis J, et al. A (delayed) history of the brain lymphatic system [J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(4): 538-540.
- [2] Dyna F, Hanske S, Krueger M, et al. The blood-brain barrier [J]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2013, 8(4): 763-773.
- [3] Wraith D C, Nicholson L B. The adaptive immune system in diseases of the central nervous system [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(4): 1172-1179.
- [4] Brierley J B, Field E J. The connexions of the spinal sub-arachnoid space with the lymphatic system [J]. *Journal of Anatomy*, 1948, 82(3): 153-166.

- [5] Lecco V. Probable modification of the lymphatic fissures of the walls of the venous sinuses of the dura mater [J]. *Archivio italiano di otologia, rinologia e laringologia*, 1953, 64(3): 287-296.
- [6] Andres K H, von Düring M, Muszynski K, et al. Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat [J]. *Anatomy and Embryology*, 1987, 175(3): 289-301.
- [7] Földi M, Csanda E, Simon M, et al. Lymphogenic haemangiopathy: "prelymphatic" pathways in the wall of cerebral and cervical blood vessels [J]. *Angiologica*, 1968, 5(4): 250-262.
- [8] Cserr H F, Cooper D N, Suri P K, et al. Efflux of radiolabeled polyethylene glycols and albumin from rat brain [J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 1981, 240(4): F319-F328.
- [9] Kida S, Pantazis A, Weller R O. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. *Anatomy, histology and immunological significance* [J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 1993, 19(6): 480-488.
- [10] Li J C, Zhou J L, Shi Y H. Scanning electron microscopy of human cerebral meningeal stomata [J]. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 1996, 178(3): 259-261.
- [11] 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.
- [12] Aspelund A, Antila S, Proulx S T, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2015, 212(7): 991-999.
- [13] Absinta M, Ha S K, Nair G, et al. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI [J]. *eLife*, 2017, 6: e29738.
- [14] Jacob L, de Brito Neto J, Lenck S, et al. Conserved meningeal lymphatic drainage circuits in mice and humans [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2022, 219(8): e20220035.
- [15] Castranova D, Samasa B, Venero Galanternik M, et al. Live imaging of intracranial lymphatics in the zebrafish [J]. *Circulation Research*, 2021, 128(1): 42-58.
- [16] 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.
- [17] Albayram M S, Smith G, Tufan F, et al. Non-invasive MR imaging of human brain lymphatic networks with connections to cervical lymph nodes [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 203.
- [18] Wigle J T, Harvey N, Detmar M, et al. An essential role for *Prox1* in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype [J]. *The EMBO Journal*, 2002, 21(7): 1505-1513.
- [19] Wigle J T, Oliver G. *Prox1* function is required for the development of the murine lymphatic system [J]. *Cell*, 1999, 98(6): 769-778.
- [20] Yaniv K, Isogai S, Castranova D, et al. Live imaging of lymphatic development in the zebrafish [J]. *Nature Medicine*, 2006, 12(6): 711-716.
- [21] Karkkainen M J, Haiko P, Sainio K, et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins [J]. *Nature Immunology*, 2004, 5(1): 74-80.
- [22] Antila S, Karaman S, Nurmi H, et al. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2017, 214(12): 3645-3667.
- [23] Ma L, Chang Q, Pei F, et al. Skull progenitor cell-driven meningeal lymphatic restoration improves neurocognitive functions in craniosynostosis [J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(11): 1472-1485.e7.
- [24] Choi D, Park E, Choi J, et al. *Piezo1* regulates meningeal lymphatic vessel drainage and alleviates excessive CSF accumulation [J]. *Nature Neuroscience*, 2024, 27(5): 913-926.
- [25] Choi D, Park E, Jung E, et al. *Piezo1* incorporates mechanical force signals into the genetic program that governs lymphatic valve development and maintenance [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(5): e125068.
- [26] Choi D, Park E, Yu R P, et al. *Piezo1*-regulated mechanotransduction controls flow-activated lymphatic expansion [J]. *Circulation Research*, 2022, 131(2): e2-e21.
- [27] Zhang Q, Niu Y, Li Y P, et al. Meningeal lymphatic drainage: novel insights into central nervous system disease [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10(1): 142.
- [28] Jin H, Yoon J H, Hong S P, et al. Increased CSF drainage by non-invasive manipulation of cervical lymphatics [J]. *Nature*, 2025, 643(8072): 755-767.
- [29] Louveau A, Herz J, Alme M N, et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature [J]. *Nature Neuroscience*, 2018, 21(10): 1380-1391.
- [30] Bradbury M W, Cole D F. The role of the lymphatic system in drainage of cerebrospinal fluid and aqueous humour [J]. *The Journal of Physiology*, 1980, 299(1): 353-365.
- [31] Cserr H F, Harling-Berg C J, Knopf P M. Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance [J]. *Brain Pathology*, 1992, 2(4): 269-276.
- [32] Knopf P M, Cserr H F, Nolan S C, et al. Physiology and immunology of lymphatic drainage of interstitial and cerebrospinal fluid from the brain [J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 1995, 21(3): 175-180.
- [33] Hussain R, Tithof J, Wang W, et al. Potentiating glymphatic drainage minimizes post-traumatic cerebral oedema [J]. *Nature*, 2023, 623(7989): 992-1000.
- [34] Li Q, Chen Y, Feng W X, et al. Drainage of senescent astrocytes from brain via meningeal lymphatic routes [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2022, 103: 85-96.
- [35] Iliff J J, Wang M H, Liao Y H, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β [J]. *Science Translational Medicine*, 2012, 4(147): 147ra111.
- [36] Shah T, Leurgans S E, Mehta R I, et al. Arachnoid granulations are lymphatic conduits that communicate with bone marrow and dura-arachnoid stroma [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2023, 220(2): e20220618.
- [37] Smyth L C D, Xu D, Okar S V, et al. Identification of direct connections between the dura and the brain [J]. *Nature*, 2024, 627(8002): 165-173.
- [38] Ringstad G, Eide P K. Cerebrospinal fluid tracer efflux to parasagittal dura in humans [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 354.
- [39] Carare R O, Bernardes-Silva M, Newman T A, 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 [J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2008, 34(2): 131-144.
- [40] Hasegawa I, Hirayoshi Y, Minatani S, et al. *In vivo* dynamic movement of polymerized amyloid β in the perivascular space of the cerebral cortex in mice [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(12): 6422.
- [41] Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 4878.
- [42] Mathiisen T M, Lehre K P, Danbolt N C, et al. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction [J]. *Glia*, 2010, 58(9): 1094-1103.
- [43] Hablitz L M, Nedergaard M. The glymphatic system: a novel component of fundamental neurobiology [J]. *Journal of Neuroscience*, 2021, 41(37): 7698-7711.
- [44] Gao M H, Wang X Y, Su S J, et al. Meningeal lymphatic vessel crosstalk with central nervous system immune cells in aging and neurodegenerative diseases [J]. *Neural Regeneration Research*, 2025, 20(3): 763.
- [45] Prinz M, Erny D, Hagemeyer N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells [J]. *Nature Immunology*, 2017, 18(4): 385-392.
- [46] Davalos D, Grutzendler J, Yang G, et al. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury *in vivo* [J]. *Nature Neuroscience*, 2005, 8(6): 752-758.
- [47] Remuzgo-Martínez S, Pilares-Ortega L, Icardo J M, et al. Microglial activation and expression of immune-related genes in a rat *ex vivo* nervous system model after infection with listeria monocytogenes [J]. *Glia*, 2013, 61(4): 611-622.
- [48] Goldman D H, Dykstra T, Smirnov I, et al. Age-associated suppression of exploratory activity during sickness is linked to meningeal lymphatic dysfunction and microglia activation [J]. *Nature Aging*, 2022, 2(8): 704-713.
- [49] Kim K, Abramishvili D, Du S L, et al. Meningeal lymphatics-microglia axis regulates synaptic physiology [J]. *Cell*, 2025, 188(10): 2705-2719.e23.
- [50] Da Mesquita S, Papadopoulos Z, Dykstra T, et al. Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti- $\alpha\beta$ immunotherapy [J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 255-260.
- [51] Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2014, 14(6): 392-404.
- [52] Hsu M, Laaker C, Madrid A, et al. Neuroinflammation creates an immune regulatory niche at the meningeal lymphatic vasculature near the cribriform plate. [J]. *Nature Immunology*, 2022, 23(4): 581-593.
- [53] Sallusto F, Lenig D, Förster R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions [J]. *Nature*, 1999, 401(6754): 708-712.
- [54] Rustenhoven J, Pavlou G, Storck S E, et al. Age-related alterations in meningeal immunity drive impaired CNS lymphatic drainage [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2023, 220(7): e20221929.
- [55] Song E, Mao T Y, Dong H P, et al. VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours [J]. *Nature*, 2020, 577(7792): 689-694.
- [56] 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.
- [57] Alves de Lima K, Rustenhoven J, Da Mesquita S, et al. Meningeal $\gamma\delta$ T cells regulate anxiety-like behavior via IL-17a signaling in neurons [J]. *Nature Immunology*, 2020, 21(11): 1421-1429.
- [58] Lima K A de, 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.
- [59] Ma Q L, Ineichen B V, Detmar M, et al. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice [J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 1434.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] Sabine A, Agalarov Y, Maby-El Hajjami H, et al. Mechanotransduction, PROX1, and FOXC2 cooperate to control Connexin37 and calcineurin during lymphatic-valve formation [J]. *Developmental Cell*, 2012, 22(2): 430-445.
- [63] Sweet D T, Jiménez J M, Chang J, et al. Lymph flow regulates collecting lymphatic vessel maturation *in vivo* [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(8): 2995-3007.
- [64] Sabine A, Bovay E, Demir C S, et al. FOXC2 and fluid shear stress stabilize postnatal lymphatic vasculature [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(10): 3861-3877.
- [65] Cho H, Kim J, Ahn J H, et al. YAP and TAZ negatively regulate Prox1 during developmental and pathologic lymphangiogenesis [J]. *Circulation Research*, 2019, 124(2): 225-242.
- [66] Zou W Y, Pu T L, Feng W X, et al. Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α -synuclein [J]. *Translational Neurodegeneration*, 2019, 8(1): 7.
- [67] Patel T K, Habimana-Griffin L, Gao X F, et al. Dural lymphatics regulate clearance of extracellular tau from the CNS [J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2019, 14(1): 11.
- [68] Antila S, Chilov D, Nurmi H, et al. Sustained meningeal lymphatic vessel atrophy or expansion does not alter Alzheimer's disease-related amyloid pathology [J]. *Nature Cardiovascular Research*, 2024, 3(4): 474-491.
- [69] Ding X B, Wang X X, Xia D H, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease [J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(3): 411-418.
- [70] Huang M X, Zhang P, Chen Z, et al. Impairment of the intracranial lymphatic system in Parkinson's disease: a combined study of the meningeal lymphatics vessels and glymphatic system based on noninvasive neuroimaging [J]. *European Journal of Medical Research*, 2025, 30(1): 801.
- [71] Hu X T, Deng Q P, Ma L, et al. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity [J]. *Cell Research*, 2020, 30(3): 229-243.
- [72] Li X J, Qi L L, Yang D, et al. Meningeal lymphatic vessels mediate neurotropic viral drainage from the central nervous system [J]. *Nature Neuroscience*, 2022, 25(5): 577-587.

- [73] Feng J, Ren Y Z, Wang X L, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in *listeria monocytogenes* infection [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1382971.
- [74] Kovacs M A, Cowan M N, Babcock I W, et al. Meningeal lymphatic drainage promotes T cell responses against *toxoplasma gondii* but is dispensable for parasite control in the brain [J]. *eLife*, 2022, 11: e80775.
- [75] Kovacs M A, Babcock I W, Royo Marco A, et al. Vascular endothelial growth factor-C treatment enhances cerebrospinal fluid outflow during *Toxoplasma gondii* brain infection but does not improve cerebral edema [J]. *The American Journal of Pathology*, 2024, 194(2): 225-237.