

· 综述 ·

# 脑膜淋巴管：联通中枢神经系统与外周免疫的门户

樊镕<sup>1</sup> 罗宇翔<sup>2</sup> 高志华<sup>2\*</sup>

(1. 浙江大学生命科学院, 杭州 310058; 2. 浙江大学脑科学与脑医学学院, 杭州 310012)

**[摘要]** 传统观点认为, 大脑是一个免疫豁免的独立器官。但随着研究不断深入, 脑膜淋巴管的发现颠覆了这一认知, 它的存在表明大脑与外周免疫之间存在着直接的物理和功能联系。脑膜淋巴管不仅参与脑脊液引流, 清除脑内代谢废物, 也发挥免疫监视和维持脑内免疫稳态的作用, 对中枢神经系统疾病的发生发展具有重要影响, 是联通脑与外周免疫系统的重要门户。本综述围绕脑膜淋巴管的解剖学结构、生理功能及其在神经系统疾病中的作用进行回顾, 总结近年来的研究进展, 并展望与之相关的可能研究方向与临床应用前景。

**[关键词]** 脑膜淋巴管; 胶质淋巴系统; 中枢神经系统疾病

**[中图分类号]** R322.81 **[文献标志码]** A **[DOI]** 10.16098/j.issn.0529-1356.2024.04.003

## Meningeal lymphatics: a gateway connecting the central nervous system to peripheral immune system

FAN Rong<sup>1</sup>, LUO Yu-xiang<sup>2</sup>, GAO Zhi-hua<sup>2\*</sup>

(1. College of Life Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China;

2. School of Brain Science and Brain Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310012, China)

**[Abstract]** Traditionally, the brain was considered as an immune-privileged organ. However, the re-discoveries of meningeal lymphatic vessels have revolutionized our understanding, revealing direct physical and functional connections between the central nervous system and the peripheral immunity. Meningeal lymphatic vessels play a crucial role in draining cerebro-spinal fluid, clearing metabolic waste from the brain, eliciting immune surveillance and maintaining immune homeostasis within the brain. They are implicated in the pathogenesis and progression of multiple central nervous system diseases. This review mainly focuses on the anatomical structure and physiological functions of meningeal lymphatic vessels, with brief introduction to their role in neurological diseases. We summarize recent research advances in meningeal lymphatic vessels, and provide insights for further research and clinical applications.

**[Key words]** Meningeal lymphatic vessel; Glial lymphatic system; Central nervous system disease

传统观点认为, 由于血-脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 限制了生物大分子以及各种免疫细胞在脑实质和血液循环之间的穿梭交流, 因此脑是一个“免疫豁免” (immune privileged) 的独立器官。然而, 近年来的研究发现, 小鼠和人类大脑的硬脑膜中存在脑膜淋巴管 (meningeal lymphatic vessels, mLVs)。它们能引流脑内大分子, 清除脑内代谢废物, 转运免疫细胞至外周淋巴结, 为中枢神经系统和外周免疫系统之间提供了直接的解剖联系, 颠覆了既往观点。本文中我们将简要回顾 mLVs 的发现过

程, 围绕 mLVs 的解剖学结构和生理功能展开, 探讨 mLVs 在神经系统疾病中的作用及其机制, 简要总结该领域近年来的研究进展, 并展望未来相关的研究方向和临床应用前景。

### 1. mLVs 的发现

自 19 世纪以来, 大脑一直被认为是一个“免疫豁免”器官。这一概念也得到了众多实验的支持。例如, 同一组织移植到大脑中比移植到外周器官引起的排斥反应更小; 在外周血液注射染料无法进入大脑; 且脑中缺乏淋巴管也一直是支持大脑“免疫

**[收稿日期]** 2024-03-19 **[修回日期]** 2024-05-11

**[基金项目]** 科技创新 2030-“脑科学与类脑研究”重大项目 (2021ZD0202700); 浙江省“高层次人才特殊支持计划”科技创新领军人才项目 (2021R52021)

**[作者简介]** 樊镕 (2002—), 女 (汉族), 江苏省镇江市人, 在读本科生。

\* 通讯作者 (To whom correspondence should be addressed)

E-mail: zhihuagao@zju.edu.cn Tel: (571) 88206271



豁免”的最常见理由之一<sup>[1,2]</sup>。其实早在 1787 年,意大利的解剖学家 Paolo Mascagni 在其著作 *Vasorum Lymphaticorum Corporis Humani Historia et Ichnographia* 中就曾描述过 mLVs 的解剖结构与潜在功能。然而,上述发现未受到重视,导致人们一直认为中枢神经系统缺乏淋巴管,而缺乏淋巴管的大脑如何清除脑代谢废物也一直是未解之谜。

2015 年,有两项研究分别发现小鼠的硬脑膜内存在淋巴管<sup>[3,4]</sup>。研究者通过对成年小鼠的脑膜进行免疫荧光染色,发现硬脑膜中存在与硬脑膜窦平行的管状结构,组成管道的细胞高表达淋巴管内皮透明质酸受体 1 (lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1, LYVE-1)、prospero 相关同源异形盒蛋白 1 (prospero-related homeobox-1, PROX-1)、血管内皮生长因子受体 3 (vascular endothelial growth factor receptor-3, VEGFR-3) 等经典淋巴管内皮细胞 (lymphatic endothelia cells, LECs) 的特异标志物。利用 PROX-1 报告基因小鼠,他们进一步发现了 PROX-1<sup>+</sup>/LYVE-1<sup>+</sup> 细胞在硬脑膜内形成复杂的管道网络系统,且管腔内含有 CD3e<sup>+</sup> 的 T 细胞。注入小鼠脑实质中的示踪剂能抵达颈深淋巴结 (deep cervical lymph nodes, dCLNs); 向小脑延髓池注射示踪剂,数分钟后在 LYVE-1<sup>+</sup> 管道与 dCLNs 中均能观察到示踪剂;切除 dCLNs 或结扎其输出淋巴管,会观察到 LYVE-1<sup>+</sup> 管道充盈增强,且管道内 T 细胞增加,说明管道具有引流脑脊液 (cerebro-spinal fluid, CSF) 和免疫细胞至外周淋巴结的功能。因此,这一具备淋巴管的结构和功能特征的管道网络,被命名为 mLVs,或硬脑膜淋巴管

(dural lymphatic vasculars)。随后,在斑马鱼、狨猴和人类尸检标本中均发现了 mLVs 的存在<sup>[5,6]</sup>。

2. mLVs 的分布与特征

mLVs 主要与硬脑膜静脉窦伴行 (图 1),其管腔总体较外周淋巴管更加细小<sup>[3,4]</sup>。与外周淋巴管类似,mLVs 也包括毛细淋巴管 (又称初始淋巴管) 和集合淋巴管。毛细淋巴管的内皮细胞之间多为不连续的纽扣样连接,管腔内无淋巴瓣膜,管道外无平滑肌包裹,通透性高,有利于液体和大分子物质的通透和摄取;而集合淋巴管的内皮细胞之间多为拉链样紧密连接,通透性低,管腔内有淋巴瓣膜,管道外有平滑肌包裹,主要负责推动管腔内淋巴液流动和运输<sup>[7]</sup>。研究发现,位于颅顶部 (上矢状窦、横窦和脑膜中动脉附近) 与颅底部 (鼻窦、岩鳞窦、窦汇和乙状窦附近) 的 mLVs 内皮细胞之间存在细胞连接方式的差异。颅顶部 mLVs 的内皮细胞之间多为拉链样紧密连接,可能主要负责淋巴液运输,而颅底部 mLVs 的内皮细胞之间多为纽扣样连接,通透性高,提示颅底部的 mLVs 可能更有利于生物大分子和免疫细胞的通透转运<sup>[8]</sup>。最新研究显示,位于鼻窦附近的鼻咽淋巴丛 (nasopharyngeal lymphatic plexus, NPLP) 的淋巴管内皮结构介于毛细淋巴管与集合淋巴管之间,符合集合前淋巴管 (pre-collecting lymphatics) 特征,既有纽扣样连接,也有拉链样连接,且管腔内有淋巴瓣膜,部分管道外有平滑肌包裹<sup>[9]</sup>。

成年机体硬脑膜中的毛细淋巴管起始于盲端,主要分布于上矢状窦、横窦、窦汇附近,逐步汇合成集合淋巴管。集合淋巴管或与乙状窦相连的颈静

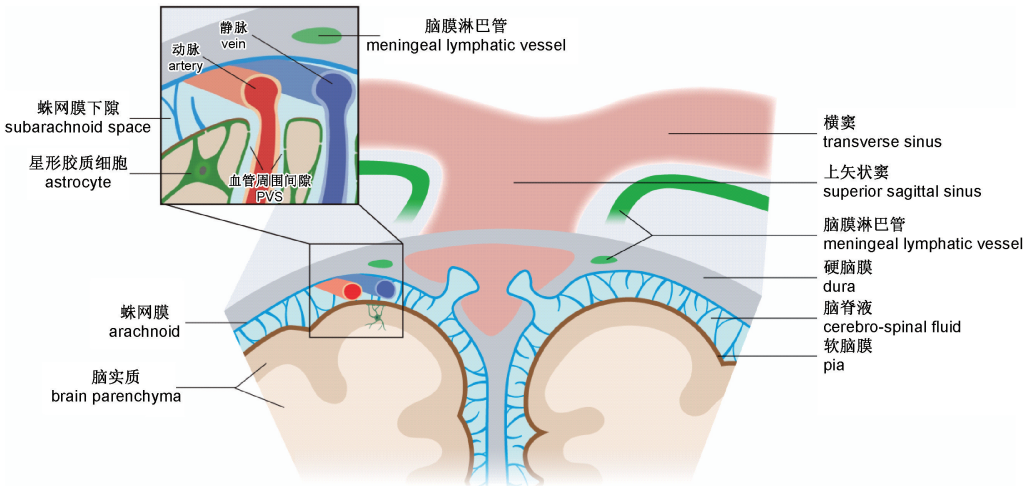


图 1 mLVs 的解剖学位置 (脑冠状面)<sup>[3]</sup>

在硬脑膜 (灰色) 内与硬脑膜静脉窦 (粉色) 伴行的管道即为脑膜淋巴管 (绿色), 硬脑膜下依次为蛛网膜 (深蓝色)、蛛网膜下隙 (浅蓝色)、软脑膜 (深棕色) 和脑实质 (浅棕色)

Fig. 1 The location of mLVs (Coronal section of the brain)<sup>[3]</sup>

Meningeal lymphatic vessels (green) in the dura mater (grey) line the dura sinus (pink); Underneath the dura are the arachnoid (deep blue), subarachnoid space (light blue), pia (deep brown) and brain parenchyma (light brown)

脉伴行,经颈静脉孔出颅;或经茎乳孔出颅;或沿嗅神经的神经鞘与血管、穿过筛板结构与鼻腔黏膜淋巴丛连通,最终将 mLVs 内的液体与内容物引流至 dCLNs<sup>[3,4]</sup>。

3. mLVs 的发育

外周组织中的淋巴管多在胚胎时期发育形成,而 mLVs 在出生后才开始发育。研究发现,小鼠的 mLVs 在出生后主要从颅底出芽,逐渐从颅底、沿颅骨侧面延伸至颅中线,覆盖颅骨。小鼠出生后, mLVs 从横窦和脑膜中动脉的底部向颅顶生长;在出生后第 13~20 天, mLVs 沿横窦达到上矢状窦,并从上矢状窦延伸至嗅球<sup>[10]</sup>;在出生后 4 周左右, mLVs 形成广泛的网络,基本完全覆盖颅骨。有趣的是,在 mLVs 的发育早期,其瓣膜结构就已经存在,尤以颅底侧的 mLVs 最为明显,提示不同区域的 mLVs 可能因其暴露于脑内液体流动状态不同,而具备不同的结构和功能特征<sup>[11]</sup>

血管内皮生长因子 C (vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)/VEGFR-3 信号通路是促进脊椎动物淋巴管胚胎期重塑的主要信号通路<sup>[12]</sup>。VEGF-C 或 VEGFR-3 的缺失会导致小鼠的 mLVs 发育受阻,成年小鼠 mLVs 退化,并损害其淋巴引流功能;而在成年小鼠脑内过表达 VEGF-C 能诱导 mLVs 生成;说明 VEGF-C/VEGFR-3 信号通路对 mLVs 的发育和维持也至关重要<sup>[11]</sup>。

4. mLVs 的生理功能

mLVs 通过引流 CSF,清除脑内代谢废物,转运迁移免疫细胞,在维持中枢神经系统内环境的免疫稳态中发挥重要作用。

4.1 CSF 引流:淋巴管道是淋巴系统的重要组成部分,是用于转运多余体液、细胞、抗原、营养和清除代谢废物的单向引流管道。mLVs 作为脑内液体循环系统的一部分,与 CSF 之间存在功能性连通,发挥着重要的引流功能。

mLVs 是 CSF 和组织间液 (interstitial fluid, ISF) 引流至颅外 dCLNs 的重要通路<sup>[9]</sup>。将荧光示踪剂分别注射进小鼠的 CSF 和 ISF 中,利用双光子活体成像显微镜可以观察到引流途径。蛛网膜下腔中的 CSF 可通过动脉血管周围间隙进入脑实质,与 ISF 进行液体和物质交换;交换后的 ISF 则通过静脉血管周围间隙流出,返回至蛛网膜下腔,完成 CSF-ISF-CSF 的液体运输与物质交换。需要注意的是,脑实质中 CSF 与 ISF 之间的液体和物质交换,主要依赖于星形胶质细胞终足上富集的水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4)。这一交换途径因为需要星形胶质细胞的参与,被称为胶质淋巴系统 (glial lymphatic system, 图 2), 又称类淋巴系统 (glymphatic system)<sup>[13]</sup>。

蛛网膜下腔的 CSF 可优先进入岩鳞窦、横窦、窦汇等区域附近的 mLVs,并随后经由乙状窦等附近

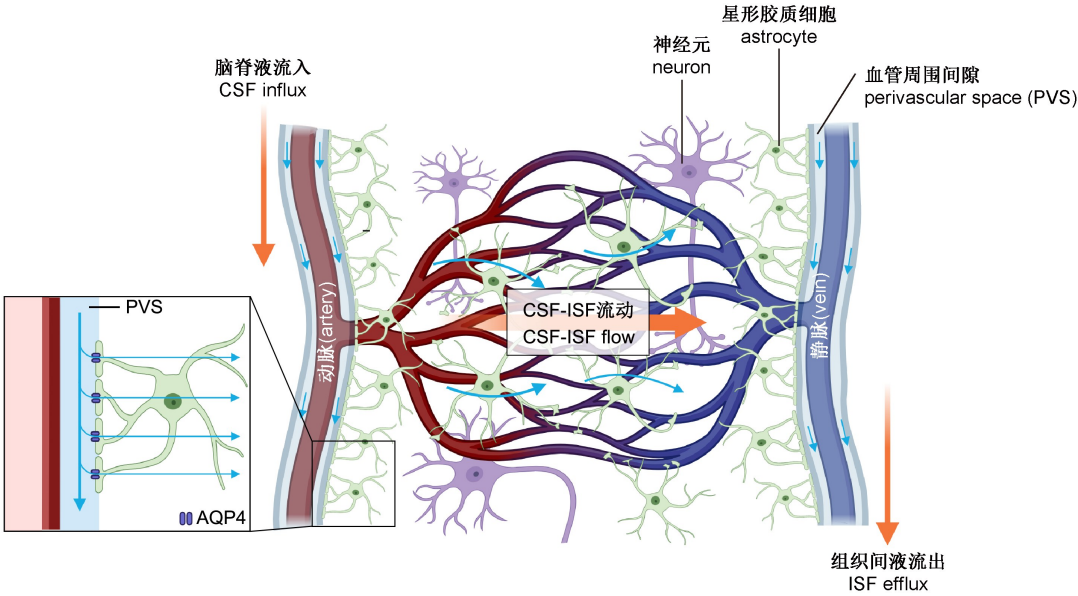


图 2 胶质淋巴系统<sup>[13]</sup>  
胶质淋巴系统中的液体流动,箭头表示液体流动方向;CSF 通过动脉血管周围间隙进入脑实质,与 ISF 进行液体和物质交换;交换后的 ISF 通过静脉血管周围间隙流出,返回至蛛网膜下腔

Fig. 2 Glial lymphatic system<sup>[13]</sup>  
The flow of fluid in the glial lymphatic system, arrows indicating the direction of fluid flow; CSF enters the brain parenchyma through the perivascular space of arteries and exchanges fluid and substance with ISF; After exchange, ISF flows out through the perivascular space of veins and returns to the subarachnoid space

的 mLVs 引流至颅外的 dCLNs<sup>[14]</sup>。最新研究进一步发现, NPLP 可能是引流 CSF 至 dCLNs 的主要枢纽<sup>[15]</sup>。mLVs 功能失调会直接影响 CSF 向 dCLNs 的引流。

4.2 清除脑内代谢废物: 大脑是人体代谢最旺盛的器官, 神经细胞在其活动过程中会产生大量的代谢废物并排放至 ISF 中。由于神经细胞对环境高度敏感, 所以代谢废物必须迅速、有效地从大脑间质中清除, 否则会引发不可逆的损伤。有效清除脑 ISF 中的代谢产物, 如乳酸、谷氨酸、 $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ )、 $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn) 等和细胞碎片, 对维持正常的突触传递和大脑内环境稳态尤为关键。蛛网膜下腔的 CSF 可以进入脑实质内, 与 ISF 进行充分交换, 通过 mLVs 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, 从而减少代谢废物在脑中的聚集<sup>[15]</sup>。破坏 mLVs 会显著增加 A $\beta$ 、 $\alpha$ -syn 在脑膜和脑实质中的沉积, 加剧毒性产物对脑组织的损害。因此, mLVs 在清除大脑代谢产物, 维持内环境稳态中共同发挥重要的生理作用。

4.3 维持中枢免疫稳态: 既往多认为大脑免疫监视主要由脑实质内驻留的小胶质细胞介导, 而 mLVs 的再发现打破了这一传统认知, 将大脑和外周免疫系统有机联系起来。已知脑膜中包含多种免疫细胞, 如巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞、B 细胞、单核细胞和中性粒细胞<sup>[16]</sup>。mLVs 内皮细胞连接相对松散, 这有利于稳态下大分子溶质和免疫细胞的穿透, 为脑膜和 CSF 中免疫细胞转运提供了重要途径。研究发现, CSF 的 T 淋巴细胞和抗原呈递细胞会通过 mLVs 经鼻淋巴丛、筛板而转运至 dCLNs<sup>[3]</sup>, 该过程可能受 C-C 基序趋化因子受体 7 (C-C chemokine receptor 7, CCR7) 的调控<sup>[17]</sup>。

除转运免疫细胞外, mLVs 还能通过调控 CSF 引流量来调节进入 dCLNs 的抗原量, 从而影响免疫应答的强度<sup>[18]</sup>。研究发现, CSF 中来源于中枢神经系统的抗原可在硬脑膜窦附近聚集, 被附近的抗原提呈细胞捕获后提呈给“巡逻”的 T 细胞。T 细胞在识别抗原后增殖、分泌多种细胞因子, 它们通过 mLVs 引流至 dCLNs 后, 可启动一系列免疫反应, 参与维持大脑与机体的免疫稳态调控<sup>[19]</sup>。

因此, mLVs 能运输抗原物质和免疫细胞, 有效地发挥免疫监视和免疫响应作用, 是联通中枢神经系统与外周免疫的重要门户。

## 5. mLVs 与疾病

mLVs 作为脑内液体引流、废物清除和免疫监视的重要通道, 在维持中枢神经系统的内稳态调控中发挥着至关重要的作用。近年来的研究发现,

mLVs 的功能异常可能与神经退行性疾病、脑卒中 (stroke)、脑肿瘤与病毒感染等多种脑疾病密切相关。本文中我们以阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、脑卒中与创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 等为例, 简要概括 mLVs 在神经退行性疾病与脑卒中等疾病中的作用。

5.1 神经退行性疾病: AD 是一种常见的神经退行性病变, 患者主要的临床表现为日益加剧的记忆和认知功能受损, 细胞外蓄积的 A $\beta$  蛋白形成的淀粉样斑块沉积是 AD 的主要病理特征<sup>[20]</sup>。曾有研究显示, 衰老伴随的血管周围 CSF 与 ISF 回流减少可能导致脑实质中 A $\beta$  的积聚<sup>[21]</sup>。最近的研究发现, mLVs 功能状态与 ISF 和 CSF 中大分子物质经血管旁通路出入脑的调控密切相关。利用药物特异性破坏小鼠 mLVs 会显著减缓 ISF 与 CSF 中大分子物质经血管旁通路出入脑的速率, 降低清除脑内代谢废物与大分子物质的效率, 促进 A $\beta$  在脑膜与脑实质内的沉积, 损害小鼠的学习记忆能力<sup>[22]</sup>。结扎 AD 模型小鼠的 mLVs, 阻断淋巴液引流至 dCLNs, 会显著促进脑内 A $\beta$  沉积和胶质细胞增生, 并降低小鼠的工作记忆能力<sup>[23]</sup>。此外, 衰老会导致 mLVs 功能减退, 促进 A $\beta$  积聚, 加剧 A $\beta$  淀粉样斑块形成, 罹患 AD 风险增加。在 9 月龄 AD 模型小鼠脑内注射管 VEGF-C, 促进 mLVs 形成后, 可观察到小鼠 CSF 和脑组织中 A $\beta$  水平下降, 小鼠的空间认知能力有所恢复<sup>[24]</sup>。AD 患者 CSF 中的 A $\beta$  与正常人无明显差别, 但 AD 患者和模型小鼠的矢状窦旁硬脑膜和 dCLNs 中均可检测到 A $\beta$  水平的升高。上述研究提示, A $\beta$  可以通过 mLVs 并引流至 dCLNs<sup>[22, 25]</sup>, 而 mLVs 功能失调参与了 AD 的发生发展过程, 改善 mLVs 功能可能有助于引流清除 A $\beta$ , 改善疾病症状。

除 AD 外, 研究发现, mLVs 与帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的发生发展也密切相关。一方面, mLVs 不仅清除 A $\beta$ , 也参与清除  $\alpha$ -syn, mLVs 功能受损, 脑内  $\alpha$ -syn 积聚显著增加, 加剧 PD 病理改变; 另一方面, PD 病变中积聚的  $\alpha$ -syn 也会进一步诱发神经炎症, 加重 mLVs 功能障碍。研究发现, 特发性 PD (idiopathic PD, iPD) 患者经上矢状窦和乙状窦的 mLVs 引流显著减少, dCLNs 灌注显著延迟<sup>[26]</sup>。因此, 靶向 mLVs, 提升 mLVs 的引流清除功能可能对改善 PD 具有一定疗效。

5.2 脑卒中与脑创伤: 脑卒中是因脑部血管疾患引起的脑功能障碍, 包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中两类。前者因脑血管阻塞, 局部脑组织缺血缺氧、发生梗死导致; 后者则因脑血管破裂, 血液流出压迫脑组织而引发脑功能障碍。研究发现, 利用腺相关

病毒(adeno-associated virus, AAV)递送 VEGF-C 至大脑中动脉阻塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型小鼠的 CSF,可促进 mLVs 生长,增加 dCLNs 的脑脊液引流,改善缺血损害,发挥神经保护作用<sup>[27]</sup>;而 VEGF-C 基因突变致 mLVs 发育不良小鼠发生缺血性脑卒中后,梗死体积增大,脑功能障碍加重<sup>[28]</sup>。因蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)引起的出血性脑卒中,一方面, mLVs 能将外渗至 CSF 的红细胞引流至 dCLNs,促进蛛网膜下腔外渗血液的清除<sup>[29]</sup>;另一方面,SAH 可能通过上调血小板反应蛋白 1(thrombospondin-1, THBS1)-CD47 配-受体信号通路,诱发 mLVs 内皮细胞凋亡,引起继发性的 mLVs 损害<sup>[30]</sup>。因此, mLVs 在脑卒中的发生发展中发挥重要作用,加强 mLVs 的引流清除功能有利于改善脑卒中的临床症状<sup>[31]</sup>。

创伤性脑损伤(TBI)是指外界暴力因素作用于头部、造成脑组织的器质性损伤,常伴有免疫系统的持续激活和神经炎症<sup>[32]</sup>。研究发现,小鼠 TBI 引发的颅内压升高(increased intracranial pressure, ICP)会损害 mLVs 的引流,加剧脑水肿,该现象可能与 TBI 所致的全身性(去甲)肾上腺素广泛释放,降低淋巴管道收缩性,抑制 CSF 向 dCLNs 的引流有关<sup>[33]</sup>,阻断肾上腺素受体可恢复 CSF 向 dCLNs 的引流,改善脑水肿。此外,研究显示, mLVs 功能缺陷会加重 TBI 引发的神经炎症和认知缺陷<sup>[34]</sup>,而利用水凝胶系统递送 VEGF-C 促进功能性 mLVs 的形成,促进引流,能抑制神经炎症,缓解 TBI 模型小鼠症状<sup>[35]</sup>。

5.3 其他:除神经退行性疾病、脑卒中及 TBI 外,越来越多的研究发现, mLVs 参与各种脑疾病的发生发展过程,如颅内恶性肿瘤患者可能存在 mLVs 流入功能增强和流出功能下降的现象。此外, mLVs 可通过促进免疫细胞迁移增强抗脑肿瘤的免疫反应,从而提升肿瘤免疫疗法的效果。 mLVs 能发挥抗肿瘤的作用,过表达 VEGF-C 能显著增强程序性死亡受体 1(programmed death receptor 1, PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)联合抗肿瘤的效果<sup>[35]</sup>,并且还能促进 dCLNs 中 CD8<sup>+</sup>T 细胞的启动、迁移,从而更快速地清除胶质母细胞瘤,产生更持久的抗肿瘤记忆<sup>[36]</sup>。

研究发现,病毒能够感染 mLVs 的淋巴内皮细胞,并通过 mLVs 从中枢神经系统传播到外周淋巴结;小鼠感染多种神经性病毒会促进 mLVs 扩张,但也导致 mLVs 介导的大分子物质引流受损<sup>[37]</sup>。而使用 VEGF-C 处理促进功能性 mLVs 扩张,能够减轻病毒感染的影响<sup>[38]</sup>。综上所述, mLVs 是病毒从

中枢神经系统传播至颈部淋巴结的重要途径,并且促进 mLVs 功能有助于病毒清除,未来基于 mLVs 的治疗策略可能有助于减轻病毒感染引起的神经损伤。限于篇幅原因,此处不一一列举,读者可关注淋巴管与疾病相关综述。

## 6. 总结与展望

mLVs 作为脑部废物清除和免疫调节的重要引流通路,在维持中枢神经系统的内稳态调控中至关重要。在不同生理、病理条件下, mLVs 是如何精确调控脑内物质与免疫细胞的转运过程,有待进一步研究。此外,病理情况下,如何通过重塑 mLVs 的功能,充分利用 mLVs 系统,设计小分子药物获得治疗措施,干预神经系统疾病仍需深入研究。总而言之,随着解剖学和影像学等技术的不断发展,我们对 mLVs 的结构、功能以及相关疾病的了解不断深入,将有助于未来开发更有效的预防措施、评估方案及治疗方法。

## 参 考 文 献

- [1] Sandrone S, Moreno-Zambrano D, Kipnis J, et al. A (delayed) history of the brain lymphatic system [J]. *Nat Med*, 2019, 25(4):538-540.
- [2] Mezey É, Palkovits M. Neuroanatomy: forgotten findings of brain lymphatics [J]. *Nature*, 2015, 524(7566):415.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Absinta M, Ha SK, Nair G, et al. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI [J]. *Elife*, 2017, 6:e29738.
- [6] Castranova D, Samasa B, Venero Galanterik M, et al. Live imaging of intracranial lymphatics in the Zebrafish [J]. *Circ Res*, 2021, 128(1):42-58.
- [7] Adil A, Ravi KN, Ashutosh K. Meningeal lymphatic vessels: their morphology, location, and clinical implications [J]. *Eur J Anat*, 2021, 25(2):109-115.
- [8] Ahn JH, Cho H, Kim JH, et al. Meningeal lymphatic vessels at the skull base drain cerebrospinal fluid [J]. *Nature*, 2019, 572(7767):62-66.
- [9] Yoon JH, Jin H, Kim HJ, et al. Nasopharyngeal lymphatic plexus is a hub for cerebrospinal fluid drainage [J]. *Nature*, 2024, 625(7996):768-777.
- [10] Antila S, Karaman S, Nurmi H, et al. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(12):3645-3667.
- [11] Künnapuu J, Bokharaie H, Jeltsch M. Proteolytic cleavages in the VEGF family: generating diversity among angiogenic VEGFs, essential for the activation of lymphangiogenic VEGFs [J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(2):167.
- [12] Iliif JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates

CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$  [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147):147ra111.

[13] Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11):1016-1024.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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.

[17] 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.

[18] Louveau A, Da Mesquita S, Kipnis J. Lymphatics in neurological disorders: a neuro-lympho-vascular component of multiple sclerosis and Alzheimer's disease [J]? *Neuron*, 2016, 91(5):957-973.

[19] 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.

[20] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2016, 388(10043):505-517.

[21] Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease [J]. *Science*, 2010, 330(6012):1774.

[22] 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.

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

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

[25] Pappolla M, Sambamurti K, Vidal R, et al. Evidence for lymphatic A $\beta$  clearance in Alzheimer's transgenic mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 71:215-219.

[26] 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.

[27] Boisserand LSB, Geraldo LH, Bouchart J, et al. VEGF-C prophylaxis favors lymphatic drainage and modulates neuroinflammation in a stroke model [J]. *J Exp Med*, 2024, 221(4):e20221983.

[28] Yanev P, Poinatte K, Hominick D, et al. Impaired meningeal lymphatic vessel development worsens stroke outcome [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(2):263-275.

[29] Chen J, Wang L, Xu H, et al. Meningeal lymphatics clear erythrocytes that arise from subarachnoid hemorrhage [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3159.

[30] Wang X, Zhang A, Yu Q, et al. Single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics reveal pathogenesis of meningeal lymphatic dysfunction after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(21):e2301428.

[31] Wang YJ, Sun YR, Pei YH, et al. The lymphatic drainage systems in the brain: a novel target for ischemic stroke [J]? *Neural Regen Res*, 2023, 18(3):485-491.

[32] Maas AIR, Menon DK, Manley GT, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(11):1004-1060.

[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] Bolte AC, Dutta AB, Hurt ME, et al. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):4524.

[35] Lin JQ, Sun HX, Jiang HJ, et al. Meningeal lymphatics restoration and neurovascular protection synergistically improve traumatic brain injury treatment [J]. *Chem Eng J*, 2023, 471:144686.

[36] Hu X, Deng Q, Ma L, et al. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity [J]. *Cell Res*, 2020, 30(3):229-243.

[37] 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.

[38] Li X, Qi L, Yang D, et al. Meningeal lymphatic vessels mediate neurotropic viral drainage from the central nervous system [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(5):577-587.

(编辑 张艳)