

中枢神经系统疾病中脑膜淋巴管的功能研究

黄彬康, 卢波, 陈骏萍

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.002

【中图分类号】 R614 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)02-0116-04

传统观念认为中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 是一个相对隔离的系统, 不易受到外界免疫细胞和分子的影响。然而, 近年研究表明, 脑膜淋巴管 (meningeal lymphatic vessels, MLVs) 通过其独特的解剖位置和生理功能, 为脑脊液循环、废物清除和免疫调节提供了重要支持^[1-3]。Louveau 等^[1]的开创性工作揭示了 MLVs 将脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 引流至颈深淋巴结 (deep cervical lymphnodes, dCLNs) 的能力, 而 Da 等^[4]进一步通过成像技术证实了 MLVs 在小鼠和人类中的存在。目前针对阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 等 CNS 疾病的诊治手段效果有限, 而动物实验结果显示了 MLVs 在 CNS 疾病治疗中的巨大潜力。本文旨在系统总结和讨论 MLVs 的结构、功能以及其在治疗 CNS 疾病中的应用, 以期对相关领域的研究提供新的思路和启示。

1 MLVs 的解剖结构

MLVs 起始于脑脊液的主要产生区域, 即脉络丛周围的脑室系统, 它沿着脑膜的主要血管分布, 包括横窦、直窦和乙状窦, 通过枕骨大孔和颈静脉孔离开颅腔, 这是脑脊液和免疫细胞从 CNS 排出的主要通

道。MLVs 在颅底沿岩鳞状窦和乙状窦走行, 最终与 dCLNs 相连, 完成了从 CNS 到外周免疫系统的连接^[1,5]。

2 MLVs 在脑脊液引流中的功能

MLVs 是负责清除分子、免疫细胞和细胞碎片主要途径^[6]。近期研究发现鼻咽淋巴丛是脑脊液流向 dCLNs 的主要枢纽, 而且随着年龄的增大, 该枢纽的引流功能逐渐减弱^[7]。此外, Albayram 等^[8]通过 MRI 证实了间质液 (interstitial fluid, ISF) 和 CSF 通过颅底的神经孔从颅内脑膜淋巴管引流到 dCLNs。MLVs 与已知的脑室系统和蛛网膜下腔的 CSF 循环相结合, 提供了一个完整的清除机制, 有助于维持 CNS 的稳态。

3 CNS 疾病中 MLVs 的功能

3.1 MLVs 在神经退行性疾病中的功能 研究人员发现, 与年轻受试者相比, 老年受试者的淋巴液排出量和废物清除减少, 这可能与年龄相关的 MLVs 增厚导致引流能力下降相关^[8]。提示 MLVs 可能参与年龄相关的神经退行性疾病的发生。

随着全球人口老龄化的加重, 与年龄相关的疾病, 尤其是 AD, 病例数逐渐增多, 加重了社会和家庭负担。细胞外淀粉样蛋白- β (amyloid beta, A β) 沉积和细胞内过度磷酸化的 tau 蛋白形成神经纤维缠结是 AD 的病理标志^[9]。MLVs 有助于从大脑中消除 A β 和 Tau 蛋白, 并转运至颈部淋巴结^[10-12]。Mentis 等^[12]发现 APOE4 会导致 MLVs 收缩, 降低 A β 的清除率, 从而加剧 AD 症状并加快疾病的进展。激光消融或结扎 MLVs 的实验进一步证实了其在 A β 清除和认知功能维持中的关键作用^[10,13]。然而, 通过向枕池注入重组血管内皮生长因子 C (VEGF-C) 或上调 DSCR1 基因, 可增强 MLVs 对包括 A β 和 Tau 蛋白在内的大分子物质的清除能力, 进一步减缓年龄

基金项目: 宁波市医疗卫生品牌学科 (PPXK2024-05)

作者单位: 315211 宁波, 宁波大学医学部 (黄彬康、陈骏萍); 宁波市第二医院 (卢波、陈骏萍)

通信作者: 陈骏萍, 主任医师、教授、博士研究生导师。中国医师协会麻醉学医师分会委员, 中国心胸血管麻醉学会胸科麻醉分会常务委员, 中国心胸血管麻醉学会舒适化医疗分会副主任委员, 中华医学会麻醉学分会学科建设与管理学组副组长, 中国研究型医院学会麻醉学专业委员会委员, 浙江省医学会疼痛学分会副主任委员, 浙江省医师协会麻醉学医师分会副会长, 浙江省医学会麻醉学分会常务委员, 宁波医学会疼痛学分会主任委员。Email: 13585222873@163.com

相关认知障碍的发生^[14-15]。另外,通过一些物理治疗也可以改善 MLVs 的引流功能,例如光生物调节法(PBM)^[16]、近红外光治疗^[17]、 γ 多感官刺激^[18]及重复经颅磁刺激(rTMS)^[19]都可以通过增强 MLVs 的清除能力,促进 AD 小鼠的病理缓解。除此之外,近年来临床上探索了颈深淋巴管-静脉引流术,研究者把受阻的颈深淋巴管连接到静脉上,打通受阻的淋巴通路,加速脑内异常蛋白的清除,并观察到行为、认知功能和记忆的显著改善^[20]。

PD 也是一种常见的年龄依赖性神经退行性疾病, α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)过度蓄积是 PD 发生及进展的中心环节^[21],因此如何促进 α -syn 的消除是治疗 PD 的关键环节。Zou 等^[22]发现将 A53T (一种 PD 模型)小鼠 dCLNs 结扎会加重淋巴管引流功能障碍,进而导致 α -syn 的积累增加和 PD 症状的恶化。另一研究团队^[23]进一步揭示了脑脊液中 α -syn 的寡聚体如何通过激活 dCLNs 中的巨噬细胞来引发炎症反应,而通过抑制内质网应激可以有效减轻 PD 小鼠的外周炎症。此外,特发性 PD 患者 MLVs 的 CSF 显著减少,且 dCLNs 的灌注出现延迟,这与 α -syn 蓄积和 PD 进展加快有关^[24]。

3.2 MLVs 在 TBI 中的功能 TBI 是一个全球性健康问题,影响着全球约 5 000 万人,许多人因此遭受长期的运动、认知障碍^[25]。因此如何有效的救治 TBI 患者是目前的亟待解决的难题。Bolte 等^[26]发现即使是轻度脑外伤也会在小鼠中引起 MLVs 功能的长期缺陷,这可能是 TBI 后的组织水肿和颅内压升高所致,提前激光消融 MLVs 会加剧中枢炎症并使认知功能下降。另一项研究^[27]发现,与对照小鼠相比,TBI 后 K14-VEGFR3-Ig 小鼠 CD4⁺ T 细胞浸润显著减少,表明 MLVs 可能参与建立适当的神经免疫反应。Liao 等^[28]研究表明,使用酮洛芬、9-cisRA 和 VEGF-C 可以改善 TBI 后小鼠的 MLVs 功能,促进 CSF 排出,减轻脑水肿和神经炎症,从而改善神经功能。与此同时,其他研究^[29]报道外源性 IL-33 通过增强 MLVs 的引流功能,减少 Tau 蛋白积累和胶质细胞活化,改善了 TBI 小鼠的运动和记忆能力。

3.3 MLVs 在脑卒中预后中的功能 脑卒中是全世界残疾和死亡的第二大原因,主要分为出血性和缺血性两类^[30]。在出血性脑卒中,尤其是在脑实质出

血(ICH)和蛛网膜下腔出血(SAH)中,Tsai 等^[31]发现 ICH 晚期 MLVs 的生成增加和引流增强,而激光消融 MLVs 会阻碍血肿清除,通过枕池注射 VEGF-C 病毒能增强 MLVs 功能,减少血肿体积,改善行为表现,并减轻脑损伤。为了进一步研究 MLVs 引流功能对 SAH 的影响,研究人员使用化学抑制剂 MAZ51 竞争性抑制脑膜淋巴管 VEGF-C/VEGFR-3 信号通路的 VEGFR-3 活性,发现 dCLNs 中 CFSE 标记的红细胞减少,SAH 的病理情况加剧^[32]。与之相反的是,光刺激治疗可扩张 MLVs 并加速将红细胞引流到 dCLNs,加快了小鼠脑室出血后的恢复^[33]。

在缺血性脑卒中的研究中,Yanev 等^[34]研究发现在 tMCAO 模型小鼠中,MLVs 功能障碍小鼠 VEGFR3wt/mut 在脑梗死 2 周后的梗死灶体积增大且没有诱导 MLVs 生成,这表明正常的 MLVs 在脑梗死的恢复中有着重要的作用。此外,还有研究团队使用 tMCAO 小鼠模型研究了急性脑损伤前后 VEGF-C 的预防和治疗效果,发现提前使用 VEGF-C 预防,减少了卒中病灶体积和病灶周围炎症,而急性脑损伤后 VEGF-C 治疗则没有同样的效果,因此 VEGF-C 使用的时间点不同对于疾病的愈后也有不一样的影响^[35]。

3.4 MLVs 在脑肿瘤中的功能 胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是成人中最常见的恶性脑肿瘤,对免疫治疗反应欠佳^[36]。Hu 等^[37]研究发现,破坏背侧 MLVs 会降低抗 PD-1/CTLA-4 联合治疗的疗效,而过表达 VEGF-C 则能增强治疗效果,从而增强免疫反应。另一团队认为可能是中枢神经系统有限的免疫监视导致肿瘤形成,增强 MLVs 的功能可以提升 GBM 小鼠模型的存活率,他们发现通过在小鼠小脑延髓池内注射 VEGF-C 过表达病毒,可以促进 dCLNs 中的 CD8 T 细胞循环至脑内,增强其活化,并迁移至肿瘤部位,快速清除 GBM,形成持久的抗肿瘤免疫记忆反应^[38]。这些发现表明,增强 MLVs 的引流功能,可以促进肿瘤免疫监视,为脑肿瘤治疗提供了新的思路。通过调节 MLVs 的功能,可能实现更有效的免疫治疗策略,改善 GBM 患者的预后。

3.5 MLVs 在多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)中的功能 MS 是一种中枢神经系统的白质脱髓鞘疾病,常伴有神经炎症和神经退行性变化^[39]。Lou-

veau 等^[40]的研究发现,通过激光消融自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠(MS 模型)的 MLVs,可以减弱 T 细胞与抗原呈递细胞的相互作用,改善 EAE 小鼠的临床症状。此外,使用 MAZ51 抑制淋巴管生长可延迟 EAE 发作并降低 EAE 严重程度,其中的原因可能是 MAZ51 抑制筛状板的淋巴管生成,减少 CNS 抗原引流和致病性 CNS 抗原特异性 T 细胞浸润^[41]。因此,在 MS 治疗中,减弱 MLVs 的引流功能可能成为一种新的治疗策略,这与增强 MLVs 功能以治疗其他 CNS 疾病的传统方法相反。

3.6 MLVs 在 CNS 感染中的功能 CNS 面对病毒侵袭时,依赖其固有的免疫屏障进行防御,在病毒感染的情况下,小鼠脑膜中的树突状细胞能够进入 MLVs,并迁移至 dCLNs,从而触发适应性免疫反应^[42]。一系列病毒,包括寨卡病毒、日本脑炎病毒(JEV)和水疱性口炎病毒,均可侵入 CNS 并引发急性炎症。Li 等^[43]利用感染以上病毒的各种小鼠模型进行研究,发现用 VEGF-C 预处理能够扩增 MLVs,减轻病毒感染小鼠的 CNS 损伤并降低了死亡率;与之相反,激光消融背侧 MLVs 或结扎 dCLNs 的显著加剧了 JEV 感染期间的神经损伤。因此,MLVs 在 CNS 对抗病毒入侵中起着关键作用,不仅参与启动适应性免疫反应,还可能影响病毒引起的神经损伤程度。

3.7 MLVs 在其他 CNS 疾病中的功能 近期的研究发现 MLVs 还参与更多 CNS 疾病的发生发展过程。Wu 等^[44]通过 MRI 比较了慢性偏头痛患者和健康人的脉管系统周围的水分子扩散情况,发现偏头痛患者 MLVs 内液体流速减缓,影响 CSF 的清除效率。在颅骨过早闭合的小鼠模型中,Aspelund 等^[45]观察到颅内压增加会影响 CSF 引流,从而限制 MLVs 的生长和扩增,而通过使用 Yoda1 (PIEZO1 通道的激动剂)能够改善 CSF 引流,从而降低颅内压水平,促进 MLVs 的生长,并增强脑废物清除^[46]。

4 总结与展望

MLVs 在 CNS 疾病中的功能是一个备受关注的研究领域。首先,MLVs 在神经炎症和神经退行性疾病中发挥作用,它们通过清除神经系统中的废物和代谢产物,维持神经细胞的正常功能。其次,MLVs 还参与了神经系统的免疫调节,调节神经系统中的

炎症反应,维持神经元的正常状态。目前在啮齿类动物模型上已验证多种调控 MLVs 的方式。在临床上,国内外的团队也已探索了颈深淋巴管-静脉引流通路在治疗 AD 的可行性。

未来的研究可以进一步探索 MLVs 与中枢神经系统疾病之间的关联,深入研究其在疾病的发生和发展过程中的具体作用机制,例如在调节神经炎症方面,大分子和免疫细胞是如何从 CSF 进入 MLVs 的,MLVs 随着衰老而受损的具体机制。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] ASPELUND A, ANTILA S, PROULX S T, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(7): 991-999.
- [3] RASMUSSEN M K, MESTRE H, NEDERGAARD M. Fluid transport in the brain[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(2): 1025-1151.
- [4] DA MESQUITA S. Charting the meningeal lymphatic network[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(8): e20220891.
- [5] JACOB L, DE BRITO NETO J, LENCK S, et al. Conserved meningeal lymphatic drainage circuits in mice and humans[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(8): e20220035.
- [6] GUO X, ZHANG G, PENG Q, et al. Emerging roles of meningeal lymphatic vessels in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 94(s1): S355-S366.
- [7] YOON J H, JIN H, KIM H J, et al. Nasopharyngeal lymphatic plexus is a hub for cerebrospinal fluid drainage[J]. *Nature*, 2024, 625(7996): 768-777.
- [8] 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]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 203.
- [9] TARASOFF-CONWAY J M, CARARE R O, OSORIO R S, et al. Clearance systems in the brain-Implications for Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(8): 457-470.
- [10] 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.
- [11] REGO S, SANCHEZ G, DA MESQUITA S. Current views on meningeal lymphatics and immunity in aging and Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 55.
- [12] MENTIS A A, DARDIOTIS E, CHROUSOS G P. Apolipoprotein E4 and meningeal lymphatics in Alzheimer disease: A conceptual framework[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(4): 1075-1097.
- [13] 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.

- [14] DA MESQUITA S, PAPADOPOULOS Z, DYKSTRA T, et al. Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-A β immunotherapy[J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 255-260.
- [15] CHOI C, PARK J, KIM H, et al. DSCR1 upregulation enhances dural meningeal lymphatic drainage to attenuate amyloid pathology of Alzheimer's disease[J]. *J Pathol*, 2021, 255(3): 296-310.
- [16] OXANA S G, ALEXANDER S, INNA B, et al. Mechanisms of phototherapy of Alzheimer's disease during sleep and wakefulness: The role of the meningeal lymphatics[J]. *Front Optoelectron*, 2023, 16(1): 22.
- [17] WANG M, YAN C C, LI X, et al. Non-invasive modulation of meningeal lymphatics ameliorates ageing and Alzheimer's disease associated pathology and cognition in mice[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1453.
- [18] MURDOCK M H, YANG C Y, SUN N, et al. Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid[J]. *Nature*, 2024, 627(8002): 149-156.
- [19] LIN Y, JIN J, LV R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the brain's drainage efficiency in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 102.
- [20] XIE Q, LOUVEAU A, PANDEY S, et al. Rewiring the brain: The next frontier in supermicrosurgery[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2024, 153(2): 494e-495e.
- [21] MEHRA S, SAHAY S, MAJI S K. α -synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, 1867(10): 890-908.
- [22] 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.
- [23] LIU Z, HUANG Y, WANG X, et al. The cervical lymph node contributes to peripheral inflammation related to Parkinson's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 93.
- [24] DING X B, WANG X X, XIA D H, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 411-418.
- [25] ALRASHEED A S, ALQADHIBI M A, KHOJA R H, et al. Emerging therapies for immunomodulation in traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Neurol Int*, 2024, 15: 327.
- [26] BOLTE A C, DUTTA A B, HURT M E, et al. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4524.
- [27] WOJCIECHOWSKI S, VIRENQUE A, VIHMA M, et al. Developmental dysfunction of the central nervous system lymphatics modulates the adaptive neuro-immune response in the perilesional cortex in a mouse model of traumatic brain injury[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 559810.
- [28] LIAO J, ZHANG M, SHI Z, et al. Improving the function of meningeal lymphatic vessels to promote brain edema absorption after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2023, 40(3/4): 383-394.
- [29] LIU M Q, HUANG J H, LIU T, et al. Exogenous interleukin 33 enhances the brain's lymphatic drainage and toxic protein clearance in acute traumatic brain injury mice[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 61.
- [30] LI X, CHEN G. CNS-peripheral immune interactions in hemorrhagic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(2): 185-197.
- [31] TSAI H H, HSIEH Y C, LIN J S, et al. Functional investigation of meningeal lymphatic system in experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2022, 53(3): 987-998.
- [32] CHEN J M, WANG L M, XU H, et al. Meningeal lymphatics clear erythrocytes that arise from subarachnoid hemorrhage[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3159.
- [33] LI D Y, LIU S J, YU T T, et al. Photostimulation of brain lymphatics in male newborn and adult rodents for therapy of intraventricular hemorrhage[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6104.
- [34] 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.
- [35] BOISSERAND L S B, GERALDO L H, 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.
- [36] GRAHAM M S, MELLINGHOFF I K. Meningeal lymphatics prime tumor immunity in glioblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3): 304-306.
- [37] HU X T, DENG Q P, MA L, et al. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity[J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 229-243.
- [38] 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.
- [39] KUHLMANN T, MOCCIA M, COETZEE T, et al. Multiple sclerosis progression: Time for a new mechanism-driven framework[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(1): 78-88.
- [40] LOUVEAU A, HERZ J, ALME M N, et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1380-1391.
- [41] HSU M, RAYASAM A, KIJAK J A, 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.
- [42] VINCENTI I, MERKLER D. New advances in immune components mediating viral control in the CNS[J]. *Curr Opin Virol*, 2021, 47: 68-78.
- [43] LI X J, QI L 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.
- [44] WU C H, CHANG F C, WANG Y F, et al. Impaired glymphatic and meningeal lymphatic functions in patients with chronic migraine[J]. *Ann Neurol*, 2024, 95(3): 583-595.
- [45] ASPELUND A, ALITALO K. Yoda1 opens the lymphatic path for craniostosis therapy[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(4): e176858.
- [46] MATRONGOLO M J, ANG P S, WU J, et al. Piezo1 agonist restores meningeal lymphatic vessels, drainage, and brain-CSF perfusion in craniostosis and aged mice[J]. *J Clin Invest*, 2023, 134(4): e171468.

收稿日期:2025-01-21

(本文编辑:吴迪汉)