

· 综 述 ·

脑淋巴系统的研究进展

吴玉璋 刘全磊 宋云飞 综述 杨新宇 审校

【关键词】脑淋巴系统;硬脑膜淋巴管;胶质淋巴系统;脑脊液;脑间质液
【文章编号】1009-153X(2022)07-0607-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 329.4

淋巴系统在物质代谢与免疫方面起重要作用。传统观念认为,中枢神经系统(central nervous system, CNS)不含淋巴系统——脑组织产生的代谢产物进入脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF),通过 CSF 循环将代谢产物排入静脉系统,实现代谢更新。然而,有研究发现 CSF 与脑间质液(interstitial fluid, ISF)存在交换的机制,还发现硬脑膜淋巴管(dural lymphatic vasculars, DLVs)^[1]。这使人们对脑淋巴系统获得重新认识。本文就脑淋巴系统的研究进展进行综述。

1 DLVs

传统的 CSF 循环是 CSF 经室间孔进入第三脑室,然后通过中脑水管流入第四脑室,并经第四脑室的正中孔和外侧孔流入蛛网膜下腔,最后经蛛网膜颗粒流入静脉系统完成循环。2009 年, Weller 等^[2]观察到 CSF 沿脊髓和脑神经被吸收清除。还有研究发现 CSF 可通过筛板进入鼻黏膜淋巴管,引流至颈深淋巴结(deep cervical lymph nodes, dcLNs)及颈浅淋巴结(superficial cervical lymph nodes, scLNs)^[3,4]。这些发现对传统的 CSF 引流方式提出了挑战。2015 年, Louveau 等^[4]在小鼠硬脑膜中发现 DLVs,伴血管走行,在上矢状窦和横窦周围分布尤为广泛,通过颅底的裂孔沿动脉、静脉和脑神经流出;免疫组化染色发现 DLVs 具有 PROX1、LYVE1、PDPN、VEGFR3 等淋巴管内皮细胞标记物。相比于周围淋巴管管腔内的单向瓣膜,大部分 DLVs 无瓣膜^[1],但位于颅底的 DLVs 却拥有与外周淋巴管相似的管内瓣膜^[5]。位于颅底的 DLVs 是 CSF 吸收和引流的主要途径^[6-8]。

DLVs 管腔直径比周围淋巴管小,覆盖的组织范围也较少^[5],通过外周淋巴节回流^[9]。DLVs 位于硬脑膜,因此它与 CSF 之间有一层不透水的蛛网膜相隔,CSF 是如何跨过不透水的蛛网膜到达 DLVs 并排入颈部淋巴结的还有待探究。

研究发现小鼠 DLVs 首先由颅底开始发育,发育的起始时间相对于外周淋巴管有所推迟^[10]。血管内皮生长因子 C(VEGF-C)及血管内皮生长因子 3(VEGF-3)是 DLVs 发育过程中最重要的调节因子^[5], VEGF-C 可以加快小鼠 DLVs 生长并增加 CSF 的引流量^[11]。人类 DLVs 的部分管腔是开放的,部分管腔是关闭的^[12]。DLVs 引流量减少会阻碍 CSF 引流^[13]。小鼠 DLVs 的缺失并不改变 CSF 压力,这表明 DLVs 虽然能够摄取 CSF,但不能处理大脑生成的大量 CSF^[4]。因此,与外周淋巴管相比,DLVs 在 CNS 中对液体的重吸收功能甚小,并不是维持大脑液体平衡的主要力量。研究发现,斑马鱼脑组织存在壁淋巴内皮细胞,能调节斑马鱼 DLVs 形成,并调节淋巴内皮细胞的数量,但小鼠或人类 CNS 目前还没有发现壁淋巴内皮细胞^[14]。

2 胶质淋巴系统

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)是大脑实质和脑血管之间的物质转运屏障, BBB 的存在使脑实质与血管的物质交换受到严格限制。2008 年,有研究发现 ISF 经毛细血管壁和动脉壁中 100~150 nm 宽的基底膜引流至 dcLNs,其动力来源于周围动脉血管的搏动^[15]。2012 年,研究发现小鼠存在一种 CSF 与 ISF 相互关联的机制:胶质淋巴系统使大分子废物会通过星形胶质细胞末端的水通道蛋白 AQP-4 通道从脑实质进入 CSF 循环中^[16]。该系统异常会导致小鼠认知障碍^[17]。高碳酸血症会减慢 CSF 与 ISF 之间的物质交换^[18],因此导致高碳酸血症,例如慢性阻塞性肺疾病等可能会使得脑内有害物质排出减

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.07.028
作者单位:300052 天津,天津医科大学总医院神经外科(吴玉璋、刘全磊、宋云飞、杨新宇)
通讯作者:杨新宇, E-mail: yangxinyu@tmu.edu.cn

慢,从而导致记忆力下降、认知功能障碍等^[17]。胶质淋巴系统是大脑中废物清除的关键,尤其在睡眠期间更有助于促进携带废物的 ISF 的清除^[16]。

从目前的研究来看,CSF 主要的有 3 条引流途径:经蛛网膜颗粒回流至静脉;经筛板进入鼻黏膜的淋巴管,以及沿脑神经根、脊神经根的淋巴管流入 dcLNs 和 scLNs;经脊椎蛛网膜下腔引流到腰椎淋巴结^[7]。ISF 的主要引流途径是从脑实质沿大脑毛细血管和动脉壁中的基底膜流入贴近颈内动脉的颈部淋巴结。

3 脑淋巴系统的免疫功能

免疫细胞通过脉络丛或脑膜进入 CSF 和脑实质^[19]。硬脑膜含有大量白细胞^[20],其中部分中性粒细胞在硬脑膜中长期驻留,而不是由别处转运而来^[21,22]。研究表明,DLVs 可以携带 T 细胞,主要组织相容性复合体-II 细胞等白细胞^[1]。DLVs 还可以携带抗原提呈细胞(antigen presenting cell,APC),CSF 通过鼻腔和 DLVs 将 APC 引流至 dcLNs,与 CSF 不同的是,ISF 从脑实质引流到颈部淋巴结的过程,是沿着非常狭窄的路径进行的^[17,23],APC 不能通过此路径进入 dcLNs^[7],因此,APC 不能通过 ISF 引流至 dcLNs。在 dcLNs 中,诱发的是辅助性 T 细胞-2 和 B 细胞介导的免疫反应,从而产生抗体^[24]。调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)是维持对自身抗原耐受和预防自身免疫性疾病发生的关键细胞亚群,CNS 损伤促进与 Treg 上调相关的免疫反应;而且,与 CNS 不同,在外周淋巴器官中,CNS 来源的抗原可激发 CD8⁺ T 细胞介导的细胞毒性免疫反应,而不会激活 Treg 亚群^[25]。CNS 脑实质与脑膜来源的抗原可决定流向哪个淋巴结,最终影响免疫反应类型,这被认为是一种保护大脑免受病原体感染,同时避免神经元受到自身免疫攻击的机制^[26]。

4 脑淋巴系统与 CNS 疾病

阿尔茨海默病(Alzheimers disease,AD)的特征是错误折叠的蛋白质,例如 β -淀粉样肽(amyloid β -protein,A β),在脑实质中病理性堆积^[27]。CSF 流动减慢在 AD 的发病中起重要作用^[28]。人脑 CSF 的循环功能随着年龄的增长而下降^[29],并导致脑组织 A β 清除障碍。胶质淋巴系统是 A β 清除的关键^[16]。AD 小鼠模型脑血管低灌注导致 A β 在软脑膜毛细血管壁中加速堆积,可见闭塞血管的废物清除能力明显降低,这表明大脑对废物的清除不仅需要血管搏动

提供动力,而且需要通畅的血流^[30]。

多发性硬化症(multiple sclerosis,MS)的特点是三级淋巴器官(tertiary lymphoid structures,TLS)的形成^[31]。TLS 是炎症、感染、损伤或肿瘤组织中形成的异位淋巴结构。CCL21 基因已被证明是 TLS 形成的关键趋化因子^[23],而 CCL21 在 DLVs 内皮细胞高度表达^[5],因此,DLVs 可能在 MS 的发病中起重要作用。

综上所述,脑淋巴系统的发现改变人们过去认为的 CNS 无免疫功能的观念,并为某些疾病的研究提供了新方向。在大脑物质代谢中,CSF 起重要作用,而胶质淋巴系统及 DLVs 作为维持颅内环境稳态的重要一环,也起重要作用。目前,DLVs 物质转运的分子机制及如何行使免疫功能有待进一步探索。

【参考文献】

- [1] Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, *et al.* Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels [J]. *Nature*, 2016, 523(7560): 337-341.
- [2] Weller RO, Djuanda E, Yow HY, *et al.* Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 117(1): 1-14.
- [3] Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system [J]. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2010, 7: 9.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Boulton M, Flessner M, Armstrong D, *et al.* Contribution of extracranial lymphatics and arachnoid villi to the clearance of a CSF tracer in the rat [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(3): R818-R823.
- [9] Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, *et al.* Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous

- system [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132(3): 317–338.
- [10] 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.
- [11] Antila S, Karaman S, Nurmi H, *et al*. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(12): 3645–3667.
- [12] Visanji NP, Lang AE, Munoz DG. Lymphatic vasculature in human dural superior sagittal sinus: implications for neurodegenerative proteinopathies [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 665: 18–21.
- [13] Da Mesquita S, Fu Z, Kipnis J. The meningeal lymphatic system: a new player in neurophysiology [J]. *Neuron*, 2018, 100(2): 375–388.
- [14] Bower NI, Koltowska K, Pichol-Thievent C, *et al*. Mural lymphatic endothelial cells regulate meningeal angiogenesis in the zebrafish [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(6): 774–783.
- [15] Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, *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]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2008, 34(2): 131–144.
- [16] Iliff 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 β [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 147ra111.
- [17] Smith AJ, Yao X, Dix JA, *et al*. Test of the ‘glymphatic’ hypothesis demonstrates diffusive and aquaporin-4-independent solute transport in rodent brain parenchyma [J]. *Elife*, 2017, 6: e27679.
- [18] Goodman JR, Iliff JJ. Vasomotor influences on glymphatic-lymphatic coupling and solute trafficking in the central nervous system [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(8): 1724–1734.
- [19] Bartholomäus I, Kawakami N, Odoardi F, *et al*. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions [J]. *Nature*, 2009, 462(7269): 94–98.
- [20] Kipnis J. Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system [J]. *Science*, 2016, 353(6301): 766–771.
- [21] Filiano AJ, Xu Y, Tustison NJ, *et al*. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour [J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 425–429.
- [22] Brombacher TM, Nono JK, De Gouveia KS, *et al*. IL-13-mediated regulation of learning and memory [J]. *J Immunol*, 2017, 198(7): 2681–2688.
- [23] Sautès-Fridman C, Lawand M, Giraldo NA, *et al*. Tertiary lymphoid structures in cancers: prognostic value, regulation, and manipulation for therapeutic intervention [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 407.
- [24] Harling-Berg CJ, Park TJ, Knopf PM. Role of the cervical lymphatics in the Th2-type hierarchy of CNS immune regulation [J]. *J Neuroimmunol*, 1999, 101(2): 111–127.
- [25] Walsh JT, Zheng J, Smirnov I, *et al*. Regulatory T cells in central nervous system injury: a double-edged sword [J]. *J Immunol*, 2014, 193(10): 5013–5022.
- [26] Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not) [J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(1): 12–18.
- [27] Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1204–1222.
- [28] Goodman JR, Adham ZO, Woltjer RL, *et al*. Characterization of dural sinus-associated lymphatic vasculature in human Alzheimer’s dementia subjects [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 34–40.
- [29] Preston JE. Ageing choroid plexus-cerebrospinal fluid system [J]. *Microsc Res Tech*, 2001, 52(1): 31–37.
- [30] Okamoto Y, Yamamoto T, Kalaria RN, *et al*. Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(3): 381–394.
- [31] Mitsdoerffer M, Peters A. Tertiary lymphoid organs in central nervous system autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 451.

(2020-07-10 收稿, 2020-08-28 修回)