

· 综述 ·

大脑淋巴系统的概览及临床意义

叶文睿^{1,2}, 范凡¹, 刘志雄¹

1. 中南大学湘雅医院神经外科, 湖南 长沙 410008

2. 中南大学湘雅医学院, 湖南 长沙 410013

摘要:传统观念认为大脑是“免疫豁免”器官,对病原体 and 肿瘤的免疫监视有限。随着研究的逐渐深入,神经学家在中枢神经系统(CNS)中窥探到淋巴系统的踪迹。最近的几项研究证实了脑膜淋巴管的存在,并对其进行了初步描述。脑淋巴管解剖结构和功能的明确,揭开了颅内流体动力学的大致全貌,解答了临床中许多疑问。更重要的是,这些发现为神经系统相关疾病的治疗开辟了新的途径。该文通过回顾中枢淋巴网络的研究历史,总结出大脑组织液(ISF)和脑脊液(CSF)的循环过程,并简要介绍了该淋巴系统在多种疾病的病理生理过程及治疗中的意义。

关键词:胶质淋巴系统;脑膜淋巴管;神经退行性疾病;胶质母细胞瘤

中图分类号:R331.4

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.06.017

An overview of cerebral lymphatic system and its clinical significance

YE Wen-Rui^{1,2}, FAN Fan¹, LIU Zhi-Xiong¹. 1. Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University (CSU), Changsha, Hunan 410008, China; 2. Clinical Medicine Eight-year Program, Xiangya Medical School of Central South University, Changsha, Hunan 410013, China

Correspondence to: LIU Zhi-Xiong (1969-), Chief physician; Professor; Director of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University. He mainly engages in comprehensive treatment and basic research of cerebral tumor and traumatic brain injury; Email: zhixiongliu@csu.edu.cn

Abstract: Neuroscientists traditionally view brain as a kind of “immune immunity” organ, and the immune surveillance of the central nervous system functions against pathogens and tumors insufficiently. However, with the in-depth study of the lymphatic network, neuroscientists seem to find traces of the lymphatic system in the central nervous system. Several recent studies have corroborated the existence of lymphatic vessels in the brain and have given a preliminary description of them. The anatomical structure and function of brain lymphatic vessels show us the overall perspective of intracranial fluid dynamics, and address multiple clinical problems. More importantly, these findings open new avenues up for the treatment of central nervous system-related diseases. By reviewing the history of cerebral lymphatic network researches, this review summarizes the circulation process of brain interstitial fluid and cerebrospinal fluid. Herein, we briefly introduce the role of this lymphatic system in the pathophysiological process and treatment of various central nervous system-related diseases.

Key words: glymphatic system; cerebral lymphatic vessels; neurodegenerative disease; glioblastoma

淋巴循环遍布人体大部分组织,协助清除间质中的代谢废物,以维持体液稳态,并发挥免疫应答及免疫监视作用^[1]。因研究者在解剖大脑的过

程中未曾发现衬附内皮细胞的淋巴管,故大部分神经学者都相信大脑中不存在淋巴结构。这也作为大脑解剖的独特之处,被写进了全世界的医学教科

基金项目:国家自然科学基金(81472693);国家自然科学基金(81873635);湖南省自然科学基金(2019JJ50963)

收稿日期:2020-09-17; **修回日期:**2020-11-23

作者简介:叶文睿(1996-),男,中南大学湘雅医学院临床医学八年制,主要从事神经肿瘤的基础研究。

通信作者:刘志雄(1969-),男,主任医师,教授,中南大学湘雅医院神经外科主任,硕士、博士生导师,主要从事神经肿瘤及脑外伤的综合治疗及基础研究;Email: zhixiongliu@csu.edu.cn。

书中。然而,最近的研究发现大脑中存在复杂的淋巴网络,彻底地改变了人们对这一结构的认识。这些特殊的结构不仅与多种神经系统疾病有着微妙的联系,而且为它们的治疗提供了全新的思路。本文将梳理中枢淋巴系统研究的历史,并详细阐述该系统在多种疾病中的临床意义。

在此之前,我们首先对中枢神经系统的屏障系统和液体循环进行简要介绍,以帮助读者初步了解大脑内的流体动力学。

1 中枢神经系统的屏障系统和液体循环

大脑与外周之间存在一个错综复杂的屏障系统,即血脑屏障:①脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障;②由脉络丛形成的血浆和脑脊液之间的屏障^[2]。此外,大脑外包绕着 3 层脑膜,依次是硬脑膜、蛛网膜和软脑膜。其中,软脑膜的下方存在一层胶质突起,即胶质界膜(glia limitans),界膜上密集表达的水通道蛋白-4(Aquaporin 4, AQP4)^[3]与液体的出入平衡关系密切^[4-5]。

大脑中的细胞外液主要存在于两个相互联系的隔室中:占据脑室和蛛网膜下腔的脑脊液和灌注脑实质的脑组织液^[6-7]。两者被软脑膜分隔开,它对大分子的通透性取决于浓度梯度、溶质分子大小以及该分子在脑脊液中的溶解度^[8-9]。这些结构限制了血液循环和神经组织之间的物质交换,以维持中枢内正常的生理状态。

2 中枢神经系统中淋巴网络研究的历史

18 世纪末,意大利解剖学家 Paolo Mascagni 首次提到脑膜中可能存在淋巴管,2 个世纪后,Csanda 报道了中枢神经系统 and 外周之间存在的淋巴连接^[10],但这些结果都遭到了质疑。直到上个世纪末,Li J 利用扫描电镜技术发现了脑膜气孔(cerebral meningeal stomata),并认为这是脑淋巴管前毛细血管系统的一部分^[11],受约于当时的实验条件,他们并不能确定这些结构是否为淋巴管。之后研究者在使用电镜研究大鼠硬脑膜神经时偶然发现了特殊的管道组织^[12-13]。这些研究提示在大脑实质中可能存在淋巴管,但由于研究者始终未观察到完整的淋巴网络以及令人信服的淋巴循环途径,大脑淋巴系统的存在依然存疑。

2.1 血管周围间隙/Virchow-Robin 间隙

19 世纪 50 年代,Virchow R 和 Robin CP 率先证实脑实质的毛细血管、穿支动、静脉周围存在充满

液体的管样解剖结构,后人将这种结构命名为 Virchow-Robin 间隙(Virchow-Robin space, VRS)或血管周围间隙(para-vascular spaces, PVS)^[14]。该间隙的外界是胶质界膜,内界是血管外层,并伴随穿支血管直至穿支血管抵达毛细血管水平,最终内外界融合形成盲端。

随后的实验观察到注射到猫蛛网膜下腔的示踪剂可以沿着血管周围间隙迅速入脑^[15-16],学者们猜测该间隙是脑脊液循环的潜在途径^[17]。但电镜及动物示踪研究表明,VRS 作为软膜下隙的延续,不与细胞外间隙直接相通^[7];而且仅凭扩散作用,ISF 中的大分子并不能被完全运送至 CSF^[18-19],那么这两者又是如何进行物质交换的呢?

2.2 胶质淋巴系统

在 Jeffrey J. Iliff 发现大脑代谢的新机制——胶质淋巴(glial lymphatic, glymphatic)系统之前,降解过程(包括自噬和泛素化)一直被认为是大脑清除代谢废物的主要方式^[20-21],少数蛋白质,如淀粉样蛋白- β (amyloid- β , A β),也可以通过特定的跨血脑屏障途径被清除^[22]。他使用双光子显微镜,在小鼠大脑中发现了一种独特的血管旁路途径^[16,23],ISF 和 CSF 可以在该途径中自由地进行物质交换,无需穿过严格调控的内皮细胞层^[16],这一过程依赖 AQP4 的表达。

VRS 和胶质淋巴系统貌似解决了大部分颅内液体循环相关的问题,但它们并不能很好地解释部分脑脊液可以被引流到颅外淋巴结的现象^[24]。

2.3 脑膜淋巴管

2015 年,2 篇报道证实了脑膜淋巴管的存在。研究人员发现,注入小鼠脑实质中的示踪剂可以到达同侧颈深淋巴结;结扎颈深淋巴结的传出淋巴管后,小鼠的硬膜淋巴管充盈增强^[25-26]。且该团队取得了解剖学证据,他们在硬脑膜中发现的淋巴管网沿横窦、乙状窦、脑膜前、中动脉的主要分支向颅底延伸。为验证这一结果,Mesquita 将血管损伤药物注射到小鼠枕大池中以破坏脑膜淋巴管,随后注入脑实质及枕大池的示踪剂少量到达颈深淋巴结^[27]。这些研究表明,硬脑膜淋巴管确实是脑内液体通往颅外淋巴的主要途径。

虽然脑膜淋巴管在发育时间^[25-26]和形态上^[28]存在一定的特殊性,但与外周淋巴管类似,它们高表达成熟淋巴内皮细胞的标志物。而且脑膜淋巴管存在异质性:大脑背侧脑膜淋巴管分支少且没有

淋巴瓣,但最近发现的颅底淋巴管拥有钝端分支以及淋巴瓣膜结构(见图1)^[29]。

2.4 CSF/ISF 循环

历经 200 余年,借助最先进的技术,Mascagni 的猜想最终得到证实^[26],我们也终于对大脑淋巴系统有了确切的证据与初步的认识。在脉络丛形成的 CSF 进入脑室系统以及蛛网膜下腔,随后通过软脑膜大动脉的 VRS 进入胶质淋巴系统^[16,23]。伴随着血管的分支,CSF 通过穿透动脉的血管周围间隙,在 AQP4 的介导下跨过胶质界膜进入脑实质^[30-31]后,与 ISF 在间质中混合并完成物质交换通过各种引流途径离开大脑^[32]。

横窦和上矢状窦旁的硬脑膜中存在着广泛的淋巴网络^[25-26],它们协助脑脊液的引流,并促进免疫细胞的运动。如前所述,这些淋巴管不能穿透脑实质,这就带来了一个问题——硬脑膜淋巴管如何对 CSF 进行摄取?

2.4.1 脑膜淋巴管摄取脑脊液 将荧光示踪剂注入脑脊液后,横窦旁脑膜淋巴管的某些部位立刻从脑脊液中摄取示踪剂,这些“热点”(hot spots)是淋巴管摄取脑脊液的第一个部位^[33]。这些区域的淋巴管数量大、结构复杂,末端芽状组织与外周淋巴管相似^[34],这从解剖上印证了脑膜淋巴管可以主动摄取脑脊液的设想。

通过分析,我们认为颅底脑膜淋巴管是脑脊液大分子摄取和引流的主要途径,原因如下:

①颅底脑膜淋巴管毗邻蛛网膜下腔,摄取脑脊液更具优势;

②颅底脑膜淋巴管形态特殊。其拥有纽扣状连接的钝端淋巴管,以及淋巴瓣膜,使得它更适合摄取和引流脑脊液;

③脑脊液增强磁共振成像和荧光成像显示,当横窦分裂成乙状窦和岩鳞窦时,这些淋巴管结构的复杂程度和液体摄取能力明显增强^[29]。

2.4.2 CSF/ISF 的出颅途径 脑膜淋巴管摄取脑脊液后将其引流至颈深淋巴结,其出颅途径总结如下(见图2):

①脑膜淋巴管穿过筛板沿嗅神经鞘走行^[25,35];

②脑膜淋巴管沿静脉窦走行,与颈静脉一起出颅^[25];

③沿脑神经和脊神经的神经鞘出颅^[36-38]。

虽然这些引流途径的相对重要性存在争议,但途径①被认为是小鼠和人类脑脊液的主要出颅途

径^[37]。在脑实质内注射示踪剂后,研究人员观察到动脉旁显影,因此他们认为动脉旁血管鞘(para-arterial sheaths)也是出颅途径之一^[39-40],但有研究者认为这是注射引起的实质内局部高压所导致的伪影,并非脑脊液外流的自然途径^[16]。

3 中枢淋巴网络和疾病的关系

大脑淋巴网络的发现不仅解释了脑脊液循环中存在的问题,更让我们对中枢系统退行性、自身免疫性以及炎症疾病等产生了全新的认识。

3.1 神经退行性疾病

在研究神经退行性疾病时,了解大脑代谢废物的清除机制尤为重要,因为这些疾病的共同特征是蛋白质的异常堆集,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中的 $A\beta$ ^[41-42]。外周淋巴管对于大分子的转运清除至关重要^[43],那么大脑淋巴系统是否也有着同等重要的作用?神经退行性疾病的发生发展又是否与中枢淋巴功能障碍有关?

硬膜淋巴管功能障碍会妨碍脑间质中卵清蛋白的清除,提示硬膜淋巴管在中枢系统中大分子的代谢过程中发挥重要作用^[27]。更重要的是,在睡眠不足、老年小鼠模型中均观察到 AQP4 的表达缺失,伴随着脑脊液中放射性标记的 125I- $A\beta$ 1-40 的清除率下降,以及认知功能受损。敲除 AQP4 基因也能导致类似的现象。由于 AQP4 的缺失本身并不影响 $A\beta$ 的代谢过程,我们猜想 AQP4 功能紊乱会限制胶质界膜处的物质交换,导致中枢淋巴功能紊乱,从而降低 $A\beta$ 的清除率,进而引起认知损伤。

3.2 中枢神经系统炎症性疾病

神经炎症性疾病以自身反应性 T 细胞侵入大脑为特征,最近研究表明,脑膜淋巴管是脑膜免疫细胞的重要运输途径,有助于维持免疫监视功能^[33]。除了之前所述的示踪实验之外,当中枢淋巴网络功能紊乱时,针对中枢神经系统内抗原(CNS-derived antigens)的主动免疫也发生了改变。在多发硬化症小鼠模型中,敲除 AQP4 基因、切除颈部淋巴结^[44-45]、或消融脑膜淋巴管^[33],均可延缓或减轻小鼠的自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)表型。

虽然这些变化背后的完整机制尚不清楚,但似乎大脑内液体循环可以调节大脑中抗原的可获得性,影响炎症反应过程,是干预神经炎症性疾病的一个有价值的靶点。

3.3 神经系统肿瘤

中枢神经系统对移植的组织不产生免疫反应^[46],这种“免疫豁免”现象可能会使局限在 CNS 的恶性细胞无法启动免疫反应,从而导致原发性脑瘤在 CNS 中不受阻碍地生长^[47]。

胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 是一种恶性原发脑肿瘤,患者术后预后差,5 年生存率低于 10%。肿瘤免疫治疗的发展给多种肿瘤的治疗带来了希望,但大脑独特的免疫环境将大多数治疗药物拦截在外,导致该疗法在 GBM 的治疗领域裹足不前。最近研究表明外源性的血管内皮生长因子-C (vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C) 可以增加脑膜淋巴的引流^[48],克服胶质母细胞瘤固有的免疫忽视。该结果提供了一种新的治疗策略,即通过调节中枢淋巴系统来增强颅内肿瘤免疫治疗的效果。

3.4 创伤性脑损伤

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 小鼠模型中,脑内淋巴流动减少,脑间质内示踪剂清除效率降低,这些功能紊乱持续到伤后 28 d 以上^[49]。而且,AQP4 基因敲除小鼠的淋巴系统功能受损会加剧 TBI 后磷酸化 tau 蛋白的积聚,导致认知功能下降^[49],手术切除颈深淋巴结会导致类似的结果^[50],提示我们可以在 TBI 后,通过提升中枢淋巴系统功能来改善患者认知水平。

4 中枢淋巴系统的临床意义

脑淋巴管的发现,能够解答许多临床中的疑问。例如,一些颈部炎症、肿瘤的患者在接受淋巴结清扫术及放射治疗后,会出现头痛、恶心呕吐等症状,严重者甚至出现脑水肿。更重要的是,脑淋巴管的存在为中枢神经系统相关疾病的治疗开辟了新的途径,使多种脑疾病的治愈成为可能。

Jennifer Munson 和 Chase Cornelison 合作设计了一种包含 VEGF-C 的水凝胶,可以通过颅骨将 VEGF-C 扩散至脑膜淋巴管,非侵入性地改善小鼠的认知衰退^[27]。对 GBM 而言,大脑独特的免疫环境导致多数 T 细胞无法到达颅内肿瘤所在的位置,T 细胞在 GBM 中的浸润程度很低。因此,首要任务是将免疫治疗药物输送入脑,最大限度地提高 GBM 中现有 T 细胞的功能。研究人员将 VEGF-C 引入 GBM 小鼠模型的脑脊液中,发现颅内 T 细胞水平上升;联合使用 VEGF-C 与免疫检查点抑制剂时,在 GBM 小鼠脑脊液中可检测到满意的药物浓

度,小鼠的生存期显著延长。这意味着 VEGF-C 对脑膜淋巴管的活化可以增强免疫检查点抑制剂的药物效果^[51]。避开血脑屏障,转而大幅度激活脑膜淋巴管系统,这项研究为提高 GBM 免疫治疗效果、减少药物毒副作用提供了全新思路。

5 结论与展望

传统认为中枢神经系统因缺乏淋巴引流,对病原体 and 肿瘤的免疫监视功能是有限的。然而,脑膜淋巴网络的发现提示大脑可以对 CNS 相关抗原产生免疫反应。此外,我们还可以预见脑膜淋巴管的其他几个潜在作用:例如,中枢神经系统免疫细胞的运输,颈深淋巴结中的抗原呈递,以及特发性颅高压、脑水肿等方面的问题。

因大脑中流体动力学极其复杂,针对人体的非侵入性研究具有很强的挑战性。至今,我们对脑膜淋巴系统的形成和维持仍然缺乏深刻的理解,对连接中枢神经系统初始淋巴管和颈部淋巴结的整体淋巴网络仍然缺乏完整的认识。相较于动物模型,人类拥有更复杂的大脑、更高的神经元密度,我们相信中枢淋巴网络在人体中的功能不仅仅局限于此,未来的发现必将为中枢系统相关疾病的研究和治疗开辟新的途径。

参 考 文 献

- [1] Secker GA, Harvey NL. VEGFR signaling during lymphatic vascular development: from progenitor cells to functional vessels [J]. Dev Dyn, 2015, 244(3): 323-331.
- [2] Oshio K, Watanabe H, Song Y, et al. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel aquaporin-1 [J]. FASEB J, 2005, 19(1): 76-78.
- [3] Rash JE, Yasumura T, Hudson CS, et al. Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(20): 11981-11986.
- [4] Nicchia GP, Srinivas M, Li W, et al. New possible roles for aquaporin-4 in astrocytes: cell cytoskeleton and functional relationship with connexin43 [J]. FASEB J, 2005, 19(12): 1674-1676.
- [5] Mathiisen TM, Lehre KP, Danbolt NC, 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.
- [6] Hladky SB, Barrand MA. Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a compar-

- ative account of mechanisms and roles [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2016, 13(1): 19.
- [7] Brinker T, Stopa E, Morrison J, et al. A new look at cerebrospinal fluid circulation [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2014, 11: 10.
 - [8] Weller RO, Sharp MM, Christodoulides M, et al. The meninges as barriers and facilitators for the movement of fluid, cells and pathogens related to the rodent and human CNS [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(3): 363-385.
 - [9] Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, et al. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(3): 387-407.
 - [10] Földi M, Gellért A, Kozma M, et al. New contributions to the anatomical connections of the brain and the lymphatic system [J]. *Acta Anat (Basel)*, 1966, 64(4): 498-505.
 - [11] Li JC, Zhou JL, Shi YH. Scanning electron microscopy of human cerebral meningeal stomata [J]. *Ann Anat*, 1996, 178(3): 259-261.
 - [12] Gausas RE, Daly T, Fogt F. D2-40 expression demonstrates lymphatic vessel characteristics in the dural portion of the optic nerve sheath [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2007, 23(1): 32-36.
 - [13] Furukawa M, Shimoda H, Kajiwarra T, et al. Topographic study on nerve-associated lymphatic vessels in the murine craniofacial region by immunohistochemistry and electron microscopy [J]. *Biomed Res*, 2008, 29(6): 289-296.
 - [14] Virchow R. Ueber die erweiterung kleinerer gefäße [J]. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 1851, 3(3): 427-462.
 - [15] Rennels ML, Blaumanis OR, Grady PA. Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways [J]. *Adv Neurol*, 1990, 52: 431-439.
 - [16] Iliff JJ, Wang MH, Liao YH, 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] Klarica M, Radoš M, Orešković D. The movement of cerebrospinal fluid and its relationship with substances behavior in cerebrospinal and interstitial fluid [J]. *Neuroscience*, 2019, 414: 28-48.
 - [18] Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology [J]. *Neurochem Int*, 2004, 45(4): 545-552.
 - [19] Ray L, Iliff JJ, Heys JJ. Analysis of convective and diffusive transport in the brain interstitium [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2019, 16(1): 6.
 - [20] Hjerpe R, Bett JS, Keuss MJ, et al. UBQLN2 mediates autophagy-independent protein aggregate clearance by the proteasome [J]. *Cell*, 2016, 166(4): 935-949.
 - [21] Thibaut TA, Anderson RT, Smith DM. A common mechanism of proteasome impairment by neurodegenerative disease-associated oligomers [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1097.
 - [22] Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain--implications for Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(4): 248.
 - [23] Iliff JJ, Lee H, Yu M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1299-1309.
 - [24] 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.
 - [25] 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.
 - [26] 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.
 - [27] 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.
 - [28] Bálint L, Ocskay Z, Deák BA, et al. Lymph flow induces the postnatal formation of mature and functional meningeal lymphatic vessels [J]. *Front Immunol*, 2020, 10: 3043.
 - [29] 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.
 - [30] Hannocks MJ, Pizzo ME, Huppert J, et al. Molecular characterization of perivascular drainage pathways in the murine brain [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(4): 669-686.
 - [31] Pizzo ME, Wolak DJ, Kumar NN, et al. Intrathecal antibody distribution in the rat brain: surface diffusion, perivascular transport and osmotic enhancement of delivery [J]. *J Physiol*, 2018, 596(3): 445-475.
 - [32] Kress BT, Iliff JJ, Xia MS, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain [J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(6): 845-861.
 - [33] 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.
 - [34] Baluk P, Fuxe J, Hashizume H, et al. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2349-2362.
 - [35] Koh L, Zakharov A, Johnston M. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption? [J]. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2005, 2: 6.
 - [36] Ma QL, 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.

- [37] Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, et al. Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species[J]. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2004, 1(1): 2.
- [38] 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.
- [39] Szentistványi I, Patlak CS, Ellis RA, et al. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain[J]. *Am J Physiol*, 1984, 246(6 Pt 2): F835-F844.
- [40] 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.
- [41] Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2016, 537(7618): 50-56.
- [42] Peng C, Gathagan RJ, Covell DJ, et al. Cellular milieu imparts distinct pathological α -synuclein strains in α -synucleinopathies[J]. *Nature*, 2018, 557(7706): 558-563.
- [43] Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise[J]. *Cell*, 2010, 140(4): 460-476.
- [44] Furtado GC, Marcondes MC, Latkowski JA, et al. Swift entry of myelin-specific T lymphocytes into the central nervous system in spontaneous autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2008, 181(7): 4648-4655.
- [45] van Zwam M, Huizinga R, Heijmans N, et al. Surgical excision of CNS-draining lymph nodes reduces relapse severity in chronic-relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Pathol*, 2009, 217(4): 543-551.
- [46] Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye[J]. *Br J Exp Pathol*, 1948, 29(1): 58-69.
- [47] Volovitz I, Marmor Y, Azulay M, et al. Split immunity: immune inhibition of rat gliomas by subcutaneous exposure to unmodified live tumor cells[J]. *J Immunol*, 2011, 187(10): 5452-5462.
- [48] Breslin JW, Gaudreault N, Watson KD, et al. Vascular endothelial growth factor-C stimulates the lymphatic pump by a VEGF receptor-3-dependent mechanism[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(1): H709-H718.
- [49] Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(49): 16180-16193.
- [50] Radjavi A, Smirnov I, Derecki N, et al. Dynamics of the meningeal CD4(+) T-cell repertoire are defined by the cervical lymph nodes and facilitate cognitive task performance in mice[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(5): 531-533.
- [51] Song E, Mao TY, Dong HP, et al. VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours[J]. *Nature*, 2020, 577(7792): 689-694.