

破解阿尔茨海默病谜团：脑淋巴系统的关键角色与治疗前景

马亚楠¹, 胡昔奇¹, 夏鹰¹, 宋培培², 唐伟²

¹中南大学湘雅医学院附属海口医院, 海南省海口市 570208; ²日本国立国际医疗研究中心, 日本东京 162-8655

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性神经退行性疾病, 全球患者数量不断增加, 给社会和家庭带来重大负担。近年来, 脑淋巴系统的发现改变了我们对中枢神经系统免疫特权区的传统认识, 强调了脑淋巴系统在清除代谢废物和调节免疫反应中的关键作用。研究显示, 脑淋巴系统的功能障碍与淀粉样蛋白和tau蛋白的积聚密切相关, 这可能加速神经退行性病变的进程。本综述探讨了脑淋巴系统的解剖学基础、硬脑膜淋巴管在AD中的病理改变及其与神经炎症的关系, 并评估了基于脑淋巴系统调控的新型免疫治疗策略。通过深入理解脑淋巴系统的功能, 我们期望为阿尔茨海默病的早期诊断和干预提供新的思路, 最终改善患者的生活质量。

关键词: 阿尔茨海默病 (AD), 脑淋巴系统, 神经炎症, 免疫治疗, 脑膜淋巴管

Unraveling the mysteries of Alzheimer's disease: The critical role of the brain lymphatic system and therapeutic prospects

Ya-nan Ma¹, Xiqi Hu¹, Ying Xia¹, Peipei Song², Wei Tang²

¹Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China; ²National Center for Global Health and Medicine, Tokyo 162-8655, Japan

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder with an increasing global patient population, imposing significant burdens on society and families. Recent discoveries regarding the brain lymphatic system have transformed our traditional understanding of the immune privileged status of the central nervous system, highlighting the crucial role of the brain lymphatic system in clearing metabolic waste and regulating immune responses. Research indicates that dysfunction of the brain lymphatic system is closely associated with the accumulation of amyloid plaques and tau tangles, potentially accelerating neurodegenerative processes. This review explores the anatomical basis of the brain lymphatic system, the pathological changes of dural lymphatic vessels in AD, and their relationship with neuroinflammation, while assessing novel immune therapeutic strategies based on brain lymphatic system regulation. By deeply understanding the functions of the brain lymphatic system, we aim to provide new insights for the early diagnosis and intervention of Alzheimer's disease, ultimately improving patients' quality of life.

Keywords: Alzheimer's disease (AD), brain lymphatic system, neuroinflammation, immune therapy, meningeal lymphatic vessels

1. 引言

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性神经退行性疾病, 主要表现为记忆丧失、认知功能下降和行为改变。根据世界卫生组织的统计, 全球约有5000万阿尔茨海默病患者, 预计到2050年, 这一数字将翻倍⁽¹⁾。这种疾病不仅给患者及其家庭带来了巨大的心理和经济负

担, 还对全球公共卫生体系造成了深重的影响。目前, 阿尔茨海默病的治疗面临着严峻的挑战, 现有药物疗法在改善症状方面效果有限, 无法有效逆转疾病进程。

近年来, 研究者们逐渐认识到中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的免疫特权区的概念需要重新定义。传统上, 中枢神经系统被认为是一个孤立的系统, 免疫细胞的迁移受到严格控制。然而, 随着脑淋巴系统 (central nervous system lymphatic system) 的发现, 这一认知发生了巨大的转变⁽²⁾。脑淋巴系统作为CNS的一部分, 与脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 的流动和免疫细胞的迁移密切相关, 发挥着清除代谢废物和调节免疫反应的重要功能⁽³⁾。

脑淋巴系统的研究为我们提供了一个全新的视角来理解阿尔茨海默病的发病机制。近年来的研究发现, 脑淋巴系统在淀粉样蛋白和tau蛋白等病理特征的清除中起着至

收稿日期: 2024-9-7; 修回日期: 2024-10-11

基金项目: 海南省临床医学研究中心项目 (LCYX202206); 国家自然科学基金项目 (82460268)

通讯作者/Corresponding author: 夏鹰/Ying Xia, E-mail: xiaying008@163.com

关重要的作用⁽⁴⁾。阿尔茨海默病患者的脑淋巴系统功能障碍可能导致这些有害物质的积聚，从而加速神经退行性病变的进程⁽⁵⁾。这一发现为寻找阿尔茨海默病的新疗法开辟了新的途径，即通过修复和增强脑淋巴系统的功能来逆转疾病进程⁽⁶⁾。此外，脑淋巴系统的功能障碍与神经炎症的发生密切相关⁽⁷⁾。在阿尔茨海默病患者的脑组织中，炎症反应的增强被认为是疾病发展的一个重要因素。淋巴系统的调节能够影响免疫细胞的行为，从而改善神经炎症反应，为阿尔茨海默病的治疗提供了新的思路。

本文旨在探讨脑淋巴系统在AD中的关键作用及其潜在治疗意义。脑淋巴系统不仅参与脑脊液的代谢废物清除，还调节中枢神经系统的免疫反应。研究显示，AD患者的脑淋巴系统功能障碍与淀粉样蛋白和tau蛋白的积聚密切相关，可能加速神经退行性病变的进程。本文重点分析了脑淋巴系统的解剖结构、硬脑膜淋巴管的功能变化，以及脑脊液流动与免疫细胞迁移的相互作用。通过理解这些机制，本文评估了基于脑淋巴系统调控的新型治疗策略，为AD的早期诊断和干预提供了新的思路，强调了脑淋巴系统在改善AD患者预后中的潜在作用。

2. 脑淋巴系统的解剖学基础

脑淋巴系统作为中枢神经系统的重要组成部分，近年来受到越来越多的关注。这一系统不仅涉及脑脊液的流动和代谢物的清除，还与免疫细胞的迁移和神经保护密切相关。通过深入探讨脑淋巴系统的解剖学基础，我们可以更好地理解其在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中的重要作用。

2.1. 硬脑膜淋巴管的结构与功能

硬脑膜是包围大脑和脊髓的坚韧膜，具有保护作用。近年来的研究揭示，硬脑膜不仅仅是一个物理屏障，还包含丰富的淋巴管网络，这些淋巴管被称为硬脑膜淋巴管（dural lymphatic vessels）⁽⁸⁾。硬脑膜淋巴管主要位于硬脑膜的表面，与脑脊液相互作用，参与脑内代谢废物和有害物质的清除⁽⁹⁾。硬脑膜淋巴管的结构复杂，由内皮细胞构成，具有单层结构，类似于外周淋巴管。这些淋巴管通过连接不同的脑区和颈部淋巴结形成一个完整的淋巴网络⁽¹⁰⁾。当脑内产生代谢废物时，脑脊液通过硬脑膜淋巴管流出，进入颈部淋巴结，在那里被清除和代谢。研究表明，脑脊液的流动与淋巴管的功能密切相关，二者共同维护了中枢神经系统的内环境稳定。

2.2. CSF流动与免疫细胞迁移的交互机制

脑脊液的生成与循环对于维持中枢神经系统的功能至关重要。CSF主要由脑室系统生成，并通过脑室间的导管、外侧脑室及四脑室流动，最终进入蛛网膜下腔，围绕大脑和脊髓流动。脑脊液不仅起到缓冲和保护作用，还为神经元提供必需的养分和代谢废物的排出。

在CSF流动过程中，淋巴系统的作用不可忽视。研究发现，脑脊液中含有多种免疫细胞，包括单核细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等⁽¹¹⁾。免疫细胞的迁移是炎症反应的重要组成部分。研究表明，CNS内的巨噬细胞和T细胞等免

疫细胞通过特定的解剖通路迁移至淋巴系统，进而影响周围组织的免疫反应。这些通路包括：1）通过血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）向外迁移；2）进入脑膜淋巴管（meningeal lymphatic vessels, MLVs）进行引流；3）通过颅内淋巴结转运至全身循环。CSF的流动和免疫细胞的迁移相互影响，形成一个动态平衡的系统。在阿尔茨海默病患者中，脑脊液的流动受到阻碍，导致免疫细胞的迁移效率下降，这可能导致病理物质如淀粉样蛋白的积聚，进而加速疾病的进展⁽¹²⁾。

3. 阿尔茨海默病患者脑淋巴系统的病理改变

阿尔茨海默病的病理特征主要包括淀粉样斑块和神经纤维缠结的形成，这些病理改变对脑淋巴系统的功能造成了深远的影响。在AD患者的脑组织中，硬脑膜淋巴管的结构和功能均发生了显著改变，表现为淋巴管的数量减少、内皮细胞的功能失常以及淋巴流动的障碍⁽¹³⁾。

研究表明，AD患者的脑脊液成分发生了改变，特别是与淀粉样蛋白相关的成分。这些改变可能导致脑淋巴系统功能的下降，影响脑脊液的排出和清除能力⁽¹⁴⁾。随着淀粉样斑块和tau蛋白的不断积聚，神经炎症的发生进一步加剧，从而形成恶性循环。近年来的研究也表明，脑淋巴系统的功能障碍与神经炎症密切相关，淋巴管的损伤可能导致免疫反应失调，进而加速神经退行性病变的进程⁽¹⁵⁾。

4. 脑淋巴系统的临床意义

脑淋巴系统的研究为阿尔茨海默病的早期诊断和干预提供了新的思路。通过评估脑淋巴系统的功能状态，我们可能能够在疾病的早期阶段识别出高风险人群。最新的影像学技术如磁共振成像和正电子发射断层扫描可以用于检测脑脊液的流动情况，从而为临床提供重要的生物标志物^(8,16-18)。

此外，针对脑淋巴系统功能的干预策略也在不断发展。例如，药物治疗、基因治疗和再生医学技术的结合，可能成为修复脑淋巴系统功能的新方向。血管内皮生长因子C（vascular endothelial growth factor C, VEGF-C）被认为是促进淋巴管生成和功能的重要因子。研究显示，VEGF-C可以促进脑膜淋巴管的扩张，改善淋巴引流，从而降低脑内淋巴细胞的积聚，减轻神经炎症⁽²⁾。临床研究表明，通过手术增强脑脊液的排出有望改善阿尔茨海默病患者的症状并减缓疾病的进展⁽¹⁹⁾。临床试验NCT06530732中采用颈椎深部淋巴-静脉吻合术（deep cervical lymphatic-venous anastomosis, dcLVA）治疗AD患者，该手术包括将颈深淋巴管连接到静脉，减轻淋巴结的压力，并允许来自高压血管的淋巴液流入低压静脉系统，促进脑脊液在淋巴系统内的流动。这种手术干预目的主要是为了增强淋巴系统中废物的清除，尤其是淀粉样蛋白和tau蛋白，以期通过促进从大脑中去除这些AD相关蛋白，减少局部组织纤维化和颈神经压迫，从而可能逆转退行性变化，减缓疾病进展，并改善AD患者的生活质量。另一项临床试验（NCT06448975）拟开展颈椎深部淋巴静脉搭桥术（deep cervical lymphovenous bypass, LVB）改善老年患者的淋巴循环障碍，为改善AD患者的认知障碍和生活质量提供一种新的手术方法。

5. 结论

脑淋巴系统在阿尔茨海默病的发病机制中扮演着关键角色，其功能的障碍可能导致神经炎症和病理物质的积聚。深入理解脑淋巴系统的解剖学基础和功能机制将为阿尔茨海默病的早期诊断和干预提供新的思路 and 策略。未来的研究应聚焦于脑淋巴系统的修复及其对改善阿尔茨海默病患者预后的潜在影响，以期为这一日益严重的全球健康问题提供有效的解决方案。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

- Hu X, Ma YN, Xia Y. Association between abnormal lipid metabolism and Alzheimer's disease: New research has revealed significant findings on the APOE4 genotype in microglia. *Biosci Trends*. 2024;18:195-197.
- Hu X, Deng Q, Ma L, *et al*. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity. *Cell Res*. 2020;30:229-243.
- Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, *et al*. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci*. 2013;33:18190-18199.
- Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, *et al*. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;560:185-191.
- Goodman JR, Adham ZO, Woltjer RL, *et al*. Characterization of dural sinus-associated lymphatic vasculature in human Alzheimer's dementia subjects. *Brain Behav Immun*. 2018;73:34-40.
- Lee Y, Choi Y, Park EJ, *et al*. Improvement of glymphatic-lymphatic drainage of beta-amyloid by focused ultrasound in Alzheimer's disease model. *Sci Rep*. 2020;10:16144.
- Louveau A, Herz J, Alme MN, *et al*. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. *Nat Neurosci*. 2018;21:1380-1391.
- Absinta M, Ha SK, Nair G, *et al*. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. *Elife*. 2017;6:e29738.
- Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system: A novel component of fundamental neurobiology. *J Neurosci*. 2021;41:7698-7711.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, *et al*. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523:337-341.
- Rustenhoven J, Drieu A, Mamuladze T, *et al*. Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface. *Cell*. 2021;184:1000-1016 e1027.
- Mentis AA, Dardiotis E, Chrousos GP. Apolipoprotein E4 and meningeal lymphatics in Alzheimer disease: A conceptual framework. *Mol Psychiatry*. 2021;26:1075-1097.
- Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17:1016-1024.
- Rustenhoven J, Pavlou G, Storck SE, *et al*. Age-related alterations in meningeal immunity drive impaired CNS lymphatic drainage. *J Exp Med*. 2023; 220:e20221929.
- Li W, Chen D, Liu N, *et al*. Modulation of lymphatic transport in the central nervous system. *Theranostics*. 2022;12:1117-1131.
- Eide PK, Vatnehol SAS, Emblem KE, *et al*. Magnetic resonance imaging provides evidence of glymphatic drainage from human brain to cervical lymph nodes. *Sci Rep*. 2018;8:7194.
- Laaker C, Baenen C, Kovacs KG, *et al*. Immune cells as messengers from the CNS to the periphery: The role of the meningeal lymphatic system in immune cell migration from the CNS. *Front Immunol*. 2023;14:1233908.
- Lipsman N, Meng Y, Bethune AJ, *et al*. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat Commun*. 2018;9:2336.
- 卢鸿瑞, 谭云飞, 谢庆平. 3D脱目镜下行颈深淋巴管-静脉引流术治疗老年认知障碍患者一例疗效初步观察. *中华显微外科杂志*. 2022;45:570-574.

引用本文 / Article Citation:

马亚楠, 胡昔奇, 夏鹰, 宋培培, 唐伟. 破解阿尔茨海默病谜团: 脑淋巴系统的关键角色与治疗前景. *医学新视角*. 2024;1(5):257-259. doi:10.5582/npjm.2024.01042

Ya-nan Ma, Xiqi Hu, Ying Xia, Peipei Song, Wei Tang. Unraveling the mysteries of Alzheimer's disease: The critical role of the brain lymphatic system and therapeutic prospects. *The New Perspectives Journal of Medicine*. 2024;1(5):257-259. doi:10.5582/npjm.2024.01042