·特约综述·

中枢神经系统边界免疫机制与疾病研究进展

吴心悦，张　弩
(中山大学附属第一医院神经外科，广东 广州 510080)



作者简介：张弩，教授，主任医师，博士生导师，研究方向为边界结构免疫在恶性脑肿瘤诊疗中的应用和脑机接口设备研发与临床应用。E-mail：zhangnu2@mail.sysu.edu.cn。吴心悦，第一作者，研究方向：肿瘤免疫，E-mail：wuxy285@mail2.sysu.edu.cn。

摘　要：中枢神经系统(CNS)长期被视为“免疫豁免”区域，但十余年来的研究表明，CNS通过一系列边界结构与外周免疫系统保持紧密联系。CNS边界结构包括脑膜、脉络丛、血管周围间隙、颅骨骨髓和颈深淋巴结，它们不仅构成了CNS的物理屏障，也是免疫细胞富集的场所，以及作为抗原引流和信号传递的重要枢纽。在稳态下，这些结构协同维持免疫平衡和神经功能；在病理状态下，则介导炎症反应、免疫细胞募集及组织修复等功能，对缺血性卒中、肿瘤、感染、神经炎症及神经退行性疾病等重大CNS疾病的发生与进展具有关键作用。本文系统总结了CNS边界结构的解剖组成及免疫特征，重点讨论其在稳态与病理状态下的功能，并结合最新研究进展，探讨其作为CNS疾病潜在治疗靶点的前景。

关键词：中枢神经系统；边界结构；边界免疫；神经免疫互作；免疫微环境
中图分类号：R392　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-3554(2026)01-0029-14
DOI：10.11714/jsysu.med.YX20250115

Border-Associated Immunity of the Central Nervous System, Mechanistic Insights and Disease Implications

WU Xinyue, ZHANG Nu
(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)
Correspondence to: ZHANG Nu; E-mail: zhangnu2@mail.sysu.edu.cn

Abstract: The central nervous system (CNS) has long been regarded as an "immune privilege" region. However, evidence in the past decade has demonstrated that the CNS maintains intricate communication with the peripheral immune system through a series of border structures. These CNS border structures include meninges, choroid plexus, perivascular spaces, skull bone marrow, and deep cervical lymph nodes. They not only serve as physical barriers but also as niches enriched in immune cells, functioning as critical hubs for antigen drainage and signal transmission. Under homeostatic conditions, these structures work synergistically to sustain immune balance and neural function. In pathological states, they mediate inflammatory responses, immune cell recruitment, and tissue repair, playing pivotal roles in the initiation and progression of major CNS disorders such as ischemic stroke, tumors, infections, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases. This review systematically summarizes the anatomical organization and immune features of CNS border structures, with a focus on their functions in both homeostatic and pathological conditions. Incorporating the latest research findings, we also explore their potential as therapeutic targets for CNS diseases.

Key words: central nervous system; border structure; border-associated immunity; neuroimmune interaction; immune microenvironment

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2026, 47(1): 29-42]

收稿日期：2025-08-31　　**录用日期**：2025-12-16
基金项目：国家自然科学基金(82125024)

上世纪20至50年代,研究者发现将异种或异体组织移植到小鼠脑内不会受到排斥,而将异体组织与脾细胞共移植入脑会引发排斥反应[1-2],提示中枢神经系统(central nervous system,CNS)内淋巴细胞缺乏可能是免疫应答受限的原因,并首次提出"免疫豁免"(immune privilege)的概念[3]。加之血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)、血脑脊液屏障(blood-cerebrospinal fluid barrier, BCSFB)等屏障结构的存在和CNS典型淋巴引流系统的缺失[4],CNS长期被视为"免疫豁免"区域。然而,近期研究显示,CNS并非完全与免疫系统隔绝,而是通过一系列特定的解剖学区域与外周免疫系统持续沟通。这些区域包括脑膜、脉络丛(choroid plexus, ChP)、血管周围间隙(perivascular space, PVS)、颅骨骨髓(bone marrow, BM)和颈深淋巴结(deep cervical lymph node, dCLN)[5],被统称为"边界结构"。它们在解剖上与CNS相邻,在功能上承担免疫监视、抗原引流、细胞募集等任务[6]。其中,脑膜分布着丰富的免疫细胞,与硬脑膜窦伴行的脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessel, mLV)能够引流CNS抗原至dCLN,启动适应性免疫反应[7];ChP不仅是BCSFB的关键调控界面,也是外周免疫细胞进入CNS的门户[8];PVS与类淋巴系统(glymphatic system)紧密耦联,为免疫细胞的迁移与代谢废物的清除提供了有效的通道[9];颅骨BM可通过特殊血管通道(skull-meningeal channel, SMC)与脑膜相连,成为CNS局部髓系细胞的重要来源之一[10]。这些结构共同构成了高度动态的神经免疫交流平台,其功能紊乱与缺血性卒中(ischemic stroke, IS)、肿瘤、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、感染、高级神经功能障碍等多种CNS疾病的发生发展密切相关。从"免疫豁免"到"免疫交互"的认知转变,正在重塑我们对CNS免疫微环境的理解。本文将系统梳理各边界结构的免疫特征与功能,并探讨其在多种CNS疾病中的重要作用,为相关疾病的免疫干预策略提供新的研究思路和潜在干预靶点。

1 中枢神经系统边界结构与免疫

1.1 脑膜

脑膜是覆盖于大脑表面的三层膜性结构,从外向内依次为硬脑膜(dura mater)、蛛网膜(arachnoid)和软脑膜(pia mater)。其中,蛛网膜与软脑膜及其间的蛛网膜下腔(subarachnoid space, SAS)合称为柔脑膜(leptomeninges)[11]。脑膜不仅为CNS提供机械保护,也富含多种免疫细胞与特殊结构,是重要的免疫反应界面[12]。

硬脑膜由致密结缔组织构成,富含胶原纤维,内有动静脉及淋巴管穿行[5]。稳态下,硬脑膜存在以巨噬细胞为主的多种免疫细胞,包括中性粒细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、T细胞、B细胞、NK细胞等[13-14],这些细胞群体随衰老或疾病状态而变化[12],并可通过分泌白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)、IL-4等细胞因子来调节CNS功能[15-16]。研究表明,脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中的CNS抗原可富集于硬脑膜窦周,被抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)捕获、处理并呈递给T细胞,进而激活适应性免疫并招募循环白细胞[17]。此外,硬脑膜的调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)可通过抑制局部淋巴细胞分泌干扰素γ(interferon γ, IFN-γ)、减少免疫细胞向脑实质迁移、调节海马胶质细胞活性等途径防止炎症损伤,从而维持CNS稳态[18]。CNS抗原还可通过mLV引流到dCLN[19]。尽管mLV早在两个世纪前即有记载[20],但其因长期受CNS"免疫豁免"的观念影响而未受重视。直到2015年,两篇独立研究分别揭示mLV的具体结构和功能特点,证实mLV表达血管内皮生长因子受体3(vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR-3)、淋巴管内皮透明质酸受体1(lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1, LYVE-1)等淋巴管内皮标志物[11,21],并具有引流CSF及其所含细胞和大分子的功能[22]。

蛛网膜主要由紧密连接(tight junction, TJ)的上皮细胞构成,其下方的SAS充满CSF。蛛网膜参与形成BCSFB,将CSF与硬脑膜开放的脉管系统隔开[23]。由蛛网膜绒毛状突起形成的蛛网膜颗粒(arachnoid granulation, AG)有多种细胞因子与免疫细胞富集,不仅可突入硬脑膜窦介导CSF重吸收入静脉循环[24],也可突入窦周区域参与CSF与脑膜的免疫互作[25]。近期研究发现,桥静脉穿过蛛网膜处形成蛛网膜袖出口位点(arachnoid cuff exit point, ACE point)[26-27],该结构是SAS与硬脑膜进行分子与细胞双向交流的关键通道,也是神经免疫互作的重要位点。最新研究提示小鼠和人的SAS中存在另一膜性结构——蛛网膜下腔淋巴样膜

（subarachnoid lymphatic-like membrane，SLYM）。SLYM在形态和免疫特征上与外周器官和体腔的间皮膜类似，即包绕血管并有免疫细胞定植；其与脑膜静脉窦内皮存在直接接触，在功能上可介导小分子物质在CSF与静脉血之间的交换[28]。该结构为CNS免疫屏障和液体引流提供了新的视角。

软脑膜主要由单层扁平成纤维细胞组成[29]，覆于CNS实质表面，血管丰富，且血管内皮细胞间缺乏TJ。软脑膜和星形胶质细胞终足共同构成具有选择性的脑脊液脑屏障（cerebrospinal fluid-brain barrier，CBB）[30]，防止红细胞通过，但允许大分子物质和免疫细胞在CNS实质和SAS/PVS之间双向交换[31]。软脑膜成纤维细胞表达细胞黏附分子（cell adhesion molecule，CAM），介导免疫细胞黏附爬行并进入CNS实质[32-33]。此外，软脑膜也覆盖在穿入CNS实质的动静脉表面形成软脑膜鞘，随着血管不断分支走行，软脑膜折返覆盖于CNS实质表面，而微血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞终足与基底膜形成了BBB，精密控制物质进出CNS实质[34]。综上，尽管CNS实质内缺乏经典淋巴组织，但通过三层脑膜的免疫协同作用及CSF引流，CNS能够有效清除废物与抗原，维持免疫稳态。

1.2　脉络丛

ChP是位于脑室内的高度血管化结构，主要功能为分泌CSF和生长因子，同时构成重要的神经免疫生态位，介导外周免疫细胞与CNS间的信号交流[35]。ChP由TJ相连的单层立方上皮包绕毛细血管与结缔组织构成。毛细血管内皮窗孔结构允许小分子物质及免疫细胞快速进入ChP基质。而上皮细胞通过TJ参与形成BCSFB，阻止ChP基质中的分子通过旁细胞途径自由进出CSF[36]。

ChP内含有巨噬细胞、DC、中性粒细胞、T细胞、B细胞等多种免疫细胞[37]。稳态下，这些免疫细胞胞体相对静止，但持续通过运动的胞质突起进行免疫监视；急性炎症时，免疫细胞可迅速扩展胞体与突起到达血管周围，以防御外周损害[38]。定植于ChP脑室面的巨噬细胞（即Kolmer细胞）具有与疾病相关小胶质细胞相似的转录特征，表现出较高吞噬活性和较强运动能力；它也是损伤后的快速反应细胞，可通过CAM迅速迁移至病变部位，作为局部APC摄取并呈递CSF抗原给淋巴细胞[38-39]。炎症情况下，ChP基质的$CD4^+$效应记忆T细胞可分泌IFN-γ，召集来自CSF和外周血的抑炎免疫细胞，促进其增殖，缓解炎症状态并加速上皮屏障修复[40-41]。ChP还可作为卒中后T细胞由外周进入CNS的枢纽[42]。综上所述，ChP位于CSF、CNS实质和体循环的交汇处，可敏锐感知机体扰动并做出反应，是调控CSF成分与免疫细胞入脑的关键屏障。

1.3　血管周围间隙

CNS实质内毛细血管后小静脉和穿支小动脉周围包绕的PVS，亦称Virchow-Robin间隙，与SAS相通，是CSF与CNS实质组织间液（interstitial fluid，ISF）进行物质交换和细胞交流的重要场所[43]。PVS位于血管壁细胞基底膜和星形胶质细胞终足形成的胶质界膜之间，也是CNS抗原引流与呈递的重要通道[5]。PVS和两侧边界形成精密的类淋巴系统[44-45]，依赖星形胶质细胞终足上的水通道蛋白4（aquaporin 4，AQP-4）[9]介导CSF与ISF的对流交换。活体成像研究证实，CSF中的亲水化合物、亲脂化合物、蛋白质等各类分子可沿动脉周围PVS进入CNS实质，再经静脉周围PVS排出[46-48]，这一系统是CNS抗原引流的重要途径。新近研究还发现CNS实质动静脉PVS间存在重叠，构成循环“吻合”区域，使大分子抗原绕过CNS实质直接被CSF引流，促进抗原清除和免疫监视[49]。

PVS内驻留的免疫细胞以巨噬细胞为主，亦存在少量DC、肥大细胞和T细胞[50]。其中，$CD163^+LYVE\text{-}1^+$巨噬细胞可调节动脉搏动以促进CSF流动，维持CNS灌注、ISF清除和CSF中细胞因子及抗原的循环[51]。位于毛细血管后微静脉PVS中的巨噬细胞能够将抗原呈递给T细胞，激活后的T细胞可穿越胶质界膜进入CNS实质执行效应功能[52-53]。因此，PVS的结构与功能完整性对CNS稳态维持至关重要。

1.4　颅骨骨髓

颅骨是保留造血功能的中轴骨，其BM是CNS免疫细胞的重要储备库。共生、颅骨移植等实验证明，健康小鼠硬脑膜中大部分单核细胞、中性粒细胞和B细胞，以及少部分巨噬细胞和DC来自颅骨[54-55]。进一步研究发现，颅骨BM和硬脑膜间存在特殊的微血管通道，即SMC。SMC起源于内侧骨皮质，被骨质包裹[56]，连接骨髓血窦和硬脑膜血管，允许淋巴细胞[54]及以中性粒细胞和单核细胞为主的髓系细胞[55]迁移至硬脑膜，并进入CNS实质。在炎症状态下，该迁移过程显著增强，且颅骨BM来源的免疫细胞比外周来源的免疫细胞应答更迅速[57]。单细胞转录组分析显示，颅骨BM来源的免疫细胞呈现独特的分子表型，其促炎介质与趋化因

子表达下调,而代谢调节、炎症抑制及组织修复等相关基因表达上调;相反,外周BM来源的细胞高表达白细胞迁移、T细胞活化及促炎通路等相关基因,表现出更强的免疫活性[10]。该差异在蛋白质组层面亦得到验证[58]。

颅骨BM和CNS的通讯是双向的,前者为后者提供免疫细胞,后者也可调控前者功能。注射到小脑延髓池的荧光示踪剂可经硬脑膜血管外途径迁移,通过SMC进入BM,证明CSF可通过该途径流入颅骨BM[59]。值得注意的是,CSF信号可调控颅骨BM微环境,诱导造血干/祖细胞进行CNS特异性分化,并促进中性粒细胞等髓系细胞向CNS迁移,这一迁移在脊髓损伤情况下更为明显[60]。因此,作为CNS的免疫储备库,颅骨BM的免疫造血与细胞输送机制为CNS在稳态失衡时提供快速反应能力。

1.5 颈深淋巴结

dCLN是位于颈动静脉旁的次级淋巴器官。CNS实质没有淋巴系统,CSF的引流是作为CNS淋巴系统功能缺失的一种补偿机制。CSF引流主要有三条途径:通过AG引流到硬脑膜静脉窦;沿颅神经和脊神经周围间隙流出CNS;以及通过mLV引流至dCLN[59]。小鼠研究表明经mLV引流的CSF约占引流总量的50%[61-62]。经该途径引流的CSF接受dCLN的免疫监视,使外周免疫细胞识别CNS抗原而激活[63]。除可溶性抗原引流外,DC也可携带CNS抗原沿mLV迁移至dCLN进行抗原呈递[64],激活T细胞[63]、B细胞[65]介导的适应性免疫。随后,初步活化的T细胞和浆细胞可归巢至CNS边界结构执行免疫功能[5]。

dCLN不仅介导免疫激活,亦参与免疫抑制以维持CNS免疫平衡。在稳态下,dCLN中$CD19^+$ B细胞表面的主要组织相容性复合物Ⅱ(major histocompatibility complex class Ⅱ, MHC-Ⅱ)呈递的内源性自身肽(endogenous self-peptide)可特异性促进抑制性$FOXP3^-CD4^+$ T细胞扩增,抑制免疫反应;而神经炎症可使B细胞减少自身肽的呈递以增强CNS免疫活性[66]。且dCLN来源Treg细胞可进入CNS实质抑制炎症反应[67]。由此可见,dCLN可通过淋巴引流持续感知CNS的稳态偏移,是CNS和外周免疫对话的交互位点,针对该结构的深入研究有望为CNS疾病治疗提供新的策略。

2 边界结构免疫在中枢神经系统疾病中的作用

2.1 缺血性卒中

IS是临床常见的脑血管病,IS继发神经元损伤与修复同神经炎症密切相关,免疫细胞浸润是损伤进程的核心[68-69]。脑膜、颅骨BM和ChP是IS后梗死区浸润免疫细胞的主要来源[70]。对小鼠大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型及3例IS致死病例研究显示,硬脑膜中性粒细胞于缺血后6 h、15 h及24 h分别迁移到柔脑膜、PVS及CNS皮质,加剧炎症损伤,而阻断中性粒细胞浸润可改善预后[71]。小鼠MCAO后6 h,梗死区颅骨BM来源的中性粒细胞显著多于胫骨来源,且研究者发现颅骨BM与硬脑膜间存在直径约20 μm的血管通道,髓系细胞可经由该通道从颅骨向脑膜迁移,这一解剖通道在3例行开颅手术患者的颅骨样本中得到验证[57];此外,小鼠MCAO后1 h内梗死区产生的骨桥蛋白(osteopontin, OPN)可激活同侧颅骨BM,增强髓系和淋系细胞增殖分化并向病灶迁移,拮抗OPN则能改善神经功能[72]。IS还可激活ChP的SPAK-NKCC-1信号通路破坏其上皮细胞的离子转运系统与顶膜完整性[73]。研究者使用永久/一过性MCAO、光栓塞模型、轻度创伤性脑损伤模型等多种模型充分验证了ChP是IS后促炎T细胞的主要入脑通路,该迁移受CCL-2/CCR-2轴驱动[42]。抑炎免疫细胞具有神经保护作用。在多种小鼠模型的IS慢性期,dCLN中扩增的Treg细胞在CCL-1/20信号介导下迁移至CNS实质,产生双调蛋白(amphiregulin)抑制星形胶质细胞增生,减少神经损伤[74]。

此外,颅骨-脑膜-脑之间存在协同机制。在MCAO诱导的IS模型中,卒中后数小时内神经元损伤释放的P物质作用于脑膜肥大细胞特异性受体Mrgprb2,诱导其脱颗粒并招募颅骨BM中性粒细胞经SMC进入硬脑膜;蛛网膜和硬脑膜间的ACE point通道有信号素3a(semaphorin 3a, Sema3a)构成屏障阻隔免疫细胞,而肥大细胞释放的蛋白酶使Sema3a失活,打通中性粒细胞由硬脑膜向SAS迁移的通道,随后研究者在小鼠中用Mrgprb2拮抗剂验证了该通路的药物干预价值[75]。综上,较多临床前研究采用经典的MCAO模型,证明脑膜、颅骨BM和ChP等边界结构的免疫功能在IS后的急性期和

慢性期均发挥作用，且部分在人体组织中进行了相关性水平验证，但是，还未有研究探索边界结构在IS后急性期、亚急性期、慢性期等不同时间节点的免疫细胞亚群、功能的变化及对梗死区的作用，未来仍需进一步确证其在人类中的时空特征与因果关系。

2.2　中枢神经系统肿瘤

CNS肿瘤包括原发肿瘤和转移瘤。胶质母细胞瘤（glioblastoma，GBM）是恶性程度高、预后不良的CNS原发肿瘤[76]，近年研究发现边界结构在其进展过程中具有重要作用。mLV通过调控肿瘤抗原引流影响免疫应答。在颅内原位成瘤小鼠脑池注射过表达VEGF-C的腺相关病毒或mRNA可通过CCL-21/CCR-7信号轴促进DC由GBM向dCLN迁移，增强dCLN中$CD8^+$ T细胞的初次激活以及向肿瘤部位的归巢，从而提高抗PD-1/CTLA-4治疗反应[64]，有效清除肿瘤并维持长期免疫记忆，并能与放疗协同改善小鼠脑肿瘤治疗效果，TCGA数据库分析也提示GBM组织VEGF-C水平显著低于正常脑，且在PD-1治疗患者中VEGF-C上调与T细胞浸润正相关[77-78]。对246例颅内恶性肿瘤患者CSF引流的分析也提示mLV引流下降与肿瘤分级、进展相关[79]。此外，颅骨BM可通过提供免疫细胞参与机体抗肿瘤过程。GBM分泌的粒巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF）与IFN-γ可促使小鼠颅骨BM未成熟中性粒细胞迁入肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME），分化为具有抗原提呈能力的“杂交型”肿瘤相关中性粒细胞，后者可加工并提呈抗原至$CD8^+$ T细胞，增强抗肿瘤免疫能力[80]。研究还发现GBM中存在颅骨BM来源的$CD8^+$ T细胞克隆，相比于外周BM，该群细胞高表达淋巴细胞出巢标志物1-磷酸鞘氨醇受体1（sphingosine-1-phosphate receptor 1，S1PR-1），并表现出高增殖潜力和持续的抗肿瘤效应，19例GBM患者影像学检查也提示肿瘤邻近颅骨显示强CXCR-4信号，提示免疫细胞富集与较长无进展生存期相关[81]。此外，通过对患者GBM样本的测序分析和小鼠模型验证，研究者发现颅骨BM也可向胶质瘤提供免疫抑制性粒细胞，削弱抗肿瘤免疫，影响疾病预后[82]。由此可见，边界结构作为CNS肿瘤免疫细胞储备库这一理念已被充分验证，但在阐明该界面中髓系和淋系细胞的作用机制、免疫激活与抑制的转变等方面仍需更多工作。此外，相对于CNS原发肿瘤，边界结构免疫激活是远隔效应，如何确保在边界结构激活的抗肿瘤T细胞在迁移到TME之后仍然具有较强且持久的杀伤能力也是需要继续研究的问题。

CNS边界结构亦是外周肿瘤转移入CNS的门户。在小鼠模型中，急性淋巴细胞白血病细胞、乳腺癌细胞可借助α6整合素与层粘连蛋白互作经由导静脉外壁（emissary vessel）穿过颅骨BM和脑膜转移到CSF，且肿瘤细胞可诱导脑膜巨噬细胞分泌胶质源性神经营养因子（glial-derived neurotrophic factor，GDNF），后者作用于肿瘤的神经细胞黏附分子（neural cell adhesion molecule，NCAM），可抵抗代谢应激与凋亡[83-84]；髓母细胞瘤循环肿瘤细胞可通过激活CCL-2/CCR-2轴播散至脑膜[85]。此外，CNS转移瘤还可调控边界结构营造肿瘤适生生态位。柔脑膜转移的肺癌和乳腺癌产生补体因子3，作用于ChP上皮补体受体破坏BCSFB，使血浆生长因子能够进入CSF促进肿瘤细胞生长[86]；柔脑膜转移癌（leptomeningeal metastasis，LM）也能分泌IL-13刺激ChP合成并释放γ氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）至CSF，促进肿瘤细胞生长[87]。除募集营养物质外，LM可释放分泌型磷蛋白1（secreted phosphoprotein 1，SPP-1）招募脑膜来源的LM相关巨噬细胞，后者以基质金属蛋白酶14（matrix metalloproteinase 14，MMP-14）依赖方式迁移到TME，使T细胞耗竭或失活[88]。除对肿瘤细胞本身的效应，边界结构也参与肿瘤并发症调控。在外周乳腺癌、结直肠癌CNS转移模型中，ChP中某一肥大细胞亚群可通过分泌胰蛋白酶破坏上皮纤毛造成CSF分泌失衡引发脑积水，人脑组织中可检测到表达胰蛋白酶的肥大细胞定植于ChP，且对134例脑转移瘤患者的CSF分析表明交通性脑积水患者CSF中胰蛋白酶水平显著升高[89]。综上可知，鉴于CNS环境特殊性，在外周肿瘤有效的免疫疗法对CNS肿瘤常疗效有限，而边界结构的高可及性和可靶向性为临床治疗提供新理念。比如，已有一项前瞻性、单中心、单臂的探索性临床试验正在探索阻断双侧脑膜血供对原发初治GBM患者的治疗作用，重点关注脑膜免疫在其中发挥的作用（NCT05990556）。此外，边界免疫屏障相对开放的特性也可能为外周肿瘤CNS转移提供了捷径，如何精准调控这一屏障的方向仍需进一步探索。

2.3　中枢神经系统感染

CNS实质处于CSF中，受颅骨与脑膜保护，病

原体需突破BBB、BCSFB等屏障方能侵入CNS实质,在此过程中,边界结构发挥物理屏障和免疫监视作用。ACE point是CSF从SAS引流到硬脑膜的重要通道[26],在小鼠血源性细菌性脑膜炎模型中,病原体可利用此通道入侵CNS,而硬脑膜肥大细胞可脱颗粒释放组胺,诱导桥静脉扩张,使ACE point中的血管周围通道缩窄,截断病原体入侵及控制脑膜炎症向CNS实质蔓延[27]。对小鼠脑膜和有限人类尸检样本的研究显示来自肠道的IgA^+浆细胞定植于脑膜血流缓慢的有孔静脉窦周围,防止病原体从该屏障薄弱位点扩散到CNS实质,特异性敲除该细胞亚群会增加真菌感染风险[90]。3例细菌性脑膜炎患者病理样本ChP中观察到大量$CD45^+$白细胞和$CD163^+$活化巨噬细胞,通过小鼠脑室内注射脂多糖模拟脑膜炎时,ChP可招募外周血免疫细胞通过通透性增高的BCSFB;在炎症消退后,ChP又可募集巨噬细胞参与上皮屏障修复[41]。小鼠脑池注射的肺炎双球菌随CSF流经SMC进入BM促进造血,生成的中性粒细胞可迁回CSF清除细菌[59]。在某些情况下,边界结构会加重感染以及促进感染后遗症的发生。脑膜存在神经免疫互作轴:血源性脑膜炎中,肺炎链球菌穿孔毒素可激活脑膜痛觉神经末梢释放降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP),后者作用于脑膜巨噬细胞的受体活性修饰蛋白1(receptor activity modifying protein 1, RAMP-1),抑制巨噬细胞炎症因子表达、中性粒细胞募集及抗病原体防御机制,但CGRP在人脑膜炎患者中是否同样促进细菌入侵尚未得到实证[91]。目前研究主要采用静脉或脑室/脑池内注射细菌构建脑膜炎模型,外周和中枢注射的差异对于研究边界结构的免疫屏障作用有较大影响,后续仍需系统探索。

此外,通过小鼠外周注射脂多糖、SARS-CoV-2、外周淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒等模拟病毒自然感染模型,研究者发现脑膜巨噬细胞可阻止病毒从外周扩散至CNS,该防御作用依赖IFN信号,但尚无直接证据证明其在人类中的等效作用[92-93]。感染SARS-CoV-2后,小鼠ChP会通过Ⅰ型IFN反应在大脑中传递炎症信号,加重大脑认知损伤[94]。此外,边界免疫结构也可将CNS病原体抗原引流至淋巴结激活免疫。脉毒症相关性脑病会损伤mLV引流,小鼠脑池注射VEGF-C可增强mLV至dCLN的引流,改善神经炎症与认知损伤[95];在弓形虫慢性感染状态,硬脑膜DC可摄取CSF中的寄生虫抗原并经mLV迁移至dCLN激活T细胞[96]。感染嗜神经日本脑炎病毒后,消融或结扎dCLN输入淋巴管会加剧脑内促炎细胞因子释放与免疫细胞聚集,增加死亡率,预防性使用VEGF-C可改善预后[97]。但目前尚无人类样本、影像学证据等直接支持这些动物实验结论。总的来说,CNS需要在抵抗病原体侵入和减小免疫炎症损伤之间维持平衡[98],边界结构的双向免疫调控为CNS感染性疾病诊治提供了新可能。

2.4 多发性硬化

MS是以CNS脱髓鞘及大量免疫细胞浸润为特征的自身免疫性疾病,全世界有近300万人患有该疾病[99-100]。实验性自身免疫性脑炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)是MS常用的动物模型。研究已充分证实MS病灶有大量免疫细胞浸润[101],其中以自身免疫性T细胞最为显著[33]。后者通过诱导细胞因子和趋化因子的级联反应募集以单核细胞和中性粒细胞为主的髓系细胞,进而放大炎症并激活更多自身免疫性T细胞,形成恶性循环[10]。如前所述,颅骨BM是CNS免疫细胞的重要来源,其产生的免疫细胞具有抑炎特征,或可通过调控CNS免疫细胞来源以控制炎症损伤。此外,作为免疫细胞进入CNS的门户,ChP上皮细胞组成性表达的CCL-20可募集$CCR-6^+$ 17型辅助性T细胞(type 17 T helper cell, Th17),增加小鼠对EAE易感性。此外,抑制上皮细胞Ste20相关富含脯氨酸/丙氨酸激酶(Ste20-related proline/alanine-rich kinase, SPAK)的表达,可降低MMP-2/9对ChP屏障的破坏,减少T细胞浸润与CNS脱髓鞘病变[102]。

脑膜与PVS作为颅骨BM与CNS实质间的边界,是淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞进入实质的通道[103]。MS患者柔脑膜免疫浸润上调与皮质脱髓鞘及疾病进展密切相关[104]。长期以来,T细胞被认为是MS发病的始动因素,然而越来越多的证据表明B细胞在加重CNS自身免疫上也发挥重要作用[105-106]。对小鼠脑膜研究发现硬脑膜静脉窦区存在"局部B细胞发育轨迹",且脑膜B细胞来源于颅骨BM,来自CNS的自身抗原可对脑膜B细胞群进行局部原位阴性选择,清除对髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)等CNS特异抗原有反应的B细胞,揭示了脑膜作为新的B细胞发育与免疫耐受位点,但受限于取样,该发育通路并未直接在人类脑膜中证实[107],该机制失调可诱发自身免疫性疾病。高表达活化白细胞

黏附分子（activated leukocyte cell adhesion molecule，ALCAM/CD166）的B细胞能更有效地从脑膜血管迁移至CNS实质诱发炎症，MS患者的外周血和脑组织内也可检测到ALCAM$^+$ B细胞比例升高[108]。此外，T-B细胞的互作也可影响CNS微环境：脑膜B细胞以MHC-Ⅱ依赖方式与致病性T细胞互作，促进后者分泌GM-CSF，募集中性粒细胞并引发促炎循环，驱动复发性神经炎症[109]。在MS的脑膜异位淋巴滤泡样结构中，Th17细胞与B细胞长期相互作用，促进自身反应性T细胞活化并释放细胞因子，加重炎症[110-111]。研究发现在EAE模型中削弱mLV可减少dCLN中自身反应性T细胞的激活和CNS炎症反应，缓解症状[63]。此外，dCLN来源Treg细胞可进入CNS实质，通过抑制星形胶质细胞活化和减少外周单核细胞募集来抑制炎症，发挥神经保护作用[67]。总的来说，目前研究已经初步证明边界结构免疫参与MS的发生发展过程，但是，MS中有孤立临床综合征、原发进展型、复发进展型等多种亚型，其内在机制仍未充分阐明[112]，未来还需进一步探索MS相关免疫激活与抑制机制，并在临床试验中验证边界免疫作为疾病干预的重要靶点的潜力。

2.5　阿尔茨海默病

AD是最常见的神经退行性疾病之一，其重要发病机制之一为CSF引流障碍导致淀粉样蛋白β（amyloid β，Aβ）、磷酸化tau蛋白（phosphorylated tau，p-tau）和总tau蛋白（total tau，T-tau）在CNS沉积，引发神经元减少和突触功能障碍[113]。边界结构与CSF引流密切相关[114]。位于PVS与柔脑膜的巨噬细胞靠近CNS实质，被称为实质边界巨噬细胞（parenchymal border macrophage，PBM）[51]。PBM的CD163^{high}LYVE-1^{high}亚群通过与血管平滑肌细胞互作来控制细胞外基质重塑和维持血管柔性来驱动CSF流动，PBM功能障碍会阻碍CSF向PVS引流，损伤其灌注清除功能，参与AD的病理过程；脑池内注射巨噬细胞集落刺激因子（macrophage colony-stimulating factor，M-CSF）可改善衰老小鼠认知，临床样本的单核RNA测序结果验证AD患者的PBM细胞表现出相似的基因紊乱[51]。mLV作为介导CSF引流的重要结构之一，其功能损伤将减缓CNS实质大分子向dCLN的引流，促进Aβ在CNS实质与脑膜沉积，人类脑膜样本中也可观察到类似沉积；使用VEGF-C治疗可增强衰老小鼠mLV功能，改善脑灌注和学习记忆[115]。CLN切除亦会造成脑内Aβ与p-tau沉积[116]。AD患者的MRI结果提示较大的ChP体积[117]或较多的ChP囊肿[118]与疾病严重程度呈正相关，但具体机制仍不清楚，还需更充分的证据验证其因果关系。

除引流障碍外，边界结构自身免疫应答也在AD的演变过程中发挥重要作用。载脂蛋白E4（apolipoprotein E4，ApoE4）是散发性AD最强的遗传风险因子。边界相关巨噬细胞（border-associated macrophage，BAM）是脑内ApoE4的主要来源与效应细胞，ApoE4可诱导BAMs产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），减少Aβ清除，造成神经血管功能障碍[119]。此外，脑淀粉样血管病（cerebral amyloid angiopathy，CAA）是AD患者常见的脑血管病理表现。在CAA中，Aβ可作用于BAM上的CD36，使其产生ROS，损伤神经血管功能[120]。神经炎症下，转位蛋白（translocator protein，TSPO）在大脑中显著上调，TSPO正电子发射断层成像（translocator protein positron emission tomography，TSPO-PET）提示AD患者颅骨的TSPO信号显著增高，且与脑内小胶质细胞激活区域的信号正相关，说明颅骨炎症反应与AD病情严重程度一致，为后续进一步验证提供方向[58]。ChP功能紊乱与衰老及AD相关。ChP中M2型巨噬细胞可影响室管膜细胞的脂质内吞和CSF物质摄取，可能促进Aβ斑块形成[121]。ChP上皮细胞表达的脑特异性胆固醇24-羟化酶（cholesterol 24-hydroxylase，CYP46A1）及其代谢产物24（S）-羟基胆固醇[24（S）-hydroxycholesterol，24-OH]可下调ChP炎症，在淀粉样变性小鼠ChP中过表达该酶可改善小鼠认知，且CYP46A1及24-OH的下调在AD临床样本中得到了验证[122]。此外，ChP也可介导Aβ激活的外周单核细胞进入CNS实质，清除皮质中的Aβ聚合物[123]。需要注意的是，目前用于研究AD与边界结构免疫互作的代表性模型主要包括5×FAD、APP/PS1、3×Tg-AD等转基因小鼠，以及老龄自然模型与脑池注射Aβ等诱导模型，不同模型在病理类型、时间尺度与干预敏感性上差异显著，应根据各边界结构研究重点进行选择与互证。在临床转化方面，两项前瞻性、单中心、单臂的探索性临床试验正在探究改良颈深淋巴静脉吻合术/颈深淋巴结旁路术对AD患者的治疗效果，并且重点关注该干预对“类淋巴系统-mLV-dCLN”引流途径介导的蛋白清除功能的改善作用（NCT06852352、NCT06448975）。由此可见，深入研究调控边界结构改善CSF引流和减

轻炎症损伤的机制可为AD等神经退行性疾病的治疗开辟新的路径。

2.6 高级神经功能障碍

免疫紊乱通常与多种神经精神疾病有关。稳态下,CNS实质中免疫细胞较少,而脑膜、ChP等边界结构中的T细胞和髓系细胞数量可观,这些细胞可通过神经免疫互作调控学习、记忆等高级神经功能。不同T细胞亚群可分泌不同物质调控正常大脑功能[124]。Morris水迷宫训练可促使产IL-4 T细胞聚集于脑膜,使用FTY720或抗VLA4抗体急性去除脑膜T细胞或敲除IL-4将损伤小鼠学习和记忆功能,同时脑膜髓系细胞向促炎表型转化,提示IL-4可能通过诱导星形胶质细胞表达脑源性神经营养因子、使脑膜巨噬细胞向抑炎表型转变来提升小鼠学习能力[15]。此外,脑膜$CD4^+$ T细胞分泌的IL-13也可提升小鼠学习记忆能力[125]。脑膜γδ T细胞在出生后不久定植于脑膜,其释放的IL-17a可通过作用于皮质谷氨酸能神经元IL-17a受体使小鼠在高架十字迷宫和开放旷场实验中表现出焦虑样行为,而基因敲除该受体可缓解症状,说明脑膜免疫活动与小鼠生存行为模式密切相关[16]。同时,也有研究证明脑膜γδ T细胞可分泌IL-17增加海马区谷氨酸能神经元突触可塑性,从而提升小鼠短期记忆能力[126]。脑膜黏膜相关恒定T细胞(mucosal-associated invariant T cell, MAIT)高表达抗氧化分子,其缺失会导致ROS积累,造成脑膜连接蛋白表达减少和屏障渗漏,引起神经炎症反应并损伤学习记忆能力[127]。雄性小鼠在社会威胁下,脑膜中性粒细胞通过CD177信号驱动脑膜Th1细胞产生IFN-γ,增强前额叶皮层GABA能抑制,抑制相关神经活动和防御行为[128]。脑膜T细胞分泌的IFN-γ可上调GABA能抑制性神经元活性,防止前额叶皮层过度激活,维持小鼠在三室社交实验中正常的社交偏好行为,拮抗IFN-γ会导致小鼠社交缺陷[129]。然而全身敲除IFN-γ的小鼠却表现更好的认知能力[130],说明脑膜T细胞来源的IFN-γ具有独特的双面调控机制。但是,目前的研究主要聚焦于脑膜免疫细胞分泌的细胞因子等物质对小鼠行为学的调控作用,未能精准定位被影响的脑区以及具体的影响机制。

ChP在高级神经功能调控中也发挥重要作用。对精神分裂症、分裂性情感障碍等精神疾病患者的ChP分析提示,ChP体积与综合认知评分、脑灰质体积负相关,主要表现为语言流畅性不足、数字符号编码能力下降,以及灰质减少、侧脑室扩大。ChP体积与血浆IL-6水平正相关,提示患者体内炎症水平较高[131]。且对精神分裂症患者ChP的转录组分析也提示免疫功能和炎症相关基因标志物上调[132]。此外,SARS-CoV-2病毒感染也可使患者ChP体积增大,后者与神经炎症、认知障碍、灰质体积减小、白质完整性受损等正相关[133]。以上临床样本研究局限于横断面分析高级神经功能与边界结构的相关关系,ChP体积变化影响机体高级神经功能的机制还需进一步探究。综上可知,当前已有研究初步证明脑膜在维持脑稳态和神经可塑性中发挥作用,但仍需更高质量的基础与临床研究深入挖掘与验证这一结论。

3 中枢神经系统边界结构的协调互作

近年来,随着对脑膜、ChP、PVS、颅骨BM和dCLN研究的不断深入,学界发现这些边界结构并非分隔CNS与外周的孤立屏障,而是形成结构和功能的动态协同系统(表1)。在结构上,边界结构通过液体流动和细胞迁移相互联系。例如,由ChP产生的CSF能够携带CNS抗原和细胞因子等物质在PVS和SAS中循环流动,经由连接SAS与硬脑膜的ACE point进入硬脑膜[26-27],随即通过mLV引流到dCLN激活外周免疫细胞[63],后者也可通过此通道反向迁移至CNS,实现CNS与外周免疫的双向交流。同时,CSF还可通过颅骨BM和硬脑膜间的SMC通道携带抗原流入BM血窦,使脑源信号直接调控局部造血,并在炎症或损伤时快速补充脑膜免疫细胞,而新生成的免疫细胞可迁移至硬脑膜和CNS实质,发挥多种免疫功能[54-55,57,59]。此外,各边界结构既构成连续的免疫屏障,又在功能上各有侧重。例如,广泛分布于边界结构的BAM承担吞噬清除、抗原摄取与呈递、屏障维持等基本职能,又因为分布于不同的边界结构分化出特异性表型[43]。脑膜的BAM可与脑膜痛觉神经相互作用,通过神经免疫互作调控免疫细胞募集和病原体防御机制[91];ChP的BAM在炎症后期可辅助清除中性粒细胞并修复上皮屏障[41];PVS的BAM可调控CSF流动与灌注,其功能受损参与AD的病理过程[51]。总体而言,现有研究揭示了脑膜、ChP、PVS、颅骨BM与

表1　边界结构影响中枢神经系统疾病的机制

Table1　Mechanisms by which border structures influence central nervous system diseases

Disease	Border structure	Action mechanism	References
IS	Meninges	Mast cells recruit neutrophils into the brain and exaggerate inflammation	[71]
	Skull BM	Enhanced proliferation and differentiation of myeloid and lymphoid lineages that migrate into the brain	[57,72]
	ChP	A key cerebral invasion route for peripheral pro-inflammatory T cells	[42]
	dCLN	Treg cells accumulates in the brain and potentiate neurological recovery	[74]
CNS tumor	Meninges	mLV drains tumor antigens and activates anti-tumor immunity	[64,77]
		A critical seeding niche for brain metastasis of peripheral tumor cells	[84-85]
	Skull BM	Reservoir of antigen-presenting neutrophils and anti-tumor $CD8^+$ T cells	[81]
		Provides immunosuppressive neutrophils	[82]
	ChP	Increased CSF nutrient availability supports tumor growth	[86-87]
		Mast cells drive tumor-associated hydrocephalus	[89]
CNS infection		Meningeal macrophages and mast cells protect against pathogen infection	[27,90,92-93]
	Meninges	mLV drains pathogens to dCLN to activate immunity	[95-97]
		Meningeal nociceptor signaling to immune cells exacerbates meningitis	[91]
	Skull BM	Pathogens in CSF instructs cranial hematopoiesis	[59]
	ChP	Bidirectional recruitment of immune cells helps repair epithelial barrier	[41]
		Sustained type I IFN response to viral infection impairs cognition	[94]
MS		Early developing B cells undergo negative selection by CNS-specific antigen	[106]
	Meninges	Ablation of mLV diminishes pathology and reduces inflammatory response	[63]
		$ALCAM^+$ B cells migrate into the parenchyma and trigger inflammation	[107]
		Meningeal T - B cell interactions induce pro-inflammatory cycle	[108-110]
	dCLN	Treg cells suppress inflammation and exert neuroprotective effects	[67]
AD	Meninges	Dysfunction of mLV impairs cerebral perfusion and cognitive performance	[114]
	ChP	CYP46A1 expressed by ChP and its metabolites improve cognition	[121]
	PVS	Macrophage - smooth muscle cell interactions regulate CSF flux and waste clearance	[51]
	dCLN	Removal of dCLN leads to increased amyloid-β deposition in brain	[115]
Advanced neurological dysfunction	Meninges	Distinct meningeal T cell and neutrophil subsets secrete cytokines that bidirectionally regulate cognition, learning, and memory	[15-16,126-130]
	ChP	ChP volume correlates with alterations in advanced cognitive function	[131-133]

IS: ischemic stroke; BM: bone marrow; ChP: choroid plexus; dCLN: deep cervical lymph node; CNS: central nervous system; mLV: meningeal lymphatic vessel; CSF: cerebrospinal fluid; IFN: interferon; MS: multiple sclerosis; ALCAM: activated leukocyte cell adhesion molecule; AD: Alzheimer's disease; PVS: perivascular space; CYP46A1: cholesterol 24-hydroxylase.

dCLN等边界结构之间在结构与功能上的密切互联：它们通过液体流动、细胞迁移及免疫信号传导等共同构建起覆盖CNS的动态防御与交流网络，不同边界结构中的BAM、中性粒细胞、B细胞、T细胞等免疫细胞协作维持脑内稳态。

然而，目前该领域仍是一个快速发展的新兴方向，靶向边界结构的实验技术、动物模型发展尚不成熟，且研究多集中于小鼠等动物模型，临床层面主要依赖影像学观察、少量临床样本分析和有限的观察性研究，尚缺乏系统的临床验证与干预性试

验。各边界间信号传递的时空顺序、细胞互作的调控模式及其在疾病状态下的重塑规律、权重占比等仍未被充分验证阐明。比如,目前并不清楚感染、肿瘤等病理状态下调控脑膜免疫细胞向CNS实质迁移的具体分子通路;CSF激活脑膜免疫和颅骨BM造血的具体机制有待进一步探究;GBM对股骨等外周骨BM造血的远隔调控细节仍未阐明;免疫细胞通过各边界结构进入CNS实质的占比以及边界结构对免疫细胞表型的影响仍未充分探究;脑膜和dCLN的免疫呈递与激活的差异和效果不明。综上所述,CNS边界免疫作为神经免疫互作研究的前沿领域,正在从结构描述迈向机制解析与功能整合阶段,未来还需深入研究,才能真正构建起从动物到人、从解剖到功能的中枢边界免疫全景图谱。

4 总结与展望

本文系统总结了CNS边界结构在神经免疫互作中的关键作用,探讨了其在稳态及病理条件下的机制贡献。在稳态条件下,它们通过抗原清除、免疫细胞补充和细胞因子调控维持CNS的平衡;在病理条件下,它们可放大炎症反应或促进修复,对多种CNS疾病的进程产生决定性影响。但是,目前对不同边界结构在时空动态网络上协同调控的机制、在疾病中的权重占比等仍不清楚,且边界结构作为潜在治疗靶点缺乏系统的临床验证与干预性试验。随着单细胞组学、空间组学与高分辨成像等新技术的综合应用,未来有望进一步揭示这一网络的动态机制,并探索靶向干预策略,为CNS疾病的治疗提供新的思考角度和干预方向。

参考文献

[1] Murphy JB, Sturm E. Conditions determining the transplantability of tissues in the brain[J]. J Exp Med, 1923, 38(2): 183-197.

[2] 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.

[3] Smyth LCD, Kipnis J. Redefining CNS immune privilege[J]. Nat Rev Immunol, 2025,25(10): 766-775.

[4] Louveau A, Harris TH, Kipnis J. Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege[J]. Trends Immunol, 2015, 36(10): 569-577.

[5] Castellani G, Croese T, Peralta Ramos JM, et al. Transforming the understanding of brain immunity[J]. Science, 2023, 380(6640): eabo7649.

[6] Song KW, Lim M, Monje M. Complex neural-immune interactions shape glioma immunotherapy[J]. Immunity, 2025, 58(5): 1140-1160.

[7] Zhang Q, Niu Y, Li Y, et al. Meningeal lymphatic drainage: novel insights into central nervous system disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 142.

[8] Shechter R, Miller O, Yovel G, et al. Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus[J]. Immunity, 2013, 38(3): 555-569.

[9] Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain[J]. eLife, 2018, 7: e40070.

[10] Liu L, Zhang X, Chai Y, et al. Skull bone marrow and skull meninges channels: redefining the landscape of central nervous system immune surveillance[J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 53.

[11] 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.

[12] Alves De Lima K, Rustenhoven J, Kipnis J. Meningeal immunity and its function in maintenance of the central nervous system in health and disease[J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 597-620.

[13] 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.

[14] Schafflick D, Wolbert J, Heming M, et al. Single-cell profiling of CNS border compartment leukocytes reveals that B cells and their progenitors reside in non-diseased meninges[J]. Nat Neurosci, 2021, 24(9): 1225-1234.

[15] Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4[J]. J Exp Med, 2010, 207(5): 1067-1080.

[16] Alves De Lima K, Rustenhoven J, Da Mesquita S, et al. Meningeal γδ T cells regulate anxiety-like behavior via IL-17a signaling in neurons[J]. Nat Immunol, 2020, 21(11): 1421-1429.

[17] 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.e1027.

[18] Marin-Rodero M, Cintado E, Walker AJ, et al. The

meninges host a distinct compartment of regulatory T cells that preserves brain homeostasis[J]. Sci Immunol, 2025, 10(104): eadu2910.
[19] Proulx ST. Cerebrospinal fluid outflow: a review of the historical and contemporary evidence for arachnoid villi, perineural routes, and dural lymphatics[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(6): 2429-2457.
[20] 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.
[21] 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.
[22] 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.
[23] Yasuda K, Cline C, Vogel P, et al. Drug transporters on arachnoid barrier cells contribute to the blood-cerebrospinal fluid barrier[J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(4): 923-931.
[24] Betsholtz C, Engelhardt B, Koh GY, et al. Advances and controversies in meningeal biology[J]. Nat Neurosci, 2024, 27(11): 2056-2072.
[25] Shah T, Leurgans SE, Mehta RI, et al. Arachnoid granulations are lymphatic conduits that communicate with bone marrow and dura-arachnoid stroma[J]. J Exp Med, 2023, 220(2): e20220618.
[26] Smyth LCD, Xu D, Okar SV, et al. Identification of direct connections between the dura and the brain[J]. Nature, 2024, 627(8002): 165-173.
[27] Mamuladze T, Zaninelli TH, Smyth LCD, et al. Mast cells regulate the brain-dura interface and CSF dynamics[J]. Cell, 2025, 188(20): 5487-5498. e16.
[28] Møllgård K, Beinlich FRM, Kusk P, et al. A mesothelium divides the subarachnoid space into functional compartments[J]. Science, 2023, 379(6627): 84-88.
[29] 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.
[30] Zhang S, Gan L, Cao F, et al. The barrier and interface mechanisms of the brain barrier, and brain drug delivery[J]. Brain Res Bull, 2022, 190: 69-83.
[31] Mapunda JA, Pareja J, Vladymyrov M, et al. VE-cadherin in arachnoid and pia mater cells serves as a suitable landmark for in vivo imaging of CNS immune surveillance and inflammation[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5837.
[32] 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.
[33] Schläger C, Körner H, Krueger M, et al. Effector T-cell trafficking between the leptomeninges and the cerebrospinal fluid[J]. Nature, 2016, 530(7590): 349-353.
[34] Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS[J]. Nat Immunol, 2017, 18(2): 123-131.
[35] Ghersi-Egea JF, Strazielle N, Catala M, et al. Molecular anatomy and functions of the choroidal blood-cerebrospinal fluid barrier in health and disease[J]. Acta Neuropathol, 2018, 135(3): 337-361.
[36] Lun MP, Monuki ES, Lehtinen MK. Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system[J]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16(8): 445-457.
[37] Dani N, Herbst RH, Mccabe C, et al. A cellular and spatial map of the choroid plexus across brain ventricles and ages[J]. Cell, 2021, 184(11): 3056-3074.
[38] Shipley FB, Dani N, Xu H, et al. Tracking calcium dynamics and immune surveillance at the choroid plexus blood-cerebrospinal fluid interface[J]. Neuron, 2020, 108(4): 623-639. e610.
[39] Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(9): 623-635.
[40] Kunis G, Baruch K, Rosenzweig N, et al. IFN-γ-dependent activation of the brain's choroid plexus for CNS immune surveillance and repair[J]. Brain, 2013, 136(Pt 11): 3427-3440.
[41] Xu H, Lotfy P, Gelb S, et al. The choroid plexus synergizes with immune cells during neuroinflammation[J]. Cell, 2024, 187(18): 4946-4963.
[42] Llovera G, Benakis C, Enzmann G, et al. The choroid plexus is a key cerebral invasion route for T cells after stroke[J]. Acta Neuropathol, 2017, 134(6): 851-868.
[43] Van Hove H, De Feo D, Greter M, et al. Central nervous system macrophages in health and disease[J]. Annu Rev Immunol, 2025, 43(1): 589-613.
[44] 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.
[45] Ineichen BV, Okar SV, Proulx ST, et al. Perivascular spaces and their role in neuroinflammation[J]. Neuron, 2022, 110(21): 3566-3581.
[46] Yang L, Kress BT, Weber HJ, et al. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer[J]. J Transl Med, 2013, 11: 107.
[47] Thrane VR, Thrane AS, Plog BA, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain[J]. Sci Rep, 2013, 3: 2582.
[48] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite

clearance from the adult brain [J]. Science, 2013, 342 (6156): 373-377.
[49] Plog BA, Kim K, Verhaege D, et al. A route for cerebrospinal fluid flow through leptomeningeal arterial - venous overlaps enables macromolecule and fluid shunting [J]. Nat Neurosci, 2025, 28(7): 1436-1445.
[50] Frosch M, Prinz M. Niche-specific therapeutic targeting of myeloid cells in the central nervous system [J]. Immunity, 2025, 58(5): 1101-1119.
[51] Drieu A, Du S, Storck SE, et al. Parenchymal border macrophages regulate the flow dynamics of the cerebrospinal fluid[J]. Nature, 2022, 611(7936): 585-593.
[52] Kyratsous NI, Bauer IJ, Zhang G, et al. Visualizing context-dependent calcium signaling in encephalitogenic T cells in vivo by two-photon microscopy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(31): E6381-E6389.
[53] Bechmann I, Galea I, Perry VH. What is the blood-brain barrier (not)?[J]. Trends Immunol, 2007, 28(1): 5-11.
[54] Brioschi S, Wang WL, Peng V, et al. Heterogeneity of meningeal B cells reveals a lymphopoietic niche at the CNS borders[J]. Science, 2021, 373(6553): eabf9277.
[55] Cugurra A, Mamuladze T, Rustenhoven J, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma [J]. Science, 2021, 373 (6553): eabf7844.
[56] Cai R, Pan C, Ghasemigharagoz A, et al. Panoptic imaging of transparent mice reveals whole-body neuronal projections and skull - meninges connections[J]. Nat Neurosci, 2019, 22 (2): 317-327.
[57] Herisson F, Frodermann V, Courties G, et al. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration [J]. Nat Neurosci, 2018, 21(9): 1209-1217.
[58] Kolabas ZI, Kuemmerle LB, Perneczky R, et al. Distinct molecular profiles of skull bone marrow in health and neurological disorders[J]. Cell, 2023, 186(17): 3706-3725.
[59] Pulous FE, Cruz-Hernández JC, Yang C, et al. Cerebrospinal fluid can exit into the skull bone marrow and instruct cranial hematopoiesis in mice with bacterial meningitis[J]. Nat Neurosci, 2022, 25(5): 567-576.
[60] Mazzitelli JA, Smyth LCD, Cross KA, et al. Cerebrospinal fluid regulates skull bone marrow niches via direct access through dural channels [J]. Nat Neurosci, 2022, 25 (5): 555-560.
[61] Cserr HF, Harling-Berg CJ, Knopf PM. Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance [J]. Brain Pathol, 1992, 2(4): 269-276.
[62] 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.
[63] 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.
[64] 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.
[65] Stern JNH, Yaari G, Vander Heiden JA, et al. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes [J]. Sci Transl Med, 2014, 6 (248): 248ra107.
[66] Kim MW, Gao W, Lichti CF, et al. Endogenous self-peptides guard immune privilege of the central nervous system [J]. Nature, 2025, 637(8044): 176-183.
[67] Mayo L, Cunha APD, Madi A, et al. IL-10-dependent Tr1 cells attenuate astrocyte activation and ameliorate chronic central nervous system inflammation [J]. Brain, 2016, 139 (7): 1939-1957.
[68] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke and dementia[J]. Immunity, 2025, 58(1): 18-39.
[69] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation [J]. Nat Med, 2011, 17 (7): 796-808.
[70] Benakis C, Llovera G, Liesz A. The meningeal and choroidal infiltration routes for leukocytes in stroke [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2018, 11: 1756286418783708.
[71] Perez-De-Puig I, Miró -Mur F, Ferrer-Ferrer M, et al. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke [J]. Acta Neuropathol, 2015, 129 (2): 239-257.
[72] Xu C, Zhang Q, Zhang Y, et al. Lateralized response of skull bone marrow via osteopontin signaling in mice after ischemia reperfusion[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 294.
[73] Wang J, Liu R, Hasan MN, et al. Role of SPAK-NKCC1 signaling cascade in the choroid plexus blood-CSF barrier damage after stroke [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19 (1): 91.
[74] Ito M, Komai K, Mise-Omata S, et al. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery [J]. Nature, 2019, 565(7738): 246-250.
[75] Kothari R, Abdulrahim MW, Oh HJ, et al. A mast cell receptor mediates post-stroke brain inflammation via a dural-brain axis[J]. Cell, 2025, 188(20):5499-5515.e20.
[76] Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions [J]. Neuro Oncol, 2025. doi:10.1093/neuonc/noaf177.
[77] 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.
[78] Zhou C, Ma L, Xu H, et al. Meningeal lymphatics regulate radiotherapy efficacy through modulating anti-tumor immunity[J]. Cell Res, 2022, 32(6): 543-554.
[79] Wang M, Ran L, Liu B, et al. Disturbed meningeal lymphatic function associated with malignancy and progression in patients with intracranial malignant tumors[J]. Med, 2023, 4(12): 898-912.e4.
[80] Lad M, Beniwal AS, Jain S, et al. Glioblastoma induces the recruitment and differentiation of dendritic-like "hybrid" neutrophils from skull bone marrow[J]. Cancer Cell, 2024, 42(9): 1549-1569.e16.
[81] Dobersalske C, Rauschenbach L, Hua Y, et al. Cranioencephalic functional lymphoid units in glioblastoma[J]. Nat Med, 2024, 30(10): 2947-2956.
[82] Zhao J, Wu D, Liu J, et al. Disease-specific suppressive granulocytes participate in glioma progression[J]. Cell Rep, 2024, 43(12): 115014.
[83] Whiteley AE, Ma D, Wang L, et al. Breast cancer exploits neural signaling pathways for bone-to-meninges metastasis[J]. Science, 2024, 384(6702): eadh5548.
[84] Yao H, Price TT, Cantelli G, et al. Leukaemia hijacks a neural mechanism to invade the central nervous system[J]. Nature, 2018, 560(7716): 55-60.
[85] Garzia L, Kijima N, Morrissy AS, et al. A hematogenous route for medulloblastoma leptomeningeal metastases[J]. Cell, 2018, 172(5): 1050-1062.e14.
[86] Boire A, Zou Y, Shieh J, et al. Complement component 3 adapts the cerebrospinal fluid for leptomeningeal metastasis[J]. Cell, 2017, 168(6): 1101-1113.e13.
[87] Das D, Iyer M, Nakamura B, et al. Tumor cells upregulate neurotransmitter GABA in the choroid plexus through STAT6-Bestrophin1 signaling, promoting leptomeningeal dissemination[J]. Neuro Oncol, 2025, 27(6): 1476-1490.
[88] Zhao J, Zeng R, Li X, et al. Dura immunity configures leptomeningeal metastasis immunosuppression for cerebrospinal fluid barrier invasion[J]. Nat Cancer, 2024, 5(12): 1940-1961.
[89] Li Y, Di C, Song S, et al. Choroid plexus mast cells drive tumor-associated hydrocephalus[J]. Cell, 2023, 186(26): 5719-5738.e28.
[90] Fitzpatrick Z, Frazer G, Ferro A, et al. Gut-educated IgA plasma cells defend the meningeal venous sinuses[J]. Nature, 2020, 587(7834): 472-476.
[91] Pinho-Ribeiro FA, Deng L, Neel DV, et al. Bacteria hijack a meningeal neuroimmune axis to facilitate brain invasion[J]. Nature, 2023, 615(7952): 472-481.
[92] Rebejac J, Eme-Scolan E, Arnaud Paroutaud L, et al. Meningeal macrophages protect against viral neuroinfection[J]. Immunity, 2022, 55(11): 2103-2117.e10.
[93] Kim Y-C, Ahn JH, Jin H, et al. Immaturity of immune cells around the dural venous sinuses contributes to viral meningoencephalitis in neonates[J]. Sci Immunol, 2023, 8(88): eadg6155.
[94] Suzzi S, Tsitsou-Kampeli A, Schwartz M. The type I interferon antiviral response in the choroid plexus and the cognitive risk in COVID-19[J]. Nat Immunol, 2023, 24(2): 220-224.
[95] Dong H, Dai X, Zhou Y, et al. Enhanced meningeal lymphatic drainage ameliorates lipopolysaccharide-induced brain injury in aged mice[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 36.
[96] Kovacs MA, Cowan MN, Babcock IW, et al. Meningeal lymphatic drainage promotes T cell responses against toxoplasma gondii but is dispensable for parasite control in the brain[J]. eLife, 2022, 11: e80775.
[97] 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.
[98] Zanluqui NG, Mcgavern DB. Bacterial meningitis hits an immunosuppressive nerve[J]. Nature, 2023, 615(7952): 396-397.
[99] Shi K, Li H, Chang T, et al. Bone marrow hematopoiesis drives multiple sclerosis progression[J]. Cell, 2022, 185(13): 2234-2247.e17.
[100] 刘煊, 曾译萱, 蔡婧婧, 等. 多发性硬化认知功能障碍研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(1): 60-64.
Liu X, Zeng YX, Cai JJ, et al. Cognitive impairments in patients with multiple sclerosis[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2023, 49(1): 60-64.
[101] Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(6): 470-483.
[102] Qi C, Wang Y, Li X, et al. Target inhibition of SPAK in choroid plexus attenuates T cell infiltration and demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neuroinflammation, 2025, 22(1): 80.
[103] Magliozzi R, Howell OW, Calabrese M, et al. Meningeal inflammation as a driver of cortical grey matter pathology and clinical progression in multiple sclerosis[J]. Nat Rev Neurol, 2023, 19(8): 461-476.
[104] Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis[J]. Ann Neurol, 2010, 68(4): 477-493.
[105] Glatigny S, Bettelli E. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as animal models of multiple sclerosis (MS)[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(11): a028977.

[106] Bhargava P, Hartung HP, Calabresi PA. Contribution of B cells to cortical damage in multiple sclerosis [J]. Brain, 2022, 145(10): 3363-3373.
[107] Wang Y, Chen D, Xu D, et al. Early developing B cells undergo negative selection by central nervous system-specific antigens in the meninges [J]. Immunity, 2021, 54(12): 2784-2794.e86.
[108] Michel L, Grasmuck C, Charabati M, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule regulates B lymphocyte migration across central nervous system barriers [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(518): eaaw75.
[109] Wang Y, Xu D, Liu S, et al. Cognate interaction-dependent pathogenicity of meningeal B cells drives neuroinflammation relapse [J]. Immunity, 2025, 58(9): 2256-2270.e8.
[110] Kolz A, De La Rosa C, Syma IJ, et al. T-B cell cooperation in ectopic lymphoid follicles propagates CNS autoimmunity [J]. Sci Immunol, 2025, 10(106): eadn2784.
[111] Fazazi MR, Doss PMIA, Pereira R, et al. Myelin-reactive B cells exacerbate CD4+ T cell-driven CNS autoimmunity in an IL-23-dependent manner [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 5404.
[112] Boutitah-Benyaich I, Eixarch H, Villacieros-Álvarez J, et al. Multiple sclerosis: molecular pathogenesis and therapeutic intervention [J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 324.
[113] Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 33.
[114] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies [J]. Cell, 2019, 179(2): 312-339.
[115] 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.
[116] Wu C, Yuan J, Tian Y, et al. Tauopathy after long-term cervical lymphadenectomy [J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(4): e70136.
[117] Choi JD, Moon Y, Kim HJ, et al. Choroid plexus volume and permeability at brain MRI within the Alzheimer disease clinical spectrum[J]. Radiology, 2022, 304(3): 635-645.
[118] Zhen Z, Zhang R, Gui L, et al. Choroid plexus cysts on 7T MRI: relationship to aging and neurodegenerative diseases [J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(2): e14484.
[119] Anfray A, Schaeffer S, Hattori Y, et al. A cell-autonomous role for border-associated macrophages in ApoE4 neurovascular dysfunction and susceptibility to white matter injury[J]. Nat Neurosci, 2024, 27(11): 2138-2151.
[120] Uekawa K, Hattori Y, Ahn SJ, et al. Border-associated macrophages promote cerebral amyloid angiopathy and cognitive impairment through vascular oxidative stress [J]. Mol Neurodegener, 2023, 18(1): 73.
[121] Yan Z J, Ye M, Li J, et al. Early transcriptional and cellular abnormalities in choroid plexus of a mouse model of alzheimer's disease [J]. Mol Neurodegener, 2025, 20(1): 62.
[122] Tsitsou-Kampeli A, Suzzi S, Kenigsbuch M, et al. Cholesterol 24-hydroxylase at the choroid plexus contributes to brain immune homeostasis [J]. Cell Rep Med, 2023, 4(11): 101278.
[123] Juul-Madsen K, Parbo P, Ismail R, et al. Amyloid-β aggregates activate peripheral monocytes in mild cognitive impairment[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1224.
[124] Brynskikh A, Warren T, Zhu J, et al. Adaptive immunity affects learning behavior in mice [J]. Brain Behav Immun, 2008, 22(6): 861-869.
[125] 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.
[126] Ribeiro M, Brigas HC, Temido-Ferreira M, et al. Meningeal γδ T cell - derived IL-17 controls synaptic plasticity and short-term memory[J]. Sci Immunol, 2019, 4(40): eaay5199.
[127] Zhang Y, Bailey JT, Xu E, et al. Mucosal-associated invariant T cells restrict reactive oxidative damage and preserve meningeal barrier integrity and cognitive function [J]. Nat Immunol, 2022, 23(12): 1714-1725.
[128] Wu B, Meng L, Zhao Y, et al. Meningeal neutrophil immune signaling influences behavioral adaptation following threat[J]. Neuron, 2025, 113(2): 260-276.e8.
[129] 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.
[130] Monteiro S, Ferreira FM, Pinto V, et al. Absence of IFNγ promotes hippocampal plasticity and enhances cognitive performance [J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(1): e707-e707.
[131] Lizano P, Lutz O, Ling G, et al. Association of choroid plexus enlargement with cognitive, inflammatory, and structural phenotypes across the psychosis spectrum [J]. Am J Psychiatry, 2019, 176(7): 564-572.
[132] Kim S, Hwang Y, Lee D, et al. Transcriptome sequencing of the choroid plexus in schizophrenia [J]. Transl Psychiatry, 2016, 6(11): e964-e964.
[133] Diez-Cirarda M, Yus-Fuertes M, Delgado-Alonso C, et al. Choroid plexus volume is enlarged in long COVID and associated with cognitive and brain changes [J]. Mol Psychiatry, 2025, 30(7): 2821-2830.

(编辑 余 菁)