阿尔茨海默病外周与中枢神经免疫交互机制及干预策略

张 硕，郑秋阳，王 鑫

厦门大学 医学院 神经科学研究所，福建省神经退行性疾病与衰老研究重点实验室，细胞应激生物学国家重点实验室，福建 厦门 361102

摘要：阿尔茨海默病（AD）的发病机制复杂，其病理过程涉及全身免疫系统。本文述评了AD病理进程中外周与中枢神经免疫交互的核心机制，重点阐述了血脑屏障破坏与脑膜淋巴管功能障碍如何介导外周免疫细胞向脑内浸润，并与小胶质细胞建立促炎正反馈环路，深入分析了载脂蛋白E4、β2-微球蛋白及髓系细胞触发受体2等关键分子在神经免疫对话中的调节作用。最后，对靶向神经免疫轴的免疫检查点阻断、调节性T细胞回输等新型干预策略进行了展望，旨在为AD的临床精准治疗提供理论依据。

关键词：阿尔茨海默病；神经免疫交互；血脑屏障；外周免疫细胞；免疫治疗；靶向神经免疫轴

中图分类号：R749.1 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.T20260002

Peripheral and central neuroimmune crosstalk in Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies

ZHANG Shuo, ZHENG Qiuyang, WANG Xin

State Key Laboratory of Cellular Stress Biology, Fujian Provincial Key Laboratory of Neurodegenerative Disease and Aging Research, Institute of Neuroscience, Department of Neurology, School of Medicine, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) involves complex pathogenic mechanisms and its pathological process implicates an extensive participation of the systemic immune system. This review discussed the core mechanisms of peripheral and central neuroimmune crosstalk in AD progression by highlighting how blood-brain barrier disruption and meningeal lymphatic dysfunction mediated the infiltration of peripheral immune cells into the brain, where they established a pro-inflammatory positive feedback loop with microglia. Furthermore, the regulatory roles of key molecules, including apolipoprotein E4, β2-microglobulin and triggering receptor expressed on myeloid cells 2, in neuroimmune communication were also analyzed. Finally, novel intervention strategies targeting the neuroimmune axis, such as immune checkpoint blockade and regulatory T cell adoptive transfer, were discussed to provide a theoretical basis for clinical precision treatment in AD.

Keywords: Alzheimer's disease; neuroimmune crosstalk; blood-brain barrier; peripheral immune cell; immunotherapy; targeting the neuro-immune axis

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是导致老年痴呆最常见的神经退行性疾病，随着全球人口老龄化的加剧，其带来的医疗负担已成为严峻的公共卫生挑战[1]。过去30年间，AD的基础研

收稿日期：2026-01-01 **修回日期：**2026-01-03 **接受日期：**2026-01-04

基金项目：国家自然科学基金卓越研究群体资助项目B类（82588301）；国家自然科学基金杰出青年基金资助项目（82325018）；国家自然科学基金区域联合基金重点资助项目（U25A2055）；国家自然科学基金面上基金资助项目（82271451）

作者简介：王 鑫，男，教授，博士研究生导师，国家杰出青年科学基金获得者，研究方向为神经系统疾病，e-mail：wangx@xmu.edu.cn，通信作者

究与药物开发主要围绕“β淀粉样蛋白（amyloid β-protein, Aβ）级联假说”和“Tau蛋白过度磷酸化”理论展开。然而，尽管学术界在解析Aβ斑块沉积和神经原纤维缠结的分子病理方面取得了长足进步，但针对上述靶点的临床试验屡遭挫折，且部分药物仅能延缓病情而无法逆转病程[1]。AD的发病机理远比传统认知更为复杂，单纯聚焦于中枢神经系统内部的蛋白病理可能不足以解释疾病的全貌，亟需从更宏观的系统生物学视角寻找突破口。

近年来，随着单细胞测序技术和活体成像手段的革新，神经免疫学领域经历了一场范式转变：中枢神经系统不再被视为绝对的“免疫特权”器官，而是通过血脑屏障、脑膜淋巴管与外周免疫系统保持着动态且密切的交互，AD本质上是一种涉及全身免疫稳态失衡的系统性疾病[2]。鉴于此，深入解析外周与中枢神经免疫的交互机制，不仅有助于厘清AD复杂的免疫病理网络，更为开发基于免疫调节的新型诊疗策略提供了重要理论依据。本文将重点述评外周免疫细胞浸润、关键免疫因子调控及其在AD治疗中的转化潜力，以期为该领域的深入研究提供前瞻性思考。

1 神经免疫交互的解剖学基础：从物理屏障到免疫门户

中枢神经系统与外周免疫系统之间的物理隔绝曾被认为是绝对的，但现代神经免疫学研究[3]证实，这种隔绝依赖于精密的解剖学结构，即血脑屏障和脑膜淋巴管。在AD的病理进程中，这两大结构的完整性受损不仅是病理产物沉积的结果，更是启动外周免疫细胞向脑内浸润的关键“开关”。

1.1 血脑屏障：神经血管单元的崩溃与免疫细胞渗漏

血脑屏障并非单纯的一层内皮细胞，而是由脑微血管内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞足突共同构成的神经血管单元[3]。在生理状态下，内皮细胞间的紧密连接蛋白限制了外周大分子和免疫细胞的非特异性进入[3]。然而，在AD患者及转基因小鼠模型中，可观察到血脑屏障发生了功能的改变。首先，脑淀粉样血管病的形成是一个关键诱因。Aβ肽不仅在脑实质沉积，也会在脑膜和皮层血管壁上聚集，直接导致血管平滑肌细胞变性和内皮细胞损伤，破坏紧密连接的完整性[4]。这种物理屏障的“渗漏”使得纤维蛋白原等血浆蛋白得以进入脑实质，诱发小胶质细胞的促炎激活[5]。更为重要的是，血脑屏障在AD中逐渐转变为一个活跃的“免疫门户”。在肿瘤坏死因子−α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）和干扰素−γ（interferon-γ, IFN-γ）等炎症因子的刺激下，脑血管内皮细胞会上调细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子的表达。这不仅增加了血脑屏障的通透性，更有利于主动捕获循环中的T淋巴细胞和单核细胞，协助其跨越内皮层进入中枢[6]。

1.2 脑膜淋巴管：中枢抗原引流与免疫监视的失衡

脑膜淋巴管位于硬脑膜内，负责将脑脊液中的大分子废物和免疫抗原引流至颈深淋巴结。在AD病理背景下，脑膜淋巴管的功能障碍具有双重破坏效应。一方面，淋巴管的管径萎缩和引流能力下降，直接导致Aβ和Tau蛋白等神经毒性物质在脑内清除受阻，加剧了蛋白聚集病理[7]；另一方面，脑膜淋巴管是连接中枢抗原与外周获得性免疫系统的桥梁。在颈深淋巴结中，抗原呈递细胞摄取来自中枢的抗原并呈递给T细胞[8]。当脑膜淋巴引流受损时，这种正常的免疫耐受机制可能被打破，导致外周T细胞在淋巴结中被异常激活，进而分化为具有细胞毒性的效应性T细胞并逆流回溯至脑内[8]。

1.3 解剖结构的协同损伤与恶性循环

尽管目前的时序性研究[8]提示，血脑屏障的渗漏往往发生于病程早期（如轻度认知障碍阶段），但鉴于AD病程的漫长与异质性，目前尚难断定外周免疫异常是单一的始动因素，还是中枢蛋白沉积引发的继发后果。二者更可能在疾病进展中互为因果、恶性循环。特别是载脂蛋白E4携带者中，血管周细胞的损伤导致纤维蛋白原等血浆大分子外泄，这些物质在血管周围间隙的沉积增加了脑膜淋巴管的清除负担[9]。随着病程进展，脑膜淋巴管发生功能性萎缩，导致Aβ无法有效引流至颈深淋巴结，反而在脑血管壁及脑膜大量沉积，加剧脑淀粉样血管病的形成[10]。脑淀粉样血管病进一步破坏血管壁平滑肌和内皮细胞的完整性，导致血脑屏障通透性不可逆地增加。因此，

这两大解剖结构的损伤互为因果，形成了一个加速AD神经免疫微环境恶化的恶性循环[11]。

2　外周免疫细胞在中枢的“双刃剑”效应

一旦血脑屏障的防线被突破，外周免疫细胞便会浸润至脑实质。与中枢驻留的小胶质细胞不同，这些外周来源的细胞具有更强的细胞毒性和不同的免疫记忆特征。它们在AD病理进程中扮演着“双刃剑”的角色，既可能协助清除Aβ，又可能诱发不可逆的神经元损伤。

2.1　T淋巴细胞：从免疫监视到神经毒性

在健康大脑中，T淋巴细胞的数量极少。然而在AD患者及模型小鼠的海马和皮层区域，可观察到显著的T淋巴细胞浸润，这些细胞并非随机进入，而是呈现出抗原特异性的克隆扩增特征，提示它们可能识别了脑内的特定抗原，如Aβ或病毒抗原。

$CD8^+$细胞毒性T细胞是目前AD神经免疫研究的焦点。研究[12]发现，AD患者血液中终末分化效应性记忆T细胞占比显著升高，且与认知功能评分呈负相关。这些细胞通过趋化因子配体10与趋化因子受体3的相互作用被招募入脑[13]。一旦进入脑实质，$CD8^+$ T细胞会分泌穿孔素、颗粒酶以及高水平的IFN-γ[13]。IFN-γ不仅直接作用于神经元导致突触丢失，还能诱导小胶质细胞向促炎表型极化，后者释放的炎症介质反过来进一步招募更多的T细胞，从而形成一个恶性的正反馈炎症环路[14]。

$CD4^+$辅助性T细胞的作用则更为复杂，取决于其分化亚群的平衡。在AD中，促炎性的辅助性T细胞1和辅助性T细胞17亚群往往占据主导地位。辅助性T细胞17细胞分泌的白介素−17能够直接破坏血脑屏障紧密连接，并加剧神经炎症[15]。相比之下，具有免疫调节功能的调节性T细胞（regulatory T cells, Tregs）在AD患者体内往往表现为数量减少或功能耗竭[16]。

2.2　单核细胞源性巨噬细胞：替补清除者与炎症推手

当脑内驻留的小胶质细胞因长期吞噬Aβ而陷入功能耗竭状态时，外周来源的单核细胞源性巨噬细胞（monocyte-derived macrophage, MDM）被视为潜在的替补力量。MDM来源于骨髓，通过趋化因子配体2和趋化因子受体2轴浸润入脑[17]。与小胶质细胞相比，年轻且功能活跃的MDM具有更强的吞噬Aβ斑块的能力。然而，这种代偿机制在AD晚期往往失效。一方面，随着机体衰老，外周单核细胞本身的吞噬功能下降[18]；另一方面，脑内微环境中的免疫检查点分子，例如程序性死亡受体1（programmed death-1, PD-1）及程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1, PD-L1）表达水平显著上调，抑制了MDM的活性[19]。值得注意的是，虽然MDM有助于限制淀粉样斑块的扩散，但其过度浸润也可能释放大量的TNF-α和活性氧，加重局部氧化应激损伤[20]。

2.3　其他固有免疫细胞的协同作用

除T细胞和巨噬细胞外，其他固有免疫细胞也在神经免疫交互中扮演关键角色。自然杀伤细胞作为固有免疫的效应细胞，在AD脑内表现出显著的细胞毒性[21]。研究[22]发现，浸润的自然杀伤细胞通过分泌高水平的IFN-γ和TNF-α，不仅直接抑制神经发生，还能杀伤处于免疫耐受状态的小胶质细胞，从而削弱脑内清除Aβ的能力。此外，树突状细胞作为连接固有免疫与适应性免疫的桥梁，负责在脑膜及颈深淋巴结中摄取中枢抗原，并将其呈递给初始T细胞，启动特异性免疫应答[23]。AD患者体内树突状细胞的抗原呈递功能异常亢进，是导致外周T细胞致敏并向脑内募集的始动因素之一[23]。

3　关键免疫因子的分子对话与调控

除了细胞层面的直接浸润，外周与中枢的交互还依赖于可溶性免疫因子的多维分子对话。这些关键介质通过调控血脑屏障完整性、介导跨室信号传递或直接渗透入脑等多种机制，深度参与神经突触功能的重塑。其中，载脂蛋白E4、β2−微球蛋白（β2-microglobulin, B2M）及髓系细胞触发受体2（triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2）是目前机制研究最为深入的3个核心靶点。

3.1　载脂蛋白E4：血脑屏障的破坏者与免疫衰老加速器

载脂蛋白E4是迟发型AD最强的遗传风险因

子。研究[24]揭示，载脂蛋白E4对神经免疫的调控不仅仅局限于脂质代谢，更在于其对外周免疫细胞的“促炎重塑”。首先，载脂蛋白E4驱动了外周中性粒细胞的免疫衰老与表型转化。在载脂蛋白E4携带者体内，中性粒细胞表现出显著的白介素-17高分泌特征。这种外周来源的白介素-17上调了脑血管内皮细胞上的黏附分子表达，直接促进了细胞毒性T细胞和中性粒细胞本身的跨屏障浸润。其次，载脂蛋白E4通过破坏周细胞功能导致血脑屏障渗漏，使得外周免疫细胞更易接触到脑内抗原[25]。因此，载脂蛋白E4实际上是通过“重塑外周细胞表型”和“削弱中枢屏障”的双重机制，启动了神经免疫级联反应。

3.2 B2M：跨屏障的突触毒性因子

B2M是主要组织相容性复合体Ⅰ类分子的轻链组分。在生理状态下，它主要参与抗原呈递，因此，B2M的水平异常可能间接影响$CD8^+$ T细胞等免疫细胞对抗原的识别与应答。但在衰老和AD病理背景下，B2M在血液和脑脊液中的水平显著升高，成为一种关键的系统性促衰老因子[26]。研究[27]证实，外周血中的B2M可以通过血脑屏障进入中枢神经系统。在脑实质内，B2M不仅能与Aβ发生共聚集，还能直接拮抗神经元表面的N-甲基-D-天冬氨酸受体[28]。具体而言，B2M与N-甲基-D-天冬氨酸受体的1亚基结合，抑制受体功能，从而破坏突触的可塑性并导致认知功能下降[28]。这一发现具有重要的临床意义，因为它揭示了外周免疫因子无需细胞浸润即可直接通过分子干扰导致神经元功能障碍的新机制。

3.3 TREM2：小胶质细胞的感应器与生物标志物

TREM2是主要表达于小胶质细胞表面的跨膜受体，被视为中枢免疫反应的“总开关”。在AD病理进程中，TREM2通过识别磷脂和Aβ寡聚体，诱导小胶质细胞向“疾病相关小胶质细胞”表型转化，从而增强其对淀粉样斑块的包裹和吞噬能力[29]。然而，TREM2的功能受到蛋白酶切的精细调控。膜表面的TREM2会被α-分泌酶切割，释放出可溶性TREM2（soluble TREM2, sTREM2）[30]。sTREM2不仅是一个被动的代谢产物，它在神经免疫交互中具有生物学活性。sTREM2能够促进小胶质细胞的存活，并可能作为“诱饵受体”结合Aβ，阻止其形成神经毒性更强的寡聚体[31]。更为关键的是，sTREM2可以穿过血脑屏障进入外周血液循环。研究[32]提示，循环中的sTREM2可能反过来调节外周单核/巨噬细胞的功能，从而形成一个完整的中枢-外周免疫反馈环路。临床数据[33]显示，AD患者脑脊液和血浆中的sTREM2水平随病程进展呈现动态变化，这使其成为监测中枢神经炎症状态极具潜力的外周生物标志物。

3.4 中枢免疫微环境对外周系统的反馈调节

在强调外周免疫向中枢浸润的同时，AD的中枢病理也对外周免疫系统进行着主动的“自上而下”的反馈调节，形成双向交互的闭环。首先，脑内活化的胶质细胞产生的大量促炎因子（如白介素-1β、TNF-α）可随血脑屏障的破坏外溢至体循环，直接改变外周免疫细胞的功能状态，诱发全身性低度炎症[34]。其次，中枢特异性介质充当了关键的“信使”，如sTREM2进入循环后，不仅能作为生物标志物，还可能主动调节外周单核/巨噬细胞的功能，传递中枢炎症信号[35]。此外，AD相关的神经损伤与慢性应激可导致下丘脑-垂体-肾上腺轴等功能失调，其异常分泌的糖皮质激素等能系统性抑制免疫细胞功能，削弱机体免疫稳态[36]。

4 靶向神经免疫轴的干预策略前瞻

鉴于外周免疫系统在AD病理中的核心驱动作用，传统的以清除脑内Aβ为单一目标的治疗策略显得过于局限。基于神经免疫交互机制，通过调节外周免疫细胞的功能或阻断跨屏障的病理信号，正在成为AD治疗的新兴方向。

4.1 免疫检查点阻断：重启免疫清除能力

免疫检查点分子，如PD-1、PD-L1，通常起到抑制免疫过度激活的“刹车”作用。在AD模型中，PD-1通路的上调抑制了单核细胞源性巨噬细胞对Aβ的吞噬能力。近年来的研究[19]表明，使用抗PD-1或抗PD-L1抗体阻断这一通路，可以诱导外周单核细胞源性巨噬细胞大量浸润至脑内，这些被“唤醒”的巨噬细胞能够替代功能耗竭的小胶质细胞，高效清除淀粉样斑块，从而改善认知功能[19]。

4.2 调节性T细胞疗法：恢复免疫稳态

针对AD患者体内Tregs数量减少和功能受损的现状，重建Tregs介导的免疫抑制环境是另一种极具潜力的策略。目前主要有两种技术路径：一是低剂量白介素-2疗法。白介素-2是Tregs生存和增殖的关键因子，低剂量给药可以特异性扩增Tregs而不激活效应T细胞。临床前研究[37]显示，该疗法能有效恢复AD小鼠体内的Treg/辅助性T细胞17平衡，抑制小胶质细胞的过度激活；二是嵌合抗原受体Treg细胞过继回输。通过基因工程技术使Tregs特异性识别Aβ抗原，使其在脑内病灶局部发挥抗炎作用[38]。

4.3 靶向关键分子的精准干预

基于对载脂蛋白E4和B2M等分子的机制解析，针对性的药物开发也在加速进行。例如，针对B2M的抗体或反义寡核苷酸疗法，在动物模型中显示出能够减少突触损伤并改善记忆的潜力[27]。此外，针对趋化因子轴的干预，如使用CXC趋化因子受体3拮抗剂阻断$CD8^+$ T细胞入脑[13]，或使用淋巴细胞功能相关抗原-1抑制剂阻止中性粒细胞的血管黏附，均在临床前研究中表现出显著的神经保护作用[39]。

5 问题与展望

当前神经免疫研究的一个核心争议在于，外周免疫系统的异常究竟是AD病理的始动因素，还是中枢病理积累后引发的继发现象。现有证据呈现复杂性：一方面，携带AD风险基因的个体在出现明显认知症状前即可观察到外周免疫谱的改变；另一方面，脑内Aβ和Tau病理的明确存在足以驱动强烈的神经炎症反应。一种整合观点认为，遗传和衰老相关的外周免疫失调可能为AD的发生提供了“肥沃土壤”，而中枢病理的启动则打破了免疫稳态，导致外周免疫细胞浸润与炎症恶性循环，二者共同推动疾病进展。未来的研究需借助纵向队列和干预实验，进一步厘清这一交互的时序性与因果权重。

目前本研究的大多数免疫干预策略（如免疫检查点阻断、嵌合抗原受体Treg细胞回输）仍主要基于转基因小鼠模型。然而，动物模型难以完全模拟人类AD复杂的遗传背景和长达数十年的病理演变，且啮齿类与灵长类动物在免疫系统构成（如T细胞亚群分布、受体同源性）上存在显著差异。这种“种属鸿沟”可能是导致许多在小鼠中有效的疗法在临床试验中折戟的重要原因。因此，未来的转化研究需更多依赖人源化模型或类器官技术进行验证。此外，进一步探究外周感染（如牙龈卟啉单胞菌）对AD的致病机制[40]，以及深入解析脑胶质淋巴系统的引流功能[41]，将为完善神经免疫交互网络提供更广阔的视角。

尽管“外周-中枢”神经免疫交互理论为AD研究带来了曙光，但要将这些科学发现转化为临床上安全有效的疗法，仍面临着诸多未解之谜和严峻挑战。首先是免疫干预的“时空特异性”问题。神经炎症在AD病程中呈现出动态变化的特征：在疾病极早期，适度的免疫激活可能有助于清除病理蛋白；而在中晚期，持续的炎症则成为神经损伤的推手。因此，未来的临床试验必须基于精准的生物标志物分期，寻找免疫治疗的最佳“时间窗”。其次是免疫治疗的长期安全性问题。与肿瘤治疗不同，AD患者通常需要长期用药。系统性的免疫检查点阻断（如抗PD-1治疗）可能引发自身免疫性脑炎或全身性自身免疫反应；而针对Aβ的免疫疗法需高度警惕Aβ相关影像学异常的发生，即脑水肿或微出血风险。如何在增强脑内免疫清除能力的同时，避免诱发过度的自身免疫损伤，是未来药物设计的核心难点。再次是性别二态性的影响。流行病学数据[42]显示，女性AD患者的认知衰退速度往往快于男性，这可能与免疫系统的性别差异有关，特别是载脂蛋白E4基因型对女性血脑屏障和小胶质细胞的影响更为显著[42]。然而，目前的多数基础研究并未充分考虑性别因素，未来的药物开发需要针对不同性别的免疫特征进行分层设计。最后，外周生物标志物的开发迫在眉睫。相比于昂贵的正电子发射断层成像和有创的脑脊液检查，基于血液的免疫谱分析具有巨大的普及潜力。通过检测外周血中TEMRA细胞比例、sTREM2水平或B2M浓度，不仅有助于AD的早期筛查，还可用于监测免疫治疗的实时反应。

综上所述，AD不再是局限于大脑的“独角

戏”，而是一场涉及全身免疫系统的“交响乐”。未来的治疗策略必将从单一靶点转向系统调节，通过重塑外周与中枢的免疫对话，为攻克这一世纪顽疾开辟新的道路。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 张 硕：文献调研与整理、起草论文、修订论文；郑秋阳：论文修订、内容校对；王 鑫：提出综述主题和研究问题、设计框架、审核论文、修订论文最终版本。

参考文献

[1] SELF W K, HOLTZMAN D M. Emerging diagnostics and therapeutics for Alzheimer disease[J]. Nature medicine, 2023, 29(9): 2187-2199.

[2] CHEN X Y, HOLTZMAN D M. Emerging roles of innate and adaptive immunity in Alzheimer's disease[J]. Immunity, 2022, 55(12): 2236-2254.

[3] SEGARRA M, ABURTO M R, ACKER-PALMER A. Blood-brain barrier dynamics to maintain brain homeostasis[J]. Trends in neurosciences, 2021, 44(5): 393-405.

[4] INOUE Y, SHUE F, BU G J, et al. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease[J]. Molecular neurodegeneration, 2023, 18(1): 46.

[5] MERLINI M, RAFALSKI V A, RIOS CORONADO P E, et al. Fibrinogen induces microglia-mediated spine elimination and cognitive impairment in an Alzheimer's disease model[J]. Neuron, 2019, 101(6): 1099-1108.e6.

[6] VAN OLST L, COENEN L, NIEUWLAND J M, et al. Crossing borders in Alzheimer's disease: a T cell's perspective[J]. Advanced drug delivery reviews, 2022, 188: 114398.

[7] DA MESQUITA S, PAPADOPOULOS Z, DYKSTRA T, et al. Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-Aβ immunotherapy[J]. Nature, 2021, 593(7858): 255-260.

[8] ZHANG X T, WANG R, CHEN H R, et al. Aged microglia promote peripheral T cell infiltration by reprogramming the microenvironment of neurogenic niches[J]. Immunity & ageing, 2022, 19(1): 34.

[9] ZHANG R, LI J H, LI X Y, et al. Therapeutic approaches to CNS diseases via the meningeal lymphatic and glymphatic system: prospects and challenges[J]. Frontiers in cell and developmental biology, 2024, 12: 1467085.

[10] KIM K, ABRAMISHVILI D, DU S L, et al. Meningeal lymphatics-microglia axis regulates synaptic physiology[J]. Cell, 2025, 188(10): 2705-2719.e23.

[11] ZHANG S, GAO Y, ZHAO Y N, et al. Peripheral and central neuroimmune mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. Molecular neurodegeneration, 2025, 20(1): 22.

[12] GATE D, SALIGRAMA N, LEVANTHAL O, et al. Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's & dementia, 2020, 16(S2): e044082.

[13] JORFI M, PARK J, HALL C K, et al. Infiltrating $CD8^+$ T cells exacerbate Alzheimer's disease pathology in a 3D human neuroimmune axis model[J]. Nature neuroscience, 2023, 26(9): 1489-1504.

[14] CHEN X Y, FIRULYOVA M, MANIS M, et al. Microglia-mediated T cell infiltration drives neurodegeneration in tauopathy[J]. Alzheimer's & dementia, 2023, 19(S13): e070849.

[15] MACHHI J, YEAPURI P, LU Y M, et al. $CD4^+$ effector T cells accelerate Alzheimer's disease in mice[J]. Journal of neuroinflammation, 2021, 18(1): 272.

[16] CICCOCIOPPO F, LANUTI P, PIERDOMENICO L, et al. The characterization of regulatory T-cell profiles in Alzheimer's disease and multiple sclerosis[J]. Scientific reports, 2019, 9: 8788.

[17] SHI Z S, YU P, LIN W J, et al. Microglia drive transient insult-induced brain injury by chemotactic recruitment of $CD8^+$ T lymphocytes[J]. Neuron, 2023, 111(5): 696-710.e9.

[18] CHEN S H, TIAN D Y, SHEN Y Y, et al. Amyloid-beta uptake by blood monocytes is reduced with ageing and Alzheimer's disease[J]. Translational psychiatry, 2020, 10: 423.

[19] BARUCH K, DECZKOWSKA A, ROSENZWEIG N, et al. PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease[J]. Nature medicine, 2016, 22(2): 135-137.

[20] MUÑOZ-CASTRO C, MEJIAS-ORTEGA M, SANCHEZ-MEJIAS E, et al. Monocyte-derived cells invade brain parenchyma and amyloid plaques in human Alzheimer's disease hippocampus[J]. Acta neuropathologica communications, 2023, 11(1): 31.

[21] ZHANG Y Y, FUNG I T H, SANKAR P, et al. Depletion of NK cells improves cognitive function in the Alzheimer disease mouse model[J]. Journal of immunology, 2020, 205(2): 502-510.

[22] CRUZ HERNÁNDEZ J C, BRACKO O, KERSBERGEN C J, et al. Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models[J]. Nature neuroscience, 2019, 22(3): 413-420.

[23] BREZOVAKOVA V, VALACHOVA B, HANES J, et al. Dendritic cells as an alternate approach for treatment of neurodegenerative disorders[J]. Cellular and molecular neurobiology, 2018, 38(6): 1207-1214.

[24] ROSENZWEIG N, KLEEMANN K L, RUST T, et al. Sex-dependent $ApoE_4$ neutrophil-microglia interactions drive cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. Nature medicine, 2024, 30(10): 2990-3003.

[25] BLANCHARD J W, BULA M, DAVILA-VELDERRAIN J, et al. Reconstruction of the human blood-brain barrier *in vitro* reveals a pathogenic mechanism of $ApoE_4$ in pericytes[J]. Nature medicine, 2020, 26(6): 952-963.

[26] SMITH L K, HE Y B, PARK J S, et al. β2-microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis[J]. Nature medicine, 2015, 21(8): 932-937.

[27] ZHAO Y N, ZHENG Q Y, HONG Y J, et al. β(2)-Microglobulin coaggregates with Aβ and contributes to amyloid pathology and cognitive deficits in Alzheimer's disease model mice[J]. Nature neuroscience, 2023, 26(7): 1170-1184.

[28] GAO Y, HONG Y J, HUANG L H, et al. β2-microglobulin functions as an endogenous NMDAR antagonist to impair synaptic function[J]. Cell, 2023, 186(5): 1026-1038.e20.

[29] ULLAND T K, COLONNA M. TREM2: a key player in microglial biology and Alzheimer's disease[J]. Nature reviews neurology, 2018, 14(11): 667-675.

[30] SCHLEPCKOW K, KLEINBERGER G, FUKUMORI A, et al. An Alzheimer-associated TREM2 variant occurs at the ADAM cleavage site and affects shedding and phagocytic function[J]. EMBO molecular medicine, 2017, 9(10): 1356-1365.

[31] ZHONG L, XU Y, ZHUO R G, et al. Soluble TREM2 ameliorates pathological phenotypes by modulating microglial functions in an Alzheimer's disease model[J]. Nature communications, 2019, 10: 1365.

[32] LIN C, KONG Y, CHEN Q, et al. Decoding sTREM2: its impact on Alzheimer's disease - a comprehensive review of mechanisms and implications[J]. Frontiers in aging neuroscience, 2024, 16: 1420731.

[33] ZHAO A N, JIAO Y, YE G Y, et al. Soluble TREM2 levels associate with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. The journal of clinical investigation, 2022, 132(24): e158708.

[34] BAYRAKTAROGLU I, ORTÍ-CASAÑ N, VAN DAM D, et al. Systemic inflammation as a central player in the initiation and development of Alzheimer's disease[J]. Immunity & ageing, 2025, 22(1): 33.

[35] QI X S, ZHU K D, KE W, et al. Roles of TREM2 in Alzheimer's disease[J]. Translational neurodegeneration, 2025, 14(1): 55.

[36] SHARAN P, VELLAPANDIAN C. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: unveiling the potential mechanisms involved in stress-induced Alzheimer's disease and depression[J]. Cureus, 2024, 16(8): e67595.

[37] YUAN L, XIE L, ZHANG H, et al. Low-dose IL-2 treatment rescues cognitive deficits by repairing the imbalance between Treg and Th17 cells at the middle Alzheimer's disease stage[J]. Journal of neuroimmune pharmacology, 2023, 18(4): 674-689.

[38] YANG H, PARK S Y, BAEK H, et al. Adoptive therapy with amyloid-β specific regulatory T cells alleviates Alzheimer's disease[J]. Theranostics, 2022, 12(18): 7668-7680.

[39] ZENARO E, PIETRONIGRO E, DELLA BIANCA V, et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin[J]. Nature medicine, 2015, 21(8): 880-886.

[40] 罗亚文，戴世康，汤楚华，等. 牙龈卟啉单胞菌参与阿尔茨海默病发生发展相关机制的研究现状[J]. 兰州大学学报(医学版)，2023，49(11)：88-94.

[41] 焦建峰，郭毅. 脑的胶质淋巴系统与脑水肿关系研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版)，2022，48(11)：90-94.

[42] WANG X W, ZHOU W J, YE T, et al. Sex difference in the association of $ApoE_4$ with memory decline in mild cognitive impairment[J]. Journal of Alzheimer's disease: JAD, 2019, 69(4): 1161-1169.

（责任编辑：张　朗）