

脑膜淋巴管在阿尔茨海默病中的研究进展

陈子健 刘艺鸣

山东大学齐鲁医院神经内科, 济南 250012

通信作者: 刘艺鸣, Email: liuym@sdu.edu.cn

【摘要】 脑膜淋巴管作为中枢神经系统重要的稳态维持结构, 能够清除脑内异常蛋白与代谢废物。众多研究表明, 脑膜淋巴管功能障碍与阿尔茨海默病的病理进程密切相关, 增强脑膜淋巴管的引流功能可能为疾病的治疗提供创新性策略。文中系统阐述了脑膜淋巴管的结构、功能及其“空间依赖的差异性”, 深入探讨其在阿尔茨海默病发病机制中的作用, 并对改善脑膜淋巴管功能的干预手段进行探究, 旨在为阿尔茨海默病的预防和治疗开辟新思路。

【关键词】 阿尔茨海默病; 脑膜淋巴管; 淋巴引流; 空间差异性; 治疗干预
基金项目: 国家自然科学基金(82171245, 82471262)

Research progress of meningeal lymphatic vessels in Alzheimer's disease

Chen Zijian, Liu Yiming

Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: Liu Yiming, Email: liuym@sdu.edu.cn

【Abstract】 As an important structure for maintaining the homeostasis of the central nervous system, the meningeal lymphatic vessels can clear abnormal proteins and metabolic wastes from the brain. Numerous studies have shown that meningeal lymphatic vessel dysfunction is closely related to the pathological process of Alzheimer's disease. Enhancing the drainage function of meningeal lymphatic vessels may provide an innovative strategy for the treatment of the disease. This article systematically expounds the structure, function and "space-dependent differences" of meningeal lymphatic vessels, deeply explores their role in the pathogenesis of Alzheimer's disease, and investigates the intervention measures to improve the function of meningeal lymphatic vessels, aiming to open up new ideas for the prevention and treatment of Alzheimer's disease.

【Key words】 Alzheimer disease; Meningeal lymphatic vessels; Lymphatic drainage; Spatial variation; Therapeutic interventions

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171245, 82471262)

Conflicts of interest: None declared

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)作为一种神经系统退行性疾病,起病隐匿且呈进行性发展,其典型特征为认知功能障碍和行为损害^[1]。随着全球人口老龄化的加剧,AD的发病率逐年上升,给社会和家庭带来了沉重的负担^[2]。然而,AD的发病机制尚不明确,目前认为其发病机制涉及代谢紊乱、炎症反应、线粒体功能障碍等多种学说,尚未形成统一的定论。同时,临床上仍缺乏有效的修饰治疗措施^[3]。

早期,虽有 Mascagni 等数十位学者推测颅内可能存在淋巴结构^[4-6],但因缺乏明确的标志物或有效的可视化方法,相关实验结果难以重复,中枢神经系统不存在淋巴系统这一观点曾被广泛接受^[7-10]。直至 2015 年, Louveau 等^[11]首次在硬脑膜中发现了淋巴管样结构,并将其命名为脑膜淋巴管(meningeal lymphatic vessels)。后续研究表明,该结构能够将脑脊液、脑间质液及大分子物质引流至颈部淋巴结群,在中枢神经系统物质清除过程中发挥着关键作

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250214-00086

收稿日期 2025-02-14 本文编辑 汪谋岳

引用本文: 陈子健, 刘艺鸣. 脑膜淋巴管在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(9):

995-1002. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250214-00086.



用^[12]。此外,血管内皮生长因子 C (vascular endothelial growth factor C, VEGFC)、睡眠状态以及中枢神经系统疾病等多种因素均可影响脑膜淋巴管的发育和功能,表明其结构和功能具备可塑性^[13]。

AD 的核心病理特征包括 β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 和磷酸化的 tau 蛋白 (phosphorylated tau protein, p-tau) 沉积。在异常蛋白的清除机制中,脑膜淋巴管对 A β 的清除作用受到了越来越多的关注^[14]。脑膜淋巴管能够将 A β 和 tau 引流至颈部淋巴结。研究发现,AD 动物模型中存在脑膜淋巴管结构和功能受损,结扎颈深部淋巴结会加剧 A β 沉积与认知功能损害^[15]。由于脑膜淋巴管具有可塑性,通过基因治疗、中药、物理调控等手段改善脑膜淋巴管损伤,增强其引流功能,可减少 AD 动物模型的 A β 沉积,缓解认知障碍。表明增强脑膜淋巴管引流有望成为 AD 的潜在治疗策略^[16-17]。

脑膜淋巴管的发现为 AD 相关研究带来了新希望。我们分别以“脑膜淋巴管”“脑淋巴引流”“阿尔茨海默病”为中文检索词,以“meningeal lymphatic vessels”“dural lymphatic vessels”“Alzheimer’s disease”为英文检索词,在中国知网、万方医学、PubMed、Web of Science 数据库(检索时间为 2015 年至 2025 年)进行文献检索,系统总结脑膜淋巴管的结构与功能及其与 AD 发病机制和治疗相关的研究进展,以期为理解该疾病提供全新视角。

一、脑膜淋巴管的结构与功能

脑膜淋巴管位于硬脑膜,与外周淋巴系统在结构上相似,均具有管腔结构,且管腔内壁衬有表达 Lyve1、Prox1 和 CD31 等经典淋巴内皮细胞标志物的细胞^[18]。二者的发育形成均依赖 VEGFC 信号通路^[19]。但脑膜淋巴管相较于外周淋巴系统具有独特的基因表达模式^[20],且发育过程存在差异。外周淋巴管源于胚胎时期,而脑膜淋巴管在出生后启动发育,淋巴内皮细胞由颅底的孔迁移至颅内,随后按照从颅底向颅顶、由外周向中心的模式构建硬脑膜内的淋巴管网^[19,21]。

脑膜淋巴管具有自身的结构和功能特点。在硬脑膜内,脑膜淋巴管主要沿静脉窦和脑膜动脉分布,伴随脑神经或血管经颅骨的孔洞出颅,最终汇入颈深部淋巴结群,也有小部分引流至颈浅淋巴结群^[22-25]。根据分布部位,脑膜淋巴管可分为背侧脑膜淋巴管(主要沿横窦和上矢状窦走行)和基底部脑膜淋巴管(主要沿乙状窦和岩磷窦走行)^[19]。上矢状窦旁脑膜淋巴管示意图见图 1。

脑膜淋巴管具有一些特殊的分布特点:其在硬脑膜冠状面呈偏心性分布,更靠近蛛网膜侧^[26-27];部分脑膜淋巴管位于远离血管的区域,管腔细小且分布稀疏。这两种分布特点在基底部脑膜淋巴管的分支中更为常见^[28-29]。推测这些特殊分

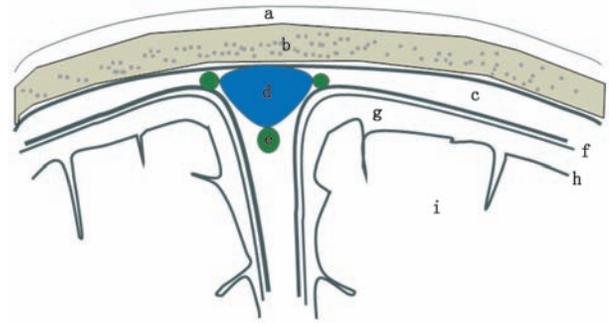


图 1 上矢状窦旁脑膜淋巴管示意图。a:皮肤;b:颅骨;c:硬脑膜;d:上矢状窦;e:上矢状窦旁脑膜淋巴管;f:蛛网膜;g:蛛网膜下腔;h:软脑膜;i:皮质(本图为作者原创)

Figure 1 Schematic representation of the meningeal lymphatic vessels adjacent to the superior sagittal sinus. a: skin; b: skull; c: dura mater; d: superior sagittal sinus; e: superior sagittal sinus para-meningeal lymphatic vessels; f: arachnoid; g: subarachnoid space; h: pia mater; i: cortex (The figure is original by authors)

布特点与脑脊液吸收和引流功能相适应。靠近蛛网膜下腔的一侧淋巴管密度更大,有利于脑脊液吸收^[26];靠近血管的部位分布较多管径大的淋巴管更有利于淋巴液的转运^[30-33],而在远离脑膜血管的硬脑膜区域广泛分布的细小淋巴管,作为“淋巴-脑脊液接触的最终界面”可能在脑脊液吸收、免疫监视等方面发挥更重要的作用。虽已观察到脑膜淋巴管此类特殊的分布现象,但关于其发育形成机制、调控因素,以及它们是否具备区别于经典部位脑膜淋巴管的特殊功能,仍有待深入研究。

从功能上看,脑膜淋巴管是脑脊液循环的关键通路(图 2),对维持中枢神经系统稳态至关重要^[23]。借助脑脊液循环,脑膜淋巴管能够同时转运脑脊液中的溶质,将颅内多余蛋白质和代谢废物转运至颅外清除、转运免疫细胞实现免疫监视和脑膜局部免疫功能,还能进行相关物质运输^[24,34-35]。

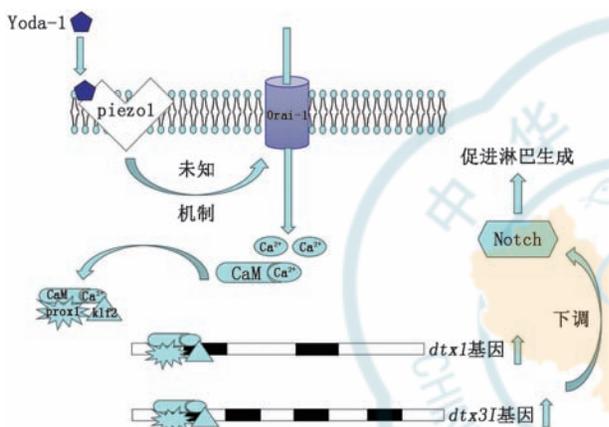


图 2 脑脊液循环与脑膜淋巴管的关系(本图为作者原创)

Figure 2 Relationship between cerebrospinal fluid circulation and meningeal lymphatic vessels (The figure is original by authors)

二、脑膜淋巴管具有可塑性

脑膜淋巴管的结构和功能受多种生理或病理因素调控。其中, VEGFC 对脑膜淋巴管的发育和结构维持起着关键作用^[21]。淋巴管腔内的层流可通过 *piezo1* 信号通路调节脑膜淋巴管的生成和扩张(图 3)^[19]。颅内压升高对背侧脑膜淋巴管起正向调节作用, 对基底部脑膜淋巴管则产生负向调节作用^[36-37]。卒中、脑外伤、颅内病毒感染等病理情况, 均可诱导淋巴生成, 促进颅内有害物质的排出^[38-40]。在衰老的小鼠模型中, 背侧脑膜淋巴管分支减少、管径缩小, 同时基底部淋巴管管径虽略增大, 但淋巴瓣膜及内皮细胞间连接明显受损。这些结构变化最终会导致脑膜淋巴管整体引流功能下降^[41]。



Yoda-1: 特异性 *piezo1* 通道激动剂; *piezo1*: 压电型机械敏感离子通道组件 1; *Orai-1*: 钙释放激活钙调节剂 1; CaM: 钙调蛋白; *prox1*: *prospero* 相关同源异型盒蛋白 1; *klf2*: Krüppel 样因子; *dtx1*: *deltex E3* 泛素蛋白连接酶 1; *dtx3l*: *deltex E3* 泛素蛋白连接酶 3l; Notch: Notch 受体蛋白

图 3 *piezo1* 通路调节淋巴生成通路图(本图为作者原创)

Figure 3 Diagram of the *piezo1* pathway regulating lymphogenesis pathway (The figure is original by authors)

鉴于脑膜淋巴管的可塑性, 外源性干预增强脑膜淋巴管引流功能可作为相关疾病潜在的治疗方式, 尤其是与衰老密切相关的 AD^[19]。

三、脑膜淋巴管“空间依赖的差异性”

脑膜淋巴管存在“空间依赖的结构和功能差异”, 即不同部位的脑膜淋巴管在结构和功能上存在显著差异。背侧脑膜淋巴管的微观结构与外周毛细淋巴管相似, 其管径小、分支较少, 淋巴内皮间呈拉链样连接; 而基底部脑膜淋巴管管腔较大、分支丰富且存在淋巴瓣膜, 淋巴内皮间兼具纽扣样和拉链样连接^[23, 26]。上述差异使得基底部脑膜淋巴管具备吸收和引流脑脊液的双重功能, 而背侧脑膜淋巴管仅具有引流脑脊液的功能^[42-43]。

脑膜淋巴管还存在“空间依赖的调控反应性差异”, 即不同部位的脑膜淋巴管对各种调节因素的反应存在差异。同一调节因素如前述颅内压升高、衰老作用于基底部和背侧脑膜淋巴管时会产生不同的调控结果; 部分因素仅影响

特定区域的脑膜淋巴管^[44]; VEGFC 对基底部和背侧脑膜淋巴管均可产生相同的调控作用, 但背侧脑膜淋巴管对 VEGFC 的调控更加敏感^[26]。

在 AD 中也存在类似现象: AD 小鼠小脑区域脑膜淋巴管清除 A β 的能力强于皮质区域, 导致皮质区域 A β 沉积明显高于小脑。目前, 关于这些调控差异性的机制尚未得到深入研究。鉴于脑膜淋巴管具有特征性的基因表达谱, 推测其调控差异性可能与基因表达的时空特异性相关^[20, 45]。由于颅底解剖结构复杂, 既往对基底部脑膜淋巴管的研究相对背侧较少。未来可探究基底部与背侧淋巴内皮细胞的基因表达差异, 进而阐明空间依赖性差异产生的分子机制。

四、MRI 可无创评估脑膜淋巴管

Absinta 等^[46]发现静脉注射钆布醇后, 可通过高分辨率 T₂-FLAIR 及 T₁-黑血 MRI 序列观察灵长类及人类的脑膜淋巴管。通过造影剂信号变化的时空特征, 高分辨对比增强 MRI 还可用于探究脑膜淋巴管向颅外引流的通路^[22]。尽管目前已通过 MRI 技术观察到人类脑膜淋巴管可将脑脊液由颅内引流至颈部淋巴结群, 但其具体引流通路仍在探索^[47]。另外, 使用 PET-CT 评估脑膜淋巴管结构和引流的相关研究也在不断开展, 但该技术仍需进一步验证^[48-49]。

在相关临床研究中, 使用 MRI 技术监测增强剂在脑膜淋巴管及颈淋巴结中的分布模式可有效区分患者与健康对照^[50]。神经退行性疾病的血清生物标志物, 如 A β ₄₀ 和 A β ₄₂、tau、神经丝轻链, 与 MRI 测量的脑淋巴循环参数相关^[51]。在 AD 中尚无针对性研究。可动态对比增强 MRI 技术, 观察 AD 患者脑膜淋巴管结构和引流功能变化, 获取相关动力学参数或结构差异信息, 有助于为临床鉴别不同类型的认知障碍提供参考。

五、AD 和脑膜淋巴管

A β 的清除涉及多种生物学过程, 脑膜淋巴管的清除作用受到了越来越多的关注^[52]。动物实验结果证明 AD 与脑膜淋巴管结构和引流功能损伤相关。ApoE4 作为 AD 风险基因, 转录组学研究结果显示其与淋巴标志物低表达、淋巴硬化及淋巴水肿相关。5xFAD 小鼠脑膜淋巴管内皮细胞基因表达谱出现显著变化, 并出现线粒体功能障碍^[45, 53]。这些变化导致小鼠脑膜淋巴管覆盖面积明显减小, 引流量下降约 70%, 且这些变化随 AD 进展持续降低^[15, 54]。

脑膜淋巴管引流功能障碍与 AD 脑中 A β 沉积和认知改变相关。脑内产生的 A β 和 p-tau, 伴随脑间质液, 借助星形胶质细胞终足上的水通道蛋白 4 进入静脉周围间隙, 随后抵达蛛网膜下腔, 被脑膜淋巴管吸收而引流至颈部淋巴结^[55-56]。病理学研究证实, 人类颈深淋巴结中 A β 呈显著富集状态^[57]。结扎颈深部淋巴结或消融脑膜淋巴管, 会损害脑淋巴循环, 促使 A β 和 p-tau 沉积, 加重淀粉样前体蛋白/早老素 1 (amyloid precursor protein/presenilin 1, APP/PS1) 双转基因小鼠的认知损害和神经炎症反应^[58]。最近的一项研究揭示了脑膜淋巴管导致 AD 认知障碍的可能通路: 脑膜淋巴管损伤导致 A β 、tau 及炎症因子聚焦, 通过小胶质细胞依赖

的 IL-6 机制破坏皮质兴奋性和抑制性突触输入平衡,进而导致记忆受损^[59]。

上述研究结果表明,脑膜淋巴引流障碍与 AD 的发生及进展存在关联,然而二者的因果关系尚未明确。在向小鼠脑内注射 A β 构建的 AD 模型中,脑膜淋巴管出现明显的瓣膜结构损伤及引流功能下降^[60]。提示 A β 沉积可能通过脑膜炎性反应等多种机制导致脑膜淋巴引流下降,而非脑膜淋巴管功能障碍导致 AD 发生^[45]。并且也有少数研究结果提示脑膜淋巴管结构变化与 AD 中病理性蛋白沉积不存在明显相关性^[61]。尽管有研究结果表明脑膜淋巴管也可引流 tau^[62],但鲜有涉及 AD、tau 和脑膜淋巴管的研究。因此,AD 与脑膜淋巴管功能障碍的因果关系及 tau 与脑膜淋巴管的联系需要在未来的研究中进一步探讨。

六、脑膜淋巴管与 AD 的治疗

研究发现,AD 小鼠小脑中 A β 沉积明显少于皮质,而出现这种现象的原因是由于小脑区域中脑膜淋巴管清除 A β 的能力高于皮质,而不是 A β 产生更少^[44]。由此可见,通过各类干预措施提升脑膜淋巴管引流功能,有望成为 AD 治疗的新策略。

(一) 基因调控

DSCR1 (Down syndrome critical region 1) 基因定位于 21 号染色体,已有研究证实其与认知损伤相关^[63-64]。有研究发现,向 5x FAD 小鼠脑室内注射携带 *DSCR1* 基因的 1 型腺相关病毒载体,能够上调脑内 *DSCR1* 基因表达。上调的蛋白可能通过调节 Wnt 通路,增大背侧脑膜淋巴管覆盖面积,从而减轻 A β 聚集,改善小鼠认知功能^[65]。

体外实验结果表明,重组人 VEGFC 可促进淋巴内皮细胞形成管样结构^[66]。通过 1 型腺相关病毒载体递送小鼠 VEGFC 或水凝胶封装的 VEGFC 可上调 APP/PS1 小鼠颅内 VEGFC 表达,激活 VEGFC-VEGFCR3 信号通路增加脑膜淋巴管管腔直径,增强大分子物质向颈深部淋巴结的引流,减少 A β 沉积,缓解认知损害^[67]。但也有少量研究发现给予 7 月龄 J20 小鼠 VEGFC 治疗并未减少病理性蛋白沉积^[45]。

基因治疗增强脑膜淋巴管引流的具体机制未完全明确,且部分动物研究结果提示在不同遗传背景及年龄的小鼠中效果不一,因此稳定性和安全性还需进一步研究证实。

(二) 中药干预

近年的研究结果表明,部分用于治疗痴呆的中医药在改善脑膜淋巴管功能方面展现出一定潜力。

远志粉(含远志、石菖蒲、茯苓、黄连)具有开窍化痰的功效,是中医治疗痴呆和 AD 的有效方案;冰片在中医药理论中被看作是一种渗透促进剂,可促进其他药物穿透生理屏障。最近的动物实验结果表明,给予 AD 小鼠口服治疗剂量的远志粉(13.2 g·kg⁻¹·d⁻¹)或冰片胶束可促进 A β 向颈深部淋巴结引流,减轻认知损害,并且具有较高的组织安全性^[17, 68]。

两味中药可通过不同的机制促进淋巴及淋巴瓣膜生成、刺激脑膜淋巴管节律性收缩来改善脑膜淋巴管的功能,

促进 A β 清除^[60, 68-69]。但目前的研究多集中在动物实验和细胞实验层面,需明确其有效成分、制备有利于服用吸收的制剂、充分验证其在人体中的安全性和有效性以促进临床转化。

(三) 物理干预

研究证实,一些无创干预方式能够改善 AD 小鼠脑膜淋巴管功能。其中光生物调节利用波长为 600~1 300 nm 的近红外光照射深部组织或细胞,可通过多种机制改善 AD 小鼠模型的认知功能^[70-73]。而最近的研究揭示增加脑膜淋巴管直径和增强 A β 通过脑膜淋巴管向颈深部淋巴结的引流可能在其中发挥重要作用^[74-75]。

与野生型小鼠相比,5x FAD 小鼠存在脑膜淋巴内皮细胞和线粒体损伤,表现为淋巴内皮细胞排列松散,线粒体肿胀变圆,线粒体嵴断裂。使用波长 808 nm 的激光对小鼠经颅照射可刺激脑膜淋巴管内皮细胞中的细胞色素 c 氧化酶,提升线粒体的氧化磷酸化水平,恢复线粒体的正常形态和功能,使淋巴内皮细胞排列更有序、紧密,从而促进 A β 的清除,减轻炎症反应^[54]。

除光生物调节外,聚焦超声联合血管内微泡注射、40 Hz 多感官伽马刺激、高频重复经颅磁刺激、连续 θ 爆发刺激均可增强脑膜淋巴管的功能,促进 A β 向颈部淋巴结引流,减少其在脑内的沉积^[16, 76-78]。

上述各种改善脑膜淋巴管引流的干预方式涉及不同的机制(表 1),为 AD 的预防和治疗提供了新的思路,但大部分研究仅涉及 AD 动物模型,部分措施对认知功能改善不一。因此在患者中的有效性和安全性仍有待验证。

(四) 免疫调节

脑膜淋巴消融会对抗 A β 免疫治疗效果产生影响,而增强脑膜淋巴管功能联合免疫疗法,有助于促进 A β 清除,改善神经炎症^[45]。虽然脑膜淋巴管在 AD 小鼠模型中与免疫反应关系密切,但相关研究数量有限。未来可重点关注脑膜淋巴管、免疫反应和 AD 治疗三者之间的关联^[34, 79-80]。

七、展望

当前,“颈深淋巴结-静脉吻合术”用于 AD 治疗受到广泛关注^[81]。如前所述,脑膜淋巴管-颈部淋巴结通路可以将液体从颅内引流至颅外,结扎颈深淋巴结阻断该通路可加剧 AD 小鼠的 A β 沉积和认知损害^[58]。但颈深淋巴管与静脉连接是否促进 A β 清除仍缺乏直接的动物试验验证。最近一项纳入 26 例 AD 患者的前瞻性队列研究发现,术后 1 个月 AD 患者的 MMSE 评分有所改善[3(0,6)分比 5(0,7)分, $P=0.022$];MoCA、神经精神症状问卷评分及脑脊液 A β 和 p-tau 的定量分析结果虽有改善,但差异无统计学意义^[82]。因此,该手术效果仍需大规模、多中心的队列研究进一步验证。

此外,有文献报道,经颈部淋巴结注射药物后,药物可沿脑膜淋巴管-颈部淋巴结通路进入颅内,提高药物在中枢神经系统的浓度^[83-86]。另有研究发现通过淋巴系统向颅内递送搭载 VEGF-C 基因的腺相关病毒,可提高其转染效率^[87]。因此,进一步探究脑膜淋巴管-颈部淋巴结通路是否

表 1 改善脑膜淋巴引流的干预策略的机制和治疗效果总结

Table 1 Summary of the mechanisms and therapeutic effects of intervention strategies for improving meningeal lymphatic drainage

干预策略	改善脑膜淋巴引流的机制	治疗效果
DSCR1 基因治疗	上调相关基因表达,促进 Wnt 信号通路,使背侧脑膜淋巴管分支增多、体积增大	(1)减少 5xFAD 小鼠海马体区域的 A β 沉积,使 A β 斑块数量显著降低。(2)可改善空间学习和记忆功能
VEGFC 基因治疗	通过 VEGFR3 信号通路或上调 DSCR1 基因表达诱导硬脑膜淋巴管的重塑,扩大管腔、增加覆盖面积	(1)在 APP/PS1 小鼠中,大脑皮质区域 A β 40 和 A β 42 水平分布减少了约 25% 和 23%;脑脊液中,A β 40 和 A β 42 水平分别降低了 23% 和 31%;对减少 A β 斑块数量的效果不明显。(2)可改善空间学习和记忆功能
远志粉	扩大脑膜淋巴管直径和覆盖面积	(1)降低 APP/PS1 小鼠海马和皮质区域 A β 40 和 A β 42 水平,减少 A β 斑块面积。(2)可改善识别记忆和空间学习记忆功能,对自主探索行为有改善但结果差异无统计学意义
冰片	(1)上调淋巴管瓣膜生成基因(<i>Akt</i> 和 <i>FOXC2</i>)的表达,促进脑膜淋巴管瓣膜再生。(2)显著提高 VEGFC 和 LYVE-1 等淋巴管生成标志物的表达,促进脑膜淋巴管再生。(3)促进淋巴管内皮细胞的增殖和迁移,增加淋巴管数量和改善淋巴管网络。(4)降低脑膜中 NO 的浓度,提高淋巴管的收缩性促进淋巴循环	(1)降低 APP/PS1 小鼠海马和皮质区域 A β 40 和 A β 42 水平,减小 A β 斑块面积。(2)可改善识别记忆和空间学习记忆功能,对自主探索行为有改善但结果差异无统计学意义
光生物调节	(1)作用于脑膜淋巴管内皮细胞中的细胞色素 C 氧化酶,促进线粒体代谢的恢复,维持细胞功能,保证了脑膜淋巴管完整的结构和紧密的排列。(2)上调与细胞增殖、黏附、分化、发育和稳态、运输、错配修复等相关基因表达。(3)增加脑膜淋巴管的直径和引流效率	(1)降低 APP/PS1 小鼠海马和额叶皮质区域的 A β 40 和 A β 42 水平,减少 A β 斑块面积。(2)可改善识别记忆和空间记忆功能,对焦虑样行为和运动功能无改善作用
聚焦超声联合血管内微泡注射	可能通过抑制星形胶质细胞或小胶质细胞活化,间接改善脑膜淋巴管的微环境,从而有利于脑膜淋巴管发挥正常功能	(1)减少了 5xFAD 小鼠海马(包括齿状回、海马体 CA1、海马体 CA3 区域)、大脑皮质、内嗅皮质可溶性 A β 水平,对已形成的 A β 斑块无明显影响;(2)可改善空间工作记忆
40 Hz 多感官伽马刺激	扩张脑膜淋巴管	(1)降低 5xFAD 小鼠大脑皮质区域可溶性 A β 水平,减小 A β 斑块面积。(2)可改善物体识别和空间记忆能力
重复经颅磁刺激	促进 A β 经脑膜淋巴管引流,减少 A β 沉积	(1)减少了 5xFAD 小鼠大脑中内侧前额叶皮质、背侧海马体、齿状回、海马体 CA3 区以及初级感觉皮质 A β 沉积。(2)可改善长时记忆,对空间工作记忆和焦虑样行为没有明显改善作用
连续 θ 爆发刺激	增加脑膜中 VEGFC 的表达,激活 VEGFC/VEGFR3 信号通路促进淋巴管扩张以增强引流	主要研究了连续 θ 爆发刺激对脑膜淋巴管的影响,并未直接阐述其对 A β 沉积以及认知功能的作用

注:DSCR1:唐氏综合征关键区 1;VEGFC:血管内皮生长因子 C;VEGFR3:血管内皮生成因子受体 3;Wnt:Wnt 相关蛋白;APP/PS1 小鼠:淀粉样前蛋白/早老素 1 转基因小鼠;5xFAD 小鼠:携带 5 个家族性基因突变的淀粉样前蛋白/早老素 1 转基因小鼠;A β :淀粉样蛋白- β ;FOX2:叉头框 C2 蛋白

存在双向交通颅内和颅外的功能,以及探讨此通路作为颈部淋巴结对颅内递送药物途径的可行性具有重要意义^[46]。同时,结合水凝胶、纳米颗粒、脂质体等新材料技术,探索通过脑膜淋巴管向特定脑区靶向递送的可能,也将为 AD 治疗提供新的研究方向。

综上所述,脑膜淋巴管结构损伤和功能障碍与 AD 发生发展密切相关,干预脑膜淋巴引流来治疗 AD 具有潜在价值。但仍要进一步验证相关结果的有效性、可行性及安全性并阐明具体机制。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈子健:文献检索、文章撰写;刘艺鸣:选题指导、

论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- [2] An Z, Jiang A, Chen J. Toward understanding the role of genomic repeat elements in neurodegenerative diseases [J]. Neural Regen Res, 2025, 20(3): 646-659. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01568.
- [3] Shen Y, Zhang G, Wei C, et al. Potential role and therapeutic

- implications of glutathione peroxidase 4 in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(3): 613-631. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01343.
- [4] Kida S, Pantazis A, Weller RO. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. Anatomy, histology and immunological significance[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1993, 19(6): 480-488. DOI: 10.1111/j.1365-2990.1993.tb00476.x.
- [5] Li J, Zhou J, Shi Y. Scanning electron microscopy of human cerebral meningeal stomata[J]. *Ann Anat*, 1996, 178(3): 259-261. DOI: 10.1016/S0940-9602(96)80059-8.
- [6] 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. DOI: 10.1038/s41591-019-0417-3.
- [7] Andres KH, von Düring M, Muszynski K, et al. Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat [J]. *Anat Embryol (Berl)*, 1987, 175(3): 289-301. DOI: 10.1007/BF00309843.
- [8] Cserr HF, Cooper DN, Suri PK, et al. Efflux of radiolabeled polyethylene glycols and albumin from rat brain[J]. *Am J Physiol*, 1981, 240(4): F319-F328. DOI: 10.1152/ajprenal.1981.240.4.F319.
- [9] Rennels ML, Blaumanis OR, Grady PA. Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways[J]. *Adv Neurol*, 1990, 52: 431-439.
- [10] 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. DOI: 10.1038/s41392-025-02177-z.
- [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. DOI: 10.1038/nature14432.
- [12] Aspeland 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. DOI: 10.1084/jem.20142290.
- [13] Salvador A, Abduljawad N, Kipnis J. Meningeal lymphatics in central nervous system diseases[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2024, 47(1): 323-344. DOI: 10.1146/annurev-neuro-113023-103045.
- [14] Da MS, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 185-191. DOI: 10.1038/s41586-018-0368-8.
- [15] Yang F, Wang Z, Shi W, et al. Advancing insights into *in vivo* meningeal lymphatic vessels with stereoscopic wide-field photoacoustic microscopy[J]. *Light Sci Appl*, 2024, 13(1): 96. DOI: 10.1038/s41377-024-01450-0.
- [16] Lee Y, Choi Y, Park EJ, et al. Improvement of glymphatic-lymphatic drainage of beta-amyloid by focused ultrasound in Alzheimer's disease model[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16144. DOI: 10.1038/s41598-020-73151-8.
- [17] Li J, Hao Y, Wang S, et al. Yuanzhi powder facilitated A β clearance in APP/PS1 mice: target to the drainage of glymphatic system and meningeal lymphatic vessels[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117195. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117195.
- [18] Mezey É, Szalayova I, Hogden CT, et al. An immunohistochemical study of lymphatic elements in the human brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(3): e2002574118. DOI: 10.1073/pnas.2002574118.
- [19] Jain A, Ang PS, Matrongolo MJ, et al. Understanding the development, pathogenesis, and injury response of meningeal lymphatic networks through the use of animal models[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(11): 332. DOI: 10.1007/s00018-023-04984-5.
- [20] 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. DOI: 10.1038/s41593-018-0227-9.
- [21] 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. DOI: 10.1002/dvdy.24624.
- [22] Jacob L, de Brito NJ, Lenck S, et al. Conserved meningeal lymphatic drainage circuits in mice and humans[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(8): e20220035. DOI: 10.1084/jem.20220035.
- [23] Li G, Cao Y, Tang X, et al. The meningeal lymphatic vessels and the glymphatic system: Potential therapeutic targets in neurological disorders[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(8): 1364-1382. DOI: 10.1177/0271678X221098145.
- [24] Liu X, Gao C, Yuan J, et al. Subdural haematomas drain into the extracranial lymphatic system through the meningeal lymphatic vessels[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 16. DOI: 10.1186/s40478-020-0888-y.
- [25] Yağmurlu K, Sokolowski JD, Çırak M, et al. Anatomical features of the deep cervical lymphatic system and intrajugular lymphatic vessels in humans[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(12): 953. DOI: 10.3390/brainsci10120953.
- [26] 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. DOI: 10.1038/s41586-019-1419-5.
- [27] Vera QC, Rao SB, Torp R, et al. Immunohistochemical visualization of lymphatic vessels in human dura mater: methodological perspectives[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2023, 20(1): 23. DOI: 10.1186/s12987-023-00426-3.
- [28] Glinskii OV, Huxley VH, Xie L, et al. Complex non-sinus-associated pachymeningeal lymphatic structures: interrelationship with blood microvasculature[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1364. DOI: 10.3389/fphys.2019.01364.
- [29] Vera QC, Rao SB, Torp R, et al. Widespread distribution of lymphatic vessels in human dura mater remote from sinus veins[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1228344. DOI: 10.3389/fcell.2023.1228344.
- [30] Han G, Jiao B, Zhang Y, et al. Arterial pulsation dependence of perivascular cerebrospinal fluid flow measured by dynamic diffusion tensor imaging in the human brain[J]. *Neuroimage*, 2024, 297: 120653. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2024.120653.
- [31] Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 18190-18199. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013.
- [32] Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4878. DOI: 10.1038/s41467-018-07318-3.
- [33] Solari E, Marcozzi C, Negrini D, et al. Lymphatic vessels and their surroundings: how local physical factors affect lymph flow[J]. *Biology (Basel)*, 2020, 9(12): 463. DOI: 10.3390/biology9120463.



- [34] Fitzpatrick Z, Ghabdan ZN, Rosenblum JS, et al. Venous-plexus-associated lymphoid hubs support meningeal humoral immunity[J]. *Nature*, 2024, 628(8008): 612-619. DOI: 10.1038/s41586-024-07202-9.
- [35] Melin E, Ringstad G, Valnes LM, et al. Human parasagittal dura is a potential neuroimmune interface[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 260. DOI: 10.1038/s42003-023-04634-3.
- [36] Ang PS, Matrongolo MJ, Tischfield MA. The growth and expansion of meningeal lymphatic networks are affected in craniosynostosis[J]. *Development*, 2022, 149(1): dev200065. DOI: 10.1242/dev.200065.
- [37] Xiang T, Feng D, Zhang X, et al. Effects of increased intracranial pressure on cerebrospinal fluid influx, cerebral vascular hemodynamic indexes, and cerebrospinal fluid lymphatic efflux[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(12): 2287-2302. DOI: 10.1177/0271678X221119855.
- [38] Boisserand L, Geraldo LH, Bouchart J, et al. VEGF-C prophylaxis favors lymphatic drainage and modulates neuroinflammation in a stroke model[J]. *J Exp Med*, 2024, 221(4): e20221983. DOI: 10.1084/jem.20221983.
- [39] 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. DOI: 10.1038/s41593-022-01063-z.
- [40] Wang X, Zhang A, Yu Q, et al. Single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics reveal pathogenesis of meningeal lymphatic dysfunction after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(21): e2301428. DOI: 10.1002/advs.202301428.
- [41] Joo B, Park M, Ahn SJ, et al. Assessment of meningeal lymphatics in the parasagittal dural space: a prospective feasibility study using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Korean J Radiol*, 2023, 24(5): 444-453. DOI: 10.3348/kjr.2022.0980.
- [42] Ringstad G, Eide PK. Cerebrospinal fluid tracer efflux to parasagittal dura in humans[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 354. DOI: 10.1038/s41467-019-14195-x.
- [43] Yoon JH, Jin H, Kim HJ, et al. Nasopharyngeal lymphatic plexus is a hub for cerebrospinal fluid drainage[J]. *Nature*, 2024, 625(7996): 768-777. DOI: 10.1038/s41586-023-06899-4.
- [44] Shahnur A, Nakano M, Ishihara S, et al. A potential defense mechanism against amyloid deposition in cerebellum[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 535: 25-32. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.12.036.
- [45] Da MS, Papadopoulos Z, Dykstra T, et al. Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-A β immunotherapy[J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 255-260. DOI: 10.1038/s41586-021-03489-0.
- [46] 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. DOI: 10.7554/eLife.29738.
- [47] Patel LD, Raghavan P, Tang S, et al. Imaging of the meningeal lymphatic network in healthy adults: a 7T MRI study[J]. *J Neuroradiol*, 2023, 50(4): 369-376. DOI: 10.1016/j.neurad.2023.03.002.
- [48] de Leon MJ, Li Y, Okamura N, et al. Cerebrospinal fluid clearance in Alzheimer disease measured with dynamic PET[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(9): 1471-1476. DOI: 10.2967/jnumed.116.187211.
- [49] Schubert JJ, Veronese M, Marchitelli L, et al. Dynamic (11)C-PiB PET shows cerebrospinal fluid flow alterations in Alzheimer disease and multiple sclerosis[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(10): 1452-1460. DOI: 10.2967/jnumed.118.223834.
- [50] Ding XB, Wang XX, Xia DH, et al. Impaired meningeal lymphatic drainage in patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 411-418. DOI: 10.1038/s41591-020-01198-1.
- [51] Eide PK, Lashkarivand A, Pripp A, et al. Plasma neurodegeneration biomarker concentrations associate with glymphatic and meningeal lymphatic measures in neurological disorders[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2084. DOI: 10.1038/s41467-023-37685-5.
- [52] Xin SH, Tan L, Cao X, et al. Clearance of amyloid beta and tau in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapy[J]. *Neurotox Res*, 2018, 34(3): 733-748. DOI: 10.1007/s12640-018-9895-1.
- [53] Mentis AA, Dardiotis E, Chrousos GP. Apolipoprotein E4 and meningeal lymphatics in Alzheimer disease: a conceptual framework[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(4): 1075-1097. DOI: 10.1038/s41380-020-0731-7.
- [54] Wang M, Yan C, Li X, et al. Non-invasive modulation of meningeal lymphatics ameliorates ageing and Alzheimer's disease-associated pathology and cognition in mice[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1453. DOI: 10.1038/s41467-024-45656-7.
- [55] Harrison IF, Ismail O, Machhada A, et al. Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model[J]. *Brain*, 2020, 143(8): 2576-2593. DOI: 10.1093/brain/awaa179.
- [56] Yamada K, Iwatsubo T. Involvement of the glymphatic/meningeal lymphatic system in Alzheimer's disease: insights into proteostasis and future directions[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 192. DOI: 10.1007/s00018-024-05225-z.
- [57] Nauen DW, Troncoso JC. Amyloid-beta is present in human lymph nodes and greatly enriched in those of the cervical region[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(2): 205-210. DOI: 10.1002/alz.12385.
- [58] Wang L, Zhang Y, Zhao Y, et al. Deep cervical lymph node ligation aggravates AD-like pathology of APP/PS1 mice[J]. *Brain Pathol*, 2019, 29(2): 176-192. DOI: 10.1111/bpa.12656.
- [59] Kim K, Abramishvili D, Du S, et al. Meningeal lymphatics-microglia axis regulates synaptic physiology[J]. *Cell*, 2025, 188(10): 2705-2719. e23. DOI: 10.1016/j.cell.2025.02.022.
- [60] Ye T, Yan X, Bai H, et al. Borneol regulates meningeal lymphatic valve plasticity to clear A β aggregates in the prevention of AD-like symptoms[J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155753. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155753.
- [61] Antila S, Chilov D, Nurmi H, et al. Sustained meningeal lymphatic vessel atrophy or expansion does not alter Alzheimer's disease-related amyloid pathology[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3: 474-491. DOI: 10.1038/s44161-024-00445-9.
- [62] Patel TK, Habimana-Griffin L, Gao X, et al. Dural lymphatics regulate clearance of extracellular tau from the CNS[J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 11. DOI: 10.1186/s13024-019-0312-x.
- [63] Fuentes JJ, Genescà L, Kingsbury TJ, et al. DSCR1,



- overexpressed in Down syndrome, is an inhibitor of calcineurin-mediated signaling pathways[J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(11): 1681-1690. DOI: 10.1093/hmg/9.11.1681.
- [64] Martin KR, Corlett A, Dubach D, et al. Over-expression of RCAN1 causes Down syndrome-like hippocampal deficits that alter learning and memory[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(13): 3025-3041. DOI: 10.1093/hmg/dds134.
- [65] Choi C, Park J, Kim H, et al. DSCR1 upregulation enhances dural meningeal lymphatic drainage to attenuate amyloid pathology of Alzheimer's disease[J]. *J Pathol*, 2021, 255(3): 296-310. DOI: 10.1002/path.5767.
- [66] Wen YR, Yang JH, Wang X, et al. Induced dural lymphangiogenesis facilitates soluble amyloid-beta clearance from brain in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(4): 709-716. DOI: 10.4103/1673-5374.230299.
- [67] Da MS, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 185-191. DOI: 10.1038/s41586-018-0368-8.
- [68] Ye T, Yan X, Bai H, et al. Borneol regulates meningeal lymphatic valve plasticity to clear A β aggregates in the prevention of AD-like symptoms[J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155753. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155753.
- [69] Wu Y, Zhang T, Li X, et al. Borneol-driven meningeal lymphatic drainage clears amyloid- β peptide to attenuate Alzheimer-like phenotype in mice[J]. *Theranostics*, 2023, 13(1): 106-124. DOI: 10.7150/thno.76133.
- [70] Tao L, Liu Q, Zhang F, et al. Microglia modulation with 1070-nm light attenuates A β burden and cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model[J]. *Light Sci Appl*, 2021, 10(1): 179. DOI: 10.1038/s41377-021-00617-3.
- [71] Yang L, Wu C, Parker E, et al. Non-invasive photobiomodulation treatment in an Alzheimer disease-like transgenic rat model[J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2205-2231. DOI: 10.7150/thno.70756.
- [72] Yue X, Mei Y, Zhang Y, et al. New insight into Alzheimer's disease: light reverses A β -obstructed interstitial fluid flow and ameliorates memory decline in APP/PS1 mice [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2019, 5: 671-684. DOI: 10.1016/j.trci.2019.09.007.
- [73] Zhang Z, Shen Q, Wu X, et al. Activation of PKA/SIRT1 signaling pathway by photobiomodulation therapy reduces A β levels in Alzheimer's disease models[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(1): e13054. DOI: 10.1111/acer.13054.
- [74] Blokina I, Iluykov E, Myagkov D, et al. Photobiomodulation under electroencephalographic controls of sleep for stimulation of lymphatic removal of toxins from mouse brain[J]. *J Vis Exp*, 2024: (208). DOI: 10.3791/67035.
- [75] Semyachkina-Glushkovskaya O, Abdurashitov A, Dubrovsky A, et al. Photobiomodulation of lymphatic drainage and clearance: perspective strategy for augmentation of meningeal lymphatic functions[J]. *Biomed Opt Express*, 2020, 11(2): 725-734. DOI: 10.1364/BOE.383390.
- [76] Li MN, Jing YH, Wu C, et al. Continuous theta burst stimulation dilates meningeal lymphatic vessels by up-regulating VEGF-C in meninges[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 735: 135197. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135197.
- [77] Lin Y, Jin J, Lv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the brain's drainage efficiency in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 102. DOI: 10.1186/s40478-021-01198-3.
- [78] Murdock MH, Yang CY, Sun N, et al. Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid[J]. *Nature*, 2024, 627(8002): 149-156. DOI: 10.1038/s41586-024-07132-6.
- [79] Da MS, Papadopoulos Z, Dykstra T, et al. Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-A β immunotherapy[J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 255-260. DOI: 10.1038/s41586-021-03489-0.
- [80] Laaker C, Fabry Z. The meningeal lymphatics: regulators of A β immunotherapy?[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(11): 940-942. DOI: 10.1016/j.it.2021.09.011.
- [81] Hong JP, Chen WF, Nguyen DH, et al. A proposed role for lymphatic supermicrosurgery in the management of Alzheimer's disease: a primer for reconstructive microsurgions[J]. *Arch Plast Surg*, 2025, 52(2): 96-103. DOI: 10.1055/a-2513-4313.
- [82] Chen JY, Zhao DW, Yin Y, et al. Deep cervical lymphovenous anastomosis (LVA) for Alzheimer's disease microsurgical procedure in a prospective cohort study [J/OL]. *Int J Surg*, 2025(2025-05-20) [2025-06-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40391969/>. DOI: 10.1097/JS9.00000000000002490. [published online ahead of print].
- [83] Liu J, Gao D, Hu D, et al. Delivery of biomimetic liposomes via meningeal lymphatic vessels route for targeted therapy of Parkinson's disease[J]. *Research (Wash D C)*, 2023, 6: 30. DOI: 10.34133/research.0030.
- [84] Nie T, He Z, Zhu J, et al. Non-invasive delivery of levodopa-loaded nanoparticles to the brain via lymphatic vasculature to enhance treatment of Parkinson's disease [J]. *Nano Res*, 2021, 14: 2749-2761. DOI: 10.1007/s12274-020-3280-0.
- [85] Shan X, Lu Y, Luo Z, et al. A Long-acting lyotropic liquid crystalline implant promotes the drainage of macromolecules by brain-related lymphatic system in treating aged Alzheimer's disease[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(13): 9688-9703. DOI: 10.1021/acsnano.4c01206.
- [86] Wang HC, Yang W, Xu L, et al. BV2 membrane-coated PEGylated-liposomes delivered hFGF21 to cortical and hippocampal microglia for Alzheimer's disease therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(19): e2400125. DOI: 10.1002/adhm.202400125.
- [87] Wu G, Jiang Q, Cui T, et al. The glymphatic system delivery enhances the transduction efficiency of AAV1 to brain endothelial cells in adult mice[J]. *J Neurosci Methods*, 2019, 328: 108441. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2019.108441.