

## 淋巴系统与心血管疾病的相关性研究

陈捷<sup>1</sup> 王宏宇<sup>1,2,3</sup>

(1. 北京大学首钢医院血管医学中心, 北京 100144; 2. 北京大学医学部血管健康研究中心, 北京 100144; 3. 分子心血管学教育部重点实验室(北京大学), 北京 100144)

**【摘要】**哺乳动物的循环系统包括心血管系统和淋巴系统。在淋巴系统中,淋巴液通过一系列淋巴管向心流动,并最终汇入静脉,起着维持内环境稳态,吸收胃肠道脂质,转移抗原呈递细胞和淋巴细胞至淋巴器官和体循环系统的功能。近期的研究表明,淋巴系统参与心血管疾病的发生过程,包括动脉粥样硬化和心肌梗死。

**【关键词】**淋巴系统;功能;心血管疾病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.07.003

## Correlation Between Lymphatic System and Cardiovascular Diseases

CHEN Jie<sup>1</sup>, WANG Hongyu<sup>1,2,3</sup>

(1. *Department of Vascular Medicine, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China*; 2. *Vascular Health Research Center of Peking University Health Science Center (VHRC-PKUHS), Beijing 100144, China*; 3. *Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences, Ministry of Education (Peking University), Beijing 100144, China*)

**【Abstract】** The mammalian circulatory system includes the cardiovascular system and lymphatic system. The lymphatic system is filled with lymphatic fluid, which flows through a series of lymphatic vessels and ends up in the veins. The lymphatic system has the functions of maintaining homeostasis, absorbing lipids from gastrointestinal tract, and transferring antigen presenting cells and lymphocytes to lymphatic organs and systemic circulatory system. Recent studies have shown that the lymphatic system is involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases, including atherosclerosis and myocardial infarction.

**【Key words】** Lymphatic system; Function; Cardiovascular diseases

人类对淋巴管的认识有着悠久的历史,对淋巴管的首次记录可以追溯到古希腊时期,而直到 20 世纪 90 年代末,淋巴内皮细胞、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-3 和淋巴管内盘透明质酸受体等淋巴特异性标志物才逐渐被人们所认识<sup>[1-2]</sup>。进入 21 世纪后,关于淋巴管的分化和成熟过程的研究迅速增多,研究发现淋巴系统参与调节机体生理代谢过程,其不仅参与眼内压的调节,而且在中枢神经系统中,淋巴系统也有着运输脑脊液、大分子物质和免疫细胞的作用<sup>[3-4]</sup>。另外,越来越多的研究发现,淋巴系统参与了心血管疾病的发生和发展过程,现针对淋巴系统对心血管疾病的影响进行详细阐述。

### 1 淋巴生理学

#### 1.1 淋巴系统的发生和发展

关于淋巴系统的形成与进化,历史上有着各种模型和假说,最被广泛接受的淋巴发育模型是由 Sabin 教授提出的,她认为在发育早期,静脉中的内皮细胞形成孤立的原始淋巴囊。外周淋巴系统是内皮细胞以出芽的方式扩散到周围组织和器官所形成的局部毛细血管。1910 年, Huntington 和 McClure 提出了另一种模型,认为最初的淋巴囊起源于间叶,独立于静脉,并且随后建立静脉连接<sup>[5]</sup>。随着人们对淋巴系统研究的深入,越来越多关键的调控分子和特定的淋巴内皮标志物被发现。转录因子 Prox1 和淋巴内皮祖细胞是淋巴管形成的关键因素,而激活祖细胞中 Prox1

**基金项目:**教育部科技发展中心产学研创新基金“智融兴教”基金(2018A02004);国家重点研发计划(2017YFC0113005);国家重点研发计划(2017YFC0113003);2019 年度临床重点项目(2019-Yuan-LC-01);2019 年度北京大学首钢医院内科研项目(SGYYQ201912);2020 年首都卫生发展科研专项(首发 2020-2-6042)

**通信作者:**王宏宇, E-mail: dr.hongyuwang@foxmail.com

的表达需转录因子 SOX18 和 COUP-TF II<sup>[2]</sup>。另外,相关报道证明,肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、淋巴毒素、肾上腺髓质素、内皮素-1 和神经突起诱向因子 netrin-4 等可促进淋巴管生成。相反,转化生长因子- $\alpha$ 、干扰素调节因子-3 和血小板反应蛋白-1 则已被证明可抑制淋巴管生成<sup>[6]</sup>。

## 1.2 淋巴系统的生理功能

### 1.2.1 维持组织液稳态

在生理情况下,血管内的血液不断地通过血管内皮细胞层进入细胞外间隙。绝大部分外渗的组织间液和大分子物质通过淋巴管重吸收回体循环。因此,淋巴系统对维持组织液稳态极为重要,缺乏淋巴管系统的机体将无法生存<sup>[7]</sup>。

### 1.2.2 免疫细胞和可溶性抗原传递

淋巴管将外周抗原和免疫细胞输送到淋巴结以启动机体的免疫反应。淋巴系统是免疫系统对感染性病原体做出免疫反应的重要场所。有新发现提示淋巴系统可通过多种途径控制免疫反应,包括引导抗原或树突状细胞进入淋巴管周围,主动运输抗原或树突状细胞,促进淋巴和细胞运动,将抗原提呈给淋巴内皮细胞和淋巴结间质细胞<sup>[8]</sup>。

### 1.2.3 食物脂质吸收

食物营养成分的吸收主要依靠小肠绒毛,食物脂肪和脂溶性维生素的吸收主要依靠乳糜管。相关报道已证明,食用富含脂质的食物可增加淋巴流动,这种观点强调了淋巴管在脂质运输中的作用。食物中的脂质通过乳管,一种特殊的淋巴管,进入肠绒毛的淋巴系统。然后,乳糜微粒进入血液,将甘油酯输送到脂肪和肌肉,然后再到肝脏输送胆固醇。由于在脂肪吸收中起重要作用,淋巴功能障碍常导致小鼠和人体内脂肪的积累<sup>[9]</sup>。

## 1.3 淋巴系统与心脏

据相关报道,心脏淋巴管在 5 岁时完全发育成熟,淋巴管覆盖了心脏的心外膜和心肌。有趣的是,虽然大多数哺乳动物的淋巴管是静脉来源的,但谱系追踪显示心脏淋巴细胞是非静脉来源。最近的细胞系示踪研究已明确表明,静脉来源和非静脉来源的淋巴内皮细胞均参与了老鼠淋巴管系统的形成<sup>[10]</sup>。这些非静脉来源的淋巴内皮细胞在一些疾病的发生和发展中是否起到一定作用,还需更多的实验和研究证明。目前的许多研究强调,淋巴内皮细胞可能在心肌梗死或动脉粥样硬化后维持健康的心脏微环境和心脏稳态<sup>[11]</sup>。

形成血管内层和淋巴管的内皮细胞是血管功能的重要调节因子,在血管疾病的发病过程中起重要作用。

除了 VEGFR 途径外,血管生成素(angiopoietin, Ang)-Tie 系统是胚胎心血管和淋巴发育所必需的第二种内皮细胞特异性配体-受体信号系统。Ang-Tie 系统在淋巴管的重塑和成熟中起关键作用。Ang-1 诱导淋巴管增大、发芽和增殖,并依赖于 VEGFR-3。Ang-2 与另一种重要的血管生成因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A 协同调节血管生成。遗传学研究表明,缺乏 Ang-2 的小鼠在淋巴管中表现出比在血管中更严重的缺陷。相关报道指出,Ang-2 似乎参与了淋巴管的重建和稳定。Ang-2 在许多人类疾病中上调,Tie1 也分别在动脉粥样硬化和肿瘤中促进促炎和促血管生成信号<sup>[12-13]</sup>。

## 2 淋巴系统与心血管疾病的病理发生

心脏淋巴管在心血管疾病中的作用与其他器官相似,心脏依靠淋巴管引流组织间液以维持体内平衡。心脏手术经常引起心脏淋巴管损伤,导致急性或慢性心肌水肿、感染、炎症和纤维化。最近的研究表明,淋巴生长在预防或减少心血管疾病如动脉粥样硬化和心肌梗死方面起着有益的作用。笔者将集中研究这两种情况<sup>[12]</sup>。

### 2.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种以脂肪、胆固醇和免疫系统形成的斑块过度积累为特征性疾病。随着时间的推移,这些斑块会使动脉壁变窄变硬,最终限制血流从心脏到器官和身体的其他部分,其导致的并发症是人群致死和致残的主要原因<sup>[14]</sup>。

尽管胆固醇和炎症反应导致相关疾病进展的机制仍不完全明确,但可以肯定的是,淋巴管生成可加强胆固醇重吸收,将胆固醇从动脉壁移除迈出了逆转动脉粥样硬化的一步。淋巴管被认为是从动脉壁去除胆固醇的先决因素,并且越来越多研究开始关注集合淋巴管在动脉粥样硬化中的作用<sup>[15]</sup>。虽然对动脉粥样硬化尚未完全了解,但从动脉壁动员胆固醇已成为缓解疾病进展的解决方案。最近,一些动物实验表明,淋巴管是将胆固醇运输到血液的主要途径<sup>[16]</sup>。

在 100 多年前,人们就有所记载,淋巴管存在于动脉壁中。最近的一项研究表明,在人和小鼠动脉粥样硬化病变的外膜中存在淋巴管毛细血管,淋巴管密度随斑块的进展而增加。阻断淋巴引流或抑制 VEGFR-3 依赖性的淋巴管生成均可促进动脉粥样硬化斑块的形成,同时还会伴有内膜和外膜 T 细胞密度的增加。这些数据表明,外膜淋巴管在动脉粥样硬化斑块形成时起到了一定的有益作用<sup>[17]</sup>。

尽管有相关研究猜想炎症环境促进动脉粥样硬化中血管淋巴管生成,也有相关研究证实淋巴管在动

脉粥样硬化斑块形成时起到一定的有益作用。但也有其他研究表明,尽管动脉壁 VEGF-C 水平较高,但在正常和动脉粥样硬化的人类冠状动脉中未检测到或只检测到极低数量的淋巴管(与血管相比)。在动脉粥样硬化发生的过程中,虽然一些研究发现,粥样斑块附近的淋巴管密度有所增加,但为什么增加的淋巴管不能缓解动脉粥样硬化斑块尚不清楚。可能是新形成的淋巴管功能缺陷,或这些新形成的淋巴管数量过少,无法引起动脉粥样硬化的逆转。因此,关于淋巴管在动脉粥样硬化中所起的作用还不明确,淋巴管在动脉粥样硬化发病机制中的作用还需进一步研究<sup>[18-19]</sup>。

## 2.2 心肌梗死

心肌梗死是由冠状动脉循环阻塞而引起的大量心肌细胞丢失,坏死的心肌细胞由非收缩性瘢痕组织替代。缺血心脏的淋巴管功能失调导致代谢废物积累,容易诱导成纤维细胞增殖,导致心肌梗死后纤维化和心功能不全<sup>[20-21]</sup>。心肌梗死后,淋巴管密度在愈合过程中大幅增加,排出过多的液体,并促进免疫细胞流动。近期研究表明,VEGF-C 刺激淋巴管反应性增高,可使心肌梗死后的心功能暂时改善。因此,诱导淋巴管增生能通过调节炎症细胞的输送而有利于成年人心肌损伤后病变的愈合。

最近的研究发现,在实验中,心肌梗死后,在心脏损伤区注射重组人 VEGF-C156S 可使心肌功能短暂改善<sup>[22]</sup>。VEGF-C 治疗可通过促进淋巴管生成,进而改善心肌水肿,并为炎症细胞外排提供通路,从而有利于受损心脏内的伤口愈合。VEGF-C 刺激心脏淋巴管生成,并通过转运免疫细胞来改善心肌梗死后急性炎症反应,这一过程依赖于淋巴管内皮透明质酸受体 1。缺失该受体的小鼠,由于白细胞无法通过淋巴内皮进行停靠和转运,将会导致慢性炎症加重和心功能的长期恶化<sup>[23]</sup>。

对小鼠和大鼠的研究表明,心脏淋巴管生成既发生在梗死区,也发生在心脏非梗死区。研究表明,心肌梗死后最初几个月,心肌 VEGF-C 和 VEGF-D 表达增加引起内源性淋巴管生成反应。尤其是在梗死瘢痕中,是以淋巴管毛细血管扩张为特征。心脏淋巴管造影显示心肌梗死后几个月心脏淋巴管运输仍严重受限<sup>[24]</sup>。在大鼠心肌梗死模型中,以微粒作为载体的心肌内 VEGF-C152S 因子加速了淋巴管生成,改善了体液平衡,减轻了心肌炎症、纤维化和心脏功能障碍。

这些研究表明,通过减少心肌水肿、炎症和纤维化,改善心肌梗死后的心功能,治疗性淋巴管生成可能成为治疗心脏病的一种新方法。然而,心脏功能的

改善是否是心肌梗死后心脏淋巴管增多的直接结果尚不清楚<sup>[25]</sup>。另外,尽管心肌梗死后存在内源性淋巴管生成反应,但集合管的重塑和功能障碍会促进慢性心肌水肿和炎症的发展,加重心肌纤维化和心脏功能障碍<sup>[26]</sup>。因此,有必要在急性心脏病的诊疗中纳入心脏淋巴管和心肌水肿的评估,以验证其潜在的预后相关性,以及刺激淋巴管生成的治疗益处<sup>[27]</sup>。

## 3 展望

淋巴系统和心血管疾病密切相关,在血管相关性疾病的发生和发展中起重要作用。对淋巴系统生物学功能的思考,可加深对疾病发生机制的理解。炎症、肥胖、动脉粥样硬化和心肌梗死等都伴随着淋巴管的生物学改变。因此,通过对淋巴系统的进一步了解,将更有利于理解心血管疾病的发生和发展机制,并为心血管疾病的治疗提供全新的思路。

## 参考文献

- [1] Lord RS. The white veins: conceptual difficulties in the history of the lymphatics [J]. *Med Hist*, 1968, 12(2): 174-184.
- [2] Yang Y, Oliver G. Development of the mammalian lymphatic vasculature [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 888-897.
- [3] Thomson BR, Heinen S, Jeansson M, et al. A lymphatic defect causes ocular hypertension and glaucoma in mice [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4320-4324.
- [4] 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.
- [5] Oliver G, Alitalo K. The lymphatic vasculature: recent progress and paradigms [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005, 21: 457-483.
- [6] Jones D, Min W. An overview of lymphatic vessels and their emerging role in cardiovascular disease [J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2011, 2(3): 141-152.
- [7] Jakus Z, Gleghorn JP, Enis DR, et al. Lymphatic function is required prenatally for lung inflation at birth [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 815-826.
- [8] Liao S, von der Weid PY. Lymphatic system: an active pathway for immune protection [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 38: 83-89.
- [9] Breslin JW, Yang Y, Scallan JP, et al. Lymphatic vessel network structure and physiology [J]. *Compr Physiol*, 2018, 9(1): 207-299.
- [10] Aspelund A, Robciuc MR, Karaman S, et al. Lymphatic system in cardiovascular medicine [J]. *Circ Res*, 2016, 118(3): 515-530.
- [11] Liu X, Oliver G. New insights about the lymphatic vasculature in cardiovascular diseases [J]. *F1000Res*, 2019, Oct 29; 8: F1000 Faculty Rev-1811. DOI: 10.12688/f1000research.20107.1. eCollection 2019.
- [12] Wu X, Liu N. The role of Ang/Tie signaling in lymphangiogenesis [J]. *Lymphology*, 2010, 43(2): 59-72.
- [13] Eklund L, Kangas J, Saharinen P. Angiopoietin-Tie signalling in the cardiovascular and lymphatic systems [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(1): 87-103.
- [14] Shi GP, Bot I, Kovanen PT. Mast cells in human and experimental cardiometabolic diseases [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(11): 643-658.
- [15] Milasan A, Jean G, Dallaire F, et al. Apolipoprotein A-I modulates atherosclerosis through lymphatic vessel-dependent mechanisms in mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(9): e006892.
- [16] Marte C, Li W, Fulp B, et al. Lymphatic vasculature mediates macrophage

- reverse cholesterol transport in mice [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (4): 1571-1579.
- [17] Rademakers T, van der Vorst EPC, Daissormont ITMN, et al. Adventitial lymphatic capillary expansion impacts on plaque T cell accumulation in atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45263.
- [18] Csanyi G, Singla B. Arterial lymphatics in atherosclerosis: old questions, new insights, and remaining challenges[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4):495.
- [19] Hu D, Li L, Li S, et al. Lymphatic system identification, pathophysiology and therapy in the cardiovascular diseases [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133: 99-111.
- [20] Zhang YQ, Bai YN, Jing Q, et al. Functions and regeneration of mature cardiac lymphatic vessels in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure[J]. *Lymphat Res Biol*, 2018, 16(6):507-515.
- [21] Garmy-Susini B, Pizzinat N, Villeneuve N, et al. Cardiac lymphatic system[J]. *Med Sci*, 2017, 33(8-9):765-770.
- [22] Klotz L, Norman S, Vieira JM, et al. Cardiac lymphatics are heterogeneous in origin and respond to injury[J]. *Nature*, 2015, 522(7554):62-67.
- [23] Vieira JM, Norman S, Villa Del Campo C, et al. The cardiac lymphatic system stimulates resolution of inflammation following myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(8):3402-3412.
- [24] Brakenhielm E, Alitalo K. Cardiac lymphatics in health and disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(1):56-68.
- [25] Henri O, Pouche C, Houssari M, et al. Selective stimulation of cardiac lymphangiogenesis reduces myocardial edema and fibrosis leading to improved cardiac function following myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2016, 133(15):1484-1497.
- [26] 鞠文浩, 王宏宇. 淋巴管生长因子 C 和血管疾病相关性研究[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(1):34-38.
- [27] Brakenhielm E, González A, Díez J. Role of cardiac lymphatics in myocardial edema and fibrosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(6):735-744.

收稿日期:2020-12-10

(上接第 581 页)

- [38] Tan X, Yang W, Guo J, et al. Usefulness of decrease in oxygen uptake efficiency to identify gas exchange abnormality in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e98889.
- [39] Sun XG, Hansen JE, Stringer WW. Oxygen uptake efficiency plateau: physiology and reference values[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(3):919-928.
- [40] Thakkar V, Stevens WM, Prior D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(3):R143.
- [41] Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: definition of a screening algorithm for early detection (the ItinAIR-Sclerodermie Study) [J]. *Rev Med Interne*, 2004, 25(5):340-347.
- [42] Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype[J]. *Chest*, 2010, 138(6):1383-1394.
- [43] Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(2):151-157.
- [44] Hao YJ, Jiang X, Zhou W, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(4): 963-972.
- [45] Kang KY, Jeon CH, Choi SJ, et al. Survival and prognostic factors in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension diagnosed by echocardiography: results from a Korean nationwide registry [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(9):1227-1236.
- [46] Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, et al. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-centre cohort [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(10):1846-1854.
- [47] Bazan IS, Mensah KA, Rudkovskaia AA, et al. Pulmonary arterial hypertension in the setting of scleroderma is different than in the setting of lupus: a review [J]. *Respir Med*, 2018, 134:42-46.
- [48] Huang D, Cheng YY, Chan PH, et al. Rationale and design of the screening of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus (SOPHIE) study [J]. *ERJ Open Res*, 2018, 4(1):00135-2017.
- [49] 熊长明, 翟振国, 王辰. 修改肺动脉高压诊断标准带来的争议及其影响[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(22):1684-1687.

收稿日期:2021-02-15