

淋巴管:干预动脉粥样硬化发生发展的潜在途径

易光辉

(南华大学心血管疾病研究所 南华大学衡阳医学院 动脉硬化学湖南省重点实验室,湖南省衡阳市 421001)

[专家简介] 易光辉,男,1961年8月出生,湖南省岳阳县人,医学博士,博士后,出国留学归国人员,病理生理学教授,博士研究生导师。中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会委员,湖南省病理生理学学会常务理事、心血管疾病专业委员会委员、教学专业委员会委员,《中国动脉硬化杂志》编委,《中国药理学与毒理学杂志》特约审稿人,国家自然科学基金、国家博士后科学基金及湖南省、浙江省、广东省、山东省自然科学基金网评专家。主要从事病理生理学和医学分子生物学的教学以及心血管疾病研究工作,主要研究领域为动脉粥样硬化病因发病学、脂质转运代谢细胞分子机制以及动脉粥样硬化防治实验研究。主持国家自然科学基金3项、国家博士后科学基金1项,主持湖南省科技厅、教育厅等科技项目6项;以第一作者或通信作者发表科研论文120余篇,其中SCI收录20篇;获得卫生部医药卫生科技进步二等奖1次,湖南省科技进步三等奖2次,自然科学三等奖1次;主编高校教材3部,参编专著6部。



[关键词] 淋巴管; 动脉粥样硬化; 胆固醇逆转运; 炎症; 免疫

[摘要] 动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,是血管壁对各种损伤的异常反应。虽然影响动脉粥样硬化的因素很多,但淋巴管在动脉粥样硬化中的作用一直被忽视。传统上认为淋巴管是将间质液回流至血液循环的通道。在早期的研究中,发现动脉粥样硬化周围存在大量淋巴管,但两者之间的关系一直不清楚。近期研究发现淋巴管不仅参与动脉炎症的起始和消退,在胆固醇逆转运中也发挥着积极作用。此外,改善淋巴功能或促进局部淋巴管生成似乎可以减轻动脉粥样硬化的进展。因此,研究淋巴管与动脉粥样硬化的关系对于干预动脉粥样硬化的发生发展具有重要意义。文章介绍了淋巴管与动脉粥样硬化发生发展相关的炎症、胆固醇逆转运以及免疫等因素的关系,以期对动脉粥样硬化干预策略的研究提供新的视角。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Lymphatic vessels: a potential path to intervene the development of atherosclerosis

Yi Guanghui

(Institute of Cardiovascular Disease, Hengyang Medical College, Key Lab for Arteriosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] lymphatic vessel; atherosclerosis; reverse cholesterol transport; inflammation; immunity

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease and an abnormal response of vascular walls to various injuries. Although there are many factors affecting atherosclerosis, the role of lymphatics in atherosclerosis has been neglected. Lymphatic vessels are the channels through which the interstitial fluid is returned to the blood circulation. Although a large number of lymphatic vessels have been found in atherosclerotic lesions, the relationship between the two is unclear. Recent studies have found that lymphatic vessels not only participate in the induction and solution of arterial inflammation, but also play an active role in cholesterol transport in atherosclerotic plaques. In addition, improving lymphatic function or promoting local induction of lymphangiogenesis may reduce the progression of atherosclerosis. Therefore, it is important to study the relationship between lymphatic vessels and development of atherosclerosis. This review article focuses on the relationship between lymphatic vessels and atherosclerosis, including inflammation, reverse cholesterol transport and immunity, in order to provide a new perspective for the study of intervention strategies for athero-

[收稿日期] 2018-05-20

[修回日期] 2018-06-10

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81770490,81270360);湖南省科技厅科技计划重点项目(2014FJ2012)

sclerosis.

淋巴管伴随组织中的血管,回流组织液、免疫细胞和脂蛋白等。早在上个世纪,研究人员发现动脉外膜存在淋巴管,推测淋巴管可能在动脉粥样硬化中起着某种作用^[1]。然而,由于技术原因,淋巴管与动脉粥样硬化的关系尚不清楚。随着淋巴管内皮特异性标记物的出现,包括淋巴内皮透明质酸受体 1 (lymphatic endothelial hyaluronan receptor-1, Lyve-1)、平足蛋白 (podoplanin) 和同源异型盒基因转录因子 1 (prospero homeobox-1, Prox-1)^[2],淋巴管的潜在功能逐渐显露出来。

近年来,随着对淋巴管功能的进一步研究,发现淋巴管与动脉粥样硬化关系越来越密切。在动脉粥样硬化的早期阶段,大量的免疫细胞聚集在斑块中,这些免疫细胞不仅对动脉粥样硬化的发展有显著影响,也对局部诱导淋巴管生成 (local induction of lymphangiogenesis, IAL)^[3-4] 具有影响。炎症相关的 IAL 被认为改变炎症和组织修复的过程,这在抑制或诱导小鼠 IAL 的研究中得到证实^[5]。业已明确淋巴管参与胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT),但高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 是以怎样的方式进入淋巴管的还需要进一步研究来阐明。

由于动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,而淋巴管的功能激活已被证明是解决慢性炎症和限制急性炎症的关键。此外,斑块胆固醇的排出也需要依赖淋巴管运输^[6]。改善淋巴功能或调控 IAL 的策略也许有助于减轻动脉粥样硬化的进展。因此,如何更好地了解动脉粥样硬化中炎症与淋巴管的关系,以及 HDL 是怎样进入淋巴管并最终通过肝脏排泄,对于治疗或预防动脉粥样硬化具有重要意义。本文综述了动脉粥样硬化与淋巴管之间的联系,包括炎症、免疫和胆固醇逆转运。

1 淋巴管与动脉粥样硬化相关的早期线索

早在上个世纪,研究者认为淋巴管与动脉粥样硬化之间存在微妙的联系,但确切的作用还不清楚^[7]。Sacchi 等^[8]用组织学方法对家兔颈动脉和胸主动脉淋巴管进行了研究。结果发现,动脉内膜和中膜未见淋巴管,外膜及周围区域有少量淋巴管。Xu 等^[9]通过对大鼠主动脉壁外膜淋巴管的研究,进一步拓展了淋巴管与内膜的关系。本研究的一个重要发现是球囊损伤血管内皮后的主动脉内膜增

生不仅伴有明显的外膜微血管生成,而且还伴有外膜淋巴管的广泛增生。Drozd 等^[10]从 81 条大动脉 (腹主动脉和髂动脉) 中分离出死亡器官供体。用抗 Lyve-1 和抗 Podoplanin 免疫组化染色鉴定淋巴管,结果发现外膜淋巴管的密度随动脉粥样硬化的进展而增加。总之,大鼠、小鼠、家兔等动物动脉的外膜中都存在淋巴管,这与人类的情况类似。

2 淋巴管与动脉炎症

2.1 外膜与动脉粥样硬化

动脉壁由内、中和外膜三层结构组成。尽管动脉粥样硬化发生在内膜,但外膜作为一个影响病变过程的参与者却被忽视。外膜是一种疏松结缔组织,含有白细胞亚群、淋巴管、滋养血管以及神经等。在动脉粥样硬化斑块形成的早期出现外膜炎和纤维化,外膜炎性细胞聚集与斑块的严重程度成正比,在外膜出现淋巴结样的组织提示发生了免疫反应^[11]。这些外膜炎性细胞很大一部分来源于内膜,并且对外膜淋巴管的扩展起到重要影响。大动脉外膜淋巴管在中膜边缘形成一个网状组织,淋巴引流一方面对于外膜中聚集的炎性细胞做出应对的免疫反应,另一方面对浸润动脉壁的胶质和大分子起着排出作用,而这些胶质和大分子的蓄积被认为是动脉粥样硬化病变发生的关键要素^[12]。如果发生淋巴阻塞则导致细胞外胶质渗透压和流体静压的升高,细胞外间隙扩大、淋巴水肿、局部循环障碍、实质细胞变性以及其他组织学改变。如 Guo 等^[13]通过抗血管内皮生长因子受体 3 (vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3) 阻断淋巴管生成或淋巴引流增加慢性性关节炎小鼠模型中炎症的严重程度。同样外膜淋巴管功能受损也加重动脉粥样硬化严重程度^[14-15]。总之,外膜淋巴管在斑块发育早期增加,通过排出炎症细胞、胶质及大分子赋予保护作用,从而减轻局部炎症反应。由于外膜能够影响到中膜和内膜的结构和功能,因此,针对外膜淋巴管的干预措施可能对动脉粥样硬化斑块的稳定乃至消退都十分重要。

2.2 炎症促进局部淋巴管生成

在健康成人中,淋巴系统是稳定的,没有 IAL。而在炎症诱导的疾病中淋巴管发生急剧变化,包括 IAL 和淋巴管增生^[16]。动脉炎症是动脉粥样硬化过程中的重要病理现象。在动脉炎症条件下,大量

免疫细胞聚集在损伤的血管周围^[17]。虽然炎症主要局限于斑块本身,但越来越多的研究表明,聚集在损伤血管周围的免疫细胞(包括巨噬细胞和粒细胞)浸润动脉壁^[18],并且似乎也影响到外膜淋巴管的生成^[19]。此外,外膜淋巴管表达趋化或黏附分子进一步募集免疫细胞^[5]。巨噬细胞和携带抗原的树突细胞通过淋巴内皮细胞(lymphatic endothelial cells, LEC)间不连续的“扣状”结构或预先形成的门户进入毛细淋巴管^[20],并继续通过收集淋巴管,最终进入局部淋巴结,这里是产生特异性免疫应答的重要场所。许多促淋巴管生成信号通路在暴露于炎症刺激时被激活,其中 VEGF-C/VEGFR3 是 IAL 过程中最主要的激活通路。促炎细胞因子可能通过激活核因子 κ B(NF- κ B) 介导诱导 VEGF-C 基因表达,表明促炎细胞因子在炎症期间调节 IAL。免疫细胞和淋巴管之间的这种相互作用有助于免疫系统对炎性刺激的反应。

2.3 局部淋巴管生成延缓动脉炎症的进展

越来越多的证据表明,炎症诱导的 IAL 改变了炎症和组织修复的过程。免疫细胞在多种病理生理过程中与淋巴管密切相关,从而产生促进淋巴管生成的作用。炎症性疾病与 IAL 密切相关,巨噬细胞源性淋巴管生长因子对 IAL 的调节是治疗急慢性炎症性疾病的一种潜在策略,已在临床研究中证实。此外,B 细胞诱导的淋巴结生成在临床上可用于促进高效的疫苗传递或树突状细胞向淋巴结的迁移。然而,在某些疾病中,IAL 并不能缓解疾病的进展,有时可能起到相反的效果。例如,在糖尿病动物模型研究中,胰岛细胞周围存在 IAL,这些 IAL 可能导致炎症的发生。抑制 VEGFR3 降低胰岛淋巴管的生成,从而减少炎症,保护胰岛^[21]。在肿瘤研究中,肿瘤细胞可以通过淋巴管转移,促进肿瘤细胞的恶性扩散^[22]。相反,诱导 IAL 可能对动脉粥样硬化的进展有着抑制作用。动脉粥样硬化最重要的并发症是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS),常导致心肌梗死(myocardial infarction, MI)。心肌梗死后出现强烈的炎症反应,其特征是协调动员不同的白细胞亚群,帮助清除死亡心肌细胞和释放大分子,同时促进肉芽组织的形成和重塑^[23]。研究表明,心肌梗死后,心脏淋巴管发生了深刻的 IAL 反应,异位 VEGF-C 刺激增强了 IAL 反应,导致心肌梗死后心功能的短暂改善^[24]。因此,诱导 IAL 可以提供炎症细胞外流的途径,以达到平衡,有利于受伤的成人心脏内伤口愈合。然而,动脉粥样硬化周围淋巴管的密度也在增加,但

为什么淋巴管的增加不能减轻病变程度?也许新生淋巴管在功能上还存在缺陷^[25],或者这些新生淋巴管数量还是太少,无法逆转顽固性疾病,如动脉粥样硬化。

3 淋巴管与动脉粥样硬化中的免疫细胞

3.1 巨噬细胞

巨噬细胞一般可分为三组:血管周围巨噬细胞、组织驻留巨噬细胞和募集巨噬细胞^[26]。巨噬细胞是动脉粥样硬化病变中最丰富的免疫细胞类型。然而,这些不同类型巨噬细胞的独特性尚不清楚,因为尚未为这类群体确定一个独特的谱系标记,许多研究只是简单的将这一群体合并。

骨髓来源的巨噬细胞被分派到血液循环并被运送到斑块中,在那里清除碎片和吞噬病原体。然后,它们通过毛细淋巴管从斑块中转移到局部淋巴结,这是解决炎症的一个重要过程。Llodra 等^[27]研究了小鼠动脉粥样硬化模型,记录了巨噬细胞在斑块清除中向局部淋巴结迁移的过程。在炎症组织中,淋巴内皮细胞表达趋化或黏附分子促进巨噬细胞向淋巴管迁移。反过来,巨噬细胞分泌或旁分泌淋巴生长因子,如 VEGF-C/VEGF-D,以刺激 IAL^[28-29]。许多研究支持炎症诱导的 IAL 期间巨噬细胞的显著积聚或募集以及 VEGF-C 的产生。除了旁分泌机制之外,巨噬细胞也可以通过转化淋巴内皮祖细胞来促进 IAL。这种现象基于淋巴标记和巨噬细胞的共标记研究结果。Hall 等^[30]通过对小鼠膈肌中脂多糖刺激 IAL 的时间过程分析证实,淋巴内皮祖细胞并入发炎的淋巴管系统中,并且可以诱导巨噬细胞表达淋巴标记物。淋巴管与巨噬细胞之间的相互作用在 IAL 过程中形成了相互调节的关系。

3.2 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cells, DC)是一个独特的抗原呈递细胞家族,在先天和适应性免疫应答中发挥着重要作用。树突状细胞在正常内膜和病理内膜中均有发现。因此,它们在动脉粥样硬化的所有阶段都起作用,具有多种功能,如脂质积聚、泡沫细胞形成、促炎细胞因子分泌以及抗原呈递^[31-32]。CCR-7 及其配体 CCL19/CCL21 是多种树突状细胞迁移的趋化因子中最为突出的。淋巴内皮细胞分泌的 CCL21 沉积在收集淋巴管的基底膜上,帮助动脉粥样硬化周围的淋巴管招募树突状细胞^[33]。炎症刺激触发淋巴内皮细胞表达白细胞黏附受体,如

VCAM-1、ICAM-1 和 E 选择素,介导树突状细胞进入淋巴管转运^[34]。此外,越来越多的证据表明 VEGF-C/VEGFR3 途径参与活化的树突状细胞和淋巴管内皮细胞,并且主要涉及在淋巴结中树突状细胞的迁移。在角膜移植和心脏同种异体移植期间阻断 VEGFR3 信号导致树突状细胞从移植物到宿主淋巴结的迁移消融。因此,从最初进入毛细淋巴管,再通过收集淋巴管转运到淋巴结,树突状细胞与淋巴管一直有着密切的联系。对树突状细胞分子基础的研究将有助于进一步阐明树突状细胞的生物学特性和功能,发挥树突状细胞在治疗动脉粥样硬化中的免疫调节作用。

3.3 B 细胞和 T 细胞

多项尸检研究报告显示,B 细胞(或 B 淋巴细胞)同时存在于动脉粥样硬化斑块和外膜中,在外膜中 B 细胞占优势。尽管巨噬细胞、树突状细胞和其他免疫细胞的贡献已经得到充分的研究,而 B 细胞在动脉粥样硬化形成中的作用却知之甚少。B 细胞聚集在外膜微血管附近,在树突状细胞呈递抗原后可能经历选择、成熟和产生抗体。然而,在淋巴结中有大量的 B 细胞,这些细胞通常协调淋巴管的生成。Angeli 等^[35]证实 B 细胞在炎症过程中分泌 VEGF-A 以辅助淋巴结生成,可增加淋巴结内树突状细胞动员,优化免疫激活。

T 细胞(或 T 淋巴细胞)的激活需要与抗原直接接触。抗原特异性幼稚 T 细胞在次级淋巴器官(secondary lymphatic organ, SLO)中相遇抗原时增殖,并且变为活化的效应 T 细胞,然后从 SLO 释放并进入斑块炎症部位。在 T 细胞的整个生命周期中,淋巴管和血管充当 T 细胞循环的通道。虽然人们对 T 细胞在血液中迁移有较多了解,但对 T 细胞迁移到淋巴系统却知之甚少。Rademakers 等^[17]发现在动脉粥样硬化 ApoE^{-/-}小鼠引流淋巴结后加重了内膜厚度,增加了斑块和外膜中 T 细胞的积聚。抑制小鼠 VEGFR3 依赖性淋巴管的生成后也观察到 T 细胞积聚。这表明淋巴管在斑块 T 细胞转运中起着重要的作用。然而,这项研究并没有阐明斑块中的 T 细胞是怎样进入淋巴管的。研究还发现,抑制 VEGF-C/D 不能阻断外膜 IAL,但通过抑制 CXCL12/CXCR4 至少部分阻滞非经典 IAL。此外,T 细胞分泌的 γ 干扰素(IFN- γ)降低了主要淋巴因子的表达,导致 IAL 降低^[36]。这些发现提示 T 细胞在平衡巨噬细胞和 B 细胞的促淋巴驱动以维持淋巴结中的淋巴稳态方面具有抗淋巴管生成作用。进一步了解斑块 T 细胞亚群在淋巴功能和 IAL 中的作

用,有助于寻找炎症或血管损伤所致动脉粥样硬化的治疗方法。

4 淋巴管与胆固醇转运

4.1 淋巴管与高密度脂蛋白的摄取

胆固醇作为细胞膜的主要成分,在控制细胞膜流动性和细胞渗透性方面起着至关重要的作用。胆固醇异常可能导致动脉粥样硬化、高胆固醇血症和 2 型糖尿病等。外周组织积累的胆固醇需要转移到肝脏以粪便形式排泄,这种去除胆固醇的过程被称为胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)。发生在动脉内膜斑块中的胆固醇转运称为巨噬细胞特异性胆固醇逆转运(m-RCT)^[37]。

早期动脉粥样硬化的典型特征是巨噬细胞或泡沫细胞中积聚的胆固醇在内膜形成条纹脂质斑块。因此,通过促进巨噬细胞胆固醇的流出,减少巨噬细胞内胆固醇的积累,是降低细胞内胆固醇含量的主要措施。巨噬细胞中胆固醇的流出需要 ATP 结合盒转运体 A1(ABCA1)、ABCG1^[38-39]的作用,而流出的胆固醇可被高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)摄取成为 HDL 胆固醇(HDLC)。最后,HDL 通过清道夫受体 SR-B I 的摄取进入肝脏,占总摄取的 65%。ABCA1 还介导胆固醇和载脂蛋白 A I(ApoA I)之间形成新生的高密度脂蛋白(pre β 1-HDL),最终被卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)等一系列酶修饰成较大的颗粒^[40]。成熟的 HDL 还可以在多种脂肪酶(内皮脂肪酶或肝脂肪酶)和 SR-B I 的参与下重塑,形成较小的圆盘状 HDL 和球状 HDL 颗粒^[4]。目前临床研究中 HDL 的水平是在血浆中测量的,但 HDL 的大部分生命周期是在间质中,而间质 HDL 返回血浆需要通过淋巴管运输。间质中 HDL 一部分来源于血浆,另一部分来源于初始 HDL 的合成(pre β -HDL)。关于促进巨噬细胞胆固醇流出和 HDLC 的最终代谢已做了大量研究,但淋巴管如何参与 HDLC 转运和 HDL 重塑还有许多问题有待阐明。

4.2 淋巴管与胆固醇逆转运

淋巴管的主要功能是将外周组织中丰富的脂蛋白返回血液,保持外周组织中的脂蛋白浓度维持在正常水平。Nanjee 等^[41]通过仔细分析人淋巴中各种脂蛋白组分,发现 HDLC 比血液中的浓度高出 30%。另一项利用荧光类似物追踪皮肤胆固醇转运的研究也得出结论,皮肤 RCT 定量依赖于淋

巴管^[42]。

为了确定淋巴管是否介导 HDL 参与 RCT。Martel 等^[6]从 ApoE 缺陷的动脉粥样硬化小鼠中获取被标记胆固醇的主动脉,移植到另一个 ApoE 缺陷的小鼠中,随之通过“抗 VEGFR3”去阻止淋巴管重新生长或对照抗体允许淋巴管生长。发现标记的胆固醇保留在由抗 VEGFR3 处理的小鼠主动脉中。这个结果表明促进淋巴转运功能可能有助于胆固醇清除,减轻动脉粥样硬化中胆固醇的蓄积。此外,淋巴管会像预期的那样将胆固醇从外周组织输送到血液循环,这取决于 HDL 和 SR-B I 的活性过程。SR-B I 是细胞上唯一介导 HDL 相互作用并具有 HDL 转运功能的膜受体,它可以存在于多种类

型的细胞膜上。有趣的是,淋巴内皮细胞间的“扣状”结构似乎能够以非选择性的方式将 HDL 引入毛细淋巴管,如跟随间质液和大分子。然而,一些研究者认为 HDL 是通过 SR-B I 介导以选择性方式进入淋巴管。Lim 等^[43]用抗 SR-B I 试剂去阻断 HDL 的淋巴管转运,发现血浆、淋巴和淋巴结中标记的胆固醇明显减少,说明 SR-B I 是淋巴管参与 RCT 必不可少的(图 1)。综上所述,斑块 HDL 进入外膜淋巴管的途径还有待进一步阐明,也有可能这两种方式都存在。淋巴管参与 RCT 是不争的事实,但能否促进局部 IAL 来加速斑块胆固醇的转运?为了解决这个问题,我们首先需要弄明白斑块 HDL 是以怎样的方式进入淋巴管的,这与淋巴管运输效率有关。

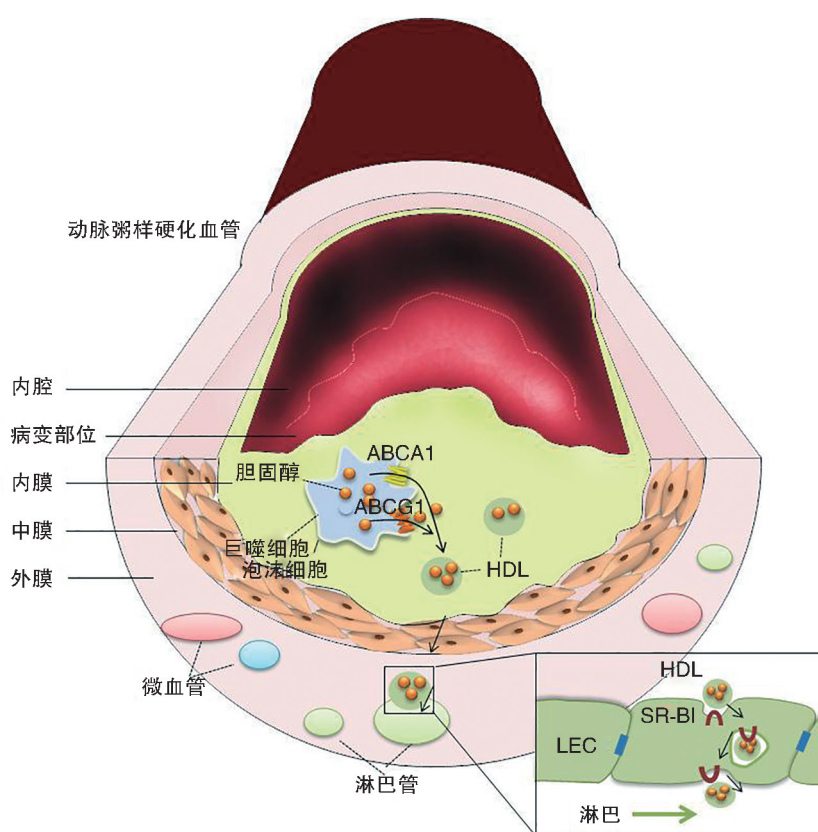


图 1. HDL 从动脉内膜进入外膜淋巴管 ABCA1、ABCG1 促进巨噬细胞或泡沫细胞胆固醇外流, HDL 摄取胆固醇后将之运送到淋巴内皮细胞的表面,通过 SR-B I 受体以“小窝”形式转运进入淋巴管内腔。

Figure 1. HDL enters the adventitial lymphatic vessels from the intima of the artery

5 问题与展望

淋巴管参与 m-RCT 已得到实验证实。然而, RCT 与淋巴管之间关系仍存在许多问题。例如,随着动脉粥样硬化的进展,淋巴管密度增加,但为什么不能缓解炎症? 研究人员广泛使用 ApoE^{-/-} 动物来阐明淋巴管与 m-RCT 之间的问题^[6,43]。然而,目

前尚不清楚 ApoE^{-/-} 小鼠淋巴管缺陷的机制, 研究人员是否考虑利用 VEGF-C/VEGFR3 信号缺失来解决淋巴管在 RCT 中的作用。已有研究表明, 淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞可以通过淋巴系统从动脉粥样硬化斑块中排出, 但这些细胞在动脉粥样硬化中与淋巴管的关系还有待进一步阐明。HDL 进入淋巴管的方式也有需进一步阐明, 如通过淋巴内

皮细胞特异性 SR-B I 缺失方法,以证实 HDLC 进入淋巴管转运是通过 SR-B I 介导而非间质液被动流入的结果。研究人员已明确淋巴管功能障碍加重动脉粥样硬化^[42]。那么,是否改善淋巴功能或促进局部 IAL 作为治疗动脉粥样硬化疾病的一种新方法?因此,需要建立适合动物模型更好地阐明上述这些机制。

抗动脉粥样硬化治疗的淋巴给药系统也是值得关注的。药物可绕过肝脏的首过代谢,通过淋巴途径增加口服药的生物利用度。目前治疗动脉粥样硬化的药物主要是降脂药、抗血小板药和血管扩张剂等,但这些药不能发挥长期的疗效。淋巴液在淋巴管中是单向流动的,淋巴系统给药治疗动脉粥样硬化这条途径也许很艰难。然而,淋巴系统给药可改善受损的淋巴功能进而减轻动脉粥样硬化患者病情,因为已有文献报道淋巴功能受损会加重动脉粥样硬化进展^[42]。

IAL 被认为是限制急性炎症和解决慢性炎症所必需的。在动脉炎症条件下,通过传递淋巴管生长因子,可能是缓解慢性炎症发展的一种可行方法。例如,Güç 等^[14]使用低剂量和单剂量的纤维结合蛋白 VEGF-C 诱导局部的功能性 IAL,以促进免疫细胞向淋巴结迁移,从而减少炎症的发展,促进创面愈合。动脉粥样硬化中存在大量的免疫细胞,这些免疫细胞与 IAL 密切相关。了解动脉粥样硬化中免疫细胞与 IAL 的关系,对改善动脉粥样硬化病变有着重要意义。

总之,改善淋巴功能或促进 IAL 治疗动脉粥样硬化是个尚需进一步研究的潜在途径。然而,在临床疾病模型、分子淋巴标记物和无创成像方法等领域的最新进展表明靶向淋巴管可能为动脉粥样硬化和其他疾病体内成像和药物传递提供新的途径。

6 结 语

IAL 是炎症状态下最常见的现象。IAL 不仅与炎症症状密切相关,而且对炎症过程有显著影响。动脉粥样硬化是慢性炎症,大量免疫细胞聚集在病变中。病变中的免疫细胞可诱导淋巴管扩展,淋巴管扩展可将炎症细胞输送到淋巴结,产生特异性免疫反应,从而减少局部炎症发展。在胆固醇转运方面,HDL 在摄取胆固醇后,可通过细胞表面的受体 SR-B I 进入淋巴管,然后参与血液循环,最终转移到肝脏代谢。然而,动脉粥样硬化与淋巴管许多方面的关系尚不清楚,需要进一步研究才能了解其中

的机制。总之,淋巴管的存在似乎对动脉粥样硬化的发展起到抑制作用。然而,研究人员和临床工作者应该意识到淋巴系统疗法可能是一把双刃剑。

(致谢:南华大学衡阳医学院硕士生郑治和博士生朱肖完成了本文的文献查阅和摘译以及插图的绘制工作,在此表示衷心感谢。)

[参考文献]

- [1] Lemole GM. The role of lymphostasis in atherogenesis [J]. *Ann Thorac Surg*, 1981, 31(3): 290-293.
- [2] Wás H. Characterization of markers and growth factors for lymphatic endothelium[J]. *Postepy Biochem*, 2005, 51(2): 209-214.
- [3] Mortensen MB, Kjolby M, Gunnersen S, et al. Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5317-5322.
- [4] Srikakulapu P, McNamara CA. B cells and atherosclerosis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(5): H1060-H1067.
- [5] Kim H, Kataru RP, Koh GY. Inflammation-associated lymphangiogenesis: a double-edged sword? [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 936-942.
- [6] Martel 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.
- [7] Miller AJ, DeBoer A, Palmer A. The role of the lymphatic system in coronary atherosclerosis [J]. *Med Hypotheses*, 1992, 37(1): 31-36.
- [8] Sacchi G, Weber E, Comparini L. Histological framework of lymphatic vasa vasorum of major arteries: an experimental study [J]. *Lymphology*, 1990, 23(3): 135-139.
- [9] Xu X, Lu H, Lin H, et al. Aortic adventitial angiogenesis and lymphangiogenesis promote intimal inflammation and hyperplasia [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2009, 18(5): 269-278.
- [10] Drozd K, Janczak D, Dziegiel P, et al. Adventitial lymphatics of internal carotid artery in healthy and atherosclerotic vessels [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2008, 46(4): 433-436.
- [11] 胡维诚. 外膜是血管病变的积极参与者 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(1): 1-3.
- [12] Hansson GK. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, Suppl 1: 328-331.
- [13] Guo R, Zhou Q, Proulx ST, et al. Inhibition of lymphangiogenesis and lymphatic drainage via vascular endothelial growth factor receptor 3 blockade increases the severity of inflammation in a mouse model of chronic inflammatory arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(9): 2666-2676.
- [14] Güç E, Briquez PS, Foretay D, et al. Local induction of lymphangiogenesis with engineered fibrin-binding VEGF-C promotes wound healing by increasing immune cell trafficking and matrix remodeling [J]. *Biomaterials*, 2017, 131: 160-175.
- [15] Drozd K, Janczak D, Dziegiel P, et al. Adventitial lymphatics and atherosclerosis [J]. *Lymphology*, 2012, 45(1): 26-33.

- [16] Proulx ST, Luciani P, Dieterich LC, et al. Expansion of the lymphatic vasculature in cancer and inflammation: new opportunities for in vivo imaging and drug delivery[J]. *J Control Release*, 2013, 172(2): 550-557.
- [17] Rademakers T, van der Vorst EP, Daissormont IT, et al. Adventitial lymphatic capillary expansion impacts on plaque T cell accumulation in atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45263.
- [18] Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy GS, et al. Inflammation and atherosclerosis-revisited[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(2): 170-178.
- [19] Kataru RP, Lee YG, Koh GY. Interactions of immune cells and lymphatic vessels[J]. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 2014, 214: 107-118.
- [20] Pflücke H, Sixt M. Preformed portals facilitate dendritic cell entry into afferent lymphatic vessels[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(13): 2925-2935.
- [21] Kesler CT, Liao S, Munn LL, Padera TP. Lymphatic vessels in health and disease[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2013, 5(1): 111-124.
- [22] Huang C, Chen Y. Lymphangiogenesis and colorectal cancer[J]. *Saudi Med J*, 2017, 38(3): 237-244.
- [23] Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(12): 3037-3047.
- [24] 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.
- [25] Jiang X, Nicolls MR, Tian W, et al. Lymphatic dysfunction, leukotrienes, and lymphedema[J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 49-70.
- [26] Corliss BA, Azimi MS, Munson JM, et al. Macrophages: an inflammatory link between angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. *Microcirculation*, 2016, 23(2): 95-121.
- [27] Llodrá J, Angeli V, Liu J, et al. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(32): 11779-11784.
- [28] Zumsteg A, Christofori G. Myeloid cells and lymphangiogenesis[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(6): a006494.
- [29] Ji RC. Macrophages are important mediators of either tumor- or inflammation-induced lymphangiogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(6): 897-914.
- [30] Hall KL, Volk-Draper LD, Flister MJ, et al. New model of macrophage acquisition of the lymphatic endothelial phenotype[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e31794.
- [31] Hall KL, Volk-Draper LD, Flister MJ, et al. Dendritic cells in atherosclerotic inflammation: the complexity of functions and the peculiarities of pathophysiological effects[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 196.
- [32] Koltsova EK, Ley K. How dendritic cells shape atherosclerosis[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(11): 540-547.
- [33] Tal O, Lim HY, Gurevich I, et al. DC mobilization from the skin requires docking to immobilized CCL21 on lymphatic endothelium and intralymphatic crawling[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 2141-2153.
- [34] Johnson LA, Clasper S, Holt AP, et al. An inflammation-induced mechanism for leukocyte transmigration across lymphatic vessel endothelium[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(12): 2763-2777.
- [35] Angeli V, Randolph GJ. Inflammation, lymphatic function, and dendritic cell migration[J]. *Lymphat Res Biol*, 2006, 4(4): 217-228.
- [36] Kataru RP, Kim H, Jang C, et al. T lymphocytes negatively regulate lymph node lymphatic vessel formation[J]. *Immunity*, 2011, 34(1): 96-107.
- [37] Martel C, Randolph GJ. Atherosclerosis and transit of HDL through the lymphatic vasculature[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(9): 354.
- [38] Ayaori M. Role of HDL in cholesterol efflux and reverse cholesterol transport[J]. *Rinsho Byori*, 2016, 64(1): 57-65.
- [39] Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, et al. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2008, 7(5): 365-375.
- [40] Chau P, Nakamura Y, Fielding CJ, et al. Mechanism of prebeta-HDL formation and activation[J]. *Biochemistry*, 2006, 45(12): 3981-3987.
- [41] Nanjee MN, Cooke CJ, Wong JS, et al. Composition and ultrastructure of size subclasses of normal human peripheral lymph lipoproteins: quantification of cholesterol uptake by HDL in tissue fluids[J]. *J Lipid Res*, 2001, 42(4): 639-648.
- [42] Vuorio T, Nurmi H, Moulton K, et al. Lymphatic vessel insufficiency in hypercholesterolemic mice alters lipoprotein levels and promotes atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(6): 1162-1170.
- [43] Lim HY, Thiam CH, Yeo KP, et al. Lymphatic vessels are essential for the removal of cholesterol from peripheral tissues by SR-BI-mediated transport of HDL[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 671-684.

(此文编辑 许雪梅)