

心脏淋巴管与心血管疾病

王蓉 王蕾 马晓蕾 王筱梅 李汇华

【摘要】 淋巴系统形成了从细胞间隙到静脉系统的单向运输通道。心脏淋巴系统在维持体液平衡、将抗原提呈细胞和淋巴细胞运输到淋巴器官和体循环中发挥着极其重要的作用。该文介绍心脏淋巴管的形成、解剖、功能及其在心血管疾病中的作用。

【关键词】 心血管疾病;心脏淋巴管;冠状动脉粥样硬化

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.004

哺乳动物循环系统主要由心血管系统和淋巴系统共同组成。心脏淋巴系统在维持体液平衡及将抗原提呈细胞和淋巴细胞运输到淋巴器官和体循环中发挥着极其重要的作用。研究发现,心脏淋巴系统在冠状动脉粥样硬化性心脏病、环状瓣膜下左室壁瘤(annular subvalvular left ventricular aneurysm, ASLVA)、心力衰竭、高血压等心血管疾病中有重要作用^[1]。

1 心脏淋巴管的形成、解剖及功能

1.1 心脏淋巴管的形成

心脏淋巴形成始于胚胎 11~12 d (E11-12),血管内皮细胞以出芽的方式分化形成淋巴内皮细胞。转录因子 Sox18(sex determining region Y-box18)结合于同源转录因子 1(prospero homeobox protein-1, Prox-1)顺式作用调节区,促进 Prox-1 基因表达上调,随后 COUP 转录因子 2 直接与 Prox-1 相结合,进一步增加 Prox-1 在静脉中的表达。Prox-1 是淋巴形成与发展过程中最基本的调控因子,Wigle 等^[2]发现敲除 Prox-1 基因后,静脉内皮细胞向淋巴内皮细胞定向分化的过程受阻。淋巴内皮细胞祖细胞从主静脉迁出,形成淋巴管的基本结构。淋巴内皮细胞的迁移主要依赖于血管内皮细胞生长因子-C(vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)及其受体 3(VEGFR-3)。动物研究证明,淋巴和血管的分离依赖于血小板聚集及肾小球足突细胞膜蛋白 Podoplanin。Podoplanin 是

表达于淋巴内皮中的一种跨膜转运糖蛋白,它与 C 型凝集素样受体-2 结合后,激活 Slp-76 和 Syk 信号通路,使淋巴管分离^[3]。

1.2 心脏淋巴管的解剖及淋巴回流

心脏淋巴管主要由毛细淋巴管和集合淋巴管组成,其比例约为 1:1 300^[4]。心室主要分布 3 丛毛细淋巴管,即心外膜下淋巴丛、心肌淋巴丛及心内膜下淋巴丛。心外膜下丛及心内膜下丛淋巴管分布密集,而心肌丛分布稀少。心房淋巴丛只分布于心内膜下。心脏房室瓣内膜下也分布有淋巴管,但仅分布于二尖瓣^[5]。心脏传导系统窦房结、房室结、希氏束的内皮下均分布有大量的毛细淋巴管网^[6]。

心肌收缩被认为是心脏淋巴回流的动力。心脏淋巴液回流起始于心内膜下丛,经心肌丛注入心外膜下丛,通过集合淋巴管最终注入纵隔淋巴结^[4]。心脏表面分布有 2 条集合淋巴管,一条是左集合淋巴管,位于窦静脉旁,主要收集左右心室淋巴液,经左肺动脉干淋巴结,最终汇入气管旁及主动脉下淋巴结;另一条集合淋巴管主要分布于心静脉旁(即人类的左边缘静脉,动物的心大静脉),经左心耳回流入气管旁淋巴结^[7]。

1.3 心脏淋巴管的功能

1.3.1 平衡组织液 在生理情况下,血浆通过半通透的血管内皮细胞不断滤出,进入细胞间隙形成组织液^[8]。大部分渗出的间质液和大分子物质被重新吸收入淋巴管,少数重吸收入小静脉^[9]。心脏淋巴液的回流及大分子物质的重吸收很大程度上依赖于心脏淋巴管。而成人心脏淋巴功能障碍主要表现为心肌水肿。Jakus 等^[10]研究发现,心脏淋巴管严重缺陷的小鼠往往表现为致命性胚胎水肿,即

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81630009)

作者单位:116000 大连医科大学附属中山医院(王蓉,王筱梅);
116000 大连医科大学附属第一医院(王蕾);116000 大连医科大学(马晓蕾,李汇华)

通信作者:李汇华,Email:hhli1935@aliyun.com

使能活到新生期,也会出现肺水肿等相关症状。

1.3.2 运输可溶性抗原和免疫细胞 淋巴系统不仅在将白细胞从外周组织运输到淋巴结的过程中发挥着重要作用,对于可溶性抗原的运输也极其重要。尽管外周的树突状细胞可以摄取并提呈抗原到淋巴结,但是可溶性抗原可以更早的到达淋巴结,而树突状细胞被认为是最早到达淋巴结的抗原提呈细胞^[11]。研究发现,心肌细胞坏死后释放心肌内容物,激活固有免疫,使核因子(NF)- κ B 信号通路活化,炎性细胞因子及趋化因子释放,进而募集白细胞到达心肌损伤部位;在心肌损伤 24 h 内,中性粒细胞被迅速募集至损伤部位,随后单核巨噬细胞与淋巴细胞也相继到达损伤部位,参与免疫应答^[12]。

2 心脏淋巴管在心血管疾病中的作用

2.1 冠状动脉粥样硬化性心脏病

心脏淋巴管功能障碍的单独或复合效应可导致冠状动脉粥样硬化。冠状动脉粥样硬化斑块内胆固醇及其脂蛋白经血管壁滤过后在淋巴管内清除,因此,淋巴回流不足可延长循环脂蛋白通过动脉壁的转运时间,进而增加氧化损伤并导致脂蛋白沉积于动脉壁^[13-14]。

炎症是冠状动脉粥样硬化损伤形成的始动环节,还可增加斑块的不稳定性及脆性,在斑块的炎性病灶中发现存在淋巴管新生。如前所述,VEGF-C 及其受体 VEGFR-3 表达于心脏淋巴管发展的各个阶段,VEGF-C 通过交联活性受体在心肌损伤修复过程中促进淋巴管新生,而淋巴管新生形成的差异调节可能会破坏冠状动脉与淋巴的平衡,导致内膜水肿和淋巴液淤滞,进而促进动脉粥样硬化形成。同时,炎症急性期反应可激发并增强局部炎症,活化的中性粒细胞通过分泌血管活性因子增加血管通透性,使血浆成分过多进入间质,导致促动脉粥样硬化的血浆蛋白及脂质积聚,超过了淋巴的重吸收能力,引起淋巴淤滞。因此,在炎症急性期,心脏淋巴系统在冠状动脉粥样硬化性心脏病的病理过程中发挥着重要作用^[15]。

心肌梗死后心脏淋巴管在增加组织液回流及清除炎性渗出物中起着重要的作用。Henri 等^[16]研究发现,心肌梗死后左室瘢痕区集合淋巴管缺失,而非瘢痕区淋巴管出现病理性重构,心外膜下毛细淋巴管扩张。这些改变可导致心脏淋巴管出现暂时性运输功能障碍,导致心肌组织液积聚,引

起持续性心肌水肿。心肌选择性注射重组人蛋白 VEGF-C 152 s 后,可刺激心脏毛细淋巴管大量新生,减轻心肌梗死后集合淋巴管病理性重构与缺失,扩大淋巴管总开放面积,提高淋巴管的有效运输能力,减轻心肌水肿,同时,也能抑制心肌纤维化、改善心功能。

2.2 ASLVA

ASLVA 是发生于撒哈拉以南非洲和南印度年轻人群中一种罕见的淋巴瘤。ASLVA 常发生于二尖瓣及主动脉瓣下并延伸至瓣膜起源部位——纤维环实质。Lupinski^[17]研究发现,几乎所有 ASLVA 患者均伴有感染相关纵膈淋巴结肿大,而肿大的淋巴结可引起心脏淋巴流出道阻塞,导致淋巴液反流,损伤心脏淋巴管,受损的淋巴管内压力不断增加,淋巴管出现病理性扩张并发生重构,形成特征性室壁淋巴瘤。这提示 ASLVA 疾病起源与心脏淋巴系统功能障碍密切相关。

2.3 心力衰竭

长期肺动脉高压可导致急性或慢性右室功能紊乱并最终发展为心力衰竭。由于右室流出道阻力增加,导致中央静脉压力升高,淋巴液回流入中央静脉系统减少;不断增加的淋巴管内压力最终影响到心脏淋巴管,并导致冠状静脉窦受损,进而增加冠状静脉微血管内压力,使间质液渗出增加,心脏淋巴管不能有效代偿,引起心肌水肿。因此,当自身调节失效时,水肿的额外压力极其明显,而冠状淋巴管压力升高与心肌水肿形成的关系密切,并可作为一种代偿机制。这种代偿机制的丧失可能在充血性心力衰竭的演变过程中发挥着重要作用,同时,心脏淋巴管在慢性心力衰竭导致的心肌水肿中的作用应受到重视^[18]。

2.4 高血压

与全身淋巴管功能一致,心脏淋巴管对于维持组织液平衡及大分子物质的重吸收至关重要。Machnik 等^[19]研究发现,高盐饮食诱导大鼠高血压形成时可以使心脏淋巴管大量增生,其机制可能与间质渗出的单核细胞的 VEGF-C 表达上调有关;与对照组相比,在使用 VEGFR-3 抑制剂抑制淋巴管形成后,盐敏感性高血压的发生率增加。后续可进一步研究刺激淋巴管形成是否可作为控制血压的新方法。

参 考 文 献

- [1] Norman S, Riley PR. Anatomy and development of the cardiac lymphatic vasculature: its role in injury and disease

- [J]. Clin Anat, 2016, 29(3):305-315.
- [2] Wigle JT, Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system[J]. Cell, 1999, 98(6):769-778.
- [3] Sebзда E, Hibbard C, Sweeney S. Syk and Slp-76 mutant mice reveal a cell-autonomous hematopoietic cell contribution to vascular development[J]. Dev Cell, 2006, 11(3):349-361.
- [4] Lupinski RW. Aortic fat pad and atrial fibrillation: cardiac lymphatics revisited[J]. ANZ J Surg, 2009, 79(1/2):70-74.
- [5] Ratajska A, Gula G, Flaht-Zabost A. Comparative and developmental anatomy of cardiac lymphatics[J]. Scientific World Journal, 2014, 2014:183170.
- [6] Golab B. Lymphatic vessels of the conducting system of human heart[J]. Folia Morphol (Warsz), 1977, 36(4):317-322.
- [7] Flaht-Zabost A, Gula G, Ciszek B. Cardiac mouse lymphatics; developmental and anatomical update[J]. Anat Rec (Hoboken), 2014, 297(6):1115-1130.
- [8] Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle[J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(2):198-210.
- [9] Wiig H, Swartz MA. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer[J]. Physiol Rev, 2012, 92(3):1005-1060.
- [10] 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.
- [11] Card CM, Yu SS, Swartz MA. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity[J]. J Clin Invest, 2014, 124(3):943-952.
- [12] Nahrendorf M, Swirski FK. Monocyte and macrophage heterogeneity in the heart[J]. Circ Res, 2013, 112(12):1624-1633.
- [13] Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers[J]. Circ Res, 2015, 116(2):307-311.
- [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] Laine GA, Allen SJ. Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function[J]. Circ Res, 1991, 68(6):1713-1721.
- [16] Henri O, Poueche C, Houssari M. 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.
- [17] Lupinski RW. Lymphatic aneurysm of the heart [J]. Lymphology, 2004, 37(3):141-150.
- [18] Rubboli A, Sobotka PA, Euler DE. Effect of acute edema on left ventricular function and coronary vascular resistance in the isolated rat heart[J]. Am J Physiol, 1994, 267(3 Pt 2):H1054-H1061.
- [19] Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism[J]. Nat Med, 2009, 15(5):545-552.

(收稿:2017-02-26 修回:2017-06-16)

(本文编辑:丁媛媛)

~~~~~

(上接第 267 页)

- [25] Sager HB, Dutta P, Dahlman JE, et al. RNAi targeting multiple cell adhesion molecules reduces immune cell recruitment and vascular inflammation after myocardial infarction[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(342):342ra80.
- [26] Takahama H, Minamino T, Asanuma H, et al. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(8):709-717.
- [27] Richardson TP, Peters MC, Ennett AB, et al. Polymeric system for dual growth factor delivery[J]. Nat Biotechnol, 2001, 19(11):1029-1034.
- [28] Lin YD, Yeh ML, Yang YJ, et al. Intramyocardial peptide nanofiber injection improves postinfarction ventricular remodeling and efficacy of bone marrow cell therapy in pigs [J]. Circulation, 2010, 122(11 Suppl):S132-S141.
- [29] Chen L, Han D, Jiang L. On improving blood compatibility: from bioinspired to synthetic design and fabrication of biointerfacial topography at micro/nano scales[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2011, 85(1):2-7.
- [30] Somasuntharam I, Boopathy AV, Khan RS, et al. Delivery of Nox2-NADPH oxidase siRNA with polyketal nanoparticles for improving cardiac function following myocardial infarction [J]. Biomaterials, 2013, 34(31):7790-7798.
- [31] Nguyen MM, Carlini AS, Chien MP, et al. Enzyme-responsive nanoparticles for targeted accumulation and prolonged retention in heart tissue after myocardial infarction [J]. Adv Mater, 2015, 27(37):5547-5552.
- [32] Margulis K, Neofytou EA, Beygui RE. Celecoxib nanoparticles for therapeutic angiogenesis[J]. ACS Nano, 2015, 9(9):9416-9426.

(收稿:2017-03-21 修回:2017-07-11)

(本文编辑:胡晓静)