



从淋巴管系统角度理解类风湿性关节炎及其并发症的病理机制

李雪菲^{1,2,3}, 袁璐莹^{1,2,3}, 杨灿^{1,2,3}, 王恽¹, 阮铭^{1,2,3}, 王佑华¹, 施杞^{1,2,3}, 王拥军^{1,2,3}, 梁倩倩^{1,2,3*}

1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032;
2. 上海中医药大学脊柱病研究所, 上海 200032;
3. 筋骨理论与治法教育部重点实验室, 上海 200032

* 联系人, E-mail: liangqianqiantcm@126.com

收稿日期: 2022-01-13; 接受日期: 2022-03-15; 网络版发表日期: 2022-05-23

国家重点研发计划(批准号: 2018YFC1704300)、国家自然科学基金优秀青年科学基金(批准号: 81822050)、国家自然科学基金重点国际合作与交流项目(批准号: 81920108032)、上海市医学领军人才(批准号: 2019LJ02)、上海市曙光计划(批准号: 19SG39)、教育部创新团队发展计划(批准号: IRT1270)、科技部重点领域创新团队计划(批准号: 2015RA4002)和上海市“重中之重”临床医学中心(批准号: 2017ZZ01010)资助

摘要 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、系统性、进行性、自身免疫性疾病, 同时还会并发内脏损伤疾病, 缩短患者寿命, 导致死亡率升高. 淋巴管系统功能在RA疾病过程中占有重要地位, 促进其功能可以缓解RA疾病进展. 淋巴管系统作为具有回流功能的全身性的大型网络结构, 在内脏损伤疾病过程中也发挥重要作用. 在中医理论中, RA及其内脏损伤并发症的发生属于“五体痹”向“五脏痹”的传变过程. 本文综述了淋巴管系统在RA以及内脏损伤疾病过程中的作用, 结合本团队前期中医药靶向调节淋巴管系统治疗RA的研究成果, 探讨淋巴管系统在RA及其内脏并发症病理进程中的作用和机制, 以及中医药疗法机制, 为临床RA内脏并发症的治疗提供新思路 and 潜在治疗方案. 进一步解释从“五体痹”到“五脏痹”传变的内在规律, 丰富中医“痹证”理论的科学内涵.

关键词 淋巴管系统, RA, RA并发症, 五体痹, 五脏痹

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、系统性、进行性的自身免疫性疾病, 以广泛的持续存在的关节滑膜炎及对称性、破坏性的关节病变为特征. 其患病率很高, 占世界人口的0.5%~1.0%^[1], 是一种危害人类的疑难疾病. RA如果治疗不当, 可导致不可逆的关节畸形, 严重影响患者的工作能力和生活质量^[2]. 同时, 一半以上的RA患者还会出现严重的并发

症, 严重影响肺脏、心脏、肝脏、肾脏和神经系统的功能, 导致RA患者死亡危险提高3倍, 平均寿命缩短10~15年^[3].

RA及其内脏并发症属于“痹证”理论中“五体痹”和“五脏痹”范畴, RA会出现关节炎、椎体骨质疏松症、肌肉萎缩、皮下结节或溃疡、血管炎等“五体痹”的表现, 还会出现间质性肺病、心血管疾病、肝脏纤

引用格式: 李雪菲, 袁璐莹, 杨灿, 等. 从淋巴管系统角度理解类风湿性关节炎及其并发症的病理机制. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 849–858
Li X F, Yuan L Y, Yang C, et al. Understanding the pathological mechanism of rheumatoid arthritis and its complications from the perspective of lymphatic system (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 849–858, doi: [10.1360/SSV-2021-0392](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0392)

维化、肾间质肾炎、认知功能障碍等“五脏痹”表现^[3]。因此RA是非常适合研究中医“五体痹”到“五脏痹”传变规律理论的疾病。

淋巴管系统由与淋巴组织相关的淋巴管网络组成,可以维持人体所有组织中每个细胞的局部生理环境。淋巴系统维持细胞外液稳态,有利于身体体液平衡,可去除因代谢或细胞死亡而产生的物质,并可减轻针对细菌、病毒、寄生虫和其他抗原产生的危害^[4]。淋巴管包括毛细淋巴管和集合淋巴管,两者分别具有不同的形态、细胞结构和功能。毛细淋巴管由单层淋巴管内皮细胞组成(lymphatic endothelial cells, LECs),其表面特异性表达淋巴管内皮细胞受体-1、平足蛋白(podoplanin, PDPN)或CD31^[5]。集合淋巴管内有瓣膜来保证淋巴液单向流动,表面由表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, SMA)的淋巴管平滑肌细胞(lymphatic smooth muscle cells, LSMCs)所覆盖^[6,7]。与心血管系统不同的是,淋巴管系统没有中心泵。因此,淋巴液的流动依赖LSMCs的收缩和舒张交替运动来推动淋巴液通过瓣膜到达上游回流淋巴结,最终到达静脉循环系统^[8,9]。并且通过与毛细血管的相互渗透,进行抗原呈递、免疫细胞的传输。

目前临床上对RA及其并发症发生的机制并不明确,已有研究表明淋巴管系统在RA和内脏疾病过程中皆占有重要地位,但淋巴管系统是否参与RA并发症的发生、发展过程尚未有明确解释,并且缺乏有效的药物用于防治RA并发症。所以探索淋巴管系统在RA并发症中所发挥的作用,寻求有效的预防、治疗药物将成为亟待解决的问题。

1 RA与淋巴管系统的关系

1.1 RA过程中淋巴管系统生成、功能的变化规律

研究发现,在膝关节周围、滑膜深层、脂肪垫、关节囊的纤维层、关节韧带和髌腱区域的软组织中有大量PDPN阳性表达的淋巴管,并且多数分布的是毛细淋巴管^[10],证明关节旁组织内存在淋巴管系统。Zhou等人^[11]通过向小鼠足底皮下注射吲哚菁绿(indocyanine green, ICG),利用近红外(near infrared, NIR)淋巴成像技术拍摄检测发现,ICG染料从脚掌向踝关节流注后进入腘窝淋巴结(popliteal lymph node, PLN),同时通过拍摄不同时间点ICG在足底的清除率可以评

价淋巴管系统的回流功能。

Olszewski等人^[12]通过检测20名RA患者发病关节处的淋巴液,发现这些从炎症性关节回流的淋巴液中含有大量细胞因子和趋化因子。Huh等人^[13]临床研究显示RA患者的淋巴结增大、淋巴流量增加。Wauke等人^[14]和Paavonen等人^[15]发现RA患者和炎症性关节炎小鼠模型的滑膜组织中淋巴管数目增多,淋巴结体积增大,淋巴流量增加,血管内皮生长因子C(vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)表达增加,证明RA会导致关节旁淋巴管系统增生。

Zhou等人^[16]观察到K/BxN小鼠模型在关节炎急性期出现淋巴回流功能增加,淋巴管数目增加,但当进入慢性期时,淋巴功能回落到和WT小鼠水平相近。同时Zhou等人还用5月龄以上TNF-Tg小鼠慢性关节炎模型进行观察,发现淋巴回流功能降低减慢,同时有大量新生淋巴管出现。这些都表明淋巴管系统功能在RA急性期增加,在慢性期下降,与RA的进展有着密切关系。

1.2 促进淋巴回流有助于减轻RA关节炎症

Zhou等人^[16]使用功能TNF-Tg转基因小鼠作为慢性关节炎的模型,在其关节局部过表达VEGF-C,三个月后,发现淋巴管数量增加、发炎关节的淋巴回流增强,关节炎症损伤显著减轻。Guo等人^[17]向TNF-Tg小鼠腹腔注射VEGFR-3中和性抗体特异性阻止淋巴管生成,减缓淋巴回流功能,发现TNF-Tg小鼠关节炎中膝关节的滑膜体积和炎症区域增加,加剧关节损伤程度。所以,可以看出促进淋巴系统回流功能可以改善RA的疾病进展情况。

1.3 RA进展过程中淋巴管回流功能障碍的机制

当RA进展到慢性期时,淋巴管回流功能下降。Benaglio等人^[18]和Bouta等人^[19]认为在RA进入慢性期后,淋巴管系统功能出现障碍,其原因是炎症细胞通过某种未知的机制引起回流淋巴管收缩能力下降,造成LECs和/或LSMCs损伤、凋亡,从而进一步导致淋巴管破坏,使得淋巴回流功能障碍,造成受累关节内炎症性滑膜液聚集,而无法被清除。经过前期研究数据发现,TNF-Tg小鼠淋巴管表面平滑肌细胞覆盖面积减少。一氧化氮(nitric oxide, NO)具有调控LSMCs舒张的功能,是调节淋巴管发挥收缩以及回流功能的重要因子^[20,21]。急性炎症可以刺激CD11b⁺Gr-1⁺细胞表达诱导

型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS), 产生NO, 减弱LSMCs的收缩^[22]. RA患者血清、尿液和滑膜液中NO含量增加^[23,24], 且滑膜组织iNOS水平高于骨性关节炎患者的滑膜组织^[25-28]. 在TNF-Tg小鼠炎症性足底皮下注射iNOS特异性抑制剂可以恢复老龄TNF-Tg小鼠淋巴回流功能. 说明在RA的慢性炎症中, LECs高表达iNOS, 产生NO, 损伤了LSMCs, 使其失去正常的收缩功能, 最终造成淋巴管回流障碍, 使关节炎加剧.

巨噬细胞在RA淋巴回流功能障碍过程中也起着关键作用. 在发炎的滑膜组织和软骨/血管翳交界处大量存在巨噬细胞. 研究发现, 在TNF-Tg小鼠淋巴管内有M1型巨噬细胞停留. M1极化的巨噬细胞产生高水平的IL-1 β , TNF- α 和CCL5, 并且具有显著的促炎作用, 会破坏淋巴管系统功能^[29]. 促凋亡BCL-2家族蛋白BAD在线粒体依赖性细胞凋亡中起关键作用, 并通过调节细胞死亡参与许多疾病的发展, 磷酸化介导的BAD失活使小鼠和RA患者关节中的滑膜内巨噬细胞增加, 巨噬细胞向M1型极化, 分泌炎症因子破坏淋巴管系统功能, 加重CIA(collagen II-induced arthritis mice)模型和TNF-Tg小鼠模型的关节炎严重程度, 所以减少巨噬细胞在淋巴管内的停留与极化可以改善RA炎症^[30].

淋巴管内B细胞的聚集、堵塞也会造成淋巴管功能受阻, 加重关节疼痛、肿胀以及滑膜体积的变化^[31]. RA患者的腘窝淋巴结较普通人来说体积和数量都有所增长. 在TNF-Tg小鼠踝关节炎症的初始阶段, 淋巴管生成增加维持了关节的淋巴引流, 而淋巴管收缩没有明显增加, 关节炎进展的这个阶段被称为“扩张”阶段, TNF-Tg转基因小鼠的腘窝淋巴结由于淋巴管生成增加、传入血管压力增加以及IgM⁺ CD23⁺ CD21^{hi} CD1d^{hi} B细胞的浸润而增大^[11,32-37]. 这个B细胞亚群与淋巴结中边缘区和滤泡中的B细胞不同, 它们是炎症阶段淋巴结中独特的B细胞群, 因此命名为Bin细胞^[35,38]. 在TNF-Tg模型的扩张阶段之后, 腘窝淋巴结体积减少, 关节炎进展到“崩溃”阶段, 淋巴管清除不良、淋巴管损伤以及随后出现渗漏增加和收缩丧失、淋巴管内的白细胞停滞、淋巴管中Bin细胞随着引流淋巴结体积减少, “堵塞”了淋巴管. 虽然这些B细胞不表达任何激活或增殖标志物, 但是淋巴管会被其堵塞, 使淋巴回流功能障碍加重, 造成更严重的关节肿胀和

炎症、疼痛. 使用B细胞清除疗法, 尽管无法恢复淋巴管系统收缩功能, 却可以促进淋巴回流和减轻关节损伤^[39].

2 RA内脏并发症

2.1 RA内脏并发症的临床研究

RA是一种全身炎症性疾病, 除了关节受累外RA患者还可能出现一些关节外的疾病特征. 这使得一部分患者患有更严重的并发症, 并伴有更高的死亡率和发病率. 具有关节外疾病表现的患病率估计为所有RA患者的17.8%~40.9%^[40].

心包炎是RA患者最常见的心脏受累形式, RA患者发生心包积液的风险高于健康对照组. 心脏核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)研究表明, 在RA患者中可能经常观察到亚临床心肌异常^[41]. RA患者冠心病的患病率则约为0~25%^[42]. 间质性肺炎(interstitial lung disease, ILD)是RA的一个常见特征, 其患病率随RA持续时间的增加而增加. 在早期疾病中, 约25%的患者在发病时就发现了与ILD相关的由高分辨率CT(high resolution CT, HRCT)诊断出的肺弥漫性病变特征, 近30%的患者在2年内发展为ILD^[43-45]. 通常性间质性肺炎(usually interstitial pneumonia, UIP)和非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)是RA最常见的组织病理学模式, 分别占患者的40%~60%和11%~30%^[46]. 自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, ALD)常作为RA这类自身免疫性疾病的并发症出现^[47]. RA患者最常见的自身免疫性肝病是原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC), 其次是自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC). RA患者中非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率是不同的. 大约31%的RA患者有患NAFLD的风险. 俄罗斯的一项临床研究发现180例RA患者中慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)的患病率为19.7%. 淀粉样变性是最常见的组织学类型(50.0%), 其次是慢性肾小球肾炎(30.4%)和肾小管间质性肾炎(19.6%). 在慢性肾小球肾炎中, 系膜肾小球肾炎最为常见^[48]. 此外, RA的炎症还会影响大脑, 造成疲劳和认知功能下降, RA患者出现神经精神障碍的概率较普通人更高^[49]. 此外, 还会出现肌肉

量减少、骨质疏松、硬皮病, 纵膈、腋窝淋巴结的肿大。同时淋巴瘤、淋巴增生、肺癌、黑色素性和非黑色素性皮肤癌等恶性疾病合并出现的风险也随着炎症活动的加剧有所增加。现在普遍认为造成RA患者死亡的主要因素是并发心血管疾病和肺部疾病。

2.2 RA并发症病理机制研究

TNF-Tg小鼠1月龄到3月龄时发展为自发性炎症侵蚀性关节炎。作为一种经典的RA模型小鼠, 研究发现, TNF-Tg小鼠后期会出现炎症性ILD^[50]。TNF-Tg小鼠的气体交换能力受损, 呼吸阻力增加, 肺顺应性、弹性和吸气能力降低, 提示TNF-Tg小鼠肺组织僵硬和肺功能受损^[51]。同时由于肺动脉高压伴有右心室肥厚, 并随着RA的疾病严重程度增加而加重发病。在采用anti-TNF中和性抗体治疗后, TNF-Tg小鼠的肺间质炎症得到改善, 肺的流式显示TNF-Tg小鼠活化的单核细胞、树突细胞及CD21⁺CD23⁻B细胞数目明显增加, 在RA-ILD的发生过程中有极大关联^[52]。

也有研究在胶原抗体诱导的关节炎RA小鼠模型中, 向其腹腔注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 通过对小鼠心脏进行实验室检测发现, 普遍出现心肌肥厚、纤维化和左心室射血分数降低的情况, 表明RA在活动期时的炎症因子对心脏分子重塑和收缩功能具有长期影响^[53]。在RA慢性炎症中, 大量的iNOS使内皮细胞的收缩功能受到影响, 最终导致内皮细胞调节血管张力的功能出现障碍^[54], 同时白介素-6(interleukin 6, IL-6), 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)的高表达也加速了动脉粥样硬化和心肌纤维化的发展, 使用生物制剂——anti-TNF类药物后会对心功能有所改善^[55]。但是现阶段对于其他脏器损伤的实验室研究观察报道匮乏。

3 淋巴管系统在内脏损伤及疾病中的作用

目前关于淋巴管系统是否参与RA内脏并发症尚不清楚, 但是已有多篇报道显示淋巴管系统参与多种内脏疾病的发生和发展。

3.1 淋巴管系统与心血管疾病

心脏有广泛的淋巴网络, 在心肌液和免疫细胞内环境稳定中起着至关重要的作用, 这两者对维持心脏

健康至关重要。

心肌梗死(myocardial infarction, MI)会导致人类、猪、大鼠和小鼠梗死区和非梗死边界区的淋巴管重塑^[21~26,56~61]。在对小鼠和大鼠MI后心脏的研究表明在梗死瘢痕中, MI后第一个月心脏VEGF-C和VEGFD的表达增加, 其特征表现为淋巴管扩张, 但心肌梗死同时也会迅速导致心脏前集合淋巴管收缩和稀疏。大鼠心脏淋巴管造影显示, MI后数月内, 心脏淋巴管系统转运仍然严重受限。尽管MI后的急性心肌水肿是由急性缺血引起血液微血管通透性增高引起的, 但在MI后的慢性期, 梗死区和非梗死边界区的淋巴管重构, 都会导致心脏淋巴转运能力的恶化, 从而导致慢性心肌水肿。并且心脏T细胞的浸润, 包括CD4⁺和CD8⁺亚群, 对MI后的心脏淋巴管重构有负面作用。向心肌内靶向递送VEGFR-3选择性重组大鼠VEGF-C C152S蛋白, 在大鼠MI后可以刺激心脏淋巴管生成, 加速慢性心肌水肿和炎症的再吸收, 减少有害的心脏重塑, 改善心脏功能。故调节心脏淋巴管系统的新生重塑, 可减少T细胞浸润有利于MI的恢复^[56,57]。

在实验性心脏移植中, 大鼠和患者中均观察到同种异体移植淋巴管生成和心脏VEGF-C和VEGFR-3表达增加。移植前移植物的缺血再灌注损伤加剧了移植物的淋巴激活。除了刺激淋巴管生成外, VEGF-C还导致免疫细胞更多地归巢到心脏, 加重心脏炎症。使用sVEGFR-3治疗, 减少了心脏移植中淋巴CCL21的表达, 限制了炎症, 尤其减少T细胞浸润。因此, sVEGFR-3治疗可提高移植存活率。这些发现强调淋巴管系统在桥接先天性和适应性免疫反应中的动态作用^[58]。

动脉粥样硬化小鼠模型中, 颈动脉粥样硬化斑块周围外膜的淋巴管密度增加。在动脉粥样硬化期间, 动脉粥样硬化斑块外膜周围的毛细淋巴管通过引流局部炎症细胞和细胞因子, 在限制胆固醇积累和慢性斑块炎症方面发挥着有益的作用, 防止动脉粥样硬化的发展。淋巴管系统对于在胆固醇反向转运(reverse cholesterol transport, RCT)过程中从巨噬细胞中去除胆固醇也是至关重要的, 占胆固醇从装载胆固醇的巨噬细胞输送到血浆的50%。小鼠的淋巴管系统功能不全会破坏脂蛋白代谢和血管稳态, 加速动脉粥样硬化^[59]。

3.2 淋巴管系统与间质性肺炎

淋巴管在肺稳态中具有关键作用, 包括肺泡液清

除和免疫细胞运输。当淋巴管在器官损伤的情况下受伤时,新的淋巴管会在组织稳态恢复期间从预先存在的血管中产生。在这个过程中,淋巴管内皮细胞迁移到损伤部位并组织成有助于合成和形成胶原纤维的新血管。新的细胞外基质支持成纤维细胞和肌成纤维细胞,为瘢痕组织形成提供结构框架。在正常组织愈合过程中,一旦达到稳态,淋巴管就会退化并发生成纤维细胞凋亡^[60]。

特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)发病机制是特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF),在肺泡上皮损伤情况下,成纤维细胞和肌成纤维细胞大量增殖,成纤维细胞病灶(fibroblast focus, FF)出现,最终发展为进行性纤维化。当FF形成,它们就会合并形成成纤维细胞网,周围环绕着血管网络和淋巴管网络,同时参与纤维化过程的巨噬细胞与异常的淋巴管相互作用,使得致病性淋巴管生成^[61,62]。此外,胸膜下和小叶间淋巴管的损伤也会对肺泡室间隙产生不利影响,从而导致IPF^[63]。淋巴管生成参与着纤维化肺病的发病过程,并可能是促成其发病的原因之一。

3.3 淋巴管系统与肝脏疾病

由于25%~50%通过胸导管的淋巴液起源于肝脏,肝脏被认为是产生淋巴液最重要的器官,肝脏淋巴流量与门静脉压力直接相关^[64]。

肝硬化腹水大鼠的内脏和外周区域淋巴管系统引流功能受损。这是因为区域中内皮NO合酶的活性增加产生NO。此外,这些区域淋巴管的平滑肌细胞覆盖率显著降低。用NO合酶抑制剂治疗这些肝硬化大鼠,发现可以改善淋巴引流功能,减少腹水量并增加平滑肌细胞覆盖率。因此,这项研究证明抑制NO改善肝脏和外周区域的淋巴管损伤后可以缓解腹水的发展。在人类患者的特发性门静脉高压症中也会发生淋巴管生成增多的现象。据推测,这是由于门静脉压力增加导致淋巴管生成增加。在2个门静脉高压大鼠模型(门腔分流和门静脉结扎)中,观察到VEGFR-3表达上调,从而可推测淋巴管生成增加^[65]。

自身免疫性肝病是慢性肝炎的常见原因,由于发病隐匿可导致肝硬化。ALD包括AIH, PBC, PSC和重叠综合征。研究显示,临床ALD患者常出现腹部淋巴结肿大的现象。PBC(74%~100%)和AIH(13%~73%)中淋

巴结肿大的发生率较高。不同亚型ALD的淋巴结分布位置不同。AIH患者腹部肿大淋巴结主要出现在胰腺外周和肝门;在PBC患者中,腹部肿大淋巴结更常见于腹主动脉^[64]。

在慢性肝炎、肝纤维化、自身免疫性肝病和肝硬化这些疾病中,由于门静脉高压和肝静脉压力增加,肝内血流阻力增加的原因,肝脏中产生的淋巴滤液激增,导致肝淋巴管扩张,淋巴管系统回流功能下降。

3.4 淋巴管系统与慢性肾病

在肾移植后,淋巴管生成与CKD相关。肾脏中扩张的淋巴管和相应的肾脏引流淋巴结(renal draining lymph node, RDLN)在促进肾损伤后的肾内炎症和纤维化方面发挥着关键作用。肾脏和RDLN中的淋巴管生成是由表达基本CC趋化因子配体21(CCL21)的预先存在的淋巴管内皮细胞增殖驱动的。新损伤诱导的淋巴管也表达CCL21,刺激更多的CCR7⁺树突细胞(dendritic cells, DC)和淋巴细胞募集到RDLN和脾脏,导致全身淋巴细胞扩增。通过阻断CCR7的募集减轻损伤引起的肾内炎症和纤维化细胞进入RDLN和脾脏或抑制淋巴管生成可以减轻病情。使用VEGF-C诱导肾实质中VEGFR-3的表达促进淋巴管生成,可以抑制单侧输尿管梗阻模型(unilateral ureteral obstruction model, UUO)肾脏中的间质纤维化。肾脏和肾脏引流淋巴结中的淋巴管生成在延缓慢性肾病病情过程中占有重要地位^[66]。

3.5 淋巴管系统与认知障碍

脑膜淋巴管可以将大分子脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和来自脑实质的间质液(interstitial fluid, ISF)从中枢神经系统引流到颈部淋巴结。若脑膜淋巴功能受损会减缓脑脊液大分子的血管旁流入和ISF大分子的流出,并导致认知障碍。用VEGF-C治疗老年小鼠可增强脑脊液大分子的脑膜淋巴引流,改善大脑灌注和学习记忆能力。

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是最常见的神经退行性疾病。AD的病理蛋白主要包含 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)和tau蛋白。它们的沉积会通过一系列途径导致神经元损伤,进而诱发记忆和认知障碍。在AD小鼠模型中诱导脑膜淋巴功能障碍会恶化脑膜和大脑中的淀粉样蛋白病理。年轻小鼠的脑膜淋巴功能

障碍会导致脑脊液灌注受损以及学习和记忆缺陷,老年小鼠则直接表现出脑膜淋巴功能的显著破坏,老年小鼠脑膜淋巴引流的增强最终可以促进脑脊液/ISF大分子从大脑中清除,从而改善认知功能.故调节老年人脑膜淋巴功能不仅可以延迟AD的发生和进展,还可以用于对抗因衰老而加剧的其他脑蛋白病^[67,68].

4 传统中医药靶向调控淋巴管系统治疗RA

中医学理论认为RA属于“痹病”范畴.中医对于其病因病机的阐述最早见于《黄帝内经》,《素问·痹论》指出:“风、寒、湿三气杂至,合而为痹,其风气胜者为行痹,寒气胜者为痛痹,湿气胜者为著痹也.”《中藏经》曰:“痹者闭也”,即正虚感邪是痹证发生的根本病机,正气亏虚,筋骨失养,故肢节屈伸不利,风寒湿邪乘虚而入,使气血运行受阻,久而成经脉气血瘀滞,不通则痛.痹病“不通则痛”的特点与淋巴管系统回流功能障碍加重关节炎症的病理表现极为相似.

目前临床通过促进淋巴管系统生成和功能治疗RA的药物缺乏,基于传统中医药的安全性高、副作用小且有效性高,使得利用传统中药治疗RA具有越来越多的吸引力.传统中医药则成为全世界治疗RA的主要方法之一.中药在对实验性关节炎小鼠淋巴功能的直接影响上也确实展现了不俗的效果.使用独活寄生汤(DHJST),联合纯化的活性化合物阿魏酸治疗RA小鼠

3个月,治疗后的RA小鼠关节炎症、骨和软骨侵蚀减少^[69]. 蠲痹汤、加味牛蒡子汤能够促进TNF-Tg小鼠的淋巴循环功能,减少关节炎症浸润、软骨和骨缺损^[70]. 中药有效成分单体对RA也有明显治疗效果.三七总皂苷可以通过促进淋巴管内皮细胞表达VEGF-C,激活淋巴管生成,促进淋巴管修复^[71];羌活醇是JAK2和JAK3的抑制剂,主要与JAK2和JAK3的激酶区域结合,直接抑制JAK2/3激酶活性,阻碍JAK-STAT相互作用,从而抑制巨噬细胞产生促炎因子和趋化因子,减少巨噬细胞向M1型极化^[72];阿魏酸可以抑制TNF- α 刺激淋巴管内皮细胞产生一氧化氮,减轻其对淋巴管平滑肌细胞标记基因表达的抑制作用,促进TNF-Tg小鼠淋巴回流,减少关节炎症损伤^[73]. 这些研究皆表明,传统中医药能通过影响淋巴管内皮细胞和平滑肌细胞调节淋巴管系统功能,改善RA疾病进展.

类风湿性关节炎及其内脏并发症则属于“痹证”理论中“五体痹”和“五脏痹”范畴,《黄帝内经·素问》曰:“五脏皆有合,病久而不去者,内舍于其合也.”《内经》中所言:“五体皆合于五脏”,反映出五体与五脏之间具有对应关系.体痹不愈日久,复感外邪,疾病传变入里,导致五脏痹.五体痹可导致五脏痹,五脏痹之间亦可相互传变.在这一传变过程中淋巴管系统也可能发挥着重要作用,那么中医药是否可以通过调控淋巴管系统功能来治疗RA内脏并发症仍需要深入研究(图1).

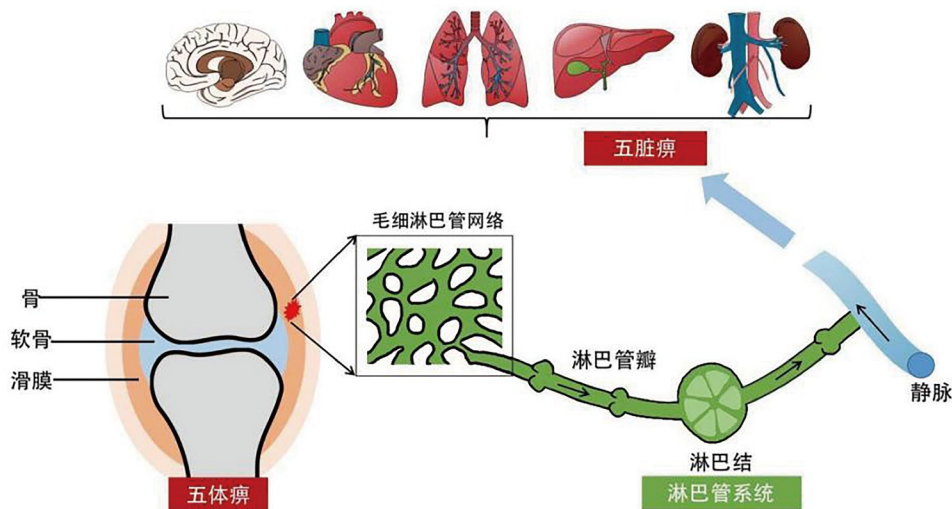


图1 “五体痹”向“五脏痹”传变过程

Figure 1 The transmission process from “wu ti bi” to “wu zang bi”

5 展望

RA 内脏并发症是值得关注的重大科学问题。但是, 国际上针对 RA 内脏并发症的病理机制研究仍然不清楚, 依旧缺乏安全、有效的临床治疗药物和方法。已知淋巴管系统参与 RA 关节炎症及内脏疾病的发生发展过程, 靶向促进淋巴管系统的治疗药物有助于改善关节炎症。淋巴管系统是人体重要的循环系统之一, 能够维持正常组织间液含量并参与免疫反应, 而且具有对温度敏感、单向向心性引流功能。我们认为淋巴管系统同时很可能是类风湿性关节炎从“五体痹”到“五脏痹”转变过程的关键结构和重要功能系统, 但其

机制仍需要深入探索。

本团队前期研究发现, 传统的中医药可以通过促进淋巴管系统功能治疗 RA。基于淋巴管系统在内脏疾病中的作用, 推测这些针对淋巴管系统结构和功能有促进作用的中药, 还可以用于防治 RA 内脏并发症, 但这些药物的疗效和机制仍需要更多模式动物与临床试验去验证和明确。这些研究工作将有助于明确 RA 内脏并发症的发生、发展机制, 找到有效的治疗药物和方式, 并进一步揭示从“五体痹”到“五脏痹”转变的内在规律, 不断提高中医药防治“痹证”的临床疗效, 进一步丰富中医“痹证”理论的科学内涵。

参考文献

- 1 Scott D L, Wolfe F, Huizinga T W. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2010, 376: 1094–1108
- 2 Lee D M, Weinblatt M E. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001, 358: 903–911
- 3 McInnes I B, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2205–2219
- 4 Breslin J W, Yang Y, Scallan J P, et al. Lymphatic vessel network structure and physiology. *Compr Physiol*, 2018, 9: 207–299
- 5 Wilting J, Becker J, Buttler K, et al. Lymphatics and inflammation. *Curr Med Chem*, 2009, 16: 4581–4592
- 6 van der Flier A, Badu-Nkansah K, Whittaker C A, et al. Endothelial $\alpha 5$ and αv integrins cooperate in remodeling of the vasculature during development. *Development*, 2010, 137: 2439–2449
- 7 Zhou F, Chang Z, Zhang L, et al. Akt/protein kinase B is required for lymphatic network formation, remodeling, and valve development. *Am J Pathol*, 2010, 177: 2124–2133
- 8 von der Weid P Y, Zawieja D C. Lymphatic smooth muscle: the motor unit of lymph drainage. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36: 1147–1153
- 9 Van Helden D F. Pacemaker potentials in lymphatic smooth muscle of the guinea-pig mesentery. *J Physiol*, 1993, 471: 465–479
- 10 Shi J, Liang Q, Zuscik M, et al. Distribution and alteration of lymphatic vessels in knee joints of normal and osteoarthritic mice. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66: 657–666
- 11 Zhou Q, Wood R, Schwarz E M, et al. Near infrared lymphatic imaging demonstrates the dynamics of lymph flow and lymphangiogenesis during the acute vs. chronic phases of arthritis in mice. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 1881–1889
- 12 Olszewski W L, Pazdur J, Kubasiewicz E, et al. Lymph draining from foot joints in rheumatoid arthritis provides insight into local cytokine and chemokine production and transport to lymph nodes. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 541–549
- 13 Huh Y M, Kim S, Suh J S, et al. The role of popliteal lymph nodes in differentiating rheumatoid arthritis from osteoarthritis by using CE 3D-FSPGR MR imaging: relationship of the inflamed synovial volume. *Korean J Radiol*, 2005, 6: 117–124
- 14 Wauke K, Nagashima M, Ishiwata T, et al. Expression and localization of vascular endothelial growth factor-C in rheumatoid arthritis synovial tissue. *J Rheumatol*, 2002, 29: 34–38
- 15 Paavonen K, Mandelin J, Partanen T, et al. Vascular endothelial growth factors C and D and their VEGFR-2 and 3 receptors in blood and lymphatic vessels in healthy and arthritic synovium. *J Rheumatol*, 2002, 29: 39–45
- 16 Zhou Q, Guo R, Wood R, et al. Vascular endothelial growth factor C attenuates joint damage in chronic inflammatory arthritis by accelerating local lymphatic drainage in mice. *Arthritis Rheum*, 2011, 63: 2318–2328
- 17 Guo R, Zhou Q, Proulx S T, 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. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 2666–2676
- 18 Benaglio F, Vitolo B, Scarabelli M, et al. The draining lymph node in rheumatoid arthritis: current concepts and research perspectives. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 1–10

- 19 Bouta E M, Li J, Ju Y, et al. The role of the lymphatic system in inflammatory-erosive arthritis. [Semin Cell Dev Biol](#), 2015, 38: 90–97
- 20 Klotz L, Norman S, Vieira J M, et al. Cardiac lymphatics are heterogeneous in origin and respond to injury. [Nature](#), 2015, 522: 62–67
- 21 Aspelund A, Tammela T, Antila S, et al. The Schlemm's canal is a VEGF-C/VEGFR-3-responsive lymphatic-like vessel. [J Clin Invest](#), 2014, 124: 3975–3986
- 22 Liao S, Cheng G, Conner D A, et al. Impaired lymphatic contraction associated with immunosuppression. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2011, 108: 18784–18789
- 23 Hwang S D, Song J H, Kim Y, et al. Inhibition of lymphatic proliferation by the selective VEGFR-3 inhibitor SAR131675 ameliorates diabetic nephropathy in db/db mice. [Cell Death Dis](#), 2019, 10: 219
- 24 Alam A, Blanc I, Gueguen-Dorbes G, et al. SAR131675, a potent and selective VEGFR-3-TK inhibitor with antilymphangiogenic, antitumoral, and antimetastatic activities. [Mol Cancer Ther](#), 2012, 11: 1637–1649
- 25 Harvey N L, Srinivasan R S, Dillard M E, et al. Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity. [Nat Genet](#), 2005, 37: 1072–1081
- 26 Karkkainen M J, Saaristo A, Jussila L, et al. A model for gene therapy of human hereditary lymphedema. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2001, 98: 12677–12682
- 27 Blum K S, Karaman S, Proulx S T, et al. Chronic high-fat diet impairs collecting lymphatic vessel function in mice. [PLoS ONE](#), 2014, 9: e94713
- 28 Rasmussen J C, Herbst K L, Aldrich M B, et al. An abnormal lymphatic phenotype is associated with subcutaneous adipose tissue deposits in Dercum's disease. [Obesity](#), 2014, 22: 2186–2192
- 29 Siouti E, Andreacos E. The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis. [Biochem Pharmacol](#), 2019, 165: 152–169
- 30 Li J, Zhang L, Zheng Y, et al. BAD inactivation exacerbates rheumatoid arthritis pathology by promoting survival of sublining macrophages. [eLife](#), 2020, 9: e56309
- 31 Li J, Ju Y, Bouta E M, et al. Efficacy of B cell depletion therapy for murine joint arthritis flare is associated with increased lymphatic flow. [Arthritis Rheum](#), 2013, 65: 130–138
- 32 Proulx S T, Kwok E, You Z, et al. MRI and quantification of draining lymph node function in inflammatory arthritis. [Ann New York Acad Sci](#), 2007, 1117: 106–123
- 33 Proulx S T, Kwok E, You Z, et al. Elucidating bone marrow edema and myelopoiesis in murine arthritis using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. [Arthritis Rheum](#), 2008, 58: 2019–2029
- 34 Zhang Q, Lu Y, Proulx S T, et al. Increased lymphangiogenesis in joints of mice with inflammatory arthritis. [Arthritis Res Ther](#), 2007, 9: R118
- 35 Li J, Kuzin I, Moshkani S, et al. Expanded CD23⁺/CD21^{hi} B cells in inflamed lymph nodes are associated with the onset of inflammatory-erosive arthritis in TNF-transgenic mice and are targets of anti-CD20 therapy. [J Immunol](#), 2010, 184: 6142–6150
- 36 Kuzin I I, Kates S L, Ju Y, et al. Increased numbers of CD23⁺CD21^{hi} Bin-like B cells in human reactive and rheumatoid arthritis lymph nodes. [Eur J Immunol](#), 2016, 46: 1752–1757
- 37 Bouta E M, Wood R W, Brown E B, et al. *In vivo* quantification of lymph viscosity and pressure in lymphatic vessels and draining lymph nodes of arthritic joints in mice. [J Physiol](#), 2014, 592: 1213–1223
- 38 Moshkani S, Kuzin I I, Adewale F, et al. CD23⁺ CD21^{high} CD1d^{high} B cells in inflamed lymph nodes are a locally differentiated population with increased antigen capture and activation potential. [J Immunol](#), 2012, 188: 5944–5953
- 39 Bouta E M, Bell R D, Rahimi H, et al. Targeting lymphatic function as a novel therapeutic intervention for rheumatoid arthritis. [Nat Rev Rheumatol](#), 2018, 14: 94–106
- 40 Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. [Rheumatology](#), 1999, 38: 668–674
- 41 Kobayashi Y, Giles J T, Hirano M, et al. Assessment of myocardial abnormalities in rheumatoid arthritis using a comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study. [Arthritis Res Ther](#), 2010, 12: R171
- 42 Caforio A L P, Malipiero G, Marcolongo R, et al. Myocarditis: a clinical overview. [Curr Cardiol Rep](#), 2017, 19: 63
- 43 Joshua V, Hensvold A H, Reynisdottir G, et al. Association between number and type of different ACPA fine specificities with lung abnormalities in early, untreated rheumatoid arthritis. [RMD Open](#), 2020, 6: e001278
- 44 Habib H M, Eisa A A, Arafat W R, et al. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. [Clin Rheumatol](#), 2011, 30: 217–221
- 45 Iqbal K, Kelly C. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. [Ther Adv Musculoskeletal](#), 2015, 7: 247–267

- 46 Wells A U, Denton C P. Interstitial lung disease in connective tissue disease—mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10: 728–739
- 47 Blank M, Gershwin M E. Autoimmunity: from the mosaic to the kaleidoscope. *J Autoimmun*, 2008, 30: 1–4
- 48 Chebotareva N V, Gulyaev S V, Androsova T V, et al. Clinicopatological variants and risk factors for chronic kidney disease in rheumatoid arthritis. *Terapevt Arkhiv*, 2020, 92: 55–60
- 49 Vitturi B K, Nascimento B A C, Alves B R, et al. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Neurosci*, 2019, 69: 81–87
- 50 Bell R D, Wu E K, Rudmann C A, et al. Selective sexual dimorphisms in musculoskeletal and cardiopulmonary pathologic manifestations and mortality incidence in the tumor necrosis factor-transgenic mouse model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71: 1512–1523
- 51 Wu E K, Eliseeva S, Rahimi H, et al. Restrictive lung disease in TNF-transgenic mice: correlation of pulmonary function testing and micro-CT imaging. *Exp Lung Res*, 2019, 45: 175–187
- 52 Wu E K, Henkes Z I, McGowan B, et al. TNF-induced interstitial lung disease in a murine arthritis model: accumulation of activated monocytes, conventional dendritic cells, and $cd21^{+}/cd23^{-}$ B cell follicles is prevented with anti-TNF therapy. *J Immunol*, 2019, 203: 2837–2849
- 53 Pironti G, Bersellini-Farinotti A, Agalave N M, et al. Cardiomyopathy, oxidative stress and impaired contractility in a rheumatoid arthritis mouse model. *Heart*, 2018, 104: 2026–2034
- 54 Brakenhielm E, Alitalo K. Cardiac lymphatics in health and disease. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16: 56–68
- 55 Lazúrová I, Tomáš L. Cardiac impairment in rheumatoid arthritis and influence of anti-TNF α treatment. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 2017, 52: 323–332
- 56 Klaourakis K, Vieira J M, Riley P R. The evolving cardiac lymphatic vasculature in development, repair and regeneration. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18: 368–379
- 57 Henri O, Poueche C, Houssari M, et al. Selective stimulation of cardiac lymphangiogenesis reduces myocardial edema and fibrosis leading to improved cardiac function following myocardial infarction. *Circulation*, 2016, 133: 1484–1497
- 58 Houssari M, Dumesnil A, Tardif V, et al. Lymphatic and immune cell cross-talk regulates cardiac recovery after experimental myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40: 1722–1737
- 59 Ouimet M, Barrett T J, Fisher E A. HDL and reverse cholesterol transport. *Circ Res*, 2019, 124: 1505–1518
- 60 Lara A R, Cosgrove G P, Janssen W J, et al. Increased lymphatic vessel length is associated with the fibroblast reticulum and disease severity in usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Chest*, 2012, 142: 1569–1576
- 61 El-Chemaly S, Malide D, Zudaire E, et al. Abnormal lymphangiogenesis in idiopathic pulmonary fibrosis with insights into cellular and molecular mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3958–3963
- 62 Maruyama K, Ii M, Cursiefen C, et al. Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD^{11b} -positive macrophages. *J Clin Invest*, 2005, 115: 2363–2372
- 63 Ebina M, Shibata N, Ohta H, et al. The disappearance of subpleural and interlobular lymphatics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lymphatic Res Biol*, 2010, 8: 199–207
- 64 Arrivé L, Monnier-Cholley L, Cazzagon N, et al. Non-contrast MR lymphography of the lymphatic system of the liver. *Eur Radiol*, 2019, 29: 5879–5888
- 65 Tanaka M, Iwakiri Y. The hepatic lymphatic vascular system: structure, function, markers, and lymphangiogenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2: 733–749
- 66 Pei G, Yao Y, Yang Q, et al. Lymphangiogenesis in kidney and lymph node mediates renal inflammation and fibrosis. *Sci Adv*, 2019, 5: eaaw5075
- 67 Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer’s disease. *Nature*, 2018, 560: 185–191
- 68 Xin S H, Tan L, Cao X, et al. Clearance of amyloid beta and tau in Alzheimer’s disease: from mechanisms to therapy. *Neurotox Res*, 2018, 34: 733–748
- 69 Chen Y, Li J, Li Q, et al. Du-Huo-Ji-Sheng-Tang attenuates inflammation of TNF-Tg mice related to promoting lymphatic drainage function. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 1–12
- 70 Wang T, Jia Q, Chen T, et al. Alleviation of synovial inflammation of Juanbi-Tang on collagen-induced arthritis and TNF-Tg mice model. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 45

- 71 Li J, Chen Y, Zhang L, et al. Total saponins of panaxnotoginseng promotes lymphangiogenesis by activation VEGF-C expression of lymphatic endothelial cells. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 293–302
- 72 Wang Q, Zhou X, Yang L, et al. The natural compound notopterol binds and targets JAK2/3 to ameliorate inflammation and arthritis. *Cell Rep*, 2020, 32: 108158
- 73 Liang Q, Ju Y, Chen Y, et al. Lymphatic endothelial cells efferent to inflamed joints produce iNOS and inhibit lymphatic vessel contraction and drainage in TNF-induced arthritis in mice. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 62

Understanding the pathological mechanism of rheumatoid arthritis and its complications from the perspective of lymphatic system

LI XueFei^{1,2,3}, YUAN LuYing^{1,2,3}, YANG Can^{1,2,3}, WANG Yi¹, RUAN Ming^{1,2,3},
WANG YouHua¹, SHI Qi^{1,2,3}, WANG YongJun^{1,2,3} & LIANG QianQian^{1,2,3}

1 Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;

2 Spine Institute, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;

3 Key Laboratory of Bone Theory and Governance, Ministry of Education, Shanghai 200032, China

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by persistent synovitis, systemic inflammation, and autoantibodies. At the same time, it will be complicated by visceral injury, shortening the life of patients and increasing the mortality. The lymphatic system plays an important role in the process of RA disease. Promoting its function can alleviate the progress of RA disease. As a large systemic network structure with reflux function, lymphatic system also plays an important role in the process of visceral injury. In the theory of traditional Chinese medicine (TCM), the occurrence of RA and its visceral injury complications belongs to the transmission process of “wu ti bi” and “Wu zang bi”. This paper reviews the role of lymphatic system in the process of RA and visceral injury. Based on previous research results of our team on the targeted regulation of lymphatic system by TCM in the treatment of RA, this paper discusses the role and mechanism of lymphatic system in the pathological process of RA and its visceral complications, as well as the therapeutic mechanism of TCM, so as to provide new ideas and potential therapeutic schemes for the treatment of visceral complications of RA, which would further explain the internal law of transmission from “wu ti bi” to “wu zang bi”, and enrich the scientific connotation of TCM “arthralgia syndrome” theory.

lymphatic vessel system, RA, complications of rheumatoid arthritis, wu ti bi, wu zang bi

doi: [10.1360/SSV-2021-0392](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0392)