

中医药对淋巴管新生与回流功能的作用研究进展*

周茂琳¹, 王 恽¹, 周 嫦¹, 彭琬萍¹, 梁倩倩^{1,2}, 王佑华^{1**}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院 上海 200032; 2. 教育部筋骨理论与治法重点实验室 上海 200032)

摘 要:淋巴管作为循环系统的重要组成部分之一,具有调节机体体液稳态,协助免疫监视和肠道脂质吸收等重要作用。淋巴管新生是机体生理和病理过程中维持脉管系统结构和功能正常的重要手段,淋巴管新生调控对于防治肿瘤、心血管等诸多疾病有着潜在的临床转化意义;淋巴回流功能则与关节炎症等疾病发病机制关系密切。在循环系统中,相较于中医药调控血管相关疾病的发病机制已取得很大进展,近年来对于淋巴管的研究则明显相对滞后。本文从中医药作用于淋巴管新生及回流功能角度对这一领域的研究进展作一综述,以期为临床上中医药治疗相关疾病提供新的思路与方法。

关键词:淋巴管 淋巴系统 淋巴管新生 淋巴回流功能 中医药

doi: 10.11842/wst.20210817003 中图分类号: R2-03 文献标识码: A

淋巴系统是人体“第二循环系统”的一部分,淋巴管作为其重要组成部分之一,在人体内形成精细的脉管系统,且与微循环有着密切的关系。其主要功能是调节机体体液稳态,协助免疫监视和运输膳食脂质。国内外大量研究表明,淋巴管的发育或功能障碍与机体诸多疾病如肿瘤、心血管疾病、炎症等的发生发展存在着高度的相关性。近年来,淋巴管系统结构和功能失常的研究逐渐成为研究者们关注的热点,其在疾病发生发展过程中扮演的“角色”正被一步步地挖掘。

在循环系统中,相较于血管相关疾病,淋巴管的研究一直相对滞后。淋巴管的功能主要依靠淋巴管内皮细胞的功能来维持,淋巴管新生(lymphangiogenesis,即淋巴管生成)是机体生理和病理过程中维持脉管系统结构和功能正常的重要手段,包括淋巴管内皮细胞迁移、增殖和管腔形成等过程^[1],目前相关机制研究亦围绕这些环节展开。近年来诸

多研究表明,淋巴管新生调控的研究对于防治肿瘤有潜在的临床转化意义,逐渐扩展到心血管疾病,甚至炎症性肠病、慢性肾病等诸多领域;淋巴回流功能的研究也逐渐引起关注,例如骨关节炎、类风湿性关节炎等关节炎症疾病,机制研究不断深入。目前大量研究表明,中医药治疗显著缓解关节炎相关症状,机制可能与改善淋巴管生成与回流功能有关^[2]。

中医药是中华民族的传统瑰宝,是五千多年文明的结晶,在保障全民健康中发挥着重要作用。探讨中医药影响淋巴管生成与回流功能的研究,有望进一步提高中医药临床疗效、阐明其作用机制。本文对中医药作用于淋巴管的研究进展作一综述,以期有利于淋巴管相关疾病的研究。

1 淋巴管与淋巴管新生、淋巴回流功能

淋巴管是淋巴系统的重要组成部分,几乎遍布全

收稿日期:2021-08-17

修回日期:2022-01-15

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81873264):基于VEGFC/D-VEGFR3/NRP2轴通路探讨扩张型心肌病心脏淋巴管生成障碍机制及中药扩心方干预作用的研究,负责人:王佑华;国家自然科学基金委员会优秀青年科学基金项目(81822050):中医药防治关节炎的应用基础研究(中医药调控淋巴管系统功能治疗关节炎),负责人:梁倩倩;国家自然科学基金委员会重点国际合作与交流项目(81920108032):薏苡汤调节滑膜淋巴管内皮细胞功能治疗类风湿关节炎的研究,负责人:梁倩倩。

** 通讯作者:王佑华,主任医师,博士生导师,主要研究方向:中医药防治心血管疾病。

身。其结构主要由毛细淋巴管、集合淋巴管等部分组成,这两者分别具有不同的形态、细胞结构和功能^[3]。作为淋巴管的起始,毛细淋巴管位于组织间隙内,起于膨大的盲端,管壁由单层淋巴管内皮细胞(Lymphatic Endothelial Cells, LECs)构成,LECs表面可特异性表达 podoplanin (PDPN)、prospero 同源异形盒蛋白-1(prospero homeobox-1, Prox-1)、淋巴管内皮细胞透明质酸受体-1(Lymphatic Vessel Endothelial Receptor-1, LYVE-1)等^[4],LECs之间排列疏松、间隙较大,且多重叠形成“叠瓦状”或“钮扣样”连接,管壁外基底膜不连续或缺乏;集合淋巴管细胞间则形成“拉链样”紧密连接,管壁由可特异性表达 α 平滑肌蛋白(α -smooth muscle actin, α SMA)且具有收缩功能的淋巴管平滑肌细胞覆盖,管腔内有瓣膜构成“泵”样结构,以保证淋巴液回流和单向流动。LECs通过特定的“锚丝”附着于管壁周围的胞外基质,以保证淋巴管在组织液压增加时仍能保持开放状态^[5-6]。

淋巴管新生是指在已有成熟淋巴管基础上,LECs通过增殖、迁移及分化,形成管腔的复杂过程。正常生理情况下,LECs呈静止状态,而处于外伤、炎症或肿瘤等病理状态时,LECs受趋化因子作用而迁移至局部组织,然后在生长因子作用下增殖形成新生淋巴管,包括淋巴内皮细胞迁移、增殖和管腔形成等过程^[7]。这些新生淋巴管仅由单层淋巴内皮细胞组成,基底膜不完整、管壁薄,细胞间缺乏紧密连接^[8],在炎症及肿瘤过程中具有重要的组织修复和肿瘤转移作用。

淋巴管新生的过程需要一系列调控因子统一协调地参与其中,迄今为止发现的诱导淋巴管新生的因子包括源自肿瘤细胞、炎症细胞以及其他细胞类型的各种生长因子如血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子等。VEGF-C、VEGF-D及血管内皮生长因子受体(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR)-3的联动被越来越多的体外实验证实是新生淋巴管生成的主要驱动力。VEGF-C/VEGFR-3通路在淋巴管的形成中起决定性作用^[9-10]。

相较于淋巴管新生相关疾病的发病机制与防治工作取得的进展,淋巴管功能包括淋巴回流功能及其调控的研究更是明显滞后。基于淋巴系统具有将有害的因子和细胞从疾病部位清除的功能,其在炎症性疾病中发挥重要作用,淋巴回流功能长期以来也被认为与关节炎发病机制关系密切^[11]。当关节炎发生

时,局部淋巴管回流功能下降,改善关节回流功能则能缓解关节炎的症状。近年来大量研究表明,中医药可以促进淋巴管回流功能改善关节炎症。淋巴管结构与功能异常,包括淋巴管新生、淋巴回流功能等与疾病的关系及其防治研究,日渐引起学者们关注。

2 中医对淋巴管的认识

中医古籍中并未有对循环系统包括淋巴管或淋巴系统的明确记载,但一些关于“脉”、“脉管”等的记载类似于血管或淋巴管,如《灵枢·决气》云:“壅遏营气,令无所避,是谓脉。”脉可分为经脉和络脉,《灵枢·脉度》:“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙。”《针经指南》:“络有一十五,有横络三百余,有丝络一万八千,有孙络不知其纪。”中医古籍的认识有待我们挖掘。

随着生命科学的进步以及对淋巴管系统认识的深入,结合中医药理论,现代中医医家在不同角度阐述了对淋巴管系统新的认识。有研究者探讨了中医经络系统与淋巴管的相关性,如曾荣华等^[12]总结经络穴位、循行与淋巴系统解剖位置存在密切的联系,甚至部分重合;淋巴液作为体液中的一种,针刺能够通过调节机体内神经-体液-免疫系统网络从而实现对淋巴系统的影响。崔健等^[13]则阐述了三焦疏泄与淋巴管之间的关系。认为三焦“藏于脏腑之外、躯体之内、包罗诸脏,为一腔之大腑也”与淋巴管系统起于乳糜池,贯穿于胸腔、腹腔,存在相似的解剖位置。而淋巴管最重要的调节组织液平衡的功能,也与三焦通调水液功能一致。

3 中医药与抗淋巴管新生

正常生理状态下机体存在着一定程度的淋巴管新生,但在一些疾病发展过程中,快速的淋巴管生成或因病理因素诱导的淋巴管新生是对机体不利的,如肿瘤、动脉粥样硬化等。以抗肿瘤淋巴管新生为例,肿瘤细胞的转移和扩散是导致癌症患者复发、难以根治以及死亡的重要原因,其中淋巴结转移是肿瘤细胞向远端转移的主要途径。肿瘤细胞可以通过侵入肿瘤周围组织中原有的淋巴管,或者通过促进肿瘤内部和肿瘤周围的淋巴管新生,即由肿瘤诱导的淋巴管新生的过程^[14]。抑制肿瘤内部及周围的淋巴管生成对于临床治疗有着重要意义。目前中医药抗肿瘤淋巴管

新生的研究较为深入,尽管临床抗肿瘤中药剂型和方药多样,但淋巴管相关研究主要集中在单味中药以及中药复方等方面。

3.1 单味中药抗肿瘤淋巴管新生

目前中医药作用于淋巴管的研究中,单味中药提取物及其成分/组分的研究较为多见,主要集中在扶正抗癌类中药,相关机制的研究也主要集中在淋巴管生成调节因子及其作用靶点上,“扶正”除与提高机体免疫力^[15]相关,肿瘤环境内外淋巴管或也是重要的抗癌靶点^[16]。人参皂苷 Rg3 是人参的主要活性成分之一,有研究报道^[17-18],VEGFR-3 抗体偶联人参皂苷 Rg3 纳米乳可明显降低人胃癌原位小鼠模型肿瘤组织中微淋巴管密度,其机制可能是通过抑制 VEGF-C、VEGF-D 和 VEGFR-3 的表达;陶涛等^[19]通过动物实验进一步发现,人参皂苷 Rg3 抑制了标记肿瘤组织淋巴管的 PDPN 蛋白表达水平,其机制可能是通过下调转化生长因子- β 1/细胞外调节蛋白激酶(Extracellular signal regulated kinase, ERK)信号通路的转导水平抑制 VEGF-C、VEGF-3 蛋白表达,从而抗淋巴管新生。黄芪多糖作为黄芪的重要药理成分,可提高人淋巴内皮细胞(Human Lymphatic Endothelial Cells, HLECs)的细胞活性和增殖水平,抑制人结肠癌 LOVO 细胞的增殖以及 VEGF-C 蛋白和 mRNA 的表达^[20],故认为其抗癌原理可能与下调肿瘤细胞 VEGF-C 表达、抑制肿瘤淋巴管生成有关。

除了扶正抗癌,一些解毒、散结类中药因功效对应(解癌毒、消肿块)也常常在临床上使用,如白花蛇舌草、守宫、斑蝥等,被很多学者用于研究抗肿瘤淋巴管生成机制。白花蛇舌草乙醇提取物^[21]可通过抑制 HLECs 的存活能力、迁移能力和管腔形成来抑制大肠癌淋巴管新生,作用机制可能与抑制了 VEGF-C、VEGF-D 蛋白表达有关。壁虎又称守宫,有散结化瘀止痛、祛风定惊的作用。壁虎冻干粉在抑制荷瘤小鼠肿瘤生长的同时可抑制肿瘤新生血管和淋巴管^[22];壁虎硫酸化糖肽(Gekko Sulfated Glycopeptide, GSPP)在体内和体外都能显著抑制碱性成纤维细胞生长因子(basic Fibroblast Growth Factor, bFGF)诱导的 HLECs 增殖、迁移和管状形成,Ding 等^[23]认为抑制 bFGF 诱导的淋巴管新生是 GSPP 抗癌的机制之一。斑蝥药用始载于《神农本草经》,有攻毒散结之功,去甲斑蝥素为斑蝥素经水解去二甲基后的产物,徐永良等人^[24]通过研究去甲斑蝥素对人真皮淋巴管内皮细胞体外三维

培养淋巴管生成的影响发现,去甲斑蝥素下调 VEGF-C/D 蛋白及基因表达水平,进而起到抗淋巴管生成的作用。

姜黄素是从姜科、天南星科植物根茎中提取的一种天然化合物。有实验^[25]发现姜黄素在体内和体外均能抑制 VEGF-C 诱导的淋巴管生成,主要是通过抑制 VEGFR2 和 VEGFR3 的表达,以及 ERK 和局部粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)磷酸化等下游信号转导,来抑制 LECs 的增殖与迁移,此抑制作用也可能与组蛋白甲基转移酶 SMYD3^[26](SET and MYND domain-containing protein 3)、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box protein 1, HMGB1)/VEGF-D^[27]信号通路相关。

斑马鱼作为一种新型模式生物,是抗淋巴管新生研究的药物筛选模型^[28],但常需大小鼠等动物模型实验进一步验证。山奈酚是一种主要来源于姜科植物山奈的根茎的黄酮类化合物,Astin JW 等^[28]通过斑马鱼模型筛选出山奈酚可在不影响血管发育的情况下显著减少新生淋巴管出芽,其机制可能是通过抑制 VEGFR2/3 信号转导来抑制淋巴管的萌发。后经 C57BL/6 小鼠模型筛选进行疗效测试,发现山奈酚虽然能够有效降低乳腺癌原位移植瘤中淋巴管密度和淋巴结转移的发生率,但增加了胰腺和膈肌肿瘤转移的发生率。这些研究一定程度上可为临床提供参考,但也提示淋巴管研究的复杂性。

3.2 中药复方抗肿瘤淋巴管新生

中医药抗肿瘤的临床实践,形成了大量行之有效的方药。结合在诸多学者中得到广泛探讨的“癌毒”病机理论,在整体辨治(正气亏虚为本)的基础上,“解毒”抗癌成为中医药防治恶性肿瘤的临床治疗新原则与导向^[29]。现常见清热解毒、攻毒祛邪、扶正解毒抗癌等治法,在这些原则指导下的复方制剂,其抗肿瘤转移作用与淋巴管新生的关系及机制也是学者们关注的问题。

金复康口服液是由 11 种中药(黄芪、北沙参、女贞子等)组成的用于治疗非小细胞肺癌的复方制剂,具有益气养阴、清热解毒的功效。有报道证实^[30],骨髓间充质干细胞可在体内向肺肿瘤转移,分化为 LECs,参与肺肿瘤淋巴管新生,金复康可抑制这一分化过程,有研究发现金复康或能通过调节 SDF-1/CXCR4 轴^[31]和 VEGF-C/VEGFR-3^[29-32]轴抑制 LECs 的分化和迁移,进而发挥抑制肺癌淋巴管转移的作用。片仔癀是由

三七、牛黄、蛇胆等多种中药组成的复方制剂,治“瘡”即热毒肿痛临床疗效确切。通过体外实验^[33-34]发现,高剂量片仔癀对 HLECs 具有一定的抑制其增殖、促进其凋亡的作用,各剂量均可显著降低 HLECs 的迁移和管腔形成能力,且其机制可能与下调 HLECs 中 VEGF-C、VEGFR-3、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-1 和 MMP-3/10 等蛋白表达有关。后期研究^[35]又进一步提示了片仔癀降低 VEGF-3 的表达可能由抑制长链非编码 RNA-ANRIL 表达所介导。有研究表明^[36-37],清解扶正颗粒可促进 HLECs 细胞凋亡,抑制 HLECs 细胞增殖以及划痕损伤后修复、迁移与淋巴管腔生成能力,进而抑制肿瘤转移,其机制可能与 VEGF-C/VEGFR-3 依赖的磷脂酰肌-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Protein Kinase B, PKB/AKT)通路相关。

刘晓菲等^[38]通过动物实验发现阳和化岩汤能有效减少 HER-2 高表达型裸鼠乳腺癌荷瘤模型微淋巴管生成数量,其机制可能与有效抑制 PI3K/Akt 交互调控通路活化、抑制 VEGF-C 表达有关。防己黄芪汤^[39]经过斑马鱼实验和体外实验证实其能够增加钙粘附蛋白 E(E-cadherin)表达和减少上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)标志物,并减少肿瘤淋巴管的长度,抑制肿瘤细胞增殖和侵袭,以此来实现治疗三阴性乳腺癌的作用。金龙蛇颗粒由半夏、天南星、白芥子等中药组成,可消痰散结,冯守含等^[40]通过体外实验发现,金龙蛇颗粒血清能显著抑制 HLECs 在基质胶中延伸生长、抑制其管样结构形成及迁移能力,从而直接抑制新的淋巴管生成。

目前中医药在抗肿瘤淋巴管新生的研究相对较多,但总体研究不够深入。无论单味药还是复方,其功效集中在扶正益气、消肿散结解毒方面,并注重现代药理学中的抗肿瘤作用。诸多临床医家的经验抗癌方、传统古方、经方等亦可纳入疾病治疗与淋巴管新生关系的研究范围,未来研究或将朝此方向前进。

3.3 中医药抗炎抑制淋巴管新生

在一些临床常见的炎症性疾病中,针对淋巴管的治疗将有助于进一步改善疾病。淋巴管能够引流炎性介质,通过改善渗出液的清除率,从而减少水肿形成、免疫细胞的数量以及下调促炎性介质水平,因此淋巴管在调节炎症反应中也起到关键作用^[41]。青蒿素是从青蒿中提取的一种化合物, Lee 等^[42]通过动物实验发现青蒿素可通过 VEGF-C/VEGFR-3 信号通路来抑

制急性结肠炎模型小鼠炎症诱导的淋巴管新生,并且通过抑制淋巴引流、减少炎性细胞动员和下调致炎因子水平来减轻肠道炎症。

淋巴管遍布全身,在心脏和腔静脉附近分布尤其广泛^[43]。心脏的淋巴液自心内膜、心肌层向心外膜引流^[44]。心脏淋巴管网络在每次心脏收缩时从心肌排出细胞外液和废物,淋巴在集合淋巴管中从心尖向心底扩散,流向主动脉弓周围的引流淋巴结^[45]。近年来,随着 VEGFR-3、LYVE-1、Prox-1、PDPN 等淋巴管内皮细胞标志物的发现,心脏淋巴管的研究不断推进。

大量研究表明,心脏淋巴管生成与功能在动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)、高血压、心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病中发挥重要作用^[46-48],但或许是一柄“双刃剑”。一方面,心肌梗死后有内源性心脏淋巴管生成反应^[49],且改善淋巴回流可减轻间质水肿,有效排出缺氧后的组织代谢产物,从而改善心脏功能^[50];治疗性淋巴管生成可能是一种治疗心血管疾病的新方法^[49-50]。另一方面,在 AS 患者的冠脉内膜斑块和邻近介质中存在淋巴管生成,钙化和富含胆固醇的斑块都与之相关;在实验性 AS 模型中也观察到主动脉斑块相关的淋巴管生长^[51];调节局部淋巴管新生或有助于减轻动 AS 的进展^[52]。王怡茹等^[53]发现,经桃仁红花煎干预的 ApoE^{-/-}基因敲除小鼠 AS 模型的心脏淋巴管数量明显减少,且形态规则,管腔结构完好,说明在一定程度上炎症反应受到抑制;同时此方的抗 AS 效应与减少纵膈淋巴结 T 细胞含量以及下调相关炎症因子水平相关。苦杏仁苷由于其抗炎作用,已被用于治疗小鼠 AS 模型。经过苦杏仁苷处理的 AS 模型小鼠淋巴管较模型组减少,并且研究结果表明^[54]苦杏仁苷能通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、激活蛋白(activator protein 1, AP-1)和核转录因子(nuclear factor kappa-B, NF-κB)p65 信号通路在 ApoE^{-/-}小鼠和氧化低密度脂蛋白处理的骨髓源性巨噬细胞中减轻 AS 并发挥抗炎作用。

3.4 其它

慢性肾脏病与淋巴管之间的关系也引起学者们的关注,但目前的相关文献还偏重于现象的观察,机制的研究尚待深入。益气活血解毒中药(由黄芪、茯苓、地龙等组成)是国家级名老中医治疗慢性肾脏病经验方,高晓萌等^[55]通过观察其对单侧输尿管结扎大鼠对侧肾脏淋巴管新生的影响,发现此复方可调控 VEGF 通路,下调 LYVE-1、VEGFR-3、PDPN 的表达,

抑制淋巴管内皮细胞表型转化(α -SMA、Vimentin),从而达到减轻肾间质纤维化的作用。

4 中医药改善淋巴管回流功能、促淋巴管新生

既往抗淋巴管新生研究相对较多,但促进淋巴管生成药物筛选与作用机制的研究比较少见,其与疾病的关系也有待进一步阐明。Li等^[56]发现三七总皂苷可以促进斑马鱼淋巴管生成。三七总皂苷可促进LECs增殖、迁移和成管,而其成管作用能被VEGFR3抑制剂所阻断,其机制或是通过上调LECs的VEGF-C mRNA和蛋白表达,激活ERK1/2、PI3K和p38MAPK信号通路,来激活淋巴管生成。

在淋巴管回流功能与疾病关系的研究上,以关节疾病为例,淋巴管回流功能在其中起着重要的作用,但机制研究有待深入。Shi JX等发现^[57],尽管骨关节炎(Osteoarthritis, OA)小鼠关节周围毛细淋巴管增加,但集合淋巴管形成减少、淋巴功能下降,出现软骨下水肿。有学者^[58]提出,尽管小的盲端毛细淋巴管的淋巴管生成最明显、最容易引起注意,但更相关的治疗靶点可能还是维持前集合淋巴管和集合淋巴管的功能。

结合中医中“痹证”定义和“痰瘀”理论^[59],中医药促进淋巴管新生以及改善淋巴管回流功能可能是治疗关节炎症的新方向。近年来学者们应用治疗骨关节炎症的中药复方开展促进淋巴管新生以及改善淋巴管回流功能的研究,斑马鱼模型与小鼠模型相结合是目前较为常用的研究方法。独活寄生汤在临床上已被广泛用于治疗类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA),Chen等^[2]通过斑马鱼实验研究发现独活寄生汤可以加速VEGFR-3抑制剂损伤后斑马鱼躯干的淋巴管生成;并且发现其对淋巴引流功能的促进作用可能是减轻肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-Tg小鼠炎症的重要途径。王腾腾等^[60]采用防己黄芪汤对斑马鱼进行处理,观察其淋巴管长度及数量;同时对TNF- α 转基因小鼠进行干预,检测TNF- α 转基因小鼠下肢淋巴管功能。研究结果表明,防己黄芪汤可促进斑马鱼淋巴管生成,改善TNF- α 转基因小鼠淋巴管回流功能及关节肿胀情况,并且认为淋巴管可能为该复方消肿的关键靶点所在。

此外,石继祥等^[61]用补肾活血方干预OA小鼠,发现给药后的OA小鼠成熟淋巴管及总淋巴管均显著增

加,证实其能通过促进淋巴管成熟,并且增加其回流功能从而延缓关节退变。Haihui Han等^[62]使用防己黄芪汤治疗膝关节骨性关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)模型小鼠,发现其在胶原诱导的小鼠模型早期可以增加淋巴管数量,促进关节淋巴引流功能,延缓KOA的病理进展。同样的,补肾活血方^[63]及蠲痹汤^[64]也能通过促进淋巴管回流缓解OA关节肿胀,延缓关节退变,延缓KOA的病理进程。RA模型小鼠也能通过中药灌胃来促进淋巴引流,进而改善症状。多项研究表明二陈加桃红四物汤^[65],加味牛蒡子汤^[66]等复方能够减轻RA受累关节的炎症浸润和关节骨质破坏,并促进淋巴管回流功能。人参皂苷Rg1^[67]也能够显著改善过表达TNF- α 、TNF-Tg的RA小鼠的淋巴引流功能,减少滑膜炎症和骨侵蚀,降低血清IL-6和TNF- α 浓度,增加TNF-Tg小鼠足部皮肤集合淋巴管上的平滑肌覆盖。由上可见,中医药亦可改善淋巴管回流功能、促进淋巴管新生而发挥治疗作用,这也将是中医药作用于淋巴管研究的方向之一。

5 总结与展望

淋巴系统是循环系统的重要组成部分,但以往由于研究技术方法限制等原因,淋巴管的病理生理作用及其与疾病的关系一直未引起人们重视。近年来,随着VEGFR-3、PDPN、Prox-1、LYVE-1等淋巴管内皮细胞标志物的发现,尤其是先进的成像和标记检测技术迅速发展并逐渐进入淋巴管研究领域,不断刷新着我们对淋巴管的认识。

随着淋巴管相关疾病发病机制认识的深入,淋巴管生成调节因子及其作用靶点的研究不断推进,中医药调节淋巴管新生的研究也越来越受到重视,抗淋巴管新生有望成为一种新的治疗策略^[48]。同时,越来越多的研究证实淋巴系统参与了关节炎症的发生发展等过程,中医中药通过调控淋巴回流功能在改善关节炎方面取得了一定的成果,为骨性关节炎的治疗提供新的思路和方法^[68]。这些研究也为其他疾病与淋巴系统之间的相关性及干预的研究提供了参考。

此外,淋巴管生成对血压稳态起到重要的调节作用^[69]。最近王冰等^[70]观察自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rats, SHR)淋巴微循环功能变化,发现SHR组大鼠微淋巴管自律运动功能受损,相对振幅显著降低,提示SHR淋巴微循环功能受损,

且可能与LECs功能障碍有关。故筛选靶向微淋巴循环功能的小分子或药物可能为高血压的临床治疗提供新的策略,中医药的调控作用值得关注。

中医药通过抑制淋巴管新生抗肿瘤的研究已经较为公认,但心血管疾病与淋巴管之间的相关性则较为复杂。在心血管系统中,冠状动脉血管的研究不仅历史悠久,治疗干预方法业已形成成熟体系并为学者公认,但心脏淋巴管的研究一直显著滞后。中医药调控血管新生已愈加广泛地应用于心血管疾病的防治研究中,但在淋巴管方面,既往受研究技术方法限制,中医药调节(抗/促)淋巴管新生治疗心血管病的研究并不多见,这也是课题组团队正在开展的工作。最近

有研究发现,心脏淋巴管生成和VEGF-C和VEGFR-3的蛋白表达在心肌肥厚的早期上调,但在衰竭的心脏中显著降低^[7],提示我们何种疾病或者疾病的何种阶段、何种条件下需要抗/促淋巴管新生,或者是调节淋巴管功能,还需要更多的研究。其他疾病如炎症性肠病、慢性肾病等的研究也有待深入。此外,一些中药对淋巴管新生、淋巴回流功能的促进与抑制有一定程度的影响,显示了淋巴管研究的复杂性,这或许与药物浓度、实验模型的选择不同有关。中医药尤其是中药复方的调节作用存在着多靶点、多途径的特点,其对于淋巴管的效应作用及机制仍需研究者们深入论证。

参考文献

- Ulymar M H, Mäkinen T. Heterogeneity in the lymphatic vascular system and its origin. *Cardiovasc Res*, 2016, 111(4):310-321.
- 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, 2016:7067691.
- Yang Y, Oliver G. Development of the mammalian lymphatic vasculature. *J Clin Invest*, 2014, 124(3):888-897.
- Venero G M, Stratman A N, Jung H M, et al. Building the drains: the lymphatic vasculature in health and disease. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2016, 5(6):689-710.
- Ma W, Oliver G. Lymphatic endothelial cell plasticity in development and disease. *Physiology (Bethesda)*, 2017, 32(6):444-452.
- Pichol-Thievent C, Betterman K L, Liu X, et al. A blood capillary plexus-derived population of progenitor cells contributes to genesis of the dermal lymphatic vasculature during embryonic development. *Development*, 2018, 145(10):dev160184.
- 李鹏, 申翼. 肿瘤的淋巴管生成和淋巴血管重塑. 医学研究生学报, 2015, 28(6):646-649.
- Acs G, Paragh G, Rakosy Z, et al. The extent of retraction clefts correlates with lymphatic vessel density and VEGF-C expression and predicts nodal metastasis and poor prognosis in early-stage breast carcinoma. *Mod Pathol*, 2012, 25(2):163-177.
- Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, et al. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science*, 1997, 276(5317):1423-1425.
- Hsu M C, Pan M R, Hung W C. Two birds, one stone: double hits on tumor growth and lymphangiogenesis by targeting vascular endothelial growth factor receptor 3. *Cells*, 2019, 8(3):270.
- 刘洋, 王腾腾, 施杞, 等. 淋巴回流功能与类风湿性关节炎相关性及其中医药调控机制的研究进展. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(11):1855-1861.
- 曾荣华, 欧阳厚淦, 周露, 等. 经络与淋巴系统关系的研究概况. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(8):1181-1183.
- 崔健, 刘晓红, 解奇, 等. 基于膏浊致病理论从三焦疏泄与淋巴管关系论治肥胖. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10):74-77.
- Ferris R L, Lotze M T, Leong S P, et al. Lymphatics, lymph nodes and the immune system: barriers and gateways for cancer spread. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(7):729-736.
- Bamodu O A, Kuo K T, Wang C H, et al. Astragalus polysaccharides (PG2) enhances the M1 polarization of macrophages, functional maturation of dendritic cells, and T cell-mediated anticancer immune responses in patients with lung cancer. *Nutrients*, 2019, 11(10):2264.
- 郝少龙, 韩威, 纪宇, 等. BANCER调控VEGF-C/VEGFR-3通路促进胰腺癌微淋巴管生成. 中华普通外科学文献(电子版), 2021, 15(4):269-272.
- 戴小军, 陆建伟, 王珍, 等. 人参皂苷免疫纳米对人胃癌裸鼠移植瘤生长抑制机制探讨. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(24):1935-1939.
- Dai X, Liu D, Liu M, et al. Anti-metastatic efficacy of Traditional Chinese Medicine (TCM) Ginsenoside conjugated to a VEGFR-3 antibody on human gastric cancer in an orthotopic mouse model. *Anticancer Res*, 2017, 37(3):979-986.
- 陶涛, 汪国文, 李其才, 等. 人参皂苷Rg3通过TGF- β 1/ERK信号通路调控原位荷瘤人肺癌裸鼠的淋巴管生成的机制. 中国比较医学杂志, 2019, 29(11):34-40.
- 铁宝霞. 黄芪多糖对大肠癌的抗癌作用及其与淋巴管生成的相关性研究. 兰州: 甘肃中医药大学硕士研究生学位论文, 2019.
- 魏丽慧, 林明和, 杨弘, 等. 白花蛇舌草乙醇提取物抑制大肠癌淋巴管新生的作用研究. 康复学报, 2018, 28(5):30-36.
- 张飞春, 张科源, 贾振宇, 等. 壁虎冻干粉抑制肿瘤新生淋巴管实验研究. 河北中医, 2011, 33(9):1383-1384.
- Ding X L, Man Y N, Hao J, et al. The antitumor effect of Gekko sulfated Glycopeptide by inhibiting bFGF-induced lymphangiogenesis.

- Biomed Res Int*, 2016, 2016:7396392.
- 24 徐永良, 孙平, 李明秋, 等. 去甲斑蝥素对人真皮淋巴管内皮细胞体外三维培养淋巴管生成的影响及其机制. *世界复合医学*, 2019, 5(7):116-119.
 - 25 Wang W, Sukamtoh E, Xiao H, *et al.* Curcumin inhibits lymphangiogenesis in vitro and in vivo. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(12):2345-2354.
 - 26 刘宏根, 杨佩颖, 李小江, 等. 姜黄素抑制胃癌淋巴管生成相关因子的机制研究. *天津中医药*, 2021, 38(6):794-798.
 - 27 Da W, Zhang J, Zhang R, *et al.* Curcumin inhibits the lymphangiogenesis of gastric cancer cells by inhibition of HMGB1/VEGF-D signaling. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 2058738419861600.
 - 28 Astin J W, Jamieson S M, Eng T C, *et al.* An *in vivo* antilymphatic screen in zebrafish identifies novel inhibitors of mammalian lymphangiogenesis and lymphatic-mediated metastasis. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(10):2450-2462.
 - 29 洪靖, 赵河通, 余宋, 等. 癌毒理论研究的现状与展望. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(3):477-480.
 - 30 Zhou X M, Wang D, He H L, *et al.* Bone marrow derived mesenchymal stem cells involve in the lymphangiogenesis of lung cancer and jinfukang inhibits the involvement in vivo. *J Cancer*, 2017, 8(10):1786-1794.
 - 31 He H L, Wang D, Tang J, *et al.* Jin Fu Kang oral liquid inhibits lymphatic endothelial cells formation and migration. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016:3635209.
 - 32 彭文潘, 徐泳, 王志超, 等. 金复康口服液含药血清调控肺癌淋巴管新生机制探讨. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(5):337-344.
 - 33 冯健愉, 靳祎祎, 严兆坤, 等. 片仔癀抑制淋巴管新生的作用及其机制研究. *福建中医药*, 2016, 47(4):43-45, 49.
 - 34 Lin J, Feng J, Jin Y, *et al.* Pien Tze Huang suppresses VEGF-C-mediated lymphangiogenesis in colorectal cancer. *Oncol Rep*, 2016, 36(6):3568-3576.
 - 35 逯遥, 张敏, 刘洁, 等. 片仔癀对LncRNA-ANRIL介导大肠癌淋巴管新生的影响. *康复学报*, 2020, 30(5):387-394.
 - 36 关建华, 逯遥, 朱晓勤, 等. 清解扶正颗粒对体外淋巴管生成的抑制作用. *实用中西医结合临床*, 2020, 20(11):153-156.
 - 37 Huang B, Lu Y, Gui M, *et al.* Qingjie Fuzheng Granule suppresses lymphangiogenesis in colorectal cancer via the VEGF-C/VEGFR-3 dependent PI3K/AKT pathway. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111331.
 - 38 刘晓菲, 李静蔚, 孙庆颖, 等. 阳和化岩汤对HER-2高表达型裸鼠荷瘤模型微淋巴管生成及PI3K/Akt交互调控通路的影响. *中医杂志*, 2019, 60(1):51-56.
 - 39 Guo Y, Fan Y, Pei X. Fangjihuangqi Decoction inhibits MDA-MB-231 cell invasion in vitro and decreases tumor growth and metastasis in triple-negative breast cancer xenografts tumor zebrafish model. *Cancer Med*, 2020, 9(7):2564-2578.
 - 40 冯守含, 顾雨芳, 徐晶钰, 等. 金龙蛇颗粒含药血清对人淋巴管内皮细胞体外成管、迁移及凋亡的影响. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(10):1235-1240.
 - 41 Schwager S, Detmar M. Inflammation and lymphatic function. *Front Immunol*, 2019, 10:308.
 - 42 Lee A S, Hur H J, Sung M J. The effect of artemisinin on inflammation-associated lymphangiogenesis in experimental acute colitis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8068.
 - 43 王海杰, 谭玉珍. 实用心脏解剖学. 上海: 复旦大学出版社, 2007: 134-136.
 - 44 王海杰, 谭玉珍. 心脏淋巴管的分布、功能和病理意义. *解剖学报*, 2020, 51(3):469-472.
 - 45 Bradham R R, Parker E F. The cardiac lymphatics. *Ann Thorac Surg*, 1973, 15:526-535.
 - 46 Zhang Y, Bai Y, Jing Q, *et al.* Functions and regeneration of mature cardiac lymphatic vessels in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Lymphat Res Biol*, 2018, 16(6):507-515.
 - 47 Passos L S A, Nunes M C P, Aikawa E. Rheumatic heart valve disease pathophysiology and underlying mechanisms. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 7:612716.
 - 48 Peng L, Dong Y, Fan H, *et al.* Traditional Chinese medicine regulating lymphangiogenesis: a literature review. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1259.
 - 49 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(15):1484-1497.
 - 50 Angeli V, Harvey N. Lymphatic vessels at the heart of the matter. *Cell Metab*, 2015, 22(1):56-58.
 - 51 Yeo K P, Lim H Y, Thiam C H, *et al.* Efficient aortic lymphatic drainage is necessary for atherosclerosis regression induced by ezetimibe. *Sci Adv*, 2020, 6(50):eabc2697.
 - 52 易光辉. 淋巴管: 干预动脉粥样硬化发生发展的潜在途径. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(10):973-979.
 - 53 王怡茹, 张一凡, 韦婧, 等. 桃仁红花煎通过抑制淋巴管增生改善ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的炎症反应. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2021, 42(1):62-70.
 - 54 Wang Y, Jia Q, Zhang Y, *et al.* Amygdalin attenuates atherosclerosis and plays an anti-inflammatory role in apoE Knock-Out Mice and Bone Marrow-Derived macrophages. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 590929.
 - 55 高晓萌, 赵绮悦, 刘子骞, 等. 益气活血解毒中药调控VEGF通路抑制单侧输尿管结扎大鼠对侧肾脏淋巴管生成的研究. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(9):1539-1547.
 - 56 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.
 - 57 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(3):657-666.

- 58 Hu D, Li L, Li S, *et al.* Lymphatic system identification, pathophysiology and therapy in the cardiovascular diseases. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133:99-111.
- 59 徐浩, 王晓赞, 赵燕燕, 等. 痰瘀理论在医学研究中的应用. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(5):1369-1373.
- 60 王腾腾, 陈岩, 李金龙, 等. 防己黄芪汤通过促进淋巴管生成及回流功能改善关节肿胀的研究. 中华中医药杂志, 2017, 32(5):1961-1965.
- 61 石继祥, 纪斌, 虞陆超, 等. 补肾活血方对骨关节炎小鼠局部淋巴管结构与分布的影响. 中华中医药学刊, 2018, 36(12):3000-3004, 3101-3103.
- 62 Han H, Ma Y, Wang X, *et al.* Fang-Ji-Huang-Qi-Tang attenuates degeneration of early-stage KOA mice related to promoting joint lymphatic drainage function. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:3471681.
- 63 石继祥, 商培洋, 周旭, 等. 补肾活血方调节淋巴回流对小鼠骨关节炎的影响. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(12):1699-1702.
- 64 易南星, 王晓赞, 梁倩倩, 等. 蠲痹汤调控淋巴管回流功能治疗膝骨关节炎的研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(10):2194-2200.
- 65 王腾腾, 赵永见, 陈岩, 等. 二陈加桃红四物汤改善类风湿关节炎的机理研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(11):1874-1878.
- 66 李金龙, 陈岩, 张利, 等. 加味牛蒡子汤促进 TNF- α 转基因小鼠淋巴管回流功能防治类风湿关节炎的实验研究. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(6):710-715.
- 67 Hou T, Liu Y, Wang X, *et al.* Ginsenoside Rg1 promotes lymphatic drainage and improves chronic inflammatory arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2020, 20(4):526-534.
- 68 韩海慧, 王晓赞, 梁倩倩, 等. 淋巴管系统与骨性关节炎的相关性研究进展. 中华中医药杂志, 2019, 34(10):4727-4730.
- 69 Wiig H, Schröder A, Neuhofer W, *et al.* Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest*, 2013, 123(7):2803-2815.
- 70 王冰, 盛有明, 李媛, 等. 自发性高血压大鼠淋巴微循环功能受损. 微循环学杂志, 2021, 31(1):1-6, 19.
- 71 Lin Q Y, Zhang Y L, Bai J, *et al.* VEGF-C/VEGFR-3 axis protects against pressure-overload induced cardiac dysfunction through regulation of lymphangiogenesis. *Clin Transl Med*, 2021, 11(3):e374.

A Research Progress of Traditional Chinese Medicine Acting on the Lymphangiogenesis and Lymphatic Drainage Function

Zhou Maolin¹, Wang Yi¹, Zhou Chang¹, Peng Longping¹, Liang Qianqian^{1,2}, Wang Youhua¹
(1. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Key Laboratory of Theory and Therapy of Muscles and Bones, Ministry of Education of China, Shanghai 200032, China)

Abstract: As one of the important components of the circulatory system, lymphatic vessels have important functions such as regulating the homeostasis of body fluids, assisting in immune surveillance and intestinal lipid absorption. Lymphangiogenesis is an important means to maintain the normal structure and function of the vasculature in the physiological and pathological processes of the body. The regulation of lymphangiogenesis has potential clinical translational significance for the prevention and treatment of tumors, cardiovascular and many other diseases; the function of lymphatic drainage is related to joint inflammation and other diseases. In the circulatory system, compared with the in-depth pathogenesis of vascular-related diseases regulated by Traditional Chinese Medicine (TCM), the research on lymphatic vessels has been relatively lagging behind in recent years. This paper reviewed the research progress in the field of TCM on lymphatic angiogenesis and drainage function, in order to provide some new ideas for the TCM's clinical treatment of related diseases.

Keywords: Lymphatic vessels, Lymphatic system, Lymphangiogenesis, Lymphatic drainage function, traditional Chinese medicine (TCM)

(责任编辑: 周阿剑、郭思宇, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)