

淋巴循环与脓毒症

陈子青 王凌云 黄潇 王晓芝

滨州医学院附属医院重症医学科, 山东滨州 256600

通信作者: 王晓芝, Email: hxicuwxz@163.com

【摘要】 淋巴系统是由各级淋巴脉管和淋巴液组成的循环系统, 主要功能是回收组织间隙液体及部分血液成分(如白蛋白等)并参与免疫应答, 在维持体液稳态和免疫功能方面起着关键作用。脓毒症是宿主对感染的失调反应导致的危及生命的器官功能障碍, 部分患者发展为脓毒性休克, 导致患者预后不良或死亡。本文对脓毒症相关淋巴循环障碍的研究进展进行综述, 以期对脓毒症的液体治疗和炎症调控提供新的视角。

【关键词】 脓毒症; 淋巴管; 微循环; 中医中药

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.01.026

Lymphatic circulation and sepsis

Chen Ziqing, Wang Lingyun, Huang Xiao, Wang Xiaozhi

Department of Intensive Care Unit, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong, China

Corresponding author: Wang Xiaozhi, Email: hxicuwxz@163.com

【Abstract】 Lymphatic system is a circulatory system consisting of lymphatic vessel and lymphatic fluid. The main functions of the lymphatic system are to reabsorb liquid and haemal composition infiltrated from the blood vessel, such as albumin, back to blood circulation, and participate in immune response, therefore lymphatic system plays an important part in liquid and immune homeostasis. Sepsis leads to multiple organ function damage due to the overwhelming response of hosts to infection and inflammation, some develop into septic shock, resulting in a poor prognosis or death. This article reviews the advance on sepsis-related dysfunction of lymphatic circulation, and aims to provide a new viewpoint for liquid and inflammatory regulation in septic cure.

【Key words】 Sepsis; Lymphatic vessel; Microcirculation; Chinese traditional medicine

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.01.026

淋巴系统是由各级淋巴脉管和淋巴液组成的循环系统, 其主要功能是将毛细血管静脉端渗出的液体和部分血液成分(如白蛋白等)从间质腔返回血液循环。尽管传统意义上的循环系统不包括淋巴循环, 但淋巴循环在维持体液稳态和免疫功能方面起着关键作用。近年来, 随着对淋巴系统的深入研究, 淋巴循环在液体平衡、物质转运、信息传导及调节免疫和脓毒症的作用方面也有了一定的研究进展, 现综述如下。

1 淋巴循环概述

1.1 淋巴循环系统的组成: 淋巴循环由初级淋巴管、前集合淋巴管、集合淋巴管、淋巴结以及胸导管与右淋巴导管组成。初级淋巴管也称为“毛细淋巴管”“终末淋巴管”“外周淋巴管”。位于组织器官的间质, 由单层上皮细胞和间断基底膜构成的管状盲端是淋巴循环的起始部分。2 条或多条初级淋巴管相互聚集, 融合成为前集合淋巴管, 前集合淋巴管再经过进一步的融合与过渡, 成为集合淋巴管。全身各部的集合淋巴管经过一系列淋巴结群集结成更大的淋巴管并最终由右淋巴导管和胸导管汇入左右静脉角。目前认为除上皮、角膜、晶状体、软骨、脑和脊髓等外, 毛细淋巴管几乎分布于人体内各种组织中^[1]。

1.2 淋巴循环系统的结构和功能

1.2.1 淋巴管内皮细胞与瓣膜: 初级淋巴管是由单层内皮细胞组成, 没有周细胞和平滑肌, 基膜很少或不连续, 其内径较相伴的毛细血管内径大得多(约 10 ~ 60 μm), 没有收缩功能

(蝙蝠翼除外), 淋巴管的内皮细胞相互重叠, 形成一个可以活动的“瓣”。当细胞外液增多时, “瓣”在组织间隙静水压作用下形成一个开口(初级泵), 水和物质进入初级淋巴管, 成为淋巴液。当细胞间液体被不断重吸收, 间质压力小于淋巴管内压时, 初级泵的“瓣”就会复位闭合, 以防止淋巴液反流。因此, 初级泵是一种压力依赖、单向性的瓣膜样结构, 在促进组织液体回流方面发挥着重要作用。初级淋巴管内皮细胞间的血管内皮-钙黏蛋白(vascular endothelial-cadherin, VE-cadherin)、紧密连接蛋白、内皮细胞黏附分子(endothelial cell adhesion molecule, ECAM)等成分在调节淋巴微循环的通透性中发挥着重要作用^[2]。

1.2.2 淋巴管内皮细胞多糖包被(glycocalyx, GCX)与胞间连接: 与毛细血管类似, 淋巴管内皮细胞管腔侧也存在着 GCX, GCX 是一种以糖蛋白与蛋白聚糖为主要成分的胶状物质, 由核心蛋白和侧链组成^[3-4]。侧链结构上黏附大量的白蛋白等物质, 构成了巨大的网状负电荷屏障, 从而使淋巴液中大分子物质不容易从管腔重新回渗到组织间隙。淋巴管内皮表面的 GCX 大约 50 ~ 500 μm ^[5], 与内皮细胞和 VE-cadherin 等构成淋巴管的屏障, 调节淋巴管的通透性和液体平衡。集合淋巴管在形态上与初级淋巴管有很大不同, 首先, 内皮细胞小而排列紧密^[5], 胞间连接为紧密的拉链样连接(zipper-like junctions)和咬合带(occludin junction), 与内皮细胞外的完整基底膜共同构成集合淋巴管低渗透性的解剖结构。因此, 集合淋巴管的主要作用是运输回流的组织

液和免疫细胞。其次,集合淋巴管的基底膜外侧覆盖着单层或多层平滑肌细胞^[6],其节律性的收缩是淋巴液流动的主要动力来源。第三,在集合淋巴管内,每相隔一段就有 1 对与淋巴液回流方向一致的瓣膜^[6],具有防止淋巴液倒流的作用;相邻 2 对瓣膜之间的区域相继收缩^[7],与瓣膜开合同步,促成淋巴液在淋巴管内的逆压单向流动。胸导管与右淋巴导管结构与集合淋巴管相似,其主要作用是将收集起来的淋巴液运输回静脉系统。

1.3 淋巴液形成及淋巴循环的影响因素:淋巴循环是指从毛细血管动脉端不断渗出的组织间液流过细胞间隙并参与物质交换后,被初级淋巴管吸收形成淋巴液,经过各级淋巴管转运最终通过胸导管和右淋巴导管返回血液循环的过程。在此过程中,没有类似于心脏的结构对淋巴液的回流产生推动作用,因此,淋巴循环是一个逆压力梯度前行的过程。这种活动的形成主要依赖于淋巴管平滑肌的收缩和淋巴管内的单向瓣膜系统^[8],因此,淋巴循环的特点是单向过程,而非真正的循环。淋巴循环受多种因素的影响,其中集合淋巴管自身的节律性收缩、淋巴管周围组织(主要是肌肉)对淋巴管的挤压作用、呼吸运动等所致胸腔压力的变化及组织间液的产生量等均对淋巴液回流产生影响^[6,9]。

2 淋巴循环与脓毒症

健康成人的间质内液体保持恒定,每日约有 8~12 L 液体离开毛细血管进入间质腔^[10],其中,在静息情况下,每小时分别有 100 mL 和 25 mL 的淋巴液经胸导管及右淋巴管回流入血;而运动、环境和温度变化时回流量有所增加。利用动物试验, Siggins 团队^[11]发现,化脓性链球菌可以阻止淋巴系统从局部感染部位逃逸,顺序通过各级淋巴管道进入血流。该研究还发现,与先前报道的吞噬细胞携带细胞内病原体的机制不同,脓链球菌在经过淋巴道转运过程中抵抗吞噬细胞的清除,保持细胞外状态,复制细菌从而引发隐匿性菌血症,为链球菌感染发病机制和脓毒症的免疫机制提供了新的思路^[11]。因此,淋巴系统不仅是癌症转移的重要途径,也是感染播散的重要途径^[11-12]。

脓毒症是宿主对感染的失调反应导致的危及生命的器官功能障碍^[13],部分患者发展为脓毒性休克。促炎因子引起的毛细血管通透性增加及微循环障碍(如弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等^[14]导致的细胞代谢功能严重异常是其主要病理改变。在脓毒症的发生发展过程中,毛细血管渗漏增加导致细胞间质腔内液体和压力增加,理论上讲,淋巴循环回流量也应该随之变化。然而,由于研究方法受限,在脓毒症发生发展过程中,对淋巴循环系统的结构和功能变化以及临床意义的研究尚处于起始阶段。

2.1 淋巴循环参与脓毒症炎症因子播散:有研究显示,休克可诱导肠淋巴液携带介导肺损伤的细胞因子(如黏附分子、内皮细胞 P-选择素)诱导肺血管内皮细胞和上皮细胞凋亡增加^[15]。在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和脓毒症模型中,胸导管淋巴液中内毒素

和促炎细胞因子的浓度与血浆浓度相似,甚至高于血浆浓度^[16]。肠系膜淋巴引流术可显著降低脓毒症大鼠模型肺组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-6)的 mRNA 表达,减轻肺间质水肿和炎症细胞浸润^[12]。体外研究也显示,脓毒症大鼠的淋巴液与鼠肺血管内皮细胞共培养可使内皮细胞 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的 mRNA 水平和凋亡率增加。尽管炎症因子通过淋巴系统扩散至肺部造成肺损伤的途径是目前已达成的共识,肠系膜淋巴管引流术可减少炎症介质而减轻肺组织损伤,保护肺血管屏障^[12],但胸导管体外分流淋巴液治疗炎症性疾病的临床价值仍存在争议。学者们发现,将正常大鼠的淋巴液输入脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的脓毒症大鼠静脉中,可明显抑制炎症和氧化应激反应,改善急性肺损伤的血气屏障功能,减轻肝肾损伤,因此提出正常淋巴液对脓毒症有潜在的治疗作用^[12]。

2.2 脓毒症对淋巴回流的影响:在脓毒症发生发展过程中,淋巴循环与脓毒症炎症反应之间的作用是相互的,淋巴循环参与脓毒症炎症因子的扩散,促进全身炎症反应发展,而剧烈的全身炎症反应也会引起淋巴管的损伤及淋巴管功能障碍。淋巴管的节律性收缩与单向瓣膜促成淋巴液的逆压单向流动,而脓毒症发生发展过程中产生的大量炎症因子[包括 P 物质(substance p, SP)、一氧化氮(NO)、降钙素基因相关肽、神经肽 Y、血管活性肠肽、前列腺素及 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、LPS 等^[6,17]]会导致淋巴管回流功能障碍。炎症因子主要通过以下几个方面减弱淋巴管的回流功能:①干扰肌球蛋白轻链 20(myosin light chain 20, MLC20)磷酸化:SP 是一种促炎的神经肽类物质,已有文献证实其主要通过干扰 MLC20 磷酸化来减弱淋巴管的收缩活动^[18-20]。Cromer 等^[17]也证实, TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IFN- γ 和 LPS 等均可降低淋巴管平滑肌细胞内 MLC 含量。②降低淋巴管平滑肌兴奋性:生理状态下,位于瓣膜区及瓣膜后区淋巴管内皮细胞中的内皮型一氧化氮合酶产生生理量的 NO 使淋巴管舒张、充盈,以维持淋巴管正常的泵活动;而在炎症环境下,病灶处聚集的中性粒细胞、部分 T 细胞和 B 细胞、单核-巨噬细胞等细胞胞质内丰富的诱导型一氧化氮合酶^[6]在炎症因子刺激下被激活,产生过量的 NO,造成淋巴管过度扩张、收缩功能障碍,是淋巴流量减少的主要原因。③增加淋巴管的通透性:Cromer 等^[17]利用 Transwell 等技术探讨上述炎症因子与内毒素(TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IFN- γ 、LPS 等)对淋巴管内皮结构和通透性的影响,结果显示,在上述炎症因子与内毒素等的干预下,淋巴管内皮细胞间连接(其主要测定 VE-Cadherin 和 β -Catenin 2 种成分)几乎均有不同程度的表达量减少,相应的淋巴管通透性也提高 20%~60%。

脓毒症对淋巴循环的影响机制复杂,一方面,早期的炎症反应使毛细血管网通透性增加,大量液体渗出到组织间隙,淋巴液产生增加,增加的淋巴产量可以刺激淋巴管收缩,有利于淋巴回流^[21];另一方面,严重的炎症反应可以抑

制淋巴管收缩功能、增加淋巴管通透性,从而不利于淋巴回流。由于制模方式不同及实验技术有限,脓毒症状态下淋巴循环功能评估差异性大,有些研究支持脓毒症状态下淋巴流量增加^[22],而有些学者则有相反或不确定的观点^[6, 23],脓毒症状态下淋巴循环的功能状态尚有待进一步研究。

3 脓毒症相关淋巴循环障碍治疗研究进展

调节淋巴液的回流将可能成为脓毒症的辅助治疗措施。有研究显示,NO 可增加人和动物的淋巴液回流^[8],NO 是淋巴流量的关键调节剂。与血管内皮细胞^[24]类似,NO 通过激活一氧化氮合酶和产生 NO 来响应剪切应力,并进而影响淋巴液回流。鉴于磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)可增加血管内皮中的 NO 浓度,因此,学者提出 PDE 可能成为感染性休克的辅助治疗,但是 NO 对淋巴功能的影响是复杂的,完整的作用特征仍在研究中。

中医中药在脓毒症淋巴回流的调节中发挥着重要的作用,不少学者证实中医中药可以通过多种方式促进淋巴回流。Liang 等^[25]研究发现,阿魏酸可通过抑制小鼠淋巴平滑肌细胞局部产生 NO 来恢复淋巴管的收缩能力,改善淋巴回流功能,从而减轻小鼠关节炎炎症反应;静脉注射当归和益母草注射液可以增加大鼠肠系膜微淋巴管口径、淋巴管收缩频率及收缩幅度,肠系膜淋巴回流量明显增加^[26]。一些复合汤剂如独活寄生汤^[27]、防己黄芪汤^[28]、加味牛蒡子汤^[29]、薏苡汤及补肾活血方^[30]等也被证实可以促进斑马鱼、小鼠等动物体内的淋巴管增殖,从而改善淋巴回流功能。此外,一些药物以外的传统方法也可以不同程度地改善淋巴回流。

综上所述,在脓毒症发生发展过程中,淋巴循环的结构和功能均有不同程度的损伤,淋巴循环的结构和功能变化在脓毒症液体平衡和炎症调控中均发挥重要的作用。改善淋巴循环和促进淋巴回流将有可能成为脓毒症重要的辅助治疗措施。研究淋巴循环在脓毒症液体治疗和调控炎症中的作用将为脓毒症的治疗提供新的视角。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Aspelund A, Robciuc MR, Karaman S, et al. Lymphatic system in cardiovascular medicine [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (3): 515–530. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306544.
- Weber E, Sozio F, Borghini A, et al. Pulmonary lymphatic vessel morphology: a review [J]. *Ann Anat*, 2018, 218: 110–117. DOI: 10.1016/j.aanat.2018.02.011.
- Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 26. DOI: 10.1186/s13054-015-0741-z.
- Arokiasamy S, King R, Boulaghassse H, et al. Heparanase-dependent remodeling of initial lymphatic glycocalyx regulates tissue-fluid drainage during acute inflammation *in vivo* [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2316. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02316.
- Hansen KC, D'Alessandro A, Clement CC, et al. Lymph formation, composition and circulation: a proteomics perspective [J]. *Int Immunol*, 2015, 27 (5): 219–227. DOI: 10.1093/intimm/dxv012.
- Chakraborty S, Davis MJ, Muthuchamy M. Emerging trends in the pathophysiology of lymphatic contractile function [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 38: 55–66. DOI: 10.1016/j.semdb.2015.01.005.
- Adamczyk LA, Gordon K, Kholová I, et al. Lymph vessels: the forgotten second circulation in health and disease [J]. *Virchows Arch*, 2016, 469 (1): 3–17. DOI: 10.1007/s00428-016-1945-6.
- Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, et al. Lymphatic pumping: mechanics, mechanisms and malfunction [J]. *J Physiol*, 2016, 594 (20): 5749–5768. DOI: 10.1113/JP272088.
- Baranwal G, Rutkowski JM. Reduced lymphatic function contributes to age-related disease [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (22): 9969–9970. DOI: 10.18632/aging.102503.
- 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. DOI: 10.1152/physrev.00037.2011.
- Siggins MK, Lynskey NN, Lamb LE, et al. Extracellular bacterial lymphatic metastasis drives *Streptococcus pyogenes* systemic infection [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 4697. DOI: 10.1038/s41467-020-18454-0.
- Liu YJ, Chen CX, Sun Q, et al. Mesenteric lymph duct drainage attenuates lung inflammatory injury and inhibits endothelial cell apoptosis in septic rats [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3049302. DOI: 10.1155/2020/3049302.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- 中华医学会急诊医学分会, 中华危重病急救医学杂志编辑委员会. 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识专家组. 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (7): 577–580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.001.
- Xu DZ, Lu Q, Adams CA, et al. Trauma-hemorrhagic shock-induced up-regulation of endothelial cell adhesion molecules is blunted by mesenteric lymph duct ligation [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (3): 760–765. DOI: 10.1097/01.ccm.0000114815.88622.9d.
- 张艳敏, 崔乃强, 张淑坤. 重症腹腔感染大鼠肠系膜淋巴液成分分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (7): 503–507. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.012.
- Cromer WE, Zawieja SD, Tharakan B, et al. The effects of inflammatory cytokines on lymphatic endothelial barrier function [J]. *Angiogenesis*, 2014, 17 (2): 395–406. DOI: 10.1007/s10456-013-9393-2.
- Davis MJ, Lane MM, Davis AM, et al. Modulation of lymphatic muscle contractility by the neuropeptide substance P [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295 (2): H587–H597. DOI: 10.1152/ajpheart.01029.2007.
- Wang W, Nepiyushchikh Z, Zawieja DC, et al. Inhibition of myosin light chain phosphorylation decreases rat mesenteric lymphatic contractile activity [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297 (2): H726–H734. DOI: 10.1152/ajpheart.00312.2009.
- Nepiyushchikh ZV, Chakraborty S, Wang W, et al. Differential effects of myosin light chain kinase inhibition on contractility, force development and myosin light chain 20 phosphorylation of rat cervical and thoracic duct lymphatics [J]. *J Physiol*, 2011, 589 (Pt 22): 5415–5429. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.218446.
- Benoit JN, Zawieja DC. Effects of f-Met-Leu-Phe-induced inflammation on intestinal lymph flow and lymphatic pump behavior [J]. *Am J Physiol*, 1992, 262 (2 Pt 1): G199–G202. DOI: 10.1152/ajp.1992.262.2.G199.
- Glatzle J, Leutenegger CM, Mueller MH, et al. Mesenteric lymph collected during peritonitis or sepsis potentially inhibits gastric motility in rats [J]. *J Gastrointest Surg*, 2004, 8 (6): 645–652. DOI: 10.1016/j.gassur.2004.05.009.
- Wu CH, Li H, Zhang PH, et al. Lymphatic flow: a potential target in sepsis-associated acute lung injury [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 961–968. DOI: 10.2147/JIR.S284090.
- 杨柳, 曹欢, 孙东, 等. 常温机械灌注对大鼠心脏死亡器官捐献供肝微循环保护作用的研究 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2021, 9 (2): 120–125. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2021.02.008.
- Liang QQ, Ju YW, 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 [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18: 62. DOI: 10.1186/s13075-016-0963-8.
- 刘艳凯, 张学锋, 姜华, 等. 当归注射液对血瘀证大鼠肠系膜淋巴微循环的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2003, 10 (6): 333–336. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2003.06.016.
- Chen Y, Li JL, Li Q, et al. Du-Huo-Ji-Sheng-Tang attenuates inflammation of TNF-Tg mice related to promoting lymphatic drainage function [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 7067691. DOI: 10.1155/2016/7067691.
- 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 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32 (5): 1961–1965.
- 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 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37 (6): 710–715. DOI: 10.7661/j.cjm.20170510.082.
- 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 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36 (12): 3000–3004. 后插 13–后插 15. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.12.047.

(收稿日期: 2022-10-10)