淋巴孔调控机制的研究进展

Research progress of lymphatic stomata regulation mechanism

王海龙[1],汪 涛[2] (1. 泸州医学院临床医学院肝胆外科,四川 泸州 646000;2. 成都军区总医院全军普外中心肝胆病区,四川 成都 610083)

[关键词] 淋巴孔;NO-cGMP 途径;调控
[中图分类号] R331 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)02-0209-03

近年来对腹膜淋巴孔的研究已引起众多学者的关注,腹膜淋巴孔可能与腹腔感染致全身炎症反应综合症(SIRS)、相关疾病所致肝硬化腹水的转归、免疫调节、肿瘤细胞的转移和扩散等均有密切关联。一直以来,对腹膜淋巴孔调控机制的研究都是研究的重点及焦点。

最早利用光镜发现膈腹膜上散在分布有类似于气孔状的结构是一位叫 Von Recklinghausen 的科学家,并将此特殊构造命名为腹膜淋巴孔,他猜测此孔是连通腹膜腔与腹膜下淋巴管道的重要结构[1]。随后相继有学者[2]在腹膜(如膈腹膜、盆腹膜)、肝镰状韧带、卵巢表面、鞘膜等都发现有淋巴孔结构。而李继承等[3]率先利用扫描电镜及透射电镜技术印证了人类腹膜同样有淋巴孔的存在。腹膜淋巴孔是一个相对稳定的结构,它能促进红细胞在腹腔内透过腹膜间皮下淋巴管壁吸收入淋巴系统,具有主动吸收物质的功能,在腹腔的物质转运中起着重要的作用[4]。近年来的研究发现,它与腹水的转归、免疫系统的调节和腹腔感染致全身炎症反应综合征(SIRS)及腹腔内肿瘤转移等病理生理过程中都存在紧密的关联关系。目前,对腹膜淋巴孔的研究尤其是对其调控机制的研究已经引起了众多学者的关注。本文就腹膜淋巴孔的调控机制作一综述。

1 腹膜淋巴孔的超微结构

有学者在大鼠胸膜组织中观察到淋巴孔的存在,且发现淋巴孔在膈胸膜的立方间皮区域分布较为密集,扁平立方间皮细胞也有少量分布[5]。腹膜同样由这两类细胞构成即立方间皮细胞和扁平间皮细胞,研究发现腹膜淋巴孔也大多分布于立方间皮细胞,淋巴孔孔径 2.13 ~ 8.54 μm,它连接由淋巴陷窝(lymphatic lacunae)的内皮细胞的胞质突起和腹膜间皮细胞互相聚集而构成的结缔组织通道即腹膜下淋巴小管(subperitoneal channel)[6-7]。一薄层结缔组织将腹膜淋巴孔与淋巴陷窝相隔的同时也与之相交通,并于腹膜间皮细胞和淋巴陷窝内皮细胞共同构成淋巴引流单元(lymphatic drainage unit, LDU)[8]。LDU 既是淋巴孔的底也是淋巴陷窝的顶。应用锇酸 - 二甲亚砜 - 锇酸冷冻断裂技术对人腹膜淋巴孔 LDU 的超微结构进行研究发现,从组成淋巴引流体系的间皮细胞、内皮细胞及结缔组织成纤维细胞上发出少许胞质突起突入腹膜下小管内,形成可活动的瓣环状构造,此结构对调节腹膜淋巴液孔对淋巴的吸收,以确保淋巴不会从毛细淋巴管逆流入腹膜腔内[9]。构成淋巴引流单位的三种结构中,由多束弹性纤维组成的网格状结缔组织是最重要的。通过结缔组织网孔,淋巴孔与淋巴陷窝相交通。这层结缔组织网能保证 LDU 的结构稳定,防止向腹膜腔膨出。腹膜间皮细胞下方的结缔组织中,有许多呈扁平膨大的淋巴陷窝,淋巴孔通过腹膜下淋巴小管与淋巴陷窝相交通。李继承等[10]认为,淋巴孔连通腹膜下淋巴小管、淋巴引流单元构成了由腹膜腔到淋巴管道的快捷通道,即腹膜腔淋巴引流系统。腹膜腔内物质转运路径以腹膜淋巴孔为起点,进入腹膜下小管,再经由 LDU 的调控流入淋巴陷窝,最后通过中心腱和肌性区域淋巴管网回流到血液循环系统[11]。

2 腹膜淋巴孔的分布

膈腹膜淋巴孔大致分布:肋部 > 胸骨部 > 脊柱部,同时这也是立方间皮细胞的分布区域。说明腹膜淋巴孔的分布区域在立方间皮,即所谓的吸收间皮[12]。在人体上腹膜淋巴孔除分布于膈腹膜外,在人盆腹膜上同样存在淋巴孔,由于人的站立体位,盆腹膜淋巴孔在物质吸收中可能扮演着更为特殊的作用[13]。其他研究学者曾经在多种动物腹膜的不同部位上发现了淋巴孔的存在[14],它们参与了腹腔物质的吸收,并且影响腹膜腔内的某些病理生理过程[15]。

3 影响腹膜淋巴孔开放的因素

腹膜淋巴孔的间皮细胞胞浆内有很多束状细丝。Tsilibary 等[16]用肌球蛋白 S1 亚段标记法,印证了这种细丝其实就是肌动蛋白微丝,并用细胞松弛素 D 作用于间皮细胞,致使胞浆内微丝广泛聚集,导致细胞形态明显变化,如用生理盐水洗去细胞表面的细胞松弛素 D,细胞形态则会恢复正常结构,故认为间皮细胞的肌动蛋白微丝是一种细胞骨架,以此结构保持腹膜淋巴孔的正常形态,故肌动蛋白细胞骨架与腹膜淋巴孔的开放之间有着密切的关系。

有研究表明长期腹膜透析,巨噬细胞产生大量 NO,损伤间皮细胞,舒张腹膜淋巴孔,使腹膜腔重吸收增加,引起腹膜透析失超滤[17]。有些学者[18-19]在中药对腹膜淋巴孔调节的研究中

doi:10.11659/jjssx.09E014046
[基金项目] 成都军区总医院院管课题(424121HE)
[通讯作者] 汪 涛,E-mail:watopo@163.com
[收稿日期] 2014-09-22 [修回日期] 2014-09-26

发现应用某些中药(如白术、丹参、党参、泽泻、益母草组成的中药复方以及调营饮复方)灌胃或者腹腔灌注的方法对大鼠或者小鼠进行干预,观察到腹膜淋巴孔孔径和开放数目均明显增加,而给予中药灌胃或腹腔灌注后再给 NO 合酶抑制剂,却出现中药对淋巴孔的调控作用被明显逆转;淋巴孔的孔径和开放数目都显著降低,这可能是通过增加内源性 NO 浓度的中药所引起的。从而我们可以大胆推测 NO 与淋巴孔的舒缩有着密不可分的联系。某项研究利用 NO 供体硝普纳(SNP)和 NO 合酶特异性抑制剂 NG-单甲基-L-精氨酸对小鼠进行腹腔灌注后腹膜淋巴孔的变化,发现内源性 NO 浓度的变化与淋巴孔的舒缩存在某些必然的联系,可见内源性 NO 对调控腹膜淋巴孔舒缩起到一定的作用,但是具体的调节机制尚未阐明。可能与患者长期反复腹膜透析导致患者血清 NO^{2-} 水平慢慢升高,NO^{2-} 的升高导致淋巴孔的舒张开放,从而增强腹膜淋巴孔的吸收作用,导致腹膜透析失超滤,透析效果下降[20]。某些学者应用体外培养腹膜间皮细胞,并在体外对细胞进行刺激后通过检测细胞内 cGMP 水平及细胞内游离钙离子[Ca^{2+}]浓度的变化,探索 NO 是否能激活腹膜间皮细胞内鸟苷酸途径以及胞内游离钙离子[Ca^{2+}]浓度是否改变;并应用动物实验验证鸟苷酸-Ca^{2+} 通路与大鼠腹膜淋巴孔的舒缩和淋巴的转归有无某些必然的联系。结果发现 NO 供体硝普钠(Sper/NO)能够随剂量的增加提高间皮细胞内 cGMP 的浓度,且此作用可被鸟苷酸环化酶(sGC)特异性抑制剂(ODQ)所阻断。硝普钠可降低腹膜间皮细胞内[Ca^{2+}]水平,此效应一样能被 ODQ 所拮抗。L-型电压依赖性钙通道特异性阻滞剂硝苯地平(nifedipine),能够使腹膜间皮细胞内[Ca^{2+}]在短期内迅速下降到一定浓度范围内,但到达一定浓度后再加入 NO 供体硝普钠并不能引发钙离子的进一步变化。随 NO 浓度的增高大鼠膈组织淋巴孔分布面积增加对示踪剂的吸收量也相应增多。表明 NO 能够通过激活鸟苷酸途径降低大鼠腹膜间皮细胞内钙离子水平,且此过程与 L-型电压依赖性钙通道存在相关的必然联系[21]。可以肯定 NO-cGMP-[Ca^{2+}]通路,与控制淋巴孔的舒缩及淋巴吸收存在必然关系[22]。

徐坚等[23]在应用血管紧张素 II 对心包积液淋巴转归的实验研究中提出:AngII 可使淋巴孔开放数量增多、孔径增大,对心包淋巴孔有着显著的调控作用,并能增加心包间皮细胞的通透性,促进心包腔内物质的转运,揭示了心包淋巴引流与心包积液的形成以及心包积液的转归是密不可分的。与之相关的文献报道,血管紧张素Ⅱ可使腹膜淋巴孔孔径增大,开放的数量增加;氯沙坦可使淋巴孔孔径减少;联合应用氯沙坦和 AngII,AngII 对腹膜淋巴孔的调控作用被逆转。

4 淋巴孔的调控机制

关于腹膜淋巴孔的调控,依据上述有关报道,已得到了广泛认可和接受的理论主要是:NO 通过激活鸟苷酸 - 钙离子途径,促使间皮细胞 cGMP 被激活,从而使得细胞内 Ca^{2+} 水平下调,间皮细胞的舒张,造成腹膜淋巴孔的开放,而 NO 的这类舒张腹膜淋巴孔作用可被 NO 合酶抑制剂 NG-单甲基-L-精氨酸(L-NMMA)抑制[24]。相关文献报道:通过增加内源性 NO 水平,可使淋巴孔孔径增大及开放数目增多[25]。而对于机体是通过怎样的途径导致内源性 NO 水平增高,目前还不是很清楚。文献报道,血管紧张素 II 对腹膜淋巴孔的开放存在调控作用,它能使淋巴孔孔径增大,开放数目增多,而血管紧张素 II 受体阻滞剂氯沙坦对腹膜淋巴孔的作用跟 AngII 对腹膜淋巴孔的作用恰恰相反[26]。AngII 是肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的重要介质,具有强烈收缩血管的作用,在调节全身血压,维持机体水、电解质平衡等起到关键作用[27]。血管紧张素 II 的各类生理功能主要受 AT-1 介导。而氯沙坦是血管紧张素Ⅱ受体 I 类亚型(AT-1)的特异性受体抑制剂,能够阻断血管紧张素Ⅱ与其受体的结合,逆转其生理效应。Weber 等[28]证实,应用氯沙坦在健康人体进行实验研究,发现氯沙坦可以对抗外源性 AngII 引起的血压增高,并且这种作用具有剂量依赖性。而某些研究者[26]认为腹膜淋巴孔所在部位的淋巴管内皮细胞和血管内皮细胞相似,同样存在 AngII 受体,AngII 受体因被氯沙坦所阻断,内源性及外源性 AngII 对腹膜淋巴孔的调控作用被切断,导致腹膜淋巴孔的孔径缩小,分布密度降低,通过腹膜淋巴孔回流流入淋巴管系,最终进入循环系统的腹膜腔内物质减少,这可能也是氯沙坦对治疗充血性心力衰竭具有良好效果的原因之一。

有文章报道[29],血管紧张素Ⅱ 2 型受体(AT-2)的刺激可能会引起血管扩张,在 AT1 阻断剂阻滞了内源性血管紧张素 II 与 AT1 的结合,会造成内源性 AngII 水平增加,激活 AT2 受体。最近的相关研究表明[30]:AT2 激活时,可使内皮细胞 NOS 合酶活化,内源性 NO 浓度增高。所以,此途径有间接协助 AT1 阻滞剂的舒张血管的作用。笔者推测腹膜淋巴孔的开放可能的机制之一可能是内外源性血管紧张素 II 的增加导致 AT2 受体的兴奋,从而造成 NO 合酶(NOS)的高表达,致使内源性 NO 升高,激活鸟苷酸通路,间皮细胞内钙离子水平降低,间皮细胞舒张,淋巴孔开放。

5 展望

近年来对腹膜淋巴孔的研究已成为许多学者关注的焦点,同样成为临床治疗某些疾病的一个突破点。进一步的深入研究及阐明腹膜淋巴孔对腹腔内物质转运及淋巴转归机制,揭开腹膜淋巴孔调控机制的面纱有着重要的临床意义。对于某些研究证明了腹腔内物质(墨汁、细菌、红细胞)可经淋巴孔进入腹膜下淋巴管再通过胸膜下收集淋巴管,进入胸骨旁、椎旁、纵隔淋巴结中以及胸导管,最后汇入血液系统[31],对于临床治疗无疑是一项重大的发现,某些个别案例也说明了淋巴孔在临床病理发展转归中扮演了重要角色[32]。可以说淋巴孔的发现为未来临床治疗某些疾病提供了一个新的途径和思路。如在肝硬化腹水患者中,使用某些药物对腹膜淋巴孔的开放进行调控,以促进腹水的转归及提高腹膜透析效率,已经有了深刻的研究心得;通过调节淋巴孔的闭合阻止或减缓腹腔肿瘤细胞的转移同样值得我们去探索;而预先给予某些可调控腹膜淋巴孔,使其开放数目和开放孔径降低的药物或细胞因子,延缓战

创伤腹腔感染所致的全身炎症反应综合症(SIR)对战士的生命威胁,提高战士在战场上的生存力。也将是一个非常具有临床实用价值的研究项目。本科室将针对这一方向继续深入研究。

[参考文献]

[1] 沈 培,李继承. HepA-H 肝癌细胞腹膜转移过程中间皮细胞和淋巴孔的形态学研究[C]. 浙江大学硕士学位论文集,2009:5.

[2] Wang J, Wang Z, Yu H, et al. The discovery of lymphatic stomata and its ultrastructure in mouse tunica vaginalis [J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(11):2087 - 2092.

[3] Li JC, Yu S. Study on the ultrastrueture of the peritoneal stomata in humans. Aeta Anat 1991, 14(5):141:26 - 30.

[4] 王 科,汪 涛. 腹腔感染时淋巴回流作用的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志,2014,21(6):1 - 4.

[5] Shinohara H. Distribution of lymphatic stomata on the pleural surface of the thoracic cavity and the surface topography of the pleural mesothelium in the golden hamster[J]. The anatomical record, 1997, 249(1):16 - 23.

[6] Hui Li, Jicheng Li. Development of the peritoneal lymphatic stomata and lymphatic vessels of the diaphragm in mice[J]. Annals of Anatomy, 2003, 185 (5):411 - 418.

[7] 王 科,汪 涛. 腹膜淋巴引流途径的研究进展[J]. 西南国防医药,2014,24(3):335 - 337.

[8] 陈海燕. 腹膜透析患者腹膜转运功能和腹腔炎症状态与腹膜超微结构的关系[J]. 山东医药,2010,51(40):12 - 13.

[9] Li J, Yuan S, Zhao J. Study on the regulatory effect of Chinese herbal medicine on peritoneal lymphatic stomata and in enhancing drainage of ascites in mice with liver fibrosis [J]. Zhongguo Zhong-Xiyi Jiehe Zazhi, 2002, 20(10):753 - 756.

[10] Li JC, Zhao Z, Zhou J, et al. A study of three-dimensional organization of the human diaphragmatic lymphatic lacunae and lymphatic drainage units [J]. Ann Armt, 1996, 178(6):537 - 544.

[11] Jiaxiong Wang, Zepeng Ping, Tingting Jiang, et al. Ultrastructure of Lymphatic Stomata in the Tunica Vaginalis of Humans[J]. Microscopy and Microanalysis, 2013, 19(6):1405 - 1409.

[12] Bodega F, Agostoni E. Contribution of lymphatic drainage through stomata to albumin removal from pleural space[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2004, 142(2 - 3):251 - 263.

[13] Jicheng Li, Jilin Zhou, Yonsheng Gao. The ultrastructure and computer imaging of the lymphatic stomata in the human pelvic peritoneum [J]. Annals of Anatomy, 1997, 179 (3):215 - 220.

[14] Michailova K, Wassilev W, Wedel T. Scanning and transmission electron microscopic study of visceral and parietal peritoneal region the rat[J]. Ann Anat, 1999, 181(3):253 - 260.

[15] Michailova KN, Wassilev WA, Kühnel W. et al. Features of the peritoneal covering of the lesser pelvis with special reference to stomata regions[J]. Anat Anat, 2005, 187(1):23 - 33.

[16] Tsilibary EC and Wissig SL. Lymphatic absorption from the peritoneal cavity: regulation of patency of mesothelial stomata[J]. Microvasc Res, 1983, 25(1):22 - 39.

[17] 梁国庆,李继承,杨泽然. 腹膜透析失超滤与一氧化氮对腹膜淋巴孔调节作用关系的研究[J]. 数理医药学杂志,2001,14(3):208 - 209.

[18] 吴 妤,李继承. 中药调控腹膜淋巴孔机制的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2001, 21(9):677 - 679.

[19] 熊忠太,唐 成,黄崇政. 调营饮对小鼠 S180 肝癌腹水模型腹膜淋巴孔直径、面积、周长及密度的影响[J]. 中国医疗前沿,2012, 7(17):17 - 18.

[20] 李继承,杨泽然. Bruno Tota. NO 对小鼠腹膜淋巴孔的调控与腹膜透析失超滤机理研究[J]. 中国病理生理杂志,2002,18(9):1034 - 1037.

[21] Li Yan Yuan, Li Ji Cheng, Effects of nitric oxide on peritoneal lymphatic stomata and lymph drainage via NO-cGMP-Ca^{2+} pathway[J]. Acta physiologica Sinica, 2005, 57(1):45 - 53.

[22] Zi Bin Wang, Meng Li, Ji Cheng Li. Recent Advances in the Research of Lymphatic Stomata [J]. The Anatomical Record, 2010, 5 (293):754 - 761.

[23] 徐 坚,李继承. 血管紧张素 II 对心包积液淋巴转归的实验研究[J]. 中国解剖与临床,2001,6(2):68 - 69

[24] Yan YuanLi, Ji ChengLi. Cell Signal Transduction Mechanism for Nitric Oxide Regulating Lymphatic Stomata and its Draining Capability[J]. Anat Rec, 2008, 291(2):216 - 223.

[25] Li Yan Yuan, Li Ji Cheng. Ultrastructural study of pleural lymphatic drainage unit and effect of nitric oxide on the drainage capacity of pleural lymphatic stomata in the rat [J]. Annals of Anatomy, 2004, 186 (1):25 - 31.

[26] 李 慧,李继承. 血管紧张素 II 和氯沙坦对小鼠腹膜淋巴孔的调控作用[J]. 浙江医学,2002,24(8):467 - 470.

[27] Muralidharan A, Wyse BD, Smith MT. Analgesic efficacy and mode of action of a selective smal l molecule angiotensin II type 2 receptor antagonist in a rat model of prostate cancer-induced bone pain[J]. Pain Med, 2014, 15(1):93 - 110.

[28] Weber MA, Byyny RL, Pratt JH. et al. Blood pressure effects of the Angiotensin II recptor blocker-Losartan [J]. Arch Intern Med, 1995, 155(4):405.

[29] Carey RM, Padia SH. Angiotens in AT2 receptors control of renal sodium excretion and blood presssure [J]. Trends Endo crinol Metab, 2008, 19(3):84 - 87.

[30] Kumiko Taguchi, Takayuki Matsumoto. Angiotensin II type 2 receptor-dependent increase in nitric oxide synthase activity in the endothelium of db/db mice is mediated via a MEK pathway[J]. Pharmacological Research, 2012, 66(2012):41 - 50.

[31] Yuko OHTANI, Osamu OHTANI. Obliteration of the lymphatic trunks draining diaphragmatic lymph causes peritoneal fluid to enter the pleural cavity[J]. Archives of Histology and Cytology, 2011, 60(5):503 - 510.

[32] Ninos Anestis P, Pierrakakis Stephanos K. Role of diaphragm in pancreaticopleural fistula [J]. World Journal of Gastroenterology, 2011, 17(32):3759 - 3760.

(编辑:左艳芳)