DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230206

·综　　述·

肺淋巴管功能及其在肺部疾病的研究进展

康旭雅[1,2]，方冉[1,2]，张岩[1,2]，刘雅涵[1,2]*，董尔丹[2,3,4]

【1.北京大学心血管研究所，北京 100191；
2.血管稳态与重构全国重点实验室（北京大学），北京 100191；
3.北京大学第三医院心内科、血管医学研究所，
国家卫生健康委心血管分子生物学与调节肽重点实验室，心血管受体研究北京市重点实验室，
中国医学科学院医学科研管理/代谢性心血管疾病基础与临床研究创新单元，北京 100191；
4.康复大学人口健康与社会发展研究中心，山东省人口健康公共政策软科学研究基地，山东 青岛 266071】

【摘要】淋巴管系统是一个单向网络，淋巴液沿着一系列的淋巴管道向心流动，最终汇入静脉，因此淋巴系统也可以认为是静脉系统的辅助部分，是心血管系统的重要组成部分。淋巴管系统负责调节组织液的平衡、脂质吸收及免疫监测等功能，其失调会导致多种疾病。肺淋巴管系统在多种肺部疾病中扮演着非常重要的角色，涉及维持体液平衡，抗原呈递等，此外还会影响到肺移植后移植体的存活等。本文针对肺淋巴管以及其在肺部疾病中的作用进行介绍。

【关键词】淋巴内皮；淋巴管瓣膜；淋巴管发生；肺淋巴管；肺部疾病

中图分类号：R331.4，R563　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2023）02-0050-07

Pulmonary lymphatic function and its research progress in pulmonary diseases

Kang Xuya[1,2], Fang Ran[1,2], Zhang Yan[1,2], Liu Yahan[1,2]*, Dong Erdan[2,3,4]

(1. Institute of Cardiovascular Sciences, Peking University, Beijing 100191, China;
2. State Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling, Peking University, Beijing 100191, China;
3. Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital,
NHC Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides,
Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Research Unit of Medical Science Research Management/Basic and Clinical Research of Metabolic Cardiovascular Diseases,
Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100191, China;
4. Research Center of Population Health and Social Development, University of Health and Rehabilitation Sciences/Soft Science Research Base of Public Policy on Population Health in Shandong Province,
Qingdao 266071, Shandong, China)

收稿日期：2023-02-17；**修回日期：**2023-05-15

基金项目：国家自然科学基金重大研究计划培育项目（92168113）；中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目（2021-I2M-5-003）；国家自然科学基金面上项目（82170422）；北京大学医学青年科技创新平台医学交叉种子基金项目（BMU2022MX013）；北京市自然科学基金面上项目（7232096）

通信作者：刘雅涵（1986-），女，北京人，助理研究员，主要从事心血管病变发病机制以及机械生物信号转导的分子机制研究。
E-mail：lyhcnc@bjmu.edu.cn

【Abstract】The lymphatic system is a unidirectional network in which lymph fluid flows centripetally along a series of lymphatic channels and eventually into the veins, so the lymphatic system can also be considered an auxiliary part of the venous system and an important part of the cardiovascular system. The lymphatic system, which regulates interstitial fluid balance, lipid absorption, and immune monitoring, and its imbalance can lead to a variety of diseases. The pulmonary lymphatic system plays a very important role in many lung diseases, involving maintaining fluid balance, antigen presentation, etc., in addition, it will affect the survival of the transplant after lung transplantation. This article focuses on pulmonary lymphatic vessels and their role in lung disease.

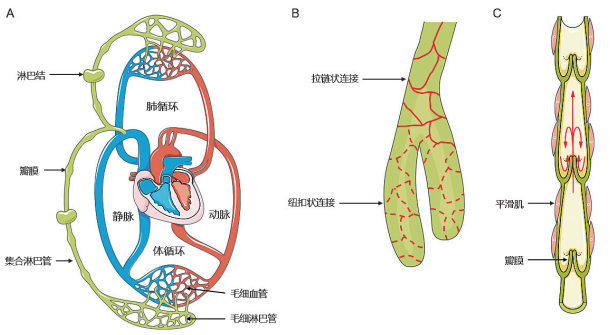
【Keywords】Lymphatic endothelium; Lymphatic valve; Lymphangiogenesis; Pulmonary lymphatic vessels; Pulmonary disease

淋巴管系统是一个单向网络，淋巴液沿着一系列的淋巴管道向心流动，最终汇入静脉。因此，淋巴系统也可以认为是静脉系统的辅助部分，是心血管系统的重要组成部分。淋巴管系统在几乎所有包含血管系统的组织中广泛分布，负责调节组织液的动态平衡、脂质吸收及免疫监测等功能[1]，同时，人们也逐渐发现淋巴管系统在胆固醇逆向转运、伤口愈合以及组织再生等方面的功能，而淋巴管系统的失调则会导致多种疾病，包括组织肿胀、炎症、肿瘤转移、代谢紊乱、神经退行性病变以及心血管疾病等[2]。人体内淋巴系统的淋巴流量每天约为8 L，相比之下，人体内的总血浆体积大约为3 L，即约每9 h总血浆体积会从血管系统中渗出一次[3]。研究发现，在生理和病理情况下，肺淋巴管系统在肺中起到非常重要的作用，不仅能够参与维持有效的气体交换过程等，还在肺部疾病中扮演着非常重要的角色，如肺水肿、急性肺损伤、肺纤维化、肺动脉高压等[4, 5]，同时也能够起到影响肺移植后移植体的存活等作用[6]。本文将针对肺淋巴管功能及相关疾病等方面做一综述。

1 淋巴管及其发生

1.1 淋巴管

淋巴管系统由淋巴管、淋巴结以及淋巴器官组成，其中淋巴管主要分为毛细淋巴管和集合淋巴管。盲端毛细淋巴管直径小于100 μm，由单层橡树叶状淋巴内皮细胞组成，以不连续纽扣状连接、不连续基底膜和保持管腔开放的锚定细丝组成，具有高度渗透性，可以吸收间质液体和溶质，并大量转运免疫细胞。与毛细淋巴管不同，集合淋巴管内皮细胞之间配有拉链状连接，具有连续的基底膜，并且在管腔内有瓣膜结构，在管腔外有平滑肌覆盖，而这些结构都能够促进集合淋巴管的运输功能，最终淋巴液被排入胸导管，并通过锁骨下静脉在淋巴—静脉连接处重新输送回血液系统[7]（见图1 A）。



A：淋巴循环；B：淋巴管内皮连接；C：淋巴管瓣膜，红色箭头所示为淋巴液流动方向；本图部分图像素材来自smart.servier.com。

图1 淋巴系统及其结构

淋巴管内皮之间的连接主要分为纽扣状连接和拉链状连接两种，其中纽扣状连接主要存在于毛细淋巴管处，而拉链状连接主要存在于集合淋巴管处。毛细淋巴管内皮之间通过不连续的纽扣状连接来连接彼此，而纽扣状连接之间的扇形皮瓣彼此之间互相重叠，在间质流体压力升高的时候打开，有助于快速引流。而连续的拉链状连接则有助于维持集合淋巴管完整的管腔结构以及引流功能[8]（见图1 B）。

淋巴管瓣膜作为集合淋巴管中非常重要的一部分，与淋巴管的功能息息相关。当淋巴液在集合淋巴管中积累时，平滑肌细胞会随着管腔压力的增加而收缩，并推动淋巴液通过开口瓣进入之后的节段，而淋巴管瓣膜的关闭则能够有效防止淋巴回流[9]。另外，在淋巴管瓣膜部位没有平滑肌细胞，而这能够允许瓣膜在打开以及关闭的周期中发生瓣叶运动和鼻窦变形，有助于实现淋巴管瓣膜的功能。若淋巴管瓣膜异常发育则会出现集合淋巴管扩张，瓣膜部位被平滑肌细胞和基底膜异常覆盖、瓣膜叶缩短等情况，会损害正常的淋巴功能，并导致淋巴水肿以及其他的多种疾病[10]（见图1 C）。

1.2 淋巴管的发生

胎儿在妊娠期大约6–7 w开始形成淋巴管，小鼠在胚胎期E9.5–E10.5开始形成淋巴管，此时心血管系统已经建立并开始发挥功能。来自前主静脉的内皮细胞与淋巴系统结合形成淋巴囊，而淋巴管则从这些淋巴囊中萌生出来[11]。这些新的淋巴管与单独的毛细淋巴管网络合并，形成毛细淋巴管丛。随着淋巴管树的不断扩张，淋巴管与血管的连接逐渐消失，仅剩返回静脉血液的锁骨下腔静脉部分存在[12]。

虽然血管系统与淋巴管系统在结构功能方面存在相关性与一致性，但是它们是通过不同的分子机制发展的。血管系统主要是由血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF）驱动，而淋巴管系统则是由作用于在妊娠中期从静脉内皮分化出来的淋巴管内皮细胞中的VEGF-C所诱导的。淋巴管内皮细胞会表达一些特定的分子，如prospero相关同源异形转录因子（Prospero Homeobox 1，PROX1）、血管内皮生长因子受体–3（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor－3，VEGFR-3）、膜糖蛋白平足蛋白（Podoplanin）以及淋巴管透明质酸受体－1（Lymphatic Vessel Endothelial Hyaluronan Receptor–1，LYVE–1）等[13]。

许多分子能够参与到淋巴管的发育过程中，如之前提到的PROX1、VEGFR-3以及叉头转录因子C2（Forkhead Box Protein C2，FOXC2）等。PROX1转录因子能够上调大量淋巴管特异性基因，同时抑制某些血管标记物。在胚胎发育过程中，最初的PROX1阳性的淋巴管内皮细胞的发生就是由VEGF–C和VEGF–D所介导的VEGFR–2和VEGFR–3的激活所驱动的，而这些信号通路在成年后仍然大量参与淋巴管系统的维持[14]。此外FOXC2蛋白能够影响参与毛细淋巴管以及收集淋巴管表型调节的基因的表达，在发育过程中FOXC2与PROX1以及液体流动共同影响淋巴管瓣膜的形成，而这对于收集淋巴管的功能至关重要。FOXC2蛋白的缺失或失活突变会导致平滑肌在淋巴管外侧的异常招募，从而影响到淋巴管瓣膜的形成。临床上，*FOXC2*的突变与一种先天性淋巴功能不全有关，即淋巴水肿综合征[15]。

除此之外，$CD11b^+$巨噬细胞在炎症和肿瘤诱导的淋巴管生成过程中发挥了重要作用。有研究显示，活化的$CD11b^+$细胞能够在体外形成管状结构，并显示淋巴标记物的表达，包括LYVE–1、PROX1和podoplanin等，同时$CD11b^+$巨噬细胞也能够产生VEGF–C和VEGF–D，从而刺激局部淋巴管网络的生成[16]。

2 肺淋巴管

肺是一种特殊的屏障器官，需要具备能够针对间质液实现严格调控以及防止感染等功能，从而保持有效的气体交换等过程。在人体内，肺淋巴管延伸至肺小叶深处，可以分为胸膜下、小叶间隔内以及小叶内三部分。大多数小叶内淋巴管单独与血管紧密相连接或在支气管血管束内与血管紧密相连接，少数与支气管相关，极少数单独出现在间隔内独立于血管或支气管。而小叶间隔内淋巴管通常有瓣膜结构，与肺静脉相接触，并与胸膜淋巴管相连[17, 18]。

作为呼吸器官，在呼吸过程中，肺部自身的体积从剩余容积到总容积量可以变化3倍，在吸气与呼气的过程中，肺部血管以及淋巴管的长度和粗细都会随之而改变[19]。最近有研究显示，肺部淋巴管系统与其他器官相比，其集合淋巴管缺乏平滑肌细胞[20]，而这一点也正表明肺部正向的淋巴液流动高度依赖于呼吸相关的压力变化，这与其他器官的淋巴系统之间存在差异，因此有必要针对肺淋巴管的功能进行更加深入的探究。

3 肺淋巴管的生理功能及其参与肺相关疾病的过程与机制

3.1 参与维持肺间质稳定及气体交换过程

肺对间质液平衡极为敏感，从肺毛细血管外渗到间质的液体与通过淋巴管返回到循环的液体之间存在良好的平衡，这种平衡是由一个极其相互依赖的系统所维持的，包括由流体（空气和血液）和组织（间质）中的压力、呼吸过程中肺的运动以及组织的渗透性所控制[21]。其中肺小叶内许多小血管周围的淋巴管以及少数的支气管周围淋巴管可能是肺的吸收室，负责维持肺泡间质的相对干燥，以及提供最小厚度的空气–血液屏障，从而优化气体扩散[22]。

临床上在治疗急性肺损伤等疾病时，由于患者出现难以纠正的低血氧症等情况时会采取呼吸支持治疗，而在临床使用呼吸支持治疗过程中需要外界提供较高的气压来将气体压入肺部，从而使一部分因渗出、肺不张等原因失去通气功能的肺泡扩张，进而提高血氧。但使用较高的气压将气体压入肺部很容易造成气压伤，或称溶剂损伤。气压伤造成胸

部的静脉血回流减少，阻碍肺淋巴液流动，从而促发肺水肿形成的可能，甚至可能会由于肺水肿的形成，影响全身淋巴液流动，进一步引发或增加腹水的情况出现[23]。

3.2 参与新生儿出生后肺排空过程

哺乳动物从产前到产后的过渡中其肺部经历了惊人的变化，在子宫内，胎肺中充满气道形成分支以及肺泡上皮分化所需的液体，而在出生后，为了适应空气呼吸行为，气道中以及肺泡内的液体穿过上皮细胞，积聚在肺间质中，而肺部淋巴管发生快速变化，在淋巴内皮细胞之间形成专门的用于高效液体吸收和运输的纽扣状连接，从而使得新生儿能够在出生后快速适应从宫内水环境至环境空气间有效清除肺部液体的需求，以确保肺部的适当充气[24, 25]。有研究发现，这一排空过程需要VEGFR-3及其配体VEGF-C/D参与。研究人员借助肺部特异性敲除编码VEGFR-3蛋白的基因*FLT4*从而造成肺部淋巴管发育不良的转基因小鼠进行研究，观察到肺淋巴管发育不良的情况与肺间质增厚、肺重量增加、气体交换障碍以及新生小鼠的死亡率高之间存在一致性[26]。此外，最近有研究人员借助单细胞RNA测序分析描绘了胚胎以及出生后第0天（P0）肺中淋巴内皮细胞的分子特征，研究发现c–JUN的表达在P0淋巴内皮细胞中瞬时上调，淋巴内皮细胞中*Jun*的条件性敲除会在出生时损害肺淋巴管的开放，从而导致肺部积液以及新生个体的死亡，研究人员进一步发现增加的机械压力会诱导淋巴内皮细胞中c-JUN的表达，而c-JUN通过上调钙粘蛋白13（Cadherin 13，CDH13）和激活转录因子3（Activating Transcription Factor 3，ATF3）以及调节淋巴内皮细胞中肌动蛋白骨架的重塑来影响淋巴管的开放[27]。

3.3 参与肺部炎症反应

淋巴系统是人体内重要的防御系统，参与清除体内异物、细菌等，而且能够广泛参与免疫监测、运送免疫细胞等过程。它们能够将从外周组织中排出的负载抗原的树突状细胞以及记忆T细胞、效应T细胞等引流到淋巴结，从而启动适应性免疫反应[1]。在抗原激活后，淋巴系统结构发生显著变化，同时还有淋巴管新生，从而增强效应细胞离开淋巴结的功能，并防止淋巴结的病理免疫介导损伤[28]。而淋巴管的破裂或自主收缩会影响体液的排出，从而影响机体对于病原体激活免疫反应的能力，进而导致持续感染，临床上也经常观察到淋巴水肿期间免疫细胞的聚集和免疫反应受损[29]。由于肺部直接接触外部大气环境，直面生活中各种粉尘、细菌，因此，适宜的炎症反应与肺部功能的正常运转息息相关，肺部炎症反应过弱或过激往往会造成严重的后果，甚至可能会危及生命。

血浆渗漏、水肿和气道重塑是炎症性气道疾病的特征，而淋巴管的生成和重塑是持续性呼吸道炎症的特征之一。在正常情况下呼吸道软骨上几乎没有淋巴管，但是有研究发现在长期炎症的情况下，淋巴管数目逐渐增多，最终甚至超过了血管。在此发展过程中，淋巴管内皮细胞间的连接出现了从纽扣状到拉链状的转变，而这一转变可能会严重影响淋巴管对于组织间液的吸收及运输功能，因此，尽管慢性炎症下出现了更多的淋巴管，但是组织水肿依旧严重的情况就可能与淋巴管内皮细胞间连接模式的改变有关[8]。而进一步的研究表明[24]，尽管地塞米松能够逆转连接的转变，但是使用抗体抑制VEGFR-3信号通路却不能够抑制这一转变，此外地塞米松还能够通过淋巴内皮细胞中糖皮质激素受体磷酸化直接促进出生后早期发育过程中纽扣状连接的形成。此外，塑形性支气管炎，作为一种临床上较为罕见但病情严重的呼吸系统疾病，国外有学者报道Fontan术后患儿塑形性支气管炎患病率可高达14%，不过国内相关病例报道较少，且国内外普遍认为其病因、病理及发病机制尚不清楚。最近，有国内研究者结合临床病例研究表明，塑形性支气管炎与原发性肺淋巴紊乱相关，这更进一步向我们提示了肺淋巴管在呼吸道炎症疾病中的重要性[30]。

另外，重症COVID-19的临床表现中包括凝血病，而凝血病随着中性粒细胞胞外陷阱（Neutrophil Extracellular Trap，NET）的形成而加剧。最近有临床报道表明，在严重的COVID-19病例中，肺淋巴管可能被纤维蛋白凝块所阻塞，来自COVID-19死者的肺部免疫组织切片显示其肺部有广泛的淋巴凝血，与淋巴内NET的存在密切相关。在其它的住院患者临床队列研究中，研究人员发现血清过氧化物酶DNA（MPO-DNA，一种NET标记物）水平与抗病毒抗体滴度呈负相关，而这进一步表明淋巴管功能与抗病毒抗体反应的维持息息相关[31]。

3.4 参与肺动脉高压的发病机制

肺动脉高压是指肺动脉压力升高超过一定界值的一种血流动力学和病理生理状态。临床上，根据发病机制、临床特点和治疗措施的异同等特征，将

肺动脉高压划分成五大类：动脉性肺动脉高压、左心疾病引起的肺动脉高压、肺部疾病和/或缺氧性肺动脉高压、慢性血栓栓塞型肺动脉高压以及多种不明机制的肺动脉高压[32]。现如今已有一些研究发现，肺动脉高压患者中，肺部淋巴系统存在异常，有2名胸部放射科医生针对85名慢性血栓栓塞型肺动脉高压患者的肺部淋巴系统进行了评估，借助手术以及CT评估的手段，2位医生总结判断发现慢性血栓栓塞性患者肺部淋巴结出现肿大很常见，85名患者中有38名患者检测出淋巴结肿大，占比约为44.7%，并且有淋巴结病的患者其胸腔积液和心包积液比无淋巴结病患者更常见[33]。此外，有研究人员发现，特发性肺动脉高压患者肺部淋巴结构存在新生情况，患者肺部出现三级淋巴结构的形成，其肺部以及血管周围T淋巴细胞中CXCL13和CCL20表达强烈，同时三级淋巴结构附近VEGF的水平升高，促进了淋巴管的重塑[34]。同时在特发性肺动脉高压动物模型研究中也发现支气管相关淋巴组织能够产生病理性自身抗体，进而驱动血管重构，产生更进一步的影响[5, 35]。此外，临床上发现肺淋巴管肌瘤或先天肺淋巴管扩张症患者中存在一定的发生肺动脉高压的可能，由此也向我们提示肺淋巴管在肺动脉高压发病中的重要性。

3.5 影响肺移植后移植体的存活及免疫排斥反应

肺移植是对其他无法治疗的终末期肺疾病患者的唯一可行选择，包括慢性阻塞性肺疾病、囊性纤维化、肺纤维化和肺动脉高压[36, 37]。在肺移植手术中，人们仅针对气道、动脉、静脉等结构进行吻合，而忽略掉肺淋巴管，这使得肺淋巴管的完整性受到了严重的破坏，导致淋巴管引流功能严重受损，因此肺移植后的肺水肿情况较为常见，排异反应多发生在淋巴管结构恢复之前，并且移植后的长期预后明显落后于其他实体器官移植[37]。除肺移植外，临床上针对肾脏移植后的活检结果显示，组织中较高的淋巴管密度与较好的预后及较高的肾功能相关[38]。临床上同样发现，在心脏移植后半个月时，淋巴管密度较高的患者术后第一年不易发生严重的排斥反应[39]。结合在犬类进行的肺移植实验发现当排斥反应发生时淋巴引流最小的现象这一点[40]，可以向我们提示肺淋巴管功能恢复对于肺移植后移植体存活的重要性。

3.6 淋巴管癌以及癌症转移

淋巴管癌是恶性肿瘤从原发部位转移扩散后继发于淋巴管的恶性浸润和炎症，淋巴管的癌性浸润几乎总是发生在肺间质中（肺淋巴管癌），尽管文献中描述报道了在皮肤、十二指肠和肾脏中发生的淋巴管癌，但总体相较于肺淋巴管癌仍属罕见，肺淋巴管癌几乎代表了淋巴管癌的临床表现形式。不过，肺淋巴管癌和肺肿瘤栓塞虽然都代表了恶性肿瘤的终末期表现，其在临床上有着高度相似的临床和放射学特征，但是二者并不相同，前者主要是代表局限于肺动脉和/或毛细血管中没有肿瘤细胞的病理学，而后者则表明肺血管内存在肿瘤细胞。此外，80%的肺淋巴管癌是由腺癌引起，只有约6%~8%的肺转移是由淋巴管癌引起的[41]。

恶性肿瘤可以直接改变周围的淋巴管，使得癌症细胞侵袭并通过淋巴管引流运输到淋巴结，有许多理论认为，转移性肿瘤的扩散主要局限于淋巴管，但其确切机制尚不清楚。一种理论认为，肿瘤细胞最初的血行扩散会导致闭塞性动脉内膜炎，随后穿透血管内皮，到达血管周围淋巴管，而一旦附近的淋巴管（例如胸导管）被侵入，癌症细胞直接进入淋巴循环就是可行的[42]。正如前面所说，肺淋巴管分布在支气管血管周围、小叶间以及胸膜下等位置，人们发现肺癌淋巴结转移是支气管肺癌常见的主要扩散途径。此外，虽然癌症的淋巴结转移主要多为区域性，但是纵隔、肺门主动脉淋巴结是多种肿瘤淋巴结转移的共同好发转移部位[43]。

3.7 肺淋巴管肌瘤症

肺淋巴管肌瘤病是一种罕见的疾病，主要发生在育龄女性，偶有男性病例报道，其特征是气管、细支气管、肺泡间隔和肺血管、淋巴管周围异常的平滑肌样淋巴细胞的浸润和增殖，患者常伴有纵隔淋巴结肿大、乳糜腹等异常。有研究表明，此疾病与*TSC1*或*TSC2*基因的突变相关，为常染色体显性遗传病，有进一步的研究表明，这两个关键基因与*TBC1D7*有关，是TSC-TBC复合物的重要组成部分，而该复合物可以调节丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶mTOR信号通路，其致病突变则与mTOR通路过度激活相关，从而导致平滑肌的过度增殖。此外，在临床上有研究发现约有70%的患者血清中VEGF-D水平升高，尤其是表现出淋巴管受累的患者[44, 45]。

4 结语

随着研究手段的不断进步，人们对于淋巴系统认识的逐渐深入，肺淋巴管在生理病理情况下的功能的研究也在不断推进，显著提高了人们对于相应

的过程和作用机制的认知以及针对肺淋巴管相关疾病的治疗可能性。目前，肺淋巴管在肺部疾病中的作用依然存在许多问题需要解决，但是针对肺部淋巴管的研究将会对肺部疾病生理病理发展过程有更加深入地了解，为相关临床的治疗提供更多可能的靶点或更加有效的策略。

参考文献

[1] KERJASCHKI D. The lymphatic vasculature revisited[J]. J Clin Invest, 2014, 124(3): 874-877.

[2] ALITALO K. The lymphatic vasculature in disease[J]. Nat Med, 2011, 17(11): 1371-1380.

[3] LEVICK J R, MICHEL C C. Microvascular fluid exchange and the revised starling principle[J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(2): 198-210.

[4] MEINECKE A K, NAGY N, LAGO G D, et al. Aberrant mural cell recruitment to lymphatic vessels and impaired lymphatic drainage in a murine model of pulmonary fibrosis[J]. Blood, 2012, 119(24): 5931-5942.

[5] COLVIN K L, CRIPE P J, IVY D D, et al. Bronchus-associated lymphoid tissue in pulmonary hypertension produces pathologic autoantibodies[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(9): 1126-1136.

[6] CUI Y, LIU K, LAMATTINA A M, et al. Lymphatic vessels: the next frontier in lung transplant[J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14(Supplement 3): S226-S232.

[7] ZHOU Y, HUANG C, HU Y, et al. Lymphatics in cardiovascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(11): e275-e283.

[8] BALUK P, MCDONALD D M. Buttons and zippers: endothelial junctions in lymphatic vessels[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2022, 12(12): a041178.

[9] BAZIGOU E, MAKINEN T. Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back[J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(6): 1055-1066.

[10] FANG J, DAGENAIS S L, ERICKSON R P, et al. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2000, 67(6): 1382-1388.

[11] WANG Y, OLIVER G. Current views on the function of the lymphatic vasculature in health and disease[J]. Genes Dev, 2010, 24(19): 2115-2126.

[12] ABTAHIAN F, GUERRIERO A, SEBZDA E, et al. Regulation of blood and lymphatic vascular separation by signaling proteins SLP-76 and Syk[J]. Science, 2003, 299 (5604): 247-251.

[13] LAMPEJO A O, GHAVIMI S A A, HAGERLING R, et al. Lymphatic / blood vessel plasticity: motivation for a future research area based on present and past observations[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2023, 324(1): H109-H121.

[14] KARKKAINEN M J, HAIKO P, SAINIO K, et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins[J]. Nat Immunol, 2004, 5(1): 74-80.

[15] SABINE A, AGALAROV Y, MABY-EL HAJJAMI H, et al. Mechanotransduction, PROX1, and FOXC2 cooperate to control connexin37 and calcineurin during lymphatic-valve formation[J]. Dev Cell, 2012, 22(2): 430-445.

[16] SKOBE M, HAMBERG L M, HAWIGHORST T, et al. Concurrent induction of lymphangiogenesis, angiogenesis, and macrophage recruitment by vascular endothelial growth factor-C in melanoma[J]. Am J Pathol, 2001, 159 (3): 893-903.

[17] SCHRAUFNAGEL D E. Lung lymphatic anatomy and correlates[J]. Pathophysiology, 2010, 17(4): 337-343.

[18] ZHOU S, ZHANG T, LIANG Z, et al. Preclinical study of peripheral parenchymal lymphatic drainage in lung[J]. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg, 2022, 30(4): 593-601.

[19] ROLDÁN-ALZATE A, CHESLER N C. Pulmonary vascular mechanics[M]. Boston, MA: Springer US, 2011: 73-89.

[20] REED H O, WANG L, SONETT J, et al. Lymphatic impairment leads to pulmonary tertiary lymphoid organ formation and alveolar damage[J]. J Clin Invest, 2019, 129(6): 2514-2526.

[21] ASHWORTH E T, BURROWES K S, CLARK A R, et al. An in silico approach to understanding the interaction between cardiovascular and pulmonary lymphatic dysfunction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2023, 324(3): H318-H329.

[22] PELOSI P, ROCCO P R, NEGRINI D, et al. The extracellular matrix of the lung and its role in edema formation [J]. An Acad Bras Cienc, 2007, 79(2): 285-297.

[23] FROSTELL C, BLOMQVIST H, HEDENSTIERNA G, et al. Thoracic and abdominal lymph drainage in relation to mechanical ventilation and PEEP[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1987, 31(5): 405-412.

[24] YAO L C, BALUK P, SRINIVASAN R S, et al. Plasticity of button-like junctions in the endothelium of airway lymphatics in development and inflammation[J]. Am J Pathol, 2012, 180(6): 2561-2575.

[25] MACKERSIE R C, CHRISTENSEN J, LEWIS F R. The role of pulmonary lymphatics in the clearance of hydrostatic pulmonary edema[J]. J Surg Res, 1987, 43(6): 495-504.

[26] KULKARNI R M, HERMAN A, IKEGAMI M, et al. Lymphatic ontogeny and effect of hypoplasia in developing lung[J]. Mech Dev, 2011, 128(1-2): 29-40.
[27] FU S, WANG Y, BIN E, et al. c-JUN-mediated transcriptional responses in lymphatic endothelial cells are required for lung fluid clearance at birth[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(2): e2215449120.
[28] KESLER C T, LIAO S, MUNN L L, et al. Lymphatic vessels in health and disease[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2013, 5(1): 111-124.
[29] ALITALO K, TAMMELA T, PETROVA T V. Lymphangiogenesis in development and human disease [J]. Nature, 2005, 438(7070): 946-953.
[30] ZHANG X, LIU J, XU H, et al. Primary pulmonary lymphatic flow disorder associated plastic bronchitis[J]. Pediatr Pulmonol, 2023, 58(2): 619-622.
[31] MACDONALD M E, WEATHERED R K, STEWART E C, et al. Lymphatic coagulation and neutrophil extracellular traps in lung-draining lymph nodes of COVID-19 decedents[J]. Blood Adv, 2022, 6(24): 6249-6262.
[32] HASSOUN P M. Pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2021, 385(25): 2361-2376.
[33] BERGIN C J, PARK K J. Lymph node enlargement in pulmonary arterial hypertension due to chronic thromboembolism[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2008, 52(1): 18-23.
[34] PERROS F, DORFMULLER P, MONTANI D, et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(3): 311-321.
[35] BERY A I, SHEPHERD H M, LI W, et al. Role of tertiary lymphoid organs in the regulation of immune responses in the periphery[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(7): 359.
[36] ARCASOY S M, KOTLOFF R M. Lung transplantation [J]. N Engl J Med, 1999, 340(14): 1081-1091.
[37] YUSEN R D, SHEARON T H, QIAN Y, et al. Lung transplantation in the United States, 1999-2008[J]. Am J Transplant, 2010, 10(4 Pt 2): 1047-1068.
[38] STUHT S, GWINNER W, FRANZ I, et al. Lymphatic neoangiogenesis in human renal allografts: results from sequential protocol biopsies[J]. Am J Transplant, 2007, 7 (2): 377-384.
[39] GEISSLER H J, DASHKEVICH A, FISCHER U M, et al. First year changes of myocardial lymphatic endothelial markers in heart transplant recipients[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 29(5): 767-771.
[40] RUGGIERO R, MUZ J, FIETSAM R, et al. Reestablishment of lymphatic drainage after canine lung transplantation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993, 106 (1): 167-171.
[41] AK A K, MANTRI S N. Lymphangitic Carcinomatosis [M]. StatPearls, Treasure Island (FL), 2022.
[42] STACKER S A, WILLIAMS S P, KARNEZIS T, et al. Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(3): 159-172.
[43] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, et al. Lung cancer[J]. Lancet, 2021, 398(10299): 535-554.
[44] KUNDU N, HOLZ M. Lymphangioleiomyomatosis, a metastatic lung disease[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, 324(2): C320-C326.
[45] KHADDOUR K, SANKARI A, SHAYUK M. Lymphangioleiomyomatosis[M]. StatPearls, Treasure Island(FL), 2022.

（上接第49页）

repertoires in health and disease[J]. Cells, 2020, 9(4): 800.
[73] XU W, LAU Z W X, FULOP T, et al. The aging of γδ T cells[J]. Cells, 2020, 9(5): 1181.
[74] KAISER M, SEMERARO M D, HERRMANN M, et al. Immune aging and immunotherapy in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 7016.
[75] CORRADO M, PEARCE E L. Targeting memory T cell metabolism to improve immunity[J]. J Clin Invest, 2022, 132(1): e148546.
[76] KIM M Y, COOPER M L, JACOBS M T, et al. CD7-deleted hematopoietic stem cells can restore immunity after CAR T cell therapy[J]. JCI Insight, 2021, 6(16): e149819.
[77] VON KOBBE C. Targeting senescent cells: approaches, opportunities, challenges [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(24): 12844-12861.
[78] PATRICK M, WENG N P. Expression and regulation of telomerase in human T cell differentiation, activation, aging and diseases[J]. Cell Immunol, 2019, 345: 103989.
[79] GUO R, LI W, LI Y, et al. Generation and clinical potential of functional T lymphocytes from gene-edited pluripotent stem cells[J]. Exp Hematol Oncol, 2022, 11 (1): 27.