

淋巴管对骨代谢的影响——从戈勒姆综合征的研究中理解淋巴管的新机能

王文晟¹, 杨丽娜¹, 孔冰洁¹, 高义斌², 张东芳¹, 毕静雯¹

(1.河南师范大学 生命科学学院,河南 新乡 453007;

2.新乡医学院 第三附属医院骨科,河南 新乡 453000)

摘要:淋巴管是淋巴系统的重要组成部分,担负着维持组织液和血液平衡,免疫调节等重要机能.最近的研究表明淋巴管在骨代谢中发挥着重要作用.戈勒姆综合征(Gorham-Stout Syndrome,GSS)又被称为骨溶解症,是一种伴随着骨内淋巴管(或血管)和纤维组织增生,受累骨渐进性被溶解,吸收,消失为特征的极为罕见的慢性疾病,其发病机制至今尚不清楚.戈勒姆综合征诊断主要依据影像学 and 病理学检查.组织切片检测显示早期多见骨质内淋巴管瘤样或血管瘤的非肿瘤组织增生,晚期主要表现为髓腔内纤维组织增生.近年来随着新的淋巴内皮细胞标记物的发现,戈勒姆综合征患者受累骨中被证实主要是淋巴管而不是血管.近年来对该病的研究进一步加深了对淋巴管和骨代谢中功能的理解,为戈勒姆综合征治疗提供基础和靶点.本文对该病的病理和组织学特征、诊断治疗等进行了回顾,着重对最近关于淋巴管在戈勒姆综合征中作用机制的研究进展进行概述.

关键词:戈勒姆综合征;溶骨;淋巴管;破骨细胞;淋巴内皮细胞;巨噬细胞集落刺激因子;血管内皮生长因子

中图分类号:Q441;Q464;R363.1

文献标志码:A

研究表明血管和骨的形成和再生有密切关系,其在骨代谢平衡中发挥着重要的调节作用,但淋巴管对骨代谢的影响长期以来还是未知数.戈勒姆综合征(Gorham-Stout Syndrome,GSS)为了解淋巴管和骨代谢的关系提供了重要线索.戈勒姆综合征是一种罕见的骨科疾病,其主要特点是大块骨骼不明原因的溶解或消失,骨质溶解后无再生能力.虽然 Jackson 医生早在 1838 年就发现记录了第一例戈勒姆综合征病例,迄今为止被国内外文献报道患者仅 300 余例^[1].因该病在 1955 年首次被 Gorham 和 Stout 医生系统性归为一种独立的骨科疾病^[2],在国际上该病被命名为戈勒姆综合征(Gorham-Stout Syndrome 或 Gorham-Stout Disease).戈勒姆综合征可发生于任何年龄,患者受累骨范围广泛,可发展成乳糜胸、骨折等,严重时危及生命^[3].戈勒姆综合征患者的症状各不相同,取决于身体中受影响部位.累及部位出现程度不一的疼痛是其共同的症状^[1,4].鉴于该病患者和常人在血液、尿等常规检查无明显差异,其诊断需要结合影像学 and 病理学等辅助性检查才能确诊.过去组织切片检查认为戈勒姆综合征存在骨质内淋巴管瘤样或血管瘤的非肿瘤组织增生.然而随着新的淋巴内皮细胞(Lymphatic Endothelial Cell,LEC)标记物的使用,戈勒姆综合征患者样本中被发现是淋巴管而非血管^[5-6].并且异常的淋巴管在病变周围的软组织也被发现^[7].由于戈勒姆综合征患者稀少且为散发性,其病因至今仍不清楚.本文旨在回顾戈勒姆综合征临床症状特征和诊断治疗方法,总结近年来对该病的研究结果,阐述淋巴管和骨代谢关系的研究进展,为戈勒姆综合征的未来的研究和临床治疗提供科学依据和借鉴.

收稿日期:2020-08-24;**修回日期:**2020-12-03.

基金项目:国家自然科学基金(81974321);新乡市科技攻关项目(GG2019002,GG2019003);河南师范大学研究生科研创新项目(YL201903)和河南省 i 科普科技服务志愿项目.

作者简介:杨丽娜(1996-),女,河南漯河人,河南师范大学硕士研究生,主要从事骨代谢方面的研究,E-mail:2502198165@qq.com.

通信作者:王文晟,河南师范大学特聘教授,博士生导师,E-mail:2590212765@qq.com.

1 戈勒姆综合征的临床表现和病理特征

戈勒姆综合征通常并无特定的临床症状,其临床表现与发病的部位及范围大小有关,呈多样性.患者可能长期处于潜伏期,溶骨过程前期通常无疼痛伴随,直到自发性或轻微创伤后出现骨折^[8],病理性骨折是其发生在急性期主要症状.患者中后期会伴有轻度局部疼痛,肿胀,虚弱,患肢无力,功能受损等症状,但与溶骨程度无相关性.由于戈勒姆综合征患者多因患处疼痛,外伤、病理性骨折等原因才就医,其所造成的病理性损伤已很难愈合.该病可以发生在任何年龄,但常见于 5~25 岁的儿童和青少年,其累及部位范围广泛,可以发生于任何骨骼,但多见于下颌骨、肩胛骨、骨盆、长骨等部位^[4].戈勒姆综合征还可引发相应的并发症,约 25% 的患者会出现乳糜胸,可导致呼吸困难和衰竭.此外,椎骨受累可导致严重的神经缺陷、畸形、瘫痪和死亡^[1,9].

戈勒姆综合征的典型病理特征是局部进行性大块骨质溶解及血管或淋巴管组织增生,受累骨无骨膜反应,同时缺乏新生骨生成,是一种特异的骨疾病.不仅和骨质疏松有明显的区别,与恶性肿瘤、炎症等所引起的溶骨在病理上也有根本的区别,如骨血管瘤或骨囊性淋巴瘤也引起骨质损坏,但多无进行性溶骨;创伤后骨质溶解症与外伤相关,常局限于受伤骨骼,并表现出自发性骨重建.此外戈勒姆综合征还可根据病理切片分析与动静脉和淋巴管畸形、骨血管瘤、上皮样血管瘤、骨囊性淋巴瘤、血管内皮瘤等相区别.戈勒姆综合征共通的病理检查以骨皮质变薄,骨小梁吸收溶解及大量扩张薄壁的血管和淋巴管为主要特征,Ki67 染色显示仅边缘细胞呈阳性,证明了无恶性肿瘤细胞增生^[1,10].免疫组化染色的结果显示:血管内皮标记物 CD31,CD34 表达阳性^[11],淋巴内皮标记物 D2-40 表达阳性^[5,12-14],而且在内皮细胞中可见 CD105 呈高水平表达.在临床上,需综合以上溶骨症的临床特点,做出准确诊断^[4,8].

2 戈勒姆综合征的诊断和治疗

由于戈勒姆综合征在临床上非常罕见,虽然有报道其和某些基因变异有关^[15-16],但无法进行系统性分析,至今其发病机制尚未明确,导致其初期诊断较为困难.目前戈勒姆综合征的确诊主要依据临床表现、影像学 and 病理学检查的结果进行综合判断.其临床表现已在前面论述过,不再重复.由于其他一些骨相关疾病如骨血管瘤、骨化性纤维瘤等表现出类似的临床表现,干扰诊断结果,因此进一步的辅助检查如影像学 and 病理学是必需的.影像学检查包括 X 射线,CT 和 MRI.对于临床上高度怀疑的戈勒姆综合征患者,需进行上述检查.X 线片是诊断本病可靠且重要的依据.X 线片显示早期戈勒姆综合征表现为受累骨皮质变薄,骨髓内或皮质下可见透亮影,随着病情的发展,受累骨变细,出现骨质破坏吸收,但无骨膜反应^[17].CT 具有更好的空间和密度分辨率,观察骨质吸收及邻近组织结构更清晰,病变的显示均明显好于 X 线平片^[9,18].MRI 比 CT 及 X 线平片能更清楚显示病变的范围及周围软组织受累情况,可观察到周围软组织的弥漫性水肿和病变区相邻肌肉的萎缩,脂肪间隙变宽等症状^[17,19].病理学检查是另外一种重要的戈勒姆综合征诊断方法.如上所述,病理检查显示出该病在组织病理学上表现为骨小梁萎缩,分布稀疏,髓腔扩大,骨小梁多被吞食,髓腔内见纤维结缔组织及血管增生^[20].总之,根据戈勒姆综合征在临床上局部疼痛、肿胀、功能障碍等症状,结合影像学 and 病理学检查的特征性表现,可以排除其他引起溶骨的疾病,对戈勒姆综合征进行确诊.

迄今尚无切实有效的治疗戈勒姆综合征方案,目前临床上常用的治疗方法包括手术、放疗及药物治疗单独或联合使用.手术主要用于病灶切除、骨移植重建和修复^[21],然而对于骨溶解进程未得到控制的病例,不宜进行骨重建手术,否则易致内固定失败^[22].而放疗多被用于身体情况差,病灶部位无法手术,或手术治疗失败的患者^[23].低剂量放疗还可用于术前辅助控制局部骨溶解^[24-25],但放疗有可能导致骨坏死、肿瘤恶变等副作用,因而使用受限.常用的药物治疗包括降钙素及二磷酸盐抗吸收治疗^[26-27]、干扰素治疗及成骨营养素(如钙、磷、维生素 D)等^[28],用于抑制骨吸收、稳定病灶^[9].然而这些治疗方法只能暂时阻止骨吸收和疾病进程、预防和处理并发症,无法使溶解后的骨质恢复再生能力,不能消除其带来的功能障碍.因此解明戈勒姆综合征的病因,对开发新的治疗方法非常重要.

3 戈勒姆综合症的病因及其发病机制

现阶段关于戈勒姆综合症的发病机制依然不明,但研究结果表明遗传、代谢或外伤因素与戈勒姆综合症发病的关联性不大^[29],似乎与种族、地域和性别也无关系^[30-31].研究者对戈勒姆综合症的病因提出了多种假说^[32],主要有以下几种:1)血管或淋巴管畸形所致:该理论认为血管或淋巴管畸形造成的循环障碍,血流缓慢,局部充血,压力升高,可能导致局部缺氧,组织 pH 值降低,促进溶骨^[2,33].然而戈勒姆综合症患者的骨髓腔中,多为淋巴管,无充血,携氧等功能,因此该理论存在严重缺陷.2)细胞因子表达的变化:研究表明主要有两类因子:炎症因子和生长因子与戈勒姆综合症有关.DEVIN 等发现早期戈勒姆综合症患者血清中的 IL-6 升高了 7 倍,而 TNF α , IL-1 β , TGF- β 和 PTH(甲状旁腺激素)却没有发生变化^[34].但 HIRAYAMA 和 COLUCCI 等的研究指出 TNF α , IL-1 β 和 IL-6 一样,可促进戈勒姆综合症患者的破骨细胞分化,导致戈勒姆综合症^[35-36],暗示体液中的这些因子通过刺激破骨细胞的分化参与了戈勒姆综合症的发病进程.另外一些生长因子也和戈勒姆综合症的发生有关.多项研究发现戈勒姆综合症患者血浆(或血清)中的 VEGF-A 或 C 的含量明显升高^[7,37],戈勒姆综合症患者的 PDGFR- β 和 PDGF-BB 的表达量也明显高于正常人^[38],这些因子都具有促进破骨细胞分化或淋巴管再生的作用.3)破骨细胞升高的结果:大量的证据表明破骨细胞数量的升高或活性的增强和戈勒姆综合症的发生有密切关系^[1,4],例如 MOLLER 等人的研究指出在戈勒姆综合症患者的发病部位,产生的大量破骨细胞参与了骨溶解过程^[39].该观点目前为多数研究者接受,成为戈勒姆综合症病因的主流观点.4)细胞分泌的酸性磷酸酶所致:HEYDEN 等对一戈勒姆综合症病例的组织化学分析发现血管周围的单核细胞的酸性磷酸酶活性增强,认为该细胞参与了骨溶解的过程.DICKSON 等用细胞化学分析了戈勒姆综合症患者的病理切片中碱性磷酸酶和酸性磷酸酶的含量后发现,在破坏的骨基质周围酸性磷酸酶活性增强,认为分泌该酶的大量单核吞噬细胞、血管内皮细胞和少量破骨细胞参与了骨溶解吸收的过程^[33,40-41].5)激素分泌的变化所致:Korsic 等提出分泌降钙素的甲状腺 C 细胞的减少在戈勒姆综合症发病中发挥了主要作用^[42].虽然上述假说都对戈勒姆综合症的病因给出了一定的解释,但对于戈勒姆综合症的最重要特征:骨内淋巴管的增生和骨溶解之间的关系没有给出合理解释.因此进一步地研究和探讨是有必要的.

4 淋巴管和骨之间的关系

为了明确淋巴管和骨代谢的关系,最近的研究以小鼠为模型,对淋巴管的增生对骨溶解的影响进行了解析.本课题组通过注射小鼠的淋巴内皮细胞株(mouse lymphatic endothelial cell, mLEC)到小鼠的胫骨,构建戈勒姆综合症样的小鼠模型^[43].micro-CT、组织切片染色和 X 线片分析均显示该小鼠模型发生了溶骨现象.通过进一步的研究揭示了淋巴内皮细胞在溶骨过程中的作用机制.体外实验结果显示 mLEC 刺激破骨细胞的形成,而对成骨细胞分化没有显著影响.这种刺激作用是通过 mLEC 分泌的 M-CSF 而不是其他因子如 TNF α , IL-1 β , IL-6 等完成的.来自小鼠的原代 LEC 也表现出类似的结果.组织染色也证实注射 mLEC 的腿骨中的破骨细胞显著升高,被认为是导致溶骨的主要原因,并且溶骨的发生和注射的 mLEC 分泌的 M-CSF 密切相关.来自戈勒姆综合症患者的样品分析显示溶骨部位的淋巴内皮细胞分泌了大量的 M-CSF,证实了淋巴内皮细胞通过分泌 M-CSF,刺激破骨细胞的大量生成,导致了戈勒姆综合症溶骨的发生.M-CSF 抗体或其抑制剂能够有效地抑制骨溶解的进行,为戈勒姆综合症的治疗提供了新的方向^[43].但该研究也存在问题,如虽然体外实验中观察到了 mLEC 形成了类淋巴管结构,但骨髓腔中的 mLEC 并未形成淋巴管.另外该研究没有解释淋巴管增生的原因.

DELINGER 课题组则通过构建 VEGF-C 条件转基因小鼠,解决了淋巴管增生的问题,并分析了淋巴管的增生和溶骨的关系^[44].由于过表达的 VEGF-C 导致小鼠胎死,其课题组构建了多西环素调控的 VEGF-C 骨内表达的转基因小鼠.该课题组发现多西环素去除后 3 周骨中没有增生的淋巴管,然而第 4 周淋巴管出现在皮质骨.第 5 周在皮质骨,骨小梁和骨髓腔都发现了淋巴管.伴随着淋巴管的增生,不仅发生了骨溶解,还发展成在戈勒姆综合症患者上观察到的乳糜胸现象.组织染色证实了溶骨是升高的破骨细胞造成的.而抑制

VEGF-C 的表达或使用 VEGFR3(VEGF-C 的受体)而不是 VEGFR2(VEGF-A,C 和 D 的受体)的抗体可阻止淋巴管的增生,进而抑制骨溶解进行,使骨回到正常状态,说明 VEGF-C 可能是导致戈勒姆综合征的关键因子,该结果为治疗戈勒姆综合征提供了新的契机^[44]。最近该小组通过追踪实验,又发现 bLECs(骨内淋巴管内皮细胞)是由发育中存在的 Prox1 阳性 LECs 而来的。骨淋巴管的发展是一个渐进的过程,局部淋巴管生长,突破骨膜,然后侵入骨。而缺乏破骨细胞的小鼠骨淋巴管的发育受到损害,最后还发现在 GSD 小鼠模型中,使用雷帕霉素可以抑制骨淋巴管的生长^[45]。

虽然上述研究在淋巴管内皮细胞对骨代谢的影响上取得了初步进展,还有很多问题没有解决,如虽然可以确定 VEGF-C 促进淋巴管的增生,但这是在 VEGF-C 表达量是正常的数百倍的情况下发生的,而戈勒姆综合征患者的 VEGF-C 仅升高了 1-2 倍,该条件下对淋巴管的增生并无影响,因此对戈勒姆综合征有待于进行进一步的研究。

5 结 语

淋巴管是淋巴循环系统的重要组成部分,广泛分布于人体的各个组织,在人体免疫中发挥着重要作用,其异常会导致多种疾病的发生。戈勒姆综合征是骨组织内伴随淋巴管异常增生而发生骨溶解的罕见疾病,暗示淋巴管和骨代谢存在内在的关联,鉴于戈勒姆综合征是极为罕见的疾病,患者人数少且为散发性,长期以来其研究处于停滞状态,直到最近戈勒姆综合征的小鼠模型的建立,该方面的研究才取得了一些进展。近期的研究揭示溶骨的发生是骨组织内破骨细胞的升高导致的,而破骨细胞的升高是 VEGF-C 和淋巴管分泌的 M-CSF 作用的结果。这些研究结果也为开发戈勒姆综合征的治疗药物奠定了基础。然而这些研究成果是通过小鼠完成的,对人是否适用还有待于进一步验证。另外研究本身也存在一些问题尚未得到解决,还需要进一步探明戈勒姆综合征的发病机制,加深对淋巴管和骨代谢之间关系的理解,为戈勒姆综合征的临床治疗提供帮助。

参 考 文 献

- [1] DELLINGER M T,GARG N,OLSEN B R.Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease[J].Bone,2014,63:47-52.
- [2] GORHAM L W,STOUT A P.Massive osteolysis(acute spontaneous absorption of bone,phantom bone,disappearing bone); its relation to hemangiomas[J].Journal of Bone & Joint Surgery-american Volume,1955,37(5):985-1004.
- [3] FARES M Y,FARES J,FARES Y,et al.Gorham-Stout Disease of the Shoulder:Clinical,Pathologic and Therapeutic Considerations[J].Arch Bone Jt Surg,2020,8(1):58-69.
- [4] NIKOLAOU V S,CHYTAS D,KORRES D,et al.Vanishing bone disease(Gorham-Stout syndrome):A review of a rare entity[J].World journal of orthopedics,2014,5(5):694.
- [5] LALA S,MULLIKEN J B,ALOMARI A I,et al.Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly-clinical,radiologic,and histologic differentiation[J].Skeletal radiology,2013,42(7):917-924.
- [6] LEITE I,HERNÁNDEZ-MARTÍN A,COLMENERO I,et al.Invasive Lymphatic Malformation(Gorham-Stout) of the Pelvis with Prominent Skin Involvement[J].Pediatric Dermatology,2013,30(3):374-378.
- [7] BRODSZKI N,LNSBERG J-K,DICTION M,et al.A novel treatment approach for paediatric Gorham-Stout syndrome with chylothorax[J].Acta Paediatrica,2011,100(11):1448-1453.
- [8] LOVA F,VENGAL M,AHSAN A,et al.Gorham disease involving the maxillofacial bones:A perplexing entity[J].Radiology case reports,2018,13(1):96-100.
- [9] KEYSER C E D,SALTZHERR M S,BOS E M,et al.A Large Skull Defect Due to Gorham-Stout Disease:Case Report and Literature Review on Pathogenesis,Diagnosis,and Treatment[J].Frontiers in Endocrinology,2020,11:37.
- [10] MORI M,DICTION M,BRODSZKI N,et al.Pulmonary and pleural lymphatic endothelial cells from pediatric,but not adult,patients with Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly,show a high proliferation rate[J].Orphanet journal of rare diseases,2016,11(1):67.
- [11] LIU Y,ZHONG D R,ZHOU P R,et al.Gorham-Stout disease:radiological,histological,and clinical features of 12 cases and review of literature[J].Clinical Rheumatology,2016,35(3):813-823.
- [12] CHOI B S,HONG S J,CHU M A,et al.Gastrointestinal Tract Involvement of Gorham's Disease with Expression of D2-40 in Duodenum[J].Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition,2014,17(1):52-56.

- [13] GRUNEWALD T G P, DAMKE L, MASCHAN M, et al. First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomas (Gorham-Stout) with bevacizumab in a child[J]. *Annals of Oncology*, 2010, 21(8): 1733-1734.
- [14] MOLINA E J S, NIEDERSTADT T, RULAND V, et al. Cerebrospinal fluid leakage in Gorham-Stout disease due to dura mater involvement after progression of an osteolytic lesion in the thoracic spine[J]. *Journal of Neurosurgery Spine*, 2014, 21(6): 956-960.
- [15] NOZAWA A, OZEKI M, NIIHORI T, et al. A somatic activating KRAS variant identified in an affected lesion of a patient with Gorham-Stout disease[J]. *Journal of Human Genetics*, 2020, 65(11): 955-1001.
- [16] STEPHENS S, SQUIRES L, CAMPBELL R, et al. Multifocal Gorham-Stout disease associated with Chiari I malformation and recurrent aseptic meningitis: Case report and review of literature[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 72: 486-492.
- [17] 李玉清, 张泽坤, 刘记存, 等. Gorham 病临床及影像特点分析: 附 11 例报告及文献复习[J]. *中华放射学杂志*, 2015(6): 458-463.
LI Y Q, ZHANG Z K, LIU J C, et al. Gorham disease clinical and imaging characteristics analysis: a report of 11 cases and literature review[J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2015(6): 458-463.
- [18] HOU G, JIANG Y, JING H, et al. Usefulness of 99mTc-ASC lymphoscintigraphy and SPECT/CT in the evaluation of rare lymphatic disorders: Gorham-Stout disease, lymphangioma, and lymphangiomyomatosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(39): e22414.
- [19] SECKELER M D, MOEDANO L, MUSTACICH D, et al. Non-contrast MR lymphography of rare lymphatic abnormalities[J]. *Lymphology*, 2020, 53(3): 136-140.
- [20] 刘书中, 周熹, 宋桢, 等. Gorham-Stout 综合征临床特征分析[J]. *中国实验诊断学*, 2016(8): 1346-1348.
LIU S Z, ZHOU X, SONG A, et al. Analysis of clinical features of Gorham-Stout syndrome[J]. *Chinese Experimental Diagnostics*, 2016(8): 1346-1348.
- [21] CHANG K J, YANG M H, LI B, et al. Surgical management of Gorham-Stout syndrome involving the cervical spine with bilateral pleural effusion: A case report and literature review[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6): 3851-3855.
- [22] HOSOYA M, OISHI N, NISHIYAMA J, et al. A case report of Gorham-Stout disease diagnosed during the course of recurrent meningitis and cholesteatoma[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 49(1): 18.
- [23] 王鹏, 蒋永艳, 曹广如, 等. 原发于胸椎的 Gorham-Stout 综合征 1 例报道[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2018, 28(1): 91-93.
WANG P, JIANG Y Y, CAO G R, et al. A case report of Gorham-Stout syndrome originating from thoracic vertebrae[J]. *Chinese Journal of Spinal and Spinal Cord*, 2018, 28(1): 91-93.
- [24] FONTANESI J. Radiation Therapy in the Treatment of Gorham Disease[J]. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2003, 25(10): 816-817.
- [25] KARIM S M, COLMAN M C, CIPRIANI N A, et al. Surgical Management of Gorham-Stout Disease of the Pelvis Refractory to Medical and Radiation Therapy[J]. *Am J Orthop*, 2015, 44(11): E473-E477.
- [26] ELERA-FITZCARRALD C, UGARTE-GIL M F. Gorham-Stout Syndrome: A Phantom Bone Disease Treated With Bisphosphonates[J]. *J Clin Rheumatol*, 2020, 26(5): 135-136.
- [27] SCHNEIDER K N, MASTHOFF M, GOSHEGER G, et al. Gorham-Stout disease: good results of bisphosphonate treatment in 6 of 7 patients[J]. *Acta Orthop*, 2020, 91(2): 209-214.
- [28] GULATI U, MOHANTY S, DABAS J, et al. "Vanishing Bone Disease" in Maxillofacial Region: A Review and Our Experience[J]. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 2015, 14(3): 548-557.
- [29] RICALDE P, ORD R A, SUN C C J. Vanishing bone disease in a five year old: report of a case and review of the literature[J]. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2003, 32(2): 222-226.
- [30] ATALABI O M, FISHMAN S J, KOZAKIEWICH H P, et al. A lethal form of Gorham disease associated with extensive musculoskeletal pneumatosis: case report and review of the literature[J]. *Skeletal Radiology*, 2008, 37(11): 1041-1046.
- [31] BOYER P, BOURGEOIS P, BOYER O, et al. Massive Gorham-Stout syndrome of the pelvis[J]. *Clinical rheumatology*, 2005, 24(5): 551-555.
- [32] 刘翔, 俞咏梅, 徐亮, 等. 全身多骨及皮肤受侵的 Gorham-Stout 综合征 1 例报告并文献复习[J]. *医学影像学杂志*, 2014, 24(10): 1812-1815.
LIU X, YU Y M, XU L, et al. Gorham-stout syndrome with multiple bone and skin invasion: a case report and literature review[J]. *Journal of Medical Imaging*, 2014, 24(10): 1812-1815.
- [33] HEYDEN G, KINDBLUM L G, NIELSEN J M. Disappearing bone disease. A clinical and histological study[J]. *Journal of bone and joint surgery*, 1977, 59(1): 57.
- [34] DEVLIN R D, BONE H G, ROODMAN G D. Interleukin-6: a potential mediator of the massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996, 81(5): 1893-1897.
- [35] COLUCCI S, TARABOLETTI G, PRIMO L, et al. Gorham-Stout syndrome: a monocyte-mediated cytokine propelled disease[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(2): 207-218.
- [36] HIRAYAMA T, SABOKBAR A, ITONAGA I, et al. Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in

- Gorham-Stout disease[J].*Journal of Pathology*,2001,195(5):624-630.
- [37] DUPOND J L, BERMONT L, RUNGE M, et al. Plasma VEGF determination in disseminated lymphangiomatosis-Gorham-Stout syndrome: A marker of activity? A case report with a 5-year follow-up[J].*Bone*,2010,46(3):873-876.
- [38] ROSENBERG A A, TOMASO E, PADERA T P, et al. Platelet-derived growth factor receptor-beta in Gorham's disease[J].*Nature clinical practice Oncology*,2006,3(12):693.
- [39] MÖLLER G, PRIEMEL M, AMLING M, et al. The Gorham-Stout syndrome(Gorham's massive osteolysis). A report of six cases with histopathological findings[J].*Journal of Bone & Joint Surgery-British Volume*,1999,81(3):501-506.
- [40] DICKSON G R, HAMILTON A, HAYES D, et al. An investigation of vanishing bone disease[J].*Bone*,1990,11(3):205-210.
- [41] DICKSON G R, MOLLAN R A B, CARR K E. Cytochemical localization of alkaline and acid phosphatase in human vanishing bone disease[J].*Histochemistry*,1987,87(6):569-572.
- [42] KORŠIČM, JELAŠIČD, POTOČKI K, et al. Massive osteolysis in a girl with agenesis of thyroid C cells[J].*Skeletal radiology*,1998,27(9):525-528.
- [43] WANG W, WANG H, ZHOU X, et al. Lymphatic Endothelial Cells Produce M-CSF, Causing Massive Bone Loss in Mice[J].*Journal of Bone & Mineral Research*,2017,32(5):939-950.
- [44] HOMINICK D, SILVA A, KHURANA N, et al. VEGF-C promotes the development of lymphatics in bone and bone loss[J].*Elife*,2018,7:e34323.
- [45] MONROY M, MCCARTER A L, HOMINICK D, et al. Lymphatics in bone arise from pre-existing lymphatics[J].*Development*,2020,147(21):184291.

Effect of lymphatic vessels on Bone metabolism——understanding the new function of lymphatics from the study of Gorham-Stout Syndrome

Wang Wensheng¹, Yang Lina¹, Kong Bingjie¹, Gao Yibin², Zhang Dongfang¹, Bi Jingwen¹

(1. College of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China;

2. Department of Orthopedics, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China)

Abstract: Lymphatic vessels are important parts of the lymphatic system, which take on important responsibility of maintaining balance of tissue fluid and blood and regulating humoral immune, and so on. Recently it has been shown that lymphatic vessels play an important role in bone metabolism. Gorham Stout syndrome(GSS), also known as vanishing bone disease, is a rare chronic disease characterized by progressive dissolution, absorption, and disappearance of the affected bone, along with the proliferation of lymphatic vessels(or blood vessels)and fibrous tissue in the bone. However, the pathogenesis of GSS is still unclear. The diagnosis of GSS was mainly based on imaging and pathological examination. The examination of tissue section showed that the hyperplasia of osseous lymphangioma or hemangioma-like non-tumor tissue was common in the early stage of GSS, and in intramedullary fibrous tissue hyperplasia was main manifestation in the late stage. With the discovery of novel markers of lymphatic endothelial cell(LEC), lymphatics rather than blood vessels has been determined in the samples of GSS patients. In recent studies on GSS, it was found that lymphatics play an important role in bone metabolism, which not only gets deep understanding the function of lymphatics in human body, but also provides the clues and targets for GSS treatment. Besides reviewing the pathological and histological features, diagnosis and treatment for GSS, this article emphatically summarizes the recent research progress of the mechanism of lymphatics in GSS.

Keywords: Gorham-Stout Syndrome(GSS); osteolysis; lymphatics; osteoclast; lymphatic endothelial cell(LEC); macrophage colony stimulating factor(M-CSF); vascular endothelial growth factor(VEGF)

[责任编辑 王凤产 杨浦]



本期专家介绍



王世英,博士,河南师范大学教授,博士生导师.1990年在陕西师范大学获理学学士学位,1993年在陕西师范大学获理学硕士学位,2000年于郑州大学系统科学与数学系博士研究生毕业并获理学博士学位,2002年8月于华中科技大学系统工程博士后流动站出站.主要研究方向为离散数学与理论计算机科学.主持国家自然科学基金面上项目5项;主持教育部博士点基金(博导类)1项;2005年作为完成人之一(7/13)获中华人民共和国教育部自然科学一等奖;2011年作为第一完成人获山西省科学技术三等奖.培养毕业50名硕士研究生,12名博士研究生.在科学出版社出版专著3部,在国内外学术刊物上发表学术论文250多篇.

马晓明,博士,河南师范大学教授,博士生导师,河南省学术技术带头人,河南省高校科技创新团队带头人,河南省高校科技创新人才,河南师范大学杰出青年科研创新人才.主要研究方向有生物矿化、基于细胞的仿生合成、具有分级结构的无机/有机杂化材料的设计合成及结构-性能关系、生物燃料电池与生物传感器等.在 *Angew Chem Int Ed*, *ACS Sustainable Chem Eng*, *Chem Commun*, *Bioresour Technol*, *J Hazard Mater*, *J Phy Chem B*, *Chem Eng J* 等 SCI 源期刊发表论文50余篇,篇均影响因子达到4.58,引用次数达到300余次,授权专利5件.主持国家自然科学基金面上项目2项、联合基金1项、河南省高校科技创新团队支持计划1项、河南省高校科技创新人才支持计划1项.



王文晟,博士,河南师范大学特聘教授,博士生导师.2000年毕业于日本东京大学药学院,获药学博士学位,毕业后作为日本学术振兴会特别研究员在日本国立食品药品卫生研究所(NIHS)工作,从事与DNA的复制,修复和同源重组相关的遗传病研究.后转到美国,先后在加州大学艾尔文分校,罗切斯特大学工作,2005年晋升为助理教授,2012年回国,先后被河南师范大学和新乡医学院聘为特聘教授.现在河南师范大学生命科学学院工作.长期从事和人类疾病相关研究.近年来在国家自然科学基金和美国健康卫生研究所的资助下主要从事与神经精神性疾病(抑郁症)和骨相关疾病(如溶骨病和骨关节炎)方面的研究.