

内皮素-1在肺动脉高压发病机制中的研究进展

申妮睿 王青婷 李满祥

【摘要】 内皮素-1 是一种作用强、持续时间长的血管收缩物质。内皮素-1 不仅可作用于肺血管的内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞, 参与肺动脉高压的发生, 还可通过参与炎症反应与免疫、线粒体代谢异常等过程, 在肺动脉高压的发病机制中发挥重要作用。

【关键词】 内皮素-1; 炎症反应; 线粒体; 肺动脉高压

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.01.004

肺动脉高压 (PAH) 是指静息状态下, 经右心导管测得的平均肺动脉压力 >20 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。世界卫生组织将 PAH 按病理生理、血流动力学和临床特征分为五大类: 特发性 PAH、左心疾病相关性 PAH、慢性肺疾病/低氧相关性 PAH、慢性血栓栓塞性 PAH、不明/混合原因 PAH^[1]。PAH 的病理特征是渐进性肺血管收缩、肺血管重构和原位微血栓形成, 导致不可逆的管腔狭窄、血管壁纤维化, 最终造成右心功能衰竭^[2]。

1 内皮素及其受体

内皮素 (ET) 是由血管平滑肌细胞、内皮细胞、肾髓质细胞产生的一种具有血管收缩功能的多肽, 目前研究的内皮素有 3 种 (ET-1、ET-2、ET-3), 其中 ET-1 及其受体在血管内皮和血管平滑肌细胞中高表达, 对血流动力学动态平衡起重要的调节作用。ET-1 是包含 21 个氨基酸的肽类, 能够不可逆地与其受体结合, 是目前最强的、持续时间最长的血管收缩剂。它有 A 和 B 两种受体 (ET_A 和 ET_B), 分布于全身血管, 在肺组织中分布最多^[3]。在肺血管中, ET_A 主要分布于血管平滑肌细胞, ET-1 与 ET_A 结合后可通过调控电压门控钙通道激活细胞内信号通路, 介导血管收缩, 也可诱导产生多种生长因子, 调控内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞的增殖。ET_B 主要分布于血管内皮细胞, 与反馈性血管舒张、ET-1 的清理相关, 约 15% 的 ET_B 分布在血管平滑肌细胞, 可能参与血管收缩^[4]。

2 ET-1在PAH中的作用

2.1 血管内皮细胞

肺血管内膜主要由一层血管内皮细胞组成, 血管内皮细胞能够感知血液成分和血流动力学的变化并做出一系列适应性反应^[5]。ET-1 能通过还原型辅酶 1、2 信号通路刺激内皮细胞产生过量的活性氧 (ROS) 损伤内皮细胞, 受损的内皮细胞合成、分泌一氧化氮 (NO) 减少, 促进炎症细胞和血小板黏附, 促进内皮细胞增殖。NO 和 ET-1 不平衡是引起内皮损伤的重要始动因素^[6], ET-1 能诱导内皮细胞表达和分泌基质金属蛋白酶 (MMP)-2、低氧诱导因子 (HIF)- α 、血管内皮生长因子 (VEGF), 促进内皮细胞增殖、迁移、基底膜降解、细胞外基质溶解, 最终形成局部新生血管^[5]。研究表明 ET-1 能够诱导肺血管内皮细胞产生微颗粒, 促进炎症反应, 减少 NO 表达进而损伤内皮细胞^[7]。

2.2 血管平滑肌细胞

ET-1 引起肺血管平滑肌细胞过度收缩导致肺血管重构是 PAH 的突出特征^[8]。ET-1 与 ET_A 结合后, 通过磷酸化调节多种信号通路如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B, 激活下游钙调蛋白, 使钙离子通道开放增加, 引起迅速、持续的血管平滑肌收缩, 同时, 这些信号通路也间接调控平滑肌细胞增殖、肥大^[9]; NO 是最重要的血管舒张因子, 损伤的内皮细胞生成 NO 明显减少。此外, 过量的 ET-1 能够通过蛋白激酶 C/内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 通路下调 eNOS 表达, 使 NO 水平进一步降低^[10]。ET-1 与 ET_B 结合后, 也具有促进血管平滑肌细胞增殖、迁移以及促进炎症分子黏附的作用, ET_B 的功能仍需要进一步研究^[11]。ET-1 与 ET_A 结合后, 激活细胞

基金项目: 国家自然科学基金 (81800052)

作者单位: 710061 西安交通大学第一附属医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 李满祥, E-mail: manxiangli@hotmail.com

周期基因 *c-fos/c-jun*, 促进肺动脉平滑肌细胞增殖, 也能通过刺激 ROS 产生、MAPK、细胞外调节蛋白激酶信号通路诱导肺动脉平滑肌细胞增殖、肥大、凋亡受阻^[12]。结缔组织生长因子 (CTGF) 调控细胞外基质的合成和分泌, 在血管重构中有着重要的作用。ET-1 能够上调 CTGF 的表达, 诱导血管平滑肌细胞合成、分泌细胞外基质 (如 I 型胶原和纤维黏连蛋白), 导致细胞外基质组分改变^[13]。异常的细胞外基质使平滑肌细胞从收缩型向合成型转化, 出现增殖迁移, 对生长因子反应性提高, 合成细胞外基质, 加速血管重构^[14]。

2.3 血管成纤维细胞

当肺血管受损时, 成纤维细胞迅速活化、增殖、发生表型转化, 发挥血管修复作用, 但过度的损伤、修复将导致肺组织发生不可逆的纤维化^[15]。ET-1 通过 PI3K、p38MAPK 信号通路募集成纤维细胞到损伤部位, 诱导成纤维细胞增殖、活化、凋亡受阻, 活化后的成纤维细胞合成分泌过量的细胞外基质^[16]。肌成纤维细胞是血管外膜组织修复过程中的重要参与者, 具有收缩性和活跃的合成分泌功能^[17]。ET-1 能够通过核因子 (NF) - κ B 介导的局部成纤维细胞途径、内皮间质转化途径、上皮间质转化途径、周细胞转化途径、骨髓来源的归巢细胞途径使其他细胞发生向肌成纤维细胞的表型转化^[18-20]。

3 炎症反应与免疫

炎症反应与免疫异常在 PAH 的病理表现中发挥重要作用。损伤部位的炎症反应与免疫异常表现为大量巨噬细胞、自然杀伤细胞、B 细胞浸润并损伤血管壁, 炎症因子如白细胞介素 (IL) -6 过表达^[21]。巨噬细胞在 PAH 血管重构和 PAH 的进展中起着重要作用, ET-1 可经钙离子通道、蛋白磷酸化、ROS 途径募集激活巨噬细胞, 促进巨噬细胞向具有更强的促炎和促增殖作用的 M2 型转化^[22-23]。炎症细胞和损伤的内皮细胞表达巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 增加, 使巨噬细胞在局部聚集, 释放大细胞因子和趋化因子 (如 I 型胶原、平滑肌肌动蛋白 α 、白三烯 B4), 促进内皮细胞损伤、肺动脉平滑肌细胞增殖、细胞外基质合成, 加速肺动脉管壁重构硬化^[24-25]。IL-6 在 PAH 患者中明显升高, 在 PAH 的病理中起着重要的促进作用, 与 PAH 患者的预后、死亡率密切相关。ET-1 通过 NF- κ B 通路刺激单核细胞和平滑肌细胞释放 IL-6。IL-6 能够上调 VEGF 表达, 促进肺动脉平滑肌细胞和肺动

脉内皮细胞增殖, 在 PAH 和右室重构中起着重要作用^[26-27]。

单核 / 巨噬细胞在 PAH 中介导多种复杂的炎症反应。在 MIF 拮抗药物 ISO-1 处理的 PAH 小鼠模型中, PAH 的进展得到了控制, 同时肺动脉局部的炎症浸润显著减轻, 未来 MIF 抑制剂也许能够用于 PAH 的抗炎治疗^[22]。在一项 ET-1 双受体阻断药物马西替坦治疗 PAH 的临床实验中, 患者的 IL-6 水平明显降低, 延缓了 PAH 的进展。ET-1 在巨噬细胞的活化和 IL-6 的产生中均起着调控作用, ET-1 受体拮抗剂联合抗炎治疗有望成为临床治疗 PAH 的新靶点^[28]。

4 线粒体代谢

线粒体代谢在 PAH 的发生机制中起着重要的作用^[29]。PAH 患者损伤部位的血管内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、右心室肌细胞的线粒体都发生了结构和功能改变, 如线粒体膜功能异常、线粒体 DNA 损伤、线粒体异常融合等^[30]。这些细胞的糖代谢由氧化磷酸化转变为无氧糖酵解, 电压门控钾通道开放减少, 细胞内钙离子含量增加, 促进 HIF-1 α 的表达, 使细胞过度增殖, 凋亡受阻, 加速肺血管重构^[31]。在血管平滑肌细胞中, ET-1 通过表皮生长因子受体、PI3K 信号通路损害线粒体的功能; 在血管内皮细胞中, ET-1 能够通过减少线粒体数量、改变 eNOS 的分布破坏线粒体的膜功能。线粒体靶向药物的开发可能为 PAH 的治疗提供新的方法^[32-34]。

5 小结

ET-1 在 PAH 的发病机制中起重要作用, ET-1 受体抑制剂已经成为临床治疗 PAH 的标准药物。PAH 的发病机制复杂, 涉及多种信号通路, 与炎症反应、线粒体代谢密切相关, 研究炎症反应和线粒体在 PAH 中的作用机制和信号通路有助于揭示 PAH 的发病机制, 优化 PAH 患者的管理。

参 考 文 献

- [1] Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary hypertension: a brief guide for clinicians[J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(9):1978-1988.
- [2] Ye W, Guo H, Xu J, et al. Heart lung crosstalk in pulmonary arterial hypertension following myocardial infarction[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(3):913-924.
- [3] Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(8):491-502.
- [4] Vachiéry JL, Davenport A. The endothelin system in

- pulmonary and renal vasculopathy: les liaisons dangereuses[J]. *Eur Respir Rev*, 2009, 18(114):260-271.
- [5] Krüger Genge A, Blocki A, Franke RP, et al. Vascular endothelial cell biology: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4411.
- [6] Li Y, Pagano PJ. Microvascular NADPH oxidase in health and disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 109:33-47.
- [7] Brewster LM, Garcia VP, Levy MV, et al. Endothelin-1-induced endothelial microvesicles impair endothelial cell function[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2020, 128(6):1497-1505.
- [8] Lyle MA, Davis JP, Brozovich FV. Regulation of pulmonary vascular smooth muscle contractility in pulmonary arterial hypertension: implications for therapy[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:614.
- [9] Schäfer A, Gjerga E, Welford RW, et al. Elucidating essential kinases of endothelin signalling by logic modelling of phosphoproteomics data[J]. *Mol Syst Biol*, 2019, 15(8):e8828.
- [10] Gupta RM, Libby P, Barton M. Linking regulation of nitric oxide to endothelin-1: the Yin and Yang of vascular tone in the atherosclerotic plaque[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 292:201-203.
- [11] Chen Q, Lu Y, Qiao Y, et al. Endothelin B receptor is involved in endothelin-1 induced cell response in vascular smooth muscle cells[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2019, 19(12):7551-7556.
- [12] Spiekerkoetter E, Goncharova EA, Guignabert C, et al. Hot topics in the mechanisms of pulmonary arterial hypertension disease: cancer-like pathobiology, the role of the adventitia, systemic involvement, and right ventricular failure[J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(4):2045894019889775.
- [13] Hanthazi A, Jaspers P, Vegh G, et al. Chemerin added to endothelin-1 promotes rat pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:926.
- [14] Rodrigues-Diez RR, Garcia-Redondo AB, Orejudo M, et al. The C-terminal module IV of connective tissue growth factor, through EGFR/Nox1 signaling, activates the NF- κ B pathway and proinflammatory factors in vascular smooth muscle cells[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(1):29-47.
- [15] Zhang H, Wang D, Li M, et al. Metabolic and proliferative state of vascular adventitial fibroblasts in pulmonary hypertension is regulated through a microRNA-124/PTBP1 (polypyrimidine tract binding protein 1)/pyruvate kinase muscle axis[J]. *Circulation*, 2017, 136(25):2468-2485.
- [16] Nguyen QT, Nsaibia MJ, Sirois MG, et al. PBI-4050 reduces pulmonary hypertension, lung fibrosis, and right ventricular dysfunction in heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(1):171-182.
- [17] Kulasekaran P, Scavone CA, Rogers DS, et al. Endothelin-1 and transforming growth factor-beta1 independently induce fibroblast resistance to apoptosis via AKT activation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(4):484-493.
- [18] Cipriani P, Di Benedetto P, Ruscitti P, et al. The endothelial-mesenchymal transition in systemic sclerosis is induced by endothelin-1 and transforming growth factor- β and may be blocked by macitentan, a dual endothelin-1 receptor antagonist[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(10):1808-1816.
- [19] Hung CF, Wilson CL, Schnapp LM. Pericytes in the lung[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1122:41-58.
- [20] Park JF, Clark VR, Banerjee S, et al. Transcriptomic analysis of right ventricular remodeling in two rat models of pulmonary hypertension: identification and validation of epithelial-to-mesenchymal transition in human right ventricular failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(2):e007058.
- [21] Koudstaal T, Boomars KA, Kool M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an immunological perspective[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2):561.
- [22] Chen S, Yan D, Qiu A. The role of macrophages in pulmonary hypertension: pathogenesis and targeting[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88:106934.
- [23] Zhang J, Wang YJ, Wang X, et al. PKC-mediated endothelin-1 expression in endothelial cell promotes macrophage activation in atherogenesis[J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(9):880-889.
- [24] Yang LL, Gros R, Kabir MG, et al. Conditional cardiac overexpression of endothelin-1 induces inflammation and dilated cardiomyopathy in mice[J]. *Circulation*, 2004, 109(2):255-261.
- [25] Jalce G, Guignabert C. Multiple roles of macrophage migration inhibitory factor in pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(1):L1-L9.
- [26] Simpson CE, Chen JY, Damico RL, et al. Cellular sources of interleukin-6 and associations with clinical phenotypes and outcomes in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(4):1901761.
- [27] Villar-Fincheira P, Sanhueza-Olivares F, Norambuena-Soto I, et al. Role of interleukin-6 in vascular health and disease[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:641734.
- [28] Nadeau V, Potus F, Boucherat O, et al. Dual ET_A/ET_B blockade with macitentan improves both vascular remodeling and angiogenesis in pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(1):2045893217741429.
- [29] Larson-Casey JL, He C, Carter AB. Mitochondrial quality control in pulmonary fibrosis[J]. *Redox Biol*, 2020, 33:101426.
- [30] Suliman HB, Nozik-Grayck E. Mitochondrial dysfunction: metabolic drivers of pulmonary hypertension[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(12):843-857.
- [31] Tian L, Wu D, Dasgupta A, et al. Epigenetic metabolic reprogramming of right ventricular fibroblasts in pulmonary arterial hypertension: a pyruvate dehydrogenase kinase-dependent shift in mitochondrial metabolism promotes right ventricular fibrosis[J]. *Circ Res*, 2020, 126(12):1723-1745.

- [23] Zhao Z, Li X, Gao C, et al. Peripheral blood circular RNA hsa_circ_0124644 can be used as a diagnostic biomarker of coronary artery disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:39918.
- [24] Vilades D, Martínez-Cambor P, Ferrero-Gregori A, et al. Plasma circular RNA hsa_circ_0001445 and coronary artery disease: Performance as a biomarker[J]. *FASEB J*, 2020, 34(3):4403-4414.
- [25] Sun Y, Chen R, Lin S, et al. Association of circular RNAs and environmental risk factors with coronary heart disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1):223.
- [26] Sun C, Ni M, Song B, et al. Circulating circular RNAs: novel biomarkers for heart failure[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:560537.
- [27] Bazan HA, Hatfield SA, Brug A, et al. Carotid plaque rupture is accompanied by an increase in the ratio of serum circR-284 to miR-221 levels[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10(4):e001720.
- [28] Wu N, Jin L, Cai J. Profiling and bioinformatics analyses reveal differential circular RNA expression in hypertensive patients[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(5):454-459.
- [29] Zheng S, Gu T, Bao X, et al. Circular RNA hsa_circ_0014243 may serve as a diagnostic biomarker for essential hypertension[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3):1728-1736.
- [30] Wu J, Li J, Liu H, et al. Circulating plasma circular RNAs as novel diagnostic biomarkers for congenital heart disease in children[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(9):e22998.
- [31] Sonnenschein K, Wilczek AL, de Gonzalo-Calvo D, et al. Serum circular RNAs act as blood-based biomarkers for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):20350.
- [32] Wang K, Gan TY, Li N, et al. Circular RNA mediates cardiomyocyte death via miRNA-dependent upregulation of MTP18 expression[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(6):1111-1120.
- [33] Garikipati VNS, Verma SK, Cheng Z, et al. Circular RNA circFndc3b modulates cardiac repair after myocardial infarction via FUS/VEGF-A axis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4317.
- [34] Lei D, Wang Y, Zhang L, et al. Circ_0010729 regulates hypoxia-induced cardiomyocyte injuries by activating TRAF5 via sponging miR-27a-3p[J]. *Life Sci*, 2020, 262:118511.
- [35] Deng Y, Wang J, Xie G, et al. Circ-HIPK3 strengthens the effects of adrenaline in heart failure by miR-17-3p - ADCY6 axis[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(11):2484-2496.
- [36] Salgado-Somoza A, Zhang L, Vausort M, et al. The circular RNA MICRA for risk stratification after myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2017, 17:33-36.

(收稿:2021-02-10 修回:2021-11-01)

(本文编辑:程雪艳)

=====

(上接第 16 页)

- [32] Marshall JD, Bazan I, Zhang Y, et al. Mitochondrial dysfunction and pulmonary hypertension: cause, effect, or both[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(5):L782-L796.
- [33] Sun X, Kumar S, Sharma S, et al. Endothelin-1 induces a glycolytic switch in pulmonary arterial endothelial cells via the mitochondrial translocation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(6):1084-1095.
- [34] Culley MK, Chan SY. Mitochondrial metabolism in pulmonary hypertension: beyond mountains there are mountains[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9):3704-3715.

(收稿:2021-06-01 修回:2021-07-14)

(本文编辑:王雨婷)