

TNF 凝集素样结构域:高原肺水肿药物治疗新选择

罗琴¹ 何庆²

(1. 西南交通大学医学院, 四川 成都 610036; 2. 西南交通大学医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院, 四川 成都 610036)

【摘要】高原肺水肿是高原地区人群常见的高原疾病之一,严重威胁着人们的生命健康。它的发病机制目前尚未完全清楚,主要与驱动水进入肺泡的力量和清除肺泡液的能力两者失衡有关。目前用于治疗高原肺水肿的药物大多作用机制不明且不良反应较多。而 TNF 凝集素样结构域一方面能直接激活 II 型肺泡上皮顶端钠通道,加速水肿肺的肺泡液清除;另一方面还具有抗炎作用,能减慢肺水肿的形成,是高原肺水肿药物治疗的一种新选择。

【关键词】高原肺水肿;TNF 凝集素样结构域;药物治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.030

Lectin-like Domain of TNF: New Drug Treatment Option for HAPE

LUO Qin¹, HE Qing²

(1. Southwest Jiaotong University College of Medicine, Chengdu 610036, Sichuan, China; 2. Southwest Jiaotong University College of Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610036, Sichuan, China)

【Abstract】High altitude pulmonary edema is one of the common diseases in high altitude area, which seriously threatens people's life and health. Its pathogenesis is still not fully understood and is related to an imbalance between the force that drives water into the alveoli and the ability to clear alveolar fluid. At present, most drugs used to treat high altitude pulmonary edema have an unclear mechanism of action and many adverse reactions. The lectin-like domain of TNF on the one hand can directly activate type II alveolar epithelial sodium channel to accelerate the clearance of alveolar fluid; and on the other hand, it has anti-inflammatory effect and can slow down the formation of pulmonary edema. So the lectin-like domain of TNF is a new option for the pharmacotherapy of high altitude pulmonary edema.

【Key words】High altitude pulmonary edema; Lectin-like domain of TNF; Pharmacotherapy

急性高原病是指人在进入以低压低氧为特征的高海拔环境(海拔 2 500 m 以上)时不能很快适应环境而发生的一系列不适症状,包括急性高山病、高原肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)和高原脑水肿^[1]。一旦发生急性高山病,若不及时控制,很可能会进一步发展为危及生命的 HAPE。因此,在发生 HAPE 时能立即进行有效治疗,对于高原疾病的防治具有重要意义。

1 HAPE 及其发病机制

HAPE 严重威胁着人们的生命健康。据统计,全球有超过 1.4 亿人生活在海拔 2 500 m 以上环境中^[2]。此外,由于工作需要或旅游需求,每年都有很多生活在低海拔地区的人们进入到高海拔环境中。例如,在 2001—2005 年修建青藏铁路的 10 万名工人

中,就有许多工人在 5 000 m 并严重缺氧的高海拔环境中工作^[3]。

HAPE 的早期症状包括活动时呼吸困难、咳嗽和运动能力突然下降。随着病情的进展,会出现端坐呼吸、休息时呼吸困难和胸部气过水声等症状;出现咳嗽加重和粉红色泡沫痰时提示明显肺水肿^[4]。此时患者呼吸极度困难,氧饱和度急剧下降,面临严重生命危险。因 HAPE 死亡患者肺组织学和显微镜检查显示肺透明膜、小动脉血栓、肺出血、细支气管炎性细胞浸润、肺梗死、肺泡上皮细胞损伤、肺毛细血管连接间隙扩大和气血屏障结构变薄^[5]。

1.1 HAPE 的发病机制

HAPE 是一种非心源性肺水肿,为富蛋白水肿,伴有肺动脉高压和毛细血管压力升高^[6]。HAPE 发生的

病理生理学过程非常复杂,主要为以下三个:肺动脉压力升高、肺血气屏障通透性增加以及肺泡液清除减少。总而言之,就是驱动水进入肺泡内的力量和清除肺泡液的能力失衡的结果。肺泡内蓄水量的多少一方面取决于肺血管中的液体流出速度,另一方面取决于肺泡上皮的水再吸收速度^[7]。正常情况下,两者保持动态平衡,维持肺泡的正常功能。

进入到高海拔环境后,低氧导致肺内小动脉发生缺氧性肺血管收缩,导致肺动脉压升高^[8]。而肺动脉压过度升高又会导致肺泡毛细血管渗透性增加,液体和蛋白流出增多,再加上肺泡上皮屏障损伤,使肺泡内液体和蛋白积聚,形成肺水肿^[9]。此外,由于缺氧导致肺泡上皮损伤,与肺泡液清除(alveolar fluid clearance, AFC)密切相关的Ⅱ型肺泡上皮顶端的 Na^+ 通道(epithelial sodium channel, ENaC)和基底侧的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性受损,使肺泡内液体的清除减少,进一步加重 HAPE 形成^[10]。

1.2 ENaC 在 AFC 中的作用

在正常情况下,活性 Na^+ 通过 ENaC 进入肺泡上皮细胞,并由 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶转运进入肺泡间隙。ENaC 由三个亚基组成,分别为 α 、 β 、 γ 亚基,在Ⅱ型肺泡上皮中,表达量最多的是 ENaC α 亚基,远高于其他两个亚基。研究表明,敲除表达 ENaC α 亚基基因的小鼠大多数都在出生后 40 h 内死于肺水肿,而表达其他两个亚基基因缺陷的小鼠则仍能够继续以较低的速率清除肺泡内液体^[11]。这个实验表明,ENaC 的 α 亚基在 AFC 中有着至关重要的作用。除 ENaC 外,Ⅱ型肺泡上皮基底侧的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶也在 AFC 中起作用,两者共同转运 Na^+ ,前者使肺泡腔内的 Na^+ 进入细胞,后者把胞内的 Na^+ 运出细胞,从而形成一个渗透梯度,有利于水通道蛋白将水转运出肺泡间隙,进而清除肺泡液。

研究表明,低氧血症时,由于Ⅱ型肺泡上皮顶端的 ENaC 活性受损,顶端 Na^+ 摄入量减少,可使 AFC 降低 50%^[12]。同时,恢复正常氧含量能迅速逆转低氧血症对大鼠肺泡上皮的抑制作用^[13],因此,单纯给 HAPE 患者补充氧气可加快肺泡水肿的消退,这也是 HAPE 患者首选降低海拔和给氧治疗的原因。但在氧气不足或没有给氧条件的情况下,对 HAPE 患者给予相应药物治疗也显得尤为重要。

2 HAPE 的药物治疗现状

一直以来,研究人员就如何防治 HAPE 进行了大量研究,他们得出以下结论:降低海拔是 HAPE 的首选治疗原则;当现实条件限制不能降低海拔时,应在第一时间给患者补充氧气(如氧气面罩或便携式高压氧舱)以使患者氧饱和度达到 90% 及以上^[14];在这两种治疗原则都存在困难的情况下,需用药物治疗。目

前主要药物治疗选择有:糖皮质激素(如地塞米松)、钙离子受体阻滞剂(硝苯地平)、磷酸二酯酶抑制剂(西地那非或他达拉非)和抗氧化剂(如银杏叶提取物和马齿苋提取物)^[15]。虽然目前用于防治 HAPE 的化学药物当前阶段对于 HAPE 有较好的疗效,但它们对人体有明显的毒副作用。例如,硝苯地平会引起与急性高山病相似的症状,如头痛、疲劳、恶心和呕吐;糖皮质激素会导致焦虑、抑郁等不良心理状况^[15]。因此,有必要寻找出用于一种防治 HAPE 的更安全有效的药物。

3 TNF 凝集素样结构域多肽及其相关作用

TNF 凝集素样结构域多肽(如 AP301、索那地特)是类似 TNF 凝集素样结构域的一种多肽,由 17 个特殊的氨基酸组成。TNF 本身是炎症的中心细胞因子之一,能促进肺水肿的形成。但 TNF 凝集素样结构域多肽却与 TNF 有着截然不同的作用,能抑制肺水肿的形成。

3.1 直接激活 ENaC

实验证明,TNF 凝集素样结构域能激活Ⅱ型肺泡上皮 ENaC,从而促进 AFC,减轻肺水肿^[16],且它的这种作用在多种肺水肿动物模型(如大鼠、猪等)中均得到了验证^[17]。

研究表明,TNF 凝集素样结构域直接与 ENaC 的 α 亚基的羧基末端结构域结合,以一种双面夹击的方式,首先与该亚基的糖基化细胞外环相互作用,然后在该羧基末端跨膜区实际激活 ENaC。前者的相互作用可以增加 ENaC 在细胞膜表面的表达,而后者则增加了通道的开放时间^[18-19]。事实上,ENaC 与 TNF 凝集素样结构域的结合通过酰化的富含丙氨酸的 C 激酶底物和磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸稳定了 ENaC 通道复合物的复杂结构,而这两者对 ENaC 的开放或关闭都很重要^[20]。与野生型小鼠相比,缺乏表达 TNF 凝集素样结构域的突变体小鼠在注入低剂量溶血素后更容易发生毛细血管渗漏和通透性水肿,而在对照组小鼠中没有引起明显的屏障功能障碍^[21],这些结果揭示了一种新的 TNF 凝集素样结构域介导的直接 ENaC 活化机制,并表明其在肺泡水肿的消退中具有生理作用^[21]。

在一项随机试验中,20 例肺移植后患者每天两次吸入 AP301(一种 TNF 凝集素样结构域多肽),与安慰剂相比,明显改善了气体交换,减少了插管时间,从而减少了机械通气时间^[22]。一项Ⅱa 期随机安慰剂对照试验表明吸入 AP301 可以治疗急性呼吸窘迫综合征机械通气患者的肺水肿,且其耐受性良好^[23]。此外,在一项双盲安慰剂对照试验中,吸入 AP301 的安全性已得到证明^[24]。由此说明,TNF 凝集素样结构域多肽的确可以减轻非心源性肺水肿患者的临床症状,

加速恢复肺水肿患者的气体交换,改善患者的临床症状。

3.2 抗炎作用

近期一项关于 TNF 凝集素样结构域多肽改善实验性肾毒性血清肾炎的研究发现,TNF 凝集素样结构域多肽能减少 TNF 介导的肾小球内皮细胞中促进炎症反应的 p38 基质金属蛋白酶激酶和核因子 κ B 通路的激活,增加前列腺素 E_2 和 NO 的合成,前者能减少炎症反应的发生,后者能舒张血管,降低动脉压力^[25]。此外,它还能显著降低血浆和肾脏局部细胞因子[如 TNF、白介素(IL)-1 β 和 IL-6)]及巨噬细胞和嗜中性粒细胞趋化因子(如单核细胞趋化蛋白-1)及角质形成细胞趋化因子的水平^[25],这个实验表明,TNF 凝集素样结构域多肽除了能直接激活 ENaC 加速 AFC 外,还具有一定的抗炎作用,能减少肺组织中炎症因子的产生和释放,减缓因毛细血管屏障和肺上皮屏障损伤导致的通透性增加,减少肺泡液体和蛋白的积聚,减慢 HAPE 的形成。

3.3 TNF 凝集素样结构域多肽在 HAPE 中的应用

一项模拟海拔 4 500 m 环境的随机对照实验表明,与空白对照组相比,索那地特减轻了实验大鼠发生肺水肿的严重程度,使肺泡上皮紧密连接蛋白闭锁素的表达增加;它还使肺泡灌洗液和血浆中的炎症细胞因子(如 TNF、IL-1 β 和 IL-6)和趋化因子(如 IL-8)水平显著降低;并且与地塞米松(目前用于治疗 HAPE 的主要药物之一)相比,索那地特减轻 HAPE 的程度和使这些细胞因子与趋化因子减少的程度更高^[26]。此研究表明,TNF 凝集素样结构域多肽不仅可以增强肺泡 ENaC 活性,还可能具有抗炎作用;而后者在减轻肺泡上皮损伤所致通透性增加上有一定作用,也可减缓肺水肿的发展。总之,TNF 凝集素样结构域多肽在 HAPE 中展示了强大的治疗潜力。

4 总结

许多实验表明,TNF 凝集素样结构域多肽可能是用于治疗 HAPE 的一种新型药物,相对于其他药物而言,它的治疗机制更加明确,不良反应更少。更重要的是,TNF 凝集素样结构域多肽是吸入性的,与其他口服药物相比,它进入人体后主要分布在肺组织中,全身分布较少,能更快速安全有效地在肺内减轻肺水肿的临床症状,使患者更快地恢复肺功能。但局限的是,目前并没有用 TNF 凝集素样结构域多肽来治疗 HAPE 的临床研究,虽然此前的动物实验和临床研究均表明 TNF 凝集素样结构域多肽具有治疗 HAPE 的潜力,且治疗非心源性肺水肿的效果很好,但还需要更多的实验来支持这一结论。不论如何,TNF 凝集素样结构域多肽直接激活 ENaC 的作用和其抗炎特性为防治 HAPE 提供了一条更加安全有效的新思路。

参考文献

- [1] Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(2):107-114.
- [2] Wilkins MR, Ghofrani HA, Weissmann N, et al. Pathophysiology and treatment of high-altitude pulmonary vascular disease[J]. *Circulation*, 2015, 131(6):582-590.
- [3] Wu TY, Ding SQ, Liu JL, et al. Who should not go high: chronic disease and work at altitude during construction of the Qinghai-Tibet railroad[J]. *High Alt Med Biol*, 2007, 8(2):88-107.
- [4] Maggiorini M. Prevention and treatment of high-altitude pulmonary edema[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52(6):500-506.
- [5] Bartsch P, Mairbaurl H, Maggiorini M, et al. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2005, 98(3):1101-1110.
- [6] Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness[J]. *Lancet*, 2003, 361(9373):1967-1974.
- [7] Scherrer U, Rexhaj E, Jayet PY, et al. New insights in the pathogenesis of high-altitude pulmonary edema[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52(6):485-492.
- [8] 谭秀娟,何庆. 高原肺动脉高压发病机制研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(4):674-677.
- [9] Joyce KE, Lucas SJE, Imray CHE, et al. Advances in the available non-biological pharmacotherapy prevention and treatment of acute mountain sickness and high altitude cerebral and pulmonary oedema[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(17):1891-1902.
- [10] Luks AM, Swenson ER, Bartsch P. Acute high-altitude sickness[J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(143): pii: 160096. DOI: 10.1183/16000617.0096-2016.
- [11] Hummler E, Barker P, Gatz J, et al. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alpha-ENaC-deficient mice[J]. *Nat Genet*, 1996, 12(3):325-328.
- [12] Gille T, Randrianarison-Pellan N, Goolaerts A, et al. Hypoxia-induced inhibition of epithelial Na(+) channels in the lung. Role of Nedd4-2 and the ubiquitin-proteasome pathway[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 50(3):526-537.
- [13] Urner M, Herrmann IK, Booy C, et al. Effect of hypoxia and dexamethasone on inflammation and ion transporter function in pulmonary cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 169(2):119-128.
- [14] Luks AM, Auerbach PS, Freer L, et al. Wilderness medical society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness; 2019 update[J]. *Wilderness Environ Med*, 2019, 30(4S):S3-S18.
- [15] Li Y, Zhang Y, Zhang Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness[J]. *Respir Med*, 2018, 145:145-152.
- [16] Hazemi P, Tzotzos SJ, Fischer B, et al. Essential structural features of TNF-alpha lectin-like domain derived peptides for activation of amiloride-sensitive sodium current in A549 cells[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(22):8021-8029.
- [17] Shabbir W, Scherbaum-Hazemi P, Tzotzos S, et al. Mechanism of action of novel lung edema therapeutic AP301 by activation of the epithelial sodium channel[J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 84(6):899-910.
- [18] Lucas R, Yue Q, Alli A, et al. The lectin-like domain of TNF increases ENaC open probability through a novel site at the interface between the second transmembrane and C-terminal domains of the alpha-subunit[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(45):23440-23451.
- [19] Shabbir W, Tzotzos S, Bedak M, et al. Glycosylation-dependent activation of epithelial sodium channel by solnate[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 98(4):740-753.
- [20] Alli AA, Bao HF, Alli AA, et al. Phosphatidylinositol phosphate-dependent regulation of Xenopus ENaC by MARCKS protein[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(6):F800-F811.

- [21] Czikora I, Alli A, Bao HF, et al. A novel tumor necrosis factor-mediated mechanism of direct epithelial sodium channel activation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(5): 522-532.
- [22] Aigner C, Slama A, Barta M, et al. Treatment of primary graft dysfunction after lung transplantation with orally inhaled AP301: a prospective, randomized pilot study[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017 Sep 30. pii: S1053-2498(17)32036-3. DOI: 10.1016/j.healun.2017.09.021.
- [23] Krenn K, Lucas R, Croize A, et al. Inhaled AP301 for treatment of pulmonary edema in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome: a phase II a randomized placebo-controlled trial[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 194.
- [24] Schwameis R, Eder S, Pietschmann H, et al. A FIM study to assess safety and exposure of inhaled single doses of AP301-A specific ENaC channel activator for the treatment of acute lung injury [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(3): 341-350.
- [25] Madaio MP, Czikora I, Kvirkvelia N, et al. The TNF-derived TIP peptide activates the epithelial sodium channel and ameliorates experimental nephrotoxic serum nephritis[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(6): 1359-1372.
- [26] Zhou Q, Wang D, Liu Y, et al. Solnatide demonstrates profound therapeutic activity in a rat model of pulmonary edema induced by acute hypobaric hypoxia and exercise[J]. *Chest*, 2017, 151(3): 658-667.

收稿日期:2019-07-24

GPR35 在心血管疾病中的研究进展

宋志平¹ 杨永健^{1,2}

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 西部战区总医院, 四川 成都 610083)

【摘要】 G 蛋白偶联受体 35(G protein coupled receptor 35, GPR35) 是一种孤儿受体, 现有研究表明其参与多种疾病的发生和发展, 同时作为潜在的治疗靶点引起了研究者广泛的兴趣。基因组学研究发现 GPR35 与炎症性肠病、2 型糖尿病和冠状动脉疾病等密切相关。最近的功能学研究发现 GPR35 介导缺氧和炎症等多种病理过程, 并在高血压、冠心病和心力衰竭的发病机制中起重要作用。现总结 GPR35 在心血管相关疾病中的研究进展, 并讨论其作为新兴治疗靶标的潜在应用价值。

【关键词】 GPR35; 心血管疾病; 犬尿酸; 炎症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.031

Current Progress of GPR35 in Cardiovascular Disease

SONG Zhiping¹, YANG Yongjian^{1,2}

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, Sichuan, China)

【Abstract】 G protein-coupled receptor 35 (GPR35), an orphan receptor, has attracted wide interest as a potential therapeutic target for kinds of diseases. Genomics studies have linked GPR35 to inflammatory bowel disease, type 2 diabetes and coronary artery disease. Recent functional studies have founded that GPR35 is associated with hypoxia, inflammation and other pathological processes, revealing its crucial role in hypertension, coronary heart disease and heart failure. In this review, we summarize the progress of GPR35 in cardiovascular diseases and discuss its potential application as an emerging therapeutic target.

【Key words】 GPR35; Cardiovascular disease; Kynurenic acid; Inflammation

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是当今世界上威胁人类最严重的疾病之一,其发病率和死亡率已超过肿瘤性疾病而跃居第一。中国 CVD 患者约为 2.9 亿,尽管近年来 CVD 的防治取得一定成效,年

龄标准化心血管死亡出现下降拐点,但其死亡率仍高居榜首,其防治工作仍面临严峻挑战^[1]。因此国内外研究者对 CVD 的发病机制的研究从未停歇,目前研究发现 G 蛋白偶联受体 35(G protein coupled receptor

基金项目:国家自然科学基金(81670419,81873477)

通讯作者:杨永健, E-mail: yangyongjian38@sina.com