

肺动脉高压发病机制新进展

朱珊英¹ 朱国斌²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第二医院心内科, 山西 太原 030000)

【摘要】肺动脉高压是指肺血管压力超过一定阈值而引起的一系列临床表现,最终导致心功能不全甚至死亡。目前发现离子通道机制、血管活性物质失衡机制、免疫炎症机制和遗传机制均与该病发生有关,现就以上机制做一综述。

【关键词】肺动脉高压;血管重构;发病机制

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.019

Pathogenesis of Pulmonary Hypertension

ZHU Shanying¹, ZHU Guobin²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

【Abstract】 Pulmonary hypertension (PH) refers to a series of clinical manifestations caused by pulmonary vascular pressure exceeding a certain threshold, eventually leading to cardiac dysfunction and even death. At present, it is found that the ion channel mechanism, imbalance mechanism of vasoactive substances, immune inflammation mechanism and genetic mechanism are all related to the occurrence of the disease. This paper reviews the above mechanisms.

【Key words】 Pulmonary hypertension; Vascular remodeling; Pathogenesis

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的直接原因是肺血管收缩、氧化应激、内皮细胞损伤和血管重构。病理表现主要为肺细小动脉中层肌性增厚、肺微细动脉肌型化和动脉内膜纤维性增生增厚,重型PH还可表现为丛状病变、扩张型改变、坏死性动脉炎和微血管瘤样增生,重型PH预后差。PH目前治疗措施有限,预后差,故明确其发病机制及影响因素,通过针对其靶点进行治疗对于疾病的控制有重要意义。国内外多项实验对PH的发病机制进行研究,目前较为公认的发病机制有离子通道机制、血管活性物质失衡机制、免疫炎症机制和遗传机制。现主要就其研究成果做以下综述。

1 离子通道机制

肺血管中存在多种离子通道,包括钾离子通道、钙离子通道、钠离子通道和氯离子通道。

1.1 钾离子通道

目前已知肺血管中存在的钾离子通道包括内向整流钾离子通道(Kir)、电压门控性钾离子通道(Kv)、钙离子激活的钾离子通道(KCa)、ATP敏感性钾离子通道(K_{ATP})和双向钾离子通道(K2P)。其中Kir通道

和K2P通道对于PH的作用机制仍不明确。

K_{ATP}的开放依赖ATP的浓度及Mg²⁺与ATP的相互作用。ATP浓度升高时,K_{ATP}通道受到抑制而关闭,此时细胞质内Ca²⁺内流增多,导致肺血管收缩和增殖^[1]引起血管重构。当Mg²⁺与ATP结合时,K_{ATP}开放K⁺外流,细胞膜超极化,抑制Ca²⁺内流,导致肺血管扩张。

Kv分为多种亚型,其中Kv1.3和Kv1.5目前研究相对明确。Kv1.3受到4-氨基嘌呤(4-AP)和相关内酯(Kv1.3抑制剂)调控,导致钾离子通道抑制,从而刺激肺动脉平滑肌的收缩、增殖和迁移。而Kv1.5与低氧有关,在宫内发育迟缓所致PH大鼠实验中发现Kv1.5是低氧的靶通道,蛋白酪氨酸激酶通过结合磷酸化的钾通道而抑制其通道活性,最终导致肺动脉平滑肌增厚和肺动脉压升高^[2]。

KCa是肺动脉中的又一重要通道,研究发现经缺氧处理的大鼠,肺动脉管壁增厚,压力升高,KCa mRNA和蛋白水平升高,证明KCa在PH中发挥重要作用^[3]。Barnes等^[4]在另一研究发现其中β1亚基在血管收缩中扮演重要角色,其主要机制是增加血管张

力,导致肺血管压力增加,并未导致血管重构。

1.2 钙离子通道

已知细胞内 Ca^{2+} 浓度与平滑肌的收缩有关,且主要受到 L 型钙离子通道的调控,另外 Ca^{2+} 浓度受到多种因子的调控,见下文详述。

1.3 钠离子和氯离子通道

目前关于钠离子和氯离子通道研究较少,Plastoshyn 等^[5]在实验中发现特发性 PH 患者中电压门控性 Na^+ 亚单位 1B 升高,但具体机制仍不明确。

2 血管活性物质失衡机制

2.1 低氧诱导因子-1

低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 是一种对低氧较为敏感的转录调控因子,由 α 和 β 两种亚基构成,其中 HIF-1 α 亚基受到氧含量的影响,而 HIF-1 β 则不受低氧的影响。低氧暴露使 HIF-1 α 与内皮素 (endothelin, ET) 特异性基因位点结合,促使血管内皮合成分泌 ET-1^[6]。ET-1 作用于血管平滑肌上的 ET-A 受体,使细胞内钙离子浓度升高引起血管平滑肌收缩^[7],从而导致 PH (图 1)。一项研究^[8]通过降低低氧对小鼠刺激,阻止 HIF-1 α 的积累,发现低氧性 PH 的发生减少。另外也有实验发现 HIF-1 α 的降低也会导致 ET-1 的升高,最终导致 PH^[9]。

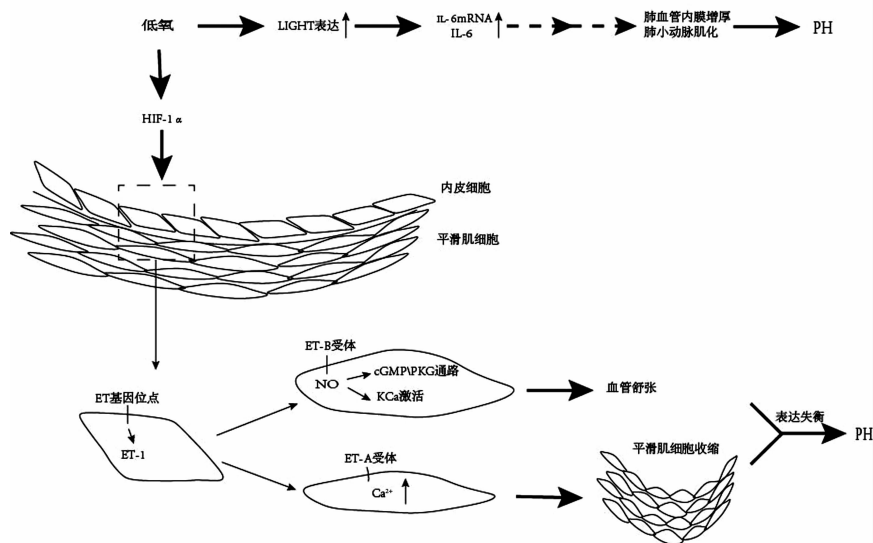


图 1 PH 发生机制

2.2 NO 和 H_2S

NO 和 H_2S 均是作为舒张血管作用存在于血清中的气体分子。其中 NO 是一种血管内皮源性舒张因子,已知在血管平滑肌中,NO 通过环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G 通路发挥作用^[10]。目前有多例报道使用吸入 NO 治疗 PH 导致的心脏骤停取得良好效果^[11]。但 Mughal 等^[12]在研究阿珀林的舒血管作用时并未发现环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G 升高,推测其发生的机制是通过激活 KCa 发挥舒血管作用 (图 1)。 H_2S 是一种气体信号分子,2002 年中国学者最先提出 H_2S 可能参与心血管病理生理的调节。 H_2S 主要通过抗氧化作用、调节增殖/凋亡平衡、调节细胞外基质、舒张血管和抗炎作用调节血管重构^[13]。Christou 等^[14]在近年的一项动物实验中证实了上述机制。陈海华等^[15]在一项临床实验中,测得慢性阻塞性肺疾病合并 PH 患者血清中 NO 和 H_2S 降低,使用常规平喘止咳和波生坦治疗后,肺动脉压降低且血清中 NO 和 H_2S 较治疗前显著升高,同样证明 NO 和 H_2S 在 PH 的发生中起重要作用。

2.3 ET-1

ET-1 是目前已知的一种强烈的缩血管物质,不论在 PH 动物模型^[16-17]还是人体^[15]的肺组织中均可被激活。在肺血管平滑肌中 ET-1 表达 ET-A 和 ET-B 两种亚型,在内皮细胞中仅表达 ET-A 一种亚型,ET 作用于 ET-A 受体调控 Ca^{2+} 的浓度,细胞膜去极化引起血管平滑肌收缩和增殖,而作用于 ET-B 受体,促进内皮细胞释放 NO 引起血管舒张^[7,18],当其表达失衡时促进血管平滑肌和纤维组织的增生,导致肺血管重构^[19] (图 1)。

3 免疫炎症机制

近来研究发现免疫炎症在 PH 的发生中起重要作用,固有免疫细胞和适应性免疫细胞均与 PH 的发生有关^[20]。其主要是通过免疫细胞在肺血管内聚集并且释放大细胞因子和趋化因子损伤肺血管内皮细胞,促进平滑肌细胞增殖,最终导致肺血管重构。

3.1 白介素-6

白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是一种细胞因子,由

纤维母细胞、单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、上皮细胞、角质细胞和多种瘤细胞所产生。IL-6 与低氧性 PH 的形成有密切关系,其分泌受到 LIGHT 的调控^[21]。LIGHT 又名 TNFSF14(肿瘤坏死因子超家族第 14 个成员),是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族成员之一。LIGHT 于低氧环境中在小鼠肺组织中的表达升高,上调小鼠肺组织 IL-6 mRNA 水平,促进 IL-6 分泌,促进肺血管内膜增厚和肺小动脉肌化,导致 PH^[21-23](图 1)。实验证明,野生低氧组小鼠 LIGHT mRNA 水平显著升高, LIGHT 蛋白水平与其一致。野生低氧组 IL-6 水平较 LIGHT 基因敲除组小鼠显著升高^[21]。

3.2 TNF

TNF 是一种能直接杀伤肿瘤细胞而对正常细胞无明显毒性的细胞因子,是迄今为止所发现的直接杀伤肿瘤细胞作用最强的生物活性因子之一。分为 TNF- α 和 TNF- β 两种, TNF 家族除这两种外还发现约 30 种。研究已证实 TNF- α 通过促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移参与血管新生内膜的形成。在一项动物实验中,在增生的肺小动脉中膜中检测到 TNF- α , 且其血浆浓度与 PH 呈正相关^[24],进一步证实 TNF- α 与血管重构有密切关系。

3.3 结缔组织生长因子

结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是可刺激成纤维细胞增殖和胶原沉积的生长因子,是 CCN(CCYR61/CEP10、CTGF/Fisp-12 和 Nov 的缩写)家族中的成员之一,在纤维化组织中起重要作用^[25-26]。体外实验表明,血管平滑肌细胞可分泌 CTGF,且 CTGF 可调节血管平滑肌细胞增殖、迁移和释放细胞外基质^[27],提示其在血管重构中起重要作用。CTGF 在 PH 中升高在动物实验中得到了证实^[28],但其具体机制仍不明确。

3.4 转化生长因子- β_1

转化生长因子- β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)是一种调节细胞生长和分化的 TGF- β 超家族成员。基质金属蛋白酶通过水解 TGF 结合蛋白释放出活化的 TGF- β_1 ^[29]。其通过丝裂原活化蛋白激酶 p38 亚族通路促进平滑肌细胞增殖分化,另一方面则通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶通路,促进 β -防御素-2 表达,抑制平滑肌细胞凋亡。另有研究发现其还可作用于成纤维细胞的 TGF- β 受体产生 Rho 鸟苷酸解离抑制因子,作用于肌成纤维细胞最终导致血管重构^[30]。

3.5 巨噬细胞

巨噬细胞是机体固有免疫反应的重要组分,可在

不同组织微环境中分化为不同亚型发挥不同的生物学作用。CD68(cluster of differentiation 68)是在人单核细胞和组织巨噬细胞高表达的跨膜糖蛋白家族成员,可介导免疫细胞发挥清除细胞碎片,促进吞噬作用。除以上吞噬作用外,通过激活核因子 κ B 和细胞外调节蛋白激酶信号传导通路引起血管增殖、血管内皮形成、肺动脉平滑肌增殖和小肺动脉肌型化,最终导致肺血管的重构^[31-33]。在此项肝硬化导致的肝肺综合征动物实验的研究中,在肺血管中可见 CD68(+)巨噬细胞积累。且在进一步的消耗 CD68(+)巨噬细胞的实验中,逆转了肝肺综合征大鼠的毛细血管扩张和微血管的形成,减少了细胞的增殖,抑制了肺动脉的肌型化。该文认为 CD68(+)巨噬细胞是肝肺综合征 PH 的核心机制^[33]。在日本的某项动物实验中,同样发现了模型小鼠的肺动脉中单核/巨噬细胞明显聚集^[34]。

4 遗传机制

表观遗传和基因改变在 PH 中均发挥重要作用,基因的突变主要与原发性 PH 相关^[35-36]。其中 BMPR2^[37]、ALK1、ENG 和 SMAD9^[38]与 TGF- β 通路有关, KCNK 和 KCNK5 与钾离子通道有关,其分别调控 K2P 和 Kv1.5 通道影响肺动脉压力^[39]。

总之,PH 的各发病机制并非独立存在而影响肺动脉,而是相互之间存在一定的关系,共同作用或为同一通路的过程,从而影响肺动脉的收缩、增殖、迁移和重构。

参考文献

- [1] Zuo X, Zong F, Wang H, et al. Iptakalim, a novel ATP-sensitive potassium channel opener, inhibits pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation by downregulation of PKC- α [J]. *J Biomed Res*, 2011, 25(6):392-401.
- [2] Fu LC, Lv Y, Zhong Y, et al. Tyrosine phosphorylation of Kv1.5 is upregulated in intrauterine growth retardation rats with exaggerated pulmonary hypertension[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(11):e6237.
- [3] Guo S, Shen Y, He G, et al. Involvement of Ca^{2+} -activated K^{+} channel 3.1 in hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension and therapeutic effects of TRAM-34 in rats[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4): pii:BSR20170763.
- [4] Barnes EA, Lee L, Barnes SL, et al. β_1 -Subunit of the calcium-sensitive potassium channel modulates the pulmonary vascular smooth muscle cell response to hypoxia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(2):L265-L275.
- [5] Platoshyn O, Remillard CV, Fantozzi I, et al. Identification of functional voltage-gated Na^{+} channels in cultured human pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *Pflugers Arch*, 2005, 451(2):380-387.
- [6] Liu Y, Tian XY, Huang Y, et al. Rosiglitazone attenuated endothelin-1-induced vasoconstriction of pulmonary arteries in the rat model of pulmonary arterial hypertension via differential regulation of ET-1 receptors[J]. *PPAR Res*, 2014, 2014:374075.
- [7] Guo Q, Xu H, Yang X, et al. Notch activation of Ca^{2+} -sensing receptor mediates hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(2):117-129.
- [8] Sala MA, Chen C, Zhang Q, et al. JNK2 up-regulates hypoxia-inducible factors

- and contributes to hypoxia-induced erythropoiesis and pulmonary hypertension [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(1): 271-284.
- [9] Wang CC, Ying L, Barnes EA, et al. Pulmonary artery smooth muscle cell HIF-1 α regulates endothelin expression via microRNA-543 [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(3): L422-L431.
- [10] Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, et al. Thirty years of saying no: sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator [J]. *Circ Res*, 2016, 119(2): 375-396.
- [11] Bredmose PP, Buskop C, Lømo AB. Inhaled nitric oxide might be a contributing tool for successful resuscitation of cardiac arrest related to pulmonary hypertension [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2019, 27(1): 22.
- [12] Mughal A, Sun C, O'Rourke ST. Activation of large conductance, calcium-activated potassium channels by nitric oxide mediates apelin-induced relaxation of isolated rat coronary arteries [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 366(2): 265-273.
- [13] 李敏霞, 陈亚红. 硫化氢在肺血管重塑中的调节机制及信号通路 [J]. *生理科学进展*, 2018, 49(1): 74-78.
- [14] Christou H, Hudalla H, Michael Z, et al. Impaired pulmonary arterial vasoconstriction and nitric oxide-mediated relaxation underlie severe pulmonary hypertension in the sugen-hypoxia rat model [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 364(2): 258-274.
- [15] 陈海华, 庄兰妹, 季志娟, 等. 慢阻肺引发肺动脉高压预后评价与 ET-1、H₂S、NO 的相关性研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(4): 607-611, 624.
- [16] Sun XZ, Li SY, Tian XY, et al. Effect of Rho kinase inhibitor fasudil on the expression ET-1 and NO in rats with hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 71(1): 3-8.
- [17] Lee H, Yeom A, Kim KC, et al. Effect of ambrisentan therapy on the expression of endothelin receptor, endothelial nitric oxide synthase and NADPH oxidase 4 in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension rat model [J]. *Korean Circ J*, 2019, 49(9): 866-876.
- [18] Jernigan NL, Walker BR, Resta TC. Endothelium-derived reactive oxygen species and endothelin-1 attenuate no-dependent pulmonary vasodilation following chronic hypoxia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 287(4): L801-L808.
- [19] Satwiko MG, Ikeda K, Nakayama K, et al. Targeted activation of endothelin-1 exacerbates hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(3): 356-362.
- [20] 奚群英, 彭晖. 免疫细胞与肺动脉高压 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3): 463-466.
- [21] 杨诚忠, 李满满, 罗羽莎, 等. Light 在低氧性肺动脉高压形成中的作用及机制 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(8): 643-651.
- [22] Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, et al. Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(20): E2677-E2686.
- [23] Maston LD, Jones DT, Giermakowska W, et al. Central role of T helper 17 cells in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312(5): L609-L624.
- [24] 张俊志, 李涵藏, 张中军, 等. TNF- α 在先天性体-肺分流性肺动脉高压大鼠中的表达变化 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2018, 47(4): 69-73.
- [25] 郎明健, 赵黎丙, 何培根, 等. 结缔组织生长因子在心血管疾病的作用及研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(1): 118-121.
- [26] Cicha I, Goppelt-Strube M. Connective tissue growth factor: context-dependent functions and mechanisms of regulation [J]. *Biofactors*, 2009, 35(2): 200-208.
- [27] 胡煜, 刘斌. 结缔组织生长因子对血管平滑肌细胞增殖、迁移和细胞外基质沉积影响的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2010, 37(2): 152-154.
- [28] 史小映, 张玉顺, 龙昌柏. CTGF 与低氧性肺血管重构的关系及波生坦的调控作用 [J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(33): 12-14, 25.
- [29] Zhao W, Wang C, Liu R, et al. Effect of TGF- β_1 on the migration and recruitment of mesenchymal stem cells after vascular balloon injury: involvement of matrix metalloproteinase-14 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21176.
- [30] Zhang J, Tang L, Dai F, et al. ROCK inhibitors alleviate myofibroblast transdifferentiation and vascular remodeling via decreasing TGF- β_1 -mediated RhoGDI expression [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2019, 38(4): 271-280.
- [31] 张艳, 王志毅, 石小枫, 等. 同种肝细胞移植细胞排斥反应机理及肝再生增强因子的作用 [J]. *免疫学杂志*, 2007, 23(6): 668-671.
- [32] Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(5): 879-885.
- [33] Zhang J, Luo B, Tang L, et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(3): 1070-1080.
- [34] Thenappan T, Goel A, Marsboom G, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(8): 1080-1091.
- [35] 王彬彬, 吴庆华. 原发性肺动脉高压的遗传学研究进展 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2018, 35(4): 600-603.
- [36] 张春芳, 徐双兰, 赵方允, 等. 表观遗传学在肺动脉高压发病机制和治疗中的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(8): 1041-1044.
- [37] Opitz I, Kirschner MB. Molecular research in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): E784.
- [38] Sun Y, Lin X, Li L. Identification of biomarkers for schistosoma-associated pulmonary arterial hypertension based on RNA-Seq data of mouse whole lung tissues [J]. *Lung*, 2017, 195(3): 377-385.
- [39] Hayabuchi Y. The action of smooth muscle cell potassium channels in the pathology of pulmonary arterial hypertension [J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38(1): 1-14.

收稿日期: 2019-08-26