

# 内皮素 1 及其受体在肺动脉高压发病机制中作用的研究进展

张亚萍, 徐仓宝

(西安医学院基础与转化医学研究所 陕西省缺血性心血管疾病重点实验室, 陕西省西安市 710021)

[关键词] 内皮素 1; 受体; 血管高反应性; MAPK/NF- $\kappa$ B 信号转导; 肺动脉高压

[摘要] 内皮素 1 能够引起血管收缩、刺激平滑肌细胞增殖和血管重塑。越来越多的研究证明, MAPK/NF- $\kappa$ B 信号转导通路激活能够诱导内皮素受体上调, 导致肺动脉血管对内皮素 1 的刺激呈现高敏感性和高反应性, 从而增强肺动脉血管收缩、甚至引起肺动脉血管痉挛, 在肺动脉高压等心血管疾病的发生和发展中扮演了重要角色。本文将综述内皮素 1 及其受体在肺动脉高压发病中作用的研究进展, 着重探讨内皮素受体上调与肺动脉血管高敏感性、高反应性的关系, 展望在细胞内 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号转导通路水平上, 抑制肺动脉血管内皮素受体的表达、改善肺动脉高敏感性和高反应性, 为治疗肺动脉高压提供新的策略和药物治疗新靶点。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The roles of endothelin-1 and its receptors in the pathogenesis of pulmonary hypertension

ZHANG Yaping, XU Cangbao

(Shaanxi Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular Disease, Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

[KEY WORDS] endothelin-1; receptor; hyperresponsiveness; MAPK/NF- $\kappa$ B signaling; pulmonary hypertension

[ABSTRACT] Endothelin-1 (ET-1) is a potent vasoconstrictor. It induces vascular contraction, stimulates proliferation of vascular smooth muscle cells and vascular remodeling in the pathogenesis of cardiovascular disease including pulmonary hypertension. Many studies have demonstrated that activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK)/nuclear factor-kappaB (NF- $\kappa$ B) signal pathway induces up-regulation of endothelin receptors, and the up-regulation of endothelin receptors in pulmonary vascular smooth muscle cells results in pulmonary artery hypersensitivity and hyperresponsiveness to ET-1 with enhanced pulmonary vascular contraction, even spasm. This review article summarizes the roles of endothelin-1 and its receptors in the pathogenesis of pulmonary hypertension with focusing on the relationships between the up-regulation of endothelin receptors and pulmonary hypersensitivity and hyperresponsiveness, as well as down-regulation of endothelin receptors by inhibiting MAPK/NF- $\kappa$ B signal pathway. The inhibition of the endothelin receptor up-regulation in pulmonary artery improves pulmonary hypersensitivity and hyperresponsiveness to ET-1, and thus may provide a new strategy and novel therapeutic targets for the treatment of pulmonary hypertension.

肺动脉高压是指以肺动脉压力升高为特点的一种病理生理综合征, 其诊断标准为静息状态下右心导管测得的肺动脉平均压  $\geq 25$  mmHg<sup>[1]</sup>, 根据病理、病理生理和治疗策略, 临床上分为五大类型: ①特发性肺动脉高压等; ②左心疾病相关性肺动脉高

压; ③呼吸系统疾病或低氧相关性肺动脉高压; ④血栓或栓塞性肺动脉高压; ⑤混合性肺动脉高压<sup>[1]</sup>。肺动脉高压的病理部位是肺动脉血管的病损以肺小动脉的收缩、血管重塑、血栓形成为主要病理特征的渐进性疾病。随着肺动脉血压的持续

[收稿日期] 2019-03-10

[修回日期] 2019-05-13

[基金项目] 国家自然科学基金(81470493); 陕西省教育厅重点科学研究计划(重点实验室)(17JS119)

[作者简介] 张亚萍, 博士, 高级实验师, 研究方向为血管和气道高反应性的分子病理机制, E-mail: zypxu@yahoo.com。通信作者徐仓宝, 博士, 二级教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的分子病理机制及防治, E-mail: cangbaoxu@yahoo.com。

增高,肺动脉管壁增厚、硬化,管腔狭窄、甚至堵塞,肺动脉功能和/或结构的改变导致进行性增加肺循环阻力,最终导致右心功能衰竭<sup>[2]</sup>。

遗传、呼吸系统疾病、血栓等多种病理因素与肺动脉高压的发病有关。血管壁的内皮细胞、平滑肌细胞、炎性细胞、血液中的血小板和凝血因子、血管生长因子、炎性因子、内皮素 1 (endothelin-1, ET-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列腺环素(prostaglandin, PG)等多种细胞和细胞因子共同参与了肺动脉高压的病理过程。目前临床治疗肺动脉高压的主要药物包括内皮素受体拮抗剂、血管扩张剂、磷酸二酯酶抑制剂等,但治疗效果并不理想<sup>[3-4]</sup>。因此,深入研究肺动脉高压的分子发病机制,寻找有效的治疗肺动脉高压的药物治疗新靶点,成为了全球医学研究和药物研发领域的热点。

## 1 ET-1 及其受体与肺动脉高压

肺动脉血管内皮和平滑肌在肺动脉高压发病中起着非常重要的作用。各种病理因素例如吸烟、缺血、缺氧均能造成肺动脉血管损伤,导致肺动脉血管内皮功能紊乱、合成和分泌 ET-1 增加,刺激肺动脉血管平滑肌细胞收缩、细胞过度增殖、肥大,血管重塑、管壁增厚、管腔狭窄<sup>[1]</sup>,加之肺动脉血管平滑肌细胞表达内皮素受体上调,使得肺动脉对 ET-1 刺激的敏感性和反应性增高,加重了 ET-1 在肺动脉高压中的病理作用。

### 1.1 ET-1 及其受体

ET-1 及其受体与多种心血管疾病包括肺动脉高压的发病机制有关。ET-1 主要由血管内皮细胞合成和分泌,它是人体作用最强的血管收缩剂,并具有刺激血管平滑肌细胞增殖的作用<sup>[5-6]</sup>。ET-1 通过内皮素受体 A (endothelin type A receptor, ETA) 和内皮素受体 B (endothelin type B receptor, ETB) 发挥其生物作用。ETB 受体又分为 ETB1 受体和 ETB2 受体两个亚型。ETA 受体主要分布于近端肺动脉,而 ETB1 受体亚型主要分布在远端肺小动脉的内皮细胞<sup>[1]</sup>。ETA 和 ETB 受体均属于 G-蛋白偶联受体家族,血管平滑肌细胞表达的 ETA 和 ETB2 受体介导血管平滑肌细胞收缩和增殖。相反,血管内皮细胞表达的 ETB1 受体介导血管舒张,并抑制血管平滑肌细胞增殖<sup>[5-6]</sup>。

### 1.2 ET-1 与肺动脉高压

ET-1 刺激肺动脉血管平滑肌细胞增殖,并引起肺动脉血管的重塑,使得肺血管壁增厚和顺应性减

低,导致肺血管阻力增加和肺动脉高压。研究表明,血浆 ET-1 水平与肺动脉高压疾病严重程度密切相关<sup>[1,7]</sup>。在肺缺血和缺氧诱导的肺动脉高压病理过程中,低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 起重要作用。HIF-1 有 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  两个亚基,其中 HIF-1 $\alpha$  是一种氧依赖的核转录因子,HIF-1 $\alpha$  磷酸化能诱导下游 ET-1 基因的表达<sup>[8]</sup>。低氧早期首先出现 HIF-1 $\alpha$  基因表达水平升高,随之 ET-1 合成、分泌增多,引起肺血管平滑肌细胞收缩、增殖,导致肺血管痉挛、重塑等变化,是肺动脉高压产生的重要病理基础<sup>[9]</sup>。在内皮细胞培养中,ET-1 能够诱导 S-亚硝基化反应,提示 S-亚硝基化可能参与肺动脉高压形成的病理过程<sup>[10]</sup>。

川芎嗪是中药川芎的有效成分之一,能减少肺血管阻力,其降低肺动脉压力的主要机制是抑制 ET-1 合成和分泌<sup>[11]</sup>。波生坦 (Bosentan) 是首个以 ET-1 发病机制为靶点研发的治疗肺动脉高压药物,它不仅能够阻断 ET-1 与 ETA 结合,而且也能够阻断 ET-1 与 ETB 受体结合,从而发挥其扩张肺血管、降低肺动脉压力的作用<sup>[3]</sup>。值得注意的是,长期向大鼠体内注射 ET-1 并不会导致肺动脉高压<sup>[12]</sup>,在肺动脉高压的患者中,不仅血浆 ET-1 水平高于对照组,而且肺动脉中层平滑肌细胞表达 ETB2 受体上调<sup>[13]</sup>。以上临床和实验研究结果提示,肺动脉高压的发病是一个多因素参与的复杂病理过程,肺动脉血管表达内皮素受体上调在肺动脉高压的发病中也扮演了重要角色。

### 1.3 内皮素受体与肺动脉高压

ET-1 是通过与血管平滑肌表面特异性内皮素受体结合,发挥其收缩血管,刺激血管平滑肌细胞增生,以及细胞外基质合成等多种生物学效应<sup>[14]</sup>。在生理情况下,ETA 受体介导血管收缩,而 ETB1 受体则介导血管舒张。虽然 ETB1 和 ETB2 受体均属于 G-蛋白偶联受体家族,在基因和蛋白结构上也相同,但他们的功能完全相反。在正常血管,ETB2 受体几乎不表达,而 ETB1 受体主要表达于血管内皮细胞,并介导血管舒张。然而,在病理情况下,ETB2 受体在血管平滑肌细胞表达上调,介导血管收缩<sup>[5-6]</sup>。大量的研究资料证明,ETB2 受体的上调与心血管疾病的发生密切相关。在自发性高血压大鼠动脉血管<sup>[15-16]</sup>、原发性高血压患者皮下动脉<sup>[17]</sup>、心肌梗死患者心肌缺血区动脉<sup>[18]</sup> 均发现有 ETB2 受体表达上调,使得动脉血管对内皮素受体激动剂刺激的敏感性和反应性显著增高,收缩增强。在缺氧诱导的肺动脉高压大鼠模型中发现,血浆 ET-1 和

肺组织 ETA 和 ETB 受体基因表达增高<sup>[19]</sup>,提示 ET-1 和 ETA、ETB 受体表达上调是缺氧引起肺动脉高压的重要病理机制<sup>[20]</sup>。在健康对照组大鼠,ETB 受体激动剂角蝰毒素 6c (Sarafotoxin 6c, S6c) 引起肺动脉血管舒张;相反,在肺动脉高压大鼠肺动脉 ETB 受体激动剂 S6c 则引起肺动脉血管收缩,说明肺动脉高压大鼠肺动脉平滑肌细胞表达 ETB 受体上调,并使得肺动脉血管收缩增强,参与了肺动脉高压形成<sup>[21-22]</sup>。在野百合碱 (Monocrotaline) 诱发的肺动脉高压模型中,ET-1 和 ETA 受体均表达上调<sup>[23]</sup>。莫达非尼 (Modafinil) 通过舒张肺动脉血管,并下调肺组织 ET-1 和 ETA 受体表达、进一步抑制肺动脉血管平滑肌细胞增殖和血管重塑等病理变化,而发挥其改善肺动脉高压的作用<sup>[24]</sup>。波生坦通过非选择性的阻断 ET-1 与 ETA 和 ETB 受体结合,发挥其抑制动脉血管平滑肌细胞收缩和增殖的作用,在治疗原发性肺动脉高压临床实践中,取得了比较好的疗效<sup>[25]</sup>。以上结果提示,肺动脉血管平滑肌细胞表达内皮素受体上调,使得肺动脉血管收缩增强,在肺动脉高压等心血管疾病的发病中扮演重要角色。

## 2 内皮素受体表达上调与肺动脉血管的高反应性

肺动脉血管收缩增强是肺动脉高压发病的重要病理机制之一。在高海拔低氧环境下,持续发生的低氧性肺血管收缩能够诱导低氧性肺动脉高压的发生<sup>[26]</sup>。吸烟和缺血缺氧均能导致动脉血管收缩增强,其分子病理机制包括缺氧损伤动脉血管壁,导致血管内皮功能紊乱,合成、分泌 ET-1 增多,特别是吸烟、缺血缺氧等心血管疾病危险因素能够诱导动脉血管平滑肌细胞表达内皮素受体上调,进一步增加动脉血管对 ET-1 刺激的敏感性和反应性,导致动脉血管收缩增强,甚至引起动脉血管痉挛<sup>[5-6]</sup>。

### 2.1 肺动脉血管的高反应性

血管平滑肌细胞表达内皮素受体上调,使得内皮素受体介导的血管收缩反应增高数 10 倍到 100 倍以上<sup>[6]</sup>。在自发性高血压大鼠的脑动脉<sup>[15]</sup>、被动吸烟大鼠的冠状动脉<sup>[27]</sup>、原发性高血压患者的皮下动脉<sup>[17]</sup>、心肌梗死患者心肌缺血区的动脉<sup>[18]</sup>和肺动脉高压患者的肺动脉<sup>[12]</sup>,均有内皮素受体表达上调,提示内皮素受体上调所介导的动脉血管高敏感性和高反应性参与了肺动脉高压等心血管疾病的

病理过程。肺动脉血管对 ET-1 刺激的高敏感性和高反应性所引起的生物效应包括:增强肺动脉血管收缩,肺动脉血管平滑肌细胞过度增殖、血管重塑、管壁变厚、管腔狭窄,最终导致肺动脉高压发生。

### 2.2 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号转导通路与内皮素受体上调

细胞外调节蛋白激酶 1/2 (Extracellular signal-regulated kinases 1/2, ERK1/2)、p38 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 是细胞内丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路的 3 个主要家族成员<sup>[28]</sup>。核因子  $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B) 是 MAPK 下游的重要转录因子之一,未被激活时它与其抑制蛋白 (inhibitor kappa B, I $\kappa$ B) 形成复合物,分布于细胞质中。I $\kappa$ B 激酶 (I $\kappa$ B kinase, IKK) 可以被 MAPK 信号通路激活,IKK 激活后,使得 I $\kappa$ B 磷酸化,而后 I $\kappa$ B 通过泛素化-蛋白酶体途径解聚,并降解。NF- $\kappa$ B 与 I $\kappa$ B 解聚、分离后,游离在细胞质中。游离的 NF- $\kappa$ B,从细胞质转移到细胞核内,与 DNA 靶基因的启动子或增强子的  $\kappa$ B 位点结合,调控基因的表达<sup>[29]</sup>。体内和体外研究结果表明:心血管疾病的危险因素吸烟<sup>[27,30]</sup>、低密度脂蛋白<sup>[31-32]</sup>和高血压<sup>[15]</sup>均可以通过激活 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路,上调血管平滑肌细胞表达内皮素受体,进一步导致血管平滑肌对 ET-1 刺激呈现高反应性、从而增强血管收缩,甚至引起血管痉挛。因此,针对 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号转导通路介导的肺动脉对 ET-1 的高敏感性和高反应性,抑制内皮素受体表达上调,改善血管高敏感性和高反应性,有望成为临床治疗肺动脉高压等心血管疾病的新思路,以及药物研发的新靶点<sup>[5-6]</sup>。

## 3 展望

目前的研究认为 ET-1、一氧化氮和前列环素的失衡是肺动脉高压形成的重要原因,针对上述 3 个因子合成和代谢途径开发的药物已成为当今临床治疗肺动脉高压的一线药物。波生坦是第一个用于临床治疗肺动脉高压的内皮素受体拮抗剂,在改善患者运动耐量、心功能及血流动力学状态等方面有较好的疗效。但由于肺动脉高压发病因素复杂,其分子病理机制还不十分清楚,临床上目前仍然缺乏理想的治疗肺动脉高压的药物。深入研究 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号转导通路诱导上调内皮素受体表达,以及内皮素受体上调介导的肺动脉血管对 ET-1 刺激的高敏感性和高反应性和肺动脉高压发

病的关系,在 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路水平上,阻断内皮素受体上调介导的肺动脉平滑肌细胞高敏感性和高反应性这一重要分子病理环节,寻找针对改善肺动脉平滑肌的高敏感性和高反应性药物新靶点,研发治疗肺动脉高压的新药,有望成为临床治疗肺动脉高压的新思路和新方法。

#### [参考文献]

- [1] Chester AH, Yacoub MH. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2014, 2014(2): 62-78.
- [2] 王益波, 马改改, 陈安, 等. 特发性肺动脉高压发病机制的新进展[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(6): 605-607.
- [3] 刘冰洋, 熊长明. 波生坦治疗成人肺动脉高压研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(2): 13-17.
- [4] 何建国, 杨涛. 肺动脉高压治疗新视野[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(10): 761-763.
- [5] 徐仓宝, 张亚萍. 内皮素受体表达上调在冠状动脉痉挛中的作用机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(1): 1-4.
- [6] Xu CB, Sun Y, Edvinsson L. Cardiovascular risk factors regulate the expression of vascular endothelin receptors [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 127(2): 148-155.
- [7] 董武松, 李馨欣, 杨俊. 内皮素 1 在心血管系统中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2012, 39(3): 153-156.
- [8] 邓轲, 张旭, 喻珊珊. HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  在低氧性肺动脉高压中的不同作用研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(1): 10-13.
- [9] Pisarcik S, Maylor J, Lu W, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1 in pulmonary arterial smooth muscle cells by endothelin-1[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 304(8): 549-561.
- [10] Ban Y, Liu Y, Li Y, et al. S-nitrosation impairs KLF4 activity and instigates endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension[J]. *Redox Biol*, 2019, 21: e101099.
- [11] 赵方允, 王琰, 张春芳, 等. 治疗肺动脉高压的中药及其药理学研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(11): 1496-1499.
- [12] Migneault A, Sauvageau S, Villeneuve L, et al. Chronically elevated endothelin levels reduce pulmonary vascular reactivity to nitric oxide[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(5): 506-513.
- [13] Bauer M, Wilkens H, Langer F, et al. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1034-1036.
- [14] Ohkita M, Tawa M, Kitada K, et al. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases [J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 119(4): 302-313.
- [15] Cao L, Cao YX, Xu CB, et al. Altered endothelin receptor expression and affinity in spontaneously hypertensive rat cerebral and coronary arteries[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73761.
- [16] Li J, Cao YX, Liu H et al. Enhanced G-protein coupled receptors-mediated contraction and reduced endothelium-dependent relaxation in hypertension[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 557(2-3): 186-194.
- [17] Lind H, Adner M, Erlinge D, et al. Selective increase of the contractile response to endothelin-1 in subcutaneous arteries from patients with essential hypertension[J]. *Blood Press*, 1999, 8(1): 9-15.
- [18] Dimitrijevic I, Edvinsson ML, Chen Q, et al. Increased expression of vascular endothelin type B and angiotensin type 1 receptors in patients with ischemic heart disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2009, 9: 40.
- [19] Elton TS, Oparil S, Taylor GR, et al. Normobaric hypoxia stimulates endothelin-1 gene expression in the rat[J]. *Am J Physiol*, 1992, 263(6 Pt 2): R1260-1264.
- [20] Chen YF, Oparil S. Endothelin and pulmonary hypertension[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2000, 35(Suppl 2): 49-53.
- [21] Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, doi.org/10.1038/s41569-019-0176-3.
- [22] Iglarz M, Steiner P, Wanner D, et al. Vascular effects of endothelin receptor antagonists depends on their selectivity for ETA versus ETB receptors and on the functionality of endothelial ETB receptors [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(4): 332-337.
- [23] Lim KA, Kim KC, Cho MS, et al. Gene expression of endothelin-1 and endothelin receptor a on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats after bosentan treatment[J]. *Korean Circ J*, 2010, 40(9): 459-464.
- [24] Lee H, Kim KC, Cho MS, et al. Modafinil improves monocrotaline-induced pulmonary hypertension rat model[J]. *Pediatr Res*, 2016, 80(1): 119-127.
- [25] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *Engl J Med*, 2002, 346(12): 896-903.
- [26] 盖祥云, 林鹏程, 何彦峰, 等. 低氧性肺动脉高压中低氧性肺血管收缩的作用[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(6): 768-772.
- [27] Cao L, Zhang Y, Cao YX, et al. Cigarette smoke upregulates rat coronary artery endothelin receptors in vivo[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33008.
- [28] Sun Y, Liu WZ, Liu T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 600-604.
- [29] Cheng BF, Gao YX, Lian JJ. Anti-inflammatory effects of pitavastatin in interleukin-1 $\beta$ -induced SW982 human synovial cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 224-229.
- [30] Zhang Y, Zhang W, Edvinsson L, et al. Lipid-soluble cigarette smoke particles induced vascular endothelin type a receptor up-regulation through activation of ERK1/2 signal pathways[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 120(4): 327-334.
- [31] Xu CB, Zheng JP, Zhang W, et al. Low density lipoprotein induces upregulation of vasoconstrictive endothelin type B receptor expression[J]. *Vascul Pharmacol*, 2014, 60(1): 42-48.
- [32] Liu Y, Chen XL, Xu CB, et al. Tail vein injection of mmLDL up-regulates mouse mesenteric artery ETB receptors via activation of the ERK1/2 pathway [J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 96-98: 33-39.

(此文编辑 朱雯霞)