

• 综 述 •

肺动脉高压相关病理机制的研究进展\*

刘思言<sup>1</sup>综述,崔狄宇<sup>2</sup>,陈运清<sup>1△</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属第二医院心内科,重庆 400010;2. 陆军军医大学第一附属医院心内科,重庆 400038)

**[摘 要]** 肺动脉高压(PAH)是一种严重危害人类健康的肺血管病变,最终会引起肺血管重建和右心室功能障碍。目前,PAH 的致病机制尚未阐明。PAH 病理生理是复杂和可变的,一氧化氮、前列环素及神经体液和激素通路等各种信号通路之间复杂交错,线粒体相关代谢环境失调及环境和炎症损伤等都参与其中。该文对 PAH 的病理机制研究进展进行了综述。

**[关键词]** 肺动脉高压; 病理机制; 研究进展

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.02.024 **中图法分类号:**R541.4

**文章编号:**1009-5519(2024)02-0288-05 **文献标识码:**A

Research progress on pathological mechanisms related to pulmonary arterial hypertension

LIU Siyan<sup>1</sup>, CUI Diyu<sup>2</sup>, CHEN Yunqing<sup>1△</sup>

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** Pulmonary arterial hypertension(PAH) is a serious pulmonary vascular disease that poses a threat to human health, ultimately leading to pulmonary vascular remodeling and right ventricular dysfunction. At present, the pathogenic mechanism of PAH has not been elucidated. The pathophysiology of PAH is complex and variable, with complex intersections between various signaling pathways such as nitric oxide, prostacyclin, and neurohumoral and hormonal pathways. Mitochondrial related metabolic dysregulation, environmental and inflammatory damage are also involved. The article reviews the research progress on the pathological mechanism of PAH.

**[Key words]** Pulmonary arterial hypertension; Pathological mechanisms; Research progress

肺动脉高压(PAH)是一种影响肺血管的慢性进行性泛血管病变。第六届世界 PAH 研讨会重新定义了 PAH 的血流动力学标准:静息时右心导管测量平均肺动脉压大于或等于 20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。目前,PAH 分为 5 种类型,包括动脉型 PAH(PAH)、左心疾病所致的 PAH、肺部疾病或缺氧引起的 PAH、肺动脉阻塞所致的 PAH 及不明原因 PAH。PAH 随着疾病进展,最终导致肺血管负荷升高,引起肺血管重建和右心室功能障碍。尽管近 20 年间治疗 PAH 的相关药物逐渐涌现,但其总体 5 年死亡率仍在 30%~50%<sup>[1-2]</sup>。因此,准确地诊断和分类是提高 PAH 患者总生存率的关键,但目前 PAH 的致

病机制尚未阐明。PAH 病理生理是复杂和可变的,一氧化氮、前列环素及神经体液和激素通路等各种信号通路之间复杂交错,线粒体相关代谢环境失调,以及环境和炎症损伤等都参与其中。目前,美国食品药品监督管理局批准的 PAH 特异性治疗药物多数为针对 3 种经典治疗途径的药物:内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶-5 抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂,以及前列腺素类似物和前列腺素受体激动剂。然而,目前所有可用的药物都不能有效逆转 PAH 相关的肺血管结构重塑,肺移植仍然是唯一的治疗方法。因此,需要进一步探索新的治疗方法来控制 PAH 的进展。

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82270490)。

△ 通信作者, E-mail:chenyunqing.88@163.com。

## 1 骨形态发生蛋白(BMP)信号

BMP 受体 2 型(BMPR2)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶跨膜受体,是转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )超家族的成员。该受体是 BMP/TGF 信号通路的一部分,诱导成骨和细胞分化。BMPR2 基因突变导致功能丧失和受体下游信号传导减少,被认为是 PAH 中最常见的突变位点。超过 300 种不同的 BMPR2 突变已被确定,在 PAH 家族中发生率超过 75%。一项荟萃分析发现,在没有 PAH 家族史的患者中,17.0%(200/1 174)患者合并 BMPR2 突变,而在有 PAH 家族史的患者中,82.0%(202/247)患者存在 BMPR2 突变<sup>[3]</sup>。但几乎 80%的 BMPR2 突变携带者不一定进展为 PAH<sup>[4]</sup>,这突出了其不完全外显率。男性和女性携带者之间的外显率不同,散发性疾病患者外显率高达 20%。

BMPR2 在肺血管内皮中高表达,而在肺动脉平滑肌细胞中表达较少。TGF- $\beta$  信号通路的缺失导致 TGF- $\beta$  活性增强,肺血管内皮细胞和平滑肌细胞通过增加炎性细胞因子的产生促进增殖和抗凋亡反应。这进一步导致失去受调节的细胞凋亡、血管重构失调和内皮炎症<sup>[5]</sup>。BMP,尤其是 BMP-6<sup>[6]</sup>,可以通过 BMPR2 调节 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞等淋巴细胞的增殖。下调 BMPR2 信号会影响粒细胞巨噬细胞集落刺激因子的翻译和免疫细胞的募集,从而加重 PAH<sup>[7]</sup>。此外,BMPR2 功能丧失会增强成纤维细胞的炎症反应<sup>[8]</sup>。最近的报道表明,BMP9 的突变可能是 PAH 的一个新病因。BMP9 也被称为生长和分化因子 2,主要在肝脏中表达,并组成性地分泌到血液中。BMP9 通过结合 ACVRL1(I 型 BMP 受体)和 BMPR2,在调节血管功能和血管生成中发挥重要作用。除此之外,目前陆续开展的研究也发现其他相关基因突变,如 BMP10、激活素受体样激酶、SMAD8/9,进一步表明 BMP/TGF- $\beta$  信号通路在 PAH 病理机制中的重要作用<sup>[9-10]</sup>。

## 2 免疫系统和炎症反应

炎症和免疫反应紊乱在 PAH 发病过程中也有可能发挥了重要作用。PAH 常见于系统性自身免疫性疾病患者,特别是系统性硬化症、系统性红斑狼疮和混合性结缔组织病。一项荟萃分析发现,系统性硬化患者发生 PAH 的概率为 7.7%<sup>[11]</sup>。越来越多的研究也发现,血管细胞的炎症和代谢变化与 PAH 的发病机制有关,炎症反应过程与血管和炎症细胞代谢的改变的确存在着密不可分的联系。

流行病学研究发现,PAH 患者肺血管存在不同程度的炎症细胞浸润,包括 B 细胞、NK 淋巴细胞、调节性 T 细胞和肥大细胞等<sup>[12-13]</sup>。PAH 患者肺部的组织病理学研究支持炎症是 PAH 的强大病理驱动因素的假设。一些研究还表明,炎症反应先于血管重构,免疫功能的改变是血管疾病的原因,而不是结果<sup>[14]</sup>。此外,有研究发现,BMPR-2 缺乏会促进体外和体内炎症反应的加剧,从而引发 PAH 的发展,提示 BMP 信号轴与免疫系统之间似乎存在相互作用<sup>[15]</sup>。此外,某些细胞因子和趋化因子的循环水平也异常升高,包括白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 及单核细胞趋化蛋白-1 等。而且,这些细胞因子和趋化因子与 PAH 患者临床预后相关<sup>[13]</sup>。

## 3 酪氨酸激酶受体

酪氨酸激酶受体是一类参与介导细胞间通信和调节多种复杂生物学功能的受体,包括细胞生长、运动、分化和代谢。PAH 血管重构的特点是肺动脉壁内存在过度增殖的内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞,主要发生在肺血管的三层结构中<sup>[16]</sup>。包括血小板衍生生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子和 TGF- $\beta$  在内的生长因子的信号失调有助于肺血管和心脏中 PAH 重构<sup>[17-19]</sup>,而这些生长因子都需要通过酪氨酸激酶受体发出信号。

PDGF 是促进血管平滑肌细胞分裂的强大因子,其可以结合酪氨酸激酶 PDGF 受体(PDGFR),由许多不同类型的细胞合成,包括平滑肌细胞、内皮细胞和巨噬细胞<sup>[20]</sup>。这些受体调节一系列重要的生物功能,包括细胞生长、运动、分化或代谢。PDGF 及其受体在 PAH 患者内皮细胞和平滑肌细胞中表达上调,并促进右心室纤维化<sup>[21]</sup>。伊马替尼主要是一种 PDGF 受体拮抗剂,虽然在动物模型中有积极的结果,但临床研究显示其对血流动力学有所改善,但未改善 PAH 患者运动耐力,同时不良反应严重<sup>[22-23]</sup>。吸入型 Seralutinib 是一种独特的小分子 PDGFR、巨噬细胞集落刺激因子 1 受体、肥大/干细胞生长因子受体激酶抑制剂,从目前动物研究中可以看到其潜在实力,具有改善心肺血流动力学参数、减少 N 末端 B 型利钠肽原、逆转肺血管病理学重塑和改善炎症生物标志物的作用<sup>[24]</sup>,但相关后期研究正在进行中。

## 4 雌性激素通路

流行病学研究发现,PAH 患者中大部分为女性,虽然男性的患病率较低,但预后更差<sup>[25]</sup>。雌激素通过与雌激素受体结合发挥作用,雌激素受体亚型 ER $\alpha$ 、

ERβ,存在于各种组织中,包括肺和血管<sup>[26]</sup>。雌激素已经被多项研究证实对血管细胞包括平滑肌细胞和内皮细胞具有抗增殖和抗炎作用,有助于对抗 PAH 所特有的血管重构和增生异常,这也进一步证实了 PAH 患者中女性预后一般较男性好。一项研究发现,雌激素可以下调 BMPR2 表达,雌激素驱动的 BMPR2 信号抑制可能通过促进肺动脉平滑肌细胞增殖表型而使女性容易患 PAH<sup>[27]</sup>。遗传易感性、免疫系统功能障碍和其他激素失衡等因素也在 PAH 的形成中发挥作用,雌激素虽然对血管功能有保护作用,但在某些情况下也可能促进炎症并导致异常细胞增殖。芳香化酶和 CYP1B1 是雌激素合成和代谢的关键酶,芳香化酶可以在肺组织中表达,这表明肺血管能够在局部产生雌激素微环境<sup>[28]</sup>。最近的研究表明,在 PAH 的雌性动物模型和女性模型中,芳香化酶抑制剂阿那曲唑可以降低肺动脉压,减弱肺血管重构并增加肺活性氧的产生,具有较好的安全性<sup>[29-31]</sup>。关于雌激素通路在 PAH 中的作用的研究正在进行中,后续研究可能会发现针对雌激素途径治疗 PAH 的潜在治疗策略。

5 表观遗传修饰和 DNA 损伤修复

表观遗传修饰指只通过改变基因表达而不是改变 DNA 序列本身的方式来改变表型<sup>[32]</sup>。这些修饰主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控<sup>[33]</sup>。一些研究发现,遗传学改变和炎症对肺动脉内皮功能有显著影响,从而促进了 PAH 的发病<sup>[34]</sup>。在先天性心脏病相关的 PAH 患者和啮齿动物 PAH 模型中,全局甲基化和 DNA 甲基转移酶 3b 增加<sup>[35]</sup>,而 DNA 甲基转移酶 3b 的诱导减轻了 PAH 小鼠模型中的肺血管重构<sup>[36]</sup>。这项研究表明,表观遗传调控与血管重塑的耦合可以作为 PAH 的治疗靶点。BRD4 是一种转录和表观遗传调节因子,其表达在冠状动脉和 PAH 患者中上调,并被评估为血管重塑和并发症发展的一个因素<sup>[37]</sup>。但重要的是,溴结构域和末端外结构域(BET)蛋白抑制剂在 PAH 的互补动物模型中显示出了有益的作用,其中抑制原代人肺微血管内皮细胞的 BET 可以显著减轻肺部炎症及肺血管重构<sup>[38]</sup>。

DNA 损伤和修复过程是维持基因组完整性和预防包括 PAH 在内的各种疾病发展的基础。DNA 损伤可以由多种原因引起,如氧化应激、环境因素和基因突变。在出现 PAH 的情况下,DNA 损伤和 DNA 修复能力可能在疾病的发生和进展中发挥作用,PAH 与氧化应激和炎症的增加有关,活性氧的产生可引起

DNA 损伤,包括单链断裂、双链断裂和 DNA 碱基修饰,氧化应激和炎症反应造成的 DNA 损伤可以激活修复途径<sup>[39-40]</sup>。了解 PAH 的 DNA 损伤和修复过程可能具有治疗意义,靶向 DNA 修复途径或调节氧化应激可能为治疗或预防 PAH 的进展提供新方法。

6 小 结

尽管 PAH 患者的治疗取得了重大进展,但其生存率仍较低。随着对 PAH 病理机制了解的不断加深,PAH 潜在治疗靶点正在出现。目前正在进行的临床前研究的相关治疗靶点,后续可能会改变 PAH 的治疗方向和预后。

参考文献

[1] HOEPER M M, KRAMER T, PAN Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: Prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model[J]. Eur Respir J, 2017, 50(2):1700740.

[2] GALIÈ N, HUMBERT M, VACHIER Y J L, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology(ESC) and the European respiratory society(ERS): Endorsed by: Association for European paediatric and congenital cardiology(AEPC), international society for heart and lung transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J, 2015, 46(4):903-975.

[3] EVANS J D, GIRERD B, MONTANI D, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: An individual participant data meta-analysis [J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(2):129-137.

[4] NEWMAN J H, WHEELER L, LANE K B, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred[J]. N Engl J Med, 2001, 345(5):319-324.

[5] NASIM M T, OGO T, CHOWDHURY H M, et al. BMPR-II deficiency elicits pro-proliferative and anti-apoptotic responses through the activation of TGFβ-TAK1-MAPK pathways in

- PAH[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(11): 2548-2558.
- [6] HONG J H, LEE G T, LEE J H, et al. Effect of bone morphogenetic protein-6 on macrophages [J]. *Immunology*, 2009, 128 (Suppl 1): S442-450.
- [7] SAWADA H, SAITO T, NICKEL N P, et al. Reduced BMPR2 expression induces GM-CSF translation and macrophage recruitment in humans and mice to exacerbate pulmonary hypertension[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(2): 263-280.
- [8] PICKUP M W, HOVER L D, POLIKOWSKY E R, et al. BMPR2 loss in fibroblasts promotes mammary carcinoma metastasis via increased inflammation[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(1): 179-191.
- [9] TREMBATH R C, THOMSON J R, MACHADO R D, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(5): 325-334.
- [10] HAPPE C, KURAKULA K, SUN X Q, et al. The BMP receptor 2 in pulmonary arterial hypertension: When and where the animal model matches the patient [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1422.
- [11] RUBIO-RIVAS M, HOMS N A, CUARTERO D, et al. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(1): 102713.
- [12] HUERTAS A, PHAN C, BORDENAVE J, et al. Regulatory T cell dysfunction in idiopathic, heritable and connective tissue-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2016, 149(6): 1482-1493.
- [13] RABINOVITCH M, GUIGNABERT C, HUMBERT M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 165-175.
- [14] TAMOSIUNIENE R, TIAN W, DHILLON G, et al. Regulatory T cells limit vascular endothelial injury and prevent pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2011, 109(8): 867-879.
- [15] SOON E, CROSBY A, SOUTHWOOD M, et al. Bone morphogenetic protein receptor type II deficiency and increased inflammatory cytokine production. A gateway to pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(7): 859-872.
- [16] WAGENVOORT C A. The pathology of primary pulmonary hypertension [J]. *Mod Pathol*, 1970, 101(4): Pi.
- [17] HASSOUN P M, MOUTHON L, BARBERA J A, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(Suppl 1): S10-19.
- [18] VOELKEL N F, GOMEZ-ARROYO J, ABBA-TE A, et al. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(6): 1555-1565.
- [19] GUIGNABERT C, TU L, GIRERD B, et al. New molecular targets of pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: importance of endothelial communication [J]. *Chest*, 2015, 147(2): 529-537.
- [20] HELDIN C H, WESTERMARK B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor [J]. *Physiol Rev*, 1999, 79(4): 1283-1316.
- [21] PERROS F, MONTANI D, DORFMÜLLER P, et al. Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(1): 81-88.
- [22] SCHERMULY R T, DONY E, GHOFRANI H A, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2811-2821.
- [23] GHOFRANI H A, SEEGER W, GRIMMINGER F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(13): 1412-1413.
- [24] GALKIN A, SITAPARA R, CLEMONS B, et al. Inhaled servalutinib exhibits potent efficacy in models of pulmonary arterial hypertension

[J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(6):2102356.

[25] RICH S, DANTZKER D R, AYRES S M, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study[J]. *Ann Intern Med*, 1987, 107(2):216-223.

[26] PAKDEL F. The role of estrogen receptors in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14):11354.

[27] MAIR K M, YANG X D, LONG L, et al. Sex affects bone morphogenetic protein type II receptor signaling in pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(6):693-703.

[28] CHERON C, MCBRIDE S A, ANTIGNY F, et al. Sex and gender in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(162):200330.

[29] KAWUT S M, ARCHER-CHICKO C L, DEMICHELE A, et al. Anastrozole in pulmonary arterial hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3):360-368.

[30] WRIGHT A F, EWART M A, MAIR K, et al. Oestrogen receptor alpha in pulmonary hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(2):206-216.

[31] MAIR K M, WRIGHT A F, DUGGAN N, et al. Sex-dependent influence of endogenous estrogen in pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(4):456-467.

[32] BERGER S L, KOUZARIDES T, SHIEKHAT-TAR R, et al. An operational definition of epigenetics[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(7):781-783.

[33] KIM G H, RYAN J J, ARCHER S L. The role of redox signaling in epigenetics and cardiovascular disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(15):1920-1936.

[34] HUDSON J, FARKAS L. Epigenetic regulation of endothelial dysfunction and inflammation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12098.

[35] PULLAMSETTI S S, MAMAZHAKYPOV A, WEISSMANN N, et al. Hypoxia-inducible factor signaling in pulmonary hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11):5638-5651.

[36] YAN Y, HE Y Y, JIANG X, et al. DNA methyltransferase 3B deficiency unveils a new pathological mechanism of pulmonary hypertension[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(50):2470.

[37] MELOCHE J, LAMPRON M C, NADEAU V, et al. Implication of inflammation and epigenetic readers in coronary artery remodeling in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(8):1513-1523.

[38] VAN DER FEEN D E, KURAKULA K, TREMBLAY E, et al. Multicenter preclinical validation of BET inhibition for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7):910-920.

[39] YEAGER M E, HALLEY G R, GOLPON H A, et al. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 2001, 88(1):e2-e11.

[40] RANCHOUX B, MELOCHE J, PAULIN R, et al. DNA damage and pulmonary hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6):990.

(收稿日期:2023-09-22 修回日期:2023-11-14)