



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.002>

· 综述与讲座 ·

免疫炎症在肺动脉高压中的研究进展

缪美琪 冯晓岚 尹小龙 戴海龙

[摘要] 肺动脉高压(PAH)是以肺血管阻力进行性增加为主要特点的临床、病理生理综合征,其特征是肺小动脉重塑、肺血管阻力和肺动脉压力升高,最终导致患者出现右心衰竭和死亡。近年来,有许多研究表明,免疫炎症在 PAH 形成及血管重构中起关键作用,通过采用靶向免疫炎症治疗的方式,能够为治疗 PAH 创造更多有利条件。本文主要对免疫炎症在 PAH 中的研究进展进行综述。

[关键词] 肺动脉高压; 免疫炎症

[中图分类号] R543.2 **[文献标识码]** A

肺高血压(PH)是一类常见的肺血管疾病,其主要病理生理学特征是静息状态下肺动脉压力升高,同时合并不同程度的右心功能衰竭。肺动脉高压(PAH)是由于肺小动脉重塑导致肺血管阻力(PVR)和肺动脉压力的升高^[1]。PAH 的发生发展过程与肺血管结构和(或)功能异常密切相关,但 PAH 的发病机制尚未完全阐明。近年来越来越多的研究显示,免疫炎症在 PAH 的发生发展中起关键作用^[2]。

一、免疫细胞

1. T 淋巴细胞:T 淋巴细胞(简称 T 细胞)在 PAH 的血管重塑中起十分关键的作用。相关研究结果指出,CD4⁺T 细胞是一种炎性浸润细胞,在 PAH 的肺血管重塑中起一定作用^[3]。有研究发现 PAH 大鼠肺部 CD4⁺T 细胞数量升高的同时,CD8⁺T 细胞数量下降^[4]。调节性 T 细胞(Treg 细胞)的主要功能包括诱导自我耐受和抑制自身免疫反应。Wang 等^[5]研究结果显示,通过增加 Treg 细胞可以有效地减轻左心室衰竭小鼠的肺部炎症,减轻右心室肥厚和进一步的左心室功能障碍。与此同时,有学者发现,在特发性 PAH (IPAH)患者的肺动脉中辅助性 T 细胞(Th 细胞)和细胞毒性 T 细胞募集,Treg 细胞水平降低^[6]。上述研究结果提示,在肺血管重构中,Th 细胞和细胞毒性 T 细胞促进炎症,而 Treg 细胞能够抑制炎症,改善肺血管

重构。

2. B 淋巴细胞:B 淋巴细胞(简称 B 细胞)可以由 CD4⁺ 细胞刺激分化而成,并被激活分泌多种自身抗体如抗核抗体(ANA)。CD19-hBTK 转基因小鼠中 B 细胞特异性布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)过表达可诱导 ANA 的产生^[7]。Heukels 等^[7]研究发现,肺损伤与 B 细胞活化增强相结合足以诱发小鼠的 PAH 症状,同时在 IPAH 患者中,B 细胞受体信号(BCR)传导增加和循环 Th17 细胞极化增加,表明适应性免疫激活可能有助于 IPAH 的血管重塑和疾病发生。

3. 肥大细胞:肥大细胞(MCs)在骨髓生成,内部充斥着富含肝素钠和组胺的囊泡小体,常见于各组织中。Xu 等^[8]研究结果显示,野百合碱(MCT)诱导的 PAH 雄性 SD 大鼠肺组织中存在 MCs 的过度浸润和脱颗粒,提示 MCs 在肺血管重塑中具有关键作用。Liu 等^[9]的研究结果表明,MCs 在急性缺氧的条件下能快速募集、诱导和分泌类胰蛋白酶、白细胞介素(IL)-6、组胺(His)、5-羟色胺(5-HT)及血管紧张素 II(Ang II)等细胞因子,从而进一步促进肺微血管收缩,参与肺血管重塑并增加肺动脉压力,促进慢性 PAH 的形成。

4. 巨噬细胞:对于 PAH 患者而言,巨噬细胞的募集能够导致肺血管纤维化,在疾病的发生发展过程中起十分关键的作用。有学者指出,降低巨噬细胞数量能够有效控制 PAH 进展。Tian 等^[10]指出,巨噬细胞受刺激产生白三烯 B4(LTB4),进而损伤肺动脉内皮细胞(PAECs)致其凋亡,导致 PH,且 LTB4 的拮抗作用能够在一定程度上减缓 PH 的发生。此外,巨噬细胞在炎症环境下极化,不仅能够诱导如肿瘤坏死因子(TNF)- α 等促炎症因子的分泌,还能够一定程度上

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82060018、81700438);云南省自然科学基金资助项目(202101AS070043、202102AA310003-7)

作者单位:650051 昆明,昆明医科大学附属延安医院心血管内科 云南省心血管疾病重点实验室

通讯作者:戴海龙, E-mail:46944404@qq.com

分泌如血管内皮生长因子(VEGF)等生长因子,其与血管壁的相关受体相结合,诱导血管壁细胞的增殖,从而导致血管重构,诱导 PAH^[11]。

5. 其他细胞:PAH 的发生发展中还伴随中性粒细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)及树突状细胞(DC 细胞)等免疫细胞的参与。Wang 等^[12]发现髓样 DC 细胞数量在 IPAH 患者外周血中减少,并伴有功能缺失。目前,已在 PAH 患者及多种啮齿动物疾病模型中发现 NK 细胞数量减少及功能受损。Rätsep 等^[13]报告了 NK 细胞功能不全的小鼠模型(Nfil3^{-/-}和 Ncr1-Gfp)中 PAH 的发展,如右心室收缩压(RVSP)增加和肺动脉肌化;同时表明,在 NK 细胞严重受损或丢失的情况下,血管异常可能会超出肺循环并影响全身血管功能。这些发现强烈支持 NK 细胞在维持肺和全身血管稳态中的作用,并表明 NK 细胞损伤是 PAH 发病机制的重要因素。髓过氧化物酶(MPO)是一种在中性粒细胞中大量表达的酶,可通过 Rho 激酶在体内和体外促进肺血管收缩,Klinke 等^[14]在 Mpo^{-/-}小鼠肺中观察到 MPO 大量增加,发现 Mpo^{-/-}小鼠可抵抗缺氧引起的 PAH,而在 SuHx 大鼠模型中,PAH 可被 MPO 抑制剂 AZM198 减弱。

二、炎症因子

PAH 患者血管周围出现明显的炎症细胞浸润,免疫细胞受到刺激后生成的炎症因子能够调节造血系统功能的信号蛋白,促进机体发生炎症反应,进而参与 PAH 进展。

1. IL-1 β :IL-1 可由平滑肌细胞(SMC)产生,分为 α 、 β 两种。Voelkel 等^[15]提出,在 MCT 诱导的 PAH 大鼠肺中会生成过多的 IL-1 β ,连续注射重组 IL-1 受体拮抗剂(anakinra)会极大程度地降低肺动脉压,达到逆转右心室肥大的效果。Trankle 等^[16]的实验结果初步表明,在 PAH 和右心衰竭(简称右心衰)患者中使用 anakinra 阻断 IL-1 安全且可行。将来需要进一步研究来验证这些发现并探索这种策略的治疗潜力。

2. IL-6:作为一类多效促炎细胞因子,PAH 患者和 PAH 动物模型的肺与血清中 IL-6 水平会有所上升,且家族性肺动脉高压(FPAH)和 IPAH 患者的预后与 IL-6 水平的升高存在密切联系^[17]。在缺氧诱导的 PH 模型中,IL-6 mRNA 和蛋白表达水平升高,IL-6 基因敲除小鼠的 PAH 和右心室肥厚得到改善^[18]。尽管有大量数据证实肺血管疾病患者出现了 IL-6 水平升高,但 IL-6 参与 PAH 形成的机制尚不清楚。

3. TNF- α :TNF- α 是重要的免疫调节因子,能够促进肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)的增殖水平,诱导血

管重塑^[18]。研究发现在左心疾病引起的 PH 早期,炎症反应参与肺血管重构,肺静脉发生炎症的持续时间及相关因子的表达早于肺动脉和肺组织。肺静脉机械牵张可能通过牵张激活离子通道(SAC)/有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPKs)通路的介导上调 IL-6、TNF- α 的表达^[18],这为未来的临床治疗提供了新的靶点。

4. 巨噬细胞移动抑制因子(MIF):作为一种多效性上游促炎介质,MIF 是 PH 治疗的一个有前景的分子靶点,因为 MIF 有助于血管周围炎症和肺动脉重塑^[19]。Lv 等^[20]的研究数据显示,PAH 患者的 MIF 水平升高,MIF 水平与平均肺动脉压力(mPAP)之间具有相关性。多聚二磷酸腺苷核糖(PAR)聚合酶(PARP)-1、PAR、凋亡诱导因子(AIF)及 MIF 水平升高可能与细胞增殖或凋亡有关;然而,当这些因素共同作用时,可能会发生新型细胞死亡(parthanatos)。目前还缺乏关于 PH 中 parthanatos 的报道,但有各种迹象表明,parthanatos 可能存在于 PH 的发生和发展过程中。

三、趋化因子

炎症在 PAH 的发展中起核心作用,免疫细胞的募集和功能受趋化细胞因子(也被称为趋化因子)的严格调控。PAH 的发生和进展与肺血管系统中几种趋化因子及趋化因子受体的表达失调有关。

1. CX3CL1/CX3CR1:Fractalkine(CX3CL1)是通常情况下存在于内皮细胞中的一种免疫趋化因子。一般在神经元、内皮细胞及上皮细胞等其他非淋巴谱系中表达,并通过跨膜受体(CX3CR1)发挥介导白细胞募集的作用^[21]。PAH 的发生与 CX3CL1 在肺部的上调有关。目前已在 PAH 患者及 MCT 大鼠、HOX 小鼠等不同的动物模型肺组织中观察到了 CX3CL1 及 CX3CR1 水平增高的现象,而 CX3CR1 的缺失则阻止了肺小动脉重塑^[22-23]。

2. CCL2/CCR2:CCL2、CCR2 在人类 PAH 和几种 PAH 啮齿动物模型的肺中上调^[21]。同样,Amsellem 等^[23]发现 CCR2 缺陷小鼠在常氧条件下会产生自发性 PAH,而在缺氧 PH 期间,由于激活的 Notch 信号传导,CCL2、CCR2 在肺组织表达增加,会加剧 PAH 的发生。然而,Florentin 等^[24]发现 CCR2 缺陷小鼠与 WT 小鼠相比在缺氧环境下肺小动脉重构减轻。总之,CCL/CCR2 轴显然参与了导致 PAH 的病理过程,希望以上研究结果矛盾的问题可在未来得到解决。

3. RANTES:RANTES(CCL-5)是 T 细胞和单核细胞的重要趋化因子,可促进循环白细胞与血管内皮的紧密粘附。在 PAH 小鼠肺组织中,内皮细胞是肺动脉

壁内 CCL-5 的主要来源。CCL-5 可通过诱导内皮素转化酶-1 和内皮素-1 系统在 PAH 中发挥间接作用。此外, Nie 等^[25] 研究发现, CCL-5 在 SuHx 大鼠诱导的 PAH 肺组织中表达增加, CCL-5 缺乏可通过增强 Cav-1 依赖的 BMPR2 信号来逆转 PAH 的肺动脉闭塞性改变, 证明 CCL-5 对 PAH 的发病机制有一定贡献。

4. CXCL8/CXCR1/CXCR2: CXCR1 和 CXCR2 等趋化因子受体能够结合主要由巨噬细胞等产生的 CXCL8 (IL-8)。Bryant 等^[26] 研究发现使用拮抗剂 SB225002 来抑制 CXCR2, 通过减少 G-MDSC 向肺的募集可以缓解 PH, 且 IPF-PAH 患者会出现 CXCL8 与 CXCL1 同时上调。Tan 等^[27] 的研究发现, 与对 PAH 有抗性的蛋鸡相比, 肉鸡会出现自发性 PAH 并伴有丛状病变, 其 CXCL8 的表达降低。

四、补体

补体系统是与各种促炎和自身免疫疾病有关的先天免疫的关键因素, 还参与了凝血、血管生成、组织修复等非免疫过程, 所有这些都与 PAH 的发病机制有关^[28]。Frid 等^[28] 发现, 免疫球蛋白驱动的补体系统激活是实验性缺氧性 PH 启动过程中调节促炎/促增殖过程的关键病理生物学机制。此外, Frid 等^[28] 在多种 PH 动物模型和 PAH、IPAH 患者肺组织中均观察到 C3d 沉积, 证明补体激活是 PH/PAH 的标志物。Frid 等^[28] 的实验还表明 PAH 患者的生存预后可由“补体-PAH 网络”决定。补体信号传导是否可以作为 PAH 的生物标志物和治疗靶点将是未来的研究方向。

五、免疫靶向治疗的临床研究

目前针对免疫的靶向治疗也越来越多。系统性硬化症相关肺动脉高压 (SSc-PAH) 有很强的自身免疫成分, 部分是由 B 细胞驱动的。正在进行的一项前瞻性、双盲、安慰剂对照试验采用抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗 (NCT01086540) 研究 SSc-PAH 患者的 B 细胞耗竭^[29]。Tocilizumab 是一种安全有效的 IL-6 受体拮抗剂, 主要用于类风湿关节炎, 并在硬皮病中也表现出疗效, 目前正在进行一项用于 PAH 患者通过静脉注射 tocilizumab 评估治疗 PAH 方法的安全性和潜在疗效的研究^[30]。

六、问题与展望

PAH 是临床上的一种难治性疾病, 免疫炎症及炎症因子在 PAH 的形成和血管重构中起关键作用。临床靶向免疫炎症治疗可能在未来为 PAH 的治疗提供一个新的方向, 但目前仍有许多问题尚待解决。

参 考 文 献

- [1] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1):1801913.
- [2] 赵方允, 王紫微, 潘纯红. 野百合碱诱导大鼠肺动脉高压动物模型的制备 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(10):2004-2007.
- [3] 范志茹, 倪欣, 单莉娅, 等. 肺动脉高压大鼠肺部炎症与 CD4⁺ T 淋巴细胞上 Cx40、Cx43 的相关性研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(9):1031-1035, 1041.
- [4] Kumar R, Mickael C, Kassa B, et al. Th2 CD4⁺ T Cells Are Necessary and Sufficient for Schistosoma-Pulmonary Hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(15):e013111.
- [5] Ulrich S, Nicolls MR, Taraseviciene L, et al. Increased regulatory and decreased CD8⁺ cytotoxic T cells in the blood of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Respiration*, 2008, 75(3):272-280.
- [6] Savai R, Pullamsetti SS, Kolbe J, et al. Immune/Inflammatory Cell Involvement in the Pathology of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(9):897-908.
- [7] Heukels P, Corneth OJ, van Uden D, et al. Loss of immune homeostasis in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Thorax*, 2021, 76(12):1209-1218.
- [8] Xu J, Wang J, Shao C, et al. New dynamic viewing of mast cells in pulmonary arterial hypertension (PAH): Contributors or outsiders to cardiovascular remodeling [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(5):3016-3026.
- [9] Liu J, Ma S, Ji QR, et al. The role of pulmonary mast cells activation and degranulation in the process of increased pulmonary artery pressure [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2021, 40(3):183-195.
- [10] Tian W, Jiang XG, Tamosiuniene R, et al. Blocking macrophage leukotriene B4 prevents endothelial injury and reverses pulmonary hypertension [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(200):1-14.
- [11] 樊勇, 郝燕捷, 张卓莉. 免疫细胞在肺动脉高压发病机制中的研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(3):302-304.
- [12] Wang W, Yan H, Zhu W, et al. Impairment of monocyte-derived dendritic cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Clin Immunol*, 2009, 29(6):705-713.
- [13] Rätsep MT, Moore SD, Jafri S, et al. Spontaneous pulmonary hypertension in genetic mouse models of natural killer cell deficiency [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(6):L977-L990.
- [14] Klinke A, Berghausen E, Friedrichs K, et al. Myeloperoxidase aggravates pulmonary arterial hypertension by activation of vascular Rho-kinase [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(11):e97530.
- [15] Voelkel NF, Tudor RM, Bridges J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist treatment reduces pulmonary hypertension generated in rats by monocrotaline [J]. *Am J Respir Cell Mol Bio*, 1994, 11(6):664-675.
- [16] Trankle CR, Canada JM, Kadariya D, et al. IL-1 blockade reduces inflammation in pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure: a single-arm, open-label, phase IB/II pilot study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(3):381-384.
- [17] Prins KW, Archer SL, Pritzker M, et al. Interleukin-6 is independently associated with right ventricular function in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(3):376-384.
- [18] Huang W, Liu H, Pan Y, et al. Mechanical stretching of the pulmonary vein mediates pulmonary hypertension due to left heart disease by regulating SAC/MAPK pathway and the expression of IL-6 and TNF- α [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2021, 16(1):1-12.
- [19] 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.
- [20] Lv ZC, Li F, Wang L, et al. Impact of Parthanatos on the Increased Risk of Onset and Mortality in Male Patients With Pulmonary Hypertension [J]. *Am J Mens Health*, 2021, 15(3):155798832110294.
- [21] Mamazhakypov A, Viswanathan G, Lawrie A, et al. The role of chemokines and chemokine receptors in pulmonary arterial hypertension [J]. *Br J Pharmacol*. 2021, 178(1):72-89.
- [22] Zhang T, Kawaguchi N, Hayama E, et al. High expression of CXCR4 and stem cell markers in a monocrotaline and chronic hypoxia-induced rat model of pulmonary arterial hypertension [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6):4615-4622.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.003

· 综述与讲座 ·

慢性血栓栓塞性肺高血压的诊治进展

苏新 王海军 曹云山

【摘要】 慢性血栓栓塞性肺高血压 (CTEPH) 是各种原因导致肺动脉内血栓形成或栓塞并不完全溶解, 机化致使肺动脉慢性阻塞, 肺血管发生重构, 导致肺血管阻力持续升高并肺动脉压力增高的一类疾病。CTEPH 是一种进展性疾病, 病理生理机制复杂, 患者晚期出现右心衰竭, 死亡率高。由于患者临床表现 (气短、胸闷、水肿、咯血) 缺乏特异性, 诊断难度较大。CT 肺动脉造影、肺血流灌注显像、肺动脉造影等是 CTEPH 重要的检查手段。CTEPH 是一类可以达到接近“治愈”的肺高血压 (PH), 肺动脉内膜切除术 (PEA) 及肺动脉球囊成形术 (BPA) 均可以较好地改善患者血流动力学指标, 提高其生活质量及生存率。所以, CTEPH 的早期诊断与规范化治疗至关重要, 本文将对 CTEPH 的诊疗进展进行综述。

【关键词】 慢性血栓栓塞性肺高血压; 诊断; 辅助检查; 治疗

【中图分类号】 R543.2 **【文献标识码】** A

慢性血栓栓塞性肺高血压 (CTEPH) 属于肺高血压第四类。CTEPH 发病机制复杂, 容易漏诊, 临床预后差。随着肺动脉内膜剥脱术和球囊扩张术的兴起和成熟, CTEPH 患者的远期预后得到明显改善。近年来, 新型治疗药物和更多临床证据的出现也成为 CTEPH 综合治疗的重要补充。本文对 CTEPH 流行病学、病理生理、危险因素、诊断与鉴别诊断、治疗和预后方面的研究进展进行介绍。

一、流行病学

普通人群中 CTEPH 的真实发病率和患病率尚不清楚^[1]。有文献报道, 每 10 万人口中, 美国和欧洲

CTEPH 的粗年发病率约为 3~5 例, 日本为 1.9 例^[2], 我国尚未见 CTEPH 患病率的报道。继发于急性肺栓塞 (APE) 的 CTEPH 与血栓不完全溶解有关, 发生率较低, 有 Meta 分析总结了 APE 患者中 CTEPH 的发生率为 0.56%^[3]。

二、病理生理

CTEPH 的发病机制非常复杂, 目前尚未完全阐明。其主要机制是机化的血栓阻塞肺动脉主干或分支, 肺血管灌注容积减少, 阻塞部位的肺血管内皮功能受损, 进而更容易导致原位血栓形成。由于部分肺动脉阻塞, 因而无血栓阻塞的正常肺动脉接受了过多的血流灌注, 容量负荷过高, 血流剪切力也会损伤正常肺动脉内皮, 造成无血栓阻塞部位的肺小动脉重构, 最终导致肺血管阻力进行性升高, 加重右心负荷, 引起右心功能不全^[4-5]。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82070052)

作者单位: 730000 兰州, 甘肃省人民医院核医学科 (苏新、王海军), 心血管内科 (曹云山)

通讯作者: 王海军, E-mail: 1718315929@qq.com; 曹云山, E-mail: yunshancao@126.com

- [23] Amsellem V, Abid S, Poupel L, et al. Roles for the CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 chemokine systems in hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(5):597-608.
- [24] Florentin J, Coppin E, Vasamsetti SB, et al. Inflammatory macrophage expansion in pulmonary hypertension depends upon mobilization of blood-borne monocytes [J]. *J Immunol*, 2018, 200(10):3612-3625.
- [25] Nie X, Tan J, Dai Y, et al. CCL5 deficiency rescues pulmonary vascular dysfunction, and reverses pulmonary hypertension via caveolin-1-dependent BMP2 activation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 116:41-56.
- [26] Bryant AJ, Shenoy V, Fu C, et al. Myeloid-derived suppressor cells are necessary for development of pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(2):170-180.
- [27] Tan X, Shao FJ, Fan GJ, et al. Expression of angiogenic factors and plexiform lesions in the lungs of broiler and layer chickens: A comparison [J]. *Poultry science*, 2018, 97(5):1526-1535.

- [28] Frid MG, Thurman JM, Hansen KC, et al. Inflammation, immunity, and vascular remodeling in pulmonary hypertension; Evidence for complement involvement? [J]. *Glob Cardio Sci Pract*, 2020, 2020(1):e202001.
- [29] Goldenberg NM, Rabinovitch M, Steinberg BE. Inflammatory Basis of Pulmonary Arterial Hypertension: Implications for Perioperative and Critical Care Medicine [J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(4):898-907.
- [30] Hernández-Sánchez J, Harlow L, Church C, et al. Clinical trial protocol for TRANSFORM-UK: A therapeutic open-label study of tocilizumab in the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(1):2045893217735820.

(收稿日期: 2021-11-29)

(本文编辑: 周三凤)