

综述 ·

内皮素与胎肺发育及新生儿 持续性肺动脉高压

高晓燕 综述,陈克正 审校

(广州市儿童医院,广东 广州 510182)

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2002)06-0569-03

内皮素(endothelin, ET)是迄今所发现的作用最强的内源性血管收缩肽,在心血管、肺、肾、肝、脑等脏器的疾病发生中,组织或血浆 ET 浓度有不同程度升高,ET 在许多疾病发生中的作用日渐受到重视。肺是内皮素含量最丰富的器官,也是内皮素合成、代谢的主要场所。ET 对气道平滑肌细胞、上皮细胞、肺血管平滑肌细胞、肺泡上皮细胞、成纤维细胞的功能活动均有调控作用。本文对 ET-1 在胎肺发育及新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)中的作用作一综述。

1 内皮素及其受体在肺内分布

ET 由 Yanagisawa 在 1988 年分离、纯化并命名,为 21 个氨基酸的肽类家族。到目前为止,已经发现 ET 家族有 ET-1, ET-2, ET-3 及 VIC(血管舒张肽)4 种类型。ET-1, ET-3 的 mRNA 可在多种组织被检出(如心、肺、肝、肾、胰、胃、大肠、小肠、睾丸、骨骼肌、脑等),肺是 ET-1 表达的主要场所,较大肠高 5 倍,较其他组织至少高出 15 倍。ET-3 在肺、小肠、大肠、肾、脑和胃均有表达。ET-2 mRNA 表达较局限,大肠、小肠表达占优势,骨骼肌、心脏、胃表达少量,其他组织检测为阴性^[1]。在人类最常见的 ET 是 ET-1,因为内皮细胞只产生 ET-1,同时平滑肌细胞可产生 ET-1^[2]。ET-1 是已知的作用最强的缩血管物质。各种 ET 亚型合成形式相似:成熟 ET 由前内皮素原(ppET)经内肽酶水解为 38 个氨基酸的大 ET(big ET)后,经内皮素转换酶(ECE)加工成 21 个氨基酸的成熟 ET。人类 ECE 包括 ECE-1 α 和 ECE-1 β 。许多细胞亚型包括血管内皮细胞表达

ECE-1 α (3)。ECE-1 α 可能在 ECE-1 亚型中起重要作用。ETs 通过与受体结合发挥生物学效应。已证实存在 4 种 ET 受体(ETR)亚型:ETAR, ETBR, ETCR, ETAXR。其中 ETCR 及 ETAXR 未在哺乳动物组织中发现。ETAR 主要存在于平滑肌细胞,介导血管收缩,对 ET-1, ET-2 的亲和力显著高于 ET-3; ETBR 主要存在于血管内皮细胞,通过诱导一氧化氮合酶释放介导血管舒张。对豚鼠的研究发现,ETBR 也存在于平滑肌细胞介导血管收缩^[4],对各种 ET 有相似的亲和力。已经证实 ETBR 在 ET 清除中起重要作用^[5]。

肺是 ET 含量最丰富的器官,也是体内 ET 最重要的合成、代谢和靶器官。除肺血管内皮细胞外,肺及支气管平滑肌细胞、气道上皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞、肺神经内分泌细胞均可合成 ET。人类肥大细胞是否释放 ET 尚不清楚,但已在其他种属中发现肥大细胞释放 ET。肺内 ET 主要以 ET-1 及 big ET-1 两种形式存在,含少量 ET-3。内皮细胞不能贮存 ET,有研究人员推测内皮细胞包含少量的 ET-1 前体,在缺氧或剪切力作用下可迅速产生 ET,缺氧和剪切力是 ET 释放的主要刺激^[6]。已发现肺内至少存在两种 ETR: ETAR 和 ETBR。至少存在两种 ETAR 亚型(ETA1, ETA2)及两种 ETBR 亚型(ETB1, ETB2)。放射自显影发现,ET 受体广泛分布于胎肺成纤维细胞、气管、支气管平滑肌细胞。在人类,ETAR 和 ETBR 主要存在于气道平滑肌及上皮细胞^[7]。肺血管平滑肌上也含有大量高亲和力 ETR。人类肺巨噬细胞是否存在 ETR 尚有争议。肺部存在 ppET, ETR 和 ECE,提示肺本身可合成及代谢 ET。在围产期肺循

环中对 ET 研究主要集中于 ET-1。

2 内皮素在胎儿肺部的作用

ET 及其受体在胎肺发育及成熟中起重要作用。在人肺组织, ppET-1 mRNA、免疫活性 ET-1 (irET-1) 及 bigET-1 在肺发育时表达水平最高^[8]。胎鼠孕 18 d 时上呼吸道出现 ET, 主要位于大部分气道上皮细胞的胞浆顶部, 以顶部分泌的形式向肺泡分泌, 随着肺的发育, ET 反应逐渐增强并延至支气管树的其他部分。在细胞内也由胞浆顶部延至全部胞浆。此时以基底分泌占优势, 以旁分泌方式作用于气道平滑肌细胞。顶部分泌从肺发生就存在, 基底分泌出现较晚, 共同调节胎肺发育。Clara 细胞 ET 反应阳性, 而纤毛、内分泌细胞无 ET-1^[9]。对肺泡 II 型上皮细胞(AT II C)研究发现, ET-1 可促进 AT II C 合成表面活性物质(PS), ETAR, ETBR 在 AT II C 均有表达, 采用 ETAR 阻滞剂 BQ123 和 ETBR 阻滞剂 BQ788, 证实了参与介导 ET-1 促 AT II C 合成 PS 效应的是 ETAR。在离体培养的 AT II C, ET-1 对 PS 合成有直接促进作用, 但与保持着肺细胞间正常联系的组织块相比, 肺组织块 PS 合成对 ET-1 反应更为敏感, 提示其它肺细胞的存在可提高 AT II C 对 ET-1 的敏感性。因此, 生理水平的 ET-1 对 AT II C 的 PS 合成有直接和间接促进作用的发现, 表明 ET-1 可通过自分泌和旁分泌方式参与 PS 合成的调控, 为证实 ET-1 是肺内的生理调控因子提供了实验依据^[10]。ET 对肺血管平滑肌细胞有收缩和舒张双重效应, 在维持妊娠期及生后气管和血管张力方面起作用, 并有促肺泡上皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞增殖的作用, 所以推测 ET 可能在肺发育期间作为生长因子起作用^[11]。ET-1 缺陷的突变鼠, 对低氧和高碳酸血症的通气反应较野生型鼠弱, 提示 ET-1 是控制生理性通气所必需的^[12]。对胎羊的研究发现, 孕晚期 ETAR 及 ETBR mRNA 表达增强, 给予 ETAR 阻滞剂, 可引起血管舒张, 而使用选择性 ETBR 阻滞剂后, 基础肺血管张力不发生变化^[13], 表明孕晚期 ETAR 占优势, 提示 ETR 表达及活性变化可能在调节胎肺正常血管张力中起重要作用。

在胎儿, 气体交换发生在胎盘而不在肺, 胎儿血液循环的特点是: ①肺循环是高阻低流的循环, 右心室注入肺动脉的血液大部分通过动脉导管流向降主动脉, 仅小于 10% 的心输出量进入肺循环, 以保证有适量肺血流供肺生长发育, 胎儿时期肺循环阻力

高的原因不仅仅由于胎肺未膨胀, 微血管处于折叠状态, 还因为胎肺血管壁上具有丰富的平滑肌而肺血管呈收缩状态。此乃胎儿肺循环血氧饱和度低(55%), 缺氧使肺血管处于收缩状态。高血管张力可能与机械因素如血管结构异常、肺发育不良等和内源性血管活性物质如 ET-1, NO, 酸中毒等相互作用有关。其中最受关注的是 ET-1。②有自主调节功能。接受扩血管刺激时, 肺血管展示一种时间限制反应, 先是血管扩张, 后阻力回复到静止状态, 以保证胎盘血供, 直接作用于血管平滑肌细胞的药物如心钠素, 则引起持续扩张, 提示内皮细胞不能持续释放扩血管介质, 可能是血管自主调节反应的原因。ET-1 有很强的血管收缩活性、促平滑肌细胞有丝分裂特性及剂量受体依赖的血管舒张特性。ET-1 调节胎儿及过渡期肺血管张力及生后动脉导管关闭。正常胎儿对外源性 ET-1 的血液动力学反应根据给药的剂量和途径, 不同的血管床和血管张力而不同。ET-1 输入胎儿肺可引起双相反应, 先是强力血管舒张, 随后血管收缩, 长期或反复输注可引起进一步血管收缩; 外周提供 ET-1 导致血管持续收缩。其机制可能是血管床内受体亚型的表达不同。ET-1 在体外能刺激成纤维细胞和平滑肌细胞增生, 宫内 ET-1 产生和释放增加可引起肺血管重建、慢性肺高压。因此可以推测, 肺血管 ET-1 释放起初可引起过渡时期肺血管压力下降, 但持续的 ET-1 异常产生和释放可能耗竭一氧化氮的贮存和刺激 ETAR, 导致严重肺动脉高压和肺循环过渡的失败。

3 内皮素与新生儿持续性肺动脉高压 (PPHN)

新生儿持续性肺动脉高压 (PPHN) 是以肺血管阻力升高为特征的临床综合征, 导致通过卵圆孔及动脉导管水平右向左分流及严重低氧血症。对吸氧及血管扩张剂等治疗缺乏良好的反应。发生率为 0.1%~0.5%, 占住院新生儿的 4%。是新生儿多种疾病引起死亡的最终病理途径。急性 PPHN 生后即可出现症状, 多见于窒息或先天性膈疝合并严重肺发育不全新生儿。亚急性 PPHN 可在生后 4~12 h 出现, 如胎粪吸入综合征等患儿。晚发病例可在生后 12~24 h 后出现症状, 见于感染或进行性气道阻塞等。尽管临床表现各异, 但其病理生理以不同程度血管重建、动脉数量减少及血管收缩活性增强为其特征。

新生儿生后第一天血浆 ET 水平最高, 早产儿和足月儿之间差别无显著意义。生后两年内, 血浆

ET水平尚较高,此后逐渐下降至成人的低水平,肺动脉高压儿童,血浆ET水平增高,且与肺动脉压力升高程度相关。已知血管内皮通过释放活性介质以旁分泌方式调节平滑肌细胞的收缩和增殖状态,肺血管收缩及舒张物质之间的平衡最终决定肺血管张力及生理病理状态。研究发现,与健康足月儿相比,PPHN的患儿血浆ET-1水平升高^[14]。其原因可能为:肺组织合成增加:正常时肺血管内皮、肺泡上皮及神经内分泌细胞均可表达和合成ET-1。PPHN时,血管内皮及平滑肌细胞在剪切力及牵张刺激下,分泌ET增加。同时出现难以纠正的低氧血症,低氧为ET产生的有效刺激,使ET生成增加。肺清除能力下降:正常肺清除67%的循环ET。PPHN时肺血管数量减少,内皮表面积减少,导致肺清除ET能力下降。ET在PPHN病理生理过程中的作用表现在以下几个方面:收缩肺血管:ET-1与ETAR结合,通过G蛋白和磷酸肌醇通路激活蛋白激酶C,增加胞内钙浓度,产生快速缩血管反应,同时激活Cl⁻,通过Cl⁻外流产生持续效应。PPHN时,内皮系统血管活性物质之间的动态平衡被破坏,内皮细胞合成和释放血管舒张物质减少,平滑肌对舒张刺激反应减弱,临床用一氧化氮(NO)吸入治疗有效^[15],提示内源性NO生成不足。而ET生成增多,直接作用于血管平滑肌引起收缩。刺激血管平滑肌细胞和成纤维细胞增殖:体内外实验证明,ET-1可以收缩肺血管,调节C-fos和C-myc原癌基因表达,促进肺血管平滑肌细胞增殖及DNA合成。生后由于呼吸使肺毛细血管开放,肺小动脉扩张及肺平滑肌细胞正常退化,肺循环阻力迅速下降,肺动脉平滑肌细胞的正常退化是胎儿型肺动脉向成人型转化的关键。在正常情况下,出生后婴儿肺动脉中层平滑肌细胞即退化,细胞直径缩小,但PPHN时肺循环处于高压高流量状态,正常退化过程速度减慢,血管内皮及平滑肌细胞分泌ET-1和其它生长因子,导致肺动脉压力维持高水平及内皮细胞、平滑肌细胞增殖、非肌性动脉肌化、肺血管重组,从而导致持久的、不可逆的肺动脉高压。与其它细胞因子相互作用:低浓度ET可使血小板衍生生长因子(PDGF)产生明显促血管平滑肌细胞DNA合成作用,可使血管紧张素产生增加,而后可收缩血管及促血管平滑肌细胞增殖,两者之间有相互协同作用。此外,转移因子 β , γ 干扰素等可诱导血管平滑肌细胞释放ET-1。改变受体表达,从而使肺血管对ET-1的反应性改变:对正常鼠和慢性缺氧性肺高压鼠肺血管对ET-1的反应性研究

发现,正常鼠小剂量ET-1能引起肺血管舒张,大剂量引起肺血管收缩,在缺氧性肺高压时,ET-1均引起肺血管收缩。动物实验还发现,慢性宫内肺高压ETBR介导的血管舒张反应消失,ETBR结合位点消失,且ETBR及基因表达减少^[16]。ETAR介导的血管收缩反应增强。已有研究证实ET-1的这种作用是由ETAR介导的,证据是使用ETAR阻滞剂BQ123后,胎肺动脉压力降低、右室肥厚减弱、肺血管重建减少、远端小动脉肌化作用减弱,提高出生时肺动脉压的回落。在伴有持续性肺高压的新生鼠,ET-1mRNA,ETARmRNA表达上调,在肺血管收缩及肌化中起作用。出生前先天性膈疝婴儿,常伴有肺间叶发育不全及肺高压,肺高压为新生儿期重要死因,已证实该病时,ETA,ETBR mRNA水平升高^[17]。Macdonald^[18]等对PPHN新生儿研究发现,病情严重PPHN需体外膜肺(ECMO)的PPHN新生儿,其血浆平均ET水平较正常对照组高,但部分PPHN患儿血浆ET水平在正常范围,用ECMO治疗前后ET水平无显著差异,他们认为,肺部ET产生过多并不是PPHN的原因,可能通过改变受体表达引起PPHN。

总之,PPHN是由多因素引起,ET不仅作为强烈的收缩剂,而且作为细胞因子,在PPHN的发生中具有重要作用。在治疗方面,近年应用高频震荡通气、外源性表面活性物质替代治疗、ECMO及吸入NO等,其目的旨在降低肺循环阻力、改善肺膨胀状态以缓解低氧血症。探索应用内皮素受体拮抗剂、ECE抑制剂协助治疗PPHN有着广阔的前景。

[参 考 文 献]

- [1] Rubanyi GM, Polokoff A. Endothelins: molecularbiology, biochemistry, pharmacology, physiology and pathophysiology [J]. Pharmacological Reviews, 1994, 46(3): 325 - 415.
- [2] Boscoe MJ, Goodwin AT, Amrani M, et al. Endothelins and lung [J]. The Int.J. of Bio. and Cell. Bio, 2000, 32(1): 41 - 62.
- [3] Shimada K, Takahashi M, Ikeda M, et al. Identification and characterization of two isoforms of an endothelin converting enzyme-1 [J]. FEBS Lett, 1995, 371(1): 140 - 144.
- [4] Zuccarello M, Boccalett R, Rapoport RM. Does blockade of ETBR activation increase ETB2/ETAR-mediated constriction in the rabbit basilar artery [J] J Cardiovasc Pharmacol, 1999, 33(5): 679 - 684.
- [5] Barton M, Kiowski W. The therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease [J]. Curr Hypertens Rep, 2001, 3(4): 322 - 330.

- [6] Newby DE, Webb DJ. Endothelin [A]. In: Grace PA, Mathie RT: Ischemia-Reperfusion injury [M]. Oxford: Black well science, 1999, 196 - 208.
- [7] Henry PJ. Endothelin receptor distribution and function in the airways [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1999, 26(2): 162 - 167.
- [8] Gaid A, Polak JM, Gaitonde V, et al. Istribution of ET like immunoreactivity and mRNA in the developing and adult human lung [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1991, 4(1): 50 - 58.
- [9] Ivy D, Iecras TD, Parker TA. Developmental changes in endotheln expression and activity in the ovine fetal lung [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 278(4): L785 - 793.
- [10] 罗自强,孙秀泓,秦晓群,等. 内皮素对肺泡型上皮细胞表面活性物质合成的调控 [J]. 湖南医科大学学报,1999, 24(1): 9 - 11.
- [11] Ziegler JW, Ivy DD, Kinsella JP, et al. The role of NO, ET and prostaglandins in the transition of the pulmonary circulation [J]. Clin Perinatol, 1995, 22(2): 387 - 403.
- [12] Kuwaki T, Cao WH, Kurihara Y, et al. Impaired ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in mutant mice deficient in ET-1 [J]. Am J Physiol, 1996, 270: 6(part 2): R1279 - 1286.
- [13] Guembe L, Villaro AC. Immunohistochemical mapping of endothelin in the developing and adult mouse lung [J]. J Histochem Cytochem, 2001, 49(10): 1301 - 1309.
- [14] Endo A, Ayusawa M, Minato M, et al. Endogenous nitric oxide and ET-1 in persistent pulmonary hypertension of the newborn [J]. Eur J Pediatr, 2001, 160(4): 217 - 222.
- [15] Tworetzky W, Bristow J, Moore P, et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonare hypertehsion [J]. Lancet, 2001, 357(9250): 118 - 120.
- [16] Ivy DD, Parker TA, Abman SH. Prolonged endothelin B receptor blockade causes pulmonary hypertension in the ovine fetus [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 279(4): L758 - L765.
- [17] Shima H, Oue T, Taira Y, et al. Antenatal dexamethasome enhances ETBR expression in hypoplastec lung in niteofen - induced diaphragmatic hernia in rats [J]. J Pediatr Surg, 2000, 35(2): 203 - 207.
- [18] Macdonald PD, Paton RD, Logan RW, et al. ET-1 levels in infants with pulmonary hypertension receiving ECMO [J]. J Perinat Med, 1999, 27(3): 216 - 220.

(本文编辑:俞燕)

(上接第568页)

- [8] Wewer V, Andersen LP, Paerregarrd A, et al. Treatment of Helicobacter pylori in children with recurrent abdominal pain [J]. Helicobacter, 2001, 6(3): 244 - 248.
- [9] Chen MH, Lien CH, Yang W, et al. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain children-a prospective study [J]. Acta Paediatr Taiwan, 2001, 42(5): 278 - 281.
- [10] Blecker U, Mckeithan, Hart J, et al. Resolution of Helicobacter pylori-associated gastric lymphoproliferative disease in a child [J]. Gastroenterology, 1995, 109(3): 973 - 977.
- [11] Imrie C, Rowland M, Bourke B, et al. Is Helicobacter pylori infection in childhood a risk factor for gastric cancer [J] Pediatric, 2001, 107(2): 373 - 378.
- [12] McGill TW, Downey EC, Westbook J, et al. Gastric carcinoma in children [J]. J pediatr Surg, 1993, 28(12): 1620 - 1621.
- [13] Choea YH, Kima SK, Son BK, et al. Randomized placebo-controlled trial of Helicobacter pylori eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents [J]. Helicobacter, 1999, 4(2): 135 - 139.
- [14] Marignani M, Angeletti S, Bordi C, et al. Reversal of long standing iron deficiency anemia after eradication of Helicobacter pylori [J]. Scand J Gastroenterol, 1997, 32(6): 617 - 22.
- [15] Patet P, Mendall MA, Khulusi S, et al. Helicobacter pylori infection in childhood: risk factors and effect on growth [J]. BMJ, 1994, 309(6962): 1119 - 1123.
- [16] Perri F, Pastore M, Leandro G, et al. Helicobacter pylori infection and growth delay in older children [J]. Arch Dis Child, 1997, 77(1): 46 - 49.
- [17] Choea YH, Kima SK, Hongb YC, et al. Helicobacter pylori infection with iron deficiency anemia and subnormal growth at puberty [J]. Arch Dis Child, 2000, 82(5): 136 - 140.
- [18] 李晓明. 幽门螺杆菌与荨麻疹的关系探讨 [J]. 中华皮肤科杂志,1998, 6(31): 376 - 377.
- [19] Begue RE, Lirza A, Comptom T, et al. Helicobacter pylori infection and insulin requirement among children with type I diabetes mellitus [J]. Pediatrics, 1999, 103(6): 483.
- [20] Clemens J, Albert MJ, Rao M, et al. Impact of infection by Helicobacter pylori on the risk and severity of endemic cholera [J]. J Infect Dis, 1995, 171(6): 1653 - 1656.

(本文编辑:俞燕)