

• 继续教育 •

缺氧相关性肺动脉高压新靶标: LOX-1\*

张卫芳<sup>1</sup> 葛晓月<sup>2</sup> 祝田田<sup>3</sup> 熊爱珍<sup>1</sup> 胡长平<sup>2</sup>

**[摘要]** 肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种以肺小动脉进行性重构为特征的恶性心血管疾病。其主要病因为肺小动脉原发病变所导致的肺动脉阻力增加,最终可导致患者因右心衰竭死亡。PH的病因涉及环境与遗传因素,其发病机制尚未完全阐明,目前仍缺乏有效治疗手段。新近发现植物凝集素样氧化性低密度脂蛋白受体-1(lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1)在低氧PH的肺血管及右心重构中均有重要作用,有望成为治疗低氧PH新的分子靶点。本文现将LOX-1在低氧PH中的作用作一综述。

**[关键词]** 肺动脉高压,低氧;植物凝集素样氧化性低密度脂蛋白受体-1;血管重构;右心重构;靶向治疗

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2018.05.022

**[中图分类号]** R544.1 **[文献标志码]** A

New target for hypoxia-induced pulmonary hypertension: LOX-1

ZHANG Weifang<sup>1</sup> GE Xiaoyue<sup>2</sup> ZHU Tiantian<sup>3</sup> XIONG Aizhen<sup>1</sup> HU Changping<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Pharmacy, <sup>2</sup>Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Science, Central South University; <sup>3</sup>School of Pharmaceutical Science, Xin Xiang Medical University)

Corresponding author: HU Changping, E-mail: huchangping@csu.edu.cn

**Summary** Pulmonary hypertension (PH) is a chronic progressive vascular remodeling disease. The consequence is an increased pulmonary vascular resistance resulting in PH and progressive right heart failure and death. Although environmental, and genetic factors have been shown to affect PH, the pathogenesis are not completely clarified and an effective therapy for PH is still lacking. Recently, both foreign scholars and our group found lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) has an important role in vascular remodeling and right ventricular hypertrophy in hypoxia-induced PH, which will be the potential therapeutic strategies for PH. This review will focus on the role of LOX-1 in the genesis and development of hypoxia-induced PH.

**Key words** pulmonary hypertension, hypoxia; lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1; vascular remodeling; right ventricular hypertrophy; targeted therapy

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)表现为静息时平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP) > 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)或运动时 > 30 mmHg<sup>[1]</sup>。肺血管阻力的持续性升高导致肺血管重构和右心肥厚,最终引起右心衰竭而死亡。第五届世界PH研讨会将PH分为5类:动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、左心疾病相关性PH、肺疾病或缺氧相关性PH、肺动脉血栓栓塞性PH、不明原因或多种机制所致PH。PH首发症状多为活动耐力下降,预后差且缺乏有效的治疗药物。1990年以前对于PH的传统治疗(长期氧疗、抗凝、钙通道阻滞

药)治标不治本,原发性PAH患者的平均年龄为(36±15)岁,中位生存期仅2.8年<sup>[2-3]</sup>。后续研发的三大类靶向药物(内皮素受体拮抗药、5型磷酸二酯酶抑制药和前列环素及其类似物)陆续上市之后改善了患者症状<sup>[4]</sup>,并延长了患者的生存期,使原发性PAH患者的平均年龄增加至(50±14)~(65±15)岁<sup>[5]</sup>,3年生存率达到83%<sup>[5]</sup>。但仍存在如下缺点:①上述药物中仅少数几种可治疗肺血栓栓塞性PH<sup>[6]</sup>,缺乏治疗左心疾病、肺部疾病及低氧引起PH的较高级别循证医学证据;②由于治疗并非针对致病机制,故疗效欠佳;③多数药物的半衰期短,需静脉或1d内多次给药,同时存在明显的药物不良反应。后两个因素导致患者服药依从性差,阻碍了PH的治疗。近年来,以血管重构为靶点而开发的药物[如血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、伊马替尼、法舒地尔及外源性内皮祖细胞等]在动物实验和临床研究中取得了良好效果<sup>[7]</sup>,提示以肺血管重构为靶点的药物将为治疗

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81460010,81473209);江西省科技厅青年科学基金(No:20171BAB215002);中国博士后科学基金(No:2017M622107);江西省博士后科研择优资助项目(No:2016KY51)

<sup>1</sup>南昌大学第二附属医院药理学部(南昌,330006)

<sup>2</sup>中南大学药学院药理学系

<sup>3</sup>新乡医学院药学院

通信作者:胡长平, E-mail: huchangping@csu.edu.cn

PH 迎来新的曙光。新近研究发现,植物凝集素样氧化性低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 除介导低氧 PH 时的肺血管重构外,还介导了右心肥厚等并发症,有望成为治疗 PH 新的分子靶点。本文就 LOX-1 在低氧 PH 中的相关研究进展进行综述。

## 1 LOX-1

LOX-1 是 1997 年发现的存在于血管内皮细胞表面的氧化低密度脂蛋白胆固醇 (ox-LDL) 特异性受体,是血管内皮细胞摄取和代谢 ox-LDL 的主要受体<sup>[8]</sup>。LOX-1 分子量约 50 kDa,属于 C-型凝集素样家族。研究发现,LOX-1 是一种多配体受体,配体包括 ox-LDL、晚期糖基化终末产物、激活的血小板、中性粒细胞、凋亡/老化细胞、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和细菌等<sup>[9]</sup>。LOX-1 除表达于血管内皮细胞外<sup>[10]</sup>,在血管平滑肌细胞、成纤维细胞、心肌细胞、巨噬细胞等多种细胞中也有表达<sup>[11]</sup>。LOX-1 在多种心血管疾病(如动脉粥样硬化、高血压及糖尿病等)可通过介导的内皮细胞损伤/功能障碍、平滑肌细胞增殖和迁移及细胞外基质形成而在心血管重构中发挥重要作用<sup>[12-15]</sup>。

## 2 LOX-1 与肺血管重构

2012 年, Wyannts 等<sup>[16]</sup>在研究炎症在慢性阻塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 中的作用时,首次发现除炎症因子外, LOX-1 在 CTEPH 患者的丛状肺血管组织及血管细胞中亦显著升高。与野生型小鼠相比, LOX-1 转基因小鼠低氧后右心室收缩压显著增加,肺血管显著重构,进一步证实了 LOX-1 在低氧 PH 肺血管重构中的作用<sup>[1]</sup>。目前的研究表明, LOX-1 介导的肺血管重构主要通过损伤内皮功能及促进肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary arterial muscle cells, PAMCs) 增殖来实现,其机制可能涉及以下 4 个方面: ①炎症: LOX-1 介导了 CRP 引起的肺动脉内皮细胞功能障碍,使其表面细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM)-1 的表达增加,招募循环的单核细胞,进而分泌血管假性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 和内皮素 (endothelin, ET)-1,最终与平滑肌细胞相互作用<sup>[16]</sup>; ②氧化应激: LOX-1 可通过激活 NADPH 氧化酶,导致血管活性氧及过氧亚硝基阴离子产生,最终导致内皮功能障碍及平滑肌细胞增殖<sup>[17]</sup>; ③抑制抗增殖相关微小 RNA (microRNA, miRNA): let-7g 与人类多种癌症的发生、发展有关,被认定为肿瘤抑制基因,可通过下调致癌基因 (如 RAS、MYC 和 HMGA2) 来抑制肿瘤细胞的增殖和形成<sup>[18-19]</sup>。新近研究发现, let-7g 还可抑制低氧诱导的 PAMCs 增殖<sup>[20]</sup>, LOX-1 作为 let-7g 的下游靶点之一,又可反过来进一步负反馈调节 let-7g 的表

达,导致其自身表达的进一步增加及 let-7g 的持续下调<sup>[21]</sup>,最终导致 PAMCs 增殖,肺血管重构; ④表型转化: 血管平滑肌细胞是高度可塑性的细胞,可以在分化和增殖之间相互转换,当血管损伤时平滑肌细胞会从高表达细胞骨架蛋白的静止细胞表型向高表达细胞因子、生长因子和细胞外基质的增殖型转化。大多数平滑肌基因受血清反应因子 (serum response factor, SRF) 调控,与 SRF 结合的共激活转录因子不同,其控制的靶基因转录各异。其中促进平滑肌细胞特异蛋白表达的心肌素相关转录因子 (myocardin-related transcription factors, MRTFs) 家族 (包括 Myocardin、MRTF-A 和 MRTF-B) 和促进细胞增殖相关基因转录的 ETS 家族 (Elk-1) 会共同竞争 SRF 的停泊位点<sup>[22]</sup>。低氧 PH 时, LOX-1 可活化 PAMCs 中的 MAPK 信号通路,导致 Elk 蛋白磷酸化,进而使 MRTF-A 从 SRF 中置换出来,最终导致增殖相关基因 c-fos 增加, PAMCs 由分化型向增殖型转化<sup>[23]</sup>。

## 3 LOX-1 与右心肥厚

右心肥厚是 PH 最常见的一个并发症,也是导致患者死亡的重要原因。目前尚缺乏有效的治疗药物。有研究表明,与野生型小鼠相比, LOX-1 过表达小鼠低氧后的右心室显著肥厚<sup>[17]</sup>。体外实验直接低氧处理 H9C2 心肌细胞后亦观察到 LOX-1 表达显著上调,并且抑制 LOX-1 后可显著抑制低氧诱导的心肌细胞肥厚及 NADPH 氧化酶活性,减少细胞中活性氧 (ROS) 的产生<sup>[24]</sup>。然而矛盾的是,在 LOX-1 转基因小鼠体内使用 NADPH 氧化酶抑制剂 (apocynin) 并未缓解低氧 PH 小鼠的右心肥厚<sup>[17]</sup>,提示在 LOX-1 介导的右心肥厚中,除 NADPH 氧化酶引起的 ROS 途径外,或许还存在其他机制。

## 4 展望

低氧 PH 作为一种慢性进展性的复杂疾病,早已得到广泛关注,但是临床治疗方面仍缺乏有效药物。肺血管重构作为 PH 主要的病理改变,其机制尚未完全阐明,但许多针对其靶点的药物及新疗法已被开发,且在动物实验和临床研究中获得了可喜的成果,可能即将获得批准用于 PH 患者的治疗。右心肥厚作为 PH 的一个最常见的致死性并发症,目前亦无药物可令其明显改善。最新研究发现, LOX-1 作为一种多配体受体,低氧 PH 时可上调肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cells, PAECs)、PAMCs 及心肌细胞中的 LOX-1。PAECs 的 LOX-1 可促进内皮损伤导致血管炎症并分泌多种因子与 PAMCs 相互作用, PAMCs 中的 LOX-1 可通过调控细胞内 ROS 及相关 miRNA 表达的变化导致增殖和表型转换。另外,低氧上调心肌细胞中 LOX-1 后还可导致心肌细胞内活性氧

增加,最终促进低氧 PH 的肺血管重构及右心肥厚(图 1)。因此,一旦 LOX-1 表达被激活,就意味着一系列促低氧 PH 血管/心肌重构的启动,通过采取措施靶向阻断 LOX-1 及其信号通路的激活有望成为防治低氧 PH 的方向。目前关于 LOX-1 与低氧 PH 的体内研究仅限于相关性报道和 LOX-1 过表达转基因小鼠的研究,尚缺乏 LOX-1 抑制剂或基因敲除的在体实验进一步验证拮抗 LOX-1 对低氧 PH 发生发展的影响。

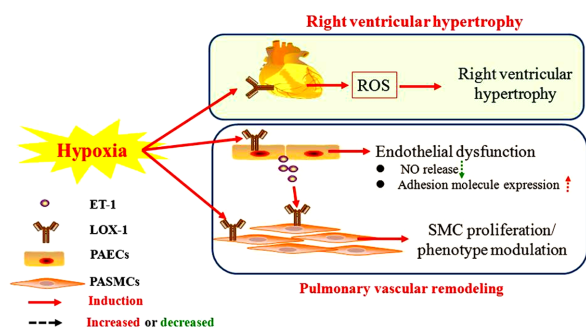


图 1 LOX-1 在低氧 PH 时肺血管重构和右心肥厚中的作用

Figure 1 The role of LOX-1 in pulmonary vascular remodeling and right heart hypertrophy

目前,已有研究证实许多中药(如小檗碱、虾青素等)及他汀类调脂药物均可通过抑制 LOX-1 治疗动脉粥样硬化等心血管疾病<sup>[25]</sup>。其中他汀类药物对低氧 PH 的治疗作用亦得到了越来越多的循证医学证据<sup>[26]</sup>。但这些药物并非 LOX-1 的靶向药物,抗 PH 的疗效有待商榷,因此有必要找出靶向性好的治疗策略。早在 2001 年就有学者研究出 LOX-1 抑制剂<sup>[27]</sup>,旨在开发以 LOX-1 为靶点的新药。近几年又有学者开发出 LOX-1 siRNA 靶向超声微泡,并已证实该微泡可在超声辐照下内化入靶细胞内部,下调 LOX-1 表达<sup>[28]</sup>。这些靶向抑制 LOX-1 技术的发展如最终可应用于临床,将给低氧 PH 的治疗带来新的曙光。

#### 参考文献

[1] Rosenkranz S. Pulmonary hypertension 2015: current definitions, terminology, and novel treatment options [J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(3): 197-207.

[2] Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study [J]. *Ann Intern Med*, 1987, 107(2): 216-223.

[3] Dalonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 115(5): 343-349.

[4] 朱晨曦, 杨京华, 王增智, 等. 贝前列素钠与西地那非治疗肺动脉高压的疗效及安全性研究 [J]. *临床心*

管病杂志, 2015, 31(6): 639-644.

[5] Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 871-880.

[6] 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.

[7] Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2): 172-191.

[8] Nagase M, Hirose S, Sawamura T, et al. Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 237(3): 496-498.

[9] Ogura S, Kakino A, Sato Y, et al. LOX-1: the multifunctional receptor underlying cardiovascular dysfunction [J]. *Circ J*, 2009, 73(11): 1993-1999.

[10] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Nature*, 1997, 386(6620): 73-77.

[11] Yoshida H, Kondratenko N, Green S, et al. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor [J]. *Biochem J*, 1998, 334 (Pt 1): 9-13.

[12] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. LOX-1-Mediated Effects on Vascular Cells in Atherosclerosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(5): 1851-1859.

[13] Hu C, Mehta J. Biology of LOX-1 in relation to atherogenesis [J]. *Future lipidol*, 2008, 3(6): 689-696.

[14] Yan M, Mehta JL, Zhang W, et al. LOX-1, oxidative stress and inflammation: a novel mechanism for diabetic cardiovascular complications [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(5): 451-459.

[15] 余静, 刘先哲. 植物血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1 与动脉粥样硬化 [J]. *临床心血管病杂志*, 2008, 24(9): 643-646.

[16] Wynants M, Quarck R, Ronisz A, et al. Effects of C-reactive protein on human pulmonary vascular cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 886-894.

[17] Ogura S, Shimosawa T, Mu S, et al. Oxidative stress augments pulmonary hypertension in chronically hypoxic mice overexpressing the oxidized LDL receptor [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(2): H155-162.

[18] Johnson SM, Grosshans H, SHINGARA J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family [J]. *Cell*, 2005, 120(5): 635-647.

[19] Dangi-garimella S, Yun J, Eves EM, et al. Raf kinase inhibitory protein suppresses a metastasis signalling cascade involving LIN28 and let-7 [J]. *EMBO J*, 2009, 28(4): 347-358.

## PAR-2 对自噬介导的心肌缺血/再灌注损伤的研究进展\*

安军钰<sup>1</sup> 黄晏<sup>2</sup> 李万鹏<sup>2</sup>

**【摘要】** 心肌再灌注治疗是急性心肌梗死最重要的治疗方法之一,能够显著改善致死、致残率。但再灌注早期仍难以避免增加心肌损害,引起心肌缺血/再灌注(ischemia/reperfusion,I/R)损伤。心肌缺血阶段激活的自噬对心肌具有保护作用,而再灌注阶段激活的自噬对心肌具有损害作用,其机制可能与缺血阶段 AMPK-mTOR 信号通路,以及再灌注阶段 Bcl-2-Bec1 信号通路介导的自噬诱导 I/R 损伤的重要途径有关。蛋白酶激活受体 2 (protease activated receptor2,PAR-2)在缺血心肌细胞高度表达,是自噬的上游标记物之一,能够显著改善 I/R 损伤,具有心肌保护作用。在缺血阶段,PAR-2 可能通过激活 AMPK 途径,抑制其下游 mTOR 表达,从而激活自噬,保护心肌;在再灌注阶段,通过 Bcl-2 下调激活 Bec1 1 表达,诱导自噬发生,并且能够上调 Bcl-2 mRNA 表达水平。本文就 PAR-2 对自噬介导的 I/R 损伤的研究进展进行综述。

**【关键词】** 蛋白酶激活受体 2;自噬;缺血/再灌注;AMPK-mTOR;Bcl-2-Bec1 1

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.05.023

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

## Research progress of PAR-2 in myocardial ischemia/reperfusion injury mediated by autophagy

AN Junyu<sup>1</sup> HUANG Yan<sup>2</sup> LI Wanpeng<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, 730000, China; <sup>2</sup>Department of Cardiology, People's Hospital of Gansu)

Corresponding author: HUANG Yan, E-mail: Huangyanden@163.com

**Summary** Reperfusion is one of the most important methods in treatment of acute myocardial infarction, and can significantly improve fatality and disability. However, it does not prevent myocardium damaging in the early stage of reperfusion, which leads to myocardial ischemia and reperfusion (I/R) injury. Autophagy plays a protective role in myocardial ischemia phase but plays an opposite role in myocardial reperfusion phase. The underlying mechanism may be related to the signal pathway of AMPK-mTOR in ischemia phase and the signal pathway of Bcl-2-Bec1 in reperfusion phase. Protease activated receptor2 (PAR-2) is highly expressed in the cells of myocardial ischemia. As one of the upstream markers of autophagy, PAR-2 may be able to significantly reduce the I/R injury and pro-

\* 基金项目:甘肃卫生厅基金项目(No:989)

<sup>1</sup>甘肃中医药大学(兰州,730000)

<sup>2</sup>甘肃省人民医院心内科

通信作者:黄晏, E-mail: Huangyanden@163.com

- [20] Zhang WF, Xiong YW, Zhu TT, et al. MicroRNA let-7g inhibited hypoxia-induced proliferation of PSMCs via G0/G1 cell cycle arrest by targeting c-myc[J]. Life Sci, 2017, 170: 9-15.
- [21] Zhang WF, Zhu TT, Xiong YW, et al. Negative feedback regulation between microRNA let-7g and LOX-1 mediated hypoxia-induced PSMCs proliferation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 488(4): 655-663.
- [22] Wang DZ, Olson EN. Control of smooth muscle development by the myocardin family of transcriptional co-activators[J]. Curr Opin Genet Dev, 2004, 14(5): 558-566.
- [23] Zhang W, Zhu T, Wu W, et al. LOX-1 mediated phenotypic switching of pulmonary arterial smooth muscle cells contributes to hypoxic pulmonary hypertension[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 818: 84-95.
- [24] Zhu TT, Zhang WF, Luo P, et al. LOX-1 promotes right ventricular hypertrophy in hypoxia-exposed rats[J]. Life Sci, 2017, 174: 35-42.
- [25] 林清飞, 王华军, 林静, 等. 虾青素对糖尿病大鼠血管内皮功能的保护作用及机制[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(6): 530-536.
- [26] Zhang MZ, Qian DH, Xu JC, et al. Statins may be beneficial for patients with pulmonary hypertension secondary to lung diseases[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(8): 2437-2446.
- [27] Chen M, Narumiya S, Masaki T, et al. Conserved C-terminal residues within the lectin-like domain of LOX-1 are essential for oxidized low-density-lipoprotein binding[J]. Biochem J, 2001, 355(Pt 2): 289-296.
- [28] 陈霞, 肖煦. 载 LOX-1-siRNA 靶向超声微泡的制备及其对大鼠动脉粥样硬化斑块的生物学作用[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(24): 2359-2365.
- (收稿日期:2017-12-30; 修回日期:2018-03-19)