

内皮素1在肺移植后闭塞性细支气管炎中的效应*★

杨振华¹, 陈昶²

Effect of endothelin-1 on obliterative bronchiolitis after lung transplantation

Yang Zhen-hua¹, Chen Chang²

Abstract: The survival of graft is limited to appearance of obliterative bronchiolitis (OB) after lung transplantation. Recent studies have shown that endothelin-1 exhibits a very important role during the occurrence and development of OB. The endothelin-1 has the effects of promoting inflammation and the proliferation of fibroblasts. Bosentan as a non-selective endothelin-1 receptor antagonist can reduce the effect of endothelin-1 and significantly decrease tracheal occlusion. The bosentan plays its role by suppressing smooth muscle cell proliferation and obviously reducing the number of immunoreactive cells (interleukin-1 β and interleukin-2). Through retrieval of relate references, the article summarizes the effect of endothelin-1 in OB after lung transplantation, and further observes the effect of bosentan on OB treatment.

Yang ZH, Chen C. Effect of endothelin-1 on obliterative bronchiolitis after lung transplantation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2009;13(31): 6101-6104. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要: 肺移植后移植物的存活受限于闭塞性细支气管炎的出现。近年来的研究发现, 内皮素 1 在闭塞性细支气管炎的发生发展中起到了一个较为重要的作用, 内皮素 1 具有促炎症反应和促成纤维细胞增殖的作用。而非选择性的内皮素 1 受体拮抗剂波生坦则能够减弱内皮素的作用, 明显减弱气道的闭塞。波生坦主要是通过抑制平滑肌细胞的增殖和明显减少免疫反应性细胞白细胞介素 1 β 和白细胞介素 2 的数量而起作用的。文章通过相关方面文献的检索, 总结了内皮素 1 在肺移植后闭塞性细支气管炎中的作用, 并进一步观察波生坦在治疗闭塞性细支气管炎过程中所发挥作用。

关键词: 内皮素; 波生坦; 闭塞性细支气管炎

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2009.31.022

杨振华, 陈昶. 内皮素 1 在肺移植后闭塞性细支气管炎中的效应[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(31):6101-6104. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

¹Department of Thoracic Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China

Yang Zhen-hua★, Studying for master's degree, Department of Thoracic Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
ysx20050101@126.com

Correspondence to: Chen Chang, Chief physician, Master's supervisor, Associated professor, Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China

Supported by: the Science and Technology Fund from Science and Technology Committee of Shanghai, No. 044109*

Received:2008-12-26
Accepted:2009-02-14

0 引言

肺移植是治疗许多终末期肺部疾病的有效方法, 然而由于闭塞性细支气管炎(Obliterative Bronchiolitis, OB)的出现, 肺移植患者的 5 年生存率仅为 30%左右^[1-2], 并且患者的生活质量受到严重的影响。

闭塞性细支气管炎是导致进行性呼吸困难及气流受阻的肺细支气管闭塞性疾病, 病理学表现为细支气管黏膜下或外周炎性细胞浸润和纤维化致管腔狭窄, 而管腔内无肉芽组织形成。轻时仅在细支气管黏膜、黏膜下和管壁外周有轻度炎性细胞浸润。随着病变进展, 管壁胶原组织产生, 逐渐发生纤维化和瘢痕收缩, 造成管腔的缩窄与扭曲, 严重时管腔可完全闭塞^[3-4]。

闭塞性细支气管炎发生和发展的确切机制目前尚未完全阐明, 与其发生和发展的有关因素将在以下做一叙述。近年来的研究发现, 内皮素 1 在闭塞性细支气管炎的发生发展中起到了一定的作用。本文就内皮素 1 及其受体拮抗剂波生坦在闭塞性细支气管炎中的作用进行综述分析。

1 学术背景

近年来的研究发现, 肺移植术后移植物的存活受限于闭塞性细支气管炎的出现, 闭塞性细支气管炎的发生发展与移植后的高死亡率有着极为密切的关系。此后, 较多的学者致力于研究闭塞性细支气管炎的相关发病机制及临床治疗的研究。

2 目的

通过检索, 探讨内皮素 1 及其受体拮抗剂在闭塞性细支气管炎发生发展中所起的作用, 以便有助于阐明闭塞性细支气管炎的相关发病机制及临床治疗的指导。

3 资料和方法

3.1 文献检索

检索人及检索时间: 第一作者, 2007-12/2008-03。

检索文献时限: 2006/2008。

检索数据库: Pubmed 数据库(http://www.

¹ 兰州大学第一医院胸外科, 甘肃省兰州市 730000; ² 上海市肺科医院胸外科, 上海市 200433

杨振华★, 男, 1979 年生, 河南省林州市人, 汉族, 兰州大学 2006 级在读硕士, 主要从事胸心疾病的基础及临床研究。
ysx20050101@126.com

通讯作者: 陈昶, 主任医师, 硕士研究生导师, 副教授, 上海市肺科医院胸外科, 上海 200433

上海市科学技术委员会科技基金资助 (044109)*

中图分类号: R562.2
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2009)31-06101-04

收稿日期: 2008-12-26
修回日期: 2009-02-14
(20081226007/D.S)

ncbi.nlm.nih.gov)。

检索词: “endothelin-1, ET-1; bosentan; obliterative bronchiolitis”。

检索文献量: 19 篇。

3.2 检索方法

纳入标准: 描述闭塞性细支气管炎的文章, 与之有关的各种发病机制及各种因子在其中的作用。

排除标准: 重复及与本文内容无关的文章。

文献选择: 以计算机查询为基础, 在 PubMed 上查询 2006/2008 以“内皮素 1, 闭塞性细支气管炎及内皮素受体拮抗剂波生坦”为关键词的所有文献。查到相关文献 19 篇, 排除在内容上重复的文章, 最后参考内容上有价值的文献 14 篇。所有的数据首先从文摘中选择, 选择相关闭塞性细支气管炎的发病机制、内皮素 1 及其受体拮抗剂波生坦与闭塞性细支气管炎相关的文章。

文献质量评价: 主要来源为内皮素家族中内皮素 1 及其受体拮抗剂波生坦在闭塞性细支气管炎中的作用影响。

4 文献证据综合提炼

4.1 闭塞性细支气管炎的病理及病因 移植在临床上与闭塞性细支气管炎关系最为密切, 关于闭塞性细支气管炎及闭塞性细支气管炎综合征发生危险因素的系统回顾显示移植后的急性排异反应和淋巴细胞性支气管炎、细支气管炎是最显著的危险因素^[5-6]; 急性排异反应的次数和严重程度是最强的危险因素^[7-8]。这些发现均支持如下假说: 闭塞性细支气管炎为同种(异体)免疫介导的上皮细胞和内皮细胞损伤。

4.2 内皮素、内皮素受体及受体拮抗剂简介

内皮素简介: 内皮素(endothelin, ET)是由内皮细胞合成的具有强烈缩血管作用活性的内源性肽类物质, 于 1988 年首次由日本学者 Yanagisawa 等^[9]从培养的猪内皮细胞中分离纯化出来, 是目前发现最强的缩血管物质, 命名为内皮素。正常生理条件下人体血浆中内皮素浓度极低, 但内皮素一旦与内皮素受体结合后, 就可发挥较持久的作用。近年来的研究表明内皮素不仅是一种缩血管活性物质, 而且有多种生物学活性, 具有加强心肌、平滑肌收缩和促进神经内分泌功能, 促进某些细胞的有丝分裂、纤维化, 诱导某些原癌基因表达等作用

与多种疾病的发生有着密切关系。

内皮素受体及受体拮抗剂: 内皮素有 3 种异构体, 即内皮素 1、内皮素 2 和内皮素 3。而内皮素 1 是唯一存在于血管内皮细胞的内皮素, 缩血管活性最强。内皮素 2 和内皮素 3 主要表达于脑、肾和肾上腺中。内皮素需要与特异性受体结合后才能发挥作用, 内皮素的受体广泛分布于血管系统及肾、肺和神经等处。内皮素 1 主要通过 G 蛋白偶联型受体内皮素 A 和内皮素 B 相结合而发挥生物效应, 但其具体的作用机制仍不清楚。近年来研究表明内皮素 1 参与了多种细胞离子通道的调节^[10-12], 了解内皮素 1 对离子通道的作用机制, 可能对阐明其作用机制提供新的依据。

内皮素受体拮抗剂可分为内皮素 A/内皮素 B 受体选择性拮抗剂, 及非选择性内皮素 A/内皮素 B 拮抗剂。1994 年, Hoffman-La Roche 公司从 RO-46-2005 经结构优化合成 RO-47-020₃, 即波生坦 (Bosentan)。波生坦能竞争性地抑制内皮素 1 所诱导的离体大鼠主动脉平滑肌的收缩, 能竞争性地抑制¹²⁵I 标记的内皮素 1 在人平滑肌细胞和人胎盘上的特异性结合。波生坦对其他 40 余种肽类, 前列腺素, 离子及神经递质的结合无显著性影响, 从而显示出其高度特异性。在体内经静脉及口服给药, 能抑制巨内皮素的缩血管活性, 作用持久。且无内在活性。也能抑制内皮素 1 引起的缩血管作用^[13]。

4.3 内皮素及其受体受体拮抗剂与闭塞性细支气管炎的关系

内皮素与闭塞性细支气管炎的关系: 内皮素中主要是内皮素 1 在闭塞性细支气管炎的发生发展中起作用, 内皮素 1 的表达在肺移植以后是明显增加的, 其原因主要与缺血再灌注损伤和急性排斥反应有关。然而, 关于内皮素 1 在闭塞性细支气管炎的发生发展中究竟是如何起作用的, 却没有较多的研究。有实验建立同系同基因气管移植模型, 从供体 DA 大鼠 (AG-B4, RT1a) 到受体 DA 大鼠 (AG-B4, RT1a) 的异位移植。建立同种异体的气管移植模型即从供体 DA 大鼠 (AG-B4, RT1a) 到受体 WF 大鼠 (AG-B2, RT1U)。在整个实验过程中同种异体气管移植接受波生坦 100 mg/(kg·d) 和载体溶液 (安慰剂对照组) 经管道的口服治疗, 两种治疗药物做比较^[14]。

所有移植物均在移植后的 3, 10, 30 d 对

标本进行组织分析, 研究中发现在移植后 10 d 炎症反应的高峰期观察内皮素 1 和它的受体在气管壁的表达结果显示: ①正常的没有进行移植的 DA 大鼠(AG-B4, RT1a)的支气管中, 配体和受体的染色较淡, 主要集聚在较少的上皮细胞中。在同系同基因移植植物中尽管仍旧没有上皮细胞的再生, 但是内皮素 1 在具纤毛缘的上皮细胞中仍可以观察到。在同种异体移植植物中, 适量的内皮素和它的受体的免疫染色在增殖的纤维细胞内可以见到, 且主要集聚在具有炎症反应的单核细胞与平滑肌细胞内。②内皮素受体 A 在正常的 DA 大鼠气管中没有观察到表达, 在同系同基因的移植植物中, 内皮素受体 A 仅在上皮细胞和气管壁细胞有少许的阳性表达。但是, 内皮素受体 B 在正常的 DA 大鼠气管和同系同基因移植植物上皮细胞中却有较少的表达。③然而, 与正常没有移植的 DA 大鼠气管或同种同基因气管移植植物相比, 在鼠的同种异体气管移植植物模型中内皮素 1 的免疫反应和它的受体内皮素受体拮抗剂, 内皮素受体 B 增加了 4 倍, 而这些免疫反应和受体主要出现在单核细胞、促增殖肌纤维的平滑肌细胞和气管壁^[15]。

另外, 在移植后的 3, 10, 30 d 的同系同基因气管移植植物和接受波生坦 100 mg/(kg·d) 和载体溶液经管道的口服治疗的同种异体气管移植植物中观察上皮细胞坏死的百分比和气管腔阻塞的程度, 结果显示: 在移植后 10 d, 同种同基因气管移植植物没有上皮细胞的坏死, 在缺血再损伤的早期上皮细胞完全恢复正常且呼吸道上皮细胞有黏液分泌, 在移植后 30 d 也没有观察到管腔阻塞。而接受载体溶液治疗的同种异体移植植物中, 移植后的 10 d 可以见到明显的上皮细胞坏死, 在 30 d 的时候则可见到管腔几乎完全堵塞。但是, 在接受波生坦治疗的同种异体移植植物中, 移植后 10 d 和 30 d 上皮细胞的坏死与管腔阻塞程度则明显弱于载体溶液治疗组。

在人体的肺组织中, 内皮素 1 的免疫反应性可以在许多不同的细胞中被检测到, 主要包括呼吸道上皮细胞, 黏膜下层腺体细胞。内皮细胞和肺泡 II 型细胞^[16]。但是, 在鼠的肺组织中, 内皮素 1 的免疫反应性主要集中在浓染色的杯状细胞的上皮细胞中^[17-18]。在人和鼠的血管平滑肌细胞中, 可以通过血小板介导的生长因子或者转化生长因子 β 产生内皮素 1^[19-20]。内皮素 1 的作用必须通过其两种不同的内皮素受体 A 和内皮素受体 B 介导而发挥, 他们可以使支气管收缩 增强平滑肌细胞的超常增生和增殖 并且上调炎症反应^[21]。内皮素受体广泛的分布在肺组织, 主要集聚在肺的平滑肌细胞、成纤维细胞、黏膜下层腺体细胞和气道神经细胞。这些结果显示内皮素 1 在闭塞性细支气管炎中有促成纤维细胞增殖和促炎症反应的作用。

内皮素受体拮抗剂波生坦与闭塞性细支气管炎的关系: 非选择性的内皮素 1 受体拮抗剂, 波生坦在鼠的同种异体气管移植植物模型中主要是通过阻断内皮素 1 受体信号向下一步的转导来起作用的。根据相关研究, 在同种(异体)免疫反应最明显的气管移植后的第 10 天, 从同系同基因移植植物, 载体溶液和波生坦治疗的同种异体移植植物来评估促炎症反应的细胞因子的表达: ①与同系同基因移植植物比较, 在载体溶液治疗的同种异体移植植物中白细胞介素 1 β 及白细胞介素 2 是明显上调。波生坦治疗的与载体溶液治疗的同种异体移植植物相比, 白细胞介素 1 β 及白细胞介素 2 的表达则减少了 75%。②在同系同基因气管移植植物和载体溶液与波生坦治疗的同种异体移植植物中, 尽管干扰素 γ , 白细胞介素 4 和白细胞介素 10 只能在较少的阳性细胞中观察到, 但是, 干扰素 α 的表达在波生坦和载体溶液治疗的同种异体移植植物中是很明显的。波生坦能够明显的减轻支气管阻塞, 这种作用是通过延缓上皮的坏死 抑制平滑肌细胞的增殖和明显减少免疫反应细胞白细胞介素 1 β 及白细胞介素 2 的数量而起作用的^[22-23]。波生坦能够明显的延缓同种异体气管移植的上皮坏死, 可以在气道壁的炎症反应细胞和使成纤维增生的肌纤维母细胞明显的减少 5-溴脱氧尿核苷(BrDU)的合成。

很久以来波生坦一直被临床来应用治疗各种类型的肺动脉高压, 其中包括特发性肺动脉高压, 以及与胶原性血管疾病、门静脉高压、HIV 感染等相关联的肺动脉高压^[24]。而波生坦在与移植后闭塞性细支气管炎的有关方面则研究较少。另外, 波生坦也显示出能够减弱炎症反应作用, 阻止纤维化的发展^[25-28], 因此可能作为闭塞性细支气管炎在临床一种辅助治疗手段。

5 总结

内皮素及其受体拮抗剂在闭塞性细支气管炎的发生及发展中起到了较为重要的作用, 较深地了解内皮素及其受体拮抗剂波生坦的结构及作用对闭塞性细支气管炎的预防和治疗是较为重要的。只有进行深入的进一步研究, 综合应用多种方法以便得出更好的结果, 为预防移植后闭塞性细支气管炎及提高肺移植术后患者的生存率提供一种新的治疗方法。

6 参考文献

- [1] Hertz MI, Mohacsi PJ, Boucek MM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: past, present and future. J Heart Lung Transplant. 2002;21(9):945-949.
- [2] Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. J Heart Lung Transplant. 2007;26(8):782-795.

- [3] Laohaburanakit P, Chan A, Allen RP. Bronchiolitis obliterans. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;25(3):259-274.
- [4] Ooi GC, Peh WC, Ip M. High-resolution computed tomography of bronchiolitis obliterans syndrome after bone marrow transplantation. Respiration. 1998;65(3):187-191.
- [5] Jackson CH, Sharples LD, McNeil K, et al. Acute and chronic onset of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS): are they different entities? J Heart Lung Transplant. 2002;21(6):658-666.
- [6] Lama VN, Murray S, Lonigro RJ, et al. Course of FEV(1) after onset of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(11):1192-1198.
- [7] Reichenspurner H, Giris RE, Robbins RC, et al. Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. Ann Thorac Surg. 1996;62(5):1467-1472; discussion 1472-1473.
- [8] Boehler A, Estenne M. Obliterative bronchiolitis after lung transplantation. Curr Opin Pulm Med. 2000;6(2):133-139.
- [9] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988;332(6163):411-415.
- [10] Iwamuro Y, Miwa S, Zhang XF, et al. Activation of three types of voltage-independent Ca²⁺ channel in A7r5 cells by endothelin-1 as revealed by a novel Ca²⁺ channel blocker LOE 908. Br J Pharmacol. 1999;126(5):1107-1114.
- [11] Miwa S, Iwamuro Y, Zhang XF, et al. Pharmacological properties of calcium entry channels in A7r5 cells activated by endothelin-1. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;36(5 Suppl 1):S107-S109.
- [12] Zhang XF, Iwamuro Y, Okamoto Y, et al. Endothelin-1-induced contraction of rat thoracic aorta depends on calcium entry through three types of calcium channel. J Cardiovasc Pharmacol. 2000;36(5 Suppl 1):S105-S106.
- [13] Clozel M, Breu V, Gray GA, et al. Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther. 1994;270(1):228-235.
- [14] Okada M, Siegl PK, Nishikibe M. Methods for assessing endothelin ETA-receptor antagonists in preclinical studies. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2002;24(6):361-370.
- [15] Polikepahad S, Moore RM, Venugopal CS. Endothelins and airways—a short review. Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 2006;119(1-6):3-51.
- [16] Barnes PJ. Endothelins and pulmonary diseases. J Appl Physiol. 1994;77(3):1051-1059.
- [17] Rozengurt N, Springall DR, Polak JM. Localization of endothelin-like immunoreactivity in airway epithelium of rats and mice. J Pathol. 1990;160(1):5-8.
- [18] Tsokos M. Immunohistochemical detection of sepsis-induced lung injury in human autopsy material. Leg Med (Tokyo). 2003;5(2):73-86.
- [19] Ravalli S, Szabolcs M, Albala A, et al. Increased immunoreactive endothelin-1 in human transplant coronary artery disease. Circulation. 1996;94(9):2096-2102.
- [20] Ihling C, Bohrmann B, Schaefer HE, et al. Endothelin-1 and endothelin converting enzyme-1 in human atherosclerosis—novel targets for pharmacotherapy in atherosclerosis. Curr Vasc Pharmacol. 2004;2(3):249-258.
- [21] Finsnes F, Skjøsberg OH, Tønnessen T, et al. Endothelin production and effects of endothelin antagonism during experimental airway inflammation. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155(4):1404-1412.
- [22] Ono K, Matsumori A. Endothelin antagonism with bosentan: current status and future perspectives. Cardiovasc Drug Rev. 2002;20(1):1-18.
- [23] Oldfield V, Lyseng-Williamson KA. Bosentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. Am J Cardiovasc Drugs. 2006;6(3):189-208.
- [24] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002;346(12):896-903.
- [25] Park SH, Saleh D, Gaiad A, et al. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156(2 Pt 1):600-608.
- [26] Antoniu SA. Targeting the endothelin pathway in the idiopathic pulmonary fibrosis: the role of bosentan. Expert Opin Ther Targets. 2008;12(9):1077-1084.
- [27] Chen SJ, Chen YF, Meng QC, et al. Endothelin-receptor antagonist bosentan prevents and reverses hypoxic pulmonary hypertension in rats. J Appl Physiol. 1995;79(6):2122-2131.
- [28] Tilton RG, Munsch CL, Sherwood SJ, et al. Attenuation of pulmonary vascular hypertension and cardiac hypertrophy with sitaxsentan sodium, an orally active ET(A) receptor antagonist. Pulm Pharmacol Ther. 2000;13(2):87-97.

关于作者: 作者设计本综述, 同时分析与之相关的数据, 经 2 次修改, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 无利益冲突。

伦理批准: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 肺移植术后移植物的存活与闭塞性细支气管炎 (Obliterative Bronchiolitis, OB) 有着密切的关系, 闭塞性细支气管炎的发生导致了术后移植物的死亡率。

本综述增加的新信息: 论述了闭塞性细支气管炎的相关发病机制, 从内皮素 1 及其受体拮抗剂的角度来阐述其在闭塞性细支气管炎中的作用, 为临床上肺移植术后移植物的存活提供了理论指导和临床治疗的新路径。

CRTER 发表文章被 SCI 引文库、CA、EM 数据库收录的最新数据

○ SCI 引文库收录 CRTER 已发表的文章 41 篇。

○ 美国《化学文摘》(CA)收录 CRTER 杂志 2006 年发表的文章 1 543 篇, 2007 年发表的文章 1 503 篇。

○ 荷兰《医学文摘库/医学文摘》(EM) 及 Scopus 数据库收录 CRTER 2007 年发表的文章 2 752 篇。2008 年

发表的文章 2 279 篇。

○ 上述数据说明 CRTER 出版的文章已经反映了中国组织工程研究的前沿学术水平, 并得到了国际重要数据库的关注和学科专家的认可, 因此, 在 CRTER 发表文章可有较大机会实现单篇文章被国际著名数据库收录及引用的愿望, 提升了稿件的学术价值和国际传播率及显示度。

○ CRTER 欢迎各类基金项目或重点实验室课题资助文章以及博士、硕士研究生的优秀课题文章投稿。

在线投稿:

www.crter.org (右上角)
cn.zgckf.com (右上角)

咨询电话: 024-23384352