

平滑肌细胞衰老在肺动脉高压中的作用

孙正宇 陈永锋 康品方 唐碧

【摘要】 肺动脉高压(PAH)是一种恶性心血管疾病,肺动脉中膜增厚是 PAH 的一个公认特征,平滑肌细胞在中膜增厚中起重要作用。衰老细胞随年龄积累,最终导致机体老化以及年龄相关性疾病。近年来,基础和临床研究均发现衰老的肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)具有代谢活性,并显示出与该状态相关的特征性形态和生理变化,如具有扩大的扁平形状, β -半乳糖苷酶积聚,衰老相关的分泌型表型等,参与 PAH 的发生发展。本文就 PASMCs 衰老的相关标志物及衰老 PASMCs 诱发 PAH 的发生发展机制进行综述,为防治 PAH 提供新的研究思路。

【关键词】 肺动脉高压; 平滑肌细胞; 细胞衰老; 机制

[中图分类号]R544.1 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2022.13.013

The role of smooth muscle cell senescence in pulmonary hypertension Sun Zhengyu, Chen Yongfeng, Kang Pinfang, Tang Bi. Cardiovascular medicine department, the first affiliated hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233004, China.

Corresponding author: Kang Pinfang, Email: Kangpinfang.1016@163.com; Tang B, Email: bitang2000@163.com

【Abstract】 Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a kind of malignant cardiovascular disease. Pulmonary artery media thickening is a recognized feature of pulmonary arterial hypertension. Smooth muscle cells are generally believed to play an important role in the media thickening. Senescent cells accumulate with age, eventually leading to aging and age-related diseases. In recent years, both basic and clinical studies have found that senescent pulmonary smooth muscle cells (PASMCs) exhibit metabolic activity and characteristic morphological and physiological changes associated with this state, such as enlarged flat shape, β -galactosidase accumulation, and senescence related secretory phenotype, which are involved in the development of PAH. In this paper, the related markers of PASMCs senescence and the pathogenesis of PASMCs-induced PAH were reviewed, providing new research ideas for the prevention and treatment of PAH.

【Keywords】 Pulmonary arterial hypertension; Smooth muscle cells; Cell senescence; Mechanism

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种恶性心血管疾病,在其发生过程中,肺血管重塑和肺负荷持续性上升是被广泛接受的病理生理学基础,并且疾病进展常伴随右心室重构和肥厚,进而导致右心室功能不全^[1]。因此,肺动脉高压一旦发现,在缺乏有效干预的情况下,患者的生活质量将会受到严重影响,并且生存周期很短。估计中位生存期为 2.8 年,1 年生存率为 68%,3 年生存率为 48%,5 年生存率为 34%^[2]。更严峻的是,肺动脉高压发病人数也呈逐年上升趋势,据法国的研究显示,发病率为每百万人 2.5 至 7.1 例,流行率为每百万人 5 至 52 例^[3]。因此,探索有效的治疗靶点,提高肺动脉高压患者生活质量,延长生存周期,减轻家庭及社

会负担,已成为全球公共卫生领域迫切需要攻破的难题。

一、衰老与 PAH 关系

细胞衰老是细胞周期进程的永久阻滞,是由多种生理和病理压力因子(活性氧、DNA 损伤、活性致癌基因和代谢应激)诱导的适应性反应^[4]。细胞发生衰老后,尽管该类细胞自身不再增殖,但它们仍具有代谢活性,显示出该状态相关的特征性形态和生理变化并显示出与该状态相关的特征性形态和生理变化,如具有扩大的扁平形状, β -半乳糖苷酶积聚,衰老相关的分泌型表型等,并通过旁分泌作用于器官微环境。一般来说,短暂诱导衰老后的组织重塑是有益的,因为有助于消除受损细胞^[5]。相反,持续的衰老或不能消除衰老细胞是有害的。早在 1961 年, Hayflick 和 Moorhead 首次在正常人类胚胎肺成纤维细胞中描述了细胞衰老,即体外细胞分裂永久停止,随后在其他几种细胞类型中也得到了证实^[6-8]。而衰老在肺部疾病中的作用最初是在慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者中确定的,尤其是在肺气肿组织中^[9],随后在

基金项目:蚌埠医学院第一批“512 人才培育计划”中青年骨干教师培养对象(by51201214);蚌埠医学院第一批“512 人才培育计划”优秀青年教师培养对象(by51201315);高校协同创新项目(GXXT-2020-019)

作者单位:233004 安徽蚌埠,蚌埠医学院第一附属医院 心血管内科

通信作者:康品方, Email: Kangpinfang.1016@163.com;唐碧, Email: bitang2000@163.com

COPD-PH 患者病变血管发现肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PSMCs) 衰老的现象^[10]。近年来,越来越多的证据表明 PSMCs 衰老参与 PAH 的发生发展^[11-13]。

二、PSMCs 衰老的相关标志物

PSMCs 是肺血管中膜的构成成分,参与调节血管张力,维持血管正常收缩功能。随着时间的推移,细胞发生衰老难以避免。尤其 PSMCs 在受到外界因素(烟雾、粉尘、低氧、细菌)和内在因素(炎症、细胞应激)等不利微环境的影响下更容易发生衰老。衰老的 PSMCs 通常增大呈扁平形状,并出现相应的衰老特征:衰老相关 β -半乳糖苷酶、骨桥蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制分子、端粒缩短。

1. 衰老相关 β -半乳糖苷酶:衰老相关 β -半乳糖苷酶(SZ- β -Gal)是一种内源性溶酶体酶,根据以往的研究,SZ- β -Gal 被选为细胞衰老过程中积累的标记物^[14-15]。细胞衰老和整个组织衰老的跟踪通常依赖于 SA- β -gal 酶活性的检测^[16]。在正常细胞中,SZ- β -Gal 的酶活性可以在 pH 值 4 时检测到,而在衰老细胞中,该酶的酶活性在 pH 值 6 时才能观察到^[17]。组成型 SM22-TSCI-/-小鼠自发发生肺动脉高压^[18]。与来自正常小鼠的 PSMCs 相比,培养自 SM22-TSCI-/-小鼠的 PSMCs 中 SZ- β -Gal 阳性细胞比例升高,表现出早发型复制细胞衰老,干预治疗后, β -Gal 阳性细胞的数量降低,肺血管重塑改善^[19]。所以,SZ- β -Gal 也可以作为判定 PSMCs 衰老的可靠标志物。

2. 骨桥蛋白:骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是一种由衰老 PSMCs 释放的基质细胞蛋白和可溶性因子,其释放刺激了靶细胞的迁移和增殖。研究表明,OPN 在 COPD-PH 或特发性肺动脉高压(Idiopathic pulmonary hypertension, IPAH)患者的肺动脉中表达增加^[20],在 PAH 晚期而非早期合并冠心病(PAH-CHD)患者的肺动脉中也表达增加^[21]。由衰老的 PSMCs 分泌的 OPN 被证明通过促进在其附近非衰老 PSMCs 的生长和迁移来刺激血管重塑。与老年野生型相比,OPN 基因敲除的老年小鼠不会因慢性缺氧而出现中膜肥大,并且衰老相关标志物 p16 和 p21 的血管表达显著降低^[22]。这些证据表明 OPN 在 PAH 中表达增加,可作为 PSMCs 衰老的标志物。

3. 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制分子:细胞周期的阻滞是细胞衰老最明显的标志之一。衰老的细胞发生稳定的细胞周期停滞后可伴随一系列的表型改变,在蛋白表达调控上表现为细胞周期蛋白激酶抑制分子如 p16INK4a、p21CIP1/WAF1 表达异常^[23-24]。p21 在 PAH、COPD-PH 患者以及 PAH 动物模型的

PSMCs 中表达上调^[10,25-26]。p16 表达细胞已经在终末期 IPAH 和 COPD-PH 患者的 PSMCs 中被描述^[10,22,27]。在老年低氧小鼠中也观察到了类似的结果^[22-23]。以上研究证明,细胞周期蛋白激酶抑制分子在衰老 PSMCs 广泛表达,可作为评估 PSMCs 是否衰老的标志物。

4. 端粒缩短:端粒缩短是细胞衰老的可靠标志,其优点是既适用于体内,也适用于体外,而且在各种组织和物种均能检测到。不仅如此,端粒缩短与其他衰老可靠的标记具有一致性和重叠性。在人体细胞中,随着年龄的增加,端粒长度会不断短缩。当端粒长度缩短到一定水平时就会触发损伤反应,包括 DNA 损伤和氧化应激反应,随之细胞周期停滞,细胞进入衰老状态^[28]。Noureddine^[10]等发现在接受右心导管置入术的 COPD 患者中,端粒缩短与肺高压严重程度相关,同时,该研究为了评估细胞衰老是否存在于 COPD 患者的肺血管中,比较了 COPD 患者的肺血管和培养的 PSMCs,在第 2 代,COPD 患者和对照组的端粒长度不同,随着 PSMC 传代的重复,端粒缩短直到衰老。另外,近年来,在特发性肺纤维化(IPF)、COPD、PAH 均发现端粒长度显著缩短^[29-30]。

三、PSMCs 衰老参与肺动脉高压发生发展的机制

PAH 的组织学特征因为其基础疾病的多样性而复杂多变,但是,该疾病有着共同的病理特征,如肺远端血管重塑^[31]。而在 PAH 肺血管重塑过程中,几乎普遍涉及到中膜增厚,主要由平滑肌细胞数量增加和肥大驱动^[32]。由此可见,PSMCs 的异常变化在 PAH 发生发展中扮演着重要的角色。研究发现,衰老的 PSMCs 可通过细胞周期的变化和衰老相关分泌表型等,影响衰老细胞自身及非衰老细胞增殖、凋亡和迁移,参与 PAH 的病理进程。

1. 抗凋亡能力增强:衰老的一般生物学目的是消除多余的细胞,这在概念上类似于细胞凋亡^[5]。不同的是,衰老阻止受损或应激细胞的生长,但细胞凋亡则迅速消除它们。许多细胞类型在衰老时会对某些凋亡信号产生抵抗力。例如,衰老的人成纤维细胞可以抵抗神经酰胺诱导的细胞凋亡,衰老的人成纤维细胞也抵抗氧化应激反应引起的凋亡,但不抵抗死亡受体(Fas)的参与而引起的凋亡^[33-34]。衰老细胞抗凋亡能力的增强,主要是通过增加抗凋亡 BCL-2 家族成员的表达实现的^[35]。另外,在衰老细胞中,p53 和 p21 的上调限制了 caspase 信号,也保护衰老细胞免于凋亡^[36-37]。在对 PAH 的研究中发现,衰老的 PSMCs 会表现出抗凋亡能力的增强。在低氧小鼠和野百合碱(MCT)大鼠的 PSMCs 中,衰老的血管平滑肌细胞表达的 p53 下调,P53 的降低可通

过刺激 PSMCs 的增殖和钙离子内流参与肺血管重塑。在这些动物模型中还发现, PSMCs 中 p53 的降低与促凋亡蛋白 Bax 的减少、抗凋亡蛋白 Bcl-2 和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 水平的增加有关^[38]。另外, IPAH 患者 PSMCs 的 p53 蛋白表达水平和 Bax/Bcl-2 比值均显著低于正常对照组 PSMCs。此外, 在 p53 基因敲除的小鼠中, 缺氧性肺血管重塑增加, 这些影响可能与肺血管中 HIF-1 α 的增加和 p21 的表达丢失有关^[13]。其他研究显示, 暴露在低氧环境中的小鼠的肺动脉壁中 Bcl-2 的表达增加^[12]。生存素 (Survivin) 是凋亡抑制蛋白家族的新成员, 促进细胞增殖和抑制细胞凋亡, 该蛋白在 PAH 严重病变的管腔细胞中也高度表达, 而在对照组中不表达^[25]。PASC 抗凋亡能力的增加, 减少了细胞的凋亡, 导致平滑肌细胞增殖异常而发生肺血管重塑, 在形态学上表现为 PSMCs 数量增多, 排列紊乱, 中膜增厚, 末梢肺动脉管腔显著狭窄, 疾病后期, 肺小动脉完全闭塞。在功能学上表现为平滑肌细胞调节血管张力的能力减弱, 舒张能力减低, 收缩敏感性增加, 收缩、舒张功能失调, 肺血管阻力持续增加, 平均肺动脉压升高^[39-40]。当抑制这种抗凋亡能力, 如抑制抗凋亡蛋白 Bcl2 表达, 可延缓疾病的发展^[41-42]。由此可知, 衰老 PSMCs 抗凋亡能力的增强是参与 PAH 发生发展的机制之一。

2. 衰老相关分泌表型: 衰老的细胞可以分泌多种因子, 以自分泌和旁分泌的方式作用于细胞周围微环境, 进一步加速其邻近细胞的衰老, 称衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)。事实上, SASP 不是衰老细胞独有的特征, 其作用也并非一成不变, 当正常机体受到细菌、病毒及其他病原菌感染和有害环境因素损伤时, SASP 的促炎作用可激活免疫系统, 促进伤口愈合参与机体的修复^[43-45]。但是, 随着机体不断老化, 免疫机能下降, 染色质重构、DNA 损伤等多方面影响下, 大量的衰老细胞在体内累积, 其分泌的炎症因子也不断增加, 最终导致疾病的发生^[46]。可以看出, 衰老细胞分泌的 SASP 既是衡量机体衰老的标志, 也是多种年龄相关疾病的诱因^[47]。研究证明, 衰老的 PASC 发生衰老时, 其细胞因子以旁分泌的方式, 通过产生、释放可溶性和不溶性细胞因子来刺激非衰老的 PASC 的增殖和迁移。SASP 通常包括多种白介素类 (如 IL1 α / β 、6 或 11)、细胞因子和趋化因子 (如 TNF- α 、MCP1)、蛋白水解酶 (如 MMPs、组织蛋白酶) 和血管生成生长因子 (如血管内皮生长因子、纤溶酶原激活剂)。TNF α 被认为是肺动脉高压的关键触发因素, 因为在肺中过度表达 TNF- α 的转基因小

鼠会发展为 PAH^[48], 在野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠模型中 TNF- α 表达也升高^[49], 最近的证据表明, 增加的 TNF- α 通过减少 BMPR2 信号传导直接促进肺血管重塑^[50]。白介素家族作为衰老细胞释放 SASP 的一部分, 在肺动脉高压发病过程中也扮演着关键的作用, 动物模型已经证明了 IL-6 在肺动脉高压发生发展中的直接作用^[51-52]。过度表达 IL-6 的转基因小鼠近端动脉丛、远端小动脉血管发生肌化, 并发现由内皮细胞和 T 淋巴细胞组成的闭塞性增生性病变^[53]。除了 IL-6 之外, IL-11 也被认为与肺动脉高压的发生发展密切相关, 研究发现, IL-11 在 IPAH 和 PH-CLD 患者的血清中均高表达, 且血清 IL-11 水平升高与肺动脉高压预后不良相关^[54-56]。另外, 衰老的细胞会释放转化生长因子- β (TGF- β), 其作为 SASP 的一部分, 在 IPAH、PH 及慢性肺部疾病的患者血清和肺组织中表达水平升高^[57], 并参与了 PH 的发生发展^[58-59]。综上所述, 我们猜测, 在肺动脉高压发生、发展过程中, 衰老 PSMCs 产生一种双向调控作用, 一方面, 衰老细胞分泌的因子如 TNF α 、IL-6、IL-11 和 TGF- β 等改变肺血管组织局部微环境; 另一方面, 微环境的改变诱发非衰老 PSMCs 的衰老。肺血管在这些因素的共同作用下, 产生血管损伤及病理重塑的恶性循环, 促进肺动脉高压恶化。

3. 线粒体功能障碍和氧化应激反应: 线粒体是一种动态变化的细胞器, 通过不断融合和分裂来改变自身形态, 以适应细胞对能量需求的变化。调控融合的蛋白包括线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusion 1/2, MFN1/2) 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1)^[60-61]。调控线粒体分裂的主要分子包括动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1)、线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, MFF) 和线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1, FIS1)^[62-63]。正常情况下, 线粒体的融合和分裂处于动态平衡状态, 以维持细胞稳态。当细胞发生衰老时, 线粒体分裂将减少, 而融合相应增加^[64], 分裂和融合平衡被打破, 线粒体的形态、功能发生改变, 表现为衰老细胞的线粒体自噬减少, 功能障碍的线粒体数量增加^[65-66]。功能障碍的线粒体因 Drp1 的上调和 MFN2 的下调呈片段化, 并通过细胞周期蛋白 B1 (Cyclin B1)/细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 介导的 Drp1 在 Ser616 位点磷酸化引起线粒体裂变, 导致 PSMCs 过度增殖^[67]。另外, 衰老细胞能够产生破坏大分子物质 (如 DNA、蛋白质) 的活性氧 (reactive oxygen species, ROS)^[65], 改变细胞微环境, 造成氧化应激的恶性循

环。在肺动脉高压的发生发展中, ROS 通过激活缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1), 诱发肺血管反应和 PSMCs 肥大、增生。而这些变化导致肺血管重塑, 影响疾病进展。近年的研究表明, 恢复线粒体正常能量代谢和氧化应激反应, 能够抑制缺氧和野百合碱诱导的肺动脉高压小鼠模型的 PSMCs 增殖, 减轻啮齿类肺动脉高压的发生^[68-70]。衰老与线粒体功能障碍和氧化应激反应的关系也是双向的, 衰老细胞的线粒体出现功能异常的同时, 线粒体的功能障碍也会影响细胞衰老, 而这种影响也与 ROS 的过量产生有关, 因为 ROS 增多会破坏线粒体呼吸链中电子传递, 诱发大量超氧化自由基形成, 而超氧化自由基是加速衰老的重要因素。ROS 的增加可能是通过 p38MAPK/NF- κ B/SASP 通路诱导细胞发生衰老^[71]。总之, 尽管目前对于 PSMCs 衰老与线粒体功能障碍和氧化应激反应的分子机制尚未阐明, 但与肺动脉高压的发生确实存有因果关系。

总结与展望 肺动脉高压是一种恶性心血管疾病, 肺动脉中膜增厚、重构是其主要特征, 而平滑肌细胞增生在中膜增厚中起着重要作用。PAH 的患者和实验动物存在 PSMCs 衰老现象, 这些衰老的 PSMCs 可通过上调抗凋亡通路, SASP, 线粒体功能障碍和氧化应激反应等机制影响衰老和非衰老 PSMCs 的增殖和凋亡状态。目前, 虽然已有大量证据表明 PSMCs 的衰老与肺动脉高压密切相关, 但是在 PAH 发生过程中, PSMCs 并不是唯一衰老的细胞, 内皮细胞、成纤维细胞也出现衰老现象, 这些细胞是共同作用影响 PAH 发生还是相互独立作用有待进一步研究。其次, PAH 的疾病发生是多因素的, 衰老与其他致病因素的联系也未完全明确, 衰老能否作为单独治疗靶点也需要深入研究。最后, 对 PSMCs 衰老诱发肺动脉高压的分子机制研究也尚处于初步探索阶段。因此, 有必要进一步进行基础和临床研究, 如果能够明确 PSMCs 衰老在肺动脉高压中的作用, 那么抑制或清除衰老 PSMCs 将成为治疗肺动脉高压新的突破点。

参 考 文 献

- [1] Maron BA, Galiè N. Diagnosis, Treatment, and clinical management of pulmonary arterial hypertension in the contemporary era: a review[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(9): 1056-1065.
- [2] D'Alonzo 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.
- [3] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(9): 1023-1030.
- [4] Childs BG, Gluscevic M, Baker DJ, et al. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(10): 718-735.
- [5] Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(7): 482-496.
- [6] Ashraf S, Cha BH, Kim JS, et al. Regulation of senescence associated signaling mechanisms in chondrocytes for cartilage tissue regeneration[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(2): 196-205.
- [7] Pignatelli P, Menichelli D, Pastori D, et al. Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights[J]. *Kardiol Pol*, 2018, 76(4): 713-722.
- [8] Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(10): 565-581.
- [9] Aoshiba K, Nagai A. Senescence hypothesis for the pathogenetic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(7): 596-601.
- [10] Noureddine H, Gary-Bobo G, Alifano M, et al. Pulmonary artery smooth muscle cell senescence is a pathogenic mechanism for pulmonary hypertension in chronic lung disease[J]. *Circul Res*, 2011, 109(5): 543-553.
- [11] Diebold I, Hennigs JK, Miyagawa K, et al. BMPR2 preserves mitochondrial function and DNA during reoxygenation to promote endothelial cell survival and reverse pulmonary hypertension[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(4): 596-608.
- [12] Ding X, Zhou S, Li M, et al. Upregulation of SRF is associated with hypoxic pulmonary hypertension by promoting viability of smooth muscle cells via increasing expression of Bcl-2[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2731-2738.
- [13] Wang Z, Yang K, Zheng Q, et al. Divergent changes of p53 in pulmonary arterial endothelial and smooth muscle cells involved in the development of pulmonary hypertension[J]. *AJP Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(1): L216-L28.
- [14] Sanchis P, Ho CY, Liu Y, et al. Arterial "inflammaging" drives vascular calcification in children on dialysis[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(4): 958-972.
- [15] Tuttle CSL, Waaijer MEC, Slee-Valentijn MS, et al. Cellular senescence and chronological age in various human tissues: A systematic review and meta-analysis[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(2): e13083.
- [16] Gao Y, Hu Y, Liu Q, et al. Two-Dimensional design strategy to construct smart fluorescent probes for the precise tracking of senescence[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(19): 10756-10765.
- [17] Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G. What is and what is not cell senescence[J]. *Postepy Biochem*, 2018, 64(2): 110-118.
- [18] Houssaini A, Abid S, Derumeaux G, et al. Selective tuberous sclerosis complex 1 gene deletion in smooth muscle activates mammalian target of rapamycin signaling and induces pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(3): 352-67.
- [19] Houssaini A, Breau M, Kebe K, et al. mTOR pathway activation drives lung cell senescence and emphysema[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(3): e93203.
- [20] Lorenzen JM, Nickel N, Krämer R, et al. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2011, 139(5): 1010-1017.
- [21] Huang L, Li L, Yang T, et al. Transgelin as a potential target in the reversibility of pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12): 6249-6261.
- [22] Saker M, Lipskaia L, Marcos E, et al. Osteopontin, a key mediator expressed by senescent pulmonary vascular cells in pulmonary hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vas*, 2016, 36(9): 1879-1890.
- [23] Walters HE, Yun MH. Rising from the ashes: cellular senescence in regeneration[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2020, 64: 94-100.
- [24] Neri F, Basisty N, Desprez PY, et al. Quantitative proteomic analysis of the senescence-associated secretory phenotype by data-independent acquisition[J]. *Curr Protoc*, 2021, 1(2): e32.
- [25] van der Feen DE, Bossers GPL, Hagdorn Q A J, et al. Cellular

- senescence impairs the reversibility of pulmonary arterial hypertension [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(554): eaaw4974.
- [26] Zhang D, Wang G, Han D, et al. Activation of PPAR- γ ameliorates pulmonary arterial hypertension via inducing heme oxygenase-1 and p21 (WAF1): an in vivo study in rats [J]. *Life Sci*, 2014, 98(1): 39-43.
- [27] Rai PR, Cool CD, King JA, et al. The cancer paradigm of severe pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(6): 558-564.
- [28] Guidotti S, Minguzzi M, Platano D, et al. Lithium chloride dependent glycogen synthase kinase 3 inactivation links oxidative DNA damage, hypertrophy and senescence in human articular chondrocytes and reproduces chondrocyte phenotype of obese osteoarthritis patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143865.
- [29] Duckworth A, Gibbons MA, Allen RJ, et al. Telomere length and risk of idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease: a mendelian randomisation study [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3): 2852-94.
- [30] Sharma S, Aldred MA. DNA damage and repair in pulmonary arterial hypertension [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(10): 1224.
- [31] Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *New Engl J Med*, 2021, 385(25): 2361-2376.
- [32] Stenmark KR, Frid MG, Graham BB, et al. Dynamic and diverse changes in the functional properties of vascular smooth muscle cells in pulmonary hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 551-564.
- [33] Chen QM, Liu J, Merrett JB. Apoptosis or senescence-like growth arrest; influence of cell-cycle position, p53, p21 and bax in H2O2 response of normal human fibroblasts [J]. *Biochem J*, 2000, 347(Pt 2): 543-551.
- [34] Tepper CG, Seldin MF, Mudryj M. Fas-mediated apoptosis of proliferating, transiently growth-arrested, and senescent normal human fibroblasts [J]. *Exp Cell Res*, 2000, 260(1): 9-19.
- [35] Ryu SJ, Oh YS, Park SC. Failure of stress-induced downregulation of Bcl-2 contributes to apoptosis resistance in senescent human diploid fibroblasts [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(5): 1020-1028.
- [36] Yosef R, Pilpel N, Papismadov N, et al. p21 maintains senescent cell viability under persistent DNA damage response by restraining JNK and caspase signaling [J]. *EMBO J*, 2017, 36(15): 2280-2295.
- [37] Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, et al. Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging [J]. *Cell*, 2017, 169(1): 132-147.
- [38] Wakasugi T, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Role of smooth muscle cell p53 in pulmonary arterial hypertension [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212889.
- [39] Veith C, Vartürk - Özcan I, Wujak M, et al. SPARC, a novel regulator of vascular cell function in pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2022, 145(12): 916-933.
- [40] Rai N, Sydykov A, Kojonazarov B, et al. Targeting peptidyl-prolyl isomerase I in experimental pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2022, 1: 2101698.
- [41] Perini GF, Ribeiro GN, Pinto Neto JV, et al. BCL-2 as therapeutic target for hematological malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 65.
- [42] Rybka V, Suzuki YJ, Shults NV. Effects of Bcl-2/Bcl-xL inhibitors on pulmonary artery smooth muscle cells [J]. 2018, 7(11): 150.
- [43] Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, et al. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 586.
- [44] Hou J, Kim S. Possible role of ginsenoside Rb1 in skin wound healing via regulating senescent skin dermal fibroblast [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(2): 381-388.
- [45] Teng C, Li B, Lin C, et al. Targeted delivery of baicalein-p53 complex to smooth muscle cells reverses pulmonary hypertension [J]. *J Controlled Release*, 2022, 341: 591-604.
- [46] He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1000-1011.
- [47] Campisi J. Cellular senescence; putting the paradoxes in perspective [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21(1): 107-112.
- [48] Fujita M, Shannon JM, Irvin CG, et al. Overexpression of tumor necrosis factor-alpha produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 280(1): L39-49.
- [49] Li XQ, Wang M, Yang CG, et al. Fluoxetine inhibited extracellular matrix of pulmonary artery and inflammation of lungs in monocrotaline-treated rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(2): 217-222.
- [50] Hurst LA, Dunmore BJ, Long L, et al. TNF α drives pulmonary arterial hypertension by suppressing the BMP type-II receptor and altering NOTCH signalling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14079.
- [51] Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2010, 122(9): 920-927.
- [52] Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151(5): 1628-1631.
- [53] Itoh A, Nishihira J, Makita H, et al. Effects of IL-1 β , TNF-alpha, and macrophage migration inhibitory factor on prostacyclin synthesis in rat pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Respirology*, 2003, 8(4): 467-472.
- [54] Ng B, Cook SA, Schafer S. Interleukin-11 signaling underlies fibrosis, parenchymal dysfunction, and chronic inflammation of the airway [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(12): 1871-1878.
- [55] Roger I, Milara J, Estornut C, et al. Role of IL-11 system in pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56: Suppl, 64, 1495.
- [56] Roger I, Estornut C, Ballester B, et al. Role of IL-11 in vascular function of pulmonary fibrosis patients [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54: Suppl, 63, PA1424.
- [57] Woo KV, Ornitz DM, Singh GK. Diagnosis and Pathophysiological Mechanisms of Group 3 Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2019, 21(3): 16.
- [58] Lu A, Zuo C, He Y, et al. EP3 receptor deficiency attenuates pulmonary hypertension through suppression of Rho/TGF- β 1 signaling [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 1228-1242.
- [59] Gilbane A J, Derrett-Smith E, Trinder S L, et al. Impaired bone morphogenetic protein receptor II signaling in a transforming growth factor- β -dependent mouse model of pulmonary hypertension and in systemic sclerosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(6): 665-677.
- [60] Yu R, Liu T, Jin SB, et al. MIEF1/2 orchestrate mitochondrial dynamics through direct engagement with both the fission and fusion machineries [J]. *BMC Biol*, 2021, 19(1): 229.
- [61] Johnson J, Mercado-Ayon E, Mercado-Ayon Y, et al. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 702: 108698.
- [62] Guo Y, Xie YQ, Gao M, et al. Metabolic reprogramming of terminally exhausted CD8(+) T cells by IL-10 enhances anti-tumor immunity [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(6): 746-756.
- [63] Merz KE, Hwang J, Zhou C, et al. Enrichment of the exocytosis protein STX4 in skeletal muscle remediates peripheral insulin resistance and alters mitochondrial dynamics via Drp1 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 424.
- [64] Liu L, Liao X, Wu H, et al. Mitophagy and Its Contribution to Metabolic and Aging-Associated Disorders [J]. *Antioxid Redox*

- Signal, 2020, 32(12):906-927.
- [65] Passos JF, Saretzki G, Ahmed S, et al. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence[J]. PLoS Biol, 2007, 5(5):e110.
- [66] Lee HC, Yin PH, Chi CW, et al. Increase in mitochondrial mass in human fibroblasts under oxidative stress and during replicative cell senescence[J]. J Biomed Sci, 2002, 9(6 Pt 1):517-526.
- [67] Whitley BN, Engelhart EA, Hoppins SJM. Mitochondrial dynamics and their potential as a therapeutic target[J]. 2019, 49:269-283.
- [68] Lu X, Zhang J, Liu H, et al. Cannabidiol attenuates pulmonary arterial hypertension by improving vascular smooth muscle cells mitochondrial function[J]. Theranostics, 2021, 11(11):5267-5278.
- [69] Wang M, Luo P, Shi W, et al. S-Nitroso-L-Cysteine Ameliorated Pulmonary Hypertension in the MCT-Induced Rats through Anti-ROS and Anti-Inflammatory Pathways[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:6621232.
- [70] Song JL, Zheng SY, He RL, et al. Serotonin and chronic hypoxic pulmonary hypertension activate a NADPH oxidase 4 and TRPM2 dependent pathway for pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation and migration[J]. Vascul Pharmacol, 2021, 138:106860.
- [71] Salazar G. NADPH oxidases and mitochondria in vascular senescence[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5):1327.

(收稿日期:2022-04-12)

黑色素瘤的中药治疗研究进展

邓福临 郭宇晗 吕大伦

【摘要】 恶性黑色素瘤的手术治疗以及放化疗、靶向治疗、免疫治疗等治疗方案常有其不足之处,而中药作为中国传统医学留下的瑰宝,因其不易产生耐药性及毒副作用小的特点,越来越被人们重视起来。近年来,随着对中药治疗肿瘤的深入研究,科研人员发现有越来越多的中药成分能够有效杀伤恶性黑色素瘤细胞,抑制其生长和转移。因此,笔者综述了目前中药治疗恶性黑色素瘤的研究情况,以期为以后的深入研究提供基础,并为未来在临床治疗恶性黑色素瘤的过程中提供更多的治疗方案。

【关键词】 恶性黑色素瘤; 中药; 细胞凋亡; 血管生成

[中图分类号]R739.5 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2022.13.014

Research progress on TCM treatment for melanoma Deng Fulin, Guo Yuhang, Lv Dalun. Department of burn and plastic surgery, Yijishan hospital & the first affiliated hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241001, China.

Corresponding author: Lv Dalun, Email: ldl0776@126.com

【Abstract】 Nowadays, there are many treatments of malignant melanoma such as surgical operation, radiotherapy and chemotherapy, targeted therapy, immunological therapy. But they often have some disadvantages. However, because less likely to produce drug-resistance and side effects, the traditional Chinese medicine is a treasure for us and more and more researchers have put their attentions on it in recent years. With the intensive study of traditional Chinese medicine in tumor therapy, researchers have found that many Chinese herbal medicinal ingredients can effectively kill malignant melanoma cells, inhibit their growth and metastasis. Therefore, the author summarizes the current research of Chinese medicine in the therapy of malignant melanoma so as to provide some help for the further studies, and more options for the clinical therapy of malignant melanoma in the future.

【Keywords】 Malignant melanoma; Chinese medicine; Cell apoptosis; Angiogenesis

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM),作为高度恶性肿瘤中的一种,淋巴结和血液的转移容易发生在该疾病的早期,大多数患者的临床预后较差。晚期患者的中位生存时间仅为7.5个月,2年生存率约为15%,5年生存率仅为5%^[1]。根据流行病学的调查结果显示,MM在白种人中发病率最高,黑人发病率约为1.0/1000万,而中国人口的发病率又比黑

人种族发病率要低一些^[2-4]。自20世纪90年代中期以来,美国的年发病率每年增加约0.4%^[5]。近年来,恶性黑色素瘤的发病人数在我国也明显增加,每年的新增病人数量大约在2万人以上^[6]。目前,对于MM首选的治疗方法仍然是手术切除原发病灶,术者根据创面情况选择I期或II期修复创面。然而,随着精细医学的发展和恶性黑色素瘤发病机制的深入探究,临床医生的选择也越来越多,例如放疗、化疗、靶向以及免疫治疗。然而,这些治疗方法都有其缺点,如患者对放化疗不敏感,术后易复发和转移,靶向药物作用时间短,易产生耐药性,治疗成本高等^[7]。中药是中医学留下的瑰宝。其抗肿瘤历

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2020A0599)

作者单位:241001 安徽芜湖,皖南医学院第一附属医院,弋矶山医院烧伤整形科

通信作者:吕大伦,Email:ldl0776@126.com