DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0525　　**文章编号** 1671-8852(2025)02-0212-08

急性呼吸窘迫综合征中肺血管内皮细胞损伤与修复的研究新进展

袁　莉[1]　宋振举[1]　王　璐[2]
[1]复旦大学附属中山医院急诊科/复旦大学应急救援与急危重症研究所　上海　200032；
[2]武汉大学人民医院重症医学科　湖北　武汉　430060

摘要　急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发病率与死亡率持续居高不下，众多研究已经证实肺血管内皮细胞(EC)在ARDS的发病机制中扮演着至关重要的角色。肺血管内皮细胞是肺泡-毛细血管屏障的重要组成部分，参与气体交换、体液平衡和白细胞迁移等生理活动，当EC遭遇环境应激、感染性病原体或内源性危险信号时会被激活，从而由静息状态转变为促炎和促凝血的激活状态。过度激活的EC表现为炎症反应的失控、凝血活动的增强和内皮屏障的通透性增加，这可能导致弥散性血管内凝血、肺水肿和肺出血，进一步加重ARDS的病情。本文旨在阐述肺血管内皮细胞损伤以及肺血管内皮细胞再生和修复方面的最新研究进展，以期为寻找ARDS治疗的新靶点提供方向。

关键词　急性呼吸窘迫综合征；肺血管内皮细胞；损伤；修复
中图分类号　R563.8
文献标识码　A　　**开放科学(资源服务)标识码(OSID)：**

Investigating pulmonary endothelial cell injury and repair: Exploring new intervention targets for acute respiratory distress syndrome

YUAN Li[1], SONG Zhenju[1], WANG Lu[2]
[1]*Dept. of Emergency, Zhongshan Hospital Fudan University & Institute of Emergency Rescue and Critical Care, Fudan University, Shanghai 200032, China;*
[2]*Dept. of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China*

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) remains a significant healthcare challenge, marked by high incidence and mortality rates. Emerging research underscores the critical role of pulmonary endothelial cells (ECs) in ARDS pathogenesis. The pulmonary endothelial cells are an important component of the alveolar-capillary barrier, involved in normal physiological activities such as gas exchange, fluid balance, and leukocyte migration. However, when confronted with environmental stressors, infectious agents, or internal danger signals, ECs undergo activation. This activation shifts them from a resting state to one that promotes inflammation and coagulation. If this activation becomes excessive, ECs can enter a state of dysfunction, marked by heightened inflammation, coagulation, and increased permeability. This can lead to disseminated intravascular coagulation,

课题来源：国家重点研发计划(编号：2021YFC2501800，2024YFC3044600)；上海急危重症临床医学研究中心项目(编号：21MC1930400)
作者简介：袁莉，女，1994—，医学硕士，主要从事急性呼吸窘迫综合征的机制研究，E-mail：yuanlisolar@163.com
通信作者：宋振举，男，1975—，医学博士，主任医师，主要从事脓毒症/急性肺损伤免疫调节研究，E-mail：song.zhenju@zs-hospital.sh.cn

pulmonary edema, and pulmonary hemorrhage, all of which exacerbate ARDS progression. This comprehensive review seeks to shed light on the new targets of pulmonary endothelial cell injury and the modulation of pulmonary endothelial cells regeneration and repair. By exploring these aspects, the review aims to pave the way for the discovery of innovative therapeutic targets to combat ARDS.

Key Words　Acute Respiratory Distress Syndrome; Pulmonary Endothelial Cell; Injury; Repair

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome，ARDS)是由各种致病因素导致的急性弥漫性肺损伤，以难治性、进展性的急性呼吸衰竭为主要表现的临床综合征[1]，其主要病理特征是炎症反应导致的肺血管内皮细胞(endothelial cell，EC)及肺泡上皮细胞受损，肺毛细血管通透性增高，肺泡腔渗出富含蛋白质的液体，进而导致肺水肿及透明膜形成[2]。尽管针对ARDS的病理机制和临床治疗已经开展了大量的研究，但目前仍然缺乏有效的药物治疗手段。肺血管内皮细胞与肺泡上皮细胞、基底膜及细胞外基质共同构成了肺泡-毛细血管屏障，它们在调节气体交换、体液平衡和白细胞迁移中发挥着重要作用[3]。当EC暴露于环境应激源、感染性病原体或内源性危险信号时，它们会被激活，从静息状态转变为促炎、促凝血和增加氧化应激的表型。如果这种激活持续超过一定的阈值时，EC就会发生功能障碍，表现为止血机制紊乱、血管反应异常和组织水肿，进而导致弥散性血管内凝血、肺水肿和肺出血[4]，因此，EC在ARDS的发生、发展及转归过程中扮演着至关重要的角色，其损伤与修复直接影响疾病的转归和预后。探索抑制EC过度激活的机制以及调控EC的再生修复的途径，能为ARDS的治疗提供新的治疗靶点和策略。

1　肺血管内皮细胞损伤的主要机制

1.1　过度炎症反应导致肺血管内皮细胞损伤

ARDS最常见的病因是细菌源性肺炎和脓毒症[5]，病原微生物的感染会激活体内的中性粒细胞，活化的中性粒细胞通过释放蛋白酶、活性氧(reactive oxygen species，ROS)以及形成中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps，NETs)清除病原体[6]，但是过度的免疫反应会导致中性粒细胞的过度活化和迁移，导致大量炎性介质和ROS释放，这些物质会直接损伤肺血管内皮细胞，导致肺泡-毛细血管屏障的破坏和肺水肿的形成，进而出现严重的低氧血症和呼吸衰竭[7]，通过抑制中性粒细胞的活化、巨噬细胞的极化和减少炎症介质释放，预防过度免疫反应造成的EC损伤，是干预ARDS的有效手段，在最近的研究中关于调控ARDS的免疫反应有了新的进展。

1.1.1　*抑制中性粒细胞的活化和迁移可减轻肺血管内皮细胞的损伤*　通过抑制中性粒细胞在ARDS期间的过度活化，抑制NETs形成，可以显著减少炎性介质的释放，改善肺泡-毛细血管屏障的功能。最新的研究[8]表明通过抑制血小板的活化，可以阻碍血小板-中性粒细胞复合物(platelet-neutrophil complexes，PNCs)的形成，从而抑制中性粒细胞募集、激活和NETs的形成，调控ARDS期间的炎症反应。糖蛋白Ⅵ(glycoprotein Ⅵ，GPⅥ)是一种用于胶原蛋白和纤维蛋白的血小板特异性受体，通过激活免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif，ITAM)介导的血小板活化[9]，抗GPⅥ治疗可以改善脂多糖(lipopolysaccharide，LPS)导致的小鼠肺泡-毛细血管屏障功能障碍，并减轻肺组织损伤[10]。表明GPⅥ是一个治疗ARDS的潜在靶点，其可在ARDS急性期限制破坏性的肺中性粒细胞的流入和激活，并且没有发现增加炎症性出血的风险[10]。在最新的研究[6]中，发现了一种与中性粒细胞相关的ARDS干预新策略，即通过抑制中性粒细胞穿越内皮屏障的过程减轻肺部的炎症反应，在脓毒症诱导的ARDS早期，中性粒细胞需要跨越内皮屏障进入感染部位，发挥其免疫功能，然而，由于中性粒细胞的直径较大，必须发生形态学变化才能通过肺毛细血管，这一过程相对耗时，并导致中性粒细胞的隔离现象。最新的研究[6]发现与循环中性粒细胞相比，隔离在肺中的中性粒细胞Mac-1(CD11b/CD18)整合素的表达上调，通过抑制Mac-1的表达，可以减少中性粒细胞的跨内皮迁移。

已有多项研究表明，干预中性粒细胞的活化和迁移具有显著的治疗潜力，未来的研究可深入探讨抑制中性粒细胞活化与调节炎症介质释放的具体机制，从而保护EC的正常功能，改善ARDS的预后。

1.1.2　*肺血管内皮细胞与肺巨噬细胞的相互作用影响肺部炎症反应*　肺泡中主要有两种类型的巨

噬细胞。第一种是常驻肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages,AMs),抗炎的选择性激活表型(the alternatively activated phenotype,M2)表型是这些常驻AM的主要形式[11]。常驻的AMs受到刺激后会立即转变为经典激活的表型(the classically activated phenotype,M1),并释放促炎介质,导致中性粒细胞募集和活化,同时激活EC并增加血管通透性,从而加剧肺部炎症[12-13]。第二种类型是募集的AM,当刺激发生时,外周血的单核细胞被募集到肺泡腔,并分化为M1表型[14]。EC参与AM的募集[15-16],EC一方面通过分泌巨噬细胞集落刺激因子-1(macrophage colony stimulating factor-1,CSF-1)维持LPS刺激后的血液中单核细胞稳态[15],另一方面EC的激活有助于帮助单核细胞到达具体的炎症部位[17]。EC对于巨噬细胞的极化也发挥着重要作用,近期的肺组织单细胞测序结果[18]明确了除了AM以外肺间质巨噬细胞(interstitial macrophages,IM)的分群的存在,最新的研究[19]发现EC通过分泌Rspondin3可以通过协调IM的代谢和表观遗传程序,促进IM向抗炎表型转变,从而促进炎症消退和组织修复作为炎症损伤期间的适应性机制。EC也有促进巨噬细胞向促炎的方向极化的作用,肺部的炎症环境会导致肺血管内皮细胞的Sparcl 1的表达增加,研究通过构建EC过表达Sparcl 1的小鼠发现Sparcl 1会促进AM和IM的M1样极化,促进肺部的炎症进展[20],EC还可以通过分泌miR-223的外泌体靶向调控AM中RGS1的表达,RGS1的缺乏会导致AM的比例失衡,导致ARDS的不良预后[21]。ARDS中EC和巨噬细胞之间复杂的相互作用在ARDS疾病进展中扮演着重要的角色,但是由于技术的进步,更多的EC和肺巨噬细胞的分群被发现,因此仍需要进一步的研究来阐明各种巨噬细胞表型如何与肺内不同位置的EC相互作用的机制。

1.1.3 *抑制NF-κB信号转导调节肺血管内皮的激活水平* EC促炎和促凝血表型依赖于黏附分子[E-选择素、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)、血管细胞黏附蛋白-1(vascular cell adhesion protein-1,VCAM-1)]、细胞因子、趋化因子表达水平的上调和抗凝蛋白表达降低[22],这些蛋白质都受转录因子核因子-κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)的调控[22]。抑制NF-κB信号转导可以调节EC的激活水平,预防EC发生功能障碍[23]。肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α,TNFα)和凝血酶是ARDS期间激活EC中NF-κB信号通路的主要物质,由它们激活的NF-κB信号通路可以相互放大,形成恶性循环[23]。

近期的研究[24]发现了调控NF-κB的信号转导的新靶点,其中果糖-2,6-二磷酸酶3(ructose-2,6-biphosphatase 3,PFKFB3)作为糖酵解调节因子被认为可以促进NF-κB的信号传导,在ARDS期间,EC中的PFKFB3的表达显著上调,PFKFB3敲低能抑制LPS诱导的NF-κB-p65核易位,使EC表面黏附分子的表达降低,同时减少肺部中性粒细胞和巨噬细胞的浸润,改善内皮屏障的通透性,这些发现凸显了PFKFB3在治疗ARDS中的转化潜力。此外,最新的研究[25]发现含三方基序(tripartite motif-containing,TRIM)蛋白家族作为E3泛素连接酶的一个亚家族,其中的TRIM47作为一种新型的EC激活剂,通过增强TNF-α信号通路中TRAF2的K63连接泛素化,激活EC的TRAF2-MAPK/NF-κB信号转导,从而介导ARDS期间的炎症反应和组织损伤,尽管目前尚未发现靶向TRIM蛋白的特异性抑制剂,但开发这类化合物作为ARDS治疗的重要性不言而喻。除了EC本身的靶点外,由EC分泌的烟酰胺磷酸核糖基转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase,NAMPT)被认为是一种新的损伤相关分子模式,多种可引发ARDS的刺激均可显著促进了NAMPT的表达。同时研究[26]发现eNAMPT的血浆水平与ARDS的严重程度和预后密切相关,在ARDS损伤模型中,EC条件性NAMPT敲除小鼠表现出血浆中炎症因子的表达水平显著降低,这表明EC分泌的eNAMPT可能是引发ARDS病理生理学变化的主要因素[27]。尤其值得关注的是,ALT-100作为一种eNAMPT人源化单克隆抗体,目前正处于ARDS的2a期临床试验阶段。在小鼠、大鼠和猪的ARDS研究中,ALT-100显著减弱了肺损伤的严重程度,通过抑制炎性细胞因子的产生和改善肺血管屏障的通透性,显示出其潜在的治疗效果[28-29]。

NF-κB是调节炎性反应和免疫应答的关键信号转导通路,其在炎症介质的过度表达和内皮细胞功能异常中发挥重要作用[30]。目前已有多个靶向NF-κB信号通路的药物候选物进入临床试验阶段,如IKK抑制剂和TLR信号通路拮抗剂,尽管在ARDS治疗中的具体效果还需要进一步临床验证和优化[31]。

1.2 肺血管内皮细胞应力纤维形成的调控机制 在炎症条件下,EC中的收缩肌动蛋白和肌球蛋白

结合形成应力纤维，增强 EC 的收缩力会破坏 EC 的细胞间连接，导致内皮屏障通透性增加。激活细胞骨架收缩装置背后的驱动力是非肌肉肌球蛋白轻链激酶亚型（nonmuscle myosin light chain kinase isoform，nmMLCK），nmMLCK 可以使肌球蛋白轻链（myosin light chain，MLC）发生磷酸化，驱动肌动蛋白-肌球蛋白收缩[32]。nmMLCK 的激活主要通过 RhoA 介导，RhoA 是一种小的 GTP 酶，通过激活 RhoA 依赖性激酶（RhoA‐dependent kinase，ROCK），作用于 LIM 结构域激酶 1（LIM domain kinase 1，LIMK1），LIMK1 能使下游的 cofilin-1 磷酸化失活，cofilin-1 具有促进肌动蛋白解聚的功能，cofilin-1 失活后导致应力纤维形成，促进内皮屏障破坏[33]。条件性黏着斑激酶（Focal adhesion kinase，FAK）和谷胱甘肽 S-转移酶通过抑制 RhoA 维持内皮屏障完整性[34]。然而，最近研究[34]发现了 FAK 和谷胱甘肽 S-转移酶作用的新机制，FAK 还可以作为支架蛋白参与机械信号通路的信号转导。谷胱甘肽 S-转移酶则还可以通过调节 VE-钙黏蛋白的上游激酶抑制 VE-钙黏蛋白磷酸化，降低内皮屏障的通透性[35-36]。热休克蛋白 90（heat shock protein 90，HSP90）通过激活 RhoA、NF-κB 和 TNFα 在调节内皮屏障中起着核心作用[37]，近期研究[38]还发现去泛素化酶 USP40 可以促进 HSP90 发生去泛素化和乙酰化，从而减弱 RhoA 和 NF-κB 的激活，而且研究显示在 ARDS 期间 USP40 的表达受抑制，表明 USP40 表达水平的降低促进 ARDS 的病情进展，调控 USP40 表达有望成为了解炎症性疾病过程和开发 ARDS 新治疗策略的新焦点，了解 USP40 对 HSP90 活性的分子调控有望促进靶向 HSP90 的新药的开发。

1.3　ROS 破坏肺血管内皮屏障　ROS 的大量产生联合炎症反应的失控被认为是 ARDS 期间内皮屏障功能障碍的主要原因[39]，ROS 破坏内皮屏障通过上调 EC 的促炎因子和黏附分子的表达水平导致 EC 功能障碍[32]，此外，ROS 还可以介导 EC 中的多种程序性死亡直接导致血管通透性增加[40]。EC 中的 ROS 可来源于线粒体、NADPH 氧化酶（NADPH oxidase，NOXs）、一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）解偶联和黄嘌呤氧化酶（xanthine oxidase，XO）[41]，其中 NOX 蛋白家族是 ROS 的主要来源[42]，最新的研究[43]发现 NOX4 可能是干预 ARDS 的新靶点，在 ARDS 模型中，NOX4 敲低可缓解 EC 氧化应激，减少 MLCK 磷酸化，并维持紧密连接蛋白 ZO-1 和 Occudin 的表达，从而改善肺内皮屏障的通透性。由于 EC 的线粒体中存在许多氧化酶，因此线粒体也是 EC 内源性 ROS 的主要来源[39]，抑制线粒体 ROS 的产生对于干预 ARDS 疾病发展具有重要意义。最近的研究[39]发现可以通过将抗氧化剂 Tiron 附着在线粒体靶向 Szeto-Schiller（SSP）肽的衍生物上可以特异性地清除线粒体的 ROS 产生，同时还显著抑制了炎症小体的激活。mitoQ 也是一种靶向线粒体的抗氧化剂，给药后显著抑制了线粒体 ROS 的产生并改善了线粒体的状况，但是在核因子-E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，NRF2）缺陷小鼠中，mitoQ 的保护作用基本消失，说明 mitoQ 可能通过 Nrf2-MafF/ARE 轴在减少 ARDS 氧化损伤方面发挥作用[44]。除了通过靶向线粒体的抗氧化剂减少线粒体的 ROS 产生，预防线粒体的损伤外，靶向线粒体自噬可以直接限制炎症反应，调节线粒体稳态[45]，通过沉寂信息调节因子（silent information regulator 1，SIRT1）与 Rab7 相互作用可以促进线粒体自噬，限制 EC 中的干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes，STING）和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）过度激活，对 EC 起到保护作用[46]，证明 SIRT1 具有潜在的治疗意义。

除了靶向 ROS 的来源，最近的研究也在关注干预 ROS 的作用靶点，研究者注意到 LPS 会诱导 EC 中一氧化氮和超氧化物的过量产生，这两种高反应性自由基会反应生成过氧亚硝酸盐，导致蛋白质发生硝化[47]，而过氧亚硝酸盐的清除可显著改善 ARDS 中肺水肿的症状，说明 ARDS 的疾病进展与蛋白硝化密切相关[48]。Rac1 是 Rho 蛋白家族的小 GTP 酶，是调节 EC 肌动蛋白骨架的关键分子，研究[47]发现 Rac1 在特定位点（Y32）发生硝化是导致内皮屏障破坏的关键因素，通过抑制 Y32 位点发生硝化，可以改善 LPS 诱导的肺血管内皮屏障的破坏。氧化应激与肺损伤之间的联系，以及抗氧化疗法在临床前模型中的成功，使抑制 ROS 的产生成为干预 ARDS 的研究热点，然而，ROS 在 ARDS 中的复杂作用限制了抗氧化疗法的疗效，使这些新发现的干预靶点无法真正地运用到临床，或许针对 ROS 下游不良事件的干预将更具有效性，通过终止 ROS 相关的不良结局改善 ARDS 的预后或许是以后研究工作中需要重视的领域。

2 内皮细胞再生和修复的调控

血管内皮的可塑性使其可以在受损的部位发生血管再生,而血管再生是肺部疾病恢复的必需过程[49],调控血管再生对改善ARDS的预后具有重要意义。目前已经发现了许多与血管生成相关的分子,例如鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine 1-phosphate,S1P)作为鞘磷脂的生物活性代谢产物,通过与EC表面的S1P受体(sphingosine-1-phosphate receptors,S1PR)结合启动各种信号级联反应[50]。早期生长反应因子1(early growth response factor 1,EGR1)和信号传导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)分别是转录鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1,SPHK1)和鞘氨醇转运受体2(sphingosine-1-phosphate transporter spinster homolog 2,SPNS2)所必需的转录因子,两者都有助于S1P的产生[51],S1P主要通过与S1PR1作用刺激EC增殖和毛细管腔的形成[52],S1P还可通过靶向转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ,PPARγ)调节血管生成[53]。血管生成的另一个关键因素是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF),VEGF通过抑制细胞凋亡促进EC存活[54-56],还与Notch通路相串联,由VEGF触发的信号传导已被证明可诱导Notch配体DLL4(delta-like ligand 4)的表达,促进血管生成[57]。miR-126通过调控Ena/Vasp同源结构域1(Ena/vasodilator-stimulated phosphoprotein homology-1,EVH1)和磷酸肌醇3-激酶调节亚基2(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2,PIK3R2)的表达,参与VEGF对血管增殖的调控[58]。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins,BMP)也对维持血管稳态和促进血管生成发挥调控作用,内源性的BMP9是一种肺内皮细胞的保护性因子,在炎症期间下调,外源性补充BMP9为ARDS提供了一种潜在的治疗方法[59]。最近研究证实BMP6既可以通过与血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2,VEGFR2)相互作用调节VEGF和Notch通路的表达,还可以通过直接调节Hippo信号传导诱导血管生成[60]。血管生成素轴屏障稳定蛋白血管生成素样衍生物1(angiopoietin-like protein 1,ANGPTL1)和屏障破坏蛋白血管生成素样衍生物2(angiopoietin-like protein 2,ANGPTL2)是另一个有吸引力的靶点,ANGPTL1的致病性耗竭与ARDS结局有关,并且用药物治疗性补充ANGPTL1可减轻临床前模型中的内皮屏障的破坏[61]。叉头框(forkhead box,FOX)蛋白转录因子对血管修复的影响也不可忽略[62],在ARDS小鼠中重新激活FoxM1依赖性EC再生可有效改善老年败血症诱导的ARDS小鼠的血管修复、炎症消退和存活率[63]。血小板-内皮细胞黏附分子-1(platelet-endothelial cell adhesion molecule-1,PECAM1),是一种跨膜蛋白,属于黏附分子家族成员,在EC细胞-细胞连接处表达,有助于维持血管屏障的完整性。将表达PECAM1的骨髓细胞移植到缺乏PECAM1的小鼠中,建立的骨髓嵌合体小鼠与缺乏PECAM1的小鼠相比具有更强的维持血管屏障完整性的能力[64],使用表达PECAM1的转基因间充质基质细胞的创新疗法也因为对血管屏障的修复作用表现出巨大的治疗潜力[65-66]。

最近研究[67-68]也在不同的ARDS疾病模型中验证内皮祖细胞(endothelial prozuitor cells,EPC)、间充质干细胞及其外泌体对EC再生的调控作用,其中间充质干细胞分泌的细胞外囊泡(extracellular vesicles,EVs),间充质干细胞及其外泌体在ARDS的治疗中通过旁分泌机制,导致患者抗炎因子表达增加,炎症反应减少[69],保护内皮屏障的功能,改善ARDS预后[67,70-71]。miRNA-125b-5p在EC中高度表达,在ARDS模型中,miRNA-125b-5p过表达可以保护EC逆转内皮屏障损伤[72]。建立靶向肺血管内皮细胞的工程化EVs可以向EC递送miRNA-125b抑制细胞凋亡、恢复细胞连接并促进EC增殖[73],并调节免疫反应[69]。源自EPC的外泌体含有丰富的microRNA-126-3p(miR-126-3p)和miR-126-5p,外泌体将miR-126-3p和miR-126-5p递送至EC,从而减少LPS诱导的VCAM1和高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein,HMGB 1)上调[58,74]。以上研究结果支持EPC通过外泌体向EC递送miRNA促进血管生成,并在一定程度上改善ARDS的预后,在临床研究中显示出广阔的应用前景。

3 展望

肺血管内皮细胞是调控ARDS病理生理状态的关键靶细胞,肺血管内皮细胞的功能恢复对于改善ARDS的预后至关重要。无论是潜在的ARDS调节靶点,还是已经进入临床试验的生物制剂,针对肺血管系统的药物开发已经取得了重大进展,但

目前单一的治疗方式无法显著改善ARDS的预后，因此有必要研究保护肺血管内皮屏障功能的不同靶点之间的潜在协同作用，将它们共同用于受损肺血管内皮屏障的修复再生治疗。

参考文献

[1] Gorman E A, O′kane C M, Mcauley D F. Acute respiratory distress syndrome in adults: Diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management [J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1157-1170.

[2] Meyer N J, Gattinoni L, Calfee C S. Acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet, 2021, 398(10300): 622-637.

[3] Cong X, Kong W. Endothelial tight junctions and their regulatory signaling pathways in vascular homeostasis and disease [J]. Cell Signal, 2020, 66: 109485.

[4] Prasad M, Leon M, Lerman L O, et al. Viral endothelial dysfunction: A unifying mechanism for COVID-19 [J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(12): 3099-3108.

[5] Bos L D J, Ware L B. Acute respiratory distress syndrome: Causes, pathophysiology, and phenotypes [J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1145-1156.

[6] Park I, Kim M, Choe K, et al. Neutrophils disturb pulmonary microcirculation in sepsis-induced acute lung injury [J]. Eur Respir J, 2019, 53(3):1800786.

[7] Harris A J, Mirchandani A S, Lynch R W, et al. IL4Rα signaling abrogates hypoxic neutrophil survival and limits acute lung injury responses *in vivo* [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(2): 235-246.

[8] Middleton E A, Rondina M T, Schwertz H, et al. Amicus or adversary revisited: Platelets in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 59(1): 18-35.

[9] Rayes J, Watson S P, Nieswandt B. Functional significance of the platelet immune receptors GP Ⅵ and CLEC-2 [J]. J Clin Invest, 2019, 129(1): 12-23.

[10] Burkard P, Schonhart C, Vögtle T, et al. A key role for platelet GP Ⅵ in neutrophil recruitment, migration, and NETosis in the early stages of acute lung injury [J]. Blood, 2023, 142(17): 1463-1477.

[11] Liang L, Xu W, Shen A, et al. Inhibition of YAP1 activity ameliorates acute lung injury through promotion of M2 macrophage polarization [J]. MedComm (2020), 2023, 4(3): e293.

[12] Aggarwal N R, King L S, D′alessio F R. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306(8): L709-L725.

[13] Dagvadorj J, Shimada K, Chen S, et al. Lipopolysaccharide induces alveolar macrophage necrosis via CD14 and the P2X7 receptor leading to interleukin-1α release [J]. Immunity, 2015, 42(4): 640-653.

[14] Short K R, Kroeze E, Fouchier R A M, et al. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(1): 57-69.

[15] Emoto T, Lu J, Sivasubramaniyam T, et al. Colony stimulating factor-1 producing endothelial cells and mesenchymal stromal cells maintain monocytes within a perivascular bone marrow niche [J]. Immunity, 2022, 55(5): 862-878. e8.

[16] Niethamer T K, Stabler C T, Leach J P, et al. Defining the role of pulmonary endothelial cell heterogeneity in the response to acute lung injury [J]. Elife, 2020, 9: e53072.

[17] Leach H G, Chrobak I, Han R, et al. Endothelial cells recruit macrophages and contribute to a fibrotic milieu in bleomycin lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(6): 1093-1101.

[18] Chakarov S, Lim H Y, Tan L, et al. Two distinct interstitial macrophage populations coexist across tissues in specific subtissular niches [J]. Science, 2019, 363 (6432):eaau0964.

[19] Zhou B, Magana L, Hong Z, et al. The angiocrine Rspondin3 instructs interstitial macrophage transition via metabolic-epigenetic reprogramming and resolves inflammatory injury [J]. Nat Immunol, 2020, 21(11): 1430-1443.

[20] Zhao G, Gentile M E, Xue L, et al. Vascular endothelial-derived SPARCL1 exacerbates viral pneumonia through pro-inflammatory macrophage activation [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4235.

[21] Feng Z, Zhou J, Liu Y, et al. Epithelium- and endothelium-derived exosomes regulate the alveolar macrophages by targeting RGS1 mediated calcium signaling-dependent immune response [J]. Cell Death Differ, 2021, 28(7): 2238-2256.

[22] Song D, Ye X, Xu H, et al. Activation of endothelial intrinsic NF-κB pathway impairs protein C anticoagulation mechanism and promotes coagulation in endotoxemic mice [J]. Blood, 2009, 114(12): 2521-2529.

[23] Millar M W, Fazal F, Rahman A. Therapeutic targeting of NF-κB in acute lung injury: A double-edged sword [J]. Cells, 2022, 11(20):3317.

[24] Wang L, Cao Y, Gorshkov B, et al. Ablation of endothelial Pfkfb3 protects mice from acute lung injury in LPS-induced endotoxemia [J]. Pharmacol Res, 2019, 146: 104292.

[25] Qian Y, Wang Z, Lin H, et al. TRIM47 is a novel endothelial activation factor that aggravates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via K63-linked ubiquitination of TRAF2 [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 148.

[26] Bime C, Casanova N, Oita R C, et al. Development of a biomarker mortality risk model in acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care, 2019, 23(1): 410.
[27] Quijada H, Bermudez T, Kempf C L, et al. Endothelial eNAMPT amplifies pre-clinical acute lung injury: Efficacy of an eNAMPT-neutralising monoclonal antibody [J]. Eur Respir J, 2021, 57(5):2002536.
[28] Sammani S, Bermudez T, Kempf C L, et al. eNAMPT neutralization preserves lung fluid balance and reduces acute renal injury in porcine sepsis/VILI-induced inflammatory lung injury [J]. Front Physiol, 2022, 13: 916159.
[29] Bermudez T, Sammani S, Song J H, et al. eNAMPT neutralization reduces preclinical ARDS severity via rectified NFκB and Akt/mTORC2 signaling [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 696.
[30] Bhat A A, Afzal O, Agrawal N, et al. A comprehensive review on the emerging role of long non-coding RNAs in the regulation of NF-κB signaling in inflammatory lung diseases [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 253 (Pt 4): 126951.
[31] Hariharan A, Hakeem A R, Radhakrishnan S, et al. The role and therapeutic potential of NF-κB pathway in severe COVID-19 patients [J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(1): 91-100.
[32] Guan G, Cannon R D, Coates D E, et al. Effect of the Rho-Kinase/ROCK signaling pathway on cytoskeleton components [J]. Genes (Basel), 2023, 14(2):272.
[33] Eckenstaler R, Hauke M, Benndorf R A. A current overview of RhoA, RhoB, and RhoC functions in vascular biology and pathology [J]. Biochem Pharmacol, 2022, 206: 115321.
[34] Akhter M Z, Yazbeck P, Tauseef M, et al. FAK regulates tension transmission to the nucleus and endothelial transcriptome independent of kinase activity [J]. Cell Rep, 2024, 43(6): 114297.
[35] Yang Y, Dong X, Zheng S, et al. GSTpi regulates VE-cadherin stabilization through promoting S-glutathionylation of Src [J]. Redox Biol, 2020, 30: 101416.
[36] Ying L, Alvira C M, Cornfield D N. Developmental differences in focal adhesion kinase expression modulate pulmonary endothelial barrier function in response to inflammation [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2018, 315(1): L66-L77.
[37] Barabutis N, Uddin M A, Catravas J D. HSP90 inhibitors suppress P53 phosphorylation in LPS-induced endothelial inflammation [J]. Cytokine, 2019, 113: 427-432.
[38] Miao J, Li L, Shaheen N, et al. The deubiquitinase USP40 preserves endothelial integrity by targeting the heat shock protein HSP90β [J]. Exp Mol Med, 2024, 56(2): 395-407.
[39] Wang H, Sun X, Lu Q, et al. The mitochondrial redistribution of eNOS is involved in lipopolysaccharide induced inflammasome activation during acute lung injury [J]. Redox Biol, 2021, 41: 101878.
[40] Zheng D, Liu J, Piao H, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1039241.
[41] Incalza M A, D'oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases [J]. Vascul Pharmacol, 2018, 100: 1-19.
[42] Zhang Y, Murugesan P, Huang K, et al. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: Novel therapeutic targets [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(3): 170-194.
[43] Jiang J, Huang K, Xu S, et al. Targeting NOX4 alleviates sepsis-induced acute lung injury via attenuation of redox-sensitive activation of CaMK Ⅱ/ERK1/2/MLCK and endothelial cell barrier dysfunction [J]. Redox Biol, 2020, 36: 101638.
[44] Cen M, Ouyang W, Zhang W, et al. MitoQ protects against hyperpermeability of endothelium barrier in acute lung injury via a Nrf2-dependent mechanism [J]. Redox Biol, 2021, 41: 101936.
[45] Xu Y, Shen J, Ran Z. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases [J]. Autophagy, 2020, 16(1): 3-17.
[46] Jiang T, Liu E, Li Z, et al. SIRT1-Rab7 axis attenuates NLRP3 and STING activation through late endosomal-dependent mitophagy during sepsis-induced acute lung injury [J]. Int J Surg, 2024, 110(5): 2649-2668.
[47] Wang T, Yegambaram M, Gross C, et al. RAC1 nitration at Y(32) IS involved in the endothelial barrier disruption associated with lipopolysaccharide-mediated acute lung injury [J]. Redox Biol, 2021, 38: 101794.
[48] Sharma S, Smith A, Kumar S, et al. Mechanisms of nitric oxide synthase uncoupling in endotoxin-induced acute lung injury: Role of asymmetric dimethylarginine [J]. Vascul Pharmacol, 2010, 52(5/6): 182-190.
[49] Pasut A, Becker L M, Cuypers A, et al. Endothelial cell plasticity at the single-cell level [J]. Angiogenesis, 2021, 24(2): 311-326.
[50] Jozefczuk E, Guzik T J, Siedlinski M. Significance of sphingosine-1-phosphate in cardiovascular physiology and pathology [J]. Pharmacol Res, 2020, 156: 104793.
[51] Akhter M Z, Chandra Joshi J, Balaji Ragunathrao V A, et al. Programming to S1PR1(+) endothelial cells promotes restoration of vascular integrity [J]. Circ Res, 2021, 129(2): 221-236.
[52] Qiu Y, Shen J, Jiang W, et al. Sphingosine 1-phosphate and its regulatory role in vascular endothelial cells

[J]. Histol Histopathol, 2022, 37(3): 213-225.

[53] Parham K A, Zebol J R, Tooley K L, et al. Sphingosine 1-phosphate is a ligand for peroxisome proliferator-activated receptor-γ that regulates neoangiogenesis [J]. Faseb J, 2015, 29(9): 3638-3653.

[54] Karaman S, Paavonsalo S, Heinolainen K, et al. Interplay of vascular endothelial growth factor receptors in organ-specific vessel maintenance [J]. J Exp Med, 2022, 219(3): e20210565.

[55] Apte R S, Chen D S, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development [J]. Cell, 2019, 176(6): 1248-1264.

[56] Zhao G, Weiner A I, Neupauer K M, et al. Regeneration of the pulmonary vascular endothelium after viral pneumonia requires COUP-TF2 [J]. Sci Adv, 2020, 6(48): eabc4493.

[57] Benedito R, Rocha S F, Woeste M, et al. Notch-dependent VEGFR3 upregulation allows angiogenesis without VEGF-VEGFR2 signalling [J]. Nature, 2012, 484(7392): 110-114.

[58] Zhou Y, Li P, Goodwin A J, et al. Exosomes from endothelial progenitor cells improve the outcome of a murine model of sepsis [J]. Mol Ther, 2018, 26(5): 1375-1384.

[59] Li W, Long L, Yang X, et al. Circulating BMP9 protects the pulmonary endothelium during inflammation-induced lung injury in mice [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(11): 1419-1430.

[60] Pulkkinen H H, Kiema M, Lappalainen J P, et al. BMP6/TAZ-Hippo signaling modulates angiogenesis and endothelial cell response to VEGF [J]. Angiogenesis, 2021, 24(1): 129-144.

[61] Gutbier B, Jiang X, Dietert K, et al. Vasculotide reduces pulmonary hyperpermeability in experimental pneumococcal pneumonia [J]. Crit Care, 2017, 21(1): 274.

[62] Huang X, Dai Z, Cai L, et al. Endothelial p110γPI3K mediates endothelial regeneration and vascular repair after inflammatory vascular injury [J]. Circulation, 2016, 133(11): 1093-1103.

[63] Huang X, Zhang X, Machireddy N, et al. Endothelial FoxM1 reactivates aging-impaired endothelial regeneration for vascular repair and resolution of inflammatory lung injury [J]. Sci Transl Med, 2023, 15(709): eabm5755.

[64] Graesser D, Solowiej A, Bruckner M, et al. Altered vascular permeability and early onset of experimental autoimmune encephalomyelitis in PECAM-1-deficient mice [J]. J Clin Invest, 2002, 109(3): 383-392.

[65] Wilson J G, Liu K D, Zhuo H, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: A phase 1 clinical trial [J]. Lancet Respir Med, 2015, 3(1): 24-32.

[66] Bellingan G, Brealey D, Mancebo J, et al. Comparison of the efficacy and safety of FP-1201-lyo (intravenously administered recombinant human interferon beta-1a) and placebo in the treatment of patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome: Study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2017, 18(1): 536.

[67] Shi L, Yuan X, Yao W, et al. Human mesenchymal stem cells treatment for severe COVID-19: 1-year follow-up results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. EBioMedicine, 2022, 75: 103789.

[68] Shi X, Seidle K A, Simms K J, et al. Endothelial progenitor cells in the host defense response [J]. Pharmacol Ther, 2023, 241: 108315.

[69] Zhuang C, Kang M, Lee M. Delivery systems of therapeutic nucleic acids for the treatment of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. J Control Release, 2023, 360: 1-14.

[70] Monsel A, Hauw-Berlemont C, Mebarki M, et al. Treatment of COVID-19-associated ARDS with mesenchymal stromal cells: A multicenter randomized double-blind trial [J]. Crit Care, 2022, 26(1): 48.

[71] Xia L, Zhang C, Lv N, et al. AdMSC-derived exosomes alleviate acute lung injury via transferring mitochondrial component to improve homeostasis of alveolar macrophages [J]. Theranostics, 2022, 12(6): 2928-2947.

[72] Wei M, Gan L, Liu Z, et al. MiR125b-5p protects endothelial cells from apoptosis under oxidative stress [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 453-460.

[73] Gu Z, Sun M, Liu J, et al. Endothelium-derived engineered extracellular vesicles protect the pulmonary endothelial barrier in acute lung injury [J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(6): e2306156.

[74] Tang S T, Wang F, Shao M, et al. MicroRNA-126 suppresses inflammation in endothelial cells under hyperglycemic condition by targeting HMGB1 [J]. Vascul Pharmacol, 2017, 88: 48-55.

（2024-07-11 收稿）
编辑　孙孝云