

• 综述 •

血小板内皮细胞黏附分子-1 在急性肺损伤中的作用研究进展

刘刚^{1,2} 朱长举^{3,4} 刘奇^{1,2}郑州大学第一附属医院¹ 急诊重症监护病房,² 转化医学中心,³ 急诊科,河南郑州 450000;⁴ 河南省急诊与创伤研究医学重点实验室,河南郑州 450000

通信作者: 刘奇, Email: qi.liu@vip.163.com

【摘要】 急性肺损伤(ALI)是炎症调节失调和肺泡/毛细血管屏障破坏导致的以肺水肿为特征的肺部疾病,其发病率和病死率较高。目前机械通气是 ALI 的主要治疗措施。血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)具有多种抗炎及促炎作用,在调节血管通透性和介导中性粒细胞迁移中起着重要作用。本文就 PECAM-1 在多种 ALI 模型中的作用机制研究进展进行综述,以期对 ALI 的预防及临床治疗提供新的思路。

【关键词】 血小板内皮细胞黏附分子-1; 急性肺损伤; 急性呼吸窘迫综合征

基金项目: 科技部重大专项(2021YFC2501800); 河南省医学科技攻关重点项目(SBGJ202002015)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.05.028

Research advance of the roles of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in acute lung injury

Liu Gang^{1,2}, Zhu Changju^{3,4}, Liu Qi^{1,2}

¹Department of Emergency Intensive Care Unit, ²Translational Medical Center, ³Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China; ⁴Henan Medical Key Laboratory of Emergency and Trauma Research, Zhengzhou 450000, Henan, China

Corresponding author: Liu Qi, Email: qi.liu@vip.163.com

【Abstract】 Acute lung injury (ALI) is a kind of lung disease characterized by pulmonary edema induced by dysregulated inflammation and alveolar/capillary barrier destruction, with high morbidity and mortality. At present, mechanical ventilation is the mainstay of therapy for ALI. Platelet endothelial cell adhesion factor-1 (PECAM-1) possessing a variety of anti-inflammatory and pro-inflammatory effects plays an important role in regulating vascular permeability and mediating neutrophil migration. This article reviews the research progress on the mechanism of PECAM-1 in various ALI models, in order to provide new ideas for the prevention and clinical treatment of ALI.

【Key words】 Platelet endothelial cell adhesion molecule-1; Acute lung injury; Acute respiratory distress syndrome

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2021YFC2501800); Key Projects of Medical Science and Technology in Henan Province (SBGJ202002015)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.05.028

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是多种直接或间接因素引起的以炎症调节失调和肺泡/毛细血管屏障破坏导致的以肺水肿为特征的肺部疾病,严重的 ALI 往往会进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),临床表现为氧疗无效的严重低氧血症,伴有严重的炎症性肺水肿,影像学上表现为双侧肺浸润^[1-3]。由于 ARDS 发病机制尚不完全明确,治疗上仍较为困难,其发病率和病死率较高^[4]。细胞间黏附分子在 ALI 发生发展中起重要作用^[5],血小板内皮细胞黏附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)又称 CD31,是免疫球蛋白超家族的一员,主要在造血系统来源的多种细胞及血管内皮细胞上表达,在调节血管通透性和介导中性粒细胞迁移中起着重要作用,而肺泡/毛细血管膜完整性的丧失、过度跨上皮中性粒细胞迁移是 ALI 病理过程中的重要致病因素^[6-8]。因此,研究 PECAM-1 在 ALI 发生发展中的作用,对于进一步阐明 ALI 的发病机制有重要意义,也可能为临床治疗提供新的思路。本文就 PECAM-1 的结构和功能及与 ALI 的关

系进行综述。

1 PECAM-1 的结构和功能

PECAM-1 是一种相对分子质量为 130 000 的 I 型跨膜糖蛋白,由胞外区、胞内区和跨膜区 3 部分组成。PECAM-1 基因位于 17 号染色体长臂末端(17q23),其开放阅读框含有 16 个外显子,其中 8 个外显子编码 574 个氨基酸组成胞外区;另外 8 个外显子则编码 118 个氨基酸组成胞内区,19 个氨基酸组成跨膜区。由于跨膜区或胞内区外显子的选择性剪接作用,PECAM-1 有几种不同的选择性剪接变体在不同细胞类型和物种类型中表达^[9-10]。

PECAM-1 胞外区包括 6 个免疫球蛋白亚基组成的 6 个同源区,每个同源区由单个外显子编码,每个亚基分别由 94、103、90、93、91 和 81 个氨基酸残基组成。PECAM-1 的胞外区直接参与细胞间的相互作用,PECAM-1 一旦与内皮细胞接触,就可以通过其胞外区带正电荷的氨基酸定位于内皮细胞的交界处^[11]。PECAM-1 的胞内区含有 2 个免疫受体酪氨酸抑制基序,这些免疫受体酪氨酸抑制基序可以作

为蛋白酪氨酸磷酸酶等信号分子的对接位点, PECAM-1 的激活可以诱导胞内区的酪氨酸残基和丝氨酸/苏氨酸残基的磷酸化, 导致包括含 SH2 结构域的磷酸酶和磷脂酶 C-1 在内的分子募集, 这些事件可以共同导致其他信号通路激活。酪氨酸残基磷酸化还可以调节其与各种细胞质成分的相互作用。这些细胞内事件与 PECAM-1 介导的许多反应有关, 包括白细胞迁移、血管通透性以及调节细胞表型等^[12]。PECAM-1 在人体中有多种作用, 涉及炎症和血管生物学的各种反应, 包括血管生成、白细胞迁移、血栓形成、血管通透性和免疫功能^[13]。在炎症初期, PECAM-1 会引起白细胞外渗, 促进白细胞迁移, 使用特异性抗 PECAM-1 抗体可以抑制白细胞迁移, 而白细胞迁移在 ALI/ARDS 的发病机制中起着重要作用^[6, 14-15]。PECAM-1 与 ALI、动脉粥样硬化、血栓形成、白血病等多种临床疾病相关^[16]。

2 PECAM-1 与 ALI 的研究进展

2.1 肺内源性 ARDS 与肺外源性 ARDS: ARDS 是一种异质综合征, 不同病因引起的 ARDS 具有不同的病理学改变, 其治疗干预的反应也不同^[17]。为降低 ARDS 患者的异质性, 进行更精准地治疗干预, 一般根据病因及病理生理学特征将 ARDS 患者分为肺内源性 ARDS (ARDS caused by pulmonary disease, ARDS_p) 或肺外源性 ARDS (ARDS caused by extrapulmonary disease, ARDS_{exp})^[18]。在 ARDS 的早期, ARDS_p 和 ARDS_{exp} 中内皮细胞的损伤程度有显著差异, 两者肺部 CT 表现也有明显不同, ARDS_p 主要表现为明显的实变, 而 ARDS_{exp} 则表现为明显的磨玻璃样改变; 同时对于不同的治疗干预方式, 如改变呼气末正压、俯卧通气和复张动作, ARDS 两种亚型的反应也不同^[19]。在不同病因的 ARDS 中, 中性粒细胞及巨噬细胞迁移到肺泡中均是后续炎症过程的关键步骤, 而 PECAM-1 可能在其中起着重要作用^[20]。

2.2 PECAM-1 与 ARDS_p: 在内皮细胞上, 全长 PECAM-1 可维持内皮细胞连接的完整性, 但在内皮细胞凋亡过程中, PECAM-1 的切割不仅会导致细胞黏附的丧失, 而且产生的可溶性 PECAM-1 (soluble PECAM-1, sPECAM-1) 会加速细胞死亡^[7, 21]。

ARDS_p 模型常用复制方法有高潮气量机械通气、药物、缺血/再灌注等, Tian 等^[22]通过高强度的循环拉伸 (18% 周期性拉伸) 内皮细胞模拟高潮气量机械通气过程制备 ARDS_p 模型, 结果显示, 在拉伸中所产生的剪切力会对肺部内皮细胞产生机械刺激, 导致 PECAM-1 的磷酸化, 进而激活细胞外调节蛋白激酶级联反应; 同时也会使部分 PECAM-1 从细胞膜上脱落形成 sPECAM-1。陈学均等^[23]研究发现, 在进行不同潮气量机械通气的小猪模型中, 肺血管内皮细胞 PECAM-1 均较自主呼吸组表达下调。史晶等^[24]在百草枯中毒所致 ARDS_p 新西兰兔模型中发现, 模型组肺组织内 PECAM-1 表达水平明显下降, 且与中毒呈剂量依赖关系; 高渝峰等^[25]研究证实, PECAM-1 表达水平明显下降与肺损伤和肺纤维化的程度密切相关。Villar 等^[26]发现, 进行高潮气量机械通气可引起健康大鼠和脓毒症模型大鼠严

重 ARDS_p, 且肺组织中 PECAM-1 蛋白含量降低; 同时高潮气量大鼠血清 sPECAM-1 水平较未通气大鼠升高 4~6 倍, 高潮气量健康大鼠 sPECAM-1 水平与非通气脓毒症大鼠相当。Cabrera-Benítez 等^[27]发现, 在高潮气量机械通气导致的 ARDS_p 模型中, 肺循环内皮细胞衍生微粒显著增加, 肺组织 PECAM-1 蛋白表达水平降低, 导致严重肺水肿和气体交换功能障碍。PECAM-1 在肺部的表达受到机械通气的调节, 特别是高潮气量机械通气时, PECAM-1 的丢失导致屏障通透性增加, 并导致随后水肿形成、白细胞浸润和严重的低氧血症^[28]。

PECAM-1 在介导中性粒细胞/巨噬细胞迁移中起着重要作用^[6]。Piedboeuf 等^[29]研究发现, 在高氧所致 ARDS_p 的小鼠模型中, PECAM-1 mRNA 表达增加, 且 PECAM-1 mRNA 表达水平的增加与肺组织中白细胞出现一致, 表明 PECAM-1 的表达是炎症中相对早期的一步, 早期对 PECAM-1 进行干预可能是防止进一步损害的关键。Wang 等^[30]发现, 在肺缺血/再灌注所致 ARDS_p 大鼠模型中, 中性粒细胞和淋巴细胞中 PECAM-1 表达水平较对照组明显增加, 于再灌注后 2 h 达到高峰, 6 h 恢复到正常水平; 且模型组中性粒细胞和淋巴细胞中 PECAM-1 的动态变化与肺泡内的凋亡征象一致, PECAM-1 在肺缺血/再灌注所致 ARDS_p 的发生发展中起重要作用。Albeilda 等^[31]发现, 在白细胞介素-1 肺内滴注引起的 ARDS_p 模型中, 炎症反应依赖于 PECAM-1; 同时 PECAM-1 与肺泡巨噬细胞上的 Fcγ 受体功能密切相关, 影响肺泡巨噬细胞激活, PECAM-1 在肺原位免疫复合物沉积所致肺损伤中起着重要作用。在肺损伤动物模型中, PECAM-1 可促进中性粒细胞、巨噬细胞向肺泡内迁移、聚集, 从而加重肺损伤。

Vaporciyan 等^[32]研究发现, 注射抗 PECAM-1 抗体可阻止大鼠体内中性粒细胞聚集到腹腔和肺泡。Densmore 等^[33]发现, 给实验动物注射内皮衍生微粒 (由包括 sPECAM-1 和组织因子在内的内皮细胞表面蛋白组成) 会引起严重 ALI, 表现为肺水肿重度加重, 中性粒细胞募集。通过注射抗 PECAM-1 抗体或 sPECAM-1 可以调节中性粒细胞聚集, 影响肺损伤的严重程度。

以上研究表明, PECAM-1 与 ARDS_p 中的炎症反应和病理改变密切相关, PECAM-1 在 ARDS_p 中起着关键作用。

2.3 PECAM-1 与 ARDS_{exp}: 在 ARDS_{exp} 中, PECAM-1 也发挥着重要作用。在腹腔注射脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的脓毒症所致 ARDS_{exp} 小鼠模型中, 白细胞依赖 PECAM-1 在肺和其他器官中运输、聚集, 并释放促炎细胞因子, 导致局部和全身长期的炎症, PECAM-1 可以通过影响炎症部位产生细胞因子白细胞的聚集调节全身细胞因子水平^[34]。在肠缺血/再灌注所致 ARDS_{exp} 的动物模型中, 肺组织 PECAM-1 表达降低, 伴有白细胞流入肺的增加; 而阻塞淋巴回流后肺组织 PECAM-1 表达正常, 且肺组织损伤减轻^[35]。在急性胰腺炎所致 ARDS_{exp} 的动物模型中, 循环中 PECAM-1 阳性的中性粒细胞与巨噬细胞数量减少, 而胰腺

炎诱导后迁移到肺组织中的中性粒细胞及巨噬细胞均高表达 PECAM-1^[36]。

3 小结及展望

综上所述,多种诱发 ALI/ARDS 的因素(如机械通气、中毒、脓毒症等)均可导致肺组织 PECAM-1 表达下降及 sPECAM-1 升高,从而破坏内皮细胞连接,从而影响肺泡/毛细血管屏障;促进中性粒细胞及巨噬细胞聚集,加重炎症反应,加速 ALI/ARDS 的发生发展。PECAM-1 在肺组织的发病机制中具有重要作用,但其具体机制尚未完全明确,有待进一步探究。阐明 PECAM-1 如何参与 ALI/ARDS 发生发展的机制,能为 ARDS 药物治疗提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. JAMA, 2012, 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [2] Bayat B, Sachs UJ. Transfusion-related acute lung injury: an overview [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18 (22): 3236–3240. DOI: 10.2174/1381612811209023236.
- [3] Villar J. What is the acute respiratory distress syndrome? [J]. Respir Care, 2011, 56 (10): 1539–1545. DOI: 10.4187/respcare.01395.
- [4] Schmidt EP, Kuebler WM, Lee WL, et al. Adhesion molecules: master controllers of the circulatory system [J]. Compr Physiol, 2016, 6 (2): 945–973. DOI: 10.1002/cphy.c150020.
- [5] Millar FR, Summers C, Griffiths MJ, et al. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities [J]. Thorax, 2016, 71 (5): 462–473. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207461.
- [6] Privratsky JR, Newman DK, Newman PJ. PECAM-1: conflicts of interest in inflammation [J]. Life Sci, 2010, 87 (3–4): 69–82. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.06.001.
- [7] Lertkiatmongkol P, Liao DY, Mei H, et al. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) [J]. Curr Opin Hematol, 2016, 23 (3): 253–259. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000239.
- [8] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5 (1): 18. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0.
- [9] Newman PJ, Newman DK. Signal transduction pathways mediated by PECAM-1: new roles for an old molecule in platelet and vascular cell biology [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23 (6): 953–964. DOI: 10.1161/01.ATV.0000071347.69358.D9.
- [10] Newman PJ, Berndt MC, Gorski J, et al. PECAM-1 (CD31) cloning and relation to adhesion molecules of the immunoglobulin gene superfamily [J]. Science, 1990, 247 (4947): 1219–1222. DOI: 10.1126/science.1690453.
- [11] Sun J, Paddock C, Shubert J, et al. Contributions of the extracellular and cytoplasmic domains of platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1/CD31) in regulating cell-cell localization [J]. J Cell Sci, 2000, 113 (Pt 8): 1459–1469. DOI: 10.1242/jcs.113.8.1459.
- [12] Ilan N, Madri JA. PECAM-1: old friend, new partners [J]. Curr Opin Cell Biol, 2003, 15 (5): 515–524. DOI: 10.1016/s0955-0674(03)00100-5.
- [13] Woodfin A, Voisin MB, Nourshargh S. PECAM-1: a multifunctional molecule in inflammation and vascular biology [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27 (12): 2514–2523. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.151456.
- [14] Wakelin MW, Sanz MJ, Dewar A, et al. An anti-platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 antibody inhibits leukocyte extravasation from mesenteric microvessels in vivo by blocking the passage through the basement membrane [J]. J Exp Med, 1996, 184 (1): 229–239. DOI: 10.1084/jem.184.1.229.
- [15] Mamdoub Z, Chen X, Pierini LM, et al. Targeted recycling of PECAM from endothelial surface-connected compartments during diapedesis [J]. Nature, 2003, 421 (6924): 748–753. DOI: 10.1038/nature01300.
- [16] Feng YM, Chen XH, Zhang X. Roles of PECAM-1 in cell function and disease progression [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20 (19): 4082–4088.
- [17] Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158 (1): 3–11. DOI: 10.1164/ajrcm.158.1.9708031.
- [18] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149 (3 Pt 1): 818–824. DOI: 10.1164/ajrcm.149.3.7509706.
- [19] Silva JD, de Castro LL, Braga CL, et al. Mesenchymal stromal cells are more effective than their extracellular vesicles at reducing lung injury regardless of acute respiratory distress syndrome etiology [J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 8262849. DOI: 10.1155/2019/8262849.
- [20] Bhatia M, Zemans RL, Jeyaseelan S. Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 46 (5): 566–572. DOI: 10.1165/rncmb.2011-0392TR.
- [21] Ilan N, Mohsenin A, Cheung L, et al. PECAM-1 shedding during apoptosis generates a membrane-anchored truncated molecule with unique signaling characteristics [J]. FASEB J, 2001, 15 (2): 362–372. DOI: 10.1096/fj.00-0372com.
- [22] Tian YF, Gawlak G, O'Donnell JJ 3rd, et al. Activation of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 2 mediates endothelial permeability caused by cyclic stretch [J]. J Biol Chem, 2016, 291 (19): 10032–10045. DOI: 10.1074/jbc.M115.690487.
- [23] 陈学均, 文亮, 石守高, 等. 血小板内皮细胞黏附分子-1 在机械通气致肺损伤中的作用 [J]. 中华麻醉学杂志, 2002, 22 (1): 46–49.
- [24] 史晶, 胡春林, 高渝峰, 等. 血小板内皮细胞黏附分子-1 与百草枯中毒后肺损伤的关系 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20 (7): 712–716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2011.07.009.
- [25] 高渝峰, 胡春林, 史晶, 等. 兔急性百草枯中毒后血小板内皮细胞黏附分子-1 水平对肺损伤的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23 (10): 585–587. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.10.005.
- [26] Villar J, Muros M, Cabrera-Benítez NE, et al. Soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, a biomarker of ventilator-induced lung injury [J]. Crit Care, 2014, 18 (2): R41. DOI: 10.1186/cc13754.
- [27] Cabrera-Benítez NE, Valladares F, García-Hernández S, et al. Altered profile of circulating endothelial-derived microparticles in ventilator-induced lung injury [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (12): e551–559. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001280.
- [28] Villar J, Zhang HB, Slutsky AS. Lung repair and regeneration in ARDS: role of PECAM1 and Wnt signaling [J]. Chest, 2019, 155 (3): 587–594. DOI: 10.1016/j.chest.2018.10.022.
- [29] Piedboeuf B, Gamache M, Frenette J, et al. Increased endothelial cell expression of platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 during hyperoxic lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1998, 19 (4): 543–553. DOI: 10.1165/ajrcmb.19.4.2349.
- [30] Wang H, Yan Z, Qiu L, et al. Dynamic changes of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1/CD31) on pulmonary injury induced by ischemia-reperfusion in rats [J]. Ir J Med Sci, 2011, 180 (2): 483–488. DOI: 10.1007/s11845-010-0644-6.
- [31] Albelda SM, Lau KC, Chien P, et al. Role for platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 in macrophage Fcγ receptor function [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2004, 31 (2): 246–255. DOI: 10.1165/rncmb.2003-0404OC.
- [32] Vaporciyan AA, DeLisser HM, Yan HC, et al. Involvement of platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 in neutrophil recruitment in vivo [J]. Science, 1993, 262 (5139): 1580–1582. DOI: 10.1126/science.8248808.
- [33] Densmore JC, Signorino PR, Ou JS, et al. Endothelium-derived microparticles induce endothelial dysfunction and acute lung injury [J]. Shock, 2006, 26 (5): 464–471. DOI: 10.1097/01.shk.0000228791.10550.36.
- [34] Privratsky JR, Tilkens SB, Newman DK, et al. PECAM-1 dampens cytokine levels during LPS-induced endotoxemia by regulating leukocyte trafficking [J]. Life Sci, 2012, 90 (5–6): 177–184. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.11.002.
- [35] Breithaupt-Faloppa AC, Vitoretti LB, Cavriani G, et al. Intestinal lymph-borne factors induce lung release of inflammatory mediators and expression of adhesion molecules after an intestinal ischemic insult [J]. J Surg Res, 2012, 176 (1): 195–201. DOI: 10.1016/j.jss.2011.06.074.
- [36] Zhao X, Dib M, Wang XD, et al. Influence of mast cells on the expression of adhesion molecules on circulating and migrating leukocytes in acute pancreatitis-associated lung injury [J]. Lung, 2005, 183 (4): 253–264. DOI: 10.1007/s00408-004-2538-8.

(收稿日期: 2022-03-28)