

# 肺血管发育相关信号通路在支气管肺发育不良机制中的研究进展

金美花<sup>1</sup> 马文杰<sup>2</sup>

(1.延边大学附属医院 吉林延吉 133000; 2.解放军第960医院 山东济南 250000)

**【摘要】**支气管肺发育不良(BPD)多见于早产儿,是导致早产儿死亡及致残的重要因素之一。BPD发病机制十分复杂,涉及到多种因素。近几年由于围生医学的迅速发展,以肺泡化改变为主的“经典型BPD”发病率呈下降趋势,但以肺泡发育受阻及肺微血管发育受阻为主要病理改变的“新型BPD”发病率未见下降。本文综述了与BPD相关的肺血管生长受阻机制及其可能的防治管理。

**【关键词】**支气管肺发育不良;肺血管发育

Research Progress on the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia via Pulmonary Vascular Development Signaling Pathways

Jin Meihua<sup>1</sup> Ma Wenjie<sup>2</sup>

(1.Affiliated Hospital of Yanbian University Yanji City, Jilin Province 133000;

2.PLA 960 Hospital Jinan City, Shandong Province 250000)

**[Abstract]** Bronchopulmonary dysplasia(BPD), predominantly observed in preterm infants, is a critical contributor to neonatal mortality and disability. The pathogenesis of BPD involves multiple complex factors. Recent advancements in perinatal medicine have led to a declining incidence of "classic BPD" characterized by alveolarization changes, while the prevalence of "new BPD" marked by impaired alveolar development and pulmonary microvascular growth remains elevated. This review examines the mechanisms underlying pulmonary vascular growth impairment in BPD and proposes potential therapeutic strategies.

**[Key words]** Bronchopulmonary dysplasia; Pulmonary vascular development

支气管肺发育不良(BPD)是一种主要影响早产儿,尤其是极早产儿的慢性肺部疾病,已成为新生儿重症监护室的一项重大挑战。随着围产期医学的不断进步,特别是在早产儿管理方面的改善,传统BPD的发生率有所降低,但在极早产儿中,新型BPD的发生率依然较高,尤其是在存活率极低的超早产儿(出生胎龄<28周)中,其发生率仍高达30%至50%<sup>[1]</sup>。一些学者提出了BPD的“血管假说”,强调肺血管的发育不良可能是BPD发病的核心因素,这一理论为BPD的治疗提供了新的研究思路,提出通过调节肺血管信号通路来改善病情<sup>[2]</sup>。此外,针对特定信号通路的药物开发也在持续进行,旨在提升BPD患者的肺功能和生活质量<sup>[3]</sup>。目前,尚有诸多未解之谜关于未成熟肺组织内肺血管的

发生与发展的具体机制,这可能与多种促进和抑制血管生成的信号通路及细胞因子的相互作用密切相关。重度BPD对新生儿的生长发育造成不良影响,严重影响患儿的生活质量。因此,深入研究肺血管的发育及其相关信号通路,不仅为理解BPD的病理生理提供了新视角,也为临床治疗提供了新的思路与方法。

## 1. 肺血管发育不良的“血管假说”

肺血管发育不良在BPD中发挥着关键作用,“血管假说”强调血管损伤与肺发育障碍之间存在密切关系。研究表明,BPD患者的肺血管在形态学上表现出显著改变,包括血管密

度的显著减少与血管重塑。这些变化影响了肺泡的正常发育,导致肺泡的简化和功能下降。例如,在发生 BPD 的早产儿中,其肺血管的密度明显低于正常发育的肺,这直接影响了气体交换的正常进行。此外,血管密度的减少与肺泡的简化之间存在密切关系。在 BPD 患者中,肺泡的数量和结构受到损害,表现为肺泡的发育受限和肺间质的纤维化。这种肺泡的简化不仅减少了气体交换的表面积,还降低了气体交换的效率。研究表明,肺泡的发育与肺血管的正常发育密切相关,而肺血管的发育不良则会阻碍肺泡的发育,从而加重 BPD 的病理过程。

## 2. TGF- $\beta$ /Smad 信号通路在 BPD 中的影响

TGF- $\beta$  家族包括 TGF- $\beta$  1、TGF- $\beta$  2 和 TGF- $\beta$  3 三种亚型。研究发现,TGF- $\beta$  1 在肺发育早期的激活可能促进肺泡的形成和血管的生成,但过量的 TGF- $\beta$  1 可能会导致肺泡发育不良和纤维化<sup>[4-5]</sup>。这种作用机制提示 TGF- $\beta$  1 在 BPD 发生中的双重角色,在某些生理条件下促进发育,而在病理状态下则可能导致不良结果。TGF- $\beta$  信号转导的启动由 TGF- $\beta$  配体与其受体结合而开始,包括 I 型和 II 型受体(T $\beta$ R II)。在内皮细胞中,TGF- $\beta$  与两种不同类型的 I 型受体(ALK1 和 ALK5)结合,启动信号转导。TGF- $\beta$ -ALK1 和 TGF- $\beta$ -ALK5 通路在血管生成中具有相反的调节作用;TGF- $\beta$ -ALK5 可诱导 Smad2/3 磷酸化,抑制内皮细胞的增殖和迁移,而 TGF- $\beta$ -ALK1 则可诱导 Smad1/5 磷酸化,促进内皮细胞的增殖和迁移<sup>[6]</sup>。在新生大鼠 BPD 模型中,Jin 等<sup>[7]</sup>发现 TGF- $\beta$ -ALK1-Smad1/5 和 TGF- $\beta$ -ALK5-Smad2/3 信号通路之间的平衡被破坏,导致 TGF- $\beta$  和 ALK5 的表达水平升高,而 ALK1 的表达降低,最终导致肺血管的异常发育。SB431542 是一种强效的 ALK5 抑制剂,具有高度选择性,不影响其他已知的 ALK 激酶,能够促进内皮细胞的增殖和分化。在高氧诱导的肺血管内皮细胞损伤模型中, Lee 等<sup>[8]</sup>发现 SB431542 的干预可减轻肺血管内皮细胞异常管状生长,为高氧诱导的 BPD 治疗提供了新的策略和靶点。

## 3. VEGF 信号通路在 BPD 中的影响

血管内皮生长因子(VEGF)是一种能够刺激血管内皮细胞分化和促进血管形成的细胞因子。VEGF 在血管生成和发育过程中起着关键作用。VEGF 受体信号转导的激活是血管生成的重要步骤。在 VEGF 与其受体 VEGFR-2 结合后,能够引发一系列细胞内信号转导反应,包括 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 通路的激活。这些信号通路不仅促进内皮细胞的增殖和迁移,还增强了细胞的存活能力,从而促进新血管的形成<sup>[9]</sup>。在 BPD 模型中,VEGF 的缺失或表达不足会导致肺血管的发育不良,影响肺功能的正常建立。研究发现,BPD 小鼠模型中 VEGF 的下调与肺血管的明显缺失和功能障碍密切相关,表明 VEGF 信号通路在肺血管发育的正常过程中至关重要<sup>[10]</sup>。有研究显示,BPD 死亡患者的肺组织中 VEGF 的 mRNA 表达明显低于非 BPD 患者,其肺泡和周围微血管的发育异常,表明 VEGF 可能影响 BPD 患者肺组织中血管的发育<sup>[11]</sup>。因此,VEGF 的补充治疗被认为是一种有前景的 BPD 干预策略,但仍需进行进一步的大规模临床试验以验证其长期效果和安全性。

## 4. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在 BPD 中的影响

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在细胞发育、增殖和分化等多种生理过程中发挥着重要作用。该通路的异常激活与多种疾病,尤其是肿瘤的发生和发展密切相关。在 BPD 的发病机制中,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路显示出其重要性,尤其是在肺血管发育和肺泡形成过程中。在 BPD 模型中,研究发现 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的激活与肺泡发育不良相关。 $\beta$ -catenin 的异常积累可导致肺血管重塑及肺泡发育障碍,此过程通过调控多种生长因子(如 VEGF)实现。此外,Wnt 信号的过度激活通常与肿瘤干细胞的特性相关,这在 BPD 的研究中也得到了证实,提示 Wnt 信号在 BPD 的病理生理中可能发挥双重作用。其次, $\beta$ -catenin 的核转位与靶基因的激活是 Wnt 信号通路的核心机制。 $\beta$ -catenin 在细胞核内与转录因

子结合,促进靶基因的转录。在BPD中,研究显示 $\beta$ -catenin的核转位受环境因素(如氧浓度)的影响,高氧环境或其他应激因素可能通过抑制 $\beta$ -catenin的转录活性,导致肺泡发育受限<sup>[1]</sup>。这一调节机制为BPD的治疗提供了潜在的靶点,通过干预Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,有可能促进肺泡的正常发育。最后,Wnt信号异常与肺泡简化表型的出现密切相关。BPD患者常表现为肺泡发育不良,导致肺功能障碍。研究表明,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的异常激活可能导致肺泡类型I细胞和类型II细胞的分化失调,从而影响肺泡的正常结构

和功能。因此,调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的活性,有望恢复正常的肺泡发育过程,改善BPD的临床表现。

综上所述,许多研究证实了一些与血管发育相关的信号通路在BPD中的作用,靶向信号通路的治疗探索在BPD的研究中展现出巨大的潜力。VEGF补充、TGF- $\beta$ 拮抗剂和Wnt信号调节剂等策略为BPD的治疗提供了新的思路,未来的研究将有助于进一步验证这些治疗方法的有效性和安全性,并为BPD患者的临床管理提供更多的选择。

### 参考文献:

- [1]Lu HY, Wang MY, Zhu SX, et al. ILC2 influence the differentiation of alveolar type II epithelial cells in bronchopulmonary dysplasia mice. *J Leukoc Biol.* 2023; 114 ( 6 ): 604-614.
  - [2]唐洪怡, 李秋平.支气管肺发育不良“血管假说”及促血管生成治疗进展. *临床儿科杂志*, 2016; 34 ( 7 ): 555-559.
  - [3]Li X, Liu H. Effect of Low Dose Glucocorticoid Inhalation on Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *Horm Metab Res.* 2025; 57 ( 2 ): 96-100.
  - [4]Wang L, Zhong WH, Liu DY, Shen HQ, He ZJ. Metabolic analysis of infants with bronchopulmonary dysplasia under early nutrition therapy: An observational cohort study. *Exp Biol Med ( Maywood )* . 2022; 247 ( 6 ): 470-479.
  - [5]马文杰, 金美花.TGF- $\beta$ -ALK-Smad 信号通路在高氧诱导人肺微血管内皮细胞损伤中的改变[D].延边大学, 2022.DOI: 10.27439/d.cnki.gybdu.2022.000991.
  - [6]Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, et al.Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF- $\beta$  type I receptors. *EMBO J*, 2002, 21 ( 7 ): 1743 - 1753
  - [7]Jin M, Lee J, Lee K, et al. Alteration of TGF- $\beta$ -ALK-Smad signaling in hyperoxia-induced bronchopulmonary dysplasia model of newborn rats. *Experimental lung research*, 2016, 42 ( 7 ): 354-364
  - [8]Lee Y, Lee J, Nam S K, et al. S-endoglin expression is induced in hyperoxia and contributes to altered pulmonary angiogenesis in bronchopulmonary dysplasia development. *Scientific reports*, 2020, 10 ( 1 ): 1-12
  - [9]Zhao Y, Yu B, Wang Y, et al. Ang-1 and VEGF: central regulators of angiogenesis. *Mol Cell Biochem.* 2025; 480 ( 2 ): 621-637.
  - [10]Pamukcu O, Narin N, Sunkak S, Tuncay A. Evaluation of preterm infants having bronchopulmonary dysplasia with echocardiography and serum biomarkers. *Cardiol Young.* 2024; 34 ( 1 ): 137-144.
  - [11]Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, et al. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia . *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 ( 10 Pt 1 ): 1971-1980
  - [12]Lucas E, Ribeiro CL, Bravo-Valenzuela NJ, Araujo J ú nior E, Mello RR. Right ventricular myocardial performance index ( Tei ) in premature infants. *Rev Assoc Med Bras ( 1992 )* . 2023; 69 ( 4 ): e20221215.
- 基金项目: 吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(JJKH20191144KJ)