



扫码阅读电子版

TSP1 的生物学功能及在肺动脉高压中的研究进展

樊静雯 许小毛

北京医院呼吸与危重症医学科 国家老年医学中心 100730

通信作者: 许小毛, Email: xuxiaomao3361@bjhmoh.cn

【摘要】 血小板反应蛋白 1 (TSP1) 是一种细胞基质糖蛋白。TSP1 可通过调节细胞增殖、凋亡和黏附维持健康和体内平衡, 抑制内皮迁移和增殖, 促进活性氧产生, 抑制移植创面愈合和血液流动。本文简单介绍了 TSP1 的发现及生物学影响因素, 对 TSP1 与肺动脉高压的关系作一综述。

【关键词】 血小板反应蛋白 1; 高血压, 肺性; 信号系统

基金项目: “十三五”国家精准医学研究课题 (2016YFC0905602); “十二五”国家科技支撑计划 (2011BAI11B17)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.21.014

Biological function of thrombospondin-1 and research progress in pulmonary hypertension

Fan Jingwen, Xu Xiaomao

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China

Corresponding author: Xu Xiaomao, Email: xuxiaomao3361@bjhmoh.cn

【Abstract】 Thrombospondin-1 (TSP1) is a cellular matrix glycoprotein. TSP1 maintains health and homeostasis by regulating cell proliferation, apoptosis and adhesion. TSP1 inhibits endothelial migration and proliferation, promotes reactive oxygen species production, and inhibits graft healing and blood flow. The article briefly introduces the discovery and its biological influencing factors, reviews the relationship between TSP1 and pulmonary hypertension.

【Key words】 Thrombospondin-1; Hypertension, pulmonary; Signaling system

Fund program: The 13th Five-Year National Precision Medicine Research Project (2016YFC0905602); The 12th Five-Year National Science and Technology Support Plan (2011BAI11B17)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.21.014

血小板反应蛋白 1 (thrombospondin-1, TSP1) 基因名为 THBS1, 是一种相对分子质量为 450 000 的同源三聚体细胞基质糖蛋白, 通过二硫键结合。单个肽链由 N 端、C 端球状结构域及两者之间的原胶原同源区、备解素样重复序列 (type I)、表皮生长因子样重复序列 (type II) 及钙离子结合区 (type III 重复序列) 组成。基因位于人 15 号染色体 q15 上。

在血小板 α 颗粒、活化的 T 细胞、巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 和内皮细胞中均可分泌 TSP1 蛋白。TSP1 能通过与多种特异性受体 (如 CD36、CD47、整合素等) 结合, 调节细胞的增殖、黏附和凋亡^[1], 并且可抑制新生血管生成, 参与多种炎症反应、缺氧和重塑。研究发现, TSP1 与肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH)

的发生、发展密切相关。本文就 TSP1 与 PH 病变的关系作一综述。

1 TSP1 历史及生物学影响因素

1972 年, Baenziger 等^[2]首次报道了 TSP1 的存在, 从人体血小板中成功分离出了 TSP1。1990 年, Good 等^[3]证明其具有抑制血管化的作用。Bagavandoss 和 Wilks^[4]发现, TSP1 能够抑制内皮细胞的增殖。

除了疾病, 很多自然生物过程可影响 TSP1 的内源性调控。在小鼠中进行的临床前研究显示, 肾脏^[5]、心脏^[6]和皮肤^[7]中 TSP1 上调, 与年龄相关。运动也是调控 TSP1 动力学的因素。妊娠期状态也可影响子宫中 TSP1 的表达, TSP1 表达在分娩前的最后几周增加并在分娩时达到峰值^[8], 推测其通过抵抗 NO 介导的对血小板^[9]和血管^[10]的活化作用, 可有效限制出血。

2 TSP1 的功能

最初认为 TSP1 可以改变肿瘤微环境,进一步的研究表明 TSP1 在血管和代谢疾病中发挥作用,其实它也在维持健康和体内平衡中发挥一定作用。

2.1 维持健康和体内平衡 TSP1 通过调节细胞增殖、凋亡和黏附维持血管结构和稳态。在中枢神经系统发育过程中, TSP1 由星形胶质细胞表达和分泌,是突触形成以及神经元增殖和分化的启动子^[11-12]。而在成年小鼠中,缺乏 TSP1 与癫痫易感性增加有关^[13]。TSP1 是维持正常泪腺稳态和眼部免疫优势状态所必需的^[14-15]。TSP1 会影响血管性血友病因子多聚体的大小,并能控制其释放^[16]。在免疫激活过程中, TSP1 可增强炎症细胞包括单核细胞^[17]、树突状细胞^[18]、巨噬细胞^[19]和 T 细胞^[20-22]的活化。在主动脉收缩引起的左心室压力负荷中, TSP1 缺乏的小鼠比 TSP1 表达的小鼠损伤更大^[23];而皮肤热损伤后,缺乏 TSP1 的小鼠创面闭合率降低^[24],说明了 TSP1 对伤口愈合有一定作用。TSP1 诱导的转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 活化可影响组织的修复和重塑,以应对损伤和应激^[25]。从药理学角度来看,高浓度的 TSP1 会抑制原代细胞的细胞周期,阻碍细胞的自我更新和增殖^[26],在一定浓度下会诱导细胞死亡^[27-28]。

2.2 天然的抗血管生成药物 TSP1 是天然的血管生成抑制剂,可以抑制内皮细胞迁移和增殖^[4]。TSP1 限制内皮细胞对成纤维细胞生长因子 β 的趋化性,因此抑制了成纤维细胞生长因子 β 对大鼠角膜的新生血管形成的刺激作用^[3]。在内皮细胞中, TSP1 可通过抑制基质金属蛋白酶对细胞外基质的降解来抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的释放^[29],并可直接与 VEGF 结合,抑制其信号通路^[30],从而抑制 VEGF 或下游因子的表达,抑制血管生成。另外, TSP1 通过抑制 CD36 依赖的内皮细胞增殖通路,诱导内皮细胞凋亡,从而抑制血管生成。

2.3 抑制 NO/sGC/cGMP 信号通路 TSP1 是 NO/sGC/cGMP 信号通路重要的拮抗因子,也是促血管化信号通路的强效抑制剂。TSP1 通过与 CD36 结合限制肉豆蔻酸的摄取,从而阻断 AMP 依赖的蛋白激酶-Src 通路,来限制内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的激活和 NO 的产生^[31]。

除此之外, TSP 还可与 CD47 结合抑制 NO/sGC/cGMP 信号通路。CD47 是一种与 TSP1 C 端区域相互作用的高亲和力受体。TSP1 激活 CD47 能够阻断 sGC 和 cGMP 依赖的蛋白激酶的作用,从而抑制 NO/sGC/cGMP 信号通路^[32],减少该信号通路造成的持续血管扩张、低血压和血管损伤等作用。TSP1 通过抑制 NO 信号通路能够强力抑制血管化,无论是体内还是体外, TSP1 的抑制作用在很低浓度 (10^{-3}) 便可实现。而数据也显示, NO 存在的情况下, TSP1 对于血管化的抑制作用要提高 100 倍^[33]。

2.4 促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生 TSP1 可以直接激活主动脉 VSMC^[34]和肾小管上皮细胞^[35]中的 NADPH 氧化酶,使超氧化物生成增加。用 TSP1

(20 mg/L) 处理 U937 细胞,可增强佛波醇豆蔻酸介导的过氧化物产生,超氧化物歧化酶或 $\alpha 6 \beta 1$ 整合素阻滞剂可以使这种作用消失^[36]。与野生型细胞相比, CD47 敲除小鼠主动脉 VSMC 的 ROS 生成较低^[37]。人肺动脉内皮细胞缺氧 (1% O_2 , 12 h) 后 TSP1 蛋白表达增加, DHE 荧光定量的超氧化物产生增加^[38]。用人 CD47 拮抗剂 (克隆 B6H12, 1 mg/L) 处理,可阻断 TSP1 结合^[39],抑制缺氧介导的超氧化物增加^[38]。

2.5 抑制移植创面愈合和血液流动 在烧伤创面植皮患者创面液中发现可溶性 TSP1^[40]。与移植到野生型小鼠伤口上相比,将野生型 C57BL/6 小鼠的皮肤移植到 TSP1 敲除和 CD47 敲除 C57BL/6 小鼠的伤口上具有更好的愈合效果^[41]。用 TSP1-CD47 拮抗剂/可降低 CD47 蛋白水平的靶向吗啡寡核苷酸处理可提高野生型小鼠移植的愈合率^[41]。

TSP1 通过限制 NO 介导的血管舒张^[10]对血管生成和血流^[42]产生不利影响并调节血压。用 NO 供体 (DEA/NO) 处理麻醉动物可引起后肢骨骼肌血流增加,与野生型小鼠相比, TSP1 敲除的小鼠此作用更快、更大^[43]。在股动脉结扎 72 h 后, BOLD-MRI 也显示 TSP1 敲除小鼠 NO 介导的血流变化较野生型小鼠明显改善^[44]。急性缺血后再灌注可增加器官中的 TSP1 表达^[45],而敲除 TSP1 和 CD47 的小鼠和用 CD47 拮抗剂处理的野生型小鼠可以抵抗再灌注损伤^[46-47]。

3 TSP1 与 PH

PH 是一种发病机制复杂,由肺血管内皮细胞与平滑肌细胞功能失调引起肺血管阻力及肺动脉压力进行性升高,最终导致右心衰竭直至死亡的一种疾病。PH 特点是 NO/sGC/cGMP 信号通路受损、ROS 生成过度活跃、微血管进行性丧失、缺血、血管生成缺失、肺大血管增生重构和肺血流阻力增加^[48-49]。血浆 TSP1 水平与平均肺动脉压呈正相关,与心输出量呈负相关。一项 PH 队列研究数据显示,5 年病死率与血浆 TSP1 升高程度呈正相关^[50]。TSP1 影响 PH 发生、发展的机制如下。

3.1 再灌注损伤与缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 诱导 TSP1 在猪肺动脉再灌注肺损伤模型中,与假手术组相比,再灌注后肺动脉对乙酰胆碱介导的血管舒张的敏感度降低,与 TSP1 mRNA 水平升高有关^[51]。而 TSP1 (25 μ g/L) 抑制人肺动脉平滑肌细胞增殖^[52]。

慢性缺氧会增加哺乳动物的肺血管阻力,与常氧小鼠相比,暴露于缺氧 (吸入氧浓度 10%) 环境 1 d 和 7 d 的雄性幼鼠 TSP1 表达增加, CD36 转录水平下降^[53]。暴露于缺氧环境 6 周时,与野生型小鼠相比, TSP1 敲除小鼠右心室收缩压 (right ventricular systolic pressure, RVSP) 和 Fulton 指数 [右心室重量 / (左心室+室中隔重量)] 的增加较少,肺血管重构也不显著^[54]。常氧情况下,与野生型小鼠相比,常氧 TSP1 敲除小鼠经血栓素 A2 受体激动剂 U-46619 治疗后 RVSP 升高较低,15 min 缺氧 (吸入氧浓度 10%) 后 RVSP 无升高。用 TSP1 (2.2 nmol/L) 处理

的常氧小鼠和大鼠的肺动脉对内皮细胞和 VSMC 介导的血管舒张作用的敏感度较低^[55]。同样地, 缺氧时, 在野生型而非 TSP1 敲除的小鼠中血管内皮介导的血管舒张作用降低^[56], 可能与 HIF 在缺氧小鼠和人肺中诱导 TSP1 水平有关。在缺氧 7 h 内, 小鼠肺中 TSP1 mRNA 和蛋白质增加, 同时 HIF-2 α 表达也增加^[56]。Von Hippel-Lindau (VHL) 蛋白在常氧下介导 HIF- α 蛋白的蛋白酶体降解^[57]并且在缺氧条件下模拟野生型小鼠, 缺乏 VHL 蛋白的突变小鼠肺 TSP1 上调^[56]。相反, *vhl*^{-/-}/*hif-2 α* ^{-/-} 双突变小鼠肺 TSP1 蛋白和 mRNA 水平下降, 抑制肺血管细胞 HIF-2 α 消除了缺氧刺激的 TSP1 上调。缺氧以 HIF-2 α 依赖性方式引起组织和肺动脉细胞中 TSP1 水平的增加, 介导肺血管系统中的结构变化, 一定程度上刺激肺成纤维细胞迁移^[56]。

3.2 TSP1 抑制 Cav-1 减轻 eNOS 功能障碍的能力 Cav-1 可减轻 eNOS 功能障碍, 缺失会导致 PH, TSP1 抑制慢性缺氧条件下 Cav-1 的作用。在肺内皮细胞中, Cav-1 与 CD47 相互作用, 这种相互作用可被 TSP1 和缺氧抑制^[38], 而与缺氧野生型小鼠相比, 在缺氧的 TSP1 和 CD47 敲除小鼠肺中 Cav-1 蛋白水平升高, ROS 水平降低。同样地, 阻断 TSP1-CD47 信号通路可导致缺氧肺动脉内皮细胞的 Cav-1 表达增加, eNOS 衍生的超氧化物产生减少。

3.3 缺乏 TSP1 配体和 CD47 受体或阻断 TSP1-CD47 信号通路有保护作用 与对照组相比, 野百合碱处理的 PH 大鼠模型肺 TSP1 和 CD47 蛋白表达增加^[38], RVSP 和 Fulton 指数升高。分析终末期 PH 移植患者的肺和远端肺动脉, 发现与非 PH 的肺和肺动脉相比, TSP1、CD47 蛋白和 TSP1 mRNA 表达上调。慢性缺氧野生型小鼠血浆 TSP1 明显升高, 而缺氧的 CD47 敲除小鼠血浆 TSP1 未升高, 或者用 CD47 拮抗剂处理 PH 的肺动脉可改善内皮细胞和 VSMC 介导的血管舒张^[55]。在肺内皮细胞中, CD47 调控 eNOS。TSP1 通过与 CD47 结合解除 eNOS 的偶联, 促进动物模型缺氧 PH 的进展^[38]。与野生型相比, CD47 敲除小鼠对缺氧介导的心肺功能异常具有抵抗能力^[55]。这些结果表明, 缺乏 TSP1 配体和 CD47 受体或阻断 TSP1-CD47 信号通路可保护机体免受缺氧和野百合碱诱导的 PH 的影响。

3.4 阻断 NO/sGC/cGMP 信号通路和 VEGF 通路 TSP1 结合 CD47, 通过抑制 VSMC 中 sGC 和蛋白激酶 G, 阻断 NO/sGC/cGMP 信号通路和 VEGF 通路。在常氧肺动脉内皮细胞中, TSP1 抑制 VEGF 刺激的血管生成作用^[30]。其次, 较高浓度的 TSP1 结合并激活 CD36, 从而与细胞摄取肉豆蔻酸相互作用, 降低 eNOS 依赖的 NO 合成^[31], 从而降低细胞内 cGMP 水平。

3.5 TSP1-CD47 可能通过 cMyc 和内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 改变肺 NO 信号 对肺动脉内皮细胞和全肺的研究表明, 在缺乏 CD47 的情况下获得的保护在一定程度上是继发于 ET-1 信号的抑制。TSP1 通过 CD47 对肺 cMyc 进行了结构性抑制, cMyc 作为一种关键的转录调控因子, 显著抑制 ET-1 及其肺 VSMC 内皮素受体 A (endothelin A,

ETA)^[55]。在高 TSP1-CD47 信号的环境中, cMyc 被抑制, 肺 ET-1/ETA 上调和 VSMC 肥大。在 TSP1-CD47 信号较低或缺乏的情况下, cMyc 上调导致 ET-1/ETA 被抑制。ET-1 通过增加或减少 NO 效应改变血管细胞中 NO/sGC/cGMP 信号通路, 用 CD47 阻断抗体处理肺 VSMC 可限制外源性 ET-1 引起的肥厚作用。

此外, 缺氧诱导的 TSP1 会增加内皮通透性, 可能促进肺动脉平滑肌细胞通过内皮屏障迁移, 促进肺血管重塑^[56]。最后, TSP-1 还涉及激活 TGF- β , 从而导致过度纤维化^[58], 促进 VSMC 在肺动脉和肺小动脉中的增生和增殖^[59]。

4 总结与展望

TSP1 可能促进 PH 发生、发展, 但还有一些问题值得注意, TSP1 促进 PH 发生、发展起主要作用还是次要作用, 对不同种类 PH 的影响是否存在差异? 基于来自多个平台, 动物和人类研究的基础可以发现 TSP1 在 PH 中发挥负面影响, 这些影响处于血管生成、氧化应激和肥厚性生长信号传导的交叉路径, 需要持续的基础和临床研究。

TSP1 可能是肺部和心血管疾病的生物标志物, 在心血管疾病发生、发展过程中的作用日益受到广大研究者的关注。TSP1 在哮喘、特发性间质性肺炎、COPD 等多种肺部疾病中也升高, 并与多种血管和代谢疾病 (如糖尿病等) 的发生、发展也密切相关, 往往与患者预后较差有关。

PH 治疗主要是增强 NO/sGC/cGMP 信号通路, 抑制 ET-1 信号通路, 增加 cAMP 和 cGMP 水平, 增加心功能。TSP1 与 NO/sGC/cGMP 和 ET-1 信号通路都有交叉, 对当前的 PH 治疗具有负调控作用。未来的研究可以集中于生物周期节律及药物靶点治疗, 尤其是那些提高 NO/sGC/cGMP 信号通路和抑制 ROS 的药物, 能否成功抑制 TSP1 或其中一个 TSP1 受体还有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lawler PR, Lawler J. Molecular basis for the regulation of angiogenesis by thrombospondin-1 and-2 [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2 (5): 1-13. DOI: 10.1101/cshperspect.a006627.
- [2] Baenziger NL, Brodie GN, Majerus PW. Isolation and properties of a thrombin-sensitive protein of human platelets [J]. J Biol Chem, 1972, 247(9):2723-2731.
- [3] Good DJ, Polverini PJ, Rastinejad F, et al. A tumor suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally indistinguishable from a fragment of thrombospondin [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87(17):6624-6628.
- [4] Bagavandoss P, Wilks JW. Specific inhibition of endothelial cell proliferation by thrombospondin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1990, 170(2):867-872. DOI: 10.1016/0006-291x(90)92171-u
- [5] Kang DH, Anderson S, Kim YG, et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: vascular endothelial growth factor and

- thrombospondin-1 in renal disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(3):601-611. DOI:10.1053/ajkd.2001.22087.
- [6] Cai H, Yuan Z, Fei Q, et al. Investigation of thrombospondin-1 and transforming growth factor- β expression in the heart of aging mice [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(3):433-436. DOI:10.3892/etm.2011.426.
- [7] Rogers NM, Roberts DD, Isenberg JS. Age-associated induction of cell membrane CD47 limits basal and temperature-induced changes in cutaneous blood flow [J]. *Ann Surg*, 2013, 258(1):184-191. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827e52e1.
- [8] Morimoto T, Head JR, MacDonald PC, et al. Thrombospondin-1 expression in human myometrium before and during pregnancy, before and during labor, and in human myometrial cells in culture [J]. *Biol Reprod*, 1998, 59(4):862-870.
- [9] Isenberg JS, Romeo MJ, Yu C, et al. Thrombospondin-1 stimulates platelet aggregation by blocking the antithrombotic activity of nitric oxide/cGMP signaling [J]. *Blood*, 2008, 111(2):613-623. DOI:10.1182/blood-2007-06-098392.
- [10] Bauer EM, Qin Y, Miller TW, et al. Thrombospondin-1 supports blood pressure by limiting eNOS activation and endothelial-dependent vasorelaxation [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(3):471-481. DOI:10.1093/cvr/cvq218.
- [11] Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CC, et al. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis [J]. *Cell*, 2005, 120(3):421-433. DOI:10.1016/j.cell.2004.12.020.
- [12] Lu Z, Kipnis J. Thrombospondin 1—a key astrocyte-derived neurogenic factor [J]. *FASEB J*, 2010, 24(6):1925-1934. DOI:10.1096/fj.09-150573.
- [13] Mendus D, Rankin-Gee EK, Mustapha M, et al. Increased sensitivity to kindling in mice lacking TSP1 [J]. *Neuroscience*, 2015, 305:302-308. DOI:10.1016/j.neuroscience.2015.07.075.
- [14] Shatos MA, Hodges RR, Morinaga M, et al. Alteration in cellular turnover and progenitor cell population in lacrimal glands from thrombospondin 1^{-/-} mice, a model of dry eye [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 153:27-41. DOI:10.1016/j.exer.2016.09.011.
- [15] Masli S, Vega JL. Ocular immune privilege sites [J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 677:449-458. DOI:10.1007/978-1-60761-869-0_28.
- [16] Pimanda JE, Ganderton T, Maekawa A, et al. Role of thrombospondin-1 in control of von Willebrand factor multimer size in mice [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(20):21439-21448. DOI:10.1074/jbc.M313560200.
- [17] Narizhneva NV, Razorenova OV, Podrez EA, et al. Thrombospondin-1 up-regulates expression of cell adhesion molecules and promotes monocyte binding to endothelium [J]. *FASEB J*, 2005, 19(9):1158-1160. DOI:10.1096/fj.04-3310fje.
- [18] Tabib A, Krispin A, Trahtemberg U, et al. Thrombospondin-1-N-terminal domain induces a phagocytic state and thrombospondin-1-C-terminal domain induces a tolerizing phenotype in dendritic cells [J]. *PLoS One*, 2009, 4(8):e6840. DOI:10.1371/journal.pone.0006840.
- [19] Zhao Y, Xiong Z, Lechner EJ, et al. Thrombospondin-1 triggers macrophage IL-10 production and promotes resolution of experimental lung injury [J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(2):440-448. DOI:10.1038/mi.2013.63.
- [20] Grimbert P, Bouguermouh S, Baba N, et al. Thrombospondin/CD47 interaction: a pathway to generate regulatory T cells from human CD4⁺CD25⁻T cells in response to inflammation [J]. *J Immunol*, 2006, 177(6):3534-3541. DOI:10.4049/jimmunol.177.6.3534.
- [21] Lamy L, Foussat A, Brown EJ, et al. Interactions between CD47 and thrombospondin reduce inflammation [J]. *J Immunol*, 2007, 178(9):5930-5939. DOI:10.4049/jimmunol.178.9.5930-9.
- [22] Bergström SE, Uzunel M, Talme T, et al. Antigen-induced regulation of T-cell motility, interaction with antigen-presenting cells and activation through endogenous thrombospondin-1 and its receptors [J]. *Immunology*, 2015, 144(4):687-703. DOI:10.1111/imm.12424.
- [23] Xia Y, Dobaczewski M, Gonzalez-Quesada C, et al. Endogenous thrombospondin 1 protects the pressure-overloaded myocardium by modulating fibroblast phenotype and matrix metabolism [J]. *Hypertension*, 2011, 58(5):902-911. DOI:10.1161/hypertensionaha.111.175323.
- [24] Soto-Pantoja DR, Shih HB, Maxhimer JB, et al. Thrombospondin-1 and CD47 signaling regulate healing of thermal injury in mice [J]. *Matrix Biol*, 2014, 37:25-34. DOI:10.1016/j.matbio.2014.05.003.
- [25] Sweetwyne MT, Murphy-Ullrich JE. Thrombospondin1 in tissue repair and fibrosis: TGF- β -dependent and independent mechanisms [J]. *Matrix Biol*, 2012, 31(3):178-186. DOI:10.1016/j.matbio.2012.01.006.
- [26] Gao Q, Chen K, Gao L, et al. Thrombospondin-1 signaling through CD47 inhibits cell cycle progression and induces senescence in endothelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(9):e2368. DOI:10.1038/cddis.2016.155.
- [27] Mirochnik Y, Kwiatek A, Volpert OV. Thrombospondin and apoptosis: molecular mechanisms and use for design of complementation treatments [J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(10):851-862.
- [28] Ren B, Song K, Parangi S, et al. A double hit to kill tumor and endothelial cells by TRAIL and antiangiogenic 3TSR [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(9):3856-3865. DOI:10.1158/0008-5472.can-08-2940.
- [29] Paasinen-Sohns A, Kääriäinen E, Yin M, et al. Chaotic neovascularization induced by aggressive fibrosarcoma cells overexpressing S-adenosylmethionine decarboxylase [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(3):441-454. DOI:10.1016/j.biocel.2010.11.018.
- [30] Kaur S, Martin-Manso G, Pendrak ML, et al. Thrombospondin-1 inhibits VEGF receptor-2 signaling by disrupting its association with CD47 [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(50):38923-38932. DOI:10.1074/jbc.M110.172304.

- [31] Isenberg JS, Jia Y, Fukuyama J, et al. Thrombospondin-1 inhibits nitric oxide signaling via CD36 by inhibiting myristic acid uptake [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (21): 15404-15415. DOI:10.1074/jbc.M701638200.
- [32] Isenberg JS, Martin-Manso G, Maxhimer JB, et al. Regulation of nitric oxide signalling by thrombospondin 1: implications for anti-angiogenic therapies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(3): 182-194. DOI:10.1038/nrc2561.
- [33] Isenberg JS, Ridnour LA, Perruccio EM, et al. Thrombospondin-1 inhibits endothelial cell responses to nitric oxide in a cGMP-dependent manner [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (37): 13141-13146. DOI: 10.1073/pnas.0502977102.
- [34] Csányi G, Yao M, Rodríguez AI, et al. Thrombospondin-1 regulates blood flow via CD47 receptor-mediated activation of NADPH oxidase 1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(12):2966-2973. DOI:10.1161/ATVBAHA.
- [35] Yao M, Rogers NM, Csányi G, et al. Thrombospondin-1 activation of signal-regulatory protein- α stimulates reactive oxygen species production and promotes renal ischemia reperfusion injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(6): 1171-1186. DOI:10.1681/ASN.2013040433.
- [36] Martin-Manso G, Galli S, Ridnour LA, et al. Thrombospondin 1 promotes tumor macrophage recruitment and enhances tumor cell cytotoxicity of differentiated U937 cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(17): 7090-7099. DOI:10.1158/0008-5472.can-08-0643.
- [37] Frazier EP, Isenberg JS, Shiva S, et al. Age-dependent regulation of skeletal muscle mitochondria by the thrombospondin-1 receptor CD47 [J]. *Matrix Biol*, 2011, 30 (2):154-161. DOI:10.1016/j.matbio.2010.12.004.
- [38] Bauer PM, Bauer EM, Rogers NM, et al. Activated CD47 promotes pulmonary arterial hypertension through targeting caveolin-1 [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93 (4): 682-693. DOI: 10.1093/cvr/cvr356.
- [39] Isenberg JS, Annis DS, Pendrak ML, et al. Differential interactions of thrombospondin-1, -2, and -4 with CD47 and effects on cGMP signaling and ischemic injury responses [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (2): 1116-1125. DOI: 10.1074/jbc.M804860200.
- [40] Krishnaswami S, Ly QP, Rothman VL, et al. Thrombospondin-1 promotes proliferative healing through stabilization of PDGF [J]. *J Surg Res*, 2002, 107(1):124-130. DOI:10.1006/jsre.2002.6485.
- [41] Isenberg JS, Pappan LK, Romeo MJ, et al. Blockade of thrombospondin-1-CD47 interactions prevents necrosis of full thickness skin grafts [J]. *Ann Surg*, 2008, 247 (1): 180-190. DOI:10.1097/SLA.0b013e31815685dc.
- [42] Rogers NM, Seeger F, Garcin ED, et al. Regulation of soluble guanylate cyclase by matricellular thrombospondins: implications for blood flow [J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 134. DOI:10.3389/fphys.2014.00134.
- [43] Isenberg JS, Hyodo F, Matsumoto K, et al. Thrombospondin-1 limits ischemic tissue survival by inhibiting nitric oxide-mediated vascular smooth muscle relaxation [J]. *Blood*, 2007, 109(5):1945-1952. DOI:10.1182/blood-2006-08-041368.
- [44] Isenberg JS, Hyodo F, Pappan LK, et al. Blocking thrombospondin-1/CD47 signaling alleviates deleterious effects of aging on tissue responses to ischemia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27 (12): 2582-2588. DOI:10.1161/atvbaha.107.155390.
- [45] Thakar CV, Zahedi K, Revelo MP, et al. Identification of thrombospondin 1 (TSP-1) as a novel mediator of cell injury in kidney ischemia [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (12): 3451-3459. DOI:10.1172/jci25461.
- [46] Rogers NM, Zhang ZJ, Wang JJ, et al. CD47 regulates renal tubular epithelial cell self-renewal and proliferation following renal ischemia reperfusion [J]. *Kidney Int*, 2016, 90 (2): 334-347. DOI:10.1016/j.kint.2016.03.034.
- [47] Rogers NM, Yao M, Novelli EM, et al. Activated CD47 regulates multiple vascular and stress responses: implications for acute kidney injury and its management [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303 (8): F1117-F1125. DOI: 10.1152/ajprenal.00359.2012.
- [48] Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (25 Suppl): D4-D12. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.025.
- [49] MacIver DH, Adeniran I, MacIver IR, et al. Physiological mechanisms of pulmonary hypertension [J]. *Am Heart J*, 2016, 180:1-11. DOI:10.1016/j.ahj.2016.07.003.
- [50] Kaiser R, Frantz C, Bals R, et al. The role of circulating thrombospondin-1 in patients with precapillary pulmonary hypertension [J]. *Respir Res*, 2016, 17(1):96. DOI:10.1186/s12931-016-0412-x.
- [51] Sage E, Mercier O, Van den Eyden F, et al. Endothelial cell apoptosis in chronically obstructed and reperfused pulmonary artery [J]. *Respir Res*, 2008, 9: 19. DOI:10.1186/1465-9921-9-19.
- [52] Ochoa CD, Baker H, Hasak S, et al. Cyclic stretch affects pulmonary endothelial cell control of pulmonary smooth muscle cell growth [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39 (1):105-112. DOI:10.1165/rcmb.2007-0283OC.
- [53] Kwapiszewska G, Wilhelm J, Wolff S, et al. Expression profiling of laser-microdissected intrapulmonary arteries in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Respir Res*, 2005, 6:109. DOI:10.1186/1465-9921-6-109.
- [54] Ochoa CD, Yu L, Al-Ansari E, et al. Thrombospondin-1 null mice are resistant to hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2010, 5: 32. DOI: 10.1186/1749-8090-5-32.
- [55] Rogers NM, Sharifi-Sanjani M, Yao M, et al. TSP1-CD47 signaling is upregulated in clinical pulmonary hypertension and contributes to pulmonary arterial vasculopathy and dysfunction [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113 (1): 15-29. DOI: 10.1093/cvr/cvw218.
- [56] Labrousse-Arias D, Castillo-González R, Rogers NM, et al. HIF-2 α -mediated induction of pulmonary thrombospondin-1 contributes to hypoxia-driven vascular remodelling and vasoconstriction [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109 (1): 115-130.

DOI:10.1093/cvr/cvv243.

[57] Elorza A, Soro-Arnáiz I, Meléndez-Rodríguez F, et al. HIF2 α acts as an mTORC1 activator through the amino acid carrier SLC7A5[J]. Mol Cell, 2012, 48(5): 681-691. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.09.017.

[58] Belmadani S, Bernal J, Wei CC, et al. A thrombospondin-1 antagonist of transforming growth factor-beta activation blocks cardiomyopathy in rats with diabetes and elevated

angiotensin II [J]. Am J Pathol, 2007, 171(3): 777-789. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070056.

[59] Kumar R, Mickael C, Kassa B, et al. TGF- β activation by bone marrow-derived thrombospondin-1 causes Schistosoma-and hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15494. DOI: 10.1038/ncomms15494.

(收稿日期:2019-04-02)

· 简讯 ·

新书速览:介入呼吸内镜并发症及处理(2018 年最新出版)



书名:介入呼吸内镜并发症及处理

作者:王洪武 主编

出版社:人民卫生出版社

定价:148.00 元

内容简介

由煤炭总医院王洪武教授联合国内外多位介入肺脏医学领域的专家撰写的《介入呼吸内镜并发症及处理》一书,最近由人民卫生出版社出版发行。该书由中华医学会呼吸病学分会主任委员陈荣昌教授亲自做序,并给予高度评价。这是国内外首部关注呼吸介入并发症的书。

全书共分五篇,前两篇重点介绍支气管镜诊治过程中发生的并发症及防治措施;第三篇重点介绍呼吸内镜介入过程中对内镜设备的损伤情况及如何维护;第四篇重点介绍因呼吸内镜清洗消毒不规范造成交叉感染的预防及处理;第五篇则重点介绍介入呼吸内镜医护人员发生职业损伤的情况及防治。

本书认真总结了各种呼吸内镜介入操作可能发生的并发症及其防治策略,同时涵盖了呼吸内镜介入操作过程中对内镜的损伤以及对医护人员的职业危害等临床实践中需要关注的问题,无论是对临床一线工作的医务人员还是专注于呼吸介入治疗研究探索的专家学者,都是非常有益的参考书。

作者简介

王洪武,主任医师,现任煤炭总医院副院长,学术委员会主任委员,首席专家,兼呼吸内科主任、肿瘤内科主任及职业病科主任。硕士研究生导师,2002 年享受国务院政府津贴。北京健康促进会呼吸及肿瘤介入诊疗联盟主席、中国抗癌协会光动力治疗分会主任委员、国家卫计委呼吸内镜专家委员会委员、亚洲冷冻学会副主席、中国研究型医院学会常务理事、中华医学会呼吸分会介入治疗学组常委等。

从事呼吸系统疾病及肿瘤研究 30 余年,特别擅长肺结节病、肺癌、肝癌、食管癌、前列腺癌等方面的诊治;在国内率先开展了多项肿瘤微创靶向治疗技术,特别是在呼吸内镜的应用和影像引导下的介入治疗方面有很深的造诣。

在国内外发表论文 200 余篇,参编专著近 20 部,主编专著 15 部,其中《肿瘤微创治疗技术》《电子支气管的临床应用》《肿瘤超低温冷冻治疗》《癌性疼痛的综合治疗》《支气管镜介入治疗》等已成为相关领域的重要参考工具书。