



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：内质网应激与肺动脉高压：从病理机制到靶向干预的新视角
作者：曹煜熙，薛志峰，周思仪，刘先胜
网络首发日期：2026-07-23
引用格式：曹煜熙，薛志峰，周思仪，刘先胜. 内质网应激与肺动脉高压：从病理机制到靶向干预的新视角[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260722.1529.004>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

内质网应激与肺动脉高压：从病理机制到靶向干预的新视角

曹煜熙¹, 薛志峰¹, 周思仪², 刘先胜^{1,2}

[¹山西医科大学第三医院（山西白求恩医院，山西医学科学院，同济山西医院）呼吸与危重症医学科，太原 030032；²华中科技大学同济医学院附属同济医院，国家卫生健康委员会呼吸系统疾病重点实验室，武汉 430030]

摘要 肺动脉高压（PH）是一种以肺血管压力进行性升高为主要特征，并最终导致右心功能障碍甚至衰竭的致命性疾病。其核心病理改变为肺小动脉的异常收缩和血管重构。近年来，内质网应激（ERS）作为细胞应对内外环境压力下产生的关键适应性反应，在 PH 的发生与发展中发挥关键作用。ERS 通过激活肌醇需求酶 1 α （IRE1 α ）、RNA 样 ER 激酶（PERK）和活化转录因子 6（ATF6）等主要信号通路，直接参与调控 PH 中细胞的生物学行为异常改变和血管重构等病理过程。本文拟系统探讨 ERS 在 PH 发病机制中的具体作用，并分析其作为潜在治疗策略的可行性，以期为 PH 的临床干预提供新的理论依据。

关键词 肺动脉高压；肺血管重构；内质网；表型转化；内质网应激；未折叠蛋白反应；靶向干预

中图分类号 R 543.2

文献标志码 A

Endoplasmic reticulum stress and pulmonary arterial hypertension: from pathological mechanisms to new perspectives on targeted intervention

Cao Yuxi¹, Xue Zhifeng¹, Zhou Siyi², Liu Xiansheng^{1,2}

[¹ *The Third Hospital of Shanxi Medical University (Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital) Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Taiyuan 030032; ²Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Key Laboratory of Respiratory Diseases, National Health Commission of the People's Republic of China, Wuhan 430030]*

基金项目：国家自然科学基金项目（编号：82570084、82405380）；山西省医学重点科研项目（编号：2023XM003）；山西省自然科学基金项目（编号：202203021221238）；山西省中医药管理局科研课题（编号：2023ZYYB027）

作者简介：曹煜熙，男，硕士研究生；

刘先胜，男，教授，主任医师，博士生导师，通信作者，E-mail: doctorliu69@126.com

Abstract Pulmonary hypertension (PH) is a life-threatening condition characterized by a progressive elevation in pulmonary vascular pressure, ultimately leading to right ventricular dysfunction and failure. The core pathological features of PH include abnormal contraction of small pulmonary arteries and vascular remodeling. In recent years, endoplasmic reticulum stress (ERS), a critical adaptive response of cells to internal and external stressors, has been shown to play a key role in the development and progression of PH. Through the activation of major signaling pathways such as protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), inositol-requiring enzyme 1 α (IRE1 α), and activating transcription factor 6 (ATF6), ERS is directly involved in regulating aberrant cellular behaviors and vascular remodeling in PH. This review systematically discusses the specific role of ERS in the pathogenesis of PH and evaluates its potential as a therapeutic target, aiming to provide a theoretical foundation for novel clinical interventions in PH.

Key words pulmonary hypertension; pulmonary vascular remodeling; endoplasmic reticulum; phenotypic transformation; endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; targeted therapy

Fund programs National Natural Science Foundation of China (Nos. 82570084, 82405380); Key Medical Research Project of Shanxi Province (No. 2023XM003) ; Natural Science Foundation of Shanxi Province (No. 202203021221238); Scientific Research Project of Shanxi Administration of Traditional Chinese Medicine (No. 2023ZYB027)

Corresponding author Liu Xiansheng, E-mail: doctorliu69@126.com

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种以肺动脉压力持续升高为特征的病理生理状态, 可由多种心肺疾病引起, 并最终可能导致右心衰竭。据统计, 全球至少约 1% 的人口受到 PH 的影响, 总体预后较差^[1]。PH 的主要病理特征是肺血管过度收缩和重构, 尤其是肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary arterial smooth muscle cells, PASMCs) 的异常表型转化, 并伴随线粒体功能障碍及内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 等生物学过程的异常^[2]。内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是真核细胞蛋白合成、折叠与修饰的核心细胞器, 低氧、感染及氧化应激等刺激可导致内质网内未折叠蛋白蓄积, 进而激活未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 诱发 ERS^[3]。而 ERS 中 RNA 样 ER 激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需求酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α ,

IRE1 α)、活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 3 个 UPR 信号感受器可通过调节蛋白质折叠相关基因的表达、抑制蛋白质翻译等多种方式恢复 ER 蛋白稳态。在不同类型 PH 中, UPR 信号感受器可调控肺血管细胞的异常表型转化和功能障碍进而参与 PH 肺血管重构^[4]。目前采用 ERS 抑制剂如 4-苯基丁酸等应用于 PH 的临床前治疗已取得较显著的疗效^[5]。因此, 靶向 ERS 可能成为 PH 的潜在治疗策略。

1 ER 的结构与基本功能

ER 是真核细胞内最大且功能多样的膜性细胞器, 由单层磷脂双分子层组成的三维动态网状结构构成, 占细胞总膜面积的 50%以上。ER 负责合成、折叠和修饰分泌蛋白及跨膜蛋白, 同时参与脂质代谢和 Ca²⁺稳态维持。在低氧、感染或氧化应激等刺激下, ER 腔内错误折叠或未折叠蛋白持续积聚, 诱发 ERS^[3]。真核细胞感知 ERS 后会激活 UPR, 早期通过降低蛋白质合成负荷、增强分子伴侣表达和促进降解通路来恢复稳态; 当应激持续或过度时, 末端 UPR 信号可诱导促凋亡反应^[6]。UPR 核心通路由 PERK、IRE1 和 ATF6 组成, 这些蛋白均含 ER 管腔结构域, 可感知应激信号 (图 1)。

IRE1 α 是 UPR 的中心传感器, 静息状态下与分子伴侣蛋白重链结合蛋白 (binding immunoglobulin Protein, BiP) 结合。错误折叠蛋白积累可使 IRE1 α 解离、聚集并自磷酸化。激活后的 IRE1 α 主要通过其 RNase 活性发挥关键的效应器功能^[7]。IRE1 α 的主要功能是剪接 X-box 结合蛋白 1 (-box binding protein 1, XBP1) mRNA, 产生活性 XBP1s 转录因子。XBP1s 会进入细胞核, 上调 ER 伴侣表达增加蛋白质折叠能力, 增强内质网相关降解通路促进错误折叠蛋白的降解以及扩大 ER 面积等。另外, IRE1 α 通过调控性 IRE1 依赖的 mRNA 降解部分新生 mRNA 以减轻折叠负荷。此外, IRE1 α 还可招募 TNF 受体相关因子 2 (TNF receptor associated factor 2, TRAF2) 激活 JNK 及 NF- κ B 信号通路, 介导炎症与凋亡 (图 1)。

PERK 活化磷酸化真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 alpha subunit, eIF2 α), 抑制全局蛋白质合成, 减少新合成蛋白流入 ER, 并通过 GADD34 负反馈调节磷酸化水平 (图 1)。同时, PERK 激活后选择性增强转录因子活化中层转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 翻译, 早期促进细胞适应性存活, 在持续或不可逆应激下, ATF4 诱导关键的促凋亡转录因子 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的表达, 激活促凋亡通路^[8]。

ATF6 在 ERS 下与 BiP 解离, 转运至高尔基体被 S1P 和 S2P 蛋白酶切割, 从而释放其具有活性的 N 端活性转录因子部分 (图 1)。随后有活性的 N 端活性转录因子部分进入细

胞核，上调分子伴侣（如 BiP/GRP78）及内质网相关降解相关基因，增强 ER 折叠能力和降解效率，维持稳态^[9]。

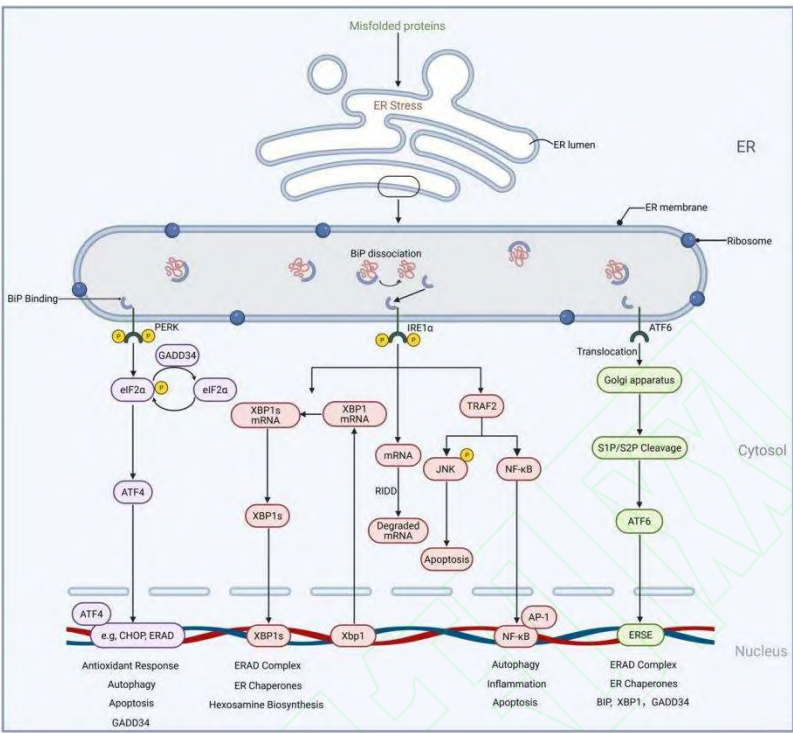


图 1 ERS 诱导的 UPR 信号通路

Fig. 1 The UPR signaling pathway induced by ERS

2 ERS 在 PH 发病机制中的作用

近年来，已证实在不同类型 PH 中，UPR 信号感受器可调控 PASMCs 增殖、迁移及凋亡等生物学行为异常改变和 PAECs 功能障碍进而参与 PH 肺血管重构，表明 ERS 与 PH 的发病机制密切相关。

2.1 ERS 与 PASMCs 表型转化

在低氧等病理刺激下，PASMCs 会发生表型转化，从收缩型向合成型转变，表现为异常增殖、迁移和抗凋亡，这是 PH 血管重构的核心环节^[10]。低氧可以激活缺氧诱导因子-1，通过介导 ER 二硫化物氧化酶 1α 的表达提高过氧化氢的水平，从而引起 ERS^[11]，多项研究^[4]表明，ERS 在 PASMCs 表型转化过程中发挥重要作用。

在 PH 患者及动物模型中, UPR 相关标志物如 GRP78/BiP、ATF6、XBP1 在肺组织或血管组织中持续上调, 并与血管重构、炎症指标呈正相关^[12]。ERS 可以促进血管钙化并降低收缩型标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (Alpha-smooth muscle actin, α -SMA) 表达, 而抑制 ERS 则可延缓血管钙化并部分恢复 α -SMA^[4]。此外, 在 PH 大鼠肺组织中 GRP78、ATF6 和 XBP1 的蛋白表达也明显增加^[13]。

ERS 介导 PASMCs 表型转化主要与 UPR 信号通路的异常激活有关。

2.1.1 PERK 通路

ERS 可激活 PERK 并诱导 eIF2 α 磷酸化, 在抑制整体蛋白质合成的同时选择性增强 *ATF4* 的翻译。*ATF4* 及其下游靶基因可与 TGF- β /Smad、NF- κ B 及氧化应激相关信号通路相互作用, 促进炎症因子释放并调控细胞外基质代谢, 从而增强 PASMCs 的增殖与迁移能力并促进血管重构^[14]。因此, PERK-eIF2 α -ATF4 轴可能成为干预肺血管重构的重要潜在靶点。

2.1.2 IRE1 通路

在低氧诱导的 PASMCs 模型中, IRE1 α -XBP1 信号通路显著上调。研究^[15]表明, 抑制 IRE1 α /XBP1 信号可减弱 PASMCs 的增殖与迁移并促进细胞凋亡, 提示该通路在 PASMCs 表型转化及 PH 血管重构中具有重要调控作用。

2.1.3 ATF6 通路

ERS 还可通过激活 *ATF6* 信号诱导网状蛋白 Nogo 表达, 从而影响 ER 结构及其与线粒体的功能联系^[16]。Nogo 属于调控 ER 形态的重要蛋白家族, 包括 Nogo-A、Nogo-B 和 Nogo-C 3 种亚型, 其中 Nogo-B 在多种组织中广泛表达。当 ERS 发生时, Nogo 表达升高可导致 ER 重构及线粒体-ER 接触结构单元失调, 进而引起线粒体膜电位超极化、线粒体通透性转换孔关闭并抑制细胞凋亡, 从而促进肺动脉壁增生及细胞凋亡抵抗^[17]。

除 UPR 信号异常外, 多种上游病理因素也可诱导并维持 ERS 的持续激活。低氧刺激可直接干扰蛋白折叠过程并破坏 ER 钙稳态, 是 ERS 的重要诱因; 炎症细胞浸润及其释放的炎性细胞因子可通过相应受体信号促进 UPR 关键分子的表达与激活^[18]; 氧化应激状态下过量生成的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及脂质过氧化产物会损伤蛋白质和膜结构, 进一步加剧 ER 功能紊乱^[19]。此外, 在 PH 中, PASMCs 普遍存在的代谢重编程、线粒体功能障碍以及长期异常的血流动力学负荷, 也可通过改变能量代谢和机械应力传导持续激活 ERS-UPR 轴, 使 ERS 由短暂的适应性反应逐渐转变为驱动 PASMCs 表型转化和肺血管重构的重要病理机制。

2.2 ERS 与 PAECs 功能障碍

PAECs 功能障碍是肺血管重构的核心因素。各种类型的程序性细胞死亡,包括凋亡、自噬、坏死和焦亡,都与 PH 发病密切相关^[20]。特别是 PAECs 的凋亡可以导致远端小动脉完整性丧失,或筛选出高增殖、抗凋亡的内皮细胞。这些细胞可能促成“血管增殖性”的丛状病变,促进 PH 的发生发展^[21]。ERS 可导致 PAECs 功能障碍,通过调控其凋亡与增殖平衡参与 PH 的进展^[22]。暴露于低氧、应激的初期阶段,UPR 通过抑制总蛋白合成、诱导分子伴侣表达等适应性机制,试图恢复 PAECs 的蛋白稳态并维持细胞存活。然而,当 ERS 持续或强度过大时,UPR 信号可从促生存向促凋亡转变,PAECs 中 ERS 相关蛋白 BiP、p-PERK、CHOP 和 Caspase-4 的表达显著增加,伴随着细胞凋亡率的增加及迁移与分泌能力的受损,表明低氧条件刺激的 ERS 又能诱导 PAECs 的内皮细胞凋亡和功能障碍^[23]。

PAECs 可分泌多种正常血管功能所必需的介质,包括调节血管张力和凝血、调节免疫反应和控制血管细胞生长的介质。在正常条件下,起主要作用的是前列环素、NO 和血栓调节蛋白。这些物质能抑制 PASMCs 增殖、血小板聚集以及白细胞黏附分子的表达。而 ERS 可以导致 PAECs 功能障碍,直接扰乱 PAECs 的分泌功能,表现为倾向于产生血管收缩剂和增殖因子,包括促炎和血栓形成效应^[24]。

内皮-间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndoMT)是 PH 血管重构的重要组成部分,其特征为 PAECs 丧失内皮特异性标志物(如 VE-cadherin、CD31),并获得间质/平滑肌标志物,如 α -SMA 合成型标志物波形蛋白的表达^[25]。持续的 ERS 会激活其下游的 PERK/eIF2 α 和 ATF6 信号通路,这些通路的激活可以直接上调 Snail 和 Twist 等 EndoMT 相关转录因子,从而启动 EndoMT 程序。这表明 UPR 的不同分支可能参与 EndoMT。ERS 与氧化应激互为因果,形成恶性循环,ERS 可通过 ER 二硫化物氧化酶 1 α 等蛋白产生大量 ROS。氧化应激和 ROS 被认为是 EndMT 的重要诱导因素^[26]。

2.3 ERS 与 PH 其他亚细胞网络

ERS 可通过多途径调控肺血管细胞的蛋白质稳态、功能和表型,进而加剧 PH 的病理进展,其效应不仅局限于肺血管细胞,更通过 ER 与多种细胞器间的密切互动。具体而言,ER 与线粒体通过线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs)在细胞能量代谢与 Ca²⁺调控中发挥核心作用^[27];与溶酶体的功能耦联失调,可能削弱 ER 质量控制,进一步放大应激信号^[28];同时,ERS 通过 UPR 通路直接调控核内基因表达,驱动炎症与增殖相关转录程序^[15]。这些多层次、多结构的互作网络共同构成了 PH 进展

中复杂的细胞应激响应框架,为深入理解其病理生理机制及开发靶向干预策略提供了重要理论基础。

2.3.1 ER 与线粒体及钙信号的互作

在与 ER 相关的细胞器中,线粒体是调控细胞代谢与存活的最关键细胞器。既往研究^[29]表明,线粒体功能障碍可导致肺血管重构,从而影响 PH 的发生发展。ER 与线粒体通过 MAMs 形成高度耦合的接触微域,在细胞能量代谢与 Ca^{2+} 调控中发挥核心作用^[27]。MAMs 富含脂筏样成分并包含 IP3R-GRP75-VDAC 复合体,该复合体是 ER 向线粒体转运 Ca^{2+} 的经典通路,是细胞钙信号整合的重要枢纽^[30]。在慢性低氧或炎症等病理情况下,ERS 持续存在可导致腔内 Ca^{2+} 释放增强,并通过 MAMs 将 Ca^{2+} 大量输入线粒体,这会引发线粒体 Ca^{2+} 超载、膜电位丧失及 ROS 生成,这些变化不仅损伤线粒体呼吸链,还与 PASMCs 的表型转化相关,从而促进肺血管重构的发生发展^[31]。UPR 三大传感器在 MAMs 或其邻近结构中存在紧密的功能联系,其中 *IRE1 α* 的“非经典”支架作用已被报道^[32]可调控 MAMs 区域 IP3R 的空间分布,进而影响 ER 向线粒体的 Ca^{2+} 传输,从而调控线粒体能量代谢与氧化应激。当 PERK-eIF2 α -ATF4 通路持续过度激活时,可通过 CHOP 介导促凋亡信号,并伴随 ROS 产生和 Ca^{2+} 动态失衡,进一步加重线粒体损伤与能量代谢紊乱;抑制 PERK 信号可以减缓血管重构,提示其在疾病进展中的潜在治疗价值^[33]。此外,低氧诱导的线粒体片段化与线粒体活性氧过度释放可反向激活 ERS,形成正向反馈环路,持续驱动细胞代谢重编程与病理性血管重构;并且 MAMs 相关蛋白在 PASMCs 的钙稳态与增殖调控中发挥出关键作用,为该通路在 PH 中的致病机制提供了直接证据。

2.3.2 ER 与溶酶体/自噬的互作

近年来,ER 与溶酶体之间的功能互作在 PH 发生发展中的潜在作用日益受到重视。溶酶体作为自噬-溶酶体系统的终末效应器,是细胞内大分子及受损细胞器降解与循环利用的关键场所,ER 通过选择性自噬将受损或折叠异常的 ER 膜及腔内组分靶向输送至溶酶体进行降解,从而维持细胞蛋白质稳态以限制错误折叠蛋白聚集,并协同调控腔内 Ca^{2+} 储存和信号传导^[34]。在多种应激模型中,ER 自噬的功能下降常与持续的 ERS 有关。

在分子机制层面,体外研究^[28]显示,E3 泛素连接酶 AMFR 可介导 ER 自噬受体 FAM134B 的泛素化修饰,从而促进其在 ER 膜上的富集与聚集,增强其对特定 ER 片段的识别与包裹能力,进而激活 ER 自噬过程,参与 ER 重塑与稳态维持。进一步的研究^[35]指出,FAM134B 的寡聚化是 ER 膜局灶性弯曲与断裂以及 ER 自噬启动的关键结构基础,其状态变化影响 ER

被选择性吞噬的效率与特异性。因此，AMFR-FAM134B 轴在连接 ER 质量控制与自噬-溶酶体降解通路方面处于关键节点。

然而，目前关于 ER 自噬在 PH 中的直接研究证据仍相对有限。相比之下，ER 自噬在 PH 中的具体作用机制、关键调控分子及其与 ERS 之间的动态调控关系仍有待进一步阐明。未来研究需要结合体内模型和临床样本系统性探索 ER 自噬在肺血管细胞稳态维持及血管重构中的作用，从而为 PH 的发病机制研究及潜在治疗靶点的开发提供新的思路。

2.3.3 ER 与核信号的整合

在 PH 的发生发展中，ER 与细胞核之间的信号互作具有重要作用。ERS 通过 UPR 激活多个转录因子，从而将 ER 内的应激信号转导至细胞核，从而调控分子伴侣、折叠酶、炎症介质等一系列靶基因的转录表达，以维持蛋白质稳态和细胞应激适应能力。其中，ATF6 在 ERS 触发后自 ER 转运至高尔基体，经蛋白水解剪切后释放其具有转录活性的胞质 N 端结构域，该结构域进一步进入细胞核发挥转录调控功能；而 XBP1 则通过 IRE1 α 剪接生成其活性形式 XBP1s，同样转位入核并启动相应 UPR 靶基因的转录。在 PH 患者及 PH 动物模型中，有研究^[12]已报道 UPR 相关标志物（如 GRP78/BiP、ATF6、XBP1）在肺组织及肺血管壁中持续上调，其表达水平与血管重构程度及炎症指标呈正相关。在低氧诱导的 PASMCs 模型中，IRE1 α /XBP1 通路被显著激活；采用 IRE1 α /XBP1 抑制剂（如 4u8c）可抑制 PASMCs 的细胞增殖与迁移并促进凋亡，提示该 ER-细胞核信号轴在 PH 相关血管重构中可能发挥关键作用^[15]。

ER 通过与线粒体、溶酶体以及细胞核的复杂跨细胞器互作网络，精确调控 Ca^{2+} 信号、能量代谢、蛋白质质量控制及基因表达，在 PH 的病理进程中发挥着关键作用。未来的研究应进一步探索这些跨细胞器互作的具体分子机制，以期为 PH 的治疗提供新的靶点和策略。

3 靶向 ERS 的治疗策略

3.1 直接靶向 UPR 信号通路的策略

ERS 的化学分子伴侣（如 4-苯基丁酸或牛磺熊去氧胆酸）在慢性低氧或野百合碱诱导的 PH 动物模型中可下调 GRP78、CHOP 等 ERS 标志蛋白的表达，有效减轻肺血管重构和右心室肥厚，为 ERS 定向干预提供了可行策略^[5]。针对 UPR 关键信号通路的直接靶向策略也在探索中：PERK 抑制剂（如 GSK2606414）可特异性阻断 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 促凋亡轴，在细胞及部分血管重构模型中表现出缓解 ERS 与改善病理改变的潜在作用。化合物 KIRA6 作为 IRE1 α 激酶/RNase 双重抑制剂，在细胞应激背景下能抑制 IRE1 α -JNK/CHOP 通

路的激活，从而抑制细胞凋亡^[36]。此外，在免疫应激模型中，KIRA6 也被报道^[37]能显著抑制炎症介质释放，这一效应可能部分归因于对 IRE1 α 激酶活性的抑制。

3.2 间接调节 ERS 的现有 PH 药物

目前临床获批用于 PH 的常用一线药物中并无特异性 ERS 抑制剂，但可通过调控上游病理信号间接减轻 ER 负荷和改善细胞稳态。内皮素受体拮抗剂（如波生坦）在 SU5416/低氧诱导的 PH 动物模型中已被证明可抑制增强内皮素-1 相关信号传导，减轻氧化磷酸化应激水平，抑制 PASMCs 异常增殖与血管重构^[38]。磷酸二酯酶-5 抑制剂（如西地那非、他达拉非）通过 cGMP/PKG 信号通路活性，降低细胞内 Ca²⁺内流与钙信号过度激活，在部分 PH 模型中显示出减轻 ERS 的潜在效应^[39]。前列环素类似物（如依前列醇、曲前列尼尔、司来帕格）通过 IP 受体-cAMP 通路改善氧化应激与 Ca²⁺稳态失衡，可能间接支持 ER 稳态，但其直接作用于 UPR 的证据尚缺，有待进一步系统研究。

3.3 辅助及新兴治疗策略

抗氧化剂（如 N-乙酰半胱氨酸、褪黑素）能够通过阻断 ERS 与 ROS 之间的正反馈环路，降低氧化应激水平，改善内皮细胞功能，从而在一定程度上间接缓解 ERS 负荷^[40]。Sotatercept 是一种靶向 Activin/GDF 超家族的新型药物，虽不直接作用于 UPR 通路，但通过调节 TGF- β 超家族相关信号失衡，可显著抑制 PASMCs 增殖，减轻肺血管重构及右心室肥厚，在 PH 治疗领域取得了突破性进展^[41]。目前 Sotatercept 是否与 ERS/UPR 信号存在潜在交叉作用尚未明确。其介导的血管重构逆转和心室重塑改善，可能与 ERS 靶向策略形成互补，但仍需进一步研究其对 ER 稳态及相关信号网络的影响，以评估其在多通路联合治疗中的潜在作用。

PH 的药物研发正由传统的“血管扩张”向“病理靶向治疗”过渡，这既包括对现有药物机制的再评估与利用，也涵盖针对 PERK、IRE1 α 、ATF6 等 UPR 关键节点的新型小分子抑制剂的开发。未来结合靶向递送与联合用药有望在降低毒性的同时实现更精准的病理干预。

4 总结与展望

ERS 作为一种高度保守的细胞应激响应，在 PH 的发生发展中发挥重要作用，其下游 UPR 的“双刃剑”角色已被明确，早期适应性保护与持续应激下的促凋亡、促重构的恶性转化共同驱动疾病进展。研究表明，ERS 通过调控 PASMCs 表型转化、PAECs 功能障碍及复杂的跨细胞器互作，深度参与 PH 病理过程。因此，精准调控 ERS/UPR，将其从“促病模式”扭转回“保护模式”，已成为极具前景的治疗新策略。当前研究仍存在两大瓶颈：其一，针对不

同 UPR 分支在肺血管重构过程中的时序动态规律与细胞类型特异性调控机制，尚缺乏系统性阐释；其二，能够直接且安全靶向 ERS 关键节点的临床转化药物仍有待开发。未来研究需聚焦三个方面：① 深入解析 ERS 与线粒体、溶酶体、自噬及核信号之间的多维互作网络，尤其需揭示其在肺循环系统中的特异性调控通路；② 致力于开发具备高选择性、低毒副作用的 UPR 分支特异性调控剂，并探索基于肺血管靶向的递送策略；③ 系统评估 ER 应激调节剂与传统疗法及新兴治疗手段的多维度联合方案。以 ERS 为核心干预靶点，有望超越传统血管舒张治疗的局限，为 PH 的病理机制导向性治疗提供新的方向。

参考文献

- [1] Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, et al. Pulmonary hypertension[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 1. doi:10.1038/s41572-023-00486-7.
- [2] Shlobin O A, Adir Y, Barbera J A, et al. Pulmonary hypertension associated with lung diseases[J]. Eur Respir J, 2024, 64(4): 2401200. doi:10.1183/13993003.01200-2024.
- [3] Karin M, Kim J Y. Endoplasmic reticulum stress at the forefront of fatty liver diseases and cancer[J]. Pharmacol Rev, 2025, 77(6): 100096. doi:10.1016/j.pharmr.2025.100096.
- [4] Zhang Y, He L, Tu M, et al. The ameliorative effect of terpinen-4-ol on ER stress-induced vascular calcification depends on SIRT1-mediated regulation of PERK acetylation[J]. Pharmacol Res, 2021, 170: 105629. doi:10.1016/j.phrs.2021.105629.
- [5] Wu Y, Adi D, Long M, et al. 4-phenylbutyric acid induces protection against pulmonary arterial hypertension in rats[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157538. doi:10.1371/journal.pone.0157538.
- [6] Muehlebach M E, Holstein S A. The role of the unfolded protein response pathway in bone homeostasis and potential therapeutic target in cancer-associated bone disease[J]. Bone Res, 2025, 13(1): 76. doi:10.1038/s41413-025-00457-6.
- [7] Hetz C, Zhang K, Kaufman R J. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 421-38. doi:10.1038/s41580-020-0250-z.
- [8] Wang X, Zhang G. The mitochondrial integrated stress response: a novel approach to anti-aging and pro-longevity[J]. Ageing Res Rev, 2025, 103: 102603. doi:10.1016/j.arr.2024.102603.
- [9] Chen X, Cubillos-Ruiz J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(2): 71-88. doi:10.1038/s41568-020-00312-2.
- [10] 张凤玉, 姚德山, 李如君, 等. 大鼠原代肺动脉平滑肌细胞的分离鉴定及低氧对其增殖的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(2): 305-7, 311. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.02.030.
- [10] Zhang F Y, Yao D S, Li R J, et al. Isolation and identification of primary rat PASMCs and

- effects of hypoxia on their proliferation[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2020, 55(2): 305-7, 311. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.02.030.
- [11] Akman M, Belisario D C, Salaroglio I C, et al. Hypoxia, endoplasmic reticulum stress and chemoresistance: dangerous liaisons[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 28. doi:10.1186/s13046-020-01824-3.
- [12] Yeager M E, Reddy M B, Nguyen C M, et al. Activation of the unfolded protein response is associated with pulmonary hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2012, 2(2): 229-40. doi:10.4103/2045-8932.97613.
- [13] Sun Y, Liu S, Chen C, et al. The mechanism of programmed death and endoplasmic reticulum stress in pulmonary hypertension[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 78. doi:10.1038/s41420-023-01373-6.
- [14] Verginadis I I, Avgousti H, Monslow J, et al. A stromal Integrated Stress Response activates perivascular cancer-associated fibroblasts to drive angiogenesis and tumour progression[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(6): 940-53. doi:10.1038/s41556-022-00918-8.
- [15] Cao X, He Y, Li X, et al. The IRE1 α -XBP1 pathway function in hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling, is upregulated by quercetin, inhibits apoptosis and partially reverses the effect of quercetin in PASMCs[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 641-54.
- [16] Dromparis P, Paulin R, Stenson T H, et al. Attenuating endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic strategy in pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2013, 127(1): 115-25. doi:10.1161/circulationaha.112.133413.
- [17] Sutendra G, Dromparis P, Wright P, et al. The role of Nogo and the mitochondria-endoplasmic reticulum unit in pulmonary hypertension[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(88): 88ra55. doi:10.1126/scitranslmed.3002194.
- [18] Xie S, Wang Y, Zheng C, et al. GDF11 mitigates liver injury associated with pancreatitis by inhibiting endoplasmic reticulum (ER) stress and the activation of the TXNIP/NLRP3 inflammasome[J]. *Cell Signal*, 2026, 138: 112208. doi:10.1016/j.cellsig.2025.112208.
- [19] Liu K, Meng F, Zhao X. Verbascoside attenuates angiotensin-induced hypertension by inhibiting endoplasmic reticulum stress *via* the Nur77/GFPT2/CHOP pathway[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2025: 1-19. doi:10.1080/13813455.2025.2593441.
- [20] Wang E, Zhou S, Zeng D, et al. Molecular regulation and therapeutic implications of cell death in pulmonary hypertension[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 239. doi:10.1038/s41420-023-01535-6.
- [21] Cober N D, VandenBroek M M, Ormiston M L, et al. Evolving concepts in endothelial pathobiology of pulmonary arterial hypertension[J]. *Hypertension*, 2022, 79(8): 1580-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18261.

- [22] Yang L, Peng Z, Gong F, et al. TRPC4 aggravates hypoxic pulmonary hypertension by promoting pulmonary endothelial cell apoptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 219: 141-52. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2024.04.224.
- [23] Mao S Z, Fan X F, Xue F, et al. Intermedin modulates hypoxic pulmonary vascular remodeling by inhibiting pulmonary artery smooth muscle cell proliferation[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 27(1): 1-9. doi:10.1016/j.pupt.2013.06.004.
- [24] Lenna S, Han R, Trojanowska M. Endoplasmic reticulum stress and endothelial dysfunction[J]. *IUBMB Life*, 2014, 66(8): 530-7. doi:10.1002/iub.1292.
- [25] Hall I F, Aikawa E, Sluimer J, et al. Endothelial to mesenchymal transition in cardiovascular diseases: molecular insights and clinical perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2026, 47(10): 1144-58. doi:10.1093/eurheartj/ehaf670.
- [26] Pan J A, Zhang H, Lin H, et al. Irisin ameliorates doxorubicin-induced cardiac perivascular fibrosis through inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition by regulating ROS accumulation and autophagy disorder in endothelial cells[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102120. doi:10.1016/j.redox.2021.102120.
- [27] Monaghan R M. The fundamental role of mitochondria-endoplasmic reticulum contacts in ageing and declining healthspan[J]. *Open Biol*, 2025, 15(2): 240287. doi:10.1098/rsob.240287.
- [28] González A, Covarrubias-Pinto A, Bhaskara R M, et al. Ubiquitination regulates ER-phagy and remodelling of endoplasmic reticulum[J]. *Nature*, 2023, 618(7964): 394-401. doi:10.1038/s41586-023-06089-2.
- [29] James M O, Jahn S C, Zhong G, et al. Therapeutic applications of dichloroacetate and the role of glutathione transferase *Zeta-1*[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 170: 166-80. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.10.018.
- [30] Masson B, Montani D, Humbert M, et al. Role of store-operated Ca^{2+} entry in the pulmonary vascular remodeling occurring in pulmonary arterial hypertension[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1781. doi:10.3390/biom11121781.
- [31] Geng Y, Hu Y, Zhang F, et al. Mitochondria in hypoxic pulmonary hypertension, roles and the potential targets[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1239643. doi:10.3389/fphys.2023.1239643.
- [32] Shi J, He F, Du X. Emerging role of IRE1 α in vascular diseases[J]. *J Cell Commun Signal*, 2024, 18(4): e12056. doi:10.1002/ccs3.12056.
- [33] Shimizu T, Higashijima Y, Kanki Y, et al. PERK inhibition attenuates vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension caused by *BMPR2* mutation[J]. *Sci Signal*, 2021, 14(667): eabb3616. doi:10.1126/scisignal.abb3616.
- [34] Ferro-Novick S, Reggiori F, Brodsky J L. ER-phagy, ER homeostasis, and ER quality control: implications for disease[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(8): 630-9. doi:10.1016/j.tibs.2020.12.013.
- [35] Jiang X, Wang X, Ding X, et al. FAM134B oligomerization drives endoplasmic reticulum membrane scission for ER-phagy[J]. *EMBO J*, 2020, 39(5): e102608. doi:10.15252/embj.2019102608.

- [36] Li R, Liu T, Shi J, et al. ROR2 induces cell apoptosis *via* activating IRE1 α /JNK/CHOP pathway in high-grade serous ovarian carcinoma *in vitro* and *in vivo*[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 428. doi:10.1186/s12967-019-02178-x.
- [37] Rufo N, Korovesis D, van Eygen S, et al. Stress-induced inflammation evoked by immunogenic cell death is blunted by the IRE1 α kinase inhibitor KIRA6 through HSP60 targeting[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(1): 230-45. doi:10.1038/s41418-021-00853-5.
- [38] Rafikova O, Rafikov R, Kumar S, et al. Bosentan inhibits oxidative and nitrosative stress and rescues occlusive pulmonary hypertension[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 56: 28-43. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.013.
- [39] Gong W, Duan Q, Cai Z, et al. Chronic inhibition of cGMP-specific phosphodiesterase 5 suppresses endoplasmic reticulum stress in heart failure[J]. Br J Pharmacol, 2013, 170(7): 1396-409. doi:10.1111/bph.12346.
- [40] Lachmanová V, Hnilíčková O, Povýšilová V, et al. N-acetylcysteine inhibits hypoxic pulmonary hypertension most effectively in the initial phase of chronic hypoxia[J]. Life Sci, 2005, 77(2): 175-82. doi:10.1016/j.lfs.2004.11.027.
- [41] Poor H D, Eisenberg E, Saini S, et al. Sotatercept is associated with improved lung function in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension[J]. medRxiv, 2025, 2025: 1-11. doi: 10.1101/2025.10.03.25337126.