

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.23.013  
文章编号: 1005-8982 (2023) 23-0074-04

综述

## 锌指样转录因子4在肺动脉高压中的研究进展\*

王小静, 孙得胜, 欧阳瑶

(遵义医科大学附属医院 呼吸与危重症医学科, 贵州 遵义 563000)

**摘要:** 锌指样转录因子4(KLF4)是一种结构上保守的含锌指转录因子,可调控细胞生长、增殖及分化。KLF4是一种炎症反应调节因子,在血管重塑中发挥重要作用。KLF4通过调控平滑肌细胞表型转换、内皮功能障碍、炎症浸润等参与肺血管重塑。KLF4在血管重塑中的具体机制目前尚不明确,该文就KLF4在血管重塑中的作用展开综述。

**关键词:** 锌指样转录因子4; 肺动脉高压; 血管重塑

**中图分类号:** R543.2

**文献标识码:** A

## Research progress of zinc finger-like transcription factor 4 in pulmonary hypertension\*

Wang Xiao-jing, Sun De-sheng, Ou Yang-yao

(Department of PCCM and Critical Care Medicine Respiratory, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

**Abstract:** Krüppel-like factor 4(KLF4) is a structurally conserved zinc-containing finger transcription factor that regulates cell growth, proliferation, and differentiation. KLF4 is a regulator of inflammation and plays an important role in vascular remodeling. KLF4 participates in pulmonary vascular remodeling by regulating smooth muscle cell phenotypic conversion, endothelial dysfunction, and inflammatory infiltration. The specific mechanism of KLF4 in vascular remodeling is not clear, this article reviews the role of KLF4 in vascular remodeling.

**Keywords:** krüppel-like factor 4; pulmonary hypertension; vascular remodeling

肺动脉高压的直接原因是血管收缩和重塑异常使得管腔出现狭窄,从而导致肺动脉压力及肺血管阻力升高。肺动脉高压临床症状主要表现为疲劳、劳力性呼吸困难、胸闷、胸痛及晕厥,部分患者还可表现为干咳和运动诱发的恶心、呕吐,甚至出现右心衰竭表现<sup>[1]</sup>。在肺动脉高压中,肺血管重塑是其重要的结构改变,不仅表现为不同的血管细胞(肺动脉平滑肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞和周细胞等)在肺动脉壁聚集,还表现为

血管周围炎症细胞(B和T淋巴细胞、肥大细胞、树突状细胞、巨噬细胞等)浸润<sup>[2]</sup>。

锌指样转录因子4(krüppel-like factor 4, KLF4)是近年来研究较多的锌指转录因子,可调控细胞生长、增殖、分化等。研究发现,KLF4参与调控血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)表型转换、内皮功能障碍、炎症浸润等,同时与多种心脑血管疾病的发病机制有关,例如动脉粥样硬化<sup>[3]</sup>、缺血性脑卒中<sup>[4]</sup>、肺动脉高压<sup>[5]</sup>等。由于血管重塑是以上

收稿日期: 2023-05-11

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82060005, No: 81960016, No: 82260014); 遵义医科大学博士科研启动资金项目[No: 院字(2018)04号]

[通信作者] 欧阳瑶 E-mail: ouyangyao116@sohu.com; Tel: 13885216891

血管疾病的病理性标志,因此 KLF4 在血管重塑中的作用在过去几年中逐渐成为研究热点。研究发现,在肺动脉高压患者血清中检测到 KLF4 表达升高<sup>[6]</sup>。靶向敲减大鼠肺血管中的 KLF4 基因,可缓解肺动脉高压大鼠的肺血管重塑程度<sup>[7]</sup>。KLF 在血管重塑中的具体机制目前尚不完全清楚,本文就 KLF4 在血管重塑中的作用展开综述。

## 1 KLF4 的结构和功能

KLF4 是一种进化上保守的含锌指转录因子,具有转录抑制、转录激活、DNA 结合 3 个不同的结构域。KLF4 常作为转录因子发挥作用,在不同的微环境和不同的信号通路作用下对基因表达的调控具有双向作用。KLF4 mRNA 在胰腺癌组织中表达降低,过表达 KLF4 mRNA 能抑制胰腺癌细胞增殖和迁移<sup>[8]</sup>。KLF4 在人口腔鳞状细胞癌组织中的表达显著降低,过表达 KLF4 可促进口腔癌细胞在体外的迁移和侵袭<sup>[9]</sup>,提示 KLF4 在口腔癌中既可以作为肿瘤抑癌基因,又可作为癌基因。KLF4 在肿瘤中的抗增殖、迁移等作用,为心血管疾病的治疗提供了新思路。收缩性 VSMC 是健康血管壁中最突出的细胞,对于维持血管张力至关重要。VSMC 在外部刺激下诱导收缩型 VSMC 分化为分泌型称为表型转换,参与多种血管疾病的病理生理改变,而 KLF4 在其中发挥了至关重要的作用<sup>[10]</sup>。KLF4 表达升高可促进 VSMC 表型转换,抑制 VSMC 增殖、迁移,从而改善病理血管重塑<sup>[11]</sup>。内皮功能障碍在肺动脉高压的病理生理中起核心作用。研究发现,内皮细胞可分泌外泌体参与 VSMC 表型转换<sup>[12]</sup>,肺动脉平滑肌细胞中 KLF4 表达减少,可能导致内皮功能障碍<sup>[13]</sup>。另外, KLF4 具有抗炎作用,在缺血性脑卒中脑梗死较轻的血管炎症中高表达,提示 KLF4 有缓解血管内皮损伤的作用<sup>[4]</sup>。巨噬细胞、内皮细胞、VSMC 等细胞中都表达 KLF4<sup>[9]</sup>,而这些血管结构细胞都参与血管重塑, KLF4 参与血管重塑的具体过程究竟如何,还需要进一步地研究探讨。

## 2 KLF4 的相关信号通路

骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 是转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 超家族成员,是肺动脉高压的主要发病

基因<sup>[6]</sup>。TGF- $\beta$  信号通路主要有 2 条传导路径: TGF- $\beta$ /SMAD2/3 信号通路、BMP/SMAD1/5/8 信号通路。TGF- $\beta$  在细胞膜上与其受体结合形成复合物,诱导 II 型受体磷酸化 I 型受体,进而激活下游 Smad2、Smad3 蛋白; BMP 与骨形成蛋白受体 2 (bone morphogenetic protein receptor type 2, BMPR2) 结合后, II 型受体可磷酸化 I 型受体,进而激活下游 Smad1、Smad5、Smad8 蛋白。研究发现, KLF4 对肺内皮细胞中 BMP/TGF- $\beta$  轴的稳态调节至关重要,损害该信号轴可加速肺动脉高压发展<sup>[14]</sup>。另外, TGF- $\beta_1$  通过增加 KLF4 和 Smad2 与 TGF- $\beta$  I 型受体 (TGF- $\beta$  type I receptor, T $\beta$ RI) 启动子的 DNA 结合活性,最终诱导 VSMC 分化<sup>[15]</sup>。TGF- $\beta_1$  是 JAK/STAT 通路的激活剂和肺血管重塑的诱导剂,参与肺动脉高压的发展<sup>[16]</sup>。另外, BMP4 通过上调 KLF4 促进食管鳞状上皮的表型转换<sup>[17]</sup>。因此, BMP/TGF- $\beta$  可能成为肺血管重塑的研究新方向,为治疗肺动脉高压提供新的治疗靶点。

## 3 KLF4 与肺血管重塑的关系

### 3.1 KLF4 在内皮细胞发挥抗炎作用

内皮细胞参与血管重塑的过程,内皮细胞和 VSMC 之间的相互作用是肺动脉高压发生的关键机制<sup>[17]</sup>。内皮功能障碍可导致血管扩张剂的产生长期受损,以及血管收缩剂如内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1) 的过度表达,继而增加血管张力,促进血管重塑,最终导致肺动脉高压的发生。KLF4 作为内皮生物学和血管完整性的主要调节因子,在内皮细胞中发挥保护作用<sup>[18]</sup>。研究发现,内皮中缺乏 KLF4 基因会加剧缺氧诱导的肺动脉高压并增加 ET-1 的表达<sup>[19]</sup>。此外, ET-1 可诱导内皮细胞中的 KLF4 S-亚硝化,以降低 KLF4 转录活性,导致内皮血管舒张功能受损<sup>[20]</sup>。核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 是细胞内重要的转录因子,长期以来一直被认为是一种典型的促炎信号。研究发现, KLF4 可以通过 NF- $\kappa$ B/KLF4 正反馈环来反向衰减 NF- $\kappa$ B 转录活性,从而减轻内皮炎症<sup>[21]</sup>。因此,缺乏 KLF4 会导致内皮炎症加重、内皮功能障碍,最终加重血管重塑。

### 3.2 KLF4 促进肺动脉平滑肌细胞增殖、迁移

肺动脉平滑肌细胞是肺动脉中膜的主要成分,其增殖/凋亡平衡被破坏和表型转换引起的过度增

殖是肺血管重塑的主要原因。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)参与肺动脉高压形成的相关通路,miRNA的表观调控失调对于肺动脉高压的发生有推动作用<sup>[22]</sup>,KLF4在其中发挥重要作用。例如,miR-182-3p可上调KLF4表达,通过miR-182-3p/Myadm/KLF4/p21轴调节肺血管重塑<sup>[23]</sup>。然而,TGF- $\beta$ 和BMP4通过激活转录肺动脉平滑肌细胞中miR-143/145,从而下调KLF4基因转录,以抑制肺动脉平滑肌细胞增殖、迁移<sup>[24]</sup>。KLF4作为肺动脉平滑肌细胞的关键调节因子,对肺血管重塑至关重要。

### 3.3 KLF4调节巨噬细胞极化

在不同刺激条件下,巨噬细胞可以分化为经典激活的巨噬细胞(M1 macrophages, M1)和交替激活的巨噬细胞(M2 macrophages, M2),参与炎症和宿主防御。巨噬细胞在肺血管周围区域的募集和随后的极化是肺动脉高压的一个重要特征,由于多种细胞因子及相关通路的作用,巨噬细胞极化决定了疾病的发展趋势<sup>[25-26]</sup>。巨噬细胞在肺动脉高压患者体内表型失衡<sup>[26]</sup>,并且在肺血管周围中随时间动态变化<sup>[27]</sup>。M1巨噬细胞在早期升高,而M2巨噬细胞主要在中晚期积累,通过促进血管平滑肌细胞和内皮细胞的增殖参与血管重塑。KLF4可通过调控多种转录因子激活M1和M2巨噬细胞参与炎症反应。信号转导和转录激活因子6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )与肺血管重塑发生、发展十分重要<sup>[28-29]</sup>。KLF4可协同激活STAT6信号通路促进肺泡巨噬细胞极化为M2表型,减轻肺部炎症<sup>[30]</sup>。此外,在缺血/再灌注损伤中,PPAR $\gamma$ 将巨噬细胞从M1转化为M2表型,并诱导血管内皮生长因子的产生,促进血管生长,减轻血管炎症<sup>[31]</sup>。在类风湿性关节炎中,KLF4过表达促进M1巨噬细胞极化,加重疾病的进展和炎症反应<sup>[32]</sup>。另外,KLF4表达增加可促进M2巨噬细胞极化,以减轻动脉粥样硬化中的炎症反应<sup>[33]</sup>。巨噬细胞极化状态与平滑肌细胞和内皮细胞增殖、血管周围炎症有关,而KLF4参与了上述过程,故KLF4有可能通过调控巨噬细胞极化影响肺血管重塑。

## 4 结论与展望

KLF4表达在肺血管结构细胞中普遍存在,与动脉型肺动脉高压密切相关。KLF4蛋白的结构具有高度保守性,结构决定KLF4是一个双向调节的转录因子,其在肺动脉高压中的促进和抑制作用取决于靶基因和靶细胞。本综述表明,KLF4是促进或抑制肺动脉高压的重要靶点,KLF4在肺动脉高压领域的研究尽管有了一些进展,但关于其在肺动脉高压中发挥作用的具体机制仍然存在许多未知的问题,例如:①还有哪些细胞参与KLF4对肺动脉高压的调节?②为何KLF4在同一疾病中不同细胞表现出“不同”作用的机制?这些都需要进一步积极探索,才有可能阐明KLF4在肺动脉高压中的具体机制,并在未来将基于KLF4的新型疗法用于肺动脉高压的临床防治。

### 参考文献:

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等.中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)[J].中华医学杂志,2021,101(1):11-51.
- [2] HUMBERT M, GUIGNABERT C, BONNET S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives[J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1801887.
- [3] YANG C, XIAO X, HUANG L, et al. Role of Kruppel-like factor 4 in atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2021, 512: 135-141.
- [4] ZHANG X Y, WANG L, HAN Z X, et al. KLF4 alleviates cerebral vascular injury by ameliorating vascular endothelial inflammation and regulating tight junction protein expression following ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 107.
- [5] SHATAT M A, TIAN H M, ZHANG R L, et al. Endothelial Kruppel-like factor 4 modulates pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2014, 50(3): 647-653.
- [6] DOU X L, MA Y X, QIN Y J, et al. NEAT1 silencing alleviates pulmonary arterial smooth muscle cell migration and proliferation under hypoxia through regulation of miR-34a-5p/KLF4 in vitro [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5): 749.
- [7] SUN D S, DING D D, LI Q H, et al. The preventive and therapeutic effects of AAV1-KLF4-shRNA in cigarette smoke-induced pulmonary hypertension[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(2): 1238-1251.
- [8] LIU D R, JIN Y, WU J H, et al. MiR-135b-5p is an oncogene in pancreatic cancer to regulate GPRC5A expression by targeting transcription factor KLF4[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 23.
- [9] LI W W, LIU M, SU Y, et al. The Janus-faced roles of Kruppel-like factor 4 in oral squamous cell carcinoma cells[J]. Oncotarget,

- 2015, 6(42): 44480-44494.
- [10] YAP C, MIEREMET A, de VRIES C J M, et al. Six shades of vascular smooth muscle cells illuminated by KLF4 (Krüppel-Like factor 4)[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(11): 2693-2707.
- [11] LOU G H, HU W M, WU Z Q, et al. Tanshinone II A attenuates vascular remodeling through KLF4 mediated smooth muscle cell phenotypic switching[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13858.
- [12] ZHANG Z L, YI D S, ZHOU J M, et al. Exosomal LINC01005 derived from oxidized low-density lipoprotein-treated endothelial cells regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switch[J]. *Biofactors*, 2020, 46(5): 743-753.
- [13] MONDEJAR-PARREÑO G, CALLEJO M, BARREIRA B, et al. miR-1 induces endothelial dysfunction in rat pulmonary arteries[J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(4): 519-529.
- [14] WANG C, XING Y M, ZHANG J, et al. Abstract 108: mediator 1 regulation of the BMP/ TGF-  $\beta$  signaling in endothelium: implications for pulmonary hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(Suppl\_1): A108.
- [15] LI H X, HAN M, ZHENG B, et al. Kruppel-like factor 4 is involved in TGF-beta1-induced VSMC differentiation through trans-activating TbetaRI expression[J]. *FASEB J*, 2010, 24(S1): 714.3.
- [16] ROGER I, MILARA J, MONTERO P, et al. The role of JAK/STAT molecular pathway in vascular remodeling associated with pulmonary hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4980.
- [17] YAN W, ZHANG H X, LI J W, et al. BMP4 promotes a phenotype change of an esophageal squamous epithelium via up-regulation of KLF4[J]. *Exp Mol Pathol*, 2016, 101(2): 259-266.
- [18] SANGWUNG P, ZHOU G J, NAYAK L, et al. KLF2 and KLF4 control endothelial identity and vascular integrity[J]. *JCI insight*, 2017, 2(4): e91700.
- [19] LAGO-DOCAMPO M, SOLARAT C, MÉNDEZ-MARTÍNEZ L, et al. Common variation in *EDN1* regulatory regions highlights the role of PPAR $\gamma$  as a key regulator of endothelin in vitro[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 823133.
- [20] BAN Y Q, LIU Y H, LI Y Z, et al. S-nitrosation impairs KLF4 activity and instigates endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension[J]. *Redox Biol*, 2019, 21: 101099.
- [21] ZHU X X, DU J, YU J J, et al. LncRNA NKILA regulates endothelium inflammation by controlling a NF-  $\kappa$ B/KLF4 positive feedback loop[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 126: 60-69.
- [22] ERRINGTON N, IREMONGER J, PICKWORTH J A, et al. A diagnostic miRNA signature for pulmonary arterial hypertension using a consensus machine learning approach[J]. *EBioMedicine*, 2021, 69: 103444.
- [23] SUN L, LIN P R, CHEN Y, et al. miR-182-3p/myadm contribute to pulmonary artery hypertension vascular remodeling via a KLF4/p21-dependent mechanism[J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5581-5599.
- [24] CORDES K R, SHEEHY N T, WHITE M P, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity[J]. *Nature*, 2009, 460(7256): 705-710.
- [25] HU Y J, CHI L, KUEBLER W M, et al. Perivascular inflammation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2338.
- [26] LI M, RIDDLE S, KUMAR S, et al. Microenvironmental regulation of macrophage transcriptomic and metabolomic profiles in pulmonary hypertension[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 640718.
- [27] FAN Y, HAO Y J, GAO D, et al. Phenotype and function of macrophage polarization in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension rat model[J]. *Physiol Res*, 2021, 70(2): 213-226.
- [28] TSENG V, SUTLIFF R L, HART C M. Redox biology of peroxisome proliferator-activated receptor-  $\gamma$  in pulmonary hypertension[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(12): 874-897.
- [29] CHEN G L, ZUO S K, TANG J, et al. Inhibition of CRTM2-mediated Th2 activation attenuates pulmonary hypertension in mice[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(8): 2175-2195.
- [30] YANG Y J, WEI S H, LI Q M, et al. Vitamin D protects silica particles induced lung injury by promoting macrophage polarization in a KLF4-STAT6 manner[J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 110: 109148.
- [31] LI L, GAN H Y, JIN H Q, et al. Astragaloside IV promotes microglia/macrophages M2 polarization and enhances neurogenesis and angiogenesis through PPAR $\gamma$  pathway after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107335.
- [32] YE Q, LUO F, YAN T T. Transcription factor KLF4 regulated STAT1 to promote M1 polarization of macrophages in rheumatoid arthritis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(14): 5669-5680.
- [33] LI W Y, WANG J H, LI Z F. ALK5 deficiency inhibits macrophage inflammation and lipid loading by targeting KLF4[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): BSR20194188.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 王小静, 孙得胜, 欧阳瑶. 锌指样转录因子 4 在肺动脉高压中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(23): 74-77.

**Cite this article as:** WANG X J, SUN D S, OU Y Y. Research progress of zinc finger-like transcription factor 4 in pulmonary hypertension[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(23): 74-77.