

• 肺动脉高压专题研究 •

肺动脉内皮细胞炎症反应在低氧性肺动脉高压中的作用研究进展

扫描二维码
查看更多

滕慧芳, 秦仕虹, 符代炎

【摘要】 低氧性肺动脉高压 (HPH) 是一种由低氧引起的肺血管疾病, 通常发生在各种肺部疾病引起的慢性低氧环境中, 肺血管收缩和肺血管重塑是 HPH 最重要的致病过程, 其可引起肺血管阻力升高, 导致肺动脉压力升高, 最终造成患者发生右心衰竭甚至死亡。HPH 病理机制复杂, 其中低氧、炎症反应导致的肺动脉内皮功能障碍是肺血管重塑的关键。本文就肺动脉内皮细胞及相关的炎症细胞、炎症因子在 HPH 中的作用做一综述, 以为 HPH 的诊疗和预防提供新的思路。

【关键词】 肺动脉高压; 低氧性肺动脉高压; 内皮细胞; 炎症; 综述

【中图分类号】 R 541.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.137

Research Progress on the Role of Inflammatory Response of Pulmonary Artery Endothelial Cells in Hypoxic Pulmonary Hypertension TENG Huifang, QIN Shihong, FU Daiyan

Respiratory Five Department, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410000, China

Corresponding author: FU Daiyan, E-mail: fudaiyan2007@hunnu.edu.cn

【Abstract】 Hypoxic pulmonary hypertension (HPH) is a pulmonary vascular disease caused by hypoxia and usually occurs in chronic hypoxia environments caused by various lung diseases. Pulmonary vasoconstriction and pulmonary vascular remodeling are the most important pathogenic processes in HPH, which can cause an increase in pulmonary vascular resistance, leading to an increase in pulmonary artery pressure and ultimately right heart failure and even death. The pathological mechanism of HPH is complex, and the dysfunction of pulmonary artery endothelium caused by hypoxia and inflammatory reactions is the key to pulmonary vascular remodeling. This article provides a review on the role of pulmonary artery endothelial cells, related inflammatory cells, and inflammatory factors in HPH, in order to provide new ideas for the diagnosis, treatment, and prevention of HPH.

【Key words】 Pulmonary hypertension; Hypoxic pulmonary hypertension; Endothelial cells; Inflammation; Review

低氧性肺动脉高压 (hypoxic pulmonary hypertension, HPH) 是一种严重的肺血管病, 其主要发病原因是各种肺部疾病引起的慢性低氧导致肺动脉内皮功能障碍、中膜平滑肌细胞增殖以及细胞外基质沉积, 从而导致肺血管重塑和肺动脉阻力增加^[1]。低氧引起的肺血管重塑和肺血管收缩是 HPH 的病理生理机制, 其可导致肺动脉压力异常升高, 最终导致患者发生右心衰竭甚至死亡^[2]。HPH 的原发病因有慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病、阻塞性睡眠呼吸暂停、长期在高原低氧环境中生活等, 世界卫生组织将其归类为第3组肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH), 指由肺部疾病和/或低氧

引发的PH, 具有治疗困难、致残率高、死亡率高等特点^[3]。肺血管壁由内皮细胞、内弹性膜、平滑肌层和外弹性膜等构成, 生理状态下, 肺血管收缩和舒张处于平衡状态。低氧等刺激可启动肺血管炎症反应, 主要表现为肺组织的通透性增大、炎症细胞浸润以及不同炎症因子 (包括细胞因子、趋化因子和黏附因子等) 的过度表达, 进而导致肺动脉内皮细胞损伤、血管内膜增厚、平滑肌细胞异常增殖和血管舒缩因子失衡。HPH 血管重塑表现为不同的血管结构细胞在肺动脉壁的聚集、毛细血管前动脉消失和血管周围炎症细胞的过度浸润^[4]。肺血管内皮由连续排列的单层内皮细胞构成^[5], 位于血液和肺组织之间, 其生理功能包括控制气体交换和发挥屏障作用, 在调节肺血管张力方面起着重要作用, 还可维持生理环境的平衡^[6-7]。肺动脉内皮细胞是直接感受低氧最敏感的细胞之一, 低氧、炎症反应导致的内皮功能障碍是 HPH 血管重塑的关键^[8]。近年越来越多的证据 (包括细胞水平、动物模型以及临床研究) 表明, 肺动脉内皮细胞炎症反应在 HPH 中起着至关重要的作用^[9-11], 且低氧和炎症之间存在

基金项目: 湖南省自然科学基金——科卫联合项目 (2022JJ70094); 湖南省教育厅科学研究项目 (20A298); 长沙市科技计划项目 (kq2004112)

作者单位: 410000湖南省长沙市, 湖南师范大学附属第一医院
湖南省人民医院呼吸五病区

通信作者: 符代炎, E-mail: fudaiyan2007@hunnu.edu.cn

相互作用^[9, 12-13]。目前的治疗药物主要针对原发性PH, 而HPH的有效治疗药物尚有待开发, 本文重点对肺动脉内皮细胞炎症反应在HPH中的作用做一综述, 以期对HPH的诊疗和预防提供新思路。

1 肺动脉内皮细胞

肺动脉内皮细胞是覆盖在肺动脉内壁的异质单层细胞, 其参与肺血管活性物质的产生和代谢, 对于调节血管的收缩与舒张状态、预防血栓形成、调节炎症反应、调节血管平滑肌细胞收缩和增殖具有重要作用, 肺内氧化应激和血管内皮生长因子分泌减少可导致肺动脉内皮功能障碍和细胞凋亡, 其通过参与血管收缩、血管重塑、炎症、酸中毒等机制在PH发病过程中发挥重要作用^[14-15]。目前普遍认为, 肺动脉内皮是PH发病的起始部位, 在各种条件下, 肺动脉内皮细胞作为非专业免疫细胞, 可合成和分泌炎症递质, 同时也是局部炎症的靶标^[16-17]。研究显示, 在HPH患者新鲜分离的肺动脉内皮细胞中IL-1 α 、IL-6、IL-8、IL-12、单核细胞趋化蛋白1、E-选择素、细胞间黏附分子1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、P-选择素和血管细胞黏附分子1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 表达升高^[18]。

低氧是第3组PH的主要触发因素, 也是引起肺动脉内皮损伤、导致肺血管收缩, 进而形成PH的始动因素之一, 低氧可直接刺激肺动脉内皮细胞, 导致内皮损伤和功能障碍^[19]。短期暴露在低氧环境中会导致主要血管收缩效应因子的形成, 而长期和严重的低氧会产生可诱导平滑肌细胞增殖和血管重塑的相关因子^[20]。肺动脉内皮功能障碍可诱导炎症反应, 而炎症反应会进一步破坏肺动脉内皮功能的平衡^[13]。低氧可降低肺动脉内皮细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 的表达, 通过促进活性氧的形成、活化核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 而导致线粒体功能障碍, 导致IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 分泌增多, 进而引起肺动脉内皮功能障碍; 相反, 上调PGC-1 α 表达可能会减弱肺动脉内皮细胞炎症反应并改善肺动脉内皮功能障碍^[21]。

2 炎症细胞在HPH中的作用

炎症细胞在病变血管中的累积是HPH的特征。HPH患者肺动脉内皮细胞中黏附分子 (如ICAM-1、VCAM-1和E-选择素) 的表达水平明显升高^[2]。活化的内皮细胞可释放大量炎症因子以促进白细胞的募集和累积, 而累积的白细胞会释放其他细胞因子, 如白三烯B₄, 进而诱导肺动脉内皮细胞凋亡^[22]。

2.1 B淋巴细胞 B淋巴细胞是体液免疫应答的基础, 由CD₄⁺T淋巴细胞刺激分化形成, 其通过产生不同类型的免疫球蛋白而介导体液免疫应答。B淋巴细胞既可转化为产生自身抗体的浆细胞, 还可通过抗原呈递、产生细胞因子、分化效应T淋巴细胞以及协同树突状细胞抗原呈递, 在细胞介导的免疫调节中发挥关键作用^[23]。活化的B淋巴细胞可分泌多种自身抗体 (包括抗内皮细胞抗体、抗核抗体及抗成纤维细胞抗体

等)^[24], 这些抗体可以沉积在肺动脉内皮, 诱导黏附分子表达上调以及内皮细胞凋亡, 同时促进内皮细胞增殖, 双重作用于肺动脉, 最终导致肺动脉管腔狭窄和闭塞^[25]。研究显示, B淋巴细胞缺乏的大鼠对低氧或野百合碱诱导的严重HPH和肺血管重塑不敏感^[24]。

2.2 T淋巴细胞 T淋巴细胞在细胞免疫和HPH发生发展过程中起重要作用。T淋巴细胞共有3个亚群, 分别为辅助性T淋巴 (helper T, Th) 细胞、细胞毒性T淋巴细胞和调节性T淋巴细胞 (regulatory cells, Tregs), Th细胞及Tregs在HPH中扮演着不同的角色。Th1细胞和Th17细胞可通过产生IL-6、IL-2、IL-21、干扰素- γ 和TNF- α , 在HPH中引起炎症和自身免疫反应^[26]。已有研究表明, Th17细胞可通过分泌IL-17A而促进大鼠HPH的进展, 而抑制Th17细胞增殖可减轻慢性低氧引起的肺动脉压力增加和肺血管重塑^[27]。而Tregs分泌的细胞因子和趋化因子, 如IL-10、骨形态发生蛋白2型受体 (bone morphogenetic protein type 2 receptor, BMPR2) 和趋化因子CXCL12, 可直接间接与其他免疫细胞相互作用, 抑制炎症反应、减轻肺动脉内皮细胞损伤, 从而发挥其保护肺动脉的作用^[28]。

2.3 巨噬细胞 巨噬细胞是骨髓样免疫细胞, 在HPH的病理过程中起着至关重要的作用。在动物模型中发现, 慢性间歇性低氧可诱导循环单核细胞迁移至肺部, 并且促进肺动脉中巨噬细胞数量增加, 提示减少巨噬细胞数量或抑制其功能可抑制HPH的低氧性肺血管收缩^[29]。研究显示, 低氧刺激后数小时内, 肺组织通透性增大, 随后肺泡内巨噬细胞聚集, 且炎症递质 (包括趋化因子和趋化因子受体) 表达上调^[30]。另一方面, 以巨噬细胞为干预靶点的相关研究均已证明, 巨噬细胞在HPH肺血管重塑中起重要作用^[31-32]。在慢性低氧诱导的大鼠HPH模型中, 气管内给予脂质体包封的氯膦酸盐后大鼠肺泡内巨噬细胞明显减少, 肺动脉压力明显降低^[31]。另外, 在慢性低氧环境中, BMPR2敲除的小鼠肺泡内巨噬细胞耗竭, 右心室收缩压降低^[32]。

2.4 树突状细胞 树突状细胞是免疫系统中专职抗原呈递的细胞, 同时也是激活幼稚T淋巴细胞的关键细胞, 在免疫炎症中发挥关键作用^[33]。树突状细胞具有分化为内皮细胞的能力, 这可能是HPH等血管性疾病的发病机制。T淋巴细胞分化是由树突状细胞控制的高度组织化的过程, 树突状细胞功能紊乱在慢性炎症和自身免疫诱导中起重要作用^[26]。

2.5 肥大细胞 肥大细胞由骨髓产生, 主要位于暴露于外部环境的黏膜和结缔组织中, 对激活先天性免疫和适应性免疫至关重要。急性低氧可导致肥大细胞快速募集、激活和爆炸性脱颗粒, 释放胰蛋白酶、糜蛋白酶、IL-6、5-羟色胺和血管紧张素II, 进而导致肺微血管收缩和肺动脉压力升高^[34]。研究显示, 抗肥大细胞治疗重度HPH小鼠可减轻其肺动脉内皮损伤^[35]。

3 炎症因子在HPH中的作用

3.1 转录因子 低氧可导致红细胞功能发生改变, 诱导肺动脉内皮细胞炎症反应, 如激活NF- κ B和低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF)-1 α , 从而上调肺动脉内皮细

胞中白细胞黏附分子受体、E-选择素和ICAM-1的表达^[36]。

3.1.1 HIF HIF是广泛分布于人类和其他哺乳动物体内的关键转录因子,可介导机体对低氧的适应过程,其由 α 亚基和 β 亚基组成,其中 α 亚基的表达与氧浓度关系密切,而 β 亚基在体内持续性表达。HIF有3种亚型:HIF-1、HIF-2、HIF-3,3种亚型在不同细胞中表现出不同功能,同时3种亚型之间具有部分重叠作用^[37]。肺动脉内皮细胞低氧反应的主要信号通路均与HIF关系密切^[20],HIF的活性与参与代谢的基因激活有关,如磷酸甘油酸激酶、乳酸脱氢酶A、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、红细胞生成素以及其他参与提高氧气输送和使用效率的基因^[37]。HIF的3种亚型均在肺动脉内皮细胞中表达,被研究最多的亚型是HIF-1 α ,HIF-1 α 的表达与多种炎症因子存在正反馈^[38]。研究显示,低氧环境中HIF基因表达增强^[39]。正常条件下,HIF-1 α 可以被特定的脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)羟基化,并募集泛素连接酶(von Hippel-Lindau, VHL),最终导致HIF-1 α 蛋白酶降解;低氧环境中PHD活性降低,HIF-1 α 羟基化减弱,HIF-1 α 逐渐积累并转移到细胞核^[40],进而激活下游低氧诱导基因(如与血管生成、红细胞生成、细胞代谢和炎症相关的基因),启动对低氧的适应性反应^[41]。研究表明,HIF与糖皮质激素受体间存在串扰^[42]。糖皮质激素是类固醇激素,在炎症中发挥重要作用,其可抑制大多数细胞因子的产生,如IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、TNF- α 和干扰素- γ ,以维持体内稳态^[43]。VETTORI等^[44]研究表明,糖皮质激素可以通过灭活VHL复合物来促进HIF-1 α 的表达。HIF-1 α 还可以被IL-1 β 、NF- κ B和TNF- α 等炎症因子激活^[37]。总之,HIF-1 α 的表达与多种炎症因子间存在正反馈。

3.1.2 NF- κ B NF- κ B广泛存在于真核细胞生物体内,是参与机体多种生理活动和疾病进程的转录因子,涉及免疫反应和炎症反应、慢性炎症、肿瘤生长、细胞分化和凋亡、创伤和应激、生长发育等^[2]。NF- κ B家族由5名成员组成,分别为RelA、RelB、c-Rel、前体蛋白NF- κ B1及前体蛋白NF- κ B2。未激活的NF- κ B存在于细胞质中,与NF- κ B抑制蛋白激酶(inhibitors NF- κ B kinases, I κ K)结合形成惰性复合体,其活动由NF- κ B抑制蛋白(inhibitors NF- κ B, I κ B)调控。

在低氧环境中,NF- κ B是炎症反应的主要调节因子。低氧通过刺激NF- κ B基因转录和促炎因子的分泌而诱导机体发生炎症反应,同时,炎症反应又可导致机体局部组织的氧供应需求失去平衡,细胞代谢需氧量急剧增加,同时炎症细胞聚集需要摄取大量的氧,引起组织细胞氧供应相对不足,使低氧进一步加重,形成恶性循环^[45]。低氧通过多种机制激活NF- κ B,慢性低氧时,PHD1活性降低,导致I κ B β 亚基羟基化减少,从而导致I κ B α 亚基活性增加。PHD2通过间接调节I κ B α 亚基抑制剂的磷酸化而在调节NF- κ B活化途径中发挥重要作用。此外,慢性低氧时,细胞质中的钙离子增加,激活钙/钙调素依赖性蛋白激酶激酶2,导致Lys63 Nemo/I κ K γ 被泛素偶联酶13(ubiquitin-conjugating enzymes, Ubc13)

泛素化,最终导致I κ K的激活^[46]。LI等^[13]研究发现,15-脂氧合酶(15-lipoxygenase, 15-LO)/15-羟基二十碳四烯酸(15-hydroxyeicosatetraenoic acid, 15-HETE)与HPH有关,低氧通过15-LO/15-HETE和NF- κ B间的相互作用,促进单核细胞浸润和肺动脉内皮细胞中黏附分子(ICAM-1和VCAM-1)的上调。研究表明,低氧激活ERK-1/2信号通路,引起NF- κ B表达增加,抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达,从而导致HPH^[47]。线粒体是氧传感器,低氧还可通过内皮细胞线粒体产生过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂),进而激活NF- κ B的表达,最终导致肺动脉内皮细胞中P-选择素、白细胞黏附分子受体、E-选择素表达升高,激活肺血管炎症反应^[7]。

NF- κ B和HIF的信号传递是相互依赖的,低氧环境中NF- κ B和HIF均受依赖氧的羟化酶活性的影响^[45]。正常条件下,PHD羟基化I κ K β 亚基,抑制NF- κ B核易位和转录活性;低氧环境中PHD失去活性,I κ K复合物可以从NF- κ B中去除I κ B,增加NF- κ B细胞核,并上调NF- κ B基因表达^[37]。NF- κ B通过与HIF-1 α 基因启动子区内的NF- κ B结合元件结合,诱导HIF-1 α mRNA表达,从而上调HIF-1 α ,最大化激活HIF^[37]。此外,HIF-1 α 不仅通过激活I κ K β 亚基诱导NF- κ B转录,还可以通过增加Toll样受体(toll-like receptor, TLR)表达来激活NF- κ B信号通路^[2]。HIF与NF- κ B串扰在低氧和炎症反应中起着至关重要的作用。然而,还需要进一步的研究来探讨这些途径在生物体内的相互作用。

3.2 IL IL-6是一种多效性的细胞因子,具有广泛的生物学活性,包括免疫调节、造血、促进炎症及促进细胞代谢、细胞增殖和细胞再生过程。IL-6可能有多种来源,有研究发现,BMPR2突变HPH患者的肺微血管内皮细胞在炎症刺激下分泌的IL-6是非BMPR2突变HPH患者的2倍^[48]。IL-6诱导肺动脉内皮细胞异常增殖,促使新生血管内皮细胞坏死、肺动脉壁纤维化和右心室收缩压升高,导致HPH^[49]。此外,IL-6也被认为是反映炎症严重程度的生物标志物。研究发现,在血浆、肺动脉和肺静脉及HPH动物模型的肺动脉内皮细胞中IL-6和TNF- α 均升高^[50]。IL-6过表达会加速低氧诱导的HPH,相反,敲除IL-6能有效抑制HPH的发展^[32]。IL-6可触发多条信号通路,包括JAK-STAT3信号通路、PI3K/AKT信号通路和MEK/ERK信号通路,导致靶细胞中促炎因子和促生存分子的表达,进而参与HPH的发展^[51]。IL-6介导的STAT3激活还被证明可以诱导miRNA-17~92的表达,抑制BMPR2的表达,进而促进肺动脉内皮细胞增殖^[52]。另外,血清C反应蛋白、IL-6和TLR4水平对慢性阻塞性肺疾病引发的HPH具有早期诊断价值,对临床治疗方案的选择和及时调整有一定指导作用^[53]。由此可见,IL-6可能起到促炎、促细胞增殖和抗细胞凋亡等作用,IL-6受体拮抗剂有可能成为治疗HPH的新方向。

T淋巴细胞产生的IL-17可直接或间接诱导多种免疫细胞过表达和促炎细胞因子释放增加,IL-17对肺动脉内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞的活化及增殖也有一定促进作用^[54]。研究表明,低氧环境中IL-17通过介导肺动脉内皮功能障碍,进而诱导肺动脉平滑肌细胞增殖,导致肺血管重构。IL-17还

通过上调 β -连环蛋白的表达,促进HPH的发病。IL-17靶向治疗可能为HPH替代治疗提供思路^[54]。

IL-33主要表达于内皮细胞和上皮细胞,在肺部疾病(包括肺血管重构)中,IL-33通过与其膜结合受体——肿瘤发生抑制蛋白2(suppression of tumorigenicity 2, ST2)和IL-1受体辅助蛋白结合而发挥促炎作用,并参与多种肺部炎症疾病的发生及发展^[55]。肺动脉内皮细胞在低氧时产生大量的VEGF和成纤维生长因子2,可促进IL-33及其受体ST2的表达,激活HIF-1 α /ST2轴,导致内皮细胞和平滑肌细胞功能障碍,促进肺动脉内皮细胞增殖、黏附和血管生成^[55]。有研究发现,IL-33在慢性阻塞性肺疾病的气道和全身炎症反应中发挥重要作用^[56]。

3.3 趋化因子 T淋巴细胞来源的趋化因子配体(C-motif ligand, CCL)5具有趋化活性,其由活化的血小板 β 颗粒释放,在诱导单核细胞和T淋巴细胞迁移和黏附等过程中发挥重要作用^[57]。在肺动脉内皮细胞中,CCL5主要激活CC家族趋化因子受体(C-C chemokine receptor, CCR)1和CCR5。研究显示,敲除小鼠CCL5基因能在一定程度上减缓低氧诱导的HPH发展^[57]。类似的,敲除人肺动脉内皮细胞CCL5基因后,可有效增加小鼠肺动脉内皮细胞的存活率和血管生成能力^[57]。有研究者在HPH患者的肺动脉内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞中均发现CCR5表达上调,其在慢性低氧暴露的啮齿类动物模型中也发现CCR5表达上调^[58]。有动物实验表明,敲除CCR5基因的小鼠免受HPH的影响,同时肺动脉平滑肌细胞增殖减弱^[59]。因此推测,针对CCL2和CCR5的靶向治疗可能阻断HPH的进展。

CX3C趋化因子受体1(CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1)在多种炎症细胞和组织细胞中表达。研究表明,HPH小鼠肺动脉内皮细胞、平滑肌细胞中CX3CR1表达明显上调。CX3CR1缺失可能通过调节单核细胞募集、巨噬细胞极化和肺动脉平滑肌细胞增殖来抵抗低氧诱导的HPH^[60]。另外,有研究显示,在慢性低氧诱导的HPH动物模型中,CXCL12表达增加可以诱导肺动脉内皮细胞异常增殖,导致血管生成增加^[61]。

3.4 巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF) MIF被认为是由包括T淋巴细胞、巨噬细胞/单核细胞、内皮细胞在内的多种细胞分泌的重要促炎递质。有研究者在HPH小鼠模型中检测到MIF mRNA表达明显增加^[62]。MIF的表达由HIF-1 α 诱导,MIF可以增加HIF-1 α 的稳定性^[63],导致其他HIF-1 α 相关因子表达升高^[64],MIF一旦被释放到细胞外环境中,可以引起肺动脉内皮细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞增殖,进而促进肺动脉重塑,并通过PKC、p38和ERK1/2信号通路引起肺动脉低氧性收缩,且抑制MIF活性可减轻肺动脉低氧性收缩、肺血管重塑以及右心室肥厚^[62, 65]。研究显示,使用MIF拮抗剂——ISO-1能明显减少炎症细胞浸润,在一定程度上逆转大鼠HPH的发展^[18]。

3.5 高迁移率族蛋白B1(high mobility group box-1, HMGB1) HMGB1最初被描述为DNA结合核蛋白,当细胞死亡或损伤后其被释放到细胞外,通过调节基因转录、修复

和基因重组来促进DNA表达的稳定性^[66]。HMGB1被进一步鉴定为炎症反应的协调器,其会诱导多种反应,包括促炎递质的分泌和通过结合多种不同表面受体(如TLR4、TLR9、TLR2、糖基化终产物受体)而导致细胞增殖,并活化NF- κ B而引起促炎因子的释放,进而引起内皮细胞损伤,增强炎症反应^[67]。研究发现,肺血管内膜和外膜存在HMGB1释放的潜在位点^[68]。有研究者对重度HPH患者的肺组织进行检测发现, HMGB1深染主要集中在肺血管内膜和外膜的细胞核外^[69]。动物模型实验发现,抑制HMGB1可减轻HPH^[70],采用HMGB1中和抗体可减轻低氧诱导的小鼠和野百合碱诱导的大鼠HPH模型的肺血管重构^[68]。

3.6 低氧诱导的促有丝分裂因子(hypoxia-induced mitogenic factor, HIMF) HIMF是具有促有丝分裂、促血管生成、促血管收缩和趋化因子产生的多效性的细胞因子。在小鼠HPH模型中HIMF表达上调;在慢性低氧环境中,大鼠HIMF表达上调,其可诱导肺血管重塑和肺动脉压升高而敲低HIMF基因后大鼠HPH的发展延缓^[71]。研究发现,人抵抗素(HIMF的人类同源物)可刺激肺微血管内皮细胞炎症因子表达升高并促进细胞凋亡^[72]。此外,人抵抗素还可刺激肺微血管内皮细胞、肺血管平滑肌细胞增殖^[73]。HMGB1和晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)均是肺动脉内皮细胞衍生的HIMF下游效应器,可促进肺微血管内皮细胞增殖,是HPH发展的基础^[66]。

3.7 BMPR2 BMPR2是骨形态发生蛋白途径的跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体,是TGF- β 超家族的成员,对肺动脉内皮细胞发挥屏障功能至关重要,BMPR2缺乏可诱导肺动脉内皮细胞炎症反应,从而导致肺血管重塑。相反,TNF- α 和IL-6可抑制BMPR2 mRNA的表达^[74]。研究显示,BMPR2腺病毒载体可升高慢性低氧和野百合碱诱导的大鼠HPH模型肺动脉内皮细胞BMPR2表达水平,进而减缓HPH发展^[75]。研究表明,BMPR2信号传导对肺血管壁具有保护作用,主要表现为维持肺动脉内皮细胞存活、抑制肺动脉平滑肌细胞异常增殖及触发抗炎反应^[76-77]。在病理条件下,内皮细胞可能转变为间充质细胞(endothelial-to-mesenchymal transition, EndoMT)^[78],EndoMT可转化为增殖能力更高和迁移潜力更强的平滑肌样细胞,进而通过旁分泌作用导致HPH^[72]。研究显示,敲低BMPR2可导致肺动脉内皮细胞中HMGA1和EndoMT表达升高^[79]。同时,分别敲除或双重敲除BMPR2和HMGA1,可导致肺动脉内皮细胞中EndoMT表达升高^[79]。此外,雷帕霉素可抑制BMPR2突变大鼠EndoMT的表达,减少肺动脉内皮细胞迁移,从而改善HPH^[22]。

4 其他因子在HPH中的作用

体内和体外实验均发现,肺动脉内皮细胞中双调蛋白(amphiregulin, AREG)及表皮细胞生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的缺失会加剧炎症细胞的招募、炎症细胞因子的产生和内皮细胞的凋亡^[80]。低氧环境中小鼠肺动脉内皮细胞中EGFR表达降低,导致右心室收缩压升高和肺血管重塑加重^[80]。AREG抑制基因可以激活HIF-1 α ,从而抑制AREG的表达并减轻炎症反应^[80]。肺血管内皮细胞

中的组蛋白甲基化也参与了HPH的发生, 心肌素相关转录因子A (myocardin related transcription factor A, MRTFA) /线粒体核糖体蛋白L1通过向启动子募集H3K4甲基转移酶来调节细胞黏附分子 (包括ICAM-1和VCAM-1) 的表达, 而敲除MRTFA基因可降低小鼠细胞黏附分子表达, 从而减轻缺氧诱导的HPH^[81]。特异性敲除内皮细胞H3K4甲基转移酶复合物的2种成分ASH2和WDR5, 可以有效抑制小鼠低氧性HPH^[22]。

5 小结

目前的研究发现, 低氧诱导的肺动脉内皮细胞炎症反应广泛、深度地参与了HPH的发生发展, 且HIF-1 α 和NF- κ B可能发挥核心作用。另外, 炎症细胞与各类炎症因子相互作用、相互影响, 形成复杂的炎症反应网络, 在肺血管收缩和肺血管重塑中起着重要作用。但肺动脉内皮细胞炎症反应在低氧性肺疾病中的具体作用机制尚不完全明确。HPH是一种难治性肺血管重塑性疾病, 目前, 尽管HPH的发病机制和治疗研究取得了一定进展, 但大多数经批准用于治疗PH的药物主要针对动脉性PH (第1组PH), 且效果有限, 最终的治疗方法仍然是肺移植^[22]。因此, 寻找HPH发病机制中新的治疗靶点迫在眉睫, 随着研究的进一步深入, 肺动脉内皮细胞炎症反应可能是HPH患者治疗的新方向。

作者贡献: 滕慧芳、符代炎进行文章的构思与设计、论文撰写及修订; 符代炎进行文章的可行性分析, 负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理; 滕慧芳、秦仕虹进行文献/资料收集、整理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] UMAR S, CUNNINGHAM C M, ITOH Y, et al. The Y chromosome plays a protective role in experimental hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197 (7): 952-955. DOI: 10.1164/rccm.201707-1345LE.
- [2] CHAI T C, QIU C, XIAN Z H, et al. A narrative review of research advances in hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10 (4): 230. DOI: 10.21037/atm-22-259.
- [3] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (38): 3618-3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- [4] 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. DOI: 10.1183/13993003.01887-2018.
- [5] GAVRIILAKI E, ANYFANTI P, GAVRIILAKI M, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: lessons learned from coronaviruses [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22 (9): 63. DOI: 10.1007/s11906-020-01078-6.
- [6] IONESCU M, STOIAN A P, RIZZO M, et al. The role of endothelium in COVID-19 [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21): 11920. DOI: 10.3390/ijms222111920.
- [7] HUERTAS A, GUIGNABERT C, BARBERÀ J A, et al. Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases: highlights from basic research to therapy [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51 (4): 1700745. DOI: 10.1183/13993003.00745-2017.
- [8] LI W J, WEN Z P, XING Y, et al. HMGB1 upregulates RAGE to trigger the expression of inflammatory factors in the lung tissue in a hypoxic pulmonary hypertension rat model [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 6823743. DOI: 10.1155/2022/6823743.
- [9] PATEL H, ZAGHLOUL N, LIN K, et al. Hypoxia-induced activation of specific members of the NF- κ B family and its relevance to pulmonary vascular remodeling [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 92: 141-147. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.09.022.
- [10] MASTON L D, JONES D T, GIERMAKOWSKA W, et al. Interleukin-6 trans-signaling contributes to chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2018, 8 (3): 2045894018780734. DOI: 10.1177/2045894018780734.
- [11] ZHAO C K, HU L Q, HE X R, et al. TPN171H alleviates pulmonary hypertension via inhibiting inflammation in hypoxia and monocrotaline-induced rats [J]. *Vascul Pharmacol*, 2022, 145: 107017. DOI: 10.1016/j.vph.2022.107017.
- [12] KAUPPINEN A, SUURONEN T, OJALA J, et al. Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders [J]. *Cell Signal*, 2013, 25 (10): 1939-1948. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.06.007.
- [13] LI J, RAO J J, LIU Y, et al. 15-Lipoxygenase promotes chronic hypoxia-induced pulmonary artery inflammation via positive interaction with nuclear factor- κ B [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33 (5): 971-979. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301335.
- [14] GOLDENBERG N M, KUEBLER W M. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5 (2): 531-559. DOI: 10.1002/ephy.c140024.
- [15] LENNA S, HAN R, TROJANOWSKA M. Endoplasmic reticulum stress and endothelial dysfunction [J]. *IUBMB Life*, 2014, 66 (8): 530-537. DOI: 10.1002/iub.1292.
- [16] KUEBLER W M, NICOLLS M R, OLSCHIEWSKI A, et al. A pro-con debate: current controversies in PAH pathogenesis at the American Thoracic Society International Conference in 2017 [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315 (4): L502-516. DOI: 10.1152/ajplung.00150.2018.
- [17] ALKHOURI H, POPPINGA W J, TANIA N P, et al. Regulation of pulmonary inflammation by mesenchymal cells [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 29 (2): 156-165. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.03.001.
- [18] LE HIRESS M, TU L, RICARD N, et al. Proinflammatory signature of the dysfunctional endothelium in pulmonary hypertension. role of the macrophage migration inhibitory factor/CD74 complex [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (8): 983-997. DOI: 10.1164/rccm.201402-0322OC.
- [19] JIN Q Y, SU H, YANG R, et al. C1q/TNF-related protein-9 ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension by regulating secretion of endothelin-1 and nitric oxide mediated by AMPK in rats [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 11372. DOI: 10.1038/s41598-021-90779-2.
- [20] REITERER M, BRANCO C M. Endothelial cells and organ function: applications and implications of understanding unique and reciprocal remodelling [J]. *FEBS J*, 2020, 287 (6):

- 1088–1100.DOI: 10.1111/febs.15143.
- [21] YE J X, WANG S S, GE M, et al. Suppression of endothelial PGC-1 α is associated with hypoxia-induced endothelial dysfunction and provides a new therapeutic target in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310 (11): L1233–L1242. DOI: 10.1152/ajplung.00356.2015.
- [22] EVANS C E, COBER N D, DAI Z Y, et al. Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58 (3): 2003957. DOI: 10.1183/13993003.03957-2020.
- [23] TARASEVICIENE-STEWARD L, NICOLLS M R, KRASKAUSKAS D, et al. Absence of T cells confers increased pulmonary arterial hypertension and vascular remodeling [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175 (12): 1280–1289. DOI: 10.1164/rccm.200608-1189OC.
- [24] BREITLING S, HUI Z, ZABINI D, et al. The mast cell-B cell axis in lung vascular remodeling and pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312 (5): L710–L721. DOI: 10.1152/ajplung.00311.2016.
- [25] MARSH L M, JANDL K, GRÜNIG G, et al. The inflammatory cell landscape in the lungs of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51 (1): 1701214. DOI: 10.1183/13993003.01214-2017.
- [26] WANG R R, YUAN T Y, WANG J M, et al. Immunity and inflammation in pulmonary arterial hypertension: from pathophysiology mechanisms to treatment perspective [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 180: 106238. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106238.
- [27] MASTON L D, JONES D T, GIERMAKOWSKA W, et al. Central role of T helper 17 cells in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312 (5): L609–L624. DOI: 10.1152/ajplung.00531.2016.
- [28] XIAO Q Q, LI X T, LI Y, et al. Biological drug and drug delivery-mediated immunotherapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11 (4): 941–960. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.12.018.
- [29] NAGAI H, KUWAHIRA I, SCHWENKE D O, et al. Pulmonary macrophages attenuate hypoxic pulmonary vasoconstriction via β 3AR/iNOS pathway in rats exposed to chronic intermittent hypoxia [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (7): e0131923. DOI: 10.1371/journal.pone.0131923.
- [30] PRICE L C, WORT S J, PERROS F, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2012, 141 (1): 210–221. DOI: 10.1378/chest.11-0793.
- [31] ŽALOUĐÍKOVÁ M, VYTÁŠEK R, VAJNEROVÁ O, et al. Depletion of alveolar macrophages attenuates hypoxic pulmonary hypertension but not hypoxia-induced increase in serum concentration of MCP-1 [J]. *Physiol Res*, 2016, 65 (5): 763–768. DOI: 10.33549/physiolres.933187.
- [32] HU Y J, CHI L, KUEBLER W M, et al. Perivascular inflammation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Cells*, 2020, 9 (11): 2338. DOI: 10.3390/cells9112338.
- [33] GARDNER A, DE MINGO PULIDO Á, RUFFELL B. Dendritic cells and their role in immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 924. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00924.
- [34] LIU J, MA S, JI Q R, et al. The role of pulmonary mast cells activation and degranulation in the process of increased pulmonary artery pressure [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2021, 40 (3): 183–195. DOI: 10.4149/gpb_2021007.
- [35] HU Y J, ZABINI D, GU W, et al. The role of the human immune system in chronic hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198 (4): 528–531. DOI: 10.1164/rccm.201711-2175LE.
- [36] HUERTAS A, DAS S R, EMIN M, et al. Erythrocytes induce proinflammatory endothelial activation in hypoxia [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48 (1): 78–86. DOI: 10.1165/rccm.2011-0402OC.
- [37] PHAM K, PARIKH K, HEINRICH E C. Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 676782. DOI: 10.3389/fphys.2021.676782.
- [38] PENA E, SIQUES P, BRITO J, et al. Nox2 upregulation and p38 α MAPK activation in right ventricular hypertrophy of rats exposed to long-term chronic intermittent hypobaric hypoxia [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (22): 8576. DOI: 10.3390/ijms21228576.
- [39] ABE H, SEMBA H, TAKEDA N. The roles of hypoxia signaling in the pathogenesis of cardiovascular diseases [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24 (9): 884–894. DOI: 10.5551/jat.RV17009.
- [40] JANASZAK-JASIECKA A, SIEKIERZYCKA A, PŁOSKA A, et al. Endothelial dysfunction driven by hypoxia—the influence of oxygen deficiency on NO bioavailability [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (7): 982. DOI: 10.3390/biom11070982.
- [41] PRABHAKAR N R, SEMENZA G L. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92 (3): 967–1003. DOI: 10.1152/physrev.00030.2011.
- [42] SHIMBA A, IKUTA K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease [J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42 (6): 669–680. DOI: 10.1007/s00281-020-00827-8.
- [43] VANDERHAEGHEN T, BEYAERT R, LIBERT C. Bidirectional crosstalk between hypoxia inducible factors and glucocorticoid signalling in health and disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 684085. DOI: 10.3389/fimmu.2021.684085.
- [44] VETTORI A, GREENALD D, WILSON G K, et al. Glucocorticoids promote Von Hippel Lindau degradation and Hif-1 α stabilization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114 (37): 9948–9953. DOI: 10.1073/pnas.1705338114.
- [45] CUMMINS E P, KEOGH C E, CREAN D, et al. The role of HIF in immunity and inflammation [J]. *Mol Aspects Med*, 2016, 47/48: 24–34. DOI: 10.1016/j.mam.2015.12.004.
- [46] KORBECKI J, SIMIŃSKA D, GASSOWSKA-DOBROWOLSKA M, et al. Chronic and cycling hypoxia: drivers of cancer chronic inflammation through HIF-1 and NF- κ B activation; a review of the molecular mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (19): 10701. DOI: 10.3390/ijms221910701.
- [47] LU X H, BIJLI K M, RAMIREZ A, et al. Hypoxia downregulates PPAR γ via an ERK1/2–NF- κ B–Nox4-dependent mechanism in human pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 151–160. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.013.
- [48] VENGETHASAMY L, HAUTEFORT A, TIELEMANS B, et al.

- BMPRII influences the response of pulmonary microvascular endothelial cells to inflammatory mediators [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): 1969–1983. DOI: 10.1371/journal.pone.0213890.
- [49] SIMPSON C E, CHEN J Y, DAMICO R L, et al. Cellular sources of interleukin-6 and associations with clinical phenotypes and outcomes in pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(4): 1901761. DOI: 10.1183/13993003.01761-2019.
- [50] LIU S F, NAMBIAR VEETIL N, LI Q H, et al. Pulmonary hypertension: linking inflammation and pulmonary arterial stiffening [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 959209. DOI: 10.3389/fimmu.2022.959209.
- [51] PULLAMSETTI S S, SEEGER W, SAVAI R. Classical IL-6 signaling: a promising therapeutic target for pulmonary arterial hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(5): 1720–1723. DOI: 10.1172/JCI120415.
- [52] COLVIN K L, CRIPE P J, IVY D D, et al. Bronchus-associated lymphoid tissue in pulmonary hypertension produces pathologic autoantibodies [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(9): 1126–1136. DOI: 10.1164/rccm.201302-0403OC.
- [53] 曹秀丽, 焦建华, 张智慧, 等. 慢阻肺并发肺动脉高压患者血清CRP、IL-6和TLR4的差异表达及相关性分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(4): 645–649. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.04.025.
- [54] WANG L, LIU J, WANG W, et al. Targeting IL-17 attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension through downregulation of β -catenin [J]. *Thorax*, 2019, 74(6): 564–578. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211846.
- [55] LIU J, WANG W, WANG L, et al. IL-33 initiates vascular remodelling in hypoxic pulmonary hypertension by up-regulating HIF-1 α and VEGF expression in vascular endothelial cells [J]. *EBioMedicine*, 2018, 33: 196–210. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.06.003.
- [56] HUANG Q, LI C D, YANG Y R, et al. Role of the IL-33/ST2 axis in cigarette smoke-induced airways remodelling in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2021, 15: thoraxjnl-thora2020-214712. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-214712.
- [57] NIE X W, TAN J X, DAI Y A, et al. CCL5 deficiency rescues pulmonary vascular dysfunction, and reverses pulmonary hypertension via caveolin-1-dependent BMPRII activation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 116: 41–56. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.01.016.
- [58] ABID S, MARCOS E, PARPALEIX A, et al. CCR2/CCR5-mediated macrophage-smooth muscle cell crosstalk in pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(4): 1802308. DOI: 10.1183/13993003.02308-2018.
- [59] AMSELLEM V, LIPSKAIA L, ABID S, et al. CCR5 as a treatment target in pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2014, 130(11): 880–891. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010757.
- [60] AMSELLEM V, ABID S, POUPEL L, et al. Roles for the CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 chemokine systems in hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(5): 597–608. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0201OC.
- [61] BHAGWANI A R, HULTMAN S, FARKAS D, et al. Endothelial cells are a source of Nestin expression in pulmonary arterial hypertension [J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0213890. DOI: 10.1371/journal.pone.0213890.
- [62] ZHANG Y Z, TALWAR A, TSANG D, et al. Macrophage migration inhibitory factor mediates hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Mol Med*, 2012, 18(1): 215–223. DOI: 10.2119/molmed.2011.00094.
- [63] WELFORD S M, BEDOGNI B, GRADIN K, et al. HIF1 α delays premature senescence through the activation of MIF [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(24): 3366–3371. DOI: 10.1101/gad.1471106.
- [64] WINNER M, KOONG A C, RENDON B E, et al. Amplification of tumor hypoxic responses by macrophage migration inhibitory factor-dependent hypoxia-inducible factor stabilization [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(1): 186–193. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3292.
- [65] ZHANG B, LUO Y, LIU M L, et al. Macrophage migration inhibitory factor contributes to hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats [J]. *Microvasc Res*, 2012, 83(2): 205–212. DOI: 10.1016/j.mvr.2011.09.014.
- [66] BOUCHERAT O, PAULIN R, PROVENCHER S, et al. New insights into HIF-1 (hypoxia-induced mitogenic factor)-mediated signaling pathways in pulmonary hypertension [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(12): 2451–2453. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313535.
- [67] VOLCHUK A, YE A N, CHI L, et al. Indirect regulation of HMGB1 release by gasdermin D [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4561. DOI: 10.1038/s41467-020-18443-3.
- [68] DAI M, XIAO R, CAI L Y, et al. HMGB1 is mechanistically essential in the development of experimental pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2): C175–185. DOI: 10.1152/ajpcell.00148.2018.
- [69] GOLDENBERG N M, HU Y J, HU X D, et al. Therapeutic targeting of high-mobility group box-1 in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(12): 1566–1569. DOI: 10.1164/rccm.201808-1597LE.
- [70] YANG P S, KIM D H, LEE Y J, et al. Erratum to: glycyrrhizin, inhibitor of high mobility group box-1, attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and vascular remodeling in rats [J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 142. DOI: 10.1186/s12931-016-0458-9.
- [71] ANGELINI D J, SU Q N, YAMAJI-KEGAN K, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1/REL α) induces the vascular and hemodynamic changes of pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(4): L582–593. DOI: 10.1152/ajplung.90526.2008.
- [72] LIN Q, FAN C L, GOMEZ-ARROYO J, et al. HIMF (hypoxia-induced mitogenic factor) signaling mediates the HMGB1 (high mobility group box 1)-dependent endothelial and smooth muscle cell crosstalk in pulmonary hypertension [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(12): 2505–2519. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312907.