

血管外膜成纤维细胞在肺动脉高压中的作用及研究进展

李 青 李宏义

摘 要 肺血管壁细胞的过度增殖和凋亡抵抗引起的肺血管重构是 PAH 的特征性病理改变,成纤维细胞作为血管外膜最丰富的细胞类型,是损伤刺激的首要“感知细胞”,在 PAH 肺血管重构过程中,成纤维细胞能被多种途径激活,活化的成纤维细胞出现过度增殖、抗凋亡、促炎和代谢异常的癌性表型,既可分化为肌成纤维细胞迁移至中膜甚至内膜促进血管壁增厚,又可通过分泌趋化因子、细胞因子和生长因子等并刺激循环炎性细胞参与血管炎性反应,以及显著改变 ECM 蛋白的产生和降解参与 ECM 重塑,释放 ROS 参与氧化应激,同时,活化的成纤维细胞通过代谢重编程调节其癌性表型,从而在 PAH 肺血管增殖性重构中起重要作用。本文从成纤维细胞的活化、分化、参与炎性反应和氧化应激以及代谢变化等方面对其在 PAH 中的作用及研究进展加以综述。

关键词 血管外膜 成纤维细胞 肺动脉高压 肺血管重构 代谢

中图分类号 R543.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.11.006

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 指孤立性肺动脉压力升高,主要由肺小动脉本身病变导致肺血管阻力增加,从病理生理学的角度来看 PAH 的发生、发展过程与肺血管结构和 (或) 功能异常密切相关,血管壁细胞增殖/凋亡失衡引起的肺动脉重构是 PAH 的特征性病理改变^[1]。目前对 PAH 的治疗依赖于肺血管扩张剂,其有益作用是短暂的,虽能改善症状,但不能抑制血管增殖性重构,因此迫切需要更好地确定驱动血管重构的病理生物学机制,扭转这些特征并恢复正常的肺血管结构和功能^[2]。

血管外膜作为调节血管功能的关键生物处理中心,由成纤维细胞、免疫调节细胞和常驻祖细胞等多种细胞组成,在血管应激或损伤的反应中外膜细胞通常首先被激活并重新编程,然后影响血管壁的张力和结构,成纤维细胞作为血管外膜最主要的细胞类型,被认为是最适合“感知”血压状态的细胞,在 PAH 患者和动物模型体外培养的肺血管细胞中均可观察到外膜成纤维细胞早期显著增殖并维持其异常或持续激活的细胞表型,包括促炎、过度增殖和抗凋亡^[3]。成纤维细胞活化、分化、分泌和代谢变化贯穿着 PAH

肺血管重构的整个病理生理过程。本文就近年来,成纤维细胞在 PAH 中的变化及其对肺血管重构发生、发展的影响加以综述。

一、血管外膜成纤维细胞活化

在 PAH 肺血管重构过程中,成纤维细胞能被多种途径激活,包括 p38 - MAPKs 通路和 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidases 4, Nox4) 通路,从而促进增殖、迁移和炎症活性。在 PAH 患者和啮齿动物模型中观察到成纤维细胞 p38 - MAPK 的活性和表达增加并转换为增殖表型,同时以 p38 - MAPK 依赖性机制释放多种促细胞分裂因子,与肺血管重构相关最重要的细胞因子是 IL - 6,其可通过 STAT3 途径刺激成纤维细胞增殖,在体内使用 p38 - MAPK 抑制剂不仅可逆转成纤维细胞的增殖表型,而且可通过降低成纤维细胞和循环 IL - 6 等关键炎性介质的产生来改善肺血管重构^[4]。因此,p38 - MAPK 是贯穿肺血管重构的重要通路,该通路的激活与驱动成纤维细胞的增殖和释放促分裂因子有关,该通路的选择性抑制可提供同时针对 PAH 中的血管细胞增殖和炎症途径的新型治疗方法。

近年来研究发现,野百合碱诱导的 PAH 动物模型肺血管外膜中 TRPV4 蛋白表达上调参与成纤维细胞活化^[5]。CD40L - CD40 信号通路可增加成纤维细胞的增殖、迁移和促炎活性^[6]。同时,特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)

基金项目:国家重点基础研究发展计划 (“973”计划) 项目 (2015CB554507);北京医院临床研究项目 (121 工程) (121 - 2016002)

作者单位:100005 北京医院国家老年医学中心

通讯作者:李宏义,电子邮箱:leehongyi@bjhmoh.cn

患者的肺 3'-脱氧-3' [^{18}F] 氟胸苷摄取增加,其分离的过度增殖性肺动脉外膜成纤维细胞显示胸苷激酶 1 和胸苷转运蛋白的表达上调,这表明利用非侵入性成像生物学标志物可无创检测异常增殖的成纤维细胞^[7]。此外,在 IPAH 患者和 PAH 大鼠模型中 KC-NK3 基因编码的钾离子通道的表达和功能降低,通过上调磷酸化的 ERK1、PDGF、vimentin 导致成纤维细胞过度增殖,并继发早期血流动力学特征^[8]。KC-NK3 通道调节肺动脉张力的作用与成纤维细胞的过度增殖有关,因此,遗传学可部分解释成纤维细胞的异常活化表型,离子通道及其对 PAH 的病理生理作用具有治疗潜力。现阶段通过靶向内皮功能障碍等成功稳定了肺血管张力,但 PAH 患者预后仍很差,这些研究表明靶向成纤维细胞激活的多种途径可能是治疗 PAH 的新方法,值得进一步探索。

二、活化的成纤维细胞分化为肌成纤维细胞表型

成纤维细胞受到损伤刺激时,在生长因子和细胞因子等作用下被激活可分化为具有成纤维样细胞兼平滑肌细胞特性的肌成纤维细胞(myofibroblast, MF)表型,重构外膜中表达 α -SMA 的具有显著收缩能力的 MF 早期显著增加,其能从外膜迁移到中膜甚至内膜,从而促进血管壁增厚^[9-14]。MF 可分泌收缩分子、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白、生长因子和活性氧(reactive oxygen species, ROS)等,它们对中膜平滑肌细胞产生自分泌和旁分泌作用^[10-14]。其中,TGF- β 能够通过刺激 α -SMA 的表达和胶原蛋白的生成来诱导成纤维细胞分化为 MF 并刺激其迁移^[11,12]。近年来研究发现,PAH 患者肺血管过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 表达降低,PPAR γ 激动剂在 PAH 模型以剂量依赖性方式抑制由 TGF- β 诱导的成纤维细胞向 MF 的分化从而降低肺动脉压力和改善血管重构^[12]。在 PAH 患者和动物模型的血清中,转谷氨酰胺酶 2 (transglutaminase 2, TG2) 的表达和活性显著升高与成纤维细胞向 MF 分化密切相关,抑制 TG2 活性可减少成纤维细胞中纤连蛋白和胶原蛋白及 α -SMA 的合成并且阻止其分化^[13]。二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)/CD26 在肺血管外膜成纤维细胞上组成性表达并促进成纤维细胞增殖,其是迁移的成纤维细胞及其功能激活的标志,包括胶原合成和炎症因子的分泌,抑制 DPP-4 通过减少成纤维细胞的增殖和迁移,从而延长甚至抑制 PAH 进入潜在的不可逆阶

段^[14]。

因此,成纤维细胞向 MF 的分化有助于血管张力的改变、慢性血管炎症的发生和维持,诱导 MF 去分化或消失以及阻止迁移是有望抑制血管重构的新靶点,包括激活 PPARs 或者抑制 TG2, PAH 可能是 DPP-4 抑制剂治疗的适应证。

三、活化的成纤维细胞参与炎症反应和 ECM 重塑

血管外膜通过保持成纤维细胞与炎性细胞之间的前馈相互作用而充当信号枢纽,血管损伤后,活化的成纤维细胞迅速上调细胞因子、生长因子和趋化因子的产生,如血管紧张素 II、IL-6 和 TGF- β 1 等,不仅直接影响自身和平滑肌细胞增殖以及 ECM 产生,还刺激循环炎性细胞向血管壁募集和滞留从而导致持续的炎症和血管重构,研究表明,在肺动脉重构外膜中聚集大量巨噬细胞(macrophages, M)、单核细胞和肥大细胞等炎性细胞^[15-18]。PAH 与异常的炎症反应之间存在明确的联系,PAH 患者肺血管外膜成纤维细胞表现 CSF2/GM-CSF 表型,CSF2/GM-CSF 的表达依赖于补体,免疫球蛋白特别是 IgG 对补体驱动的肺部炎症起关键作用^[17,18]。这表明免疫球蛋白驱动的补体级联反应是调节成纤维细胞促炎和促增殖过程的关键病理生物学机制。此外,肥大细胞增殖并分泌各种细胞因子可刺激成纤维细胞的增殖、分化和迁移,继而导致肺动脉顺应性降低,早期使用肥大细胞稳定剂可抑制包括蛋白酶和促炎性细胞因子在内的炎性介质的释放,并减少啮齿动物模型肺血管重构,这表明肥大细胞可能是阻止和逆转肺血管重构的潜在靶点^[18]。

同时,在血管应激或损伤时,活化的成纤维细胞显著改变 ECM 的产生和降解,ECM 重塑会影响血管结构和功能。在 PAH 血管重构中,外膜 ECM 中胶原蛋白、纤连蛋白和肌腱蛋白 C 等显著增加,ECM 重塑通过各种信号通路的机械激活,包括转录辅因子 YAP/TAZ、转化生长因子和瞬时受体电位通道^[19]。富马酸二甲酯(dimethyl fumarate, DMF)可促进肺成纤维细胞中 Wnt 和 Hippo 途径的转录效应因子 β -catenin 和 TAZ 的降解,在动物模型中阻断 Wnt 信号、下调 β -catenin 或 YAP/TAZ 可阻止成纤维细胞活化和 ECM 重塑^[20]。因此,DMF 通过靶向成纤维细胞 Wnt 和 Hippo 途径可有效减少 ECM 重塑从而改善血管重构。

成纤维细胞/炎性细胞-ECM 相互作用对于维

持慢性炎症和持续的肺血管重构是必需的,细胞-基质相互作用可能为预防 PAH 增殖性重构提供新治疗靶点,异常的炎症在肺血管重构中起积极的作用,更好地理解炎症机制有利于鉴定预防或改善 PAH 炎症反应及其随后血管重构的治疗靶标,其可与当前血管舒张药物同时使用。

四、活化的成纤维细胞参与氧化应激

ROS 产生是 PAH 肺血管重构的病理生理机制,细胞内 ROS 主要来源包括线粒体电子传递链、异常的氧合酶活性和 Nox,与其他来源比较 Nox 能够在空间和时间上产生高水平的 ROS^[21]。在 PAH 患者与动物模型的肺血管外膜检测到 Nox4 显著表达,产生的 ROS 促进成纤维细胞增殖并抑制凋亡,Nox4 的外膜位置适合协调 PAH 中发生的血管炎症、基质沉积和随后的血管重构^[22]。PAH 患者的半乳糖凝集素 3 (galectin-3, Gal-3) 血浆浓度明显升高,其通过上调 Nox 介导 ROS 升高,包括与 Nox4 和 Nox4 来源的氧化应激相互作用从而导致血管重构^[23]。因此, Gal-3 表达增加通过影响 ROS 生成、Nox 表达和氧化还原信号的能力从而进一步调节成纤维细胞的增殖,抑制 Gal-3 可通过有效抑制成纤维细胞中 Nox4 的活性,减轻氧化应激从而逆转肺血管重构。

因此,活化的成纤维细胞主要通过 Nox 产生 ROS,ROS 可调节成纤维细胞的增殖、迁移、分化和 ECM 的产生,成纤维细胞在 PAH 中的氧化-抗氧化失衡中的特定作用对于理解血管重构的发病机制和潜在地开发新的治疗方法很重要。

五、活化的成纤维细胞代谢异常

代谢理论表明成纤维细胞和线粒体代谢功能障碍是 PAH 的病理基础,代谢谱分析证明在 PAH 早期阶段糖酵解、炎性和氧化应激等生物学标志物显著变化,因此,肺血管细胞代谢重编程是比病理生理变化发生得更快的早期事件^[24,25]。成纤维细胞的异常增殖需要代谢适应以满足细胞分裂的需要,代谢适应和功能细胞表型之间密切相关,成纤维细胞具有与癌细胞相似的线粒体代谢表型,研究表明来自 PAH 患者和动物模型的成纤维细胞通过线粒体呼吸抑制、葡萄糖氧化抑制和糖酵解激活等代谢改变形成促炎、过度增殖和抗凋亡表型^[26,27]。因此,代谢重编程是成纤维细胞癌性表型的重要调节因素。

1. Warburg 效应:糖酵解与葡萄糖氧化的解偶联称为有氧糖酵解,即“Warburg 效应”通常反映线粒体酶的活性抑制,成纤维细胞代谢向有氧糖酵解方向变

化时,细胞增殖和炎症激活增加^[24]。Li 等^[28]研究发现成纤维细胞表现出有氧糖酵解,通过涉及 NADH 敏感的转录辅阻遏物 C 末端结合蛋白 (C-terminal binding protein, CtBP) 活性增加的机制来驱动细胞的增殖和促炎表型,CtBP1 是 PAH 治疗靶点中将细胞代谢变化与表型联系起来的关键因素。由于 p53 信号通路的激活可抑制血管细胞增殖和糖酵解,研究认为成纤维细胞 p53 信号的表达降低可能参与 PAH 的进展,激活 p53 可能改善 PAH 增殖性重构^[29]。PAH 中过度增殖、抗凋亡和促炎的成纤维细胞表现出糖酵解和线粒体代谢的结构性重组,葡萄糖摄取和利用的改变伴随着糖酵解的葡萄糖分解代谢比三羧酸循环的增加。这表明有氧糖酵解的代谢重编程是 PAH 成纤维细胞的关键适应。因此,恢复成纤维细胞正常糖酵解可能是 PAH 新的治疗方法。

2. 成纤维细胞与 M 相互作用:在 PAH 患者和啮齿动物实验中,成纤维细胞通过分泌趋化因子、细胞因子和糖酵解代谢物来募集、保留和激活 M,使其集中在外膜并表现有氧糖酵解从而向促炎/促重构表型发展,二者之间以 IL6-STAT3-HIF1 依赖途径同步发生代谢重编程,此外,成纤维细胞与 M 相互作用可激活炎症途径,导致分泌细胞因子和趋化因子促进血管重构^[24]。成纤维细胞与 M 相互作用涉及代谢和炎症信号的串扰是血管重构的一个关键致病因素,研究发现线粒体生物能的致病性抑制伴随着线粒体片段化,导致 ATP 合成效率降低,超氧化物产生增加,这些变化导致肺血管微环境中的促氧化和促炎状态,从而驱动此过程^[24,27,28]。因此,成纤维细胞与 M 相互作用介导的细胞增殖/炎症联系对于 PAH 的发病机制至关重要,未来的研究可致力于提高对成纤维细胞和 M 如何在代谢共生关系中诱导和维持细胞激活以及如何确定信号通路和分子将环境变化传递到代谢程序和转录反应的认识。此外,要成功地通过药物来预防或逆转血管重构,将依赖于在 M 和成纤维细胞的交互作用中靶向代谢协同和共生的能力。

3. miR-124/PTBP1/PKM2 轴:从 PAH 患者和实验模型分离的成纤维细胞中发现 miR-124 的表达水平降低,导致其直接靶标多聚嘧啶区结合蛋白 1 (polypyrimidine tract-binding protein 1, PTBP1) 表达上调,后者是丙酮酸激酶 (pyruvate kinase muscle, PKM) 的主要调节因子,其表达的增加导致 PKM2 的过表达^[24,26,30]。PKM2/PKM1 比率增加能促进有氧糖酵解,从而调节细胞的整体代谢、增殖和炎症状态,

抑制 PKM2 可逆转成纤维细胞的糖酵解状态,降低其细胞增殖,通过 miR - 124 过表达或 PTBP1 敲低使成纤维细胞的 PKM2/PKM1 比值正常化可逆转糖酵解表型,挽救线粒体重编程并减少细胞增殖^[30]。因此,成纤维细胞 miR - 124/PTBP1/PKM2 轴的失调驱动代谢重编程,从而促进 PAH 肺血管重构。

PAH 代谢理论的发展对于针对成纤维细胞代谢异常和线粒体功能障碍的新型治疗策略的提出至关重要,促进葡萄糖氧化来恢复正常糖酵解、靶向 M 和成纤维细胞的交互作用中代谢协同和共生与成纤维细胞中 miR - 124/PTBP1/PKM2 轴的治疗可能成为 PAH 新的临床靶点。

六、展 望

综上所述,外膜成纤维细胞在早期响应血管压力时被激活,表现为增殖、分化、分泌和代谢异常,从而在 PAH 肺血管重构中起重要作用。关于成纤维细胞与外膜其他成分、与内膜和中膜的关系值得进一步研究。肺血管重构的一个根本问题是成纤维细胞持续激活的细胞表型,目前的治疗方法并没有直接针对此问题,如何抑制成纤维细胞的异常活化是控制 PAH 肺血管重构的关键问题,在今后的临床治疗研究中,涉及成纤维细胞的异常活化的信号通路和转录因子可作为治疗 PAH 的潜在靶向治疗标志物。

参考文献

- 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
- Spiekerkoetter E, Kawut SM, de Jesus Perez VA. New and emerging therapies for pulmonary arterial hypertension[J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70: 45 - 59
- Hu CJ, Zhang H, Laux A, *et al.* Mechanisms contributing to persistently activated cell phenotypes in pulmonary hypertension[J]. *J Physiol*, 2019, 597(4): 1103 - 1119
- Church AC, Martin DH, Wadsworth R, *et al.* The reversal of pulmonary vascular remodeling through inhibition of p38 MAPK - alpha: a potential novel anti - inflammatory strategy in pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(4): L333 - L347
- Cussac LA, Cardouat G, Tiruchellvam Pillai N, *et al.* TRPV4 channel mediates adventitial fibroblast activation and adventitial remodeling in pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(1): L135 - L146
- Pan YY, Yang JX, Mao W, *et al.* RNA - binding protein SFPQ cooperates with HDAC1 to suppress CD40 transcription in pulmonary adventitial fibroblasts[J]. *Cell Biology Int*, 2020, 44(1): 166 - 176

- Ashek A, Spruijt OA, Harms HJ, *et al.* 3' - Deoxy - 3' - [¹⁸F] fluorothymidine positron emission tomography depicts heterogeneous proliferation pathology in idiopathic pulmonary arterial hypertension patient lung[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(8): e007402
- Lambert M, Capuano V, Olschewski A, *et al.* Ion channels in pulmonary hypertension: a therapeutic interest? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3162
- Crnkovic S, Marsh LM, El Agha E, *et al.* Resident cell lineages are preserved in pulmonary vascular remodeling[J]. *J Pathol*, 2018, 244(4): 485 - 498
- Stenmark KR, Frid MG, Graham BB, *et al.* Dynamic and diverse changes in the functional properties of vascular smooth muscle cells in pulmonary hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 551 - 564
- Sun W, Chan SY. Pulmonary arterial stiffness: an early and pervasive driver of pulmonary arterial hypertension[J]. *Front Med*, 2018, 5: 204
- Avouac J, Konstantinova I, Guignabert C, *et al.* Pan - PPAR agonist IVA337 is effective in experimental lung fibrosis and pulmonary hypertension[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(11): 1931 - 1940
- Penumatsa KC, Toksoz D, Warburton RR, *et al.* Transglutaminase 2 in pulmonary and cardiac tissue remodeling in experimental pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(5): L752 - L762
- Anderluh M, Kocic G, Tomovic K, *et al.* DPP - 4 inhibition: a novel therapeutic approach to the treatment of pulmonary hypertension? [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 201: 1 - 7
- Kumar R, Graham B. How does inflammation contribute to pulmonary hypertension? [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(1): 1702403
- Huertas A, Tu L, Humbert M, *et al.* Chronic inflammation within the vascular wall in pulmonary arterial hypertension: more than a spectator [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(5): 885 - 893
- Frid MG, McKeon BA, Thurman JM, *et al.* Immunoglobulin - driven complement activation regulates proinflammatory remodeling in pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(2): 224 - 239
- Wang X, Lin L, Chai X, *et al.* Hypoxic mast cells accelerate the proliferation, collagen accumulation and phenotypic alteration of human lung fibroblasts[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1): 175 - 185
- Thenappan T, Chan SY, Weir EK. Role of extracellular matrix in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5): H1322 - H1331
- Grzegorzewska AP, Seta F, Han R, *et al.* Dimethyl Fumarate ameliorates pulmonary arterial hypertension and lung fibrosis by targeting multiple pathways[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41605
- Fulton DJR, Li X, Bordan Z, *et al.* Reactive oxygen and nitrogen species in the development of pulmonary hypertension[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2017, 6(3): 54
- Barman SA, Fulton D. Adventitial fibroblast Nox4 expression and ROS signaling in pulmonary arterial hypertension[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 967: 1 - 11

(下转第 32 页)

Med Rep, 2015, 11(4): 2631 – 2643

- 7 Han B, Bu P, Meng X, *et al.* Microarray profiling of long non – coding rnas associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 2657 – 2666
- 8 Zhu TT, Zhang WF, Yin YL, *et al.* MicroRNA – 140 – 5p targeting tumor necrosis factor – alpha prevents pulmonary arterial hypertension [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 9535 – 9550
- 9 Li N, Lian J, Zhao S, *et al.* Detection of differentially expressed microRNAs in rheumatic heart disease: mir – 1183 and mir – 1299 as potential diagnostic biomarkers [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 524519
- 10 Liu Y, Xue M, Du S, *et al.* Competitive endogenous rna is an intrinsic component of emt regulatory circuits and modulates emt [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1637
- 11 Wang J, Zhu MC, Kalionis B, *et al.* Characteristics of circular rna expression in lung tissues from mice with hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1353 – 1366
- 12 Miao R, Gong J, Zhang C, *et al.* Hsa_circ_0046159 is involved in the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 49(3): 386 – 394
- 13 Wang M, Gu S, Liu Y, *et al.* Mirna – pdgfrb/hif1a – lncrna ctephal network plays important roles in the mechanism of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Int Heart J*, 2019, 60(4): 924 – 937
- 14 Zhuo Y, Zeng Q, Zhang P, *et al.* Functional polymorphism of lncrna malat1 contributes to pulmonary arterial hypertension susceptibility in Chinese people [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(1): 38 – 46
- 15 Feng C, Song C, Ning Z, *et al.* Ce – subpathway: identification of cerna – mediated subpathways via joint power of cernas and pathway topologies [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 967 – 984
- 16 Chen Y, Chen D, Liu S, *et al.* Systematic elucidation of the mechanism of genistein against pulmonary hypertension via network pharmacology approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5569
- 17 Flynn C, Zheng S, Yan L, *et al.* Connectivity map analysis of non-sense – mediated decay – positive bmpr2 – related hereditary pulmonary arterial hypertension provides insights into disease penetrance [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 47(1): 20 – 27
- 18 Abdul – Salam VB, Paul GA, Ali JO, *et al.* Identification of plasma protein biomarkers associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Proteomics*, 2006, 6(7): 2286 – 2294
- 19 Meyrick BO, Friedman DB, Billheimer DD, *et al.* Proteomics of transformed lymphocytes from a family with familial pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(1): 99 – 107
- 20 Xu W, Comhair SAA, Chen R, *et al.* Integrative proteomics and phosphoproteomics in pulmonary arterial hypertension [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18623
- 21 Yao L, Yang Y, He G, *et al.* Global proteomics deciphered novel – function of osthole against pulmonary arterial hypertension [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5556
- 22 Yeager ME, Colvin KL, Everett AD, *et al.* Plasma proteomics of differential outcome to long – term therapy in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2012, 6(5 – 6): 257 – 267
- 23 Wang Y, Huang X, Leng D, *et al.* DNA methylation signatures of pulmonary arterial smooth muscle cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50(5): 313 – 322
- 24 Hautefort A, Chesne J, Preussner J, *et al.* Pulmonary endothelial cell DNA methylation signature in pulmonary arterial hypertension [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52995 – 53016
- 25 Zheng D, Chen X, Li N, *et al.* Differentially methylated regions in patients with rheumatic heart disease and secondary pulmonary arterial hypertension [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1367 – 1372

(收稿日期: 2020 – 04 – 30)

(修回日期: 2020 – 05 – 12)

(上接第 28 页)

- 23 Fulton DJR, Li X, Bordan Z, *et al.* Galectin – 3: a harbinger of reactive oxygen species, fibrosis, and inflammation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2019, 31(14): 1053 – 1069
- 24 Plecítá – Hlavatá L, Tauber J, Li M, *et al.* Constitutive reprogramming of fibroblast mitochondrial metabolism in pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(1): 47 – 57
- 25 Rafikova O, Al Ghouleh I, Rafikov R. Focus on early events: pathogenesis of pulmonary arterial hypertension development [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2019, 31(13): 933 – 953
- 26 Pullamsetti SS, Savai R, Seeger W, *et al.* Translational advances in the field of pulmonary hypertension. From cancer biology to new pulmonary arterial hypertension therapeutics. Targeting cell growth and proliferation signaling hubs [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(4): 425 – 437
- 27 D'Alessandro A, El Kasmi KC, Plecítá – Hlavatá L, *et al.* Hallmarks of pulmonary hypertension: mesenchymal and inflammatory cell metabolic reprogramming [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2018, 28(3): 230 – 250
- 28 Li M, Riddle S, Zhang H, *et al.* Metabolic reprogramming regulates the proliferative and inflammatory phenotype of adventitial fibroblasts in pulmonary hypertension through the transcriptional corepressor C – terminal binding protein – 1 [J]. *Circulation*, 2016, 134(15): 1105 – 1121
- 29 Wakasugi T, Shimizu I, Yoshida Y, *et al.* Role of smooth muscle cell p53 in pulmonary arterial hypertension [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212889
- 30 Zhang H, Wang D, Li M, *et al.* Metabolic and proliferative state of vascular adventitial fibroblasts in pulmonary hypertension is regulated through a MiR – 124/PTBP1/PKM axis [J]. *Circulation*, 2017, 136(25): 2468 – 2485

(收稿日期: 2020 – 05 – 15)

(修回日期: 2020 – 05 – 21)