

肺动脉高压与免疫炎症

王雪芳¹ 谢萍²

【摘要】 肺动脉高压是多种病因引起的起病隐匿、病死率高、预后差的慢性进行性疾病,其发病机制尚未完全清楚。免疫炎症在肺动脉高压发生过程中起着重要作用。本文就肺动脉高压形成过程中免疫细胞、细胞因子及趋化因子的作用等进行总结,作一综述。

【关键词】 肺动脉高压;免疫炎症;肺血管重构

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.003

【中图分类号】 R544.1 【文献标志码】 A

Immune and inflammatory mechanisms in pulmonary arterial hypertension

WANG Xuefang¹ XIE Ping²

(¹Gansu University of Chinese Medicine, Gansu, 730000, China; ²Gansu Provincial Hospital)

Corresponding author: XIE Ping, E-mail: wx648842179@163.com

Summary Pulmonary arterial hypertension is a chronic disease caused by a variety of causes with hidden onset, high mortality and poor prognosis. Its pathogenesis has not yet fully understood. Immune inflammation plays an important role in the development of pulmonary arterial hypertension. This article summarizes the effect of immune cells, cytokines and chemokines in the process of pulmonary arterial hypertension.

Key words pulmonary arterial hypertension; immune and inflammatory; pulmonary vascular remodeling

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种以肺血管阻力进行性增加和右心衰竭为特征的恶性肺血管性疾病。根据最近的指南,PAH是肺高压的第1组,定义为平均肺动脉压 ≥ 25 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),毛细血管楔压 ≤ 15 mmHg,肺血管阻力 > 3 WU^[1]。PAH包括特发性PAH(IPAH)、遗传性PAH、药物和毒物相关PAH、相关因素所致PAH、肺静脉闭塞病(PVOD)/肺毛细血管瘤(PCH)、新生儿持续性肺高血压病(PPHN)。其相关因素所致PAH包括先天性心脏病相关PAH(CHD-PAH)、结缔组织疾病相关PAH(CTD-PAH)、HIV-PAH、门脉高压相关PAH(PoPH)和血吸虫病相关PAH。PAH起病隐匿。据2001—2009年英国和爱尔兰肺动脉高压登记资料显示,约85%的PAH患者在诊断时NYHA心功能为Ⅲ~Ⅳ级。同时,据2006—2009年法国肺动脉高压登记资料显示,约59%的系统性硬化症相关的PAH(SSc-PAH)新病例在诊断时NYHA心功能为Ⅲ~Ⅳ级。该病病死率高,特发性、遗传性或厌食症诱导的PAH的1年病死率为9%~14%,系统性硬化症相关的PAH(SSc-PAH)1年病死率为10%~30%。由此可见,PAH是一类严重危害人类健康及生命的疾病^[2]。PAH主要病理改变为肺血管重构,免疫炎症在各种类型PAH

中的作用日益得到认识,炎症反应在各种PAH实验动物模型中的作用也很突出,靶向免疫炎症的治疗可能成为未来PAH治疗的一个新的方向^[3-4]。本文就PAH的免疫炎症的研究进展作一综述。

1 PAH中炎症反应与免疫反应

PAH的主要病理学特征为肺动脉内膜增生、中膜肥厚和外膜增厚及特征性丛样病变。研究表明,肺动脉周围可观察到大量炎性细胞浸润,如肥大细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞及树突状细胞^[5]。而炎性细胞、损伤内皮细胞及平滑肌细胞可释放出大量细胞因子和趋化因子,发挥趋化和粘附作用,导致肺血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞增殖及免疫细胞募集,形成正反馈效应,从而促进肺血管重构形成^[6-7]。

2 免疫细胞

2.1 T淋巴细胞

Tuder等^[8]研究发现,在IPAH患者中可观察到T淋巴细胞浸润。Bonnet等^[9]研究证实,在重塑的肺小动脉血管壁中可观察到具有活化T细胞核因子(NFAT)的CD3⁺T阳性细胞,NFAT也在重塑动脉的肺动脉平滑肌细胞中被激活。NFAT可上调多种炎性递质的转录,如白细胞介素(IL)和肿瘤坏死因子(TNF- α),并激活T和B淋巴细胞,NFAT可能通过下调Kv1.5、上调bcl-2表达及直接或间接调节线粒体功能的基因(如丙酮酸脱氢酶和电子传递链细胞色素C氧化酶)的转录,促进肺动脉平滑肌细胞过度增殖和凋亡减少,导致肺血管

¹甘肃中医药大学(兰州,730000)

²甘肃省人民医院

通信作者:谢萍,E-mail:wx648842179@163.com

管壁增厚、缩窄,进而 PAH, NFAT 在正常肺和肺动脉平滑肌细胞中未被激活^[10-11]。环孢菌素(NFAT 抑制剂)治疗逆转了野百合碱诱导的 PAH 大鼠肺血管重塑和右心室肥大^[12]。CD4⁺T 细胞在不同的细胞因子及环境作用下可分化为辅助 T 细胞 (TH) 1、TH2、调节性 T 细胞 (Treg 细胞)、TH17,均在免疫疾病中起着重要作用,TH1 和 TH17 协同起效,可能通过产生 TNF- α 、IL-2 及 IL-6 等,参与肺血管重构。TH2 可诱导产生 IL-4、IL-5 和 IL-13 等,参与肺血管重构。Daley 等研究表明,在野百合碱诱导的 PAH 大鼠模型中,Th2 细胞及其诱导 IL-13 的消耗改善了肺血管肌化程度,表明 Th2 抗原驱动的免疫应答反应的重要性。Treg 细胞可调节 Th1 和 Th2 的平衡,维持自身免疫耐受和抑制自身免疫。此外,Treg 细胞可以影响 B 细胞免疫应答,参与 PAH 的形成^[13]。

2.2 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞在体液和细胞免疫中起着非常重要的作用,在抗原的刺激作用下,B 淋巴细胞被激活及进一步转化为浆细胞,通过合成、分泌多种抗体来参与机体的体液免疫。临床试验表明,SSc-PAH 患者体内的抗体较其他类型的 PAH 更多、更常见。SSc-PAH 患者体内的抗体在 PAH 形成过程中发挥重要作用,如抗内皮细胞抗体、抗成纤维细胞抗体及抗 u3RNP 抗体。抗内皮细胞抗体诱导局部内皮细胞黏附分子的表达和内皮细胞的凋亡,进而诱导产生凋亡抵抗表型的内皮细胞过度增殖,形成丛样病变和肺血管闭塞^[14-15]。抗成纤维细胞抗体通过激活血管外膜的成纤维细胞,诱导成纤维细胞增生、胶原合成来促进血管重构^[16-17]。抗 u3RNP 抗体可能通过诱导内皮细胞黏附分子和组织相容性复合物 II 类分子的表达,参与 PAH 的形成^[18]。同时 PAH 患者体内 B 淋巴细胞活化可诱导 T 淋巴细胞的分化及树突状细胞所介导的免疫应答也发挥着重要的作用^[3]。

2.3 巨噬细胞

在 CHD-PAH 及 CTD-PAH 患者体内,可发现巨噬细胞以及其他单核细胞的募集^[19]。同样,在慢性缺氧和野百合碱诱导的 PAH 动物模型中观察到巨噬细胞和中性粒细胞浸润^[20-21]。虽然单核细胞/巨噬细胞浸润的分子机制及其作用尚未完全了解,但重塑肺血管中巨噬细胞的积聚和活化可释放多种促炎细胞因子(单核细胞趋化蛋白和基质金属蛋白酶),引起肺血管收缩和肺血管重构^[22]。此外,研究表明,丛样病变和血管周围炎症中的巨噬细胞增多,活化的巨噬细胞通过产生白三烯 B4 而诱导内皮细胞的凋亡和平滑肌细胞增殖和肥大^[23]。

2.4 肥大细胞

研究表明,肥大细胞在 PAH 的发生、发展中起

着重要的作用^[24]。在 PAH 患者和野百合碱诱导的 PAH 大鼠血管中,可发现肥大细胞增加^[25-26]。肥大细胞富含组胺和肝素的大颗粒生物活性物质,可通过释放大量的细胞因子、生长因子、血管活性物质、蛋白酶(类胰蛋白酶和糜蛋白酶)及基质金属蛋白酶,从而刺激血管平滑肌细胞及内皮细胞的增殖,这两者是肺血管重构的关键因素。肥大细胞释放 IL-4、IL-6 等炎症因子和刺激 B 淋巴细胞分泌自身抗体,如抗内皮细胞抗体。研究表明,类糜蛋白酶通过血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II,后者激活肾素-血管紧张素系统,参与肺血管与右心室重构^[27-28]。类糜蛋白酶还可以通过调节炎症过程参与肺血管重构的过程^[29]。多个研究表明,低氧诱导的 PAH 模型中,使用 CXCR4 和 CXCR7 拮抗剂及色甘酸钠抑制肥大细胞在肺血管的聚集,发现只有 PAH 早期给予拮抗剂减少 PAH 发展,抑制次级肺动脉肌化和胶原纤维分解。在 PAH 形成后再给予拮抗剂,并不能缓解肺血管重塑。这些结果表明,肥大细胞可能只在肺血管重构的早期起作用^[30-31]。

3 细胞因子

3.1 IL-1 β

IL-1 β 是一种促炎细胞因子。在 IPAH 患者中,IL-1 β 水平升高与不良结局相关^[32]。IL-1 在肺血管重塑中起着重要作用,主要通过调节肺动脉平滑肌细胞分泌骨保护素诱导细胞增殖和迁移^[33]。Voelkel 等^[34]发现野百合碱诱导 PAH 大鼠的肺中产生大量 IL-1,通过连续注射 IL-1 受体拮抗剂可降低肺动脉压和逆转右心室肥大构象,而慢性缺氧诱导 PAH 大鼠中没有上述表现。

3.2 IL-6

IL-6 是一种多效促炎细胞因子,PAH 患者的血清和肺中 IL-6 水平升高,且特发性和家族性 PAH 患者 IL-6 水平升高和预后密切相关^[35]。在过表达 IL-6 转基因小鼠中可以观察到肺血管重塑,如远端小动脉肌化和特征性丛样病变^[36]。IL-6 水平可通过激活转录激活因子 3 (STAT3) 和 Krüppel 样因子 5 (KLF) 诱导周细胞迁移和血管重塑^[37]。

3.3 TNF- α

研究表明,过表达 TNF- α 的转基因小鼠可出现严重的 PAH 和右心室肥大。TNF- α 通过抑制丙酮酸脱氢酶 (PDH) 促进肺动脉平滑肌细胞凋亡抗性表型,其有助于线粒体膜超极化和 NFAT 活化^[38]。此外,TNF- α 诱导 PAH 动物模型可观察到巨噬细胞、IL-6 和磷酸二酯酶-1c 浓度升高,上述均经 TNF- α 短发夹小干扰 RNA 治疗降低^[39]。TNF- α 可减少肺动脉平滑肌细胞中前列环素的产生,并增强血小板活化因子诱导的肺血管收缩。

rhTNFRFc 是一种 TNF- α 拮抗剂,可用于治疗自身免疫疾病。已有基础实验显示, rhTNFRFc 可改善 PAH 血流动力学及纠正右心室肥厚和肺血管重构。因此,降低血清 TNF- α 的抗炎治疗为 PAH 的治疗提供了一种新思路^[40]。

3.4 巨噬细胞移动抑制因子

巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是一种促炎细胞因子,其在许多细胞(如内皮细胞和免疫相关细胞)普遍表达及在免疫调节中发挥重要作用。MIF 可快速上调其他细胞因子,促进白细胞的募集和迁移^[41]。MIF 可上调血管内皮生长因子(VEGF)和血管生成因子^[42]。有报道显示, PoPH 患者肺内皮中 MIF 血浆浓度升高, MIF 受体 CD74 表达增加^[43]。MIF 拮抗剂可抑制缺氧诱导的肺平滑肌细胞增殖,并在动物实验模型中逆转 PAH 的发展^[44]。Itoh 等^[45]研究表明, MIF 可以下调肺血管平滑肌 PGI 2 合成酶及 PGI 2, 从而抑制肺血管重塑。MIF 可能与激活 PKC、P38 和 ERK1/2 信号通路参与肺血管重构过程^[46]。

4 趋化因子

4.1 CX3CL1/CX3CR1

Fractalkine(CX3CL1)主要由内皮细胞及上皮细胞表达,通过作用于 CX3CR1 介导白细胞募集。Balabanian 等研究表明 PAH 患者血液循环中可溶性 CX3CL1、CX3CL1 信使核糖核酸及 T 淋巴细胞的血浆浓度较对照组明显上调, Perros 等研究显示 CX3CL1 促进炎症细胞募集和肺动脉平滑肌细胞增殖^[47]。

4.2 MCP-1/CCR2

MCP-1(CCL2)由血管细胞合成,作用于 CCR2 受体,并且诱导单核细胞和巨噬细胞活化和迁移,从而促进细胞因子分泌和粘附分子的表达。Itho 研究发现 IPAH 患者血浆和肺组织中与健康对照组相比 MCP-1 水平升高^[48]。Sanchez 等研究表明肺内皮细胞和动脉平滑肌细胞释放的 MCP-1 升高, PAH 患者的肺动脉平滑肌细胞表达趋化因子(C-C 基序)受体水平增加,对 MCP-1 刺激呈现出更强的迁移和增殖反应,表明 MCP-1 在肺血管重塑中的重要作用^[49]。

4.3 RANTES

RANTES,也称为 CCL5,是单核细胞和 T 淋巴细胞的重要趋化因子。CCL5 在几种血管炎症过程中起关键作用,如肾小球肾炎、川崎病和 Takayasu 动脉炎。Dorfmueller 等^[50]研究发现, RANTES 在重度 IPAH 患者表达高于对照组,且 RANTES 主要由病损部位内皮细胞产生,通过不同的趋化因子受体(CCR)(如 CCR1、CCR3 和 CCR5)募集白细胞,如 T 细胞和单核细胞,可能提示 RANTES 在介导炎症细胞的趋化及与内皮细胞粘附中起重要

作用, CCL5 也可能通过诱导内皮素(ET)转化酶-1 和 ET-1(血管收缩和促有丝分裂作用的内皮衍生因子)在 PAH 中发挥间接作用。

4.4 SDF-1a/CXCR4

SDF-1/CXCR4 属于趋化因子家族。SDF-1 常由促炎刺激物如脂多糖、TNF- α 和 IL-1 诱导产生,其受体 CXCR4 是一种 G 蛋白偶联受体,广泛表达于多种组织,包括内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞。SDF-1 与 CXCR4 结合调控多种细胞增殖的信号转导通路。SDF-1/CXCR4 轴的抑制可降低小鼠肺和右室中祖细胞的表达,以及减少肺血管细胞增殖和凋亡,并防止缺氧诱导新生小鼠的肺血管重塑的发展^[51]。IPAH 患者的丛状病变中 SDF-1/CXCR4 表达增加,抑制 SDF-1/CXCR4 轴可改善肺血管重构^[52]。

5 展望

综上所述,免疫炎症反应在肺血管重构中起着重要作用,通过调节免疫炎症相关的免疫细胞、细胞因子、趋化因子,可改善患者的生活质量。PAH 免疫学机制尚未完全阐明,不同类型 PAH 发病过程中的免疫炎症机制的差异等问题,仍需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: updated recommendations from the cologne consensus conference 2018 [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 272S: 11-19.
- [2] Lau EMT, Marc H, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(3): 143-155.
- [3] Price LC, Wort SJ, Perros F, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2012, 141(1): 210-221.
- [4] Emt L, Giannoulitou E, Celermajer DS, et al. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(10): 603.
- [5] Ataya A, Patel S, Cope J, et al. Pulmonary arterial hypertension and associated conditions [J]. *Dis Mon*, 2016, 62(11): 379-402.
- [6] Price LC, Shao D, Meng C, et al. Dexamethasone induces apoptosis in pulmonary arterial smooth muscle cells [J]. *Respir Res*, 2015, 16(1): 1-16.
- [7] Tang B, Chen GX, Liang MY, et al. Ellagic acid prevents monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension via inhibiting NLRP3 inflammasome activation in rats [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 180: 134-141.
- [8] Tudor RM, Groves B, Badesch DB, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension [J]. *Am J Pathol*, 1994, 144(2): 275-285.

- [9] Bonnet S, Rochefort G, Sutendra G, et al. The nuclear factor of activated T cells in pulmonary arterial hypertension can be therapeutically targeted[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(27):11418—11423.
- [10] Hassoun PM, Luc M, Barberà JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1):S10—S19.
- [11] 周高亮, 冯俊, 张静. 低氧对肺动脉血管平滑肌细胞 K_v 通道电流的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(2):184—188.
- [12] Bushdid PB, Osinska H, Waclaw RR, et al. NFATc3 and NFATc4 Are Required for cardiac Development and mitochondrial function [J]. *Circ Res*, 2003, 92(12):1305—1313.
- [13] Daley E, Emson C, Guignabert C, et al. Pulmonary arterial remodeling induced by a Th2 immune response [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2):361—372.
- [14] Kherbeck N, Tamby MC, Bussone G, et al. The Role of inflammation and autoimmunity in the pathophysiology of pulmonary arterial hypertension[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 44(1):31—38.
- [15] Silvia U, Laima TS, Huber LC, et al. Peripheral blood B lymphocytes derived from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension express a different RNA pattern compared with healthy controls: a cross sectional study[J]. *Respir Res*, 2008, 9(1):20.
- [16] Gashouta MA, Humbert M, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Presse Med*, 2014, 43(10):e293—e304.
- [17] Negi VS, Tripathy NK, Misra R, et al. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension [J]. *J Rheumatol*, 1998, 25(3):462—466.
- [18] Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr. Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 35(1):95—100.
- [19] Pinto RF, Higuchi ML, Aiello VD. Decreased numbers of T-lymphocytes and predominance of recently recruited macrophages in the walls of peripheral pulmonary arteries from 26 patients with pulmonary hypertension secondary to congenital cardiac shunts [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2004, 13(5):268—275.
- [20] Minamino T, Christou H, Hsieh CM, et al. Targeted Expression of heme oxygenase-1 prevents the pulmonary inflammatory and vascular responses to hypoxia [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2001, 98(15):8798—8803.
- [21] Miyata M, Sakuma F, Yoshimura A, et al. Pulmonary hypertension in rats. 1. Role of bromodeoxyuridine-positive mononuclear cells and alveolar macrophages [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1995, 1108(3):281—286.
- [22] Itoh T, Nagaya N, Ishibashiueda H, et al. Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Respirology*, 2010, 11(2):158—163.
- [23] Tian W, Jiang X, Tamosiuniene R, et al. Blocking macrophage leukotriene b4 prevents endothelial injury and reverses pulmonary hypertension [J]. *Sci Translat Med*, 2013, 5(200):200ra117.
- [24] Hamada H, Terai M, Kimura H, et al. Increased expression of mast cell chymase in the lungs of patients with congenital heart disease associated with early pulmonary vascular disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(4):1303—1308.
- [25] Heath D, Yacoub M. Lung mast cells in plexogenic pulmonary arteriopathy [J]. *J Clin Pathol*, 1991, 44(12):1003—1006.
- [26] Miyata M, Sakuma F, Ito M, et al. Athymic nude rats develop severe pulmonary hypertension following monocrotaline administration[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2000, 121(3):246—252.
- [27] He S, Peng Q, Walls AF. Potent induction of a neutrophil and eosinophil-rich infiltrate in vivo by human mast cell tryptase: selective enhancement of eosinophil recruitment by histamine [J]. *J Immunol*, 1997, 159(12):6216—6225.
- [28] 王俊贤, 马倍, 刘珍君, 等. 过表达 ACE2 基因的骨髓间充质干细胞对肺动脉高压大鼠的干预作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(4):396—402.
- [29] Miyazaki M, Takai S, Jin D, et al. Pathological roles of angiotensin II produced by mast cell chymase and the effects of chymase inhibition in animal models [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 112(3):668—676.
- [30] Banasová A, Maxová H, Hampl V, et al. Prevention of mast cell degranulation by disodium cromoglycate attenuates the development of hypoxic pulmonary hypertension in rats exposed to chronic hypoxia[J]. *Respiration*, 2008, 76(1):102—107.
- [31] Gambaryan N, Perros F, Montani D, et al. Targeting of c-kit + haematopoietic progenitor cells prevents hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(6):1392—1399.
- [32] Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151(5):1628—1631.
- [33] Lawrie A, Waterman E, Southwood M, et al. Evidence of a role for osteoprotegerin in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(1):256—264.
- [34] Voelkel NF, Tuder RM, Bridges J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist treatment reduces pulmonary hypertension generated in rats by monocrotaline[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1994, 11(6):664—675.
- [35] Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels

- of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2010, 122(9):920-927.
- [36] Steiner MK, Syrkin OL, Kolliputi N, et al. Interleukin-6 Overexpression Induces Pulmonary Hypertension[J]. *Circ Res*, 2009, 104(2):236-244.
- [37] Vaillancourt M, Ruffenach G, Meloche J, et al. Adaptation and remodelling of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(4):407-415.
- [38] Sutendra G, Dromparis P, Bonnet S, et al. Pyruvate dehydrogenase inhibition by the inflammatory cytokine TNF α contributes to the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Mol Med*, 2011, 89(8):771-783.
- [39] Crosswhite P, Chen K, Sun Z. AAV Delivery of TNF- α shRNA attenuates cold-induced pulmonary hypertension and pulmonary arterial remodeling[J]. *Hypertension*, 2014, 64(5):1141-1150.
- [40] Wang Q, Zuo XR, Wang YY, et al. Monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension is attenuated by TNF- α antagonists via the suppression of TNF- α expression and NF- κ B pathway in rats[J]. *Vasc Pharmacol*, 2013, 58(1-2):71-77.
- [41] Xu G, Barrios-Rodiles M, Jerkic M, et al. Novel protein interactions with endoglin and activin receptor-like kinase 1: potential role in vascular networks[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(2):489-502.
- [42] Marshall JD, Sauler M, Tonelli A, et al. Complexity of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and other angiogenic biomarkers profiling in pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2017, 7(3):730-733.
- [43] Dubrock HM, Rodriguezlopez JM, Levarge BL, et al. Macrophage migration inhibitory factor as a novel biomarker of portopulmonary hypertension[J]. *Pul Circ*, 2016, 6(4):498-507.
- [44] Morane LH, Ly T, Nicolas R, 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.
- [45] Itoh A, Nishihira J, Makita H, et al. Effects of IL-1beta, TNF-alpha, and macrophage migration inhibitory factor on prostacyclin synthesis in rat pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *Respirology*, 2003, 8(4):467-472.
- [46] Zhang B, Luo Y, Liu ML, et al. Macrophage migration inhibitory factor contributes to hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats[J]. *Microvasc Res*, 2012, 83(2):205-212.
- [47] Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1):S10-S19.
- [48] Sun H, Choo-wing R, Sureshbabu A, et al. A critical regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in hyperoxia-induced injury in the developing murine lung[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60560.
- [49] Sanchez O, Marcos E, Perros F, et al. Role of Endothelium-derived CC chemokine ligand 2 in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(176):1041-1047.
- [50] Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselien I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(4):534-539.
- [51] Young KC, Torres E, Hatzistergos KE, et al. Inhibition of the SDF-1/CXCR4 axis attenuates neonatal hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 2009, 104(11):1293-1301.
- [52] David M, Frédéric P, Natalia G, et al. C-kit-positive cells accumulate in remodeled vessels of idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(1):116-123.
- (收稿日期:2018-10-05; 修回日期:2018-11-24)