

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.043

· 专论与综述 ·

缺氧性肺动脉高压的治疗进展 *

钟士杰^{1,2} 邓 堂^{1,2} 林开文² 廖 勇² 魏胜超² 李 奇² 徐双琴²

云宏芳² 金桂云^{1,2Δ}

(1 海南医学院第一附属医院急危重症医学部 海南 海口 570000;

2 海南医学院急救与创伤研究教育部重点实验室 海南 海口 570000)

摘要: 缺氧性肺动脉高压(HPH)是指由于长期缺氧导致血管内皮细胞损伤,血管活性因子水平失调,以血管收缩及血管重塑为主要病理表现的一类肺动脉高压症(PAH),HPH 发病率高,死亡率高,除了肺移植,目前尚无根治办法,对于 HPH 的治疗一直是研究热点,本文将结合近年国内外最新研究从基因靶向、离子通道、线粒体、NO 相关药物、西药、中药领域对 HPH 的治疗做一概述。

关键词: 缺氧性肺动脉高压;HPH;治疗;机制

中图分类号: R-33;R544.16 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)18-3596-05

Progress in Treatment of Hypoxic Pulmonary Hypertension*

ZHONG Shi-jie^{1,2}, DENG Tang^{1,2}, LIN Kai-wen², LIAO Yong², WEI Sheng-chao², LI Qi², XU Shuang-qin²,

YUN Hong-fang², JIN Gui-yun^{1,2Δ}

(1 Department of Emergency and critical Medicine, the first affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570000, China;

2 Key Laboratory of Emergency and Trauma of Hainan Medical University, Ministry of Education, Haikou, Hainan, 570000, China)

ABSTRACT: Hypoxic pulmonary hypertension (HPH) refers to a type of pulmonary arterial hypertension (PAH) with vasoconstriction and vascular remodeling as the main pathological manifestations of vascular endothelial cell damage caused by long-term hypoxia, the incidence of HPH High mortality rate. Except for lung transplantation, there is currently no cure. The treatment of HPH has always been a research hotspot. This article will combine the latest research at home and abroad in recent years from gene targeting, ion channels, mitochondria, NO-related drugs, western medicine, and traditional Chinese medicine. The field gives an overview of the treatment of HPH.

Key words: Hypoxic pulmonary hypertension; HPH; Treatment; Mechanism

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R544.16 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)18-3596-05

前言

肺动脉高压症(PAH)是指静息状态下经右心导管测得的肺动脉平均压 (m PAP) ≥ 25 mmHg 的一组临床疾病综合征^[1]。根据发病因素将 PAH 分为 5 大类,即动脉性肺动脉高压、心源性肺动脉高压、慢性缺氧和 / 或肺内疾病所致肺动脉高压、血管阻塞性肺动脉高压、特发性肺动脉高压^[2]。慢性缺氧导致的慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是 HPH 形成的主要原因。HPH 是 PAH 的一种类型,慢性缺氧时血管内皮细胞损伤、功能障碍激活低氧性炎症反应,血管内皮细胞、免疫细胞合成和分泌的血管活性物质、炎性细胞因子平衡失调所致的肺血管收缩增强,血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖增多、凋亡减少所致的肺血管重塑^[3]。HPH 发病率高,死亡率高,除了肺移植,目前尚无根治

办法,对于 HPH 的治疗一直是研究热点,本文将结合近年国内外最新研究从基因靶向、离子通道、线粒体、NO 相关药物、西药、中药领域对 HPH 的治疗做一概述。

1 HPH 概述

缺氧导致的肺内血管重塑是 HPH 的重要病理生理特征^[4]:(1)慢性缺氧使低氧诱导因子 -1(HIF-1)高表达,引起一系列血管活性因子表达失常,如血管内皮生长因子(VEGF)、内皮素 -1(ET-1)、激活蛋白 -1(AP-1)和肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)等,导致低氧性肺血管收缩和血管重塑^[5],另外 HIF-1 中的 HIF-1 α 与内皮素特异性结合位点结合,导致血管内皮细胞(VEC)基因转录调节失控,VEC 合成和分泌内皮素 -1(ET-1)增多,ET-1 作用于血管平滑肌细胞(VSMC),介导钙离子内流增多,导致血管

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31560267)

作者简介:钟士杰(1994-),男,硕士研究生,主要研究方向:外周血管疾病,电话:13414891210,E-mail:1723331429@qq.com

Δ 通讯作者:金桂云,E-mail:13976609625@163.com

(收稿日期:2021-01-03 接受日期:2021-01-26)

收缩及血管重塑^[6],最终导致 HPH;(2)慢性缺氧使人体血清中的气体信号分子浓度改变,如一氧化氮(NO)、硫化氢(H₂S)、一氧化碳(CO)、前列腺素 E₂(PGE₂)浓度均下降,血管活性因子水平失调,舒张因子减少,收缩因子增加,导致 VEC、VSMC 增殖及凋亡失衡^[7],引起肺血管收缩及血管重塑,血管壁增厚,最终导致 HPH;(3)慢性缺氧使 VEC 损伤增加,激发机体免疫反应,免疫细胞释放大量炎症相关因子,如转化生长因子 β (TGF β)、细胞间黏附分子 -1 (ICAM-1)、转化生长因子 - β (TGF- β)、基质金属蛋白酶 -9(MMP-9)、白介素 -6(IL-6)、白介素 -8(IL-8)均产生增多,血管活性因子水平失调,导致 VEC、VSMC 增殖及凋亡失衡,由于血管生成、管壁渗透及细胞外基质产生增多,引起血管壁增厚,血管重塑,最终导致 HPH^[8]。

目前,HPH 的治疗有抑制肺动脉血管平滑肌细胞(PASMCs)增殖、改善血管内皮细胞的缺氧状态、逆转肺动脉血管重构、抑制血管收缩因子的作用、间接促进血管扩张物质的形成等等^[9]。现对 HPH 的发生发展及治疗综述如下。

2 HPH 的治疗进展

2.1 HPH 的基因靶向治疗

基因治疗(gene therapy)是指将外源正常基因精确导入靶细胞,以纠正或补偿异常基因和缺陷基因达到治疗疾病的目的^[10]。基因治疗可分为转基因技术和 DNA/RNA 层面靶向技术,前者是将外源正常基因利用基因转移技术将其针对性地导入病人异常的受体细胞中,以达到治疗某种基因疾病的目的,后者是在 DNA/RNA 水平治疗某些基因疾病的新技术^[11]。目前针对 HPH 的基因疗法是研究热点,Li 等人的研究表明^[12],miR-150 水平升高可减轻缺氧所致的血管壁增厚及抑制低氧所致的胶原纤维形成,也可通过 AKT/mTOR 信号通路抑制过度增殖的 PASMCs,且 miR-150 过表达可抑制缺氧诱导的血管内皮细胞增殖和抗凋亡,避免血管壁增厚及过度损伤。Zhang R 等人研究发现^[13],缺氧时 HIF-1 表达增加,进而刺激 miRNA let-7b 的表达。另外,血管紧张素转换酶(ACE2)是 let-7b 的新靶点,而 let-7b 通过直接靶向 CDS 来下调 ACE2 的表达。所以,let-7b 在 HPH 发病机制中起到主要的作用。let-7b 基因可提高 PASMC 增殖和迁移能力,导致肺动脉血管壁增厚,然而,该基因敲除可恢复 ACE2 的表达,从而减轻 HPH 及其相关的右心室肥厚和肺血管重构。另外,抑制 PASMCs 中 ACE2 的表达可显著促进缺氧条件下细胞的增殖和迁移。Dabral S 等人通过体外功能丧失和功能获得研究表明^[14],Notch1 通过下调 p21 促进人肺动脉内皮细胞(HPAECs)增殖和迁移,并通过 Bcl-2 和 Survivin 抑制细胞凋亡,导致肺动脉血管壁增厚。用 γ 分泌酶抑制剂地苯西平抑制 Notch 信号转导,可剂量依赖性地减少 HPAECs 的增殖和迁移。值得注意的是,缺氧条件下 HPAECs 中 Notch1 的表达和转录活性增加,而 Notch1 基因的敲除抑制了缺氧诱导的细胞增殖。

内皮细胞(ECs)骨形态发生蛋白(BMP)信号转导失调与肺动脉高压(PAH)等血管疾病有关^[15]。转录因子 ATOH8 是 Smad1/5 的直接靶标,其诱导方式依赖于 BMP。Morikawa M 等人在斑马鱼和小鼠中研究发现^[16],ATOH8 缺陷小鼠表现出类似 PAH 的表型,表现为肺动脉压升高和右心室肥厚,另外

PAH 患者 ATOH8 在肺组织中的表达水平降低。在细胞中,ATOH8 作用于缺氧诱导因子 2 α (HIF-2 α)使其丰度降低,导致缺氧诱导的 HIF-2 α 靶基因诱导减少,从而减轻 HPH 症状。Liu ML 等人研究发现^[17],HTSFCang(1-7)是一个含有 Tie2 启动子和缺氧反应元件的腺相关病毒载体。缺氧使转染 HTSFCang(1-7)的内皮细胞血管紧张素 -(1-7)表达增加。转染 HTSFCang(1-7)的内皮细胞在细胞培养液下可抑制缺氧诱导的 PASMCs 增殖,松弛肺动脉环,完全抑制缺氧诱导的早期收缩,增强最大松弛,并逆转 II 相收缩为持续松弛。在 HPH 大鼠,经鼻滴注腺相关病毒 HTSFCang(1-7)治疗可明显逆转 HPH 大鼠的血流动力学改变和肺动脉壁重构,并伴有血管紧张素 -(1-7)的过度表达,主要分布于肺内皮细胞。有研究表明^[18],MicroRNA(miRNA)表达失控参与了缺氧介导的细胞凋亡和增殖。Li Q 等人研究发现^[19],mir-98 在缺氧诱导的 PASMCs 中表达降低。将 mir-98 转染类似物导入 PASMCs 中,mir-98 的高表达使 PASMCs 增殖减少和凋亡增多。然而,过表达激活素受体样激酶 -1 可逆转 mir-98 模拟物对 PASMCs 的上述作用。ALK1 被确定为 mir-98 的候选靶点。此外,过表达 mir-98 还能显著降低缺氧性大鼠肺动脉壁厚度和右心室收缩压。这些结果为 mir-98 是 aK1 的直接调节因子提供了明确的证据,并且 mir-98 的下调参与了 HPH 的发病。

2.2 HPH 的离子通道相关药物治疗

有研究证实^[20],低氧可以对肺血管平滑肌细胞的离子通道产生影响,进而引起血管重塑,导致肺动脉高压的发生。

钙激活钾通道 3.1 (Kca3.1) 的高选择性阻滞剂 TRAM-34 可以通过减少 PASMC 的增殖来帮助预防缺氧性肺动脉高压^[21]。实验表明,缺氧可引起肺血管壁变厚,并使肺动脉压力、Kca3.1 mRNA 水平和 ERK/p38MAP 激酶信号显著升高,但 TRAM-34 存在时这种效应会被减弱。研究发现^[22]:在细胞培养实验中,Kca3.1 可能通过激活 ERK/p38 MAP 激酶信号通路加速 HPH 发生发展,导致缺氧性肺血管重构,用 TRAM-34 或 siRNA 阻断 Kca3.1 可抑制缺氧诱导的 ERK/p38 信号转导,使 HPH 进程明显减慢。

细胞外镁的去除抑制了 PAs 对 ET-1 和 ACh 的血管反应性。高浓度镁(4.8 mM)可抑制 ET-1 引起的正常小鼠和慢性缺氧(CH)处理小鼠血管内皮完整或内皮破坏的收缩反应,并能促进正常小鼠 PAS 中 NO 的产生^[23]。此外,镁还能增强正常小鼠肺动脉的舒张作用,暴露于 CH 后这种增强作用完全消失。因此,增加镁浓度可以减弱 ET-1 诱导的收缩反应,并通过从内皮释放 NO 来改善血管舒张^[24]。另外,长期暴露在低氧环境中可以导致内皮功能障碍,从而抑制镁依赖的血管舒张调节^[25]。

2.3 HPH 的线粒体治疗

线粒体参与了缺氧性肺血管收缩和肺血管重塑^[26],这是导致 HPH 发展的两个主要方面。目前针对线粒体治疗 HPH 的方式主要有线粒体移植、线粒体基因调节及分泌外切体。

Zhu L 等人研究发现^[27],低氧可导致肺动脉和体动脉(如股动脉)的收缩,其缺氧反应主要由线粒体的异质性控制。通过静脉注射将完整的线粒体移植到 SD 大鼠的肺动脉平滑肌细胞内。免疫荧光染色和超微结构检查证实了外源性线粒体在细胞内的分布,提示线粒体可能部分通过细胞间隙和细胞间连接从

肺动脉内皮细胞转移到平滑肌细胞。股动脉平滑肌细胞线粒体移植可抑制急性或慢性缺氧所致的肺血管收缩和血管重塑,从而预防或治愈慢性缺氧所致的大鼠肺动脉高压的形成。研究结果表明,线粒体移植对于探索一种新的治疗和预防肺动脉高压的策略具有潜在的意义。

HPH 的发病特点是代谢紊乱^[28]。与 HPH 发病密切的过氧化物酶体增殖物激活受体 g (PPARg) 减少 PASMC 增殖和迁移,PPARg 与 PPARg 辅活化子 1a(PGC1a)协同调节线粒体基因表达和生物发生。缺氧或抑制 PPARg 或 PGC1a 均可促进 HPASMC 增殖,增强线粒体源性 H₂O₂,减少线粒体质量,刺激线粒体碎裂,损害线粒体生物能量学。因此,PPARg 的缺失降低了 PGC1a,刺激了线粒体结构和功能的紊乱,从而导致了 PASMC 的增殖。然而,加入线粒体可改善 HPH 机体内的缺氧状态,使 PGC1a 过表达可逆转缺氧诱导的 HPASMC 排列紊乱,抑制 PASMC 的增殖,改善血管重塑^[29]。这项研究确定了 HPH 的其他机制基础,并为激活 PPARg 作为 HPH 的一种新的治疗策略的概念提供了支持。

分泌的外切体是在靶细胞中引起深刻反应的生物活性颗粒^[30]。利用靶向代谢组学和全球微阵列分析,Sarah E. Hogan 等人^[31]确定了外切体在肺动脉高压(PAH)背景下促进线粒体功能的作用。而慢性缺氧导致 PASMC 糖酵解位移,而外切体则恢复能量平衡,改善氧耗。在低氧诱导的小鼠和大鼠的 PAH 模型中,慢性缺氧会导致肺动脉血管内皮细胞线粒体功能障碍,而外切体暴露增加了 PASMC 丙酮酸脱氢酶(PDH)和谷氨酸脱氢酶 1(GLUD1)的表达,减少了长期低氧诱导了 GLUD1 和 PDH 的上游抑制剂 sirtuin4 的表达,促进线粒体内三羧酸循环(TCA)进行,改善了与疾病相关的线粒体功能障碍,同时改善机体缺氧状态,维持能量平衡。这些数据提供了外切体介导的线粒体功能改善的直接证据,并对外切体在 HPH 中的治疗潜力提供了新的见解。

2.4 HPH 的 NO 相关药物治疗

一氧化氮(nitric oxide,NO):是舒张肺部血管的主要气体信号分子,吸入 NO 是肺动脉高压的治疗方法之一,NO 浓度下降会使得肺内皮细胞功能紊乱、肺血管收缩、肺部缺氧,最终导致肺动脉高压^[32]。因此,开发新型 NO 相关药物成为热点,如 NO 释放纳米粒(NO-RP)、腐胺喋呤。有相关研究人员^[33]开发了一种新的非纳米药物配方,是以水凝胶状聚合物复合 NO-RP 为基础。NO-RP 释放 NO 的动力学在 120 min 左右达到高峰,随后持续释放 8 h 以上,其并不影响内皮细胞的活性或炎症反应。NO-RP 对缺氧性肺动脉高压小鼠的肺动脉舒张作用呈浓度依赖性。之前有研究表明^[34]:在慢性缺氧期间发展为肺动脉高压的新生仔猪肺血管一氧化氮(NO)的产生减少,并有证据表明内皮一氧化氮合酶(eNOS)解偶联。国外有动物实验表明^[35],经腐胺喋呤治疗的低氧仔猪的肺血管阻力低于未治疗的低氧仔猪。与 eNOS 再偶联一致,经腐胺喋呤处理的肺动脉 eNOS 二聚体-胸腺嘧啶聚体比值和 NO 生成量高于未处理的低氧动物,而 O₂ 的生成量低于未处理的低氧动物。在发病后开始口服腐胺喋呤治疗,至少部分通过重新偶联新生仔猪肺血管中的 eNOS 来抑制慢性缺氧引起的肺动脉高压。因此,腐胺喋呤可能是治疗 HPH 的有效药物。

2.5 HPH 的西药治疗

2.5.1 调脂药物治疗 有研究发现^[36]:对长期暴露在低氧环境的动物实行预防性或抢救性治疗时,辛伐他汀可限制慢性缺氧暴露肺中 RhoA/ROCK 的活性,预防或改善慢性 HPH 的血流动力学和结构指标,降低肺血管阻力,逆转肺血管重塑,改善长期预后,而不会产生不良反应。Wang 等人^[37]采用低氧饲养的方法建立大鼠肺动脉高压模型。通过对照模型组与实验组的炎症相关因子指标、肺组织的病理变化、细胞凋亡水平和凋亡基因表达水平,结果表明,阿托伐他汀使 PI3K/AKT 过表达并激活其介导的信号通路治疗 HPH。

2.5.2 前列腺素类似物治疗 前列腺素受体(IP)、前列腺素 E3 受体(EP3)和前列腺素受体 E4(EP4)是大鼠和人肺动脉的主要受体亚型^[38]。PH 患者循环中 PGI₂ 和 PGE₂ 水平降低。PH 还与 IP 受体表达减少有关,但与 EP4 受体表达减少无关。前列腺素 I₂ 类似物贝拉前列斯特(BPS)对 IP 表达的影响可被 BPS 克服。阻断 EP4 可降低 PH 对 BPS 的舒张反应^[39]。肺动脉高压大鼠和肺动脉高压患者肺动脉平滑肌细胞氧敏感性 Kv 通道的表达和活性均降低,BPS 可使其减弱。当阻断 EP4 受体时,BPS 对氧敏感 Kv 通道的作用减弱,这与介导 BPS 效应的 EP4 受体和 IP 受体有关^[40]。因此,口服活性前列环素类似物 BPS 对缺氧性肺动脉高压的治疗可能有效。

2.5.3 降糖药物治疗 肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)的创面愈合异常促进了缺氧性肺动脉高压(HPH)的血管重构。Li Y 等人^[41]在低氧条件下培养的肺动脉平滑肌细胞和缺氧性肺动脉高压大鼠模型中探讨了 mTORC1 和 NF-κB 之间的串扰,发现缺氧可促进肺动脉平滑肌细胞的愈合,这种作用可被 mTORC1 抑制剂雷帕霉素(5-20 nM)剂量依赖性地阻断。在 PASMC 中,缺氧激活 mTORC1,进而促进 NF-κB 的磷酸化。分子对接发现 mTOR 与 IκB 激酶(IKK)相互作用,免疫沉淀证实了这一点。体外激酶分析和质谱分析表明,mTOR 分别磷酸化 IKKα 和 IKKβ。抑制 mTORC1 可降低 IKKα/β 磷酸化水平,从而降低 NF-κB 的磷酸化和转录活性。

2.5.4 法舒地尔治疗 Rashid J 等^[42]人研究表明,在慢性缺氧诱导的 HPH 大鼠模型中,Rho 激酶抑制剂法舒地尔(Fasudil)治疗的大鼠 mPAP 下降更明显,其中 CAR 修饰的法舒地尔在降低 mPAP 方面比未修饰的更具选择性,且更能降低肌化程度、内侧动脉壁厚度和胶原沉积。在临床治疗中,CAR 修饰的法舒地尔增加了 HPH 的人肺动脉平滑肌细胞中血管舒张信号分子 cGMP 的水平,舒张血管平滑肌,改善肺血管重塑,更有效的缓解 HPH 患者的临床症状。

2.6 HPH 的中药治疗

目前临床上治疗 HPH 药物有限,存在治疗效果差、不良反应多等不足。因此,中医中药抗 HPH 的研究逐渐深入,如白藜芦醇、丹参酮及积雪草苷等中药,对预防和治疗 HPH 都有一定的疗效。

白藜芦醇以非内质网依赖的方式显著抑制 PASMCs 的增殖,其不仅可抑制体内外缺氧诱导因子 -1α 的表达,也抑制肺动脉周围炎性细胞的浸润及炎性细胞因子的表达,减少缺氧诱导的 ROS 生成。白藜芦醇通过抑制 HIF-1α 的表达,使得 PASMCs 的增殖和迁移减少。白藜芦醇可能是通过其抗增殖、

抗炎和抗氧化作用来预防和治疗 HPH。

丹参酮是一种来自中草药丹参的脂溶性成分,可通过抑制肺动脉重构改善 HPH。丹参素可降低 HPH 大鼠肺动脉中转化生长因子- β 的表达增加和 smad3 的磷酸化。在体外,丹参素抑制缺氧或转化生长因子- β 诱导的原发性肺动脉平滑肌细胞增殖。此外,丹参素可降低低氧诱导的细胞转化生长因子的表达和分泌,抑制低氧或转化生长因子- β 诱导的大鼠原发性肺动脉平滑肌细胞中 smad3 的磷酸化。所以,丹参素通过抑制低氧诱导的 PASMCs 的增殖来改善大鼠低氧性肺动脉高压,并且其抑制作用与转化生长因子- β -smad3 途径有关。

积雪草苷(Asiaticoside, AS)是从药用植物积雪草(Centella Asia Atica)中提取的一种皂苷单体, Wang 等人前期研究发现,积雪草苷通过阻断转化生长因子-Smad1/ β 家族成员 2/3 信号转导通路,对 HPH 具有预防作用^[43]。研究表明,AS 可以预防 HPH 的发展,逆转已建立的 HPH。AS 可能通过激活 NO 介导的信号通路,促进 NO 的产生,从而阻止缺氧诱导的内皮细胞增殖,达到治疗 HPH 的效果。

3 展望

虽然随着新的药物与疗法的开发和应用,HPH 患者的生存率、生活质量有所提高,但远期预后仍不乐观,HPH 治疗的难点及重点在于逆转肺动脉血管重塑,现有的疗法尚不能很好的解决这一难题,仍需要相关领域的进一步研究。

参考文献(References)

- [1] 陈豫钦,王健.慢性阻塞性肺疾病相关的肺动脉高压病理生理学研究进展[J].老年医学与保健,2018,24(03): 229-232
- [2] 董星璠,赵久良,李梦涛,等.肺动脉高压的分类及血流动力学定义[J].中国医刊,2019,54(12): 1281-1284
- [3] 朱珊英,朱国斌.肺动脉高压发病机制新进展[J].心血管病学进展,2020,41(03): 292-295
- [4] Di Guardo F, Lo Presti V, Costanzo G, et al. Pulmonary Arteriovenous Malformations (PAVMs) and Pregnancy: A Rare Case of Hemothorax and Review of the Literature [J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2019, 2019: 8165791
- [5] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Gold executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 (5): 557-582
- [6] Yanamandra U, Singh SP, Yanamandra S, et al. Endothelial markers in high altitude induced systemic hypertension(HASH) at moderate high altitude [J]. Med J Armed Forces India, 2017, 73(4): 363-369
- [7] 王红,张永红,李明霞.缺氧性肺动脉高压发病机制研究进展 [J].中国实用儿科杂志,2009,24(03): 227-230
- [8] 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
- [9] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2018, 391 (10131): 1706-1717
- [10] Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective [J]. Chest, 2010, 137(6 Suppl): 39-51
- [11] Kudryashova TV, Goncharov DA, Pena A, et al. HIPPO-Integrin-linked Kinase Cross-Talk Controls Self-Sustaining Proliferation and Survival in Pulmonary Hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(7): 866-877
- [12] Li Y, Ren W, Wang X, et al. MicroRNA-150 relieves vascular remodeling and fibrosis in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1740-1749
- [13] Zhang R, Su H, Ma X, et al. MiRNA let-7b promotes the development of hypoxic pulmonary hypertension by targeting ACE2 [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 316(3): L547-L557
- [14] Dabral S, Tian X, Kojonazarov B, et al. Notch1 signalling regulates endothelial proliferation and apoptosis in pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2016, 48(4): 1137-1149
- [15] Rothman AM, Arnold ND, Pickworth JA, et al. MicroRNA-140-5p and SMURF1 regulate pulmonary arterial hypertension [J]. J Clin Invest, 2016, 126(7): 2495-2508
- [16] Morikawa M, Mitani Y, Holmborn K, et al. The ALK-1/SMAD/A-TOH8 axis attenuates hypoxic responses and protects against the development of pulmonary arterial hypertension[J]. Sci Signal, 2019, 12 (607): 4430
- [17] Liu ML, Xing SJ, Liang XQ, et al. Reversal of Hypoxic Pulmonary Hypertension by Hypoxia-Inducible Overexpression of Angiotensin-(1-7) in Pulmonary Endothelial Cells[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2020, 17: 975-985
- [18] Gai X, Lin P, He Y, et al. Echinacoside prevents hypoxic pulmonary hypertension by regulating the pulmonary artery function [J]. J Pharmacol Sci, 2020, 144(4): 237-244
- [19] Li Q, Zhou X, Zhou X. Downregulation of miR 98 contributes to hypoxic pulmonary hypertension by targeting ALK1 [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(3): 2167-2176
- [20] Zhang J, Lu W, Chen Y, et al. Bortezomib alleviates experimental pulmonary hypertension by regulating intracellular calcium homeostasis in PASMCs [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2016, 311 (3): 482-97
- [21] Klink A, Berghausen E, Friedrichs K, et al. Myeloperoxidase aggravates pulmonary arterial hypertension by activation of vascular Rho-kinase[J]. JCI Insight, 2018, 3(11): 97530
- [22] He Q, Nan X, Li S, et al. Tsantan Sumtang Alleviates Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension by Inhibiting Proliferation of Pulmonary Vascular Cells[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 9504158
- [23] Yeligar SM, Kang BY, Bijli KM, et al. PPAR γ Regulates Mitochondrial Structure and Function and Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Proliferation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 58(5): 648-657
- [24] Dai Y, Chen X, Song X, et al. Immunotherapy of Endothelin-1 Receptor Type A for Pulmonary Arterial Hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(20): 2567-2580
- [25] Chen G, Zuo S, Tang J, et al. Inhibition of CTRH2-mediated Th2 activation attenuates pulmonary hypertension in mice [J]. J Exp Med, 2018, 215(8): 2175-2195
- [26] Dikalova A, Aschner JL, Kaplowitz MR, et al. Tetrahydrobiopterin o-

- ral therapy recouples eNOS and ameliorates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in newborn pigs [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(4): 743-753
- [27] Zhu L, Zhang J, Zhou J, et al. Mitochondrial transplantation attenuates hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 48925-48940
- [28] Wong MJ, Kantores C, Ivanovska J, et al. Simvastatin prevents and reverses chronic pulmonary hypertension in newborn rats via pleiotropic inhibition of RhoA signaling [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(5): 985-999
- [29] Guo S, Shen Y, He G, et al. Involvement of Ca^{2+} -activated K^{+} channel 3.1 in hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension and therapeutic effects of TRAM-34 in rats [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4): 20170763
- [30] Mu YP, Huang QH, Zhu JL, et al. Magnesium attenuates endothelin-1-induced vasoreactivity and enhances vasodilatation in mouse pulmonary arteries: Modulation by chronic hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Exp Physiol*, 2018, 103(4): 604-616
- [31] Hogan SE, Rodriguez Salazar MP, Cheadle J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes improve mitochondrial health in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(5): 723-737
- [32] Wu K, Zhang Q, Wu X, et al. Chloroquine is a potent pulmonary vasodilator that attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(22): 4155-4172
- [33] Mohamed NA, Ahmetaj-Shala B, Duluc L, et al. A New NO-Releasing Nanoformulation for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2016, 9(2): 162-164
- [34] Fan F, Tian H, Geng J, et al. Mechanism of Beraprost Effects on Pulmonary Hypertension: Contribution of Cross-Binding to PGE2 Receptor 4 and Modulation of O_2 Sensitive Voltage-Gated K^{+} Channels [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 9: 1518
- [35] Akagi S, Nakamura K, Matsubara H, et al. Intratracheal Administration of Prostacyclin Analogue-incorporated Nanoparticles Ameliorates the Development of Monocrotaline and Sugen-Hypoxia-induced Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(4): 290-298
- [36] Honda Y, Kosugi K, Fuchikami C, et al. The selective PGI2 receptor agonist selexipag ameliorates Sugen 5416/hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): 240692
- [37] Wang YY, Cheng XD, Jiang H. Effect of atorvastatin on pulmonary arterial hypertension in rats through PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(23): 10549-10556
- [38] Wang J, Yu M, Xu J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mediates the protective effects of dipeptidyl peptidase IV inhibition on pulmonary hypertension[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 6
- [39] Rashid J, Nozik-Grayck E, McMurtry IF, et al. Inhaled combination of sildenafil and rosiglitazone improves pulmonary hemodynamics, cardiac function, and arterial remodeling [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(1): 119-130
- [40] Xu J, Wang J, He M, et al. Dipeptidyl peptidase IV(DPP-4) inhibition alleviates pulmonary arterial remodeling in experimental pulmonary hypertension[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(10): 1333-1346
- [41] Li Y, Yang L, Dong L, et al. Crosstalk between the Akt/mTORC1 and NF- κ B signaling pathways promotes hypoxia-induced pulmonary hypertension by increasing DPP4 expression in PASMCs[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(10): 1322-1333
- [42] Rashid J, Nahar K, Raut S, et al. Fasudil and DETA NONOate, Loaded in a Peptide-Modified Liposomal Carrier, Slow PAH Progression upon Pulmonary Delivery[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(5): 1755-1765
- [43] Wang X, Cai X, Wang W, et al. Effect of asiaticoside on endothelial cells in hypoxia induced pulmonary hypertension [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2893-2900

(上接第 3591 页)

- [20] Fu DJ, Ionescu DF, Li X, et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I) [J]. *J Clin Psychiatry*, 2020, 81(3): 13191-13192
- [21] 康延海, 盛莉. 艾司西酞普兰联合正念认知疗法对老年抑郁症患者负性自动思维及自杀意念的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(19): 4143-4146
- [22] 余万庆, 曹昌德, 童庆好. 重复经颅磁刺激联合西酞普兰治疗老年抑郁症的临床疗效观察及对 BDNF 水平、自杀意念的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(23): 3795-3798
- [23] Gallo JJ, Hwang S, Truong C, et al. Role of persistent and worsening sleep disturbance in depression remission and suicidal ideation among older primary care patients: the PROSPECT study [J]. *Sleep*, 2020, 43(10): 63-65
- [24] Don Richardson J, King L, St Cyr K, et al. Depression and the relationship between sleep disturbances, nightmares, and suicidal ideation in treatment-seeking Canadian Armed Forces members and veterans [J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 204-205
- [25] Kalmbach DA, Cheng P, Ong JC, et al. Depression and suicidal ideation in pregnancy: exploring relationships with insomnia, short sleep, and nocturnal rumination[J]. *Sleep Med*, 2020, 24(65): 62-73
- [26] Dardas LA. Family functioning moderates the impact of depression treatment on adolescents' suicidal ideations [J]. *Child Adolesc Ment Health*, 2019, 24(3): 251-258
- [27] Roca M, Del Amo AR, Riera-Serra P, et al. Suicidal risk and executive functions in major depressive disorder: a study protocol[J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1): 253-254
- [28] 秦碧勇, 戴立磊, 郑艳. 抑郁症患者家庭功能与临床症状的相关性研究及对自杀意念的影响[J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(2): 220-223
- [29] Dolsen MR, Cheng P, Arnedt JT, et al. Neurophysiological correlates of suicidal ideation in major depressive disorder: Hyperarousal during sleep[J]. *J Affect Disord*, 2017, 1(212): 160-166
- [30] Ballard ED, Vande Voort JL, Bernert RA, et al. Nocturnal Wakefulness Is Associated With Next-Day Suicidal Ideation in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2016, 77(6): 825-831