

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.032>

肺动脉高压中内皮间质转化信号通路的研究进展

周选芬^{1,2} 综述 戴爱国^{2,3}, 胡瑞成², 朱黎明², 蒋永亮² 审校

(1. 南华大学研究生院, 湖南 衡阳 421001; 2. 湖南省人民医院呼吸内科, 长沙 410000;
3. 长沙医学院呼吸疾病研究所, 长沙 410219)

[摘要] 肺血管重塑是肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)主要的病理机制之一。内皮间质转化(endothelial to mesenchymal transition, EndMT)是肺血管重塑的重要病理基础。目前关于PAH机制的研究主要集中于血管细胞增殖, 而涉及EndMT信号通路的研究并未深入。因此, 探究肺动脉EndMT的信号机制并进行相应干预研究对治疗PAH起重要作用。

[关键词] 肺动脉高压; 肺血管重塑; 内皮间质转化; 信号通路

Research progress on the signal pathway of endothelial to mesenchymal transition in pulmonary arterial hypertension

ZHOU Xuanfen^{1,2}, DAI Aiguo^{2,3}, HU Ruicheng², ZHU Liming², JIANG Yongliang²

(1. Department of Graduate School, University of South China, Hengyang Hunan 421001; 2. Department of Respiratory Medicine, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410000; 3. Institute of Respiratory Diseases, Changsha Medical University, Changsha 410219, China)

Abstract Pulmonary vascular remodeling is the major pathological mechanism in pulmonary arterial hypertension (PAH), and endothelial to mesenchymal transition (EndMT) plays an important role of this process. Current researches about the molecular mechanisms of PAH mainly focus on cell proliferation, but the specific signal path of EndMT is still not clear. Therefore, an important strategy for the treatment of PAH is to explore the signal mechanism of EndMT in PAH with corresponding targeted intervention.

Keywords pulmonary arterial hypertension; pulmonary vascular remodeling; endothelial to mesenchymal transition; signal pathway

临床上将肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)定义为平均肺动脉压力 ≥ 25 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、肺动脉楔压 ≤ 15 mmHg, 且肺血管阻力 > 3 WU。其病理特点主要为广

泛的血管重塑; 而重塑的血管因管腔狭窄、血管弹性降低, 且右心室代偿性肥大, 最终导致右心衰竭^[1]。内皮间质转化(endothelial to mesenchymal transition, EndMT)是指内皮细

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-17

通信作者 (Corresponding author): 戴爱国, Email: daiaiguo2003@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81270118, 81570052, 81370153)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81270118, 81570052, 81370153).

胞失去原有表型, 向间质细胞表型转变, 相应内皮细胞表型CD31, CD34, VIII因子等表达下调, 而间质细胞标记蛋白如平滑肌肌动蛋白 α (smooth muscle actin α , α -SMA), I型胶原等表达增加。在多种类型PAH的发生发展过程中, EndMT是引起血管重构的主要因素之一。目前临床上所批准的治疗药物局限于干预内皮素1(endothelin 1, ET1)、前列环素(prostacyclin 2, PGI2)、一氧化氮(NO)等, 只能部分改善患者症状和生存期, EndMT可能是当前治疗方案效果受限的原因之一, 因此研究EndMT的分子机制并对其相关因子进行干预可为治疗PAH开辟新捷径。

1 内皮细胞的重要性

肺血管重塑是一个由多因素诱导形成的过程, 多项研究^[2-3]表明内皮细胞在此过程中起重要作用, 其主要原因有: 1) PAH肺血管的丛状病变主要来源于内皮细胞的增殖; 2) 内皮细胞分泌大量的细胞信号转导因子, 具有广泛的自分泌和旁分泌作用, 包括但不限于NO, ET1和5-羟色胺; 3) 内皮损伤时, 肺血管内皮细胞屏障通透性增加, 使得相关间质细胞受不同程度的血源性因素的影响, 引起一系列生理功能的改变^[2]; 4) 研究^[4]表明抵抗素样分子(resistin-like molecules, RELMs)家族中RELM- α , RELM- β 在低氧性PAH患者中肺血管内皮细胞的表达增加, 并能影响大鼠肺动脉无肌化动脉肌化的比率; 5) 功能骨形态发生蛋白受体2(bone morphogenetic protein receptor 2, BMPR2)基因缺失突变与家族特发性PAH的病因相关^[5]; 且BMPR2主要表达于内皮细胞层, 并严格控制肺动脉内皮屏障的渗透率^[6]。因此, 内皮细胞功能的改变在PAH的形成过程中起至关重要的作用。

2 EndMT 与 PAH

近年来EndMT成为研究热点, Arciniegas等^[7]在研究鸡胚胎发育过程中, 经过体内外实验发现: 内皮细胞间失去联系后, 细胞迁移会发生改变, α -SMA表达上调, 随后内皮细胞转化成间充质细胞。有研究^[8]表明: 在低氧性PAH猪模型中, 促血管平滑肌分化因子(myocardin)能够促进EndMT。Li等^[3]从敲除Caveolin-1基因的小鼠模型中分离来肺动脉内皮细胞, 并从中发现中自发及TGF- β 诱导的EndMT增多。Choi等^[9]研究显示: EndMT在

争光霉素及放射线诱导的肺纤维化中扮演重要角色。同时有研究^[10]指出: EndMT可通过调节肺内微血管重构和成纤维细胞生成来促进慢阻肺疾病的发生, 随疾病的进展而形成PH。表明EndMT在PAH的发生发展过程中起重要作用, 为PH的治疗提供新方向。

3 EndMT 的信号机制

PAH中参与EndMT调节的信号机制包括经典的TGF- β , Wnt及最近发现的miRNAs, BMPR-II, RELM- β /HIMF/HIF-1 α 等信号通路。

3.1 TGF- β 通路 与 EndMT

TGF- β 属于一组经典的调节细胞生长分化的TGF- β 超家族, 在体内多种组织细胞中均有表达, 对维持细胞内环境稳定及促进细胞的生长分化有一定的潜能^[11], 包括TGF- β 和BMP。TGF- β 有3种亚型(TGF- β 1/TGF- β 2/TGF- β 3), 在细胞表面有T β RI和T β RII两种受体, 而BMPR-II是T β RII的一种亚型。TGF- β 家族以遗传或非遗传的形式参与多种疾病的发生发展, 包括特发性、自身免疫性及感染性疾病等, 其中TGF- β 1及BMPR2是目前的研究热点。SMADs家族蛋白在将TGF- β 信号从细胞表面受体传导至细胞核的过程中起关键性作用, 其包括9种SMAD蛋白, SMADs和TGF- β 1共同组成TGF- β 1/SMADs信号通路, 与相应受体发生磷酸化后协调细胞增殖、迁移、转化的过程。目前针对SMAD7的研究尚有争议, 有研究^[12]证明: SMAD7的过度表达可介导SMAD2/SMAD3与SMAD4的结合, 促进EndMT的发生。同时又有研究^[13]观察到相反的现象: SMAD7的表达增加会抑制TGF- β 1诱导的酒精性肝损伤中EMT过程, 但在EndMT过程中尚无类似研究报道。

3.1.1 TGF- β /SMAD 通路

经典的TGF- β /SMAD信号通路分2种: TGF- β 主要通过ALK5受体激活SMAD2/SMAD3; 此外BMP激活BMPR-II使SMAD1/5/8/9磷酸化, 与SMAD4形成复合体后, 进入细胞核内发挥其生理功能^[14]。Cipriani等^[15]发现: 使用TGF- β 预处理后, 能促进人体微静脉血管内皮细胞SMAD和 α -SMA表达增加, 及人体浅表微静脉内皮细胞向平滑肌样细胞转化。研究^[16]证明: 在低氧条件下, 血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)通过降低脑啡肽酶(necrolysis, NEP), 与TGF- β 1相互调控促进TGF- β 1/SMAD

诱导EndMT, 并对TGF- β 1呈浓度依赖性。同时TGF- β 诱导的EndMT也受氧化应激的影响, 并影响动脉粥样硬化的稳定性, 促使不稳定胶原蛋白MMP上调。在治疗上, 最新研究^[17]报道: 葛根素在一定程度上可通过减少TGF- β 1/SMAD通路诱导的EndMT治疗心肌纤维化。在支气管哮喘小鼠模型^[18]中, 经传统中药Gumiganghwal-tang(GGTA)处理后, 肺泡灌洗液中淋巴细胞、Th2因子、TGF- β 1/SMAD3及总IgE水平明显下降, 胶原蛋白沉积增多, 证实GGTA能通过调节TGF- β 1/SMAD3通路, 缓解慢性支气管哮喘。氟非尼酮(AKF-PD)主要在TGF- β 1/SMAD信号通路中起作用。研究^[19]表明: 在低氧性PAH大鼠模型中, AKF-PD能显著降低TGF- β 1水平, 并减弱TGF- β 1所介导的平滑肌细胞增殖和MAPK信号通路下游的I型及III型胶原mRNA的表达, 进而达到缓解PAH的效果, 说明TGF- β 1具有成为PAH治疗靶点的潜力。

3.1.2 BMPR-II 基因突变

BMPR-II是T β RII的一种亚型, 主要表达于肺动脉内皮细胞, BMPR-II突变是诱发遗传性PAH的主要危险因素。研究^[20]显示: 在具有家族性遗传的PAH患者中, 75%的患者存在该基因突变, 只有25%的患者由其他因素导致; 在不具有该基因突变的特发性PAH患者中, 其BMPR-II表达明显减少。Evans等^[21]进行Meta分析数据, 指出: 在1 550例特发性PAH的患者中, 448例(29%)患者有BMPR-II突变, 与不具有BMPR-II突变的患者相比, 其发病的平均年龄更早, 平均肺动脉压力及肺血管阻力更大。BMPR-II与相关修饰基因、感染、炎症因子、毒素暴露及雌激素的撤退有一定的协同作用, 其中TNF- α , IL-6能通过刺激miRNAs转录来下调BMPR-2的表达^[22]。一项体外研究^[23]显示: BMPs及其受体能促进ET1的产生, 敲除BMPR2基因后, BMP7能增加ET1的转录; 当同时敲除ALK2基因后, 可明显减弱BMP7的促进作用, 说明ALK2可能为BMPR-II突变患者ET1产生的重要受体。Hopper等^[24]研究指出: 在特发性PAH模型中, BMPR-II减少可增加高迁移率族蛋白A1(high mobility group protein A1, HMGA1)及其靶目标因子Slug的表达, 促进内皮间充质转化, 过表达HMGA1可得到相同的结论, 敲除HMGA1基因及Slug后可明显减少转化标记物的表达, 在先天缺失BMPR-2的小鼠PAEC中可检测出类似的指标变化。

既往研究^[25]证明: 在低氧性PAH及野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导的PAH模型中, BMPR2与TGF- β 1之间存在功能性交叉。该研究^[25]利用

BMPR2前体来干预低氧性PAH, 但其疗效尚不明确, 因此研究其交叉机制对治疗PAH至关重要。为寻求治疗PAH的新靶点, Reynolds等^[25]建立慢性缺氧及MCT诱导小鼠PAH两种模型, 所有模型均经BMPR2的配体(rhBMP2/rhBMP7)处理后, 减弱TGF- β 1诱导的EndMT, 进一步逆转右心重构, 同时降低肺动脉压力及肺血管阻力, 并改善心功能。最新研究^[26]在MCT诱导的PAH模型中证实: TGF- β 1可通过激活NF- κ B诱导miR-130a上调, 减少BMPR2表达, 从而促进EndMT。Spiekerkoetter等^[27]研究发现: 低剂量的他克莫司可激活特发性PAH患者中BMPR2信号, 从而延缓PAH的形成。同时有研究^[28]证明: 苯丁酸钠(4-PBA)、丙磺舒、牛磺酸熊去氧胆酸均对特发性PAH有治疗作用, 但其最终的目标均为提高BMPR2的水平, 因此, 恢复BMPR2的功能或将成为治疗PAH的新切入点。

3.1.3 TGF- β /非SMAD通路

由于BMPR-II基因突变及外界环境的干扰可打破BMPR-II/TGF- β 之间的平衡, 因此非SMAD依赖性的信号通路在EndMT的发生发展中起重要作用, 其主要包括Akt/Snail, ERK, JNK及MAPK/TAK1等^[29]。最新研究^[30]表明: 在低氧暴露小鼠模型和血吸虫暴露的牛犊模型中, TSP-1能激活TGF- β 诱导EndMT, 但其下游是否为SMAD依赖尚未提及。

3.2 微小RNAs与EndMT

微小RNAs(microRNAs, miRNAs)是一类非编码单链小分子RNA, 在进化上高度保守, 可通过与靶基因mRNA的相应位点结合, 抑制其翻译或导致其降解, 在基因表达中起重要的负调控作用。在病理状态下, 部分纤维化疾病中某些特定的miRNAs会发生异常。研究^[31]证明: 在TGF- β 诱导的脐静脉内皮细胞EndMT中, miR-21表达增加, 并通过抑制PTEN基因, 激活PI3K/Akt活性, 导致EndMT。Bayoumi等^[32]在研究急性心肌梗塞发病过程中, 发现过表达的miR-532能通过减弱蛋白丝氨酸23(prss23)诱导的EndMT来减少心肌重构。miR-200a通过下调GRB2表达、抑制TGF- β /EndMT来减弱主动脉血管纤维化^[33]。miR-20a可通过ALK-5, T β RII和SARA抑制TGF- β 诱导的人脐静脉内皮细胞EndMT的发生。PH时, miR-124肺组织表达下调, 通过NFATc1/CAMTA1/PTBP等靶点抑制PASMCs的增殖、表型转化及肺动脉成纤维细胞的增殖、迁移和炎症^[34-35]。Bertero等^[36]研究证明: miR-130/301可活化内皮细胞上的过氧化物

酶体增殖物激活受体(PPAR γ), 并通过apelin-miR-424/503-FGF2信号通路促进PH肺血管重构。此外, Suzuki等^[37]研究表明: miR-27能上调TGF- β 诱导的EndMT的过程。

近年来, PAH中表观遗传学成为研究热点。表观遗传学是指保持DNA序列不变, 而基因的表达水平却发生了变化。miRNAs在血管重塑中起重要作用, 同时与BMPR-II通路有一定的交互作用, miR-145和miR-17/92等已被证明与PAH中TGF- β /BMP信号通路相关, 并可解释BMPR-II突变具有不完全性外显率的现象^[38-39]。研究^[40]发现: 在BMPR-II突变患者的原代平滑肌细胞和BMPR-II敲除的鼠肺中, miR-145表达上升, 说明miR-145可能为BMPR-II信号的下游元件, 共同调控PAH。同时IL-6以STAT-3依赖的方式调节miR-17/92的表达, 进而调节BMPR-II, 参与PAH的形成^[22]。另外有研究^[41-42]表明miR-201及miR-328与缺氧性PAH相关, 但目前尚未涉及EndMT机制的研究。

目前许多miRNA的具体作用靶点和调控机制尚不明确, 但未来随着研究深入, 进行遗传修饰或靶向干预miRNA可能会成为治疗PAH的新靶点。

3.3 RELM- β /HIMF/HIF-1 α 与EndMT

低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1)是低氧适应中重要的中介因子, 包括HIF-1 α 和HIF-1 β 两个亚基, 其中HIF-1 α 表达最为丰富。在常氧条件下, 脯氨酰羟化酶能促进HIF-1 α 降解; 在低氧条件下, 脯氨酰羟化酶随着低氧时间延长, 其活性也逐渐降低, 导致HIF-1 α 蓄积, 从而调控一系列缺氧靶基因(如VEGF等)的转录与表达增加^[43-44], 进而导致内皮功能改变。有研究^[45]使用低氧诱导人冠状动脉内皮发生EndMT, 发现Snail是HIF-1 α 的直接靶点, 证实低氧在心血管重构的进程中起重要作用。在辐射诱导的肺损伤疾病中, 辐射可使肺中的血管缺氧, 进而激活HIF-1 α 促进EndMT的发生^[10]。本研究经前期实验得出: 经低氧处理后, 原代猪肺动脉内皮细胞的黏附力下降、迁移能力增强, 并稳定核内的HIF-1 α 蛋白, 该蛋白能够上调猪肺动脉内皮细胞中TGF- β 1的表达, 进而介导EndMT的过程^[46]。既往研究^[47]表明: 在胰腺癌的发生发展过程中, HIF-1与NF- κ B激活可导致EMT发生, 但二者之间的上下游关系尚未有定论。同时有研究^[48]提到: 在BMPR2基因突变的小鼠中, HIF-1 α 诱导的转录激

活明显增加, 这之前所述BMPR2通路有一定的衔接。

低氧诱导HIMF, 又名RELM α , 是一种具有肺组织特异性表达特点的蛋白, 主要存在于低氧的小鼠肺组织中。研究^[49]表明: HIMF可通过PI3K/Akt通路促进内皮细胞增殖、迁移及血管生成。HIMF还可通过激活IL-4, 间接引起血管内皮细胞凋亡, 并上调AngII, ET和VCAM-1等炎症因子, 引起反馈性内皮细胞增殖, 最终导致血管增生性改变^[50]。本研究显示: 在低氧条件下, 内皮细胞HIMF及TGF- β 1的表达均可上调。最新研究^[51]证明: HIF-1 α 作为HIMF的下游因子, 可促进低氧性PAH的形成, 而HIF-1 α 又与TGF- β 1相互作用, 促进EndMT, 因此推测HIF-1 α 可能是HIMF诱导EndMT关键的一环, 但具体的分子机制仍待进一步研究。

在肠道疾病的研究^[52]中, HIMF在人类的同源物RELM β 能促进上皮间质转化, 增强人结肠上皮肿瘤细胞的侵袭力和迁移能力。本研究结果显示: 低氧性PAH大鼠模型中肺动脉血管壁平滑肌细胞、内皮细胞等的RELM β 表达明显增加。同时, 本实验室也已研究^[53]得出在低氧性肺动脉高压模型中, RELM β 与HIF-1 α 相关, 推测PAH形成与内皮细胞RELM β 表达增加有关, 但其与肺血管EndMT的相关机制仍需深入的研究。

3.4 Wnt信号通路与EndMT

参与EndMT的另一个潜在的重要机制是Wnt/ β -catenin信号通路。Wnt是一种分泌型糖蛋白, 主要分布于脑、肺、肠道、造血组织及皮肤组织中, 具有调节细胞增殖、转化等生理功能, β -catenin是其转化过程中重要的信号转导媒介。在心肌梗死疾病后期心脏修复过程中, Wnt/ β -catenin至关重要, 主要起促进成纤维细胞转化的作用^[54]。Henderson等^[55]在博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中, 使用Wnt/ β -catenin/CBP通路抑制剂ICG-001处理后, 发现EMT相关胶原蛋白产物(COL1a2/COL3a1/COL6a1), MMP-3, MMP-7及TGF- β 等表达均减少, 细胞纤维化程度减轻, 患者生存期均明显延长。最新研究^[56]表明: 特发性PAH血管重塑的调节涉及到Wnt/PCP信号通路途径, 且Wnt/PCP信号通路下游的Rho A/Rho激酶(ROCKs)信号通路参与肺血管的收缩和重建, 可引起肺血管发生新的肌肉纤维化, 提示表面Wnt/PCP通路与PAH的EndMT相关。

4 结语

在PAH发生发展过程中,多种信号机制均被证明与EndMT有关,但TGF- β , BMPR2, Wnt, RELM- β /HIMF/HIF-1 α 等是否可以通过相互作用形成一个完整的调控网络介导EndMT,且EndMT的另一条经典机制Notch信号通路是否参与PAH发展,其机制尚不明确。因此,明确各条信号通路之间的联系,并靶向作用于其中重要的中介因子,阻止EndMT发生,可为PAH的治疗提供新方向。

参考文献

1. Lau EM, Tamura Y, McGoon MD, et al. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 879-882.
2. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2004, 109(2): 159-165.
3. Li Z, Wermuth PJ, Benn BS, et al. Caveolin-1 deficiency induces spontaneous endothelial-to-mesenchymal transition in murine pulmonary endothelial cells in vitro[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(2): 325-331.
4. Yamaji-Kegan K, Su Q, Angelini DJ, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1/RELM α) increases lung inflammation and activates pulmonary microvascular endothelial cells via an IL-4-dependent mechanism[J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5539-5548.
5. Austin ED, Loyd JE. The genetics of pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 189-202.
6. Burton VJ, Ciucan LI, Holmes AM, et al. Bone morphogenetic protein receptor II regulates pulmonary artery endothelial cell barrier function[J]. *Blood*, 2011, 117(1): 333-341.
7. Arciniegas E, Neves CY, Carrillo LM, et al. Endothelial-mesenchymal transition occurs during embryonic pulmonary artery development[J]. *Endothelium*, 2005, 12(4): 193-200.
8. Zhu P, Huang L, Ge X, et al. Transdifferentiation of pulmonary arteriolar endothelial cells into smooth muscle-like cells regulated by myocardin involved in hypoxia-induced pulmonary vascular remodelling[J]. *Int J Exp Pathol*, 2006, 87(6): 463-474.
9. Choi SH, Hong ZY, Nam JK, et al. A hypoxia-induced vascular endothelial-to-mesenchymal transition in development of radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(16): 3716-3726.
10. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis-a common pathway to organ injury and failure[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(12): 1138-1149.
11. van Dijk RA, Engels CC, Schaapherder AF, et al. Visualizing TGF- β and BMP signaling in human atherosclerosis: a histological evaluation based on Smad activation[J]. *Histol Histopathol*, 2012, 27(3): 387-396.
12. Katz LH, Li Y, Chen JS, et al. Targeting TGF- β signaling in cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(7): 743-760.
13. Zhu L, Wang L, Wang X, et al. Hepatic deletion of Smad7 in mouse leads to spontaneous liver dysfunction and aggravates alcoholic liver injury[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e17415.
14. Ji Y, Dou YN, Zhao QW, et al. Paeoniflorin suppresses TGF- β mediated epithelial-mesenchymal transition in pulmonary fibrosis through a Smad-dependent pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(6): 794-804.
15. Cipriani P, Di Benedetto P, Ruscitti P, et al. The endothelial-mesenchymal transition in systemic sclerosis is induced by endothelin-1 and transforming growth factor- β and may be blocked by macitentan, a dual endothelin-1 receptor antagonist[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(10): 1808-1816.
16. Song S, Zhang M, Yi Z, et al. The role of PDGF-B/TGF- β 1/neprilysin network in regulating endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary artery remodeling[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(10): 1489-1501.
17. Jin YG, Yuan Y, Wu QQ, et al. Puerarin protects against cardiac fibrosis associated with the inhibition of TGF- β 1/Smad2-mediated endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *PPAR Res*, 2017, 2017: 2647129.
18. Jeon WY, Shin IS, Shin HK, et al. Aqueous extract of Gumiganghwal-tang, a traditional herbal medicine, reduces pulmonary fibrosis by transforming growth factor- β 1/Smad signaling pathway in murine model of chronic asthma[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164833.
19. Li XW, Du J, Hu GY, et al. Fluorfenidone attenuates vascular remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertension of rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(1): 58-69.
20. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor[J]. *Circulation*, 2002, 105(14): 1672-1678.
21. Evans JD, Girerd B, Montani D, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(2): 129-137.
22. Brock M, Trenkmann M, Gay RE, et al. Interleukin-6 modulates the expression of the bone morphogenetic protein receptor type II through a novel STAT3-microRNA cluster 17/92 pathway[J]. *Circ Res*, 2009, 104(10): 1184-1191.
23. Star GP, Giovannazzo M, Langleben D. ALK2 and BMPR2 knockdown and endothelin-1 production by pulmonary microvascular endothelial cells[J]. *Microvasc Res*, 2013, 85(1): 46-53.
24. Hopper RK, Moonen JR, Diebold I, et al. In pulmonary arterial

- hypertension, reduced BMPR2 promotes endothelial-to-mesenchymal transition via HMGA1 and its target slug[J]. *Circulation*, 2016, 133(18): 1783-1794.
25. Reynolds AM, Holmes MD, Danilov SM, et al. Targeted gene delivery of BMPR2 attenuates pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(2): 329-343.
 26. Li L, Kim IK, Chiasson V, et al. NF- κ B mediated miR-130a modulation in lung microvascular cell remodeling: Implication in pulmonary hypertension[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1): 235-242.
 27. Spiekerkoetter E, Tian X, Cai J, et al. FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3600-3613.
 28. Orriols M, Gomez-Puerto MC, Ten Dijke P. BMP type II receptor as a therapeutic target in pulmonary arterial hypertension[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(16): 2979-2995.
 29. Hough C, Radu M, Doré JJ, et al. TGF- β induced Erk phosphorylation of smad linker region regulates smad signaling[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42513.
 30. Kumar R, Mickael C, Kassa B, et al. TGF- β activation by bone marrow-derived thrombospondin-1 causes Schistosoma- and hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15494.
 31. Kumarswamy R, Volkmann I, Jazbutyte V, et al. Transforming growth factor- β induced endothelial-to-mesenchymal transition is partly mediated by microRNA-21[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2): 361-369.
 32. Bayoumi AS, Teoh JP, Aonuma T, et al. MicroRNA-532 protects the heart in acute myocardial infarction, and represses prss23, a positive regulator of endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(13): 1603-1614.
 33. Zhang H, Hu J, Liu L. MiR-200a modulates TGF- β 1-induced endothelial-to-mesenchymal shift via suppression of GRB2 in HAECs[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95(1): 215-222.
 34. Kang K, Peng X, Zhang X, et al. MicroRNA-124 suppresses the transactivation of nuclear factor of activated T cells by targeting multiple genes and inhibits the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(35): 25414-25427.
 35. Wang D, Zhang H, Li M, et al. MicroRNA-124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonaryvascular fibroblasts[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 67-78.
 36. Bertero T, Lu Y, Annis S, et al. Systems-level regulation of microRNA networks by miR-130/301 promotes pulmonary hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8): 3514-3528.
 37. Suzuki HI, Katsura A, Mihira H, et al. Regulation of TGF- β -mediated endothelial-mesenchymal transition by microRNA-27[J]. *J Biochem*, 2017, 161(5): 417-420.
 38. Kurakula K, Goumans MJ, Ten Dijke P, et al. Regulatory RNAs controlling vascular (dys) function by affecting TGF- β family signalling[J]. *EXCLI J*, 2015, 14: 832-850.
 39. Courboulin A, Ranchoux B, Cohen-Kaminsky S, et al. MicroRNA networks in pulmonary arterial hypertension: share mechanisms with cancer?[J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28(1): 72-82.
 40. Caruso P, Dempsie Y, Stevens HC, et al. A role for miR-145 in pulmonary arterial hypertension evidence from mouse models and patient samples[J]. *Circ Res*, 2012, 111(3): 290-300.
 41. Gou D, Ramchandran R, Peng X, et al. MiR-210 has an antiapoptotic effect in pulmonary artery smooth muscle cells during hypoxia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(8): L682-L691.
 42. Guo L, Qiu Z, Wei L, et al. The microRNA-328 regulates hypoxic pulmonary hypertension by targeting at insulin growth factor 1 receptor and L-type calcium channel- α 1C[J]. *Hypertension*, 2012, 59(5): 1006-1013.
 43. 李启芳, 戴爱国. 缺氧诱导因子1 α 调控血管内皮生长因子对大鼠缺氧性肺动脉高压的作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27(3): 174-178.
LI Qifang, DAI Aiguo. Hypoxia-inducible factor 1 α regulates vascular endothelial growth factor's roles on pulmonary arteries of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2004, 27(3): 174-178.
 44. 陈云荣, 戴爱国, 胡瑞成. 缺氧诱导因子1 α 与其脯氨酰羟化酶相互调控对大鼠缺氧性肺动脉高压的作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(10): 668-673.
CHEN Yunrong, DAI Aiguo, HU Ruicheng. Reciprocal regulation between hypoxia-inducible factor 1 α and its prolyl hydroxylases in hypoxic pulmonary hypertension rats[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2006, 29(10): 668-673.
 45. Xu X, Tan X, Tampe B, et al. Snail is a direct target of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1 α) in hypoxia-induced endothelial to mesenchymal transition of human coronary endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(27): 16653-16664.
 46. 彭敏恋, 戴爱国. HIF-1 α 调控TGF- β 1介导低氧培养的猪肺动脉内皮细胞间质转化[D]. 衡阳: 南华大学, 2013.
PENG Minlian, DAI Aiguo. HIF-1 α regulates TGF- β 1 in mediating porcine pulmonary arterial endothelial cells cultured at hypoxia to mesenchymal transition[D]. Hengyang: University of South China, 2013.
 47. Cheng ZX, Wang DW, Liu T, et al. Effects of the HIF-1 α and NF- κ B loop on epithelial mesenchymal transition and chemoresistance induced by hypoxia in pancreatic cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1891-1898.
 48. Bryant AJ, Robinson LJ, Moore CS, et al. Expression of mutant bone morphogenetic protein receptor II worsens pulmonary hypertension secondary to pulmonary fibrosis[J]. *Pulm Circ*, 2015, 5(4): 681-690.

49. Tong Q, Zheng I, Li B, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor enhances angiogenesis by promoting proliferation and migration of endothelial cells[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(18): 3559-3569.
50. Yamaji-Kegan K, Takimoto E, Zhang A, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (FIZZ1/RELM α) induces endothelial cell apoptosis and subsequent interleukin-4-dependent pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(12): L1090-L1103.
51. Johns RA, Takimoto E, Meuchel LW, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α is a critical downstream mediator for hypoxia-induced mitogenic factor (FIZZ1/RELM α)-induced pulmonary hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(1): 134-144.
52. Herbert DR, Yang JQ, Hogan SP, et al. Intestinal epithelial cell secretion of RELM-beta protects against gastrointestinal worm infection[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(13): 2947-2957.
53. 李林伟. RELM β 在COPD相关肺动脉高压患者发病中作用及机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2015.
- LI Linwei. Study on the role and mechanism of RELM β in patients with COPD related pulmonary hypertension[D]. Hengyang: University of South China, 2015.
54. Aisagbonhi O, Rai M, Ryzhov S, et al. Experimental myocardial infarction triggers canonical Wnt signaling and endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Dis Model Mech*, 2011, 4(4): 469-483.
55. Henderson WR Jr, Chi EY, Ye X, et al. Inhibition of Wnt /beta-catenin/ CREB binding protein (CBP) signaling reverses pulmonary fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(32): 14309-14314.
56. Laumanns IP, Fink L, Wilhelm J, et al. The noncanonical WNT pathway is operative in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40(6): 683-691.

本文引用: 周选芬, 戴爱国, 胡瑞成, 朱黎明, 蒋永亮. 肺动脉高压中内皮间质转化信号通路的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(4): 879-885. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.032

Cite this article as: ZHOU Xuanfen, DAI Aiguo, HU Ruicheng, ZHU Liming, JIANG Yongliang. Research progress on the signal pathway of endothelial to mesenchymal transition in pulmonary arterial hypertension[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(4): 879-885. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.032