

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.06.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.06.035>

FIZZ1在炎症相关性肺动脉高压中的作用

王睿雯^{1,2} 综述 戴爱国^{2,3}, 蒋永亮^{1,2} 审校

(1. 南华大学附属省马王堆医院呼吸内科, 长沙 410016; 2. 湖南省老年医院呼吸疾病研究所, 长沙 410016;
3. 长沙医学院呼吸疾病研究所, 长沙 410219)

[摘要] 低氧诱导促有丝分裂因子(hypoxia-induced mitogenic factor, HIMF)是一类富含半胱氨酸的分泌蛋白。HIMF首先在炎症区域被发现, 并且扮演着炎症细胞标志物的角色, HIMF同时又称作发现于炎症区域1(found in inflammatory zone 1, FIZZ1)。由于该蛋白家族成员在低氧与炎症相关生理病理过程中起不可忽视的作用, 国内外对该蛋白家族的研究越来越多。目前该因子在血管生长、平滑肌增殖、气道炎症、肠道免疫等方面的作用已有相关研究。

[关键词] 低氧诱导促有丝分裂因子; 肺动脉高压; 炎症

Role of FIZZ1 in pulmonary hypertension induced by inflammation

WANG Ruiwen^{1,2}, DAI Aiguo^{2,3}, JIANG Yongliang^{1,2}

(1. Department of Respiratory Medicine, Mawangdui Hospital Affiliated to South China University, Changsha 410016; 2. Hunan Institute of Gerontology, Changsha 410016; 3. Institute of Respiratory Diseases, Changsha Medical University, Changsha 410219, China)

Abstract Hypoxia induced mitogenic factor (HIMF) is a cysteine rich secretory protein. HIMF is first found in the inflammatory region and play a role in inflammatory cell markers. HIMF is also known to be found in inflammatory regions 1 (FIZZ1). As the members of the protein family play an important role in the physiological and pathological processes related to hypoxia and inflammation. There are more and more researches on the protein family at home and abroad. At present, the effect of this factor on vascular growth, smooth muscle proliferation, airway inflammation and intestinal immunity has been studied.

Keywords found in inflammatory zone 1; pulmonary artery hypertension; inflammation

低氧诱导促有丝分裂因子(hypoxia-induced mitogenic factor, HIMF)在低氧性肺动脉高压中的重要作用, 近年来已经成为人们关注的焦点以及研究的重心。HIMF首先在炎症区域被发现, 并且

扮演着炎症细胞标志物的角色, HIMF同时又称作发现于炎症区域1(found in inflammatory zone 1, FIZZ1)。目前国内的研究者将研究重点放在FIZZ1对低氧性肺动脉高压的调节上, 而对其在炎症相

收稿日期 (Date of reception): 2017-03-13

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)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81270118).

关性肺动脉高压中作用关注度相对较低, 而FIZZ1因子在肺动脉高压形成的炎症机制的调控中也有着不可忽视的作用。本综述着重探讨了FIZZ1因子在炎症性肺动脉高压的作用及机制研究。

1 肺动脉高压及其炎症机制

肺动脉高压是由多种已知或者未知原因引起的肺动脉压异常升高的一种病理生理状态, 血流动力学诊断标准为: 在海平面、静息状态下, 右心导管测量平均肺动脉压 ≥ 25 mmHg。依据病理表现、血流动力学特征以及临床诊治策略将肺动脉高压分为五大类: 1)动脉性肺动脉高压; 2)左心疾病所致肺动脉高压; 3)缺氧和/或肺部疾病引起的肺动脉高压; 4)慢性血栓栓塞性肺动脉高压; 5)多种机制和/或不明机制引起的肺动脉高压。肺动脉高压的病理上主要表现为: 动脉中层肥厚、向心性或者偏心性内膜增生及丛状损害和坏死性动脉炎。目前, 有许多证据^[1-4]表明免疫与炎症反应在肺动脉高压的发生发展中扮演着重要的作用。组织学研究^[5]发现肺动脉周围可发现巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞以及树突状细胞等多种炎症细胞的浸润, 这些炎症细胞可以分泌释放出大量的趋化因子和黏附因子, 从而导致血管内皮细胞损伤和引起平滑肌细胞增殖。

2 FIZZ1 的结构与分布特点

FIZZ1因子最早于2000年由Holcomb等^[6]发现, 他们在研究过敏性哮喘气道炎症与高反应性的过程中, 在大鼠肺组织中使用卵清蛋白诱导的哮喘模型中发现了该因子。当时它被视作巨噬细胞等炎症细胞的标志物, 且被发现具有一系列炎症因子的特性如促进细胞分化、迁移、增殖、趋化及收缩血管等。2003年Teng等^[7]证实了在低氧条件下肺组织及细胞中FIZZ1的表达也会增加, 而予以FIZZ1处理肺组织后, 肺微血管平滑肌细胞出现明显增殖, 因此他们又将FIZZ1命名为HIMF。而其家族另一成员FIZZ3又名为抵抗素, 因而, FIZZ1又被称作抵抗素样分子 α ^[8]。

FIZZ1因子是一类由111个氨基酸组成的分泌蛋白, 相对分子质量为9.4 kD, 其信号区内含有独特的10个保守的半胱氨酸残基(C-X11-C-X8-C-X-C-X3-C-X10-CX-C-X-C-X9-CC-X3-6-END)^[8]。这也是抵抗素样分子(resistin like molecule, RELM)家族的标志性序列, 这些氨基酸残基之间可形

成二硫键, 通过不同的折叠方式多聚化。尽管家族成员中FIZZ2和FIZZ3可以以同源或异源二聚体方式存在, 但FIZZ1无论在还原或非还原条件下都只能以单体存在, Banerjee等^[9]的实验认为: 这可能与RELM- α 基因序列中额外半胱氨酸残基(Cys26)的缺乏有关, 但其意义还有待进一步研究。研究^[7,10]发现: 在FIZZ1基因启动子区域, 存在着增强子结合蛋白(CCAAT enhancer binding protein, C/EBP- β)、低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、转录激活因子6(signal transducers and activators of transcription 6, STAT6)、NF- κ B以及NF- κ B等多个炎症相关转录因子的结合位点, 提示HIMF的转录活性受炎症及相关因子的调控。RELMs家族的分布具有种属特异性。已经发现: 在啮齿类动物中, 家族成员中的4种因子均存在着表达, 而在人类体内, 仅有RELM- β 和Resistin表达。不同成员在各器官、组织及细胞分布也有不同特点, 而且具有“固有型”和“诱生型”两种不同的状态。

FIZZ1因子具有严格的组织分布特点。在正常状态下, 其在白色脂肪组织中的表达达到最高水平, 而在3T3-L1脂肪细胞及前脂肪细胞中均未检测到FIZZ1的表达, 由此科学家推测: FIZZ1或许是由脂肪组织中的基质血管成分所产生。除此之外, 在II型肺泡上皮细胞、肺血管内皮细胞及支气管周围神经血管束的非神经元细胞表面均可检测到FIZZ1的表达, 而在心、脾、舌、结肠上皮细胞, FIZZ1以较低水平持续表达, 以上即是FIZZ1“固有型”的分布特点^[11-12]。在慢性低氧和卵清蛋白刺激下, FIZZ1的分布则呈现“诱生型”特点, 即在II型肺泡上皮细胞表达量显著增加, 而原本不表达该蛋白的肺动脉平滑肌细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和T细胞新合成大量RELM- α ^[13-14]。

3 FIZZ1 在炎症反应中的调控作用

3.1 HIMF 通过诱导血管内皮生长因子生成导致气道炎症

Yamaji-Kegan等^[1]的实验证明: FIZZ1可以通过诱导血管内皮生长因子(VEGF)的生成, 从而促进MCP-1和SDF-1等促炎因子的形成, 引起毛细血管通透性增加、肺部循环细胞增加、广泛性肺泡内水肿等一系列炎症性改变, 而且可同时促进内皮细胞的增殖及迁移, 募集单核细胞、巨噬细胞至肺部。Yamaji-Kegan等^[15]在实验中发现: 注射

HIMF后,大鼠肺动脉可观察到炎性改变,且在炎症早期阶段就可以观察到VEGF的上调及VEGFR的下调。而VEGF是一种具有高度特异性的,可促进血管内皮生长的因子。研究^[16]表明它在血管发育以及诸多生理、病理过程,例如子宫内膜发育、肿瘤及动脉粥样硬化中,都发挥着重要的作用。

另一方面,VEGF与气道炎症之间也有着密切的联系。Marlicz等^[17]的研究表明:VEGF在调节嗜酸粒细胞性炎症中发挥重要作用,它可与嗜酸粒细胞及中性粒细胞表面的flt-1结合,激活PI3-K/Akt信号通路,从而促进二者的活化和趋化。另外,VEGF可以通过诱导血管内皮细胞表达IL-8和ICAM-1,间接促进中性粒细胞的跨膜转移,同时活化的中性粒细胞可以自分泌VEGF,二者相互促进,促进炎症进一步的发生发展^[18]。

同时,上述作用也存在于VEGF与巨噬细胞及肥大细胞之间,后二者表面也存在着VEGFR,一方面VEGF促进巨噬细胞和肥大细胞的趋化,另一方面,巨噬细胞和肥大细胞也可分泌VEGF。Goswami等^[19]发现被IgE激活的肥大细胞通过分泌VEGF致使血管对IgE的通透性增强,加重IgE介导的变态炎症。综上所述,鉴于VEGF介导气道炎症的重要作用,FIZZ1对VEGF的调节在炎症性肺动脉高压的发生发展中也有着不可忽视的重要意义。

3.2 FIZZ1 对骨源细胞的募集作用

目前已有大量的实验^[5]证明:骨源细胞的募集对于肺纤维化的形成有着不可忽视的作用。一方面,骨髓源性细胞可以表达I型胶原蛋白、c-kit受体和端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)等,另一方面当它被募集至肺部时,还可以转化为肌成纤维细胞。因此,研究者^[5]推测骨源细胞的募集可能是肺纤维化及血管重塑中重要的一环,在这一基础上,科学家们进行了更深一步的研究。有研究^[20]观察到:重组小鼠FIZZ1可以导致原代培养的骨源细胞的迁移,且这种效应可以被布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂LFM-A13完全阻断。由此可知,BTK是第一个已知的FIZZ1家族成员的功能性结合伴侣,而且FIZZ1作为刺激骨源细胞迁移的一种趋化分子,所引起的这种效应正是通过BTK通路所进行的。2015年,Martins等^[2]在实验中发现:FIZZ1在结合BTK后,可进一步激活Akt/PI3K通路,进而引起肺纤维化、血管重塑等一系列变化。

BTK所属的酪氨酸激酶家族已被证明参与调

节各种刺激后出现的细胞迁移以及肌动蛋白细胞骨架的活动,并参与细胞分化与凋亡。凝血酶诱导的血小板产生的过程中也有BTK的参与,这可能意味着它作为中间物质介导细胞骨架重组,同时在缺氧条件下,BTK可引起反应性炎症部位骨髓白细胞的迁移及分化^[21],而以上一系列实验证明作为BTK的结合伴侣,HIMF参与BTK信号通路,调节BTK活动,并通过对骨源细胞的募集,引起肺纤维化及血管重塑等改变。

FIZZ1除激活BTK直接募集骨源细胞外,还可以诱导肺固有细胞中基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)和单核细胞趋化因子-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的产生^[15]。MCP-1是CC趋化因子家族的一个成员,它在炎症的发生与发展中有着重要的作用,同时也是包括血管生成等改变在内的血管重塑过程中的一个重要介质,是目前公认的最有效的可以募集及激活单核细胞的趋化因子。MCP-1与其受体CCR2特异性结合,激活单核细胞介导的促炎信号并发挥其对单核细胞的趋化作用。而且MCP-1抑制剂可以明显减弱野百合碱所致的肺动脉高压,同时也可以降低该过程中出现的单核细胞浸润^[22]。与MCP-1类似,SDF-1对单核/巨噬细胞、淋巴细胞等一系列骨髓原细胞也具有强烈的趋化作用^[23]。由此可见,上调SDF-1和MCP-1等趋化因子亦是FIZZ1募集骨源细胞的一种重要的间接途径。

3.3 FIZZ1 与 HIF-1

HIF-1属于缺氧诱导因子家族,20世纪90年代由Semenza等^[24]在研究促红细胞生成素基因表达时发现。它不仅在缺氧大鼠及慢性肺阻塞性疾病患者的缺氧性肺动脉高压中有着重要的作用,在炎症性疾病中也扮演着重要的角色——炎症反应发生时,HIF-1 α 大量表达^[3]。特异性敲除髓细胞中的HIF-1基因,髓细胞的迁移、趋化、聚集、侵袭和杀菌力等炎症反应能力均丧失^[25]。

一直以来,HIMF被视作胚鼠肺组织的发育和成熟过程中HIF-2 α 的下游物质并受其调控,然而Johns等^[25]的最新研究结果表明:在低氧模型中,HIMF可以诱导HIF-1 α 在肺部的表达,且下调HIF-1基因后,HIMF所诱导的肺血管重塑、新生血管形成、骨源细胞招募以及巨噬细胞及肺实质细胞中IL-6的表达均可被明显抑制。由此可知,HIF-1 α 亦可作为HIMF的下游物质发挥作用^[25-26]。而研究^[27-29]发现IL-6与许多肺部疾病密切相关:在支气管哮喘及慢性阻塞性肺疾病的发病过程中发

挥着重要的作用,且可以调节CD4(+)T细胞的分化,促进TH2细胞介导的免疫反应中IL-4的产生,同时还能反过来促进表达FIZZ1的巨噬细胞的生长,从而通过其本身与巨噬细胞之间的前反馈作用诱使肺动脉高压的发生与发展。

Johns等^[25]的实验还表明:HIMF可以通过依赖HIF-1 α 的信号通路上调VEGF及下调VEGFR2的表达;此外,在重度肺动脉高压患者的丛状病变中也观察到了增高的HIF-1及VEGF表达^[30]。如前所述,VEGFR2的功能障碍是许多临床及实验中肺动脉高压病变中的标志性改变,这又为HIMF通过HIF引起肺动脉高压的证实提供了新的证据。这些实验不仅揭示了HIMF与HIF家族以及肺动脉高压之间的关系,并且也说明炎症与低氧之间并不是互相独立的,二者互相影响,互相促进,而FIZZ1可能正是连接二者的桥梁。

3.4 FIZZ1 与内皮细胞凋亡

过往研究^[15]认为:在浓度小于10 nmol/L时,FIZZ1可显著促进内皮细胞增殖。然而,Yamaji-Kegan等^[31]的最新研究发现:高浓度的FIZZ1可以明显降低内皮细胞活力,增加Caspase3的表达,而后者正是内皮细胞凋亡过程中一种重要的终末剪切酶,可导致早期内皮细胞凋亡增强,且这种增强作用,至少有部分是通过IL-4相关信号通路来实现的。而Campbell等^[32]早已有研究证实:内皮细胞凋亡在炎症性肺动脉高压模型中发挥着重要作用。

重度肺动脉高压(特发性PAH, pH)的特点是肺小血管的丛状病变,其中包括肺动脉平滑肌细胞和内皮细胞的表型改变。内皮细胞凋亡可筛选出其周围具有凋亡抵抗表型的细胞,而这些细胞具有失控性增殖的潜能,并表达凋亡抑制蛋白,从而反过来促进内皮细胞增殖^[33]。增殖后的内皮细胞聚集可导致肺小血管管腔的阻塞,引起肺血管阻力增大,进而肺动脉压力增高^[34]。通过上述过程细胞凋亡最终导致肺小血管的丛样病变,而参与肺小血管丛样病变的内皮细胞是一种包括VEGF在内的增殖基因大量表达,而促凋亡基因Bax等大量减少的单克隆细胞^[35]。由此推测,细胞凋亡可能是导致PAH中肺小血管丛样病变的起始事件。同时,内皮细胞凋亡可以导致其分泌功能障碍,主要表现为缩血管物质如内皮素分泌增加,而舒血管物质如NO和前列腺素I₂等相对减少,而介质分泌的失衡又引起肺血管平滑肌细胞表达包括如血管细胞黏附分子、细胞间黏附分子在内的多种

黏附分子,引起淋巴细胞及单核细胞的聚集、迁移。此外,内皮细胞出现凋亡后,还可以导致局部抗凝和纤溶功能受损,凋亡的内皮细胞本身作为促凝物质可以引起血栓的凝集反应,形成肺动脉原位血栓,进一步导致肺血管阻塞以及肺动脉压力增高^[36]。

总之,在不同浓度下,FIZZ1对内皮细胞有着不同的作用机制,在低浓度情况下,FIZZ1可以引起内皮细胞增殖,而高浓度FIZZ1却可以导致内皮细胞凋亡,在肺动脉高压的形成中发挥着重要作用。有研究^[37]表明:在肺动脉高压形成的早期,内皮细胞以凋亡为主,其增殖是被抑制的,而在病变的晚期,内皮细胞凋亡抑制,增殖增加。因此通过调节肺动脉高压不同时期FIZZ1分子的表达水平,从而延缓或者阻止肺动脉高压的进展,或许可以成为治疗肺动脉高压的新的途径,而这一机制也值得学者进一步的研究和探讨。

3.5 FIZZ1 与 Th2 型细胞反应

TH2型细胞反应是参与肺血管重构的一种免疫机制,主要是通过分泌IL-4, IL-13等细胞因子所驱动诱发的,而IL-13和IL-4具有高达30%的基因同源性,并且二者在Th2型反应中的功能有着一定的重叠^[38]。IL-4最初由于其具有刺激B细胞产生IgE的特性而被称为B细胞刺激因子1,之后又被证明,它在Th2型炎症反应所导致的组织重塑中也有着重要作用:它具有刺激成纤维细胞增殖、促肌成纤维细胞分化、促胶原蛋白形成的能力^[39]。2008年,Daley等^[40]发现通过去除CD4(+)阳性T细胞和致病性的Th2型细胞因子IL-13,可以明显减弱肺血管肌化,这一实验证明了Th2型免疫反应与肺血管重塑之间存在着直接的联系。

已有研究^[4,14]报道:在博来霉素诱导的肺纤维化中,上皮细胞中FIZZ1的表达以及FIZZ1对巨噬细胞选择性激活的作用是由Th2型细胞因子IL-4所驱动的;而在另一过敏性肺炎模型中观察到,FIZZ1的表达依赖于STAT6的介导,且STAT6通过与C/EBP的协同作用,直接调节IL-4及IL-13对HIMF表达的诱导作用^[41]。FIZZ1在被Th2型细胞因子调控的同时,又有着引起Th2型免疫应答的作用。2010年,Yamaji-Kegan等^[15]发现:在低氧暴露下,即使敲除IL-4及SATA6基因,仍然出现与对照组程度一致的FIZZ1表达上调。但FIZZ1引起的VEGF, MCP-1以及SDF-1等细胞因子的表达、巨噬细胞浸润、肺部炎症,最终导致内皮细胞和平滑肌细胞增殖,肺血管重塑的作用,却出现了明

显的减弱。这表明：FIZZ1的这一系列作用，至少有一部分是通过IL-4相关的信号通路进行的，IL-4乃至Th2型细胞免疫，在FIZZ1引起的肺动脉高压中有着不可忽视的作用。

由此可知，一方面，在Th2型免疫炎症中，通过分泌IL-4及IL-13可以诱导FIZZ1的表达，而另一方面，FIZZ1也可以通过IL-4相关通路引起炎症细胞浸润，进而导致肺纤维化以及肺血管重塑。

4 结语

总的来说，FIZZ1通过多种机制引起各种细胞因子分泌、炎症细胞浸润等一系列炎症改变，进而导致内皮细胞及平滑肌细胞的增殖，出现肺血管重塑以及肺纤维化的改变，最终导致肺动脉高压。但值得注意的是，尽管上述机制都有其特点，但它们并不是相互独立的过程，以上通路在引起肺动脉高压的过程是相互交叉的。通过研究FIZZ1在炎症机制参与的肺动脉高压中所扮演的角色，将有助于进一步了解肺动脉高压的作用机制，为治疗肺动脉高压提供新的作用靶点。同时也希望将来有更多针对此机制而制定的临床治疗策略应用于临床，使肺动脉高压患者获益。

参考文献

1. Yamaji-Kegan K, Su Q, Angelini DJ, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor has proangiogenic and proinflammatory effects in the lung via VEGF and VEGF receptor-2[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(6): 1159-1168.
2. Martins V, Gonzalez De Los Santos F, Wu Z, et al. FIZZ1-induced myofibroblast transdifferentiation from adipocytes and its potential role in dermal fibrosis and lipotrophy[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(10):2768.
3. Stegeman H, Span PN, Peeters WJ, et al. Interaction between hypoxia, AKT and HIF-1 signaling in HNSCC and NSCLC: implications for future treatment strategies[J]. *Future Sci OA*, 2016, 2(1): FSO84.
4. Raes G, De Baetselier P, Noël W, et al. Differential expression of FIZZ1 and Ym1 in alternatively versus classically activated macrophages[J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 71(4): 597-602.
5. Liu Q, Tian Y, Zhao X, et al. NMAAP1 expressed in BCG-activated macrophage promotes M1 macrophage polarization[J]. *Mol Cells*, 2015, 38(10): 886-894.
6. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family[J]. *EMBO J*, 2000, 19(15): 4046-4055.
7. Teng X, Li D, Champion HC, et al. FIZZ1/RELMalpha, a novel hypoxia-induced mitogenic factor in lung with vasoconstrictive and angiogenic properties[J]. *Circ Res*, 2003, 92(10): 1065-1067.
8. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, et al. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones[J]. *Science*, 2004, 304(5674): 1154-1158.
9. Banerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(28): 25970-25973.
10. Mishra A, Wang M, Schlotman J, et al. Resistin-like molecule-beta is an allergen-induced cytokine with inflammatory and remodeling activity in the murine lung[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(2): 305-313.
11. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2): 502-506.
12. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family[J]. *EMBO J*, 2000, 19(15): 4046-4055.
13. Angelini DJ, Su Q, Yamaji-Kegan K, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1/RELMalpha) induces the vascular and hemodynamic changes of pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(4): L582-L593.
14. Liu T, Jin H, Ullenbruch M, et al. Regulation of found in inflammatory zone 1 expression in bleomycin-induced lung fibrosis: role of IL-4/IL-13 and mediation via STAT-6[J]. *J Immunol*, 2004, 173(5): 3425-3431.
15. Yamaji-Kegan K, Su Q, Angelini DJ, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1/RELMalpha) increases lung inflammation and activates pulmonary microvascular endothelial cells via an IL-4-dependent mechanism[J]. *J Immunol*, 2010, 185(9): 5539-5548.
16. Simanovich E, Brod V, Rahat M M, et al. Inhibition of tumor growth and metastasis by EMMPRIN multiple antigenic peptide (MAP) vaccination is mediated by immune modulation[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 6(1): e1261778.
17. Marlicz W, Wunsch E, Mydlowska M, et al. The effect of short term treatment with probiotic VSL#3 on various clinical and biochemical parameters in patients with liver cirrhosis[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2016, 67(6): 867-894.
18. Abdel-Majid RM, Marshall JS. Prostaglandin e2 induces degranulation-independent production of vascular endothelial growth factor by human mast cells[J]. *J Immunol*, 2004, 172(2): 1227-1236.
19. Goswami KK, Sarkar M, Ghosh S, et al. Neem leaf glycoprotein regulates function of tumor associated M2 macrophages in hypoxic tumor core: Critical role of IL-10/STAT3 signaling[J]. *Mol Immunol*,

- 2016, 80: 1-10.
20. Su Q, Zhou Y, Johns RA. Bruton's tyrosine kinase (BTK) is a binding partner for hypoxia induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1) and mediates myeloid cell chemotaxis[J]. *FASEB J*, 2007, 21(7):1376-1382.
 21. Mangla A, Khare, A, Vineeth V, et al. Pleiotropic consequences of Bruton tyrosine kinase deficiency in myeloid lineages lead to poor inflammatory responses[J]. *Blood*, 2004, 104(4): 1191-1197.
 22. Ikeda Y, Yonemitsu Y, Kataoka C, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates pulmonary hypertension in rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283(5): H2021-H2021.
 23. Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, et al. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1)[J]. *J Exp Med*, 1996, 184(3):1101-1109.
 24. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation[J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12(12): 5447-5454.
 25. 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.
 26. Wagner KF, Hellberg AK, Balenger S, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor has antiapoptotic action and is upregulated in the developing lung: coexpression with hypoxia-inducible factor-2 α [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 31(3): 276-282.
 27. 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.
 28. Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, et al. Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(20): E2677-E2286.
 29. Mizuno S, Farkas L, Al Hussein A, et al. Severe pulmonary arterial hypertension induced by SU5416 and ovalbumin immunization[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 47(5): 679-687.
 30. Tudor RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis[J]. *J Pathol*, 2001, 195(3): 367-374.
 31. 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.
 32. Campbell AI, Zhao Y, Sandhu R, et al. Cell-based gene transfer of vascular endothelial growth factor attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2001, 104(18): 2242-2248.
 33. Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Alger L, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension[J]. *FASEB J*, 2001, 15(2): 427-438.
 34. Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Lee JD, et al. Initial apoptosis is followed by increased proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2005, 19(9): 1178-1180.
 35. Gu J, Zhang H, Ji B, et al. Vesicle miR-195 derived from endothelial cells inhibits expression of serotonin transporter in vessel smooth muscle cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43546.
 36. Ollivier V, Roques C, Receveur N, et al. Bioreactivity of stent material: Activation of platelets, coagulation, leukocytes and endothelial cell dysfunction in vitro[J]. *Platelets*, 2016, Epub ahead of print.
 37. Harel F, Langleben D, Provencher S, et al. Molecular imaging of the human pulmonary vascular endothelium in pulmonary hypertension: a phase II safety and proof of principle trial[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, Epub ahead of print.
 38. Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, et al. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions[J]. *Immunology*, 1999, 17: 701-738.
 39. Littlefield A, Kohman RA. Differential response to intrahippocampal interleukin-4/interleukin-13 in aged and exercise mice[J]. *Neuroscience*, 2017, 343: 106-114.
 40. 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.
 41. Choi JW, Kwon MJ, Kim IH, et al. Pyropia yezoensis glycoprotein promotes the M1 to M2 macrophage phenotypic switch via the STAT3 and STAT6 transcription factors[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(2): 666-674.

本文引用: 王睿雯, 戴爱国, 蒋永亮. FIZZ1在炎症相关性肺动脉高压中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(6): 1282-1287. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.06.035

Cite this article as: WANG Ruiwen, DAI Aiguo, JIANG Yongliang. Role of FIZZ1 in pulmonary hypertension induced by inflammation[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(6): 1282-1287. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.06.035