

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.023

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.023>

HIMF介导的信号通路及其在肺部疾病中的研究进展

方焱堰^{1,2} 综述 戴爱国², 蒋永亮² 审校

(1. 南华大学附属省马王堆医院, 长沙 410016, 2. 湖南省老年医院呼吸疾病研究室, 长沙 410016)

[摘要] 低氧促有丝分裂因子(hypoxia-induced mitogenic factor, HIMF)是近年来新发现的一种分泌蛋白, 其作用与多种肺部疾病的发生发展息息相关。HIMF具有促有丝分裂、血管生成性、血管收缩性、趋化因子特性等多种生物学功能, 并能通过诱导细胞内Ca²⁺浓度升高、促进炎症因子及生长因子的产生等机制影响细胞活动。目前研究发现HIMF能调节PLC-IP₃、PI3K-Akt、BTK、Notch等多条信号通路, 引起炎症发生、气道重塑、血管收缩及增厚等病理过程, 从而诱导疾病的发生。HIMF参与发病机制的进一步研究能为今后疾病的防治提供新的线索和靶点。本文就近年来对HIMF介导的信号通路及其在肺部疾病中的研究进展做一综述。

[关键词] 低氧促有丝分裂因子; 炎症; 气道重塑; 信号通路; 肺动脉高压; 哮喘; 肺纤维化; 急性肺损伤

Research progress of HIMF and related signal pathways in pulmonary diseases

FANG Yanyan^{1,2}, DAI Aiguo², JIANG Yongliang²

(1. Provincial Mawandui Hospital Affiliated to University of South, Changsha 410016, China,

2. Hunan Province Gerontology Research Institute, Changsha 410016, China)

Abstract Hypoxia-induced mitogenic factor is a newly discovered emerging secreted protein, involved in developing processes of various pulmonary diseases. HIMF has proliferative, angiogenic, vasoconstrictive, and chemokine-like properties that upregulated intracellular calcium concentration, the production of inflammatory factor and growth factor to mediate the activity of cells. Currently, the previous study demonstrated that HIMF induced inflammatory, airway remodeling, vasoconstriction and vascular thickening through PLC-IP₃, PI3K-Akt, BTK, Notch and other signal pathways. These could contribute to several diseases. Researches have explored the working mechanism of HIMF and provided new clue and target for disease treatment and prevention. This paper reviews and summarizes recent researches investigating HIMF and its related signal pathways in the development of pulmonary diseases.

Keywords HIMF; inflammatory; airway remodeling; signal pathway; pulmonary hypertension; asthma; pulmonary fibrosis; acute lung injury

收稿日期 (Date of reception): 2014-10-29

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

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金资助项目 (81270118); 湖南省研究生科研创新项目 (CX2014B405)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81270118), and Hunan Innovation Program of Postgraduates (CX2014B405), P. R. China.

低氧促有丝分裂因子(hypoxia-induced mitogenic factor, HIMF)最初由Holcomb等^[1]人发现于小鼠肺部过敏性炎症的支气管肺泡灌洗液中,并将其命名为FIZZ1(found in inflammatory zone 1),隶属于抵抗素样分子(resistin-like molecule/ found in inflammatory zone, FIZZ/RELM)家族。该家族由四个已知成员组成, FIZZ1/RELM α /HIMF, FIZZ2/RELM β , FIZZ3/resistin和RELM γ , 是一类富含半胱氨酸的分泌型蛋白, 结构上以具有保守的10-半胱氨酸残基序列为特点^[1-2]。近年来, 越来越多的研究报道了FIZZ1参与了各种肺部疾病过程, 因其在小鼠低氧性肺动脉高压中起到了强烈的诱导作用, 又将其称为HIMF^[3]。HIMF能够通过多条信号通路影响细胞活动, 并具有促有丝分裂、血管生成性、血管收缩性、趋化因子特性等生物学功能, 参与多种疾病的发生发展^[3-5]。本文将就HIMF所介导的信号通路及其所参与的肺部疾病发生过程做一综述。

1 HIMF 介导的信号通路

1.1 HIMF 调节细胞内 Ca^{2+} 浓度升高

HIMF能够在肺动脉平滑肌细胞外 Ca^{2+} 浓度为零时依然使得细胞内 Ca^{2+} 浓度增加, 说明HIMF参与了细胞内储存的 Ca^{2+} 释放。胞内 Ca^{2+} 释放主要经过 IP_3R 和 $RyRs$, 其中, HIMF诱导细胞内瞬时 Ca^{2+} 流应答的启动反应是通过 IP_3R 而不是 $RyRs$ 来实现的, 但 $RyRs$ 可以通过调节 Ca^{2+} 诱导 Ca^{2+} 释放机制维持整个细胞内 Ca^{2+} 浓度的变化^[6]。也就是说激活 IP_3R 钙离子通道是HIMF诱导胞内瞬时 Ca^{2+} 流的先决条件, 而 $RyRs$ 也受到HIMF的激活从而影响胞内 Ca^{2+} 的释放。HIMF可能作为一个配体通过与受体结合来启动细胞内 Ca^{2+} 的释放, 且多个受体与之相配并影响整个细胞内 Ca^{2+} 的释放, 包括膜受体以及细胞内的可溶性酪氨酸激酶, 但其受体至今仍不明确。G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)和酪氨酸激酶受体能够激活PLC, 并促使 IP_3 形成, 之后通过 IP_3R 启动细胞内储存 Ca^{2+} 的释放参与细胞增殖等活动。S100A11是一种钙结合蛋白, 细胞受到HIMF刺激时, S100A11聚集, 与另一种钙结合蛋白膜联蛋白A2形成有包膜的S100A11-膜联蛋白A2复合物, 在细胞边缘参与胞吐作用, 从而引起平滑肌细胞的迁移^[7]。由此, HIMF能够诱导平滑肌细胞内 Ca^{2+} 的持续释放并参与血管重塑。

1.2 HIMF 激活 PI3K/Akt-Nk- κ B 通路调节细胞因子的产生

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)酶素家族能够被一

系列的上游信号激活并产生3'磷酸肌醇脂, 结合并激活不同的细胞目的蛋白, 而蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, Akt)就是PI3K的下游目标之一。研究发现HIMF能显著激活Akt磷酸化, 而PI3K的抑制剂能抑制HIMF激活Akt磷酸化, 同时抑制HIMF刺激引起的大鼠肺动脉平滑肌细胞的增殖^[3]。由此说明PI3K/Akt通路参与了HIMF引起的平滑肌细胞增殖。另外, NF- κ B的激活是HIMF诱导血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)表达的必要条件, PI-3K/Akt通路参与HIMF诱导NF- κ B激活VEGF的产生^[8]。同时, HIMF在气道上皮细胞及血管内皮细胞上调血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)及血管粘附分子-1(vascular adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达也是通过PI3K/Akt-NF- κ B信号通路实现的, 并在气道、肺血管重塑中起到了重要作用^[9-10]。HIMF能刺激肺部产生VEGF、单核趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)及基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1), 并且中和VEGFR-2后将显著抑制MCP-1、SDF-1的产生, 这说明HIMF通过VEGF-VEGFR调节MCP-1、SDF-1的表达发挥其促炎及促血管生成的作用^[4]。

1.3 Th2 细胞因子通过 HIMF 介导炎症因子的产生

Th2细胞因子IL-4和IL-13可以通过STAT6通路强烈诱导肺II型上皮细胞产生HIMF, 而HIMF则能够对Th2细胞因子产生正性放大的作用^[11-12]。同样, 在另一研究中也证实, IL-4诱导骨髓衍生的树突细胞(Dendritic cells, DCs)增加FIZZ1表达, 并反过来进一步刺激Th2的应答^[13]。Dasgupta等人^[14]就曾指出过IL-4在FIZZ1的表达方面起到了更为显著的作用。HIMF在诱导胶原蛋白蓄积以及肺动脉的增殖活动中需要IL-4的参与, 表明IL-4同时调节HIMF的下游信号。HIMF诱导VEGF、MCP-1及SDF-1的产生依赖于IL-4信号通路, 并且在MCP-1和IL-4之间有一个前反馈回路, 使其影响先天性及后天获得性免疫^[11]。

1.4 其他

HIMF能够上调细胞内Notch1(intracellular domain of Notch1, NIC)的表达, 并通过激活其配体Jagged1(一种跨膜蛋白)从而激活其下游目的基因Hes, 在配体Jagged1和NIC之间存在一个正反馈循环, 使得这种效应被远远放大。释放的NIC进入细胞核与启动子上的转录因子CSL结合, 随后激活平滑肌细胞的基因转录^[15]。HIMF作为一种趋

化分子,还能够与Bruton酪氨酸蛋白激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)功能性结合,刺激骨髓细胞的BTK磷酸化,并通过激活BTK通路引起骨髓细胞的迁移,并使得白细胞募集^[2]。同时,M2型活化巨噬细胞(即替代性活化的巨噬细胞, AAMacs)产生的HIMF也能通过BTK信号抑制Th2细胞因子的产生。HIMF在炎症反应中到底是起到了促进还是抑制作用,这取决于免疫刺激物和组织部位^[16]。

2 HIMF 参与肺部多种疾病的发生

2.1 肺动脉高压

最早, Teng等人^[3]就指出HIMF比内皮素-1、血管紧张素II更能引起血管收缩以及血管的形成。随后,有人应用腺病毒介导大鼠肺部HIMF过表达,发现能引起肺动脉高压,这一结果与慢性低氧引起的肺动脉增厚、血管肌化、肺压增高以及右心室肥大的结果相似;而抑制大鼠HIMF基因表达能部分抑制肺动脉增厚和肌化、平均肺动脉压和外周血管阻力增加、右心室肥大以及低氧性血管重塑的增加^[5]。HIMF不论是在慢性低氧还是炎症诱导的肺血管重塑过程中都起到了关键作用。在低氧和炎症的刺激下,肺部气道、肺泡上皮细胞和炎症细胞中HIMF均升高,但血管内皮细胞和平滑肌细胞中HIMF只有在低氧刺激下才升高,从而导致无肌化血管新生肌化。研究者^[17]更指出,低氧时HIMF主要通过自分泌发挥作用,而炎症时HIMF则经旁分泌。前文中已阐述在肺部上皮细胞、巨噬细胞中HIMF通过IL-4介导VEGF、VCAM-1、MCP-1、SDF-1等在Th2炎症相关的肺血管重塑中起到了重要作用,而HIMF上调肺血管内皮细胞VEGF的表达,不仅能产生促炎症作用,还能促进血管的生成^[4]。最近, Yamaji-Kegan^[18]的试验中再次证实HIMF能介导IL-4引起血管内皮细胞凋亡,并激活血管紧张素II、VCAM-1等,从而引发炎症反应导致肺动脉高压。同时, HIMF还能介导IL-4引起肺部细胞外基质沉积和胶原蛋白合成间接引起肺血管重塑^[11]。

另外, HIMF还具有显著的趋化性和增生性。一方面, HIMF能对通过PI3K通路直接作用于骨髓源性间充质细胞样细胞,对其有一定的趋化作用。并且BTK在这其中起到了重要的作用, HIMF很有可能通过BTK通路激活Akt/PI3K募集骨髓细胞至肺参与血管重塑^[19]。另一方面, HIMF还能促进肺部细胞的增殖和迁移能力。HIMF能通过PLC-IP₃上调胞内Ca²⁺浓度,激活细胞因子或生长因子的转

录,并且诱导Ca²⁺与S100A11蛋白结合促进平滑肌细胞的迁移,通过PI3K-Akt诱导血管平滑肌细胞、内皮细胞的增殖与迁移^[3,4,6-7]。这些改变将引起血管增厚、管腔狭窄,导致血管重塑,从而引起肺血管压力及阻力的增高。

2.2 支气管哮喘

HIMF最早就是在卵蛋白(ovalbumin, OVA)介导的哮喘小鼠模型肺内被发现的^[1],随后Calvo等人^[20]运用蛋白组学方法鉴定HIMF为一种哮喘炎症和重塑的生物标记,并根据HIMF能诱导成纤维细胞分化为肌成纤维细胞、产生I型胶原和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)使得气道壁增厚,导致气道结构变化的作用,进而提出HIMF可能在哮喘的发生发展中扮演着效应器的角色。同时, Zhang等人^[21]指出氧化应激在气道炎症及高反应性中起到了重要的作用。同样利用蛋白组学探讨了巯基的抗氧化剂对哮喘小鼠肺泡灌洗液和肺组织内蛋白表达的影响,发现HIMF等多种蛋白升高,并明确其为氧化应激标记物,指出这些氧化应激蛋白在哮喘的发病机制中有着重要的作用。

在过敏性肺炎中,肥大的支气管上皮细胞及II型肺泡上皮细胞中均发现HIMF表达上调^[1]。链格孢属作为支气管哮喘的常见变应原,能通过STAT-6急性诱导气道嗜酸性粒细胞增多,并促进上皮细胞HIMF表达引起气道上皮增厚及气道纤维化^[22]。气道重塑的早期, HIMF能通过PI3K/Akt通路调节上皮-间质转换^[23]。HIMF一方面能够引起气道上皮损伤增加收缩力,另一方面通过影响收缩蛋白的表达水平改变了气道平滑肌收缩特性,直接增加卡巴胆碱刺激气道平滑肌产生的收缩力^[24]。HIMF能引起气道高反应性,参与调节肺部炎症和增加气道收缩力,而其对气道平滑肌性能的改变要大于对炎症细胞的影响。HIMF在变应原介导的Th2炎症反应中有着及其重要的作用,通过促进Th2细胞因子的产生,引起巨噬细胞浸润、胶原蛋白沉着等作用从而促进炎症的发生。而在曼氏血吸虫卵介导的炎症中, AAMacs源性HIMF通过对CD4⁺T细胞反应的调节抑制了Th2细胞因子介导的肺部炎症^[16]。同样, Pesce^[25]也发现HIMF能够抑制寄生虫介导的Th2炎症。不同细胞(如上皮细胞、巨噬细胞)分别表达IL-4、IL-13及其受体的水平决定了HIMF的表达, HIMF在过敏原及寄生虫介导的炎症中起到了不同的作用取决于其细胞来源及其与炎症环境中其他分子的协同效应^[26]。

2.3 肺纤维化

在博来霉素诱导的肺纤维化中, H1MF在气道及肺泡上皮细胞中的表达显著上调, 这可能是通过Th2细胞因子IL-4和IL-13经STAT6实现的^[12]。H1MF能刺激I型胶原蛋白的表达, 同时还能激活细胞内的Notch1(NIC)、其配体Jagged1及下游靶基因Hes1, 从而促进 α -SMA的表达^[27]。这些均标志着成肌纤维细胞的分化, 也正是肺纤维化的关键所在。这一点, Liu^[28]通过用过表达H1MF的腺病毒感染小鼠得到印证。研究者还指出H1MF能刺激成纤维细胞的迁移, 表明其具有形成成纤维细胞灶的潜在作用。H1MF可能作为一种细胞效应因子在损伤的上皮细胞和成纤维细胞之间起到了调节及沟通的作用, 并证实了H1MF能在体内诱导肌成纤维细胞分化。

另外, 博来霉素能诱导H1MF募集骨髓源性细胞至肺。除了直接的机制外, H1MF也可能通过调节肺部趋化因子的产生(如MCP-1和/或SDF-1)从而间接导致骨髓衍生细胞的募集。反之, 抑制H1MF的表达能减少肺部肌成纤维细胞分化、减少炎症细胞的募集和炎症/纤维化因子的表达^[28]。由此可知, H1MF通过诱导肌成纤维细胞分化及对骨髓源性细胞的趋化性作用从而引起肺纤维化。

2.4 急性肺损伤

Tong等人^[29]向小鼠腹腔内注射脂多糖, 并发现能引起肺内H1MF的强烈表达。这些表达主要位于支气管上皮细胞、肺泡II型细胞以及血管内皮细胞, 但在脑、心、肝、脾及肾等脏器中则无明显升高。同样, 急性氯气对肺部引起的刺激也能使得H1MF的表达增加^[30]。试验中, 脂多糖刺激肺部上皮细胞及内皮细胞1 h后H1MF即升高, 表明H1MF为肺部炎症的早期应答基因。脂多糖介导的H1MF增多并不通过PI3K、ERK1/2及p38 MAPK通路, 但能引起VCAM-1的表达增加。脂多糖通过介导H1MF增加从而诱导VCAM-1上调, 并增加单核细胞的募集。相反地, H1MF也能够通过增加表面蛋白C的表达减少细胞凋亡从而保护II型肺上皮细胞。因此, H1MF在急性肺损伤中也起到了一定的保护作用, 但脂多糖本身对于表面蛋白C的下调效应远远超过了H1MF抗凋亡所引起的保护效应^[29]。

2.5 其他

H1MF在小鼠胚胎后期即可探测得到, 故被认为参与了小鼠肺的发育与成熟过程。H1MF基因区有一HIF结合位点, 胚胎鼠的肺部发育过程中,

HIF蛋白在时间和空间上都与HIF-2 α 有着重叠, 说明H1MF可能处于HIF-2 α 的下游受到其调控^[31]。H1MF还能通过PI3K/Akt和ERK1/2诱导SP-B、SP-C的产生从而参与了肺部发育与成熟^[32]。

3 展望

H1MF在肺动脉高压、支气管哮喘、肺纤维化、急性肺损伤等多种肺部疾病的发生发展中起到了重要的作用, 其表达、分布及活性的改变在一定程度上影响细胞活动, 并且能通过多种信号通路诱导疾病的发生。近年来, 其在呼吸系统的研究进展较快, 成果较多, 受到了越来越多的学者关注, 但H1MF在某些疾病中研究相对较少, 如慢性阻塞性肺疾病、肺癌等; 另外, H1MF参与疾病发生过程中的机制仍不明确。随着对于H1MF的进一步研究, 或许能将其对于病理过程的影响及发病机制作为一针对性靶点, 为今后疾病的防治一个新的线索与方法。

参考文献

- 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.
- Su Q, Zhou Y, Johns RA. Bruton's tyrosine kinase (BTK) is a binding partner for hypoxia induced mitogenic factor (H1MF/FIZZ1) and mediates myeloid cell chemotaxis[J]. *FASEB J*, 2007, 21(7): 1376-1382.
- Teng X, Li D, Champion HC, et al. FIZZ1/RELM α , a novel hypoxia-induced mitogenic factor in lung with vasoconstrictive and angiogenic properties[J]. *Circ Res*, 2003, 92(10): 1065-1067.
- 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): L1159-L1168.
- Angelini DJ, Su Q, Yamaji-Kegan K, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (H1MF/FIZZ1/RELM α) induces the vascular and hemodynamic changes of pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296(4): L582-L593.
- Fan C, Su Q, Li Y, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor/FIZZ1 induces intracellular calcium release through the PLC-IP(3) pathway[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 297(2): L263-L270.
- Fan C, Fu Z, Su Q, et al. S100A11 mediates hypoxia-induced mitogenic factor (H1MF)-induced smooth muscle cell migration, vesicular

- exocytosis, and nuclear activation[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10(3): M110.000901.
8. Tong Q, Zheng L, Lin L, et al. VEGF is upregulated by hypoxia-induced mitogenic factor via the PI-3K/Akt-NF-kappaB signaling pathway[J]. *Respir Res*, 2006, 7: 37.
 9. Tong Q, Zheng L, Lin L, et al. Participation of the PI-3K/Akt-NF-kappa B signaling pathways in hypoxia-induced mitogenic factor-stimulated Flk-1 expression in endothelial cells[J]. *Respir Res*, 2006, 7: 101.
 10. Tong Q, Zheng L, Lin L, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor promotes vascular adhesion molecule-1 expression via the PI-3K/Akt-NF-kappaB signaling pathway[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 35(4): 444-456.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Cook PC, Jones LH, Jenkins SJ, et al. Alternatively activated dendritic cells regulate CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(25): 9977-9982.
 14. Dasgupta P, Qi X, Smith EP, et al. Absence of the common gamma chain ($\gamma(c)$), a critical component of the Type I IL-4 receptor, increases the severity of allergic lung inflammation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71344.
 15. Liu T, Hu B, Choi YY, et al. Notch1 signaling in FIZZ1 induction of myofibroblast differentiation[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(5): 1745-1755.
 16. Nair MG, Du Y, Perrigoue JG, et al. Alternatively activated macrophage-derived RELM- α is a negative regulator of type 2 inflammation in the lung[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(4): 937-952.
 17. Angelini DJ, Su Q, Yamaji-Kegan K, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1/RELM α) in chronic hypoxia- and antigen-mediated pulmonary vascular remodeling[J]. *Respir Res*, 2013, 14: 1.
 18. 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): L1090-103.
 19. Angelini DJ, Su Q, Kolosova IA, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1/RELM α) recruits bone marrow-derived cells to the murine pulmonary vasculature[J]. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11251.
 20. Calvo FQ, Fillet M, de Seny D, et al. Biomarker discovery in asthma-related inflammation and remodeling[J]. *Proteomics*, 2009, 9(8): 2163-2170.
 21. Zhang L, Wang M, Kang X, et al. Oxidative stress and asthma: proteome analysis of chitinase-like proteins and FIZZ1 in lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid[J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(4): 1631-1638.
 22. Doherty TA, Khorram N, Sugimoto K, et al. *Alternaria* induces STAT6-dependent acute airway eosinophilia and epithelial FIZZ1 expression that promotes airway fibrosis and epithelial thickness[J]. *J Immunol*, 2012, 188(6): 2622-2629.
 23. Wang J, Li F, Yang M, et al. FIZZ1 promotes airway remodeling through the PI3K/Akt signaling pathway in asthma[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1265-1270.
 24. Chen H, Jacobson BA, Mason L, et al. FIZZ1 potentiates the carbachol-induced tracheal smooth muscle contraction[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(5): 1165-1173.
 25. Pesce JT, Ramalingam TR, Wilson MS, et al. Retnla (relmalph/fizz1) suppresses helminth-induced Th2-type immunity[J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(4): e1000393.
 26. Munitz A, Cole ET, Karo-Atar D, et al. Resistin-like molecule- α regulates IL-13-induced chemokine production but not allergen-induced airway responses[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(5): 703-713.
 27. Liu T, Hu B, Choi YY, et al. Notch1 signaling in FIZZ1 induction of myofibroblast differentiation[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(5): 1745-1755.
 28. Liu T, Yu H, Ullenbruch M, et al. The in vivo fibrotic role of FIZZ1 in pulmonary fibrosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88362.
 29. Tong Q, Zheng L, Kang Q, et al. Upregulation of hypoxia-induced mitogenic factor in bacterial lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(9): 2207-2215.
 30. Massa CB, Scott P, Abramova E, et al. Acute chlorine gas exposure produces transient inflammation and a progressive alteration in surfactant composition with accompanying mechanical dysfunction[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 278(1): 53-64.
 31. 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.
 32. Tong Q, Zheng L, Dodd-o J, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor modulates surfactant protein B and C expression in mouse lung[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 34(1): 28-38.

本文引用：方焱堰, 戴爱国, 蒋永亮. HIMF 介导的信号通路及其在肺部疾病中的研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(1): 95-99. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.023

Cite this article as: FANG Yanyan, DAI Aiguo, JIANG Yongliang. Research progress of HIMF and related signal pathways in pulmonary diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(1): 95-99. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.01.023