

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.04.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220125.1759.014.html\(2022-01-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220125.1759.014.html(2022-01-27))

肺动脉高压发病机制的最新研究进展*

胡盼盼,孙增先,姜艳娇 综述,刘云[△]审校

(1. 徐州医科大学附属连云港医院/连云港市第一人民医院药学部,江苏连云港 222061)

[摘要] 肺动脉高压(PH)是一类肺动脉压力超过一定限值的肺血管疾病,能够导致右心衰竭,甚至死亡,同时具有高发病率和高病死率,严重威胁人类健康。然而,PH的发病机制十分复杂,目前还没有完全阐明,但部分因素已被证实,如血管活性物质的失衡、免疫炎症反应、基因突变、非编码 RNA 等。该文主要通过查阅近 5 年的 PH 相关文献,对其发病机制作一综述。

[关键词] 肺动脉高压;血管活性物质;炎症因子;基因突变;非编码 RNA

[中图分类号] R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)04-0678-05

The latest research progress on the pathogenesis of pulmonary hypertension*

HU Panpan, SUN Zengxian, JIANG Yanjiao, LIU Yun[△]

(Department of Pharmacy, Xuzhou Medical University Affiliated Hospital of Lianyungang/the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang, Jiangsu 222061, China)

[Abstract] Pulmonary hypertension (PH) is a type of pulmonary vascular disease in which pulmonary arterial pressure exceeds a certain limit, which can lead to right heart failure and even death. It has high morbidity and high mortality, which seriously threatens human health. However, the pathogenesis of PH is very complex, and has not been fully elucidated yet. Some factors have been confirmed, such as imbalance of vasoactive substances, immune inflammatory response, gene mutation, non-coding RNA, etc. This article mainly summarized the pathogenesis of PA by reviewing the related literatures in the past 5 years.

[Key words] pulmonary hypertension; vasoactive substance; inflammatory factors; gene mutation; non-coding RNA

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一类以肺动脉压力增加并超过一定限值为特征的进行性慢性肺血管疾病,能够导致右心衰竭,甚至死亡,有较高的发病率和病死率^[1]。2018 年第 6 届世界肺动脉高压研讨会上,PH 被定义为:静息状态下,平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP) > 20 mm Hg 且肺毛细血管楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP) > 15 mm Hg 或肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR) > 3 WU^[2]。PH 的致病因素很多,根据病因的不同,将其分为以下五大类:(1)动脉性 PH(PAH),包括特发性 PAH、遗传性 PAH、药物和毒素引起的 PAH 等;(2)左心疾病所致 PH;(3)肺部疾病和(或)缺氧导致的 PH;(4)慢性血栓栓塞性 PH(CTEPH);(5)具有不明确和(或)多因素机制的 PH^[3]。本文主要通过查阅近 5 年的 PH 相关文献,对其发病机制作一综述。

1 血管活性物质的失衡

PH 中的血管重构主要涉及肺动脉血管的内膜、中膜和外膜,其中中膜层的主要细胞成分平滑肌细胞增殖起主要作用^[4]。血管活性物质一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列环素(prostaglandin I₂, PGI₂)、内皮素 1(endothelin-1, ET-1)、低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIFs)等均能够从不同的方面促进或抑制肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)的增殖,这些物质的失衡(降低或增加)在 PASMCs 增殖导致的血管重构中起着重要的作用。

1.1 NO、PGI₂ 及 ET-1

NO 是体内重要的信使分子,由内皮型一氧化氮合酶(eNOS)产生,在维持血管稳态并抑制 PH 的发展方面有重要作用;在体内 NO 能够激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),从而使三磷酸鸟苷(GTP)转化为环磷酸鸟苷(cGMP),随后激活 cGMP 依赖的蛋白激酶

G(PKG),活化的PKG能够通过多种机制舒张血管,抑制PASCs增殖;PH通常存在NO生物利用度降低导致的PKG活性受损,从而发生肺血管的重构^[5]。

PGI₂是血管内皮细胞中花生四烯酸(AA)的主要代谢产物,可以与IP受体、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)等结合,在舒张血管、抑制血小板聚集和PASCs增殖中具有重要作用^[6]。

ET-1是一种缩血管活性物质,其产生和释放受多种刺激因素调节,包括血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)、促炎细胞因子等,在PASCs和内皮细胞中均有表达,能够与PASCs上的内皮素A受体(ETA)和内皮细胞上的内皮素B受体(ETB)结合,从而促进血管收缩和细胞增殖^[7-8]。

1.2 HIFs与骨膜素

HIFs是一类转录因子,包括HIF-1、HIF-2和HIF-3,分别由 α 、 β 两个亚基组成,能够调控细胞的增殖、分化和凋亡,尤其是HIF-1 α 和HIF-2 α ,在PH的肺血管收缩和重构中起重要作用^[9-15]。有研究表明,常氧条件下HIF-1 α 和HIF-2 α 在脯氨酸羟化酶(PHD)的作用下很快被降解,表达水平都较低。但在缺氧条件下,PASCs中的HIF-1 α 表达升高,并促进了PASCs的增殖;而HIF-2 α 则在肺血管内皮细胞中表达升高,并通过诱导内皮间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)参与肺血管重构,加重PH的病情^[10-11]。

骨膜素作为一种参与细胞黏附的细胞外基质蛋白,在肺动脉内皮细胞中通过HIF-1 α 依赖性机制产生,抑制骨膜素的表达可改善PH小鼠的血流动力学和心脏反应,抑制肺动脉内皮细胞中血管内皮生长因子(VEGF)和HIF-1 α 的释放从而逆转BMPR2表达下调,而骨膜素的过表达则诱导肺动脉内皮细胞中HIF的活化并增加ET-1和VEGF的产生,并且敲低HIF-1 α 抑制了骨膜素促进血管生成的作用^[12]。

2 免疫炎症反应

近年来,随着PH研究的不断深入,发现免疫炎症反应与PH的发病机制密切相关,血管周围的炎症浸润是PH的主要病理特征之一。在PH患者及PH动物模型的肺动脉血管壁中存在大量的巨噬细胞积累。有研究表明,巨噬细胞能够被成纤维细胞激活,激活后的巨噬细胞能够增强体内白细胞介素(IL)-6、信号传导和转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)、HIF-1等信号通路,从而促进PH的血管重构,表明炎症细胞和炎症因子参与了PH的发生、发展^[13-14]。并且,在血管周围聚集的巨噬细胞、T淋巴细胞等炎症细胞都能够释放出大量的细胞因子和趋化因子,促进肺血管内皮细胞损伤、PASCs增殖,从而加重肺血管重构。接下来,将介绍几个细胞因子或趋化因子在PH中的作

用。

2.1 炎症小体NLRP3(the NLR pyrin domain-containing protein 3)

NLRP3是4个已知的结构亚组中研究得最多的炎症小体,越来越多的证据表明,NLRP3炎症通路参与多种呼吸道疾病和肺部疾病的发病机制^[15-16]。在PH发生的初始阶段,核因子 κ B(NF- κ B)通路被激活,导致包括NLRP3在内的炎症因子表达上调,而NLRP3则通过与caspase-1的相互作用使caspase-1活化,进而使促炎性细胞因子IL-1 β 和IL-18的表达增加,最终导致肺间质纤维化和肺动脉平滑肌细胞的增殖与凋亡抵抗^[17-18]。

2.2 高迁移率族蛋白1(high mobility group box 1, HMGB1)与Toll样受体3(TLR3)

HMGB1是一种非经典的炎症细胞因子,激活的HMGB1在细胞膜表面与Toll样受体4(TLR4)结合,能够通过抑制骨形成蛋白2受体(BMPR2)信号通路,促进炎症因子如IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等的产生,促进炎症反应和PASCs增殖,最终加重PH中的血管重塑^[19]。多肽P5779就是GOLDENBERG等^[20]针对HMGB1/TLR4信号通路采用的一种新型多肽,它能够特异性地以二硫键的形式靶向细胞外HMGB1,干扰其与TLR4的结合,但同时不会完全抑制多功能免疫受体TLR4的信号传递,这为探索PH新型药物提供了一个可能。

TLR3作为TLR家族的先天免疫受体TLR成员,在肺动脉内皮细胞中能够通过IL-10诱导产生,对肺动脉血管发挥保护作用;TLR3缺乏能够增加ET-1和IL-6的表达,促进内皮细胞凋亡,加重重度PH的进展;因此,恢复TLR3信号可能成为治疗PH的新途径^[21]。

2.3 促有丝分裂因子(HIMF)与细胞外钙感受受体(CaSR)

HIMF是一种促炎性细胞因子,CaSR则是炎症激活的关键因素,二者都能够诱导NF- κ B的激活、IL-4和IL-6的表达及VEGF的产生。而最近一项研究表明,缺氧诱导的HIMF能够与CaSR的胞内域结合,通过其自身的二聚化促进CaSR的二聚化,激活CaSR,从而介导间歇性缺氧引起的PASCs增殖及肺血管重塑和PH的发展^[22]。

3 基因突变

3.1 骨形成蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)

骨形成蛋白(BMP)是转化生长因子 β 超家族的一员,BMPR2突变是遗传性PH和特发性PH(尤其是遗传性PH)的常见因素,且在无BMPR2突变的PAH中也检测到BMPR2蛋白表达降低。研究表明,BMPR2突变不仅能够诱导肺血管内皮细胞发生EndMT和炎症反应,参与肺血管的重构,还能够引起

内皮细胞的线粒体功能障碍,导致线粒体 DNA 损伤和凋亡,阻止肺血管重构的逆转^[23]。目前,靶向 BMPR2 基因转录的微 RNA(microRNA, miR),如 miR-17/92、miR-21、miR-125a 等已成为治疗 PH 的新靶点^[24];同时, BMPR2 的上游调节因子 FHIT 也可能成为 PH 治疗的新靶点^[25]。

3.2 CAV1 蛋白

CAV1 是胞膜上一种整合膜蛋白,在很多细胞中都有表达,是很多信号级联开始的地方;在 CAV1 基因突变小鼠的体内发现了 eNOS 活性增加,并出现了 PH 症状,而在 CAV1 基因敲除小鼠中即使给予高水平的 NO,也没有发生 PH^[26-27]。有研究表明,CAV1 基因缺失导致的 eNOS 动态负调节和氧化应激在 PH 发生中起关键作用,可能降低 BMPR2 蛋白的表达,并促进转化生长因子 β (TGF- β) 信号转导,从而促进肺血管重构^[28]。

3.3 KCNK3 通道

钾离子(K^+)通道是一种分布最广的离子通道群,也是一种跨膜蛋白,连接细胞内与细胞外的环境,对膜电位的调节起着重要作用。PASMCs 中 NO 和 cGMP 等能够激活 K^+ 通道或使其表达上调,引起膜超极化并增强膜复极化,随后导致电压依赖性钙离子(Ca^{2+})通道关闭并降低细胞内游离 Ca^{2+} 浓度,导致肺血管扩张^[29]。KCNK3 蛋白是一个向外的 K^+ 通道,也称为 TASK1 或 K2P3.1,已被确认为 PH 新的易感基因。研究表明,KCNK3 的功能丧失或活性抑制能够增强 PASMCs 膜去极化相关的血管收缩,使 HIF-1 α 和 IL-6 表达增加及 PASMCs 过度增殖^[29-30]。

3.4 PIM1 蛋白

PIM1 是一种在 PAH 中表达上调的癌蛋白。研究发现,PIM1 能够直接靶向狼疮 Ku 自身抗原蛋白 p70(KU70)参与调节 DNA 损伤修复及 PASMCs 增殖和凋亡等过程^[31];使用 PIM1 抑制剂 SGI-1776 或 TP-3654 能够明显抑制非同源末端连接 DNA 的修复和 PASMCs 增殖并诱导细胞凋亡,同时也能够显著改善大鼠模型中的肺血流动力学和肺血管重构。

4 非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)

4.1 长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)

lncRNA 是长度大于 200 个核苷酸的无编码转录物,没有明显的蛋白质编码功能,通常与蛋白质或其他 RNA 分子结合,在多种生物学过程中起着重要作用,包括细胞增殖、分化及凋亡^[32]。目前,lncRNA 已显示出在各种疾病中的作用,并已被确定为潜在的治疗靶点,已有不少 lncRNA 被证实参与调节 PH 的 PASMCs 增殖。

ZHANG 等^[33] 研究表明,Hoxa-as3 在 PH 中高表达并参与缺氧诱导的细胞增殖,该基因可由转录激活因子 H3K9Ac 的乙酰化上调,通过与其下游基因

Hoxa3 的相互作用加速细胞周期并促进细胞增殖。TYKRIL 为酪氨酸激酶受体诱导型 lncRNA,是第一个已知的调控 p53/PDGFR β 轴的 lncRNA,能够通过 p53 介导的 PDGFR β 维持 PASMCs 过度增殖表型从而促进 PASMCs 增殖^[34]。在正常生理状态下,Rps41 能够与白细胞介素增强剂结合因子 3(ILF3)结合,加速 ILF3 的降解,从而减少 HIF-1 α mRNA 的积累,降低其稳定性;但在缺氧状态下,Rps41 的表达被下调,导致 ILF3 和 HIF-1 α 蛋白水平升高,促进 PASMCs 的增殖和迁移^[35]。TUG1 则可以直接与 miR-328 结合,以 P53 依赖的方式抑制 DNA 损伤后的细胞周期进程,从而抑制 PASMCs 增殖^[36];lncRNA-MEG3 则以序列特异性的方式与 miR-328-3p 结合并使其降解,进而增加下游靶基因胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R)的表达,调控 PH 发展过程中细胞增殖、细胞周期进程、细胞迁移和凋亡^[37]。另外,研究表明,lncRNA-H19 有望成为 PH 右心衰竭的新生物标志物和治疗靶点,抑制 H19 的表达能够改善 PH 右心衰竭^[38]。

4.2 环状 RNA(circRNA)

环状 RNA 也是非编码 RNA 的一种,可以调节各种生物学过程,包括细胞增殖。钙调蛋白 4 基因(calmodulin 4 gene, circ-calm4)便是一种新型的环状 RNA,在细胞核和细胞质中都有表达。研究表明,该基因能够吸附 miR-337-3p,作为 miR-337-3p 的分子海绵来调节肌球蛋白-10 的表达,肌球蛋白-10 则通过调节细胞周期来促进 PASMCs 增殖^[39]。

5 小 结

PH 是一种严重影响人类生活质量和生命健康的肺血管疾病,其发病机制尚不完全清楚,目前已知与血管活性物质的失衡、免疫炎症反应、基因突变及非编码 RNA 等有关。针对这些已知的致病机制,PH 的靶向药物被研发出来,主要包括 PDE-5 抑制剂、鸟苷酸环化酶激动剂、前列腺素类似物、选择性 IP 受体激动剂及内皮素受体拮抗剂等。同时,一些新的治疗药物(如多肽 P5779)及新的治疗靶点(如 HMGB1)等也相继被发现,但这些新的治疗药物和治疗靶点都还未获得可靠的临床数据。目前来看,尽管拥有大量的治疗药物和治疗手段,PH 仍是一种具有高发病率和病死率的疾病,这就需要对 PH 进行更深入的研究,寻找其他途径的靶向药物或新的治疗方案,以改善患者的血管结构和右心功能,以及临床症状及预后,降低其发病率和病死率。

参考文献

- [1] HOEPER M M, GHOFrani H A, GRÜNIG E, et al. Pulmonary hypertension [J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(5): 73-84.
- [2] SIMONNEAU G, MONTANI D, CELERMA-

- JER D S, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53 (1): 1801913.
- [3] THENAPPAN T, ORMISTON M L, RYAN J J, et al. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management [J]. *BMJ*, 2018, 360: 5492.
- [4] STENMARK K R, FRID M G, GRAHAM B B, et al. Dynamic and diverse changes in the functional properties of vascular smooth muscle cells in pulmonary hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 551-564.
- [5] EVANS C E, ZHAO Y Y. Molecular basis of nitrate stress in the pathogenesis of pulmonary hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 967: 33-45.
- [6] DEL POZO R, HERNANDEZ GONZALEZ I, ESCRIBANO-SUBIAS P. The prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: a clinical review [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(6): 491-503.
- [7] ROSSI G P, SECCIA T M, BARTON M, et al. Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part I: General mechanisms; a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and The Japanese Society of Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(3): 451-461.
- [8] 梁荣章, 吴永泉, 邓朝胜. 内皮素通路在靶向治疗慢性血栓栓塞性肺动脉高压中的作用及机制 [J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26(10): 919-922.
- [9] SMITH K A, WAYPA G B, DUDLEY V J, et al. Role of hypoxia-inducible factors in regulating right ventricular function and remodeling during chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2020, 63(5): 652-664.
- [10] TANG H, BABICHEVA A, MCDERMOTT K M, et al. Endothelial HIF-2 α contributes to severe pulmonary hypertension due to endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(2): L256-275.
- [11] WANG Z, YANG K, ZHENG Q, et al. Divergent changes of p53 in pulmonary arterial endothelial and smooth muscle cells involved in the development of pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(1): L216-228.
- [12] NIE X, SHEN C, TAN J, et al. Periostin: a potential therapeutic target for pulmonary hypertension? [J]. *Circ Res*, 2020, 127(9): 1138-1152.
- [13] PRINS K W, ARCHER S L, PRITZKER M, et al. Interleukin-6 is independently associated with right ventricular function in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(3): 376-384.
- [14] D'ALESSANDRO A, EL KASMI K C, PLECITÁ-HLAVATÁ L, et al. Hallmarks of pulmonary hypertension; mesenchymal and inflammatory cell metabolic reprogramming [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(3): 230-250.
- [15] JIA H, LIU Y, GUO D, et al. PM2. 5-induced pulmonary inflammation via activating of the NLRP3/caspase-1 signaling pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(3): 298-307.
- [16] WANG H, LV C, WANG S, et al. NLRP3 inflammasome involves in the acute exacerbation of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1321-1333.
- [17] FU C, HAO S, LIU Z, et al. SOD2 ameliorates pulmonary hypertension in a murine model of sleep apnea via suppressing expression of NLRP3 in CD11b⁺ cells [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 9.
- [18] UDJUS C, CERO FT, HALVORSEN B, et al. Caspase-1 induces smooth muscle cell growth in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(6): L999-1012.
- [19] WANG J, TIAN X T, PENG Z, et al. HMGB1/TLR4 promotes hypoxic pulmonary hypertension via suppressing BMP2 signaling [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 117(1): 35-44.
- [20] GOLDENBERG N M, HU Y, HU X, et al. Therapeutic targeting of high-mobility group Box-1 in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(12): 1566-1569.
- [21] FARKAS D, THOMPSON A A R, BHAGWANI A R, et al. Toll-like receptor 3 is a therapeutic target for pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(2): 199-210.
- [22] ZENG X, ZHU L, XIAO R, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor acts as a nonclassical

- ligand of calcium-sensing receptor, therapeutically exploitable for intermittent hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 69(5):844-854.
- [23] THOMPSON A A R, LAWRIE A. Targeting vascular remodeling to treat pulmonary arterial hypertension[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(1):31-45.
- [24] ORRIOLS M, GOMEZ-PUERTO M C, 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.
- [25] DANNEWITZ PROSEDA S, TIAN X, KURAMOTO K, et al. FHIT, a novel modifier gene in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(1):83-98.
- [26] SOUTHGATE L, MACHADO R D, GRÄF S, et al. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(2):85-95.
- [27] GAJECKI D, GAWRYS J, SZAHIDEWICZ-KRUPSKA E, et al. Novel molecular mechanisms of pulmonary hypertension: a search for biomarkers and novel drug targets—from bench to bedside[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:7265487.
- [28] OLIVEIRA S D S, CHEN J, CASTELLON M, et al. Injury-induced shedding of extracellular vesicles depletes endothelial cells of caveolin-1 and enables TGF- β (transforming growth factor- β)-dependent pulmonary arterial hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6):1191-1202.
- [29] BABICHEVA A, ZHAO T, YUAN J X. KCNK3 channel: a new player in the field of pulmonary vascular disease[J]. *Circ Res*, 2019, 125(7):696-698.
- [30] LAMBERT M, BOET A, RUCKER-MARTIN C, et al. Loss of KCNK3 is a hallmark of RV hypertrophy/dysfunction associated with pulmonary hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(6):880-893.
- [31] LAMPRON M C, VITRY G, NADEAU V, et al. PIM1 (Moloney Murine Leukemia Provirus Integration Site) inhibition decreases the non-homologous end-joining dna damage repair signaling pathway in pulmonary hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3):783-801.
- [32] HAFEEZ N, CHAN S Y. A New “TYK” token era for the study of long noncoding RNAs in pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(10):1339-1341.
- [33] ZHANG H, LIU Y, YAN L, et al. Long noncoding RNA Hoxaas3 contributes to hypoxia-induced pulmonary artery smooth muscle cell proliferation[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(3):647-657.
- [34] ZEHENDNER C M, VALASARAJAN C, WEINER A, et al. Long noncoding RNA TYKRIL plays a role in pulmonary hypertension via the p53-mediated regulation of PDGFR β [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(10):1445-1457.
- [35] LIU Y, ZHANG H, LI Y, et al. Long noncoding RNA Rps4l mediates the proliferation of hypoxic pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *Hypertension*, 2020, 76(4):1124-1133.
- [36] WANG S, CAO W, GAO S, et al. TUG1 regulates pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(11):1534-1545.
- [37] XING Y, ZHENG X, FU Y, et al. Long noncoding rna-maternally expressed gene 3 contributes to hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(12):2166-2181.
- [38] OMURA J, HABBOUT K, SHIMAUCHI T, et al. Identification of long noncoding rna h19 as a new biomarker and therapeutic target in right ventricular failure in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2020, 142(15):1464-1484.
- [39] ZHANG J, LI Y, QI J, et al. Circ-calm4 serves as an mir-337-3p sponge to regulate myo10 (myosin 10) and promote pulmonary artery smooth muscle proliferation[J]. *Hypertension*, 2020, 75(3):668-679.