

性激素及其代谢物在肺动脉高压中的研究进展

饶婉琴¹, 王梓良^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院, 江西 赣州

收稿日期: 2025年9月29日; 录用日期: 2025年10月23日; 发布日期: 2025年10月29日

摘要

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH): 是由多种异源性病因导致的临床病理生理综合征, 其特点是肺血管结构或功能改变引起肺血管阻力和肺动脉压力逐渐升高, 继而发展成右心衰竭甚至死亡。肺动脉高压存在令人费解的性别偏见, 在女性中更为普遍。虽然女性肺动脉高压患者比例明显高于男性, 但是其病情严重程度和预后却较男性轻, 提示性激素参与PAH的发生、发展。因此, 深入研究肺动脉高压性别差异的机制、寻找新的治疗靶点和开发新型PAH治疗药物是当前研究者的任务。本文将分析性激素及其相关代谢物在PAH研究的进展、预后及治疗等, 系统阐述性激素代谢物其促进与保护作用机制。深入探讨“雌激素悖论”背后隐藏的潜在治疗机制。

关键词

肺动脉高压, 性激素, 雌激素

Research Progress on Sex Hormones and Their Metabolites in Pulmonary Arterial Hypertension

Wanqin Rao¹, Ziliang Wang^{2*}

¹First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: September 29, 2025; accepted: October 23, 2025; published: October 29, 2025

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH): It is a clinical pathophysiological syndrome caused by

*通讯作者。

文章引用: 饶婉琴, 王梓良. 性激素及其代谢物在肺动脉高压中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2624-2629. DOI: 10.12677/acm.2025.15103052

multiple heterogeneous etiologies, characterized by changes in pulmonary vascular structure or function leading to gradual increase in pulmonary vascular resistance and pulmonary arterial pressure, which then develops into right heart failure or even death. There is a puzzling gender bias in pulmonary arterial hypertension, which is more common in women. Although the proportion of female patients with pulmonary arterial hypertension is significantly higher than that of males, their severity and prognosis are milder, indicating that sex hormones are involved in the occurrence and development of PAH. Therefore, conducting in-depth research on the mechanisms of gender differences in pulmonary arterial hypertension, searching for new therapeutic targets, and developing novel PAH therapeutic drugs are important tasks for current researchers. This article will analyze the progress, prognosis, and treatment of sex hormones and their related metabolites in PAH research, and systematically elucidate the promoting and protective mechanisms of sex hormone metabolites. Explore in depth the potential therapeutic mechanisms behind the “estrogen paradox”.

Keywords

Pulmonary Arterial Hypertension, Sex Hormones, Estrogen

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺动脉高压的发病机制是由一种或多种“打击”驱动的最终使肺血管细胞,包括内皮细胞(endothelial cells, ECs)、平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs)、外膜成纤维细胞和炎症细胞,呈现出增殖、抗凋亡的表型[1],从而促进肺血管壁中的内皮功能障碍、炎症、代谢功能障碍和氧化应激。2022年ESC/ERS指南指出[2],PAH诊断血流动力学标准为:海平面、静息状态下,通过右心导管检查(right heart catheterization, RHC)测定:平均肺动脉压(mPAP) > 20 mmHg时,肺小动脉楔压(PAWP) ≤ 15 mmHg及肺血管阻力 > 2 WU。PAH是一个与性别相关的疾病,大多数PAH登记处报告的女性比例较高,从62%到80%不等[3]。虽然女性发病率高,但男性右心衰竭程度与病死率高,预后较女性差。肺动脉高压协会登记处在2024年发表的研究中建立的模型表明[4]:女性的死亡风险比男性低48%。以上研究均表明PAH发病及疾病发展具有明显的性别差异。越来越多的证据表明,性激素,尤其是雌激素及其代谢物在PAH的发生发展中起重要作用[5],同时已批准的PAH疗法的反应中性别也有决定性作用,例如,女性对内皮素受体拮抗剂的反应更有利[6],男性对磷酸二酯酶5型抑制剂他达拉非的反应更有利[7]。

2. 性激素的代谢过程

性激素代谢主要通过细胞色素P450酶(Cytochrome P450s, CYP450)和儿茶酚氧位甲基转移酶(catechol O-methyltransferase, COMT)催化,生成多种具有不同生物活性的代谢物。雌激素的种类包括:雌酮(estrone, E1)、17 β -雌二醇(estradiol, E2)以及雌三醇(estriol, E3)。雌酮可以转化为17 β -雌二醇,而这一过程是通过17 β -羟基类固醇脱氢酶-1(17 β -HSD-1)实现的。在CYP1A1/CYP1B1的作用下,E2经过2-羟基化反应生成代谢产物2-羟基雌二醇。经过儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)的作用,该物质被转化为不具有雌激素活性的2-甲氧基雌二醇(2-methoxyestradiol, 2ME2)。E2主要是非雌激素性代谢产物。在17 β -羟基类固醇脱氢酶-2(17 β -HSD-2)的催化作用下,2ME2被代谢为2-甲氧基雌酮(2-methoxyestrone, 2ME1)。雌三醇是雌二醇和雌酮的外周代谢降解产物,活性最弱,且不由卵巢分泌。雄激素是雌激素的前体,例如睾酮去甲

基后通过芳香化酶芳香化转化成雌二醇。

雌激素前体衍生物, 脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)是一种由肾上腺皮质网状带分泌(占 95%), 少量由性腺和大脑合成的类固醇激素, 循环中的脱氢表雄酮(DHEA)的 99%以上是其硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone-sulfate, DHEA-S)的形式存在[8], 在磺基转移酶和类固醇硫酸酯酶作用下, DHEA 与 DHEA-S 可互相转换。血液循环中 DHEA-S 的浓度有明显的性别差异: 男性高于女性。

3. 性激素及其代谢产物在肺动脉高压中的双重作用

3.1. 雌激素代谢物 16 α -OHE1 在肺动脉高压的多重作用

PAH 的主要病理表现为肺血管重塑、内皮间质化, 最终导致肺动脉压力升高。相关研究发现[9], 雌激素及其前体与代谢物在体内复杂的代谢过程, 使其在不同阶段和环境可能具有截然不同的功能。其对 PAH 的影响存在显著差异。16 α -OHE1 (16 α -hydroxyestrone 1, 16 α -OHE1)是雌激素主要活性代谢物, 它的病理机制已得到了初步阐明, 目前有研究中表明[10], 雌激素代谢物 16 α -OHE1 可诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生从而使蛋白酪氨酸磷酸酶(Protein tyrosine phosphatases, PTP)产生不可逆氧化, 并影响下游信号分子的磷酸化, 刺激平滑肌细胞中的有丝分裂导致有害的氧化应激和肺血管增生, 诱发肺血管重塑, 促进 PAH 的发展。在 BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor type II)突变携带者中, 16 α -OHE1 通过抑制 BMPR2 信号通路促进内皮-间充质转化(EndoMT)和血管纤维化, 且与疾病严重程度正相关[1] [11]。固有免疫中, 巨噬细胞及其他多种免疫细胞在 PAH 的发生发展中发挥着不可或缺的作用。Fessel 等人[11]的通过观察 BMPR2 突变小鼠和对照小鼠中细胞因子发现 16 α -OHE 可能通过非细胞因子途径诱导炎症, 确切机制尚需进一步研究。

3.2. 雌激素代谢物 2ME2 对肺动脉高压的多效保护作用

部分研究者发现雌激素代谢物在 PAH 中发挥保护作用[12], 2ME2 由 2-OHE2 经 COMT 甲基化生成, 通过抑制关键细胞周期调节蛋白、上调环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、降低 HIF 蛋白表达、干扰微管蛋白聚合和破坏微管网络等方式发挥抗增殖作用, 减轻肺血管重塑[13] [14]。在人肺动脉内皮细胞 (Pulmonary arterial endothelial cells, PAEC)中, 2ME2 通过抑制(Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)表现出抑制作用, 使 Smad2/3 磷酸化下调, 最终阻碍缺氧和辐射诱导的 EndoMT 和肺纤维化[15] [16]。Tofovic 等[17]通过由缺氧诱导的 PH 鼠模型研究发现雌激素代谢产物 2-ME2 能够降低右心室收缩压峰值(RVPSP), 并减轻右心室肥厚和肺血管损伤, 明显降低疾病严重程度。Tofovic 等[18]在动物模型中还发现, 2ME2 可以通过改善肺中巨噬细胞浸润程度来介导 PAH 中肺动脉周围的炎症反应。

3.3. 雌激素代谢物 4-OHE2 的双重作用

4-羟基雌二醇(4-hydroxyestradiol 2, 4-OHE2)由 CYP1B1 催化生成, 目前有研究表明[19]其通过降低女性肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC)中 BMPR2 信号但不影响细胞增殖, 但 4-OHE2 抑制雌二醇(E2)与内质网的结合, 并竞争性地降低 2-羟基雌二醇(2-Hydroxyestradiol 2, 2-OHE2)的活性[20], 可能阻碍保护性 2-甲氧基雌二醇(2ME2)的产生。这表明 4-OHE2 可能会加剧 PAH 进展。4-OHE2 对男性 PASMC 的 BMPR2 信号有增强作用来减轻细胞增殖、肺血管重塑, 具有性别差异[19]。但其具体机制仍需继续深入探究。

3.4. DHEA 及 DHEA-S 的特异性作用

肺动脉压力持续升高导致右心后负荷增加, 从而引起右心室肥厚、扩张、功能不全, 最终出现右心

衰竭[21], 右心室功能失常是 PAH 预后的关键因素, 而性激素在其中起着重要作用。硫酸脱氢表雄酮(Dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S)是一种由肾上腺皮质网状带分泌(占 95%), 少量由性腺和大脑合成的类固醇激素, 循环中的 DHEA 的 99%以上是其 DHEA-S 的形式存在。DHEA-S 可作为“性激素前体”, 在需要时转化为睾酮、雌二醇等活性更强的性激素。Van 等[22]一项纳入 279 例 PAH 患者的队列研究发现, 男性和女性 PAH 患者脱氢表雄酮-硫酸盐(DHEA-S)浓度均较对照组低, 可导致右心室功能降低。此外, 脱氢表雄酮-硫酸盐治疗改善了右心室收缩压和舒张压, 并减少右心室适应不良。而雄烯二酮与睾酮水平降低仅见于女性患者。右心室功能减退同低 DHEA-S 与高睾酮浓度相关仅见于男性患者。在动物模型中 DHEA 可逆转 RV 纤维化和功能障碍[23], 临床试验显示其可能改善 PAH 患者运动能力和 RV 血流动力学。在女性中, 较高水平的(dehydroepiandrosterone, DHEA)与 RVEF 降低、RV 质量增加和体积增加相关, 在男性中确无明显统计学意义[22]。在动物实验中[24], 睾酮通过负向调节小鼠右心室对负荷应激的反应, 在压力超负荷模型(如肺动脉结扎模型)中, 睾酮处理会导致 RV 肥厚加剧、僵硬增加, 且与 RV 纤维化相关。Ventetuolo 等[25]做出的研究表明雌激素代谢的改变是右心室功能存在性别差异另一决定性因素。这提示雌激素代谢物可能对改善右心室功能有重要意义, 性激素及其代谢物可能对 PAH 相关的右心功能改变具有重要的保护作用, 但性别差异带来的性激素水平差异如何影响这些病理过程的机制仍不清楚, 需要更多研究证据揭示其作用机制, 以及对其临床应用的安全性和有效性进行评估。

3.5. 雌激素代谢物及雌三醇(E3)的免疫炎症调节机制

PAH 的性别差异的具体机制尚不明确, 但可能与固有免疫和适应性免疫存在关联。早期研究发现, 雌激素及其前体与代谢物在体内复杂的代谢过程, 使其在不同阶段和环境可能具有截然不同的抗炎或促炎功能[9]。T、B 淋巴细胞是机体适应性免疫的核心细胞。调节性 T 细胞(regulatory cells, Treg 细胞)正常情况下通过分泌因子 IL-10 抑制血管周围炎症反应, 从而减少血管损伤, 保障机体免疫稳态。Tamosiuniene 等[26]使用缺乏 Tregs 的雄性和雌性裸鼠进行研究时, 发现在 SuHx 和慢性低氧模型中, 雌性大鼠的肺部炎症浸润加重, 右心室纤维化加重, 但是经免疫重建后, 可调节右心室血管保护蛋白来预防和保护 PAH, 这提示雌性比雄性更加依赖 Tregs 的正常功能来阻止 PAH 的发生发展, 提示雌激素可能通过 Tregs 为肺动脉提供保护作用, 雌三醇(E3)被发现可以强烈刺激肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和 IL-6 的表达, 这意味着其在 PAH 中具有潜在的促炎作用[27]。

4. 治疗及预后的性别差异

PAH 目前治疗方案主要为靶向药物治疗、双肺移植或心肺联合移植, 双肺移植或心肺联合移植的临床经验及来源都及其有限, 靶向治疗是目前研究的主流方向, 过去三十年, 针对肺动脉高压(PAH)中三条主要功能失调的通路——前列环素、内皮素和一氧化氮通路——相继开发出多种药物。目前的研究尽管取得了一定进展, PAH 仍无法治愈, 因此亟需探索新的药物研发方向。目前, 研究焦点也已转向此前未被靶向的信号通路, 尤其是骨形态发生蛋白(BMP)/转化生长因子- β (TGF- β)信号通路的发现。并研究致力于恢复 BMP/TGF- β 通路平衡的新型药物。其他新兴方法包括抗炎疗法、激素调节和代谢靶向剂, 如雷诺嗪和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂, 这可能会扩大 PAH 的治疗前景[28]。由于性别差异的存在, 治疗策略也需要个体化, 性激素及其代谢物通过复杂的分子网络调控 PAH 的病理进程, 未来需进一步阐明性别特异性代谢通路差异, 开发出靶向性激素受体或代谢酶的精准疗法、调节性激素代谢等新兴疗法, 以突破现有治疗瓶颈。

5. 小结

综上所述, 性激素代谢失衡可能导致 PAH 发病机制、疾病进展和治疗反应的性别差异, 近年来, 有

少量临床研究证明了拮抗雌激素相关药物的临床安全性和有效性, 验证了调节雌激素代谢可以改善肺动脉高压病人的血流动力学指标与代谢紊乱, 为肺动脉高压的精准治疗提供新策略。但目前性激素代谢在肺动脉高压中的具体变化特征、病理机制调控及差异性仍需更多高质量的研究和临床证据支撑, 例如:

“开展前瞻性研究, 验证血清中特定雌激素代谢物变化是否可作为女性 PAH 患者的预后生物标志物”; “利用 CRISPR 技术在 PAH 动物模型中探究 COMT 或 CYP1B1 基因多态性对疾病易感性和严重程度的影响”; “在细胞模型中探究性激素代谢和特征代谢物调控肺动脉高压的肺血管重构的相互机制”。当前关于性激素代谢在肺动脉高压中的研究仍有较大发展空间, 进一步明确其机制, 寻找新的靶向药物, 为广大 PAH 患者的疾病管理和预后带来福音。

参考文献

- [1] Dignam, J.P., Sharma, S., Stasinopoulos, I. and MacLean, M.R. (2024) Pulmonary Arterial Hypertension: Sex Matters. *British Journal of Pharmacology*, **181**, 938-966. <https://doi.org/10.1111/bph.16277>
- [2] Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M.M., Badagliacca, R., Berger, R.M.F., Brida, M., *et al.* (2022) 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*, **61**, Article ID: 2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
- [3] Lau, E.M.T., Giannoulatou, E., Celermajor, D.S. and Humbert, M. (2017) Epidemiology and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 603-614. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.84>
- [4] DesJardin, J.T., Kime, N., Kolaitis, N.A., Kronmal, R.A., Lammi, M.R., Mathai, S.C., *et al.* (2024) Investigating the “Sex Paradox” in Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the Pulmonary Hypertension Association Registry (PHAR). *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **43**, 901-910. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.02.004>
- [5] Lahm, T., Tuder, R.M. and Petrache, I. (2014) Progress in Solving the Sex Hormone Paradox in Pulmonary Hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **307**, L7-L26. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00337.2013>
- [6] Gabler, N.B., French, B., Strom, B.L., Liu, Z., Palevsky, H.I., Taichman, D.B., *et al.* (2012) Race and Sex Differences in Response to Endothelin Receptor Antagonists for Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, **141**, 20-26. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0404>
- [7] Rusiecki, J., Rao, Y., Cleveland, J., Rhinehart, Z., Champion, H.C. and Mathier, M.A. (2015) Sex and Menopause Differences in Response to Tadalafil: 6-Minute Walk Distance and Time to Clinical Worsening. *Pulmonary Circulation*, **5**, 701-706. <https://doi.org/10.1086/683829>
- [8] Oberbeck, R. and Kobbe, P. (2010) Dehydroepiandrosterone (DHEA): A Steroid with Multiple Effects. Is There Any Possible Option in the Treatment of Critical Illness? *Current Medicinal Chemistry*, **17**, 1039-1047. <https://doi.org/10.2174/092986710790820570>
- [9] Straub, R.H. (2007) The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocrine Reviews*, **28**, 521-574. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>
- [10] Hood, K.Y., Montezano, A.C., Harvey, A.P., Nilsen, M., MacLean, M.R. and Touyz, R.M. (2016) Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase-Mediated Redox Signaling and Vascular Remodeling by 16 α -Hydroxyestrone in Human Pulmonary Artery Cells: Implications in Pulmonary Arterial Hypertension. *Hypertension*, **68**, 796-808. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07668>
- [11] Fessel, J.P., Chen, X., Frump, A., Gladson, S., Blackwell, T., Kang, C., *et al.* (2013) Interaction between Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 and Estrogenic Compounds in Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*, **3**, 564-577. <https://doi.org/10.1086/674312>
- [12] Philip, J.L., Tabima, D.M., Wolf, G.D., Frump, A.L., Cheng, T., Schreier, D.A., *et al.* (2020) Exogenous Estrogen Preserves Distal Pulmonary Arterial Mechanics and Prevents Pulmonary Hypertension in Rats. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **201**, 371-374. <https://doi.org/10.1164/rccm.201906-1217le>
- [13] Wang, L., Zheng, Q., Yuan, Y., Li, Y. and Gong, X. (2017) Effects of 17 β -Estradiol and 2-Methoxyestradiol on the Oxidative Stress-Hypoxia Inducible Factor-1 Pathway in Hypoxic Pulmonary Hypertensive Rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **13**, 2537-2543. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4243>
- [14] You, Q., Song, H., Zhu, Z., Wang, J., Wang, R., Du, M., *et al.* (2024) Decoding the Enigmatic Estrogen Paradox in Pulmonary Hypertension: Delving into Estrogen Metabolites and Metabolic Enzymes. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **29**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1186/s11658-024-00671-w>
- [15] Nam, J., Kim, A., Choi, S., Kim, J., Han, S.C., Park, S., *et al.* (2021) Pharmacologic Inhibition of Hif-1 α Attenuates

- Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis in a Preclinical Image Guided Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **109**, 553-566. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.09.006>
- [16] Choi, S., Hong, Z., Nam, J., Lee, H., Jang, J., Yoo, R.J., *et al.* (2015) A Hypoxia-Induced Vascular Endothelial-To-Mesenchymal Transition in Development of Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis. *Clinical Cancer Research*, **21**, 3716-3726. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-3193>
- [17] Tofovic, S.P., Zhang, X., Jones, T.J. and Petruševska, G. (2021) 2-Methoxyestradiol Attenuates the Development and Retards the Progression of Hypoxia- and Alpha-Naphthylthiourea-Induced Pulmonary Hypertension. *Prilozi*, **42**, 41-51. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2021-0003>
- [18] Tofovic, S.P., Zhang, X., Jackson, E.K., Zhu, H. and Petrusevska, G. (2009) 2-Methoxyestradiol Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Hypertension and Fibrosis in Estrogen-Deficient Rats. *Vascular Pharmacology*, **51**, 190-197. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2009.06.002>
- [19] Mair, K.M., Yang, X.D., Long, L., White, K., Wallace, E., Ewart, M., *et al.* (2015) Sex Affects Bone Morphogenetic Protein Type II Receptor Signaling in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **191**, 693-703. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1802oc>
- [20] van Aswegen, C.H., Purdy, R.H. and Wittliff, J.L. (1989) Binding of 2-Hydroxyestradiol and 4-Hydroxyestradiol to Estrogen Receptors from Human Breast Cancers. *Journal of Steroid Biochemistry*, **32**, 485-492. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(89\)90380-4](https://doi.org/10.1016/0022-4731(89)90380-4)
- [21] 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版) [EB/OL]. 2021-01-05. <https://d.wanfangdata.com.cn/Periodical/zhyyx202101002>, 2025-08-30.
- [22] van Wezenbeek, J., Groeneveldt, J.A., Llucà-Valldeperas, A., van der Bruggen, C.E., Jansen, S.M.A., Smits, A.J., *et al.* (2022) Interplay of Sex Hormones and Long-Term Right Ventricular Adaptation in a Dutch PAH-Cohort. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **41**, 445-457. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.11.004>
- [23] Hemnes, A.R., Celermajer, D.S., D'Alto, M., Haddad, F., Hassoun, P.M., Prins, K.W., *et al.* (2024) Pathophysiology of the Right Ventricle and Its Pulmonary Vascular Interaction. *European Respiratory Journal*, **64**, Article ID: 2401321. <https://doi.org/10.1183/13993003.01321-2024>
- [24] Hester, J., Ventetuolo, C. and Lahm, T. (2020) Sex, Gender, and Sex Hormones in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. *Comprehensive Physiology*, **10**, 125-170. <https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2020.tb00109.x>
- [25] Ventetuolo, C.E., Mitra, N., Wan, F., Manichaikul, A., Barr, R.G., Johnson, C., *et al.* (2015) Oestradiol Metabolism and Androgen Receptor Genotypes Are Associated with Right Ventricular Function. *European Respiratory Journal*, **47**, 553-563. <https://doi.org/10.1183/13993003.01083-2015>
- [26] Tamosiuniene, R., Manouvakhova, O., Mesange, P., Saito, T., Qian, J., Sanyal, M., *et al.* (2018) Dominant Role for Regulatory T Cells in Protecting Females against Pulmonary Hypertension. *Circulation Research*, **122**, 1689-1702. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.312058>
- [27] Zuckerman, S.H., Ahmari, S.E., Bryan-Poole, N., Evans, G.F., Short, L. and Glasebrook, A.L. (1996) Estradiol: A Potent Regulator of TNF and IL-6 Expression in a Murine Model of Endotoxemia. *Inflammation*, **20**, 581-597. <https://doi.org/10.1007/bf01488797>
- [28] Sitbon, O., Boucly, A., Weatherald, J., Antigny, F., Guignabert, C., Jevnikar, M., *et al.* (2025) Drugs Targeting Novel Pathways in Pulmonary Arterial Hypertension. *European Respiratory Journal*, **66**, Article ID: 2401830. <https://doi.org/10.1183/13993003.01830-2024>