

慢性阻塞性肺疾病相关性肺动脉高压的发病机制研究进展

赵如萍, 林 玲*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2024年4月2日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年6月18日

摘 要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关性肺动脉高压(PH)是一种影响肺血管结构和功能的慢性不可逆性病变。COPD患者长期缺氧的状态会逐渐使肺血管收缩并重构, 进而形成PH, 最终会导致右心衰竭, 严重影响人民群众的身体健康及生活质量; 在目前的研究中, COPD相关性PH的发病机制尚未完全阐明, 肺血管重构、内皮损伤、肺血管收缩、炎症反应、血液高凝、遗传因素等都参与其中, 本文对COPD相关性PH的发病机制研究进展进行了综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 肺动脉高压, 发病机制

Research Progress on Pathogenesis of Pulmonary Hypertension Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Ruping Zhao, Ling Lin*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 2nd, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Jun. 18th, 2024

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic irreversible disease that affects the structure and function of pulmonary blood vessels.

*通讯作者。

文章引用: 赵如萍, 林玲. 慢性阻塞性肺疾病相关性肺动脉高压的发病机制研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 380-386. DOI: 10.12677/jcpm.2024.32056

Chronic hypoxia in COPD patients will gradually cause pulmonary blood vessels to constrict and restructure, thus forming pulmonary hypertension and eventually leading to right heart failure, which seriously affects people's health and quality of life. In current studies, the pathogenesis of PH associated with COPD has not been fully elucidated, and pulmonary vascular remodeling, endothelial injury, pulmonary vasoconstriction, inflammatory response, blood hypercoagulability, and genetic factors are all involved. This paper reviews the progress of research on the pathogenesis of PH associated with COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pulmonary Hypertension, Pathogenesis

Copyright © 2024 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

COPD 是一种患病率和死亡率较高的疾病,而 PH 作为其最常见的并发症,这不仅仅会加重原有疾病的发展,也会使肺功能进行性下降,尽管治疗 PH 的药物逐渐涌现,但是总体 5 年死亡率仍为 41% [1],所以积极寻找发病机制并予以早期干预将会降低其致死率。本文将对 COPD 相关性 PH 的发病机制进行综述,对其新的治疗方向具有一定的价值。

根据经典血流动力学可知平均肺动脉压力(mPAP) = 心输出量(CO)*肺血管阻力(PVR) + 肺动脉楔压(PAWP) [2]。传统观点认为 COPD 患者导致肺血管结构和功能改变,进一步导致机体缺氧,从而加重肺部血管收缩和重构,使肺部血管床数量进行性下降,肺血管阻力增加[3];另一方面大多数 COPD 患者过度通气将导致通气/血流比例失调,会加重组织缺氧[4],进而引发 PH 的产生。当 COPD 患者交感神经兴奋时,导致心率加快从而使心输出量增加,而肺血管阻力不变的情况下,可导致肺动脉压力升高,交感神经兴奋时儿茶酚胺类物质可被大量释放而进入血液中,当去甲肾上腺素与 α_1 受体结合后,可促使肺血管平滑肌强烈收缩,另外肺动脉压力的增强可正反馈作用于交感神经,血管紧张素II可被合成并释放,其可促进肾上腺素的释放,进一步作用于肺血管平滑肌使其增厚,导致肺血管血流阻力增加,最终形成 PH [5],但新的研究表明,肺血管重构、内皮损伤、肺血管收缩、炎症反应、血液高凝、遗传因素等发病机制均参与 COPD 相关性 PH 的发病过程[6],尤其是血管内皮损伤和炎症因子,对该疾病的发生发展产生了较大的影响。

通过病因、病理学原理、临床表现、血流动力学变化 and 治疗方法,我们把肺动脉高压划分成 5 大类:原发性 PH、左心疾病所致的 PH、肺部疾病或缺氧引起的 PH、肺动脉阻塞形成的 PH、未知原因的 PH [7],其中,与 COPD 有关的 PH 是第 3 类,对 COPD 所致的 PH 进行发病机制的深入研究,可能会有新的治疗靶点出现,这将从很大程度上可以降低 COPD 相关性 PH 的死亡率,提高该病的治愈率及患者的生活质量。

2. 发病机制

2.1. 肺血管重构

肺血管重构是 COPD 相关性 PH 不可逆转的直接原因,而肺血管重构发生在疾病发生、发展的每个

过程中[8]。肺血管每一层的组织不同程度的增厚是其最主要的病理变化, 在这个过程中, 肺血管内膜、中膜、外膜都有不同程度的增厚并有新生的肺小动脉形成, 其中, 内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞起重要的作用[9]。低氧及长期烟雾的刺激将会引起肺血管重构, 有研究报道, 吸烟的 COPD 患者当中有 25% 的患者存在缓慢地肺动脉压力增高, 在未吸烟的 COPD 患者中, 也有一部分患者的肺血管重塑, 形成肺动脉高压的病理状态[10]。COPD 相关性 PH 患者机体中存在长期慢性的缺氧, 其中有一部分患者有吸氧史, 而缺氧、吸烟或烟雾接触将直接损伤血管内皮细胞导致肺血管增殖并重构进而形成 PH [11]; 肺动脉重构不仅仅局限于肺动脉, 而且也有肺静脉参与, 且二者呈正相关, 肺静脉重构可能与肺血流动力学有关[12], 在动物实验中表明长期低氧刺激会导致大鼠肺静脉平滑肌增殖、迁移[13], 其机制可能与 Ca^{2+} 浓度有关, 平滑肌细胞胞质中 Ca^{2+} 浓度升高可引起肺血管平滑肌收缩, 还可诱导平滑肌细胞增殖和迁移并抑制其凋亡, 总体效应表现为肺血管管壁增厚。另外, COPD 相关性 PH 患者肺血管缺氧可导致 K^+ 通道关闭, 细胞外 Ca^{2+} 内流, 引起肺血管持续收缩和平滑肌细胞增殖而使管壁增厚[14], 在 COPD 相关性 PH 的发病过程中, 血管壁细胞增殖和重塑使肺血管阻力逐渐增大导致肺动脉压力逐渐增高。

2.2. 肺血管内皮功能障碍

在正常情况下, 肺血管内皮细胞会合成一系列血管活性物质维持血管正常收缩和舒张功能, 包括一氧化氮(NO)、前列环素(PGI_2)、内皮素-1 (ET-1)、磷酸二酯酶(PDEs)、5-羟色胺(5-HT)等物质[15]。

2.2.1. 一氧化氮(NO)

血管内皮细胞合成的一氧化氮(NO)具有较强的血管舒张作用并可抑制血管内皮增殖, NO 在一氧化氮合酶(eNOS)的作用下, 通过催化 L-精氨酸而产生, 然而, Ca^{2+} 与钙调节蛋白可能参与并调解 eNOS 的活性而发挥舒血管的作用[16]。环磷酸鸟苷(cGMP)由血管平滑肌细胞产生, 它可促使 Ca^{2+} 和钙调节蛋白亲和性下降, 这将可引起肺血管舒张[17], 而 NO 可刺激血管平滑肌产生 cGMP。COPD 相关性 PH 患者, 随着病情的逐渐发展, 二甲基精氨酸(ADMA)无法降解而集聚, 与 eNOS 竞争性结合 L-精氨酸从而抑制 NO 的产生, 从而使肺血管收缩, 最终产生 PH [18]。

2.2.2. 前列环素(PGI_2)

前列环素(PGI_2)可以舒张血管, 同时也有抑制血管重塑的作用, 它由内皮细胞合成并分泌, 通过与 G 蛋白耦联受体结合而发挥升高环磷酸腺苷(cAMP)水平并激活 PKA 的作用[19], 同时, 也可抑制肌球蛋白轻链激酶(MLCK), 从而发挥舒张平滑肌的作用, 另外细胞表面的 PGI_2 受体可抑制细胞增殖, 激活 G 蛋白耦联受体并增加 cAMP 浓度, 发挥舒血管作用[20]。在 COPD 相关性 PH 患者中, 低氧刺激内皮细胞损伤, PGI_2 的合成明显减少, 血管平滑肌增殖并重塑, 这将使肺功能进行性下降并不断增加肺动脉的压力。

2.2.3. 内皮素-1 (ET-1)

内皮素-1 (ET-1)是缩血管作用较强的因子, 当其与肺血管内皮上的 ET-A 受体结合时, 发挥迅速增加细胞内 Ca^{2+} 浓度的作用, 并持续激活 PKC, 从而引起肺血管平滑肌收缩及增殖, ET-1 也可通过激活基因从而参与内皮细胞生长、增殖及分化的过程[21], 引起血管平滑肌增殖及重构。当 ET-B 受体激动时可刺激血管内皮细胞, NO 及 PGI_2 被血管内皮细胞大量合成并释放, 引起肺血管舒张, 也可引起血管平滑肌收缩及增殖[22], 在 COPD 相关性 PH 患者血液中, 内皮素-1 浓度升高, 尤其是此类患者氧饱和度下降较大时, 血液中内皮素-1 浓度处于明显的高水平状态且持续时间较长, 从而引起肺血管长时间收缩[23]。

2.2.4. 磷酸二酯酶(PDEs)

PDEs 在体内分布广泛, 其中 PDE-5 主要存在于肺组织中, 其作用机制是水解 cAMP 及 cGMP, 阻

断 NO 及 cGMP 通路, 从而引起肺血管收缩, 选择性 PDE-5 抑制剂西地那非可导致 cGMP 在细胞内聚集, 增强 NO 活性, 从而发挥肺血管舒张的作用[24]。有研究证据表明西地那非具有抗血管平滑肌增殖和逆转右心室重构的作用, 可以降低 COPD 相关性 PH 患者的肺血管阻力, 但是对于氧合及运动耐力作用较小, 甚至可能会加重病情[25], 尽管有研究表明西地那非对 COPD 相关性 PH 作用较大, 但仍然需要大量的临床实验来证实其有效性。

2.2.5. 5-羟色胺(5-HT)

5-HT 有收缩血管并促进平滑肌增殖的作用, 所以在 COPD 相关性 PH 的发展过程中可能会加重病情[26]。研究表明, 小鼠被长期暴露在烟雾环境中, 它的体内 5-HT 水平会升高, 与其受体结合后可以使 PDEs 活性增强, 进而引起平滑肌细胞内 cAMP 及 cGMP 浓度降低, 另外, 细胞信号转导机制中相应的受体可被 5-HT 诱导, 使细胞内 Ca^{2+} 浓度增加, 激活 PKC 及 MAPK 等, 促使平滑肌细胞增殖, 参与 COPD 相关性 PH 的重构[27]。5-HT 受体拮抗剂抗血管平滑肌增殖方面有很大潜力, 可能是治疗 COPD 相关性 PH 重塑的新靶点。

在目前研究领域中, 有很多因素可以损伤血管内皮细胞, 比如空气污染、吸烟、肺气肿、感染、氧化应激、低氧等都会引起内皮细胞功能损伤, 进而导致其功能紊乱, 而 COPD 相关性 PH 中, 炎症细胞及炎症因子、慢性缺氧均可使肺血管内皮功能持续紊乱[28], 进而使肺血管长时间处于收缩状态, 最终导致右心衰竭, 所以, 血管内皮功能损伤引起的缩血管物质及舒血管物质之间失去平衡而导致的肺血管收缩及重构在 PH 形成过程中起着重要的作用。

2.3. 肺血管收缩

COPD 患者处于长期缺氧状态, 可引起肺血管收缩, 缺氧引起肺血管收缩的具体作用机制尚未清楚, 但肺血管变化后可将血流重新分配到通气较好的肺组织中, 使其更好地进行气体交换, 维持通气/血流比值, 从一定程度上改善机体缺氧的状态[29]。然而, 长期低氧刺激导致的肺血管收缩可引起 PVR 升高, 引起肺动脉高压的形成并促使其发展, 这种内在机制与细胞内外离子变化有紧密的联系, 细胞内低氧会刺激肺细胞产生活性氧并释放至细胞基质中, 而活性氧的合成和释放增加最终会导致细胞内钙离子浓度增加, 从而引起肺血管收缩, 增加肺血管阻力而形成的肺动脉高压进一步增大右心室射血阻力[30], 最终导致右心功能衰竭, 进而引发一系列临床症状, 对人体健康产生巨大的危害。

2.4. 炎症反应

COPD 患者肺实质、血管及气道的慢性炎症最终导致 PH 的形成, 有研究表明, COPD 相关性 PH 患者机体内, 存在着大量的炎症细胞, 包括 B 细胞、NK 细胞、T 细胞和肥大细胞等[31]。另有研究表明炎症细胞产生的炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- α 、白三烯等多种炎症因子参与疾病的病理过程, 使肺组织正常结构遭到破坏并使其功能紊乱[32]。IL-6 可诱导骨形成蛋白 2 型受体(BMPR2)的表达, 而 BMPR2 也能促使 IL-6 的生成[33]; TNF- α 可促进平滑肌细胞的增殖及迁移并参与肺新生小血管的形成[34]; 白三烯 C4 可使气道反应性增强、黏液分泌增加、血管收缩; 有研究表明, 白三烯 C4 水平的高低与肺动脉高压、肺血管阻力呈正相关[35]; 调节性 T 细胞作用为调控免疫反应的进展, 其作用是保护血管内皮受到损伤, 当外界刺激持续存在且 T 细胞功能紊乱时, 可使血管内皮损伤加重使其重构, 逐渐增加肺动脉压力。另吸烟也可导致 CD^{8+} T 细胞长期浸润, 提示炎症可能参与 COPD 早期的病变[36], 所以炎症细胞及炎症因子在 COPD 相关性 PH 形成、发展过程中起着很重要的作用。

2.5. 高凝状态

COPD 患者由于年龄、缺氧、慢性炎症、卧床等因素容易造成血管内皮损伤、血液粘滞度增加及血

液淤滞, 所以此类患者的血液通常处于高凝状态[37], 相关研究表明, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期的患者凝血和纤溶系统功能异常, 肺小动脉栓塞容易形成, 交联纤维蛋白的降解产物是 D-二聚体, 它是反应继发纤溶活性最敏感的指标, 有研究表明 D-二聚体及 C 反应蛋白水平与肺动脉收缩压呈正相关[38], 提示血液高凝状态是肺血管重塑并发肺动脉高压的重要因素。

2.6. 遗传因素

一些研究发现, 遗传因素通过基因表达改变表型, 包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控, 遗传学改变和炎症反应可影响肺血管内皮功能[39], 参与血管重塑和疾病发展的过程, 从而促进 PH 的形成; 环境因素、氧化应激、基因突变均可出现 DNA 的损伤, DNA 损伤和修复可能参与疾病的发生、发展过程[40]。低氧可促进红细胞生成增多, 肺血管管壁增厚, 血液粘滞度及血红蛋白浓度增加, 这将进一步促使肺动脉压力增加, 活性氧在缺氧条件下可形成, 通过使 HIF 激活而发挥减弱钾离子通道活性的作用, 从而促进钙离子内流, 最终引起肺动脉血管收缩[41]; HIF-1 是转录调控因子, 对低氧甚是敏感, COPD 患者常常合并低氧, 长期低氧促使 ROS 从线粒体合成并释放, ROS 可激活 HIF-1, 进而抑制钾通道并激活钙通道, 使细胞内钙离子浓度增加, 从而导致平滑肌细胞收缩[42]; 所以了解 PH 的 DNA 损伤和修复过程将有益于 PH 的靶向治疗, 了解 DNA 修复途径和氧化应激过程可能为 COPD 相关性 PH 提供新的治疗方向。

3. 展望与小结

综上所述, COPD 相关性 PH 的发病机制有很多因素参与, 涉及到肺血管重构、内皮损伤、肺血管收缩、炎症反应、血液高凝、遗传等多个因素。COPD 所致的 PH 是一系列病理生理改变的结果, 这提示在临床治疗过程中要重视病因、病理过程, 需要深入了解其发病机制, 不断提高临床诊疗水平。目前对于 COPD 相关性 PH 的研究有待深入, 需要加强系统研究, 尤其是了解 DNA 损伤和修复的过程, 这将可能为其提供新的治疗方向。针对 COPD 相关性 PH, 预防和治疗并重才是最重要的手段, 而深入了解其发病机制及病理过程可为其预防及治疗提供新的理论依据。

参考文献

- [1] Zheng, R.X., Xu, T.T., Wang, X.H., et al. (2023) Stem Cell Therapy in Pulmonary Hypertension: Current Practice and Future Opportunities. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, **32**, Article ID: 230112. <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2023>
- [2] Iwano, H., Yokoyama, S., Kamiya, K., et al. (2019) Abstract 10794: Significance and Prognostic Impact of V Wave on Pulmonary Artery Pressure in Patients with Heart Failure: Beyond the Wedge Pressure. *Circulation*, **140**, A10794.
- [3] 郭佳琪, 徐磊, 徐鹏. 间歇性低氧对肺血管影响的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(1): 100-105.
- [4] 王文艳, 徐兴祥, 赵宇波. 慢阻肺的早筛早诊的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(5): 749-754.
- [5] 黄华, 张建卿, 樊宗明, 等. 肺动脉高压去交感神经术的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2023, 42(4): 383-385.
- [6] Moore, J.P., Simpson, L.L. and Drinkhill, M.J. (2022) Differential Contributions of Cardiac, Coronary and Pulmonary Artery Vagal Mechanoreceptors to Reflex Control of the Circulation. *The Journal of Physiology*, **600**, 4069-4087. <https://doi.org/10.1113/JP282305>
- [7] Huang, H. and Yang, L.M. (2023) Research Progress of Inflammatory Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Hypertension at High Altitude. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **29**, 689-693.
- [8] 佟艳明, 肖保军. 右心室纵向应变评价肺动脉高压患者右心室功能的研究[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(10): 1234-1238.
- [9] Chen, J.Y., Rodriguez, M., Miao, J.R., et al. (2022) Mechanosensitive Channel Piezo1 Is Required for Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Proliferation. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, **322**, L737-L760. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00447.2021>

- [10] Chen, T.J., Sun, M.R., Zhou, Q.Y., *et al.* (2022) Extracellular Vesicles Derived from Endothelial Cells in Hypoxia Contribute to Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Proliferation *In-Vitro* and Pulmonary Hypertension in Mice. *Pulmonary Circulation*, **12**, e12014. <https://doi.org/10.1002/pul2.12014>
- [11] Truong, L.N., Santos, E.W., Zheng, Y.-M. and Wang, Y.-X. (2023) Rieske Iron-Sulfur Protein Mediates Pulmonary Hypertension Following Nicotine/Hypoxia Coexposure. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **70**, 193-202.
- [12] Jia, Q., Ouyang, Y.L., Yang, Y.Y., *et al.* (2023) Adipokines in Pulmonary Hypertension: Angels or Demons? *Heliyon*, **9**, e22482. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22482>
- [13] 罗勤, 熊长明. 肺血管病右心导管术操作指南[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(12): 1186-1194.
- [14] Li, M.X., Ying, M.F., Gu, S.L., *et al.* (2023) Matrine Alleviates Hypoxia-Induced Inflammation and Pulmonary Vascular Remodelling via RPS5/NF- κ B Signalling Pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **38**, e23583. <https://doi.org/10.1002/jbt.23583>
- [15] 王嘉琦, 李为昊, 陈玉成. 高原肺动脉高压研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(6): 601-606.
- [16] 王喜梅, 吴永健. 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂的心血管保护作用研究进展[J]. 心血管病学进展, 2021, 42(5): 404-407. <https://doi.org/10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.05.005>
- [17] Morris, H.E., Neves, K.B., Nilsen, M., *et al.* (2023) Notch3/Hes5 Induces Vascular Dysfunction in Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension through ER Stress and Redox-Sensitive Pathways. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, **80**, 1683-1696. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20449>
- [18] Jesus, L.P., Inmaculada, D., Angela, N.G., *et al.* (2017) Vascular Sexual Dimorphism and Pulmonary Hypertension in a Rat Chronic Hypoxia Model. *European Respiratory Journal*, **50**, PA2381.
- [19] 陈洪流, 李超乾. cAMP/Epac 信号通路在 ARDS 中的作用研究进展[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(5): 180-183.
- [20] Psotka, M., Thomeas-McEwing, V., Gamazon, E., *et al.* (2019) Two Polymorphic Gene Loci Associated with Treprostinil Dose in Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **38**, S208. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.01.505>
- [21] 朱春梅. 内皮素-1、中性粒细胞/淋巴细胞比率、血小板/淋巴细胞比率及 N 末端脑钠肽前体在慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者中的表达水平及临床意义[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(23): 104-108.
- [22] 沈慧, 张振刚, 龚开政. 肺动脉高压动物模型与分子机制的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2019, 13(2): 141-146.
- [23] 袁好鑫, 刘幸幸. 内皮素-1 在低氧性肺动脉高压发生发展中的作用[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(5): 759-764.
- [24] Reichenbach, A., Al-Hiti, H., Malek, I., *et al.* (2013) The Effects of Phosphodiesterase 5 Inhibition on Hemodynamics, Functional Status and Survival in Advanced Heart Failure and Pulmonary Hypertension: A Case-Control Study. *International Journal of Cardiology*, **168**, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.074>
- [25] 沈节艳, 庄琦. 2018 中国肺高血压诊断和治疗指南解读[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(S1): 115-119.
- [26] Sullivan, C.C., Du, L.L., Chu, D., *et al.* (2003) Induction of Pulmonary Hypertension by an Angiopoietin 1/TIE2/Serotonin Pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 12331-12336. <https://doi.org/10.1073/pnas.1933740100>
- [27] 段雅静, 成孟瑜. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压发病机制研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(5): 776-780.
- [28] 朱珊英, 朱国斌. 肺动脉高压发病机制新进展[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(3): 292-295. <https://doi.org/10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.019>
- [29] 金鸿锦, 卢义, 丁彦春. 低氧诱导因子-1 在低氧性肺动脉高压中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2024, 45(1): 35-39. <https://doi.org/10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.01.010>
- [30] Kagami, K., Ito, K., Yada, H., *et al.* (2021) Abstract 12156: Loss of Thiol on C674 SERCA2 Leads to Ca²⁺ Mishandling with Hypertrophy in Right Ventricular Exposed to Hypoxia. *Circulation*, **144**, A12156. https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl_1.12156
- [31] Nergui, S., Fukumoto, Y., *et al.* (2014) Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Collagen Metabolism in Right Ventricular Remodeling Due to Pulmonary Hypertension. *Circulation Journal*, **78**, 1465-1474. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-1586>
- [32] 王晓园, 许西琳. 慢性阻塞性肺疾病与细胞凋亡/抗凋亡的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2007(9): 958-959+962.
- [33] 陈豫钦, 王健. 慢性阻塞性肺疾病相关的肺动脉高压病理生理学研究进展[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(3): 229-232.
- [34] 马秋晓. 肺动脉高压右心衰竭中医证型分析及益气解毒祛瘀方的干预作用研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国

- 中医科学院, 2023. <https://doi.org/10.27658/d.cnki.gzzyy.2023.000089>
- [35] Farha, S., Sharp, J., Asosingh, K., *et al.* (2012) Mast Cell Number, Phenotype, and Function in Human Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*, **2**, 220-228. <https://doi.org/10.4103/2045-8932.97609>
- [36] Olajuyin, A.M., Olajuyin, A.K., *et al.* (2023) Immunomodulatory Macrophages and Treg in Pulmonary Hypertension. *Comparative Clinical Pathology*, **33**, 163-173. <https://doi.org/10.1007/s00580-023-03540-8>
- [37] 姜文明. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆 C 反应蛋白及 D-二聚体的变化研究[J]. 中外医学研究, 2014, 12(29): 44-45. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2014.29.111>
- [38] 薛华. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者 CRP、D-D 水平与肺动脉高压的关系[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(6): 1117-1119.
- [39] Wołowicz, Ł., Mędlewska, M., Osiak, J., *et al.* (2023) MicroRNA and lncRNA as the Future of Pulmonary Arterial Hypertension Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 9735. <https://doi.org/10.3390/ijms24119735>
- [40] 易丽, 李唐志铭, 余再新. 长链非编码 RNA 参与肺动脉高压血管重构的研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(7): 685-691. <https://doi.org/10.16439/j.cnki.1673-7245.2020.07.020>
- [41] 郭畅, 丁超伟, 袁雅冬. 低氧性肺动脉高压中缺氧诱导因子 1 α 调节机制的研究进展[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2023, 31(7): 27-32.
- [42] 刘川川, 马兰, 格日力. HIF-1 调控低氧性肺动脉高压[J]. 生理科学进展, 2018, 49(6): 423-427.