

· 综述 ·

低氧诱导因子-1 在低氧性肺动脉高压中的研究进展

金鸿锦 卢义 丁彦春

(大连医科大学附属第二医院, 辽宁 大连 116021)

【摘要】低氧性肺动脉高压(HPH)是由缺氧引起的肺动脉压力进行性升高的肺血管疾病。低氧诱导因子-1(HIF-1)是维持细胞氧稳态的核心转录因子,可促进细胞糖代谢模式的转变、调节细胞膜表面离子通道活性、调节肺血管收缩及舒张因子活性等,在 HPH 的发生和发展中具有重要作用。现对 HIF-1 及其下游信号分子在 HPH 发生和发展中的作用机制进行综述,有助于为 HPH 的治疗提供新的理论依据和治疗靶点。

【关键词】低氧性肺动脉高压;低氧诱导因子-1;低氧性肺血管重塑

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.01.010

Hypoxia Inducible Factor-1 in Hypoxic Pulmonary Hypertension

JIN Hongjin, LU Yi, DING Yanchun

(The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116021, Liaoning, China)

【Abstract】Hypoxic pulmonary hypertension (HPH) is a pulmonary vascular disease resulted from progressive increase in pulmonary arterial pressure caused by hypoxia. Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) is a core transcription factor which maintains cell oxygen homeostasis, promotes the transformation of glucose metabolism patterns, regulates the activity of the ion channel on the membrane surface and the pulmonary vasoconstriction and relaxation factors, which plays an important role in the occurrence and development of HPH. This review aims to investigate the mechanism of HIF-1 and its downstream signaling molecules in the occurrence and development of HPH, which will provide new theoretical basis and therapeutic target for the treatment of HPH.

【Keywords】Hypoxic pulmonary hypertension; Hypoxia inducible factor-1; Hypoxic pulmonary vascular remodeling

低氧性肺动脉高压(hypoxic pulmonary hypertension, HPH)是由缺氧引起的肺动脉压力进行性升高的肺血管疾病。长期慢性 HPH 可引起右心室后负荷增加,最终导致不可逆性右心衰竭甚至死亡,严重威胁患者生命。肺血管受到低氧刺激时的早期反应为肺血管收缩,称为低氧性肺血管收缩(hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV),其生理意义在于减少缺氧肺组织的血流,将血流重新分配至通气较好的肺组织,从而维持正常的通气/血流比值,保持良好的气体交换功能^[1]。然而,长期暴露于低氧环境可引起机体慢性缺氧,慢性缺氧通过诱导肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC)和肺动脉内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAEC)增殖、凋亡失衡和代谢改变,引起不可逆性的低氧性肺血管重塑(hypoxic pulmonary vascular remodeling, HPVR),最终导致肺动脉高压的形成和进展。因此,

HPV 和 HPVR 是 HPH 发生和发展过程中的关键病理生理机制。

低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 是维持细胞氧稳态的核心转录因子,可调控数百个氧依赖性靶基因的转录。HIF-1 可促进细胞糖代谢模式的转变,调节细胞膜表面离子通道活性、肺血管收缩及舒张因子活性等,调节机体对缺氧的适应性反应,参与 HPH 的发生和进展。现对 HIF-1 及其下游信号分子在 HPH 发生和发展中的作用机制进行综述。

1 低氧状态下 HIF-1 产生增多的机制

HIF-1 是高度保守的转录因子,几乎表达于所有的组织细胞中。HIF-1 是由具有氧感知功能的 HIF-1 α 亚基和组成性表达的 HIF-1 β 亚基构成的异源性二聚体。HIF-1 α 是 HIF-1 的活性亚基,其表达水平受细胞内氧浓度的调节。HIF-1 α 中含有两种不同的羟基化位点,分别是 2 个位于氧依赖性降解结构域的脯氨酸

残基(Pro402 和 Pro564)和 1 个位于 C 端转录激活域的天冬酰胺残基(Asn803),可分别被脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)及 HIF 抑制因子羟甲基化^[2]。常氧状态下, PHD 能诱导 HIF-1 α 脯氨酸残基羟甲基化^[3],然后与 von Hippel-Lindau 蛋白结合,招募 E3 泛素蛋白连接酶使其泛素化,最后通过蛋白酶体降解^[4],导致 HIF-1 α 的表达减少。HIF 抑制因子是调节 HIF-1 α 转录活性的关键蛋白,可促进 HIF-1 α 天冬酰胺残基羟甲基化,阻止 HIF-1 与缺氧反应元件中辅助因子 p300/CREB 结合蛋白结合,从而抑制 HIF 下游靶基因的转录^[5]。故常氧状态下, HIF-1 的表达水平及转录活性均较低。

低氧状态下, PHD 的活性降低,相关机制可能包括:(1) PHD 诱导 HIF-1 α 羟甲基化的过程需要氧气参与,因此低氧状态下 PHD 引起 HIF-1 α 的羟甲基化减少。(2)低氧状态下,三羧酸循环中琥珀酸脱氢酶活性降低,导致琥珀酸转换为延胡索酸减少,线粒体中琥珀酸盐水平升高,被琥珀酸转运蛋白转运至细胞质内^[6],琥珀酸盐对 PHD 具有浓度依赖性的抑制作用^[7]。(3)低氧可能诱导线粒体复合体 III 产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[8],大量的 ROS 从线粒体转运至细胞质内,ROS 可能导致 PHD3 的活性降低^[9]。故低氧状态下 PHD 活性降低,引起 HIF-1 α 羟甲基化减少,导致 HIF-1 α 降解减少、稳定性增加, HIF-1 α 进入细胞核内与 HIF-1 β 结合形成稳定的 HIF-1 二聚体, HIF-1 二聚体再与靶基因的缺氧反应元件结合,通过 p300/CREB 结合蛋白辅助因子的衔接,形成转录复合物,与低氧反应元件结合,激活下游靶基因的转录过程^[10],参与 HPH 的发生和进展。

2 HIF-1 参与 HPH 的机制

2.1 HIF-1 引起细胞糖代谢模式的转变

在 HPH 中观察到, PSMC 及 PAEC 表现出与肿瘤细胞相似的糖代谢模式的转变,即使在有氧条件下也会表现为糖酵解途径增强而糖有氧氧化减弱,该现象称为 Warburg 效应^[11]。HIF-1 可调控多种与糖酵解过程相关的酶的活性,促进细胞糖代谢模式由糖有氧氧化转变为糖酵解,其机制包括:(1) HIF-1 上调葡萄糖转运蛋白的表达,促进细胞对葡萄糖的摄取,但由于糖有氧氧化减少,细胞内葡萄糖含量的增加为糖酵解途径提供了更多的底物,促进了糖酵解途径^[12]。(2) HIF-1 促进糖酵解关键酶包括己糖激酶、磷酸果糖激酶-1、丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)-1 的表达,促进糖酵解过程。PDK-1 可通过磷酸化抑制丙酮酸脱氢酶的活性,使得丙酮酸分解为乙酰辅酶 A 的数量减少,进入三羧酸循环的乙酰辅酶 A 不足,抑制了糖有氧氧化过程,并将丙酮酸重新导向糖酵解过程^[5]。此外, HIF-1 可促进 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-二磷酸酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase 3, PFKFB3) 基因的表达, PFKFB3 可促进果糖-6-磷酸转化为果糖-2, 6-二磷酸,而果糖-2, 6-二磷酸是磷酸果糖激酶-1 最有效的变构激活剂^[13], PFKFB3 介导的糖酵解过程促进 PAEC 释放生长因子和促炎细胞因子,促进 PSMC 的增殖和肺血管的炎症反应^[14]。(3) HIF-1 促进乳酸脱氢酶的表达,加速丙酮酸分解为乳酸,促进细胞的糖酵解过程。HIF-1 对于糖酵解过程中关键酶的调节如图 1。

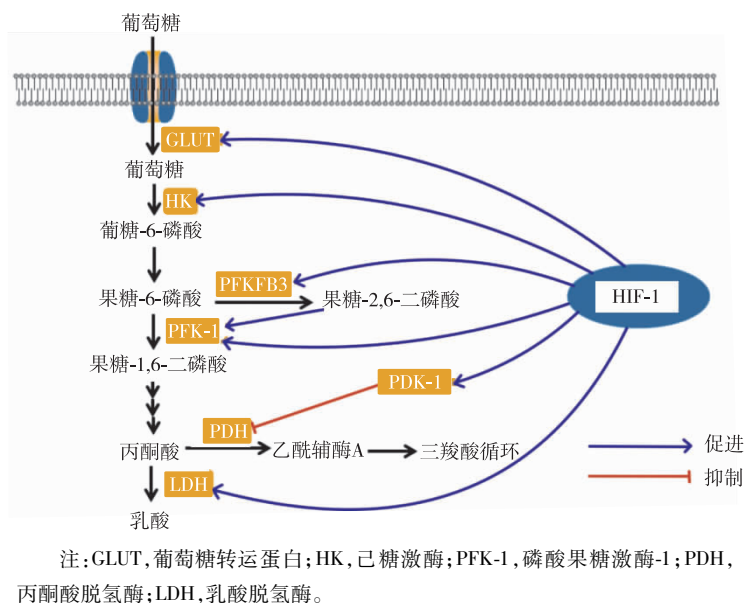


图 1 HIF-1 调控糖酵解过程相关酶的示意图

HIF-1 参与 Warburg 效应的机制可能与磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR) 信号通路有关。PI3K/Akt/mTOR 信号通路在调节 Warburg 效应中发挥关键作用, mTOR 通过促进 HIF-1 的表达放大 Warburg 效应^[15], 血小板源性生长因子可通过激活 PASM 增殖中的 PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 α 通路促进 Warburg 效应^[16]。HIF-1 可能作为 PI3K/Akt/mTOR 通路的下游信号分子, 调节糖酵解过程中关键酶的活性, 促进细胞摄取葡萄糖, 提高糖酵解过程中关键酶的活性, 从而促进葡萄糖的糖酵解过程。且 HIF-1 可使丙酮酸分解为乙酰辅酶 A 的数量减少, 减少了三羧酸循环的原料, 抑制了糖有氧氧化的过程。因此, HIF-1 的激活是促进细胞糖代谢模式转变的重要开关。糖有氧氧化途径受到抑制能减少缺氧引起的 ROS 产生, 降低了 ROS 对于细胞内蛋白质、脂质和 DNA 等大分子的毒性作用^[17]。糖酵解途径的增强导致 PASM 能量产生效率降低, 能量供应相对不足, 使 PASM 表现出过度增殖及抗凋亡的特性^[18], 糖酵解途径导致乳酸堆积, 通过上调组蛋白乳酸化而促进 PASM 的增殖^[9]。HIF 促进细胞糖代谢模式的转变, 其意义在于减少细胞耗氧量, 适应 HPH 引起的低氧环境, 但也同时引起 PASM 的增殖和凋亡失衡, 导致了肺血管重塑的发生。

2.2 HIF-1 调节细胞膜表面离子通道活性

细胞内钙离子浓度增加是引起 PASM 收缩的主要因素, 也是 PASM 增殖的重要刺激因子。细胞内钙离子浓度的变化主要由细胞膜表面不同类型的钙通道介导, 包括电压依赖性钙通道 (voltage-dependent calcium channels, VDCC)、钙库操纵性钙通道及受体门控性钙通道等。HIF-1 可调节 PASM 细胞膜表面钙通道及钾通道的活性, 引起 PASM 细胞膜内外钙离子和钾离子浓度的改变, 导致 PASM 收缩和异常增殖, 进而导致 HPV 和 HPV 的发生。

细胞膜去极化是引起 VDCC 开放的重要因素, 电压门控钾通道 (voltage-gated potassium channel, K_v) 的表达变化可导致 PASM 膜电位的改变。Whitman 等^[19]研究发现低氧状态下 HIF-1 通过促进内皮素 (endothelin, ET)-1 的表达, 导致 PASM 中 $K_{v1.5}$ 、 $K_{v2.1}$ 的表达减少及细胞内钙离子浓度的增加, 通过 ET-1 受体抑制剂 BQ123 治疗可削弱上述效应。芹菜素通过抑制 HIF-1 α - $K_{v1.5}$ 途径, 诱导 PASM 线粒体依赖性凋亡, 从而减轻缺氧诱导的肺动脉高压的进展^[20]。因此, HIF-1 可能通过抑制 K_v 的开放, 导致钾离子外流

减少, 细胞内钾离子浓度增加, PASM 膜去极化, 进一步引起 VDCC 开放、细胞外钙离子内流、细胞内钙离子浓度增加, 从而导致肺血管收缩。

钙库操纵性钙通道是由于内质网和肌质网中钙离子浓度降低而被激活的细胞膜表面的钙通道。瞬时受体电位通道 (transient receptor potential channel, TRPC) 是钙库操纵性钙通道的重要组成部分, 其中包括 TRPC1 ~ 7 七个成员^[21]。通过抑制 TRPC1、TRPC3、TRPC4 和 TRPC6 能抑制 PASM 的增殖, 抑制 TRPC1 可减少 PASM 的迁移能力, 抑制 TRPC1、TRPC3、TRPC4 和 TRPC6 可促进细胞凋亡, 表明 TRPC 参与了肺动脉高压过程中 PASM 的增殖、迁移及凋亡抵抗过程^[22]。BI-749327 是一种具有高选择性的 TRPC6 拮抗剂, 可抑制 PASM 中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 阻断 TRPC6 介导的钙离子内流, 从而抑制 PASM 的增殖, 进而降低肺动脉压力并部分逆转肺血管重塑^[23]。HIF-1 在调节 PASM 中 TRPC 表达和钙离子稳态方面具有重要作用, HIF-1 可促进 TRPC 的表达, 引起细胞外钙离子内流, 导致细胞内钙离子浓度增加。低氧状态下, HIF-1 可能通过诱导 PASM 中骨形态发生蛋白 4 的表达, 通过 ERK1/2 和 p38MAPK 信号通路诱导 TRPC1、TRPC6 的表达增加及细胞内钙离子浓度增加, 参与 HPH 的发生^[24]。

2.3 HIF-1 调节肺血管收缩及舒张因子活性

肺血管收缩及舒张因子的平衡失调是肺动脉高压的特征之一。HPH 中 HIF-1 可调节 PAEC 分泌的血管收缩及舒张因子的活性, 导致血管收缩因子包括 ET、5-羟色胺、血管紧张素、血栓素等增加, 而血管舒张因子包括一氧化氮 (nitric oxide, NO)、前列环素和血管活性肠多肽减少, 并通过旁分泌的方式作用于 PASM^[25-26]。其中, ET-1 和 NO 二者之间的平衡失调在 HPH 的发生过程中具有重要作用。HIF-1 通过在转录水平上诱导下游靶基因 ET-1 及诱导型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达, 影响了 ET-1 与 NO 的平衡, 从而导致持续的肺血管收缩。

ET-1 通过与 ET-1 受体结合发挥作用, 包括 ET-A 受体及 ET-B 受体。ET-A 受体主要表达于 PASM, 介导 PASM 的增殖和血管收缩, 而 ET-B 受体主要位于 PAEC, 通过释放 NO 等血管舒张因子导致血管舒张。ET 主要由 PAEC 产生, 通过旁分泌的途径作用于 PASM^[27]。ET-1 基因的启动子区域有 HIF-1 α 的特异性结合位点, 低氧可能通过促进 HIF-1 α 产生增多而诱导 ET-1 基因的表达, 使 ET-1 分泌增加。ET-1 亦可通过增加细胞内钙内流、促进 ROS 的产生及激活

ERK1/2 通路等机制,上调大鼠 PASM C 中 HIF-1 的合成并下调 PHD2 介导的 HIF-1 α 的降解,从而促进 PASM C 中 HIF-1 的表达^[28]。因此,HIF-1 和 ET-1 形成一个双向调节回路,在肺血管重塑中起重要作用^[29]。

NO 是 PAEC 合成及释放的具有强扩血管作用的内皮源性血管活性因子,iNOS 是 NO 合成过程中的限速酶。低氧状态下 HIF-1 表达增多,进而与 iNOS 基因启动子区域的相应位点结合,诱导 iNOS mRNA 的表达,促进 NO 的合成。当 ET-1 与 PAEC 上的 ET-B 受体结合后,亦可促进 PAEC 释放 NO,发挥血管舒张作用。然而,当机体长期处于慢性缺氧状态时,PAEC 分泌 NO 减少,其可能机制包括:(1)大量的 ET-1 可抑制 HIF-1 与 iNOS 靶基因的特异性位点结合,抑制 HIF-1 诱导的 iNOS mRNA 表达,导致 PAEC 合成 NO 减少^[30]。(2)慢性缺氧可产生大量的 ROS,直接损伤 PAEC,导致 PAEC 合成 NO 减少。以上机制均可导致 ET-1 与 NO 之间的平衡失调,引起肺血管收缩,进而导致 HPH 的发生。

3 针对 HIF-1 治疗 HPH 的靶点

目前已有多项研究发现,针对 HIF-1 及其下游信号分子途径的药物能降低肺动脉压力、延缓肺血管及右心室重塑。二氯乙酸是 PDK 抑制剂,能促进丙酮酸转化为乙酰辅酶 A,抑制糖酵解进而促进糖有氧氧化过程。Li 等^[31]发现,使用二氯乙酸处理人 PASM C 可减少 HIF-1 α 的表达,并抑制 PDK-1 和己糖激酶-2 的活性,从而逆转 Warburg 效应,导致 PASM C 的增殖减少和凋亡增加。法舒地尔是选择性 Rho 激酶抑制剂,通过法舒地尔抑制 PASM C 中 HIF-1 α 的表达可显著抑制缺氧诱导的 TRPC1 和 TRPC6 的表达^[32],且法舒地尔可抑制 HPH 大鼠的 HIF-1 α 及 ET-1 表达,促进 NO 的表达,延缓右心室重塑,抑制 HPH 的进展^[33]。拓扑替康为拓扑异构酶 I 抑制剂,能抑制 HIF-1 的转录,拓扑替康通过抑制缺氧诱导的大鼠 PASM C 中 HIF-1 α 、TRPC1、TRPC4、TRPC6 的表达和钙离子内流,从而抑制 PASM C 的增殖、迁移和收缩合成表型转换,减轻肺血管重塑和右心室肥厚^[34]。Dai 等^[35]首次发现了针对 ET-A 受体的免疫疗法(包括 ETRQ β -002 疫苗和针对 ETR-002 的特异性抗体),该疗法可显著使 HPH 小鼠右心室收缩压降低 10 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa),有效抑制 HPH 小鼠的肺小动脉及右心室重塑,降低右心室收缩压,且不引起肝肾功能损害。

4 结语和展望

HPH 是一种严重的肺血管疾病。目前临床上针对 HPH 的药物治疗主要是通过增强 NO 和前列环素

途径的信号转导或减弱 ET 途径的信号转导,恢复血管收缩因子和血管舒张因子的平衡^[36],达到扩张肺血管、降低肺动脉压的目的。虽然扩血管药物能改善 HPH 患者症状,但不能抑制或延缓肺血管重塑,而肺血管重塑是 HPH 发展且难以治愈的主要原因,故目前尚不能通过药物治疗治愈 HPH。HIF-1 是维持细胞氧稳态的关键转录因子,本文对于 HIF-1 及其下游信号分子途径在 HPH 发生和发展过程中的作用进行综述,表明 HIF-1 可通过促进细胞糖代谢模式的转变,调节细胞膜表面离子通道活性、血管收缩及舒张因子活性等,参与 HPH 的发生和进展,其机制可能涉及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的异常激活,但其具体机制仍有待于进一步探究,仍需更多的研究验证 HIF-1 及其下游信号分子途径在 HPH 患者中的作用机制及治疗效果。

参考文献

- [1] Moreno-Domínguez A, Colinas O, Smani T, et al. Acute oxygen sensing by vascular smooth muscle cells[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1142354.
- [2] Rani S, Roy S, Singh M, et al. Regulation of transactivation at C-TAD domain of HIF-1 α by factor-inhibiting HIF-1 α (FIH-1): a potential target for therapeutic intervention in cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2407223.
- [3] Georgy M, Salhiyyah K, Yacoub MH, et al. Role of hypoxia inducible factor HIF-1 α in heart valves[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2023, 2023(2): e202309.
- [4] Thompson AAR, Lawrie A. Targeting vascular remodeling to treat pulmonary arterial hypertension[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(1): 31-45.
- [5] Taylor CT, Scholz CC. The effect of HIF on metabolism and immunity[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(9): 573-587.
- [6] 杨雪, 杨勇. 代谢重编程对巨噬细胞的可塑性和功能的影响[J]. *药学研究*, 2019, 38(8): 481-485.
- [7] Zeidan EM, Hossain MA, El-Daly M, et al. Mitochondrial regulation of the hypoxia-inducible factor in the development of pulmonary hypertension[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(17): 5219.
- [8] Canton M, Sánchez-Rodríguez R, Spera I, et al. Reactive oxygen species in macrophages: sources and targets[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 734229.
- [9] Chen J, Zhang M, Liu Y, et al. Histone lactylation driven by mROS-mediated glycolytic shift promotes hypoxic pulmonary hypertension[J]. *J Mol Cell Biol*, 2023, 14(12): mjac073.
- [10] Kao TW, Bai GH, Wang TL, et al. Novel cancer treatment paradigm targeting hypoxia-induced factor in conjunction with current therapies to overcome resistance[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 171.
- [11] Riou M, Enache I, Sauer F, et al. Targeting mitochondrial metabolic dysfunction in pulmonary hypertension: toward new therapeutic approaches? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9572.
- [12] Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management[J]. *BMJ*, 2018, 360: j5492.
- [13] Kassa B, Kumar R, Mickael C, et al. Endothelial cell PHD2-HIF1 α -PFKFB3 contributes to right ventricle vascular adaptation in pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 321(4): L675-L685.
- [14] Cao Y, Zhang X, Wang L, et al. PFKFB3-mediated endothelial glycolysis promotes pulmonary hypertension[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(27): 13394-13403.
- [15] Jaworska M, Szczudło J, Pietrzyk A, et al. The Warburg effect: a score for many

- instruments in the concert of cancer and cancer niche cells[J]. *Pharmacol Rep*, 2023, 75(4):876-890.
- [16] Xiao Y, Peng H, Hong C, et al. PDGF promotes the Warburg effect in pulmonary arterial smooth muscle cells via activation of the PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 α signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4):1603-1613.
- [17] Thomas LW, Ashcroft M. Exploring the molecular interface between hypoxia-inducible factor signalling and mitochondria[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(9):1759-1777.
- [18] Breault NM, Wu D, Dasgupta A, et al. Acquired disorders of mitochondrial metabolism and dynamics in pulmonary arterial hypertension[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1105565.
- [19] Whitman E, Pisarcik S, Luke T, et al. Endothelin-1 mediates hypoxia-induced inhibition of voltage-gated K⁺ channel expression in pulmonary arterial myocytes[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(2):L309-L318.
- [20] He Y, Fang X, Shi J, et al. Apigenin attenuates pulmonary hypertension by inducing mitochondria-dependent apoptosis of PASMCs via inhibiting the hypoxia inducible factor 1 α -KV1.5 channel pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 317:108942.
- [21] Masson B, Montani D, Humbert M, et al. Role of store-operated Ca²⁺ entry in the pulmonary vascular remodeling occurring in pulmonary arterial hypertension[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12):1781.
- [22] Masson B, Saint-Martin Willer A, Dutheil M, et al. Contribution of TRPC channels in human and experimental pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2023, 325(2):L246-L261.
- [23] Jain PP, Lai N, Xiong M, et al. TRPC6, a therapeutic target for pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 321(6):L1161-L1182.
- [24] Wang J, Fu X, Yang K, et al. Hypoxia inducible factor-1-dependent up-regulation of BMP4 mediates hypoxia-induced increase of TRPC expression in PASMCs[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(1):108-118.
- [25] Chai T, Qiu C, Xian Z, et al. A narrative review of research advances in hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4):230.
- [26] Maron BA, Abman SH, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: diagnosis, treatment, and novel advances[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(12):1472-1487.
- [27] Liu R, Yuan T, Wang R, et al. Insights into endothelin receptors in pulmonary hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12):10206.
- [28] Pisarcik S, Maylor J, Lu W, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1 in pulmonary arterial smooth muscle cells by endothelin-1[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 304(8):L549-L561.
- [29] Pullamsetti SS, Mamazhakypov A, Weissmann N, et al. Hypoxia-inducible factor signaling in pulmonary hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11):5638-5651.
- [30] 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.
- [31] Li B, Zhu Y, Sun Q, et al. Reversal of the Warburg effect with DCA in PDGF-treated human PASMC is potentiated by pyruvate dehydrogenase kinase-1 inhibition mediated through blocking Akt/GSK-3 β signalling[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3):1391-1400.
- [32] Wang XY, Mo D, Tian W, et al. Inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway ameliorates hypoxic pulmonary hypertension via HIF-1 α -dependent functional TRPC channels[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 369:60-72.
- [33] Sun XZ, Li SY, Tian XY, et al. Effect of Rho kinase inhibitor fasudil on the expression ET-1 and NO in rats with hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 71(1):3-8.
- [34] Jiang Y, Zhou Y, Peng G, et al. Topotecan prevents hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension and inhibits hypoxia-inducible factor-1 α and TRPC channels[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 104:161-170.
- [35] Dai Y, Chen X, Song X, et al. Immunotherapy of endothelin-1 receptor type A for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(20):2567-2580.
- [36] Cullivan S, Higgins M, Gaine S. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension[J]. *Breathe (Sheff)*, 2022, 18(4):220168.

收稿日期:2023-07-25

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2022 投稿格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如需另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版等。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部