

- [12] Wan E, Yeap XY, Dehn S, et al. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction[J]. *Circ Res*, 2013, 113(8):1004-1012.
- [13] Chen W, Saxena A, Li N, et al. Endogenous IRAK-M attenuates postinfarction remodeling through effects on macrophages and fibroblasts[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(11):2598-2608.
- [14] Shiraishi M, Shintani Y, Shintani Y, et al. Alternatively activated macrophages determine repair of the infarcted adult murine heart[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6):2151.
- [15] Howangyin KY, Zlatanova I, Pinto C, et al. Myeloid-epithelial-reproductive receptor tyrosine kinase and milk fat globule epidermal growth factor 8 coordinately improve remodeling after myocardial infarction via local delivery of vascular endothelial growth factor[J]. *Circulation*, 2016, 133(9):826-839.
- [16] Frangogiannis NG, Mendoza LH, Lindsey ML, et al. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury[J]. *J Immunol*, 2000, 165(5):2798-2808.
- [17] Hofmann U, Frantz S. Role of lymphocytes in myocardial injury, healing, and remodeling after myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2015, 116(2):354-367.
- [18] Dobaczewski M, Xia Y, Bujak M, et al. CCR5 signaling suppresses inflammation and reduces adverse remodeling of the infarcted heart, mediating recruitment of regulatory T cells[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5):2177-2187.
- [19] Weirather J, Hofmann U, Beyersdorf N, et al. Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):55-67.
- [20] Saxena A, Dobaczewski M, Rai V, et al. Regulatory T cells are recruited in the infarcted mouse myocardium and may modulate fibroblast phenotype and function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(8):H1233.
- [21] Ramjee V, Li D, Manderfield LJ, et al. Epicardial YAP/TAZ orchestrate an immunosuppressive response following myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(3):899-911.
- [22] Somasundaram P, Ren G, Nagar H, et al. Mast cell tryptase may modulate endothelial cell phenotype in healing myocardial infarcts. [J]. *J Pathol*, 2010, 205(1):102-111.
- [23] Dewald O, Ren G, Duerr CD, et al. Of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction[J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(2):665-677.
- [24] Ngkelo A, Richart A, Kirk JA, et al. Mast cells regulate myofilament calcium sensitization and heart function after myocardial infarction[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(7):1353-1374.
- [25] Katrien VDB, Scott CL, Nindl V, et al. Myocardial infarction primes autoreactive T cells through activation of dendritic cells[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(12):3005-3017.
- [26] Shinde AV, Humeres C, Frangogiannis NG. The role of  $\alpha$ -smooth muscle actin in fibroblast-mediated matrix contraction and remodeling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(1):298-309.
- [27] Woodall MC, Woodall BP, Gao E, et al. Cardiac fibroblast GRK2 deletion enhances contractility and remodeling following ischemia/reperfusion injury[J]. *Circ Res*, 2016, 119(10):1116-1127.
- [28] Frangogiannis NG. The functional pluralism of fibroblasts in the infarcted myocardium[J]. *Circ Res*, 2016, 119(10):1049-1051.
- [29] Nakaya M, Watari K, Tajima M, et al. Cardiac myofibroblast engulfment of dead cells facilitates recovery after myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2016, 127(1):383-401.

收稿日期:2019-08-19

## 肺动脉高压发生和发展中的相关因子

查玉杰<sup>1</sup> 何庆<sup>1,2</sup>

(1. 西南交通大学医学院, 四川 成都 610031; 2. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院, 四川 成都 610031)

**【摘要】**肺动脉高压是一种累进性肺血管系统疾病,其特点在于肌性肺动脉和小动脉阻力增加。肺动脉高压的发病机制十分复杂,在肺动脉高压的发生和发展过程中有许多相关因子的参与,现综述肺动脉高压发生和发展过程中的活化T细胞核因子、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 、骨形成蛋白受体2和Rho激酶4种相关因子的变化及作用。

**【关键词】**肺动脉高压;活化T细胞核因子;缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ;骨形成蛋白受体2;Rho激酶

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.024

## Relevant Factors in Development of Pulmonary Hypertension

ZHA Yujie<sup>1</sup>, HE Qing<sup>1,2</sup>

(1. Southwest Jiaotong University College of Medicine, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

**【Abstract】** Pulmonary hypertension is a progressive pulmonary vascular disease characterized by increased resistance of pulmonary

artery and arteriole muscle. The pathogenesis of pulmonary hypertension is very complex and there are many related factors involved in the occurrence and development of pulmonary hypertension. This paper reviewed the effect of four kinds of factors involving in pulmonary hypertension formation and progression, name as nuclear factor of activated T cell, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , bone morphogenetic protein type II receptor and Rho associated kinase.

**【Key words】** Pulmonary hypertension; Nuclear factor of activated T cell; Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; Bone morphogenetic protein type II receptor; Rho associated kinase

肺动脉高压是一种累进性肺血管系统疾病,主要影响肺小动脉。内皮功能紊乱,肺小动脉收缩增加,内皮细胞和平滑肌细胞增殖以及原位血栓形成导致肺血管逐渐狭窄,最终形成了肺动脉高压<sup>[1]</sup>。肺动脉高压的特点是肌性肺动脉和小动脉阻力增加,临床上通过右心导管插管检测血流动力学,表现为平均肺动脉压 $\geq 25$  mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa),肺动脉闭塞压 $\leq 15$  mm Hg,肺血管阻力 $> 3$  wood。这种阻力增加的病理特征是肺动脉内层增厚,主要由血管平滑肌细胞肥大和增生,以及结缔组织和弹性纤维增加引起<sup>[2]</sup>。肺动脉高压的发病机制十分复杂,在肺动脉高压的发生和发展过程中有许多相关因子的参与,本篇就其相关因子:活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)、缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 $\alpha$ 、骨形成蛋白受体 2(bone morphogenetic protein type II receptor, BMP2)和 Rho 激酶(Rho associated kinase, ROCK)进行了综述。

## 1 NFAT

### 1.1 NFAT 概况及作用

NFAT 家族一共有 5 个成员<sup>[3]</sup>,分别是:(1) NFAT1,也称为 NFATp 或 NFATc2;(2) NFAT2,也称为 NFATc 或 NFATc1;(3) NFAT3,也称为 NFATc4;(4) NFAT4,也称为 NFATx 或 NFATc3;(5) NFAT5,也称为 TonEBP 或 OREBP。NFAT 蛋白含有氨基末端反式激活结构域和羧基末端结构域<sup>[4]</sup>。所有 NFAT 蛋白都具有高度保守的 DNA 结合结构域,在结构上与 REL 家族转录因子的 DNA 结合结构域相关。NFAT 通过钙、钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)和 NFAT 激酶进行调节,但 NFAT5 不受该途径调节<sup>[5]</sup>。

NFAT 转录因子在癌细胞中功能性表达<sup>[4]</sup>,在不同的癌细胞中具有不同的作用。NFAT 在肿瘤发生和细胞增殖中显示出双重表征的作用,与肿瘤侵袭和迁移相关,能促进肿瘤血管和淋巴管的生成,在肿瘤微环境中发挥重要作用。NFAT 参与免疫细胞和特异性 T 辅助细胞的分化,在控制免疫和耐受方面起着关键作用<sup>[3]</sup>。

### 1.2 NFAT 在肺动脉高压中的作用

肺动脉高压的发生过程中有许多炎性细胞因子产生,如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白介素(IL)-6 等,其中 TNF- $\alpha$  在肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery

smooth muscle cells, PASMC)过度增殖和血管重塑中起关键作用。研究表明,渗入肺组织的炎症细胞所产生的 TNF- $\alpha$  可能通过 PASMC 膜中特定的通道来加速钙的动员和流入<sup>[6]</sup>。细胞质中钙水平的增加可能通过 CaN/NFAT 途径激活平滑肌细胞的增殖<sup>[7]</sup>。因此,抑制 TNF- $\alpha$  的产生可能中断 CaN/NFAT 途径的活化,从而阻止 PASMC 过度增殖,使得抑制 TNF- $\alpha$  产生成为治疗肺动脉高压的潜在靶点。Liu 等<sup>[7]</sup>进行了相关的实验,他们将在无血清培养基中培养的人脐带来源的间充质干细胞移植到野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠模型中,发现肺组织和血浆中 TNF- $\alpha$  以及肺动脉中的 CaN 和 NFATc2 的表达水平均呈现下降趋势,说明人脐带来源的间充质干细胞能通过抑制 TNF- $\alpha$  从而抑制 CaN/NFATc2 途径,最终减少了肺动脉平滑肌的过度增殖。还有研究发现<sup>[8]</sup>,无论是成年小鼠还是新生小鼠,在慢性缺氧诱导肺动脉高压模型的过程中都需要 NFATc3 参与,从而说明了 NFATc3 可能参与介导了肺动脉高压和血管重塑。除此之外,Kang 等<sup>[9]</sup>的研究表明,miR-124 可能通过抑制 NFAT 信号传导而成为肺动脉高压治疗的潜在靶点。

## 2 HIF-1 $\alpha$

### 2.1 HIF-1 $\alpha$ 概况及作用

HIF 是一个转录调节因子家族,能够介导低氧适应,诱导一组特定的靶基因<sup>[10]</sup>。HIF 是专性异二聚体,主要由氧调节的  $\alpha$  亚基和不依赖氧的  $\beta$  亚基组成<sup>[11]</sup>。

在常氧条件下,HIF-1 $\alpha$  通常会被降解,失去转录活性,因此很难被检测到<sup>[12]</sup>。而在低氧条件下,HIF-1 $\alpha$  具有多种作用,如氧调节,在代谢和氧化还原稳态中发挥作用,参与葡萄糖分解代谢,调节脂质代谢,在缺氧诱导的血管生成中发挥作用,和肿瘤的发生有关,介导肿瘤血管生成,调节炎症细胞等<sup>[12]</sup>。

### 2.2 HIF-1 $\alpha$ 在肺动脉高压中的作用

据相关研究显示,肺动脉高压患者肺巨噬细胞中有 HIF-1 $\alpha$  的表达<sup>[13]</sup>。据此,Kojima 等<sup>[14]</sup>通过特异性敲除了骨髓系中的 HIF-1 $\alpha$  基因的 MyeHIF1KO 小鼠来研究缺氧性肺动脉高压的影响,他们发现,在 MyeHIF1KO 小鼠中,浸润到肺动脉的巨噬细胞减少,且巨噬细胞中 HIF-1 $\alpha$  靶基因表达降低,提示骨髓系细胞中表达的 HIF-1 $\alpha$  在缺氧性肺动脉高压的发展过

程中有着至关重要的作用。最近有研究<sup>[15]</sup>发现在敲除 IL-33 受体 St2 基因的 St2<sup>-/-</sup> 小鼠以及肺动脉内皮细胞中,二者的 HIF-1 $\alpha$ 、血管内皮生长因子、血管内皮生长因子受体-2 表达均下降,且 St2<sup>-/-</sup> 小鼠由缺氧诱导的肺血管重塑也减弱了,说明在肺动脉内皮细胞中,IL-33 和它的受体 St2 能通过上调 HIF-1 $\alpha$  和血管内皮生长因子的表达来启动缺氧性肺动脉高压中的血管重塑。咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester, CAPE)在核因子  $\kappa$ B 介导的炎症性疾病中起保护作用,但 CAPE 对肺动脉高压的影响还未阐明。Cheng 等<sup>[16]</sup>给肺动脉高压大鼠腹腔注射 CAPE 实验结果发现,CAPE 能通过降低缺氧和血小板源性生长因子-BB 诱导的 HIF-1 $\alpha$  表达来抑制血管重构,其机制是抑制 AKT/ERK 通路的激活,从而抑制人 PASMC 增殖和促进细胞凋亡,由此说明 HIF-1 $\alpha$  是除核因子  $\kappa$ B 外的 CAPE 的替代靶点,可能成为治疗肺动脉高压疾病的一种有效方法。

### 3 BMPR2

#### 3.1 BMPR2 的概况及作用

骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族的一部分,其受体 BMPR2 是 TGF- $\beta$  超家族受体之一,广泛表达于各种组织和器官,如肺血管内皮、肺血管平滑肌、小脑、海马、甲状腺、肾上腺、心脏、肝脏、胰腺和肾脏等<sup>[17]</sup>。BMPR2 由 BMP 配体激活,通过 Smad1/5/8 的磷酸化或非 Smad 蛋白启动信号级联来调节细胞的增殖、迁移、凋亡与分化<sup>[18]</sup>。

BMPR2 在胚胎发育和骨骼分化中具有重要作用,越来越多的证据表明,BMPR2 的病原突变是许多疾病发生的病理基础,BMPR2 突变已在多数患有肺动脉高压的患者中确定,其特征是肺动脉压升高<sup>[18]</sup>。除此之外,BMPR2 突变也被发现在癌症和脂肪中均有发生,这可能是癌症和肥胖发生的原因之一<sup>[17]</sup>。

#### 3.2 BMPR2 在肺动脉高压中的作用

炎症是肺动脉高压的一个关键疾病相关因素,但还没有明确的机制将 BMPR2 缺乏与炎症联系起来。Soon 等<sup>[19]</sup>的研究发现 BMPR2 缺陷型小鼠在暴露于脂多糖后产生更多的 IL-6 和 KC(小鼠 IL-8 类似物),在 PASMC 中的 BMPR2 缺乏促进 IL-6 和 KC/IL-8 的表达和释放,并且所得的 IL-6 激活转录激活因子 3 并驱动 PASMC 的增殖,且与 BMPR2 缺乏相关的促炎反应与活性氧水平升高有关,与减少的超氧化物歧化酶 3 水平相关,表明 BMPR2 缺乏促进体外和体内过度的炎症反应,这可能促使肺动脉高压的发展。最近的一项研究表明<sup>[20]</sup>,破坏 BMPR2 会损害 TGF- $\beta$ 1 和 BMP4 介导的弹性纤维组装,并且在肺动脉高压中具有病理生理学意义。最近发现<sup>[18]</sup>,静脉注射 BMPR2 增强的

大鼠骨髓内皮样祖细胞治疗野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠能明显改善症状,可观察到右心室肥大明显改善,以及右心室收缩和平均肺动脉压下降,此外,该治疗逆转肺动脉高压诱导的血管重塑,且血管厚度和肌肉化显著减少,说明其具有良好的临床转化潜力。Zhang 等<sup>[21]</sup>的研究结果表明,miR-23a 可通过靶向缺氧诱导的人 PASMC 中的 BMPR2/Smad1 信号传导通路来促进细胞的增殖和迁移,为肺动脉高压提供了潜在的治疗靶点。

## 4 ROCK

### 4.1 ROCK 的概况及作用

ROCK(ROCK1 和 ROCK2)属于丝氨酸-苏氨酸激酶的 AGC 家族(蛋白激酶 A、G 和 C),并广泛调节基本的细胞功能<sup>[22]</sup>。ROCK 由 N-末端激酶结构域或催化结构域组成,包含 Rho 结合结构域的螺旋卷曲形成结构域和位于 pleckstrin 同源性基序内的 C-末端富含半胱氨酸结构域。在细胞内,ROCK 主要存在于细胞质,但在细胞核和细胞膜也少量存在,ROCK 也在成人和胚胎组织中广泛表达<sup>[23]</sup>。

ROCK 是小 GTP 酶 Rho 的效应分子,在各种细胞功能中发挥关键作用,如细胞收缩、细胞迁移、神经轴突伸长和神经元结构,以及细胞分裂等<sup>[23]</sup>。Rho-GTP 酶属于肌动蛋白细胞骨架的主要调节剂,Rho/ROCK 信号通路通过调节肌动蛋白细胞骨架在内皮屏障功能中起重要作用,ROCK1 和 ROCK2 的消耗导致通过肌动球蛋白收缩性缺陷导致的多阶段细胞周期停滞,ROCK1 和 ROCK2 冗余地调节肌动球蛋白的收缩性和细胞形状,ROCK 依赖性肌动球蛋白收缩性的丧失导致细胞衰老,ROCK 能调节细胞周期蛋白 CKS1 和 CDK1,其功能对肿瘤发生也至关重要<sup>[24]</sup>。除此之外,ROCK 在血管生成的分子调节方面的作用也不可或缺<sup>[22]</sup>。

### 4.2 ROCK 在肺动脉高压中的作用

肺动脉高压的发病机制十分复杂,涉及的因素很多,包括肺血管收缩、重构和原位血栓形成等,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和 ROCK 信号通路可能导致这些改变。Guilluy 等<sup>[25]</sup>通过对特发性肺动脉高压患者和 5-HT 过表达小鼠的肺、血小板和 PASMC 进行生化和功能分析,发现特发性肺动脉高压患者的肺、血小板和 PASMC 的特征是 RhoA 和 ROCK 活性明显升高,并具有较强的增殖能力,此外,在 SM22-5-HTT<sup>+</sup> 小鼠肺中 ROCK 活性、RhoA 活化以及 RhoA 血清素化增加,且有 5-HT 过表达,并自发发生了肺动脉高压。通过这一系列的研究说明了 5-HT/RhoA/ROCK 信号通路可能直接参与了 5-HT 介导的 PASMC 增殖和血小板活化在肺动脉高压进展过程中的作用。一项研究表明<sup>[26]</sup>,ROCK 抑制剂 Y-27632 的使用能明显改善

由达沙替尼诱导的内皮功能障碍和肺动脉高压。Wu 等<sup>[27]</sup>的研究发现,苦豆碱通过调节 RhoA/ROCK 途径及其下游因子 P27 kip1、Bcl-2 和 Bax 来抑制野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压,说明苦豆碱有助于治疗肺动脉高压。

综上所述,NFAT、HIF-1 $\alpha$ 、BMPR2 和 ROCK 四种相关因子在肺动脉高压的发生和发展中都具有重要作用,根据他们各自的作用特点针对性地进行处理可缓解肺动脉高压进程,减少肺动脉内皮相关因子抑制剂的使用,也可能成为肺动脉高压治疗的新靶点。

### 参考文献

- [1] Lai YC, Potoka KC, Champion HC, et al. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):115-130.
- [2] Dodson MW, Brown LM, Gregory EC. Pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(3):255-269.
- [3] Daniel C, Gerlach K, Martin V, et al. Nuclear factor of activated T cells - A transcription factor family as critical regulator in lung and colon cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(8):1767-1775.
- [4] Shou J, Jing J, Xie J, et al. Nuclear factor of activated T cells in cancer development and treatment[J]. *Cancer Lett*, 2015, 361(2):174-184.
- [5] Kraner SD, Norris CM. Astrocyte activation and the calcineurin/NFAT pathway in cerebrovascular disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:287.
- [6] Rowlands DJ, Islam MN, Das SR, et al. Activation of TNFR1 ectodomain shedding by mitochondrial Ca<sup>2+</sup> determines the severity of inflammation in mouse lung microvessels[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5):1986-1999.
- [7] Liu J, Han Z, He Z. Mesenchymal stem cells suppress CaN/NFAT expression in the pulmonary arteries of rats with pulmonary hypertension[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(5):1657-1664.
- [8] Bierer R, Nitta CH, Friedman J, et al. NFATc3 is required for chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in adult and neonatal mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 301(6):L872-880.
- [9] Kang K, Peng X, Zhang X, et al. MicroRNA-124 suppresses the transactivation of nuclear factor of activated T cells by targeting multiple genes and inhibits the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(35):25414-25427.
- [10] Balamurugan K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(5):1058-1066.
- [11] Wu D, Potluri N, Lu J, et al. Structural integration in hypoxia-inducible factors[J]. *Nature*, 2015, 524(7565):303-308.
- [12] Dyson HJ, Wright PE. Role of intrinsic protein disorder in the function and interactions of the transcriptional coactivators CREB-binding protein (CBP) and p300[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(13):6714-6722.
- [13] Johns RA, Takimoto E, Meuchel LW, et al. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  is a critical downstream mediator for hypoxia-induced mitogenic factor (FIZZ1/RELM $\alpha$ )-induced pulmonary hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 36(1):134-144.
- [14] Kojima H, Tokunou T, Takahara Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  deletion in myeloid lineage attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(7):e14025.
- [15] Liu J, Wang W, Wang L, et al. IL-33 initiates vascular remodelling in hypoxic pulmonary hypertension by up-regulating HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression in vascular endothelial cells[J]. *EBioMedicine*, 2018, 33:196-210.
- [16] Cheng CC, Chi PL, Shen MC, et al. Caffeic acid phenethyl ester rescues pulmonary arterial hypertension through the inhibition of AKT/ERK-dependent PDGF/HIF-1 $\alpha$  in vitro and in vivo[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6):1468.
- [17] Kim MJ, Park SY, Chang HR, et al. Clinical significance linked to functional defects in bone morphogenetic protein type 2 receptor, BMPR2[J]. *BMB Rep*, 2017, 50(6):308-317.
- [18] Harper RL, Maiolo S, Ward RJ, et al. BMPR2-expressing bone marrow-derived endothelial-like progenitor cells alleviate pulmonary arterial hypertension in vivo[J]. *Respirology*, 2019, 24(11):1095-1103.
- [19] Soon E, Crosby A, Southwood M, et al. Bone morphogenetic protein receptor type II deficiency and increased inflammatory cytokine production. A gateway to pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(7):859-872.
- [20] Tojais NF, Cao A, Lai YJ, et al. Codependence of bone morphogenetic protein receptor 2 and transforming growth factor- $\beta$  in elastic fiber assembly and its perturbation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(8):1559-1569.
- [21] Zhang Y, Peng B, Han Y. MiR-23a regulates the proliferation and migration of human pulmonary artery smooth muscle cells (HPASMCs) through targeting BMPR2/Smad1 signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103:1279-1286.
- [22] Pan P, Shen M, Yu H, et al. Advances in the development of Rho-associated protein kinase (ROCK) inhibitors[J]. *Drug Discov Today*, 2013, 18(23-24):1323-1333.
- [23] Liu J, Wada Y, Katsura M, et al. Rho-associated coiled-coil kinase (ROCK) in molecular regulation of angiogenesis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(21):6053-6069.
- [24] Kümper S, Mardakheh FK, Afshan MC, et al. Rho-associated kinase (ROCK) function is essential for cell cycle progression, senescence and tumorigenesis[J]. *Elife*, 2016, 5:e12994.
- [25] Guilluy C, Eddahibi S, Agard C, et al. RhoA and Rho kinase activation in human pulmonary hypertension: role of 5-HT signaling[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(12):1151-1158.
- [26] Csilla F, Chandran N, Diana Z, et al. Rho-kinase inhibition ameliorates dasatinib-induced endothelial dysfunction and pulmonary hypertension[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:537.
- [27] Wu F, Yao W, Yang J, et al. Protective effects of alopurinol on monocrotaline-induced pulmonary hypertension via regulation of RhoA/Rho kinase pathway in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95:1161-1168.

收稿日期:2019-08-29