

趋化因子及其受体在肺动脉高压中的研究进展

韩柯¹ 孟祥光² 赵育洁¹

(1. 新乡医学院, 河南 新乡 453003; 2. 郑州市第七人民医院心血管疾病及药物研究室, 河南 郑州 450016)

【摘要】肺动脉高压是一种受多种因素影响的疾病,具有进行性肺动脉重塑和右心室压力负荷持续性增加的特征,最终导致右心衰竭甚至过早死亡。以往的研究表明,肺动脉高压的发生和多种趋化因子及其受体表达的失调有关,最近的报道同样认为几种趋化因子及其受体对肺动脉高压的发展产生影响,进而证明这些因子及受体可作为肺动脉高压的治疗靶点。现就趋化因子及其受体在肺动脉高压中的研究和应用进展做一综述。

【关键词】肺动脉高压;趋化因子;趋化因子受体

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.020

Chemokines and Their Receptors in Pulmonary Arterial Hypertension

HAN Ke¹, MENG Xiangguang², ZHAO Yujie¹

(1. *Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan, China*; 2. *Laboratory of Cardiovascular Disease and Drug Research, The Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450016, Henan, China*)

【Abstract】 Pulmonary arterial hypertension, featured by progressive pulmonary artery remodeling and increased pressure load of right ventricular pressure, is a kind of diseases affected by many factors, which would eventually lead to right heart failure, even early death. Previous studies have shown that the development of pulmonary arterial hypertension was associated with the dysregulated expression of several chemokines and their receptors, and the recent reports also accepted the fact that several chemokines and their receptors exerted a strong influence on pulmonary arterial hypertension development, which further suggested that these molecule signatures be viewed as promising therapeutic targets for pulmonary arterial hypertension. This article reviews the study and application progress of chemokines and chemokine receptors in pulmonary arterial hypertension.

【Key words】 Pulmonary arterial hypertension; Chemokines; Chemokine receptors

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种慢性进行性肺血管系统疾病,其临床表现为非特异性(包括劳力性呼吸困难、胸痛、心悸、晕厥和咯血等),常由于诊断的延迟而错过最佳的治疗时机^[1]。PAH 主要病理改变为肺血管的结构重塑,具体表现为肺动脉细胞过度增生、细胞外基质沉积增多、毛细血管前动脉的丢失和肺血管壁内炎性细胞(B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞、肥大细胞、树突状细胞、巨噬细胞等)积聚,导致血管壁增厚、血管管腔变窄、顺应性降低和肺血管阻力增加。尽管最近对 PAH 的研究取得了一些进展,但大多数患者仍死于严重的 PAH 或不能对药物治疗作出反应,导致 5 年生存率为 59%^[2]。

因此,目前需开发新的诊断和治疗方法,以对 PAH 从肺血管重塑的细胞和分子层面进行控制。近年来,趋化因子及其受体与 PAH 之间的关系成为研究热点,有报道趋化因子及其受体在 PAH 发生和发展中起着至关重要的作用,可为 PAH 的治疗提供新方向。

现讨论趋化因子及其受体在 PAH 发生、发展和治疗中的作用。

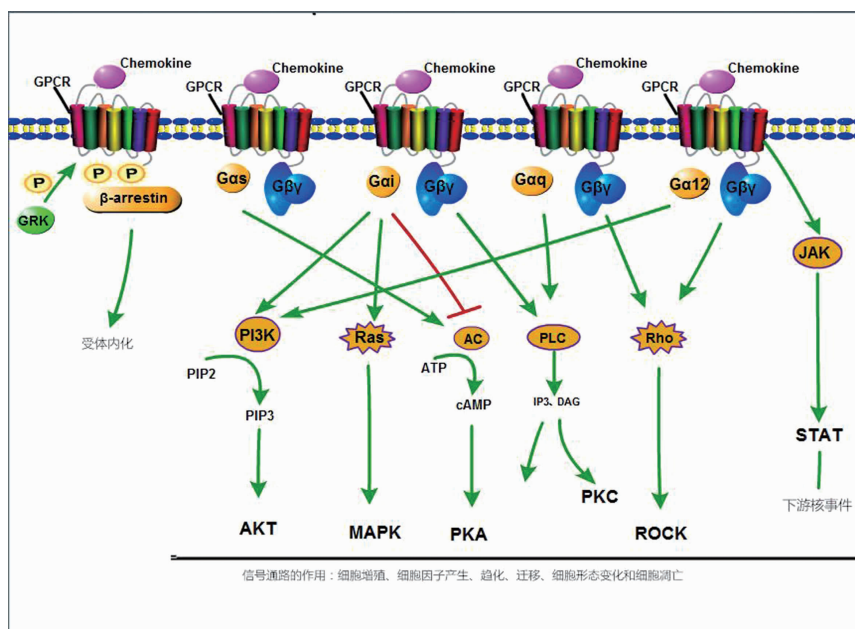
1 趋化因子及其受体结构和生物学功能

趋化因子,也被称为趋化细胞因子,是一组由多种细胞分泌的小分子蛋白,含有 70 ~ 100 个氨基酸。目前趋化因子超家族发现约 50 余种,各因子间具有高度相似的三级结构(由三个不同的 β 折叠和 C 端 α 螺旋组成),在其肽链的 N 端有保守的半胱氨酸结构,并按 N 末端的两个半胱氨酸位置变化分为四个家族:C (α 趋化因子)、CC (β 趋化因子)、CXC (γ 趋化因子)和 CX3C (δ 趋化因子)。在 CC 家族中两个半胱氨酸直接并置;CXC 家族 N 末端的两个半胱氨酸之间有一个非保守氨基酸;CX3C 家族目前只有一个成员,其两个半胱氨酸之间间隔有三个非保守氨基酸;C 趋化因子家族在人类和小鼠中有两种形式,分别为缺乏第一个或是缺乏第三个半胱氨酸残基^[3]。此外,根据其在健康和疾病状态下的表达情况,趋化因子进一步分为三

类:具有组成性表达的稳态趋化因子、具有诱导性表达的炎症趋化因子和具有两种特征的双重型趋化因子^[4]。

趋化因子受体,即具有七个跨膜结构域的 G 蛋白偶联受体。趋化因子受体根据激活其趋化因子配体的不同主要分为五个家族,包括四组典型趋化因子受体:CR、CCR、CX3CR 和 XCRs^[5],另外一组虽可结合不同家族的趋化因子,但不能传递信号,主要作为清除剂或诱饵受体,即非典型趋化因子受体(ACKRs)。趋化因子与其受体之间相互作用的特征表现为在选择性(一些趋化因子只结合一个受体,反之亦然)和冗余性(一种趋化因子结合多种受体,一种受体识别多种趋化因子)方面高度可变,代表宿主可根据不断变化的微环境灵活地调动细胞,并由此形成趋化因子可作为某些受体的激动剂,同时也作为其他受体的拮抗剂。趋化因子与其受体的结合主要发挥两方面作用,一方面,趋化因子受体信号主要由三类与受体相互作用的蛋白质介导:异三聚体 G 蛋白、G 蛋白偶联受体

激酶和 β -arrestin。在趋化因子刺激下,受体通过催化鸟苷二磷酸(GDP)与鸟苷三磷酸(GTP)将信号传递给异三聚体 G 蛋白的 $G\alpha$ 亚基来激活异三聚体 G 蛋白,使其分解为 $G\alpha$ 和 $G\beta\gamma$ 亚基。 $G\alpha$ 蛋白亚基根据序列相似性和功能又分为四个家族: $G\alpha_s$ 、 $G\alpha_i$ 、 $G\alpha_q$ 和 $G\alpha_{12}$ 。接着被分离的亚单位能触发下游不同的信号转导途径,包括 Janus 激酶/信号转导与转录激活子、蛋白激酶 A、丝裂原活化蛋白激酶、Rho/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶和磷脂酰肌醇 3-激酶(JAK/STAT、PKA、MAPK、Rho/Rock 和 PI3K)等信号通路途径,这些信号通路激活后使白细胞发生迁移、增殖和形态改变等(图 1)^[6]。另一方面,除了在趋化白细胞中的关键作用外,趋化因子及其受体还参与许多生物学功能,如机体的胚胎发育、血管生成、生殖细胞迁移、器官发生和免疫反应等过程^[4]。但在保护屏障受损、炎症和免疫反应失控的情况下,趋化因子及其受体表达失调使炎症细胞和免疫细胞持续地流入受影响的组织,导致病理改变,包括纤维化、血管生成和肿瘤生长等^[3]。



注:绿色箭头表示激活信号;红色箭头表示抑制信号;GPCR:G 蛋白偶联受体;GRK:G 蛋白偶联受体激酶。

图 1 趋化因子及其受体信号传导通路

2 已知的对 PAH 有重要意义的趋化因子及其受体

肺循环接收整个心脏输出,并通过与血流接触的巨大表面积进行气体交换。此外,肺血管内的细胞还通过释放多种可溶性因子以维持局部的稳态。在肺血管系统的病理学中,在肺动脉成纤维细胞、内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAECs)和平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC)可检测到循环中某些因子表达失调。因此,这些因子水平的变化都可能参与肺血管系统的病理学以及反

映疾病严重程度。如许多趋化因子及其受体在 PAH 的炎症和肺血管重塑中发挥作用。

2.1 CXCL12/CXCR4

CXCL12,又称基质细胞衍生因子,属于趋化因子 CXC 亚家族。CXCL12 在 ACKR3 调节下通过与其同源受体 CXCR4 结合发挥生物学效应,主要趋化中性粒细胞募集到炎症部位^[7]。CXCR4 是 CXCL12 的特异性受体,表达于多种细胞,包括癌细胞、骨髓干细胞、PAECs 和 PASMC 等^[8],在招募骨髓间充质干细胞

中起关键作用^[9]。

PAH 时,多种肺血管细胞 CXCL12 与其受体 CXCR4 表达增强并参与肺血管重塑。这种趋化因子途径与 PAH 发病机制的相关性已在体外研究中得到证实。如 Wei 等^[10]的缺氧小鼠模型中,阻断 CXCL12/CXCR4 轴将信号传递给下游靶点 PI3K/AKT,发现缺氧诱导的 PAH 小鼠 PSMC 增殖受到抑制,另一方面, CXCL12/CXCR4 轴的抑制也阻遏低氧引起的细胞周期蛋白 A 和细胞周期蛋白 B 的表达,降低低氧条件下 S 期和 G2/M 期细胞的比例,结果表明在缺氧条件下, CXCL12/CXCR4 轴加速 PSMC 增殖过程中细胞周期进程,从而导致肺血管重塑。Dai 等^[11]研究证明 PAECs 中脯氨酸羟化酶 2 结构域的缺失导致 CXCL12 的显著上调,从而促使 PSMC 的增殖,另一方面 PAECs 特异性脯氨酸羟化酶 2 缺失的小鼠由于 CXCL12 的上调而出现自发性的丛状病变,加重闭塞性血管重塑和 PAH。

2.2 CXCL10/CXCR3

CXCL10, 又称 γ 干扰素诱导蛋白 10, 属于趋化因子 CXCL 亚家族。通过与其唯一受体 CXCR3 结合参与炎症细胞的运输、归巢和组织损伤的炎症反应。此外, CXCL10 还可抑制骨髓集落形成和血管生成。CXCR3 还可与其他趋化因子结合, 包括 CXCL4、CXCL9 和 CXCL11, 有两个剪接变体 (CXCR3A、CXCR3B), 在癌细胞中传递促进生长和抑制生长的信号。

研究表明,完整的 T 细胞活性是预防严重 PAH 和肺血管重塑所必需的,而 CXCL10 可通过与受体 CXCR3 的相互作用吸引活化的 T 淋巴细胞。其次, PAH 血管重塑的另一个因素是血管增生旺盛, CXCL10 能抑制血管生成,即对 PAH 中新血管生成增加具有反调节反应。如 Heresi 等^[12]一项队列研究发现增加 CXCL10 的活性,可招募 T 淋巴细胞并抑制血管生成,减少特发性 PAH 的血管重塑,且对预后较好。由此推测在 CXCL10 产生相对减少的情况下,引起 T 淋巴细胞活性降低,血管增殖恶化,使 PAH 生存期缩短。Zabini 等^[13]的研究发现 PAECs 中 CXCL4 和 CXCL10 及其受体 CXCR3 的失调导致慢性血栓栓塞性 PAH 中血管生成受损和阻碍血管再通。George 等^[14]通过体内外实验证明, α 干扰素和 γ 干扰素诱导 PAECs 和 PSMC 中 CXCL10 的表达,而 CXCL10 也被证实通过破坏钙稳态导致内皮功能障碍。Farkas 等^[15]建立小鼠慢性缺氧 PAH 模型,发现 Toll 样受体 3 激动剂多胞苷酸增加 PAECs 中 CXCL10 的生成,进而促进 Toll 样受体 3 的表达和减弱肺血管的重塑。由此可见, CXCL10/CXCR3 在 PAH 的发生和发展中意义重大。

2.3 CCL2/CCR2

CCL2, 又称单核细胞趋化蛋白 1, 属于趋化因子 CC 亚家族。为 PAECs、上皮细胞、免疫细胞、PSMC 和成纤维细胞等多种细胞分泌的细胞因子,可将树突状细胞、记忆 T 细胞和单核细胞招募到由感染或损伤引起的炎症部位。CCR2 和 CCR4 是 CCL2 的细胞表面受体,但 CCL2 优先与 CCR2 结合。CCR2 同样分布于多种细胞,包括单核细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞、嗜碱性细胞和自然杀伤细胞等。CCL2/CCR2 途径参与以单核细胞浸润为特征的各种炎症性疾病的发病机制,包括动脉粥样硬化、类风湿关节炎、过敏性哮喘和银屑病等。

PAH 发生和发展过程中, CCL2/CCR2 途径参与炎症反应和肺血管重塑。Sanchez 等^[16]在研究中发现,特发性 PAH 患者中 PAECs 表达过量的 CCL2,促进对循环中炎症细胞的趋化作用,同时,高表达 CCL2 和 CCR2 还诱导 PSMC 的有丝分裂并趋化 PSMC 聚集。Jiang 等^[17]研究发现阻断 CCL2/CCR2 途径可抑制过敏原诱导的 Th2 细胞因子,提高 Th1 相关细胞因子水平,即通过抑制 Th2 炎症反应而发挥对肺组织的保护作用。然而,在 Yu 等^[18]的慢性缺氧的 PAH 小鼠模型表明, CCR2 缺乏会加重肺动脉压值的发展。综上所述, CCL2/CCR2 轴在细胞水平上明显参与一些导致 PAH 的病理过程,但在 CCL2 阴性和 CCR2 缺陷小鼠体内研究的矛盾需在未来加以解决。

2.4 CX3CL1/CX3CR1

CX3CL1, 又称 fractalkine, 是目前 CX3C 家族唯一成员,由内皮细胞产生。以可溶性形式存在,为一种趋化细胞因子,也是一种黏附分子,以膜附着形式存在,可被蛋白水解酶裂解,形成各种可溶性形式^[19]。其受体为 CX3CR1,是一种由单核细胞、小胶质细胞、神经元、自然杀伤细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞亚群表达的 G 蛋白偶联受体。CX3CL1 与 CX3CR1 结合促进白细胞的募集,与其他趋化因子不同,它能在高流量下对白细胞进行快速捕获及非整合素依赖的黏附和活化。

PAH 的发生与 CX3CL1 及其受体 CX3CR1 的表达上调有关。在 PAH 肺组织中,发现不同类型的细胞表达 CX3CL1 均增强,包括血管周围炎性细胞和 PAECs。如 Balabanian 等^[20]发现 PAH 患者的 T 淋巴细胞上调了 CX3CL1,有研究显示从 PAH 患者肺组织中分离的 PAECs 显示出 CX3CL1 表达增加。在分子水平上, CX3CL1 的表达增加也促进了 PAH 的发展。Zhang 等^[21]研究显示缺氧暴露的 PAECs 分泌 CX3CL1 增加,进而诱导肺血管周细胞和 PSMC 的增殖。

在 PAH 中,同样 CX3CR1 在不同细胞类型中上调,包括 PSMC、血管周围细胞和 PAECs 等。

Amsellem 等^[22]构建的 CX3CR1 缺陷小鼠模型,在缺氧暴露 18 d 后发现 CX3CR1 的失活可调节单核细胞募集、平衡巨噬细胞表型和降低 PASM 增殖来抑制肺血管重塑并减弱缺氧诱导的 PAH,从而证实 CX3CR1 在 PAH 发展中的作用。另一项研究^[23]同样观察到肺动脉壁重塑减弱,但在缺氧 21 d 时 CX3CR1 基因缺陷小鼠表现出与野生型小鼠相似程度的右室收缩压。总之,在 PAH 动物模型中,缺乏 CX3CR1 可阻止肺血管重塑。

2.5 其他趋化因子系统

许多其他的趋化因子及其受体在 PAH 中表达失调也被证明。Olsson 等^[24]通过对特发性 PAH 和慢性血栓栓塞性 PAH 肺组织的血清标本进行检测,发现 CXCL13 在 PHA 患者肺血管病变组织的高表达并参与趋化 B 型和 T 型淋巴细胞向血管周围聚集,血清中 CXCL13 的水平也明显升高,提示 CXCL13 在 PAH 中具有潜在的致病作用。Yang 等^[25]研究还发现与健康成人相比,特发性 PAH 患者 CXCL16 水平升高,并证明 CXCL16 的高表达与多种炎症状态有关。在实验性和临床性心力衰竭时,CXCL16 可促进心室重塑。由此得出,特发性 PAH 患者 CXCL16 水平的升高可能代表肺循环的炎症状态和右心室重塑。一项前瞻性研究证实系统性硬化患者 CCL21 水平高于对照组,且在诊断为 PAH 前就已明显升高,由此特点推测 CCL21 与 PAH 之间较强的相关性,并可作为血清标志物预测 PAH 的进展^[26]。Larsen 等^[27]的 CCR7 阴性的小鼠模型,发现 CCR7 的缺乏有助于诱导白细胞在肺血管周围浸润及增加细胞因子与趋化因子在肺组织内的释放进而诱发 PAH。

3 趋化因子及其受体与 PAH 的治疗

趋化因子及其受体参与 PAH 发生和发展过程中的炎性浸润和肺血管重塑,许多研究将其作为特定靶点来治疗 PAH,并取得一些进展。如 Amsellem 等^[28]研究 CCR5 受体拮抗剂对 PAH 小鼠模型 PASM 和炎症反应的影响,发现 CCL5/CCR5 途径的激活直接导致 PASM 的增生和巨噬细胞的募集,这一过程被 CCR5 受体拮抗剂显著抑制。结果表明 CCL5/CCR5 途径可作为人类免疫缺陷病毒或其他因素导致的 PAH 的治疗靶点。Cheng 等^[29]的研究评估 CXCR4 对人 PAECs 屏障功能的影响,证明其内源性激动剂激活 CXCR4 构成一种保护机制,在疾病条件下减弱凝血酶对内皮屏障的损伤,且用外源性 CXCR4 激动剂治疗可增强这种保护反应,进一步证明 CXCR4 可作为药物治疗靶点。Bordenave 等^[8]的 PAH 小鼠发现 CXCL12 中和剂 LIT-927 阻止 CXCL12 与 CXCR4 和 CXCR7 的结合,且 LIT-927 治疗比 CXCR4 受体拮抗剂 AMD3100 更有效地降低肺血流压力和肺血管重塑。

综上,越来越多的趋化因子及其受体在 PAH 中的作用被证实,在分子层面对其进行控制,可能成为未来预防和治疗 PAH 的趋势。

4 小结和展望

综上所述,趋化因子及其受体家族广泛参与 PAH 的发生和发展,一方面使免疫细胞迁移到炎症部位,介导肺血管重塑过程,如促进肺动脉细胞增殖、迁移和细胞因子表达等。另一方面,趋化因子也积极参与 BMPR2 的上游和下游信号通路,加速疾病进展^[30]。虽然许多研究证据表明,阻断趋化因子或其受体的表达后,可明显抑制炎症细胞的募集和肺动脉细胞的增殖,因趋化因子及其受体家族是一个庞大复杂的网络结构,其具体调控的分子机制还不清楚,以此作为靶点抗肺血管重塑治疗有待进一步研究。随着对趋化因子及其受体家族更加系统全面的研究,可为 PAH 患者个体化治疗提供更多的靶向选择,真正提高 PAH 患者的生存率。总之,目前的证据表明趋化因子和趋化因子受体参与 PAH 的发病机制,以该系统为靶点的药物可为治疗 PAH 提供前景。

参考文献

- [1] Kim D. Pulmonary hypertension [J]. Med Clin North Am, 2019, 103 (3): 413-423.
- [2] Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2017, 50 (2). pii: 1700889.
- [3] Lacalle RA, Blanco R, Carmona-Rodriguez L, et al. Chemokine receptor signaling and the hallmarks of cancer [J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2017, 331: 181-244.
- [4] Mamazhakypov A, Viswanathan G, Lawrie A, et al. The role of chemokines and chemokine receptors in pulmonary arterial hypertension [J]. Br J Pharmacol, 2019, Aug. DOI: 10.1111/bph.14826 [Epub ahead of print].
- [5] Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors [J]. FEBS J, 2018, 285 (16): 2944-2971.
- [6] David BA, Kubers P. Exploring the complex role of chemokines and chemoattractants in vivo on leukocyte dynamics [J]. Immunol Rev, 2019, 289 (1): 9-30.
- [7] Isles HM, Herman KD, Robertson AL, et al. The CXCL12/CXCR4 signaling axis retains neutrophils at inflammatory sites in zebrafish [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1784.
- [8] Bordenave J, Thuillet R, Tu L, et al. Neutralization of CXCL12 attenuates established pulmonary hypertension in rats [J]. Cardiovasc Res, 2019, 7. pii: cvz153.
- [9] Zhang T, Kawaguchi N, Hayama E, et al. High expression of CXCR4 and stem cell markers in a monocrotaline and chronic hypoxia-induced rat model of pulmonary arterial hypertension [J]. Exp Ther Med, 2018, 15 (6): 4615-4622.
- [10] Wei L, Zhang B, Cao W, et al. Inhibition of CXCL12/CXCR4 suppresses pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation and cell cycle progression via PI3K/Akt pathway under hypoxia [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2015, 35 (4): 329-339.
- [11] Dai Z, Li M, Wharton J, et al. Prolyl-4 hydroxylase 2 (PHD2) deficiency in endothelial cells and hematopoietic cells induces obliterative vascular remodeling and severe pulmonary arterial hypertension in mice and humans through hypoxia-inducible factor-2α [J]. Circulation, 2016, 133 (24): 2447-2458.
- [12] Heresi GA, Aytakin M, Newman J, et al. CXCL-chemokine ligand 10 in idiopathic pulmonary arterial hypertension: marker of improved survival [J]. Lung,

- 2010,188(3):191-197.
- [13] Zabini D, Nagaraj C, Stacher E, et al. Angiostatic factors in the pulmonary endarterectomy material from chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients cause endothelial dysfunction[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43793.
- [14] George PM, Oliver E, Dorfmueller P, et al. Evidence for the involvement of type I interferon in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2014, 114(4):677-688.
- [15] Farkas D, Thompson AAR, Bhagwani AR, 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.
- [16] Sanchez O, Marcos E, Perros F, et al. Role of endothelium-derived CC chemokine ligand 2 in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(10):1041-1047.
- [17] Jiang S, Wang Q, Wang Y, et al. Blockade of CCL2/CCR2 signaling pathway prevents inflammatory monocyte recruitment and attenuates OVA-induced allergic asthma in mice[J]. *Immunol Lett*, 2019, 214:30-36.
- [18] Yu YR, Mao L, Piantadosi CA, et al. CCR2 deficiency, dysregulation of Notch signaling, and spontaneous pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(5):647-654.
- [19] Liu W, Jiang L, Bian C, et al. Role of CX3CL1 in diseases[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016, 64(5):371-383.
- [20] Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(10):1419-1425.
- [21] Zhang J, Yang W, Luo B, et al. The role of CX₃CL1/CX₃CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4):752-758.
- [22] Amsellem V, Abid S, Poupel L, et al. Roles for the CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 chemokine systems in hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(5):597-608.
- [23] Florentin J, Coppin E, Vasamsetti SB, et al. Inflammatory macrophage expansion in pulmonary hypertension depends upon mobilization of blood-borne monocytes[J]. *J Immunol*, 2018, 200(10):3612-3625.
- [24] Olsson KM, Olle S, Fuge J, et al. CXCL13 in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Respir Res*, 2016, 17:21.
- [25] Yang T, Li ZN, Chen G, et al. Increased levels of plasma CXC-Chemokine Ligand 10, 12 and 16 are associated with right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart Lung*, 2014, 43(4):322-327.
- [26] Hoffmann-Vold AM, Hesselstrand R, Fretheim H, et al. CCL21 as a potential serum biomarker for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(10):1644-1653.
- [27] Larsen KO, Yndestad I, Sjaastad I, et al. Lack of CCR7 induces pulmonary hypertension involving perivascular leukocyte infiltration and inflammation[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 301(1):L50-59.
- [28] Amsellem V, Lipskaia L, Abid S, et al. CCR5 as a treatment target in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2014, 130(11):880-891.
- [29] Cheng YH, Ely JM, LaPorte HM, et al. Effects of cognate, non-cognate and synthetic CXCR4 and ACKR3 ligands on human lung endothelial cell barrier function[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0187949.
- [30] Tielemans B, Delcroix M, Belge C, et al. TGFbeta and BMPR II signalling pathways in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(3):703-716.

收稿日期:2019-09-18

《心血管病学进展》征订征稿启事

《心血管病学进展》(ISSN 1004-3934, CN 51-1187/R)是由国家新闻总署批准的心血管病学专业性医学杂志,也是介绍国内和国外心血管病学及有关学科最新进展的学术刊物。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、首届全国中文核心期刊和四川省优秀期刊,并被多家数据库收录。

本刊以“综述”为主,内容以临床实用为主,并适当刊登与临床有关的基础理论研究性文章。主要栏目有主题综述(专家约稿)、指南解读、论著、学术前沿、综述、译文(节译、文摘、快讯)、讲座、述评、编译等栏目。主要读者对象为心血管临床医师及防治科研人员,以及医学院校师生教学和学习参考,对基层医务工作者尤为适宜。热忱欢迎广大医药卫生工作者踊跃投稿和订阅本刊。

1. 投稿

本刊已开通网上投稿,官方网站地址:<http://xxgbxzz.paperopen.com>

请进入“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿。

2. 订阅

本刊为月刊,16开本,每册15元,全年180元,全国各地邮局均可订阅(邮发代号:62-165)。

订阅本刊也可直接与编辑部联系。

本刊地址:四川省成都市青羊区青龙街82号成都市第三人民医院内《心血管病学进展》编辑部;邮政编码:610031;电话:028-61318656;E-mail:xxgbxjzcd@aliyun.com。

(本刊编辑部)