

胰岛素抵抗与左心衰竭相关性肺动脉高压的研究进展

董超¹ 戴红艳²

(1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 康复大学青岛医院 青岛市市立医院东院区心内保健科, 山东 青岛 266000)

【摘要】 左心衰竭相关性肺动脉高压(PH-LHF)是2型肺动脉高压的重要亚类,可发生在不同类型的心力衰竭,尤其是射血分数保留的心力衰竭中。胰岛素抵抗(IR)作为多种心血管疾病的独立危险因素,与肺动脉高压的发生和发展亦存在密切关联。研究表明,IR所引起的肺血管紧张性增加、血管内皮功能受损以及肺血管重塑等多种病理改变可能参与PH-LHF的发生和发展。现主要对IR与PH-LHF的研究现状进行综述,以期对PH-LHF寻找新的治疗靶点。

【关键词】 左心衰竭相关性肺动脉高压;胰岛素抵抗;胰岛素信号通路;氧化应激;炎症反应

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2026.01.007

Insulin Resistance and Pulmonary Hypertension Associated with Left Heart Failure

DONG Chao¹, DAI Hongyan²

(1. School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong, China; 2. Department of Cardiac Health, East Hospital of Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Hospital of Rehabilitation University, Qingdao 266000, Shandong, China)

【Abstract】 Pulmonary hypertension associated with left heart failure (PH-LHF) is a significant subtype of type 2 pulmonary hypertension that can occur in different types of heart failure, particularly heart failure with preserved ejection fraction. As an independent risk factor for a variety of cardiovascular diseases, insulin resistance (IR) is closely related to the occurrence and development of pulmonary hypertension. Studies have shown that a variety of pathological changes caused by IR, such as increased pulmonary vascular tension, impaired vascular endothelial function, and pulmonary vascular remodeling, may be involved in the occurrence and development of PH-LHF. In this article, we mainly review the research status of IR and PH-LHF, in order to find new therapeutic targets for PH-LHF.

【Keywords】 Pulmonary hypertension associated with left heart failure; Insulin resistance; Insulin signaling pathway; Oxidative stress; Inflammatory reaction

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是由多种病因和发病机制引起的,以肺动脉压升高为特征的病理生理状态,最终会发展为右心衰竭甚至死亡。《2022 ESC/ERS 肺动脉高压诊断和管理指南》^[1]根据不同发病原因将PH患者分为5组,其中第2组左心疾病相关性肺动脉高压(pulmonary hypertension associated with left heart disease, PH-LHD)是PH最常见的类型,而左心衰竭相关性肺动脉高压(pulmonary hypertension associated with left heart failure, PH-LHF)是PH-LHD的一个重要亚类。在人口老龄化进程持续加速的背景下,因左心衰竭(left heart failure, LHF)的患病率逐年增加,PH-LHF的临床占比持续上升,成为目前PH-LHD中最常见的亚型^[2]。胰岛素抵抗

(insulin resistance, IR)是指胰岛素靶细胞或靶组织对胰岛素敏感性下降,导致葡萄糖吸收和利用能力降低,为维持正常血糖,机体代偿性地增加胰岛素的分泌,引发高胰岛素血症。近年来,越来越多的研究表明IR与PH-LHF的发生和发展存在密切关联。

1 PH-LHF 概述

2009年后,毛细血管后肺动脉高压(post-capillary pulmonary hypertension, pcPH)基于右心导管检查的血流动力学标准经历了多次修订,根据2022年ESC/ERS最新指南^[1],pcPH的诊断标准已修订为平均肺动脉压 >20 mmHg(1 mmHg= 0.1333 kPa)且静息状态下肺动脉楔压 >15 mmHg。当肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR) ≤ 2 WU时定义为单纯毛细血

管后肺动脉高压 (isolated post-capillary pulmonary hypertension, IpcPH); 当 PVR>2 WU 时则定义为混合型毛细血管后和前肺动脉高压 (combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension, CpcPH)^[1]。这一修订基于 Kolte 等^[3] 和 Maron 等^[4] 的研究: 当平均肺动脉压>19 mmHg 且 PVR>2.2 WU 时, 患者存在显著死亡风险, 故指南将平均肺动脉压诊断阈值从 25 mmHg 下调至 20 mmHg, PVR 阈值从 3 WU 降至 2 WU。PH-LHF 属于 pcPH, 其中约 1/4 的患者为 CpcPH, 需通过右心导管检查对 LHF 患者进行血流动力学分型, 准确鉴别 IpcPH 和 CpcPH 对患者的预后及治疗至关重要^[1]。PH 诊断标准的更新对 PH-LHF 的流行病学特征亦产生显著影响。Fauvel 等^[5] 开展的一项纳入 662 例心力衰竭患者的前瞻性研究表明, 按照最新修订的诊断标准, pcPH 患病率增加 10%, CpcPH 患病率增加 60%。

从病理生理角度看, PH-LHF 的进展是一个从血流动力学异常到血管结构重塑的动态过程。PH-LHF 的发病机制始于左心室收缩或舒张功能受损, 引起左心室充盈压升高, 从而导致左心房压升高。升高的左心房压使得肺静脉血液回流受阻, 引起肺动脉楔压升高, 此阶段即为 IpcPH, 此时肺血管尚未发生器质性改变, PVR 处于正常水平。随着病情的持续进展, 持续升高的肺循环压力导致肺血管内皮功能障碍, 促使其释放各种炎症介质及血管收缩因子, 如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α 、C 反应蛋白和非对称性二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 等^[6]。在基因遗传^[7]、神经源性介质^[8] 及代谢因子^[9] 蓄积等多种因素的共同参与下, 肺血管发生重塑, 肺血管顺应性下降, PVR 随之升高, 疾病由此从 IpcPH 转变为 CpcPH, 此时肺血管结构和功能已出现不可逆性改变^[10]。

2 IR 与 PH-LHF 的相关性

IR 作为代谢综合征的发病机制的中心环节, 在心血管疾病、多囊卵巢综合征、非酒精性脂肪性肝病等疾病的病理生理过程中发挥关键作用。临床上, 代谢综合征的诊断需依据其特征性危险因素, 具体包括腰围或腹部脂肪增加、血浆甘油三酯水平升高、血压升高、血糖水平升高以及血浆高密度脂蛋白胆固醇水平降低^[11]。当患者存在上述 5 项主要危险因素中的 3 项时, 即可诊断为代谢综合征。Robbins 等^[12] 的研究显示, 在因射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 所导致的 PH (PH-HFpEF) 患者中, 有 60%~90% 存在 2 个及以上代谢综合征的特征。Zhou 等^[13] 通过代谢组学分析证

实, IR 参与了心力衰竭大鼠由单纯 LHF 向 PH-LHF 的疾病进展过程, 为深入探讨 IR 与 PH-LHF 的相关性奠定了基础。

2.1 胰岛素相关信号通路

胰岛素与其受体结合后主要通过两条信号通路发挥作用: (1) 通过使胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 的酪氨酸位点磷酸化, 激活 PI3K/Akt 信号通路; (2) 通过招募生长因子受体结合蛋白 2, 激活促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路^[14]。

在生理状态下, 胰岛素通过 IRS/PI3K/Akt 通路介导多种代谢调节过程。葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 促进了葡萄糖向细胞的扩散, 而 GLUT4 是脂肪组织、骨骼肌和心肌中的主要 GLUT^[15]。胰岛素通过 IRS/PI3K/Akt 信号通路诱导 GLUT4 易位, 促进心肌细胞对葡萄糖的摄取^[14]。同时胰岛素通过该信号通路刺激血管内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), 催化 L-精氨酸与分子氧反应生成 NO。众所周知, NO 是内皮依赖性血管舒张的关键介质。有研究^[16] 证实, 外源性亚硝酸盐作为血管扩张剂可在体内转化为 NO, 进而降低肺动脉压并预防右心室肥大。Simon 等^[17] 研究亦证实, 吸入亚硝酸钠可使 PH-HFpEF 患者的左心室充盈压及肺动脉压下降, 并显著改善肺血管顺应性。当 NO 扩散到血管平滑肌细胞后, 可激活可溶性鸟苷酸环化酶, 后者进一步催化鸟苷三磷酸转化为第二信使环磷酸鸟苷。随后, 环磷酸鸟苷进一步激活环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 G, 介导血管舒张并抑制血管平滑肌细胞的增殖^[18]。与之相反的是, 胰岛素通过 MAPK 促进内皮素-1 生成以增强血管收缩, 并通过上调纤溶酶原激活物抑制物-1, 促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移^[14]。

在 IR 状态下, 高水平胰岛素可阻碍 IRS 的酪氨酸位点磷酸化, 诱导其丝氨酸/苏氨酸位点磷酸化, 进而抑制 IRS/PI3K/Akt 通路激活^[15], 使 eNOS 磷酸化水平降低, NO 合成减少。当该通路活性降低后, 心肌细胞 GLUT4 易位受阻, 导致葡萄糖摄取利用减少, 而游离脂肪酸利用增加, 进而引发心肌细胞的脂毒性损害^[19]。与 IRS/PI3K/Akt 信号通路不同的是, IR 状态下 MAPK 信号通路活性相对不受抑制甚至增强, 导致血管内皮细胞内皮素-1 生成增加^[20]。选择性 IR 的发生可引发 NO 与内皮素-1 的动态平衡失调, 进而降低血管顺应性。同时伴随血管平滑肌细胞的异常增殖和迁移, 最终导致血管重塑。

AMP 活化的蛋白质激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 作为细胞能量传感器, 参与调控肝脏、

骨骼肌等组织的葡萄糖代谢等多种代谢过程。既往研究^[21]证实, AMPK 及其信号通路的功能失调与 IR、心力衰竭和 PH 的发生和发展密切相关。与心肌细胞代谢调控机制不同, 骨骼肌收缩时可通过 AMPK 活化促进 GLUT4 向细胞膜易位, 从而增加葡萄糖的摄取效率。研究^[22]表明, 即使在 IR 个体中, 骨骼肌内参与葡萄糖摄取的 AMPK-GLUT4 信号通路仍发挥作用。沉默信息调节因子 2 相关酶类 3 (silent mating type information regulation 2 homolog-3, SIRT3) 是一种主要定位于线粒体的去乙酰化酶, 其功能异常与 IR 的进展密切相关^[23]。同时, 肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary arterial smooth muscle cell, PASM) 中 SIRT3 的缺失已被证实可促进 PH 的发展^[24]。机制研究^[25]表明, SIRT3 可通过激活骨骼肌中的 AMPK 发挥代谢调控作用。Lai 等^[26]的研究发现, 肥胖 ZSF1 大鼠长期口服亚硝酸盐, 可通过激活 SIRT3-AMPK-GLUT4 信号通路促进骨骼肌摄取葡萄糖, 显著降低其空腹血糖和糖化血红蛋白水平, 并改善葡萄糖耐受不良。该团队进一步通过对肥胖 ZSF1 大鼠注射血管内皮生长因子抑制剂 SU5416, 构建了 PH-HFpEF 大鼠模型; 实验结果显示, 口服亚硝酸盐或二甲双胍可激活 PH-HFpEF 大鼠骨骼肌中的 AMPK-GLUT4 信号通路, 不仅降低右心室收缩压, 还可逆转肺血管重塑。此外, Wang 等^[27]利用相同的 PH-HFpEF 大鼠模型研究证实, 曲前列环素亦可通过激活骨骼肌 SIRT3-AMPK-GLUT4 信号通路改善 IR, 并降低右心室收缩压, 进一步验证了该信号通路在 PH-HFpEF 病理调控中的关键作用。

2.2 氧化应激

在 IR 状态下, 胰岛素抑制游离脂肪酸释放的作用减弱, 导致游离脂肪酸增多^[28]。游离脂肪酸可激活蛋白激酶 C 通路, 促使 NADPH 氧化酶激活并生成过量活性氧 (reactive oxygen species, ROS)。氧化应激状态下, 过量 ROS 导致线粒体功能障碍, 引起电子传递链功能异常, 出现电子泄漏增加, 进一步加剧 ROS 释放^[29]。ROS 还可刺激相关转录因子的表达, 在肥胖个体的脂肪细胞中, 核因子 κ B、激活蛋白-1 等促炎转录因子被激活, 进而触发肿瘤坏死因子 α 、IL-6 等促炎性细胞因子的释放^[30]。此外, eNOS 的正常激活依赖辅助因子四氢生物蝶呤的稳定存在, 而氧化应激导致四氢生物蝶呤氧化或 L-精氨酸缺乏, 导致 eNOS 不能正常催化生成 NO^[29]。Satoh 等^[31]的研究通过体内外模型及临床样本验证, 明确了 IR 可通过诱导线粒体 ROS 过量产生, 激活 miR-193b-NFYA-sGCC β 1 通路, 导致肺血管舒张功能障碍, 最终促进 PH-LHF 的发生和发展。

2.3 炎症反应

IR 及其相关代谢紊乱常伴随慢性低度炎症状态,

表现为多种炎症因子的表达水平异常升高。研究^[32]证实, 炎症细胞浸润和细胞因子异常分泌与 PH-LHF 等肺血管疾病的肺血管重塑有关。在一项纳入 30 例晚期心力衰竭患者 (NYHA 心功能分级 III ~ IV 级, 左心室射血分数 < 45%) 的临床研究^[33]中, IL-6 水平与肺动脉收缩压 (pulmonary arterial systolic pressure, PASP) 呈显著正相关 ($P < 0.05$), 进一步的多因素回归分析显示, IL-6 是 PASP 的独立预测因子 ($\beta = 1.095, P = 0.028$)。Steiner 等^[34]研究发现, IL-6 的过表达可通过激活信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 促进 PASM 的增殖, 从而诱导 PH 的发生。Ranchoux 等^[35]通过冠状动脉上方主动脉束带术+高脂饮食+奥氮平喂养的联合干预, 成功诱导大鼠出现左心室舒张功能障碍和 IR, 同时观察到在大鼠肺组织及重塑的肺动脉中存在以 IL-6 过表达为特征的炎症反应, 且伴随 STAT3 激活的现象。该研究证实, 上述病理变化与 PASM 增殖、肺动脉远端重塑及肺动脉压升高有关。而这一特征在 PH-LHD 患者的肺组织中也得到了验证。有研究^[36-37]表明, 二甲双胍可逆转 IL-6 诱导的 STAT3 激活现象, 且在癌细胞和平滑肌细胞中均表现出抗增殖作用。Ranchoux 等^[35]的研究进一步验证了 IL-6 可通过激活 STAT3 诱导 PASM 增殖, 并发现 IL-6/STAT3 信号通路介导的促增殖作用可被二甲双胍或抗 IL-6 抗体所抑制, 从而减缓 PH 的发展。Engel Sällberg 等^[38]通过对 67 例 PH-LHF 患者 (其中射血分数降低的心力衰竭患者 36 例, HFpEF 患者 31 例) 的前瞻性研究发现, PH-LHF 患者血浆中肿瘤坏死因子 α 通路关键受体蛋白的表达水平显著高于健康人群, 且其表达量与 PH 严重程度呈正相关。作为 eNOS 的抑制剂, ADMA 可通过竞争性抑制 L-精氨酸转运, 抑制 NO 合成通路, 从而显著促进 PH-LHF 的发展。Shao 等^[39]研究进一步证实, 晚期失代偿性心力衰竭患者血浆 ADMA 水平显著高于慢性心力衰竭患者 (中位数: $1.29 \mu\text{mol/L}$ vs $0.87 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.0001$), 且 ADMA 水平升高与 PASP 升高 ($\text{PASP} \geq 50 \text{ mmHg}$) 及中心静脉压升高密切相关。

3 小结

IR 通过胰岛素信号通路紊乱、氧化应激增强及炎症反应激活等多种发病机制, 深度参与 PH-LHF 的发生和发展。亚硝酸盐、二甲双胍、曲前列环素等药物可通过调控 IR 相关通路延缓 PH-LHF 的进展, 为临床干预提供潜在靶点。未来研究需进一步阐明 IR 在不同 PH-LHF 亚型中的差异化作用机制, 探索基于 IR 调控的精准靶向治疗策略, 以期改善 PH-LHF 患者预

后、降低不良心血管事件风险提供新的理论依据和临床思路。

参 考 文 献

- [1] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(1):2200879.
- [2] Bosch L, Lam C, Gong L, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(12):1664-1671.
- [3] Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, et al. Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(18):e009729.
- [4] Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(9):873-884.
- [5] Fauvel C, Damy T, Berthelot E, et al. Post-capillary pulmonary hypertension in heart failure: impact of current definition in the PH-HF multicentre study[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(35):3274-3288.
- [6] Xiao M, Lai D, Yu Y, et al. Pathogenesis of pulmonary hypertension caused by left heart disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1079142.
- [7] Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, et al. Clinical and biological insights into combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(23):2525-2536.
- [8] Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, et al. The neurohormonal basis of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(45):3707-3717.
- [9] Willson C, Watanabe M, Tsuji-Hosokawa A, et al. Pulmonary vascular dysfunction in metabolic syndrome[J]. *J Physiol*, 2019, 597(4):1121-1141.
- [10] van Duin RWB, Stam K, Cai Z, et al. Transition from post-capillary pulmonary hypertension to combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension in swine: a key role for endothelin[J]. *J Physiol*, 2019, 597(4):1157-1173.
- [11] Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds[J]. *Theor Adv Cardiovasc Dis*, 2017, 11(8):215-225.
- [12] Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension[J]. *Chest*, 2009, 136(1):31-36.
- [13] Zhou Q, Tang C, Xu X, et al. Serum metabolic profiling implicates mTOR activation and insulin resistance in the development of pulmonary hypertension in a rat model of pressure overload-induced heart failure[J]. *Genes Dis*, 2023, 11(5):101097.
- [14] King GL, Park K, Li Q. Selective insulin resistance and the development of cardiovascular diseases in diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture[J]. *Diabetes*, 2016, 65(6):1462-1471.
- [15] Blanco CL, McGill-Vargas LL, Gastaldelli A, et al. Peripheral insulin resistance and impaired insulin signaling contribute to abnormal glucose metabolism in preterm baboons[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(3):813-823.
- [16] Zuckerbraun BS, Shiva S, Ifedigbo E, et al. Nitrite potently inhibits hypoxic and inflammatory pulmonary arterial hypertension and smooth muscle proliferation via xanthine oxidoreductase-dependent nitric oxide generation[J]. *Circulation*, 2010, 121(1):98-109.
- [17] Simon MA, Vanderpool RR, Nouraei M, et al. Acute hemodynamic effects of inhaled sodium nitrite in pulmonary hypertension associated with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(18):e89620.
- [18] Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1):311-379.
- [19] Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3):144-153.
- [20] Könnér AC, Brüning JC. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(2):144-152.
- [21] Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4):255-272.
- [22] Imai M, Kawakami F, Chiba M, et al. *Undaria pinnatifida* (wakame) intake ameliorates high-fat diet-induced glucose intolerance via promoting GLUT4 expression and membrane translocation in muscle[J]. *J Nutr Metab*, 2023, 2023:9774157.
- [23] Hirschey MD, Shimazu T, Jing E, et al. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome[J]. *Mol Cell*, 2011, 44(2):177-190.
- [24] Paulin R, Dromparis P, Sutendra G, et al. Sirtuin 3 deficiency is associated with inhibited mitochondrial function and pulmonary arterial hypertension in rodents and humans[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(5):827-839.
- [25] Jing E, Emanuelli B, Hirschey MD, et al. Sirtuin-3 (Sirt3) regulates skeletal muscle metabolism and insulin signaling via altered mitochondrial oxidation and reactive oxygen species production[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(35):14608-14613.
- [26] Lai YC, Tabima DM, Dube JJ, et al. SIRT3-AMP-activated protein kinase activation by nitrite and metformin improves hyperglycemia and normalizes pulmonary hypertension associated with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2016, 133(8):717-731.
- [27] Wang L, Halliday G, Huot JR, et al. Treatment with treprostinil and metformin normalizes hyperglycemia and improves cardiac function in pulmonary hypertension associated with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6):1543-1558.
- [28] Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011, 18(2):139-143.
- [29] Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, et al. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):7898.
- [30] Čolák E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders[J]. *J Med Biochem*, 2021, 40(1):1-9.
- [31] Satoh T, Wang L, Espinosa-Diez C, et al. Metabolic syndrome mediates ROS-miR-193b-NFYA-dependent downregulation of soluble guanylate cyclase and contributes to exercise-induced pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2021, 144(8):615-637.
- [32] Zimmer A, Teixeira RB, Constantin RL, et al. The progression of pulmonary arterial hypertension induced by monocrotaline is characterized by lung nitrosative and oxidative stress, and impaired pulmonary artery reactivity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 891:173699.
- [33] Dolenc J, Šebešćin M, Vrtovec B, et al. Pulmonary hypertension in patients with advanced heart failure is associated with increased levels of interleukin-6[J]. *Biomarkers*, 2014, 19(5):385-390.
- [34] Steiner MK, Syrkin OL, Kolliputi N, et al. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 2009, 104(2):236-244.
- [35] Ranchoux B, Nadeau V, Bourgeois A, et al. Metabolic syndrome exacerbates pulmonary hypertension due to left heart disease[J]. *Circ Res*, 2019, 125(4):449-466.
- [36] Hao B, Xiao Y, Song F, et al. Metformin-induced activation of AMPK inhibits the proliferation and migration of human aortic smooth muscle cells through upregulation of p53 and IFI16[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3):1365-1376.
- [37] Kang S, Kim BR, Kang MH, et al. Anti-metastatic effect of metformin via repression of interleukin 6-induced epithelial-mesenchymal transition in human colon cancer cells[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10):e0205449.
- [38] Engel Sällberg A, Helleberg S, Ahmed S, et al. Plasma tumour necrosis factor- α -related proteins in prognosis of heart failure with pulmonary hypertension[J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(6):3582-3591.
- [39] Shao Z, Wang Z, Shrestha K, et al. Pulmonary hypertension associated with advanced systolic heart failure: dysregulated arginine metabolism and importance of compensatory dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(13):1150-1158.

收稿日期:2025-06-17