

炎症在动脉性肺动脉高压病理生理过程中的作用

葛晓月¹, 张卫芳², 胡长平^{1,3*}

(1.中南大学湘雅药学院药理学系,长沙 410078;2.南昌大学第二附属医院药学部;
3.心血管研究湖南省重点实验室)

摘要: 炎症在肺动脉高压肺血管重构中发挥重要作用,如引起内皮细胞功能障碍、中膜平滑肌细胞增殖及外膜成纤维细胞肌化,亦可促进损伤血管处原位血栓的形成及丛状病变。损伤的血管细胞及活化的血小板可进一步产生炎症因子,正反馈促进血管炎症反应。基于炎症靶点的抗炎治疗将有望成为治疗肺动脉高压的新手段。

关键词: 肺动脉高压; 炎症; 炎症细胞; 促炎因子; 抗炎因子; 抗炎治疗

中图分类号: R96 **文献标识码:** A

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是临床上常见的一种疾病,其发病机制复杂,至今在临床上还没有彻底的治愈方法。2013 年第五届世界 PH 会议将肺动脉高压分为动脉性肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH)、左心疾病相关性 PH、肺疾病或缺氧相关性 PH、肺动脉血栓栓塞性 PH、不明原因或多种机制所致 PH 五大类。PH 主要发病机制包括:血栓形成、过度血管收缩、炎症以及内膜、中膜、外膜的细胞增殖与凋亡失衡。炎症参与心血管疾病时内皮损伤及动脉硬化,也与 PH 的发生发展密切相关^[1]。在 PH 病理生理过程的早期,炎症细胞可粘附在内皮细胞上,分泌一些炎症因子,导致内皮损伤;中晚期,炎症细胞分泌生长因子、趋化因子等可促进平滑肌细胞的迁移、增殖和纤维细胞的肌化。炎症细胞通过与血管细胞相互作用,共同促进 PH 的发生发展。本文主要论述炎症在第一类肺高压即 PAH 发生发展中的作用。

1 动脉性肺动脉高压中的炎症证据

PAH 的发生与多种因素有关,如全身炎症反应、门脉高压、骨形成蛋白 II 型受体 (bone morphogenetic protein receptor II, BMPR II) 基因突变、服用

食欲抑制药、人类免疫缺陷病毒感染、自身免疫性疾病等。炎症参与 PAH 发生发展的证据可追溯到 1994 年, Tuder 等人发现在 PAH 患者的肺动脉丛状病变损伤血管周围有巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等炎症细胞浸润^[1], 并且多项研究发现特发性 PAH 患者血液中炎症标志物水平显著升高,包括 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 (interleukin, IL; 如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素 γ (interferon, INF)、高迁移率蛋白 B1 (high mobility group box chromosomal protein 1, HMGB1) 及血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF-A) 等^[2]。以上研究提示,炎症参与了 PAH 的发生发展 (图 1)。

PAH 肺血管内膜层炎症因子作用于内皮细胞,使内皮细胞功能紊乱;中膜平滑肌细胞层 T 细胞、B 细胞等炎症细胞浸润,释放炎症因子,导致平滑肌细胞增殖;外膜纤维细胞层亦有免疫细胞粘附,使其肌化。

2 动脉性肺动脉高压中的炎症细胞

炎症细胞对组成肺动脉的各种血管细胞均有影响。炎症细胞可粘附在肺动脉内皮上引起内皮细胞功能紊乱,其分泌的细胞生长因子可促进平滑肌细胞和成纤维细胞增殖。炎症细胞还可分泌众多炎症因子,正反馈促进炎症的进一步发生发展。

收稿日期:2017-02-30;修回日期:2017-04-17

基金项目:国家自然科学基金(91439105, 81473209, 81273512, 81460010);江西省科技厅青年科学基金(20142BAB215035);江西省博士后科研择优资助项目(2016KY51)。

* 通讯作者, E-mail: huchangping@csu.edu.cn.

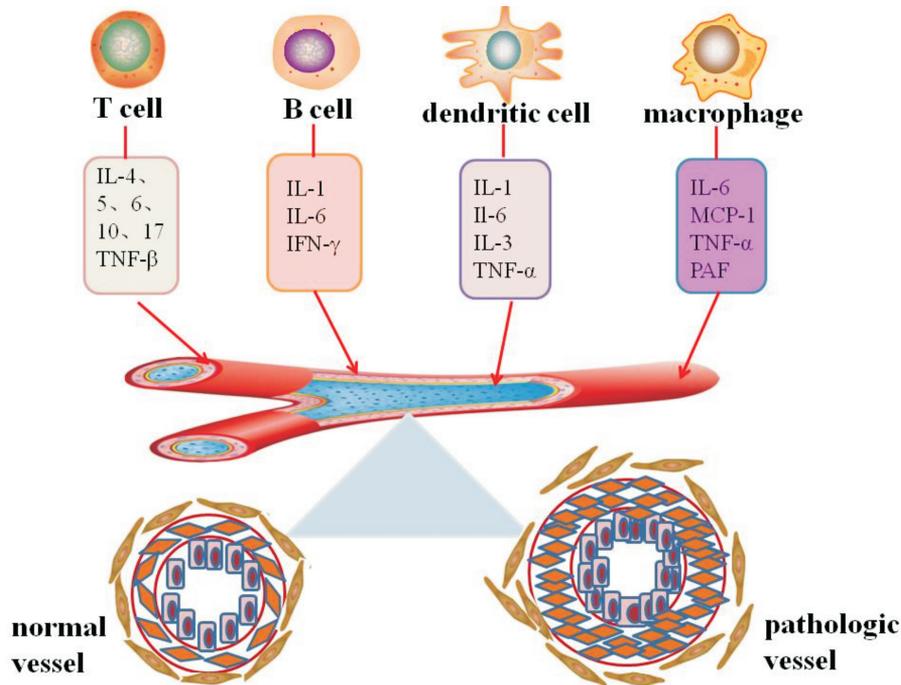


图1 PAH肺血管炎症改变

2.1 T 细胞在动脉性肺动脉高压中的作用 T 细胞包括辅助 T 细胞(Th)、细胞毒 T 细胞(Tc)及调节性 T 细胞(Treg),而 Th 细胞可进一步分为 Th1、Th2 和 Th17。其中, Th17 细胞可通过促进 IL-17、IL-21 和 IL-22 释放发挥促炎作用,而 Treg 细胞可通过调节效应 T 细胞的功能维持免疫稳态,抑制炎症反应。生理条件时 Th17 和 Treg 处于动态平衡, Th 细胞可刺激 B 细胞分化及巨噬细胞活化; Tc 细胞可结合组织相容蛋白-1,清除被感染的细胞。Treg 细胞主要调节 Th17 和 Th2 的平衡,保持自身的耐受性和自身免疫反应。PAH 时 Th17 和 Treg 平衡被打破,表现为促炎作用的 Th17 细胞增多而发挥抗炎保护作用的 Treg 细胞活化减少、功能降低^[3]。有研究发现,在特发性 PAH 患者及低氧诱导的 PH 小鼠肺动脉中 T 细胞浸润增加, CD4+T 细胞分化为 Th17 细胞增多^[4]。在特发性/遗传性/组织相关性 PAH 患者中, Treg 细胞活化降低、功能失调^[4]。敲除 Th 细胞可缓解野百合碱诱导的大鼠 PH 进程^[3]。在低氧诱导的 PH 小鼠模型中,给予 Treg 细胞治疗后能显著降低 PH 小鼠右心室收缩压,减少促炎因子的表达,增强抗炎因子如 IL-10 的表达,并且可以通过调节细胞增殖周期抑制肺动脉平滑肌细胞增殖^[5]。这些均表明 T 细胞在 PAH 炎症病理生理过程中起重要作用。

2.2 B 细胞在动脉性肺动脉高压中的作用 在体液免疫过程中,抗原可激活 B 淋巴细胞分化为具有合成与分泌抗体功能的浆细胞。在细胞免疫过程中, B 淋巴细胞具有提呈抗原、分泌各种细胞因子、诱导 T 淋巴细胞分化及辅助树突状细胞等功能。已有研究发现,在特发性 PAH 患者外周血及肺血管周围均存在活化的 B 淋巴细胞^[4]。鉴于 PAH 患者血液中 B 淋巴细胞被激活,有研究发现在人类疱疹病毒 8 引起的伴有淋巴结增生的 PAH 患者使用抗 CD20 抗体利妥昔单抗即可去除 B 淋巴细胞逆转 PAH^[6]。活化的 B 细胞可分泌多种自身抗体,如抗核抗体、抗内皮细胞抗体及抗成纤维细胞抗体等。自身抗体沉积到肺动脉内膜,诱导黏附分子表达及内皮细胞凋亡,进而诱导产生凋亡抵抗表型的内皮细胞过度增殖,形成丛状病变和肺血管闭塞,最终使 PAH 病情恶化。

2.3 树突状细胞在动脉性肺动脉高压中的作用

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是目前已知功能最强大的专职抗原提呈细胞,也是目前发现唯一能激活初始型 T 淋巴细胞使其增殖并使其发挥效应 T 细胞作用的一种细胞类型。在特发性 PAH 患者损伤的肺血管中存在大量树突状细胞特异性细胞间黏附分子(dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin, DC-SIGN)阳性细胞浸

润。在野百合碱诱导的 PAH 大鼠肺动脉中 OX-62 阳性 DCs 数显著增加, DC-SIGN 阳性细胞可与 T 细胞表面的黏附分子结合, 进而参与 T 细胞的活化^[7]。特发性/遗传性 PAH 患者单核细胞来源的 DCs 可增强 T 细胞的迁移, 促进 T 细胞增殖, 且可增加 CD4+T 细胞向 Th17 分化^[4]。而 DCs 作为机体免疫反应的始动者, 其与 T 细胞之间的相互作用在人体免疫反应、炎症及自身免疫性疾病中起着关键作用。也有学者发现 DCs 可分化为内皮样细胞从而促进肿瘤血管新生, 从另一个侧面提示 DCs 在 PAH 血管失稳态中可能扮演着重要角色。

2.4 单核细胞/巨噬细胞在动脉性肺动脉高压中的作用

巨噬细胞广泛存在于人体的各种组织, 可分化成不同亚型, 在不同生理和病理状态下发挥不同的作用。巨噬细胞根据不同的炎症状态被分为经典激活巨噬细胞(M1)、替代激活巨噬细胞(M2)、调节巨噬细胞。M1 由干扰素- γ 和 TNF- α 激活, 发挥杀灭微生物和抵抗肿瘤的作用。M2 由 IL-4 和 IL-13 激活, 可特异性表达精氨酸酶-1、炎症区域分子-1、几丁质酶-3、甘露糖受体及 C-型血凝素。在血管损伤之初, 单核细胞在损伤部位聚集分化为巨噬细胞, 而在已损伤的血管部位原有巨噬细胞的自身增殖是巨噬细胞数量增加的主要途径。在心肌梗死、动脉粥样硬化、高胆固醇血症等慢性炎症疾病过程中, 巨噬细胞处于促炎状态, 当炎症消退时, 巨噬细胞转向于促进损伤修复的状态。PAH 肺血管重构也是一种慢性炎症过程。最近研究表明, 在低氧诱导的 PH 小鼠模型中, M2 型巨噬细胞可促进肺动脉平滑肌细胞增殖, 参与肺血管重构^[8]。

3 炎症细胞因子在动脉性肺动脉高压中的作用

3.1 白介素-1/白介素-6 动物和临床研究表明, IL-1/IL-6 在 PAH 发生发展过程中起重要作用。肺中 IL-1 受体通路的改变与 PAH 的发生密切相关, 阻滞 IL-1 信号后可延缓 PAH 的发生发展^[9]。在 PAH 患者血清及肺中 IL-6 水平增加, 促进平均肺动脉压升高和终末肺小动脉的肌化、增生^[10]。IL-6 可通过上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)以及下调 BMPR II 和转化生长因子受体的表达, 促进肺动脉平滑肌细胞增殖。此外, IL-6 还可诱导内皮细胞分泌趋化蛋白 CX3CLL/

fractalkine, 促进炎症细胞聚集。

3.2 白介素-10 IL-10 是由 Th2 淋巴细胞产生的一种多功能的抗炎因子。利用腺病毒转染 IL-10 后可减少多种促炎因子如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-6 和 IL-8 的表达, 增加肺中具有抑制血管重构功能的血红素氧合酶-1 的水平, 减少巨噬细胞的浸润和肺动脉平滑肌细胞增殖, 进而抑制野百合碱诱导的大鼠 PAH 发生发展^[11]。

3.3 单核细胞趋化蛋白-1 MCP-1 作为单核细胞和淋巴细胞的强力趋化激活因子, 在 PAH 炎症过程中发挥重要作用。研究表明, 在胶原血管疾病相关 PAH 患者血浆及特发性 PAH 初期患者的血浆及肺组织中 MCP-1 水平显著升高^[12]。拮抗 MCP-1 后, 可以减轻野百合碱诱导的小鼠 PAH 肺血管重构^[12]。在损伤血管处, MCP-1 可招募炎症细胞, 活化单核细胞及巨噬细胞, 使其释放大量炎症因子。MCP-1 亦可促进 TGF- β 和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 的表达, 参与肺血管重构。

3.4 肿瘤坏死因子 TNF- α 在肺循环中发挥强大的炎症调节作用。研究发现, 在特发性 PAH 患者及严重肺高压小鼠模型血浆中 TNF- α 水平增加^[13]。给予 TNF- α 抗体可显著改善野百合碱诱导大鼠 PAH 时血流动力学状况及肺血管重构。研究表明, TNF- α 抗体可以降低嗜中性粒细胞及内皮细胞中黏附分子的表达, 进而减少嗜中性粒细胞在血管中聚集, 降低嗜中性粒细胞对血管及肺组织的损坏^[14]。另有研究发现, TNF- α 可诱导肺动脉平滑肌细胞生成前列环素, 激活血小板活化因子进而诱导的血管收缩反应^[14], 还可通过抑制肺动脉平滑肌细胞中 BMPR2 表达, 参与 PAH 的进程^[15]。

3.5 干扰素 INF 是由病毒和其他种类的干扰素诱导剂刺激网状内皮系统、巨噬细胞、淋巴细胞以及体细胞所产生的一种糖蛋白。INF 可增强自然杀伤细胞(NK 细胞)、巨噬细胞和 T 淋巴细胞的活力, 从而起到免疫调节作用。系统性硬皮病相关 PAH 患者血清中 INF 水平升高, INF- α 和 INF- β 可以诱导内皮素-1(endothelin-1, ET-1) 的表达; INF- γ 可上调 IFN 诱导蛋白(interferon-inducible protein, IP-10) 基因的表达^[16]。ET-1 可与主要分布在平滑肌细胞上的 ET-A 受体结合, 导致平滑肌收缩; 也可与主要分布在内皮细胞上的 ET-B 受体结合, 介导 PGI2 和 NO 的分泌; ET-1 还有强大的促有丝分裂功能, 可促

进平滑肌细胞和内皮细胞的增殖。IP-10 可招募 T 细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞,从而引起血管损伤部位的炎症浸润^[16]。硬皮病或 HIV 患者接受 INF 治疗后,患 PAH 的几率大大增加,而当患者停止 INF 治疗后,患者血液动力学指标明显改善^[17]。

3.6 C-反应蛋白 CRP 属于穿透素家族,是由 5 个亚基组合形成的一个圆盘状或者环状复合物,也是系统炎症标志蛋白。在慢性心衰、心血管疾病及慢性阻塞性肺疾病中,高敏感 CRP (high sensitive CRP, hsCRP) 水平升高。在多种类型的 PAH 患者中亦发现血清 hsCRP 水平升高,其可通过促进平滑肌细胞增殖,增加 ET-1 的分泌,减少 NO 的产生而加剧肺血管收缩和重构;CRP 也可直接导致血管平滑肌细胞和内皮细胞产生炎症反应,释放 IL-6、MCP-1 等^[18]。这些结果提示,CRP 在 PAH 病理生理过程中起重要作用,阻断 CRP 通路有可能成为治疗 PAH 的新靶点。

3.7 高迁移率蛋白 B1 HMGB 是一族含量丰富的非组蛋白核蛋白,在细胞内主要与 DNA 结合。HMGB 有三个成员,即 HMGB1、HMGB2 和 HMGB3,三者在氨基酸序列上有 80% 的同源性。HMGB1 一旦被释放到细胞外,可与膜上的 Toll 样受体 4 (toll-

like receptor 4, TLR4)、TLR9、糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 结合,活化 NF- κ B 引起促炎因子的释放,进而引起内皮细胞损伤,炎症细胞数目增加。在特发性 PAH 患者肺动脉中,同心血管损伤及丛状血管损伤部位观察到有核外 HMGB1,而在正常人体内 HMGB1 严格分布在核内,且在患者血清中的浓度是正常对照组的 6 倍^[19]。在野百合碱诱导的 PAH 大鼠和低氧诱导的 PH 小鼠模型的支气管肺泡灌流液及血浆中, HMGB1 水平升高。给予 HMGB1 的抗体之后可减缓肺部炎症、肺血管壁增厚、右心室收缩压的升高,进而提高野百合碱诱导的 PAH 大鼠的生存率^[20]。

4 动脉性肺动脉高压的抗炎治疗

现在治疗 PAH 的药物主要有内皮素受体拮抗药、一氧化氮、磷酸二酯酶-5 抑制药、前列环素、血管紧张素转化酶抑制药等血管扩张药,用于减轻肺血管阻力,缓解 PAH。随着 PAH 炎症学说的提出,一些抗炎药物相继应用于 PAH 的临床治疗,如糖皮质激素类药物、炎症因子抑制药、环磷酰胺、环孢霉素等(图 2)。

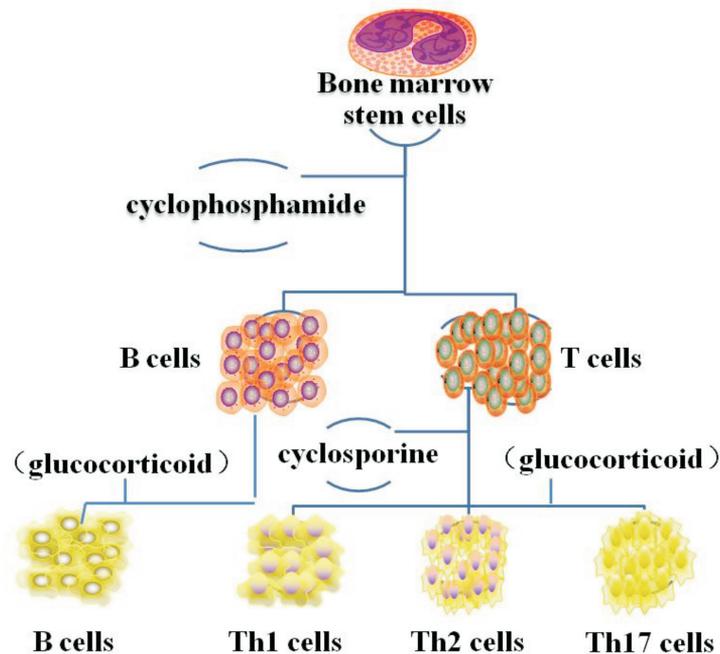


图 2 临床上常用抗炎及免疫抑制药

环磷酰胺可直接抑制骨髓干细胞分化为 B 细胞和 T 细胞;环孢霉素可选择性抑制 T 细胞的分化

及活化,减少 Th1、Th2、Th17 的数目;糖皮质激素类药物可抑制 B 细胞和 T 细胞分化及活化。

4.1 糖皮质激素类药物 糖皮质激素类药物作为一类目前作用最强的抗炎药物,对 PAH 具有一定的缓解作用。新近研究发现,在野百合碱诱导的炎症相关 PAH 小鼠肺组织中,血清糖皮质激素诱导型蛋白激酶-1 (serum-glucocorticoid regulated kinase 1, SGK-1) 水平显著上调,而敲除 SGK-1 或者给予 SGK-1 的抑制剂均可阻止野百合碱诱导的 PAH 发生发展^[21]。Sanches 等人发现糖皮质激素可明显改善系统性红斑狼疮合并 PAH 患者的血流动力学指标,其机制可能与抑制肺动脉平滑肌细胞增殖有关。

4.2 炎症因子抑制药 在多种类型的 PAH 中,存在 TNF- α 、IL-1、IL-6、和 MCP-1 等主要炎症因子及 TGF- β 、VEGF、PDGF 等信号通路的改变。多项研究表明,给予炎症因子抑制药可缓解 PAH。如 TNF- α 抗体可预防和逆转野百合碱诱导的 PAH,减轻 CD8+T 细胞介导的氧化应激损伤^[22]。在野百合碱诱导的 PAH 大鼠模型及低氧诱导的 PH 小鼠模型中,给予 PDGF 受体拮抗药 STI571-甲磺酸伊马替尼后,肺动脉平滑肌细胞增殖减少,右心室收缩压降低,右心肥厚减轻^[23]。另有临床研究发现,使用 PDGF 受体活性抑制药伊马替尼可使 PAH 患者血氧饱和度增加,肺血管压力降低,心排量增加^[24]。在成人斯蒂尔病合并 PAH 患者,给予 IL-6 拮抗药 Tocilizumab 后,患者血液动力学指标得到改善^[25]。

4.3 环磷酰胺 环磷酰胺是一种常用的烷化剂,可通过多种途径发挥抗炎作用:①通过与 DNA 发生交叉联结或使 DNA 烷化,进而抑制蛋白质合成,杀伤增殖期和/或某些静止期淋巴细胞,最终导致循环中淋巴细胞数目减少;②可对骨髓细胞和成熟淋巴细胞产生直接的细胞毒性,使 T 细胞和 B 细胞数目减少;③可降低 NK 细胞活性,从而抑制炎症反应。临床上,环磷酰胺与类固醇糖皮质激素共同使用可用于治疗组织性疾病(如系统性红斑狼疮、系统性硬皮病等)相关 PAH^[26]。而对于系统性红斑狼疮相关 PAH 患者,使用环磷酰胺和血管舒张药后可明显降低肺动脉收缩压和肺动脉平均压,延缓 PAH 的发生发展^[27]。

4.4 环孢霉素 环孢霉素常与糖皮质激素类药物共同用于治疗免疫性疾病。环孢霉素可通过干扰 T 细胞的产生及 Th 细胞的分化和功能发挥免疫抑制作用。环孢霉素可抑制磷酸酶途径,而磷酸酶是

活化 T 细胞核因子 (nuclear factor for activated T cells, NFAT) 活化的重要分子。研究表明,系统性红斑狼疮相关 PAH 患者服用环孢霉素及霉酚酸酯后血液动力学指标明显改善^[28]。

5 结论与展望

PAH 是进行性的肺血管重构性疾病,由于肺动脉压力持续性增高,可诱发右心室衰竭,最终导致患者死亡。目前为止,PAH 患者平均存活时间仅为 3.6 年。因此,深入探讨 PAH 的发病机制,寻找新的治疗靶点,对于防治 PAH 具有重要意义。以往针对 PAH 的治疗主要集中在舒张肺动脉血管方面如磷酸二酯酶抑制药、前列环素、内皮素受体拮抗药的应用,而随着研究的不断深入,炎症在 PAH 病理生理过程中的作用越来越突出。炎症既可作为 PAH 诱因介导其发生(如病毒感染及自身免疫性疾病可诱导 PAH 的发生),同时 PAH 本身亦可诱发炎症反应,进一步加重 PAH 的进程。近些年一些抗炎药物也相继应用于 PAH 的临床治疗,取得了一定的疗效。但由于炎症在 PAH 发生发展中的机制尚未阐明,需要更深入的研究来阐明炎症在 PAH 发生发展中的重要作用,进而研发更加有效的药物,从而提高 PAH 的临床疗效。

参考文献:

- [1] Price LC, Wort SJ, Perros F, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension [J]. Chest, 2012, 141 (1): 210-221.
- [2] Pezzuto B, Badagliacca R, Poscia R, et al. Circulating biomarkers in pulmonary arterial hypertension: update and future direction [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34 (3): 282-305.
- [3] Maston LD, Jones DT, Giermakowska W, et al. Central role of T helper 17 cells in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 312 (5): L609-L624.
- [4] Huertas A, Phan C, Bordenave J, et al. Regulatory T cell dysfunction in idiopathic, heritable and connective tissue-associated pulmonary arterial hypertension [J]. Chest, 2016, 149 (6): 1482-1493.
- [5] Chu Y, Xiangli X, Xiao W. Regulatory T cells protect against hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in mice [J]. Mol Med Rep, 2015, 11 (4): 3181-3187.
- [6] Voelkel NF, Tamosiuniene R, Nicolls MR, et al. Challenges

- and opportunities in treating inflammation associated with pulmonary hypertension [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(8):939-951.
- [7] Perros F, Dorfmüller P, Souza R, et al. Dendritic cell recruitment in lesions of human and experimental pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(3):462-468.
- [8] Vergadi E, Chang MS, Lee C, et al. Early macrophage recruitment and alternative activation are critical for the later development of hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2011, 123(18):1986-1995.
- [9] Lawrie A, Hameed AG, Chamberlain J, et al. Paigen diet-fed apolipoprotein E knockout mice develop severe pulmonary hypertension in an interleukin-1-dependent manner [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4):1693-1705.
- [10] Fang M, Huang Y, Zhang Y, et al. Interleukin-6 -572C/G polymorphism is associated with serum interleukin-6 levels and risk of idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11(3):171-177.
- [11] Ito T, Okada T, Miyashita H, et al. Interleukin-10 expression mediated by an adeno-associated virus vector prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *Circ Res*, 2007, 101(7):734-741.
- [12] Itoh T, Nagaye N, Ishibashi-Ueda H, et al. Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Respirology*, 2006, 11(2):158-163.
- [13] Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2010, 122(9):920-927.
- [14] Yang Y, Mingxin G, Li H, et al. Pulmonary artery perfusion with anti-tumor necrosis factor alpha antibody reduces cardiopulmonary bypass-induced inflammatory lung injury in a rabbit model [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e83236.
- [15] Hurst LA, Dunmore BJ, Long L, et al. TNF α drives pulmonary arterial hypertension by suppressing the BMP type-II receptor and altering NOTCH signaling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14079.
- [16] George PM, Oliver E, Dorfmüller P, et al. Evidence for the involvement of type I interferon in pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ Res*, 2014, 114(4):677-688.
- [17] Savale L, Sattler C, Sitbon O, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(6):1627-1634.
- [18] Varga J, Palinkas A, Lajko I, et al. Pulmonary arterial pressure response during exercise in COPD: a correlation with C-reactive protein (hsCRP) [J]. *Open Respir Med J*, 2016, 10:1-11.
- [19] Eileen M Bauer, Shapiro R, Zheng H, et al. High mobility group box 1 contributes to the pathogenesis of experimental pulmonary hypertension via activation of toll-like receptor 4 [J]. *Mol Med*, 2012, 18:1509-1518.
- [20] Sadamura-Takenaka Y, Ito T, Noma S, et al. HMGB1 promotes the development of pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *PLOS ONE*, 2014, 9(7):e102482.
- [21] Xi X, Liu S, Liu S, et al. Serum-glucocorticoid regulated kinase 1 regulates macrophage recruitment and activation contributing to monocrotaline induced pulmonary arterial hypertension [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2014, 14(4):368-378.
- [22] Sutendra G, Dromparis P, Bonnet S, et al. Pyruvate dehydrogenase inhibition by the inflammatory cytokine TNF α contributes to the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2011, 89(8):771-783.
- [23] Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10):2811-2821.
- [24] Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(9):1171-1177.
- [25] Kadavath S, Zapantis E, Zolty R, et al. A novel therapeutic approach in pulmonary arterial hypertension as a complication of adult-onset Still's disease: targeting IL-6 [J]. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17(3):336-340.
- [26] Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease [J]. *Circ J*, 2011, 75(11):2668-2674.
- [27] Kommireddy S, Bhyravajhala S, Kurimeti K, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: an observational study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(9):1673-1679.
- [28] Prete M, Fatone MC, Vacca A, et al. Severe pulmonary hypertension as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(2):267-274.

(本文编辑:秦旭平)