

肺动脉平滑肌细胞:肺动脉高压的关键治疗靶点

周琴怡¹, 龚邵新², 彭 琴¹, 黄 柯¹, 王爱平³, 马小峰¹

(南华大学附属南华医院 1. 心内科, 3. 临床研究所, 湖南省衡阳市 421002;

2. 南华大学附属第一医院病理科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 肺动脉平滑肌细胞; 肺动脉高压; 血管重构

[摘 要] 肺动脉高压(PAH)是一种进展快、预后欠佳、死亡率高的心血管疾病。研究表明,肺血管重构是PAH发生发展的重要病理基础,而肺动脉平滑肌细胞的增殖和肥大是PAH肺血管重构的主要病理改变。在PAH时,肺血管平滑肌细胞由收缩表型向增殖状态的合成表型转化,主要表现为肺血管平滑肌细胞的增殖和肥大。上述病理改变最终导致肺血管腔狭窄,管壁僵硬,进而促进PAH的发生发展。本文对肺动脉平滑肌细胞在PAH中的关键作用及作用机制进行阐述,为临床防治PAH提供新靶点和新策略。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

Pulmonary arterial smooth muscle cells: a key therapeutic target for pulmonary arterial hypertension

ZHOU Qinyi¹, GONG Shaoxin², PENG Qin¹, HUANG Ke¹, WANG Aiping³, MA Xiaofeng¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, 3. Institute of Clinical Research, Nanhua Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] pulmonary arterial smooth muscle cells; pulmonary hypertension; vascular remodeling

[ABSTRACT] Pulmonary arterial hypertension(PAH) is a vascular disease with rapid progression, poor prognosis, and high mortality. Studies have shown that pulmonary vascular remodeling is an important pathophysiological basis for the development of PAH. The proliferation and hypertrophy of pulmonary artery smooth muscle cells are the key pathological changes of pulmonary vascular remodeling in PAH. In PAH, pulmonary vascular smooth muscle cells transformed from a contractile phenotype to a synthetic phenotype of proliferative state, mainly manifested as proliferation and hypertrophy of pulmonary vascular smooth muscle cells. These pathological changes eventually lead to vascular lumen narrow and tube wall stiffness, promoting the occurrence and development of PAH. The purpose of this review is to elaborate the mechanism of pulmonary artery smooth muscle cells in pulmonary vascular remodeling in PAH and to provide new targets and strategies for clinical prevention and treatment of PAH.

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是由多种因素引起的肺循环压力持续增加,最终导致患者右心衰竭甚至死亡的一类肺血管疾病。PAH肺动脉重构涉及多种细胞,包括肺动脉平滑肌细胞(pulmonary arterial smooth muscle cells, PASMC)、血管内皮细胞、炎症细胞及成纤维细

胞^[1],其中PASMC增殖和肥大引起的肺血管重构是导致PAH的关键因素^[2-3]。因此,抑制PASMC的增殖和肥大,进而缓解肺血管重构,对防治PAH疾病的发展具有重要的意义。本综述聚焦于PASMC在PAH中的作用及作用机制的最新研究进展。

[收稿日期] 2020-03-06

[修回日期] 2020-06-08

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81600040);湖南省创新引导计划项目(2018SK51704,2018SK51606);湖南省教育厅重点项目(18A243)

[作者简介] 周琴怡,硕士研究生,研究方向为肺动脉高压发病机制及心血管疾病,E-mail 为 945134835@qq.com。通信作者马小峰,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病和肺动脉高压,E-mail 为 1607251097@qq.com。通信作者王爱平,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为肺动脉高压发病机制,E-mail 为 waiping2011@163.com。

1 肺血管重构与 PAH

肺血管重构是促进 PAH 发生发展的关键因素^[4]。PAH 患者肺血管重构多出现血管内皮损伤、血管中膜增厚、周围血管的肌纤维化和细胞外基质增多等,进而引起肺血管管腔狭窄、血管壁增厚等构象改变,甚至出现闭塞性病变^[5-6]。PASMC 的增殖和肥大是引起 PAH 肺血管重构的主要病理改变。由于检测困难,大部分重塑的证据来自于 PAH 患者或动物模型的组织标本。有报道指出,高原居民表现出右心室肥大及肺血管压力增高,大多因为长期缺氧引起不可逆转的肺血管重构^[7]。PAH 肺血管重塑的证据在动物实验中也得到验证,高海拔低氧牛模型中肺血管表现出广泛的胶原沉积、血管中膜增厚等重构^[8],PAH 小鼠模型出现明显的肺动脉肌化增加、血管闭塞和血管重塑等改变^[9-10]。这些证据均表明,肺血管重构是 PAH 发展的基础,促进肺血管重构可促进 PAH 的进展。

2 PASMC 在 PAH 肺血管重构中的功能

PASMC 在肺血管重构中的作用包括异常增殖、表型转化、细胞迁移以及细胞凋亡等。目前,关于 PASMC 增殖机制的研究,最重要的包括 BDNF-TrkB-ERK1/2 信号通路^[11]、BMP/TGF- β 信号通路^[12]、PDGF/ Ca^{2+} 信号通路^[13]、PI3K-Akt-mTOR 信号通路^[3,14]等,而 PI3K/Akt 信号通路^[14]、SUMO1-Vps34-自噬信号通路^[15]、NOX-ROS-ERK 信号通路^[16]影响 PASMC 的表型转化。此外,多种生长因子受体水平的改变也影响 PASMC 的增殖状态,常见的血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 和表皮生长因子 (EGF) 是 PASMC 的有丝分裂原和趋化因子^[13,17-19],这些因子通过影响 PASMC 的增殖与表型改变,促进 PAH 肺血管重构。

3 PASMC 的增殖调节

3.1 BDNF-TrkB-ERK1/2 信号通路对 PASMC 增殖的影响

TrkB 是酪氨酸激酶受体家族中的一员,其配体脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 在低氧小鼠肺以及特发性肺动脉高压 (IPAH) 患者的动脉中显著上调^[11];丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是

与丝氨酸/苏氨酸激酶高度相关的蛋白家族,属于细胞内重要的信号转导系统之一,在人体大部分细胞内均可表达。体外 BDNF 刺激 PASMC 可引起 PASMC 增殖、TrkB 和 ERK1/2 磷酸化增加,以及转录因子早期生长反应因子 (Egr-1) 核转位。通过 TrkB 激酶抑制剂 (K252a) 或 ERK1/2 抑制剂 (U0126) 预处理并敲除 Egr-1, BDNF 促增殖的作用被减弱^[11]。因此, BDNF-TrkB-ERK1/2 信号通路是促 PASMC 增殖的重要信号通路。

3.2 BMP/TGF- β 信号通路对 PASMC 增殖的影响

研究证实,在 PAH 患者中,骨形态发生蛋白受体 II (BMPR II) 通路可抑制 PASMC 增殖,当其基因突变后,引起 Smad 信号转导受损、p38 MAPK 细胞信号通路激活,进而增加 PAH 的易感性^[20]。Smad1/5/8、Smad2/3 的磷酸化对于 BMP/TGF- β 信号通路的激活起着至关重要的作用,进一步激活下游通路,如 PI3K/Akt 信号、细胞外信号调节激酶 (ERK)、TGF 活化激酶 1 (TAK1) 和蛋白激酶 C (PKC) 等^[12],进而促进 PASMC 增殖,促进 PAH 的发展。

3.3 PDGF/ Ca^{2+} 信号通路对 PASMC 增殖的影响

PDGF 是调节细胞增殖、存活、迁移和分化等生理过程的众多蛋白生长因子之一^[21]。研究表明,PAH 患者血清 PDGF 的表达显著高于正常人,且 PASMC 中 PDGF 受体的表达也明显高于正常人。PDGF 信号的激活可引起 Ca^{2+} 感应受体 (CaSR) 上调,促进信号级联 (ERK1/2、p38 MAPK、Akt) 的磷酸化水平增高,进一步引起 Ca^{2+} 反应增强, Ca^{2+} 作为重要的第二信使,促进 PASMC 的增殖和迁移。He 等^[22]通过靶向代谢组学研究证实精胺通过 PDGF 介导 PASMC 的增殖和迁移,加重肺血管重塑。据此,发现 PDGF/ Ca^{2+} 信号通路可促进 PASMC 的过度增殖,进而促进 PAH 肺血管重构。

3.4 PI3K-Akt-mTOR 信号通路对 PASMC 增殖的影响

雷帕霉素靶蛋白 (target of rapamycin, TOR) 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,是细胞生长、代谢和衰老的中心调控因子。PDGF 能诱导肺动脉平滑肌细胞的 Akt 磷酸化,激活 PI3K-Akt-mTOR 信号通路,参与促进 PASMC 的增殖,PI3K 抑制剂 (LY294002) 和 mTOR 抑制剂 (RAPI) 显著抑制 PASMC 的增殖,且 miR-100 可通过抑制 mTOR mRNA 的表达进而抑制 PASMC 的增殖^[23]。对 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的研究显示,该信号通路影响 PASMC 的增殖。自噬,是一种由饥饿或应激

引起的细胞分解代谢过程,与细胞的增殖和凋亡显著相关^[24-25],且自噬激活可以影响 PASMC 的表型转换^[15]。前期研究发现,自噬在 PAH 肺血管重构中起重要作用,真核翻译起始因子 2 α (eIF2 α) 通过自噬途径可促进 PAH 者 PASMC 增殖和肺血管重构。Dong 等^[26]研究表明,Chrysin 可减轻 PASMC 增殖,缓解低氧诱导的 PAH。经过体内及体外研究证实^[27],白藜芦醇可通过抑制 BMP/Smad 通路、NR4A3/Cyclin D1 通路、MAPK/ERK1 和 PI3K/Akt 通路等有效抑制 PASMC 增殖,从而抑制 PAH 的发生发展。

4 PASMC 的表型转化调节

PASMC 的表型转化是 PAH 早期重要的病理生理过程。PASMC 的增殖、合成活性和可收缩蛋白表达的差异,PASMC 可分为收缩表型(分化状态)和合成表型(去分化状态)。大量研究表明,在细胞生长发育和病理生理过程中,PASMC 在某些因素的影响下可发生表型转化,这些分化状态的平滑肌细胞可以逆向转变为去分化状态^[28-29]。而去分化状态下的合成表型平滑肌细胞,由于其分化水平低下,会引起过度增殖,促进迁移,进而分泌胶原蛋白、弹力蛋白、蛋白多糖和低表达收缩蛋白等多种细胞外基质^[14,30],促进 PAH 血管重构。

4.1 PI3K/Akt 信号通路对 PASMC 表型转化的影响

研究发现,PDGF 诱导的 PASMC 中 SM22 α 和 α -SMA 表达下调可被 PI3K 抑制剂 LY294002 阻断,且腺病毒可介导 PI3KCA 过表达而诱导 Akt 磷酸化,进一步下调 SM22 α 和 α -SMA 表达^[14],从而调节 PASMC 表型转化。研究表明, α -SMA 的显著上调可影响 PASMC 去分化及增殖,引起肺血管重构^[31-32]。上述结果均表明,PI3K/Akt 信号通路参与 PASMC 的细胞骨架重排和表型转换,促进肺血管重构。

4.2 SUMO1-Vps34-自噬信号通路对 PASMC 表型转化的影响

在 PAH 小鼠模型的 PASMC 中,小泛素相关修饰物 1 (small ubiquitin-related modifier 1, SUMO1) 的表达显著上调^[15]。SUMO1 参与核转运、转录和凋亡的调控,主要参与组织蛋白酶体介导的蛋白质降解,抑制泛素化,参与不同蛋白的类泛素化修饰。实验表明,SUMO1 能与 Vps34 结合使其发生类泛素化,增加自噬起始复合物 Beclin-1-Vps34-ATG14L 的

形成,激活自噬,影响 PASMC 的增殖、迁移和去分化,促进 PASMC 的表型转化^[15],使 PASMC 的收缩表型转化为合成表型。

4.3 NOX-ROS-ERK 信号通路对 PASMC 表型转化的影响

活性氧(reactive oxygen species, ROS)参与调节肺血管系统,可引起内皮功能障碍、PASMC 增殖、肺血管重构等,而 NADPH 氧化酶(NOX)被认为是 ROS 的主要来源^[33]。在 PAH 的动物或者人体中,NOX 显著上调。ERK 是 MAPK 成员之一,在调节不同类型细胞的增殖和分化中起着关键作用^[34]。在 PAH 的平滑肌细胞内,可见明显的 NOX 表达上调,ROS 水平和 ERK 磷酸化明显增加。而实验发现,经过 MLB (一种丹参的水溶性活性成分) 和 VAS870 (一种氮氧化物的特异性抑制剂) 的作用,NOX、ROS、p-ERK 的表达显著被抑制^[16]。上述结果表明,NOX-ROS-ERK 信号通路可促进 PASMC 的表型转化。

5 PASMC 的迁移调节

PASMC 的迁移对引起新生内膜形成、新生血管生成和丛状病变等病变起着重要作用^[35]。因此,探讨 PASMC 的迁移机制,对于防治 PAH、慢性阻塞性肺疾病、肺心病等至关重要。研究表明,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS) 主要由包含血管紧张素转换酶(ACE)、血管紧张素 II (Ang II)、血管紧张素 1 型受体(AT1R)在内的血管收缩轴和含 ACE2、血管紧张素(1-7) [Ang (1-7)] 及其受体 MAS 在内的血管舒张轴组成,有研究表明,RAS 轴参与 PAH 的肺血管重构。研究发现,Ang II 通过 AT1R 促进 ERK1/2、p38 MAPK 和 JNK 的磷酸化从而促进 PASMC 迁移,而 Ang(1-7)通过 MAS 受体诱导 ERK1/2 下调来抑制 PASMC 迁移^[36]。上述研究结果提示,Ang II-ACE-AT1R 信号通路可促进 PASMC 迁移,影响肺血管重构。miR-132 促进细胞迁移的同时可维持 PASMC 的收缩表型;而新近研究发现,miR-132 能通过 PTEN-Akt 信号通路调控 PASMC 的迁移^[37]。

6 PASMC 的凋亡调节

PASMC 的凋亡参与肺血管重构。细胞的程序性凋亡及自噬性死亡,对于 PAH 的发展都有抑制或逆转作用。有研究报道,抗凋亡蛋白的 Bcl 家族中

Bcl-2 和 Bcl-xL, 这些蛋白的抑制剂可促进细胞凋亡^[38], 延缓疾病的发展。在培养的人 PASMC 中, 抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2/Bcl-xL 的 BH3 模拟药物, 包括 ABT-263、ABT-199、ABT-737 等^[38-39], 均可以促进 PASMC 凋亡。关于 PASMC 的凋亡机制还在继续研究中。

7 展 望

PASMC 增殖和肥大引起的肺血管重构的机制十分复杂。PASMC 作为血管中膜重要的组成细胞, 在 PAH、动脉粥样硬化性疾病等心血管疾病中发挥重要作用, 目前已有一些以 PASMC 作为治疗靶点的探索性研究, 这就预示着 PASMC 可能成为一种非常有前景的靶标。随着研究的进一步深入, 相信在不久的将来, PASMC 可作为防治 PAH 的新策略, 抑制 PASMC 生物学功能有可能减轻、延缓甚至逆转 PAH 的发生发展, 提高 PAH 的治疗效果, 为治疗心血管疾病提供关键性的调控分子和防治策略。

[参考文献]

- [1] KOCKEN J, DA COSTA M P. Epigenetic regulation of pulmonary arterial hypertension-induced vascular and right ventricular remodeling; new opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 8901.
- [2] NOUREDDINE H, GARY-BOBO G, ALIFANO M, et al. Pulmonary artery smooth muscle cell senescence is a pathogenic mechanism for pulmonary hypertension in chronic lung disease[J]. *Circ Res*, 2011, 109(5): 543-553.
- [3] 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.
- [4] GUIGNABERT C, DORFMULLER P. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2013, 34(5): 551-559.
- [5] TUDER R M. Pathology of pulmonary arterial hypertension[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2009, 30(4): 376-385.
- [6] STENMARK K R, RABINOVITCH M. Emerging therapies for the treatment of pulmonary hypertension[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11(S): S85-S90.
- [7] CANEPA A, CHAVEZ R, HURTADO A, et al. Pulmonary circulation at sea level and at high altitudes[J]. *J Appl Physiol*, 1956, 9(3): 328-336.
- [8] STENMARK K R, FASULES J, HYDE D M, et al. Severe pulmonary hypertension and arterial adventitial changes in newborn calves at 4 300 m[J]. *J Appl Physiol* (1985), 1987, 62(2): 821-830.
- [9] CIUCLAN L, BONNEAU O, HUSSEY M, et al. A novel murine model of severe pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(10): 1171-1182.
- [10] ABE K, TOBA M, ALZOUBI A, et al. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2010, 121(25): 2747-2754.
- [11] KWAPISZEWSKA G, CHWALEK K, MARSH L M, et al. BDNF/TrkB signaling augments smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(6): 2018-2029.
- [12] TIELEMANS B, DELCROIX M, BELGE C, et al. TGF β and BMPR II signalling pathways in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(3): 703-716.
- [13] YAMAMURA A, NAYEEM M J, AL M A, et al. Platelet-derived growth factor up-regulates Ca²⁺-sensing receptors in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *FASEB J*, 2019, 33(6): 7363-7374.
- [14] FAN Z, LI C, QIN C, et al. Role of the PI3K/Akt pathway in modulating cytoskeleton rearrangements and phenotype switching in rat pulmonary arterial vascular smooth muscle cells[J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(1): 12-19.
- [15] YAO Y, LI H, DA X, et al. SUMOylation of Vps34 by SUMO1 promotes phenotypic switching of vascular smooth muscle cells by activating autophagy in pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 55: 38-49.
- [16] LI T, LUO X J, WANG E L, et al. Magnesium lithospermate B prevents phenotypic transformation of pulmonary arteries in rats with hypoxic pulmonary hypertension through suppression of NADPH oxidase[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 847: 32-41.
- [17] YU X, ZHAO X, ZHANG J, et al. Dacomitinib, a new pan-EGFR inhibitor, is effective in attenuating pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 850: 97-108.
- [18] SEYFARTH H J, SACK U, GESSNER C, et al. Angiogenesis, bFGF and VEGF: angiogenic markers in breath condensate of patients with pulmonary hypertension[J]. *Pneumologie*, 2015, 69(4): 207-211.
- [19] ZEHENDNER C M, VALASARAJAN C, WERNER A, et al. Long noncoding RNA TYKRIL plays a role in pulmonary hypertension via the p53-mediated regulation of PDGFR β [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(10): 1445-1457.
- [20] MORRELL N W, ALDRED M, CHUNG W K, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801899.

- [21] JUNKUNLO K, SÖDERHÄLL K, NOONIN C, et al. PDGF/VEGF-related receptor affects transglutaminase activity to control cell migration during crustacean hematopoiesis[J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26(20): 1449-1459.
- [22] HE Y Y, YAN Y, JIANG X, et al. Spermine promotes pulmonary vascular remodelling and its synthase is a therapeutic target for pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(5): 2000522.
- [23] WANG A P, LI X H, GONG S X, et al. miR-100 suppresses mTOR signaling in hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 765: 565-573.
- [24] KLIONSKY D J, EMR S D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation[J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1717-1721.
- [25] JONES S A, MILLS K H, HARRIS J. Autophagy and inflammatory diseases[J]. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91(3): 250-258.
- [26] DONG F, ZHANG J, CHEN X, et al. Chrysin alleviates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats through regulation of intracellular calcium homeostasis in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(6): 596-602.
- [27] MIRHADI E, ROUFOGALIS B D, BANACH M, et al. Resveratrol: mechanistic and therapeutic perspectives in pulmonary arterial hypertension[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105287.
- [28] YI B, CUI J, NING J N, et al. Over-expression of PKG1 α inhibits hypoxia-induced proliferation, Akt activation, and phenotype modulation of human PASMCs: the role of phenotype modulation of PASMCs in pulmonary vascular remodeling [J]. *Gene*, 2012, 492(2): 354-360.
- [29] ZHANG W, ZHU T, WU W, et al. LOX-1 mediated phenotypic switching of pulmonary arterial smooth muscle cells contributes to hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 818: 84-95.
- [30] LIU M, GOMEZ D. Smooth muscle cell phenotypic diversity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(9): 1715-1723.
- [31] ZABINI D, GRANTON E, HU Y J, et al. Loss of SMAD3 promotes vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension via MRTF disinhibition[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(2): 244-260.
- [32] DENG H, HERSHENSON M B, LEI J, et al. Pulmonary artery smooth muscle hypertrophy: roles of glycogen synthase kinase-3 β and p70 ribosomal S6 kinase[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 298(6): L793-L803.
- [33] JIN H, LIU M, ZHANG X, et al. Grape seed procyanidin extract attenuates hypoxic pulmonary hypertension by inhibiting oxidative stress and pulmonary arterial smooth muscle cells proliferation [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 36: 81-88.
- [34] SUN Y, LIU W Z, LIU T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis[J]. *J Recep Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 600-604.
- [35] TAJISIC T, MORRELL N W. Smooth muscle cell hypertrophy, proliferation, migration and apoptosis in pulmonary hypertension[J]. *Compr Physiol*, 2011, 1(1): 295-317.
- [36] ZHANG Y X, LI J F, YANG Y H, et al. Renin-angiotensin system regulates pulmonary arterial smooth muscle cell migration in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(2): L276-L286.
- [37] ZENG Z H, WU W H, PENG Q, et al. MicroRNA-132 mediates proliferation and migration of pulmonary smooth muscle cells via targeting PTEN [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3823-3830.
- [38] PERINI G F, RIBEIRO G N, PINTO NETO J V, et al. BCL-2 as therapeutic target for hematological malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 65.
- [39] RYBKA V, SUZUKI Y J, SHULTS N V. Effects of Bcl-2/Bcl-xL inhibitors on pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(11): 150.
- (此文编辑 秦旭平)