

细胞死亡在低氧性肺动脉高压发生发展中的作用及相关药物研究进展

于 洋, 康文娟, 梁焯森, 杨 芳*, 南星梅*

青海大学医学院 药理学系, 青海 西宁 810001

摘 要: 低氧性肺动脉高压 (HAPH) 常发于高原地区人群, 其发病机制复杂, 主要特点是持续性血管收缩与不可逆血管重塑, 随着肺动脉狭窄引起肺血管阻力与肺动脉平均压力的逐渐增加, 部分压力由右心室代偿, 进而导致右心室发生结构与功能的改变, 最终发生心衰甚至死亡。目前, 临床上治疗肺动脉高压的药物主要包括前列环素类似物和前列环素受体激动剂、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶-5 抑制剂和可溶性鸟苷酸环化酶抑制剂, 这些药物仅能够抑制血管收缩或促进血管扩张, 对血管进行调控, 无法根治肺动脉高压疾病; 而细胞死亡是指细胞在一系列有序的生物化学和形态学的变化下, 最终失去其结构和功能, 无法继续正常运作的过程, 包括细胞凋亡、铁死亡、铜死亡、氧死亡、自噬等途径。简要介绍不同细胞死亡方式与 HAPH 发生发展的关系以及潜在的相关药物, 为其潜在的治疗靶点提供思路。

关键词: 低氧性肺动脉高压; 细胞凋亡; 铁死亡; 铜死亡; 氧死亡; 自噬

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)04-1016-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.024

Role of cell death in occurrence and development of hypoxic pulmonary hypertension and progress of related drugs

YU Yang, KANG Wenjuan, LIANG Zhuosen, YANG Fang, NAN Xingmei

Department of Pharmacy, School of Medicine, Qinghai University, Xining 810001, China

Abstract: Hypoxic pulmonary hypertension often occurs in people in plateau areas, and its pathogenesis is complex, mainly characterized by continuous vascular constriction and irreversible vascular remodeling. As pulmonary artery stenosis causes the gradual increase of pulmonary vascular resistance and mean pulmonary artery pressure, part of the pressure is compensated by the right ventricle, which leads to structural and functional changes in the right ventricle, and eventually heart failure or even death. Clinically, the drugs used to treat pulmonary hypertension mainly include prostacyclin analogues, prostacyclin receptor agonists, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors and soluble guanylate cyclase inhibitors. These drugs can only inhibit vasoconstriction or promote vasodilation, regulate blood vessels, and cannot cure pulmonary hypertension. Cell death refers to the process in which cells eventually lose their structure and function and cannot continue to operate normally under a series of orderly biochemical and morphological changes, including apoptosis, iron death and other pathways. This article briefly reviewed the occurrence and development of cell death in hypoxic pulmonary hypertension, and provided ideas for potential therapeutic targets.

Key words: hypoxic pulmonary hypertension; cell apoptosis; iron death; copper death; oxygen death; autophagy

肺动脉高压 (PH) 是多种原因引起的一种临床综合征^[1], 而低氧性肺动脉高压 (HAPH) 为 PH 的一种, 由缺氧引发, 临床病理特征为右心超负荷、右心室肥大等, 严重的患者可出现右心衰竭, 甚至死亡^[2]。HAPH 的发病机制复杂, 目前已知的 HAPH 发病机制包括氧化应激、炎症、线粒体功能障碍、

细胞凋亡和焦亡等^[3]。治疗高原相关 HAPH 非常具有挑战性, 策略通常与 PH 相似。

细胞死亡是指细胞在一系列有序的生物化学和形态学的变化下, 最终失去其结构和功能, 无法继续正常运作的过程。经典的细胞死亡途径包括熟知的细胞凋亡、坏死、焦亡、铁死亡、铜死亡等^[4]。

收稿日期: 2024-09-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (32060088, 82060786, 82360831); 国家自然科学基金面上项目 (82374148)

作者简介: 于 洋, 硕士研究生。E-mail: yuyang312728@163.com

*通信作者: 南星梅, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为藏药药理药效学。E-mail: nbgnbn@qhu.edu.cn

杨 芳, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为天然产物及其活性。E-mail: FangYANG@qhu.edu.cn

目前普遍被认可的 HAPH 的发病机制包括低氧刺激肺血管持续性收缩、肺血管结构重构^[5]，当低氧发生时，肺血管收缩成为 HAPH 发生的病理生理基础，占据 HAPH 前期主要地位；而持续的收缩会导致肺血管发生不可逆的重构，导致肺动脉细胞发生凋亡等各种细胞死亡途径，成为 HAPH 发展且难以治愈的主要原因^[6]。细胞死亡能起到清除受损或老化的细胞、胚胎的发育与组织塑造、调节机体的免疫应答、维持内环境的稳态以及适应环境变化等作用。它对维持生物体的健康与平衡起着至关重要的作用，具有重要的生物学意义^[7]。本文分析不同细胞死亡方式与 HAPH 的关系，以揭示肺动脉细胞通过哪些关键的分子机制应对低氧环境，为 HAPH 的生理与病理机制研究提供思路，同时为 HAPH 治疗药物的开发提供新思路。

1 细胞凋亡与 HAPH 发生发展的关系及相关药物

细胞凋亡是对内部创伤的一种适应性反应，如代谢紊乱、细胞缺氧、难以修复的基因损伤等情况时发生的细胞凋亡^[8]。发生凋亡的细胞存在诸如细胞体积缩小、核染色质浓缩等形态学上的改变^[9]。低氧可增加肺动脉平滑肌细胞 (PASMCs) 增殖，抑制其凋亡，增加肺小动脉壁厚度并导致肺动脉管腔缩小，肺血管阻力升高，肺动脉压增加。抑制低氧诱导的 PASMCs 增殖，促进其凋亡可改善 HAPH 大鼠肺血管重构，降低肺动脉压力。在许多与 HAPH 相关的动物实验中，HAPH 大鼠 PASMCs 增殖与凋亡并存。

通过抑制低氧诱导的细胞凋亡，可以有效改善 HAPH 的发生发展。王洁^[10]研究发现沙库巴曲缬沙坦钠 (LCZ696) 通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路改善细胞凋亡来干预低氧诱导的 HAPH。丹参酮 II_A 磺酸钠可以促进细胞凋亡，抑制炎症反应，从而抑制血管平滑肌的增殖，其机制主要是通过抑制 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶标 (mTOR) 信号通路^[11]。宋强等^[12]研究发现安立生坦可通过抑制 Bcl-2 表达，促进胱天蛋白酶-3 (Caspase-3) 表达，从而有效降低 HAPH 模型大鼠肺动脉压力，干预肺血管重塑。李清月^[13]研究发现红景天可抑制 PASMCs 增殖，改善 HAPH，机制为通过下调 Beclin-1 蛋白水平和上调 Bcl-2 蛋白水平限制单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) -mTOR 信号通路被激活。同时有研究发现激活 κ -阿片受体能够抑制 AMPK-mTOR 信号通路而抑制自噬，从

而抑制低氧下 PASMCs 的增殖并且促进 PASMCs 的凋亡来改善 HAPH 肺血管重构^[14]。刘逸^[15]研究发现，通过敲低 NDRG1 可减弱低氧下 PASMCs 的迁移与增殖，增加凋亡，改善 HAPH 大鼠血管重塑和右室肥厚。研究发现在低氧条件下低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 特异性抑制剂 LXY6099 通过抑制 HIF-1 α 蛋白表达，进而抑制 PASMCs 增殖、迁移及肺动脉内皮细胞的间质转化，减轻大鼠肺动脉高压及血管重塑^[16]。敲低低氧诱导因子-2 α (HIF-2 α) 可抑制低氧下组蛋白甲基化酶 1 (SETDB1) /组蛋白 H3 的第 9 赖氨酸残基三甲基化修饰 (H3K9me3) 信号通路的激活，从而减少内皮细胞凋亡，延缓内皮细胞衰老^[17]。何梦等^[18]研究发现淫羊藿苷通过 miR-210 调控自噬-凋亡平衡来减少 PASMCs 增殖，增加 PASMCs 凋亡，从而改善 HAPH 血管重塑。王丽娜^[19]研究发现低氧可抑制 miR-203 激活血清成纤维细胞生长因子 2 (FGF-2) 从而发生 HAPH，通过抑制 FGF-2 可有效减轻 HAPH，改善肺血管重构。

研究表明，改善氧化应激水平可有效改善 HAPH，依达拉奉通过改善氧化应激水平减少 HAPH 小鼠肺组织转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、白细胞介素-6 (IL-6) 表达，从而改善肺部炎症，减少肺组织凋亡和损伤^[20]。刘礼姣等^[21]研究发现丹参酮 II_A 可降低 HAPH 中氧化应激水平及抑制低氧下 PASMCs 中 PI3K/Akt 信号通路的激活、促使低氧状态下 PASMCs 凋亡，改善 HAPH 中肺血管重构。沈慧^[22]研究发现丹皮酚可激活骨形态发生蛋白 (BMP) -Smad1/5-过氧化物酶增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 信号通路，抑制 TGF- β 1-Smad3 的表达，改善慢性缺氧诱导的 PH 及肺血管重构。蔡戈祥等^[23]研究发现腺苷 2A 受体可通过阻断低氧诱导的线粒体 ATP 敏感性钾通道的开放，诱导线粒体途径依赖性凋亡，抑制低氧性 PASMCs 增殖，从而减轻肺血管结构重构，改善 HAPH。陈马云等^[24]研究发现大黄酸可能通过抑制 CDK9 的表达及磷酸化，抑制 STAT3 的磷酸化，缓解低氧诱导的大鼠肺动脉高压，改善肺血管重塑和右心肥厚。商萍等^[25]研究发现伞形酮通过抑制 PASMCs 的 Ras 同源家族成员 A (RhoA) 和 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 (ROCK) 信号通路和自噬改善 HAPH。而丹参乙酸镁 (MLB) 也可通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路的激活，调控 PASMCs 增殖、迁移、凋亡来抑制 HAPH 大鼠肺血

管重塑^[26]。杨占婷^[27]研究发现三味檀香散可通过抗氧化和抗凋亡作用抑制 ROCK 信号通路及其下游信号分子改善右心功能。徐庆梅^[28]研究发现槲皮素可增加 KCa 蛋白的表达,有效抑制 PASMCs 异常增殖,对抗 PASMCs 凋亡。郭静一^[29]研究发现人参皂苷 Rb₁可以抑制 HAPH 模型大鼠中钙库操纵的钙内流(SOCE)的增强,抑制 HAPH 的发生发展。

赵美平等^[30]研究发现益气温阳活血化痰方可通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、半胱氨酸蛋白酶 12(Caspase-12),降低大鼠低氧高二氧化碳性肺动脉高压,改善肺血管重塑。金鸿锦等^[31]研究发现低氧诱导因子(HIF)在 HAPH 形成中的作用机制比较复杂,目前主要是 HIF-1 α 、HIF-2 α 在低氧条件下通过增加诱导性一氧化氮合酶、肾上腺髓质素、血管内皮生长因子、血红素氧合酶 1、转化生长因子 β 1 等目标基因的转录及其表达,导致 PASMCs 增殖,肺动脉成纤维细胞肌纤维化。袁好鑫等^[32]研究发现低氧的持续存在使肺动脉血管内皮发生改变,内皮细胞分泌失衡,内皮素-1(ET-1)

在低氧的刺激下分泌增多,导致血管收缩、平滑肌细胞增殖、发生炎症反应等作用,加快 HAPH 的发展。Hammond 等^[33]研究发现激活 MDM2(Mouse double minute 2 homolog)抑制 p53 的稳定,在缺氧条件下,p53 可在细胞核积累,影响 Caspase-9 的活性干预细胞凋亡。Zhang 等^[34]研究发现 HIF-1 α 能够稳定 p53,有助于缺氧诱导的 p53 依赖性的细胞凋亡的发生。低氧诱导细胞凋亡的方式也不仅是通过 HIF 来实现的。Valladares 等^[35]研究发现缺氧条件下柞蚕核型多角体病毒 IAP-2 的转录活性特异性增加,并且该过程不依赖于 HIF。Liu 等^[36]研究发现缺氧可诱导肺动脉内皮细胞 IL-33/ST2 表达升高,启动血管重塑,导致 HAPH。Guo 等^[37]研究发现缺氧诱导 PASMCs 中 Delta-4 和 Notch4 高度表达,促进了 PASMCs 增殖和迁移,并通过 ERK、JNK、P38 信号通路抑制细胞凋亡。目前研究发现细胞凋亡与 HAPH 的发生发展密切相关(图 1),低氧可引起各种途径诱导细胞发生凋亡,抑制细胞凋亡的药物可有效改善 HAPH 大鼠肺血管重构(表 1)。

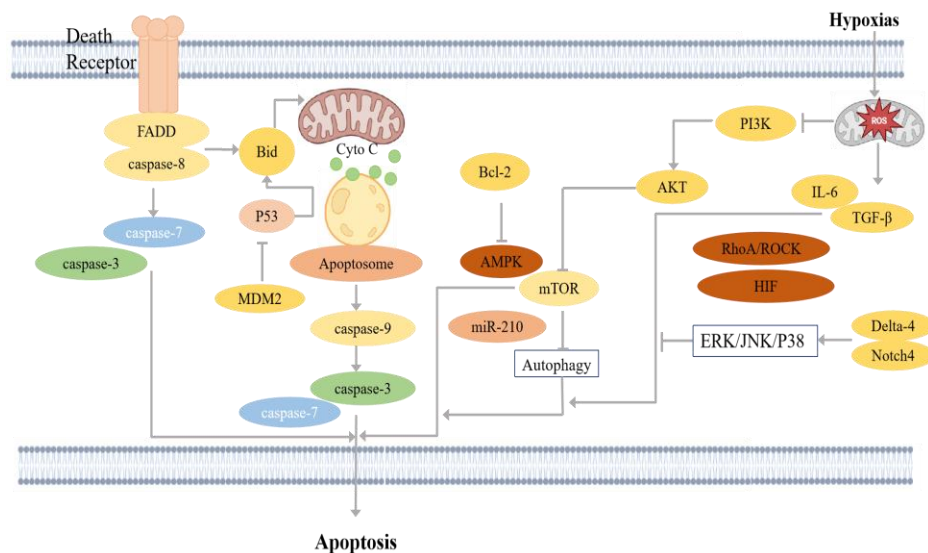


图 1 细胞凋亡与 HAPH 发生发展的关系

Fig. 1 Relationship of apoptosis and occurrence and development of HAPH

2 细胞铁死亡与 HAPH 发生发展的关系及相关药物

铁死亡是一种铁依赖性磷脂过氧化介导的调节性细胞死亡方式,是在 Fe²⁺和活性氧(ROS)的参与下,组成膜结构的不饱和脂肪酸磷脂不断发生脂质过氧化级联反应,最终导致细胞死亡^[38],区别于细胞凋亡和细胞坏死,由脂质过氧化诱导,依赖

于铁离子,在细胞核完整的情况下使得线粒体膜破裂,内质网、高尔基体及溶酶体等被过氧化^[39]。平原人群急进高海拔地区时出现了肺动脉收缩压升高同时伴随铁代谢改变,包括血清铁、总铁结合力、铁蛋白、转铁蛋白饱和度、铁调素均降低。并且随着海拔高度升高,铁代谢指数呈进行性下降趋势^[40]。

表 1 HAPH 治疗药物与凋亡相关的作用机制				
Table 1 Mechanism related to apoptosis of drug action in treatment of hypoxic pulmonary hypertension				
药物	模型	药物剂量、给药途径、时间	作用机制	
丹参酮IIA 磺酸钠/沙库巴曲缬沙坦钠 ^[10-11]	雄性 SD 大鼠饲养于低氧舱	10、30 mg·kg ⁻¹ 注射/LCZ696 (18、36、72 mg·kg ⁻¹)	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	
安立生坦 ^[12]	SD 大鼠低氧舱中饲养 4 周	进舱前 ig 给予安立生坦 5 mg·kg ⁻¹	抑制 Bcl-2 表达, 促进 Caspase-3 表达, 干预肺血管重塑	
红景天 ^[13]	SD 大鼠置于模拟海拔 5 000 m 的低压氧舱	ig 红景天根水提液 (2.6 g·kg ⁻¹) 1、3、7、15、30 d	下调 Beclin-1 蛋白水平和上调 Bcl-2 蛋白水平, 限制 AMPK-mTOR 信号通路被激活	
κ-OR 选择性激动剂 U50, 488H、阻断剂 nor-BNI ^[14]	雄性 SD 大鼠置于低压低氧箱	—	下调 Beclin-1 蛋白水平和上调 Bcl-2 蛋白水平, 限制 AMPK-mTOR 信号通路被激活	
LXY6099 ^[16]	HIF-1α 特异性抑制剂 LXY6099	ig 给予 LXY6099 (50 mg·kg ⁻¹) 4 周	通过抑制 HIF-1α 蛋白表达, 进而抑制 PSMCs 增殖、迁移及肺动脉内皮细胞的间质转化	
淫羊藿苷 ^[18]	雄性 SD 大鼠的 PSMCs	50 μmol·L ⁻¹	通过 miR-210 调控自噬-凋亡平衡	
依达拉奉 ^[20]	雄性 C57BL/6 小鼠	20、40、80 mg·kg ⁻¹ ip	减少 TGF-β1、IL-6 表达, 从而改善肺部炎症, 减少肺组织凋亡和损伤	
丹参酮IIA ^[21]	C57BL6 雄性小鼠/人 PSMCs	ip 丹参酮IIA 10 mg·kg ⁻¹ /5 μg·mL ⁻¹	降低氧化应激水平及抑制低氧 PSMCs 中 PI3K/Akt 信号通路的激活	
丹皮酚 ^[22]	C57BL6 野生型雄性小鼠/SD 大鼠	—	激活 BMP-Smad1/5-PPARγ 信号通路, 抑制 TGF-β1-Smad3 的表达	
腺苷 2A 受体 ^[23]	野生型和转基因小鼠	给予 A2AR 激动剂 CGS-21680、阻断剂 5-HD、激动剂 Diazoxide	阻断低氧诱导的线粒体 ATP 敏感性钾通道的开放, 诱导线粒体途径依赖性凋亡	
大黄酸 ^[24]	SD 大鼠低氧舱造模	造模前 ip 大黄酸 30 mg·kg ⁻¹	抑制 CDK9 的表达及磷酸化, 抑制 STAT3 的磷酸化	
伞形酮/丹参乙酸镁 ^[25-26]	PSMCs/SD 大鼠	100 μmol·L ⁻¹ /5、15 mg·kg ⁻¹ ig	抑制 RhoA/ROCK 信号通路和自噬	
三味檀香散 ^[27]	SD 大鼠置于低压氧舱 (模拟海拔 4 500 m)	三味檀香散 ig (1.0、1.25、1.5 g·kg ⁻¹) 处理 4 周	抗氧化和抗凋亡作用抑制 ROCK 信号通路及其下游信号分子改善 RV 功能	
槲皮素 ^[28]	常压缺氧舱构建肺动脉高压 SD 大鼠模型	槲皮素 (150 mg·kg ⁻¹) ig 4 周	增加 KCa 蛋白表达, 抑制 PSMCs 增殖	
人参皂苷 Rb ₁ ^[29]	雄性 SD 大鼠, 慢性低氧所致肺动脉高压模型	3%Rb ₁ 40 mg·kg ⁻¹ ip 4 周	抑制 HAPH 模型大鼠中 SOCE 的增强, 抑制 HAPH 的发生发展	

急进高原时平原人群肝肾组织的 HIF-2α 被激活, 导致促红细胞生成素表达增加, 红细胞的生成增加^[41], 而红细胞生成需消耗大量的铁原料, 故出现血清铁、铁蛋白降低等铁代谢改变。Guo 等^[42]研究发现为期 3 d 的缺氧会导致大鼠超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性显著下降, 丙二醛(MDA)含量显著增加。低氧环境会导致过量

的 ROS 和活性氮的产生, 从而改变氧化还原的平衡, 即抗氧化能力与氧化能力之间的平衡被打破, 引起细胞死亡、炎症反应、基因突变、信号通路紊乱等一系列的病理生理变化^[43-45]。HAPH 发生的主要原因是肺动脉血管重构(PVR), 而 PVR 是 PSMCs 的凋亡抑制和过度增殖的结果, 同时也受到氧化应激的影响^[46]。Zhang 等^[47]

在对铁死亡相关基因的表达和鉴定分析时发现, PH 中铁死亡相关基因表达上调, 且 PH 中肺组织的铁死亡与氧化应激相关。印承杨等^[48]研究表明低氧通过抑制铁蛋白自噬途径, 介导游离铁减少, 进而促进 PSMCs 增殖以及肺动脉重塑。低氧可诱导 PSMCs 增殖和游离铁减少, 补铁可显著抑制低氧诱导的细胞增殖。PSMCs 中的铁蛋白自噬抑制是 HAPH 发生发展的关键环节, 靶向铁蛋白自噬有望成为防治 HAPH 的新策略。另 1 项研究表明, PH 中溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 表达显著上调, SLC7A11 通过抑制 PSMCs 铁死亡, 使其活性增加, 进而促进 PH 中细胞增殖, 导致血管重构。黄勇等^[49]研究表明, 高原低氧会导致机体抗氧化系统失衡, 氧化/抗氧化水平紊乱, 主要表现为 MDA 含量增加、SOD 活力和 GSH 含量降低, 随着机体长期暴露于缺氧条件下, 血清脂质氧化物 (LPO) 过量蓄积导致脂质过氧化损伤。高原低氧环境可通过激活 HIF 信号诱导 DMT1 的表达, 抑制铁的吸收导致铁超载, 促进 ROS 生成, 使 MDA 含量显著升高, 而 GSH 水平降低, 导致总抗氧化能力显著降低, 可能通过影响谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GSH-

Px4) 活性和脂质过氧化导致铁死亡的发生^[50]。另有研究表明, 缺氧可以引起 HIF 转录因子水平增加, 从而促进 SLC7A11 的转录进而抑制铁死亡的发生, 而 HIF-2 可以增加脂肪分化相关蛋白和低氧诱导脂滴相关蛋白的表达, 进而增加脂质堆积和氧化应激, 最终增强铁死亡^[51]。而铁抑制素 (Fer-1) 可以通过调节铁死亡进而缓解脂多糖诱导的急性肺损伤和体内炎症反应, 抑制铁死亡可减轻脂多糖诱导的急性肺损伤^[52]。Xie 等^[53]证实了 Fer-1 通过抑制铁死亡减弱野百合碱 (MCT) 诱导的肺血管重构并保护右心功能。综上, 铁缺乏可促进 HAPH 发生发展, 通过补铁可减轻肺血管重构, 从而改善 HAPH^[54-55]。目前补铁治疗方式多为口服和 iv^[56], 口服补铁的疗效还需研究确认; 静脉补铁不良风险较大, 容易引起血管炎等不良事件^[57]。基于这些发现, 不难看出铁死亡在诱导、促进肺动脉高压的发病过程中有着潜在的作用 (图 2), 利用铁死亡抑制剂或靶向药来治疗肺动脉高压在未来是非常有前景的, 但最终能否实际应用以使患者获益还需要深层次的探索。

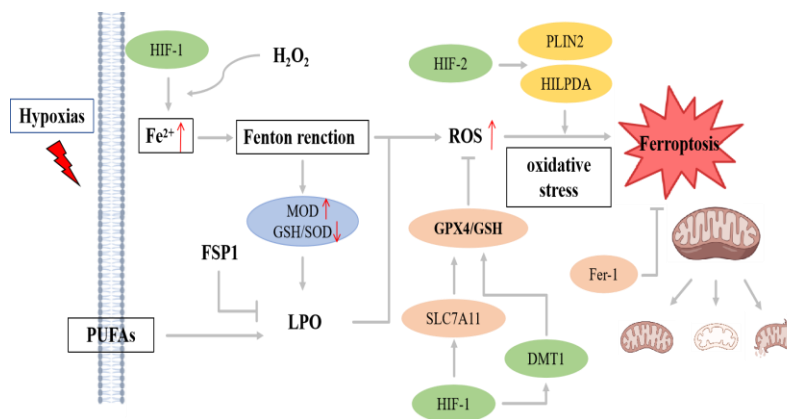


图 2 细胞铁死亡与 HAPH 发生发展的关系

Fig. 2 Occurrence and development of cellular iron death in HAPH

3 细胞铜死亡与 HAPH 发生发展的关系及相关药物

正常生理条件下人体内的铜与各种特定的铜伴侣蛋白、铜转运蛋白之间复杂的相互作用下, 铜含量是维持动态平衡的。若这种稳态失衡则会引发一系列的问题, 包括诱导细胞死亡、血管生成受到抑制等^[58]。铜死亡主要是通过铜靶向脂基化的三羧酸循环蛋白诱导的细胞死亡, 铜死亡发生的机制为

铜离子通过与三羧酸循环中的脂酰化成分结合从而导致脂酰化蛋白质聚集, 继而导致铁-硫簇蛋白表达下调, 从而诱导蛋白质毒性应激并最终导致细胞死亡^[59]。王岩岩等^[60]研究发现铜死亡相关的肺动脉高压共有 7 个关键基因: NEB、NRBP2、ATG3、DNAL4、NT5M、MED23、TRAPPC9, 均与免疫浸润密切相关。目前关于铜死亡与 HAPH 有关的研究还比较少, 更多是在肺癌细胞上, 肖艳霞等^[61]研究

发现雷公藤甲素通过下调 ATP7A 和 ATP7B 表达,使细胞内铜浓度增加,进而下调铁硫簇蛋白表达水平、增加 DLAT 寡聚体表达水平,诱导肺癌细胞铜死亡,抑制肺癌细胞增殖与迁移。吴陈陈等^[62]研究提示一定程度的铜死亡水平可能参与抑制矽肺过程中的纤维化进展。而 HAPH 同样涉及细胞的增殖、迁移和纤维化。综上所述,铜死亡是一种新的细胞死亡方式,而研究发现铜含量稳态的失衡会影响心血管疾病的发生发展,通过对铜含量稳态的调控可能成为心血管疾病新的预防及治疗策略。通过进一步研究铜死亡介导的细胞死亡通路可能会成为心血管疾病的潜在治疗靶点,通过药物等其他方式干预调节这些潜在作用靶点从而应用于 HAPH 的治疗是非常前景的。

4 细胞氧死亡与 HAPH 的发生发展关系及相关药物

有研究表明,长期暴露于高氧环境中对细胞是有害的,小鼠吸入纯氧只能存活 1 d。2018 年, Holze 等^[63]提出了一种依赖于 ROS 诱导的细胞死亡——氧死亡(oxeiptosis)。氧死亡并没有细胞或组织形态学上特征性变化,无法通过常规染色等方式观察到,但是介导氧死亡的信号通路与其他细胞死亡方式完全不同,它没有其他死亡方式的线粒体、死亡受体、内质网应激介导的凋亡通路,氧死亡的特点是通过 ROS 诱导的非依赖性 Caspase 的凋亡样细胞死亡。不同于坏死、细胞凋亡、焦亡、铁死亡等其他的细胞死亡方式,ROS 为氧死亡损伤诱因,它有独特的关键基因与通路(Keap1-PGAM5-AIFM1)。目前,氧死亡的动物模型仅限于 PGAM5 感染病毒的肺炎模型^[64],当细胞内 Nrf2 表达下降或 ROS 浓度超过 Keap1/Nrf2/ARE 通路调节能力时,ROS 激活 Keap1,开启 Keap1/PAGAM5/AIFM1 通路导致器官实质细胞(内皮细胞、肺泡上皮细胞、心肌细胞)氧死亡,从而造成器官功能下降^[65]。Tang 等^[66]研究发现 ROS 可进一步导致的蛋白质、脂质氧化,核酸断裂等细胞损伤,甚至死亡,包括坏死、凋亡、焦亡等细胞死亡。综上,ROS 在上述细胞死亡中发挥着非常重要的作用,但不同程度的 ROS 导致不同方式的细胞死亡,其机制尚不清楚。刘致远等^[67]研究发现 H9c2 细胞内低水平的 ROS 即可诱导细胞凋亡的发生,中等水平的 ROS 开始诱导细胞焦亡、自噬、铁死亡和坏死性凋亡,而诱导氧死亡需要高水平的 ROS。而基于氧化应激可引发 HAPH 的发生

发展,干预氧死亡可能会有效治疗 HAPH。

5 细胞自噬与 HAPH 发生发展的关系及相关药物

自噬是一种通过将细胞内部的受损或不需要的组分包裹成囊泡并将其降解以获取能量和维持细胞内部环境的稳定^[68]。自噬对机体具有双向调节作用,其在特定环境下对宿主有保护功能,受损也可能成为促细胞死亡因素,通过研究发现自噬对 HAPH 的调控机制有望成为 HAPH 治疗靶点^[69]。研究表明自噬对 HAPH 的发生发展具有双重调控机制。Lee 等^[70]验证研究发现自噬蛋白 LC3B 在 PH 的发病机制中通过调节缺氧细胞增殖发挥保护作用,同时证实了自噬对 HAPH 具有双重调控机制。Poble PB 等^[71]研究发现可通过 FoxO1 通路抑制下游 mTOR 而激活自噬,减弱 PSMCs 增殖从而延缓 HAPH。吡非尼酮通过剂量依赖性的激活缺氧大鼠模型中 FoxO1 的表达,从而抑制 PSMCs 的增殖和迁移能力。Liu^[72]证明通过抑制 miRNA-204 可激活人肺动脉内皮细胞自噬,从而减弱缺氧诱导的内皮-间质转化,而激活 BMPR2 表达也可改善 HAPH。Yan 等^[73]研究发现黄芩苷可通过抑制 p38 MAPK 通路来改善慢性缺氧引起的肺动脉高压,而另一方面 p38 MAPK 通路可抑制自噬发生,如骨桥蛋白通过此信号通路抑制 PASMCS 自噬,促进 HAPH 形成^[74]。因此 p38 MAPK 通路在肺血管细胞自噬过程中具有双重调控机制,皆可在 PASMCS 细胞增殖调控中起促进作用。激活 ERK1/2 通路可直接促进 LC3 表达上调,导致自噬通量增加,而 ERK5 过度表达会导致细胞自噬受到抑制^[75]。上述研究证实自噬在 HAPH 中的两面性(图 3),这些复杂因素也可能影响自噬在 HAPH 中的具体作用,针对自噬与 HAPH 之间的作用仍有待于进一步深入研究。

6 展望

近年来,急进高原或长期生活于高原的旅游、工作者逐渐增加,临床工作中也发现 HAPH 者逐年上升,如何快速有效地诊断和干预 HAPH 这一相关疾病,给临床工作提出了新的要求和挑战。总的来说,细胞适应低氧的机制是复杂的,并且往往会引起细胞死亡情况的改变:诱导细胞死亡或抵抗细胞死亡。细胞死亡的方式有多种,包括但不限于文中提到的凋亡、自噬、铁死亡等。除此之外,坏死、焦亡、泛凋亡等死亡途径与细胞低氧之间也存在关联(图 4),随着研究的深入发现,自噬、焦亡和铁死亡作为新型的细胞死亡方式在肺动脉高压发展

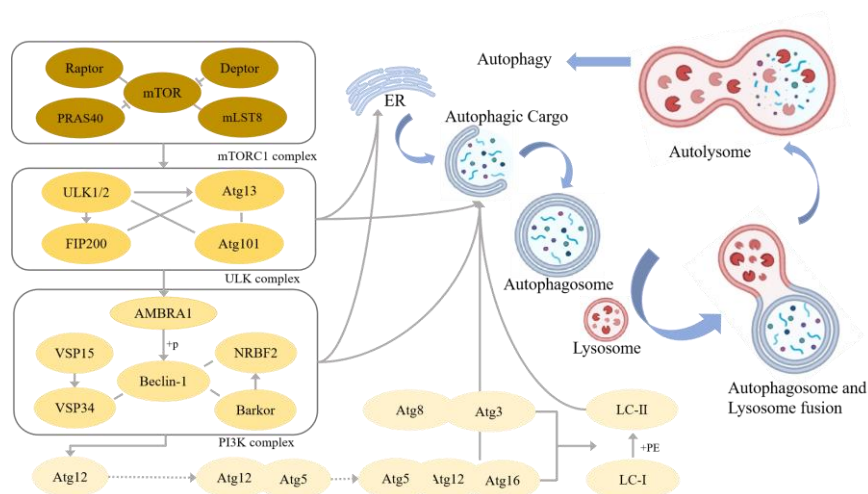


图 3 自噬与 HAPH 发生发展的关系

Fig. 3 Relationship between autophagy and occurrence and development of HAPH

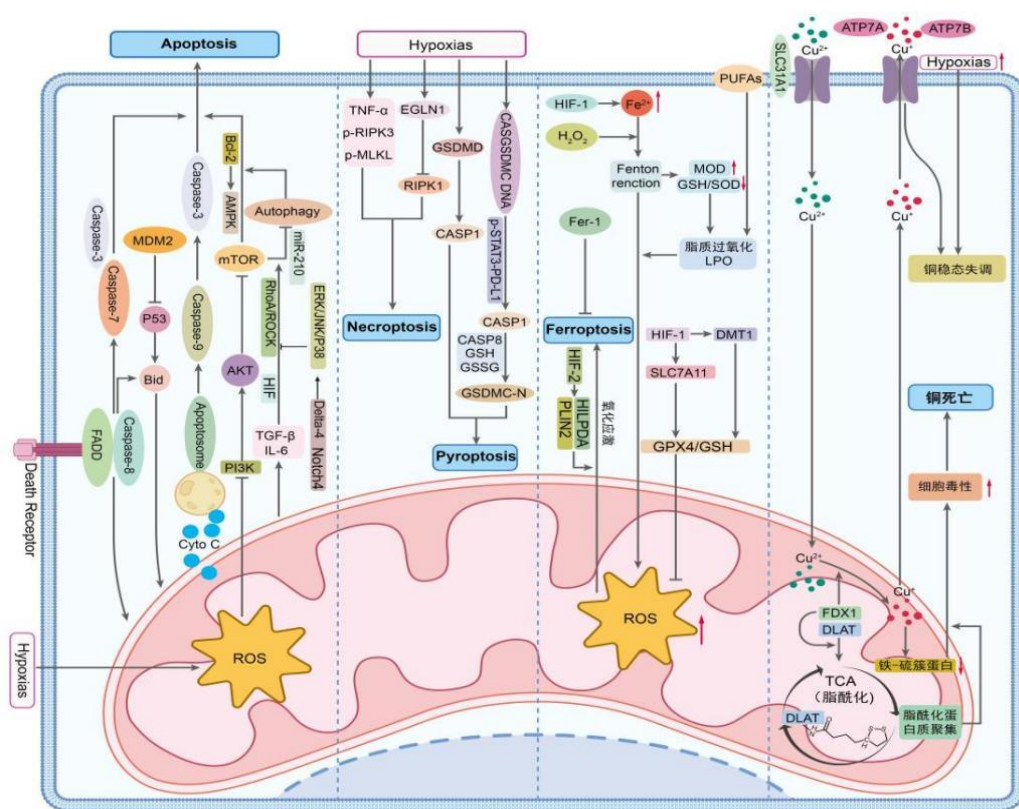


图 4 低氧在细胞死亡中的发生发展

Fig. 4 Occurrence and development of hypoxia in cell death

过程中发挥重要作用,通过调控细胞自噬、焦亡和铁死亡能够阻止肺动脉高压的进展甚至逆转肺动脉血管重构。而有趣的是,低氧条件下,各种细胞死亡途径之间经常会发生串扰,通过分子之间的相互作用,化学修饰或调控转录等多种方式共同对细

胞死亡产生影响。细胞死亡在不同的环境下,对机体发挥的作用也是不一样的。生理条件下的细胞死亡可能可以起到清除异常细胞,促进正常细胞生存的积极作用。但病理条件下的异常细胞死亡反而可能会加速疾病的发生发展,尤其是在促进肿瘤细胞

生存这一方面。因此根据本文总结发现,氧化应激在各种细胞死亡方式中发挥着非常重要的角色,这可能也与低氧的调控有关,在低氧条件下,机体中 ROS 以及调控氧化/抗氧化水平的各类细胞因子发生变化而导致细胞发生各种途径的死亡方式,从而促进 HAPH 的发生发展,这之间是怎样的关系目前还未深入研究,因此研究氧化应激与 HAPH 的发展中是否存在氧死亡、铜死亡、铁死亡以及泛凋亡等的细胞死亡方式,并且确定其发生机制从而利用药物延缓 HAPH 中细胞死亡发生具有非常重要的意义。

尽管目前对 HAPH 和细胞死亡的关系之间已有一定的认识,但对其具体的分子机制仍未完全清晰。对低氧与细胞死亡的关系之间仍有许多疑问:为什么是启动这种死亡途径而不是另一种?细胞在低氧环境下发生死亡或是抵抗死亡的选择机制是什么?在什么情况下的细胞死亡是对机体有益的,什么情况下是不利的,这些情况能够被什么样的方式来逆转?对低氧与细胞死亡之间关系的了解还十分有限,这一领域发展还需要进行更多的研究工作。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Simonneau G, Montani D, Celermajer D S, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1801913.
- [2] Mirrakhimov A E, Strohl K P. High-altitude Pulmonary Hypertension: an update on disease pathogenesis and management [J]. Open Cardiovasc Med J, 2016, 10: 19-27.
- [3] Hotchkiss R S, Strasser A, McDunn J E, et al. Cell death [J]. N Engl J Med, 2009, 361(16): 1570-1583.
- [4] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, et al. Cell death [J]. Cell, 2024, 187(2):235-256.
- [5] Koren E, Fuchs Y. Modes of regulated cell death in cancer [J]. Cancer Discov, 2021, 11(2): 245-265.
- [6] El Alam S, Pena E, Aguilera D, et al. Inflammation in pulmonary hypertension and edema induced by hypobaric hypoxia exposure [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20):12656..
- [7] Czabotar P E, Garcia-Saez A J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(10): 732-748.
- [8] D'Arcy M S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. Cell Biol Int, 2019, 43(6): 582-592.
- [9] Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals - A review [J]. Braz J Biol, 2021, 81(4): 1133-1143.
- [10] 王洁. 沙库巴曲缬沙坦钠对低氧性肺动脉高压改善作用及机制初探 [D]. 西宁: 青海大学, 2023.
Wang J. Effects of sacubactril valsartan sodium on hypoxic pulmonary hypertension and its mechanism [D]. Xining: Qinghai University, 2023.
- [11] 鲍雅如. 丹参酮II_A 磺酸钠对低氧性肺动脉高压的作用及其机制的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
Bao Y R. Effect of sodium tanshinone II_A sulfonate on hypoxic pulmonary hypertension and its mechanism [D]. Suzhou: Soochow University, 2019.
- [12] 宋强, 胡志, 王军, 等. 安立生坦对低氧性肺动脉高压大鼠肺血管平滑肌细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(6): 4-8.
Song Q, Hu Z, Wang J, et al. The effect of ambrisentan on proliferation and apoptosis of pulmonary vascular smooth muscle cell in rats with hypoxic pulmonary hypertension [J]. Pract J Clin Med, 2018, 15(6): 4-8.
- [13] 李清月, 嘎琴, 杨全余, 等. 红景天根水提液通过调节 AMPK-mTOR 信号通路对低氧性肺动脉高压的影响 [J/OL]. 中国中西医结合杂志, 2023: 1-6. (2023-05-05). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZXJ20230503001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
Li Q Y, Ga Q, Yang Q Y, et al. Effect of Rhodiola root water extract on hypoxic pulmonary hypertension by regulating AMPK-mTOR signaling pathway [J/OL]. China Ind Econ, 2023: 1-6. (2023-05-05). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZZXJ20230503001&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [14] 周亚光. 自噬在 κ -阿片受体兴奋抗低氧性肺高压中的作用及机制 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2018.
Zhou Y G. The role and mechanism of autophagy in inhibition of hypoxic pulmonary hypertension induced by κ -opioid receptor excitation [D]. Xi'an: Air Force Medical University of PLA, 2018.
- [15] 刘逸. KLF4/NDRG1/DRP1 轴在缺氧性肺动脉高压中的作用 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2023.
Liu Y. The role of KLF4/NDRG1/DRP1 axis in hypoxic pulmonary hypertension [D]. Jinzhou: Jinzhou Medical University, 2023.
- [16] 罗悦. HIF-1 α 特异性抑制剂 LXY6099 通过两种途径抑制低氧性肺动脉高压的机制研究 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2023.
Luo Y. Study on mechanism of HIF-1 α -specific inhibitor LXY6099 inhibiting hypoxic pulmonary hypertension through two pathways [D]. Jinzhou: Jinzhou Medical

- University, 2023.
- [17] 周胤. 组蛋白甲基化酶 SETDB1 在低氧性肺动脉高压伴随的肺血管重塑中的作用及机制研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2021.
Zhou Y. The role and mechanism of histone methylase SETDB1 in pulmonary vascular remodeling associated with hypoxic pulmonary hypertension [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2021.
- [18] 何梦, 陶克龙, 张春意, 等. 淫羊藿苷通过 miR-210 调控自噬-凋亡平衡改善低氧性肺动脉高压血管重塑的研究 [J]. 现代实用医学, 2020, 32(8): 919-922.
He M, Tao K L, Zhang C Y, et al. Icarin improves vascular remodeling of hypoxic pulmonary hypertension by regulating autophagy-apoptosis balance through miR-210 [J]. Mod Pract Med, 2020, 32(8): 919-922.
- [19] 王丽娜. 低氧通过 miR-203 抑制 FGF2 参与低氧性肺动脉高压的机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
Wang L N. Study on the mechanism of hypoxia inhibiting FGF2 in hypoxic pulmonary hypertension through miR-203 [D]. Qingdao: Qingdao University, 2019.
- [20] 郑婉, 李天发, 左琦, 等. 依达拉奉对低氧性肺动脉高压小鼠肺组织 TGF- β 1 及 IL-6 表达的影响 [J]. 海南医学, 2022, 33(22): 2857-2862.
Zheng W, Li T F, Zuo Q, et al. Effect of edaravone on expression of TGF- β 1 and IL-6 in lung tissue of mice with hypoxic pulmonary hypertension [J]. Hainan Med J, 2022, 33(22): 2857-2862.
- [21] 刘礼姣, 邱庆竹, 郑均敏, 等. 丹参酮 II A 在低氧诱导肺动脉高压中的保护作用 [J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(8): 1-6.
Liu L J, Qiu Q Z, Zheng J M, et al. Protective effects of tanshinone II A in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. J Pediatr Pharm, 2021, 27(8): 1-6.
- [22] 沈慧. 泛素化修饰调控低氧性肺动脉高压的作用靶点及机制研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2020.
Shen H. Study on the target and mechanism of ubiquitin modification in regulating hypoxic pulmonary hypertension [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2020.
- [23] 蔡戈祥, 章琳, 李文雅, 等. 腺苷 2A 受体与线粒体 ATP 敏感性钾通道在小鼠低氧肺动脉高压中的作用与关联 [A] // 2018 年 (第四十届) 浙江省医学会呼吸系病学术年会论文汇编 [C]. 杭州: 浙江省医学会, 2018: 104-105.
Cai G X, Zhang L, Li W Y, et al. Role and association of adenosine A2A receptor and mitochondrial ATP-sensitive potassium channel in hypoxic pulmonary hypertension in mice [A] // Proceedings of the 2018 (40th) Annual Conference on Respiratory Diseases of Zhejiang Medical Association [C]. Hangzhou: Zhejiang Medical Association, 2018: 104-105.
- [24] 陈马云, 姚一竹, 朱琳, 等. 大黄酸通过抑制 CDK9/STAT3 途径防治低氧性肺动脉高压 [J]. 温州医科大学学报, 2022, 52(8): 620-624.
Chen M Y, Yao Y Z, Zhu L, et al. Rhein attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension via CDK9/STAT3 pathway [J]. J Wenzhou Med Univ, 2022, 52(8): 620-624.
- [25] 商萍, 孙帅波, 刘宝华. 伞形酮通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路和自噬改善慢性低氧性肺动脉高压 [J]. 生理学报, 2022, 74(4): 555-562.
Shang P, Sun S B, Liu B H. Umbelliferone improves chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension by inhibiting the RhoA/ROCK signaling pathway and autophagy [J]. Acta Physiol Sin, 2022, 74(4): 555-562.
- [26] 王亚峰. 丹参乙酸镁改善低氧性肺动脉高压作用及机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2022.
Wang Y F. Effect of magnesium salvia acetate on hypoxic pulmonary hypertension and its mechanism [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2022.
- [27] 杨占婷. 藏药三味檀香散对高原低氧性肺动脉高压大鼠右心功能的影响及其机制研究 [D]. 西宁: 青海大学, 2021.
Yang Z T. Effect of Sanwei Sanxiang Powder of Tibetan medicine on right heart function and its mechanism in rats with hypoxic pulmonary hypertension at high altitude [D]. Xining: Qinghai University, 2021.
- [28] 徐庆梅. 钙激活钾通道 KCa 在槲皮素对低氧诱导大鼠肺动脉高压中的作用及可能机制探讨 [D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2021.
Xu Q M. The role of calcium activated potassium channel KCa in quercetin on hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats and its possible mechanism [D]. Bangbu: Bengbu Medical College, 2021.
- [29] 郭静一. 人参皂苷 Rb1 对慢性低氧所致肺动脉高压大鼠 SOCE 的作用 [D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
Guo J Y. Effect of ginsenoside Rb1 on SOCE in rats with pulmonary hypertension induced by chronic hypoxia [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2021.
- [30] 赵美平, 张聪聪, 张晶晶, 等. 益气温阳活血化痰方对大鼠低氧高二氧化碳性肺动脉高压的干预作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(9): 1073-1079.
Zhao M P, Zhang C C, Zhang J J, et al. Effect of Yiqi Wenyang Huoxue Huatan formula on pulmonary hypertension induced by hypoxia and hypercapnia in rats

- [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2018, 38(9): 1073-1079.
- [31] 金鸿锦, 卢义, 丁彦春. 低氧诱导因子-1 在低氧性肺动脉高压中的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2024, 45(1): 35-39.
- Jin H J, Lu Y, Ding Y C. Hypoxia inducible factor-1 in hypoxic pulmonary hypertension [J]. Adv Cardiovasc Dis, 2024, 45(1): 35-39.
- [32] 袁好鑫, 刘幸幸. 内皮素-1 在低氧性肺动脉高压发生发展中的作用 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(5): 759-764.
- Yuan H X, Liu X X. The role of endothelin-1 in the occurrence and development of hypoxic pulmonary hypertension [J]. J Clin Pulm Med, 2022, 27(5): 759-764.
- [33] Hammond E M, Giaccia A J. The role of p53 in hypoxia-induced apoptosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 331(3): 718-725.
- [34] Zhang C, Liu J, Wang J M, et al. The interplay between tumor suppressor p53 and hypoxia signaling pathways in cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 648808.
- [35] Valladares K J P, Balbinot K M, Lopes de Moraes A T, et al. HIF-1 α is associated with resistance to hypoxia-induced apoptosis in ameloblastoma [J]. Int J Dent, 2021, 2021: 3060375.
- [36] Liu J, Wang W, Wang L, et al. IL-33 initiates vascular remodelling in hypoxic pulmonary hypertension by up-regulating HIF-1 α and VEGF expression in vascular endothelial cells [J]. EBioMedicine, 2018, 33: 196-210.
- [37] Guo M Z, Zhang M Z, Cao X P, et al. Notch4 mediates vascular remodeling via ERK/JNK/P38 MAPK signaling pathways in hypoxic pulmonary hypertension [J]. Respir Res, 2022, 23(1): 6.
- [38] Pan Q, Luo Y, Xia Q, et al. Ferroptosis and liver fibrosis [J]. Int J Med Sci, 2021, 18(15): 3361-3366.
- [39] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(3): 486-541.
- [40] Willie C K, Patrician A, Hoiland R L, et al. Influence of iron manipulation on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary reactivity during ascent and acclimatization to 5050 m [J]. J Physiol, 2021, 599(5): 1685-1708.
- [41] Watts D, Gaete D, Rodriguez D, et al. Hypoxia pathway proteins are master regulators of erythropoiesis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8131.
- [42] Guo Q W, Li X, Li W B, et al. A pharmacodynamic evaluation of the protective effects of roxadustat against hypoxic injury at high altitude [J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 75-85.
- [43] Sánchez-de-Diego C, Valer J A, Pimenta-Lopes C, et al. Interplay between BMPs and reactive oxygen species in cell signaling and pathology [J]. Biomolecules, 2019, 9(10): 534.
- [44] Finkel T, Holbrook N J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing [J]. Nature, 2000, 408(6809): 239-247.
- [45] Diwanji N, Bergmann A. An unexpected friend - ROS in apoptosis-induced compensatory proliferation: Implications for regeneration and cancer [J]. Semin Cell Dev Biol, 2018, 80: 74-82.
- [46] Hu P P, Xu Y, Jiang Y J, et al. The mechanism of the imbalance between proliferation and ferroptosis in pulmonary artery smooth muscle cells based on the activation of SLC7A11 [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 928: 175093.
- [47] Zhang F, Liu H T. Identification of ferroptosis-associated genes exhibiting altered expression in pulmonary arterial hypertension [J]. Math Biosci Eng, 2021, 18(6): 7619-7630.
- [48] 印承杨, 陈德伟, 张二龙, 等. 铁蛋白自噬抑制调控低氧诱导的肺动脉平滑肌细胞增殖 [J]. 陆军军医大学学报, 2023, 45(12): 1249-1258.
- Yin C Y, Chen D W, Zhang E L, et al. Ferritinophagy inhibition regulates hypoxia-induced proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells [J]. J Army Med Univ, 2023, 45(12): 1249-1258.
- [49] 黄勇, 李从艺, 苏楹, 等. 基于 Keap1-Nrf2 信号通路探讨大补肺汤预防给药对高原低氧大鼠脑损伤的干预作用 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(7): 27-31.
- Huang Y, Li C Y, Su Y, et al. Intervention effect of dabufei decoction(大补肺汤)on acute brain injury in rats with high-altitude hypoxia based on Keap1-Nrf2 signaling pathway [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(7): 27-31.
- [50] 李从艺, 曹旺杰, 黄勇, 等. 基于 HIF-1 α /NLRP3 信号通路探讨大补肺汤对高原低氧大鼠急性肺损伤的干预作用 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 736-742.
- Li C Y, Cao W J, Huang Y, et al. Intervention effect of dabufei decoction on acute lung injury in rats with high altitude hypoxia based on HIF-1 α /NLRP3 signaling pathway [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2024, 41(6): 736-742.

- [51] 袁思雨. 索拉非尼通过 HIF-1 α /SLC7A11 通路诱导肝星状细胞铁死亡减轻肝纤维化 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- Yuan S Y. Sorafenib alleviates hepatic fibrosis by inducing iron death of hepatic stellate cells through HIF-1 α /SLC7A11 pathway [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2022.
- [52] Liu P F, Feng Y T, Li H W, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting ferroptosis [J]. Cell Mol Biol Lett, 2020, 25: 10.
- [53] Xie S S, Deng Y, Guo S L, et al. Endothelial cell ferroptosis mediates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats by modulating NLRP3 inflammasome activation [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 3056.
- [54] Patrician A, Dawkins T, Coombs G B, et al. Global research expedition on altitude-related chronic health 2018 iron infusion at high altitude reduces hypoxic pulmonary vasoconstriction equally in both lowlanders and healthy Andean highlanders [J]. Chest, 2022, 161(4): 1022-1035.
- [55] Lan M, Wu S, Fernandes T M. Iron deficiency and pulmonary arterial hypertension [J]. Nutr Clin Pract, 2022, 37(5): 1059-1073.
- [56] Kramer T, Wissmüller M, Natsina K, et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: A long-term study [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(6): 1501-1512.
- [57] Howard L S G E, He J, Watson G M J, et al. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension [J]. Ann Am Thorac Soc, 2021, 18: 981-988.
- [58] Chen L Y, Min J X, Wang F D. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 378.
- [59] 刘肖肖, 李宏玉, 赵耀伟, 等. 铜死亡与 MIRI 和心力衰竭的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(12): 1082-1088.
- Liu X X, Li H Y, Zhao Y W, et al. Cuproptosis in relation to MIRI and heart failure [J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(12): 1082-1088.
- [60] 王岩岩, 苏远. 肺动脉高压与铜死亡相关标记基因和免疫特征的分析研究 [J]. 巴楚医学, 2023, 6(2): 31-38.
- Wang Y Y, Su Y. Bioinformatics analysis of cuproptosis-related marker genes and immunological characterization for pulmonary arterial hypertension [J]. Bachu Med J, 2023, 6(2): 31-38.
- [61] 肖艳霞, 刘璞, 郭君, 等. 雷公藤甲素诱导肺癌细胞铜死亡的机制研究 [J]. 中国医药生物技术, 2024, 19(2): 135-143.
- Xiao Y X, Liu P, Guo J, et al. The mechanism of triptolide-induced cuproptosis in lung cancer cells [J]. Chin Med Biotechnol, 2024, 19(2): 135-143.
- [62] 吴陈陈, 丁明翠, 郝长付, 等. 铜死亡水平与二氧化硅诱导的小鼠肺纤维化有关 [A] // 中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集 [C]. 珠海: 中国毒理学会, 2023: 647.
- Wu C C, Ding M C, Hao C F, et al. Copper death level is associated with silica-induced pulmonary fibrosis in mice [A] // Proceedings of the 10th National Toxicology Congress of Chinese Society of Toxicology [C]. Zhuhai: Chinese Society of Toxicology, 2023: 647.
- [63] Holze C, Michaudel C, Mackowiak C, et al. Oxeiptosis, a ROS-induced caspase-independent apoptosis-like cell-death pathway [J]. Nat Immunol, 2018, 19(2): 130-140.
- [64] Chen K Q, Wang S Z, Lei H B, et al. Mini-review: research and progress of oxeiptosis in diseases [J]. Front Cell Dev Biol. 2024, 7(12): 1428250.
- [65] Abed D A, Goldstein M, Albanyan H, et al. Discovery of direct inhibitors of Keap1-Nrf2 protein-protein interaction as potential therapeutic and preventive agents [J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(4): 285-299.
- [66] Tang D L, Kang R, Berghe T V, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J]. Cell Res, 2019, 29(5): 347-364.
- [67] 刘致远, 赵娇, 杨清诚, 等. PGAM5 在 ROS 诱导的细胞死亡中的作用及机制研究 [A] // 第十三届全国体育科学大会论文摘要集——书面交流(运动生理与生物化学分会) [C]. 天津, 2023: 50-52.
- Liu Z Y, Zhao J, Yang Q C, et al. The role and mechanism of pgam5 in ros-induced cell death [A]. // Abstract Collection of the 13th National Sports Science Congress - Written Communication (Sub-session on Exercise Physiology and Biochemistry) [C]. Tianjin, 2023: 50-52.
- [68] Kaur J, Debnath J. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2015, 16(8): 461-472.
- [69] 陆嘉欣, 吴旭, 蒋永亮. 自噬在低氧性肺动脉高压中的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2023, 52(6): 15-19.
- Lu J X, Wu X, Jiang Y L. Research progress of autophagy in hypoxic pulmonary hypertension [J]. J Med Res, 2023, 52(6): 15-19.
- [70] Lee S J, Smith A, Guo L P, et al. Autophagic protein LC3B confers resistance against hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(5): 649-658.
- [71] Poble P B, Phan C, Quatremare T, et al. Therapeutic effect

- of pirfenidone in the sugen/hypoxia rat model of severe pulmonary hypertension [J]. *FASEB J*, 2019, 33(3): 3670-3679.
- [72] Liu T, Zou X Z, Huang N, et al. Down-regulation of miR-204 attenuates endothelial-mesenchymal transition by enhancing autophagy in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 863: 172673.
- [73] Yan S Q, Wang Y R, Liu P P, et al. Baicalin attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension to improve hypoxic cor pulmonale by reducing the activity of the p38 MAPK signaling pathway and MMP-9 [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 2546402.
- [74] 陈辛玲, 鲍金, 李苒, 等. OPN 通过 p38MAPK 信号通路调控肺动脉平滑肌细胞自噬 [J]. *中国高原医学与生物学杂志*, 2021, 42(1): 28-35.
- Chen X L, Bao J, Li R, et al. Regulations of OPN on the autophagy of pulmonary artery smooth muscle cells(PASMCs)through p38MAPK pathway [J]. *Chin High Alt Med Biol*, 2021, 42(1): 28-35.
- [75] 华晓敏, 王昌明. ERK5 对人肺成纤维细胞自噬、凋亡和增殖的调控 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(14): 2362-2365, 2370.
- Hua X M, Wang C M. Regulation of ERK5 on autophagy, apoptosis and proliferation of human lung fibroblasts [J]. *Chongqing Med*, 2021, 50(14): 2362-2365, 2370.

[责任编辑 刘东博]