

论著 · 实验研究

缺氧性肺动脉高压新生大鼠 肺血管重塑的研究

桑葵 周英 李明霞

(新疆医科大学第一附属医院新生儿科,新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 通过建立新生大鼠缺氧性肺动脉高压(hypoxia-induced pulmonary hypertension, HPH)模型,探讨 HPH 新生大鼠发病过程中肺血管重塑的变化。**方法** 将 96 只新生 Wistar 大鼠随机分为 2 组:缺氧组和常氧对照组,缺氧组建立新生大鼠 HPH 模型。分别于缺氧 3、5、7、10、14、21 d 取缺氧组及对照组同日龄新生大鼠各 8 只测定其平均肺动脉压(mean pulmonary arteria pressure, mPAP)、右心室肥大指数(right ventricle hypertrophy index, RVHI),血管重塑指标 MT%、MA%,观察肺血管超微结构。**结果** 缺氧组大鼠在缺氧 3、5、7、10、14、21 d mPAP 持续上升,明显高于对照组($P < 0.05$);随着缺氧时间的延长,差异更为显著。缺氧 7 d 后 MT%、MA%、RVHI 明显高于对照组($P < 0.05$);随着缺氧时间的延长,差异同样更为显著。透射电镜显示,缺氧 7 d 后大鼠肺小动脉内膜增厚,内皮细胞增生、变性,细胞器增多;细胞外基质见胶原纤维沉积;出现肺血管重塑改变。**结论** 新生大鼠缺氧 3~5 d 肺动脉压力增高,处于肺血管痉挛阶段;缺氧 7 d 后肺血管出现重塑,右心室肥厚,出现不可逆变化;随着缺氧时间延长,上述变化加剧。

[中国当代儿科杂志,2012,14(3):210-214]

[关键词] 肺动脉高压;血管重塑;新生大鼠

[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)03-0210-05

Pulmonary vascular remodeling in neonatal rats with hypoxic pulmonary hypertension

SANG Kui, ZHOU Ying, LI Ming-Xia. Department of Neonatology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Li M-X, Email: limingxia1203@sohu.com)

Abstract: Objective To study the changes of pulmonary vascular remodeling in the pathogenesis of hypoxia-induced pulmonary hypertension (HPH) in neonatal rats. **Methods** Ninety-six newborn Wistar rats were randomly divided into an HPH group (hypoxia exposure) and a control group (room air exposure). The mean pulmonary arteria pressure (mPAP), right ventricle hypertrophy index (RVHI), and vascular remodeling indexes MT% and MA% were measured 3, 5, 7, 10, 14 and 21 days after exposure ($n = 8$ each time point). The ultrastructure of pulmonary vascular was observed under a transmission electron microscope. **Results** mPAP in the HPH group 3, 5, 7, 10, 14 and 21 days after hypoxia exposure increased compared with the control group ($P < 0.05$). With the prolonged hypoxia time, mPAP in the HPH group increased more significantly. MT%, MA% and RVHI increased significantly in the HPH group after 7 days of hypoxia exposure in a time-dependent manner compared with the control group ($P < 0.05$). The transmission electron microscopy demonstrated that small pulmonary arterials became thickened, endothelial cell hyperplasia and degeneration, and organelles increased in the HPH group after 7 days of hypoxia exposure. Besides, collagen deposition in the extracellular matrix and the changes of pulmonary vascular remodeling were observed. **Conclusions** mPAP increases between 3 and 5 days of hypoxia exposure, resulting from pulmonary vascular spasm caused by hypoxia. After hypoxia of 7 days, the mPAP increases more significantly, pulmonary vascular remodeling occurs, and right ventricle becomes irreversibly hypertrophic. These changes may be intensified as the prolonged hypoxia time.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (3):210-214]

Key words: Pulmonary hypertension; Vascular remodeling; Neonatal rats

新生儿缺氧性肺动脉高压(hypoxia-induced pulmonary hypertension, HPH)是威胁新生儿生命的急危重症,起病急,进展快,病情危重,若不及时纠正,可发展为新生儿持续肺动脉高压^[1](persistent pul-

[收稿日期]2011-11-30;[修回日期]2011-12-30
[基金项目]国家自然科学基金资助项目(项目代码:30960410)。
[作者简介]桑葵,女,硕士研究生,主治医师。
[通信作者]李明霞,教授。

monary hypertension of the newborn, PPHN)。HPH 发病机制尚不清楚。成人相关研究发现:肺动脉高压血管病变分血管痉挛及血管重塑两个阶段,前者为可逆阶段,若经积极治疗可以逆转;后者为不可逆阶段,预后较差^[2-3]。在新生儿期,究竟缺氧持续多长时间可引起肺血管重塑,致使肺动脉高压难以逆转尚不清楚,也未见相关研究报道。目前应确定缺氧引起肺血管重塑的时间点,以期在其发生前及时解除肺血管痉挛,阻止病理过程,使肺动脉高压可逆,改善预后。由于伦理等原因,在新生儿临床工作中无法获取 HPH 新生儿肺血管组织动态了解以上病理改变情况,而新生大鼠在生物学角度与新生儿有极大的相似性,因此本研究拟建立新生大鼠 HPH 模型,观察新生 HPH 大鼠肺血管的动态变化特点,以期找到引起肺血管重塑的缺氧时间点,从而为临床治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 新生大鼠 HPH 模型建立

新生 Wistar 大鼠 96 只(新疆医科大学实验动物中心提供),体重 20 ± 5 g,随机分为 2 组:缺氧组和常氧对照组。缺氧组新生大鼠按照李启芳等^[4]的方法进行低氧诱导制备新生大鼠 HPH 模型:将新生大鼠置于常压低氧舱内,37℃ 恒温,以 1.5 L/min 的速度输入含 8% O_2 的氮氧混合气,保持低氧箱内氧浓度为 $(10 \pm 0.5)\%$,氧浓度仪(CY-100B,杭州利华科技有限公司)监测低氧箱内氧浓度,分别进行 3、5、7、10、14、21 d 的低氧诱导,每个时间点 8 只大鼠。箱内的 CO_2 与水蒸气分别用钠石灰和无水氯化钙吸收,每天缺氧 8 h,昼/夜比为 12:12。常氧对照组不进行低氧诱导,饲养条件与缺氧组相同。低氧诱导 3、5、7、10、14、21 d 后分别取缺氧组及同日龄对照组新生大鼠各 8 只检测相关指标。

1.2 平均肺动脉压的检测

各组大鼠在各时间点经氯胺酮(75 mg/kg)、地西洋(7.5 mg/kg)、阿托品(0.375 mg/kg)混合液腹腔内注射麻醉后,消毒颈、胸部皮肤。经口行气管插管,给予机械通气,潮气量:4~6 mL/min,吸呼比:1:1.5,呼吸频率:100~120 次/min。监测实验大鼠尾部 SpO_2 值,使其维持在 $(90 \pm 5)\%$ 。打开胸腔,在肺动脉根部用弯形头皮针逆血流方向小心刺入,头皮针另一端经压力传感器与生理多通道记录仪(BP-6 八导生理记录仪试验系统,成都泰盟电子公司)相连,描记肺动脉压力曲线,测定平均肺动脉压

(mPAP)。若同日龄缺氧组大鼠 mPAP 与对照组比较有明显增高($P < 0.05$),则认为肺动脉压增高。

1.3 右心室肥大指数的测定

经以上检测后将大鼠处死,游离大鼠心脏后,剪去左、右心房及脂肪、血管等组织,将右心室(RV)与左心室(LV)和室间隔(S)剥离,用滤纸吸干水分后分别称量 RV 和 LV+S 的重量,计算右心室肥大指数(RVHI) [$RVHI = RV / (LV + S) \times 100\%$],若缺氧组 RVHI 较同日龄对照组有明显增高($P < 0.05$),则认为有右心肥厚改变。

1.4 肺血管重塑的检测

取大鼠右上肺组织以 4% 多聚甲醛固定 1 周。常规石蜡包埋,连续切片,厚度 4 μm ,苏木精-伊红(HE)染色,每只大鼠选 3 张肺组织切片,每张切片随机选取 Van Gieson (VG) 染色切片中与呼吸性细支气管及肺泡管伴行的横断面积较圆、直径 100~150 μm 的肺小动脉 5 支,结合 HE 染色及 VG 染色,光镜下观察肺腺泡内动脉形态,并根据不同形态分为 3 种类型:具有完整内、外弹力层及完整平滑肌层的小动脉为肌型动脉(muscularized artery, MA);外弹力层完整,内弹力层及平滑肌层不完整为部分肌型动脉(partially muscularized artery, PMA);仅有一层弹力层而无平滑肌层为非肌型动脉(nonmuscularized artery, NMA)^[5]。用病理图像分析软件(PIPS-2020 型)测量肺小动脉的外径(ED)、动脉中层壁厚(MT)、管壁中层横截面积(MA)、血管管腔横截面积(VA)和血管总横截面积(TAA),选取肺动脉血管壁中层壁厚占外径的百分比(MT%) [$MT\% = \text{中层壁厚(MT)} / \text{肺小动脉外径(ED)}$]、中层横截面积占血管总横截面积的百分比(MA%) [$MA\% = \text{管壁中层横截面积(MA)} / \text{血管总横截面积(TAA)}$]作为肺血管重塑指标^[6]。若缺氧组的 MT%、MA% 较同日龄对照组增高并且差异有统计学意义($P < 0.05$),则认为有血管重塑改变;若仅为比值增高但差异无统计学意义($P > 0.05$),则认为是血管痉挛。

1.5 透射电镜观察肺小动脉超微结构

使用日立(JEOL-1230)电镜进行观察。取右肺下叶末梢肺组织并固定,标本大小为 1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1 mm,取 4~5 块肺组织固定于 2.5% 的预冷戊二醛中,按常规电镜样本制备方法,1% 锇酸后固定,环氧树脂 618 包埋,超薄切片,醋酸铀和柠檬酸铅染色,每例电镜观察 1~2 块组织。若超微结构出现肌型小动脉增多、内膜增厚、内皮细胞增大、细胞器肿胀、平滑肌细胞增生、细胞外基质增多、胶原沉积者认为有血管重塑改变;仅有管腔狭窄而未见上述改

变者判定为血管痉挛。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,相同时间点两组计量资料之间比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

表1 两组大鼠 mPAP 及 RVHI 值的比较 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

组别	肺动脉压(mPAP)(mm Hg)						RVHI 值					
	3 d	5 d	7 d	10 d	14 d	21 d	3 d	5 d	7 d	10 d	14 d	21 d
对照组	5.1 ± 1.0	8.1 ± 1.1	8.7 ± 0.9	12.3 ± 2.5	8.9 ± 0.7	11.2 ± 1.6	0.36 ± 0.03	0.33 ± 0.03	0.28 ± 0.04	0.29 ± 0.03	0.30 ± 0.05	0.30 ± 0.02
缺氧组	8.5 ± 1.6	10.0 ± 1.8	10.9 ± 3.2	16.8 ± 2.2	12.8 ± 2.9	21.0 ± 2.6	0.38 ± 0.07	0.32 ± 0.07	0.37 ± 0.08	0.37 ± 0.03	0.38 ± 0.04	0.38 ± 0.04
<i>t</i> 值	5.256	2.912	2.068	5.030	4.210	9.539	0.695	-0.320	2.472	6.152	3.868	3.458
<i>P</i> 值	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 两组大鼠肺血管重塑的比较

对照组大鼠肺小动脉管壁薄,呼吸性细支气管水平见 MA 及 PMA,肺泡水平见 NMA。缺氧组大鼠缺氧 3 ~ 5 d 时肺小动脉管腔变窄,管壁无明显增厚,MT%、MA% 值较对照组虽有增高,但差异无统计学意义(*P* > 0.05),提示肺血管处于痉挛阶段,未发生血管重塑;缺氧 7、10、14、21 d 时肺小动脉管壁

2.1 两组大鼠 mPAP、右心室肥厚指标的比较

新生大鼠缺氧 3、5、7、10、14、21 d mPAP 较同日龄对照组明显增高,差异有统计学意义(*P* < 0.05);RVHI 在缺氧 7、10、14、21 d 明显高于同日龄对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),说明从第 7 天起缺氧组新生大鼠已形成右心室肥厚。见表 1。

增厚,管腔变窄,呼吸性细支气管水平见 MA 平滑肌层增厚,肺泡水平见 PMA 及 NMA,MT%、MA% 值较对照组明显增高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),提示肺血管出现重塑;缺氧 14 d 和 21 d 可见肺小动脉中层平滑肌增生,管壁增厚,管腔进一步狭窄,提示肺血管重塑加剧。见表 2 及图 1。

表2 两组大鼠 MT% 及 MA% 的比较 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

组别	MT%						MA%					
	3 d	5 d	7 d	10 d	14 d	21 d	3 d	5 d	7 d	10 d	14 d	21 d
对照组	43 ± 13	45 ± 10	49 ± 11	47 ± 9	51 ± 10	55 ± 11	55 ± 8	55 ± 9	56 ± 8	59 ± 6	61 ± 10	62 ± 12
缺氧组	42 ± 11	46 ± 11	53 ± 11	56 ± 11	61 ± 12	64 ± 12	54 ± 11	56 ± 8	60 ± 9	63 ± 7	65 ± 10	68 ± 8
<i>t</i> 值	-0.358	0.737	2.080	4.672	4.543	4.366	-0.345	0.439	2.163	3.300	2.270	3.182
<i>P</i> 值	>0.05	>0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01

注:MT%指血管壁中层壁厚占外径的百分比;MA%指中层截面积占血管总横截面积的百分比。

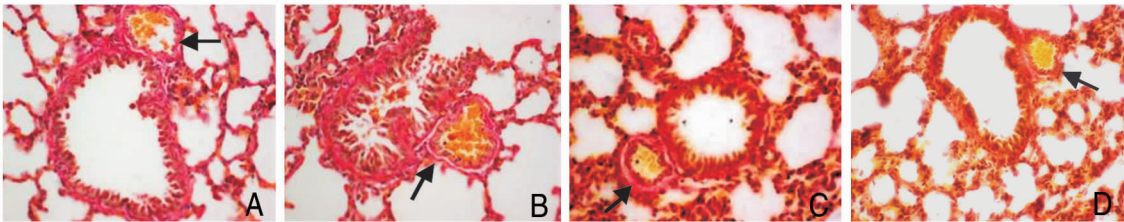


图1 缺氧后大鼠肺组织形态学的改变(VG染色, ×400) A为对照组,B~D分别为缺氧组10、14、21 d的肺组织。随着缺氧时间的延长,肺小动脉管腔逐渐缩小,管壁增厚。箭头所指为肺小动脉管壁。

2.3 两组大鼠肺小动脉超微结构的变化

电镜下可见:对照组肺小动脉血管内皮细胞扁平,质膜下小泡排列整齐,细胞间有紧密连接;内外弹力膜完整,厚薄均匀;平滑肌细胞梭形,胞质内微丝丰富,其间有大量与之平行的梭形密体,质膜下密

斑清晰;细胞核周围见少量粗面内质网及线粒体;细胞外基质少。缺氧组大鼠在缺氧 3 ~ 5 d 时肺小动脉超微结构与对照组无明显差异。缺氧 7 d 后肺小动脉内膜不同程度增厚,内皮细胞体积增大,呈隆突状突入管腔。胞质内线粒体肿胀,内质网扩张;平滑

肌细胞胞质内粗面内质网及线粒体丰富,含较多微丝,个别细胞见少量密体;平滑肌细胞核大,易染色质增多,超微结构所见类似肌纤维母细胞;内弹力膜厚薄不均,部分区域结构不清甚至断裂;中层平滑肌细胞肥厚,细胞体积增大,形状不规则,向管腔内生长;胞质内微丝、密体及质膜下密斑较少,细胞器较多,以游离核糖体及粗面内质网较为明显;细胞外基质增宽,见胶原纤维沉积。

3 讨论

在成人的相关研究显示,HPH 的形成主要与低氧性肺血管收缩和肺血管重塑有关。低氧性肺血管收缩发生在 HPH 早期,为可逆性改变;肺血管重塑则为不可逆改变,预后差。现认为肺血管重塑是肺动脉高压持续发展的关键因素,决定着肺动脉高压的持续存在与发展^[7]。Kubo 等^[8]报道,HPH 患者存在明显肺血管重塑,其 MT% 明显增加,并与运动后肺动脉压力显著相关($r=0.72$),表明肺血管重塑明显限制肺动脉的扩张能力,在 HPH 中发挥重要作用。目前,研究者已将 MT% 及 MA% 作为量化评价肺血管重塑的重要指标。

本研究结果显示,缺氧后 3~21 d 新生大鼠肺动脉压力显著升高,表明新生大鼠 HPH 模型建立成功。缺氧 3~5 d 组大鼠肺动脉压较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);光镜下出现血管内径变细,但血管 MT%、MA% 值及右心室肥厚指标 RVHI 较对照组无明显差异;电镜下与对照组比较尚未出现明显改变。说明肺血管在缺氧早期尚处于痉挛阶段,未发生血管重塑。

低氧引起肺血管收缩的作用机制目前认为可分为直接作用机制及间接作用机制^[7]。直接作用机制为:低氧本身直接作用于血管平滑肌,通过细胞膜的电兴奋、细胞代谢活动及兴奋-收缩偶联的变化引起血管收缩。即低氧刺激可使血管平滑肌细胞膜上 Kv1.5 及 Kv2.1 型 K^+ 通道关闭,引起细胞内 Ca^{2+} 增加,肺小血管收缩。间接作用机制为:低氧导致肺内某些细胞或血管内皮细胞释放某种介质,这种介质作用于血管平滑肌上特异受体引起血管收缩。目前发现的介质有内皮素(ET)、血管紧张素-II(Ang-II)、肾上腺髓质素(ADM)、血管内皮生长因子(VEGF)、一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)、硫化氢(H_2S)等。本课题组前期研究也证实 HPH 时 ET-1、iNOS 等因子发生了改变^[9],此变化在低氧刺激数

分钟内即可发生。而且,肺血管收缩只是肺血管对低氧应激的功能上的变化,并未发生形态学变化,为缺氧早期变化,历时较短,可发生于缺氧数分钟至数天。

本研究结果显示:缺氧 7 d 后大鼠 RVHI 值较对照组明显增高,提示出现右心室肥厚,光镜下观察发现肺小动脉管壁增厚,管腔狭窄,缺氧 7、10、14、21 d MT%、MA% 较对照明显增高($P<0.05$),管壁进一步增厚,管径变窄,出现明显肺血管重塑表现。此结果与以往成年大鼠 HPH 研究结果有所不同。相关研究发现,在与本实验相同缺氧条件下,成年大鼠缺氧 2~5 周才出现肺血管重塑指标的变化^[10-11];MT%、MA% 明显升高,而新生大鼠缺氧 7 d MT%、MA% 值较对照组即有明显增高,说明较之成年大鼠,新生大鼠更容易发生 HPH,从而导致肺血管重塑、右心肥厚,原因可能与新生大鼠作为一个发育尚不成熟的机体对低氧刺激更为敏感有关。由于新生大鼠各器官发育不完全,调控能力差,更容易在缺氧时出现调控因子、细胞增殖与凋亡、离子通道等方面平衡的失调,因而更易发生肺血管重塑,加之新生大鼠心力储备差,更容易发生右心肥厚。

相关研究发现:HPH 肺血管重塑是一系列复杂的分子和细胞机制导致的血管结构、功能和表型的变化^[12]。其变化主要与以下几个方面有关:1)由于低氧刺激,血管平滑肌细胞在缺氧条件下由收缩型向合成型转化,继而增生,使血管中膜明显增厚,非肌性小动脉肌化,导致管腔狭窄。2)缺氧时损伤的内皮细胞异常分泌及表达多种生物活性物质和各种生长因子如:ET、VEGF 等,使其在肺血管内皮的合成与释放中出现紊乱,导致以上因子在血管内皮过度表达,继而出现血管内皮细胞过度增殖,肺血管重塑发生^[13]。其中 ET 一方面可直接作用于肺血管平滑肌细胞,使血管收缩;另一方面,ET 作为一种强烈的促进细胞增殖的启动生长因子及推动生长因子,使肺血管平滑肌细胞增殖,导致血管壁的增生和狭窄。3)肺动脉高压时,胶原蛋白和弹性蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积是肺血管重塑的主要形态学特征之一^[14-15]。国外有研究发现,缺氧导致肺泡前小动脉呈现血管平滑肌细胞增生,以及结缔组织蛋白沉着增加,通过胶原蛋白电泳显示主要为低分子量的 I 型胶原裂解物^[16-17]。本研究在缺氧 7~21 d 组行电镜下观察时发现不同程度的胶原蛋白沉淀,证实有肺血管重塑变化。4)缺氧导致肺血管平滑肌细胞增殖与凋亡之间的平衡失调也参与低氧性肺血管重塑。

综上所述,新生大鼠缺氧3~5 d,为肺血管痉挛阶段,此过程为可逆性改变,若缺氧及时纠正,可以避免肺血管重塑;而缺氧7 d以上,肺血管重塑及右心室肥厚难以避免,将发生不可逆改变,预后不良。此结论可能为今后在新生儿肺动脉高压临床治疗中更好地控制疾病进程及判断预后提供参考。

[参 考 文 献]

[1] Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn[J]. *Pediatr Respir Rev*, 2005, 6(2): 111-116.

[2] 杜军保,齐建光. 肺动脉高压发病机制的新进展[J]. *武警医学*, 2006, 17(11): 803-806.

[3] 王红,张永红,李明霞. 缺氧性肺动脉高压发病机制研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2009, 24(3): 227-230.

[4] 李启芳,戴爱国. 缺氧诱导因子-1 α 调控血管内皮生长因子对大鼠缺氧性肺动脉高压的作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27(3): 174-178.

[5] 汤秀英,杜军保. 实验性缺氧性肺动脉高压肺腺泡内动脉的超微结构观察[J]. *电子显微学报*, 2004, 23(5): 523-526.

[6] 蒋永亮,戴爱国,李启芳,胡瑞成. 转化生长因子 β 1 与诱导型一氧化氮合酶相互调控对大鼠低氧性肺动脉高压的作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(7): 453-457.

[7] 杜军保,唐朝枢. 肺动脉高压[M]// 北京:北京大学医学出版社, 2010: 24-90.

[8] Kubo K, Ge RL, Koizumi T, Fujimoto K, Yamanda T, Haniuda M, et al. Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema[J]. *Respir Physiol*, 2000, 120(1): 71-79.

[9] 王莉,朱艳萍,李明霞. HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 在新生儿缺氧

性肺动脉高压发病中的作用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(1): 8-11.

[10] 钟小宁,梁国容,何志义,陈一强,李山,李超乾. 血管内皮生长因子和内皮素在低氧性肺血管重建中的作用[J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(8): 525-528.

[11] Chassagne C, Eddahibi S, Adamy C, Rideau D, Marotte F, Dubois-Randé JL, et al. Modulation of angiotensin II receptor expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22(3): 323-332.

[12] 钟小宁,姚龙. 肺血管重建在低氧性肺动脉高压中的作用及其机制[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2003, 2(4): 58-60.

[13] 刘斌,彭军. 氧化应激和肺动脉高压血管重构[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(6), 539-542.

[14] Xu MH, Gong YS, Su MS, Dai ZY, Dai SS, Bao SZ, et al. Absence of the adenosine A2A receptor confers pulmonary arterial hypertension and increased pulmonary vascular remodeling in mice[J]. *J Vasc Res*, 2011, 48(2): 171-183.

[15] Estrada KD, Chesler NC. Collagen related gene and protein expression changes in the lung in response to chronic hypoxia[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2009, 8(4): 263-272.

[16] Lu XH, Murphy TC, Nanes MS, Hart CM. PPAR γ regulates hypoxia-induced Nox4 expression in human pulmonary artery smooth muscle cells through NF- κ B[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299(4): L559-L566.

[17] Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Morales-Blanhir J, Bastos R, Roca J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(9): 1250-1256.

(本文编辑:王庆红)