

生物信息学在肺动脉高压中的研究进展

彭威¹ 张泽盈² 综述 肖云彬¹ 审校

(1. 南华大学儿科学院, 湖南长沙 410007; 2. 中南大学湘雅二医院心血管内科, 湖南长沙 410007)

[摘要] 肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种以肺血管异常重塑和右心室压力负荷增加为特征的严重疾病, 对患者健康构成重大威胁。尽管 PAH 的部分病理机制已被揭示, 但更深入的致病机制尚待阐明。近年来, 生物信息学通过多组学分析、人工智能和孟德尔随机化等技术的融合, 为深入理解 PAH 的复杂机制提供了强有力的工具。该综述着重探讨在 PAH 研究中所采用的生物信息学方法和技术, 总结其在疾病机制研究、诊断和预后评估方面的应用现状。此外, 该文深入分析了生物信息学面临的现有挑战, 以及未来其在 PAH 临床和基础研究领域的潜在应用。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (4): 425-431]

[关键词] 肺动脉高压; 生物信息学; 人工智能; 机器学习

Research progress on bioinformatics in pulmonary arterial hypertension

PENG Wei, ZHANG Ze-Ying, XIAO Yun-Bin. School of Pediatrics, University of South China, Changsha 410007, China (Xiao Y-B, Email: xiaoyunbinrui@126.com)

Abstract: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe disease characterized by abnormal pulmonary vascular remodeling and increased right ventricular pressure load, posing a significant threat to patient health. While some pathological mechanisms of PAH have been revealed, the deeper mechanisms of pathogenesis remain to be elucidated. In recent years, bioinformatics has provided a powerful tool for a deeper understanding of the complex mechanisms of PAH through the integration of techniques such as multi-omics analysis, artificial intelligence, and Mendelian randomization. This review focuses on the bioinformatics methods and technologies used in PAH research, summarizing their current applications in the study of disease mechanisms, diagnosis, and prognosis assessment. Additionally, it analyzes the existing challenges faced by bioinformatics and its potential applications in the clinical and basic research fields of PAH in the future.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(4): 425-431]

Key words: Pulmonary arterial hypertension; Bioinformatics; Artificial intelligence; Machine learning

生物信息学作为一门综合计算机科学、统计学、数学和生物学的交叉学科, 旨在处理和分析生物学数据以深化对生物学过程的理解。生物学发展至今, 积累了大量的生物学数据资源, 这些数据覆盖了基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等多个方面。这些生物学数据资源为我们提供了丰富的生物信息, 有助于研究各种疾病的病理机制和挖掘治疗靶点^[1-2]。肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种以肺

血管重塑和右心室后负荷增加为特征的致命性疾病。尽管已有针对肺血管收缩信号通路的靶向药物, 但肺血管重构的机制未完全清楚^[3]。基于生物信息学的生物学大数据综合分析和比较, 结合人工智能 (artificial intelligence, AI) 和孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 方法, PAH 发病机制的进一步探索有了崭新视角, 我们能够从系统层面探究 PAH 的发病机制, 发现新的病理过程和潜在的治疗靶点。本文综述了生物信息学在

[收稿日期] 2023-10-18; [接受日期] 2024-02-26

[基金项目] 国家自然科学基金 (81500041); 湖南省儿童心血管病临床医学研究中心 (2021SK4019); 湖南省研究生科研创新项目 (CX20231013)。

[作者简介] 彭威, 男, 硕士研究生。

[通信作者] 肖云彬, 女, 主任医师。Email: xiaoyunbinrui@126.com。

PAH 中的应用与进展，旨在为 PAH 的诊断与治疗提供新的思路与方向。

1 组学分析在 PAH 中的应用

1.1 基因组学在 PAH 中的应用

基因组学运用高通量测序技术来研究整个基因组的结构、功能和进化。目前主流的测序方法包括全基因组测序、全外显子组测序和单细胞测序。在研究 PAH 时，通过对 PAH 患者和健康人群进行基因组测序，初步筛选 PAH 与健康人群的差异基因序列，并进一步通过细胞生物学、分子生物学和动物实验等研究差异基因序列功能，最终确定与 PAH 相关的基因。目前研究表明，大约 13% 的成人 PAH 和 43% 的儿童 PAH 具有致病性遗传变异^[4]。现已经确认多个与 PAH 相关的风险基因，包括 *BMPR2*、*ALK1*、*ENG*、*SMAD9*、*TBX4*、*CAV1*、*EIF2AK4*、*ABCC8*、*ATP13A3*、*KCNK3* 和 *AQP1* 等基因^[5]。这些基因主要分为骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein, BMP）和转化生长因子-β（transforming growth factor-β, TGF-β）信号通路分子、通道蛋白和转录因子三大类。

BMPR2 和 *SMAD9* 是 BMP 信号通路中的关键分子。其致病突变可使 BMP 信号通路失调，触发肺血管重构，进一步导致 PAH^[6]。*ALK1* 及其共受体 *ENG* 在 TGF-β 信号通路中起重要作用，通过 *BMP9* 与 *BMP10* 结合，激活包括 *SMAD9* 蛋白的下游信号通路，最终调控血管内皮细胞的增殖、分化、迁移以及血管生成^[7]。*TBX4* 基因的杂合变体是 PAH 的第二大遗传原因，突变会破坏下游成纤维细胞生长因子 10 信号，导致肺血管内皮功能障碍^[8]。*CAV1* 基因变异会引发炎症反应，促进肺血管纤维化，进而导致 PAH^[9]。*EIF2AK4* 基因突变会造成肺小静脉血管的整合应激反应紊乱，是导致肺静脉闭塞性疾病的主要原因之一^[10]。*ABCC8*、*ATP13A3* 和 *KCNK3* 作为离子通道蛋白，其功能紊乱使细胞内外离子平衡失调，影响肺血管的生理

功能^[11]。*AQP1* 基因编码的是一种水通道蛋白，目前已表明在低氧 PAH 小鼠模型中，*AQP1* 基因敲除可减弱缺氧诱导的肺血管结构重构^[12]。

1.2 转录组学在 PAH 中的应用

转录组学专注于研究细胞或组织内所有转录 RNA 分子。各种 RNA 分子主要通过转录组测序和微阵列技术来获取。转录组测序采用高通量测序技术对 cDNA 进行测序，不仅能提供丰富的转录水平数据，同时还能揭示 RNA 剪接事件和突变等深层信息。微阵列技术则利用已知的 DNA 探针，专注于捕获特定的信使 RNA，更加适用于在较短时间内快速筛查大规模样本中的特定基因表达水平。基因表达数据库（Gene Expression Omnibus）作为全球最大的生物信息数据库之一，不仅收录了由基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等组学方法产生的海量高通量表达数据，更为全球生物学研究领域提供了合作桥梁。目前 GEO 数据库已累积了大量与 PAH 相关的转录组数据。基于这些数据，一些研究者发现了可能在 PAH 的发生和发展中起关键作用的差异表达基因和微小 RNA（microRNA, miRNA）。

miRNA 作为一类小分子非编码 RNA，在生物体的多种生理和病理过程中扮演重要角色。miRNA 通过调控细胞增殖和凋亡、炎症反应、血管重塑和关键细胞信号通路四个方面，参与 PAH 的病理过程。例如，miR-335 在肺动脉平滑肌细胞中高度表达，且促进血管平滑肌细胞增殖并抑制细胞凋亡，从而加剧血管壁增厚^[13]。而 miR-449 主要在免疫细胞中高度表达，可以调节免疫反应，与 PAH 患者的免疫细胞异常活化和炎症反应关联^[14]。另外，miR-22 簇在肺动脉平滑肌细胞中过度表达，通过调控 TGF-β 信号通路，引起肺血管重塑^[15]。miR-21 可以通过靶向调控磷酸酯酶和张力蛋白同源物，进一步抑制其活性，导致蛋白激酶 B 通路的异常激活，促进细胞增殖^[13]。PAH 相关 miRNA 总结如表 1 所示^[13-21]。

表 1 PAH 病理过程相关 miRNA

病理过程	相关 miRNA
调控细胞增殖和凋亡 ^[13]	miR-124, miR-140, miR-199, miR-204, miR-335, miR-371, miR-126, miR-21
调控炎症反应 ^[14,16-18]	miR-29, miR-449, miR-335, miR-485
调控血管重塑 ^[13,15,17,19]	miR-22, miR-486, miR-328, miR-29
调控细胞信号通路 ^[13,20-21]	miR-483, miR-146, miR-508, miR-204, miR-371, miR-135, miR-21

1.3 蛋白质组学在PAH中的应用

蛋白质组学研究生物体内所有蛋白质的表达、修饰、相互作用和功能，不仅关注单个蛋白质的特性，而且还可探讨蛋白质之间的交互网络。蛋白质组学技术主要分为两类：蛋白质分离技术和蛋白质鉴定技术^[22]。蛋白质分离技术主要目标是将复杂的蛋白质样品进行有效分离。其中，二维电泳和液相色谱是最常用的两种方法。蛋白质鉴定技术的主要任务是获取蛋白质的详细信息，如氨基酸序列、翻译后修饰和丰度等。质谱分析技术以高灵敏度和精度在蛋白质鉴定研究中提供有力支持。质谱常与液相色谱结合为液质联用技术，对蛋白质的表达、修饰以及蛋白质之间的相互作用进行分析。

通过比较PAH患者和健康人的肺组织蛋白质表达谱，可以揭示PAH的关键蛋白质和信号通路^[23]。研究者已证实CLIC4在PAH中表达显著增加，进一步采用蛋白质组学方法，并利用液质联用技术对样品中的肽段进行分离和鉴定，最终通过分析蛋白质相互作用网络，发现CLIC4/Arf6通路在该类PAH的发病机制中起关键作用^[24]。在一项PAH与脂质代谢的研究中，研究者利用蛋白质组学发现氧化的低密度脂蛋白及其受体可能在PAH的促炎表型中起作用^[25]。除此之外，蛋白质组学还可用于构建临床疾病预后模型。英国的一项PAH队列研究运用蛋白质组学技术，成功构建一个由9个蛋白质组成的预后模型，并在法国PAH人群中得到验证，具有良好的生存率预测效能^[26]。

1.4 代谢组学在PAH中的应用

代谢组学系统性研究生物体内所有小分子代谢产物，揭示生物信息从基因到蛋白质再到代谢物的流动情况，显示了生物体在特定时间点的生理和病理状态的即时信息。常见的代谢组学技术包括磁共振波谱、气相色谱和液相色谱。通过确定PAH状态下的代谢物变化，我们能鉴定出在PAH发生发展中关键的代谢通路紊乱，为疾病诊断治疗和基础研究提供重要方向。目前，临床上已有使用液质联用代谢组学技术成功确定了PAH与健康对照组之间的代谢谱差异，以及肺动脉内膜剥脱术治疗后的代谢物变化。研究表明，N2,N2-二甲基鸟苷和鞘磷脂可以作为评估PAH靶向治疗干预效果的合适非侵入性标志物^[27]。代谢组学常与其他组学联合应用。通过运用磁共振波谱技术进行的代谢组学分析，结合对血液样本进

行的蛋白质组学分析，研究发现高密度脂蛋白-4亚类（主要由载脂蛋白A-1、载脂蛋白A-2和磷脂组成）被鉴定为PAH稳定预后的标志物^[28]。

2 AI在PAH中的应用

2.1 ML在PAH中的应用

作为AI领域的重要分支，ML赋予计算机系统通过对数据进行学习以优化预测或决策能力的特性。在医学领域，ML使计算机能够自动从大量生物数据中挖掘宝贵信息，而无需人工明确编写规则或公式。ML主要可分为三类：监督学习、无监督学习和强化学习^[29]。

监督学习是模型通过标记的训练数据进行学习，并根据学习到的模式对新的未标记数据进行预测。在PAH的临床诊断中，研究者可以将临床变量（如年龄、性别、阳性症状、实验室检查和影像学检查结果等）作为输入特征，构建一个监督学习模型。利用线性回归、逻辑回归、决策树和随机森林等算法，使用患者的生物数据进行模型训练，最终使该模型更准确地预测生存率^[30]。这种基于ML的诊断模型对早期诊断和治疗选择具有巨大价值，它们可以提供更精确的患者分类和预后评估。一项研究通过综合收集PAH患者的临床特征和蛋白质组学数据，运用多种ML方法，成功构建了由8个生物标志物组成的诊断模型，而且这个模型在验证组中取得了良好的诊断效能^[31]。

无监督学习是在无需预设标签或结果的情况下，通过探索数据中的潜在模式或结构进行学习。利用无监督学习中的聚类分析，将患者根据临床阳性体征、病理指标、实验室指标等特征进行分组，对PAH进行分型，有助于临床精准治疗。此外，无监督学习可用于发现患者异常生理指标和变异基因，为PAH的早期预防和诊断提供了重要的工具^[32]。

强化学习的核心理念是通过智能体与环境的交互，以试错的方式探索并学习最优决策策略。该过程可以被形式化为马尔可夫决策过程，包括状态、动作、奖励和策略四个要素，通过不断地试验和反馈，逐步学习到达目标的最佳行动策略^[33]。强化学习可以被应用于预测和优化潜在的PAH治疗药物。在利用蛋白质组学筛选出潜在治疗药物后，强化学习通过迭代的遵循马尔可夫决策过程，不断探索和优化这些潜在药物的治疗效

果，最终筛选出对 PAH 具有最佳治疗潜力的药物^[34]。

2.2 构建影像学模型在 PAH 中的应用

AI 结合 ML 和深度学习等技术，能够实现对医学影像的自动分析，从而提高 PAH 患者的临床影像识别和诊断的准确性和效率。目前，AI 在 PAH 患者的影像学研究主要集中在心电图、超声心动图、胸部 CT 和胸部 MRI 等方面。

心电图和心脏超声是临床诊断 PAH 常用的影像学技术。AI 可以自动识别和分类心电图和心脏超声的影像学特征，并且利用 ML 算法可以从大量的心电图和心脏超声数据中学习，构建诊断模型，从而准确地识别与 PAH 相关的特征^[35]。一项收集 41 097 份 PAH 心电图和心脏超声数据的研究中，研究人员基于这些数据构建一个 AI 诊断模型，该模型预测 PAH 的受试者操作特征曲线的曲线下面积为 0.88，提示心电图和心脏超声在 AI 的辅助下具有良好的诊断能力^[36]。在 PAH 的诊断过程中，利用 AI 技术对肺部 CT 和 MRI 产生的生物图像数据进行深入分析已成为一种重要的临床辅助手段。例如，AI 可以自动检测肺动脉扩张和肺动脉壁增厚等典型 PAH 表现；AI 还能够分析肺组织的纹理和密度等特征，以帮助区分 PAH 与其他肺部疾病。2022 年一项纳入 539 例 PAH 患者的研究显示，AI 分析的心脏 MRI 测量结果与右心导管术测得参数之间的相关度高于与人工测量的相关度 ($P=0.03$)^[37]。这表明 AI 能够更准确地识别和量化心脏结构和功能的特征，从而提高 PAH 的诊断和评估的准确性。

AI 系统通过自动化算法从医学影像中提取与 PAH 相关的特征，并利用收集到的数据训练预测模型。这可以包括传统的 ML 方法（如支持向量机、随机森林等）或深度学习模型（如神经网络）。通过在训练集上学习数据的模式和关联性，模型可以找到医学影像特征与风险水平之间的关系。最终，这些模型可为临床诊断 PAH 提供服务。

3 全基因组关联研究和 MR 在 PAH 中的应用

全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）用于探索基因与复杂性状之间的关联。GWAS 临床应用的基本原理是比较研究人群中

患有某种疾病个体与健康对照个体之间的遗传差异，寻找与疾病或性状相关的单核苷酸多态性。MR 利用基因的随机分配来模拟随机化对照试验的效果。MR 临床应用的基本原理是利用自然界中存在的随机遗传变异，将基因型作为因变量，通过观察基因型对性状的影响，来推断因素与性状的因果关系，最终评估某个因素对特定性状或疾病的潜在影响效果。在临床上，GWAS 可以首先发现与性状相关的基因位点，然后可以借助 MR 来验证这些位点与性状之间的因果关系。这两种方法在研究遗传因素与复杂性状之间的关系时相互补充。GWAS 在 PAH 的应用主要集中在风险基因研究，如表 2 所示^[38-49]。MR 为 PAH 的深入研究提供了新思路。目前的 MR 研究证实了白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）及其受体与 PAH 风险之间存在明确的因果关联性。增加的 IL-6 信号途径活动被认为可能对 PAH 患者有潜在的保护效应^[50]。此结论与以往认为 IL-6 是 PAH 进展的风险因素的研究观点相反。这些结论差异的原因可能在于，现有的生物信息学研究侧重于从基因角度的解读，而较少关注环境和社会因素如何影响基因表达。在进行深入的生物信息学分析时，需要进一步结合流行病学的视角，并完善基础医学实验进行验证。

表 2 GWAS 研究的 PAH 致病相关位点

PMID	病例数	相关基因	单核苷酸多态性
37101805 ^[38]	1 491	<i>RASA3</i>	rs9525228
37089865 ^[39]	493	<i>PIM1</i>	rs192449585
		<i>LINC01491</i>	rs145733648
36974749 ^[40]	546	<i>DPA1</i>	rs2856830
35383711 ^[41]	98	<i>CAMK2D</i>	rs10023113
		<i>PFAS</i>	rs11078738
33971972 ^[42]	4 241	<i>FBLN2</i>	c.2944G>T(p.Asp982Tyr)
		<i>PDGFD</i>	p.Asp148Asn 等
33320693 ^[43]	1 148	<i>KDR</i>	rs12603700
31661308 ^[44]	260	<i>GDF2</i>	p.M89V 等
		<i>BMP10</i>	p.A361E
32236489 ^[45]	230	<i>PTGIS</i>	c.755G>A, c.1339G>A
33105808 ^[46]	276	<i>HLA</i>	rs9273495 等
30527956 ^[47]	2 085	<i>SOX17</i>	rs13266183, rs10103692
31860786 ^[48]	1 444	<i>HNF1B</i>	rs757210
31607149 ^[49]	55 222	<i>NOS1AP</i>	rs12143842

4 生物信息学在 PAH 中的展望与挑战

生物信息学研究流程包括设计、样本收集、组学测序、数据清洗与分析、鉴定和验证分析结果。通过对基因组学、转录组学、蛋白组学和代谢组学分析，我们能够揭示 PAH 的发病机制和潜在的治疗靶点。此外，利用 AI 构建影像学诊断模型有助于临床一线医生对 PAH 的及时诊断和针对性治疗，提高 PAH 患者生存率。然而，生物信息学作为一门交叉学科，目前仍处于发展初期。为了进一步推动生物信息学在 PAH 研究中的应用，我们需要更多的生物数据和新算法的开发。只有通过不断地研究和创新，生物信息学才能为未来的个体化治疗和精准医学提供新机遇。

作者贡献声明：彭威负责收集、分析文献和文章撰写；张泽盈负责收集、分析文献和文章修改；肖云彬负责确定选题及文章审阅。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Vandereyken K, Sifrim A, Thienpont B, et al. Methods and applications for single-cell and spatial multi-omics[J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(8): 494-515. PMID: 36864178. PMCID: PMC9979144. DOI: 10.1038/s41576-023-00580-2.
- [2] Klimontov VV, Koshechkin KA, Orlova NG, et al. Medical genetics, genomics and bioinformatics—2022[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8968. PMID: 37240312. PMCID: PMC10219379. DOI: 10.3390/ijms24108968.
- [3] Taichman DB, Leopold JA, Elliott G. Continued progress in therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(16): 1524-1526. PMID: 36876747. DOI: 10.1056/NEJMe2300324.
- [4] Welch CL, Chung WK. Channelopathy genes in pulmonary arterial hypertension[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 265. PMID: 35204766. PMCID: PMC8961593. DOI: 10.3390/biom12020265.
- [5] Eichstaedt CA, Saßmannshausen Z, Shaikat M, et al. Gene panel diagnostics reveals new pathogenic variants in pulmonary arterial hypertension[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 74. PMID: 35346192. PMCID: PMC8962083. DOI: 10.1186/s12931-022-01987-x.
- [6] Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(25): 2361-2376. PMID: 34910865. DOI: 10.1056/NEJMr2000348.
- [7] Salmon RM, Guo J, Wood JH, et al. Molecular basis of ALK1-mediated signalling by BMP9/BMP10 and their prodomain-bound forms[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1621. PMID: 32238803. PMCID: PMC7113306. DOI: 10.1038/s41467-020-15425-3.
- [8] Austin ED, Elliott CG. *TBX4* syndrome: a systemic disease highlighted by pulmonary arterial hypertension in its most severe form[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(5): 2000585. PMID: 32409426. DOI: 10.1183/13993003.00585-2020.
- [9] Gairhe S, Awad KS, Dougherty EJ, et al. Type I interferon activation and endothelial dysfunction in caveolin-1 insufficiency-associated pulmonary arterial hypertension[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(11): e2010206118. PMID: 33836561. PMCID: PMC7980434. DOI: 10.1073/pnas.2010206118.
- [10] Best DH, Sumner KL, Smith BP, et al. *EIF2AK4* mutations in patients diagnosed with pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2017, 151(4): 821-828. PMID: 27884767. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.014.
- [11] Mondéjar-Parreño G, Cogolludo A, Perez-Vizcaino F. Potassium (K^+) channels in the pulmonary vasculature: implications in pulmonary hypertension physiological, pathophysiological and pharmacological regulation[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107835. PMID: 33744261. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107835.
- [12] Liu M, Liu Q, Pei Y, et al. *Aqp-1* gene knockout attenuates hypoxic pulmonary hypertension of mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(1): 48-62. PMID: 30580569. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311714.
- [13] Santos-Ferreira CA, Abreu MT, Marques CI, et al. Micro-RNA analysis in pulmonary arterial hypertension: current knowledge and challenges[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(11): 1149-1162. PMID: 33294743. PMCID: PMC7691282. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.07.008.
- [14] Zhang C, Ma C, Zhang L, et al. MiR-449a-5p mediates mitochondrial dysfunction and phenotypic transition by targeting Myc in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(3): 409-422. PMID: 30715622. DOI: 10.1007/s00109-019-01751-7.
- [15] Niu Z, Fu M, Li Y, et al. Osthole alleviates pulmonary vascular remodeling by modulating microRNA-22-3p mediated lipid metabolic reprogramming[J]. *Phytomedicine*, 2022, 96: 153840. PMID: 34836745. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153840.
- [16] Iwatani N, Kubota K, Ikeda Y, et al. Different characteristics of mitochondrial dynamics-related miRNAs on the hemodynamics of pulmonary artery hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(1): 24-30. PMID: 33836917. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.03.008.
- [17] Chouvarine P, Legchenko E, Geldner J, et al. Hypoxia drives cardiac miRNAs and inflammation in the right and left ventricle[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(10): 1427-1438. PMID: 31338525. DOI: 10.1007/s00109-019-01817-6.
- [18] Ma H, Ye P, Zhang AK, et al. Upregulation of miR-335-5p contributes to right ventricular remodeling via calumenin in

- pulmonary arterial hypertension[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 9294148. PMID: 36246958. PMCID: PMC9557250. DOI: 10.1155/2022/9294148.
- [19] Yen TA, Huang HC, Wu ET, et al. MicroRNA-486-5P regulates human pulmonary artery smooth muscle cell migration via endothelin-1[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10400. PMID: 36142307. PMCID: PMC9499400. DOI: 10.3390/ijms231810400.
- [20] Zhang J, He Y, Yan X, et al. MicroRNA-483 amelioration of experimental pulmonary hypertension[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(5): e11303. PMID: 32324970. PMCID: PMC7207157. DOI: 10.15252/emmm.201911303.
- [21] Ma Y, Chen SS, Jiang F, et al. Bioinformatic analysis and validation of microRNA-508-3p as a protective predictor by targeting NR4A3/MEK axis in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(11): 5202-5219. PMID: 33942991. PMCID: PMC8178270. DOI: 10.1111/jcmm.16523.
- [22] Cui M, Cheng C, Zhang L. High-throughput proteomics: a methodological mini-review[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(11): 1170-1181. PMID: 35922478. PMCID: PMC9362039. DOI: 10.1038/s41374-022-00830-7.
- [23] Singh N, Ventetulo CE. Prime time for proteomics in pulmonary arterial hypertension risk assessment? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): 988-990. PMID: 35143371. PMCID: PMC9851471. DOI: 10.1164/rccm.202201-0040ED.
- [24] Abdul-Salam VB, Wharton J, Cupitt J, et al. Proteomic analysis of lung tissues from patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2010, 122(20): 2058-2067. PMID: 21041689. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972745.
- [25] Hemnes AR, Luther JM, Rhodes CJ, et al. Human PAH is characterized by a pattern of lipid-related insulin resistance[J]. *JCI insight*, 2019, 4(1): e123611. PMID: 30626738. PMCID: PMC6485674. DOI: 10.1172/jci.insight.123611.
- [26] Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 717-726. PMID: 28624389. PMCID: PMC5573768. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30161-3.
- [27] Swietlik EM, Ghataorhe P, Zalewska KI, et al. Plasma metabolomics exhibit response to therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(4): 2003201. PMID: 33060150. PMCID: PMC8012591. DOI: 10.1183/13993003.03201-2020.
- [28] Harbaum L, Ghataorhe P, Wharton J, et al. Reduced plasma levels of small HDL particles transporting fibrinolytic proteins in pulmonary arterial hypertension[J]. *Thorax*, 2019, 74(4): 380-389. PMID: 30478197. PMCID: PMC6475111. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212144.
- [29] Greener JG, Kandathil SM, Moffat L, et al. A guide to machine learning for biologists[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 40-55. PMID: 34518686. DOI: 10.1038/s41580-021-00407-0.
- [30] Krishnan R, Rajpurkar P, Topol EJ. Self-supervised learning in medicine and healthcare[J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(12): 1346-1352. PMID: 35953649. DOI: 10.1038/s41551-022-00914-1.
- [31] Bauer Y, de Bernard S, Hickey P, et al. Identifying early pulmonary arterial hypertension biomarkers in systemic sclerosis: machine learning on proteomics from the DETECT cohort[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(6): 2002591. PMID: 33334933. PMCID: PMC8276065. DOI: 10.1183/13993003.02591-2020.
- [32] Barrios JP, Tison GH. Advancing cardiovascular medicine with machine learning: progress, potential, and perspective[J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3(12): 100869. PMID: 36543095. PMCID: PMC9798021. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100869.
- [33] Vadapalli S, Abdelhalim H, Zeeshan S, et al. Artificial intelligence and machine learning approaches using gene expression and variant data for personalized medicine[J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(5): bbac191. PMID: 35595537. PMCID: PMC10233311. DOI: 10.1093/bib/bbac191.
- [34] Negi V, Yang J, Speyer G, et al. Computational repurposing of therapeutic small molecules from cancer to pulmonary hypertension[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(43): eabh3794. PMID: 34669463. PMCID: PMC8528428. DOI: 10.1126/sciadv.abh3794.
- [35] Zhang GJ, Zhou YB. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(25): 2397-2398. PMID: 37342935. DOI: 10.1056/NEJMc2305287.
- [36] Liu CM, Shih ESC, Chen JY, et al. Artificial intelligence-enabled electrocardiogram improves the diagnosis and prediction of mortality in patients with pulmonary hypertension[J]. *JACC Asia*, 2022, 2(3): 258-270. PMID: 36338407. PMCID: PMC9627911. DOI: 10.1016/j.jacasi.2022.02.008.
- [37] Alabed S, Alandejani F, Dwivedi K, et al. Validation of artificial intelligence cardiac MRI measurements: relationship to heart catheterization and mortality prediction[J]. *Radiology*, 2022, 305(1): 68-79. PMID: 35699578. PMCID: PMC9527336. DOI: 10.1148/radiol.212929.
- [38] Prohaska CC, Zhang X, Schwantes-An TL, et al. *RAS43* is a candidate gene in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2023, 13(2): e12227. PMID: 37101805. PMCID: PMC10124178. DOI: 10.1002/pul2.12227.
- [39] Pu A, Ramani G, Chen YJ, et al. Identification of novel genetic variants, including *PIMI* and *LINC01491*, with ICD-10 based diagnosis of pulmonary arterial hypertension in the UK Biobank cohort[J]. *Front Drug Discov (Lausanne)*, 2023, 3: 1127736. PMID: 37089865. PMCID: PMC10121214. DOI: 10.3389/fddsv.2023.1127736.
- [40] Hafeez N, Kirillova A, Yue Y, et al. Single nucleotide polymorphism rs9277336 controls the nuclear alpha actinin 4-human leukocyte antigen-DPA1 axis and pulmonary endothelial pathophenotypes in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(7): e027894. PMID: 36974749. PMCID: PMC10122886. DOI: 10.1161/JAHA.122.027894.
- [41] Thomeas-McEwing V, Psotka MA, Gamazon ER, et al. Two polymorphic gene loci associated with treprostinil dose in pulmonary arterial hypertension[J]. *Pharmacogenet Genomics*,

- 2022, 32(4): 144-151. PMID: 35383711.
DOI: 10.1097/FPC.0000000000000463.
- [42] Zhu N, Swietlik EM, Welch CL, et al. Rare variant analysis of 4241 pulmonary arterial hypertension cases from an international consortium implicates *FBLN2*, *PDGFD*, and rare *de novo* variants in PAH[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 80. PMID: 33971972. PMCID: PMC8112021. DOI: 10.1186/s13073-021-00891-1.
- [43] Swietlik EM, Greene D, Zhu N, et al. Bayesian inference associates rare *KDR* variants with specific phenotypes in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2020, 14(1): e003155. PMID: 33320693. PMCID: PMC7892262. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.003155.
- [44] Hodgson J, Swietlik EM, Salmon RM, et al. Characterization of *GDF2* mutations and levels of BMP9 and BMP10 in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(5): 575-585. PMID: 31661308. PMCID: PMC7047445. DOI: 10.1164/rccm.201906-1141OC.
- [45] Wang XJ, Xu XQ, Sun K, et al. Association of rare *PTGIS* variants with susceptibility and pulmonary vascular response in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(6): 677-684. PMID: 32236489. PMCID: PMC7113838. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0479.
- [46] Ulrich A, Otero-Núñez P, Wharton J, et al. Expression quantitative trait locus mapping in pulmonary arterial hypertension[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(11): 1247. PMID: 33105808. PMCID: PMC7690609. DOI: 10.3390/genes11111247.
- [47] Rhodes CJ, Batai K, Bleda M, et al. Genetic determinants of risk in pulmonary arterial hypertension: international genome-wide association studies and meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(3): 227-238. PMID: 30527956. PMCID: PMC6391516. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30409-0.
- [48] Molvin J, Jujic A, Nilsson PM, et al. A diabetes-associated genetic variant is associated with diastolic dysfunction and cardiovascular disease[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(1): 348-356. PMID: 31860786. PMCID: PMC7083427. DOI: 10.1002/ehf2.12573.
- [49] Ramírez J, van Duijvenboden S, Aung N, et al. Cardiovascular predictive value and genetic basis of ventricular repolarization dynamics[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(10): e007549. PMID: 31607149. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007549.
- [50] Zhang M, Zeng Q, Zhou S, et al. Mendelian randomization study on causal association of IL-6 signaling with pulmonary arterial hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 2183963. PMID: 36871578. DOI: 10.1080/10641963.2023.2183963.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)