

## 炎症与右心衰竭的研究进展

张辉 包玉娟 左祥荣

210029 江苏南京,南京医科大学第一附属医院重症医学科

通讯作者:左祥荣,Email:13913979197@139.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.021

**【摘要】** 右心衰竭(RVF)是导致肺动脉高压(PAH)、肺栓塞、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、右心室心肌梗死等心肺疾病患者死亡的主要原因之一。然而RVF确切的细胞和分子机制尚不清楚。如同左心衰竭一样,炎症可能在RVF的发病机制中起着重要作用。RVF临床研究和动物实验均证实了右心室炎症的存在,且可能在右心室收缩力受损和不良重构中起重要作用。由于炎症在导致RVF的心肺疾病和RVF的发展过程中可能起着双重作用,因此抗炎治疗可能对RVF患者存在双效益。本文就RVF炎症存在的证据以及炎症在RVF发生发展中的作用研究进展进行综述,以期为深入探讨炎症在RVF中的机制提供参考。

**【关键词】** 炎症; 肺动脉高压; 右心衰竭

**基金项目:** 国家自然科学基金(81200159);江苏省“六大人才高峰”项目(2012-WS-028);江苏省“青年医学人才”项目(QNRC2016557)

**Research progress on inflammation and right ventricular failure** Zhang Hui, Bao Yujuan, Zuo Xiangrong  
Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Corresponding author: Zuo Xiangrong, Email: 13913979197@139.com

**【Abstract】** Right ventricular failure (RVF) is the main cause of death in patients with cardiopulmonary disease, such as pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary embolism, acute respiratory distress syndrome, and right ventricular infarction. The exact cellular and molecular mechanisms underlying RVF remains unclear. Inflammation may play an important role during the development of RVF, as it does in left heart failure. Cardiac inflammation has been shown in RVF patients and animal models, which played a role in the impairment of the right ventricular contraction and in the maladaptive remodeling. Inflammation plays a dual role in the development of cardiopulmonary disease and its anti-inflammatory therapies may have double benefits for RVF patients. This review summarizes the evidence of inflammation in RVF and research progresses of inflammation in the development of RVF to provide a reference for further exploring the mechanism of inflammation in RVF.

**【Key words】** Inflammation; Pulmonary arterial hypertension; Right ventricular failure

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81200159); "Six Talent Peaks" Project in Jiangsu Province of China (2012-WS-028); "Youth Medical Talent" Project in Jiangsu Province of China (QNRC2016557)

右心衰竭(RVF)是各种原因造成右心室收缩和(或)舒张功能不全,不足以产生机体所需要的心排量或不能形成正常充盈压时所引起的临床综合征<sup>[1]</sup>。RVF是肺动脉高压(PAH)、肺栓塞(PE)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、右心室心肌梗死、左心衰竭(LVF)等心肺疾病转归和预后的重要决定因素<sup>[1]</sup>。RVF的发病率、患病率、病残率和病死率均很高,是严重危害人类健康的疾病之一<sup>[1]</sup>。但迄今为止,RVF确切的细胞和分子机制尚不清楚,由于左右心在胚胎起源、形态、结构和功能上有着明显的差异,因此,深入研究RVF的发病机制十分必要和紧迫。

炎症是一把“双刃剑”,既能刺激微生物感染的免疫反应,也能导致非感染性疾病的进一步加重,如炎症与急性冠状动脉综合征<sup>[2]</sup>、心力衰竭<sup>[3]</sup>等心血管疾病关系密切。炎症反应长期、慢性激活可导致左心室收缩功能障碍,促进心室重构、内皮细胞功能障碍,加重心肌损伤和心功能恶化<sup>[4]</sup>。在PAH临床研究和动物实验中观察到炎症参与了肺血管重构和PAH的发生发展<sup>[5]</sup>。与LVF和肺血管疾病相比,炎症

在右心室代偿到衰竭过程中的作用尚不清楚,但已逐渐引起重视。现就近年来炎症在RVF中的研究进展进行综述,以期为深入探讨炎症在RVF中的机制提供参考。

### 1 RVF中炎症存在的证据

#### 1.1 RVF尸体解剖:衰竭的右心室中有炎性细胞的募集

在衰竭的右心室中发现白细胞、细胞因子和趋化因子增多。Frustraci等<sup>[6]</sup>在免疫缺陷病毒(HIV)相关PAH患者双心室组织活检研究中发现了淋巴细胞性心肌炎( $n=12$ )和微血管炎( $n=3$ ),所有心室组织中血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)、E-选择素和人白细胞DR抗原(HLA-DR)表达均增加。与健康者或特发性PAH患者相比,系统性硬化症相关性肺动脉高压(SSc-PAH)患者右心室中有更多的淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞,表明炎症可能导致SSc-PAH患者右心室功能更差<sup>[7]</sup>。急性RVF是PE患者临床预后不良的重要预测因素,Iwata等<sup>[8]</sup>研究显示,20例PE死亡患者中有16例右心室组织中巨噬细胞数量明显增加。Begieneman等<sup>[9]</sup>通过分析

22例PE患者的心肌组织发现,右心室与左心室淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞募集区域及肌溶解的区域相吻合,提示右心室存在心肌炎和心内膜炎。

## 1.2 实验性RVF:炎性细胞因子浸润和表达增加

在几种常用的RVF动物模型中证实炎症在RVF发展过程中起作用。

**1.2.1 野百合碱(MCT)模型:**一次性皮下注射60 mg/kg MCT诱导大鼠PAH后逐步发展为RVF。在该模型中右心室炎症不断加重,包括淋巴细胞浸润,中性粒细胞激活,促炎细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-1 $\beta$ 、IL-6)表达增加;并且炎症的活化有一个特定的时间过程:早期炎症活化增加,在右心室扩张阶段达高峰,一直持续到RVF阶段<sup>[10]</sup>。而在相对稳定的PAH中,没有炎症活化<sup>[11]</sup>。表明炎症的活化与RVF的早期阶段可能存在关联。

**1.2.2 肺动脉结扎(PAB)模型:**Waehre等<sup>[12]</sup>在PAB模型小鼠右心室中发现,CCL2、CCL5、CXCL6、CXCL10、CX3CL1、CXCL16等趋化因子表达上调,其中CXCL16、CX3CL1和CCL5可能通过增加富含亮氨酸的小蛋白多糖(SLRPs)参与右心室重构;白细胞浸润增加,包括CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞;然而在左心室中未发现趋化因子或白细胞数量增加。研究显示,在PAB诱导的慢性RVF动物模型中,右心室核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)高表达,CD68阳性的巨噬细胞数量增加<sup>[13]</sup>。

**1.2.3 体-肺分流(SPS)模型:**SPS模型主要用于研究先天性心脏病SPS所致的PAH和RVF<sup>[14]</sup>。SPS仔猪模型的左心室和右心室中IL-1的两个活性亚型IL-1 $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 表达均增加,而TNF- $\alpha$ 和ICAM-2只在右心室中表达增加<sup>[15]</sup>。

**1.2.4 其他:**血管内皮生长因子受体抑制剂SU5416联合缺氧模型(SuHx模型)<sup>[16]</sup>、PE模型<sup>[17]</sup>、LVF致RVF模型<sup>[18]</sup>、脑死亡诱导的RVF模型<sup>[19]</sup>研究均显示,炎性介质在衰竭的右心室中表达明显增加。

## 2 RVF潜在的炎症触发因素:机械应力、缺血、全身炎症和神经-内分泌系统活化

由于PAH、PE、LVF等是多病因疾病,很难确定右心室炎症最初的触发因素,但是局部应激原和全身影响都可能在超负荷的右心室中形成“促炎环境”。而全身影响可能包括循环中炎性细胞因子、免疫细胞和神经激素水平的增加。

体内外研究表明,机械应力通过局部产生活性氧簇(ROS),继而激活NF- $\kappa$ B直接启动心脏炎症<sup>[20]</sup>。除机械应力以外,缺血是已知的另一个心脏炎症触发因素<sup>[21]</sup>。由于后负荷增加导致右心室冠状动脉(冠脉)血流储备减少、毛细血管密度减小,因而,压力超负荷的右心室比左心室更容易缺血。

肺循环的炎症扩散到体循环中导致PAH患者血清炎性细胞因子水平升高,这不仅可以作为PAH患者危险分层的生物标志物,也可直接影响右心室的功能<sup>[22]</sup>。炎性细胞可能在肺中被激活,随后浸润右心室。然而,特发性PAH患者只有少数的炎性细胞渗透到右心室,因此,全身性炎症在右心室炎症反应中起多大作用是值得怀疑的。更有可能的是,局部应力和神经-内分泌系统的过度激活在这个过程中起着

至关重要的作用。

神经-内分泌系统活性增强,特别是肾素-血管紧张素-醛固酮系统和神经-肾上腺素能系统的过度活跃与PAH以及PAH相关性RVF密切相关<sup>[23]</sup>。选择性 $\beta$ 受体阻滞剂比索洛尔可改善实验性PAH大鼠的右心功能以及降低右心室炎症<sup>[24]</sup>。血管紧张素II(Ang II)和炎性细胞因子是内皮素-1(ET-1)表达的启动子,ET-1能够增加心脏促炎细胞因子的表达和神经-内分泌系统的活化<sup>[25]</sup>。此外,TNF- $\alpha$ 和IL-1能够增加诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,引起钙超载和线粒体损伤,进而破坏肾上腺素能神经系统<sup>[25]</sup>。总之,心脏炎症能够导致RVF的发展,而RVF反过来可增强交感神经活性、增加心脏炎症,形成炎症—RVF—肺血管重构的恶性循环。

## 3 炎症如何导致RVF的发生发展

**3.1 炎症损害右心室心肌收缩力:**炎性细胞和细胞因子均可损害心肌收缩力。人们已经认识到,白细胞尤其是中性粒细胞和巨噬细胞,在体内外可直接损害心肌收缩力<sup>[26]</sup>。炎症损害右心室收缩力可能也是右心功能障碍的基础<sup>[27]</sup>。

促炎细胞因子中,TNF- $\alpha$ 通过诱导 $\beta$ -肾上腺素受体解耦联、ROS形成、iNOS表达以及减少心肌细胞中的收缩蛋白导致收缩功能障碍<sup>[25]</sup>。有研究显示,TNF- $\alpha$ 在MCT模型大鼠右心室过表达,这与心肌肌浆网Ca<sup>2+</sup>-ATP酶2a(SERCA2a)下调和受磷蛋白过表达引起的钙超载显著相关<sup>[28]</sup>。此外,微小RNA-208(miR-208)表达下调和TNF- $\alpha$ 表达增加作为“二次打击”被发现能够加速代偿性右心室肥厚向RVF转变,引起心排量减少和右心室收缩功能下降<sup>[29]</sup>。

多项研究揭示,IL-1 $\beta$ 通过L型钙通道抑制和 $\beta$ -肾上腺素受体脱敏的方式导致心肌收缩力受损;通过增加iNOS表达使一氧化氮(NO)活性增强,进一步损害钙通道、 $\beta$ -肾上腺素受体信号通路和线粒体功能,导致收缩力降低<sup>[25]</sup>。IL-1 $\beta$ 还能改变心肌细胞中钙调节蛋白受磷蛋白和SERCA的表达水平<sup>[25]</sup>。Rondelet等<sup>[30]</sup>在左向右分流导致的RVF仔猪模型中发现,右心室表达的IL-1 $\beta$ 水平与右心室收缩功能受损和肥厚相关。

IL-6对于心肌收缩力的影响在体内外实验均有记载,它不仅对离体乳头肌有直接的正性肌力作用、降低离体心肌细胞SERCA表达,还能减少 $\alpha$ -肌球蛋白重链、 $\beta$ -肌球蛋白重链和心肌肌动蛋白的表达<sup>[25]</sup>。尽管IL-6对右心室的作用尚不明确,但动脉粥样硬化多种族研究(MESA)显示,IL-6水平是右心室扩张的独立预测因素<sup>[31]</sup>。有研究显示,血浆IL-6水平与PAH患者右心功能障碍密切相关,尽管肺血管疾病严重程度相似,但血浆IL-6水平高的患者右心室功能更差<sup>[32]</sup>。

**3.2 炎症与右心室重构(包括心肌肥厚、凋亡、纤维化):**与左心室重构相反,炎症在右心室重构中的作用还没有得到深入的了解,但是炎症在左心室重构中的作用可能有助于我们了解炎症在右心室重构中的分子机制<sup>[25]</sup>。促炎细胞因子和白细胞通过诱导心肌肥厚、凋亡和纤维化导致左心室重构。

在体外, IL-1 $\beta$  通过诱导胚胎基因的再表达和下调钙稳态基因致使新生大鼠心肌肥厚。IL-6 家族信号在心肌细胞中诱导与病理性肥大相关的基因表达。TNF- $\alpha$  在左心室重构, 包括心肌细胞肥大、左心室肥厚与扩张的进展中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。

体内外实验均证实 TNF- $\alpha$  能诱导多种类型的细胞凋亡, 包括心肌细胞<sup>[25]</sup>。此外, TNF- $\alpha$  通过活化基质金属蛋白酶(MMP)和依赖 ROS 的方式下调 MMP 抑制剂(TIMPs)促进心肌纤维化<sup>[3]</sup>; 还能够增加其他炎性因子(如 IL-1、IL-6 等)的表达, 进一步损害心脏功能。并且 TNF- $\alpha$  对心脏重构的影响更为复杂, 研究表明其在炎症和心室重构方面的作用具有受体特异性。TNFR1 可加重炎症反应、心肌肥厚、凋亡和纤维化, 而 TNFR2 可改善这些作用<sup>[25]</sup>。

心肌成纤维细胞作为来自免疫细胞和心肌细胞信号的传感器及放大器, 通过分泌细胞因子、生长因子和趋化因子起着重要作用。TNF- $\alpha$  和 IL-1 能够增加成纤维细胞的移行, 诱导成纤维细胞产生其他促炎因子(如 IL-6)和趋化因子(CXCL-1、-5、-8)。TNF- $\alpha$  促进心脏成纤维细胞增殖, 而 IL-1 则抑制成纤维细胞增殖。IL-1 可以激活转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 的表达, 从而促进成纤维细胞分化为成肌纤维细胞和细胞外基质。巨噬细胞通过分泌 TGF- $\beta$  在成纤维细胞分化为成肌纤维细胞中起着重要作用<sup>[25]</sup>。趋化因子 CXCL16 和 CCL5 通过调节心脏成纤维细胞中 SLRPs 的表达, 在 PAB 模型中可引起右心室纤维化, 被称为纤维化调节剂<sup>[25]</sup>。

**3.3 炎症与右心室毛细血管密度减少:** 除冠脉灌注减少以外, 右心室毛细血管密度减小是引起右心室缺血的另一个原因。毛细血管密度减小在 SuHx 模型和 MCT 模型的右心室中被发现, 但在 PAB 模型中并未发现; 其也出现在 PAH 患者中, 尤其是 SSc-PAH 患者。毛细血管密度减小主要是由于血管生成受损和毛细血管内皮损伤所致, 尤其是 miR-126 和 VEGF 信号通路的下调<sup>[33]</sup>。

#### 4 抗炎治疗

虽然抗炎治疗在动物实验和小规模临床研究中取得了一定进展, 但目前在临床上未被批准用于治疗 LVF, 但几种治疗方法已在 II ~ III 期临床阶段探索。

**4.1 IL-1 阻滞:** IL-1 是主要的促炎细胞因子, IL-1 阻滞剂 Anakinra 治疗 LVF 患者的几项临床试验都取得了较好的结果, 患者全身炎症反应减轻, 有氧运动能力改善, 无临床不良事件, 再入院率下降<sup>[28]</sup>。这对 RVF 的治疗有较好的指导意义, IL-1 受体阻滞剂可以降低 MCT 诱导的大鼠肺动脉压力, 改善右心室肥厚<sup>[34]</sup>。但目前尚无研究表明 IL-1 阻滞剂可以防治 RVF。

**4.2 TNF- $\alpha$  阻滞:** 虽然 TNF- $\alpha$  阻滞剂在 LVF 动物模型和小规模的临床研究中显示出改善 LVF 的益处, 但在几个评估 TNF- $\alpha$  阻滞剂治疗心力衰竭疗效的随机对照临床试验中, 阻滞 TNF- $\alpha$  没有表现出益处, 反而可能引起严重的毒性反应, 因此, TNF- $\alpha$  阻滞剂还需进一步明确机制及临床数据

的支持<sup>[3]</sup>。虽然有研究表明阻滞 TNF- $\alpha$  可以预防 MCT 诱导的 PAH 和肺血管重构<sup>[35]</sup>, 但能否防治 RVF 尚无研究报道。

**4.3 其他抗炎治疗:** 内皮素受体阻滞剂波生坦能降低肺血管压力, 抑制肺血管增殖, 减轻肺纤维化和炎症, 改善右心功能<sup>[36]</sup>, 然而其在 LVF 的临床试验中并没有显示出整体的益处<sup>[37]</sup>。波生坦对 PAH 患者右心室的直接作用仍有待进一步研究。

血管紧张素转换酶 2(ACE2)是预防和治疗 PAH 有前景的药物, 研究表明其机制与 ACE2 激活 Ang-(1-7)-Mas 轴, 降低炎症级联反应、改善血管内皮功能障碍、调节自主神经有关<sup>[38]</sup>。但 Ang-(1-7)-Mas 轴在 RVF 中的作用需要进一步研究。

#### 5 结论

RVF 发生发展中存在炎症反应已被证实, 炎症在 RVF 中的重要作用也受到越来越多的关注。虽然炎症反应在 RVF 发生发展中的确切机制尚不清楚, 但其可能通过损害右心室心肌收缩力, 诱导右心室心肌肥厚、凋亡和纤维化促进右心室重构, 减小右心室心肌毛细血管密度等在 RVF 的发生发展过程中起着重要作用。尽管抗炎治疗对 LVF 的益处还存在争议, 但是炎症在 PAH、PE、ARDS、LVF 等导致 RVF 的心肺疾病中起着重要作用, 因此, 抗炎治疗可能对 RVF 及其相关心肺疾病具有双重作用, 进一步研究炎症反应在 RVF 中的作用并寻求可行的治疗方法, 可能给 RVF 及相关心肺疾病患者的治疗带来裨益。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 右心衰竭诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(6): 449-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2012.06.001. Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese expert consensus statement on diagnosis and treatment of right heart failure [J]. Chin J Cardiol, 2012, 40(6): 449-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2012.06.001.
- [2] 刘志东, 钟志雄, 李存仁, 等. 急性冠状动脉综合征患者炎症相关分子水平变化的临床意义[J]. 黑龙江医学, 2010, 34(6): 401-404. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2010.06.001. Liu ZD, Zhong ZX, Li CR, et al. Clinical significance of inflammation-related molecular level changes in acute coronary syndrome [J]. Heilongjiang Med J, 2010, 34(6): 401-404. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2010.06.001.
- [3] 孟丹, 曹雪滨. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  在心力衰竭及其治疗中的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(12): 1022-1024. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.022. Meng D, Cao XB. Research progress of tumor necrosis factor- $\alpha$  in heart failure and its treatment [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27(12): 1022-1024. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.022.
- [4] 常文静, 蔡辉. 炎症反应在慢性心力衰竭中的作用研究进展[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(5): 358-360. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2013.05.031. Chang WJ, Cai H. Research progress of the role of inflammatory response in chronic heart failure [J]. J Clin Internal Med, 2013, 30(5): 358-360. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2013.05.031.
- [5] Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension [J]. Circ Res, 2014, 115(1): 165-175. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301141.
- [6] Frustaci A, Petrosillo N, Vizza D, et al. Myocardial and microvascular inflammation/infection in patients with HIV-associated pulmonary artery hypertension [J]. AIDS, 2014, 28(17): 2541-2549. DOI: 10.1097/



- QAD.0000000000000426.
- [ 7 ] Overbeek MJ, Mouchaers KT, Niessen HM, et al. Characteristics of interstitial fibrosis and inflammatory cell infiltration in right ventricles of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Rheumatol*, 2010, 2010. pii: 604615. DOI: 10.1155/2010/604615.
  - [ 8 ] Iwadata K, Doi M, Tanno K, et al. Right ventricular damage due to pulmonary embolism: examination of the number of infiltrating macrophages [J]. *Forensic Sci Int*, 2003, 134 (2-3): 147-153. DOI: 10.1016/S0379-0738(03)00138-5.
  - [ 9 ] Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart [J]. *Heart*, 2008, 94 (4): 450-456. DOI: 10.1136/hrt.2007.118638.
  - [ 10 ] Wang JJ, Zuo XR, Xu J, et al. Evaluation and treatment of endoplasmic reticulum (ER) stress in right ventricular dysfunction during monocrotaline-induced rat pulmonary arterial hypertension [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30 (6): 587-598. DOI: 10.1007/s10557-016-6702-1.
  - [ 11 ] Brown MB, Neves E, Long G, et al. High-intensity interval training, but not continuous training, reverses right ventricular hypertrophy and dysfunction in a rat model of pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2017, 312 (2): R197-210. DOI: 10.1152/ajpregu.00358.2016.
  - [ 12 ] Waehre A, Vistnes M, Sjaastad I, et al. Chemokines regulate small leucine-rich proteoglycans in the extracellular matrix of the pressure-overloaded right ventricle [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2012, 112 (8): 1372-1382. DOI: 10.1152/jappphysiol.01350.2011.
  - [ 13 ] Sydykov A, Mamazhakypov A, Petrovic A, et al. Inflammatory mediators drive adverse right ventricular remodeling and dysfunction and serve as potential biomarkers [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 609. DOI: 10.3389/fphys.2018.00609.
  - [ 14 ] 王宇杰, 左祥荣. 右心衰竭动物模型的建立和比较 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27 (6): 92-97. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.06.019.  
Wang YJ, Zuo XR. Establishment and comparison of right ventricular failure of animal models [J]. *Chin J Comparat Med*, 2017, 27 (6): 92-97. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.06.019.
  - [ 15 ] Belhaj A, Dewachter L, Kerbaul F, et al. Heme oxygenase-1 and inflammation in experimental right ventricular failure on prolonged overcirculation-induced pulmonary hypertension [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e69470. DOI: 10.1371/journal.pone.0069470.
  - [ 16 ] Frump AL, Goss KN, Vayl A, et al. Estradiol improves right ventricular function in rats with severe angioproliferative pulmonary hypertension: effects of endogenous and exogenous sex hormones [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308 (9): L873-890. DOI: 10.1152/ajplung.00006.2015.
  - [ 17 ] Watts JA, Gellar MA, Stuart LK, et al. Proinflammatory events in right ventricular damage during pulmonary embolism: effects of treatment with ketorolac in rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009, 54 (3): 246-252. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181b2b699.
  - [ 18 ] Imai Y, Kariya T, Iwakiri M, et al. Sildenafil ameliorates right ventricular early molecular derangement during left ventricular pressure overload [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (4): e0195528. DOI: 10.1371/journal.pone.0195528.
  - [ 19 ] Belhaj A, Dewachter L, Rorive S, et al. Roles of inflammation and apoptosis in experimental brain death-induced right ventricular failure [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35 (12): 1505-1518. DOI: 10.1016/j.healun.2016.05.014.
  - [ 20 ] Zhang C, Wang F, Zhang Y, et al. Celecoxib prevents pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction by inhibiting inflammation, apoptosis and oxidative stress [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20 (1): 116-127. DOI: 10.1111/jemm.12709.
  - [ 21 ] Zhu M, Goetsch SC, Wang Z, et al. FoxO4 promotes early inflammatory response upon myocardial infarction via endothelial Arg1 [J]. *Circ Res*, 2015, 117 (11): 967-977. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306919.
  - [ 22 ] 李雅敏, 刘双, 米玉红, 等. 慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压与炎症反应的相关性研究 [J]. *心肺血管病杂志*, 2013, 32 (2): 174-178. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2013.02.020.  
Li YM, Liu S, Mi YH, et al. Study on the relationship between pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and inflammatory reaction [J]. *J Cardiovasc Pulmonary Dis*, 2013, 32 (2): 174-178. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2013.02.020.
  - [ 23 ] Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, et al. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension [J]. *Respir Res*, 2017, 18 (1): 201. DOI: 10.1186/s12931-017-0679-6.
  - [ 24 ] de Man FS, Handoko ML, van Ballegoij JJ, et al. Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension [J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5 (1): 97-105. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964494.
  - [ 25 ] Samson N, Paulin R. Epigenetics, inflammation and metabolism in right heart failure associated with pulmonary hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2017, 7 (3): 572-587. DOI: 10.1177/2045893217714463.
  - [ 26 ] Poon BY, Ward CA, Cooper CB, et al.  $\alpha_4$ -integrin mediates neutrophil-induced free radical injury to cardiac myocytes [J]. *J Cell Biol*, 2001, 152 (5): 857-866. DOI: 10.1083/jcb.152.5.857.
  - [ 27 ] 马绍磊, 王宇杰, 左祥荣, 等. 内毒素诱导 ARDS 对大鼠右心功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (3): 204-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.003.  
Ma SL, Wang YJ, Zuo XR, et al. Effects of acute respiratory distress syndrome induced by endotoxin on the right ventricular function in rats [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (3): 204-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.003.
  - [ 28 ] Alencar AK, Montes GC, Montagnoli T, et al. Activation of GPER ameliorates experimental pulmonary hypertension in male rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 97: 208-217. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.11.009.
  - [ 29 ] Paulin R, Sutendra G, Gurtu V, et al. A miR-208-Mef2 axis drives the decompensation of right ventricular function in pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2015, 116 (1): 56-69. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303910.
  - [ 30 ] Rondelet B, Dewachter C, Kerbaul F, et al. Prolonged over-circulation-induced pulmonary arterial hypertension as a cause of right ventricular failure [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (8): 1017-1026. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr111.
  - [ 31 ] Harhay MO, Tracy RP, Bagiella E, et al. Relationship of CRP, IL-6, and fibrinogen with right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (4): 3818-3824. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.028.
  - [ 32 ] Prins KW, Archer SL, Pritzker M, et al. Interleukin-6 is independently associated with right ventricular function in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37 (3): 376-384. DOI: 10.1016/j.healun.2017.08.011.
  - [ 33 ] Potus F, Malenfant S, Graydon C, et al. Impaired angiogenesis and peripheral muscle microcirculation loss contribute to exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190 (3): 318-328. DOI: 10.1164/rccm.201402-0383OC.
  - [ 34 ] Voelkel NF, Tuder RM, Bridges J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist treatment reduces pulmonary hypertension generated in rats by monocrotaline [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1994, 11 (6): 664-675. DOI: 10.1165/ajrcmb.11.6.7946395.
  - [ 35 ] Wang Q, Zuo XR, Wang YY, et al. Monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension is attenuated by TNF- $\alpha$  antagonists via the suppression of TNF- $\alpha$  expression and NF- $\kappa$ B pathway in rats [J]. *Vascul Pharmacol*, 2013, 58 (1-2): 71-77. DOI: 10.1016/j.vph.2012.07.006.
  - [ 36 ] Fontoura D, Oliveira-Pinto J, Tavares-Silva M, et al. Myocardial and anti-inflammatory effects of chronic bosentan therapy in monocrotaline-induced pulmonary hypertension [J]. *Rev Port Cardiol*, 2014, 33 (4): 213-222. DOI: 10.1016/j.repc.2013.09.016.
  - [ 37 ] Packer M, McMurray JJV, Krum H, et al. Long-term effect of endothelin receptor antagonism with bosentan on the morbidity and mortality of patients with severe chronic heart failure: primary results of the ENABLE Trials [J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5 (5): 317-326. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.02.021.
  - [ 38 ] 肖红丽, 李春盛. 血管紧张素转换酶 2 治疗肺动脉高压的病理生理机制研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (6): 569-572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.06.020.  
Xiao HL, Li CS. Progress of pathophysiological mechanism of angiotensin-converting enzyme 2 in treating pulmonary arterial hypertension [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (6): 569-572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.06.020.