

肺动脉高压代谢途径失调的研究进展

吴宁培, 俞万钧*

(宁波大学附属人民医院, 宁波 315040)

摘要: 肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种严重且复杂的心肺疾病, 但其发病机制尚未被完全阐明。肺动脉高压常表现为代谢异常(失调)。该文总结了与PH相关的代谢途径的改变, 包括糖酵解和葡萄糖氧化、脂肪酸氧化、谷氨酰胺分解、精氨酸代谢、一碳代谢以及细胞还原和氧化环境的失调, 为学者了解PH中异常的代谢提供参考。

关键词: 肺动脉高压; 代谢; 发病机制

Advances in dysregulation of metabolic pathways in pulmonary hypertension

WU Ningpei, YU Wanjun*

(The People's Hospital Affiliated to Ningbo University, Ningbo 315040, China)

Abstract: Pulmonary hypertension (PH) is a severe and complex cardiopulmonary disorder, but the pathogenesis of PH has not been fully elucidated. Abnormal metabolism has been identified to be contributed to the development of PH. Here, we reviewed the alterations in metabolic pathways that are linked to the pathologic vascular phenotype of PH, including abnormalities in glycolysis and glucose oxidation, fatty acid oxidation, glutaminolysis, arginine metabolism, one-carbon metabolism, as well as the reducing and oxidizing cell environment. It could provide important knowledge for scholars to understand abnormal metabolism in PH.

Key Words: pulmonary hypertension; metabolomics; pathogenesis

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)指由多种病因和不同的发病机制所致肺血管结构和功能改变, 从而引发肺血管阻力和肺动脉压力升高的一种临床和病理生理综合征, 该病常继发右心衰竭甚至死亡。PH血流动力学诊断标准为: 海平面静息状态下, 右心导管检测肺动脉平均压 ≥ 25 mmHg。PH的症状常常是非特异的, 早期可无症状, 但随病情进展可表现为呼吸困难、运动耐量减低、晕厥等, 后期可出现右心衰竭等症状。PH

的病理特点为血管功能障碍和肺小动脉的结构重塑, 由于内膜增厚, 细胞骨架紊乱和血管平滑肌细胞异常增殖, 导致血管管腔狭窄甚至闭塞。当前在全球范围内主要使用前列环素、内皮素受体拮抗剂和磷酸二酯酶抑制剂来治疗PH, 但此类治疗只能延缓其进展, 除了肺移植以外, 目前尚无治愈性的策略。因此, 充分认识PH的发生发展过程及其发病机制对于该病的临床诊治至关重要。

PH发生发展与多种因素相关, 包括代谢失

收稿日期: 2022-05-23

基金项目: 浙江省教育厅一般科研项目(Y202044087)

第一作者: E-mail: 1139397514@qq.com

*通信作者: E-mail: nbywj2008@aliyun.com

调、遗传、低氧和氧化应激等。其中, 代谢失衡被认为是导致PH患者肺血管细胞(pulmonary vascular cell, PVC)异常增殖和抗凋亡表型增加以及PH血管重塑的重要原因之一。代谢失衡常表现为葡萄糖代谢由正常氧化磷酸化向有氧糖酵解转变、脂肪酸氧化升高、谷氨酰胺分解增加、氧化还原反应失调和一氧化氮(nitric oxide, NO)合成减少等(图1)。本文着重对PH发生发展中的主要代谢途径的研究进展进行总结, 旨在为PH的防治提供参考。

1 PH中的葡萄糖代谢

在机体正常情况下, 人体摄入的葡萄糖可经糖酵解作用转化为丙酮酸, 并被转运至线粒体中, 然后在丙酮酸脱氢酶的作用下, 被氧化成为乙酰CoA, 以驱动机体的柠檬酸循环, 从而使其进一步氧化而生成机体所需的能量。然而, 在PH患者中, 丙酮酸脱氢酶的活性被抑制, 从而导致丙酮酸在胞质中生成乳酸, 进而促进细胞增殖, 且抑制细胞凋亡。在PH患者的PVC中线粒体氧化磷酸化水平下降, 而磷酸戊糖途径(pntose phosphate pathway, PPP)和糖酵解水平升高^[1]。

1.1 PPP

PPP是葡萄糖氧化分解的一种方式, 可调节细胞的氧化还原, 为氧化性谷胱甘肽以及合成代谢

(包括脂肪酸的合成)提供所需的供氢体烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotin-amide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphatedehydrogenase, G6PD)是PPP中的限速酶。实验证明, 抑制G6PD的表达可以减少缺氧诱导的细胞质和线粒体代谢变化, 上调甲基胞嘧啶双加氧酶2和长链非编码RNA *Pint*的表达, 通过抑制肺动脉平滑肌细胞(pulmonary arterial smooth muscle cells, PASMCs)生长, 从而起到降低缺氧所致PH的作用, 因此, 抑制G6PD活性即可抑制缺氧性肺血管的收缩以及逆转缺氧诱导的PH^[2]。然而, 另一项研究则发现, G6PD缺乏引起的溶血可能通过游离血红素介导的MKK3/p38 MAPK信号通路促进血管重塑, 从而导致PH的发展^[3]。因此, 无论G6PD活性是增高还是降低均可导致PH的发生与发展, 找到G6PD活性的平衡点是限制PH发展的关键。

1.2 Warburg效应

PH患者心肺代谢常表现为对糖酵解的过度依赖, 这种在氧气充足的情况下, 细胞依然偏好于糖酵解的现象称之为Warburg效应。此效应常导致葡萄糖的摄取量大幅增加, 以满足细胞快速增殖的能量需求。通过正电子发射断层扫描测量¹⁸F-脱氧葡萄糖(18-fluorine fluoride oxyglucose, ¹⁸F-FDG)的摄取量发现, PH患者心肺中FDG的摄取量远大

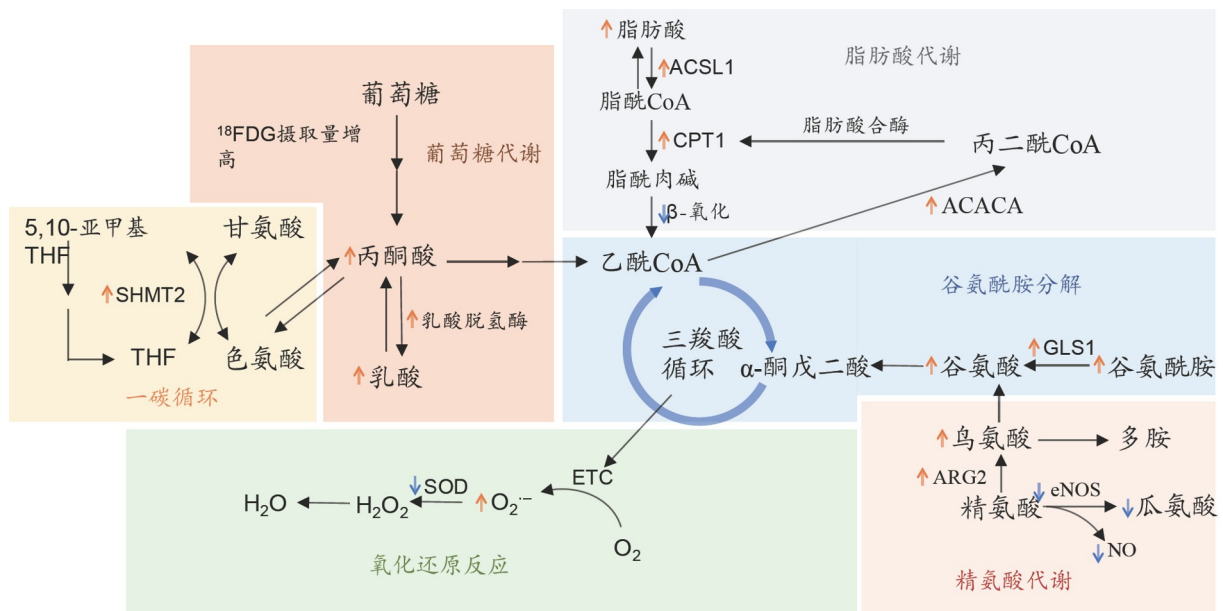


图1 PH中部分代谢途径的改变

于正常人^[4]。右心室高水平的摄取FDG,常常与疾病严重程度显著相关^[5]。众多因素均会导致Warburg效应增强,其中丙酮酸脱氢酶激酶同工酶1(recombinant pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 1, PDK1)的激活以及由此产生对丙酮酸脱氢酶的抑制作用,可以增强这一效应,而缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)抑制剂可以通过降低PDK1的活性减弱Warburg效应,从而抑制PH的发生发展^[6]。研究还发现,6-磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3)在PASCs中过度活化,并通过增加果糖-2,6-二磷酸,导致磷酸果糖激酶1活性增加,从而增强Warburg效应^[7];而大麻二酚可则可通过抑制PFKFB3的mRNA表达水平,减少缺氧诱导小鼠PH中的乳酸堆积,抑制PH中的异常糖酵解^[8]。同样,Ras关联结构域家族1A(Ras association domain family 1A, RASSF1A)的表达升高也可以促进PH的发生发展,其充当肿瘤抑制因子的支架蛋白,同时RASSF1A还可与HIF-1 α 结合形成一个前馈回路,阻断其脯氨酰羟基化和蛋白酶体降解,从而增强Warburg效应,以驱动PH中的缺氧信号转导。反之,si-RASSF1与si-HIF-1 α 均可以阻断缺氧诱导的增殖反应,但是si-RASSF1和si-HIF-1 α 的组合没有发挥额外的抗增殖作用^[9]。因此,降低PDK1活性,抑制PFKFB3、RASSF1A和HIF-1 α 的表达有望成为PH的治疗靶点。

2 PH中的脂肪酸代谢

正常机体中,脂肪酸在线粒体基质中经 β 氧化生成乙酰CoA,继而乙酰CoA进入三羧酸循环过程,从而最终产生NADH、FADH₂和ATP。但是,PH患者的心肺存在不同程度的脂肪酸代谢失衡,从而导致其循环、代谢过程中游离脂肪酸和长链酰肉碱升高,并伴随心肌中脂肪酸的大量积聚。

2.1 脂肪酸的合成

脂肪酸可为细胞的增殖提供能量,其合成的增加可驱动细胞快速增殖及抗凋亡表型。脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)更是脂肪酸合成的关键酶,可在缺氧诱导的人肺动脉平滑肌细胞(human pulmonary arterial smooth muscle cells,

HPASMCs)中表达增加。但经FAS shRNA和C75(FAS的抑制剂)处理,降低脂肪酸合酶水平,其中C75可通过激活PI3K/AKT信号,改善HPASMCs中缺氧诱导的线粒体膜电位异常以及细胞凋亡诱导因子抗体和细胞色素C从线粒体的易位,提高ATP水平,从而起到逆转PH的作用^[10]。因此,FAS的生成有望成为PH的治疗靶点。

2.2 脂肪酸 β 氧化

线粒体中脂肪酸 β 氧化是脂肪酸分解的主要途径,对维持人体能量稳态至关重要。研究发现,在PH小鼠的肺和肺动脉中肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyl transterase, CPT)的表达水平显著升高,而且CPT是脂肪酸氧化途径中的限速酶,当脂肪酸被转化为酰基肉碱后,通过CPT转运至线粒体,然后CPT1通过AMPK-p53-p21途径调节PASCs增殖^[11]。研究还发现,红景天水提取物可以通过降低PH大鼠血清和肺组织代谢酶CPT1A的mRNA和蛋白水平,来逆转癸二烯-L-肉碱的高表达,从而抑制脂肪酸氧化,改善PH及肺血管重塑^[12]。除此之外,阿托伐他汀可以通过抑制CPT1和激活SREBP-1c来抑制脂肪酸 β 氧化,从而逆转肺血管重构^[13]。这些研究均指出,CPT可能作为PH的潜在治疗靶点。

除上述途径外,线粒体铁硫支架(mitochondrial iron-sulfur scaffold, NFU1)突变可通过影响脂肪酸代谢诱发PASCs增殖。NFU1是一种线粒体铁硫支架蛋白,参与铁硫组装以及将铁硫簇向线粒体复合物II和硫辛酸合成酶转移的过程。James等^[14]在NFU1突变动物的PASCs中发现,脂肪酸转运蛋白CD36和CPT的上调,以及酰基CoA合成酶1(long-chain acyl-CoA synthetase 1, ACSL1)(初级 β 氧化蛋白)和酰基CoA氧化酶1的表达增加,但FAS、乙酰CoA乙酰转移酶(acetyl CoA acetyltransferase, ACAT)(三级 β 氧化蛋白)和乙酰CoA羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACACA)这些作为脂肪酸代谢的重要参与者,它们的表达被显著下调。此研究结果说明,NFU1突变后的PASCs脂肪酸氧化虽然增加,但是不完全,然而足以增加乙酰CoA的合成,并激活氧化应激和增殖相关的机制,从而促进PH的发生发展。总之,抑制NFU1突变以及抑制CD36和CPT的表达均可抑制

PH的发生发展。

3 PH中的氨基酸代谢

3.1 谷氨酰胺分解

谷氨酰胺参与多种生物化学反应, 包括TCA循环的碳供体和嘌呤、蛋白质和脂肪合成的氮供体、细胞能量和嘌呤核苷酸的生物合成。PH中葡萄糖氧化减少, 谷氨酰胺为高分子合成提供了碳源。谷氨酰胺的分解分为2个步骤: 首先谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)将谷氨酰胺脱氨为谷氨酸, 然后谷氨酸脱氢酶再将谷氨酰胺转化为 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)^[15]。

PH中的PVC会将谷氨酰胺分解所产生的 α -KG, 用于三羧酸循环, 这一过程促进了癌细胞和其他增殖细胞的快速生长。谷氨酰胺分解的升高涉及GLS1上调和PH脉管系统对谷氨酰胺的摄取增加, 可导致PASMCs和肺动脉内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAECs)中谷氨酸的生成增加的同时, N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)也被异常激活(一种谷氨酸受体, 该受体参与癌细胞和血管细胞的增殖), 与NMDAR合成相关的亚基在PASMCs中呈现表达上调以及过度磷酸化。由此可知, PH患者的PVC中存在谷氨酸/NMDAR轴失调。GLS1抑制剂和NMDAR拮抗剂MK-801可以通过减少谷氨酸的合成以及抑制NMDAR活化, 减轻野百合碱诱导的大鼠PH的血管重构^[16,17]。因此, GLS1和NMDAR有望成为PH的治疗靶点。

3.2 精氨酸代谢

精氨酸是一种非必需氨基酸, 内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)可将其转化为NO和瓜氨酸, 而NO又是一种有效的血管扩张剂^[18], 可在内皮细胞中合成, 并扩散到邻近的平滑肌细胞, 激活可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)-环单鸟苷磷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号, 进而激活cGMP依赖的蛋白激酶G(protein kinase G, PKG), 从而促进血管扩张, 抑制血管平滑肌细胞增殖^[19]。Riociguat是一种sGC激活剂, 不仅可以增加内源性NO, 除了能使肺血管扩张, 还能起到抗增殖、抗炎和抗纤维化的作用^[20]。

除了增加内源性的NO以外, 降低对一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的抑制也可以达到减轻血管重塑的目的。不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)作为内源性NOS抑制剂, 可以抑制NO生成和PAECs功能紊乱, 从而促进PH的发生发展, 二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶-1可以降解ADMA, 从而减轻大鼠肺氧化应激、肺血管重塑和右心室肥大^[21]。

精氨酸不仅可作为NOS的底物, 还可在精氨酸酶的作用下生成鸟氨酸, 并继而在鸟氨酸脱羧酶的作用下生成多胺, 以用于合成脱氧核糖核酸和促进细胞生长和分裂。PH患者的精氨酸酶活性和表达水平无论是在血清还是在PAECs均升高^[22,23]。不仅如此, Bernadette等^[24]发现, 人肺微血管内皮细胞释放表皮生长因子可通过激活人肺微血管平滑肌细胞上的表皮生长因子受体, 导致精氨酸酶2表达上调, 从而促进其细胞的增殖。此外, 还有研究发现, 在缺氧诱导的PH小鼠中, HIF-2 α 导致精氨酸酶1的表达上调和NO合成失调, HIF-2 α /精氨酸酶1轴失调促进血管重塑和PH的发生发展^[25]。

因此, 有效增加内源性NO, 降解ADMA以及抑制精氨酸酶均有望成为治疗PH的新手段。

3.3 一碳代谢和甘氨酸代谢

一碳代谢是指有关一碳单位生成和转移的代谢, 其主要来源于丝氨酸和甘氨酸, 并可用于核酸的生物合成。在快速增殖的细胞中, ROS的累积会导致细胞死亡, 而一碳代谢可以通过平衡氧化还原反应来减轻ROS对细胞的伤害。在小鼠PH模型^[26,27]和PH患者中^[11], 可观察到一碳代谢的显著增加。一碳代谢中涉及2个关键酶, 丝氨酸羟甲基转移酶2(serine hydroxymethyl transferase 2, SHMT2)和亚甲基四氢叶酸脱氢酶1。SHMT2是一种线粒体蛋白, 可将丝氨酸和甘氨酸催化为四氢叶酸(tetrahydrogen folic acid, THF)和5,10-亚甲基-THF, 在PH患者血浆中常表现为甘氨酸水平较低, SHMT2酶活性较高^[11]。

有研究表明, PH患者常表现为BoLA家庭成员3(BoLA family member 3, BOLA3)缺乏, 继而导致硫辛酸的生物合成抑制, 从而抑制甘氨酸裂解系统, 最终导致甘氨酸积累增加, 进而促进PAECs增

殖,而过表达BOLA3可以显著抑制PVC增殖,从而降低肺小动脉的重塑和肌化程度,但这一效果可以通过补充甘氨酸被逆转^[28]。目前甘氨酸代谢在PH中的作用仍不十分清楚,虽然其在动物模型中通过调节甘氨酸可展现出对PH的治疗效果,但具体机制仍需进一步研究。

4 PH中的氧化还原反应

肺血管系统中氧化还原信号失调是导致PH和肺损伤的核心。活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和下游信号靶标的调节剂对于介导ROS的生理或病理影响至关重要^[29]。肺循环中的ROS主要由线粒体中的电子传递链、NADPH氧化酶(non-phagocytic cell oxidase, NOX)和黄嘌呤氧化酶以及eNOS解偶联产生,过量的ROS会导致PH进展。

4.1 ROS对PAECs的影响

在PAECs中ROS产生的调节剂包括: NOX酶家族、亲环素A(cyclophilin A, CypA)以及K_{ATP}通道。在NOX酶家族中, NOX1-3可以通过产生ROS促进肺血管疾病的发生发展,相比之下, NOX4可对PAECs产生保护作用。有研究表明, 缺氧降低NOX亚基p22phox的泛素化和蛋白酶降解,从而导致p22phox的蓄积, p22phox在常氧和缺氧条件下促进血管增殖、迁移和血管生成,而p22phox功能缺失突变的小鼠可以有效抵御缺氧诱导的PH,由此揭示, p22phox在PH发展中具有重要作用^[30]。除此以外, 研究还发现, NOX1在暴露于缺氧培养的PAECs中表达升高,其所引发的氧化还原信号可以通过氧化还原因子-1促进转录因子(环磷腺苷效应元件结合蛋白)的激活以及gremlin1转录的反式激活,该过程伴随着ROS和gremlin1表达的增加,从而刺激PAECs增殖和迁移^[31]。众所周知, CypA是一种氧化应激诱导因子,作为细胞ROS的靶标和调节剂,通过与NAPDG氧化酶亚基和细胞骨架的相互作用,来调节PASCs中由血管紧张素Ⅱ诱导的ROS的产生,高水平表达CypA的转基因小鼠在三个月大时出现PH表型^[32]。K_{ATP}通道的激活可以抑制NF-κB和MAPK信号通路从而减少ROS的产生^[33],由此表明, K_{ATP}活性在肺内皮细胞中具有保护作用。因此, p22phox、NOX1、CypA以及K_{ATP}

通道都有望成为PH的治疗靶点。

4.2 ROS对PASCs的影响

肺动脉的氧化还原状态的改变可以影响钾离子通道的开放状态,从而调节PASCs的膜去极化,同时影响细胞收缩。总之,抗氧化剂引起PASCs的膜去极化和肺动脉血管收缩,而氧化剂引起膜超极化和肺血管的舒张。PASCs中氧化还原状态的改变发生于线粒体的电子传递链中,电子流经线粒体膜内层时,会在不同位置发生泄漏,泄露的电子与氧分子结合生成O₂⁻,这是一种有毒的ROS。它会在超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)的作用下,迅速转化为H₂O₂, H₂O₂作为信号分子能够氧化半胱氨酸或蛋氨酸残基上的硫醇部分,并通过形成二硫键引起靶蛋白的结构和功能变化。研究表明, PASCs中DNA甲基转移酶1通过降低SOD2的表达,从而减少H₂O₂和超氧化物的产生来损害线粒体中氧化还原信号转导,进而产生一种假性缺氧状态,导致HIF-1α激活,促进PH进展,故其有望成为PH的潜在治疗靶点^[34]。

5 总结与展望

在PH中, PVC存在葡萄糖、脂肪酸、氨基酸等的代谢异常,其中糖酵解及甘氨酸分解下调, PPP途径及氧化还原信号失衡,脂肪酸β氧化、谷氨酰胺及精氨酸分解上调,这些分子机制综合起来促进了PVC的异常增殖。

尽管研究发现了多种物质代谢失衡与PH的发生发展有关,但是不同病因所致的PH所涉及的代谢紊乱具有差异性。这些紊乱的代谢途径之间有无相互作用以及相互影响的机制值得进一步探究。现今,代谢途径以及物质之间的相互关系,很难进行体内及体外的研究。新的生物信息学方法(如基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、网络分析和系统生物学)已成为深入了解代谢途径的有力工具,可以帮助我们系统分析PH中的代谢异常的相关机制,甚至找到能有效改善PH的理想的治疗靶点。尽管对PH代谢机制有一些解释和研究,但其具体机制仍未得到完全揭示,故今后还需对PH代谢失衡的相关领域展开更深入的研究。

参考文献

- [1] Valuparampil Varghese M, Niihori M, Eccles CA, et al. Antioxidant-conjugated peptide attenuated metabolic reprogramming in pulmonary hypertension. *Antioxidants*, 2020, 9(2): 104
- [2] Joshi SR, Kitagawa A, Jacob C, et al. Hypoxic activation of glucose-6-phosphate dehydrogenase controls the expression of genes involved in the pathogenesis of pulmonary hypertension through the regulation of DNA methylation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(4): L773-L786
- [3] Varghese MV, James J, Rafikova O, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency contributes to metabolic abnormality and pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 320(4): L508-L521
- [4] Kazmierczyk R, Szumowski P, Nekolla SG, et al. Prognostic role of PET/MRI hybrid imaging in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart*, 2021, 107(1): 54-60
- [5] Stephens OR, Weiss K, Frimel M, et al. Interdependence of hypoxia and β -adrenergic receptor signaling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317(3): L369-L380
- [6] Arai MA, Sakuraba K, Makita Y, et al. Evaluation of naturally occurring HIF-1 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *Chembiochem*, 2021, 22(18): 2799-2804
- [7] Kovacs L, Cao Y, Han W, et al. PFKFB3 in smooth muscle promotes vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(5): 617-627
- [8] Lu X, Zhang J, Liu H, et al. Cannabidiol attenuates pulmonary arterial hypertension by improving vascular smooth muscle cells mitochondrial function. *Theranostics*, 2021, 11(11): 5267-5278
- [9] Dabral S, Muecke C, Valasarajan C, et al. A RASSF1A-HIF1 α loop drives Warburg effect in cancer and pulmonary hypertension. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2130
- [10] Hou C, Chen J, Zhao Y, et al. The emerging role of fatty acid synthase in hypoxia-induced pulmonary hypertensive mouse energy metabolism. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1-15
- [11] Zhuang W, Lian G, Huang B, et al. CPT1 regulates the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells through the AMPK-p53-p21 pathway in pulmonary arterial hypertension. *Mol Cell Biochem*, 2019, 455(1-2): 169-183
- [12] Ren HH, Niu Z, Guo R, et al. Rhodiola crenulata extract decreases fatty acid oxidation and autophagy to ameliorate pulmonary arterial hypertension by targeting inhibition of acylcarnitine in rats. *Chin J Nat Meds*, 2021, 19(2): 120-133
- [13] Luo L, Wu J, Lin T, et al. Influence of atorvastatin on metabolic pattern of rats with pulmonary hypertension. *Aging*, 2021, 13(8): 11954-11968
- [14] James J, Zemskova M, Eccles CA, et al. Single mutation in the *NFUI* gene metabolically reprograms pulmonary artery smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): 734-754
- [15] Xu W, Janocha AJ, Erzurum SC. Metabolism in pulmonary hypertension. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83(1): 551-576
- [16] Bertero T, Oldham WM, Cottrill KA, et al. Vascular stiffness mechanoactivates YAP/TAZ-dependent glutaminolysis to drive pulmonary hypertension. *J Clin Invest*, 2016, 126(9): 3313-3335
- [17] Dumas SJ, Bru-Mercier G, Courboulin A, et al. NMDA-Type glutamate receptor activation promotes vascular remodeling and pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2018, 137(22): 2371-2389
- [18] Gamil S, Erdmann J, Schwedhelm E, et al. Increased serum levels of asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine and decreased levels of arginine in sudanese patients with essential hypertension. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(5): 727-736
- [19] Klinger JR, Kadowitz PJ. The nitric oxide pathway in pulmonary vascular disease. *Am J Cardiol*, 2017, 120(8): S71-S79
- [20] Toxvig AK, Wehland M, Grimm D, et al. A focus on riociguat in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(3): 202-214
- [21] Wang D, Li H, Weir EK, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 deficiency aggravates monocrotaline-induced pulmonary oxidative stress, pulmonary arterial hypertension and right heart failure in rats. *Int J Cardiol*, 2019, 295: 14-20
- [22] Scott JA, Maarsingh H, Holguin F, et al. Arginine therapy for lung diseases. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 627503
- [23] Jung C, Grün K, Betge S, et al. Arginase inhibition reverses monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1609
- [24] Chen B, Jin Y, Pool CM, et al. Hypoxic pulmonary endothelial cells release epidermal growth factor leading to vascular smooth muscle cell arginase-2 expression and proliferation. *Physiol Rep*, 2022, 10(11): e15342
- [25] Macias D, Moore S, Crosby A, et al. Targeting HIF2 α -ARNT hetero-dimerisation as a novel therapeutic strategy

- for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2021, 57(3): 1902061
- [26] Izquierdo-Garcia JL, Arias T, Rojas Y, et al. Metabolic reprogramming in the heart and lung in a murine model of pulmonary arterial hypertension. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 110
- [27] Padrón-Barthe L, Villalba-Orero M, Gómez-Salineró JM, et al. Activation of serine one-carbon metabolism by calcineurin $\alpha\beta 1$ reduces myocardial hypertrophy and improves ventricular function. *J Am College Cardiol*, 2018, 71(6): 654-667
- [28] Yu Q, Tai YY, Tang Y, et al. BOLA (Bola Family Member 3) deficiency controls endothelial metabolism and glycine homeostasis in pulmonary hypertension. *Circulation*, 2019, 139(19): 2238-2255
- [29] Daneva Z, Laubach VE, Sonkusare SK. Novel regulators and targets of redox signaling in pulmonary vasculature. *Curr Opin Physiol*, 2019, 9: 87-93
- [30] Zhang Z, Trautz B, Kraun D, et al. Stabilization of p22phox by hypoxia promotes pulmonary hypertension. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(1): 56-73
- [31] de Jesus DS, DeVallance E, Li Y, et al. Nox1/Ref-1-mediated activation of CREB promotes Gremlin1-driven endothelial cell proliferation and migration. *Redox Biol*, 2019, 22: 101138
- [32] Xue C, Sowden M, Berk BC. Extracellular cyclophilin A, especially acetylated, causes pulmonary hypertension by stimulating endothelial apoptosis, redox stress, and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1138-1146
- [33] He M, Shi W, Yu M, et al. Nicorandil attenuates LPS-induced acute lung injury by pulmonary endothelial cell protection via NF- κ B and MAPK pathways. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1-13
- [34] Wu D, Dasgupta A, Read AD, et al. Oxygen sensing, mitochondrial biology and experimental therapeutics for pulmonary hypertension and cancer. *Free Radical Biol Med*, 2021, 170: 150-178