

• 论 著 •

BRD4 通过激活 NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 通路促进低氧性肺动脉高压大鼠内皮间质转化的作用研究*

李建飞¹, 崔旭东¹, 宋明哲¹, 乔鑫¹, 阿拉腾·其木格¹, 任喜君^{2 Δ}

1. 内蒙古自治区人民医院心血管内科, 内蒙古呼和浩特 010017; 2. 呼和浩特市第一医院心血管内科, 内蒙古呼和浩特 010030

摘要:目的 探讨溴结构域包含蛋白 4(BRD4)介导的核因子- κ B(NF- κ B)/低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/Twist 相关蛋白 1(Twist1)通路在低氧性肺动脉高压(HPH)大鼠中的作用及可能机制。方法 将 SD 大鼠按照数字随机表法分为对照组、HPH 组、sh-NC 组和 sh-BRD4 组, 每组各 12 只。检测各组血流动力学和肺动脉压力, 采用免疫荧光法检测各组大鼠肺组织中 BRD4、 α -平滑肌动蛋白(α -SMA)、内皮细胞黏附分子 1(CD31)表达水平。苏木精-伊红和 Masson 染色检测各组大鼠肺血管病理结构, 蛋白质印迹法检测各组大鼠肺组织 BRD4、内皮间质转化(EndMT)和 NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 通路相关蛋白表达。结果 与对照组比较, HPH 组大鼠肺血管内皮层 BRD4 荧光强度和表达均升高($P < 0.05$), 且主要与内皮细胞标志物 CD31 产生共定位; 右心室收缩压(RVSP)和 Fulton 指数升高($P < 0.05$), 肺组织血管壁明显增厚, 血管周围胶原沉积增多; α -SMA 与 CD31 共表达水平升高($P < 0.05$), 波形蛋白(vimentin)、 α -SMA、p-p65、HIF-1 α 、Twist1 表达水平升高($P < 0.05$), CD31、血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)表达水平降低($P < 0.05$)。与 sh-NC 组比较, sh-BRD4 组 RVSP、Fulton 指数降低($P < 0.05$), 大鼠肺组织血管壁显著变薄, 血管周围胶原沉积减少; α -SMA 与 CD31 共表达水平降低($P < 0.05$); vimentin、 α -SMA、p-p65、HIF-1 α 、Twist1 表达水平降低($P < 0.05$), CD31、VE-cadherin 表达水平升高($P < 0.05$)。结论 BRD4 可能通过激活 NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 通路促进 HPH 大鼠肺动脉 EndMT。

关键词:溴结构域包含蛋白 4; 核因子- κ B/低氧诱导因子-1 α /Twist 相关蛋白 1 通路; 低氧性肺动脉高压; 内皮间质转化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.14.003

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2026)14-1682-06

文献标志码:A

Role of BRD4 in promoting endothelial-mesenchymal transition by activating the NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 pathway in a rat model of hypoxic pulmonary hypertension*

Li Jianfei¹, Cui Xudong¹, Song Mingzhe¹, Qiao Xin¹, Alateng Qimuge¹, Ren Xijun^{2 Δ}

1. Department of Cardiovascular Medicine, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010017, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Hohhot First Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010030, China

Abstract: Objective To investigate the role and possible mechanism of bromodomain-containing protein 4 (BRD4)-mediated nuclear factor- κ B (NF- κ B)/hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) /Twist related protein 1 (Twist1) pathway in hypoxic pulmonary hypertension (HPH) rats. **Methods** SD rats were randomly divided into control group, HPH group, sh-NC group and sh-BRD4 group, with 12 rats in each group. Hemodynamics and pulmonary artery pressure were measured. The expression of BRD4, α -smooth actin (α -SMA) and endothelial cell adhesion molecule 1 (CD31) in lung tissue were detected by immunofluorescence. Hematoxylin-eosin and Masson staining were used to detect the pathological structure of pulmonary vessels in each group. Western blot was used to detect the expression of BRD4, endothelial-mesenchymal transition (EndMT) and NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 pathway related proteins in lung tissue of each group. **Results** Compared with the control group, the fluorescence intensity and expression of BRD4 in the pulmonary vascular endothelium of rats in the HPH group were increased ($P < 0.05$), and BRD4 mainly co-localized with endothelial cell marker CD31. The right ventricular systolic pressure (RVSP) and Fulton index were significantly increased ($P <$

* 基金项目: 内蒙古自然科学基金项目(2021GG0118); 内蒙古公立医院科研联合基金科技项目(2024GLLH0081)。

作者简介: 李建飞, 男, 副主任医师, 主要从事冠心病相关研究。 Δ 通信作者, E-mail: renxijun_2004@163.com。

0.05), and the vascular wall of the lung tissue was significantly thickened, with increased collagen deposition around the blood vessels. The co-expression of α -SMA and CD31 was significantly increased ($P < 0.05$), and the expression levels of vimentin, α -SMA, p-p65, HIF-1 α , and Twist1 were significantly increased ($P < 0.05$), while the expression levels of CD31 and vascular endothelial cadherin (VE-cadherin) were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the sh-NC group, RVSP and Fulton index were significantly decreased in the sh-BRD4 group ($P < 0.05$), and the vascular wall of the lung tissue was significantly thinner, and the collagen deposition around the blood vessels was reduced. The co-expression of α -SMA and CD31 were significantly decreased ($P < 0.05$). The expression levels of vimentin, α -SMA, p-p65, HIF-1 α , and Twist1 were decreased ($P < 0.05$), while the expression levels of CD31 and VE-cadherin were increased ($P < 0.05$). **Conclusion** BRD4 may promote pulmonary artery endothelial-mesenchymal transition by activating NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 pathway in HPH rats.

Key words: bromodomain-containing protein 4; nuclear factor- κ B/hypoxia inducible factor-1 α /Twist related protein 1 pathway; hypoxic pulmonary hypertension; endothelial-mesenchymal transition

肺动脉高压(PH)是以肺血管进行性重构和右心衰竭为特征的致命性疾病,其中低氧性肺动脉高压(HPH)是临床第二大常见亚型^[1]。肺血管重构的核心病理表现为内皮功能障碍、平滑肌异常增殖及细胞外基质沉积,而内皮间质转化(EndMT)是驱动这一过程的关键机制^[2]。EndMT通过诱导内皮细胞失去黏附性并获得迁移侵袭能力,促进肌成纤维细胞分化,加速血管壁增厚及纤维化^[2]。研究表明,低氧环境下核因子- κ B(NF- κ B)和低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)信号通路的协同激活可上调转录因子 Twist 相关蛋白 1(Twist1)表达,进而诱导 EndMT 相关标志物表型转换^[3]。明确 HPH 过程中的 EndMT 调控机制至关重要,但以往的研究主要集中在基因表达变化对 EndMT 的影响^[4-5],而细胞的命运在很大程度上是由翻译后修饰决定的,EndMT 过程中的这种机制尚未被充分探索。溴结构域包含蛋白 4(BRD4)是 BET 蛋白家族成员,其作为赖氨酸乙酰化的“读者”,负责将赖氨酸乙酰化残基携带的信号转导为各种正常或异常表型^[6]。有研究表明,抑制 BRD4 可减轻主动脉横缩诱导的 EndMT 和心脏纤维化^[7]。此外,BRD4 被认为在肺动脉重构过程中是病理基因转激活的关键共激活因子^[8],但其是否通过调控 NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 轴影响 HPH 后 EndMT 过程尚不清楚。鉴于此,本研究旨在探讨缺氧诱导的 HPH 大鼠 BRD4 与肺血管重构的关系,以及 NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 轴在其中的作用和潜在机制。

1 材料与方法

1.1 材料来源 实验选用 48 只 SPF 级 SD 雄性大鼠(6~8 周龄,体重 150~200 g),购自北京华阜康生物科技股份有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2021-0004。均饲养于 SPF 级屏障环境,具体条件为:12 h 昼夜节律循环,恒温(20 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C、恒湿(55 $\pm$ 5)%环境控制,自由摄取标准饲料及灭菌饮用水。动物入室后经标准饲养条件下适应性饲养 1 周,随后开展实验。动物实验遵守国际实验动物伦理学要求,本

研究获得内蒙古自治区人民医院伦理委员会的审批(审批号:202400401L)。

1.2 主要实验试剂 苏木精-伊红(HE)染色试剂盒和马松三色染色试剂盒购自北京索莱宝生物科技有限公司, BRD4、内皮细胞黏附分子 1(CD31)和 α -平滑肌动蛋白(α -SMA)抗体购自美国 Abcam 公司,波形蛋白(vimentin)、血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)、p-p65、HIF-1 α 、Twist1 和 β -actin 抗体购自美国 CST 公司。

1.3 方法

1.3.1 HPH 大鼠模型构建及实验分组处理 将 48 只大鼠按照数字随机表法分为对照组、HPH 组、sh-NC 组和 sh-BRD4 组,每组各 12 只。sh-NC 组和 sh-BRD4 组大鼠在模型构建前分别气管内注射含 sh-NC 和 sh-BRD4 的带有血管内皮特异性 Tie 启动子标记的腺相关病毒(含有 10¹¹ 基因组当量的载体样品溶于 20 μ L 磷酸盐缓冲液)。3 周后,按照文献[9]报道方法,实验舱气压通过精密调控系统维持在 55 kPa(模拟海拔 5 500 m 低氧环境),舱内配备高精度气压传感器实时监测压力波动,配合闭环反馈装置实现气压稳定性控制(波动范围 $\pm$ 0.3 kPa)。环境控制系统内置 CO₂ 吸附剂与无水氯化钙干燥剂,可持续清除代谢产物及维持湿度 $\leq$ 30%。实验期间保障大鼠自由摄食饮水,并通过红外监控系统记录其昼夜节律行为,持续 4 周。

1.3.2 血流动力学检测 腹腔注射戊巴比妥钠(10 g/L)麻醉大鼠后,行胸部正中切口,钝性分离胸肌暴露胸腔,将预充肝素化生理盐水的 24G 静脉导管(连接 Millar 压力传感器)直视下精准置入右心室腔。通过 PowerLab 8/35 多通道生理记录系统,以 1 kHz 采样频率连续记录右心室收缩压(RVSP)波形,检测完毕后放血处死大鼠。

1.3.3 PH 检测 收集处死大鼠的心脏组织,钝性分离右心室、左心室和室间隔,称取各部重量后,按照以下公式计算 Fulton 指数 = 右心室/(左心室 + 室间

隔)×100%。

1.3.4 免疫荧光 收集大鼠肺脏组织,浸入 4%多聚甲醛中固定 48 h,常规石蜡包埋后行 4 μm 厚切片,4℃丙酮固定 10 min。室温下用含 0.5%曲拉通(Triton)X-100 的 5%山羊血清封闭 30 min,滴加 BRD4、CD31 或 α-SMA 抗体,4℃孵育过夜。次日,滴加适量荧光二抗室温孵育 1 h,二胺基苯基吡啶复染 2 h。荧光显微镜下获得图像并用 Image J 软件分析荧光强度。

1.3.5 HE 和 Masson 染色 对肺组织切片进行脱蜡和再水化。根据说明书使用 HE 染色试剂盒和马松三色染色试剂盒评估肺动脉中膜厚度和血管周围胶原沉积纤维化程度。

1.3.6 蛋白质印迹法(Western blot) 取适量大鼠肺组织,加入放射免疫沉淀裂解缓冲液裂解并提取总蛋白。随后通过二喹啉甲酸蛋白法测定试剂盒检测各样品浓度。在 10%~15%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶上进行电泳,并转移到聚偏二氟乙烯膜上。将膜用 5%脱脂牛奶封闭 1 h 后,孵育 BRD4、vimentin、α-SMA、CD31、VE-cadherin、p-p65、HIF-1α、Twist1 和 β-actin 一抗 4℃过夜。次日,用羊抗兔 IgG 二抗室温孵育 1 h 后,通过增强型化学发光检测

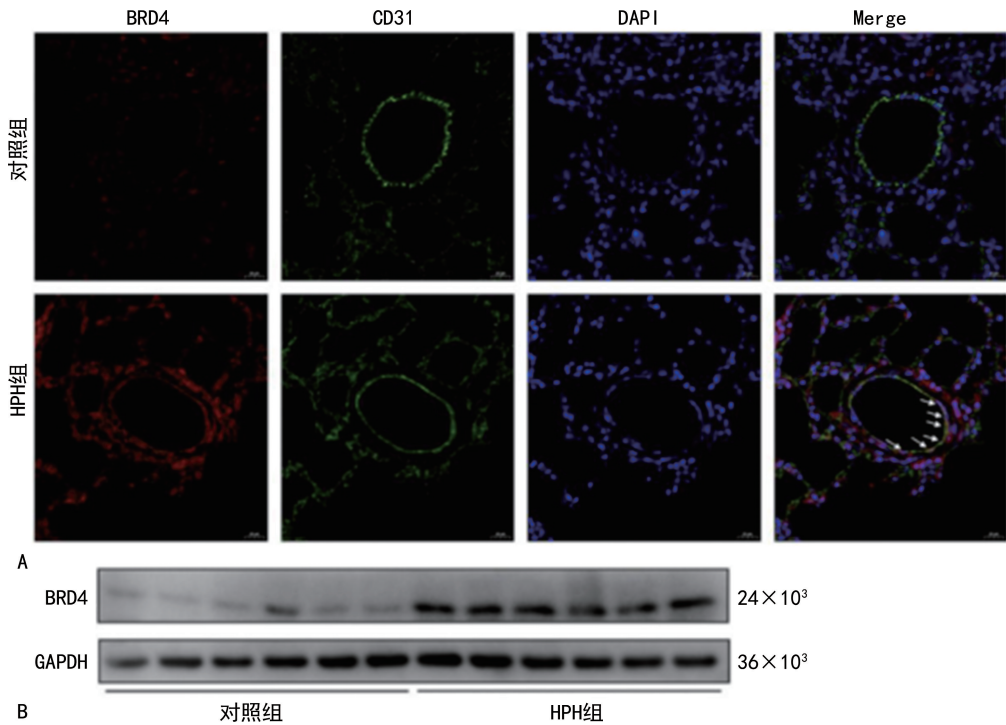
系统检测蛋白印迹,并用 Image J 软件分析条带灰度值,以 β-actin 作为内参。

1.4 统计学处理 通过 SPSS26.0 软件进行数据统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,然后进行 Tukey's post hoc test 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 BRD4 在 HPH 大鼠肺组织中的表达和定位 免疫荧光共染结果显示,与对照组比较,HPH 组大鼠肺血管内皮层 BRD4 荧光强度明显升高($P < 0.05$),且主要与内皮细胞标志物 CD31 产生共定位,见图 1A。Western blot 结果发现,与对照组比较,HPH 组大鼠肺组织 BRD4 蛋白表达升高(2.47 ± 0.25 vs. 1.02 ± 0.06 , $P < 0.05$),见图 1B。

2.2 包含 sh-BRD4 的腺相关病毒在体敲低效率验证 肺脏切片免疫荧光分析显示,与 sh-NC 组比较,sh-BRD4 组大鼠肺血管中存在腺相关病毒分布,证实病毒成功地送到靶部位,见图 2A。Western blot 结果显示,sh-BRD4 组大鼠肺组织中 BRD4 表达较 sh-NC 组降低(0.38 ± 0.04 vs. 1.07 ± 0.06 , $P < 0.05$),见图 2B。



注:A 为免疫荧光染色分析 BRD4 在 HPH 大鼠肺组织中的定位(×200);B 为 Western blot 分析 BRD4 在 HPH 大鼠肺组织中的表达。

图 1 BRD4 在 HPH 大鼠肺组织中的表达和定位

2.3 敲低 BRD4 对 HPH 大鼠右心室功能的影响 与对照组比较,HPH 组大鼠 RVSP 和 Fulton 指数升高($P < 0.05$);与 sh-NC 组比较,sh-BRD4 组 RVSP 和 Fulton 指数明显降低($P < 0.05$)。见表 1。

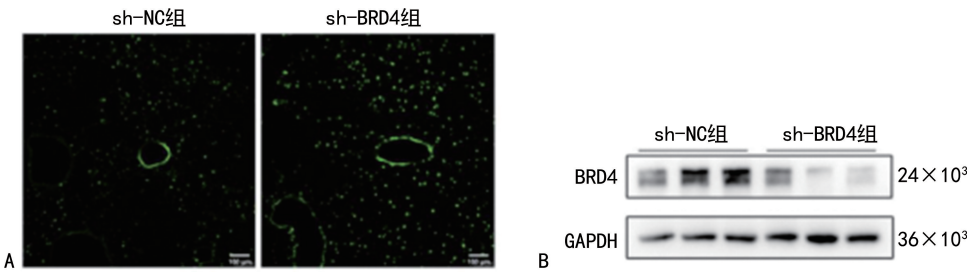
2.4 敲低 BRD4 对 HPH 大鼠肺血管病理结构的影

响 HE 和 Masson 染色显示,与对照组比较,HPH 组肺组织血管壁明显增厚,血管周围胶原沉积增多。与 sh-NC 组比较,sh-BRD4 组肺组织血管壁显著变薄,血管周围胶原沉积减少。见图 3。

2.5 敲低 BRD4 对 HPH 大鼠肺血管 EndMT 的影

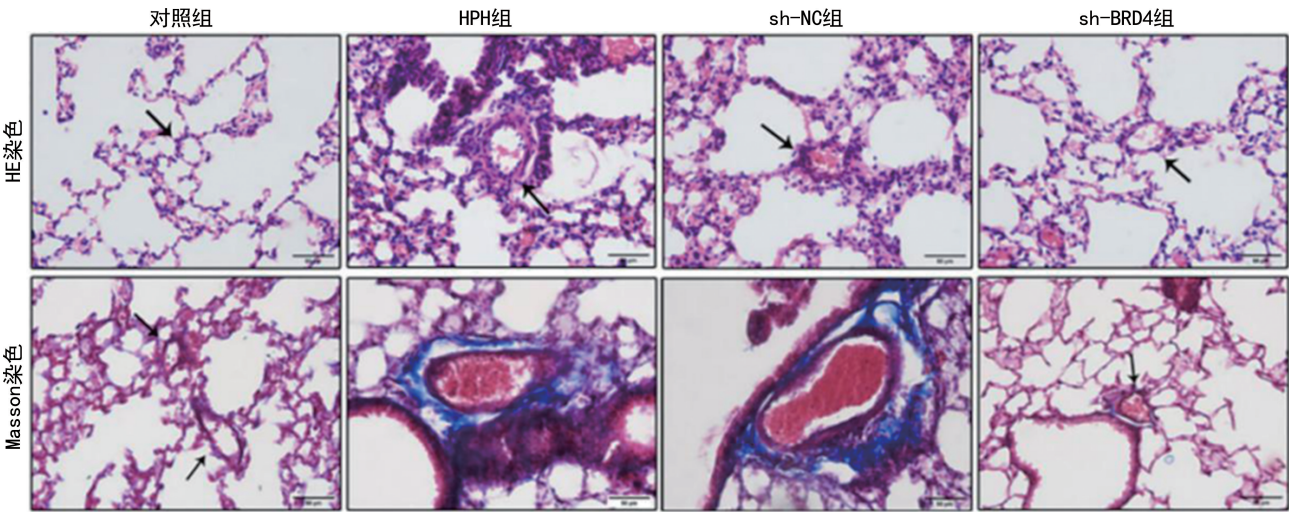
响 与对照组比较, HPH 组大鼠肺血管 α -SMA 与 CD31 共定位增多, vimentin(0.98 ± 0.04 *vs.* 2.44 ± 0.08)和 α -SMA(1.03 ± 0.04 *vs.* 1.73 ± 0.11)表达升高($P < 0.05$), CD31(0.94 ± 0.05 *vs.* 0.11 ± 0.03)和 VE-cadherin(0.99 ± 0.03 *vs.* 0.35 ± 0.04)表达降低($P < 0.05$)。与 sh-NC 组比较, sh-BRD4 组大鼠肺血管

α -SMA 与 CD31 共定位减少, vimentin(2.63 ± 0.09 *vs.* 0.55 ± 0.04)和 α -SMA(1.81 ± 0.04 *vs.* 0.89 ± 0.03)表达降低($P < 0.05$), CD31(0.21 ± 0.04 *vs.* 1.13 ± 0.05)和 VE-cadherin(0.46 ± 0.04 *vs.* 0.99 ± 0.03)表达升高($P < 0.05$)。见图 4。



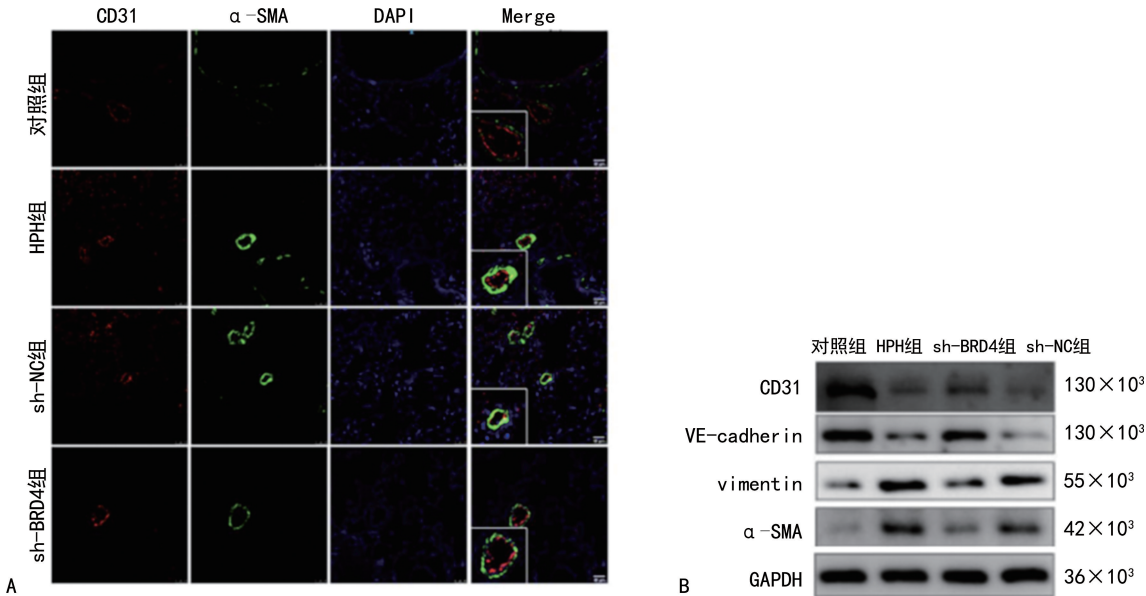
注: A 为免疫荧光染色包含 sh-BRD4 的腺相关病毒转染效率($\times 200$); B 为 Western blot 检测包含 sh-BRD4 的腺相关病毒对 BRD4 的敲低水平。

图 2 包含 sh-BRD4 的腺相关病毒敲低效率验证



注: HE 染色黑色箭头表示肺小动脉血管壁; Masson 染色黑色箭头表示肺动脉周围胶原沉积区域; 蓝色为 Masson 染色阳性胶原纤维。

图 3 各组大鼠肺血管病理结构损伤比较($\times 200$)



注: A 为免疫荧光染色检测敲低 BRD4 对 HPH 大鼠肺血管 α -SMA 与 CD31 共定位水平; B 为 Western blot 检测敲低 BRD4 后 HPH 大鼠肺血管 EndMT 相关蛋白表达。

图 4 敲低 BRD4 对 HPH 大鼠肺血管 EndMT 的影响

表 1 各组大鼠右心室功能比较($n=12, \bar{x} \pm s$)		
组别	RVSP(mmHg)	Fulton 指数
对照组	28.94 $\pm$ 4.33	0.38 $\pm$ 0.04
HPH 组	84.35 $\pm$ 4.73 ^a	0.77 $\pm$ 0.05 ^a
sh-NC 组	86.26 $\pm$ 6.48	0.71 $\pm$ 0.08
sh-BRD4 组	44.37 $\pm$ 4.37 ^b	0.43 $\pm$ 0.05 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.001$;与 sh-NC 组比较,^b $P<0.001$ 。

2.6 敲低 BRD4 对 HPH 大鼠肺组织 NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 通路的影响 与对照组比较,HPH 组大鼠肺组织 p-p65/p65(5.34 $\pm$ 0.08 *vs.* 1.03 $\pm$ 0.04)、HIF-1 α (4.15 $\pm$ 0.08 *vs.* 1.02 $\pm$ 0.03)、Twist1(2.57 $\pm$ 0.08 *vs.* 0.99 $\pm$ 0.04)表达升高($P<0.05$)。与 sh-NC 组比较,sh-BRD4 组大鼠肺组织 p-p65/p65(4.15 $\pm$ 0.09 *vs.* 2.28 $\pm$ 0.06)、HIF-1 α (4.13 $\pm$ 0.09 *vs.* 1.73 $\pm$ 0.07)、Twist1(2.39 $\pm$ 0.06 *vs.* 1.78 $\pm$ 0.05)表达降低($P<0.05$)。见图 5。

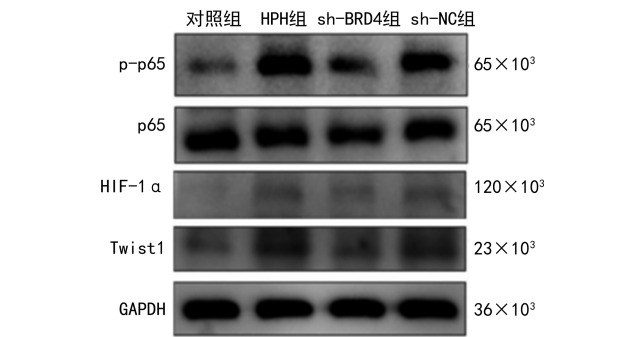


图 5 敲低 BRD4 对 HPH 大鼠肺组织 NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 通路的影响

3 讨论

鉴于慢性阻塞性肺疾病和特发性肺纤维化等慢性肺部疾病的患病率不断上升,HPH 已成为 PH 的第二大常见原因^[1]。而 HPH 中引起肺血管阻力增加的机制尚不清楚,目前的治疗策略有限,导致 HPH 患者的预后普遍较差。因此,迫切需要开发新的诊断和治疗策略。

众所周知,肺血管重构和右心室功能不全是 HPH 的主要病理特征,针对肺血管重构和右心力衰竭的靶向药物的研究和开发已成为 HPH 领域的热点^[1]。本研究发现,连续缺氧 4 周导致大鼠肺血管重构和右心室功能障碍,缺氧诱导的 HPH 大鼠 RVSP 和 Fulton 指数升高,且出现明显的肺血管病理结构损伤,以上结果证明缺氧诱导的 HPH 大鼠模型构建成功。有研究表明,EndMT 过程是 HPH 的触发因素,导致内皮细胞的迁移和侵袭增强^[2]。在 EndMT 过程中,内皮标志物 CD31 和 VE-cadherin 表达降低,间质标志物 vimentin 和 α -SMA 表达升高。临床研究发现,在 HPH 患者肺血管内膜中发现少量 α -SMA 标记的平滑肌细胞和移行细胞(CD31 和 α -SMA 双阳性细

胞),提示 PH 患者肺血管中存在 EndMT^[10]。这一现象在缺氧或苦杏仁碱诱导的 PH 动物模型中得到进一步证实^[11-12]。此外,最近有研究报道,缺氧刺激可引起 EndMT,从而加速肺血管重构过程^[4]。本研究结果显示,缺氧处理大鼠肺血管中 CD31/ α -SMA 双阳性细胞数量明显高于对照大鼠,进一步证明缺氧处理可诱导大鼠 EndMT。然而,缺氧条件下 EndMT 的机制尚未完全阐明。

有研究表明,EndMT 参与心脏、肺和肝脏等多种器官的组织纤维化^[13]。而在肺、肝和肾中,BRD4 表达升高与纤维化增强之间的关联已被报道^[14]。只有少数研究报道 BRD4 抑制剂 JQ1 可以降低心肌梗死或主动脉弓缩窄诱导的心脏重构^[15]。有研究表明,BRD4 是病理性肺动脉重构的关键效应因子,其通过调控转录从停滞状态向释放状态的转换,从而启动并促进 HPH 的发展,抑制 BRD4 可减少原代肺血管细胞中肿瘤坏死因子- α 驱动的炎症,其抗炎作用表明这些基因具有不同的细胞特异性调控^[16]。该研究为开发具有药物特性的 BRD4 抑制剂作为治疗 PHP 的潜在疗法提供了理论依据。与这些报道的结果一致,本研究结果发现缺氧 HPH 大鼠肺血管内膜 BRD4 表达明显升高,敲低 BRD4 可抑制缺氧诱导的 vimentin 和 α -SMA 表达上调,恢复内皮细胞标志物 VE-cadherin 和 CD31 的表达。这些结果表明,BRD4 可能通过促进内皮细胞 EndMT 参与肺血管重构。结合上述研究中“BRD4 是肺血管重构关键共激活因子”的结论^[16],本研究结果提示,BRD4 在 HPH 中并非单纯伴随现象,而是通过调控 EndMT 主动驱动病理进程。这一发现突破了既往对 BRD4 作为表观遗传支架蛋白的认知,为其功能研究提供了新视角。

有研究表明,EndMT 与 NF- κ B 等多种信号通路的激活密切相关,抑制 NF- κ B 通路的激活可以通过逆转 EndMT 来延缓 PH 的进展^[17-18]。这些研究提示 NF- κ B 通路在 HPH 的 EndMT 过程中起重要作用。NF- κ B 家族由 5 个二聚体组成:RelA/p65、RelB、c-Rel、p50 和 p52,其中 p50 和 p65 是研究最广泛的^[19]。p65 与 p50 结合形成复合体,可激活 NF- κ B,参与 HIF-1 α 等基因的转录调控^[20]。HIF-1 α 在缺氧诱导的 EndMT 中起关键作用。HIF-1 α 作为 Twist1 的上游调控因子,可以结合 Twist1 的启动子序列,激活 Twist1 的转录,参与对 EndMT 的调控^[21]。此外,有研究表明 p65 Ser536 位点的磷酸化与 PH 的 EndMT 密切相关^[12]。本研究发现,HPH 大鼠肺组织中 p-p65 水平升高,提示缺氧可诱导 NF- κ B 活化。此外,HIF-1 α 和 Twist1 表达也上调,但这些现象可以被 sh-BRD4 逆转。提示缺氧条件下 BRD4 对 EndMT 的促进作用可能与 NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 通路的激

活有关。

然而,本研究尚存在以下局限性:(1)未通过 BRD4 敲除和免疫共沉淀等技术验证 BRD4 与 NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 的直接结合,其调控可能通过招募表观修饰酶间接实现;(2)缺乏临床样本验证 BRD4 与 EndMT 的相关性;(3)临床 HPH 常伴随慢性肺部疾病(如慢性阻塞性肺疾病),BRD4 在复杂病理环境中的作用是否与本模型一致,需后续在疾病合并模型中验证。未来需结合空间转录组和单细胞免疫共沉淀深化机制解析。

综上所述,本研究结果发现,BRD4 在缺氧诱导的 HPH 大鼠的 EndMT 中起着至关重要的促进作用,这种作用可能与 NF- κ B/HIF-1 α /Twist1 通路的激活有关。

参考文献

- [1] Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, et al. Pulmonary hypertension[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1):1.
- [2] Gorelova A, Berman M, Al Ghoulh I. Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary arterial hypertension[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(12):891-914.
- [3] Kim S, Shim S, Kwon J, et al. Alleviation of preeclampsia-like symptoms through PlGF and ENOS regulation by hypoxia- and NF- κ B-responsive miR-214-3p deletion[J]. Exp Mol Med, 2024, 56(6):1388-1400.
- [4] Tang B L, Liu Y, Zhang J L, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition and inflammation by regulating CCN1[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 164:114920.
- [5] Kang K, Xiang J, Zhang X, et al. N⁶-methyladenosine modification of KLF2 may contribute to endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary hypertension[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1):69.
- [6] Li L, Xie W, Gui Y, et al. Bromodomain-containing protein 4 and its role in cardiovascular diseases[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(7):4829-4840.
- [7] Song S, Liu L, Yu Y, et al. Inhibition of BRD4 attenuates transverse aortic constriction- and TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition and cardiac fibrosis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 127:83-96.
- [8] Guo X, Olajuyin A, Tucker T A, et al. BRD4 as a therapeutic target in pulmonary diseases[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17):13231.
- [9] 萧颖畴,蔡志贵,王婧,等. NLRC3 在低氧性肺动脉高压

中的作用及机制[J]. 心脏杂志, 2025, 37(5):508-515.

- [10] Yu J, Hong S, Yang L, et al. Promotor hypomethylation mediated upregulation of VCAN targets Twist1 to promote EMT in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(23):e036969.
- [11] Cai D, Chen S Y. Nanoparticle endothelial delivery of PGC-1 α attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension by attenuating EndoMT-caused vascular wall remodeling[J]. Redox Biol, 2022, 58:102524.
- [12] Wu Y, Cai C, Xiang Y, et al. Naringin ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension through endothelial-to-mesenchymal transition inhibition [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:696135.
- [13] Xu Y, Kovacic J C. Endothelial to mesenchymal transition in health and disease[J]. Annu Rev Physiol, 2023, 85:245-267.
- [14] Wei Q, Gan C, Sun M, et al. BRD4: an effective target for organ fibrosis[J]. Biomark Res, 2024, 12(1):92.
- [15] Duan Q, McMahon S, Anand P, et al. BET bromodomain inhibition suppresses innate inflammatory and profibrotic transcriptional networks in heart failure[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(390):eaah5084.
- [16] Mumby S, Perros F, Grynblat J, et al. Differential responses of pulmonary vascular cells from PAH patients and controls to TNF α and the effect of the BET inhibitor JQ1 [J]. Respir Res, 2023, 24(1):193.
- [17] Yu M, Wu X, Wang J, et al. Paeoniflorin attenuates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats by suppressing TAK1-MAPK/NF- κ B pathways[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(4):681-694.
- [18] Wei X M, Wumaier G, Zhu N, et al. Protein tyrosine phosphatase L1 represses endothelial-mesenchymal transition by inhibiting IL-1 β /NF- κ B/Snail signaling[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(8):1102-1110.
- [19] Poma P. NF- κ B and disease [J]. IJMS, 2020, 21 (23): 9181.
- [20] Korbecki J, Simińska D, Gaśsowska-Dobrowolska M, et al. Chronic and cycling hypoxia: drivers of cancer chronic inflammation through HIF-1 and NF- κ B activation: a review of the molecular mechanisms [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19):10701.
- [21] Zhang B, Niu W, Dong H Y, et al. Hypoxia induces endothelial-mesenchymal transition in pulmonary vascular remodeling[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(1):270-278.

(收稿日期:2025-10-26 修回日期:2026-03-26)