

综 述

血管外膜在低氧性血管重塑中的作用

于富洋, 杨胜昌, 吉恩生*

河北中医学院基础医学院生理教研室, 石家庄 050091

摘 要: 血管外膜作为调节血管功能关键因子的生成、储存和释放的重要部位, 在某些条件下被认为可能是血管壁的损伤感受组织。外膜细胞通常首先响应血管应激或损伤, 进而影响血管壁的结构和功能。越来越多的证据表明, 在低氧及相关的肺动脉高压、动脉粥样硬化等疾病引起的血管重塑过程中外膜的改变是最早、最突出的。成纤维细胞在血管对局部微环境改变的适应调节方面发挥了重要的作用。本文重点就血管外膜在低氧诱导血管重塑中的作用及其可能的分子机制进行综述。

关键词: 外膜; 低氧; 成纤维细胞; 滋养血管; 低氧诱导因子-1 α

中图分类号: R331; R543

The role of adventitia in hypoxic vascular remodeling

YU Fu-Yang, YANG Sheng-Chang, JI En-Sheng*

Department of Physiology, College of Basic Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

Abstract: As an important site for the production, storage and release of key regulators for vascular function, the vascular adventitia is thought to be a damage sensing tissue in the vascular wall under certain conditions. The adventitial cells are usually the first ones to respond to vascular stress or injury, and consequently affect the structure and function of blood vessel wall. Growing lines of evidence have shown that the vascular adventitia exhibits the earliest and most prominent changes in vascular remodeling due to hypoxia and related pulmonary hypertension and atherosclerosis. In particular, fibroblasts play an important role in the adaptation and regulation to local microenvironmental changes. This review focuses on the role of vascular adventitia in hypoxia-induced vascular remodeling and the underlying molecular mechanisms.

Key words: adventitia; hypoxia; fibroblast; vasa vasorum; hypoxia inducible factor-1 α

病理性血管重塑在缺血、低氧和炎症相关的各种疾病和症状的进展中起关键作用, 例如高血压、动脉粥样硬化、再狭窄和血管功能不全等。低氧性肺动脉高压以诱发肺血管重塑为特征, 采用慢性低氧 (chronic hypoxia, CH) 诱发肺动脉高压仍然是迄今为止研究中使用最广泛的肺动脉高压动物模型建立方法。外源性成纤维细胞在血管紧张素 II 处理后产生内皮素-1 (endothelin-1, ET-1), ET-1 可通过自分泌或旁分泌信号传导机制调节血管结构和功能, 而成纤维细胞作为血管活性氧的主要生产者, 还介导低氧性肺动脉高压诱导的血管重塑和修复以及细

胞外基质沉积。研究显示, 在低氧性肺动脉高压中, 外膜的变化最为明显; 在肺动脉高压诱导血管重建期间, 肺血管外膜成纤维细胞被高度活化并发生以过度增殖、迁移和炎症活动为特征的表型转换, 离体培养成纤维细胞可发生表型持续改变, 如过度增殖、抗凋亡和促炎症表型, 并且可保持在多次传代的细胞当中^[1-4]。血管重塑的另一个重要因素是伴随动脉粥样硬化斑块出现的低氧微环境。在动脉粥样硬化斑块的形成过程中, 血管壁的低氧状况进一步加重引起细胞纤维化和细胞外基质沉积, 进而使新生内膜增厚、管腔变窄。低氧诱导的基因表达影

响能量代谢、细胞增殖、造血功能、血管重塑以及血管生成。本文旨在综述低氧诱导的血管外膜不同组分改变在血管重塑中的作用和相关机制。

1 低氧诱导血管外膜结构的改变

在慢性阻塞性肺疾病中, CH 在肺动脉高压血管重塑中发挥了关键的作用。低氧是肺血管重塑的病理基础, 可以诱导肺阻力血管重塑, 以适应压力的增大、血管壁变厚、管腔变小、血管舒张能力减弱。血管重塑涉及内膜、中膜、外膜的改变, 以及分布于各层的细胞外基质(胶原蛋白、弹性蛋白、纤连蛋白和蛋白聚糖)的变化。由于内膜增厚, 肺血管重塑引起管腔变窄从而使血管阻力增高, 最终引起肺动脉高压; 而外膜的增厚导致了血管顺应性和扩张性的降低, 也可引起血压增高及右心室功能障碍。外膜改变被认为是在肺动脉高压过程中最早和最突出的结构变化^[3]。

低氧对于血管系统的作用方式包括: 急性低氧引起血管平滑肌收缩以及 CH 引起血管的重塑^[5]。在临床上, 以肺动脉高压为主的一系列常见疾病都可引起全身或局部血管的 CH。病理表现为内膜增厚、中膜肥大、外膜的增生、纤维化以及细胞外基质合成增加, 从而引起血管重塑, 外膜的改变早于内膜和中膜, 且可以诱导中膜的变性和增厚^[6,7]。

Meyrick 等的早期研究结果显示, 低氧导致外膜厚度增加超过两倍, 其中成纤维细胞的肥大以及数量的增加是导致增厚的主要原因, 同时胶原纤维也随之增多^[8]。另一项研究也显示低氧引起外膜纤连蛋白 mRNA 的早期上调以及 I 型胶原蛋白 mRNA 表达的显著增加^[9]。外膜成纤维细胞被低氧刺激激活发生表型变化, 继而增殖、分化、上调收缩蛋白和细胞外基质蛋白表达, 并释放直接影响中膜平滑肌细胞生长和功能的相关因子^[3]。Sobin 等在电镜下观察到低氧性肺动脉高压大鼠小动脉的成纤维细胞分化为肌成纤维细胞并最终进入血管平滑肌^[10]。Das 等提出成纤维细胞增殖是低氧诱发的肺动脉高压期间发生肺动脉血管重塑的主要原因^[11]。血管外膜特别是阻力血管的纤维增生性变化与管腔减小有关, 并降低管壁对血管舒张的反应性^[12]。局部低氧也可以导致外膜碳酸酐酶活性的上调, 引发主动脉重塑和炎症反应, 继而影响主动脉硬度和弹性^[13]。Brito 等将慢性间歇性低氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 与 CH 进行比较, 结果显示 CIH 也可导致大

鼠的血管重塑和右心室肥大, 但所引起的结构改变不如 CH 严重, 这两种低氧条件均引起血细胞比容增多、外膜和中膜的增生, 但不影响管腔尺寸^[14], 同时, 他们还发现相比 CH, CIH 诱导的血管重塑过程中, 外膜通过增殖和炎症反应引起的变化更显著。

2 成纤维细胞在低氧性血管重塑中的作用

外膜被定义为外部弹性层与血管最外缘之间的区域, 主要由成纤维细胞、组织巨噬细胞、滋养血管、神经末梢等组成。外膜最主要的细胞成分即外膜成纤维细胞, 在血管壁功能的调节中发挥关键性的作用。血管应激如过度紧张和低氧时, 外膜成纤维细胞被激活并发生表型变化, 释放直接影响内侧平滑肌细胞表型和生长的因子, 并且募集炎症因子和造血祖细胞。以往的研究显示, 外膜成纤维细胞的作用包括: 响应损伤或应激, 表现出比平滑肌细胞更强的增殖倾向^[15]; 分化成肌成纤维细胞, 积聚于外膜和/或向中膜和内膜层迁移^[16]; 增加细胞外基质的沉积, 合成和释放对相邻平滑肌细胞和内皮细胞具有强力旁分泌作用的细胞因子^[1]; 促进循环中白细胞和祖细胞向血管壁的募集^[6]; 合成和释放血管生成趋化因子, 支持外膜新生血管生长并延长炎症反应^[17]。

2.1 低氧诱导成纤维细胞增殖的分子机制

在低氧性肺动脉高压中, 血管外膜发生结构以及细胞分子水平的改变, 这种改变促进细胞增殖、凋亡抵抗、促进炎症介质产生以及细胞外基质蛋白表达。低氧性肺动脉高压的早期可以在肺动脉外膜观察到成纤维细胞的大量增生和巨噬细胞的积聚, 肺动脉外膜成纤维细胞是低氧诱导血管外膜最早和最明显的变化成分^[6]。

2.1.1 低氧通过低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)通路调节成纤维细胞增殖

低氧能够通过抑制抗有丝分裂因子(例如 NO、前列环素)生成和增加不同有丝分裂刺激物的产生和释放来促进细胞增殖。低氧激活一些生长因子, 随后刺激蛋白激酶 C 和丝裂原活化蛋白激酶家族以及磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), 进而调节成纤维细胞增殖^[3,18]。Welsh 等发现急性低氧暴露导致的肺动脉成纤维细胞早期增殖依赖于 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK), 而 HIF-1 α 也是低氧生化反应中的关键转录因子^[5,19]。

HIF-1 α 可能是 p38 MAPK 的下游效应物, p38 MAPK 也可能有助于 HIF-1 α 的稳定性。在成纤维细胞中, HIF-1 α 与 p38 MAPK 磷酸化直接相关, 这对细胞低氧时的增殖至关重要。在常氧条件下, HIF-1 亚基与 Von Hippel-Lindau (VHL) 蛋白结合, 该结合依赖于脯氨酸-564 (O₂ 依赖性) 的羟基化。在低氧条件下, 可用氧的减少和氧化铁 (II) 的线粒体 ROS 产生增加可减少脯氨酸-564 的羟基化, 迅速导致 HIF-1 α 蛋白质不稳定增加, 并与 HIF-1 β 结合。Zou 等的研究则显示低氧明显上调 HIF-1 α 以及 -2 α 在外膜的表达, 但并不影响外膜厚度^[20]。而 HIF-1 基因敲除的小鼠与普通野生型小鼠的对照实验中, HIF-1 敲除组表现出新生内膜较薄、外膜炎性细胞浸润程度较低、外膜巨噬细胞中 HIF-1 α 活性降低, 使得该组小鼠促炎因子释放减少、迁移减弱, 从而抑制血管重塑^[21]。

2.1.2 转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β) 通路在成纤维细胞增殖中的作用

Luo 等进一步提出 miR-29 的下调是 TGF- β 介导肺纤维化的基础, 而 HIF-1 α 和 Smad3 可共同抑制器官纤维化中 miR-29 的表达^[22]。miR-29 表达的下降促进肺血管外膜成纤维细胞活化增殖、迁移、分泌, 促进 α -平滑肌肌动蛋白和细胞外基质胶原蛋白在外膜成纤维细胞中的表达。Yuan 等研究显示对肺动脉高压模型动物和外膜成纤维细胞应用 SB-431542 (TGF-1 受体阻断剂), 可抑制低氧诱导的成纤维细胞的增殖和细胞 TGF- β 1、金属蛋白酶 (metalloprotease, MMP)-1、 α -SMA 和 NF- κ B 的表达, 并抑制低氧诱导外膜胶原纤维成分的增多^[23]。肺动脉外膜细胞培养结果显示, 低氧可上调成纤维细胞生长因子 -2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) 的表达, 通过 TGF- β 1 促进外膜细胞增殖^[3]。

2.2 低氧诱导成纤维细胞肌化的机制

低氧诱导外膜成纤维细胞增殖的同时, 还可以使之肌化为肌成纤维细胞。肌成纤维细胞可以从外膜迁移到中膜甚至内膜, 导致血管壁增厚。在局部微环境改变时, 肌成纤维细胞是胶原蛋白、纤连蛋白、肌腱蛋白和弹性蛋白的主要来源, 因而被认为是肺血管重塑的关键参与者^[3, 24]。

2.2.1 低氧诱导15-羟基二十碳四烯酸(15-hydroxyicosatetraenoic acid, 15-HETE)表达上调

研究显示, 手术创伤和低氧等条件不但可使 HIF-1 α 表达上调, 还可以使外膜肌成纤维细胞中血

管内皮生长因子 -A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 和 MMPs 表达上调, 进而促进肌成纤维细胞的增殖和迁移进入内膜^[25]。许多研究表明, 15-HETE 是一个重要的调节物质。Zhang 等研究显示, 肺动脉高压和低氧处理的两组大鼠均出现肺动脉外膜肥厚、细胞外基质的沉积, 并伴随外膜 15-HETE 表达上调, 15-HETE 抑制剂 NDGA 能够反转外膜细胞外基质沉积和 15-脂氧合酶 (15-lipoxygenase, 15-LO) 表达^[26]。15-HETE 是通过 15-LO 催化的花生四烯酸的产物, Ma 等在研究中发现 15-LO-1 mRNA 定位于肺动脉内皮细胞, 而 15-LO-2 mRNA 定位于内皮和中膜平滑肌细胞^[27]。Li 等在体外培养外膜成纤维细胞的研究中发现低氧还可以通过 JNK-ERK-1 的信号转导通路引起 15-LO 表达的上升, 进一步导致了成纤维细胞增殖和周期的改变^[6]。

2.2.2 15-HETE参与成纤维细胞肌化的分子机制

Li 等的研究显示, 体外低氧培养的成纤维细胞中肌成纤维细胞的标志物 α -SMA、I 型胶原蛋白和纤连蛋白的表达增加, 推测是由于 15-LO/15-HETE 增加引起的。他们认为外膜成纤维细胞的肌化依赖于 15-LO/15-HETE 诱导的 p38 MAPK 依赖性的 TGF- β 1/Smad2、3 细胞内信号转导系统^[6]。研究显示, 15-HETE 水平上调还可以通过上调 JNK1、STAT3 和 CREB 的表达水平, 引起 MMP-2 表达和释放入血增多, 从而促进成纤维细胞转化为肌成纤维细胞^[14]。Zhang 等提出 FGF-2 也是一个细胞增殖和分化过程中的关键参与者^[3]。在体外低氧培养的肺动脉外膜细胞中, 15-HETE 可以诱导 α -SMA 和 FGF-2 表达上调、激活 p38 通路, 并且活化转录因子 Egr-1。综上研究提示, 低氧主要通过 15-HETE $\rightarrow$ FGF-2 $\rightarrow$ TGF- β 1 $\rightarrow$ α -SMA 信号通路参与外膜成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化调节。

3 外膜滋养血管在低氧性血管重塑中的作用

在小动脉中, 内膜和中膜由动脉壁腔侧提供滋养, 而外膜则由滋养血管提供。滋养血管起源于动脉本身或附近的动静脉。在低氧条件和早期内膜损伤下, 血管外膜的滋养血管会生成新生血管, 并引起内膜增厚, 然后穿透进入中膜和内膜^[28-30]。Fuchs 等在早期研究中发现低氧诱导的 VEGF 上调会产生潜在的反馈环作用, 低氧会通过外膜的滋养血管产生新生血管, 从而增加重要血管生成因子的表达,

向低氧组织输送更多的氧气^[31]。另一项研究进一步显示低氧引起外膜 HIF-1 α /2 α 表达上调, 诱导 VEGF-A、FGF-2 和新生淋巴管 VEGF-C 生成增多, 从而促进新生血管形成^[32]。

3.1 ET-1与滋养血管形成

Davie 等发现成纤维细胞是在肺动脉 CH 时外膜新生血管生成的关键调节点^[33]。低氧激活肺动脉成纤维细胞促血管生成的特性, 并影响滋养血管内皮细胞的血管生成表型, 且细胞间的联系涉及 ET-1 的作用。ET-1 从低氧激活的成纤维细胞和滋养血管内皮细胞中释放出来, 与血管内皮生长因子等协同作用参与低氧性肺动脉高压的调节。这说明内皮素系统参与调控低氧诱导的肺动脉外膜新生血管形成。

3.2 ATP与滋养血管形成

另一方面, 长期低氧动物的肺动脉外膜中滋养血管明显扩张并分泌重要的促血管生成因子 ATP。Gerasimovskaya 等研究显示低氧引起滋养血管内皮细胞外 ATP 的释放, 这显著增加了 DNA 的合成以及滋养血管管状结构的形成^[34]。Woodward 等也提出细胞外 ATP 可能因自分泌作用, 通过 ERK1/2 途径的激活和转录因子 Egr-1 介导低氧诱导外膜成纤维细胞的促有丝分裂活化。PI3K、Rho 和 ROCK 参与 ATP 介导的滋养血管生成, 在 DNA 合成、迁移以及管状结构的形成中起关键作用^[35]。Yegutkin 等研究显示细胞外 ATP 在调节滋养血管内皮细胞促进新生血管生成反应中依赖有丝分裂 P2Y1 和 P2Y13 受体的激活^[36]。14 天低氧条件下的滋养血管内皮细胞表现出以下征象: (1) 膜外二三磷酸核苷水解酶 -1 (CD39) 和胞外 -5'-核苷酸酶 (CD73) 活性明显受损, 细胞外基础 ATP 和 ADP 水平分别增加; (2) 对低微摩尔浓度的 ATP 和 ADP 的增殖反应较高; (3) 血管屏障渗透性增强, 腺苷能控制血管屏障功能减弱。

4 外膜结缔组织在低氧性血管重塑中的作用

低氧除引起血管外膜成纤维细胞的增生、改变外, 还影响到外膜疏松结缔组织中的其他细胞, 如巨噬细胞、骨髓源性祖细胞 (C-kit)、T 细胞等。在 CH 诱导的大鼠和牛肺动脉高压模型上, 低氧条件下巨噬细胞在血管周围急剧聚集, 这些细胞产生 I 型胶原蛋白, 表达 α -SMA 并引起增殖, 表现出纤维细胞中间充质细胞的特点, 并且其只在肺血管的

重塑过程中出现^[37]。Van Hung 等在研究中进一步提出肺动脉高压模型大鼠外膜表现出巨噬细胞的聚集以及 IL-6 表达升高^[38]。重组 IL-6 可以上调中膜和肺组织中 ET-1、ET-A 受体并下调 ET-B 受体的表达, 参与到肺动脉高压的发展过程。低氧条件下成纤维细胞也可以通过分泌趋化因子、细胞因子和招募糖酵解代谢物来激活幼稚巨噬细胞, 发挥促炎作用和促表型重构作用, 而 IL-6 在其中起到关键作用^[39]。巨噬细胞参与低氧诱导血管重塑的机制与 HIF-1 α 和 STAT3 信号促进精氨酸酶 I、VEGF 和 IL1B 的高表达以及向有氧糖酵解的转化有关^[39]。

Pung 等研究显示低氧促进 C-kit 细胞迁移进入循环血, 导致血管壁的病理损害^[7]。10% O₂ 培养肺动脉外膜 15 天可以增加 C-kit 细胞的数量, 并且从 C-kit 细胞中发现 VEGF-R2 和 CD68 的表达, 这提示其与平滑肌增殖和炎症反应有关。此外, 低氧还可以诱导肺动脉外膜 CXCR4⁺ 祖细胞增殖, 提示 C-kit 细胞迁移同样参与血管重塑的过程。

5 结语

血管外膜是血管壁的重要组成部分, 低氧条件下, 引起自身的增殖、肌化、迁移等一系列反应, 并介导中膜、内膜的改变, 是血管重塑中的关键参与者。患有慢性阻塞性肺疾病、动脉粥样硬化等疾病的患者与日俱增, 而外膜在这些疾病发展过程中扮演了重要的角色, 明确外膜在低氧性血管重塑中作用的分子机制、寻找关键作用节点可能会为相关疾病的治疗提供新的作用靶点。

* * *

致谢: 本综述受国家自然科学基金项目 (No. 81170069) 资助。

参考文献

- 1 Plecita-Hlavata L, Tauber J, Li M, Zhang H, Flockton AR, Pullamsetti SS, Chelladurai P, D'Alessandro A, El Kasmi KC, Jezek P, Stenmark KR. Constitutive reprogramming of fibroblast mitochondrial metabolism in pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 55(1): 47–57.
- 2 Xu MH, Gong YS, Su MS, Dai ZY, Dai SS, Bao SZ, Li N, Zheng RY, He JC, Chen JF, Wang XT. Absence of the adenosine A2A receptor confers pulmonary arterial hypertension and increased pulmonary vascular remodeling in mice. *J*

- Vasc Res 2011; 48(2): 171–183.
- 3 Zhang L, Chen Y, Li G, Chen M, Huang W, Liu Y, Li Y. TGF-beta1/FGF-2 signaling mediates the 15-HETE-induced differentiation of adventitial fibroblasts into myofibroblasts. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 2.
 - 4 Li M, Riddle S, Zhang H, D'Alessandro A, Flockton A, Serkova NJ, Hansen KC, Moldvan R, McKeon BA, Frid M, Kumar S, Li H, Liu H, Caanovas A, Medrano JF, Thomas MG, Iloska D, Plecita-Hlavata L, Jezek P, Pullamsetti S, Fini MA, El Kasmi KC, Zhang Q, Stenmark KR. Metabolic reprogramming regulates the proliferative and inflammatory phenotype of adventitial fibroblasts in pulmonary hypertension through the transcriptional corepressor C-terminal binding protein-1. *Circulation* 2016; 134(15): 1105–1121.
 - 5 Welsh DJ, Peacock AJ. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation. *High Alt Med Biol* 2013; 14(2): 111–116.
 - 6 Li Y, Zhang L, Wang X, Chen M, Liu Y, Xing Y, Gao S, Zhu D. Elk-1-mediated 15-lipoxygenase expression is required for hypoxia-induced pulmonary vascular adventitial fibroblast dynamics. *Acta Physiol (Oxf)* 2016; 218(4): 276–289.
 - 7 Pung YF, Chilian WM, Bennett MR, Figg N, Kamarulzaman MH. The JCR:LA-cp rat: a novel rodent model of cystic medial necrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312(3): H541–H545.
 - 8 Meyrick B, Reid L. Hypoxia-induced structural changes in the media and adventitia of the rat hilar pulmonary artery and their regression. *Am J Pathol* 1980; 100(1): 151–178.
 - 9 Davidson JD, Mustoe TA. Oxygen in wound healing: more than a nutrient. *Wound Repair Regen* 2001; 9(3): 175–177.
 - 10 Sobin SS, Tremmer HM, Hardy JD, Chiodi HP. Changes in arteriole in acute and chronic hypoxic pulmonary hypertension and recovery in rat. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 55(5): 1445–1455.
 - 11 Das M, Dempsey EC, Bouche D, Reyland ME, Stenmark KR. Chronic hypoxia induces exaggerated growth responses in pulmonary artery adventitial fibroblasts: potential contribution of specific protein kinase c isozymes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22(1): 15–25.
 - 12 Stenmark KR, Mecham RP. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 89–144.
 - 13 Niinimäki E, Muola P, Parkkila S, Kholova I, Haapasalo H, Pastorekova S, Pastorek J, Paavonen T, Mennander A. Carbonic anhydrase IX deposits are associated with increased ascending aortic dilatation. *Scand Cardiovasc J* 2016; 50(3): 162–166.
 - 14 Brito J, Siques P, Arribas SM, Lopez de Pablo AL, Gonzalez MC, Naveas N, Arriaza K, Flores K, Leon-Velarde F, Pulido R, Ordenes S, Lopez MR. Adventitial alterations are the main features in pulmonary artery remodeling due to long-term chronic intermittent hypobaric hypoxia in rats. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 169841.
 - 15 Zhang L, Li Y, Liu Y, Wang X, Chen M, Xing Y, Zhu D. STAT3-mediated MMP-2 expression is required for 15-HETE-induced vascular adventitial fibroblast migration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 149: 106–117.
 - 16 Li L, Zhu DL, Shen WL, Gao PJ. Increased migration of vascular adventitial fibroblasts from spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2006; 29(2): 95–103.
 - 17 Stenmark KR, Yeager ME, El Kasmi KC, Nozik-Grayck E, Gerasimovskaya EV, Li M, Riddle SR, Frid MG. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 23–47.
 - 18 Das M, Burns N, Wilson SJ, Zawada WM, Stenmark KR. Hypoxia exposure induces the emergence of fibroblasts lacking replication repressor signals of PKCzeta in the pulmonary artery adventitia. *Cardiovasc Res* 2008; 78(3): 440–448.
 - 19 Lenhard SC, Nerurkar SS, Schaeffer TR, Mirabile RC, Boyce RW, Adams DF, Jucker BM, Willette RN. p38 MAPK inhibitors ameliorate target organ damage in hypertension: Part 2. Improved renal function as assessed by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307(3): 939–946.
 - 20 Zou RJ, Wang ZH, Wang CX, Xue S. Promoting vasa vasorum neovascularization of vein grafts extenuates hypoxia of the wall and its subsequent influence on intimal hyperplasia. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130(11): 1327–1332.
 - 21 Nakayama T, Kurobe H, Sugawara N, Kinoshita H, Higashida M, Matsuoka Y, Yoshida Y, Hirata Y, Sakata M, Maxfield MW, Shimabukuro M, Takahama Y, Sata M, Tamaki T, Kitagawa T, Tomita S. Role of macrophage-derived hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha as a mediator of vascular remodelling. *Cardiovasc Res* 2013; 99(4): 705–715.
 - 22 Luo Y, Dong HY, Zhang B, Feng Z, Liu Y, Gao YQ, Dong MQ, Li ZC. miR-29a-3p attenuates hypoxic pulmonary hypertension by inhibiting pulmonary adventitial fibroblast activation. *Hypertension* 2015; 65(2): 414–420.
 - 23 Yuan W, Liu W, Cai H, Sun X, Yang D, Xu F, Jin C. SB-431542, a specific inhibitor of the TGF-β type I receptor inhibits hypoxia-induced proliferation of pulmonary artery adventitial fibroblasts. *Pharmazie* 2016; 71(2): 94–100.
 - 24 Yang B, Janardhanan R, Vohra P, Greene EL, Bhattacharya S, Withers S, Roy B, Nieves Torres EC, Mandrekar J, Leof EB, Mukhopadhyay D, Misra S. Adventitial transduction of lentivirus-shRNA-VEGF-A in arteriovenous fistula reduces venous stenosis formation. *Kidney Int* 2014; 85(2): 289–

- 306.
- 25 Duque JC, Vazquez-Padron RI. Myofibroblasts: the ideal target to prevent arteriovenous fistula failure? *Kidney Int* 2014; 85(2): 234–236.
- 26 Zhang L, Li Y, Chen M, Su X, Yi D, Lu P, Zhu D. 15-LO/15-HETE mediated vascular adventitia fibrosis via p38 MAPK-dependent TGF-beta. *J Cell Physiol* 2014; 229(2): 245–257.
- 27 Ma J, Liang S, Wang Z, Zhang L, Jiang J, Zheng J, Yu L, Zheng X, Wang R, Zhu D. ROCK pathway participates in the processes that 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) mediated the pulmonary vascular remodeling induced by hypoxia in rat. *J Cell Physiol* 2010; 222(1): 82–94.
- 28 Ribatti D, Levi-Schaffer F, Kovanen PT. Inflammatory angiogenesis in atherogenesis--a double-edged sword. *Ann Med* 2008; 40(8): 606–621.
- 29 Novotny T, Krejci J, Malikova J, Svehlik V, Wasserbauer R, Uhlik J, Vajner L. Mast cell stabilization with sodium cromoglycate modulates pulmonary vessel wall remodeling during four-day hypoxia in rats. *Exp Lung Res* 2015; 41(5): 283–292.
- 30 Sanada JI, Matsui O, Yoshikawa J, Matsuoka T. An experimental study of endovascular stenting with special reference to the effects on the aortic vasa vasorum. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21(1): 45–49.
- 31 Fuchs S, Kornowski R, Leon MB, Epstein SE. Anti-angiogenesis: A new potential strategy to inhibit restenosis. *Int J Cardiovasc Intervent* 2001; 4(1): 3–6.
- 32 Van Hinsbergh VW, Eringa EC, Daemen MJ. Neovascularization of the atherosclerotic plaque: interplay between atherosclerotic lesion, adventitia-derived microvessels and perivascular fat. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(5): 405–411.
- 33 Davie NJ, Gerasimovskaya EV, Hofmeister SE, Richman AP, Jones PL, Reeves JT, Stenmark KR. Pulmonary artery adventitial fibroblasts cooperate with vasa vasorum endothelial cells to regulate vasa vasorum neovascularization: a process mediated by hypoxia and endothelin-1. *Am J Pathol* 2006; 168(6): 1793–1807.
- 34 Gerasimovskaya EV, Woodward HN, Tucker DA, Stenmark KR. Extracellular ATP is a pro-angiogenic factor for pulmonary artery vasa vasorum endothelial cells. *Angiogenesis* 2008; 11(2): 169–182.
- 35 Woodward HN, Anwar A, Riddle S, Taraseviciene-Stewart L, Fragos M, Stenmark KR, Gerasimovskaya EV. PI3K, Rho, and ROCK play a key role in hypoxia-induced ATP release and ATP-stimulated angiogenic responses in pulmonary artery vasa vasorum endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 297(5): L954–L964.
- 36 Yegutkin GG, Helenius M, Kaczmarek E, Burns N, Jalkanen S, Stenmark K, Gerasimovskaya EV. Chronic hypoxia impairs extracellular nucleotide metabolism and barrier function in pulmonary artery vasa vasorum endothelial cells. *Angiogenesis* 2011; 14(4): 503–513.
- 37 Frid MG, Brunetti JA, Burke DL, Carpenter TC, Davie NJ, Reeves JT, Roedersheimer MT, van Rooijen N, Stenmark KR. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling requires recruitment of circulating mesenchymal precursors of a monocyte/macrophage lineage. *Am J Pathol* 2006; 168(2): 659–669.
- 38 Van Hung T, Emoto N, Vignon-Zellweger N, Nakayama K, Yagi K, Suzuki Y, Hirata K. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor under hypoxia causes severe, human-like pulmonary arterial hypertension in mice: potential roles of interleukin-6 and endothelin. *Life Sci* 2014; 118(2): 313–328.
- 39 Stenmark KR, Tudor RM, El Kasmi KC. Metabolic reprogramming and inflammation act in concert to control vascular remodeling in hypoxic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* (1985) 2015; 119(10): 1164–1172.