

基于解表扩络法探讨小青龙汤对肺动脉高压模型大鼠血管内皮素的影响

徐小璐¹ 张金波² 王蕊³ 张雯鑫⁴ 商立珍⁵ 张正辉⁶

¹山东中医药大学, 济南 250355; ²烟台市中医医院治未病中心, 山东烟台 264013; ³山东中医药大学第二附属医院药学部, 济南 250355; ⁴烟台文化旅游职业学院, 山东烟台 264600; ⁵烟台市中医医院肺病科, 山东烟台 264013; ⁶烟台市中医医院老年病科, 山东烟台 264013

通信作者: 张金波, Email: zhangjinbo126@126.com

【摘要】 目的 基于解表扩络法探讨小青龙汤对肺动脉高压(PAH)模型大鼠血管内皮素(ET)的影响。方法 将60只雄性SD大鼠随机分为空白对照组、PAH模型组、阳性药物组及小青龙汤高、中、低剂量组,每组10只。空白对照组不进行任何处理。其余各组大鼠均饲养于低压氧箱内,分别于第1天和第14天注射脂多糖(LPS),每次200 μL;第2~30天(第14天除外)每日烟熏2次(每次间隔4 h),期间每日置于低温环境下冷冻1 h,待大鼠恢复正常后放入冷水中游泳(持续2周),同时给予寒凉饮食。制模后,空白对照组和PAH模型组给予等体积生理盐水;阳性药物组给予100 mg/kg波生坦片;小青龙汤高、中、低剂量组分别给予小青龙汤15、10、5 g/kg;各组均每日1次,持续30 d。之后采用右心导管检查测定平均肺动脉压(mPAP)和右心室收缩压(RVSP),并评估右心室肥厚指数(RVHI);采用放射免疫法测定ET-1和一氧化氮(NO)水平。结果 与空白对照组相比,PAH模型组大鼠mPAP、RVSP、RVHI和ET-1水平均明显升高[mPAP(mmHg, 1 mmHg≈0.133 kPa):33.20±1.04比13.20±1.03, RVSP(mmHg):62.40±1.54比24.20±1.02, RVHI:42.90±2.51比25.40±2.01, ET-1(ng/L):100.80±20.34比81.50±13.84,均P<0.05],NO水平明显降低(mmol/L:23.20±1.81比31.70±1.49, P<0.05)。与PAH模型组相比,阳性药物组及小青龙汤高、中、低剂量组大鼠mPAP、RVSP、RVHI和ET-1水平均明显降低[mPAP(mmHg):25.50±0.84、26.90±0.74、27.10±1.19、29.10±0.75比33.20±1.04, RVSP(mmHg):54.40±5.14、50.10±1.67、53.10±1.05、56.60±1.07比62.40±1.54, RVHI:41.10±1.19、31.20±1.67、31.30±1.89、40.30±1.88比42.90±2.51, ET-1(ng/L):70.70±7.89、69.90±2.92、71.70±4.32、73.90±5.19比100.80±20.34,均P<0.05],NO水平明显升高(mmol/L:32.50±2.06、34.70±1.16、32.70±1.33、30.10±1.19比23.20±1.81,均P<0.05),且随小青龙汤剂量增加变化更明显,以大剂量组效果更好。结论 小青龙汤可通过调控ET-1和NO水平减轻大鼠PAH,且呈剂量依赖性。

【关键词】 解表扩络; 小青龙汤; 血管内皮素; 微观辨证; 靶点治疗

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0670); 齐鲁医派中医学术流派传承项目(2021-45)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220309-00225

Study on the effect of Xiaoqinglong decoction on vascular endothelin in pulmonary hypertension rat based on Jiebiaokuoluo method

Xu Xiaolu¹, Zhang Jinbo², Wang Rui³, Zhang Wenxin⁴, Shang Lizhen⁵, Zhang Zhenghui⁶

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China; ²Preventive Treatment of Disease, Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264013, Shandong, China; ³Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China; ⁴Yantai Vocational College of Culture and Tourism, Yantai 264600, Shandong, China; ⁵Department of Pulmonology, Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264013, Shandong, China; ⁶Department of Geratology, Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264013, Shandong, China

Corresponding author: Zhang Jinbo, Email: zhangjinbo126@126.com

【Abstract】 Objective To discuss the effect of Xiaoqinglong decoction on vascular endothelin (ET) in rats pulmonary hypertension (PAH) model based on the Jiebiaokuoluo method. **Methods** Sixty male SD rats were randomly divided into six groups: control group, PAH model group, positive drug group, and Xiaoqinglong decoction in the high-dose, medium-dose and low-dose groups, 10 rats in each group. The control group did not receive any treatment. The remaining groups were kept in low-pressure oxygen tanks, injections of lipopolysaccharide (LPS) at 200 μL on day 1 and day 14, respectively. The rats were smoked twice a day from day 2 to day 30 (except day 14) at 4 hours intervals. The rats were placed in a low-temperature environment for 1 hour per day, and were put into cold water to swim (for 2 weeks), while the rats were given a cold diet. After modeling, the control group and the PAH model group were given equal volumes of normal saline; the positive drug group was given bosentan (100 mg/kg); Xiaoqinglong decoction 15, 10 and 5 g/kg was given, respectively, in the high, medium and low dose groups; once daily for 30 days. The mean

pulmonary artery pressure (mPAP) and right ventricle systolic pressure (RVSP) were then measured with right heart catheterization and the right ventricle hypertrophy index (RVHI) was assessed; ET-1 and nitric oxide (NO) levels were determined by radioimmunoassay. **Results** Compared with the control group, the levels of mPAP, RVSP, RVHI and ET-1 were significantly increased in the PAH model group [mPAP (mmHg, 1 mmHg \approx 0.133 kPa): 33.20 ± 1.04 vs. 13.20 ± 1.03 , RVSP (mmHg): 62.40 ± 1.54 vs. 24.20 ± 1.02 , RVHI: 42.90 ± 2.51 vs. 25.40 ± 2.01 , ET-1 (ng/L): 100.80 ± 20.34 vs. 81.50 ± 13.84 , all $P < 0.05$], while NO levels were significantly decreased (mmol/L: 23.20 ± 1.81 vs. 31.70 ± 1.49 , $P < 0.05$). Compared with the PAH model group, the levels of mPAP, RVSP, RVHI and ET-1 in the positive drug group and high, medium, low dose groups of Xiaoqinglong decoction were significantly decreased [mPAP (mmHg): 25.50 ± 0.84 , 26.90 ± 0.74 , 27.10 ± 1.19 , 29.10 ± 0.75 vs. 33.20 ± 1.04 , RVSP (mmHg): 54.40 ± 5.14 , 50.10 ± 1.67 , 53.10 ± 1.05 , 56.60 ± 1.07 vs. 62.40 ± 1.54 , RVHI: 41.10 ± 1.19 , 31.20 ± 1.67 , 31.30 ± 1.89 , 40.30 ± 1.88 vs. 42.90 ± 2.51 , ET-1 (ng/L): 70.70 ± 7.89 , 69.90 ± 2.92 , 71.70 ± 4.32 , 73.90 ± 5.19 vs. 100.80 ± 20.34 , all $P < 0.05$], while NO levels were significantly increased (mmol/L: 32.50 ± 2.06 , 34.70 ± 1.16 , 32.70 ± 1.33 , 30.10 ± 1.19 vs. 23.20 ± 1.81 , all $P < 0.05$), and with the increased dose of Xiaoqinglong decoction, the change was more obvious, and the effect was better in the high-dose group. **Conclusion** Xiaoqinglong decoction can reduce rats PAH by regulating ET-1 and NO levels in a dose-dependent manner.

【Key words】 Jiebiaokuoluo; Xiaoqinglong decoction; Vascular endothelin; Microscopic dialectic; Targeted therapy

Fund program: Chinese Medicine Science and Technology Development Project of Shandong Province (2019-0670); Qilu Medical Sect TCM Academic Sect Inheritance Project (2021-45)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220309-00225

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PAH) 是一种由多种因素引起的肺血管结构和功能异常, 导致肺血管阻力增加, 引起肺动脉压异常升高的临床综合征。流行病学资料显示, PAH 患者的 1 年病死率高达 15%, 特发性及遗传性 PAH 患者经过常规治疗后, 5 年生存率仅为 20.8%^[1-3]。PAH 的发病原因复杂, 但有着相似的病理生理改变, 包括肺动脉收缩力增强、内皮功能障碍、内皮细胞和平滑肌细胞的重塑和增殖等^[4]。内皮细胞对于维持血管的正常功能有重要作用, 血管内皮细胞是肺血管内膜的主要组成部分, 能够感知血流动力学和血液成分的变化并做出一系列适应性反应。内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 能损伤内皮细胞, 受损的内皮细胞合成、分泌一氧化氮 (NO) 减少, 促进炎症细胞和血小板黏附, 促进内皮细胞增殖。NO 和 ET-1 不平衡是引起内皮损伤的重要始动因素, ET-1 能诱导内皮细胞表达和分泌基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、低氧诱导因子- α (hypoxia-inducible factor- α , HIF- α), 促进内皮细胞增殖、迁移、基底膜降解、细胞外基质溶解, 最终形成局部新生血管。研究表明, ET-1 能够诱导肺血管内皮细胞产生微颗粒, 促进炎症反应, 减少 NO 表达进而损伤内皮细胞^[5]。中医治疗 PAH 具有很大优势, 有研究试图从血栓素、ET-1、NO 水平等方面探讨 PAH 的发病机制^[6], 并采用中医药干预方法观察患者的变化, 表明在治疗的总有效率、

症状缓解程度、安全性等方面有较明显的优势^[7-9]。本课题组立足于 PAH “肺脉痿理密塞, 玄府开合不畅”的病机特点, 以“解表舒腠扩络”为治疗思路, 研究解表剂代表方小青龙汤对 PAH 大鼠血管 ET 的影响, 从分子细胞水平探讨解表药物通过调控血管 ET-1 和 NO 水平, 以松弛肺动脉血管壁紧张度、扩展血管内径空间, 改善 PAH 的机制, 从而阐明了解表药“解表舒腠扩络”的功效, 为解表扩络法治疗 PAH 提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及药物: SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只, 体质量 180~200 g, 购自军事医学科学院实验动物中心, 动物合格证号: SCSK(军)2020-004。小青龙汤 (处方: 麻黄 6 g、桂枝 9 g、芍药 9 g、细辛 3 g、半夏 6 g、五味子 3 g、干姜 6 g、甘草 6 g) 加 10 倍水煎 30 min, 麻黄后下, 第 2 次加 8 倍水煎 20 min, 合并煎液浓缩为生药 2 g/mL, 高压灭菌备用。阳性药物波生坦主要成分为 4-叔丁基-N-[6-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲基-苯氧基)-[2, 2']二嘧啶-4-基]苯磺酰胺-水化合物。

1.2 动物分组及模型制备: 将大鼠随机分为空白对照组、PAH 模型组、阳性药物组及小青龙汤高、中、低剂量组, 每组 10 只。除空白对照组外, 其余各组均饲养于低压氧箱内 (温度 20 °C, 湿度 60%), 给予纯净水和全营养饲料, 每日光照 12 h、通风 4 次, 进行适应性饲养 1 周。各组分别在实验开始 1 d 和 14 d 注射脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 200 μ L;

2~30 d(除外14 d)置于烟熏箱内每日烟熏2次(每次14支香烟,烟熏30 min),间隔4 h;烟熏期间将大鼠置于低温环境下(0℃左右)冷冻,每日1 h,待大鼠恢复正常后放入冷水中游泳,在水面淹没大鼠鼻尖时将其捞出,持续2周,同时给予寒凉饮食(冰冻的白菜、西瓜及冰水等)。空白对照组不进行任何处理。制模后,空白对照组和PAH模型组给予等体积生理盐水;阳性药物组给予100 mg/kg波生坦片;小青龙汤高、中、低剂量组分别给予小青龙汤15、10、5 g/kg;各组均每日1次,持续30 d。

1.3 伦理学:本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准,并经烟台市中医医院动物实验伦理委员会审批(审批号:2019-LW-19)。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 血流动力学指标测定:3%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,气管插管后连接肺动脉压力测量仪,将BL-420F生物机能系统一通道连接的软管推入肝素后插入右心室,观察波形并标注;找到肺动脉后插入二通道连接的7号弯针头并固定,观察波形并标注,保存数据。记录各组大鼠的平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)、右心室收缩压(right ventricle systolic pressure, RVSP)等血流动力学指标。

1.4.2 右心室肥厚指数(即Fulton指数, right ventricle hypertrophy index, RVHI)评估^[10]:处死大鼠取出完整心脏和肺脏,预冷生理盐水冲洗后吸干水分,分离并称取右心室、左心室和室间隔质量,采用下述公式计算各组大鼠RVHI。

$$RVHI = \frac{\text{右心室质量}}{\text{左心室质量} + \text{室间隔质量}}$$

1.4.3 血清ET-1和NO水平测定:大鼠测压完毕后取腹主动脉血5 mL,离心分离上层血清,用放射免疫法测定ET-1和NO水平。

1.5 统计学处理:使用SPSS 20.0统计软件对数据进行处理。计量资料呈正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

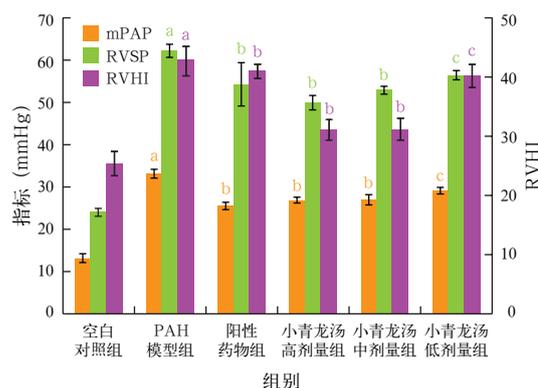
2.1 各组大鼠血流动力学指标和RVHI比较(表1;图1):经低压氧、烟熏等处理30 d后,PAH模型组大鼠mPAP、RVSP和RVHI均明显高于空白对照组,且阳性药物组上述指标均明显低于PAH模型组(均 $P < 0.05$),说明制模成功。与小青龙汤相比,给予小青龙汤干预的各组大鼠mPAP、RVSP和

RVHI均明显降低(均 $P < 0.05$),且随小青龙汤剂量增加上述指标水平逐渐降低。

表1 各组大鼠血流动力学指标和RVHI比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	mPAP(mmHg)	RVSP(mmHg)	RVHI
空白对照组	10	13.20±1.03	24.20±1.02	25.40±2.01
PAH模型组	10	33.20±1.04 ^a	62.40±1.54 ^a	42.90±2.51 ^a
阳性药物组	10	25.50±0.84 ^b	54.40±5.14 ^b	41.10±1.19 ^b
小青龙汤高剂量组	10	26.90±0.74 ^b	50.10±1.67 ^b	31.20±1.67 ^b
小青龙汤中剂量组	10	27.10±1.19 ^b	53.10±1.05 ^b	31.30±1.89 ^b
小青龙汤低剂量组	10	29.10±0.75 ^c	56.60±1.07 ^c	40.30±1.88 ^c

注:RVHI为右心室肥厚指数,PAH为肺动脉高压,mPAP为平均肺动脉压,RVSP为右心室收缩压;与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与PAH模型组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$;1 mmHg≈0.133 kPa



注:RVHI为右心室肥厚指数,PAH为肺动脉高压,mPAP为平均肺动脉压,RVSP为右心室收缩压;与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与PAH模型组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$;1 mmHg≈0.133 kPa

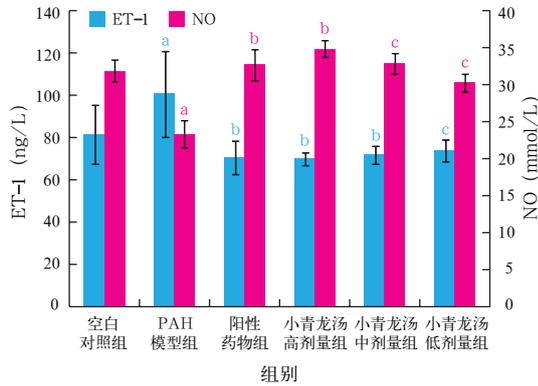
图1 各组大鼠血流动力学指标和RVHI

2.2 各组大鼠血清ET-1和NO水平比较(表2;图2):与空白对照组相比,PAH模型组大鼠ET-1水平明显升高,NO水平明显降低(均 $P < 0.05$);阳性药物组ET-1水平明显低于PAH模型组,NO水平明显高于PAH模型组(均 $P < 0.05$)。与PAH模型组相比,给予小青龙汤干预的各组大鼠ET-1水平均明显降低,NO水平均明显升高(均 $P < 0.05$),且随小青龙汤剂量增加变化更明显。

表2 各组大鼠血清ET-1和NO水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	ET-1(ng/L)	NO(mmol/L)
空白对照组	10	81.50±13.84	31.70±1.49
PAH模型组	10	100.80±20.34 ^a	23.20±1.81 ^a
阳性药物组	10	70.70±7.89 ^b	32.50±2.06 ^b
小青龙汤高剂量组	10	69.90±2.92 ^b	34.70±1.16 ^b
小青龙汤中剂量组	10	71.70±4.32 ^b	32.70±1.33 ^c
小青龙汤低剂量组	10	73.90±5.19 ^c	30.10±1.19 ^c

注:ET-1为内皮素-1,NO为一氧化氮,PAH为肺动脉高压;与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与PAH模型组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$



注: ET-1 为内皮素 -1, NO 为一氧化氮, PAH 为肺动脉高压; 与空白对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 PAH 模型组比较, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.05$

图2 各组大鼠血清 ET-1 和 NO 水平

3 讨论

目前 PAH 的发病机制虽未明确,但有研究显示,血管内皮功能障碍是诱发 PAH 的初始因素,且与病情严重程度呈正相关^[11-12]。ET 主要存在于血管内皮细胞,是调节心血管功能的重要因素,在维持基底血管张力和心血管稳态方面起重要作用。ET-1 是血清内最强的缩血管物质,对维持血管紧张性活动和血压都有重要的作用。肺脏是 ET-1 在机体内作用和代谢的重要器官,ET-1 在肺部组织的表达水平高于其他器官组织。肺内能够合成 ET-1 的主要细胞是内皮细胞和上皮细胞,当机体病变时产生的细胞因子也可促使血管平滑肌细胞合成和释放 ET-1。NO 与 ET-1 相互拮抗,NO 可抑制 ET-1 分泌,而 ET-1 通过 ET 受体 A 抑制 NO 释放,通过 ET 受体 B 促进 NO 释放。目前临床上主要通过扩血管来缓解肺动脉压力的升高,包括吸入 NO、血管扩张剂、钙通道阻滞剂、静脉内前列腺素和 ET 受体拮抗剂。这些治疗方法实际上只是延缓了临床相关症状的进展,而对 PAH 晚期及疾病预后的影响并不理想。

中医学中尚未涉及 PAH 的相应疾病,根据患者胸闷、痰多喘息、气短等临床症状^[13],将其归为中医“肺胀”“胸痹”“喘证”等范畴,其中,以“肺胀”者最多^[14]。肺胀是指病位在肺的胀病,是肺气壅塞、胀满,导致不能敛降的一种病症。元·朱丹溪在《丹溪心法》中提到“肺胀而咳,或左或右不得眠,此痰挟瘀血碍气而病”,指出痰湿浊瘀内结、阻碍气机是疾病发生的主要因素;唐荣川的《血证论》亦认为此病病机与痰、瘀有关。现代医家认为,肺气郁滞,血流受阻,停而为瘀,水液运行受阻,聚而为痰,痰瘀互阻于肺,病理产物为痰湿浊瘀^[15]。现代相关研究

亦提示,痰瘀阻肺证是临床出现频率最高的证型之一^[16]。只在宏观上根据痰湿浊瘀的特点,针对胸闷、痰多、喘息、气短等临床症状而选方用药,缺少微观上的精准定位,靶点治疗。

本研究在宏观基础上微观辨证,精准定位 PAH 的病机为“肺脉腠理密塞,玄府开合不畅”,肺的宣发肃降功能受阻,影响清气、谷气、宗气及营卫、气血、精神的升降出入,气机不畅,则生痰湿浊瘀^[17-18];久病则耗气,气虚则无力充填络道,脉络表腠虚涩而结滞,则玄府虚闭,气机不利。气络受损,久病必入血络,则血行缓慢瘀滞^[19]。即《内经》“表实者,里必虚,络实者,经必虚”。因此,在 PAH 早期,最先出现的病理因素为痰浊,日久痰浊与瘀血并存,最终痰浊、瘀血、水饮互结,共同为患。在这些病理产物的影响下导致肺络脉壁增厚僵硬、血管管腔狭窄的同时血流减少,脉络无以滋养而紧缩,最终使肺血管压力不可逆性升高,引起 PAH^[20]。这与西医中 PAH 两个主要致病过程,即血管内皮功能障碍导致血管舒张功能的降低和(或)血管收缩功能的增加,破坏血管壁的正常结构和功能病理过程极为吻合。治疗上采用解表舒腠扩络法可开发郁结,则气通、津液宽行^[21]。解表舒腠扩络法调节肺的宣发肃降功能,肺气宣发卫气和津液于皮毛;皮毛能宣散卫气津液以调节呼吸与汗液的排泄,使腠理玄府扩展、全身皮毛的经络在络脉的扩展充盈的同时亦随即扩展,可使分布于机体表里上下各个层次的“玄府”及“玄微府”开合通畅,营卫、气血、津液流行通达,气机出入升降有序,达到启毛窍、行气血、和营卫、调升降、开壅闭、畅经络、通脏腑的治疗效应^[22],故《素问·经脉别论》曰:“肺朝百脉,输精于皮毛。”肺宣发肃降的升降出入运动使全身腠理玄府得通,气血津液趋向于脏腑、肌腠、经脉(血管)、经络之表,全身表腠松弛而舒张,因而肌体气机通道增宽——外舒则内展,即所谓“解表宽中”“解表扩络”之法^[23-24],这是解表药的辛散、开发、走窜、宣通之性,不仅能开发肌体外表腠理(玄府)^[25-26],而且能宣通肌体内脏腑经脉组织表膜腠理玄府^[27],起到“解表舒肌缓腠扩络”的功效^[28-29]。为从分子水平证明解表扩络作用于 PAH 血管 ET 的功效,选取辛温解表、温化里饮方小青龙汤为中药试剂进行实验。

本课题组前期遵循齐鲁河间宣通医学中医流派“解表扩络”的理论,采用解表舒肌缓腠扩络、化

痰散瘀的方法,针对呼吸系统及循环系统疾病患者出现的胸闷、胸痛、气促、呼吸困难、咳喘、痰多、恶心呕吐等症状,取得了明显的疗效^[30-32],为小青龙汤的实验研究提供了研究思路和研究基础。因此,本研究通过低压氧箱内饲养大鼠及注射LPS(每次200 μL)和烟熏刺激法建立大鼠心肌低氧PAH模型,选用宣肺解表的小青龙汤进行干预,以血管ET-1为主要观察指标,同时系统观察模型大鼠治疗前后血清NO水平和心肺病理切片,探讨小青龙汤对PAH大鼠的保护作用。结果显示,小青龙汤各剂量组mPAP、RVSP和RVHI均明显低于PAH模型组,表明高剂量小青龙汤能够明显改善PAH大鼠的临床症状;小青龙汤又可以降低PAH大鼠的ET-1水平,升高NO水平,表明小青龙汤可以通过调节NO和ET-1含量的动态平衡,有效改善大鼠的PAH;上述作用以小青龙汤与西药有效成分波生坦相当。本实验从细胞分子水平探讨解表药物通过调控血管ET-1和NO,松弛肺动脉血管壁紧张度、扩展血管内径空间,改善PAH的机制,阐明了解表药“解表舒腠扩络”的功效,证明了“解表扩络”理论的科学内涵,拓宽传统宣肺解表法的应用范围,为今后临床辨证治疗PAH提供了新的思路和方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zeng WJ, Sun YJ, Gu Q, et al. The impact of pulmonary arterial hypertension-targeted therapy on survival in Chinese patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2012, 2 (3): 373-378. DOI: 10.4103/2045-8932.101655.
- [2] Giris RE, Hoepfer MM. Pulmonary hypertension in fibrosing idiopathic interstitial pneumonia: uncertainties, challenges and opportunities [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40 (9): 872-881. DOI: 10.1016/j.healun.2021.03.004.
- [3] Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies [J]. *Circulation*, 2010, 121 (18): 2045-2066. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847707.
- [4] Robinson JC, Pugliese SC, Fox DL, et al. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18 (6): 47. DOI: 10.1007/s11906-016-0657-2.
- [5] Brewster LM, Garcia VP, Levy MV, et al. Endothelin-1-induced endothelial microvesicles impair endothelial cell function [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2020, 128 (6): 1497-1505. DOI: 10.1152/jappphysiol.00816.2019.
- [6] 王传博,李泽庚,彭波,等.中医药防治慢阻肺肺动脉高压的临床研究进展 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7 (4): 358-360. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6613.2012.04.031.
- [7] 李文怡.中医药防治慢阻肺肺动脉高压的临床分析 [J]. *中国社区医师*, 2018, 34 (36): 99, 101. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2018.36.061.
- [8] 郝妍丽.中医药防治慢阻肺肺动脉高压的临床研究进展 [J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4 (36): 7. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2016.36.005.
- [9] 陈晓英.中医药防治慢阻肺肺动脉高压的临床研究 [J]. *数理医药学杂志*, 2016, 29 (2): 205-206. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2016.02.026.
- [10] Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension [J]. *Coron Artery Dis*, 2005, 16 (1): 13-18. DOI: 10.1097/00019501-200502000-00003.
- [11] Dara A, Arvanitaki A, Theodorakopoulou M, et al. Non-invasive assessment of endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension [J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2021, 32 (1): 6-14. DOI: 10.31138/mjr.32.1.6.
- [12] 王佳岳,华毛,刘汉芸.内皮功能障碍在COPD中的研究进展 [J/OL]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2021, 14 (5): 681-683. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.05.040.
- [13] 董丽君,程江涛.中药防治肺动脉高压的研究现状 [J]. *中国现代医生*, 2014, 52 (34): 154-156, 160.
- [14] 姚华,孙学东.肺动脉高压的病因病机及中医药治疗 [J]. *吉林中医药*, 2010, 30 (4): 283-284. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5699.2010.04.004.
- [15] 闫素.邵念方治疗肺动脉高压案1例 [J]. *河南中医*, 2011, 31 (10): 1194-1195. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2011.10.042.
- [16] 徐欣,曲妮妮.基于现代文献研究肺动脉高压中医证型分布规律 [J]. *河南中医*, 2019, 39 (2): 245-249. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2019.02.0061.
- [17] 张金波,孙丽,李史清,等.中药清燥润肺化痰行血汤对PM2.5致小鼠呼吸系统疾病的治疗作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (10): 916-920. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.10.011.
- [18] 张海蓉,张正辉,张金波,等.张金波教授“解表扩络”法治肺结节病经验总结 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14 (9): 1232-1235. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.190911.
- [19] 杨萌,陆鹏,胡幼平.从玄府与络脉的关系论络病的治疗 [J]. *湖南中医杂志*, 2016, 32 (6): 146-147. DOI: 10.16808/j.cnki.issn.1003-7705.2016.06.075.
- [20] 曲妮妮,石晓乐,刘创.基于络病理论的肺动脉高压中医病机、治法探究 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39 (3): 6-8. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.03.002.
- [21] 刘完素. *伤寒直格* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 35-36.
- [22] 白钢,侯媛媛,姜民,等.基于“肺主宣发”与“肺主治节”的中药药效物质基础及其生物学机制研究 [J]. *中草药*, 2017, 48 (19): 3901-3909. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.19.001.
- [23] 张金波,孙广仁.肝气郁结证从肺论治的理论探讨 [J]. *中国民族民间医药*, 2008, 17 (2): 63-64. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2008.02.043.
- [24] 张金波,张雷,陈艳霞,等.中药清燥润肺化痰行血汤对PM2.5致肺损伤小鼠的干预作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (5): 465-468. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.015.
- [25] 王明杰,黄淑芬,罗再琼,等.解表药之再认识 [J]. *中医研究*, 2014, 27 (4): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2014.04.01.
- [26] 张再康,盖红肖.刘完素开通玄府法在诊治疾病中的应用 [J]. *中医药学报*, 2018, 46 (2): 10-16. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.180038.
- [27] 张金波,王新陆.从《素问·热论》宣解通透观探讨新型冠状病毒肺炎的治疗 [J]. *山东中医杂志*, 2020, 39 (9): 903-905, 949. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2020.09.002.
- [28] 张金波,王新陆,孙丽,等.清肺化痰行血宽中方对PM2.5引起慢性支气管炎大鼠肺组织病理学及血清IL-8、TNF-α的影响 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15 (12): 2028-2031. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.12.007.
- [29] 张金波.康肺散结汤直肠给药治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 190-193. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.008.
- [30] 张正辉,张海蓉,张金波.解表宽中法治肺慢阻肺急性加重期的临床观察 [J]. *湖北中医杂志*, 2019, 41 (7): 32-33.
- [31] 张金波,慕岳峻.中药在维持化疗中作用研究的新进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (6): 669-672. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.033.
- [32] 徐小璐,张金波,王蕊,等.张金波教授“解肌扩脉”法治冠心病心绞痛经验总结 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28 (6): 738-741. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.022.

(收稿日期: 2022-03-09)