

引用:张敏捷,曲妮妮,张全英,秦一冰,尹举,王治涵.基于“虚气留滞”探讨中医药调控细胞铁死亡对低氧性肺动脉高压的影响[J].中医导报,2025,31(12):196-202,210.

基于“虚气留滞”探讨中医药调控细胞铁死亡对低氧性肺动脉高压的影响*

张敏捷¹,曲妮妮²,张全英³,秦一冰¹,尹 举⁴,王治涵⁵

(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110033;

2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032;

3.山东中医药大学第一临床学院,山东 济南 250014;

4.辽宁中医药大学附属第二医院,辽宁 沈阳 110034;

5.沈阳航天医院,辽宁 沈阳 110044)

[摘要] 低氧性肺动脉高压(HPH)是一种由慢性缺氧引发的肺血管重构性疾病,其病理机制与细胞铁死亡密切相关。细胞铁死亡特征是细胞内脂质过氧化物的积累和铁代谢异常,导致细胞膜完整性破坏和细胞死亡,是一种铁依赖性的程序性细胞死亡方式。本文基于中医“虚气留滞”理论,系统探讨中医药调控细胞铁死亡在HPH中的作用。“虚气留滞”是HPH细胞铁死亡的病机概括,“虚气”(元气亏虚)为本,“留滞”(气滞血瘀,痰热阻肺)为标,二者互相影响,推动疾病发展。通过整合现代分子生物学机制与中医病机理论,提出HPH细胞铁死亡中“元气亏虚(线粒体功能障碍)-气滞血瘀(脂质过氧化)-痰热阻滞(炎症反应)”的中西医结合病理模型。基于“虚气留滞”病机,提出“益气培元、行滞化痰”的中医药治疗原则:早期以补肺汤、参附注射液等中药补益肺脾肾元气,上调GPX4/SLC7A11通路抑制铁死亡;中、后期联合血府逐瘀汤、芪白平肺胶囊等中药行滞化痰,调控TLR4/NF- κ B与PI3K/Akt/Nrf2信号轴,改善氧化应激与炎症微环境,抑制铁死亡。

[关键词] 低氧性肺动脉高压;细胞铁死亡;虚气留滞;中医药;HPH

[中图分类号] R256.14 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)12-0196-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.12.032

Exploration on the Effect of Traditional Chinese Medicine Regulation of Cellular Ferroptosis on Hypoxic Pulmonary Hypertension Based on the Theory of "Stagnation of Deficient Qi"

ZHANG Minjie¹, QU Nini², ZHANG Quanying³, QIN Yibing¹, YIN Ju⁴, WANG Yehan⁵

(1.Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning 110033, China; 2.Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning 110032, China; 3.The First Clinical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250014, China; 4.The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning 110034, China; 5.Shenyang Aerospace Hospital, Shenyang Liaoning 110044, China)

[Abstract] Hypoxic pulmonary hypertension (HPH) is a pulmonary vascular remodeling disease caused by chronic hypoxia, and its pathological mechanism is closely related to cellular ferroptosis. Characterized by the accumulation of intracellular lipid peroxides and abnormal iron metabolism, ferroptosis leads to the destruction of cell membrane integrity and cell death, which is an iron-dependent form of programmed cell death. Based on the traditional Chinese medicine (TCM) theory of "stagnation of deficient Qi", this paper systematically discusses the role of TCM in regulating cellular ferroptosis in HPH. "Stagnation of deficient Qi" summarizes the patho-

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(82374378);辽宁省自然科学基金计划项目(辽科发[2022]32号);辽宁省教育厅重点项目(辽教办[2021]454号)

通信作者:曲妮妮,女,教授,研究方向为中西医结合治疗呼吸系统疾病

genesis of cellular ferroptosis in HPH, where "deficient Qi" (primordial Qi deficiency) is the root cause and "stagnation" (Qi stagnation and blood stasis, phlegm-heat obstructing the lung) is the superficial manifestation. These two factors interact with each other and drive the progression of the disease. By integrating modern molecular biological mechanisms with TCM pathogenesis theory, this paper proposes an integrated Chinese and western medicine pathological model of "primordial Qi deficiency (mitochondrial dysfunction) – Qi stagnation and blood stasis (lipid peroxidation) – phlegm-heat obstruction (inflammatory response)" in cellular ferroptosis of HPH. Based on the pathogenesis of "stagnation of deficient Qi", the TCM treatment principles of "replenishing Qi and cultivating primordial Qi, promoting Qi movement and resolving phlegm" are put forward: in the early stage, Chinese medicinals such as Bufe Decoction (补肺汤) and Shenfu Injection (参附注射液) are used to tonify the primordial Qi of the lung, spleen and kidney, and up-regulate the GPX4/SLC7A11 pathway to inhibit ferroptosis; in the middle and late stages, Chinese medicinals such as Xuefu Zhuyu Decoction (血府逐瘀汤) and Qibai Pingfei Capsule (芪白平肺胶囊) are combined to promote Qi movement and resolve phlegm, regulate the TLR4/NF- κ B and PI3K/Akt/Nrf2 signaling axes, improve oxidative stress and inflammatory microenvironment, and inhibit ferroptosis.

[Keywords] hypoxic pulmonary hypertension; cellular ferroptosis; stagnation of deficient Qi; traditional Chinese medicine; HPH

低氧性肺动脉高压(hypoxic pulmonary artery hypertension, HPH)是一种由于多种原因的长期缺氧而导致的肺动脉压力持续升高的一种病理状态,临床表现为劳力性呼吸困难、胸痛、晕厥甚至右心衰竭^[1]。HPH常见于患有慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、睡眠呼吸暂停综合征、间质性肺疾病以及居住在高海拔地区的人群^[2]。2018年国际肺动脉高压协会将肺动脉高压分为五类,HPH属于其中的一种常见类型^[3]。其特征是肺血管阻力增加,导致右心室负荷加重,最终可能引发右心衰竭。细胞铁死亡是一种铁依赖性的程序性细胞死亡方式,其特征在于细胞内脂质过氧化物的积累,导致细胞膜完整性破坏和细胞死亡^[4]。研究表明,低氧性肺动脉高压的发生与发展和细胞铁死亡密切相关,因此参与调控铁代谢,预防铁死亡,对防治低氧性肺动脉高压有重要意义。

“虚气留滞”首见于宋代杨士瀛的《仁斋直指方》,其言“虚者,时胀时减,虚气留滞,按之则濡,法当以温药和之”。此后,多有医家在杨士瀛因虚而滞的病机特点基础之上对其他疾病进行论述,如明代张三锡描述“白虎历节”“今人多内伤,气血亏损,湿痰阴火流滞经络”。在这一过程中,“虚气留滞”作为一种病机理论已初步形成。直到现代,王永炎院士结合自身临床经验,引用“虚气留滞”一词提出具有总结性特点的重要中医病机理论。“虚气留滞”是指因元气虚损、气血相失,导致气血津液等流动物质阻滞经络脉道、瘀滞机体的病理过程^[5]。中医学认为,HPH病位在肺与络脉,属于“肺胀”“喘证”“胸痹”等范畴。属虚实夹杂、本虚标实之证。在“虚气留滞”理论中,肺肾亏虚,虚气渐生为内之本,气虚则血亏,气血亏虚则五脏不通,因而气滞、血瘀、痰饮、火热皆可致瘀留滞为病,此为外在之标。现代医学研究表明,在HPH中肺血管的持续收缩和重构导致血流动力学改变,进而影响气体交换和氧气输送。作为代偿,机体通过增加血红蛋白来补偿氧气输送

的不足^[6]。这种情况下,“虚气留滞”可以被理解作为一种慢性缺氧状态下的代偿机制,其中铁代谢异常可能起到关键作用。因此,本文将“虚气留滞”与低氧性肺动脉高压中的铁代谢异常联系起来,进一步探索其在疾病发生发展中的作用,以期为HPH临床防治提供新思路。

1 细胞铁死亡对HPH的影响

1.1 细胞铁死亡机制 细胞铁死亡特征是细胞内脂质过氧化物的积累和铁代谢异常,导致细胞膜完整性破坏和细胞死亡,所造成的一种铁依赖性的程序性细胞死亡方式^[7]。铁死亡的调控机制涵盖铁代谢的摄取、储存、利用和排泄等环节^[8]。铁离子作为催化剂,通过参与Fenton反应,生成高度反应性的羟基自由基。这些自由基攻击细胞膜上的多不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化链式反应,最终导致细胞死亡^[9-10]。

1.2 细胞铁死亡在HPH中的作用

1.2.1 线粒体功能障碍-细胞铁死亡与HPH 研究发现,在电镜观察下,铁死亡发生时常伴随着线粒体形态改变,这一结果为细胞铁死亡与线粒体形态功能的关联提供了直接证据。线粒体是细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的重要来源。有研究表明,在细胞铁死亡过程中,线粒体ROS的产生和积累显著增加,过量的ROS会导致脂质过氧化,进而引发细胞死亡^[11]。线粒体能够吸收细胞外的铁离子,并通过特定的转运体将其导入线粒体内部。这些铁离子可用于合成血红素和铁硫原子簇(Fe-S cluster, Fe-S),或储存在线粒体铁蛋白中,然而,线粒体铁代谢受损会导致铁离子过载,进而与线粒体内的脂质和脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic Acid, DNA)发生氧化反应,破坏线粒体的结构和功能^[12]。线粒体功能障碍直接影响肺动脉内皮细胞和平滑肌细胞的功能,导致血管结构受损或功能失常,进一步加剧肺动脉高压低氧的病理过程。

1.2.2 脂质过氧化-细胞铁死亡与HPH 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)是脂质氧化的主要底物,

它们在酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(Acyl-CoA synthetase long-chain family member4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(llyso-PLacyltransferases 3, LPCAT3)的催化后被纳入膜磷脂,并经过脂肪氧合酶氧化为脂质过氧化物^[13]。这些脂质过氧化物直接破坏细胞膜,导致细胞功能障碍及死亡,造成肺组织损伤和肺血管重构。细胞铁死亡是一种铁依赖性、非凋亡性的细胞死亡形式,脂质过氧化物酶谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)将脂质过氧化物转化为脂质醇,这个过程可以防止Fe²⁺依赖性形成有毒脂质活性氧(ROS)。GPX4功能的抑制导致脂质过氧化,并可诱导细胞铁死亡的发生。另外,脂质过氧化也可以诱导自噬降解途径的选择性激活,促使铁积累的增多导致铁死亡^[14]。在细胞铁死亡过程中,GPX4的活性被抑制,导致脂质过氧化物积累,进而引发血管内皮细胞损伤甚至死亡。内皮细胞损伤后释放的生长因子会刺激平滑肌细胞增殖而使血管壁变得更加僵硬,管腔狭窄,进一步加剧了HPH的形成。

1.2.3 炎症反应-细胞铁死亡与HPH 细胞铁死亡可以调节肺血管中的代谢和炎症机制,在HPH的发生和发展中扮演了重要角色。细胞铁死亡能够激活补体系统,招募巨噬细胞和中性粒细胞,并释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),从而引发炎症反应。这些炎症因子进一步促进了肺动脉内皮细胞的损伤和平滑肌细胞的增殖^[8,15]。铁死亡所造成的氧化还原紊乱和脂质过氧化增加可激活多种炎症细胞和途径,而炎症细胞因子反过来又加重细胞内氧化应激和过度脂质过氧化进而加速铁死亡的进程。这一进程具体表现为,铁死亡细胞会释放HMGB1重组蛋白, HMGB1通过直接作用于不同细胞类型中的模式识别受体,包括Toll样受体4(toll like receptor 4, TLR4),诱导巨噬细胞和中性粒细胞的炎症反应。在炎症反应中,特别是IL-6/JAK/STAT3信号通路的调节作用,是细胞内铁稳态的关键调节机制^[16]。因此,通过控制炎症因子,调节信号通路以控制细胞铁死亡,维持铁稳态,可能对控制HPH的病理过程有着重要的意义。

2 HPH“虚气留滞”病机与细胞铁死亡的关系

在细胞铁死亡过程中,铁稳态的失衡使线粒体代谢受损,进而导致脂质过氧化和炎症反应,最终出现细胞死亡,加剧HPH的病理进程。而这一过程与HPH“虚气留滞”病机变化高度吻合,铁稳态失衡、线粒体损伤即虚气渐生的过程,也是病机变化的内在之本,而脂质过氧化和炎症因子的过量堆积、血管结构改变造成气滞、血瘀、痰饮、水湿、火热留滞为病机变化外在之标。以此总结出HPH细胞铁死亡中“元气亏虚(线粒体功能障碍)-气滞血瘀(脂质过氧化)-痰热阻滞(炎症反应)”的中西医结合病理模型。

2.1 肺脾肾-元气亏虚为HPH内在之本 “虚气”最早见于《素问》,其载“故令有形之地受无形之虚气,而生化万物也”。这里的虚气指的是构成宇宙万物的基本物质,也是人体结构的基本单位。《素问·逆调论篇》曰:“虚喘者无邪,元气虚也。”在“虚气留滞”理论中,“虚气”多指元气的亏虚。HPH的病位在肺脾肾,早期病机是肺脾肾虚气内生,即脏腑功能下降。《灵枢·本神》曰:“肺藏气,气舍魄,少气,实则喘喝胸盈仰息。”肺

气虚损是HPH的最早期表现,HPH多由慢性肺疾病或长期缺氧性疾病发展而来,久病必虚,气虚为首,肺主一身之气,导致人体元气亏虚,肺主呼吸之气,故各种原因引起的缺氧、呼吸困难是HPH早期的表现。《类经·卷十二》谓“肺病则及脾,盗母气也,肺金受伤,窃其母气,故脾不能守”。肺气虚损,子盗母气,导致脾气不足,脾失运化,后天水谷精微无以化生,则元气难以充养而亏虚,水饮不得温化而生痰湿阻塞肺脉,是HPH的病因之一。《诸病源候论》曰:“肾咳之状,咳则腰背相引而痛,甚则咳逆。”肺为气之主,肾为气之根,肺气亏虚,则吸入之清气难以维持深度,导致肾气纳摄无源,正所谓“初咳在肺,久咳在肾”。肾气亏虚即元气亏虚,则气血阴阳俱虚,导致HPH喘息无力,甚至动则喘甚,迁延难愈,并发症极多。综上,HPH病位在于肺脾肾三脏,人体元气亏虚是HPH的主要病因。

现代医学研究发现,中医“气”与线粒体联系密切,通过补气法可以有效改善线粒体功能、减轻细胞凋亡的程度,这种方法逐渐被应用到慢性肾病、肝病以及肺病等领域的研究当中^[17-19]。在细胞铁死亡的过程中,线粒体结构功能障碍直接影响ATP的生成,减少能量的供给,这与“虚气留滞”,人体元气亏虚,元阴元阳不足,脏腑机能下降,导致人体能量不足的理论不谋而合。线粒体形态功能的正常对于维持细胞活性十分重要,铁代谢紊乱中过量的铁堆积导致ROS产生,抗氧化能力降低,氧化磷酸化受损,线粒体数量减少,可以直接影响肺血管表皮细胞活性,导致血管结构损伤而产生缺氧高压的病理表现^[20]。因此,肺脾肾气虚导致元气亏虚,肺血管细胞铁死亡,线粒体供能不足是HPH的内在之本。

2.2 实邪留滞为HPH外在之标

2.2.1 气滞血瘀,虚滞夹杂 《医林改错》曰:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”在HPH中,元气内虚为病之根本,气虚推动无力,血液运行不畅,阻塞脉道,而成血瘀;气虚温煦失职则寒凝血滞,加重血瘀,故《寿世保元》有言:“气有一息之不运,则血有一息之不行。”而瘀血阻塞肺脉破坏脉道结构,导致气滞更甚,使得肺脉壅塞不通,呼吸困难。肺朝百脉,肺气虚衰肺脉壅塞则助心行血无力,进而导致心脉瘀阻,胸闷胸痛,加重心脏负担,最终导致右心衰竭。《素问玄机原病式》曰:“闭塞之则气血行微,而其道不得通利,故劣弱也。”气滞血瘀相反又会影响气血生成,使“虚气”更重,元气亏虚,病情反复难以痊愈。

HPH早期(代偿期)病症以虚证为主,随着病情的发展,会逐渐转化为留滞实证。这种由虚转实的病机与铁死亡中线粒体凋亡和脂质过氧化极为相似。研究表明,铁离子过载能使红细胞携带的血红蛋白增加,血液黏稠度增加,红细胞与动脉壁碰撞,诱导其膜脂质的局部滞留和局部溶血,释放出对动脉细胞(如内皮细胞和平滑肌细胞SMC、心肌细胞、神经元等)具有高毒性的血红素诱发细胞凋亡,造成局部溶血和全身动脉壁的粥样硬化^[21]。这一病理反应使得支气管内皮平滑肌细胞和心肌细胞受损,导致低氧性肺动脉高压和右心衰竭等气滞血瘀的病理现象^[22]。此外,在铁死亡过程中,多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)如花生四烯酸

(arachidonic acid, AA)或肾上腺酸(adrenic acid, AdA)在特定酶的作用下被转化为容易受到氧化的磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE_s),然后经过氧化反应生成脂质过氧化物^[23-24]。这些脂质过氧化物的积累会导致细胞膜结构和功能的不可逆破坏,这些脂质过氧化物的积累不仅直接损伤心肌细胞,还可能通过激活炎性坏死信号通路,导致促炎细胞因子的产生增加,进一步加剧心肺脏功能障碍,从而加重气滞血瘀的症状^[25]。

2.2.2 痰热阻滞,滞重虚轻 《景岳全书·杂证谟》曰:“痰,即人之津液,无非水谷之所化……若化失其正,则脏腑病,津液败,而血气即成痰涎。”一者,“虚气”内存,脾气虚弱,水谷精微无以运化,清气不升,浊气不降,积水成湿,积湿成痰。二者,气滞血瘀,积聚脉络,阻塞水液,运化不利,积湿成痰。《证治汇补·痰证》:“脾为生痰之源,肺为贮痰之器。”运化不利的痰液贮存于肺脉之中,气血难以运行,加重气滞血瘀。《金匱钩玄》曰:“气有余便是火。”痰湿阻滞,气血壅塞,终化火热,痰热并重,侵蚀肺脉,灼伤肺液,则咳嗽难出,烦躁难寐,胸闷灼痛,呼吸不利,导致肺动脉压力升高,留滞症状明显加重。在HPH后期,气虚血瘀导致气血运行受阻,水液津液输布困难,化成痰湿,积湿成热,痰(湿)热相互促进,阻塞肺脉,在气虚血瘀的基础上加重了HPH,有形邪气困于脉道,引起脉道的结构重塑,使机体难以继续代偿,进一步造成右心衰竭,广泛的肺血管闭塞和重塑使右心室后负荷加重导致心肌纤维化和功能衰竭。可见元气亏虚是HPH发病的始发病因,然留滞与脉道血瘀、痰热等有形实邪是影响HPH中后期疾病转归的关键环节。此时HPH痰热阻滞,留滞的表现大于元气亏虚,疾病容易恶性发展。

HPH疾病由以虚为主逐渐转化为滞重虚轻的过程与铁死亡过程中炎症因子的堆积相吻合。由于元气亏虚,肺脏通气换气能力不足造成肺动脉的缺氧,诱发细胞凋亡以及铁死亡的发生。现代研究表明,肺疾病中的炎症反应与“痰热”即黏液高分泌状态有着密切的关系。在呼吸道黏膜病变过程中,纤毛柱状上皮细胞呈现促炎因子分泌亢进状态,同时伴随血管紧张素转化酶、中性肽链内切酶等关键调节蛋白的合成减少。这种失衡的微环境协同多种免疫细胞及信号分子共同作用,促使气道上皮细胞发生表型转化,特别是以黏蛋白5B为代表的黏蛋白合成通路持续激活,诱发支气管假复层纤毛上皮异常化生为杯状细胞,同时黏液腺体呈现肥大性改变,形成特征性的黏液高分泌病理模式^[26]。该病理过程不仅破坏黏液-纤毛运输系统的生理节律,更通过持续性黏液栓形成和气道重塑,最终发展为进行性支气管管腔狭窄与通气功能障碍^[26]。铁死亡介导的炎症过程也进一步加剧了脂代谢的紊乱,铁死亡不仅激活补体系统,还能招募巨噬细胞,这些炎症细胞在肺血管系统中的积累进一步促进了疾病的进展。此外,铁死亡导致的肺动脉内皮细胞损伤会释放损伤相关分子模式(DAMPs),这些分子模式能够激活先天免疫系统,从而加剧炎症反应和脂代谢紊乱。研究表明,铁死亡抑制剂如Ferrostatin-1在肺动脉高压大鼠模型中能够显著减轻疾病的严重程度。这些抑制剂通过抑制铁死亡过程,减少了脂质过

氧化和炎症反应,从而改善了肺血管功能和脂代谢状态^[27]。综上所述,在HPH疾病后期,炎症因子的不断堆积标志着铁死亡的进一步加剧,此时也是HPH留滞邪重的阶段,常伴有血瘀、痰湿、痰热等实性病理产物,这也意味着机体难以代偿肺血管的低氧高压的病理环境,疾病进入后期。

综上所述,“虚气留滞”理论不仅贯穿于HPH前中后期的中医病机演变,也更好地解释了肺动脉细胞铁死亡的病理发展转变,即“元气亏虚(线粒体功能障碍)-气滞血瘀(脂质过氧化)-痰热阻滞(炎症反应)”的传变方式。肺脾肾亏虚所致的元气亏虚是HPH的发病根本,疾病早期病机演变,是细胞内铁稳态失衡、线粒体供能不足的病理基础。随着疾病发展,逐渐因虚转实,元气亏虚所导致的气滞血瘀是HPH中期的病机变化,同时也是铁离子过载和脂质过氧化物产生的微观体现。在疾病后期,逐渐由虚滞夹杂转化为以留滞为重,血瘀痰热等有形实邪阻塞肺脉,进一步损害元气,进入HPH失代偿期,病情容易恶性发展,此时的病理表现是细胞铁死亡、炎症因子和脂质过氧化物堆积以及肺动脉内皮细胞死亡和结构破坏。因此,“虚气留滞”不仅是HPH前中后期病机演变规律的高度概括,同时,也是肺动脉内皮细胞和平滑肌细胞铁死亡中医病机的微观体现。(见图1)

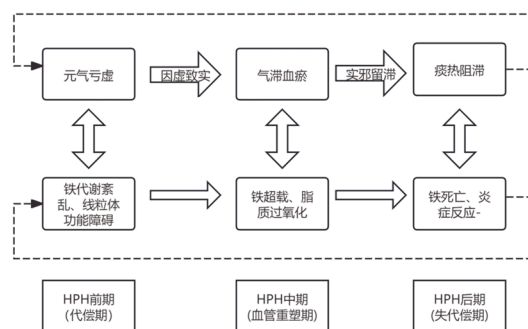


图1 “虚气留滞”与细胞铁死亡、HPH的中西医结合病理模型

3 基于“虚气留滞”调控细胞铁死亡防治HPH

3.1 益气培元法 元气亏虚是HPH发病的内在之本,益气培元法是治疗该病的重要法则。HPH早期,患者常见气短、乏力、头晕、胸闷等虚性表现,故早期治疗以培护元气,补益虚损为主,临床选方用药当以补气为主。若病位在脾肺,应补脾肺之气,方选用补肺汤或四君子汤加减。人参、黄芪、红景天补益肺气;炒白术、茯苓健脾益气,培土生金。有研究表明,黄芪中的槲皮素通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),减少脂质过氧化物的积累并上调谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)表达,从而抑制铁死亡并改善线粒体功能^[28]。人參能够调节免疫细胞功能,影响铁代谢相关的炎症反应^[29]。红景天可以通过抑制核转录因子-κB(nuclear transcription factor-κB, NF-κB)和激活核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶1(hemeoxygenase 1, HO-1)来减轻肺动脉内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAECs)的凋亡,保护肺动脉内皮细胞缺氧状态^[30]。复方补肺汤可通过补益肺气、活血通络,显著改善HPH大鼠肺组织线粒体功能,抑制铁死亡发生。研究表明,该复方可通过激活SLC7A11/GPX4通路上调谷胱

甘肽 (glutathione, GSH) 活性及降溶质载体家族7成员11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 蛋白表达, 减少脂质过氧化物 (MDA) 生成, 修复线粒体损伤, 降低肺组织 Fe^{2+} 浓度, 保护肺血管内皮细胞^[31]。若病位重在肺肾, 则应补肺肾之气, 方选用益气活血补肾汤加减, 在党参、黄芪的基础上, 可选用肉苁蓉、枸杞子等补益肾气, 助阳化气。肉苁蓉中的肉苁蓉苯乙醇苷能够改善肺动脉增厚和炎性浸润, 抑制细胞凋亡从而减少铁死亡^[32-33]。枸杞子中的枸杞多糖能增加缺氧肺血管平滑肌细胞SIRT1水平、降低蛋白酶MMP-9及缺氧诱导因子HIF-1 α 的水平、抑制 Fe^{2+} 堆积^[34]。益气活血补肾汤能够提高患者肺功能, 降低患者肺动脉高压和呼吸困难程度^[35]。另有中成药参附注射液, 可通过调节BMPR2/Smad4通路抑制肺血管平滑肌异常增殖, 并激活PI3K/Akt/Nrf2级联反应, 增强肺组织抗氧化能力, 减少细胞内ROS生成, 降低ET-1/NO比值, 改善肺血管舒缩功能障碍^[36]。中成药补肺活血胶囊能够使HYP、COL- I、Fn1、p-PI3K和p-Akt蛋白的表达量显著降低, 抑制炎症反应和铁死亡, 从而降低肺动脉压力缓解病情^[37]。

综上所述, 以益气培元为主法, 结合复方及中成药的多靶点干预, 可有效改善元气气虚损以及气血瘀滞, 抑制铁死亡相关病理过程, 防治肺血管重构及右心衰竭。(见表1)

3.2 行滞化痰法 气滞血瘀、痰热阻络是HPH中后期病理演变的核心机制, 此阶段肺气郁滞或肺气虚损导致气血运行失司, 瘀血、痰热壅塞肺络, 加重肺血管阻力及右心负荷。针对此病机特点, 当在补虚的基础上以活血化痰, 辅以祛痰利水、通络散结, 从而改善肺微循环及右心功能。若患者以血瘀证候突出, 可选用丹参、川芎、红花等活血通络之品, 扩张肺血管, 降低肺动脉压; 若痰湿壅盛伴胸胁胀满, 则配伍葶苈子、半夏、陈皮泻肺祛痰, 并佐以泽兰、茯苓利水消肿, 缓解胸腔积液及肢端浮肿; 若痰瘀胶结化热, 可加黄芩、鱼腥草、虎杖等清热化痰, 防止热毒灼伤肺络。现代研究表明, 上述药物通过多靶点干预肺血管重构进程。如丹参、川芎可调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)信号通路, 降低纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)含量, 抑制肺血管平滑肌异常增殖, 抑制铁死亡^[38-40]。葶苈子、泽兰能缓解内毒素诱导的肺微血管内皮细胞损伤, 并通过抑制TLR2/4-NLRP12-PANop-

tosis轴相关蛋白的表达减轻损伤^[41]。陈皮中的柚皮素能够降低右心室心肌组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量、Rho相关蛋白激酶1和Rho相关蛋白激酶2的表达, 增加右室舒张末期内径、右心室心肌组织中SOD活性, 减轻HPH诱发的右心室重塑^[42]。黄芩苷、虎杖苷等成分则能抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)/苏氨酸激酶(Akt)/修复靶蛋白(mTOR)信号通路的活化, 降低氧化应激反应, 抑制炎症因子和铁死亡, 减轻肺动脉压力, 为活血化痰法治疗HPH提供科学依据^[43]。

除上述单味药外, 中药复方及中成药亦可通过多靶点调控肺血管重构及氧化应激, 改善肺动脉高压进程。补阳还五汤能够调控PI3K/Akt信号通路起到抑制肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs)增殖, 促进PASMCs凋亡, 减少铁死亡的发生, 抑制血管重构, 从而降低肺动脉压力的作用^[44]。血府逐瘀汤加减可显著降低肺动脉高压大鼠肺组织 Fe^{2+} 、过氧化脂质(lipid peroxidation, LPO)和ROS含量, 上调GPX4、FTH1水平, 抑制脂质过氧化反应, 同时通过调节ACSL4/Smad信号通路抑制肺血管平滑肌异常增殖及调节铁代谢, 抗脂质氧化反应介导铁死亡^[45-46]。葶苈大枣泻肺汤合苓桂术甘汤可增强肺血管SOD活性, 降低MDA含量, 减轻氧化损伤, 并通过抑制ET-1/ Fe^{2+} 生成、促进NO释放改善肺血管内皮依赖性舒张功能^[47]。中成药芪白平肺胶囊(含黄芪、川芎、薤白等)则能够调控TLR4/NF- κ B通路抑制炎症反应与内皮间质转化, 促进超氧化物歧化酶(SOD)活性, 抑制ROS过度蓄积, 同时下调ACSL4蛋白表达, 阻断铁死亡关键通路, 减轻肺血管壁氧化损伤^[48]。此外, 中成药丹红注射液可通过调控HIF-1 α /VEGF轴, 抑制低氧诱导的肺血管重构, 上调GSH-PX、SOD活性、GPX4蛋白表达维持肺组织铁稳态, 从而抑制铁死亡相关病理损伤^[49-50]。由此可见, HPH中期以活血化痰、通络利水为主法, 结合复方及中成药的多途径干预, 可有效改善肺络瘀阻, 调控氧化-抗氧化失衡及铁代谢紊乱, 防治肺血管重构与右心力衰竭。(见表2)

4 讨 论

HPH是一种由于长期低氧环境, 引发肺动脉压力升高的病理状态, 其病理机制复杂, 铁稳态失衡、铁死亡能够促进肺动脉内皮细胞铁死亡, 加重肺动脉缺氧的病理状态。在HPH

表 1 “益气培元”法调控细胞铁死亡治疗 HPH 作用机制

单味药/复方	药物	成分	作用机制	参考文献
单味药	黄芪	槲皮素	Fe^{2+} ↓、MAPK信号通路 ↓、GPX4 ↑、线粒体功能 ↑	[28]
	人参	人参皂苷	Fe^{2+} ↓、GPX4 ↑、炎症反应 ↓、线粒体功能 ↑	[29]
	红景天	红景苷	Fe^{2+} ↓、GPX4 ↑、MDA ↓	[30]
	肉苁蓉	肉苁蓉苯乙醇苷	Fe^{2+} ↓、细胞凋亡 ↓、炎症反应 ↓	[32-33]
	枸杞子	枸杞多糖	Fe^{2+} ↓、SIRT1 ↑、MMP-9 ↓、HIF-1 α ↓	[34]
复方	补肺汤	生晒参、黄芪、熟地黄等	Fe^{2+} ↓、ET-1/NO ↓、tPA/PAI ↓、炎症反应 ↓、线粒体功能 ↑	[31]
	益气活血补肾汤	党参、黄芪、枸杞子等	Fe^{2+} ↓、TNF- α ↓ SOD ↑	[35]
中成药	参附注射液	人参、附子	Fe^{2+} ↓、调控PI3K/Akt/Nrf2、ET-1/NO ↓	[36]
	补肺活血胶囊	黄芪、人参、熟地黄等	Fe^{2+} ↓、HYP ↓、COL- I ↓、Fn1 ↓、p-PI3K ↓、p-Akt蛋白 ↓	[37]

注: Nrf2.核因子E2相关因子2;HO-1.血红素加氧酶;GSH-Px.谷胱甘肽过氧化物酶;GSH.谷胱甘肽;MDA.脂质过氧化物;ROS.活性氧SOD.超氧化物歧化酶;FTH1.铁蛋白重链多肽1;TFR1.转铁蛋白受体1;ACSL4.长链脂酰辅酶A合成酶4;↑.促进;↓.抑制。

表 2 “行滞化痰法”法调控细胞铁死亡治疗 HPH 作用机制

单味药/复方	药物	成分	作用机制	参考文献
单味药	丹参	丹参素	Fe ²⁺ ↓、VEGF/TGF-β、FIB ↓、Nrf2 ↓、GSH ↑	[38-40]
	川芎	川芎素	Fe ²⁺ ↓、VEGF/TGF-β、FIB ↓、Nrf2 ↓	[38-40]
	葶苈子	葶苈子提取物	Fe ²⁺ ↓、TLR2/4-NLRP12-PANoptosis ↓、SOD ↑、MDA ↓	[41]
	泽兰	泽兰醇	Fe ²⁺ ↓、TLR2/4-NLRP12-PANoptosis ↓	[41]
	陈皮	柚皮素	Fe ²⁺ ↓、ROCK1和ROCK2 ↓、RVEDD ↑、SOD ↑	[42]
	黄芩	黄芩苷	Fe ²⁺ ↓、PI3K/AKT/mTOR ↓、ET-1/NO ↓	[43]
	虎杖	虎杖苷	Fe ²⁺ ↓、PI3K/AKT/mTOR ↓、Nrf2 ↓	[43]
复方	补阳还五汤	川芎、桃仁、红花等	Fe ²⁺ ↓、PI3K/Akt ↓、PASMCs ↓	[44]
	血府逐瘀汤	生地黄、桃仁、红花等	Fe ²⁺ ↓、ACSL4/Smad通路、LPO ↓、ROS ↓、GPX4 ↑、FTH1 ↑	[45-46]
	葶苈大枣泻肺汤	葶苈子、大枣	Fe ²⁺ ↓、SOD ↑、MDA ↓、ET-1 ↓、NO ↓	[47]
中成药	芪白平肺胶囊	黄芪、川芎、丹参	Fe ²⁺ ↓、TLR4/NF-κB通路、SOD ↑、ROS ↓、ACSL4 ↓	[48]
	丹红注射液	丹参、红花	Fe ²⁺ ↓、HIF-1α/VEGFGSH-PX ↑、SOD ↑、GPX4 ↑	[49-50]

中,肺脾肾气虚所致的元气亏虚是疾病的内在发病之本;气滞血瘀、痰热阻滞是疾病进一步发展的外在之标。在此基础上,本文将细胞铁死亡与“虚气留滞”理论相结合,铁死亡所致的线粒体功能障碍、脂质过氧化、炎症反应是HPH“虚气留滞”的微观病理表现。基于“虚气留滞”理论,HPH早期应选用益气培元法补护虚气,随着病情进一步发展,留滞逐渐加重,应在补虚的基础上选用行滞化痰法以行气活血、化痰清热。基于以上“益气培元,行滞化痰”的治疗方法,本文发现诸多中药、复方和中成药皆可以通过调控相关通路(例如PI3K/Akt/Nrf2),调节相关蛋白(GPX4)以及酶(SOD)的表达,减少线粒体结构破坏、脂质过氧化以及免疫炎症反应,抑制细胞铁死亡,改善肺动脉高压缺氧环境。虽然应用中医药调控铁稳态治疗HPH疾病得到了诸多证实,但仍有许多亟待解决的问题:(1)关于调控细胞铁死亡治疗HPH的深层机制需要进一步研究探索。(2)中药调控细胞铁死亡治疗HPH的相关研究存在局限性,其中很多通路或者蛋白之间的影响以及协同作用尚不明确,仍需要大量的相关研究。(3)目前研究多基于动物模型,临床转化需要进一步验证。(4)HPH在临床上的诊断具有一定的挑战性,因此中医药调控铁稳态来治疗HPH缺乏大样本、高循证级别的临床研究,未来仍需要大量的临床数据进一步完善。

参考文献

[1] BIAN J S, CHEN J Y, ZHANG J T, et al. ErbB3 governs endothelial dysfunction in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. Circulation, 2024, 150(19):1533-1553.

[2] BOUCLY A, GIRERD B, BOURLIER D, et al. Pulmonary veno-occlusive disease[J]. Rev Mal Respir, 2018, 35(2):160-170.

[3] DOUSCHAN P, EGENLAUF B, GALL H, et al. New definition and classification of pulmonary hypertension[J]. Pneumologie, 2023, 77(11):854-861.

[4] DIXON S J, OLMANN J A. The cell biology of ferro-

ptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6):424-442.

[5] 金雨静,黄世敬,王永炎.“虚气留滞”病机理论的考证与发挥[J].中华中医药杂志, 2024, 39(12):6310-6318.

[6] ZHANG R L, HAUSLADEN A, QIAN Z X, et al. Hypoxic vasodilatory defect and pulmonary hypertension in mice lacking hemoglobin β-cysteine93 S-nitrosylation[J]. JCI Insight, 2022, 7(3):e155234.

[7] GAO X, HU W, QIAN D L, et al. The mechanisms of ferroptosis under hypoxia[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(7):3329-3341.

[8] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2):107-125.

[9] CHEN Y C, OSES-PRIETO J A, POPE L E, et al. Reactivity-based probe of the iron(II)-dependent interaction identifies new cellular modulators of ferroptosis[J]. J Am Chem Soc, 2020, 142(45):19085-19093.

[10] REYHANI A, MCKENZIE T G, FU Q, et al. Fenton-chemistry-mediated radical polymerization[J]. Macromol Rapid Commun, 2019, 40(18):1900220.

[11] GAN B Y. Mitochondrial regulation of ferroptosis[J]. J Cell Biol, 2021, 220(9):e202105043.

[12] ROCHETTE L, DOGON G, RIGAL E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: Two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1):449.

[13] MORTENSEN M S, RUIZ J, WATTS J L. Polyunsaturated fatty acids drive lipid peroxidation during ferroptosis[J]. Cells, 2023, 12(5):804.

[14] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. Proteomics, 2019, 19(18):e1800311.

[15] YE Y, XU Q Y, WUREN T N. Inflammation and immunity in the pathogenesis of hypoxic pulmonary

- hypertension[J]. *Front Immunol*,2023,14:1162556.
- [16] CHEN Y, FANG Z M, YI X, et al. The interaction between ferroptosis and inflammatory signaling pathways[J]. *Cell Death Dis*,2023,14(3):205.
- [17] TIAN J Y, HUANG Y Q, WU T, et al. The use of Chinese Yang/qi-invigorating tonic botanical drugs/herbal formulations in ameliorating chronic kidney disease by enhancing mitochondrial function[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:622498.
- [18] HUANG W J, WEN F, YANG PP, et al. Yi-qi-Hua-yu-Jie-du decoction induces ferroptosis in cisplatin-resistant gastric cancer via the AKT/GSK3 β /NRF2/GPX4 axis[J]. *Phytomedicine*,2024,123:155220.
- [19] TANG L, WANG X, ZHAO R, et al. Yi-Qi-Jian-Pi formula ameliorates immune function in acute-on-chronic liver failure by upregulating autophagy and mitochondrial biogenesis in CD⁸⁺ T lymphocytes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023,308:116276.
- [20] KELLY C J, COUCH R K, HA V T, et al. Iron status influences mitochondrial disease progression in Complex I-deficient mice[J]. *eLife*,2023,12:e75825.
- [21] GAO G F, LI J, ZHANG Y T, et al. Cellular iron metabolism and regulation[J]. *Adv Exp Med Biol*,2019, 1173:21–32.
- [22] CHEN Y, GUO X Y, ZENG Y C, et al. Oxidative stress induces mitochondrial iron overload and ferroptotic cell death[J]. *Sci Rep*,2023,13(1):15515.
- [23] BI X K, WU X T, CHEN J Q, et al. Characterization of ferroptosis-triggered pyroptotic signaling in heart failure[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2024,9(1):257.
- [24] STOCKWELL B R, ANGELI J P F, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*,2017, 171(2):273–285.
- [25] KAZMIRCZAK F, VOGEL N T, PRISCO S Z, et al. Ferroptosis-mediated inflammation promotes pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*,2024,135(11):1067–1083.
- [26] 葛佳宁,顾丰华.慢性支气管炎的炎症相关机制概述[J]. *世界临床药物*,2024,45(12):1303–1308.
- [27] XIE S S, DENG Y, GUO S L, et al. Endothelial cell ferroptosis mediates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats by modulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Sci Rep*,2022,12(1):3056.
- [28] XI J, MA Y, LIU D M, et al. Astragaloside IV restrains pyroptosis and fibrotic development of pulmonary artery smooth muscle cells to ameliorate pulmonary artery hypertension through the PHD2/HIF1 α signaling pathway[J]. *BMC Pulm Med*, 2023,23(1):386.
- [29] WANG R X, HE R L, JIAO H X, et al. Preventive treatment with ginsenoside Rb1 ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats and involves store-operated calcium entry inhibition[J]. *Pharm Biol*,2020,58(1):1055–1063.
- [30] LEI W, CHEN M H, HUANG Z F, et al. Salidroside protects pulmonary artery endothelial cells against hypoxia-induced apoptosis via the AhR/NF- κ B and Nrf2/HO-1 pathways[J]. *Phytomedicine*,2024,128:155376.
- [31] SHEN J X, ZHU X, CHEN Y Z, et al. Bufeidecoction improves lung-qi deficiency syndrome of chronic obstructive pulmonary disease in rats by regulating the balance of Th17/tregcells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2022,2022:1459232.
- [32] 靳春丽,毛新民,李琳琳,等.肉苁蓉乙醇苷对高原肺动脉高压大鼠肺血流动力学的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2014,20(12):197–200.
- [33] GAI X Y, WEI Y H, ZHANG W, et al. Echinacoside induces rat pulmonary artery vasorelaxation by opening the NO-cGMP-PKG-BKCa channels and reducing intracellular Ca²⁺ levels[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2015,36(5): 587–596.
- [34] 朱燕妮,孙玉宁,关文霞,等.枸杞多糖增加缺氧肺血管平滑肌细胞SIRT1表达并降低MMP-9及HIF-1 α 表达 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*,2016,32(7):906–910,916.
- [35] 张慧俭,刘世举.益气活血补肾汤治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压气虚证[J]. *中医学报*,2019,34(12):2635–2640.
- [36] 陈娟,姬晓航,王蒙蒙,等.参附注射液通过调控PI3K-AKT通路对LPS诱导的小鼠肺上皮细胞自噬与凋亡的影响[J]. *中药材*,2023,46(10):2566–2572.
- [37] 姜博涵,张宁,郭亚丽,等.补肺活血胶囊对肺纤维化模型小鼠的治疗作用及对PI3K/Akt信号通路的影响[J]. *现代药物与临床*,2023,38(7):1590–1596.
- [38] CHEN Y C, YUAN T Y, ZHANG H F, et al. Salvianolic acid A attenuates vascular remodeling in a pulmonary arterial hypertension rat model[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016,37(6):772–782.
- [39] ZHOU JJ, SONG Z H, HAN M S, et al. Evaluation of the antithrombotic activity of Zhi-Xiong Capsules, a Traditional Chinese Medicinal formula, via the pathway of anti-coagulation, anti-platelet activation and anti-fibrinolysis[J]. *Biomed Pharmacother*,2018,97:1622–1631.
- [40] YANG D P, DONG W P, YANG Y C, et al. Tetramethylpyrazine improves monocrotaline-induced pulmonary hypertension through the ROS/iNOS/PKG-1 axis[J]. *J HealthcEng*, 2022,2022:1890892.
- [41] 唐俊玉,黄仁,商燕,等.复方葶苈子汤干预LPS诱导的肺微血管内皮细胞TLR2/4-NLRP12-PANoptosis轴的实验研究[J]. *中国中医急症*,2025,34(1):23–27.

(下转第210页)

- [63] WANG X Z, LI X Y, ZHOU J L, et al. Fisetin suppresses chondrocyte senescence and attenuates osteoarthritis progression by targeting sirtuin 6[J]. *Chem Biol Interact*, 2024,390:110890.
- [64] CHEN H T, LIU S Y, XING J W, et al. Orientin alleviates chondrocyte senescence and osteoarthritis by inhibiting PI3K/AKT pathway[J]. *Bone Joint Res*, 2025, 14(3):245–258.
- [65] XIA W Y, XIAO J, TONG C L, et al. Orientin inhibits inflammation in chondrocytes and attenuates osteoarthritis through Nrf2/NF- κ B and SIRT6/NF- κ B pathway[J]. *J Orthop Res*, 2023,41(11):2405–2417.
- [66] KILIÇ C S, KISLA M M, AMASYA G, et al. Rhoifolin: A promising flavonoid with potent cytotoxic and anticancer properties: Molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *EXCLI J*, 2025, 24:289–320.
- [67] CHEN H, QIN J, SHI H, et al. Rhoifolin ameliorates osteoarthritis via the Nrf2/NF- κ B axis: in vitro and in vivo experiments[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022,30(5): 735–745.
- [68] CAI W X, ZHANG Y B, JIN W Y, et al. Procyanidin B2 ameliorates the progression of osteoarthritis: An in vitro and in vivo study[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022,113(PtA):109336.
- [69] 沈树钰,罗承诺,章晓云,等.中药生物碱类成分防治膝骨关节炎的作用与机制[J].*中国组织工程研究*, 2025,29(11): 2368–2376.
- [70] COURTIES A, DO A, LEITE S, et al. The role of the non-neuronal cholinergic system in inflammation and degradation processes in osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020,72(12):2072–2082.
- [71] ZHOU Y, TAO H Y, LI Y M, et al. Berberine promotes proliferation of sodium nitroprusside-stimulated rat chondrocytes and osteoarthritic rat cartilage via Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016,789:109–118.
- [72] WEN H Y, ZHOU S Q, LI J P, et al. Nuciferine attenuates the progression of osteoarthritis by targeting PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Funct Foods*, 2021,86:104682.
- [73] XIAG Q, ZHUM P, LIJ W, et al. An alkaloid from *Menispermum dauricum*, dauricine mediates Ca²⁺ influx and inhibits NF- κ B pathway to protect chondrocytes from IL-1 β -induced inflammation and catabolism[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024,321:117560.
- [74] 刘恺文,叶元兰,郭风劲.香豆素调控SASP抑制细胞衰老缓解骨关节炎的试验研究[J].*重庆医科大学学报*, 2024, 49(12):1556–1565.
- [75] LIANG Y D, XIE L, LIU K, et al. Bergapten: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity[J]. *Phytother Res*, 2021,35(11):6131–6147.
- [76] ZHOU Y, WANG J, YANG W D, et al. Bergapten prevents lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 cells through suppressing JAK/STAT activation and ROS production and increases the survival rate of mice after LPS challenge[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48:159–168.
- [77] 叶元兰,刘恺文,潘一鸣,等.佛手柑内酯延缓骨关节炎软骨细胞衰老[J].*陆军军医大学学报*, 2025,47(3):262–274.
- (收稿日期:2025-04-07 编辑:蒋凯彪)

(上接第202页)

- [42] 吴宾,杨自更,张婧,等.柚皮素对低氧性肺动脉高压大鼠右心室重塑的影响[J].*天津医药*, 2025,53(2):129–134.
- [43] 王祁,赵博,高璐,等.基于PI3K/AKT/mTOR信号通路探讨野黄芩苷联合虎杖苷抗慢性支气管炎的作用机制[J].*中国病理生理杂志*, 2023,39(10):1780–1788.
- [44] 秦一冰.补阳还五汤治疗慢阻肺合并肺动脉高压临床及机制研究[D].沈阳:辽宁中医药大学, 2021.
- [45] 王祺,关玉娟,齐越,等.血府逐瘀汤对肺纤维化大鼠肺组织Smad-3、MMP-7蛋白表达的影响[J].*辽宁中医药大学学报*, 2019,21(9):36–39.
- [46] 刘祎,杨漾,苏畅,等.基于ACSL4信号通路探讨血府逐瘀汤干预冠心病血瘀证大鼠铁死亡的作用机制[J].*中国实验方剂学杂志*, 2025,31(6):27–38.
- [47] 张圆,高蓉,毕书浩,等.苓桂术甘汤合葶苈大枣泻肺汤灌肠对甲醛致急性肺水肿大鼠的实验研究[J].*新中医*, 2022, 54(9):23–28.
- [48] 张璐,方莉,徐淑钰,等.基于TLR4/NF- κ B通路探讨芪白平肺胶囊对COPD不同阶段大鼠肺血管重构的改善作用[J].*中国实验方剂学杂志*, 2025;1–10.(2025-02-14)<https://link.cnki.net/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.20250302>.
- [49] 崔一然,尚津锋,焦家康,等.活血化痰中药通过抑制铁死亡对MCAO大鼠脑缺血损伤的保护作用机制[J].*中华中医药杂志*, 2023,38(7):3080–3085.
- [50] 余松平,詹宇亮,涂伟玲,等.丹红注射液治疗大鼠肺动脉高压的作用及机制研究[J].*中国医学创新*, 2022,19(14): 10–15.
- (收稿日期:2025-04-21 编辑:时格格)