

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.11.007

车前草提取物对缺氧性肺动脉高压 SD 大鼠模型肺动脉压力、肺功能及炎症因子的影响 *

钟士杰^{1,2} 邓 堂^{1,2} 林开文² 廖 勇²魏胜超² 刘华江² 史键山² 云宏芳² 金桂云^{1,2Δ}

(1 海南医学院第一附属医院急危重症医学部 海南 海口 570000;

2 海南医学院急救与创伤研究教育部重点实验室 海南 海口 570000)

摘要 目的:探讨车前草提取物对缺氧性肺动脉高压(HPH)SD 大鼠模型肺动脉压力、肺功能及炎症改变的效果。**方法:**随机选取 18 只 SD 雄性大鼠分为 3 组,正常对照组(Control 组)、缺氧性肺动脉高压(HPH 组)、车前草干预组(PW 组),每组各 6 只。观察并记录各组大鼠日常状况,于第 21 天测定大鼠肺动脉压力、肺功能后处死各组 6 只大鼠,获取大鼠肺组织标本,左肺泡灌洗液予 Elisa 试剂盒检测各组 ICAM-1、TGF- β 、MMP-9 因子含量,右肺上中下叶各取一块组织行苏木精-伊红染色,其余肺组织研磨匀浆后予 Elisa 试剂盒检测 HIF-1 α 含量。**结果:**用 PW 干预 HPH 大鼠,可降低 SD 大鼠的平均肺动脉压力,提高 0.4 sFEV/FVC、0.4sFEV/FVC、MMEF 等肺功能指标,降低肺泡灌洗液中 ICAM-1、TGF- β 、MMP-9 炎症因子水平及肺组织中 HIF-1 α 水平,气道及肺动脉管腔扩大,管壁变薄,炎性细胞浸润减少。**结论:**车前草提取物能降低 HIF-1 α 水平,减轻 HPH SD 大鼠的炎症反应,降低肺动脉压力,提升肺功能,改善肺动脉及气道重塑。

关键词:缺氧性肺动脉高压;HPH;车前草提取物;肺动脉压力;肺功能

中图分类号:R-33;R544.16;R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)11-2035-05

Plantain Extract on SD Rat Model of Hypoxic Pulmonary Hypertension Pulmonary Artery Pressure, Lung Function and the Influence of Inflammatory Factors*

ZHONG Shi-jie^{1,2}, DENG Tang^{1,2}, LIN Kai-wen², LIAO Yong²,WEI Sheng-chao², LIU Hua-jiang², SHI Jian-shan², YUN Hong-fang², JIN Gui-yun^{1,2Δ}

(1 Department of Emergency and critical Medicine, the first affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, 570000, China; 2 Key Laboratory of Emergency and Trauma of Hainan Medical University, Ministry of Education, Haikou, Hainan, 570000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of plantain extract on pulmonary artery pressure, pulmonary function and inflammation in SD rat model of hypoxic pulmonary hypertension (HPH). **Methods:** Eighteen SD male rats were randomly selected and divided into 3 groups, the normal control group (Control group), hypoxic pulmonary hypertension (HPH group), and plantain intervention group (PW group), each with 6 rats. Observe and record the daily status of the rats in each group. On the 21st day, the pulmonary artery pressure and pulmonary function of the rats were measured and then 6 rats in each group were sacrificed. The lung tissue samples of the rats were obtained. The left alveolar lavage fluid was tested by Elisa kit for each group. ICAM-1, TGF- β , MMP-9 factors content, a piece of tissue from each of the upper, middle, and lower lobes of the right lung was stained with hematoxylin and eosin, and the remaining lung tissues were ground and homogenized and then tested for HIF-1 α content with Elisa kit. **Results:** Intervening HPH rats with PW can reduce the average pulmonary artery pressure of SD rats, increase lung function indexes such as 0.4 sFEV, FVC, 0.4 sFEV/FVC, MMEF, and reduce ICAM-1, TGF- β , and ICAM-1 in alveolar lavage fluid. The level of MMP-9 inflammatory factors and the level of HIF-1 α in lung tissues, the airway and pulmonary artery lumens are enlarged, the tube wall becomes thinner, and the infiltration of inflammatory cells is reduced. **Conclusion:** Plantain extract can reduce the level of HIF-1 α , reduce inflammation in HPH SD rats, reduce pulmonary artery pressure, enhance lung function, and improve pulmonary artery and airway remodeling.

Key words: Hypoxic pulmonary hypertension; HPH; Plantain; Fasudil; Pulmonary artery pressure; Lung function

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R544.16; R243 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2021)11-2035-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31560267)

作者简介:钟士杰(1994-),男,硕士,主要研究方向:外周血管疾病,电话:13414891210,E-mail:1723331429@qq.com

Δ 通讯作者:金桂云,E-mail:13976609625@163.com

(收稿日期:2021-01-06 接受日期:2021-01-28)

前言

缺氧性肺动脉高压(pulmonary hypertension associated with hypoxemia, HPH)发生率较高,其与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)联系紧密, COPD 是 HPH 的最常见原因, HPH 是 COPD 患者常见的并发症,也是影响 COPD 患者预后不良的重要因素,有研究表明 COPD 伴随 HPH 的患病率为 91%^[1-3]。HPH 的发病机制为慢性缺氧使缺氧诱导因子-1(HIF-1 α)过表达,诱发缺氧性炎症,刺激免疫细胞产生和分泌细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、转化生长因子- β (TGF- β)等炎症因子增多,肺动脉内皮细胞(PAEC)及肺动脉平滑肌细胞(PASMC)的炎症黏连性增高、细胞外基质产生增多、PAEC 与 PASMC 周期改变、凋亡减少,肺动脉血管收缩重塑,最终发展为 HPH^[4,5]。研究表明^[6]:抗氧化及抗炎可降低 HPH 患者的肺动脉压力。车前草(Plantago depressa Willd, PW)别名车茶草,蛤蟆叶,是一种野生中草药,药用价值高,全草均可入药,有抗氧化、抗炎、抗菌、增强免疫力等作用。本研究使用车前草粗略提取物给 HPH SD 大鼠模型灌胃,发现车前草能降低 HPH SD 大鼠肺组织内 HIF-1 α

水平,减少肺泡灌洗液中 ICAM-1、TGF- β 、MMP-9 等炎症因子水平,减轻肺动脉及气道旁炎性细胞浸润,降低肺动脉压力,提升肺功能,目前国内外尚无关于 PW 与 HPH 的相关研究。

1 资料与方法

1.1 实验动物

随机选取 SD 雄性大鼠(SPF 级)30 只,重量(160 $\pm$ 10)g, 周龄 6~7 周,动物来源公司:湖南天勤公司,饲养环境:海南医学院动物实验室,实验已经海南医学院动物伦理委员会认证批准。

1.2 实验试剂

野生车前草粗略提取物,苏木精-伊红染色液(北京 biosharp 公司),HIF-1 α 、ICAM-1、TGF- β 、MMP-9 ELISA 试剂盒(上海凡科维公司)。

1.3 车前草提取物制备

车前草采摘自海南省儋州市,取车前草干燥全草 100 g,用 800 g 的 75%乙醇浸泡,加热回流 2h,共 3 次。3 次回流滤液浓缩至 100 mL,生药含量 1 g/mL,4 $^{\circ}$ C 冷藏备用,按照车前草提取物的生药剂量确定给药剂量^[7]。

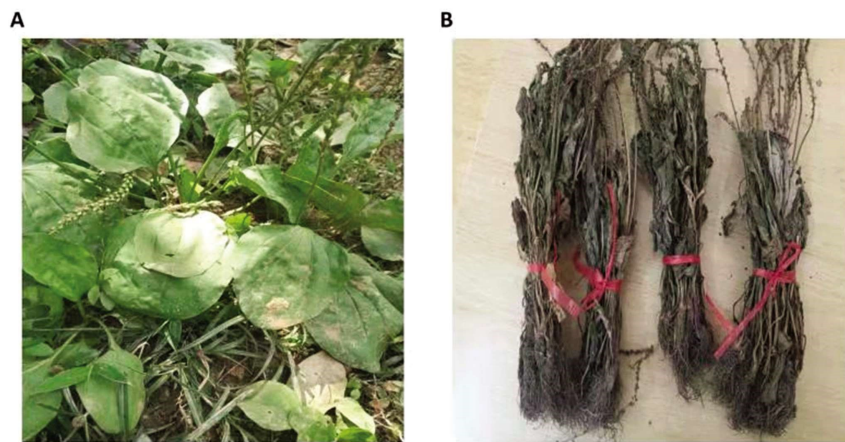


图 1 A 为野生新鲜车前草, B 为野生干燥车前草

Fig. 1 A is wild fresh plantain, B is wild dry plantain

1.4 实验方法

1.4.1 造模与分组 无创气管插管气道滴注 LPS 联合烟熏法造模:选取 160 $\pm$ 10 g SD 雄性大鼠 30 只,分别于第 1 天、10 天、25 天、40 天、55 天、70 天、85 天气管插管气道滴注 LPS(1 mg/mL),200 μ L/只,禁食禁水 24h 后进行气管插管,过 8h 后恢复食水;其余天数将 SD 大鼠置于自制密闭熏箱熏烟,红梅牌香烟,焦油含量 13 mg,40 根/次,2 次/天,90 分钟/天,滴注 LPS 当天及前后 1 天停止熏烟;造模时间 100 天。造模完成后对所有大鼠进行肺动脉压力测定,随机筛选出伴有 HPH 的 12 只大鼠作为 HPH 组及 PW 组^[8]。

大鼠分为 3 组,即 Cont 组(对照组)、HPH 组(模型组)、PW 组(治疗组),每组各 6 只。随机选取 6 只健康大鼠作为 Cont 组,Cont 组及 HPH 组均用生理盐水(NS)灌胃,PW 组根据大鼠重量用浓度为 1 g/mL,按 5 g/kgPW 灌胃。第 21 天检测各项指标,处死大鼠。

1.4.2 HE 染色 4%甲醛固定肺组织 1 天,脱水后石蜡包埋,

切片制作,脱蜡并 HE 染色。在 200 $\times$ 荧光显微镜下观察每组肺动脉及肺支气管的病理变化^[9]。

1.4.3 ELISA 法检测 ICAM-1、TGF- β 、MMP-9、HIF-1 α 含量 肺泡灌洗液炎症因子检测(ICAM-1、TGF- β 、MMP-9):血管钳夹闭右肺后,左肺用 3 mL NS 灌洗 3 次,收集在无菌管中,离心后收集上清,待测。HIF-1 α 组织匀浆液检测:取 5 g 肺组织,加入 5 mL PBS,充分匀浆,离心后收集上清,待测。按照 ELISA 试剂盒说明书操作,最后测定各样品孔 OD 值,根据吸光度值统计出肺泡灌洗液中 ICAM-1、TGF- β 、MMP-9 及肺组织匀浆中 HIF-1 α 的实际含量^[10]。

1.4.4 肺功能测定 本实验使用的肺功能检测系统购自上海塔望科技公司,大鼠禁食水 1 天,检测前各组大鼠腹腔注射戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,然后气管切开插管,固定导管,连接仪器,予 FEV 模式检测肺功能相关指标^[11]。

1.4.5 肺动脉压力检测 本实验使用的肺动脉压力检测系统是南京美易科技公司 MedLab-U 生物信号采集处理系统,大鼠

禁食水 1 天,检测前各组大鼠腹腔注射戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,然后剪开皮肤、分离右侧颈外静脉,穿刺插管,连接 3%肝素钠冲洗后压力测定导管,连接仪器,对肺动脉压力动态曲线图进行记录,数据分析,每次测定选取 5 个连续波谷的平均值^[12]。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件对肺功能、肺动脉压力的测定结果及 ELISA 测定 ICAM-1、TGF- β 、MMP-9、HIF-1 α 含量的数据进行统计分析,并表示为均值 $\pm$ 标准差。Cont 组与 HPH 组、PW 组与 HPH 组之间成对比较,采用两独立样本均数 T 检验。若 $P < 0.05$ 则认为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 差异有显著性^[13]。

2 结果

2.1 各组大鼠日常表现

HPH 组大鼠反应较迟钝,虚弱无力,体毛稀疏,蜷缩少动,精神倦怠,食量和体重下降;Cont 组大鼠反应灵活,体毛浓密,食量和体重正常;PW 组大鼠的反应、精神、体毛、食量和体重均处于 Cont 组和 HPH 组之间^[14]。

2.2 各组大鼠第 21 天 肺功能、平均肺动脉压力(mPAP)比较

与 Cont 组比,HPH 组大鼠用力肺活量(FVC)、0.4s 用力呼气容积(0.4 sFEV)、最大呼气中段流速(MMEF)、0.4 sFEV/FVC 均显著降低($P < 0.01$);与 HPH 组比,PW 组大鼠以上指标均有增高($P < 0.01$)。

与 Cont 组比,HPH 组大鼠 mPAP 显著增高($P < 0.01$);与 HPH 组比,PW 组大鼠 mPAP 显著降低($P < 0.01$)^[15]。

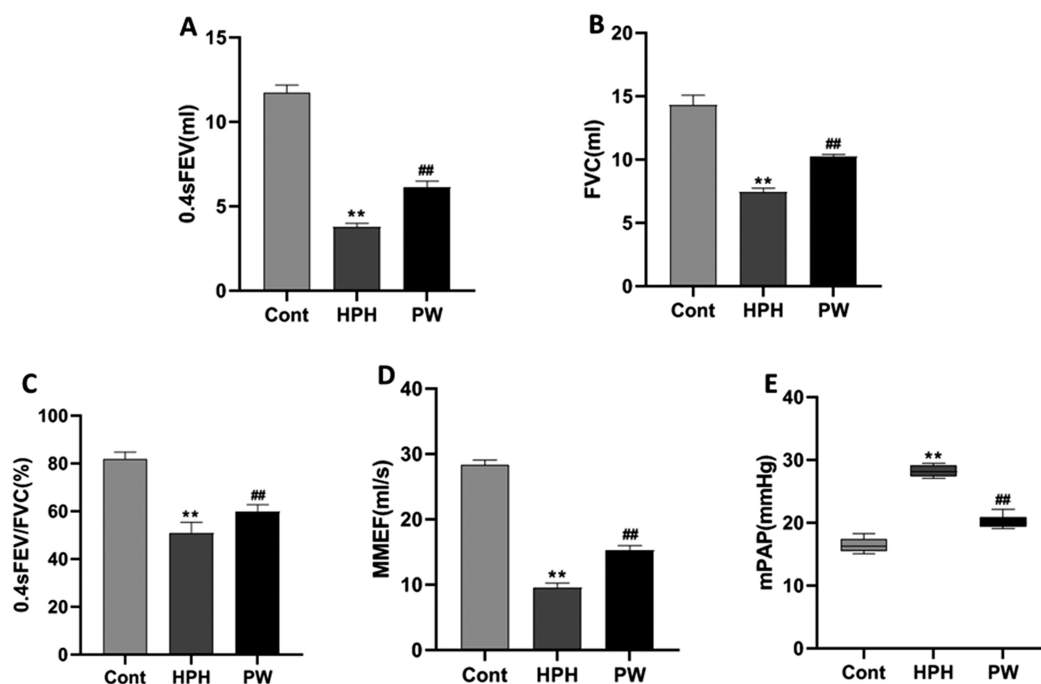


图 2 2A-2D 为气管插管检测各组大鼠肺功能指标 0.4sFEV、FVC、0.4sFEV/FVC、MMEF 的变化:A-D 为三组大鼠肺功能指标变化,HPH 组与 Cont 组相比,HPH 组大鼠 0.4s 用力呼气容积(0.4sFEV)、用力肺活量(FVC)、0.4sFEV/FVC、最大呼气中段流速(MMEF)均显著降低,** $P < 0.01$;PW 组与 HPH 组相比,PW 组大鼠以上指标均有增高,## $P < 0.01$ ($N=6$);2E 为右心导管检测各组大鼠肺动脉平均压(mPAP)变化。HPH 组与 Cont 组相比,HPH 组大鼠 mPAP 显著增高,** $P < 0.01$;PW 组与 HPH 组相比,PW 组大鼠 mPAP 显著降低,## $P < 0.01$ ($N=6$)。

Fig. 2 2A-2D are the changes in lung function indexes 0.4sFEV, FVC, 0.4sFEV/FVC, and MMEF of rats in each group of tracheal intubation: AD is the changes in lung function indexes of the three groups of rats, HPH group is compared with Cont group, The rats in the HPH group decreased significantly in 0.4s forced expiratory volume (0.4sFEV), forced vital capacity (FVC), 0.4sFEV/FVC, and maximum mid-expiratory flow rate (MMEF), ** $P < 0.01$; PW group compared with Compared with the HPH group, the above indicators in the PW group were increased, ## $P < 0.01$ ($N=6$); 1E is the right heart catheter to detect the change of mean pulmonary artery pressure (mPAP) in each group. Compared with the Cont group, the mPAP of the HPH group was significantly higher in the HPH group, ** $P < 0.01$; compared with the HPH group, the mPAP of the PW group in the PW group was significantly lower, ## $P < 0.01$, ($N=6$).

2.3 各组大鼠气道及肺动脉 HE 染色

Cont 组小气道平滑肌及管腔结构正常,气管旁无炎性细胞浸润,支气管壁黏膜、支气管上皮纤毛正常。与 Cont 组比,HPH 组小气道平滑肌细胞(ASMC)增多,气道肌层变厚,气道重塑,管壁塌陷,管腔变形、狭窄,气管旁炎性细胞浸润增多,肺泡扩张融合。与 HPH 组比,PW 组小气道 ASMC 减少,气道肌层变薄,管腔增宽,气管旁炎性细胞浸润减少。

Cont 组肺动脉平滑肌及血管腔结构正常,血管旁无炎性细胞浸润。与 Cont 组比,HPH 组 PASMCs 增多,小动脉内膜增厚和细动脉肌化,内膜纤维化,管腔变小,血管旁大量炎性细胞浸润。与 HPH 组比,PW 组 PASMCs 明显减少,管壁变薄,管腔变宽,血管旁炎性细胞浸润减少^[16]。

2.4 ELISA 检测各组大鼠肺泡灌洗液中 ICAM-1、TGF- β 、MMP-9 及肺组织中 HIF-1 α 的含量

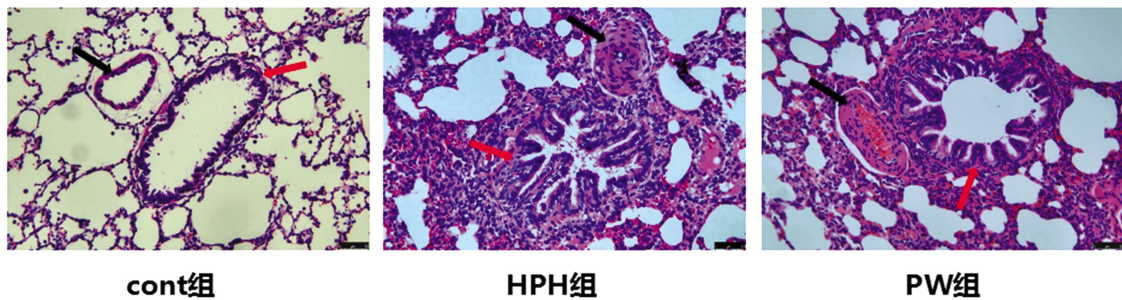


图3 第21天各组大鼠气道及肺动脉 HE 染色(红色箭头示气道,黑色箭头示肺动脉,200×)

Fig.3 HE staining of airway and pulmonary artery of rats in each group on day 21 (red arrow indicates airway, black arrow indicates pulmonary artery, 200×)

与 Cont 组比,HPH 组大鼠 ICAM-1、TGF- β 、MMP-9 及 HIF-1 α 均明显增高($P<0.01$);与 HPH 组比,PW 组大鼠以上指标均明显降低($P<0.01$)。

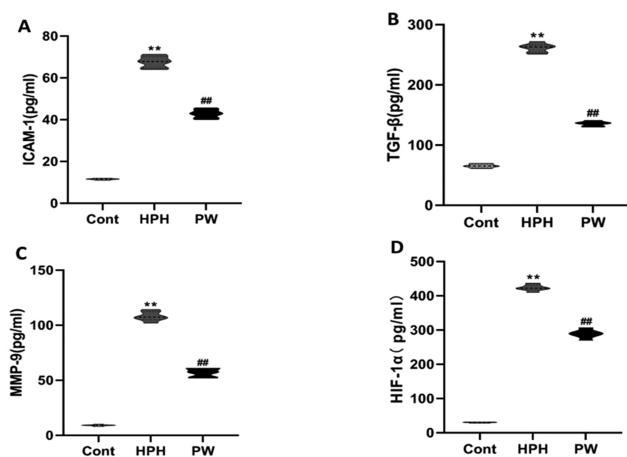


图4 4A-4D为ELISA检测各组大鼠肺泡灌洗液ICAM-1、TGF- β 、MMP-9及肺组织HIF-1 α 的含量。HPH组与Cont组相比,HPH组大鼠ICAM-1、TGF- β 、MMP-9及HIF-1 α 均显著增高,** $P<0.01$;PW组与HPH组相比,PW组大鼠ICAM-1、TGF- β 、MMP-9及HIF-1 α 均显著降低## $P<0.01$,(N=6)。

Fig. 4 4A-4D is the ELISA to detect the content of ICAM-1, TGF- β , MMP-9 and lung tissue HIF-1 α in the alveolar lavage fluid of each group of rats. Compared with the Cont group, the HPH group had significantly higher ICAM-1, TGF- β , MMP-9 and HIF-1 α , ** $P<0.01$; compared with the HPH group, the PW group was larger Mouse ICAM-1, TGF- β , MMP-9 and HIF-1 α were all significantly reduced ## $P<0.01$, (N=6).

3 讨论

HPH患者的生存和预后取决于慢性缺氧所导致的血管内皮损伤及血管重塑的程度,临床上对HPH的治疗主要是改善缺氧,抗炎及舒张血管,目前尚无根治性药物^[17]。缺氧及低氧性炎症导致的肺动脉血管重塑是HPH的重要病理生理特征。相关研究认为^[18,19]:慢性缺氧使HIF-1 α 高表达,激发机体免疫细胞产生和分泌大量炎症因子,如ICAM-1、TGF- β 、MMP-9等,引起血管活性因子水平失衡、肺动脉血管收缩及血管重塑,最终导致HPH。

实验结果发现,HPHSD大鼠经PW灌胃处理后,肺泡灌洗液中ICAM-1、TGF- β 、MMP-9等炎症因子水平及肺组织中

HIF-1 α 水平均有明显下降。ICAM-1是介导炎症反应的黏附分子。车前草提取物可抑制慢性缺氧时HIF-1 α 过表达,阻止ICAM-1结合PAEC及PASMC表面上的特异性受体,减少炎症部位的黏连性及调节免疫细胞反应^[20]。另外ICAM-1在增生的PAEC及PASMC上表达最强,因此车前草提取物通过降低ICAM-1的水平,进一步抑制该因子介导的PAEC、PASMC增殖,使肺动脉血管壁变薄,改善血管重塑,降低肺动脉压力^[21]。

TGF- β 隶属G蛋白偶联受体,是免疫细胞受刺激产生的重要炎症因子。车前草提取物可降低慢性缺氧时HIF-1 α 过表达,减少TGF- β 的转录并表达,原胶原蛋白及细胞外基质产生减少,肺动脉血管壁变薄,血管重塑减少^[22]。

MMP-9是肺发育过程中主要的明胶酶,可调控PAEC及PASMC细胞外基质的组织通透性、调控细胞周期,参与肺动脉重塑^[23]。车前草提取物可抑制HIF-1 α 过表达,进而降低MMP-9的表达水平,PAEC及PASMC的增殖与生成能力明显减弱,说明PW与MMP-9引起的PAEC及PASMC增殖和血管生成有相互拮抗的作用;当PW抑制MMP-9的表达后,PAEC及PASMC的增殖和血管的生成明显减少,缺氧诱导的HPH得到了一定的改善^[24]。

目前HPH仍无法根治,各种因素导致的肺动脉高压疾病也是临床救治的重点和难点,车前草作为常见的中草药,其化学成分有很多种,目前已知的有效成分有多糖类化合物、黄酮及其苷类、三萜与苯乙醇苷类物质、环烯醚萜及其苷类、微量元素和挥发油等^[25]。已有研究发现^[26-28],车前草在抗炎和抗氧化上有重要的作用,而缺氧及缺氧性炎症恰恰是HPH的重要机制,本研究通过构建HPHSD大鼠模型,采取PW粗略提取物灌胃给药,给药21天后发现:车前草可以降低HPHSD大鼠肺组织内HIF-1 α 的表达水平,进而减少免疫细胞释放ICAM-1、TGF- β 、MMP-9等炎症因子,扩张气道和肺动脉,提升肺功能,降低肺动脉压力,为HPH的临床治疗提供新的思路,由于条件有限,本实验使用的是车前草粗略提取物,并未对提取物有效成分进行分离、纯化,车前草发挥作用的分子机制及通路尚不清楚,后续可进一步深化相关研究,为车前草对HPH的临床治疗提供更为充足的理论及实践依据。

参考文献(References)

- [1] Oswald Mammosser M, Apprill M, Bachez P, et al. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type[J]. Respiration, 1991, 58(5-6): 304-310

- [2] Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation[J]. Chest, 2005, 127(5): 1531-1536
- [3] Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(3): 314-322
- [4] Liu J, Wang W, Wang L, et al. IL-33 Initiates Vascular Remodelling in Hypoxic Pulmonary Hypertension by up-Regulating HIF-1 α and VEGF Expression in Vascular Endothelial Cells [J]. EBioMedicine, 2018, 33: 196-210
- [5] 郭文荣, 李兴, 刘晶. 1 型糖尿病大鼠肾脏病变与 ADPN、TGF- β 1、collagen IV、ICAM-1 的关系[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(12):79-82
- [6] 陈启鑫. 中药车前草的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(25): 151-152
- [7] 王鑫蕾, 张荣萍, 赵小芹, 等. 车前草提取物对糖尿病肾病大鼠肾功能、脂质代谢、炎症因子及脂肪细胞因子的影响 [J]. 广西医学, 2020, 42(12): 1545-1549
- [8] 刘丰进, 孙斌, 马士鹏, 等. 盐酸法舒地尔联合甲泼尼龙琥珀酸钠干预百草枯中毒致大鼠肺纤维化的效果[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(20): 2775-2779
- [9] Oliveira SDS, Chen J, Castellon M, et al. Injury-Induced Shedding of Extracellular Vesicles Depletes Endothelial Cells of Cav-1 (Caveolin-1) and Enables TGF- β (Transforming Growth Factor- β)-Dependent Pulmonary Arterial Hypertension[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(6): 1191-1202
- [10] Wang C, Yuan W, Hu A, et al. Dexmedetomidine alleviated sepsis induced myocardial ferroptosis and septic heart injury [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(1): 175-184
- [11] 曹静, 罗佳媛, 吴典, 等. 血管内皮生长因子 A 对缺氧性肺动脉高压新生大鼠肺血管重塑的影响及其机制研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(01): 103-110
- [12] Zhang Y, Yuan RX, Bao D. TGF- β 1 promotes pulmonary arterial hypertension in rats via activating RhoA/ROCK signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(9): 4988-4996
- [13] 于秀石, 朱佳, 魏丽丽, 等. IGF-1 上调 miR-155 表达对新生大鼠缺氧性肺动脉高压肺组织损伤的影响及其作用机制[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(12): 31-38
- [14] Yao J, Fang X, Zhang C, et al. Astragaloside IV attenuates hypoxia induced pulmonary vascular remodeling via the Notch signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 89
- [15] 杨瑞, 张海锋, 孙新, 等. 间歇性低低压低氧预适应延缓大鼠低氧性肺动脉高压发展并改善肺动脉舒张 [J]. 心脏杂志, 2016, 28(06): 647-650+670
- [16] Yan Y, He YY, Jiang X, et al. DNA methyltransferase 3B deficiency unveils a new pathological mechanism of pulmonary hypertension [J]. Sci Adv, 2020, 6(50): 2470
- [17] 朱珊英, 朱国斌. 肺动脉高压发病机制新进展[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(03): 292-295
- [18] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Gold executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 557-582
- [19] Di Guardo F, Lo Presti V, Costanzo G, et al. Pulmonary Arteriovenous Malformations (PAVMs) and Pregnancy: A Rare Case of Hemothorax and Review of the Literature [J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2019, 2019: 8165791
- [20] Yanamandra U, Singh SP, Yanamandra S, et al. Endothelial markers in high altitude induced systemic hypertension (HASH) at moderate high altitude[J]. Med J Armed Forces India, 2017, 73(4): 363-369
- [21] Hao M, Li M, Li W. Galectin-3 inhibition ameliorates hypoxia-induced pulmonary artery hypertension [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(1): 160-168
- [22] 王红, 张永红, 李明霞. 缺氧性肺动脉高压发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(03): 227-230
- [23] Yan S, Wang Y, Liu P, et al. Baicalin Attenuates Hypoxia-Induced Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Hypoxic Cor Pulmonale by Reducing the Activity of the p38 MAPK Signaling Pathway and MMP-9 [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 2546402
- [24] Wang X, Lin L, Chai X, et al. Hypoxic mast cells accelerate the proliferation, collagen accumulation and phenotypic alteration of human lung fibroblasts[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(1): 175-185
- [25] 杨亚军, 周秋贵, 曾红, 等. 车前草化学成分及新生物活性研究进展[J]. 中成药, 2011, 33(10): 1771-1776
- [26] 肖怀秋, 李玉珍. 车前草粗多糖提取及抗氧化试验[J]. 氨基酸和生物资源, 2009, 31(3): 59-61, 68
- [27] 王芳芳, 潘竞先, 欧阳飏, 等. 基于分子对接的车前草抗炎机制研究 [J]. 2012, 40 (2): 78-81
- [28] 吴检, 黄键. 环氧合酶-2 及其在炎症痛中表达的调节 [J]. 海峡药学, 2010, 22(9): 205-208