

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.008

肺心通对慢性肺源性心脏病模型大鼠肺动脉高压、血流动力学及肺血管重构的影响 *

韩大莉¹ 王庆久² 邵艳梅^{3Δ} 姜涛⁴ 杜文杰⁴

(1 潍坊医学院附属青岛医院(青岛市第八人民医院)呼吸与危重症医学科 山东 青岛 266100;

2 潍坊医学院附属青岛医院(青岛市第八人民医院)心内科 山东 青岛 266100;

3 青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科 山东 青岛 266000; 4 青岛大学附属医院急诊科 山东 青岛 266000)

摘要 目的:研究肺心通对慢性肺源性心脏病(CPHD)大鼠的治疗效果,并探讨其治疗对慢性肺源性心脏病大鼠肺动脉高压、血流动力学以及肺血管重构的影响。**方法:**30只Wistar大鼠被随机均分为正常对照组(Normal control)、模型组(Model)和肺心通组(Feixintong)。模型组和肺心通组大鼠腹腔注射野百合碱建立CPHD模型,肺心通组CPHD大鼠通过灌胃给药肺心通进行治疗3周。治疗3周后,测量三组大鼠0.3秒呼出量(FEV0.3)、呼出肺功能量(FVC)、肺动脉压、左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、室间隔厚度(Ventricular septal thickness, IVST)和左室后壁厚度(Left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、肺动脉收缩压(pulmonary artery systolic pressure, PASP)、血氧分压(Partial pressure of blood oxygen, PO₂)、肺动脉平均压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)以及舒张压(pulmonary artery diastolic pressure, PADP)以及肺血管重构相关指标。**结果:**与模型组大鼠相比,肺心通组大鼠活动量、饮食饮水量以及体重均显著增高,呼吸和舌色等症状均改善。肺心通治疗3周后,CPHD大鼠肺功能指标FEV0.3、FVC和FEV0.3/FVC均显著升高($P<0.05$),心脏功能结构指标LVEF、LVEDD、IVST和LVPWT均显著升高($P<0.05$),血流动力学指标PASP、PADP和mPAP均显著降低($P<0.05$),以及肺血管重构指标MA、WT和WA均显著降低($P<0.05$),而肺血管重构指标NMA却显著升高($P<0.05$)。**结论:**肺心通对慢性肺源性心脏病大鼠具有较好的治疗效果,可显著降低慢性肺源性心脏病大鼠肺动脉高压,改善其血流动力学变化并有助于重构肺血管。

关键词:肺心通;慢性肺源性心脏病;肺动脉;血流动力学;肺血管重构

中图分类号:R-33;R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)11-2046-05

Effect of Feixintong on Pulmonary Hypertension, Hemodynamics and Pulmonary Vascular Remodeling in Rats with Chronic Pulmonary Heart Disease*

HAN Da-li¹, WANG Qing-jiu², SHAO Yan-mei^{3Δ}, JIANG Tao⁴, DU Wen-jie⁴

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qingdao Hospital Affiliated to Weifang Medical College (Qingdao Eighth People's Hospital), Qingdao, Shandong, 266100, China; 2 Department of Cardiology, Qingdao Hospital Affiliated to Weifang Medical College (Qingdao Eighth People's Hospital), Qingdao, Shandong, 266100, China; 3 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China; 4 Department of Emergency internal medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China)

ABSTRACT Objective: To study the therapeutic effect of Feixintong on rats with chronic pulmonary heart disease (CPHD), and to explore the effects of its treatment on pulmonary hypertension, hemodynamics and pulmonary vascular remodeling in rats with chronic pulmonary heart disease. **Methods:** 30 Wistar rats were randomly divided into normal control group, model group and Feixintong group. Rats in the model group and Feixintong group were intraperitoneally injected with monocrotaline to establish a CPHD model. The CPHD rats in the Feixintong group were given Feixintong via intragastric administration for 3 weeks. After 3 weeks of treatment, the FEV0.3, FVC, LVEF, LVEDD, IVST, LVPWT, WBHSV, WBLSV, pv, HT and pulmonary vascular remodeling related indicators in the three

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81202761)

作者简介:韩大莉(1976-),女,本科,主治医师,研究方向:肺心病、肺栓塞、呼吸衰竭、慢性阻塞性肺疾病、哮喘等呼吸内科疾病,电话:18363929203, E-mail: baiyitianshi002@163.com

Δ 通讯作者:邵艳梅(1985-),女,硕士,主治医师,研究方向:肺心病、肺栓塞、呼吸衰竭、慢性阻塞性肺疾病、哮喘等呼吸内科疾病,电话:17853288152, E-mail: baiyitianshi002@163.com

(收稿日期:2021-10-09 接受日期:2021-10-31)

groups of rats were measured. **Results:** Compared with the model group rats, the Feixintong group rats' activity, diet and water consumption and body weight were significantly increased, and symptoms such as breathing and tongue color were all improved. After 3 weeks of Feixintong treatment, the pulmonary function indexes FEV0.3, FVC and FEV0.3/FVC of CPHD rats increased significantly ($P<0.05$), and the cardiac function structural indexes LVEF, LVEDD, IVST and LVPWT all increased significantly ($P<0.05$), the hemodynamic indexes-PASP, PADP and mPAP were all significantly reduced ($P<0.05$), and the pulmonary vascular remodeling indexes MA, WT and WA were all significantly reduced ($P<0.05$), while the pulmonary vascular remodeling index NMA was significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion:** Feixintong has a good therapeutic effect on chronic pulmonary heart rats, which can significantly reduce pulmonary hypertension in chronic pulmonary heart rats, improve its hemodynamic changes and help rebuild pulmonary blood vessels.

Key words: Feixintong; Chronic pulmonary heart disease; Pulmonary artery; Hemodynamics; Pulmonary vascular remodeling

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)11-2046-05

前言

慢性肺源性心脏病,又被成为肺心病,是由慢性支气管-肺疾病、肺血管疾病或胸廓疾病等引起的肺部气体与血液循环受阻、肺动脉高压,最终引起右心室结构/功能改变^[1,2]。肺心病患者主要表现为进行性加重的右心功能不全、呼吸困难、食欲下降、心悸以及腹胀等。尽管肺心病的具体发病机制依然未被完全揭示,但该病多由慢性肺部疾病发展而来已被临床确认^[1,2]。近年来,由于人口老龄化和环境污染逐渐加重,各种呼吸系统疾病的发生率也逐年增加,慢性肺源性心脏病的发病率也呈上升趋势^[3-6]。然而,肺心病现有的临床治疗手段只能控制病情,而无法根治。因此,寻找治疗肺心病新药物对于肺心病患者意义重大。

尽管我国古典医书没有关于“肺心病”或“慢性肺源性心脏病”的记载,但肺心病患者主要临床症状,如“气促、喘息、咳嗽、心悸”,在中医理论体系中属于“肺胀”、“水肿”以及“支饮”等病症范畴。肺心通是中药方剂当归四逆汤和葶苈大枣泄肺汤的基础上演变而来,被记载对“胸腹胀痛”、“咳逆上气”以及“水肿”等病症具有较好的临床治疗效果^[5,6]。然而,目前关于肺心通治疗慢性肺源性心脏病的报道还较少,本研究设计研究肺心通治疗慢性肺源性心脏病效果,并探讨肺心通治疗对慢性肺源性心脏病患者肺高压、血流动力学以及肺血管重构的影响,现报道如下。

1 材料与方

1.1 实验动物与分组

60只无特殊病原体 Wistar 大鼠,年龄 12-14 周龄,体重 200-250 g,购买自苏州西山中科实验动物有限公司(实验动物使用许可证:SCXK(苏)2020-0214)。60 只大鼠适应性喂养一周后,被随机分为正常对照组、模型组和肺心通组,每组 20 只。

1.2 慢性肺源性心脏病模型建立与治疗

模型组和肺心通组大鼠通过腹腔注射 60 mg/kg 的 2%野百合碱(J14694,上海金穗生物科技有限公司)以建立慢性肺源性心脏病大鼠模型,正常对照组腹腔注射等量生理盐水。肺心通组大鼠在慢性肺源性心脏病大鼠建模成功后,每天灌胃给予 30 g/kg 肺心通(含黄芪、细辛、桂枝、通草、甘草、白芍和葶苈子,由本实验室制备成煎剂),每天一次,共治疗 3 周。

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能和肺动脉压 各组大鼠随机选取 10 只测定肺功能和肺动脉压,腹腔注射 100 mg/kg 的 2%戊巴比妥钠进行麻醉,大鼠被麻醉后,固定大鼠,取仰卧位,暴露颈部正中气管以连接小动物肺功能测试仪(SCIREQ,北京广源达科技发展有限公司),测定各组大鼠 0.3 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in first 0.3 second, FEV0.3)和用力肺活量(forced vital capacity, FVC)。待肺功能指标检测成功后,暴露小鼠右颈外静脉,并经此静脉插管到肺动脉和右心室,连接小动物多导生理记录仪(iWorx,上海玉研科学仪器有限公司)记录各组大鼠肺动脉压。

1.3.2 心脏功能结构 各组大鼠随机选取 10 只,固定后,去除心脏部位皮毛,使用 PanoView β1500 小动物超声影像系统(冷泉港生物科技股份有限公司)对大鼠进行心脏超声检查,检测并记录各组大鼠 LVEF、LVEDD、IVST 和 LVPWT 等心脏功能结构指标。

1.3.3 血流动力学 各组大鼠随机选取 10 只测定肺功能和肺动脉压,腹腔注射 100 mg/kg 的 2%戊巴比妥钠进麻醉,大鼠被麻醉后,固定大鼠,取仰卧位,暴露小鼠右颈外静脉,并经此静脉插管到肺动脉和右心室,连接小动物多导生理记录仪(iWorx,上海玉研科学仪器有限公司)记录各组大鼠 PASP、PO2、mPAP 以及 PADP。

1.3.4 肺血管重构 各组大鼠随机选取 10 只,颈椎脱臼以安乐死,分离肺组织,进行 HE 染色,选取 50-150 μm 的肺小动脉,计数非肌性动脉(Non-muscular arteries, NMA)、肺腺泡内肌性动脉(muscular arteries in pulmonary alveoli, MA)数目和部分肌性动脉(Partial Muscular Artery, PMA),并计算各动脉占比;测量 MA 血管壁和血管直径和血管外径,并计算 $WT = (\text{血管壁厚度} / \text{血管直径}) \times 100\%$, $WT = [(\text{血管截面积} - \text{血管腔总面积}) / \text{血管截面积}] \times 100\%$ 。

1.4 统计学方法

使用 SPSS19.0 软件对本次研究数据进行统计学分析,多组间计量资料选用单因素方差分析比较组间差异,两组间差异比较则为 t 检验, $P<0.05$ 表示差异显著具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状况

正常对照组大鼠毛皮光亮、活泼好动、正常饮食饮水、呼吸平稳,体重随研究时间延长而逐渐增加;模型组慢性肺源性心脏病大鼠活动量明显低于正常大鼠、并且皮毛暗淡无光、饮食量和饮水量显著降低、体重随研究时间延长而逐渐降低、呼吸急促、偶有喘气、舌色暗紫色且可见血瘀点;肺心通组慢性肺源性心脏病大鼠随治疗时间延长活动量、饮食和饮水逐渐增多,体重也随研究时间延长而先降后升趋势、舌色逐渐恢复正常、呼吸也较平稳。

2.2 肺功能和肺动脉

给药治疗 3 周后,模型组大鼠肺功能指标 FEV0.3、FVC 和 FEV0.3/FVC 均显著低于正常对照组大鼠($P<0.05$),而肺动脉压却显著高于正常对照组大鼠($P<0.05$);肺心通组大鼠肺功能指标 FEV0.3、FVC 和 FEV0.3/FVC 均显著高于模型组大鼠($P<0.05$),肺动脉压却显著低于模型组大鼠($P<0.05$)。

2.3 心脏功能结构

给药治疗 3 周后,模型组大鼠心脏功能结构指标 LVEF、LVEDD、IVST 和 LVPWT 均显著低于正常对照组大鼠($P<0.05$);肺心通组大鼠心脏功能结构指标 LVEF、LVEDD、IVST 和 LVPWT 均显著高于模型组大鼠($P<0.05$)。

2.4 血流动力学相关指标

给药治疗 3 周后,模型组大鼠血流动力学指标 PASP、PADP 和 mPAP 均显著高于正常对照组大鼠($P<0.05$);肺心通组大鼠心脏功能指标血流动力学指标 PASP、PADP 和 mPAP 均显著低于模型组大鼠($P<0.05$)。

2.5 肺血管重构

给药治疗 3 周后,模型组大鼠肺血管重构指标 MA、WT 和 WA 均显著高于正常对照组大鼠,而 NMA 却显著低于正常对照组大鼠($P<0.05$);肺心通组大鼠血管重构指标 MA、WT 和 WA 均显著低于模型组大鼠,而 NMA 却显著高于模型组大鼠($P<0.05$)。

表 1 三组大鼠肺功能和肺动脉压比较

Table 1 Comparison of pulmonary function and pulmonary artery pressure in the three groups of rats

Groups	n	Lung function			mPH (mmHg)
		FEV0.3 (mL)	FVC (mL)	FEV0.3/FVC (%)	
Normal control	10	5.35± 0.42	5.62± 0.28	95.19± 3.68	13.57± 1.52
Model	10	1.73± 0.72 ^a	2.51± 0.15 ^a	68.92± 3.82 ^a	36.38± 3.25 ^a
Feixintong	10	4.66± 0.23 ^{ab}	5.21± 0.37 ^{ab}	89.44± 5.29 ^{ab}	19.35± 5.19 ^{ab}
F		15.324	18.264	9.672 1	3.201
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with normal control group, ^a $P<0.05$; Compared with model group, ^b $P<0.05$.

表 2 三组大鼠 LVEF、LVEDD、IVST 和 LVPWT 比较

Table 2 Comparison of LVEF, LVEDD, IVST and LVPWT in the three groups of rats

Groups	n	LVEF (%)	LVEDD (cm)	IVST (mm)	LVPWT (mm)
Normal control	10	89.36± 3.25	9.98± 0.56	3.34± 0.18	3.56± 0.23
Model	10	70.12± 4.56 ^a	8.89± 0.43 ^a	2.12± 0.23 ^a	2.55± 0.35 ^a
Feixintong	10	80.35± 2.35 ^{ab}	9.56± 0.47 ^{ab}	2.96± 0.12 ^{ab}	3.02± 0.31 ^{ab}
F		16.652	13.829	9.562	8.721
P		<0.001	<0.001	0.002	0.005

Note: Compared with normal control group, ^a $P<0.05$; Compared with model group, ^b $P<0.05$.

表 3 三组大鼠 PASP、PADP 和 mPAP 比较 (mmHg)

Table 3 Comparison of PASP, PADP and mPAP in the three groups of rats (mmHg)

Groups	n	PASP	PADP	mPAP
Normal control	10	20.56± 1.23	8.62± 0.56	15.35± 1.36
Model	10	27.38± 1.35 ^a	18.32± 1.59 ^a	28.36± 2.38 ^a
Feixintong	10	23.36± 1.23 ^{ab}	13.35± 1.23 ^{ab}	22.83± 3.56 ^{ab}
F		10.292	11.326	15.328
P		<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with normal control group, ^a $P<0.05$; Compared with model group, ^b $P<0.05$.

3 讨论

慢性肺源性心脏病主要由于支气管 - 肺组织或肺动脉血管病变所致肺动脉高压引起的心脏病,其中以慢支并发阻塞性

表 4 三组大鼠肺血管重构指标比较(%)

Table 4 Comparison of pulmonary vascular remodeling indexes in the three groups of rats(%)

Groups	n	MA	NMA	WT	WA
Normal control	10	20.65± 1.12	62.35± 2.82	17.65± 2.82	43.56± 3.82
Model	10	36.52± 2.65 ^a	50.45± 2.93 ^a	29.58± 3.89 ^a	58.67± 5.69 ^a
Feixintong	10	28.36± 2.02 ^{ab}	58.97± 2.52 ^{ab}	24.45± 3.61 ^{ab}	52.97± 2.68 ^{ab}
F		9.983	19.235	13.257	12.209
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with normal control group, ^a $P<0.05$; Compared with model group, ^b $P<0.05$.

肺气肿最为多见。我国慢阻肺发病率较高,20 岁以上成人的慢阻肺患病率为 8.6%,40 岁以上慢阻肺患病率达 13.7%,60 岁以上人群慢阻肺患病率超过 27%,其引起的肺心病在我国的发生率也呈现逐年上升的趋势^[9,10]。然而,目前还没有可根治肺心病的药物,目前临床上对肺心病患者的治疗也都以病情控制为主,所以开发根治肺心病的药物意义重大^[11,12]。

中医药在我国已拥有近 5000 年的传承,不仅在古代提高了中国人民的健康水平,在近现代也为慢阻肺疾患的疾病治疗提供了选择。之前的研究表明^[13,14],多种中药制剂对肺心病临床症状具有稳定作用,可有效缓解肺心病患者病情。本研究发现:肺心通治疗后,肺心病大鼠气促、食欲不佳以及血瘀等症状得到缓解,这与查小源等人^[15]的研究结果类似,且结合其研究分析:葶苈大枣泻肺汤可有效改善肺心病患者气促、紫绀、水肿以及肺部啰音等临床症状,而肺心通是在当归四逆汤和葶苈大枣泻肺汤的基础上演变而来,因此其不仅具有当归四逆汤“温经散寒,养血通脉”的功效,还可以如葶苈大枣泻肺汤对“肺癰、喘不得卧、肺癰、胸满胀、一身面目浮肿、清涕出、鼻塞不闻香臭、咳逆上气、喘鸣迫塞、支饮胸满”的患者具有治疗作用,故而说明肺心通对肺心病大鼠具有较好的临床治疗疗效。

从慢性肺源性心脏病的病理变化中可得知慢性肺源性心脏病的主要病理变化有两点,第一为肺动脉高压,第二为心功能的改变,其中肺动脉高压是慢性肺源性心脏病的始动与核心环节,然而肺动脉高压的改变将会导致右心功能不全的病理改变^[16-19]。本研究发现,肺心通治疗不仅可以改善肺心病大鼠肺功能和降低其肺动脉压,而且可以显著改善肺心病大鼠心脏功能,结合相关研究分析:肺心病为内外合病,内有患病日久导致肺脏虚弱,痰浊停滞,外有外感六淫等邪气,每因再感受外邪复发,病程缠绵、疾病难愈^[20];而肺心通中所含的葶苈子不仅对痰涎壅肺之喘咳痰多、肺癰、水肿以及各种原因引起的心力衰竭均具有较佳的治疗效果^[21,22];细辛也具有温肺化饮和祛风止痛之功效^[23,24];再辅以活血生血的当归、补气利水的黄芪,温经通阳的桂枝和活血祛瘀的白芍^[25],因此,以上诸药合用的肺心通在改善肺心病大鼠心肺功能方面效果显著。

肺血管结构重建是慢性肺源性心脏病形成的病理基础。长期反复发作的肺或支气管疾病,引起肺部血管炎症增强、血管壁增厚、造成血管狭窄^[26,27]。此外,肺气肿导致肺泡内压升高,压迫肺泡毛细血管,造成毛细血管腔狭窄或闭塞^[28,29]。而长期慢性缺氧的环境又会引起肺血管收缩和血管内多种生长因子的合成分泌,最终导致血管壁增厚,引起和加速肺血管重构。因

此,使用药物改善或延缓肺血管重构对控制肺心病病情,甚至根治肺心病都是必不可少的^[30]。本次研究还发现,肺心通治疗还可以显著降低肺心病大鼠血流动力学指标 PASP、PADP 和 mPAP,以及肺血管重构指标 MA、WT 和 WA,结合上述研究可知其可通过改善肺心病血流动力学指标及肺血管重构从而调控肺心病病程进展。

综上,本次研究结果表明:肺心通对肺心病大鼠具有较好的治疗效果,其不仅可降低肺心病大鼠肺动脉高压,还可以改善肺心病大鼠心脏功能,并有助于肺心病大鼠肺血管重构和改善其血流动力学,因此肺心通可作为治疗肺心病的潜在备选药物。

参 考 文 献(References)

- [1] Liu Y, Abula NM, Wang Q, et al. Effect of external diaphragmatic pacing therapy on patients with chronic cor pulmonale: a randomized, controlled trial [J]. The Journal of international medical research, 2020, 48(11): 030006052096583
- [2] Sosa-Villarreal R, Arce-Carreón JM. Cardiac arrhythmias in highlanders with a diagnosis of chronic cor pulmonale [J]. Arch Cardiol Mex, 2020, 90(4): 415-419
- [3] Chen J, Zeng J, Shi C, et al. Associations between short-term exposure to gaseous pollutants and pulmonary heart disease-related mortality among elderly people in Chengdu, China [J]. Environmental Health, 2019, 18(1): 64
- [4] Weitsman T, Weisz G, Farkash R, et al. Pulmonary Hypertension with Left Heart Disease: Prevalence, Temporal Shifts in Etiologies and Outcome[J]. American Journal of Medicine, 2017, 130(11): 1272
- [5] Park SY, Lee CY, Kim C, et al. One-year Prognosis and the Role of Brain Natriuretic Peptide Levels in Patients with Chronic Cor Pulmonale [J]. Journal of Korean Medical Science, 2015, 30 (4): 442-449
- [6] Forster CS. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Hypoventilation and Cor Pulmonale Due to Chronic Upper Airway Obstruction[J]. The Journal of pediatrics, 2015, 167(2): 285
- [7] 黄艳辉,冯丹,丑丹,等. 当归四逆汤加减调节 Akt/mTOR 信号诱导自噬治疗子宫内腺异位症的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (12): 174-178+298-306
- [8] 李永刚,刘丽杰,曹玉军,等. 小青龙汤合葶苈大枣泻肺汤治疗慢性心力衰竭寒痰阻肺证临床研究 [J]. 国际中医中药杂志, 2020, 042 (004): 324-328
- [9] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2018, 391

- (10131): 1706-1717
- [10] Cg A, Ms B, Sha C. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis: Cor pulmonale [J]. Revista Colombiana de Reumatología, 2019, 26(2): 129-131
- [11] Mandoli GE, Sciacaluga C, Bandera F, et al. Cor pulmonale: the role of traditional and advanced echocardiography in the acute and chronic settings[J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(2): 263-275
- [12] Zohreh, Nourmohammadi, Asghar, et al. The effect of aerobic physical rehabilitation on the quality of life in patients with chronic atrial fibrillation; A randomized controlled clinical trial study [J]. ARYA atherosclerosis, 2019, 15(1): 1-8
- [13] Hu X, Li L, Song Y, et al. Effectiveness and safety of traditional Chinese medicines for pulmonary heart disease: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2021, 100 (1): e24131
- [14] Lei Y, Wang M, Sun G, et al. Chinese herbal medicine injections (CHMIs) for chronic pulmonary heart disease: A protocol for a Bayesian network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100 (3): e24128
- [15] 查小源, 查家晔. 肺心病应用葶苈大枣泻肺汤与三子养亲汤治疗的效果观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(B04): 196-196
- [16] Sakao S. Chronic obstructive pulmonary disease and the early stage of cor pulmonale: A perspective in treatment with pulmonary arterial hypertension-approved drugs [J]. Respir Investig, 2019, 57 (4): 325-329
- [17] Qian X, Zhao H, Feng Q. Involvement of miR-200b-PKC α signalling in pulmonary hypertension in cor pulmonale model [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(3): 478-484
- [18] Sakao S. Chronic obstructive pulmonary disease and the early stage of cor pulmonale: A perspective in treatment with pulmonary arterial hypertension-approved drugs [J]. Respir Investig, 2019, 57 (4): 325-329
- [19] Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT [J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(9): 879-901
- [20] 阮欢荣, 马锦地, 李建生, 等. 慢性肺源性心脏病中医病因病机分析[J]. 中医学报, 2018, 236(1): 37-41
- [21] Zeng M, Li M, Zhang L, et al. Different meridian tropism in three Chinese medicines: Tinglizi (Semen Lepidii Apetali), Yiyiren (Semen Coicis), Cheqianzi (Semen Plantaginis)[J]. J Tradit Chin Med, 2019, 39(2): 213-220
- [22] Wang Q, Yao GZ, Pan GM, et al. Analysis of on medication rules for Qi-deficiency and blood-stasis syndrome of chronic heart failure based on data mining technology [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2017, 42(1): 182-186
- [23] Zhang Z, Kang H. Protective effect of Asarum sieboldii essential oil on ovalbumin induced allergic rhinitis in rat [J]. Biosci Rep, 2020, 40 (6): BSR20191370
- [24] Cao S, Han L, Li Y, et al. Integrative transcriptomics and metabolomics analyses provide hepatotoxicity mechanisms of asarum [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(2): 1359-1370
- [25] 孟宪东, 王昶. 当归四逆汤加减治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2019, 34(6): 88-89
- [26] Sugimoto N, Suzukawa M, Nagase H, et al. IL-9 Blockade Suppresses Silica-induced Lung Inflammation and Fibrosis in Mice [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 60(2): 232-243
- [27] Fuentes N, Silveyra P. Endocrine regulation of lung disease and inflammation[J]. Exp Biol Med, 2018, 243(17-18): 1313-1322
- [28] Dunican EM, Elicker BM, Henry T, et al. Mucus Plugs and Emphysema in the Pathophysiology of Airflow Obstruction and Hypoxemia in Smokers [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203 (8): 957-968
- [29] Pompe E, Moore CM, Mohamed Hoesein FAA, et al. COPD Gene investigators. Progression of Emphysema and Small Airways Disease in Cigarette Smokers [J]. Chronic Obstr Pulm Dis, 2021, 8 (2): 198-212
- [30] Thompson AAR, Lawrie A. Targeting Vascular Remodeling to Treat Pulmonary Arterial Hypertension [J]. Trends Mol Med, 2017, 23(1): 31-45