

• XXXX •

肺动脉高压程序性细胞死亡和中医药干预作用研究进展

苑英慧¹, 潘禹硕¹, 姚思成¹, 曲妮妮^{2*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110085; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110033)

[摘要] 肺动脉高压(PH)是一种慢性进行性疾病,可导致右心衰竭甚至引发死亡,其临床表现主要为呼吸困难、胸痛胸闷等,严重影响患者的生活质量。目前缺乏有效的药物治疗。研究表明,PH的发生发展与自噬、焦亡、凋亡、铁死亡、铜死亡、双硫死亡等细胞程序性死亡(PCD)机制有着密切的关系。明确PH中PCD分子机制,充分研究挖掘细胞信号通路和PCD相关靶点,对防治PH有重大意义。近年来,中医药在治疗PH方面发挥了重要作用,在PCD层面探索中医药治疗PH的机制研究也相对较多,并发现一些中药单体和中药复方能够调控信号通路防治PH。笔者通过对各类PCD的基本分子机制、PCD与PH的关联机制及中医药通过PCD治疗PH重要的靶点和通路等研究进展进行综述,目前发现了基于调控PCD,中医药防治PH发挥着重要作用,国内外进行了大量相关机制研究和中医药实验研究,证实了斑蝥素、葛根素等中药单体和芪红补肺汤、肺心汤等中药复方可通过调控PCD相关信号通路从而干预PH,可为临床治疗PH提供一定的参考依据和实践指导。

[关键词] 肺动脉高压; 细胞程序性死亡; 机制研究; 中医药; 研究进展

[中图分类号] R277;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252036

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxz.com> 或 <http://cnki.net>



Programmed Cell Death in Pulmonary Hypertension and Intervention Effect of Traditional Chinese Medicine: A Review

YUAN Yinghui¹, PAN Yushuo¹, YAO Sicheng¹, QU Nini^{2*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110085, China;

2. The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110033, China)

[Abstract] Pulmonary hypertension (PH) is a chronic progressive disease that can lead to right heart failure and even death. Its clinical manifestations are mainly dyspnea, chest pain, and chest tightness, which seriously affect patients' quality of life. Currently, effective pharmacological treatments are lacking. Studies have shown that the occurrence and development of PH are closely related to programmed cell death (PCD) mechanisms, including autophagy, pyroptosis, apoptosis, ferroptosis, cuproptosis, and disulfidptosis. Clarifying the molecular mechanisms of PCD in PH and thoroughly investigating cellular signaling pathways and PCD-related targets are of great significance for the prevention and treatment of PH. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has played an important role in the treatment of PH. A relatively large number of mechanistic studies have explored the treatment of PH with TCM at the level of PCD, and have found that some TCM monomers and compound formulas can regulate signaling pathways to prevent and treat PH. This article reviews recent research progress on the basic molecular mechanisms of various types of PCD, the association between PCD and PH, and key targets and pathways through which TCM treats PH via PCD regulation. Current evidence suggests that TCM plays an important role in the prevention and treatment of PH through the regulation of PCD. Numerous mechanistic and experimental studies have been conducted worldwide, confirming that TCM monomers such as cantharidin and puerarin, as well as compound formulas such as Qihong Bufei Decoction and Feixin Decoction, can intervene in PH by regulating PCD-related signaling pathways. These findings provide a reference basis and practical guidance for the clinical treatment of PH.

[Keywords] pulmonary hypertension; programmed cell death; mechanism research; traditional Chinese medicine; research

[收稿日期] 2025-07-10

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82374378)

[第一作者] 苑英慧,在读硕士,从事中医内科学研究,E-mail:2093482015@qq.com

[通信作者] * 曲妮妮,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事肺病研究,E-mail:867639946@qq.com

progress

肺动脉高压(PH)是一种以平均肺动脉压(mPAP)升高(>20 mmHg)为特征的血流动力学异常状态,需通过右心导管检查进行确诊^[1]。PH在临床上很常见,相关流行病学研究表明,PH在人群中的患病率约为1%,且发病率随着年龄的增长呈显著上升趋势^[2]。但值得注意的是,约80%的PH患者在确诊时已进展至世界卫生组织(WHO)功能分级为Ⅲ级或Ⅳ级,其典型临床表现为进行性呼吸困难^[3],而在疾病晚期,患者常出现胸痛、晕厥和心力衰竭等严重症状^[4]。PH发病机制尚未完全明确,但具有高度异质性,可能涉及特发性、遗传性、药物或毒素诱导性等多种病因,亦可继发于心脏或肺部疾病等复杂病理生理过程^[5]。PH作为一种进展性心血管疾病,在临床上早期常表现隐匿且缺乏特异性,极易被漏诊或误诊,待确诊时往往已进展为肺源性心脏病。目前临床治疗主要采用靶向药物治疗(如前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂等)、房间隔造口术等介入治疗及免疫调节疗法等综合方案^[6]。然而现有治疗手段多集中在靶向性层面,易产生不良反应和耐药性及治疗费用高昂等局限性,同时早期诊断存在困难性,建立规范化的诊疗体系和完善治疗策略显得尤为重要。细胞程序性死亡(PCD)是指细胞在特定基因调控下主动、有序地结束自身生命,维持组织稳态的过程,与PH的发生发展密切相关。从完善治疗策略这一点出发,可重点从PCD层面考虑。因此深入探索PH的发病机制,从PH与PCD、中药调控PCD治疗PH的关系出发,开发更安全、有效且经济的防治策略,已成为当今医学研究的重点方向。

虽然中医经典著作中并无“肺动脉高压”这一病名,但根据其临床表现,可将其归属于“喘证”“肺胀”“水肿”“胸痹”等范畴。姚华等^[7]提出肺气虚是PH发病的关键,而痰凝血瘀、痹阻脉络是其重要的中医病机;曲妮妮等^[8]基于络病理论出发,认为PH的核心病机为在于“肺肾气虚,痰瘀伏络”;高路等^[9]则强调本病属本虚标实之证,肺、脾、肾、心脏腑功能虚衰为本虚,痰浊、水饮和瘀血为标实,而机体虚弱、反复感邪会加速病情的发展。李芊芊等^[10]进一步指出,PH以气虚为基础,气虚、血瘀、水停共同构成其重要病机。目前,中医药通过多角度、多靶点干预PH已取得一定临床效果。但尚未有综述系统总结中医药调控PCD途径治疗PH。因此,深入探讨研究PCD在PH中的作用、PCD与PH的关联机制及中医药通过调节PCD干预PH的潜在价值,具有极其深远的理论和临床意义。本文结合国内外相关文献,系统综述PCD的分子机制、PCD与PH的关系及中医药调控PCD治疗PH的研究现状,旨在从PCD角度揭示PH的发病机制,为开发更有效的中医药治疗PH方案应用于临床提供科学依据。

1 细胞程序性死亡与肺动脉高压

1.1 自噬(autophagy)在肺动脉高压发展中的作用 自噬是细胞通过溶酶体途径降解细胞质物质,从而为细胞更新和体内平衡提供新的组成部分和能量的重要生理过程^[11]。根据其分子机制及功能特点,自噬在细胞死亡中的作用主要分为

自噬依赖性细胞死亡(ADCD)和自噬介导的细胞死亡(AMCD),前者主要依赖自噬机制的激活,后者主要通过其它细胞死亡模式主导^[12]。根据作用方式和底物选择性的不同,主要分为以下3类:巨自噬(macroautophagy);微自噬(microautophagy);伴侣介导的自噬(CMA)^[13]。巨自噬是一种非选择性的降解过程,通过形成吞噬泡,经过扩展与闭合形成自噬体,自噬体与溶酶体融合降解物质,回收降解后的产物,实现非选择性回收利用;微自噬主要是通过溶酶体膜的内陷、突起或晚期内吞体膜的内陷来吞噬细胞质中的物质;CMA具有高度选择性,依赖分子伴侣蛋白识别特定氨基酸基序的靶蛋白,并将其定向转运至溶酶体进行降解。

自噬功能障碍已被证实与多种人类疾病的发病机制密切相关,包括肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病、代谢性疾病、肌肉骨骼疾病、眼部疾病及呼吸系统疾病等^[14]。而当前已经有研究进一步显示,自噬功能增强或减少,与PH密切相关。在缺氧条件下,自噬的异常激活可导致肺动脉内皮细胞(PAECs)增殖与微血管内皮细胞(MVEC)凋亡的失衡,这种差异反应促使肺小动脉微血管逐渐被PAEC取代,在此病理基础上,进一步促进肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)的异常增殖和迁移,最终驱动远端肺血管肌肉化和PH的发展^[15]。新型溶酶体自噬抑制剂(ROC-325)可减轻高K⁺或肺泡缺氧诱导的肺血管收缩,并增强离体肺动脉环的内皮依赖性舒张功能,从而改善实验性PH^[16]。此外研究证实的microRNA-26家族通过缺氧诱导因子1 α /微小RNA-26a-5p/6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3/Unc-51样激酶1/2(HIF-1 α /miR-26a-5p/PFKFB3/ULK1/2)信号轴调控缺氧诱导的PASMC自噬和增殖,为PH的诊断和治疗提供了新的可能性^[17]。多项研究还揭示了多个关键分子在PH自噬调控中的作用,包括组织因子(TF)、叉头框蛋白O1(FoxO1)和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)在对PAEC自噬活性的调控^[18];醛脱氢酶2(ALDH2)可能通过细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)-自噬相关蛋白(Beclin-1)信号通路调节自噬^[19];环状RNA沉默信息调节因子1/微小RNA-145-5p/蛋白激酶B3(circSIRT1/miR-145-5p/Akt3)信号轴的参与^[20];伞形酮(Umb)通过抑制Ras同源基因家族成员A/Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(RhoA/ROCK)信号通路参与自噬发挥作用^[21];骨桥蛋白基因floxed纯合子-转胶蛋白启动子-Cre重组酶(OPNfl/fl-TAGLN-Cre)通过OPN介导的自噬途径调控PH进展^[22];萘苄酰胺(Piperlongumine)的自噬调节作用^[23];p53的下游靶肿瘤蛋白53基因(TP53)诱导的糖酵解和细胞凋亡调节因子(TIGAR)通过抑制自噬影响PH^[24];miR-382-3p通过靶向抑制自噬相关基因7(ATG7)调控自噬^[25];线粒体延伸因子Tu(TUFM)通过腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)信号通路调节线粒体自噬^[26];敲除热休克蛋白-110(HSP110)通过Yes相关蛋白/具有PDZ结合基序的转录共激活因子-转录增强子相关结构域家族成员4(YAP/TAZ-TEAD4)信号通路至少部分调节

PASMC的增殖和自噬^[27];核受体结合SET结构域2(NSD2)通过组蛋白二甲基化调节海藻糖代谢影响PH^[28]。这些发现充分证明自噬与PH的治疗全新密切的关系,为进一步研究中医药治疗PH提供了干预策略和思路。

1.2 焦亡(Pyroptosis)在肺动脉高压发展中的作用 细胞焦亡是一种由gasdermin家族蛋白介导的程序性细胞死亡方式,是通过细胞肿胀破裂和细胞膜穿孔,释放促炎因子的炎症反应。焦亡以其促炎性质为特征,在维持细胞稳态、抵抗病原体感染及组织损伤修复等生理病理过程中发挥重要作用^[29]。焦亡的分子机制主要涉及两条关键信号通路:非经典焦亡途径:由胱天蛋白酶(Caspase)-4/5/11直接识别内源性脂多糖(LPS)并激活Gasdermin D(GSDMD)^[30-31];经典焦亡途径:由炎症小体激活Caspase-1,进而切割GSDMD产生具有孔道形成活性的N端片段(GSDMD-NT),同时促进白细胞介素(IL)-1 β 和IL-18等炎性细胞因子的成熟与释放^[32-33]。值得注意的是,GSDMD蛋白形成的质膜孔道不仅介导炎性因子的释放,还导致细胞渗透压失衡和裂解性死亡^[31]。这种独特的死亡方式使得焦亡在先天免疫防御中扮演着关键角色,但同时也与多种重大疾病的发病机制密切相关。研究表明,焦亡异常活化参与脓毒症、动脉粥样硬化、糖尿病肾病、神经退行性疾病、呼吸系统疾病、心血管疾病、肿瘤发生发展、眼部疾病等病理过程^[34-39]。这些发现提示,靶向调控细胞焦亡可能为相关疾病的治疗提供新的治疗思路。

焦亡是一种裂解性细胞死亡形式,组织蛋白酶L(CTSL)是一种溶酶体半胱氨酸蛋白酶,在溶酶体中以酶原形式贮存,在炎症、氧化应激等病理条件下,可以促进肿瘤、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、神经系统性疾病的发生发展。同时发现CTSL是PH进程中1个主要的驱动因素,CTSL促进Caspase-3/GSDME介导的内皮细胞焦亡,通过溶酶体途径降解骨形态发生蛋白受体2(BMP2),激发活性,恢复BMP2信号传导,从而阻止焦亡,进而改善PH^[40];另一方面在体内外实验中,双硫仑(DSF)可以通过抑制GSDMD向Gasdermin D N端片段(N-GSDMD)的加工并减弱IL-1 β 和IL-18的分泌或者抑制人肺动脉平滑肌细胞(HPASMCs)的细胞膜穿孔和裂解性死亡,进而抑制焦亡,为治疗PH提供新的治疗选择^[41]。其次通过缺氧或野百合碱(MCT)诱导的PH大鼠模型中,观察到NOD样受体家族pyrin结构域包含蛋白3(NLRP3)、Caspase-1、切割型(cleaved)Caspase-1、cleaved IL-1 β 、GSDMD-N和Gasdermin E N端片段(GSDME-N)的蛋白表达均上调,继而通过DYZY01抑制NLRP3炎性小体活化后,明显逆转这种现象,一定程度上减少焦亡,缓解了PH相关症状^[42]。二氢杨梅素(DMY)可通过趋化素样因子1/C-C趋化因子受体5(CKLF1/CCR5轴)减轻体内肺动脉内皮细胞(PAECs)和肺动脉平滑肌细胞(PASMC)的焦亡^[43]。而在PASMCs中,在缺氧诱导条件下转录因子GLI家族锌指蛋白1(GLI1)上调,通过进一步敲低GLI1的表达,出现NLRP3、Caspase-1、前体(pro)-Caspase-1、IL-18和凋亡相关斑点样蛋白(ASC)的表达水平降低的现象,实验结果表明,GLI1可能通过相关焦亡蛋白促进

PASMCs焦亡,影响PH的进展^[44]。同时,PASMCs中的程序性死亡配体1(PD-L1)敲低也能抑制缺氧诱导的细胞焦亡和纤维化的发生^[45]。此外,通过研究尿石素A(UA)在AMPK/核转录因子- κ B(NF- κ B)/NLRP3通路中焦亡相关基因的作用,进一步寻找新的治疗PH的方法^[46]。

1.3 凋亡(Apoptosis)在肺动脉高压发展中的作用 细胞凋亡是一种高度保守的程序性细胞死亡方式,在生物体的发育、免疫反应、组织修复等生理过程中发挥着重要作用。以细胞体积极小、膜包被的凋亡小体形成及邻近细胞的快速吞噬等为典型的形态学特征^[47],是一种有序的细胞程序化死亡的形式,能够确保细胞形成和死亡速率之间的稳态平衡^[48]。通过在细胞结构中的特征性形态变化和酶依赖性生化过程中,在体内清除掉细胞,达到对周围组织的损害最小的结果^[49]。目前研究表明,细胞凋亡被认为是唯一受调节的细胞死亡途径,主要通过以下3条信号通路被精确调控:内源性通路,由B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白家族调控线粒体外膜透化(MOMP),导致细胞色素C释放并激活Caspase级联反应;外源性通路,通过细胞表面死亡受体[如Fas死亡受体(Fas)/CD95]的配体结合而激活;穿孔素/颗粒酶通路,主要由细胞毒性T细胞介导的靶细胞杀伤机制^[50-51]。在分子调控层面,凋亡过程受到促凋亡因子[如Bcl-2相关X蛋白(Bax)、Bcl-2同源拮抗剂/杀伤蛋白(Bak)、Bcl-2相关死亡促进因子(Bad)等Bcl-2家族蛋白、p53、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]和抗凋亡因子[如Bcl-2、B细胞淋巴瘤-xL(Bcl-xL)、凋亡抑制蛋白家族(IAPs)家族蛋白、NF- κ B信号通路]的平衡调控^[50]。值得注意的是,这种精确的凋亡调控机制已成为多种疾病治疗的重要靶点,在肺部疾病领域(如PH、肺纤维化等)展现出广阔的应用前景。

细胞凋亡在PH的治疗中展现出双向调节作用,通过调控不同细胞的凋亡过程可有效改善疾病症状。一方面适度促进PASMCs凋亡有助于减轻血管壁增厚和重塑,从而降低肺血管阻力;另一方面抑制PAECs的过度凋亡则能保护血管内皮功能完整性。近年研究发现多个关键分子参与PH中的凋亡调控。瞬时受体电位阳离子通道亚家族C成员4(TRPC4)在缺氧诱导的PH模型中表达显著上调,其敲除可降低PAECs中Caspase-3/Caspase-12活性,减轻细胞凋亡^[52]。基因组学分析和多色流式细胞术分析显示,双调蛋白/表皮生长因子受体(AREG/EGFR)信号通路的下调会导致肺内皮细胞死亡和血管重塑,提示其作为潜在治疗靶点的重要性^[53]。靶向递送叉头框蛋白O1(FoxO1)刺激剂联合Caspase-3抑制剂可显著抑制PASMCs增殖,改善实验性PH症状^[54]。凋亡信号调节激酶凋亡信号调节激酶-1(ASK-1)被证实是PH的重要生物标志物,在氧化应激条件下,可通过激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)/p38 MAPK通路参与疾病进程,抑制ASK-1可逆转PH动物模型的病理改变^[55-56]。多种新型治疗策略正在探索中,miRNA153通过调控活化T细胞核因子c3/电压门控钾通道1.5(NFATc3/Kv1.5)信号通路促进PASMCs凋亡^[57],而载脂蛋白AI(ApoAI)类似肽ApoAI模拟肽6F(Tg6F)则通过抑制氧化脂质积累保护内皮细胞^[58]。

膜相关蛋白(MAL)蛋白在PH患者中水平升高,其敲除可抑制NF- κ B信号通路,改善血管重塑^[59]。腺苷A2a受体(A2aR)相关线粒体通路通过调节BAX/Bcl-2平衡和Caspase-3、Caspase-9、NOD样受体蛋白3(NLRP3)活性发挥保护作用,一定程度上减轻PH症状^[60-61]。环状RNA hsa_circNFXL1_009的过表达可抑制PASMCs的增殖和凋亡抵抗^[62]。此外,针对活性氧(ROS)/线粒体活性氧(mROS)-动力相关蛋白1(DRP1)^[63]、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)/蛋白激酶B(Akt)^[64]、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt^[65]、gelsolin样钙结合蛋白(CapG)^[66]、半乳糖凝集素-3(Galectin-3)^[67]及HIF-1 α /KV1.5^[68]等信号通路的研究,为PH治疗提供了更多潜在靶点。这些发现不仅深化了对PH发病机制的认识,也为开发新型治疗策略奠定了理论基础,有望为改善患者预后带来新的希望。

1.4 铁死亡(Ferroptosis)在肺动脉高压发展中的作用 铁死亡是一种铁依赖性的由脂质过氧化驱动的氧化性非凋亡细胞死亡形式。铁死亡可以通过两条主要途径发生,即外源性或转运体依赖性途径和内源性或酶调节途径^[69]。已经提出2个关键初始信号可以触发铁死亡:一是铁积累过多,二是谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)的抑制^[70],主要机制是在二价铁或酯氧合酶的作用下,进一步催化在细胞膜上高度表达的不饱和脂肪酸,脂质体过氧化发生,从而诱导细胞死亡。这一机制涉及铁代谢、脂质代谢和抗氧化防御等多个方面。位于线粒体、内质网、脂滴、过氧化物酶体和其他细胞器中的代谢途径都能够参与铁死亡敏感性的调节^[71]。近年来已经有一些相关的铁死亡信号通路在防御机制层面起到了一定作用,将启动铁死亡的ROS作为基本出发点,向内部进一步延伸出脂酰辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)、脂氧合酶家族(ALOXs)或细胞色素P450氧化还原酶(POR)的调控机制,探索出系统xc-谷胱甘肽-GPX4轴是抗铁死亡的核心点及核因子E₂相关因子2(Nrf2)抗氧化反应和内体分选复合物Ⅲ(ESCRT-Ⅲ)膜修复均能对抗铁死亡^[72]。同时作为能量和活性氧生成的中心枢纽——线粒体,线粒体铁未被正确利用时,其中关键参与者的扰动可以触发铁饥饿反应并促进铁死亡^[73]。铁死亡与许多疾病密切相关,如肿瘤、神经系统疾病、缺血再灌注损伤、肾脏损伤和血液疾病^[74]。近些年在PH中的研究进展也在由浅入深。

近年研究表明,铁死亡在PH的发生发展中扮演重要角色。多项实验证实,靶向抑制铁死亡可有效改善PH的病理进程。铁死亡抑制剂铁死亡素-1能够减轻单硝酸异戊酯诱导的大鼠肺部异常补体激活,通过RNA测序分析发现可调节内皮细胞氨基酸代谢、缺氧诱导因子1(HIF1)和mTOR信号通路,改善肺血管重塑并增强右心室功能,同时本研究突破性地采用疾病进展期(诱导后2周)给药策略,为临床转化提供了新思路^[75]。ROS产生的增加能够影响到肺动脉高压的进展,在野百合碱(MCT)诱导的大鼠中,铁死亡通过高迁移率族蛋白B1(HMGB1)/Toll样受体4(TLR4)/NLRP3炎性小体信号通路触发肺动脉内皮细胞炎症反应,使用铁死亡抑

制剂可阻断PH进程,提示该通路可作为潜在靶点^[76]。采用生物信息学分析法单一层面鉴定到arrestin结构域包含蛋白3(ARRDC3)可能成为慢性血栓栓塞性肺高压(CTEPH)这一类疾病潜在铁死亡相关生物标志物,在治疗肺动脉高压提供一定方向和见解^[77]。机制研究发现,超级增强子(SE)驱动生成的环形RNA(circMyst4)可通过与核中的DEAD盒解旋酶5(DDX5)结合,促进GPX4 mRNA加工和抑制真核延伸因子1 α (Eef1a1)与ACSL4之间的结合来介导PASMC铁死亡,改善了缺氧诱导的PH症状,但仍具有缺乏临床数据的局限性^[78]。尽管铁死亡在PH中的研究尚处于探索阶段,但现有证据已充分表明其在PH发病中的重要性。随着研究的深入,更多治疗靶点有望被发掘,为PH的临床治疗提供新的干预策略。未来研究应着重开展转化医学研究,推动铁死亡调控从基础研究向临床应用迈进。

1.5 铜死亡在肺动脉高压发展中的作用 铜是人体中必需的一种微量元素,由线粒体铜积累和蛋白质毒性应激触发的调节性细胞死亡的新形式,依赖线粒体进行呼吸,是生理过程中不可或缺的一员,铜积累过度会导致ROS爆发和能量代谢崩溃,可介导细胞程序化死亡^[79]。铜死亡具有明显的金属特异性和线粒体靶向性。铜诱导氧化应激、内质网应激、核仁应激和蛋白酶体抑制,所有这些都可以导致细胞死亡^[80]。铜死亡与细胞耐药性、细胞代谢和信号通路等方面密切相关^[81]。铜死亡在癌症、威尔逊病(铜蓄积疾病)治疗方向具有热点讨论价值,也在肺癌上有着相对的应用,同时在肝病、骨病、胃病、心血管疾病、糖尿病、中枢神经系统疾病、神经退行性疾病等中也发挥着极大的作用。铜死亡对肺部疾病的研究主要集中在肺癌发生发展、肿瘤治疗敏感性和耐药机制,而在PH领域,铜死亡的作用机制和潜在治疗价值尚待深入探索,这为PH的发病机制研究和治疗策略开发提供了新的研究方向。

1.6 双硫死亡(Disulfidptosis)在肺动脉高压发展中的作用 双硫死亡是近年来发现的一种新型程序性细胞死亡形式,其发生机制具有独特的分子特征。该过程需要同时满足3个关键条件:(1)溶质载体家族7成员11(SLC7A11)高表达;(2)葡萄糖饥饿状态;(3)肌动蛋白细胞骨架蛋白间异常二硫键形成,当这三种条件具备时,细胞内二硫键过度积累会导致细胞骨架蛋白和F-肌动蛋白网络崩溃,最终引发特征性的细胞萎缩和死亡^[82]。与以往研究的程序化细胞死亡形式不同,该过程主要是以细胞中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)的快速耗竭和葡萄糖饥饿期间SLC7A11的高表达为特征,导致异常的半胱氨酸积累,进而诱导细胞死亡^[83]。在此复杂过程中,Ras相关C3肉毒素底物1/WAVE调节复合物(RAC1/WRC)信号通路发挥着重要作用,这一发现为肿瘤、神经退行性疾病和代谢性疾病的治疗提供了新的研究方向,根据以往鉴定,提出丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运蛋白1/2(ASCT1/2)和兴奋性氨基酸转运体(3EAAT3)过度激活会导致胱氨酸的蓄积的假说,为深入理解双硫死亡的分子机制提供了重要线索,又从铁死亡SLC7A11失活的视角出发,在另一角度相反层面,以葡萄糖降低为前提,考虑到

SLC7A11的增加也会加素细胞死亡,不光侧面证实了铁死亡与双硫死亡在SLC7A11的影响下相互作用,也为PCD天地添加了浓墨重彩的一笔^[84]。在PH研究领域,通过整合分析GSE数据集、构建诊断模型并结合蛋白免疫印迹法(Western blot)验证,已发现去应力蛋白(DSTN)、NADH脱氢酶(泛醌)铁硫蛋白1(NDUFS1)、核糖体蛋白I(RPN1)、踝蛋白1(TLN1)和肌球蛋白重链10(MYH10)等核心基因的表达异常,这些发现为阐明PH发病机制和开发新型治疗策略开辟了新途径^[85]。然而,关于中医药通过调控双硫死亡途径治疗PH的研究尚属空白,亟待临床和科研工作者开展深入探索。这一新兴领域的研究不仅有助于完善细胞程序性死亡的理论体系,也可能为PH等重大疾病的治疗提供全新的干预靶点。不同类型PCD的对比见增强出版附加材料。

2 中医药治疗与肺动脉高压

2.1 中药调控自噬干预肺动脉高压 斑蝥素主要存在于芫菁科昆虫(俗称“斑蝥”)的成虫体内,具有破血逐瘀的作用。研究发现斑蝥素可通过抑制蛋白酶C β I型(PKCB I)、ERK1及ERK2表达,而降低细胞自噬,进一步抑制PASCs增殖,从而改善pH^[86]。葛根素是葛根解热扩血管护心作用的物质基础。葛根素通过调节mTOR/AMPK/JNK信号通路,降低体内外自噬标志物的表达,改善缺氧诱导的PASC增殖,从而缓解缺氧诱导PH大鼠的PH相关症状^[87]。

多项研究证实中药复方调控自噬在PH治疗中具有显著效果。福建中医药大学兰岚等^[88]证实由黄芪、红景天、刺五加、赤芍组成的芪红补肺汤可能通过激活AMPK/mTOR信号通路促进自噬,降低p62水平,提高Beclin-1和微管相关蛋白1轻链3B(LC3B)表达,减缓炎症反应和肺血管收缩,改善右心室肥厚和PH症状;肺心汤是戴爱国课题组针对HPH“宗气亏虚导致的水、痰、瘀互结”这一核心病机所创立的经验方,可通过AMPK/mTOR信号通路抑制自噬,发挥PH治疗作用^[89];芪白平肺胶囊是国医大师韩明向教授在新安医学固本培元思想指导下,结合多年临床实践经验方基础上优化而成,具有益气化痰祛瘀的功效,该方可通过PI3K/Akt信号通路抑制自噬水平,减少PASC增殖^[90];收集民间常用于解除疲劳,治疗胸闷气短等药物组成的藏药4味黄芪散具有补气活血化痰和抗低氧的药效,通过上调AMPK自噬信号通路,抑制PASC增厚,改善PH^[91]。

2.2 中药调控细胞焦亡干预肺动脉高压 多项研究表明,中药活性成分可通过调节细胞焦亡关键通路,有效改善PH的病理进程:羟基红花黄色素A(HSYA)作为红花(*Carthamus tinctorius* L.)的主要活性成分,HSYA能显著下调NLRP3炎症小体通路关键蛋白(NLRP3、GSDMD、Caspase-1)的表达,抑制IL-1 β 和IL-18等促炎因子的释放,减轻心肌炎性浸润和组织损伤,从而有效缓解肺动脉高压进展及右心衰竭^[92]。黄芪甲苷IV通过调控脯氨酸羟化酶2(PHD2)/HIF-1 α 信号通路,可抑制PASCs的焦亡进程,减少细胞外基质沉积,从而改善血管纤维化和PH^[93]。通过敲除C-X3-C趋化因子配体1(CX3CL1),研究淫羊藿苷在促炎因子IL-1 β 和TNF- α 前后不同表达水平,验证了淫羊藿苷治

疗PH的可行性及其与CX3CL1信号通路的关联性^[94]。粉防己碱作为传统中药防己的有效成分,能特异性抑制NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 炎症轴活化,减轻肺血管炎性浸润,逆转PH的病理进程^[95]。

同时,传统中药复方可通过多途径调控细胞焦亡和炎症反应,有效改善PH的病理进程:肺心汤调控激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)信号通路,可显著抑制NF- κ B/NLRP3炎症轴的活化,从而减轻PASCs的焦亡过程,该复方不仅能改善肺血管重构,还可有效缓解右心功能障碍,延缓PH的疾病进展^[96]。复方葶苈子汤是由柏正平教授的经验方,可通过下调HMGB1蛋白表达,抑制Caspase-8介导的PASCs焦亡途径,其独特的抗炎机制为PH的治疗提供了新的干预策略^[97]。益肺活血颗粒是董建华院士以补中益气汤与血府逐瘀汤加减组成的新复方,多效性调控通过抑制HIF-1 α 的表达和降低细胞内ROS和Ca²⁺浓度,可有效阻断低氧诱导的PASCs异常增殖,从而改善PH的病理改变^[98]。参附益心颗粒是对山东中医药大学孙世宁教授经验方的创新,通过增加肺组织一氧化氮(NO)含量,调节血管舒缩功能平衡,同时发挥显著的抗氧化应激作用,为PH的治疗提供了综合性的干预方案^[99]。

2.3 中药调控细胞凋亡干预肺动脉高压 多种中药活性成分通过调控细胞凋亡途径改善PH的研究取得重要进展。苦参碱通过双重机制发挥作用,一方面诱导细胞凋亡,另一方面抑制RhoA/ROCK、NF- κ B信号通路,从而发挥抗纤维化和抗炎作用,有效缓解PH^[100]。大黄酸则通过靶向抑制细胞周期蛋白依赖性激酶9/信号转导和转录激活因子3(CDK9/STAT3)信号通路,显著改善肺血管重塑和右心肥厚^[101]。黄芩苷通过调控Bcl-2家族蛋白平衡,促进PASCs凋亡,抑制其异常增殖^[102]。丹参乙酸镁表现出多靶点调控作用,通过抑制RhoA/ROCK通路下调HIF-1 α 、NADPH氧化酶4(NOX4)等促增殖蛋白,同时上调Calponin1表达,重塑细胞凋亡/增殖平衡^[103]。人参皂苷CK通过调节分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,为抑制血管重塑提供新思路^[104]。多种中药成分展现出独特的调控机制:丹参酮II_A磺酸钠通过离体血管灌注技术证实其抑制肺血管收缩的作用^[105];川芎嗪通过调节钙钾离子通道平衡细胞增殖/凋亡^[106];白藜芦醇激活SIRT1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (PGC-1 α)通路降低ROS水平,保护内皮细胞^[107];槲皮素通过HMGB1/晚期糖基化终产物受体(RAGE)/NF- κ B通路调控HMGB1、RAGE、Bcl-2和NF- κ B、Bax、剪切的(cleaved)Caspase-3凋亡相关蛋白表达^[108]。此外,雷公藤甲素通过Caspase-3途径诱导凋亡^[109],芍药苷调节Bcl-2/Bax平衡促进PASCs凋亡^[110],三七皂苷R₁抑制p38 MAPK通路调控细胞凋亡^[111],这些发现为PH治疗提供了丰富的候选药物。这些研究不仅揭示了中药多成分、多靶点的治疗优势,也为开发新型PH治疗药物提供了参考价值。

多项临床研究表明,中药复方可通过多靶点、多通路调控机制在PH治疗中展现出显著疗效。血管功能调节类方剂:对《金匱要略》中“瓜蒌薤白剂”化裁形成的临床经验方双参

瓜蒌汤通过下调血管紧张素转换酶2/血管紧张素1-7 (ACE2/Ang1-7)轴及炎症因子磷脂酶A2(PLA2)、血清淀粉样蛋白A(SAA),有效减轻血管内皮炎症性凋亡,改善血管重塑^[112];邵长荣教授经验方川芎平喘合剂通过调节内皮素-1(ET-1)/NO平衡,恢复肺血管舒缩功能^[113],此类相关方也可能通过调节血清血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)及外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR),逆转肺动脉血管的重建^[114];通心络是根据中医络病理论研制的复方,可以通过调控HIF-1 α /VEGF/ET-1信号轴,维持血管稳态^[115]。血府逐瘀汤通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路降低肺动脉收缩压^[116];补阳还五汤激活PI3K/Akt/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)通路抑制血管重塑^[117];丹参饮通过阻断STAT3/HIF-1 α 和黏着斑激酶(FAK)/Akt通路发挥治疗作用^[118],以上复方均在信号通路调控层面发挥了重大作用。云南民族医药七龙天通过调节HIF-1 α /NOS/ET-1/IL-1 β /TNF- α 炎症因子网络改善低氧性PH^[119];南京中医药大学院内制剂复方薤白胶囊通过NF- κ B/Caspase-3/Bcl-2信号通路双向调控内皮细胞凋亡^[120];人参养荣汤通过BMP2-Smad/NLRP3炎症小体信号通路发挥防治作用^[121],证明了炎症与凋亡的共同作用可以有效防治PH。吴以岭教授研发的芪苈强心胶囊临床研究证实可调节ET-1/VEGF/NO水平,改善血管内皮功能,上调p27/BAX/BCL-2等凋亡相关蛋白,激活PPAR γ 通路逆转血管重构^[122-123],取得了确切临床疗效。传统藏药三味檀香散通过ROCK信号通路发挥抗氧化和抗凋亡作用^[124];木防己汤通过肝X受体 α (LXR α)/NF- κ B通路改善血管炎症^[125],这些特色民族医药也参与着调控细胞凋亡干预PH的进程。临床上符合中医辨证论治理论的益气温阳活血化痰方抑制内质网应激(ERS)相关蛋白[JNK、Caspase-12、C/EBP同源蛋白(CHOP)]改善PH^[126]。对《伤寒论》中茯苓甘草汤加减形成复方茯苓甘草汤可能通过抑制HIF-1 α 、增殖细胞核抗原(PCNA)及p53表达水平进而抑制PH^[127]。这些复方通过调节血管活性物质平衡、干预关键信号转导通路、调控细胞增殖/凋亡动态平衡、减轻氧化应激和炎症反应,展现出中医药“多成分-多靶点-多通路”的整体调节优势,为PH的临床治疗提供了更多选择。未来研究应着重开展高质量临床试验和科研实验,进一步验证其疗效并阐明其作用机制。

2.4 中药调控铁死亡干预肺动脉高压 苓桂术甘汤可以通过调节多种炎症信号通路和免疫细胞活性(包括趋化因子家族C-C趋化因子配体2(CCL2)、C-X-C趋化因子受体4(CXCR4)、白细胞整合素家族整合素 α L(ITGAL)、整合素 β 2(ITGB2)和M2巨噬细胞浸润,以及与脂质过氧化相关的血红素加氧酶1(HMOX1)、NADPH氧化酶4(NOX4)和4-羟基壬烯醛(4-HNE),抑制铁死亡,从而改善PH及其相关症状^[128]。

2.5 中药调控铜死亡干预肺部疾病 最新研究发现,雷公藤甲素通过调控铜代谢通路干预肺部疾病的作用。该化合物能够特异性下调铜转运蛋白铜转运ATP酶1(ATP7A)和铜转运ATP酶2(ATP7B)的表达水平,导致细胞内铜离子浓

度呈剂量依赖性升高,这种铜离子蓄积进一步引起铁硫簇蛋白表达水平下降和丙酮酸脱氢酶复合体(DLAT)寡聚化增加,最终通过诱导铜死亡途径有效抑制肺部疾病情况下A549和H460细胞的增殖和迁移能力^[129]。这一发现不仅揭示了雷公藤甲素治疗肺部疾病的新机制,更为重要的是,其所涉及的铜死亡通路为中医药治疗肺动脉高压提供了全新的研究视角。考虑到铜代谢异常与血管重塑的潜在关联,以及铜死亡在调控细胞命运中的关键作用,深入研究雷公藤甲素及其相关中药成分对肺动脉高压血管细胞铜死亡途径的影响,可能为开发新型PH治疗策略开辟重要方向。

中药单体和复方调控PCD干预PH的作用机制见增强出版附加材料。

3 总结和展望

PCD是指细胞在特定基因调控下主动、有序地结束自身生命,维持组织稳态的过程,主要具有以下功能,(1)精确清除多余细胞,对器官和身体结构进行塑形;(2)清除老化、多余细胞,维持内环境稳态;(3)免疫调节作用;(4)清除受损、感染或癌变的细胞,发挥防御保护机体作用。不同类型的PCD在形态学特征、生化特征、发生的主要途径和与PH相关的关键靶点等方面,共性和差异性共存。目前研究表明,PCD的调控异常与PH的发病机制密切相关,其中PAMSCs的异常增殖和抗凋亡状态是导致肺血管重塑的关键环节。深入研究PH的发病机制,特别是探索中医药干预的潜在作用靶点,具有重要的临床意义和科研价值。

近年来,随着对程序性细胞死亡(PCD)机制研究的深入,自噬、焦亡、凋亡、铁死亡、铜死亡和双硫死亡等多种新型细胞死亡方式被证实参与PH的发生发展过程。通过精准调控这些PCD途径,不仅能够延缓PH的疾病进展,甚至可能逆转已形成的肺血管重构。结合中医药多组分、多靶点、多通路的开发潜力,深入研究PH的发病机制,特别是探索中医药干预的潜在作用靶点,具有重要的临床意义和科研价值。因此本文对中药单体及中药复方调控PCD干预PH的机制研究进行综述,主要发现作用明显的单体以黄酮类、萜类、皂苷类等具有抗炎、抗氧化、心血管保护及免疫调节功能的化合物为主,而调控PCD的中药复方主要以经典复方为基础,功效以益气、温阳、利水、健脾、养心、活血、化痰等为主,达到了气血水同治、脏腑同调的治疗效果。同时也重点探讨了中医药通过调控PCD干预PH的关键信号分子和通路,中药主要通过AMPK/mTOR通路、PI3K/Akt通路、p62等双向调控自噬;通过NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 等上下游机制抑制焦亡;通过STAT3/HIF-1 α /VEGF、NO/p27/Bax/Bcl-2、NF- κ B等多种信号通路对凋亡进行着多方面、多角度双向调控作用;通过对CCL2、CXCR4、NOX4、4-HNE等调控抑制铁死亡进程。中医药调控不局限于一药、一方,以病机为主,整体观念、辨证论治,文中大量实验研究已经充分证实中医药多靶点调控PCD干预PH的可行性,值得我们进一步探索性研究。

目前中医药靶向PCD治疗PH的研究主要集中于(1)针对中医药、PH、PCD联合机制考虑,同一种药物或复方可交叉应用于不同类型PCD,可见中药在治疗PH的应用发挥中

并非单一靶点作用,具有广泛性;(2)复方中的药物多集中在益气温阳活血化痰类中药,可对中医PH本虚标实的病机进行巧妙的化解;(3)中药复方多是益气养心温阳利水活血化瘀方加减而来,将经方充分融合在现代临床实验研究中;(4)中医药并非单一调控PCD,可在一定程度上双向调控维持机体平衡,但对双重调控的特定性研究有待进一步探索;(5)不同中药单体或复方在作用通路及效应指标上有交叉,实验研究中对交叉通路研究比较深入,但缺乏对中医药作用PH独特通路的开发研究。值得提出的是目前中药单体可在一种PCD形式层面治疗PH,但也会有相关的文献对这种中药单体治疗其它肺系疾病的研究,如槲皮素可以通过SIRT1/Nrf2/GPX4信号通路抑制铁死亡,改善急性肺损伤相关的炎症性损害^[130]。而槲皮素已被证实可通过调控凋亡治疗PH^[108]。中药单体调控铁死亡干预PH的研究尚在初步研究阶段,可以从槲皮素治疗机制出发去探索研究。同时中医治疗PH专注于病机,中医药成分复杂,对PH的治疗值得多方面探索。同时在PCD层面仍存在诸多亟待解决的问题:铁死亡机制研究及铁死亡与PH的关联机制已经取得一定程度的完善,但中医药干预层面的探索有待进一步开发;铜死亡还没有充分深入PH的研究领域;双硫死亡与PH的关联仅通过生物信息学方法初步预测,其上下游分子机制及对PH的具体影响仍需通过分子生物学实验和动物模型加以验证;关于中医药调控PCD干预PH的研究偏重于基础类实验研究,缺少临床数据验证。对于相关现象,未来有望可通过中医理论、数据挖掘、药理研究、实验研究、实验验证、临床验证进行研究,为临床治疗方案提供指导。

当前,中医药调控PCD治疗PH的研究仍处于探索阶段。中医药能否通过调节PCD相关代谢物合成来干预PH进程,以及具体的作用机制,都需要更深入的实验研究和临床验证。值得强调的是,深入研究中医药调控PCD的分子机制,不仅具有挖掘PH发病本质理论价值,更能为开发新型PH中医药治疗方案奠定科学依据,发挥中医药宝贵价值,最终造福广大PH患者。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] KOVACS G, BAROLOME S, DENTON C P, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2024, 64(4):2401324.

[2] VIRSINSKAITE R, KARIA N, KOTECHEA T, et al. Pulmonary hypertension - the latest updates for physicians [J]. *Clin Med (Lond)*, 2023, 23(5):449-454.

[3] KWAPISZEWSKA G, HOFFMANN J, KOVACS G, et al. Pulmonal (arterielle) hypertonie [J]. *Pneumologie*, 2016, 70(10):630-637.

[4] MARON B A. Revised definition of pulmonary hypertension and approach to management: A clinical primer [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(8):e029024.

[5] BESHAY S, SAHAY S, HUMBERT M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension [J]. *Respir*

Med, 2020, 171:106099.

[6] SHAH A J, BECKMANN T, VORLA M, et al. New drugs and therapies in pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5850.

[7] 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.

YAO H, SUN X D. Etiology, pathogenesis and traditional Chinese medicine treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *J Jilin Tradit Chin Med*, 2010, 30(4):283-284.

[8] 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.

QU N N, SHI X L, LIU C. Research on the etiology and treatment of pulmonary arter hypialertension based on the theory of collateral disease in traditional Chinese medicine [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 9(3):6-8.

[9] 高路, 李绍旦, 刘毅, 等. 中药防治肺动脉高压的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(19):2396-2400.

GAO L, LI S D, LIU Y, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *Chin J Integr Med Cardio-cerebrovasc Dis*, 2017, 15(19):2396-2400.

[10] 李芊芊, 付义, 付兴. 从肺主治节探讨低氧性肺动脉高压的中医辨治思路 [J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(7):1905-1910.

LI Q Q, FU Y, FU X. Exploring traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of hypoxic pulmonary arterial hypertension from the perspective of the lung's regulatory function [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2024, 41(7):1905-1910.

[11] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: Renovation of cells and tissues [J]. *Cell*, 2011, 147(4):728-741.

[12] LIU S, YAO S, YANG H, et al. Autophagy: Regulator of cell death [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10):648.

[13] YAMAMOTO H, MATSUI T. Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy [J]. *J Nippon Med Sch*, 2024, 91(1):2-9.

[14] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases [J]. *EMBO J*, 2021, 40(19):e108863.

[15] ZHANG Q, YAOITA N, TABUCHI A, et al. Endothelial heterogeneity in the response to autophagy drives small vessel muscularization in pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2024, 150(6):466-487.

[16] BAO C, LIANG S, HAN Y, et al. The novel lysosomal autophagy inhibitor (ROC-325) ameliorates experimental pulmonary hypertension [J]. *Hypertension*, 2023, 80(1):70-83.

[17] MA C, XU Q, HUANG S, et al. The HIF-1 α /miR-26a-5p/PFKFB3/ULK1/2 axis regulates vascular remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertension by modulation of autophagy [J]. *FASEB J*, 2023, 37(5):e22906.

[18] WU D, LIN Y, YANG M, et al. Tissue factor regulates

- autophagy in pulmonary artery endothelial cells from chronic thromboembolic pulmonary hypertension rats via the p38 MAPK-FoxO1 pathway[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1):261.
- [19] CHANG S, WU J, JIN J, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) elicits protection against pulmonary hypertension via inhibition of ERK1/2-mediated autophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, doi: 10. 1155/2022/2555476.
- [20] JING X, WU S, LIU Y, et al. Circular RNA sirtuin1 represses pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, migration and autophagy to ameliorate pulmonary hypertension via targeting microRNA-145-5p/protein kinase-B3 axis [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4):8759-8771.
- [21] SHANG P, SUN S B, LIU B H. Umbelliferone improves chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension by inhibiting the RhoA/ROCK signaling pathway and autophagy [J]. *J Physiol*, 2022, 74(4):555-562.
- [22] ZHOU R, LI R, DING Q, et al. OPN silencing reduces hypoxic pulmonary hypertension via PI3K-Akt-induced protective autophagy[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):8670.
- [23] YE W, TANG T, LI Z, et al. Piperlongumine attenuates vascular remodeling in hypoxic pulmonary hypertension by regulating autophagy[J]. *J Cardiol*, 2022, 79(1):134-143.
- [24] YAMANAKA R, HOSHINO A, FUKAI K, et al. TIGAR reduces smooth muscle cell autophagy to prevent pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(5):H1087-H1096.
- [25] FENG X, WANG K, YANG T, et al. Overexpressed microRNA (miR)-382-3p promoted vascular remodeling via suppressing autophagy-related protein 7 (ATG7) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Curr Mol Med*, 2023, doi: 10. 2174/1566524023666230822120453.
- [26] WEI R, LV X, FANG C, et al. Silencing TUFM inhibits development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension by regulating mitochondrial autophagy via AMPK/mTOR signal pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, doi: 10. 1155/2022/4931611.
- [27] LIU H, ZHANG S, LIU Y, et al. Knockdown of HSP110 attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice through suppression of YAP/TAZ-TEAD4 pathway[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1):209.
- [28] ZHOU X L, LIU Z B, ZHU R R, et al. NSD2 silencing alleviates pulmonary arterial hypertension by inhibiting trehalose metabolism and autophagy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(9):1085-1096.
- [29] IMRE G. Pyroptosis in health and disease[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 326(3):C784-C794.
- [30] OIADAPO A, JACKSON T, MENOLASCINO J, et al. Role of pyroptosis in the pathogenesis of various neurological diseases[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 117:428-446.
- [31] ATABAKI R, KHALEGHZADEH-AHANGAR H, ESMAEILI N, et al. Role of pyroptosis, a pro-inflammatory programmed cell death, in epilepsy[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(3):1049-1059.
- [32] LIU X, ZHANG Z, RUAN J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores [J]. *Nature*, 2016, 535(7610):153-158.
- [33] WEI Y, YANG L, PANDEYA A, et al. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage [J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4):167301.
- [34] ELIAS E E, LYONS B, MURUVE D A. Gasdermins and pyroptosis in the kidney [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(5):337-350.
- [35] VASUDEVAN S O, BEHL B, RATHINAM V A. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. *Semin Immunol*, 2023, 69:101781.
- [36] FANG Y, TIAN S, PAN Y, et al. Pyroptosis: A new frontier in cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109595.
- [37] ZENG Z L, LI G H, WU S Y, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2):e12563.
- [38] CHEN M N, RONG R, XIA X B. Spotlight on pyroptosis: Role in pathogenesis and therapeutic potential of ocular diseases[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):183.
- [39] LIANG X, QIN Y, WU D, et al. Pyroptosis: A double-edged sword in lung cancer and other respiratory diseases [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):40.
- [40] PENG Z, LUO X Y, LI X, et al. Cathepsin L promotes pulmonary hypertension via BMPR2/GSDME-mediated pyroptosis[J]. *Hypertension*, 2024, 81(12):2430-2443.
- [41] HU S, WANG L, XU Y, et al. Disulfiram attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension by inhibiting GSDMD cleavage and pyroptosis in HPASMCs [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1):353.
- [42] DAI X, LIU Y, WU Y, et al. DYZY01 alleviates pulmonary hypertension via inhibiting endothelial cell pyroptosis and rescuing endothelial dysfunction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 978:176785.
- [43] YAN Q, LI P, LIU S, et al. Dihydropyridinone treats pulmonary hypertension by modulating CKLF1/CCR5 axis-induced pulmonary vascular cell pyroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 180:117614.
- [44] HE S, MA C, ZHANG L, et al. GLI1-mediated pulmonary artery smooth muscle cell pyroptosis contributes to hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318(3):L472-L482.
- [45] ZHANG M, XIN W, YU Y, et al. Programmed death-ligand 1 triggers PSMCs pyroptosis and pulmonary vascular fibrosis in pulmonary hypertension [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 138(C):23-33.
- [46] HE X, WU Z, JIANG J, et al. Urolithin A protects against hypoxia-induced pulmonary hypertension by inhibiting pulmonary arterial smooth muscle cell pyroptosis via AMPK/NF- κ B/NLRP3 signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15):8246.
- [47] SARASTE A, PUIKKI K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45(3):528-537.
- [48] OBENG E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals - A review [J]. *Braz J Biol*, 2021, 81(4):1133-1143.

- [49] D'ARCY M S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6):582-592.
- [50] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: An intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5):1106-1121.
- [51] RODRIGUEZ-GONZALEZ J, GUTIERREZ-KOBEH L. Apoptosis and its pathways as targets for intracellular pathogens to persist in cells [J]. *Parasitol Res*, 2023, 123(1):60.
- [52] YANG L, PENG Z, GONG F, et al. TRPC4 aggravates hypoxic pulmonary hypertension by promoting pulmonary endothelial cell apoptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 219:141-152.
- [53] FLORENTIN J, ZHAO J, TAI Y Y, et al. Loss of amphiregulin drives inflammation and endothelial apoptosis in pulmonary hypertension [J]. *Life Sci Alliance*, 2022, 5(11):e202101264.
- [54] LI B, TENG C, YU H, et al. Alleviating experimental pulmonary hypertension via co-delivering FoxO1 stimulus and apoptosis activator to hyperproliferating pulmonary arteries[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(6):2369-2382.
- [55] ADEOTI A O, NADAR A, CHANNA M L. Targeting apoptosis signal-regulating kinase-1 (ASK-1) as a biomarker of monocrotaline-induced pulmonary hypertension following administration of antiretroviral medications in rat model[J]. *West Afr J Med*, 2022, 39(4):394-398.
- [56] WILSON K S, BUIST H, SUVEIZDYTE K, et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibition in *in vivo* and *in vitro* models of pulmonary hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2020, doi: 10.1177/2045894020922810.
- [57] LU Y, LI D, SHAN L. MicroRNA153 induces apoptosis by targeting NFATc3 to improve vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1):2140810.
- [58] RUFFENACH G, O'CONNOR E, VAILLANCOURT M, et al. Oral 15-hydroxyeicosatetraenoic acid induces pulmonary hypertension in mice by triggering T cell-dependent endothelial cell apoptosis [J]. *Hypertension*, 2020, 76(3):985-996.
- [59] LIU J, LI Q, ZENG C, et al. Role of myelin and lymphocyte protein in regulating pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and apoptosis in pulmonary hypertension [J]. *J South Med Univ*, 2022, 42(10):1572-1577.
- [60] HUANG X, ZOU L, YU X, et al. Salidroside attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension via adenosine A2a receptor related mitochondria-dependent apoptosis pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 82:153-166.
- [61] PROENCA I C T, TURCK P, ORTIZ V D, et al. Treatment with thyroid hormones and grape juice in a model of pulmonary hypertension: The response of apoptosis and inflammation [J]. *An Acad Bras Cienc*, 2024, 96(4):e20240338.
- [62] JIN X, XU Y, GUO M, et al. HSA_circNFXL1_009 modulates apoptosis, proliferation, migration, and potassium channel activation in pulmonary hypertension [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 23:1007-1019.
- [63] ZHANG L, MA C, ZHANG C, et al. Reactive oxygen species effect PSMCs apoptosis via regulation of dynamin-related protein 1 in hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Histochem Cell Biol*, 2016, 146(1):71-84.
- [64] LIU Y, CAO Y, SUN S, et al. Transforming growth factor-beta1 upregulation triggers pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and apoptosis imbalance in rats with hypoxic pulmonary hypertension via the PTEN/Akt pathways[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 77(Pt A):141-154.
- [65] FANG X, CHEN X, ZHONG G, et al. Mitofusin 2 downregulation triggers pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and apoptosis imbalance in rats with hypoxic pulmonary hypertension via the PI3K/Akt and mitochondrial apoptosis pathways [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(2):164-174.
- [66] XU X, HU H, WANG X, et al. Involvement of CapG in proliferation and apoptosis of pulmonary arterial smooth muscle cells and in hypoxia-induced pulmonary hypertension rat model[J]. *Exp Lung Res*, 2016, 42(3):142-153.
- [67] BARMAN S A, LI X, HAIGH S, et al. Galectin-3 is expressed in vascular smooth muscle cells and promotes pulmonary hypertension through changes in proliferation, apoptosis, and fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(5):L784-L797.
- [68] HE Y, FANG X, SHI J, et al. Apigenin attenuates pulmonary hypertension by inducing mitochondria-dependent apoptosis of PSMCs via inhibiting the hypoxia inducible factor 1 α -KV1.5 channel pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 317:108942.
- [69] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):107-125.
- [70] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6):e20210518.
- [71] DIXON S J, OLMZMANN J A. The cell biology of ferroptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(6):424-442.
- [72] LIU J, KANG R, TANG D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis [J]. *FEBS J*, 2022, 289(22):7038-7050.
- [73] ZHENG J, CONRAD M. Ferroptosis: When metabolism meets cell death [J]. *Physiol Rev*, 2025, 105(2):651-706.
- [74] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: Past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):88.
- [75] KAZMIRCZAK F, VOGEL N T, PRISCO S Z, et al. Ferroptosis-mediated inflammation promotes pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2024, 135(11):1067-1083.
- [76] 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.

- [77] LIN J, LIN S, ZHANG Y, et al. Identification of ferroptosis-related potential biomarkers and immunocyte characteristics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension via bioinformatics analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1):504.
- [78] HE S, BAI J, ZHANG L, et al. Superenhancer-driven circRNA *Myst4* involves in pulmonary artery smooth muscle cell ferroptosis in pulmonary hypertension [J]. *iScience*, 2024, 27(10):110900.
- [79] MEENA R, SAHOO S S, SUNIL A, et al. Cuproptosis: A copper-mediated programmed cell death [J]. *Chem Asian J*, 2025, 20(4):e202400934.
- [80] LOU Q M, LAI F F, LI J W, et al. Mechanisms of cuproptosis and its relevance to distinct diseases [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(7-8):981-1006.
- [81] HU J, ZHU J, CHEN T, et al. Cuproptosis in cancer therapy: Mechanisms, therapeutic application and future prospects [J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(47):12191-12206.
- [82] ZHENG T, LIU Q, XING F, et al. Disulfidptosis: A new form of programmed cell death [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1):137.
- [83] XIAO F, LI H L, YANG B, et al. Disulfidptosis: A new type of cell death [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9/10):1309-1329.
- [84] CHEN J, MA B, YANG Y, et al. Disulfidptosis decoded: A journey through cell death mysteries, regulatory networks, disease paradigms and future directions [J]. *Biomark Res*, 2025, 13(1):40.
- [85] TAN X, ZHANG N, ZHANG G, et al. Exploring the diagnostic and immune infiltration roles of disulfidptosis related genes in pulmonary hypertension [J]. *Respir Res*, 2024, 25(1):365.
- [86] 张开亚, 李夏, 杨琴, 等. 斑蝥素对肺动脉平滑肌细胞增殖、自噬及 PKC/ERK 信号通路的作用机制研究 [J]. *新中医*, 2025, 57(9):229-234.
- ZHANG K Y, LI X, YANG Q, et al. Study on the effects of cantharidin on the proliferation, autophagy of pulmonary artery smooth muscle cells and the PKC/ERK signaling pathway [J]. *N J Tradit Chin Med*, 2025, 57(9):229-234.
- [87] 于森, 祝田田. 葛根素治疗肺动脉高压作用机制研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2024, 41(9):895-900.
- YU M, ZHU T T. Research progress on the mechanism of puerarin in the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2024, 41(9):895-900.
- [88] 兰岚, 陈阿贞, 陈志斌. 芪红补肺汤通过 AMPK/mTOR 通路调控低氧性肺动脉高压大鼠的自噬水平研究 [J]. *中国疗养医学*, 2025, 34(4):14-18.
- LAN L, CHEN A Z, CHEN Z B. A study on the autophagy level of rats with hypoxic pulmonary hypertension regulated by Qihong Bufei decoction through the AMPK/mTOR pathway [J]. *Chin J Convalescent Med*, 2025, 34(4):14-18.
- [89] 张超, 易健, 丁蓉珍, 等. 肺心汤通过调控 AMPK/mTOR 信号通路抑制自噬对低氧性肺动脉高压大鼠的保护作用 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(5):744-753.
- ZHANG C, YI J, DING R Z, et al. The protective effect of Feixin Tang on hypoxic pulmonary hypertension rats by inhibiting autophagy through regulating the AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2024, 44(5):744-753.
- [90] 胡月迪. 芪白平肺胶囊含药血清通过调节自噬抑制肺动脉平滑肌细胞增殖的机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- HU Y D. Study on the mechanism of Qibai Pingfei capsule-containing serum in inhibiting the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells by regulating autophagy [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2022.
- [91] 李生花, 杨全余, 嘎琴, 等. 藏药四味黄芪散通过 AMPK 蛋白诱导的自噬信号通路干预低氧性肺动脉高压的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(1):178-184.
- LI S H, YANG Q Y, GA Q, et al. Study on the intervention of hypoxic pulmonary hypertension by Tibetan medicine Siwei Astragalus powder through AMPK protein-induced autophagy signaling pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(1):178-184.
- [92] 唐雅伦. 羟基红花黄色素 A 抗肺动脉高压右心衰竭的作用及分子机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- TANG Y L. Study on the effect and molecular mechanism of Hydroxysaffron yellow A against pulmonary hypertension and right heart failure [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2022.
- [93] XI J, MA Y, LIU D, 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.
- [94] 罗云梅, 李铭铭, 熊乙林, 等. 基于 CX3CL1 介导的炎症反应研究淫羊藿苷对缺氧诱导的肺动脉高压小鼠的作用 [J]. *中草药*, 2022, 53(4):1068-1075.
- LUO Y M, LI M M, XIONG Y L, et al. Study on the role of icariin in hypoxia-induced pulmonary hypertension mice based on CX3CL1-mediated inflammatory response [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(4):1068-1075.
- [95] 刘莹, 董文鹏, 陈长富, 等. 粉防己碱对肺动脉高压大鼠中 NLRP3 炎性小体表达研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(11):1102-1106.
- LIU Y, DONG W P, CHEN C F, et al. Study on the effect of tetrandrine on the expression of NLRP3 inflammasome in rats with pulmonary hypertension [J]. *J Clin Cardiol*, 2017, 33(11):1102-1106.
- [96] 谭骏岚, 曹闲雅, 郑润锈, 等. 基于 PPAR γ /NF- κ B/NLRP3 信号通路探讨肺心汤调控 PSMCs 焦亡治疗低氧性肺动脉高压机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(18):1-9.
- TAN J L, CAO X Y, ZHENG R X, et al. Study on the mechanism of Feixin Tang in regulating pyroptosis of PSMCs in the treatment of hypoxic pulmonary hypertension based on the PPAR γ /NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(18):1-9.
- [97] 伍新诚, 刘雨, 柏正平. 基于 HMGB1 介导的肺动脉平滑肌细胞焦亡探讨复方葶苈子汤治疗 COPD-PH 的作用机制

- [J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(1):12-21.
WU X C, LIU Y, BAI Z P. Study on the mechanism of compound Tinglizi soup in treating COPD-PH based on HMGB1-mediated pyroptosis of pulmonary artery smooth muscle cells[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2025, 27(1):12-21.
- [98] 张凌云. 益肺活血颗粒对体外低氧培养大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖相关机制的研究[D]. 广州:南方医科大学, 2012.
ZHANG L Y. Study on the mechanism of Yifei Huoxue granules on the proliferation of rat pulmonary artery smooth muscle cells cultured in vitro under hypoxia[D]. Guangdong: Southern Medical University, 2012.
- [99] 张艳华. 参附益心颗粒改善野百合碱诱导肺动脉高压大鼠氧化应激水平的研究[D]. 郑州:河南中医药大学, 2016.
ZHANG Y H. Study on the improvement of oxidant stress in monocrotaline-induced pulmonary hypertension rats by Shufuyixin granules [D]. Zhengzhou: Henan University of CM, 2016.
- [100] 格根图雅, 徐磊. 中药单体苦参碱(Aloperine)对肺动脉高压疾病的治疗机制[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(36):35, 45.
GEGEN T Y, XU L. Study on the therapeutic mechanism of the Chinese medicine monomer aloperine in pulmonary hypertension disease [J]. Electron J Integr Tradit West Med Cardiovasc Dis, 2020, 8(36):35, 45.
- [101] 陈马云, 姚一竹, 朱琳, 等. 大黄酸通过抑制CDK9/STAT3途径防治低氧性肺动脉高压[J]. 温州医科大学学报, 2022, 52(8):620-624.
CHEN M Y, YAO Y Z, ZHU L, et al. Study on the prevention and treatment of hypoxic pulmonary hypertension by emodin through the inhibition of the CDK9/STAT3 pathway [J]. J Wenzhou Med Univ, 2022, 52(8):620-624.
- [102] 高钊, 曹波, 张力, 等. 黄芩苷对肺动脉高压大鼠模型的治疗作用及可能的机制[J]. 心脏杂志, 2013, 25(4):389-392, 399.
GAO Z, CAO B, ZHANG L, et al. Therapeutic effects of baicalin on pulmonary hypertension rat models and potential mechanisms[J]. Chin Heart J, 2013, 25(4):389-392, 399.
- [103] 王亚峰. 丹参乙酸镁改善低氧性肺动脉高压作用及机制研究[D]. 兰州:兰州大学, 2022.
WANG Y F. Study on the effect and mechanism of magnesium lithospermate in improving hypoxic pulmonary hypertension[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2022.
- [104] 刘桃. 人参皂苷CK对大鼠肺动脉平滑肌细胞生物学行为的影响及相关机制的研究[D]. 泸州:西南医科大学, 2021.
LIU T. Study on the effect of ginsenoside CK on the biological behavior of rat pulmonary artery smooth muscle cells and related mechanisms [D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2021.
- [105] 王静. 丹参酮II A磺酸钠对大鼠离体肺动脉的作用及机制[D]. 西安:第四军医大学, 2010.
WANG J. Study on the effect and mechanism of sodium tanshinone II_A sulfonate on isolated pulmonary arteries of rats [D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2010.
- [106] 陈秀庆. 四甲基吡嗪对肺动脉高压大鼠模型的治疗作用及机制研究[D]. 广州:广州医科大学, 2014.
CHEN X Q. Study on the therapeutic effect and mechanism of tetramethylpyrazine on rat models of pulmonary hypertension [D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2014.
- [107] 李明红. 白藜芦醇对低氧内皮细胞的保护作用及机制研究[D]. 广州:广东药学院, 2016.
LI M H. Study on the protective effect and mechanism of resveratrol on hypoxic endothelial cells [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2016.
- [108] ZHANG N, QIU Q, CHEN Y, et al. Quercetin improves pulmonary arterial hypertension in rats by regulating the HMGB1/RAGE/NF- κ B pathway [J]. J South Med Univ, 2023, 43(9):1606-1612.
- [109] 魏丽, 刘童, 王献民, 等. 雷公藤甲素抑制细胞增殖和诱导凋亡对大鼠肺动脉高压的影响[J]. 中国循环杂志, 2006, 21(6):473-476.
WEI L, LIU T, WANG X M, et al. Effects of triptolide on inhibiting cell proliferation and inducing apoptosis in rats with pulmonary hypertension [J]. Chin Circ J, 2006, 21(6):473-476.
- [110] 钱国清, 褚金国, 李国祥, 等. 芍药苷对低氧大鼠肺动脉平滑肌细胞凋亡的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(12):2709-2710, 2873-2874.
QIAN G Q, CHU J G, LI G X, et al. Effects of paeoniflorin on the apoptosis of pulmonary artery smooth muscle cells in hypoxic rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2013, 31(12):2709-2710, 2873-2874.
- [111] 王淑君, 刘立宾, 黎关龙, 等. 三七皂苷单体R₁抑制低氧高二氧化碳诱导的肺动脉平滑肌细胞p38 MAPK信号通路的活化[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(1):105-108.
WANG S J, LIU L B, LI G L, et al. Inhibitory effect of Notoginsenoside R₁ on the activation of p38 MAPK signaling pathway in pulmonary artery smooth muscle cells induced by hypoxia and hypercapnia [J]. Chin J Pathophysiol, 2012, 28(1):105-108.
- [112] 张强, 徐莺, 张衡中. 双参瓜蒌汤对肺动脉高压模型大鼠血管活性物质的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(7):103-104.
ZHANG Q, XU Y, ZHANG H Z. Impact of Shuangshen Guilou decoction on vascular active substances in rats with pulmonary hypertension [J] Intern Med J Pract Tradit Chin Med Sci, 2024, 38(7):103-104.
- [113] 郭晓燕, 钱家骅, 徐向前, 等. 川芎平喘剂对COPD相关肺动脉高压大鼠NO、ET-1的影响[J]. 西部中医药, 2018, 31(11):14-17.
GUO X Y, QIAN J H, XU X Q, et al. Effects of Chuanxiong Antitussive mixture on NO and ET-1 in rats with COPD-related pulmonary hypertension [J]. West J Tradit Chin Med, 2018, 31(11):14-17.
- [114] 刘海军, 王明选, 易超. 川芎平喘汤加减对慢性阻塞性肺疾病稳定期伴肺动脉高压患者血清生长因子、外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值的干预分析[J]. 四川中医, 2021, 39(3):86-89.

- LIU H J, WANG M X, YI C. Analysis of the intervention of Chuanxiong Antitussive decoction on serum growth factors and peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio in stable COPD patients with pulmonary hypertension[J]. *Sichuan J Tradit Chin Med*, 2021, 39(3): 86-89.
- [115] 周晓玲, 潘磊, 马婷婷, 等. 通心络对低氧性肺动脉高压大鼠 HIF-1 α 及相关因子的作用[J]. *微循环学杂志*, 2015, 25(2): 8-11.
- ZHOU X L, PAN L, MA T T, et al. Effects of Tongxinluo on HIF-1 α and related factors in rats with low-pressure hypoxic pulmonary hypertension[J]. *J Microcirc*, 2015, 25(2): 8-11.
- [116] 李敏静, 郭莉, 严洁萍, 等. 血府逐瘀汤通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响低氧性肺动脉高压大鼠肺血管重构的研究[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(21): 2576-2581.
- LI M J, GUO L, YAN J P, et al. Study on the effect of Xuefu Zhuyu decoction on pulmonary vascular remodeling in rats with hypoxic pulmonary hypertension through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2020, 37(21): 2576-2581.
- [117] CHEN Y, CUI L, WANG C, et al. Ameliorative effects and mechanism of Buyang Huanwu decoction on pulmonary vascular remodeling: Network and experimental analyses[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi: 10.1155/2021/4576071.
- [118] WANG R R, YUAN T Y, CHEN D, et al. Dan-Shen-Yin granules prevent hypoxia-induced pulmonary hypertension via STAT3/HIF-1 α /VEGF and FAK/Akt signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 844400.
- [119] 冷萍, 杨春艳, 张爱华, 等. 七龙天对低氧性肺动脉高压大鼠 VEGF 及 Ang-1 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7): 2981-2985.
- LENG P, YANG C Y, ZHANG A H, et al. Effects of Qilongtian on VEGF and Ang-1 levels in rats with hypoxic pulmonary hypertension[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2019, 34(7): 2981-2985.
- [120] 陈瑞娟, 先长乐, 严士海, 等. 复方薤白胶囊对不同时期肺动脉高压大鼠肺血管内皮细胞保护机制的探讨[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(12): 2207-2211.
- CHEN R J, XIAN C L, YAN S H, et al. Study on the protective mechanisms of compound Xiaobai capsule on pulmonary vascular endothelial cells in rats with pulmonary hypertension at different stages [J]. *J Emerg Syndromes Tradit Chin Med*, 2014, 23(12): 2207-2211.
- [121] 王建美. 人参养荣汤治疗低氧性肺动脉高压作用及机制研究[D]. 太原: 山西大学, 2023.
- WANG J M. Study on the effect and mechanism of Renshen Yangrong Tang in treating hypoxic pulmonary hypertension [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2023.
- [122] 宋国斌, 张丽娟, 周凤鱼. 芪苈强心胶囊联合靶向药物治疗急性肺栓塞后所致慢性血栓栓塞性肺动脉高压疗效及对血管内皮功能及心肺功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(28): 3119-3123.
- SONG G B, ZHANG L J, ZHOU F Y. Study on the efficacy of Qiliqiangxin capsules combined with targeted therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension following acute pulmonary embolism and their effects on vascular endothelial and cardiopulmonary function [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2019, 28(28): 3119-3123.
- [123] 许莹. 中药芪苈强心减轻大鼠肺动脉高压导致右心衰竭的机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2016.
- XU Y. Study on the mechanism of Qiliqiangxin in reducing right heart failure caused by pulmonary hypertension in rats [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2016.
- [124] 杨占婷. 藏药三味檀香散对高原低氧性肺动脉高压大鼠右心功能的影响及其机制研究[D]. 青海: 青海大学, 2021.
- YANG Z T. Study on the effect and mechanism of Tibetan medicine Sanwei Tanxiang powder on right cardiac function in rats with high-altitude hypoxic pulmonary arterial hypertension [D]. Qinghai: Qinghai University, 2021.
- [125] 李白雪, 吴文军, 黎桂玉, 等. 木防己汤对野百合碱诱导肺动脉高压致右心衰模型大鼠的改善作用及基于核受体 LXR 调控的作用机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(6): 1324-1327.
- LI B X, WU W J, LI G Y, et al. Study on the improvement effect of Mufangji decoction on monocrotaline-induced pulmonary hypertension and right heart failure in rats and its mechanism based on nuclear receptor LXR [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(6): 1324-1327.
- [126] 赵美平. 益气温阳活血化痰方对低氧二氧化碳性肺动脉高压大鼠 ERS 通路的调控作用[D]. 温州: 温州医科大学, 2017.
- ZHAO M P. Study on the modulatory effect of the Qi-tonifying, Yang-warming, blood-activating and phlegm-resolving prescription on the ERS pathway in rats with hypoxic hypercapnic pulmonary hypertension [D]. Wenzhou: Wenzhou Medical University, 2017.
- [127] 韩纪昌. 复方茯苓甘草汤对慢性低氧大鼠 HIF-1 α 的表达、细胞增殖及凋亡的影响[D]. 广州: 广东医学院, 2004.
- HAN J C. Effects of Fuling and licorice decoction on HIF-1 α expression, cell proliferation and apoptosis in chronic hypoxia rats [D]. Guangzhou: Guangdong Medical College, 2004.
- [128] LV J, SHI S, FU Z, et al. Exploring the inflammation-related mechanisms of Lingguizhugan decoction on right ventricular remodeling secondary to pulmonary arterial hypertension based on integrated strategy using UPLC-HRMS, systems biology approach, and experimental validation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155879.
- [129] 肖艳霞, 刘璞, 郭君, 等. 雷公藤甲素诱导肺癌细胞铜死亡的机制研究[J]. *中国医药生物技术*, 2024, 19(2): 135-143.
- XIAO Y X, LIU P, GUO J, et al. Study on the mechanism of triptolide in inducing cuproptosis in lung cancer cells [J]. *Chin Med Biotechnol*, 2024, 19(2): 135-143.
- [130] DENG S, LI J, LI L, et al. Quercetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis via the Sirt1/Nrf2/Gpx4 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(6): 118.

[责任编辑 孙丛丛]