· COPD 专题研究 ·

基于“血不利则为水”理论探讨慢性阻塞性肺疾病肺血管重塑的病机及治疗

扫描二维码
查看更多

崔力心[1]，张新宇[1]，周瑞玲[1]，马秋晓[2]，张雯[2]，张琼[2]

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病（COPD）是我国常见的呼吸系统疾病，近年来其发病率和死亡率逐年攀升。肺动脉高压（PH）可促使COPD发展为右心衰竭，增加患者的死亡风险，现受到研究者重视。医学研究表明，肺血管重塑是COPD继发PH的重要病理环节，但由于其病因复杂，尚无特效西医治疗手段，而中医辨证施治具有因人制宜等独特优势。“血不利则为水”理论出自《金匮要略》，笔者立足于该理论认为脏腑亏虚引起血水不利是COPD继发PH的始动环节，血水失衡所生瘀血及痰饮是肺血管重塑的重要机制，同时也是导致肺血管重塑进展的关键。因此，治疗COPD肺血管重塑应以“血水同治”贯穿始终，兼顾补益脏腑。本文基于“血不利则为水”理论浅析COPD肺血管重塑的病机及辨治COPD肺血管重塑的思路，以期为中医辨治COPD继发PH提供思路。

【关键词】 肺疾病，慢性阻塞性；肺动脉高压；血管重塑；血不利则为水

【中图分类号】 R 563.9　【文献标识码】 A　DOI：10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.148

Pathogenesis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Vascular Remodeling Based on the Theory of "Unsmooth Blood Circulation Resulting in Water Retention"

CUI Lixin[1], ZHANG Xinyu[1], ZHOU Ruiling[1], MA Qiuxiao[2], ZHANG Wen[2], ZHANG Qiong[2]

1.Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2.Department of Pneumology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Corresponding author: ZHANG Qiong, E-mail: zhangq810@263.net

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common respiratory system disease in China, and in recent years, its incidence and mortality rates have been increasing year by year. Pulmonary hypertension (PH) can promote the development of COPD into right heart failure and increase the risk of death in patients, and it is now receiving increasing attention from researchers. Medical research has shown that pulmonary vascular remodeling is an important pathological process in COPD with secondary PH. However, due to the complexity of its etiology, there is still no specific Western medicine treatment for it, while the traditional Chinese medicine treatment has unique advantages such as personalized treatment. The theory of "unsmooth blood circulation resulting in water retention" comes from the *Essential Prescriptions of the Golden Coffer*. Based on this theory, the author believes that the viscera and bowels deficiency causes blood and fluid to flow poorly, which is the starting point of COPD with secondary PH. The imbalance of blood and fluid gives rise to static blood and phlegm reltention, which are important mechanisms of pulmonary vascular remodeling and are also key factors leading to its progression. Therefore, the treatment of pulmonary vascular remodeling in COPD should be based on the principle of "treating blood and fluid together" while also nourishing the organs. This article provides an analysis of the pathological mechanism and the dialectical treatment ideas for COPD with pulmonary vascular remodeling based on the theory of "unsmooth blood circulation resulting in water retention" , with the aim of providing ideas for utilizing the traditional Chinese medicine to treat COPD with secondary PH.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Pulmonary hypertension; Vascular remodeling; Unsmooth blood circulation resulting in water retention

---

基金项目：国家自然科学基金面上项目（81673817）；中国中医科学院科技创新工程（CI2021A01106）

作者单位：1.100029北京市，北京中医药大学　2.100091北京市，中国中医科学院西苑医院呼吸科

通信作者：张琼，E-mail：zhangq810@263.net

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是以不完全可逆的进行性气流受限为主要特征的呼吸系统疾病[1]，作为我国第3大死亡原因，其现患人数约1亿[2]。研究表明，COPD继发的肺动脉高压（pulmonary hypertension，PH）属于低氧相关PH[3]，其中肺血管重塑是COPD继发PH的主要原因，在COPD早期即可出现[4]。COPD患者因吸烟、长期缺氧及肺部慢性炎症等而导致血管内皮功能损伤，引起血管内膜、中膜增厚，血管外膜纤维化，增加肺循环阻力，进而导致肺血管重塑及PH[4-5]，最终发展成右心衰竭甚至导致患者死亡。因此，减缓肺血管重塑进程对COPD继发PH患者的治疗及预后至关重要。

“血不利则为水”的理论出自《金匮要略》，“血不利”指血瘀状态，“水”指体内滞留的痰饮之邪，二者与COPD继发PH过程中肺血管重塑的病机及临床特点关系密切。本文基于“血不利则为水”理论，探讨了COPD肺血管重塑的病机及治疗，以期为中医辨治COPD继发PH提供思路。

1　“血不利则为水”的理论概述

《金匮要略·水气病脉证并治第十四》中载：“少阳脉卑，少阴脉细，男子则小便不利，妇人则经水不通。经为血，血不利则为水，名曰血分。”医圣张仲景在阐述妇人月事失调引发水肿时首次提出“血不利则为水”的病机，清代医家尤怡言此“皆阳气不行，阴气乃结之故……虽病于水，而实出于血也”，指出该病虽表现为水肿，但根于少阳枢机不利，三焦不畅，经血不通。《灵枢·邪客》中载：“营气者，泌其津液，注之于脉，化以为血。”津血同源，互生互化，病常相因。《医碥》中载：“有先病水肿而血随败者，有先病血结而水随蓄者。”血结可生水饮为患，水蓄亦可致血结成瘀。

血不利多生瘀，水液蓄积多成痰为肿。《读医随笔》中载:“津亦水谷所化，其浊者为血，清者为津。”津血同出中焦，血行脉中，津行脉外，内而濡养五脏六腑，外而滋润肌肤孔窍。若血凝里而不散，津液涩渗而不去，则可停蓄而成痰饮、水肿，如《诸病源候论》中载：“诸痰者，此由血脉闭塞，饮水积聚而不消散，故成痰也。”血可病水，水亦能病血，《杂病源流犀烛》中载“痰之为物，流动不测”，痰饮为病，变幻多端，可阻碍气机，致使气血运行迟缓，停蓄成瘀。《古今名医汇粹》中言“血寒则凝滞”，痰饮为阴邪，常伤阳气，脉道失于温煦而不蠕，终致血行滞缓成瘀；痰性粘滞，久不去化热，可煎熬津血致瘀；痰热亦可迫血妄行成离经之血。《血证论》中载：“血与水本不相离，病血者未尝不病水，病水者未尝不病血。”顽痰瘀血既成，必相互纠缠，郁结成聚，久病入络，又阻滞脉中津血循行，如环无端。

笔者认为血水不利所生痰瘀与COPD肺血管重塑密切相关，痰瘀互结直接损伤脉道，致血行不畅；痰瘀胶结，附着脉壁，又可进一步塞流。血水留滞，堤坚者虽水不横决，必致脉道压力倍增，堤坏则血水立枯矣。现代医家临证时亦重视痰瘀在COPD肺血管重塑进展中的作用，如方漫兮等[6]、唐雅伦等[7]认为COPD肺血管重塑与瘀相关，景传庆等[8]基于血脉理论提出痰瘀互结是肺血管重塑的重要病机之一。

2　肺血管重塑是COPD继发PH的重要环节

COPD继发PH的原因复杂，主要包括炎症、微循环障碍、肺血管重塑及红细胞增多症导致血液黏稠度增加等[9]，其中肺血管重塑占重要地位。

研究表明，轻中度COPD患者即可出现肺血管重塑[10]，COPD早期香烟等烟雾刺激诱导的内皮细胞凋亡[11]和各类免疫细胞、炎性因子、炎性趋化因子在肺部血管浸润[12]及机体因肺内通气/血流灌注比例失衡导致慢性缺氧[13]均可通过损伤内皮细胞功能而降低前列环素水平、内皮一氧化氮合酶活性、一氧化氮生物利用度及增加内皮素1、内皮素受体A表达，引起局部血管持续性收缩，进一步导致血管内侧壁进行性增厚和血管外膜纤维化，进而使肺血管结构发生改变。此外，受损伤的内皮细胞还可以引起局部血小板活化和血栓形成，进而释放血小板衍生生长因子（platelet derived growth factor，PDGF）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）并诱导内皮细胞和平滑肌细胞增殖，促进肺血管重塑，使肺动脉管腔发生进行性狭窄、闭塞，引起肺动脉压升高，最终导致PH[14-15]。综上所述，肺血管重塑是COPD继发PH的重要环节。

3　基于“血不利则为水”浅析COPD肺血管重塑的病机

COPD继发PH患者除COPD症状外，随着病情进展还可以出现发绀、水肿等右心功能不全表现，而肺血管重塑是该过程的主要病理改变。肺血管重塑是多因素作用导致的血液高凝状态与水液代谢障碍，与中医学中“血瘀”“痰饮”相契合，符合“血不利则为水”的理论内涵，其中脏腑虚损、脉道不荣为病机之根本，顽痰、瘀血凝滞脉道为病机之关键。

3.1　脏腑虚损、脉道不荣为病机之根本

《沈氏女科辑要笺疏》中载：“盖经脉之循行，即西医之所谓血管，而血管之周流，莫不与脏腑息息相通。”临床中COPD患者以高龄体弱者居多[2]，继发PH者更是疾病迁延，常伴有脏腑俱损、津血不荣。笔者认为，COPD肺血管重塑主要责之于肺，涉及脾、肾、心三脏。《理虚元鉴》中载：“虚有三本，肺、脾、肾是也。”肺、脾、肾三脏协同理气散津，司全身脉络津血运行。《血证论》中有言：“肺叶腴润……其气下行。气下则津液随之而降，是以水津四布，水道通调。”COPD肺血管重塑主要病位在肺，肺脏宣降失司，则清气难布，血水不调，肺络虚而不荣。肺虚及肾，肾之气化、温煦不行，肾阳无以分清别浊，引起水液代谢障碍。肺虚及脾，脾乃气血生化之源，脾胃运化失职则津血不生，输布不能。心肺同属上焦，肺朝百脉，心主血脉，COPD继发PH者肺虚难承相傅之位，必伤心之气阳，心脏鼓动无力，津血无主，脉道不濡。《古今名医汇粹》中载：“脉者……血气盛者脉必盛，气血衰者脉必衰。”脏腑虚损，津血生化乏源，输布不畅，本就可致脉道不充，加之二者循脉流于全身，络伤脉塞，必至津血瘀滞甚则形成癥。痰瘀胶结，附着脉壁，进一步“塞流”，久而津血干涸，脉道枯竭。笔者认为脏腑虚损所致血水失调是肺血管重塑的根本病机，同时也是其始动因素。

3.2　顽痰、瘀血凝滞脉道为病机之关键

笔者认为，血水失

调所生痰饮和瘀血不仅是COPD继发PH的病理产物，也是肺血管重塑发生发展的关键因素。现代医学研究表明，肺血管结构改变与烟雾刺激、炎症和缺氧等密切相关[11]。COPD继发PH患者肺气既虚，卫表不固，与烟草烟雾等环境毒邪交战而不利，外邪直中入里，伏于肺络，阻滞津血循行[12-13]。血行不利成瘀，瘀血又可扣留脉中津气成痰。痰乃黏腻阴邪，附着肺络，脉道泣滞，不得濡养，反可进一步加重血瘀。肺肾虚弱不能纳气，加之顽痰、瘀血杂糅胶结，阻滞血行、损伤脉壁，使脉道失畅失养；此外，顽痰还可郁而化热，煎熬津血，致血液黏稠易于凝结，甚则内生坏血而栓塞脉道。痰瘀深伏肺络，可为邪气导致疾病加重之夙根[16]。清代医家叶天士曾指出："百日久恙，血络必伤。"COPD继发PH患者脏腑虚损，血水不充，痰瘀内生，深伏肺络，胶着脉壁，渐致血络虚损，甚则生坏血而塞流，致脉道干涸。因此，本病治疗应虚实兼顾，血水同治，既荣养五脏、补虚复脉，又祛痰瘀伏邪，除内忧以防外患。

4　基于"血不利则为水"理论辨治COPD肺血管重塑的思路

程履新曾在《易简方论》中载遣方用药需"看病人之虚实，探起病之根由"。COPD肺血管重塑的关键病机是瘀血、痰饮壅滞，虚则进一步强化该过程，使之形成恶性循环，导致机体日渐衰败。因此，笔者认为血水共治是COPD肺血管重塑的治疗关键。古代医家多认为，肺胀应从痰论治，少有提及祛瘀的作用。《素问·汤液醪醴论篇第十四》中首次指出治疗水肿应"平治于权衡，去宛陈莝"，提出祛瘀在水肿病治疗中的重要性；《血证论》中言："须知痰水之壅，由瘀血使然，但去瘀血则痰水自消。"临床中COPD肺血管重塑患者多伴有面色青，口唇发绀，舌质暗，舌底脉络迂曲或下肢皮肤干燥、晦暗等血瘀证表现，而消痰祛瘀并举方能通痹阻之肺络。现代医学研究表明，COPD肺血管重塑患者可伴有肺血管狭窄、堵塞，进而影响血流动力学，与中医学的"瘀"相吻合[14]。唐卓然等[17]认为，COPD肺血管重塑的病机为"毒损肺络，内生癥瘕"，痰饮毒邪合而为病导致肺血管重塑发生发展；张琼等[18]认为，COPD肺血管重塑与"毒瘀"关系密切，故其治疗应解毒祛瘀；高安然等[19]研究发现，益气温阳、活血利水中成药可抑制缺氧诱导的肺血管重塑；吴雄鹰等[20]采用补肺化痰活血汤治疗COPD肺血管重塑患者，结果显示，与仅使用噻托溴铵粉吸入剂的对照组相比，补肺化痰活血汤联合噻托溴铵粉吸入剂能有效缓解COPD肺血管重塑患者的临床症状，降低其肺动脉收缩压。现代药理学研究发现，益气活血、消痰祛瘀类中药对肺血管重塑具有明显改善作用[21-26]。

5　基于"血不利则为水"理论辨治COPD肺血管重塑的中药

5.1　血水同治经典名方——桂枝茯苓丸　桂枝茯苓丸首载于《金匮要略》，本为张仲景治疗妇人癥瘕所创，是活血化瘀之缓剂。桂枝茯苓丸由桂枝、茯苓、桃仁、丹皮及芍药5味中药组成，其中桂枝为君药，既能温经通脉、活瘀血，又能助阳化气、行津液；桃仁为臣药，可助君药活血化瘀；丹皮、芍药性微寒，既可养血活血散瘀，又可佐制君药温热之性，使全方不致温通太过；茯苓利水渗湿、健脾化痰，整方配伍可活血祛瘀与行水消痰并行，兼顾护正气。后世医家对桂枝茯苓丸多有延伸，现已将其广泛用于肺系疾病、心血管疾病的治疗[27-29]。李文斌[30]通过临床研究发现，加味桂枝茯苓丸能影响COPD肺脉瘀滞证患者血流动力学，可在一定程度上降低肺动脉压，延缓肺源性心脏病进程；周向锋等[31]研究证实，桂枝茯苓丸可有效减轻大鼠肺组织局部缺氧程度，通过阻断ERK信号通路而抑制PH血管重构。现代药理学研究表明，桂枝茯苓丸具有抗炎、抗氧化应激、抑制细胞凋亡、抑制血管平滑肌细胞增殖、保护肺血管结构及功能等多重作用，进而减轻PH[27, 31-32]。

但临床中应用桂枝茯苓丸时应注意随证加减：COPD肺血管重塑患者常伴有唇舌紫暗、面甲色青等瘀滞之象，可增加红花、丹参以行血破瘀、通调经脉，增加川芎、当归以行气活血散瘀；患者虚损及肝，肝郁疏泄不畅，兼见口干苦、胁胀，甚则肝气犯胃致反酸、胃灼热等胃食管反流表现，则予以柴胡、香附、代赭石、旋覆花、半夏等以疏泄肝气并降逆和胃；若兼肺肾亏虚，气促不足以吸，则加用补骨脂、蛤蚧、五味子等以纳气平喘；若病损心之气阳致心悸、水肿、肢冷、小便短少等表现，可酌加参附及（炙）甘草汤以回阳定悸；若肺脾两虚兼见大便不实，咳唾痰涎，则加用参苓白术散以理脾伤止咳，并予以厚朴以行气利水，生姜、半夏以燥湿化痰，葶苈子泻肺消痰平喘。

5.2　其他益气活血、消痰祛瘀类中药　虫类药物僵蚕、地龙与水蛭等亦可用于血瘀证，僵蚕可化顽痰，对痰瘀痼疾者甚效；地龙入肺经，可清热散瘀、通络利尿；水蛭可破血逐瘀，可配伍当归、鸡血藤等以增通络之效又防走窜之力过强而伤正。现代药理学研究表明，活血祛瘀类药物可通过抑制Ras同源基因家族成员A（Ras homolog gene family members A，RhoA）/Rho关联含卷曲螺旋蛋白激酶（Rho-associated coiled-coil containing protein kinase，ROCK）、沉默信息调节因子2相关酶1（silent mating type information regulation 2 homolog 1，SIRT1）-FOXO3a、丝裂素活化蛋白激酶p38（p38 mitogen-activated protein kinase，p38 MAPK）等信号通路的激活而降低NLRP3等炎症递质的表达，抑制肺动脉血管平滑肌细胞增殖，进而达到改善或逆转肺血管重塑的作用；益气养血类药物具有抗炎、抗氧化应激、调控细胞凋亡等作用，可在一定程度上减轻肺血管重塑。益气活血祛瘀中药的有效成分/提取物及其改善肺血管重塑的作用机制[21-26, 33-41]见表1。

6　小结

肺血管重塑是COPD继发PH的关键病理环节，亦为目前的治疗难点和研究热点，西医治疗肺血管重塑尚无特效手段，而"血不利则为水"理论可为其治疗提供思路。久病脉络易损，瘀病内生。笔者认为，COPD肺血管重塑的病机以脏腑亏虚为本，血水失衡所生痰饮和瘀血为病程进展的关键，二者协同促进肺血管重塑。因此，COPD肺血管重塑的治疗可采用经典名方桂枝茯苓丸加减，以达血水同治、标本兼顾的目的。本文立足于"血不利则为水"理论，以减轻肺血管重塑、延缓疾病进程为主要目标，明辨脏腑盛衰及病邪之关键，衷中参西，结合现代药理学研究，丰富了临床诊疗思

表1　益气活血祛瘀中药的有效成分/提取物及其改善肺血管重塑的作用机制

Table 1　Effective components/extracts of Yiqi Huoxue Quyu traditional Chinese drug and its mechanism of improving pulmonary vascular remodeling

功效	中药	有效成分/提取物	改善肺血管重塑的作用机制
活血祛瘀	桃仁	桃仁提取物	抑制血管内皮细胞生长因子（VEGF）表达、上调B淋巴细胞瘤-2基因（Bcl-2）表达及抑制内皮细胞凋亡[21]
	丹皮	丹皮酚	通过p38丝裂素活化蛋白激酶（p38 MAPK）降低炎症递质，逆转肺动脉管壁增厚及管腔狭窄[22]
	丹参	丹参乙酸镁	通过抑制Ras同源基因家族成员A（RhoA）/Rho关联含卷曲螺旋蛋白激酶（ROCK）信号通路的激活，调控人肺动脉平滑肌细胞（PASMCs）增殖、迁移、凋亡[23]
		丹参酮ⅡA	通过沉默信息调节因子2相关酶1（SIRT1）/FOXO3a信号通路抑制低氧诱导的PASMCs增殖；抑制MAPK信号通路中调节蛋白激酶1/2磷酸化，降低基质金属蛋白酶（MMP）表达，从而减少肿瘤坏死因子α（TNF-α）介导的PASMCs迁移[25]
	红花	羟基红花黄色素A	通过抑制p38 MAPK磷酸化而抑制香烟提取物诱导的A549肺泡上皮细胞分泌炎症递质[26，33]
	地龙	地龙提取物	抑制NLRP3激活，降低线粒体活性氧（ROS）水平，减轻炎症反应[34]
	水蛭	水蛭素	调控转化生长因子β1（TGF-β1）/Smads信号通路，抑制PASMCs增殖[35]
益气活血	人参	人参皂苷Rb1	可能通过降低钙池操纵性钙内流（SOCE）功能，抑制肺动脉压升高、肺血管增生、右心肥大及右心功能损伤[24]
	甘草	异甘草素	抑制肺组织中NADPH氧化酶4（NOX4）mRNA 的高表达，提高血清及肺组织中超氧化物歧化酶（SOD）水平并降低丙二醛（MDA）水平[36]
		18β-甘草次酸	抑制RhoA/ROCK信号通路的活化，进而抑制PASMCs增殖，逆转肺血管重构[37]
行气活血	川芎	4-甲基吡嗪幢川	抑制铁调素高表达，减轻血管内皮损伤[38]
		川芎嗪	激活肺动脉钾通道，抑制PASMCs的钙内流，舒张肺动脉；抑制HIF-1α-TRPC1/6-SOCE信号通路及低氧介导的PASMCs增殖和迁移[39]
	葶苈子	葶苈子总黄酮	通过抑制气道平滑肌细胞增殖而阻止气道重塑[40]
	厚朴	和厚朴酚	抑制T淋巴细胞Notch信号通路的激活，纠正免疫失衡，抗炎、抗肝损伤[41]

路。但目前需要大样本量、高质量的研究来验证活血祛瘀法及桂枝茯苓丸治疗COPD肺血管重塑的效果，以为中药治疗COPD肺血管重塑提供循证证据。

作者贡献：崔力心、张新宇进行文章的构思与设计，撰写、修订论文；崔力心、张琼进行文章的可行性分析；崔力心、马秋晓、张雯进行文献/资料收集；崔力心、周瑞玲进行文献/资料整理；张琼负责文章的质量控制及审校，并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease：2023 Report［EB/OL］.（2022-11-16）［2023-02-06］.https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/.

[2] WANG C，XU J Y，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.DOI：10.1016/S0140-6736(18)30841-9.

[3] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组，中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会，全国肺栓塞与肺血管病防治协作组，等.中国肺动脉高压诊断与治疗指南（2021版）［J］.中华医学杂志，2021，101（1）：11-51.DOI：10.3760/cma.j.cn112137-20201008-02778.

[4] BLANCO I，TURA-CEIDE O，PEINADO V I，et al.Updated perspectives on pulmonary hypertension in COPD［J］.Int J Chron Obstruct Pulmon Dis，2020，15：1315-1324.DOI：10.2147/COPD.S211841.

[5] THOMPSON A A R，LAWRIE A.Targeting vascular remodeling to treat pulmonary arterial hypertension［J］.Trends Mol Med，2017，23（1）：31-45.DOI：10.1016/j.molmed.2016.11.005.

[6] 方漫兮，钟秀君，汤杰，等.从瘀论治慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压［J］.现代中西医结合杂志，2022，31（5）：645-648.DOI：10.3969/j.issn.1008-8849.2022.05.012.

[7] 唐雅伦，马秋晓，张琼，等.从“毒瘀损肺” 论治慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压［J］.环球中医药，2022，15（3）：475-478.DOI：10.3969/j.issn.1674-1749.2022.03.024.

[8] 景传庆，张伟.基于“血脉同治”理论浅析COPD合并慢性肺源性心脏病过程血管重塑的诊疗思路［J］.世界中西医结合杂志，2021，16（1）：181-184，188.DOI：10.13935/j.cnki.sjzx.210140.

[9] PEINADO V I，GÓMEZ F P，BARBERÀ J A，et al.Pulmonary vascular abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung transplant［J］.J Heart Lung Transplant，2013，32（12）：1262-1269.DOI：10.1016/j.healun.2013.09.007.

[10] 邝美丹，王健，陈豫钦.吸烟与肺动脉高压的发病关系及研究进展［J］.中华结核和呼吸杂志，2017，40（11）：866-869.DOI：10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.11.014.

[11] 缪美琪，冯晓岚，尹小龙，等.免疫炎症在肺动脉高压中的研究进展［J］.临床内科杂志，2022，39（3）：148-151.DOI：10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.002.

[12] SAKAO S，VOELKEL N F，TATSUMI K.The vascular bed in COPD：pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations［J］.Eur Respir Rev，2014，23（133）：350-355.DOI：10.1183/09059180.00007913.

[13] KAZIMIERCZYK R，KAMIŃSKI K.The role of platelets in the development and progression of pulmonary arterial hypertension［J］.Adv Med Sci，2018，63（2）：312-316.DOI：10.1016/

j.advms.2018.04.013.

［14］VONK NOORDEGRAAF A，CHIN K M，HADDAD F，et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension：an update［J］.Eur Respir J，2019，53（1）：1801900.DOI：10.1183/13993003.01900-2018.

［15］YAMAMURA A，NAYEEM M，SATO M.Roles of growth factors on vascular remodeling in pulmonary hypertension［J］.Folia Pharmacol Jpn，2021，156（3）：161-165.DOI：10.1254/fpj.21006.

［16］张攀，周秀娟，李文翰，等.基于伏邪理论探讨慢性阻塞性肺疾病气道重塑［J］.中华中医药杂志，2020，35（12）：6206-6208.DOI：10.3969/j.issn.1672-1349.2010.01.053.

［17］唐卓然，王羽嘉，刘亚倩，等.慢性阻塞性肺疾病血管重塑病机发微［J］.中华中医药杂志，2019，34（8）：3398-3400.

［18］张琼，樊长征，苗青，等.慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压的中医发病机制及治疗思路［J］.中医杂志，2013，54（4）：290-292.

［19］高安然，李硕，黄婷，等.心阳片对缺氧诱导大鼠肺血管重构的影响［J］.中药新药与临床药理，2022，33（10）：1328-1337.

［20］吴雄鹰，孙林峰，王芳.补肺化痰活血汤治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压38例［J］.中国中医药科技，2020，27（1）：132-133.

［21］以敏，邓家刚，郝二伟，等.桃仁对血液循环障碍大鼠内皮细胞凋亡及相关蛋白表达的影响［J］.中国实验方剂学杂志，2013，19（14）：178-182.DOI：10.11653/syfj2013140178.

［22］王宗宇.丹皮酚对缺氧大鼠PASMCs炎症介质的影响［D］.哈尔滨：哈尔滨商业大学，2019.

［23］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.

［24］郭静一.人参皂苷Rb1对慢性低氧所致肺动脉高压大鼠SOCE的作用［D］.福州：福建医科大学，2021.

［25］刘礼姣.丹参酮ⅡA治疗肺动脉高压作用机制［J］.儿科药学杂志，2021，27（6）：60-63.DOI：10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.06.019.

［26］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.

［27］陈云坤，刘煌，张凤，等.小柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究［J］.时珍国医国药，2022，33（2）：422-424.DOI：10.3969/j.issn.1008-0805.2022.02.45.

［28］姚睿祺，张瑾，杨德爽，等.桂枝茯苓丸治疗心系疾病的理论及应用探析［J］.中医杂志，2022，63（7）：688-690.DOI：10.13288/j.11-2166/r.2022.07.014.

［29］孙建，唐艳芬，尤菊松.桂枝茯苓汤加味治疗慢性肺心病急性期心衰56例［J］.辽宁中医杂志，2009，36（11）：1912-1913.DOI：10.3969/j.issn.1007-9572.2003.10.048.

［30］李文斌.加味桂枝茯苓丸治疗AECOPD（肺脉瘀滞证）临床疗效观察［D］.杭州：浙江中医药大学，2022.

［31］周向锋，王良兴，林全.桂枝茯苓丸对低O_2高CO_2大鼠肺动脉血管重构的影响及机理［J］.中国中医基础医学杂志，2006，12（4）：268-269.DOI：10.3969/j.issn.1006-3250.2006.04.013.

［32］李季，叶军，薛冬英，等.桂枝茯苓丸抗大鼠肝纤维化作用及其机制研究［J］.中国实验方剂学杂志，2011，17（24）：171-175.DOI：10.3969/j.issn.1005-9903.2011.24.049.

［33］薛长江，董芳，王宇，等.羟基红花黄色素A对香烟提取物诱导A549细胞炎症因子表达作用的研究［J］.心肺血管病杂志，2014，33（2）：276-280.DOI：10.3969/j.issn.1007-5062.2014.02.033.

［34］刘双月，邵磊，郭琦，等.基于NLRP3炎性小体活化探讨地龙提取物对肺动脉高压的保护机制［J］.中草药，2022，53（2）：461-469.DOI：10.7501/j.issn.0253-2670.2022.02.016.

［35］朱高尚.水蛭素对TGF-β1诱导的MRC-5细胞TGF-β1/Smads信号通路的影响［D］.济南：山东中医药大学，2018.

［36］张善强，李雪梅，姚立杰，等.异甘草素对低氧诱导的大鼠肺动脉结构重建的影响［J］.解剖学报，2018，49（4）：492-496.DOI：10.16098/j.issn.0529-1356.2018.04.013.

［37］张敏.基于RhoA/ROCK信号通路研究18β-甘草次酸对肺动脉高压大鼠的保护作用［D］.银川：宁夏医科大学，2019.

［38］孙明月，郭春雨，王景尚，等.铁调素高表达与内皮损伤的相关性及川芎嗪的干预作用［J］.中草药，2015，46（15）：2265-2269.DOI：10.7501/j.issn.0253-2670.2015.15.015.

［39］杨其锋，王锐.川芎嗪可能成为对肺动脉高压有良好治疗效果的药物［J］.中华结核和呼吸杂志，2021，44（3）：224.DOI：10.3760/cma.j.cn112147-20200822-00922.

［40］李松桃，李欣奕，宋云峰，等.麻杏芎葶合剂干预肺心病急性发作模型小鼠肺组织重构和肺血管重塑相关因子的表达［J］.中国组织工程研究，2021，25（2）：274-280.DOI：10.3870/j.issn.1672-0741.2018.04.012.

［41］李彬，甘德堃，王璐璐.和厚朴酚通过Notch信号通路抑制慢性阻塞性肺疾病小鼠免疫失衡并提供肺保护作用［J］.中国比较医学杂志，2022，32（4）：86-93.DOI：10.3969/j.issn.1671-7856.2022.04.012.

（收稿日期：2023-02-16；修回日期：2023-05-08）

（本文编辑：谢武英）