

利舒康胶囊调节HIF-1 α /NF- κ B信号通路对大鼠低氧性肺动脉高压的影响[△]

李龙昱^{1*}, 徐富菊¹, 王欣¹, 张松达^{2#} (1. 青海省人民医院药学部, 西宁 810000; 2. 青海省第四人民医院药剂科, 西宁 810000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)16-1988-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.16.06



摘要 **目的** 探究利舒康胶囊调节低氧诱导因子1 α (HIF-1 α)/核因子 κ B(NF- κ B)信号通路对大鼠低氧性肺动脉高压(HPAH)的影响。**方法** 60只大鼠随机分为对照组、模型组、阳性对照组(西地那非30 mg/kg)和利舒康低、中、高剂量组(利舒康胶囊6、12、18 g/kg), 每组10只。除对照组外, 其余各组大鼠采用间歇性低氧法(模拟5 000 m海拔)建立HPAH模型; 建模同时每日灌胃相应药物或生理盐水, 连续28 d。末次给药24 h内, 检测大鼠平均肺动脉压(MPAP)和右心室壁厚指数(RVHI), 观察肺组织病理情况, 检测肺组织中 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达和HIF-1 α 、NF- κ B mRNA表达, 以及HIF-1 α 、NF- κ B p65蛋白表达情况。**结果** 与模型组比较, 利舒康中、高剂量组和阳性对照组大鼠的MPAP、RVHI均显著降低($P < 0.05$); 肺组织中 α -SMA表达和HIF-1 α 、NF- κ B mRNA表达, 以及HIF-1 α 和NF- κ B p65蛋白表达均显著下调($P < 0.05$); 肺血管重塑均不同程度改善。**结论** 利舒康胶囊对大鼠HPAH具有改善作用, 其机制可能与抑制HIF-1 α /NF- κ B信号通路有关。

关键词 利舒康胶囊; 低氧性肺动脉高压; 肺血管重塑; 低氧诱导因子1 α ; 核因子 κ B

Effects of Lishukang capsules on hypoxic pulmonary artery hypertension in rats by modulating the HIF-1 α /NF- κ B signaling pathway

LI Longyu¹, XU Fujun¹, WANG Xin¹, ZHANG Songda² (1. Dept. of Pharmacy, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Fourth People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the effects of Lishukang capsules on hypoxic pulmonary artery hypertension (HPAH) rats by regulating the HIF-1 α /NF- κ B signaling pathway. **METHODS** Sixty rats were randomly divided into control group, model group, positive control group (sildenafil, 30 mg/kg), Lishukang low-, medium- and high-dose groups (Lishukang capsules 6, 12, 18 g/kg), with 10 rats in each group. Except for control group, the HPAH model was induced by intermittent hypoxia method (simulating an altitude of 5 000 m) in other groups; at the same time, they were given relevant medicine or normal saline intragastrically, for consecutive 28 days. Within 24 hours of the last administration, the mean pulmonary artery pressure (MPAP) and right ventricle hypertrophy index (RVHI) of rats were detected; pathological morphology of lung tissue was observed, and the expression of α -smooth muscle actin (α -SMA), mRNA expressions of HIF-1 α and NF- κ B as well as protein expressions of HIF-1 α and NF- κ B p65 in lung tissue were determined. **RESULTS** Compared with model group, MPAP and RVHI in Lishukang medium- and high-dose groups and positive control group were all decreased significantly ($P < 0.05$); the expression of α -SMA, mRNA expressions of HIF-1 α and NF- κ B, and protein expressions of HIF-1 α and NF- κ B p65 in lung tissue were all decreased significantly ($P < 0.05$); additionally, pulmonary vascular remodeling was improved to varying degrees. **CONCLUSIONS** Lishukang capsules may protect HPAH rats, the mechanism of which may be associated with inhibiting the HIF-1 α /NF- κ B signaling pathway.

KEYWORDS Lishukang capsules; hypoxic pulmonary artery hypertension; pulmonary vascular remodeling; HIF-1 α ; NF- κ B

低氧性肺动脉高压(hypoxic pulmonary artery hypertension, HPAH)是一种在低氧环境下以肺动脉壁增厚和

肺动脉血流阻力增加为主要特征的肺血管疾病,好发于高海拔地区的人群^[1]。HPAH发生时,肺血管持续收缩导致肺动脉结构重塑,使右心压力负荷增加,最终进展为右心衰竭,严重威胁人类健康^[2]。目前,临床尚缺乏HPAH治疗的有效药物,因此,开发HPAH药物具有重要的临床意义。

[△]基金项目 青海省科技创新普及专项项目(No.2024-SF-004)

* 第一作者 副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: 13897488618@139.com

通信作者 副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail: zhds020606@163.com

HPAH的病理生理机制复杂,其中缺氧诱导的氧稳态失衡是其重要发病机制之一。在低氧环境下,肺血管内皮细胞中低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)蛋白异常累积,再通过上调血管内皮生长因子和内皮素1等因子促进血管收缩,同时激活核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)介导的炎症级联反应,共同驱动肺血管重塑^[3-4]。研究表明, HIF-1 α /NF- κ B信号通路的交叉激活是连接缺氧刺激与血管重塑的关键环节^[5],但针对该通路的药物干预研究仍显不足。

利舒康胶囊源自藏医经典《四部医典》中的“抗山岚瘴气”古方,由手参(甘、平,补益气血)、甘青青兰(苦、凉,清热解毒)、红景天(甘、寒,抗缺氧)、烈香杜鹃(辛、温,化痰止咳)、黄柏(苦、寒,清热燥湿)、甘草(甘、平,调和诸药)6味藏药组成,具有温胃升阳、养隆宁心之效^[6],临床可用于治疗脾肾不足、精血亏虚所致头晕目眩、心悸气短、动辄喘乏、食少纳差、腰膝酸软,以及高原红细胞增多症见上述证候者。现代研究证实,红景天苷可通过抑制HIF-1 α 改善缺氧损伤,而黄柏碱具有抑制NF- κ B的作用^[7-8]。由此推测,利舒康胶囊可能对HPAH具有一定治疗作用。为了验证上述推测,本研究基于HIF-1 α /NF- κ B信号通路,以西地那非为阳性对照药物,考察了利舒康胶囊对HPAH大鼠的影响,旨在阐明利舒康胶囊对大鼠HPAH的保护作用,丰富藏药方剂治疗HPAH的科学内涵。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括QuantStudio™ 3型实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)仪和DXR3型光学显微镜(美国Thermo Fisher Scientific公司)、KZ-III-F型高速低温组织研磨仪(武汉塞维尔生物科技有限公司)、RM2016型切片机(上海徕卡仪器有限公司)、VS200型数字切片扫描仪(日本Olympus公司)、5200 Multi型荧光图像分析系统(上海天能科技有限公司)、LP-1500S型低氧低压环境舱(上海玉研科学仪器有限公司)、MP160型多导生理仪(北京质研科技有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

利舒康胶囊(国药准字Z20025932,规格0.5 g)购自青海益欣药业有限责任公司;西地那非(货号S6070,纯度 \geq 98%)购自北京索莱宝科技有限公司;牛血清白蛋白和异硫氰酸荧光素标记的山羊抗兔免疫球蛋白G二抗(货号分别为GC305010、GB21303)均购自武汉赛维尔生物科技有限公司; α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)抗体(货号ab5694)购自英国Abcam公司;RNA提取试剂盒(货号19221ES50)购自上海翌圣生物科技股份有限公司;反转录试剂盒和高特异性qPCR试剂(货号分别为RR047A、RR820A)均购自北京宝日生物技术有限公司;ECL发光液(货号17046)

购自成都正能生物技术有限责任公司;辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠免疫球蛋白G二抗(货号AS003)购自武汉爱博泰克生物科技有限公司;HIF-1 α 、NF- κ B p65抗体(货号分别为bs-0737R、bs-0465R)均购自北京博奥森生物技术有限公司; β -肌动蛋白(β -actin)抗体(货号81115-1-RR)购自武汉三鹰生物技术有限公司;TRIzol总RNA提取试剂、第一链cDNA合成试剂盒和SYBR Green预混液(货号分别为DP424、KR202、FP207-01)均购自天根生化科技(北京)有限公司;BCA蛋白定量试剂盒(货号KTD3001)购自武汉艾美捷科技有限公司;脱脂奶粉(货号025B1050)购自雅酶生物科技有限公司;ECL化学发光底物(货号WLA006a)购自万类生物技术有限公司。

1.3 动物

60只SPF级雄性SD大鼠,体重(161 \pm 10)g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,生产许可证编号为SCXK(京)2024-0008。实验动物饲养在温度(23 \pm 1) $^{\circ}$ C、相对湿度50% \pm 10%的环境中,自由饮水。本研究经青海省人民医院科研伦理委员会批准,批件号为科研伦审(2024)-099。

2 方法

2.1 分组、建模与给药

60只大鼠适应性喂养7 d后,采用随机数字表法分为对照组、模型组、阳性对照组(西地那非30 mg/kg,用药剂量参考人与动物体表面积折算的等效剂量比率表换算而得)和利舒康低、中、高剂量组(利舒康胶囊6、12、18 g/kg,用药剂量参考人与动物体表面积折算的等效剂量比率表换算而得),每组10只。对照组大鼠常规饲养,其余各组大鼠采用间歇性低氧法,使用低氧低压环境舱模拟5 000 m海拔[氧浓度10.8%,大气压力405 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),温度(23 \pm 1) $^{\circ}$ C,相对湿度50% \pm 10%]建立HPAH模型。低氧暴露方案:每天8:00—20:00进行低氧暴露,20:00—次日8:00返回常压环境,连续28 d。所有大鼠建模同时进行药物干预,每日低氧暴露结束后(20:00)统一给药,药物组大鼠灌胃相应药物,对照组和模型组大鼠灌胃等体积的生理盐水,灌胃体积为10 mL/kg,每天给药1次,连续给药28 d。

2.2 平均肺动脉压和右心室肥厚指数测定

于末次给药后24 h内,麻醉大鼠后分离其颈部肌肉和血管,暴露颈外静脉并结扎其远端,近端行“V”形切口后植入导管,经右心室插入肺动脉,通过多导生理仪测定平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, MPAP)。测量结束后处死大鼠,分离心脏组织和周围血管,沿室间隔边缘剪取右心室游离壁(right ventricle free wall, RV),称定RV和左心室加室间隔(left ventricle plus septum, LV+S)的质量,按下述公式计算右心室肥厚指数(right ventricle hypertrophy index, RVHI):RVHI=RV质量/(LV+S)质量。

2.3 肺组织病理情况观察

每组随机选取6只大鼠的肺组织,置于4%多聚甲醛中固定24 h,经脱水、包埋、切片(4 μm)、二甲苯和梯度乙醇复水处理后,行苏木精-伊红(HE)染色,中性树脂封片。使用显微镜观察肺组织纤维化和炎症渗出情况。

2.4 肺组织中α-SMA表达检测

采用免疫荧光技术进行测定。每组随机选取6只大鼠的肺组织,经4%多聚甲醛固定后用石蜡包埋切片,再经脱蜡、水化、抗原修复后,加入荧光淬灭剂孵育5 min,用牛血清白蛋白封闭30 min,加入α-SMA一抗(稀释比例为1:200),4℃孵育过夜;次日用磷酸盐缓冲液冲洗后,加入异硫氰酸荧光素标记的山羊抗兔免疫球蛋白G二抗(稀释比例为1:500),37℃孵育50 min;用磷酸盐缓冲液冲洗后,用4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染核后封片。使用数字切片扫描仪对荧光切片进行扫描,分析图片中α-SMA的表达情况。

2.5 肺组织中HIF-1α和NF-κB mRNA表达检测

采用qPCR技术进行检测。每组随机选取6只大鼠的肺组织(避开主支气管区域),采用TRIzol法提取总RNA,检测RNA纯度,并用琼脂糖凝胶电泳验证完整性。按第一链cDNA合成试剂盒操作合成cDNA。反应体系(20 μL)包含:Premix 10 μL,10 μmol/L正反向引物各0.8 μL,cDNA模板2 μL,无核酸酶水6.4 μL。扩增条件为:95℃预变性30 s;95℃变性5 s、60℃退火/延伸34 s,共40个循环。引物由生工生物工程(上海)股份有限公司提供,序列与产物大小见表1。以β-actin为内参,采用2^{-ΔΔCt}法计算HIF-1α和NF-κB mRNA的表达水平。

表1 引物序列与产物大小

基因	引物序列	产物大小/bp
β-actin	正向:5'-GGGAAATCGTGCGTGACAT-3'	154
	反向:5'-GCGGCAGTGGCCATCTC-3'	
HIF-1α	正向:5'-ACCGCCACCACCACTGATG-3'	218
	反向:5'-GTACCACCTGATGCTGATGCCTTAG-3'	
NF-κB	正向:5'-ACTGGGTGACATCTGCTTCTCC-3'	196
	反向:5'-ACTTCTTCTCAGGTTCTTGGCTTCC-3'	

2.6 肺组织中HIF-1α和NF-κB p65蛋白表达检测

采用Western blot技术进行检测。每组随机选取6只大鼠的肺组织约50 mg,加入预冷的RIPA裂解液充分匀浆,4℃静置30 min后,以12 000×g离心15 min,收集上清液。采用BCA法测定蛋白浓度并调整至4 μg/μL,经95℃变性5 min后进行电泳分离,转膜,用5%脱脂奶粉室温封闭2 h,分别加入稀释的HIF-1α、NF-κB p65、β-actin一抗(稀释比例分别为1:1 000、1:800、1:5 000),4℃孵育过夜;用TBST缓冲液洗涤3次(每次10 min),加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠免疫球蛋白G二抗(稀释比例为1:5 000),室温孵育1 h;再次洗涤后进行ECL化学发光显影。使用荧光图像分析系统分析各条带的灰度值,以目的蛋白与内参蛋白(β-actin)的灰度

值比值表示目的蛋白的表达水平。

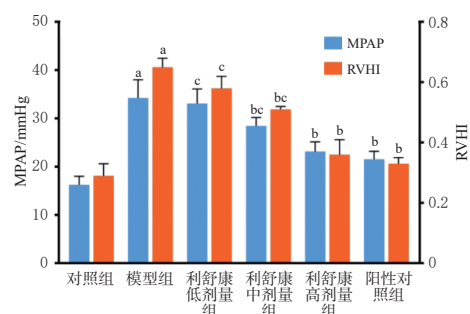
2.7 统计学分析

采用SPSS 18.0软件和GraphPad Prism 8软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 大鼠MPAP和RVHI的变化

与对照组比较,模型组大鼠的MPAP和RVHI均显著升高($P<0.05$);与模型组比较,利舒康中、高剂量组和阳性对照组大鼠的MPAP和RVHI均显著降低($P<0.05$);与阳性对照组比较,利舒康低、中剂量组大鼠的MPAP和RVHI均显著升高($P<0.05$)。结果见图1。



a:与对照组比较, $P<0.05$;b:与模型组比较, $P<0.05$;c:与阳性对照组比较, $P<0.05$;1 mmHg=0.133 kPa。

图1 各组大鼠的MPAP和RVHI比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

3.2 大鼠肺组织病理变化

对照组大鼠肺组织结构正常,小动脉内膜完整,管壁厚度均匀,未见平滑肌层增厚。模型组大鼠则呈现明显的肺血管重塑,表现为肺组织的小动脉管壁显著增厚,中膜平滑肌增生,管腔狭窄。与模型组比较,利舒康低、中、高剂量组和阳性对照组大鼠的肺血管重塑均不同程度改善。结果见图2。

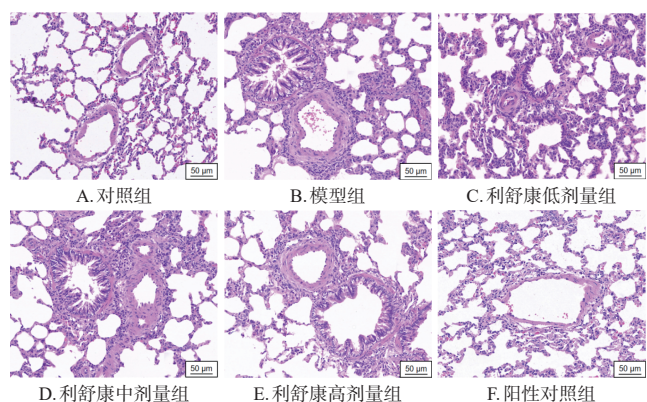


图2 各组大鼠肺组织病理变化的显微图(HE染色)

3.3 大鼠肺组织中α-SMA表达变化

与对照组比较,模型组大鼠肺组织中α-SMA表达(1.65±0.03)显著升高($P<0.05$);与模型组比较,利舒康低、中、高剂量组和阳性对照组大鼠肺组织中α-SMA表达均显著降低(1.48±0.03、1.30±0.01、1.19±0.02、

1.13 ± 0.01, $P < 0.05$); 与阳性对照组比较, 利舒康低、中剂量组大鼠肺组织中 α -SMA 表达均显著升高 ($P < 0.05$)。结果见图 3。

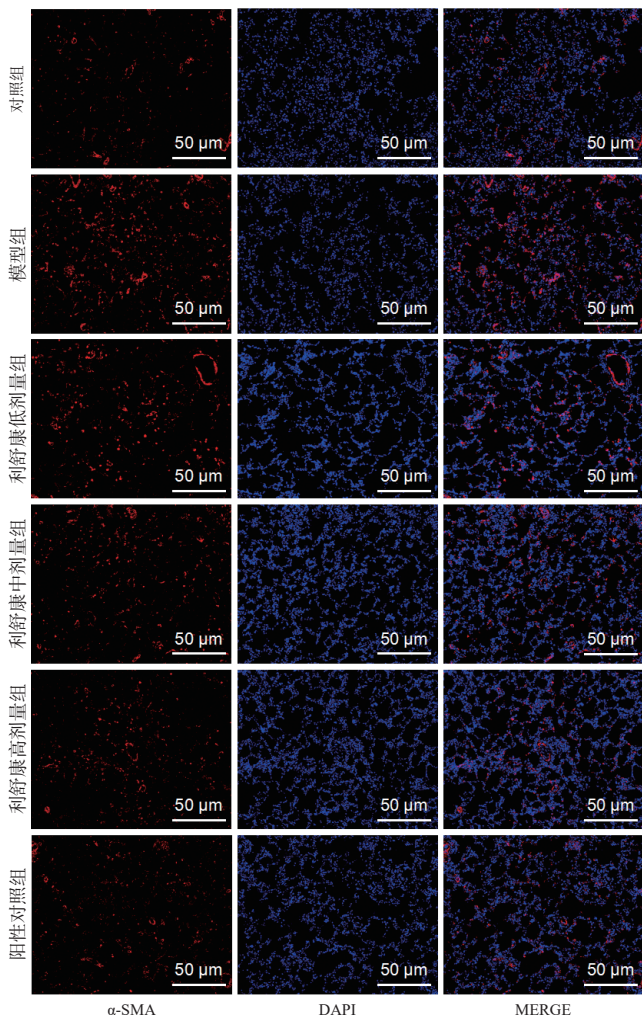


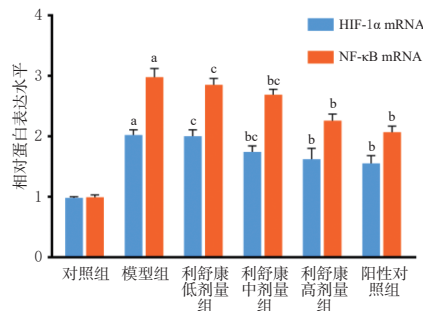
图3 各组大鼠肺组织中 α -SMA 表达的免疫荧光图

3.4 大鼠肺组织中 HIF-1 α 和 NF- κ B mRNA 表达变化

与对照组比较, 模型组大鼠肺组织中 HIF-1 α 和 NF- κ B mRNA 表达水平均显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 利舒康中、高剂量组和阳性对照组大鼠肺组织中 HIF-1 α 和 NF- κ B mRNA 表达水平均显著降低 ($P < 0.05$); 与阳性对照组比较, 利舒康低、中剂量组大鼠肺组织中 HIF-1 α 和 NF- κ B mRNA 表达水平均显著升高 ($P < 0.05$)。结果见图 4。

3.5 大鼠肺组织中 HIF-1 α 和 NF- κ B p65 蛋白表达变化

与对照组比较, 模型组大鼠肺组织中 HIF-1 α 和 NF- κ B p65 蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 利舒康中、高剂量组和阳性对照组大鼠肺组织中 HIF-1 α 和 NF- κ B p65 蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.05$); 与阳性对照组比较, 利舒康低、中剂量组大鼠肺组织中 HIF-1 α 和 NF- κ B p65 蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.05$)。结果见图 5、图 6。



a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与模型组比较, $P < 0.05$; c: 与阳性对照组比较, $P < 0.05$ 。

图4 各组大鼠肺组织中 HIF-1 α 和 NF- κ B mRNA 表达比较 ($n = 6$)

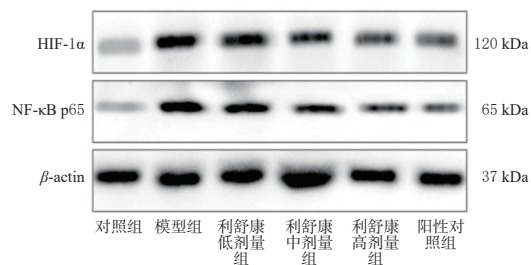
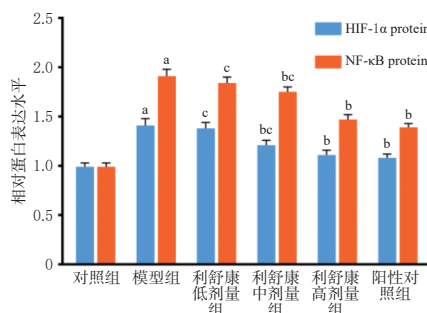


图5 各组大鼠肺组织中 HIF-1 α 和 NF- κ B p65 蛋白表达电泳图



a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与模型组比较, $P < 0.05$; c: 与阳性对照组比较, $P < 0.05$ 。

图6 各组大鼠肺组织中 HIF-1 α 和 NF- κ B p65 蛋白表达比较 ($n = 6$)

4 讨论

HPAH 是一种严重威胁高海拔地区居民健康的呼吸系统疾病, 其发病率随海拔升高显著增加 (海拔 3 000 m 以上患病率 5%~15%, 海拔 > 4 500 m 的患病率高达 20%~30%), 尤其在具有慢性阻塞性肺疾病等基础疾病的患者中更为常见^[9]。目前临床治疗 HPAH 的药物存在靶向性差、副作用大等瓶颈。近年来研究发现, HIF 家族与 NF- κ B 信号通路的交互作用是介导缺氧刺激与血管炎症及重构的关键机制^[10]。基于此, 本研究选用具有“抗山岚瘴气”作用的藏药经典复方利舒康胶囊, 探究其通过调控 HIF-1 α /NF- κ B 信号通路改善 HPAH 的效果。结果显示, 利舒康胶囊能显著降低 HPAH 大鼠的 MPAP 和 RVHI, 并能不同程度改善其肺血管重塑, 可见利舒康胶囊对 HPAH 具有改善作用。

α -SMA 是血管平滑肌细胞的重要标志物,在 HPAH 发生发展过程中,低氧等刺激因素可激活肺血管内皮细胞和间质细胞,使其分泌多种细胞因子和生长因子,促进肺血管平滑肌细胞增殖和向内膜下迁移,同时诱导肺血管周围间质细胞向肌成纤维细胞转化,而肌成纤维细胞会表达大量 α -SMA^[11]。HIF-1 α 是机体适应低氧环境的关键转录因子。在正常氧条件下,HIF-1 α 会被羟化并通过泛素-蛋白酶体途径迅速降解;而在低氧环境下,HIF-1 α 因羟化受抑制而积聚,并与 HIF-1 β 结合形成活性复合物,进而转入核内调控低氧应答基因的表达以适应低氧环境^[12]。已有研究发现,低氧环境可通过激活 Toll 样受体和肿瘤坏死因子受体等信号通路,经 I κ B 激酶介导的 I κ B 蛋白磷酸化及降解途径,释放出 NF- κ B; NF- κ B 转位至细胞核后可调控多种炎症因子、细胞因子和黏附分子的表达,在 HPAH 的炎症反应和免疫调节过程中发挥重要作用^[13]。本研究结果显示,利舒康胶囊和西地那非能显著下调 HPAH 大鼠肺组织中 α -SMA 和 HIF-1 α 、NF- κ B mRNA 的表达,以及 HIF-1 α 、NF- κ B p65 蛋白表达。西地那非作为选择性 5 型磷酸二酯酶抑制剂,可通过促进肺血管舒张、降低 MPAP 及抑制促纤维化因子表达来有效对抗 HPAH 的血管收缩与重塑^[14],所以本研究选择西地那非作为阳性对照药物。利舒康胶囊的活性成分红景天苷等可扩张肺血管,改善微循环,调节血管活性物质平衡,增加一氧化氮合成释放,降低内皮素 1 水平,有效减轻低氧引发的肺血管收缩,降低 MPAP^[15];手参多糖和甘青青兰黄酮等可有效抑制血小板衍生生长因子诱导的平滑肌细胞迁移及转化生长因子 β 介导的 α -SMA 表达上调^[16];黄柏碱和甘草酸等则可抑制炎症信号通路激活,减少炎症因子表达、释放,降低 NF- κ B 表达^[17],还可能通过改善机体氧供或调节 HIF-1 α 降解途径,减少 HIF-1 α 积聚,减轻低氧对机体的影响,从而发挥对 HPAH 的治疗作用^[18]。

综上所述,利舒康胶囊对 HPAH 大鼠具有改善作用,其机制可能与抑制 HIF-1 α /NF- κ B 信号通路有关。本研究为利舒康胶囊用于抑制 HPAH 进展和肺血管重塑提供了初步的研究依据,但本研究未采用基因干预技术考察靶点必要性,且动物模型观察周期较短。后续研究将重点通过基因沉默实验确证靶点必要性,并开展长期药效学评价以推进上述成果的临床转化。

参考文献

[1] 王玉蓉,于洋,梁焯森,等.基于网络药理学和实验验证探讨 L-紫苏醇干预低氧性肺动脉高压的作用机制研究[J].中国中药杂志,2025,50(1):209-217.

[2] 黄攀,王玉香,张晴晴,等.枳实薤白桂枝汤对低氧性肺动脉高压大鼠肺动脉平滑肌细胞表型转化的影响[J].中国中药杂志,2024,49(19):5297-5306.

[3] 曾梦楠,张宇涵,郭彭莉,等.怀中 1 号地黄中 2-phenylethyl-beta-glucopyranoside 通过调节 PI3K/Akt/mTOR/HIF-1 α 通路对低氧性肺动脉高压的影响[J].中国中药杂志,2024,49(14):3857-3867.

[4] SADDOUK F Z, KUZEMCZAK A, SAITO J, et al. Endothelial HIF α /PDGF-B to smooth muscle beclin1 signaling sustains pathological muscularization in pulmonary hypertension[J]. JCI Insight, 2024, 9(10): e162449.

[5] WANG Y, LI N J, WANG Y F, et al. NF- κ B/p65 competes with peroxisome proliferator-activated receptor gamma for transient receptor potential channel 6 in hypoxia-induced human pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 656625.

[6] 刘晓琳.藏药利舒康胶囊治疗慢性缺血性心力衰竭的临床效果及有效率评价[J].中国民族医药杂志,2024,30(10):22-23,61.

[7] 张永杰,闫志刚,林飞,等.红景天苷抑制动脉平滑肌细胞增殖、迁移、分泌表型的分子机制研究[J].中国中药杂志,2024,49(12):3356-3364.

[8] 杨珂.黄柏碱对大鼠超负荷运动后抗氧化能力和炎症的影响[J].分子植物育种,2023,21(12):4109-4115.

[9] PANG Y, LIANG M T, GONG Y, et al. HGF reduces disease severity and inflammation by attenuating the NF- κ B signaling in a rat model of pulmonary artery hypertension [J]. Inflammation, 2018, 41(3): 924-931.

[10] KELCHTERMANS J, CHANG X, MARCH M E, et al. HIF-1 α pulmonary phenotype wide association study unveils a link to inflammatory airway conditions[J]. Front Genet, 2021, 12: 756645.

[11] 张义超,洒玉萍,武娟,等.“手十二井穴”放血预处理对大鼠急性低氧肺组织损伤模型血气、HIF-1 α 及 VEGF 水平的影响[J].中国老年学杂志,2024,44(7):1647-1651.

[12] 曾元丁,苏韞,龚红霞,等.基于 HIF-1 α /NF- κ B/NLRP3 信号通路探讨黄芪百合颗粒对高原低氧模型大鼠急性脑损伤的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(10):134-141.

[13] LI X Y, JIANG Z N. Correlation between α -SMA and β -catenin levels in bronchoalveolar lavage fluid and severity of pneumonia[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(3Part- I): 600-604.

[14] HUANG W J, LIU N, TONG X, et al. Sildenafil protects against pulmonary hypertension induced by hypoxia in neonatal rats via activation of PPAR γ -mediated downregulation of TRPC[J]. Int J Mol Med, 2022, 49(2): 19.

[15] 秦宁宁,申亦可,程俊飞,等.高原低氧条件下红景天苷对小鼠记忆损伤的保护作用[J].中国药理学通报,2023,39(1):65-70.

[16] 何丽.藏药利舒康胶囊联合综合护理在慢性缺血性心力衰竭患者中的应用及对心功能水平的影响[J].中国民族医药杂志,2024,30(7):61-63.

[17] 蒋晓蕾,朱立宏.复方黄柏液调节 NF- κ B/MAPK 信号通路对皮肤溃疡大鼠炎症反应的影响[J].中国老年学杂志,2024,44(4):935-939.

[18] 田贻婷,孟盼盼,蔡楠,等.利舒康胶囊通过 Nrf2/HO-1 途径减轻模拟高原缺氧大鼠心肌组织损伤[J].实验动物科学,2023,40(5):71-75.

(收稿日期:2025-04-09 修回日期:2025-07-04)

(编辑:邹丽娟)