

中药有效成分防治肺动脉高压的研究进展

贺翠芳^{1*}, 张传涛^{2#}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院呼吸内科, 四川 成都

收稿日期: 2025年11月16日; 录用日期: 2025年12月9日; 发布日期: 2025年12月18日

摘要

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是由多种原因引起的肺血管阻力和肺动脉压力持续升高, 导致右心室负荷加重, 最终引发右心衰竭甚至死亡的慢性疾病。该病发病机制复杂, 目前仍缺乏有效的药物治疗方式。近年来, 随着对肺动脉高压研究的不断深入, 利用中药活性成分治疗PH的研究逐渐增多, 成为目前的研究热点。本文通过检索近年来国内外中药活性成分防治肺动脉高压的相关文献, 系统综述了中药有效成分治疗肺动脉高压的作用机制, 其中包括黄酮类、萜类、生物碱类、皂苷类等化合物, 主要通过调控NF- κ B、PI3K/AKT、TGF- β /Smad等信号通路减弱氧化应激损伤、抑制炎症反应、抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡和抗纤维化等机制发挥作用。该综述对中药有效成分预防和治疗肺动脉高压的进展提供思路, 旨在为开发治疗肺动脉高压的创新药物和临床治疗提供参考。

关键词

肺动脉高压, 中药, 有效成分, 分子机制, 研究进展

Research Progress on the Prevention and Treatment of Pulmonary Hypertension by Effective Components of Traditional Chinese Medicine

Cuifang He^{1*}, Chuantao Zhang^{2#}

¹Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Respiratory Medicine Department, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 贺翠芳, 张传涛. 中药有效成分防治肺动脉高压的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 2335-2347.
DOI: 10.12677/acm.2025.15123661

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a chronic disease caused by various factors, leading to persistent increases in pulmonary vascular resistance and pulmonary artery pressure, which in turn increases the load on the right ventricle and ultimately causes right heart failure or even death. The pathogenesis of this disease is complex, and effective pharmacological treatments are still lacking. In recent years, with ongoing research on pulmonary hypertension, studies on treating PH with active components of traditional Chinese medicine (TCM) have gradually increased, becoming a current research focus. This article systematically reviews the mechanisms of TCM active components in treating pulmonary hypertension based on a search of recent domestic and international literature. These components include flavonoids, terpenoids, alkaloids, saponins, and other compounds, mainly exerting their effects by regulating NF- κ B, PI3K/AKT, TGF- β /Smad, and other signaling pathways to reduce oxidative stress damage, inhibit inflammation, suppress cell proliferation, induce apoptosis, and provide antifibrotic effects. This review provides insights into the progress of TCM active components in preventing and treating pulmonary hypertension, aiming to offer references for the development of innovative drugs and clinical therapies for PH.

Keywords

Pulmonary Hypertension, Traditional Chinese Medicine, Active Ingredients, Molecular Mechanisms, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种严重的心肺功能障碍性疾病,以进行性肺血管重构为主要特征,最终导致右心功能衰竭甚至死亡。流行病学研究表明,PH在普通人群中的患病率约为1%,但在65岁以上的老年人群中,这一比例会升高至10%,其中约80%的患者来自发展中国家[1][2]。此外,该病起病隐匿、临床症状缺乏特异性,若没有积极的管理或治疗不当,会导致右心室肥大并最终导致右心室衰竭,这是PH患者死亡的主要原因[3]。PH发病机制复杂,尽管在治疗这种疾病方面取得了进展,但大多数可用的药物都没有显示出生存益处[4]。近年来,在防治PH的策略中,中药有效成分逐渐成为研究热点,如黄酮类成分、萜类、生物碱类以及类胡萝卜素等在实验性研究中疗效显著,且不良反应较小,可为PH患者提供更安全、更有效的治疗选择。笔者选取了近5年有代表性的文献进行回顾分析,旨在发现具有抗PH活性的有效成分,阐明其作用机制及其信号通路,为防治PH提供理论参考和科学依据。

2. 肺动脉高压临床治疗现状

现代医学认为,PH的病理基础包括肺血管内皮细胞功能紊乱、平滑肌细胞异常增殖和凋亡抵抗导致的血管重塑、原位血栓形成以及血管持续性痉挛,共同造成肺血管管腔狭窄与闭塞[5]。目前,被批准用于治疗肺动脉高压的治疗方式包括增强一氧化氮-环磷酸鸟苷生物学途径药物、前列环素途径激动剂、

内皮素途径拮抗剂、房间隔造口术等介入治疗以及免疫调节疗法等综合方案等[1] [6] [7]。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以及治疗费用高昂等局限性[8]。因此, 寻找和开发有效的抗肺动脉高压药物具有重大的临床意义和社会价值。

3. 中医学对肺动脉高压的认识

中医古籍并未明确记载“肺动脉高压”病名, 根据其呼吸困难、气短乏力、胸痛、水肿等临床表现, 可将其归属于中医学“肺胀”“喘证”“胸痹”“水肿”等范畴。对于该病的认识最早可追溯至《黄帝内经》。如《灵枢·胀论》言:“肺胀者, 虚烦而喘满”、“夫心胀者, 烦心短气, 卧不安”;《灵枢·水胀》篇亦论述了:“水始起也……足胫肿, 腹乃大”的水肿症状, 与后期右心功能衰竭表现相合。张仲景所著《金匮要略》则对其相关证候进行了深入阐发, 其在《痰饮咳嗽病脉证并治》中提出“饮停胸膈, 支撑心膈, 病者喘满, 心下痞坚”, 生动描述了水饮凌心射肺所致的喘促与心悸;《水气病脉证并治》中所述“心下坚, 大如盘, 边如旋盘, 水饮所作”, 亦与肺动脉高压所致右心增大、肝淤血之体征相类似。历代医家结合临床实践不断丰富其病因病机认识, 其中本虚标实的观点为诸多医家所共识, 以“痰、瘀、水”为标, 肺心脉络虚损为本[9]。肺胀、胸痹、喘证之病机, 其本虚在于肺、脾、肾、心四脏之气虚及阳虚, 肺失治节, 脾失健运, 肾纳气, 心阳衰微, 功能失调;其标实则在上述虚损基础上产生的瘀血、痰浊、水饮等病理产物, 痹阻肺络, 缠滞心胸, 尤以“血瘀”贯穿疾病始终, 为肺动脉高压的关键病理环节。水饮、痰浊、瘀血互结, 壅滞气机, 发为喘、悸、肿、痛等诸症。

4. 中药有效成分防治肺动脉高压的研究

4.1. 黄酮类

4.1.1. 淫羊藿苷

淫羊藿苷是提取自中药淫羊藿的重要活性成分之一。研究显示, 在缺氧诱导的低氧性肺动脉高压(hypoxic pulmonary hypertension, HPH)小鼠中, 将 WT 小鼠置于 10% O₂ 环境 21 d, 并于第 7 日起淫羊藿苷灌胃(10、20 mg/kg, 连用 2 周)可提高肺动脉血流速度, 降低 RVHI 并改善右心室功能及肺小动脉重构, 其能降低血清中白细胞介素(IL-1 β)、肿瘤坏死因子(TNF- α)水平以及肺组织中趋化因子 C-X3-C 基元配体 1(CX3CL1)蛋白表达水平, 抑制核因子- κ B (NF- κ B)通路相关蛋白表达, 抑制 CX3CL1 介导的炎症反应从而改善小鼠 HPH [10]。李铭铭等发现, 与缺氧诱导的 PH 小鼠模型组相比, 高剂量淫羊藿苷组(20 mg/kg)小鼠心功能显著改善, 右心肥厚指数(RVHI)降低, 缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、TNF- α 和 p-NF- κ B 蛋白表达降低。该实验结果表明, 淫羊藿苷可通过抑制 HIF-1 α /TNF- α /NF- κ B 信号通路, 减轻炎症反应, 从而缓解低氧诱导的肺血管重构和纤维化[11]。

4.1.2. 橙皮苷

橙皮苷是存在于芸香科柑橘属植物的果皮和叶子中的天然黄酮类化合物[12]。He 等发现通过对野百合碱(MCT)诱导的 PH 大鼠给予橙皮苷灌胃(20、40 mg/kg), 结果显示其可通过 NF- κ B 信号通路抑制炎症反应, 下调血管内皮钙粘蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白、基质金属蛋白酶-9 (MMP9)和转化生长因子 β (TGF β) 的表达。此外, 橙皮苷下调促炎细胞因子如白细胞介素 IL-6、IL-1 β 、IL-18、趋化因子 C-C 基序配体 2 和 C-X-C 基序趋化因子配体 1 水平, 并减少了组织样本中 CD68+细胞的数量, 从而改善大鼠实验性 PH [13]。

4.1.3. 芒柄花素

芒柄花素(FMN)来源于多种中药, 是天然异黄酮类化合物。Wu 等研究发现, FMN (10、30、60 mg/kg/天, 连续 2 周)处理后, 可降低了 MCT 诱导的 TGF β 1、MMP2 和 MMP9 表达水平, 下调肺中 I 型胶原、

III 型胶原和纤连蛋白的表达, 并抑制 ERK 和 NF- κ B 的磷酸化[14]。以上结果表明, 芒柄花素可通过部分抑制细胞外信号调节激酶(ERK)和 NF- κ B 信号通路, 抑制血管炎症反应和细胞外基质(ECM)沉积, 发挥对 PH 的治疗作用。

4.1.4. 葛根素

葛根素是从中药葛根的干燥根中提取出的活性成分。研究发现, 在缺氧培养的大鼠 PASMCs 中, 加入葛根素(0.2 mmol/L)可显著下调 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 及 ASC 焦亡相关蛋白的表达、减少乳酸脱氢酶(LDH)的释放、降低焦亡阳性细胞比例, 从而发挥对缺氧诱导的 PASMCs 焦亡的抑制作用, 其机制可能与抑制 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体的活性有关[15]。周帅等研究发现, 与 PH 模型组相比, 葛根素给药(200 mg/kg, 连续 14 d)后显著改善了小鼠生存状态, 提高肺动脉血流速度, 改善心功能, 降低 RVHI 值, 上调肺组织 SOD、GSH-Px、CAT 及 T-AOC 水平, 下调 MDA 水平以及 Jagged-1、Notch-3、Hes-5 蛋白表达, 其机制为调节 Notch 信号通路抗氧化应激改善肺血管重构[16]。

4.1.5. 槲皮素

槲皮素是存在于多种中药和食物中的黄酮类化合物。张宁宁等发现, 在低氧性肺动脉高压动物模型中, 炎症标志物 HMGB1、RAGE 和 NF- κ B 蛋白表达增加, 促凋亡蛋白 Bax、Cleaved-caspase3 表达降低、抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平增加, 以槲皮素 100 mg/kg 灌胃处理后 HMGB1/RAGE/NF- κ B 信号被抑制, 并逆转了上述改变[17]。研究发现, 在 MCT 诱导的 PH 大鼠中, 自第 15 日起灌胃槲皮素(100 mg/kg, 连续 14 d)可提高 PAAT、降低 mPAP 和 RVHI, 减轻肺小/中肺动脉壁增厚及管腔狭窄, 并下调 PCNA、OPN, 上调 α -SMA 表达, 从而改善肺血管重构。体外槲皮素(60 μ mol/L)抑制 PDGF-BB 诱导的人 HPASMCs 增殖、迁移及表型转换, 并下调 TGF- β 1 及 p-Smad2/3, 提示其通过抑制 TGF- β 1/Smad2/3 通路发挥抗 PAH 作用[18]。

4.1.6. 川陈皮素

川陈皮素是陈皮、枳实等传统中药的重要活性成分。研究发现, 川陈皮素干预(1、5、10 mg/kg)可抑制 MCT 诱导的大鼠平均肺动脉压和肺血管阻力升高、右心室肥大和肺动脉重塑, 下调 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 炎症因子水平以及 PI3K、Akt、STAT3 磷酸化水平[19]。综上, 川陈皮素通过抑制 PI3K/Akt/STAT3 信号通路抑制 PASMCs 增殖和炎症反应, 从而发挥对肺动脉高压的治疗作用。

4.1.7. 木犀草素

木犀草素是一种天然来源的黄酮类化合物, 广泛存在于多种中草药。Zuo 等通过腹腔注射 MCT 建立 PH 大鼠模型, 并于造模第 15 日起灌胃木犀草素(100 mg/kg, 连续 14 d), 结果显示, 木犀草素显著改善了肺血管重塑和右心室肥大, 同时体外木犀草素(10~40 μ mol/L)可剂量依赖性抑制血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)诱导的肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移, 下调 LATS1、YAP 的表达, 降低 YAP 核定位及 PI3K 表达, 从而抑制 PDGF-BB 诱导的 AKT 磷酸化。综上所述, 木犀草素通过抑制 HIPPO-YAP/PI3K/AKT 信号通路, 至少部分介导了其实验性 PH 的保护作用[20]。

4.1.8. 异鼠李素

异鼠李素是中药沙棘的主要有效成分。Zhi 等研究发现异鼠李素上调 PH 大鼠肺组织中 BMPR2 的蛋白表达, 并抑制了 TNF- α 和 IL-6 的蛋白表达, 该实验还发现异鼠李素可增加 TNF- α 诱导的 HPASMCs 中 BMPR2 和 p-smad1/5 的蛋白表达以及 Id1 和 Id3 的 mRNA 表达。综上, 异鼠李素通过可能涉及 BMP 信号通路调节的机制改善了 MCT 诱导的大鼠 PH, 并抑制了 TNF- α 诱导的 HPASMC 增殖[21]。研究发现, 异鼠李素可显著降低 PH 大鼠 5-羟色胺(5-HT)的含量, 增加 PH 大鼠肺组织中 Nrf2 蛋白的表达, 激活抗

氧化系统, 增强 PH 大鼠肺组织中 SOD 的活性, 抑制 NOX1、5-HTT、p-c-src 及 PCNA 蛋白表达, 并减少 MDA 含量, 这提示异鼠李素可通过调控 p-c-src/NOX1 信号通路减弱氧化应激、抑制细胞增殖抑制肺血管重塑[22]。

4.1.9. 黄芩苷

黄芩苷是从中药黄芩根中提取分离的一种黄酮类化合物, 具有广泛的药理作用。研究发现, 对 MCT 腹腔注射诱导的 PH 模型给予黄芩苷(100 mg/kg), 结果显示其可通过调节 TNF- α /BMP2 信号通路, 下调炎症因子 TNF- α 、VCAM-1、ICAM 表达, 上调 BMP2、Smad1/5/8、p-Smad1/5/8 和 ID1 水平, 抑制 MCT 和 TNF- α 诱导的炎症反应和细胞增殖[23]。蒋雯等研究发现, 黄芩苷对肺动脉高压肺脏和心脏损伤具有抑制作用, 其机制与调控 NF- κ B/BMP 信号通路有关。黄芩苷通过调控该信号通路上调 BMP2 蛋白表达, 降低 NF- κ Bp65、p-NF- κ Bp65、I- κ B α 及 BMP 抑制剂 gremlin1 水平, 从而减轻肺动脉高压大鼠肺脏和心脏损伤[24]。此外, 对 PH 大鼠模型连续 28 d 灌胃黄芩苷(50、100 mg/kg)可降低 mPAP、RVSP 及 RVHI, 减轻肺水肿。黄芩苷显著下调血清 ICAM-1、VCAM-1、IL-8、IL-1 β 及肺组织 ROS、Bax、PDGF 和 p38 MAPK 水平, 上调 SOD、GSH-Px 活性及 Bcl-2 表达, 降低 Bax/Bcl-2 比值, 提示其可能通过抑制 PDGF/p38 MAPK 通路, 缓解炎症、氧化应激和细胞凋亡, 从而对 PH 发挥保护作用[25]。

总体来看, 淫羊藿苷、橙皮苷、芒柄花素、槲皮素、川陈皮素等主要通过抑制 NF- κ B 及其上游分子, 发挥抗炎和抗纤维化作用; 葛根素、异鼠李素、黄芩苷在减轻氧化应激和改善 BMP2/BMP 信号方面更具优势, 木犀草素和川陈皮素则对 PDGF-BB 诱导的 PASMCs 增殖具有较强的抑制作用。其中, 黄芩苷与异鼠李素通过上调 BMP2 及其下游 Smad-ID 通路, 是目前少数明确作用于病因相关通路的黄酮类化合物代表。然而, 多数黄酮类化合物存在口服生物利用度低、体内代谢快、作用靶点多而相对“分散”等共性问题, 且现有证据主要来源于啮齿类模型和体外实验, 缺乏统一剂量、安全性和与 PH 靶向药物联用的系统评估, 其临床转化价值尚有待进一步验证和完善。

4.2. 蒽类

4.2.1. 芍药苷

芍药苷是单蒽糖苷类化合物, 广泛存在于多种中药中。Yu 等研究发现, 芍药苷阻断了 MCT 诱导的内皮间质转化(EndMT), 恢复肺部内皮标志物的表达; 同时, 芍药苷抑制 MCT 诱导的骨形态发生蛋白受体 2(BMP2)下调, 抑制 MCT 诱导的转化生长因子- β (TGF β)活化激酶 1(TAK1)磷酸化。体外研究表明, PF 可阻止 PASMCs 免受血小板衍生生长因子-BB (PDGF-BB)刺激的增殖和迁移。PF 还部分逆转了培养的人肺动脉内皮细胞(HPAEC)中的 TGF β 1、白细胞介素 1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子(TNF- α)共刺激内皮间充质转化(EndMT), 其潜在机制可能与抑制 TAK1-MAPK/NF- κ B 通路有关[26]。此外, 该团队还证实芍药苷改善了 BMP2 下调介导的大鼠 EndMT; 同时, 芍药苷还能减少 SuHx 大鼠肺血管重塑, 减轻了肺和右心室的胶原蛋白沉积[27]。综上所述, 芍药苷可通过抑制炎症反应、细胞增殖和迁移、内皮间充质转化、纤维化等多种机制治疗 PH。

4.2.2. 三七总皂苷

三七总皂苷是传统药用植物三七的一种活性成分, 具有多种药理作用。张赛等研究发现, 与 MCT 诱导的 PH 大鼠相比, 给予三七总皂苷(50 mg/kg, 连续 21 天)干预后, ADAM10/Notch3 信号通路相关的 mRNA 和蛋白表达都低于 MCT 组, 且 PCNA 的 mRNA 及蛋白表达水平也低于 MCT 组, 这提示三七总皂苷能够通过抑制 ADAM10/Notch3 信号通路, 在一定程度上缓解 MCT 诱导的肺血管重构, 降低肺动脉压力[28]。另一项研究表明, 三七总皂苷可上调 SIRT1、FOXO3a、p27 和 Caspase-3 蛋白和基因表达, 降

低 PCNA 蛋白和基因表达, 激活 SIRT1/FOXO3a/p27 通路缓解肺动脉高压大鼠的肺血管重构[29]。此外, 三七总皂苷还能通过抑制 Notch3/Hes-1/p27Kip1 通路, 显著降低肺血管重构, 逆转低氧引起的肺动脉高压和右心室肥厚[30]。研究发现, 在低氧高二氧化碳条件下, 大鼠 PASMCs 增殖增加、凋亡减少, 基于 AMPK/mTOR 信号通路的细胞自噬可能参与了 PASMCs 的增殖、凋亡, 而三七总皂苷可通过下调 AMPK/mTOR 信号通路, 抑制自噬, 从而抑制 PASMCs 增殖及促进 PASMCs 凋亡[31]。

4.2.3. 丹参酮IIA

丹参酮IIA 是中药丹参的有效成分之一。张喜民等发现在 MCT 诱导的 PH 大鼠中, 腹腔注射丹参酮IIA (10 mg/kg, 2 周)可减轻肺小动脉中膜增厚和血管肌化, 并通过介导 PI3K/Akt-eNOS 信号通路显著提高 PH 大鼠肺组织中 PI3K、Akt 和 eNOS 蛋白的磷酸化水平, 上调 eNOS、NO 水平, 有效抑制 PH 大鼠肺血管中膜厚度和血管肌化水平[32]。

4.2.4. 雷公藤甲素

雷公藤甲素是从中药雷公藤中提取的一种环氧二萜内酯类化合物[33]。研究表明, 在 MCT 诱导的 PAH 大鼠中, 腹腔注射雷公藤甲素(0.1、0.2、0.4 mg/kg, 28 d)可剂量依赖性修复肺动脉高压累及的心脏损伤, 抑制肺小动脉重塑, 其作用机制可能与抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 下调 Th17 细胞比例、IL-6、IL-17 水平以及 TLR4、NF- κ B 表达, 上调 Treg 细胞比例、IL-10 水平, 从而抑制 MCT 诱导的大鼠炎症反应发挥对 PH 大鼠的保护作用[34]。

4.2.5. 小白菊内酯

小白菊内酯是一种倍半萜内酯, 主要来源于植物小白菊。研究发现, 在缺氧诱导的 PH 大鼠中, 腹腔注射 PTN (10、30 mg/kg, 3 周)可降低 mPAP 和右心室肥厚, 减轻肺血管重构。体外 PTN 抑制缺氧 PASMC 增殖和迁移并促进其凋亡, 直接抑制 STAT3 磷酸化及核转位, 下调 PCNA、CyclinD1 表达水平, 上调 Bax/Bcl2 比值, 从而抑制肺动脉平滑肌细胞增殖并诱导其凋亡, 改善肺血管重塑[35]。

4.2.6. 18 β -甘草次酸

18 β -甘草次酸(GA)通过前体甘草酸水解制得。研究表明, 在 MCT 诱导的 PH 大鼠中 18 β -GA 能有效改善 PH 的血流动力学与组织病理学指标, 减轻右心室肥厚和肺血管重塑。其可抑制血小板衍生生长因子 BB 诱导的肺动脉平滑肌细胞增殖及 DNA 合成。在分子层面, 18 β -GA 能减少肺组织中错误折叠蛋白的蓄积, 抑制内质网应激(ERS)的激活, 降低 GRP78、p-PERK、p-eIF2 α 、p-NF- κ Bp65 等蛋白表达, 同时提升 I κ B 水平, 并阻止 NF- κ B 入核。此外, 它还下调炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1 的生成。综上, 18 β -GA 可能通过抑制 PERK/eIF2 α /NF- κ B 信号通路发挥治疗 PAH 的作用[36]。

4.2.7. 科罗索酸

科罗索酸(CRA)是一种五环三萜酸, 主要来源于枇杷叶、大叶紫薇、沙棘叶和山楂等中药。研究表明, 在 MCT 诱导的 PH 大鼠中, 科罗索酸可减少重塑肺小动脉周围巨噬细胞聚集, 缓解肺血管重构。人源单核细胞来源巨噬细胞及 IPAH 患者 PASMCs 体外实验显示, CRA 抑制 PDGF-BB 介导的细胞活力、增殖和迁移, 下调 PDGFR β 及其下游 STAT3、NF- κ B 的表达与磷酸化, 从而阻断 PDGF-PDGFR β -STAT3/NF- κ B 信号轴, 发挥抗炎和抗重构作用[37]。

4.2.8. 双氢青蒿素

青蒿素提取分离自中药黄花蒿。氢青蒿素是青蒿素的主要活性代谢产物, 可由青蒿素经四氢硼钠还原而成[38]。Tang 等[39]研究发现, 双氢青蒿素(50、100 mg/kg)通过调控 Wnt/ β -catenin 信号, 下调 b-catenin 表达, 同时上调轴抑制蛋白 2 (Axin2)和糖原合酶激酶 3 β (GSK-3 β)水平, 并降低 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、

PCNA 等表达, 以剂量依赖性方式抑制 PDGF-BB 介导的肺动脉平滑肌细胞增殖和迁移。

4.2.9. 姜黄醇

姜黄醇是传统中药莪术的有效活性成分。在 MCT 诱导的 PH 大鼠模型中, 口服姜黄醇(12.5、25、50 mg/kg, 3 周)可随剂量增加逐渐减轻右心室肥厚和肺小动脉壁增厚, 并逆转 EndMT。在原代 PAECs 中, 姜黄醇还能抑制 TNF- α 、TGF- β 1 及 IL-1 β 诱导的 EndMT, 其保护作用与下调 AKT/GSK3 β 信号通路激活密切相关[40]。

综上, 芍药苷、姜黄醇主要通过抑制 EndMT、维持 BMPR2 信号并减轻胶原沉积发挥作用; 三七总皂苷则经 Notch、SIRT1/FOXO3a 及 AMPK/mTOR 通路协同调控 PSMCs 的增殖、自噬与凋亡; 丹参酮 IIA 以改善 PI3K/Akt-eNOS/NO 轴、增强内皮保护为主要特点; 雷公藤甲素、小白菊内酯、18 β -甘草次酸、科罗索酸及双氢青蒿素则更多靶向 TLR4/NF- κ B、STAT3、ERS 以及 Wnt/ β -catenin 等炎症反应与细胞增殖关键信号, 从而抑制肺血管重构。需要注意的是, 部分萜类单体(如雷公藤甲素)虽具较强抗炎和抗纤维化效应, 但其免疫抑制及毒副作用风险较高[41]。当前研究主要瓶颈在于不同化合物作用谱差异显著、毒理学证据不均衡, 尚缺乏明确的定量关系, 以及大动物模型与长期给药安全性验证; 上述因素共同限制了其临床转化。

4.3. 生物碱类

4.3.1. 川芎嗪

川芎嗪是从中药川芎中提取的一种活性化合物。曾媛媛等[42]发现川芎嗪(80 mg/kg)灌胃, 每天 1 次, 连续 4 周对 MCT 诱导的 PH 大鼠模型具有一定的作用, 能有效改善 PH 大鼠肺动脉肥厚增生及纤维化, 降低肺动脉压力, 缓解肺动脉重构, 其机制可能是通过抑制 Hippo 信号通路相关蛋白 YAP1、WWTR1 及 TEAD1 的表达实现的。Huang 等[43]通过对 MCT 诱导的 PH 大鼠模型中给予川芎嗪灌胃(40、80、160 mg/kg, 4 周), 发现川芎嗪可降低 PI3K 和 AKT 磷酸化水平, 下调 IL-1 β , IL-6, TNF- α 等炎症因子, 阻止细胞周期 G0/G1 向 S 期的进展。这提示川芎嗪通过调节 PI3K/AKT 信号通路的激活来抑制 PSMCs 的增殖和炎症反应, 从而减弱 MCT 诱导的大鼠 PH。此外, 川芎嗪(100 mg/kg, 灌胃)抑制 HMGB1 介导的内质网应激, 调控 PERK/ATF4/SIAT2/HIPK2 轴, 从而改善肺血管重塑[44]。综上, 川芎嗪可通过调控多种信号通路抑制炎症反应、抑制细胞增殖等机制改善肺血管重塑。

4.3.2. 小檗碱

小檗碱是一种苊基四异喹啉生物碱, 可从多种草药中提取。研究发现, 在 Su/Hox 诱导的 PH 大鼠模型中, 连续 4 周灌胃小檗碱(100 mg/kg)可降低平均肺动脉压, 改善超声心动图参数, 减轻肺血管重构和右心室肥厚; 体外给予 10 μ mol/L 小檗碱可抑制缺氧和 PH 患者来源 HPASMCs 增殖, 并下调 Trx1 及其靶基因 β -catenin 表达, 提示小檗碱可能通过抑制 Trx1/ β -catenin 通路改善 PH [45]。

4.3.3. 苦参碱

苦参碱是来源于苦参等中药的一种天然喹啉类生物碱, 具有广泛的药理作用。研究发现缺氧诱导的 PSMCs 增殖并抑制其凋亡, 降低核糖体蛋白 s5 的表达并激活 NF- κ B 信号传导。经苦参碱干预后可以逆转上述变化并推动细胞周期处于 S 期延迟, 降低 p50、p65、PCNA、Bcl-2 表达以及下调 TNF- α 和 IL-1 β 水平, 从而改善缺氧诱导的肺血管重塑[46]。

4.3.4. 甜菜碱

甜菜碱是中药枸杞的活性成分之一。研究发现, 在 MCT 诱导的 PH 及右心室衰竭大鼠模型中, 给予

甜菜碱灌胃(100、200、400 mg/kg)可改善肺动脉压力和超声心动图指标,减轻肺血管重构及心肌细胞凋亡。机制上,甜菜碱通过调节 RhoA/ROCK 信号通路及其下游 p53、Bcl-2、Bax、p27^{kip1}、Cleaved caspase-3 蛋白分子表达,从而对 PH 所致右心功能不全发挥保护作用[47]。

本节川芎嗪、小檗碱、苦参碱和甜菜碱等生物碱类化合物,整体以抑制 PSMCs 异常增殖、调控细胞周期及炎症反应为核心:川芎嗪通过 Hippo/YAP1、PI3K/Akt 及 PERK/ATF4/SIAH2/HIPK2 等多通路综合干预肺血管重构;小檗碱主要抑制 Trx1/ β -catenin 通路及缺氧诱导的平滑肌细胞增殖;苦参碱通过抑制 NF- κ B 及其下游炎症因子,逆转细胞增殖与凋亡失衡;甜菜碱则偏向于通过 RhoA/ROCK 及凋亡相关分子改善血管重构和心肌损伤。现有研究尚局限于短期动物实验,缺乏系统的安全性和药物相互作用评估,其靶向 PH 患者长期用药的可行性仍需谨慎论证。

4.4. 皂苷类

黄芪甲苷

黄芪甲苷是中药黄芪的主要活性成分,目前被广泛运用于防治心血管疾病的研究。研究表明,黄芪甲苷(100 nmol/L)可下调低氧条件下人 PSMCs 中 β -catenin、c-myc 和 cyclinD1 蛋白水平,同时上调 GSK-3 β 表达,抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移[48]。Xi 等[49]在 PH 大鼠模型中腹腔注射黄芪甲苷(30 mg/kg),连续给药 4 周,结果显示黄芪甲苷通过调控 PHD2/HIF1 α 轴,下调 PH 大鼠肺组织及缺氧 PAMSCs 中焦亡相关标志物表达,减少 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子释放,从而减轻 PH 过程中细胞焦亡和纤维化进展。Yao 等[50]构建缺氧诱导的肺动脉高压大鼠模型和 PSMCs 增殖模型,给予黄芪甲苷(2 mg/kg)连续 42 d。结果显示,黄芪甲苷通过抑制 Notch 信号通路,下调 Jagged-1、Notch-3、Hes-5 及体内 PCNA 的表达,从而抑制缺氧诱导的 PSMCs 增殖,减轻肺血管重塑。另有研究结果显示,黄芪甲苷可通过抑制 NLRP-3/钙蛋白酶-1 通路下调 NLRP-3、caspase-1、ASC、IL-18、IL-1 β 和钙蛋白酶-1 的蛋白表达水平抑制 MCT 诱导的肺动脉高压[51];此外,黄芪甲苷还能通过介导 Calpain-1/HIF-1 α 信号通路降低肺组织中 ROS 含量、血清中 MDA 水平以及肺组织中 Calpain-1 和 HIF-1 α 蛋白表达,显著上调血清中 SOD 的生成和 GSH-px 释放量,发挥抗氧化应激作用[52]。研究发现,在 MCT 诱导的 PH 大鼠中,黄芪甲苷(40、80 mg/kg,灌胃 28 d)可降低右心室收缩压、平均肺动脉压及右心肥厚指数,并下调肺组织 IL-6、TNF- α 及 NF- κ B/NLRP3 表达。体外给予黄芪甲苷(50、100 μ mol/L)亦可抑制 HPAECs 增殖和炎症因子释放,提示其通过阻断 NF- κ B/NLRP3 通路减轻炎症反应、改善 PH [53]。田小雪等研究发现,低氧诱导的肺动脉高压大鼠经黄芪甲苷低、高剂量(40、80 mg $\cdot$ kg⁻¹)干预后,其血清 ET-1、IL-6、TNF- α 含量降低,肺组织中 calpain-1、p-p65、PCNA、VCAM1、ICAM1 蛋白表达水平降低,其机制可能是通过 calpain-1/NF- κ B 信号通路对低氧诱导的肺动脉高压小鼠发挥保护作用[54]。综上所述,黄芪甲苷可通过多途径、多靶点发挥对肺动脉高压的治疗作用。

皂苷类目前以黄芪甲苷研究最为深入,其通过 Wnt/ β -catenin、PHD2/HIF-1 α 、Notch、NLRP3/Calpain-1 以及 NF- κ B 等多条通路发挥对 PH 的综合保护作用。其优点在于安全性基础较好、临床已有广泛心血管应用经验[55],为向 PH 领域扩展提供了一定现实基础;不足在于研究对象集中于单一成分,尚缺乏其他皂苷类的系统筛选与比较,且不同通路贡献度和最佳作用窗尚未厘清。未来需在现有黄芪甲苷研究数据基础上开展更多皂苷结构的筛选和结构修饰,并结合肺靶向递药策略,进一步提高疗效与安全性。

4.5. 类胡萝卜素

藏红花素

藏红花素是中药藏红花的主要活性成分之一。在一项低氧诱导的肺动脉高压小鼠模型中,研究者每

3天腹腔注射藏红花素(crocin, 50 mg/kg)共4周, 结果发现其可显著降低RVSP和右心室肥厚指数, 减轻肺小动脉中膜增厚, 并通过抑制TGF- β 1/Smad3信号传导下调MMP水平, 增加Timp1表达, 调节肺动脉成纤维细胞MMP2/TIMP1平衡, 从而减弱肺血管重塑[56]。Sheng等研究发现MCT诱导的PH大鼠模型经藏红花素治疗后, 其肺和右心室的炎性细胞浸润和胶原纤维增生均减少, 其分子机制是通过抑制CCL2/CCR2通路下调IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子表达抑制炎症反应; 此外藏红花素还降低MDA, 增加SOD、GSH-Px活性, 减弱氧化应激反应[57]。另有研究表明, 在MCT诱导的PH大鼠模型中, 连续21d腹腔注射藏红花素(7.5、15、30 mg/kg)联合治疗可减缓PH进展, 改善肺血流动力学及肺组织病理改变, 其作用与增强OXR1信号通路、提高抗氧化防御、减弱氧化应激从而保护肺部结构相关[58]。综上, 藏红花素可通过抑制炎症反应、纤维化、氧化应激等多重机制发挥对肺动脉高压的保护作用。

藏红花素作为目前PH研究中最具代表性的类胡萝卜素, 兼具抗炎、抗纤维化和抗氧化应激等多重机制, 主要通过调控TGF- β 1/Smad3、CCL2/CCR2及OXR1等通路改善肺血管重塑和右心室重构。藏红花素是罕见的水溶性类胡萝卜素, 具有毒性低、功效强的特点[59], 安全性相对可控, 具备较好的患者接受度。但现阶段研究仍以单一成分、单一模型为主, 剂量范围和疗程设计不统一, 尚缺乏与标准PH治疗方案联用的系统评价, 限制了其在PH领域的循证证据级别。未来亟需拓展更多类胡萝卜素或其衍生物的筛选与结构优化, 并验证其在不同PH表型中的适应证。

4.6. 其他

4.6.1. 锂精酸镁 B

锂精酸镁 B(MLB)是丹参普氏野水提取物的主要成分。在一项低压缺氧诱导的肺动脉高压大鼠模型中, 研究者将雄性SD大鼠随机分为常氧对照组、低压缺氧组、MLB低剂量组(5 mg/kg)、MLB高剂量组(15 mg/kg)及西地那非组, 在模拟海拔5000m的低压缺氧环境下连续暴露30d并每日给予相应药物处理。结果显示, 与对照组相比, MLB可显著降低平均肺动脉压和右心室肥厚指数, 减轻肺小动脉中膜增厚及肺组织病理损伤, 并抑制 α -SMA表达、vWF/ α -SMA共表达及TUNEL阳性细胞, 提示其可抑制EndMT和细胞凋亡。进一步研究发现, MLB下调肺组织HIF-1 α 、NF- κ B、MCP-1、PCNA、CDK4、CyclinD1及RhoA/ROCK1/ROCK2的表达, 表明MLB可能通过抑制RhoA/ROCK信号通路改善低压缺氧诱导的大鼠肺动脉高压[60]。

4.6.2. 连翘苷

连翘苷是提取自中药连翘的木脂素类天然产物, 具有广泛的药理学活性。研究表明, 连翘苷(20 mg/kg)显著减弱MCT触发的p65、I κ B α 、IKK α 和IKK β 的磷酸化以及逆转p65核易位, 抑制NF- κ B信号通路下调炎症因子的表达, 从而显著缓解MCT诱导的血管重塑和肺动脉压, 改善右心室肥大和生存率。此外, 连翘苷还降低了PCNA和CyclinD1的体外表达, 逆转PDGF-BB诱导的PASMC增殖和迁移[61]。

4.6.3. 虎杖苷

虎杖苷是从中药虎杖的干燥根茎中提取的单体化合物。刘文光等通过对缺氧性肺动脉高压(HPH)新生大鼠隔日腹腔注射低、中、高剂量(5、10、20 mg/kg)虎杖苷, 连续给药4周, 结果表明, 与模型组相比, 虎杖苷通过抑制YAP1/TAZ信号通路显著降低YAP1、MST1、TAZ及Bcl-2蛋白水平, 上调Bax表达, 从而抑制HPH新生大鼠PASMCs增殖并促进其凋亡, 发挥对肺动脉高压的治疗作用, 且上述保护作用呈剂量依赖性[62]。

锂精酸镁 B、连翘苷和虎杖苷分别通过调控RhoA/ROCK、NF- κ B以及YAP1/TAZ等关键通路, 发挥抑制内皮间充质转化、细胞增殖和炎症反应的作用, 从而抑制肺血管重构, 为前述各大类成分的有益补充。然而, 相关研究整体仍处于起步阶段, 普遍存在样本量较小、PH动物模型类型单一以及缺乏系统

药代动力学、毒理学评价和标准化制剂等问题, 成为其临床转化的共同瓶颈, 亟需通过系统筛选、结构优化和机制学验证进一步明确其在 PH 治疗中的定位。

5. 结论与展望

中草药是祖国传统医学的瑰宝, 在多种慢性疾病的治疗中展现出多靶点、多途径、多通路的独特优势。近年来, 随着现代药理学研究的不断深入和发展, 越来越多的中草药活性成分被证实在防治 PH 方面具有重要潜力, 并受到广泛关注。大量动物实验表明, 这些中药有效成分可通过调控 BMPR2/BMP、PI3K/Akt、NF- κ B、Hippo/YAP、Wnt/ β -catenin 等多条信号通路抑制炎症反应、减弱氧化应激, 抑制内皮间充质转化和肺血管平滑肌细胞异常增殖与迁移, 促进细胞凋亡、减轻肺血管重构及右心室重塑, 从而发挥对 PH 的保护作用, 显示出作为潜在候选药物的良好应用前景, 为临床用药提供了新的思路和靶点。然而, 现有研究大多局限于动物模型和体外实验, 系统的药代动力学与毒理学评价仍缺乏, 给药方案和剂量标准不统一等问题依然突出; 同时, 如何在保证安全性的前提下, 通过结构修饰、制剂学优化及肺靶向递药等手段提高活性和选择性, 以及在更高证据级别的临床或转化研究中验证其疗效与安全性, 仍是当前亟待解决的关键科学问题。综上所述, 中药有效成分防治 PH 具有重要的理论价值和广阔的应用前景, 值得在机制研究、临床转化和制剂优化等层面开展更加系统而深入的研究。

参考文献

- [1] Ruopp, N.F. and Cockrill, B.A. (2022) Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *JAMA*, **327**, 1379-1391. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4402>
- [2] 李涵飞, 祝田田, 赵繁荣, 等. 肺动脉高压发病机制及治疗研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2025, 42(5): 426-431.
- [3] Mocumbi, A., Humbert, M., Saxena, A., Jing, Z., Sliwa, K., Thienemann, F., et al. (2024) Pulmonary Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00486-7>
- [4] Bhogal, S., Khraisha, O., Al Madani, M., Treece, J., Baumrucker, S.J. and Paul, T.K. (2019) Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Therapeutics*, **26**, e520-e526. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000766>
- [5] Thenappan, T., Ormiston, M.L., Ryan, J.J. and Archer, S.L. (2018) Pulmonary Arterial Hypertension: Pathogenesis and Clinical Management. *BMJ*, **360**, j5492. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5492>
- [6] Coons, J.C., Pogue, K., Kolodziej, A.R., Hirsch, G.A. and George, M.P. (2019) Pulmonary Arterial Hypertension: A Pharmacotherapeutic Update. *Current Cardiology Reports*, **21**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1235-4>
- [7] Shah, A.J., Beckmann, T., Vorla, M. and Kalra, D.K. (2023) New Drugs and Therapies in Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 5850. <https://doi.org/10.3390/ijms24065850>
- [8] 苑英慧, 潘禹硕, 姚思成, 等. 肺动脉高压程序性细胞死亡和中医药干预作用研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-19. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20252036>, 2025-12-14.
- [9] 曹闲雅, 谭骏岚, 郑润锈, 等. 基于络病理论探讨靶向肺血管重塑治疗肺动脉高压[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(9): 18-23.
- [10] 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.
- [11] 李铭铭, 熊乙林, 罗云梅, 等. 淫羊藿苷抗缺氧诱导小鼠肺动脉高压的作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(4): 235-240.
- [12] Kirci, D., Demirci, F. and Demirci, B. (2023) Microbial Transformation of Hesperidin and Biological Evaluation. *ACS Omega*, **8**, 42610-42621. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05334>
- [13] He, J. and Liao, J. (2025) Potential Role of Hesperidin in Improving Experimental Pulmonary Arterial Hypertension in Rats via Modulation of the NF- κ B Pathway. *Chemical Biology & Drug Design*, **105**, e70068. <https://doi.org/10.1111/cbdd.70068>
- [14] Wu, Y., Cai, C., Yang, L., Xiang, Y., Zhao, H. and Zeng, C. (2020) Inhibitory Effects of Formononetin on the Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in Rats. *Molecular Medicine Reports*, **21**, 1192-1200.

- <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10911>
- [15] 张晓丹, 李文娣, 张茹, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨葛根素对缺氧致肺动脉平滑肌细胞焦亡的影响[J]. 中国药房, 2021, 32(11): 1337-1344.
 - [16] 周帅, 芦山, 郭森. 基于 Notch 信号通路探究葛根素对肺动脉高压小鼠治疗作用机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(7): 197-201+224.
 - [17] 张宁宁, 邱奇, 陈永锋, 等. 槲皮素可改善大鼠肺动脉高压: 基于调控 HMGB1/RAGE/NF- κ B 通路[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(9): 1606-1612.
 - [18] Gao, R., Aikeremu, N., Cao, N., Chen, C., Ma, K., Li, L., et al. (2024) Quercetin Regulates Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension by Downregulating TGF- β 1-Smad2/3 Pathway. *BMC Cardiovascular Disorders*, **24**, Article No. 535. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04192-4>
 - [19] Yin, Q., Wang, S., Yang, J., Fan, C., Yu, Y., Li, J., et al. (2023) Nobiletin Attenuates Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension through PI3K/Akt/STAT3 Pathway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **75**, 1100-1110. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgad045>
 - [20] Zuo, W., Liu, N., Zeng, Y., Xiao, Z., Wu, K., Yang, F., et al. (2021) Luteolin Ameliorates Experimental Pulmonary Arterial Hypertension via Suppressing Hippo-Yap/PI3K/Akt Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 663551. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.663551>
 - [21] Chang, Z., Wang, J., Jing, Z., Ma, P., Xu, Q., Na, J., et al. (2020) Protective Effects of Isorhamnetin on Pulmonary Arterial Hypertension: *In Vivo* and *In Vitro* Studies. *Phytotherapy Research*, **34**, 2730-2744. <https://doi.org/10.1002/ptr.6714>
 - [22] Chen, Y., Ma, P., Bo, L., et al. (2024) Isorhamnetin Alleviates Symptoms and Inhibits Oxidative Stress Levels in Rats with Pulmonary Arterial Hypertension. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **27**, 1616-1623.
 - [23] Xue, X., Zhang, S., Jiang, W., Wang, J., Xin, Q., Sun, C., et al. (2021) Protective Effect of Baicalin against Pulmonary Arterial Hypertension Vascular Remodeling through Regulation of TNF- α Signaling Pathway. *Pharmacology Research & Perspectives*, **9**, e00703. <https://doi.org/10.1002/prp2.703>
 - [24] 蒋雯, 孙超, 王珏, 等. 黄芩苷通过抑制血管重构对实验性肺动脉高压的治疗作用研究(英文) [J]. 中国药理学科学杂志, 2020, 29(10): 719-728.
 - [25] 张晶晶, 王洪新. 黄芩苷通过 PDGF/P38 MAPK 信号通路对肺动脉高压大鼠的保护作用[J]. 中国临床解剖学杂志, 2024, 42(1): 54-58.
 - [26] Yu, M., Wu, X., Wang, J., He, M., Han, H., Hu, S., et al. (2022) Paeoniflorin Attenuates Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in Rats by Suppressing Tak1-Mapk/NF- κ B Pathways. *International Journal of Medical Sciences*, **19**, 681-694. <https://doi.org/10.7150/ijms.69289>
 - [27] Yu, M., Peng, L., Liu, P., Yang, M., Zhou, H., Ding, Y., et al. (2020) Paeoniflorin Ameliorates Chronic Hypoxia/SU5416-Induced Pulmonary Arterial Hypertension by Inhibiting Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 1191-1202. <https://doi.org/10.2147/dddt.s235207>
 - [28] 张赛, 田云娜, 宋正阳, 等. 三七总皂苷通过抑制 ADAM10/Notch3 信号通路改善野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压[J]. 生理学报, 2023, 75(4): 503-511.
 - [29] 宋正阳, 王新雨, 田云娜, 等. 三七总皂苷对肺动脉高压大鼠肺血管重构的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(6): 650-655.
 - [30] 张赛, 宋正阳, 王淑远, 等. 三七总皂苷通过 Notch3/Hes-1/p27Kip1 信号通路抑制低氧性肺动脉高压大鼠肺血管重构[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(2): 209-214.
 - [31] 施晓倩, 宋正阳, 田云娜, 等. 三七总皂苷通过 AMPK 通路对 PASMCs 自噬的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(3): 429-436.
 - [32] 张喜民, 刘思佳, 孙亚彬, 等. 丹参酮IIA 通过介导 PI3K/Akt-eNOS 信号通路改善野百合碱所致大鼠肺动脉高压[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(5): 718-723.
 - [33] 祝文静, 李娜, 王萌, 等. 雷公藤甲素生物药剂学分类研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(7): 1586-1589.
 - [34] 王梅爱, 黄秋虹, 陈慧勤, 等. 雷公藤甲素对肺动脉高压大鼠免疫炎症的影响及其作用机制[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(2): 343-347+354.
 - [35] Yao, Y., Song, L., Zuo, Z., Chen, Z., Wang, Y., Cai, H., et al. (2024) Parthenolide Attenuates Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension through Inhibiting STAT3 Signaling. *Phytomedicine*, **134**, Article 155976. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155976>
 - [36] Wang, J., Liu, H., Jing, Z., Zhao, F. and Zhou, R. (2022) 18 β -Glycyrrhetic Acid Ameliorates Endoplasmic Reticulum

- Stress-Induced Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension through PERK/eIF2 α /NF- κ B Signaling. *Chinese Journal of Physiology*, **65**, 187-198. <https://doi.org/10.4103/0304-4920.354801>
- [37] Yamamura, A., Fujiwara, M., Kawade, A., Amano, T., Hossain, A., Nayeem, M.J., *et al.* (2024) Corosolic Acid Attenuates Platelet-Derived Growth Factor Signaling in Macrophages and Smooth Muscle Cells of Pulmonary Arterial Hypertension. *European Journal of Pharmacology*, **973**, Article 176564. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176564>
- [38] Chaudhary, S., Naikade, N.K., Tiwari, M.K., Yadav, L., Shyamlal, B.R.K. and Puri, S.K. (2016) New Orally Active Diphenylmethyl-Based Ester Analogues of Dihydroartemisinin: Synthesis and Antimalarial Assessment against Multi-drug-Resistant Plasmodium Yoelii Nigeriensis in Mice. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **26**, 1536-1541. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.019>
- [39] Tang, M., Wang, R., Feng, P., Dong, Q., Chen, W., Zhao, Y., *et al.* (2020) Dihydroartemisinin Attenuates Pulmonary Hypertension through Inhibition of Pulmonary Vascular Remodeling in Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **76**, 337-348. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000862>
- [40] Nie, X., Wu, Z., Shang, J., Zhu, L., Liu, Y. and Qi, Y. (2023) Curcumol Suppresses Endothelial-to-Mesenchymal Transition via Inhibiting the Akt/GSK3 β Signaling Pathway and Alleviates Pulmonary Arterial Hypertension in Rats. *European Journal of Pharmacology*, **943**, Article 175546. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175546>
- [41] 王文琛, 陈鸣, 吴双洁, 等. 雷公藤甲素减毒策略的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16): 278-287.
- [42] 曾媛媛, 杨东鹏, 董柱, 等. 川芎嗪对野百合碱诱导大鼠肺动脉高压的影响及机制[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(11): 63-69.
- [43] Huang, H., Kong, L., Luan, S., Qi, C. and Wu, F. (2021) Ligustrazine Suppresses Platelet-Derived Growth Factor-Bb-Induced Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Proliferation and Inflammation by Regulating the PI3K/Akt Signaling Pathway. *The American Journal of Chinese Medicine*, **49**, 437-459. <https://doi.org/10.1142/s0192415x21500208>
- [44] Zhang, Q., Chen, Y., Wang, Q., Wang, Y., Feng, W., Chai, L., *et al.* (2023) Hmgb1-Induced Activation of ER Stress Contributes to Pulmonary Artery Hypertension *in Vitro* and *in Vivo*. *Respiratory Research*, **24**, Article No. 149. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02454-x>
- [45] Wande, Y., jie, L., aikai, Z., yaguo, Z., linlin, Z., yue, G., *et al.* (2020) Berberine Alleviates Pulmonary Hypertension through Trx1 and β -Catenin Signaling Pathways in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. *Experimental Cell Research*, **390**, Article 111910. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.111910>
- [46] Li, M., Ying, M., Gu, S., Zhou, Z. and Zhao, R. (2024) Matrine Alleviates Hypoxia-Induced Inflammation and Pulmonary Vascular Remodelling via RPS5/NF- κ B Signalling Pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **38**, e23583. <https://doi.org/10.1002/jbt.23583>
- [47] Lv, Y., Ma, P., Wang, J., Xu, Q., Fan, J., Yan, L., *et al.* (2021) Betaine Alleviates Right Ventricular Failure via Regulation of Rho A/ROCK Signaling Pathway in Rats with Pulmonary Arterial Hypertension. *European Journal of Pharmacology*, **910**, Article 174311. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174311>
- [48] 赵梅, 邢治雄, 陈鑫. 黄芪甲苷IV通过靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路调控低氧诱导的人肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移[J]. 中国热带医学, 2022, 22(8): 762-768.
- [49] Xi, J., Ma, Y., Liu, D. and Li, R. (2023) 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. *BMC Pulmonary Medicine*, **23**, Article No. 386. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02660-9>
- [50] Yao, J., Fang, X., Zhang, C., Yang, Y., Wang, D., Chen, Q., *et al.* (2021) Astragaloside IV Attenuates Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling via the Notch Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article 89. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11726>
- [51] Sun, Y., Lu, M., Sun, T. and Wang, H. (2021) Astragaloside IV Attenuates Inflammatory Response Mediated by NLRP3/Calpain-1 Is Involved in the Development of Pulmonary Hypertension. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 586-590. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15671>
- [52] 龚晓男, 孙洋, 王洪新. 黄芪甲苷通过 Calpain-1/HIF-1 α 改善野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠氧化应激[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(2): 33-38.
- [53] 孙洋, 王洪新. 黄芪甲苷通过 NF- κ B/NLRP3 信号通路减轻肺动脉高压大鼠的炎症反应[J]. 中成药, 2023, 45(2): 578-582.
- [54] 田小雪, 鲁美丽, 王洪新. 黄芪甲苷通过 calpain-1/NF- κ B 信号通路对低氧诱导的肺动脉高压小鼠的保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(13): 1293-1298.
- [55] Liu, N., Ji, Y., Liu, R. and Jin, X. (2024) The State of Astragaloside IV Research: A Bibliometric and Visualized Analysis. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **38**, 208-224. <https://doi.org/10.1111/fcp.12956>
- [56] Deng, J., Wei, R., Zhang, W., Shi, C., Yang, R., Jin, M., *et al.* (2024) Crocin's Role in Modulating MMP2/TIMP1 and

- Mitigating Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 12716. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62900-8>
- [57] Sheng, Y., Gong, X., Zhao, J., Liu, Y. and Yuan, Y. (2022) Effects of Crocin on CCL2/CCR2 Inflammatory Pathway in Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension Rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, **50**, 241-259. <https://doi.org/10.1142/s0192415x22500082>
- [58] Dianat, M., Radan, M., Mard, S.A., Sohrabi, F. and Saryazdi, S.S.N. (2020) Contribution of Reactive Oxygen Species via the OXR1 Signaling Pathway in the Pathogenesis of Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension: The Protective Role of Crocin. *Life Sciences*, **256**, Article 117848. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117848>
- [59] 陈志慧, 王文彩, 郭微, 等. 梔子源藏红花素的生物合成研究进展[J/OL]. 分子植物育种, 1-13. <https://link.cnki.net/urlid/46.1068.S.20220325.1803.005>, 2025-12-14.
- [60] Wang, Y., Duo, D., Yan, Y., He, R. and Wu, X. (2020) Magnesium Lithospermate B Ameliorates Hypobaric Hypoxia-Induced Pulmonary Arterial Hypertension by Inhibiting Endothelial-to-Mesenchymal Transition and Its Potential Targets. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **130**, Article 110560. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110560>
- [61] Liu, J., Fang, G., Lan, C., Qiu, C., Yao, L., Zhang, Q., *et al.* (2024) Forsythoside B Mitigates Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension via Blocking the NF- κ B Signaling Pathway to Attenuate Vascular Remodeling. *Drug Design, Development and Therapy*, **18**, 767-780. <https://doi.org/10.2147/dddt.s444605>
- [62] 刘文光, 刘思佟, 张薇薇, 等. 虎杖苷调节 YAP1/TAZ 信号通路对缺氧性肺动脉高压新生大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖与凋亡的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2024, 53(1): 68-74.