

补阳还五汤改善低氧性肺动脉高压血管重塑中的作用及其机制研究

平松鹤¹, 唐任绮¹, 单红光¹, 叶涵², 何梦^{3*}

¹绍兴大学医学院, 浙江 绍兴

²浙江大学医学院, 浙江 杭州

³绍兴市人民医院(绍兴大学附属第一医院)呼吸与危重症医学科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

目的: 探讨补阳还五汤在低氧性肺动脉高压(HPH)中的干预作用及其潜在机制, 评估其对肺血管重塑、肺动脉压力、右心室肥厚、自噬与凋亡等方面的影响。方法: 采用低氧诱导的HPH小鼠模型与原代肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)模型, 结合HE染色、右心导管法、右心室肥厚指数(RVHI)、TUNEL染色、Western blot、划痕实验与LC3免疫荧光等技术, 系统评估补阳还五汤的干预效果。研究通过观察肺血管重塑、肺动脉压力、右心室功能、自噬与凋亡的分子机制, 探讨其作用途径。结果: 补阳还五汤显著改善低氧诱导的肺血管重塑, 减少肺动脉压力和右心室肥厚, 且具有剂量依赖性。低剂量组(BHD-L)和高剂量组(BHD-H)均能抑制PASMCs的异常迁移、减少细胞凋亡, 并调节自噬通路, 恢复自噬稳态。高剂量组的干预效果更加显著, 提示其对HPH的治疗具有潜力。结论: 补阳还五汤通过多途径调节PASMCs的代谢、自噬、凋亡与迁移行为, 显著改善HPH的病理变化。该方剂为HPH的治疗提供了新的安全、经济且有效的治疗策略, 并为中医药在肺血管疾病中的现代化应用提供了科学依据。

关键词

补阳还五汤, 肺动脉高压, 自噬, 代谢, 肺血管重塑

The Role and Mechanisms of Bu Yang Huan Wu Decoction in Improving Vascular Remodeling in Hypoxic Pulmonary Hypertension

Songhe Ping¹, Renqi Tang¹, Hongguang Shan¹, Han Ye², Meng He^{3*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

*通讯作者。

文章引用: 平松鹤, 唐任绮, 单红光, 叶涵, 何梦. 补阳还五汤改善低氧性肺动脉高压血管重塑中的作用及其机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 3201-3208. DOI: 10.12677/acm.2026.1652139

³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shaoxing People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Shaoxing University), Shaoxing Zhejiang

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 29, 2026

Abstract

Objective: This paper aims to investigate the effects and mechanisms of Bu Yang Huan Wu Decoction in hypoxic pulmonary hypertension (HPH), focusing on pulmonary vascular remodeling, pulmonary arterial pressure, right ventricular hypertrophy, autophagy, and apoptosis. **Methods:** Hypoxia-induced HPH mouse and PASMCMODELS were established. HE staining, right heart catheterization, RVHI, TUNEL, Western blot, scratch assay, and LC3 immunofluorescence were used to assess the effects of Bu Yang Huan Wu Decoction and explore related mechanisms. **Results:** Bu Yang Huan Wu Decoction significantly alleviated pulmonary vascular remodeling, reduced pulmonary arterial pressure and right ventricular hypertrophy, and showed dose-dependent effects. Both the low-dose group (BHD-L) and the high-dose group (BHD-H) can inhibit the abnormal migration of pulmonary artery smooth muscle cells (PASMCS), reduce cell apoptosis, regulate the autophagy pathway, and restore autophagy homeostasis. The intervention effect of the high-dose group is more significant, suggesting its potential for the treatment of hypoxic pulmonary hypertension (HPH). **Conclusion:** Bu Yang Huan Wu Decoction improves HPH pathological changes by regulating PASMCMODELS autophagy, apoptosis, metabolism, and migration. This prescription offers a novel, safe, cost-effective, and efficient treatment strategy for HPH, and provides a scientific basis for the modern application of traditional Chinese medicine in pulmonary vascular diseases.

Keywords

Bu Yang Huan Wu Decoction, Pulmonary Hypertension, Autophagy, Metabolism, Pulmonary Vascular Remodeling

Copyright © 2026 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

慢性呼吸系统疾病能引起慢性间歇性甚至持续性低氧环境, 导致不可逆性肺动脉高压、肺源性心脏病, 甚至呼吸衰竭、右心衰, 乃至死亡[1][2]。低氧性肺动脉高压(HPH)目前仍然以治疗原发病为主, 传统药物治疗应用于 HPH 仍存在争议, 导致其死亡率居高不下[3]-[5]。因而, 临床上迫切需要开拓新的思路来指导 HPH 治疗, 改善这部分患者的预后。

补阳还五汤是中医治疗中风后遗症的经典方剂, 以益气活血、化瘀通络著称, 临床上已被广泛应用于多种“气虚血瘀”相关的心脑血管疾病[6][7]。本课题拟结合动物模型和细胞实验, 系统观察补阳还五汤对低氧性肺动脉高压肺血管重塑的整体干预效果。

2. 研究对象

细胞实验部分采用组织贴块法从健康小鼠肺动脉分离获得原代 PASMCS。在低氧培养条件下构建细胞模型。

补阳还五汤由黄芪 60 g、赤芍 10 g、当归 10 g、川芎 10 g、地龙 10 g、桃仁 10 g、红花 10 g 组成。

将所有药材与 500 mL 水混合后煮沸，重复煮沸两次，每次 1 小时。浓缩与灭菌：煮沸后过滤并混合药液，使用旋转蒸发仪在真空条件下将药液浓缩至约 90 mL。所得浓缩液呈深棕色，其中 1 mL 相当于 1.3 g 生药量[8]。

3. 研究方法

3.1. HE 染色与肺组织病理学观察

取各组小鼠肺组织，经 4%多聚甲醛固定、常规脱水、石蜡包埋后切片，进行 HE 染色。光镜下观察肺小动脉的结构变化。

3.2. 右心导管法测量右心室收缩压(RVSP)

采用微型导管经右心室插入法实时记录小鼠右心室压力曲线，并测定 RVSP。

3.3. 右心室肥厚指数(RVHI)评估

分离右心室(RV)与左心室加室间隔(LV + S)，精确称重后计算 $RVHI = RV/(LV + S)$ 。

3.4. TUNEL 染色检测凋亡

采用 TUNEL 试剂盒对肺组织切片进行染色，凋亡细胞在荧光显微镜下呈绿色或棕褐色信号。

3.5. Westernblot 检测自噬及凋亡相关蛋白

提取肺组织总蛋白，经 SDS-PAGE 分离后转膜，分别孵育自噬相关抗体(LC3-I/II、p-mTOR、mTOR 等)及凋亡相关抗体(Bcl-2、Bax、Caspase-3 等)。采用 ECL 显影后分析条带强度。

3.6. 划痕实验检测 PSMCs 迁移能力

将 PSMCs 接种至六孔板并培养至融合，用无菌移液枪头划出直线划痕。随后置于正常或低氧条件下培养，并拍摄不同时间点划痕面积变化。

3.7. LC3 免疫荧光检测 PSMCs 自噬水平

将各组 PSMCs 固定、透化后孵育 LC3 一抗及荧光标记二抗，通过激光共聚焦显微镜观察 LC3 的荧光强度与分布。LC3 斑点增多或信号增强表示自噬活性提高。

4. 实验方法

4.1. 大鼠原代 PSMCs 提取和培养

采用组织贴块法分离培养大鼠 PSMCs。待细胞长成单层融合后传代，使用差异贴壁法去除成纤维细胞，4~6 代细胞用于实验研究。

4.2. 细胞低氧培养

对照组：细胞在标准培养箱(37°C, 21% O₂, 5% CO₂)培养；低氧组：细胞在特定条件(37°C, 10% O₂, 5% CO₂, 85% N₂)。

5. 结果

5.1. 补阳还五汤对不同实验组肺组织病理形态的影响

如图 1 所示，在对照组中，肺组织结构保持清晰完整，小动脉壁薄而均匀，管腔通畅，未见任何异

常增厚或细胞排列紊乱的表现。模型组在连续低氧暴露后肺小动脉管壁增厚明显,平滑肌层呈进行性增生,管腔不同程度受压变窄,血管肌化程度升高。给予补阳还五汤低剂量干预后(BHD-L组),病理改变较模型组明显缓解,小动脉壁厚度有所下降,平滑肌细胞的排列趋于整齐,血管腔形态向正常方向恢复,整体病灶呈现出明显的好转趋势。

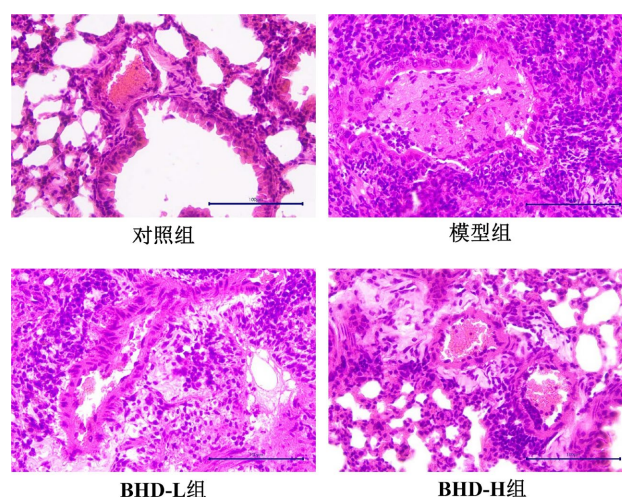


Figure 1. Effects of Buyang Huanwu Decoction on pulmonary histopathological changes in hypoxic pulmonary hypertension rats
图 1. 补阳还五汤对低氧性肺动脉高压大鼠肺组织病理改变的影响

5.2. 补阳还五汤对肺动脉压力及右心室肥厚指数的影响

模型组在持续低氧暴露后,相较于对照组 RVSP 显著升高,肺动脉压力大幅上升。补阳还五汤低剂量干预后(BHD-L组),RVSP 较模型组有所下降,肺动脉压力得到明显缓解,显示出一定的改善趋势,而高剂量干预组(BHD-H组)下降幅度更加显著。

右心室肥厚指数(RVHI)的变化趋势与 RVSP 基本一致。模型组因长期压力负荷而出现显著的右心室肥厚,RVHI 明显高于对照组。补阳还五汤干预后,低剂量组的 RVHI 明显下降,右心肥厚程度减轻,而高剂量组的改善更为突出(图 2)。

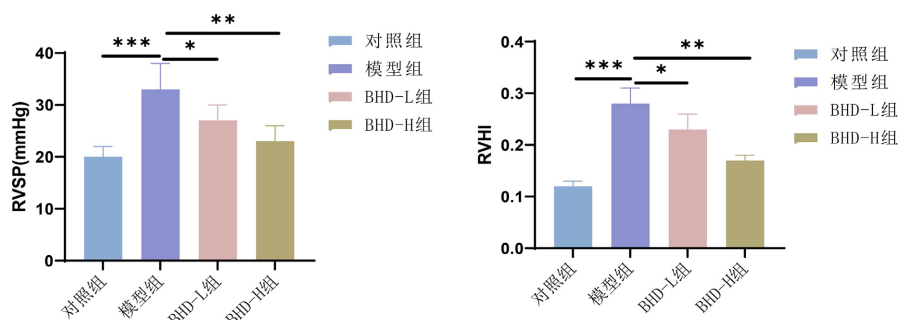


Figure 2. Effects of Buyang Huanwu Decoction on right ventricular systolic pressure and right ventricular hypertrophy index in hypoxic pulmonary hypertension rats. RVSP and RVHI were significantly increased in the Model group, while both low- and high-dose Buyang Huanwu Decoction (BHD-L and BHD-H) reduced RVSP and attenuated right ventricular hypertrophy, with a greater effect in the high-dose group. Data are presented as mean \pm SD (n = 6). *P < 0.05, **P < 0.01

图 2. 补阳还五汤对低氧性肺动脉高压大鼠右心室收缩压及右心室肥厚指数的影响。模型组 RVSP 及 RVHI 显著升高;补阳还五汤低、高剂量组(BHD-L、BHD-H)均可降低 RVSP 并减轻右心室肥厚,且高剂量组改善更显著。*P < 0.05, **P < 0.01

5.3. 补阳还五汤对肺组织细胞凋亡的影响

TUNEL 染色结果显示, 对照组肺组织中凋亡细胞数量较少。而模型组在持续低氧作用下, 凋亡细胞显著增多, 荧光信号明显增强。补阳还五汤低剂量干预后(BHD-L 组), 凋亡细胞数量相比模型组有所减少, 染色信号的密度与分布均呈下降趋势。高剂量干预组(BHD-H 组)的改善幅度更加明显, 凋亡细胞数量进一步减少, 信号强度接近正常水平(图 3)。

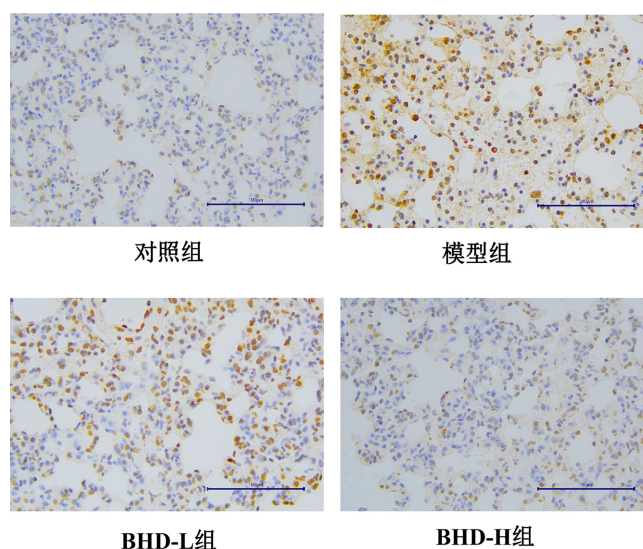


Figure 3. Effects of Buyang Huanwu Decoction on pulmonary cell apoptosis in hypoxic pulmonary hypertension rats (TUNEL staining). Apoptotic cells were markedly increased in the Model group, while both low- and high-dose Buyang Huanwu Decoction (BHD-L and BHD-H) reduced pulmonary cell apoptosis, with a greater effect in the high-dose group

图 3. 补阳还五汤对低氧性肺动脉高压大鼠肺组织细胞凋亡的影响(TUNEL 染色)模型组肺组织凋亡细胞显著增多; 补阳还五汤低、高剂量组(BHD-L、BHD-H)均可减少肺组织细胞凋亡, 高剂量组改善更显著

5.4. 补阳还五汤对自噬及凋亡相关蛋白表达的影响

WB 结果显示, 在自噬相关蛋白方面, 对照组中 LC3-I/II、Beclin-1、p62 与 p-mTOR 的表达均维持在稳定水平。模型组在低氧条件下出现明显的自噬异常, LC3-I/II 与 Beclin-1 的表达显著升高, 自噬通量被显著激活, 而 p62 表达明显下降, 同时 p-mTOR 表达升高。补阳还五汤干预后, 自噬异常状况呈现明显回调趋势。低剂量组中 LC3-I/II 与 Beclin-1 表达较模型组下降, p62 表达有所回升, p-mTOR 亦呈降低趋势。

在凋亡相关蛋白方面, 对照组中抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达较高, 而 Bax 与 Caspase-3 表达较低, 呈现正常凋亡平衡。模型组在低氧暴露下出现显著凋亡倾向, Bcl-2 表达明显下降, 而 Bax 与 Caspase-3 明显升高。补阳还五汤低剂量干预后, 这一异常凋亡状态得到一定程度缓解, Bcl-2 表达逐渐回升, 而 Bax 与 Caspase-3 较模型组有所降低。高剂量组的改善更加明显, 抗凋亡蛋白进一步恢复, 促凋亡蛋白表达明显下降, 整体凋亡信号趋向正常状态(图 4)。

5.5. 补阳还五汤对 PSMCs 迁移能力及自噬水平的影响

在划痕实验中, 对照组的划痕区域保持较宽, 细胞迁移能力较低。模型组在低氧条件下, 划痕区域明显缩小, 细胞快速向划痕中心聚集。补阳还五汤低剂量干预后(BHD-L 组), 划痕闭合速度较模型组减慢, 划痕宽度明显增大, 提示迁移能力受到抑制; 而高剂量干预组(BHD-H 组)的改善更为显著。

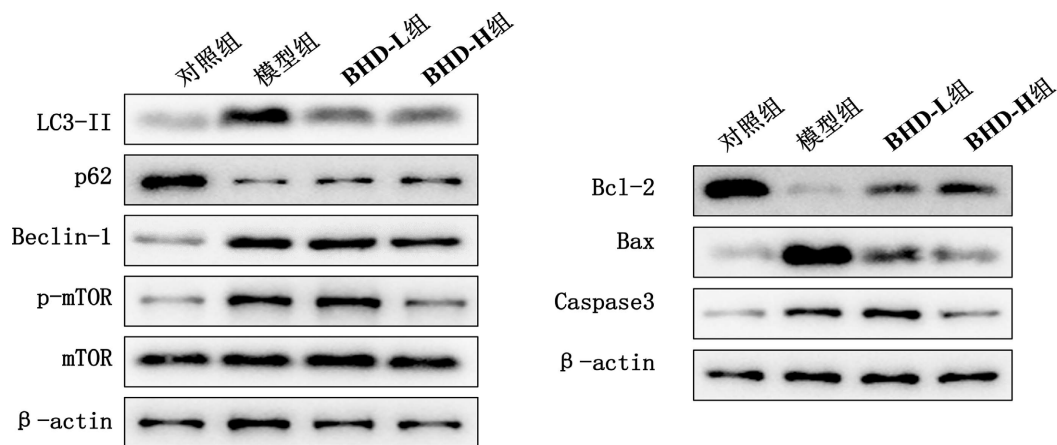


Figure 4. Effects of Buyang Huanwu Decoction on autophagy- and apoptosis-related protein expression in hypoxic pulmonary hypertension rats. The Model group showed increased expression of LC3-I/II, Beclin-1, p-mTOR, Bax and Caspase-3, with decreased p62 and Bcl-2 expression, whereas low- and high-dose Buyang Huanwu Decoction (BHD-L and BHD-H) reversed these changes to varying degrees, with greater effects in the high-dose group

图 4. 补阳还五汤对低氧性肺动脉高压大鼠自噬及凋亡相关蛋白表达的影响。模型组自噬相关蛋白 LC3-I/II、Beclin-1 及 p-mTOR 表达升高, p62 表达降低, 同时促凋亡蛋白 Bax、Caspase-3 上调, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 下调; 补阳还五汤低、高剂量组(BHD-L、BHD-H)均可不同程度逆转上述变化, 高剂量组改善更显著

在 LC3 免疫荧光结果中, 对照组细胞内 LC3 荧光信号较弱, 自噬水平维持在正常生理范围。模型组在低氧刺激后, LC3 信号显著增强。补阳还五汤低剂量干预后, LC3 荧光强度较模型组明显降低, 自噬水平获得初步纠正; 高剂量干预组的回调效果更加明显, LC3 荧光进一步减弱, 更接近对照组状态(图 5)。

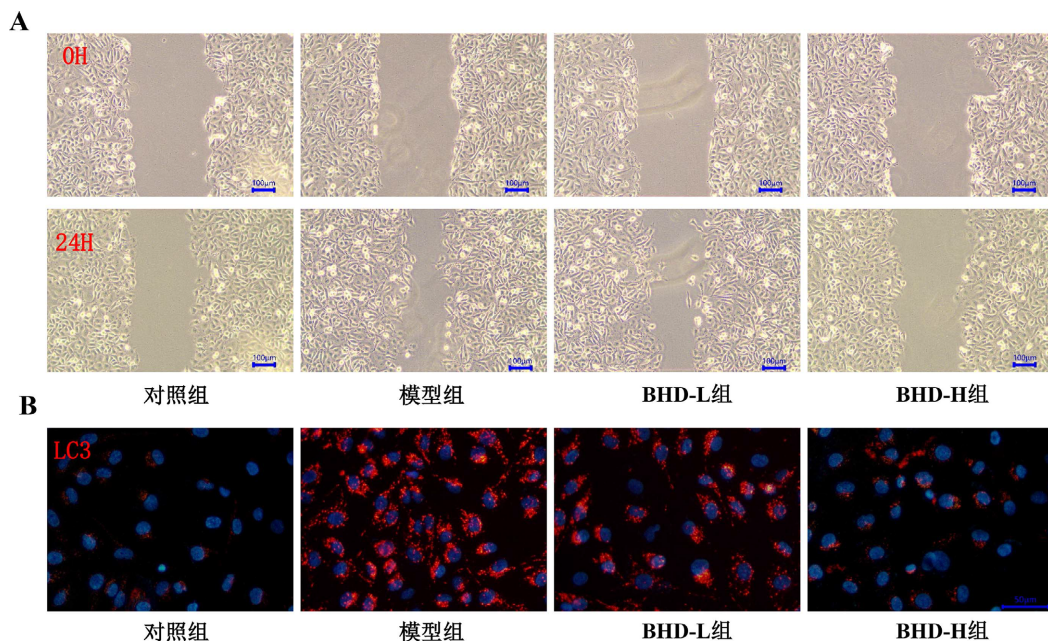


Figure 5. Effects of Buyang Huanwu Decoction on PASM migration and autophagy levels. The Model group showed enhanced PASM migration with accelerated wound closure and increased LC3 fluorescence, while low- and high-dose Buyang Huanwu Decoction (BHD-L and BHD-H) inhibited cell migration and reduced autophagy levels, with greater effects in the high-dose group

图 5. 补阳还五汤对 PASMcs 迁移能力及自噬水平的影响。模型组 PASMcs 迁移能力增强, 划痕闭合加快, LC3 荧光信号升高; 补阳还五汤低、高剂量组(BHD-L、BHD-H)均可抑制细胞迁移并降低自噬水平, 高剂量组改善更显著

6. 讨论

本研究通过动物模型和细胞实验系统地探讨了补阳还五汤对低氧性肺动脉高压(HPH)的干预作用。结果显示,该方剂不仅能显著改善肺血管重塑与右心室压力及肥厚,还能有效调节肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)的自噬与凋亡状态,抑制其过度迁移与病理行为,提示其在阻断或逆转 HPH 病理进展中具有较强潜力。这一发现对 HPH 的基础研究与中医药的现代化应用均具有重要意义。

首先,本研究揭示了补阳还五汤通过调控自噬/凋亡通路以及抑制 PASMCs 异常迁移的可能机制。在低氧诱导的 HPH 模型中,线粒体功能障碍、代谢重编、自噬通量紊乱与凋亡-增殖失衡是推动肺血管平滑肌细胞病理重塑的重要因素[9]。已有研究确认,线粒体功能障碍及伴随的代谢改变和 ROS 生成,是 HPH 的关键发病机制[10]。自噬/凋亡失衡和不受控制的平滑肌细胞增殖迁移,正是血管壁增厚与肌化的重要分子基础[11]。本研究中,补阳还五汤显著降低自主自噬标志及促凋亡信号,改善凋亡-自噬-迁移这一复合失衡状态,从细胞行为与分子水平双重干预血管重塑,提供了“中医复方、代谢/线粒体/自噬-凋亡、血管重塑”的机制链条,为中医药参与现代肺血管疾病干预提供了可解释的科学依据。

其次,这种多靶点、多通路同时作用的干预方式,正符合 HPH——特别是慢性低氧性病程——的病理复杂性。相比传统血管扩张剂或单一信号通路抑制剂,补阳还五汤的复方特性可能兼顾能量代谢、细胞稳态、自噬-凋亡平衡、平滑肌细胞功能及组织结构,从而更全面地纠正或减缓病理重塑过程[12]。这种整体治疗思路或许更适合像 HPH 这样涉及代谢、结构、功能多层改变的复杂疾病。

同时,本研究也为传统中药方剂现代化、机制化研究提供了一个可复制的范式。通过细胞模型、分子生物学等多种检测手段,从宏观到微观多层面验证了补阳还五汤的作用,有助于提升中药研究在现代医学评价体系下的说服力。若后续能进一步结合代谢组学、线粒体功能测定、长期随访及安全性评价,补阳还五汤有潜力发展为 HPH 的辅助治疗方案,特别适合资源相对有限、缺乏高端靶向药物的地区推广。

不过,本研究也存在一定局限和未来需要进一步完善的地方。首先,本研究虽从自噬/凋亡、迁移、血管重塑等多个维度揭示了补阳还五汤的作用,但对其代谢重编、线粒体能量代谢、ROS 生成/清除、自噬通量调节机制等关键环节的深入机制尚未完全阐明。已有研究强调,线粒体功能障碍和代谢重编是 HPH 核心机制[13]。若能结合代谢组学、活性氧与抗氧化指标、线粒体动力学、自噬流监测等方法,结果将更具说服力[14]。其次,在中药复方研究方面,多项证据支持其通过“多靶点-多通路”调控上述经典信号轴[15][16]。结合本研究中观察到的 p-mTOR 水平变化,我们推测补阳还五汤可能通过调控 PI3K/AKT 或 AMPK 等上游信号通路,间接影响 mTOR 活性,从而参与调控肺血管重塑过程。然而,由于本研究主要聚焦于整体干预效应及关键节点蛋白表达变化,对于上游信号网络的直接验证仍有待后续研究进一步通过特异性抑制剂、基因干预等手段加以系统阐明。

因此,未来研究方向应包括:深入解析补阳还五汤对细胞代谢、线粒体功能、自噬/凋亡、ROS 代谢、信号通路调控等多维度影响机制;结合代谢组学、蛋白组学、形态学与功能学进行系统整合分析;开展更长周期、更大样本量的动物实验,评估长期疗效与安全性;最终探索临床可行性,评估其作为 HPH 辅助或基础治疗方案的潜力。

总之,本研究证明了补阳还五汤对低氧性肺动脉高压的多层次干预作用,既改善了肺血管重塑与右心结构/功能,也调节了 PASMCs 的代谢、自噬、凋亡与迁移行为,提供了强有力的实验依据。我们认为,这一复方的研究不仅丰富了 HPH 的治疗思路,也为中医药现代化、机制化研究开辟了新路径。如果未来研究进一步完善,其极有可能成为一种安全、经济、可推广的辅助治疗方式,为 HPH 患者带来新的希望。

基金项目

浙江省中医药科技计划中医药临床研究计划项目 2023ZL183, 浙江省医药卫生科技计划项目 2024KY1721, 绍兴市基础公益专项项目 2025A14002, 绍兴市卫生健康科技计划项目 2022KY006。

参考文献

- [1] Ghofrani, H., Gombert-Maitland, M., Zhao, L. and Grimminger, F. (2025) Mechanisms and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, **22**, 105-120. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01064-4>
- [2] Latimer, K., Layne, M. and Payne, M. (2024) Pulmonary Hypertension. *American Family Physician*, **110**, 183-191.
- [3] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators (2024) Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990-2021: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*, **23**, 973-1003.
- [4] GBD 2021 Pulmonary Arterial Hypertension Collaborators (2025) Global, Regional, and National Burden of Pulmonary Arterial Hypertension, 1990-2021: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Respiratory Medicine*, **13**, 69-79.
- [5] SEC Working Group for the 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension and SEC Guidelines Committee (2023) Comments on the 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, **76**, 294-300.
- [6] Cao, Y., Yao, W., Yang, T., Yang, M., Liu, Z., Luo, H., et al. (2024) Elucidating the Mechanisms of Buyang Huanwu Decoction in Treating Chronic Cerebral Ischemia: A Combined Approach Using Network Pharmacology, Molecular Docking, and *in Vivo* Validation. *Phytomedicine*, **132**, Article ID: 155820. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155820>
- [7] Mo, J., Liao, W., Du, J., Huang, X., Li, Y., Su, A., et al. (2024) Buyang Huanwu Decoction Improves Synaptic Plasticity of Ischemic Stroke by Regulating the cAMP/PKA/CREB Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **335**, Article ID: 118636. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118636>
- [8] Huang, H., Liu, S., Wu, J., Zhu, J., Xu, J., Yu, S., et al. (2025) Buyang Huanwu Decoction Alleviates Ischemic Stroke Injury by Inhibiting Ferroptosis via the Nrf2/gpx4 Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 2285-2305. <https://doi.org/10.2147/dddt.s503424>
- [9] Colon Hidalgo, D., Elajaili, H., Suliman, H., George, M.P., Delaney, C. and Nozik, E. (2022) Metabolism, Mitochondrial Dysfunction, and Redox Homeostasis in Pulmonary Hypertension. *Antioxidants*, **11**, Article No. 428. <https://doi.org/10.3390/antiox11020428>
- [10] Zhang, W., Liu, B., Wang, Y., Zhang, H., He, L., Wang, P., et al. (2022) Mitochondrial Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 1079989. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1079989>
- [11] D'Alessandro, A., El Kasmí, K.C., Plecítá-Hlavatá, L., Ježek, P., Li, M., Zhang, H., et al. (2018) Hallmarks of Pulmonary Hypertension: Mesenchymal and Inflammatory Cell Metabolic Reprogramming. *Antioxidants & Redox Signaling*, **28**, 230-250. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7217>
- [12] Riou, M., Enache, I., Sauer, F., Charles, A. and Geny, B. (2023) Targeting Mitochondrial Metabolic Dysfunction in Pulmonary Hypertension: Toward New Therapeutic Approaches? *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 9572. <https://doi.org/10.3390/ijms24119572>
- [13] Geng, Y., Hu, Y., Zhang, F., Tuo, Y., Ge, R. and Bai, Z. (2023) Mitochondria in Hypoxic Pulmonary Hypertension, Roles and the Potential Targets. *Frontiers in Physiology*, **14**, Article ID: 1239643. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1239643>
- [14] Culley, M.K. and Chan, S.Y. (2018) Mitochondrial Metabolism in Pulmonary Hypertension: Beyond Mountains There Are Mountains. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 3704-3715. <https://doi.org/10.1172/jci120847>
- [15] Deng, X., Qiu, P., Li, X., Hu, Y., Que, Q., Zhang, K., et al. (2025) Potential of Sivelestat for Pulmonary Arterial Hypertension Treatment: Network Pharmacology-Based Target Identification and Mechanistic Exploration. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 4123-4138. <https://doi.org/10.2147/dddt.s507240>
- [16] Wu, P., Xie, X., Chen, M., Sun, J., Cai, L., Wei, J., et al. (2021) Elucidation of the Mechanisms and Molecular Targets of Qishen Yiqi Formula for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using a Bioinformatics/Network Topology-Based Strategy. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **24**, 701-715. <https://doi.org/10.2174/1386207323666201019145354>