

专题论坛

基于中西医临床病证特点的低氧性肺动脉高压动物模型分析

谭骏岚^{1,2}, 易健^{2,3}, 曹闲雅^{1,2}, 王飞英^{1,2}, 李霞^{1,2}, 万佳婧^{1,2}, 谢思琳^{1,2},
周灵灵^{1,2}, 陈惠莲^{1,2}, 张超^{1,2}, 戴爱国^{1,2,4}

1. 湖南中医药大学医学院呼吸疾病研究室, 湖南 长沙 410208; 2. 血管生物学与转化医学湖南省高校重点实验室, 湖南 长沙 410208; 3. 湖南中医药大学第一附属医院医学创新实验中心, 湖南 长沙 410021;
4. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410021

摘要:近年来, 低氧性肺动脉高压发病率逐年升高, 已严重危害人类健康。建立稳定有效的动物模型可推动低氧性肺动脉高压发病机制及相关药物研究。本文总结目前常见低氧性肺动脉高压动物模型的特点和造模机制, 并对各类模型的中西医临床病证特点的吻合度进行分析与评价。慢性低氧、SU5416/慢性低氧、香烟烟雾诱导、博来霉素诱导、野百合碱/慢性低氧模型是5种常见低氧性肺动脉高压动物模型, 其中SU5416/慢性低氧、香烟烟雾诱导模型吻合度较高, 野百合碱/慢性低氧、博来霉素诱导模型吻合度一般, 慢性低氧模型吻合度较低。

关键词: 低氧性肺动脉高压; 中医; 西医; 临床病证特点; 动物模型

中图分类号: R259.435 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2023)07-0005-06

DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202211782

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Analysis on Hypoxic Pulmonary Hypertension in Animal Models Based on Clinical Syndrome Characteristics of TCM and Western Medicine

TAN Junlan^{1,2}, YI Jian^{2,3}, CAO Xianya^{1,2}, WANG Feiying^{1,2}, LI Xia^{1,2}, WAN Jiajing^{1,2}, XIE Silin^{1,2},
ZHOU Lingling^{1,2}, CHEN Huilian^{1,2}, ZHANG Chao^{1,2}, DAI Aiguo^{1,2,4}

1. Department of Respiratory Diseases, Medical School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. Hunan Provincial Key Laboratory of Vascular Biology and Translational Medicine, Changsha 410208, China; 3. Medical Innovation Experiment Center of the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410021, China; 4. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410021, China

Abstract: In recent years, the incidence of hypoxic pulmonary hypertension has been increasing year by year, which has seriously endangered human health. The establishment of stable and effective animal models can further promote the research on the pathogenesis of hypoxic pulmonary hypertension and related drugs. This article summarized the characteristics and mechanisms of the common hypoxic pulmonary hypertension models, and analyzed and evaluated the match of clinical syndrome characteristics of TCM and Western medicine of animal models. Among them, chronic hypoxia, SU5416/chronic hypoxia, cigarette smoke induction, bleomycin induction, and monocrotaline/chronic hypoxia induction animals were the five common hypoxic pulmonary hypertension animal models, especially chronic SU5416/hypoxia and cigarette smoke induction models had a high degree of match, monocrotaline/chronic hypoxia and bleomycin induction models had a medium degree of match, and chronic hypoxia model had a low degree of match.

基金项目: 国家自然科学基金(81570052、82200066); 湖南省自然科学基金(2021JJ30017); 中国博士后科学基金面上项目(2021M690982); 湖南省中医药科研计划重点项目(C2022001); 湖南省研究生科学研究创新项目(CX20220823); 长沙市自然科学基金(kq2022272); 湖南中医药大学-湖南明康中锦医疗科技发展有限公司联合基金项目(2022MKZJ07)

通讯作者: 戴爱国, E-mail: daiaiguo@hnucm.edu.cn

Keywords: hypoxic pulmonary hypertension; TCM; Western medicine; clinical syndrome characteristics; animal models

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种严重的进展性疾病, 可导致肺血管阻力和肺血管压力进行性升高, 从而发展为右心室肥厚, 心力衰竭甚至死亡^[1]。低氧性 PH 属 PH 中的第三类, 由慢性缺氧/肺部疾病引起^[2-3]。目前, PH 患病人数约为全球人口的 1%, 65 岁人群的 PH 患病率为 10%, 在我国约有 1 200 万 PH 患者^[4]。因此, 越来越多研究关注其发病机制及相关药物研发。动物模型是医学实验研究的主要载体, 制备符合中西医临床病证特点的低氧性 PH 动物模型是开展实验研究的前提, 故建立稳定可靠的动物模型对低氧性 PH 发病机制及临床防治研究意义重大。

本课题组长期专注于低氧性 PH 的中西医结合防治研究, 具备慢性低氧、野百合碱、慢性缺氧/SU5416 等多种 PH 动物模型的制备经验^[5-7]。本文对当前低氧性 PH 动物模型进行归纳总结, 分析其造模机制及临床吻合度, 为构建符合中西医临床特点的低氧性 PH 动物模型提供参考。

1 中西医认识

临床上低氧性 PH 的发病机制极为复杂, 是多因素、多环节共同作用的结果: 环境因素如粉尘、高原缺氧环境、香烟烟雾刺激等^[8], 原发肺病如慢性阻塞性肺病、肺纤维化、间质性肺病等^[9]。无论何种病因引起的低氧性 PH, 肺血管重塑均为其核心病理特点, 其中内膜新生、肺动脉丛状病变被认为是低氧性 PH 的特征性病理改变^[10]。

根据低氧性 PH 临床症状和体征可将其归属于中医学“肺胀”“胸痹”“喘证”等范畴, 尤以“肺胀”论多见。《灵枢·胀论》“肺胀者, 虚满而喘咳”, 指出肺胀乃虚实相兼之复杂证候。《诸病源候论·咳逆短气候》有“肺虚为微寒所伤, 则咳嗽。嗽则气还于肺间, 则肺胀”, 提示外邪侵肺则咳, 肺主气, 咳久则清气不足, 导致宗气亏虚, 为本病发病关键。肺朝百脉, 宗气虚损则推动津液血液之力不足, 津液不运则生水饮, 气不化饮, 久则生痰, 血液不行则心、肺脉络积瘀, 肺动脉压力升高。可知, 由宗气亏虚导致的水、痰、瘀互结是本病主要病机, 病位主要在肺、心、肾三脏, 与肝、脾密切相关。

2 病证诊断标准

2.1 西医诊断

现代医学主要通过对患者病史、临床表现、超声心动图检查、右心导管检查、肺功能及血气分析、影

像学检查、实验室检查等多项指标进行综合诊断, 其中右心导管检查是诊断 PH 的“金标准”, 超声心动图检查对于临床诊断低氧性 PH 极其重要。根据《中国肺动脉高压诊断与治疗指南 (2021 版)》^[11], 诊断标准包括: ①平均肺动脉压 ≥ 25 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa); ②超声心动图发现 PH 特征性改变; ③胸部 X 线、CT、肺动脉造影、磁共振成像等发现 PH 特征性影像学改变; ④慢性肺部疾病如慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、肺纤维化等病史; ⑤限制性通气功能障碍及肺弥散功能下降; ⑥活动后气短、疲倦乏力、胸闷、呼吸困难、胸痛、踝部、下肢甚至腹部、全身水肿等症状; ⑦体格检查: 桶状胸、杵状指等; ⑧外周血脑钠肽 (BNP) 或 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 升高。

2.2 中医辨证分型

低氧性 PH 的中医辨证分型参照《中医内科临床诊疗指南·肺动脉高压分册》^[12]拟定, 见表 1。

表 1 低氧性 PH 中医辨证分型

辨证分型	主症	次症	舌脉
气虚血瘀痰阻证	①喘息气短; ②胸痛, 或痛处不移动	①咳嗽无力, 痰中夹血; ②少气懒言, 纳呆便溏; ③面淡而晦黯	舌质淡紫, 苔白腻, 脉沉涩
瘀阻肺络证	①喘息; ②胸部刺痛, 疼痛不移, 疼痛拒按	①咳嗽, 咯血; ②颜面、口唇、爪甲紫绀	舌紫黯或有瘀斑, 脉弦涩
阳虚水泛证	①咳喘胸闷气短, 动则喘甚; ②面浮肢肿	①心悸、形寒肢冷; ②腹胀纳差; ③面唇青紫	舌质胖黯, 苔白滑, 脉沉细

3 动物模型分析

3.1 模型动物选择及评价

目前用于制备低氧性 PH 模型的动物有小鼠、大鼠、豚鼠、猪、牛、羊等^[13-14]。由于雌激素是临床 PH 的发病因素之一^[15-16], 进行 PH 模型复制时一般选择雄性动物, 从而排除雌激素对实验的干扰。动物类别常用鼠类, 以大鼠最为多见。大鼠与人类基因同源程度较高, 且价格低、造模操作简单、饲养方便, 易于采用右心导管法测肺动脉压力; 经典的低氧性 PH 模型常用单纯慢性低氧或低氧联合 SU5416 造模, 小鼠体积小, 方便置于低氧舱大批量造模, 但其不便采用经颈外静脉右心导管法评估右心室收缩压及肺动脉压力。因此, 进行低氧性 PH 相关实验时可根据实验目的选择合适的实验动物。

低氧性 PH 动物模型评价主要采用右心导管法测量右心室收缩压及平均肺动脉压, 判断模型是否制备成

功。超声心动图及右心肥厚指数常用于评价右心功能。HE 染色用于评估肺血管重塑程度。此外，也常用 Masson 三色染色评估肺及心脏的纤维化程度。

3.2 常见动物模型与临床吻合度
低氧性 PH 动物模型的造模方法主要包括慢性低氧、SU5416/慢性低氧、香烟烟雾诱导、博来霉素诱导、野百合碱/慢性低氧，不同方法各有优缺点，尚未形成统一的中西病证评价标准。本研究基于西医诊断及中医辨证分型的标准综合评估低氧性 PH 动物模型的临床吻合度^[17]，见表 2。

表 2 低氧性 PH 常见动物模型及评价

模型	造模方法	机制
慢性低氧模型	将动物置于低氧舱（氧气浓度 10%±0.5%，湿度 60%±0.5%），每日处理 8 h，不间断重复 3 周或 4 周 ^[18-19]	肺泡长期广泛缺氧导致血管收缩、无肌型肺小动脉肌化、肺血管中膜增厚、细胞外基质沉积等造成肺血管重塑
SU5416/慢性低氧模型	单次皮下注射 SU5416（20 mg/kg），并低氧（条件同上）处理 8 h，不间断重复 3 周，再将大鼠常氧饲养 2~5 周 ^[20-23]	SU5416 可诱导肺血管内皮细胞功能障碍，并促进肺血管内皮细胞转化为凋亡抵抗表型，增殖肺血管内皮细胞可引起动脉管腔闭塞
香烟烟雾诱导模型	动物每次接受 12 根香烟烟雾刺激（香烟规格：气烟碱量 0.6 mg、焦油含量 9 mg、烟气一氧化碳量 11 mg）2 次/d，连续 4 个月 ^[24-26]	香烟烟雾可直接引起肺小血管重塑
博来霉素诱导模型	麻醉动物，经口咽在气管内滴注博来霉素（2 mg/kg）1 次，约 3 周成模 ^[27-28]	博来霉素诱导肺间质病变，造成肺纤维化，造成长期慢性低氧及肺血管重塑
野百合碱/慢性低氧模型	单次腹腔或皮下注射野百合碱（60 mg/kg）后每日低氧（条件同上）处理 8 h，连续 4 周 ^[29]	野百合碱在经肝脏代谢后生成野百合碱吡咯，进而造成肺血管内皮细胞损伤和炎症导致肺血管重塑。慢性低氧进一步加重肺血管重塑

模型	优缺点	符合的病证诊断标准	吻合度
慢性低氧模型	优点：操作简单，可重复性高，应用广泛；缺点：恢复常氧后可逆，不能模拟新生内膜形成及丛状动脉病变	西医诊断①②③⑥；中医气虚血瘀痰阻证主症①次症②	低
SU5416/慢性低氧模型	优点：与临床低氧性 PH 吻合度高，能模拟严重丛状病变形成，且 SU5416 半衰期短，在肺中没有积累；缺点：造模成本稍高，造模周期长	西医诊断①②③⑤⑥⑧；中医阳虚水泛证主症①次症②	高
香烟烟雾诱导模型	优点：较好模拟 COPD 并发 PH 的病理改变过程；缺点：造模周期长且模型稳定性不佳	西医诊断①②③④⑥；中医气虚血瘀痰阻证主症①次症①②	高
博来霉素诱导模型	优点：操作简单，较好模拟肺纤维化并发 PH 病理改变过程；缺点：模型稳定性不佳，对 PH 临床特征的模拟有限	西医诊断①②③④⑤⑥；中医气虚血瘀痰阻证主症①次症①	中
野百合碱/慢性低氧模型	优点：模型不可逆，能较好模拟丛状病变及内膜新生；缺点：动物死亡率较高，目前运用较少	西医诊断①②③⑥⑧；中医阳虚水泛证主症①次症②	中

4 讨论

目前中西医结合治疗低氧性 PH 在临床应用广泛。中医学认为低氧性 PH 病机虚实夹杂，以肺气不足导致的宗气亏虚为本，水、痰、瘀等病理因素互结为标，中药可多靶点、多环节、多层次治疗低氧性 PH。已有研究者对 PH 病证结合模型进行初探，戴姣等^[30]采用多因素整合诱导构建 PH 气虚血瘀证病证结合大鼠模型，通过观察大鼠的行为学改变及舌象进行模型辨证及评价。但目前仍缺乏对低氧性 PH 大鼠中医证候及其辨证机制的深入研究。本文通过归纳常见低氧性 PH 动物模型，根据西医诊断标准和中医辨证分型标准包括的症状特点对模型进行评价，注重低氧性 PH 与中医证候的关联性，为后续相关研究提供参考。

4.1 模型吻合度

长期慢性缺氧是低氧性 PH 最关键的发病因素。目前大部分低氧性 PH 模型造模方法在一定程度上可反映其基本临床症状。由表 2 可知，SU5416/慢性低氧、香烟烟雾诱导模型吻合度较高，野百合碱/慢性低氧、博来霉素诱导模型吻合度中，慢性低氧模型吻合

度低。相较于慢性低氧诱导的模型，香烟烟雾诱导模型及博来霉素诱导模型与中医气虚血瘀痰阻证吻合度更高，其中香烟烟雾诱导模型更适用于 COPD 并发 PH 研究，博来霉素诱导模型更适用于肺纤维化并发 PH 研究。SU5416/慢性低氧模型与低氧性 PH 病理改变吻合度高，适合于中医阳虚水泛证研究。野百合碱/慢性低氧模型也适用于中医阳虚水泛证研究，但动物死亡率较高。目前常见的动物模型中尚缺乏与瘀阻肺络证较吻合的模型，整体而言动物模型与西医诊断吻合度高，与中医辨证分型吻合度偏低。

临床吻合度高的模型可在中药新药评价中发挥作用。刘敏等^[31]采用香烟烟雾诱导 PH 大鼠模型，发现复方葶苈子汤能通过抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡改善肺血管重塑，降低平均肺动脉压。Kurosawa 等^[32]发现雷公藤主要活性成分雷公藤红素能降低 SU5416/慢性低氧模型大鼠的肺血管重塑及平均肺动脉压，并改善右心功能。但以上动物模型仍存在局限性，如 SU5416/慢性低氧模型虽与临床低氧性 PH 吻合度高，能模拟严重丛状病变，但其造模周期长、成本较高。香烟烟雾诱

导模型虽能较好模拟临床上慢性肺病如COPD及并发PH的病理改变过程,但造模周期长且模型稳定性欠佳。慢性低氧模型虽吻合度低,但因其造模方法简便、重复性高、成本低廉,目前在低氧性PH发病机制及相关药理研究中广泛应用。

4.2 存在的问题

当前低氧性PH动物模型造模方法皆以西医诊断标准中肺动脉压升高为主要标准,均基于临床的主要症状进行复制,在一定程度上可模拟低氧性PH的西医临床诊断标准,但在一定程度上缺乏中医诊疗指标。目前病证结合的低氧性PH动物模型研究较少,究其原因主要为:①中医证候难以在动物上体现,尤其是舌象与脉象,这是构建病证结合动物模型的难点。②病与证的模型构建顺序存在较大争议。中医病证结合动物模型无论“先病后证”“先证后病”还是“病证同施”都存在局限性,与中医证候的临床实际有一定差别。同时,病的模型、证的模型及病证结合模型难以区别,因为疾病模型本身就会出现证型变化,而证的模型也可能导致疾病发生。③低氧性PH疾病模型构建方法造成的局限性。长期慢性低氧需将动物放置低氧舱每天规律低氧,这一过程极大限制了对模型证的因素干预。并且在低氧性PH复合模型基础上添加证的施加因素,可能进一步提高动物的死亡率,导致造模失败。

4.3 发展思路

4.3.1 动态收集动物模型的中医证候信息

研究需转变观念,以目标为导向,以疾病模型为基础,在病的模型基础上,以四诊为主,动态观察模式动物的宏观表征,大样本收集动物的中医证候信息。通过仔细观察大鼠、小鼠的爪和尾部来充分获取证候信息。动物的脉诊常无法有效实现,可通过心电图与心率的监测在一定程度上补充。在低氧性PH的发病过程中,存在中医证候发展与演变过程,因而需结合中医证候评价标准,采取全程动态方式观察实验动物的症状表现,全面获取模式动物的中医证候信息。

4.3.2 量化证候诊断标准

采用现代生物技术如代谢组学、蛋白质组学、转录组学等检测相关证候的标志性微观物质,进一步量化对模型动物证候的判断。周曼丽等^[33]发现,冠心病心血瘀阻证大鼠心肌代谢产物主要涉及氨基酸代谢、脂类代谢和嘌呤代谢等多个层面,其中L-苯丙氨酸、L-异亮氨酸、牛磺酸这3种代谢物有望作为标志物单独或者联合用于冠心病心血瘀阻证的早期诊断。吕李飞等^[34]发现慢性心力衰竭气虚血瘀证模型大鼠糖脂代谢、胆汁酸代谢及氨基酸代谢等代谢途径发生异常。

于婉晨等^[35]通过转录组学技术研究发现,虚寒模型大鼠出现以刺激、防御应答为代表的多种免疫应答相关基因表达的下调,影响机体的免疫应答功能。这些研究可为探究低氧性PH动物模型相关证候的标志性微观物质提供参考。

4.3.3 完善动物模型的中医证候评价体系

借鉴已经建立的证候诊断标准对动物“四诊”信息进行参数提取,并进一步进行证候判定,得出证名,建设中医证候体系,完善中医低氧性PH动物模型评价标准。纳入“以方测证”评价体系。“以方测证”是根据方证对应的原理,利用特定方剂治疗后的效果反证模型所属中医证候类型。目前,可对现有低氧性PH动物模型予以补阳还五汤等汤剂干预,根据疗效推测其中医证型。将动物的行为学表现转化为中医证候判断,从而完善中医证候动物行为评价指标。如出现血瘀证的动物可能表现为爪甲发紫、体毛枯疏失去光泽、易激惹。

5 结语

综上所述,目前低氧性PH动物模型吻合度高的模型为SU5416/慢性低氧、香烟烟雾诱导模型,但吻合度低的慢性低氧模型因其造模优势同样应用广泛,具有较大应用价值。本文通过归纳常见的低氧性PH动物模型,根据西医诊断标准和中医辨证分型标准对模型进行评价,找出吻合中西医病证特点的低氧性PH动物模型发展受限的主要原因,并提出动态收集动物模型中医证候信息、量化证候诊断标准、完善动物模型中医证候评价体系的发展思路,以期后续研究贴合临床实际的病证结合动物模型提供参考。

参考文献:

- [1] Poch D, Mandel J. Pulmonary hypertension[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(4): ITC49-ITC64.
- [2] Simonneau G, Montani D, Celermajer D S, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2019, 53(1): 1801913.
- [3] Singh N, Dorfmueller P, Shlobin O A, et al. Group 3 Pulmonary hypertension: from bench to bedside[J]. Circ Res, 2022, 130(9): 1404-1422.
- [4] Hoeper M M, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(4): 306-322.
- [5] Li C, Zhu H, Zhang S, et al. Astragaloside IV ameliorates pulmonary vascular remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertension by restraining the T follicular helper cell response and expanding T follicular regulatory cell response[J]. Phytomedicine, 2022, 102: 154171.

- [6] Tian H, Liu L, Wu Y, et al. Resistin-like molecule beta acts as a mitogenic factor in hypoxic pulmonary hypertension via the Ca^{2+} -dependent PI3K/Akt/mTOR and PKC/MAPK signaling pathways[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):8.
- [7] 朱金桂. RELM- β 调控信号通路 PLC/IP3 在野百合碱肺动脉高压大鼠模型肺血管重构中的作用及机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [8] Sydykov A, Mamazhakypov A, Maripov A, et al. Pulmonary hypertension in acute and chronic high altitude maladaptation disorders[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(4):1692.
- [9] Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective French multicenter cohort[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(9):1009-1018.
- [10] Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1):1801887.
- [11] 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.
- [12] 中华中医药学会. 中医内科临床诊疗指南: 肺动脉高压分册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020.
- [13] Dignam J P, Scott T E, Kemp-Harper B K, et al. Animal models of pulmonary hypertension: Getting to the heart of the problem[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(5):811-837.
- [14] Boucherat O, Agrawal V, Lawrie A, et al. The latest in animal models of pulmonary hypertension and right ventricular failure[J]. *Circ Res*, 2022, 130(9):1466-1486.
- [15] White R J. Estrogen: friend or foe in pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(10):1084-1086.
- [16] Mair K M, Harvey K Y, Henry A D, et al. Obesity alters oestrogen metabolism and contributes to pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(6):1801524.
- [17] 张倩, 王梓仪, 黄淑敏, 等. 基于中西医临床病证特点的结直肠癌动物模型分析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(10):5-9.
- [18] Liu M L, Xing S J, Liang X Q, et al. Reversal of hypoxic pulmonary hypertension by hypoxia-inducible overexpression of angiotensin-(1-7) in pulmonary endothelial cells[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 17:975-985.
- [19] Sugimoto K, Yokokawa T, Misaka T, et al. High-fat diet attenuates the improvement of hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice during reoxygenation[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):331.
- [20] Yu M, Peng L, Liu P, et al. Paeoniflorin ameliorates chronic hypoxia/SU5416-induced pulmonary arterial hypertension by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:1191-1202.
- [21] Lu M, Chen L Y, Gairhe S, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist treatment of established pulmonary arterial hypertension improves interventricular dependence in the SU5416-hypoxia rat model[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 322(3):L315-L332.
- [22] Kudryashova T V, Dabral S, Nayakanti S, et al. Noncanonical HIPPO/MST signaling via BUB3 and FOXO drives pulmonary vascular cell growth and survival[J]. *Circ Res*, 2022, 130(5):760-778.
- [23] De Raaf M A, Schaliij I, Gomez-Arroyo J, et al. SuHx rat model: partly reversible pulmonary hypertension and progressive intima obstruction[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(1):160-168.
- [24] Ghorani V, Boskabady M H, Khazdair M R, et al. Experimental animal models for COPD: a methodological review[J]. *Tob Induc Dis*, 2017, 15:25.
- [25] Gredic M, Blanco I, Kovacs G, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(1):132-151.
- [26] Weissmann N, Lobo B, Pichl A, et al. Stimulation of soluble guanylate cyclase prevents cigarette smoke-induced pulmonary hypertension and emphysema[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(11):1359-1373.
- [27] Bubb K J, Trinder S L, Baliga R S, et al. Inhibition of phosphodiesterase 2 augments cGMP and cAMP signaling to ameliorate pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2014, 130(6):496-507.
- [28] Jarman E R, Khambata V S, Yun Y L, et al. A translational preclinical model of interstitial pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: mechanistic pathways driving disease pathophysiology[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(9):e12133.
- [29] Coste F, Guibert C, Magat J, et al. Chronic hypoxia aggravates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: a rodent relevant model to the human severe form of the disease[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):47.
- [30] 戴姣, 王雷, 龚桂姿, 等. 多因素整合诱导证属“气虚血瘀”型肺动脉高压大鼠模型的建立[J]. *中医药导报*, 2018, 24(17):19-22.
- [31] 刘敏, 王启芝, 刘雨, 等. 复方葶苈子汤改善 COPD 相关性肺动脉高压大鼠的肺血管重塑的机制研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(3):380-386.

专题论坛

基于“脾为之卫”从免疫学角度探讨幽门螺杆菌感染

田志华^{1,2}, 王少丽¹, 陈丁铭^{1,2}, 罗楠¹, 李萌¹, 于靖文¹, 夏晨曦¹, 刘震³

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 北京中医药大学, 北京 100029;

3. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091

摘要: 幽门螺杆菌感染过程中胃黏膜呈免疫失衡状态。“脾为之卫”指脾通过卫气及自身运化作用发挥护卫机体、防御病邪的功能,“脾为之卫”功能失常是幽门螺杆菌感染致病的根本病因。结合现代医学及分子生物学研究,卫气发挥作用的物质基础与免疫细胞密切相关,脾功能异常多有免疫失衡的表现,免疫失衡与“脾为之卫”功能失常相契合。本文基于“脾为之卫”理论从免疫学角度探讨幽门螺杆菌感染的中医病机,为中医药干预幽门螺杆菌感染相关研究及临床提供理论参考。

关键词: 脾为之卫; 免疫; 幽门螺杆菌感染; 卫气

中图分类号: R223.1; R259.73 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2023)07-0010-05

DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202209583

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Discussion on Helicobacter pylori Infection from the Perspective of Immunology Based on “the Spleen as the Defense”

TIAN Zhihua^{1,2}, WANG Shaoli¹, CHEN Dingming^{1,2}, LUO Nan¹, LI Meng¹, YU Jingwen¹, XIA Chenxi¹, LIU Zhen³

1. Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Abstract: In the process of Helicobacter pylori (Hp) infection, the gastric mucosa presents a state of immune imbalance. “The spleen as the defense” refers to the function of the spleen to protect the body and prevent external pathogens. The dysfunction of “the spleen as the defense” is the fundamental cause of Hp infection. Combined with modern medicine and molecular biology research, the material basis of defensive qi function is closely related to immune cells. Immune imbalance is consistent with the dysfunction of “the spleen as the defense”. Based on the theory of “the spleen as the defense”, this article discussed the pathogenesis of Hp infection in TCM from the perspective of immunology, and provided theoretical reference for the research and clinical practice of TCM intervention in Hp infection.

Keywords: the spleen as the defense; immune; Hp infection; defensive qi

基金项目: 国家自然科学基金(82174352); 中国中医科学院科技创新工程一重点攻关项目面上项目(CI2021A01010); 中国中医科学院创新培育课题(2022S474)

通讯作者: 刘震, E-mail: doctorliuzhen@126.com

[32] Kurosawa R, Satoh K, Nakata T, et al. Identification of celastrol as a novel therapeutic agent for pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure through suppression of bsg (basigin)/CyPA (Cyclophilin A) [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(3):1205-1217.

[33] 周曼丽, 钱舒乐, 胡伊蕾, 等. 冠心病心血瘀阻证大鼠心肌代谢组学研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(10):968-975.

[34] 吕李飞, 魏孝钦, 童丽, 等. 慢性心力衰竭气虚血瘀证模型大鼠粪便代谢组学研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(8):60-66.

[35] 于婉晨, 王世军, 季旭明, 等. 基于转录组测序技术研究黄芪水煎液对虚寒证大鼠免疫机能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(9):759-770.

(收稿日期: 2022-11-23)

(修回日期: 2022-12-30; 编辑: 向宇雁)