

· 综 述 ·

慢性阻塞性肺疾病肺血管重构相关机制及
中医药治疗进展李秋平^{1,2} 魏 颖^{1,2} 张红英^{1,2} 李璐璐^{1,2} 孙 婧^{1,2} 董竞成^{1,2}

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见多发病,其特征为持续性气流受限且多呈进行性发展,与气道和肺组织受到香烟烟雾等有害气体或颗粒的刺激后产生的异常炎症反应有关^[1]。肺部炎症、气道重构、血管重构是其基本病理特征。其中肺血管重构是 COPD 不断进展并发肺动脉高压进而形成肺心病的重要原因。目前对于 COPD 肺血管重构发生机制仍知之甚少,尚无有效逆转药物,因此深入研究其发生机制并寻找能有效干预肺血管重构的药物是治疗 COPD、减少肺动脉高压、延缓肺心病的关键所在。本文将对近十年来相关研究进行回顾,总结目前 COPD 肺血管重构相关机制的研究进展,同时对中医药治疗 COPD 血管重构研究进展加以综述。

1 肺血管重构的概念

肺血管重构是指肺血管在烟雾、炎症、低氧等因素的刺激下发生血管结构和功能的改变,表现为血管内皮细胞功能紊乱、平滑肌细胞增生肥大、成纤维细胞表型改变、细胞外基质沉积等,从而导致肺血管管壁增厚、僵硬,管腔狭窄甚至闭塞^[2,3]。

2 COPD 肺血管重构的相关影响因素

2.1 吸烟 近年来大量研究表明吸烟可引起肺血管重构,可能与吸烟所引起的炎症反应、氧化应激以及烟雾中尼古丁等对血管的直接损伤有关^[4-6]。有研究发现,烟雾暴露早期就已存在肺血管重构,烟雾可直接作用于肺血管诱导血管重构,并不依赖于缺氧或肺气肿等变化。香烟烟雾中含有大量的氧自由基和抗氧化物质,可刺激血管内皮细胞产生内源性活性氧 (ROS),ROS 的过表达可使机体发生氧化应激,从而使血管收缩功能障碍、血管内皮受损、平滑肌细胞增

殖,进而引起血管重构^[5]。

2.2 炎症 近年来研究发现 COPD 患者早期即已出现肺血管重构,且与肺部炎症密切相关,这表明肺部炎症是 COPD 患者肺血管重构的起始原因^[7,8]。肺部炎症可激活炎症细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞以及成纤维细胞等多种细胞组分,这些细胞通过彼此间协同或拮抗作用,直接产生并释放大细胞生长因子,如血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子 β (TGF- β) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 等,或通过分泌炎症因子来诱导细胞因子表达,进而直接作用于肺血管各层细胞,使细胞大量增殖,参与血管重构^[9]。

2.3 缺氧 缺氧作为 COPD 最重要的病理生理特征之一,历来被作为 COPD 发病机制的研究重点。急性缺氧可引起肺血管收缩,慢性缺氧在引起血管收缩的同时还可以引起肺血管重构,严重者可形成肺动脉高压;而肺动脉高压所产生的机械应力又可作用于血管壁,促进肺动脉平滑肌细胞 (PASMCs) 代偿性地肥大、增殖,进一步加重血管重构,从而形成恶性循环^[10,11]。缺氧时细胞内 ROS 增多,ROS 可通过激活增殖相关通路或通过氧化应激促进相关细胞生长因子的分泌从而促进细胞增殖,最终引发血管重构^[12-14]。

3 COPD 肺血管重构的相关机制

3.1 肺血管壁构成角度相关机制 肺动脉血管壁分三层:包括内膜、中膜和外膜,研究发现肺血管重构发生在血管全层而非单独一层^[14-16]。

3.1.1 内膜 内膜由单层内皮细胞构成,内皮细胞直接暴露于各种刺激因素中,当受到缺氧等刺激时,缺氧引起的氧化应激可导致内皮细胞功能受损,引起血管活性物质和细胞因子分泌失衡,进而导致平滑肌细胞异常收缩、增殖与迁移,引发血管重构^[17-19]。缺氧还可引起肺血管内皮通透性增加,导致胞浆蛋白直接溢出进入管腔,从而激活血管壁相关蛋白酶,进而诱导一系列重构反应^[20]。此外,长期慢性缺氧,内皮细胞可出现肥大和增生,并分泌更多层粘连蛋白、纤连蛋白与弹性蛋白,表现出类似平滑肌细胞样的功能,

作者单位: 1. 复旦大学附属华山医院中西医结合科 (上海 200040); 2. 复旦大学中西医结合研究院 (上海 200040)

通讯作者: 董竞成, Tel: 021-52888301, E-mail: jcdong2004@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180619. 059

直接参与血管重构。

3.1.2 中膜 中膜主要由 PSMCs 构成, PSMCs 的异常肥大、增殖、迁移是引起肺血管重构的重要细胞基础。正常情况下, PSMCs 以收缩表型为主, 无增殖迁移能力; 当受到炎症、缺氧等因素刺激时, 由收缩表型转变为合成表型, 其合成分泌基质蛋白的能力极大增强, 从而产生更多细胞外基质, 还可出现肥大、增殖, 甚至迁移入内膜, 引起血管重构^[21,22]。此外, 有研究发现肺血管重构时中膜 PSMCs 的来源可能是多源性的, 除了原有中膜的固有组分, 可能还包括由循环祖细胞、骨髓来源祖细胞或血管壁固有细胞迁移分化而来的^[23]。

3.1.3 外膜 外膜主要由细胞外基质 (ECM) 和成纤维细胞构成, ECM 的异常沉积、成纤维细胞的激活和表型改变是肺血管重构的重要基础。活化的成纤维细胞可释放大量 ECM 蛋白, 使血管外膜发生胶原重排、增厚甚至纤维化; 可转化成肌纤维母细胞, 具备各类 PSMCs 样的收缩能力; 可释放大量 ROS, 而成纤维细胞的增殖大部分都是 O₂ 依赖性的, 因此一方面通过自分泌作用使自身大量增殖, 另一方面, 通过旁分泌作用影响邻近中膜; 还可迁移至中膜和内膜, 最终引起血管重构^[24-27]。

3.2 肺血管重构的相关分子机制

3.2.1 Toll 样受体 4 (TLR4) TLR4 是天然免疫受体家族的重要一员, 在天然免疫和炎症反应中发挥重要作用^[28,29]。TLR4 通过识别脂多糖 (LPS)、热休克蛋白 60 (HSP60)、透明质酸、硫酸肝素、高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 等而被激活, 进而通过上调 NF- κ B、AP-1、STAT-1 和 IRF-3 等分子的表达, 促进炎症介质释放从而参与炎症反应^[30,31]。Bauer EM 等^[32]在慢性缺氧诱导的肺动脉高压 (PAH) 小鼠模型中, 发现 TLR4 基因敲除小鼠相比野生型小鼠, 其肺血管重构相关指标均显著降低, 且外源性 HMGB1 可加重野生型小鼠这些指标而 TLR4 基因敲除小鼠无明显变化, 说明 HMGB1/TLR4 信号轴在低氧诱导的肺血管重构中具有重要作用。张馨文等^[33]研究发现 COPD 组患者 PSMCs 中的 TLR4 表达较对照组显著提高, 且其表达水平与血管炎症程度、血管重塑指标呈正相关, 表明 COPD 肺血管重塑可能与肺部 TLR4 表达增高有关。由此可见, TLR4 与 COPD 肺血管重塑关系密切, 但目前相关研究仍较少, 其具体作用机制有待进一步研究。

3.2.2 过氧化物酶体激活受体 (PPAR γ) PPAR γ 属于核激素受体超家族的一员, 是配体激活的

转录调节因子, 在肺组织中可表达于血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞和树突状细胞, 具有广泛的抗炎、抗血管新生、抗纤维化作用^[34,35]。PPAR γ 被配体激活后, 通过抑制 NF- κ B、STAT-1、AP-1 等信号通路的作用, 间接抑制相关炎症基因、凋亡基因、分化基因的转录; 同时 PPAR γ 可直接抑制 HMGB1 启动子的转录激活, 使 HMGB1 表达降低, 进而使其下游信号通路 NF- κ B、MAPK/AP-1 激活减少, 从而发挥抗炎、抗重塑作用^[36]。伏俊等^[37]研究发现 COPD 组患者比较对照组肺部 PPAR γ 阳性细胞数显著降低, 且与肺血管重塑呈负相关, 表明 COPD 肺血管重塑可能与肺部 PPAR γ 表达减少导致的抗炎作用减弱有关。Xie X 等^[38]在野百合碱诱导肺血管重构小鼠模型中, 发现罗格列酮 (PPAR γ 激动剂) 组小鼠肺血管重构相关指标 WA%、WT% 比较模型组降低, 并与 PTEN 表达增加以及 Akt 磷酸化抑制有关, 表明 PPAR γ 激活后可能通过调节 PTEN/PI3K/Akt 通路改善 PSMCs 的增殖以及肺血管重构, 进而表明 PPAR γ 激活将成为治疗肺血管重构新的治疗靶点。

3.2.3 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和脯氨酸羟化酶 (PHD) HIF-1 是重要的氧稳态调节因子, 由 α 、 β 亚基组成, β 亚基是结构亚基, α 亚基是功能亚基, HIF-1 α 通过调控其靶基因表达在缺氧性肺血管重塑中发挥重要作用^[39,40]。PHD 家族包括 PHD1、PHD2、PHD3, 被认为是氧感受器, 正常条件下可使 HIF-1 α 羟基化并经泛素途径降解, 其中 PHD2 对 HIF-1 α 作用最强^[40]。缺氧条件下, 大量的 ROS 通过氧化 PHDs 活性位点上的亚铁离子使其失活, 从而使 HIF-1 α 降解受抑制, 在细胞内蓄积并转移至核内与 HIF-1 β 与形成二聚体, 后者通过与靶基因 (如 NOS、VEGF、PGF、HO-1、TRPC6、ROR γ t) 上的 HREs (缺氧反应元件) 结合从而激活靶基因的转录, 进而引发一系列重构反应^[39,41-43]。Ball MK 等^[44]敲除小鼠 PSMCs 中的 HIF-1 α 基因进行实验, 发现慢性低氧刺激下敲除组小鼠比较对照组其 HIF-1 mRNA 表达降低、肺动脉壁增厚程度降低、肌化程度降低、管腔直径增大, 表明缺氧可能通过诱导 PSMCs 中 HIF-1 α 的表达引发肺血管重构。陈云荣等^[45]取因肿瘤行肺叶切除术患者肺组织进行检测, 发现 COPD 组肺小血管 HIF-1 mRNA 和蛋白表达较对照组明显增加, 且 PHD2 mRNA 及蛋白表达明显高于对照组, 表明 PHD2 可能通过调节 HIF-1 的表达参与 COPD 患者肺血管重塑。

3.2.4 内皮细胞生长因子 A (VEGF-A)

VEGF 是一类高度保守的同源二聚体糖蛋白,其中 VEGF-A 与血管重构密切相关,是调节血管新生、血管重构以及损伤修复的重要生长因子^[46,47]。VEGFRs 是酪氨酸蛋白激酶受体家族的一员,包括 VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3, VEGF-A 可被 VEGFR1、VEGFR2 所识别,其中 VEGFR2 在血管新生、血管重构中起主要作用;因此,VEGF-A 与 VEGFR2 是目前抗血管重构的重要靶点,在 COPD 肺血管重构中具有重要意义^[47-49]。VEGF-A 及其受体在肺分布广泛,可表达于血管内皮细胞、PASMCs、气道上皮细胞、肺泡巨噬细胞等,吸烟、缺氧、炎性因子等多种因素均可刺激其分泌^[50]。VEGF-A 与内皮细胞上 VEGFR-2 结合后通过激活 PLC γ /PKC/ERK1/2、PLC γ /IP $_3$ /NFAT 通路调控相关基因转录,从而促进内皮细胞增殖分化迁移、增加血管通透性并诱导血管新生,并可通过 PI3K/AKT/mTOR、SRC/AKT/eNOS 途径调节内皮细胞存活、血管收缩和屏障功能;与血管平滑肌上受体结合后,通过激活胞内 ROS 信号、NF- κ B 的转录,引起平滑肌细胞的增殖和迁移,最终引发肺血管重构^[48,51,52]。

3.2.5 转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) TGF- β_1 是 TGF- β 超家族的重要成员,是调控细胞增殖、分化、凋亡的重要细胞因子,与细胞表面的 TGF β RI、TGF β RII 结合后通过经典途径激活 R-Smads 蛋白(包括 Smad2、Smad3),继而与 Co-Smad(即 Smad4)形成复合物从而将信号转导至核内,进而通过调节相关基因的转录,促进 VSMCs、成纤维细胞等增殖及表型转化,促进 ECM 合成增多以及降解抑制;亦可通过激活 MAPK、PI3K 等非经典通路发挥作用,最终引发血管重构^[53,54]。彭红星等^[5]研究发现,随着烟雾暴露时间延长,肺血管平滑肌 TGF- β_1 蛋白表达亦逐渐增加,且与肺小动脉重塑指标 WT% 和完全肌化血管比例均呈正相关,表明烟雾暴露可能通过上调肺血管平滑肌中 TGF- β_1 的表达,促进 COPD 肺血管重塑。Liu Y 等^[55]在低氧诱导大鼠 PAH 的实验中发现,PAH 组大鼠与对照组比较,其肺血管壁显著增厚、肺组织中 TGF- β_1 表达增多、PTEN 表达降低、AKT/PI3K 被显著激活;同时在 PASMCs 的体外试验中发现,TGF- β_1 以一种 PTEN 依赖性的方式促进细胞增殖,说明 TGF- β_1 通过降低肺组织 PTEN 表达、促进 AKT/PI3K 通路激活引发肺血管重构。

3.2.6 Rho/Rock 信号通路 RhoGTP 酶属 Ras 超家族,Rho (A、B、C) 是其最主要的成员,通过构象改变起分子开关的作用;Rock,即 Rho 相关卷曲

螺旋蛋白激酶,是 Rho 蛋白的主要下游效应分子,可调节细胞的收缩、增殖、黏附、迁移、凋亡和基因表达等^[56,57]。慢性缺氧、炎症等刺激可引起 Rho/Rock 信号通路活化,活化的 Rock 通过上调细胞内 Ca $^{2+}$ 浓度,使肌球蛋白轻链激酶 (MLCK) 活化,从而促进肌球蛋白轻链 (MLC) 磷酸化;同时,通过抑制肌球蛋白轻链磷酸酶 (MLCP) 的活性,抑制去磷酸化,从而提升 p-MLC 水平,引起细胞内肌动蛋白聚合增加、应力纤维形成与局部黏附激酶活化,进而影响收缩、增殖、黏附、迁移、凋亡和基因表达,导致肺动脉管壁增厚、管腔狭窄甚至闭塞,最终引发肺血管重构^[58-60]。Bei Y 等^[61]取因肺癌行肺叶切除术患者肺动脉进行检测,发现 COPD 组比较对照组 GTP-RhoA、GTP-RhoA/总 RhoA 均显著升高,且伴有 eNOS 基因表达降低、cGMP 浓度降低,表明 Rho/Rock 信号通路、eNOS/NO/cGMP 信号通路与 COPD 患者肺血管内皮功能障碍以及血管重构密切相关。

4 中医药相关治疗进展

目前现代医学对于 COPD 肺血管重构的干预措施主要有戒烟、吸氧、抗炎、抗凝等,同时一些新药物如前列环素及其类似物、内皮素受体拮抗剂、Rho 激酶抑制剂等也逐步应用于 COPD 并发肺动脉高压患者中,虽然有一定疗效,但均为单一靶点且疗效有限。COPD 在中医学属“久咳”、“喘证”、“肺胀”的范畴,属本虚标实之病,肺脾肾亏虚为本虚,痰饮、瘀血为标实^[62]。因此,治疗上以益气固本、化痰散瘀为主,近年来大量研究证实具有益气固本、化痰散瘀等功效的中药能改善肺血管重构。王璐等^[63]研究发现保肺定喘汤能不同程度抑制 COPD 大鼠 VEGF、VEGFR1、VEGFR2 表达,从而能抗血管新生,改善气道重塑,这点在骆仙芳等^[64]的研究中同样得到证实。方莉等^[62]研究发现芪白平肺胶囊能有效减轻 COPD 痰饮阻肺型大鼠肺血管重构,具体机制可能与其调节 Rho 激酶在血清及肺动脉中的表达有关;王传博等^[65]则发现芪白平肺胶囊可能通过降低肺组织 NF- κ B 蛋白的表达从而改善肺血管重构。张伟等^[66]研究发现使用活血化瘀中药(川芎嗪注射液)的 COPD 组大鼠其肺血管重构相关指标 WT%、WA% 明显低于模型组;Wang Y 等^[67]采用通心络胶囊治疗低氧诱导的 PAH 大鼠时得出一致结论,表明活血化瘀中药能够延缓并抑制 COPD 大鼠血管重构。王伯章等^[68]在野百合碱诱导 PAH 大鼠模型中,发现复方茯苓甘草汤可能通过抑制肺动脉 TGF- β_1 的表达改善肺血管重构。何飞等^[69]在野百合碱诱导的肺血管重构中,发现血府逐瘀汤治

疗组大鼠与模型组比较,其肺小动脉管壁出现不同程度变薄、管腔扩大,且血管增殖细胞核抗原(PCNA)表达下降、Caspase-3 蛋白阳性率升高,表明血府逐瘀汤能减轻大鼠肺血管重构,其机制可能与调节平滑肌细胞增殖与凋亡有关。Zhang LY 等^[70]通过体外实验发现,益肺活血颗粒可能通过提高 iNOS 基因的转录和表达,从而抑制 PASMC 增殖并介导血管舒张,最终改善肺血管重构。林锦培等^[71]在单纯熏烟法建立的 COPD 大鼠模型中,发现清热活血颗粒能够明显延缓模型组大鼠肺功能下降,恢复 MMP-9/TIMP-1 动态平衡,延缓气道重塑和血管重塑进程。由此可见:无论是动物实验还是体外实验,均证实具有益气固本、化痰散瘀功效的中草药、中成药均能不同程度地改善肺血管重构。因此,后续的研究可以将具有益气固本、化痰散瘀功效的中药作为 COPD 肺血管重构的治疗和研究重点,临床试验、动物实验、体外实验三管齐下,以现有肺血管重构分子机制为基础,从分子生物学角度探索这类药物的作用机制和靶点,为其临床应用提供理论依据;此外,现有研究以复方为主,复方成分较为复杂,药物作用机制难以让人信服,因此后续研究应该深入挖掘这类复方中起主要作用的有效成分,对有效组分进行全面的药理和毒理试验,并采取医药结合的方式让有效组分产品化,实现从临床到基础、从基础到临床的过渡,最终使复方逐步简单化、现代化,并走向世界。

5 问题与展望

COPD 肺血管重构是一个极为复杂的病理生理过程,涉及诸多因素和细胞分子机制。虽然近年来,大量研究者逐渐意识到血管重构在 COPD 疾病进展中的重要作用,加大了对它的研究力度,但目前相关研究仍相对较少,对于 COPD 血管重构的具体机制仍知之甚少,因此尚无有效逆转药物。这要求我们更进一步深入探究其具体机制,从机制入手探寻相应的治疗靶点,以期研发出能有效改善血管重构的药物。此外,虽然目前大量研究证实了中药复方、单味药及中药提取物对 COPD 肺血管重构有一定的干预作用,但大多以动物实验和体外实验为主,缺乏临床试验,可靠性有待进一步证实。同时,目前大部分研究只是阐明了中药与肺血管重构的抑制存在相关性,而未从分子角度阐明中医药防治肺血管重构的具体作用机制,且中药成分复杂,其作用靶点呈多样化。这要求我们在今后的研究中一方面加大临床试验的研究力度以提高其可靠性;另一方面筛选具有明确抑制 COPD 肺血管重构作用的中药并挖掘其主要有效成分,继续深化其机制研究,为指导临床治疗提供更有价值的依据。

参 考 文 献

- [1] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(6): 532-555.
- [2] Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms [J]. Circ Res, 2006, 99(7): 675-691.
- [3] Garcia-Lucio J, Argemi G, Tura-Ceide O, et al. Gene expression profile of angiogenic factors in pulmonary arteries in COPD: relationship with vascular remodeling [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 310(7): L583-L592.
- [4] Zhao L, Wang J, Wang L, et al. Remodeling of rat pulmonary artery induced by chronic smoking exposure [J]. J Thorac Dis, 2014, 6(6): 818-828.
- [5] 彭红星, 杨荣时, 王焕, 等. 长期烟雾暴露对大鼠肺血管重塑及转化生长因子- β_1 及表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(7): 1327-1330.
- [6] Xing AP, Du YC, Hu XY, et al. Cigarette smoke extract stimulates rat pulmonary artery smooth muscle cell proliferation via PKC-PDGFB signaling [J]. J Biomed Biotechnol, 2012: 534384.
- [7] Barbera JA. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension [J]. Pulm Circ, 2013, 3(1): 160-164.
- [8] Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur Respir J, 2003, 21(5): 892-905.
- [9] Chang H, Lei H, Zhao Y, et al. Yiqihuoxuejiedu Formula restrains vascular remodeling by reducing the inflammation reaction and Cx43 expression in the adventitia after balloon injury [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015: 904273.
- [10] Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review [J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(6): 557-564.
- [11] Wang Z, Chesler NC. Pulmonary vascular mechanics: important contributors to the increased right ventricular afterload of pulmonary hypertension [J]. Exp Physiol, 2013, 98(8): 1267-1273.
- [12] Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD [J]. Eur Respir J, 2008, 32(5): 1371-1385.
- [13] 金柱, 高宝安. 慢性低氧性肺动脉高压血管重塑机制的

- 研究进展[J]. 海南医学, 2015, 26(3): 386-389.
- [14] Aggarwal S, Gross CM, Sharma S, et al. Reactive oxygen species in pulmonary vascular remodeling [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(3): 1011-1034.
 - [15] Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS, et al. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 29(2): 144-155.
 - [16] Wang Z, Chesler NC. Pulmonary vascular wall stiffness: An important contributor to the increased right ventricular afterload with pulmonary hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2011, 1(2): 212-223.
 - [17] 刘斌. 氧化应激和肺动脉高压血管重构[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(6): 539-542.
 - [18] Demarco VG, Whaley-Connell AT, Sowers JR, et al. Contribution of oxidative stress to pulmonary arterial hypertension[J]. *World J Cardiol*, 2010, 2(10): 316-324.
 - [19] Crosswhite P, Sun Z. Nitric oxide, oxidative stress and inflammation in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(2): 201-212.
 - [20] 王关嵩, 钱桂生. 低氧肺血管重构的分子机制研究概况及展望[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(1): 3-5.
 - [21] Zheng H, Hu Z, Zhai X, et al. Gax regulates human vascular smooth muscle cell phenotypic modulation and vascular remodeling [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7): 2912-2925.
 - [22] 陈昌贵, 吴天一. 肺动脉平滑肌细胞与低氧肺血管重构[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(11): 10-13.
 - [23] Yeager ME, Frid MG, Stenmark KR. Progenitor cells in pulmonary vascular remodeling [J]. *Pulm Circ*, 2011, 1(1): 3-16.
 - [24] Coen M, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML. Myofibroblast-mediated adventitial remodeling: an underestimated player in arterial pathology [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2391-2396.
 - [25] 殷广, 罗颖. 成纤维细胞活化在低氧性肺血管重构中的作用[J]. 心脏杂志, 2013, 25(6): 716-718, 725.
 - [26] Li S, Tabar SS, Malec V, et al. NOX4 regulates ROS levels under normoxic and hypoxic conditions, triggers proliferation, and inhibits apoptosis in pulmonary artery adventitial fibroblasts [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(10): 1687-1698.
 - [27] Xiao Q, Wang G, Luo Z, et al. The mechanism of stem cell differentiation into smooth muscle cells [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(3): 440-448.
 - [28] Ma L, Ambalavanan N, Liu H, et al. TLR4 regulates pulmonary vascular homeostasis and remodeling via redox signaling [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, 21: 397-409.
 - [29] Roshan MH, Tambo A, Pace NP. The role of TLR2, TLR4, and TLR9 in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Inflamm*, 2016: 1532832.
 - [30] Bauer EM, Chanthaphavong RS, Sodhi CP, et al. Genetic deletion of toll-like receptor 4 on platelets attenuates experimental pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2014, 114(10): 1596-1600.
 - [31] Roy A, Srivastava M, Saqib U, et al. Potential therapeutic targets for inflammation in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 79-89.
 - [32] Bauer EM, Shapiro R, Zheng H, et al. High mobility group box 1 contributes to the pathogenesis of experimental pulmonary hypertension via activation of Toll-like receptor 4 [J]. *Mol Med*, 2013, 18: 1509-1518.
 - [33] 张馨文, 丛金鹏, 董蕾, 等. Toll 样受体 4 及骨形成蛋白 2 表达在慢性阻塞性肺疾病患者血管重塑中的作用研究 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(36): 4298-4301.
 - [34] Bijli KM, Kleinhenz JM, Murphy TC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma depletion stimulates Nox4 expression and human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 80: 111-120.
 - [35] Marchesi C, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors and the vascular system: beyond their metabolic effects [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2008, 2(4): 227-238.
 - [36] Ying S, Xiao X, Chen T, et al. PPAR ligands function as suppressors that target biological actions of HMGB1 [J]. *PPAR Res*, 2016: 2612743.
 - [37] 伏俊, 房三友, 闻寅, 等. 过氧化物酶增殖激活受体 γ 和 Toll 样受体-4 在慢性阻塞性肺疾病患者肺血管重塑中的作用机制及相关性分析 [J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(14): 2597-2601.
 - [38] Xie X, Wang G, Zhang D, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats [J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(4): 537-542.
 - [39] Jiang H, Zhu Y, Xu H, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1 α via nuclear factor-kappa B in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(7): 483-488.
 - [40] Piontkivska H, Chung JS, Ivanina AV, et al. Molecular characterization and mRNA expression of two key enzymes of hypoxia-sensing pathways in eastern oysters *Crassostrea virginica* (Gmelin): hypoxia-inducible factor α (HIF- α) and HIF-prolyl hydroxylase (PHD) [J]. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics*, 2011, 6(2): 103-114.
 - [41] Adluri RS, Thirunavukkarasu M, Dunna NR, et al.

- Disruption of hypoxia-inducible transcription factor-prolyl hydroxylase domain-1 (PHD-1^{-/-}) attenuates ex vivo myocardial ischemia/reperfusion injury through hypoxia-inducible factor-1 α transcription factor and its target genes in mice[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(7): 1789–1797.
- [42] Balamurugan K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(5): 1058–1066.
- [43] Rey S, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(2): 236–242.
- [44] Ball MK, Waypa GB, Mungai PT, et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(3): 314–324.
- [45] 陈云荣, 戴爱国, 胡瑞成, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺小血管低氧诱导因子 1 α 与其羟化酶表达 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2012, 28(3): 234–238.
- [46] Lee CG, Ma B, Takyar S, et al. Studies of vascular endothelial growth factor in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8(6): 512–515.
- [47] Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction-A brief update [J]. *Vascular Pharmacol*, 2016, 86: 14–17.
- [48] Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(10): 611–625.
- [49] Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies [J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(12): 1097–1105.
- [50] Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: A crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies [J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(12): 1097–1105.
- [51] Shibuya M. VEGFR and Type-V RTK activation and signaling [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(10): a9092.
- [52] Zhuang G, Yu K, Jiang Z, et al. Phosphoproteomic analysis implicates the mTORC2-FoxO1 axis in VEGF signaling and feedback activation of receptor tyrosine kinases [J]. *Sci Signal*, 2013, 6(271): ra25.
- [53] Chen YF, Feng JA, Li P, et al. Dominant negative mutation of the TGF- β receptor blocks hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2006, 100(2): 564–571.
- [54] Verhamme FM, Bracke KR, Joos GF, et al. Transforming growth factor- β superfamily in obstructive lung diseases. more suspects than TGF- β alone [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 52(6): 653–662.
- [55] Liu Y, Ma C, Zhang Q, et al. The key role of transforming growth factor-beta receptor I and 15-lipoxygenase in hypoxia-induced proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(7): 1184–1202.
- [56] Liu Y, Cao Y, Sun S, et al. Transforming growth factor-beta1 upregulation triggers pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and apoptosis imbalance in rats with hypoxic pulmonary hypertension via the PTEN/AKT pathways [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 77(Pt A): 141–154.
- [57] Odagiri K, Watanabe H. Effects of the Rho-kinase inhibitor, fasudil, on pulmonary hypertension [J]. *Circ J*, 2015, 79(6): 1213–1214.
- [58] Amano M, Nakayama M, Kaibuchi K. Rho-kinase/ROCK: A key regulator of the cytoskeleton and cell polarity [J]. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2010, 67(9): 545–554.
- [59] Firth AL, Choi I W, Park WS. Animal models of pulmonary hypertension: Rho kinase inhibition [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2012, 109(3): 67–75.
- [60] Luke T, Maylor J, Undem C, et al. Kinase-dependent activation of voltage-gated Ca²⁺ channels by ET-1 in pulmonary arterial myocytes during chronic hypoxia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(10): 1128–1139.
- [61] Bei Y, Duong-Quy S, Hua-Huy T, et al. Activation of RhoA/Rho-kinase pathway accounts for pulmonary endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Physiol Rep*, 2013, 1(5): e105.
- [62] 方莉, 王传博, 王婕琼, 等. 芪白平肺胶囊对 COPD 痰瘀阻肺证肺血管重构大鼠 Rho 激酶表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(1): 229–232.
- [63] 王璐, 陈芳, 徐志波, 等. 保肺定喘汤对 COPD 大鼠气道重塑中 VEGF 及受体 R1、R2 的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(10): 3647–3650.
- [64] 骆仙芳, 王媛, 施晓倩, 等. 保肺定喘汤对野百合碱诱发肺血管重构大鼠 VEGF 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(8): 1663–1665.
- [65] 王传博, 王婕琼, 李泽庚, 等. 中药复方对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠 NF- κ B 的影响 [J]. *中医药临床杂志*, 2014, 26(1): 49–50.
- [66] 张伟, 谷明明, 孙璐璐, 等. 活血化痰中药对 COPD 血管重塑的干预作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013,

- 19(8): 254-257.
- [67] Wang Y, Ma TT, Gao NN, et al. Effect of Tongxin-luo on pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats exposed to a low pressure hypoxic environment[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 194: 668-673.
- [68] 王伯章, 陈恺, 范伟赢. 复方茯苓甘草汤对肺动脉高压大鼠肺动脉转化生长因子 β 方表达的的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(1): 50-53.
- [69] 何飞, 徐俭朴. 中医药防治慢性阻塞性肺疾病肺血管重构研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 823-825.
- [70] Zhang LY, Ou M, Huang YZ, et al. Effect of Yifei Huoxue Granule on the proliferation of rat pulmonary artery smooth muscle cells upon exposure to chronic hypoxic conditions *in vitro*[J]. Chin J Integr Med, 2012, 18(7): 507-513.
- [71] 林锦培, 张红英, 罗清莉, 等. 清热活血颗粒对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道重塑的影响[J]. 老年医学与保健, 2015, 21(2): 82-86.
- (收稿: 2017-02-23 在线: 2018-08-30)
责任编辑: 白 霞

《中华人民共和国中医药法》实施 3 周年： 为中医药创新性发展提供法治保障

深入挖掘中医药宝库中的精华,我们理当拥有与法同行、捍卫法治的坚定信念,让中医药法落到实处,为建设健康中国、实现中华民族伟大复兴的中国梦贡献力量。

在新冠肺炎疫情防控中,越在抗疫一线,越能发现中医药独特价值。最近,北京地坛医院采取中西医结合治疗的方式,建立了中医药第一时间介入新冠肺炎治疗的工作机制,中医医生直接到一线参与临床救治工作。对于重症、危重症患者,实行中西医主任双查房制度,共商救治方案,取得良好成效。

今年 7 月 1 日是《中华人民共和国中医药法》正式实施三周年。在疫情防控中,中医药法为中医药参与疫情防控工作提供了坚强保障。中医药法第十八条规定,“县级以上人民政府应当发挥中医药在突发公共卫生事件应急工作中的作用”“医疗卫生机构应当在疾病预防与控制中积极运用中医药理论和技术方法”。相比 2003 年抗击非典疫情,中医药在这次疫情防控中的参与度、介入程度前所未有,第一时间有组织建制地投入到抗疫斗争中,探索形成了以中医药为特色、中西医结合救治患者的系统方案,为打赢疫情防控阻击战作出了重要贡献,中西医结合的中国方案得到了国际社会的高度评价。

中医药是我国的国粹,国粹需要国法来保障。中医药法的实施,使中医药传承创新发展有了法治保障,体现了中国传统文化的特色。中医药法将中医诊所由许可管理改为备案管理;以师承方式学习中医或经多年实践,医术确有专长的人员,由至少两名中医医师推荐,经实践技能和效果考核合格即可取得中医医师资格。医疗机构根据临床需要,凭处方炮制市场上没有供应的中药饮片,或者对中药饮片进行再加工;对医疗机构仅应用传统工艺配制的中药制剂品种和委托配制中药制剂,由现行的许可管理改为备案管理……实践证明,建立符合中医药特点的管理制度,传承好、发展好、运用好中华民族的瑰宝,需要实打实的法律支撑。

法律的生命力在于实施。中医药法实施以来取得了积极成效,同时也要看到,依法发展中医药的理念和思维还有待强化,一些地方的中医药管理体系不健全,中医药法的一些改革创新制度还需加大落实力度,法律明确各级政府的法定职责还需进一步压紧压实。发挥好法治引领、保障和规范的作用,才能让中医药法的规定落到实处。

实现中医药创新性发展,除了深入实施中医药法,还要从多方面营造良好法治环境。以新发突发传染病防治为例,实施中医药法,要与健全国家公共卫生应急管理体系,修订传染病防治法、突发公共卫生事件应急条例等法规同步推进,健全重大疫情应急响应机制,确保中医药及时参与进来、发挥作用,实现中西医结合、中西药并用,全方位彰显中医药的独特优势和价值。

习近平总书记指出,中医药学包含着中华民族几千年的健康养生理念及其实践经验,是中华文明的一个瑰宝,凝聚着中国人民和中华民族的博大智慧。深入挖掘中医药宝库中的精华,我们理当拥有与法同行、捍卫法治的坚定信念,让中医药法落到实处,为建设健康中国、实现中华民族伟大复兴的中国梦贡献力量。

(转载自《人民日报》2020 年 07 月 02 日 第 5 版,作者:王君平)