

三七皂甙 Rb1 对肺系疾病的影响及作用机制概述

李忆兰 张效东 陈小美

【摘要】 三七总皂甙是中药三七的主要成分之一,三七皂甙 Rb1 又是其代表成分。大量研究证实,三七皂甙 Rb1 表达的高低与呼吸衰竭、慢性阻塞性肺病、肺纤维化等肺系疾病的发生及发展密切相关,其作用机理多为三七皂甙 Rb1 通过抑制分泌性磷脂酶 A2 (secretory phospholipase A2, sPLA2)、磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2)、细胞色素氧化酶 (cytochrome oxidase, COX-2) 的活性,对呼吸衰竭起到保护作用。三七皂甙 Rb1 还可以通过保护肺脏线粒体结构与功能而起到防治慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 的作用。同时,有研究显示,三七皂甙 Rb1 抗肺纤维化作用机理可能与抑制肺组织蛋白酶的活性有关。由此可见,三七皂甙 Rb1 在临床治疗中具有广阔的前景,值得进一步研究,以便为中医治疗肺系疾病提供更好的临床思路。

【关键词】 三七皂甙 Rb1; 肺系疾病; 概述

【中图分类号】 R285.6 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.04.039

Effect of panax notoginseng saponins Rb1 on pulmonary system disease and the mechanism LI Yilan, ZHANG Xiao-dong, CHEN Xiao-mei. Oncology Department, Zhuozhou City Hospital, Zhuozhou 072750, China

Corresponding author: ZHANG Xiao-dong, E-mail: 1634772023@qq.com

【Abstract】 Panax notoginseng saponins is one of the major composition of panax notoginseng. Panax notoginseng saponins Rb1 is one of the representative composition. Many studies have shown that the expression level of panax notoginseng saponins Rb1 is related to the occurrence and development of pulmonary system diseases such as respiratory failure, chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary fibrosis. panax notoginseng saponins Rb1 is to the of COX-2, PLA-2 and sPLA2 has protective effect on the respiratory failure. the effect of prevention and treatment of COPD by protecting the structure and functions of pulmonary mitochondria. anax notoginseng saponins Rb1's .

【Keywords】 Panax notoginseng saponins Rb1; Pulmonary system disease; Overview

中医所称的肺系疾病包括肺纤维化、急慢性呼吸衰竭、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)、肺动脉高压、肺癌等,随着城市雾霾污染严重及吸烟等因素影响,发病率呈逐年增加的趋势,在临床上较为难治,因此,对于肺系疾病的治疗及发病机制的研究非常必

要。大量研究证实三七皂甙 Rb1 参与呼吸衰竭等肺系疾病的发生及发展。三七皂甙 Rb1 表达的水平与肺系疾病的严重程度存在一定的关系。三七皂甙 Rb1 是以三七为原料,精密提取了其中的有效成分,单体皂甙是三七中的有效成分之一,药理研究证实^[1],三七皂甙 Rb1 具有止血、活血化瘀、散瘀、消肿、定痛等功效。根据中医理论,呼吸功能不全的病因病机主要是肺胀、胸痹,兼有肺气损伤、血脉瘀滞、肾气亏虚,故补肾、益肺、活血、养阴等其为主要治疗方法。研究表明,三七皂甙 Rb1 能抑制炎症细胞渗出与趋化,减少细胞因子产生和释放^[2]。本文将对三七皂甙 Rb1 对肺系疾病的

作者单位: 072750 河北省涿州市医院肿瘤科(李忆兰、张效东),肾内科(陈小美)

作者简介: 李忆兰(1977-),女,本科,主治医师。研究方向:细胞的损害与抗损害。E-mail: 1634772023@qq.com

通讯作者: 张效东(1967-),博士,副主任医师。研究方向:细胞的损害与抗损害。E-mail:1634772023@qq.com

影响及作用机制做一回顾性总结,为肺系疾病的治疗提供有益参考。

1 三七皂甙 Rb1 对急性呼吸衰竭作用机制的研究

急性呼吸衰竭是由某些突发因素引起的肺通气和肺换气功能的严重障碍,以致在静息状态下亦不能维持足够的气体交换,导致低氧血症或不伴二氧化碳潴留,从而引起一系列生理功能和代谢紊乱的综合征,主要表现为呼吸困难、发绀、神经、精神等方面的症状。病理表现为肺毛细血管通透性增强、弥漫障碍、肺水肿形成和肺不张,严重缺氧抑制了三羧酸循环、氧化磷酸化作用和有关酶的活动,降低了产能效率,还因无氧酵解增加、乳酸堆积引起代谢性酸中毒反应,进而使组织二氧化碳分压增高,以难治性低氧血症及进行性呼吸困难为临床特征的疾病^[3]。

1.1 三七皂甙 Rb1 对急性呼吸衰竭膜电位的影响

李忆兰等^[4]证明在急性呼吸衰竭大鼠体内,线粒体膜电位是评价线粒体膜非常敏感的指标,急性呼吸衰竭后,可使大鼠肺脏线粒体膜损伤,破坏膜磷脂层。线粒体肿胀,膜流动性降低,膜的微黏度增加。试验证明急性呼吸衰竭组大鼠肺脏线粒体人分泌型磷脂酶 A2 (secretory phospholipase A2, sPLA2) 于 1 小时内迅速增加,其活性为 172.55U/L,于第 3 小时达高峰,其活性为 214.22U/L,自此平缓下降,第 5 小时活性最低,为 162.77 U/L。研究检测到高剂量三七皂甙 Rb1 可明显提高线粒体膜流动性,降低膜的微黏度。因此,在急性呼吸衰竭时对肺膜电位起到了重要作用。

1.2 三七皂甙 Rb1 对急性呼吸衰竭肺线粒体的影响

Maniatis 等^[5] 研究报道,磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 在位于磷脂双分子层的内侧不容易被 sPLA2 水解。当线粒体受到损害时,导致线粒体膜分子重排,PS 暴露于胞膜外侧,而 sPLA2 水解物为 PS, sPLA2 迅速水解 PS 所产生并释放的溶血卵磷脂和花生四烯酸,加重了肺脏线粒体的损害,而肺脏线粒体的损害使 sPLA2 活性增高。刘鹏年等^[6] 研究也发现,低剂量和高剂量的三七皂甙 Rb1 均可使 sPLA2 活性下降,并且高剂量的三七皂甙 Rb1 对 sPLA2 活性有显著降低作用,因此,在治疗急性呼吸衰竭时对肺线粒体起到了保护作用。

1.3 三七皂甙 Rb1 可减少炎症介质的释放

大量研究表明,三七皂甙 Rb1 药理性保护机制可能是综合的^[7],三七皂甙有良好的抗炎活性,它可抑制烫伤后巨噬细胞 TNF2 α 的生成,抑制 NF2- κ B 的活性。干预 NF2- κ B 的通路,从而降低了 TNF2 α mRNA 的表达。同时,三七皂甙 Rb1 对炎症介质有一定的对抗作用,三七总皂甙 (panax notoginseng saponins, PNS) 能使体内血流有重新分布的趋势,提高血小板内的 CAMP 含量从而抑制血小板聚集,增加血小板膜流动,降低血黏度,延长凝血酶原的时间,重新分布体内血液,改善高凝和高黏状态的血液流变学,保证组织血流量,减少组织缺氧,从而改善异常微环境。张杰根等^[8] 研究显示,三七总皂甙明显降低呼吸衰竭患者血清 COX-2、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和 PLA-2 的水平,通过抑制 PLA-2 和 COX-2 的活性,从而减少 PGE2 合成,减少炎症介质的释放,这可能是三七总皂甙改善呼吸衰竭的作用机制。

2 三七皂甙 Rb1 对慢性阻塞性肺疾病的作用机制

慢性阻塞性肺疾病是临床上常见的慢性肺系疾病之一,也是中老年人群体中的高发疾病之一,它的特征主要表现为呼吸道不完全可逆气流受限。该病患病时间较长,严重时可导致死亡。因此,及时有效的诊治才能够保障患者的病情得到有效的控制,从而减轻疾病为家庭所带来的经济和心理方面的负担^[9]。

根据慢性阻塞性肺疾病的临床表现和病程演变,可将其归属于中医学肺胀范畴。临床上针对该病主要采用对症治疗,但其效果并不明显,而中医辨证分型治疗则包含了痰热壅肺型和痰湿壅肺型^[10]。中医学上认为该病症的诱因为肺在上焦,主气,而心则主血,导致患者的气血不舒畅而出现瘀证。传统认为,在慢阻肺急性加重期,患者表现咳、痰、喘症状明显,辨证以邪实为主,稳定期的患者咳嗽、咳痰、气短症状稳定或轻微,则以正虚为主。正气亏虚,则津聚为痰,血停为瘀。痰瘀互结,则阻于气道,不但使疾病缠绵,更易耗损正气。故气阳亏虚是 COPD 产生的前提;痰瘀是 COPD 的病理因素,痰瘀互结是 COPD 加重的主要病机。李伟国^[11] 证明采用中医辨证治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者的临床效果显著,值得推广及应用。

2.1 三七皂甙 Rb1 对 COPD 可抑制炎症反应并改善通气功能

张杰根等^[12]研究证明三七总皂苷可改善慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭患者的临床症状。三七皂甙有良好的抑制炎症反应和抗感染治疗作用;亦能改善低氧,减轻二氧化碳潴留,从而改善患者气道通气功能。

2.2 COPD 患者的病理生理变化

De-Luca 等^[13]研究发现 COPD 患者典型的病理表现为小叶中央型肺气肿,肺脏线粒体结构破坏的主要机制被认为是炎症介质导致的肺脏线粒体的结构和功能的改变以及细胞因子网络紊乱的重要因素。肺脏线粒体呼吸链的电子传递是由 5 个酶复合体组成的,呼吸链复合体 I ~ IV 被称为线粒体电子的传递体,并进行电子传递到线粒体内膜外的功能。呼吸链复合体 IV 是线粒体电子传递链的末端转移酶,也是氧化磷酸化的限速酶^[14]。当质子顺梯度经复合体 V (ATP 合酶) FO 部分回流时,其 F1 部分催化 ADP 和 Pi 并生成 ATP,因此得出 ATP 合酶可直接反应线粒体的呼吸功能^[15]。巨噬细胞激活是炎症反应的重要环节,脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等激活巨噬细胞后在酶的催化下产生过量的 NO,可介导炎症反应,促进肺组织的炎性渗出及肺泡的损伤^[16]。

2.3 COPD 肺线粒体的损害

刘鹏年等^[5]观察到 COPD 大鼠线粒体呼吸链复合物 I、III、IV、V 的活性明显下降,这表明 COPD 不仅对以还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸为底物的呼吸链起始端有作用,还对呼吸链的限速酶复合物 IV 亦有明显影响作用 ($P < 0.01$)。由于线粒体电子传递体的功能下降,不能建立有效的质子跨膜梯度,因此 ATP 的生成减少;同时也观察到直接反应线粒体呼吸功能的 ATP 合酶活性的下降,可进一步使 ATP 生成减少,从而加重了肺脏线粒体的损害。

2.4 三七皂甙 Rb1 对 COPD 的保护作用

研究发现,应用三七皂甙 Rb1 可以明显增高 I、III、IV、V 呼吸链复合物的活性,对 COPD 肺线粒体呼吸链复合物 I、III、IV、V 起到显著的保护作用,加有利于肺线粒体结构和功能的恢复^[5]。因此,三七皂甙 Rb1 可通过保护大鼠肺脏线粒体结构与功能而起到防治 COPD 的作用。祁燕等^[2]研究证实三七总皂甙通过下调一氧化碳、转化生

长因子、基质金属蛋白酶-9 的表达,抑制巨噬细胞的炎症反应,对慢性阻塞性肺疾病起到了预防和保护的作用。

3 三七皂甙 Rb1 对肺纤维化的作用机制

肺纤维化是以肺纤维细胞增殖为特征的病变,病理改变为弥漫性肺间质性疾病,可导致呼吸功能永久性丧失。有关数据显示,特发性肺纤维化患者的 5 年存活率不超过 50%^[17]。确切发病机制不详,随着人们生活环境的改变,肺纤维化的发病率呈逐年升高的趋势。研究证实肺部炎症的各种损伤可出现肺纤维化、肺功能丧失,患者可表现为缺氧、酸中毒等症状,随着病情的恶化患者最终因呼吸功能的丧失而导致死亡。临床治疗多以糖皮质激素作为肺纤维化的常规疗法,因糖皮质激素长期使用不良反应较大,且目前临床无理想的药物及治疗方法,更多的临床医师认为中医治疗肺纤维化有较好的疗效。

3.1 肺间质纤维化病理特点

肺间质性纤维化病变早期的病理特点为肺泡炎、肺泡上皮细胞破坏以及基底膜的损伤,其发病可能涉及肺泡上皮细胞损伤、免疫系统机制以及细胞因子的网络失调。细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 为重要的促炎症因子,ICAM-1 能促进炎症细胞由血循环进入炎症病变区域,与 T 淋巴细胞上的淋巴细胞功能相关抗原-1 相结合,为 T 淋巴细胞活化提供所需要的刺激信号,从而加重炎症反应^[18]。研究表明, MMP 为组织重塑的关键酶,肺间质性纤维化早期 MMP-9 的作用较为显著,是由中性粒细胞、巨噬细胞以及支气管上皮细胞发生炎症变化而渗出的,可引起肺泡上皮细胞以及基底膜的损伤,以利于成纤维细胞浸入肺泡间隔^[19]。TGF- β 1 是目前最重要的致纤维化因子,它的激活介导了多种组织纤维化。TGF- β 1 主要作用于胶原的转录和翻译过程,能够促进细胞外基质的形成和沉积;同时还能够促进肺成纤维细胞增殖,上调 MMP-9 水平可导致弥漫性肺纤维化,而 MMP-9 能够水解剪切 TGF- β 1 潜在的非活性形式,激活 TGF- β 1。因而,细胞因子、生长因子和 MMP 的互相活化、相互作用是肺泡炎与肺间质纤维化形成的中心环节。李丽娜等^[20]认为气虚血瘀是肺纤维化的重要发病机制。

3.2 三七皂甙 Rb1 具有抗纤维化作用

三七是中国名贵的中药材之一,其味甘,性温,归肝、胃经,主要功效为止血化瘀、活血定痛。古代多用于治疗各种出血及跌打损伤,现代临床多用于心、脑血管疾病的治疗。三七总皂甙是三七的主要有效成分,三七皂甙 Rb1 是三七总皂甙的代表成分之一,具有抗肺纤维化等作用,可抑制肺纤维化大鼠肺组织中胶原沉积以及 TGF- β 1 的异常升高、结缔组织生长因子的增多,抑制 Smad2/3 的表达^[21]。黄成亮等^[22]研究发现肺纤维化大鼠模型在应用三七总皂甙和甲基波尼松龙治疗后显示,两组大鼠肺纤维化程度明显减轻,肺组织胶原含量明显降低、单核细胞趋化蛋白含量恢复至正常水平。孙晓芳等^[23]研究发现三七总皂甙对博来霉素诱导的小鼠肺纤维化有一定防治作用,机制可能与上调肺组织蛋白酶 K 表达有关。动物试验也已证实三七能够改善肝脏的微循环,减轻炎症反应,抑制肝星状细胞的增殖以及 I、III 型胶原的合成,对抗肝纤维化具有一定的作用^[24];三七皂甙抗肺纤维化作用机理可能与通过调节肺组织蛋白酶的活性,抑制肺上皮的凋亡,促进成纤维细胞凋亡的作用来实现的^[25-26]。因此,三七皂甙 Rb1 可以作为临床上治疗和防治肺纤维化的新方法,值得进一步深入研究。

3.3 肺纤维化的中医病机及治疗

张炜等^[27]认为,肺纤维化多因“重亡津液”,伤津则阴虚,阴虚则生内热,内热灼上焦,气逆则咳,久咳则肺气痿弱不振,形成肺痿;宋建平^[28]认为,该病与风湿邪气痹阻肺络有关,肺肾虚弱,风湿等邪入中,邪气痹阻胸中,肺因痹而痿。治疗以清肺、养阴、润肺燥、止咳为主,三七皂甙具有抗脂质过氧化作用,改善肺部微循环;抑制炎症细胞的渗出,减少细胞因子的产生和释放;抑制肺纤维细胞增殖,减少胶原的合成,抑制肺纤维化的作用。

4 三七皂甙 Rb1 对肺动脉高压的作用机制

肺动脉高压是以肺血管阻力进行性升高以及血管重构为特征的心肺血管疾病,是慢性阻塞性肺病发病过程的中心环节,其主要病理改变为肺血管收缩和肺血管结构的重塑,进而导致右心功能衰竭甚至死亡,其严重影响慢性阻塞性肺疾病和肺心病的病程变化及预后。

4.1 肺动脉高压与神经体液的关系

杨小晖等^[29]用自制的常压低氧舱,模拟了慢性低氧状态。成功制造出慢性低氧性肺动脉高压动物模型。研究证实缺氧性肺动脉高压发病与许多神经体液因素调节有关。PNS 是钙离子拮抗剂。研究显示,PNS 对动脉损伤后血管平滑肌细胞增生具有抑制作用,并能够通过抑制 ERK1/2 和 p38MAPK 通路活性从而减轻肺动脉高压的程度^[30]。

4.2 三七皂甙 Rb1 对肺动脉高压的作用

中医治疗原发性肺动脉高压症时“重在治肺、兼调心肝”,治法以泻肺开郁、消痰化瘀为主,并辅以通阳化气、疏肝理气。三七具有散瘀止血,消肿定痛的作用,其具有止血不留瘀的特征,为活血化瘀的圣药之一。研究发现,三七皂甙主要成分单体 Rb1,具有相似或相近作用^[31]。宋张娟等^[32]研究证明三七皂甙单体 Rb1,可能通过抑制 ERK 1/2 通路减轻低氧高二氧化碳性肺动脉收缩。刘晓静等^[33]研究发现,在西医治疗的基础上,联合中药气血并调、痰瘀同治的方法,能够提高治疗肺动脉高压的疗效,改善临床症状,降低肺动脉高压,提高患者的生活质量的。

5 结语

肺系疾病是一种可防、可治的临床常见病及多发病,目前临床治疗多选用糖皮质激素、免疫抑制剂、支气管舒张药等药物,但长期使用可能引起毒副作用,对患者的生存率及生活质量无明显改善。鉴于中药的疗效稳定,不良反应小,且不容易产生药物依赖,因此被临床医师广泛应用。三七皂甙 Rb1 作为中药在肺纤维化、肺癌、慢性阻塞性肺病等肺系疾病的治疗中发挥了重要作用。三七皂甙 Rb1 影响肺系疾病发生发展的作用机制主要与肺线粒体膜的流动性、PLA2 和 COX-2、sPLA2 的活性等有关,因而能够抑制炎性细胞渗出与趋化,减少细胞因子产生和释放。综上,三七皂甙 Rb1 可作为药物治疗肺系疾病的潜在靶点,这为肺系疾病的治疗提供了新的思路,但其作用机制仍需要进一步的实验研究,作用效果也需要继续优化,以期今后在临床治疗上提供更加有力的理论依据。

参 考 文 献

[1] 陆燕,潘旭.三七总皂甙中代表性皂苷含量测定方法学的建立及稳定性研究[J].中国药物应用与监测,2014,11(4):

- 88-91.
- [2] 祁燕,袁嘉丽,万春平,等.三七总皂苷对巨噬细胞分 NO、TGF-β1、MMP-9 的影响研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(8):2509-2512.
- [3] 钱桂生.急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征研究进展[J].重庆医学,2012,31(9):769.
- [4] 李忆兰,戴富林,武凡,等.三七皂甙 Rb1 对急性呼吸衰竭大鼠的作用及作用机制的研究[J].环球中医药杂志,2015,8(2):144-148.
- [5] Maniatis NA, Sfika A, Nikitopoulou I, et al. Acid-induced acute lung injury in mice is associated with P44/42 and c-Jun N-terminal kinase activation and requires the function of tumor necrosis factor α receptor 1[J]. Shock, 2012, 38(4):381-386.
- [6] 刘鹏年,李忆兰,张路,等.三七皂苷 Rb1 对大鼠慢性阻塞性肺疾病线粒体的防护作用[J].环球中医药杂志,2015,7(7):794-797.
- [7] 包金凤,张晓文,卢新政,等.参三七皂甙 Rb1、Rg1 预适应对肥厚心肌细胞缺氧复氧损伤细胞凋亡的影响[J].甘肃医药,2010,29(2):121-124.
- [8] 张杰根,戴富林.三七总皂苷对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者血清环氧化酶-2、前列腺素 E2 和磷脂酶 A-2 水平的影响[J].中国基层医药,2014,5(9):1286-1287.
- [9] 孔英君,孙文学,张一梅,等.慢性阻塞性肺病患者肺组织中基质金属蛋白酶抑制剂-1 及基质金属蛋白酶-9 与细胞黏附因子表达的关系[J].中华结核和呼吸杂志,2008,31(2):129-133.
- [10] 符子艺,刘小虹,任吉祥,等.痰热清注射液治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的 Meta 分析[J].中草药,2014,12(6):1222-1223.
- [11] 李伟国.中医辨证治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭[J].中外女性健康研究,2015,(20):192-193.
- [12] 张杰根,戴富林.三七总皂苷治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸衰竭的临床研究[J].中国医药导报,2013,12(36).
- [13] De-Luca D, Baroni S, Vento G, et al. Secretory phospholipase A2 and neonatal respiratory distress: pilot study on broncho-alveolar lavage[J]. Intensive care med, 2008, 34(10):1858-1864.
- [14] Makabe H, Kojika M, Takahashi G, et al. Interleukin-18 levels reflect the long-term prognosis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. J Anesth, 2012, 26: (5) 658-663.
- [15] Deshpande DA, Wang WC, Mellmoyle EL, et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction[J]. Nat med, 2010, 16(11):1299-1304.
- [16] 何涛,陈宏辉,王正根.埃索美拉唑抑制 LPS 诱导小鼠巨噬细胞产生 NO 和 PGE2[J].免疫学杂志,2014,30(1):61-64.
- [17] 张纾难,贾明月,于洋.近 5 年中医呼吸病学术发展述评[J].世界中医药,2014,9(8):969-973.
- [18] 林庆艳,孙中关.细胞因子在肺纤维化发生发展中的作用[J].中国现代实用医学杂志,2006,5(12):37-40.
- [19] Zhang K, Kathleen C, Fllander S, et al. Cellular location of transform-ing growth factor β1 expression in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Am J Pathol, 1995, 4(2):352.
- [20] 李丽娜,张冬梅,李丽君,等.从气血角度探讨纤维化肺脏微环境[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(7):63-65.
- [21] 陈英.三七皂甙的药理研究及临床应用进展[J].广西医学,1998,20(6):1109-1112.
- [22] 黄成亮,王文君,朱惠兰,等.穿心莲内酯对博来霉素致肺纤维化大鼠肺组织羟脯氨酸和 PDGF 表达的影响[J].时珍国医国药,2012,23(4):904-907.
- [23] 孙晓芳,杨会慈,段斐,等.三七总皂苷对肺纤维化小鼠肺组织蛋白酶 k 表达的影响[J].时珍国医国药,2014,25(1):53-55.
- [24] 石小枫,徐曼,刘杞.三七总皂甙对肝纤维化大鼠 I、III 型胶原及 TGF-β1 的影响[J].中药药理与临床,2001,17(2):7-8.
- [25] R. Koslowski, K. Knoch, E. Kuhlisch, et al. Cathepsins in bleomycin in—duced lung injury in rat [J]. CATHEPSINS IN LUNG INJURY, 2003, 2(2):427.
- [26] 李杰平,何平平,于小华,等.实验性肺纤维化大鼠肺组织 Cathepsin B 表达的动态变化[J].中国现代医学杂志,2008,18(1):65-68.
- [27] 张炜,毕小利,马文欢.生地对特发性肺间质纤维化基质重建调控作用的实验研究[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(6):34.
- [28] 宋建平.《金匱要略》所论短气与特发性肺纤维化[J].南京中医药大学学报,1998,14(6):326.
- [29] 杨小晖,黄鹏.三七总皂甙对肺动脉高压大鼠肺动脉病理的影响[J].中国医师杂志,2015,17(10):1532-1535.
- [30] 夏豪,李庚山,许家俐,等.三七总皂甙对动脉损伤后血管平滑肌细胞增殖曲线的影响[J].中国中西医结合杂志,2000,20(S1):10-11.
- [31] 陈峰,王成天,王炎林,等.三七总皂甙及单体 Rb1 对大鼠心肌缺血再灌注的保护效应[J].医学新知杂志,2001,11(1):33-35.
- [32] 宋张娟,唐兰兰,黎关龙,等.三七皂苷单体 Rb1 在低氧高二氧化碳肺动脉收缩中的保护作用及机制[J].中国中西医结合杂志,2012,32(10):1380-1384.
- [33] 刘晓静,孙尚昂.平调气血、痰瘀同治法治疗慢性肺血栓栓塞性肺动脉高压的临床观察[J].中国中医急症,2015,24(10):1841-1842.

(收稿日期:2015-10-18)

(本文编辑:韩虹娟)