

实验研究

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.20.012

舒肺压方对野百合碱诱导肺动脉高压模型大鼠肺动脉压及氧化应激的影响

闫海峰^{1,2}, 王琳^{1,2}, 王贤良¹, 贾壮壮^{1,2}, 王帅¹, 高宁^{1,2}, 刘宇¹, 毛静远¹✉

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市西青区昌凌路88号, 300381; 2. 天津中医药大学

[摘要] 目的 探讨舒肺压方治疗肺动脉高压的可能作用机制。方法 80只SD大鼠随机分为对照组(20只)和造模组(60只),造模组大鼠采用野百合碱(MCT)一次性腹腔注射60 mg/kg诱导14天建立肺动脉高压模型。将造模成功的50只大鼠随机分为模型组、西地那非组和舒肺压方低、中、高剂量组,每组10只。对照组和模型组大鼠给予1 ml/100 g蒸馏水灌胃,西地那非组给予西地那非溶剂25 mg/kg灌胃,舒肺压方低、中、高剂量组分别给予浓度为0.2925、0.5850、1.1700 g/ml的舒肺压方溶液1 ml/100 g灌胃,各组均每日灌胃1次。灌胃14天后检测大鼠右心室收缩压(RVSP)、平均肺动脉压(mPAP),计算右心室肥厚指数(RVHI),检测血清活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)含量及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及过氧化氢酶(CAT)活性,并通过HE染色观察各组大鼠肺组织病理形态学变化。结果 与对照组比较,模型组大鼠RVSP、mPAP、RVHI水平及ROS、MDA含量显著升高,GSH-Px、CAT活性显著降低($P<0.01$),HE染色显示肺动脉内皮连续性破坏,肺小动脉血管壁呈现不规则间断性肥厚,管腔部分狭窄。与模型组比较,西地那非组及舒肺压方各剂量组肺动脉管壁厚度及管腔狭窄程度改善明显;西地那非组和舒肺压方中、高剂量组RVSP、mPAP、RVHI显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),舒肺压方高、中剂量组ROS、MDA含量降低,CAT活性升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与舒肺压方低剂量组比较,舒肺压方高、中剂量组CAT活性显著升高,舒肺压方高剂量组MDA含量显著降低($P<0.01$)。结论 舒肺压方可降低肺动脉高压模型大鼠肺动脉压及肺动脉病理损伤,减轻氧化应激反应,可能是治疗肺动脉高压的机制之一。

[关键词] 肺动脉高压;舒肺压方;野百合碱;平均肺动脉压;氧化应激

肺动脉高压是由内皮功能障碍、肺部炎症、氧化应激等多种因素导致肺动脉压力异常增高的疾病或病理生理综合征,以细胞增殖及病理性血管重构为主要特征,最终会导致右心室衰竭,严重者甚至出现死亡^[1]。有研究^[2]显示,氧化应激过程在肺血管的病理重构、肺动脉高压进程中起着关键作用,抗氧化酶与脂质过氧化产物参与其中,如丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及过氧化氢酶(CAT)等。因此,降低氧化产物及升高抗氧

化酶活性可能成为治疗肺动脉高压的有效路径。舒肺压方是我们临床治疗肺动脉高压的经验方,临床发现其能够改善患者临床症状,提高生活质量。本研究拟从氧化应激角度观察舒肺压方治疗肺动脉高压的可能作用机制,以期对肺动脉高压的中医药治疗提供借鉴。本研究经中国医学科学院放射医学研究所实验动物伦理委员会批准,批号IRM-DWLL-2020158。

1 材料与方法

1.1 动物

健康清洁级雄性SD大鼠80只,6~8周龄,体重230~250 g,由北京斯贝福生物技术有限公司提供,实验动物许可证编号:SCXK(京)2019-0010,

基金项目:教育部“创新团队发展计划”(IRT-16R54);中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者;青年科学基金项目(81904153)

✉ 通讯作者:jymao@126.com

饲养环境通风良好, 温度(20±3)℃, 每日光照 12 h。

1.2 药物

舒肺压方组成: 桔梗 20 g, 丹参 15 g、红花 15 g、山萸肉 15 g。根据人与大鼠体表面积剂量换算法^[3], 饮片由天津中医药大学第一附属医院中药房加工浓缩至低剂量(含生药 0.2925 g/ml)、中剂量(含生药 0.5850 g/ml)及高剂量(含生药 1.1700 g/ml), 其中, 中剂量为临床等效剂量。西地那非粉末(上海源叶生物科技有限公司), 规格 1 g, 批号 X23A8Y42189, 采用蒸馏水溶解配制浓度为 2.5 mg/ml。

1.3 主要试剂及仪器

野百合碱(MCT, 批号 45254), Med Chem Express 公司; 叔戊醇(批号 C10187107), 上海麦克林生化科技有限公司; 三溴乙醇(批号 MKCM1060), Sigma 公司; 无水乙醇(批号 190909), 天津渤化化学试剂有限公司; 4%多聚甲醛固定液(批号 70110900), 北京索莱宝科技有限公司; 苏木精-伊红染色套装(货号 G1003), Servicebio 公司; 活性氧(ROS)酶联免疫试剂盒(货号 JL21051), 上海将来实业有限公司; MDA(货号 A003-1)、GSH-Px(货号 A005-1)、CAT(货号 A007-1-1)试剂盒, 南京建成生物工程研究所。

Power Lab 8/35 多导生理仪及配套压力换能器(埃德仪器国际贸易有限公司); STAT FAX2100 全自动酶标仪, Awareness Technology 公司; Eclipse E100 正置光学显微镜, 日本尼康公司; PE50 导管(外径 0.9 mm, 内径 0.5 mm), Smiths Medical 公司; L550 台式低速大容量离心机, 湘仪离心机仪器有限公司。

1.4 造模、分组及干预方法

80 只 SD 大鼠适应性喂养 7 天, 使用随机数字表法分为对照组 20 只和造模组 60 只, 对照组给予腹腔注射 3 ml/kg 的溶剂(生理盐水: 无水乙醇=8:2), 造模组单次性腹腔注射 MCT(60 mg/kg)建立肺动脉高压大鼠模型^[4], 均饲养观察 14 天。实验第 15 天, 对照组和造模组采用随机数字表法各抽取 10 只, 检测大鼠右心室收缩压(RVSP)、平均肺动脉压(mPAP)的变化, 若造模大鼠 RVSP、mPAP 较对照组显著升高, 差异有统计学意义则提示肺动脉高压大鼠模型制备成功^[4]。将造模成功的 50 只大鼠采用随机数字表法分为模型组、西地那

非组和舒肺压方低、中、高剂量组, 每组 10 只。对照组和模型组大鼠给予 1 ml/100 g 蒸馏水灌胃, 西地那非组给予西地那非溶剂 25 mg/kg 灌胃, 舒肺压方低、中、高剂量组分别给予浓度为 0.2925 g/ml、0.5850 g/ml、1.1700 g/ml 的舒肺压方溶液 1 ml/100 g 灌胃, 各组均每日灌胃 1 次, 连续 14 天。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 一般状态观察 观察各组大鼠体重、食量、活动量、毛发光泽程度以及对外周刺激的反应程度。

1.5.2 肺动脉高压大鼠 RVSP、mPAP 的测定 灌胃 14 天后采用 1.5% 三溴乙醇(0.8 ml/100 g)腹腔注射麻醉大鼠, 用橡皮筋将其仰卧位固定在鼠板上, 用组织剪从外上至内下方向剪开颈部右半侧皮肤, 然后弯镊剥离颈外静脉, 并用细棉线结扎其远心端, 同时, 用止血钳固定细棉线, 轻轻往后牵拉使颈外静脉适度绷紧, 近心端打松结备用。用弯镊柄插入颈外静脉下方, 用眼科剪朝心室方向剪出一个 2~3 mm 的 V 形开口, 用预先自制呈 90°弯曲的 1 ml 注射器针头轻轻插入 V 形开口内, 并轻轻向上挑起, 迅速插入导管, 轻轻旋转导管, 使导管头部朝向内侧, 同时扎紧近心端棉线, 防止出血。打开电脑记录软件, 轻轻推进导管, 根据记录仪所示波形, 判断导管所在位置, 检测大鼠 RVSP、mPAP 的变化。

1.5.3 血清 ROS、MDA 含量及 GSH-Px、CAT 活性检测 灌胃 14 天后剖开大鼠腹腔, 腹主动脉取血, 室温静置 30 min, 4℃离心 15 min(离心转速 3500 r/min, 半径 8.26 cm), 取上层血清, 依次放入标记好的 EP 管中, -80℃保存。本研究主要目的是观察舒肺压方是否具有抗氧化作用, 因此检测氧化指标时去掉了西地那非组。各组(西地那非组除外)采用随机数字表法选取 6 个血清样本, 根据相应的试剂盒操作步骤分别检测 ROS、MDA 的含量及 GSH-Px、CAT 的活性。

1.5.4 右心室肥厚指数(RVHI)的测定 灌胃 14 天后开胸剪开右心耳, 用 50 ml 注射器抽取冰生理盐水, 插入腹主动脉, 缓慢推注, 冲洗干净心脏及肺血管中的血液, 随之取出心脏, 放置冰生理盐水中漂洗, 用滤纸吸净心脏周围的水分, 剪去心房与大血管, 沿室间隔分离左、右心室, 分别称量右心室(RV)及左心室+室间隔(LV+S), 计算右心室肥厚指数(RVHI)=RV/(LV+S)。

1.5.5 肺组织形态学变化 灌胃 14 天后取大鼠相同部位的左肺中上叶,用生理盐水漂洗固定于 4% 的多聚甲醛 72 h,将标本沿肺门横切(4 μm),进而脱水、透明、石蜡包埋,依次经 HE 染色,中性树胶封片,光镜下观察各组大鼠肺组织病理形态学变化。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件分析数据,计量数据均符合正态分布且方差齐,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Dunnett's *T* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况比较

对照组大鼠体重逐日增加,活动量及食量正常,毛发浓密光泽,对外周刺激反应灵敏;与对照组比较,腹腔注射 MCT 第 7 天造模组大鼠活动量与食量逐渐减小,对一般外周刺激反应迟钝,倦卧,毛发枯燥少泽;第 14 天开始出现呼吸频率加快,口鼻及四肢肢端发绀,并持续加重,第 21 天模型组死亡 1 只。西地那非组和舒肺压方各剂量组给药 7 天后,大鼠灵活动度、食量均较前改善,舒肺压方高、中剂量组大鼠灵活动度及毛发光泽度较西地那非组改善明显。

2.2 各组大鼠 RVSP、mPAP 及 RVHI 水平比较

表 1 示,与对照组比较,模型组 RVSP、mPAP 及 RVHI 显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,西地那非组及舒肺压方中、高剂量组 RVSP、mPAP 及 RVHI 显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),舒肺压方低剂量组仅 RVSP 降低 ($P < 0.05$),而 mPAP、RVHI 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与西地那非组比较,舒肺压方各剂量组各指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。舒肺压方各剂量组组间比较, RVSP、mPAP 及 RVHI 水平差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 各组大鼠肺组织病理形态学比较

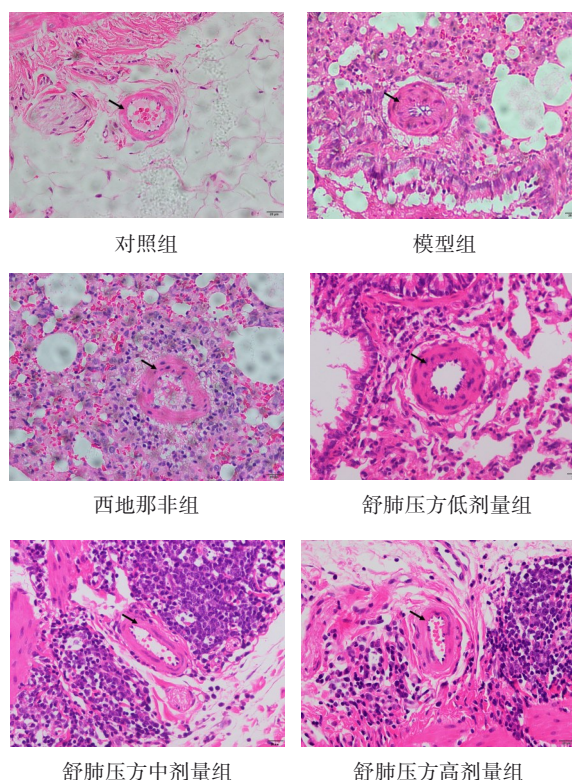
图 1 (扫描本文二维码获取彩图) 示,对照组大鼠肺组织结构表现正常,肺动脉内膜完整平滑,排列整齐,肌层无增厚;模型组大鼠肺动脉内皮连续性破坏,肺小动脉血管壁呈现不规则间断性肥厚,管腔部分狭窄,有效面积明显减小;与模型组比较,西地那非组及舒肺压方各剂量组肺动脉管壁厚度及管腔狭窄程度改善明显。

表 1 各组大鼠 RVSP、mPAP 及 RVHI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	RVSP/mmHg	mPAP/mmHg	RVHI
对照组	10	35.92 $\pm$ 4.71	16.66 $\pm$ 2.85	0.25 $\pm$ 0.01
模型组	9	75.41 $\pm$ 14.08 ^{a)}	35.24 $\pm$ 4.52 ^{a)}	0.48 $\pm$ 0.07 ^{a)}
西地那非组	10	41.52 $\pm$ 7.92 ^{b)}	22.99 $\pm$ 2.22 ^{b)}	0.35 $\pm$ 0.04 ^{b)}
舒肺压方低剂量组	10	53.02 $\pm$ 13.04 ^{c)}	28.13 $\pm$ 7.90	0.38 $\pm$ 0.11
舒肺压方中剂量组	10	49.81 $\pm$ 8.50 ^{b)}	25.17 $\pm$ 3.28 ^{c)}	0.36 $\pm$ 0.06 ^{c)}
舒肺压方高剂量组	10	47.24 $\pm$ 6.42 ^{b)}	22.86 $\pm$ 3.55 ^{b)}	0.36 $\pm$ 0.08 ^{c)}

注: RVSP, 右心室收缩压; mPAP, 平均肺动脉压; RVHI, 右心室肥厚指数。

a) 与对照组比较, $P < 0.01$; b) 与模型组比较, $P < 0.01$; c) 与模型组比较, $P < 0.05$ 。



注: 箭头所指为肺动脉管壁。

图 1 各组大鼠肺组织病理形态学的变化(HE 染色, $\times 40$)

2.4 各组大鼠血清 ROS、MDA 含量及 GSH-Px、CAT 活性比较

表 2 示,与对照组比较,模型组大鼠血清 ROS、MDA 含量显著升高, GSH-Px、CAT 活性显著降低 ($P < 0.01$);与模型组比较,舒肺压方高剂量组 ROS、MDA 含量降低, GSH-Px、CAT 活性升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),舒肺压方中剂量组 ROS、MDA 含量降低, CAT 活性升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),舒肺压方低剂量组 ROS、MDA 含量及 GSH-Px、CAT 活性差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与舒肺压方低剂量组比较,舒肺压方高、

表2 各组大鼠血清 ROS、MDA 含量及 GSH-Px、CAT 活性比较 (x̄ ± s)

组别	鼠数	ROS/U·ml ⁻¹	MDA/nmol·ml ⁻¹	GSH-Px/μmol·L ⁻¹	CAT/U·ml ⁻¹
对照组	6	37.27±19.74	3.81±0.54	3310.61±363.33	10.05±0.61
模型组	6	72.66±9.46 ^{a)}	6.19±0.37 ^{a)}	2367.20±374.29 ^{a)}	5.84±0.67 ^{a)}
舒肺压方低剂量组	6	60.82±12.57	5.64±0.41	2552.41±426.30	6.38±0.42
舒肺压方中剂量组	6	50.04±10.80 ^{b)}	5.10±0.47 ^{c)}	2598.71±405.82	8.10±0.31 ^{c) d)}
舒肺压方高剂量组	6	45.77±15.76 ^{c)}	4.71±0.56 ^{c) d)}	2928.62±313.44 ^{b)}	8.29±0.19 ^{c) d)}

注：ROS，活性氧；MDA，丙二醛；GSH-Px，谷胱甘肽过氧化物酶；CAT，过氧化氢酶。
a) 与对照组比较， $P<0.01$ ；b) 与模型组比较， $P<0.05$ ；c) 与模型组比较， $P<0.01$ ；d) 与舒肺压方低剂量组比较， $P<0.01$ 。

中剂量组 CAT 活性显著升高，舒肺压方高剂量组 MDA 含量显著降低 ($P<0.01$)。

3 讨论

我们经过多年临床实践，认为“瘀阻肺心”是肺动脉高压的病机特点。肺朝百脉，辅心行血，诸因所致肺之功能失常，宣降失常，治节失调，则心血运行受阻，停而为瘀，其病先发于肺，后及于心，或先发于心，心血瘀阻，后累及肺，肺气宣降受阻，心肺同病，瘀血痹阻心肺脉络^[5]。舒肺压方中桔梗为君，宣肺通脉，肺气宣通，则脉通瘀去；丹参活血化瘀，疏利血脉，为行血良品；红花活血祛瘀之功较佳，丹参、红花均为臣药，二者并用，化瘀通脉之效尤佳；山茱萸为佐药，有敛阴固精、涵养心肺、养阴通脉之功。四药共奏宣肺化瘀、养阴通脉之效。现代药理研究表明，丹参化合物成分丹参酮 IIA 及磺酸钠、丹参素可抑制肺动脉平滑肌细胞增殖、改善大鼠右心室及肺动脉重构^[6-7]，红花黄色素注射液可改善慢性肺源性心脏病合并右心衰竭症状^[8]，桔梗^[9]、山茱萸^[10]有降低炎症因子水平、抑制氧化应激反应，改善气道及肺部损伤的作用。

目前临床用于治疗肺动脉高压的药物包括合成前列腺素 I2 (PGI2)、依前列醇及 PGI2 类似物、5 型磷酸二酯酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂、内皮素受体拮抗剂等，其中 5 型磷酸二酯酶抑制剂代表药物西地那非在治疗肺动脉高压中广泛应用，具有有效缓解患者症状、增加活动耐量、改善血流动力学参数及调节氧化应激等作用^[11-12]，故本研究选择西地那非作为阳性对照药物。本研究使用单次性腹腔注射 MCT 构建肺动脉高压大鼠模型，模型组大鼠 RVSP、mPAP、RVHI 升高，HE 染色显示大鼠肺动脉内皮连续性破坏，肺小动脉血管壁呈现不规则间断性肥厚，管腔部分狭窄，有效面积明显减小。而经西地那非和舒肺压方干预后，西地那非组及舒肺压方中、高剂量组 RVSP、mPAP 及

RVHI 显著降低，且各给药组之间差异无统计学意义；HE 染色显示各给药组肺动脉管壁厚度及管腔狭窄程度改善明显，说明西地那非和中、高剂量的舒肺压方均可明显降低肺动脉压，改善右心室肥厚及肺动脉病理损伤。

氧化应激是肺动脉高压进程中的关键因素，因组织、细胞内氧自由基生成与清除之间不平衡，导致体内或组织细胞 ROS 过量产生及抗氧化酶与脂质过氧化产物失衡引起氧化损伤的过程^[13]。ROS 蓄积过多可激活/抑制一系列信号通路，进而引起内皮功能障碍、肺血管收缩及重构，造成肺部血管管腔狭窄，阻力增加，肺动脉压进行性升高^[14]。GSH-Px、CAT 均属于酶类抗氧化系统，GSH-Px 是人体内一种过氧化物酶，具有清除过氧化氢 (H₂O₂)、催化脂质过氧化的作用；CAT 可催化 H₂O₂ 为氧和水，保护细胞结构及功能完整性^[15]。MDA 是最常见的脂质过氧化过程当中的生物活性标志物，其在血液中的含量能够反映机体脂质过氧化程度^[16]。本研究结果显示，模型组大鼠血清 ROS、MDA 含量均显著升高，GSH-Px、CAT 活性显著降低，说明存在氧化应激反应。而舒肺压方各剂量组可不同程度降低 MDA、ROS 含量及升高 CAT、GSH-Px 活性，且舒肺压方高、中剂量组 CAT 活性较舒肺压方低剂量组明显升高，舒肺压方高剂量组 MDA 含量较低剂量组明显降低，说明高剂量的舒肺压方改善氧化应激反应效果更好。

综上所述，舒肺压方可降低肺动脉高压模型大鼠肺动脉压及肺动脉病理损伤，减轻氧化应激反应可能是其重要机制，但其降低肺动脉高压的具体蛋白作用机制有待进一步研究。

参考文献

[1] GUIGNABERT C, DORFMULLER P. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2013, 34(5): 551-559.

- [2] RACANELLI AC, KIKKERS SA, CHOI AMK, et al. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease [J]. *Autophagy*, 2018, 14(2):221-232.
- [3] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(9):1069-1072.
- [4] 孙波, 刘文利. 右心导管测定大鼠肺动脉压的实验方法[J]. *中国医学科学院学报*, 1984, 6(6):465-467.
- [5] 徐欣, 曲妮妮. 基于现代文献研究肺动脉高压中医证型分布规律[J]. *河南中医*, 2019, 39(2):245-249.
- [6] LUO Y, XU DQ, DONG HY, et al. Tanshinone IIA inhibits hypoxia-induced pulmonary artery smooth muscle cell proliferation via Akt/Skp2/p27-associated pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e108753.
- [7] WANG J, LU W, WANG W, et al. Promising therapeutic effects of sodium tanshinone IIA sulfonate towards pulmonary arterial hypertension in patients [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(2):169-172.
- [8] 李明. 红花黄色素注射液改善慢性肺源性心脏病合并右心衰竭的临床疗效分析[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(15):2367-2369.
- [9] TAO W, SU Q, WANG H, et al. Platycodin D attenuates acute lung injury by suppressing apoptosis and inflammation in vivo and in vitro [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 27(1):138-147.
- [10] KIM SH, KIM BK, LEE YC. Effects of Corni fructus on ovalbumin-induced airway inflammation and airway hyper-responsiveness in a mouse model of allergic asthma [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2012, 9(1):9. doi: 10.1186/1476-9255-9-9.
- [11] GALIÈ N, GHOFrani HA, TORBICKI A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(20):2148-2157.
- [12] SEMEN K, YELISYEYEVA O, JAROCKA-KARPOWICZ I, et al. Sildenafil reduces signs of oxidative stress in pulmonary arterial hypertension: evaluation by fatty acid composition, level of hydroxynonenal and heart rate variability [J]. *Redox Biol*, 2016, 7:48-57. doi: 10.1016/j.redox.2015.11.009.
- [13] ZOLTY R. Pulmonary arterial hypertension specific therapy: the old and the new [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 214:107576. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107576.
- [14] BIRUKOV KG. Cyclic stretch, reactive oxygen species, and vascular remodeling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(7):1651-1667.
- [15] 宫健伟, 孙喜灵, 王超云, 等. 四君子汤对脾气虚模型大鼠血清 SOD, CAT 和 GSH-Px 及 MDA 的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(1):46-47.
- [16] TSIKAS D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges [J]. *Anal Biochem*, 2017, 524:13-30. doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021.

Effect of *Shufeiya Formula* (舒肺压方) on Pulmonary Arterial Pressure and Oxidative Stress in Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension Model Rats

YAN Haifeng^{1,2}, WANG Lin^{1,2}, WANG Xianliang¹, JIA Zhuangzhuang^{1,2}, WANG Shuai¹, GAO Ning^{1,2}, LIU Yu¹, MAO Jingyuan¹

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300381; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism of *Shufeiya Formula* (舒肺压方) on pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods** Eighty SD rats were randomly divided into control group (n=20) and modeling group (n=60), and 60 mg/kg monocrotaline (MCT) was intraperitoneally injected for 14 days in the modeling group to establish the PAH model. The successfully modeled 50 rats were randomly divided into a model group, a positive drug group, and *Shufeiya Formula* low, medium, and high dose groups, with 10 rats in each group. The rats in the control group and the model group were given 1 ml/100 g distilled water by gavage; the positive drug group was given 25 mg/kg sildenafil by gavage; the *Shufeiya Formula* low, medium and high dose groups were administered with *Shufeiya Formula* solution by gavage at the concentration of 0.2925, 0.5850 and 1.1700 g/ml, respectively. The interventions in all groups were administered once daily. After 14 consecutive days, the right ventricular systolic pressure (RVSP) and mean pulmonary artery pressure (mPAP) were measured; the right ventricular hypertrophy index (RVHI) was calculated; the serum content of reactive oxygen species (ROS) and malondialdehyde (MDA), and the glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase (CAT) activities were detected; HE staining was used to assess the

pathomorphological changes of lung tissues. **Results** Compared to those in the control group, the levels of RVSP, mPAP and RVHI, and the content of ROS and MDA in the model group significantly increased, while the GSH-Px and CAT activities significantly decreased ($P < 0.01$); the HE staining results showed that the pulmonary artery endothelium in the model group was continuously destructed; irregular and intermittent hypertrophy were seen in the pulmonary arterioles, and there was partial stenosis of the lumen. Compared to the model group, the positive drug group and *Feishuya Formula* groups at different doses significantly improved the pulmonary artery wall thickness and lumen stenosis degree; the positive drug group and *Feishuya Formula* medium and high dose groups had lower RVSP, mPAP and RVHI levels ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); *Feishuya Formula* medium and high dose groups had decreased ROS and MDA content, as well as increased CAT activity ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared to those in the *Feishuya Formula* low dose group, the CAT activity significantly increased in the medium and high dose groups, and the MDA content was reduced in the high dose group ($P < 0.01$). **Conclusion** *Feishuya Formula* can decrease the the pulmonary artery pressure, relieve the pathological damage of pulmonary artery, and reduce the oxidative stress, which may be the possible mechanism of treating PAH.

Keywords pulmonary artery hypertension; *Shufeiya Formula* (舒肺压方); monocrotaline; mean pulmonary artery pressure; oxidative stress

(收稿日期: 2021-04-21; 修回日期: 2021-08-10)

[编辑: 邓 媛]

广告

“固肾安胎丸”和“养血口服液”临床应用与学术研究 征 文 通 知

高龄孕妇妊娠困难, 产后气血亏虚等问题是妇产科临床长期面临的主要问题之一。固肾安胎丸在助孕、安胎、辅助生殖方面以及养血口服液在产后补益气血方面的临床疗效, 已得到广大临床医生的认可。为进一步促进中医药临床的繁荣与发展, 为临床医生提供一个“妇产科临床用药应用交流”的学术平台, 黄山曼迪药业有限公司决定, 自2021年10月起, 举办“固肾安胎丸”和“养血口服液”有奖征文活动。

征文内容: 1. 固肾安胎丸改善卵巢储备功能的临床应用; 2. 固肾安胎丸对女性促性腺激素分泌水平及相关调节机制的临床研究; 3. 固肾安胎丸改善子宫内膜薄性不孕症的临床研究; 4. 固肾安胎丸对于体外受精胚胎移植术助孕患者临床妊娠结局的影响; 5. 固肾安胎丸治疗多囊卵巢综合征的临床应用; 6. 固肾安胎丸典型病例和病案讨论; 7. 养血口服液治疗缺铁性贫血的临床疗效研究; 8. 养血口服液用于人工流产后术后的临床疗效观察; 9. 养血口服液治疗产后贫血临床疗效评价; 10. 养血口服液对改善肿瘤放化疗后、术后贫血的临床观察; 11. 养血口服液典型病例和病案讨论。

征稿要求: 1. 论文重点突出, 科学性强, 论证充分, 数据准确, 结果真实可靠; 2. 论文未公开发表, 另附300—400字的中文摘要, 包括“研究目的、方法、结果、结论”四部分简要内容, 综述文章不超5000字; 3. 论文请注明题目、姓名、作者单位、邮编、摘要、关键词、正文、参考文献等; 4. 请将论文电子版发至邮箱(at_marketing@163.com), 并注明“有奖征文”字样, 并附联系方式; 5. 征文截稿日期为2022年1月30日。所有论文恕不退稿, 请撰稿者自留底稿。

稿件评审: 主办单位将组织相关学科著名专家对来稿进行评选活动, 将选择部分优秀论文在核心期刊或主要专业期刊发表, 并附另外奖项。

奖项设置: 一等奖: 3名, 相关专业国内核心期刊发表论文, 并与妇产科医学泰斗同游一次古徽州; 二等奖: 10名, 赞助一次参加学术会议的费用并协助在相关专业国内核心期刊发表论文; 三等奖: 20名, 择优在相关国内专业期刊发表论文。礼遇酬谢: 凡参加本项活动的所有第一作者均可获得黄山曼迪药业有限公司赠送的精美纪念品一份。

欢迎广大临床医生踊跃参加本项活动! **联系人:** 张先生 010-64965548, 13718971552