

# 基于 Piezo1 通道的中药干预动脉粥样硬化研究进展

文礼珍, 夏明峰, 徐 涵, 洪甜影, 赵 莹, 李 静

(山东中医药大学中医药创新研究院, 山东 济南 250355)

**[摘要]** 动脉粥样硬化的发病机制与内皮损伤、免疫以及细胞增殖、凋亡等密切相关。Piezo1 是一种新型的机械敏感阳离子通道, 能通过调控内皮细胞、免疫细胞、血管平滑肌细胞等途径干预动脉粥样硬化的发生发展。研究发现, 丹参、黄芪-丹参、人参皂苷 Rg1-三七皂苷 R1-原儿茶醛干预动脉粥样硬化的机制与 Piezo1 通道密切相关。今后可基于 Piezo1 通道开展更多中药干预动脉粥样硬化的研究。参考文献 35 篇。

**[关键词]** Piezo1; 动脉粥样硬化; 内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 中药

**[中图分类号]** R259.414

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0257-358X(2023)11-1240-05

**DOI:** 10.16295/j.cnki.0257-358x.2023.11.020

## Study Progress on Chinese Materia Medica in Intervention in Atherosclerosis Based on Piezo1 Channel

WEN Lizhen, XIA Mingfeng, XU Han, HONG Tianying, ZHAO Ying, LI Jing

(Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

**Abstract** The pathogenesis of atherosclerosis is closely related to endothelial injury, immunity, and proliferation and apoptosis of cells. Piezo1, a novel mechanosensitive cationic channel, is involved in the development of atherosclerosis in several aspects, including regulating endothelial cells, immune cells, and vascular smooth muscle cells. Researches have found that the mechanism of intervention in atherosclerosis by Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*), Huangqi (*Astragali Radix*)-Danshen, and Ginsenoside Rg1-Notoginsenoside R1-Protocatechuic aldehyde is closely related to Piezo1 channel. More researches on Chinese materia medica in intervention in atherosclerosis based on Piezo1 channel should be conducted in future. Reference list includes 35 articles.

**Keywords** Piezo1; atherosclerosis; endothelial cell; vascular smooth muscle cell; Chinese materia medica

**[收稿日期]** 2023-04-21

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(编号:82174196);山东省自然科学基金重大项目(编号:ZR2020ZD16);山东省自然科学基金青年基金项目(编号:ZR2022QH340)

**[作者简介]** 文礼珍(1991—),女,湖南郴州人,2020 年级硕士研究生,研究方向:心血管疾病机制的研究。邮箱:wenleezhen@163.com,电话:17853149830。

**[通信作者]** 李静(1966—),女,山东济南人,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事机械力敏感通道 Piezo1 调控心血管疾病的分子机制及相关中医药干预研究。邮箱:bmsjingl@leeds.ac.uk,电话:13826271799。

动脉粥样硬化(AS)是心血管疾病的主要病理基础,严重危害人类健康<sup>[1]</sup>。除高血脂、高血压、糖尿病、吸烟等致病因素外,机械力(如血流剪切力、压力和拉伸)也参与了 AS 的发生发展。Piezo1 是一种新型的机械敏感阳离子通道,可将机械力转化为电信号或化学信号<sup>[2]</sup>,并在不同的细胞生物学机制中发挥重要作用,包括调节炎症反应、免疫功能以及细胞增殖、凋亡等。新近研究报道了 Piezo1 在 AS 中的关

键作用,也有研究发现中药有效成分可通过干预Piezo1影响 $Ca^{2+}$ 内流,从而改善内皮稳态和血管平滑肌细胞(VSMC)功能,进而延缓AS进程。本文对Piezo1介导拉伸和湍流剪切应力等不同机械力在AS中的作用,以及中药通过调控Piezo1改善AS的研究进展进行综述,为临床防治AS提供新思路。

## 1 Piezo1的发现

Piezo1是一种钙信号传导的阳离子通道,2006年被首次报道<sup>[3]</sup>。2010年Ardem Patapoutian教授领导的研究组在Neuro2A神经母细胞瘤细胞系中,利用基因沉默和膜片钳技术,首次发现并确定了Fam38A基因表达的蛋白是细胞机械力敏感蛋白,并将此基因命名为Piezo1<sup>[4]</sup>。Piezo1呈三聚体三叶螺旋桨状结构,嵌入在脂质双分子层中,是感知机械力的离子通道<sup>[5]</sup>。当机械力刺激细胞时,诱导Piezo1通道开放,促使钙离子( $Ca^{2+}$ )、钾离子( $K^+$ )和钠离子( $Na^+$ )进入细胞内,调节蛋白质合成、炎症因子分泌及细胞迁移、增殖、凋亡等功能<sup>[6]</sup>。研究发现,Piezo1在小鼠血管内皮细胞中呈高表达,在小鼠全身和内皮细胞中特异性敲除Piezo1后,小鼠会出现血管成熟和重构缺陷、一氧化氮(NO)生成障碍、血管异常扩张等表型<sup>[6-7]</sup>。由此可见,Piezo1在血管功能调控中发挥重要作用。

## 2 Piezo1与动脉粥样硬化

### 2.1 Piezo1与内皮细胞

内皮细胞的激活是AS发生的关键环节。血流产生的机械力可影响内皮功能,从而启动血管信号调节。内皮细胞通过Piezo1感知不同的血流变化,并将血流剪切力转化成电化学信号,从而调节内皮细胞功能。层流激活内皮细胞Piezo1,诱导内皮细胞释放三磷酸腺苷(ATP),激活Gq/G11偶联的 $P_2Y_2$ 受体,进而激活磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)信号通路,促进丝氨酸1177位点的内皮型NO合酶(eNOS)的磷酸化,导致NO形成增加,从而维持非炎症性、非增殖性/移动性的静态内皮细胞,启动Piezo1依赖性 $Ca^{2+}$ 进入并触发AS保护信号<sup>[8]</sup>。湍流作用于内皮细胞Piezo1,使 $Ca^{2+}$ 内流增加,导致Gq/G11诱导的整合素 $\alpha_5$ 激活,进而激活核因子 $\kappa B$ (NF- $\kappa B$ )/黏着斑激酶(FAK),促进血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等炎症因子的表达,从而加剧AS的发展<sup>[9]</sup>。此外,Zhang等<sup>[10]</sup>在模拟湍流的实验中发现,振荡剪切应力(OSS)可诱导膜联蛋白

A2(ANXA2)的去磷酸化,促进其与整合素 $\alpha_5$ 结合,使VCAM-1表达升高,而将Piezo1沉默后,ANXA2去磷酸化和VCAM-1表达都被抑制。VCAM-1是一种血管细胞黏附分子,能介导炎症细胞与内皮细胞的黏附和迁移过程,Piezo1上调VCAM-1表达,可能促进单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞的黏附和浸润,进而促进AS斑块形成<sup>[9]</sup>。以上研究表明,Piezo1通过感知不同的血流模式,介导特异的下游信号通路,在AS病理的发展中发挥调节作用。

新近研究表明,内皮细胞特异性敲除Piezo1对AS具有保护作用<sup>[9]</sup>。Yang等<sup>[11]</sup>在氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的内皮细胞模型中发现,ox-LDL可上调Piezo1表达,并增强其下游信号通路YAP/PTZ活性;用小干扰RNA(siRNA)干扰内皮细胞Piezo1表达,可抑制内皮细胞的YAP/TAZ通路,降低 $Ca^{2+}$ 流入,抑制YAP核易位,进而抑制炎症反应。Albaran-Juarez等<sup>[9]</sup>发现,在高脂饮食诱导的低密度脂蛋白受体基因敲除模型小鼠中,内皮细胞Piezo1特异性敲除可抑制整合素激活,降低炎症信号通路,从而减少主动脉根部、头臂干动脉以及颈总动脉AS面积。上述研究提示,Piezo1参与调控不同信号通路,调节内皮细胞功能,进而延缓AS进程。

### 2.2 Piezo1与免疫细胞

免疫细胞在AS细胞病理学中占有重要位置。机械力作用于内皮细胞可激活内皮防御系统,而内皮细胞的激活伴随着免疫细胞(如单核细胞)的招募,这些免疫细胞分化为巨噬细胞并转化为充满脂质的泡沫细胞是AS的标志。

近年来,有报道了机械力在免疫细胞中的重要作用。Solis等<sup>[12]</sup>发现Piezo1可以感知髓系细胞中的振荡压力,并触发炎症反应;Piezo1的缺失可导致促炎细胞因子和趋化因子的表达缺失。Piezo1参与T细胞的激活<sup>[13]</sup>、NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体的启动<sup>[14]</sup>。Liu等<sup>[13]</sup>揭示了Piezo1对T细胞活化和募集有重要作用。Wu等<sup>[15]</sup>在小鼠肺泡巨噬细胞实验中发现,Piezo1介导的周期性拉伸通过促进线粒体活性氧生成而触发NLRP3炎症小体。Maruyama等<sup>[16]</sup>发现周期性拉伸巨噬细胞能抑制NLRP3炎症小体。另一项研究发现,皮肤组织受到压力后NLRP3蛋白表达升高,白细胞介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )表达降低<sup>[17]</sup>。以上研究表明,Piezo1是免疫细胞的重要基因,可以触发促炎或抗炎反应。因此,Piezo1对

AS 形成过程中的免疫反应至关重要。

### 2.3 Piezo1 与 VSMC

VSMC 的增殖对 AS 的形成具有重要影响。在 AS 早期, VSMC 从中膜迁移到内膜, 巨噬细胞迁移并释放单核细胞趋化因子 1(MCP-1) 和 IL-1 $\beta$ , 从而导致动脉管腔狭窄、促进斑块形成。在晚期 AS 斑块中, VSMC 细胞表型发生转化, 细胞外基质增多, 纤维帽破裂, 从而加快 AS 进展<sup>[18]</sup>。Piezo1 通过介导剪切力、拉伸力等机械力来调节 VSMC 增殖和凋亡。有研究表明, 当内皮细胞被拉伸时, 内皮细胞调节 VSMC 表型转化, 导致 VSMC 标记基因表达升高, 内皮标记物减少, 从而加快 AS 进程<sup>[19-20]</sup>。Piezo1 在剪切应力、压力和循环拉伸等各种机械力的传感和转导中非常重要, 循环拉伸可促进 VSMC 增殖<sup>[21]</sup>。在大鼠静脉 VSMC 中, 拉伸可下调 miR-223 和 miR-153, 通过激活胰岛素样生长因子-1 受体刺激 VSMC 增殖<sup>[22]</sup>。此外, Piezo1 还可通过多种机制加速和调节 VSMC 增殖<sup>[23]</sup>。在小鼠和家兔中, 拉伸可与 ox-LDL、去甲肾上腺素发挥协同作用, 通过触发 ERK 信号通路加快 VSMC 增殖<sup>[24-25]</sup>。Randolph 等<sup>[26]</sup>发现, Piezo1 能介导基质金属蛋白酶(MMPs)、血小板衍生生长因子(PDGF)等细胞增殖相关因子的表达, 导致 VSMC 持续增殖, 加快 AS 进展<sup>[27]</sup>。

### 3 中药通过调节 Piezo1 通路治疗 AS

当前, 有关中药干预 AS 作用机制的研究正在不断深入, 有学者将研究方向聚焦于中药及其有效成分对 Piezo1 通路的影响, 并取得一定进展。

丹参是唇形科植物丹参的根及根茎, 具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈等功效。研究发现, 丹参的活性成分丹酚酸 B(SalB) 可降低动脉壁脂质沉积, 抗氧化应激, 改善血液流动力学和抗炎损伤, 从而保护内皮细胞功能, 阻止冠状动脉疾病发展<sup>[28]</sup>。此外, SalB 还可降低糖尿病 ApoE<sup>-/-</sup> 模型小鼠血糖和血脂水平, 预防并减轻 AS 斑块形成<sup>[29-30]</sup>。笔者团队通过对人脐静脉内皮细胞(HUVEC)进行钙测定, 同时对 TRP 通道家族中的 TRPM2、TRPV4、TRPC5 通道进行验证, 发现 SalB 是 Piezo1 通道的特异性抑制剂; 进一步实验发现, 在高脂喂养的巨噬细胞特异性敲除 Piezo1 模型小鼠中, SalB 抑制 AS 斑块形成的作用明显减弱, 表明 SalB 改善 AS 的疗效依赖 Piezo1<sup>[31]</sup>。

益气活血是中医治疗 AS 的关键方法, 该法的代

表药对黄芪-丹参在 AS 治疗中应用广泛。张蒙等<sup>[32-33]</sup>通过实验发现, 黄芪丹参药物血清对低流体切应力诱导的 HUVEC 炎症和功能紊乱有保护作用, 其机制与调控机械敏感性阳离子通道 Piezo1 有关; 且低流体切应力能下调 VSMC 的 Piezo1 表达, 从而激活炎症反应, 诱导的 VSMC 增殖和迁移。裴可<sup>[34]</sup>发现黄芪、丹参及其组分配伍可以抑制钙离子内流, 降低 YAP/TAZ 和炎症相关标志物的表达, 进而干预周细胞 Piezo1/YAP/JNK 信号轴, 改善炎症反应, 发挥抗 AS 效应。

人参皂苷 Rg1(Ginsenoside Rg1)-三七皂苷 R1(Notoginsenoside R1)-原儿茶醛(Protocatechuic aldehyde, PCAD), 简称 RRP。RRP 是复方丹参片的有效成分, 具有活血化瘀、通脉止痛功效。Zhang 等<sup>[35]</sup>发现, RRP 可以有效减少 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 AS 斑块区域, 降低小鼠血脂水平, 并改善其内皮功能。此外, 在利用低流体切应力诱导的 HUVEC 损伤模型中, RRP 能修复细胞形态, 抑制细胞过度增殖, 改善细胞迁移, 增加细胞管状结构, 影响 AKT-PI3K/AKT 信号通路, 从而延缓 AS 形成<sup>[35]</sup>, 提示 Piezo1 可能是 RRP 治疗 AS 的靶点。

### 4 结语

AS 是心血管疾病的关键病理过程, 也是威胁人类健康的重要因素。Piezo1 作为一种机械力传感器, 在 AS 的发生发展中具有重要作用。当前研究表明, Piezo1 可通过对内皮细胞、免疫细胞、VSMC 的调控影响 AS 的发生发展。目前 AS 的治疗仍然面临严峻挑战, Piezo1 可能是中药治疗 AS 的有效靶点。探讨中医药调控 Piezo1 通道干预 AS 的作用与机制, 能为临床治疗 AS 提供新的思路。

#### [参考文献]

- [1] SONG PG, FANG Z, WANG HY, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(5): e721-e729.
- [2] HUANG H, KAMM R D, LEE R T. Cell mechanics and mechanotransduction: pathways, probes, and physiology[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(1): C1-C11.
- [3] SATOH K, HATA M, TAKAHARA S, et al. A novel membrane protein, encoded by the gene covering KIAA0233, is transcriptionally induced in senile plaque-associated astrocytes[J]. *Brain Res*, 2006, 1108(1): 19-27.
- [4] COSTE B, MATHUR J, SCHMIDT M, et al. Piezo1 and

- Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels[J]. *Science*,2010,330(6000):55-60.
- [5] BEECH D J,KALLI A C. Force sensing by piezo channels in cardiovascular health and disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2019,39(11):2228-2239.
- [6] RIDONE P,VASSALLI M,MARTINAC B. Piezo1 mechanosensitive channels;what are they and why are they important[J]. *Biophys Rev*,2019,11(5):795-805.
- [7] LI J,HOU B,TUMOVA S,et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force[J]. *Nature*,2014,515(7526):279-282.
- [8] IRING A,JIN Y J,ALBARRAN-JUAREZ J,et al. Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure[J]. *J Clin Invest*,2019,129(7):2775-2791.
- [9] ALBARRAN-JUAREZ J,IRING A,WANG SP,et al. Piezo1 and Gq/G11 promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation[J]. *J Exp Med*,2018,215(10):2655-2672.
- [10] ZHANG C,ZHOU T,CHEN Z,et al. Coupling of integrin  $\alpha 5$  to annexin A2 by flow drives endothelial activation[J]. *Circ Res*,2020,127(8):1074-1090.
- [11] YANG Y,WANG D Y,ZHANG C X,et al. Piezo1 mediates endothelial atherogenic inflammatory responses via regulation of YAP/TAZ activation[J]. *Hum Cell*,2022,35(1):51-62.
- [12] SOLIS A G,BIELECKI P,STEACH H R,et al. Mechanosensation of cyclical force by PIEZO1 is essential for innate immunity[J]. *Nature*,2019,573(7772):69-74.
- [13] LIU C S C,GANGULY D. Mechanical cues for T cell activation:role of Piezo1 mechanosensors[J]. *Crit Rev Immunol*,2019,39(1):15-38.
- [14] SUN Y,LENG P,SONG M X,et al. Piezo1 activates the NLRP3 inflammasome in nucleus pulposus cell-mediated by  $Ca^{2+}$ /NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2020,(85):106681.
- [15] WU J B,YAN Z B,SCHWARTZ D E,et al. Activation of NLRP3 inflammasome in alveolar macrophages contributes to mechanical stretch-induced lung inflammation and injury[J]. *J Immunol*,2013,190(7):3590-3599.
- [16] MARUYAMA K,SAKISAKA Y,SUTO M,et al. Cyclic stretch negatively regulates IL-1 $\beta$  secretion through the inhibition of NLRP3 inflammasome activation by attenuating the AMP kinase pathway[J]. *Front Physiol*,2018,9:802.
- [17] STOJADINOVIC O,MINKIEWICZ J,SAWAYA A,et al. Deep tissue injury in development of pressure ulcers;a decrease of inflammasome activation and changes in human skin morphology in response to aging and mechanical load[J]. *PLoS One*,2013,8(8):e69223.
- [18] MIANO J M,FISHER E A,MAJESKY M W. Fate and state of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Circulation*,2021,143(21):2110-2116.
- [19] LAI M W,CHOW N,CHECCO A,et al. Systems biology analysis of temporal dynamics that govern endothelial response to cyclic stretch[J]. *Biomolecules*,2022,12(12):1837.
- [20] GROOTAERT M O J,BENNETT M R. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis;time for a re-assessment[J]. *Cardiovasc Res*,2021,117(11):2326-2339.
- [21] MANTELLA L E,QUAN A,VERMA S. Variability in vascular smooth muscle cell stretch-induced responses in 2D culture[J]. *Vasc Cell*,2015,7:7.
- [22] SONG L,DUAN P,GUO P,et al. Downregulation of miR-223 and miR-153 mediates mechanical stretch-stimulated proliferation of venous smooth muscle cells via activation of the insulin-like growth factor-1 receptor[J]. *Arch Biochem Biophys*,2012,528(2):204-211.
- [23] QIU J H,ZHENG Y M,HU J J,et al. Biomechanical regulation of vascular smooth muscle cell functions:from in vitro to in vivo understanding[J]. *J R Soc Interface*,2014,11(90):20130852.
- [24] CHEN J B,ZHOU Y,LIU S Y,et al. Biomechanical signal communication in vascular smooth muscle cells[J]. *J Cell Commun Signal*,2020,14(4):357-376.
- [25] LIU SY,LI YH,ZHANG ZY,et al.  $\alpha 1$ -Adrenergic receptors mediate combined signals initiated by mechanical stretch stress and norepinephrine leading to accelerated mouse vein graft atherosclerosis[J]. *J Vasc Surg*,2013,57(6):1645-1656.
- [26] RANDOLPH G J. Mechanisms that regulate macrophage burden in atherosclerosis[J]. *Circ Res*,2014,114(11):1757-1771.
- [27] PORTO RIBEIRO T,BARBEAU S,BAUDRIMONT I,et al. Piezo1 channel activation reverses pulmonary artery vasoconstriction in an early rat model of pulmonary hypertension;the role of  $Ca^{2+}$  influx and Akt-eNOS pathway[J]. *Cells*,2022,11(15):2349.
- [28] KONG X L,LYU Q,ZHANG Y Q,et al. Effect of astragaloside IV and salvianolic acid B on antioxidant stress and vascular endothelial protection in the treatment of

- atherosclerosis based on metabonomics[J]. Chin J Nat Med, 2022, 20(8): 601-613.
- [29] WU Y, XU S, TIAN X Y. The effect of salvianolic acid on vascular protection and possible mechanisms [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 5472096.
- [30] ZHANG Y F, FENG X T, DU M, et al. Salvianolic acid B attenuates the inflammatory response in atherosclerosis by regulating MAPKs/NF- $\kappa$ B signaling pathways in LDLR<sup>-</sup> mice and RAW264.7 cells [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2022, 36: 3946320221079468.
- [31] PAN X M, WAN R T, WANG Y M, et al. Inhibition of chemically and mechanically activated Piezo1 channels as a mechanism for ameliorating atherosclerosis with salvianolic acid B [J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(14): 3778-3814.
- [32] 张蒙, 龚觉晓, 毛晨晗, 等. 基于机械敏感性阳离子通道 Piezo1 的黄芪丹参药物血清对低流体切应力诱导的人内皮细胞功能紊乱的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(2): 68-73.
- [33] 毛晨晗, 祁晓霞, 张蒙, 等. 黄芪丹参含药血清调控机械敏感性阳离子通道 Piezo1 对低流体剪切力诱导血管平滑肌细胞增殖迁移的影响 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(11): 2597-2601.
- [34] 裴可. 黄芪丹参及其组分配伍干预动脉粥样硬化的实验效应及其对周细胞炎症损伤的影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [35] ZHANG L, LI Y, MA X, et al. Ginsenoside Rg1-notoginsenoside R1-protocatechuic aldehyde reduces atherosclerosis and attenuates low-shear stress-induced vascular endothelial cell dysfunction [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 588259.
- (上接第 1233 页)
- [2] 李发枝. 《金匱要略》甘草泻心汤临床应用举隅 [J]. 中医学报, 2019, 34(12): 2576-2579.
- [3] 高然, 李乃芳, 崔铖, 等. 王莒生治疗原发性干燥综合征经验浅析 [J]. 新中医, 2022, 54(20): 209-213.
- [4] 钱丹琪, 姜泉, 杜羽. 路志正教授燥痹理论形成之古籍溯源 [J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(5): 48-52.
- [5] 李满意, 娄玉钤. 燥痹的源流及临床意义 [J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(5): 57-63.
- [6] 徐吉利, 赵征宇. 慢性唇炎的中医治法研究现状 [J]. 按摩与康复医学, 2022, 13(2): 58-60.
- [7] 汪宏. 望诊遵经 [M]. 李海波, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 95.
- [8] 陈实功. 外科正宗 [M]. 郭华, 吕文瑞, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 267.
- [9] 何梦瑶. 医编 [M]. 吴昌国, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 300.
- [10] 李时珍. 本草纲目 [M]. 北京: 中国文联出版社, 2016: 117.
- [11] 余冰倩, 赵晶晶, 马华安. 陈国丰教授论治剥脱性唇炎经验总结 [J]. 天津中医药, 2021, 38(1): 89-92.
- [12] 任雪雯, 李元文, 蔡玲玲, 等. 李元文教授以“湿热化燥”“三辨一症”辨证思路治疗慢性唇炎经验 [J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1842-1845.
- [13] 刘婵柯, 袁娟娜, 谢婷, 等. 范瑞强应用中医药治疗唇炎经验 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4111-4113.
- [14] 周新尧, 姜泉, 张华东, 等. 国医大师路志正“持中央、运四旁”针刺润燥理论形成与应用 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6345-6348.
- [15] 陶洋, 刘一平, 李元聪. 李元聪教授治疗慢性唇炎临证经验 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(1): 99-102.
- [16] 李东垣. 脾胃论 [M]. 张年顺, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 45.
- [17] 程增玉, 徐浩东, 庞枫韬, 等. 路志正从阴火论治干燥综合征经验 [J]. 中医杂志, 2022, 63(6): 516-520.
- [18] 吴谦. 医宗金鉴 [M]. 郑金生, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 640.
- [19] 傅睿, 陈明显, 赵晓东, 等. 赵法新从积热论治脱屑性唇炎经验 [J]. 中医杂志, 2018, 59(19): 1637-1639+1643.
- [20] 姜兆荣, 王悦, 莫成荣. 基于《伤寒杂病论》探析干燥综合征口干证治 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 16-20.
- [21] 姜雯, 唐晓颇, 徐浩东, 等. 从阴虚湿热论治干燥综合征 [J]. 中医杂志, 2021, 62(16): 1458-1461.
- [22] 熊小花, 王莘智. 王莘智从脾虚湿热论治干燥综合征经验 [J]. 中医药导报, 2022, 28(10): 123-125.
- [23] 巢元方. 诸病源候论 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2015: 202.
- [24] 朱佑武. 宋本伤寒论校注 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1982: 81.
- [25] 王子接. 绛雪园古方 [M]. 杨旭杰, 点校. 北京: 人民军医出版社, 2009: 38.
- [26] 吴谦. 医宗金鉴: 第 2 分册删补名医方论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 26.