

· 综述 ·

## 中药有效成分治疗特发性肺纤维化的机制研究进展

李智慧<sup>1</sup>, 余学庆<sup>1,2\*</sup>, 杨曙光<sup>2</sup>, 于宁霞<sup>1</sup>, 徐莉莉<sup>1</sup>

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

**[摘要]** 特发性肺纤维化(IPF)是一种病因不明的、进行性的间质性肺病,预后极差。目前临床治疗IPF以抗纤维化药物为主,但现有抗纤维化药物种类较少,且疗效有限、不良反应多,难以满足临床需求。因此,亟需寻找新的更为安全、有效的治疗药物。中医药治疗IPF因其独特的优势,近年来一直广受关注。越来越多的研究表明中药防治IPF疗效显著,具有广阔的应用前景,但中药治疗IPF的物质基础和作用机制尚未阐明,使其难以实现现代化和国际化,临床应用受到限制。因此,探索和揭示中药有效成分治疗IPF的作用机制至关重要,现已逐渐成为IPF研究领域的热点。日益增多的研究结果表明,中药有效成分治疗IPF涉及抗炎、抗氧化、抑制上皮间质转化等多种作用机制,但相关研究尚缺乏系统梳理和总结。该研究通过检索和筛选近年来关于中药有效成分治疗IPF的国内外相关文献,着重总结中药有效成分治疗IPF的作用机制、当前实验研究的方法,并提出目前中药有效成分治疗IPF机制研究存在的问题,以期为IPF的进一步基础研究及新药研发提供思路 and 参考。

**[关键词]** 中药; 有效成分; 特发性肺纤维化; 治疗; 作用机制

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)22-0181-12

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20230605

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230215.1713.013>

**[网络出版日期]** 2023-02-16 11:16:21

### Mechanism of Active Components of Chinese Medicine in Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review

LI Zhihui<sup>1</sup>, YU Xueqing<sup>1,2\*</sup>, YANG Shuguang<sup>2</sup>, YU Ningxia<sup>1</sup>, XU Lili<sup>1</sup>

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive interstitial lung disease with unknown etiology and poor prognosis. At present, there are few antifibrotic drugs, which have limited efficacy and cause diverse side effects in the treatment of IPF, failing to meet the clinical needs. Therefore, it is urgent to develop more safe and effective drugs to treat IPF. Traditional Chinese medicine (TCM) has garnered increasing attention in recent years in the treatment of IPF due to its unique advantages. Increasing studies have shown that Chinese medicines have remarkable therapeutic effects on IPF and broad application prospects. However, the unclear material basis and mechanism in treating IPF hinders the modernization, internationalization, and clinical application of Chinese medicines. Therefore, it is essential to decipher the mechanism of the active components in Chinese medicines in treating IPF, which has gradually become a hot spot in the research on IPF. Increasing research results have demonstrated that anti-inflammation, anti-oxidation, inhibition of epithelial-mesenchymal transition are involved in the treatment of IPF with these active components, whereas the systematic research and

**[收稿日期]** 2022-11-07

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(82174307,81973779);河南省中医管理局国家中医临床研究基地科研专项(2018JDZX006);河南省首批中医药拔尖人才培养项目(2019ZYBJ02)

**[第一作者]** 李智慧,在读硕士,从事中医药防治呼吸系统疾病研究,E-mail: lzh997311@163.com

**[通信作者]** \*余学庆,博士,主任医师,从事中医药防治呼吸系统疾病研究,E-mail: yxqshi@163.com

summary remain to be carried out. By reviewing the articles about the treatment of IPF with the active components in Chinese medicines in recent years, this paper summarizes the mechanism and experimental studies and puts forward the existing problems in the research on the mechanism, aiming to provide references for the further basic research on IPF and the development of targeted drugs.

**[Keywords]** Chinese medicine; active component; idiopathic pulmonary fibrosis; treatment; mechanism of action

特发性肺纤维化(IPF)是一种进行性、致死性的间质性肺疾病,发病机制不明,可能与炎症反应、细胞外基质(ECM)沉积、上皮间质转化(EMT)、氧化应激、血管新生异常、细胞自噬活性降低等有关<sup>[1-4]</sup>。IPF患者的预后较差,诊断后其中位生存期仅3~5年。据统计,IPF的发病率和病死率在全球范围内呈升高趋势,已成为危害公众健康的重大疾病<sup>[5-7]</sup>。

目前治疗IPF的药物主要有吡非尼酮和尼达尼布,但两者仅能延缓疾病进展,并不能逆转肺纤维化,且其价格昂贵、不良反应多,临床应用受到限制<sup>[1,8]</sup>,因此,亟需寻找新的治疗IPF的候选药物。多项研究表明,中医药治疗IPF具有良好的有效性及安全性,拥有广阔的应用前景。近年来,探索和揭示中药有效成分治疗IPF的作用及机制研究日益增多,已逐渐成为IPF研究领域的热点,但相关中药成分的作用机制尚缺乏系统的梳理和总结<sup>[9-11]</sup>。基于此,本文系统检索近10年中国知网、维普、万方、Sinomed、PubMed、Embase数据库发表的关于中药有效成分治疗IPF的相关研究,通过阅读题目、摘要和全文进行文献筛选后,对近年来中药有效成分对IPF的治疗作用及可能的作用机制进行系统归纳和总结,以期对中医药防治IPF的研究提供思路 and 参考。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 检索中国知网、维普、万方、Sinomed、PubMed、Embase数据库建库至2022年5月10号发表的中药有效成分治疗IPF的相关机制研究,检索语言限制为中文和英文,中文检索词包括:“IPF、特发性肺间质纤维化、肺间质纤维化、肺纤维化、IPF、机制、机理、实验”。英文检索词包括:“Idiopathic Pulmonary Fibrosis、IPF、Pulmonary Interstitial Fibrosis、Pulmonary Interstitial Fibrosis、Mechanism、Experiment”。

**1.2 文献纳入与排除标准** 纳入标准:①论文中提示研究对象为IPF患者或IPF实验模型;②实验干预措施为中药有效成分;③研究结果涉及机制探讨。

排除标准:①排除非IPF的肺纤维化实验研究,

如矽肺、放射性肺炎等;②排除实验干预措施联合西药者;③排除会议、报纸、成果、综述类、无法获取全文及重复发表文献。

**1.3 检索结果及数据提取** 初步检索文献18 513篇,将检索文献导入NoteExpress 3.2.0进行查重后,排除5 565篇,通过查看题目和摘要排除12 307篇,通过阅读全文,根据纳入及排除标准进行文献筛选,剩余58篇,统计纳入文献的标题、发表年份、第一作者、中药有效成分类型、实验药物浓度、造模方式及剂量、作用通路或机制等。

## 2 结果

### 2.1 黄酮类

**2.1.1 镰形棘豆总黄酮** 镰形棘豆总黄酮(FOFB)是从藏族药镰形棘豆中提取的主要活性成分。研究显示,FOFB可以抑制炎症细胞的聚集和浸润,下调炎症因子细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的表达,从而减轻IPF模型大鼠的肺部炎症及纤维化改变<sup>[12]</sup>。李欣泽等<sup>[13]</sup>研究发现,FOFB可通过下调 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、Ⅲ型胶原(Col-Ⅲ)、I型胶原(Col-I)的表达,减少肌成纤维细胞(MFb)的数量及ECM沉积。此外,LI等<sup>[14]</sup>研究发现,FOFB可通过降低转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、磷酸化Smad2(p-Smad2)和磷酸化Smad3(p-Smad3)的水平,增加Smad7的表达抑制TGF- $\beta$ /Smad信号通路,从而促进IPF肺成纤维细胞(Fb)发生凋亡改善IPF。综上所述,FOFB可通过抑制炎症反应、ECM沉积和促进Fbs细胞凋亡等多种途径发挥抗纤维化作用。

**2.1.2 淫羊藿苷** 淫羊藿苷是从中药淫羊藿中提取的主要生物活性成分。安云霞等<sup>[15]</sup>研究发现,在抑制细胞凋亡方面,淫羊藿苷可通过减少促凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)及凋亡执行蛋白胱天蛋白酶-3、9(Caspase-3、Caspase-9)的表达,增加抑制凋亡蛋白Bcl-2的表达来抑制BLM诱导的IPF大鼠的肺泡上皮细胞(AEC)发生凋亡,降低细胞凋亡率。同时,淫羊藿苷可通过下调促炎

因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$ , 上调抗炎因子 IL-10 的表达水平减轻炎症反应, 并能通过下调 TGF- $\beta_1$  和  $\alpha$ -SMA 的表达水平抑制胶原沉积。此外, 淫羊藿苷还可下调碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)和血管内皮生长因子R(VEGFR)的表达水平, 抑制 bFGF/VEGF/VEGFR 通路激活从而抑制血管新生改善肺纤维化。

**2.1.3 异甘草素** 异甘草素是从中药甘草中提取的一种黄酮类化合物。何金娟<sup>[16]</sup>研究发现, 异甘草素可通过下调磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(Akt)及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的蛋白磷酸化水平抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 进而上调自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链 3 II/微管相关蛋白轻链 3 I(LC3-II/LC3-I)、自噬关键分子酵母 Atg6 同系物(Beclin-1)的蛋白表达水平, 激活 Fbs 细胞自噬, 从而抑制 IPF 肺 Fbs 的活化, 降低  $\alpha$ -SMA、纤连蛋白(FN)及 Col-I 的表达, 减轻 ECM 沉积。但目前异甘草素治疗 IPF 的相关研究较少, 其结论有待于进一步研究验证。

**2.1.4 灯盏花乙素** 灯盏花乙素是从天然植物灯盏花中提取的一种黄酮类化合物。PENG 等<sup>[17]</sup>研究发现, 灯盏花乙素可通过下调 IPF 模型小鼠 p-65/p65 的比率, 诱导核转录因子- $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$ (I $\kappa$ B $\alpha$ ) 的更高表达, 从而降低促炎因子 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体、IL-1 $\beta$ 、IL-18、Caspase-1、凋亡相关微粒蛋白(ASC)的表达水平抑制炎症反应, 同时还可下调 FN、波形蛋白、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 的表达抑制 EMT。以上结果提示, 灯盏花乙素可能是通过抑制核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)/NLRP3 介导的 EMT 和炎症反应治疗 IPF。

**2.1.5 黄芩苷** 黄芩苷是从中药黄芩中提取出的一种黄酮类化合物。HUANG 等<sup>[18]</sup>使用腺苷 A2a 受体(A2aR)基因敲除小鼠探索黄芩苷治疗 IPF 的作用机制, 结果发现, A2aR 的敲除会导致 TGF- $\beta_1$  诱导的肺纤维化细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)通路上调, 而黄芩苷能够促进 A2aR 表达, 降低 TGF- $\beta_1$  的表达及 ERK1/2 的磷酸化, 抑制 BLM 诱导的肺纤维化, 提示 A2aR 可能是治疗 IPF 的新靶点。徐梦真等<sup>[19]</sup>研究发现, 黄芩苷能够促使上皮间质转化细胞由间质细胞样向上皮细胞样转化, 并能降低间质标志物 Col-I、波形蛋白和 FN1 的表达、升高上皮标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达, 提示其可通过抑制 EMT 进程治疗 IPF。

**2.1.6 槲皮素** 槲皮素是一种存在于多种中药植物如柴胡、桑寄生中的多羟基黄酮醇类化合物。IPF 是一种衰老相关性疾病。HOHMANN 等<sup>[20]</sup>研究发现, 与衰老的正常人肺 Fbs 相比, 衰老的 IPF 肺 Fbs 对 Fas 配体(FasL)和 TNF 相关凋亡诱导配体(TRAIL)诱导的细胞凋亡具有高度抵抗性, 提示衰老细胞的过度积累可能与 IPF 的发生发展有关。而槲皮素可以恢复衰老的 IPF 肺 Fbs 对 FasL 和 TRAIL 诱导的细胞凋亡的敏感性, 促进衰老的 IPF 肺 Fbs 发生细胞凋亡。在体内实验中, 槲皮素也能降低 IPF 小鼠中细胞衰老标志物(p21、p19-ARF)、衰老相关分泌表型(SASP)相关转录物 MCP-1、MMP-12、IL-6 及细胞周期依赖性激酶抑制因子 1a、2a、3a(*Cdkn1a*、*Cdkn2a*、*Cdkn3a*)的表达。随后, JUSTICE 等<sup>[21]</sup>开展了 I 期临床试验探讨槲皮素联合达沙替尼的抗衰老作用, 其结果显示 IPF 患者的 6 min 步行距离、4 m 步速等指标得到了显著改善。综上所述, 靶向清除衰老的肺 Fbs 可能是治疗 IPF 的新思路, 未来可进一步开展临床试验验证槲皮素抗衰老作用的有效性及安全性。

**2.1.7 胡桃宁** 胡桃宁是从中药篇蓄中提取的一种黄酮类化合物。干扰素基因刺激物(Sting)是一种内质网相关分子。SUN 等<sup>[22]</sup>研究发现, IPF 模型小鼠肺组织中 Sting 的表达水平较高, 敲除 Sting 后可改善 TGF- $\beta$  诱导的纤维化改变。胡桃宁可显著抑制 Sting 的表达, 降低促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6)及纤维化标志物 TGF- $\beta_1$ 、FN、MMP-9、 $\alpha$ -SMA、I 型胶原、金属蛋白酶组织抑制剂 1(TIMP-1)的水平, 提示胡桃宁可能通过 Sting 通路减轻炎症反应和胶原蛋白沉积治疗 IPF。因此, Sting 通路可能是治疗 IPF 的新靶点, 而胡桃宁可能是作用于这一靶点的潜在活性药物, 未来可进一步研究。

**2.1.8 葛根素** 葛根素是从干燥的野葛的根中提取的一种异黄酮化合物。孙渊等<sup>[23]</sup>研究发现葛根素可抑制 TGF- $\beta_1$  诱导的人胚肺成纤维细胞(HEL F)的增殖, 诱导 HELFs 发生凋亡, 同时可降低结缔组织生长因子(CTGF)和 Col-I 的表达水平, 抑制 ECM 沉积实现抗纤维化的作用。但目前对葛根素的研究仅局限于细胞实验层面, 其作用仍有待进一步探讨。

## 2.2 萜类

**2.2.1 柴胡皂苷 D** 柴胡皂苷 D 是柴胡提取物中药理活性最强的单体之一。研究显示, 柴胡皂苷 D 可下调 Caspase-3 的表达水平, 抑制 BLM 诱导的 IPF

模型小鼠的AECs发生过度凋亡<sup>[24]</sup>。此外,管淑红等<sup>[25]</sup>研究发现,柴胡皂苷可通过降低Wnt和 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)的表达抑制Wnt/ $\beta$ -catenin通路从而降低FN、升高E-cadherin的表达抑制EMT。史小东等<sup>[26]</sup>研究发现,柴胡皂苷可通过下调mTOR及下游的p70S6蛋白表达抑制mTOR通路,从而降低 $\alpha$ -SMA、Col- I 和 N-cadherin 的表达,升高E-cadherin表达抑制EMT。此外,有研究发现柴胡皂苷可通过降低Smad2、Smad3的mRNA和蛋白的磷酸化水平,升高Smad7的mRNA和蛋白水平抑制TGF- $\beta_1$ /Smads通路,进而降低Col- I、 $\alpha$ -SMA的蛋白水平抑制EMT<sup>[27]</sup>。综上所述,柴胡皂苷可通过Wnt/ $\beta$ -catenin、mTOR、TGF- $\beta_1$ /Smads多种信号通路

抑制EMT发挥抗肺纤维化作用。目前柴胡皂苷D是在IPF中开展药理机制研究较多的一种中药单体,未来可开展临床试验验证其疗效。

**2.2.2 甘草酸** 甘草酸是甘草中最主要的活性成分。在肺纤维化过程中,不同亚型的单核细胞可分化为功能不同的M1、M2巨噬细胞,其中M2型巨噬细胞是巨噬细胞的促纤维化表型<sup>[4]</sup>。李祎等<sup>[28]</sup>使用BLM经口咽吸入法制备IPF小鼠模型,研究结果显示,甘草酸可调控单核巨噬细胞表型偏移,降低Ly6Chi单核细胞和M2型肺泡巨噬细胞的比例,同时下调TGF- $\beta_1$ 的mRNA的表达水平,从而减轻炎症反应、抑制Fbs增殖。该研究结果提示,甘草酸可能是通过调控巨噬细胞表型治疗IPF的潜在药物。见表1。

表1 中药有效成分治疗IPF的作用机制及分布频次

Table 1 Distribution frequency of mechanism of action of effective components of traditional Chinese medicine in treatment of IPF

| 作用机制          | 文献量/篇(%)  | 作用靶点或通路                                                                                                                                                                             |
|---------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 抑制ECM沉积和Fbs分化 | 16(27.59) | $\alpha$ -SMA、HYP、CTGF、Col- I、Col- III、Col- IV、PDGFR- $\beta$ ↓;PI3K/Akt/mTOR通路、MAPK通路 ↓                                                                                            |
| 抑制EMT         | 13(22.41) | FN、波形蛋白、N-cadherin、MMP-2、MMP-9、Col- I、紧密连接蛋白-1(ZO-1)、HYP、 $\alpha$ -SMA、TIMP-1 ↓,E-cadherin、TGF- $\beta_1$ 、小窝蛋白-1 ↑;Wnt/ $\beta$ -catenin通路、mTOR通路、TGF- $\beta_1$ /Smads通路、Shh通路 ↓ |
| 减轻炎症反应        | 11(18.97) | IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MCP-1、ICAM-1、IL-13、IL-18、NLRP3炎症小体、Caspase-1、ASC、CD68、热休克蛋白、炎症细胞(中性粒、淋巴、巨噬细胞)数量、p-65/p65、Sting ↓,IL-10、I $\kappa$ B $\alpha$ ↑;JAKs/STATs通路 ↓     |
| 抑制氧化应激        | 9(15.52)  | MDA、髓过氧化物酶(MPO)、一氧化氮合酶(iNOS)、环氧化酶2(COX-2)、ROS、Rac-1、NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、8-iso-PGF ↓,SOD、HO-1、GSH-PX、Nrf2、T-SOD ↑                                                          |
| 促进Fb细胞凋亡      | 6(10.34)  | Bcl-2、细胞周期蛋白(D <sub>1</sub> 、E <sub>1</sub> 、B <sub>1</sub> ) ↓,p53、p21 ↑;TGF- $\beta$ /Smad通路 ↓                                                                                    |
| 增强细胞自噬        | 4(6.90)   | p62、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 ↓,LC3- II/LC3- I、LC3- II、Beclin1、ATGs ↑;PI3K/Akt/mTOR通路 ↓                                                                                         |
| 抑制血管新生        | 4(6.90)   | bFGF、VEGF、VEGFR、CD34、Ang-2 ↓                                                                                                                                                        |
| 抑制AEC细胞凋亡     | 2(3.45)   | Bax、Caspase-3、Caspase-9、Caspase-3 ↓,Bcl-2 ↑                                                                                                                                         |
| 调控巨噬细胞表型      | 2(3.45)   | Ly6Chi单核细胞、M2型巨噬细胞 ↓                                                                                                                                                                |
| 抑制内质网应激       | 1(1.72)   | GRP78、CHOP、ATF-4、XBP-1 ↓                                                                                                                                                            |

注: ↑表示上升; ↓表示下降(表2同)

**2.2.3 蓝萆甲素** 蓝萆甲素是从中药香茶菜中提取的一种二萜化合物。曹宜人<sup>[29]</sup>研究发现,蓝萆甲素能够降低IPF模型小鼠羟脯氨酸(HYP)的含量减轻胶原沉积,且可通过减轻白细胞(巨噬细胞、中性粒细胞)的浸润,抑制NF- $\kappa$ B的活化及TGF- $\beta_1$ 和多种促炎因子(TNF- $\alpha$ 、MCP-1、IL-6、IL-1 $\beta$ )的释放减轻炎症反应。

2.3 生物碱

**2.3.1 苦参碱** 苦参碱是提取自中药苦参的一种生物碱。研究表明苦参碱可下调IPF模型大鼠中MMP-2、MMP-9的表达水平<sup>[30]</sup>,且可通过下调非受体酪氨酸激酶(JAK)、信号转导及转录激活因子1、3(STAT1、STAT3)的异常表达进而抑制JAK/

STAT1、JAK/STAT3信号通路,减轻IPF小鼠肺组织的炎症和纤维化改变<sup>[31]</sup>。其后,李鑫等<sup>[32]</sup>研究发现苦参碱还可通过部分逆转单核/巨噬细胞表型的偏移治疗IPF。综上所述,苦参碱可能通过抑制JAK/STAT通路、调控巨噬细胞表型等多途径治疗IPF。

**2.3.2 小檗碱** 小檗碱是提取自黄连的一种异喹啉类生物碱。研究发现,小檗碱可有效降低TGF- $\beta_1$ 诱导的人胚肺成纤维细胞(MRC-5)中HYP、FN和 $\alpha$ -SMA的表达,抑制IPF肺Fbs的转分化,同时可明显抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路相关蛋白p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、应激激活蛋白激酶(SAPK)/C-Jun氨基末端蛋白激酶(JNK)、ERK1/2磷酸化水平的升高,提示小檗碱抑

制IPF肺Fbs的转分化可能与下调MAPK信号通路的磷酸化有关<sup>[33]</sup>。孙婧等<sup>[34]</sup>研究发现,小檗碱可通过降低IPF模型大鼠肺组织TGF- $\beta_1$ 、I型及Ⅲ型胶原的表达改善肺纤维化。综上所述,小檗碱可能通过抑制肺Fbs的转分化、降低TGF- $\beta_1$ 表达及胶原含量抗纤维化,未来可进一步探索MAPK信号通路在小檗碱在治疗IPF中的作用。

**2.3.3 川芎嗪** 川芎嗪是中药川芎的主要有效成分。郑小芳等<sup>[35]</sup>研究发现,与对照组比较,BLM组音猬因子(Shh)、胶质瘤相关癌基因同源物1(Gli1)蛋白的表达水平相对较高,提示Shh信号通路可能参与了IPF的形成,而川芎嗪可通过减少Shh、Gli1的表达抑制Shh信号通路、降低ZO-1、 $\alpha$ -SMA、HYP的水平从而抑制EMT过程。但该药目前研究较少,未来可进一步探索Shh信号通路在IPF中的作用及川芎嗪的具体药理机制。

**2.3.4 百部生物碱** 百部生物碱是提取自百部的主要活性成分,包括百部总生物碱和新对叶百部碱等。向娟等<sup>[36]</sup>研究发现百部总碱和新对叶百部碱均能显著改善IPF模型小鼠肺组织的炎症改变和胶原沉积,降低HYP含量,且新对叶百部碱能显著降低 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta_1$ 的表达水平,改善EMT变化。但目前关于百部生物碱的研究报道较少,因此其作用机制有待进一步验证。

## 2.4 皂苷类

**2.4.1 黄芪甲苷** 黄芪甲苷是从黄芪中提取的一种三萜皂苷类化合物。有研究发现,黄芪甲苷可以通过抑制IPF模型大鼠肺组织中的细胞分化因子34(CD34)、bFGF、VEGF、血管生成素2(Ang-2)的表达抑制微血管新生<sup>[37-39]</sup>。徐昌君等<sup>[40]</sup>研究发现,黄芪甲苷能够减轻IPF模型小鼠的炎症改变及胶原沉积,且可通过抑制PI3K/Akt/mTOR磷酸化水平调控PI3K/Akt/mTOR通路进而提高LC3-II/LC3-I、Beclin-1水平,减少p62表达,增强细胞自噬活性,从而减少 $\alpha$ -SMA、增加E-cadherin的表达改善EMT变化。QIAN等<sup>[41]</sup>研究发现,黄芪甲苷可通过降低TNF- $\alpha$ 和IL-6的水平减轻炎症反应,通过降低丙二醛(MDA)的水平、增加超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的表达抑制氧化应激,同时可抑制TGF- $\beta_1$ /PI3K/Akt诱导的叉头框蛋白O3a(FoxO3a)的过度磷酸化进而降低 $\alpha$ -SMA水平、增加E-cadherin表达,逆转EMT进程。此外,有研究发现,黄芪甲苷不仅可通过上调miR-29b的表达从而增加SOD含量,减少活性氧(ROS)含量减轻IPF

肺组织的氧化应激,还可通过抑制TGF- $\beta_1$ /Smad3信号通路改善胶原沉积<sup>[42]</sup>。此后,王鹏飞等<sup>[43]</sup>进一步研究发现,黄芪甲苷可提高LC3-II蛋白的表达,抑制p62积累,降低Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18蛋白的表达水平,从而增强细胞自噬活性、抑制细胞焦亡。综上所述,黄芪甲苷可通过抑制血管新生、炎症反应、氧化应激及EMT进程、增强细胞自噬等多途径治疗IPF,具有良好的应用潜力,未来可开展临床试验验证其疗效。

**2.4.2 薯蓣皂苷** 薯蓣皂苷是从山药、穿山龙等多种植物中提取出的一种三萜皂苷类化合物。研究表明,薯蓣皂苷元可抑制脂多糖(LPS)诱导的MRC-5细胞的增殖,并可下调p-p38 MAPK、磷酸化JNK(p-JNK)、TGF- $\beta_1$ 、 $\alpha$ -SMA的表达水平,提示其可能通过抑制p38 MAPK通路及JNK通路的磷酸化阻碍EMT进程<sup>[44]</sup>。此外,尹连红等<sup>[45]</sup>研究发现薯蓣皂苷可显著减轻IPF模型小鼠肺组织的炎症反应和纤维化改变,同时可降低IPF大鼠肺组织中TGF- $\beta_1$ 、FoxO3a、ICAM-1、p65的表达,提示其可能通过调控TGF- $\beta_1$ /FoxO3a信号通路发挥抗纤维化作用。综上所述,薯蓣皂苷可通过p38 MAPK、JNK、TGF- $\beta_1$ /FoxO3a多种信号通路治疗IPF,具有良好的研究价值,未来可进一步探索其在各通路间的交互化作用。

**2.4.3 黄芪总黄酮** 黄芪总黄酮是从黄芪中提取的一种皂苷类化合物。徐昌君等<sup>[46]</sup>研究发现,IPF与miRNA-21的异常表达有关,而黄芪总黄酮可通过降低BLM诱导的IPF模型小鼠miRNA-21的表达水平,提高Smad7的表达,进而增强其对Smad3磷酸化的抑制作用,下调TGF- $\beta_1$ /Smad的激活能力,阻止EMT的发生。但该药目前研究较少,其治疗IPF的作用机制仍需进一步验证。

**2.4.4 人参皂苷** 人参皂苷是提取自人参的一种三萜皂苷类化合物。血小板源性生长因子(PDGF)是一种重要的致纤维化生长因子,能够强效趋化Fbs并促进其增殖、分化,并加速前胶原的合成。黄锋等<sup>[47]</sup>研究发现人参皂苷Rg<sub>1</sub>可降低BLM诱导的IPF大鼠的肺系数、 $\alpha$ -SMA及血小板源性生长因子-A(PDGF-A)的表达水平,提示人参皂苷Rg<sub>1</sub>可能具有治疗IPF的作用,但该药目前研究较少,其作用有待进一步探索。

## 2.5 醌类

**2.5.1 丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>** 丹参酮是从丹参中提取的一种二萜醌类化合物。贺环宇<sup>[48]</sup>研究发现,丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>

能减少IPF大鼠肺组织炎症细胞(中性粒细胞、巨噬细胞等)的数量及促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6)的含量减轻炎症反应,通过降低MDA、MPO、iNOS、COX-2的表达减轻氧化应激反应,同时可下调TGF- $\beta_1$ 、激活素受体样激酶5(ALK5)及Smad2/3的表达水平抑制TGF- $\beta_1$ /ALK5/Smad2/3信号通路。唐海英等<sup>[49]</sup>研究发现,丹参酮II<sub>A</sub>可抑制IPF大鼠肺组织CD68的表达及Col-I、HYP的含量减轻炎症反应和ECM沉积,通过上调小窝蛋白-1进而降低 $\alpha$ -SMA、FN和波形蛋白,升高E-cadherin的表达抑制EMT进程,且可降低TGF- $\beta_1$ 的RNA和蛋白表达及Smad2、Smad3的磷酸化水平,抑制TGF- $\beta$ /Smad信号通路的激活。另一项研究发现,丹参酮II<sub>A</sub>可上调BLM诱导的IPF大鼠肺组织血管紧张素转化酶-2(ACE-2)、血管紧张素1-7(ANG-(1-7))的蛋白表达,提示丹参酮II<sub>A</sub>可能通过调控肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统发挥抗纤维化作用,综上所述,丹参酮II<sub>A</sub>可通过抑制炎症反应、氧化应激、ECM沉积、EMT等多种机制治疗IPF<sup>[50]</sup>。

**2.5.2 大黄素** 大黄素是从大黄中提取的一种蒽醌类化合物。GUAN等<sup>[51]</sup>的结果表明,大黄素可通过抑制TGF- $\beta_1$ 诱导的Smad2/3和STAT3的激活,从而抑制IPF大鼠肺组织中炎症细胞(巨噬细胞和淋巴细胞等)的浸润、降低TNF- $\alpha$ 、IL-6、热休克蛋白的表达水平减轻炎症反应,并可降低 $\alpha$ -SMA、FN、Col-IV的表达抑制Fbs化及ECM沉积。陈召慧<sup>[52]</sup>研究发现,大黄素能减少TGF- $\beta_1$ 诱导的A549细胞中Col-I及波形蛋白的表达,抑制EMT过程,同时可升高自噬标志物ATGs的表达水平,提高上皮细胞自噬活性发挥抗纤维化作用。综上所述,大黄素可能通过抑制炎症反应和ECM沉积、增强细胞自噬等多途径治疗IPF。

**2.5.3 虎杖苷** 虎杖苷是提取自虎杖的主要活性成分。研究发现,虎杖苷可降低 $\alpha$ -SMA和FN的表达抑制Fbs细胞分化<sup>[53]</sup>。LIU等<sup>[54]</sup>进一步研究发现,虎杖苷能够下调TGF- $\beta_1$ 的表达以及Smad2/3和ERK1/2的磷酸化水平抑制TGF- $\beta$ /Smad/ERK通路,从而降低 $\alpha$ -SMA、纤连蛋白、HYP、Col表达,升高E-cadherin的表达减轻ECM沉积、抑制EMT,同时还可减少TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-13的表达减轻炎症反应,并下调MDA和MPO的表达抑制氧化应激。综上所述,虎杖苷可通过抗氧化及抑制炎症反应、胶原沉积、EMT进程治疗IPF。

**2.5.4 紫草素** 紫草素是从紫草中提取的一种的

醌类化合物。NIE等<sup>[55]</sup>研究发现,紫草素可通过降低p38 MAPK和Akt的磷酸化水平抑制p38 MAPK、Akt信号通路的激活,进而抑制Fbs的增殖、迁移,使细胞周期阻滞在G<sub>1</sub>期和G<sub>2</sub>/M期,促使其凋亡,同时可减少 $\alpha$ -SMA、纤连蛋白及Col-I、Col-III的产生,减轻ECM沉积。因此,紫草素可能是通过促进IPF肺Fbs凋亡、改善ECM沉积治疗IPF。

## 2.6 酚类

**2.6.1 姜黄素** 姜黄素是从姜黄中提取的一种酚类化合物。研究发现,姜黄素能够抑制TGF- $\beta_1$ 的表达<sup>[56]</sup>,同时可通过抑制NF- $\kappa$ B激活,进而下调ROS、MDA、TNF- $\alpha$ 的表达,减轻IPF肺组织的氧化应激反应<sup>[57]</sup>。另有研究发现,姜黄素可通过下调Bcl-2蛋白、上调Bax蛋白的表达,促进Fbs发生细胞凋亡发挥抗纤维化作用<sup>[58]</sup>。此外,姜黄素还可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )、下调血小板衍生生长因子R $\beta$ (PDGFR- $\beta$ )、 $\alpha$ -SMA及Col-I的表达水平,抑制TGF- $\beta_2$ 诱导的肺Fbs的增殖和分化<sup>[59]</sup>。综上所述,姜黄素可通过抑制TGF- $\beta_1$ 的表达、抗氧化、促进细胞凋亡等多种途径发挥抗纤维化作用,可能是一种治疗IPF的潜在药物。

**2.6.2 丹酚酸** 丹酚酸是从丹参中提取的一种酚类化合物。PAN等<sup>[60]</sup>研究发现,丹酚酸可以降低TGF- $\beta_1$ 的表达,抑制胶原沉积和Fbs的增殖、迁移和黏附,且可通过上调细胞周期抑制蛋白p53、p21的表达水平,抑制细胞周期蛋白D<sub>1</sub>、E<sub>1</sub>、B<sub>1</sub>及抗凋亡Bcl-2蛋白的表达,从而诱导细胞周期阻滞、促进Fbs细胞凋亡。但该药目前研究较少,其作用机制仍有待于验证。

## 2.7 苯丙素类

**2.7.1 蛇床子素** 蛇床子素是提取自蛇床子的一种香豆素类。房丽君等<sup>[61]</sup>研究发现,蛇床子素可以通过下调TGF- $\beta_1$ 诱导的肺Fbs细胞Ras相关的C3肉毒素底物1(Rac-1)、ROS的生成降低肺Fbs的氧化应激水平,进而抑制肺Fbs的增殖和Col-I、Col-III的合成,降低 $\alpha$ -SMA水平,减轻ECM沉积。FANG等<sup>[62]</sup>进一步研究发现,蛇床子素可减轻BLM诱导的IPF小鼠的肺组织损伤和纤维化改变,抑制Fbs分化和胶原蛋白的合成,并可通过下调TGF- $\beta_1$ 诱导的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX4)的表达、ROS的生成和Smad3的激活,进而抑制TGF- $\beta_1$ /NOX4介导的氧化应激反应。综上,蛇床子素主要是通过抗氧化、抑制ECM沉积发挥治疗IPF的作用。

**2.7.2 五味子乙素** 五味子乙素是从五味子中提取的一种木脂素类化合物。赵红舟等<sup>[63]</sup>研究发现五味子乙素可以改善IPF模型小鼠肺组织的炎性和纤维化等病理损伤,且能降低HYP表达水平,抑制胶原纤维的合成,同时可明显升高肺组织中SOD、血红素氧合酶-1(HO-1)的表达,降低8-异前列腺素(8-iso-PGF)的表达,从而减轻氧化应激反应发挥抗肺纤维化作用。

**2.8 其他**

**2.8.1 水蛭素** 水蛭素是活血化瘀类药物水蛭的主要活性成分。研究发现,水蛭素能减轻IPF大鼠肺组织的炎症损伤<sup>[64]</sup>,且能通过下调CTGF、 $\alpha$ -SMA蛋白的表达抑制Fbs的分化,减少ECM沉积<sup>[65]</sup>。张景容等<sup>[66]</sup>研究发现,在IPF模型大鼠中Akt、磷酸化Akt(p-Akt)的蛋白表达明显升高,提示PI3K/Akt信号通路可能参与了IPF的形成,而水蛭素能降低Akt、p-Akt蛋白的表达,提示水蛭素可能通过PI3K/Akt通路治疗IPF。李红等<sup>[67]</sup>研究发现,水蛭素可以减轻IPF模型大鼠肺组织的病理损伤和纤维化,降低纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的mRNA和蛋白表达水平,提示水蛭素可能作用于凝血-纤溶系统治疗IPF。中医认为瘀阻肺络是IPF的重要病机之一,该研究结果一定程度上揭示了“活血化瘀”治法的现代作用机制,同时也表明活血化瘀类中药在防治IPF方面可能具有广阔的应用前景,未来值得深入研究。

**2.8.2 红景天苷** 红景天苷是从红景天中提取的

一种苷类化合物。黄玲等<sup>[68]</sup>研究发现,红景天苷可下调IPF模型大鼠p-Akt、磷酸化mTOR(p-mTOR)和磷酸化核糖体S6蛋白激酶(p-p70S6K)的表达水平,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,从而下调内质网应激相关蛋白糖调节蛋白78(GRP78)、增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)、转录激活因子-4(ATF-4)及抗细胞核转录因子X盒结合蛋白(XBP-1)的表达水平,减轻肺组织的内质网应激进而发挥抗纤维化作用。但该药目前的报道较少,其治疗IPF的作用机制仍有待验证。

**2.8.3 姜酮** 姜酮是从生姜中提取的一种天然化合物。胡晓晴等<sup>[69]</sup>研究发现,姜酮可以减轻BLM所致的IPF模型小鼠肺组织的胶原沉积和病理损伤,降低Col-I、 $\alpha$ -SMA和HYP的表达水平,同时能通过激活核因子E<sub>2</sub>相关因子-2(Nrf2),进而降低MDA的表达,增加SOD活性,减轻氧化应激发挥抗纤维化作用。

**2.8.4 肉桂醛** 肉桂醛是提取自肉桂的一种醛类化合物。YAN等<sup>[70]</sup>研究发现,肉桂醛可降低IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的表达减轻炎症反应,同时可通过降低HYP、 $\alpha$ -SMA表达,升高E-cadherin的表达抑制EMT进程。此外,肉桂醛还可升高抗氧化酶总超氧化物歧化酶(T-SOD)的表达,降低ROS、MDA的表达抑制氧化应激反应。但该药目前研究较少,其作用机制仍有待进一步研究验证。

中药有效成分治疗IPF的具体作用机制统计见表2。

表2 中药有效成分治疗IPF的具体作用机制统计

Table 2 Statistics of specific mechanism of action of effective components of traditional Chinese medicine in treating IPF

| 类型   | 有效成分  | 动物/细胞模型                                                                                 | 药物剂量/浓度                              | 作用机制或通路                                 | 参考文献 |
|------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|------|
| 黄 酮类 | 瓣形棘豆  | SD大鼠, BLM(5mg·kg <sup>-1</sup> )                                                        | 100、200、400 mg·kg <sup>-1</sup>      | 减轻炎症反应                                  | [12] |
|      |       | SD大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                       | 100、200、400 mg·kg <sup>-1</sup>      | 抑制ECM沉积                                 | [13] |
|      |       | SD大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> ); HFL <sup>-1</sup> 细胞, 经TGF- $\beta_1$ 诱导             | 100、200、400 mg·kg <sup>-1</sup>      | 促进Fbs凋亡, TGF- $\beta$ /Smad信号通路↓        | [14] |
|      | 淫羊藿苷  | SD大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                       | 20、40、80 mg                          | 抗炎, 抑制AECs凋亡, 抑制血管新生、bFGF/VEGF/VEGFR通路↓ | [15] |
|      | 异甘草素  | MRC-5细胞, 经TGF- $\beta_1$ (5 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )诱导                                 | 20 mg·L <sup>-1</sup>                | 激活细胞自噬, PI3K/Akt/mTOR通路↓                | [16] |
|      | 灯盏花乙素 | BALB/c小鼠、A549、RLE-6TN细胞, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                    | 30、60、90 mg·kg <sup>-1</sup>         | 抗炎, 抑制EMT进程                             | [17] |
|      | 黄芩苷   | A2aR基因敲除小鼠/野生型Balb/c小鼠, BLM(5 U·kg <sup>-1</sup> )                                      | 120 mg·kg <sup>-1</sup>              | A2aR ↑, ERK1/2通路↓                       | [18] |
|      |       | A549细胞, 经TGF- $\beta_1$ (5 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )诱导                                  | 5、10、20 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>    | 抑制EMT                                   | [19] |
|      | 槲皮素   | C57BL/6小鼠, BLM(1.25 U·kg <sup>-1</sup> ); 肺Fbs, 经FasL、TRAIL诱导                           | 30 mg·kg <sup>-1</sup>               | 促进衰老Fbs细胞凋亡                             | [20] |
|      | 胡桃宁   | C57BL/6J小鼠, BLM(0.03U/只); MRC-5、MLE-12细胞, 经TGF- $\beta$ (10 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )诱导 | 80 mg·kg <sup>-1</sup>               | 抗炎, 抑制胶原沉积, Sting ↓                     | [22] |
|      | 葛根素   | HFLFs细胞, 经TGF- $\beta_1$ 刺激(5 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> )                                 | 200、100、50 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> | 诱导Fbs细胞凋亡, 抑制EMT                        | [23] |

续表 2

| 类型 | 有效成分                | 动物/细胞模型                                                                                        | 药物剂量/浓度                                        | 作用机制或通路                                              | 参考文献 |
|----|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------|
| 萜类 | 柴胡皂苷 D              | KM 小鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                             | 2.0 mg·kg <sup>-1</sup>                        | 抑制 AECs 凋亡                                           | [24] |
|    |                     | KM 小鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                             | 2.0 mg·kg <sup>-1</sup>                        | 抑制 EMT, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路 ↓                 | [25] |
|    |                     | A549 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (10 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导                                     | 0.5、1.0、2.0 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>          | 抑制 EMT, mTOR 通路 ↓                                    | [26] |
|    |                     | HEL F 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (1.0 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导                                   | 0.5、1.0、2.0 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>          | 抑制 EMT、ECM 沉积, TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路 ↓          | [27] |
|    | 甘草酸                 | C57BL/6 小鼠, BLM(2.5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                      | 40 mg·kg <sup>-1</sup>                         | 调控单核巨噬细胞表型偏移、TGF- $\beta_1$ ↓                        | [28] |
|    | 蓝萆甲素                | C57BL/6J 小鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                       | 10 mg·kg <sup>-1</sup>                         | 抗炎, TGF- $\beta$ 、NF- $\kappa$ B ↓                   | [29] |
|    | 生苦参碱                | SD 大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                             | 50、100 mg·kg <sup>-1</sup>                     | MMP-2、MMP-9 ↓                                        | [30] |
|    |                     | C57BL/6 小鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                        | 25 mg·kg <sup>-1</sup>                         | JAK/STAT1、JAK/STAT3 通路 ↓                             | [31] |
|    |                     | C57BL/6 小鼠, BLM(2.5mg·kg <sup>-1</sup> )                                                       | 15 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>        | 调控单核/巨噬细胞表型偏移                                        | [32] |
|    | 小檗碱                 | MRC-5 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (2.0 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导                                   | 20、40、80 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>             | 抑制 Fbs 转分化, MAPK 通路 ↓                                | [33] |
|    |                     | SD 大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                             | 200 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>       | TGF- $\beta_1$ 、胶原含量 ↓                               | [34] |
|    |                     | SD 大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                             | 1.25、2.5、5.0 mL·kg <sup>-1</sup>               | 抑制 EMT, Shh 通路 ↓                                     | [35] |
|    | 百部生物碱               | ICR 小鼠, BLM(5 U·kg <sup>-1</sup> )                                                             | 60、20、10 mg·kg <sup>-1</sup>                   | $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta_1$ 、HYP ↓                  | [36] |
|    | 皂黄芩甲苷               | Wistar 大鼠, BLM(1 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                         | 50、100、200 mg·kg <sup>-1</sup>                 | 抑制血管新生, CD34 ↓                                       | [37] |
|    |                     | Wistar 大鼠, BLM(1 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                         | 50、100、200 mg·kg <sup>-1</sup>                 | bFGF ↓                                               | [38] |
|    |                     | Wistar 大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                         | 50、100、200 mg·kg <sup>-1</sup>                 | 抑制血管新生, CD34、VEGF、Ang-2 ↓                            | [39] |
|    |                     | C57BL/6 小鼠, BLM(10 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                       | 25、50、100 mg·kg <sup>-1</sup>                  | 增强细胞自噬, 抑制 EMT, PI3K/Akt/mTOR 通路 ↓                   | [40] |
|    | 薯蓣皂苷                | 大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> ); A549 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (10 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导    | 20 mg·kg <sup>-1</sup>                         | 抗炎、抗氧化, 抑制 EMT, TGF- $\beta_1$ /PI3K/Akt/FoxO3a 通路 ↓ | [41] |
|    |                     | C57BL 小鼠, BLM(2 U·kg <sup>-1</sup> )                                                           | 40.8 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>      | miR-29b ↑, TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路 ↓              | [42] |
|    |                     | C57BL/6 小鼠, BLM(10 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                       | 50 mg·kg <sup>-1</sup>                         | 增强细胞自噬, 抑制细胞焦亡                                       | [43] |
|    |                     | MRC-5 细胞, 经 LPS(1 mg·L <sup>-1</sup> ) 诱导                                                      | 10、20、40 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>             | p38 MAPK、JNK 信号通路 ↓                                  | [44] |
| 酚类 | 黄芪总黄酮               | SD 大鼠, BLM(3 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                             | 15、30、60 mg·kg <sup>-1</sup>                   | TGF- $\beta_1$ /FoxO3a 信号通路 ↓                        | [45] |
|    |                     | C57BL/6 小鼠, BLM(10 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                       | 43 mg·kg <sup>-1</sup>                         | 抑制 EMT, miRNA-21 ↓、TGF- $\beta_1$ /smad 通路 ↓         | [46] |
|    | 人参皂苷                | SD 大鼠, BLM(10 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                            | 18、36、72 mg·kg <sup>-1</sup>                   | $\alpha$ -SMA、PDGF-A ↓                               | [47] |
|    | 丹参酮 II <sub>A</sub> | SD 大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                             | 15 mg·kg <sup>-1</sup>                         | 抗炎、抗氧化, TGF- $\beta_1$ /ALK5/Smad2/3 通路 ↓            | [48] |
|    |                     | SD 大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> ); A549 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (10 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导 | 10 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>                   | 抑制 EMT, Caveolin-1 ↑, TGF- $\beta$ /Smad ↓           | [49] |
|    |                     | SD 大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                             | 10 g·L <sup>-1</sup>                           | ACE-2、ANG-(1-7) ↑                                    | [50] |
|    | 大黄素                 | SD 大鼠, BLM(3 mg·kg <sup>-1</sup> ); A549 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (10 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导 | 10、20、40 mg·kg <sup>-1</sup>                   | 抗炎, 抑制 Fbs 分化及 ECM 沉积                                | [51] |
|    | 虎杖苷                 | A549 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (10 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导                                     | 200 mg·L <sup>-1</sup>                         | 抑制 EMT, 增强细胞自噬                                       | [52] |
|    |                     | A549 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (1 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导                                      | 25 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>                   | $\alpha$ -SMA、纤连蛋白 ↓                                 | [53] |
|    |                     | SD 大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> ); A549 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (10 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导 | 10、40、160 mg·kg <sup>-1</sup>                  | 抗炎, 抗氧化, 抑制 ECM 沉积, TGF- $\beta$ 通路 ↓                | [54] |
|    | 紫草素                 | C57BL/6 小鼠肺 Fbs, 经 TGF- $\beta_1$ (10 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导                             | 0.1、0.3、1.0、3.0、10.0 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> | 促进 Fbs 凋亡, 抑制 ECM 沉积, p38 MAPK 通路 ↓、Akt 通路 ↓         | [55] |
| 醌类 | 姜黄素                 | SD 大鼠, BLM(5 mg·kg <sup>-1</sup> )                                                             | 50 mg·kg <sup>-1</sup>                         | TGF- $\beta_1$ ↓                                     | [56] |
|    |                     | A549 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (5 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导                                      | 5、10、20 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>              | NF- $\kappa$ B ↓, 抗氧化                                | [57] |
|    |                     | A549 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (5 $\mu$ g·L <sup>-1</sup> ) 诱导                                      | 5、10、20 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>              | 促进 Fbs 凋亡                                            | [58] |

续表 2

| 类型                | 有效成分  | 动物/细胞模型                                                                                                                 | 药物剂量/浓度                                            | 作用机制或通路                                       | 参考文献 |
|-------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------|
| 苯 蛇床子素<br>丙素<br>类 |       | C57BL/6 小鼠肺 Fbs, 经 TGF- $\beta_2$ (10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 诱导                                              | 5、25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$          | 抑制 Fbs 的增殖、分化                                 | [59] |
|                   | 丹酚酸   | Wistar 大鼠, BLM (5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); 小鼠 3T6 成纤维细胞                                                        | 2.5、5、10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$            | 抑制胶原沉积, 促进 Fbs 细胞凋亡                           | [60] |
|                   |       | C57BL/6J 小鼠肺 Fbs, 经 TGF- $\beta_1$ (10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 诱导                                             | 1、10、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$          | 抗氧化, 抑制肺 Fbs 的增殖、胶原沉积                         | [61] |
|                   |       | C57/BL 小鼠, BLM (3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); MRC-5 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ (10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 诱导 | 40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$                  | 抗氧化, TGF- $\beta_1$ /NOX4 通路 $\downarrow$     | [62] |
|                   | 五味子乙素 | C57BL6 小鼠, BLM (2.5 $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$ )                                                                     | 100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$                 | 抗氧化, 抑制胶原合成                                   | [63] |
| 其他                | 水蛭素   | Wistar 大鼠, BLM (4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )                                                                      | 1 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ | 减轻炎症反应                                        | [64] |
|                   |       | Wistar 大鼠, BLM (2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )                                                                      | 1 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ | 抑制 Fbs 的分化及 ECM 沉积                            | [65] |
|                   |       | Wistar 大鼠, BLM (4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )                                                                      | 1 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ | PI3K/Akt 通路 $\downarrow$ , PAI-1 $\downarrow$ | [66] |
|                   |       | Wistar 大鼠, BLM (2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )                                                                      | 1 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ | PAI-1 $\downarrow$                            | [67] |
|                   | 红景天苷  | SD 大鼠, BLM (2 $\text{U}\cdot\text{kg}^{-1}$ )                                                                           | 150 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$               | 抗氧化, PI3K/Akt/mTOR 信号通路 $\downarrow$          | [68] |
|                   | 姜酮    | C57BL/6 小鼠, BLM (5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )                                                                     | 10、20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$               | 抗氧化, Nrf2 $\uparrow$                          | [69] |
|                   | 肉桂醛   | 小鼠, BLM (4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); A549 细胞, 经 TGF- $\beta_1$ 诱导                                               | 17.5、35、70 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$          | 抗炎, 抗氧化, 抑制 EMT                               | [70] |

3 小结与展望

近年来, 中药治疗肺纤维化的机制研究日益增多, 中药治疗 IPF 的物质基础和作用机理得到了初步探索和揭示<sup>[71-73]</sup>。本研究经统计发现, 目前中药有效成分治疗 IPF 的机制研究以黄酮类、萜类、生物碱和皂苷类中药成分为主, 开展研究较多的有效成分包括柴胡皂苷、黄芪甲苷、水蛭素、姜黄素。大多数中药成分治疗 IPF 都具有多靶点、多通路、多层次的作用特点, 其作用机制是主要通过 TGF- $\beta$ /Smad、mTOR、MAPK、PI3K/Akt 等信号通路达到减轻炎症反应和氧化应激, 改善 ECM 沉积, 抑制 EMT 和血管新生, 调节 AECs/Fbs 凋亡失衡, 增强细胞自噬活性等作用发挥抗纤维化效果。多种中药有效成分在实验研究阶段都表现出了治疗 IPF 的巨大潜力, 为进一步开发中药资源、研发新的 IPF 治疗用药提供了基础与参考。

综上, 虽然中药有效成分治疗 IPF 的机制研究取得了一定成果, 但相关研究也存在一些不足: ①大部分中药有效成分的作用靶点众多, 较为复杂。但目前新兴药理研究方法应用较少, 大部分研究的实验方法以传统动物及细胞实验为主, 多局限于揭示个别作用靶点, 难以全方面、充分地探索和挖掘中药有效成分可能存在的药理作用机制及其机制间的交互作用。②中医药的临床应用注重辨证论治及整体观念, 且在临床实际应用中以药物组方为主。但目前 IPF 中药有效成分的筛选多脱离中药传统功效和组方, 多种中药配伍后其作用机制是

否会相互影响也有待进一步探讨。③同一药物在各研究间造模方式及实验药物的剂量或浓度存在一定差异, 降低了实验结果的可比性, 且部分研究缺乏对药物最适宜浓度的探索。④经过进一步检索发现, 多数研究结果仅停留于实验研究层面, 缺乏临床试验进一步验证其疗效。

鉴于上述问题, 建议未来研究在采用传统动物/细胞实验方法时注意 IPF 建模方式的使用率和重复性, 加强对中药有效成分最适宜浓度的探索。开展研究时可多结合网络药理学、蛋白组学、代谢组学等生物信息学新兴药理研究方法, 围绕 IPF 常用治法、方药尽可能全面、深入地发掘中药有效成分及作用机制。同时可多运用基因编辑动物、细胞因子过表达模型等对中药成分的作用机制进行更精细化研究。在实验研究趋于成熟后, 可开展更多临床试验将基础研究的成果推向临床应用。临床医生也可尝试将传统的整体观念与现代的精准治疗相结合, 在辨证论治的基础上参考相关机制研究成果进行遣方配伍、优化处方。

[参考文献]

[1] RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS J L, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(5): e44-e68.

[2] WANG Q, XIE Z L, WU Q, et al. Role of various imbalances centered on alveolar epithelial cell/fibroblast apoptosis imbalance in the pathogenesis of

- idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(3):261-274.
- [3] MEI Q, LIU Z, ZUO H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: An update on pathogenesis [J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 797292.
- [4] MA H, WU X, LI Y, et al. Research progress in the molecular mechanisms, therapeutic targets, and drug development of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 963054.
- [5] HUTCHINSON J, FOGARTY A, HUBBARD R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. Eur Respir J, 2015, 46(3):795-806.
- [6] DOVE E P, OLSON A L, GLASSBERG M K. Trends in idiopathic pulmonary fibrosis-related mortality in the united states: 2000-2017 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(7):929-931.
- [7] DIAMANTOPOULOS A, WRIGHT E, VLAHOPOULOU K, et al. The burden of illness of idiopathic pulmonary fibrosis: A comprehensive evidence review [J]. Pharmacoeconomics, 2018, 36(7):779-807.
- [8] 程丽娟, 杨明, 孟周钧. 两种特发性肺纤维化靶向治疗药物研究进展[J]. 药品评价, 2021, 18(15):901-904, 923.
- [9] 刘旻, 陈明虎, 魏长龙, 等. 中医药治疗特发性肺纤维化有效性和安全性系统评价和Meta分析[J]. 天津中医药, 2018, 35(3):200-204.
- [10] 张浩洋, 吕晓东, 庞立健, 等. 中药注射液治疗特发性肺纤维化有效性及安全性系统评价[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(1):123-128.
- [11] 李姐, 沈泉, 吴趋荟, 等. 柴胡含药血清通过 Smad3/Rheb 轴调节 HFL1 细胞凋亡和肌成纤维细胞转化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11):89-96.
- [12] 张瑞霞, 李晶, 王文静, 等. 镰形棘豆总黄酮对特发性肺纤维化模型大鼠肺系数、白细胞分类计数及炎症因子表达的影响[J]. 甘肃中医药大学学报, 2022, 39(1):1-6.
- [13] 李欣泽, 王彦君, 李杨, 等. 镰形棘豆总黄酮对特发性肺纤维化模型大鼠肺组织的改善作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15):1999-2002.
- [14] LI X Z, WANG X L, WANG Y J, et al. Total flavonoids of *Oxytropis falcata* Bunge have a positive effect on idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting the TGF- $\beta_1$ /Smad signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 285:114858.
- [15] 安云霞, 张晓菊, 汪铮, 等. 淫羊藿苷对肺纤维化大鼠模型的影响及其机制[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(12):1840-1844.
- [16] 何金娟. 异甘草素通过激活自噬对 TGF- $\beta_1$  诱导肺成纤维细胞活化的作用及机制研究[D]. 十堰:湖北医药学院, 2020.
- [17] PENG L, WEN L, SHI Q F, et al. Scutellarin ameliorates pulmonary fibrosis through inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3-mediated epithelial-mesenchymal transition and inflammation[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11):978.
- [18] HUANG X, HE Y, CHEN Y, et al. Baicalin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via adenosine A2a receptor related TGF- $\beta_1$ -induced ERK1/2 signaling pathway [J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(1):132.
- [19] 徐梦真, 许艳, 李媛, 等. 基于高内涵细胞成像系统研究黄芩苷对人肺癌 A549 细胞上皮间质转化模型的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(11):1648-1656.
- [20] HOHMANN M S, HABIEL D M, COELHO A L, et al. Quercetin enhances ligand-induced apoptosis in senescent idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts and reduces lung fibrosis *in vivo* [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 60(1):28-40.
- [21] JUSTICE J N, NAMBIAR A M, TCHKONIA T, et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study [J]. EBioMedicine, 2019, 40:554-563.
- [22] SUN S C, HAN R, HOU S S, et al. Juglanin alleviates bleomycin-induced lung injury by suppressing inflammation and fibrosis via targeting sting signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127:110119.
- [23] 孙渊. 葛根素对肺成纤维细胞增殖、凋亡及细胞外基质的影响和可能作用机制[D]. 南京:南京中医药大学, 2012.
- [24] 管淑红, 徐乾乾. 柴胡皂苷 D 治疗特发性肺纤维化及影响肺泡上皮细胞凋亡的研究[J]. 西部医学, 2014, 26(1):23-26.
- [25] 管淑红, 王智刚, 朱煜明, 等. 柴胡皂苷 D 对肺纤维化小鼠上皮-间质转化的干预作用及机制研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(22):2913-2916.
- [26] 史小东, 郑金旭, 钱海, 等. 柴胡皂苷 D 经 mTOR 通路抑制 A549 细胞的上皮间质转化[J]. 江苏大学学报:医学版, 2019, 29(2):113-116.
- [27] 孙金玲, 郑金旭, 史小东, 等. 柴胡皂苷 D 通过调控 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路抑制人胚肺成纤维细胞增殖和胶原蛋白产生[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(3):256-261.
- [28] 李祎, 李鑫, 李琦, 等. 甘草酸对博来霉素诱导的实验

- 性肺纤维化的干预作用[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(3): 528-533.
- [29] 曹宜人. 蓝萼甲素改善小鼠肺纤维化、提高生存率的作用及机制的实验研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [30] 陈娟. 苦参碱下调模型鼠肺组织 MMP-2、MMP-9 的表达抗肺纤维化[D]. 衡阳: 南华大学, 2016.
- [31] 马秀琴, 陈如华, 刘秀芳, 等. 苦参碱对肺间质纤维化 JAKs/STATs 通路的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(8): 629-633.
- [32] 李鑫, 李琦, 李祎, 等. 苦参碱通过调节单核吞噬细胞表型偏移改善博来霉素诱导的肺纤维化[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(2): 322-328.
- [33] 任志涛, 游雪甫, 于会明, 等. 小檗碱对转化生长因子  $\beta_1$  诱导人胚肺成纤维细胞转分化及丝裂原活化蛋白激酶信号通路蛋白磷酸化水平的影响[J]. 中国医药生物技术, 2015, 10(4): 340-345.
- [34] 孙婧, 李俊岩, 马红莲. 小檗碱对博来霉素诱导大鼠肺纤维化干预机制的研究[J]. 长治医学院学报, 2020, 34(4): 241-245.
- [35] 郑小芳, 胡慧佳, 李跃, 等. 川芎嗪减轻博来霉素诱导的大鼠肺纤维化的作用机制研究[J]. 浙江医学, 2019, 41(14): 1468-1472, 1454.
- [36] 向娟, 余平, 李明丹, 等. 百部生物碱对博来霉素诱导肺纤维化小鼠的保护作用[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(1): 76-81.
- [37] 李红, 沈明霞, 谢海彬, 等. 黄芪甲苷对特发性肺纤维化模型大鼠肺组织 CD34 表达的影响[J]. 西部中医药, 2015, 28(9): 6-10.
- [38] 李红, 王胜, 沈明霞, 等. 黄芪甲苷对特发性肺纤维化模型大鼠肺组织碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达的影响[J]. 西部中医药, 2015, 28(12): 21-24.
- [39] 谢海彬. 黄芪甲苷干预特发性肺间质纤维化模型大鼠肺组织中 CD34、VEGF 及 Ang-2 表达的实验研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2016.
- [40] 徐昌君, 王鹏飞, 刘杨, 等. 黄芪甲苷对特发性肺纤维化自噬活性作用及 PI3K/Akt/mTOR 信号调控的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 75-82.
- [41] QIAN W, CAI X, QIAN Q, et al. Astragaloside IV modulates TGF- $\beta_1$ -dependent epithelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9): 4354-4365.
- [42] 童佳欢, 刘肇恒, 龙杞, 等. 黄芪甲苷对博来霉素肺纤维化模型小鼠 miR-29b 及其相关因子表达的影响[J]. 环球中医药, 2021, 14(6): 1013-1019.
- [43] 王鹏飞, 林昶, 刘杨, 等. 黄芪甲苷对博来霉素诱导的小鼠特发性肺纤维化自噬和焦亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10): 144-149.
- [44] 孙蕊, 牛洁, 曹芳, 等. 薯蓣皂苷元对 LPS 诱导的人胚肺成纤维细胞的干预机制研究[J]. 环球中医药, 2019, 12(7): 988-993.
- [45] 尹连红, 许丽娜, 彭金咏. 薯蓣皂苷对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化的保护作用研究[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(12): 1804-1810.
- [46] 徐昌君, 王鹏飞, 黄雅薇, 等. 黄芪总黄酮对特发性肺纤维化 miRNA-21、let-7 d 及 TGF- $\beta$ /smad 信号干预作用[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(6): 1308-1311.
- [47] 黄锋, 孙娟, 杨智华, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 灌胃对大鼠特发性肺间质纤维化的治疗作用及其机制探讨[J]. 山东医药, 2017, 57(27): 40-42.
- [48] 贺环宇. 丹参酮 II<sub>A</sub> 对大鼠肺间质纤维化的保护作用及机制研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [49] 唐海英. 丹参酮 II<sub>A</sub> 抑制肺间质纤维化的机制研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [50] 吴华杰. 丹参酮 II<sub>A</sub> 通过调节 ACE2/ANG(1-7)轴减轻博来霉素导致的大鼠肺纤维化[D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [51] GUAN R, ZHAO X, WANG X, et al. Emodin alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. Toxicol Lett, 2016, 262: 161-172.
- [52] 陈召慧. 基于细胞自噬探讨大黄素、黄芩苷等干预 TGF- $\beta_1$  诱导的 A549 细胞 EMT 作用机制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [53] 夏永良, 雷啟芬, 张恂, 等. 虎杖 3 个单体成分对 TGF- $\beta_1$  诱导 A549 细胞表型转化的干预作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 900-903.
- [54] LIU Y L, CHEN B Y, NIE J, et al. Polydatin prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting the TGF- $\beta$ /Smad/ERK signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(5): 62.
- [55] NIE Y, YANG Y, ZHANG J, et al. Shikonin suppresses pulmonary fibroblasts proliferation and activation by regulating Akt and p38 MAPK signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 1119-1128.
- [56] 张德平, 邱慧, 庄谊, 等. 姜黄素干预对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(3): 197-201.
- [57] 王文俊, 张德平. 姜黄素对与 A549 细胞共培养的肺成纤维细胞氧化应激损伤的保护作用及其机制[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(3): 289-292.
- [58] 何薇薇, 张德平, 解宁. 姜黄素对人胚肺成纤维细胞增殖、凋亡及细胞外基质的影响[J]. 药学与临床研究, 2013, 21(4): 322-325.
- [59] LIU D, GONG L, ZHU H, et al. Curcumin inhibits transforming growth factor  $\beta$  induced differentiation of mouse lung fibroblasts to myofibroblasts[J]. Front

- Pharmacol,2016,7:419.
- [60] PAN Y, FU H, KONG Q, et al. Prevention of pulmonary fibrosis with salvianolic acid a by inducing fibroblast cell cycle arrest and promoting apoptosis[J]. J Ethnopharmacol,2014,155(3):1589-1596.
- [61] 房丽君,吕林懋,张伟. 蛇床子素抑制TGF- $\beta_1$ 诱导的肺成纤维细胞增殖和胶原合成的机制研究[J]. 中华中医药杂志,2017,32(5):1979-1983.
- [62] FANG L, WANG W, CHEN J, et al. Osthole attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by modulating NADPH oxidase 4-derived oxidative stress in mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, doi: 10.1155/2021/3309944.
- [63] 赵红舟,龙杞,刘肇恒,等. 五味子乙素对博来霉素诱导小鼠肺纤维化的干预作用及机制研究[J]. 环球中医药,2021,14(4):556-561.
- [64] 李红,谢海彬,刘敏,等. 水蛭素对博来霉素致特发性肺间质纤维化大鼠肺组织病理变化的影响[J]. 中医临床研究,2019,11(7):1-6.
- [65] 张耘. 水蛭素干预博来霉素致IPF模型大鼠肺组织中CTGF及 $\alpha$ -SMA表达的实验研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2018.
- [66] 张景容,谢海彬,沈明霞,等. 水蛭素对博来霉素致特发性肺间质纤维化大鼠肺组织中Akt、p-Akt蛋白表达的影响[J]. 中医临床研究,2019,11(11):5-9.
- [67] 李红,谢海彬,刘敏,等. 水蛭素对特发性肺间质纤维化大鼠肺组织中纤溶酶原抑制剂-1(PAI-1)mRNA及蛋白表达的干预研究[J]. 中医临床研究,2019,11(5):1-6.
- [68] 黄玲,邹华,赵丽,等. 红景天苷对肺纤维化的作用及机制研究[J]. 广西医科大学学报,2020,37(8):1494-1499.
- [69] 胡晓晴,熊娟,范国华,等. 姜酮在博来霉素诱导小鼠肺纤维化中的保护作用及机制研究[J]. 医学研究杂志,2021,50(11):60-64.
- [70] YAN L, SONG F, LI H, et al. Submicron emulsion of cinnamaldehyde ameliorates bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis via inhibition of inflammation, oxidative stress and epithelial-mesenchymal transition [J]. Biomed Pharmacother, 2018,102:765-771.
- [71] 张喆,赵舒,韩云鹏,等. 补阳还五汤对特发性肺纤维化大鼠Keap1/Nrf2/HO-1抗氧化信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(17):9-16.
- [72] 李金莲,张海静,高云航,等. 丹参有效成分对TGF- $\beta_1$ 诱导的肺上皮细胞间质转化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(5):54-59.
- [73] 李姗姗,黄俊,李龙雪,等. 温肺化饮颗粒抗小鼠特发性肺纤维化的代谢组学分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(9):166-178.

[责任编辑 周冰冰]