

· 综 述 ·

中药及其活性成分治疗特发性肺纤维化 实验研究进展

黄叶芬¹ 刘倩茜² 卿雯琪² 陈昌锚¹ 朱 莉¹ 陈云凤²

特发性肺纤维化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种原因不明、进行性致纤维化的间质性肺炎, 其组织病理学和影像学表现为普通型间质性肺炎型, 多发于老年人群, 起病隐匿, 表现为渐进性呼吸困难、干咳等症状, 可伴双肺基底吸气末爆裂音、杵状指等体征^[1]。IPF 患病率随着年龄增长而显著增加, 累及全球约 300 万人, 严重影响患者生活质量、死亡率极高^[2]。IPF 治疗手段十分有限, 西药治疗以吡非尼酮和尼达尼布为代表的抗纤维化药物为主, 可降低急性加重的风险、减缓肺功能下降, 但不能治愈疾病, 且产生一定程度不良反应^[3]。现阶段唯一能延长 IPF 患者预期寿命的治疗方法是单侧或双侧肺移植, 但临床可及性差^[4]。中药及其活性成分有一定的抗肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 作用, 具有多通路、多靶点的特点。笔者对中药及其活性成分的抗 PF 作用的疗效及机制进行综述。

1 黄芪 欧阳燕等^[5]发现黄芪能下调博莱霉素 (bleomycin, BLM) 诱导的 PF 小鼠肺部炎症损伤评分和纤维化损伤评分, 其机制与遏制 BLM 导致的结构细胞氧化损伤, 维持氧化/抗氧化平衡有关。毛蕊异黄酮 (calycosin, CA) 是从黄芪中提取的异黄酮化合物, 具有抗癌、抗炎、神经保护、保肝等作用^[6]。Liu X 等^[7]发现 CA 能抑制 BLM 诱导的 PF 小鼠炎症因子的分泌, 改善 PF 的严重程度和肺组织的损伤, 其机制可能是通过抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) / 糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) / β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路来阻止上皮-间质转

化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 从而改善 PF。黄芪甲苷 (astragaloside, AS), 属于皂苷类, 是黄芪的主要活性成分之一, 具有扩张血管、改善心脏细胞能量代谢、抗炎、抗氧化等作用^[8]。黄芪甲苷 IV (astragaloside IV, AS IV) 能在 PF 进展过程中显著抑制转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) / 磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / Akt 通路诱导的叉头框 O3a (forkhead box-O3a, FOXO3a) 转录因子过度磷酸化以逆转 EMT, 从而改善 PF^[9]。此外, AS IV 还能促进长链非编码 RNA sirt1 反义链 (sirt1 antisense, sirt1 AS) 的表达, 而 sirt1 AS 能在体外有效抑制 TGF- β 1 介导的 EMT, 并在体内缓解 IPF 的进展^[10]。黄芪多糖 (astragalus polysaccharide, APS) 是黄芪中含量最多的成分, 具有促进免疫系统的修复和调节等多种药理活性^[11]。Zhang R 等^[12]发现 APS 在 BLM 诱导的小鼠体内可以改善胶原沉积并减少基质中的纤维化面积和羟脯氨酸 (hydroxyproline, Hyp) 含量, 抑制 EMT; 在体外可以显著降低 TGF- β 1 诱导的 EMT 和核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 通路的激活。APS 抗 PF 的药理作用具有多靶点、多途径的特点^[13]。

2 地黄 地黄主要活性成分包括环烯醚萜类、紫罗兰酮类和苯乙醇类化合物等。地黄能干预 TGF- β 1 信号通路, 从而抑制 A549 人肺泡上皮细胞的 EMT, 起到抗 PF 的作用^[14]。梓醇 (catalpol, CAT) 是地黄中提取的环烯醚萜类, 是地黄的主要活性成分。Yang F 等^[15]发现 CAT 对 BLM 诱导的大鼠 PF 有保护能力, 其机制与 Smad 同源物 3 (mothers against decapentaplegic homolog 3, Smad3)、无刺型 MMTV 整合位点家族成员 3a (wingless-type MMTV integration site family, Wnt3a)、GSK3 β 、 β -catenin 的下调以及 Smad3、GSK-3 β 、 β -catenin 的磷酸化有关。

基金项目: 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题 (No.2021MS21)

作者单位: 1. 成都中医药大学研究生院临床医学院 (成都 610041);

2. 四川省成都市第一人民医院呼吸与危重症医学科 (成都 610041)

通讯作者: 陈云凤, Tel: 028-85313647, E-mail: 2630626469@qq.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20230206.104

3 人参 人参总皂苷 (total ginsenosides, TG) 是人参的主要有效成分, 研究显示 TG 能显著下调 BLM 诱导的 PF 小鼠肺组织中 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) mRNA 的表达, 抑制肌成纤维细胞的活化, 从而抑制 PF 的形成^[16]。人参皂苷元 AD-1 是人参皂苷的一种, Li T 等^[17]发现 AD-1 可以减低脂多糖诱导的 L929 细胞的损伤、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 累积, 减少炎症细胞浸润和胶原蛋白沉积, 其机制可能和 TGF- β 1 / 基质金属蛋白酶抑制剂 -1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP1) / α -SMA 信号通路有关。而胶原蛋白沉积、炎症反应和 EMT 的激活是 IPF 的核心过程^[15]。人参皂苷 Rg1 灌胃可降低 IPF 大鼠的肺系数及肺组织中 α -SMA 水平, 其机制可能与调节血小板源性生长因子 -A (platelet-derived growth factor-A, PDGF-A) 表达有关^[18]。人参皂苷 Rg1 还能上调博来霉素大鼠肺组织中小窝蛋白 -1 (caveolin-1, Cav-1) 表达水平、下调 TGF- β 1 表达水平, 降低肺系数、肺泡炎评分、PF 评分^[19]。

4 淫羊藿 淫羊藿苷 (icariin, ICA) 是淫羊藿的主要活性成分之一。Du W 等^[20]发现大麻素受体 I 型 (cannabinoid receptor 1, CB1) 和大麻素受体 II 型 (cannabinoid receptor 2, CB2) 的升高可能是 PF 大鼠模型的特征, 而 ICA 可以通过降低 BLM 诱导的大鼠模型中 CB1 和 CB2 的表达来减轻大鼠的肺损伤。Du W 等^[21]还发现 ICA 可以降低 Hippo 通路的核心转录调节因子 Yes 相关蛋白 (yes-associated protein, YAP) 的表达, 从而抑制该通路, 达到预防和逆转 PF 的作用。ICA 还能抑制碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) / 血清血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) / VEGF 受体通路的激活来改善肺组织损伤, 减轻其炎症反应^[22]。

5 丹参 丹参可以治疗 PF, 其潜在药理机制与多个靶点、多种信号通路有关^[23]。丹参素是丹参的主要活性成分之一, 具有抗凋亡、抗氧化、抗炎等多种药理活性^[24]。Liu H 等^[25]发现丹参素在体外能有效抑制成纤维细胞增殖、迁移和分化为肌成纤维细胞, 在体内能减少肺结构受损、炎症细胞浸润和胶原沉积, 其机制可能是降低磷酸化丝裂原激活的细胞外调节激酶 1/2 (phosphorylated mitogen-activated extracellular regulated kinase1/2, p-MEK1/2) 和磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 (phosphorylated extracellular signal-regulated kinase1/2, p-ERK1/2)

的表达, 来抑制 MEK/ERK 信号通路。隐丹参酮 (cryptotanshinone, CPT) 是一种从丹参中分离出来的二萜醌类化合物, Zhang Q 等^[26]研究发现 CPT 能减弱 TGF- β 刺激的 A549 细胞 EMT 过程, 在 BLM 诱导的小鼠中 CPT 能改善炎症并降低信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的磷酸化水平。丹酚酸是丹参活血化瘀作用的主要活性成分, 它在 IPF、慢性阻塞性肺病等肺部疾病的治疗中发挥着重要作用^[27]。丹酚酸 B (salvianolic acid B, Sal B) 是丹酚酸的主要成分, 研究发现 Sal B 可以缓解 BLM 引起的过氧化物应激损伤, 调节肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎性细胞因子和纤维化相关细胞因子, 预防和治疗 PF^[28]。Lu P 等^[29]采用喷雾干燥法制备 Sal B-DPI (干粉吸入器), 以 DPI 的形式, 通过气管无创肺部给药技术靶向给药, 提高了 IPF 的治疗效果。

6 三七 三七总皂苷 (panax notoginseng saponin, PNS) 是三七主要的活性成分, 具有显著的抗炎、抗脑缺血、抗纤维化等作用^[30]。Zhang J 等^[31]发现 PNS 能通过抑制 NF- κ B 信号通路, 降低天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶 (creatine kinase, CK) 和白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6) 的表达, 减轻 PF 模型兔子的心肺病理超微结构损伤, 从而减轻 PF。PNS 还可以通过调控 TGF- β 1/p38MAPK 信号通路, 抑制 TGF- β 1 诱导的体外 A549 细胞发生 EMT 现象, 防止肺纤维的发生^[32]。

7 当归 当归多糖 (angelica sinensis polysaccharide, ASP) 是从当归根中提取的主要生物活性成分。Zhang J 等^[33]发现 ASP 可以下调分化拮抗非蛋白质编码 RNA 的表达, 进而抑制 AU 结合因子 1 (AU-rich element binding factor 1, AUF1) 介导的 FOXO3 翻译以抑制 EMT 和 PF。

8 姜黄 姜黄素 (curcumin, CUR) 是姜黄的主要化学成分之一。Ke S 等^[34]用过氧化氢介导小鼠肺间充质干细胞 (lung mesenchymal stem cells, LMSCs) 损伤模型, 模拟 IPF 微环境的氧化应激实验, 发现 CUR 可以恢复 LMSCs 的活力并降低其氧化应激诱导的细胞凋亡水平, 对 LMSCs 的损伤保护作用可能是通过 Akt/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) / 血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路介导的。间

充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是一种成体干细胞, 可以修复组织、调节免疫和抑制纤维化^[35], LMSCs 也被认为是治疗 IPF 的有效方法^[36]。CUR 还可以通过介导沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, Sirt1) 信号通路, 抑制肺组织细胞凋亡及炎症反应^[37], 刺激过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 表达, 抑制血小板源性生长因子- β (platelet-derived growth factor- β , PDGF- β) 下游信号通路的传导^[38], 从而阻止 PF。

9 穿山龙 穿山龙总皂苷 (total saponins from rhizoma dioscorea nipponica, TSRDN) 是穿山龙的提取物, 其主要活性成分为皂苷。杨俊侠等^[39]发现 TSRDN 具有一定的抗 PF 作用, 其机制可能是通过 TGF- β 1/ α -SMA 信号途径干预纤维蛋白形成和沉积。薯蓣皂苷元是存在于薯蓣类中的甾体三萜皂甙元。Dinesh Babu V 等^[40]发现薯蓣皂苷元能抑制 TGF- β 1/Smad 信号传导并调节上皮间质转化, 从而预防 PF。

10 大黄 大黄素 (emodin, ED) 是大黄的主要有效成分, 具有抗癌抗肿瘤、抗炎、镇痛等多种药理作用^[41]。Tian SL 等^[42]发现 ED 能部分抑制 TGF- β /Smad 诱导的肺上皮细胞 EMT 样变化, 能通过抑制细胞核中磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白 α (phosphorylated inhibitor of NF- κ B, p-I κ B α) 和 p65 的易位来干扰 NF- κ B 信号传导。而 NF- κ B 的激活在炎症的调节中起着重要作用^[43]。ED 可以通过增强抗氧化能力及抑制炎症反应对 PF 大鼠起保护作用^[44]。大黄酸 (rhein, RH) 是一种天然的蒽醌衍生物, 可以从大黄、虎杖等多种中药中提取, 研究发现 RH 能抑制 BLM 所致 PF 大鼠微小 RNA-21 (miR-21) 的表达, 使 Smad7 的表达增强, 从而干预 TGF- β 1/Smad 信号通路, 减少了 ECM 沉积^[45]。

11 虎杖 虎杖主要成分包括虎杖苷、白藜芦醇、槲皮素、虎杖总蒽醌等^[46]。虎杖苷是从虎杖的根茎中提取的单体多酚类化合物, 夏永良等^[47]发现虎杖苷可通过干预平滑肌 α -肌动蛋白和纤连蛋白的合成减轻 TGF- β 诱导的肺泡上皮细胞 A549 表型转化, 而肺泡上皮细胞发生表型转化是 IPF 发生发展的关键环。白藜芦醇 (resveratrol, RES), 一种非黄酮类多酚化合物, Zhang YQ 等^[48]发现 RES 可通过抑制氧化应激和 TGF- β 1/Smad 信号通路改善脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导小鼠的 EMT 和

PF, 对已形成的大鼠 PF 有一定的逆转作用。槲皮素 (quercetin, QT) 是一种黄酮类化合物, 存在于多种具有抗纤维化功能的草药中。QT 能通过抑制 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P) /鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SphK1) 信号传导在体内和体外改善 PF^[49]。虎杖总蒽醌是虎杖的活性成分, 黄莺等^[50]发现虎杖总蒽醌可通过阻断 Smad3-TGF- β 1 信号传导通路, 减少 TGF- β 的表达, 降低肺组织 Hyp 及血清 TNF- α 炎症因子, 抑制上皮细胞向成纤维细胞转化, 从而延缓 PF 的进展。

12 桔梗 桔梗可通过 PI3K-Akt 信号通路调控细胞衰老发挥抗 PF 作用^[51]。桔梗素 D (platycodin D, PD) 是桔梗根的生物活性成分之一。Hou HH 等^[52]发现 PD 能减弱 TGF- β 1 诱导的肺成纤维细胞增殖和 ECM 积累, 在 PF 治疗中发挥作用。

13 滇龙胆草 滇龙胆草系龙胆品种之一, 为云南道地中药材, 滇龙胆草具有抗 PF 作用, 其抗 PF 作用可能与抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路从而抑制肺泡上皮细胞发生上皮-间质转化有关^[53]。龙胆苦苷 (gentiopicoside, GPS) 是从龙胆属药用植物中提取的一种环烯醚萜苷, Chen C 等^[54]发现 GPS 能降低 PF 小鼠支气管肺泡灌洗液中炎性细胞因子 (包括 TNF- α 和 IL-1 β) 的水平, 降低肺中 Hyp 的含量, 能以剂量依赖性方式抑制 TGF- β 1 刺激的 A549 细胞 EMT, 发挥抗炎和抗纤维化双重作用。

14 蛇床子 蛇床子素 (osthole, OST) 是蛇床子的活性成分, Fang L 等^[55]发现 OST 可以通过下调肺成纤维细胞 TGF- β 1/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 介导的氧化应激机制减轻 BLM 诱导的小鼠 PF, 而 NOX4 衍生的氧化应激, 在 PF 的发展中起重要作用^[56]。

15 柴胡 柴胡能影响 TGF- β 1/Smad, PI3K/Akt 等信号通路, 减轻炎症, 抑制成纤维细胞 EMT, 促进其自噬、凋亡, 发挥抗 PF 作用^[57]。柴胡皂甙 D (saikosaponin D, SSD) 是柴胡的主要有效成分, Sun J 等^[58]发现 SSD 能通过调控 TGF- β 1/Smad 信号途径, 抑制肺成纤维细胞向肌纤维母细胞增殖及胶原蛋白生成, 从而发挥对 PF 治疗效果。尚璐璐等^[59]也发现 SSD 能通过抑制 mTOR 通路活化缓解 TGF- β 1 对 II 型肺泡上皮细胞自噬的抑制作用, 从而减轻 PF 改变。

16 小结 IPF 患者确诊后平均生存时间 <

3.5 年, 3 年生存率为 50%, 5 年生存率仅为 20%^[60]。该病发病机制至今尚未完全确定, 可能是在环境、遗传易感、衰老等因素导致肺泡上皮反复损伤的驱动下^[61], 继而触发纤维化信号传导, 出现上皮细胞凋亡、上皮-间质细胞转化、内皮-间质转化、成纤维细胞增殖、分化成肌成纤维细胞, 最终导致 ECM 沉积和瘢痕组织形成^[62]。中药治疗有助于改善 IPF 患者肺功能、运动能力和生活质量, 安全性高^[63], 但其有效成分及作用机制尚未完全阐明。笔者围绕 IPF 的中医药理实验研究进行综述, 发现多种中药及其活性成分可通过调控细胞因子和信号通路, 阻止上皮-间质细胞转化、抑制成纤维细胞增殖及分化, 从而抑制或延缓 PF。未来应促进实验研究与临床应用之间的转化, 使抗 PF 治疗取得新的进展。

参 考 文 献

- [1] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205 (9): e18-e47.
- [2] Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17074.
- [3] Guo J, Li B, Wu W, et al. Chinese herbal medicines compared with N-Acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Evid Based Comple Alter Med*, 2019, 2019: 5170638.
- [4] Pleasants R, Tighe RM. Management of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53 (12): 1238-1248.
- [5] 欧阳燕, 陈小容, 郑林鑫, 等. 黄芪通过抗氧化抑制博来霉素诱导的小鼠肺纤维化[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33 (7): 1271-1277.
- [6] Deng M, Chen H, Long J, et al. Calycosin: a review of its pharmacological effects and application prospects[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19 (7): 911-925.
- [7] Liu X, Shao Y, Zhang X, et al. Calycosin attenuates pulmonary fibrosis by the epithelial-mesenchymal transition repression upon inhibiting the AKT/GSK3 β / β -catenin signaling pathway[J]. *Acta Histochem*, 2021, 123 (5): 151746.
- [8] Huang P, Lu X, Yuan B, et al. Astragaloside IV alleviates *E. coli*-caused peritonitis via upregulation of neutrophil influx to the site of infection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 39: 377-382
- [9] Qian W, Cai X, Qian Q, et al. Astragaloside IV modulates TGF- β 1-dependent epithelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (9): 4354-4365.
- [10] Qian W, Cai X, Qian Q. Sirt1 antisense long non-coding RNA attenuates pulmonary fibrosis through sirt1-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (5): 4322-4336.
- [11] Zheng Y, Ren W, Zhang L, et al. A review of the pharmacological action of astragalus polysaccharide[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 349.
- [12] Zhang R, Xu L, An X, et al. Astragalus polysaccharides attenuate pulmonary fibrosis by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition and NF- κ B pathway activation[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46 (1): 331-339.
- [13] Bing P, Zhou W, Tan S. Study on the mechanism of astragalus polysaccharide in treating pulmonary fibrosis based on "drug-target-pathway" network[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 865065.
- [14] 李建生, 任周新, 余海滨, 等. 地黄对人肺泡上皮细胞间质转化的抑制作用[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32 (2): 154-157.
- [15] Yang F, Hou ZF, Zhu HY, et al. Catalpol protects against pulmonary fibrosis through inhibiting TGF- β 1/Smad3 and Wnt/ β -Catenin signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 594139.
- [16] 罗敏, 舒磊, 李映莹, 等. 人参总皂苷在实验性肺纤维化小鼠中的抗氧化损伤作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30 (5): 511-516.
- [17] Li T, Chen Y, Li Y, et al. Antifibrotic effect of AD-1 on lipopolysaccharide-mediated fibroblast injury in L929 cells and bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Food Funct*, 2022, 13 (14): 7650-7665.
- [18] 黄锋, 孙娟, 杨智华, 等. 人参皂苷 Rg1 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.

- [19] Zhan H, Huang F, Ma W, et al. Protective effect of ginsenoside Rg1 on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats: involvement of cveolin-1 and TGF- β 1 signal pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39 (8): 1284–1292.
- [20] Du W, Zhang T, Yang F, et al. Endocannabinoid signaling/cannabinoid receptor 2 is involved in icariin-mediated protective effects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154187.
- [21] Du W, Tang Z, Yang F, et al. Icariin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by targeting Hippo/YAP pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112152.
- [22] 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.
- [23] 邹吉宇, 黄瀚, 庞立健, 等. 基于网络药理学探讨丹参治疗肺纤维化的作用机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39 (3): 177-180, 272–273.
- [24] Zhang J, Zhang Q, Liu G, et al. Therapeutic potentials and mechanisms of the Chinese traditional medicine Danshensu[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 864: 172710.
- [25] Liu H, Zhang X, Shao Y, et al. Danshensu alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting lung fibroblast-to-myofibroblast transition via the MEK/ERK signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1): 3113–3124.
- [26] Zhang Q, Gan C, Liu H, et al. Cryptotanshinone reverses the epithelial-mesenchymal transformation process and attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Phytother Res*, 2020, 34 (10): 2685–2696.
- [27] Zhang Y, Lu P, Qin H, et al. Traditional Chinese medicine combined with pulmonary drug delivery system and idiopathic pulmonary fibrosis: rationale and therapeutic potential[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111072.
- [28] Jiang L, Wang J, Ju J, et al. Salvianolic acid B and sodium tanshinone II A sulfonate prevent pulmonary fibrosis through anti-inflammatory and anti-fibrotic process[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883: 173352.
- [29] Lu P, Li J, Liu C, et al. Salvianolic acid B dry powder inhaler for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17 (3): 447–461.
- [30] Zhao Y, Sun X, Yu X, et al. Saponins from panax notoginseng leaves improve the symptoms of aplastic anemia and aberrant immunity in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 959–965.
- [31] Zhang J, Li Q, Shao Q, et al. Effects of panax notoginseng saponin on the pathological ultrastructure and serum IL-6 and IL-8 in pulmonary fibrosis in rabbits[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (10): 8410–8418.
- [32] 王莹莹, 丁玉文, 闫五玲, 等. 三七总皂苷对 A549 细胞上皮-间充质转化的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23 (10): 3772–3778.
- [33] Zhang J, Li Q, Shao Q, et al. Angelica sinensis polysaccharide suppresses epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis via a DANCR/AUF-1/FOXO3 regulatory axis[J]. *Aging Dis*, 2020, 11 (1): 17–30.
- [34] Ke S, Zhang Y, Lan Z, et al. Curcumin protects murine lung mesenchymal stem cells from H₂O₂ by modulating the Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (4): 300060520910665.
- [35] Harpole M, Davis J, Espina V. Current state of the art for enhancing urine biomarker discovery[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2016, 13 (6): 609–626.
- [36] Lan YW, Choo KB, Chen CM, et al. Hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells attenuate bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6 (1): 97.
- [37] 杨青, 王磊, 程颖. 姜黄素介导 Sirt1 信号通路对细菌性肺炎幼鼠免疫应答及肺间质纤维化的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2022, 38 (8): 681–687.
- [38] 龚玲, 刘代顺, 朱红兰. 姜黄素在小鼠肺成纤维细胞中的抗纤维化作用 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26 (4): 483–488.
- [39] 杨俊侠, 曹述任, 顾文超. 穿山龙总皂苷经 TGF- β 1/ α -SMA 通路减轻博来霉素所致大鼠肺纤维化的实验研究 [J]. *中国药师*, 2020, 23 (10): 1905–1910.
- [40] Dinesh Babu V, Suresh Kumar A, Sudhandiran G. Diosgenin inhibits TGF- β 1/Smad signaling and regulates epithelial mesenchymal transition in experimental pulmonary fibrosis[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2022, 45 (3): 1264–1275.
- [41] 李东辉, 王临艳, 吴红伟, 等. 大黄素药理作用研究新进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39 (9): 100–104.

- [42] Tian SL, Yang Y, Liu XL, et al. Emodin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via anti-inflammatory and anti-oxidative activities in rats[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1–10.
- [43] Alvira CM. Nuclear factor-kappa-B signaling in lung development and disease: one pathway, numerous functions[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, 100 (3): 202–216.
- [44] 刘理静, 钱红, 张平. 大黄素对肺纤维化大鼠的保护作用及部分机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31 (2): 266–272.
- [45] 屈艳, 张崇, 贾岩龙, 等. 大黄酸通过抑制 miR-21 而干预 TGF- β 1/Smad 通路并减轻博来霉素所致大鼠肺纤维化 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33 (1): 149–153.
- [46] Zhang H, Li C, Kwok ST, et al. A review of the pharmacological effects of the dried root of *Polygonum cuspidatum* (Hu Zhang) and its constituents[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 208349.
- [47] 夏永良, 雷啟芬, 张恂, 等. 虎杖 3 个单体成分对 TGF- β 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.
- [48] Zhang YQ, Liu YJ, Mao YF, et al. Resveratrol ameliorates lipopolysaccharide-induced epithelial mesenchymal transition and pulmonary fibrosis through suppression of oxidative stress and transforming growth factor- β 1 signaling[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34 (4): 752–760.
- [49] Zhang X, Cai Y, Zhang W, et al. Quercetin ameliorates pulmonary fibrosis by inhibiting SphK1/S1P signaling[J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96 (6): 742–751.
- [50] 黄莺, 徐芳. 虎杖总蒽醌对肺间质纤维化大鼠上皮间质转化过程中 TGF β 1-Smad 信号通路的影响 [J]. *中成药*, 2021, 43 (1): 204–207.
- [51] 王璇, 徐泳, 罗子宸, 等. 基于网络药理学探索桔梗治疗肺纤维化的作用机制 [J]. *药学学报*, 2021, 56 (11): 2957–2967.
- [52] Hou HH, Su CC, Hong LL, et al. Platycodin D alleviates proliferation and extracellular matrix accumulation in TGF-beta1 induced pulmonary fibroblasts[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122 (2): 145–151.
- [53] 皮娜, 何琴, 钟燕, 等. 滇龙胆草调控 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路抑制肺纤维化小鼠肺上皮间质转化 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37 (6): 58–63.
- [54] Chen C, Wang YY, Wang YX, et al. Gentiopicroside ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via inhibiting inflammatory and fibrotic process[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495 (4): 2396–2403.
- [55] 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, 2021: 3309944.
- [56] Hecker L, Vittal R, Jones T, et al. NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury[J]. *Nat Med*, 2009, 15 (9): 1077–1081.
- [57] 沈泉, 何凌林, 范伏元, 等. 特发性肺纤维化中 mTORC1/4E-BP1 轴的作用探讨及柴胡对其干预的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 (10): 239–250.
- [58] 孙金玲, 郑金旭, 史小东, 等. 柴胡皂甙 D 通过调控 TGF- β 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.
- [59] 尚璐璐, 张军, 黄彬, 等. 柴胡皂甙 d 对特发性肺纤维化肺泡上皮细胞自噬作用机制研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42 (8): 996–1001.
- [60] Stowasser S, Hallmann C. New guideline for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet*, 2015, 386 (10006): 1823–1824.
- [61] Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management[J]. *Respir Res*, 2018, 19 (1): 32.
- [62] Suryadevara V, Ramchandran R, Kamp DW, et al. Lipid mediators regulate pulmonary fibrosis: potential mechanisms and signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (12): 4257.
- [63] Ji K, Ma J, Wang L, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1752387.

(收稿: 2022-09-02 在线: 2023-03-23)

责任编辑: 邱禹