

综述

中医药调控相关信号通路治疗肺纤维化

段凌志¹, 付义², 王燕¹, 王祥¹, 宁姝烨¹, 张爱华^{2*}, 杨正富³¹云南中医药大学, 昆明 650500; ²云南中医药大学第三附属医院肺病科/呼吸与危重症医学科,昆明 650500; ³宣威市中医医院肺病科, 宣威 655400)

摘要: 肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是一种严重的肺部疾病, 其特征为肺组织的非特异性纤维化, 常引起肺功能进行性下降, 严重影响患者的生活质量及生命健康。目前认为, PF的发病机制复杂, 与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smads通路、Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)通路、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)、核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、Janus激酶-信号转导及转录激活因子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)、Notch等多条信号通路相关。中医药通过调控这些信号通路可减少氧化应激、炎症反应的损伤, 调节细胞自噬, 抑制上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的进展等, 从而减轻肺纤维化的损伤, 改善肺通气功能。近年来, 中医药凭借多组分、多靶点、多通路的整体调节优势, 在治疗PF中具有很大的前景。笔者对PF发病的相关信号通路及中医药防治PF的作用机制等进行了阐述, 旨在为中医药的有效性和合理性使用提供理论支撑, 为中医药在肺纤维化治疗中的应用提供新的思路。

关键词: 肺纤维化; 中医药; 信号通路

Traditional Chinese medicine regulation of related signaling pathways in the treatment of pulmonary fibrosis

DUAN Lingzhi¹, FU Yi², WANG Yan¹, WANG Xiang¹, NING Shuye¹,
ZHANG Aihua^{2*}, YANG Zhengfu³¹Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China;²Department of Pulmonology/Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Third Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China;³Department of Pulmonology, Xuanwei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuanwei 655400, China)

Abstract: Pulmonary fibrosis (PF) is a severe lung disease characterized by nonspecific fibrosis of pulmonary tissue, often leading to progressive decline in lung function and significantly impairing patients' quality of life and overall health. Current evidence suggests that the pathogenesis of PF is complex and involves multiple signaling pathways, including the transforming growth factor- β (TGF- β)/Smads pathway, Wnt/ β -catenin pathway, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT), nuclear factor-kappa B (NF- κ B), Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT), and Notch signaling

收稿日期: 2025-01-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(82274374); 云南省科技中医联合重点项目(2017FF117-007); 兴滇英才支持计划项目(XDYC-YLWS-2023-0015)

第一作者: E-mail: 1503904995@qq.com

*通信作者: E-mail: kmzahys@126.com

pathways. Traditional Chinese medicine (TCM) modulates these pathways to mitigate PF-related damage by reducing oxidative stress and inflammatory injury, regulating cellular autophagy, and inhibiting the progression of epithelial-mesenchymal transition (EMT), thereby alleviating pulmonary fibrosis and improving lung ventilation function. In recent years, TCM has demonstrated considerable potential in PF treatment owing to its holistic regulatory advantages of multi-component, multi-target, and multi-pathway interventions. This review elucidates the signaling pathways implicated in PF pathogenesis and the mechanisms underlying TCM-mediated prevention and treatment, aiming to provide theoretical support for the efficacy and rational application of TCM while offering novel insights into its clinical utilization in PF management.

Key Words: pulmonary fibrosis; traditional Chinese medicine; signaling pathways

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是一种以肺部组织逐渐纤维化为特征的严重疾病,其主要后果是气体交换受损、导致呼吸困难、运动耐量降低,患者日常活动能力呈断崖式下降,还显著增加了患其他疾病的风险,如抑郁症、糖尿病等。目前,全球范围内肺纤维化的发病率呈上升趋势,根据《柳叶刀呼吸医学》发布的1999—2021年全球疾病负担报告,肺纤维化发病率在过去十年间以年均4.3%的增长率攀升,累计增幅达51%,目前全球约有500万确诊患者,其中特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)占临床病例的30%~40%,值得注意的是,中国近五年IPF新发病例数激增,这与人口老龄化加速和空气污染暴露增加密切相关^[1-3]。目前,西医治疗主要采用糖皮质激素、免疫抑制剂、抗纤维化药物等,如基吡非尼酮和尼达尼布,在一定程度上能缓解病情,但不良反应较大,且部分患者疗效不佳^[4,5]。中医药在治疗PF方面具有悠久的历史和丰富的经验,在改善患者临床症状、延缓病程进展、提高生活质量等方面具有显著优势。中医认为,肺纤维化属于“肺痿”“肺痹”等范畴,其病因病机主要为气阴两虚、痰瘀阻络、气虚血瘀等,采用益气养阴、活血化瘀、清热化痰等方法,可以达到抗纤维化、改善肺功能的目的^[6,7]。通过检索相关实验及临床研究发现,当前中医药在调控相关信号通路治疗肺纤维化中具有至关重要的作用,目前以转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/

protein kinase B, PI3K/AKT)、Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)通路、核因子- κ b(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路、缺氧诱导因子- α (hypoxia inducible factor- α , HIF- α)、Janus激酶-信号转导及转录激活因子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)、Notch等相关通路及分子为主(图1)。中医药凭借多组分、多靶点、多通路的整体调节优势,对纤维细胞增殖、分化、迁移、胶原蛋白的降解、细胞外基质的生成具有调节作用。本文基于该类信号通路阐述中医药治疗肺纤维化的作用机制,为肺纤维化的中医药治疗提供新的思路与借鉴。

1 肺纤维化的相关通路

肺纤维化的发生发展涉及复杂的信号网络调控,其核心病理特征为成纤维细胞异常活化及细胞外基质过度沉积。目前研究揭示,TGF- β /Smad、PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、NF- κ B、JAK-STAT、Notch等信号通路通过协同或拮抗作用,共同构成驱动纤维化的分子网络。深入解析这些通路的动态平衡机制将为开发多靶点抗纤维化疗法提供理论基石。

1.1 TGF- β /Smad信号通路

TGF- β 是一种具有调控细胞增殖、分化、凋亡及纤维化功能的多肽生长因子,参与多种细胞的调节,如T细胞和B细胞的活化、中性粒细胞及巨噬细胞的极化等。TGF- β 蛋白由一个信号肽、一个前结构域和成熟长多肽组成,在细胞粗面内质网的核糖体上合成,传输至高尔基体中被水解,去除信号肽后,前体通过碱性残基的蛋白水解裂解

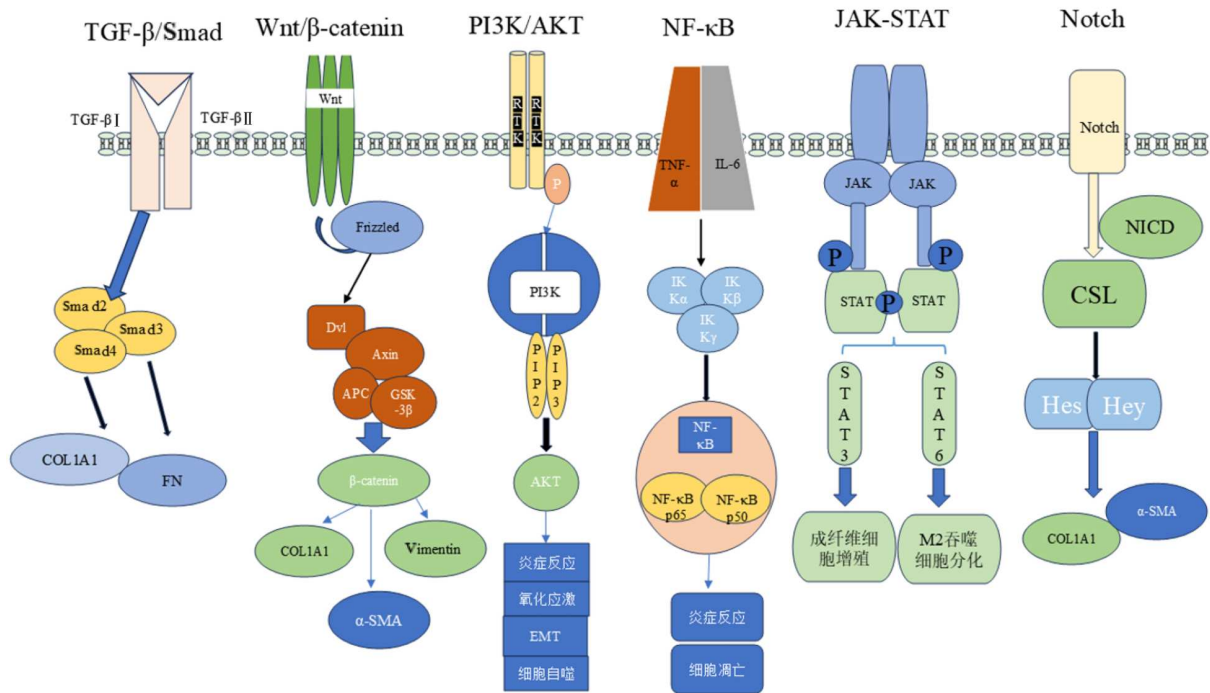


图1 PF与信号通路之间的关系

进一步加工^[8]。TGF- β 有三种常见的亚型,分别是TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3,其中TGF- β 1是肺纤维化中最有效的促纤维化介质,是募集并激活单核细胞、循环纤维细胞和成纤维细胞的核心调节因子^[9]。TGF- β 1通过其配体与细胞膜上的TGF- β II型受体结合后形成配体-受体复合物,结合配体后,TGF- β II型受体发生构象变化,从而能够招募并紧密结合TGF- β I型受体,形成异源四聚体复合物^[10]。TGF- β II型受体内的丝氨酸/苏氨酸的片段通过使TGF- β I型受体结构域上的丝氨酸残基磷酸化,从而激活TGF- β I型受体的激酶区,促进Smad等下游底物的磷酸化,将TGF- β 信号传递到细胞内^[11]。Smad蛋白是一类在细胞信号传导过程中起到关键性作用的转录因子,是TGF- β 的核心转录因子。现有的研究发现,Smad蛋白家族共分为9种,分为受体激活型(Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8、Smad9)、通用型(Smad4)和抑制型(Smad6、Smad7) 3类^[12]。其中,Smad2、Smad3、Smad4与TGF- β /Smad信号通路关系密切,TGF- β 通过激活下游因子中的受体活化型Smad中的Smad2、Smad3与通用型Smad中的Smad4形成Smad复合物,从而进入细胞核,与特定的DNA序

列结合,调节细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、促纤维化因子等靶基因的转录,参与成纤维细胞的增殖和分化、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肌成纤维细胞分化等,进而促进PF的发生发展^[13]。Fang等^[14]研究发现,抑制TGF- β /Smad信号通路可降低I型胶原蛋白(collagen I, COL1A1)和纤维连接蛋白(fibronectin, FN)的表达,抑制成纤维细胞的分化、增殖和迁移来减弱肺纤维化,有效地改善了博来霉素诱导的小鼠肺功能和肺组织的硬度。

1.2 Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt信号通路在调控细胞的增殖、分化、迁移以及干细胞更新等过程中发挥重要作用,该信号通路可分为经典通路和非经典通路,Wnt/ β -catenin信号通路属于前者^[15]。 β -catenin作为Wnt信号通路的重要转录因子,是一种在细胞中发挥重要作用的多功能蛋白,通过参与细胞的增殖与分化、EMT、调节ECM的合成等促进肺纤维化的发生发展^[16]。Wnt配体与细胞膜上的Frizzled受体和LRP5/6辅助受体结合后,激活胞内蛋白人散乱蛋白1(dishevelled 1, Dvl),进而抑制轴抑制蛋白(axis inhibition protein, Axin)、APC蛋白和丝氨酸/苏氨

酸激酶家族的糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)等形成的降解复合物^[17,18]。这一过程导致细胞质中 β -catenin的稳定性增加,避免被磷酸化后降解,最终进入细胞核中,与T细胞因子/淋巴样增强因子(T-cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF)转录因子家族结合,启动下游靶基因的转录^[19]。Wnt/ β -catenin通路的异常激活影响纤维细胞的激活和重构,促进纤维细胞的增殖、分化和ECM的过量沉积,导致气道内皮细胞与上皮细胞的损伤及异常修复,进而破坏肺泡结构,引起呼吸功能受阻,诱发PF的进展^[20,21]。Shao等^[22]研究发现,使用Wnt/ β -catenin通路抑制剂可阻断Wnt相关配体蛋白,影响Wnt/ β -catenin信号传导,下调肺组织中波状蛋白(vimentin)、 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)、COL1A1的表达,逆转成纤维细胞过度增殖和分化,达到改善PF的作用。

1.3 PI3K/AKT信号通路

PI3K/AKT信号通路是细胞信号传导的重要通路,具有调控细胞的生长、增殖、存活、代谢等作用。PI3K是一种具有双重功能的胞内酶,兼具丝氨酸/苏氨酸激酶活性和磷脂酰肌醇激酶活性。PI3K的家族成员众多,目前研究已确定了三类PI3Ks: I类、II类和III类。其中,因为I类PI3K以异源二聚体的形式存在,由调节亚基p85和催化亚基p110共同组成,所以也仅有I类PI3K具有在生长刺激下磷酸化脂质的能力^[23]。II类PI3K因缺乏调节亚基,通常作为单体被活化,调控作用较小。III类PI3K中只有唯一成员VPS34,在细胞自噬和巨噬细胞吞噬作用的调控中扮演重要角色^[24]。AKT是一种AGC家族的丝氨酸/苏氨酸激酶,由PH结构域、催化结构和调节结构域构成。AKT可分为3种亚型,分别是AKT1(PI3K α)、AKT2(PI3K β)和AKT3(PI3K γ)构成的同源异构体,每个亚型虽然功能各异,但每个亚型之间又存在相互联系^[25]。AKT是PI3K转导的重要信使,激活的PI3K在细胞膜上催化第二信使分子磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2),进一步促使AKT蛋白聚集于细胞膜上,发挥调控下游各种因子的转录作用^[26,27]。有研究表明,PI3K/AKT信号通路可通过参与调控炎症反应、氧化应

激、EMT、肺泡上皮细胞凋亡、细胞自噬等来影响肺纤维化的进展^[28-30]。

1.4 NF- κ B信号通路

NF- κ B是B细胞中的一种核转录因子,可激活不同的靶基因以达到调控炎症反应、免疫调节等作用。目前的研究发现,NF- κ B的亚型共有5类,分别是p65、RelB、c-Rel、p50和p52^[31]。NF- κ B的亚基由同源二聚体或异源二聚体构成,在静息状态下,由p65和p50组成的NF- κ B二聚体与抑制性 κ B蛋白(inhibitor of kappa B, I κ B)结合,形成三聚体复合物,从而掩盖了NF- κ B的核信号定位,使其保持在失活的状态^[32]。当细胞受到刺激时,细胞膜上的受体与相应的信号分子结合,并将信号传递到细胞内,信号分子通过活化I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)使I κ B被磷酸化,磷酸化后的I κ B蛋白被泛素化修饰,进而被蛋白酶降解,释放NF- κ B二聚体进入细胞核中,从而调控相关炎症因子的转录^[33]。NF- κ B作为相关炎症因子的信号通路,能抑制NF- κ B信号通路,有效减轻肺间质纤维化^[34]。Chen等^[35]研究发现,通过抑制NF- κ B通路的异常激活,可抑制炎症小体NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)活性,减少肺组织的炎症反应,从而改善PF的严重程度。

1.5 JAK-STAT信号通路

JAK-STAT信号通路可介导细胞因子触发的级联反应,调控炎症应答、免疫调节与细胞增殖。JAK-STAT信号通路由细胞膜上的细胞因子受体、胞质内的Janus激酶家族(JAK1、JAK2、JAK3、TYK2)以及STAT蛋白家族共同构成。其核心结构依赖于细胞因子与跨膜受体结合后诱导的受体二聚化,进而激活受体胞内段偶联的JAK激酶,JAK通过自身酪氨酸磷酸化暴露受体上的酪氨酸磷酸化位点,招募STAT蛋白的SH2结构域并磷酸化其特定的酪氨酸残基。磷酸化的STAT形成同源或异源二聚体后,借助核定位信号(nuclear localization signal, NLS)转位至细胞核内,直接结合靶基因启动子区域的 γ 激活序列(gamma-activated sequence, GAS),调控促纤维化基因及抗凋亡基因的转录^[36]。在肺纤维化中,肺泡巨噬细胞JAK1/STAT3持续激活,促进成纤维细胞增殖及肌成纤维细胞分化,

而STAT6通过IL-13信号驱动M2型巨噬细胞极化,分泌血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)加速细胞外基质沉积^[37]。临床研究发现, PF患者肺组织STAT3核阳性率达65%, 与肺功能下降显著相关, 而有研究发现, JAK抑制剂可减少博来霉素模型小鼠肺胶原面积达40%^[38,39]。

1.6 Notch信号通路

Notch通路具有调控细胞分化、增殖与凋亡等功能。Notch通路是由Notch受体1-4(Notch homolog 1-4, Notch1-4)、Delta样配体1/3/4(Delta-like ligand 1/3/4, DLL1/3/4)和锯齿样配体Jagged 1/2、 γ -分泌酶(γ -secretase)以及核转录因子CSL(CBF1/Su/Lag-1)组成的细胞间接触依赖性信号系统。其核心机制为细胞表面配体与Notch受体结合后, 触发 γ -分泌酶介导的蛋白水解切割, 释放具有转录活性的Notch胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD), NICD入核与CSL结合形成转录激活复合物, 并招募共激活因子MAML(mastermind-like)家族蛋白, 共同激活Hes家族和Hey家族等靶基因表达^[40]。在肺纤维化中, Notch1在肺泡上皮异常激活, 通过诱导EMT生成 α -SMA及肌成纤维细胞, 并促进成纤维细胞向促纤维化表型分化; 同时Notch与TGF- β 通路交互作用, 协同上调COL1A1表达, 加速细胞外基质沉积^[41,42]。

2 多通路交互协同调控网络

肺纤维化的发生与多个关键信号通路的异常激活密切相关, TGF- β /Smad通路是核心驱动因素之一。当TGF- β 与其受体结合后, 激活下游的Smad2/3蛋白, 与Smad4形成复合物进入细胞核, 直接上调胶原蛋白、纤维连接蛋白及 α -SMA的基因表达, 导致肌成纤维细胞分化和ECM过度沉积^[43]。同时, Wnt/ β -catenin通路与TGF- β 存在协同作用: 在肺损伤中, Wnt配体通过结合Frizzled受体抑制 β -catenin降解复合物, 使 β -catenin在胞质积累并进入细胞核, 激活TCF/LEF转录因子, 促进成纤维细胞增殖及EMT^[44]。此外, PI3K/AKT通路通过整合生长因子信号调控细胞代谢和存活, 其异常激活可增强成纤维细胞的胶原合成能力, 而JAK-STAT通路则在炎症因子驱动下促进肌成纤维细胞分化, 并与TGF- β 形成正反馈环路^[45,46]。NF- κ B通路则主要介

导炎症反应与纤维化的恶性循环, 通过上调TGF- β 、IL-6等促纤维化因子, 与TGF- β /Smad和PI3K/AKT通路形成炎症-纤维化网络^[47]。

3 中药复方调控信号通路治疗肺间质纤维化

肺纤维化的病理核心在于多信号通路的网络化失衡, 而中药复方凭借其多成分、多靶点的协同优势, 展现出独特的调控潜力。中药复方可通过靶向TGF- β /Smad、PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、NF- κ B、JAK-STAT及Notch等关键通路, 基于“扶正祛邪”中医理论的系统化调控策略, 为突破单靶点药物的局限性提供了新思路。

3.1 TGF- β /Smad信号通路

清络饮由桑白皮、黄芩、瓜蒌、半夏、桔梗、橘络、茯苓、麦冬、水蛭、地龙、甘草组成, 具有清热解毒、通络养阴的功效, 其组方暗合络病理论中“肺热络瘀”的核心病机。于睿智等^[48,49]研究发现, 清络饮降低了TGF- β 1、TGF- β R I、Smad2、Smad4、Smad7蛋白的表达水平, 不仅改善了肺泡结构重塑, 还能通过调控Bax/Bcl-2平衡及Caspase-3活化抑制异常细胞凋亡, 这与其方中水蛭、地龙等虫类药的破血逐瘀功效密切相关。

扶正化痰方由丹参、桃仁、绞股蓝、松花粉、冬虫夏草、五味子等药物组成, 具有益精补肾、活血祛瘀的功效。冯嘉文等^[50]和景菲等^[51]证实, 该方可显著抑制TGF- β 1/p-Smad2/3信号传导, 下调TGF- β 1、p-Smad2、p-Smad3表达水平, 与丹参酚酸、虫草腺苷等活性成分协同调控氧化应激密切相关, 通过提升超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、降低丙二醛水平逆转线粒体功能障碍, 同时抑制NF- κ B介导的炎症级联反应。

益肺汤由炙桑白皮、桃仁、炒枳实、桔梗、生白术、丹参、甘草组成, 具有健脾益肺、调气活血的功效。邓祥丽等^[52]研究发现, 该方通过抑制COL1A1、FN等细胞外基质成分合成, 降低肌成纤维细胞转化率, 其作用机制涉及Smad2依赖性和非依赖性通路双重调控。

3.2 Wnt/ β -catenin信号通路

升陷汤由生黄芪、知母、柴胡、桔梗、升麻组成, 具有益气升陷的功效。其“黄芪-升麻-柴胡”

药组通过激活Nrf2/ARE抗氧化通路协同抑制Wnt3a/ β -catenin轴。这种“益气升陷”的双向调节机制在闫亚男等^[53]的研究中得到验证,该方不仅降低了胶原沉积率,更通过下调CyclinD1表达阻滞成纤维细胞G₁/S期转化,其疗效呈现剂量依赖性特征。值得注意的是,该方对EMT的抑制作用与吡非尼酮具有协同效应,为中西医联合干预提供了实验依据。

养阴益气方由生黄芪、党参、玄参、北沙参、黄精、陈皮、紫草、天花粉、乌梅、川芎、浙贝母组成,具有养阴益气、活血化痰通络之功效。孟丽红等^[54]发现,养阴益气方通过抑制LRP5/6共受体磷酸化,破坏Wnt信号传导复合体的稳定性,使COL1A1合成降低。方中玄参-乌梅药对通过调控miR-29b/SPARC轴改善肺组织微环境,而黄芪多糖可增强肺泡巨噬细胞自噬活性,这种“养阴益气”与“活血化痰”的协同作用,恰好对应IPF进程中氧化应激与免疫失衡的核心病理环节^[55,56]。

化纤汤由黄芪、水蛭、法半夏、茯苓、橘络、橘红、枳壳、瓜蒌皮、丹参、金银花、沙参组成,具有温补脾肾、益气化痰的功效。杨俊姝^[57]研究发现,金银花-沙参组合通过抑制TLR4/MyD88通路减轻炎症驱动性纤维化,而水蛭素与丹参酮协同下调 β -catenin核转位效率,使 α -SMA阳性肌成纤维细胞转化率下降三分之一。

3.3 PI3K/AKT信号通路

芪冬活血饮由黄芪、麦冬、虎杖、当归、大黄组成,具有益气养阴、活血祛瘀之功效。贺倩雯等^[58]通过蛋白质组学分析证实,该方通过抑制PI3K/AKT/mTOR磷酸化级联反应,使自噬标志物LC3-II/LC3-I比值提升2.3倍,显著逆转博来霉素诱导的自噬流阻滞。值得注意的是,其降低 α -SMA及COL1A1的表达效率与吡非尼酮相当,而虎杖中白藜芦醇成分被证实通过Nrf2/ARE通路抑制氧化应激驱动的成纤维细胞活化^[59]。

当归补血汤出自《内外伤辨惑论》,由黄芪、当归组成,是益气活血代表方之一。王晓倩等^[60]在小鼠模型中观察到,该方使基质金属蛋白酶抑制因子-1的表达降低了一半,同时通过激活基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-9促进Ⅲ型胶原(collagen Ⅲ, COL3A1)降解,降低PI3K、AKT、

mTOR蛋白表达水平。进一步研究发现,当归中的阿魏酸可抑制Caspase-3切割,使肺泡上皮细胞凋亡率下降,这一发现为中医药抗EMT提供了新证据^[61]。

保肺康颗粒由党参、五味子、麦冬、半夏、前胡、紫苏子、红景天、当归、浙贝母、苦参、连翘、皂角刺组成,具有益肺肾、化痰瘀、通肺络的功效。黄帅阳等^[62]运用网络药理学结合实验验证揭示,该方可有效抑制AKT1、HIF-1 α 等核心靶点,促进其磷酸化,抑制肌成纤维细胞分化,有效地减轻了大鼠肺组织纤维化增生、肺泡壁增厚、恶化气道狭窄等病理学改变。

3.4 NF- κ B信号通路

加味补阳还五汤由黄芪、当归、赤芍、川芎、红花、虎杖、地龙、丹参、沙参、桃仁组成,具有益气养阴、清热解毒、化瘀祛痰的功效。杨善军等^[63]通过动物实验发现,加味补阳还五汤可以降低模型小鼠血清中的羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)水平,其效应与抑制NF- κ B p65核转位直接相关,这种作用源于黄芪甲苷对IkB α 稳定性的调节,同时虎杖中的白藜芦醇通过清除ROS阻断MyD88依赖的TLR4信号传导,从而降低IL-4、TNF- α 等促纤维化因子表达。

补肺汤由人参、黄芪、熟地黄、桑白皮、五味子、紫菀组成,具有补肺益肾的功效。文秀华等^[64]在运用补肺汤治疗IPF大鼠模型的研究中发现,补肺汤有效地降低了大鼠肺组织细胞中IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子的含量,下调了NF- κ B、MyD88蛋白表达,减少了成纤维细胞的增殖与转化。

肺纤通络方由地龙、川芎、桃仁、葶苈子、甘草、瓜蒌、黄芪组成,具有活血通络、平肺补气的功效。杨善军等^[65]研究发现,该方剂通过抑制AKT中的Thr308位点磷酸化,下调NF- κ B、TGF- β 1、Smad3 mRNA表达水平,阻断成纤维细胞迁移,实现对TGF- β /Smad和NF- κ B通路的双重干预。

3.5 JAK-STAT信号通路

金水缓纤方由人参、麦冬、熟地黄、淫羊藿、浙贝母、瓜蒌、牡丹皮、白果、陈皮、炙甘草组成,具有补益肺肾、止咳平喘兼化痰活血的功效。刘览等^[66]在运用金水缓纤方干预博来霉素诱导PF

大鼠模型的实验中发现, 大鼠肺组织损伤明显降低, 肺泡结构较参考组完整, 有效地减少了胶原沉积和M2型巨噬细胞的数量, 降低了p-JAK1、p-STAT6和p-ERK1/2的表达水平。

肺维康颗粒源于玉屏风散, 由黄芪、防风、丹参、熟地黄、麸炒白术、山药、茯苓、麦冬、山萸肉、淫羊藿组成, 具有补肺益肾、金水相生、活血化瘀的功效。曹仁爽^[67]研究发现, 肺维康颗粒可降低IL-1 β 、JAK2/STAT3的表达水平, 抑制肌成纤维细胞的转化, 减轻大鼠肺组织纤维化和炎症浸润程度。

3.6 Notch信号通路

天龙竭由红景天、三七、龙血竭三位滇南本草组成, 具有补益宗气、活血宣痹、化痰通络的功效。罗婷等^[68]通过实验研究发现, 天龙竭可改善大鼠肺组织病理组织学结构, 减轻炎症渗出和肺纤维组织增生, 降低 α -SMA、COL1A1蛋白水平, 下调VEGF、Hes1、DLL4、Notch1的表达。

助阳补肺除痹颗粒源自阳和汤, 由熟地黄、鹿茸、肉桂、炙麻黄、炮姜、人参、炙甘草、桃仁、红花、豨莶草等中药组成, 具有助阳补肺、除痹通络、滋阴益肾、补血填精的功效。田治宇等^[69]通过临床试验发现, 助阳补肺除痹颗粒有效地改善了患者的临床症状、肺功能及炎症反应, 降低了Notch1、Jagged1、Hes1的表达水平(表1)。

4 中药活性成分/单体调控信号通路干预肺间质纤维化

肺纤维化的分子病理进程呈现多通路协同失衡特征, 而中药活性成分/单体凭借其高选择性、强靶向性的调控优势, 为精准干预纤维化网络提供了突破性策略。中药活性成分可通过靶向TGF- β /Smad、PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、NF- κ B、JAK-STAT及Notch等关键通路节点, 实现“抗纤维化-抗炎-促再生”的动态调控。对这些活性成分的解析, 不仅验证了中药“成分-靶点-通路”的现代药理学内涵, 更为开发基于天然产物的高选择性抗纤维化药物奠定了基础。

4.1 TGF- β /Smad信号通路

苦杏仁苷是李属植物苦杏仁的种子中提取的主要药理成分之一, 其药理活性包括抗炎、抗纤维

化、免疫调节等^[70]。Jiao等^[71]研究发现, 苦杏仁苷不仅能通过抑制IL-2等Th1型细胞因子缓解急性炎症微环境, 苦杏仁苷的代谢产物还可竞争性结合Smad4的MH2结构域, 阻断TGF- β 受体II的磷酸化过程, 下调Smad2、Smad3、p-Smad2和p-Smad3、vimentin、 α -SMA、COL1A1的等促纤维因子的表达。

桔梗皂苷D是中药桔梗中提取的天然三萜皂苷, 具有抗炎、抗氧化、抗癌、调节免疫等多种生物活性^[72]。Lian等^[73]发现, 桔梗皂苷D具有双重机制干预纤维化, 一方面, 桔梗皂苷D可直接抑制Smad3的DNA结合域, 使COL1A1启动子活性降低; 另一方面, 通过激活Nrf2/HO-1通路将IL-6、TNF- α 等促纤维化因子的表达量下调, 这种对氧化应激-炎症-纤维化级联反应的同步阻断, 使小鼠肺泡灌洗液羟脯氨酸含量显著减少。

白及入肺经, 具有收敛止血、消肿生肌的功效, 白及多糖是白及的众多生物活性成分之一, 具有免疫调节、抗炎、抗纤维化等生物学特性^[74]。Wang等^[75]发现, 白及多糖可通过mTOR非依赖途径激活ULK1-Beclin1复合体, 使细胞自噬的强度提升, 这种细胞自噬的增强不仅加速了受损线粒体的清除, 更重要的是通过降解TGF- β R I的溶酶体途径, 实现信号通路的源头调控。这种双重调控机制为破解“自噬-纤维化”调控网络提供了新的分子靶点。

4.2 Wnt/ β -catenin信号通路

五味子苷是一种中药五味子中提取的天然活性成分, 现代药理学发现其具有抗炎、保肝、抗氧化、抗癌等药理学作用^[76]。Wang等^[77]发现, 五味子苷可通过结构性拮抗Dishevelled蛋白的PDZ结构域, 使 β -catenin核转位效率降低, 这种特异性作用直接导致MMP7启动子活性下降。同时, 五味子苷的甲基化代谢产物可激活Nrf2/ARE通路, 抑制NOX4复合体, 降低ROS的生成, 这种对“氧化应激-基质重塑”级联反应的双重阻断, 使其在博来霉素模型中能够有效减少肺泡间隔胶原的沉积面积。

牛蒡子苷是一种从菊科植物牛蒡的成熟果实中提取分离出来的木脂素类化合物, 在肺损伤、心脏肥大、缺血-再灌注等疾病中起到保护作用, 具

表1 中药复方调控信号通路治疗肺纤维化

中药复方	组成	功效	信号通路	作用机制	参考文献
清络饮	桑白皮、黄芩、瓜蒌、半夏、桔梗、橘络、茯苓、麦冬、水蛭、地龙、甘草	清热解毒、通络养阴	TGF-β/Smad通路	下调TGF-β1、TGF-βRI、Smad2、Smad4、Smad7，降低TNF-α、IL-6	[48]
扶正化痰方	丹参、桃仁、绞股蓝、松花粉、冬虫夏草、五味子	益精补肾、活血祛瘀	TGF-β/Smad通路	下调α-SMA、TGF-β1、p-Smad2、p-Smad3蛋白表达	[50]
益肺汤	炙桑白皮、桃仁、炒枳实、桔梗、生白术、丹参、甘草	健脾益肺、调气活血	TGF-β/Smad通路	下调COL1A1、FN、α-SMA蛋白表达；减少ECM堆积	[52]
升陷汤	黄芪、知母、柴胡、桔梗、升麻	益气升陷	Wnt/β-catenin通路	下调Wnt3a、GSK-3β、β-catenin、Cyclin D1、c-Myc蛋白表达，降低α-SMA表达、升高E-cadherin表达	[53]
养阴益气方	生黄芪、党参、玄参、北沙参、黄精、陈皮、紫草、天花粉、乌梅、川芎、浙贝母	养阴益气、活血化瘀痰	Wnt/β-catenin通路	下调Wnt3a、LRP、GSK-3β、COL1A1蛋白表达，减少EMC	[54]
化纤汤	黄芪、水蛭、法半夏、茯苓、橘络、橘红、枳壳、瓜蒌皮、丹参、金银花、沙参	温补脾肾、益气化痰	Wnt/β-catenin通路	下调β-catenin、Wnt3a蛋白表达，减少肺成纤维细胞的增殖和分化	[57]
芪冬活血饮	黄芪、麦冬、虎杖、当归、大黄	益气养阴、清热解毒、化瘀祛痰	PI3K/AKT通路	下调PI3K、p-AKT、p-mTOR，降低α-SMA、COL1A1和FN蛋白的含量	[58]
当归补血汤	黄芪、当归	益气活血	PI3K/AKT通路	下调TIMP-1、COL3，提高胶原蛋白的降解	[60]
保肺康颗粒	党参、五味子、麦冬、半夏、前胡、紫苏子、红景天、当归、浙贝母、苦参、连翘、皂角刺	益肺肾、化痰瘀、通肺络	PI3K/AKT通路	下调PI3K、AKT蛋白表达	[62]
补阳还五汤	黄芪、当归、赤芍、川芎、红花、虎杖、地龙、丹参、沙参、桃仁	益气养阴、清热解毒、化瘀祛痰	NF-κB通路	下调HYP、IL-4、TNF-α蛋白表达，抑制NF-κB p65活化	[63]
补肺汤	人参、黄芪、熟地黄、桑白皮、五味子、紫菀	补肺益肾	NF-κB通路	下调NF-κB、MyD88蛋白表达，降低IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α水平	[64]
肺纤通络方	地龙、川芎、桃仁、葶苈子、甘草、瓜蒌、黄芪	活血通络、平肺补气	NF-κB通路	下调NF-κB、TGF-β1、Smad3 mRNA蛋白表达，降低IL-1β、IL-6、TNF-α蛋白表达	[65]
金水缓纤方	人参、麦冬、熟地黄、淫羊藿、浙贝母、瓜蒌、牡丹皮、白果、陈皮、炙甘草	补益肺肾、止咳平喘、化痰活血	JAK-STAT通路	下调p-JAK1、p-STAT6、p-ERK1/2表达水平	[66]
肺维康颗粒	黄芪、防风、丹参、熟地黄、麸炒白术、山药、茯苓、麦冬、山萸肉、淫羊藿	补肺益肾、金水相生、活血化痰	JAK-STAT通路	下调IL-1β、JAK2/STAT3的表达	[67]
天龙竭	红景天、三七、龙血竭	补益宗气、活血宣痹、化痰通络	Notch信号通路	下调VEGF、Hes1、DLL4、Notch1的表达	[68]
助阳补肺除痹颗粒	熟地黄、鹿茸、肉桂、炙麻黄、炮姜、人参、炙甘草、桃仁、红花、豨莶草	助阳补肺、除痹通络、滋阴益肾、补血填精	Notch信号通路	下调Notch1、Jagged1、Hes1的表达水平	[69]

有抗氧化、免疫调节、抗肿瘤等生物活性^[78]。Gao等^[79]研究发现，牛蒡子苷可增强GSK-3β位点磷酸化，加速β-catenin的蛋白酶体降解，使E-cadherin和β-catenin的复合体稳定性恢复至正常水平，有效逆转百草枯诱导的肺泡上皮细胞间质转化。

地黄梓醇是一种提取自中药地黄的环烯醚萜苷类化合物，具有抗癌、抗氧化、抗炎等生物学特

性^[80]。Yang等^[81]研究发现，运用地黄梓醇可特异性结合复合体I的NDUFS2亚基，使线粒体膜电位震荡幅度恢复正常，同时地黄梓醇代谢产物catalpol可竞争性占据Wnt结合域，这种结构性抑制使β-catenin/TCF4转录复合体形成率降低，减轻氧化应激和炎症反应，增强肺组织抗氧化能力，减少纤维胶原蛋白产生。

4.3 PI3K/AKT信号通路

甘草酸是从中药甘草的根茎中提取出的主要生物活性成分, 具有减轻急性肺损伤、减少炎症因子的释放、抗氧化应激等药理学作用^[82]。Niu等^[83]发现, 甘草酸可嵌入PI3K γ 的p110 γ /p84异源二聚体界面, 使AKT的Thr308磷酸化效率下降, 同时与高迁移率族蛋白B1(high mobility group box protein B1, HMGB1)结合并抑制HMGB1的表达, 从而缓解EMT的进程^[84]。

黄芪甲苷是一种从豆科植物黄芪中分离提取的天然皂苷类化合物, 是黄芪的重要生物活性成分, 具有抗炎、抗肿瘤、细胞修复、调节免疫等作用^[85]。Li等^[86]研究发现, 黄芪甲苷可使PTEN启动子区修饰水平提升, 这种组蛋白乙酰化重塑显著增强了PTEN与USP7去泛素化酶的相互作用, 最终导致PI3K γ 去泛素化速率加快, 有效地降低TNF- α 和IL-6等炎症因子的水平, 抑制EMT的进展。

青藤碱是中药青风藤的根茎中提取的一种生物碱, 具有抑制氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、调节免疫等多种生物活性^[87]。Yao等^[88]发现, 青藤碱的苯环结构可楔入p110 α 亚基的ATP结合口袋, 这种立体位阻效应使AKT磷酸化水平降低, 同时青藤碱代谢产物可通过增强Nrf2与Bach1的竞争性结合, 使HO-1启动子活性持续维持在峰值水平。这种氧化还原稳态的重编程机制使其在百草枯模型中使结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)介导的胶原交联面积减少^[89]。

4.4 NF- κ B信号通路

人参总皂苷是中药人参中提取的主要活性化合物, 具有改善急性肺损伤、抗炎、抗氧化、抑制COL1A1等作用^[90]。Liu等^[91]发现, 人参总皂苷可通过直接结合I κ B激酶复合体的结构域, 抑制I κ B α Ser32/36位点的磷酸化效率, 从而阻断NF- κ B p65的核转位, 下调I κ B α 和NF- κ B p65的蛋白质表达水平, 阻断TNF- α 、IL-6等促炎因子释放, 同时抑制NLRP3炎性小体的组装与活化, 降低Caspase-1活性及IL-1 β 成熟, 从而双重抑制炎症级联反应, 抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化及细胞外基质异常沉积。

白藜芦醇是一种从虎杖中提取的非黄酮类多酚有机化合物, 具有强大的抗氧化应激和抗炎的生

物学特性^[92]。Wang等^[93]发现, 白藜芦醇可减少NF- κ B p65亚基的核转录, 下调TLR4、NF- κ B p65、IKK β 等促炎因子转录, 减少肺组织的炎症细胞浸润, 同时可抑制EMT的进展, 减轻肺组织中胶原蛋白的沉积。

水蛭素是一种从水蛭唾液腺中提取的单链环肽化合物, 具有抗炎、抗肿瘤、抗凝等生物学特性^[94]。贺彬等^[95]研究发现, 水蛭素可抑制p38 MAPK位点的磷酸化, 并通过增强MKP-1磷酸酶稳定性, 阻断NF- κ B信号传导, 显著下调COL1A1、 α -SMA mRNA、p38 MAPK、NF- κ B p-p65、p-I κ B等蛋白质的表达水平, 从而抑制肺泡炎症和减轻肺纤维化的进展。

4.5 JAK-STAT信号通路

雷公藤红素是提取自中药雷公藤根茎的天然三萜类化合物, 具有抗炎、抗癌、改善神经病变、抗风湿等作用^[96]。据相关研究发现, 雷公藤红素可与JAK2激酶结构域形成稳定的氢键网络, 这种结合使JAK2磷酸化效率降低, 同时雷公藤红素可抑制肺泡巨噬细胞的STAT3, 这种双重作用使肺组织羟脯氨酸含量降低, 且高分辨率CT显示的蜂窝样病变面积减少^[97]。

桔梗皂苷E是提取自中药桔梗中的新型皂苷类化合物, 具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化和抗菌等生物活性^[98]。刘芸芸等^[99]研究表明, 桔梗皂苷E可阻断JAK1结构域的磷酸化, 并抑制STAT6的磷酸化, 减少肺泡巨噬细胞炎症因子的转录, 有效地降低了小鼠血清中IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 等炎症标志物的含量, 下调了JAK1、P-JAK、STAT6、P-STAT6的蛋白质表达水平, 有效改善了肺组织的损伤。

红景天苷是红景天根茎的有效活性成分, 具有抗氧化、抗炎、免疫调节等药理作用^[100]。虢强等^[101]通过实验研究发现, 红景天苷可结合JAK2激酶的结构域, 抑制其自磷酸化, 同时阻断STAT3核转位与转录活性, 有效地下调小鼠的p-JAK2、p-STAT3的表达水平, 改善肺组织水肿及炎症细胞浸润, 延缓肺纤维化的进程。

4.6 Notch信号通路

氧化苦参碱是从中药苦参中提取的一种活性生物活性碱, 具有抗炎、抗肿瘤、抗凋亡、抗纤维

化、抗氧化等药理学特性^[102]。肖一佳等^[103]通过动物实验发现,氧化苦参碱显著降低了肺组织Notch1和Notch3蛋白的表达,同时还可以直接结合 γ -分泌酶复合体,抑制Notch胞内结构域的释放,减少小鼠血清中Smad3、Notch3、Hey1的表达,抑制肌成纤维细胞转化和胶原蛋白分泌,达到减轻肺纤维化的效果。

铁皮石斛多糖是中药铁皮石斛中的有效化学成分之一,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化及免疫调节等功效^[104]。窦玉玉等^[105]研究表明,铁皮石斛多糖

可有效降低小鼠血清中IL-6、TNF- α 等炎症因子的含量,抑制Notch1的激活及下游Hes1、Hey1的表达,从而改善肺纤维化的进展(表2)。

5 总结与展望

肺纤维化是以细胞外基质异常沉积、成纤维细胞持续活化为病理特征的慢性进展性疾病,其发生发展与TGF- β /Smad、PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin等六条关键信号通路的级联激活及交互作用密切相关。当前西医治疗以尼达尼布、吡非尼酮

表 2 中药单药调控信号通路治疗肺纤维化

中药	活性成分	信号通路	生物学活性	作用机制	参考文献
苦杏仁	苦杏仁苷	TGF- β /Smad通路	抗炎、抗纤维化、免疫调节	下调Smad2、Smad3、p-Smad2和pSmad3、vimentin、 α -SMA、COL1A1的表达	[71]
桔梗	桔梗皂苷D	TGF- β /Smad通路	抗炎、抗氧化、抗癌、调节免疫	下调TGF β 1、p-Smad3、 α -SMA、COL1A1、vimentin的表达,减少ECM生成	[73]
白及	白及多糖	TGF- β /Smad通路	免疫调节、抗炎、抗纤维化	下调TGF β 1、p-Smad3、 α -SMA、vimentin、COL1A1的表达水平,抑制p62和p-mTOR的表达,激活细胞自噬	[75]
五味子	五味子苷	Wnt/ β -catenin通路	抗炎、保肝、抗氧化、抗癌	下调MMP7、 β -catenin蛋白和 β -catenin mRNA表达,降低T-AOC、SOD	[77]
牛蒡子	牛蒡子苷	Wnt/ β -catenin通路	抗氧化、免疫调节、抗肿瘤	下调Wnt3a、 β -Catenin、pGSK-3 β 、E-cadherin、Occludin和vimentin表达	[79]
地黄	地黄梓醇	Wnt/ β -catenin通路	抗癌、抗氧化、抗炎	下调Wnt3a、 β -catenin、GSK-3 β 、ROS蛋白表达,下调 α -SMA的表达	[81]
甘草	甘草酸	PI3K/AKT通路	抗炎、抗氧化、调血脂	下调PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT、mTOR和p-mTOR的表达	[83]
黄芪	黄芪甲苷	PI3K/AKT通路	抗炎、抗肿瘤、改细胞修复、调节免疫	下调 α -SMA和COL1A1的表达,上调PTEN的表达	[86]
青风藤	青藤碱	PI3K/AKT通路	抗氧化应激、抗炎反应、抗细胞凋亡	下调FN、COL1A1、CTGF、 α -SMA表达,降低TNF- α 、IL-2、IL-6等炎症因子的水平	[88]
人参	人参总皂苷	NF- κ B通路	抗炎、抗氧化、抑制COL1A1	下调I κ B α 和NF- κ B p65的蛋白表达,下调 α -SMA、COL1A1的蛋白表达	[91]
虎杖	白藜芦醇	NF- κ B通路	抗氧化应激、抗炎	下调TLR4、NF- κ B p65、IKK β 的蛋白表达,降低IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平	[93]
水蛭	水蛭素	NF- κ B通路	抗炎、抗肿瘤、抗凝	下调COL1A1、 α -SMA mRNA、p38 MAPK、NF- κ B p-p65、p-I κ B蛋白的表达,降低TNF- α 、IL-6水平	[95]
雷公藤	雷公藤红素	JAK-STAT通路	抗炎、抗癌、改善神经病变、抗风湿	下调STAT3、p-STAT3、JAK2、p-JAK2、Caspase-3表达水平	[97]
桔梗	桔梗皂苷E	JAK-STAT通路	抗炎、抗肿瘤、抗氧化和抗菌	下调JAK1、P-JAK、STAT6、P-STAT6的蛋白表达水平,降低IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 含量	[99]
红景天	红景天苷	JAK-STAT通路	抗氧化、抗炎、免疫调节	下调p-JAK2、p-STAT3的表达水平	[101]
苦参	氧化苦参碱	Notch通路	抗炎、抗凋亡、抗纤维化、抗氧化	下调Smad3、Notch3、Hey1表达	[103]
铁皮石斛	铁皮石斛多糖	Notch通路	抗炎、抗肿瘤、抗氧化及免疫调节	下调Notch1、Hes1、Hey1的表达	[105]

为主, 虽可延缓疾病进展, 但存在肝肾毒性、单靶点干预无法阻断多通路交叉调控等问题。近年来, 靶向CTGF单抗和Galectin-3抑制剂虽已进入Ⅲ期临床试验, 但仍面临耐药性及对终末期纤维化逆转无效的挑战。因此, 寻找治疗PF的有效方法是一项有重要意义的研究。中医药治疗PF历史悠久, 并且目前中医药通过多成分-多靶点协同作用展现出独特优势。本研究分析复方如金水缓纤方可通过人参皂苷Rg3抑制TGF- β /Smad3磷酸化, 同时依靠麦冬皂苷D阻断JAK2/STAT6核转位, 实现双通路协同抑制; 单药成分如丹参酮ⅡA不仅能下调PI3K/AKT-mTOR轴, 还可通过激活Nrf2逆转氧化应激介导的NF- κ B炎症风暴。值得注意的是, 中药调控具有时空特异性: 如淫羊藿苷在早期通过抑制Notch1胞内段释放延缓上皮-间质转化, 而在晚期通过激活SIRT1/PGC-1 α 改善线粒体代谢失衡, 这种动态调节能力为西药所欠缺。这些都体现了中医药治疗多靶点和多层次的特点, 也验证了中药能调控多信号通路交互影响, 为中医药治疗提供了新靶点、新思路。

目前, 中医药治疗PF已经取得了巨大的成就, 但仍面临诸多问题亟待解决: (1)利用单细胞空间转录组技术解析中药干预下不同肺细胞亚群的通路响应特征, 建立精准用药时间窗; (2)开发仿生纳米递送系统(如载黄芪甲苷的外泌体)解决中药成分肺组织靶向性差的问题; (3)通过类器官芯片模型模拟人源化纤维化微环境, 筛选逆转ECM硬度的中药活性组合。中西医结合策略有望从“多通路网络调控-代谢重塑-力学微环境修复”三重维度突破现有治疗瓶颈。

作者贡献声明:

段凌志: 设计论文框架, 起草论文, 论文修改;

付 义: 指导撰写文章;

王 燕、王 祥、宁姝烨: 数据收集, 分析/解释数据, 绘制图表;

张爱华: 拟定写作思路, 论文修改, 指导撰写文章并定稿;

杨正富: 数据收集, 分析/解释数据。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Naghavi M, Ong KL, Aali A, et al. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2100–2132
- [2] Kaul B, Cottin V, Collard HR, et al. Variability in global prevalence of interstitial lung disease. *Front Med*, 2021, 8: 751181
- [3] Wijnenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 958–968
- [4] 胡海涛. 吡非尼酮胶囊联合糖皮质激素治疗特发性肺间质纤维化的效果. *河南医学研究*, 2023, 32(19): 3573–3577
- [5] 杨阳, 周秋云, 宋映容, 等. 基于openFDA对吡非尼酮和尼达尼布药品不良反应的比较分析. *药学与临床研究*, 2022, 30(3): 263–266
- [6] 袁成波, 王檀, 张丽秀, 等. 王檀教授辨证治疗间质性肺疾病心得. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(17): 80–81
- [7] 王三凤, 陈炜. 国医大师韩明向基于“金水相生, 培土生金”理论论治间质性肺疾病. *山西中医药大学学报*, 2024, 25(2): 169–173
- [8] Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Sci Signal*, 2019, 12(570): eaav5183
- [9] Walton KL, Johnson KE, Harrison CA. Targeting TGF- β mediated SMAD signaling for the prevention of fibrosis. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 461
- [10] Pawlak JB, Blobe GC. TGF- β superfamily co-receptors in cancer. *Dev Dyn*, 2022, 251(1): 117–143
- [11] Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β signaling. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 487
- [12] Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem Biol Interact*, 2018, 292: 76–83
- [13] Li N, Feng F, Wu K, et al. Inhibitory effects of astragaloside IV on silica-induced pulmonary fibrosis via inactivating TGF- β 1/Smad3 signaling. *Biomed Pharmacother*, 2019, 119: 109387
- [14] Fang L, Chen H, Kong R, et al. Endogenous tryptophan metabolite 5-methoxytryptophan inhibits pulmonary fibrosis by downregulating the TGF- β /SMAD3 and PI3K/AKT signaling pathway. *Life Sci*, 2020, 260: 118399
- [15] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 2017, 169(6): 985–999

- [16] Sun Z, Yang Z, Wang M, et al. Paraquat induces pulmonary fibrosis through Wnt/ β -catenin signaling pathway and myofibroblast differentiation. *Toxicol Lett*, 2020, 333: 170-183
- [17] Ryu YC, Lee D, Shim J, et al. KY19382, a novel activator of Wnt/ β -catenin signalling, promotes hair regrowth and hair follicle neogenesis. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(12): 2533-2546
- [18] Zhu Y, Li Y, Jin W, et al. Hyperoxia exposure upregulates Dvl-1 and activates Wnt/ β -catenin signaling pathway in newborn rat lung. *BMC Mol Cell Biol*, 2023, 24(1): 4
- [19] Vallée A, Lecarpentier Y, Vallée JN. Cannabidiol and the canonical WNT/ β -catenin pathway in glaucoma. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3798
- [20] Tu M, Wei T, Jia Y, et al. Molecular mechanisms of alveolar epithelial cell senescence and idiopathic pulmonary fibrosis: a narrative review. *J Thorac Dis*, 2023, 15(1): 186-203
- [21] Skronska-Wasek W, Gosens R, Königshoff M, et al. WNT receptor signalling in lung physiology and pathology. *Pharmacol Ther*, 2018, 187: 150-166
- [22] Shao L, Zhang Y, Shi W, et al. Mesenchymal stromal cells can repair radiation-induced pulmonary fibrosis via a DKK-1-mediated Wnt/ β -catenin pathway. *Cell Tissue Res*, 2021, 384(1): 87-97
- [23] Acosta-Martinez M, Cabail MZ. The PI3K/Akt pathway in meta-inflammation. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15330
- [24] Fadhal E. A comprehensive analysis of the PI3K/AKT pathway: unveiling key proteins and therapeutic targets for cancer treatment. *Cancer Inform*, 2023, 22: 11769351231194273
- [25] Wang YJ, Downey MA, Choi S, et al. Cromolyn platform suppresses fibrosis and inflammation, promotes microglial phagocytosis and neurite outgrowth. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22161
- [26] Li X, Zhou L, Zhang Z, et al. IL-27 alleviates airway remodeling in a mouse model of asthma via PI3K/Akt pathway. *Exp Lung Res*, 2020, 46(3-4): 98-108
- [27] Shen Q, Han Y, Wu K, et al. MrgprF acts as a tumor suppressor in cutaneous melanoma by restraining PI3K/Akt signaling. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 147
- [28] Liu W, Han X, Li Q, et al. Igaratimod ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting the EMT process and NLRP3 inflammasome activation. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113460
- [29] Estornut C, Milara J, Bayarri MA, et al. Targeting oxidative stress as a therapeutic approach for idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 794997
- [30] Zhang J, Wang H, Chen H, et al. ATF3-activated accelerating effect of LINC00941/lncIAPF on fibroblast-to-myofibroblast differentiation by blocking autophagy depending on ELAVL1/HuR in pulmonary fibrosis. *Autophagy*, 2022, 18(11): 2636-2655
- [31] Tabibzadeh S. Signaling pathways and effectors of aging. *Front Biosci*, 2021, 26(1): 50-96
- [32] Wang X, Gao S, Hao Z, et al. Involvement of TRAF6 in regulating immune defense and ovarian development in *Musca domestica*. *Int J Biol Macromol*, 2020, 153: 1262-1271
- [33] Pires B, Silva R, Ferreira G, et al. NF-kappaB: two sides of the same coin. *Genes*, 2018, 9(1): 24
- [34] 刘卫东, 高歌, 刘函晔, 等. FTY-720通过TGF- β 1/p38 MAPK/NF- κ B信号通路对小鼠肺纤维化模型的影响. *中国药理学通报*, 2020, 36(2): 250-256
- [35] Chen G, Li J, Liu H, et al. Cepharanthine ameliorates pulmonary fibrosis by inhibiting the NF- κ B/NLRP3 pathway, fibroblast-to-myofibroblast transition and inflammation. *Molecules*, 2023, 28(2): 753
- [36] Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210
- [37] Liu J, Wang F, Luo F. The role of JAK/STAT pathway in fibrotic diseases: molecular and cellular mechanisms. *Biomolecules*, 2023, 13(1): 119
- [38] Montero P, Milara J, Roger I, et al. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases: molecular and cellular mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6211
- [39] Park E, Park S, Lee SJ, et al. Identification and biological evaluation of a potent and selective JAK1 inhibitor for the treatment of pulmonary fibrosis. *J Med Chem*, 2023, 66(23): 16342-16363
- [40] Antar SA, ElMahdy MK, Darwish AG. Examining the contribution of Notch signaling to lung disease development. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(9): 6337-6349
- [41] Zhang X, Xu Z, Chen Q, et al. Notch signaling regulates pulmonary fibrosis. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1450038
- [42] Vera L, Garcia-Olloqui P, Petri E, et al. Notch3 deficiency attenuates pulmonary fibrosis and impedes lung-function decline. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(4): 465-476
- [43] Mukhatayev Z, Adilbayeva A, Kunz J. CTHRC1: an emerging hallmark of pathogenic fibroblasts in lung fibrosis. *Cells*, 2024, 13(11): 946
- [44] 贾梦杰, 刘怡曼, 刘佳, 等. 特发性肺纤维化中肺屏障损伤及中药防治研究进展. *天津中医药大学学报*, 2024,

- 43(12): 1131-1139
- [45] Russo RC, Ryffel B. The chemokine system as a key regulator of pulmonary fibrosis: converging pathways in human idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and the bleomycin-induced lung fibrosis model in mice. *Cells*, 2024, 13(24): 2058
- [46] Liu L, Wu P, Wei Y, et al. TWEAK-Fn14 signaling protects mice from pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast activation and recruiting pro-regenerative macrophages. *Cell Rep*, 2025, 44(2): 115220
- [47] Kamiya M, Carter H, Espindola MS, et al. Immune mechanisms in fibrotic interstitial lung disease. *Cell*, 2024, 187(14): 3506-3530
- [48] 于睿智, 王天娇, 臧凝子, 等. 清络饮调控TGF- β 1/Smads信号传导通路干预大鼠特发性肺纤维化急性加重. *中华中医药杂志*, 2024, 39(7): 3669-3674
- [49] 于睿智, 吕晓东, 庞立健, 等. 刍议清络法论治特发性肺纤维化急性发作. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(11): 4305-4309
- [50] 冯嘉文, 黄恺, 景菲, 等. 扶正化痰方调控TGF- β /Smad信号通路对博来霉素诱导小鼠肺纤维化的影响. *中成药*, 2024, 46(6): 2042-2047
- [51] 景菲, 胡旭东, 彭渊, 等. 结合网络药理学探讨扶正化痰方对肺纤维化小鼠PI3K-Akt信号通路的影响. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(2): 28-33
- [52] 邓祥丽, 陈丽娟, 邵梅, 等. 益肺汤调控TGF- β 1/Smad2通路抗肺纤维化机制研究. *陕西中医*, 2024, 45(4): 435-439
- [53] 闫亚男, 梁玉磊, 王杰鹏, 等. 升陷汤调节Wnt3a/ β -catenin信号途径介导的细胞衰老改善特发性肺纤维化大鼠肺功能. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(12): 31-38
- [54] 孟丽红, 张晓梅, 周波波, 等. 养阴益气方对肺纤维化大鼠Wnt/ β -catenin信号通路的影响. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(1): 68-73
- [55] 徐小小, 叶新新, 李献超, 等. 益气养阴汤联合西药治疗特发性肺纤维化缓解期临床研究. *新中医*, 2024, 56(1): 56-60
- [56] 曹惠妍, 何嘉郡, 王盼盼, 等. 中药黄芪主要活性成分治疗肺纤维化作用机制研究. *中医药学报*, 2023, 51(7): 101-106
- [57] 杨俊姝. 探讨化痰汤对肺纤维化模型大鼠Wnt/ β -catenin信号通路影响研究. *湖北中医杂志*, 2021, 43(12): 3-7
- [58] 贺倩雯, 黄文涵, 沈泉, 等. 芪冬活血饮通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路改善博来霉素诱导的肺纤维化. *中药材*, 2024(5): 1240-1246
- [59] Chi F, Cheng C, Zhang M, et al. Resveratrol targeting NRF2 disrupts the binding between KEAP1 and NRF2-DLG motif to ameliorate oxidative stress damage in mice pulmonary infection. *J Ethnopharmacol*, 2024, 332: 118353
- [60] 王晓倩, 魏兆轩, 曹珊珊, 等. 当归补血汤联合针灸对肺纤维化大鼠肺上皮细胞的保护作用及PI3K/Akt通路的影响. *中国老年学杂志*, 2024, 44(12): 2934-2940
- [61] Zhang Q, Wang Z, Zhu J, et al. Ferulic acid regulates miR-17/PTEN axis to inhibit LPS-induced pulmonary microvascular endothelial cells apoptosis through activation of PI3K/Akt pathway. *J Toxicol Sci*, 2022, 47(2): 61-69
- [62] 黄帅阳, 王佳美, 黄贵锐, 等. 基于网络药理学探讨保肺康颗粒对肺纤维化大鼠模型PI3K/Akt信号通路的调节作用. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 169-176
- [63] 杨善军, 祝鹏宇, 王玥, 等. 基于NF- κ B信号转导通路探讨加味补阳还五汤对肺纤维化小鼠的治疗作用. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(3): 329-334
- [64] 文秀华, 杨红军. 补肺汤对HMGB1诱导的特发性肺纤维化相关细胞TLR2/NF- κ B信号通路的影响. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(10): 1228-1234
- [65] 杨善军, 封笑, 邢露茗, 等. 艾灸结合肺纤维络方对博来霉素所致肺纤维化大鼠的治疗效果及对NF- κ B/TGF- β 1/smad3信号通路的调控作用. *长春中医药大学学报*, 2023, 39(3): 278-282
- [66] 刘览, 邵栋, 殷晓红, 等. 金水缓纤方抑制JAK/STAT和ERK信号抑制巨噬细胞M2极化改善肺纤维化的机制. *中华中医药杂志*, 2023, 38(5): 1967-1973
- [67] 曹仁爽. 肺维康颗粒治疗特发性肺纤维化的临床研究及对肺纤维化大鼠JAK/STAT信号通路的调控作用研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023
- [68] 罗婷, 袁德政, 李蕾, 等. 天龙竭调控Notch信号通路干预肺纤维化大鼠的实验研究. *时珍国医国药*, 2024, 35(9): 2092-2098
- [69] 田治宇, 仕丽, 胡少丹, 等. 基于Notch通路探究助阳补肺除痰颗粒治疗肺纤维化的临床研究. *吉林中医药*, 2024, 44(7): 807-811
- [70] Zhang X, Hu J, Zhuo Y, et al. Amygdalin improves microcirculatory disturbance and attenuates pancreatic fibrosis by regulating the expression of endothelin-1 and calcitonin gene-related peptide in rats. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81(5): 437-443
- [71] Jiao H, Li S, Tang Q. Amygdalin epimers exert discrepant anti-pulmonary fibrosis activity via inhibiting TGF- β 1/Smad2/3 pathway. *Pulmonary Pharmacol Ther*, 2023, 81: 102230
- [72] Jung J, Cho YJ, Jeong M, et al. Optimization of extraction condition for platycodin D from *Platycodon grandiflorum* root and verification of its biological activity. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(10): 6425-6434
- [73] Lian W, Ge S, Pang Q. Platycodin D ameliorates ammonia-induced pulmonary fibrosis by repressing

- TGF- β 1-mediated extracellular matrix remodeling. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 103(1): e14446
- [74] Niu X, Yu J, Huang Q, et al. Immunoenhancement activity of *Bletilla striata* polysaccharide through MAPK and NF- κ B signalling pathways *in vivo* and *in vitro*. *Autoimmunity*, 2022, 55(8): 650-660
- [75] Wang S, Yu J, Liu Y, et al. *Bletilla striata* polysaccharide attenuated the progression of pulmonary fibrosis by inhibiting TGF- β 1/Smad signaling pathway. *J Ethno-Pharmacol*, 2024, 323: 117680
- [76] Fu K, Zhou H, Wang C, et al. A review: pharmacology and pharmacokinetics of Schisandrin A. *PhytoTher Res*, 2022, 36(6): 2375-2393
- [77] Wang Y, Dong X, Zhao N, et al. Schisandrin B attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice through the wntless/integrase-1 signaling pathway. *Exp Lung Res*, 2020, 46(6): 185-194
- [78] Liu Y, Hou M, Pan Z, et al. Arctiin-reinforced antioxidant microcarrier antagonizes osteoarthritis progression. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 303
- [79] Gao F, Zhang Y, Yang Z, et al. Arctigenin suppressed epithelial-mesenchymal transition through wnt3a/ β -catenin pathway in pq-induced pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 584098
- [80] Bhattamisra SK, Yap KH, Rao V, et al. Multiple biological effects of an iridoid glucoside, catalpol and its underlying molecular mechanisms biomolecules, 2019, 10(1): 32
- [81] Yang F, Hou Z, Zhu H, et al. Catalpol protects against pulmonary fibrosis through inhibiting TGF- β 1/Smad3 and Wnt/ β -catenin signaling pathways. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 594139
- [82] Chen Y, Qu L, Li Y, et al. Glycyrrhizic acid alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury by regulating angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) and caveolin-1 signaling pathway. *Inflammation*, 2022, 45(1): 253-266
- [83] Niu Z, Lin J, Hao C, et al. Glycyrrhizic acid attenuates pulmonary fibrosis of silicosis by inhibiting the interaction between HMGB1 and BRG1 through PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(14): 8743
- [84] Gao L, Tang H, He H, et al. Glycyrrhizic acid alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 215
- [85] Tong J, Wu Z, Wang Y, et al. Astragaloside IV synergizing with ferulic acid ameliorates pulmonary fibrosis by TGF- β 1/Smad3 signaling. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1-9
- [86] Li TH, Gao XJ, Jia R, et al. Astragaloside IV inhibits idiopathic pulmonary fibrosis through activation of autophagy by miR-21-mediated PTEN/PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2024, 70(2): 128-136
- [87] 李修政, 董家潇, 许晓东. 青藤碱抗炎镇痛作用及机制的研究新进展. *河北医药*, 2020, 42(20): 3148-3153
- [88] Yao F, Xu M, Dong L, et al. Sinomenine attenuates pulmonary fibrosis by downregulating TGF- β 1/Smad3, PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 229
- [89] Barnes P, Agbo E, Wang J, et al. Prognostic worth of Nrf2/BACH1/HO-1 protein expression in the development of breast cancer. *Med Princ Pract*, 2023, 32(6): 369-378
- [90] Dong J, Xia K, Liang W, et al. Ginsenoside Rb1 alleviates colitis in mice via activation of endoplasmic reticulum-resident E3 ubiquitin ligase Hrd1 signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(9): 1461-1471
- [91] Liu J, Fan G, Tao N, et al. Ginsenoside Rb1 alleviates bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis by suppressing central nucleotide-binding oligomerization-, leucine-rich repeat-, and pyrin domains-containing protein three inflammasome activation and the NF- κ B pathway. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1793-1809
- [92] Song YJ, Zhong CB, Wu W. Resveratrol and diabetic cardiomyopathy: focusing on the protective signaling mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1-19
- [93] Wang L, Shao M, Jiang W, et al. Resveratrol alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and down-regulating TLR4/NF- κ B and TGF- β 1/smad3 signalling pathways in rats. *Tissue Cell*, 2022, 79: 101953
- [94] Li GM, Chen JR, Zhang HQ, et al. Update on pharmacological activities, security, and pharmacokinetics of rhein. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1-18
- [95] 贺彬, 曾骞, 刘伟, 等. 水蛭素通过调控p38 MAPK/NF- κ B信号通路抗肺纤维化的作用及机制研究. *中国药理学通报*, 2022, 38(9): 1334-1340
- [96] Ye H, Wang Y, Zhang X, et al. Characterization of global research trends and prospects on celastrol, a principal bioactive ingredient of *Tripterygium wilfordii* Hook F: bibliometric analysis. *Pharm Biol*, 2025, 63(1): 15-26
- [97] 郑岚, 李旭辉, 萧闵, 等. 雷公藤红素通过抑制JAK2/STAT3通路改善肺纤维化的实验研究. *时珍国医国药*, 2024, 35(4): 778-782
- [98] Zhang L, Wang Y, Yang D, et al. Platycodon grandiflorus-an ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 147-161

- [99] 刘芸芸, 李雅茹, 李霄, 等. 桔梗皂苷E通过抑制JAK/STAT信号阻抑巨噬细胞M2极化改善肺纤维化的机制. 中国免疫学杂志, 2025, 41(4): 803-807
- [100] Liang K, Ma S, Luo K, et al. Salidroside: an overview of its promising potential and diverse applications. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(12): 1703
- [101] 虢强, 朱美意, 张杰, 等. 红景天苷调节CLP诱导的脓毒症小鼠肺纤维化及JAK2/STAT3的活化. 中国免疫学杂志, 2022, 38(10): 1196-1200
- [102] Sultan S, Acharya Y, Hezima M, et al. Management of retroperitoneal fibrosis with endovascular aneurysm repair in patients refractory to medical management. *Front Surg*, 2022, 9: 946675
- [103] 肖一佳, 赵素娥, 周若兰. 氧化苦参碱对TGF- β 1诱导肺成纤维细胞MRC-5的增殖和分化的作用. 贵州医科大学学报, 2023, 48(10): 1174-1179
- [104] 李琛, 许菓, 张花红, 等. 石斛多糖的结构及抗肿瘤活性研究进展. 海南师范大学学报(自然科学版), 2024, 37(4): 482-490
- [105] 窦玉玉. 从Notch/Hes1信号通路探讨铁皮石斛多糖对硅肺纤维化小鼠的干预效果及机制[D]. 百色: 右江民族医学院, 2022