

萜类化合物调控信号通路改善肺纤维化的研究进展

甘仕虎¹, 杨善军^{2*}, 王玥²

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150006

2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 肺纤维化是呼吸系统疾病中常见的慢性、间质性肺疾病。目前治疗肺纤维化以肺移植治疗、抗肺纤维化药物治疗为主。萜类化合物具有显著的改善肺纤维化的作用, 其作用机制分别为调控转化生长因子- β /Smad、核因子- κ B、核因子 E2 相关因子 2、信号转导和转录激活因子 6、蛋白激酶 B 信号通路。归纳了萜类化合物调控信号通路改善肺纤维化的研究进展, 以期临床对肺纤维化治疗提供有效的药物治疗思路。

关键词: 萜类化合物; 肺纤维化; 转化生长因子- β /Smad 信号通路; 核因子- κ B 信号通路; 核因子 E2 相关因子 2 信号通路; 信号转导和转录激活因子 6 信号通路; 蛋白激酶 B 信号通路

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)08-2162-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.039

Research progress on terpenoids regulating signaling pathway to improve pulmonary fibrosis

GAN Shihu¹, YANG Shanjun², WANG Yue²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150006, China

2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

Abstract: Pulmonary fibrosis is a common chronic and interstitial lung disease in respiratory system diseases. At present, the main treatments for pulmonary fibrosis are lung transplantation and drug therapy. Terpenoids have significant effect on improving pulmonary fibrosis, and their mechanisms of action are to regulate transforming growth factor- β /Smad (TGF- β /Smad), nuclear factor - κ B (NF- κ B), nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2), signal transduction and transcriptional activation factor 6 (STAT6), and protein kinase B (Akt) signaling pathway. This article summarizes the research progress on terpenoids regulating signaling pathways to improve pulmonary fibrosis, in order to provide effective drug treatment ideas for the clinical treatment of pulmonary fibrosis.

Key words: terpenoids; pulmonary fibrosis; transforming growth factor- β /Smad signaling pathway; nuclear factor κ B signaling pathway; nuclear factor E2 related factor 2 signaling pathway; signal transduction and transcription activator 6 signaling pathway; protein kinase B signaling pathway

肺纤维化是呼吸系统疾病中常见的慢性、间质性肺疾病, 其特征是进行性呼吸困难, 随着病情进展患者可能出现呼吸衰竭, 从而致死亡。肺纤维化患者预后极差, 患者 5 年生存率为 20%~40%, 中位生存期为 2~5 年^[1]。目前治疗肺纤维化以肺移植治疗、抗肺纤维化药物治疗为主。抗纤维化药物主要有吡非尼酮、尼达尼布^[2]。吡非尼酮和尼达尼布对肺纤维化患者肺功能具有一定功效^[3], 但并不能

改善患者的生存率或生活质量^[4]。因为肺源缺少导致众多患者在等待肺源体过程中死亡^[5], 因此寻找适合治疗肺纤维化的其他有效药品是亟待解决的问题。萜类化合物广泛存在于自然界中, 而中草药中含有的萜类化合物有明显的抗肿瘤作用、抗炎作用、增强免疫功能、增强胰岛素作用活性、抗病毒、抗氧化等作用^[6-7]。萜类化合物是由异戊二烯为基本结构单元组成的一类化合物的统称, 也被称之为类

收稿日期: 2024-05-05

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 (LH2020H100); 黑龙江省中医学中医药科研课题 (ZHY2022-182); 哈尔滨市科技创新人才研究专项资金 (2017RAQXJ189)

作者简介: 甘仕虎 (1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为运用中西医结合方法治疗肺系系统疾病。E-mail: 2033891699@qq.com

*通信作者: 杨善军 (1978—), 男, 主任医师, 研究方向为运用中西医结合方法治疗肺系系统疾病。E-mail: ysj119@126.com

异戊二烯^[8],其中具有代表性的成分包括人参皂苷、黄芪甲苷、芍药苷、双氢青蒿素等。萜类化合物具有显著的改善肺纤维化的作用,其作用机制分别为调控转化生长因子- β (TGF- β)/Smad、核因子- κ B (NF- κ B)、核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、信号转导和转录激活因子 6 (STAT6)、蛋白激酶 B (Akt) 信号通路。本文归纳了萜类化合物调控信号通路改善肺纤维化的研究进展,以期临床对肺纤维化治疗提供有效的药物治疗思路。

1 调控 TGF- β /Smad 信号通路

TGF- β 在目前研究中被认为在肺纤维化发病过程中扮演了重要角色。上皮-间充质转化 (EMT) 过程是表型可塑性过程,此过程在机体发育、伤口愈合、组织纤维化和癌症期间赋予上皮细胞迁移和侵袭特性。TGF- β 是纤维化 EMT 的有效诱导剂,异常的 TGF- β 信号传导和 EMT 极大地促进了肺纤维化的发展进程^[9]。TGF- β 能够募集并激活单核细胞、循环纤维细胞和成纤维细胞。TGF- β 促进基因转录,增加胶原蛋白、纤连蛋白、细胞外基质蛋白聚集和蛋白聚糖的产生,这些物质的增加则会导致细胞外基质的沉积^[10-11],继而导致了肺纤维化的进一步发展。TGF- β 受体有 3 种类型: I 型、II 型和 III 型受体。TGF- β 通过与转化生长因子- β II 型受体 (T β R II) 和 I 型受体 (T β R I) 结合发挥作用,然后激活下游信号^[12-13], III 型受体通过分离 TGF- β 而抑制 TGF- β 信号通路^[14]。而 Smad 转录因子是转化生长因子 β 信号通路的核心,首先与 T β R II 形成复合体,然后将 T β R I 招募到该复合体中,受体和配体在质膜上结合形成的复合体激活下游介质 (主要是 Smad 蛋白) 的磷酸化以传递信号^[15], TGF- β 和激活素在各种化合物的作用下促进 Smad 2、Smad 3 的活化,加速了异常的 TGF- β 信号传导^[16],而 Smad 6、Smad 7 起到抑制 TGF- β 介导信号的作用^[11, 17]。TGF- β 激活的 Smad 2、Smad 3 与 RAS 激活的 RREB 1 会聚集驱动 PDA 和 LUAD 细胞中的纤维化 EMT,加速纤维化的进展^[18]。

Zhan 等^[19]研究发现人参中的人参皂苷 Rg₁ 能够有效改善博来霉素诱导肺纤维化模型大鼠的肺纤维化程度,72 mg/kg 人参皂苷 Rg₁ ig 处理 7d 后,肺间质和细支气管区的胶原纤维沉积显著减少,并且 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和羟脯氨酸 (HYP) 含量均显著降低。人参皂苷 Rg₁ 下调 TGF- β 1 mRNA 和蛋白表达的同时上调 Cav-1 mRNA 和蛋白的表达

来减轻胶原纤维的沉积,降低肺组织的损伤,此外,人参皂苷 Rg₁ 还通过抑制 Smad 2、Smad 3 的激活抑制 TGF- β /Smad 通道,从而起到抗肺纤维化的作用^[20]。Yang 等^[21]通过实验证明人参总皂苷以 80 mg/kg 剂量 ig 大鼠 28 d 后,可下调 Smad 2、Smad 3、TGF- β 1、基质金属蛋白酶 (MMP) -2、MMP-9 的表达,同时上调 Smad 7 的蛋白表达,以此抑制 TGF- β /Smad 信号通路来拮抗肺纤维化。Ji 等^[22]通过研究发现,30 μ mol/L 芍药苷处理后,可通过抑制上皮细胞的典型标志物上皮钙黏蛋白 (E-cadherin) 丢失,继而阻止肺泡上皮细胞 (A549 细胞) 进行间质性转化过程,从而减少组织中成纤维细胞和肌成纤维细胞,进而有效抑制纤维化。此外,芍药苷可抑制 TGF- β 1 诱导的 Snail 表达和 Smad 2/3 活化,同时增加 A549 细胞中 Smad 7 的表达,从而抑制 TGF- β 1 型受体激酶 (ALK 5) 的表达,抑制肺纤维化过程中的肺泡炎症。Chiou 等^[23]研究发现,50 mg/kg 卵圆内脂 ig 21 d 后,能明显减少小鼠肺中的炎性细胞浸润和胶原的沉积。髓过氧化物酶 (MPO) 是嗜中性粒细胞的有效代表活性物质,而研究发现,卵圆内脂能够有效降低肺组织中的 HYP 和 MPO 水平,还能明显降低肺组织中的纤维化相关标志物 COL 1A 1、 β -SMA 和纤连蛋白的蛋白水平。卵圆内脂还通过 TGF- β /T β R 信号通路显著下调 TGF- β 1 诱导的纤维化 LL 29 细胞 (特发性肺纤维化患者肺组织成纤维细胞) 中 T β R II、T β R I 和 SMAD 2 的磷酸化,从而证实卵圆内脂通过 TGF- β /T β R 信号通路对肺纤维化起到治疗效果。Lu 等^[24]分析羟基积雪草苷对肺纤维化的治疗效果及其治疗机制,研究发现,羟基积雪草苷以 20、40 mg/kg 剂量给小鼠 ig 21d 后,能减少肺组织中 α -平滑肌肌动蛋白,抑制 TGF- β 1 的表达,抑制 Smad 2 和 Smad 3 的磷酸化的方式,减少胶原沉积,从而达到改善肺组织病理改变的效果。分析 MMP-1 与金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP1) 之间的平衡发现,羟基积雪草苷可降低 MMP-1 和 TIMP1 的水平,从而促进胶原的分解。并且羟基积雪草苷可通过作用于 TGF- β 1/Smad 信号通路缓解肺纤维化,且效果呈剂量相关性增长。

2 调控 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 家族转录因子是普遍存在的多效性分子,共调节 150 多个基因的表达,参与炎症、免疫、细胞增殖、分化和生存等一系列过程。在许多疾病中,NF- κ B 信号的慢性激活或失调是这些疾病发病

的核心原因。因此，在治疗这些疾病的时候，干预 NF- κ B 是十分重要的手段之一^[25]。NF- κ B 信号通路经典激活途径由 Toll 样受体、IL 家族和 TNF- α 等受体作为途径中的上游活化因子^[26]，激活 I κ B 激酶 B (IKK β) 复合物在丝氨酸残基处发生磷酸化以降解 IK β ；降解后的 IK β 可生成 p65、p50 蛋白，进而促使 NF- κ B 从细胞质转移到细胞核，与不同的基因调节因子或基因序列相结合，从而完成基因转录^[27-29]。非经途径则通过以 NIK 和 IKa 相关的方式转导的，由 CD40、B 细胞活化因子受体 (BAFFR)、淋巴毒素 b 受体 (LTbR)、NF- κ B 的受体激活剂和 TNFR 激活^[30]，进而诱导 p100、p50 和 p52 蛋白磷酸化，进而生成 RelB/p52 异源二聚体，而后易位到细胞核，进而实现细胞因子的转录^[31]。通过刺激激活 NF- κ B 通路，促进巨噬细胞的极化和巨噬细胞各种细胞因子的表达增加，发挥着促炎作用，从而导致成纤维细胞过度增殖、纤维化沉积、肺纤维化^[32]，因此干预 NF- κ B 信号通路失调过程是抗肺纤维化的有效手段。

Li 等^[33]研究发现，小白菊中倍半萜内酯小白菊内酯能通过 NF- κ B 信号通路有效减弱小鼠肺纤维化损伤，在以 25、50 mg/kg 剂量 ig 28 d 后，发现小白菊内酯可抑制 EMT 相关转录因子 NF- κ B、Snail，降低其活性和表达，还可有效降低肺泡灌洗液 (BALF) 中巨噬细胞、淋巴细胞、嗜中性粒细胞的增长，降低血浆中 TGF- β 、TNF- α 和 IL-4 等炎症细胞因子水平。给予小白菊内酯的小鼠呼吸动态顺应性增加，降低了吸气阻力、呼气阻力。小白菊内酯还能通过增加上皮细胞标志物 E-cad，并降低波形蛋白和间充质细胞的标志物 α -SMA 的表达来抑制肺组织的 EMT 过程。这些结果表明小白菊内酯降低 TNF- α 和 IL-4 水平，从而通过调控 NF- κ B/Snail 通路可有效抑制肺纤维化。Liu 等^[34]通过研究木香中的木香烯内酯以 20 mg/kg 剂量 ig 大鼠 21 d，能显著降低细胞外基质 (ECM)、HYP 水平，可知木香烯内酯能减弱胶原沉积。木香烯内酯还可下调肺组织中 I 型胶原、III 型胶原和 α -SMA 的表达，同时通过提升小鼠肺组织谷胱甘肽 (GSH)、血清超氧化物歧化酶 (SOD) 以及降低丙二醛 (MDA) 含量，来减轻氧化应激反应。此外，研究还发现细胞内 pNF κ B、p65 的表达水平显著降低，证明了木香烯内酯可通过 NF- κ B 信号通路来减缓肺纤维化的进展。Liu 等^[35]研究发现，通过给小鼠 ig 20 mg/kg 人

参皂苷 Rb₁ 21 d 后，人参皂苷 Rb₁ 通过抑制 Pypin 结构域的蛋白 3 (NLRP 3)、ASC 抗骨质疏松相关斑点样 (ASC)、Caspase-1 p10 和 pro-IL-1 β 水平，有效缓解小鼠肺泡炎症、水肿和炎性细胞的积聚。人参皂苷 Rb₁ 通过降低 α -SMA 水平、HYP 含量、BALF 中 IL-1 β 和 IL-18 的表达减弱了肺泡的破坏和胶原的积累。人参皂苷 Rb₁ 减弱了 κ B 抑制剂 (I κ B) α 和 NF- κ B p65 的核转位，从而阻断了 NF- κ B 通路的表达。因此可以推断出，人参皂苷 Rb₁ 通过抑制 NLRP3 炎症体激活和 NF- κ B 通路来治疗肺纤维化。

3 调控 Nrf2 信号通路

肺组织上皮细胞受到损伤时，氧化剂与抗氧化剂的不平衡对肺纤维化发病起着关键作用。异常时的活性氧 (ROS) 会减弱内源性抗氧化能力，并引发机体发生反应，并释放 Nrf2，然后 Nrf2 会易位到相应细胞核内 DNA 相结合，启动一系列的氧化应激基因的表达和转录，如 GPX4、超氧化物歧化酶，并与其他转录因子 (如小 Maf、c-Jun) 和辅助蛋白 (如 CBP/p300) 相结合，以此形成 Nrf2 异二聚体的 ARE 结合，因此引起抗氧化剂和解毒酶/蛋白的转录激活，导致机体组织氧化抗氧化平衡失调，使机体受到进一步的氧化损伤^[36-37]。Nrf2 还是一种转录因子，调节参与机体的代谢、免疫反应、细胞增殖和其他过程的基因表达。Nrf2 主要受 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap 1) 的调节，Keap 1 会通过其螯合、泛素化和蛋白体降解等行为来抑制 Nrf2 的活性^[38]。Nrf2 结合抗氧化酶和防御蛋白后会形成启动基因特异性抗氧化反应的激活代码，并调节它们在许多组织中的表达。Nrf2 保护免受几种表型的影响，其中氧化负荷的增加会导致疾病发病的概率和程度的升高，Nrf2 启动因子多态性可能会导致肺纤维化的易感^[36]。Cho 等^[39]对小鼠进行 Nrf2 靶向去除，然后与正常小鼠同时进行博来霉素诱导，结果发现 Nrf2^{-/-}小鼠肺纤维化指标 HYP 含量、胶原积聚、纤维化评分、细胞增殖等更高，而与 Nrf2^{-/-}小鼠相比，博来霉素诱导后的 Nrf2^{+/-}小鼠肺损伤和纤维化标记物的转录物和蛋白质水平显著降低。因此，Nrf2 在肺纤维化过程中起着举足轻重的作用。

Huai 等^[40]通过博来霉素诱导大鼠肺纤维化实验发现，与博来霉素组大鼠比较，经过 2.4 mg/kg 苍术内酯 III ig 28 d 后，大鼠肺部周围气管炎性浸润

显著减少,肺泡结构也基本完整,与模型组比较还加强了大鼠肺部通气量、肺容量,减小气道阻力。通过下调纤维化因子 TGF- β 和 α -SMA 蛋白表达,下调促炎因子 IL-6、iNOS、TNF- α 的含量来改善大鼠肺纤维化程度。苍术内酯 III 还通过 Nrf2 和 HO-1 通路增加 SOD 和 GSH 活性,降低 MDA 含量。此外,通过将 Nrf2 敲除后,发现纤维沉积更加明显,而经过苍术内酯 III 给药后,情况被逆转,可见苍术内酯 III 可通过 Nrf2 和 HO-1 通路调节抵抗肺纤维化。Zaghloul 等^[41]研究发现藏红花中藏红花素对肺纤维化指标都有一定的治疗作用,在 ig 20 mg/kg 藏红花素 28 d 后,有效地降低了肺/身体质量指数、肺内胶原蛋白沉积;还通过降低肺内炎性细胞含量、TLR4 含量,减弱肺部炎症反应;藏红花素还可以降低肺内乳酸脱氢酶(LDH)活性,增强 SOD 活性,增加 GSH 浓度和血清 TAC 值来减弱肺部肺纤维化程度,还可降低 Nrf2 水平。总之藏红花素可通过 Nrf2 和 HO-1 通路达到治疗或抗肺纤维化作用。

4 调控 STAT6 信号通路

STAT6 信号通路在肺纤维化动物模型中起着重要作用,研究发现 STAT6 信号通路会加重急性炎症的程度,也参与肺纤维化的进展^[42]。内皮细胞上的血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)与过敏性疾病的发生息息相关,而细胞因子 IL-4、IL-13 能够上调 VCAM-1 的表达,而 IL-4、IL-13 在白细胞募集程序中也起着关键作用,IL-4、IL-13 与机体炎症反应有密不可分的关系^[43]。IL-4、IL-13 诱导单核细胞中 STAT6 的磷酸化,减少机体促炎因子的产生,调控不同炎症关键基因的表达^[44]。而 IL-4、IL-13 更通过调控 STAT6 信号通路影响着角质的形成,在组织重塑和纤维化反应中起重要作用^[45]。由此可见,通过调控 STAT6 信号通路对治疗或延缓肺纤维化有着重要的意义。

Nie 等^[46]通过研究博来霉素诱导肺纤维化的小鼠发现,浆果赤霉中的浆果赤霉素 III 能够有效减轻小鼠肺纤维化。研究发现,浆果赤霉素 III 在以 10 mg/kg 剂量 ig 21 d,能够有效缓解小鼠肺组织的组织学结构和生化特征的损害,同时浆果赤霉素 III 能够显著减少 BALF 中的炎性细胞、降低蛋白浓度,以此可减弱小鼠肺部炎症反应。通过降低 MPO 的活性,也可减轻肺部炎症损伤。浆果赤霉素 III 通过降低肺纤维化标志物 HYP、 α -SMA、纤维连接蛋白和胶原蛋白水平来抑制肺纤维化进展。此外浆果赤

霉素 III 还抑制小鼠机体对于 IL-13 的刺激反应,抑制 STAT6 信号通路刺激巨噬细胞产生 TGF- β 1,从而达到抵抗肺纤维化。Rui 等^[47]研究发现给予肺纤维化小鼠以溶于玉米油的桉油醇,50 mg/kg 剂量 ip 治疗 21 d 后,能够通过抑制 STAT6 信号的激活和转录以调节 M2 巨噬细胞的极化,从而减少 IL-13、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生,以抑制炎症反应。其还可通过减少巨噬细胞分泌的促纤维化因子 TGF- β 1 从而抑制细胞外基质的产生和沉积,并且经过桉油醇处理后,IL-13 诱导的 STAT6 的核定位也减少,还可通过降低 HYP、 α -平滑肌肌动蛋白和纤维连接蛋白的表达,从而抑制了瘢痕的过度沉积和组织的纤维化进展。

5 调控 Akt 信号通路

巨噬细胞是机体免疫系统的重要组成部分,在机体发生炎症或在机体防御反应过程中起核心作用。巨噬细胞分为 M1 和 M2 两种类型,其中 M1 在细菌、病毒感染后会产生对促炎因子和趋化因子高度表达状态。M2 型巨噬细胞在受到 Th2 细胞因子诱导后会吞噬死亡细胞,此外,清道夫受体也会高度表达,对炎症、组织重塑、组织纤维化起重要作用。而通过 Akt 信号通道会促使 M1 巨噬细胞向 M2 极化,加速机体组织纤维化过程^[48]。肺巨噬细胞线粒体氧化应激和肺纤维化息息相关,研究发现线粒体氧化应激反应可降低肺纤维化小鼠体内 TGF- β 1 的表达,明显抑制了小鼠肺纤维化。实验研究表明:肺巨噬细胞中 Akt 的活化会诱导线粒体自噬^[49]。由此可见 Akt 信号通路是治疗肺纤维化极其重要的通路之一。

Yang 等^[50]通过研究放射性肺纤维化小鼠发现,给予小鼠 100 mg/kg 异甘草酸镁 ig 12 周的治疗能够减轻放射性肺纤维化小鼠肺组织炎症和肺胶原沉积,此外,还通过降低肺组织内 MDA 含量以减弱氧化应激反应。还发现异甘草酸镁通过抑制 Akt 的磷酸化可降低 TGF- β 1、 α -SMA 和纤维连接蛋白和 mRNA 的表达,以此来减弱小鼠肺纤维化损伤。所以,异甘草酸镁可通过 Akt 信号通路抑制肺纤维化进程。Zhang 等^[51]通过单壁碳纳米管(SWCNT)诱导小鼠肺纤维化实验发现,以 200 mg/kg 甘草酸 3-O-单- β -D-葡萄糖苷酸 ip 28 d 后,可减轻小鼠肺部炎症组织病理学改变,还可减少小鼠组织和肌成纤维细胞合成有关的炎性细胞因子 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 等的合成,来减轻小鼠肺部炎症症状,甘草酸 3-

O-单-β-D-葡萄糖苷酸降低 HYP 的含量减轻胶原沉积, 还发现甘草酸 3-O-单-β-D-葡萄糖苷酸通过抑制 Akt 的磷酸化来减轻小鼠的肺纤维化。由此可以看出, 甘草酸 3-O-单-β-D-葡萄糖苷酸可过 Akt 信号通路抵抗肺纤维化。Zhao 等^[52]通过研究放射性小鼠发现, 蓝桉叶中桃金娘醇以 25 mg/kg ig 4 周可降低小鼠肺系数, 改善肺组织学改变, 降低 HYP 含量, 降低辐射诱导的氧化, 从而改善小鼠放射性肺炎的早期症状, 通过抑制 Akt 的激活, 降低 Akt 的磷酸化水平, 并可下调 MMP-2、MMP-9 的表达, 从而减轻小鼠肺纤维化程度, 因此可看出桃金娘醇可通过 Akt 通路抵抗肺纤维化。

6 结语

肺纤维化是多种原因共同导致的慢性肺部疾病, 是威胁人类健康的一大疾病, 肺纤维化的治疗手段十分有限, 并且效果并不理想, 因此寻找其他治疗肺纤维化的有效药品迫在眉睫。目前研究者发现多糖类、黄酮类、酚类等成分对肺纤维化有一定的作用。本文通过对萜类物质作用于信号通路的研究, 阐述了几种成分抵抗肺纤维化的作用机制。其中人参皂苷 Rg₁、芍药苷、卵圆内脂、羟基积雪草苷通过 TGF-β/Smad 信号通路减轻肺部胶原沉积, 减轻炎症反应, 从而达到治疗肺纤维化效果; 小白菊内酯、木香烯内酯、人参皂苷 Rb₁ 可通过 NF-κB 信号通路抑制肺泡上皮细胞的上皮-间质转化, 增强肺功能, 抑制肺组织组织的 EMT 过程; 苍术内酯 III、藏红花素通过 Nrf2 信号通路减轻炎症浸润, 增加肺功能, 下调促炎因子, 从而起到抑制肺纤维化效果; 浆果赤霉素 III、桉油醇通过 STAT6 信号通路降低 HYP、α-SMA、纤维连接蛋白和胶原蛋白水平来抑制肺纤维化; 异甘草酸镁、甘草酸 3-O-单-β-D-葡萄糖苷酸、桃金娘醇通过 Akt 信号通路来降低肺部胶原沉积, 降低肺部炎症因子, 缓解肺纤维化。

虽然目前研究发现许多物质能够通过已发现的信号通路来抑制肺纤维化, 这些物质是否对人体有效, 是否对人体有危害, 由于这些实验目前仍停留在动物实验阶段, 所以这些问题仍然没有答案。总之, 萜类物质通过相应的信号通路对于肺纤维化有一定的作用效果, 但相应的抗肺纤维化药物仍没有因为研究的深入而被研发出来, 因此未来应着力于药物的研发, 平稳有序地推进抗肺纤维化药物的研发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Savin I A, Zenkova M A, Sen'kova A V. Pulmonary Fibrosis as a result of acute lung inflammation: Molecular mechanisms, relevant *in vivo* models, prognostic and therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14959.
- [2] George P M, Wells A U, Jenkins R G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(8): 807-815.
- [3] Adegunsoye A, Strek M E. Therapeutic approach to adult fibrotic lung diseases [J]. *Chest*, 2016, 150(6): 1371-1386.
- [4] Hewlett J C, Kropski J A, Blackwell T S. Idiopathic pulmonary fibrosis: Epithelial-mesenchymal interactions and emerging therapeutic targets [J]. *Matrix Biol*, 2018, 71-72: 112-127.
- [5] Leuckfeld I, Holm A M, Hoel T, et al. Lung transplantation in Norway 1999-2020 [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2023, 143(14): doi: 10.4045/tidsskr.22.0775.
- [6] 仲兆金, 刘浚. 茯苓有效成分三萜的研究进展 [J]. *中成药*, 2001, 23(1): 60-64.
- [7] Li J, Feng M, Sun R, et al. Andrographolide ameliorates bleomycin-induced pulmonary brosis by suppressing cell proliferation and myofibroblast differentiation of fibroblasts via the TGF-β1-mediated Smad-dependent and -independent pathways [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 321: 103-113.
- [8] 罗永明, 刘爱华, 李琴, 等. 植物萜类化合物的生物合成途径及其关键酶的研究进展 [J]. *江西中医学院学报*, 2003, 15(1): 46-49.
- [9] Hu H H, Chen D Q, Wang Y N, et al. New insights into TGF-β/Smad signaling in tissue fibrosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292: 76-83.
- [10] Inui N, Sakai S, Kitagawa M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF-β and the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6107.
- [11] Yang S, Feng X, Wang Y, et al. Protective effect of combined moxibustion and decoction therapy on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats under nuclear factor-κB/transforming growth factor-β1/Smads signaling pathway [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(6): 48-55.
- [12] Meng Z, Moroishi T, Guan K L. Mechanisms of hippo pathway regulation [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(1): 1-17.
- [13] Vander Ark A, Cao J, Li X. TGF-β receptors: In and beyond TGF-β signaling [J]. *Cell Signal*, 2018, 52: 112-120.

- [14] López-Casillas F, Payne H M, Andres J L, *et al.* Betaglycan can act as a dual modulator of TGF- β access to signaling receptors: mapping of ligand binding and GAG attachment sites [J]. *J Cell Biol*, 1994, 124(4): 557-568.
- [15] Heldin C H, Moustakas A. Signaling receptors for TGF- β family members [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(8): a022053.
- [16] Derynck R, Budi E H. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(570): eaav5183.
- [17] Ten Dijke P, Arthur H M. Extracellular control of TGF β signalling in vascular development and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(11): 857-869.
- [18] Su J, Morgani S M, David C J, *et al.* TGF- β orchestrates fibrogenic and developmental EMTs via the RAS effector RREB1 [J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 566-571.
- [19] Zhan H, Huang F, Ma W, *et al.* Protective effect of ginsenoside R_{g1} on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats: Involvement of caveolin-1 and TGF- β 1 signal pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(8): 1284-1292.
- [20] Guan S, Liu Q, Han F, *et al.* Ginsenoside R_{g1} ameliorates cigarette smoke-induced airway fibrosis by suppressing the TGF- β 1/Smad pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6510198.
- [21] Yang L, Chen P P, Luo M, *et al.* Inhibitory effects of total ginsenoside on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108851.
- [22] Ji Y, Dou Y N, Zhao Q W, *et al.* Paeoniflorin suppresses TGF- β mediated epithelial-mesenchymal transition in pulmonary fibrosis through a Smad-dependent pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(6): 794-804.
- [23] Chiou W C, Huang G J, Chang T Y, *et al.* Ovatodioidide inhibits SARS-CoV-2 replication and ameliorates pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β /T β Rs signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114481.
- [24] Lu G X, Bian D F, Ji Y, *et al.* Madecassoside ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by downregulating collagen deposition [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(8): 1224-1231.
- [25] Panday A, Inda M E, Bagam P, *et al.* Transcription factor NF- κ B: An update on intervention strategies [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016, 64(6): 463-483.
- [26] Pires B R B, Silva R, Ferreira G M, *et al.* NF-kappaB: Two sides of the same coin [J]. *Genes (Basel)*, 2018, 9(1): 24.
- [27] Alharbi K S, Fuloria N K, Fuloria S, *et al.* Nuclear factor-kappa B and its role in inflammatory lung disease [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 345: 109568.
- [28] Chen J, Chen Z J. Regulation of NF- κ B by ubiquitination [J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(1): 4-12.
- [29] Yu H, Lin L, Zhang Z, *et al.* Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [30] Liu F, Xia Y, Parker A S, *et al.* IKK biology [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 239-253.
- [31] Wang B, Shen J. NF- κ B inducing kinase regulates intestinal immunity and homeostasis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 895636.
- [32] Yang S, Cui W, Wang M, *et al.* Bufeii Decoction alleviated bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis in mice by anti-inflammation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 7483278.
- [33] Li X H, Xiao T, Yang J H, *et al.* Parthenolide attenuated bleomycin-induced pulmonary fibrosis via the NF- κ B/Snail signaling pathway [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 111.
- [34] Liu B, Rong Y, Sun D, *et al.* Costunolide inhibits pulmonary fibrosis via regulating NF- κ B and TGF- β (1)/Smad(2)/Nrf(2)-NOX(4) signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(2): 329-333.
- [35] Liu J, Fan G, Tao N, *et al.* Ginsenoside R_{b1} 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 [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1793-1809.
- [36] Walters D M, Cho H Y, Kleeberger S R. Oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of pulmonary fibrosis: A potential role for Nrf2 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(2): 321-332.
- [37] Ma Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity [J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, 53: 401-426.
- [38] Silva-Islas C A, Maldonado P D. Canonical and non-canonical mechanisms of Nrf2 activation [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 134: 92-99.
- [39] Cho H Y, Reddy S P, Yamamoto M, *et al.* The transcription factor NRF2 protects against pulmonary fibrosis [J]. *FASEB J*, 2004, 18(11): 1258-1260.
- [40] Huai B, Ding J. Atractylenolide III attenuates bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis and oxidative stress in rat model via Nrf2/NQO1/HO-1 pathway activation [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(5): 436-444.
- [41] Zaghoul M S, Said E, Suddek G M, *et al.* Crocin attenuates lung inflammation and pulmonary vascular dysfunction in a rat model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Life Sci*, 2019, 235: 116794.

- [42] Nikota J, Banville A, Goodwin L R, *et al.* Stat-6 signaling pathway and not Interleukin-1 mediates multi-walled carbon nanotube-induced lung fibrosis in mice: Insights from an adverse outcome pathway framework [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2017, 14(1): 37.
- [43] Iademarco M F, Barks J L, Dean D C. Regulation of vascular cell adhesion molecule-1 expression by IL-4 and TNF-alpha in cultured endothelial cells [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(1): 264-271.
- [44] Bhattacharjee A, Shukla M, Yakubenko V P, *et al.* IL-4 and IL-13 employ discrete signaling pathways for target gene expression in alternatively activated monocytes/macrophages [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 54: 1-16.
- [45] David M, Ford D, Bertoglio J, *et al.* Induction of the IL-13 receptor alpha2-chain by IL-4 and IL-13 in human keratinocytes: Involvement of STAT6, ERK and p38 MAPK pathways [J]. *Oncogene*, 2001, 20(46): 6660-6668.
- [46] Nie Y, Zhang D, Qian F, *et al.* Baccatin III ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via suppression of TGF- β 1 production and TGF- β 1-induced fibroblast differentiation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105696.
- [47] Rui Y, Han X, Jiang A, *et al.* Eucalyptol prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis and M2 macrophage polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 931: 175184.
- [48] Lim J E, Chung E, Son Y. A neuropeptide, substance-P, directly induces tissue-repairing M2 like macrophages by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway even in the presence of IFN γ [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9417.
- [49] Larson-Casey J L, Deshane J S, Ryan A J, *et al.* Macrophage Akt1 kinase-mediated mitophagy modulates apoptosis resistance and pulmonary fibrosis [J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 582-596.
- [50] Yang Q, Zhang P, Liu T, *et al.* Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates radiation-induced pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast differentiation via the p38MAPK/Akt/Nox4 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108955.
- [51] Zhang X L, Li B, Zhang X, *et al.* 18 β -Glycyrrhetic acid monoglucuronide (GAMG) alleviates single-walled carbon nanotubes (SWCNT)-induced lung inflammation and fibrosis in mice through PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 242: 113858.
- [52] Zhao D Y, Qu H J, Guo J M, *et al.* Protective effects of myrtol standardized against radiation-induced lung injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(2): 619-634.

[责任编辑 解学星]