

栀子苷治疗肺部疾病的药理作用研究进展

陈少阳, 王广占, 李学斌, 孟国良, 赵锦成*

解放军总医院京东医疗区 急诊医学科, 北京 101149

摘要: 肺部疾病是一类累及气道、肺实质、肺血管的疾病统称, 涵盖病毒性肺炎、支气管哮喘、急性肺损伤、肺纤维化、肺癌等多种类型, 其治疗药物普遍存在耐药性、不良反应大或疗效局限等问题。栀子苷可通过抗病毒、抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡、抗肺纤维化、抗肺部肿瘤发挥肺部保护作用, 用于治疗肺部疾病。总结了栀子苷治疗肺部疾病的药理作用研究进展, 为栀子苷的基础研究和药物开发提供参考。

关键词: 栀子苷; 肺部疾病; 抗病毒; 抗炎; 抗氧化应激; 细胞凋亡; 肺纤维化; 肺部肿瘤

中图分类号: R286.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)07-2176-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.07.048

Research progress on pharmacological effects of geniposide in treatment of pulmonary diseases

CHEN Shaoyang, WANG Guangzhan, LI Xuebin, MENG Guoliang, ZHAO Jincheng

Department of Emergency Medicine, PLA General Hospital Jingdong Medical Area, Beijing 101149, China

Abstract: Pulmonary diseases are a collective term for conditions affecting the airways, lung parenchyma, and pulmonary vasculature, encompassing various types such as viral pneumonia, bronchial asthma, acute lung injury, pulmonary fibrosis, and lung cancer. The therapeutic drugs for these conditions often face challenges like drug resistance, significant side effects, or limited efficacy. Gardenoside can exert pulmonary-protective effects by antiviral effect, anti-inflammatory effect, antioxidant stress, anti-apoptosis, anti-pulmonary fibrosis, anti-lung tumor to be suitable for treating pulmonary diseases. This article summarizes the pharmacological research progress on gardenoside in treating pulmonary diseases, providing a reference for its fundamental research and drug development.

Key words: gardenoside; pulmonary disease; antiviral effect; anti-inflammatory effect; antioxidant stress; apoptosis; pulmonary fibrosis; lung tumor

肺部疾病是一类累及气道、肺实质、肺血管的疾病统称, 涵盖病毒性肺炎、支气管哮喘、急性肺损伤、肺纤维化、肺癌等多种类型, 其病理机制复杂, 涉及炎症失控、氧化应激、细胞凋亡紊乱、组织重塑异常、肿瘤恶性增殖等多个环节^[1]。目前常用治疗药物包括抗流感病毒药奥司他韦、抗炎用糖皮质激素、抗纤维化药吡非尼酮、抗肿瘤化疗药顺铂等, 但这类药物普遍存在耐药性、不良反应大或疗效局限等问题^[2]。栀子苷是栀子中主要有效成分, 除保肝、调血糖外, 还具有广泛的抗炎、抗氧化、免疫调节活性, 常用于保肝^[3]。栀子苷可通过抗病毒、抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡、抗肺纤维化、抗肺部肿瘤发挥肺部保护作用, 用于治疗肺部疾病。

本文总结了栀子苷治疗肺部疾病的药理作用研究进展, 为栀子苷的基础研究和药物开发提供参考。

1 抗病毒

甲型流感病毒入侵宿主呼吸道细胞后, 可通过激活自身神经氨酸酶、RNA 聚合酶等功能蛋白完成基因组复制、子代病毒扩散过程, 另一方面会干扰宿主胞内钙离子稳态和钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II /环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (CaMKII/CREB) 通路, 引发细胞病变效应和肺组织炎症级联反应^[4]。Zhou 等^[5]使用 40~320 μg/mL 栀子苷干预甲型流感病毒感染 MDCK、A549、HEK-293T 细胞 24~48 h, 发现栀子苷可通过增加 CaMKII 表达抑制 CREB 和 c-Fos 表达, 减轻细胞外 Ca²⁺内流, 降

收稿日期: 2026-04-28

作者简介: 陈少阳 (1986—), 男, 主治医师, 本科, 研究方向为急诊。E-mail: jdy1qjzk@163.com

*通信作者: 赵锦成 (1979—), 男, 副主任医师, 本科, 研究方向为急诊。E-mail: zjc168168@sohu.com

低病毒神经氨酸酶和 RNA 聚合酶活性, 抑制甲型流感病毒复制。张耘实等^[6]使用 32.5~260.0 $\mu\text{mol/L}$ 梔子苷干预甲型 H1N1 流感病毒感染的 MDCK 细胞 72 h, 发现梔子苷可降低肺组织内病毒滴度和病毒核蛋白的表达, 抑制病毒复制, 直接抑制病毒所致的细胞病变效应, 进而降低肺指数, 减轻肺组织炎症病理损伤, 提高存活率, 并延长生存时间。

2 抗炎

2.1 阻断 Toll 样受体/核因子- κB (TLR/NF- κB) 信号通路活化

TLR 家族可通过识别脂多糖、病毒核酸、变应原不同刺激信号启动下游髓分化因子 88 (MyD88) 或 TRIF 依赖的信号级联反应, 最终激活 NF- κB 介导的促炎转录程序, 该通路的过度激活是肺部炎症失控和组织损伤的核心机制之一^[7]。Shen 等^[8]使用 10 $\mu\text{mol/L}$ 梔子苷预处理脂多糖诱导大鼠肺动脉平滑肌细胞 2 h, 发现梔子苷可激活 $\alpha 7\text{nAChR}$ 并抑制下游 TLR-4/MyD88/NF- κB 信号通路, 下调细胞中 TLR-4、MyD88 和 NF- κB 的蛋白表达, 降低细胞上清液中白细胞介素 (IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-18 的水平, 发挥抗炎作用。王永锋等^[9]使用 5、10、20 mg/kg 梔子苷 ip 干预 H1N1 流感病毒诱导的病毒性肺炎小鼠 10 d, 发现梔子苷可通过下调肺组织中 TLR3/ TRIF/NF- κB 信号通路降低 TLR3、TRIF、p-NF- κB 65 表达, 上调 β -干扰素 (IFN- β) 水平, 降低肺组织匀浆中促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 的水平, 降低肺指数并改善肺组织病理损伤。汤军华等^[10]使用 80、160 mg/kg 梔子苷 ip 干预卵清蛋白诱导的支气管哮喘幼年 BALB/c 小鼠 3 d, 发现梔子苷可下调肺组织中 TLR4/MyD88/NF- κB 信号通路蛋白表达, 降低支气管肺泡灌洗液中促炎因子 IL-4、IL-5 水平, 提高抗炎/抗纤维化因子转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 水平, 并减轻肺组织炎症病理损伤。刘雨东等^[11]使用 80 mg/kg 梔子苷 ip 干预卵清蛋白诱导的幼年哮喘 BALB/c 小鼠 3 d, 发现梔子苷可抑制 TLR4 的表达, 减少支气管肺泡灌洗液中炎性细胞 (嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞) 浸润, 下调细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13) 水平, 减轻肺组织炎症病理损伤。张春晶等^[12]使用 25、50、100 $\mu\text{g/mL}$ 梔子苷干预甲型 H3N2 流感病毒感染的 HEK293T、A549 细胞 24 h, 发现梔子苷可抑制 NF- κB 的转录活性和核转位, 并下调病毒诱导的 TLR7、TNF- α 和 IL-6 mRNA 表达, 发挥抗炎作用。

2.2 抑制 NF- κB 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 双重信号通路激活

在急性肺部感染和损伤的病理过程中, NF- κB 、MAPK 是两条平行的核心促炎信号通路, 二者可协同调控下游促炎细胞因子的转录和释放, 共同推动肺部炎症的进展和组织损伤^[13]。Yang 等^[14]使用 20、40、80 mg/kg 梔子苷 ip 干预脂多糖滴鼻诱导的急性肺损伤 BALB/c 小鼠 7 h, 发现梔子苷可阻断 NF- κB 和 MAPK 信号通路的激活, 减少支气管肺泡灌洗液中炎症细胞浸润, 降低促炎因子 TNF- α 和 IL-6 水平, 升高抗炎因子 IL-10 水平, 抑制肺组织髓过氧化物酶 (MPO) 活性, 减轻肺组织炎症病理损伤。Yu 等^[15]使用 12.5、25.0、50.0 mg/kg 梔子苷 ip 干预金黄色葡萄球菌诱导的小鼠肺炎模型 12 h, 发现梔子苷可抑制 NF- κB 的激活, 降低肺组织 MPO 活性、肺湿干质量比、支气管肺泡灌洗液中 TNF- α 和 IL-1 β 的水平, 减轻肺组织病理损伤。

2.3 抑制 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT) 信号通路活化

甲型流感病毒感染后, 大量释放的促炎细胞因子通过激活 JAK/STAT 信号通路进一步放大炎症级联反应, JAK/STAT 通路异常活化是病毒性肺炎中炎症失控和肺组织损伤的重要机制^[16]。Zhang 等^[17]使用 5、10、20 mg/kg 梔子苷 ig 干预甲型 H1N1 流感病毒感染 ICR 小鼠 4 d, 可通过特异性抑制 JAK/STAT 信号通路降低促炎细胞因子 IL-6、IFN- γ 和 IL-17 mRNA 表达, 减轻肺组织病理损伤和肺水肿。

2.4 抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的形成

NLRP3 炎症小体作为先天免疫的重要调控复合物, 可以通过调控 IL-1 β 等促炎因子的成熟和释放, 维持慢性肺部炎症的持续激活, 是特发性肺纤维化等慢性间质性肺病病理进展的关键环节^[18]。Wei 等^[19]使用 50、100 mg/kg 梔子苷 ig 干预博来霉素诱导的特发性肺纤维化小鼠 28 d, 发现梔子苷可以下调肺组织中 NLRP3、ASC mRNA 和 NLRP3 蛋白表达, 降低肺组织匀浆中 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的水平, 减轻肺组织炎性损伤。

2.5 抑制 Th2 型细胞因子的表达

在过敏性支气管哮喘的病理过程中, Th2 型辅助性 T 细胞的异常活化可分泌大量细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 等, 驱动嗜酸性粒细胞浸润、气道炎症和气道高反应性的发生、发展^[20]。张雨等^[21]使用 80

mg/kg 栀子苷 ip 干预卵清蛋白诱导的哮喘 BALB/c 小鼠 4 d, 发现栀子苷可下调 Th2 型细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13) 和趋化因子嗜酸性粒细胞趋化因子 (eotaxin)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的水平, 减少支气管肺泡灌洗液中炎症细胞浸润, 有效改善肺组织炎症病理损伤和气道高反应性。Deng 等^[22]使用 80 mg/kg 栀子苷 ip 干预卵清蛋白致敏和激发的 BALB/c 哮喘小鼠 4 d, 发现栀子苷可降低支气管肺泡灌洗液中 Th2 型细胞因子的表达, 降低支气管肺泡灌洗液中炎症细胞总数和嗜酸性粒细胞数量, 减轻肺组织炎症细胞浸润。杨小丰^[23]使用 80 mg/kg 栀子苷 ip 干预卵清蛋白致敏和激发的 BALB/c 小鼠哮喘模型 3 d, 发现栀子苷可下调 Th2 型细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13) 的表达, 减少支气管肺泡灌洗液中炎症细胞总数和分类计数, 改善肺组织炎症病理损伤和气道高反应性。

2.6 激活 AMPK/沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 信号通路

急性呼吸窘迫综合征的病理过程中, 细胞能量代谢紊乱和炎症信号的过度激活会推动肺损伤进展, AMPK/SIRT1 信号通路通过协同调控代谢稳态和炎症转录程序发挥肺组织的保护作用^[24]。孙立燕等^[25]使用 12.5、25.0、50.0 mg/kg 栀子苷 ip 干预脂多糖诱导的急性呼吸窘迫综合征大鼠 3 d, 发现栀子苷可剂量相关地激活 AMPK/SIRT1 通路, 进而抑制 NF- κ B 通路活化, 降低支气管肺泡灌洗液中 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-6 的水平, 降低肺组织湿干质量比、改善肺组织病理损伤、下调 VCAM-1 并上调血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达, 发挥肺损伤保护作用。

2.7 调控促炎/抗炎因子的平衡

肺部炎症的转归依赖于促炎因子与抗炎因子的动态平衡, 促炎/抗炎因子失衡会导致炎症反应的过度激活或持续存在, 引发肺组织的损伤和病理重塑^[26]。Zhang 等^[27]使用 5、10、20 mg/kg 栀子苷 ip 干预甲型流感病毒感染的 ICR 小鼠 3 d, 发现栀子苷可降低感染后肺组织匀浆中促炎细胞因子 (TNF- α 、IFN- γ 、IL-6) 水平, 提高抗炎细胞因子 (IL-4、IL-10) 水平, 调节感染早期的炎症反应。Yin 等^[28]使用 25、50、100 mg/kg 栀子苷 ip 干预博来霉素诱导的肺纤维化小鼠 28 d, 发现栀子苷可减少支气管肺泡灌洗液中炎症细胞总数和巨噬细胞、粒细胞、淋巴细胞数量, 降低 TNF- α 和巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α) 水平, 抑制脂多糖诱导 RAW264.7 巨

噬细胞活化和 IL-1 β 、TNF- α 释放, 发挥抗炎作用。

3 抗氧化应激

肺纤维化进程中, 肺组织内活性氧的大量蓄积会打破氧化-抗氧化系统的稳态, 导致超氧化歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 等抗氧化酶活性降低, 脂质过氧化产物丙二醛 (MDA) 大量积累, 加重肺组织氧化损伤^[29]。Wei 等^[19]使用 50、100 mg/kg 栀子苷 ig 干预博来霉素诱导的特发性肺纤维化小鼠 28 d, 发现栀子苷可提高肺组织匀浆中 SOD 和 GSH-Px 的酶活性, 降低 MDA 含量, 减轻肺组织氧化损伤。

4 抗细胞凋亡

肺动脉平滑肌细胞损伤过程中, 线粒体凋亡通路会异常激活, 抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2)、Bcl-xL 与促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax)、细胞色素 C (Cyt-C) 的表达失衡, 会导致细胞凋亡率异常升高, 进一步加重肺血管的病理损伤^[30]。Shen 等^[8]使用 10 μ mol/L 栀子苷预处理脂多糖 (10 mg/L) 诱导的大鼠肺动脉平滑肌细胞 2 h, 发现栀子苷可上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达, 并下调促凋亡蛋白 Bax、Cyt-C 和 TNF- α 的表达, 降低细胞凋亡率, 发挥抗细胞凋亡作用。

5 抗肺纤维化

肺纤维化病理过程中, TGF- β 1 介导的 Smad、p38 MAPK 信号通路会异常激活, 推动成纤维细胞活化、细胞外基质相关蛋白的过度沉积, 加剧肺纤维化进程^[31]。Yin 等^[28]使用 25、50、100 mg/kg 栀子苷 ip 干预博来霉素诱导的肺纤维化小鼠 28 d, 发现栀子苷可下调肺组织中 TGF- β 1、Smad2/3、p38、CTGF 的蛋白表达, 降低肺组织羟脯氨酸含量, 改善肺组织纤维化病理评分, 发挥抗肺纤维化作用。Wei 等^[19]使用 50、100 mg/kg 栀子苷 ig 干预博来霉素诱导的特发性肺纤维化小鼠 28 d, 发现栀子苷可下调肺组织中 TGF- β 1 蛋白和 *Vimentin*、*Collagen III*、*MMP9* mRNA 表达, 降低肺组织羟脯氨酸含量和肺指数, 有效降低肺组织纤维化病理评分。

6 抗肺部肿瘤

6.1 抑制肿瘤增殖

异常增殖是肺癌细胞核心生物学特征, Ki67、增殖细胞核抗原 (PCNA) 作为细胞增殖周期的标志性蛋白, 其高表达直接推动肿瘤细胞持续分裂、集落形成和恶性进展, 同时增殖失控常伴随上皮-间质转化活化, 提升肿瘤的侵袭转移能力^[32]。He 等^[33]

使用 25~100 $\mu\text{mol/L}$ 槲子苷干预非小细胞肺癌 H1975、A549 细胞 24 h, 发现槲子苷可降低细胞活力、减少集落形成、下调 Ki67 和 PCNA 蛋白表达, 抑制细胞增殖, 并能调控凋亡蛋白促进细胞凋亡, 抑制上皮-间质转化进程, 限制细胞迁移和浸润。

6.2 抑制血管生成

非小细胞肺癌的生长、转移依赖新生血管的持续生成, VEGF-A 是调控肿瘤血管内皮细胞活化、管状结构形成的核心效应因子, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 通路的激活可负调控该过程, 抑制肿瘤微血管的异常生成^[34]。Jiang 等^[35]使用 100~400 $\mu\text{mol/L}$ 槲子苷干预非小细胞肺癌细胞 A549、NCI-H1299 24 h, 发现槲子苷可上调肿瘤细胞中 PPAR γ 蛋白表达, 下调 VEGF-A 蛋白表达, 减少内皮细胞的管状结构形成, 抑制血管生成, 抑制细胞的迁移和侵袭能力。

6.3 促进肿瘤细胞凋亡

肺癌细胞的耐药性、恶性增殖的核心机制之一是内源性线粒体凋亡通路受阻、促凋亡调控蛋白表达受抑, 无法启动正常的细胞凋亡程序, 恢复凋亡通路正常活化是抑制肿瘤生长、降低化疗不良反应的关键靶点^[36]。Sun 等^[37]使用 100 mg/kg 槲子苷 ig 干预 A549/DDP 移植瘤裸鼠 28 d, 发现槲子苷可上调肿瘤组织 PUMA 表达, 激活线粒体凋亡途径, 抑制肿瘤生长, 效果与高剂量顺铂相当且毒性更低。

7 结语

槲子苷可通过多靶点、多通路发挥肺部保护作用: 针对病毒性肺炎, 可抑制流感病毒复制和神经氨酸酶活性; 针对炎症性肺损伤, 可阻断多条促炎通路, 同时调控促炎/抗炎因子平衡, 减轻肺部炎症损伤; 针对肺纤维化, 可恢复氧化-抗氧化稳态, 抑制 TGF- β 1 介导的纤维化重塑; 针对非小细胞肺癌, 可靶向抑制肿瘤增殖、血管生成, 同时激活线粒体凋亡通路增敏化疗, 发挥抗肿瘤活性。目前的研究大多集中在细胞和小鼠模型, 在人体的疗效和安全性还需进一步确认。大部分研究都是单一通路的观察, 很少研究不同通路之间协同作用, 如抗炎和抗氧化是怎么共同作用缓解肺损伤。目前关于槲子苷在肺部的药动学研究很少, 不清楚其分布和清除情况, 无法指导给药方案。接下来可以开展槲子苷的肺部药动学研究, 明确肺组织暴露情况。然后探索它的多靶点协同机制, 解释如何同时调控多个病理环节, 明确其核心作用靶点。另外, 努力构建

槲子苷的肺部靶向制剂, 提高它在肺组织的浓度, 降低全身不良反应。探索不同的给药方式, 如雾化吸入, 直接把药物送到肺部, 提高局部的药物浓度, 同时降低全身的暴露, 减少潜在不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Olsson K M, Corte T J, Kamp J C, *et al.* Pulmonary hypertension associated with lung disease: New insights into pathomechanisms, diagnosis, and management [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(9): 820-835.
- [2] Brewer K D, Santo N V, Samanta A, *et al.* Advances in therapeutics for chronic lung diseases: From standard therapies to emerging breakthroughs [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(9): 3118.
- [3] 孙晨曦, 韩欣园, 叶田园. 槲子化学成分改善阿尔茨海默病的作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(8): 2969-2983.
- [4] Chauhan R P, Gordon M L. An overview of influenza A virus genes, protein functions, and replication cycle highlighting important updates [J]. *Virus Genes*, 2022, 58(4): 255-269.
- [5] Zhou L, Bao L, Wang Y, *et al.* An integrated analysis reveals geniposide extracted from *Gardenia jasminoides* J. Ellis regulates calcium signaling pathway essential for influenza A virus replication [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 755796.
- [6] 张耘实, 祁贤, 卢协勤, 等. 槲子苷对甲型 H1N1 流感病毒的抑制作用 [J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(2): 204-209.
- [7] Su X, Shen Y, Ke H. Effects of Bacterial lysates on TLRs/NF- κ B pathway, immune function, and prognosis in children with pulmonary infection caused by *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Jundishapur J Microbiol*, 2024, 17(17): e154280.
- [8] Shen S Y, Ren L Q, Chen H D, *et al.* Geniposide protects pulmonary arterial smooth muscle cells from lipopolysaccharide-induced injury via α 7nAChR-mediated TLR-4/MyD88 signaling [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1234.
- [9] 王永锋, 徐庆华, 段美玲. 基于 TLR3/TRIF 通路探讨槲子苷抗流感病毒引起的病毒性肺炎的实验研究 [J]. *病毒学报*, 2020, 36(1): 35-43.
- [10] 汤军华, 沈一洪. 槲子苷对支气管哮喘幼年小鼠气道炎症反应的抑制作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(20): 2581-2583.
- [11] 刘雨东, 王美霞, 邓跃林, 等. 槲子苷减轻幼年哮喘小鼠气道炎症反应并下调 TLR4/NF- κ B 活性 [J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(10): 1417-1421.
- [12] 张春晶, 于海涛. 槲子苷抑制甲型流感病毒感染细胞中 Toll 样受体 7/核因子- κ B 信号通路 [J]. *中华微生物*

- 学和免疫学杂志, 2010, 30(8): 749-754.
- [13] Ding N, Lei A, Shi Z, *et al.* Total flavonoids from *Camellia oleifera* alleviated *Mycoplasma pneumoniae*-induced lung injury via inhibition of the TLR2-Mediated NF- κ B and MAPK pathways [J]. *Molecules*, 2023, 28(20): 7077.
- [14] Yang X F, Qinren C, Jingping H, *et al.* Geniposide, an iridoid glucoside derived from *Gardenia jasminoides*, protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Planta Med*, 2012, 78(6): 557-564.
- [15] Yu B, Shen Y, Qiao J, *et al.* Geniposide attenuates *Staphylococcus aureus*-induced pneumonia in mice by inhibiting NF- κ B activation [J]. *Microb Pathog*, 2017, 112: 117-121.
- [16] He Y, Mao J. VCAN activates JAK/STAT signaling pathway to promote the progression of LPS-induced acute pneumonia [J]. *Mol Cell Toxicol*, 2024, 20(3): 483-493.
- [17] Zhang Y, Wang P, Geng Z, *et al.* Geniposide attenuates influenza virus-induced pneumonia by regulating inflammatory cytokines production. Evidences to elucidate the followed pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156018.
- [18] Sun X, Wang D, Ding L, *et al.* Activation of autophagy through the NLRP3/mTOR pathway: A potential mechanism for alleviation of pneumonia by QingFei yin [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 763160.
- [19] Wei Y, Liu C, Li L. Geniposide improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and modulating metabolism [J]. *J Funct Foods*, 2023, 104: 105503.
- [20] Zeng H, Huang X, Zeng G, *et al.* Diagnostic value of the combination of serum TH1/TH2 cytokines, procalcitonin, and high-sensitivity c-reactive protein for predicting the severity of pneumonia [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2025, 12: 1-10.
- [21] 张雨, 邓彦宏. 栀子苷对小鼠哮喘的保护作用及其机制 [J]. *中国兽医学报*, 2013, 33(9): 1442-1447.
- [22] Deng Y, Guan M, Xie X, *et al.* Geniposide inhibits airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(3): 561-567.
- [23] 杨小丰. 栀子苷对小鼠哮喘的保护作用及其机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [24] Zhou Y, Zhang F, Ding J. As a modulator, multitasking roles of SIRT1 in respiratory diseases [J]. *Immune Netw*, 2022, 22(3): e21.
- [25] 孙立燕, 张海燕, 刘泽茹, 等. 栀子苷调节 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路对急性呼吸窘迫综合征大鼠肺损伤的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(6): 1142-1146.
- [26] Zhang Z, Dou H, Tu P, *et al.* Serum cytokine profiling reveals different immune response patterns during general and severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1088725.
- [27] Zhang Y S, Yao J, Qi X, *et al.* Geniposide demonstrates anti-inflammatory and antiviral activity against pandemic A/Jiangsu/1/2009 (H1N1) influenza virus infection *in vitro* and *in vivo* [J]. *Antivir Ther*, 2017, 22(7): 599-611.
- [28] Yin J B, Wang Y X, Fan S S, *et al.* Geniposide ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by inhibiting TGF- β /Smad and p38MAPK signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2024, 19(9): e0309833.
- [29] Xu D, Wang Q, Lyu M, *et al.* The mechanism of oxidative stress in pulmonary fibrosis and research progress [J]. *Antioxidants*, 2026, 15(1): 142.
- [30] Jourdan L S C, Ho, Tsung Che H T, Brumwell A M, *et al.* BCL-2 modulates IRE1 α activation to attenuate endoplasmic reticulum stress and pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2024, 70(4): 247-258.
- [31] Tu M, Lu C, Jia H, *et al.* SULF1 expression is increased and promotes fibrosis through the TGF- β 1/SMAD pathway in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 885.
- [32] Yang Y, Shao X, Li Z, *et al.* Prognostic heterogeneity of Ki67 in non-small cell lung cancer: A comprehensive reappraisal on immunohistochemistry and transcriptional data [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(14): e18521.
- [33] He H, Li Y, Wang Y, *et al.* Geniposide inhibits non-small cell lung cancer by regulating proliferation, apoptosis, invasion, migration, epithelial-mesenchymal transition, and cancer stem-like cell property via Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Biochem Genet*, 2026, 64(1): 707-726.
- [34] Zhang J, Tang M, Shang J. PPAR γ modulators in lung cancer: molecular mechanisms, clinical prospects, and challenges [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(2): 190.
- [35] Jiang M, Zheng S. Geniposide inhibits non-small cell lung cancer cell migration and angiogenesis by regulating PPAR γ /VEGF-A pathway [J]. *Qual Assur Saf Crops Foods*, 2022, 14(1): 46-54.
- [36] Tat S S, Mandal K, Sharma T, *et al.* The multifaceted role of PUMA in cell death pathways: Its therapeutic potential across cancer types [J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 499.
- [37] Sun J, Han Y, Wang C, *et al.* Geniposide enhances cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer through PUMA-mediated apoptotic pathway [J]. *Cell Signal*, 2026, 13: 112486.