

基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨养阴清肺膏治疗肺纤维化的作用机制

刘珊珊¹, 翟建英¹, 李晋生¹, 徐意^{2*}, 杜莹洁^{2*}

1. 北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂, 北京 100079

2. 北京同仁堂股份有限公司科学研究所, 北京 100079

摘要: **目的** 探讨养阴清肺膏 (YYQF) 干预小鼠肺纤维化的作用及机制。 **方法** 随机取 12 只小鼠作为对照组, 其余动物经气管插管注入博来霉素 (BLM) 建立肺纤维化模型, 造模后将小鼠随机分为模型组、吡非尼酮片 (阳性药, 270 mg·kg⁻¹) 组和 YYQF 高、中、低剂量 (18.0、9.0、4.5 mL·kg⁻¹) 组, 每组 12 只, 连续给药 28 d, 末次给药后取材。计算小鼠肺脏指数, 试剂盒法检测肺组织中羟脯氨酸 (HYP) 含量, HE 染色和 Masson 染色观察肺组织病理改变和胶原沉积变化, 酶联免疫吸附实验检测肺组织中肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 的水平, 免疫组化检测肺组织中平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、胶原 I (COL1A) 的表达, Western blotting 法检测肺组织中磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)、蛋白激酶 B (Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的蛋白含量。 **结果** 与模型组比较, YYQF 高剂量组肺脏指数和 HYP 含量显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), TNF- α 表达水平降低 ($P < 0.01$), Akt、mTOR 的蛋白含量减少 ($P < 0.01$); YYQF 中剂量组 HYP 含量降低 ($P < 0.01$), TNF- α 、IL-6 表达水平降低 ($P < 0.01$ 、 0.05), α -SMA 和 COL1A 的表达降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), Akt、mTOR 的蛋白含量减少 ($P < 0.01$); YYQF 低剂量组肺脏指数和 HYP 含量显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), IL-6 表达水平降低 ($P < 0.05$), α -SMA 和 COL1A 的表达降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), PI3K、Akt、mTOR 的蛋白含量减少 ($P < 0.05$ 、 0.01)。病理检测结果显示, YYQF 低剂量组模型小鼠肺组织结构较清晰, 肺泡隔轻度增宽, 纤维组织增生, 肺脏内少量或局灶性分布的蓝染的胶原纤维。 **结论** YYQF 可改善博来霉素诱导的小鼠肺纤维化, 其作用机制可能与抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关。

关键词: 养阴清肺膏; 肺纤维化; PI3K/Akt/mTOR 信号通路; 炎症反应; 羟脯氨酸

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)05-1521-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.005

Mechanism of action of Yangyin Qingfei Ointment in treatment of pulmonary fibrosis based on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway

LIU Shanshan¹, ZHAI Jianying¹, LI Jinsheng¹, XU Yi², DU Yingjie²

1. Beijing Tong Ren Tang Science and Technology Development Co., Ltd., Pharmaceutical Factory, Beijing 100079, China

2. Science Research Institute of Beijing Tong Ren Tang Co., Ltd., Beijing 100079, China

Abstract: Objective To investigate the pharmacological effect and effector mechanism of Yangyin Qingfei Ointment (YYQF) in the intervention of pulmonary fibrosis in mice. **Methods** Twelve mice were randomly selected as the control group, while the remaining animals underwent tracheal intubation and injection of bleomycin (BLM) to establish a pulmonary fibrosis model. After model establishment, the mice were randomly divided into a model group, a pirfenidone tablet (270 mg·kg⁻¹) group, and YYQF high, medium, and low dose (18.0, 9.0, 4.5 mL·kg⁻¹) groups, with 12 mice in each group. The drugs were administered continuously for 28 days, and samples were taken after the last administration. The lung index of the mice was calculated, and the content of hydroxyproline (HYP) in lung tissue was detected using a reagent kit method. HE staining and Masson staining were used to observe the pathological changes and collagen deposition in lung tissue. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in lung tissue. Immunohistochemistry was used to detect the expression of α -smooth muscle actin (α -SMA) and collagen I (COL1A) in lung tissue. Western blotting was used to detect the protein content of phosphorylated

收稿日期: 2025-12-30

基金项目: 国家科技重大专项 (2018ZX09201-011)

作者简介: 刘珊珊, 女, 助理研究员, 研究方向为中药药理学。E-mail: liuss201909@126.com

*通信作者: 徐意, 男, 博士, 副研究员, 研究方向为中药药理学。E-mail: xy706@sina.com

杜莹洁, 女, 工程师, 研究方向为中药药理学。E-mail: foliumflos@vip.163.com

phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), protein kinase B (Akt), and mammalian target of rapamycin (mTOR) in lung tissue. **Results** Compared with the model group, the high-dose YYQF group exhibited significantly reduced lung index and HYP content ($P < 0.05, 0.01$), decreased TNF- α expression level ($P < 0.01$), and reduced protein content of Akt and mTOR ($P < 0.01$). The medium-dose YYQF group showed reduced HYP content ($P < 0.01$), decreased expression levels of TNF- α and IL-6 ($P < 0.01, 0.05$), reduced expression of α -SMA and COL1A ($P < 0.05, 0.01$), and decreased protein content of Akt and mTOR ($P < 0.01$). The low-dose YYQF group demonstrated significantly reduced lung index and HYP content ($P < 0.05, 0.01$), decreased IL-6 expression level ($P < 0.05$), reduced expression of α -SMA and COL1A ($P < 0.05, 0.01$), and decreased protein content of PI3K, Akt, and mTOR ($P < 0.05, 0.01$). Pathological examination results indicated that the lung tissue structure of the low-dose YYQF group model mice was relatively clear, with mildly widened alveolar septa, fibrous tissue proliferation, and a small or focal distribution of blue-stained collagen fibers within the lungs. **Conclusion** YYQF can improve bleomycin-induced pulmonary fibrosis, which may be related to the inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway.

Key words: Yangyin Qingfei Ointment; pulmonary fibrosis; PI3K/Akt/mTOR signaling pathway; inflammation; hydroxyproline

肺纤维化是一种慢性、进行性的弥漫性间质性肺疾病，主要临床表现是呼吸困难、通气功能障碍和气体交换受限^[1]，流行病学研究显示，该病的发病率逐年升高，发病年龄在 65~70 岁，发病率随年龄增长而增加^[2]，确诊后其中位生存期为 2~3 年。临床常用的治疗药物是吡非尼酮和尼达尼布，虽能缓解临床症状，但不能遏制疾病进展的速度，且不良反应较大，不易长期使用^[3]。肺移植是唯一可以根治的方法，但手术费用高且存在排斥反应，严重影响患者的生活质量，因此寻求新的治疗方法显得尤为迫切。

近年来，中医中药因标本兼顾，整体调理，不良反应相对较小等优点，在肺纤维化的治疗中发挥重要作用。中医在肺纤维化的治疗上以益气养阴，活血化瘀为主，从而提高患者生活质量。养阴清肺膏(YYQF)具有养阴润肺、化痰止咳之功效，在咳嗽、咽炎、慢性阻塞性肺疾病等疾病的治疗中具有较好的作用。亦有基础研究表明，组方相同的养阴清肺丸原粉蜜丸制剂具有抗博来霉素致大鼠肺纤维化的作用^[4]。然而，目前 YYQF 在抑制肺纤维化中的作用及效应机制还未见报道，因此，研究其干预肺纤维化的生物学特点，可为该药用于治疗肺纤维化提供参考。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级雄性 ICR 小鼠，72 只，体质量 18~20 g，购于北京斯贝福生物科技股份有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK(京)2024-0008，动物饲养于屏障环境动物室，温度 20~26 °C，每小时送风 6~10 次，12 h 昼夜循环光照，自由进食饮水。本研究经北京同仁堂研究院批准，实验动物福利伦理编号

为 YJY-2024-0604011。

1.2 药品与主要试剂

YYQF(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂，批号 Z11020376)；吡非尼酮片(北京凯因科技股份有限公司，批号 H20193259)；盐酸博来霉素(深圳万乐药业有限公司，批号 HJ20171103)；小鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)检测试剂盒(批号 JL10484-96T)、小鼠白细胞介素(IL)-6检测试剂盒(批号 JL20268-96T)，上海江莱生物科技有限公司；磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(Akt)、p-Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、p-mTOR 抗体(Proteintech 公司，批号 60225-1-Ig、10176-2-AP、28731-1-AP、28273-1-AP、80596-1-RR)；p-PI3K 抗体(Cell Signaling Technology 公司，批号 17366S)；BCA 蛋白定量试剂盒(北京普利莱基因技术有限公司，批号 P1511)；羟脯氨酸(HYP)试剂盒(南京建成生物工程研究所，批号 A030-2-1)。

1.3 主要仪器

便携式小动物麻醉机(北京众实迪创科技发展有限公司)；酶标仪(美国 BioTek 公司)；Mini-PROTEAN® Tetra 电泳槽、PowerPac™ Basics Power Supply 基础电泳仪(美国 Bio-rad 公司)；Odyssey XF 成像系统(美国 LI-COR 公司)；Multifuge X4 Pro 离心机(美国赛默飞世尔科技公司)；Sartorius BT1324S 电子天平(德国赛多利斯)。

2 方法

2.1 造模、分组与给药

大鼠适应性饲养 1 周后，随机取 12 只作为对照组，其余动物采用气管注入盐酸博来霉素法建立肺纤维化模型^[5]，具体造模方法如下：小鼠异氟烷吸入麻醉后，迅速放置于鼠板上，拉出舌体，将静

脉留置针插入气管中,将棉花放置在针孔处,棉花均匀飘动,代表成功插入气管中。用注射器抽入 150 μL 的空气,再依据动物体质量吸入相应体积的盐酸博来霉素 ($2.5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$),缓慢注入气管中,拔出针芯,将小鼠垂直向左向右摇动,以使药物均匀分布于肺中,动物清醒后常规饲养。造模 1 d 后,随机分为模型组、吡非尼酮片 ($270 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组和 YYQF 高、中、低剂量 (18.0 、 9.0 、 $4.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组,每组 12 只,第 2 天进行 ig 给药,给药体积 $20 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,对照组和模型组小鼠给予等体积的动物饮用水,连续给药 28 d。

2.2 肺脏指数计算

末次给药后,麻醉小鼠,取小鼠肺组织,称肺质量,计算肺脏指数。

肺脏指数 = 肺湿质量 / 小鼠体质量

2.3 肺组织病理染色和 Masson 染色

取右肺上叶组织于 4% 多聚甲醛中固定,常规脱水包埋,切片后进行 HE、Masson 染色,镜下分析肺部病理学变化和蓝色胶原纤维含量。

2.4 肺组织 HYP 含量检测

精准称量 40 mg 肺组织,按照生化试剂盒、酶标仪测定肺部胶原蛋白 HYP 水平。

2.5 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法测定小鼠肺组织中 IL-6、TNF- α 含量

给药结束后,取样前大鼠禁食不禁水 12 h,麻醉后打开胸腔取肺组织, -80°C 保存备用。肺组织匀浆后采用 ELISA 法检测组织匀浆液中 IL-6 和 TNF- α 含量。

2.6 免疫组化检测 α -SMA、COL1A 的蛋白表达

将肺组织依次进行 4% 多聚甲醛固定、包埋、切片、二甲苯脱蜡、抗原修复。3% 过氧化氢溶液孵育 10 min。一抗 4°C 孵育过夜,滴加生物素化二抗工作液,室温孵育 20 min,加入 DAB 显色液,显色时间 5 min,复染细胞核,乙醇梯度脱水、二甲苯透明,中性树脂封片。并用 Image J 软件进行评分。

2.7 Western blotting 检测 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达量

取小鼠肺组织加入 RIPA 裂解液,提取总蛋白,检测蛋白浓度,配制蛋白体系。4%~20% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离,转膜,室温封闭 1 h,加入一抗稀释液 (稀释比例均为 1:1000) 4°C 孵育过夜,洗膜,加入二抗 (稀释比例均为 1:5000),室温摇床 1 h, TBST 冲洗,

显影成像、Image J 进行蛋白条带灰度值分析。

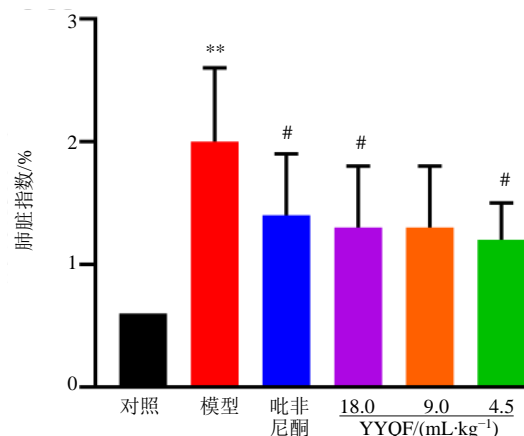
2.8 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,先进行方差齐性检验,方差齐选用 One-Way ANOVA 法进行各组间比较,方差不齐选用 t 检验进行组间比较。

3 结果

3.1 对模型小鼠肺脏指数的影响

与对照组比较,模型组肺脏指数显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,吡非尼酮片组和 YYQF 高、低剂量组肺脏指数显著降低 ($P < 0.05$),YYQF 中剂量组肺脏指数有降低趋势,但无统计学差异,见图 1。



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ 。

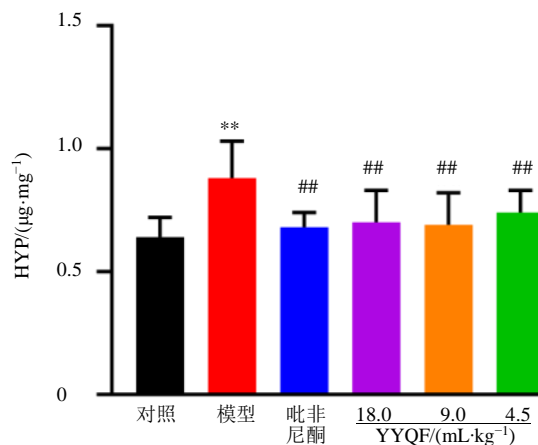
** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group.

图 1 各组小鼠肺脏指数 ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Fig. 1 Lung coefficient of each group of mice ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

3.2 对模型小鼠肺组织中 HYP 含量的影响

与对照组比较,模型组 HYP 含量显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,吡非尼酮片组和 YYQF 高、中、低剂量组 HYP 含量显著降低 ($P < 0.01$),见图 2。



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group.

图 2 各组小鼠 HYP 含量 ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Fig. 2 HYP content in each group of mice ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

3.3 对模型小鼠肺组织病理形态学的影响

HE 染色和 Masson 染色显示, 对照组肺组织结构清晰, 管壁及肺泡上皮结构完整、形态清晰, 未见明显炎细胞浸润和胶原沉积。模型组肺组织结构不清晰, 肺泡隔明显增宽, 肺泡结构破坏, 肺泡塌

陷, 支气管周围大量炎细胞浸润, 肺脏内局灶性或弥漫分布的蓝染的胶原纤维。与模型组比较, YYQF 低剂量组肺组织结构较清晰, 肺泡隔轻度增宽, 纤维组织增生, 肺脏内少量或局灶性分布的蓝染的胶原纤维。结果见图 3。

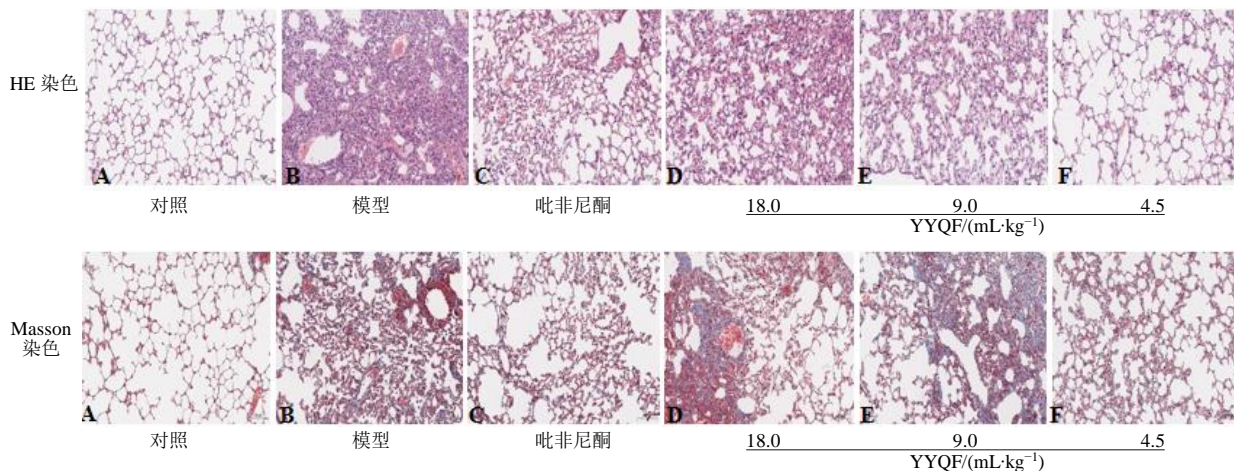
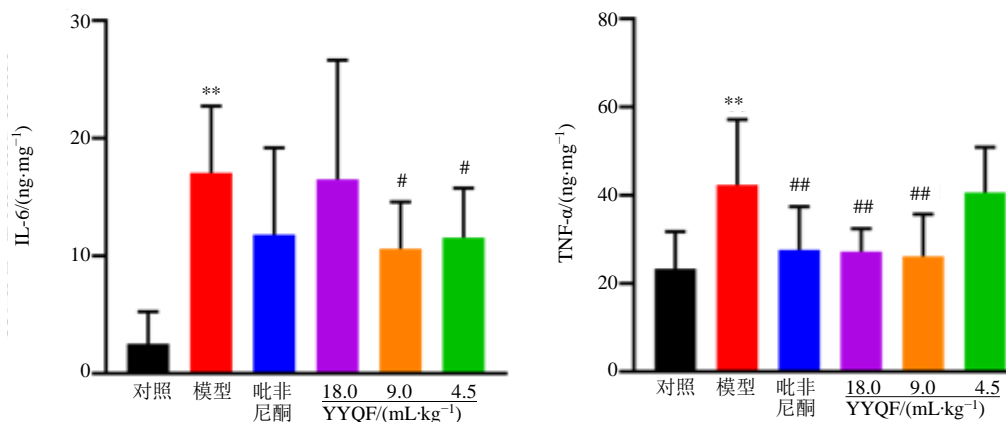


图 3 HE、Masson 染色(×200)
Fig. 3 HE and Masson staining (×200)

3.4 对模型小鼠肺组织中 IL-6、TNF-α 表达水平的影响

与对照组比较, 模型组小鼠肺组织中 IL-6、TNF-α 表达水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, YYQF 高剂量组 TNF-α 表达水平显著降低

($P < 0.01$), IL-6 有降低趋势, 但无统计学差异; YYQF 中剂量组 IL-6、TNF-α 表达水平降低 ($P < 0.05$ 、 0.01); YYQF 低剂量组 IL-6 表达水平降低 ($P < 0.05$), TNF-α 有降低趋势, 但无统计学差异。结果见图 4。



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$.
** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 4 YYQF 对肺纤维化小鼠肺组织 IL-6、TNF-α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

Fig. 4 Effect of YYQF on IL-6 and TNF-α in lung tissue of mice with pulmonary fibrosis ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

3.5 对模型小鼠肺组织中 α-SMA、COL1A 蛋白表达水平的影响

如图 5 所示, 与对照组比较, 模型组 α-SMA、

COL1A 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, YYQF 中、低剂量组 α-SMA、COL1A 蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), YYQF 高剂量组

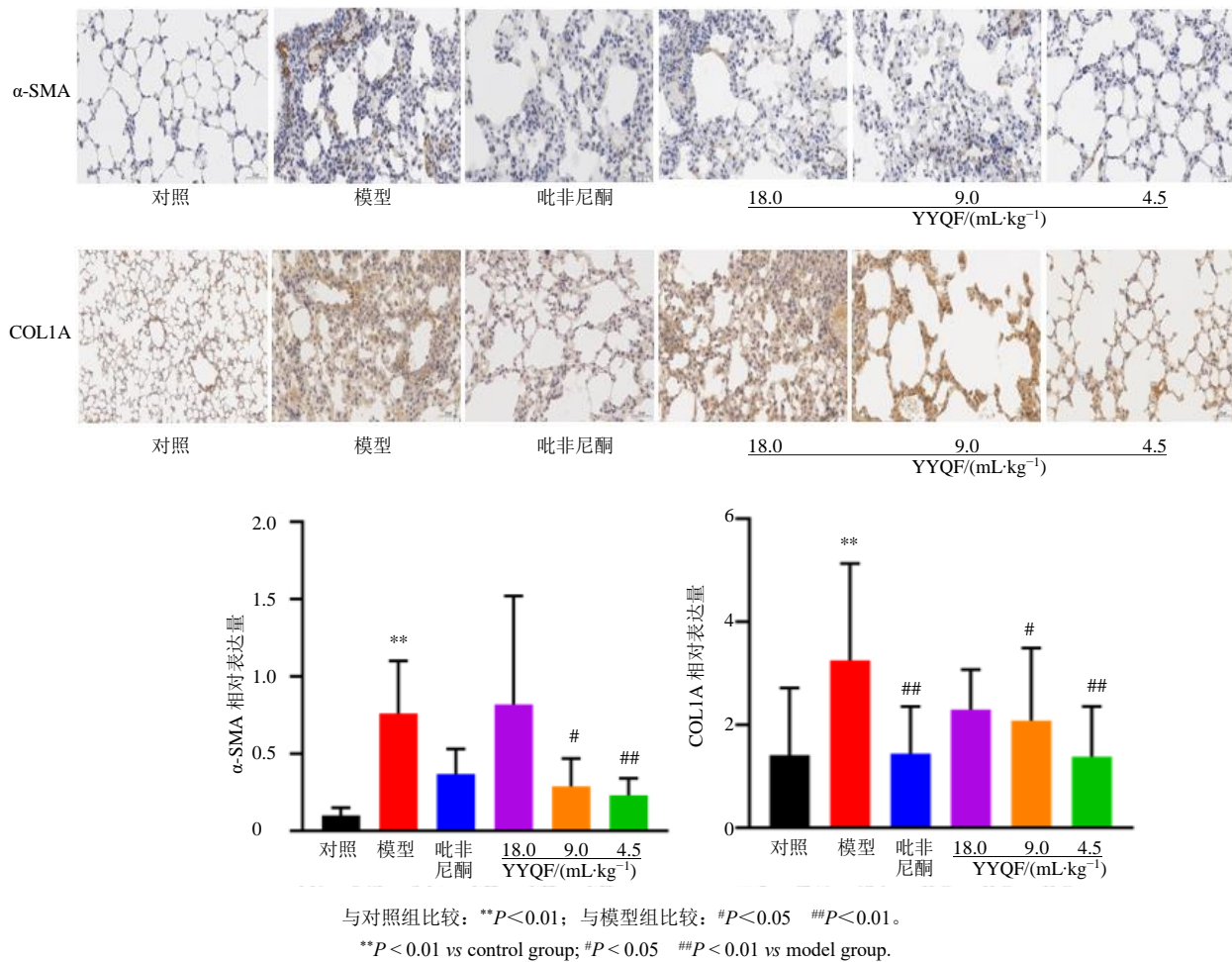


图 5 YYQF 对肺纤维化小鼠肺组织中 α -SMA、COL1A 表达的影响 ($\times 400$, $\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Fig. 5 Effect of YYQF on α -SMA and COL1A expression in lung tissue of mice with pulmonary fibrosis ($\times 400$, $\bar{x} \pm s$, $n=10$)

α -SMA、COL1A 蛋白表达水平无差异。

3.6 对模型小鼠肺组织中 PI3K、AKT、mTOR 蛋白表达水平的影响

与对照组比较, 模型组小鼠肺组织中磷酸化 PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, YYQF 高、中剂量组磷酸化 Akt、mTOR 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$), YYQF 低剂量组磷酸化 PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。结果见图 6。

4 讨论

肺纤维化是一种常见的难治性的肺疾病, 目前尚无特效治疗药物, 近年来, 中医中药在治疗呼吸系统疾病方面具有显著优势, 对改善临床症状、延缓患者生命, 提高生活质量具有明显作用。在中医上, 肺纤维化没有与之相对应的病名, 医家根据其临床表现将其归属于“咳嗽”“喘证”“肺痹”“肺痿”等范畴^[6], 病机上, 现代医家多认为本病以外感毒

邪为始动因素, 气阴不足为根本, 属本虚标实之证。正气亏虚, 气阴不足是肺纤维化发病的关键^[7], 故临床治疗常以益气养阴、化痰祛瘀等治法为主。YYQF 其主要成分为地黄、麦冬、玄参、川贝母、白芍、丹皮、薄荷、甘草等, 方中地黄、白芍、玄参、麦冬滋阴清热, 养阴生津、润肺清心, 丹皮清热、活血散瘀, 川贝母清热润肺、化痰止咳, 佐以薄荷疏散风热, 清利咽喉, 甘草泻火解毒、调和诸药, 全方共奏养阴润燥、清肺利咽之作用^[8]。

肺纤维化的发生和发展与炎症反应有关, 博来霉素造模后使肺组织遭到损伤, 引起肺泡巨噬细胞活化, 炎症细胞浸润, 肺组织招募大量的促炎细胞因子, 如 TNF- α 、IL-6、IL-1 等。TNF- α 在肺纤维化动物模型肺炎阶段发挥重要作用, 可释放促纤维化介质, 刺激成纤维细胞增殖, 促进胶原蛋白合成, 使肺泡上皮细胞凋亡, 导致肺纤维化^[9]。IL-6 促进中性粒细胞聚集在炎症反应部位, 释放氧自由基

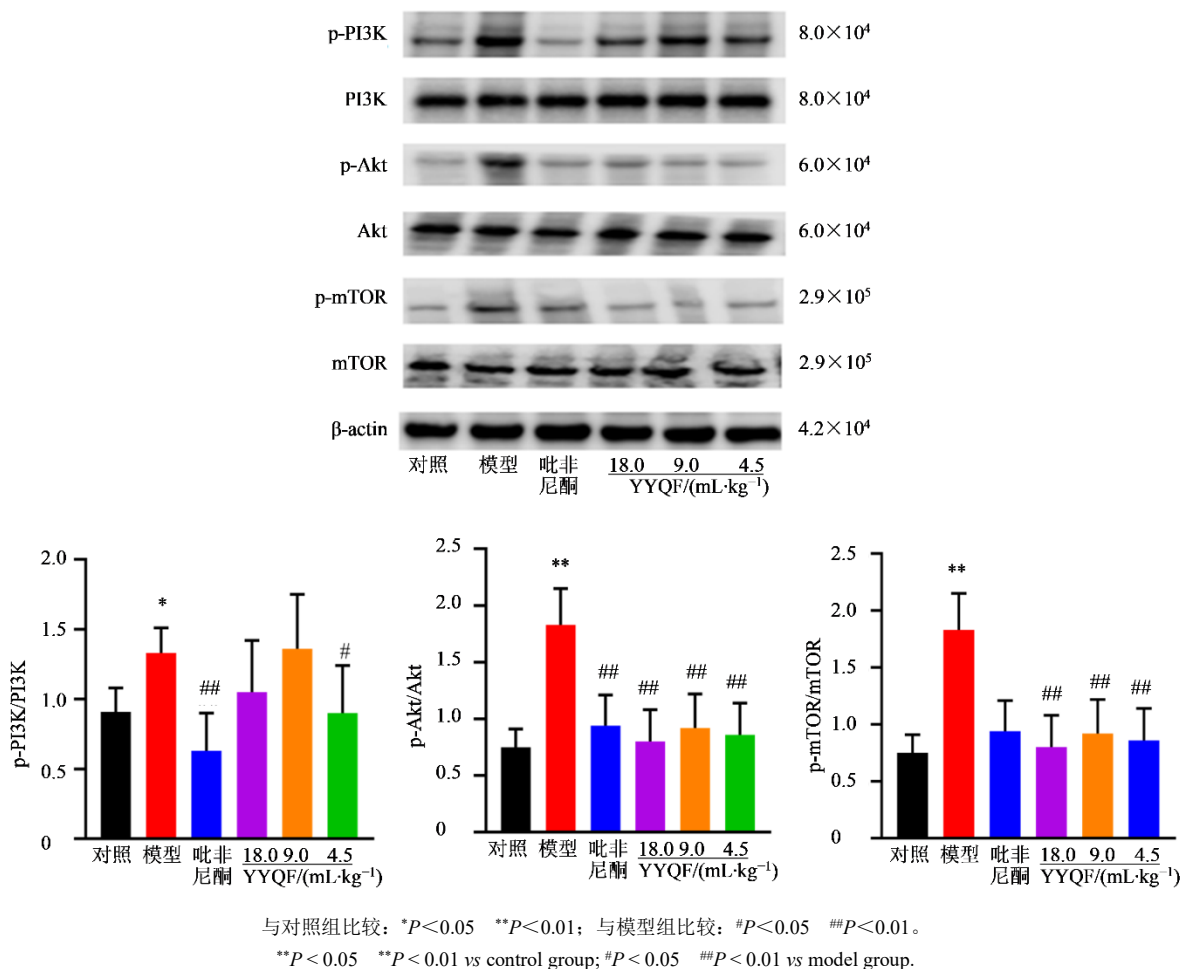


图 6 YYQF 对肺纤维化小鼠肺组织中 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 6 Effect of YYQF on expression of p-PI3K, p-Akt, and p-mTOR proteins in lung tissue of mice with pulmonary fibrosis ($\bar{x} \pm s, n=6$)

及蛋白酶，诱导肌成纤维细胞活性增加，从而抑制 ECM 分解，促进成纤维细胞增殖，导致肺纤维化^[10]。本研究结果显示，YYQF 能够降低 TNF- α 和 IL-6 含量，表明 YYQF 具有减轻肺纤维化的作用。

肺纤维化的主要病理特征是成纤维细胞增殖和大量细胞质基质沉积^[11-12]。HYP 水平通常被认为是评估肺纤维化的金标准之一，HYP 是胶原蛋白所特有的一种氨基酸，在弹性蛋白中少量存在，其余绝大部分存在于胶原蛋白中，可反映组织中胶原代谢情况和总胶原含量，评价肺纤维化发生过程中 ECM 发展进程，从而动态反映肺纤维化的发展进程^[13]。 α -SMA 是肺成纤维细胞向肌成纤维细胞分化的标志性蛋白^[14]，参与肺组织纤维化中 ECM 合成和沉积，其水平变化可反映肌成纤维细胞增殖情况，是反映肺纤维化严重程度的重要指标^[15]。研究发现 α -SMA 表达强度与肺纤维化的发展程度呈正相关^[16]，上调

α -SMA 的表达可增强成纤维细胞的收缩和迁移能力，使肺成纤维细胞分泌和合成 ECM 增多，从而增加肌成纤维细胞的数量^[17]。I型胶原是肺组织内 ECM 的主要成分之一，与肺纤维化的发展紧密相关，可使正常的肺组织基质结构发生紊乱和重塑，其表达增加能够使 ECM 增加并导致肺组织不可逆的纤维化^[18-19]。本研究结果显示，YYQF 能够明显降低模型小鼠肺组织中 HYP 含量，降低 α -SMA 蛋白和 COL1A 的蛋白表达量，从而改善肺纤维化的严重程度。

上皮间充质转化 (EMT) 与肺纤维化的发生紧密相关，EMT 指上皮细胞失去原有的黏附和极性，获得间充质细胞侵袭、迁移和产生 ECM 的特性^[20]。研究发现抑制博来霉素诱导的 EMT 进程可不同程度缓解肺纤维化的进展。同时，在机制研究方面发现 PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与 EMT 的过程。

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是细胞内重要的信号转导通路,在细胞的生长、存活、增殖、凋亡、蛋白质合成、反转录和自噬等方面具有重要作用^[21]。PI3K 是由 p85 和 p110 调节亚单位构成的异源二聚体,分为 I 型、II 型、III 型。当 PI3K 被激活,PIP2 底物可通过 p110 亚基与 p85 亚基的结合转化为 PIP3,PIP3 可通过募集 Akt 和 mTOR,促进 mTORC2 激活 Akt,从而磷酸化 Akt 蛋白的苏氨酸磷酸化位点 Thr308^[22-23]。本实验结果显示,YYQF 可降低模型组小鼠肺组织中 PI3K、Akt、mTOR 蛋白的表达量,从而减轻肺纤维化。

YYQF 可减少肺纤维化小鼠的 HYP 含量、胶原含量和 α -SMA 含量,降低 PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达量,可能通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制肺纤维化小鼠肺组织内的炎症反应,进而发挥治疗肺纤维化的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Podolanczuk A J, Thomson C C, Remy-Jardin M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: State of the art for 2023 [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(4): 2200957.
- [2] Jo H E, Randhawa S, Corte T J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and the elderly: Diagnosis and management considerations [J]. *Drugs Aging*, 2016, 33(5): 321-334.
- [3] Spagnolo P, Kropski J A, Jones M G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222: 107798.
- [4] 冯玛莉, 顿颖, 牛艳艳, 等. 养阴清肺丸抗实验性大鼠肺纤维化作用 [J]. *中成药*, 2005, 27(5): 607-608.
Feng M L, Dun Y, Niu Y Y, et al. Effect of Yangyin Qingfei pill on experimental pulmonary fibrosis in rats [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2005, 27(5): 607-608.
- [5] 唐会猛, 宋庆华, 谢云云, 等. 单双次气管内滴注博来霉素诱导肺纤维化大鼠模型比较 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(9): 1139-1148.
Tang H M, Song Q H, Xie Y Y, et al. Comparison of rat models of pulmonary fibrosis induced by one or two intratracheal bleomycin instillations [J]. *Acta Lab Animalis Sci Sin*, 2024, 32(9): 1139-1148.
- [6] 程钰, 曹芳, 吴志松, 等. 肺纤维化“病-证-方-药”证治规律的多维频繁模式挖掘分析 [J]. *中医学报*, 2025, 40(4): 716-722.
Cheng Y, Cao F, Wu Z S, et al. Multi-dimensional frequent pattern mining on “disease-syndrome-prescription-medicine” treatment rules of pulmonary fibrosis [J]. *Acta Chin Med*, 2025, 40(4): 716-722.
- [7] 刘赞, 樊茂蓉, 张燕萍. 张燕萍治疗特发性肺纤维化经验 [J]. *北京中医药*, 2014, 33(4): 267-268.
Liu Y, Fan M R, Zhang Y P. Zhang Yanping's experience in treating idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2014, 33(4): 267-268.
- [8] 邓乔华. 阴虚干咳之良药 YYQF [J]. *中外医疗*, 2008, 27(2): 38.
Deng Q H. Yin-nourishing and lung-clearing ointment, a good medicine for Yin deficiency and dry cough [J]. *China Foreign Med Treat*, 2008, 27(2): 38.
- [9] 杜光明. 麦门冬汤对肺纤维化大鼠肺肠组织形态学、TNF- α 等的影响 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
Du G M. Effects of *Ophiopogon* Decoction on morphology of lung and intestinal tissues and TNF- α in rats with pulmonary fibrosis [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2015
- [10] Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher T M. Interstitial lung diseases [J]. *Lancet*, 2022, 400(10354): 769-786.
- [11] Shaikh T B, Kuncha M, Andugulapati S B, et al. Dehydrozingerone alleviates pulmonary fibrosis via inhibition of inflammation and epithelial-mesenchymal transition by regulating the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175820.
- [12] 谢银子, 张欣欣, 黄慧婷, 等. 特发性肺纤维化特征基因和靶向中药的探索与验证 [J]. *中草药*, 2024, 55(21): 7381-7398.
Xie Y Z, Zhang X X, Huang H T, et al. Exploration and validation of characteristic genes and targeted traditional Chinese medicines for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(21): 7381-7398.
- [13] 于睿智. 清络饮调控 TGF- β 1/Smads 通路干预特发性肺纤维化急性加重细胞凋亡机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
Yu R Z. Study on the Mechanism of Qingluo Yin regulating TGF- β 1/Smads pathway to intervene in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis-related cell apoptosis [D]. Shenyang: Liaoning University of Chinese Medicine, 2023.
- [14] 栾智华, 任晋宏, 薛慧清, 等. 黄芪糖蛋白对肺纤维化小鼠肺组织中 α -SMA 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(6): 197-200.
Luan Z H, Ren J H, Xue H Q, et al. Effect of Huangqi (*Astragalus*) glycoprotein on expression of α -SMA in lung tissue of mice with pulmonary fibrosis [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2020, 38(6): 197-200.
- [15] Baek H, Jang S, Park J, et al. Reduced receptor for

- advanced glycation end products is associated with α -SMA expression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and mice [J]. *Lab Anim Res*, 2021, 37(1): 28.
- [16] Han J Y, Jia Y M, Wang S J, et al. The improvement effect of sodium ferulate on the formation of pulmonary fibrosis in silicosis mice through the neutrophil alkaline phosphatase 3 (NALP3)/transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/ α -smooth muscle actin (α -SMA) pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: 28.
- [17] Zhou P, Du J, Wu C, et al. Huangqi injection (黄芪注射液) ameliorates pulmonary fibrosis through miR-29a-3p/COL1A1 pathway [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(3): 107-110, I0026.
- [18] 周飘, 杜婧, 吴程, 等. 黄芪注射液通过 miR-29a-3p/COL1A1 信号轴干预肺纤维化的机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(3): 107-110, I0026.
- Zhou P, Du J, Wu C, et al. Huangqi Injection (黄芪注射液) ameliorates pulmonary fibrosis through miR-29a-3p/COL1A1 pathway [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(3): 107-110, I0026.
- [19] 王岗, 岳仁宋, 杨启悦, 等. 基于 TGF- β 1/p-Smad3 信号通路探究补肺通痹汤抑制糖尿病相关性肺纤维化的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(10): 176-184.
- Wang G, Yue R S, Yang Q Y, et al. Bufei Tongbi decoction inhibits pulmonary fibrosis in diabetic rats via TGF- β 1-p-Smad3 signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(10): 176-184.
- [20] Nieto M A, Huang R Y, Jackson R A, et al. Emt: 2016 [J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21-45.
- [21] 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 [J]. *中药材*, 2024, 47(5): 1240-1246.
- He Q W, Huang W H, Shen X, et al. Study on the improvement effect of Qidong Huoxue decoction on bleomycin-induced pulmonary fibrosis by regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Chin Med Mater*, 2024, 47(5): 1240-1246.
- [22] Troutman T D, Bazan J F, Pasare C. Toll-like receptors, signaling adapters and regulation of the pro-inflammatory response by PI3K [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(19): 3559-3567.
- [23] Fukao T, Koyasu S. PI3K and negative regulation of TLR signaling [J]. *Trends Immunol*, 2003, 24(7): 358-363.

[责任编辑 兰新新]