

中药通过抑制上皮间充质转化缓解肺纤维化的研究进展

朱雨晴^{1,2,3}, 韩彦琪^{2,3}, 韩 梁^{2,3}, 李 新^{2,3}, 卢 朋^{1,2,3}, 张 娴^{2,3}, 许 浚^{2,3}, 张铁军^{2,3*}, 徐为人^{2,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津市中药质量标志物重点实验室, 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300462

3. 和光中药科技(天津)有限公司, 天津 300462

摘 要: 肺纤维化是一种慢性间质性肺疾病的末期表现, 预后极差, 严重影响患者的生活质量。上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程的激活作为肺纤维化的发病机制之一, 在肺纤维化病理过程中具有重要作用。研究表明, 中药单味药、活性成分及其复方制剂在改善纤维化症状和延缓疾病进程方面具有显著效果, 其作用机制与直接或间接抑制 EMT 密切相关。因此, 通过对中药抑制 EMT 干预肺纤维化进行综述, 为临床肺纤维化的治疗提供参考。

关键词: 肺纤维化; 上皮间充质转化; 活性成分; 单味药; 中药复方

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)07-2559-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.07.029

Research progress on traditional Chinese medicine in alleviating pulmonary fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition

ZHU Yuqing^{1,2,3}, HAN Yanqi^{2,3}, HAN Liang^{2,3}, LI Xin^{2,3}, LU Peng^{1,2,3}, ZHANG Xian^{2,3}, XU Jun^{2,3}, ZHANG Tiejun^{2,3}, XU Weiren^{2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Huguang TCM Technology (Tianjin) Co., Ltd., Tianjin 300462, China

Abstract: Pulmonary fibrosis (PF) is a late-stage manifestation of chronic interstitial lung disease characterized by an extremely poor prognosis, significantly impacting the quality of life for patients. Activation of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process, as one of the pathogenic mechanisms of pulmonary fibrosis, plays an important role in the pathological process of pulmonary fibrosis. Studies have shown that single herbs, active ingredients and their compound preparations have significant effects in improving fibrosis symptoms and delaying the disease process. The mechanism of action is closely linked to the direct or indirect inhibition of EMT. This finding underscores the importance of inhibiting EMT as a crucial component of traditional Chinese medicine (TCM) in treatment of pulmonary fibrosis. Therefore, this article reviews the research on the role of TCM in inhibiting EMT in pulmonary fibrosis, aiming to provide a reference for the clinical treatment of this condition.

Key words: pulmonary fibrosis; epithelial-mesenchymal transition; active ingredient; single herb; Chinese herbal medicine formulas

肺纤维化是纤维结缔组织在受损部位过度积聚或组织异常炎症引起持续伤口愈合而导致的永久性瘢痕形成、器官功能障碍的一类进行性不可逆

间质性肺疾病^[1]。其发病机制主要与肺组织反复遭受破坏再修复、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)大量沉积或产生异常、细胞内氧化还原失衡、

收稿日期: 2024-12-05

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(U21A20406); 安徽省科技重大专项(202303a07020007)

作者简介: 朱雨晴, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: zyq991010hh@163.com

*通信作者: 张铁军, 研究员, 从事中药新药研发及中药大品种二次开发。E-mail: zhangtj@tipr.com.cn

徐为人, 研究员, 从事中药药理研究。E-mail: xuwr@tipr.com.cn

纤维细胞异常增殖等密切相关^[2]。特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是最常见的肺纤维化类型, 据统计, IPF 发病率及死亡率较高, 一旦确诊, 生存期仅为 2~5 年^[3]。肺纤维化是现代医学病名, 从中医角度出发, 首见于《金匱要略》的“肺痿”与肺纤维化相似^[4], 此外, 在古代中医文献中也常见于肺痹、肺胀等病名。中医认为气虚痰浊血瘀是肺纤维化的关键病机, 其产生可归结于先天禀赋不足而脾肾后天失养, 病位主在肺而累及脾肾, 其治疗以补虚、化痰 (痰)、通络为主^[5]。

上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是上皮细胞通过特定程序转化为间质表型细胞的生物学过程^[6], 主要指细胞失去上皮标志物, 包括上皮钙黏蛋白 (E-cadherin) 和紧密连接蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1), 改变表面活性剂的产生, 进而获得间充质标志物, 如铁死亡抑制蛋白-1 (ferroptosis-suppressor-protein-1, FSP-1)、N-cadherin、纤维连接蛋白 (fibronectin, FN)、波形蛋白 (vimentin)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 的过程。EMT 主要分为 I~III 3 种, I 型 EMT 参与胚胎植入和发育及多器官形成; II 型 EMT 与炎症和损伤引起的伤口愈合, 组织再生和器官纤维化有关; III 型 EMT 与肿瘤转移相关^[7]。其中, II 型 EMT 是肺纤维化的重要发展机制。

肺纤维化属不可逆性疾病, 只能通过药物治疗或非药物治疗延缓疾病进展。针对肺纤维化的治疗, 西医临床主要采用药物非针对性疗法 (免疫抑制剂、糖皮质激素、细胞因子类) 及肺移植等非药物疗法^[8]。

从中医角度来看, 其辨证治疗、多靶点多成分相互作用对于肺纤维化不同证型的治疗有着明显优势, 且治疗方法丰富^[9]。近年来, 中药治疗肺纤维化的研究不断深入, 抑制 EMT 的转化机制在中医药治疗肺纤维化的领域中占重要地位。因此, 本文对中药生物活性成分、单味药及其提取物及中药复方通过抑制 EMT 过程治疗肺纤维化的研究进行总结, 为后续临床中医药治疗肺纤维化提供用药参考。

1 EMT 与肺纤维化的联系

肺纤维化发病机制复杂, 通常可由药物、化学物质、吸烟、疾病因素及遗传因素等原因引起^[10]。目前研究表明, 肺泡上皮重复性局部微损伤与修复是诱发肺纤维化的关键致病条件, 肺纤维细胞灶的形成为其病理机制^[11]。相关研究报道, EMT 是成纤维细胞及肌成纤维细胞的主要来源^[12], 肺组织中 > 30% 的肌成纤维细胞来源于局部 EMT^[13]。受促纤维化介质影响, 机体在多种信号通路, 主要包括转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Wnt、Notch、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路及部分转录因子的调控下, 触发肺泡上皮细胞 EMT 过程或直接触发 EMT 以诱导成纤维细胞和肌成纤维细胞的激活产生, 使器官组织中纤维结缔组织病理性沉积^[14-15], 即 ECM 的异常累积, 从而促进纤维化的发生 (图 1)。

1.1 TGF- β 信号通路

TGF- β 是一种多向性、多效性的细胞因子, 具 3 种亚型。在活化状态下, TGF- β 与 TGF- β II 型受体 (T β R II) 结合, 促使 TGF- β I 型受体 (T β R I)

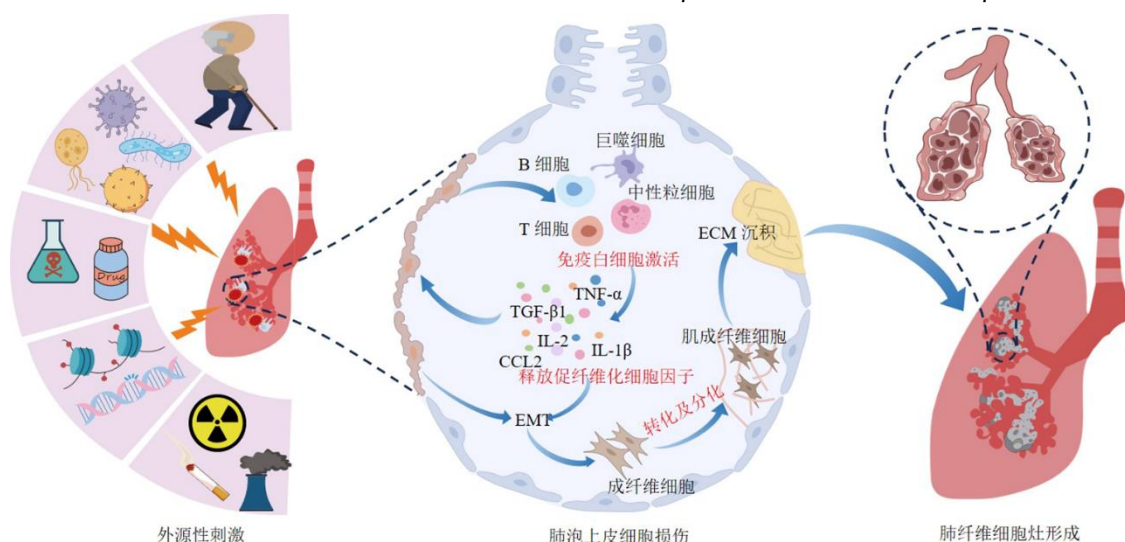


图 1 EMT 诱导肺纤维化的机制

Fig. 1 Mechanism of pulmonary fibrosis induced by EMT

磷酸化而形成受体复合物,进一步激活 TGF- β 信号通路,从而调节伤口修复、细胞增殖分化、组织纤维化等疾病进展^[16]。TGF- β 是纤维化反应中最关键的促纤维化介质,可通过参与成纤维细胞分化增殖迁移、ECM 沉积等促进纤维化疾病的发展^[17]。研究表明,TGF- β 可作为 EMT 的驱动剂在肺组织纤维化过程中发挥重要作用^[18]。目前,EMT 中 TGF- β 信号传导的激活主要包括 Smad 依赖和非依赖途径^[19]。

1.1.1 Smad 依赖途径 研究表明,Smad 信号通路在肺纤维化期间被激活,促使肺泡上皮细胞转化为间充质细胞,即 EMT 过程^[20]。在 Smad 依赖途径中,活化的受体复合物可以招募受体调节型 Smads 蛋白(R-Smads,包括 Smad2、Smad3)并促使其磷酸化。这些磷酸化 R-Smads 与共同调节型蛋白 Smad4 形成三聚体复合物,在激活状态下转移到细胞核中与蜗牛家族转录抑制因子 1 (Snail family transcriptional repressor 1, Snail)、蜗牛家族转录抑制因子 2 (Snail family transcriptional repressor 2, Slug)、扭转相关蛋白 1 (Twist-related protein 1, Twist1)、锌指 E 盒结合同源框蛋白 1 (zinc finger E-box-binding homeobox 1, ZEB1) 等转录因子结合并调节其转录,进而驱动 EMT 程序^[21]。此外,Smad6、Smad7 等抑制型 Smads 蛋白(I-Smads)可作为 TGF- β 诱导的 EMT 的负调节因子发挥作用,从而抑制 EMT^[22]。因此,Smad 依赖途径可通过激活 Snail 等 EMT 核心转录因子,促进 EMT 进程,参与肺纤维化的进展调控。

1.1.2 Smad 非依赖途径 除 Smad 依赖途径外,TGF- β 还利用多种细胞内信号通路来调节多种细胞功能,统称为 Smad 独立途径。该途径通过被配体占据的受体直接激活,以增强、减弱或其他方式调节 EMT,主要包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、Ras 同源家族成员 A (Ras homolog family member A, RhoA) 信号通路及其相关因子信号传导。相关研究表明,TGF- β 激活的 PI3K/Akt、MAPK 信号转导可通过调节 EMT 相关蛋白及转录因子的迁移和侵袭增加来参与博来霉素诱导的肺纤维化^[23]。表明 Smad 非依赖途径亦可通过调节 EMT 参与肺纤维化的发展。

同时,TGF- β 诱导的 Smad 信号转导与调节纤维化反应的非 Smad 通路表现出广泛的相互作用,

如 PI3K/Akt 信号通路相关因子 Akt 通过阻止 Smad3 的磷酸化或与 Smad4 直接结合并参与核易位来抑制 Smad3,但 Smad3 不抑制 Akt 的表达^[24]。

1.2 Wnt 信号通路

Wnt 通路是发育信号通路,主要涉及 2 种途径,即 β -连环蛋白(β -catenin)依赖性途径和 β -catenin 非依赖性途径。多项证据表明,Wnt 信号转导的失调激活,特别是 Wnt/ β -catenin 信号转导,与 IPF 的发病机制有关。在 β -catenin 经典途径中,Wnt 与卷曲蛋白(Frizzled)、LDL 受体相关蛋白 5/6 (LDL receptor-related proteins 5/6, LRP5/6) 组成的受体复合物结合,随后被糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、酪蛋白激酶 1、腺瘤性息肉病基因(adenomatous polyposis coli, APC)和轴抑制蛋白(axis inhibition protein, Axin)组成的多蛋白复合物或蓬乱蛋白(dishevelled, Dvl)靶向磷酸化,导致胞质 β -catenin 在细胞内积累并易位到细胞核中,激活 Wnt 反应性靶基因,进而作为 EMT 的诱导剂触发肺纤维化^[25]。此外,在 β -catenin 激活状态下,该信号转导可与 TGF- β 通路之间相互串扰以诱导 EMT 相关基因的表达或缺失,进而促进肌成纤维细胞的增殖,这对 IPF 的发展至关重要^[26-27]。

1.3 Notch 信号通路

Notch 信号传导具有高度保守性,不同于其他经典信号通路,Notch 信号通路对细胞或器官组织各种生物过程的调控主要是通过 Notch 配体(Jagged 1/2、Dll 1/3/4)与受体(Notch1~4)的结合激活实现的^[28]。据报道,Notch 信号传导异常与肺部疾病的发病密切相关,Jagged 1/Notch1 信号传导的抑制可减弱博来霉素诱导的肺纤维化^[29]。当机体处于病理状态时,Notch 配体与 2 个相邻细胞间的 Notch 受体结合激活 Notch 信号传导,这时肿瘤坏死因子- α -转换酶(tumor necrosis factor- α converting enzyme, TACE)和 γ -分泌酶复合物水解释放 Notch 细胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD),并促进其易位到细胞核中与效应蛋白相结合,活化转录因子,进而触发 EMT 过程致使肺疾病的发生^[30]。综上所述,Notch 信号通路可能通过参与 EMT 过程对肺纤维化进行调控。

1.4 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 家族由 5 种转录因子组成:NF- κ B1 (p50)、NF- κ B2 (p52)、RelA (p65)、RelB 和 c-Rel,在调控免疫反应、炎症反应、细胞生长与死亡

等生理过程中具有关键作用。包括 2 种信号激活机制,即依赖于 I κ B 激酶复合物(I κ B kinase, IKK)激活的经典途径及 NF- κ B 诱导激酶(NF- κ B inducing kinase, NIK)和 IKK α 共同激活的非经典途径^[31]。在外源刺激下, NF- κ B 信号通过 T/B 细胞受体、促炎因子受体等大量传导激活, 2 种途径在磷酸化状态下释放二聚体并转移到细胞核中, 激活靶基因释放大量炎症因子以促进 EMT 的发生^[32]。炎症被认为是导致纤维化的因素之一, Sieber 等^[33]在体外实验中证实, NF- κ B 可通过驱动 EMT 参与成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化过程, 进而调控肺纤维化的发生。

1.5 核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 途径

Nrf2 是细胞氧化应激反应的关键转录因子, 通常情况下, Nrf2 通过与 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 结合或被 GSK-3 β 磷酸化以定位于细胞质中, 在亲电试

剂修饰或氧化应激条件下, 机体氧化平衡被破坏, Nrf2 易位到细胞核与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)相结合, 进一步通过协调下游抗氧化蛋白调控炎症、氧化应激和成纤维细胞分化等途径对肺纤维化起治疗作用^[34]。研究表明, Nrf2 的激活可通过抑制 Numb^[35]、高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)^[36]、Snail^[37] 的表达阻断 EMT 进展。此外, Nrf2 的激活特异性阻断了 Smad 依赖途径, 从而缓解肺纤维化症状^[38]。综上, Nrf2 可能是治疗肺纤维化的重要因子。

与肺纤维化发病相关的主要 EMT 途径见图 2。

2 中药调控 EMT 改善肺纤维化

近年来, 随着对肺纤维化研究的不断深入, 中医药在治疗改善肺纤维化方面表现出显著的临床疗效和独特的优势。如前所述, EMT 的抑制在中医药治疗肺纤维化的领域中占重要地位。因此, 对中药活性成分、单味药及其提取物及中药复方通过抑制 EMT 过程治疗肺纤维化的研究进行总结。

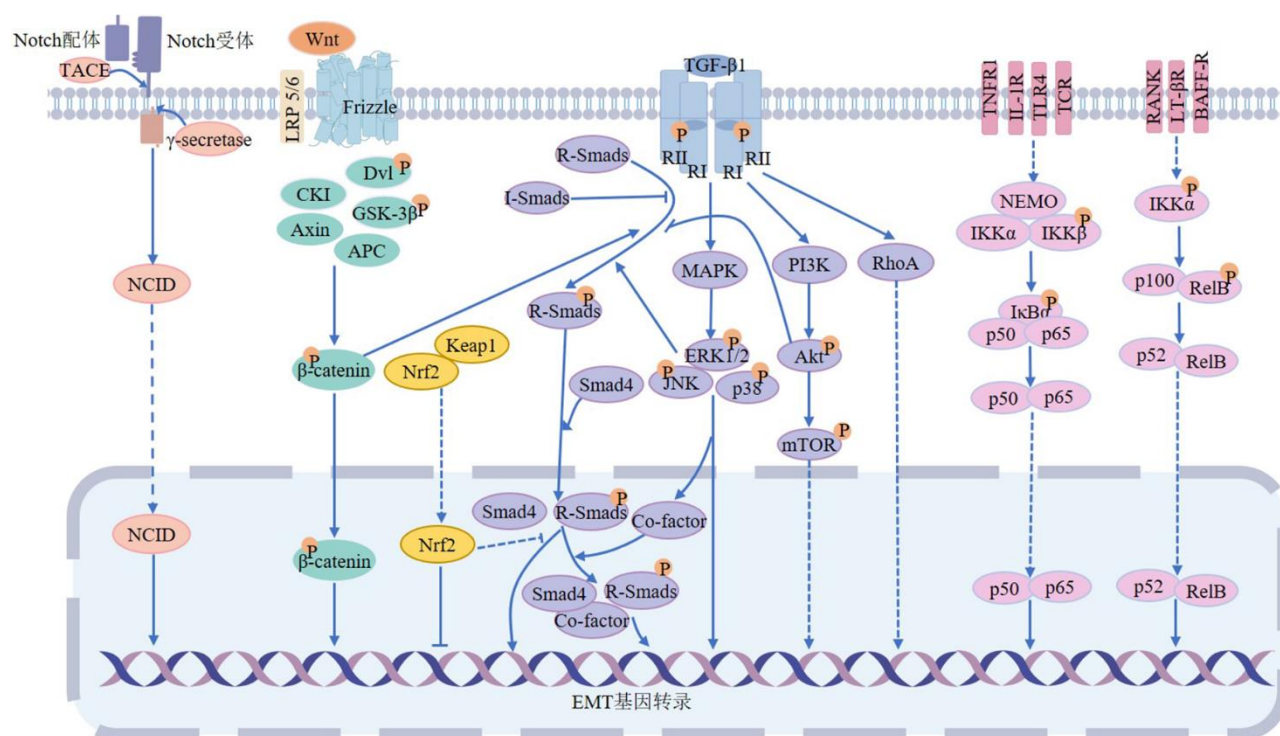


图 2 与肺纤维化发病相关的主要 EMT 途径

Fig. 2 Primary EMT pathways linked to onset of PF

2.1 中药活性成分

几千年来, 中药中有效成分为中药临床应用奠定了坚实的基础。这些成分是中药疗效的物质基础, 对创新药物的开发具有重要作用。既往研究表

明, 从中药及其制剂中分离出的各种生物活性成分可通过抑制 EMT 缓解肺纤维化。主要包括黄酮类、萜类、糖类、生物碱等。

2.1.1 黄酮类 从黄芩中提取分离的多酚黄酮黄

芩素是 EMT 的重要调节剂, Lu 等^[39]发现人肺泡上皮 AEC 细胞在辐射诱导后触发 EMT 过程, 经黄芩素孵育后, AEC 细胞间充质标志物 vimentin、 α -SMA 水平逐渐降低, 上皮标志物 E-cadherin 表达升高, 同时细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、GSK-3 β 、Smad2/3 的磷酸化水平也随黄芩素剂量的改变而显著降低, 表明黄芩素可通过抑制 Smad 途径及 ERK/GSK-3 β 信号通路缓解细胞 EMT, 从而达到治疗肺纤维化的效果。此外, 野黄芩苷也可发挥治疗肺纤维化的效用。Peng 等^[40]研究发现野黄芩苷可有效降低博来霉素诱导的肺纤维化小鼠或细胞内间充质标志物的表达, 增加上皮标志物的含量, 具体机制为抑制 NF- κ B 及 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 通路。

黄酮类成分是黄芪的主要成分类型之一, 在抗菌、增强免疫、抗癌等方面具有生物活性。药理研究表明, 黄芪总黄酮可作用于 TGF- β /Smads、NF- κ B、Wnt/ β -catenin 信号通路, 通过下调 Smad2/3、p65 NF- κ B 的磷酸化及 β -catenin、Wnt7b 水平, 减少 α -SMA、vimentin 表达, 促进 E-cadherin 蛋白水平, 以抑制肺纤维化中的 EMT 过程^[41]。Liu 等^[42]对博来霉素诱导的肺纤维化小鼠体内模型及 TGF- β 1 诱导的小鼠肺上皮 MLE-12 细胞模型研究发现, 毛蕊异黄酮在抑制 Akt/GSK-3 β / β -catenin 信号通路时通过 EMT 改善了肺纤维化, 表现为 E-cadherin 下调的逆转及 vimentin、 α -SMA、FN 的下调。

此外, 桔皮素^[43]、羟基红花黄 A^[44]、异鼠李素^[45]、苦参酮^[46]等黄酮类成分均可从不同途径减缓 EMT 过程, 进而达到治疗肺纤维化的效果。

2.1.2 萜类

(1) 内酯类: 穿心莲内酯是从药用植物穿心莲叶中分离出来的一种二萜内酯类化合物。据报道, 穿心莲内酯可通过抗炎、抗氧化应激、抑菌、抑制 EMT 等途径对呼吸系统疾病起缓解作用^[47]。Li 等^[48]基于肺纤维化体内外模型的研究结果提示, 穿心莲内酯可改善博来霉素诱导的大鼠及人肺癌 A549 细胞的纤维化水平, 其机制可能为穿心莲内酯能通过抑制 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路, 升高 E-cadherin 水平、下调 FN、 α -SMA 含量, 以抑制肺上皮细胞中的 EMT, 从而改善博来霉素诱导的肺纤维化。同时, Karkale 等^[49]实验结果表明, 穿心莲内酯

可通过抑制二氧化硅结晶诱导的肺纤维化小鼠肺组织中 Smad2/3 的磷酸化, 进而调控 EMT 标志物的表达, 表现出良好的抗纤维化效果。同时, 穿心莲内酯亦可通过减缓氧化应激水平, 抑制 Smads、ERK1/2 信号通路来减弱 TGF- β 1 诱导的肺泡上皮细胞 EMT^[50]。以上研究表明, 穿心莲内酯可通过抑制 EMT 发挥治疗肺纤维化的作用。

调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 是体内重要的免疫调节细胞, 能分泌 TGF- β 1 和白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 等因子, 在某些条件下可发挥抑制作用并促进肺纤维化^[51]。王彩虹^[52]通过电离辐射照射小鼠胸部, 建立了放射性肺纤维化 (radiation-induced pulmonary fibrosis, RIPF) 模型。在模型建立后, 分离了 Tregs 并进行离体实验。结果显示, Tregs 分泌的 TGF- β 1 能够诱导小鼠肺上皮细胞发生 EMT。而在甘草次酸干预下, EMT 标志物 E-cadherin、vimentin 和 α -SMA 的表达逐渐趋于正常水平。表明甘草次酸可抑制 Tregs 分泌 TGF- β 1 介导的 EMT 减轻小鼠 RIPF。此外, 甘草酸也被证明能改善博来霉素诱导的间充质细胞标志物的升高和上皮细胞标志物的降低。表明甘草酸可通过改善 EMT 在肺纤维化中发挥治疗作用^[53]。

同时, 雷公藤甲素^[54-55]、雷公藤红素^[56]等萜类内酯类有效成分也可通过调节 EMT, 表现出较好的抗肺纤维化作用。

(2) 皂苷类: 麦冬皂苷 D 是一种从麦冬块茎中分离的 C29 甾体糖苷, 具有多种药理活性, 可通过抑制炎症反应减轻急性肺损伤^[57]。Bao 等^[58]在研究其抗肺纤维化特性时, 采用系统生物学技术与体内外肺纤维化模型相结合。结果表明, 麦冬皂苷 D 可抑制博来霉素及 TGF- β 1 诱导的 EMT 过程, 进而缓解纤维生成。在本研究中, 麦冬皂苷 D (体内 2.5、5、10 mg/kg; 体外 1、5、10 μ mol/L) 通过抑制 Smad 和 Akt/GSK-3 β 信号通路的激活, 进一步抑制肺成纤维细胞的增殖和分化, 减少了 ECM 的过度沉积, 并减弱了 EMT 信号传导, 表现为 I/III 型胶原蛋白 (type I/III collagen, COL-I/III)、vimentin 和 α -SMA 的减少及 E-cadherin 的增加。

知母皂苷 BII 是知母发挥药效的主要活性化合物。研究表明, 知母皂苷 BII 可抑制非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞系 (包括 A549 和 H1299 细胞) 的 EMT, 减少 NSCLC 细胞的迁移^[59]。此外, 在博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型和 TGF- β 1 诱导的细

胞模型中, 知母皂苷 BII 能显著逆转 EMT 相关标记蛋白的异常表达, 同时降低 Smad2 和 Smad3 磷酸化水平^[60]。这些研究结果表明, 知母皂苷 BII 可通过调节 TGF- β /Smad 信号通路, 在体内外抑制与纤维化相关的 EMT 过程。

此外, 三七皂苷^[61-62]、人参皂苷 Rg₃^[63]、芍药苷^[64]等萜类皂苷类化合物均可通过多途径抑制 EMT 过程, 进而发挥抗肺纤维化作用。

2.1.3 糖类 黄芪多糖是黄芪发挥抗纤维化、抗炎、抗病毒、免疫调节等药理作用的重要物质基础之一^[65]。Zhang 等^[66]研究表明黄芪多糖可抑制肺纤维化小鼠 EMT, 表现为 E-cadherin 水平升高及 vimentin 和 α -SMA 表达降低。此外, 黄芪多糖处理在体外显著降低了 TGF- β 1 诱导的 EMT 和 NF- κ B 通路激活。提示黄芪多糖可能通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活以阻止 EMT 进展并改善肺纤维化。

当归多糖是从当归根中提取出的水溶性杂多糖, 由多种含糖成分组成。Qian 等^[67]研究发现当归多糖处理可逆转博来霉素诱导的肺部胶原沉积和 TGF- β 1 引起的细胞 EMT 表型改变。进一步机制研究发现, 分化拮抗非蛋白编码 RNA (differentiation antagonizing non-protein coding RNA, DANCR) 的过表达通过增强 AU 结合因子 1 (AU-rich element RNA-binding protein 1, AUF1) 对叉头框蛋白 O3 (forkhead box O3, FoxO3) 的翻译调控作用, 最终促进 EMT 和肺纤维化, 而当归多糖的干预逆转了这些效应, 表明通过调节 DANCR/AUF1/FoxO3 轴功能来调节肺纤维化中的 EMT。

2.1.4 生物碱类 粉防己碱是一种从粉防己根中提取的双苯基异喹啉生物碱, 已被证明可以浓度依赖的方式抑制 TGF- β 1 诱导的肺成纤维细胞的增殖和迁移, 及 α -SMA 的过度表达^[68]。Wang 等^[69]研究表明, 通过雾化吸入粉防己碱可改善博来霉素诱导的大鼠肺纤维增生、肺系数升高和胶原纤维沉积, 并随着雾化时间的延长, 效果更加明显。同时, 粉防己碱给药显著抑制了大鼠肺组织中 EMT 标志物 (vimentin、 α -SMA、TGF- β 1 和 FN) 的表达。在 TGF- β 1 诱导的体外实验中, 观察到粉防己碱通过抑制 mTOR 信号通路诱导的细胞自噬激活, 减少间充质标志蛋白的表达, 从而减轻肺纤维化^[70]。上述研究表明, 粉防己碱可通过改善 EMT 来缓解肺纤维化。

靛玉红是来源于青黛的一类双喹啉生物碱, 可呈剂量相关性抑制 TGF- β /Smads 信号通路显著减弱

EMT 标志物 FN、COL-I、 α -SMA 的表达从而治疗 IPF^[71]。高云星等^[72]采用色胺吡啶类生物碱-吴茱萸次碱作用于肺纤维化大鼠。结果表明, 在吴茱萸次碱给药后, 大鼠肺组织中上皮细胞标志物 E-cadherin、ZO-1 的表达升高, 同时, 间充质标志物 COL-I、 α -SMA、vimentin 表达降低, 大鼠肺纤维化症状得以缓解。表明吴茱萸次碱可通过抑制 Notch1/cleIF3a 信号通路, 减缓肺泡上皮细胞 EMT。

麻黄碱是从麻黄草中提取的一种有机胺生物碱, 已被证明可修复博来霉素造成的肺损伤并减轻肺纤维化。体外研究表明^[73], 博来霉素处理会激活肺上皮细胞中的 NF- κ B 并抑制 Nr1f2 信号转导, 导致 EMT 相关蛋白的异常表达, 进一步导致细胞纤维化的发展。而这些情况在与麻黄碱共孵育后得到明显逆转。这一证据支持麻黄碱通过抑制 EMT 缓解博来霉素诱导的肺纤维化的治疗潜力。

除上述 4 类活性成分外, 大黄素^[74-75]、丹参酮 II_A^[38]等蒽醌类化合物; 牛蒡子苷元^[76]、蛇床子素^[77]等苯丙酸类化合物; 酚类化合物, 姜黄素^[78]、丹酚酸 B^[79]; 挥发油类化合物苍术素^[80]也能通过介导 PI3K、MAPK、Wnt 和 TGF- β 1/Smad 信号通路及其他信号通路来调节氧化应激和细胞自噬, 从而恢复肺纤维化模型中异常的 EMT 标记表达, 进一步缓解肺纤维化症状。

2.2 单味药及其提取物

地龙为钜蚓科动物参环毛蚓、通俗环毛蚓、威廉环毛蚓或栉盲环毛蚓的干燥体, 在呼吸系统疾病, 如慢阻肺、哮喘、肺纤维化等中有良好的治疗效果。对于地龙抗肺纤维化的作用机制研究, Li 等^[81]采用气管滴注博来霉素建立 C57BL/6 小鼠 IPF 模型。结果显示, 在地龙组织蛋白介入治疗后, 小鼠肺组织 EMT 经 TGF- β /Smad 信号通路得以逆转, IPF 症状减弱。此外, 地龙 70%乙醇回流提取物亦可抑制体内 TGF- β 1 和 α -SMA 表达, 进而发挥抗肺纤维化的功效^[82]。

川贝母是百合科植物川贝母、暗紫贝母、甘肃贝母、梭砂贝母、太白贝母或瓦布贝母的干燥鳞茎, 其乙醇提取物对肺部疾病有良好的治疗效果。有实验证明, 川贝母粉混悬液可通过 TGF- β /Smad、Akt/mTOR 信号通路来抑制 EMT, 从而发挥抗肺纤维化作用^[83]。Pai 等^[84]将 70%乙醇回流及洗脱得到川贝母总生物碱提取物 ig 于肺纤维化大鼠。结果表明, 川贝母总生物碱干预可减少博来霉素诱导的肺

损伤,并通过抑制 TGF- β /Smad、NF- κ B、STAT3 信号通路的传导缓解 TGF- β 诱导的 EMT。

此外,陈皮^[85]、三棱^[86]、地黄^[87]、金银花^[88]等中药材及其提取物也能通过调节 EMT 相关蛋白水平,减少胶原蛋白的沉积以缓解肺纤维化。

2.3 中药复方

中医学认为,肺纤维化属本虚标实之证,其病理因素以痰和瘀为主,肺络瘀滞、肺气亏虚是肺纤维化的主要病机。临床表现以反复发作的咳喘、口吐浊涎、短气等为主。针对于肺纤维化不同证型及其病机特点,中医临床采取以养阴补虚、化痰(瘀)通络为主的方法,选用复方进行治疗。

补阳还五汤是中医临床经典名方,最早见于清代医家王清任的《医林改错》。该方由黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花 7 味药组成,具有补气活血、祛瘀通络之效,被广泛用于防治肺纤维化。Yin 等^[89]将 TGF- β 1 诱导的 A549 细胞作为肺纤维化的体外模型,并用补阳还五汤进行处理。结果显示,相较于模型组,补阳还五汤处理后降低了 vimentin、COL-I 蛋白表达水平,增加了 E-cadherin 的表达。同时显著下调了 PI3K 及 Akt 的磷酸化水平。表明补阳还五汤是通过抑制体外肺纤维化模型中 PI3K/Akt 信号通路的 TGF- β 1 激活来抑制细胞 EMT。此外,补阳还五汤还能阻断 ERK/NF- κ B 通路抑制 HMGB1 诱导的大鼠 EMT^[90]。

金水缓纤方由人参、熟地、甘草、麦冬、瓜蒌、浙贝母、牡丹皮、陈皮、淫羊藿、白果 10 味药材组成,是李建生教授以补益肺肾、活血化痰通络为主要治法制定的治疗 IPF 的有效方剂。Shao 等^[91]研究表明,金水缓纤方可通过调控 PI3K/Akt 通路减缓博来霉素诱导的 EMT 进程,改善肺纤维化大鼠胶原沉积。许朋俐^[92]对金水缓纤组分方 II 缓解肺泡上皮 EMT 的作用机制进行研究。结果显示,给药组在金水缓纤组分方预处理后, A549 细胞中 EMT 相关指标 E-cadherin、N-cadherin、 α -SMA、FN、Snail、vimentin 表达较模型组逆转。其机制与调控组蛋白甲基转移酶 (SET domain bifurcated 1, SETDB1) 抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT 有关。以上研究表明金水缓纤方可通过抑制 EMT 缓解肺组织损伤,从而改善肺纤维化大鼠肺纤维化。

此外,以补气益肺、活血化痰为主的部分中医经典名方及一些经验组方在多药物协同的作用下亦可发挥抑制 EMT 的作用,进而减轻肺纤维化病

理表现。如瓜蒌薤白汤^[93]、血府逐瘀汤^[94]、桃红四物汤^[95]、新加宣白承气汤^[96]、养清尘肺方^[97]、补肾益肺消癥方^[98]、大黄蛰虫丸^[99]、补肺活血胶囊^[100]、加味麻杏石甘汤^[101]、四妙丸^[102]、玉屏风总糖苷^[103]等。

3 结语与展望

肺纤维化是一种普遍存在的肺部疾病,多发于中老年男性人群,且患病率和发病率随年龄增长而增加^[3]。临床肺纤维化主要表现为进行性加重的呼吸困难,伴随限制性通气功能障碍和气体交换障碍,导致低氧血症,甚至呼吸衰竭^[1]。中药作为治疗改善肺纤维化的重要手段之一,可通过抑制 EMT、抗炎、抗氧化和抑制内质网应激等机制改善肺纤维化,较化学药具有疗效显著、不良反应小、标本同治等优势。EMT 是肺纤维化的重要诱因之一,本文总结了近年来有关中药在肺纤维化治疗中对 EMT 抑制作用的研究。根据目前药理学研究结果显示,不同形式的中草药(中药活性成分、单味药及其提取物、中药复方)可通过直接回调体内外肺纤维化模型中 EMT 标志性蛋白,如 E-cadherin、ZO-1、N-cadherin、FSP-1、FN、vimentin、 α -SMA,及部分转录因子 Snail、Twist1、ZEB1、Slug 的表达,或通过 TGF- β /Smads、TGF- β /Non-Smads、NF- κ B、Wnt、NF- κ B 等信号通路标志性因子间接抑制 EMT 过程,从而缓解肺纤维化。

虽然中药在治疗肺纤维化的实验研究中取得了一些重要进展,但仍存在一些不足需要继续深入了解。(1) 中药及其活性物质往往通过多个靶点或通路对肺纤维化发挥保护作用。从肺纤维化本质出发,肺纤维化的发展涉及多种机制及靶点,中药的多靶点特性显然成为其治疗优势。然而,在治疗相关疾病时,一些化合物靶点的存在可能会对人类健康产生负面影响,如雷公藤甲素可通过诱导激活凋亡坏死因子、活性氧等造成肝肾毒性^[104]。而大多机制研究注重于其积极意义,缺乏毒副作用研究。因此,在探索中药活性成分治疗肺纤维化作用机制的同时,增加其毒理学研究,以确定治疗的最佳剂量。

(2) 目前中药对肺纤维化的药理研究大多基于动物或细胞模型,常见诱导剂包括博来霉素、辐射、百草枯、二氧化硅及 TGF- β 1 体外诱导等。其中,博来霉素被广泛应用,被认为是模拟肺纤维化的理想造模剂。肺纤维化的发展进程主要可分为损伤-炎症-修复 3 个阶段,如前所述,是一类不可逆性间质

性肺疾病。但在博来霉素模型中,博来霉素给药仅在前期炎症阶段促发纤维化,且纤维化程度可能在造模后第 4 周开始消减^[105],这与人类肺纤维化的慢性发展不同。在未来的研究中,在现有基础上应加强对肺纤维化模型的探索,包括但不限于从基因层面、化学诱导、物理诱导等出发的单一或组合模型,为中药治疗肺纤维化的研究提供更好基础。(3) EMT 是一种动态过程^[106],其在研究中的发展程度需要把握,以标志物为例,常见的 EMT 主要表现为上皮和间充质标记物的共表达或上皮标记物完全转化为间充质标志物。然而,间充质细胞并非完全来源于上皮细胞。Kisanuki 等^[107]发现在应激负荷下,心脏纤维化中成纤维细胞数量的增加主要是由于表达 Tie2 的细胞标志物中内源性成纤维细胞群的增殖,而不是 EMT。此外,如果使用单一的标记物去判断内皮间质转化得出的结论不够让人信服,因为某些细胞标记物也会被其他细胞类型表达。因此,建立统一的判断标准,如采用特定标记物的组合或开发特异性的标记方法,将有助于提高未来研究的一致性和可比性。

此外,未来应该更加深入挖掘名老中医治疗肺纤维化的学术思想,在中医理论指导下结合新方法探索药理机制研究思路。在此基础上指导临床试验,评估潜在的不良反应以实现更准确的对症治疗,研究确切有效的抗肺纤维化药物,充分发挥中药在肺纤维化中的治疗优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Koudstaal T, Funke-Chambour M, Kreuter M, *et al.* Pulmonary fibrosis: From pathogenesis to clinical decision-making [J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(12): 1076-1087.
- [2] Wijsenbeek M, Suzuki A, Suzuki A, *et al.* Interstitial lung diseases [J]. *Lancet*, 2022, 400(10354): 769-786.
- [3] Maher T M, Bendstrup E, Dron L, *et al.* Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 197.
- [4] 肖冲, 祝捷, 严然, 等. 《金匱要略》肺痿肺癰肺脹与肺癰辨析 [J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(4): 10-12.
- [5] 李建生, 王至婉, 春柳, 等. 特发性肺纤维化中医证候诊断标准 (2019 版) [J]. 中医杂志, 2020, 61(18): 1653-1656.
- [6] Manfioletti G, Fedele M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11386.
- [7] Marconi G D, Fonticoli L, Rajan T S, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition (EMT): The type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1587.
- [8] 李红梅, 张旭辉. 中西医结合治疗特发性肺纤维化的研究进展 [J]. 中医研究, 2022, 35(3): 72-76.
- [9] 世界中医药学会联合会肺康复专业委员会. 特发性肺纤维化中医康复指南 (2021-10-21) [J]. 世界中医药, 2023, 18(2): 155-162.
- [10] Richeldi L, Collard H R, Jones M G. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1941-1952.
- [11] Henderson N C, Rieder F, Wynn T A. Fibrosis: From mechanisms to medicines [J]. *Nature*, 2020, 587(7835): 555-566.
- [12] Moss B J, Ryter S W, Rosas I O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 515-546.
- [13] Li M R, Luan F X, Zhao Y L, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition: An emerging target in tissue fibrosis [J]. *Exp Biol Med*, 2016, 241(1): 1-13.
- [14] Paolillo M, Schinelli S. Extracellular matrix alterations in metastatic processes [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4947.
- [15] Zeisberg M, Yang C Q, Martino M, *et al.* Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(32): 23337-23347.
- [16] Massagué J, Sheppard D. TGF- β signaling in health and disease [J]. *Cell*, 2023, 186(19): 4007-4037.
- [17] Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): e20190103.
- [18] Lee J H, Massagué J. TGF- β in developmental and fibrogenic EMTs [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 136-145.
- [19] Deng Z Q, Fan T, Xiao C, *et al.* TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 61.
- [20] Walton K L, Johnson K E, Harrison C A. Targeting TGF- β mediated Smad signaling for the prevention of fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 461.
- [21] Macias M J, Martin-Malpartida P, Massagué J. Structural determinants of smad function in TGF- β signaling [J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(6): 296-308.
- [22] Valcourt U, Kowantetz M, Niimi H, *et al.* TGF-beta and the Smad signaling pathway support transcriptomic reprogramming during epithelial-mesenchymal cell transition [J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(4): 1987-2002.
- [23] Zhang X L, Xing R G, Chen L, *et al.* PI3K/Akt signaling is involved in the pathogenesis of bleomycin-induced

- pulmonary fibrosis via regulation of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6): 5699-5706.
- [24] Remy I, Montmarquette A, Michnick S W. PKB/Akt modulates TGF-beta signalling through a direct interaction with Smad3 [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(4): 358-365.
- [25] Shi J, Li F, Luo M H, *et al*. Distinct roles of Wnt/ β -catenin signaling in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 3520581.
- [26] Xu L, Cui W H, Zhou W C, *et al*. Activation of Wnt/ β -catenin signalling is required for TGF- β /Smad2/3 signalling during myofibroblast proliferation [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(8): 1545-1554.
- [27] van der Velden J L J, Guala A S, Leggett S E, *et al*. Induction of a mesenchymal expression program in lung epithelial cells by wingless protein (Wnt)/ β -catenin requires the presence of c-Jun N-terminal kinase-1 (JNK1) [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 47(3): 306-314.
- [28] Siebel C, Lendahl U. Notch signaling in development, tissue homeostasis, and disease [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(4): 1235-1294.
- [29] Hu B, Wu Z, Bai D, *et al*. Mesenchymal deficiency of Notch1 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(11): 3066-3075.
- [30] Yuan X, Wu H, Han N, *et al*. Notch signaling and EMT in non-small cell lung cancer: Biological significance and therapeutic application [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 87.
- [31] Yu H, Lin L B, Zhang Z Q, *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.
- [32] Li C W, Xia W Y, Huo L F, *et al*. Epithelial-mesenchymal transition induced by TNF- α requires NF- κ B-mediated transcriptional upregulation of Twist1 [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(5): 1290-1300.
- [33] Sieber P, Schäfer A, Lieberherr R, *et al*. NF- κ B drives epithelial-mesenchymal mechanisms of lung fibrosis in a translational lung cell model [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(3): e154719.
- [34] Wang Y, Wei J, Deng H M, *et al*. The role of Nrf2 in pulmonary fibrosis: Molecular mechanisms and treatment approaches [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1685.
- [35] Zhang Z H, Qu J, Zheng C, *et al*. Nrf2 antioxidant pathway suppresses Numb-mediated epithelial-mesenchymal transition during pulmonary fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 83.
- [36] Qu J, Zhang Z H, Zhang P P, *et al*. Downregulation of HMGB1 is required for the protective role of Nrf2 in EMT-mediated PF [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8862-8872.
- [37] Zhou W C, Mo X T, Cui W H, *et al*. Nrf2 inhibits epithelial-mesenchymal transition by suppressing snail expression during pulmonary fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38646.
- [38] Feng F F, Cheng P, Xu S H, *et al*. Tanshinone II_A attenuates silica-induced pulmonary fibrosis via Nrf2-mediated inhibition of EMT and TGF- β 1/Smad signaling [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 319: 109024.
- [39] Lu J H, Zhong Y Z, Lin Z C, *et al*. Baicalin alleviates radiation-induced epithelial-mesenchymal transition of primary type II alveolar epithelial cells via TGF- β and ERK/GSK3 β signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1219-1224.
- [40] Peng L, Wen L, Shi Q F, *et al*. Scutellarin ameliorates pulmonary fibrosis through inhibiting NF- κ B/NLRP3-mediated epithelial-mesenchymal transition and inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 978.
- [41] Yang C G, Mao X L, Wu J F, *et al*. Amelioration of lung fibrosis by total flavonoids of *Astragalus* via inflammatory modulation and epithelium regeneration [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(2): 373-389.
- [42] Liu X, Shao Y M, Zhang X Y, *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.
- [43] Li J, Wei Q, Song K, *et al*. Tangeretin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition via the PI3K/Akt pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1247800.
- [44] Pan R Y, Zhang Y D, Zang B X, *et al*. Hydroxysafflor yellow A inhibits TGF- β 1-induced activation of human fetal lung fibroblasts *in vitro* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(10): 1320-1330.
- [45] Zheng Q, Tong M, Ou B Q, *et al*. Isorhamnetin protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 117-126.
- [46] Park S J, Kim T H, Lee K, *et al*. Kurarinone attenuates BLM-induced pulmonary fibrosis via inhibiting TGF- β signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8388.
- [47] Li X H, Yuan W C, Wu J B, *et al*. Andrographolide, a natural anti-inflammatory agent: An update [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 920435.
- [48] Li J P, Yang X H, Yang P H, *et al*. Andrographolide alleviates bleomycin-induced NLRP3 inflammasome

- activation and epithelial-mesenchymal transition in lung epithelial cells by suppressing Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9): 764.
- [49] Karkale S, Khurana A, Saifi M A, *et al.* Andrographolide ameliorates silica induced pulmonary fibrosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 62: 191-202.
- [50] Li J P, Liu J, Yue W F, *et al.* Andrographolide attenuates epithelial-mesenchymal transition induced by TGF- β 1 in alveolar epithelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(18): 10501-10511.
- [51] Liu F W, Liu J, Weng D, *et al.* CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells depletion may attenuate the development of silica-induced lung fibrosis in mice [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15404.
- [52] 王彩虹. 甘草次酸减轻放射性肺纤维化的作用机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [53] Gao L L, Tang H Y, He H Y, *et al.* Glycyrrhizic acid alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 215.
- [54] Chen H, Chen Q, Jiang C M, *et al.* Triptolide suppresses paraquat induced idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting TGF β 1-dependent epithelial mesenchymal transition [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 284: 1-9.
- [55] 薛梅. 雷公藤甲素通过 miR-188-5p/PTEN 通路改善糖尿病肾小管上皮-间质转化的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [56] Divya T, Velavan B, Sudhandiran G. Regulation of transforming growth factor- β /smad-mediated epithelial-mesenchymal transition by celastrol provides protection against bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(2): 122-129.
- [57] Shen X, Ruan Y Q, Zhao Y H, *et al.* Ophiopogonin D alleviates acute lung injury by regulating inflammation via the STAT3/A20/ASK1 axis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155482.
- [58] Bao S C, Chen T, Chen J, *et al.* Multi-omics analysis reveals the mechanism of action of ophiopogonin D against pulmonary fibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155078.
- [59] Zhou C, Yu T, Zhu R, *et al.* Timosaponin AIII promotes non-small-cell lung cancer ferroptosis through targeting and facilitating HSP90 mediated GPX4 ubiquitination and degradation [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(5): 1471-1489.
- [60] Ding D L, Shen X B, Yu L Z, *et al.* Timosaponin BII inhibits TGF- β mediated epithelial-mesenchymal transition through Smad-dependent pathway during pulmonary fibrosis [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(7): 2787-2799.
- [61] Li H, Wang Y G, Chen T F, *et al.* *Panax notoginseng* saponin alleviates pulmonary fibrosis in rats by modulating the renin-angiotensin system [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt B): 116979.
- [62] Nguyen V, Pan F, Zhang G Z, *et al.* *Panax notoginseng* saponins regulate transforming growth factor- β 1 through MAPK and Snail/Twist1 signaling pathway to inhibit epithelial-mesenchymal transition of pulmonary fibrosis in A549 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 3744618.
- [63] Fu Z, Xu Y S, Cai C Q. Ginsenoside Rg₃ inhibits pulmonary fibrosis by preventing HIF-1 α nuclear localisation [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 70.
- [64] 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.
- [65] Zheng Y J, Ren W Y, Zhang L N, *et al.* A review of the pharmacological action of *Astragalus* polysaccharide [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 349.
- [66] Zhang R, Xu L M, An X 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.
- [67] Qian W B, Cai X R, Qian Q H, *et al.* *Angelica sinensis* polysaccharide suppresses epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis via a DANCER/AUF-1/FoxO3 regulatory axis [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(1): 17-30.
- [68] Song M Y, Wang J X, Sun Y L, *et al.* Tetrandrine alleviates silicosis by inhibiting canonical and non-canonical NLRP3 inflammasome activation in lung macrophages [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(5): 1274-1284.
- [69] Wang Y, Song L, Gao Y, *et al.* Pharmacodynamic study of atomized tetrandrine on bleomycin induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(12): 2592-2600.
- [70] Liu Y Y, Zhong W S, Zhang J M, *et al.* Tetrandrine modulates rheb-mTOR signaling-mediated selective autophagy and protects pulmonary fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 739220.
- [71] Wang Q, Yu J, Hu Y N, *et al.* Indirubin alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by suppressing fibroblast to myofibroblast differentiation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110715.
- [72] 高云星, 蒋莉莉, 张倩, 等. 吴茱萸次碱通过抑制 Notch1/eIF3a 信号通路保护博来霉素诱导的大鼠肺纤维化 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17): 3530-3538.
- [73] Tian H, Wang L M, Fu T L. Ephedrine alleviates

- bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and restraining NF- κ B signaling [J]. *J Toxicol Sci*, 2023, 48(10): 547-556.
- [74] Pang X R, Shao L L, Nie X J, *et al.* Emodin attenuates silica-induced lung injury by inhibition of inflammation, apoptosis and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107277.
- [75] Guan R J, Wang X, Zhao X M, *et al.* Emodin ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats by suppressing epithelial-mesenchymal transition and fibroblast activation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35696.
- [76] Gao F, Zhang Y, Yang Z Z, *et al.* Arctigenin suppressed epithelial-mesenchymal transition through Wnt3a/ β -catenin pathway in PQ-induced pulmonary fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 584098.
- [77] Feng H T, Lu J J, Wang Y T, *et al.* Osthole inhibited TGF β -induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) by suppressing NF- κ B mediated Snail activation in lung cancer A549 cells [J]. *Cell Adh Migr*, 2017, 11(5/6): 464-475.
- [78] Tyagi N, Singh D K, Dash D, *et al.* Curcumin modulates paraquat-induced epithelial to mesenchymal transition by regulating transforming growth factor- β (TGF- β) in A549 cells [J]. *Inflammation*, 2019, 42(4): 1441-1455.
- [79] Liu Q M, Chu H Y, Ma Y Y, *et al.* Salvianolic acid B attenuates experimental pulmonary fibrosis through inhibition of the TGF- β signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27610.
- [80] Chang K W, Zhang X, Lin S C, *et al.* Atractylodin suppresses TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells and attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11152.
- [81] Li S Y, Yang Q X, Chen F L, *et al.* The antifibrotic effect of *Pheretima* protein is mediated by the TGF- β 1/Smad2/3 pathway and attenuates inflammation in bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 286: 114901.
- [82] 宋倩男, 张明浩, 李可心, 等. 地龙提取物减弱矽尘诱导小鼠肺纤维化作用与 α -SMA、TGF- β 表达关系研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24 (08): 24-27.
- [83] 秦善博, 谭鹏, 郝露, 等. 基于空间代谢组学探究川贝母抗肺纤维化的作用机制 (II) [J]. 中草药, 2024, 55(2): 479-488.
- [84] Pai M X, Er-Bu A G, Wu Y X, *et al.* Total alkaloids of *Bulbus of Fritillaria cirrhosa* alleviate bleomycin-induced inflammation and pulmonary fibrosis in rats by inhibiting TGF- β and NF- κ B signaling pathway [J]. *Food Nutr Res*, 2023, 67: 67.
- [85] Li J J, Gu C, Luo K K, *et al.* Citrus alkaline extracts improve LPS-induced pulmonary fibrosis via epithelial mesenchymal transition signals [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 62.
- [86] Liu J, Gao D Y, Ding Q, *et al.* *Sparganii Rhizoma* alleviates pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblasts differentiation and epithelial-mesenchymal transition mediated by TGF- β 1/Smad2/3 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116305.
- [87] 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.
- [88] 李雅群, 杨勇, 王旭, 等. 金银花石油醚部位抗肺纤维化药效作用及其成分分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(9): 1268-1275.
- [89] Yin Z F, Wei Y L, Wang X, *et al.* Buyang Huanwu Tang inhibits cellular epithelial-to-mesenchymal transition by inhibiting TGF- β 1 activation of PI3K/Akt signaling pathway in pulmonary fibrosis model *in vitro* [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 13.
- [90] 杜全宇, 安丽萍, 周芮, 等. 补阳还五汤干预肺泡上皮细胞抑制肺纤维化的作用研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(23): 3228-3231.
- [91] Shao D, Liu X G, Wu J Y, *et al.* Identification of the active compounds and functional mechanisms of Jinshui Huanxian Formula in pulmonary fibrosis by integrating serum pharmacochimistry with network pharmacology [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154177.
- [92] 许朋俐. 金水缓纤组方通过调控 SETDB1/Snai1 表观抑制肺泡上皮细胞间质转化机制 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.
- [93] Li R Q, Wang B Y, Ding Y W, *et al.* Serum containing drugs of Gua Lou Xie Bai Decoction (GLXB-D) can inhibit TGF- β 1-induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) in A549 Cells [J]. *Open Chem*, 2018, 16(1): 407-414.
- [94] 武运邦, 谢红, 王金义, 等. 血府逐瘀汤对肺纤维化大鼠肺组织上皮间质转化的影响及其机制研究 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(17): 11-16.
- [95] 欧慧萍, 吴趋荟, 袁多, 等. 桃红四物汤通过 JAK2/STAT3 信号通路对肺纤维化模型大鼠凋亡及 EMT 的影响 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(8): 1577-1583.
- [96] Qin H, Wen H T, Gu K J, *et al.* Total extract of Xin Jia Xuan Bai Cheng Qi Decoction inhibits pulmonary fibrosis via the TGF- β /Smad signaling pathways *in vivo* and *in vitro* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2873-2886.
- [97] Yang F, Hou R S, Liu X G, *et al.* Yangqing Chenfei

- Formula attenuates silica-induced pulmonary fibrosis by suppressing activation of fibroblast via regulating PI3K/Akt, JAK/STAT, and Wnt signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154622.
- [98] 贺晋芳, 张沂, 田思强, 等. 补肾益肺消癥方干预特发性肺纤维化 II 型肺泡上皮细胞间充质转化调控内质网应激的作用机制 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(1): 1-5.
- [99] 蒋锋利, 黄茂, 蔡松, 等. 大黄蛰虫丸对转化生长因子- β 1 诱导 A549 细胞上皮-间充质转化的影响 [J]. 世界中医药, 2021, 16(24): 3606-3610.
- [100] 李鹏, 刘怡, 王凤婵, 等. 补肺活血胶囊对小鼠肺纤维化作用及机制 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 273-280.
- [101] Wang M L, Feng Y Q, Zhang P C, *et al.* Jiawei Maxing Shigan Tang alleviates radiation-induced lung injury via TGF- β 1/Smad signaling pathway mediated by regulatory T cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 320: 117389.
- [102] Ba X, Wang H, Huang Y, *et al.* Simiao Pill attenuates collagen-induced arthritis and bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by suppressing the JAK2/STAT3 and TGF- β /Smad2/3 signalling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116274.
- [103] Cui W H, Li L C, Li D L, *et al.* Total glycosides of Yupingfeng protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats associated with reduced high mobility group box 1 activation and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(12): 953-961.
- [104] Zhang H R, Li Y P, Shi Z J, *et al.* Triptolide induces PANoptosis in macrophages and causes organ injury in mice [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(11/12): 1646-1665.
- [105] Ishida Y, Kuninaka Y, Mukaida N, *et al.* Immune mechanisms of pulmonary fibrosis with bleomycin [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3149.
- [106] Huang Y H, Hong W Q, Wei X W. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 129.
- [107] Kisanuki Y Y, Hammer R E, Miyazaki J, *et al.* Tie2-cre transgenic mice: A new model for endothelial cell-lineage analysis *in vivo* [J]. *Dev Biol*, 2001, 230(2): 230-242.

[责任编辑 赵慧亮]