

五味子乙素联合桔梗皂昔D通过抑制JAK2/STAT6通路调控巨噬细胞M1/M2极化改善肺纤维化

孙梦迪，孙志远，卢芳，于栋华，王宇，陈平平，刘树民*

黑龙江中医药大学中医药研究院，黑龙江 哈尔滨 150040

摘要：目的 探讨五味子乙素（schisandrin B, Sch B）与桔梗皂昔 D（platycodin D, PD）配伍对肺纤维化的改善作用，并研究其是否通过抑制 Janus 激酶（Janus kinase 2, JAK2）/信号转导与转录激活因子 6（signal transducer and activator of transcription 6, STAT6）通路、调控巨噬细胞 M1/M2 极化平衡发挥作用。方法 建立博来霉素诱导的大鼠肺纤维化模型，随机分为对照组、模型组、泼尼松（5 mg/kg）组、Sch B（10 mg/kg）组、PD（20 mg/kg）组和 Sch B+PD 组，每组 8 只。给药 28 d 后，检测肺脏系数；采用苏木素-伊红（hematoxylin-eosin, HE）、Masson、天狼星红染色观察肺组织病理变化；检测支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）中白细胞介素-1 β （interleukin-1 β , IL-1 β ）、IL-6、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）及肺组织羟脯氨酸（hydroxyproline, Hyp）水平；免疫荧光法检测肺组织 α -平滑肌肌动蛋白（ α -smooth muscle actin, α -SMA）、上皮钙黏蛋白（E-cadherin）表达；qRT-PCR 检测肺组织 M1/M2 巨噬细胞标志物[诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）、TNF- α 、IL-1 β 、白细胞分化抗原 206（cluster of differentiation 206, CD206）、精氨酸酶 1（arginase 1, Arg1）、IL-10] mRNA 表达；Western blotting 检测肺组织 JAK2/STAT6 通路相关蛋白表达。体外实验中，利用 IL-4/IL-13 诱导的巨噬细胞 M2 极化模型，验证 Sch B 与 PD 配伍对 JAK2/STAT6 通路的作用。结果 与对照组比较，模型组大鼠肺脏系数显著升高（ $P < 0.01$ ），肺泡内有大量炎性细胞浸润，肺泡隔断裂增多，肺泡破坏严重，BALF 中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和肺组织 Hyp 水平显著升高（ $P < 0.01$ ）；肺组织 α -SMA 表达显著升高（ $P < 0.01$ ），E-cadherin 表达显著降低（ $P < 0.01$ ）；肺组织 iNOS、TNF- α 、IL-1 β 、CD206、Arg1 mRNA 表达水平显著升高（ $P < 0.01$ ），IL-10 mRNA 表达水平显著降低（ $P < 0.01$ ）；肺组织 JAK2、p-STAT6/STAT6 蛋白表达水平显著升高（ $P < 0.01$ ）。与模型组比较，Sch B 与 PD 配伍能显著降低大鼠肺脏系数（ $P < 0.01$ ），改善肺纤维化病理损伤，抑制炎症因子释放和肺组织 Hyp 水平（ $P < 0.01$ ），减少 α -SMA 表达（ $P < 0.01$ ），并部分恢复 E-cadherin 表达（ $P < 0.01$ ），显著下调肺组织 iNOS、TNF- α 、IL-1 β 、CD206、Arg1 mRNA 表达（ $P < 0.01$ ），上调 IL-10 mRNA 表达（ $P < 0.01$ ），并抑制 JAK2 和 p-STAT6/STAT6 蛋白表达（ $P < 0.01$ ）。体外实验结果显示，与对照组比较，模型组 CD206、Arg1 mRNA 表达水平显著升高（ $P < 0.01$ ），JAK2、p-STAT6/STAT6 蛋白表达显著上调（ $P < 0.01$ ）；与模型组比较，Sch B 与 PD 配伍能显著抑制 M2 极化标志物 CD206、Arg1 表达（ $P < 0.01$ ），下调 JAK2 和 p-STAT6/STAT6 蛋白表达（ $P < 0.01$ ）。与单独给药组比较，Sch B 与 PD 配伍效果更佳（ $P < 0.05$ 、 0.01 ）。结论 Sch B 与 PD 配伍能够协同缓解肺纤维化，其机制可能与抑制 JAK2/STAT6 通路活化，从而纠正 M1/M2 巨噬细胞极化失衡有关。

关键词：五味子乙素；桔梗皂昔 D；肺纤维化；巨噬细胞极化；JAK/STAT 通路

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**0253-2670(2026)03-0968-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.015

Schisandrin B combined with platycodin D ameliorates pulmonary fibrosis by regulating macrophage M1/M2 polarization via inhibition of JAK2/STAT6 pathway

SUN Mengdi, SUN Zhiyun, LU Fang, YU Donghua, WANG Yu, CHEN Pingping, LIU Shumin

Institute of Chinese Materia Medica, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Objective To investigate the ameliorative effect of combination of schisandrin B (Sch B) and platycodin D (PD) on

收稿日期：2025-11-01

基金项目：黑龙江省自然科学基金重点项目（ZD2020H006）

作者简介：孙梦迪，博士研究生，研究方向为中药药性理论及药效物质基础。E-mail: sunmengdi1209@outlook.com

*通信作者：刘树民，博士，教授，博士生导师，从事中药药性理论及药效物质基础研究。E-mail: keji-liu@163.com

pulmonary fibrosis, and explore whether it acts by inhibiting Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) pathway and regulating the balance of macrophage M1/M2 polarization. **Methods** A rat model of pulmonary fibrosis was established by intratracheal instillation of bleomycin. The rats were randomly divided into control group, model group, prednisone (5 mg/kg) group, Sch B (10 mg/kg) group, PD (20 mg/kg) group and Sch B + PD group, with eight rats in each group. After 28 d of administration, lung index was measured. Pathological changes in lung tissue were observed using hematoxylin-eosin (HE), Masson and Sirius red staining. Levels of interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), as well as hydroxyproline (Hyp) level in lung tissue were detected. Expressions of α -smooth muscle actin (α -SMA) and E-cadherin in lung tissue were assessed by immunofluorescence. The mRNA expressions of M1/M2 macrophage markers [*inducible nitric oxide synthase (iNOS)*, *TNF- α* , *IL-1 β* , *cluster of differentiation 206 (CD206)*, *arginase 1 (Arg1)* and *IL-10*] in lung tissue were measured by qRT-PCR. The expressions of JAK2/STAT6 pathway related proteins in lung tissue was determined by Western blotting. *In vitro* experiments, the effect of Sch B combined with PD on JAK2/STAT6 pathway were validated using an IL-4/IL-13-induced macrophage M2 polarization model. **Results** Compared with control group, lung index of rats in model group was significantly increased ($P < 0.01$), with a large amount of inflammatory cell infiltration in alveoli, increased alveolar diaphragmatic rupture and severe alveolar damage, levels of IL-1 β , TNF- α , IL-6 in BALF and Hyp in lung tissue were significantly increased ($P < 0.01$); The expression of α -SMA in lung tissue was significantly increased ($P < 0.01$), while the expression of E-cadherin was significantly decreased ($P < 0.01$); The expression levels of *iNOS*, *TNF- α* , *IL-1 β* , *CD206* and *Arg1* mRNA in lung tissue were significantly increased ($P < 0.01$), while the expression level of *IL-10* mRNA was significantly decreased ($P < 0.01$); The expression levels of JAK2 and p-STAT6/STAT6 proteins in lung tissue were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with model group, the combination of Sch B and PD could significantly reduce the lung index of rats ($P < 0.01$), improve pulmonary fibrosis pathological damage, inhibit the release of inflammatory factors and Hyp level in lung tissue ($P < 0.01$), reduce α -SMA expression ($P < 0.01$), partially restore E-cadherin expression ($P < 0.01$), significantly down-regulate *iNOS*, *TNF- α* , *IL-1 β* , *CD206*, *Arg1* mRNA expressions in lung tissue ($P < 0.01$), up-regulate *IL-10* mRNA expression ($P < 0.01$), inhibit JAK2 and p-STAT6/STAT6 protein expressions ($P < 0.01$). The *in vitro* experimental results showed that compared with control group, the expression levels of *CD206* and *Arg1* mRNA in model group were significantly increased ($P < 0.01$), and the expressions of JAK2 and p-STAT6/STAT6 proteins were significantly up-regulated ($P < 0.01$); Compared with model group, the combination of Sch B and PD significantly inhibited the expressions of M2 polarization markers *CD206* and *Arg1* ($P < 0.01$), and down-regulated the expressions of JAK2 and p-STAT6/STAT6 proteins ($P < 0.01$). Compared with the group treated alone, the combination of Sch B and PD showed better efficacy ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** The combination of Sch B and PD could synergistically alleviate pulmonary fibrosis, and its mechanism may be related to inhibiting the activation of JAK2/STAT6 pathway, thereby correcting the imbalance of M1/M2 macrophage polarization.

Key words: schisandrin B; platycodin D; pulmonary fibrosis; macrophage polarization; JAK/STAT pathway

肺纤维化是一种以肺部进行性、不可逆性瘢痕形成为特征的慢性、致死性间质性肺疾病^[1]。其病理核心是肺泡上皮细胞的反复损伤与异常修复，导致成纤维细胞和肌成纤维细胞过度活化与增殖^[2]，并伴随大量细胞外基质（尤其是I型和III型胶原）的异常沉积与重塑，最终破坏正常的肺气体交换结构，引发呼吸衰竭^[3]。特发性肺纤维化作为其最常见类型，中位生存期仅为3~5年，预后极差，被称为“不是癌症的癌症”^[4]。目前，临床一线药物如吡非尼酮和尼达尼布虽能一定程度延缓肺功能下降，但存在疗效有限、个体差异大及不良反应明显等问题，远未满足临床需求^[5-7]。因此，深入探索肺纤维化的发病机制，并从中寻找新的有效治疗靶点和安全高效的药物，已成为呼吸系统疾病研究领域的迫切任务。

巨噬细胞极化失衡在肺纤维化发病中扮演着关键角色^[8]。在肺纤维化初期，经典活化的M1型巨噬细胞通过释放白细胞介素-1 β （interleukin-1 β ，IL-1 β ）、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α ，TNF- α ）、IL-6等促炎因子，驱动炎症反应^[9]；随着病程进展，微环境信号促使巨噬细胞向替代性活化的M2型极化，通过分泌转化生长因子- β 1（transforming growth factor- β 1，TGF- β 1）、IL-10等因子，促进组织修复与纤维化发生^[10]。M2型巨噬细胞的过度极化是导致细胞外基质过度沉积、推动纤维化进程的核心环节^[11]。因此，寻找能够双向调节巨噬细胞极化、使其从失衡状态“复位”至稳态的干预策略，已成为免疫药理研究的前沿热点。Janus激酶（Janus kinase, JAK）/信号转导与转录激活因子（signal transducer and activator of

transcription, STAT) 信号通路是一种关键的细胞内信号通路，在巨噬细胞炎症反应的激活、分化和调节中起着关键作用^[12]。该途径对各种类型的细胞因子（如干扰素和白细胞介素）做出反应，激活特定的 JAK 激酶。随后，STAT 蛋白被磷酸化和激活，使其能够易位到细胞核中，调节特定基因的表达，从而影响巨噬细胞的极化方向^[13]。

中医药在复杂性疾病治疗中注重整体调节，“药对”是复方配伍的核心精髓，其组成的简约性为揭示中药协同作用的现代科学内涵提供了理想的研究对象。五味子 *Schisandrae Chinensis Fructus*-桔梗 *Platycodonis Radix* 是临床常用的经典药对，在统计的方剂数据库中，桔梗和五味子一起出现的次数为 183 次，如清肺汤^[14]、《校注妇人良方·卷二十四》桔梗汤^[15]等。中医理论认为，肺纤维化可归属于“肺痿”“肺痹”范畴，病机多为肺气亏虚、宣降失常、痰瘀互结^[16]。桔梗性平，味苦辛，具宣肺利咽、祛痰排脓之效，为“肺经引药”；五味子性温，味酸甘，能收敛肺气、益气生津，二者一宣一敛，相辅相成，契合肺脏生理特性。为深入揭示该药对的药效物质基础与作用机制，聚焦于其关键活性成分五味子乙素 (schisandrin B, Sch B) 与桔梗皂苷 D (platycodin D, PD)。现代药理学研究证实，PD 作为三萜皂苷类化合物，已被广泛证实具有强效抗炎、免疫调节及肺保护作用。研究表明，PD 能通过抑制核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等炎症信号通路活化，减轻炎症因子风暴，并调节巨噬细胞极化，改善肺部炎症微环境^[17-18]；PD 表面活性特性也有助于降低气道黏液高分泌^[19]。Sch B 是一种代表性木脂素，在肝、肾、肺等多个器官纤维化模型中均展现出明确的抑制作用，其机制普遍被认为与其强大的抗氧化、抑制炎症小体活化及调控 TGF-β1/Smad 等促纤维化信号通路密切相关^[20-22]。然而，当前研究多聚焦于单一成分的药效与机制探索，课题组前期研究提示二者配伍具有明显的协同增效作用，但对于其配伍后能否协同调控巨噬细胞 M1/M2 平衡尚不明确。本研究拟建立博来霉素诱导的大鼠肺纤维化模型，并结合体外细胞实验，系统评价 Sch B 与 PD 配伍的药效，并深入探究其是否通过抑制 JAK2/STAT6 通路来调控巨噬细胞极化平衡，从而阐明其抗肺纤维化的作用机制。

1 材料

1.1 动物

60 只 SPF 级雄性 SD 大鼠，体质量 (190±20) g，购自辽宁长生生物技术股份有限公司，许可证号 SCXK (辽) 2021-0001。动物饲养于黑龙江中医药大学中医药研究院 SPF 级动物房，温度 (22±2) °C，相对湿度 (55±5) %，12 h/12 h 明暗循环，自由进饮水，适应性饲养 1 周后开始实验。动物实验经黑龙江中医药大学动物伦理委员会批准 (批准号 2024121303)。

1.2 细胞

小鼠 RAW264.7 巨噬细胞购自武汉普诺赛生命科技有限公司，用含 10% 胎牛血清、1% 双抗的 DMEM 高糖培养基培养。

1.3 药品与试剂

Sch B (质量分数≥98%，批号 B01842)、PD (质量分数≥98%，批号 B01765) 购自江苏永健医药科技有限公司；醋酸泼尼松片 (批号 LA22255) 购自浙江仙琚制药股份有限公司；博来霉素 (批号 Z8020)、IL-1β 试剂盒 (批号 SEKR-0002)、TNF-α 试剂盒 (批号 SEKR-0009)、IL-6 试剂盒 (批号 SEKR-0005)、JAK2 抗体 (批号 K012035RR)、STAT6 抗体 (批号 K111925P)、STAT6 抑制剂 AS-1517499 (批号 IA4420) 购自北京索莱宝科技有限公司；α-平滑肌肌动蛋白 (α-smooth muscle actin, α-SMA) 抗体 (批号 14395-1-AP)、上皮钙黏蛋白 (E-cadherin) 抗体 (批号 60902-1-Ig) 购自武汉三鹰生物技术有限公司；p-STAT6 抗体 (批号 AF5950)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体 (批号 AF2819)、重组小鼠 IL-4 (批号 P5916)、重组小鼠 IL-13 (批号 P5948)、免疫荧光染色试剂盒-抗兔 AF555 (批号 P0179)、BeyoAb™ AF488 标记的山羊抗大鼠 IgG 抗体 (批号 A1113) 购自上海碧云天生物技术有限公司；苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色试剂盒 (批号 G1005)、Masson 染色试剂盒 (批号 G1006)、天狼星红染色试剂盒 (批号 G1078)、HRP 标记的山羊抗兔 IgG (批号 GB23303) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司；羟脯氨酸 (hydroxyproline, Hyp) 试剂盒 (批号 JM-01714R1) 购自江苏晶美生物科技有限公司；RNAiso Plus 试剂 (批号 9109)、PrimeScript™ RT 试剂盒 (批号 RR064A)、TB Green® Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus, 批号 RR086A)

购自日本 Takara 公司。

1.4 仪器

M200pro 型酶标仪(瑞士 Tecan 公司); Eclipse Ci-L 型正置白光拍照显微(日本 Nikon 公司); KQ250DE 型超声振荡器(昆山市超声仪器有限公司); Acquity 超高效液相色谱仪、Q-TOF-MS 质谱仪(美国 Waters 公司); QuantStudioTM 3 Real-time PCR 仪、-80 ℃超低温冰箱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

2 方法

2.1 药物制备

基于前期的正交试验设计筛选并确定 Sch B 与 PD 的配伍比例与给药剂量。通过正交试验, 以 Sch B (10、20、40 mg/kg) 和 PD (10、20、40 mg/kg) 的剂量作为 2 个考察因素, 每个因素设置 3 个水平。通过综合评估肺脏系数、肺泡炎症评分及肺纤维化评分等多个关键药效学指标, 并采用综合评分法进行数据分析。结果表明, Sch B 与 PD 以 1:2 的质量比(即 Sch B 10 mg/kg+PD 20 mg/kg)配伍时, 其综合药效评分显著高于其他比例组合及各单药组, 且在所考察的剂量范围内表现出最佳的协同效应与安全性。因此, 本研究最终确定选用该比例与剂量进行体内外药效学与机制研究。

按质量比 1:2 精密称取 Sch B 与 PD, 用 1% 羧甲基纤维素钠(carboxymethyl cellulose sodium, CMC-Na) 溶液充分溶解并定容, 配制为混悬液, 备用。

2.2 肺纤维化模型的建立、分组与给药

60 只大鼠适应性饲养 1 周后, ip 3% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉, 仰位固定, 颈部备皮消毒, 行颈正中切口, 钝性分离暴露气管。使用 1 mL 注射器沿气管环间朝向肺方向刺入, 快速注入博来霉素溶液(5 mg/kg, 溶于生理盐水), 随后立即注入 0.2 mL 空气, 迅速直立旋转大鼠, 使药液在肺内均匀分布, 缝合皮肤切口, 常规饲养。对照组仅注入等体积生理盐水。造模后第 7 天随机选取 3 只大鼠进行 HE 染色, 确认纤维化病変形成后将造模大鼠随机分为模型组、泼尼松(5 mg/kg)组、Sch B(10 mg/kg)组、PD(20 mg/kg)组和 Sch B+PD 组(10 mg/kg+20 mg/kg), 每组 8 只。各给药组 ig 相应药物, 对照组和模型组 ig 等体积的 1% CMC-Na 溶液, 1 次/d, 连续给药 28 d。

2.3 样本采集

末次给药后, 大鼠禁食不禁水 12 h, ip 戊巴比

妥钠麻醉, 腹主动脉采血处死。分离完整肺组织, 用预冷的 PBS 灌洗一侧肺获取支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF); 另一侧肺组织部分置于 4% 多聚甲醛中固定用于病理学检测, 部分冻存于 -80 ℃ 冰箱用于后续分子生物学检测。

2.4 观察指标

2.4.1 肺脏系数测定 吸干肺组织表面血液, 称定肺质量, 计算各组大鼠肺脏系数。

$$\text{肺脏系数} = \text{肺组织质量}/\text{体质量}$$

2.4.2 组织病理学检测 取于 4% 多聚甲醛中固定的肺组织, 经 75%、80%、95%、100% 乙醇脱水后, 进行二甲苯透明、浸蜡包埋、5 μm 切片及展片。按照 HE、Masson 和天狼星红染色试剂盒说明书进行染色, 使用中性树胶封片, 于光学显微镜下观察并拍照。

2.4.3 BALF 中炎症因子及肺组织 Hyp 水平检测 按照试剂盒说明书检测 BALF 中 IL-1β、TNF-α、IL-6 及肺组织 Hyp 水平, 以评估胶原沉积水平。

2.4.4 免疫荧光染色检测肺组织 α-SMA、E-cadherin 表达 肺组织石蜡切片脱蜡至水后, 进行抗原修复, 用 0.3% Triton X-100 通透, 滴加 5% 牛血清白蛋白于室温封闭 30 min; 滴加 α-SMA(1:800)、E-cadherin 一抗(1:2 000), 4 ℃ 孵育过夜; PBS 洗涤后, 滴加二抗(1:1 000), 室温避光孵育 1 h; DAPI 染核后, 抗荧光淬灭封片剂封片, 于荧光显微镜下观察并采集图像, 采用 Image J 软件分析平均荧光强度。

2.4.5 qRT-PCR 检测肺组织 M1/M2 巨噬细胞标志物 mRNA 表达 使用 RNAiso Plus 试剂从肺组织中提取总 RNA, 使用 PrimeScriptTM RT 试剂盒逆转录为 cDNA, 使用 TB Green[®] Premix Ex TaqTM II (Tli RNaseH Plus) 进行 qRT-PCR 反应, 通过 QuantStudioTM 3 Real-time PCR 系统对基因表达进行分析。以 GAPDH 作为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相关基因表达量。诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、TNF-α、IL-1β、白细胞分化抗原 206(cluster of differentiation 206, CD206)、IL-10、精氨酸酶 1(arginase 1, Arg1)、GAPDH 引物由黑龙江箭速基因科技有限公司合成, 引物序列见表 1。

2.4.6 Western blotting 检测肺组织 JAK2、STAT6 及 p-STAT6 蛋白表达 取 50 mg 肺组织, 加入含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液于冰上匀浆, 提取总蛋白,

表1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因	种属	引物序列(5'-3')
iNOS	大鼠	F: GTGACCATGGAGCATCCAA R: TCTCGGACTCCAATCTCGGT
TNF- α	大鼠	F: TTGAGTCTGCACAGTTCCCC R: TCCTGGGAAGGCATTAGGA
IL-1 β	大鼠	F: TTGAGTCTGCACAGTTCCCC R: TCCTGGGAAGGCATTAGGA
Arg1	大鼠	F: AGAGATTATCGGAGCGCCTT R: TTCCTTAATGCTGCGGGACC
CD206	大鼠	F: CAAGGAAGGTTGGCATTGT R: CCTTCAGTCCTTGCAAGC
IL-10	大鼠	F: ACTTTAAGGGTTACTTGGGTTGC R: ATCATTCTCACCTGCTCCACTG
GAPDH	大鼠	F: GACATGCCGCCTGGAGAAC R: AGCCCAGGATGCCCTTAGT
Arg1	小鼠	F: AGCCAGGGACTGACTACCTT R: TTGGGAGGAGAAGGCCTTG
CD206	小鼠	F: GTGGACGCTCTAAGTGCCAT R: GAATCTGACACCCAGCGGAA
GAPDH	小鼠	F: TGTGTCCGTCGTGGATCTGA R: TTGCTGTTGAAGTCGCGAGGAG

BCA 法测定蛋白浓度。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 于 5% 脱脂牛奶中室温封闭 2 h, 分别加入一抗 JAK2 (1 : 1000)、STAT6 (1 : 1000)、p-STAT6 (1 : 1000)、GAPDH (1 : 2000), 4 ℃ 孵育过夜; TBST 洗涤后, 加入 HRP 标记的二抗, 室温孵育 1 h。使用 ECL 化学发光试剂盒显影, 凝胶成像系统采集图像, 用 Image J 软件分析条带灰度值。

2.5 Sch B 联合 PD 对巨噬细胞极化的影响

2.5.1 Sch B 联合 PD 对 RAW264.7 细胞存活率的影响 RAW264.7 细胞以 4×10^4 个/孔接种于 96 孔板中, 分别加入按质量比 1 : 2 配伍的 Sch B + PD 联合给药体系, 总浓度分别为 0.01、0.10、1.00、10.00、100.00 $\mu\text{mol/L}$, 对照组加入不含药物的培养基, 孵育 12 h 后, 采用 CCK-8 法测定各组吸光度 (A) 值, 计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.5.2 qRT-PCR 检测 Sch B 联合 PD 对 IL-4/IL-13 诱导的 RAW264.7 细胞 M2 极化标志物 mRNA 表达的影响 取对数生长期的 RAW264.7 细胞, 以 1×10^6 个/mL 接种于 6 孔板中, 待细胞贴壁后, 设置对照组、模型组和 Sch B + PD 组。除对照组外, 其余各组加入含有 IL-4 (20 ng/mL) 和 IL-13 (20 ng/mL) 的培养基处理 24 h 建立巨噬细胞 M2 极化

模型, 然后给药组分别加入 0.02、0.04、0.08 $\mu\text{mol/L}$ 的 Sch B + PD 干预 24 h, 对照组加入不含药物的培养基。按“2.4.5”项下方法检测 M2 极化标志物 Arg1、CD206 的表达, 引物序列见表 1。

2.5.3 Western blotting 检测 Sch B 联合 PD 对 IL-4/IL-13 诱导的 RAW264.7 细胞 JAK2、p-STAT6 和 STAT6 蛋白表达的影响 取对数生长期的 RAW264.7 细胞, 以 1×10^6 个/mL 接种于 6 孔板中, 待细胞贴壁后, 设置对照组、模型组、STAT6 抑制剂 (AS1517499, 10 $\mu\text{mol/L}$) 组、Sch B + PD (0.04 $\mu\text{mol/L}$) 组和 STAT6 抑制剂 + Sch B + PD 组。除对照组外, 其余各组加入含有 IL-4 (20 ng/mL) 和 IL-13 (20 ng/mL) 的培养基处理 24 h 建立巨噬细胞 M2 极化模型, 然后各给药组加入相应药物干预 24 h, 对照组加入不含药物的培养基。按“2.4.6”项下方法检测 JAK2、p-STAT6、STAT6 蛋白表达。

2.6 统计学分析

所有实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 Graphpad Prism 10 软件进行统计分析。多组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 使用 Tukey 多重比较作为事后检验以评估统计差异。为评估 Sch B 与 PD 的协同作用, 采用以下 2 种药理学模型进行分析。

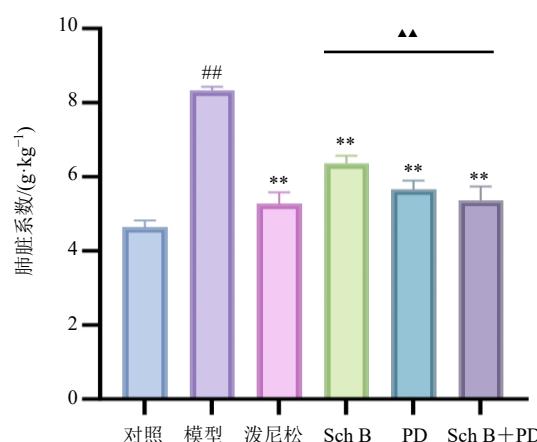
2.6.1 期望加和模型 该模型基于药物效应简单加和的假设。按照公式 [$E_{\text{预期}} = (E_{\text{Sch B}} + E_{\text{PD}})/2$] 计算联合用药的预期效应值 ($E_{\text{预期}}$), 其中 $E_{\text{Sch B}}$ 和 E_{PD} 分别为 Sch B 单用组和 PD 单用组的平均效应值。按照公式 [改善幅度 = $(E_{\text{预期}} - E_{\text{观测}})/E_{\text{预期}}$] 计算协同增效程度, 改善幅度 > 0 表示协同作用, 改善幅度 < 0 表示拮抗作用。

2.6.2 联合指数 (combination index, CI) 法 采用 Chou-Talalay 的联合指数法评估 Sch B 与 PD 的相互作用。基于中效原理, 按照公式 [$CI = D_1/(Dx)_1 + D_2/(Dx)_2$] 计算 CI, $(Dx)_1$ 和 $(Dx)_2$ 分别是单用 Sch B 或 PD 达到 X% 效应时所需的剂量, D_1 和 D_2 是联合用药中达到相同效应时 Sch B 和 PD 的实际使用剂量。本研究采用固定比例 (质量比 1 : 2) 配伍。 $CI < 1$ 、 $CI = 1$ 和 $CI > 1$ 分别表示协同、相加和拮抗作用。

3 结果

3.1 Sch B 联合 PD 对肺纤维化大鼠肺脏系数的影响

如图 1 所示, 与对照组比较, 模型大鼠肺脏系数显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠肺脏系数显著下降 ($P < 0.01$); 与 Sch B 组比



与对照组比较: $^{\#}P<0.05$ $^{##}P<0.01$ $^{###}P<0.001$; 与模型组比较: $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$; 与 Sch B 组或 PD 组比较: $^{\Delta}P<0.05$ $^{\Delta\Delta}P<0.01$, 下同。

$^{\#}P<0.05$ $^{##}P<0.01$ $^{###}P<0.001$ vs control group; $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ vs model group; $^{\Delta}P<0.05$ $^{\Delta\Delta}P<0.01$ vs Sch B group or PD group, same as below figures.

图 1 Sch B 联合 PD 对肺纤维化大鼠肺脏系数的影响
($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 1 Effect of Sch B and PD on lung index of rats with pulmonary fibrosis ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

较, Sch B+PD 组大鼠肺脏系数显著降低 ($P<0.01$)。为客观评价 Sch B 与 PD 的相互作用, 采用期望加和模型与 CI 法, 对 Sch B 与 PD 的相互作用进行定量评价。协同作用(表 2)分析显示, 期望加和模型改善幅度为 10.80%, CI 为 0.92, 表明二者在改善肺脏系数方面具有明确的协同作用。

3.2 Sch B 联合 PD 对肺纤维化大鼠肺组织病理形态及纤维化的影响

如图 2 所示, HE 染色结果显示, 对照组大鼠肺泡结构完整, 模型组呈现出典型的纤维化病理特征, 包括大量炎性细胞浸润、肺泡结构严重破坏。与模型组比较, Sch B+PD 组表现出显著的肺泡结构修复和炎性浸润消退, 其效果明显优于 Sch B 和 PD 单独给药组, 并与阳性对照药泼尼松组的效果最为接近。Masson 染色和天狼星红染色结果显示, 模型组可见广泛的蓝色胶原纤维和致密的橙红色胶原沉积; 各给药组均能不同程度地减轻胶原沉积, 其中 Sch B+PD 组的改善效果最为突出, 胶原沉积面积最小、着色最浅, 显示出最强的抑制细胞外基质异常沉积的能力。

表 2 Sch B 与 PD 协同作用分析

Table 2 Analysis of synergistic effects between Sch B and PD

指标	期望加和模型			CI法	
	E 预期	E 观测	改善幅度/%	CI	相互作用
肺脏系数	0.60	0.54	10.80	0.92	协同
IL-1 β 水平	175.18	155.90	11.00	1.69	拮抗
TNF- α 水平	105.90	83.57	21.09	0.88	协同
IL-6水平	305.21	246.59	19.21	0.87	协同
Hyp水平	0.05	0.04	23.58	0.89	协同
α -SMA表达	2.74	2.60	5.34	1.57	拮抗
E-cadherin表达	0.76	2.20	189.38	0.44	协同
iNOS mRNA相对表达量	1.45	0.88	39.11	0.82	协同
TNF- α mRNA相对表达量	1.78	1.48	16.83	1.52	拮抗
IL-1 β mRNA相对表达量	2.41	2.15	10.74	1.57	拮抗
CD206 mRNA相对表达量	1.34	0.93	30.34	0.46	协同
Arg1 mRNA相对表达量	0.52	0.37	28.08	0.99	协同
IL-10 mRNA相对表达量	0.46	0.69	49.33	0.97	协同
JAK2/GAPDH	0.82	0.59	27.17	0.14	协同
p-STAT6/STAT6	0.82	0.65	20.90	0.62	协同

3.3 Sch B 联合 PD 对肺纤维化大鼠 BALF 中炎症因子及肺组织中 Hyp 水平的影响

如图 3 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠 BALF 中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 及肺组织 Hyp 水平显著升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠 BALF 中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平显著降低 ($P<0.01$), 泼尼松组、PD 组和 Sch B+PD 组大肺组织 Hyp 水

平显著降低 ($P<0.01$); 与 Sch B 组比较, Sch B+PD 组 TNF- α 水平显著降低 ($P<0.01$)。协同作用(表 2)分析显示, Sch B+PD 组尽管在 IL-1 β 指标上表现出拮抗趋势 (CI=1.69), 但在关键炎症因子 TNF- α 、IL-6 及 Hyp 上的协同作用更为突出, 其改善幅度分别为 21.09%、19.21%、23.58%, CI 值分别为 0.88、0.87、0.89, 显示协同抑制作用。

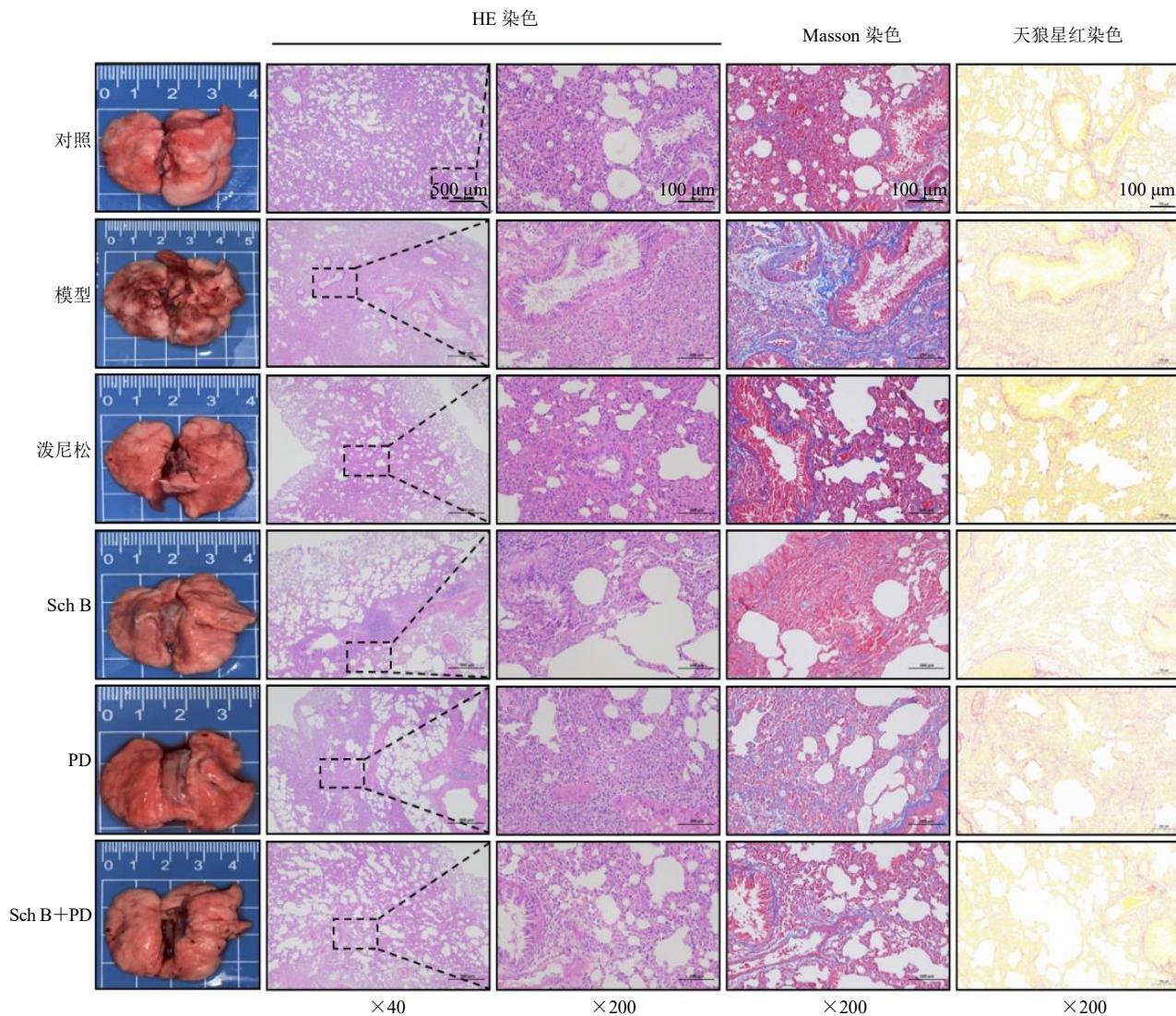


图2 Sch B联合PD对肺纤维化大鼠肺组织病理形态及纤维化的影响

Fig. 2 Effect of Sch B combined with PD on pathological morphology and fibrosis of lung tissue in rats with pulmonary fibrosis

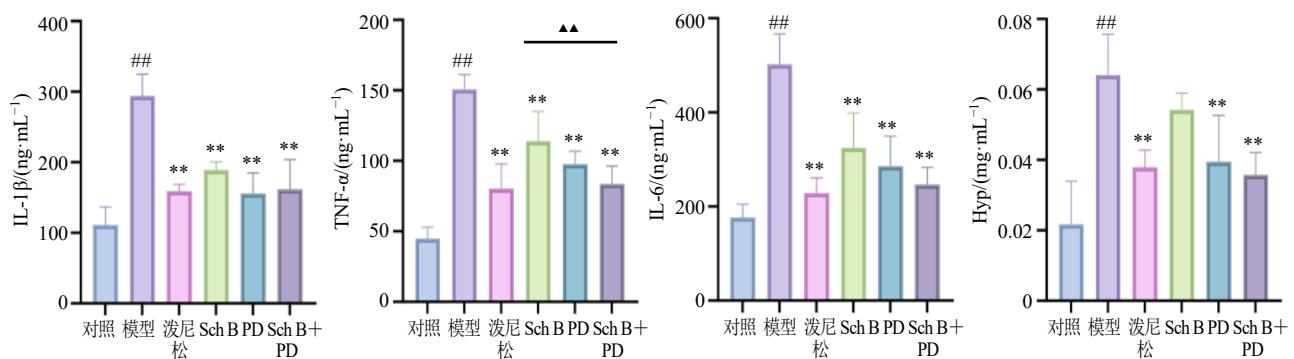


图3 Sch B联合PD对肺纤维化大鼠BALF中炎症因子及肺组织中Hyp水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=8)

Fig. 3 Effect of Sch B combined with PD on levels of inflammatory factors in BALF and Hyp in lung tissues of rats with pulmonary fibrosis ($\bar{x} \pm s$, n=8)

3.4 Sch B 联合 PD 对肺纤维化大鼠肺组织 α -SMA 和 E-cadherin 表达的影响

如图 4 所示,与对照组比较,模型组大鼠肺组织 E-cadherin 表达显著减少 ($P<0.01$),肺泡上皮结构破坏,同时,纤维化病灶区域出现大量 α -SMA 强阳性表达的肌成纤维细胞聚集 ($P<0.01$);与模型组比较,各给药组均能不同程度地逆转这一趋势 ($P<0.01$);与 Sch B 组和 PD 组比较, Sch B+PD 组 E-cadherin 表达显著升高 ($P<0.01$), α -SMA 表达无显著差异。协同作用(表 2)分析显示, Sch B+PD 组尽管在 α -SMA 指标上存在拮抗 (CI=1.57),但在恢复 E-cadherin 表达方面表现最优,其改善幅度高达

189.38%, CI 值为 0.44, 显示强协同作用, 表明 Sch B 与 PD 配伍可能通过抑制上皮间质转化, 从而减少肌成纤维细胞的活化与聚集, 延缓肺纤维化的发展。

3.5 Sch B 联合 PD 对肺纤维化大鼠肺组织巨噬细胞 M1/M2 极化标志物 mRNA 表达的影响

如图 5 所示,与对照组比较,模型组大鼠肺组织 *iNOS*、*TNF-α*、*IL-1β*、*CD206*、*Arg1* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.01$), *IL-10* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.01$), 表明巨噬细胞极化状态出现严重紊乱;与模型组比较,各给药组大鼠肺组织 *iNOS*、*TNF-α*、*IL-1β*、*CD206*、*Arg1* mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01), *IL-10* mRNA 表达水平显著

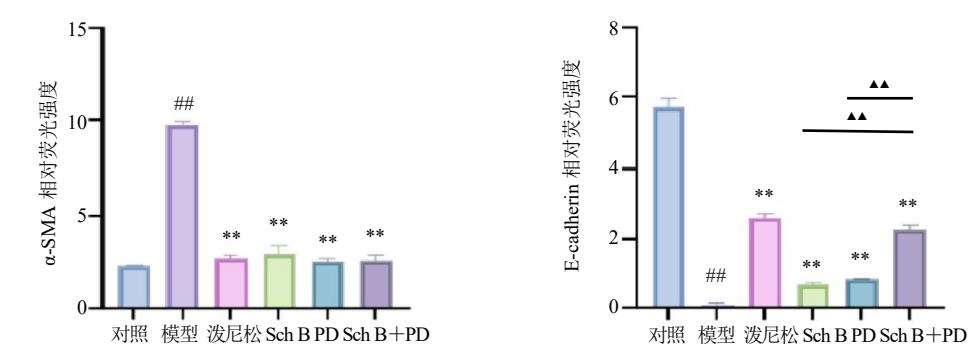
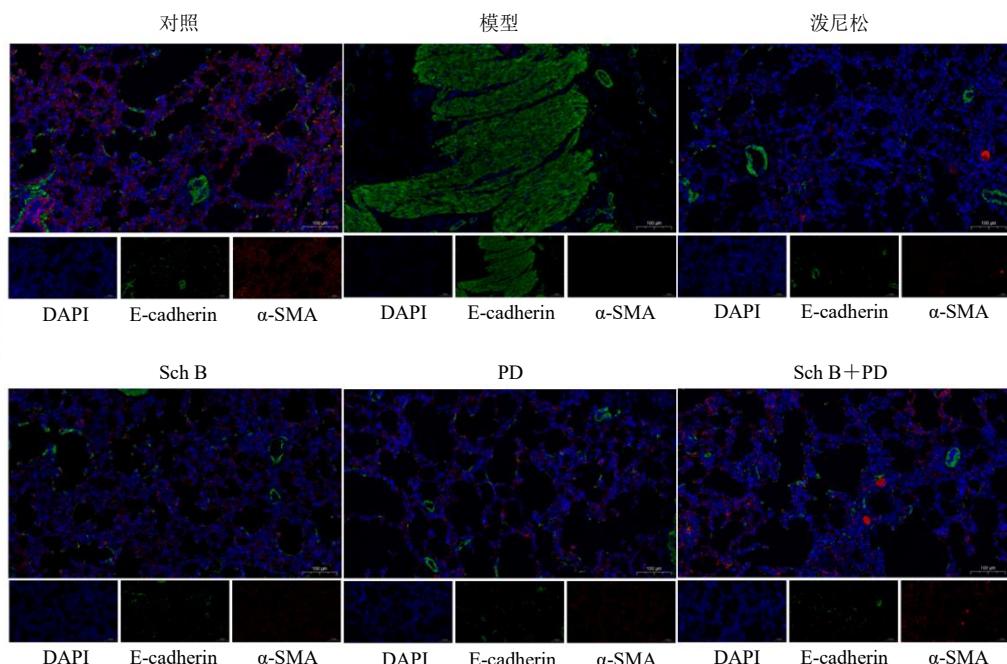


图 4 Sch B 联合 PD 对肺纤维化大鼠肺组织 α -SMA 和 E-cadherin 表达的影响 ($\times 200$; $\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 4 Effect of Sch B combined with PD on expressions of α -SMA and E-cadherin in lung tissues of rats with pulmonary fibrosis ($\times 200$; $\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

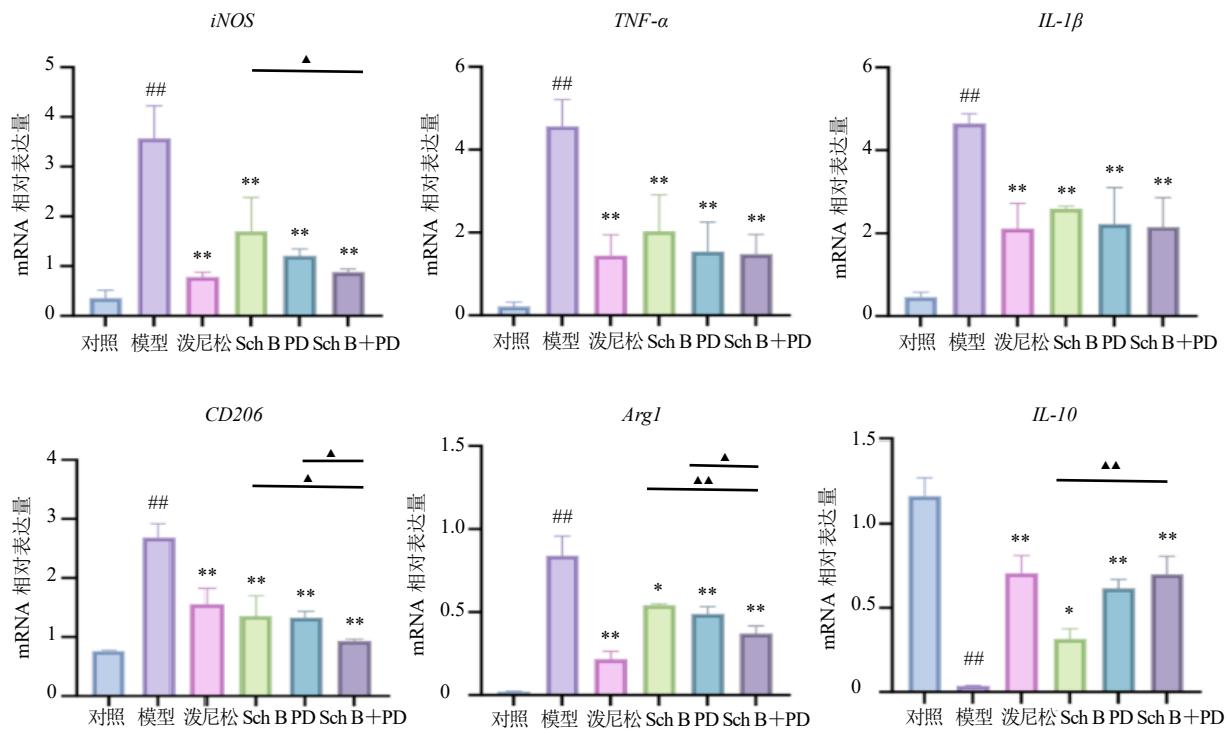


图 5 Sch B 联合 PD 对肺纤维化大鼠肺组织巨噬细胞 M1/M2 极化标志物 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 5 Effect of Sch B combined with PD on mRNA expressions of macrophages M1/M2 polarization markers in lung tissues of rats with pulmonary fibrosis ($\bar{x} \pm s, n=3$)

升高 ($P<0.05$ 、 0.01)；与 Sch B 组比较，Sch B+PD 组 *iNOS*、*CD206*、*Arg1* mRNA 表达水平明显降低 ($P<0.05$ 、 0.01)，*IL-10* mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.01$)；与 PD 组比较，Sch B+PD 组 *CD206*、*Arg1* mRNA 表达水平明显降低 ($P<0.05$)。协同作用 (表 2) 分析显示，Sch B+PD 能显著协同抑制 *iNOS* ($CI=0.82$)、*CD206* ($CI=0.46$)、*Arg1* ($CI=0.99$) 表达，并促进 *IL-10* 表达 ($CI=0.97$)。配伍组在关键 M2 标志物 *CD206* 上展现强协同抑制，同时保留 *IL-10* 的抗炎功能，体现了其双向调

节优势。

3.6 Sch B 联合 PD 对肺纤维化大鼠肺组织 JAK2/STAT6 通路相关蛋白表达的影响

如图 6 所示，与对照组比较，模型组大鼠肺组织中 JAK2、p-STAT6/STAT6 蛋白表达水平显著升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，泼尼松组和 Sch B+PD 组 JAK2 蛋白表达水平显著降低 ($P<0.01$)，泼尼松组、PD 组和 Sch B+PD 组 p-STAT6/STAT6 蛋白表达水平显著降低 ($P<0.01$)；与 Sch B 组和 PD 组比较，Sch B+PD 组 JAK2、p-STAT6/STAT6 蛋白

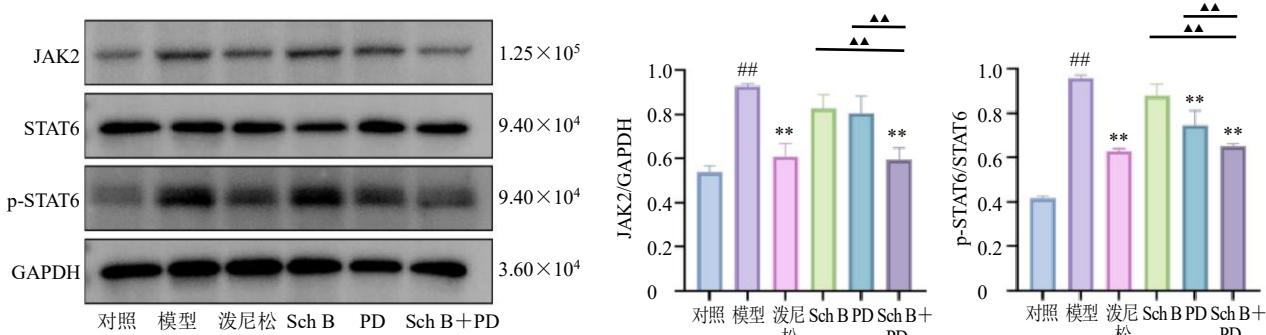


图 6 Sch B 联合 PD 对肺纤维化大鼠肺组织 JAK2/STAT6 通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 6 Effect of Sch B combined with PD on expressions of JAK2/STAT6 pathway related proteins in lung tissues of rats with pulmonary fibrosis ($\bar{x} \pm s, n=3$)

表达水平显著降低 ($P < 0.01$)。协同作用(表2)分析显示, Sch B+PD组对JAK2的抑制具有强协同作用(CI=0.14), 对p-STAT6的抑制也具有协同作用(CI=0.62)。表明配伍可通过协同抑制JAK2/STAT6信号通路, 从而调控巨噬细胞极化。

3.7 Sch B联合PD对IL-4/IL-13诱导的RAW264.7细胞M2极化的影响

如图7所示, SchB+PD浓度 $<0.1\mu\text{mol/L}$ 时, 对RAW264.7细胞存活率无显著影响, 进一步评估 $0.01\sim0.10\mu\text{mol/L}$ Sch B、PD对IL-4/IL-13诱导的RAW264.7细胞M2极化标志物(CD206、Arg1)表达的影响, 结果如图8所示, 与对照组比较, 模型组CD206、Arg1 mRNA表达水平显著升高($P < 0.01$); 与模型组比较, $0.02\sim0.08\mu\text{mol/L}$ Sch B、PD显著抑制M2极化标志物表达($P < 0.01$),

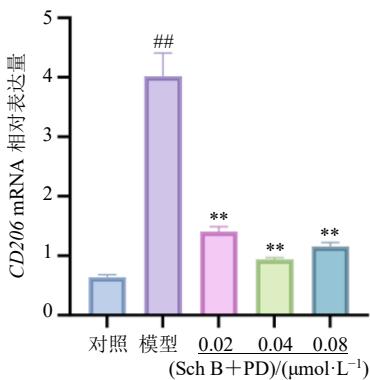


图8 Sch B联合PD对IL-4/IL-13诱导的RAW264.7细胞M2极化的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 8 Effect of Sch B combined with PD on M2 polarization in IL-4/IL-13 induced RAW264.7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

其中以 $0.04\mu\text{mol/L}$ 的抑制效果最优。表明Sch B联合PD可有效抑制IL-4/IL-13诱导的RAW264.7细胞M2极化。

3.8 Sch B联合PD对IL-4/IL-13诱导的RAW264.7细胞JAK2/STAT6通路相关蛋白表达的影响

如图9所示, 与对照组比较, 模型组p-STAT6/STAT6和JAK2蛋白表达水平显著升高($P < 0.01$), 表明IL-4/IL-13诱导RAW264.7细胞中STAT6信号通路的激活; 与模型组比较, Sch B+PD组和STAT6抑制剂组p-STAT6/STAT6和JAK2蛋白表达水平显著降低($P < 0.01$); 给予STAT6抑制剂后, Sch B+PD组p-STAT6/STAT6和JAK2蛋白表达水平降低, 但无显著性差异。

4 讨论

肺纤维化起源于肺泡上皮的微损伤及其后续的异常修复过程。在此过程中, 受损上皮细胞异常

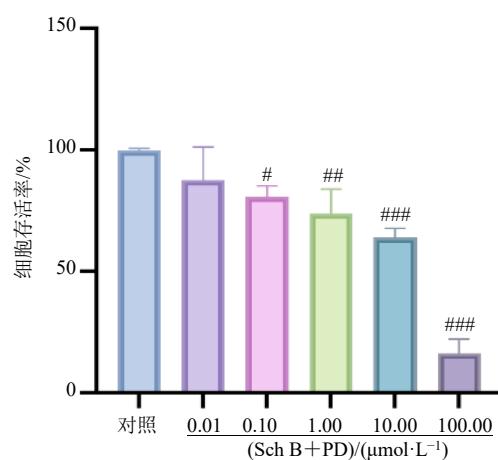


图7 Sch B联合PD对RAW264.7细胞存活率的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 7 Effect of Sch B combined with PD on survival rate of RAW264.7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

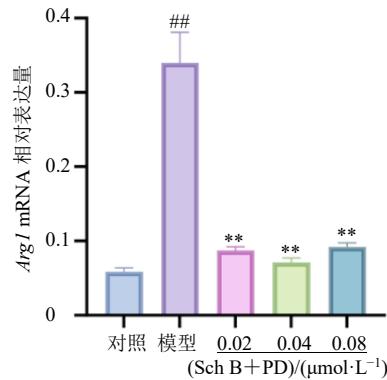


Fig. 8 Effect of Sch B combined with PD on M2 polarization in IL-4/IL-13 induced RAW264.7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 8 Effect of Sch B combined with PD on M2 polarization in IL-4/IL-13 induced RAW264.7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

分泌多种细胞因子, 诱导成纤维细胞增生并形成纤维化病灶, 最终导致肺纤维化、蜂窝状囊肿及肺结构破坏^[23-24]。肺脏系数是评估肺纤维化严重程度的有效指标。在本研究的模型组中, 由于炎症细胞浸润、组织水肿及毛细血管充血导致肺湿质量增加, 同时因造模后大鼠体质量下降, 导致肺脏系数显著升高。Sch B与PD配伍在调节巨噬细胞极化平衡中展现出协同效应。在肺纤维化的发展过程中, 巨噬细胞极化状态的动态变化对疾病转归具有决定性影响。本研究在评价巨噬细胞极化状态时, 除选用iNOS(M1)、CD206和Arg1(M2)等经典功能酶和表面标志物外, 亦检测了其关键的分泌谱, 包括M1型来源的促炎因子TNF- α 、IL-1 β , 以及M2型来源的抗炎因子IL-10, 归因于细胞因子是巨噬细胞功能输出的直接执行者, 更能动态且直观地反映其在肺纤维化微环境中的实际活性与病理作用。

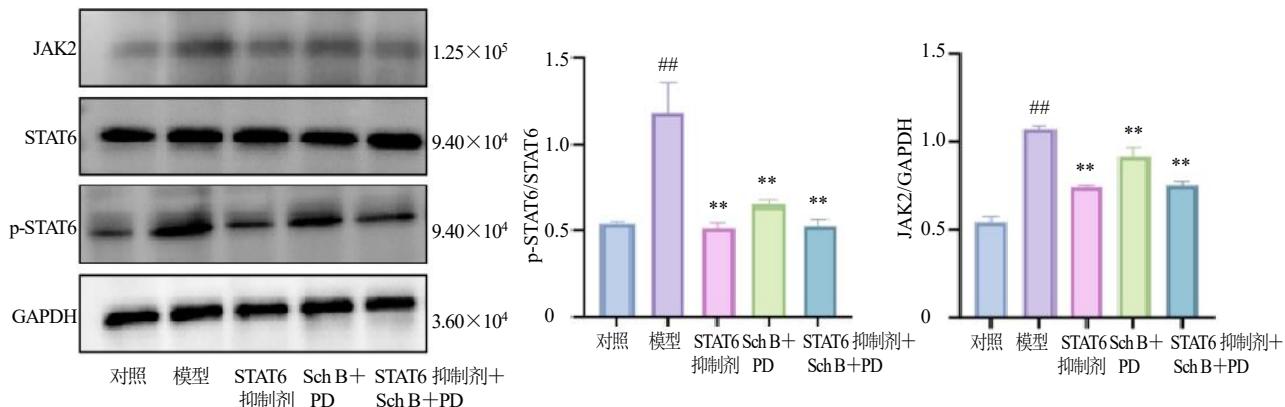


图9 Sch B 联合 PD 对 IL-4/IL-13 诱导的 RAW264.7 细胞 JAK2/STAT6 通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 9 Effect of Sch B combined with PD on expressions of JAK2/STAT6 pathway related proteins in IL-4/IL-13 induced RAW264.7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

M1 细胞通过分泌高水平的 TNF- α 与 IL-1 β , 直接驱动炎症损伤并活化成纤维细胞; 而 M2 细胞通过产生 IL-10 及表达 Arg1, 共同营造促进组织修复与纤维化的免疫抑制微环境。本研究发现在肺纤维化模型中, 巨噬细胞极化状态出现严重紊乱, 表现为促炎的 M1 型标志物 (iNOS、TNF- α 、IL-1 β) 与促纤维化的 M2 型标志物 (CD206、Arg1) 表达均显著上调, 而抗炎的 IL-10 表达显著下调。这种 M1/M2 同时异常活化状态, 反映了肺纤维化进程中持续存在的炎症损伤与失控的修复反应并存。Sch B 与 PD 配伍处理后, 不仅下调了 M1 型标志物 (iNOS、TNF- α 、IL-1 β) 的表达, 也适度降低了 M2 型标志物 (CD206、Arg1) 的过度表达。与单独给药组相比, 配伍组在双向调节 M1/M2 标志物及上调 IL-10 方面效果更为显著, 表明其并非简单地抑制某一极化类型, 而是将失衡的免疫微环境“重置”至更接近生理的平衡状态, 这对于控制肺纤维化的复杂进程至关重要。iNOS 产生的过量一氧化氮和 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子是直接损伤肺泡上皮细胞、激活成纤维细胞的关键驱动因素^[25]。因此, 下调 M1 标志物意味着配伍治疗有效遏制了持续的组织损伤和炎症启动信号; Arg1 通过竞争底物抑制一氧化氮的生成, 同时促进脯氨酸和多胺的产生, 为胶原合成提供原料^[26], 表明该配伍并非单向抑制某一极化类型, 而是促使巨噬细胞从异常激活状态向生理平衡“复位”。这种调节性作用在治疗复杂疾病如肺纤维化中尤为重要, 因为完全抑制 M2 型巨噬细胞可能阻碍必要的组织修复过程, 甚至加重组织损伤。

Sch B 与 PD 配伍的协同作用机制与抑制

JAK2/STAT6 通路密切相关。JAK2/STAT6 通路, 尤其是 STAT6 的磷酸化, 是 IL-4/IL-13 诱导 M2 极化的关键信号转导路径。本研究在体内外实验中均证实, Sch B 与 PD 配伍能显著且协同抑制 JAK2 的活化及 STAT6 的磷酸化, 且该作用在体外实验中与 STAT6 特异性抑制剂的效果相当。值得注意的是, 配伍组与抑制剂联合使用时并未表现出叠加效应, 提示 Sch B 与 PD 可能主要通过抑制 STAT6 磷酸化发挥调控作用, 其作用靶点可能与 STAT6 抑制剂 AS1517499 相近或位于同一信号节点。这一发现不仅从信号通路层面阐明了配伍调控巨噬细胞极化的分子基础, 也将其与传统中药“调和阴阳、以平为期”的平衡调节理念在科学层面建立了联系。

此外, 本研究揭示了配伍治疗对肺纤维化关键病理环节的多靶点益处。除了调控免疫极化, 与单独给药组比较, Sch B 与 PD 配伍能显著抑制 α -SMA 的表达并部分恢复 E-cadherin 的表达, 这一结果提示, 该配伍可能通过抑制上皮间质转化过程来减少肌成纤维细胞的活化与聚集。考虑到活化的巨噬细胞是驱动上皮间质转化的重要细胞因子来源^[27], 推测 Sch B 与 PD 可能通过重塑免疫微环境, 间接阻断了上皮间质转化这一纤维化关键环节, 体现了其“多成分-多靶点”的综合调控优势。

本研究选用泼尼松作为阳性对照药, 主要基于以下考量: ①本研究核心机制聚焦于药物的抗炎与免疫调节作用, 特别是对巨噬细胞极化的调控。泼尼松作为经典的糖皮质激素, 其强效且广泛的抗炎和免疫抑制作用机制明确, 与本研究的 JAK2/STAT6 通路及巨噬细胞极化主题高度契合, 便于在

同等机制层面上与中药成分进行对比分析。②在博来霉素诱导的大鼠肺纤维化模型中，早期炎症反应尤为关键，泼尼松能有效抑制此阶段的炎症风暴，模型验证效果稳定，在基础研究中被广泛用作阳性对照。③虽然吡非尼酮和尼达尼布是临床一线抗纤维化药物，但其作用机制更侧重于直接抑制成纤维细胞增殖和胶原分泌，与本研究的免疫调控焦点有所区别。因此，选用泼尼松能更精准地服务于本研究的机制探讨目标。

综上，本研究明确了 Sch B 与 PD 配伍在抗肺纤维化中的协同增效作用，超越了单一成分的研究范畴。从 JAK2/STAT6 通路与巨噬细胞极化平衡的角度，系统阐释了该配伍的核心作用机制，为理解中药成分配伍的免疫调节原理提供了新视角，为开发以 JAK2/STAT6 为靶点、以调控免疫微环境为策略的抗肺纤维化中药新药提供了坚实候选组合与理论支撑。但本研究仍有不足之处，肺纤维化是一个由多种细胞（如肺泡上皮细胞、成纤维细胞、淋巴细胞等）共同参与的复杂过程，本研究聚焦于巨噬细胞极化，但未能完整揭示其与其他细胞类型的通讯机制。此外，JAK2/STAT6 通路的上游调控机制复杂，配伍中的有效成分是直接作用于 JAK2 或 STAT6 蛋白，还是通过影响其上游的细胞因子受体或负调控因子来间接发挥作用，目前仍未可知。后续将采用巨噬细胞条件培养基与上皮细胞/成纤维细胞共培养，通过分子对接、表面等离子共振等技术来证实 SchB 或 PD 中的特定成分与 JAK2/STAT6 蛋白的直接结合，更精确地解析这种细胞间的“对话”，从而构建更全面的机制网络。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rajan S K, Cottin V, Dhar R, et al. Progressive pulmonary fibrosis: An expert group consensus statement [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(3): 2103187.
- [2] Gao F G, Pan L, Liu W, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis microenvironment: Novel mechanisms and research directions [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 155: 114653.
- [3] 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.
- [4] Koudstaal T, Wijsenbeek M S. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *La Presse Médicale*, 2023, 52(3): 104166.
- [5] Jiang M N, Bu W X, Wang X H, et al. Pulmonary fibrosis: From mechanisms to therapies [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 515.
- [6] Kim J S, Murray S, Yow E, et al. Comparison of pirfenidone and nintedanib: Post hoc analysis of the CleanUP-IPF study [J]. *Chest*, 2024, 165(5): 1163-1173.
- [7] Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(22): 2193-2202.
- [8] Ge Z L, Chen Y, Ma L K, et al. Macrophage polarization and its impact on idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1444964.
- [9] Zhong C, Lei Y Q, Zhang J Y, et al. Prognostic function and immunologic landscape of a predictive model based on five senescence-related genes in IPF bronchoalveolar lavage fluid [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(6): 1246.
- [10] Zhou B W, Liu H M, Xu F, et al. The role of macrophage polarization and cellular crosstalk in the pulmonary fibrotic microenvironment: A review [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 172.
- [11] Yang X L, Liu Z Q, Zhou J W, et al. SPP1 promotes the polarization of M2 macrophages through the JAK2/STAT3 signaling pathway and accelerates the progression of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Med*, 2024, 54(4): 89.
- [12] Ye Y J, Rao Z W, Xie X X, et al. Naoqing Formula alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury induced inflammatory injury by regulating Csf3 mediated JAK/STAT pathway and macrophage polarization [J]. *Phytomedicine*, 2025, 140: 156626.
- [13] Runtsch M C, Angiari S, Hooftman A, et al. Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(3): 487-501.
- [14] 王俊帅. 经典名方清肺汤的物质基准及其抗肺炎作用机制的初步研究 [D]. 郑州: 河南大学, 2024.
- [15] 黄贵荣. 加味桔梗汤治疗慢性咽炎 187 例 [J]. 医学文选, 1994(2): 27.
- [16] 朱雨晴, 韩彦琪, 韩梁, 等. 中药通过抑制上皮间充质转化缓解肺纤维化的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2559-2570.
- [17] Wu Y C, Huang D M, Wang X M, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome by Platycodin D via the TLR4/MyD88/NF-κB pathway contributes to attenuation of lipopolysaccharide induced acute lung injury in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107621.
- [18] Zhang J T, Xie L Y, Shen Q, et al. Platycodin D stimulates AMPK activity to inhibit the neurodegeneration caused by reactive oxygen species-induced inflammation and

- apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 308: 116294.
- [19] Li F W, Zhou N, Li J J, et al. Protective effects of bioactive components targeting β 2-adrenergic receptors and muscarinic-3 acetylcholine receptor in Zhisou San on ovalbumin-induced allergic asthma [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2024, 26(11): 1358-1373.
- [20] Wang C Q, Xu C, Fu X L, et al. Schisandrin B suppresses liver fibrosis in rats by targeting miR-101-5p through the TGF- β signaling pathway [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 473-478.
- [21] Cao G X, Li S, Shi H Z, et al. Schisandrin B attenuates renal fibrosis via miR-30e-mediated inhibition of EMT [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 385: 114769.
- [22] Zhang D, Liu B, Cao B, et al. Synergistic protection of schizandrin B and glycyrrhizic acid against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting TGF- β 1/Smad2 pathways and overexpression of NOX4 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 67-75.
- [23] Sharma P, Alizadeh J, Juarez M, et al. Autophagy, apoptosis, the unfolded protein response, and lung function in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1642.
- [24] Chanda D, Otoupalova E, Smith S R, et al. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 56-69.
- [25] Yang L Y, Tao W, Xie C, et al. Interleukin-37 ameliorates periodontitis development by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and modulating M1/M2 macrophage polarization [J]. *J Periodontal Res*, 2024, 59(1): 128-139.
- [26] Yadav P, Gómez Ortega J, Dabral P, et al. Myeloid-mesenchymal crosstalk drives Arg1-dependent profibrotic metabolism via ornithine in lung fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2025, 135(21): e188734.
- [27] Li K C, Liu H, Li M Y, et al. Mechanistic insights into the treatment of pulmonary fibrosis with bioactive components from traditional Chinese medicine via matrix stiffness-mediated EMT [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156266.

[责任编辑 李亚楠]