

中药通过抑制细胞衰老抗肺纤维化的研究进展

宋子玉¹, 李晓雯¹, 卢雪茹¹, 王佳然², 王靖宇², 张浩洋³, 臧凝子³, 庞立健³, 吕晓东^{1*}, 刘勇明^{4*}

1. 辽宁中医药大学第一临床学院, 辽宁 沈阳 110847

2. 辽宁中医药大学基础医学院, 辽宁 沈阳 110847

3. 辽宁中医药大学附属医院 沈阳市中医肺病临床医学研究中心, 辽宁 沈阳 110032

4. 辽宁中医药大学 中医脏象理论及应用教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110032

摘要: 肺纤维化是多种间质性肺疾病的终末期表现, 病理特征表现为肺泡结构和功能性肺泡单位渐进性破坏、持续性肺组织纤维化, 预后极差, 严重影响患者生存质量。肺纤维化病理过程中存在端粒缩短、细胞凋亡抵抗、衰老相关分泌表型等典型“衰老特征”, 细胞衰老作为肺纤维化的发病机制之一, 在肺纤维化发生发展中发挥重要作用。研究表明, 中药活性成分、单味药和复方制剂能够通过直接或间接抑制细胞衰老, 进而达到延缓肺纤维化疾病进展的治疗作用。因此, 通过阐述细胞衰老与肺纤维化的联系, 归纳总结近年来关于中药通过抑制细胞衰老治疗肺纤维化的研究现状, 为临床肺纤维化治疗提供参考。

关键词: 肺纤维化; 细胞衰老; 衰老相关分泌表型; 中药; 间质性肺疾病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)18-7097-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.18.003

Research progress on traditional Chinese medicine on anti-pulmonary fibrosis by inhibiting cell senescence

SONG Ziyu¹, LI Xiaowen¹, LU Xueru¹, WANG Jiaran², WANG Jingyu², ZHANG Haoyang³, ZANG Ningzi³, PANG Lijian³, LYU Xiaodong¹, LIU Yongming⁴

1. The First Clinical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

2. Department of Basic Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

3. Shenyang Clinical Medical Research Center for Respiratory Diseases of TCM, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

4. Key Laboratory of Ministry of Education for TCM Viscera-State Theory and Applications, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

Abstract: Pulmonary fibrosis (PF) is the terminal manifestation of various interstitial lung diseases. It is pathologically characterized by progressive destruction of alveolar structure and functional alveolar units, as well as persistent fibrosis of lung tissue. The prognosis is extremely poor, seriously affecting the quality of life of patients. In the pathological process of PF, there are typical “senescence-associated features” such as telomere shortening, resistance to apoptosis, and senescence-associated secretory phenotype. Cellular senescence, as one of the pathogenic mechanisms, plays an important role in the occurrence and development of PF. Studies have shown that the active ingredients of traditional Chinese medicine (TCM), single medicinal herbs and compound preparations of TCM can achieve the therapeutic effect of delaying the progression of PF by directly or indirectly inhibiting cellular senescence. Therefore, this article elaborates on the connection between cellular senescence and PF, summarizes the current research status of TCM in treating

收稿日期: 2026-01-30

基金项目: 国家自然科学基金区域联合基金项目 (U24A20777); 国家自然科学基金资助项目 (82274440); 国家自然科学基金资助项目 (82204993); 国家自然科学基金资助项目 (82305157); 国家自然科学基金资助项目 (82505490); 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室开放基金资助项目 (zyzx2503, zyx2502); 辽宁省科技厅博士启动项目 (2025-BS-0721); 辽宁省教育厅高校基本科研项目 (LJ222510162023)

作者简介: 宋子玉, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治肺系疾病。E-mail: songziyu0203@163.com

***通信作者:** 吕晓东, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医肺系疾病基础和临床研究。E-mail: deanoftcm@126.com

刘勇明, 主治医师, 硕士生导师, 从事中医肺系疾病基础和临床研究。E-mail: yongming_liu970614@163.com

PF by inhibiting cellular senescence in recent years, and provides a reference for the clinical treatment of PF.

Key words: pulmonary fibrosis; cellular senescence; senescence-associated secretory phenotype; traditional Chinese medicine; interstitial lung disease

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修复而导致不可逆性瘢痕形成、器官功能障碍的一类进行性间质性肺疾病^[1],以肺泡结构和功能性肺泡单位渐进性破坏、持续性肺组织纤维化为病理特点,乃间质性肺疾病的终末期表现,最终导致患者多呼吸衰竭而死亡^[2]。特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)作为最常见的肺纤维化类型之一,确诊后中位生存期仅 3~5 年,3 年累积死亡率高达 50.2%,严重影响患者生存质量^[3]。据统计,大多数 IPF 患者确诊年龄超过 65 岁,IPF 患病率伴随年龄增长而急剧增加^[4]。因此,年龄是 IPF 独立危险因素,IPF 也被认为是最常见的端粒介导衰老相关疾病。

细胞衰老是指衰老或受损细胞发生的不可逆增殖停滞现象,由显著应激损伤及各种刺激导致的持续 DNA 损伤所引起,乃组织和器官衰老的原始动力和主要病源^[5]。近年来研究发现,肺纤维化病理过程中存在端粒缩短、细胞凋亡抵抗、衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)等典型“衰老特征”,细胞衰老导致肌成纤维细胞异常分化、肺组织基质重塑和纤维化在肺纤维化疾病发生和发展中发挥重要作用^[6-7]。因此,细胞衰老为肺纤维化启动和进展的关键病理机制。靶向清除衰老细胞,抑制肌成纤维细胞病理性激活和肺泡上皮细胞持续损伤异常修复,成为肺纤维化颇具前景的有效治疗策略,极具临床与现实意义。

肺纤维化属于不可逆病理改变,临床治疗目标主要在于延缓疾病进展。目前,肺移植仍是治愈肺纤维化患者的唯一方法,但肺源获取困难和移植后免疫排斥反应为治疗带来困难。现有抗纤维化药物尼达尼布和吡非尼酮已上市 10 余年,期间众多抗纤维化新药 III 期临床研究表明患者未能从中获益而提前终止或宣告失败^[8-9],并且尼达尼布和吡非尼酮的药物不良反应和高昂治疗成本限制了临床应用^[10]。新型抗纤维化药物那米司特获批乃是 IPF 治疗领域重要里程碑,打破了长期未有新药问世的僵局^[11]。近年来中医药抗纤维化研究持续深入,中医药治疗肺纤维化疗效确切,具有多成分、多靶点、多途径等独特优势,大量证据表明抑制细胞衰老在

中医药治疗肺纤维化领域占据重要地位。因此,本文对中药活性成分、单味药以及中药复方通过抑制细胞衰老过程抗肺纤维化相关研究进行总结,为中药及复方治疗肺纤维化的临床用药与研究思路提供指导和方向。

1 细胞衰老与肺纤维化的关系

1.1 细胞衰老与肺纤维化的发病机制

细胞衰老核心机制在于细胞周期的不可逆停滞状态。伴随衰老细胞的长期不断聚集,衰老细胞既可导致组织、器官功能减退;又可通过分泌 SASP 释放多种细胞因子进而影响细胞微环境,引起组织、器官功能紊乱;还可造成干细胞耗竭,导致组织、器官功能异常,最终导致炎症、纤维化和多器官功能障碍^[12]。研究表明,在 IPF 患者和博来霉素诱导肺纤维化小鼠模型的肺组织中均可检测到 p16、p21、 β -半乳糖苷酶等细胞衰老标志物及 SASP 分泌炎症细胞因子、趋化因子、生长因子、纤溶酶原激活物抑制物-1 的水平升高^[13-14]。细胞衰老的病理状态,包括组织修复失调、再生能力下降和慢性炎症等,与进行性肺纤维化的关键病理特征相互对应^[15]。因此,细胞衰老在肺纤维化发病机制中发挥关键作用。细胞衰老通过干细胞耗竭、SASP 分泌、肌成纤维细胞凋亡阻滞、衰老相关分化障碍(senescence-associated differentiation disorder, SADD)等途径,导致持续肺组织重塑和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积,进而加速肺纤维化疾病进程^[16-17]。

1.2 不同类型细胞衰老与肺纤维化

肺纤维化发病过程中存在不同类型细胞衰老,肺泡上皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞均可释放衰老信号,从而驱动肺纤维化的发生发展。肺泡上皮细胞和成纤维细胞衰老是肺纤维化的重要驱动因素。研究显示,IPF 患者肺部纤维化区域均可检测到 II 型肺泡上皮细胞和成纤维细胞衰老表型及大量衰老细胞聚集^[18-19]。IPF 患者肺组织单细胞转录组学测序数据表明,II 型肺泡上皮细胞中衰老标志物表达水平显著升高^[20]。衰老的 II 型肺泡上皮细胞可能通过 SASP 和 SADD 之间协同作用加重肺纤维化,衰老的成纤维细胞则可造成 ECM 沉积加速从而促进纤

维化进展。研究发现, 电离辐射诱导肺纤维化小鼠的骨髓来源单核/巨噬细胞和肺肺泡巨噬细胞中细胞衰老标志物 β -半乳糖苷酶、p16、p21、B 淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-xL 水平升高, SASP 分泌促炎因子、趋化因子、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 表达增加^[21]。巨噬细胞衰老能够通过 SASP 分泌巨导致巨噬细胞 M1/M2 的值降低, 加速放射性肺纤维化进程。因此, 靶向清除衰老肺泡上皮细胞、成纤维细胞和巨噬细胞为肺纤维化治疗提供了新的契机。

1.3 细胞衰老相关因素与肺纤维化

大量证据表明, 肺纤维化发病中存在端粒功能异常、DNA 损伤、自噬不足、氧化应激、细胞凋亡抵抗、SASP、线粒体功能障碍等诸多“衰老特征”, 上述细胞衰老相关因素共同参与肺纤维化的发生发展。端粒缩短和 DNA 损伤被认为是细胞衰老的主要标志之一。编码端粒酶逆转录酶的基因遗传变异能够导致端粒合成障碍, 被认为是导致家族性 IPF 的主要原因^[22]。IPF 患者间充质祖细胞与成纤维细胞后代出现 DNA 损伤反应和 DNA 修复成分编码转录本丢失, 从而促进间充质谱系分化的细胞衰老进程^[23]。研究发现, IPF 患者 II 型肺泡上皮细胞端粒长度缩短和 DNA 损伤增加, 衰老标志物 p16、p21 蛋白表达升高, 导致肺组织重塑, 加重 IPF^[24]。自噬不足、氧化应激在细胞衰老中发挥重要调节作用。研究表明, 在博来霉素诱导肺纤维化小鼠中能够观察到肺泡上皮细胞自噬不足和细胞衰老同时发生, 自噬不足可能加速肺泡上皮细胞衰老、增强上皮细胞间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 和肌成纤维细胞分化, 促进纤维化发展^[25]。已有研究证明, 氧化应激水平升高通过激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体介导的细胞衰老, 从而加重博来霉素诱导肺纤维化^[26]。细胞凋亡抵抗、SASP、线粒体功能障碍是细胞衰老的重要特征。研究显示, 在衰老的肺成纤维细胞中发现抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达增加、促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 K 蛋白和 Bcl-2 相关 X 蛋白表达降低^[27]。SASP 分泌的多种细胞因子在肺纤维化疾病进展中发挥重要作用^[28]。肺纤维化发病机制中线粒体功能障碍主要涉及线粒体活性氧水平升高、线粒体 DNA 损伤、线粒体自噬减少和线粒体电子传递链不平衡^[29]。研究表明, 线粒体活性氧能够刺激线粒体动态变化, 通过线粒体蛋白酶和

线粒体未折叠蛋白反应, 加速异常能量代谢引发细胞衰老^[30]。研究显示, 线粒体自噬减少则可导致受损的线粒体持续存在, 引发炎症反应, 诱导细胞衰老, 加重肺纤维化^[31]。线粒体功能障碍与细胞衰老之间能够形成多个反馈循环^[32], 包括参与细胞周期停滞、SASP 分泌、细胞凋亡抵抗, 共同维持肺纤维化衰老表型。综上, 细胞衰老相关因素之间存在交互作用, 进一步加剧肺纤维化进程。

1.4 调控肺纤维化细胞衰老的信号通路

细胞衰老调控包含增殖、凋亡、自噬和炎症反应在内的肺纤维化多种细胞生物学过程, 涉及多种信号通路。p53/p21 和 p16 信号通路通过抑制细胞周期依赖性激酶活性, 导致细胞周期阻滞, 常作为细胞衰老的生物学标志^[33]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) /Smad 信号通路能够促使 SASP 分泌介导纤维化微环境形成, 导致肌成纤维细胞激活、ECM 异常沉积加速, 最终引发肺纤维化^[34]。磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路既可通过诱导 SASP 和细胞凋亡抵抗途径, 导致肺泡上皮细胞衰老加重肺纤维化进程^[35]; 又可通过调控下游靶点哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 激活细胞自噬途径, 抑制肺泡上皮细胞衰老缓解肺纤维化进程^[36]。沉默信息调节因子 1 (silence information regulator 1, SIRT1) 通过调控细胞衰老、自噬不足、线粒体 DNA 损伤等多重机制诱导肺泡上皮细胞衰老, 促进肺纤维化发生发展^[37]。研究证实, SIRT1 核自噬降解过度能够加速肺纤维化进程, 潜在机制在于 PI3K 介导 WD 重复结构域磷酸肌醇相互作用蛋白 1 促进细胞衰老^[38]。研究显示, SIRT1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 信号通路通过促进线粒体能量代谢, 降低线粒体活性氧水平, 减轻细胞衰老改善肺纤维化^[39]。此外, 另一家族成员 SIRT3 通过去乙酰化途径和抑制 p53 信号通路减轻细胞衰老缓解肺纤维化进程^[40]。核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路通过介导 SASP 分泌促炎因子, 加速肺泡上皮细胞衰老和肺纤维化^[41]。研究显示, NF- κ B 是 SASP 的关键调节因子, 其转录活性依赖于 p65 亚基磷酸化水平, 诱导成纤维细胞衰老, 导致肺纤维化^[42]。Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin)

信号通路异常活化则可抑制端粒酶表达、诱导线粒体功能障碍,促进 SASP 产生,引发 EMT、成纤维细胞分化、ECM 过度沉积,终致肺纤维化肺组织结构破坏^[43]。同源性磷酸酶-张力蛋白诱导假定激酶 1 (phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1, PINK1)/帕金森蛋白 (Parkin) 信号通路通过促进线粒体自噬、恢复线粒体功能,减轻肺泡上皮细胞衰老缓解 IPF^[44]。环鸟苷酸-腺苷酸合酶 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)/干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 信号通路通过影响线粒体功能、DNA 损伤、SASP、炎症反应及细胞周期调控,诱导细胞衰老进而加速肺纤维化进程^[45]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 通过进入细胞核增强转录活性发挥抗氧化应激作用进而抑制细胞衰老^[46]。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路中 p38 MAPK 通过激活 p53/p21 信号通路,加速肺纤维化细胞衰老^[47]。综上,细胞衰老在肺纤维化中发挥重要作用,受到 TGF- β /Smad、NF- κ B、PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin、Nrf2 等信号通路调控,通过影响端粒酶表达、细胞周期停滞、线粒体功能、氧化应激和 SASP 分泌,进而调控成纤维细胞活化、ECM 过度沉积等途径,参与肺纤维化的发生发展 (图 1)。

2 中药调控细胞衰老改善肺纤维化

2.1 中医学对肺纤维化细胞衰老的认识

肺纤维化在中医学中属于“肺痿”“肺痹”等范畴。“肺痿”之病名首见于《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病脉证治》,病性以虚为主,病机之要在于伤津,因虚热重亡津液或肺寒虚不制水所致,典型临床特征包括频吐浊唾涎沫、寸口脉数虚、或咳、或不咳,此处所述肺痿之病理状态与肺纤维化患者进行性呼吸困难、干咳、活动后明显等表现极其吻合^[48]。“肺痹”之名出于《黄帝内经》,病性多虚实夹杂,病机之要在于伤气,因肺气虚损或气机痹阻不通所致,临床表现包括“烦满喘而呕”“喘而虚”“发咳上气”,旨在强调肺气痹阻不通,此处所述肺痹之病理状态与肺纤维化患者限制性通气功能障碍、发绀等表现相互对应^[49]。综上,古代医家认为肺脏虚损、津气大伤而致本病,故治疗多以补肺生津为主。近年来,现代医家对于肺纤维化病因病机的研究日益增多,总结现代名老中医对于肺纤维化的中医认识,不

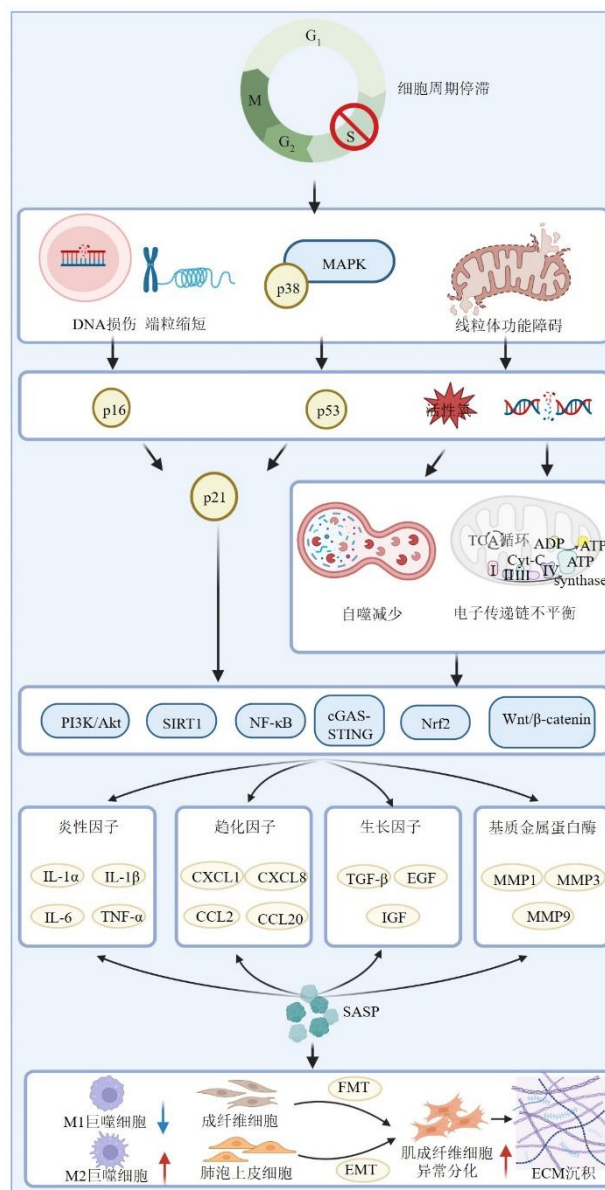


图 1 肺纤维化细胞衰老机制

Fig. 1 Cellular senescence mechanisms of pulmonary fibrosis

难发现诸位学者大多从中医整体观念出发,对于肺纤维化病因病机和治疗思路均有不同见解,尚未形成统一标准,具体见表 1。综上,肺纤维化病位在肺、脾、胃、肾,病因包括久病损肺、误治津伤等,病机则以肺脏虚损为本,与血瘀、痰凝、浊毒、肝郁等关系密切,虚实夹杂是当下医家对肺纤维化的普遍认识,益气养阴、化痰祛瘀、通络散结为当下医家对肺纤维化的主要治则。

中医学对于人体衰老和延缓衰老的认识历史悠久,认为衰老乃是伴随年龄增长进而引发形体、脏腑功能逐渐衰退的一种状态。《素问·六微旨大论》

表 1 对肺纤维化不同病机分析及治则总结

Table 1 Summary of different pathogeneses and corresponding principles of treatment for pulmonary fibrosis		
病机	治则	文献
肺肾气阴亏虚、痰瘀阻肺	养阴益气、调补肺肾、活血化痰	50
气阴两虚	补肺脾肾之气、益肺胃肾之阴	51
伤阴耗气、络虚不荣、痰瘀互结、痹阻肺络	益气养阴、化痰通络、活血消痰	52
气血失衡	调气活血	53
肺虚络痹	扶正祛邪	54
肺气阴两虚、瘀血阻络	益气养阴、活血通络	55
肺脾气虚、肾阳不足、瘀血阻络、痰浊阻肺或痰热壅肺	健脾益肺、温阳纳气、活血通络、清热解毒化痰	56
肺脾肾虚、痰浊壅塞、瘀结经络、肝郁气滞	扶正化痰、疏肝活血	57
络虚积损、肺络痹阻	散瘀消积、通补络虚	58
阴虚血瘀	活血化痰、养阴利咽	59
阳虚寒凝、痰滞血瘀	温阳散寒、祛痰通滞、活血化痰	60
肺虚络瘀	益气养阴、活血通络	61
气滞浊凝、肺络痹阻	疏散通络	62
肺脾肾亏虚、痰瘀深伏凝结肺络	补益肺脾肾、活血化痰、散结通络	63
肺气虚损、痰瘀浊毒	益气解毒	64
肺蒙虚火、痰瘀互结、阳虚气衰	清热养阴、祛痰逐瘀、益气温肾	65

以“因天之序，盛衰之时”论生命盛衰节律。《灵枢·天年》记载“八十岁，肺气衰，魄离，故言善误”，提出衰老核心病机在于阴阳失衡、气血亏虚和脏腑虚衰。当先天之本基础不足，气机推动失司，则可引发损伤无法修复，进而导致细胞出现永久性周期阻滞，发生细胞衰老^[66]。现代医家多认为肺纤维化核心病机体现为正气虚损和邪气蕴结交互作用的病理表现与细胞衰老现代机制高度契合^[67]。正气虚损责之于肺脾肾 3 脏，肺脏虚衰导致衰老细胞失去增殖与更新能力进而加速肺组织修复障碍，脾脏虚损导致线粒体功能障碍、自噬不足进而加速细胞代谢功能障碍，肾脏亏耗导致导致端粒缩短、DNA 修复能力下降进而促进肺纤维化细胞衰老进程。邪气蕴结即衰老微环境外源性恶化，对应于氧化应激、细胞凋亡抵抗、SASP 等病理环节，与中医血瘀、痰凝、浊毒等病理产物胶结匹配，促进肺组织重塑和 ECM 过度沉积的病理结局。因此益气养阴、化痰祛瘀、通络散结能够实现多靶点、多途径、整体干预肺纤维化细胞衰老进程，益气养阴强调恢复正气以固本，对应增强抗细胞衰老内源能力；化痰祛瘀、通络散结聚焦清除病理产物以祛标，对应干预细胞衰老微环境，综合体现中医学通过抑制细胞衰老抗肺纤维化的理论应用。

近年来，随着肺纤维化研究领域的不断拓展，中医药在防治肺纤维化方面突显出显著临床应用价值与特色优势。如前所述，抑制细胞衰老在中医

药缓解肺纤维化领域中占据重要地位。因此，对中药活性成分、单味药及中药复方通过抑制细胞衰老缓解肺纤维化的相关研究进行归纳总结。

2.2 中药活性成分研究

中药活性成分是其数千年临床价值传承与现代创新发展的物质基础。既往研究表明，源自中药及其制剂的多种生物活性成分可通过抑制细胞衰老缓解肺纤维化。主要包括黄酮类、酚类、生物碱类等。

2.2.1 黄酮类化合物 槲皮素为植物衍生的黄酮类化合物，广泛存在于槐米、银杏叶等中药中，具有抗氧化、抗炎、免疫调节、抗纤维化等生物学活性。Wu 等^[68]研究表明槲皮素可有效降低博来霉素诱导肺纤维化大鼠和大鼠 II 型肺泡上皮细胞 RLE-6TN 的胶原和细胞衰老标志物表达，减少 SASP 炎症因子分泌，具体机制为调节同源性磷酸酶-张力蛋白（phosphatase and tensin homolog, PTEN）/PI3K/Akt 信号抑制肺泡上皮细胞衰老。Hohmann 等^[69]对博来霉素诱导肺纤维化小鼠和人原代肺成纤维细胞衰老模型发现，槲皮素通过促进 Fas 配体和陷窝蛋白-1 表达、抑制 Akt 激活逆转成纤维细胞凋亡抵抗改善肺纤维化，表现为 p16、p21、SASP 分泌因子表达下调。Geng 等^[70]基于肺纤维化体内外模型研究结果提示，槲皮素可改善二氧化硅诱导小鼠和小鼠单核巨噬细胞白血病 RAW264.7 细胞的 ECM 沉积和纤维化程度，其机制可能为槲皮素通过

抑制巨噬细胞衰老介导 SASP 分泌 TGF- β 1、MMP 和炎症因子水平降低。以上研究表明,槲皮素可通过抑制细胞衰老发挥治疗肺纤维化作用。

汉黄芩素是从黄芩中提取分离出的一种黄酮类化合物,已被证明对于肝纤维化、肾纤维化具有治疗作用。Wang 等^[71]研究发现汉黄芩素处理可逆转博来霉素诱导肺纤维化小鼠和博来霉素、过氧化氢诱导人肺癌 A549 细胞衰老表型改变。进一步机制研究发现,周期蛋白依赖性激酶 9 通过 p53 磷酸化和 DNA 损伤介导细胞衰老进而促进肺纤维化,汉黄芩素干预则可通过抑制周期蛋白依赖性激酶 9/p53 信号通路和 DNA 损伤双重途径发挥抗肺纤维化作用。

此外,川陈皮素^[72]、橙皮素^[73]、橙皮苷^[74]、杨梅素^[75]、漆黄素^[76]、豆蔻明^[77]等黄酮类成分均可通过调控 p53、STAT3 等信号通路,缓解氧化应激、改善线粒体自噬等途径,减缓细胞衰老过程,进而达到治疗肺纤维化效果。

2.2.2 三萜类化合物 黄芪皂苷 IV 是一种从黄芪中提取分离的三萜皂苷,在增强免疫、抗炎、抑制纤维化等方面具有生物活性。Yuan 等^[78]实验结果表明,黄芪皂苷 IV 可通过下调博来霉素诱导肺纤维化小鼠和 TGF- β 1 诱导 A549 细胞的肺组织 p16、p21、p53 等细胞衰老标志物与 SASP 分泌 TGF- β 1、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平,降低活性氧产生,进而抑制 EMT 和胶原表达,发挥抗纤维化效果。

人参皂苷是人参的主要生物活性成分,对于慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺纤维化等呼吸系统疾病均有治疗效果。Zheng 等^[79]研究表明人参皂苷 Rb₁ 可改善博来霉素诱导肺纤维化小鼠和阿霉素诱导人胚胎肺成纤维 MRC-5 细胞的胶原纤维沉积和 EMT,具体机制为激活 Nrf2/震荡蛋白 /Smad7 信号轴抑制细胞衰老。Zhang 等^[80]利用博来霉素诱导肺纤维化小鼠和小鼠肺上皮 MLE-12 细胞模型发现,人参皂苷 Rh₂ 通过上调热休克蛋白 70 表达进而抑制 p53/p21 依赖性细胞衰老,降低 TGF- β 1/Smad 信号通路关键蛋白 TGF- β 1、p-Smad2、p-Smad3 表达水平,改善肺纤维化过程 EMT 和胶原沉积状态发挥治疗作用。

远志皂苷元是来自于远志根部的一种三萜类化合物,具有神经保护、抗炎、抗氧化等药理活性。Zeng 等^[81]通过研究远志皂苷元对博来霉素诱导肺纤维化

小鼠和过氧化氢诱导 MLE-12 细胞的抗纤维化效果,结果表明,远志皂苷元可通过激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路进而抑制氧化应激诱导上皮细胞衰老,减弱 ECM 过度沉积,延缓肺纤维化发生发展。

2.2.3 木脂素类化合物 和厚朴酚是从厚朴提取的一种联苯型木脂素类化合物,在抗炎、抗氧化、抗肿瘤等方面具有生物活性。Zhou 等^[82]研究表明和厚朴酚通过增强 SIRT3 去乙酰化活性进而改善线粒体 DNA 损伤,抑制 cGAS/STING 信号通路激活,降低 NF- κ B 信号通路活化,从而下调 SASP 分泌细胞因子水平以改善肺泡上皮细胞衰老,抑制与纤维化相关的 EMT 过程和 ECM 沉积,逆转肺纤维化进程。

牛蒡子苷一种来源于牛蒡子的木脂内酯类化合物,具有抗炎、抑制纤维化等药理作用。Xiong 等^[83]研究显示,气泡状牛蒡子苷纳米载药颗粒通过抑制 p38/p53/p21 信号通路介导肺泡上皮细胞衰老途径,从而减轻博来霉素诱导肺纤维化小鼠和 A549 细胞的纤维化程度。

2.2.4 生物碱 汉防己甲素是一种从防己的干燥根中提取的双苄基异喹啉类生物碱,已被证明抗肺纤维化效果显著。Chu 等^[84]研究表明粉防己碱在博来霉素诱导肺纤维化小鼠和 MLE-12 细胞中表现出通过减少 p16、p21 蛋白表达和降低 SASP 分泌 IL-1 β 、IL-6、TGF- β 1 水平来抑制肺泡上皮细胞衰老,进而改善纤维化程度,具体机制为粉防己碱通过激活 PINK1/Parkin 信号通路促进线粒体自噬。

山莨菪碱是一种来源于洋金花的莨菪烷类生物碱,在调节微循环、镇痛、缓解平滑肌痉挛等方面具有生物活性。Guo 等^[85]研究发现山莨菪碱在 X 线辐射诱导放射性肺纤维化小鼠和 MLE-12 细胞中具有保护作用,结果证明山莨菪碱通过改善氧化应激、DNA 损伤和细胞凋亡等多重作用降低 p16、p21 蛋白表达和 SASP 分泌水平,推测山莨菪碱可能通过调控 Nrf2/抗氧化响应元件信号通路发挥抑制细胞衰老作用。

除上述活性成分外,萜类化合物派立辛^[86]和雷公藤甲素^[87]、苷类化合物红景天苷^[88]、异丹叶大黄素^[89]、丹酚酸 B^[90]、白藜芦醇^[91]等重要活性成分能够通过介导胰岛素样生长因子 1、白细胞分化抗原 38、过氧化物还原酶 2、特异性蛋白 1 等关键靶点抑制细胞衰老标记表达,进一步缓解肺纤维化症状。以上研究表明,中药活性成分可通过抑制细胞衰老发挥治疗肺纤维化作用 (图 2)。

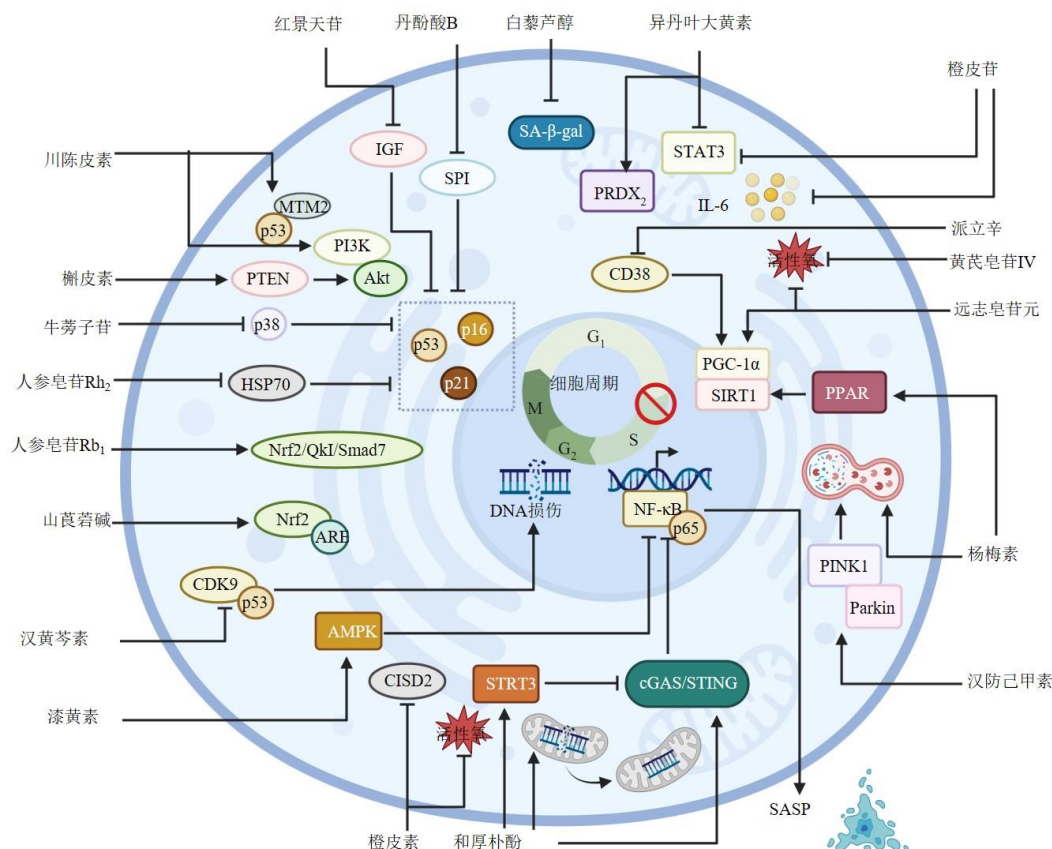


图 2 中药通过抑制细胞衰老抗肺纤维化研究机制

Fig. 2 Mechanism of traditional Chinese medicine against pulmonary fibrosis through inhibition of cellular senescence

通过以上研究发现,目前中药活性成分主要集中于黄酮类和三萜类,多以具体到肺泡上皮细胞、肺成纤维细胞和巨噬细胞等细胞层次,调控机制涉及 PI3K/Akt 信号通路、DNA 损伤、细胞凋亡、氧化应激、线粒体自噬等途径,足以可见中药活性成分在抑制细胞衰老发挥抗肺纤维化效果方面发挥着不可替代的作用。

2.3 单味药、药对及其提取物研究

陈皮为芸香科植物橘及其栽培变种的干燥成熟果皮,在哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化等呼吸系统疾病中均有良好治疗效果。Feng 等^[92]采用 95%乙醇回流提取及稀盐酸、醋酸乙酯和氨水洗脱并经无水硫酸钠干燥得到陈皮碱性提取物,通过体内、外实验证实,在陈皮碱性提取物治疗后,肺成纤维细胞衰老表型特征经环氧合酶/p53 信号通路得以逆转,ECM 标志物,如平滑肌肌动蛋白 α 、I 型胶原、纤连蛋白表达降低,进而发挥抗肺纤维化功效。

桔梗为桔梗科植物桔梗的干燥根,对肺部疾病具有良好的治疗效果。王璇等^[93]研究桔梗水煎液对博来霉素诱导 IPF 小鼠的影响,结果表明桔梗水煎

液能够显著降低 p16、p21 蛋白表达和 β -半乳糖苷酶染色水平,其机制可能为通过调控 PI3K/Akt 抑制细胞衰老发挥抗肺纤维化作用。

此外,冬虫夏草繁育品提取物可通过下调半乳糖苷酶 β -1 进而抑制细胞衰老^[94]、华山参提取物可通过调控 TGF- β /Smad 信号通路进而抑制细胞衰老^[95]、灵香草提取物可通过调控线粒体自噬和 Nrf2 信号通路进而抑制细胞衰老^[96]、三棱-莪术药对通过网络药理学和单细胞 RNA 测序探讨其治疗 IPF 潜在机制发现三棱-莪术药对可通过作用于平滑肌细胞并调控 p53 信号通路进而抑制细胞衰老^[97]。由此可知,单味药、药对及其提取物在抑制肺纤维化细胞衰老方面研究相对较少,可以通过介导 PI3K/Akt、TGF- β /Smad 和 p53 信号通路发挥作用,后续可在单味药、药对及其提取物抗肺纤维化方面加大研究力度,进而展现肺纤维化保护效应。

2.4 中药复方研究

临床对于肺纤维化治疗多以经典名方或现代名老中医经验方加减配伍使用,中药复方因其多成分、多途径、多靶点整合作用,致使多味中药发挥

协同效应进而多方面立体调控,临床根据肺纤维化患者中医证候不同进行辨证论治,常单独或联合用益气养阴补虚、化痰祛瘀通络等方剂进行治疗。

麦门冬汤是治疗虚热肺痿的经典名方,来自于《金匱要略》,由麦门冬、半夏、人参、粳米、大枣、甘草 6 味组成,具有滋养肺胃、降逆下气之效。Zhou 等^[98]发现经麦门冬汤干预后,博来霉素诱导肺纤维化小鼠 p16、p21、p53 等细胞衰老标志物与 SASP 分泌水平降低, PINK1、Parkin、磷酸化 Parkin 表达上调,提示麦门冬汤通过激活 PINK1/Parkin 信号通路介导线粒体自噬抑制肺泡上皮细胞衰老来发挥改善肺纤维化作用。

补阳还五汤出自《医门法律》,由黄芪、当归、赤芍、地龙、川芎、红花、桃仁 7 味中药组成,为益气活血之代表经方。研究发现补阳还五汤能够有效减轻肺泡上皮细胞衰老和 SASP 分泌表型水平,给药组干预后 TGF- β 1、p-Smad2、p-Smad3 表达显著降低,提示补阳还五汤抑制肺泡上皮细胞衰老机制可能为调控 TGF- β 1/Smad 信号通路^[99-100]。

升陷汤出自《医学衷中参西录》,由生黄芪、知母、柴胡、桔梗、升麻 5 味中药材组成,具有补气升陷之功。闫亚男等^[101]采用气管滴注博来霉素复制肺纤维化大鼠模型,并用升陷汤灌胃处理,结果显示升陷汤处理后 Wnt3a、糖原合成激酶-3 β 、 β -catenin、细胞周期蛋白 D1、细胞性髓细胞瘤病毒癌基因表达明显降低,表明升陷汤可能通过调控 Wnt3a/ β -catenin 信号通路抑制细胞衰老进而延缓 IPF。

麦味养肺汤经《圣济总录》五味子汤化裁而来,由麦冬、五味子、陈皮、党参、紫苑、紫苏子等 12 味中药组成,是治疗肺纤维化有效方剂。研究证实麦味养肺汤既可通过含 F 框和 WD 重复结构域蛋白 7/端粒保护蛋白 1 信号轴调控端粒缩短抑制肺泡上皮细胞衰老,又可通过调控 p53 信号通路抑制肺成纤维细胞衰老,从而治疗肺纤维化^[102-104]。

因此,以益气养阴、补益肺肾、活血化瘀通络为主的部分中医经典名方和现代名老中医经验,如清燥救肺汤^[105]、八子补肾胶囊^[106]、益气化痰汤^[107]、益肺通痹汤^[108]、金水缓纤方^[109-110]、参龙煎剂^[111],能够在多药物协同的作用下发挥抑制细胞衰老作用,进而减轻肺纤维化病理表现。此外,通过网络药理学技术发现益肺通络方^[112]、党参平肺活血汤^[113]、金贝口服液^[114]等中药复方亦可通过抑制细胞衰老信号通路发挥 IPF 治疗目的,并且有待于

进一步实验验证。由此可知,基于中医辨证论治角度出发,上述中药复方以益气养阴补虚、化痰祛瘀通络为主,均可通过抑制细胞衰老治疗肺纤维化,分子机制复杂多样,亦从侧面反映中药复方多成分、多途径、多靶点的独特作用优势,今后应推动中药复方防治肺纤维化临床研究及阐明中药复方成分干预肺纤维化作用机制。

3 结语与展望

肺纤维化作为多种间质性肺疾病的终末期表现,最终导致患者多呼吸衰竭而死亡。中药作为治疗改善肺纤维化的重要手段之一,展现出多成分、多靶点、多途径、整体调节的独特优势,且不良反应小^[115]。细胞衰老乃肺纤维化发生发展的关键病理机制之一,本文通过总结近年来中药活性成分、单味药及其提取物、中药复方通过抑制细胞衰老在抗肺纤维化中的研究,进一步整理分析可知,中药既可直接下调 p16、p21、 β -半乳糖苷酶等衰老标志物表达、减少 SASP 因子分泌,又可通过调控 TGF- β /Smad、PI3K/Akt、NF- κ B、SIRT1、Wnt/ β -catenin、Nr2 等信号通路间接抑制细胞衰老,进而减轻肺纤维化。

尽管中药在抑制细胞衰老治疗肺纤维化方面已取得重要进展,但仍存在一些问题:(1)目前中药抑制细胞衰老抗肺纤维化研究多为动物实验或者细胞实验,缺乏临床研究,研究模型包括博来霉素、二氧化硅、辐射和 TGF- β 1 体外诱导等,以上模型与人类肺纤维化慢性、进行性发展存在差异,因此未来探索更为符合人类肺纤维化病理特征的研究模型、开展临床疗效评价和安全性考证值得进一步深入;(2)中药复方研究相对较少,未来应充分挖掘名老中医治疗肺纤维化的临证经验,结合现代技术加大中药复方有效成分抑制细胞衰老抗肺纤维化的作用机制研究;(3)肺纤维化发生发展受到多个信号分子、多条信号通路的复杂调控,显然不止细胞衰老这一发病机制,中药的多靶点、多途径特性显然成为其治疗优势,因此后期研究中应探索多层次、多通路联合研究,充分发挥中医药在肺纤维化治疗中的独特优势与作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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] Herberts M B, Teague T T, Thao V, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: Time to diagnosis and treatment [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 281.
- [3] Kim H J, Snyder L D, Adegunsoye A, *et al.* Hospitalizations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 257.
- [4] Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(9): e18-e47.
- [5] Lucas V, Cavadas C, Avelaira C A. Cellular senescence: From mechanisms to current biomarkers and senotherapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(4): 675-713.
- [6] 任正肖, 张颖颖, 车萍, 等. 细胞衰老与特发性肺纤维化药物治疗研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(4): 601-605.
- [7] Mebratu Y A, Soni S, Rosas L, *et al.* The aged extracellular matrix and the profibrotic role of senescence-associated secretory phenotype [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(3): C565-C579.
- [8] Lancaster L, Cottin V, Ramaswamy M, *et al.* Bexotegast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: The INTEGRIS-IPF clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 210(4): 424-434.
- [9] Raghu G, Richeldi L, Fernández Pérez E R, *et al.* Pamrevlumab for idiopathic pulmonary fibrosis: The ZEPHYRUS-1 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2024, 332(5): 380-389.
- [10] Romero Ortiz A D, Jiménez-Rodríguez B M, López-Ramírez C, *et al.* Antifibrotic treatment adherence, efficacy and outcomes for patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Spain: A real-world evidence study [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2024, 11(1): e001687.
- [11] 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.
- [12] Wang B S, Han J, Elisseeff J H, *et al.* The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(12): 958-978.
- [13] Yao C F, Guan X R, Carraro G, *et al.* Senescence of alveolar type 2 cells drives progressive pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(6): 707-717.
- [14] Parimon T, Chen P, Stripp B R, *et al.* Senescence of alveolar epithelial progenitor cells: A critical driver of lung fibrosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(2): C483-C495.
- [15] Parimon T, Hohmann M S, Yao C F. Cellular senescence: Pathogenic mechanisms in lung fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6214.
- [16] Torres-Machorro A L, García-Vicente Á, Espina-Ordoñez M, *et al.* Update of aging hallmarks in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Cells*, 2025, 14(3): 222.
- [17] Wang S H, Wang R R, He Q Y, *et al.* Cellular senescence: A pathogenic driver for pulmonary fibrosis [J]. *Front Biosci*, 2025, 30(7): 37811.
- [18] Schafer M J, White T A, Iijima K, *et al.* Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14532.
- [19] 吴迪, 高笑宇, 杨宏新. 特发性肺纤维化患者发生II型肺泡上皮细胞衰老的机制及其抗衰老疗法研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2025, 33(8): 119-123.
- [20] Adams T S, Schupp J C, Poli S, *et al.* Single-cell RNA-seq reveals ectopic and aberrant lung-resident cell populations in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(28): eaba1983.
- [21] Su L L, Dong Y P, Wang Y Y, *et al.* Potential role of senescent macrophages in radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 527.
- [22] Zheng C M, Zhan X, Yang Y H, *et al.* A rare missense variant in telomerase reverse transcriptase is associated with idiopathic pulmonary fibrosis in a Chinese Han family [J]. *Chin Med J*, 2018, 131(18): 2205-2209.
- [23] Habel D M, Hohmann M S, Espindola M S, *et al.* DNA-PKcs modulates progenitor cell proliferation and fibroblast senescence in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 165.
- [24] Lee J S, La J, Aziz S, *et al.* Molecular markers of telomere dysfunction and senescence are common findings in the usual interstitial pneumonia pattern of lung fibrosis [J]. *Histopathology*, 2021, 79(1): 67-76.
- [25] Qi Z Y, Yang W Q, Xue B B, *et al.* ROS-mediated lysosomal membrane permeabilization and autophagy inhibition regulate bleomycin-induced cellular senescence [J]. *Autophagy*, 2024, 20(9): 2000-2016.
- [26] Feng J K, Liu H, Jiang K W, *et al.* Enhanced oxidative stress aggravates BLM-induced pulmonary fibrosis by promoting cellular senescence through enhancing NLRP3 activation [J]. *Life Sci*, 2024, 358: 123128.
- [27] Bale L K, Schafer M J, Atkinson E J, *et al.* Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) is a key component of an interactive cellular mechanism promoting pulmonary fibrosis [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(4): 2220-2229.
- [28] Selvaggio P, Taci E, Barassi A, *et al.* Exploring the

- uncharted role of cell senescence in rare diseases [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2025, 20(1): 465.
- [29] Miwa S, Kashyap S, Chini E, *et al.* Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e158447.
- [30] Adlimoghaddam A. Mitochondrial dysfunction in aging and age-related disorders [J]. *Aging Dis*, 2025, 16(5): 2495-2497.
- [31] Chen X Y, Wang D M, Zhou Y, *et al.* The critical role of mitophagy in cell senescence-mediated pulmonary fibrosis and potential therapeutic strategies [J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 565.
- [32] Liu S Q, Xi Q, Li X N, *et al.* Mitochondrial dysfunction and alveolar type II epithelial cell senescence: The destroyer and rescuer of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1535601.
- [33] Basilicata M G, Sommella E, Scisciola L, *et al.* Multi-omics strategies to decode the molecular landscape of cellular senescence [J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 111: 102824.
- [34] Bhardwaj S, Gautam R K, Kushwaha S. From senescence to scarring: Exploring TGF- β signaling in cellular aging, fibrotic remodeling, and pulmonary fibrosis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2025, 86: 29-39.
- [35] Bhatt J, Ghigo A, Hirsch E. PI3K/Akt in IPF: Untangling fibrosis and charting therapies [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1549277.
- [36] 罗成, 叶远航, 柯佳. 中药基于 PI3K/Akt 信号通路治疗肺纤维化的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2025, 42(4): 311-321.
- [37] Ma X Y, Jiang M N, Ji W Q, *et al.* The role and regulation of SIRT1 in pulmonary fibrosis [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 338.
- [38] Wang X Z, Zhu Y Y, Liu H L, *et al.* Nitazoxanide alleviates experimental pulmonary fibrosis by inhibiting the development of cellular senescence [J]. *Life Sci*, 2025, 361: 123302.
- [39] Ren Y J, Sun T Q, Lu Y, *et al.* rhCC16 suppresses cellular senescence and ameliorates COPD-like symptoms by activating the AMPK/Sirt1-PGC-1- α -TFAM pathway to promote mitochondrial function [J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(8): e70566.
- [40] Cheng Y, Jiao Y, Wei W, *et al.* FBR2 modulates ferroptosis via the SIRT3/p53 pathway to ameliorate pulmonary fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1509665.
- [41] Jing X Y, Sun W, Yang X Y, *et al.* CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) homologous protein promotes alveolar epithelial cell senescence via the nuclear factor-kappa B pathway in pulmonary fibrosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 143: 106142.
- [42] Gao A Y, Diaz Espinosa A M, Giani F, *et al.* Pim-1 kinase is a positive feedback regulator of the senescent lung fibroblast inflammatory secretome [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 323(6): L685-L697.
- [43] Liu D, Guan Y. Mechanism of action of miR-15a-5p and miR-152-3p in paraquat-induced pulmonary fibrosis through Wnt/ β -catenin signaling mediation [J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17662.
- [44] Liu J L, Wang J Y, Xiong A Y, *et al.* Mitochondrial quality control in lung diseases: Current research and future directions [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1236651.
- [45] Wang X F, Lu W Z, Xia X Y, *et al.* Selenomethionine mitigate PM_{2.5}-induced cellular senescence in the lung via attenuating inflammatory response mediated by cGAS/STING/NF- κ B pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 247: 114266.
- [46] Zhang C Y, Zhong W J, Liu Y B, *et al.* EETs alleviate alveolar epithelial cell senescence by inhibiting endoplasmic reticulum stress through the Trim25/Keap1/Nrf2 axis [J]. *Redox Biol*, 2023, 63: 102765.
- [47] Hu M, Guan X H, Wang L F, *et al.* Endothelial CD38-induced endothelial-to-mesenchymal transition is a pivotal driver in pulmonary fibrosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 82(1): 30.
- [48] 梁元钰, 吕晓东, 庞立健, 等. 肺痹、肺痿思辨 [J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(5): 2091-2095.
- [49] 冯嘉文, 彭渊, 孙鑫, 等. 肺纤维化的中医药治疗研究进展 [J]. 世界中医药, 2025, 20(12): 2184-2188.
- [50] 曾梓苑, 陈生, 黄俊浩, 等. 国医大师晁恩祥运用养阴益气法治疗肺痿经验 [J]. 陕西中医, 2022, 43(10): 1442-1444.
- [51] 王三凤, 陈炜. 国医大师韩明向基于“金水相生, 培土生金”理论论治间质性肺疾病 [J]. 山西中医药大学学报, 2024, 25(2): 169-173.
- [52] 弓雪峰, 崔红生, 陈秋仪, 等. 国医大师王琦院士“象数形神气”中医原创思维在肺间质纤维化诊治中的应用 [J]. 中医学报, 2023, 38(1): 1-6.
- [53] 邓祥丽, 陈丽娟, 杨梅, 等. 基于国医大师颜德馨教授“衡法”理论管窥肺痿发病机制及治疗 [J]. 四川中医, 2024, 42(2): 6-9.
- [54] 孙明月, 王志英, 黄瑞欧. 国医大师周仲瑛教授辨治间质性肺疾病经验初探 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 4949-4951.
- [55] 纪娟, 王浩, 刘丹丽, 等. 张念志教授治疗特发性肺纤维化经验 [J]. 中医学报, 2017, 32(4): 517-519.
- [56] 叶燕燕, 黄依晴, 卢峰, 等. 严桂珍教授论治间质性肺

- 病经验 [J]. 福建中医药, 2023, 54(4): 47-48.
- [57] 刘琪, 田春燕. 李竹英教授从虚痰瘀郁辨治特发性肺纤维化经验总结 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(3): 392-395.
- [58] 吴金鹏, 张紫丹, 杨宏志. 王鹏从肺络病理论谈通络药在特发性肺纤维化中的应用 [J]. 湖北中医杂志, 2023, 45(5): 20-24.
- [59] 肖庆龄, 谌晓莉, 孙航成, 等. 朱启勇教授治疗肺纤维化经验探析 [J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(19): 61-63.
- [60] 莫丽莎, 肖晨晓, 朱卫娜, 等. 刘良倚“全程温法治疗肺纤维化”思想在系统性硬化症相关间质性肺病中的应用 [J]. 江西中医药大学学报, 2024, 36(2): 21-25.
- [61] 徐嘉, 庞立健, 刘创, 等. 基于络病理论浅谈特发性肺纤维化 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 277-279.
- [62] 怀宝赓, 姚鹏宇, 梁景乾, 等. 刘德山教授基于“疏散通络”法治疗特发性肺纤维化经验 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(6): 825-829.
- [63] 孟丽红, 薛晓明, 张晓梅. 从状态论治特发性肺纤维化 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1576-1579.
- [64] 王域辰, 焦扬, 李智鹏, 等. 名中医周平安以益气解毒法治疗特发性肺纤维化经验撷英 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(7): 1315-1318.
- [65] 施侠威, 沈悦倩, 邵婧怡, 等. 徐志瑛从《难经》“肺熟”理论辨治特发性肺纤维化思路探析 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4714-4717.
- [66] 张玉萱, 王鹏程, 贾立军. 基于“阳杀阴藏, 清衰散结”理论探析靶向衰老的中医抗肿瘤治疗 [J]. 上海中医药杂志, 2025, 59(9): 32-36.
- [67] 孟丽红, 关炜, 薛晓明. 中药靶向肺泡上皮细胞衰老治疗肺纤维化的研究进展 [J]. 中国现代医生, 2025, 63(26): 84-87.
- [68] Wu W J, Wu X H, Qiu L X, *et al.* Quercetin influences intestinal dysbacteriosis and delays alveolar epithelial cell senescence by regulating PTEN/PI3K/Akt signaling in pulmonary fibrosis [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(7): 4809-4822.
- [69] Hohmann M S, Habel D M, Coelho A L, *et al.* Quercetin enhances ligand-induced apoptosis in senescent idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts and reduces lung fibrosis *in vivo* [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60(1): 28-40.
- [70] Geng F, Xu M Y, Zhao L, *et al.* Quercetin alleviates pulmonary fibrosis in mice exposed to silica by inhibiting macrophage senescence [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 912029.
- [71] Wang L B, Lin F, Liu Y L, *et al.* Wogonin protects against bleomycin-induced mouse pulmonary fibrosis via the inhibition of CDK9/p53-mediated cell senescence [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1407891.
- [72] Li T Y, Wang J, Bai L, *et al.* Nobiletin's role in idiopathic pulmonary fibrosis via the PI3K/Akt/MDM2/p53 signaling pathway [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2026, 399(1): 225-242.
- [73] Lin Q, Fan W J, Chen Z Y, *et al.* Hesperetin alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by modulating cellular senescence and promoting impaired autophagy in a C1SD2-dependent manner [J]. *FASEB J*, 2025, 39(19): e71083.
- [74] Han D, Gong H Y, Wei Y, *et al.* Hesperidin inhibits lung fibroblast senescence via IL-6/STAT3 signaling pathway to suppress pulmonary fibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154680.
- [75] Xie W X, Deng L, Zhang X H, *et al.* Myricetin alleviates silica-mediated lung fibrosis via PPAR γ -PGC-1 α loop and suppressing mitochondrial senescence in epithelial cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(50): 27737-27749.
- [76] Zhang L, Tong X, Huang J Z, *et al.* Fisetin alleviated bleomycin-induced pulmonary fibrosis partly by rescuing alveolar epithelial cells from senescence [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 553690.
- [77] 刘颖, 李慧星, 邵琦, 等. 豆蔻明通过 mTOR-ROS 轴抑制肺成纤维细胞衰老的机制 [J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(5): 592-600.
- [78] Yuan S, Zuo B, Zhou S C, *et al.* Integrating network pharmacology and experimental validation to explore the pharmacological mechanism of astragaloside IV in treating bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2023, 17: 1289-1302.
- [79] Zheng Q, Lei F P, Hui S, *et al.* Ginsenoside Rb₁ relieves cellular senescence and pulmonary fibrosis by promoting Nrf2/QKI/Smad7 axis [J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(8): 2491-2509.
- [80] Zhang W X, Li K, Li W L, *et al.* Ginsenoside Rh₂ ameliorates pulmonary fibrosis via HSP70-dependent autophagic flux regulation and senescence arrest [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 353: 120448.
- [81] Zeng Q, Luo Y Y, Sang X X, *et al.* Senegenin attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting oxidative-stress-induced epithelial cell senescence through activation of the Sirt1/PGC-1 α signaling pathway [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(6): 675.
- [82] Zhou Q, Yi G, Chang M Y, *et al.* Activation of Sirtuin3 by honokiol ameliorates alveolar epithelial cell senescence in experimental silicosis via the cGAS-STING pathway [J]. *Redox Biol*, 2024, 74: 103224.

- [83] Xiong D, Gao F, Shao J B, *et al.* Arctiin-encapsulated DSPE-PEG bubble-like nanoparticles inhibit alveolar epithelial type 2 cell senescence to alleviate pulmonary fibrosis via the p38/p53/p21 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1141800.
- [84] Chu L H, Zhuo J Z, Huang H H, *et al.* Tetrandrine alleviates pulmonary fibrosis by inhibiting alveolar epithelial cell senescence through PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 969: 176459.
- [85] Guo H C, Chen J J, Yu H X, *et al.* Activation of Nrf2/ARE pathway by Anisodamine (654-2) for Inhibition of cellular aging and alleviation of Radiation-Induced lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124: 110864.
- [86] Zhao X X, Zhou S X, Sheng Z Y, *et al.* Parishin alleviates pulmonary fibrosis by reducing CD38 levels in naturally aging mice [J]. *Rejuvenation Res*, 2025, 28(1): 25-32.
- [87] 陈宏, 宋倩男, 齐鑫, 等. 基于化学蛋白质组学技术揭示雷公藤甲素抑制肺周细胞衰老的作用机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2026, 28(5): 1-6.
- [88] Ding C C, Guo Z Z, Liao Q, *et al.* Network pharmacology and machine learning reveal salidroside's mechanisms in idiopathic pulmonary fibrosis treatment [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 9453-9467.
- [89] Chen S W, Yuan A, Fan S W, *et al.* Isorhapontigenin alleviates pulmonary fibrosis by inhibiting oxidative stress-induced senescence via STAT3/PRDX2 signals in alveolar epithelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 163: 115287.
- [90] Li Y J, Chen R Y, Wu J Z, *et al.* Salvianolic acid B protects against pulmonary fibrosis by attenuating stimulating protein 1-mediated macrophage and alveolar type 2 cell senescence [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(2): 620-635.
- [91] 张会哲. 基于自噬和衰老探讨白藜芦醇缓解肺纤维化的作用及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [92] Feng F C, Wang Z C, Li R F, *et al.* Citrus alkaline extracts prevent fibroblast senescence to ameliorate pulmonary fibrosis via activation of COX-2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108669.
- [93] 王璇, 徐泳, 罗子宸, 等. 基于网络药理学探索桔梗治疗肺纤维化的作用机制 [J]. 药学报, 2021, 56(11): 2957-2967.
- [94] 范卫锋. 冬虫夏草繁育品抗肺纤维化作用与机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [95] 商丹丹, 周鸿, 黄蔓如, 等. 华山参通过 TGF- β 1/Smad3 通路对体外纤维化的调节作用 [J]. 天津中医药大学学报, 2024, 43(6): 523-530.
- [96] Pu X Y, Li X D, Liu B H, *et al.* An AMPK-centric strategy: Foenumoside B coordinates PINK1/Parkin-mediated mitophagy with Nrf2/HO-1 antioxidant signaling to resolve oxidative stress in radiation-induced lung injury [J]. *FASEB J*, 2025, 39(22): e71225.
- [97] Zhou X Q, Tan F, Zhang S X, *et al.* Deciphering the underlying mechanisms of Sanleng-Ezhu for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis based on network pharmacology and single-cell RNA sequencing data [J]. *Curr Comput Aided Drug Des*, 2024, 20(6): 888-910.
- [98] Zhou Y H, Su W, Xu M Z, *et al.* Maimendong Decoction modulates the PINK1/Parkin signaling pathway alleviates type 2 alveolar epithelial cells senescence and enhances mitochondrial autophagy to offer potential therapeutic effects for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 345: 119568.
- [99] 李洋, 周禹, 张振豪, 等. 补阳还五汤防治特发性肺纤维化机制研究 [J]. 国医论坛, 2023, 38(5): 68-72.
- [100] 罗朝磊, 渠景连. 基于博来霉素诱导的 A549 细胞衰老探讨补阳还五汤改善特发性肺纤维化的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(5): 11-20.
- [101] 闫亚男, 梁玉磊, 王杰鹏, 等. 升陷汤调节 Wnt3a/ β -catenin 信号途径介导的细胞衰老改善特发性肺纤维化大鼠肺功能 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(12): 31-38.
- [102] Wang J, Zhao Y, Wei Y, *et al.* Mai-Wei-Yang-Fei Decoction protects against pulmonary fibrosis by reducing telomere shortening and inhibiting AECII senescence via FBW7/TPP1 regulation [J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156682.
- [103] 王单, 徐泳, 黄同杏, 等. 麦味养肺汤通过调控 p53/p21 信号通路抑制II型肺泡上皮细胞衰老抗肺纤维化的作用机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(6): 754-763.
- [104] 徐泳. 麦味养肺汤通过 p53 抑制肺成纤维细胞衰老抗肺纤维化的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [105] 孙玉洁, 刘一凡, 吕文亮, 等. 清燥救肺汤对肺纤维化小鼠细胞衰老和 NLRP3/IL-1 β 信号通路的影响 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(13): 2467-2473.
- [106] Zhou S Y, Peng L, Wang Y, *et al.* Bazibushen attenuates fibroblast senescence in silica-induced pulmonary fibrosis via FoxO1/PINK1/Parkin axis [J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156714.
- [107] Zuo B, Zuo L, Du X Q, *et al.* Yiqi Huayu Decoction alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats by inhibiting senescence [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1033919.
- [108] Du K, Wen X J, Zhu J, *et al.* Yi-Fei-Tong-Bi Decoction alleviates bleomycin induced pulmonary fibrosis in mice

- [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2025, 19: 3983-3995.
- [109] 蔡宇, 王宇, 沈俊岭, 等. 金水缓纤方调控 CD38/NAD⁺-SIRT1 轴延缓 AEC2s 细胞衰老抗肺纤维化的机制研究 [J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(15): 1153-1162.
- [110] 王宇, 游梦月, 余本嫚, 等. 金水缓纤方通过 p53-KRT8 信号通路减轻 HPAEPICS 细胞衰老和分化障碍改善肺纤维化的作用机制 [J]. 海南医科大学学报, 2026, 32(4): 258-268.
- [111] 哈希睿. 参龙煎剂调控 cGAS-STING 信号通路改善细胞衰老防治 IPF 的分子机制 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2025.
- [112] 冯家腾, 马先, 李轩年, 等. 通过血清药物化学和网络药理学探索益肺通络方治疗特发性肺纤维化的活性成分和作用机制 [J]. 中药材, 2025, 48(1): 119-128.
- [113] 张伟洲, 徐泳, 韩迪, 等. 党参平肺活血汤治疗肺纤维化作用机制的网络药理学和分子对接研究 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(6): 1165-1173.
- [114] Han X R, Zhang A J, Meng Z Q, *et al.* Bioinformatics analysis based on extracted ingredients combined with network pharmacology, molecular docking and molecular dynamics simulation to explore the mechanism of Jinbei Oral Liquid in the therapy of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(18): e38173.
- [115] Sun X J, Zhao J W, Ma Y T, *et al.* Combatting pulmonary fibrosis with *Astragalus membranaceus*: A review of active components and multifaceted mechanisms [J]. *Chin Herb Med*, 2026, 18(3): 541-554.

[责任编辑 赵慧亮]