黄酮类中药单体对肺纤维化信号通路调控作用的研究进展Δ

蒙建华[1*],刘　锐[2],潘　玲[2#],罗珍贞[2],宋伟贤[1],陆　珏[1](1.广西中医药大学研究生院,南宁　530004;2.广西中医药大学附属瑞康医院呼吸与危重症医学科,南宁　530001)

中图分类号　R96;R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2023)18-2293-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.18.22

摘　要　肺纤维化是一种慢性、进行性、不可逆的间质性肺疾病,目前尚无治疗肺纤维化的特效药。许多中药单体表现出对肺纤维化具有潜在的治疗价值,其中以黄酮类化合物为主要代表。黄芪总黄酮、灯盏花乙素等可通过干预转化生长因子-β/果蝇MAD蛋白信号通路减轻炎症细胞浸润,减轻肺损伤和细胞外基质(ECM)沉积;镰形棘豆总黄酮、红景天苷可通过介导JAK/信号转导及转录激活因子信号通路抑制肺组织炎症反应,阻止上皮间质转化(EMT)进程;槲皮素、银杏叶提取物等可通过抑制核因子κB信号通路来减少巨噬细胞凋亡,发挥抗肺纤维化作用;漆黄素、原花青素可通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,促使肌成纤维细胞形态学恢复,减少ECM沉积;柚皮素、木犀草素可通过NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3信号通路抑制巨噬细胞焦亡和炎症反应,改善肺功能及肺组织损伤;余甘子醇提物、毛蕊异黄酮可通过激活核转录因子红系2相关因子2/抗氧化响应元件信号通路,改善肺组织炎症损伤和纤维化;异甘草素则可通过抑制胞外信号调节激酶信号通路阻止上皮细胞表型转化,逆转EMT进展。后续学者可考虑开发适当的药物载体,提高其生物利用度,深入研究药物的作用靶点和途径,为黄酮类中药单体走向临床实践提供依据。

关键词　肺纤维化;黄酮类;中药单体;作用机制;信号通路

Research progress of the regulation effect of traditional Chinese medicine monomer of flavonoids on the pulmonary fibrosis signaling pathway

MENG Jianhua[1], LIU Rui[2], PAN Ling[2], LUO Zhenzhen[2], SONG Weixian[1], LU Jue[1] (1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530004, China; 2. Dept. of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

ABSTRACT　Pulmonary fibrosis is a chronic, progressive and irreversible interstitial lung disease. At present, there is no specific drug for the treatment of pulmonary fibrosis, and many TCM monomers have potential therapeutic value for pulmonary fibrosis, among which flavonoids are the main representative. For example, total flavones of *Astragalus memeranaceus* and scutellarin can reduce inflammatory cell infiltration, lung injury and extracellular matrix (ECM) deposition by interfering with transforming growth factor-β_1/drosophila MAD protein signaling pathway. Total flavonoids of *Oxytropis falcata* Bunge and salidroside can inhibit lung inflammation by mediating JAK/signal transduction and transcriptional activator signaling pathway, and prevent the epithelial interstitial transition (EMT) process. Quercetin and *Ginkgo biloba* leaf extract can reduce the apoptosis of macrophages by inhibiting the nuclear factor-κB signaling pathway and play an anti-pulmonary fibrosis role. Urushetin and proanthocyanidins can promote the morphological recovery of myofibroblasts and reduce ECM deposition through the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target protein of rapamycin signaling pathway. Naringin and luteolin can inhibit scorch death of macrophage and inflammation response, and improve lung function and lung tissue injury through NOD-like receptor heat protein domain related protein 3 signaling pathway. The ethanol extract of *Phyllanthus emblica* and calycosin can improve the inflammatory injury and fibrosis of lung tissue by activating the signaling pathway of nuclear transcription factor erythro2-related factor 2/antioxidant response element. Isogliquiritin can inhibit the phenotypic transformation of epithelial cells and reverse EMT progression by inhibiting extracellular signal-regulating kinase signaling pathway. In the future, scholars should consider developing appropriate drug carriers to improve their bioavailability and further study drug targets and pathways, to provide evidence for the development of traditional Chinese medicine monomers of flavonoids into clinical practice.

KEYWORDS　pulmonary fibrosis; flavonoid; traditional Chinese medicine monomer; mechanism; signaling pathway

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目(No.81860829);广西自然科学基金项目(No.2020GXNSFAA297158);广西中医药大学自然科学研究项目(No.2019MS031)

***第一作者**　硕士研究生。研究方向:中西医结合防治呼吸系统疾病。E-mail:821302161@qq.com

\#**通信作者**　主任医师,教授,硕士生导师。研究方向:中西医结合防治呼吸系统疾病。E-mail:215678120@qq.com

肺纤维化（pulmonary fibrosis，PF）是呼吸系统疾病中常见的慢性、间质性肺疾病，其特征是进行性呼吸困难，随着病情进展患者可能出现呼吸衰竭，而致死亡。PF患者确诊后的中位生存期较短，预后极差[1]。目前，PF治疗方法十分有限，临床以抗肺纤维化药物及肺移植为主要手段[2]。由于PF患者通常合并其他并发症，在使用抗肺纤维化药物时易受并发症的限制，治疗效果往往不甚理想。而肺移植成本过高，且存在器官匮乏、受体适应性差等问题，难以成为治疗首选[3]。因此，开发更适宜的治疗药物成为治疗PF亟待解决的问题。

黄酮类中药单体作为中医药宝库中的重要药效成分，具有一定的抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡等作用[4]。黄酮类化合物是一种含有2-苯基色原酮结构的天然化合物[5]，代表成分有黄芪总黄酮、槲皮素、姜黄素、银杏叶提取物、异甘草素等。大量研究发现，黄酮类化合物具有显著改善PF的作用，但学界对其作用机制尚无统一认识。基于此，本文综述了黄酮类中药单体对PF信号通路调控作用的研究进展，以期为黄酮类中药单体治疗PF的相关研究和药物研发提供参考。

1 TGF-β1/Smad信号通路相关机制

1.1 TGF-β1/Smad信号通路与PF的关系

转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）是一种调节细胞增殖、分化、凋亡及迁移的多功能因子，目前较多观点认为TGF-$β_1$在调控PF过程中发挥了重要作用[6]。TGF-$β_1$广泛存在于内皮细胞、免疫细胞及成纤维细胞中，经多肽复合物催化为成熟的TGF-$β_1$后与其受体（T$β_1$）结合，可激活果蝇MAD蛋白（Smad）经典和非经典信号途径，参与生物学进程[7]。T$β_1$可促使Smad2/3磷酸化，招募Smad4形成三元复合物进入细胞核，进而参与下游促PF靶基因转录，引起PF[8]。与Smad2/3、Smad4不同，Smad7是PF的负向调控因子，能够阻断Smad生成以拮抗TGF-$β_1$，同时，Smad7也能与T$β_1$受体结合，进而阻止Smad2/3磷酸化，从而发挥调节肺组织损伤的作用[9]。

1.2 黄酮类中药单体通过调控TGF-$β_1$/Smad信号通路改善PF

徐昌君等[10]前期研究发现，黄芪总黄酮能够明显改善博来霉素（bleomycin，BLM）诱导的PF模型小鼠肺泡炎症及肺组织胶原蛋白沉积，抑制肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）及TGF-$β_1$蛋白表达，且黄芪总黄酮组的治疗效果显著优于黄芪多糖组和黄芪皂苷对照组。该团队研究还发现，黄芪总黄酮可能通过调节微小RNA-21（miRNA-21）/ miRNA let-7d减少TGF-$β_1$产生，同时增强Smad7信号传导，抑制Smad3磷酸化，有效改善PF小鼠上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）相关指标α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）和E-钙黏蛋白的表达，减轻肺功能损伤和肺组织结构紊乱，提示黄芪总黄酮可能通过TGF-$β_1$/Smad信号通路抑制炎症反应和胶原纤维蛋白分泌，阻止EMT表达，来发挥抗PF作用[11]。

张旭等[12]在缺氧诱导的肺组织炎症模型大鼠中发现，予模型大鼠灯盏花素干预后，大鼠肺泡炎症因子TNF-α的表达显著减少，炎症细胞浸润及肺组织水肿均被逆转，TGF-$β_1$、Smad4及mRNA表达水平均显著下调，Ⅰ型胶原蛋白（type Ⅰ collagen，Col Ⅰ）水平同步下降，推测灯盏花素能够通过TGF-$β_1$/Smad4信号通路抑制PF早期肺泡炎症。丘圆圆[13]研究表明，灯盏花乙素对肺纤维灶同样具有明显的改善作用，体内外实验均表明，灯盏花乙素能明显降低TGF-$β_1$敏感性，减少下游因子Smad2/Smad3磷酸化，抑制肺成纤维细胞表型转化标志物纤连蛋白（fibronectin，FN）、α-SMA和Col Ⅰ等的表达，减缓EMT进程以改善PF。可见，灯盏花乙素对PF早期肺泡炎症和中后期的肺纤维灶的改善作用均可能与TGF-$β_1$/Smad信号通路相关。

Li等[14]用苦参碱衍生物对TGF-$β_1$诱导的人胚肺成纤维细胞（MRC-5）PF模型进行预处理后发现，苦参碱衍生物能够显著降低MRC-5细胞存活率，使TGF-$β_1$与T$β_1$结合受限、Smad2/3水平下调、胶原沉积物减少、细胞质向细胞核移位受阻，提示苦参碱衍生物可能通过TGF-$β_1$/Smad信号通路来抑制MRC-5细胞的增殖与活化，从而改变细胞生物学形态，治疗PF。此外，刘勇等[15]以BLM诱导的PF模型大鼠为对象的研究也证实，苦参素可通过抑制TGF-$β_1$/Smad信号通路，减轻大鼠肺泡炎症及纤维化程度。

皮娜[16]在脂多糖诱导的急性肺损伤及BLM诱导的PF小鼠中发现，黄藤素可通过抑制核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）p65蛋白的表达，减少炎症因子TNF-α、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、IL-8释放，减轻急性肺损伤，同时下调PF小鼠肺组织丙二醛（malondialdehyde，MDA）及超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）氧化应激水平，从而降低TGF-$β_1$、Smad2/3活性，提高上皮标志物E-钙黏蛋白的表达，下调间质细胞标志物α-SMA、Col Ⅰ蛋白的表达，提示黄藤素可通过NF-κB/TGF-$β_1$/Smad信号通路抑制氧化应激，减轻急性肺损伤，降低细胞外基质（extracellular matrix，ECM）沉积，从而抑制EMT进程以治疗PF。

2 JAK/STAT信号通路相关机制

2.1 JAK/STAT信号通路与PF的关系

Janus激酶（JAK）家族是一种非跨膜酪氨酸激酶，广泛存在于各类细胞中[17]。细胞质中信号转导及转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）家族作为JAK的下游靶点，在细胞信号传导与转录中具有十分重要的作用[18]。JAK/STAT信号通路参与了PF发生发展的多个生物学进程，包括炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等。JAK/STAT信号通路能被多种细胞因子及干扰素介导，如炎症因子IL-4、IL-6和IL-13以及

促纤维因子TGF-β_1等[19]。当JAK/STAT信号通路受到细胞因子刺激时，STAT转录因子首先被激活并释放信号传导至下游JAK，JAK家族通过介导STAT1、STAT3发生磷酸化以激活JAK/STAT信号通路，进而将信号传导至细胞核内参与转录，诱导成纤维细胞活化，促进PF的形成[20]。

2.2 黄酮类中药单体通过调控JAK/STAT信号通路改善PF

李欣泽等[21]通过动物实验发现，镰形棘豆总黄酮能够明显改善BLM诱导的大鼠PF，其机制可能与镰形棘豆总黄酮能抑制纤维蛋白α-SMA、Col Ⅰ、Col Ⅲ表达，减少基质蛋白过度沉积和EMT的影响，进而减轻PF程度有关。该团队还发现，镰形棘豆总黄酮对人胚肺成纤维细胞同样具有显著的改善作用，能降低炎症因子TNF-α、IL-1β的表达，增加细胞因子信号传导抑制因子3的表达，下调JAK1、STAT1蛋白表达，并降低ECM产物及纤维化蛋白中α-SMA、Col Ⅰ、Col Ⅲ的含量，且镰形棘豆总黄酮的上述改善效果与吡非尼酮相当，表明镰形棘豆总黄酮改善PF的可能机制与抑制JAK1/STAT1信号通路相关[22]。

虢强等[23]研究发现，红景天苷对盲肠结扎穿孔诱导的脓毒症急性肺损伤及PF小鼠具有明显的改善作用，其可降低急性肺损伤过程中释放的炎症因子IL-6、IL-4、IL-10水平，并下调JAK2、STAT3蛋白表达，抑制肺组织中纤维化产物波形蛋白、α-SMA、FN、Col Ⅰ表达，提示红景天苷可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路减少炎症反应，促进胶原纤维降解，发挥抗PF作用。

3 NF-κB信号通路相关机制

3.1 NF-κB信号通路与PF的关系

NF-κB作为Rel蛋白家族中的重要一员，在参与细胞因子的炎症、转录、增殖、分化等生物学过程中表现突出。NF-κB信号通路通常由经典与非经典途径激活：Toll样受体、IL家族及TNF-α等受体作为经典途径中的上游活化因子，可通过联合IκB激酶β（IκB kinase β，IKK β）复合物在丝氨酸残基处发生磷酸化以降解IκB；降解后的IκB可生成p65和p50蛋白，进而促使NF-κB从细胞质转移到细胞核，完成NF-κB靶基因的经典转录[24]。非经典途径则通过E3连接酶降解TNF受体相关因子3并激活IKK α来完成，进而诱导p100、p50和p52蛋白磷酸化，实现细胞因子特异性转录[25]。激活后的NF-κB又能反向释放IL-1β、IL-6、IL-10、TNF-α等炎症因子，进一步扩大炎症反应，形成复杂且循环的炎症环路[26]。

3.2 黄酮类中药单体通过调控NF-κB信号通路改善PF

Verma等[27]对放射性肺损伤及PF小鼠开展的研究表明，槲皮素不仅可以抑制IL-6、IL-18、IL-1β、TNF-α等炎症因子的释放，阻断NF-κB信号通路，下调凋亡因子胱天蛋白酶3（caspase-3）、体内活性氧（reactive oxygen species，ROS）和一氧化氮水平，减轻肺组织DNA损伤，而且能够改善TGF-β_1/Smad3介导的PF，降低α-SMA蛋白表达，提示该机制可能与槲皮素抑制NF-κB信号通路，从而减少细胞凋亡、清除氧自由基、缩小炎症级联反应相关。此外，门翔等[28]发现，槲皮素可呈剂量依赖地降低PF小鼠肺组织中TGF-β_1和p38丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinases，MAPK）蛋白表达，阻止NF-κB信号传导，抑制TNF-α、IL-6、IL-8等炎症因子释放，减少炎症及纤维细胞浸润，其机制可能与槲皮素能抑制NF-κB信号通路、调控炎症及PF介质表达有关。

Pan等[29]研究发现，银杏叶提取物能够明显减少炎症因子NF-κB释放，促进M1/M2巨噬细胞平衡，抑制细胞凋亡相关蛋白B细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）、Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X，Bax）、caspase-3、caspase-9表达，下调TGF-β_1及α-SMA促纤维相关蛋白，从而发挥改善PF作用。此外，黄茹妍等[30]研究发现，银杏叶提取物不仅能够抑制PF模型大鼠肺组织中NF-κB p65的含量，下调IL-4及人干扰素-γ表达，而且可以平衡Th1/Th2细胞因子，明显改善大鼠肺组织炎症及纤维化程度。该研究认为，银杏叶提取物可能通过阻断NF-κB信号通路来平衡M1/M2巨噬细胞和Th1/Th2细胞因子，抑制巨噬细胞极化和过度凋亡，发挥抗PF作用。

张少波等[31]基于PF模型小鼠的研究结果提示，姜黄素可改善PF模型小鼠肺部形态学变化，提高小鼠肺组织的抗氧化能力，其机制可能与姜黄素能通过抑制NF-κB信号通路，降低SOD、MDA表达，下调血清中TNF-α、IL-6含量，同时降低纤维化肺组织中羟脯氨酸（hydroxyproline，HYP）水平有关。杨青等[32]还发现，姜黄素能够通过沉默信息调节因子1（sirtuin 1，SIRT1）/NF-κB通路唤醒细菌性肺炎幼鼠的免疫应答并改善PF，其机制可能是姜黄素可通过抑制NF-κB信号通路改善氧化应激，提高机体免疫调节水平，抑制肺组织细胞凋亡，从而发挥抗PF作用。

4 PI3K/Akt/mTOR信号通路相关机制

4.1 PI3K/Akt/mTOR信号通路与PF的关系

磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）是一种与细胞增殖、凋亡、代谢相关的脂质激酶，具有活性的PI3K可作用于下游的蛋白激酶B（protein kinase B，Akt），进而活化PI3K/Akt信号通路下游的调节因子，如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）、缺氧诱导因子1α和重组人蛋白，从而参与生物学进程[33]。PI3K/Akt/mTOR信号通路与PF的发生发展密切相关。其中，PI3K的α和γ亚型因子在肺成纤维细胞表面高度表达，PI3K介导的TGF-β_1诱导

因子可能参与了自噬小体膜形成与分化过程，从而间接影响PF[34]；磷酸化的Akt1和Akt2可调控肺泡上皮细胞凋亡及巨噬细胞极化，自噬小体mTORC2则可在干扰素调节因子4的刺激下参与巨噬细胞极化，促使肺组织炎症及纤维化[35]。

4.2 黄酮类中药单体通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路改善PF

袁婷[36]通过体内外实验发现，漆黄素能够显著改善BLM诱导的PF小鼠肺组织炎症及纤维化程度，并且对TGF-β_1刺激的人肺成纤维细胞的增殖、分化、迁移等有明显抑制作用，能降低成纤维细胞活性及PI3K、Akt、mTOR磷酸化表达，减少FN、Col Ⅰ、α-SMA蛋白及mRNA产生。这表明，漆黄素可能通过阻断PI3K/Akt/mTOR信号通路，从而抑制人肺成纤维细胞增殖、活化，减少细胞迁移，抑制成纤维细胞表型转化，激活PF保护机制。

李江[37]研究发现，在TGF-β_1诱导的小鼠胚胎成纤维细胞（NIH3T3）中，与TGF-β_1组相比，原花青素治疗组与PI3K抑制剂组均能明显抑制细胞增殖活力，缩小肺组织中肌成纤维细胞，降低TGF-β_1、PI3K、Akt表达，下调胶原沉积产物α-SMA、Col Ⅰ的表达，提示原花青素可能通过抑制TGF-β_1，进而阻断PI3K/Akt信号通路，抑制肺成纤维细胞增殖、分化，减少成纤维细胞胶原蛋白合成，促进肺组织肌成纤维细胞发生形态学改变，增强抗PF敏感性。

5 NLRP3信号通路相关机制

5.1 NLRP3信号通路与PF的关系

NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）是一种细胞信号传导的炎症小体，由免疫受体蛋白、凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis-associated speck-like protein，ASC）和caspase-1前体蛋白构成，主要存在于免疫细胞和炎症细胞中。当机体受到氧化应激、钾离子外泄、线粒体功能障碍等刺激时，细胞或病原微生物可冲破病原体相关分子模式和其他模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs）构成的免疫防线，激活NLRP3；活化的NLRP3进一步催化成熟肺泡巨噬细胞释放IL-1β和IL-18，促使肺组织炎症细胞浸润及胶原产物沉积；同时，肺泡上皮细胞中过表达的NLRP3能够释放TGF-β_1，扩大炎症级联反应，加快EMT进程，进而加重PF[38]。

5.2 黄酮类中药单体通过调控NLRP3信号通路改善PF

蒋怡芳等[39]将不同浓度的柚皮素作用于BLM诱导的PF小鼠后发现，随着柚皮素浓度升高，小鼠肺组织中NLRP3、ASC、caspase-1蛋白及mRNA的表达越少，IL-1β和IL-18的释放受到抑制，TGF-β_1、Col Ⅰ、α-SMA和波形蛋白水平均显著降低，E-钙黏蛋白水平显著升高，肺组织损伤显著改善，ECM及沉积物明显减少。其机制可能是柚皮素通过抑制NLRP3信号通路阻止细胞焦亡而发挥抗炎、抗PF作用。宋占帅[40]用木犀草素对PF模型大鼠和肺泡巨噬细胞进行的体内外干预研究也证实，木犀草素可能通过阻断NLRP3/IL-1β/TGF-β_1信号通路来抑制巨噬细胞焦亡和炎症因子分泌，从而减轻肺组织炎症及纤维化。

6 Nrf2/ARE信号通路相关机制

6.1 Nrf2/ARE信号通路与PF的关系

核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）是一种对氧化应激高度敏感的细胞转录因子；抗氧化响应元件（antioxidant response element，ARE）在细胞核内与Nrf2结合，可启动下游调节因子血红素加氧酶1（heme oxygenase 1，HO-1）、谷胱甘肽过氧化物酶、醌氧化还原酶[NAD（P）H：quinone oxidoreductase 1，NQO1]、SOD以及过氧化氢酶（catalase，CAT）等，这对于维持机体氧化还原内环境具有重要意义[41]。

氧化还原失衡是PF形成的重要环节，当氧化剂刺激肺泡细胞时，机体在应激状态下产生大量ROS及活性氮以启动氧化应激反应，触发线粒体功能障碍，导致DNA损伤等，同时诱导肺泡Ⅱ型上皮细胞凋亡、M2巨噬细胞极化及肺组织肌成纤维细胞异常增殖，进而推动PF进展。Nrf2/ARE信号通路作为经典的抗氧化通路，一方面，其能促使大量抗氧化酶产生以抑制氧化应激反应，从而保护肺泡细胞；另一方面，其能通过抑制肺组织炎症损伤来减少炎症细胞浸润，改善肺泡塌陷引起的肺纤维化增生[42]。

6.2 黄酮类中药单体通过调控Nrf2/ARE信号通路改善PF

张玉蝶等[43]在二氧化硅诱导的PF模型小鼠中发现，余甘子醇提物能够显著改善模型小鼠肺组织炎症损伤，恢复肺组织形态结构，增加Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达，提高血清中SOD、CAT等抗氧化酶的含量，减少肺纤维化产物HYP的沉积。该研究表明，余甘子醇提物可能通过激活Nrf2/ARE信号通路、提高机体抗氧化能力、清除氧自由基、减轻肺组织氧化损伤来改善PF。

7 ERK信号通路相关机制

7.1 ERK信号通路与PF的关系

胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）信号通路是MAPK家族中的重要成员，其参与了细胞凋亡、分化、代谢等生物学效应。抑制ERK信号通路能够减少ECM沉积和肺成纤维细胞增殖，从而减少促纤维因子诱导的肺组织损伤及纤维化[44]。

7.2 黄酮类中药单体通过调控ERK信号通路改善PF

蔡风林等[45]研究发现，异甘草素能够抑制PF模型细胞（A549）MAPK、ERK的表达，下调N-钙黏蛋白、波形

蛋白、α-SMA、FN等EMT转录蛋白，上调E-钙黏蛋白及mRNA水平，逆转上皮细胞向成纤维细胞形态转变，抑制肺成纤维细胞增殖、迁移、侵袭，其机制可能是异甘草素阻断了TGF-β_1介导的MAPK/ERK信号通路，恢复A549细胞上皮样改变，从而抑制成纤维细胞增殖、活化、迁移，阻止EMT进程，进而改善PF。

8 总结与展望

PF的发展是由诸多因素共同参与的结果，中药单体改善PF具有多靶点、多途径、多通路的特点，目前以黄酮类化合物研究居多。其中，黄芪总黄酮、灯盏花乙素、苦参碱、黄藤素能够通过干预TGF-β_1/Smad信号通路减轻炎症细胞浸润，改善PF模型动物急性肺损伤和ECM沉积；镰形棘豆总黄酮、红景天苷可通过介导JAK/STAT信号通路抑制肺组织炎症反应，阻止EMT进程；槲皮素、银杏叶提取物、姜黄素可通过抑制NF-κB信号通路减少巨噬细胞凋亡，平衡M1/M2巨噬细胞和Th1/Th2细胞因子、提高免疫调节，发挥抗PF作用；漆黄素、原花青素可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路调节肺成纤维细胞增殖、迁移及表型转化，减少ECM沉积，提高抗PF作用；柚皮素、木犀草素可通过NLRP3信号通路抑制巨噬细胞焦亡和炎症反应，改善肺功能及肺组织损伤，减少肺纤维灶形成；余甘子醇提物、毛蕊异黄酮可通过激活Nrf2/ARE信号通路改善肺组织炎症损伤和纤维化；异甘草素则可通过抑制ERK信号通路阻止上皮细胞表型转化，抑制成纤维细胞增殖、活化、迁移，延缓PF进程。

值得注意的是，虽然黄酮类中药单体对PF的作用研究取得了一定成效，但目前相关研究成果大部分仍停留在动物及细胞实验阶段，缺乏相对有效的临床数据，因此难以客观评价其治疗价值；PF介导信号通路的分子机制是错综复杂而非独立存在的，现有研究往往仅对单一通路进行了探讨，缺乏不同靶点相互串联的机制探讨；此外，虽然大部分黄酮类中药单体毒理学研究短期内提示具有良好的安全性，但由于其水溶性较差，生物利用度较低，可能引起胃肠道不良反应，且对于长期使用产生的肝肾功能损害、致突变、致癌等毒副作用尚未明确，药物的安全性及时效性问题有待商榷。

总之，黄酮类中药单体对PF信号通路调控作用具有潜在的治疗价值，后续学者可考虑开发适当的药物载体，提高其生物利用度，并结合药物代谢组学、网络药理学、生物信息学等途径深入研究药物的作用靶点和途径，为黄酮类中药单体走向临床实践提供循证依据。

参考文献

[1] CUI F P, SUN Y, XIE J Q, et al. Air pollutants, genetic susceptibility and risk of incident idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Eur Respir J, 2023, 61(2): 2200777.

[2] GEORGE P M, WELLS A U, JENKINS R G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(8): 807-815.

[3] SCHÄFER S C, FUNKE-CHAMBOUR M, BEREZOWSKA S. Idiopathic pulmonary fibrosis-epidemiology, causes, and clinical course[J]. Pathologe, 2020, 41(1): 46-51.

[4] WEN K M, FANG X C, YANG J L, et al. Recent research on flavonoids and their biomedical applications[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(5): 1042-1066.

[5] BAILLY C. The subgroup of 2'-hydroxy-flavonoids: molecular diversity, mechanism of action, and anticancer properties[J]. Bioorg Med Chem, 2021, 32: 116001.

[6] SU J, MORGANI S M, DAVID C J, et al. TGF-β orchestrates fibrogenic and developmental EMTs via the RAS effector RREB1[J]. Nature, 2020, 577(7791): 566-571.

[7] DERYNCK R, BUDI E H. Specificity, versatility, and control of TGF-β family signaling[J]. Sci Signal, 2019, 12(570): eaav5183.

[8] MU M, ZUO S, WU R M, et al. Ferulic acid attenuates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation via inhibition of TGF- β/Smad signaling pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 4107-4115.

[9] YANG Y, SUN M Y, LI W D, et al. Rebalancing TGF-β/Smad7 signaling via Compound Kushen injection in hepatic stellate cells protects against liver fibrosis and hepatocarcinogenesis[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(7): e410.

[10] 徐昌君，方松文，李宏彬，等. 黄芪提取物对肺纤维化小鼠肺泡炎症影响及抗纤维化作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2016，18(4)：646-652.

[11] 徐昌君，王鹏飞，黄雅薇，等. 黄芪总黄酮对特发性肺纤维化miRNA-21、let-7d及TGF-β/smad信号干预作用[J]. 中华中医药学刊，2018，36(6)：1308-1311.

[12] 张旭，魏华华，谢敏，等. 灯盏花素对低氧诱导的大鼠肺泡炎症及细胞外基质沉积的作用[J]. 西部医学，2018，30(8)：1099-1106.

[13] 丘圆圆. 灯盏花乙素对博来霉素诱导小鼠肺纤维化抑制作用及机制研究[D]. 桂林：桂林医学院，2021.

[14] LI L Y, MA L Y, WANG D C, et al. Design and synthesis of matrine derivatives as novel anti-pulmonary fibrotic agents via repression of the TGFβ/smad pathway[J]. Molecules, 2019, 24(6): 1108.

[15] 刘勇，朋汤义，张晓悦. 苦参素抑制大鼠肺纤维化及机制研究[J]. 现代中药研究与实践，2018，32(5)：23-26.

[16] 皮娜. 黄藤素对小鼠急性肺损伤和肺纤维化的防治作用研究[D]. 昆明：昆明医科大学，2021.

[17] XIN P, XU X, DENG C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106210.

[18] ERDOGAN F, QADREE A K, RADU T B, et al. Structural and mutational analysis of member-specific STAT functions[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2022, 1866

(3):130058.

[19] DEIMEL L P, LI Z, ROY S, et al. STAT3 determines IL-4 signalling outcomes in naïve T cells[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):10495.

[20] MONTERO P, MILARA J, ROGER I, et al. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases: molecular and cellular mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12):6211.

[21] 李欣泽,王彦君,李杨,等. 镰形棘豆总黄酮对特发性肺纤维化模型大鼠肺组织的改善作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(15):1999-2002.

[22] 李欣泽,王彦君,李杨,等. 镰形棘豆总黄酮通过调控JAK1/STAT1/SOCS3信号通路减轻特发性肺纤维化[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(5):905-912.

[23] 虢强,朱美意,张杰,等. 红景天苷调节CLP诱导的脓毒症小鼠肺纤维化及JAK2/STAT3的活化[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(10):1196-1200.

[24] ALHARBI K S, FULORIA N K, FULORIA S, et al. Nuclear factor-kappa B and its role in inflammatory lung disease[J]. Chem Biol Interact, 2021, 345:109568.

[25] MULERO M C, HUXFORD T, GHOSH G. NF-κB, IκB, and IKK: integral components of immune system signaling[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1172:207-226.

[26] WU B C, SODJI Q H, OYELERE A K. Inflammation, fibrosis and cancer: mechanisms, therapeutic options and challenges[J]. Cancers, 2022, 14(3):552.

[27] VERMA S, DUTTA A, DAHIYA A, et al. Quercetin-3-rutinoside alleviates radiation-induced lung inflammation and fibrosis via regulation of NF-κB/TGF-β1 signaling[J]. Phytomedicine, 2022, 99:154004.

[28] 门翔,党强,周小果,等. 槲皮素对博来霉素诱导小鼠肺氧化损伤及纤维化的影响[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(24):2986-2991.

[29] PAN L, LU Y, LI Z, et al. *Ginkgo biloba* extract EGb761 attenuates bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis in mice by regulating the balance of M1/M2 macrophages and nuclear factor kappa B(NF-κB)-mediated cellular apoptosis[J]. Med Sci Monit, 2020, 26:e922634.

[30] 黄茹妍,张鹏飞,罗湘蓉,等. 银杏叶提取物对肺纤维化大鼠Th1/Th2细胞因子和NF-κB p65信号通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(15):2045-2050,2079.

[31] 张少波,孔艳玲,赵云峰. 姜黄素对肺纤维化小鼠的保护作用及其机制研究[J]. 药物评价研究,2019,42(11):2141-2146.

[32] 杨青,王磊,程颖. 姜黄素介导Sirt1信号通路对细菌性肺炎幼鼠免疫应答及肺间质纤维化的影响[J]. 免疫学杂志,2022,38(8):681-687.

[33] PAN T T, SUN S Q, CHEN Y, et al. Immune effects of PI3K/Akt/HIF-1α -regulated glycolysis in polymorphonuclear neutrophils during sepsis[J]. Crit Care, 2022, 26(1):29.

[34] WANG J C, HU K L, CAI X Y, et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(1):18-32.

[35] ZHAO P, CAI Z H, TIAN Y G, et al. Effective-compound combination inhibits the M2-like polarization of macrophages and attenuates the development of pulmonary fibrosis by increasing autophagy through mTOR signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Pt B):108360.

[36] 袁婷. 漆黄素抗小鼠肺纤维化的作用及其机制研究[D]. 桂林:桂林医学院,2021.

[37] 李江. 原花青素对TGF-β诱导NIH3T3细胞增殖及分化的影响[D]. 衡阳:南华大学,2021.

[38] LIU W P, HAN X, LI Q, et al. Iguratimod ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting the EMT process and NLRP3 inflammasome activation[J]. Biomedecine Pharmacother, 2022, 153:113460.

[39] 蒋怡芳,范晓杰,刘晓,等. 柚皮素对博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化的改善作用及其作用机制[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(2):202-207.

[40] 宋占帅. NLRP3/IL-1β/TGF-β1信号轴在矽肺纤维化发生发展中的作用及木犀草素的拮抗效应[D]. 济南:山东中医药大学,2019.

[41] ULASOV A V, ROSENKRANZ A A, GEORGIEV G P, et al. Nrf2/Keap1/ARE signaling: towards specific regulation[J]. Life Sci, 2022, 291:120111.

[42] ZHENG F S, WU X Y, ZHANG J, et al. Sevoflurane reduces lipopolysaccharide-induced apoptosis and pulmonary fibrosis in the $RAW_{264.7}$ cells and mice models to ameliorate acute lung injury by eliminating oxidative damages[J]. Redox Rep, 2022, 27(1):139-149.

[43] 张玉蝶,李欣,何晓艳,等. 余甘子醇提物对硅肺小鼠的保护作用及与Nrf2/ARE信号通路的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(9):129-136.

[44] YANG W T, PAN L, CHENG Y J, et al. Nintedanib alleviates pulmonary fibrosis *in vitro* and *in vivo* by inhibiting the FAK/ERK/S100A4 signalling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113(Pt A):109409.

[45] 蔡风林,王梅芳,程雪琴,等. 异甘草素对体外肺纤维化模型的作用及其机制[J]. 医药导报,2022,41(2):167-174.

(收稿日期:2023-05-13　修回日期:2023-08-22)

(编辑:孙　冰)