

组学技术在中医药防治肺纤维化研究中的应用现状

Research status of omics technology in the research of prevention and treatment of pulmonary fibrosis with traditional Chinese medicine

连妮妮^{1,2}, 骆亚莉^{1,2,3}, 阮琳峰^{1,2},
罗晶^{1,2}, 冯丽^{1,2}, 邓心如^{1,2}

(1. 甘肃中医药大学 基础医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究省级重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 敦煌医学与转化教育部重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

LIAN Ni - ni^{1,2}, LUO Ya - li^{1,2,3},
RUAN Lin - feng^{1,2}, LUO Jing^{1,2},
FENG Li^{1,2}, DENG Xin - ru^{1,2}

(1. Basic Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Provincial Key Laboratory of Molecular Medicine and TCM for the Prevention and Treatment of Major Diseases in Colleges and Universities of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 3. Key Laboratory of Dunhuang Medicine and Translational of Ministry of Education, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 甘肃省中医药科研立项课题资助项目(GZKP-2023-32); 兰州市科技发展指导性计划基金资助项目(2022-5-163); 敦煌医学与转化教育部重点实验室开放课题基金资助项目(DHYX22-12)

作者简介: 连妮妮(1990-), 女, 硕士研究生, 主要从事肺系疾病的中医药方面的研究

通信作者: 骆亚莉, 教授, 博士生导师
MP: 13139272702
E-mail: mailoflyl@126.com

摘要: 肺纤维化(PF)是一种原因不明的间质性肺病, 中医药防治PF的机制研究有待加强。中药及复方防治PF可从多靶点、多途径上发挥治疗作用, 由于中药成分复杂和研究方法单一, 使得研究进程缓慢。近年来组学技术(蛋白质组学、代谢组学、转录组学、基因组学)有助于探索并筛选PF的临床生物标志物及防治新靶点, 为开展靶向中药研发提供思路和策略。本文将近年来不同组学技术在PF的研究的应用进行小结, 同时分析其在揭示中医药疗效机制方面的进展, 探讨组学技术的优势与局限, 并对未来PF相关研究方向进行思考和展望。

关键词: 中医药; 肺纤维化; 组学技术; 作用机制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.025

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)04-0570-06

Abstract: Pulmonary fibrosis (PF) is a kind of interstitial lung disease with unknown cause. The mechanism of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of PF needs to be strengthened. Traditional Chinese medicine and its compounds can play a therapeutic role in the prevention and treatment of PF from multiple targets and pathways. Because of the complex components of traditional Chinese medicine and single research method, the research process is slow. In recent years, omics technologies (proteomics, metabolomics, transcriptomics, genomics) are helpful to explore and screen clinical biomarkers and new prevention and treatment targets of PF, providing ideas and strategies for the development of targeted traditional Chinese medicine. In this review, we summarize the application of different omics technologies in the research of PF in recent years, and analyze the progress of omics technology in revealing the therapeutic mechanism of traditional Chinese medicine. We also discuss the advantages and limitations of omics technology, and think about the future research direction of PF.

Key words: Chinese medicine; pulmonary fibrosis; omics technology; effect mechanism

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是以间质间隙内炎症或纤维化为特征的间质性肺病, 导致气体交换受损, 进而引起呼吸困难、运动耐量和生活质量下降^[1]。PF的发病率逐年增加, 5年生生存率约20%左右, 死亡率较高^[2]。目前该疾病的病因尚不明确, 西药效果有限, 药物不良反应多且价格昂贵, 推广困难^[3-4], 相比之下, 中医药具有

药物不良反应少、价格低等优势^[3]。中医学一般将 PF 归为“肺痿”“肺痹”等范畴^[5],病机为气虚、血瘀及痰凝^[6],因此中医多从补肺益肾、活血化瘀、化湿祛痰等方面进行治^[7]。本文将不同的组学技术在 PF 中的研究情况进行总结,希望为中医药防治 PF 的未来研究方向和促进组学技术的优化应用提供新思路和新视角。

1 组学技术

组学技术自 20 世纪 90 年代开始逐渐兴起。其中,基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学是发展较为成熟、应用较为广泛的四大组学技术^[8]。蛋白质组学是对组织、细胞、体液等样本中的蛋白质进行定量、定性和修饰状态等研究的学科^[9];代谢组学是系统生物学中一部分,通过观察机体的体液或细胞等代谢物的数量、种类变化规律进而了解机体生命活动的生理或病理状态^[10];转录组学研究细胞在特定功能状态下所含的信使 RNA(messenger RNA, mRNA)类型和数量,比较不同功能状态下 mRNA 表达的差异,寻找与功能状态变化密切相关的重要基因群^[11];基因组学主要通过高通量技术研究生物体基因组的功能、进化、结构、定位等,以此探究基因的表达水平^[12]。

四大组学技术可将机体的上中下游 DNA + RNA、蛋白质及代谢物变化进行关联分析。基因组学的研究对象是 DNA,通过解读遗传信息预测生物体可能发生什么。转录组学的研究对象是 RNA,其中 mRNA 作为遗传信息的“信使”,预测生物体可能要发生什么。蛋白质是生命活动的操控者,故蛋白质组学研究的是生命活动即将发生什么。代谢组学研究则阐明已经发生了什么,通过对生物体内所有小分子代谢物进行定性定量分析(一般相对分子质量 < 1 000 Da),寻找代谢物与机体内在联系^[13-14]。组学技术具有高通量的特点,对生命活动在细胞、组织、器官和生物体整体水平上进行数据检测和分析,寻找疾病发生或治疗过程的生物学标志物,使疾病发生机制分析网络化,为中医药防治 PF 提供新的研究视角。

2 组学技术在 PF 机制研究及中医药治疗中的应用

2.1 蛋白组学

蛋白组学技术的应用有助于发现相关的生物标志物,为 PF 的病理生理机制和诊断奠定理论基础。FAN 等^[15]用组学技术检测对照组和百草枯组中的差异表达蛋白(differentially expressed proteins, DEPs)和生物学通路。百草枯组与对照组比较,检测 5 652 个蛋白质中有 1 784 个 DEPs 表达显著[差异倍数(fold change, FC) > 1.2, $P < 0.05$],与炎症途径和细胞外基

质(extra cellular matrix, ECM)重塑途径关联($P < 0.05$)。此研究揭示了 PF 组织中的生物学活性,阐述发病机制,一些 DEPs 在 PF 的不同阶段发挥重要的作用。李学任等^[16]通过表面增强激光解吸电离飞行时间质谱技术比较了类风湿关节炎合并间质性肺疾病(rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease, RA-ILD)患者与健康者存在血清差异蛋白,其中 RA-ILD 组 4 个蛋白峰强度与健康者相比(5.65 ± 4.48 、 6.89 ± 4.16 、 1.37 ± 1.52 、 0.55 ± 0.62) vs. (1.88 ± 2.48 、 2.85 ± 1.65 、 0.37 ± 0.50 、 0.15 ± 0.19)均显著上调(均 $P < 0.05$),为筛选 PF 相关生物标志物提供了重要参考。

CHEN 等^[17]用标记蛋白质组学方法,揭示了双参平肺方(Shuangshen Pingfei formula, SSPF)对博来霉素(bleomycin, BLM)诱导的 PF 动物模型的药效机制。结果鉴定出 368 个 DEPs 在所有模型组中共同表达,与模型组相比,SSPF 治疗组有 120 个蛋白上调和 220 个蛋白下调($P < 0.05$, $FC > 1.2$),包括前列腺素细胞周期素合酶和谷胱甘肽过氧化物酶下调,花生四烯酸 15-脂氧合酶及细胞色素 P450 家族 2 亚家族 B 上调等(均 $P < 0.05$),这些 DEPs 参与 ECM 的重塑和精氨酸脯氨酸代谢的重编程,可能是 SSPF 治疗 PF 潜在靶向生物标志物。LI 等^[18]用串联质量标签(tandem mass tags, TMT)定量蛋白质组学联合质谱技术分析了 PF 小鼠经人参金银花超微粉茶(ginseng honeysuckle superfine powdered tea, GHSPT)治疗前后的血清蛋白质变化。鉴定分析 19 个 DEPs,包括 FMR2 家族成员 4(FMR2 family member 4, AFF4)、胰高血糖素样肽-1 受体(glucagon-like peptide 1 receptor, GLP1R)等,其中 AFF4(PF/CC):(GH/PF)即 2.52:0.49、GLP1R(PF/CC):(GH/PF)即 0.60:1.39 在治疗前后表达差异显著,进一步通过蛋白印迹法验证了 AFF4、GLP1R 蛋白的表达情况(均 $P < 0.05$)。说明这些 DEPs 是 GHSPT 发挥治疗作用的关键靶点蛋白。通过网络药理学和多元统计分析,揭示 GHSPT 治疗 PF 可能与其细胞凋亡、铁死亡、肿瘤蛋白 53 等靶向基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinases 1, MMP1),转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)的表达有关。通过蛋白质组学研究方法,研究者用质谱技术研究样品中蛋白质的表达情况,并筛选出中医药干预的关键蛋白通路。这一发现为解释中医药干预的机制提供了新理论支持和实验依据。

2.2 代谢组学

从代谢组学的角度深入探讨了与 PF 发病机制有

关的病理生理过程,并为生物标志物的发现提供了新的视角。研究表明,应用超高效液相色谱联合高分辨率质谱非靶向代谢的方法,发现健康对照和PF患者各10例中溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LysoPC)[伪发现率(false discovery rate, FDR) ≤ 0.05]在PF患者血清中升高,作为溶血磷脂酸的前体,其增多能促进PF,且在PF患者血清中的丰度是健康对照组的2倍,由此推测对LysoPC的分析在检测PF血清生物标志物、助力诊断治疗中具有较好的前景^[19]。研究发现,用质谱技术对PF患者和健康受试者各8例的肺组织进行了对比检测,通过调控脂质、精氨酸等代谢物,进一步参与鞘脂代谢通路、精氨酸代谢通路、能量代谢通路等($P < 0.05$),进而调节代谢紊乱,说明发现能预测PF的代谢标志物,介导PF重塑的特定代谢途径,有助于理解PF的发病机制^[20]。

蔡萧君等^[21]用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱技术,研究人胚肺成纤维细胞模型组和丹贝益肺方给药组的血清代谢表达谱,与模型组比较,给药组谷氨酰胺、左旋肉碱、LysoPC呈下调趋势,而磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)、天冬氨酸、谷氨酸均呈上调趋势(均 $P < 0.05$),这些代谢差异物的变化影响到精氨酸生物合成、天冬氨酸代谢、谷氨酸代谢通路。说明这些生物标志物在给药组和模型组之间呈现的变化,为丹贝益肺方治疗PF提供可靠数据支撑,代谢调节可能是PF治疗的新策略。刘艺^[22]采超高效液相-四级杆-飞行时间质谱技术与代谢组学理论基础(MetaboAnalyst 4.0平台)对各组大鼠给药后的血清中的代谢差异物进行分析,结合多元统计分析发现,与模型组相比,给药组中筛选出17种物质,包括L-精氨酸等11个代谢物上调, LysoPC(14:0)等6个代谢物下调[变量重要性投影(variable importance in projection, VIP) > 1.00 , $P < 0.05$],进而影响到磷酸肌醇、精氨酸生物合成、酪氨酸代谢通路等[代谢物的影响系数(impacts) > 0.05 及 $-\log$ 代谢物的 P 值($P > 5$)],通过挖掘治疗PF相关的生物代谢标志物,寻找可能的作用机制,揭示肺痿方通过多途径、多靶点发挥治疗效果,为临床治疗提供了基础依据。后期临床研究显示肺痿方干预组有效率为83.3%,明显高于对照组53.3%($P < 0.05$)说明肺痿方是临床治疗联合用药的理想选择^[23]。刘佳琦等^[24]用药理学结合代谢组学技术探究蒙古扁桃总提物组(total extract of *Amygdalus mongolicus*, TOT)对BLM诱导PF的影响,结果显示模型组显著差异代谢物如{PE[0:0/22:5(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z)]、

LysoPC(20:0/0:0)、瓜氨酸等升高(VIP > 1 且 $P < 0.05$)。给予TOT治疗后均下降,其中差异明显的是LysoPE($P < 0.05$),根据 $\log P > 2$, Impact > 0.02 对代谢通路进行筛选,发现亚油酸代谢、甘油磷脂代谢、亚麻酸代谢是影响PF关键代谢途径。推测这些代谢物质是影响肺纤维化的关键生物标志物,为后期临床治疗提供基础研究。上述试验结果说明代谢组学能探寻内源性小分子层面代谢物的变化情况,有效筛选与PF或表型密切相关的生物标志物及治疗靶点。

2.3 转录组学

转录组学技术通过高通量测序方法,在整体上能够认识疾病发生发展过程,研究差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)的功能,揭示疾病发生机制。研究表明,用生物信息学方法从高通量基因表达(gene expression omnibus, GEO)数据库筛选皮屑蛋白样蛋白1(recombinant leprecan like protein 1, LEPREL1)基因可能是PF潜在治疗靶点,通过在PF的人肺组织RNA测序(RNA-sequencing, RNA-Seq)数据集进行验证,结果显示LEPREL1在基因表达数据系列(gene expression omnibus series, GSE)92592、GSE83717和GSE150910中表达均显著下调(均 $P < 0.05$)^[25]。进一步京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析在钙离子信号通路、细胞外基质和胶原形成等通路上富集,据此推测LEPREL1的下调可能会通过钙离子通路影响肌肉收缩降低肺功能,同时通过促进胶原和细胞外基质的产生影响气道收缩。研究表明通过RNA-Seq和实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)技术对肉眼观察正常PF和瘢痕PF组织进行对比,研究基因之间的差异表达情况^[26]。结果显示,在瘢痕PF组织中650个DEGs($FC > 2$, $P < 0.05$),与肺上皮细胞中纤毛相关的基因表达均显著升高(均 $P < 0.05$),进一步通过基因本体论(gene ontology, GO)功能分析发现结缔组织(胶原蛋白、基质金属蛋白酶等)、免疫和炎症活性有相关基因的途径显著富集($P < 0.05$)。从原代成纤维细胞DEGs层面分析,与肺组织DEGs表达差异显著,推测肺上皮细胞中的纤毛是影响瘢痕PF的主要原因。RT-qPCR实验数据反映RNA测序观察到的差异趋势相同。上述研究结果表明,PF机制不受肉眼外观的影响,转录组学靶向在PF中高表达调节因子,可以减轻炎症和肺纤维,揭示疾病的发生机制。

徐泳^[27]用转录组学测序技术联合生物云平台,

对正常组、模型组、麦味养肺汤 (Maiwei Yangfei decoction, MWYF) 高剂量组小鼠肺组织样本进行 mRNA 检测, 得到差异基因表达谱。空白组和模型组有 1 833 个差异基因, 给药组和模型组有 1 733 个差异基因 ($P < 0.05$), MWYF 能够回调转化相关蛋白 53 (transformation related protein 53, Trp53) 或 P53 等与细胞周期有关基因的表达水平, 这些基因与细胞衰老密切相关。通过 KEGG 通路富集分析, MWYF 组高表达的差异基因在与 P53 信号通路有关, RT-qPCR 实验验证与其结果一致。推测 MWYF 可能是通过 p53 信号通路介导肺成纤维细胞衰老发挥抗 PF 作用。ZHAO 等^[28] 通过全转录组检测得出麻杏霍桥汤 (Maxing Huoqiao decoction, MXHQD) 抗 PF 作用是通过调控 40 个 mRNAs、15 个 miRNAs、25 个 lncRNAs 和 17 个 circRNAs 来实现, 进一步 GO 功能分析 MXHQD 可以调节先天免疫相关 Z-DNA 结合蛋白 1 和干扰素刺激基因 15 的基因表达 (均 $P < 0.05$) 来缓解 PF。通过本研究得出, 对病毒感染的先天免疫反应的抗纤维化治疗是一种有效的方法, 对 PF 的防治具有重要意义。

2.4 基因组学

基因组学通过高通量技术能更全面更深入对机体进行研究, 获得疾病中医证候的生物学基础和 DEGs。研究表明, 以 PF 中的肺虚络瘀证为研究对象, 用生物信息学和基因芯片技术进行 DEGs 筛选, 并通过 RT-qPCR 验证, 建立 PF 病证调控网络, 寻找生物标志物来探索调控机制, 可筛选早期标志物, 为深入理解 PF 发病机制提供了新的研究方向^[29]。FAN 等^[30] 研究者通过全外显子测序鉴定了可能与家族性和散发性 PF 相关的基因变异, 发现 MMP19 基因突变在家族性和散发性 PF 患者中存在, 可能与 PF 的遗传风险增加有关 ($P < 0.001$)。

从全基因角度可对 PF 的发生以及中药干预后的整体变化进行分析, 深入阐释中药干预 PF 的相关作用机制。LI 等^[31] 通过高通量测序分析发现, 丹参酮 II A (Tanshinone II A, Tan-II A) 处理 TGF- β 1 诱导细胞时, 上调 709 个 DEGs 和下调 1 075 个 DEGs ($P < 0.05$ 且 $FC > 2$), 这些基因涉及细胞外基质、胶原纤维和 P53 信号通路等, 其中 Tan-II A 上调应激诱导蛋白 2 (recombinant sestrin 2, Sesn2) 的表达, 激活 Kelch 样 ECH 相关蛋白-1/核因子红细胞 2 相关因子 2 信号通路抑制肌成纤维细胞活化, 并为 Sesn2 在 PF 中的重要作用提供了新的见解。LIU 等^[32] 对大鼠肺组织进行了全基因组甲基化分析, 结果从丹参治疗 PF 相关的样本中, 识别出了差异甲基化区域和 105 个

相关的功能基因 ($P < 0.05$ 且 $FC \geq 1$)。由此推测黄芪和丹参 (传统称为丹参) 可能通过调节胰岛素增强子结合蛋白 1 (insulin enhancer binding protein 1, ISL1)、叉头框蛋白 O3 (forkhead box O3, FOXO3) 和音猬因子 (Sonic hedgehog, Shh) 的转录和表观遗传水平发挥治疗 PF 的功效。

3 组学技术在 PF 疾病研究中的不足

通过查阅大量文献分析得出, 中医药治疗 PF 研究在转录组学和基因组学方面甚少, 集中于蛋白质和代谢物的变化方面^[33]; 中医药防治 PF 的单组学技术应用和设计多一些, 对 PF 和靶点进行单层面解释, 缺乏从整体角度探究中药防治 PF 发生发展的本质问题; 疾病症状复杂变化多样, PF 中医证候分类多, 单一研究不能确切表达中医证候^[34-36]。

4 组学技术优化应用于中医药防治 PF 研究中的策略

4.1 针对药物作用机制方面的分析, 可选择多组学方法联合应用

BAO 等^[37] 用“转录组 + 蛋白组”学技术和生物信息学方法研究麦冬皂苷 D (Ophiopogonin D, OP-D) 对 PF 的保护作用及分子机制。根据蛋白质组和转录组的数据相关性分析得出 7 775 个差异蛋白和 18 226 个差异基因, 进一步分析发现磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/serine/threonine protein kinase, PI3K/Akt) 信号通路和 TGF- β 1 信号通路富集, OP-D 通过下调 TGF- β 、磷酸化蛋白激酶 B 等相关蛋白和 mRNA 的表达, 影响到细胞的增殖、炎症和胶原的沉积等, 从而实现对 PF 治疗作用 (均 $P < 0.05$), 为临床策略的设计提供了有力的证据。CHEN 等^[17] 应用蛋白质组学技术联合代谢组学研究双参平肺方的抗纤维化作用, 显示 368 个 DEPs 参与了 ECM 的重塑和精氨酸脯氨酸代谢的重编程, 双参平肺方可能通过调控 DEGs 和 DEPs 起到抗纤维化作用。多组学联合应用有助于全面、准确地筛选与 PF 表型密切相关的生物标志物及治疗靶点, 并进一步阐释中医药多靶点和多通路防治 PF 的分子机制, 从而为预防和治疗 PF 提供新的策略。

4.2 组学技术对中医理论的充实和内涵的现代解读

根据中医传统理论肺与大肠相表里, 来探讨肺疾病的发生与肠道菌群是否存在联系, 同时验证中药治疗间质性肺疾病是否与调节肠道菌群丰度相关。王子元^[38] 通过非靶向代谢组学研究小鼠血清代谢产物的变化。通过多维统计分析, 助阳补肺除痹汤治疗 PF 组可调节部分代谢产物异常改变。如 5-甲基胞嘧啶

降低、春烯酸酯及利鲁唑等升高 ($VIP > 1, P < 0.05$), 后分析可能通过调节花生四烯酸代谢、丙氨酸和谷氨酸代谢通路起到抗 PF 用。另外结果显示, 肠道菌群与血清代谢产物具有关联性, 其中片球菌属与纤维化模型差异代谢物 $L-(+)-$ 赤藓酮糖、春烯酸酯、利鲁唑均呈正相关 (均 $P < 0.05$)。通过组学技术发现助阳补肺除痹汤治疗 PF 的潜在生物标志物且通过调控肠道菌群丰度、纠正代谢紊乱, 起到抗 PF 的作用。提示可从微生物组学和代谢组学的联合, 为发掘肠道微生物及代谢物成为中药潜在的新靶点提供思路, 也可从中医整体观念出发, 去分析各个系统代谢变化, 分析疾病的机制。

5 讨论

本文对四大组学技术的提出、在 PF 机制的研究及目前中医药在防治 PF 中的应用进行了总结。利用其优势和特点对 PF 的发病机制进行深入的相关分析, 有助于探索并筛选 PF 的临床生物标志物及防治新靶点, 为开展靶向中药研发提供思路和策略, 整体上与中医药的内涵相吻合, 其性质也与中医药的整体思路一致。目前, 研究发现, 中医药治疗 PF 大部分研究以代谢物质和蛋白的变化居多, 从转录和基因组学等多层面对机制进行宏观、整体、深入的研究鲜少, 除了蛋白质组学、基因组学、转录组学和代谢组学外, 如微生物组学、表观基因组学等也是 PF 研究的重要组学领域, 这些组学技术不是孤立存在的, 未来是否可以将多组学技术相结合, 进行科学整合、合理分析, 来揭示中医药在治疗 PF 过程中的物质基础和作用机制, 推动中医临床辨治向精准医学方向发展。组学技术领域的研究融合可能是未来发展的趋势。当然多组学技术模式也存在数据量大、整合分析技术有限、检测费用昂贵等问题亟待解决。除了药物治疗外, 针灸、刮痧、推拿等治疗机制也有着广阔的研究空间可供挖掘。如组学技术能否进行广泛的表型研究、方剂配伍规律研究、时空针灸等。另外系统生物学在中医药领域取得重大突破, 网络药理学、多组学等技术日渐兴起, 结合前人经验进行关联分析, 会发现多样化生物标志物, 更贴近临床研究结果的挖掘。如何按照各组学技术的特点进行科学融合和互补长短, 一起为中医药的博大精深拓解, 是未来一项值得中医药学者们深思的话题。

参考文献:

- [1] WIJSENBECK M, SUZUKI A, MAHER T M. Interstitial lung diseases [J]. *Lancet*, 2022, 400(10354): 769—786.
- [2] 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.
- [3] 肖雪童, 赵克明. 益气活血法治疗特发性肺纤维化进展[J]. 中医药临床杂志, 2022, 34(10): 1963—1967.
- [4] ANTONIOU K M, TSITOURA E, VASARMIDI E, et al. Precision medicine in idiopathic pulmonary fibrosis therapy: From translational research to patient-centered care [J/OL]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 57: e71—e80. 2021-02-06 [2024-05-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33556824/>.
- [5] 杨靖, 李英, 曾莉, 等. 中医药治疗纤维化疾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 270—278.
- [6] 李想, 常虹, 石松利, 等. 肺纤维化的中医病机及中医药治疗研究进展[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(1): 240—247.
- [7] 陆秋琴, 张琳琳, 徐海燕, 等. 基于数据挖掘技术分析中医药治疗间质性肺病用药规律[J]. 新中医, 2024, 56(8): 1—6.
- [8] DAR M A, ARAFAH A, BHAT K A, et al. Multiomics technologies: Role in disease biomarker discoveries and therapeutics [J]. *Brief Funct Genomics*, 2023, 22(2): 76—96.
- [9] WILKINS M R, SANCHEZ J C, GOOLEY A A, et al. Progress with proteome projects: Why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it [J/OL]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 1996, 13: e19—e50. 1996-01-01 [2024-05-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8948108/>.
- [10] 潘媛媛, 唐志宇, 王德群, 等. 代谢组学在中医诊疗肺系疾病中的应用[J]. 实用中医药志, 2022, 38(1): 154—156.
- [11] VELCULESCU V E, ZHANG L, ZHOU W, et al. Characterization of the yeast transcriptome [J]. *Cell*, 1997, 88(2): 243—251.
- [12] SEMENOV G A, SAFRAN R J, SMITH C C R, et al. Unifying theoretical and empirical perspectives on genomic differentiation [J]. *Trends Ecol Evol*, 2019, 34(11): 987—995.
- [13] YOO B C, KIM K H, WOO S M, et al. Clinical multi-omics strategies for the effective cancer management [J/OL]. *J Proteomics*, 2018, 188: e97—e106. 2017-08-15 [2024-05-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2882145459/>.
- [14] 曼琼, 马骏, 邓毅, 等. 多组学技术在中药毒性及解毒研究中的应用[J]. 中草药, 2020, 51(12): 3117—3125.
- [15] FAN L, LI Y, ZHANG X, et al. Time-resolved proteome and transcriptome of paraquat-induced pulmonary fibrosis [J/OL]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2022, 75: e102145. 2022-07-08 [2024-05-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35817254/>.
- [16] 李学任, 彭守春, 张玉华, 等. 类风湿关节炎合并间质性肺疾病差异蛋白的初步筛选[J]. 中国全科医学, 2012, 15(20): 2262—2264.
- [17] CHEN Y, LI X, FAN X. Integrated proteomics and metabolomics reveal variations in pulmonary fibrosis development and the potential therapeutic effect of Shuangshen Pingfei formula [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: e115894. 2022-11-07 [2024-05-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36356715/>.
- [18] LI X, YU X, GAO Y, et al. TMT proteomics analysis reveals the mechanism of bleomycin-induced pulmonary fibrosis and effects of Ginseng honeysuckle superfine powdered tea [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 60.
- [19] RINDLISBACHER B, SCHMID C, GEISER T, et al. Serum metabolic profiling identified a distinct metabolic signature in patients with idiopathic pulmonary fibrosis—a potential biomarker

- role for LysoPC [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):7.
- [20] ZHAO Y D, YIN L, ARCHER S, *et al.* Metabolic heterogeneity of idiopathic pulmonary fibrosis: A metabolomic study [J/OL]. *BMJ Open Respir Res*, 2017, 4(1): e000183. 2017-06-05 [2024-05-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28883924/>.
- [21] 蔡萧君, 李宇, 王钦, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive 细胞代谢组学技术探讨丹贝益肺方对人胚肺成纤维细胞的作用机制[J]. *山东中医药大学学报*, 2022, 46(6): 738—746, 765.
- [22] 刘艺. 肺痿方物质基础及抗肺纤维化作用研究[D]. 江苏南京: 南京中医药大学, 2020.
- [23] 毕文亨. 肺痿方联合激素对间质性肺疾病临床疗效及安全性观察[J]. *当代临床医刊*, 2023, 36(3): 119—120.
- [24] 刘佳琦, 周红兵, 权博文, 等. 基于代谢组学的蒙古扁桃药材对肺纤维化大鼠的保护作用[J]. *药学报*, 2022, 57(8): 2484—2493.
- [25] 凡志婷, 唐宇龙, 陈雅慧, 等. LEPREL1 是特发性肺纤维化的潜在治疗靶点[J]. *复旦学报(自然科学版)*, 2024, 63(2): 257—267, 275.
- [26] LUZINA I G, SALCEDO M V, ROJAS-PEÑA M L, *et al.* Transcriptomic evidence of immune activation in macroscopically normal appearing and scarred lung tissues in idiopathic pulmonary fibrosis [J/OL]. *Cell Immunol*, 2018, 325: e1—e13. 2018-01-03 [2024-05-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29329637/>.
- [27] 徐泳. 麦味养肺汤通过 p53 抑制肺成纤维细胞衰老抗 PF 的机制研究[D]. 江苏南京: 南京中医药大学, 2023.
- [28] ZHAO C, BU E, ZHANG C, *et al.* Deciphering the molecular mechanisms of Moxing Huoqiao decoction in treating pulmonary fibrosis via transcriptional profiling and circRNA-miRNA-mRNA network analysis [J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 115: e154754. 2023-03-12 [2024-05-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37087790/>.
- [29] 郑钰, 吕晓东, 庞立健, 等. 特发性肺纤维化肺虚络瘀证结合生物标志物[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4): 1314—1317.
- [30] FAN Y, ZHENG C, MA R, *et al.* MMP19 variants in familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Lung*, 2023, 201(6): 571—580.
- [31] LI H, WU M, GUO C, *et al.* Tanshinone II A regulates Keap1/Nrf2 signal pathway by activating sestrin 2 to restrain pulmonary fibrosis [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(8): 2125—2151.
- [32] LIU Q, LIU X, WANG G, *et al.* Genome-wide DNA methylation analysis of Astragalus and Danshen on the intervention of myofibroblast activation in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 325.
- [33] 王露露, 李冰, 王圳伊, 等. 基于“整体观”系统生物学技术在中药研究中的应用进展[J]. *中草药*, 2020, 51(19): 5053—5064.
- [34] 杨丽, 刘勇明, 盛野, 等. 特发性肺纤维化中医辨证客观化研究[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(9): 58—62.
- [35] 何转为, 唐志宇, 王德群, 等. 呼吸系统疾病中医证候本质组学研究应用与思考[J]. *实用中医药杂志*, 2022, 38(1): 162—164.
- [36] 刘港, 毛庆, 毛伟维, 等. 系统生物学在中医药研究中的应用与进展[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2022, 32(2): 176—179.
- [37] BAO S, CHEN T, CHEN J, *et al.* Multi-omics analysis reveals the mechanism of action of ophiopogonin D against pulmonary fibrosis [J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 121: e155078. 2023-09-14 [2024-05-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37734252/>.
- [38] 王子元. 基于多组学联合分析探讨助阳补肺除痹汤治疗间质性肺疾病的疗效与作用机制[D]. 吉林长春: 长春中医药大学, 2023. (收稿日期 2024-08-15)

· 科学文摘 ·

HIV-1 广谱中和抗体三联疗法的安全性和抗病毒作用

引自: JULG B, *et al.* Safety and antiviral effect of a triple combination of HIV-1 broadly neutralizing antibodies: A phase 1/2a trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(12): 3534—3543.

人类免疫缺陷病毒 1 型(human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)特异性广泛中和单克隆抗体(broadly neutralizing monoclonal antibodies, bNAbs)至今已在单抗或两抗体联合治疗中展示了短暂的病毒抑制效果。而 3 种 bNAbs 的组合则提供了更广泛的病毒中和覆盖,可能更有效地抑制病毒的逃逸和反弹。JULG 课题组开展了一项开放标签的二阶段研究,评估了 3 种 HIV-1 bNAbs(PGT121、PGDM1400 和 VRC07-523LS)在 6 例未感染 HIV 成人中的单次静脉注射(第一阶段),以及在 12 例停用抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)的 HIV 感染者中的多次月度注射(第二阶段)。研究的主要终点包括安全性、耐受性和药代动力学,而第二阶段的次要终点则为停用 ART 后的抗病毒活性、CD4⁺ T 细胞计数变化,以及与 bNAbs 耐药性相关的 HIV-1 序列突变的出现。试验成功达到了预设的终点。bNAbs 治疗总体上安全且耐受性良好。在第二阶段,83% 的参与者(10 例/12 例)在抗体治疗期间至少维持了 28 周的病毒学抑制,42% 的参与者(5 例/12 例)即便血清 bNAbs 浓度降至低或不可检测水平,仍然维持了 38~44 周的病毒学抑制。在探索性分析中,早期病毒反弹出现在 2 例个体中,与 PGT121 和 PGDM1400 的耐药性基础相关;而 5 例个体则表现出长期的病毒学控制,与免疫激活的减少、T 细胞耗竭及促炎症信号的减弱密切相关。该研究数据表明,3 种 bNAbs 组合有望在不依赖 ART 的情况下有效抑制 HIV-1。