·综述·

特发性肺纤维化治疗药物研究进展

姜秋燕[1],梁　庆[1],高劭妍[1],李霄鹤[1,2],黄　慧[3],周红刚[1,2]
(1 南开大学药学院,南开大学药物化学生物学国家重点实验室,天津 300350;2 天津国际生物医药联合研究院,天津 300070;3 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院呼吸与危重症医学科,北京 100730)

[摘要] 特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是最常见、致命性、病因不明的间质性肺病,目前认为是反复的肺泡上皮细胞损伤引起的异常修复导致肺功能丧失的过程。目前全球范围内仅有吡非尼酮和尼达尼布被批准用于治疗 IPF,抗肺纤维化药物治疗手段仍亟待开发。由于已上市药物的药动学以及安全性资料较为详尽,研发周期大大缩短,"老药新用"策略的出现给研究者们带来了希望。本文就已上市的不同种类药物在抗肺纤维化中的基础研究进行汇总,为抗肺纤维化药物开发提供参考。

[关键词] 特发性肺纤维化;上市药物;新适应证开发;基础研究
[中图分类号] R994.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)14-1274-08

Development of therapeutic drugs for idiopathic pulmonary fibrosis

JIANG Qiu-yan[1], LIANG Qing[1], GAO Shao-yan[1], LI Xiao-he[1,2], HUANG Hui[3], ZHOU Hong-gang[1,2]
(1 *College of Pharmacy, Nankai University, State Key Lab of Medicinal Chemical Biology, Tianjin* 300350, *China*; 2 *Tianjin International Joint Academy of Biomedicine, Tianjin* 300070, *China*; 3 *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing* 100730, *China*)

[**Abstract**] Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common, fatal interstitial lung disease with unknown etiology. The current hypothesis is that sustained injury imposed on alveolar epithelial cells leads to aberrant wound healing and finally pulmonary function failure. The unknown pathogenesis heightens the difficulty for anti-fibrosis drug development. Only two drugs, pirfenidone and nintedanib, are approved for IPF treatment, and medical therapies against IPF are still in urgent need. Now researchers are focusing on new indications development for approved drugs since they have relatively detailed pharmacokinetics and safety data. Thus, effective drugs will rapidly go to clinical trials, and the development cycle will be greatly shortened. Here we summarize the basic science studies for different types of approved drugs against IPF and hope to provide reference for development of anti-fibrosis drugs.

[**Key words**] idiopathic pulmonary fibrosis; approved drugs; new indications development; basic science study

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是最常见、致命性、病因不明的特发性间质性肺病,多发生于成人,IPF 患病率几乎每 10 年呈指数增长,2/3 的 IPF 患者年龄大于 60 岁,患病局限于肺部,并与常见的间质性肺炎的病理和放射学模式相关[1],但诊断的真正"金标准"仍不明确[2]。

IPF 是一种老龄化疾病,在一定程度上是由衰老介导的,衰老细胞会分泌促纤维化因子,从而激活形成疤痕的成肌纤维细胞,最终,衰老的肺泡上皮细胞失去了再生能力,阻碍了纤维化的解决,增加肺纤

[作者简介] 姜秋燕,女,硕士研究生,主要从事药理学研究。E-mail:780866419@qq.com。
[通讯作者] 周红刚,男,博士,副教授,主要从事药理学研究。E-mail:honggang.zhou@nankai.edu.cn。

维化程度,而年龄相关的扰动如端粒磨损、干细胞衰竭、表观改变、失稳和线粒体功能障碍正成为 IPF 研究的方向[3]。研究者也认为 IPF 是由于反复的肺泡上皮细胞损伤引起的异常修复反应而导致功能逐渐丧失的过程。肺泡二型上皮细胞(alveolar type II epithelial cells, AECsII)持续暴露于微损伤中可能会损伤上皮细胞,上皮细胞启动"重编程",并分泌大量促纤维化因子,导致这些上皮细胞异常活化和上皮完整性丧失等,激活了异常的修复机制和应激反应途径,造成了成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,胶原的沉积进一步导致 AECsII 功能障碍、肺结构扭曲和肺纤维化的发生[1-3]。

目前,临床前研究 IPF 最常用的模型是气管内滴注博莱霉素(bleomycin, BLM),引起肺部炎症损伤和细胞衰老,进而导致纤维化。博来霉素气管内一次性注入可复制出与人类肺间质纤维化病理过程相似的动物模型,该模型为研究肺间质纤维化的病因、发病机制及防治提供了一种新的实验研究手段,可以在严格控制各种条件下观察肺间质纤维化的发生、发展,有助于提高对肺间质性疾病的认识水平。现阶段,研究者已经对多个上市药物开展了在 IPF 中抗纤维化作用的研究,本文就这些临床前研究进行了汇总。

1 IPF 治疗药物的研究现状

IPF 的发病率随年龄急剧增加,诊断方法包括排除其他肺间质疾病或重叠情况,并依赖于普遍型间质性肺炎模式(UIP)的识别,通常使用高分辨率 CT(HRCT)[4]。目前,肺移植是唯一可延长肺纤维化患者生存期的治疗手段,但是医疗花费巨大。2014 年 10 月,美国 FDA 批准了 2 种治疗 IPF 的药物吡非尼酮和尼达尼布[5-6],同时两药在 2014 年和 2017 年分别于国内上市。虽然这 2 种抗纤维化药物会导致肺功能下降明显减少,但仍没有治愈 IPF,因此,需要寻找新的治疗方法[7]。

老药新用作为一种药物开发策略,缩短研发时间,降低研发成本,减少研发风险。一个新药上市需要很多年,研发成本高昂,而成功率不足 10%。而已上市药物的药动学以及安全性资料较为详尽,新用途的开发能很快进入临床评估,这也成为药物研发的新方向。本文总结了 42 个已上市药物用于治疗 IPF 的细胞动物药效研究结果,如表 1 所示。

表 1 不同适应证上市药物在 IPF 中的应用汇总表

药物分类	药物名称
抗肿瘤药物	伊马替尼(imatinib)、安罗替尼(anlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕纳替尼(ponatinib)、达沙替尼(dasatinib)、博舒替尼(bosutinib)、索拉非尼(sorafenib)、伊布替尼(ibrutinib)、沙利度胺(thalidomide)
心血管疾病药物	氯沙坦(losartan)、利诺普利(lisinopril)、马西替坦(macitentan)、伊洛前列素(iloprost)、普伐他汀(pravastatin)、法舒地尔(fasudil)、西地那非(sildenafil)、阿托伐他汀(atorvastatin)、坎格瑞洛(cangrelor)、米诺地尔(minoxidil)、曲前列环素(treprostinil)、尼可地尔(nicorandil)
抗生素	多西环素(doxycycline)、米诺环素(minocycline)、阿奇霉素(azithromycin)、雷帕霉素(rapamycin)
代谢类疾病药物	二甲双胍(metformin)、维格列汀(vildagliptin)
呼吸系统疾病药物	氨溴索(ambroxol)、*N*-乙酰半胱氨酸(*N*-acetylcysteine)、奥罗他特罗(olodaterol)
抗酸药	埃索美拉唑(esomeprazole)、奥倍胆酸(obeticholic acid)
神经类药物	褪黑素(melatonin)、艾地苯醌(idebenone)、依达拉奉(edaravone)
其他	舒林酸(sulindac)、卢帕他定(rupatadine)、他米巴罗汀(tamibaroten)、氯硝柳胺(niclosamide)、地西泮(diazepam)、富马酸替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide fumarate)

2 上市药物在 IPF 中的应用

由于不同疾病之间存在一定的联系,发病机制相似,靶点相似或者病因相似等,研究者根据这些特点或者共通性对上市药物进行分类筛选,有针对性地对大量的上市药物进行了临床前研究,为肺纤维化的治疗提供了理论基础。

2.1 抗肿瘤药物 抗肿瘤药物作为研究对象主要基于以下方面的原因:一方面,IPF 中肌成纤维细胞具有许多与癌细胞相似的功能特征[8],有学者提出 IPF 发病机制的"肿瘤学说"[9-10],2 种疾病的致病机制共通性使得抗肿瘤药物为 IPF 的治疗提供了可能;另一方面,参考 IPF 的上市药物尼达尼布的成功经验,尼达尼布是一种小分子酪氨酸激酶受体抑制剂,能有效缓解 IPF,因此抗肿瘤药物中一些靶向酪

氨酸激酶的抑制剂也有可能对 IPF 有效。

替尼类抗肿瘤药物是一类新型生物靶向酪氨酸激酶药物，如甲磺酸伊马替尼是一种针对 c-ABL，BCR-ABL 和 c-KIT 的强效特异性酪氨酸激酶抑制剂。其可以通过抑制血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth factor receptor，PDGFR）的酪氨酸激酶活性和 c-ABL 激酶的活性，抑制转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）诱导的促纤维化因子的表达以及成纤维细胞的增殖，发挥抗纤维化作用[11-12]，在博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化模型中和石棉诱导的进展性纤维化小鼠模型中都具有抗纤维化潜力[11-13]，研究者发现波生坦和伊马替尼联合用药比单独用药作用更强[14]。盐酸安罗替尼是一种新型的多靶点酪氨酸激酶抑制剂，我们前期研究发现安罗替尼能抑制 TGF-β1 信号、小鼠肺部炎症和氧化应激，抑制成纤维细胞的增殖改善肺纤维化[15]。表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）是一种受体酪氨酸激酶，与相应配体结合后，会激活肺纤维化模型中的纤维增殖过程[16]，因此 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂可能会起到预防肺纤维化的作用，如吉非替尼抑制 BLM 诱导的 EGFR 磷酸化，通过抑制成纤维细胞的生长信号和 NF-κB 等信号减轻肺纤维化[17-18]。舒尼替尼、帕纳替尼和索拉非尼都是多靶点酪氨酸激酶抑制剂，但都可通过抑制 TGF-β1 信号发挥药效来缓解 BLM 小鼠的肺纤维化[19-20,26]。达沙替尼是 PDGFR 和 Src 激酶抑制剂，可以抑制 PDGFR-α 激酶的活性、Src 激酶的活化、ERK1/2 信号、Src-SRF 信号和 TGF-β1 信号来减少肌成纤维细胞的活化和胶原的沉积，达到缓解肺纤维化的作用[21-23]，其与博舒替尼在矽肺模型中也发挥了改善纤维化的作用[24-25]。除了酪氨酸激酶抑制剂这样的靶向药以外，还有一些非靶向药，如沙利度胺，它抑制促纤维因子的增殖、抑制氧化应激和炎症反应，有助于缓解博莱霉素诱导的肺纤维化[28-29]，还通过下调 TGF-β1/Smad3 通路抑制辐射诱导的肺纤维化[30-31]。

2.2 心血管疾病药物 IPF 中的血管重塑并不均匀，纤维化区域的血管较少，但是相邻的非纤维化组织血管较多。纤维化区域包含凋亡的内皮细胞（endothelial cells，EC），但也有增殖的 EC，最终导致肺泡毛细血管和肺静脉之间的吻合，血管结构异常，甚至可能引发肺动脉高压[32]，因此心血管类药物可能具有治疗 IPF 的潜力。

氯沙坦和赖诺普利都适用于原发性高血压，氯沙坦在 BLM 小鼠和百草枯诱导的小鼠模型中都可以抑制肺纤维化[33-34]，赖诺普利则是在百草枯模型中通过抑制血管紧张素 II 和 TGF-β1 来降低羟脯氨酸和胶原蛋白的含量改善肺纤维化[35]。马西替坦、伊洛前列素和曲前列环素都用于治疗肺动脉高压患者，通过抑制肌成纤维细胞的增殖和促纤维化因子的表达来预防 BLM 诱导的肺纤维化[36-39]。普伐他汀可以减轻 BLM 诱导的小鼠急性肺损伤和肺纤维化，这与其抑制 TGF-β1，CTGF，RhoA 和 cyclin D1 等信号有关[40]。法舒地尔是一种治疗缺血性脑血管疾病的药物，可以抑制 TGF-β1，CTGF，α-SMA，PAI-1 等的产生[41]，还通过抑制 TGF-β1/Smad 3 通路和 RhoA/ROCK 通路的激活来抑制肺纤维化[42]。西地那非适用于治疗男性勃起功能障碍，通过抑制 ERK1/2 和 Smad 3 的磷酸化来抑制肺动脉内皮细胞和平滑肌细胞向间质转化，对肺动脉高压和肺纤维化有抑制作用[43]。阿托伐他汀用于治疗高胆固醇血症，通过抑制 HIF-1α/β-catenin 通路和 EMT 来缓解百草枯诱导的小鼠肺纤维化[44]。抗血栓药物坎格瑞洛通过抑制炎症来减轻 BLM 诱导的肺纤维化[45]。米诺地尔是一种口服有效的直接作用于外周血管舒张药，通过下调赖氨酸羟化酶、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMPs）和 TGF-β1 的表达，减少胶原的沉积从而发挥抗纤维化作用[46]。而抗心绞痛药尼可地尔则是通过调控 eNOS，iNOS，TXNIP 和 HIF-1α 等因子的表达来缓解肺纤维化[47]。

2.3 抗生素 1984 年，Seggev 等[48]报道细菌的存在会引起肺泡上皮细胞受损，另外促炎性和促纤维化级联反应导致肺部结构改变[49]。大量研究发现，在 IPF 患者的支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）中，细菌数量远多于健康受试者 BALF 中的细菌数量，因此许多研究都将细菌与肺纤维化的病因联系在一起[50-51]，而一些抗生素主要对细菌有杀灭作用，因此抗生素药物成了重点研究药物。

多西环素是一种四环素类抗生素，具有抑制 MMPs、抗炎、抗侵袭、抗增殖、抗血管生成、促凋亡等功能。在 BLM 诱导的小鼠肺纤维化模型中，多西环素可通过减少炎性细胞的流入、降低明胶酶的活性、抑制肺泡上皮细胞中生长因子和 MMPs 的产生减轻肺纤维化[52-53]，我们前期研究发现在百草枯诱导的小鼠肺纤维化模型中，多西环素具有抗纤维化作

用[54],并获得 1.6 类化药临床批件——多西环素抗肺纤维化(批件号:2017L01323)。米诺环素是半合成四环素类抗生素,除具有抗菌的功能外,还具有抗炎、抗凋亡、抗蛋白水解、抗血管生成、抗肿瘤转移等功能。Kalemci 等[55]通过甲氨蝶呤诱导的小鼠肺纤维化模型发现,米诺环素一方面通过降低炎症细胞因子的水平介导抗炎作用,另一方面通过降低丙二醛含量,阻止过氧化氢酶水平的减少发挥抗氧化作用从而达到抗纤维化作用。阿奇霉素是半合成十五元环大环内酯类抗生素,研究表明阿奇霉素可显著减少 BLM 诱导的肺纤维化小鼠的纤维化和限制性肺功能异常,可能的机制是其对先天性免疫和适应性免疫的调节[56]。另一项研究表明其通过调节蛋白稳定机制调节 NADPH 氧化酶的水平,从而抑制 TGF-β 诱导的肌成纤维细胞分化和肺纤维化的发展[57]。雷帕霉素也是一种大环内酯类抗生素,其靶标是 m-TOR,通过增加 S 期的 p27 水平和降低 G1 期的 p21 水平影响复合物的细胞周期,从而减少间质成纤维细胞和肌成纤维细胞的数量[58]。早期的一项研究显示,雷帕霉素在 BLM 诱导的大鼠肺纤维化模型中有效,尤其是在疾病早期阶段[59],而 Shao 等[60]通过 PQ 诱导的小鼠肺纤维化模型表明,雷帕霉素通过下调 TGF-β1 和 α-SMA 减轻模型小鼠肺纤维化进展。

2.4 代谢类疾病药物 肺成纤维细胞在活化的过程中经历了复杂的代谢重编程,一方面有氧糖酵解上调,会产生乳酸,通过降低细胞外 pH 激活 TGF-β1,随后诱导肌成纤维细胞分化[61-64];另一方面,在 IPF 中三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环发生异常,TCA 循环代谢产物和副产物不断积累并参与信号传导,促进成纤维细胞增殖[65]。这些研究表明 IPF 的进展与代谢密不可分。

二甲双胍是一种用于治疗 2 型糖尿病的双胍类降糖药,对细胞具有多效作用[66]。在 BLM 诱导的肺纤维化小鼠/大鼠模型中,二甲双胍均展示了良好的抗纤维化作用[67-71]。Sato 等[69]认为二甲双胍通过介导腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)激活抑制 NOX4 的表达从而减弱 TGF-β1 介导的细胞信号传导和肌成纤维细胞分化。Rangarajan 等[70]发现,二甲双胍可以加快已经发生的肺纤维化消退速度,Kheirollahi 等[71]的结果表明,二甲双胍通过调节代谢途径、抑制 TGF-β1 信号传导、激活过氧化物酶体增殖物激活受体、抑制胶原形成、诱导肺成纤维细胞的脂肪分化发挥抗纤维化作用。维格列汀是一种二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂,用于治疗 2 型糖尿病。Suzuki 等[72]在一项研究中发现持续的全身性内毒素血症损伤通过内皮间充质转化(endothelial to mesenchymal transition, EndMT)导致肺纤维化,在脂多糖诱导的肺纤维化模型中,使用维格列汀治疗减弱 DPP-4 的积累,同时减弱 EndMT,从而达到抗纤维化的治疗作用。

2.5 呼吸系统疾病药物 肺纤维化是一种十分严重的肺部疾病,各种呼吸类的疾病之间也存在一定的联系,比如急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)与肺纤维化,许多 ARDS 患者在急性期幸存下来,通常有明显的肺纤维化迹象,严重纤维化已被证明是 ARDS 中的常见并发症[73],因此研究者认为呼吸系统疾病治疗药物可能具有缓解肺纤维化的潜能。

氨溴索可用于急、慢性支气管炎及支气管哮喘、支气管扩张、肺气肿、手术后的咳嗽困难等,有文献证明,在百草枯诱导的肺纤维化模型中,氨溴索通过清除活性氧,抑制炎性因子的产生抑制肺纤维化[74]。上市药物 *N*-乙酰半胱氨酸适用于大量黏痰阻塞引起的呼吸困难,如手术后的咯痰困难、急性和慢性支气管炎、肺炎、肺气肿等疾病,有研究者报道,赖氨酸氧化酶(lysyl oxidase, LOX)对于形成稳定细胞外基质至关重要,而在 BLM 诱导的小鼠肺纤维化模型中,*N*-乙酰半胱氨酸通过增加肺中谷胱甘肽(glutathione, GSH)的表达抑制 LOX 的活性,抑制肺纤维化的进展[75]。另一种呼吸系统疾病新药奥罗他特罗是一种速效、长效支气管扩张剂,用于慢性阻塞性肺病患者的维持治疗。奥罗他特罗可以减弱原代肺成纤维细胞的增殖、转分化、迁移、收缩、ECM 的产生,在 TGF-β 驱动的纤维化小鼠模型中明显减弱肺密度的增加、胶原的表达和促纤维化介质的释放,有很好的抗纤维化作用[76]。

2.6 抗酸药 研究发现长期胃酸反流并误吸入气管引起肺部相应的炎症反应,引起肺泡上皮细胞的损伤,致使肺纤维化程度的增加[77-78]。IPF 患者肺顺应性降低,引起吸气相胸膜腔内压负压的增大,最终导致胃食管反流的发生[79],胃食管反流是 IPF 的并发症并且导致持续性炎症并损害肺结构,加速了 IPF 的进展[80],Lee 等[81]研究发现对 IPF 患者进行抑酸治疗可以显著提高其生存率,因此抗酸药物也可能具有抗纤维化的作用。

埃索美拉唑是一种降低胃酸的药物,可以用来治疗胃溃疡或反流性食道炎及其他胃酸过多引起的病症。文献报道埃索美拉唑可以抑制原代肺成纤维细胞的体外增殖,抑制 TGF-β 诱导的胶原合成,减弱 BLM 和辐射对炎症反应的影响,在体内抑制肺部炎症和纤维化[82]。另一种抗酸药物奥贝胆酸用于治疗原发性胆汁性肝硬化,有报道指出它可以通过抑制 EMT 及胶原沉积和促炎性细胞因子如 IL-1β, IL-6, TGF-β1 和 SNAI1 等来抑制肺纤维化,在 BLM 诱导的大鼠模型中,它可以改善肺功能,作用甚至优于吡非尼酮,有很好的抗纤维化作用[83]。

2.7 神经系统药物 神经系统介导关键的气道保护行为包括咳嗽、黏液分泌和气道平滑肌收缩。近年来有部分研究者开始了神经系统药物在 IPF 中的治疗作用的研究。

褪黑素是由人类和哺乳动物的松果体产生的一种胺类激素,其功能作用涉及广泛的病理生理过程,包括调节睡眠、免疫调节和抗肿瘤发生等,是一种保健品[84]。褪黑素可降低包括肺在内的许多器官的纤维化水平,其抗纤维化潜在机制也得到了广泛的研究。它可通过抑制蛋白质和脂质过氧化防止 BLM 诱导的肺纤维化的发生[85-86],还可减轻内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激和 ER 应激介导的上皮-间充质转化[87]。另一项研究显示,褪黑素通过与其受体结合抑制 Yes 相关蛋白 1(yes-associated protein 1,YAP1)的功能性作用,从而减轻了肺纤维化的发生[84]。艾地苯醌是一种脑部代谢兴奋剂,Sugizaki 等[88]研究发现艾地苯醌可通过抑制活性氧水平和肺成纤维细胞活化,减轻 BLM 诱导的模型小鼠肺纤维化和肺力学改变。依达拉奉是一种用于治疗缺血性脑损伤的自由基清除剂,在 BLM、百草枯诱导的肺纤维化小鼠/大鼠模型中均能起到治疗或预防肺纤维化的作用[89-91]。

2.8 其他 除了以上几种类型的上市药物以外,还有其他上市药物同样也发挥了抗纤维化作用。上市药物舒林酸是一种解热镇痛药,它可以增强抗氧化能力,降低炎性细胞因子和胶原蛋白积累,有效预防 BLM 所致的肺损伤[92];卢帕他定是抗过敏药,可通过减轻血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)诱导的啮齿动物衰老反应来减轻肺部炎症和纤维化[93];他米巴罗汀是维 A 酸受体激动剂,有研究表明其在 BLM 诱导的模型小鼠中,通过作用于各种类型的细胞,包括成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞从而发挥抗纤维化作用[94];氯硝柳胺是一种抗虫药,它通过抑制纤维母细胞迁移、EMT、ECM 沉积、TGF-β1/Smad3 信号、Wnt/β-catenin 通路和炎症信号缓解 BLM 小鼠的肺纤维化[95];地西泮是一种镇静催眠抗惊厥药,可以通过减轻 LPS 诱导的细胞凋亡而减缓小鼠肺纤维化的发展[96];另一种上市药物富马酸替诺福韦艾拉酚胺是一种新型核苷类逆转录酶抑制剂,有报道证明 NS5A 反式调节蛋白 9(NS5A transregulated protein 9, NS5ATP9)在肺纤维化中形成负反馈通路,而 TAF 则通过上调 NS5ATP9 的表达,抑制 TGF-β/Smad3 通路从而缓解 BLM 诱导的肺纤维化[97]。

3 前景与展望

IPF 是一种慢性进行性肺部疾病,其发病原因尚不清楚,目前也不存在可明显延长患者生存期的特效药,而一些上市药物在用于新适应证的试验之前,关于不良反应、耐受性、物化参数、药动学和安全性数据都已比较齐备[98],研究者们通过研究老药的作用机制,从而将其用于其他疾病,这一策略是对传统新药开发工作的有益补充,给那些沉寂的老药和濒临失败的新药带来一定希望。

本文总结了部分抗肿瘤药物、心血管类药物、抗生素、代谢类疾病药物、呼吸系统疾病药物、抗酸药以及神经系统药物在 IPF 中的潜在治疗作用,它们通过影响衰老、抑制 TGF-β1 信号、炎症、氧化应激、EMT 等多种机制缓解肺纤维化。随着对 IPF 发病机制和药物作用机制的深入研究,研究者们开始致力于根据药物机制和靶点进行新药研发,比如有研究报道达沙替尼、PINK1 激动剂或者 Sirt3 等药物以清除衰老细胞为靶点[99-100],在纤维化研究中效果较好,这种针对性地开展药物在 IPF 的研究为药物研发工作提供了契机。

在药物的作用机制已知的基础上,基于计算的方法正在成为药物研发的主流,研究者们可以根据药物的化学结构和作用机制,综合运用计算机药物辅助设计、药物分子-靶标相互作用、信号通路和药理网络等,针对性地设计一些靶标相同或机制相同的药物,这对于新药研发起到了指导性作用,有助于加快对人类疾病的认识,给药物研发和疾病治疗提供了理论基础,带来了新的希望。

[参 考 文 献]

[1] PUGLISI S, TORRISI SE, GIULIANO R, *et al*. What we know

about the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2016, 37(3): 358 - 367.
[2] WOLTERS PJ, COLLARD HR, JONES KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9(1): 157 - 179.
[3] THANNICKAL VJ. Mechanistic links between aging and lung fibrosis[J]. *Biogerontology*, 2013, 14(6): 609 - 615.
[4] MARTINEZ FJ, COLLARD HR, PARDO A, *et al*. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3:17074.
[5] SGALLA G, IOVENE B, CALVELLO M, *et al*. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 32.
[6] LIU YM, NEPALI K, LIOU JP. Idiopathic pulmonary fibrosis: current status, recent progress, and emerging targets[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(2):527 - 553.
[7] SOMOGYI V, CHAUDHURI N, TORRISI SE, *et al*. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(153): 190021.
[8] VANCHERI C. Idiopathic pulmonary fibrosis: an altered fibroblast proliferation linked to cancer biology[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2012, 9(3): 153 - 157.
[9] KOTILIGAM D, LAZAR AJ, POLLOCK RE, *et al*. Desmoid tumor: a disease opportune for molecular insights[J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23(1): 117 - 126.
[10] KÖNIGSHOFF M. Lung cancer in pulmonary fibrosis: tales of epithelial cell plasticity[J]. *Respiration*, 2011, 81(5): 353 - 358.
[11] AONO Y, NISHIOKA Y, INAYAMA M, *et al*. Imatinib as a novel antifibrotic agent in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(11): 1279 - 1285.
[12] DANIELS CE, WILKES MC, EDENS M, *et al*. Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF-beta and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(9): 1308 - 1316.
[13] VUORINEN K, GAO F, OURY TD, *et al*. Imatinib mesylate inhibits fibrogenesis in asbestos-induced interstitial pneumonia[J]. *Exp Lung Res*, 2007, 33(7): 357 - 373.
[14] CHILAKAPATI SR, SERASANAMBATI M, VISSAVAJJHALA P, *et al*. Amelioration of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in a mouse model by a combination therapy of bosentan and imatinib [J]. *Exp Lung Res*, 2015, 41(4): 173 - 188.
[15] RUAN H, LV Z, LIU SS, *et al*. Anlotinib attenuated bleomycin-induced pulmonary fibrosis via the TGF-β1 signalling pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(1): 44 - 55.
[16] HARDIE WD, DAVIDSON C, IKEGAMI M, *et al*. EGF receptor tyrosine kinase inhibitors diminish transforming growth factor-alpha-induced pulmonary fibrosis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(6): L1217 - L1225.
[17] ISHII Y, FUJIMOTO S, FUKUDA T. Gefitinib prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(5): 550 - 556.
[18] LI L, LIN C, ZHENG LX, *et al*. Gefitinib inhibits bleomycin-induced pulmonary fibrosis via alleviating the oxidative damage in mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 1 - 12.
[19] HUANG X, WANG WC, YUAN HQ, *et al*. Sunitinib, a small-molecule kinase inhibitor, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 239(4): 251 - 261.
[20] QU YB, ZHANG L, KANG ZC, *et al*. Ponatinib ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing TGF-β1/Smad3 pathway[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 34: 1 - 7.
[21] YILMAZ O, OZTAY F, KAYALAR O. Dasatinib attenuated bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Growth Factors*, 2015, 33(5 - 6): 366 - 375.
[22] ABDALLA M, THOMPSON L, GURLEY E, *et al*. Dasatinib inhibits TGFβ-induced myofibroblast differentiation through Src-SRF pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 769: 134 - 142.
[23] KANEMARU R, TAKAHASHI F, KATO M, *et al*. Dasatinib suppresses TGFβ-mediated epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells and inhibits pulmonary fibrosis [J]. *Lung*, 2018, 196(5): 531 - 541.
[24] CRUZ FF, HORTA LF, MAIA LDE A, *et al*. Dasatinib reduces lung inflammation and fibrosis in acute experimental silicosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147005.
[25] CARNEIRO PJ, CLEVELARIO AL, PADILHA GA, *et al*. Bosutinib therapy ameliorates lung inflammation and fibrosis in experimental silicosis[J]. *Front Physiol*, 2017, 8(3): 159.
[26] CHEN YL, ZHANG X, BAI J, *et al*. Sorafenib ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis: potential roles in the inhibition of epithelial-mesenchymal transition and fibroblast activation [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(6): e665.
[27] GU YY, HUANG B, YANG YF, *et al*. Ibrutinib exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via promoting inflammation [J]. *Inflammation*, 2018, 41(3): 904 - 913.
[28] TABATA C, TABATA R, KADOKAWA Y, *et al*. Thalidomide prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *J Immunol*, 2007, 179(1): 708 - 714.
[29] DONG XY, LI X, LI MH, *et al*. Inhibitory effects of thalidomide on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats via regulation of thioredoxin reductase and inflammations[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(10): 4390 - 4401.
[30] ZHOU XL, XU P, CHEN HH, *et al*. Thalidomide inhibits TGF-β1-induced epithelial to mesenchymal transition in alveolar epithelial cells via smad-dependent and smad-independent signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14727.
[31] BIAN C, QIN WJ, ZHANG CY, *et al*. Thalidomide (THD) alleviates radiation induced lung fibrosis (RILF) via down-regulation of TGF-β/Smad3 signaling pathway in an Nrf2-dependent manner[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 129: 446 - 453.
[32] FARKAS L, GAULDIE J, VOELKEL NF, *et al*. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011,45(1): 1 - 15.
[33] YAO HW, ZHU JP, ZHAO MH, *et al*. Losartan attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. *Respiration*, 2006, 73(2): 236 - 242.
[34] GUO F, SUN YB, SU L, *et al*. Losartan attenuates paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2015, 34(5): 497 - 505.
[35] MOHAMMADI-KARAKANI A, GHAZI-KHANSARI M, SOTOUDEH M. Lisinopril ameliorates paraquat-induced lung fibrosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 367(1 - 2): 170 - 174.
[36] BELLAYE PS, YANAGIHARA T, GRANTON E, *et al*. Macitentan reduces progression of TGF-β1-induced pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(2): 1701857.
[37] ZHU YJ, LIU Y, ZHOU WX, *et al*. A prostacyclin analogue, iloprost, protects from bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Respir Res*, 2010, 11(1): 34.
[38] LAMBERS C, ROTH M, JAKSCH P, *et al*. Treprostinil inhibits proliferation and extracellular matrix deposition by fibroblasts through cAMP activation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1087.
[39] NIKITOPOULOU I, MANITSOPOULOS N, KOTANIDOU A, *et al*. Orotracheal treprostinil administration attenuates bleomycin-induced lung injury, vascular remodeling, and fibrosis in mice [J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(4): 2045894019881954.
[40] KIM JW, RHEE CK, KIM TJ, *et al*. Effect of pravastatin on bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(11): 1055 - 1063.
[41] JIANG CG, HUANG H, LIU J, *et al*. Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7): 8293 - 8307.
[42] BEI YH, HUA-HUY T, DUONG-QUY S, *et al*. Long-term treat-

ment with fasudil improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension via inhibition of Smad2/3 phosphorylation[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(6): 635 - 643.
[43] MILARA J, ESCRIVÁ J, ORTIZ JL, *et al*. Vascular effects of sildenafil in patients with pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: an *ex vivo/in vitro* study[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(6): 1737 - 1749.
[44] DU J, ZHU Y, MENG XX, *et al*. Atorvastatin attenuates paraquat poisoning-induced epithelial-mesenchymal transition via downregulating hypoxia-inducible factor-1 alpha[J]. *Life Sci*, 2018, 213: 126 - 133.
[45] ZHAN TW, TIAN YX, WANG Q, *et al*. Cangrelor alleviates pulmonary fibrosis by inhibiting GPR17-mediated inflammation in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 62: 261 - 269.
[46] SHAO SJ, ZHANG XN, DUAN LD, *et al*. Lysyl hydroxylase inhibition by minoxidil blocks collagen deposition and prevents pulmonary fibrosis via TGF-β_1/Smad3 signaling pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8592 - 8601.
[47] KSEIBATI MO, SHEHATOU GSG, SHARAWY MH, *et al*. Nicorandil ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats through modulating eNOS, iNOS, TXNIP and HIF-1α levels[J]. *Life Sci*, 2020, 246: 117423.
[48] SEGGEV JS, GOREN MB, KIRKPATRICK CH. The pathogenesis of trehalose dimycolate-induced interstitial pneumonitis. III. Evidence for a role for T lymphocytes[J]. *Cell Immunol*, 1984, 85(2): 428 - 435.
[49] MOLYNEAUX PL, MAHER TM. Respiratory microbiome in IPF: cause, effect, or biomarker? [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(7): 511 - 513.
[50] RICHTER AG, STOCKLEY RA, HARPER L, *et al*. Pulmonary infection in Wegener granulomatosis and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Thorax*, 2009, 64(8): 692 - 697.
[51] MOLYNEAUX PL, COX MJ, WILLIS-OWEN SA, *et al*. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(8): 906 - 913.
[52] FUJITA M, YE Q, OUCHI H, *et al*. Doxycycline attenuated pulmonary fibrosis induced by bleomycin in mice[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(2): 739 - 743.
[53] FUJITA H, SAKAMOTO N, ISHIMATSU Y, *et al*. Effects of doxycycline on production of growth factors and matrix metalloproteinases in pulmonary fibrosis[J]. *Respiration*, 2011, 81(5): 420 - 430.
[54] HUA XF, LI XH, LI MM, *et al*. Doxycycline attenuates paraquat-induced pulmonary fibrosis by downregulating the TGF-β signaling pathway[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(11): 4376 - 4386.
[55] KALEMCI S, DIRICAN N, CETIN ES, *et al*. The efficacy of minocycline against methotrexate-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(24): 3334 - 3340.
[56] WUYTS WA, WILLEMS S, VOS R, *et al*. Azithromycin reduces pulmonary fibrosis in a bleomycin mouse model[J]. *Exp Lung Res*, 2010, 36(10): 602 - 614.
[57] TSUBOUCHI K, ARAYA J, MINAGAWA S, *et al*. Azithromycin attenuates myofibroblast differentiation and lung fibrosis development through proteasomal degradation of NOX4[J]. *Autophagy*, 2017, 13(8): 1420 - 1434.
[58] BIECKER E, *et al*. Long-term treatment of bile duct-ligated rats with rapamycin (sirolimus) significantly attenuates liver fibrosis: analysis of the underlying mechanisms[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 313(3): 952 - 961.
[59] TULEK B, KIYAN E, TOY H, *et al*. Anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of sirolimus on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. *Clin Invest Med*, 2011, 34(6): e341.
[60] SHAO X, LI M, LUO C, *et al*. Effects of rapamycin against paraquat-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(1): 52 - 61.
[61] FAUBERT B, LI KY, CAI L, *et al*. Lactate metabolism in human lung tumors[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 358 - 371.
[62] BERNARD K, LOGSDON NJ, RAVI S, *et al*. Metabolic reprogramming is required for myofibroblast contractility and differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(42): 25427 - 25438.
[63] PARA R, ROMERO F, GEORGE G, *et al*. Metabolic reprogramming as a driver of fibroblast activation in PulmonaryFibrosis[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 357(5): 394 - 398.
[64] XIE N, TAN Z, BANERJEE S, *et al*. Glycolytic reprogramming in myofibroblast differentiation and lung fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(12): 1462 - 1474.
[65] ZANK DC, BUENO M, MORA AL, *et al*. Idiopathic pulmonary fibrosis: aging, mitochondrial dysfunction, and cellular bioenergetics[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 10.
[66] TSAKNIS G, SIEMPOS II, KOPTERIDES P, *et al*. Metformin attenuates ventilator-induced lung injury[J]. *Crit Care*, 2012, 16(4): R134.
[67] CHOI SM, JANG AH, KIM H, *et al*. Metformin reduces bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(9): 1419 - 1425.
[68] LI L, HUANG WT, LI KL, *et al*. Metformin attenuates gefitinib-induced exacerbation of pulmonary fibrosis by inhibition of TGF-β signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41): 43605 - 43619.
[69] SATO N, TAKASAKA N, YOSHIDA M, *et al*. Metformin attenuates lung fibrosis development via NOX4 suppression[J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 107.
[70] RANGARAJAN S, BONE NB, ZMIJEWSKA AA, *et al*. Metformin reverses established lung fibrosis in a bleomycin model[J]. *Nat Med*, 2018, 24(8): 1121 - 1127.
[71] KHEIROLLAHI V, WASNICK RM, BIASIN V, *et al*. Metformin induces lipogenic differentiation in myofibroblasts to reverse lung fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2987.
[72] SUZUKI T, TADA, GLADSON S, *et al*. Vildagliptin ameliorates pulmonary fibrosis in lipopolysaccharide-induced lung injury by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 177.
[73] CABRERA-BENITEZ NE, LAFFEY JG, PAROTTO M, *et al*. Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: a significant contributor to poor outcome[J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(1): 189 - 198.
[74] ZHI QM, YANG LT, SUN HC. Protective effect of ambroxol against paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. *Intern Med*, 2011, 50(18): 1879 - 1887.
[75] LI SF, YANG XX, LI WD, *et al*. N-acetylcysteine downregulation of lysyl oxidase activity alleviating bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. *Respiration*, 2012, 84(6): 509 - 517.
[76] HERRMANN FE, WOLLIN L, WIRTH J, *et al*. Olodaterol shows anti-fibrotic efficacy in *in vitro* and *in vivo* models of pulmonary fibrosis[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(21): 3848 - 3864.
[77] GAO F, HOBSON AR, SHANG ZM, *et al*. The prevalence of gastro-esophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15(1): 26.
[78] VUKOVAC L, LOZO M, MISE K, *et al*. Bronchoalveolar pH and inflammatory biomarkers in newly diagnosed IPF and GERD patients: a case-control study[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 255 - 261.
[79] RAGHU G, FREUDENBERGER TD, YANG S, *et al*. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(1): 136 - 142.
[80] WANG Z, BONELLA F, LI W, *et al*. Gastroesophageal reflux disease in idiopathic pulmonary fibrosis: uncertainties and controversies[J]. *Respiration*, 2018, 96(6): 571 - 587.

[81] LEE JS, RYU JH, ELICKER BM, *et al*. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(12): 1390 – 1394.
[82] GHEBREMARIAM YT, COOKE JP, GERHART W, *et al*. Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 249.
[83] COMEGLIO P, FILIPPI S, SARCHIELLI E, *et al*. Anti-fibrotic effects of chronic treatment with the selective FXR agonist obeticholic acid in the bleomycin-induced rat model of pulmonary fibrosis[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 168: 26 – 37.
[84] ZHAO X, SUN J, SU W, *et al*. Melatonin protects against lung fibrosis by regulating the hippo/YAP pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 1118.
[85] YILDIRIM Z, KOTUK M, ERDOGAN H, *et al*. Preventive effect of melatonin on bleomycin-induced lung fibrosis in rats [J]. *J Pineal Res*, 2006, 40(1): 27 – 33.
[86] ARSLAN SO, ZERIN M, VURAL H, *et al*. The effect of melatonin on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. *J Pineal Res*, 2002, 32(1): 21 – 25.
[87] ZHAO H, WU QQ, CAO LF, *et al*. Melatonin inhibits endoplasmic Reticulum stress and epithelial-mesenchymal transition during bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97266.
[88] SUGIZAKI T, TANAKA KI, ASANO T, *et al*. Idebenone has preventative and therapeutic effects on pulmonary fibrosis via preferential suppression of fibroblast activity[J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5(1): 146.
[89] TAJIMA S, BANDO M, ISHII Y, *et al*. Effects of edaravone, a free-radical scavenger, on bleomycin-induced lung injury in mice [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(5): 1337 – 1343.
[90] ZHI Q, SUN H, QIAN X, *et al*. Edaravone, a novel antidote against lung injury and pulmonary fibrosis induced by paraquat? [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(1): 96 – 102.
[91] WANG XD, DE LAI R, SU XF, *et al*. Edaravone attenuates lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome associated early pulmonary fibrosis via amelioration of oxidative stress and transforming growth factor-β1/Smad3 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 706 – 712.
[92] VERMA R, BRAHMANKAR M, KUSHWAH L, *et al*. Evaluating the inhibitory potential of sulindac against the bleomycin-induced pulmonary fibrosis in wistar rats [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 36(3): 769 – 778.
[93] LV XX, WANG XX, LI K, *et al*. Rupatadine protects against pulmonary fibrosis by attenuating PAF-mediated senescence in rodents[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68631.
[94] TOYAMA T, ASANO Y, AKAMATA K, *et al*. Tamibarotene ameliorates bleomycin-induced dermal fibrosis by modulating phenotypes of fibroblasts, endothelial cells, and immune cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(2): 387 – 398.
[95] BOYAPALLY R, PULIVENDALA G, BALE S, *et al*. Niclosamide alleviates pulmonary fibrosis *in vitro* and *in vivo* by attenuation of epithelial-to-mesenchymal transition, matrix proteins & Wnt/β-catenin signaling: a drug repurposing study[J]. *Life Sci*, 2019, 220: 8 – 20.
[96] LI Y, SONG DY, BO FY, *et al*. Diazepam inhibited lipopolysaccharide (LPS)-induced pyroptotic cell death and alleviated pulmonary fibrosis in mice by specifically activating GABAA receptor α4-subunit[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2019, 118: 109239.
[97] LI L, ZHAO J, ZHOU L, *et al*. Tenofovir alafenamide fumarate attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by upregulating the NS5ATP9 and TGF-β1/Smad3 signaling pathway[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 163.
[98] GONZALEZ-FIERRO A, DUEÑAS-GONZÁLEZ A. Drug repurposing for cancer therapy, easier said than done[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 68(1): 123 – 131.
[99] MERKT W, BUENO M, MORA AL, *et al*. Senotherapeutics: Targeting senescence in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 101(5): 104 – 110.
[100] 满红霞,肖培云,杨永寿,等. 特发性肺纤维化的发病机制及药物治疗研究进展[J]. 中国现代应用药学,2015,32(8): 1024 – 1028.

编辑:杨青/接受日期:2020 – 12 – 11