·综述·

治疗肺纤维化药物的评价与开发进展

邓　龙[1,2,3],邹晓青[1],姜德建[2]

(1 湘潭大学化学学院,湘潭 411105;2 湖南省药物安全评价研究中心,新药药效与安全性评价湖南省重点实验室,长沙 410331;3 广东石油化工学院高新研究院,茂名 525000)

[摘要] 肺纤维化是一大类肺疾病的终末期改变,是肺脏疾病致死的主要原因之一。本文综述了近年来肺纤维化发病机制、动物疾病模型、在研药物与药物作用新靶点的研究进展,旨在为治疗肺纤维化药物开发提供新思路。

[关键词] 肺纤维化;动物模型;药物开发

[中图分类号] R972.6　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)08-0712-06

Progress in evaluation and development of drugs for treatment of pulmonary fibrosis

DENG Long[1,2,3], ZOU Xiao-qing[1], JIANG De-jian[2]

(1 *College of Chemistry, Xiangtan University, Xiangtan* 411105, *China*; 2 *Hunan Research Center for Safety Evaluation of Drugs, Hunan Key Laboratory of Pharmacodynamics and Safety Evaluation of New Drugs, Changsha* 410331, *China*; 3 *High Tech Research Institute, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming* 525000, *China*)

[**Abstract**] Pulmonary fibrosis (PF) is an advancing and fatal lung disease with increasing incidence and prevalence, which is one of the leading causes of death from lung diseases. This article summarizes the recent advances in disease pathogenesis, animal models, drugs under investigation and therapeutic targets, aiming to provide new ideas for developing drugs to treat pulmonary fibrosis.

[**Key words**] pulmonary fibrosis; animal models; drug development

肺纤维化(pulmonary fibrosis,PF)是以成纤维细胞增殖及大量细胞外基质聚集并伴炎症损伤、组织结构破坏为特征的一大类肺疾病的终末期改变,是肺脏疾病致死的主要原因之一。PF可分为特发性和继发性,其中临床上以前者为主。特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)是一种慢性、进行性和纤维化性的间质性肺炎。IPF发病率在欧洲和北美较高(每10万人2.8~18例),在亚洲和南美较低(每10万人0.5~4.2例),而死亡率高于大多数肿瘤,被称为一种"类肿瘤疾病"[1-4]。IPF在男性中更为常见,在50岁以下的人群中较少见(诊断中位年龄约为65岁),中位生存时间为2~4年[5]。IPF患者的生活质量低和药物治疗成本高,给患者造成极大的心理和经济压力[6]。目前FDA已批准用于IPF治疗的药物仅有尼达尼布(nintedanib)和吡非尼酮(pirfenidone)[7]。随着对这种疾病的发病机制不断认识,开发治疗PF药物逐渐成为新药开发领域的热点之一。本文综述近年来PF发病机制、动物模型建立与评价、在研药物与药物作用靶点的新进展,旨在为治疗PF药物开发提供新思路。

1　PF的发病机制

IPF的发病机制尚不十分清楚,与慢性炎症、基因易感等多因素有关,涉及激活许多促纤维化炎症因子和细胞类型,诱导细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的过量产生从而导致组织纤维化[8-10]。

[作者简介] 邓龙,女,硕士研究生,主要从事呼吸系统药理毒理研究。E-mail: denglong@hnse.org。

[通讯作者] 姜德建,男,博士生导师,研究员,主要从事药物药理学及毒理学研究。E-mail: jiangdejian@hnse.org。

病理生理过程可分为 3 个阶段:第一阶段为遗传突变或变异的易感阶段。在遗传易感人群中,端粒酶(TERT,TERC,RTEL1)、表面活性剂蛋白(SFTPB,SFTPC)和 *MUC5B* 基因启动子的突变能触发纤维增生和重构[11]。第二阶段为肺上皮细胞功能障碍的启动阶段。此过程可能是代谢失调和线粒体功能障碍引起,以及应激反应期间细胞稳态中某些激素介导的上皮细胞和其他细胞正常衰老的过度反应导致[12]。近期研究发现,甲状腺激素通过保护肺泡上皮细胞和恢复线粒体功能,在预防小鼠肺纤维化模型中具有重要作用[13]。2 型肺泡上皮细胞(type 2 alveolar epithelial cells,AEC2s)慢性功能失调在 IPF 发病机制中起关键作用。AEC2s 是肺内的干细胞,在稳态或肺损伤后有助于 1 型肺泡上皮细胞(type 1 alveolar epithelial cells, AEC1s)的更新[14]。在特发性肺纤维化组织中,成纤维细胞灶通常位于细胞增殖或凋亡性肺泡上皮细胞附近,未发现 AEC1s 和 AEC2s。在小鼠 IPF 组织中,观察到 AEC2 端粒过早缩短,而 AEC2 端粒的缩短导致了肺重构和纤维化[15]。2016 年 Liang 等[16]研究显示,IPF 组织中的 AEC2 的更新能力受损,与 AEC2 干细胞衰竭一致。肺泡上皮细胞的异常行为与包括 Wnt/b-catenin 和 Sonic Hedgehog 途径在内的发育途径的上皮重现有关。激活的肺泡上皮细胞分泌许多纤维生长因子和细胞因子,包括转化生长因子-β(transforming growth factor β,TGF-β)和血小板衍生的生长因子,与异常的上皮间质细胞的相互串扰驱使高度合成和收缩的成肌纤维细胞的再生和激活。最后是发展阶段,在此期间病理性间充质细胞释放大量异质的基质蛋白引起组织重构,并导致肺部逐渐形成瘢痕[17]。成纤维细胞内病理改变的基质或表观遗传变化可能导致间充质细胞活化和进行性纤维化的前馈循环[18]。这些激活的成纤维细胞过度沉积,改变细胞外基质成分,损坏正常的肺泡结构,阻碍气体交换。成肌纤维细胞存在多种来源,包括常驻间充质细胞增殖、肺间质周细胞、循环中的纤维细胞、上皮间质转化和内皮间质转化[19]细胞外基质组成和硬度的变化,极大地改变细胞行为,成纤维细胞和异常细胞外基质之间的正反馈回路促进纤维化[9]。整联蛋白是细胞与细胞外基质蛋白黏附的主要受体,在黏附复合物内部发生机械敏感性蛋白相互作用的过程中起着核心作用[20-21]。这些相互作用,包括细胞力介导的潜在 TGF-β 激活以及通过 Rho-Rho 激酶途径的内在机械转导促进成肌纤维细胞分化[22]。

2 PF 动物模型与评价

建立合适的 PF 动物模型和评价标准是肺纤维化的发病机制研究及药物开发的重要手段。

2.1 动物模型 目前主要通过物理化学、基因工程等手段制备肺纤维化模型。IPF 是一种病因不明的慢性疾病,患者通常表现为劳累性呼吸困难的非特异性症状,病程缓慢。目前尚无动物模型能完全复制临床 IPF 纤维化进程及特点,其中国内外最常用且最受认可的模型为经博来霉素诱导造模的肺纤维化模型。表 1 总结了常见肺纤维化模型动物种属及优缺点等,希望通过对不同类型的肺纤维化模型的了解,供研究者有针对性地筛选出更敏感的动物模型。

表 1 常见 PF 动物模型

模型	动物种属	优点	缺点
博来霉素(bleomycin,BLM)	常用于小鼠、大鼠、仓鼠、兔、豚鼠等,也可用于犬及猴等;可单次、多次给药造模	易于操作、重复性高;可通过多种途径造模给药,如气管、静脉、腹膜或鼻腔给药;纤维化发展时间为 14 ~ 28 d	气管内模型在 28 d 后纤维化是自限性的;尚无法复制人 IPF 不可逆特点
异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate,FITC)[23]	常用 BALB/c 和 C57BL/6 小鼠	能通过特征荧光定位肺部损伤区域;纤维化发展时间为 14 ~ 28 d;纤维化反应可持续 6 个月;纤维化反应的持久性适合于研究病毒性加重纤维化	模型重复性较差;每次给药时 FITC 必须现配(使用新鲜溶液)
百草枯(paraquat,PQ)	常用大鼠、小鼠或家兔;灌胃或腹腔注射	操作简单;肺纤维化发病最快,最典型	PQ 为剧毒农药,误用可导致急性死亡或严重肺纤维化;造模剂量较高时动物在早期容易死亡

续表 1

模型	动物种属	优点	缺点
石棉[24]	常用小鼠	气管内滴注成模时间短；少数能建立肺纤维化病灶的模型之一	石棉能引起罕见的间皮瘤，操作时需特殊防护；吸入模型需要特定的设备、且建模时间长
二氧化硅	气管滴注常用 C57BL/6 小鼠；雾化吸入模型常用 C3H/HeN，MRL/MpJ 和 NZB 小鼠	可形成持久的纤维化刺激；吸入模型与人类矽肺病因接近；纤维化结节类似于人类接触职业粉尘和微粒的结节	建模时间长（纤维化可能需要 12～16 周的时间才能发展）；具有种属依赖性；雾化造模时需要专门吸入给药设备
辐射[25]	C57Bl/6 小鼠容易发生放射性纤维化	临床相关性强；为验证骨髓间充质干细胞修复作用的模型之一	C3H/HeJ 和 CBA/J 小鼠具有抗辐射纤维化的能力；造模费用较昂贵；造模具有剂量依赖性；造模时间长（可能需要连续辐照 20 周以上）
转基因[26]	常用小鼠	可研究特定分子的过度表达；可在诱导型启动子下表达，仅在成年小鼠中表达	可能在动物发育过程中发生基因补偿；转基因表达的量为非正常生理状态
病毒载体[27]	啮齿类动物	可用于输送纤维化或抗纤维化介质；慢病毒载体可以感染多种细胞类型	腺病毒载体仅对上皮细胞具有亲嗜性；产生免疫反应

2.2 模型评价 目前 PF 动物模型评价指标主要包括一般状态、肺功能指标、纤维化相关因子、肺系数和肺脏病理组织学等[28-30]，其中组织病理学评价为金标准（详见表 2）。

表 2 PF 动物模型评价指标

内容	评价指标
一般状态观察	早期多有体量下降；精神状态不佳（包括萎靡不振、弓背蜷缩等）；毛色改变（杂乱无章、枯槁无光泽等）；呼吸急促、可能伴有咳嗽
呼吸功能和肺顺应性指标检测	肺功能（forced vital capacity，FVC）减弱、吸气道阻力（inspiratory resistance，Ri）增大，肺功量（FVC）、0.1 秒内呼出量（forced expiratory volume in 0.1 second，$FEV_{0.1}$）（小鼠）或 0.3 秒内呼出量（forced expiratory volume in 0.3 second，$FEV_{0.3}$）（大鼠）、$FEV_{0.1}$/FVC（小鼠）或 $FEV_{0.1}$/FVC（大鼠）、肺动态顺应性（dynamic compliance，Cdyn）减小
生化指标（血液、肺泡灌洗液、组织匀浆）	透明质酸和层黏连蛋白在肺病变早期升高、纤维化期逐渐回落（早期肺泡炎指标）；羟脯胺酸（hydroxyproline，HYP）含量增高；MDA 上升，SOD 降低；TGF-1 和 CTGF 等促纤维化因子的表达增加
影像学（X 光、CT）	肺实变结节影，血管支气管束异常，胸膜增厚，交界面不规则，磨玻璃样密度影等，部分可见蜂窝肺
肺系数	肺脏重量明显增加，肺系数增加
肺组织病理学检查	采用定量或半定量方法，一般先利用 HE 染色将肺泡炎分为 4 级，再采用 Masson 三色染色将肺间质纤维化分为 4 级，具体评定如下： 肺泡炎：① 无肺泡炎为 0 分。② 轻度肺泡炎为 1 分，局部及近胸膜部单核细胞浸润，受累面积小于全肺的 20%，肺泡结构无明显异常。③ 中度肺泡炎为 2 分，受累面积占全肺的 20%～50%，近胸膜部受累较为严重。④ 重度肺泡炎 3 分，受累面积大于 50%，呈弥漫性分布 肺纤维化：① 无肺纤维化症状为 0 分。② 轻度肺纤维化为 1 分，受累面积 <20%。③ 中度肺纤维化为 2 分，受累面积为 20%～50%。④ 重度肺纤维化为 3 分，受累面积 >50%，肺泡结构紊乱

3 治疗 PF 在研药物

因临床效果不明显或不良反应大，治疗肺纤维化新药开发失败率高，例如华法林、安布森坦、波生坦、马西坦、伊马替尼、皮质类固醇、硫唑嘌呤、*N*-乙酰半胱氨酸、三联疗法（*N*-乙酰半胱氨酸、泼尼松龙、硫唑嘌呤）等[31-32]。目前正在开展Ⅱ期或Ⅲ期临床试验的治疗 PF 在研药物见表 3。

表 3 目前正在开展临床试验的治疗 PF 在研药物

靶点	作用机制	在研药物/阶段
血清淀粉样蛋白 P(pentraxin-2,PTX-2)	发挥类 PTX-2 作用,降低纤维细胞循环水平,调节伤口愈合和疤痕消退	PRM-151/Ⅲ期临床试验,FDA 已授予突破性药物资格(BTD)
结缔组织生长因子(CTGF)	抗 CTGF 抗体,抑制成纤维细胞增殖、迁移和沉积,调节组织重构和纤维化	pamrevlumab(FG-3019)/Ⅱ期临床试验 PBI-4050/计划开展Ⅲ期临床试验
αvβ6 整合蛋白	抗 αvβ6 整合蛋白抗体,抑制 TGF-β 活性	BG00011(STX100)/Ⅱb 期临床试验 GlaxoSmithKline (GSK3008348)/Ⅰ期临床试验
脂磷脂酸(ATX-LPA)	抑制 ATX-LPA 轴,抑制成纤维细胞的募集和存活,阻止上皮细胞凋亡和内皮损伤	GLPG1690(自分泌抑制剂)/Ⅲ期临床试验 BMS-986020/Ⅱ期临床试验
蛋白质激酶(ROCK2,JNK 等)	蛋白激酶抑制剂,抑制成纤维细胞迁移和分化或减少肺重构	KD025(原为 Slx-2119)/Ⅱ期临床试验 CC-90001/Ⅱ期临床试验
磷酸肌醇 3-激酶-mTOR(PI3K-mTOR)	PI3K-mTOR 途径抑制剂,抑制细胞增殖	omipalisib(GSK2126458)/Ⅱ期临床试验 西罗莫司/Ⅱ期临床试验
人半乳糖凝集素-3(Galectin-3)	Galectin-3 抑制剂,抑制成肌纤维细胞活化、胶原蛋白生成等	TD 139/Ⅱb 期临床试验
赖氨酰氧化酶(LOX)	抗 LOX 抗体,抑制 TGF-β 活性,抑制胶原纤维形成	PXS-5382A/安全性临床试验 simtuzumab(GS-6624)/Ⅱ期临床试验
白介素(IL-13/IL-4)	抗白介素疗法,抑制成肌纤维细胞分化、抑制胶原沉积	tralokinumab(IL-13 抗体)/Ⅱ期临床试验未达到关键治疗终点 SAR156597(IL-13 和 IL-4 抗体)/Ⅱ期临床试验 lebrikizumab(IL-13 抗体)/Ⅱ期临床试验
白三烯(LTB)	白三烯拮抗剂,抗炎	ONO-4057(抑制博来霉素相关性肺纤维化) tipelukast(MN-001)/Ⅱ期临床试验
B 淋巴细胞	抗 B 淋巴细胞疗法,降低自身抗体水平	利妥昔单抗/Ⅱ期临床试验

4 治疗 PF 药物开发的潜在靶点

随着对肺纤维化发病机制的深入研究,不断有新的作用蛋白被提出,其中包括 Fox 蛋白、WT1 和热休克蛋白 90(heat shock protein 90,HSP90)等,被认为是治疗 PF 药物开发的潜在新靶点。

4.1 Fox 蛋白 Fox 蛋白是具有“翼螺旋”DNA 结合域的一类蛋白家族,其中 FoxF1,FoxM1 和 FoxO3 与 IPF 的发病机制密切相关[9]。FoxF1 在成年人肺支气管平滑肌细胞、结缔组织成纤维细胞、内皮细胞和肺泡中隔细胞亚群中广泛表达,对于调节参与肺发育过程中分支形态发生的基因转录至关重要。研究表明,在 IPF 患者和博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中 FoxF1 的 mRNA 和蛋白水平下调,其下调与成肌纤维细胞侵袭和胶原蛋白生成有关[21]。在表达 αSMA 的细胞中选择性敲除 *FoxF1* 可促进博来霉素诱导的肺纤维化[21]。CDH2 和 CDH11 是通过钙依赖性信号传导机制参与细胞间黏附的钙黏蛋白,两者分子表达转换可确定 TGF-β 诱导成纤维细胞向成肌纤维细胞的转化。*FoxF1* 可直接与 CDH2/CDH11 启动子结合从而激活 CDH2、抑制 CDH11 表达[33]。*FoxF1* 缺失导致博莱霉素诱导的肺纤维化过程中成纤维细胞侵袭和胶原蛋白生成增加,相反其过表达能抑制纤维增生、下调 TGF-β1 诱导的胶原蛋白 1 表达[33]。

FoxM1 和 FoxO3a 蛋白在磷酸肌 3-激酶(PI3K-AKT)信号级联反应的下游起作用[34]。它们能调控细胞代谢、增殖、分化、侵袭、凋亡、DNA 损伤反应等生物学过程,在 20 多种人类癌症以及肺纤维化中起着关键作用[35]。FoxM1 通过改变细胞周期蛋白基因 *CCND1* 和 *CCNB1* 以及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(PLK1)的表达来调节多种肺细胞的增殖,参与 G1/S 和 G2/M 的转变[34]。IPF 患者和博来霉素模型成纤维细胞中分离的 *FoxM1* 明显增高[34]。在博来霉素模型中,*FoxM1* 基因的间充质细胞特异性缺失或使用 siomycin A 抑制 *FoxM1* 会减弱纤维化基因的表达,包括 αSma,Col1α1,TGFβ1 和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)[34]。已经证明 *FoxM1* 可以诱导辐射引起的损伤后 RAD51 和

BRCA2 蛋白的表达,这些蛋白是 DNA 损伤修复所必需的[36]。*FoxM1* 水平与 IPF 成纤维细胞对辐射诱导的细胞死亡后细胞凋亡的抗性相关[36]。在该模型中,研究者发现肺泡上皮细胞(AEC)中的 *FoxM1* 上调,并且 *FoxM1* 缺失可减轻辐射诱发的肺纤维化[37]。

4.2 瘤病毒 1 蛋白(oncovirus 1 protein,WT1) WT1 是 4 个锌指转录因子,调节转录后修饰和 RNA 代谢,在肺、心脏和肾脏等关键器官的发育中起着至关重要作用[38]。WT1 已显示在胚胎干细胞分化过程中通过抑制 Snail 和 E 钙黏蛋白(E-cadherin,CDH1)等上皮基因来维持间充质细胞表型。WT1 在成年小鼠的肺间皮细胞中为低水平表达,但在上皮和间充质细胞中表达上调可导致严重的肺纤维化[39-40]。在原代成纤维细胞,WT1 过度表达直接与 αSMA 的启动子 DNA 序列结合,能诱导成纤维细胞-成肌纤维细胞的转化,促进肌纤维细胞形成和 ECM 产生[40]。相反,其基因沉默能显著降低 *ECM* 基因和增殖性基因的表达。WT1 的单倍剂量不足以减弱体内 TGFα 和博来霉素诱导的肺纤维化的纤维增生、成纤维细胞积累和胶原蛋白沉积[40]。WT1 驱动的纤维增生作用是非细胞自主的,可能涉及表达 WT1 的细胞分泌的旁分泌因子[40]。

4.3 热休克蛋白 90(Hsp90) Hsp90 包括 2 个主要亚型 Hsp90α 和 Hsp90β,以受体蛋白在折叠、稳定细胞信号传导、转录调控和翻译等过程中起关键作用。研究显示,IPF 患者和小鼠肺纤维化模型中 Hsp90 表达及其 ATPase 活性上调,Hsp90α 同工型的循环水平与 IPF 严重程度之间存在相关性[41-43]。在用外源人类重组 Hsp90α 处理的人肺成纤维细胞中,αSMA 和其他 ECM 蛋白(例如 Col1 和纤连蛋白)的表达增加,这些促纤维化蛋白的表达增加能被单克隆抗 Hsp90α 抗体(1G6-D7)所抑制[44]。Hsp90 与 TGFβ RII 形成复合物可以诱导成纤维细胞活化,使用坦尼斯霉素(17-AAG)阻断 Hsp90 ATPase 的活性,通过诱导蛋白酶体降解 TGFβ RII 来阻碍 TGFβ1 信号通路[45]。在小鼠的皮肤纤维化模型(Tsk-1)中的类似发现表明,使用阿维霉素(17-DMAG)可通过减少 SMAD2/3 磷酸化来阻断 TGFβ1 信号通路[46]。研究者发现,Hsp90β 的敲低可抑制成纤维细胞的增殖和成肌纤维细胞的形成;而 Hsp90α 的丢失对细胞增殖和 ECM 并没有产生多大影响或没有影响,但抑制了成纤维细胞的迁移[43]。用 17-AAG 抑制 Hsp90 会减少成纤维细胞的迁移、增殖和 ECM 产生[43]。

5 结语

目前治疗 PF 药物尚无特效药,通过对发病机制的不断了解、寻找合适的生物标志物以及与临床相近的动物模型,能促进治疗 PF 药物的开发与应用。

[参 考 文 献]

[1] HOPKINS RB, BURKE N, FELL C, *et al*. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(1): 187-195.

[2] HUTCHINSON J, FOGARTY A, HUBBARD R, *et al*. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(3): 795-806.

[3] 王栋,颜培正,陈海红,等. 自噬调节与特发性肺纤维化药物治疗研究进展[J]. 中国现代应用药学,2021,38(6):759-761.

[4] 范碧君,蒋捍东. 2015 版特发性肺纤维化治疗指南解读[J]. 世界临床药物,2016,37(7):453-456.

[5] RAGHU G, COLLARD HR, EGAN JJ, *et al*. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788-824.

[6] RAIMUNDO K, CHANG E, BRODER MS, *et al*. Clinical and economic burden of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study[J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16: 2.

[7] 陈海红, 杨军, 陈召慧, 等. 抗肺纤维化药物尼达尼布的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(10): 1131-1135.

[8] MEYER KC, NATHAN SD. Idiopathic pulmonary fibrosis[M]. Totowa, NJ: Humana Press, 2014.

[9] PARKER MW, ROSSI D, PETERSON M, *et al*. Fibrotic extracellular matrix activates a profibrotic positive feedback loop[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(4): 1622-1635.

[10] 耿艳艳, 周植星, 胡倩倩, 等. 特发性肺纤维化治疗靶点及药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(1): 46-51.

[11] KAUR A, MATHAI SK, SCHWARTZ DA. Genetics in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis, prognosis, and treatment[J]. *Front Med*, 2017, 4: 154.

[12] ZANK DC, BUENO M, MORA AL, *et al*. Idiopathic pulmonary fibrosis: aging, mitochondrial dysfunction, and cellular bioenergetics[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 10.

[13] GLASSER SW, HAGOOD JS, WONG S, *et al*. Mechanisms of lung fibrosis resolution[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(5): 1066-1077.

[14] DESAI TJ, BROWNFIELD DG, KRASNOW MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer[J]. *Nature*, 2014, 507(7491): 190-194.

[15] NAIKAWADI RP, DISAYABUTR S, MALLAVIA B, *et al*. Telomere dysfunction in alveolar epithelial cells causes lung remodeling and fibrosis[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(14): e86704.

[16] LIANG J, ZHANG Y, XIE T, *et al*. Hyaluronan and TLR4 promote surfactant-protein-C-positive alveolar progenitor cell renewal and prevent severe pulmonary fibrosis in mice[J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1285-1293.

[17] WOLTERS PJ, COLLARD HR, JONES KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 157-179.

[18] MARTINEZ FJ, COLLARD HR, PARDO A, *et al*. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17074.

[19] HUNG C, LINN G, CHOW YH, *et al*. Role of lung pericytes and resident fibroblasts in the pathogenesis of pulmonary fibrosis

[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(7): 820 – 830.
[20] CHEN HP, QU J, HUANG XW, *et al*. Mechanosensing by the α6-integrin confers an invasive fibroblast phenotype and mediates lung fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12564.
[21] TSCHUMPERLIN DJ. Matrix, mesenchyme, and mechanotransduction[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(Suppl 1): S24 – S29.
[22] ZHOU Y, HUANG XW, HECKER L, *et al*. Inhibition of mechanosensitive signaling in myofibroblasts ameliorates experimental pulmonary fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1096 – 1108.
[23] MOORE BB, MURRAY L, DAS A, *et al*. The role of CCL12 in the recruitment of fibrocytes and lung fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 35(2): 175 – 181.
[24] B MOORE B, LAWSON WE, OURY TD, *et al*. Animal models of fibrotic lung disease[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(2): 167 – 179.
[25] EPPERLY MW, GUO HL, GRETTON JE, *et al*. Bone marrow origin of myofibroblasts in irradiation pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 29(2): 213 – 224.
[26] KATZENSTEIN ALA, MUKHOPADHYAY S, MYERS JL. Erratum to "Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases"[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(11): 1562 – 1581.
[27] LEE CG, CHO SJ, KANG MJ, *et al*. Early growth response gene 1-mediated apoptosis is essential for transforming growth factor beta1-induced pulmonary fibrosis[J]. *J Exp Med*, 2004, 200(3): 377 – 389.
[28] 冯凡超. 陈皮碱性提取物通过抑制肺成纤维细胞衰老抗肺纤维化作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
[29] 刘青. 辛伐他汀对博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化及肺组织PTEN、TGF-β1 和 α-SMA 表达的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2014.
[30] 于小林, 张晓梅, 张艳霞, 等. 肺纤维化动物模型研究近况[J]. 河南中医, 2017, 37(11): 1926 – 1928.
[31] ALAGHA K, SECQ V, PAHUS L, *et al*. We should prohibit warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(8): 958 – 960.
[32] RAGHU G, RICHELDI L, CRESTANI B, *et al*. Safety and efficacy of SAR156597 in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study, A93. ILD: CLINICAL TRIALS[J]. *Am Thoracic Society*, 2018: A2441 – A2441.
[33] BLACK M, MILEWSKI D, LE TE, *et al*. FOXF1 inhibits pulmonary fibrosis by preventing CDH2-CDH11 cadherin switch in myofibroblasts[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(2): 442 – 458.
[34] PENKE LR, SPETH JM, DOMMETI VL, *et al*. FOXM1 is a critical driver of lung fibroblast activation and fibrogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2389 – 2405.
[35] GOMES AR, ZHAO F, LAM EW. Role and regulation of the forkhead transcription factors FOXO3a and FOXM1 in carcinogenesis and drug resistance[J]. *Chin J Cancer*, 2013, 32(7): 365 – 370.
[36] IM J, LAWRENCE J, SEELIG D, *et al*. FoxM1-dependent RAD51 and BRCA2 signaling protects idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts from radiation-induced cell death[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 584.
[37] BALLI D, USTIYAN V, ZHANG Y, *et al*. Foxm1 transcription factor is required for lung fibrosis and epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *EMBO J*, 2013, 32(2): 231 – 244.
[38] WILM B, MUÑOZ-CHAPULI R. The role of WT1 in embryonic development and normal organ homeostasis[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1467: 23 – 39.
[39] LUZINA IG, SALCEDO MV, ROJAS-PEÑA ML, *et al*. Transcriptomic evidence of immune activation in macroscopically normal-appearing and scarred lung tissues in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Cell Immunol*, 2018, 325: 1 – 13.
[40] SONTAKE V, KASAM RK, SINNER D, *et al*. Wilms' tumor 1 drives fibroproliferation and myofibroblast transformation in severe fibrotic lung disease[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(16): e121252.
[41] BELLAYE PS, BURGY O, CAUSSE S, *et al*. Heat shock proteins in fibrosis and wound healing: good or evil? [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 143(2): 119 – 132.
[42] BELLAYE PS, SHIMBORI C, YANAGIHARA T, *et al*. Synergistic role of HSP90α and HSP90β to promote myofibroblast persistence in lung fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(2): 1700386.
[43] SONTAKE V, WANG Y, KASAM RK, *et al*. Hsp90 regulation of fibroblast activation in pulmonary fibrosis[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(4): e91454.
[44] DONG H, LUO L, ZOU M, *et al*. Blockade of extracellular heat shock protein 90α by 1G6-D7 attenuates pulmonary fibrosis through inhibiting ERK signaling[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 313(6): L1006 – L1015.
[45] SIBINSKA Z, TIAN X, KORFEI M, *et al*. Amplified canonical transforming growth factor-β signalling via heat shock protein 90 in pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(2): 1501941.
[46] TOMCIK M, ZERR P, PITKOWSKI J, *et al*. Heat shock protein 90 (Hsp90) inhibition targets canonical TGF-β signalling to prevent fibrosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 1215 – 1222.

编辑:杨青/接受日期:2020 – 09 – 29