从瘀论治肺纤维化的现代研究进展*

余本嫚[1,2]，吉郡珠[1,2]，李宁[1]，韩瑞婷[1]，严镓文[1,2]，王宇[1,2]，余海滨[1,2]

1. 河南中医药大学第一附属医院呼吸科，河南 郑州 450000；2. 河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州 450000

摘要：中药复方治疗肺纤维化（pulmonary fibrosis，PF）过程中展现出多靶点和多层次的药理效应，特别是在抗炎、抑制上皮－间充质转化（epithelial－mesenchymal transition，EMT）及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）沉积等方面成效显著。其主要作用机制包括调控炎症因子、上皮细胞标志物和 Fbs 标志物，抑制 Col－Ⅰ、Col－Ⅲ、HYP 等 ECM 成分沉积。转化生长因子－β1（transforming growth factor－β1，TGF－β1）作为 PF 的关键启动因子，通过与其受体结合激活下游多种 Smad 蛋白，促进肺泡上皮细胞（alveolar epithelium cells，AECs）损伤和凋亡、激活 EMT 过程，并增强 Fbs 的 ECM 分泌能力。中药复方通过调控 TGF－β1/Smad 信号通路从多个层面抑制 PF 的发展。此外，NF－κB 作为关键的炎症调节因子，其信号通路与 MAPK/NF－κB/TGF－β1、PI3K/AKT/NF－κB 和 HMGB1/NF－κB 等多条信号通路相互作用，形成多重协同效应，从多角度干预 PF 的关键病理环节，具体表现为抗炎、抗氧化作用，同时抑制 AECs 异常增殖及 EMT 过程，从而全面遏制 PF 进展。

关键词：肺纤维化；从瘀论治；补气化瘀法；活血化瘀法；散结消癥法

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.08.259

中图分类号：R259.631.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2025）08－1612－10

Modern Research Progress in Treatment of Pulmonary Fibrosis from Perspective of Stasis

YU Benman[1,2]，JI Junzhu[1,2]，LI Ning[1]，HAN Ruiting[1]，YAN Jiawen[1,2]，WANG Yu[1,2]，YU Haibin[1,2]

1. Respiratory department，The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450000；
2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：Chinese herbal prescription has shown multi－target and multi－level pharmacological effects in the treatment of pulmonary fibrosis（PF），especially in anti－inflammatory，inhibition of epithelial－mesenchymal transition（EMT）and extracellular matrix（ECM）deposition. Its main functions include regulating inflammatory factors，epithelial cell markers and Fbs markers，as well as inhibiting the deposition of ECM components such as Col－Ⅰ，Col－Ⅲ and HYP. Many chinese herbal prescription achieved anti－PF effects by inhibiting the TGF－β1/Smad signaling pathway. TGF－β1，as a key promoter of PF，activates a variety of downstream Smads proteins by binding to its receptors，promotes alveolar epithelium cells（AECs）injury and apoptosis，activates EMT processes，and enhances the ECM secretion ability of Fbs. Chinese herbal prescription inhibites the development of PF at multiple levels by regulating the TGF－β1/Smad signaling pathway，and the focus of different studies was different. In addition，NF－κB is a key inflammatory regulator，and its signaling pathways interact with multiple signaling pathways such as MAPK/NF－κB/TGF－β1，PI3K/AKT/NF－κB and HMGB1/NF－κB forming multiple synergistic effects，which can intervene in the key pathological links of PF from multiple angles，which is manifested in significant anti－inflammatory and antioxidant effects，and at the same time inhibits the abnormal proliferation of

* **基金项目：**国家重点研发计划项目（2017YFC1703506）；河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项项目（HSRP－DFCTCM－2023－3－18）；河南省中医药科学研究专项项目（2023ZXZX1033）；郑州市协同创新专项项目（2023XTCX043）；河南省中医药科学研究专项项目（2022ZYZD04）

AECs and EMT process, so as to comprehensively curb the progression of PF.

Key words: pulmonary fibrosis; treatmeng from perspective of stasis; Qi - tonifying and stasis - resolving method; blood - activating and stasis - resolving method; nodule - dispersing and mass - eliminating method

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是一种以肺泡上皮细胞(alveolar epithelium cells, AECs)损伤、异常组织修复和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积为特征的慢性、进行性、间质性肺疾病[1]。PF 的发病机制复杂,涉及炎症反应、ECM 过度沉积、上皮 - 间充质转化(epithelial - mesenchymal transition, EMT)、血管新生、氧化应激、内质网应激、细胞自噬失调及凝血和纤溶系统失衡等多个病理环节[2]。目前,除尼达尼布和吡非尼酮用于特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)的治疗外,西医治疗其他进行性纤维化间质性肺疾病主要使用糖皮质激素及免疫抑制剂。然而,这些药物难以完全阻止病程进展,且不良反应明显,用药的最佳时机与顺序仍存在争议,亟须进一步优化[3]。中医在诊治 PF 相关疾病的过程中积累了丰富的理论基础和临床经验。相关研究表明,活血化瘀法治疗 PF 疗效显著[4-6]。因此,深入研究中药复方的现代药理机制,不仅为其在临床中广泛应用提供必不可少的理论依据与实践支持,还为探索 PF 的新型治疗方法提供了突破口,并推动中西医结合防治 PF 的进展。

1　从瘀论治肺纤维化的中医认识

中医将肺纤维化归属于“肺痹”“肺痿”等范畴,肺参与气血的生成和运行,若外邪侵袭,气机阻滞,气滞则血行不畅,易形成瘀血,而瘀血与 PF 的发生密切相关,有关文献对此进行了深入阐述[7-10]。明代张介宾在《景岳全书》中指出:“若风寒之邪,感于皮毛,则内舍于肺,致其气机不利,气滞则血行不畅,日久而成瘀血。”清代吴谦《医宗金鉴》记载:“肺痹之因,皆因风寒之邪,入于肺经,气道不畅,血行不利,久则成瘀。”以上论述均强调了外邪侵袭肺部导致肺气阻滞,血行不畅,久之形成瘀血。唐宗海《血证论》云:“内有瘀血,则阻碍气道,不得升降,是以壅而为咳……瘀血乘肺,咳逆喘促,鼻起烟煤。”形象描述了瘀血阻滞肺络导致咳喘的典型症状,明确瘀血为重要病机。林佩琴《类证治裁》曰:“诸痹……良由营卫先虚,腠理不密,风寒湿乘虚内袭,正气为邪所阻而不能宣行,因而留滞,气血凝滞,久而成痹。”强调正气亏虚、邪气侵袭引发气血凝滞,久之形成肺痹。肺络分为运行精气的气络和运行营血的血络[11]。现代中医学家吴以岭院士[12]指出,气络类似于神经 - 内分泌 - 免疫(neuro - endocrine - immune, NEI)网络,涵盖肺泡、毛细血管等结构,参与通气和换气功能;血络则主要负责血液循环和免疫功能,与微血管网络相类似,发挥免疫和营养作用。肺络细窄,气血运行缓慢,极易形成瘀血。PF 的病位主要在肺间质,符合瘀血导致肺络阻滞的病理特征。李建生教授[13-14]指出,血瘀是 IPF 和矽肺的主要病机环节,常与其他证候兼见。张伟教授主张结缔组织病相关性间质性肺疾病(connective tissue disease - associated interstitial lung disease, CTD - ILD)的治疗应从“肺痹”理论出发,指出经络痹阻、气血瘀滞为其主要病机,尤其重视通络、活血化瘀法的配伍应用[15]。亦有学者提出“肺虚络瘀”是 IPF 的核心病机,辨证论治基本原则以“活血益气,养阴通络”为主[16-17]。张之文教授认为,瘀血贯穿 IPF 病程始终,早期以肺络瘀阻为主,中期表现为痰瘀阻滞证,晚期表现为瘀毒内盛证,提出化瘀宜早不宜迟,在 IPF 治疗的不同阶段均可应用活血化瘀通络药物[18]。有研究采用二维共现模式及多维频繁模式方法,对 PF“病 - 证 - 方 - 药”进行数据挖掘,结果表明气虚、血瘀是最常见的病性证素[19]。因此,瘀血既是 PF 的病理产物,又是其重要的致病因素,贯穿整个病程。针对瘀血的辨证施治,可能是提高 PF 治疗效果的关键。

《素问·五脏生成》云:“诸气者皆属于肺。”肺为气之主,是气血运行的枢纽。王加豪等[20]从肺参与气、血生成和运行的角度阐述肺为多气多血之脏,故肺之病变必然会影响气血的生成和运行,提出调气和血法治疗间质性肺病,即补气、行气、补血、行血等方法。叶天士《临证指南医案》载:“经年累月,外邪留著,气血皆伤。”肺病日久,正气受损,气血生成不足,血行失畅,逐渐形成瘀滞。气滞血瘀互为因果,瘀血阻滞不仅加重病情,还阻碍正气恢复,使病势缠绵不愈。现代研究表明,缺氧可诱导氧化应激

反应和炎症反应，造成肺损伤[21]。“气为血之帅，血为气之母。”气虚则血液生化受阻、血行不畅，形成瘀血；瘀血不化，积而成癥，阻碍气的生成与运行，形成恶性循环。因此，从瘀论治 PF 可简要概括为补气化瘀法、活血化瘀法和散结消癥法。

2　从瘀论治肺纤维化

2.1　补气化瘀法　王清任《医林改错》提到：“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而为瘀。”气机不畅，血行不利，易壅滞于肺络形成瘀血。气虚血瘀存在时，会导致促/抑血管生成因子失衡，不仅阻碍肺部组织的正常修复，还导致异常血管生成或血管功能障碍，从而加速 PF 的进展[22]。“治血先治气”，通过补气生血调和气血，防治新的瘀血形成。当归补血汤和补阳还五汤是补气生血化瘀的代表方，其改善 PF 的作用机制涉及抗炎、抗氧化，抑制内质网应激、AECs 凋亡、EMT、内皮－间质转化（endothelial－to－mesenchymal transition，EndMT）、血小板活化、ECM 沉积、血管新生及增强细胞自噬等。

2.1.1　当归补血汤　当归补血汤为李杲所创，载于《内外伤辨惑论》。本方由黄芪和当归 2 味中药组成，剂量比例为 5∶1。君药黄芪补气固表益卫，臣药当归活血补血和营，使阳生阴长，气旺血生，营卫相合，乃补气生血的基础方。

临床研究显示，芪归方（黄芪 30 g，当归 6 g）联合泼尼松治疗 IPF 患者，其有效率显著高于常规治疗组，患者的中医证候评分、生命质量评分均较治疗前明显改善，肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）和转化生长因子－β1（transforming growth factor－beta 1，TGF－β1）水平显著降低，且不良反应发生率也有所下降，结果表明与常规治疗相比，芪归方联合治疗更能改善 IPF 患者的症状，减轻炎症反应，提高患者的生活质量[23]。

药理研究进一步揭示当归补血汤的多重作用机制。Zhao 等[24]研究显示，当归补血汤总苷在博来霉素（bleomycin，BLM）诱导的 PF 大鼠模型中，显著减少了羟脯氨酸（hydroxyproline，HYP）、Ⅰ型胶原（type Ⅰ collagen，Col－Ⅰ）和 α－平滑肌肌动蛋白（α－smooth muscle actin，α－SMA）含量，同时降低了丙二醛（malondialdehyde，MDA）和 8－异前列腺素（8－isoprostaglandin）的水平，并上调抗氧化指标如超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）和总抗氧化能力（total antioxidant capacity，T－AOC）的表达，抑制 NADPH 氧化酶－4（NADPH oxidase－4，NOX－4）的表达。表明当归补血汤具有抗氧化和调节纤维化因子的双重作用，通过减少氧化损伤和胶原沉积，缓解 PF 的病理进展。现代药理实验表明，当归补血汤通过下调微小 RNA－21（microRNA－21，miR－21）的表达，干预 TGF－β1/Smad 信号通路，阻断了 PF 的核心分子机制，抑制 ECM 沉积，为 PF 的治疗提供了新的靶点[25]。此外，当归补血汤还能够通过调控蛋白激酶 D1/核因子－κB/锰超氧化物歧化酶（protein kinase D1/nuclear factor kappa－B/manganese superoxide dismutase，PKD1/NF－κB/Mn-SOD）线粒体核抗氧化通路，增强抗氧化能力，减轻 PF 的程度[26]。鲁辰希等[27]研究发现，当归补血汤能够下调缺氧诱导因子－1α（hypoxia－inducible factor－1 alpha，HIF－1α）和 CD34 蛋白的表达，促进内皮抑素（endostatin）的生成，抑制血管新生。Wang 等[28]研究显示，当归补血汤通过抑制 TNF－α/Smad3/纤溶酶原激活抑制剂－1（plasminogen activator inhibitor－1，PAI－1）信号通路，显著降低 TGF－β1、白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）和白细胞介素－1β（interleukin 1 beta，IL－1β）的水平，证明其在抑制纤维化因子的同时，还具有抗炎作用。此外，后续实验验证了当归补血汤通过抑制 Toll 样受体 4/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（Toll－like receptor 4/NOD－like receptor protein 3，TLR4/NLRP3）信号通路，减少炎症反应，并抑制 ECM 沉积，从而改善 PF 的病理进程[29]。王春玲等[30]还发现，当归黄芪超滤物能显著改善放射性肺纤维化模型大鼠 MDA 水平，减少活性氧（reactive oxygen species，ROS）积累，从而减轻氧化应激损伤，并通过调控核因子 E2 相关因子 2/胱氨酸－谷氨酸逆向转运体/谷胱甘肽过氧化物酶 4（nuclear factor erythroid 2－related factor 2/cystine－glutamate antiporter/glutathione peroxidase 4，Nrf2/xCT/GPX4）信号通路抑制肺组织铁死亡，延缓放射性肺纤维化的进展。

2.1.2　补阳还五汤　补阳还五汤出自清代名医王清任《医林改错》，由黄芪、赤芍、川芎、当归尾、红花、桃仁、地龙等中药组成。方中重用黄芪，以达补气固表升阳之效，为君药；当归尾为臣药，补血活血，化瘀生新而不伤正；川芎、赤芍、红花、桃仁为佐药，

助当归尾活血祛瘀，加之地龙通经活络。诸药合方，共奏补气、活血、通络之效，对 PF 的病理过程进行多维度调节。

临床研究结果表明，补阳还五汤联合吡非尼酮治疗 IPF 患者，能够明显改善患者胸闷、咳嗽、呼吸困难等临床症状，延缓 6 分钟步行距离（6 - minute walk distance，6MWD）的下降趋势，并降低吡非尼酮引起的不良反应[31]。蒋恒宇等[32]发现补阳还五汤与常规治疗组相比，能够显著改善CTD - ILD 患者的用力肺活量（forced vital capacity，FVC）、用力肺活量占预计值百分比（percent predicted FVC，FVC% pred）、第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比（percent predicted FEV1，FEV1% pred）、6MWD 等指标，并降低血清中 TGF - β1、基质金属蛋白酶 - 9（matrix metalloproteinase - 9，MMP - 9）和基质金属蛋白酶抑制剂 - 1（tissue inhibitors of matrix metalloproteinase inhibitor - 1，TIMP - 1）水平。宋占帅等[33]将 60 例矽肺患者随机分为对照组和观察组各 30 例，观察组在常规治疗基础上加用汉防己甲素片，治疗组在观察组的基础上联用补阳还五汤。结果显示，治疗组临床表现评分显著改善，血清Ⅲ型前胶原（procollagen type Ⅲ，PCⅢ）、Ⅳ型胶原（type Ⅳ collagen，Col - Ⅳ）、透明质酸（hyaluronic acid，HA）、层粘连蛋白（laminin，LN）水平降低，肺功能 FVC、第 1 秒用力呼气容积（forced expiratory volume in 1 second，FEV1）、FEV1/FVC 等指标均明显改善（$P < 0.05$），且无明显不良反应。综上，相对于常规的药物治疗，联用补阳还五汤治疗效果较优，能够改善不同类型 PF 患者临床症状及肺功能，减轻 PF 程度，提高患者生存质量。

研究表明，高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box - 1 protein，HMGB1）在 PF 的形成过程中，通过与晚期糖基化终产物特异性受体（receptor of advanced glycation end - product，RAGE）结合，促进成纤维细胞（fibroblasts，Fbs）增殖、迁移及炎症反应。相关研究发现，补阳还五汤通过阻断 HMGB1/细胞外信号调节激酶（extracellular signal - regulated kinase，ERK）/NF - κB 信号通路，抑制 Fbs 骨架重塑和迁移，并抑制 HMGB1/RAGE/细胞分裂周期蛋白 42（cell division cycle 42，Cdc42）信号通路，减少 AECs 异常增殖和 EMT 的发生[34 - 35]。细胞自噬是细胞维持自身稳态的重要生理过程，在肺组织中，自噬不足会引发 EMT，导致 AECs 过度凋亡，同时加速 Fbs 的分化和 ECM 沉积[36]。潘怡等[37]研究还发现，补阳还五汤通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路，增强细胞自噬活性，延缓 PF 的进展。Zhou 等[38]研究表明，补阳还五汤通过抑制蛋白激酶 RNA 样内质网激酶/活化转录因子 4/C/EBP 同源蛋白（protein kinase RNA - like endoplasmic reticulum kinase/activating transcription factor 4/C/EBP - homologous protein，PERK/ATF4/CHOP）信号通路，调节 B 细胞淋巴瘤 2（B cell lymphoma 2，Bcl - 2）蛋白和 Bcl - 2 相关 X 蛋白（Bcl - 2 - associated X protein，Bax）的表达，抑制胱天蛋白酶 - 3（caspase - 3，CASP3）裂解，减轻内质网应激介导的肺泡Ⅱ型上皮细胞的凋亡，进而延缓 PF 的病理进展。Feng 等[39]研究进一步验证了补阳还五汤在 BLM 诱导的 PF 大鼠模型中的疗效，发现其能够显著改善血液流变学指标，抑制血小板异常黏附和聚集，降低血栓形成风险。同时，补阳还五汤通过抑制 HMGB1/NF - κB 信号通路，减轻炎症反应，降低免疫细胞黏附分子的表达，显示出其在抗炎和抑制血小板活化方面的潜在价值。Yin 等[40]研究发现，补阳还五汤通过抑制磷脂酰肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B（phosphoinositide 3 - kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）信号通路，抑制 TGF - β1 诱导的 EMT 和 ECM 沉积，进一步证实了其抗 PF 的作用。范锐等[41]研究指出，补阳还五汤能够下调 TGF - β1、Smad3、血小板衍生生长因子（platelet derived growth factor，PDGF）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的表达，同时上调色素上皮衍生因子（pigment epithelium derived - factor，PEDF）表达，有效抑制血管新生，显示出其在 PF 治疗中的重要作用。宋思雨等[42]研究表明，补阳还五汤通过抑制 PI3K/AKT/NF - κB 信号通路，显著下调 Col - Ⅰ、锌指蛋白（Snail）和波形蛋白（Vimentin，Vim）的基因表达，抑制 TGF - β1 诱导的 A549 细胞 EMT。张喆等[43]研究显示，补阳还五汤通过启动 Keap1/Nrf2/HO - 1 通路介导的抗氧化机制，显著减少肺组织中 HYP 和 MDA 含量，提高血清和肺组织中 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH - Px）及过氧化氢酶（catalase，CAT）的活性，减轻氧化应激损伤。此外，补阳还五汤通过降低全血黏度，抑制血管病理改变和白细胞黏附，并

调控无翅型 MMTV 整合位点家族成员 1/β－连环蛋白(wingless MMTV integration site family member 1/β－catenin, Wnt1/β－catenin)信号通路,抑制 EndMT,缓解肺小动脉血管病变。这些研究综合表明,补阳还五汤可多方面干预 PF 病程进展,具有重要的临床应用价值[44-46]。

2.2　活血化瘀法　肺络受损,瘀血内生,络脉阻滞,形成瘀血阻络的病理现象。活血化瘀、疏利通络是有效的治疗策略。以桃红四物汤和血府逐瘀汤为代表的方剂活血力宏,具有活血化瘀,兼行气养血之效,能够通过抗炎、抗氧化、抑制 AECs 凋亡、抑制 EMT、抑制 ECM 沉积及调控多条信号通路,延缓 PF 的进展。

2.2.1　桃红四物汤　桃红四物汤出自《医宗金鉴·妇科心法要诀》,是在四物汤(当归、熟地黄、白芍、川芎)的基础上加桃仁、红花组成。方中桃仁尤善破瘀,红花行血力胜,熟地黄滋养血中之阴,白芍养血敛阴和营,和阴中之阳,当归善活血补血,川芎行血中之气。诸药合用,具有生新血、祛瘀血之功,使血行畅达。

临床研究表明,桃红四物汤联合西医常规治疗能够显著改善 IPF 气虚血瘀证患者的中医证候,改善 6MWD 和肺功能,降低肺部分辨率 CT 评分,表明桃红四物汤在临床症状和影像学方面均具有明显的改善作用[47]。

于小寒[48]研究表明,桃红四物汤能够有效降低 BLM 诱导的 PF 模型大鼠肺组织中的 TGF－β1、Smad3、Col－Ⅰ及 Col－Ⅲ含量,通过抑制 TGF－β1/Smad3 信号通路,减少 ECM 沉积,从而延缓 PF 进展。这一研究提示,桃红四物汤在调控纤维化因子的过度表达方面具有显著作用。欧慧萍等[49]实验研究进一步证实,桃红四物汤能够降低 BLM 诱导的 PF 模型大鼠血清中 TNF－α、TGF－β1 和基质金属蛋白酶－7(matrix metalloproteinase－7, MMP－7)的水平,同时下调肺组织中 Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)、信号传导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、Bax 和 α－SMA 的表达,并上调 Bcl－2、E－钙黏蛋白(E－cadherin, E－cad)的表达。表明桃红四物汤通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路发挥抗炎、抑制 AECs 凋亡和抑制 EMT 的作用,进一步减缓 PF 的病理进程。

2.2.2　血府逐瘀汤　血府逐瘀汤出自清代王清任的《医林改错》,由桃仁、红花、生地黄、当归、赤芍、川芎、柴胡、枳壳、牛膝、桔梗、甘草等中药组成,即桃红四物汤合四逆散,加入桔梗和牛膝。此方在桃红四物汤养血活血化瘀的基础上,加入四逆散以疏肝理气和血,再以桔梗开提肺气,牛膝引血下行,共奏气血同治之功。诸药合用,既能行血分瘀滞,解气分郁结,祛瘀生新,又能升降调和,使气血运行畅通。

临床研究发现,血府逐瘀汤在改善 IPF 患者的临床症状、肺功能和生活质量方面较泼尼松临床效果更显著,可有效延缓 IPF 进程[50-51]。王敏[52]的相关研究进一步发现,血府逐瘀汤联合西药可提高 PF 患者的 FEV1、FVC 和最大呼气流速(peak expiratory flow, PEF)水平,同时降低血清 C 反应蛋白(C－reactive protein, CRP)、TNF－α 和 IL－1β 水平,且安全性较高。袁杰等[53]通过临床研究发现,血府逐瘀汤联合 N－乙酰半胱氨酸较单用 N－乙酰半胱氨酸,更能显著提升 FVC、FEV1 和 FEV1/FVC,降低 TNF－α 和 IL－6 水平,缓解炎症反应,且具有较高的安全性。

黄霞等[54]研究发现,血府逐瘀汤干预平阳霉素诱导的 PF 模型大鼠,能显著减少肺组织 HYP、胶原纤维和弹性纤维的含量,降低血清中 MDA 和 HA 的水平,同时增加 SOD 的活性,这表明血府逐瘀汤通过减少氧化应激反应和抑制 ECM 沉积,改善了 PF 的病理状态。王祺等[55]研究进一步揭示,血府逐瘀汤通过抑制 Smad－3 和 MMP－7 蛋白的表达,改善 ECM 沉积,有效缓解 BLM 诱导的模型大鼠肺泡炎症状态。武运邦等[56]研究发现,血府逐瘀汤能够上调肺组织中 E－cad 的表达,同时下调 α－SMA、TGF－β1 和 Smad3 的表达,通过抑制 TGF－β1/Smad3 信号通路,有效抑制 EMT 的发生,从而减轻 PF 程度。此外,林景等[57]通过网络药理学分析,结合现代药理学技术和传统中药理论,进一步揭示血府逐瘀汤在 Kaposi's 肉瘤相关疱疹病毒感染信号通路中的核心靶点,研究结果显示,血府逐瘀汤通过抑制 ERK、STAT3 以及 Toll 样受体 3(Toll－like receptor 3, TLR3)的表达发挥抗 PF 的作用。这一研究从分子机制层面揭示了血府逐瘀汤的抗纤维化机制,为其临床应用提供了新的理论依据和研究方向。Zhang 等[58]通过荟萃分析、生物信息学和实验验证,揭示了血府逐瘀汤的活性成分、靶基因及其相关的信号通路机制,实验结果表明,血府逐瘀汤及其关键

成分槲皮素通过调控关键蛋白 JUN 和 PTGS2 发挥抗 IPF 作用。

2.3　散结消癥法　肺纤维化病程日久，正气亏损，瘀血阻络，导致“瘀血不去，新血不生”，从而演变为“久病致瘀，癥瘕积聚”的病理阶段。此时，广泛的纤维化和瘢痕组织的形成使病情更为顽固，难以逆转。此时应采取“破血逐瘀，散结消癥”治则。大黄䗪虫丸和鳖甲煎丸是此类治则的代表方药，二者效猛力强，通过抗炎、抑制 EMT、抑制 Fbs 分化及 ECM 沉积等多途径缓解 PF 进展。

2.3.1　大黄䗪虫丸　大黄䗪虫丸出自《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》，由大黄、黄芩、干地黄、白芍、桃仁、杏仁、虻虫、水蛭、蛴螬、䗪虫、干漆、甘草等中药组成，炼蜜成丸，以酒送服。作为《金匮要略》中治疗癥病的三大经方之一，方中大黄泻下逐瘀，推陈致新，䗪虫破血逐瘀，共为君药；桃仁、干漆、蛴螬、水蛭、虻虫活血逐瘀通络为臣药；黄芩清瘀热，杏仁破血降气，干地黄、白芍滋阴养血生津，均为佐药；甘草、白蜜调和诸药以防峻猛之性，用酒送服，以顺行药势，助活血行气，是为使药。全方祛瘀生新，以通为补，兼顾缓中补虚。

临床研究显示，大黄䗪虫丸在矽肺患者的治疗中较常规治疗组更具优势，能够增加患者的 FVC（10.37%）和一氧化碳弥散能力（diffusing capacity of the lung for carbon monoxide，DLCO）（10.51），表明其对改善限制性通气功能障碍和肺弥散功能具有积极作用；同时还增加了 6MWD（39.64 m），缓解胸闷、呼吸困难等症状[59]。以上研究结果提示大黄䗪虫丸在改善肺功能、提升患者运动耐力和生活质量方面具有潜在的临床价值。

矽肺是一种以肺部持续间质性炎症和弥漫性肺纤维化为特征的职业疾病。Wu 等[60]研究表明，大黄䗪虫丸干预二氧化硅粉尘诱导的矽肺模型小鼠，能够显著降低血清中 TNF－α、IL－6、IL－1β 及 HYP 的水平，抑制炎症反应。同时，本方还能够下调肺组织中 TGF－β1、α－SMA、Smad2 及 Smad3 蛋白的表达，并上调 Smad7 的表达，提示大黄䗪虫丸通过抑制 TGF－β1/Smad 信号通路，减轻 ECM 沉积，发挥抗 PF 的作用。后续相关研究表明，大黄䗪虫丸通过调节 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen activated protein kinase，p38 MAPK）/NF－κB/TGF－β1 信号通路，显著降低矽肺小鼠血清中TNF－α、IL－6 及 HYP 的水平，抑制 EMT，减轻炎症反应[61]。有学者提出“IPF 患者存在肺络干血”这一创新假说，认为“肺络干血是肺纤维化病因，细胞外基质沉积是干血实质”。基于此，该团队的实验结果表明，大黄䗪虫丸通过抑制 TGF－β1/Smad3 及 TGF－β1/Smad2 信号通路，下调 TGF－β1 介导的 Rho/ROCK 通路，抑制 EMT 及 ECM 沉积，从而发挥显著的抗 PF 作用[62－64]。He 等[65]使用 TGF－β1 诱导肺成纤维 MRC－5 细胞系，通过 siRNA 和慢病毒对己糖激酶 2（hexokinase 2，HK2）进行沉默和过表达，以调控糖酵解活动。实验结果显示，使用大黄䗪虫丸含药血清能显著降低葡萄糖、三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）和乳酸的浓度，下调 HK2、磷酸果糖激酶（phosphofructokinase，PFK）和丙酮酸激酶亚型 M2（pyruvate kinase muscle isozyme M2，PKM2）的 mRNA 和蛋白质表达水平。同时，MRC－5 细胞的增殖、迁移和侵袭能力显著减弱，纤连蛋白（fibronectin，FN）、α－SMA、Col－Ⅰ沉积显著减少。这表明大黄䗪虫丸通过 miR－29b－2－5p/HK2 通路抑制糖酵解，进而降低 Fbs 活性和 ECM 沉积，有效抑制 TGF－β1 诱导的 PF 进展。

2.3.2　鳖甲煎丸　鳖甲煎丸出自《金匮要略·疟病脉证并治》，是经方中药味较多的方剂之一，亦为《金匮要略》治疗癥病的三大经方之一。本方由鳖甲、射干、黄芩、柴胡、鼠妇虫、干姜、大黄、白芍、桂枝、葶苈子、石韦、厚朴、牡丹皮、瞿麦、凌霄花、姜半夏、人参、土鳖虫（炒）、阿胶、蜂房（炒）、赤硝、蜣螂、桃仁等中药组成。方中鳖甲软坚散结而滋阴，与灶下灰、清酒共制，增活血通络、引药归经之效，是为君药；土鳖虫、鼠妇虫、蜣螂、蜂巢、桃仁、凌霄花、牡丹皮同用，破血逐瘀力强，赤硝软坚破积、化癖消癥，大黄泻热行瘀、通经脉而破癥瘕，瞿麦、石韦渗利疏通，厚朴破壅下气消痰，半夏、射干、葶苈子祛痰散结、清扫瘀浊，柴胡、黄芩疏肝散痞，干姜、桂枝温通经脉，共为臣药；佐以人参、阿胶、白芍益气养血活血、入络破瘀。全方攻补兼施，寒热并用，气血津液同治，以消癥化积。鳖甲煎丸治疗 PF 的临床研究相对较少，但已有基础研究显示其具有一定的疗效。唐志宇等[66－67]研究发现，鳖甲煎丸能够显著减轻 BLM 诱导的 PF 模型大鼠的肺泡炎症状态，同时下调外周血中结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF）的表达，抑制肺组织中 TGF－β1 和

Smad3 的表达，上调 Smad7 的表达，通过抑制 CTGF 及 TGF－β1/Smad 信号通路，从而抑制 ECM 沉积，有效延缓 PF 的病理进程。刘翔等[68]研究进一步验证了鳖甲煎丸干预百草枯诱导的 PF 模型大鼠，能够显著降低肺组织中 TNF－α、TGF－β1、IL－1β 及 HYP 的水平，并抑制 MMP 的表达，减轻炎症反应，抑制 ECM 沉积。

3　讨论

本研究基于“从瘀论治”理论，探讨了 PF 的中医病机及相关方剂的现代药理作用，系统梳理了补气化瘀、活血化瘀、散结消癥 3 种治法在 PF 治疗中的多层次调控机制，涵盖抗炎、抗氧化、抑制内质网应激、AECs 凋亡、血小板活化、EMT、EndMT、Fbs 分化、ECM 沉积、血管病变和新生，增强细胞自噬等多个方面。这些研究不仅验证了中药复方在 PF 进展不同阶段的有效性，也为 PF 的临床防治提供了理论依据和实践指导。其中，补气化瘀法在临床和基础实验研究中表现出显著的疗效，可作为 PF 的主要治法。活血化瘀法代表方的基础实验虽有一定进展，但在纤维化相关信号通路和免疫调控方面的药理机制尚待深入研究。散结消癥法的临床研究相对较少，基础研究也较为陈旧，未来应加大对此法作用机制的研究，以拓展其在 PF 防治中的应用。

本文所探讨的方剂在治疗 PF 过程中展现出多靶点和多层次的药理效应，特别是在抗炎、抑制 EMT 及 ECM 沉积等方面成效显著。其主要作用机制包括调控炎症因子（如降低 TNF－α、IL－1β、IL－6、NF－κB 的表达）、上皮细胞标志物（如 E－cad 表达）和 Fbs 标志物（如 α－SMA），减少 Col－Ⅰ、Col－Ⅲ、HYP 等 ECM 成分沉积。中药方剂通过抑制 TGF－β1/Smad 信号通路发挥抗 PF 作用。TGF－β1 作为 PF 的关键启动因子[69]，通过与其受体结合激活下游多种 Smads 蛋白，促进 AECs 损伤和凋亡、激活 EMT 过程，并增强 Fbs 的 ECM 分泌能力。中药复方通过调控 TGF－β1/Smad 信号通路从多个层面抑制 PF 进展，且不同研究的侧重点有所不同。此外，NF－κB 作为关键的炎症调节因子[70]，与 MAPK/NF－κB/TGF－β1、PI3K/AKT/NF－κB 和 HMGB1/NF－κB 等多条信号通路相互作用，在 PF 的炎症和纤维化进展中发挥重要作用。中药复方通过有效抑制信号通路活性，形成多重协同效应，能够从多角度干预 PF 的关键病理环节，具体表现为显著的抗炎、抗氧化作用，同时抑制 AECs 异常增殖及 EMT 过程，从而全面遏制 PF 进展（见图 1）。

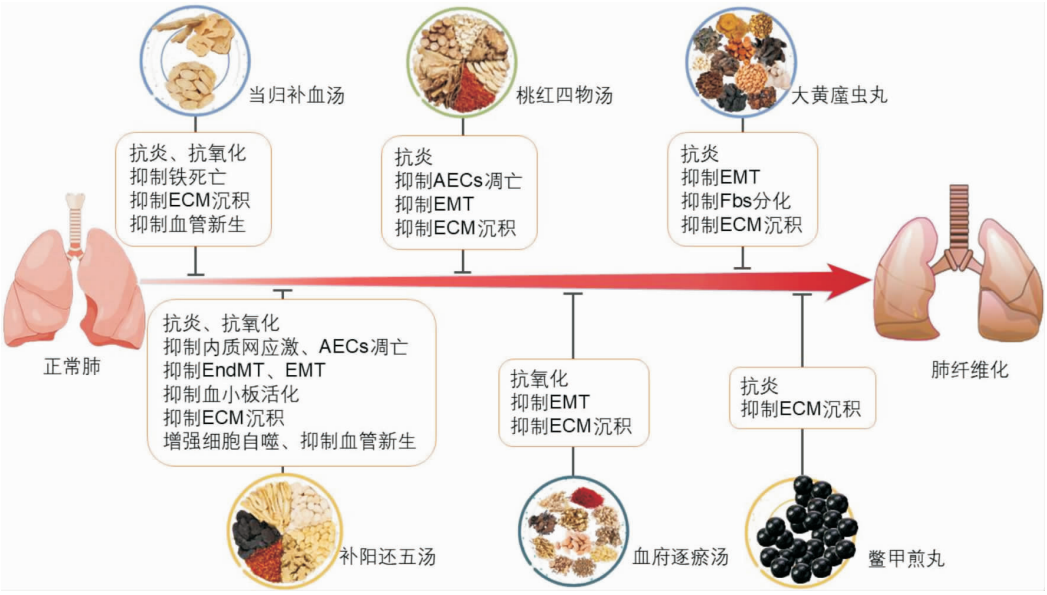


图 1　中药复方从瘀论治的抗肺纤维化机制

未来的研究应重点关注以下几个方面：（1）深入探索多通路协同/拮抗作用机制：中药复方在治疗 PF 过程中表现出多靶点和多通路的协同调控作用，如 TGF－β1/Smad、NF－κB、MAPK、PI3K/AKT 等信号通路的交互效应。未来研究应进一步明确这些通路的具体分子机制及其交互效应，以揭示中药复方多层次抑制 PF 进展的系统性作用机制。（2）优化中药复方活性成分与剂量组合：中药复方的多靶点

效应依赖于特定活性成分和合理剂量组合。未来研究需深入筛选关键有效成分，明确各成分在不同病理阶段的最优剂量及配伍比例，进一步优化药物疗效，并提供科学的安全性数据支持。（3）深入研究中药复方与现代药物的联合应用：中药复方在减轻 PF 症状和改善患者生活质量方面具有显著疗效，未来应加强中药复方与现代药物（如吡非尼酮、尼达尼布）联合应用的研究，探索其在多靶点调控、降低药物不良反应和增强疗效方面的协同效应，为 PF 的中西医结合治疗提供更有效的治疗策略。（4）构建基于生物标志物的疗效监测体系：实现中药复方在 PF 治疗中的动态疗效监测，未来研究应开发以 TGF－β1、α－SMA、Col－Ⅰ、E－cad 等为核心的生物指标疗效评价体系，结合患者的临床症状改善情况，建立科学的疗效评价标准，以实现更精确的疗效追踪和效果预测。（5）强化动物模型和临床试验的深入验证：尽管中药复方在动物实验和细胞模型中显示出良好的抗纤维化作用，未来研究仍需通过大规模动物实验和临床随机对照试验进一步验证其安全性、有效性及具体作用机制。同时，针对不同 PF 类型和患者个体差异，进一步明确中药复方的适用范围与优化方案，推动其在临床实际中的应用。

参考文献：

[1]HENDERSON N C, RIEDER F, WYNN T A. Fibrosis: from mechanisms to medicines[J]. Nature, 2020, 587(7835): 555－566.

[2]MOSS B J, RYTER S W, ROSAS I O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17: 515－546.

[3]WIJSENBEEK M, COTTIN V. Spectrum of fibrotic lung diseases[J]. N Engl J Med, 2020, 383(10): 958－968.

[4]孙放，伍照楚，宋仕群，等. 基于数据挖掘的近 30 年活血化瘀药治疗肺纤维化的用药规律[J]. 世界中医药，2024，19(2)：205－210.

[5]安丽萍，杜全宇，杨晗，等. 益气活血法治疗特发性肺纤维化的机制研究进展[J]. 世界科学技术：中医药现代化，2023，25(6)：2122－2131.

[6]杨红梅，赵清鸿，玉结珍. 活血化瘀法在特发性肺纤维化的应用概况[J]. 中医药临床杂志，2022，34(12)：2401－2406.

[7]刘妍彤，吕晓东，庞立健，等. 肺虚络瘀与细胞凋亡在 IPF 发病过程中相关性探讨[J]. 辽宁中医药大学学报，2017，19(9)：86－88.

[8]黄丽娜，张伟. 从“肺为血脏”探讨血瘀与肺间质纤维化关系[J]. 中华中医药杂志，2018，33(9)：3859－3861.

[9]邹吉宇，庞立健，吕晓东，等. “肺虚络瘀”病机观与“机械应力异常”在特发性肺纤维化发病过程中的相关性[J]. 中华中医药杂志，2024，39(2)：686－689.

[10]崔钰伟，臧凝子，王佳然，等. 基于“肺毛细血管通透性”异常试论 IPF 中医络瘀病机之生物学基础[J]. 世界科学技术：中医药现代化，2024，26(2)：530－536.

[11]吕晓东，庞立健，刘创. 肺络结构和功能与特发性肺纤维化急性发作期“肺热络瘀”病机[J]. 世界科学技术：中医药现代化，2014，16(9)：1980－1983.

[12]吴以岭. “脉络—血管系统”相关性探讨[C]. 石家庄：第十一届国际络病学大会论文集，2015：86－90.

[13]李建生. 特发性肺纤维化中医辨证治疗概要[J]. 中医学报，2017，32(6)：929－931.

[14]李建生. 尘肺病中医辨证治疗概要[J]. 中医学报，2019，34(11)：2261－2264.

[15]刘娜，张伟. 张伟从“肺痹”论治结缔组织病相关性肺间质纤维化的经验[J]. 江苏中医药，2016，48(5)：19－22.

[16]刘创，庞立健，吕晓东. 特发性肺纤维化“肺虚络瘀”病机发微[J]. 上海中医药杂志，2014，48(3)：22－24.

[17]朱凌云，吕晓东，高嘉营. 基于肺虚络瘀理论探究肺间质纤维化的凝血机制[J]. 世界中医药，2020，15(3)：392－394.

[18]栗林杰，冯全生，郑秀丽，等. 张之文辨治特发性肺纤维化经验探析[J]. 中华中医药杂志，2021，36(3)：1442－1445.

[19]程钰，曹芳，吴志松，等. 肺纤维化“病－证－方－药”证治规律的多维频繁模式挖掘分析[J]. 中医学报，2025，40(4)：716－722.

[20]王加豪，孙玉莹，魏莉，等. 从“肺为气脏”“肺为血脏”探讨“调气和血法”在间质性肺疾病中的作用[J]. 辽宁中医杂志，2021，48(9)：104－106.

[21]陈茜，柴程芝，寇俊萍，等. 缺氧诱导肺损伤的病理机制研究进展[J]. 现代生物医学进展，2014，14(23)：4566－4569，4581.

[22]王怡然，张伟. 从气虚血瘀与血管新生相关性论治特发性肺纤维化[J]. 山东中医杂志，2024，43(4)：353－356.

[23]彭艳芳，张莹雯，张亚兵，等. 芪归方有效组分治疗特发性肺纤维化的实验研究[J]. 世界中医药，2020，15(12)：1719－1723，1728.

[24]ZHAO P, ZHOU W C, LI D L, et al. Total glucosides of Danggui Buxue Tang attenuate BLM－induced pulmonary fibrosis via regulating oxidative stress by inhibiting NOX4

[J]. Oxid Med Cell Longev,2015,2015:645814.

[25]彭艳芳,赵映前,张莹雯,等. 芪归方通过抑制 miR－21 而干预 TGF－β1/Smad 通路并减轻博莱霉素所致大鼠肺纤维化[J]. 时珍国医国药,2018,29(9):2112－2116.

[26]刘娜,王杰鹏,鲁辰希,等. 当归补血汤对博莱霉素致肺纤维化大鼠 PKD1/NF－κB/MnSOD 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(13):66－72.

[27]鲁辰希,王杰鹏,刘娜,等. 当归补血汤对特发性肺纤维化大鼠血管新生因子 HIF－1α 和 endostatin 的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(3):1683－1687.

[28]WANG J P,FANG C Y,WANG S X,et al. Danggui Buxue Tang ameliorates bleomycin－induced pulmonary fibrosis in rats through inhibiting transforming growth factor－β1/Smad3/plasminogen activator inhibitor－1 signaling pathway[J]. J Tradit Chin Med,2020,40(2):236－244.

[29]WANG J P,WANG H,FANG F,et al. Danggui Buxue Tang ameliorates bleomycin－induced pulmonary fibrosis by suppressing the TLR4/NLRP3 signaling pathway in rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2021,2021:8030143.

[30]王春玲,任春贞,王旭勇,等. 当归黄芪超滤物通过调控 Nrf2/xCT/GPX4 信号通路抑制铁死亡改善放射性大鼠肺纤维化[J]. 中国中药杂志,2024,49(16):4338－4346.

[31]苏健. 基于益气活血法应用补阳还五汤治疗特发性肺纤维化的临床研究及对其机制的实验探讨[D]. 济南:山东中医药大学,2023.

[32]蒋桓宇,杨晗,代倩,等. 补阳还五汤治疗气虚血瘀证型结缔组织病相关性肺纤维化的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(21):104－112.

[33]宋占帅,张娟,张蓉,等. 补阳还五汤联合汉防己甲素片改善矽肺肺纤维化效果观察[J]. 山东医药,2017,57(42):51－53.

[34]孙中莉,王振兴,康雯霖,等. 补阳还五汤冻干粉对 HFL1 细胞 HMGB1/RAGE/CDc42 信号通路的干预作用[J]. 时珍国医国药,2018,29(11):2606－2608.

[35]杜全宇,安丽萍,周芮,等. 补阳还五汤干预肺泡上皮细胞抑制肺纤维化的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(23):3228－3231,3239.

[36]刘妍彤,吕晓东,庞立健,等. “肺虚络瘀”病机观与细胞自噬在特发性肺纤维化发病过程中相关性探讨[J]. 中华中医药杂志,2021,36(11):6437－6440.

[37]潘怡,王振兴,郭静,等. 补阳还五汤对肺纤维化小鼠中介导细胞自噬的 mTOR 蛋白的调控机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(6):23－31.

[38]ZHOU P,WU X H,CHEN K L,et al. Buyang Huanwu decoction ameliorates bleomycin－induced pulmonary fibrosis in rats by attenuating the apoptosis of alveolar type Ⅱ epithelial cells mediated by endoplasmic reticulum stress[J]. J Ethnopharmacol,2024,319(Pt 3):117300.

[39]FENG Y N,DAI L F,ZHANG Y L,et al. Buyang Huanwu Decoction alleviates blood stasis,platelet activation,and inflammation and regulates the HMGB1/NF－κB pathway in rats with pulmonary fibrosis[J]. J Ethnopharmacol,2024,319(Pt 1):117088.

[40]YIN Z F,WEI Y L,WANG X,et al. Buyang Huanwu Tang inhibits cellular epithelial－to－mesenchymal transition by inhibiting TGF－β1 activation of PI3K/Akt signaling pathway in pulmonary fibrosis model in vitro[J]. BMC Complement Med Ther,2020,20(1):13.

[41]范锐,张伟,阎小燕. 补阳还五汤中黄芪不同剂量对肺纤维化大鼠 TGF－β1、VEGF、PEDF 等的影响[J]. 时珍国医国药,2022,33(3):537－541.

[42]宋思雨,丁露,李雅馨,等. 基于网络药理学探讨补阳还五汤治疗特发性肺纤维化的生物学机制[J]. 中国老年学杂志,2022,42(12):2988－2994.

[43]张喆,赵舒,韩云鹏,等. 补阳还五汤对特发性肺纤维化大鼠 Keap1/Nrf2/HO－1 抗氧化信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(17):9－16.

[44]韩云鹏,田津,刘立石,等. 从微观血瘀角度探讨补阳还五汤对特发性肺纤维化大鼠的影响[J]. 中药新药与临床药理,2023,34(7):887－894.

[45]刘必旺,赵换. 补阳还五汤对特发性肺纤维化模型大鼠的改善作用机制[J]. 中国药房,2023,34(14):1671－1675.

[46]杨其芬,渠景连,赵惠亮,等. 基于 Wnt1/β－catenin 信号通路探讨补阳还五汤含药血清抑制人肺动脉内皮细胞内皮间质转化的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(7):49－58.

[47]孙矾. 基于“气血相生”理论探讨桃红四物汤类方治疗特发性肺纤维化(气虚血瘀型)的临床疗效及对影像学的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2023.

[48]于小寒. 基于 TGF－β1/Smad3 信号通路探讨桃红四物汤对肺纤维化大鼠模型的干预作用机制[D]. 长沙:湖南中医药大学,2022.

[49]欧慧萍,吴趋荟,袁多,等. 桃红四物汤通过 JAK2/STAT3 信号通路对肺纤维化模型大鼠凋亡及 EMT 的影响[J]. 中国药理学通报,2023,39(8):1577－1583.

[50]宋远瑛. 血府逐瘀汤对于特发性肺纤维化患者生活质量改善的临床研究[J]. 中国中医急症,2015,24(9):1627－1629.

[51]宋远瑛. 血府逐瘀汤治疗老年特发性肺纤维化患者的

临床疗效[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(9):155,159.
[52]王敏. 血府逐瘀汤联合西药治疗肺间质纤维化疗效研究[J]. 陕西中医,2019,40(7):893-895.
[53]袁杰,颜武,王欣,等. 血府逐瘀汤联合 N-乙酰半胱氨酸抑制特发性肺纤维化进展的有效性和安全性分析[J]. 天津中医药大学学报,2020,39(1):55-58.
[54]黄霞,刘惠霞,刘超,等. 血府逐瘀汤对肺间质纤维化动物氧化应激及细胞外基质代谢的干预作用[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(11):752-756.
[55]王祺,关玉娟,齐越,等. 血府逐瘀汤对肺纤维化大鼠肺组织 Smad-3、MMP-7 蛋白表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(9):36-39.
[56]武运邦,谢红,王金义,等. 血府逐瘀汤对肺纤维化大鼠肺组织上皮间质转化的影响及其机制研究[J]. 中国民族民间医药,2020,29(17):11-16.
[57]林景,莫俊俏,宋艳,等. 基于网络药理学和实验验证探讨血府逐瘀汤治疗特发性肺纤维化的作用机制[J]. 中成药,2024,46(2):658-665.
[58]ZHANG H Z,HUA H B,LIU J,et al. Integrative analysis of the efficacy and pharmacological mechanism of Xuefu Zhuyu decoction in idiopathic pulmonary fibrosis via evidence-based medicine,bioinformatics,and experimental verification[J]. Heliyon,2024,10(19):e38122.
[59]TANG W Y N,LIANG J T,WU J,et al. Efficacy and safety of Dahuang Zhechong pill in silicosis:a randomized controlled trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2021,2021:4354054.
[60]WU L J,HE X Y,LIANG J T,et al. Intragastric administration of Dahuang Zhechong pill modulates TGF-β1/smad signaling pathway in murine model of experimental silicosis[J]. J King Saud Univ Sci,2020,32(8):3223-3229.
[61]吴丽娟,何晓艳,梁静涛,等. 大黄䗪虫丸经 p38 MAPK/NF-κB/TGF-β1 通路抑制小鼠硅肺纤维化的机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(11):27-34.
[62]蔡松,蒋锋利,黄茂,等. 大黄䗪虫丸对博来霉素致肺纤维化大鼠 TGF-β1/Smad3 信号通路的影响[J]. 环球中医药,2020,13(10):1667-1672.
[63]蒋锋利,黄茂,蔡松,等. 大黄䗪虫丸对 TGF-β1 干预后 A549 细胞 EMT 与 Smad2 及 Collagen Ⅰ表达情况的影响[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(8):225-228,253.
[64]蒋锋利,黄茂,史雨宸,等. 大黄䗪虫丸对博来霉素致肺纤维化大鼠 Rho/ROCK 信号通路表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2023,38(2):810-814.
[65]HE X Y,LIANG J T,XIAO J Y,et al. Dahuang Zhechong pill improves pulmonary fibrosis through miR-29b-2-5p/HK2 mediated glycolysis pathway[J]. Chin J Integr Med,2024.
[66]唐志宇,李天朗,梁江,等. 鳖甲煎丸对肺纤维化模型大鼠外周血 CTGF 表达的影响[J]. 实用中医药杂志,2011,27(1):4-5.
[67]唐志宇,李天朗,唐小宾,等. 鳖甲煎丸对肺纤维化大鼠 TGF-β1 及 smad 信号通路的影响[J]. 世界中医药,2011,6(6):522-523.
[68]刘翔,陈嘉,顾丰华,等. 鳖甲煎丸对百草枯致大鼠肺纤维化的改善作用研究[J]. 世界临床药物,2016,37(3):160-165,198.
[69]ZHU D Y,ZHANG Q,LI Q C,et al. Inhibition of AHNAK nucleoprotein 2 alleviates pulmonary fibrosis by downregulating the TGF-β1/Smad3 signaling pathway[J]. J Gene Med,2022,24(9):e3442.
[70]LI D J,JI H S,ZHAO B,et al. Therapeutic effect of ulinastatin on pulmonary fibrosis via downregulation of TGF-β1,TNF-α and NF-κB[J]. Mol Med Rep,2018,17(1):1717-1723.

收稿日期:2025-04-17

作者简介:余本嫚(1998-),女,河南信阳人,硕士研究生,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病。
通信作者:余海滨(1967-),男,河南驻马店人,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病。E-mail:yhbzzz@163.com

编辑:纪彬