

虎杖总蒽醌对肺间质纤维化大鼠上皮间质转化过程中 TGFβ1-smad 信号通路的影响

黄 莺， 徐 芳\*  
(武汉市第一医院呼吸内科，湖北 武汉 430022)

**摘要：**目的 观察虎杖总蒽醌对肺间质纤维化大鼠上皮间质转化过程中 TGFβ1-smad 信号通路的影响。**方法** 大鼠随机分为空白组、博来霉素组、虎杖总蒽醌组、Smad3 siRNA+虎杖总蒽醌组、Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组。除空白组外，其余各组大鼠切开气管注入博来霉素（BLM，10 mg/kg）建立肺纤维化大鼠模型。造模后次日虎杖总蒽醌组给予虎杖总蒽醌（400 mg/kg）灌胃，每日 1 次，Smad3 siRNA+虎杖总蒽醌组给予虎杖总蒽醌灌胃并于造模后次日尾静脉注射 Smad3 siRNA 质粒（3 mL/kg），Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组每天给予虎杖总蒽醌灌胃基础上于造模后次日腹腔注射 Smad3 抑制剂（2 mg/kg）。4 周后大鼠处死，取右肺，RT-PCR 检测肺组织匀浆中上皮细胞标志物（E-cad）、间皮细胞标志物（α-SMA）及信号通路相关分子 Smad3、TGF-β1、CTGF 的 mRNA 的蛋白表达变化。取左肺组织匀浆后离心，碱裂解法检测肺组织中羟脯氨酸（HYP），大鼠摘眼球取血，酶联免疫吸附法检测血清中肿瘤坏死因子（TNF-α）、血管内皮生长因子（VEGF）、基质金属蛋白酶 2（MMP-2）、间质胶原蛋白 I、间质胶原蛋白Ⅲ的表达。**结果** RT-PCR 显示，虎杖总蒽醌可提高模型大鼠肺组织中 E-cad 水平，降低 TGF-β、Smad3、α-SMA、CTGF 水平，而 SiRNA+虎杖总蒽醌组及 Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组与虎杖总蒽醌组形成相反趋势。酶联免疫吸附法显示，虎杖总蒽醌组肺组织 HYP、血清 Collagen I、Collagen Ⅲ、TNF-α、VEGF、MMP-2 水平均有所降低，SiRNA+虎杖总蒽醌组与 Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组与虎杖总蒽醌组形成相反趋势。**结论** 虎杖总蒽醌可能通过阻断 TGFβ1-smad 信号通路来抑制肺纤维化的发生，并通过抑制 TGFβ1-smad 信号通路的激活及降低肺组织 HYP 及血清 TNF-α 炎症因子达到减轻肺纤维化的作用。

**关键词：**虎杖总蒽醌；肺间质纤维化；上皮间质转化；TGFβ1-smad 信号通路

**中图分类号：**R285.5                      **文献标志码：**B                      **文章编号：**1001-1528(2021)01-0204-04

**doi:**10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.042

肺间质纤维化是由多种原因引起的肺间质炎症性疾病，病变主要累及肺间质<sup>[1]</sup>，也可累及肺泡上皮细胞及肺血管，是许多间质性肺疾病的最终病理表现，也是目前肺纤维化的一个主要发病特点及病变部位。其发病机制尚未确定，研究表明，可能与环境、粉尘接触、吸烟、年龄及服用某些药物等有关<sup>[2-3]</sup>。近年来，上皮-间质转化（epithelial to mesenchymal transition，EMT）已被众多研究者认为是成纤维细胞的重要来源<sup>[4]</sup>，而与 EMT 的发生密切相关的 TGF-β1-Samd 信号通路已成为目前研究的重要聚点。研究证实 Samd3 的缺失或减少可使 TGF-β1 出现功能性减弱，对纤维化的发生有很好的拮抗作用<sup>[5]</sup>。有研究者发现虎杖流浸膏可有效抑制肺纤维大鼠肺组织中 TGF-β1 的表达强度，但具体作用蛋白尚未定论，本研究前期发现虎杖水提物对 A549 细胞 TGF-β1-Samd 信号通路下游部分因子有很好的调控作用，此次研究选取虎杖中活性成分总

蒽醌为研究对象，利用中医药靶点丰富、副作用少、适用于临床的优势分析探讨对肺间质纤维化大鼠模型中 TGF-β1-Samd 信号的干预作用<sup>[6-7]</sup>，并用 Smad3 siRNA 阻断 TGF-β1-Smad 信号通路及 Smad3 蛋白抑制剂进行干预，探索 Taopc 治疗肺纤维化的作用机制，为肺纤维化的防治提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料 SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只，购自济南朋悦实验大鼠繁育有限公司，动物生产许可证号 SCXK（鲁）20140007。博来霉素（哈尔滨博莱制药有限公司，批号 20170411）；Smad3 抑制剂（杭州联科生物技术股份有限公司，批号 20170516）；虎杖总蒽醌（宝鸡市辰光生物科技有限公司，质量分数 47.82%）；TGF-β、Smad3、α-SMA、CTGF、E-CAD 基因引物、Smad3 siRNA 质粒构建均由上海生工生物工程有限公司合成；CDNA 试剂盒、逆转录试剂

收稿日期：2019-07-04  
基金项目：武汉市卫生计生委科研项目（WX18Z15）  
作者简介：黄 莺（1981—），女，硕士，主治医师，从事呼吸系统疾病基础与临床研究。Tel：15926350266，E-mail：lyjzsy72@163.com  
\* 通信作者：徐 芳（1974—），女，硕士，副主任医师，从事呼吸系统疾病研究。Tel：18627772186，E-mail：xf\_0526@sina.com

盒、RT-PCR 试剂盒（北京康为世纪生物科技有限公司）；HYP、TNF- $\alpha$ 、VEGF、MMP-2、间质胶原蛋白 I、间质胶原蛋白 III 试剂盒（苏州卡尔文生物科技有限公司，批号 E20170721A、E20170727A、E20170618A、E20170604A、E201700803A、E20170620A）；CS-6400 全自动生化分析仪（迪瑞医疗科技股份有限公司）。

1.2 分组与给药 参考文献 [8-9] 报道的方法。取大鼠 50 只，适应性喂养 1 周后随机分为空白组、博来霉素组、虎杖总蒽醌组、Smad3 siRNA 基因沉默大鼠+虎杖总蒽醌组、Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组，10% 水合氯醛腹腔注射麻醉，颈部切开皮肤脱毛并剥离出气管，注射 BLM 10 mg/kg，空白组给予同等剂量生理盐水。造模后次日，虎杖总蒽醌组给予虎杖总蒽醌（400 mg/kg）灌胃，Smad3 siRNA+虎杖总蒽醌组给予虎杖总蒽醌灌胃并尾静脉注射 Smad3 siRNA 质粒（3 mL/kg），Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组给予 Taopc 灌胃于腹腔注射 SIS3（2 mg/kg），空白组灌胃给予同等剂量生理盐水，连续 4 周。取右肺，RT-PCR 检测肺组织匀浆中上皮细胞标志物（E-cad）、间皮细胞标志物（ $\alpha$ -SMA）及信号通路相关分子 Smad3、TGF $\beta$ 1、CTGF 的 mRNA 的蛋白表达变化。取左肺组织匀浆后离心，碱裂解法检测肺组织 HYP 水平，摘眼球取血后离心，酶联免疫吸附法检测血清 TNF- $\alpha$ 、VEGF、MMP-2、间质胶原蛋白 I、间质胶原蛋白 III 的水平。

1.3 指标检测

1.3.1 血清指标 于 96 孔板上设置标准孔，加入标准液，除标准孔外依次加入待检标本、稀释液封板，室温或 37  $^{\circ}$ C 下孵育 1 h，弃去液体，于洗板机上清洗 3 次，加入封闭缓冲液室温或孵育 30 min 避光，随后加入底物显色孵育 30 min后加入终止液，450 nm 波长下检测吸光度值。

1.3.2 RT-PCR Real-time PCR 法检测 TGF- $\beta$ 1、Smad3、 $\alpha$ -SMA、CTGF、E-cad mRNA 表达。取肺组织适量，研磨并加入 1 mL Trizol 混合均匀，提取上层 RNA 溶解物后测浓

度。取总 RNA 2 $\mu$ g 进行逆转录，反应条件为 37  $^{\circ}$ C 反转录 15 min，85  $^{\circ}$ C，5 s，合成 cDNA，PCR 引物序列见表 1。PCR 扩增反应条件为 95  $^{\circ}$ C 预变性 10 min，95  $^{\circ}$ C，15 s，60  $^{\circ}$ C 退火延伸 45 s 采集信号，重复 40 个循环。每个组别做 3 次定量检测，采用公式  $Q=2^{-\Delta\Delta Ct}$ ，GAPDH 为内参，计算 mRNA 相对表达量。

表 1 引物序列	
引物	序列
TGF $\beta$ 1	CAAAGACATCACACACAGTA
	AGGTGTTGAGCCCTTTCCAG
Smad3	AAGGGCGAGCAGAACGGG
	GGGATGGAATGGCTGTAGTC
$\alpha$ -SMA	AGGTAACGAGTCAGAGCTTTGGC
	CTCTCTGTCCACCTTCCAGCAGT
CTGF	GCCTACCGACTGGAAGACACATT
	TTACGCCATGTCTCCGTACATCTT
E-cad	GCGGCGAAGAAGACTAGAGA
	ACTGGTAGGTAGACTGGGACC
GAPDH	GGTGAAGTCGCTGTGAACGGA
	TGTTAGTGGGGTCTCGCTCCTG

1.4 统计学分析 通过 SPSS 17.0 软件进行处理，计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较根据方差是否齐性，采用 LSD 法或 Games-Howell 法；等级资料组间比较采用 Ridit 检验。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠肺组织 E-cad、TGF- $\beta$ 1、Smad3、 $\alpha$ -SMA、CTGF mRNA 水平 与空白组比较，博来霉素组大鼠肺组织 E-cad 水平降低（ $P<0.05$ ），TGF- $\beta$ 1、Smad3、 $\alpha$ -SMA、CTGF 水平升高（ $P<0.05$ ）；与博来霉素组比较，虎杖总蒽醌组大鼠肺组织 E-cad 水平升高（ $P<0.05$ ），TGF- $\beta$ 1、Smad3、 $\alpha$ -SMA、CTGF 水平降低（ $P<0.05$ ）；与虎杖总蒽醌组比较，SiRNA+虎杖总蒽醌组、Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组大鼠肺组织 E-cad 水平降低（ $P<0.05$ ），TGF- $\beta$ 1、Smad3、 $\alpha$ -SMA、CTGF 水平升高（ $P<0.05$ ）。见表 2。

表 2 各组大鼠肺组织 E-cad、TGF- $\beta$ 1、Smad3、 $\alpha$ -SMA、CTGF mRNA 水平比较（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=10$ ）					
组别	E-cad	TGF- $\beta$ 1	Smad3	$\alpha$ -SMA	CTGF
空白组	1.03 $\pm$ 0.06	1.25 $\pm$ 0.18	2.23 $\pm$ 0.16	0.82 $\pm$ 0.18	0.92 $\pm$ 0.09
博来霉素组	0.32 $\pm$ 0.05 <sup>△</sup>	4.02 $\pm$ 0.63 <sup>△</sup>	4.26 $\pm$ 0.48 <sup>△</sup>	2.43 $\pm$ 0.49 <sup>△</sup>	3.23 $\pm$ 0.46 <sup>△</sup>
虎杖总蒽醌组	0.89 $\pm$ 0.09 <sup>*</sup>	1.71 $\pm$ 0.15 <sup>*</sup>	3.10 $\pm$ 0.34 <sup>*</sup>	1.35 $\pm$ 0.25 <sup>*</sup>	1.58 $\pm$ 0.19 <sup>*</sup>
SiRNA+虎杖总蒽醌组	0.34 $\pm$ 0.05 <sup>#</sup>	3.68 $\pm$ 0.41 <sup>#</sup>	1.57 $\pm$ 0.19 <sup>#</sup>	2.13 $\pm$ 0.40 <sup>#</sup>	2.89 $\pm$ 0.48 <sup>#</sup>
Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组	0.37 $\pm$ 0.07 <sup>#</sup>	3.49 $\pm$ 0.65 <sup>#</sup>	1.70 $\pm$ 0.15 <sup>#</sup>	2.01 $\pm$ 0.38 <sup>#</sup>	2.74 $\pm$ 0.49 <sup>#</sup>

注：与博来霉素组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ ；与空白组比较，<sup>△</sup> $P<0.05$ ；与虎杖总蒽醌组比较，<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

2.2 大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、VEGF、MMP-2 水平 博来霉素组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、VEGF、MMP-2 水平高于空白组（ $P<0.05$ ）；与博来霉素组比较，虎杖总蒽醌组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、VEGF、MMP-2 水平降低（ $P<0.05$ ）；与虎杖总蒽醌组比较，SiRNA+虎杖总蒽醌组、Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、VEGF、MMP-2 水平升高（ $P<0.05$ ）。

见表 3。

2.3 各组大鼠肺组织 HYP 及血清 Collagen I、Collagen III 水平 博来霉素组大鼠肺组织 HYP 水平及血清 Collagen I、Collagen III 水平高于空白组（ $P<0.05$ ）；与博来霉素组比较，虎杖总蒽醌组大鼠肺组织 HYP 水平及血清 Collagen I、Collagen III 水平降低（ $P<0.05$ ）；与虎杖总蒽醌组比较，

SiRNA+虎杖总蒽醌组、Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组大鼠肺组织 HYP 水平及血清 Collagen I、Collagen III 水平升高 ( $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 各组大鼠血清 TNF-α、VEGF、MMP-2 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

组别	TNF-α/(ng·L <sup>-1</sup> )	VEGF/(μg·L <sup>-1</sup> )	MMP-2/(μg·L <sup>-1</sup> )
空白组	101.31±12.93	1.35±0.17	2.24±0.44
博来霉素组	184.54±25.10 <sup>△</sup>	3.91±0.44 <sup>△</sup>	15.91±2.79 <sup>△</sup>
虎杖总蒽醌组	135.91±16.29 <sup>*</sup>	2.09±0.26 <sup>*</sup>	8.41±0.96 <sup>*</sup>
SiRNA+虎杖总蒽醌组	175.86±16.29 <sup>#</sup>	3.55±0.46 <sup>#</sup>	14.94±0.95 <sup>#</sup>
Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组	165.79±17.55 <sup>#</sup>	3.47±0.62 <sup>#</sup>	14.11±1.53 <sup>#</sup>

注:与博来霉素组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与空白组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与虎杖总蒽醌组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

表 4 各组大鼠肺组织 HYP 及血清 Collagen I、Collagen III 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

组别	HYP/(mg·g <sup>-1</sup> )	Collagen I/(μg·L <sup>-1</sup> )	Collagen III/(μg·L <sup>-1</sup> )
空白组	0.87±0.17	3.37±0.52	2.98±0.48
博来霉素组	2.32±0.36 <sup>△</sup>	13.09±2.31 <sup>△</sup>	14.99±1.98 <sup>△</sup>
虎杖总蒽醌组	1.58±0.12 <sup>*</sup>	6.01±0.94 <sup>*</sup>	7.39±0.69 <sup>*</sup>
SiRNA+虎杖总蒽醌组	2.19±0.18 <sup>#</sup>	12.46±1.03 <sup>#</sup>	14.34±1.88 <sup>#</sup>
Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组	2.05±0.23 <sup>#</sup>	11.84±1.01 <sup>#</sup>	12.89±1.53 <sup>#</sup>

注:与博来霉素组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与空白组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与虎杖总蒽醌组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

3 讨论

上皮-间质转化 (EMT) 是具有极性的上皮细胞转化为具有运动能力的间质细胞过程,在肺间质纤维化过程中占据重要地位,也是肺纤维化疾病发展的最终方向<sup>[10]</sup>。研究发现,细胞外信号可通过作用多条信号通路途径导致肺纤维化的产生,进而产生肺间质纤维化,而与 EMT 发生相关的信号通路主要包括 TGF-β 信号通路、PI3K-AKT-mTOR 信号通路、Wnt 信号通路、MAPK 信号通路及 NF-κB 信号通路等,以上通路中 TGF-β 信号通路与 EMT 的发生关系最为密切,可诱导多种上皮细胞 EMT,被认为是各器官纤维化发生的总开关 (包括肺纤维化)<sup>[11]</sup>。近年来,关于 TGF-β 信号通路在肺纤维化疾病中的研究多集中于 TGFβ1-smad 信号通路的研究,目前众多被研究药物多通过调控 TGF-β1/Smad 直接或间接抑制成纤维细胞的增殖,减轻肺组织 ECM 的生成和沉积,达到治疗肺纤维化疾病的目的<sup>[12]</sup>。TGFβ1 是 TGF-β 家族中水平最丰富的一种调控因子,生物作用广泛,具有促进胶原分泌,促进纤维化细胞增殖,增加蛋白酶抑制物水平,增加 ECM 沉积等作用,在肺纤维化过程中具有重要作用<sup>[5]</sup>。TGF-β 通过与受体结合将信号传导至下游 Smads 家族,具体传递过程为 TGF-β1 首先与 TGF-βR II 二聚体结合,形成复合物,再结合 TGF-βR I 二聚体形成异四倍体,使 TGF-βR I 的 GS 区被磷酸化激活,而 TGF-βR I 磷酸化激活 Smad2 和 Smad3,磷酸化的 Smad2 或 Smad3 结合 Smad4 形成低聚体复合物,转移到细胞核内参与调节目的基因的转录反应,导致细胞内外纤维发生蛋白的表达增加,加速纤维化的进展。因此,对 TGF-β1/Smads 信号通路的研究,对于预防及治疗肺纤维化性疾病

具有重要意义。

肺纤维化的发病过程中,在各种各种损伤因素的作用下,肺泡上皮细胞发生 EMT 并使标志性蛋白 α-SMA 表达上调,上皮细胞标志物 E-cad 逐渐丢失,细胞外基质大量生成和沉积,导致肺间质纤维化发生<sup>[13]</sup>。此外,TGF-β1/Smad 信号通路被激活,TGF-β1 信号下传首先接触 Smad 蛋白,建立起细胞质及细胞核间的信号传导通路,进而使 TGF-β 下游效应因子 CTGF、MMP-2、VEGF 表达上调加重纤维化程度<sup>[14]</sup>。Collagen I、Collagen III 作为细胞外基质 (ECM) 主要成分,是由 Fb 及其转型后的 MFb 合成和分泌,α-SMA 是 Fb 转型为 MFb 的标志,肺纤维化疾病产生时,TGF-β1/Smads 信号通路被激活,α-SMA 表达上调,间接使 Collagen I、Collagen III 合成增多,增加 ECM,加重纤维化程度<sup>[15]</sup>。HYP 主要存在于胶原蛋白内,随着胶原蛋白生成的增多而增高,故可作为反映胶原水平的间接指标,常被用于评价肺纤维化<sup>[16]</sup>。TNF-α 可促进肺胶原纤维的过度增生,并增加细胞外基质的分泌,造成肺纤维化的病理改变<sup>[17]</sup>。

本研究采用气管注入博来霉素 (BLM, 10 mg/kg) 建立肺纤维化大鼠模型,通过 Smad3 基因沉默及运用 Smad 蛋白抑制剂进行干预,观察虎杖总蒽醌对肺间质纤维化大鼠上皮间质转化过程中 TGFβ1-smad 信号通路的影响<sup>[18]</sup>。研究发现,虎杖总蒽醌可升高大鼠肺组织中 E-cad 水平,降低 TGF-β、Smad3、α-SMA、CTGF 水平,而 SiRNA+虎杖总蒽醌组及 Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组大鼠肺组织中 E-cad 水平降低,TGF-β、Smad3、α-SMA、CTGF 水平升高,与虎杖总蒽醌组形成相反趋势;肺组织及血清指标检测可

知,虎杖总蒽醌组肺组织 HYP、血清 Collagen I、Collagen III、TNF-α、VEGF、MMP-2 水平均有所降低,SiRNA+虎杖总蒽醌组与 Smad3 抑制剂+虎杖总蒽醌组大鼠肺组织 HYP、血清 Collagen I、Collagen III、血清 TNF-α、VEGF、MMP-2 水平呈现升高趋势,与虎杖总蒽醌组形成相反趋势。

此次研究可知,虎杖总蒽醌可能通过阻断 Smad3-TGF-β1 信号传导通路,减少 TGF-β 的表达,阻断该信号通路减少 TGF-β 下游效应因子表达,并降低肺组织 HYP 及血清 TNF-α 炎症因子作用,进一步抑制上皮细胞向成纤维细胞转化,从而延缓肺纤维化的进展。此外,本研究选取中药虎杖为研究对象,利用中医药靶点丰富、副作用少、适用于临床的显著优势,为临床攻克肺间质纤维化疾病提供了一定的实验支撑及用药指导。但本研究仅选取 TGFβ1-smad 信号通路进行研究,与肺间质纤维化相关的其他通路如 PI3K-AKT-mTOR 信号通路、Wnt 信号通路、MAPK 信号通路及 NF-κB 信号通路等方面并未进行相关研究,此外,本次研究数据方面稍显不足,后续将进一步扩大研究范围,对中药虎杖在肺间质纤维化方面进行更加深入研究,为临床攻克肺间质纤维化疾病提供一定实验支撑及用药指导。

### 参考文献:

[ 1 ] 王 璞,刘 倩,马国营,等. 熟大黄为主组方治疗急性百草枯中毒对急性肺损伤及肺间质纤维化临床研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 643-644.

[ 2 ] 金 粟,李士远,陈芳宁,等. 丹酚酸 B、甘草次酸、白藜芦醇单用及联用对小鼠肺间质纤维化影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(5): 1095-1098.

[ 3 ] 张 兴,史苗颜,孙 萌,等. 生地提取物对肺间质纤维化大鼠肺系数及 MCP-1 mRNA 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 2884-2886.

[ 4 ] 付 钰,吴 瑕,陈随清. 甘草查尔酮 A 通过调节 TGF-β/Smad 信号通路抑制小鼠肺纤维化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 94-100.

[ 5 ] Ji Y, Dou Y N, Zhao Q W, *et al.* Paeoniflorin suppresses TGF-β mediated epithelial-mesenchymal transition in pulmonary fibrosis through a Smad-dependent pathway [ J ]. *Acta Pharmacol Sini*, 2016, 37(6): 794-804.

[ 6 ] 徐婷贞,杨起初,安娇娇. 虎杖对放射性肺损伤大鼠血浆 TGF-βIL-6、ACE 含量的影响[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(1): 32-36.

[ 7 ] 徐婷贞,杨起初,安娇娇,等. 虎杖对放射性肺损伤大鼠 TGF-β1/Smad 蛋白的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(6): 1421-1425.

[ 8 ] 邓守恒,蔡晓军,喻雄杰,等. 二氢青蒿素对博莱霉素诱导大鼠肺纤维化抑制作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1313-1316.

[ 9 ] 屈 艳,张 崇,贾岩龙,等. 大黄酸通过抑制 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]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(1): 149-153.

[ 10 ] 孟丽红,王 洪,董 环,等. 养阴益气合剂对肺纤维化大鼠肺泡上皮间质转化的干预机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(1): 52-57.

[ 11 ] 王 晨,王紫娟,张晓梅,等. 肺纤方提取物对肺间质纤维化大鼠肺微血管 VEGF、VEGFR2、PAI-1、VCAM-1 mRNA 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(2): 143-147.

[ 12 ] 庞宇涵,王 彤,李瑞丽. 8 种中药有效成分治疗肺纤维化研究[J]. 吉林中医药, 2017, 37(9): 952-954; 965.

[ 13 ] 雷啟芬,张 恂,赵奇慧,等. 中药在 TGF-β 信号通路抑制肺纤维化中的作用研究进展[J]. 中国药物评价, 2018, 35(3): 190-194.

[ 14 ] 骆亚莉,安方玉,李能莲,等. 当归多糖及小分子提取物对 TGF-β1 诱导的 HELF 表达 α-SMA、CTGF 的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 73-78.

[ 15 ] 刘理静,钱 红,尹辉明,等. 硫化氢通过抑制 TGF-β1/Smad 信号通路抗大鼠肺纤维化[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(12): 1036-1041.

[ 16 ] 王 宣,王丽娜,杨 学,等. 补阳还五汤对肺纤维化大鼠血清 HYP 含量、肺系数及肺部病理形态学的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7): 1555-1558.

[ 17 ] 周 薇,涂 艳. 益气活血通络方对博莱霉素致肺纤维化大鼠 TGF-β1 /Smads 信号通路的作用机制研究[J]. 中国中医急症, 2017, 26(2): 208-211.

[ 18 ] 刘 颖,邓家刚,白 钢,等. 复方芒果叶拮抗博莱霉素致小鼠肺纤维化药效学研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 123-127.