

中医药通过调控NF- κ B信号通路治疗特发性肺纤维化的研究进展

潘妍¹, 覃北兰¹, 梁梦婷¹, 廖乔浪¹, 刘泊宁¹, 郑梁宇坤¹, 张榕华¹, 王光耀², 许光兰²

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁

收稿日期: 2024年4月1日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种原因不明的慢性、进行性、纤维化性和致命性的呼吸系统疾病。由于其发病原因复杂、致死率高,严重影响患者的身心健康。目前IPF的治疗手段十分有限,临床效果不佳,对于生存率和生活质量未能得到明显改善,且易出现不良反应,因此针对IPF尚无理想的治疗方案。NF- κ B是细胞内信号转导的主要通路,现代研究发现,NF- κ B被视为IPF的主要调节通路,对于开发新的IPF策略具有重要意义。近年来,中药凭借着多成分、多靶点、多通路、不良反应小等优势在抗IPF中得到广泛认可。现已有大量研究表明,中药单体和中药复方可通过干预NF- κ B信号通路调控炎症反应、氧化应激、细胞周期、自噬、凋亡以及血管生成等方面,抑制肺泡上皮细胞的转化、凋亡以及成纤维细胞的增殖、血管新生,促进成纤维细胞自噬、凋亡,从而抑制IPF进展,达到抗IPF的治疗效果。故本文从NF- κ B信号通路调控IPF的作用机制及中药基于该通路治疗IPF的研究进行综述,以期为今后中药抗IPF的发展及新药研发提供参考。

关键词

中药单体, 中药复方, NF- κ B信号通路, 特发性肺纤维化

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Regulating NF- κ B Signaling Pathway

Yan Pan¹, Beilan Qin¹, Mengting Liang¹, Qiaolang Liao¹, Boning Liu¹, Liangyukun Zheng¹, Ronghua Zhang¹, Guangyao Wang², Guanglan Xu²

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

文章引用: 潘妍, 覃北兰, 梁梦婷, 廖乔浪, 刘泊宁, 郑梁宇坤, 张榕华, 王光耀, 许光兰. 中医药通过调控NF- κ B信号通路治疗特发性肺纤维化的研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(5): 1045-1052. DOI: 10.12677/tcm.2024.135159

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic, progressive, fibrotic and fatal respiratory disease of unknown cause. Due to its complex pathogenesis and high mortality rate, it seriously affects the physical and mental health of patients. At present, the treatment of IPF is very limited, the clinical effect is not good, the survival rate and quality of life can not be significantly improved, and is prone to adverse reactions, so there is no ideal treatment for IPF. NF- κ B is the main pathway of intracellular signal transduction. Modern studies have found that NF- κ B is regarded as the main regulatory pathway of IPF, which is of great significance for the development of new strategies for IPF. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has been widely recognized in the treatment of IPF due to its advantages of multi-component, multi-target, multi-pathway and small adverse reactions. A large number of studies have shown that traditional Chinese medicine monomers and compounds can regulate inflammatory response, oxidative stress, cell cycle, autophagy, apoptosis and angiogenesis by interfering with NF- κ B signaling pathway, inhibit the transformation and apoptosis of alveolar epithelial cells, proliferation and angiogenesis of fibroblasts, and promote autophagy and apoptosis of fibroblasts. Thus, it can inhibit the progression of IPF and achieve the therapeutic effect of anti-IPF. Therefore, this article reviews the mechanism of NF- κ B signaling pathway in the regulation of IPF and the research of traditional Chinese medicine based on this pathway in the treatment of IPF, in order to provide reference for the development of Chinese medicine against IPF and the research and development of new drugs in the future.

Keywords

Chinese Medicine Monomer, Traditional Chinese Medicine Compound, NF- κ B Signaling Pathway, Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是指一种原因不明、局限于肺, 进行性致纤维化的间质性肺炎, 以成人为主, 其组织病理学和放射学表现为普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia UIP) [1]。其临床以咳嗽、气短、胸闷、喘息、进行性加重的呼吸困难、双肺部可闻及 velcro 音、杵状指可能明显等为主要表现[2] [3]。随着新型冠状病毒的爆发, 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)会造成严重的肺损伤, 而处于恢复期的患者肺部病灶吸收后会留有不同程度的纤维化改变[4]。此外, IPF 的发病率在世界范围内正在增加, 欧洲和北美的保守发病率为每年每 10 万人 3~9 例。东亚和南美洲的发病率较低, 各国的发病率随时间推移而增加[5]。因此探索 IPF 的发病机制以及新型抗纤维化药物的研发成了呼吸领域亟需解决的问题。

NF- κ B 是调节炎症和免疫反应的主要核转录因子之一, 也是存在于许多细胞类型中并与细胞内生物学功能和炎症反应密切相关的信号通路[6] [7]。此外, NF- κ B 与许多基因启动子区域中的固定核苷酸序列

结合以启动基因转录,这在炎症反应,免疫系统的调节和细胞生长中起着至关重要的作用[8][9]。五种转录因子组成 NF- κ B 家族: NF- κ B1 (p50), NF- κ B2 (p52), Rel A (p65), Rel B 和 c-Rel [10]。NF- κ B 蛋白作为二聚体与 κ B 位点结合并影响靶基因的转录[11]。NF- κ B 的磷酸化负责激活 NF- κ B 信号通路[12]。这些蛋白通过与多种基因的启动子和增强子序列位点特异性结合,调节基因的转录和表达,参与免疫、炎症、应激等反应,同时也参与调控细胞分化、增殖、凋亡等过程。

2. NF- κ B 信号通路 with 特发性肺纤维化

炎症现在被认为是导致纤维化的因素之一[13][14][15],在肺纤维化期间, NF- κ B 被激活,其促进大量炎症因子如 TNF- α , IL-1 β , IL-8 和 TGF- β 1 的释放[16],刺激成纤维细胞的增殖和胶原纤维的沉积,从而促进器官纤维化的发展[17]。一些研究[18][19]阐明了 NF- κ B 信号通路在调节急性肺损伤诱导的肺纤维化中的关键作用。NF- κ B 在肺纤维化进展过程中促纤维化细胞因子的分泌中也起关键作用[20]。除炎症外,细胞衰老是导致纤维化的重要因素,可通过多种机制促进 IPF 的发展,如衰老相关分泌表型(SASP)、端粒功能障碍等[21][22]。根据研究结果, NF- κ B 信号通路是 SASP 的关键调节因子[23]。研究表明,可以通过防止激活 NF- κ B 信号通路来控制或中和 SASP [24]。

3. 中医认识特发性肺纤维化

IPF 在中医学应当归属于“肺痿”范畴[25][26][27]。张仲景在《金匱要略》中提出了“热在上焦者,因咳为肺痿”的病理基础,并指出了肺痿的病因:“或从汗出,或从呕吐,或从消渴,小便利数,或从便难,又被快药下利,重亡津液,故得之。”提出“大逆上气,咽喉不利,上气下气者”之虚热肺痿,用麦门冬汤主治;“肺中冷,必眩,多涎唾”之虚寒肺痿,用甘草干姜汤温之[28]。《临证指南医案》则明确提出:“肺痿一症,概属津枯液燥。”《太平圣惠方》则以肺气不足为关键:“肺气不足,不能宣通诸藏,因成肺痿也。”说明肺燥津伤、肺气虚冷为重要病机,孙思邈则提出“肺痿虽有寒热之分,从无实热之例”以及“肺痿无论寒热,皆属虚损之证”,说明肺痿虽有寒热之分,但实质是虚损[29]。由此可知, IPF 的病因病机主要是肺燥津伤、肺气虚冷,然本虚标实,以肺为主,涉及脾胃肾等脏腑[30], IPF 病机的本虚主要表现为肺气阴两虚,常伴脾肾不足,标实主要体现在痰浊、血瘀、络阻相互夹杂。

4. 中医药调控 NF- κ B 信号通路防治特发性肺纤维化

近年来,随着中药抗纤维化的深入研究,与肺纤维化的常用药物如尼达尼布、吡非尼酮相比,中药存在着许多优势,比如毒副作用小、提高生活质量,延长生存时间、不良反应少等,因此中药在肺纤维化的治疗中发挥重要作用。目前已有大量研究证实,中药单体及中药复方可以通过调控 NF- κ B 信号通路改善炎症反应、氧化应激、EMT、凋亡、自噬、衰老、细胞周期、血管生成等方面,达到抗 IPF 的作用。

4.1. 中药单体

侯学文等[31]通过数据挖掘分析中药治疗 IPF 的临床文献,发现临床治疗 IPF 多以补气扶正、活血化痰类中药为主,使用频次前五的中药为黄芪、丹参、川芎、当归、党参;并基于网络药理学分析发现排名前三的通路主要涉及 AGE-RAGE、松弛素、NF- κ B 信号通路等。为了协助今后中药治疗 IPF 的研究发展,现将近几年国内外中药单体通过 NF- κ B 治疗 IPF 的研究成果进行归纳。

4.2. 皂苷类

皂苷类是中草药中最常见的活性成分,具有抗炎和抗纤维化作用。刘晶晶等[32]在体内及体外研究中发现,人参皂苷 Rb1 可以通过抑制肺泡巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体和上游 NF- κ B 信号通路的激活,进

而延缓 BLM 诱导的小鼠急性肺损伤和肺纤维化。张小利等[33]研究发现,甘草酸单糖在单壁碳纳米管诱导的肺部炎症和纤维化小鼠模型中通过 Western blot 法、ELISA 试剂盒等检测技术,出现了 NF- κ B 磷酸化的表达量降低, NF- κ B 中的 p65 的表达量降低,进而可知甘草酸单糖可通过前期抑制 PI3K/AKT 和 NF- κ B 信号通路,来缓解 SWCNT 诱导的小鼠肺纤维化。

4.3. 黄酮类

橙皮苷是从陈皮中提取的一种黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化的作用,Zhou Z 等[34]在博来霉素(BLM)诱导肺纤维化大鼠模型中通过血清 ALP 和 LDH 水平, BALF 分类细胞计数和肺功能等测试,发现橙皮苷能通过抑制 TGF- β 1/Smad3/AMPK 和 I κ B α /NF- κ B 途径来减轻 BLM 诱导的 IPF,从而改善氧化炎症标志物(Nrf2 和 HO-1)和促炎标志物(TNF- α , IL-1 β 和 IL-6)的调节,以减少肺纤维化过程中的胶原蛋白沉积。灯盏花乙素是从灯盏花中提取的黄酮类物质,彭玲等[35]在体内和体外 BLM 诱导的纤维化模型中,发现灯盏花乙素既能通过下调 NF- κ B/NLRP 通路,下调 BLM 诱导的 p-p65 的表达可降低 BLM 诱导的 NLRP3、caspase-1、GSDMDNterm、ASC、IL-1 β 和 IL-18 的表达,而且能够剂量依赖性地抑制肺纤维化小鼠模型血清中 IL-1 β 和 IL-18 的含量,对 BLM 诱导的纤维化炎症有抑制作用。也能显著降低 BLM 诱导的纤维化模型小鼠肺组织和细胞中各种促进上皮-间质转化相关分子的表达,并能够维持上皮细胞标志物的表达。槲皮素广泛存在于高良姜、款冬花、桑寄生、三七等中药材中,门翔等[36]在 BLM 致小鼠肺纤维化模型中采用肺功能检测、RT-qPCR 法、Western blot 等检测技术,出现了 FVC、FEV 0.1 降低,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素(IL)-6、IL-8 及肺组织中羟脯氨酸(HYP)含量增加, Tgfb1、Nfkb mRNA 表达上调, TGF- β 1、p-P38 MAPK、NF- κ B 蛋白表达上调,纤维细胞、炎症细胞浸润减少,说明槲皮素通过抑制 TGF- β 1/P38MAPK/NF- κ B 信号通路来抑制 BLM 所致的肺纤维化。

4.4. 单萜类

蓝萼甲素(GLA)是从冬凌草中提取的一种生物科兰二萜类化合物。Yang F 等[37]研究发现, GLA 显著降低了用 BLM 诱导的小鼠肺中的胶原蛋白沉积和羟脯氨酸含量,可以通过拮抗白细胞浸润和促炎细胞因子的产生来有效改善肺纤维化。大黄素是从大黄中提取的单萜类物质,具有抗菌、止咳作用。Tian S L 等[38]发现,大黄素抑制了 p-I κ B α 和 NF- κ B 信号的积累,同时刺激受损肺部的 Nrf2 抗氧化信号传导过程,如降低 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 的过量产生以及过多的胶原蛋白沉积,抑制细胞核中 p-I κ B α 和 p65 的易位。雷公藤甲素是雷公藤的主要活性成分之一,是从雷公藤中提取的一种环氧二萜内酯化合物,具有抗氧化等作用。陈宏等[39]研究发现,在 BLM 诱导肺纤维化大鼠模型中通过 qPCR 和(或) Western blot 法等检测,雷公藤甲素能够降低细胞内 I κ B α 磷酸化水平、抑制 NF- κ B p65 的磷酸化和其核转移,进而下调 Twist 1 的表达有关,逆转肺泡 II 型上皮细胞 EMT、缓解肺纤维化。

4.5. 生物碱类

麻黄碱是从麻黄中提取的一种生物碱,能改善小气道阻塞。Tian H 等[40]研究发现, BLM 诱导肺纤维化大鼠模型中通过细胞计数试剂盒-8 测定、2',7'-二氯荧光素二乙酸酯(DCF-DA)染色和酶联免疫吸附等检测技术,麻黄碱不仅能抑制 BLM 治疗刺激的上皮-间充质转化(EMT)过程,如 BLM + 麻黄碱组中 α -SMA 和 vimentin 水平降低以及细胞角蛋白-8 和 E-钙粘蛋白水平增加所证明的那样。而且,还能抑制 NF- κ B 并在 BLM 处理的 BEAS-2B 细胞中激活 Nrf-2 信号传导。因此麻黄碱通过阻断 NF- κ B 信号传导和激活 Nrf-2 信号传导来抑制 EMT 过程,从而减轻 BLM 诱发的肺纤维化。青藤碱具有抗炎,免疫,镇咳,抗氧化等作用, Yao F 等[41]发现,青藤碱通过抑制 TGF- β 1/Smad3、PI3K/Akt 和 NF- κ B 通路抑制 HFL-1

和 A549 细胞的迁移和增殖, 阻断 HFL-1 的 FMT, 逆转 A549 细胞的 EMT, 恢复基质金属酶的平衡, 降低 ECM 蛋白的表达。

4.6. 多酚类

紫檀芪有抗癌、抗炎、抗氧化和镇痛剂的作用。紫檀芪可调节 TLR4-MyD88-NF- κ B 信号通路, 减轻肺部炎症, 抑制胶原沉积, 预防和治疗肺纤维化。白藜芦醇, 是一种非黄酮类多酚有机化合物, 有抗氧化、抗炎、抗癌及心血管保护等作用。Wang L 等[42]研究发现白藜芦醇通过抑制 EMT 和 TLR4/NF- κ B 以及 TGF- β 1/smad3 信号通路, 达到下调 Vimentin、上调 E-cadherin 的表达, 对大鼠 BLM 诱导的肺纤维化起到保护作用。岩白菜素是一种从多种药用植物中提取的化合物, 具有抗炎、抗肿瘤和抗氧化作用, 还具有显著的镇咳、祛痰特性。魏祎等[43]岩白菜素组小鼠肺组织中 α -SMA 表达, p65、NLRP3、GSDMD、ASC mRNA 表达, p65、NLRP3 蛋白表达均降低($P < 0.01$), I κ B α 蛋白表达升高, 通过抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路和调节代谢发挥治疗小鼠 IPF 的作用。

4.7. 多糖类

黄芪多糖是从黄芪中提取的一种多糖类物质, 具有抗病毒、抗肿瘤、抗衰老、抗辐射、抗应激、抗氧化等作用。实验研究表明, 黄芪多糖(APS)能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路和抑制细胞凋亡的百分比来降低炎症细胞因子表达水平, 减少了肺组织损伤。APS 处理可以改善胶原沉积, 减少基质中的纤维化面积和羟脯氨酸含量。此外, APS 显著抑制上皮-间充质转化(EMT)及 NF- κ B 通路在体外的活化, 如 E-钙粘蛋白水平增加以及 vimentin 和 α 平滑肌肌动蛋白表达降低。发现在低氧诱导的肺动脉高压(PAH)模型小鼠采用 Masson 染色、ELISA 检测、Western 印迹法等检测技术, 出现了细胞中 IL-1 β 和 TNF- α 水平、钙蛋白酶 1、MMP-9、TGF- β 1 蛋白表达水平及 NF- κ B P65 磷酸化水平显著降低, 证明 APS 可通过抑制钙蛋白酶 1/NF- κ B 信号通路减轻肺组织炎症反应和纤维化反应。[44] [45] [46]

4.8. 中药复方

通过总结诸多医家的治疗思路及经验发现, 特发性肺纤维化的病因病机虽有不同, 但总不离本虚标实之说。现将近几年中药复方通过 NF- κ B 治疗 IPF 的成果加以总结, 为后期的研究提供参考。

补肺汤由人参, 黄芪, 熟地, 五味子, 紫苑, 桑白皮组成。文秀华等[47]研究在高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 诱导的人非小肺癌细胞(A549)和人肺成纤维细胞(HFL1)中通过 ELISA 法检测技术, 发现补肺汤冻干粉及含药血清对 HMGB1 诱导的 A549 和 HFL1 细胞损伤有保护作用, 可能通过下调 TLR2/MyD88/NF- κ B 信号通路达到减轻炎症因子的释放的效果。还可通过调节 NF- κ B 信号转导通路的激活和表达, 改善肺纤维化的过程, 抑制巨噬细胞浸润和肺组织中 NF- κ B 的活化。从而降低肺组织羟脯氨酸的含量来缓解病理变化和纤维化的沉积[48]。

当归补血汤是由黄芪、当归组成, 其中黄芪: 当归为 5:1。刘娜等[49]做实验表明, 在博来霉素致肺纤维化大鼠模型中采用 Szapiel 评分和 Ashcroft 评分、实时荧光定量聚合酶链式反应(Realtime PCR)和蛋白免疫印迹法(Western blot)等检测技术, 发现当归补血汤明显下降评分和 Ashcroft 评分, 显著降低血清 MDA 含量, 明显升高 SOD, CAT, GSH-Px 活性, 明显降低肺组织 PKD1, NF- κ B, MnSOD mRNA 及蛋白表达, 当归补血汤可通过调节 PKD1/NF- κ B/MnSOD 线粒体核抗氧化通路, 提高机体抗氧化能力, 从而减轻肺纤维化程度。

补阳还五汤出自《医林改错》, 以黄芪, 当归尾, 赤芍, 地龙, 川芎, 红花, 桃仁为组成成分, Feng Y 等[50]在博来霉素用于构建肺纤维化大鼠模型中发现补阳还五汤能降低 NF- κ B、ICAM1、VCAM1、

HMGB1 和 TLR4 表达水平, 从而改善大鼠肺组织中肺纤维化诱导的炎症。

温肺补气通络方组成由补阳还五汤加五味药组成: 黄芪、黄芩、丹参、虎杖、当归、川芎、桃仁、地龙、紫菀、款冬花、半夏、威灵仙、豨莶草; Song S 等[51]研究发现, 温肺补气通络方可以通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 途径来抑制氧化应激和炎症, 以减少具有 IPF 的 BLM 诱导小鼠模型中的炎症反应。

5. 讨论和展望

特发性肺纤维化是一种常见的呼吸系统疾病, 随着年龄的增长而呈进行性发展, 后期可致呼吸衰竭甚至死亡, 其发病机制尚不明确, 可能与炎症反应、氧化应激、细胞外基质沉积、细胞自噬等机制有关。目前 IPF 的临床治疗效果不佳, 仅能延缓 IPF 进展。随着 IPF 机制的进一步研究, 发现 IPE 的发生发展受多条信号通路的异常激活所调控。目前已有大量研究证实, 中药具有多成分、多靶点、多通路的特点, 在 IPE 上有着改善患者肺功能、提高生活质量、不良反应少等优势, 但关于中药干预 NF- κ B 信号通路治疗 PF 的研究缺乏系统整理分析。因此本文系统性阐述 NF- κ B 信号通路调控 IPE 的作用机制以及汇总近几年中药通过 NF- κ B 信号通路治疗 IPE 的研究成果。通过进一步整理分析可知, 中药可通过干预 NF- κ B 信号通路调控炎症反应、氧化应激、上皮间质转化、细胞周期、自噬、凋亡以及血管生成等方面, 抑制肺泡上皮细胞的转化、凋亡以及成纤维细胞的增殖、血管新生, 促进成纤维细胞自噬、凋亡, 从而抑制 IPE 进展, 中药调控 NF- κ B 信号通路抗 IPE 具有巨大的研究前景, 但仍存在一些问题: 一、中药单体及中药复方对于 NF- κ B 信号通路的调控多为动物实验或者细胞实验, 缺乏临床研究, 且安全性有待考证; 二、中药复方中经方和验方的研究较少, 应当加大研究力度, 且中药复方成分复杂, 对于中药发挥抗 IPE 的有效成分尚缺乏准确性, 因此在今后的研究中应加大对中药有效成分的研究; 三、通过整理 PF 与 NF- κ B 信号通路的发病机制发现, IPE 的发生发展是受多条信号通路、多个信号分子调控的, 显然不止 NF- κ B 信号通路, 因此在后期的研究中, 应多层次、多通路联合研究。

参考文献

- [1] Raghu, G., Collard, H.R., Egan, J.J., *et al.* (2011) An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-Based Guidelines for Diagnosis and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **183**, 788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.2009-040GL>
- [2] Sellarés, J., Hernández-González, F., Lucena, C.M., *et al.* (2016) Auscultation of Velcro Crackles Is Associated with Usual Interstitial Pneumonia. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e2573. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002573>
- [3] Van Manen, M.J.G., Vermeer, L.C., Moor, C.C., *et al.* (2017) Clubbing in Patients with Fibrotic Interstitial Lung Diseases. *Respiratory Medicine*, **132**, 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.021>
- [4] 朱元章, 何志高, 张明. 中药防治新型冠状病毒肺炎(COVID-19)恢复期肺纤维化的作用[J]. *中成药*, 2021, 43(8): 2224-2229.
- [5] Hutchinson, J., Fogarty, A., Hubbard, R., *et al.* (2015) Global Incidence and Mortality of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review. *European Respiratory Journal*, **46**, 795-806. <https://doi.org/10.1183/09031936.00185114>
- [6] Liu, T., Zhang, L., Joo, D. and Sun, S. (2017) NF-Kappa B Signaling in Inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **2**, Article No. 17023. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
- [7] Yu, H., Lin, L., Zhang, Z., Zhang, H. and Hu, H. (2020) Targeting NF-Kappa B Pathway for the Therapy of Diseases: Mechanism and Clinical Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
- [8] Zhong, Z., Umemura, A., Sanchez-Lopez, E., Liang, S., Shalpour, S., Wong, J., *et al.* (2016) NF-Kappa B Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria. *Cell*, **164**, 896-910. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.057>
- [9] Sun, X., Icli, B., Wara, A.K., Belkin, N., He, S., Kobzik, L., *et al.* (2012) MicroRNA-181B Regulates NF-Kappa B-Mediated Vascular Inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 1973-1990. <https://doi.org/10.1172/JCI61495>
- [10] Ghosh, S., May, M. and Kopp, E. (1998) NF-Kappa B and REL Proteins: Evolutionarily Conserved Mediators of Im-

- immune Responses. *Annual Review of Immunology*, **16**, 225-260. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.225>
- [11] Hayden, M.S. and Ghosh, S. (2012) Nf-Kappa B, the First Quarter-Century: Remarkable Progress and Outstanding Questions. *Genes & Development*, **26**, 203-234. <https://doi.org/10.1101/gad.183434.111>
- [12] Christian, F., Smith, E.L. and Carmody, R.J. (2016) The Regulation of NF-Kappa B Subunits by Phosphorylation. *Cells*, **5**, Article No. 12. <https://doi.org/10.3390/cells5010012>
- [13] Jiang, W.G. and Ablin, R.J. (2011) Cancer Metastasis, Challenges, Progress and the Opportunities. *Frontiers in Bioscience*, **3**, 391-394. <https://doi.org/10.2741/e254>
- [14] Afonina, I.S., Zhong, Z., Karin, M. and Beyaert, R. (2017) Limiting Inflammation—The Negative Regulation of NF-Kappa B and the NLRP3 Inflammasome. *Nature Immunology*, **18**, 861-869. <https://doi.org/10.1038/ni.3772>
- [15] Mitchell, J.P. and Carmody, R.J. (2018) NF-Kappa B and the Transcriptional Control of Inflammation. *International Review of Cell and Molecular Biology*, **335**, 41-84. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2017.07.007>
- [16] Li, C., Xia, W., Huo, L., Lim, S., Wu, Y., Hsu, J.L., *et al.* (2012) Epithelial-Mesenchymal Transition Induced by TNF-Alpha Requires NF-Kappa B-Mediated Transcriptional Upregulation of Twist1. *Cancer Research*, **72**, 1290-1300. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3123>
- [17] Sigal, L.H. (2006) Basic Science for the Clinician 39-NF-Kappa B—Function, Activation, Control, and Consequences. *Journal of Clinical Rheumatology*, **12**, 207-211. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000231385.94784.e4>
- [18] Gross, C.M., Kellner, M., Wang, T., Lu, Q., Sun, X., Zemskov, E.A., *et al.* (2018) LPS-Induced Acute Lung Injury Involves NF-Kappa B-Mediated Downregulation of SOX18. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **58**, 614-624. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0390OC>
- [19] Ju, M., Liu, B., He, H., Gu, Z., Liu, Y., Su, Y., *et al.* (2018) MicroRNA-27A Alleviates Lps-Induced Acute Lung Injury in Mice via Inhibiting Inflammation and Apoptosis through Modulating TLR4/MyD88/NF-Kappa B Pathway. *Cell Cycle*, **17**, 2001-2018. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1509635>
- [20] Liu, H., Dong, F., Li, G., Niu, M., Zhang, C., Han, Y., *et al.* (2018) Liuweiwuling Tablets Attenuate BDL-Induced Hepatic Fibrosis via Modulation of TGF-Beta/Smad and NF-Kappa B Signaling Pathways. *Journal of Ethnopharmacology*, **210**, 232-241. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.08.029>
- [21] Blokland, K.E.C., Waters, D.W., Schuliga, M., Read, J., Pouwels, S.D., Grainge, C.L., *et al.* (2020) Senescence of IPF Lung Fibroblasts Disrupt Alveolar Epithelial Cell Proliferation and Promote Migration in Wound Healing. *Pharmaceuticals*, **12**, Article No. 389. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040389>
- [22] Lee, J., La, J., Aziz, S., Brownell, R., Jones, K., Green, G., *et al.* (2018) Molecular Markers of Telomere Dysfunction and Senescence Are Common Findings in the Usual Interstitial Pneumonia Pattern of Lung Fibrosis. *European Respiratory Journal*, **52**, 67-76. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.OA5362>
- [23] Lopes-Paciencia, S., Saint-Germain, E., Rowell, M., Ruiz, A.F., Kalegari, P. and Ferbeyre, G. (2019) The Senescence-Associated Secretory Phenotype and Its Regulation. *Cytokine*, **117**, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.01.013>
- [24] Fafian-Labora, J.A. and O'Loughlin, A. (2020) Classical and Nonclassical Intercellular Communication in Senescence and Ageing. *Trends in Cell Biology*, **30**, 628-639. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.05.003>
- [25] 庞立健, 王琳琳, 吕晓东. 肺纤维化(肺痿)中医病机初探[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(7): 1596-1597.
- [26] 庞立健, 王琳琳, 吕晓东. 论肺纤维化(肺痿)与肺脾肾三脏的关系[J]. 辽宁中医杂志, 2008(2): 211-212.
- [27] 黄云鉴, 龚婕宁. 论肺痹肺痿与肺纤维化的证治规律[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(6): 1439-1441.
- [28] 张仲景. 金匱要略[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [29] 姜德友, 姜培培. 肺痿源流考[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(1): 15-18+21.
- [30] 马锦地, 李建生, 余学庆, 等. 基于现代名老中医经验的肺痿病因病机及证素规律研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(11): 1493-1496.
- [31] 侯学文. 基于数据挖掘与网络药理学探讨中医药对特发性肺纤维化的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.
- [32] 刘晶晶. 人参皂苷 Rb1 缓解博来霉素诱导的小鼠肺纤维化及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [33] 张小利. 甘草酸单糖通过 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路改善单壁碳纳米管诱导的小鼠肺部纤维化[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [34] Zhou, Z., Kandhare, A.D., Kandhare, A.A., *et al.* (2019) Hesperidin Ameliorates Bleomycin-Induced Experimental Pulmonary Fibrosis via Inhibition of TGF-Beta1/Smad3/AMPK and IkappaBalpha/NF-KappaB Pathways. *EXCLI*

Journal, **18**, Article No. 723.

- [35] 彭玲. 灯盏花乙素经 NF- κ B/NLRP3 通路改善 BLM 诱导的小鼠肺纤维化的机制研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [36] 门翔, 党强, 周小果, 等. 槲皮素对基于 TGF- β 1/P38 MAPK/NF- κ B 信号通路抗博来霉素致小鼠肺纤维化的作用及机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(2): 43-47.
- [37] Yang, F., Cao, Y., Zhang, J., *et al.* (2017) Glaucocalyxin A Improves Survival in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **482**, 147-153. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.003>
- [38] Tian, S.L., Yang, Y., Liu, X.L., *et al.* (2018) Emodin Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis via Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Activities in Rats. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, **24**, ANS1-10. <https://doi.org/10.12659/MSM.905496>
- [39] 陈宏, 陈群, 李全. 雷公藤甲素调控 NF- κ B/Twist1 信号通路抑制肺泡上皮细胞间质转分化的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3): 1384-1388.
- [40] Tian, H., Wang, L. and Fu, T. (2023) Ephedrine Alleviates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis by Inhibiting Epithelial-Mesenchymal Transition and Restraining NF- κ B Signaling. *The Journal of Toxicological Sciences*, **48**, 547-556. <https://doi.org/10.2131/jts.48.547>
- [41] Yao, F., Xu, M., Dong, L., *et al.* (2023) Sinomenine Attenuates Pulmonary Fibrosis by Downregulating TGF- β 1/Smad3, PI3K/Akt and NF- κ B Signaling Pathways. *BMC Pulmonary Medicine*, **24**, Article No. 229. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4597976>
- [42] Wang, L., Shao, M., Jiang, W., *et al.* (2022) Resveratrol Alleviates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis by Inhibiting Epithelial-Mesenchymal Transition and Down-Regulating TLR4/NF- κ B and TGF- β 1/Smad3 Signalling Pathways in Rats. *Tissue and Cell*, **79**, Article ID: 101953. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101953>
- [43] 魏祎, 刘超, 齐鸣, 等. 岩白菜素通过调控 NF- κ B/NLRP3 通路和代谢对特发性肺间质纤维化小鼠的影响[J]. *中成药*, 2023, 45(1): 62-69.
- [44] Wei, Y., Qi, M., Liu, C., *et al.* (2023) Astragalus Polysaccharide Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis by Inhibiting TLR4/NF- κ B Signaling Pathway and Regulating Gut Microbiota. *European Journal of Pharmacology*, **944**, Article ID: 175594. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175594>
- [45] Zhang, R., Xu, L., An, X., *et al.* (2020) Astragalus Polysaccharides Attenuate Pulmonary Fibrosis by Inhibiting the Epithelial-Mesenchymal Transition and NF- κ B Pathway Activation. *International Journal of Molecular Medicine*, **46**, 331-339. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4574>
- [46] 刘欢, 邓海艳, 田小雪, 等. 黄芪多糖通过抑制钙蛋白酶 1/NF- κ B 信号通路减轻低氧诱导的肺动脉高压小鼠肺炎症反应和纤维化[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(2): 98-107.
- [47] 文秀华, 杨红军. 补肺汤对 HMGB1 诱导的特发性肺纤维化相关细胞 TLR2/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(10): 1228-1234.
- [48] Yang, S., Cui, W., Wang, M., *et al.* (2020) Bufe Decoction Alleviated Bleomycin-Induced Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Mice by Anti-Inflammation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 7483278. <https://doi.org/10.1155/2020/7483278>
- [49] 刘娜, 王杰鹏, 鲁辰希, 等. 当归补血汤对博来霉素致肺纤维化大鼠 PKD1/NF- κ B/MnSOD 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(13): 66-72.
- [50] Feng, Y., Dai, L., Zhang, Y., *et al.* (2023) Buyang Huanwu Decoction Alleviates Blood Stasis, Platelet Activation, and Inflammation and Regulates the HMGB1/NF- κ B Pathway in Rats with Pulmonary Fibrosis. *Journal of Ethnopharmacology*, **319**, Article ID: 117088. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117088>
- [51] Song, S., Wang, J., Liu, G., *et al.* (2022) Protective Effects of the Wenfei Buqi Tongluo Formula on the Inflammation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis through Inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B Pathway. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 8752325. <https://doi.org/10.1155/2022/8752325>