黄酮类成分抗肺纤维化的作用机制研究进展Δ

王依婷*，彭伟文#，王珠强，黄梨婷（广州中医药大学附属中山中医院，广东 中山 528400）

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）23-2939-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.23.22

摘 要 肺纤维化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表现。研究表明，黄酮类成分具有抗肺纤维化的作用，其中二氢杨梅素、桑色素、漆黄素等可通过抑制成纤维细胞分化，阿尔泰金莲花总黄酮、橘皮苷、蒙花苷等可通过发挥抗炎作用，黄芩总黄酮、黄芩苷、白杨素等可通过抑制上皮-间充质转化，荔枝核总黄酮、地奥司明、水飞蓟宾等可通过抑制氧化应激，槲皮素、黄芩苷、芹菜素等可通过调控自噬，镰形棘豆总黄酮、毛蕊异黄酮、二氢槲皮素等可通过调控细胞凋亡过程，柚皮素、黄芩苷、香草兰总黄酮等可通过抑制细胞焦亡等多种途径，发挥抗肺纤维化的作用。

关键词 黄酮类成分；肺纤维化；作用机制

Research progress on anti-pulmonary fibrosis effect and mechanism of flavonoids

WANG Yiting, PENG Weiwen, WANG Zhuqiang, HUANG Liting (Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Zhongshan 528400, China)

ABSTRACT Pulmonary fibrosis is the end-stage manifestation of a large class of lung diseases characterized by fibroblast proliferation and accumulation of a large amount of extracellular matrix accompanied by inflammatory injury and tissue structure destruction. Studies have shown that flavonoids have anti-pulmonary fibrosis effects through multiple paths, including dihydromyricetin, morin and fisetin can inhibit fibroblast differentiation; *Trollius altaicus* flavonoids, hesperidin and linarin can play an anti-inflammatory role; total flavonoids from *Scutellaria baicalensis*, scutellarin and chrysin can inhibit epithelial-mesenchymal transition; total flavonoids of *Litchi chinensis*, diosmin and silybin can play an anti-oxidative stress role; quercetin, baicalin and apigenin can regulate autophagy; total flavonoids of *Oxytropis falcata*, calycosin and dihydroquercetin can regulate apoptosis; naringin, scutellarin and total flavonoids of *Dracocephalum moldavica* can inhibit pyroptosis, thus exerting anti-pulmonary fibrosis effects.

KEYWORDS flavonoids; pulmonary fibrosis; mechanism

肺纤维化是由多种原因引起的肺部损伤，前期表现为肺泡上皮细胞损伤、成纤维细胞增殖、炎性细胞浸润等，后期发展为肺组织过度修复，伴随成纤维细胞大量增殖、细胞外基质（extracellular matrix，ECM）异常沉积，最终发展为肺纤维化[1]。其常见的致病因素有长期吸烟、环境污染和慢性支气管炎等。目前美国FDA批准治疗肺纤维化的药物有吡非尼酮与尼达尼布，这两种药物虽可显著减缓肺功能的退化，但是均有严重的不良反应，仍未达到良好的治疗效果[2]，所以抗肺纤维化药物近年来逐渐成为研究的热点。

黄酮类成分几乎存在于所有绿色植物中，该类化合物按结构特点可分为黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、二氢黄酮醇、异黄酮、二氢异黄酮、查尔酮、橙酮、花色素等多个类型。随着研究的不断深入，利用黄酮类成分治疗肺纤维化的探索逐渐增多，有相当数量的黄酮类成分在研究中表现出对肺纤维化的防治作用，其可通过多种信号通路来调控不同细胞因子的水平，进而减轻炎症反应，抑制氧化应激、成纤维细胞分化、上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT），影响细胞自噬、凋亡等，从而抑制肺纤维化的发展。本文对近5年国内外报道的具有抗肺纤维化作用的黄酮类成分进行整理，并对其作用机制进行归纳总结，以期为黄酮类抗肺纤维化药物的研发奠定理论基础。

1 黄酮类成分抗肺纤维化的作用机制

1.1 抑制成纤维细胞分化

成纤维细胞是肺纤维化的关键效应细胞，受细胞因子和生长因子刺激后增殖，并分化为肌成纤维细胞，导

Δ **基金项目** 中山市第三批社会公益与基础研究专项（医疗卫生重点项目）（No.2020B3007）

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向：中药制剂开发。E-mail：15625878368@163.com

通信作者 主任中药师，硕士生导师。研究方向：中药制剂开发。电话：0760-89980219。E-mail：1432340131@qq.com

致ECM的积累，从而形成肺纤维化[3]。相关研究发现，二氢杨梅素能够抑制小鼠肺成纤维细胞的迁移，降低α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）、纤维连接蛋白（fibronectin）、Ⅰ型胶原（collagen-Ⅰ）、磷酸化的细胞信号转导分子Smad 2/3（phosphorylated Smad 2/3，p-Smad 2/3）的表达水平，通过抑制转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）/Smad信号通路，抑制成纤维细胞活化及ECM生成[4]。Miao等[5]研究发现，桑色素对TGF-β_1诱导的小鼠胚胎成纤维细胞NIH/3T3模型及博来霉素（bleomycin，BLM）诱导的动物模型均有保护作用，能通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体γ（peroxisome proliferator-activated receptor γ，PPARγ），抑制谷氨酰胺分解，干预谷氨酰胺代谢产物2-HG-组蛋白赖氨酸特异性脱甲基酶4（2-HG-KDM4）轴，从而增强含DEP结构域的雷帕霉素靶蛋白相互作用蛋白的稳定性，进而阻止成纤维细胞向肌成纤维细胞转化，发挥抗肺纤维化的作用。在用BLM诱导的肺癌人肺泡基底上皮细胞A549体外肺纤维化模型中，漆黄素可提高磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶（phosphorylated AMP-activated protein kinase，p-AMPK）的水平，降低磷酸化p65（phosphorylated p65，p-p65）、白介素1β（interlenkin 1β，IL-1β）、TGF-β、羟脯氨酸、IL-6的水平，激活腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK），抑制核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB），减缓肺泡上皮细胞衰老，减少成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化及胶原沉积[6]。另有研究发现，甜橙黄酮能够降低平滑肌肌动蛋白α_2、磷酸化糖原合成酶激酶3β、周期素D_1、β-连环蛋白（β-catenin）的表达水平，通过靶向糖原合成酶激酶3β阻断Wnt/β-catenin信号通路，从而抑制成纤维细胞的增殖和分化，抑制肺部纤维化的进展[7]。由此可知，二氢杨梅素、桑色素、漆黄素、甜橙黄酮等黄酮类成分能够通过不同的信号通路抑制成纤维细胞分化，进而发挥抗肺纤维化的作用。

1.2 抗炎

炎症反应在肺纤维化过程中起着关键作用，能激发机体的修复和防御反应。在长期损伤刺激下，受损细胞释放促炎和促纤维化因子，如TGF-β_1和IL-6等，这些因子会招募更多炎症细胞聚集在损伤部位，导致免疫紊乱和过度修复[8]。叶倩云等[9]以$PM_{2.5}$诱导的肺纤维化大鼠为动物模型，观察阿尔泰金莲花总黄酮对肺纤维化的保护作用，结果发现，阿尔泰金莲花总黄酮能够降低白细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的含量，同时减少肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、IL-1β等炎性因子的释放，抑制肺组织炎症反应，减轻肺损伤和胶原沉积。陈宏等[10]研究发现，橘皮苷能降低血清中TGF-β_1、TNF-α的水平，升高血清中炎症因子干扰素γ的水平，同时降低氧化应激指标髓过氧化物酶、丙二醛（malondialdehyde，MDA）的水平，下调磷酸化蛋白激酶B、磷酸化细胞外信号调节激酶（phosphorylated extracellular regulated protein kinases 1/2，p-ERK 1/2）的蛋白表达水平，推测橘皮苷具有抗氧化应激的作用，且还可能通过调控蛋白激酶B（protein kinase B，AKT）及ERK相关信号通路发挥抗炎作用，从而减轻肺损伤，发挥抗肺纤维化的作用。另有研究发现，蒙花苷对BLM诱导的肺纤维化小鼠体内模型及TGF-β_1诱导的人胚肺成纤维细胞HFL1体外模型有显著的抗肺纤维化作用，能降低TNF-α、TGF-β_1、IL-6、collagen-Ⅰ和p-ERK 1/2的表达水平，推测该成分是通过调控ERK及炎症相关信号通路来发挥抗肺纤维化作用的[11]。由此可知，阿尔泰金莲花总黄酮、橘皮苷、蒙花苷等黄酮类成分可通过降低炎症因子如TNF-α、IL-6的表达水平来发挥抗炎作用，进而抑制肺纤维化的发生发展。

1.3 抑制EMT

EMT是上皮细胞向间充质细胞转化的过程，被认为是肺纤维化发病过程中重要的发病机制。反复的损伤与炎症过程会导致纤维母细胞聚集，从而导致上皮细胞转化为间充质细胞，进而产生大量的ECM并破坏肺组织结构，引发进行性肺纤维化[12]。Yang等[13]通过体外培养A549细胞研究黄芪总黄酮对EMT的影响，结果显示，黄芪总黄酮可以抑制A549细胞迁移，降低间充质干细胞标记物波形蛋白（vimentin）、β-catenin及Smad信号通路相关蛋白p-Smad 2/3、p-p65-NF-κB的水平，升高上皮细胞标志物E-钙黏蛋白（E-cadherin）的水平，通过抑制EMT及Smad信号通路来发挥抗肺纤维化的作用。Peng等[14]研究表明，黄芩苷能通过抑制IL-1β、IL-18的表达从而抑制TGF-β_1的释放进而影响EMT，还能通过抑制NF-κB/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3，NLRP3）信号通路介导EMT，使fibronectin、vimentin、N-钙黏蛋白（N-cadherin）、基质金属蛋白酶2（matrix metalloproteinase 2，MMP-2）、MMP-9的表达水平降低，E-cadherin的表达水平升高，证实了黄芩苷可通过抑制NF-κB/NLRP3的信号转导阻止EMT过程，发挥抗肺纤维化的作用。卢林明等[15]发现白杨素可升高紧密连接蛋白和E-cadherin的mRNA和蛋白表达水平，降低vimentin和α-SMA的mRNA和蛋白表达水平，抑制核因子κB抑制因子α（recombinant inhibitory subunit of NF Kappa B Alpha，IκBα）的表达水平，同时还能下调胞

浆与胞核内NF-κB的蛋白表达水平，抑制NF-κB p65的核转移，在体外细胞实验中也得出了相同的结果，由此推测白杨素可能通过逆转Ⅱ型肺泡上皮细胞发生的EMT来发挥抗肺纤维化的作用。有研究表明，异甘草素可以降低调控EMT过程的重要转录因子蜗牛蛋白、扭曲蛋白、锌指蛋白及p-ERK/ERK的水平，由此推测异甘草素可能通过调节丝裂原活化蛋白激酶/ERK信号通路来抑制A549细胞的EMT进程，进而改善肺纤维化[16]。另有研究表明，毛蕊异黄酮能够通过抑制AKT/糖原合酶激酶3β/β-catenin信号通路及微小RNA-375/Yes相关蛋白1信号通路抑制EMT，进而抑制肺纤维化[17—18]。由此可知，黄芪总黄酮、黄芩苷、白杨素、异甘草素、毛蕊异黄酮等黄酮类成分可通过多通路、多靶点抑制EMT，并能降低vimentin的表达水平，升高E-cadherin的表达水平，进而抑制肺纤维化。

1.4 抑制氧化应激

氧化应激是机体氧化物与抗氧化物之间失衡而造成的应激状态。因为肺暴露于比其他组织相对更高的氧张力下，所以对氧化应激特别敏感。外源氧化剂和污染物如烟雾等会增加氧化产物，并激活炎性细胞产生自由基如活性氧（reactive oxygen species，ROS），当过量的ROS存在于组织或细胞中，可以诱发氧化应激，从而造成不同程度的肺损伤[19—20]。李嘉斌等[21]研究发现，荔枝核总黄酮对BLM诱导的小鼠肺纤维化模型有显著的保护作用，能明显提高超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活性，降低MDA、ROS水平，且可升高具有抑制肺纤维化活性的PPARγ的含量，从而通过减缓氧化应激对肺部的损伤来发挥抗肺纤维化的作用。地奥司明是一种存在于柑橘类和橄榄叶中的糖基化多酚类黄酮，研究发现其能降低MDA水平，提高谷胱甘肽（glutathione，GSH）、过氧化氢酶水平，进而抑制氧化应激过程，发挥抗肺纤维化的作用[22]。Ren等[23]分别用BLM和TGF-β_1诱导建立肺纤维化体内、外模型，发现银杏素能降低胶原纤维中的关键调节剂赖氨酰氧化酶样蛋白2、尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4（recombinant nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4，NOX4）的表达水平，减少ROS的产生，同时能升高p-AMPK的蛋白表达水平，表明银杏素可能通过激活AMPK信号通路来抑制肺成纤维细胞的活化和氧化应激，从而减少肺组织中ECM的沉积。任维鑫等[24]发现水飞蓟宾能够通过上调人骨形态发生蛋白9/骨成型蛋白受体2/Smad信号通路来降低MDA水平，提高SOD、谷胱甘肽过氧化物酶水平及总抗氧化能力，从而抑制氧化应激，进而减轻肺损伤。Zhou等[25]发现橙皮苷可通过抑制TGF-β_1/Smad3/AMPK信号通路和IκBα/NF-κB信号通路，促进氧化应激标志物核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）、血红素加氧酶1（heme oxygenase 1，HO-1）的表达，以抑制肺纤维化过程中的氧化应激。由此可知，荔枝核总黄酮、地奥司明、银杏素、水飞蓟宾、橙皮苷等黄酮类成分能通过多通路抑制氧化应激，并降低ROS、MDA的含量，升高SOD的水平，进而抑制肺纤维化。

1.5 影响自噬

自噬是一种进化保守的细胞自我保护机制，能够净化生物体自身多余或受损的细胞器，这一过程有助于维持蛋白质代谢平衡及细胞内环境稳态。自噬缺陷在各种纤维化疾病的发生发展中起着重要的作用[26]。有研究发现，槲皮素能下调肺纤维化大鼠NOX4、p62蛋白表达水平，降低IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-8的含量，由此推测槲皮素在减轻炎症反应的同时也能抑制NOX4-p62信号通路，激活自噬，从而发挥抗肺纤维化的作用[27]。另有报道称黄芩苷能促进A549细胞中微管相关蛋白1轻链3B（microtubule-associated-protein light-chain-3B，LC3B）Ⅰ型向Ⅱ型的转化，减少p62蛋白积累，同时升高自噬相关基因*ATG3*、*ATG5*、*ATG7*、*ATG12*的表达水平；通过转染Ad-mCherry-GFP-LC3B双荧光标记腺病毒来追踪自噬过程，发现给予黄芩苷干预后，A549细胞红色和黄色斑点数量增多，自噬能力被激活，表明黄芩苷能够提高TGF-β_1诱导的A549细胞的自噬流水平，从而抑制肺纤维化[28]。肺泡巨噬细胞（alveolar macrophages，AMs）是肺组织中主要的先天免疫细胞，在肺纤维化修复和体内平衡中发挥着重要的作用，然而过度的AMs自噬会加重肺纤维化的病程。白辉辉等[29]发现芹菜素能够减少AMs自噬体数量，降低AMs中Toll样受体4（Toll-like receptors 4，TLR4）的表达水平，同时显著降低LC3Ⅱ/LC3Ⅰ，升高p62蛋白表达水平，由此推测芹菜素的作用机制可能与抑制TLR4-TNF受体关联因子6（recombinant TNF receptor-associated factor 6，TRAF6）激活，进而改善AMs自噬过度有关。由此可知，槲皮素、黄芩苷能够通过降低p62的表达水平、促进LC3BⅠ向LC3BⅡ的转化来激活自噬，进而抑制肺纤维化；而芹菜素能够通过升高p62的表达水平、减少自噬体的数量来抑制自噬，进而抑制肺纤维化。

1.6 调控细胞凋亡

细胞凋亡是组织稳态发展和维持的重要生理过程。研究发现，在肺纤维化患者中，肺泡上皮细胞易于凋亡，而成纤维细胞/肌成纤维细胞具有凋亡抵抗性[30]，说明抑制肺泡上皮细胞的凋亡和促进成纤维细胞的凋亡有助

于防治肺纤维化。Li等[31]研究发现，镰形棘豆总黄酮可使肺纤维化大鼠肺组织中p-Smad 2/3的蛋白表达水平降低，Smad7的蛋白表达水平升高，胶原沉积减少，同时诱导细胞凋亡，减少ECM的沉积；此外，加入不同浓度的镰形棘豆总黄酮药物血清培养人胚肺成纤维细胞HFL-1亦可观察到相应的药效，其后续研究结果还发现镰形棘豆总黄酮可使细胞骨架中的微丝和微管紊乱，减少粗面内质网的数量，由此推测镰形棘豆总黄酮可能是通过破坏粗面内质网的骨架来诱导细胞凋亡并影响TGF-β/Samd信号通路从而发挥抗肺纤维化的作用。Hohmann等[32]建立了肺成纤维细胞的衰老模型，发现肺纤维化患者的肺成纤维细胞比正常的肺成纤维细胞更容易衰老，同时发现槲皮素能够促进凋亡相关因子配体重组蛋白的表达，并抑制AKT的激活，从而促进成纤维细胞的凋亡，发挥抗肺纤维化的作用。Zhao等[33]发现黄芩苷能上调抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）的表达水平，下调促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2 associated X，Bax）及凋亡过程中最主要的终末剪切酶胱天蛋白酶3（caspase-3）的表达水平，通过钙离子/钙调蛋白依赖激酶Ⅱ和AKT途径逆转BLM诱导的肺组织凋亡和肺纤维化。另有研究发现，毛蕊异黄酮能够降低Bax、p62、MDA、天冬酰胺内肽酶的水平，提高SOD、Nrf2、HO-1、Bcl-2、X连锁凋亡抑制蛋白的水平，抑制氧化应激，激活Nrf2/HO-1信号通路，降低肺组织中的细胞凋亡水平，从而发挥抗肺纤维化的作用[18]。Yuan等[34]构建了二氧化硅诱导的人支气管上皮细胞HBE模型，发现二氢槲皮素能够升高谷胱甘肽过氧化物酶4、GSH、铁蛋白重链1的水平，降低Fe、ROS、MDA、LC3的水平，使用特异性铁死亡诱导剂时会逆转结果，推测其作用机制可能是通过抑制铁蛋白吞噬来抑制细胞凋亡，进而发挥抗肺纤维化的作用。由此可知，镰形棘豆总黄酮、槲皮素能够诱导肺成纤维细胞的凋亡，而黄芩苷、毛蕊异黄酮、二氢槲皮素能够抑制细胞凋亡，进而抑制肺纤维化。

1.7 抑制细胞焦亡

细胞焦亡是一种特殊的程序性细胞死亡方式，其主要由NLRP3等炎症小体的活化及其下游效应因子caspase1的激活介导。NLRP3炎症小体被激活后产生IL-1β和IL-18，引起细胞焦亡，并参与肺纤维化的发生发展过程[35]。蒋怡芳等[36]研究发现，柚皮素能降低肺组织中炎症因子IL-18的水平，同时降低NLRP3相关蛋白Asc型氨基酸转运蛋白1（recombinant Asc type amino acid transporter 1，ASC1）和caspase-1的mRNA及蛋白表达水平，表明柚皮素能通过抑制NLRP3炎症小体活化，减轻肺部炎症反应，抑制细胞焦亡，从而发挥抗肺纤维化作用。另有研究发现，黄芩苷能够降低p-p65-NF-κB、NLRP3、caspase-1、ASC、Gasdermin D蛋白（GSDMD）N端片段、IL-1β、IL-18的水平，升高IκBα的水平，抑制NF-κB/NLRP3的信号转导，发挥抗细胞焦亡的作用，进而抑制肺纤维化[14]。吕佳敏等[37]发现香草兰总黄酮能够降低p62、ASC、caspase-1、GSDMD、NLRP3的蛋白表达水平及IL-1β、IL-18的含量，升高苄氯素1、人自噬相关蛋白5的蛋白表达水平，由此推测香草兰总黄酮能够通过激活自噬及抑制细胞焦亡来改善肺纤维化。由此可知，柚皮素、黄芩苷、香草兰总黄酮等黄酮类成分能够通过降低IL-1β、IL-18、NLRP3、caspase-1的含量，从而抑制细胞焦亡的发生，进而抑制肺纤维化。

2 结语

橘皮苷、黄芩苷、槲皮素、镰形棘豆总黄酮、黄芩总黄酮等黄酮类成分具有良好的抗肺纤维化活性，在BLM、二氧化硅诱导的动物肺纤维化模型与TGF-β_1、BLM诱导的体外细胞肺纤维化模型中均发挥了良好的抗肺纤维化作用。这些黄酮类成分可通过多种机制发挥抗肺纤维化作用，如毛蕊异黄酮可通过抑制EMT和细胞凋亡来发挥抗肺纤维化作用；槲皮素既可以调节自噬，又可以调控细胞凋亡，进而发挥抗肺纤维化作用；异甘草素、黄芪总黄酮等则可通过抑制EMT，进而抑制ECM的沉积来改善肺纤维化；而黄芩苷能通过抑制EMT、细胞焦亡、细胞凋亡及激活自噬几种机制来发挥抗肺纤维化作用；阿尔泰金莲花总黄酮、甜橙黄酮、银杏素等可分别通过抗炎、抑制成纤维细胞分化及抑制氧化应激从而发挥抗肺纤维化的作用。

多种黄酮类成分均表现出显著的抗肺纤维化活性，是开发抗肺纤维化药物的潜在资源。但是，黄酮类成分通常具有较大的分子量，大多数属于极性化合物，这可能导致其水溶性较高，从而降低口服后在血液中的有效浓度；且该类成分通常在体内通过肝脏代谢，这可能导致药物在通过肝脏时被代谢掉，降低其有效血药浓度。为了克服这些瓶颈，未来的突破方向可以研究黄酮类成分的肠道吸收情况，观察其是否可以通过对肠道的影响来间接发挥药效，同时可以将其与药物载体相结合，从而提高其生物利用度。

参考文献

[1] 高玉菊，李留成，许亮，等. 中药活性成分抗肺纤维化及机制研究概况[J]. 中医药临床杂志，2018，30（2）：183-190.
GAO Y J，LI L C，XU L，et al. Advances of active components in traditional Chinese medicine for treating pulmonary fibrosis and the preventive mechanisms[J]. Clin J Tra-

dit Chin Med，2018，30(2)：183-190.

[2] SOMOGYI V，CHAUDHURI N，TORRISI S E，et al. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis：what is next? [J]. Eur Respir Rev，2019，28：190021.

[3] HINZ B，PHAN S H，THANNICKAL V J，et al. The myofibroblast：one function，multiple origins[J]. Am J Pathol，2007，170(6)：1807-1816.

[4] XIAO T，WEI Y L，CUI M Q，et al. Effect of dihydromyricetin on SARS-CoV-2 viral replication and pulmonary inflammation and fibrosis[J]. Phytomedicine，2021，91：153704.

[5] MIAO Y M，GENG Y Z，YANG L，et al. Morin inhibits the transformation of fibroblasts towards myofibroblasts through regulating "PPAR-γ-glutaminolysis-DEPTOR" pathway in pulmonary fibrosis[J]. J Nutr Biochem，2022，101：108923.

[6] ZHANG L，TONG X，HUANG J Z，et al. Fisetin alleviated bleomycin-induced pulmonary fibrosis partly by rescuing alveolar epithelial cells from senescence[J]. Front Pharmacol，2020，11：553690.

[7] WAN X，CHEN S Y，LI P H，et al. Sinensetin protects against pulmonary fibrosis via inhibiting Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Tissue Cell，2022，78：101866.

[8] WANG L Q，LI S，YAO Y Q，et al. The role of natural products in the prevention and treatment of pulmonary fibrosis：a review[J]. Food Funct，2021，12(3)：990-1007.

[9] 叶倩云，马龙，叶晓燕，等. 阿尔泰金莲花总黄酮对$PM_{2.5}$致大鼠肺纤维化的防治作用研究[J]. 毒理学杂志，2020，34(2)：119-125.
YE Q Y，MA L，YE X Y，et al. Effect of *Trollius altaicus* flavonoids on the prevention and treatment of pulmonary fibrosis induced by $PM_{2.5}$ in rats[J]. J Toxicol，2020，34(2)：119-125.

[10] 陈宏，赵建云，张伟，等. 橘皮苷对百草枯诱导小鼠肺纤维化的干预作用及可能机制[J]. 广西医学，2021，43(14)：1712-1716，1722.
CHEN H，ZHAO J Y，ZHANG W，et al. Intervention effect and possible mechanism of hesperidin on paraquat-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. Guangxi Med J，2021，43(14)：1712-1716，1722.

[11] 黄梨婷，王珠强，王依婷，等. 蒙花苷体内外抗肺纤维化作用及其机制研究[J]. 中国药房，2023，34(3)：333-338，344.
HUANG L T，WANG Z Q，WANG Y T，et al. Study on the anti-pulmonary fibrosis effect of linarin *in vivo* and *in vitro* and its mechanism[J]. China Pharm，2023，34(3)：333-338，344.

[12] SALTON F，VOLPE M C，CONFALONIERI M. Epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Medicina，2019，55(4)：83.

[13] YANG C G，MAO X L，WU J F，et al. Amelioration of lung fibrosis by total flavonoids of *Astragalus* via inflammatory modulation and epithelium regeneration[J]. Am J Chin Med，2023，51(2)：373-389.

[14] PENG L，WEN L，SHI Q F，et al. Scutellarin ameliorates pulmonary fibrosis through inhibiting NF-κB/NLRP3-mediated epithelial-mesenchymal transition and inflammation [J]. Cell Death Dis，2020，11(11)：978.

[15] 卢林明，付裕，李秋阳，等. 白杨素调控NF-κB/Twist 1信号通路抑制Ⅱ型肺泡上皮细胞间质转分化的机制研究[J]. 中国中药杂志，2021，46(1)：146-154.
LU L M，FU Y，LI Q Y，et al. Chrysin inhibited epithelial-mesenchymal transition of type Ⅱ alveolar epithelial cell by regulating NF-κB/Twist 1 signaling pathway[J]. China J Chin Mater Med，2021，46(1)：146-154.

[16] 蔡风林. 异甘草素通过ERK1/2通路调控EMT抑制矽肺纤维化的实验研究[D]. 十堰：湖北医药学院，2021.
CAI F L. Experimental study of isoliquiritigenin inhibiting silicosis fibrosis by regulating EMT via ERK1/2 pathway[D]. Shiyan：Hubei University of Medicine，2021.

[17] LIU X，SHAO Y M，ZHANG X Y，et al. Calycosin attenuates pulmonary fibrosis by the epithelial-mesenchymal transition repression upon inhibiting the AKT/GSK3β/β-catenin signaling pathway[J]. Acta Histochem，2021，123(5)：151746.

[18] JI H，GUO L N，LI Y T，et al. Calycosin inhibits pulmonary fibrosis through the regulation of miR-375/YAP1 signaling pathway[J]. Rev Bras De Farmacogn，2022，32(6)：953-961.

[19] FOIS A G，PALIOGIANNIS P，SOTGIA S，et al. Evaluation of oxidative stress biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and therapeutic applications：a systematic review[J]. Respir Res，2018，19(1)：51.

[20] BARGAGLI E，OLIVIERI C，BENNETT D，et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diffuse lung diseases：a review[J]. Respir Med，2009，103(9)：1245-1256.

[21] 李嘉斌，丁杰英，郑妮. 荔枝核总黄酮对间质性肺疾病小鼠的作用及机制研究[J]. 广西医科大学学报，2020，37(6)：1029-1034.
LI J B，DING J Y，ZHENG N. Effect and mechanism of total flavonoids of *Litchi chinensis* Sonn. on mice with interstitial lung disease[J]. J Guangxi Med Univ，2020，37(6)：1029-1034.

[22] MIRZAEE S，MANSOURI E，SHIRANI M，et al. Dios-

min ameliorative effects on oxidative stress and fibrosis in paraquat-induced lung injury in mice[J]. Environ Sci Pollut Res Int,2019,26(36):36468-36477.

[23] REN G Q, XU G H, LI R S, et al. Modulation of bleomycin-induced oxidative stress and pulmonary fibrosis by ginkgetin in mice via AMPK[J]. Curr Mol Pharmacol,2023,16(2):217-227.

[24] 任维鑫,王俊华,柳梅,等. 水飞蓟宾对小鼠肺纤维化及氧化应激的作用及其机制[J]. 解放军医学杂志,2022,47(12):1201-1208.
REN W X, WANG J H, LIU M, et al. Effect and mechanism of silybin on improving pulmonary fibrosis and oxidative stress in mice by mediating BMP9/SMAD signaling pathways[J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2022,47(12):1201-1208.

[25] ZHOU Z, KANDHARE A D, KANDHARE A A, et al. Hesperidin ameliorates bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis via inhibition of TGF-beta1/Smad3/AMPK and IkappaB alpha/NF-kappaB pathways[J]. EXCLI J,2019,18:723-745.

[26] WHITE E. The role for autophagy in cancer[J]. J Clin Invest,2015,125(1):42-46.

[27] 薛兰,毛春迎,王慧,等. 槲皮素治疗大鼠肺纤维化的作用及相关机制研究[J]. 中国比较医学杂志,2022,32(7):94-100,117.
XUE L, MAO C Y, WANG H, et al. Effects of quercetin on pulmonary fibrosis in rats and its related mechanism [J]. Chin J Comp Med,2022,32(7):94-100,117.

[28] 王栋,陈召慧,陈海红,等. 黄芩苷对转化生长因子β_1诱导的A549细胞自噬作用的影响[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(9):1254-1259.
WANG D, CHEN Z H, CHEN H H, et al. Effect of baicalin on autophagy in A549 cells induced by TGF-β_1[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol,2021,32(9):1254-1259.

[29] 白辉辉,李彬,张珊珊,等. 芹菜素通过TLR4-TRAF6轴对肺纤维化大鼠的改善及对肺泡巨噬细胞自噬的作用研究[J]. 中药药理与临床,2022,38(6):90-95.
BAI H H, LI B, ZHANG S S, et al. Effects of apigenin on pulmonary fibrosis and autophagy of alveolar macrophages in rats via TLR4-TRAF6 axis[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med,2022,38(6):90-95.

[30] SAULER M, BAZAN I S, LEE P J. Cell death in the lung: the apoptosis-necroptosis axis[J]. Annu Rev Physiol, 2019,81:375-402.

[31] LI X Z, WANG X L, WANG Y J, et al. Total flavonoids of *Oxytropis falcata* Bunge have a positive effect on idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting the TGF-β_1/Smad signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 285: 114858.

[32] HOHMANN M S, HABIEL D M, COELHO A L, et al. Quercetin enhances ligand-induced apoptosis in senescent idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts and reduces lung fibrosis *in vivo*[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 60(1):28-40.

[33] ZHAO H, LI C D, LI L N, et al. Baicalin alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis and fibroblast proliferation in rats via the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Mol Med Rep,2020,21(6):2321-2334.

[34] YUAN L Y, SUN Y, ZHOU N, et al. Dihydroquercetin attenuates silica-induced pulmonary fibrosis by inhibiting ferroptosis signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:845600.

[35] 茹美华,刘迎博,李建强. 细胞焦亡的作用机制及其在肺纤维化中的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2022,27(7):1110-1114.
RU M H, LIU Y B, LI J Q. Mechanism of cell apoptosis and its research progress in pulmonary fibrosis[J]. J Clin Pulm Med,2022,27(7):1110-1114.

[36] 蒋怡芳,范晓杰,刘晓,等. 柚皮素对博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化的改善作用及其作用机制[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(2):202-207.
JIANG Y F, FAN X J, LIU X, et al. Effect of naringin on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice and its mechanism[J]. Acta Univ Med Anhui, 2021, 56(2): 202-207.

[37] 吕佳敏,翟科峰,段红,等. 基于焦亡途径研究香青兰总黄酮对博来霉素诱导的肺纤维化小鼠的作用机制[J]. 中国中药杂志,2022,47(24):6663-6671.
LYU J M, ZHAI K F, DUAN H, et al. Mechanism of total flavonoid extract from *Dracocephalum moldavica* on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice based on pyroptosis pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(24):6663-6671.

（收稿日期：2023-04-19　修回日期：2023-11-12）
（编辑：胡晓霖）