

# 基于网络药理学探讨补肺活血胶囊用于重症肺炎患者康复期治疗的关键成分和作用机制\*

饶鸿宇, 湛攀, 李沛波, 关敏怡, 苏薇薇

广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心 / 广东省热带亚热带植物资源重点实验室 / 中山大学生命科学学院, 广东 广州 510275

**摘要:** 运用网络药理学技术, 探究了补肺活血胶囊用于重症肺炎患者康复期治疗的关键成分及作用机制, 为补肺活血胶囊促进肺炎患者康复提供依据。使用TCMSP和CTD数据库检索补肺活血胶囊中化合物的作用靶点, 再与SwissTargetPrediction数据库预测的潜在作用靶点进行整合, 得到补肺活血胶囊成分的全部潜在靶基因。运用String数据库进行蛋白互作分析(PPI), 筛选出补肺活血胶囊的核心靶点, 找到对应的化合物, 并构建药材-关键成分-核心靶点网络。采用David数据库对核心靶点进行研究, 明确补肺活血胶囊的作用机制。共搜集到补肺活血胶囊作用的靶点1 102个, 筛选得到核心靶点215个, 主要涉及AKT1、MAPK3、VEGFA、CASP3和EGFR等。KEGG通路富集得到TNF、T cell receptor、Rap1、PI3K-Akt、HIF-1和FoxO等相关信号通路, 为补肺活血胶囊促进肺炎患者康复的潜在靶标通路。补肺活血胶囊能通过多靶点多通路抑制机体炎症, 缓解患者的肺纤维化程度, 加速恢复期患者的康复, 有效地促进肺炎患者的康复。

**关键词:** 补肺活血胶囊; 重症肺炎康复; 网络药理学

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579(2021)04-0042-08

## Discovery of the active ingredients and the mechanism of action for the effects of Bufeihuoxue Capsule on pneumonia recovery based on network pharmacology methods

RAO Hongyu, CHEN Pan, LI Peibo, GUAN Minyi, SU Weiwei

Guangdong Engineering and Technology Research Center for Quality and Efficacy Re-evaluation of Post-marketed TCM / Guangdong Key Laboratory of Plant Resources / School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

**Abstract:** The study aimed to explore the mechanism of action of Bufeihuoxue Capsule (BFHXC) for treatment of pneumonia recovery through network pharmacology. The constituents of BFHXC were collected by preliminary studies. The targets of constituents were collected by TCMSP and Toxicogenomics Database (CTD) as well as by prediction of SwissTargetPrediction based on structural similarity. Protein-protein interaction (PPI) data was constructed by using String website for screening key targets. The herb-active ingredient-key target network was constructed by using Cytoscape software, followed by topology analysis. The DAVID database was used to perform GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis on the key targets for predicting the mechanism of action of BFHXC. A total of 1 102 targets

\* 收稿日期: 2020-04-15 录用日期: 2020-06-09 网络首发日期: 2020-10-28

作者简介: 饶鸿宇(1994年生), 男; 研究方向: 中药药理学; E-mail: raohongyu1205@163.com

通信作者: 苏薇薇(1959年生), 女; 研究方向: 创新药物研发、中药上市后质量与药效再评价;

E-mail: lssww@126.com

were collected for BFHXC, and 215 key targets were screened, such as AKT1, MAPK3, VEGFA, CASP3, EGFR and so on. The results of pathway enrichment indicated that TNF signaling pathway, T cell receptor signaling pathway, Rap1 signaling pathway, PI3K/Akt signaling pathway, HIF-1 signaling pathway and FoxO signaling pathway were the key pathways, which were involved in the treatment of pneumonia recovery. BFHXC may exhibit therapeutic effects on pneumonia recovery probably through inhibiting inflammation and relieving pulmonary fibrosis based on multi-target and multi-pathway.

**Key words:** Bufe Huoxue Capsule; pneumonia recovery; network pharmacology

重症肺炎是由细菌和病毒等侵袭肺部组织所引起的感染性疾病,常伴有呼吸困难和多器官功能障碍等并发症,为临床危重症。经积极抢救治疗后,重症肺炎的死亡率有所降低,但患者仍存在呼吸道损伤和免疫功能尚未完全恢复等问题,严重降低了他们的生活质量,因此重症肺炎康复期的治疗也十分重要。2018年,由中国康复医学会等机构制定的《中国呼吸重症康复治疗技术专家共识》将中医传统康复疗法纳入呼吸重症康复治疗当中,该指南指出针对部分患者出现脾肺气虚或脾肾两虚等症状,可进行中医辨证论治<sup>[1]</sup>。

由补骨脂、赤芍和黄芪制成的补肺活血胶囊被广泛应用于慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘和肺纤维化等气虚血瘀证的治疗,临床疗效显著。2020年,针对全国蔓延的新型冠状病毒肺炎,安徽、贵州和北京等地先后将补肺活血胶囊纳入中医药诊疗方案,用于新冠肺炎患者康复期的治疗,缓解患者肺脾气虚的症状,加速患者康复<sup>[2]</sup>。本团队前期针对补肺活血胶囊的化学组成进行了研究,系统的阐述了其物质组成和药材归属,为其药效作用机制的研究奠定了良好的基础<sup>[3-5]</sup>。中药网络药理学运用计算机技术,对疾病、药物和靶点进行关联,可以揭示药物对机体多层面的影响,为阐明中药复方的整体作用机制提供了新的研究思路<sup>[6]</sup>。本研究首次采用网络药理学技术对肺炎患者康复后期使用补肺活血胶囊进行干预的药效作用机制进行研究,为补肺活血胶囊促进肺炎患者的痊愈提供科学依据。

## 1 方法

### 1.1 补肺活血胶囊化学成分收集

基于UFLC-Triple TOF MS/MS技术,本团队已对补肺活血胶囊的化学组成进行了研究,共指出了包括同分异构体在内44个化合物,其中23个来自补骨脂,13个来自赤芍,11个来自黄芪,揭示了补肺活血胶囊的物质组成和成分归属<sup>[4]</sup>。

### 1.2 核心靶点的指认及药材-关键成分-核心靶点网络的构建

运用TCMSP (<http://tcmsp.com/>)和CTD (<https://ctdbase.org/>)数据库检索补肺活血胶囊化学成分作用的靶点,并通过Uniprot (<https://www.uniprot.org/>)和Drugbank (<https://www.drugbank.ca/>)等数据库将其中的蛋白靶点转化成与人相关的基因靶点,再将未检索到靶标的化合物导入SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)对其进行作用靶点的预测,同时对搜集到的所有靶基因进行整合。将整理后的数据导入String (<https://string-db.org/>)数据库,选定研究目标为人种(Homo Sapiens),进行蛋白互作分析(PPI),并对结果开展网络拓扑结构分析,找出补肺活血胶囊作用的核心靶基因<sup>[7]</sup>。将所得结果导入Cytoscape 3.7.2进行可视化,构建药材-关键成分-核心靶点网络图,并分析其结构特征。

### 1.3 核心靶点功能富集分析和通路分析

为进一步探究补肺活血胶囊的作用机制,本研究基于DAVID v6.7数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>)对上述核心靶基因进行研究,将物种限定为人种(Homo Sapiens),分析其生物学功能(Gene Ontology, GO分析)和通路信息(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG分析)<sup>[7]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 化学成分的收集及核心靶点的筛选

共搜集到补肺活血胶囊成分作用的靶点共1102个,经PPI分析(见图1),得到核心靶点215个,涉及关键成分共42个(其中10个来自黄芪,13个来自赤芍,22个来自补骨脂),用于网络的构建。

### 2.2 核心靶点的指认及药材-关键成分-核心靶点网络分析

由Cytoscape建立的药材-关键成分-核心靶点网络图共包括262个节点(3味药材,44个化合物,215个核心靶点)和10206条边(图2)。在这44个

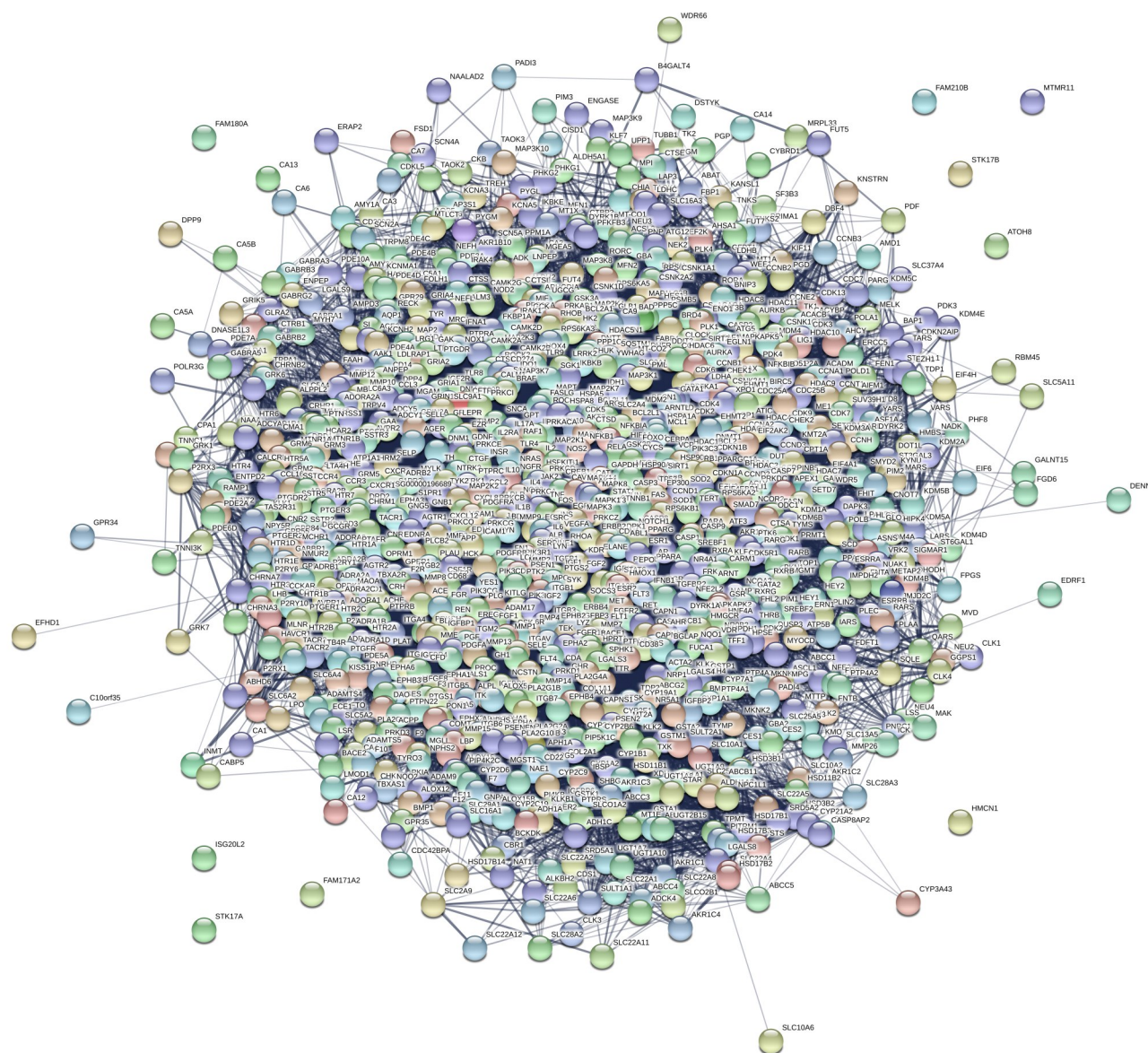


图1 1102个靶点的PPI网络图

Fig. 1 The PPI network of 1102 target

化合物中, Degree评分前5的成分为Puerarin(葛根素)、Daidzein(大豆黄酮)、Ellagic Acid(鞣花酸)、Gallic Acid(没食子酸)和Procyanidin B2(原花青素B2), 是补肺活血胶囊发挥功效的关键化合物; Degree评分前15的核心靶点是AKT1、MAPK3、VEGFA、CASP3、EGFR、GAPDH、INS、TP53、SRC、ALB、IL6、TNF、MAPK1、STAT3和MAPK8, 为补肺活血胶囊潜在的作用靶点。

### 2.3 核心靶点生物学功能分析和通路分析

GO分析共确定了1058个条目(图3), 包括与药物反应、凋亡过程负调控和细胞增殖的正调控等方面相关的生物过程相关条目811个(77%), 与酶结合、蛋白质结合和蛋白激酶绑定等方面相

关的分子功能条目153个(14%)和主要细胞质、细胞质膜和细胞核浆等方面相关的细胞组成条目94个(9%)。KEGG分析共筛选出 $P < 0.05$ 的通路143条( $P$ 值越小, 富集程度越高), 其中T Cell Receptor Signaling Pathway、TNF Signaling Pathway和Rap1 Signaling Pathway等与炎症免疫调控密切相关, HIF-1 signaling pathway和PI3K-Akt Signaling Pathway等与肺纤维化调控密切相关, Hepatitis B和Influenza A通路等与病毒性疾病密切相关, 是补肺活血胶囊发挥功效的潜在作用通路(图4)。

## 3 讨论

重症肺炎是由于肺部炎症恶化引起器官功能

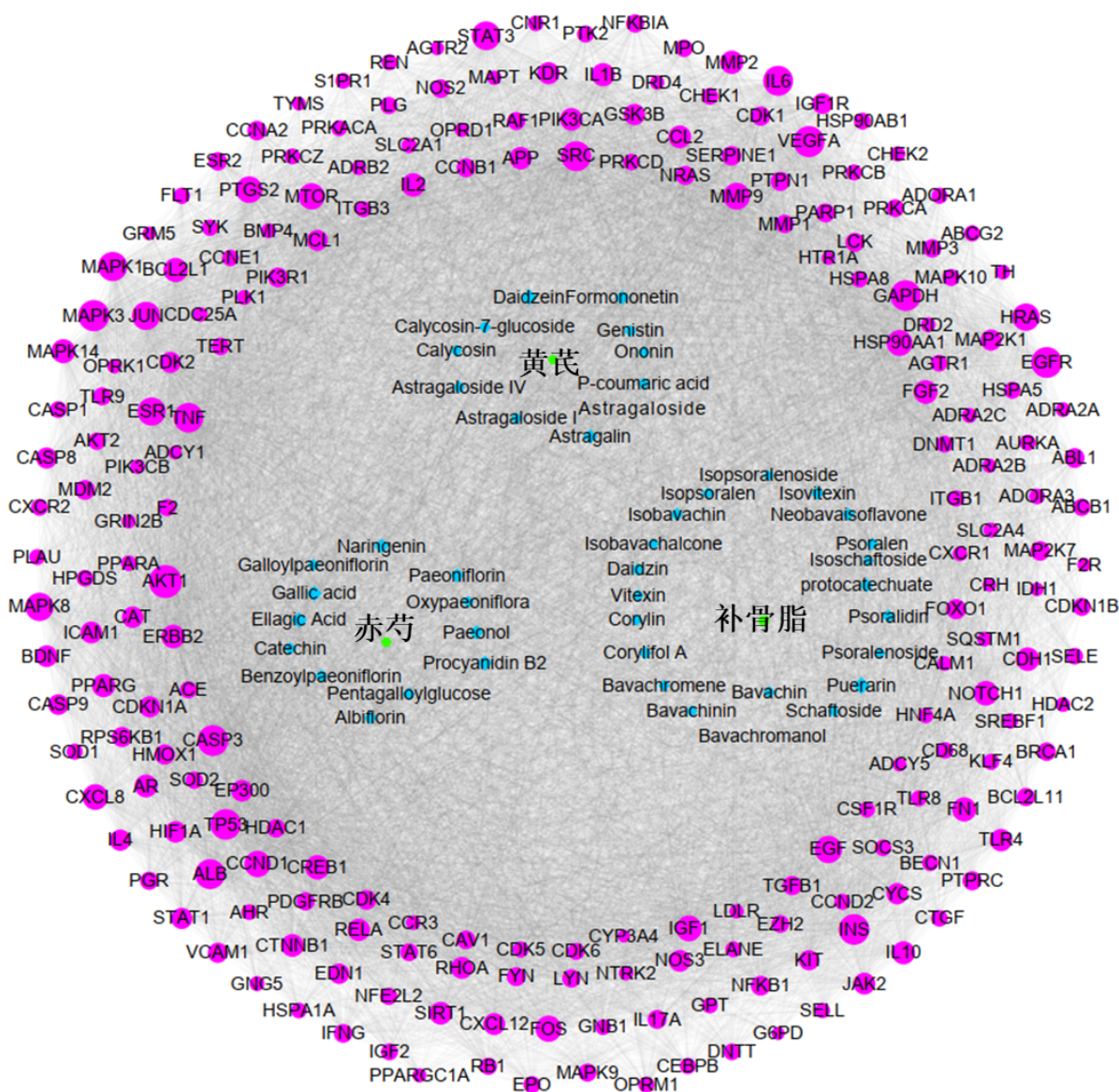


图2 药材-成分-核心靶点网络图

绿色六边形代表药材,红色圆代表成分作用的核心靶点,蓝色正方形代表关键成分,图形的大小代表了节点的Degree值

Fig. 2 The herb-component-key target network

Green hexagon, blue square, and red circle represents the herb, the active constituent, and the key target, respectively. The size represents nodes degree value

障碍的呼吸系统急危重症,具有极高的死亡率。临床上重症肺炎患者体内起初表现为炎症细胞的增多和弥漫性肺泡损伤,随着病情的发展,逐渐出现肺泡上皮细胞的损伤和肺间质的纤维化,影响呼吸道的通气换气功能,进而导致低氧血症,引发生理功能紊乱和代谢异常等。此外,随着大量炎性介质释放入血,会诱发免疫级联反应,导致多器官功能衰竭,导致患者死亡。因此,重症肺炎患者的治疗常通过改善通气和建立有效体内循环以维持患者生命体征,其中呼吸机辅助通气和有创机械通气是重症肺炎抢救过程中最有效的

方法之一。然而,有研究指出,该疗法会引发呼吸机所致肺损伤和肺纤维化等并发症<sup>[8-9]</sup>。因此,在重症肺炎患者的康复期,还需进行相应的康复治疗,预防患者肺功能退化,提高患者的生存质量<sup>[10]</sup>。

由补骨脂、赤芍和黄芪制成的补肺活血胶囊主要含有黄酮、酚酸、单萜、香豆素和皂苷等多种化合物,现已广泛用于临床呼吸道疾病的治疗。《安徽省新型冠状病毒肺炎中医药治疗专家共识(试行)》指出针对部分肺部炎症吸收不良或存在肺部机化的新冠肺炎患者,可随证使用补肺活血

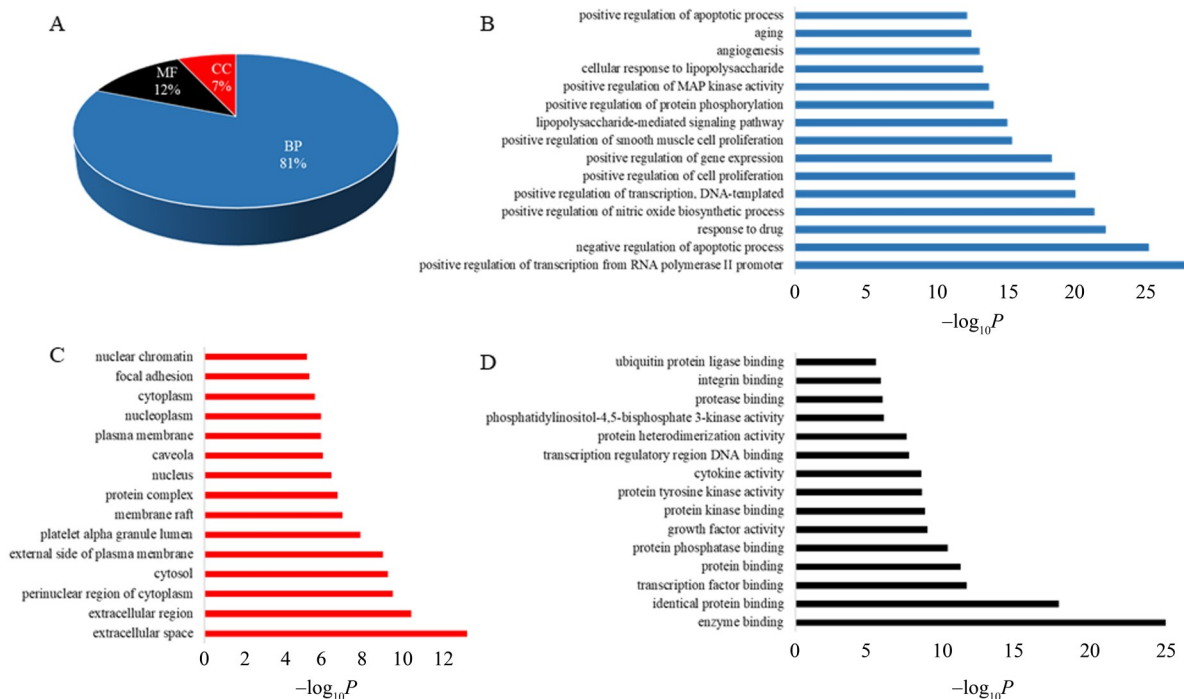


图 3 补肺活血胶囊核心靶点 GO 富集分析结果

A: GO 分析条目数量占比; B: 生物过程(BP)富集程度前 15 的条目;  
C: 细胞组成(CC)富集程度前 15 的条目; D: 分子功能(MF)富集程度前 15 的条目

Fig. 3 GO enrichment analysis of the key targets

A: The number of GO enrichment analysis; B: Top 15 of biological processes (BP);  
C: Top 15 of cell composition (CC); D: Top 15 of molecular function (MF)

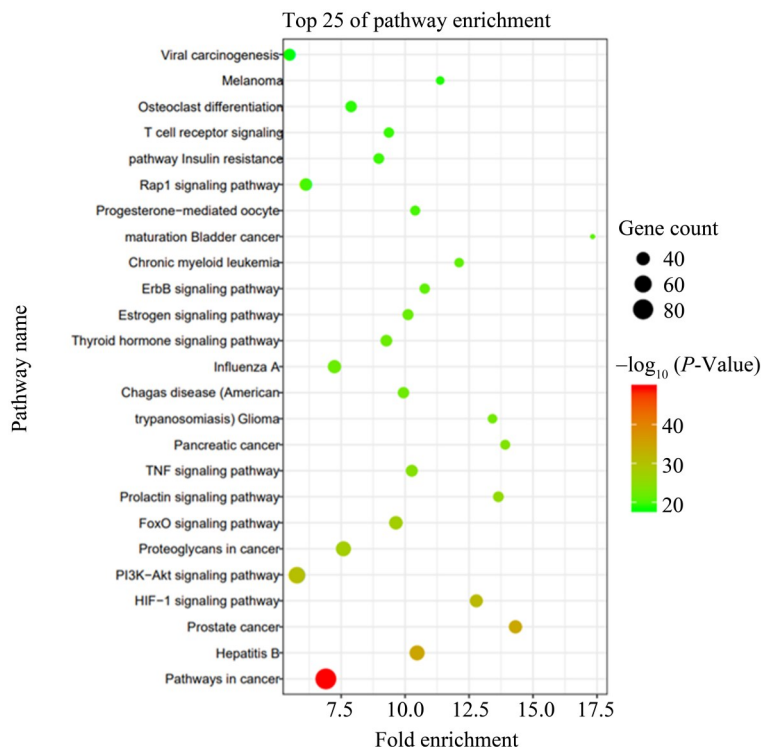


图 4 补肺活血胶囊核心靶点 KEGG 通路富集分析结果

Fig. 4 Pathway enrichment analysis of the key targets

胶囊,加速患者康复<sup>[2]</sup>。敬岳等<sup>[11-12]</sup>的研究表明补肺活血胶囊不仅能降低由PM<sub>2.5</sub>引起的肺纤维化小鼠的炎症因子的水平,改善肺组织炎性损伤,还可以抑制细颗粒物悬液引起的小鼠肺部损伤,降低角质细胞生长因子的含量,减少肺组织纤维样变。也有临床研究表明补肺活血胶囊还可提升煤矿尘肺病人的肺功能水平,改善临床症状和血气指标<sup>[13-14]</sup>。综上所述,补肺活血胶囊具有减轻患者肺部炎症反应,改善患者体征的功效,有利于患者的康复。本文深入探究了补肺活血胶囊中的活性化合物,并基于网络药理学对其作用机制进行分析,发现补肺活血胶囊中发挥药效的主要物质为葛根素、大豆黄酮、原花青素B2、鞣花酸和没食子酸等。葛根素、大豆黄酮和原花青素B2均为黄酮类化合物,能够降低炎症因子的表达,发挥抗炎和抗氧化的功效,治疗LPS引起的小鼠急性肺损伤<sup>[15-17]</sup>。Hu等<sup>[18]</sup>发现葛根素还可以调节TGF- $\beta$ 1/Smad3通路,缓解肺纤维化的形成,治疗婴儿急性呼吸窘迫综合征。此外, Lee等<sup>[19]</sup>研究指出大豆黄酮能影响黏液素的释放,可用于改善新冠肺炎患者痰少而粘的症状。鞣花酸和没食子酸均为酚酸类化合物,含有大量的酚羟基,可以降低细胞内的ROS水平,减弱细胞收到的氧化应激损伤,发挥抗氧化和抗炎的作用;研究发现它们还能缓解博来霉素引起的大鼠肺纤维化,发挥肺保护作用<sup>[20-21]</sup>。由此可见,补肺活血胶囊中的葛根素、大豆黄酮、鞣花酸和没食子酸等关键成分在呼吸系统疾病中具有多种生物学活性,有效的促进了新冠肺炎患者的康复。

清除炎症因子和阻断细胞因子风暴一直是救治肺炎危重症患者的重要措施之一,即使在恢复期,肺炎患者仍存在明显的“免疫-炎症”失衡。本研究发现补肺活血胶囊对TNF、T Cell Receptor (TCR)和Rap1等与炎症相关的通路具有一定的影响,可发挥促进肺炎患者康复的作用。TNF是与炎症反应密切相关的细胞因子家族,可与细胞膜表面的TNFR1和TNFR2结合完成活化,激活与细胞凋亡相关的MAPK-JNK和NF- $\kappa$ B等多条信号通路以及与机体炎症相关的磷脂酶A2和5-脂氧合酶等多个蛋白。同时,活化的TNFR还能刺激IL-1、IL-6和IL-10等细胞因子的释放,进一步加重机体的炎症反应<sup>[22]</sup>。TCR可被特异性抗原及多种细胞因子所激活,从而诱导CD4<sup>+</sup>T细胞分化增多,促进IL-2等细胞因子的释放;也可上调钙蛋白酶活性,

进一步促进IL-4和IL-7的水解;还能激活蛋白酪氨酸磷酸酶、细胞因子信号转导抑制因子和信号转导及转录激活蛋白抑制剂(STAT)等,抑制细胞因子反应<sup>[23]</sup>。Rap1受上游信号cAMP刺激时,可与GTP结合,使细胞粘连收紧,促进内皮细胞屏障功能的修复,阻断炎症反应;还可减少ICAM1的生成,抑制白细胞的粘附和迁移,减轻机体的炎症反应<sup>[24]</sup>。此外, Cai等<sup>[25]</sup>发现Rap1的低表达可以降低巨噬细胞中TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的表达,抑制细胞因子的生成。

肺纤维化是一种由不明原因引起的伴有成纤维细胞大量增殖的慢性进展性肺疾病,具有潜伏期长、起病隐匿的特点。张丽霞等<sup>[26]</sup>的研究指出弥漫性间质肺纤维化是SARS肺炎患者治愈后出现的发病率最高的后遗症之一。钟飞扬等<sup>[27]</sup>对30例新冠肺炎患者的胸部影像学资料进行分析,指出新冠肺炎患者早期就存在以肺部磨玻璃影或实变为主要特征的多发性病灶,可能会诱发肺纤维化的形成,极大的阻碍了患者的康复。因此,在重症肺炎患者康复过程中避免肺纤维化的产生成为了临床治疗过程中不可避免的难题之一。本文发现补肺活血胶囊可作用于PI3K-Akt、HIF-1和FoxO等与肺纤维化相关的通路,预防重症肺炎患者康复期可能出现的肺纤维化等后遗症。PI3K可被酪氨酸激酶受体和细胞因子受体等多种细胞膜受体激活,参与细胞增殖和肺损伤调节<sup>[28]</sup>。Xie等<sup>[29]</sup>对LPS诱导的小鼠肺纤维化进行研究,发现PI3K-Akt可通过调控下游的mTOR蛋白激酶,抑制自噬的发生,缓解了肺成纤维细胞的凋亡,加速肺纤维化的形成。HIF-1常在低氧、生长因子和癌基因等因素的刺激下完成活化,也可被活化的Akt激活,维持组织和细胞的内环境稳定,使细胞适应缺氧状态。同时,诸多研究表明过度活化的HIF-1会导致肺泡表面活性物质生成不足,形成缺氧环境,加重肺损伤,更会促进肺泡上皮细胞的分化,加速肺纤维化的形成<sup>[30-31]</sup>。FoxO是Akt激酶的靶蛋白之一,在细胞的氧化应激、增殖分化和细胞凋亡过程中扮演着非常重要的角色<sup>[32]</sup>。Artham等<sup>[33]</sup>发现FoxO1/3a的低表达可加重LPS诱导的小鼠肺水肿,该作用机制与其影响内皮细胞基质溶素1的表达有关。Im等<sup>[34]</sup>的研究表明FoxO3a的低表达可下调肺纤维化患者体内成纤维细胞的自噬,从而对I型胶原基质诱导的细胞凋亡产生抵抗,助力肺纤维化。

综上所述,补肺活血胶囊中的关键成分群可通过多靶点多通路抑制机体炎症,降低患者肺纤维化出现的可能性,加速患者的康复。本研究阐

明了补肺活血胶囊促进重症肺炎患者康复的关键成分及作用机制,为补肺活血胶囊的临床应用提供了依据。

#### 参考文献:

- [1] 中国康复医学会重症康复专业委员会呼吸重症康复学组,中国老年保健医学研究会老龄健康服务与标准化分会,《中国老年保健医学》杂志编辑委员会,等. 中国呼吸重症康复治疗技术专家共识[J]. 中国老年保健医学,2018,16(5): 3-11.  
Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Chinese Association Geriatric Research, Chinese Journal of Geriatric Care, et al. Consensus of Chinese respiratory rehabilitation technical experts [J]. Chinese Journal of Geriatric Care, 2018, 16(5): 3-11.
- [2] 安徽省中医药学会. 安徽省新型冠状病毒肺炎中医药治疗专家共识 [EB/OL]. [2020-02-17]. <http://ahszxyxh.cn/news/shownews.php?lang=cn&id=431>.
- [3] 唐清,朱晓泉,郑玉莹,等. 补肺活血胶囊中毛蕊异黄酮葡萄糖苷、毛蕊异黄酮的测定方法[J]. 中山大学学报(自然科学版),2017,56(6): 123-127.  
TANG Q, ZHU X X, ZHENG Y Y, et al. Determination of calycosin-7-O- $\beta$ -D-glucoside and calycosin in Bufeihuoxue capsules by HPLC [J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni, 2017, 56(6): 123-127.
- [4] 唐清,朱晓泉,郑玉莹,等. 补肺活血胶囊高效液相色谱指纹图谱研究[J]. 中南药学,2018,16(9): 1200-1204.  
TANG Q, ZHU X X, ZHENG Y Y, et al. HPLC fingerprint of Bufeihuoxue capsules [J]. Central South Pharmacy, 2018, 16(9): 1200-1204.
- [5] 唐清,郑玉莹,关敏怡,等. 基于UFLC-Triple TOF MS/MS技术的补肺活血胶囊化学物质基础研究[J]. 中南药学,2018,16(12): 1677-1683.  
TANG Q, ZHENG Y Y, GUAN M Y, et al. Chemical material basis for Bufeihuoxue capsules by ultrafast liquid chromatography/triple time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. Central South Pharmacy, 2018, 16(12): 1677-1683.
- [6] 李泮霖,苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展[J]. 中草药,2016,47(16): 2938-2942.  
LI P L, SU W W. Recent progress in applying network pharmacology to research of Chinese materia medica [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2016, 47(16): 2938-2942.
- [7] 饶鸿宇,李沛波,湛攀,等. 基于网络药理学探讨红核妇洁洗液抗炎的活性成分和作用机制[J]. 药学研究, 2021,40(1): 9-15.  
RAO H Y, LI P B, CHEN P, et al. Discovery of the active ingredients and the mechanism of the action for the effects of Honghe Fujie Lotion on inflammation based on network pharmacology methods [J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2021, 40(1): 9-15.
- [8] JASON H T B, BRADFORD J S. Ventilator-induced lung injury and lung mechanics [J]. Annals of Translational Medicine, 2018, 6(19):378.
- [9] NURIA E C, JOHN G L, MATTEO P, et al. Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: a significant contributor to poor outcome [J]. Anesthesiology, 2014, 121(1):189-198.
- [10] ROBERT K L, CHRISTOPHER R M, RADHA K, et al. ICU early physical rehabilitation programs: financial modeling of cost savings [J]. Critical Care Medicine, 2013, 41(3):717-724.
- [11] 敬岳,唐诗环,金津,等. 补肺活血胶囊对颗粒物致小鼠肺纤维化样变的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2017,12(6): 774-778.  
JIN Y, TANG S H, JIN J, et al. Influence of pulmonary fibrosis in PM 2.5 model mice with Bufeihuoxue capsule [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2017, 12(6): 774-778.
- [12] 敬岳,金津,唐诗环,等. 中药补肺活血胶囊对细颗粒物所致小鼠肺损伤修复的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(2): 171-174.  
JIN Y, JIN J, TANG S H, et al. Effect of Bufeihuoxue capsule on the repair of lung injury induced by fine particulate matter in mice [J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2019, 25(2): 171-174.
- [13] 孙世永. 补肺活血胶囊联合汉防己甲素片治疗煤工尘肺病人疗效观察[J]. 中医临床研究, 2019, 11(31): 17-19.  
SUN S Y. Observation on treating coal worker's pneumoconiosis with the Bufeihuoxue capsule plus tetrandrine tablets [J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2019, 11(31): 17-19.
- [14] 于向艳,耿立梅,候悦悦,等. 综合外治疗法联合补肺活血胶囊对支气管哮喘慢性持续期患者炎症因子及临床疗效的影响[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(9): 1094-1098.  
YU X Y, GENG L M, HOU Y Y, et al. Effects of comprehensive external therapy combined with Bufeihuoxue capsule on inflammatory factors and clinical efficacy of patients with chronic bronchial asthma at chronic duration stage [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2019, 28(9): 1094-1098.

- [15] WANG X, YAN J, XU X, et al. Puerarin prevents LPS-induced acute lung injury via inhibiting inflammatory response [J]. *Microbial Pathogenesis*, 2018, 118: 170-176.
- [16] FENG G, SUN B, LI T Z. Daidzein attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via toll-like receptor 4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *International Immunopharmacology*, 2015, 26(2):392-400.
- [17] JIANG Y, YANG W, GUI S. Procyanidin B2 protects rats from paraquat-induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(10):555-561.
- [18] HU X, HUANG X. Alleviation of inflammatory response of pulmonary fibrosis in acute respiratory distress syndrome by puerarin via transforming growth factor (TGF- $\beta$ 1) [J]. *Medical Science Monitor*, 2019, 25:6523-6531.
- [19] LEE H J, LEE S Y, LEE M N, et al. Daidzein regulates secretion, production and gene expression of mucin from airway epithelial cells stimulated by proinflammatory factor and growth factor [J]. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 2011, 24(1): 128-132.
- [20] SABA, KHAN S, PARVEZ S, et al. Ellagic acid attenuates bleomycin and cyclophosphamide-induced pulmonary toxicity in Wistar rats [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, 58:210-219.
- [21] NIKBAKHT J, HEMMATI A A, ARZI A, et al. Protective effect of gallic acid against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Pharmacological Reports*, 2015, 67(6):1061-1067.
- [22] CHU C Q. How much have we learnt about the TNF family of cytokines? [J]. *Cytokine*, 2018, 101: 1-3.
- [23] HUANG W, AUGUST A. The signaling symphony: T cell receptor tunes cytokine-mediated T cell differentiation [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2015, 97(3): 477-485.
- [24] BIRUKOVA A A, MENG F, TIAN Y, et al. Prostacyclin post-treatment improves LPS-induced acute lung injury and endothelial barrier recovery *via* rap1 [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2015, 1852(5): 778-791.
- [25] CAI Y, SUKHOVA G K, WONG H K, et al. Rap1 induces cytokine production in pro-inflammatory macrophages through NF $\kappa$ B signaling and is highly expressed in human atherosclerotic lesions [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(22):3580-3592.
- [26] 张丽霞,张淑文. SARS恢复期肺纤维化中西医结合诊治的研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11(5): 268-270.
- ZHANG L X, ZHANG S W. Study on treatment and diagnosis of integrated traditional Chinese and western medicine on lung fibrosis in recovery stage of SARS [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care*, 2004, 11(5): 268-270.
- [27] 钟飞扬,张寒菲,王彬宸,等. 新型冠状病毒肺炎的CT影像学表现[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2020, 41(3): 345-348.
- ZHONG F Y, ZHANG H F, WANG B C, et al. CT findings in 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients [J]. *Medical Journal of Wuhan University*, 2020, 41(3): 345-348.
- [28] MIAO H, YU Z, FEI X, et al. Role of PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B and GSK-3 $\beta$  pathways in the rat model of cardiopulmonary bypass-related lung injury [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 106: 747-754.
- [29] XIE T, XU Q, WAN H, et al. Lipopolysaccharide promotes lung fibroblast proliferation through autophagy inhibition via activation of the PI3K-Akt-mTOR pathway [J]. *Laboratory Investigation*, 2019, 99(5): 625-633.
- [30] 马爱平,高云周,兰文斌,等. PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$ 信号通路在博来霉素诱导小鼠肺纤维化中的作用机制研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2016, 15(1): 34-38.
- MA A P, GAO Y Z, LAN W B, et al. The role of PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$  signaling pathway in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2016, 15(1): 34-38.
- [31] ZHU Y, TAN J, XIE H, et al. HIF-1 $\alpha$  regulates EMT via the snail and  $\beta$ -catenin pathways in paraquat poisoning-induced early pulmonary fibrosis [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2016, 20(4): 688-697.
- [32] IGNACIO N S, CONSTANZA N S, FERNANDA S O, et al. Transforming growth factor-beta and forkhead box O transcription factors as cardiac fibroblast regulators [J]. *BioScience Trends*, 2017, 11(2): 154-162.
- [33] ARTHAM S, GAO F, VERMA A, et al. Endothelial stromelysin1 regulation by the forkhead box-O transcription factors is crucial in the exudative phase of acute lung injury [J]. *Pharmacological Research*, 2019, 141: 249-263.
- [34] IM J, HERGERT P, NHO R S. Reduced FoxO3a expression causes low autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts on collagen matrices [J]. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2015, 309(6): L552-561.