

曾茵,李琳琳,马祥铭,等. 基于数据挖掘的肺纤维化动物模型特点分析 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(4): 549–560.

ZENG Y, LI L L, MA X M, et al. Data mining analysis of animal models of pulmonary fibrosis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(4): 549–560.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.04.009

基于数据挖掘的肺纤维化动物模型特点分析

曾茵,李琳琳,马祥铭,肖雨锋,胡珏*

(湖南中医药大学医学院,长沙 410208)

【摘要】 目的 研究肺纤维化的动物模型特点,为肺纤维化动物模型的标准化及肺纤维化的发病机制及诊疗研究提供参考。**方法** 在中国知网、万方、维普、中国生物医学文献和 PubMed 数据库中检索近 10 年有关肺纤维化动物实验文献,归纳实验动物种类、性别、造模方式、检测指标等要素,用 Excel 进行数据分析。**结果** 共纳入符合条件文献 292 篇。肺纤维化动物模型的动物种类主要是 SD 大鼠、Wistar 大鼠、C57BL/6 小鼠,动物性别多为雄性,造模药物主要是博来霉素、百草枯、二氧化硅悬液,造模方式主要是气管内注入,造模周期多为 28 d,检测指标主要从肺组织病理观察、蛋白表达、细胞因子、生化指标等多个方面展开。**结论** SD 大鼠、C57BL/6 小鼠是肺纤维化动物模型最常用的实验动物,气管内注入博来霉素 (5 mg/kg) 是使用最频繁的造模方式,此方法可以简便有效地复制出与人类肺纤维化相似的病理特点,可为肺纤维化动物实验研究提供参考。

【关键词】 肺纤维化;动物模型;数据挖掘;发病机制;基础研究

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 04-0549-12

Data mining analysis of animal models of pulmonary fibrosis

ZENG Yin, LI Linlin, MA Xiangming, XIAO Yufeng, HU Jue*

(Medical School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Corresponding author: HU Jue. E-mail: cynthia910830@126.com

【Abstract】 Objective To study the characteristics of animal models of pulmonary fibrosis so as to provide a reference for the standardization of such models, and to guide research on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of pulmonary fibrosis. **Methods** Studies using experimental pulmonary fibrosis in animals published in the past 10 years were retrieved from the CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, and PubMed databases. Factors including animal species, sex, modeling method, and detection index were summarized, and the data were analyzed using Excel. **Results** A total of 292 eligible studies were included. The animals mainly included SD rats, Wistar rats, and

[基金项目] 2021 年度湖南省教育厅科学研究项目 (21B0360), 湖南中医药大学 2021 年度科研基金项目 (2021XJJJ019), 湖南中医药大学 2020 年度中西医结合一流学科开放基金项目 (2020ZXYJH13), 湖南中医药大学 2023 年本科生科研创新基金项目 (57), 湖南中医药大学 2024 年大学生创新训练项目 (233)。

Funded by the 2021 Scientific Research Project of the Hunan Provincial Education Department (21B0360), the 2021 Scientific Research Fund Project of Hunan University of Chinese Medicine (2021XJJJ019), the 2020 Open Fund Project for First-Class Discipline of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hunan University of Chinese Medicine (2020ZXYJH13), the 2023 College Student Scientific Research and Innovation Fund Project of Hunan University of Chinese Medicine (57), the 2024 College Student Innovation Training Project of Hunan University of Chinese Medicine (233).

[作者简介] 曾茵,女,在读本科生,研究方向:中医药防治感染性疾病。Email:2954738474@qq.com

[通信作者] 胡珏,女,硕士,讲师,研究方向:中医药防治感染性疾病。Email:cynthia910830@126.com

C57BL/6 mice, and most were male. The most common modeling drugs were bleomycin, paraquat, and silica suspension, mainly administered by intratracheal injection, with a typical modeling cycle of 28 d. The detection indexes mainly comprised lung tissue pathology and measurements of protein expression, cytokine levels, and biochemical indexes. **Conclusions** SD rats and C57BL/6 mice were the most commonly used animals for experimental pulmonary fibrosis, and intratracheal injection of bleomycin (5 mg/kg) was the most frequently used modeling method. This approach allows for the straightforward and effective replication of pathological features resembling human pulmonary fibrosis, and may serve as a reference for future experimental studies using animal models of pulmonary fibrosis.

【Keywords】 pulmonary fibrosis; animal model; data mining; pathogenesis; basic research

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 是肺组织异常修复造成不可逆损伤的一类疾病,以炎症和细胞外基质沉积为特征,呈进展性和致死性的弥漫性肺间质疾病。其中,特发性肺间质纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 发病率最高^[1-2]。目前认为在肺纤维化的发展过程中,环境刺激、遗传基因背景以及免疫系统异常都是不可忽略因素^[3]。在这些因素的作用下,成纤维细胞会异常增殖和活化,导致大量的胶原蛋白等细胞外基质物质产生,并在肺组织中不断聚集形成纤维结构^[4]。患者常常会出现干咳、进行性呼吸困难等症状,严重影响呼吸功能^[5]。在传统中医中,根据肺纤维化的症状和病因将其归类为“咳嗽”“哮喘”“肺痿”等疾病范畴^[6],肺纤维化患者常常表现出咳嗽、气喘、胸闷等症状,有些患者还可能出现痰多、舌质紫黯、脉细涩等表现^[7]。中医认为,肺纤维化的发生与人体正气不足、外邪入侵、痰瘀互结等因素密切相关^[8]。近年来肺纤维化的发病率逐渐上升^[9-10],现代研究表明这可能与环境污染、诊断水平提高以及人口老龄化有关^[11]。

鉴于肺纤维化预后极差且死亡率较高^[12-15],大量研究者广泛而深入地投入到该疾病的研究。在研究过程中,构建合适可靠的动物模型对于揭示肺纤维化发病机制和寻找相对应治疗手段必不可少。因此,近年来研究人员使用不同种类的动物,如小鼠、大鼠、兔等;通过不同的实验方法,如气管内注入博来霉素、腹腔注入百草枯等,成功构建了多种肺纤维化动物模型^[16]。这些模型在研究肺纤维化的发病机制及探索新的治疗方法方面发挥了重要作用。本文通过检索 2013 年 1 月 1 日—2024 年 8 月 25 日关于肺纤维化动物

实验方面的文献资料,并分析其中涉及到的造模动物种类、性别、造模方式以及检测指标等要素的数据,探索肺纤维化动物模型的研究现状及不足,为未来规范建立肺纤维化动物模型和深入探索肺纤维化作用机制提供可靠的参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

在中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (Wanfang Data)、维普中文期刊服务平台 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 中以“肺纤维化”and“动物模型”为主题词检索;在 PubMed 数据库中 with “pulmonary fibrosis”AND“animal model”为主题词检索,检索时间为 2013 年 1 月 1 日—2024 年 8 月 25 日。

1.2 文献筛选标准

纳入标准:明确为肺纤维化动物实验且造模成功,数据详细的文献。排除标准:(1) 动物模型不明、合并其他疾病并发症、数据错误或不全的文献;(2) 综述、学位论文、理论研究、会议类文献。

1.3 统计学分析

应用 Excel 统计软件,将纳入的 292 篇有关肺纤维化动物实验的文献中动物实验的造模动物种类、动物性别、造模方式、造模周期和检测指标等数据进行整理分析,建立肺纤维化动物模型数据库。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据上述策略检索,共检索到相关文献 2651 篇,排除重复文献 711 篇,筛选排除不符合标准的

文献,最终筛选出符合纳入标准的文献 292 篇。本文对这纳入的 292 篇文献进行统计分析(见图 1)。

2.2 造模动物种类

将纳入的 292 篇文献中的动物实验种类进行统计分析发现,造模动物种类主要是 SD 大鼠 (109 次, 37.33%)、C57BL/6 小鼠 (91 次, 31.16%) 和 Wister 大鼠 (51 次, 17.47%)。其中较为常见的还有 KM 小鼠、ICR 小鼠、美利奴羊、BALB/c 小鼠,具体数据见表 1。其次,对 292 篇文献中实验动物性别分布分析,其中有 38 篇表述不清不纳入分析,大部分选择为雄性 (210 次, 82.68%),具体数据见表 2。

2.3 造模诱导因素

将文献中的造模诱导因素进行统计分析。主要用博来霉素 (238 次, 81.50%), 常用的还有二氧化硅悬液 (20 次, 6.84%)、百草枯 (14 次, 4.79%), 胺碘酮、PM2.5、油酸、辐射束照射、脂多糖、甲氨蝶呤、石棉、高氧等也可用于诱导纤维化,具体数据见表 3。

2.4 造模方式

将文献中的动物实验造模方式进行统计分析。最常用的为博来霉素气管内注入造模 (204 次), 其次是二氧化硅气管内注入造模 (19 次), 造模方式具体数据见表 4。由于研究多用博来霉素造模,所以对博来霉素使用频繁的造模方式的造模剂量进行分析 (频数 ≥ 2), 见表 5。

表 1 肺纤维化动物模型选择动物种类的频数与占比

Table 1 Frequency and proportion of pulmonary fibrosis models

动物种类 Animal species	频数/次 Frequency/times	占比/% Percentage/%
SD 大鼠 SD rat	109	37.33
C57BL/6 小鼠 C57BL/6 mice	91	31.16
Wistar 大鼠 Wistar rats	51	17.47
KM 小鼠 KM mice	18	6.16
ICR 小鼠 ICR mice	6	2.05
BALB/c 小鼠 BALB/c mice	5	1.71
美利奴羊 Merino sheep	4	1.37
白化大鼠 Albino rat	2	0.68
D1CC $\times$ D1BC 小鼠 D1CC $\times$ D1BC mice	1	0.34
Fischer 大鼠 Fischer rat	1	0.34
树鼩 Tree shrew	1	0.34
白色家兔 White rabbit	1	0.34
野生型小鼠 Wild type mice	1	0.34
CD-1 小鼠 CD-1 mice	1	0.34

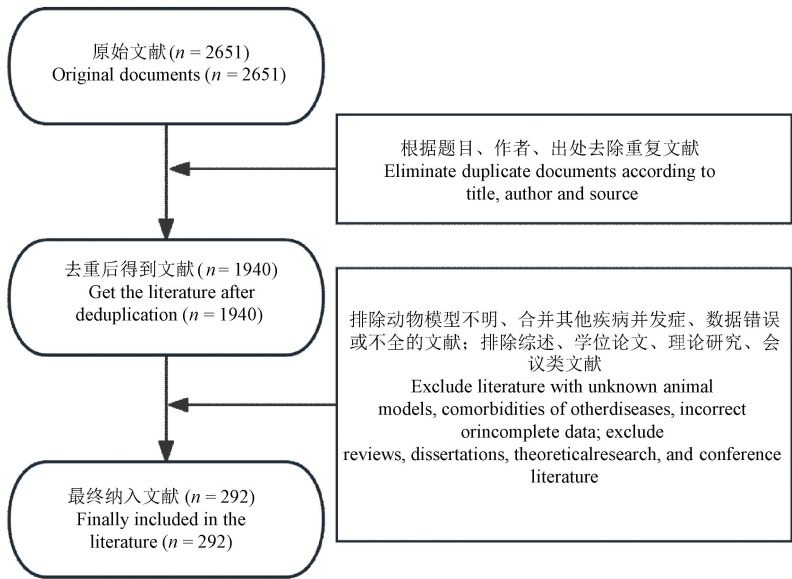


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Screening process diagram

表 2 肺纤维化动物模型选择动物性别频数与占比

Table 2 Gender frequency and proportion of selected animal models with pulmonary fibrosis

动物性别 Gender of animal	频数/次 Frequency/times	占比/% Percentage/%
雄性 Male	210	82.68
雌雄各半 Female and male	19	7.48
雌性 Female	25	9.84

表 3 肺纤维化模型诱导因素频数及占比

Table 3 Frequency and proportion of inducible factors in pulmonary fibrosis model

造模诱导因素 Modeling inducible factor	频数/次 Frequency/times	占比/% Percentage/%
博来霉素 Bleomycin	238	81.50
二氧化硅 Silicon dioxide	20	6.84
百草枯 Paraquat	14	4.79
胺碘酮 Amiodarone	4	1.37
PM2.5	4	1.37
辐射束照射胸部 Radiation beam struck the chest	3	1.03
油酸 Oleic acid	2	0.68
脂多糖 Lipopolysaccharide	2	0.68
甲氨蝶呤 Methotrexate	1	0.34
石棉 Asbestos	1	0.34
高氧 Hyperoxia	1	0.34
香烟 Cigarettes	1	0.34
硫磺 Sulfur	1	0.34

表 4 不同诱导因素的造模方式频数

Table 4 Frequency of modeling methods for different induction factors

造模诱导因素 Modeling inducible factor	造模方式 Modeling method	频数/次 Frequency/times
博来霉素 Bleomycin	气管内注入 Intratracheal instillation	204
	腹腔注入 Intraperitoneal injection	10
	口咽注入 Oropharyngeal inhalation	7
	其他 Other	17
二氧化硅 Silicon dioxide	气管内注入 Intratracheal instillation	19
	口咽注入 Oropharyngeal inhalation	1
	腹腔注入 Intraperitoneal injection	7
	灌胃 Intragastric administration	7
百草枯 Paraquat	气管滴注 Intratracheal instillation	2
	口服 Take orally	1
	胃管溶解注入 Gastric tube dissolution injection	1
	暴露于高浓度 PM _{2.5} 的空气中 Exposure to high concentrations of PM _{2.5} in the air	2
PM2.5	气管滴注 Intratracheal instillation	2
	照射胸部 Irradiation of the chest	3
	尾静脉注射 Tail vein injection	2
	气管内注入 Intratracheal instillation	1
辐射束 Beam of radiation	雾化吸入 Inhalation	1
	口服 Take orally	1
	口腔插管滴注 Oral intubation drip	1
	于氧体积分数为 95% 的动物氧仓中 Place in an animal oxygen chamber with a volume fraction of oxygen of 95%	1
油酸 Oleic acid	烟熏 Smoke out	1
	烟熏 Smoke out	1
脂多糖 Lipopolysaccharide	气管内注入 Intratracheal instillation	1
	雾化吸入 Inhalation	1
	口服 Take orally	1
	口腔插管滴注 Oral intubation drip	1
甲氨蝶呤 Methotrexate	气管内注入 Intratracheal instillation	1
	雾化吸入 Inhalation	1
	口服 Take orally	1
	口腔插管滴注 Oral intubation drip	1
石棉 Asbestos	气管内注入 Intratracheal instillation	1
	雾化吸入 Inhalation	1
	口服 Take orally	1
	口腔插管滴注 Oral intubation drip	1
高氧 Hyperoxia	气管内注入 Intratracheal instillation	1
	雾化吸入 Inhalation	1
	口服 Take orally	1
	口腔插管滴注 Oral intubation drip	1
香烟 Cigarettes	气管内注入 Intratracheal instillation	1
	雾化吸入 Inhalation	1
	口服 Take orally	1
	口腔插管滴注 Oral intubation drip	1
硫磺 Sulfur	气管内注入 Intratracheal instillation	1
	雾化吸入 Inhalation	1
	口服 Take orally	1
	口腔插管滴注 Oral intubation drip	1

表 5 博来霉素不同造模方式的造模剂量频数
(频数 ≥ 2)

Table 5 Molding dose frequency of bleomycin in different molding methods (frequency ≥ 2)

造模方式 Modeling method	造模剂量/(mg/kg) Dose/(mg/kg)	频数/次 Frequency/times
气管内注入 Intratracheal instillation	5	126
	3	12
	2	8
	10	8
	2.5	9
	4	6
	1.25	3
	6	3
	0.5	2
	1	2
	16.7	2
腹腔注入 Intraperitoneal injection	7.5	2
	15	5
	35	3
口咽吸入法 Oropharyngeal inhalation	2.5	2

2.5 造模周期

造模诱导因素不同,诱导肺纤维化的进程不同,故造模周期有差异。根据不同造模诱导因素整理造模周期,统计展示每种造模方式频数前三,具体分布见表6。肺纤维化动物模型造模方

表 6 不同诱导因素造模周期频数(频数前三)

Table 6 Frequency of modeling cycle for different induction factors (top 3 frequency)

造模诱导因素 Modeling inducible factors	药物造模周期/d Modeling cycle/d	频数/次 Frequency/times
博来霉 Bleomycin	28	96
	21	29
	14	19
百草枯 Paraquat	28	4
	7	4
	21	2
二氧化硅 Silicon dioxide	28	8
	30	2
	56	2

式多样,故可以根据实验目的和实际情况选择更合适的造模方式。

2.6 检测指标

如表 7 对纳入文献所使用的检测指标进行统计分析。结果表明使用的检测指标主要是肺组织病理、蛋白表达、细胞因子、肺组织羟脯氨酸含量、基因表达、生化指标、一般情况、肺功能、肺系数(肺指数)、细胞计数等,使用频数前五的是肺组织病理(269 次)、蛋白质表达(222 次)、细胞因子(186 次)、羟脯氨酸含量(176 次)、基因表达(104 次)、氧化应激参数(96 次),具体检测指标频数。

表 7 肺纤维化模型检测指标频数

Table 7 Frequency of pulmonary fibrosis model detection indicators

检测指标 Specifie indicators	具体指标 Specific indicators	频数/次 Frequency/times
肺组织病理观察 Pathological observation of lung tissue	HE 染色、Tunel 染色、Masson 染色、免疫荧光染色等观察肺组织的结构变化和肺组织损伤程度;使用透射电镜观察肺组织的微结构 HE staining, Tunel staining, Masson staining and immunofluorescence staining were used to observe the structural changes of lung tissue and the degree of lung tissue injury. Microstructure of lung tissue was observed using transmission electron microscopy	269
蛋白表达 Protein expression	Western Blot 检测蛋白在肺组织表达情况,免疫组织化学、免疫荧光观察蛋白表达位置 Protein expression in lung tissue was detected by Western Blot, and the protein expression location was observed by immunohistochemistry and immunofluorescence	222
细胞因子 Cytokines	ELISA 等方法检测血清、肺组织匀浆、肺泡灌洗液中细胞因子(IL-1β、TNF-α、IL-17、IL-6、CTGF、PDGF、VEGF 等)的表达 ELISA and other methods were used to detect the expression of cytokines (IL-1β, TNF-α, IL-17, IL-6, CTGF, PDGF, VEGF, etc.) in serum, lung tissue homogenate and alveolar lavage fluid	186
羟脯氨酸含量 Hydroxyproline content	ELISA 试剂盒等方法检测血清、肺组织匀浆中羟脯氨酸水平 Levels of hydroxyproline in serum and lung tissue homogenates were detected by ELISA kit	176

续表 7

检测指标 Specifie indicators	具体指标 Specific indicators	频数/次 Frequency/times
基因表达 Gene expression	荧光定量 PCR、普通 PCR 等方法检测肺组织的基因表达 Gene expression in lung tissue was detected by real-time PCR and general PCR	104
氧化应激参数 Oxidative stress parameter	抗氧化能力、氧化应激分析(血清/血浆、肺泡灌洗液、肺组织匀浆中活性氧、丙二醛、髓过氧化物酶、超氧化物歧化酶氧化应激因子水平检测) Antioxidant capacity, oxidative stress analysis (reactive oxygen species, malondialdehyde, myeloperoxidase and superoxide dismutase levels in serum/plasma, alveolar lavage fluid and lung tissue homogenates)	96
肺系数(肺指数) Lung coefficient (lung index)	肺系数 = 肺湿重(g)/体质量(kg) Lung coefficient = lung wet mass (g)/body mass (kg)	63
一般情况观察 General situation observation	体重变化;咳嗽状态;异常行为(动物挠头、躁动不安);毛发状态(松散无光泽);精神状态(萎靡不振);呼吸状况(困难、急促,偶有喘鸣声) Weight change; cough state; abnormal behavior (animals scratching their heads, fidgeting) hair condition (loose and dull); mental state (lethargy); breathing condition (difficult, rapid, occasional wheeze)	47
肺功能 Pulmonary function	清醒/麻醉状态下节段性/侵袭性肺功能测定(肺总量、潮气容量、肺泡通气量、支气管收缩程度、最大呼气量、肺活量、最大呼气中段量、频率、每分钟通气量) Segmental/invasive pulmonary function measurement (total lung volume, tidal volume, alveolar ventilation, bronchoconstriction, maximal expiratory volume, vital capacity, maximal midexpiratory volume, frequency, ventilation per minute) during awake/anesthesia	43
存活情况 Condition of survival	存活天数、存活情况、存活率 Survival days, survival condition, survival rate	32
细胞计数 Cell count	外周血、肺实质、肺泡灌洗液总细胞计数及分类计数;支气管灌洗液细胞计数、细胞计数试剂盒-8(CCK-8)分析、肺泡巨噬细胞(AM)检测 Total cell count and differential cell count of peripheral blood, lung parenchyma and bronchoalveolar lavage fluid; bronchoalveolar lavage fluid cell counting, cell counting kit-8 (CCK-8) analysis and alveolar macrophage (AM) detection were performed	30
肺泡灌洗液 Bronchoalveolar lavage fluid	ELISA、比色法等方法检测肺泡灌洗液中蛋白含量;肺泡液体清除率 Protein content of alveolar lavage fluid was detected by ELISA and colorimetry; alveolar fluid clearance etc.	27
胶原表达情况 Expression of collagen	Western Blot 等方法测量肺组织胶原含量 Collagen content in lung tissue was measured by Western Blot	16
肺湿/干质量测定 Lung wet/dry mass was determined	肺湿/干质量测定、肺组织干湿质量比 Lung wet/dry mass was measured and lung tissue dry to wet mass ratio was determined	7
血气分析 Blood gas analysis	测定血液的酸碱度、二氧化碳分压、氧分压、氧饱和度等 pH, PCO ₂ , PO ₂ and SO ₂ of blood were measured	6
肺的大体观 Gross view of the lung	动物取材及解剖情况、动物取材及解剖情况 Animal sampling and dissection, animal sampling and dissection	4
氧合指数 Index of oxygenation	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg	1

3 讨论

由于环境污染、感染性疾病以及代谢免疫性疾病的高发和抗生素的过度使用,肺纤维化的临

床发病率呈上升趋势,严重危害人类的健康和生命。目前,中医通过辨证施治和调理脏腑功能在治疗肺纤维化中取得了显著疗效^[17-18]。例如,中药复方制剂百合固金汤^[19]、补肺汤^[20]等在改善

患者的症状和延缓病情进展方面可以发挥很好的效果;针灸治疗可以通过调节机体的免疫功能来改善肺功能;推拿可以有效缓解患者的呼吸困难等症状。近年来中医药防治肺纤维化的实验研究也取得了一定的进展^[21]。研究发现,中药复方中的有效成分具有抗炎、抗纤维化和调节免疫功能等作用,如抗纤汤具有抑制肺部炎症、抗纤维化、改善肺组织微循环和改善临床症状的作用^[22]。同时,一些中药提取物及其活性成分在细胞和动物实验中显示出良好的抗纤维化作用,如黄芪的提取物及其活性成分黄芪多糖和黄芪总苷可以抑制造血干细胞的增殖和胶原蛋白的产生,从而达到抗纤维化的作用^[23]。但肺纤维化的发病机制目前还尚未完全明确,并且在西医临床的治疗中依旧缺乏有效治疗肺纤维化的药物,因此需要进一步的动物实验研究,为肺纤维化的临床治疗与药物研究提供新思路及科学依据。

3.1 动物种类分析

据文献筛选数据显示,肺纤维化造模动物最常用的动物为鼠。大鼠具有较强的抗感染能力和生命力且养育成本低。SD 大鼠和 Wister 大鼠都是闭群大鼠,在 5 年以上的时间内不会从外面引进新的品种,一直保持在固定场所繁殖,所以遗传背景相对稳定^[24]。其中 SD 大鼠对呼吸系统的疾病有很强的抵抗力,SD 大鼠的肺纤维化进程与人类的肺纤维化病变过程相似^[25],故大多数实验都选择了 SD 大鼠进行肺纤维化造模。小鼠的基因与人类基因组高度同源^[26],且繁殖周期短,操作简单、价格便宜。其中最常用于构建肺纤维化模型的小鼠是 C57BL/6 小鼠,C57BL/6 小鼠具有寿命较长、肿瘤发生率低、个体差异性小,可重复性比较高的优点^[27-29]。在其他造模动物中,羊作为肺纤维化动物模型,有较大的肺容积和肺表面积,有利于研究气体交换和药物分布^[30],但饲养成本较高;树鼩能够较好地模拟人类的呼吸系统生理特征^[31-33],但繁殖能力较低且价格昂贵;兔则容易饲养、繁殖力强,但模型制作方法较为复杂。此外,因为雌性动物在生殖周期中会经历不同的激素水平变化^[34-35],可能会对实验结果产生干扰,所以在性别选择上,实验动物多选用雄性,使得实验结果更加一致。

3.2 诱导因素分析

肺纤维化的病因十分复杂,通常是由于呼吸道长时间暴露于刺激物、可吸入大气颗粒物、微生物、污染物、病原体和过敏原等有害因素下而引起肺部炎症,从而使肺泡上皮细胞被破坏并且释放许多能引起肺纤维化的炎症因子。在这种情况下,机体会启动复杂的防御和修复机制以应对炎症和组织损伤,但此过程的持续进行会使成纤维细胞增殖异常及胶原沉积过多,最终形成肺纤维化^[36]。通过分析 292 篇文献造模数据,发现博来霉素、二氧化硅悬液、百草枯、辐射束照射、油酸和高氧都可用于诱导肺纤维化。

博来霉素是一种由轮枝链霉菌合成分泌的糖肽类抗生素,用于治疗鳞状细胞癌、生殖细胞肿瘤和淋巴瘤等。但博来霉素也能诱导 DNA 断裂并产生自由基诱导氧化应激反应的发生^[37],从而引起细胞凋亡或坏死,最终导致炎症反应和纤维化^[38]。若长期处于二氧化硅粉尘的环境下容易引发以肺部组织弥漫性纤维化为特征的全身性疾病。二氧化硅粉尘被巨噬细胞摄取至肺组织后会损伤细胞膜,释放出的粉尘还会被其他肺泡巨噬细胞再次吞噬,形成恶性循环^[36]。此过程中,多种炎性及致纤维化因子被激活,促进肺组织炎症反应、成纤维细胞增殖及胶原沉积,最终导致肺纤维化^[39]。百草枯的毒性作用于肺部可促使中性粒细胞与纤维母细胞数量增加,引发炎症反应,导致肺局部纤维组织过度增生。同时,百草枯还能抑制超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,使得自由基积累,进一步加剧肺组织损伤。此外,百草枯还能干扰线粒体功能,加速细胞凋亡过程,共同作用于肺纤维化的形成^[40]。辐射束的照射能直接损伤内皮细胞与肺上皮细胞,诱导炎症因子的释放。受损的区域聚集大量淋巴细胞与巨噬细胞,不仅加剧肺部炎症,还可能促使肺泡上皮细胞向间质细胞转化,这一系列病理变化最终引起肺纤维化^[41]。

博来霉素诱导的肺纤维化动物模型不能模拟肺纤维化的全部特征,没有复制出临床特发性肺纤维化进展慢、不可逆的特点,但是其组织病理变化与人类肺纤维化最为接近^[42],且价格低廉,容易获取,重现性好,故博来霉素是肺纤维化动物模型造模使用最频繁的诱导因素^[43]。选用

二氧化硅诱导肺纤维化模型操作简便且成功率高,但其存在着纤维化无纤维细胞灶、无上皮细胞增生、时间异质性不明显、应用范围有限等缺点;百草枯诱导的肺纤维化模型可模拟不可逆性肺纤维化,病理特征明显,表现为肺组织内间质增厚、纤维增生、慢性炎症等且复制时间短^[44],但过高的死亡率和较大的毒性使实验操作较为困难;辐射诱导的肺纤维化模型可用于观察不同品系小鼠对放射线敏感程度和损伤严重度的差异,但其模型的制备时间过长。

3.3 造模方法分析

用博来霉素诱导的肺纤维化动物模型的造模方式有气管内注入、腹腔注入、气管内雾化、尾静脉注射和经鼻吸入等^[45],绝大多数是气管内注入。气管内注入诱导的动物肺纤维化与人类肺纤维化的病理变化相似^[41],且给药剂量小、建模时间短,但肺部纤维化分布不均匀且操作难度大;腹腔注入诱导的肺纤维化模型实验动物死亡率较低且病灶分布均匀、操作简单且肺损伤程度低,不过其给药剂量大、建模时间长。博来霉素气管内给药一般是 5 mg/kg,而腹腔给药一般是 15 mg/kg。用二氧化硅诱导的肺纤维化动物模型常用的造模方式有气管内注入和口咽注入。通过气管内注入可以观察到早期炎性反应、炎症细胞浸润情况和细胞因子的表达;口咽注入则更贴近人类矽肺病的发病过程,但操作复杂且耗时较长^[46]。用百草枯诱导的肺纤维化动物模型常用的造模方式有腹腔注入和灌胃。腹腔注入给药,百草枯迅速被吸收进入血液循环,进而作用于肺组织,导致肺纤维化;灌胃给药则可能使药物在胃肠道中停留时间较长,会影响药物的吸收速度和程度。不同的给药方式各有优缺点,研究者可以根据实验目的和条件选择合适的给药方式。

3.4 检测指标分析

3.4.1 肺组织病理观察

通过观察肺组织的病理改变,如肺泡结构破坏、炎症细胞浸润和纤维组织增生的程度,可对模型进行评价^[44]。观察肺组织病理最常用的染色方法是苏木素-伊红(HE)染色和 Masson 染色;HE 染色和 Masson 染色可以帮助研究人员在光学显微镜下观察肺组织的纤维化程度和炎症反应;

Masson 染色后肺组织中的胶原蛋白呈蓝色,可直接观察肺组织胶原蛋白的沉积情况^[47-48]。

3.4.2 生化指标

通过数据分析,肺纤维化动物模型最常检测的生化指标有血清、肺组织匀浆、肺泡灌洗液中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、TGF- β 、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等细胞因子和 ROS、MDA、SOD 等氧化应激因子的水平;还有通过实时荧光定量 PCR 检测法和 Western Blot 检测法检测的肺组织中 TGF- β 1、Smad2/3、NF- κ B、 α -SMA 的 mRNA 和蛋白表达水平。

IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 是重要的促炎细胞因子,检测其含量可以反映机体的炎症程度^[49]。VEGF 可与纤维化因子协同,促进 II 型肺泡上皮细胞发生间充质转化,并加速肺成纤维细胞向肌成纤维细胞的转变^[50];PDGF 可直接刺激肺成纤维细胞的有丝分裂^[51];CTGF 兼具趋化及促进成纤维细胞有丝分裂的双重效应^[52]。ROS、MDA 及 SOD 等参数反映了生物体内氧化应激的水平,其中 ROS 是氧单电子还原的关键产物,MDA 为脂质过氧化副产物,而 SOD 则是关键的抗氧化防御酶^[53]。根据研究需求选择这些生化指标,对于揭示肺纤维化的发病机制具有重大意义。

TGF- β 是转化生长因子超家族的一员,包括 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 三种亚型,是维持肺部正常生理功能不可或缺的多功能细胞因子,而异常的 TGF- β 信号是肺纤维化进程的核心驱动因素^[54]。其中 TGF- β 1 在气道上皮和成纤维细胞中的高表达会触发成纤维细胞的异常分化与损伤反应,加速纤维化的发展^[55]。而 Smad 家族蛋白在 TGF- β 信号转导中起关键性作用,其中 Smad2 和 Smad3 作为 TGF- β 1 的下游效应分子被激活,而 Smad7 则作为负调控因子参与这一过程^[56]。因此,在肺纤维化病理状态下,Smad2 与 Smad3 的表达显著上调,而 Smad7 的表达受到抑制^[57]。此外, α -SMA 作为活化成纤维细胞的标志性蛋白,在肺纤维化过程中的细胞增殖与分化中发挥着至关重要的作用。通过监测这些蛋白在肺纤维化动物模型中的表达变化,我们能够更深

入地理解纤维化发病机制中涉及的能量代谢失衡、细胞增殖异常及细胞凋亡等关键环节。

在肺纤维化的研究中,对这些关键因子的深入研究不仅有助于阐明肺纤维化的复杂机制,还为开发新的治疗靶点与策略提供了坚实的科学依据,与肺纤维化动物模型的研究结果相互印证,进一步推动了临床治疗的进步。

4 肺纤维化动物模型的发展与挑战

目前研究人员选择最多的实验动物是鼠,尤其是 SD 大鼠和 C57BL/6 小鼠,性别多选用雄性;造模方法使用最多的是博来霉素气管给药;检测指标大多包含了肺组织病理观察、蛋白质的表达和细胞因子。但当前肺纤维化动物模型仍面临许多挑战:(1)动物模型的肺纤维化病变程度和病程进展与人类存在较大差异,无法完全模拟人类肺纤维化的发病机制和病理过程^[58-59];(2)在肺纤维化动物模型的制备过程中,经常用到的造模方法有气管内注入、腹腔注入、雾化吸入、经鼻给药、静脉注入,这些方法可能会对动物的呼吸系统造成一定程度的损伤,从而影响模型的有效性和可靠性;(3)肺纤维化动物模型选用的动物种类也会影响模型的有效性和可靠性,如鼠类虽然是常用的肺纤维化动物模型,但其体型较小,在放射影像学的研究方面并不适用;大型动物虽然体型大、肺部组织结构与人相似,可以通过影像学方法观察动物造模的动态情况,但价格昂贵且操作复杂^[60]。要建立更完善的肺纤维化动物模型还需要研究人员不断地探索。

建立高质量的肺纤维化动物模型在肺纤维化疾病的研究和临床实践中具有非常重要的意义。本文通过数据挖掘的方式对肺纤维化动物模型的构建进行分析和总结,希望可以为相关研究人员提供帮助。同时希望随着对肺纤维化发病机制的深入研究和技术的不断进步,未来能够构建更为精准和实用的肺纤维化动物模型,为肺纤维化的预防和治疗提供有力支持。

参 考 文 献(References)

- [1] MOLINA-MOLINA M, PEREDA J, XAUBET A. Experimental models for the study of pulmonary fibrosis; current usefulness and future promise [J]. Arch Bronconeumol, 2007, 43(9): 501-507.
- [2] COLLARD H R, RYERSON C J, CORTE T J, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. an international working group report [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(3): 265-275.
- [3] DU BOIS R M. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Eur Respir Rev, 2012, 21(124): 141-146.
- [4] CHANDA D, OTOUPALOVA E, SMITH S R, et al. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis [J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 56-69.
- [5] MOORE B B, LAWSON W E, OURY T D, et al. Animal models of fibrotic lung disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(2): 167-179.
- [6] 杨慧聪, 王克婧, 张飞宇, 等. 基于肺纤维化模型的五味参苓汤配比筛选及提取工艺研究 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(10): 15-22.
- YANG H C, WANG K J, ZHANG F Y, et al. Formulation optimization and extraction technology of Wuwei Shenqin decoction based on pulmonary fibrosis model [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2024, 40(10): 15-22.
- [7] 秦晓娟, 奚娜. 活血通络汤治疗类风湿关节炎致肺间质纤维化的疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(5): 115-118.
- QIN X J, XI N. Effect of Huoxue Tongluo decoction on pulmonary interstitial fibrosis caused by rheumatoid arthritis [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2024, 51(5): 115-118.
- [8] 蔡松, 张立山, 孙放, 等. 基于气热血火理论从三焦论治肺纤维化 [J]. 世界中医药, 2024, 19(6): 822-825.
- CAI S, ZHANG L S, SUN F, et al. Discussion on the treatment of pulmonary fibrosis from the perspective of Sanjiao based on the theory of "qi, blood, water, fire" [J]. World Chin Med, 2024, 19(6): 822-825.
- [9] MAHER T M, BENDSTRUP E, DRON L, et al. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Res, 2021, 22(1): 197.
- [10] MEI Q, LIU Z, ZUO H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update on pathogenesis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 797292.
- [11] ISHIDA Y, KUNINAKA Y, MUKAIDA N, et al. Immune mechanisms of pulmonary fibrosis with bleomycin [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3149.
- [12] LEY B, COLLARD H R, KING T E Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(4): 431-440.
- [13] KANG Y P, LEE S B, LEE J M, et al. Metabolic profiling regarding pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. J Proteome Res, 2016, 15(5): 1717-1724.
- [14] ZHAO Y D, YIN L, ARCHER S, et al. Metabolic heterogeneity of idiopathic pulmonary fibrosis: a metabolomic

- study [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2017, 4(1): e000183.
- [15] MCGRATH E E, MILLAR A B. Hot off the breath: triple therapy for idiopathic pulmonary fibrosis-hear the PANTHER roar [J]. *Thorax*, 2012, 67(2): 97-98.
- [16] 张丹参, 马佳呈. 诱发肺纤维化动物模型方法及评价 [J]. *神经药理学报*, 2019, 9(6): 15-20.
- ZHANG D S, MA J C. Methods and evaluation of animal models of induced pulmonary fibrosis [J]. *Acta Neuropharmacol*, 2019, 9(6): 15-20.
- [17] 王琦, 赵亚茜, 湛晓莉, 等. 中医治疗肺纤维化的研究进展 [J]. *河北医学*, 2021, 27(10): 1751-1753.
- WANG Q, ZHAO Y Q, CHEN X L, et al. Research progress of treating pulmonary fibrosis with traditional Chinese medicine [J]. *Hebei Med*, 2021, 27(10): 1751-1753.
- [18] 李尚点, 李友林, 张慧婷, 等. 基于数据挖掘探讨中药专利复方治疗肺纤维化用药规律 [J]. *中医学报*, 2025, 40(1): 50-56.
- LI S D, LI Y L, ZHANG H T, et al. Medication rule of TCM patent compound formula in treatment of pulmonary fibrosis based on data mining [J]. *Acta Chin Med*, 2025, 40(1): 50-56.
- [19] 肖雪童. 基于数据挖掘的中药复方治疗特发性肺纤维化用药规律的研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学; 2023.
- XIAO X T. Study on the law of traditional Chinese medicine compound in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis based on data mining [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 2023.
- [20] 何家琛, 李佳玮, 刘志东. 中药复方对特发性肺纤维化干预机制的实验研究进展 [J]. *天津中医药大学学报*, 2024, 43(5): 450-456.
- HE J C, LI J W, LIU Z D. Experimental research progress of traditional Chinese medicine compound on the intervention mechanism of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2024, 43(5): 450-456.
- [21] 马林纳, 王瑞, 苗明三. 基于数据挖掘的治疗肺纤维化中药用药规律分析 [J]. *中草药*, 2020, 51(6): 1406-1411.
- MA L N, WANG R, MIAO M S. Medication rule of Chinese materia Medica in treatment of pulmonary fibrosis based on data mining [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(6): 1406-1411.
- [22] 吴艳旭, 郭勃, 蒙巍, 等. 特发性肺纤维化的中医治疗概述 [J]. *中外医学研究*, 2021, 19(6): 194-196.
- WU Y X, GUO B, MENG W, et al. Overview on traditional Chinese medicine treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chin Foreign Med Res*, 2021, 19(6): 194-196.
- [23] 赵梦雅, 姜梦笔, 杨欣, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨黄芪治疗特发性肺纤维化的分子机制 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(9): 1582-1592.
- ZHAO M Y, JIANG M B, YANG X, et al. Study on the molecular mechanism of Astragali Radix in treating idiopathic pulmonary fibrosis based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2021, 33(9): 1582-1592.
- [24] 袁佳, 庞立健, 郑玮东, 等. IPF 动物造模及造模方法研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16(7): 89-91.
- YUAN Q, PANG L J, ZHENG W D, et al. Study of induction of pulmonary fibrosis and methods of induced pulmonary fibrosis [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2014, 16(7): 89-91.
- [25] 张东伟, 王继峰, 牛建昭, 等. 盐酸博莱霉素致大鼠肺纤维化动物模型 HRCT 的评价 [J]. *解放军医学杂志*, 2004, 29(6): 507-509.
- ZHANG D W, WANG J F, NIU J Z, et al. Evaluation the diagnostic value of HRCT in a rat model of pulmonary fibrosis induced with bleomycin A5 [J]. *Med J Chin People's Liberation Army*, 2004, 29(6): 507-509.
- [26] 陈力, 王静, 吴平先, 等. 单碱基编辑技术在动物中的应用 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2023(23): 21-25, 31, 130-132.
- CHEN L, WANG J, WU P X, et al. Application of single base gene editing technology in animals [J]. *Heilongjiang Anim Sci Vet Med*, 2023(23): 21-25, 31, 130-132.
- [27] 郭琦琦, 李毅, 翁桓泽, 等. 生物及非生物因素诱导肺纤维化动物模型研究的特点 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(14): 2273-2278.
- GUO Q Q, LI Y, WENG H Z, et al. Advances in animal models of pulmonary fibrosis induced by biotic and abiotic factors [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2022, 26(14): 2273-2278.
- [28] 刘蓉, 赵瑾, 李洪涛, 等. 两个品系小鼠肺纤维化模型的比较观察 [J]. *实验动物与比较医学*, 2011, 31(5): 376-380.
- LIU R, ZHAO J, LI H T, et al. Comparative observation on pulmonary fibrosis models between two strains of mice [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2011, 31(5): 376-380.
- [29] 宋桂芹, 徐志伟, 李泽, 等. 不同品系小鼠肺纤维化模型的比较研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(4): 13-16.
- SONG G Q, XU Z W, LI Z, et al. Comparative study on pulmonary fibrosis model induced by Bleomycin in three strains of mice [J]. *Chin J Mod Med*, 2017, 27(4): 13-16.
- [30] ORGAN L, BACCI B, KOUMOUNDOUROS E, et al. Structural and functional correlations in a large animal model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15: 81.

- [31] 陈玥, 苏丹, 贵文娟, 等. 树鼯呼吸系统主要组织器官组织学研究 [J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(12): 1148–1152.
- CHEN Y, SU D, GUI W J, et al. Investigation of respiratory system organs in tree shrew [J]. J Zunyi Med Univ, 2023, 46(12): 1148–1152.
- [32] CHE P, WANG M, LARSON-CASEY J L, et al. A novel tree shrew model of pulmonary fibrosis [J]. Lab Invest, 2021, 101(1): 116–124.
- [33] ZHAO Y, WANG J, KUANG D, et al. Susceptibility of tree shrew to SARS-CoV-2 infection [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16007.
- [34] VOLTZ J W, CARD J W, CAREY M A, et al. Male sex hormones exacerbate lung function impairment after bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2008, 39(1): 45–52.
- [35] GHARAEI-KERMANI M, HATANO K, NOZAKI Y, et al. Gender-based differences in bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. Am J Pathol, 2005, 166(6): 1593–1606.
- [36] 刘静, 肖元元, 曾明. 自噬在不同病因所致肺纤维化中的作用及机制 [J]. 卫生研究, 2021, 50(3): 515–520, 532.
- LIU J, XIAO Y Y, ZENG M. The role of autophagy in pulmonary fibrosis caused by different etiology and mechanism [J]. J Hyg Res, 2021, 50(3): 515–520, 532.
- [37] 陈孟毅, 孟爱民. 肺纤维化动物模型及研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(6): 88–93.
- CHEN M Y, MENG A M. Introduction and research progress of animal models of pulmonary fibrosis [J]. Chin J Comp Med, 2016, 26(6): 88–93.
- [38] DELLA LATT A V, CECCHETTINI A, DEL RY S, et al. Bleomycin in the setting of lung fibrosis induction: from biological mechanisms to counteractions [J]. Pharmacol Res, 2015, 97: 122–130.
- [39] 邓雅茹, 陈同生. 中药单体抗肺纤维化研究进展 [J/OL]. [2024–09–18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20240729.1640.056.html>.
- DENG Y R, CHEN T S. Research progress on anti-pulmonary fibrosis effects of traditional Chinese medicine monomers [J/OL]. [2024–09–18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20240729.1640.056.html>.
- [40] HE Y, THUMMURI D, ZHENG G, et al. Cellular senescence and radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. Transl Res, 2019, 209: 14–21.
- [41] HUANG C, QIAN S L, SUN L Y, et al. Light-emitting diode irradiation (640 nm) regulates keratinocyte migration and cytoskeletal reorganization via hypoxia-inducible factor-1 α [J]. Photomed Laser Surg, 2016, 34(8): 313–320.
- [42] 李丽娜, 王华, 周蕾, 等. 博来霉素诱导小鼠肺间质纤维化造模方式的选择 [J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(3): 254–257.
- LI L N, WANG H, ZHOU L, et al. Comparison of mouse lung fibrosis induced by intraperitoneal injection and intratracheal instillation of bleomycin [J]. Chin J Immunol, 2010, 26(3): 254–257.
- [43] 张亮, 席瑞, 臧凝子. 熊去氧胆酸通过调控 TGF- β 1/Smads 信号通路对博来霉素诱导大鼠肺纤维化的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(2): 271–276.
- ZHANG L, XI R, ZANG N Z. Ursodeoxycholic acid regulates TGF- β 1/smads signaling pathway to treat bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. World J Integr Tradit West Med, 2023, 18(2): 271–276.
- [44] 李莎, 刘文. 百草枯致肺纤维化动物模型、发病机制及抗纤维化治疗进展 [J]. 药学服务与研究, 2018, 18(4): 241–246.
- LI S, LIU W. Advances in animal model, pathogenesis and anti-fibrosis treatment of pulmonary fibrosis induced by paraquat [J]. Pharm Care Res, 2018, 18(4): 241–246.
- [45] 王搏, 宋庆华, 唐会猛, 等. 博来霉素诱导的肺纤维化动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(12): 1617–1628.
- WANG B, SONG Q H, TANG H M, et al. Progress in animal models of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(12): 1617–1628.
- [46] 李丹丹, 王瑞, 张海东. 矽肺动物模型的研究进展 [J]. 中国工业医学杂志, 2019, 32(2): 109–112.
- LI D D, WANG R, ZHANG H D. Progress in experimental animal models of silicosis [J]. Chin J Ind Med, 2019, 32(2): 109–112.
- [47] 陈雪芬, 姬文婕, 胡道川, 等. 阿托伐他汀对实验性肺纤维化的干预作用及机制 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(3): 236–241.
- CHEN X F, JI W J, HU D C, et al. The effects and mechanism of atorvastatin in experimental pulmonary fibrosis [J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2015, 14(3): 236–241.
- [48] BISCHOF R J, SNIBSON K, SHAW R, et al. Induction of allergic inflammation in the lungs of sensitized sheep after local challenge with house dust mite [J]. Clin Exp Allergy, 2003, 33(3): 367–375.
- [49] 韩晓静, 韩齐齐, 钱峰. 特发性肺纤维化的炎症机制与潜在药物靶标 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(5): 828–832.
- HAN X J, HAN Q Q, QIAN F. Inflammatory mechanisms and potential drug targets in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Chin Pharmacol Bull, 2024, 40(5): 828–832.
- [50] BARRATT S L, FLOWER V A, PAULING J D, et al. VEGF (vascular endothelial growth factor) and fibrotic lung

- disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1269.
- [51] 汪君, 陈晔, 林佳玉, 等. 肺纤维化治疗相关靶点研究进展 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2024, 34(5): 486-490.
WANG J, CHEN Y, LIN J Y, et al. Research progress of therapeutic targets for pulmonary fibrosis [J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med*, 2024, 34(5): 486-490.
- [52] 陈琳, 宋远圆, 马华. 人脐带间充质干细胞对大鼠肺成纤维细胞分泌 Smad2 蛋白、结缔组织生长因子的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2024, 8(12): 18-22.
CHEN L, SONG Y Y, MA H. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on secretion of Smad2 protein and connective tissue growth factor in rat lung fibroblasts [J]. *Mod Med Health Res Electron J*, 2024, 8(12): 18-22.
- [53] 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.
WANG C L, REN C Z, WANG X Y, et al. Ultrafiltration of *Angelicae Sinensis Radix* and *Astragali Radix* inhibits ferroptosis and improves pulmonary fibrosis in rats by regulating Nrf2/xCT/GPX4 signaling pathway [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2024, 49(16): 4338-4346.
- [54] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(5): a021873.
- [55] KANG H. Role of microRNAs in TGF- β signaling pathway-mediated pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2527.
- [56] ZHU L, FU X, CHEN X, et al. M2 macrophages induce EMT through the TGF- β /Smad2 signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(9): 960-968.
- [57] WALTON K L, JOHNSON K E, HARRISON C A. Targeting TGF- β mediated SMAD signaling for the prevention of fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 461.
- [58] MILGER K, KNEIDINGER N, NEUROHR C, et al. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 1217-1221.
- [59] PEI Z, QIN Y, FU X, et al. Inhibition of ferroptosis and iron accumulation alleviates pulmonary fibrosis in a bleomycin model [J]. *Redox Biol*, 2022, 57: 102509.
- [60] 肖懿瑶. 张纾难教授治疗肺间质纤维化用药规律及肺痿冲剂药效机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2022.
XIAO S Y. Professor Zhang Shu-nan's drug administration in the treatment of pulmonary interstitial fibrosis and the pharmacodynamic mechanism of Feiwei granules [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2022.

[收稿日期] 2024-09-18