

# 基于网络药理学探究补肺活血胶囊 治疗肺纤维化的潜在作用机制

彭文潘<sup>1</sup>,王 单<sup>2</sup>,武 琦<sup>3</sup>,徐 泳<sup>2</sup>,杭文璐<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>南京中医药大学附属苏州市中医医院,苏州 215000;<sup>2</sup>南京中医药大学附属医院,南京 210029;

<sup>3</sup>徐州医科大学生理学教研室,徐州 221004;<sup>4</sup>徐州医科大学第二附属医院,徐州 221006

**摘要:**为探究补肺活血胶囊抗肺纤维化的潜在作用机制与作用靶点。本研究首先利用 TCMSP、SwissTargetPrediction 及 SEA 数据库筛选出 BHC 活性成分及其潜在作用靶点;通过 GeneCards Suite、CTD、TTD 数据库检索与 PF 疾病相关靶点;将疾病相关靶点映射到化合物潜在靶点中,得到公共靶点,并导入 STRING 平台,借助 Cytoscape 软件进行拓扑学分析,获取关键靶点;通过 DAVID 平台进行 KEGG 富集分析。为验证数据,通过 Masson 染色及胸部 CT 明确肺组织胶原沉积和影像学情况,借助 Western blot 及 q-PCR 实验明确相关靶点蛋白表达及基因转录情况。共获取 BHC 潜在作用靶点 206 个,PF 相关靶点 487 个,公共靶点 57 个;共筛选出包括 TNF- $\alpha$ 、MMP9 和 p38 在内的 15 个关键靶点;富集分析提示,TNF 信号通路为关键通路。动物实验发现,BHC 能够缓解肺组织胶原沉积,减少小鼠肺组织近胸膜处纤维网格影,降低 PF 小鼠肺组织内 MMP9、TNF 及 p38 蛋白及 mRNA 含量( $P < 0.01$ )。上述研究结果揭示 BHC 通过多成分-多靶点-多途径共同调控 PF 的作用机制,为 BHC 的临床应用提供理论基础和科学依据。

**关键词:**补肺活血胶囊;肺纤维化;网络药理学;TNF 信号通路

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2024)6-1056-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.6.016

## Potential mechanism of Bufei Huoxue capsule in treating pulmonary fibrosis based on network pharmacology

PENG Wen-pan<sup>1</sup>, WANG Dan<sup>2</sup>, WU Qi<sup>3</sup>, XU Yong<sup>2</sup>, HANG Wen-lu<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Suzhou TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215000, China;

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

<sup>3</sup>Department of Physiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China;

<sup>4</sup>Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China

**Abstract:** To explore the potential mechanism and targets of Bufei Huoxue capsule (BHC) in anti-pulmonary fibrosis (PF). Firstly, TCMSP, SwissTargetPrediction and SEA databases were used to screen the active components and potential targets of BHC. GeneCards Suite, CTD and TTD databases were used to retrieve the disease-related targets of PF. The disease-related targets were mapped to the potential targets of the compound to obtain the public targets, which were then imported into the STRING platform for topological analysis with Cytoscape software to obtain the key targets. KEGG enrichment analysis was performed through the DAVID platform. To verify the data, Masson staining and chest CT were used to clarify the collagen deposition and imaging of lung tissue, and Western blot and q-PCR experiments were used to clarify the protein expression and gene transcription of the relevant targets. A total of 206 potential targets of BHC, 487 targets of PF and 57 public targets were obtained. A total of 15 key targets, including TNF- $\alpha$ , MMP9 and p38, were screened out. Enrichment analysis suggested that TNF signaling pathway was the key pathway. Animal experiments showed that BHC could alleviate collagen deposition in lung tissue, reduce the fibrous grid shadow near the pleural tissue of mice lung tissue, and reduce the protein and mRNA con-

收稿日期:2023-11-20 接受日期:2024-05-16

基金项目:江苏省自然科学基金青年项目(BK20220236);江苏省卫生健康委科研项目(Z2023023);江苏省职业健康科研项目(JSZJ20233202);苏州市姑苏卫生人才计划(GSW2022080)

\*通信作者 E-mail:wenuhangkz@163.com

tents of MMP9, TNF and p38 in lung tissue of PF mice ( $P < 0.01$ ). This research reveals the mechanism of action of BHC in regulating PF through multiple components, multiple targets, and multiple pathways, which provides theoretical basis and scientific basis for the clinical application of BHC.

**Key words:** Bufe Huoxue capsule; pulmonary fibrosis; network pharmacology; TNF signaling pathway

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是以肺成纤维细胞活化成肌成纤维细胞并分泌细胞外基质为病理特征的慢性、不可逆的间质性肺部疾病<sup>[1]</sup>。该病是多种肺部疾病的终末期表现,即正常肺组织结构被破坏,取而代之的是异常修复的瘢痕组织<sup>[2]</sup>。PF的临床分型繁多,呈进行性发作,其中特发性PF是最常见一种类型,该疾病目前原因不明,生存期短,且无特效治疗药物<sup>[3]</sup>。PF发病率及死亡率正逐年上升,尤其是各种呼吸道病毒反复感染肺间质,使得该疾病更加趋向于年轻化,临床目前针对该疾病还存在较大的知识缺口。虽有吡非尼酮和尼达尼布两种药物被临床广泛接受,但是临床疗效并不尽如人意<sup>[4]</sup>。

PF属于祖国医学“肺痹”或“肺痿”等病范畴,出病初起,久咳致虚,以气虚为主,表现为“肺痹”;疾病持续发展,晚期气阴两虚,肺脏痿废不用已成“肺痿”<sup>[5]</sup>。久病咳喘,耗伤肺阴,发为肺热,反灼阴液,致使肺燥津枯,肺失濡养,发为肺痿。此即《素问·痿论篇》所说:“肺热叶焦,……则生痿躄也。”此病先因气虚,致下利、汗出,脏腑缺乏津液润养,因此,临床上以滋养肺阴治法治疗肺痿时兼顾补气。肺朝百脉,具有输布水谷精微的作用,热邪伤肺,气耗伤阴,则输布失司,脏腑失于濡养,而成痿证<sup>[6]</sup>。

补肺活血胶囊(Bufe Huoxue capsule, BHC),由黄芪、赤芍、补骨脂提取有效成分而成,临床广泛运用于肺部疾病。黄芪性甘微温,归脾、肺经,具有益卫固表、健脾补中之功;赤芍性苦微寒,归肝经,具有清热凉血、散瘀止痛之效;补骨脂性温,归肾、脾经,具有纳气平喘、补肾壮阳之功,三药共奏“补肺固肾、活血化瘀”之功。本研究通过网络药理学方法预测BHC抗PF的潜在作用机制,并通过动物实验验证网络药理学结果,丰富了中医药防治PF的理论基础,为BHC的临床运用提供研究依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

#### 1.1.1 主要试剂

博来霉素(国药准字H20055883,海正辉瑞制药有限公司);补肺活血胶囊(国药准字Z20030063,广东雷

允上药业有限公司);胎牛血清(美国Gibco公司,批号:16000-044);MMP9抗体(英国Abcam公司,批号:EP1254);P38抗体(英国Abcam公司,批号:EPR16587);TNF- $\alpha$ 抗体(英国Abcam公司,批号:EPR19147)。

#### 1.1.2 实验动物

雄性C57BL/6J小鼠(20~25g)50只,由苏州西山生物技术有限公司提供,许可证号:SCXK(沪)2019-0004,合格证号:201903602,伦理批号:2023伦动批045,于南京中医药大学SPF级别动物实验中心适应性饲养1周,温度控制在(22 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C,清洁饮食,定期更换垫料。

## 1.2 实验方法

### 1.2.1 获取公共靶点

分别通过TCMSP、SEA、SwissTargetPrediction三个数据库检索获得BHC的活性成分和潜在靶点;然后通过GeneCards、CTD、TTD三个数据库获取疾病相关靶点,检索词为“Pulmonary fibrosis”。排除重复,取两者靶点取交集,交集内靶点既往公共靶点<sup>[5]</sup>。

### 1.2.2 筛选核心靶点

将公共靶点信息导入STRING在线分析平台,最低置信度(minimum confidence)设置为0.9,排除游离靶点,绘制PPI图,并计算每个靶点的度值,手动计算公共靶点的平均度值,提出度值地域均值以下的靶点,剩余靶点作为核心靶点,并进行下一步分析。

### 1.2.3 构建网络图

将BHC和PF的公共靶点,BHC的活性成分以及活性成分和靶点的匹配信息输入到Cytoscape软件中,制作“药物-疾病-活性成分-靶点”的网络图。

### 1.2.4 富集分析

为了对核心靶点的功能进行描述和注释,以及探究其作用的生物学过程和信号通路。通过DAVID数据库将“1.2.2”中筛选出来的核心靶点进行富集分析,选择物种“Homo sapiens”。执行KEGG富集分析,筛选出BHC治疗PF的潜在作用信号通路( $P < 0.05$ )。

### 1.2.5 动物模型制备

将 50 只小鼠随机分为 5 组(10 只/组):空白组(control, Con)、模型组(model, Mod)、补肺活血胶囊低剂量组(Bufei Huoxue capsule in low dose, BHC-L; 1 g/(kg·d))、补肺活血胶囊低剂量组(Bufei Huoxue capsule in medium dose, BHC-M; 2 g/(kg·d))、补肺活血胶囊低剂量组(Bufei Huoxue capsule in high dose, BHC-H; 4 g/(kg·d)); 药物剂量根据临床用药体表面积换算,除 Con 组外,其余各组均进 PF 行模型制备。具体方法如下:2% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,固定小鼠头部及四肢,在助手的帮助下暴露气管,将雾化针插入气管距牙齿 1.5 cm 处,用力推动注射器,将博来霉素溶液(5 U/kg)雾化喷入双肺。造模后第 1 d 开始灌胃给药,Con 及 Mod 组予等量生理盐水灌胃,每日 1 次,连续 21 d,第 22 d 颈椎离断猝死小鼠,留取标本,保存备用。

### 1.2.6 小鼠胸部 CT

临床上 CT 是 PF 疾病重要的辅助诊断方式,因目前技术手段限制,本研究将通过监测小鼠肺部 CT 影像变化,探究 BHC 对博来霉素小鼠 PF 的治疗效果,其中小鼠是通过异氟烷吸入麻醉后再进行 CT 检查的,已明确,异氟烷不会对小鼠 PF 造成影响。

### 1.2.7 肺组织 Masson 染色

颈椎离断猝死小鼠后,立即取出的小鼠肺组织,将组织修剪为 2 mm × 2 mm × 2 mm 大小组织块,将组织块放入 4% 多聚甲醛中室温固定 12 h,随后进行乙醇梯度脱水,包埋,切片,Masson 染色,最后将载玻片置于显微镜下观察小鼠肺组织病理性变化。

### 1.2.8 肺组织 Western blot

通过组织总蛋白定量后,分别通过凝胶电泳、转膜、封闭、孵育抗体、曝光等操作,以  $\beta$ -Actin 为内参,半定量分析肺组织中特定蛋白。

### 1.2.9 Real-time qPCR

首先提取小鼠肺组织中总 RNA 并对其纯度进行测定,确定其质量符合后续实验。随后进行逆转录—扩增—上机运行。以 GAPDH 内参,采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  计算方法进行计算分析,本研究所涉及的基因引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,其序列参见表 1。

### 1.2.10 统计分析

所有数据符合正态分布,组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)和 Tukey 检验(样本量一致)以及 Bonferroni 检验(样本量不一致)。用

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

基因 Gene	引物序列(5'→3') Primer sequence (5'→3')
PRSS1	F: CATCCAAGTGAAGATTGGGGGA R: GGTCTTCTATTGAAGTTGGGG
MAPK14	F: TGACCCTTATGACCACTCCTTT R: GTCAGGCTCTCCACTCATCTAT
SCN5A	F: TGCTGAATAAGGGCAAAACCA R: GCTGAAGAGCGAATGTACCAAAA
BCL2	F: GCTACCGTCGTGACTTCGC R: CCCACCGAAGCTCAAAGAAGG
GSTP1	F: ATGCCACCATACACCATTGTC R: GGGAGCTGCCATACAGAC
GSTM1	F: ATACTGGGATACTGGAACGTCC R: ACTCAGGTTGTAACAGAGCAT
CASP3	F: CTCGCTCTGGTACGGATGTG R: TCCCATAAATGACCCCTTCATCA
JUN	F: TTCCTCCAGTCCGAGAGCG R: TGAGAAGGTCCGAGTTCCTGG
PTGS2	F: TTCCAATCCATGTCAAAACCGT R: AGTCCGGGTACAGTCACTT
ADRB2	F: ATGTCGGTTATCGTCTGGC R: GGTGTTAGTCTCGAAGCTTG
PPARG	F: GGAAGACCACTCGCATTCTT R: GTAATCAGCAACCATTGGGTCA
VEGFA	F: CTGCCGTCGATTGAGACC R: CCCCTCTTGTACCACTGTC
AKT1	F: ATGAACGACGTAGCCATTGTG R: TTGTAGCCAATAAAGGTGCCAT
MMP9	F: GCAGAGGCATCTTGTACCG R: TGATGTTATGATGCTCCACTTG
TNF	F: CAGGCGGTGCCTATGTCTC R: CGATCACCCGAAGTTCAGTAG

Graphpad Prism 8(version 8)软件对统计结果进行数据可视化制图, $P < 0.05$  表示有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 韦恩图

经过数据库检索共获得 BHC 相关靶点 206 个,PF 相关靶点 487 个,将 BHC 潜在的作用靶点映射到 PF 相关靶点中,获取 57 个共同靶点,并制成韦恩图(见图 1)。

### 2.2 网络图

通过方法“1.2.3”制作“药物-疾病-活性成分-靶点”网络图,图中共 84 个节点(见图 2)。拓扑学分析显示,集中度(network centralization)为 0.636,异质性(network heterogeneity)为 1.619,密度(network density)为 0.065。

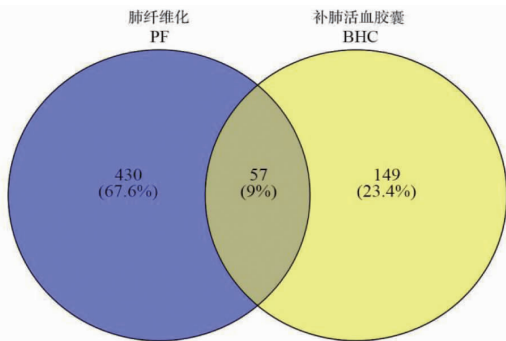


图 1 药物与疾病靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of drugs targets and diseases targets

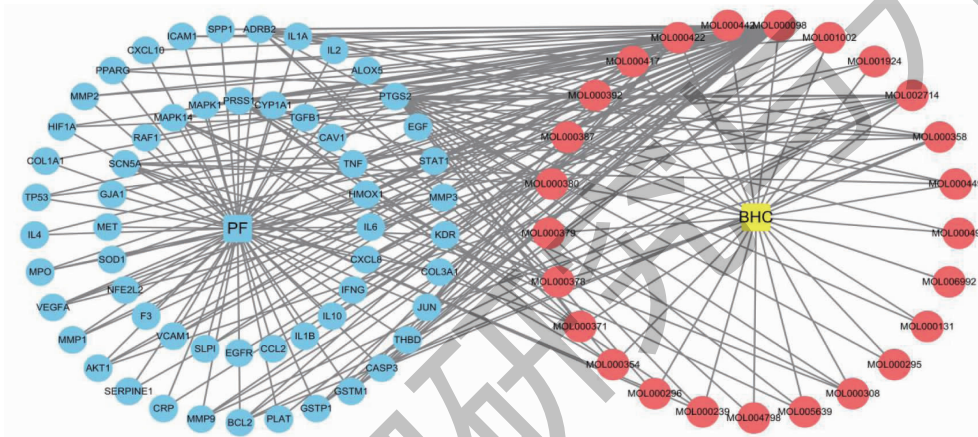


图 2 药物-疾病-活性成分-靶点网络图

Fig. 2 The network diagram of drug -disease-active ingredient-target

注:左侧节点表示作用靶点;右侧节点表示活性成分。Note:The left node represents the targets,the right node represents the active ingredients.

### 2.3 富集分析

将“1. 2. 1”中获取的 57 个公共靶点导入 STRING 在线分析平台,通过度值筛选出 15 个核心靶点(见图 3)。通过 DAVID 平台对核心靶点进行

KEGG 富集分析,结果提示,BHC 作用条目中差异性最大的是 TNF 信号通路(见图 4),通过观察信号通路图发现, p38 和 TNF- $\alpha$  等可能是药物作用的主要靶点(见图 5)。

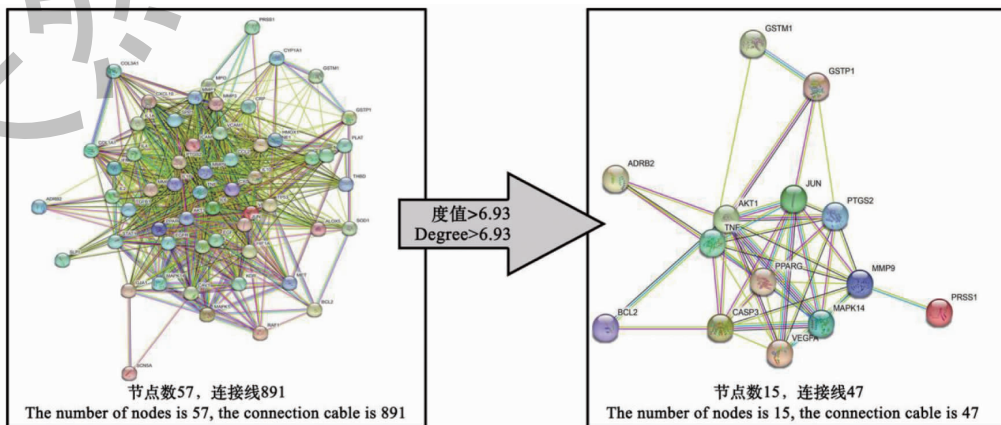


图 3 核心靶点筛选

Fig. 3 Core target screening

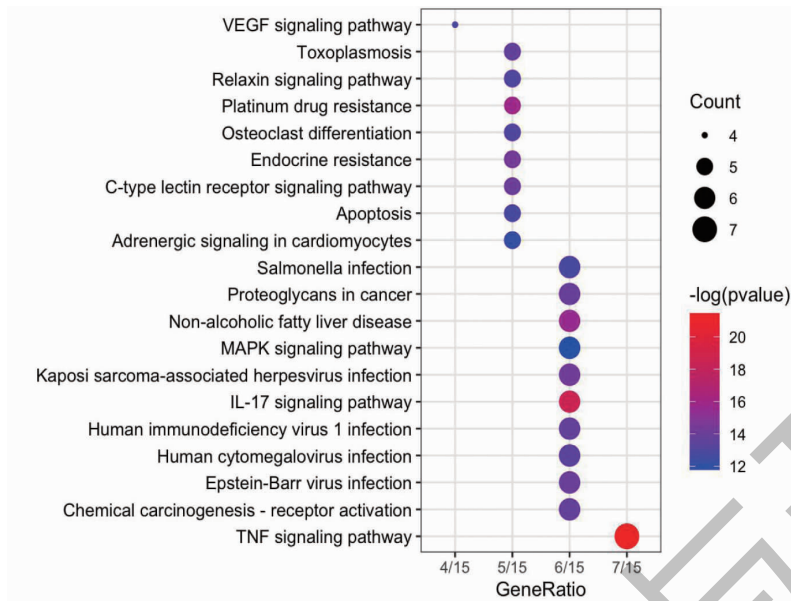


图4 核心靶点富集分析(前20)

Fig. 4 Enrichment analysis of core targets (top 20)

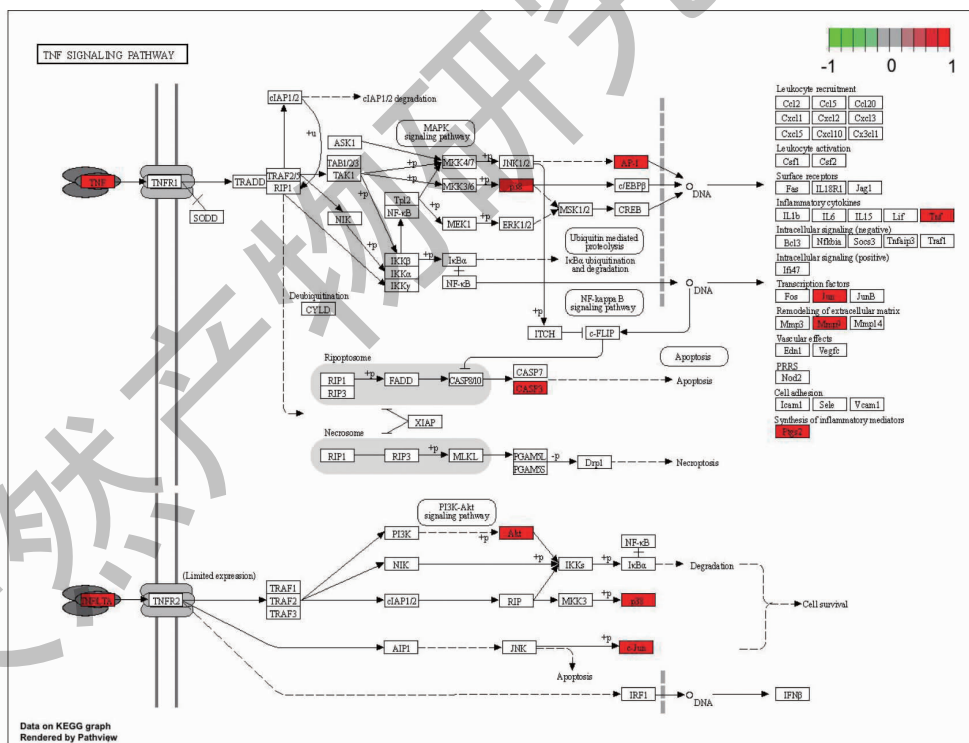


图5 TNF 信号通路

Fig. 5 TNF signaling pathway

## 2.4 BHC 对小鼠 PF 的改善作用

Masson 染色提示,经博来霉素诱导后的小鼠肺组织出现明显蓝色胶原沉积,随着 BHC 浓度的增加,胶原沉积逐渐缓解,肺组织结构逐渐恢复正常。

通过 CT 成像观察小鼠肺组织纤维化情况发现其变化趋势与 Masson 染色结果平行(见图 6)。上述从病理学和影像学说明 BHC 能够缓解博来霉素诱导的小鼠 PF。

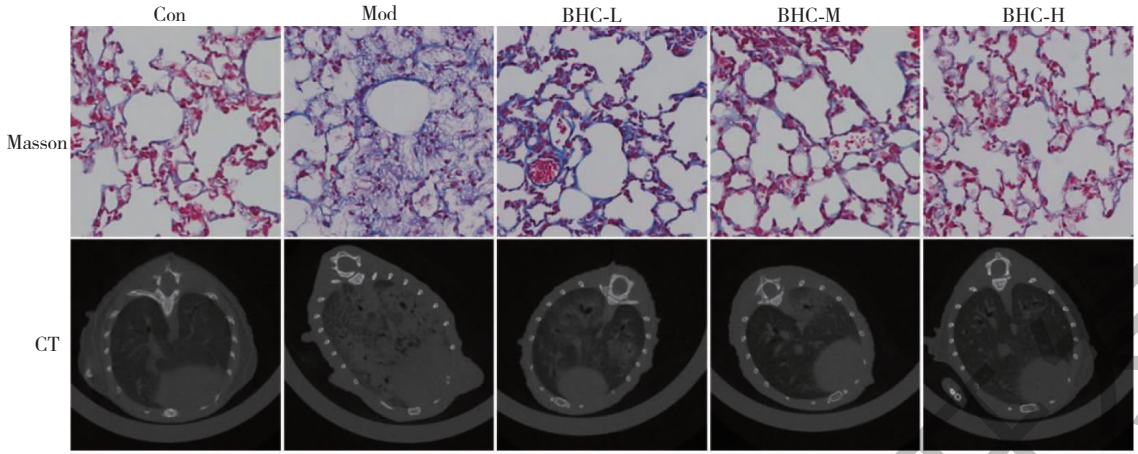


图6 小鼠肺组织病理学和影像学改变

Fig. 6 Pathological and imaging changes of mouse lung tissue

2.5 BHC 对 TNF 信号通路的影响

通过 RT-qPCR 检测小鼠肺组织中网络药理学筛选出的核心靶点基因转录情况,发现 p38 (MAPK14)、VEGFA、PTGS2、MMP9、TNF、PGAM5、GSTM1 等基因转录存在差异(见图 7)。然后通过 Western blot 验证对应蛋白表达情况,结果提示除 p38、MMP9 及 TNF- $\alpha$  蛋白表达组间有显著性差异,其余蛋白无显著性差异(见图 8)。由图 5 可知,

p38、MMP9 及 TNF- $\alpha$  均为 TNF 信号通路中上下游节点蛋白。进一步验证 BHC 调控的生物学过程主要是 TNF 信号通路。

3 讨论与结论

肺痿之为病,必有久病咳喘之肺虚,肺气亏虚,脏腑功能失调,肺主一身之气,血脉运行不利,加之脾虚湿盛,终致痰凝瘀血,反向加重肺虚之证,形成恶性循环,这是临床 PF 病情进展不可逆的中医病

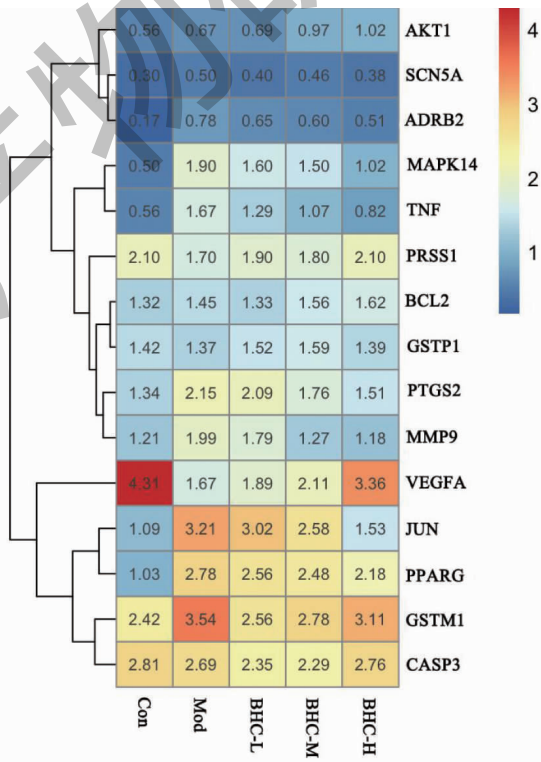


图7 核心靶点 PCR 结果

Fig. 7 The PCR results of core targets

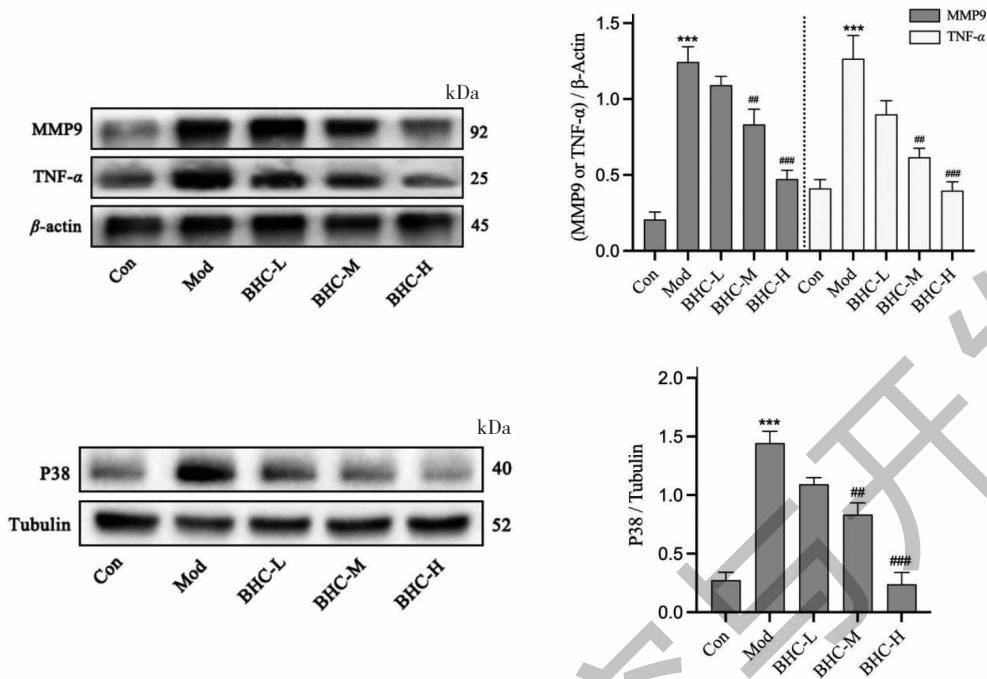


图8 BHC对核心靶点蛋白表达的调控

Fig. 8 Regulation of BHC on protein expression at core targets

注:与 Con 相比, \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ;与 Mod 相比, ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$ 。Note: \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs Con; ##  $P < 0.01$ ; ###  $P < 0.001$  vs Mod.

机。气虚为 PF 发病的始动因素,随着疾病的进展,在疾病的终末期淤血不可避免。《内经》明言:“血实宜决之,气虚宜掣引之”。BHC 正是以此法为治疗大法和理论基础行进潜药组方。

上述研究发现,BHC 通过 p38、MMP9 及 TNF- $\alpha$  靶点干预 TNF 信号通路发挥抗 PF 功能。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是在 20 世纪 70 年代由 E. A. Carswell 及其研究团队发现的<sup>[7]</sup>,直到 1958 年才被具体细化定义,即有单核巨噬细胞合成并分泌物的 TNF 命名为 TNF- $\alpha$ ,后续科学家逐渐研究发现其他细胞也可产生 TNF,包括 NK 细胞及 T 淋巴细胞。研究表明,TNF- $\alpha$  密切参与局部组织的炎症反应,主要是因为其可以促进以 NLRP3 小体为代表的炎症物质产生,诱导肺成纤维细胞的激活和细胞外基质的分泌<sup>[8,9]</sup>。同时,TNF- $\alpha$  还能扩大炎性损伤,表现在 TNF- $\alpha$  能单独或协同补体 C3A、C5A,起到细胞毒作用,综上所述,TNF- $\alpha$  在 PF 的形成和发展中起到至关重要的作用<sup>[10,11]</sup>。MMPs 是一种锌离子依赖的主要功能是降解 ECM 的蛋白酶<sup>[12]</sup>,于 1961 年首次被发现后,陆续发现多种同家族蛋白酶。MMP9 正常条件下活性很低,蛋白激活

后,主要负责 ECM 的降解,已经证实,MMP9 在 PF 患者肺组织中活性明显增加,在肺泡灌洗液中含量明显增多,主要原因是为了适应性消除 ECM 分泌带来的不良影响<sup>[13-15]</sup>。近几年发现多种生物学过程与 PF 疾病的形成有关,其中与细胞凋亡和细胞周期关系密切的 p38 蛋白越来越受到关注。该合成于 II 型肺泡上皮细胞、单核肺巨噬细胞和内皮细胞内的 p38,通过介导炎性细胞浸润、成纤维细胞分化等过程参与 PF 形成的多个环节<sup>[16]</sup>。通过对近几年的相关文献阅读发现,p38 介导 PF 的过程主要有以下几点:第一,众所周知,TGF- $\beta$  是 PF 形成的关键分子,p38 通过促进 TGF- $\beta$  的合成,诱导肺泡上皮细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),与成纤维细胞的激活,参与 PF 的形成过程。第二,p38 调节 NF- $\kappa$ B 蛋白的活性,参与 PF 的发病过程。NF- $\kappa$ B 是由 Rel 蛋白家族 p65 和 p50 亚基组成的一种 DNA 结合蛋白<sup>[17]</sup>,是真核细胞中非常重要的转录调节因子,NF- $\kappa$ B 可通过促进炎症基因和 TGF- $\beta$  基因的转录,参与 PF 早期肺泡炎免疫反应的调节<sup>[18]</sup>。第三,p38 在成纤维细胞的增殖和分化、细胞外基质沉积中起着关键的作用<sup>[17]</sup>,在成活化的

肌纤维细胞中,p38 通过促进 MMPs 的 mRNA 转录而参与 PF 细胞外基质的分解过程<sup>[19,20]</sup>。

通过上述分析可以看出,在本研究中存在差异性表达的三个蛋白(TNF- $\alpha$ 、MMP-9、p38)都是存在于 TNF 信号通路中的上下游节点,且这三个蛋白的表达都与 PF 的发生发展关系密切。涉及到 PF 的分子生物学变化的多个方面和信号通路。由此可以看出,中药干预的特点,即多靶点,多途径作用。同时各个途径之间关系密切,互相影响,互相调控。也体现了中药作用的整体观念。本研究中,发现三个蛋白(TNF- $\alpha$ 、MMP-9、p38)的变化趋势都是在模型组中存在明显的高表达,随着剂量的改变,蛋白表达也存在梯度性变化,及存在浓度梯度依赖性。实验部分不仅为我们后续研究指明了方向,同时也验证了我们前面网络药理学部分的富集分析结果的科学性。

本研究中涉及的 BHC 是以活血化瘀为主要治疗大法。由于疾病的罕见性和病因的复杂性,目前关于 PF 最新的流行病学资料相对较少。但临床发现其发病率正明显上升,可能是因为新型冠状病毒长期存在,多次感染等因素,反复刺激肺间质。尽管目前新冠肺炎的治疗取得了显著进展,但对于此类患者的远期后遗症,尤其是 PF 的治疗,仍存在相当多的问题需要解决。众所周知,PF 是很多肺部疾病包括慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),支气管扩张以及肺气肿等疾病缓慢发展的最终结果。在 PF 发生的初期,主要是由气滞血瘀,气血运行不畅,肺失濡养所导致,该阶段特点为起病急,周期短,易控制。因此早期的治疗应以活血化瘀为主,益气养阴为辅的治疗策略;PF 终末期患者,气虚喘促,表卫不固,娇脏之肺更易受外邪侵袭,该阶段特点为病程慢,周期长,难回逆,此阶段应以益气养阴为主,活血化瘀为辅的治疗策略。本研究所涉及的动物模型符合 PF 的初期急性发病阶段,治法上应以活血化瘀为主,与 BHC 的功效相互契合,侧面揭示了 BHC 的有效性与科学性,也为本课题组后续研究提供了方向。

#### 参考文献

- 1 Wu H, Yu Y, Huang H, et al. Progressive pulmonary fibrosis is caused by elevated mechanical tension on alveolar stem cells[J]. *Cell*, 2020, 180:107-121.
- 2 Chen X, Xu H, Hou J, et al. Epithelial cell senescence in-

- duces pulmonary fibrosis through Nanog-mediated fibroblast activation[J]. *Aging*, 2019, 12:242-259.
- 3 Yao C, Guan X, Carraro G, et al. Senescence of alveolar type 2 cells drives progressive pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203:707-717.
- 4 Spagnolo P, Kropski JA, Jones MG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: disease mechanisms and drug development[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222:107798.
- 5 Peng WP, Xu Y, Han D, et al. To explore the mechanism of Chenpi in the treatment of pulmonary pibrosis based on network pharmacology and experimental verification[J]. *Chin Med Pharmacol Clin* (中药药理与临床), 2021, 37:103-111.
- 6 Liu M, Liao JB, Wang WX, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis according to treating Yangming meridian for flaccidity[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中华中医药学刊), 2018, 36:1414-1416.
- 7 Deng L, Feng J, He CS, et al. Oleanolic acid inhibit tumor necrosis factor alpha-induced inflammatory cytokines production of synovial cells and its mechanism[J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2018, 30:1138-1142.
- 8 Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11:2127.
- 9 Wree A, McGeough MD, Inzaugarat ME, et al. NLRP3 inflammasome driven liver injury and fibrosis: roles of IL-17 and TNF in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 67:736-749.
- 10 Gong B, Guo D, Zheng C, et al. Complement C3a activates astrocytes to promote medulloblastoma progression through TNF- $\alpha$ [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19:159.
- 11 Luo S, Xu H, Gong X, et al. The complement C3a-C3aR and C5a-C5aR pathways promote viability and inflammation of human retinal pigment epithelium cells by targeting NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24:493.
- 12 Wu GQ, Wang YH, Liu G. Research progress of matrix metalloproteinases in pulmonary fibrosis[J]. *J Clin Pulm Med* (临床肺科杂志), 2020, 25:1096-1099.
- 13 Yu S, Liu L, Lv B, et al. Inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by bone marrow-derived mesenchymal stem cells might be mediated by decreasing MMP9, TIMP-1, INF- $\gamma$  and TGF- $\beta$ [J]. *Cell Biochem Funct*, 2015, 33:356-366.
- 14 Li G, Jin F, Du J, et al. Macrophage-secreted TSLP and MMP9 promote bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 366:10-16.