

基于网络药理学研究升陷汤治疗肺纤维化的作用机制

刘馨媛^{1,2}, 贾一凡², 朴元林²

¹延边大学, 吉林 延吉

²中国医学科学院北京协和医院中医科, 北京

收稿日期: 2022年4月22日; 录用日期: 2022年5月19日; 发布日期: 2022年5月26日

摘要

目的: 为了挖掘升陷汤的有效成分、预测其潜在功能靶标, 通过网络药理学探讨升陷汤治疗肺纤维化的作用机制。方法: 利用TCMSP数据库筛选升陷汤活性成分及其作用的潜在靶点; 通过GeneCards数据库检索与肺纤维化疾病相关的靶点; 将疾病相关靶点映射到化合物潜在靶点中, 获取药物-疾病共同靶点, 并将信息导入Cytoscape4.7.0软件和STRING在线分析平台分别制作网络图和PPI图, 再进行KEGG和GO富集分析。结果: 共筛选出69个活性成分以及101个关键靶点, 涉及PI3K-Akt signaling pathway、Fluid shear stress and atherosclerosis、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications等信号通路。结论: 网络药理学研究揭示升陷汤可通过多成分-多靶点-多途径共同调控肺纤维化的物质基础和作用机制, 为升陷汤的临床应用提供了理论基础和科学依据。

关键词

升陷汤, 肺纤维化, 网络药理, 作用机制

The Mechanisms of Sheng Xian Tang against Pulmonary Fibrosis: A Network Pharmacology-Based Study

Xinyuan Liu^{1,2}, Yifan Jia², Yuanlin Piao²

¹Yanbian University, Yanji Jilin

²Department of Traditional Chinese Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing

Received: Apr. 22nd, 2022; accepted: May 19th, 2022; published: May 26th, 2022

Abstract

Background: To investigate the main compounds, the underlying functional targets and the mechanism of Sheng Xian Tang (upraise the sunken decoction, SXT) formula treating pulmonary fibrosis (PF) through network pharmacology analysis. **Methods:** The main compounds and targets of SXT were mainly collected from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). PF relating targets were collected from the GeneCards databases. Subsequently, targets were mapped into the compounds to obtain a compound-disease complex, and then employ STRING online analysis platform and Cytoscape4.7.0 software to generate protein-protein interaction (PPI) networks. Then the related pathways and correlation analysis were explored by the Kyoto Encyclopedia and Genomes (KEGG) and Gene Ontology (GO) analysis. **Results:** The database results showed that there were 69 active compounds in SXT, and 101 targets were screened out for PF treatment. Network analysis indicated that the main targets of the main active components of SXT were target genes such as PI3K-Akt, Fluid shear stress and atherosclerosis, and AGE-RAGE signaling pathways. PI3K-Akt signaling pathway, Fluid shear stress and atherosclerosis, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications and HIF-1 signaling pathway, etc. **Conclusions:** This study helped to validate the material basis and underlying mechanism of SXT for treating PF in a multi-components, multi-targets, and multi-pathways pattern. Additionally, this study provides a theoretical basis and scientific proof for the reasonable application of SXT in the clinical practice for PF.

Keywords

Sheng Xian Tang, Pulmonary Fibrosis, Network Pharmacology, Mechanism

Copyright © 2022 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

肺纤维化(pulmonary fibrosis)是以成纤维细胞的过度增生及细胞外基质过度沉积为主的一种慢性、进行性纤维化的间质性肺病疾病[1]。流行病学调查显示,每10万人中有2.9至42.7人感染此病[2]。从确诊开始的平均生存期为2~3年,目前缺乏有效治疗手段,预后较差[3]。中医药凭借其多方位、多靶点、多机制,毒副作用小等特点,对肺纤维化的防治中起着重要作用,并在改善患者肺功能、延缓肺纤维化进程、降低死亡率方面具有明显优势[4]。临床研究表明,升陷汤用于治疗肺纤维化的疗效肯定[5] [6]。由于升陷汤为复方,其中药有效成分复杂多样,治疗肺纤维化的药理机制尚不明了。本研究利用网络药理学,通过绘制各种靶点网络图,确定升陷汤有效成分及作用机理,以探讨其治疗肺纤维化的作用机制,为今后的临床研究提供思路 and 方向。

2. 材料与方法

2.1. 升陷汤所含活性成分的收集与靶点预测

本研究采用中药系统药理学数据库与分析平台[7] (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/index.php>),以黄芪、升麻、柴胡、知母、

桔梗为关键词检索获取升陷汤的活性成分，筛选活性成分条件为口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 [8]，运用 TCMSP 数据库靶点预测模型对活性成分的作用靶点进行预测。

2.2. 肺纤维化相关靶点检索

利用“pulmonary fibrosis”为关键词，在 GeneCards 数据库平台[9]疾病基因数据库 (<http://www.genecards.org/>)进行检索与筛选，并利用 UniProt 数据库[10] (Universal Protein, <http://www.uniprot.org/>)数据库将所得靶点进行统一规范。

2.3. 蛋白互作网络的构建及关键靶点的筛选

为探索靶点蛋白之间的相互作用，把升陷汤治疗肺纤维化的相关作用靶点上传至在线 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)。将物种(organism)设置为“Homo sapiens”，构建蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络。并将互作图中信息保存为 tsv 格式导入 Cytoscape3.7.0 软件[11]，构建疾病-靶点网络图。

2.4. 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集可视化分析

将网络互作得到的药物-疾病共同靶点基因进行 GO 生物功能注释及 KEGG 通路富集分析，并利用 R4.0.3 分别以柱形图和高级气泡图进行可视化。利用 Cytoscape3.7.0 软件制作升陷汤治疗肺纤维化预测靶点的“靶点-通路”网络图。

3. 结果

3.1. 升陷汤活性成分及靶点

检索 TCMSP 数据库，通过 OB 和 DL 参数筛选后，共收集到与黄芪相关的活性成分 20 个，与升麻相关的活性成分 17 个，与柴胡相关的活性成分 17 个，与知母相关的活性成分 15 个，与桔梗相关的活性成分 7 个，合并删除重复值后获得 69 个活性成分(如表 1 所示)。从 TCMSP 数据库中的 Related Targets 预测得到成分相关靶点，将靶点预测结果合并后去除重复值，共获得 203 个靶点。

Table 1. Candidate compounds SXT values and molecular information

表 1. 升陷汤部分候选药效成分信息

Mol ID	Mol Name	drug	Mol ID	Mol Name	drug
MOL001645	Linoleyl acetate	ChaiHu	MOL011991	23-epi-26-deoxyactein_qt	ShengMa
MOL002776	Baicalin	ChaiHu	MOL011999	24-epi-acerinol	ShengMa
MOL004598	3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	ChaiHu	MOL012011	25-o-acetylcimigenol-3-o-beta-d-glc(1-2)beta-d-xylopyranoside_qt	ShengMa
MOL004609	Areapillin	ChaiHu	MOL012023	7,8-didehydrocimigenol	ShengMa
MOL013187	Cubebin	ChaiHu	MOL012040	Norkhelloside	ShengMa
MOL004624	Longikaurin A	ChaiHu	MOL012052	Tuberosine A	ShengMa
MOL004628	Octalupine	ChaiHu	MOL012053	cimicifugic acid	ShengMa
MOL004644	Sainfuran	ChaiHu	MOL012055	cimicifugoside_qt	ShengMa

Continued

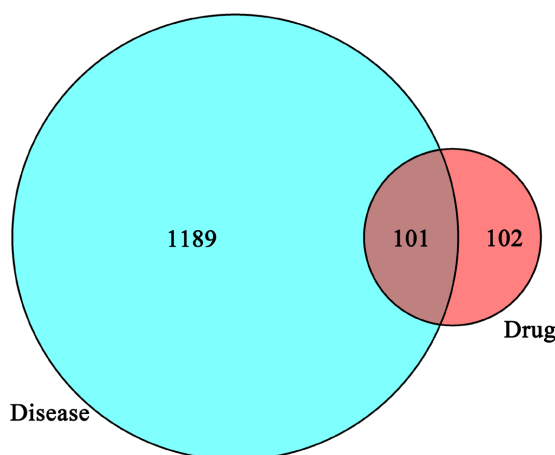
MOL004648	Troxeutin	ChaiHu	MOL012062	cimigenol	ShengMa
MOL004653	(+)-Anomalin	ChaiHu	MOL012073	methylcimicifugoside_qt	ShengMa
MOL004702	saikosaponin c_qt	ChaiHu	MOL012078	visamminol	ShengMa
MOL004718	α -spinasterol	ChaiHu	MOL012081	(20r,24r)-24,25-epoxy-3-beta-(beta-d-xylopyranosyloxy)-9,19-cyclolanost-7-ene-16,23-dione_qt	ShengMa
MOL000490	petunidin	ChaiHu	MOL001924	paeoniflorin	ShengMa
MOL000211	Mairin	HuangQi	MOL001925	paeoniflorin_qt	ShengMa
MOL000239	Jaranol	HuangQi	MOL000359	sitosterol	ShengMa
MOL000296	hederagenin	HuangQi	MOL001677	asperglaucide	ZhiMu
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	HuangQi	MOL003773	Mangiferolic acid	ZhiMu
MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	HuangQi	MOL004373	Anhydroicaritin	ZhiMu
MOL000374	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside	HuangQi	MOL004489	Anemarsaponin F_qt	ZhiMu
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	HuangQi	MOL004492	Chrysanthemaxanthin	ZhiMu
MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O- β -D-glucoside	HuangQi	MOL004497	Hippeastrine	ZhiMu
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofuranof[3,2-c]chromen-3-ol	HuangQi	MOL004514	Timosaponin B III_qt	ZhiMu
MOL000387	Bifendate	HuangQi	MOL004528	Icariin I	ZhiMu
MOL000392	formononetin	HuangQi	MOL004540	Anemarsaponin C_qt	ZhiMu
MOL000398	isoflavanone	HuangQi	MOL004542	Anemarsaponin E_qt	ZhiMu
MOL000417	Calycosin	HuangQi	MOL000546	diosgenin	ZhiMu
MOL000433	FA	HuangQi	MOL000631	coumaroyltyramine	ZhiMu
MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	HuangQi	MOL005996	2-O-methyl-3-O- β -D-glucopyranosyl platycogenate A	JieGeng
MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucoside	HuangQi	MOL000006	luteolin	JieGeng
MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	HuangQi	MOL000098	quercetin	ChaiHu、HuangQi
MOL001689	acacetin	JieGeng	MOL000354	isorhamnetin	ChaiHu、HuangQi
MOL004355	Spinasterol	JieGeng	MOL000422	kaempferol	ChaiHu、HuangQi、ZhiMu
MOL006026	dimethyl 2-O-methyl-3-O- α -D-glucopyranosyl platycogenate A	JieGeng	MOL000449	Stigmasterol	ChaiHu、ShengMa、ZhiMu

Continued

MOL006070	robinin	JieGeng	MOL000483	(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxy-phenyl)ethyl]acrylamide	ShengMa、ZhiMu
MOL004580	cis-Dihydroquercetin	JieGeng			

3.2. 肺纤维化相关靶点检索

检索 Genecards 疾病数据库, 得到肺纤维化靶点为 5148 个, 经筛选后得到相关靶点 1290 个。然后将 203 个成分靶点与 1290 个肺纤维化疾病靶点进行韦恩图绘制, 得到 101 个交集靶点(如图 1 所示), 即为中药活性成分作用于疾病的相关靶点。交集靶点详细的基因(如表 2 所示), 其中包括丝裂原活化蛋白激酶(MAKP)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-2、IL-6)等。



注: 蓝色圆圈为肺纤维化靶点, 红色圆圈为升陷汤药物靶点。

Figure 1. Venn diagram between SXT compound targets and PF relating targets

图 1. 升陷汤药物靶点和肺纤维化靶点韦恩图

Table 2. Detailed information of 101 potential targets between PF and SXT

表 2. 肺纤维化和升陷汤 101 个交集靶点详细信息

序号	基因	序号	基因	序号	基因	序号	基因
1	PTGS1	27	CYP1A1	52	TOP1	77	CXCL2
2	PTGS2	28	ICAM1	53	RAF1	78	PPARA
3	PGR	29	SELE	54	SOD1	79	CRP
4	NR3C2	30	VCAM1	55	HIF1A	80	CXCL10
5	ADRB2	31	ALOX5	56	ERBB2	81	SPP1
6	PLAU	32	GSTP1	57	CAV1	82	RUNX2
7	CHRM3	33	PSMD3	58	MYC	83	IGFBP3
8	CHRM1	34	INSR	59	F3	84	IGF2
9	SCN5A	35	GSTM1	60	GJA1	85	CD40LG
10	NOS2	36	SLPI	61	IL1B	86	IRF1
11	ESR1	37	MMP3	62	CCL2	87	SLC6A4

Continued

12	PPARG	38	EGFR	63	CXCL8	88	KDR
13	MAPK14	39	VEGFA	64	NOS3	89	MET
14	PRSS1	40	CCND1	65	HSPB1	90	IL4
15	RELA	41	BCL2L1	66	IL2	91	FASN
16	IKBKB	42	FOS	67	PLAT	92	FASLG
17	AKT1	43	CDKN1A	68	THBD	93	MDM2
18	BCL2	44	MMP2	69	SERPINE1	94	MCL1
19	TNFSF15	45	MMP9	70	COL1A1	95	TYR
20	JUN	46	MAPK1	71	IFNG	96	CD14
21	CASP3	47	IL10	72	IL1A	97	LBP
22	MAPK8	48	EGF	73	MPO	98	NR3C1
23	MMP1	49	IL6	74	NFE2L2	99	CAT
24	STAT1	50	NFKBIA	75	PARP1	100	ABCC2
25	HMOX1	51	CASP8	76	COL3A1	101	MTOR
26	CYP3A4						

3.3. PPI 网络分析及关键靶点的筛选

在 STRING 在线数据平台上输入 101 个共同靶点基因, 分析后得到 PPI 网络(如图 2 所示), 图中含有 51 个节点和 1921 条互动边, 平均节点度为 38, 其中 101 个节点代表升陷汤和肺纤维化的共同靶点基因, 这些可能是升陷汤治疗肺纤维化的潜在靶点。并通过 R4.0.3 将 PPI 网络核心基因以柱状图进行可视化(如图 3 所示), 筛选得到 30 个关键基因, 包括白细胞介素-6 (IL-6, Degree = 87)、血管内皮生长因子 A (VEGFA, Degree = 81)、蛋白激酶 1 (AKT1, Degree = 80)等。

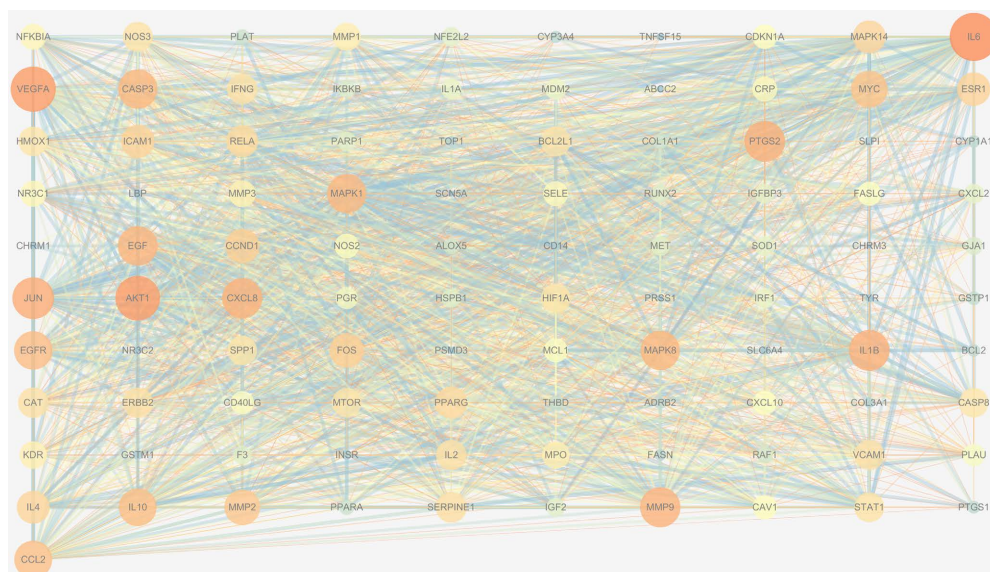


Figure 2. Network connection of 101 meeting targets genes in SXT

图 2. 升陷汤作用的 101 个共同靶点网络关系图

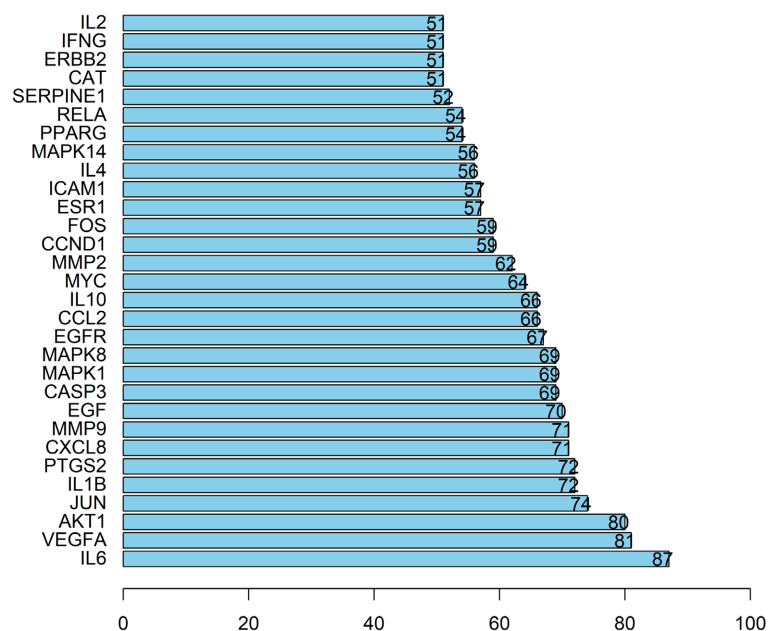


Figure 3. Column of the volatile compounds in SXT for treating PF
图 3. 升降汤活性成分抗肺纤维化核心靶点信息柱状图

3.4. GO 富集分析结果

对 101 个共同作用靶蛋白进行 GO 生物功能注释, 利用 R4.0.3 分别对前 20 个条目进行可视化分析, 得到 GO 富集分析柱状图(如图 4 所示), 其中纵坐标表示富集条目, 横坐标表示富集个数; 得到 GO 富集分析气泡图(如图 5 所示), 其中纵坐标表示富集条目, 横坐标表示基因比率。

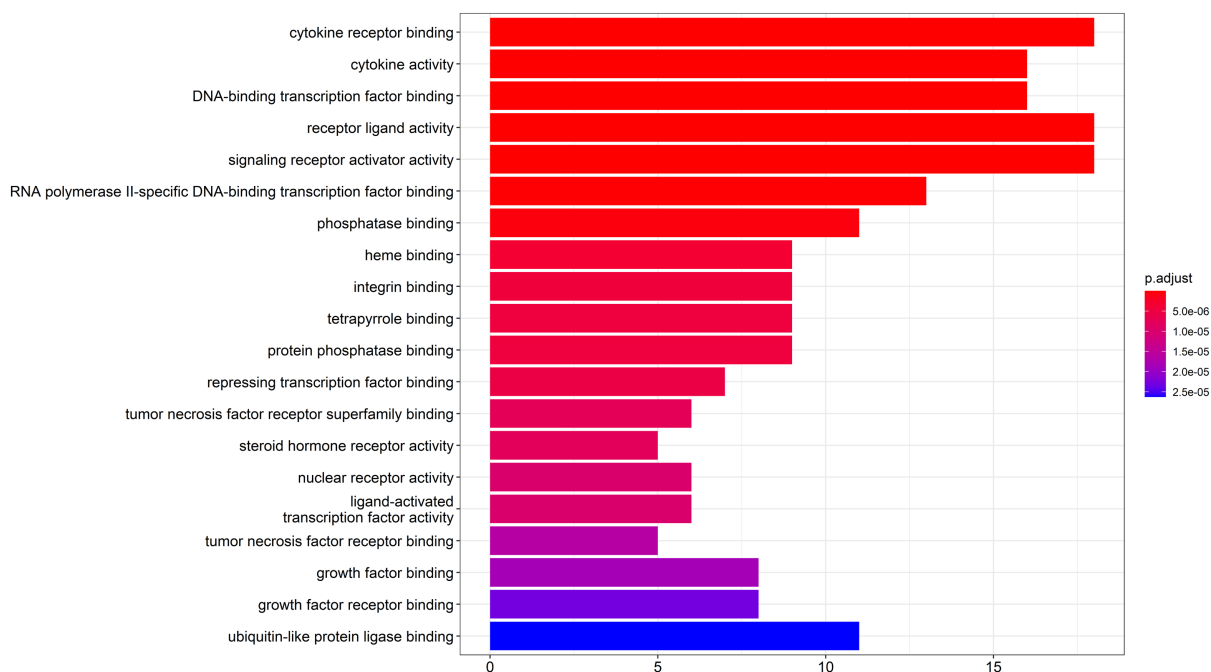


Figure 4. Columns of GO enrichment analysis of the main volatile targets in SXT
图 4. 升降汤主要作用靶点 GO 柱状图

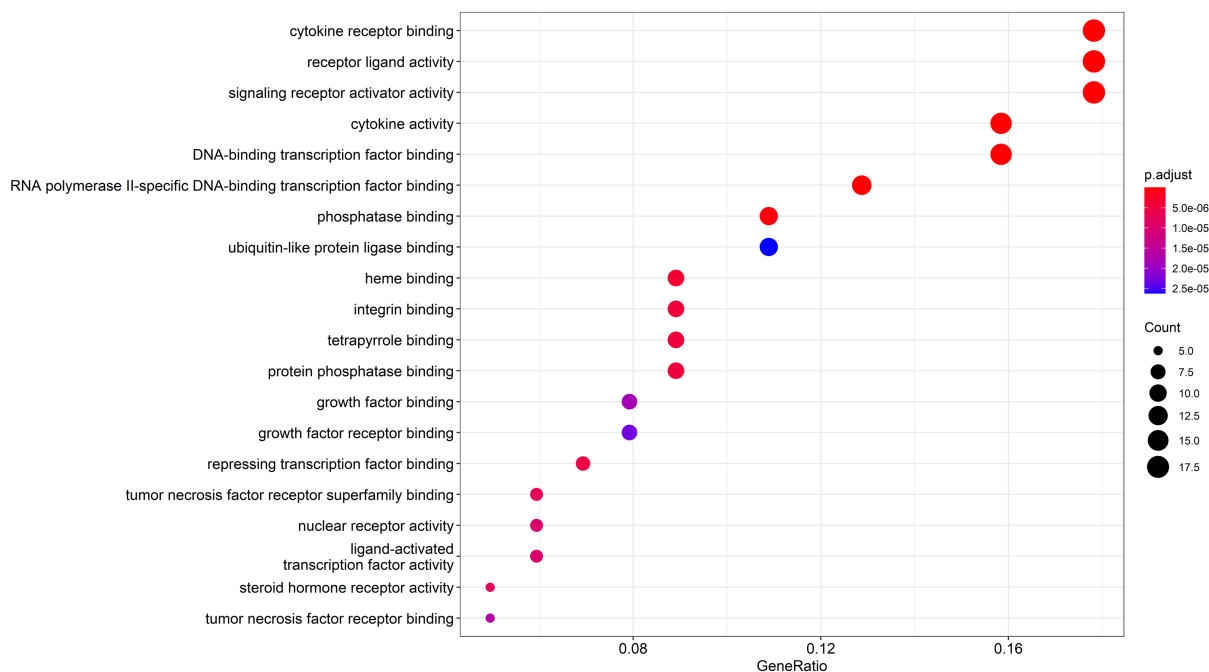


Figure 5. Bubble of GO enrichment analysis of the main volatile targets in SXT

图 5. 升降汤主要作用靶点 GO 气泡图

3.5. KEGG 通路富集分析结果

对 101 个共同作用靶蛋白进行 KEGG 富集分析后，到 147 条 KEGG 通路，根据 P 值升序排列，选取前 20 条通路，利用 R4.0.3 进行可视化分析，得到 KEGG 富集分析柱状图(如图 6 所示)，以及 KEGG 富

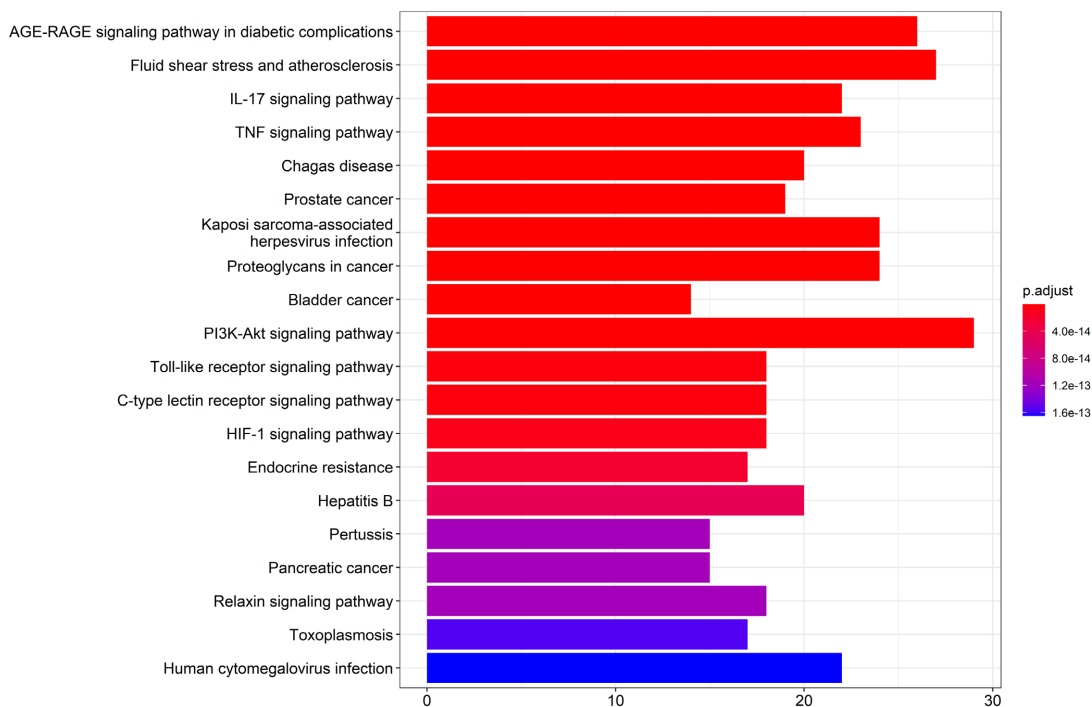


Figure 6. Columns of KEGG enrichment analysis of the main volatile targets in SXT

图 6. 升降汤主要作用靶点 KEGG 富集分析柱状图

集分析气泡图(如图 7 所示),可以看出,101 个共同靶点显著富集于多条与肺纤维化相关的通路上,其共同靶点主要富集于 PI3K-Akt signaling pathway、Fluid shear stress and atherosclerosis、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications 等相关信号通路上。

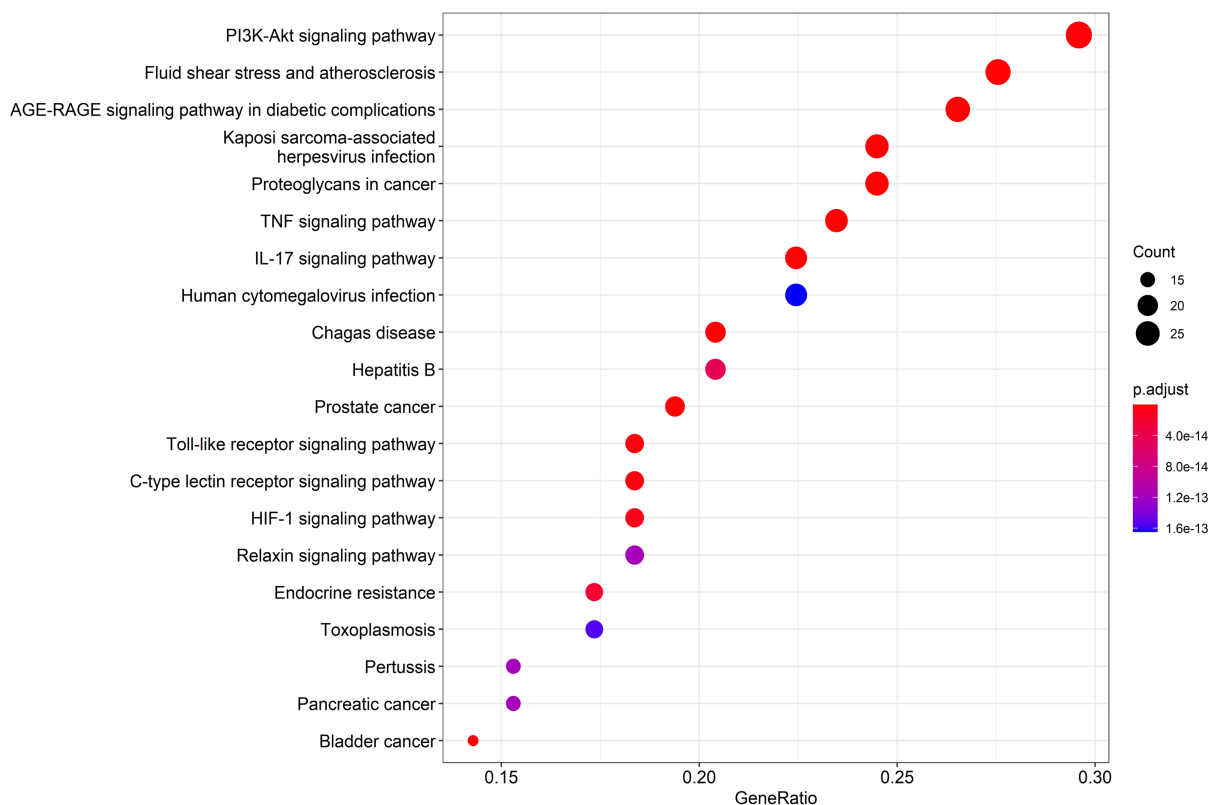


Figure 7. Bubble of KEGG enrichment analysis of the main volatile targets in SXT

图 7. 升降汤主要作用靶点 KEGG 富集分析气泡图

3.6. 构建靶点 - 通路图

将得到的通路条目、靶点信息导入 Cytoscape 4.7.0 软件,绘制得到靶点 - 通路图(如图 8 所示),其中绿色代表通路,蓝色代表靶点,形状越大代表富集越显著。其中核心靶点主要有: MAPK14、RELA、AKT1、BCL2、JUN、CASP3、MAPK8 等。

4. 讨论

4.1. 药物活性成分分析

中医理论中,肺纤维化属于“肺痹”“肺痿”等病范畴[12],病位在肺,涉及脾肾,气虚、痰瘀、血瘀为其关键病机,属本虚标实之证,中医临床上主要分为肺肾气虚、肺脾两虚、气虚血瘀、痰阻肺络,当以标本兼顾,以补肺益肾健脾为主,兼以活血通络、化湿祛痰为治疗原则[13]。升降汤出自张锡纯《医学衷中参西录》,由黄芪、知母、柴胡、桔梗、升麻组成,为治疗胸中大气下陷证的代表方[14]。临床观察显示,升降汤能改善患者肺功能以及血清指标[15]。药理实验研究表明,黄芪注射液具有黄芪含有的黄芪总苷、生物碱及多糖等成分对肺纤维化具有控制作用,且能改善 T 细胞功能,纠正机体紊乱状况,有效扩张血管,并促进排痰等,动物实验表明黄芪注射液能下调 TNF- α 和 TGF- β 1 表达,抑制肺泡上皮细

有阳性表达[28]。张旭辉等[4]通过动物实验验证升陷汤可通过降低肺纤维化大鼠肺组织 α -SMA、TGF- β 1、Smad2 蛋白的表达, 提高 SP-D 及 Smad7 蛋白的表达, 减轻肺纤维化大鼠肺组织炎性细胞浸润程度, 减少胶原纤维沉积, 抑制纤维增生, 发挥抗肺纤维化的作用。肺纤维化患者血清瘦素、VEGF 的高表达, 且表达水平之间的呈现较弱的正相关相关性, 提示这两种细胞因子可能在肺纤维化的发生发展中具有互相协同的促进作用[29]。肺纤维化患者血清中 TGF- β 1、SATA1 表达水平升高, 通过相关性分析发现患者血清中 TGF- β 1、SATA1 水平与炎症指标、肺功能、血气分析、HRCT 等临床指标间有一定的相关性[30]。

本研究共获得 KEGG 通路 147 条, 富集结果显示, 升陷汤治疗肺纤维化主要涉及以下几个信号通路: PI3K-Akt signaling pathway、Fluid shear stress and atherosclerosis、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、HIF-1 signaling pathway 等。PI3K-Akt 通路参与细胞的增殖调控, 在促进细胞生长、抑制细胞凋亡方面起重要作用, 活化的 Akt 激活 mTOR、HIF-1 α 参与肺纤维化, 且与其他通路协同作用促进肺纤维化的形成[31]。有学者研究报道 TGF β 1/Smads 信号通路中的 Smads 蛋白介导了 TGF β 1 的胞内信号转导, 激活纤连蛋白(fibronectin, FN)和胶原等肺纤维化相关靶基因的转录使 FN、COL I 和 COL III 等细胞外基质蛋白表达增加, 大量 ECM 沉积, 使肺泡结构受到破坏, 导致纤维化的发生发展[32] [33]。VEGF/VEGFR2 信号通路是 VEGF 信号通路中的主要信号通路, 可促进血管内皮细胞的增殖、迁移、分化, 同时抑制其凋亡, 新生的血管为成纤维细胞合成细胞外基质和胶原纤维提供营养物质, 最终加重纤维化[19]。Wnt/ β -catenin 信号通路是一种进化保守的通路, 有调节细胞发生、器官发育、干细胞增殖分化等作用[34]。有研究表明, 肺纤维化患者肺组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路活性增加, 进而引起肺泡上皮细胞、成纤维细胞异常增殖并促进其分泌胶原纤维[35], 因此抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可能会抑制肺纤维化的发展, 促进肺组织的正常修复, 在肺纤维化进程中起着重要作用。

中医网络药理学方法有助于阐释中药复方的组合规则和网络调节效果, 并为药物研发策略提供思路[36]。本研究为升陷汤多成分、多靶点的复杂性以及多途径的交叉性的作用机制提供了科学依据和线索, 为升陷汤的后续深入的研究提供了重要理论依据和研究方向, 其预测结果还待进一步实验验证。然而, 本研究尚存在以下局限性: 网络药理学预测结果受限于已有的数据库的收录范围、更新节点; 研究未将升陷汤中各味药的剂量、煎煮时间且在煎煮时药物的变化对药效的影响纳入分析。

综上所述, 升陷汤治疗肺纤维化的主要成分可能是黄芪甲苷、槲皮素、黄芪多糖等, 涉及到的关键通路有 PI3K-Akt signaling pathway、Fluid shear stress and atherosclerosis、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、HIF-1 signaling pathway 等多条通路, 与细胞周期、细胞凋亡、炎症反应等多个生物学过程相关。

基金项目

北京协和医院科研基金资助项目(ZC201906581)。

参考文献

- [1] Spagnolo, P., Molyneaux, P.L., Bernardinello, N., *et al.* (2019) The Role of the Lung's Microbiome in the Pathogenesis and Progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 5618. <https://doi.org/10.3390/ijms20225618>
- [2] 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>
- [3] Kottmann, R.M., Hogan, C.M., Phipps, R.P., *et al.* (2009) Determinants of Initiation and Progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*, **14**, 917-933. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01624.x>
- [4] 张旭辉, 刘喜平, 等. 升陷汤对肺纤维化大鼠肺组织 α -平滑肌肌动蛋白、肺表面活性蛋白 D 及 TGF- β 1/Smads

- 通路蛋白表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(4): 63-68.
- [5] 郝伟欣, 董振华. 升陷汤加味治疗结缔组织病合并肺间质纤维化体会[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(8): 707-709.
- [6] 马桂琴. 运用“象”思维辨治结缔组织病继发肺间质纤维化[J]. 中医杂志, 2013, 54(10): 884-885.
- [7] Ru, J., Li, P., Wang, J., *et al.* (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [8] Xu, X., Zhang, W., Huang, C., *et al.* (2012) A Novel Chemometric Method for the Prediction of Human Oral Bioavailability. *International Journal of Molecular Sciences*, **13**, 6964-6982. <https://doi.org/10.3390/ijms13066964>
- [9] Safran, M., Dalah, I., Alexander, J., *et al.* (2010) GeneCards Version 3: The Human Gene Integrator. *Database (Oxford)*, baq020. <https://doi.org/10.1093/database/baq020>
- [10] (2019) UniProt: A Worldwide Hub of Protein Knowledge. *Nucleic Acids Research*, **47**, D506-D515. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1049>
- [11] Otasek, D., Morris, J.H., Bouças, J., *et al.* (2019) Cytoscape Automation: Empowering Workflow-Based Network Analysis. *Genome Biology*, **20**, 185. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1758-4>
- [12] 赵文清, 郑敏宇. 特发性肺纤维化的中西医治疗进展[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 402-405.
- [13] 李想, 常虹, 石松利, 等. 肺纤维化的中医病机及中医药治疗研究进展[J]. 中药药理与临床, 2021(1): 240-247.
- [14] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2009: 82.
- [15] 杨胜利, 胡寒飞. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期用升陷汤加味治疗的效果[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(16): 139-141.
- [16] 蔡琳, 李理, 江丹. 黄芪注射液对肺纤维化小鼠肺组织上皮-间质转分化的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(28): 3087-3089+103.
- [17] 袁晓梅, 高新愿, 杨小花. 黄芪注射液治疗特发性肺纤维化的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(6): 35-36.
- [18] 黄霖晗, 韩佳, 徐昌君, 等. 黄芪甲苷对肺纤维化小鼠 α -SMA、I型和III型胶原表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(1): 47-50.
- [19] 栾智华, 张东坡, 刘必旺, 等. 黄芪甲苷对肺纤维化小鼠 VEGF/VEGFR2 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1611-1613.
- [20] 杜全宇, 柳雨娟, 朱万婷, 等. 黄芪多糖对肺纤维化大鼠 mTOR、p-S6、 α -SMA 的影响[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(1): 13-17.
- [21] 管淑红, 王智刚, 朱煜明, 等. 柴胡皂甙 D 对肺纤维化小鼠上皮-间质转化的干预作用及机制研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(22): 2913-2916.
- [22] Zhang, F., Zhan, Q., Gao, S., *et al.* (2014) Chemical Profile- and Pharmacokinetics-Based Investigation of the Synergistic Property of Platycodonis Radix in Traditional Chinese Medicine Formula Shengxian Decoction. *Journal of Ethnopharmacology*, **152**, 497-507. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.01.033>
- [23] 张智琳, 梁迪思, 孔祥照, 等. 加用引经药桔梗对社区获得性肺炎患者炎症指标的影响[J]. 中医临床研究, 2019, 11(16): 77-79.
- [24] 陈将, 章小敏, 叶爱菊, 等. 槲皮素抗肺纤维化的分子机制研究[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(5): 666-669.
- [25] Veith, C., Drent, M., Bast, A., *et al.* (2017) The Disturbed Redox-Balance in Pulmonary Fibrosis Is Modulated by the Plant Flavonoid Quercetin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **336**, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.10.001>
- [26] 许火龙, 聂磊, 李春玉, 等. 槲皮素抗纤维化机制的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2021, 38(3): 70-73.
- [27] 熊红, 江汉华, 杨开云. 银杏叶提取物对肺纤维化模型大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(8): 2063-2064.
- [28] 董洪亮, 刘乃国, 苗双, 等. 1,25-(OH)₂D₃ 对肺纤维化大鼠中 PI3K、AKT、mTOR 表达的影响及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(19): 1-6.
- [29] 李欣展. 血清 VEGF、Leptin 水平与特发性肺纤维化的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
- [30] 崔园园. 特发性肺纤维化患者血清 TGF- β 1、STAT1 表达水平及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2019.
- [31] 刘玲, 何振华. PI3K/Akt 信号通路与肺纤维化[J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45(6): 80-84.
- [32] Rahimi, R.A. and Leof, E.B. (2007) TGF-Beta Signaling: A Tale of Two Responses. *Journal of Cellular Biochemistry*, **102**, 593-608. <https://doi.org/10.1002/jcb.21501>

-
- [33] Cook, B.D., Ferrari, G., Pintucci, G., *et al.* (2008) TGF-beta1 Induces Rearrangement of FLK-1-VE-cadherin-beta-catenin Complex at the Adherens Junction through VEGF-Mediated Signaling. *Journal of Cellular Biochemistry*, **105**, 1367-1373. <https://doi.org/10.1002/jcb.21935>
- [34] 李琼, 郭丹, 加慧, 等. 灵菌红素对小鼠肺纤维化及其对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 解剖科学进展, 2020, 26(1): 105-108.
- [35] Chen, X., Shi, C., Meng, X., *et al.* (2016) Inhibition of Wnt/ β -Catenin Signaling Suppresses Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis by Attenuating the Expression of TGF- β 1 and FGF-2. *Experimental and Molecular Pathology*, **101**, 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2016.04.003>
- [36] Li, S. and Zhang, B. (2013) Traditional Chinese Medicine Network Pharmacology: Theory, Methodology and Application. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **11**, 110-120. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60037-0](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60037-0)