

基于 TGF- β 1/Smads 信号通路探究灯盏花乙素对博来霉素诱导小鼠肺纤维化的改善机制

丘圆圆¹, 秦会平², 王昌明², 葛润³, 胡小文⁴, 陈小伊¹

(1. 玉林市红十字会医院呼吸与危重症医学科三区, 广西 玉林 537000; 桂林医科大学附属桂林市人民医院, 2. 呼吸与危重症医学科; 3. 全科医学科; 4. 重症医学科, 广西 桂林 541000)

【摘要】目的: 探讨灯盏花乙素(SCU)对博来霉素(BLM)诱导小鼠肺纤维化改善情况,并基于转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smads 信号通路分析 SCU 的潜在作用机制。**方法:** 通过气管内注射 BLM 构建肺纤维化小鼠模型,并将小鼠分为空白组、SCU 组、BLM 组、BLM+SCU 组。对应干预 21 d 后,观察各组小鼠的生长状态、肺组织病理改变、炎症因子水平、肺纤维化标志物蛋白表达及 TGF- β 1、Smad2、Smad3 和 Smad7 的 mRNA 水平。**结果:** 与空白组、SCU 组小鼠比较, BLM 组小鼠的肺泡炎症评分、肺纤维化评分和肺组织白细胞介素 6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、羟脯氨酸(HYP)水平、 α -SMA、Collagen I、Fibronectin 蛋白表达、TGF- β 1、Smad2/3/7 的 mRNA 水平均升高($P<0.05$); BLM+SCU 组小鼠上述指标均低于 BLM 组($P<0.05$)。**结论:** SCU 对 BLM 诱导小鼠肺纤维化有改善作用,还能改善肺组织炎症反应,其改善机制可能与下调 TGF- β 1/Smads 通路有关。

【关键词】 肺纤维化; 灯盏花乙素; 转化生长因子- β 1; Smads; 炎症反应

【中图分类号】 R285.5 **【文献标志码】** A

Exploration on the mechanism of scutellarin improving bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice based on TGF- β 1/Smads signaling pathways

QIU Yuan-yuan¹, QIN Hui-ping², WANG Chang-ming², GE Run³, HU Xiao-wen⁴, CHEN Xiao-yi¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine III, Red Cross Hospital of Yulin City, Yulin 537000; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 3. Department of General Medicine; 4. Department of Critical Care Medicine, Guilin People's Hospital Affiliated to Guilin Medical University, Guilin 541000, Guangxi, China)

【Abstract】Objective: To explore the improvement effect of scutellarin (SCU) on bleomycin (BLM)-induced pulmonary fibrosis in mice and to analyze potential action mechanism of SCU based on transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/Smads signaling pathways. **Methods:** The models of pulmonary fibrosis mice were constructed by intratracheal injection of BLM, and they were divided into blank group, SCU group, BLM group and BLM+SCU group. After 21 d of intervention, growth status, pathological changes of lung tissues, levels of inflammatory factors, expressions of pulmonary fibrosis markers proteins and mRNA levels of TGF- β 1, Smad2, Smad3 and Smad7 in different groups were observed. **Results:** Compared with blank group and SCU group, scores of alveolar inflammation and pulmonary fibrosis, levels of interleukin -6 (IL-6), IL-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α) and hydroxyproline (HYP), expressions of α -SMA, Collagen I and Fibronectin proteins in lung tissues, mRNA levels of TGF- β 1 and Smad2/3/7 were increased in BLM group ($P<0.05$). The above indexes in BLM+SCU group were all lower than those in BLM group ($P<0.05$). **Conclusion:** SCU can improve BLM-induced pulmonary fibrosis and inflammatory response of lung tissues in mice. The improvement mechanism may be related to the down-regulation of TGF- β 1/Smads pathways.

【Key words】 Pulmonary fibrosis; Scutellarin; Transformation growth factor- β 1; Smads; Inflammatory response

肺纤维化是因长期肺部损伤引发的进行性发展肺间质组织异质性疾病,原本柔软的肺部组织逐渐被疤痕硬块替代,使肺部弹性变差、组织变硬,最终导致肺功能减弱,对多个系统造成危害^[1]。肺纤维化是多种间质性肺病进展至后期的病理改变,任何可引起间质性肺部改变因素均可成为肺纤维化的病

因,虽然目前还未有纤维化肺部疾病的详细流行病学统计数据,但在临床接诊中这类患者的数量正在逐年增加。虽然肺纤维化无法完全逆转,但是通过对原发病的早期干预可在一定程度上缓解纤维化进展。目前已有大量研究^[2-4]表明中医治疗可减轻肺纤维化患者的临床症状,如植物提取物双氢青蒿素能减轻肺纤维化小鼠肺泡炎症和肺纤维化程度,提示中药在治疗肺纤维化中有较大的潜在应用价值。传统中药发挥治疗疾病的效果与其中含有的有效药用成分有关,灯盏花乙素(SCU)也称为野黄芩苷,是灯盏花素的主要成分。有研究^[5]表明灯盏花素可以通过抑制转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)/Smad2 通路实现抗肝纤维化作用,还能对肾纤维化大鼠的肾损伤起保护作用^[6]。本课题组前期研究表明,SCU 可减缓成纤维细胞向肌成纤维细胞转化和降低 TGF- $\beta 1$ 诱导的人胚肺成纤维标志物表达,但其对肺纤维化的作用机制尚不清楚,还需要深入探究。因此,本研究构建小鼠动物模型探讨 SCU 对小鼠肺纤维化的影响及其潜在作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 8~12 周雄性 C57BL/6 小鼠,18~22 g,购于湖南斯克莱景达实验动物有限公司(SCXK 桂 2013-0001),饲养环境温度 20~26 ℃、湿度 40%~70%,人工光照/黑暗各 12 h,自由饮食饮水,购回后适应性饲养 1 周,实验过程中对动物的处置符合实验动物伦理学要求。

1.1.2 试剂和仪器 灯盏花乙素(SCU)、羟甲基纤维素钠(美国 Sigma),盐酸博来霉素(翰辉制药有限公司),兔抗鼠 Fibronectin、 α -SMA、Collagen I、GAPDH 抗体(英国 Abcam),白细胞介素 6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和羟脯氨酸(HYP)检测试剂盒(艾美捷科技有限公司),荧光定量 PCR 仪、蛋白转膜系统(美国伯乐公司),多功能酶标仪(伯腾公司)。

1.2 方法

1.2.1 肺纤维化小鼠模型构建和分组干预 采用 2%戊巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔注射麻醉小鼠,暴露小鼠气管,使用无菌注射器将盐酸博来霉素(5 mg/kg)于小鼠气管软骨环间隙进针,注射完毕后立即直立小鼠并旋转使 BLM 在小鼠肺部均匀分布,缝合小鼠肌肉和皮肤,常规消毒伤口,于恒温灯下复苏,小鼠复苏后随机处死 2 只小鼠,分离肺组织并做 HE 染色观察,若肺组织出现支气管结构模糊、上皮细胞坏死、间质周围有炎症细胞浸润的病理表

现,提示小鼠肺纤维化模型构建成功,将其记作建模组。同时设置气管注射等体积生理盐水(20 μ L)的小鼠作为阴性对照组,余下操作与建模组相同。将建模组小鼠分为 BLM 组和 BLM+SCU 组,将阴性对照组小鼠分为空白组、SCU 组,于术后次日,SCU 组、BLM+SCU 组小鼠灌胃 SCU(90 mg/kg),空白组、BLM 组小鼠灌胃等体积的羟甲基纤维素钠(约 20 μ L),连续 21 d,实验期间自由饮食饮水。

1.2.2 小鼠生长状态观察 观察记录小鼠的生长状态,如小鼠的精神状态、食欲变化、活动耐力等。

1.2.3 HE 染色观察肺组织病理变化 小鼠生长状态观察完毕后,麻醉处死小鼠,快速分离小鼠肺组织,将右肺组织置于冻存管中,置于-80 ℃环境保存;左肺组织用滤纸擦净血液后,置于 4%多聚甲醛中固定,经脱水、透明、石蜡包埋、切片、复水,进行伊红-苏木素染色,再经脱水、透明后中性树脂封片,显微镜下($\times 100$)观察肺泡炎症、肺组织纤维化情况。肺泡炎症评分:1 分为无炎症,2、3、4 分分别为炎性浸润范围 $<20\%$ 、 $20\% \sim 50\%$ 、 $>50\%$ 。采用 Ashcroft 评分标准进行小鼠肺纤维化评分^[7]。

1.2.4 炎症因子和 HYP 检测 将一部分右肺组织匀浆,经离心后收集上清液,使用酶联免疫吸附法检测上清液中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 HYP 水平。

1.2.5 免疫印迹检测肺纤维化标志蛋白表达 提取右肺组织总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,经凝胶电泳、PVDF 转膜、5%脱脂奶粉封闭 2 h,加入兔抗鼠 α -SMA、Collagen I、Fibronectin、GAPDH 一抗,4 ℃孵育过夜,加入二抗,室温孵育 2 h,ECL 化学显影,采集图像。

1.2.6 RT-qPCR 检测肺组织 TGF- $\beta 1$ 、Smad2/3/7 的 mRNA 水平 提取右肺总 RNA,使用第一链 cDNA 合成试剂盒合成 cDNA 作为 RT-qPCR 扩增模板,95 ℃ 10 min,(95 ℃ 20 s、55 ℃ 20 s、72 ℃ 20 s)40 环,GAPDH 作为内参基因, $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算目标基因的 mRNA 水平。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析(one-way ANOVA),后两两比较用 Bonferroni 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠生长状态情况

空白组、SCU 组食欲、精神状态、活动状态良好且毛发光亮;BLM 组食欲、精神状态、活动状态不佳且毛发稀疏无光泽,活动后出现呼吸急促症状;

BLM+SCU 组小鼠食欲、精神状态、毛发光泽、活动后急促症状有改善。

2.2 各组小鼠肺组织病理变化

空白组、SCU 组小鼠的肺组织无炎症、纤维化损伤;BLM 组小鼠肺组织有炎性浸润、肺泡结构不完整且纤维间隔增厚;BLM+SCU 组小鼠肺组织炎性浸润、肺泡结构损伤情况较 BLM 组小鼠有所改善。见图 1。

BLM 组小鼠的肺泡炎症评分和肺纤维化评分均高于空白组($P<0.05$),BLM+SCU 组小鼠的肺泡炎症评分和肺纤维化评分均低于 BLM 组($P<0.05$),空白组、SCU 组小鼠的肺泡炎症评分和肺纤维化评分无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。

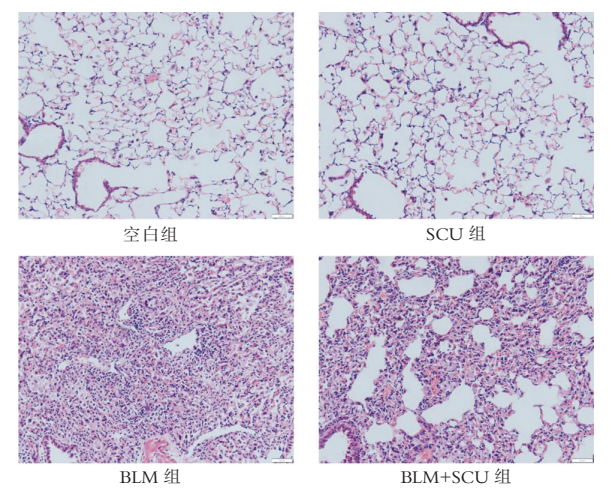


图 1 各组小鼠肺组织病理变化(HE,×100)

表 1 各组小鼠肺泡炎症评分和肺纤维化评分($n=6,\bar{x}\pm s$,分)

组别	肺泡炎症评分	肺纤维化评分
空白组	1	0
SCU 组	1	0
BLM 组	3.15±0.33 ^①	7.36±0.58 ^①
BLM+SCU 组	2.07±0.26 ^②	5.52±0.42 ^②

① $P<0.05$,与空白组比较;② $P<0.05$,与 BLM 组比较。

2.3 各组小鼠肺组织炎症因子和 HYP 水平比较

BLM 组肺组织 IL-6、IL-1β、TNF-α 和 HYP 水平均高于空白组($P<0.05$),BLM+SCU 组肺组织 IL-6、IL-1β、TNF-α 和 HYP 水平均低于 BLM 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组小鼠肺组织炎症因子和 HYP 水平比较($\bar{x}\pm s,n=6$)

组别	IL-6(pg/μg)	IL-1β(pg/μg)	TNF-α(pg/μg)	HYP(μg/mg)
空白组	20.36±2.66	26.14±3.08	46.08±3.81	0.82±0.07
SCU 组	20.14±2.94	25.88±3.30	44.72±4.09	0.81±0.05
BLM 组	68.15±3.75 ^①	81.04±5.82 ^①	89.14±4.05 ^①	2.21±0.10 ^①
BLM+SCU 组	43.61±4.02 ^②	54.49±4.60 ^②	62.72±3.65 ^②	1.53±0.09 ^②

① $P<0.05$,与空白组比较;② $P<0.05$,与 BLM 组比较。

2.4 各组小鼠肺纤维化标志蛋白表达比较

BLM 组肺组织 α-SMA、Collagen I 和 Fibronectin 蛋白表达均高于空白组($P<0.05$),BLM+SCU 组肺组织 α-SMA、Collagen I 和 Fibronectin 蛋白表达均低于 BLM 组($P<0.05$)。见表 3。

2.5 各组小鼠肺组织 TGF-β1/Smads 信号通路相关因子 mRNA 水平比较

BLM 组小鼠的肺组织 TGF-β1、Smad2/3/7 的 mRNA 水平均高于空白组($P<0.05$),BLM+SCU 组小鼠的肺组织 TGF-β1、Smad2/3/7 的 mRNA 水平均低于 BLM 组($P<0.05$),空白组、SCU 组小鼠的肺组织 TGF-β1、Smad2/3/7 的 mRNA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 3 各组小鼠肺纤维化标志蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s,n=6$)

组别	α-SMA	Collagen I	Fibronectin
空白组	0.33±0.05	0.24±0.04	0.45±0.06
SCU 组	0.32±0.06	0.22±0.06	0.43±0.07
BLM 组	0.84±0.05 ^①	0.79±0.05 ^①	1.12±0.08 ^①
BLM+SCU 组	0.59±0.07 ^②	0.51±0.06 ^②	0.72±0.05 ^②

① $P<0.05$,与空白组比较;② $P<0.05$,与 BLM 组比较。

表 4 各组小鼠肺组织 TGF-β1/Smads 信号通路相关因子 mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s,n=6$)

组别	TGF-β1	Smad2	Smad3	Smad7
空白组	1.02±0.05	1.01±0.04	1.05±0.06	1.01±0.05
SCU 组	1.01±0.05	1.03±0.05	1.03±0.07	1.02±0.06
BLM 组	2.59±0.10 ^①	3.21±0.17 ^①	2.88±0.13 ^①	2.34±0.18 ^①
BLM+SCU 组	1.81±0.13 ^②	2.17±0.14 ^②	1.92±0.15 ^②	1.59±0.11 ^②

① $P<0.05$,与空白组比较;② $P<0.05$,与 BLM 组比较。

3 讨论

肺纤维化主要特征表现为纤维细胞异常增殖、细胞外基质过度沉积及肺间质瘢痕形成,破坏肺组织结构和功能^[8]。目前治疗肺纤维化主要采取药物治疗,可分为抗纤维化、糖皮质激素、免疫抑制剂以及抗氧化等方式,虽然表现出良好的治疗效果,但同时也伴随相应的毒副反应,影响患者的治疗依从性。中药相比于西药而言毒副作用更少,其中含有的生物活性成分在许多疾病治疗中表现出较好的潜在治疗价值,故中药活性成分作用机制越来越受到科研工作者的重视。灯盏花中有效活性成分灯盏花素具有较广泛的生物功能,灯盏花素是包括 SCU 在内的多种成分的混合物,SCU 在抗炎、抗氧化和抗癌方面表现出潜在的疗效^[9]。

BLM 可以诱导 DNA 断裂,产生自由基,诱导氧化应激反应,引起细胞坏死或凋亡,诱导炎症反应

和纤维化,故常将 BLM 作为肺纤维化动物模型的诱导剂。本研究将 SCU 应用于 BLM 诱导的肺纤维化小鼠,观察小鼠生长状态和肺组织的病理变化发现,BLM 诱导下小鼠表现出食欲明显下降、精神状态萎靡、毛发稀疏无光泽、活动耐力较差且活动后呼吸急促并且肺组织有炎性浸润、肺泡结构不完整且纤维间隔增厚,给予 SCU 干预下的小鼠在生长状态方面和肺部病理变化方面均有明显改善,与文献^[10]研究结果一致,说明 SCU 干预可以改善 BLM 诱导所致小鼠肺纤维化和炎性浸润情况。

持续炎症反应、纤维蛋白降解受阻等异常情况均可使肺泡上皮细胞处于持续损伤状态,这种状态可引起成纤维细胞增殖异常,并向肌成纤维细胞转化,促进细胞外基质发生异常沉积,取代正常的肺泡上皮细胞,最终导致肺纤维化^[11]。本研究结果发现,BLM 诱导小鼠肺泡炎症评分和肺组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平较健康小鼠明显升高,而 SCU 干预后小鼠的上述炎症指标呈现出明显降低趋势,与文献^[12]研究结果一致,说明 SCU 干预可以通过降低促炎因子水平来改善 BLM 诱导的小鼠肺部炎症反应。HYP 是蛋白质和多肽前体的重要组成部分,胶原蛋白的过度沉积是纤维化疾病的主要特征,HYP 是胶原蛋白所特有的一种氨基酸,故 HYP 也是肺纤维化标志物之一。 α -SMA 能与肌球蛋白结合形成肌原纤维,构成平滑肌收缩的结构基础,可以辅助诊断纤维化疾病。Collagen I 是广泛分布于机体的胶原蛋白,是细胞外基质的主要成分,在纤维化过程中成纤维细胞会分泌大量的胶原蛋白,导致 Collagen I 过量累积,使组织发生纤维化。Fibronectin 也是一种细胞外基质蛋白,可通过促进细胞外基质沉积、调节细胞极性/分化/生长影响肝、肺纤维化。本研究结果显示,BLM 诱导小鼠肺组织 HYP 水平和 α -SMA、Collagen I、Fibronectin 蛋白表达升高,而 SCU 干预后小鼠的上述指标呈现出明显降低趋势,说明 SCU 干预可以通过降低肺纤维化标志物蛋白表达来改善 BLM 诱导的小鼠肺纤维化进程。

有研究^[13]表明 SCU 可以通过抑制 NF- κ B/NLRP3 介导的炎症来改善肺纤维化,TGF- β 1/Smads 通路是参与多种生理、病理过程的重要通路,其中就包括细胞外基质合成和炎症反应,抑制 TGF- β 1/Smads 通路可以减少纤维化沉积以缓解肝纤维化进展^[14]和肺纤维化^[15]。TGF- β 1、Smad2/3/7 均为 TGF- β 1/Smads 通路的重要成分,在炎症反应中 TGF- β 1 可由免疫细胞分泌,TGF- β 1 又能促进

免疫细胞活化和迁移,进而调节炎症进程,在炎症初期有加速炎症部位修复的作用,TGF- β 1 持续表达升高也可引起炎症反应持续存在,引发慢性炎症,同时 TGF- β 1 还能促进细胞外基质合成与沉积促进纤维化进程^[16-17]。本研究发现 BLM 诱导下的小鼠肺组织 TGF- β 1、Smad2/3/7 的 mRNA 水平较健康小鼠明显升高,而 SCU 干预后小鼠的 TGF- β 1、Smad2/3/7 的 mRNA 水平呈现出明显降低趋势,与文献^[18]研究结果趋势相似,说明 SCU 干预对 BLM 所致小鼠肺炎症反应、纤维化进程的改善作用可能与抑制 TGF- β 1/Smads 通路活性有关。

综上,SCU 对 BLM 诱导小鼠肺纤维化有改善作用,还能改善肺组织炎症反应,其改善机制可能与下调 TGF- β 1/Smads 通路有关,但 SCU 是通过何种途径或方式作用于 TGF- β 1/Smads 通路还需要更深入研究。

参考文献

- [1] Koudstaal T, Funke-Chambour M, Kreuter M, *et al.* Pulmonary fibrosis: from pathogenesis to clinical decision-making[J]. Trends in Molecular Medicine, 2023, 29(12): 1076—1087.
- [2] 陈勇, 张宏. 益气活血宽胸祛痰法治疗特发性肺纤维化的临床疗效观察[J]. 成都医学院学报, 2024, 19(1): 34—38, 43.
- [3] Matteson EL, Aringer M, Burmester GR, *et al.* Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial[J]. Clinical Rheumatology, 2023, 42(9): 2311—2319.
- [4] 白君, 陈珠妮, 叶景焕, 等. 双氢青蒿素对小鼠肺纤维化的影响及作用机制[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(6): 848—852, 952.
- [5] 魏丹丹, 李闪闪, 张明昊, 等. 灯盏花素对肝纤维化大鼠的干预作用及机制[J]. 中国药房, 2024, 35(6): 671—677.
- [6] 张明昊, 赵坤, 杜婧雯, 等. 灯盏花素通过调控 TGF- β 1 介导的 Smad 和 ERK 通路干预肾纤维化大鼠的作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(10): 1347—1356.
- [7] Ashcroft T, Simpson JM, Timbrell V. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale[J]. Journal of Clinical Pathology, 1988, 41(4): 467—470.
- [8] Rajan SK, Cottin V, Dhar R, *et al.* Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement[J]. European Respiratory Journal, 2023, 61(3): 2103187.
- [9] Sheng N, Zhang Z, Zheng H, *et al.* Scutellarin rescued mitochondrial damage through ameliorating mitochondrial glucose oxidation via the pdk-pdc axis[J]. Advanced Science, 2023, 10(32): 2303584.
- [10] 王殷彤, 王成功, 贾思凝, 等. 莪术油通过抑制铁死亡减轻博来霉素诱导的小鼠肺纤维化的机制研究[J]. 中草药, 2023, 54(16): 5274—5282.

(下转第 1389 页)

[10] Allen PM,Radhakrishnan H,Price H,*et al.* A randomised clinical trial to assess the effect of a dual treatment on myopia progression;the cambridge anti-myopia study[J]. *Ophthalmic & Physiological Optics*,2013,33(3):267—276.

[11] Wajuihian SO,Hansraj R. Accommodative anomalies in a sample of black high school students in South Africa[J]. *Ophthalmic Epidemiology*,2016,23(5):316—323.

[12] Woodman-Pieterse EC,Read SA,Collins MJ,*et al.* Anterior scleral thickness changes with accommodation in myopes and emmetropes [J]. *Experimental Eye Research*, 2018, 177: 96—103.

[13] Aggarwala KRG. Ocular accommodation,intraocular pressure, development of myopia and glaucoma;role of ciliary muscle, choroid and metabolism[J]. *Medical Hypothesis,Discovery & Innovation Ophthalmology Journal*,2020,9(1):66—70.

[14] Leydolt C,Findl O,Drexler W. Effects of change in intraocular pressure on axial eye length and lens position[J]. *Eye*,2008,22(5):657—661.

[15] 吕佳,赵爱华,王彩云,等. 视觉训练联合防周边远视性光学离焦镜片控制青少年近视的疗效观察[J]. *中国中医眼科杂志*, 2021,31(8):566—569.

[16] Qu D,Zhou Y. Post-ortho-K corneal epithelium changes in myopic eyes[J]. *Disease Markers*,2022,2022:3361172.

[17] Kang P,Maseedupally V,Gifford P,*et al.* Predicting corneal refractive power changes after orthokeratology[J]. *Scientific Reports*,2021,11:16681.

[18] 张鸿娟,姚娜.角膜塑形镜联合视觉训练对青少年近视防控的效果[J]. *医师在线*,2024,14(8):41—43.

[19] 吕佳,王嘉岚,石颂,等. 近视性离焦镜片联合调节灵敏度训练控制青少年近视的疗效[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2024,26(7):496—500.

[20] 王彤,张维江,裴瑞,等. 视觉训练对近视伴调节不足青少年视力与屈光度的影响[J]. *临床医学研究与实践*,2021,6(36):130—132.

[21] Ma MM,Scheiman M,Su CY,*et al.* Effect of vision therapy on accommodation in myopic Chinese children[J]. *Journal of Ophthalmology*,2016,2016:1—9.

[22] Lam CSY,Tang WC,Qi H,*et al.* Effect of defocus incorporated multiple segments spectacle lens wear on visual function in myopic Chinese children[J]. *Translational Vision Science & Technology*,2020,9(9):11.

[23] Cheng ZA,Meng J,Ye L,*et al.* Changes in the objective vision quality of adolescents in a mesopic visual environment after wearing orthokeratology lenses;a prospective study[J]. *Eye & Contact Lens*,2024,50(9):384—394.

[24] 王晓冰,张利科,邱迎红,等. 角膜塑形镜对青少年近视眼视力、眼压及生物测量参数的影响[J]. *重庆医学*,2017,46(16):2204—2205,2208.

[25] Chen X,Li Q,Liu L. Personalized predictive modeling of subfoveal choroidal thickness changes for myopic adolescents after overnight orthokeratology[J]. *Journal of Personalized Medicine*,2022,12(8):1316.

(收稿日期:2025—03—02

修回日期:2025—04—09)

(上接第 1364 页)

[11] Tu J,Chen X,Li C,*et al.* Nintedanib mitigates radiation-induced pulmonary fibrosis by suppressing epithelial cell inflammatory response and inhibiting fibroblast-to-myofibroblast transition[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2024,20(9):3353—3371.

[12] 梁语嫣,刘绍欢,罗梦晗,等. 氧化苦参碱改善博来霉素诱导小鼠肺纤维化的作用及机制[J]. *中华中医药杂志*,2024,39(2):755—760.

[13] Peng L,Wen L,Shi QF,*et al.* Scutellarin ameliorates pulmonary fibrosis through inhibiting NF- κ B/NLRP3-mediated epithelial-mesenchymal transition and inflammation[J]. *Cell Death & Disease*,2020,11(11):978.

[14] Chi C,Liang X,Cui T,*et al.* SKIL/SnoN attenuates TGF- β 1/SMAD signaling-dependent collagen synthesis in hepatic fibrosis [J]. *Biomolecules and Biomedicine*, 2023, 23 (6): 1014—1025.

[15] Ren HL,Zhang JH,Xiao JH. Benzylisoquinoline alkaloids inhibit lung fibroblast activation mainly via inhibiting TGF- β 1/Smads and ERK1/2 pathway proteins[J]. *Heliyon*, 2023, 9 (6):e16849.

[16] Zhang G,Bai R,Huang JL,*et al.* Barbaloin attenuates pulmonary fibrosis through TGF- β 1/Smads/p38 pathway[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*,2022,74(8):1160—1169.

[17] 纳仁高娃,米焱,吕丽. IRF5 通过 MyD88/TGF- β 1/Smads 信号通路介导 Ang II 诱导巨噬细胞的极化和炎症反应[J]. *免疫学杂志*,2022,38(10):846—853,861.

[18] 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.

(收稿日期:2025—06—24

修回日期:2025—07—28)