

# 基于网络药理学和动物实验探讨益肺活血方对放射性肺损伤的保护作用

周 彤<sup>1,2</sup>, 胡帅航<sup>1</sup>, 王丹丹<sup>1</sup>, 王子宸<sup>2</sup>, 侯 炜<sup>1,2\*</sup>

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

**摘要:** **目的** 基于网络药理学和动物实验探讨益肺活血方对放射性肺损伤的保护作用。**方法** 通过本草组鉴数据库获取益肺活血方的主要活性成分及靶点, OMIM、GeneCards、PharmGKB、GENE 数据库获取放射性肺损伤靶点并绘制交集作用靶点韦恩图, 将交集靶点信息导入 STRING 数据库构建靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络, 通过 GO 功能和 KEGG 通路富集分析预测潜在作用机制。使用 AutoDock Vina 软件进行分子对接, 验证核心靶点和中药活性成分的结合能力, 预测中药复方对肺癌的作用机制。运用 16 Gy 放射线建立放射性肺损伤大鼠模型, 计算肺系数, HE、Masson、Vementin 染色、ELISA 法及 Western blot 法验证益肺活血方药效并分析其作用机制。**结果** 益肺活血方有 1 933 个潜在药物靶点, 放射性肺损伤涉及 1 469 个疾病作用靶点, 共同靶点 501 个。PPI 网络筛选得到包括 STAT3、AKT1、MAPK3、EGFR、VEGFA 等 48 个关键靶点。KEGG 富集分析显示, 与益肺活血方干预放射性肺损伤密切相关的富集通路为 JAK-STAT 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路。动物实验表明, 益肺活血方干预后大鼠肺系数降低, 炎症病理学改善, 胶原蛋白沉积减少, IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 水平和 STAT3、 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$  蛋白表达降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。**结论** 益肺活血方可改善放射性肺损伤病理进程, 其机制可能是降低 STAT3、TGF- $\beta$  蛋白表达以抑制 JAK/STAT 信号通路, 从而减轻肺泡炎症和纤维化。

**关键词:** 益肺活血方; 放射性肺损伤; JAK/STAT 信号通路; 网络药理学; 分子对接

**中图分类号:** R285.5; R966

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2025)06-2019-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.06.039

放射性肺损伤是胸部肿瘤患者放疗后的常见并发症, 43% 的放疗患者存在放射性肺损伤的影像学表现<sup>[1]</sup>, 14.2% 的肺癌患者接受调强放疗后出现 2 级以上放射性肺炎<sup>[2]</sup>。部分患者可通过抗炎治疗恢复, 严重者进展为不可逆转的肺纤维化<sup>[3-4]</sup>。目前主要采用糖皮质激素控制, 但长期使用会增加感染、出血风险, 抑制抗肿瘤免疫<sup>[5-6]</sup>。因此, 探索高效且不良反应少的治疗药物对放射性肺损伤的临床管理具有重要意义。

近年来诸多临床实践及基础实验证实, 中医药疗法能通过调节炎症反应、氧化应激、细胞外基质蛋白以及多种纤维化相关信号通路以延缓放射性肺损伤的发展<sup>[7-9]</sup>。“养阴清肺活血”法指导下的中药组方可有效减轻放射性肺损伤患者呼吸困难症状, 提高生存质量<sup>[10]</sup>。体内实验证实其可通过调节 Th17/Treg 平衡以减轻放疗后大鼠肺组织纤维化程度<sup>[11]</sup>, 但分子机制仍有待探究。

网络药理学通过对药效物质进行体外虚拟筛选, 以探索中药制剂中有效活性成分、潜在作用靶点和信号通路之间深层次网络联系的学科, 目前已成为中医药研究领域的

重要组成部分<sup>[12-13]</sup>。因此, 本研究使用放射线诱导放射性肺损伤大鼠模型, 观察益肺活血方对其干预作用, 并基于共同靶点寻找有价值的活性成分和信号通路, 以期对放射性肺损伤的防治提供新视角。

## 1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 24 只, 6~8 周龄, 体质量 180~220 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 饲养于中国中医科学院广安门医院 SPF 级实验动物中心 [实验动物使用许可证号 SYXK (京) 2014-0001], 环境温度 (20 $\pm$ 2)  $^{\circ}$ C, 相对湿度 45%~50%, 噪音小于 60 dB, 饲养室内紫外灯照射杀菌, 每天 2 h, 12 h/12 h 明暗交替, 通风条件良好。喂养标准饲料, 饮用无菌水, 食物与水均自由获取。实验经中国中医科学院广安门医院伦理委员会批准 (伦理号 IACUC-GAMH-2024-044)。

1.2 药物 益肺活血方是由生黄芪 30 g、麦冬 15 g、西洋参 10 g、丹参 15 g、当归 20 g、茯苓 15 g、川芎 10 g、三七 3 g 组成的颗粒制剂, 购自中国中医科学院广安门药剂科; 醋酸泼尼松龙注射液购自华中药业股份有限公司, 批号

收稿日期: 2024-11-25

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82074239); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目 (ZYYCXTD-C202205); 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目 (CI2021A01801)

**作者简介:** 周 彤 (1996—), 女, 博士生, 从事中医药防治恶性肿瘤研究。E-mail: 724044638@qq.com

\* **通信作者:** 侯 炜 (1964—), 教授, 博士生导师, 从事恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: houwei1964@163.com

20151001, 规格 0.125 g/支。

1.3 试剂 白介素-4 (interleukin-4, IL-4)、IL-6 ELISA 试剂盒 (货号 E-EL-R0014c、E-EL-R0015c, 武汉伊莱瑞特生物科技有限公司); 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、转化生长因子 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) ELISA 试剂盒 (货号 EK0526、EK0514, 武汉博士德生物工程有限公司); STAT3、 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 、 $\beta$ -actin 抗体 (货号 4904T、19245T、3711S、4970T, 美国 CST 公司); Maker (货号 PR1930-100T, 北京索莱宝科技有限公司); 脱脂奶粉 (货号 P1622, 北京普利莱基因技术有限公司); BCA 蛋白定量试剂盒 (货号 P0010, 上海碧云天生物技术股份有限公司)。

1.4 仪器 放射线照射装置为医用电子直线加速器 (瑞典 Elekta Synergy 公司); 低温高速离心机 (美国 Sigma 公司); 酶标仪 (美国 BioTek 公司); 电子分析天平 (德国 Sartorius 公司); -80  $^{\circ}$ C 冰箱 (美国 Thermo 公司); 移液枪 (德国 Eppendorf 公司); 倒置光学显微镜 (日本 Nikon 公司); 基础电泳仪 (美国 Bio-Rad 公司)。

## 2 方法

### 2.1 网络药理学及分子对接分析

2.1.1 益肺活血方主要活性成分筛选及靶点预测 通过本草组鉴数据库 (<http://herb.ac.cn>) 检索益肺活血方药物组成成分, 以肠胃吸收为 “High”、类药性结果有 2 个及以上为 “Yes” 作为筛选条件, 将筛选得到的药物成分的 SMILES 号导入 SwissADME 平台 (<http://www.swissadme.ch/>), 获得具有较好口服利用度的活性成分及靶点, 未被 HERB 数据库收录的成分导入 SwissTargetPrediction 平台 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 进行靶点预测。

2.1.2 益肺活血方干预放射性肺损伤潜在靶点的确定 以 “radiation induced lung injury” 为关键词, 分别在 OMIM 数据库 (<http://www.omim.org>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>)、PharmGKB 知识库 (<https://www.pharmgkb.org>)、GENE 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gen>) 进行检索, 获得放射性肺损伤相关靶点, 合并后删除重复值。利用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对靶点信息进行标准化处理, 获得放射性肺损伤的潜在靶点。最后将药物成分靶点与疾病靶点导入韦恩图绘制工具<sup>[14]</sup> 获得交集作用靶点。

2.1.3 益肺活血方及放射性肺损伤靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络构建 将交集作用靶点信息导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>), 设定物种为 “*Homo sapiens*”, 设置靶点关联的置信度大于 0.4, 其余参数保留默认设置, 并通过 Cytoscape 3.7.2 软件进行可视化处理, 获得 PPI 网络图。通过 Network Analyzer 插件对靶点数据进行网络拓扑分析, 根据度中心性 (degree centrality, DC)、接近中心性 (closeness centrality, CC)、介度中心性 (betweenness centrality, BC)、网络中心性 (network centrality, NC)、特征向量中心性 (eigenvector centrality,

EC)、局部边连通性 (local average connectivity, LAC) 的平均数确定潜在治疗靶点。

2.1.4 基因本体论 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析 将 “2.1.3” 项筛选后所得的治疗靶点导入基迪奥生信平台 (<https://www.omicsshare.com/tools>) 进行 GO 和 KEGG 通路富集及注释分析, 以 *P* 值及富集基因数为筛选条件, 选取排名前 20 位 KEGG 富集分析结果及排名前 10 位 GO 富集分析结果进行可视化处理。使用 CytoScape 3.7.2 软件构建前 20 位 KEGG 富集通路药物活性成分的 “成分-关键通路-靶点” 网络图, 根据 Network Analyzer 插件计算网络拓扑学参数, 通过度值判断核心治疗靶点及主要活性成分。

2.1.5 分子对接验证 将 PPI 网络图筛选得到的核心靶点蛋白作为大分子受体, 以活性成分-靶点-网络通路中的度值首位关键化合物作为小分子配体, 使用 AutoDock Vina 软件与药物核心成分进行分子对接。结合能越低, 对接活性越大, 结构越稳定<sup>[15]</sup>。

### 2.2 动物实验

2.2.1 分组及造模 24 只大鼠适应性喂养 7 d 后, 采用随机数字表法分为空白组、模型组、益肺活血方组, 每组 8 只。腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉, 将模型组、益肺活血方组大鼠的四肢固定于照射台上, 照射范围为两腋窝连线至胸骨剑突中间, 照射面积约为 4.0 cm $\times$ 4.0 cm, 源靶距 100 cm, 单次照射剂量 16 Gy, 剂量率 300 cGy/min。空白组大鼠照射剂量 0 Gy。

2.2.2 给药 取 100 mL 生理盐水将益肺活血方颗粒制成中药混悬液, 以人临床等效剂量换算大鼠给药剂量。益肺活血方组大鼠造模后第 1 天灌胃给予 9.7 g/kg 中药混悬液; 空白组与模型组大鼠灌胃给予等体积生理盐水, 用药量据每周测得的体质量进行调整。每天给药 1 次, 持续 12 周。

2.2.3 取材 末次给药结束后, 大鼠禁食 12 h, 称定体质量后麻醉大鼠, 腹主动脉取血后处死, 4  $^{\circ}$ C、3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 留取肺组织, -80  $^{\circ}$ C 冰箱保存。

2.2.4 肺脏系数 摘取大鼠全肺, 称定质量, 计算肺系数, 公式为肺系数= (肺湿重/末次体质量) $\times$ 100%。

2.2.5 HE、Masson、Vementin 染色法观察大鼠肺组织病理形态 取大鼠肺组织, 肉眼观察大小、形态、颜色、质地及病变情况等, 10% 福尔马林固定, 石蜡包埋、切片。HE 染色方法为将切片置于二甲苯中浸泡 10 min, 乙醇梯度脱水 5 min, 乙酸分化、苏木素染色、伊红染色、再次乙醇梯度脱水后于二甲苯中浸泡, 晾干后封片。Masson 染色方法为脱蜡后流水冲洗切片, Weigert 苏木精染液染核、马松丽春红染液浸泡、苯胺蓝浸泡、冰醋酸浸泡, 乙醇梯度脱水, 二甲苯浸泡后封片, 观察纤维化程度并进行 Ashcroft 评分<sup>[16]</sup>。评分标准为肺组织正常计 0 分; 细支气管和肺泡壁轻度计 1 分; 细支气管中度纤维化, 但无明显肺组织结构破坏计 3 分; 明显纤维化, 伴有肺组织结构破坏和纤维团块形成计 5 分; 严重肺组织结构变形或出现大面积纤维灶

计 7 分；纤维组织满视野计 8 分。纤维化程度为相应奇数级，在相邻奇数纤维化程度判定困难的情况下可选择相邻偶数级。Vimentin 染色方法为将大鼠肺组织切片浸泡于 Vimentin 抗体中，4 ℃ 孵育过夜，加入抗兔生物素化二抗，室温孵育 30 min，染色后将切片脱水、封闭。病理切片全景扫描和分析系统扫描病理图像，观察大鼠肺组织病理形态。

2.2.6 ELISA 法检测大鼠血清 IL-4、IL-6、TNF-α、TGF-β1 水平 严格按照试剂盒说明书步骤，在 450 nm 波长处测定光密度（OD）值，检测大鼠血清 IL-4、IL-6、TNF-α、TGF-β1 水平。

2.2.7 Western blot 法检测大鼠肺组织 STAT3、α-SMA、TGF-β 蛋白表达 用含蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 缓冲液裂解大鼠肺组织，提取蛋白，BCA 法检测蛋白含量，取等质量蛋白进行变性，加入蛋白上样缓冲液后冷冻保存备用。制备聚丙烯酰胺凝胶，上样，电泳，湿转法转移至 PVDF 膜，5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h，分别加入 STAT3、α-SMA、TGF-β 抗体（1：1 000），4 ℃ 孵育过夜，次日加入二抗（1：1 000）室温孵育 1 h，化学发光图像分析系统显影，以 β-actin 为内参，通过 ImageJ 软件计算蛋白相对表达量。

2.3 统计学分析 通过 SPSS 25.0、GraphPad Prism 8.0.1 软件进行处理，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，正态分布且方差齐时多组间比较采用单因素方差分析，不满足正态分布采用秩和检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

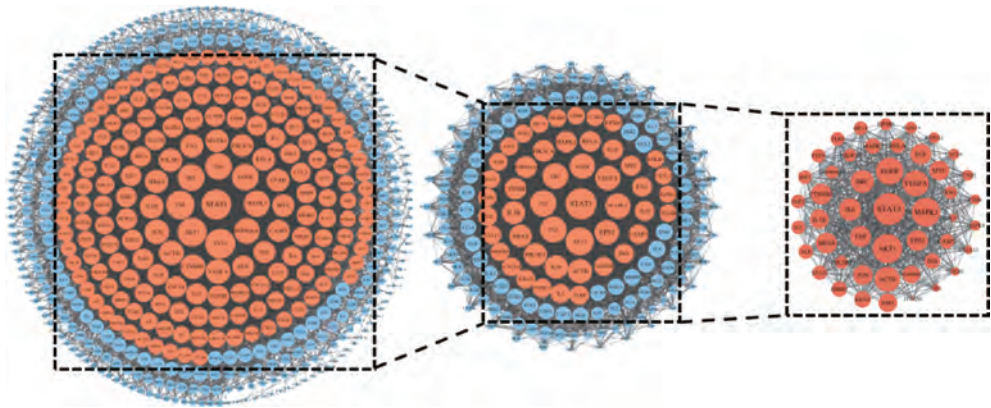


图 2 益肺活血方-放射性肺损伤主要靶点 PPI 网络图

3.1.3 GO 功能富集和 KEGG 通路富集 GO 功能富集结果显示，共获得 GO 功能 618 条，其中生物过程 488 条，主要富集在基因表达、转录的正向调控、凋亡过程的负向调控方面；细胞组分 51 条，主要富集在细胞质、细胞核等方面；分子功能 79 条，主要富集在蛋白质结合、酶结合方面。KEGG 富集分析发现，益肺活血方与放射性肺损伤主要涉及 JAK-STAT 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路等。结果见图 3~4。

3.1.4 活性成分-靶点-通路网络的构建 共包含 295 个节点和 1 127 条边。通过网络拓扑学参数进行筛选可知，姜黄

### 3 结果

#### 3.1 网络药理学及分子对接结果

3.1.1 益肺活血方干预放射性肺损伤的主要活性成分及作用靶点 共检索得到 352 种具有较好口服利用度的益肺活血方活性成分，结合 HERB 数据库及 SwissTargetPrediction 平台，去重后获得益肺活血方潜在药物靶点 1 933 个潜在放射性肺损伤靶点 1 469 个，两者交集靶点 501 个，见图 1。

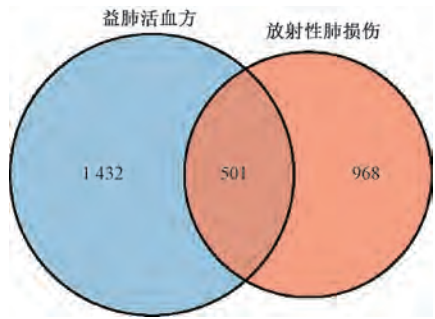


图 1 益肺活血方-放射性肺损伤靶点交集韦恩图

3.1.2 PPI 网络构建 501 个交集靶点共涉及 484 个点，6 742 条边。节点颜色越深，度值越大。共筛选得到 48 个益肺活血方干预放射性肺损伤的关键靶点，排名前十的分别为 STAT3、AKT1、MAPK3、EGFR、VEGFA、ACTB、SRC、IL6、TNF、CTNNB1。具体 PPI 网络分析及靶点筛选流程见图 2，靶点的度值、中介中心性、紧密中心性等拓扑分析数值见表 1。

素度值为 69，在所有药物活性成分中节点最大，提示姜黄素对放射性肺损伤起到主要保护作用。潜在信号通路节点中，JAK-STAT 信号通路度值为 38，提示其在益肺活血方干预放射性肺损伤中占据重要地位。具体通路图见图 5。

3.1.5 分子对接 以核心成分姜黄素为配体，靶点 STAT3、AKT1、MAPK3、EGFR、VEGFA 为受体进行分子对接验证，结果姜黄素与 STAT3、AKT1、MAPK3、EGFR、VEGFA 的对接亲和力均小于 -5.0 kcal/mol，表明益肺活血方核心成分与放射性肺损伤靶点具有较佳的结合活性。如在姜黄素与 STAT3 的对接中，姜黄素可通过 ASP-158、



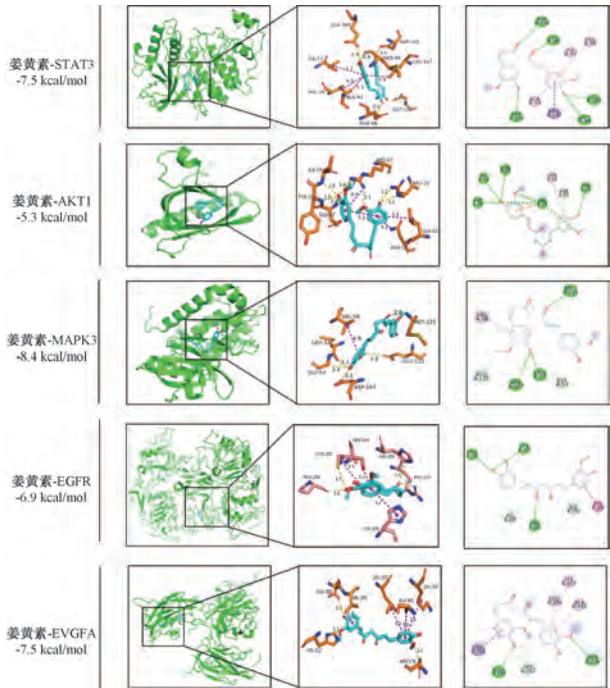
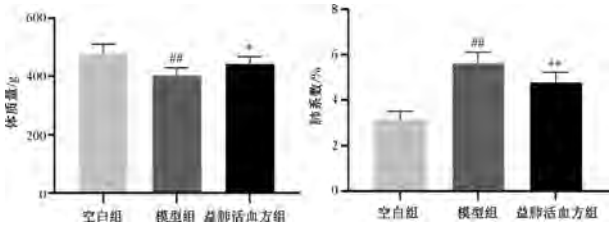


图 6 姜黄素与核心靶点分子对接 3D 图



注：与空白组比较，<sup>##</sup>*P*<0.01；与模型组比较，<sup>\*</sup>*P*<0.05，<sup>\*\*</sup>*P*<0.01。

图 7 益肺活血方对放射性肺损伤大鼠体质量、肺系数的影响 ( $\bar{x}\pm s$ , *n*=8)

破坏，中性粒细胞增多，肺泡基底组织增厚；与模型组比较，益肺活血方组大鼠肺泡炎症及肺组织破坏水平下降，肺基底增厚程度相对较轻，见图 8。空白组大鼠胶原纤维分布正常，沉积密度较低；与空白组比较，模型组大鼠蓝色纤维沉积面积增加 (*P*<0.01)，纤维化严重，Ashcroft 评分和肺组织 Vimentin 蛋白表达升高 (*P*<0.05，*P*<0.01)；与模型组比较，益肺活血方组大鼠蓝色纤维沉积面积减少 (*P*<0.05)，Ashcroft 评分和肺组织 Vimentin 蛋白表达降低，但无统计学意义 (*P*>0.05)，见表 2、图 9。

表 2 各组大鼠肺组织胶原纤维面积比及 Vimentin 免疫组化平均光密度值 ( $\bar{x}\pm s$ , *n*=4)

| 组别     | 胶原纤维面积比/%                | Vimentin 免疫组化平均光密度值          |
|--------|--------------------------|------------------------------|
| 空白组    | 2.86±1.97                | 0.184 3±0.038 8              |
| 模型组    | 29.95±7.81 <sup>##</sup> | 0.272 5±0.044 9 <sup>#</sup> |
| 益肺活血方组 | 14.98±1.25 <sup>*</sup>  | 0.230 8±0.047 7              |

注：与空白组比较，<sup>#</sup>*P*<0.05，<sup>##</sup>*P*<0.01；与模型组比较，<sup>\*</sup>*P*<0.05。

3.2.3 益肺活血方对放射性肺损伤大鼠血清 IL-4、IL-6、TNF-α、TGF-β1 水平的影响

与空白组比较，模型组大鼠

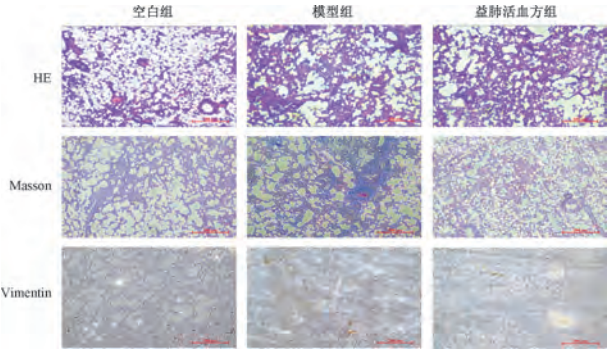
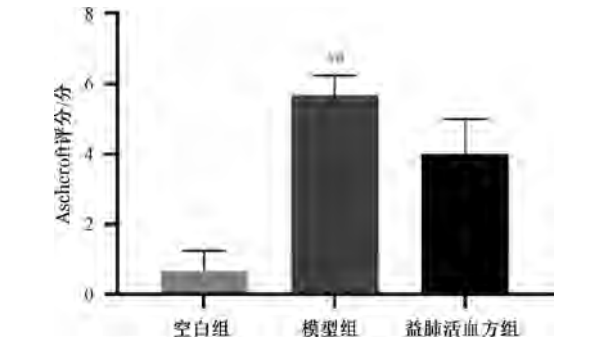


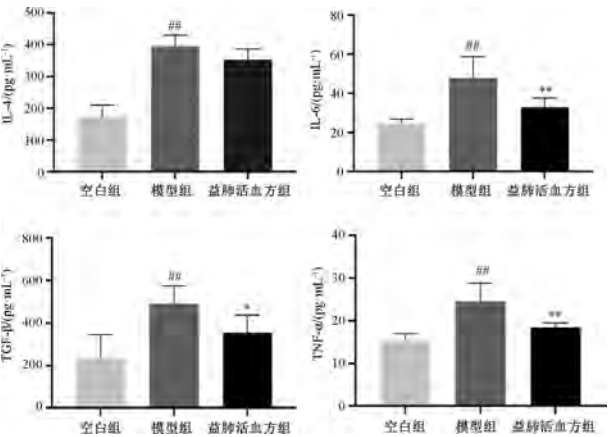
图 8 益肺活血方对放射性肺损伤大鼠病理形态学的影响 ( $\times 100$ )



注：与空白组比较，<sup>##</sup>*P*<0.01。

图 9 各组大鼠肺组织 Ashcroft 评分 ( $\bar{x}\pm s$ , *n*=8)

血清 IL-4、IL-6、TNF-α、TGF-β1 水平升高 (*P*<0.01)；与模型组比较，益肺活血方组大鼠血清 IL-6、TNF-α、TGF-β1 水平降低 (*P*<0.05，*P*<0.01)，IL-4 水平降低，但无统计学意义 (*P*>0.05)，见图 10。

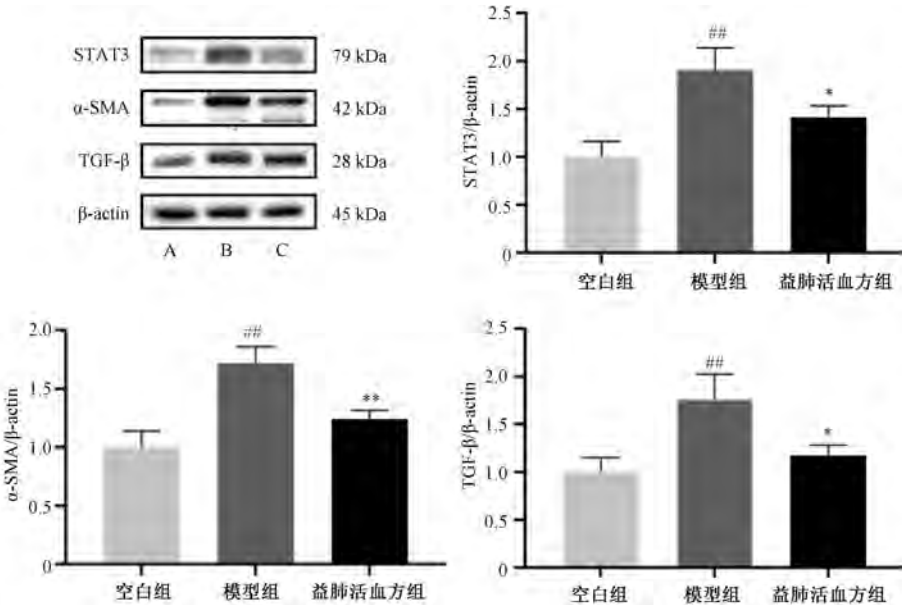


注：与空白组比较，<sup>##</sup>*P*<0.01；与模型组比较，<sup>\*</sup>*P*<0.05，<sup>\*\*</sup>*P*<0.01。

图 10 益肺活血方对放射性肺损伤大鼠血清 IL-4、IL-6、TNF-α、TGF-β1 水平的影响 ( $\bar{x}\pm s$ , *n*=8)

3.2.4 益肺活血方对放射性肺损伤大鼠肺组织 STAT3、α-SMA、TGF-β 蛋白表达的影响

与空白组比较，模型组大鼠肺组织 STAT3、α-SMA、TGF-β 蛋白表达升高 (*P*<0.01)；与模型组比较，益肺活血方组大鼠肺组织 STAT3、α-SMA、TGF-β 蛋白表达降低 (*P*<0.05，*P*<0.01)，见图 11。



注：A 为空白组，B 为模型组，C 为益肺活血组。与空白组比较，<sup>##</sup> $P<0.01$ ；与模型组比较，<sup>\*</sup> $P<0.05$ ，<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。  
图 11 益肺活血方对放射性肺损伤大鼠肺组织 STAT3、TGF-β、α-SMA 蛋白表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=8$ )

4 讨论

放射性肺损伤依据临床表现应当归属于“肺痹”“肺萎”范畴。前期研究发现，立足于“三期三法”全周期防治放射性肺损伤体系框架，以清肺解毒、养阴活血为主要治法，可改善放疗患者生活质量<sup>[10,17]</sup>。益肺活血方以黄芪健脾补肺、培土生金，为君药；西洋参性凉味甘为臣，可补气养阴、清热生津；麦冬甘润肺窍，茯苓健脾益气；川芎活血行气，三七化瘀不伤正，当归、丹参活血养血，以上药物合用共奏肺脾双补、祛瘀生新之效。然而，益肺活血方干预放射性肺损伤的具体分子机制研究仍有待探索。

网络药理学分析表明，益肺活血方共有 352 种活性成分及 1 933 个潜在药物靶点，放射性肺损伤涉及 1 469 个疾病作用靶点，两者交集靶点 501 个。PPI 网络筛选得到 48 个核心靶点。GO 功能富集结果显示，益肺活血方干预放射性肺损伤的生物过程主要富集在基因表达、转录的正向调控、凋亡过程的负向调控方面；细胞组分主要富集在细胞质、细胞核等；分子功能主要富集在蛋白质结合、酶结合方面。KEGG 富集分析发现，益肺活血方与放射性肺损伤相关的信号通路集中在 JAK-STAT、MAPK 等。JAK-STAT 信号通路参与细胞增殖分化、凋亡、自噬及炎症等过程密切相关<sup>[18]</sup>，同时 STAT3 是放射性肺纤维化的重要调节因子，但 JAK-STAT 信号通路在放射性肺损伤中的疗效并不确切<sup>[19]</sup>。因此，本研究设计实验探索 JAK-STAT 通路在益肺活血方防治放射性肺损伤中的具体作用及生物学内涵。

IL-6 作为多效能炎症细胞因子，也是 JAK-STAT 信号通路的关键因子，介导多种生理功能，包括淋巴细胞发育分化、细胞增殖和凋亡信号表达<sup>[20]</sup>。生长因子、缺氧、电离辐射等都能诱导 IL-6 表达。IL-6 激活 JAKs 后调节 IL-6Rβ 磷酸化，胞内 STAT3 发生募集和激活。STAT 蛋白被认为在大多数器官的纤维

维形成中起重要作用，是抗纤维化的潜在靶标<sup>[21-22]</sup>。

在放射线诱导的肺损伤大鼠模型中，肺组织胶原纤维沉积，Vimentin 表达升高，纤维化启动因子 TGF-β1 及肌成纤维细胞激活标志物 α-SMA 活性升高，而益气活血方组胶原蛋白沉积及 Vimentin 表达降低，血清炎症因子 IL-6、TNF-α 以及促纤维化因子 TGF-β1 水平降低，STAT3、α-SMA、TGF-β 蛋白表达降低，表明益肺活血方可能是通过调控 JAK-STAT 信号通路减轻肺组织放射后产生的炎症及纤维化反应。

综上所述，本研究通过网络药理学探索了益肺活血方干预放射性肺损伤的机制，并通过动物实验挖掘潜在生物机制。结果表明，益肺活血方可延缓放射性肺损伤的病程进展，改善肺组织病理损伤并抑制放射性肺损伤大鼠血清 IL-6、TNF-α 水平，具体作用机制可能与降低炎症因子水平及抑制 JAK/STAT 信号通路有关。

参考文献：

[ 1 ] Guo H C, Yu R, Zhang H J, et al. Cytokine, chemokine alterations and immune cell infiltration in Radiation-induced lung injury: Implications for prevention and management[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 126: 111263.

[ 2 ] Meng Y N, Yang H H, Wang W, et al. Excluding PTV from lung volume may better predict radiation pneumonitis for intensity modulated radiation therapy in lung cancer patients[J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1): 7.

[ 3 ] Kasman L, Dietrich A, Staab-Weijnitz C A, et al. Radiation-induced lung toxicity - cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 214.

[ 4 ] Chen Z J, Wu Z Q, Ning W. Advances in molecular mechanisms and treatment of radiation-induced pulmonary

fibrosis[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(1): 162-169.

[ 5 ] Yan Y J, Fu J M, Kowalchuk R O, *et al.* Exploration of radiation-induced lung injury, from mechanism to treatment; a narrative review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(2): 307-322.

[ 6 ] Deng Y L, Xia X H, Zhao Y, *et al.* Glucocorticoid receptor regulates PD-L1 and MHC-I in pancreatic cancer cells to promote immune evasion and immunotherapy resistance[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7041.

[ 7 ] Wang Q, Li W J, Hu H B, *et al.* Monomeric compounds from traditional Chinese medicine; New hopes for drug discovery in pulmonary fibrosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114226.

[ 8 ] Zhang X, Su J, Lin J C, *et al.* Fu-Zheng-Tong-Luo Formula promotes autophagy and alleviates idiopathic pulmonary fibrosis by controlling the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116633.

[ 9 ] Shi H L, Deng L L, Zhou Y L, *et al.* Network pharmacology and experiments *in vivo* and *in vitro* reveal that the Jia-Wei-Bu-Shen-Yi-Qi Formula (JWBSYQF) and its active ingredient baicalein ameliorate BLM-induced lung fibrosis in mice *via* PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 315: 116691.

[10] 王 苏,侯 炜,赵 彪,等. 养阴清肺方治疗放射性肺炎的临床观察[J]. 北京中医药大学学报 (中医临床版), 2013, 20(4): 18-20.

[11] 董广通,李 铮,祁 鑫,等. 养阴清肺活血方对放射性肺纤维化大鼠外周血 Th17/Treg 平衡的影响研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(24): 2964-2969.

[12] Nogales C, Mamdouh Z M, List M, *et al.* Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(2): 136-150.

[13] 董培良,李 慧,韩 华. 中药网络药理学的应用与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 204-211.

[14] Heberle H, Meirelles G V, Da S F, *et al.* InteractiVenn: a web-based tool for the analysis of sets through Venn diagrams[J]. *BMC Bioinformatics*, 2015, 16(1): 169.

[15] 罗玉婷,林龙飞,刘宇灵,等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨半夏泻心汤治疗结肠癌潜在分子机制[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23): 5753-5761.

[16] 张广辉,亓润智,王 青,等. 基于 p38 MAPK/NF-κB 通路探究沙参桔梗汤治疗放射性肺损伤的效应机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5197-5202.

[17] 马秀梅,胡帅航,王丹丹,等. 基于《金匱要略》“干血”治则分期论治放射性肺损伤[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(9): 945-949.

[18] 黎乃维,王 飞,尧子钊,等. 基于 IL-6/STAT3 信号通路研究冬凌草甲素对乳腺癌细胞的作用及机制[J]. 中草药, 2022, 53(13): 4046-4052.

[19] Dadrich M, Nicolay N H, Flechsig P, *et al.* Combined inhibition of TGFβ and PDGF signaling attenuates radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5): e1123366.

[20] Hodge D R, Hurt E M, Farrar W L. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(16): 2502-2512.

[21] Chakraborty D, Šumová B, Mallano T, *et al.* Activation of STAT3 integrates common profibrotic pathways to promote fibroblast activation and tissue fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1130.

[22] 韩 超,王丽娟,王鹏源,等. IL-6/JAK/STAT3 信号通路在纤维化疾病中作用的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(12): 2285-2290.