

文章编号: 1004-4353 (2024) 02-0060-07

# 基于网络药理学和分子对接技术探究人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化的作用机制

焦玉鑫<sup>1</sup>, 姜怡先<sup>2</sup>, 韩龙哲<sup>3</sup>, 孙景鑫<sup>1</sup>, 全姬善<sup>1</sup>

(1. 延边大学 药学院, 吉林 延吉 133002; 2. 延边大学 医学院, 吉林 延吉 133002;  
3. 延边大学 附属医院, 吉林 延吉 133000)

**摘要:** 为了考察人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化的作用机制, 采用网络药理学和分子对接技术探究了人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化的作用靶点及其作用机制. 网络药理学分析显示: 人参皂苷 Rh2 的靶点共有 70 个, 肺纤维化的靶点共有 2963 个, 药物和肺纤维化病的交集基因共有 50 个, 药物治疗肺纤维化的核心靶点共有 10 个. 人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化的生物学通路和功能分析分别有 122 条和 361 条. 分子对接结果显示, 人参皂苷 Rh2 与 9 个核心靶点具有较为稳定的结合活性. 研究结果可为后续探究人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化提供参考.

**关键词:** 网络药理学; 分子对接技术; 人参皂苷 Rh2; 肺纤维化

**中图分类号:** R963 **文献标志码:** A

## Mechanism of ginsenoside Rh2 in the treatment of pulmonary fibrosis based on network pharmacology and molecular docking

JIAO Yuxin<sup>1</sup>, JIANG Yixian<sup>2</sup>, HAN Longzhe<sup>3</sup>, SUN Jingxin<sup>1</sup>, QUAN Jishan<sup>1</sup>

(1. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China; 2. College of Medicine, Yanbian University, Yanji 133002, China; 3. Yanbian University Hospital, Yanji 133000, China)

**Abstract:** In order to explore the mechanism of ginsenoside Rh2 in the treatment of pulmonary fibrosis, using network pharmacology and molecular docking technique to predict the potential targets. The results of network pharmacology show that ginsenoside Rh2 has 70 targets, pulmonary fibrosis has 2963 targets, 50 intersecting genes and 10 core targets for drug treatment of disease. Ginsenoside Rh2 has 122 biological pathways and 361 functional analyses in the treatment of pulmonary fibrosis. The results of molecular docking show that ginsenoside Rh2 exhibit stable binding activity with the nine core targets. These studies suggests that ginsenoside Rh2 may participate in the treatment of pulmonary fibrosis through multiple targets and pathways, and the results of this study can provide references for the subsequent investigation of ginsenoside Rh2 treatment of pulmonary fibrosis.

**Keywords:** network pharmacology; molecular docking technology; ginsenoside Rh2; pulmonary fibrosis

## 0 引言

肺纤维化 (pulmonary fibrosis) 又称为特发性间质性肺炎, 可导致咳嗽、低氧血症、气体交换受损和呼吸衰竭等症状<sup>[1]</sup>. 近年来, 肺纤维化发病率及死亡率呈逐年升高趋势<sup>[2]</sup>. 目前, 其治疗方法除肺移植外, 药物

收稿日期: 2023-09-26

基金项目: 吉林省教育厅科学技术研究项目 (JJKH20220551KJ)

第一作者: 焦玉鑫 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物新剂型与新技术.

通信作者: 全姬善 (1975—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为药物新剂型与新技术.

疗效相对有限,如2014年上市的Pirfenidone和Nintedanib只能被用于治疗早中期肺纤维化,且效果一般<sup>[3]</sup>。研究显示,中医药人参治疗肺纤维化具有一定效果,其中人参皂苷是人参中的主要活性成分,具有增强机体免疫力、抗菌、调整中枢神经系统、抗疲劳、延缓老化等的功效<sup>[4]</sup>。2023年,孟礼飞等<sup>[5]</sup>研究发现,人参皂苷Rh2可抑制A549细胞上皮-间充质转化,并验证了人参皂苷Rh2可以减缓肺纤维化的进展。2022年,刘祎等<sup>[6]</sup>研究发现,人参皂苷Rh2可减少炎症因子的分泌作用,进而可减轻肺纤维化程度。

研究表明,网络药理学与分子对接方法相结合可有效阐述药物成分、药效靶点与疾病诊断之间相互作用机制<sup>[7]</sup>。因此,本文利用网络药理学和分子对接技术进一步探究了人参皂苷Rh2治疗肺纤维化的作用机制,以为开发人参皂苷Rh2治疗肺纤维化提供理论参考和研究方向。

## 1 研究流程

### 1.1 人参皂苷 Rh2 的靶点筛选

首先,利用中药系统药理学数据库与分析平台(<http://old.tcmspw.com/tcmsp.php>)搜索人参皂苷Rh2的相关靶点,并将筛选出的靶点名导入Uniport数据库(Uniport, <https://www.uniprot.org/>)中对其名称进行校正,以得到标准基因名称;然后,利用数据库Swiss Target Prediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)和数据库PharmMapper(<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)获得人参皂苷Rh2的作用靶点;最后,汇总相关靶点并删除重复项,以此得到药物相关靶点。

### 1.2 肺纤维化的靶点的筛选

首先,使用Genecards数据库(<http://www.genecards.org/>)和人类孟德尔遗传数据库(<https://www.omim.org/>)以肺纤维化“pulmonary fibrosis”为关键词进行检索;然后,合并相关数据库的检索结果,去重后所得结果即为疾病总靶点。

### 1.3 人参皂苷 Rh2 与肺纤维化的交集靶点的筛选

将药物和疾病的靶点导入venny2.1.0在线作图工具(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)中,由此即可获得人参皂苷Rh2与肺纤维化的交集靶点图,并以此进行筛选。

### 1.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络图的构建及核心靶点的获取

首先,将交集靶点输入到STRING11.0平台(<https://version-11-0.STRING-db.org/>)中,以获得蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)的网络关系,并将此PPI网络关系的数据信息以“TSV”格式文件导出;然后,再将上述文件导入到Cytoscape3.9.1软件中,以此绘制可视化的PPI网络图;最后,利用Cytoscape3.9.1软件中的“Network Analysis”功能对交集靶点的中介中心性、接近中心性和点度中心性等进行拓扑分析,以此确定关键靶点蛋白。

### 1.5 人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化的相关靶点的 GO 功能富集分析和 KEGG 通路的富集分析

首先,将交集靶点导入到DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中,并对其进行GO功能和KEGG通路富集分析,以此获得人参皂苷Rh2治疗肺纤维化的相关靶点的对人参皂苷Rh2的靶点蛋白作用的标准化表达;然后,使用微生信在线作图工具(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制人参皂苷Rh2治疗肺纤维化的相关靶点的GO分析柱状图和KEGG通路富集分析气泡图。

### 1.6 人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化的相关靶点的分子对接方法

分子对接的步骤为:①利用chemdraw把人参皂苷Rh2改成“mol2”格式。②利用chem 3D的“MM2”功能对上述配体的“mol2”格式进行力场优化,再经“minimize energy”处理后得到能量最小化的配体的“mol2”格式。③利用PDB数据库下载每个核心靶点蛋白的XRD晶体结构,并利用Pymol 2.4.0软件去除

靶点蛋白中的水和小分子配体,将其保存成“pdb”格式.④利用 AutoDockTools-1.5.6 软件依次对“pdb”格式的靶点蛋白进行加氢和“compute gasteiger”、“assign AD4 type”处理,并将处理后的蛋白保存成“pdbqt”格式的受体蛋白.⑤利用 AutoDockTools-1.5.6 软件对人参皂苷 Rh2 的“mol2”格式进行“Choose Root”和“choose torsion”等形式的处理,并将处理后的配体保存成“pdbqt”格式的配体.⑥将保存的“pdbqt”配体和蛋白在“grid”中打开,并设置“grid”的对接参数,设置如下:人参皂苷 Rh2-ALB 的中心坐标为  $x = 25.193$ ,  $y = 6.582$ ,  $z = 17.426$ ; 格子尺寸为  $x = 62.344$ ,  $y = 24.133$ ,  $z = 50.278$ ; 人参皂苷 Rh2-TNF (中心坐标  $x = -6.927$ ,  $y = -1.635$ ,  $z = -29.441$ ; 格子尺寸  $x = 33.667$ ,  $y = 33.667$ ,  $z = 33.667$ ); 人参皂苷 Rh2-STAT3 (中心坐标  $x = 12.716$ ,  $y = 54.359$ ,  $z = -0.444$ ; 格子尺寸  $x = 13.444$ ,  $y = 22.183$ ,  $z = 13.444$ ); 人参皂苷 Rh2-VEGFA (中心坐标  $x = 25.917$ ,  $y = 22.472$ ,  $z = -0.862$ ; 格子尺寸  $x = 27.052$ ,  $y = 49.342$ ,  $z = 50.960$ ); 人参皂苷 Rh2-MAPK1 (中心坐标  $x = 39.733$ ,  $y = 58.886$ ,  $z = 30.225$ ; 格子尺寸  $x = 36.0$ ,  $y = 31.5$ ,  $z = 41.25$ ); GinsenosideRh2-BACL2L1 (中心坐标  $x = -8.237$ ,  $y = -9.634$ ,  $z = 10.427$ ; 格子尺寸  $x = 45.0$ ,  $y = 45.0$ ,  $z = 18.75$ ); 人参皂苷 Rh2-MAPK8 (中心坐标  $x = -4.331$ ,  $y = 53.16$ ,  $z = 4.675$ ; 格子尺寸  $x = 11.25$ ,  $y = 9.75$ ,  $z = 18.75$ ); 人参皂苷 Rh2-CASP3 (中心坐标  $x = 1.304$ ,  $y = 34.101$ ,  $z = 12.911$ ; 格子尺寸  $x = 28.194$ ,  $y = 16.111$ ,  $z = 50.75$ ); 人参皂苷 Rh2-SRC (中心坐标  $x = -14.891$ ,  $y = 17.999$ ,  $z = 1.085$ ; 格子尺寸  $x = 15.0$ ,  $y = 15.0$ ,  $z = 15.0$ ); 人参皂苷 Rh2-IL2 (中心坐标  $x = 2.073$ ,  $y = 1.307$ ,  $z = 14.303$ ; 格子尺寸  $x = 19.111$ ,  $y = 43.0$ ,  $z = 59.244$ ).⑦利用 AutoDock vina 完成对分子对接(对接次数为 9 次)并计算人参皂苷 Rh2 与上述的 10 个靶点蛋白的结合能;⑧利用 Pymol 2.4.0 软件对接结果进行可视化处理<sup>[8]</sup>.

## 2 结果与分析

### 2.1 人参皂苷 Rh2 的靶点的筛选结果

利用中药系统药理学数据库与分析平台搜索“renshen”,并根据口服生物利用度((oral-bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ )和类药性((drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$ )对其进行筛选后共得到 12 个人参皂苷 Rh2 的作用靶点;利用“Swiss Target Prediction”筛选“可能性”大于 0 的靶点,由此共得到 25 个人参皂苷 Rh2 的作用靶点;利用 PharmMapper 数据库上传并分析人参皂苷 Rh2 的“mol2”结构,由此获得了 33 个人参皂苷 Rh2 的作用靶点.将所得的靶点进行合并,共获得 70 个人参皂苷 Rh2 的作用靶点.

### 2.2 肺纤维化相关靶点的筛选结果

首先,以“pulmonary fibrosis”为关键词在 GeneCards 数据库中进行检索,以此共得到 5863 个与肺纤维化相关的靶点;其次,将得到的 5863 个肺纤维化靶点再通过“相关性得分”的中位数进行筛选,由此共得到 2932 个与肺纤维化相关的靶点;再次,在 OMIM 数据库中补充与肺纤维化相关的靶点,并将上述所得的靶点进行合并和删除重复值,最终共得到 2963 个肺纤维化相关靶点;最后,利用在线作图工具 venny2.1.0 绘制筛选出的人参皂苷 Rh2 和与肺纤维化相关靶点的 venny 图,由此共得到 50 个共同靶点,如图 1 所示.

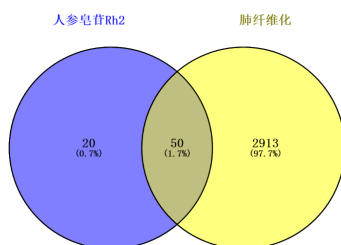


图 1 人参皂苷 Rh2 与肺纤维化相关靶点的 venny 图

2.3 人参皂苷 Rh2- 肺纤维化靶点 PPI 网络的构建

将人参皂苷 Rh2 和肺纤维化的共同靶点输入到 STRING11.0 平台和 Cytoscape3.9.1 中后获得的人参皂苷 Rh2- 肺纤维化靶点的 PPI 网络图, 如图 2 所示. 由图 2 可以看出, 在 PPI 网络中有 47 个节点、334 条相互作用连线, 网络的平均度值和平均介数分别为 13.4 和 0.684.

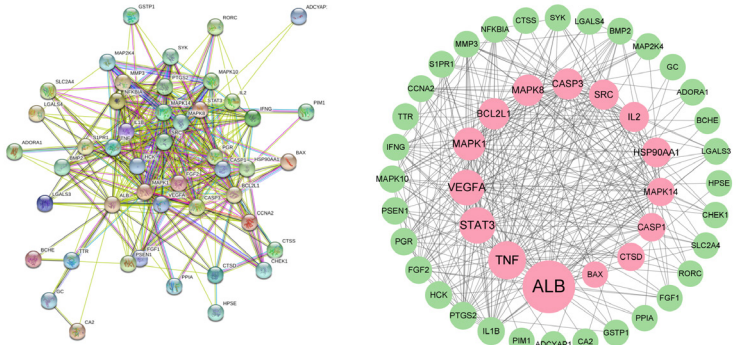


图 2 人参皂苷 Rh2- 肺纤维化靶点的 PPI 网络图

2.4 人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化的核心靶点获取

应用 Cytoscape 3.9.1 中的 “Analyze Network” 软件对 PPI 网络进行拓扑分析后共筛选出 10 个中介中心性、接近中心性、点度中心性均高于平均值的关键核心靶蛋白 (见表 1). 由表 1 中的数据可知, 这 10 个核心蛋白在治疗肺纤维化的过程中可能发挥关键作用.

表 1 人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化的核心靶点的拓扑分析结果

序号	靶点蛋白名称	中介中心性	接近中心性	点度中心性
1	ALB	0.201483864	0.836363636	37
2	TNF	0.089388115	0.793103448	34
3	STAT3	0.077025071	0.741935484	30
4	VEGFA	0.070774044	0.741935484	30
5	MAPK1	0.049139585	0.73015873	29
6	BCL2L1	0.037784883	0.696969697	26
7	MAPK8	0.037770543	0.73015873	29
8	CASP3	0.035184634	0.71875	28
9	SRC	0.028358932	0.707692308	27
10	IL2	0.026320176	0.666666667	23

2.5 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

本文利用 David 数据库对 50 个交集靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析. GO 富集分析共得到 361 个条目, 其中分子功能 (molecular function, MF) 42 个, 细胞组分 (cellular component, CC) 31 个, 生物学过程 (biological process, BP) 288 个. 为了更直观地了解 GO 富集分析的结果, 本文在 MF、CC、BP 中选择了排名前 10 位的条目绘制了人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化靶点的 GO 富集分析的三合一柱状图, 结果见图 3. 由图 3 可以看出, 人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化所涉及的生物过程包括凋亡过程、正向调节蛋白磷酸化 (positive regulation of protein phosphorylation)、基因表达的正向调控 (positive regulation of gene expression)、蛋白质复合物组装的正调控 (positive regulation of protein complex assembly)、凋亡过程负向调控 (negative regulation of apoptotic process)、细胞外空间 (extracellular space)、细胞外区 (extracellular region)、整合素结合 (integrin binding)、蛋白结合、MAP 激酶活性等.

KEGG 通路富集分析共得到 122 条信号通路. 为了更直观地了解 KEGG 通路富集分析的结果, 本文取



排名前 20 位的信号通路绘制人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化靶点的 KEGG 通路富集分析的气泡图,如图 4 所示(图右侧为排名靠前的通路名称,气泡越大越红说明该条信号通路的重要性越高)。由图 4 可以看出,人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化的相关通路包括脂质和动脉粥样硬化、癌症的通路、IL-17 通路、TNF 通路等。

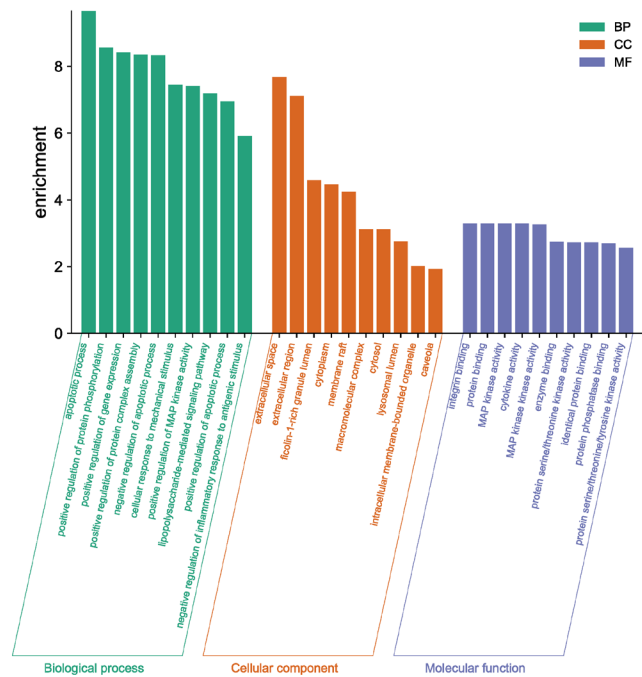


图 3 人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化靶点的 GO 富集分析的三合一柱状图

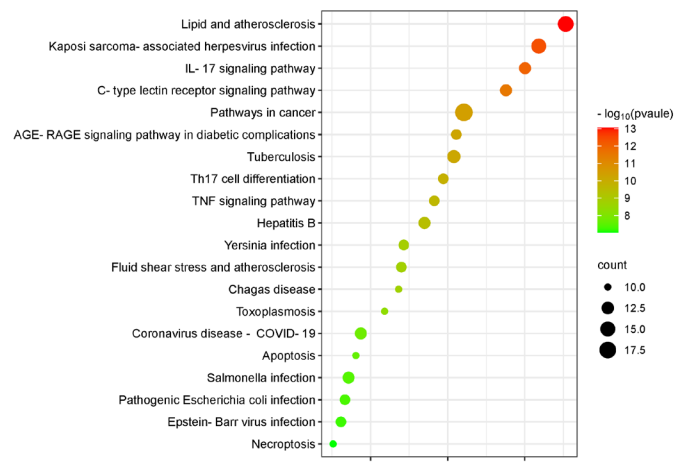


图 4 人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化靶点的 KEGG 通路富集分析的气泡图

2.6 分子对接结果及分析

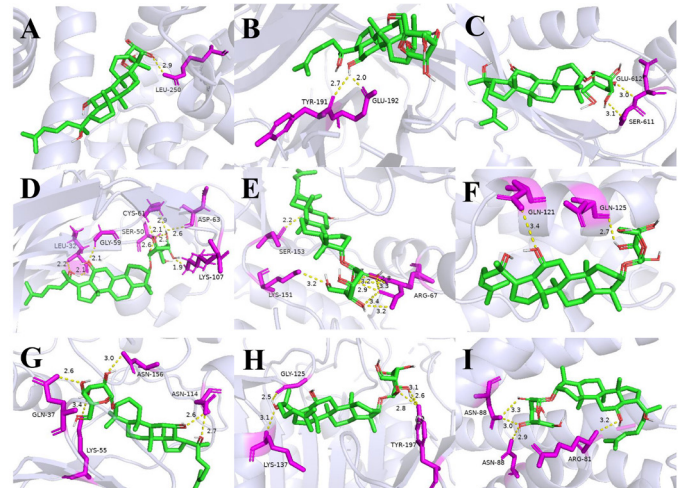
为了解人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化核心靶点的结合情况,选取人参皂苷 Rh2 作为小分子配体,选取核心靶点 (ALB、TNF、STAT3、VEGFA、MAPK1、MAPK8、CASP3、SRC、IL2) 作为大分子受体。研究表明:若结合能小于 -5.0 kcal/mol 表示配体和受体之间的结合活性较好;结合能小于 -4.0 kcal/mol 表示配体和受体之间具有一定的结合活性,且结合能越低,两者结合越稳定<sup>[9]</sup>;小分子可通过氢键、疏水相互作用、 $\pi-\pi$  键等与靶蛋白结合<sup>[10]</sup>。将人参皂苷 Rh2 与肺纤维化的 10 个核心靶点进行分子对接所得的结合能见表 2。由表 2 可以看出,人参皂苷 Rh2 与 ALB、STAT3、VEGFA、MAPK1、MAPK8、CASP3、IL2 这 8 个靶点蛋白的结合活性较好,其中人参皂苷 Rh2 与 ALB 的结合活性最好。图 5 为 9 个靶点蛋白与人参皂苷 Rh2 进行分子对接的 3D 图。由图 5 可以看出,人参皂苷 Rh2 与 ALB 结合的残基 LEU-250,并形成

了 1 个氢键；人参皂苷 Rh2 与 TNF 结合的残基 TYR-191、GLU-192，分别形成了 1 个氢键；人参皂苷 Rh2 与 STAT3 结合的残基 GLU-612、SER-611，并分别形成了 1 个氢键；人参皂苷 Rh2 与 VEGFA 结合的残基 LEU-32、GLY-59、SER-50、CYS-61、ASP-63、LYS-107，共形成 9 个氢键；人参皂苷 Rh2 与 MAPK1 结合的残基 SER-53、LYS-151、ARG-67，共形成 9 个氢键；人参皂苷 Rh2 与 BCL2LI 结合的残基 GLN-121、GLN-125，并分别形成了 1 个氢键；人参皂苷 Rh2 与 MAPK8 结合的残基 GLN-37、LYS-55、ASN-156、ASN-114，共形成了 5 个氢键；人参皂苷 Rh2 与 CASP3 结合的残基 LYS-137、GLY-125、TRY-197，共形成 5 个氢键；人参皂苷 Rh2 与 IL2 结合的残基 ASN-88、ARG-81，分别形成了 3 个和 1 个氢键。

研究表明：ALB 是临床上诊断肺功能的重要指标，其含量可以用来衡量肺纤维化的严重程度。VEGFA 能够通过调节肺纤维化相关因子表达来影响肺纤维化的发展进程<sup>[11]</sup>。MAPK1 和 MAPK8 具有促进肺成纤维细胞的增殖和凋亡的作用，因此其可影响肺纤维化进程<sup>[12]</sup>。CASP3 具有促进细胞衰老作用，因此其也具有促进肺纤维化的作用<sup>[13]</sup>。BACL2L1 具有促进细胞凋亡的作用，其过表达会促进肺纤维化的形成<sup>[14]</sup>。STAT3 能够参与细胞生长、分化等生理活动，其过表达会促进肺纤维化的生成<sup>[15]</sup>。IL2 和 TNF 具有促进炎症和血管生成作用，进而促进肺纤维化的生成<sup>[16]</sup>。因此，由以上可知人参皂苷 Rh2 通过抑制上述 9 个靶点发挥其治疗肺纤维化的作用。

表 2 人参皂苷 Rh2 和靶点蛋白的结合能

受体蛋白	PDB-ID	结合能 / (kcal/mol)
ALB	4l8u	-9.0
TNF	7jra	-4.30
STAT3	1bg1	-6.20
VEGFA	6zbr	-8.70
MAPK1	4qta	-7.90
BCL2L1	4qvx	-6.40
MAPK8	4l7f	-7.80
CASP3	1nmq	-7.10
SRC	4f5a	5.80
IL2	1m49	-8.30



注：A 为人参皂苷 Rh2-ALB；B 为人参皂苷 Rh2-TNF；C 为人参皂苷 Rh2-STAT3；D 为人参皂苷 Rh2-VEGFA；E 为人参皂苷 Rh2-MAPK1；F 为人参皂苷 Rh2-BCL2L1；G 为人参皂苷 Rh2-MAPK8；H 为人参皂苷 Rh2-CASP3；I 为人参皂苷 Rh2-IL2。

图 5 人参皂苷 Rh2 与肺纤维化核心靶点分子对接的 3D 图

### 3 结论

本文利用网络药理学和分子对接技术对人参皂苷 Rh2 治疗肺纤维化的机制进行了研究,结果表明人参皂苷 Rh2 主要通过与 ALB、STAT3、VEGFA、MAPK1、MAPK8、CASP3、IL2、TNF 等靶点的相互作用来实现对肺纤维化的治疗,其涉及的通路主要包括脂质和动脉粥样硬化、癌症的通路、IL-17 信号通路和 TNF 信号通路等.该研究结果可为后续探究人参皂苷 Rh2 在治疗肺纤维化的作用机制等方面提供参考.但由于网络药理学和分子对接技术仅是在理论上探究药物对疾病的作用机制,因此其相关作用机制仍需通过实验进行验证.

### 参考文献:

- [1] MATHAI S K, SCHWARTZ D A. Translational research in pulmonary fibrosis[J]. Translational Research, 2019, 209: 1-13.
- [2] OLSON A L, GIFFORD A H, INASE N, et al. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype [J]. European Respiratory Review, 2018, 27(150): 180077.
- [3] SAPAGNOLO P, KROPSKIJ A, JONES M G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: disease mechanisms and drug development [J]. Pharmacology & Therapeutics, 2021, 222: 107798.
- [4] LI X, CHU S, LIN MY, et al. Anticancer property of ginsenoside Rh2 from ginseng[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 203: 112627.
- [5] 孟礼飞, 赵伟军, 李晨蔚, 等. 人参皂苷 Rh2 对人肺泡上皮癌细胞 A549 上皮-间充质转化的影响及其机制研究 [J]. 现代实用医学, 2023, 35(11): 1412-1415.
- [6] 刘伟, 董浩然, 田燕歌, 等. 基于网络药理学及分子对接技术研究人参-陈皮配伍治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(6): 2264-2275.
- [7] 李东航, 李宁, 宋从宽, 等. 基于网络药理学探究当归补血汤治疗肺纤维化的作用机制 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2023, 44(9): 1109-1116.
- [8] 卓小月. 基于网络药理学、分子对接和实验验证探究大蒜素抗金黄色葡萄球菌生物膜形成的机制 [D]. 大理: 大理大学, 2022.
- [9] DENNIS G, JR SHERMAN BT, HOSACK DA, et al. DAVID: Database for annotation, visualization, and integrated discovery[J]. Genome Biology, 2003, 4(9): 1-11.
- [10] 孟瑶. 基于网络药理学和分子对接探讨茵陈四逆汤治疗肝损伤的潜在作用机制 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [11] 孙凡婷. 乌司他丁通过减少 MMP9 的表达延缓急性百草枯中毒大鼠肺纤维化的发展 [D]. 滨州: 滨州医学院, 2018.
- [12] 华晓敏, 王昌明. MAPK 信号通路与肺纤维化发病机制的研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(18): 1429-1432.
- [13] 张伟洲, 徐泳, 韩迪, 等. 党参平肺活血汤治疗肺纤维化作用机制的网络药理学和分子对接研究 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(6): 1165-1173.
- [14] GU LL, SUROLIA R, et al. Targeting Cpt1a-Bcl-2 interaction modulates apoptosis resistance and fibrotic remodeling[J]. Cell Death And Differentiation, 2022, 29(1): 118-132.
- [15] ZHANG YT, LU W T, ZHANG X L, et al. Cryptotanshinone protects against pulmonary fibrosis through inhibiting Smad and STAT3 signaling pathways[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2019, 147: 104307.
- [16] 徐佳波, 李燕芹. 肺纤维化和新生血管 [J]. 国外医学(内科学分册), 2006(3): 102-104.