

代谢重编程与肺纤维化：靶向糖酵解的治疗药物

胡颖玥^{1,2}, 杨浩鑫^{1,2}, 梁 瑞^{1,2}, 张 旋^{1,2*}

¹昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

²云南省现代生物医药产业学院, 云南 昆明

收稿日期: 2025年11月27日; 录用日期: 2025年12月31日; 发布日期: 2026年1月12日

摘 要

肺纤维化是组织损伤后异常修复的核心病理结局, 可导致肺组织功能进行性衰竭。近年研究深入揭示, 糖酵解代谢重编程在此过程中扮演着关键角色。靶向干预糖酵解通路, 能够有效调控与之相关的炎症反应、上皮-间质转化、巨噬细胞极化及细胞外基质沉积等多个核心环节, 从而延缓肺纤维化进程。基于该策略开发的化合物在临床前模型中已展现出明确治疗潜力, 标志着以代谢干预为代表的肺纤维化新疗法前景广阔。

关键词

肺纤维化, 糖酵解, 代谢重编程, 药物机制

Metabolic Reprogramming and Pulmonary Fibrosis: Therapeutic Agents Targeting Glycolysis

Yingyue Hu^{1,2}, Haoxin Yang^{1,2}, Rui Liang^{1,2}, Xuan Zhang^{1,2*}

¹School of Pharmacy & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²Yunnan College of Modern Biomedical Industry, Kunming Yunnan

Received: November 27, 2025; accepted: December 31, 2025; published: January 12, 2026

Abstract

Pulmonary fibrosis represents a core pathological outcome of aberrant repair following tissue injury,

*通讯作者。

文章引用: 胡颖玥, 杨浩鑫, 梁瑞, 张旋. 代谢重编程与肺纤维化: 靶向糖酵解的治疗药物[J]. 生物医学, 2026, 16(1): 49-59. DOI: 10.12677/hjbm.2026.161006

leading to progressive functional failure of the lungs. Recent research has elucidated the critical role of glycolytic metabolic reprogramming in this process. Targeted intervention of the glycolytic pathway can effectively modulate key pathological events associated with it, including the inflammatory response, epithelial-mesenchymal transition, macrophage polarization, and extracellular matrix deposition, thereby attenuating the progression of pulmonary fibrosis. Compounds developed based on this strategy have demonstrated significant therapeutic potential in preclinical models, highlighting the promising prospects of metabolism-focused interventions as novel therapies for pulmonary fibrosis.

Keywords

Pulmonary Fibrosis, Glycolysis, Metabolic Reprogramming, Drug Mechanism

Copyright © 2026 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, PF)是一种由多种病因引发的慢性进展性肺病,其病理核心表现在于肺部组织的持续性结构破坏与细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)的异常沉积。ECM 主要由胶原蛋白、非胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖和氨基酸聚糖等成分构成[1]。当 ECM 的合成与降解失衡时,便引发 ECM 的过度沉积,进而导致肺组织结构破坏与气体交换功能障碍,最终进展为呼吸衰竭[2] [3]。因此,ECM 的异常沉积常被认为是肺纤维化的重要病理标志之一。肺纤维化是多种间质性肺疾病的终末阶段,其病理过程涉及到肌成纤维细胞、肺泡上皮细胞、巨噬细胞、内皮细胞等各类细胞间的相互复杂作用,而由成纤维细胞或巨噬细胞转化的肌成纤维细胞则是驱动 ECM 异常沉积的核心执行者[4]-[6]。

特发性肺纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)是一种预后不良的慢性进展性疾病,据亚太、北美与欧洲的研究数据显示,IPF 的发病率和患病率分别为 0.09~1.30/1 万和 0.33~4.51/1 万,诊断后的中位生存期仅有 3~5 年,分布具有年龄、性别及地域特异性[7] [8]。目前被批准用于抗肺纤维化的药物有吡非尼酮和尼达尼布,但在使用过程中,二者均存在胃肠道反应及肝毒性等不良反应,制约了其长期疗效与安全性[9] [10],给患者带来新的危害。且 IPF 也可能会导致老年患者患上其他慢性疾病[7],这不仅降低了患者的生活质量,还会增加家庭和社会的负担。由此可见,开发新的作用靶点与治疗策略仍是 IPF 研究领域的核心挑战。

2. 代谢重编程:糖酵解

糖酵解是利用多种不同的酶将葡萄糖分解为丙酮酸并为机体提供 ATP 的一系列复杂反应,这一反应无论是在有氧还是缺氧的条件下都可以发生。糖酵解除了能产生 ATP 为机体提供生命活动所需的能量外,它所产生的中间体还能参与到其他的生物合成途径,在细胞的正常生理和代谢活动中扮演着重要的角色[11]。例如,在葡萄糖代谢过程中产生的葡萄糖-6-磷酸进入磷酸戊糖途径(PPP)的氧化分支(oxPPP),生成核糖-5-磷酸和 NADPH。核糖-5-磷酸作为重要的五碳糖,为 DNA 和 RNA 的生物合成提供原料;NADPH 不仅参与脂肪酸、胆固醇、脯氨酸和四氢叶酸等多种生物合成,还能通过回收谷胱甘肽(GSH)以保证氧化蛋白折叠过程中的活性氧(ROS)清除来间接预防软骨细胞分化中的铁死亡[12] [13]。

近年来,随着对代谢重编程的研究的重视,除了最初在肿瘤方面发现的“Warburg 效应”[14]外,在

动脉粥样硬化[15]、骨关节炎[16]、阿尔兹海默症[17]等疾病的发病机制研究中都发现了糖酵解的身影。有研究者们发现,在活化的成纤维细胞中糖酵解终产物乳酸和三羧酸循环中间体琥珀酸的过度积累伴随着糖酵解通路的关键酶己糖激酶-2(HK2)、丙酮酸激酶(PKM)、磷酸果糖激酶(PFK)和 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3(PFKFB3)表达的上调,且这一改变与缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的改变密切相关,揭示了成纤维细胞中促纤维化表型的改变与糖酵解之间的紧密联系[18]。

3. 糖酵解与肺纤维化

PFKFB3 作为 PFKFB 同工酶家族(PFKFB1-4)中活性最强的成员,具有最高的激酶/磷酸酶比率。能够持续维持通过糖酵解控制碳通量的主要调节因子果糖-2,6-二磷酸(F-2,6-P₂)的高水平生成,进而通过 F-2,6-P₂ 对 6-磷酸果糖-1-激酶(PFK-1)的变构激活及对果糖-1,6-二磷酸酶的抑制作用,直接调控糖酵解限速步骤,在糖酵解激活过程中发挥关键作用[19][20]。PI3K-Akt-mTOR 信号通路是脂多糖(LPS)上调成纤维细胞中 PFKFB3 的表达,驱动糖酵解过程及胶原合成的关键通路。抑制此通路或糖酵解过程可有效阻断胶原沉积[21],表明了靶向糖酵解途径中的 PFKFB3 能在一定程度上控制 PF 进展。

在成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的过程中, TGF- β 1 作为关键诱导因子,可通过促进丝氨酸-甘氨酸合成途径相关酶的表达,将糖酵解中间产物 3-磷酸甘油酸转化为甘氨酸,进一步推动胶原蛋白的合成[22]。该过程中, mTORC1 作为核心调控枢纽,通过调节转录因子 ATF4 的表达,影响丝氨酸-甘氨酸合成通路及 TGF- β 1 介导的胶原生成。研究显示,特异性靶向 mTORC1 激酶结构域的 Rapalink-1 在人肺成纤维细胞(NHLEFs)中可完全阻断 TGF- β 1 对 ATF4 的诱导,比雷帕霉素更能有效地抑制 TGF- β 1 引起的糖酵解增强[23]。此外, TGF- β 1 还通过 circHIPK3/miR-30a-3p/FOXK2 [24]和 RNF130/c-myc [25]两条信号轴促进成纤维细胞中的糖酵解和纤维化进程。具体而言, TGF- β 1 一方面上调 circHIPK3,以此抑制 miR-30a-3p,从而解除了 miR-30a-3p 对 FOXK2 的抑制作用,激活 HK2、PFKM、PKM2 和 PDK1 等糖酵解关键酶的表达来促进成纤维细胞的活化;另一方面以剂量依赖性方式下调 E3 泛素连接酶 RNF130 表达,减少 c-myc 的泛素化降解,增强 c-myc 对 HK2、LDHA 和 PFKFB3 等糖酵解关键因子的转录激活。值得注意的是, c-myc 过表达可特异性逆转 RNF130 对糖酵解酶的抑制作用,进一步明确了该通路中各因子的上下游关系。TGF- β 1 从原料供应、能量代谢和转录调控等多个层面,促使了成纤维细胞的糖酵解升高和纤维化表型的转变。

作为关键的先天性免疫细胞,巨噬细胞通过其表型改变和对微环境的调控,在肺纤维化进程中发挥作用。LPS 的刺激能触发肺巨噬细胞中 JNK 信号通路的活化,促进 TNF- α 的分泌,改变成纤维细胞所处的微环境,增强 PFKFB3 的表达,最终推动了肺成纤维细胞的活化并产生更多乳酸[26]。这种微环境的改变并非单向作用,成纤维细胞糖酵解增强所产生的乳酸,反过来也影响了巨噬细胞,促进其纤维化相关功能。HIF-1 α 是 HIF 家族的三大主要成员之一,负责葡萄糖转运体(GLUT)和糖酵解相关酶的转录调节。HIF-1 α 的亚基中含有两个关键的反式激活结构域(TAD)——N 端 TAD (N-TAD)和 C 端 TAD (C-TAD),这两个结构域赋予了 HIF-1 α 转录调节功能,其中 C-TAD 可以通过招募共激活因子 CBP 和 p300 来调控靶基因的反式激活作用[27]。TGF- β 1 诱导后的肺肌成纤维细胞条件培养基可上调巨噬细胞中血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)和血小板反应蛋白 1 (THBS1)等促纤维化基因的表达,该过程依赖于乳酸通过 p300 介导的组蛋白乳酸化修饰实现。研究进一步表明,乳酸处理的巨噬细胞,乳酸化修饰主要富集于组蛋白,表明了组蛋白赖氨酸残基对乳酸化具有高敏感性[28]。有研究证实了在 PF 中,巨噬细胞 M2 极化与糖酵解活化密切相关[29]。在 BLM 诱导的 PF 小鼠巨噬细胞中过表达的胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1 (IGF2BP1),由 m6A 修饰稳定 THBS1 mRNA,进而通过 TLR4 信号通路,最终协同驱动巨噬细胞的 M2 表型转化与糖酵解增强,干扰 IGF2BP1 可部分逆转该过程。

在肺纤维化(PF)发生过程中,持续性组织损伤诱发肺泡上皮细胞功能失调,并启动异常上皮-间质转

化(EMT)，其中糖酵解代谢重编程在此过程中发挥了关键调控作用。线粒体代谢关键酶 ACSS3 的下调参与调控肺泡上皮细胞的代谢重编程，其表达下降可增强糖酵解并提升细胞外乳酸水平，同时通过影响线粒体动力学、促进 ROS 生成和抑制自噬等多重途径，共同导致上皮细胞功能失活并加速 EMT 进程。这些发现提示，通过糖酵解相关代谢途径调控乳酸生成与代谢流偏移，是影响肺泡上皮细胞 EMT 及肺纤维化进展的重要机制[30]。

综上所述，糖酵解通量的增强通过为胶原合成提供代谢支持以及产生乳酸以调控微环境，正反馈地促进了成纤维细胞的活化，而肺泡上皮的糖酵解重编程则加速了其功能丧失。这一以糖酵解为枢纽的多细胞互作网络，凸显了通过代谢干预同时靶向成纤维细胞、免疫细胞及上皮细胞等多个环节，从而遏制 PF 进展的潜在治疗价值。

4. 靶向糖酵解治疗肺纤维化的潜在药物作用机制

4.1. 小分子化合物

IR-780 是一种靶向线粒体的近红外染料，特异性抑制琥珀酸脱氢酶 A(SDHA)活性，有效阻断琥珀酸盐介导的 HIF-1 α 稳定化通路，抑制促纤维化代谢重编程的同时在体外通过增强肌成纤维细胞内滞留效应，诱导 SDHA 深度抑制触发的 ROS 依赖性靶向凋亡[31]。在辐射诱导的 PF 模型中，IR-780 能下调糖酵解相关基因的表达，抑制成纤维细胞分化和肺泡巨噬细胞释放促纤维化因子，最终缓解 PF 进程[32]。

盐酸安罗替尼(AL3818)是一种新型多靶点酪氨酸激酶抑制剂，与尼达尼布具有相同的靶点。它通过高选择性占据血管内皮生长因子受体-2 (VEGFR2)酪氨酸激酶的 ATP 结合口袋，发挥强效的抑制作用，目前已被批准用于治疗特发性肺纤维化[33][34]。研究发现，在成纤维细胞活化过程中，PCBP3 可通过与 PFKFB3 mRNA 直接相互作用，以增强其翻译的方式上调 PFKFB3 表达，从而增强了糖酵解。而安罗替尼则能抑制 PCBP3 的表达，阻断这一促纤维化的代谢途径，抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化(FMT)过程以及加速了纤维化的消退[35]。

Table 1. Mechanism of action of small molecule compounds
表 1. 小分子化合物作用机制

名称	来源/类别	主要分子靶点	作用机制	参考文献
IR-780	近红小分子染料	琥珀酸脱氢酶 A (SDHA)	抑制 SDHA 活性；诱导特异性凋亡；调节代谢	[31] [32]
盐酸安罗替尼 (AL3818)	酪氨酸激酶抑制剂	PCBP3/PFKFB3	阻断 PCBP3 对 PFKFB3 mRNA 的翻译增强作用，抑制成纤维细胞活化	[35]

Table 2. Experimental doses of small molecule compounds
表 2. 小分子化合物实验剂量

名称	实验模型	给药剂量	作用效果	临床状态
IR-780	体内：BLM 诱导 SD 大鼠； 体外：TGF- β 1 诱导大鼠原代肺成纤维细胞和 HFL1 细胞	体内：0.5 或 1 mg/kg； 体外：0.5 μ M 或 1 μ M	抑制成纤维细胞分化和肺泡巨噬细胞释放促纤维化因子，缓解 PF 进程	临床前研究
	体内：C57 小鼠(单次照射 20Gy)； 体外：MRC-5 细胞(TGF- β 1 诱导)	体内：2 mg/kg； 体外：1 μ M		
盐酸安罗替尼 (AL3818)	体内：C57 小鼠(BLM, 5 U/kg, 气管内给药)； 体外：小鼠原代肺成纤维细胞用 TGF- β 1 (10 ng/mL)处理 24 小时	体内：1 mg/kg； 体外：1 μ M 预处理 3 小时	抑制成纤维细胞活化，促进纤维化消退	已批准用于治疗特发性肺纤维化(IPF)

综上, 这些发现(见表 1、表 2)不仅从机制上揭示了糖酵解失调在 PF 中的核心作用, 也验证了 IR-780 与安罗替尼这些小分子化合物通过纠正糖代谢异常促进纤维化消退的治疗新途径。

4.2. 天然产物及其衍生物与中药复方制剂

随着小分子化合物通过靶向糖酵解调控肺纤维化机制研究的深入, 研究视野正扩展至天然活性分子与中药复方领域, 其基于多组分协同作用的整合效应对肺纤维化进程的调节也展现出独特治疗价值(见表 3、表 4)。

先前的研究已证实, PI3K-Akt-mTOR/PFKFB3 这一经典通路在 LPS 诱导的成纤维细胞活化中控制着胶原的合成[21]。荆防败毒散制剂荆防颗粒可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路[36], 有效调控丙酮酸代谢进程, 从而缓解 BLM 诱导的急性肺损伤(ALI)及其继发性肺纤维化。在天然活性分子中, 百合科贝母属来源的贝母素甲(Peimine) [37]也能通过抑制 PI3K/Akt 通路关键下游因子 PFKFB3 介导的糖酵解途径, 显著抑制成纤维细胞活化并改善 PF 病理进程[38]。迷迭香酸(Rosmarinic Acid, RA)作为唇形科迷迭香属植物的代表性多酚类次生代谢物, 在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)模型[39]、结肠癌[40]、抑郁症模型[41]中展现出多靶点治疗潜力。PFKFB3 作为 PFKFB 家族中唯一核定位成员, 其乙酰化水平在辐照肺上皮细胞外泌体信号改变后下降, 导致核质穿梭受阻, 糖酵解过程受到抑制, 从而阻断糖酵解驱动的纤维化间质转化。RA 对 METTL1/WDR4 复合物具有抑制作用, 能降低 tRNA 的 N7-甲基鸟苷(m⁷G)修饰水平[42]。RA 抑制 METTL1/WDR4 介导的外泌体 tRNA m⁷G 修饰, 阻断了携带促纤维化信号的修饰 tRNA 通过外泌体途径从辐射损伤的上皮细胞向肺成纤维细胞的传递。这种细胞间通讯的中断将直接导致成纤维细胞内 PFKFB3 的表达下调, 最终阻止 FMT 过程。

青藤碱(Sinomenine, SIN)是从传统中药青风藤(*Sinomenium acutum*)中提取的异喹啉类生物碱, 能通过抑制 PFKFB3 介导的糖酵解通路, 减弱成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化能力, 展现出抗 PF 的潜力[43]。金水环仙方(ECC-JHF)作为淫羊藿苷、异甘草素、川陈皮素、薯蓣皂与芍药苷组成的多组分制剂, 通过协同靶向 EGFR/PI3K/AKT 和 SRC-HK2 双通路发挥抗 PF 作用。前期研究[44]证实其抑制 EGFR/PI3K/AKT 信号轴阻断成纤维细胞活化, 后续机制[45]深入揭示其中有效化合物作为 SRC 激酶抑制剂, 可阻断 HK2 介导的乳酸生成, 下调组蛋白 H3K18 乳酸化修饰水平, 从而抑制成纤维细胞转化进程, 最终实现 PF 病理缓解。与金水环仙方类似, 大黄蛰虫丸也通过抑制成纤维细胞转化以缓解肺纤维化, 但其作用机制也有所不同, 该方通过激活 miR-29b-2-5p 负向调控 HK2 表达, 抑制糖酵解通量, 从而实现 PF 的病理阻断[46]。

Table 3. Mechanisms of action of natural products and their derivatives and traditional Chinese medicine compound preparations
表 3. 天然产物及其衍生物与中药复方制剂作用机制

名称	来源/类别	主要分子靶点	作用机制	参考文献
荆防颗粒	现代中药制剂, 源于荆防败毒散	PI3K/Akt/mTOR 信号通路	调控丙酮酸代谢	[36]
贝母素甲 (Peimine)	贝母属植物	PI3K/Akt/PFKFB3	通过下调糖酵解, 抑制成纤维细胞活化	[37]
迷迭香酸	唇形科迷迭香属植物迷迭香; 多酚类化合物	PFKFB3	调控外泌体, 抑制成纤维细胞的糖酵解过程, 从而阻断肺纤维化	[42]
青藤碱	传统中药青风藤; 异喹啉类生物碱	PFKFB3	主要下调 PFKFB3 的表达	[43]
金水环仙方	中药复方制剂	EGFR/PI3K/AKT、SRC、HK2	通过调控 EGFR/PI3K/AKT 通路抑制成纤维细胞活化; 抑制 SRC 下调 HK2 的表达, 抑制成纤维细胞活化	[44] [45]

续表

大黄蛰虫丸	来自《金匱要略》经典方剂	MiR-29b-2-5p/HK2	通过 MiR-29b-2-5p/HK2 抑制成纤维细胞的分化和胶原沉积	[46]
-------	--------------	------------------	-------------------------------------	------

Table 4. Experimental doses of natural products and their derivatives and traditional Chinese medicine compound preparations
表 4. 天然产物及其衍生物与中药复方制剂实验剂量

名称	实验模型	给药剂量	作用效果	临床状态
荆防颗粒	BLM (3 mg/Kg)诱导 C57BL/6 小鼠	体内: 1、2、4 g/kg	缓解 BLM 引起的急性肺损伤和 PF	临床前研究
贝母素甲 (Peimine)	体内: BLM 诱导 C57BL/6 小鼠; 体外: TGF- β 1 (5ng/mL)诱导 NIH3T3 细胞	体内: 2.5 mg/kg 和 5 mg/kg; 体外: 50、25、12.5 μ M	抑制成纤维细胞活化。缓解 BLM 诱导的 PF	临床前研究
迷迭香酸	体内: C57BL/6 小鼠(单次照射 15 Gy); 体外: TC-1 和 MLE-12	体内: 1 mg/g; 体外: 150 μ M	阻止了 PFKFB3 的乙酰化, 抑制了 FMT, 缓解了辐射引起的 PF	临床前研究
青藤碱	体内: BLM (1.5 mg/Kg)诱导 C57BL/6 小鼠; 体外: TGF- β 1 (10 ng/mL)诱导小鼠原代肺成纤维细胞	体内: 100 mg/Kg; 体外: 50 μ M	抑制 FMT 过程, 缓解 PF	临床前研究
金水环仙方	体内: BLM (5 mg/Kg)诱导 SD 大鼠	体内: 3.18 g/Kg	抑制 HK2 介导的乳酸生成, 减弱了成纤维细胞的激活; 减轻 BLM 诱导的肺部炎症和纤维化	临床前研究
	体内: BLM (3 mg/Kg)诱导 C57BL/6 小鼠; 体外: 小鼠 L929 细胞	体内: 6.82 mg/Kg; 体外: 15、30、60 μ g/mL		
大黄蛰虫丸	TGF- β 1 (5 ng/mL)诱导 MRC-5 细胞	10%大鼠制备的药物用血清	抑制了成纤维细胞糖酵解和分化	临床前研究

4.3. “老药新用”

利拉鲁肽激活胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1R, 一种 G 蛋白偶联受体)后, 既破坏 NLRP3 与 PFKFB3 之间的相互作用以抑制成纤维细胞活化, 又通过削弱 p300 介导的组蛋白乳酸化修饰, 降低 H3K9la 和 H3K18la 等表观遗传标记, 下调促纤维化基因转录, 缓解 PF [47]。二甲双胍作为糖尿病治疗的经典药物, 在 PF 缓解中呈现出与利拉鲁肽相似的病理调节潜力。二甲双胍通过浓度依赖性激活 AMPK 磷酸化, 并抑制线粒体复合物 I 活性, 阻断 LPS 诱导的 PF 进程。此外, 它也能增强 AMPK 磷酸化以拮抗 HIF-1 α 介导的有氧糖酵解、抑制 PFKFB3 驱动的糖酵解及胶原合成, 并通过 AMPK/mTOR 通路调控 PFKFB3 活性, 最终阻遏肺成纤维细胞的胶原过度沉积与病理性肺部结构重塑[48] [49]。

曲美他嗪(TMZ)是一种通过抑制游离脂肪酸氧化、促进葡萄糖利用来调节能量代谢的药物[50]。在二氧化硅(50 mg/100 μ l)诱导的大鼠 PF 模型中, TMZ 治疗显著逆转了三磷酸腺苷水平, 同时降低了标志胶原沉积的羟脯氨酸含量。TMZ 的这些保护作用可能与其抑制 LDH 活性, 减少糖酵解来源的乳酸积累有关。值得注意的是, TMZ 的核心特性之一是仅在受损线粒体功能降低状态下有效促进线粒体能量产生, 这一特性与其心脏保护作用密切相关。然而, TMZ 针对炎症和氧化应激的调节作用不仅在其治疗双相情感障碍[51]中具有重要意义, 它还能提高还原型谷胱甘肽, 降低反映氧化应激的硝酸盐/亚硝酸盐含量, 以拮抗 PF [52]。

广谱驱虫药在肺纤维化治疗中的潜在价值也渐渐被挖掘[53] [54]: 一线低毒广谱驱虫阿苯达唑(ALB)通过拮抗 TGF- β 1 诱导的 LRRN3/PFKFB3 通路依赖性需氧糖酵解, 进一步抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化。芬苯达唑(FBZ)则能直接结合哺乳动物微管蛋白, 抑制葡萄糖消耗并重编程成纤维细胞糖酵解代

谢，继而激活 AMPK/mTOR 通路以阻断 TGF- β 1 诱导的成纤维细胞转化及胶原沉积。

阿米福斯汀是一种经代谢生成活性游离硫醇的前药，通过清除活性氧自由基、提供氢原子转移以及阻断 DNA 损伤，有效减轻化疗或放疗对正常组织诱导的毒性作用[55]。在 PF 进程中，TGF- β 1 通过下调 AMP/ATP 与 NAD⁺/NADH 比值驱动能量代谢耗竭，氨磷汀能直接挽救细胞氧化还原反应核心辅因子 NAD⁺和 NADH，使 NAD⁺/NADH 比值恢复正常。恢复正常的 NAD⁺进一步激活 NAD⁺依赖性脱乙酰酶 SIRT1，通过调控糖酵解和 OXPHOS 相关通路[56]，进而诱导 AMPK 活化。此外，氨磷汀作为高效 ROS 清除剂，显著降低线粒体 ROS 水平，维持着 AMPK 介导的线粒体稳态以 PF [57]。

上述药物(见表 5、表 6)虽来源各异、原适应症不同，但是均能通过干预糖酵解的关键酶和能量代谢缓解成纤维细胞活化，减轻 ECM 沉积，缓解 PF。

Table 5. Representative mechanisms of drug action
表 5. “老药新用”代表药作用机制

名称	来源/类别	主要分子靶点	作用机制	参考文献
利拉鲁肽	降糖药	GLP-1R、PFKFB3、NLRP3	抑制成纤维细胞中组蛋白乳酸化	[47]
二甲双胍	降糖药	AMPK/mTOR、HIF-1 α 、PFKFB3	激活了 AMPK，抑制 HIF-1 α 和 PFKFB3 介导的糖酵解，抑制成纤维细胞活化	[48] [49]
曲美他嗪	优化能量代谢药物	LDH	抑制糖酵解过程中过量乳酸的产生	[52]
阿苯达唑	广谱驱虫药	LRRN3/PFKFB3	激活 LRRN3，抑制 PFKFB3 介导的糖酵解，抑制 FMT 过程	[54]
芬苯达唑	驱虫药	AMPK/mTOR	激活 AMPK、抑制 mTOR 和有氧糖酵解	[53]
阿米福斯汀	细胞保护剂	NAD ⁺ /SIRT1/AMPK	激活了 SIRT1/AMPK，逆转了 TGF- β 1 引起糖酵解	[57]

Table 6. Summary of experimental doses for representative drugs
表 6. “老药新用”代表药实验剂量总结

名称	实验模型	给药剂量	作用效果	临床状态
利拉鲁肽	体内：硅颗粒(100 mg/Kg)诱导 C57BL/6 小鼠；体外：TGF- β 1 (10 ng/mL) + IL-1 β (10 ng/mL)诱导小鼠原代肺成纤维细胞，SiO ₂ 诱导肺泡巨噬细胞	体内：150 μ g/Kg；体外：10、100、1000 nM	通过干预 NLRP3 与 PFKFB3 之间的相互作用，缓解二氧化硅引起的 PF	用于治疗肥胖型 2 型糖尿病
二甲双胍	体内：LPS (5 mg/Kg)诱导 C57BL/6 小鼠；体外：LPS (1 μ g/mL)诱导 MRC-5 细胞；小鼠 L929 细胞	体内：65 mg/kg；体外：10 mM (MRC-5)，5 mM (L929)	抑制了 LPS 诱导后成纤维细胞的胶原生成	用于治疗 2 型糖尿病
曲美他嗪	体内：SiO ₂ 诱导大鼠	体内：7 mg/kg	显著降低了大鼠肺部羟脯氨酸含量和纤维化	用于治疗心血管疾病
阿苯达唑	体内：BLM (1.5 mg/Kg)诱导 C57BL/6 小鼠；SiO ₂ 诱导 C57BL/6 小鼠；体外：TGF- β 1 (10 ng/mL)诱导原代人肺成纤维细胞	体内：100、200 mg/Kg；体外：50、250 nM	减弱了成纤维细胞的活化，缓解了 BLM 和 SiO ₂ 诱导的小鼠 PF	广谱驱肠虫药
芬苯达唑	体内：BLM (1.5 U/Kg)诱导 C57BL/6 小鼠；体外：TGF- β 1 (5 ng/mL)诱导 IMR-90 细胞	体内：150 ppm；体外：20、100、500 nM	抑制了成纤维细胞的迁移和活化，改善了 BLM 诱导的鼠 PF	用于治疗实验动物寄生虫感染虫
阿米福斯汀	体内：BLM (3 U/Kg)诱导 C57BL/6 小鼠；体外：TGF- β 1 诱导人成纤维细胞	体内：200 mg/Kg；体外：4 μ g/mL	改善了 TGF- β 1 线粒体功能障碍，抑制了小鼠肺部炎症和纤维化	用于预防化疗毒性

5. 结语与展望

在 PF 研究中,糖酵解代谢重编程的临床转化面临着模型局限性与体内复杂性的挑战。目前常用的 BLM 诱导模型最为经典,但其以急性上皮损伤为起点,纤维化进程具有自限性[58],难以模拟人类 IPF 的慢性进展特征及相关代谢适应。SiO₂ 模型可再现职业暴露相关的慢性炎症与纤维化,但其病理机制更侧重于巨噬细胞介导的炎症反应,与 IPF 以上皮细胞驱动、衰老相关的特征存在一定的差异。此外,现有模型难以复现 IPF 中的衰老微环境、线粒体功能累积性损伤及多器官代谢交互作用。而体外研究多聚焦于成纤维细胞活化、EMT、巨噬细胞炎症与糖代谢的单一关联,未能充分体现糖酵解在 PF 中的复杂调控,尤其缺乏对体内微环境中细胞互作与代谢动态的模拟研究,体外研究与体内复杂微环境之间存在的鸿沟,极大地制约了对糖酵解调控网络的系统性理解及其治疗靶点的有效验证。

在体外实验中验证有效的糖酵解抑制剂,在体内可能因药代动力学差异、组织特异性分布、代偿性代谢通路的激活以及细胞异质性等因素而疗效不佳或毒性增加,导致复杂的、非预期的生物学后果。因此,如何设计能够特异性靶向肺部纤维化病灶或特定促纤维化细胞亚群的药物递送系统,以最大限度地提高疗效并降低全身性代谢副作用是需要解决的一大难题。在此之前,还应该明确在 PF 的不同阶段糖酵解的动态变化,从而为干预提供精确的靶点。

现有的研究已经证明了靶向糖酵解能有效地干预成纤维细胞的活化、巨噬细胞表型极化以及上皮-间质转化等过程,从而缓解细胞外基质沉积与肺部结构的重塑。目前,针对该通路的干预策略已呈现多元化趋势,涵盖小分子化合物、天然产物与中药复方以及“老药新用”等不同来源的药物类型,显示出良好的治疗前景。

基金项目

国家自然科学基金项目(82260727);昆明医科大学抗炎与免疫调节药物研究科技创新团队项目(CXTD202203)。

参考文献

- [1] Savin, I.A., Zenkova, M.A. and Sen'kova, A.V. (2022) Pulmonary Fibrosis as a Result of Acute Lung Inflammation: Molecular Mechanisms, Relevant *in Vivo* Models, Prognostic and Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 14959. <https://doi.org/10.3390/ijms232314959>
- [2] Henderson, N.C., Rieder, F. and Wynn, T.A. (2020) Fibrosis: From Mechanisms to Medicines. *Nature*, **587**, 555-566. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2938-9>
- [3] Hao, M., Han, X., Yao, Z., Zhang, H., Zhao, M., Peng, M., *et al.* (2022) The Pathogenesis of Organ Fibrosis: Focus on Necroptosis. *British Journal of Pharmacology*, **180**, 2862-2879. <https://doi.org/10.1111/bph.15952>
- [4] Mei, Q., Liu, Z., Zuo, H., Yang, Z. and Qu, J. (2022) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update on Pathogenesis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 797292. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.797292>
- [5] Li, J., Zhai, X., Sun, X., Cao, S., Yuan, Q. and Wang, J. (2022) Metabolic Reprogramming of Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1031890. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1031890>
- [6] Peng, Y., Mei, S., Qi, X., Tang, R., Yang, W., Feng, J., *et al.* (2025) PGC-1 α Mediates Mitochondrial Secretion Accelerating Macrophage-Myofibroblast Transition and Contributing to Sepsis-Associated Pulmonary Fibrosis. *Experimental & Molecular Medicine*, **57**, 759-774. <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01426-z>
- [7] Luppi, F., Kalluri, M., Faverio, P., Kreuter, M. and Ferrara, G. (2021) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Beyond the Lung: Understanding Disease Mechanisms to Improve Diagnosis and Management. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01711-1>
- [8] Maher, T.M., Bendstrup, E., Dron, L., Langley, J., Smith, G., Khalid, J.M., *et al.* (2021) Global Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 197. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01791-z>
- [9] Glass, D.S., Grossfeld, D., Renna, H.A., Agarwala, P., Spiegler, P., DeLeon, J., *et al.* (2022) Idiopathic Pulmonary

- Fibrosis: Current and Future Treatment. *The Clinical Respiratory Journal*, **16**, 84-96. <https://doi.org/10.1111/crj.13466>
- [10] Bonella, F., Spagnolo, P. and Ryerson, C. (2023) Current and Future Treatment Landscape for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Drugs*, **83**, 1581-1593. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01950-0>
 - [11] TeSlaa, T., Ralser, M., Fan, J. and Rabinowitz, J.D. (2023) The Pentose Phosphate Pathway in Health and Disease. *Nature Metabolism*, **5**, 1275-1289. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00863-2>
 - [12] Zhen, X., Zhang, M., Hao, S. and Sun, J. (2024) Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase and Transketolase: Key Factors in Breast Cancer Progression and Therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **176**, Article 116935. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116935>
 - [13] Loopmans, S., Rohlenova, K., van Brussel, T., Stockmans, I., Moermans, K., Peredo, N., *et al.* (2025) The Pentose Phosphate Pathway Controls Oxidative Protein Folding and Prevents Ferroptosis in Chondrocytes. *Nature Metabolism*, **7**, 182-195. <https://doi.org/10.1038/s42255-024-01187-5>
 - [14] Paul, S., Ghosh, S. and Kumar, S. (2022) Tumor Glycolysis, an Essential Sweet Tooth of Tumor Cells. *Seminars in Cancer Biology*, **86**, 1216-1230. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.09.007>
 - [15] Li, L., Wang, M., Ma, Q., Ye, J. and Sun, G. (2022) Role of Glycolysis in the Development of Atherosclerosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **323**, C617-C629. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00218.2022>
 - [16] Jiang, D., Guo, J., Liu, Y., Li, W. and Lu, D. (2024) Glycolysis: An Emerging Regulator of Osteoarthritis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1327852. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1327852>
 - [17] Tang, B.L. (2020) Glucose, Glycolysis, and Neurodegenerative Diseases. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 7653-7662. <https://doi.org/10.1002/jcp.29682>
 - [18] Gopu, V., Fan, L., Shetty, R.S., Nagaraja, M.R. and Shetty, S. (2020) Caveolin-1 Scaffolding Domain Peptide Regulates Glucose Metabolism in Lung Fibrosis. *JCI Insight*, **5**, e137969. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137969>
 - [19] Minchenko, A., Leshchinsky, I., Opentanova, I., Sang, N., Srinivas, V., Armstead, V., *et al.* (2002) Hypoxia-Inducible Factor-1-Mediated Expression of the 6-Phosphofructo-2-Kinase/Fructose-2,6-Bisphosphatase-3 (PFKFB3) Gene. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 6183-6187. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110978200>
 - [20] Kotowski, K., Rosik, J., Machaj, F., Supplitt, S., Wiczew, D., Jabłońska, K., *et al.* (2021) Role of PFKFB3 and PFKFB4 in Cancer: Genetic Basis, Impact on Disease Development/progression, and Potential as Therapeutic Targets. *Cancers*, **13**, Article 909. <https://doi.org/10.3390/cancers13040909>
 - [21] Hu, X., Xu, Q., Wan, H., Hu, Y., Xing, S., Yang, H., *et al.* (2020) PI3K-AKT-mTOR/PFKFB3 Pathway Mediated Lung Fibroblast Aerobic Glycolysis and Collagen Synthesis in Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Fibrosis. *Laboratory Investigation*, **100**, 801-811. <https://doi.org/10.1038/s41374-020-0404-9>
 - [22] Nigdelioglu, R., Hamanaka, R.B., Meliton, A.Y., O'Leary, E., Witt, L.J., Cho, T., *et al.* (2016) Transforming Growth Factor (TGF)- β Promotes De Novo Serine Synthesis for Collagen Production. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 27239-27251. <https://doi.org/10.1074/jbc.m116.756247>
 - [23] O'Leary, E.M., Tian, Y., Nigdelioglu, R., Witt, L.J., Cetin-Atalay, R., Meliton, A.Y., *et al.* (2020) TGF- β Promotes Metabolic Reprogramming in Lung Fibroblasts via Mtorc1-Dependent ATF4 Activation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **63**, 601-612. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0143oc>
 - [24] Xu, Q., Cheng, D., Li, G., Liu, Y., Li, P., Sun, W., *et al.* (2021) Ctrp3 Regulates Pulmonary Fibrosis by Facilitating Glycolysis in miR-30a-3p/FOXK2-Dependent Manner. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 2294-2307. <https://doi.org/10.1155/ijbs.57915>
 - [25] Zhang, J., Chen, W., Du, J., Chu, L., Zhou, Z., Zhong, W., *et al.* (2023) RNF130 Protects against Pulmonary Fibrosis through Suppressing Aerobic Glycolysis by Mediating C-MYC Ubiquitination. *International Immunopharmacology*, **117**, Article 109985. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109985>
 - [26] Xu, Q., Mei, S., Nie, F., Zhang, Z., Feng, J., Zhang, J., *et al.* (2022) The Role of Macrophage-Fibroblast Interaction in Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Fibrosis: An Acceleration in Lung Fibroblast Aerobic Glycolysis. *Laboratory Investigation*, **102**, 432-439. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00701-7>
 - [27] Infantino, V., Santarsiero, A., Convertini, P., Todisco, S. and Iacobazzi, V. (2021) Cancer Cell Metabolism in Hypoxia: Role of HIF-1 as Key Regulator and Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 5703. <https://doi.org/10.3390/ijms22115703>
 - [28] Cui, H., Xie, N., Banerjee, S., Ge, J., Jiang, D., Dey, T., *et al.* (2021) Lung Myofibroblasts Promote Macrophage Pro-fibrotic Activity through Lactate-Induced Histone Lactylation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **64**, 115-125. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0360oc>
 - [29] Hu, Y., Yang, L., Huang, L., Zeng, C. and Ren, S. (2025) M6a Reader IGF2BP1 Facilitates Macrophage Glycolytic Metabolism and Fibrotic Phenotype by Stabilizing THBS1 mRNA to Promote Pulmonary Fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **82**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05673-1>
 - [30] Wang, L., Yuan, H., Li, W., Yan, P., Zhao, M., Li, Z., *et al.* (2024) ACS3 Regulates the Metabolic Homeostasis of

- Epithelial Cells and Alleviates Pulmonary Fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1870**, Article 166960. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166960>
- [31] Wang, Z., Chen, L., Huang, Y., Luo, M., Wang, H., Jiang, Z., *et al.* (2021) Pharmaceutical Targeting of Succinate Dehydrogenase in Fibroblasts Controls Bleomycin-Induced Lung Fibrosis. *Redox Biology*, **46**, Article 102082. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102082>
- [32] Luo, M., Chen, L., Zheng, J., Wang, Q., Huang, Y., Liao, F., *et al.* (2021) Mitigation of Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis by Small-Molecule Dye Ir-780. *Free Radical Biology and Medicine*, **164**, 417-428. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.435>
- [33] Xie, C., Wan, X., Quan, H., Zheng, M., Fu, L., Li, Y., *et al.* (2018) Preclinical Characterization of Anlotinib, a Highly Potent and Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Inhibitor. *Cancer Science*, **109**, 1207-1219. <https://doi.org/10.1111/cas.13536>
- [34] Ruan, H., Lv, Z., Liu, S., Zhang, L., Huang, K., Gao, S., *et al.* (2020) Anlotinib Attenuated Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis via the TGF- β 1 Signalling Pathway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **72**, 44-55. <https://doi.org/10.1111/jphp.13183>
- [35] Chen, W., Zhang, J., Zhong, W., Liu, Y., Lu, Y., Zeng, Z., *et al.* (2021) Anlotinib Inhibits Pfkfb3-Driven Glycolysis in Myofibroblasts to Reverse Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 744826. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.744826>
- [36] Sun, X., Xiang, H., Liu, Z., Xiao, H., Li, X., Gong, W., *et al.* (2024) Jingfang Granules Alleviates Bleomycin-Induced Acute Lung Injury through Regulating PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **318**, Article 116946. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116946>
- [37] Liu, C., Zhen, D., Du, H., Gong, G., Wu, Y., Ma, Q., *et al.* (2022) Synergistic Anti-Inflammatory Effects of Peimine, Peiminine, and Forsythoside a Combination on LPS-Induced Acute Lung Injury by Inhibition of the IL-17-NF- κ B/MAPK Pathway Activation. *Journal of Ethnopharmacology*, **295**, Article 115343. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115343>
- [38] Li, K., Liu, X., Lu, R., Zhao, P., Tian, Y. and Li, J. (2025) Bleomycin Pollution and Lung Health: The Therapeutic Potential of Peimine in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis by Inhibiting Glycolysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **289**, Article 117451. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.117451>
- [39] Zeng, T., Zhou, Y., Zheng, J., Zhuo, X., Zhu, L. and Wan, L. (2024) Rosmarinic Acid Alleviates Septic Acute Respiratory Distress Syndrome in Mice by Suppressing the Bronchial Epithelial Ras-Mediated Ferroptosis. *International Immunopharmacology*, **135**, Article 112304. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112304>
- [40] Liu, H., Deng, R., Zhu, C., Han, H., Zong, G., Ren, L., *et al.* (2023) Rosmarinic Acid in Combination with Ginsenoside Rg1 Suppresses Colon Cancer Metastasis via Co-Inhibition of COX-2 and PD1/PD-L1 Signaling Axis. *Acta Pharmacologica Sinica*, **45**, 193-208. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01158-8>
- [41] Zeng, J., Xie, Z., Chen, L., Peng, X., Luan, F., Hu, J., *et al.* (2024) Rosmarinic Acid Alleviate Cort-Induced Depressive-Like Behavior by Promoting Neurogenesis and Regulating BDNF/TRKB/PI3K Signaling Axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **170**, Article 115994. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115994>
- [42] Zhang, T., Mi, J., Qin, X., Ouyang, Z., Wang, Y., Li, Z., *et al.* (2024) Rosmarinic Acid Alleviates Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis by Downregulating the tRNA N7-Methylguanosine Modification-Regulated Fibroblast-to-Myofibroblast Transition through the Exosome Pathway. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 5567-5586. <https://doi.org/10.2147/jir.s458794>
- [43] Nie, Z., Wu, J., Xie, J. and Yin, W. (2024) Sinomenine Ameliorates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis by Inhibiting the Differentiation of Fibroblast into Myofibroblast. *Heliyon*, **10**, e33314. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33314>
- [44] Shao, D., Liu, X., Wu, J., Zhang, A., Bai, Y., Zhao, P., *et al.* (2022) Identification of the Active Compounds and Functional Mechanisms of Jinshui Huanxian Formula in Pulmonary Fibrosis by Integrating Serum Pharmacochimistry with Network Pharmacology. *Phytomedicine*, **102**, Article 154177. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154177>
- [45] Zheng, J., Du, Y., Shao, W., Li, J., Zhao, P. and Zhang, Q. (2025) Effective-Compounds of Jinshui Huanxian Formula Acts as an SRC Inhibitor to Inhibit HK2-Mediated H3K18 Lactation and Improve Pulmonary Fibrosis. *Phytomedicine*, **140**, Article 156628. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156628>
- [46] He, X.Y., Liang, J.T., Xiao, J.Y., *et al.* (2024) Dahuang Zhechong Pill Improves Pulmonary Fibrosis through miR-29b-2-5p/HK2 Mediated Glycolysis Pathway. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **31**, 600-612.
- [47] Liu, C., Zhang, Q., Zhou, H., Jin, L., Liu, C., Yang, M., *et al.* (2024) GLP-1R Activation Attenuates the Progression of Pulmonary Fibrosis via Disrupting NLRP3 Inflammasome/PFKFB3-Driven Glycolysis Interaction and Histone Lactylation. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 954. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05753-z>
- [48] Tang, C., Xu, J., Ye, H. and Wang, X. (2021) Metformin Prevents PFKFB3-Related Aerobic Glycolysis from Enhancing

- Collagen Synthesis in Lung Fibroblasts by Regulating AMPK/mTOR Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 581. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10013>
- [49] Zhong, H., Tang, R., Feng, J., Peng, Y., Xu, Q., Zhou, Y., *et al.* (2023) Metformin Mitigates Sepsis-Associated Pulmonary Fibrosis by Promoting AMPK Activation and Inhibiting HIF-1 α -Induced Aerobic Glycolysis. *Shock*, **61**, 283-293. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002275>
- [50] Marzilli, M., Vinereanu, D., Lopaschuk, G., Chen, Y., Dalal, J.J., Danchin, N., *et al.* (2019) Trimetazidine in Cardiovascular Medicine. *International Journal of Cardiology*, **293**, 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.063>
- [51] Khanra, S., Reddy, P., Giménez-Palomo, A., Park, C.H.J., Panizzutti, B., McCallum, M., *et al.* (2023) Metabolic Regulation to Treat Bipolar Depression: Mechanisms and Targeting by Trimetazidine. *Molecular Psychiatry*, **28**, 3231-3242. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02134-8>
- [52] Abdelrahman, R.S. and Shawky, N.M. (2022) Trimetazidine, a Metabolic Modulator, Attenuates Silica-Induced Pulmonary Fibrosis and Decreases Lactate Levels and LDH Activity in Rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **36**, e23071. <https://doi.org/10.1002/jbt.23071>
- [53] Wang, L., Xu, K., Wang, N., Ding, L., Zhao, W., Wan, R., *et al.* (2022) Fenbendazole Attenuates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice via Suppression of Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 14088. <https://doi.org/10.3390/ijms232214088>
- [54] Zeng, C., Yue, H., Wang, C., Ju, X., Wang, T., Fu, X., *et al.* (2024) Albendazole Ameliorates Aerobic Glycolysis in Myofibroblasts to Reverse Pulmonary Fibrosis. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 910. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05655-0>
- [55] Oditura, M., De Vita, F., Roscigno, A., Infusino, S., Auriemma, A., Iodice, P., *et al.* (1999) Amifostine: A Selective Cytoprotective Agent of Normal Tissues from Chemo-Radiotherapy Induced Toxicity (Review). *Oncology Reports*, **6**, 1357-1362. <https://doi.org/10.3892/or.6.6.1357>
- [56] Rodgers, J.T., Lerin, C., Haas, W., Gygi, S.P., Spiegelman, B.M. and Puigserver, P. (2005) Nutrient Control of Glucose Homeostasis through a Complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature*, **434**, 113-118. <https://doi.org/10.1038/nature03354>
- [57] Guo, F., Xu, F., Li, S., Zhang, Y., Lv, D., Zheng, L., *et al.* (2024) Amifostine Ameliorates Bleomycin-Induced Murine Pulmonary Fibrosis via NAD⁺/SIRT1/AMPK Pathway-Mediated Effects on Mitochondrial Function and Cellular Metabolism. *European Journal of Medical Research*, **29**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01623-4>
- [58] Ishida, Y., Kuninaka, Y., Mukaida, N. and Kondo, T. (2023) Immune Mechanisms of Pulmonary Fibrosis with Bleomycin. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 3149. <https://doi.org/10.3390/ijms24043149>