Traditional Chinese Medicine 中医学, 2026, 15(11), 192-200
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/tcm
https://doi.org/10.12677/tcm.2026.1511640

Hans汉斯

脂代谢失衡与细胞衰老在肺纤维化中的机制进展及益气活血化痰法的干预作用

曹　悦*，潘晓川，王　飞#

成都中医药大学临床医学院，四川　成都

收稿日期：2026年10月1日；录用日期：2026年10月29日；发布日期：2026年11月12日

摘　要

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是一种以弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱为特征的慢性进行性间质性肺疾病，现代医学治疗手段有限，患者预后极差。中医学将PF归属于“肺痹”“肺痿”范畴，核心病机为本虚标实，“虚、痰、瘀”交织互结、贯穿始终，益气活血化痰法是治疗本病的基本大法。近年来，脂代谢失衡与细胞衰老在PF发病机制中的作用备受关注，本文旨在系统梳理PF的中医病机认识，阐明脂代谢失衡与细胞衰老在PF发病中的交互作用机制，并综述益气活血化痰类方药通过调控脂代谢与细胞衰老干预PF的现代研究进展，为中医药治疗PF提供理论依据与科研方向。

关键词

肺纤维化，益气活血化痰法，代谢失调，细胞衰老，线粒体功能障碍

Advances in the Mechanisms of Lipid Metabolism Dysregulation and Cellular Senescence in Pulmonary Fibrosis and the Interventional Effect of Yiqi Huoxue Huatan Therapy

Yue Cao*, Xiaochuan Pan, Fei Wang#

School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

*第一作者。
#通讯作者

文章引用: 曹悦, 潘晓川, 王飞. 脂代谢失衡与细胞衰老在肺纤维化中的机制进展及益气活血化痰法的干预作用[J]. 中医学, 2026, 15(11): 192-200. DOI: 10.12677/tcm.2026.1511640

Received: October 1, 2026; accepted: October 29, 2026; published: November 12, 2026

Abstract

Pulmonary fibrosis (PF) is a chronic progressive interstitial lung disease characterized by diffuse alveolitis and disrupted alveolar architecture. Modern medical therapeutic options remain limited, and patients generally have a dismal prognosis. In traditional Chinese medicine (TCM), PF falls into the categories of Feibi (lung impediment) and Feiwei (lung atrophy). Its core pathogenesis is root deficiency and branch excess—the pathological factors of deficiency, phlegm and blood stasis intertwine and persist throughout the entire course of the disease. Yiqi Huoxue Huatan therapy (the TCM approach of replenishing qi, activating blood circulation and resolving phlegm) is recognized as the fundamental therapeutic principle for this condition. In recent years, the roles of lipid metabolism dysregulation and cellular senescence in the pathogenesis of PF have drawn extensive attention. This paper aims to systematically review the TCM understanding of PF pathogenesis, elucidate the interactive mechanism between lipid metabolism dysregulation and cellular senescence in PF pathogenesis, and summarize modern research advances in Yiqi Huoxue Huatan formula-based medicines intervening in PF via regulating lipid metabolism and cellular senescence, so as to provide theoretical evidence and research directions for the TCM treatment of PF.

Keywords

Pulmonary Fibrosis, Yiqi Huoxue Huatan Therapy, Metabolic Dysregulation, Cellular Senescence, Mitochondrial Dysfunction

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)是一种慢性且不断发展的间质性肺疾病，其病理特点主要表现为肺间质的纤维化改变，细胞外基质出现过多沉积。患者患病后常感到呼吸困难，肺功能也随之不断下降[1]。其中特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)作为最典型的和最常见的间质性肺疾病，全球患病人数约 300 万，其发病率和流行率分别估计为 1~13/10 万和 3~45/10 万[2] [3]。迄今尚未发现可根治 PF 的特效药物，现代医学主要采用抗纤维化药物进行治疗，虽有助于减轻临床症状、延缓疾病进展，却难以实现疾病的逆转与根治[4]。因此，有关 PF 的防治仍是目前的研究难点。PF 发病机制复杂，其中脂代谢失衡和细胞衰老在疾病的发生和发展中具有核心作用。

近年来，越来越多的临床实践证明中医药治疗肺纤维化取得了不错的疗效。很多研究者从中医络病理论角度分析本病，认为发病根源在于肺、脾、肾三脏正气耗损，而痰浊、瘀血、外邪毒蕴是诱发疾病的标实因素[5]。据此确立了“益气活血化痰法”，并在临床治疗上发挥确切作用[6]-[9]。为阐明该治法指导 PF 治疗的科学内涵，本文从肺纤维化的中医认识、脂代谢失衡与 PF 的关系、细胞衰老与 PF 的关系及益气活血化痰法调控脂代谢和细胞衰老治疗 PF 这几个方面进行论述，为中医药治疗 PF 提供思路。

2. 肺纤维化的中医认识

中医学虽无“肺纤维化”之病名，然历代医家依据其进行性呼吸困难、干咳等临床特征，将其归属

于“肺痹”“肺痿”范畴。“肺痹”最早见于《黄帝内经》，在《素问·玉机真脏论》中提到“风寒客于人，使人毫毛毕直，皮肤闭而为热……病入舍于肺，名曰肺痹，发咳上气。”[10]。认为肺痹乃外邪由表入里、稽留于肺所致，病机核心在于“气血不通，经络瘀阻”。汉代张仲景在《金匮要略·肺痿肺痈咳嗽上气病脉证治》专设“肺痿”之篇，认为肺痿乃“肺气痿弱不振，气血不充，络虚不荣”所致[11]。后世医家对此认识渐趋深入，明代李梴《医学入门》云：“痰与瘀血碍气，所以动则喘急。”[12]。此外《医门法律·肺痈肺痿门》曰：“肺痿者，其积渐已非一日，其寒热不止一端，总由胃中津液不输于肺，肺失所养，转枯转燥，然后成之。”[13]。

在历代医家学术思想的基础上，现代中医界对 PF 病机的认识日趋系统化[14]。多数医家认为，本病属本虚标实，肺、脾、肾三脏虚损为本，痰浊、瘀血、邪毒为标。而医家从不同视角提出了各有侧重的病机归纳，陈旭等[15]基于“玄府－气液－肺络”理论，提出玄府郁闭为起病之因，痰瘀痹阻为病变之枢，肺络瘀阻为病进之果，认为肺纤维化是由郁致痹、由痹致痿。邹恩国等[16]提出“虚气留滞”理论，将“虚”视为肺纤维化发病之本源，并强调虚、痰、瘀、毒贯穿全程。

3. 脂代谢失衡与 PF

脂类物质属于人体不可或缺的成分，它既能够为细胞代谢活动供给能量，还参与生物膜的组成及细胞内信号传导过程[17]。肺是机体中脂质含量丰富且脂质代谢高度活跃的器官之一。在远端肺组织中，细胞外间隙富含脂质，其主要存在形式为肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)。PS 在呼吸生理活动中发挥核心作用，可通过降低吸气相肺泡表面张力，有效防止肺泡塌陷。从 PS 的成分构成来看，脂质约占 90%，蛋白质约占 10%，其中脂质成分主要包括磷脂和胆固醇[18]。已有研究表明，PS 功能障碍所致的肺泡塌陷可诱导肺泡间隔蓄积过量的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)，加快肺纤维化病变的进程[19]。

生物体系当中的脂类大致可以划分成八大类，主要包含脂肪酸、甘油酯、甘油磷脂、鞘脂、糖脂、多聚酮、甾醇脂以及异戊烯醇脂。对 IPF 模型小鼠血清进行检测分析后能够发现，小鼠体内脂质整体代谢水平大幅降低，其中甘油酯与甘油磷脂的代谢降幅最为明显[20]。另一项研究显示，5-羟基二十碳四烯酸在急性加重期 IPF 患者的血清中显著升高，其水平与疾病严重程度及生存时间呈正相关，并提示该代谢物可能是 IPF 急性加重期的潜在生物标志物[21]。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)也可作为 IPF 的潜在特异性标志物，能够预测患者的临床病程、预后及生存期，监测血清 SAA 水平有助于识别快速进展型 IPF 患者或具有急性加重风险的患者[22]。

4. 细胞衰老与 PF

目前普遍认为，PF 发病机制是在细胞衰老加速的基础上出现了反复、亚临床的上皮损伤，导致受损肺泡上皮修复异常、肺部微环境稳态破坏，并最终由肌成纤维细胞介导，形成间质纤维化[23]。细胞受到体内外多重因素刺激以后，分裂进程便会永久停下，这种生物学表现即为细胞衰老。目前学界一般把该过程划分成两大类：其一便是端粒耗竭后带来的复制性衰老；其二多是环境应激、癌基因被激活、抑癌基因失去活性等因素，促使细胞过早衰老。而衰老的细胞在细胞周期阻滞期间会分泌促炎及促纤维化的介质，名为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)，这也被认为是 PF 发生与发展的重要推动因素[24]。研究表明，在 IPF 患者及动物模型的细胞和组织中，往往可见 p53、p21、p16 以及 SASP 这类衰老标志物的表达水平大幅上升[25]。端粒耗损、DNA 产生损伤、线粒体运转异常、氧化应激反应以及部分化疗药物，都能够作为诱发条件促进细胞衰老。一旦细胞接收到上述刺激信号，抑癌基因 p53 便会启动，带动下游 p21 表达增多。p21 可延缓视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)

发生磷酸化，以此中断细胞周期的正常运转。另一方面，p16 会抢占周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4)与周期蛋白依赖性激酶 6 (cyclin-dependent kinase 6, CDK6)的结合位点，削弱二者催化活性，减少 Rb 蛋白磷酸修饰，下游转录因子随之无法激活，细胞便会终止复制并步入衰老状态[26]。

进入衰老状态的肺泡 II 型上皮细胞(alveolar type II epithelial cell，ATII 细胞)会释放 SASP，推动肺纤维化发展。SASP 能够刺激周边成纤维细胞，诱导其转变为肌成纤维细胞。肌成纤维细胞会大量产生 ECM，造成该物质在肺组织内异常堆积[27]。肺组织内不断累积的衰老细胞，还会引发局部的慢性炎症反应，继而损伤肺部生理功能，加快纤维化进程。衰老的上皮细胞还可通过激活转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)相关信号通路促进肺纤维化[28]。有研究表明，IPF 患者肺组织中衰老相关标志物表达水平显著升高，且其表达程度与纤维化严重程度呈正相关[29]。

5. 脂代谢的基本机制及与细胞衰老的关系

5.1. 线粒体功能与脂代谢的变化

细胞绝大多数能量都来自线粒体，线粒体可利用氧化磷酸化反应生成腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)，保障机体各项生理过程的能量供给。随年龄增长，自噬能力下降导致线粒体损伤、功能进行性衰退。线粒体功能衰退的细胞表现为线粒体 DNA 损伤累积、呼吸链复合物活性下降、膜电位降低，以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增多等[30]。ROS 具有基础信号功能，可通过有丝分裂信号途径增强细胞的抗氧化能力。细胞衰老过程中，线粒体异常逐渐积累，表现为形态改变(呈圆形、嵴和内膜缺失)、生物合成减少及线粒体 DNA 复制下降。此外，线粒体 DNA 突变增加可导致呼吸链功能障碍及 ATP 生成障碍[31]。在检测 IPF 患者的肺内组织便可发现，细胞生成的 ATP 有所减少，线粒体却分泌了更多 ROS。ROS 的含量一旦超出机体耐受范围，就会渗透进细胞质，促使核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB)等炎症相关通路被异常激活[32]。

脂质代谢的重要反应位点就分布在线粒体当中。调控线粒体外膜发生融合的一类 GTP 酶蛋白为线粒体融合蛋白，主要包含线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, MFN1)以及线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, MFN2)。在博来霉素诱导的小鼠模型中，MFN1 或 MFN2 蛋白缺失可干扰 ATII 细胞的脂质代谢。脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)是脂质代谢的关键酶。Chung 等通过在 ATII 细胞中特异性敲除 FASN，证实线粒体损伤后 ATII 细胞脂质合成能力丧失，加重小鼠肺纤维化[33]。另一项研究表明，表达显性负向线粒体钙单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)的肺泡巨噬细胞可通过代谢重编程将糖酵解转向脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)，增加细胞内 MCU 表达水平及线粒体钙含量，从而在 IPF 小鼠模型中发挥保护作用[34]。随着年龄增长，脂肪酸摄取增加、脂肪生成减少及脂肪酸氧化减弱，共同导致异位脂质积累，从而加速 IPF 的进展。

5.2. 脂代谢与细胞衰老的关系

氧化应激既是细胞衰老的典型特征，亦是诱发脂代谢紊乱的关键因素。细胞产生的 ROS 如果不能被自身及时降解消耗，平衡将会被打破，诱发氧化应激反应。过量产生的 ROS 会干扰脂类的合成、分解与转运过程。同时氧化应激能够激活多条促衰老与促纤维化的关键信号通路[35]。已有不少研究结果显示，NF-κB、mTOR 等信号通路，作为调控靶点参与肺泡上皮细胞衰老过程，促进肺纤维化。NF-κB 作为神经酰胺合成的关键转录因子，也是 SASP 的主要调控者。ROS 可诱导 NF-κB 活化，活化后的 NF-κB 不仅促进炎症反应及 SASP 的释放，还可直接上调神经酰胺从头合成途径中多个关键酶的表达水平。神经酰胺是鞘脂家族内具备信号传导功能的分子，可参与介导细胞凋亡、增殖停滞、氧化应激与细胞衰老等一系列病理生理变化[36]。衰老相关通路 mTOR 被激活后会推动细胞生成更多脂质，而脂质蓄积到一定水平

又会影响 mTOR 的活性[37]。上述研究提示，脂代谢与细胞衰老之间存在复杂的交互调控关系。氧化应激作为重要上游诱因，既可扰乱脂质的合成、分解与转运，又可激活 NF-κB、mTOR 等促衰老信号通路共同构成细胞衰老和脂代谢的调控网络。

6. 益气活血化痰法调控脂代谢和细胞衰老

中医药治疗 PF 历史悠久，积累了较为系统的辨治经验。综观诸家医论，PF 的基本病机总属本虚标实，本虚以肺、脾、肾三脏气虚为主，标实则多责之于瘀血与痰浊。气虚血瘀痰阻作为核心病机，贯穿于 PF 病程的始终，据此确立益气活血化痰法为其治疗大法。临证中，将益气药与活血化痰药配伍应用，在改善 PF 患者临床症状、延缓疾病进展方面显示出确切疗效。下文通过论述益气活血化痰类方药通过调控脂代谢与细胞衰老干预 PF，为中医药治疗 PF 提供理论依据与科研方向。

6.1. 中药调节脂代谢干预 PF

补阳还五汤是益气活血法的代表方剂，也是治疗 PF 的常用方剂，在调节脂代谢以及干预肺纤维化方面积累了较为充分的证据。补阳还五汤可激活 AGE-RAGE、HIF-1、TNF 通路，改变 IL-6、TNF-α、VEGFA、CASP3 等靶基因的表达，恢复脂质代谢稳态、缓解氧化应激带来的损伤，最终起到延缓糖尿病合并肺纤维化的(diabetic pulmonary fibrosis, DPF)进展[38]。补阳还五汤还可降低分泌磷蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1)与 CD44 的表达量，上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma, PPARG)，缓解 IPF 大鼠肺内脂质过度蓄积，改善脂质代谢失调，进而延缓肺纤维化病程[39] [40]。张艳等在原方基础上添加淫羊藿、仙茅等温阳药开展动物试验，证实加味补阳还五汤能够调节甘油酯、鞘脂、甘油磷脂等代谢物质，降低 IL-1β、IL-6 炎症水平，抑制 collagen-1、fibronectin 蛋白合成，以此改善 IPF 模型大鼠受损的肺功能[41]。

除补阳还五汤系列方剂外，其他益气活血化痰类方药也显示出良好的脂代谢调节作用。金水缓纤组分方 II 以淫羊藿苷、异甘草素、川陈皮素、贝母素甲、芍药苷 5 种单体成分为核心，重在补益肺肾、行血散痰。在动物研究中显示，该方能够延缓脂滴的分解过程，下调脂肪酸水平，减少巨噬细胞发生 M2 型极化，从而减轻博来霉素诱导的肺纤维化[42]。吴静等发现金水缓纤方可能通过调节脂肪酸代谢、磷脂代谢和赖氨酸代谢提高 PF 大鼠的抗炎和抗纤维化能力[43]。金水尘肺方能够作用于不饱和脂肪酸生成、花生四烯酸代谢、脂肪酸降解及合成等代谢通路，对二氧化硅诱发的矽肺纤维化起到一定的缓解效果[44]。

薤藜皂苷 D 可通过调节不饱和脂肪酸的生物合成发挥抗肺纤维化作用[45]。异甘草素通过下调脂肪酸合成相关基因的表达，抑制巨噬细胞 M2 极化，减轻博来霉素诱导的肺纤维化[46]。地黄水提物则可通过调节胆汁酸代谢、鞘脂代谢等代谢物水平，改善肺纤维化[47]。呼吸道合胞病毒侵染机体后会诱发肺纤维化损伤，而中药虎杖可对该类病变起到显著改善作用。其药效机制与调控体内多种脂质物质密切相关，通过平衡神经酰胺、鞘磷脂、甘油二酯及各类磷脂、脂肪酸的代谢状态，纠正脂质代谢异常，进而缓解病毒感染带来的肺纤维化病理改变[48]。梳理已发表的相关研究可以发现，采用益气活血化痰思路创制的中药复方及其活性物质，可作用于多个调控位点与信号通路，进而改善体内失衡的脂质代谢水平。

6.2. 中药调节细胞衰老干预 PF

细胞衰老是驱动 PF 进展的核心因素之一，益气活血化痰类方药在延缓细胞衰老方面同样显示出显著的干预效应。补阳还五汤可抑制 TGF-β1/Smad 信号通路，显著降低 IPF 大鼠肺组织中 p16 和 p21 的蛋白表达水平，延缓细胞衰老，改善 IPF 大鼠的肺组织病理损伤和纤维化程度[5]。升陷汤作为益气升阳的经典方药，在动物试验中观察到其可调控 Wnt3a/β-catenin 通路诱发的细胞衰老，对 IPF 大鼠受损的肺部功能起到一定修复效果[49]。麦味养肺汤是在传统五味子汤中加味，起到益气养阴、化痰止咳。王单等发

现麦味养肺汤可作用于 p53/p21 信号轴，减缓 ATII 细胞衰老，以此实现对抗肺纤维化的效果[50]。金水缓纤方能减轻博来霉素诱导的大鼠肺纤维化及炎症反应，改善胶原沉积。其作用机制可能与降低 CD38 表达、上调肺内 NAD^+浓度，继而激活 SIRT1 蛋白通路，减慢纤维化发展速度相关[51]。

人参皂苷 Rh2 可通过热休克蛋白 70 (Heat Shock Protein 70, HSP70)依赖的自噬调节与衰老抑制，改善肺纤维化[52]。远志的有效成分为远志皂苷元，可通过激活 Sirt1/Pgc-1α 信号通路，介导其抗氧化和抗衰老作用，从而对肺纤维化发挥抗纤维化效果[52]。麦冬皂苷 D、人参皂苷 Rg1 和人参皂苷 Rg3 的组合可通过抑制 ATII 细胞衰老及上皮－间质转化，改善 PF [53]。

7. 局限性与展望

当前已有研究初步证实，益气活血化痰法可通过调控脂质代谢紊乱、抑制肺组织细胞衰老延缓肺纤维化进展，相关理论与基础实验数据可为该治法的应用提供初步支撑。但现有研究体系仍存在诸多不足，制约了该中医药治法的临床转化与循证推广。

在临床研究层面，过往的相关试验普遍存在随访周期较短、入组样本量有限的问题，且多数研究仅采用主观疗效评价指标，缺乏肺功能年下降率、急性加重频率等客观评价指标，难以证实微观指标改善。基础实验方面，目前普遍使用的博来霉素肺纤维化模型仅能模拟肺部器质性损伤，无法复刻气虚血瘀痰阻的中医核心证候特征，模型与病机匹配度较低。此外，脂代谢紊乱与细胞衰老的交互调控网络尚不明确，中药干预的核心作用靶点、时效量效规律尚未得到系统验证，二者联动起效的具体机制仍有待深挖。

基于上述不足，未来可从三方面完善研究体系：一是构建融合中医证候与客观临床硬指标的综合评价标准；二是建立契合中医病机的复合证候动物模型，提升实验可靠性；三是结合前沿组学与成像技术解析脂质代谢与细胞衰老的交互机制，明确核心调控通路，进一步阐明益气活血化痰法治疗肺纤维化的科学内涵与应用价值。

8. 小结

PF 属于一类慢性进展的间质性肺部疾病，主要表现为广泛肺泡炎症，同时伴随肺泡正常结构遭到破坏。中医将该病划分到“肺痹”“肺痿”的病证范围，其核心病机总属本虚标实，以肺、脾、肾三脏虚损为本，痰浊、瘀血、邪毒为标。基于上述认识，益气活血兼以化痰的思路，成为 PF 临床施治的主要治法。现代研究表明，脂代谢失衡是 PF 发病的重要环节，PS 功能障碍所致肺泡塌陷可诱导 ECM 异常沉积，脂质代谢异常与 PF 疾病进展密切相关。细胞衰老是驱动 PF 发生与发展的核心因素，衰老的 ATII 细胞通过分泌 SASP 促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化，加速 ECM 异常积聚，形成促进纤维化进展。脂代谢紊乱与细胞衰老之间存在复杂的交互调控关系，氧化应激通过激活 NF-κB、mTOR 等信号通路，将脂代谢紊乱与细胞衰老紧密联系起来，共同推动 PF 的进展。

益气活血化痰法及其代表方药在调节脂代谢失衡、延缓细胞衰老方面显示出多靶点、多通路的干预效应。为益气活血化痰法治疗 PF 提供了重要的现代生物学依据，亦为中医药防治 PF 的深入研究指明了方向。未来研究应进一步深入阐释益气活血化痰法调控脂代谢与细胞衰老交互作用的分子网络机制，并开展设计严谨的随机对照试验，以推动该治法的临床转化与应用。

参考文献

[1] Rockey, D.C., Bell, P.D. and Hill, J.A. (2015) Fibrosis—A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *New England Journal of Medicine*, **372**, 1138-1149. https://doi.org/10.1056/nejmra1300575

[2] Moss, B.J., Ryter, S.W. and Rosas, I.O. (2022) Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **17**, 515-546. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042320-030240

[3] 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

[4] Luo, C., Wu, X., Zhang, S., Tan, J., Song, X., Ning, B., *et al*. (2025) Effects of Air Pollutants on the Incidence, Progression, and Mortality of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Public Health*, **25**, Article No. 2880. https://doi.org/10.1186/s12889-025-24158-1

[5] 陈隆, 渠景连. 补阳还五汤延缓细胞衰老改善特发性肺纤维化的机制研究[J]. 中国药房, 2025, 36(10): 1186-1190.

[6] 韩烁, 刘骅漫, 孟昭阳, 等. 益气活血法联合西药治疗肺纤维化疗效及安全性 Meta 分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(4): 1475-1486.

[7] 史良恬, 王祺. 益气活血法治疗特发性肺纤维化的 Meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 50(2): 151-154.

[8] 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.

[9] 肖鹏云, 周继朴. 益气养阴、化痰活血法治疗特发性肺间质纤维化的临床疗效观察[J]. 环球中医药, 2017, 10(11): 1257-1261.

[10] 崔应珉, 王淼注. 黄帝内经素问[M]. 郑州: 中州古籍出版社, 2010.

[11] 张仲景. 金匮要略方论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978.

[12] 刘良倚. 国医大师洪广祥医论医话[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020.

[13] 常富业. 王永炎院士病络学说的因机证治[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2024.

[14] 林咏梅, 肖勇洪. 中医药治疗特发性肺纤维化研究进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(21): 3348-3350.

[15] 陈旭, 杨宏志. 从“痹痿统一”探讨特发性肺纤维化的病机与辨治思路[J]. 江苏中医药, 2026, 58(2): 29-32.

[16] 邹恩国, 黄天宇, 王木兰, 等. 特发性肺纤维化的发病机制及中药调节作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 280-289.

[17] Rago, D., Pedersen, C.T., Huang, M., Kelly, R.S., Gürdeniz, G., Brustad, N., *et al*. (2021) Characteristics and Mechanisms of a Sphingolipid-Associated Childhood Asthma Endotype. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, 853-863. https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3206oc

[18] Agudelo, C.W., Samaha, G. and Garcia-Arcos, I. (2020) Alveolar Lipids in Pulmonary Disease. A Review. *Lipids in Health and Disease*, **19**, Article No. 122. https://doi.org/10.1186/s12944-020-01278-8

[19] Beike, L., Wrede, C., Hegermann, J., Lopez-Rodriguez, E., Kloth, C., Gauldie, J., *et al*. (2019) Surfactant Dysfunction and Alveolar Collapse Are Linked with Fibrotic Septal Wall Remodeling in the TGF-β1-Induced Mouse Model of Pulmonary Fibrosis. *Laboratory Investigation*, **99**, 830-852. https://doi.org/10.1038/s41374-019-0189-x

[20] 王靖颖, 徐泳, 许伟辰, 等. 肺纤维化脂质代谢研究概况[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(9): 1612-1616.

[21] Zhao, Y., Shi, Y., Zhang, J., Zhang, H., Wang, Z., Wu, S., *et al*. (2025) The Potential Lipid Biomarker 5-HETE for Acute Exacerbation Identified by Metabolomics in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respirology*, **30**, 158-167. https://doi.org/10.1111/resp.14866

[22] Vietri, L., D'Alessandro, M., Bergantini, L., Cameli, P. and Bargagli, E. (2023) Lipid Metabolism in Interstitial Lung Diseases: Serum Amyloid A a New Potential Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *European Respiratory Journal*, **62**, PA1142. https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.pa1142

[23] Lucas, V., Cavadas, C. and Aveleira, C.A. (2023) Cellular Senescence: From Mechanisms to Current Biomarkers and Senotherapies. *Pharmacological Reviews*, **75**, 675-713. https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000622

[24] 王学, 任丽君, 张英为, 等. 细胞衰老参与特发性肺纤维化分子发病机制的最新研究进展[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(12): 1335-1339.

[25] Chu, L., Zhuo, J., Huang, H., Chen, W., Zhong, W., Zhang, J., *et al*. (2024) Tetrandrine Alleviates Pulmonary Fibrosis by Inhibiting Alveolar Epithelial Cell Senescence through PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy. *European Journal of Pharmacology*, **969**, Article ID: 176459. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176459

[26] 任正肖, 张颖颖, 车萍, 等. 细胞衰老与特发性肺纤维化药物治疗研究进展[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(4): 601-605.

[27] Yao, C., Guan, X., Carraro, G., Parimon, T., Liu, X., Huang, G., *et al*. (2021) Senescence of Alveolar Type 2 Cells Drives Progressive Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, 707-717. https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1274oc

[28] Sun, W., Yang, X., Chen, L., Guo, L., Huang, H., Liu, X., *et al*. (2023) FSTL1 Promotes Alveolar Epithelial Cell Aging

and Worsens Pulmonary Fibrosis by Affecting SENP1-Mediated Desumoylation. *Cell Biology International*, **47**, 1716-1727. https://doi.org/10.1002/cbin.12062

[29] Wang, X., Xu, Y., Zhang, S., Zhu, X., Zhang, H. and Liu, Y. (2023) Hydrogen Sulfide Inhibits Alveolar Type II Cell Senescence and Limits Pulmonary Fibrosis via Promoting MDM2-Mediated p53 Degradation. *Acta Physiologica*, **240**, e14059. https://doi.org/10.1111/apha.14059

[30] 陈施静, 林夏鸿. 能量代谢与衰老的研究进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2026, 18(4): 9-16, 79.

[31] Mora, A.L., Bueno, M. and Rojas, M. (2017) Mitochondria in the Spotlight of Aging and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 405-414. https://doi.org/10.1172/jci87440

[32] Piantadosi, C.A. and Suliman, H.B. (2017) Mitochondrial Dysfunction in Lung Pathogenesis. *Annual Review of Physiology*, **79**, 495-515. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034322

[33] Chung, K., Hsu, C., Fan, L., Huang, Z., Bhatia, D., Chen, Y., *et al*. (2019) Mitofusins Regulate Lipid Metabolism to Mediate the Development of Lung Fibrosis. *Nature Communications*, **10**, Article No. 3390. https://doi.org/10.1038/s41467-019-11327-1

[34] Gu, L., Larson Casey, J.L., Andrabi, S.A., Lee, J.H., Meza-Perez, S., Randall, T.D., *et al*. (2019) Mitochondrial Calcium Uniporter Regulates PGC-1α Expression to Mediate Metabolic Reprogramming in Pulmonary Fibrosis. *Redox Biology*, **26**, Article ID: 101307. https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101307

[35] Astarita, G., Avanesian, A., Grimaldi, B., Realini, N., Justinova, Z., Panlilio, L.V., *et al*. (2015) Methamphetamine Accelerates Cellular Senescence through Stimulation of De Novo Ceramide Biosynthesis. *PLOS ONE*, **10**, e0116961. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116961

[36] Li, Z., Li, Y., Mao, N., Gao, X., Xu, H., Cai, W., *et al*. (2026) Ceramide-Driven Mechanisms in Pulmonary Fibrosis. *Metabolites*, **16**, Article No. 421. https://doi.org/10.3390/metabo16060421

[37] Tu, M., Wei, T., Jia, Y., Wang, Y. and Wu, J. (2023) Molecular Mechanisms of Alveolar Epithelial Cell Senescence and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Narrative Review. *Journal of Thoracic Disease*, **15**, 186-203. https://doi.org/10.21037/jtd-22-886

[38] Guo, J.F., Zhang, Y.W., Zhou, R., Hao, Y., Wu, X., Li, G., *et al*. (2024) Deciphering the Molecular Mechanism of Bu Yang Huan Wu Decoction in Interference with Diabetic Pulmonary Fibrosis via Regulating Oxidative Stress and Lipid Metabolism Disorder. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **243**, Article ID: 116061. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116061

[39] 李刚刚, 潘晓川, 王飞, 等. 补阳还五汤靶向 PPARG/SPP1/CD44 信号通路: 特发性肺纤维化中的脂质失调机制与治疗[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(14): 3821-3834.

[40] 潘晓川, 郭峻峰, 周芮, 等. 补阳还五汤通过 RAGE/MAPK3 途径调节氧化应激与脂代谢干预糖尿病肺纤维化的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(15): 4123-4132.

[41] 张燕, 张佳璐, 王博阳, 等. 加味补阳还五汤抗特发性肺纤维化作用及调控脂质代谢研究[J]. 山东中医药大学学报, 2026, 50(2): 201-212.

[42] 邵文博, 郑佳萍, 赵鹏, 张琴. 金水缓纤组分方 II 抑制脂滴分解阻抑巨噬细胞 M2 极化改善肺纤维化[J]. 药学学报, 2025, 60(2): 369-378.

[43] 吴静, 杜燕, 陈龙飞, 等. 基于血清代谢组学研究金水缓纤方治疗肺纤维化机制[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 743-749.

[44] 何汶芮, 杨帆, 侯润苏, 魏毓, 赵虎雷, 田燕歌, 李建生, 赵鹏. 基于代谢组学探讨金水尘肺方改善二氧化硅诱导大鼠矽肺肺纤维化的作用机制研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30(6): 657-663.

[45] Zhang, S., Guo, J., Zhao, L., Bo, Y., Yang, D., Yang, X., *et al*. (2025) Integrative Proteomics and Metabolomics Reveal That Terrestris Saponin D Ameliorates Pulmonary Fibrosis by Regulating Unsaturated Fatty Acid Biosynthesis. *Phytomedicine*, **148**, Article ID: 157232. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157232

[46] Mei, X., Zhang, Q., Shao, W., Zheng, J., Zhao, P. and Li, J. (2025) Targeted Inhibition of Aldose Reductase by Isoliquiritigenin Suppresses Fatty Acid Synthesis to Inhibit Macrophage M2 Polarization and Alleviate Pulmonary Fibrosis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **73**, 18252-18267. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5c01904

[47] 张梓玉, 曾梦楠, 郭彭莉, 等. 地黄水提物改善博来霉素诱导的小鼠肺纤维化药效及其代谢机制[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(12): 2315-2325.

[48] 陈佳斌, 张梦瑶, 王单, 等. 虎杖调控脂质代谢治疗呼吸道合胞病毒感染肺纤维化小鼠模型的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(7): 618-628.

[49] 闫亚男, 梁玉磊, 王杰鹏, 等. 升陷汤调节 Wnt3a/β-Catenin 信号途径介导的细胞衰老改善特发性肺纤维化大鼠肺功能[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(12): 31-38.

[50] 王单, 徐泳, 黄同杏, 等. 麦味养肺汤通过调控 p53/p21 信号通路抑制 II 型肺泡上皮细胞衰老抗肺纤维化的作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(6): 754-763.

[51] 蔡宇, 王宇, 沈俊岭, 等. 金水缓纤方调控 CD38/NAD^+-SIRT1 轴延缓 AEC2s 细胞衰老抗肺纤维化的机制研究[J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(15): 1153-1162.

[52] Zhang, W., Li, K., Li, W., Wang, J., Gao, X., Zhang, S., *et al*. (2025) Ginsenoside Rh2 Ameliorates Pulmonary Fibrosis via HSP70-Dependent Autophagic Flux Regulation and Senescence Arrest. *Journal of Ethnopharmacology*, **353**, Article ID: 120448. https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120448

[53] Zhu, J., Gong, K., Xu, M., Sun, T., Li, Z., Liu, Y., *et al*. (2026) Combination of Ophiopogonin D, Ginsenoside Rg1, and Ginsenoside Rg3 Ameliorates Idiopathic Pulmonary Fibrosis via Inhibiting Type 2 Alveolar Epithelial Cell Senescence and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **399**, 15805-15822. https://doi.org/10.1007/s00210-026-05384-9