

恩施富硒碎米荠通过上调硒蛋白 GPX4 与吡非尼酮协同改善肺纤维化的分子机制研究

王润萍

(湖北恩施学院 临床医学院 湖北恩施 445000)

【摘要】目的：探讨恩施富硒碎米荠提取物与吡非尼酮协同改善肺纤维化的分子机制。方法：采用博来霉素（BLM）诱导的小鼠肺纤维化模型，分为对照组、模型组、吡非尼酮组（100 mg/kg）、碎米荠提取物组（200 mg/kg）及联合组（吡非尼酮+碎米荠提取物）。检测肺组织中硒蛋白GPX4、 α -SMA、Collagen I及TGF- β 1/Smad通路相关蛋白表达，观察肺组织病理变化。结果：联合组肺纤维化评分（ 2.1 ± 0.4 ）显著低于模型组（ 4.5 ± 0.6 ）（ $P < 0.05$ ）；GPX4表达（ 1.8 ± 0.3 vs 0.6 ± 0.1 ）及抗氧化酶活性（SOD: 215 ± 18 U/mg vs 123 ± 15 U/mg）显著升高（ $P < 0.05$ ）； α -SMA（ 0.4 ± 0.1 vs 1.2 ± 0.2 ）、Collagen I（ 0.5 ± 0.1 vs 1.3 ± 0.2 ）及TGF- β 1（ 32.5 ± 4.1 pg/mL vs 68.7 ± 7.2 pg/mL）显著降低（ $P < 0.05$ ）。结论：恩施富硒碎米荠通过上调GPX4增强抗氧化能力，与吡非尼酮协同抑制TGF- β 1/Smad通路，减少胶原沉积，为肺纤维化治疗提供新策略。

【关键词】肺纤维化；恩施富硒碎米荠；吡非尼酮；GPX4；TGF- β 1/Smad通路

Molecular Mechanism Study on the Synergistic Improvement of Pulmonary Fibrosis by Enshi Selenium-Rich *Sisymbrium irio* Through Upregulation of Selenium Protein GPX4 and Pirfenidone

Wang Runping

(Clinical Medical College, Enshi College Enshi, Hubei 445000)

[Abstract] Objective: To explore the molecular mechanism by which Enshi selenium-enriched *Cardamine* extract synergizes with pirfenidone in improving pulmonary fibrosis. Methods: A bleomycin (BLM)-induced mouse model of pulmonary fibrosis was established, and the mice were divided into a control group, model group, pirfenidone group (100 mg/kg), *Cardamine* extract group (200 mg/kg), and combined group (pirfenidone + *Cardamine* extract). The expression of selenoprotein GPX4, α -SMA, Collagen I, and TGF- β 1/Smad pathway-related proteins in lung tissues was measured, and histopathological changes in lung tissues were observed. Results: The pulmonary fibrosis score in the combined group (2.1 ± 0.4) was significantly lower than that in the model group (4.5 ± 0.6) ($P < 0.05$). GPX4 expression (1.8 ± 0.3 vs 0.6 ± 0.1) and antioxidant enzyme activity (SOD: 215 ± 18 U/mg vs 123 ± 15 U/mg) were significantly increased ($P < 0.05$), while α -SMA (0.4 ± 0.1 vs 1.2 ± 0.2), Collagen I (0.5 ± 0.1 vs 1.3 ± 0.2), and TGF- β 1 (32.5 ± 4.1 pg/mL vs 68.7 ± 7.2 pg/mL) were significantly decreased ($P < 0.05$). Conclusion: Enshi selenium-enriched *Cardamine* enhances antioxidant capacity by upregulating GPX4 and synergizes with pirfenidone to inhibit the TGF- β 1/Smad pathway, thereby reducing collagen deposition, providing a novel strategy for the treatment of pulmonary fibrosis.

[Key words] pulmonary fibrosis; Enshi selenium-enriched *stellaria media*; pirfenidone; GPX4; TGF- β 1/Smad pathway

肺纤维化是一种以肺组织进行性瘢痕化、肺功能不可逆下降为特征的慢性疾病，病因涉及感染、自身免疫异常及环境暴露等，临床治疗以延缓进展为主，缺乏根治手段^[1]。目前常用药物如吡非尼酮虽能抑制胶原沉积，但长期使用易引发胃肠道不适、光敏反应等副作用，且单药疗效有限，尤其在基层医疗场景中，患者依从性和耐受性亟待改善^[2]。

恩施富硒碎米荠是我国鄂西地区特有的富硒植物，其提取物富含有机硒及多种活性成分，既往研究提示其具有抗氧

化、抗炎及调节细胞代谢的潜力，可能通过增强机体抗氧化能力辅助改善纤维化进程^[3]。然而，其与吡非尼酮的协同作用及具体分子机制（如是否通过调控硒蛋白 GPX4^[4]、影响 TGF- β 1/Smad^[5]通路等）尚未明确。

本研究通过建立博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型，探讨恩施富硒碎米荠提取物与吡非尼酮联合应用对肺纤维化的改善效果，并从抗氧化及纤维化信号通路角度解析协同机制，旨在为基层医院提供安全、高效的联合治疗方案，为肺

纤维化的防治提供新的实验依据^[6]。

1. 资料与方法

1.1 实验材料

1. 动物模型: SPF级 C57BL/6 小鼠 (6-8 周龄, 雄性), 购自中国科学院动物研究所^[7]。

2. 药物与试剂: 吡非尼酮 (Sigma), 恩施富硒碎米荠提取物 (硒含量 ≥ 4000 mg/kg, 采用水提法制备), 博来霉素 (BLM, Nippon Kayaku), GPX4 抗体 (Abcam), α -SMA、Collagen I 及 TGF- β 1 抗体 (Cell Signaling Technology), ELISA 试剂盒 (R&D Systems)。

1.2 实验方法

1. 模型构建与分组: 对照组: 生理盐水滴鼻; 模型组: BLM (5 mg/kg) 滴鼻诱导肺纤维化; 吡非尼酮组: BLM+吡非尼酮 (100 mg/kg/d, 灌胃); 碎米荠组: BLM+碎米荠提取物 (200 mg/kg/d, 灌胃); 联合组: BLM+吡非尼酮+碎米荠提取物 (剂量同上)^[8]。

连续干预 21 天后处死小鼠, 取肺组织进行检测。

2. 检测指标: 病理分析: HE 及 Masson 染色评估肺纤维化程度 (0-5 分); Western blot: 检测 GPX4、 α -SMA、Collagen I 及 TGF- β 1/Smad2/3 蛋白表达; ELISA: 检测肺匀浆中 TGF- β 1 含量; 抗氧化指标: 检测 SOD、GSH-Px 活性及 MDA 含量^[9]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用单因素方差分析 (ANOVA), $P < 0.05$ 为差异显著。

2. 结果

2.1 肺组织病理变化

模型组肺组织可见大量胶原沉积及炎性细胞浸润, 纤维化评分 (4.5 ± 0.6) 显著高于对照组 (0.8 ± 0.2) ($P < 0.05$)。吡非尼酮组 (3.2 ± 0.5) 和碎米荠组 (3.0 ± 0.4) 纤维化程度均减轻, 联合组评分 (2.1 ± 0.4) 最低 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 各组肺纤维化评分对比 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	纤维化评分
对照组	8	0.8 ± 0.2
模型组	8	4.5 ± 0.6
吡非尼酮组	8	3.2 ± 0.5
碎米荠组	8	3.0 ± 0.4
联合组	8	2.1 ± 0.4

2.2 硒蛋白 GPX4 及抗氧化指标变化

模型组 GPX4 表达 (0.6 ± 0.1) 及 SOD 活性 (123 ± 15 U/mg) 显著低于对照组 (1.0 ± 0.1 , 256 ± 20 U/mg) ($P < 0.05$), MDA 含量 (8.7 ± 1.2 nmol/mg) 显著升高 ($P < 0.05$)。碎米荠组 GPX4 表达 (1.4 ± 0.2) 及 SOD 活性 (189 ± 17 U/mg) 显著高于模型组 ($P < 0.05$), 联合组进一步提升至 (1.8 ± 0.3) 和 (215 ± 18 U/mg) ($P < 0.05$), MDA 含量降至 (4.2 ± 0.8 nmol/mg) (表 2)。

表 2 各组抗氧化指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	GPX4 表达	SOD 活性 (U/mg)	MDA 含量 (nmol/mg)
对照组	1.0 ± 0.1	256 ± 20	3.1 ± 0.5
模型组	0.6 ± 0.1	123 ± 15	8.7 ± 1.2
吡非尼酮组	0.8 ± 0.1	156 ± 16	6.5 ± 0.9
碎米荠组	1.4 ± 0.2	189 ± 17	5.1 ± 0.7
联合组	1.8 ± 0.3	215 ± 18	4.2 ± 0.8

2.3 纤维化相关蛋白及 TGF- β 1/Smad 通路变化

模型组 α -SMA (1.2 ± 0.2)、Collagen I (1.3 ± 0.2) 及 TGF- β 1 (68.7 ± 7.2 pg/mL) 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。吡非尼酮组和碎米荠组均能抑制上述指标, 联合组效果更显著 (α -SMA: 0.4 ± 0.1 ; Collagen I: 0.5 ± 0.1 ; TGF- β 1: 32.5 ± 4.1 pg/mL) ($P < 0.05$)。此外, 联合组 p-Smad2/3 表达 (0.3 ± 0.1) 显著低于模型组 (0.8 ± 0.1) ($P < 0.05$)。

3. 讨论

3.1 硒蛋白 GPX4 的抗氧化作用

恩施富硒碎米荠富含有机硒, 其提取物可显著上调 GPX4 表达, 增强抗氧化酶活性 (如 SOD), 减少 MDA 生成^[10]。GPX4 作为铁死亡关键调控因子, 通过催化脂质过氧化物分解, 保护膜结构稳定性^[11]。本研究中, 碎米荠组 GPX4 表达较模型组提升 133%, 联合组进一步提升至 300%, 表明硒与吡非尼酮协同增强抗氧化防御系统, 抑制氧化应激介导的纤维化进程。

3.2 TGF- β 1/Smad 通路的抑制机制

吡非尼酮通过直接抑制 TGF- β 1 合成 (降低 52.7%), 阻断 Smad2/3 磷酸化, 减少 α -SMA 和 Collagen I 沉积^[12]。而碎米荠提取物通过 GPX4 依赖的抗氧化作用, 间接抑制 TGF- β 1/Smad 通路激活。联合干预时, TGF- β 1 水平降至模型

组的 47.3%，p-Smad2/3 表达降低 62.5%，提示两者通过不同靶点协同抑制纤维化信号传导。

3.3 协同效应的临床意义

基层医院面临肺纤维化治疗手段有限的困境，吡非尼酮虽有效但存在胃肠道副作用及光敏性^[13]。恩施富硒碎米芥作为天然硒源，不仅增强吡非尼酮疗效，还可通过抗氧化作用减轻药物不良反应^[14]。本研究为开发低成本、低毒性的联合

治疗方案提供了实验依据，尤其适合资源有限地区推广。

3.4 研究局限性与展望

本研究仅在动物模型中验证了协同机制，需进一步开展细胞实验明确分子靶点（如 GPX4 是否直接调控 TGF- β 1 转录）。此外，碎米芥提取物的最佳剂量及长期安全性仍需深入研究。未来可探索硒蛋白与其他抗纤维化药物的联合应用，为精准治疗提供新方向^[15]。

参考文献：

- [1]Zhou J , He M , Pu D , et al. The Ketone Body β -Hydroxybutyrate Mitigates the Ferroptosis of Alveolar Epithelial Cells Type II in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis.[J].FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2025, 39 (15): e70920.
- [2]赵胜男. 吡非尼酮联合乙酰半胱氨酸治疗特发性肺间质纤维化的疗效分析[J].贵州医药, 2025, 49 (07): 1073-1075.
- [3]李冬琴, 杨萌, 文笑雨, 等. 碎米芥属植物营养成分和功能因子的研究进展[J].湖南文理学院学报 (自然科学版), 2021, 33 (03): 28-35.
- [4]Hirota I , Nao H , Ryo I , et al. Depletion of selenoprotein GPx4 in spermatocytes causes male infertility in mice.[J].The Journal of biological chemistry, 2009, 284 (47): 32522-32.
- [5]吴孝政, 黄高, 王力子, 等. 玉屏风散对博来霉素诱导的肺纤维化大鼠中 JAK2/STAT3 信号通路的干预机制研究[J].时珍国医国药, 2025, 36 (15): 2861-2870.
- [6]陈美惠, 盛华, 张平, 等. 基于 TGF- β 1/Smad3 信号通路探讨野黄芩苷抑制心脏成纤维细胞活化的机制[J].医学研究与战创伤救治, 2025, 38 (07): 708-713.2097-2768.2025.07.005.
- [7]黎桂玲, 刘科, 黎雄才, 等. 不同生理阶段及性别 SPF 级 BALB/c 小鼠和 C57BL/6 小鼠血液生理生化指标测定与比较[J].广东农业科学, 2019, 46 (12): 102-109.1004-874X.2019.12.014.
- [8]李杰, 孔欣怡, 邹俊, 等. 结合网络药理学分析 p53 信号通路在麦门冬汤改善肺纤维化小鼠模型中的作用[J].中国中医基础医学杂志, 2024, 30 (11): 1894-1900.1006-3250.2024.11.017.
- [9]潘英. 特发性肺纤维化患者免疫指标检测的临床意义[J].临床肺科杂志, 2016, 21 (03): 531-532+540.
- [10]Yu Y , Liu T , Cai Y , et al. MDM2-GPX4-ferroptosis regulatory axis exerts neurotoxic effects in intracerebral hemorrhage.[J].Neural regeneration research, 2025,
- [11]李冬琴, 杨萌, 文笑雨, 等. 碎米芥属植物营养成分和功能因子的研究进展[J].湖南文理学院学报 (自然科学版), 2021, 33 (03): 28-35.
- [12]张翠晶, 麻益龙, 阙丽梅. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化患者的疗效观察及对肺功能的影响[J].北方药学, 2025, 22 (03): 75-76+79.
- [13]胡江杉, 李佳, 杨俊姝. 特发性肺纤维化的发病机制与临床治疗研究进展[J].吉林医学, 2021, 42 (12): 3020-3023.
- [14]杜朝东, 朱松, 于添, 等. 富硒碎米芥不同提取物抗氧化性能研究[J].食品与机械, 2019, 35 (04): 174-178.1003-5788.2019.04.032.
- [15]Singh P , Thampi G , Gupta K , et al. Clinical efficacy and safety evaluation of drug therapies for the treatment of progressive fibrotic-interstitial lung diseases (PF-ILDs): a network meta-analysis of randomized controlled trials.[J].Expert review of clinical immunology, 2025