

• 综 述 •

肺间质细胞在肺炎支原体肺炎中的作用及中医药干预研究进展*

李艳娇^{1,2}, 李焕敏¹, 李新民^{1△}

(1. 天津中医药大学第一附属医院、国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300380;

2. 天津中医药大学, 天津 300160)

摘要: 肺炎支原体肺炎是儿童呼吸道感染的常见病, 间质性炎症是肺炎支原体感染的主要病理表现之一。文章介绍了参与肺间质炎症的细胞血小板、巨噬细胞和成纤维细胞的现代分子生物学研究进展及在肺炎支原体肺炎中的独特作用, 并概述在治疗肺炎支原体肺炎时, 中医药干预对肺间质炎症微环境的影响。

关键词: 肺炎支原体肺炎; 肺间质炎症; 中医药干预

中图分类号: R272; R725.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2020)04-0092-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.04.015

Role of Pulmonary Interstitial Cells in MPP and Intervention of Traditional Chinese Medicine

LI Yanjiao^{1,2}, LI Huanmin¹, LI Xinmin¹

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300380, China;

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300160, China)

ABSTRACT: **Objective** Mycoplasma pneumoniae pneumonia is a common disease in children with respiratory tract infection. Interstitial inflammation is one of the main pathological manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection. This paper introduces the research progress of modern molecular biology of platelets, macrophages and fibroblasts involved in pulmonary interstitial inflammation and their unique role in Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Finally, it summarizes the influence of traditional Chinese medicine intervention on the microenvironment of pulmonary interstitial inflammation in the treatment of Mycoplasma pneumoniae pneumonia.

KEY WORDS: Mycoplasma pneumoniae pneumonia; pulmonary interstitial inflammation; traditional Chinese medicine intervention

肺由气管和血管两大系统构成它的主要功能单位。在这些上皮层和内皮层之间有弹性基质、淋巴管、平滑肌、驻留和迁移的白细胞以及不典型的间充质细胞^[1]。这些位于肺间质的细胞是抵御病原体入侵和肺损伤的有力屏障。肺炎支原体是儿童和成人呼吸道感染的主要病原体之一, 肺炎支原体肺炎(MPP)在 5 岁以下的儿童中多发^[2]。间质性炎症是 MPP 主要的病理变化之一, 特别是在婴幼儿, 影像学常表现为类病毒

性肺炎的间质性改变^[3], 病理组织切片可见肺间质增宽、水肿, 炎性细胞浸润以及成纤维细胞肥大增生等现象。肺间质细胞在应对病原菌入侵和肺损伤时, 首先是血小板溢出血管, 堵住伤口。然后驻留组织的巨噬细胞活化, 吞噬病原体, 释放细胞因子, 招募白细胞, 启动免疫应答。最后, 成纤维细胞活化分泌细胞外基质, 修复组织损伤。该过程中还有肺间充质细胞、平滑肌细胞等细胞的参与。本文主要介绍参与肺间质炎

收稿日期: 2020-07-18

* 基金项目: 天津市中医药重点领域科研项目(2018009)

第一作者简介: 李艳娇(1991-), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 中医药治疗儿童肺炎支原体肺炎的疗效机制。

△通信作者: 李新民, E-mail: tjtcmlxm@163.com

症的主要细胞在 MPP 中的研究进展以及中医药干预治疗的现状。

1 血小板——组织损伤的第一反应者

血小板是由巨核细胞(MKs)衍生的含有残核的小细胞。在感染和炎症的刺激下,MKs 可以与 Toll 样受体(TLRs)结合^[4],呈现独特的破裂形态^[5],不仅能直接快速调节血小板的产生,而且能通过 OVA-MHC I 复合物预先启动血小板^[6],加速血小板对组织血管损伤的快速识别。血管损伤后细胞外基质一旦暴露,血小板便迅速与之结合并被激活,暴露丰富的磷脂酰丝氨酸表面,启动凝血过程。目前,除了止血功能,血小板在病原体清除、炎症反应及免疫应答等生理病理过程中的关键作用也已经成为共识^[7]。

病原体侵入机体的最直接的途径就是损伤组织或将异物带入血管。血小板是最先到达损伤部位的细胞,中性粒细胞和单核细胞都是通过血小板 P-选择素“滚动”并被招募到病变部位的^[8],并通过血小板介导的白细胞整合素 ERK1/2MAPK 依赖的构象变化,外渗到血管周围组织^[9]。血小板不仅可以定位、附着在循环中细菌病变部位^[10],分泌多种细胞因子直接杀伤微生物^[11],还可以触发炎症反应,与免疫系统广泛合作,作为止血、炎症、免疫 3 大系统的共同介质参与组织修复。一方面血小板分泌 TNF- α 、TGF- β 、血小板因子 4 等刺激中性粒细胞释放活性氧,表达 NETs^[12],另一方面辅助巨噬细胞内化病原体^[13],并与细胞毒性 T 细胞协作^[14],识别并清除病原体。血小板也能够引发对病原体的过度反应,从而导致全身休克和血小板减少^[15],有研究表明,在急性肺损伤中,抑制血小板-中性粒细胞聚集可改善气体交换,降低血管通透性,延长患者生存期^[16]。可见,血小板在炎症反应中起着双刃剑的作用,血小板的功能状态以及疾病的走向受到微环境的严格调控。

肺炎支原体患儿存在不同程度的凝血功能紊乱及内皮细胞损伤,有临床资料显示肺炎支原体肺炎组患儿相比健康组患儿 D-D、Fbg 上调,PT、APTT 下调,ET-1、CEC 计数明显升高^[17-18],提示肺血管内皮细胞受损,血小板-免疫细胞聚集体(PLA)被激活,在 TNF- α 、IL-8 等炎症因子的参与下,血液呈现高凝状态。筛选 PLA 的水平被认为是血小板活化的敏感标志物和开发新的治疗措施的靶点,但该研究尚在起

步阶段,有待进一步的实验验证。

2 巨噬细胞——抵抗肺炎支原体感染的主力军

巨噬细胞作为一种经典的最早出现的固有免疫细胞类群,通过吞噬和抗原提呈作用构成了人体复杂免疫系统的基石,尤其是组织驻留型巨噬细胞在器官发生和免疫稳态中的重要作用更是不容忽视。由于肺脏特殊的生理结构,巨噬细胞在功能和定位上可以分为两种,一种是高度暴露于外来刺激的肺泡巨噬细胞,这种细胞群对来自微生物或损伤的信号敏感性很低,而且反应时不产生高水平的促炎和促纤维化细胞因子^[19],不能作为哨兵部署。相比之下,另外一种肺部巨噬细胞具有更高的免疫警觉性及反应能力,这部分巨噬细胞定位在内皮层和上皮层之下,能够更好的应对肺泡血管屏障的损伤、病原体的入侵。巨噬细胞起源于血管中的单核细胞,而可塑性是单核吞噬细胞系统的标志。定植在肺部的巨噬细胞可以是固定不动的,也可以通过变形虫样的运动方式移动,其不同的状态是由所处的微环境决定的^[20]。微环境信号通过调节巨噬细胞受体表达和偶联来调节和塑造趋化因子的作用。当周围存在大量的促炎因子 IFN- γ 、LPS 时,巨噬细胞多极化成 M1 型,表达并分泌趋化因子 CCL2、CCL3、CXCL10,M1 型巨噬细胞多具有促炎、杀菌和吞噬功能;当环境中细胞因子以 IL-4、TLRs、IL-10 为主时,巨噬细胞可分别极化成 M2a、M2b、M2c。M2 型巨噬细胞(主要是 M2a)多表达 CCL17、CCL22 等趋化因子,参与组织修复和重塑、寄生虫的杀灭和包封、基质沉积和重塑以及肿瘤血管生成和免疫逃逸^[21-23]。

Lee YC 等通过临床数据发现,MPP 感染过程中巨噬细胞相关趋化因子有独特的变化。肺炎支原体肺炎患者经过常规抗生素和(或)糖皮质激素治疗后,血浆 M1 相关趋化因子降低,M2 相关趋化因子升高^[24]。这表明在 MPP 感染的急性期,由于 M1 型巨噬细胞强大的细胞毒效应,可以有效抵抗胞内病原菌肺炎支原体的感染,M1 相关趋化因子与 M2 相关趋化因子相比表达水平更突出。然而炎症常表现为巨噬细胞的动态变化,活化的 M1 细胞参与初始炎症,M2 细胞与慢性炎症的消退有关。M1/M2 巨噬细胞平衡极化决定了炎症或损伤器官的命运^[25]。Lee YC 进一步将患者分为难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)组和非难治

性肺炎支原体肺炎(NRMPP)组,比较治疗前后的趋化因子变化,发现 NRMPP 组遵循 M1 向 M2 相关趋化因子转移的模式,而在 RMPP 组不存在这种现象^[24],可能是在 RMPP 组中 M1/M2 巨噬细胞平衡极化被打破,以促炎功能为主的 M1 型巨噬细胞始终占主导地位,进而造成了严重的肺组织的破坏。

由此可见,巨噬细胞在 MPP 的发病机制及疾病恢复中扮演着重要的角色。随着实验室技术的发展,这些角色的具体表现不断被揭示。有研究表明,肺炎支原体肺炎可以通过巨噬细胞的 TLR2、TLR4 和自噬诱导炎症反应^[26]。NLRP3 表达缺失的小鼠在急性感染时不能在气道产生 IL-1 β ,导致巨噬细胞细胞活化不足,进而延迟病原体的清除^[27]。肺炎支原体可激活 MyD88-NF κ B 信号通路,增强巨噬细胞的吞噬作用^[28]。巨噬细胞可经由热休克蛋白 1 启动对肺炎支原体感染的防御过程^[29]。巨噬细胞激活 TLR2 产生的二十烷类化合物,可以被肺表面活性物质棕榈酰油酰磷脂酰甘油所抑制,进而减轻炎症进程^[30]。

巨噬细胞存在于所有组织中,因此是治疗各种疾病的一个极具吸引力的治疗靶点。巨噬细胞在体内和体外向理想表型的可控激活将为一些炎症性和增殖性疾病提供有效的治疗方法^[31]。如在肺部感染后期,巨噬细胞向 M2 型极化过多,会分泌大量胶原蛋白来促进组织修复,造成肺间质胶原沉积,严重时形成肺纤维化^[32],治疗肺纤维化的前景药物可以把促进 M2 型巨噬细胞重新编程为 M1 型巨噬细胞为治疗靶点。目前该类药物在哮喘相关的肺纤维化中的研究工作正在逐步开展^[33]。

3 成纤维细胞——组织修复的“双面”手

成纤维细胞是人类肺中的主要结构细胞,负责产生细胞外基质成分,为正确的肺功能提供必要的复杂结构。驻留在肺部的成纤维细胞从不同的前体分化,并定位在上皮细胞下,或分散在上皮层和内皮层之间的间质中^[34]。上皮成纤维细胞可以协助上皮细胞保护气道屏障,启动免疫反应,招募炎症细胞;间质和血管周围的成纤维细胞主要参与形成和维持血管网络,修复并维持肺的稳态。当维持或恢复组织的稳态时,这些效应是有益的,但当延长、过度或复发时,这些效应可能会变得病理性。当肺部发生炎症时,肺上皮细胞可以分泌 TGF- β 、PGE2、Shh、WISP1 和 IL-1 α 等

细胞因子,这些细胞因子可以直接激活成纤维细胞,也可以先刺激肺部的哨兵 M2 型巨噬细胞,M2 型巨噬细胞再旁分泌 S100A4^[35],激活肺成纤维细胞,产生重复性的 Ca²⁺振荡^[36],在转录因子的调控下自生成转化生长因子 β ,表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA),分化为肌成纤维细胞^[37],持续的肌成纤维细胞活化可促使组织纤维化,造成肺部进行性瘢痕引起肺功能下降。

通常位于粘膜下层的成纤维细胞不会与我们现在所知的驻留在气道中的共生微生物直接相互作用。然而,在肺泡巨噬细胞和上皮细胞受损的情况下,例如,在导致肺炎的严重病毒感染期间,病原体可以侵入肺间质。在这种情况下,成纤维细胞可能是病原体入侵的另一种免疫屏障,它不仅可以作为先天免疫的效应器,也可以辅助巨噬细胞对病原体抗原的处理,呈递给 CD4⁺T 细胞^[38],进而启动免疫应答,抵御病原体入侵。但也有研究显示,成纤维细胞与免疫球蛋白合作,可以促进炎症的进展,甚至恶化肺炎的预后。Arakawa S 等发现气道粘膜分泌型 IgA(sIgA)可以刺激成纤维细胞产生 IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白(MCP-1)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),驱动炎症进展,但与转化生长因子- β 相比,sIgA 还能促进肺成纤维细胞产生 α -SMA 和 I 型胶原,促进肺成纤维细胞的增殖和胶原凝胶的收缩^[39],影响肺炎的预后。

在 MPP 感染中,成纤维细胞除展现出在普通肺炎中的应答能力外,还具有其独特的生理病理表现。有人利用 MP 培养上清液刺激人成纤维细胞,检测出大量活性氧的释放。且刺激因子只持续 5 min,在随后的几个小时,成纤维细胞的低水平化学发光不断增强。但在更换培养液后,成纤维细胞却呈现正常的增殖模式,说明 MP 培养液虽然对成纤维细胞具有很强的刺激作用,但造成的损伤不是致死性的,是可逆性的^[40]。结合临床资料显示,持续的 MPP 感染和炎症刺激能引起患儿发生肺纤维化的并发症^[3]。而将病理细胞推向健康状态的新疗法能使患者受益。未来的研究必将集中在表观遗传变化上,这些变化可以被修改以减少肌成纤维细胞的分化和过度激活的细胞存活途径。TGF- β 是病理性成纤维细胞持久性的驱动因素,利用抗体整合素 α v β 6 阻断活性 TGF- β 的形成,可

以靶向减少成纤维细胞的活化^[41],这种方法相对安全且容易实施。

4 中医药干预治疗 MPP 的研究进展

历史上,传统医学作为一门经验性科学,为当今的临床实践和基础医学研究积累了宝贵的经验。经过两千多年的发展,中医药已经形成了从诊断到预后的全面而独特的体系,在人类疾病的防治中发挥着重要作用。近代医家及生物医学工作者对中医药治疗小儿 MPP 的疗效机制研究方面做了大量的工作,现概述如下。

中药复方与西药常规疗法比较在改善肺间质炎症和调节免疫应答等方面有独特的优势。Xiao Z 等发现无论是在临床上还是在小鼠模型中,清肺通络方较阿奇霉素,在血管内皮生长因子(VEGF)、血栓调节蛋白(TM)、IL-6 和 IL-10 的表达水均明显降低,表明清肺通络方能明显改善血管通透性,调节肺部微循环^[42]。Yang A. J 等电镜观察发现,阿奇霉素联合清肺合剂治疗组肺毛细血管基底膜较阿奇霉素或清肺合剂治疗组明显变薄,MPP 间质性炎症的标志性炎症分子 IL-17 水平明显降低^[43]。中成药槐芪黄颗粒^[44]和双黄连口服液^[45]可以通过调节血清 IgA、IgG、IgM 水平,平衡 Th1/Th2 细胞因子比例等方式,抑制 MP 感染造成的免疫损伤。

采用系统药理学方法与文献数据挖掘相结合的方法,分析中药活性成分、药物靶点和信号转导途径之间的相互关系,探讨中草药对 MPP 的疗效机制,发现麻黄、苦杏仁、桔梗、甘草、黄芩等治小儿 MPP 的常用中草药可能通过调节 TNF- β -2AR 和 PTGS2 影响上皮细胞凋亡和免疫应答等过程^[46]。治疗小儿 MPP 常用中草药的提取成分对血小板、巨噬细胞和成纤维细胞在肺间质炎症的作用研究也有一定的进展。例如黄连提取成分小檗碱具有抑制凝血酶诱导的血小板聚集和减少致密颗粒中三磷酸腺苷(ATP)释放的活性^[47],丹参提取物丹参酮 IIA 可以提高巨噬细胞的抗氧化功能^[48],还有研究表明,虎杖苷可以通过抑制 MP 感染后 NLRP3 炎症小体和 NF- κ B 通路,抑制炎症反应和肺纤维化的发展^[49]。

5 小结

综上所述,越来越多的学者已经重视对小儿 MPP 肺间质炎症病变机制及中医药干预治疗的研

究,并取得了较好的进展。但目前对 MPP 发病机制研究多集中在免疫损伤,故对参与肺间质炎症的巨噬细胞的报道较血小板和成纤维细胞更为深入,造成了人们对 3 种细胞在 MP 感染时的功能联系的理解存在盲区,尚未全面呈现 MP 感染时肺间质微环境的独特变化。中医药干预治疗 MPP 的疗效确切,但机制研究多为面对点式,或点对面式,且实验研究进展缓慢,有待革新技术手段,改良研究方法,运用更加严谨的科学思维进一步探讨和验证中医药治疗 MPP 的作用机制。

参考文献:

- [1] MORRISEY E E, HOGAN B L. Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development[J]. *Developmental Cell*, 2010, 18(1):8-23.
- [2] HARRIS M, CLARK J, COOTE N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011[J]. *Thorax*, 2011, 66(Suppl 2):ii1- ii 23.
- [3] 陈志敏,尚云晓,赵顺英,等.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(17):1304-1308.
- [4] SHIRAKI R, INOUE N, KAWASAKI S, et al. Expression of Toll-like receptors on human platelets [J]. *Thrombosis Research*, 2004, 113(6):379-385.
- [5] NISHIMURA S, NAGASAKI M, KUNISHIMA S, et al. IL-1 α induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs[J]. *J Cell Biol*, 2015, 209(3):453-466.
- [6] ZUFFEREY A, SPECK E R, MACHLUS K R, et al. Mature murine megakaryocytes present antigen-MHC class I molecules to T cells and transfer them to platelets [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(20):1773-1785.
- [7] GOLEBIEWSKA E M, POOLE A W. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond [J]. *Blood Rev*, 2015, 29(3):153-162.
- [8] PALABRICA T, LOBB R, FURIE B C, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets[J]. *Nature*, 1992, 359(6398):848-851.
- [9] ZUCHTRIEGEL G, UHL B, PUHR-WESTERHEIDE D, et al. Platelets guide leukocytes to their sites of extravasa-

- tion[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(5):e1002459.
- [10] THOMPSON J, MEDDENS M J, THÖRIG L, et al. The role of bacterial adherence in the pathogenesis of infective endocarditis[J]. *Infection*, 1982, 10(3):196–198.
- [11] TANG Y Q, YEAMAN M R, SELSTED M E. Antimicrobial peptides from human platelets[J]. *Infect Immun*, 2002, 70(12):6524–6533.
- [12] KRAEMER B F, CAMPBELL R A, SCHWERTZ H, et al. Novel anti-bacterial activities of β -defensin 1 in human platelets: suppression of pathogen growth and signaling of neutrophil extracellular trap formation [J]. *PLoS Pathogens*, 2011, 7(11):e1002355.
- [13] YOUSSEFIAN T, DROUIN A, MASSÉ J M, et al. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and Staphylococcus aureus occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation [J]. *Blood*, 2002, 99(11):4021–4029.
- [14] ELZEY B D, TIAN J, JENSEN R J, et al. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments [J]. *Immunity*, 2003, 19(1):9–19.
- [15] CLOUTIER N, ALLAEYS I, MARCOUX G, et al. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(7):E1550–E1559.
- [16] ZARBOCK A, SINGBARTL K, LEY K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(12):3211–3219.
- [17] 张俊, 王梅. 儿童肺炎支原体肺炎凝血功能和免疫功能相关指标变化的临床意义 [J]. *血栓与止血学*, 2020, 26(3):479–480.
- [18] 朱敏, 潘莉, 钱文秀, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎凝血功能与内皮细胞功能变化分析[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(10):1828–1833.
- [19] LIN S L, CASTAÑO A P, NOWLIN B T, et al. Bone marrow Ly6Chigh monocytes are selectively recruited to injured kidney and differentiate into functionally distinct populations[J]. *J Immunol*, 2009, 183(10):6733–6743.
- [20] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9):6425–6440.
- [21] MANTOVANI A, SICA A, SOZZANI S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization [J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(12):677–686.
- [22] ATRI C, GUERFALI F Z, LAOUINI D. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):1801.
- [23] HESKETH M, SAHIN K B, WEST Z E, et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1545.
- [24] LEE Y C, CHANG C H, LEE W J, et al. Altered chemokine profile in refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia infected children[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2020, S1684–1182(20):30090–30096.
- [25] MARTINEZ F O, HELMING L, GORDON S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27:451–483.
- [26] SHIMIZU T, KIMURA Y, KIDA Y, et al. Cytadherence of Mycoplasma pneumoniae induces inflammatory responses through autophagy and toll-like receptor 4[J]. *Infect Immun*, 2014, 82(7):3076–3086.
- [27] SEGOVIA J A, CHANG T H, WINTER V T, et al. NLRP3 is a critical regulator of inflammation and innate immune cell response during Mycoplasma pneumoniae infection[J]. *Infect Immun*, 2017, 86(1):e00517–e00548.
- [28] LAI J F, ZINDL C L, DUFFY L B, et al. Critical role of macrophages and their activation via MyD88–NF κ B signaling in lung innate immunity to Mycoplasma pneumoniae[J]. *PloS One*, 2010, 5(12):e14417.
- [29] GALLY F, MINOR M N, SMITH S K, et al. Heat shock factor 1 protects against lung mycoplasma pneumoniae infection in mice[J]. *J Innate Immun*, 2012, 4(1):59–68.
- [30] KANDASAMY P, ZARINI S, CHAN E D, et al. Pulmonary surfactant phosphatidylglycerol inhibits Mycoplasma pneumoniae-stimulated eicosanoid production from human and mouse macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(10):7841–7853.
- [31] POLTAVETS A S, VISHNYAKOVA P A, ELCHANINOV A V, et al. Macrophage modification strategies for efficient cell therapy[J]. *Cells*, 2020, 9(6):1535.
- [32] BELLÓN T, MARTÍNEZ V, LUCENDO B, et al. Alternative activation of macrophages in human peritoneum; im-

- plications for peritoneal fibrosis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(9):2995–3005.
- [33] WYNN T A. IL-13 effector functions[J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21:425–456.
- [34] KAPINCI Y, RIBAU C, CHAPONNIER C, et al. Cytoskeletal features of alveolar myofibroblasts and pericytes in normal human and rat lung[J]. *J Histochem Cytochem*, 1992, 40(12):1955–1963.
- [35] LI Y, BAO J, BIAN Y, et al. S100A4+ Macrophages are necessary for pulmonary fibrosis by activating lung fibroblasts[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9:1776.
- [36] JANSSEN L J, MUKHERJEE S, ASK K. Calcium homeostasis and ionic mechanisms in pulmonary fibroblasts[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2015, 53(2):135–148.
- [37] O'LEARY E M, TIAN Y, NIGDELIOGLU R, et al. TGF- β Promotes metabolic reprogramming in lung fibroblasts via mTORC1-dependent ATF4 activation[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2020, 63(5):601–612.
- [38] HUTTON A J, WARNER J A, STAPLES K J. Manning the Barricades: lung fibroblasts and CD4⁺ T cells as the last line of defense against bacterial invasion?[J]. *Critical Reviews in Immunology*, 2018, 38(5):367–378.
- [39] ARAKAWA S, SUZUKAWA M, WATANABE K, et al. Secretory immunoglobulin A induces human lung fibroblasts to produce inflammatory cytokines and undergo activation[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2019, 195(3):287–301.
- [40] MEIER B. Superoxide release in human fibroblasts upon treatment with culture supernatants of the arthritogenic bacteria *Erysipelothrix rhusiopathiae* and *Mycoplasma arthritidis*[J]. *Z Naturforsch C J Biosci*, 1998, 53(3–4):254–263.
- [41] WOODCOCK H V, MAHER T M. The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *F1000prime Reports*, 2014, 6:16.
- [42] XIAO Z, JIANG Y, GAO X, et al. Comparison of the ameliorative effects of Qingfei Tongluo formula and azithromycin on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *J Nat Med*, 2017, 71(4):685–692.
- [43] YANG A J, XI K, YAO Y Q, et al. Effect of Qingfei Mixture(清肺合剂) on pediatric mycoplasma pneumoniae pneumonia with phlegm heat obstructing Fei (Lung) syndrome[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2017, 23(9):681–688.
- [44] 刘金, 闫虹, 陈小庚, 等. 槐杞黄颗粒对重型肺炎支原体肺炎患儿免疫功能的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(7):759–762.
- [45] SHI L, WU Q G, ZHANG J C, et al. Mechanism of Shuang Huang Lian oral liquid for Treatment of *Mycoplasma Pneumonia* in Children on Network Pharmacology[J]. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2020.
- [46] SUN J H, SUN F, YAN B, et al. Data mining and systematic pharmacology to reveal the mechanisms of traditional Chinese medicine in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia treatment[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 125:109900.
- [47] WANG X, ZHANG Y, YANG Y, et al. Identification of berberine as a direct thrombin inhibitor from traditional Chinese medicine through structural, functional and binding studies[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7:44040.
- [48] LI Y I, ELMER G, LEBOEUF R C. Tanshinone IIA reduces macrophage death induced by hydrogen peroxide by upregulating glutathione peroxidase[J]. *Life Sciences*, 2008, 83(15–16):557–562.
- [49] TANG J, LI Y, WANG J, et al. Polydatin suppresses the development of lung inflammation and fibrosis by inhibiting activation of the NACHT domain-, leucine-rich repeat-, and pyd-containing protein 3 inflammasome and the nuclear factor- κ B pathway after *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(6):10137–10144.