

· 综 述 ·

补虚类中药单体治疗纤维化相关疾病的研究进展

周 洁^{1,2} 谈 勇³ 王旭东¹

纤维化是急性或慢性细胞损伤后的创伤愈合反应,在不同的组织器官中可以看到,例如肝脏、卵巢、肾脏、脑、肺脏、心脏等。大量证据表明,纤维化相关疾病的发生与炎症、氧化应激、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)/ Smad 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路、脂质代谢异常密切相关,其中 TGF- β /smad 通路是 TGF- β 超家族传递信号的经典途径,已被证实在组织器官的纤维化中发挥重要作用^[1-3]。近年来,TGF- β /Smad 信号通路被作为有效的抗纤维化治疗靶点越来越受到关注。目前临床上尚无抗纤维化的有效西药,而中药在该类疾病的治疗上有一定的疗效。中医学认为,纤维化形成主要由气血壅滞、经络痹阻、痰湿搏结或三者相辅而成,治疗主要予以活血化瘀、化痰散结类中药^[4,5]。近年来补虚类中药尤其是其单体成分治疗纤维化相关疾病的研究越来越多,本文将对补虚类中药单体治疗纤维化相关疾病的研究进展进行综述,为中医药的临床治疗提供新的思路。

1 纤维化相关疾病

纤维化相关疾病包括肝纤维化、卵巢纤维化、肾纤维化、脑纤维化、肺纤维化、心纤维化等,纤维化可以发展成严重的疤痕,使器官异常,功能下降,甚至器官衰竭,严重影响了人类的健康及生活质量。纤维化相关疾病的发生主要与 TGF- β /Smad 信号通路的异常激活,成纤维细胞增生和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度沉积密切相关^[6,7]。

1.1 肝纤维化 肝纤维化是一种可以发展为肝硬化、肝癌的重要健康问题,以 ECM 蛋白过度沉积为主要特征^[8]。肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 的激活在肝纤维化的过程中起重要作用,

TGF- β_1 是最有效的纤维化因子,可以通过激活 HSCs 中 TGF- β /Smads 信号通路从而引起 ECM 的生成增加^[9]。

1.2 卵巢纤维化 卵巢纤维化是女性卵巢功能下降的主要原因之一,严重地威胁到了女性的生殖健康与生活质量。常继发于手术、炎症、免疫损伤等因素可引起的卵巢损伤,在卵巢的病理生理方面起重要的作用。在 1982 年, Hughesdon PE 第一次证实了多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 患者共有的卵巢纤维化特征,即卵巢皮质及皮质下基质增厚^[10]。PCOS 患者卵巢 TGF- β_1 mRNA 表达异常,卵泡液中 TGF- β_1 增多促进了 PCOS 的发展^[11]。脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 诱导形成的 PCOS 模型大鼠中,卵巢中胶原形成增多,主要的纤维化标志物 TGF- β 、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、纤连蛋白 (fibronectin, FN)、 α -平滑肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 被显著上调,DHEA 诱导形成的 PCOS 是由 TGF- β 信号通路所介导产生^[6]。

1.3 脑纤维化 蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 在所有中风亚型中是最危险的,因为与 SAH 相关的病死率较高 (40% ~ 60%)^[12]。蛛网膜下腔出血后的慢性脑积水与蛛网膜下腔纤维化密切相关,TGF- β_1 能通过激活 TGF- β_1 /Smad/CTGF 轴产生不同的内源性因子和 ECM,促进蛛网膜下腔纤维化和慢性脑积水^[12,13]。

1.4 肺纤维化 许多类型的间质性肺疾病可发展为广泛纤维化和呼吸衰竭。特发性肺纤维化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种破坏性和通常是致命的肺间质疾病,以成纤维细胞/肌成纤维细胞过度增殖、ECM 的过度沉积、肺泡再上皮化、血管异常修复和重塑等为特征^[14]。TGF- β 是最有效促纤维化因子,调节肺纤维化,通过招募激活单核细胞和成纤维细胞,增加 ECM 的生成^[15]。

1.5 心脏纤维化 心脏纤维化是一种常见的终末期病理表现,导致心脏功能障碍和心律失常,在此过程中,正常心肌成纤维细胞和循环成纤维细胞增殖并

基金项目:南通市科技局项目 (No. JC2018030)

作者单位:1. 南通市第一人民医院中医科 (江苏 226001); 2. 南京中医药大学第一临床医学院 (南京 210023); 3. 南京中医药大学附属医院生殖医学科 (南京 210029)

通讯作者:谈 勇, Tel: 025-86617141 转 20410, E-mail: xijun1025@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200704. 077

活化成肌成纤维细胞^[16,17]。心脏纤维化的形成与 NF- κ B p65 的过度表达及 TGF- β_1 /Smad 信号通路的过度激活有关^[1,3]。

1.6 肾纤维化 肾纤维化是慢性肾病的常见途径,最终导致终末期肾功能衰竭。各种原发性肾小球疾病如输尿管梗阻、糖尿病等可诱导肾间质炎性细胞浸润、肾小管上皮细胞凋亡、肌成纤维细胞积累,促进促纤维化因子的产生,增加 ECM 的产生,减少其降解,随后,肾间质纤维化发展并损害肾功能^[18]。研究 TGF- β_1 /Smad 信号通路是肾纤维化的主要通路,可以通过抑制 TGF- β_1 /Smad 信号通路来改善肾纤维化^[19]。

2 纤维化的分子机制

TGF- β /Smad 信号通路是纤维化形成最主要的信号通路^[1-3]。TGF- β_1 和骨形成蛋白 7 (bone morphogenetic protein 7, BMP7) 是 TGF- β 超家族的两个重要的成员,在纤维化相关疾病中起相反的作用^[20]。TGF- β_1 激活 TGF- β_1 /Smad 信号通路,增加促纤维化基因的转录,促进纤维化^[21,22]。BMP7 激活 BMP7/Smad 信号通路,增加抗纤维化基因的转录,抑制纤维化的形成^[23]。CTGF、FN、 α -SMA、组织金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)、胶原蛋白 (collagen) 是重要的促纤维化分子,基质金属蛋白 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是重要的抗纤维化分子。TGF- β /Smad 信号通路异常被激活,促纤维化分子分泌增多,抗纤维化分子分泌减少,ECM 降解减少沉积增多,造成组织纤维化^[6]。

2.1 TGF- β /Smad 信号通路

2.1.1 TGF- β 超家族概述

TGF- β 超家族包括大量的在结构和功能上相关的蛋白质,如 TGF- β 、骨形成蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs)、激活素、抑制素、生长分化因子和神经营养因子,这些成员是多种生物过程的多功能调节因子,如调节形态发生、胚胎发育、成人干细胞分化、免疫调节、伤口愈合、炎症、纤维化和癌症^[24-29]。TGF- β 能调节不同种细胞的增殖、分化、凋亡、迁移、黏附,包括 3 种亚型: TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3 。TGF- β_1 表达在内皮细胞、造血细胞和结缔组织细胞, TGF- β_2 表达在上皮和神经细胞,而 TGF- β_3 主要表达在间充质细胞,其中 TGF- β_2 、TGF- β_3 促进纤维化的研究较少,而 TGF- β_1 与纤维化的形成密切相关,诱导和激活多种纤维化疾病^[30]。BMP 是 TGF- β 超家族种的一个重要的分支,研究发现 BMP7 能通过介导

Smad 信号通路抑制纤维化作用^[20]。Smad1, Smad5 and Smad8 可以诱导 BMP 信号通路的激活,被激活的 Smad1/5/8 可以上调 BMP,同时抑制 TGF- β_1 介导的纤维化基因的表达^[23]。

2.1.2 Smads 蛋白概述 Smads 蛋白是 TGF- β 受体 (TGF- β receptor, TGF- β R) 的直接作用底物,是生物信号从胞浆传递到细胞核内的关键效应分子。Smads 蛋白共有 8 种,根据功能可以分为 3 类: (1) 调节性 Smads: 包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8,该类蛋白可以绑定到膜受体上从而被激活,Smad2/3 可以诱导 TGF- β 信号通路的激活从而促进纤维化,Smad1/5/8 诱导 BMP 信号通路的激活从而抑制纤维化; (2) 共同表达的 Smads: 只包含一个 Smad4,与被激活的调节性 Smads 结合形成复合物,进入细胞核调节目的基因的转录; (3) 抑制性 Smads: 包括 Smad6 (主要参与 BMP 信号通路)、Smad7 (主要参与 TGF- β 信号通路),可以抵消调节性 Smads 的作用^[23,31]。

2.1.3 TGF- β /Smad 通路概述 TGF- β /Smad 信号通路被认为是纤维化形成最主要的信号通路。TGF- β_1 /Smad 信号通路是 TGF- β /Smad 信号通路的重要分支,TGF- β_1 与 TGF- β RI 相互作用,使 TGF- β RI 磷酸化,磷酸化的 TGF- β RI 激活 Smad2/Smad3 使其磷酸化,磷酸化的 Smad2/3 (p-Smad2/3) 与 Smad4 形成低聚体复合体,这些低聚体复合物转位到细胞核并调节纤维化相关基因的表达,使有促纤维化生长因子分泌增多,使得 ECM 降解减少沉积增多,造成组织纤维化^[3,22]。该过程受负反馈机制调节,Smad7 能抑制 TGF- β_1 /Smad 信号通路的活性^[23]。

BMP7/Smad 信号通路与 TGF- β_1 /Smad 信号通路的促纤维化作用相反,减少纤维化的形成。BMP7 与膜受体 BMPRs (BMP receptors) 相互作用,使 Smad1/5/8 磷酸化,磷酸化的 Smad1/5/8 (p-Smad1/5/8) 与 Smad4 形成低聚体复合体,这些低聚体复合物转位到细胞核并调节纤维化相关基因的表达,使有促纤维化生长因子分泌增多,使得 ECM 降解减少沉积增多,造成组织纤维化^[20,32]。该过程受负反馈机制调节,Smad6 能抑制 BMP7/Smad 信号通路的活性^[23]。

2.2 纤维化相关分子

2.2.1 CTGF CTGF 是一种基质细胞蛋白及重要的 TGF- β_1 信号通路的下游调节因子,在不同组织中调节纤维化,能抑制 Smad7 的转录,抑制 TGF- β_1 的负反馈,促进纤维化^[33]。研究表明 TGF- β_1 可以提高心房纤维母细胞中 CTGF mRNA 水平及蛋

白表达从而促进心房纤维化的发生^[34]。DHEA 诱导形成的 PCOS 模型大鼠中,卵巢中胶原形成增多,TGF- β_1 、CTGF 被显著上调,DHEA 诱导形成的 PCOS 是由 TGF- β 信号通路介导产生^[6]。

2.2.2 α -SMA α -SMA 是活动的成纤维细胞的标志,参与合成 I 型胶原(collagen I)、III 型胶原(collagen III)、FN 等多种 ECM 的成分,是重要的 TGF- β_1 信号通路的下游调节因子,在不同组织中调节纤维化^[6,35]。DHEA 诱导形成的 PCOS 模型大鼠中,卵巢中胶原形成增多, α -SMA 被显著上调^[6],CCl₄ 诱导产生的肝纤维模型大鼠中 TGF- β_1 、p-Smad3、 α -SMA、collagen I、collagen III 被显著上调^[36]。

2.2.3 FN FN 是发现最早的 ECM 中非胶原蛋白,广泛存在于动物组织和组织液中,在细胞和胶原之间起粘连作用^[37]。DHEA 诱导形成的 PCOS 模型大鼠中,卵巢中胶原形成增多,FN 被显著上调^[6];TGF- β_1 诱导 LLC-PK1 肾管状上皮细胞的纤维化模型中,FN 表达显著提高^[38]。

2.2.4 Collagen 胶原蛋白简称胶原,属于不溶性纤维形蛋白质,为 ECM 的主要成分,由 3 条多肽链构成,是人体内含量最丰富的蛋白质,广泛存在于各种器官和组织的 ECM 中。结缔组织中的 collagen 主要是 I、II、III 型胶原,IV 型胶原(collagen IV)主要存在于基底膜^[39]。CCl₄ 诱导产生的肝纤维模型大鼠中 collagen I、collagen III 被显著上调^[36]。博来霉素诱导的肺纤维化模型小鼠中 collagen I 被明显上调^[21,40]。DHEA 诱导形成的 PCOS 模型大鼠中,卵巢基底膜中 collagen IV 过度表达^[6]。

2.2.5 MMPs 与 TIMPs MMPs 是一组结构中含 Ca²⁺、Zn²⁺ 等金属离子的蛋白水解酶家族,其家族成员具有相似的结构,一般由 5 个功能不同的结构域组成,MMPs 成员上述结构的基础上各有特点,各种 MMP 间具有一定的底物特异性^[41]。同一种 MMP 可降解多种 ECM 成分,而某一种 ECM 成分又可被多种 MMP 降解,但不同酶的降解效率可不同。

TIMPs 是 MMPs 的特异性抑制剂,它可以共价键的形式与 MMPs 相结合成 1:1 复合体,特异性抑制 MMPs 的活性。正常情况下,MMPs 和 TIMPs 相互作用,使 ECM 处于动态平衡中,MMPs 活性增强或 TIMPs 活性降低都会破坏 ECM 的动态平衡,导致 ECM 的沉积过多降解减少,从而形成组织器官的纤维化^[41]。

3 补益类中药单体与纤维化相关疾病

中医学认为纤维化形成主要由气血壅滞、经络痹

阻、痰湿搏结或三者相辅而成,治疗主要予以活血化瘀、化痰散结类中药。近年来,补虚类中药例如白芍、淫羊藿、杜仲、黄芪、人参等提取的活性单体成分治疗纤维化相关疾病的研究越来越多,该类单体主要通过调节 TGF- β /Smad 信号通路,减少 ECM 的沉积,从而达到治疗纤维化的目的^[1,19,21,42-47]。

3.1 白芍 白芍为毛茛科植物芍药的干燥根,味苦、酸、微寒,归肝脾经,属补血药,有养血调经,敛阴止汗,柔肝止痛的功效。芍药苷(paeoniflorin,PAE)为白芍的主要活性单体成分,现代研究提示 PAE 有抗纤维化的作用^[21,40,48,49]。Hu Z 等^[21]用不同剂量的 PAE (20、40、80 mg/kg)对辐射诱导的肝纤维化大鼠模型进行灌胃治疗,结果与模型组相比,PAE 组的肝脏中胶原沉积明显减少,血清中 TGF- β_1 、层粘连蛋白、透明质酸、collagen III 明显减少,肝脏中的 TGF- β_1 、Smad3/4 表达明显降低,肝脏中 Smad7 表达明显升高,故得出结论 PAE 可以通过 TGF- β_1 /Smads 信号通路抑制辐射诱导的肝纤维化。Ji Y 等^[48]研究发现 PAE (50、100 mg/kg)或强的松 (6 mg/kg)灌胃治疗可显著降低博来霉素诱导的肺纤维化小鼠肺组织中成纤维细胞特异性蛋白-1 (fibroblast specific proteins-1, FSP-1)、 α -SMA 的表达,增加上皮细胞钙粘蛋白 (E-cadherin, E-Cad) 的表达。PAE 体外干预经 TGF- β_1 诱导 A549 细胞后生成上皮细胞间质化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的作用,结果发现 PAE 可使 TGF- β_1 诱导 Snail 蛋白的表达和 Smad2/3 的激活减弱,可显著提高 A549 细胞的 Smad7 的水平,下调 ALK5 水平,轻度影响了蛋白激酶 B、细胞外调节蛋白激酶、c-Jun 氨基末端激酶和 p38MAPK 的激活^[48]。Abd El-Aal NF 等^[49]对实验培育的瑞士白化病雄性 CD-1 小鼠皮下注射埃及曼氏幼虫形成血吸虫模型,分别予 PAE [50 mg/(kg·d)] 及吡喹酮 [300 mg/(kg·12 h)] 灌胃治疗,结果显示 PAE 在抗纤维化治疗方面效果超过吡喹酮,PAE 可显著减少肝纤维化面积,降低纤维化标志物 NF- κ B、TGF- β_1 、 α -SMA 的表达。Zhao Y 等^[50]用芍药苷 (80、200 mg/kg) 对 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠模型进行治疗,发现芍药苷可以减弱肝纤维化,改善肝功能,可以显著降低肝组织中 α -SMA 和 collagen III mRNA 的表达,抑制低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α) 的表达,PAE 改善纤维化机制与 mTOR 信号通路有关,PAE 可能将成为治疗肝纤维化的潜在药物。Ji Y 等^[40]用 PAE (25、50、100 mg/kg) 治疗博来霉素诱导的肺纤维化

模型小鼠,结果发现 50 mg/kg 的 PAE 能显著延长小鼠的存活时间,缓解肺组织炎性细胞的浸润、肺间质的纤维化以及减少肺组织 ECM 的沉积,降低肺组织的 collagen I 和 α -SMA 的表达量,下调肺组织中 TGF- β_1 、Smad4、p-Smad2/3,上调 Smad7,轻度影响肺组织中 MMP-1 与 TIMP-1 的表达。

3.2 淫羊藿 淫羊藿为小檗科植物淫羊藿的干燥叶,味辛、甘、温,归肾、肝经,属补阳药,有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效。淫羊藿苷(Icariin, ICA)为淫羊藿的主要活性单体成分;淫羊藿次苷 II (Icariside II, ICS II)是淫羊藿的活性单体成分之一,同时又是 ICA 的主要体内代谢产物。现代研究具有抗纤维化作用^[1,12,44,51]。Fu S 等^[1]用 ICS II [4、8、16 mg/(kg · d)]灌胃 12 周治疗自发性高血压模型大鼠,结果 ICS II 能显著改善左心室的功能,减少左心室胶原蛋白的沉积,抑制了 NF- κ B p65 的表达和 TGF- β_1 /Smad2 信号通路,故表明 ICS II 抑制自发性高血压大鼠模型的心肌纤维化可能部分是通过抑制 NF- κ B 信号通路和 TGF- β_1 /Smad2 信号通路产生的。Dong C 等^[12]用 ICS II [1、5、10 mg/(kg · d)]灌胃 21 天治疗实验性蛛网膜下腔出血大鼠模型,结果发现能抑制蛛网膜下腔的纤维化,减弱脑室扩大的程度,有效地抑制了蛛网膜下腔出血引起的脑积水,同时减少了 TGF- β_1 /Smad/CTGF 信号通路上成员的表达,故得出结论 ICS II 可能通过抑制 TGF- β_1 /Smad/CTGF 信号通路来抑制纤维化,阻止了与慢性脑积水相关的蛛网膜下腔出血的发展,同时还能长期改善伴随出现的脑认知损害。Huang Y 等^[44,51]首次将 ICA 装载到聚己酸内酯/明胶纤维上形成纳米纤维膜,并通过体内实验和体外实验验证了纳米纤维膜上 ICA 的作用及生物活性,结果显示 ICA 的浓度不影响膜孔径的大小及性能,而且装载有 ICA 的纳米膜能快速逐级持续地释放 ICA,从而能抑制纤维母细胞的黏附和增殖;体内研究通过椎板切除的兔模型证明了装载有 ICA 的纳米膜能有效减少硬膜外的黏附,这种抗粘连机制是抑制了 TGF- β /Smad 信号通路,下调了 collagen I/III 和 α -SMA 的表达。Algandaby MM 等^[51]用 ICA [50 mg/(kg · d)]口服灌胃预防硫代乙酰胺引起的肝纤维化的产生,结果发现 ICA 具有抗纤维活性,能减少肝脏 collagen 的沉积,减少 Col-1 α mRNA 和羟脯氨酸的量,减少血管内皮生长因子(vascular endothelial growth-factor, VEGF)、血小板衍生长因子 β (platelet derived growth factor β , PDGF- β)、CTGF、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1,

HMGB1), TGF- β 、Beclin-1 的表达。

3.3 杜仲 杜仲为杜仲科植物杜仲的干燥树皮,味甘、温,归肝、肾经,属补阳药,有补肝肾、强筋骨、安胎的功效。桃叶珊瑚苷(Aucubin, AU)是从杜仲中提取的活性单体成分,桃叶珊瑚苷元(Aucubigenin, AUG)是 AU 经过 β -葡萄糖苷酶催化水解形成的产物,AU 的开链结构是 AU 发挥药理作用的结构基础。LV PY^[47]等用 TGF- β_1 诱导人肝星状细胞肝星状细胞 LX-2 细胞系,来探讨 AU 和 AUG 的抗纤维化作用,结果发现 AU 和 AUG 都能使 TGF- β_1 诱导 LX-2 细胞系产生的高水平的 α -SMA、collagen I、collagen III、MMP-2 下调,抑制的 ECM 沉积,AU 和 AUG 是潜在的治疗肝纤维化的药物。Zhou Y^[43]用 AU 治疗博来霉素诱导形成的肺纤维化小鼠模型,结果发现 AU 可以减少促纤维化蛋白 TGF- β_1 、 α -SMA 的蛋白表达,AU 可能是肺纤维化的潜在药物。Niu HS 等^[52]用杜仲的乙醇提取物来治疗 1 型糖尿病大鼠,发现在不改变血糖的情况下,能通过下调 TGF- β 、CTGF、p-Smad2/3 蛋白水平来改善糖尿病大鼠肾脏的纤维化。

3.4 黄芪 黄芪为豆科植物膜荚黄芪的干燥根,味甘、微温,归肺、脾经,有补气升阳、固表止汗、利水消肿、托毒生肌的功效。黄芪甲苷(Astragaloside, AS)是从黄芪中提取的重要的活性单体成分。Du N 等^[19]用 AS 口服灌胃治疗糖尿病肾病模型大鼠,结果发现 AS 可以降低 TGF- β_1 、Smad2/3 和 CTGF mRNA 水平,提高 Smad7 蛋白水平,改善糖尿病肾病大鼠的肾纤维化。Wang L 等^[53]用 AS 干预肾纤维化大鼠模型及 TGF- β_1 刺激的大鼠肾纤维母细胞,发现 AS 能够上调 Smad7,抑制 TGF- β_1 、CTGF、 α -SMA、p-Smad2/3,从而改善肾纤维化。Yuan X 等^[7]研究发现 AS 能够下调 TGF- β_1 、T β R-I、p-Smad 2 和 p-Smad 3 的表达,上调 Smad 7 的表达,抑制胶原纤维的形成,抑制肝星状细胞的活性,从而改善肝纤维化。另有研究发现,AS 可以阻止胆汁淤积型肝纤维化模型大鼠肝纤维化的发生,显著降低 TGF- β_1 与 α -SMA 的 mRNA 水平^[42]。

3.5 人参 人参为五加科植物人参的干燥根和根茎,味甘、微苦、微温,归脾、肺、心、肾经,属补气药,有大补元气、补脾益肺、生津止渴、安神益智的功效。人参皂苷 Rg1(Ginsenoside-Rg1, G-Rg1)是人参的主要活性成分。Du N 等^[19]用 G-Rg1 口服灌胃治疗糖尿病肾病模型大鼠,结果发现 G-Rg1 可以降低 TGF- β_1 、Smad2/3 和 CTGF 的 mRNA 及蛋白表达水平,提高 Smad7 蛋白水平,改善糖尿病肾病大鼠的肾纤维化。Li SS 等^[45]研究发现 G-Rg1 可以改善单边

输尿管阻塞引起的肾纤维化,通过抑制 TGF- β_1 和 p-Smad3 的表达,增加 Smad7 的表达,改善上皮间质转化实现的。Guan S 等^[46]通过体内体外实验研究发现 G-Rg1 可以通过抑制 TGF- β_1 、TGF- β R I 与 Smad2/3 的表达,抑制 TGF- β_1 /Smad 信号通路,改善抽烟引起的肺小气道纤维化。Zhan H 等^[54]研究发现 G-Rg1 通过改善微囊蛋白-1 及 TGF- β_1 信号通路来改善博来霉素诱导的肺纤维化。

4 总结与展望

综上所述,笔者对肝纤维化、卵巢纤维化、脑纤维化、肾纤维化、心纤维化等纤维化相关疾病,对 TGF- β /Smad 信号通路及纤维化相关分子在不同纤维化相关疾病中的作用,以及补益类中药白芍、淫羊藿、杜仲、黄芪、人参 5 味中药的主要单体成分通过调节 TGF- β /Smad 信号通路发挥的抗纤维化作用进行了系统性地综述。目前对于纤维化相关疾病临床尚无确切有效并广泛应用的治疗药物,针对中药单体成分抗纤维的研究较多,但大部分研究以动物实验和体外细胞实验为主,仍缺乏大量临床研究来进一步验证。治疗纤维化相关疾病,仍旧面临着巨大挑战,在今后的研究中应该开拓思路,加大临床研究的力度,同时加大中药有效成分的研究与开发,挖掘更多有效的中药成分,早日开发出对纤维化疾病积极有效的药物。

参 考 文 献

- [1] Fu S, Li YL, Wu YT, et al. Icariside II attenuates myocardial fibrosis by inhibiting nuclear factor- κ b and the TGF- β_1 /Smad2 signalling pathway in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 64–71.
- [2] Zhao YY, Wang HL, Cheng XL, et al. Metabolomics analysis reveals the association between lipid abnormalities and oxidative stress, inflammation, fibrosis, and NRF2 dysfunction in aristolochic acid-induced nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12936.
- [3] DiRenzo DM, Chaudhary MA, Shi X, et al. A crosstalk between TGF- β /Smad3 and Wnt/ β -catenin pathways promotes vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(5): 498–505.
- [4] 曹宇,余江毅. 抗纤维化单味中药及其作用机制研究进展[J]. *河北中医*, 2015, 37(3): 457–459.
- [5] 蒋宇峰,朱尧焱,唐英,等. 抗纤灵方对阿霉素肾病大鼠肾纤维化作用机制的研究[J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(12): 72–77.
- [6] Wang D, Wang W, Liang Q, et al. Dhea-induced ovarian hyperfibrosis is mediated by TGF- β signaling pathway [J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 6.
- [7] Yuan X, Gong Z, Wang B, et al. Astragaloside inhibits hepatic fibrosis by modulation of TGF- β_1 /Smad signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3231647.
- [8] Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multi-functional, and enigmatic cells of the liver [J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(1): 125–172.
- [9] Yu K, Li Q, Shi G, et al. Involvement of epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 5–11.
- [10] Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the stein-leventhal ovary and of so-called “hyperthecosis” [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 1982, 37(2): 59–77.
- [11] Yang J, Zhong T, Xiao G, et al. Polymorphisms and haplotypes of the TGF- β_1 gene are associated with risk of polycystic ovary syndrome in chinese han women [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 186: 1–7.
- [12] Dong C, Ming X, Ye Z, et al. Icariside ii attenuates chronic hydrocephalus in an experimental sub-arachnoid hemorrhage rat model [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, 21(1): 318–325.
- [13] Yan H, Chen Y, Li L, et al. Decorin alleviated chronic hydrocephalus via inhibiting TGF- β_1 /Smad/CTGF pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Brain Res*, 2016, 1630: 241–253.
- [14] Calabrese F, Kipar A, Lunardi F, et al. Herpes virus infection is associated with vascular remodeling and pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55715.
- [15] Kramer EL, Clancy JP. TGF β as a therapeutic target in cystic fibrosis [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(2): 177–189.
- [16] Ghosh AK, Nagpal V, Covington JW, et al. Molecular basis of cardiac endothelial-to-mesenchymal transition (endmt): Differential expression of microRNAs during endmt [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(5): 1031–1036.
- [17] Kovacic JC, Mercader N, Torres M, et al. Epithelial-to-mesenchymal and endothelial-to-mesenchymal transition: from cardiovascular development to disease [J]. *Circulation*, 2012, 125(14): 1795–1808.
- [18] Conn PM, Bowers CY. A new receptor for growth

- hormone-release peptide [J]. *Science*, 1996, 273 (5277): 923.
- [19] Du N, Xu Z, Gao M, et al. Combination of ginsenoside Rg1 and astragaloside iv reduces oxidative stress and inhibits TGF- β_1 /Smads signaling cascade on renal fibrosis in rats with diabetic nephropathy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3517–3524.
- [20] Ji F, Wang K, Zhang Y, et al. Mir-542-3p controls hepatic stellate cell activation and fibrosis via targeting BMP-7 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4573–4581.
- [21] Hu Z, Qin F, Gao S, et al. Paeoniflorin exerts protective effect on radiation-induced hepatic fibrosis in rats via TGF- β_1 /Smads signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 1012–1021.
- [22] Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292: 76–83.
- [23] Muñoz-Félix JM, González-Núñez M, Martínez-Salgado C, et al. TGF- β /Bmp proteins as therapeutic targets in renal fibrosis. Where have we arrived after 25 years of trials and tribulations? [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 156: 44–58.
- [24] Gui Y, Sun J, You W, et al. Glycyrrhizin suppresses epithelial-mesenchymal transition by inhibiting high-mobility group box1 via the TGF- β_1 /Smad2/3 pathway in lung epithelial cells [J]. *PeerJ*, 2020, 8: e8514.
- [25] Wang D, Wang T, Wang R, et al. Suppression of p66shc prevents hyperandrogenism-induced ovarian oxidative stress and fibrosis [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 84.
- [26] Tominaga K, Suzuki HI. TGF- β signaling in cellular senescence and aging-related pathology [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5002.
- [27] Yu Y, Feng XH. TGF- β signaling in cell fate control and cancer [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2019, 61: 56–63.
- [28] Kristensen SG, Kumar A, Kalra B, et al. Quantitative differences in TGF- β family members measured in small antral follicle fluids from women with or without PCOS [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(12): 6371–6384.
- [29] Nolte M, Margadant C. Controlling immunity and inflammation through integrin-dependent regulation of TGF- β [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(1): 49–59.
- [30] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : The master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325–338.
- [31] Xu F, Liu C, Zhou D, et al. TGF- β /Smad pathway and its regulation in hepatic fibrosis [J]. *J Histochem Cytochem*, 2016, 64(3): 157–167.
- [32] Wang Y, Liu S, Yan Y, et al. SPARCL1 promotes C2C12 cell differentiation via BMP7-mediated BMP/TGF- β cell signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 852.
- [33] Ji J, He L. Effect of kangxianling decoction on expression of TGF- β_1 /Smads and extracellular matrix deposition [J]. *Evid Based Comple Alternat Med*, 2019, 2019: 5813549.
- [34] Chen JQ, Guo YS, Chen Q, et al. TGF β 1 and hgf regulate CTGF expression in human atrial fibroblasts and are involved in atrial remodelling in patients with rheumatic heart disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 3032–3039.
- [35] Harikrishnan V, Titus AS, Cowling RT, et al. Collagen receptor cross-talk determines α -smooth muscle actin-dependent collagen gene expression in angiotensin II-stimulated cardiac fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(51): 19723–19739.
- [36] Mahmoud AM, Hozayen WG, Hasan IH, et al. Umbelliferone ameliorates CCL (4)-induced liver fibrosis in rats by upregulating ppar γ and attenuating oxidative stress, inflammation, and TGF- β_1 /Smad3 signaling [J]. *Inflammation*, 2019, 42(3): 1103–1116.
- [37] Speziale P, Arciola CR, Pietrocola G. Fibronectin and its role in human infective diseases [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1516.
- [38] Cernaro V, Medici MA, Bianco F, et al. Opposite actions of urotensin ii and relaxin-2 on cellular expression of fibronectin in renal fibrosis: a preliminary experimental study [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(10): 1069–1071.
- [39] Jayadev R, Chi Q, Keeley DP, et al. A-integrins dictate distinct modes of type iv collagen recruitment to basement membranes [J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(9): 3098–3116.
- [40] Ji Y, Wang T, Wei ZF, et al. Paeoniflorin, the main active constituent of paeonia lactiflora roots, attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by suppressing the synthesis of type I collagen [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(3): 825–832.
- [41] Robert S, Gicquel T, Victoni T, et al. Involvement of matrix metalloproteinases (mmps) and inflam-

- masome pathway in molecular mechanisms of fibrosis [J]. Biosci Rep, 2016, 36(4): e00360.
- [42] Mu Y, Zhang X, Li X, et al. Astragaloside prevents bdl-induced liver fibrosis through inhibition of notch signaling activation [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 169: 200–209.
- [43] Zhou Y, Li P, Duan JX, et al. Aucubin alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in a mouse model [J]. Inflammation, 2017, 40(6): 2062–2073.
- [44] Huang Y, Shi R, Gong M, et al. Icariin-loaded electrospun PCL/gelatin sub-microfiber mat for preventing epidural adhesions after laminectomy [J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 4831–4844.
- [45] Li SS, He AL, Deng ZY, et al. Ginsenoside-Rg1 protects against renal fibrosis by regulating the Klotho/TGF- β_1 /Smad signaling pathway in rats with obstructive nephropathy [J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(4): 585–591.
- [46] Guan S, Liu Q, Han F, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates cigarette smoke-induced airway fibrosis by suppressing the TGF- β_1 /Smad pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 6510198.
- [47] Lv PY, Feng H, Huang WH, et al. Aucubin and its hydrolytic derivative attenuate activation of hepatic stellate cells via modulation of TGF- β stimulation [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 50: 234–239.
- [48] Ji Y, Dou YN, Zhao QW, et al. Paeoniflorin suppresses TGF- β mediated epithelial-mesenchymal transition in pulmonary fibrosis through a Smad-dependent pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(6): 794–804.
- [49] Abd El-Aal NF, Hamza RS, Harb O. Paeoniflorin targets apoptosis and ameliorates fibrosis in murine schistosomiasis mansoni: A novel insight [J]. Exp Parasitol, 2017, 183: 23–32.
- [50] Zhao Y, Ma X, Wang J, et al. Paeoniflorin alleviates liver fibrosis by inhibiting HIF-1 α through mtor-dependent pathway [J]. Fitoterapia, 2014, 99: 318–327.
- [51] Algandaby MM, Breikaa RM, Eid BG, et al. Icariin protects against thioacetamide-induced liver fibrosis in rats: Implication of anti-angiogenic and anti-autophagic properties [J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(4): 616–624.
- [52] Niu HS, Liu IM, Niu CS, et al. Eucommia bark (du-zhong) improves diabetic nephropathy without altering blood glucose in type 1-like diabetic rats [J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 971–978.
- [53] Wang L, Chi YF, Yuan ZT, et al. Astragaloside IV inhibits renal tubulointerstitial fibrosis by blocking TGF- β /Smad signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2014, 239(10): 1310–1324.
- [54] Zhan H, Huang F, Ma W, et al. Protective effect of ginsenoside Rg1 on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats: Involvement of caveolin-1 and TGF- β_1 signal pathway [J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39(8): 1284–1292.
- (收稿: 2019-03-26 在线: 2020-08-03)
责任编辑: 汤 静