

人参皂苷治疗纤维化疾病的分子作用机制研究进展

白羽^{1,2}, 李傲寒^{1,2}, 刘丽萍^{1,2*}, 陈颖卿^{1,2*}

1. 大连大学医学院, 慢性病研究中心大连市重点实验室, 辽宁 大连 116622

2. 大连大学医学院, 辽宁省重点实验室有机天然产物功能性成分利用工程技术研究中心, 辽宁 大连 116622

摘要: 纤维化是由于炎症导致器官实质细胞发生坏死, 组织内细胞外基质异常增多和过度沉积引起的一种病理改变, 以器官组织内纤维结缔组织增多、实质细胞减少为主要特征。纤维化的持续发展可致器官结构破坏和功能减退, 乃至衰竭, 严重威胁人类健康。人参皂苷包括 Rg₁、Rg₃、Rd、Rb₁、Rh₁ 和 AD₂ 等天然单体成分, 其多种有益的生物学效应有助于治疗纤维化疾病, 可通过调控转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) /Smad (small mothers against decapentaplegic) 信号通路、核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 信号通路、p62/Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1, Keap1) /核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 通路、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) /B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 通路、环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) /蛋白激酶 A (cyclic-AMP dependent protein kinase A, PKA) 通路、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 及肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) /腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /Sirtuin1 (SIRT1) 信号通路等干预纤维化的进展。主要针对人参皂苷对纤维化疾病的调控作用及分子干预机制进行综述, 旨在为临床治疗纤维化相关疾病提供新的靶点和思路。

关键词: 人参皂苷; 纤维化疾病; 转化生长因子 β; 炎症反应; 氧化应激

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2022)09 - 2902 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.09.034

Research progress on molecular mechanism of ginsenosides in treatment of fibrotic diseases

BAI Yu^{1,2}, LI Ao-han^{1,2}, LIU Li-ping^{1,2}, CHEN Ying-qing^{1,2}

1. Dalian Key Laboratory of Chronic Disease Research Center, Medical College of Dalian University, Dalian 116622, China

2. Liaoning Key Laboratory of Engineering Technology Research Center for Utilization of Functional Components of Organic Natural Products, Medical College of Dalian University, Dalian 116622, China

Abstract: Fibrosis is one kind of pathological change of organ parenchymal cell necrosis, abnormal increase and the excessive deposition of extracellular matrix in tissues during the chronic inflammation. The main pathological feature of fibrosis is the increase of fibrous connective tissue and the decrease of parenchymal cells in organ tissues. The continuous development of fibrosis can lead to structural destruction and dysfunction of organs. Ginsenosides, including Rg₁, Rg₃, Rd, Rb₁, Rh₁, and AD₂ are considered as natural monomer ingredients, which are reported to possess several effects on interfering with the development of fibrosis through regulating transforming growth factor β (TGF-β)/small mothers against decapentaplegic (Smad), nuclear factor-κB (NF-κB), p62/ Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1 (Keap1)/nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2), Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)/B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), cyclic adenosine monophosphate (cAMP)/cyclic-AMP dependent

收稿日期: 2021-12-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82000074); 辽宁省自然科学基金指导计划项目 (20180550388); 辽宁省教育厅科学研究经费项目 (jyt-dldxc202005); 大连市青年科技之星基金项目 (2020RQ080); 大学生创新创业训练计划项目 (202111258172)

作者简介: 白羽 (2001—), 女, 本科在读, 研究方向为人参皂苷对纤维化疾病的作用及机制。E-mail: 2791855194@qq.com

*通信作者: 陈颖卿 (1986—), 男, 讲师, 硕士生导师, 从事纤维化疾病机制及其药物筛选研究。

Tel: (0411)87403861 E-mail: chenyl211@163.com

刘丽萍 (1974—), 女, 副教授, 硕士生导师, 从事心血管疾病靶向治疗及药物筛选研究。

Tel: (0411)87403861 E-mail: liuliping@dlu.edu.cn

protein kinase A (PKA), phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) and liver kinase B1 (LKB1)/AMP-activated protein kinase (AMPK)/Sirtuin1 (SIRT1) signaling pathways. This review mainly summarized the beneficial effects and molecular mechanisms of ginsenoside on diverse fibrotic diseases, in order to provide a novel avenue for the treatment of fibrotic diseases in clinic.

Key words: ginsenoside; fibrotic diseases; TGF-β; inflammatory response; oxidative stress

纤维化疾病是由于组织受到严重且慢性重复性损伤以及伤口愈合反应失调而导致纤维结缔组织过度沉积而造成的一类疾病，是许多慢性炎症性疾病最终的病理归宿，主要包括心肌纤维化、肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化及骨髓纤维化等^[1]。在世界范围内，组织纤维化是许多疾病致残、致死的主要原因。据统计，每年因各种疾病致死的患者中，接近45%可归因于组织纤维增生性疾病^[2]。纤维化疾病的不可逆性发展，如肝硬化、尿毒症、特发性肺纤维化和心力衰竭等可致永久性瘢痕、器官功能障碍乃至衰竭^[3-4]。因此，针对纤维化疾病的预防及治疗尤为重要。迄今为止，治疗心肌纤维化药物主要有以G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)为靶点的药物、血管紧张素转化酶抑制剂及利尿药等；治疗肝纤维化的药物主要有马洛替酯、干扰素等^[5]；治疗肾纤维化的药物主要有强尼松、环磷酰胺等^[6]。然而，长期服用上述抗纤维化药物可引起肝酶和转氨酶上升、肾毒性、高血糖、高血脂，以及电解质紊乱等不良反应^[7]。

近年许多研究报道，人参皂苷对纤维化的发生和发展具有一定的防治作用，如心肌纤维化、心脏衰

竭、肝硬化、特发性肺纤维化等疾病^[8-10]。人参皂苷由人参皂苷元与糖通过-O-相连构成的糖苷类化合物，是人参、西洋参、三七等五加科人参属植物中主要活性成分，具有较好的抑制纤维化作用。根据皂苷元结构不同，人参皂苷主要包括以下3种类型：达玛烷型四环三萜皂苷^[11]、奥克梯隆四环三萜皂苷^[12]和齐墩果烷型五环三萜皂苷^[13]。其中，对纤维化疾病的抑制作用主要集中在达玛烷型四环三萜类皂苷。此类皂苷在达玛烷骨架的C-13、12、20位均有羟基取代，其结构特点是C-8位有角甲基，且为β构型。此外，C-13位有β-CH₃，C-17位有β侧链，C-20构型为R或S，大多数为S型。根据达玛烷型四环三萜皂苷C-6位上是否有羟基，又将其分为2类：人参二醇型-A型，苷元为20(S)-原人参二醇，包含了人参皂苷Rb₁、Rd、Rg₃、AD₂等，对心肌、肝、肾等相关纤维化疾病具有良好的干预效果；人参三醇型-B型，苷元为20(S)-原人参三醇，包含了人参皂苷Rg₁、Rh₁等，主要对肝、肾纤维化干预效果显著^[14-15](表1和图1)。人参皂苷根据其单体种类不同，对纤维化疾病的调控机制也不尽相同。本文对不同人参皂苷单体对纤维化疾病的分子干预机制进行综述。

表1 抗纤维化人参皂苷化学成分

Table 1 Chemical constituents of antifibrosis ginsenoside

序号	名称	化学类型	R ₁	R ₂	R ₃	活性	文献
1	Rb ₁	原人参二醇	Glc ² -Glc	Glc ⁶ -Glc	无	抗心肌纤维化、抗肾纤维化	16-18
2	Rd	原人参二醇	Glc ² -Glc	Glc	无	抗肝纤维化	19-20
3	Rg ₃	原人参二醇	Glc ² -Glc	H: 20(S)	无	抗肝纤维化、抗肾纤维化	21-22
4	AD ₂	25-OH原人参二醇	H	无	无	抗肝纤维化、抗心肌纤维化	23-25
5	Rg ₁	原人参三醇	-GLC	H	Glc	抗肝纤维化、抗肾纤维化	26-28
6	Rh ₁	原人参三醇	-GLC	H	H	抗肝纤维化	29

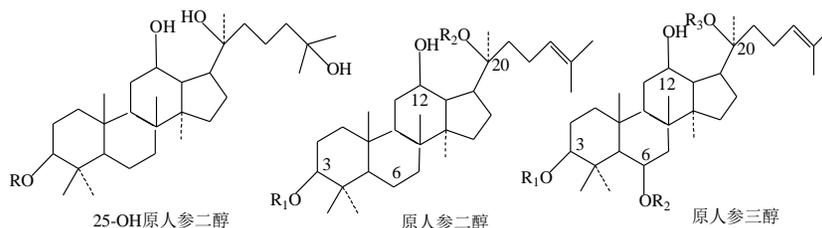


图1 原人参二醇、25-OH原人参二醇、原人参三醇化学结构

Fig. 1 Chemical structures of protopanaxadiol, 25-OH protopanaxadiol and protopanaxatriol

1 人参皂苷通过调控转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad (small mothers against decapentaplegic) 信号通路干预肝、肾纤维化的分子机制

肝纤维化是由多种复杂病因引起的慢性肝损伤所致的以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白(主要是I型和III型胶原蛋白)过度积累而形成的纤维性瘢痕,进而取代受损的正常组织为特征的一系列动态过程,而肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的激活是肝纤维化发生发展过程中的显著驱动因素^[30]。正常情况下, HSCs 表现为持久稳定的静止型,以血管周围脂质液滴的存在和薄突起延伸为特点,但其在受损肝脏中被激活,从静止的细胞转化为具有增殖能力强、ECM形成增多、基质降解受阻等特征的肌成纤维细胞样细胞类型,可促进胶原蛋白分泌和纤维瘢痕组织形成,进而导致慢性肝纤维化或肝硬化。

在肝损伤过程中, TGF- β 1 等细胞因子通过旁分泌方式激活 HSCs, 而 TGF- β 1 的产生可以促进并维持一个自分泌循环中胶原蛋白基因的表达, 同时上调金属蛋白酶组织抑制因子的表达, 导致 ECM 过度沉积和纤维化的发生^[31]。TGF- β 是一种广谱生长因子, 可调节许多基本的生物学过程, 包括细胞生长、分化、黏附、增殖、组织修复和凋亡等^[32]。其中, TGF- β 1 是目前公认与纤维化发生和发展相关的主要生长因子之一。TGF- β 1/Smad 信号通路主要由3部分组成: 胞外的 TGF- β 1、胞膜上的 TGF- β 1 受体(TGF- β 1 receptor, T β R)及胞内的 Smad 蛋白。在没有配体存在的条件下, T β RI 与 T β RII 保持二聚体形式, 当与配体结合后 T β RII 磷酸化并激活 T β RI, 进一步将信号传递到胞内。Smad 是 TGF- β 下游信号分子, 是目前所知唯一的 I 型受体胞内底物。Smad 2/3 发生丝氨酸磷酸化后进入核内调控纤维化相关靶基因的转录^[33-36](图 2)。TGF- β 促纤维化的主要分子机制: (1) 诱导 I 型及 IV 型胶原、纤维连接蛋白等细胞外基质的合成^[37-38]; (2) 促进成纤维细胞、上皮细胞和内皮细胞等向肌成纤维细胞转化^[37-38]; (3) 调控整联蛋白的表达促进细胞与 ECM 的黏附^[39]; (4) 减少金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)的合成和增加 MMP 抑制剂的合成从而抑制 ECM 降解^[40]。

人参皂苷 Rg₁、Rb₁、Rh₁ 均可通过下调 TGF- β 1 的表达水平, 抑制下游 Smad 信号通路, 从而减少

纤维化相关因子如重组人结缔组织生长因子(recombinant human connective tissue growth factor, CTGF)、组织抑制剂金属蛋白酶-1(tissue inhibitor metalloproteinase-1, TIMP-1)、前列腺癌相关基因-I(prostate and colon gene-I, PC-I)、前列腺癌相关基因 III(prostate and colon gene III, PC-III)的表达, 抑制 HSCs 的活化, 下调 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达水平, 从而使 ECM 合成减少, 降解增多, 黏附性受抑, 减少 ECM 的异常积聚, 减轻纤维化的发生^[16,29,40-46]。人参皂苷 Rd 可显著降低 B 族清道夫受体中唯一具有信号传导功能的受体 CD36 蛋白的表达, 抑制 CD36 蛋白介导的 TGF- β 1/Smad 信号通路, 降低 Smad 4 的活性, 并减少 pSmad 2/3 与 Smad 4 相互结合, 进而影响纤维化相关基因的表达^[19-20]。人参皂苷 Rg₃ 可通过与缺氧反应因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)结合抑制其核转移, 减少 TGF- β 1 的表达, 减少成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化及上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT), 最终导致外周成纤维细胞的迁移能力减弱、成纤维细胞增殖减少、胶原蛋白生成减少, 从而减轻组织纤维化的发生^[21-22,47](图 2)。

肾纤维化以肾小管间质纤维化、肾小球硬化、肾实质丧失和炎性细胞浸润为特征, 是各种不同病因的慢性肾脏疾病发展到终末期肾衰的共同途径和主要病理基础。其发病机制为肾小球滤过屏障受损后出现蛋白尿, 肾小管中的生物活性分子增加, 从而产生各种趋化因子及调节活化正常 T 细胞的分泌因子。在趋化因子的作用下, 单核细胞聚集于肾小球和间质区, 分泌炎症因子和多种生长因子, 促使系膜细胞和成纤维细胞活化, 表达并分泌大量 ECM 成分^[48]。肾间质大量胶原沉积, 导致肾组织结构和功能受损出现肾纤维化^[49]。

TGF- β 1 及其下游 Smad 信号转导在肾纤维化过程中起着至关重要的作用, 通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路的激活可直接抑制 ECM 的沉积, 也可通过抑制上皮间质转化而减少 ECM 的产生^[26]。人参皂苷 Rg₁ 通过下调 TGF- β 1 水平调控 Twist、Snail、Slug 转录因子引起 E 钙黏蛋白表达上调, 减少肾小管上皮细胞损伤, 抑制触发的细胞周期阻滞, 提高管状上皮细胞修复和再生的潜力, 减少纤维细胞因子的释放, 从而抑制肾纤维化的发生^[27]。

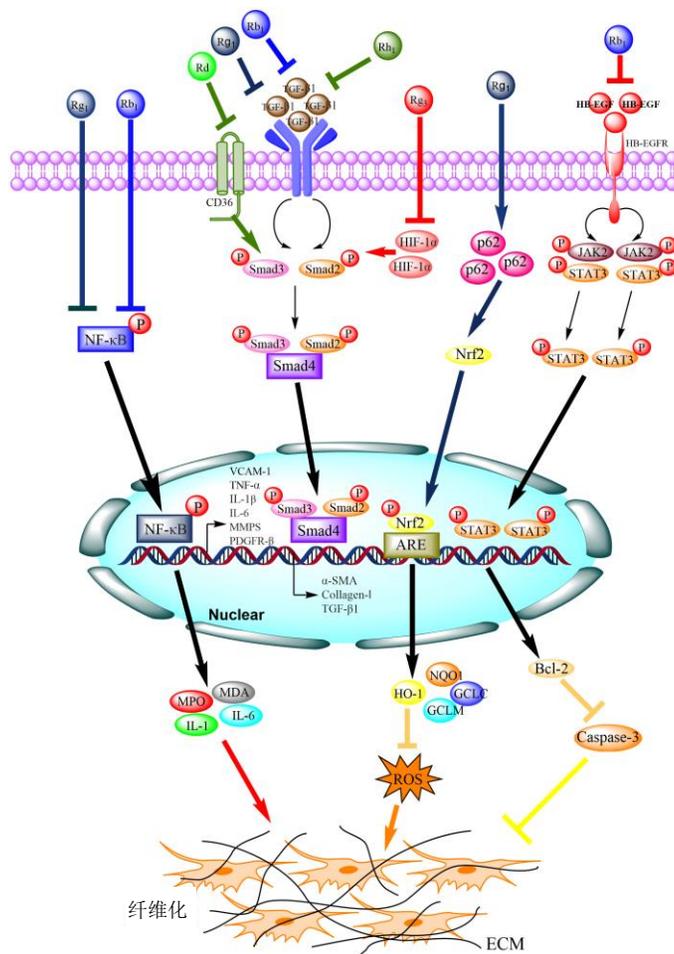


图2 人参皂苷 Rg₁、Rg₃、Rd、Rb₁、Rh₁ 干预纤维化的调控机制

Fig. 2 Antifibrotic regulatory mechanism of ginsenoside Rg₁, Rg₃, Rd, Rb₁ and Rh₁

2 人参皂苷通过抑制核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 信号通路减缓肝纤维化的分子机制

NF-κB 是一种具有转录激活功能的蛋白质, 属于 Rel 蛋白家族, 以同源或异源二聚体形式存在, 最常见的二聚体为 p65/p50, 是发挥其生物学功能的主要形式。未活化的 NF-κB 位于细胞质内, 与 NF-κB 的抑制蛋白 (inhibitory κB, IκB) 结合形成三聚体复合物, 当细胞受到炎症因子、氧自由基及紫外线等刺激时 IκB 磷酸激酶 (IκB kinase, IKK) 可被激活, 使 IκB N 端调节区的丝氨酸位点磷酸化, 继而被泛素化而降解, 与 IκB 分离后 NF-κB 转移进入细胞核内与基因启动子和增强子的 κB 位点结合调节基因转录^[50]。实验研究表明, NF-κB 可通过促进一些可激活 HSCs 的炎症因子、趋化因子的表达, 引起炎症反应, 诱导纤维化发生^[51]。

人参皂苷 Rg₁ 可通过促进糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 入核来抑制 NF-κB

的核定位从而干预该信号通路的激活, 下调血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达, 抑制下游靶基因肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α) 和白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β) 等炎症因子转录, 明显降低过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 的表达, 从而减少中性粒细胞浸润, 减轻炎症反应, 抑制 HSCs 的活化, 起到抗肝纤维化作用^[28,52]。人参皂苷 Rg₁ 也可通过降低 NF-κB 活性来下调血小板衍生生长因子受体-β (platelet-derived growth factor receptor-β, PDGFR-β) 的表达, 使 HSCs 激活受抑, ECM 的表达与分泌减少, 抑制肝纤维化^[28,52]。此外, 人参皂苷 Rb₁ 可通过抑制 p53 的活性干预该信号通路的激活, 下调基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases-9, MMP-9) 及 MDA、TNF-α、IL-6、IL-1β 等的基因表达水平, 抑制炎症反应, 减缓肝纤维化的发生与发展^[53] (图 2)。

3 人参皂苷通过激活 p62/Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1, Keap1)/核因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 通路干预肝纤维化疾病的分子机制

氧化应激反应主要由内源性和外源性活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过度生成而引起。内源性 ROS 主要来自线粒体电子传递链和胞质中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH); 而外源性 ROS 可由化学毒物、炎性细胞因子和紫外线电离等产生^[54]。低水平 ROS 可通过刺激适应性应激反应增加细胞存活率, 而过度产生的 ROS 则诱发氧化应激反应, 导致细胞氧化损伤, 如 DNA 羟基化、组织损伤及蛋白质变性等引起细胞凋亡^[55]。

Keap1/Nrf2/ 抗氧化反应元件 (anti-oxidant response element, ARE) 信号通路是机体抗氧化应激的主要承担者, Nrf2 是抗氧化应激途径中重要的细胞防御蛋白^[56]。在正常生理状态下, 细胞质中 Nrf2 的表达量维持在较低水平, 在 ROS 或亲电性化合物等氧化应激源的作用下, Nrf2 与 Keap1 解偶联, 转移入核, ARE 基因结合, 启动受 ARE 调控的基因转录, 诱导机体产生谷胱甘肽硫转移酶 (glutathione S transferase, GST)、醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1)、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 等抗氧化酶和 γ -谷氨酸半胱氨酸合成酶 (γ -glutamylcysteines synthetase, γ -GCS) 等 II 型药物代谢酶, 增强细胞清除 ROS 的能力, 维持细胞内氧化还原状态的平衡和降低氧化损伤, 保护机体免受氧化应激导致的各种病变^[56]。

相关研究表明, 人参皂苷 Rg₁ 对顺铂所致肝纤维化及肝损伤具有抗氧化作用^[52]。人参皂苷 Rg₁ 通过激活 p62/Keap1/Nrf2 信号通路减少 ROS 的生成, 对肝纤维化起到干预作用^[52]。p62 也被称为序列体 1, 可与 Nrf2 竞争结合到 Keap1, 从而使游离的 Nrf2 增多并发生核转移^[52-53]。人参皂苷 Rg₁ 可通过上调 p62 表达来减少 Keap1 和 Nrf2 之间的结合, 促进 Nrf2 的蛋白稳定性及其核转移, 增加 HO-1、NQO1、谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基 (Glutamate cysteine ligase catalytic subunit, GCLC) 和谷氨酸半胱氨酸连接酶 (recombinant glutamate cysteine ligase, modifier subunit, GCLM) 等抗氧化基因的表达^[57-58]。此外, 如图 2 所示, 人参皂苷 Rg₁ 还可

通过抑制 Keap1 活性, 有效干预 Nrf2 与酪氨酸和泛素蛋白的相互作用, 促进 Nrf2 入核并抑制 Nrf2 出核, 从而减少 ROS 的生成, 同时上调抗氧化酶 [谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)], 降低异常升高的 MDA 和 MPO, 保护受损肝细胞, 防治肝纤维化的发生^[57-58] (图 2)。

4 人参皂苷通过激活肝 X 受体 (liver X receptors, LXRs) 抑制 HSCs 活性减缓肝纤维化的分子机制

LXRs 是肝纤维化炎症的重要调节因子, 主要参与调节能量代谢及炎症反应, 经研究发现, LXR 的激活可以抑制 HSCs 的活化^[23]。LXRs 活化可抑制 HSC 中 I 型胶原、 α -SMA 和一些促炎因子的表达, 抑制 HSC 的活化, 以及肌成纤维细胞形成和肝纤维化的发生。LXRs 在胆固醇代谢、糖代谢、脂代谢和炎症反应的过程中均发挥着重要作用, 有望成为非酒精性脂肪性肝炎、病毒性肝炎和肝纤维化等肝脏疾病的治疗靶点^[59]。此外, P2X7 受体 (P2X7R) 被认为是与过度胶原沉积相关的重要调节因子^[23-24]。

人参皂苷 AD₂ 可通过促进 LXR 的转录活性, 降低促炎因子 Caspase-1、IL-1 β 、IL-1R1、IL-6 和 IL-18 的表达, 抑制 P2X7R 介导的核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 pyrin 结构域蛋白 3 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain protein 3, NLRP3) 炎症小体组装, 从而减少 I 型胶原、组织抑制剂 TIMP-1、 α -SMA 等促纤维化相关基因的表达, 抑制 HSCs 增殖, 降低血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平, 减少 ECM 蓄积, 从而起到抗肝纤维化的作用^[23] (图 3)。

5 人参皂苷通过调控磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 及肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1)/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)/Sirtuin1 (SIRT1) 信号通路干预肝纤维化的分子机制

PI3K 是特异性催化磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 家族中一个重要成员, PI 能 3 位羟基磷酸化, 产生具有第 2 信使作用的肌醇脂物质的激酶, 募集和激活下游的靶蛋白而启动一系列信号联级反应^[59]。Akt 是 PI3K 下游的一个重要靶激酶, 具有丝氨酸、苏氨酸激酶活性, PI3K/Akt 信号途径在细胞存活与分化、细胞生长、运动和调

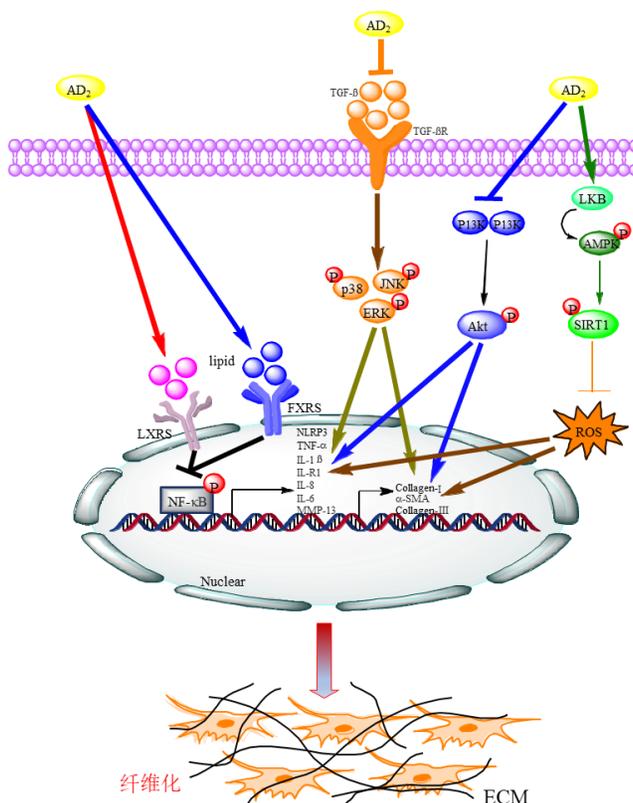


图3 人参皂苷AD₂干预纤维化的调控机制

Fig. 3 Regulatory mechanism of ginsenoside AD₂ in intervention of fibrosis

亡等多种生理和病理过程中起重要作用。PI3K 被激活后，可激活下游的 Akt，活化的 Akt 进一步磷酸化作用激活或抑制其下游靶蛋白的表达，调节 ECM、HSCs 激活和肝窦毛细血管瘤化，参与肝纤维化的形成^[59]。由此可见，PI3K/Akt 信号通路在肝纤维化的发生发展过程中起着重要作用^[24]。Sirtuin1 (SIRT1) 是一种调节氧化应激、能量代谢和进一步抑制 ECM 合成的赖氨酸脱乙酰酶，且在体外可干预 HSCs 的活化。LKB1/AMPK/SIRT1 信号通路被激活后可减少 ECM 的沉积^[23]。

人参皂苷 AD₂ 通过降低 PI3K 和 Akt 的磷酸化，抑制 PI3K/Akt 信号通路，且通过增加 LKB1 磷酸化，激活 AMPK/SIRT1 信号通路，增强 SIRT1 的活性，抑制 HSC 的活化，从而减少 ECM 的沉积，对抑制肝纤维化的发展起到治疗保护作用^[24] (图 3)。此外，本课题组前期研究结果表明，人参皂苷 AD₂ 还可能通过激活 LKB1 来上调 AMPK 水平，激活 AMPK 信号抑制血管紧张素 II (angiotension II, AngII) 诱导的 Cx40 (recombinant connexin 40) 和 Cx43 的失调，预防 AngII 诱导的心肌纤维化及心肌细胞凋亡^[25]。

6 人参皂苷通过抑制 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)/B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 通路减缓心肌纤维化的分子机制

心肌纤维化是以心脏间质成纤维细胞过度增殖、胶原过度沉积及异常分布为特征的心脏间质重构。其主要病理表现有心肌僵硬增加，心肌收缩力下降，冠脉血流储备降低，甚至引起恶性心律失常和猝死。其发病机制为胶原沉积增多，各型胶原比例失调，尤其是 I 型、III 型胶原的比例升高及排列紊乱，同时伴有心肌成纤维细胞的增生，导致心肌纤维化发生^[60]。目前对心肌纤维化的具体发病机制主要认为多与肾素-血管紧张素醛固酮系统、调控性细胞因子有关^[60]。一方面，通过酪氨酸激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 途径激活细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)，促进心肌成纤维细胞的增殖，进一步激活胶原蛋白基因、纤维蛋白基因及整合素基因的表达，最终引起心肌纤维化^[61]；另一方面，AngII 可以激活细胞膜表面的 L 型和 T 型钙离子通道增加

细胞内钙离子浓度，最终使成纤维细胞 I 型、III 型胶原基因表达增强。此外 AngII 促进胶原合成增加的同时，还可以通过抑制 MMPs 进一步影响胶原的降解^[61]。

当细胞因子与细胞表面受体结合后，JAK 发生偶联，激活下游 STAT3 磷酸化，进而诱导目的基因的表达。STAT3 是一类既具有信号转导功能又有转录活化功能的胞浆蛋白，通过与 JAK 信号偶联，与靶基因结合调控转录。当诱导纤维化的细胞因子与受体结合后，JAK 被激活，自体磷酸化后与受体结合，进一步使 STAT3 磷酸化，STAT3 磷酸化后形成同源二聚体转入核内，促使 TIMP 表达增加，抑制 ECM 的降解，进而增加 ECM 的沉积^[62]。

肝素结合表皮生长因子样生长因子 (heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF) 是一种表皮生长因子，可介导心肌重构^[17]，若心肌特异性高表达 HB-EGF 可加重缺血后心肌纤维化，并促使心肌细胞凋亡^[17]。赵海莘等^[18]发现，人参皂苷 Rb₁ 可下调 HB-EGF 的表达，抑制 JAK2/STAT3/Bcl-2 信号通路活化，减少 JAK2 和 STAT3 的磷酸化及 Bcl-2 的相对表达水平，从而增加促凋亡相关蛋白 Caspase-3 活性，促使心肌成纤维细胞的凋亡，减轻心肌细胞排列紊乱以及间质纤维化^[18,45] (图 2)。

7 人参皂苷通过抑制环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) /蛋白激酶 A (cyclic-AMP dependent protein kinase A, PKA) 通路减缓心肌纤维化的分子机制

异丙肾上腺素 (isoprenaline, ISO) 是非选择性 β₁、β₂ 受体激动剂，若 β 受体过度激活，可通过上调 GPCR 激活下游腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) /cAMP/PKA 通路，PKA 生成过多，最终导致细胞质内 Ca²⁺ 浓度瞬间升高。当胞内游离钙瞬间增多，可直接延长复极，最终导致快速型心律失常的发生^[63]。前期经本课题组研究发现，人参皂苷 Re 可通过阻断 ISO 与心肌细胞膜上的 GPCR 结合，抑制其下游 cAMP/PKA 信号传导通路和炎症因子水平缓解心律失常，从而减缓心肌纤维化发生^[63]。

8 结语和展望

纤维化是由于炎症导致器官实质细胞发生坏死，组织内细胞外基质异常增多和过度沉积的病理过程。轻者成为纤维化，重者可引起组织结构破坏而发生器官硬化。现有临床治疗药物虽可缓解纤维化程度，但不良反应较大，目前研究发现部分中药及其单体对治疗纤维化有显著成效。

人参皂苷是人参和三七中的主要药理活性成分，在多种组织器官中均发挥重要生理作用，且不良反应小，抗纤维化作用明显 (表 2)。本文对近 10

表 2 人参皂苷抗纤维化作用

Table 2 Anti-fibrotic effects of ginsenosides

人参皂苷	疾病模型	实验动物/细胞系	作用机制	文献
Rb ₁	肾纤维化	雄性 SD 大鼠	干预 TGF-β ₁ /Smad 信号通路，减少 ECM 生成，促进胶原降解，减轻纤维化水平	16
	心肌纤维化	C57BL/6J 小鼠	通过调控 JAK2/STAT3/Bcl-2 信号通路，抑制 Caspase-3 活性，减少组织细胞凋亡，抑制纤维化	17,45,62
Rd	肝纤维化	cTnTR141W 转基因小鼠	抑制 NF-κB 信号通路，减少 MMP-9 分泌，下调 MDA、TNF-α、IL-6、IL-1β 等基因表达，抑制炎症反应，干预纤维化发生	18,53
		大鼠肝星状细胞	减少 CD36 蛋白表达，抑制 TGF-β ₁ /Smad 信号通路减少 Smad 2/3/4 复合物的生成，并影响纤维化相关基因的转录，减少 HSC 活化，减轻 ECM 的沉积，抑制肝纤维化	19-20
Rg ₃	肾纤维化	C57BL/6J 小鼠	抑制 HIF-1α 的核定位，进而抑制 TGF-β ₁ /Smad3 信号通路的激活，使 TGF-β ₁ 活性降低，成纤维细胞活化减少，从而 ECM 分泌减少，减轻纤维化	21,47
	肝纤维化	雄性 SD 大鼠	可促进肌成纤维细胞向脂肪细胞转变，减少肝内胶原沉积，抑制 HSC 活性，减轻 ECM 沉积，从而抵抗血吸虫病肝纤维化	22
AD ₂	肝纤维化	C57BL/6 小鼠	(1) 通过促进 LXR 的转录活性，抑制 P2X7R 介导的 NLRP3 炎症小体组装，下调促纤维化细胞因子水平，抑制 HSC 活性，减少 ECM 沉积；(2) 抑制 PI3K/Akt 信号通路，增加 LKB1 磷酸化、激活 AMPK/SIRT1 信号通路，增强 SIRT1 活性，抑制 HSC 活化，减少 ECM 的合成与沉积；(3) 减少 p38、ERK 和 JNK 磷酸化，下调促炎因子的表达，抑制 HSC 活化，减少 ECM 的沉积，减轻纤维化	23-24
Rg ₁	心肌纤维化	Sprague-Dawley 大鼠	通过激活 LKB1 来上调 AMPK 水平，抑制血管紧张素 II 诱导的 Cx40 和 Cx43 的失调，预防心肌纤维化	25
	肝纤维化	雄性 C57BL/6J 小鼠	调控 p62/Keap1/Nrf2 信号通路，促进 Nrf2 核转移，上调 HO-1、GSH 等水平，减少组织内 ROS，增强抗氧化应激能力，防治纤维化	52,57-58
Rh ₁	肾纤维化	雄性 C57BL/6J 小鼠	抑制 TGF-β ₁ /Smad 信号通路，减少 ECM 产生，促进管状上皮细胞修复再生，减轻纤维化	26-27
	肝纤维化	雄性 C57BL/6J 小鼠	抑制 NF-κB/VCAM-1 信号通路，下调 TNF-α、IL-1β、MPO 等表达水平，减少 ECM 蓄积抑制纤维化	28,52
Rh ₁	肝纤维化	雄性 SD 大鼠	通过下调 TGF-β ₁ 和 PDGF 的表达及其活性，抑制 TIMP-1、PC-1、PC-III、CTGF 等纤维化相关基因的表达，并抑制 HSC 的激活和增殖减轻纤维化	29
Re	心肌纤维化	雄性 Wistar 大鼠以及 Wistar 新生乳鼠	可通过阻断 ISO 与心肌细胞膜上的 GPCR 结合，抑制其下游 cAMP/PKA 信号传导通路和炎症因子水平缓解心律失常，从而减缓纤维化	63

年来国内外对人参皂苷治疗纤维化疾病进行了大量而深入的研究和探讨,主要体现在以下几个方面:(1)现已发现的人参皂苷约120余种,与防治纤维化疾病相关的人参皂苷主要有Rg₁、Rg₃、Rb₁、Rd、Rh₁、Re和AD₂。目前研究最多的人参皂苷为Rg₁,其分子机制主要通过抑制TGF-β/Smad和NF-κB信号通路,激活p62/Keap1/Nrf2通路,抑制氧化应激反应,下调炎症因子及纤维化相关基因的表达,减少ECM的沉积;其次为Rb₁,其分子调控机制为抑制TGF-β/Smad、NF-κB和JAK2/STAT3/Bcl-2信号通路,增加促凋亡相关蛋白活性,减少炎症因子的产生,抑制炎症反应,减缓组织纤维化的发生与发展;值得一提的是,近年从人参中新发现和提取的新型人参皂苷AD₂具有较强的抗纤维化作用,通过体内实验发现AD₂可激活LXR_s抑制HSCs的活性,并通过激活LKB1/AMPK/SIRT1信号通路,减少ECM沉积抑制纤维化的发生;AD₂亦可通过激活LKB1/AMPK信号通路缓解AngII诱导的心肌纤维化,有望成为新型抗纤维化药物(图4)。(2)从研究的疾病模型来看,人参皂苷对肝纤维化的研究

最多,且机制明确,包括Rg₁、Rg₃、Rd、Rh₁、AD₂;其次为心肌纤维化和肾纤维化。(3)根据近几年研究结果发现,与纤维化相关的信号通路主要有TGF-β/Smad、NF-κB、JAK/STAT3/BCL-2和PI3K/Akt信号通路,而这些信号通路及其相关作用蛋白可作为天然单体合成和研发的新型靶点,为今后临床治疗多种纤维化疾病提供新的思路,也为患者带来新的希望。(4)目前关于临床应用中药单体治疗纤维化疾病尚未报道,多数以中药复方制剂防治肺、肝、心肌和肾纤维化,如清肺止咳小复方^[64]和补阳还五汤^[64]可防治特发性肺纤维化,扶正化瘀胶囊^[65]可减缓肝纤维化,芪苈强心胶囊^[66]可治疗扩张型心脏病,健脾益肾方^[67]可治疗慢性肾衰竭及肾间质纤维化。

综上所述,人参皂苷治疗纤维化疾病,因其疗效显著,不良反应小,具有一定的优势。不足之处是,虽然靶点相对明确,但临床用药少,有待开发。随着中药新药研制水平的提高,现代科技手段的应用,相信未来我国中药有效成分将为纤维化疾病的临床治疗提供“中国方案”。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 兰月娇,程明涵,高建. S 期激酶相关蛋白 2 在纤维化疾病中的作用机制研究进展 [J]. 药学学报, 2021, 56(11): 2908-2915.
- [2] Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 2-15.
- [3] King T E Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Lancet*, 2011, 378(9807): 1949-1961.
- [4] 邱羽菲,史嘉翊,宋旭东,等. 心肌纤维化的发生机制及治疗研究进展 [J]. 心脏杂志, 2021, 33(5): 553-557.
- [5] 黄红,康毅,黄旭平,等. 马洛替酯对肝纤维化大鼠肝组织 Smads 蛋白表达的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(5): 525-529.
- [6] 陈朝虎. 环磷酸胺对大鼠肾缺血再灌注损伤的影响及其机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [7] 王怡菲,曹楠,许丹宁,等. 不同剂量环磷酸胺对昆明小鼠肝肾组织的损伤作用研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2021, 48(2): 695-703.
- [8] 王逸,张盈盈. 人参皂苷 Rb₁ 通过 P38MAPK 信号通路对缺血/再灌注损伤心肌的保护作用及机制研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(A1): 89-90.
- [9] Tian W, Chen L, Zhang L, et al. Effects of ginsenoside Rg₁ on glucose metabolism and liver injury in streptozotocin-

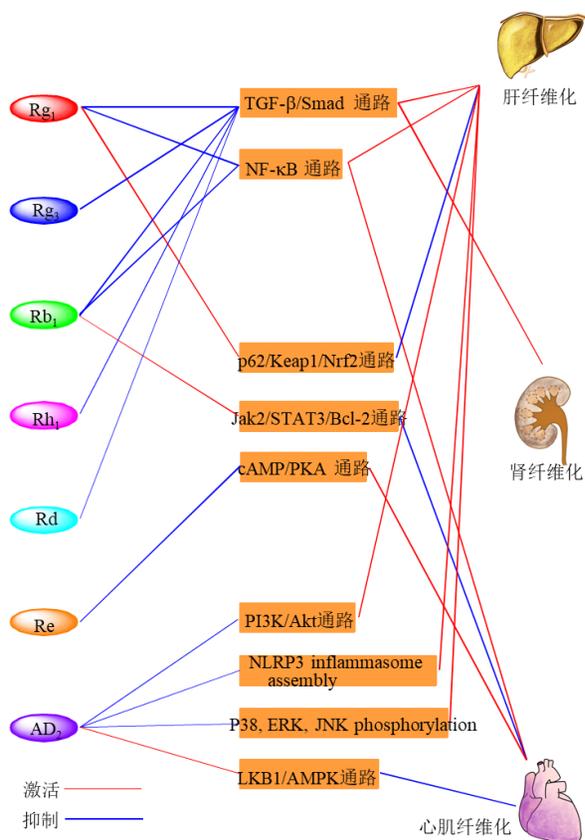


图4 人参皂苷干预纤维化疾病的分子调控机制
Fig. 4 Molecular mechanisms of ginsenoside in protecting against fibrotic diseases

- induced type 2 diabetic rats [J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(1): 1-13.
- [10] Wynn T A. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(7): 1339-1350.
- [11] 刘海宇, 张庆贺, 刘金平, 等. 达玛烷型三萜皂苷结构修饰研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 269-273.
- [12] 周志文, 周云云. 奥克梯隆型人参皂苷的结构改造及药理活性研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(3): 449-454.
- [13] 李龙. 几种齐墩果烷型皂苷、多杀菌素衍生物的合成设计及相关活性研究 [D]. 武汉: 武汉轻工大学, 2014.
- [14] 曹满, 余河水, 宋新波, 等. 人参皂苷衍生化及其抗肿瘤构效关系研究进展 [J]. 药学学报, 2012, 47(7): 836-843.
- [15] 曾珂, 赵余庆, 贾力. 人参皂苷的构效关系研究进展 [J]. 人参研究, 2011, 23(1): 24-32.
- [16] 胡超, 周静, 许琼明, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对肾脏疾病影响研究进展 [J]. 辽宁化工, 2018, 47(11): 1153-1155, 1158.
- [17] Nanba D, Kinugasa Y, Morimoto C, et al. Loss of HB-EGF in smooth muscle or endothelial cell lineages causes heart malformation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 350(2): 315-321.
- [18] 赵海苹, 张伟, 冯娟, 等. 人参皂甙 Rb₁ 抑制扩张型心肌病发生中的 HB-EGF 表达和纤维化 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(5): 11-15.
- [19] 李小勇, 刘雅. 人参皂苷 Rd 抑制肝星状细胞活化作用与机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 34-37.
- [20] 李小勇. 人参皂苷 Rd 对氧化低密度脂蛋白活化肝星状细胞的抑制作用及其机制的初步研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2017.
- [21] Kabei K, Tateishi Y, Nozaki M, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 in the development of renal fibrosis in mouse obstructed kidney: Special references to HIF-1 dependent gene expression of profibrogenic molecules [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 136(1): 31-38.
- [22] Yang X, Wang Z M, Kai J, et al. Curcumol attenuates liver sinusoidal endothelial cell angiogenesis via regulating Glis-PROX1-HIF-1 α in liver fibrosis [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(3): e12762.
- [23] Su G Y, Li Z Y, Wang R, et al. Signaling pathways involved in p38-ERK and inflammatory factors mediated the anti-fibrosis effect of AD-2 on thioacetamide-induced liver injury in mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(7): 3992-4000.
- [24] Han X, Song J, Lian L H, et al. Ginsenoside 25-OCH 3-PPD promotes activity of LXRs to ameliorate P2X7R-mediated NLRP3 inflammasome in the development of hepatic fibrosis [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(27): 7023-7035.
- [25] Li X, Cui X, Zhou S, et al. The novel ginsenoside AD2 prevents angiotensin II-induced connexin 40 and connexin 43 dysregulation by activating AMP kinase signaling in perfused beating rat Atria [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 339: 109430.
- [26] Meng X M, Nikolic-Paterson D J, Lan H Y. TGF- β : The master regulator of fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6): 325-338.
- [27] 杨萍芬, 牛艳芬. TGF- β 1/Smad 信号通路在组织纤维化中的研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(10): 738-744.
- [28] 罗飘, 楚世峰, 彭也, 等. 人参皂苷 Rg₁ 调节 NF- κ B/VCAM-1 减轻胆汁淤积性肝纤维化 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 321-328.
- [29] Chen X J, Liu W J, Wen M L, et al. Ameliorative effects of Compound K and ginsenoside Rh₁ on non-alcoholic fatty liver disease in rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41144.
- [30] Tsuchida T, Friedman S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397-411.
- [31] 牛媛媛, 汪龙德, 毛兰芳, 等. 基于肝星状细胞调控的肝纤维化治疗机制相关研究概述 [J]. 医学综述, 2022, 28(1): 40-44.
- [32] 郭帅, 方敬, 陈志强. TGF- β 1 介导的 Smad 和 ERK 信号通路在肾纤维化中的研究进展 [J/OL]. 中国免疫学杂志, [2022-04-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20210622.1525.012.html>.
- [33] 颜小明, 张立婷, 李敏, 等. TGF- β 1/Smad 信号通路在肝纤维化中的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(9): 1778-1781.
- [34] Tang F J, Hao Y R, Zhang X, et al. Effect of echinacoside on kidney fibrosis by inhibition of TGF- β 1/Smads signaling pathway in the db/db mice model of diabetic nephropathy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2813-2826.
- [35] Zhang X L, He H, Liang D, et al. Protective effects of berberine on renal injury in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1327.
- [36] Li CD, Wang Y, Qu JR, et al. Effect of astragalus polysaccharide on TGF- β 1/Smads signal pathway in diabetes mellitus rat [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2018, 34(4):512-516.
- [37] Yang J, Wang M, Zhu F M, et al. Putative endothelial progenitor cells do not promote vascular repair but attenuate pericyte-myofibroblast transition in UUO-induced renal fibrosis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 104.
- [38] Meng X M, Wang S, Huang X R, et al. Inflammatory macrophages can transdifferentiate into myofibroblasts during renal fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12): e2495.
- [39] Wu D N, Xu Y, Ding T L, et al. Pairing of integrins with ECM proteins determines migrasome formation [J]. *Cell Res*, 2017, 27(11): 1397-1400.

- [40] 赵卫华, 王燕红, 丛敏. TGF- β 1/Smads 信号通路在肝脏纤维化中的作用研究进展 [J]. 肝脏, 2016, 21(10): 877-879.
- [41] 颜小明, 张立婷, 李敏, 等. TGF- β 1/Smad 信号通路在肝纤维化中的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(9): 1778-1781.
- [42] Zhang S, Sun W Y, Wu J J, *et al.* TGF- β signaling pathway as a pharmacological target in liver diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2014, 85: 15-22.
- [43] Hu H H, Chen D Q, Wang Y N, *et al.* New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292: 76-83.
- [44] Perumal N, Perumal M, Halagowder D, *et al.* Morin attenuates diethylnitrosamine-induced rat liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by co-ordinated regulation of Hippo/Yap and TGF- β 1/Smad signaling [J]. *Biochimie*, 2017, 140: 10-19.
- [45] 孔宏亮, 宋丽杰, 李占全, 等. 人参皂甙 Rb₁ 对阿霉素心力衰竭大鼠致心脏纤维化因子表达的影响 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(1): 26-29.
- [46] 张春晶, 张越, 王小龙, 等. 人参皂苷 Rh₁ 对 UO 大鼠肾纤维化的抑制作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(12): 2289-2293.
- [47] Fu Z, Xu Y S, Cai C Q. Ginsenoside Rg₃ inhibits pulmonary fibrosis by preventing HIF-1 α nuclear localisation [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 70.
- [48] Cho M H. Renal fibrosis [J]. *Korean J Pediatr*, 2010, 53(7): 735-740.
- [49] Zhou D, Liu Y H. Renal fibrosis in 2015: Understanding the mechanisms of kidney fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(2): 68-70.
- [50] Sunami Y, Leithäuser F, Gul S, *et al.* 399 hepatic activation of ikk/nf-kb signaling induces liver fibrosis via macrophage-mediated chronic inflammation [J]. *J Hepatol*, 2012, 56: S160.
- [51] 李顶春, 李武. TGF- β /Smad、MAPK/ERK、NF- κ B 信号通路对肝纤维化的影响 [J]. 现代免疫学, 2017, 37(5): 427-432.
- [52] 罗飘, 楚世峰, 高岩, 等. 人参皂苷 Rg₁ 在肝脏疾病中的药理作用研究进展 [J]. 药学报, 2018, 53(1): 21-27.
- [53] 周彬, 吴琳, 凌叶盛, 等. 人参皂苷 Rb₁ 通过抑制 NF- κ B p65 介导的炎症和氧化应激改善内皮细胞复制性衰老 [J]. 中山大学学报: 医学版, 2018, 39(6): 835-843.
- [54] 高婷, 王子旭, 陈祝茗, 等. ROS 介导的氧化应激与自噬 [J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(3): 656-662.
- [55] 李军, 熊琨, 龚元, 等. 基于信号转导通路的姜黄素抗氧化机制研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2373-2380.
- [56] Gao Y, Chu S F, Shao Q H, *et al.* Antioxidant activities of ginsenoside Rg₁ against cisplatin-induced hepatic injury through Nrf2 signaling pathway in mice [J]. *Free Radic Res*, 2017, 51(1): 1-13.
- [57] Lau A, Wang X J, Zhao F, *et al.* A noncanonical mechanism of Nrf2 activation by autophagy deficiency: Direct interaction between Keap1 and p62 [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(13): 3275-3285.
- [58] Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, *et al.* The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(3): 213-223.
- [59] 潘澎, 刘绍能. PI3K/Akt 信号通路参与肝纤维化 [J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(5): 389-392.
- [60] 于瑞, 王幼平, 崔琳, 等. 心肌纤维化的发病机制及其研究进展 [J]. 中国现代医生, 2015, 53(13): 157-160.
- [61] Samuel C S, Unemori E N, Mookerjee I, *et al.* Relaxin modulates cardiac fibroblast proliferation, differentiation, and collagen production and reverses cardiac fibrosis *in vivo* [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(9): 4125-4133.
- [62] Lokau J, Schoeder V, Haybaeck J, *et al.* Jak-stat signaling induced by interleukin-6 family cytokines in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers*, 2019, 11(11): 1704.
- [63] 曹瑀莹, 杜丙秀, 李劲恒, 等. 人参皂苷 Re 对异丙肾上腺素诱导离体灌流大鼠心脏心律失常的调节作用 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6234-6244.
- [64] 徐艳玲, 赵克明, 郑忻, 等. 中药复方治疗特发性肺间质纤维化的临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(12): 1226-1228.
- [65] 赵长青, 徐列明. 扶正化痰胶囊/片治疗肝纤维化和肝硬化的临床研究进展 [J]. 世界中医药, 2014, 9(5): 561-567.
- [66] 赵海鸿. 芪苈强心胶囊在扩张型心肌病心力衰竭患者治疗中的应用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(10): 1214-1216.
- [67] 傅博. 健脾益肾方治疗慢性肾功能衰竭肾纤维化实验和临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.

[责任编辑 潘明佳]