

雷公藤甲素抗器官纤维化作用机制研究进展

刘 鑫¹, 邱明亮², 胡晓凤¹, 彭 婷¹, 高 月^{3*}, 张 琦^{1*}

1. 江西中医药大学中医学院, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学附属医院, 江西 南昌 330006

3. 军事科学院军事医学研究院 辐射医学研究所, 北京 100850

摘 要: 纤维化涉及多种疾病, 其发病机制复杂, 细胞外基质过度沉积导致非生理性瘢痕形成成为其主要病理改变, 严重诱发器官衰竭, 极大地威胁人类生命健康, 目前并没有有效的治疗手段。雷公藤甲素 (triptolide, TPL) 作为雷公藤的主要活性成分之一, 多年来的研究表明 TPL 具有良好的抗纤维化作用。通过对近年来关于 TPL 对器官纤维化的药理作用和机制研究的相关文献进行归纳分析, 发现 TPL 能够通过阻止肌成纤维细胞活化、抑制上皮-间质转化进程、抗氧化应激、抑制炎症反应、缓解细胞外基质沉积和调控自噬等来防治器官纤维化, 为纤维化疾病的治疗及药物研发提供参考。

关键词: 雷公藤甲素; 抗纤维化; 器官纤维化; 成纤维细胞; 上皮-间质转化; 抗氧化应激

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)10-3569-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.10.034

Advance in anti-organ fibrosis mechanism of triptolide

LIU Xin¹, QIU Mingliang², HU Xiaofeng¹, PENG Ting¹, GAO Yue³, ZHANG Qi¹

1. School of Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

3. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China

Abstract: Fibrosis encompasses a range of diseases with intricate pathogenesis, primarily characterized by the excessive accumulation of extracellular matrix, leading to the formation of non-physiological scars. Severe fibrosis can trigger organ failure, posing a substantial threat to human life and health. Currently, there are no effective treatment methods available. Triptolide, a major active compound derived from *Leigongteng* (*Tripterygium wilfordii*), has demonstrated significant anti-fibrotic properties in extensive research over the years. Exploring its pharmacological effects and mechanisms in combating fibrosis is of paramount importance for anti-fibrotic drug development. Against this backdrop, this study conducts a comprehensive review and analysis of recent literature pertaining to the pharmacological effects and mechanisms of triptolide in the context of organ fibrosis. The findings suggest that triptolide can mitigate organ fibrosis by inhibiting myofibroblast activation, suppressing epithelial-mesenchymal transition processes, alleviating oxidative stress, attenuating inflammatory responses, reducing extracellular matrix deposition, and regulating autophagy. This review surveys the current state of experimental research on organ fibrosis inhibition by triptolide, with the aim of offering insights for the treatment of fibrotic diseases and drug development.

Key words: triptolide; antifibrotic; organ fibrosis; myofibroblast; epithelial-mesenchymal transformation; anti-oxidative stress

器官纤维化是指由于触发或损伤引起的器官内 基质 (extracellular matrix, ECM) 的持续积累通常 结缔组织成分的过度沉积。富含胶原蛋白的细胞外 会导致器官功能减退和结构破坏, 乃至衰竭^[1]。纤

收稿日期: 2023-11-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82260912); 江西省自然科学基金资助项目 (20212BAB206061); 中央引导地方科技发展资金项目 (20222ZDH04094); 赣江新区“揭榜挂帅”科技计划项目 (Gjxq-jbgs2021001); 2023 年大学生创新创业训练计划省级项目 (S202310412117X)

作者简介: 刘 鑫, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治肺纤维化。E-mail: 1228770205@qq.com

***通信作者:** 张 琦, 教授, 硕士生导师, 从事中医学及中药学研究。E-mail: 349750167@qq.com

高 月, 研究员, 博士生导师, 从事中药药理与毒理学研究。E-mail: gaoyue@bmi.an.cn

维化几乎可以发生在任何实体器官或组织中，特别是肺、心、肝、肾等重要器官^[2]。据不完全统计，在西方发达国家，几乎一半的死亡是由纤维化疾病造成的^[3]。雷公藤甲素 (triptolide, TPL) 是雷公藤的主要活性成分之一，具有免疫抑制、抗炎和抗纤维化等作用^[4]。虽然目前 TPL 治疗纤维化已有一定的研究，但仍缺乏系统性的概括总结。因此，本文就 TPL 抗纤维化的药理作用和机制研究进展进行综述，以期对器官纤维化的防治提供新的思路。

1 器官纤维化的发病机制

研究表明，器官纤维化反应主要包含 4 个阶段，首先是由器官原发损伤引起的炎症阶段，而后是炎症刺激激活效应细胞，再者是细胞外基质的产生，最后是 ECM 组分（如透明质酸、纤连蛋白、蛋白聚糖和间质胶原）的动态沉积（吸收不足）促进纤维化的进展，最终导致终末器官衰竭^[5-7]。纤维化的产生包含了细胞因子、信号通路和基因等多种复杂机制。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 等是纤维化进展的关键调节因子。这些调节因子会通过多个相关信号转导通路发挥作用，主要包括磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin)、Notch 通路和 TGF- β 1、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等。此外，氧化应激、内质网应激和自噬途径等机制也能影响器官纤维化的发展^[8-9]。这些机制相互作用导致广泛的 ECM 积累，最终取代并破坏了生理器官的结构。

2 器官纤维化的治疗药物

临床上治疗器官纤维化的药物种类少且疗效有限。目前，国内仅批准吡非尼酮和尼达尼布用于特发性肺纤维化的治疗，但这 2 种药物只是起到延缓病情进展的作用，且患者易产生耐药性并伴发多种不良反应^[10]。肝纤维化是慢性肝病发展到肝硬化的必经阶段，常用的抗肝纤维化药物有免疫抑制剂、糖皮质激素、非特异性抗炎药等，但这些药物的不良反应较多，大多数针对肝纤维化发病机制中关键细胞和细胞因子的药物仍处于临床前试验阶段^[11-12]。心

脏纤维化虽然确定了 TGF- β 和受体酪氨酸激酶为抗纤维化治疗的靶点，但目前还没有专门针对心脏纤维化的药物^[13]。使用抗纤维化策略治疗肾脏疾病的几个临床试验目前正在进行中，但迄今为止，还没有特定的抗纤维化药物被批准用于包括肾脏在内的大多数器官^[14]。雷公藤是一种传统中药，具有祛风湿、通络止痛、活血消肿的功效。TPL 为雷公藤的主要活性成分之一，是一种环氧化二萜内酯类化合物^[15]。TPL 能够抑制炎症反应、调节免疫，同时也能调控细胞凋亡影响细胞自噬^[16]。TPL 不仅能够用来治疗狼疮、癌症、类风湿性关节炎和肾病综合征等各种疾病，同时也被公认为在抗纤维化方面具有良好的研究价值。TPL 对主要器官纤维化的相关生物学机制见图 1。

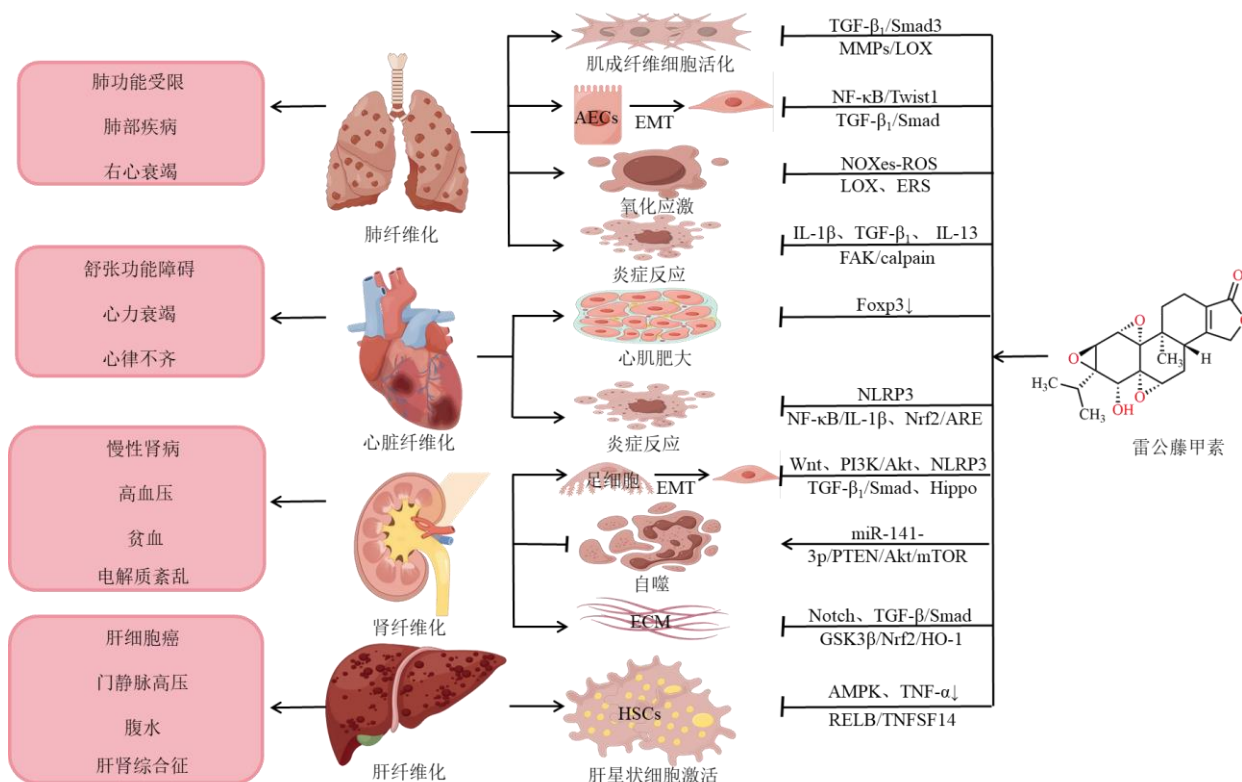
3 TPL 防治器官纤维化的作用机制

3.1 抗肺纤维化

肺纤维化是一种慢性肺部疾病，主要表现为细胞外间质的过度积聚和肺部结构的重塑。硬皮病（系统性硬化症）、病毒感染和暴露于有毒物质、辐射、粉尘石棉的吸入以及新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 等都能导致肺纤维化的发生。近年来的研究表明肺纤维化的形成主要包括内质网应激、上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和成纤维细胞活化为肌成纤维细胞 (myofibroblasts, MFBs) 等^[17]。

3.1.1 阻止 MFBs 活化 MFBs 是纤维化病变的核心效应细胞，MFBs 活化和持续性是肺纤维变性的核心事件。其通常由成纤维细胞活化或上皮细胞转化而来，过量的、持续存在的 MFBs 通过分泌大量的胶原蛋白 (collagen, Col) 导致 ECM 过度沉积^[18]。Chen 等^[19]研究显示，在放射性肺纤维化中 TPL 能够抑制肺泡巨噬细胞分泌活性氧通过旁分泌途径活化 MFBs 从而缓解纤维化发展。该研究团队通过进一步实验，给予放射性肺纤维化小鼠 TPL (0.25 mg/kg) 1 个月停药后，观察到 TPL 对常见促 MFBs 活化的 TGF- β 1/Smad3 途径具有抑制作用，能明显减弱小鼠肺组织的结构紊乱、顺应性下降等病理变化，从而改善纤维化。这表明 TPL 对放射性肺纤维化具有多靶点效应，能够在细胞和分子水平上阻断 MFBs 的活化^[20]。

3.1.2 抑制 EMT 进程 EMT 本质上是细胞塑性的过程，细胞形态由卵圆形逐渐过渡至纺锤体，最后失去了细胞间的紧密连接。期间伴随着上皮细胞标



MMPs-基质金属蛋白酶; LOX-赖氨酰氧化酶; Twist1-扭曲相关蛋白 1; NOX-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶; ROS-活性氧; ERS-内质网应激; FAK-黏着斑激酶; calpain-钙蛋白酶; Foxp3-叉头状螺旋转录因子 3; NLRP3-核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; Nrf2-核因子 E2 相关因子 2; ARE-抗氧化反应元件; Hippo-河马信号通路; PTEN-磷酸酶与张力蛋白同源物; GSK-3β-糖原合成酶激酶-3β; HO-1-血红素氧合酶-1; AMPK-腺苷酸活化蛋白激酶; RelB-核因子 κB 亚基; Tnfsf14-肿瘤坏死因子超家族 14。

MMPs-matrix metalloproteinases; LOX-lysyl oxidase; Twist1-Twist associated protein 1; NOX-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase; ROS- reactive oxygen species; ERS-endoplasmic reticulum stress; FAK-focal adhesion kinase; Foxp3-forkhead box protein 3; NLRP3- NOD-like receptor protein 3; Nrf2-nuclear factor erythroid-2-related factor 2; ARE-oxidative response element; Hippo-hippo signaling pathway; PTEN-phosphatase and tension homology; GSK-3β-glycogen synthase kinase-3β; HO-1-heme oxygenase-1; AMPK-adenosine monophosphate-activated protein kinase; RelB-nuclear factor kappa B subunit; Tnfsf14-tumor necrosis factor superfamily 14.

图 1 TPL 对主要器官纤维化的相关生物学机制 (通过 Figdraw 绘制)

Fig. 1 Biological mechanism of triptolide on main organ fibrosis (by Figdraw)

志物 [E-钙黏蛋白 (E-cadherin)、细胞角蛋白] 表达量下调, 细胞骨架重构和间质细胞标志物 (N-cadherin、波形蛋白) 大量表达。研究表明, EMT 是肺纤维化发展过程中的一个关键环节。李全等^[21]研究发现, TPL 能够结合 TGF-β1 并抑制下游 Smad 信号通路的转导, 下调波形蛋白、上调 E-cadherin, 从而改善肺上皮细胞 EMT 进程。该研究团队发现, TPL 能够改善肺纤维化大鼠肺间质支气管壁、血管壁及肺泡隔的胶原沉积, 减轻肺组织局部充血水肿现象, 抑制 NF-κB 的核转移而下调 Twist1 的表达, Twist 能够抑制 E-cadherin 表达并上调纤连蛋白 (fibronectin, FN) 和 N-cadherin。由此表明, TPL 能够通过不同的信号通路协同抑制肺纤维化的 EMT 进程^[22]。

3.1.3 影响 ECM 重塑 ECM 重塑受组成、结构、刚度和丰度的定性和定量变化控制, 是肺纤维化的特征^[23]。MMPs 和 LOX 等特定酶的活性失调是 ECM 组分降解、修饰和交联的不平衡和畸变的原因, 这进一步加剧了纤维化基质沉积和 ECM 刚度^[24-25]。LOX 的基因表达受到核转录因子 NF-κB 的调控^[26]。Guo 等^[27]研究表明, TPL 能够抑制 NF-κB 的转录活性, 有效地降低 LOX 的转录和合成来改善放射性肺纤维化。Lin 等^[28]发现 TPL 能够抑制 MMPs/LOX/整合素 (integrin) 轴介导肺纤维化 ECM 重塑, 经 TPL 治疗的肺纤维化小鼠炎性浸润减少, 负责 I 型胶原切割的 MMP14 表达增加、LOX 的表达减少、生物力学应激转导途径 integrin-

FAK-Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 信号被阻断, 从而抑制 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、Col-I 和 FN 表达。以上表明, TPL 能够多途径、多靶点的协同调控纤维化 ECM 重塑。

3.1.4 缓解内质网应激 内质网应激是特发性肺纤维化及其他各种慢性纤维化疾病发生发展的重要因素之一^[29]。宋倩男等^[30]观察到 TPL 能改善小鼠肺功能及内质网应激, 通过给予肺纤维化模型小鼠 ig TPL, 与模型组相比, TPL 高浓度 (1.0 mg/kg) 治疗组和地塞米松治疗组小鼠炎症均有所缓解、胶原沉积减少、肺功能改善、肺泡上皮细胞中内质网应激标志物葡萄糖调节反应蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78) 和 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的表达均减少。

3.1.5 抑制炎症反应 炎症反应是纤维化的常见原

因。肺泡上皮细胞的反复损伤是肺纤维化发生发展的基础, 而损伤的上皮细胞会募集炎症细胞聚集并分泌促炎因子, 从而引发炎症, 持续的慢性炎症会促进肺纤维化进展。TGF- β 1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子是肺纤维化发生发展的关键因子, 抑制这些炎症因子能有效缓解或预防肺纤维化。Yang 等^[31]发现 TPL 可以减轻肺纤维化模型小鼠的肺泡炎症和纤维化, 通过抑制 NF- κ B 活性, 减少 IL-1 β 、TGF- β 1 和 IL-13 等促纤维化细胞因子的释放, 使炎症和纤维化病变减轻。Zhang 等^[32]研究表明 TPL 通过调节 FAK 和钙蛋白酶 (calpain) 信号通路, 降低 TGF- β 1 诱导的炎症细胞因子 IL-6 的产生、减少 Col-I α 和 Col-III 的表达来抑制纤维化。综上所述 TPL 可以通过调节 FAK/calpain 和 NF- κ B 信号通路来抑制炎症反应, 起到对肺纤维化的保护作用。

TPL 抗肺纤维化的作用机制见表 1。

表 1 TPL 抗肺纤维化的作用机制
Table 1 Mechanism of TPL anti-pulmonary fibrosis

功效	研究对象	机制	文献
减少 MFBs 活化	C57BL/6 小鼠、小鼠胚胎成纤维细胞 NIH3T3	抑制 TGF- β 1/ERK/Smad3 通路, α -SMA、Col-I $\downarrow$; 抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS), NOX2、NOX4 $\downarrow$	19-20
抑制 EMT 进程	昆明小鼠	抑制 TGF- β 1/Smad、NF- κ B/Twist1 信号通路	21-22
影响 ECM 重塑	C57BL/6 小鼠	抑制 NF- κ B 抑制蛋白磷酸激酶 b (inhibitory of NF- κ B kinase b, IKKb) 活化、阻止 NF- κ B 核易位, LOX $\downarrow$; 抑制 MMPs/LOX/integrin 信号轴, MMP2、MMP9 $\downarrow$, MMP13、MMP14 $\uparrow$	27-28
缓解内质网应激	昆明小鼠	缓解 ERs、GRP78、CHOP $\downarrow$	30
抑制炎症反应	C57BL/6 小鼠、人胎肺成纤维细胞 HFL-1	调节 FAK/calpain 信号通路, IL-1 β 、TGF- β 1、IL-13 $\downarrow$	31-32

$\uparrow$ 表示上调; $\downarrow$ 表示下调; 下同。
 $\uparrow$ indicates up-regulation; $\downarrow$ indicates downward adjustment; same as below.

3.2 抗心纤维化

心肌纤维化是指心肌中正常心肌细胞减少, 心肌成纤维细胞增生, 其特征就在于心肌重塑和间质纤维化^[33]。其与慢性心衰、高血压病等多种心血管疾病有着密切关系, 是多种心脏疾病发展到一定阶段所具有的共同的病理改变^[34]。

3.2.1 抑制心肌肥大, 改善心肌损伤 心肌肥厚的发展往往与长期的压力超负荷、心肌损伤、高血压等相关, 长期的心肌细胞体积增加往往会造成心肌细胞死亡, 从而导致间质和血管周围纤维化^[35]。据报道, 将调节性 T (T regulatory, Treg) 细胞转移注入到 AngII 输注的高血压小鼠可以改善心脏肥大和

心脏纤维化^[36]。Foxp3 是主要控制 T 细胞表型和功能的关键转录因子, Foxp3 可抑制免疫细胞的活化, 减少心脏间质炎性细胞浸润和细胞因子的分泌, 进而改善心脏肥大和心肌损伤^[37]。Ding 等^[38]通过体内外实验发现, TPL 处理能降低心室肌细胞大小, 纠正心肌 α -肌球蛋白重链 (α -myosin heavy chain, α -MHC) 和 β -MHC 的表达失衡, 呈剂量相关性地提高 Foxp3 的表达, 降低心肌肥大小鼠心脏指数、左心室指数, 改善心肌损伤和纤维化。

3.2.2 抑制免疫途径 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs) 是一类模式识别受体, 代表先天免疫系统受体, 它们激活下游炎症反应并启动获得

性免疫反应^[39]。有研究表明,在动物实验中,TLR4 缺乏可以防止心肌梗死后左心室功能障碍和心脏纤维化。Guo 等^[40]用 TPL (50、100、200 $\mu\text{g/kg}$) 治疗链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病性心肌病大鼠,发现左心室的病理结构和功能都显著改善,中、高剂量的 TPL 治疗明显抑制了 TLR4 表达,下调了以 CD3 和 CD68 为代表的 T 淋巴细胞和巨噬细胞的促炎反应,进一步检测相关指标发现, TPL 可能通过抑制 TLR4 诱导的 NF- κ B 信号通路来调节先天免疫系统,从而通过 NF- κ B/TNF- α /血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 通路抑制炎症反应,进而通过 TGF- β 1/ α -SMA/波形蛋白 (Vimentin) 通路改善心肌纤维化。

3.2.3 抗炎、抗氧化 炎症介质在心脏重塑中有着重要的作用,免疫性炎症活化被认为是心肌纤维化和心力衰竭发展的基石。研究证实 TPL 对心脏抗炎和抗纤维化的作用是通过抑制 AngII/TGF- β /Smad3 信号通路

传导,降低心肌促纤维化因子 (TGF- β 1、AngII) 的产生和炎症激活 (IL-1 β 和 IL-6) 实现的^[41-42]。Nrf2 是防御氧化应激的关键调节剂之一。熊纭辉等^[43]发现 TPL 能够减轻结扎冠状动脉左前降支导致的大鼠心肌细胞结构损伤 (胞核裂解为碎块、核内空泡增多)、心肌排列紊乱、局灶性梗死,认为 TPL 改善急性心肌梗死大鼠心肌坏死及纤维化发展的机制与激活 Nrf2/ARE 通路,抑制氧化应激和炎症反应有关。NLRP3 是心肌重塑发病机制中的关键介质。研究发现 TPL 通过抑制 NF- κ B 通路来抑制 NLRP3 活化^[44-45]。Li 等^[46]证实 TPL 能够调节先天性免疫反应、改善病理变化和心脏机械功能,减轻慢性压力超负荷引起的心肌重构,其机制是通过下调 NLRP3/TGF- β /Smad3 促纤维化通路,减轻心脏 ECM 积聚和降低心脏炎症介质的表达。以上提示 TPL 改善心脏重塑与 NF- κ B/NLRP3/TGF- β /Smad3 信号通路有关。

TPL 抗心脏纤维化的作用机制见表 2。

表 2 TPL 抗心脏纤维化的作用机制
Table 2 Mechanism of triptolide anti-cardiac fibrosis

功效	研究对象	机制	文献
改善心肌损伤	昆明小鼠、新生大鼠心室肌细胞 NRVM	β -MHC $\downarrow$, α -MHC、Foxp3 $\uparrow$	38
调节免疫系统	SD 大鼠	抑制 TLR4 诱导的 NF- κ B/IL-1 β 免疫通路, CD3、CD68、IL-1 β 、TGF- β 1、 α -SMA $\downarrow$	40
抑制炎症反应	SD 大鼠	抑制 NLRP3 炎症小体活化; AngII、IL-1 β 、Col-I/Col-III $\downarrow$	41-42
	Wistar 大鼠	激活 Nrf2/ARE 通路, 抑制氧化应激和炎症反应, 减轻急性心肌梗死大鼠心肌纤维化	43
	C57 小鼠	抑制 NLRP3 活化、TGF- β /Smad 通路, 减少胶原合成, Col-I、Col-III、IL-1 β 、IL-18、44-46 单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 和 VCAM-1 $\downarrow$	44-46

3.3 抗肾纤维化

肾纤维化是各种病因引起的慢性肾脏疾病进展至终末期肾衰的共同通路,主要分为肾小球硬化、肾小管间质纤维化和肾内血管硬化等^[47]。其病理改变主要为正常肾单位的破坏、MFBs 的增殖和细胞外基质的堆积^[48]。其还与肾血管功能障碍、肾小球高血压以及最终肾小管细胞丢失有关^[49]。

3.3.1 抑制上皮-间充质转化 肾上皮-间充质转化是糖尿病肾脏病 (diabetic kidney disease, DKD) 中足细胞损伤的早期事件,是涉及蛋白尿和纤维化的肾小球疾病的关键因素^[50]。Wnt/ β -catenin 信号通路能诱导肾小管上皮细胞和足细胞 EMT 进程,长期活化会加剧纤维化肾脏疾病^[51]。研究表明 TPL 在体外能明显抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性,抑制

磷脂酶 D1 (phospholipase D1, PLD-1)、 α -SMA 蛋白表达水平进而改善高糖诱导的足细胞 EMT^[52]。NLRP3 炎症小体激活后会增强 TGF- β /Smad 信号传导来促进肾小管 EMT 进展^[53]。而 TPL 在一定剂量范围内能够正向剂量相关地抑制 NLRP3 活性进而改善足细胞 EMT 进程^[54]。研究表明 TPL 对 HK-2 细胞和 SD 大鼠均能改善肾小管上皮细胞的 EMT 进程,这一保护作用可能与 TPL 降低 PI3K/Akt^[55]、TGF- β /Smad^[56-58]和 Hippo^[59]信号通路的活性有关。EMT 的分子机制复杂多样,受到各种中介物和信号通路的共同调节^[60]。TPL 能够通过多个靶点和多个途径调控这一进程,然而,是否存在这些通路调控的优先级仍需进一步研究。

3.3.2 减少 ECM 沉积 ECM 是肾纤维化形成的关

键因素及典型特征，其主要由 Col-I 和 FN 组成，当 ECM 生成与代谢的动态平衡被打破时 ECM 会大量堆积，进而加速纤维化发展^[61-62]。TGF-β1 能够诱导 ECM 的合成和积累，Smad 和 MAPK 是激活 TGF-β1 的 2 个主要下游途径。研究发现 TPL 能够抑制 TGF-β1 刺激的 Smad2 和 Smad3 而不是 MAPK 途径来抑制 ECM 的合成^[63-64]。此外，Fan 等^[65]发现经 TPL（50 μg/kg）和氯沙坦（10 mg/kg）治疗的糖尿病肾病小鼠蛋白尿、血清肌酐和血尿素氮水平较模型组明显降低，Western blotting 结果显示 TPL 通过调节 GSK-3β/Nrf2/HO-1 通路，降低 Col-IV、TGF-β、α-SMA 的表达水平，逆转肾小球系膜基质中 ECM 增生。同时也有研究进一步发现 TPL 抑制 Notch1^[66]通路和 GSK-3β/Nrf2/HO-1 轴的上游通路 PI3K/Akt^[55]，抑制糖尿病条件下的 ECM 蛋白积聚，

从而改善糖尿病肾小球硬化。

3.3.3 调控自噬 自噬是细胞稳态的自我降解过程，能够调控肾脏内的炎症反应，以减缓炎症状态下肾间质纤维化进展^[67]。同源性磷酸酶-张力蛋白为纤维化的负调节剂与器官纤维化密切相关。其可以通过抑制基质蛋白的合成和积累以及与 TGF-β 和 Akt 通路的成员相互作用来减轻肾纤维化，同时也能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来激活细胞自噬^[68]。Li 等^[69]研究表明 TPL 通过 miR-141-3p/PTEN/Akt/mTOR 途径恢复自噬标志物微管相关蛋白 1 轻链 3-II（microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3-II）与 LC3I 的比例，降低 Col-IV 和 FN 蛋白的表达，逆转 DKD 大鼠自噬和纤维化。综上所述，自噬调控是 TPL 治疗肾纤维化的重要机制。

TPL 抗肾纤维化的作用机制见表 3。

表 3 TPL 抗肾纤维化的作用机制
Table 3 Mechanism of triptolide anti-renal fibrosis

功效	研究对象	机制	文献
抑制 EMT 进程	小鼠足细胞	抑制 Wnt3α/β-catenin 信号通路；抑制 NLRP3 炎症小体活性；α-SMA、Col-1、FN↓，E-cadherin、nephrin、ZO-1↑	54,56
	人肾小管上皮细胞 HKC	调节 Wnt/β-catenin 信号通路，细胞程序性死亡蛋白配体 1（programmed cell death ligand1，PDL-1）、α-SMA↓	52
	SD 大鼠、人肾小管上皮细胞 HK-2	调节 PI3K/Akt、TGF-β 和 Hippo 信号通路，α-SMA、Vimentin↓，PTEN、E-cadherin↑	55,59
	C57BLKS/J-db/db 小鼠	抑制 TGF-β1/Smad 信号通路，α-SMA、黏着斑蛋白-2（Kindlin-2）、p-Smad3、TGF-β1↓，nephrin、podocin、E-cadherin↑	58
改善 ECM 沉积	肾成纤维细胞 NRK-49F	抑制 Smad2 活化，FN、Col-III↓	63
	SD 大鼠	抑制 TGF-β/Smad 和 Notch1 信号通路，TGF-β1、Smad3、Col-IV、FN↓，Ski 蛋白、miR-137↑	64,66
	C57BLKS/J-db/db 小鼠、小鼠肾小球系膜细胞 SV40-MES-13	调节 GSK3-β/Nrf2/HO-1 通路，Col-IV、TGF-β、α-SMA↓	65
调控细胞自噬	SD 大鼠、人肾小球系膜细胞 HMCs	抑制 miR-141-3p/PTEN/Akt/mTOR 通路，Col-IV、FN↓	69

3.4 抗肝纤维化

肝纤维化是发生在各种慢性肝病中的普遍病理过程，包括病毒性肝炎、脂肪性肝病、酒精性肝炎和胆管炎等^[70]。进一步发展会导致肝脏组织结构损害和功能障碍，是各种慢性肝病向肝硬化发展的关键环节^[71]。

肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSCs）激活是肝纤维化的中心环节，活化的 HSCs 是肝纤维化中 ECM 产生的主要来源，也通过分泌细胞因子参

与肝脏炎症反应^[72]。Yuan 等^[73]发现 TPL 70、140 μg/kg 能有效治疗总胆管结扎所致的肝损伤，其机制可能是 TPL 抑制 IL-1β 和 TNF-α 的表达，显著下调 RelB 蛋白和 mRNA 表达水平，以及下游基因 *Tnfsf14*，而 *Tnfsf14* 能促进 HSCs 激活并加剧肝纤维化，提示 TPL 可能通过抑制 HSCs 激活及减少肝脏炎性浸润来改善细胞免疫紊乱和肝脏炎性浸润、延缓肝纤维化，治疗肝损伤。研究显示腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein

kinase, AMPK) 的激活通过多种机制改善肝纤维化^[74]。Huang 等^[75]发现 TPL 是潜在的变构 AMPK 激动剂, 并通过实验验证 ip TPL 50 μg/kg 能够抑制与纤维化(FN、α-SMA、TGF-β)和炎症(TNF-α)有关的典型基因和蛋白质的表达。Chong 等^[76]通过 TPL 治疗腹膜内注射二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化大鼠, 发现 TPL 可显著降低胶原含量及 IL-6、TNF-

α、α-SMA 水平, 减弱 TNF-α 诱导的 HSC-T6 细胞中 NF-κB 荧光素酶活性和 NF-κB p65 核易位, 这些结果表明, TPL 可能通过抗 NF-κB 激活途径在体内外发挥抗肝纤维化作用。综上, TPL 在一定的剂量范围内能有效防止肝纤维化, 但其在肝脏疾病中的剂量-效应关系有待进一步研究。

TPL 抗肝纤维化的作用机制见表 4。

表 4 TPL 抗肝纤维化的作用机制

Table 4 Mechanism of triptolide anti-hepatic fibrosis

功效	研究对象	机制	文献
抑制肝星状细胞激活	C57BL/6J 小鼠	激活 AMPK 信号通路, FN、α-SMA、MCP-1↓; <i>TNFSF14</i> 、IL-1β、TNF-α、TGF-β1↓	74,76
	SD 大鼠、HSC-T6 细胞	α-SMA、IL-6、TNF-α↓	77

3.5 其他

视网膜下纤维化本质是脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)进展形成纤维化瘢痕, 其最终会导致患者的中心视力丧失^[77]。有研究在体内通过对激光诱导的 CNV 视网膜下纤维化小鼠的玻璃体内注射 TPL, 7 d 后发现, 与模型组相比, TPL 组的视网膜下纤维化面积显著减少; 体外实验发现 M₂ 巨噬细胞能上调 TGF-β/Smad 信号通路相关基因(*TGF-β1*、*Smad2*、*Smad3*)表达, 下调 E-cadherin 的表达, 经 TPL 治疗后能改善上述情况, 减轻视网膜下纤维化^[78]。体外研究表明^[79], TPL 通过抑制 NF-κB/p65、IL-6 蛋白的表达, 改善雨蛙

素诱导的慢性胰腺炎模型小鼠腺泡细胞结构破坏和炎症细胞浸润程度, 缓解胰腺纤维化进程。回结肠吻合术后纤维化是克罗恩病患者进行回盲部切除术后再次手术的主要原因^[80]。据报道 TPL 通过调控 miR-16-1/HSP70^[80]和 TNF-α/miR-155^[81]信号轴, 阻止经历回盲部切除术后 IL-10 缺陷小鼠术后纤维化过程的发展, 有效抑制吻合部位胶原的合成, 降低 TNF-α、IL-6 和 TGF-β1 的表达水平。Tao 等^[82]通过每天给结肠纤维化模型大鼠 ip TPL, 与纤维化和狭窄严重的模型组相比, TPL 治疗组只有轻微的结肠纤维化, ECM 沉积面积和总胶原表达量显著降低。

TPL 抗其它纤维化的作用机制见表 5。

表 5 TPL 防治其他纤维化的作用机制

Table 5 Mechanism of triptolide in prevention and treatment of other fibrosis

器官	研究对象	机制	文献
视网膜	C57BL/6J 小鼠、人视网膜上皮细胞 ARPE-19	通过抑制 M2 巨噬细胞的浸润, 逆转 TGF-β1 诱导的 EMT, α-SMA、Col-I、TGF-β1、Smad2、Smad3↓	78
胰腺	C57BL/6 小鼠	NF-κB/p65、IL-6、α-SMA↓	79
回结肠吻合术后	IL-10 缺陷小鼠、WT 小鼠	调控 miR-16-1/HSP70 和 TNF-α/miR-155 信号轴, TNF-α、IL-6 和 TGF-β1↓	80-81
结肠	SD 大鼠	ECM 沉积面积、Col-I↓	82

4 结语

综上所述, TPL 通过调节 TGF-β1 等细胞因子, 作用于 Smad、Wnt、Notch、Akt 等各种信号通路, 影响其上下游靶点; 抑制 MFBs 活化、上皮-间充质细胞转化、细胞外间质沉积、炎症小体 NLRP3 活化; 调节炎症反应、免疫途径、氧化应激及细胞自噬等来延缓各器官纤维化的发展进程。揭示了 TPL 通过多种途径、多个靶点作用于肺、心、肾、肝等

多个器官, 对器官纤维化的治疗起了重要作用。值得注意的是, TPL 具有一定的毒性和低水溶性等特点, 所以其疗效和毒性并存, 安全窗口较窄, 滥用可能适得其反, 对药物剂量的控制成为确保用药安全的核心问题。TPL 的作用靶点往往也可能是其产生不良反应的主要环节, 因此明确其活性作用靶标, 将为理解其毒性作用机制提供参考, 并为以后临床通过使用不同作用机制的药物配伍来增效减毒提供

理论依据。

通过中医药理论的配伍减毒从临床角度出发的中药复方研究可能是 TPL 治疗器官纤维化方面临床转化的关键。因此,深入研究 TPL 的活性作用靶标,并结合中医药理论进行合理的配伍减毒,有望为提高 TPL 的治疗效果、减轻其毒性,并促进其在临床实践中更为广泛的应用提供重要的理论基础,对中医药治疗器官纤维化的实际应用产生积极影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Distler J H W, Györfi A H, Ramanujam M, *et al.* Shared and distinct mechanisms of fibrosis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(12): 705-730.
- [2] 李媛, 高睿, 单颖, 等. 人參皂苷抗器官纤维化作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(7): 2237-2246.
- [3] Horowitz J C, Thannickal V J. Mechanisms for the resolution of organ fibrosis [J]. *Physiology*, 2019, 34(1): 43-55.
- [4] Zhang X, Xiao Z Z, Xu H T. A review of the total syntheses of triptolide [J]. *Beilstein J Org Chem*, 2019, 15: 1984-1995.
- [5] Rockey D C, Bell P D, Hill J A. Fibrosis—A common pathway to organ injury and failure [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(12): 1138-1149.
- [6] Jun J I, Lau L F. Resolution of organ fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 97-107.
- [7] Wynn T A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis [J]. *J Pathol*, 2008, 214(2): 199-210.
- [8] Wynn T A. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(3): 524-529.
- [9] Schaefer L. Decoding fibrosis: Mechanisms and translational aspects [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68/69: 1-7.
- [10] 刘雨欣, 花芳, 吕晓希. 成纤维细胞氨基酸代谢参与肺纤维化发生与转归 [J]. *药学报*, 2023, 58(12): 3519-3527.
- [11] Alukal J J, Thuluvath P J. Reversal of NASH fibrosis with pharmacotherapy [J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(5): 534-545.
- [12] Shan L, Wang F L, Zhai D D, *et al.* New drugs for hepatic fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 874408.
- [13] Zhang H, Ren L, Shivnarine R V. Targeting GPCRs to treat cardiac fibrosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1011176.
- [14] Yamashita N, Kramann R. Mechanisms of kidney fibrosis and routes towards therapy [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(1): 31-48.
- [15] Yuan K, Li X H, Lu Q Y, *et al.* Application and mechanisms of triptolide in the treatment of inflammatory diseases—a review [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1469.
- [16] 崔东晓, 乐世俊, 徐顶巧, 等. 雷公藤多苷及其主要活性成分抑制类风湿性关节炎的作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6913-6921.
- [17] Todd N W, Luzina I G, Atamas S P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(1): 11.
- [18] Abraham D J, Eckes B, Rajkumar V, *et al.* New developments in fibroblast and myofibroblast biology: Implications for fibrosis and scleroderma [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2007, 9(2): 136-143.
- [19] Chen C, Yang S M, Zhang M, *et al.* Triptolide mitigates radiation-induced pulmonary fibrosis via inhibition of axis of alveolar macrophages-NOXes-ROS-myofibroblasts [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(4): 381-389.
- [20] 张彦伟, 张志强, 吴丽贤, 等. 雷公藤内酯醇减少放射性肺纤维化中肌成纤维细胞活化与抑制 TGF- β 1/ERK/Smad3 通路相关 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(5): 630-636.
- [21] 李全, 陈群, 陈宏. 雷公藤甲素通过转化生长因子- β 1 通路抑制百草枯诱导的肺纤维化机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 815-818.
- [22] 陈宏, 陈群, 李全. 雷公藤甲素调控 NF- κ B/Twist 1 信号通路抑制肺泡上皮细胞间质转分化的机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3): 1384-1388.
- [23] Hynes R O. The extracellular matrix: Not just pretty fibrils [J]. *Science*, 2009, 326(5957): 1216-1219.
- [24] Chen W, Yang A T, Jia J D, *et al.* Lysyl oxidase (LOX) family members: Rationale and their potential as therapeutic targets for liver fibrosis [J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 729-741.
- [25] Craig V J, Zhang L, Hagood J S, *et al.* Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 53(5): 585-600.
- [26] Adamopoulos C, Piperi C, Gargalionis A N, *et al.* Advanced glycation end products upregulate lysyl oxidase and endothelin-1 in human aortic endothelial cells via parallel activation of ERK1/2-NF- κ B and JNK-AP-1 signaling pathways [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(8): 1685-1698.
- [27] Guo K N, Chen J R, Chen Z J, *et al.* Triptolide alleviates radiation-induced pulmonary fibrosis via inhibiting IKK β stimulated LOX production [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(1): 283-288.
- [28] Lin W J, Song Y Q, Li T T, *et al.* Triptolide attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting fibrotic extracellular matrix remodeling mediated by MMPs/LOX/integrin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115394.

- [29] 王志超, 冯凡超, 顾诚, 等. 内质网应激: 特发性肺纤维化的潜在治疗方向 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(5): 520-527.
- [30] 宋倩男, 李淼, 李贵星, 等. 雷公藤甲素改善博来霉素所致肺纤维化模型小鼠肺功能及内质网应激作用机制 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2971-2973.
- [31] Yang S M, Zhang M, Chen C, *et al.* Triptolide mitigates radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. *Radiat Res*, 2015, 184(5): 509-517.
- [32] Zhang P H, Liu J, Zong R K. Triptolide protects against TGF- β 1-induced pulmonary fibrosis by regulating FAK/calpain signaling [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4781-4789.
- [33] Frangogiannis N G. Cardiac fibrosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(6): 1450-1488.
- [34] 邓如霞, 张瑞芹, 高劭妍, 等. 尼达尼布抗器官纤维化研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(13): 1029-1034.
- [35] 李鑫. 硅酸钙抑制心肌肥厚和心脏纤维化的研究 [D]. 成都: 成都大学, 2023.
- [36] Kasal D A, Barhoumi T, Li M W, *et al.* T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury [J]. *Hypertension*, 2012, 59(2): 324-330.
- [37] Matsumoto K, Ogawa M, Suzuki J I, *et al.* Regulatory T lymphocytes attenuate myocardial infarction-induced ventricular remodeling in mice [J]. *Int Heart J*, 2011, 52(6): 382-387.
- [38] Ding Y Y, Li J M, Guo F J, *et al.* Triptolide upregulates myocardial forkhead Helix transcription factor p3 expression and attenuates cardiac hypertrophy [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 471.
- [39] 陈莹, 夏天晴, 滑键林, 等. 多发性硬化中 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路的作用及机制 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(28): 4578-4585.
- [40] Guo X, Xue M, Li C J, *et al.* Protective effects of triptolide on TLR4 mediated autoimmune and inflammatory response induced myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 333-344.
- [41] Zhang Z G, Qu X K, Ni Y, *et al.* Triptolide protects rat heart against pressure overload-induced cardiac fibrosis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2498-2505.
- [42] Liu M, Yeh J, Huang Y, *et al.* Effect of triptolide on proliferation and apoptosis of angiotensin II-induced cardiac fibroblasts *in vitro*: A preliminary study [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2016, 14(1): 145-154.
- [43] 熊纭辉, 邓海华, 王娟. 雷公藤内酯醇调控 Nrf2/ARE 通路对急性心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(11): 1274-1282.
- [44] Pan X C, Liu Y, Cen Y Y, *et al.* Dual role of triptolide in interrupting the NLRP3 inflammasome pathway to attenuate cardiac fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 360.
- [45] Shen J Y, Ma H L, Wang C Q. Triptolide improves myocardial fibrosis in rats through inhibition of nuclear factor kappa B and NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome pathway [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(6): 533-543.
- [46] Li R J, Lu K Y, Wang Y, *et al.* Triptolide attenuates pressure overload-induced myocardial remodeling in mice via the inhibition of NLRP3 inflammasome expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(1): 69-75.
- [47] 刘秋玉, 刘伟伟, 高建东. 肾纤维化诊断生物标志物研究进展 [J]. 医学综述, 2019, 25(15): 2967-2972.
- [48] Huang R S, Fu P, Ma L. Kidney fibrosis: From mechanisms to therapeutic medicines [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 129.
- [49] Pang R Y, Gu D H. Triptolide improves renal injury in diabetic nephropathy rats through TGF- β 1/smads signal pathway [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(10): 1905-1911.
- [50] Wang X L, Gao Y B, Tian N X, *et al.* Astragaloside IV inhibits glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of podocytes through autophagy enhancement via the SIRT-NF- κ B p65 axis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 323.
- [51] Ying Q D, Wu G Z. Molecular mechanisms involved in podocyte EMT and concomitant diabetic kidney diseases: An update [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 474-483.
- [52] 刘馨月, 田杰, 李赟, 等. 基于网络药理学的雷公藤抗肾纤维化作用及实验验证 [J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(4): 535-543.
- [53] Lee T W, Bae E, Kim J H, *et al.* Psoralen alleviates renal fibrosis by attenuating inflammasome-dependent NLRP3 activation and epithelial-mesenchymal transition in a mouse unilateral ureteral obstruction model [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13171.
- [54] 吴薇, 刘不悔, 万毅刚, 等. 雷公藤甲素抑制 NLRP3 炎症小体活化改善高糖诱导的足细胞上皮-间充质转分化 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5457-5464.
- [55] Xue M, Cheng Y, Han F, *et al.* Triptolide attenuates renal tubular epithelial-mesenchymal transition via the miR-188-5p-mediated PI3K/AKT pathway in diabetic kidney disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1545-1557.
- [56] 杨汝春, 朱晓玲, 张华琴, 等. 雷公藤甲素对 TGF- β 1 诱导的足细胞表型改变的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(12): 2750-2753.
- [57] 田园. 雷公藤甲素干预内皮细胞和肾脏纤维化相关基因的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [58] Ren L Y, Wan R R, Chen Z, *et al.* Triptolide alleviates podocyte epithelial-mesenchymal transition via kindlin-2 and EMT-related TGF- β /smad signaling pathway in

- diabetic kidney disease [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2022, 194(2): 1000-1012.
- [59] 臧勇, 田园, 李卫东. 雷公藤甲素通过调节 TGF- β 1 信号通路和 Hippo 信号通路影响肾小管上皮细胞的上皮-间充质转化 [J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(3): 205-209.
- [60] 宁小娅, 丁涵露. 糖尿病肾病肾小管上皮细胞上皮-间充质转化的机制研究进展 [J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(4): 177-181.
- [61] 吴君, 荆雪宁, 沈伟, 等. 五苓散通过 TGF- β 1/Smad 通路抗大鼠肾间质纤维化的机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(5): 607-615.
- [62] 蓝芳, 赵洁, 史伟, 等. 益气活血法干预肾纤维化机制的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(10): 3670-3675.
- [63] Zhu B, Wang Y J, Zhu C F, *et al.* Triptolide inhibits extracellular matrix protein synthesis by suppressing the Smad2 but not the MAPK pathway in TGF- β 1-stimulated NRK-49F cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(10): 3180-3191.
- [64] Cao Y J, Huang X Z, Fan Y P, *et al.* Protective effect of triptolide against glomerular mesangial cell proliferation and glomerular fibrosis in rats involves the TGF- β 1/smad signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 814089.
- [65] Fan D C, Ying Z, Yang Y, *et al.* Deciphering the anti-renal fibrosis mechanism of triptolide in diabetic nephropathy by the integrative approach of network pharmacology and experimental verification [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116774.
- [66] Han F, Wang S S, Chang Y P, *et al.* Triptolide prevents extracellular matrix accumulation in experimental diabetic kidney disease by targeting microRNA-137/Notch1 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2225-2237.
- [67] 李建省, 王英明, 闫燕顺, 等. 自噬在肾间质纤维化中的作用及中药干预研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 274-282.
- [68] Zhang Y Y, Zhao S Q, Wu D P, *et al.* MicroRNA-22 promotes renal tubulointerstitial fibrosis by targeting PTEN and suppressing autophagy in diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 4728645.
- [69] Li X Y, Wang S S, Han Z, *et al.* Triptolide restores autophagy to alleviate diabetic renal fibrosis through the miR-141-3p/PTEN/Akt/mTOR pathway [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 9: 48-56.
- [70] Wang F D, Zhou J, Chen E Q. Molecular mechanisms and potential new therapeutic drugs for liver fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 787748.
- [71] 孙素红, 周晓玲, 李泽鹏, 等. 基于 PI3K/AKT/Bcl-2 信号通路探讨加味柴胡当归汤抑制肝星状细胞纤维化的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(20): 5019-5023.
- [72] Koyama Y, Brenner D A. Liver inflammation and fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 55-64.
- [73] Yuan Z H, Wang J, Zhang H R, *et al.* Triptolide increases resistance to bile duct ligation-induced liver injury and fibrosis in mice by inhibiting RELB [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1032722.
- [74] Chen X, Li X, Zhang W Y, *et al.* Activation of AMPK inhibits inflammatory response during hypoxia and reoxygenation through modulating JNK-mediated NF- κ B pathway [J]. *Metabolism*, 2018, 83: 256-270.
- [75] Huang R S, Guo F, Li Y P, *et al.* Activation of AMPK by triptolide alleviates nonalcoholic fatty liver disease by improving hepatic lipid metabolism, inflammation and fibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2021, 92: 153739.
- [76] Chong L W, Hsu Y C, Chiu Y T, *et al.* Antifibrotic effects of triptolide on hepatic stellate cells and dimethylnitrosamine-intoxicated rats [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(7): 990-999.
- [77] 刘嘉颖, 李静. 上皮-间质转化在视网膜下纤维化发病机制中的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2023, 43(4): 332-336.
- [78] Lai K B, Li Y Q, Li L H, *et al.* Intravitreal injection of triptolide attenuates subretinal fibrosis in laser-induced murine model [J]. *Phytomedicine*, 2021, 93: 153747.
- [79] 谭鹏, 陈浩, 王安康, 等. 雷公藤甲素对雨蛙素诱导的慢性胰腺炎小鼠模型胰腺纤维化的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 641-645.
- [80] Hou H W, Wang J M, Wang D, *et al.* Triptolide exerts protective effects against fibrosis following ileocolonic anastomosis by mechanisms involving the miR-16-1/HSP70 pathway in IL-10-deficient mice [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(2): 337-346.
- [81] 吴茸. 雷公藤甲素对行回盲部切除、回肠升结肠吻合术的 IL-10 基因敲除小鼠模型吻合口的治疗作用及其机制 [D]. 南京: 南京大学, 2014.
- [82] Tao Q, Wang B, Zheng Y, *et al.* Triptolide ameliorates colonic fibrosis in an experimental rat model [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 1891-1897.

[责任编辑 潘明佳]