

# 基于“肌成纤维细胞激活”及其信号通路探讨中药防治肾间质纤维化的研究进展

李贺生, 李春婵, 郭华慧, 黄家晟, 兰聪颖, 陈鹏辉, 丁婷婷, 杨义龙, 黄仁发\*

广州中医药大学深圳医院(福田), 广东 深圳 518034

**摘要:** 肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是肾组织损伤向终末期肾病演变的关键环节,其严重程度与临床预后直接相关。在RIF病理中,肌成纤维细胞(myofibroblast, MyoF)被认为是引发肾结构重塑和肾功能下降的核心效应细胞。慢性炎症反应以及生长因子与纤维细胞因子的异常活化能促进MyoF募集,导致肾组织中细胞外基质过度沉积。聚焦RIF中MyoF的多元起源与激活机制,探讨了肾间质成纤维细胞、周细胞、肾小管上皮细胞、内皮细胞及骨髓源性细胞向MyoF转化的条件与过程,并归纳了中药通过转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)通路、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)通路、活性氧(reactive oxygen species, ROS)通路、刺猬信号(Hedgehog)通路等关键路径抑制MyoF激活,治疗RIF的研究进展。通过分析中药活性成分及中药复方防治RIF的具体机制及其多靶点优势,以期中药精准治疗RIF提供更多的科学依据。

**关键词:** 肌成纤维细胞; 肾间质纤维化; 姜黄素; 川芎嗪; 氧化苦参碱; 肾康注射液; 效应细胞; 信号通路

**中图分类号:** R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)08-2995-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.08.032

## Research progress on the prevention and treatment of renal interstitial fibrosis by traditional Chinese medicines based on the activation of myofibroblasts and signaling pathways

LI Hesheng, LI Chunchan, GUO Huahui, HUANG Jiacheng, LAN Congying, CHEN Penghui, DING Tingting, YANG Yilong, HUANG Renfa

Shenzhen Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine (Futian), Shenzhen 518034, China

**Abstract:** Renal interstitial fibrosis (RIF) represents a pivotal stage in the progression of renal tissue injury to end-stage renal disease, and its severity is directly correlated with clinical prognosis. In the pathology of RIF, myofibroblasts (MyoF) are considered to be the core effector cells that trigger renal structural remodeling and the decline of renal function. Chronic inflammatory responses and abnormal activation of growth factors and fibrogenic cytokines can promote the recruitment and proliferation of MyoF, resulting in excessive extracellular matrix deposition in renal tissue. This article focuses on the multiple origins and activation mechanisms of MyoF in RIF. It investigates the conditions and transformation processes of renal interstitial fibroblasts, pericytes, renal tubular epithelial cells, endothelial cells, and bone marrow-derived cells into MyoF. Moreover, it summarizes the research progress in inhibiting the activation of MyoF and treating RIF using traditional Chinese medicine (TCM) through key pathways, such as the transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) pathway, platelet-derived growth factor pathway, reactive oxygen species (ROS) pathway, and Hedgehog signaling pathway. By analyzing the specific mechanisms and multi-target advantages of TCM active ingredients and TCM compound prescriptions in preventing and treating RIF, this article aims to provide more scientific evidence for the precise treatment of RIF with TCM.

**Key words:** myofibroblasts; renal interstitial fibrosis; curcumin; ligustrazine; oxymatrine; Shenkang injection; effector cells; signaling pathway

收稿日期: 2024-09-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81760805); 国家自然科学基金资助项目(81460682); 广东省自然科学基金资助课题(2020A1515010566, 2020A151501572); 深圳市科技创新委员会课题项目(JCYJ20190809102413156); 深圳市福田区卫生与公益事业科研专项(FTWS2022014)

作者简介: 李贺生, 硕士, 主治医师, 从事慢性肾脏病中西医结合治疗研究。E-mail: rongyaoguiyuzhu@sina.com

\*通信作者: 黄仁发, 中西医双博士, 主任医师, 博士生导师, 从事急慢性肾衰竭中西医结合治疗研究。E-mail: 1103704765@qq.com

肾间质纤维化 (renal interstitial fibrosis, RIF) 是肾组织损伤后的一种复杂的病理性修复过程, 主要表现为肾间质中细胞及胶原成分的聚集增多, 伴有肾小管萎缩和扩张变形、肾单位进行性破坏以及肾小球滤过率持续下降<sup>[1]</sup>。肌成纤维细胞 (myofibroblast, MyoF) 是 RIF 病理的主要效应细胞, 与慢性炎症反应以及生长因子、纤维细胞因子的异常释放关系密切<sup>[2]</sup>。作为 RIF 病理的核心问题, MyoF 激活引发的连锁反应不仅能够促使细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度沉积<sup>[3]</sup>, 还会逐步引发肾脏的结构重塑与功能丧失。目前, 针对 RIF 的有效治疗策略依然有限, 因此探索肾组织中 MyoF 的起源、激活机制和调控网络依然是当前中西医研究的热点问题。

中药具有多成分、多靶点的独特优势, 使其在慢性肾脏疾病的医疗中展现出了巨大的应用价值<sup>[4]</sup>。在干预 MyoF 参与 RIF 病理的研究中, 中药活性成分和中药复方的显著临床疗效正日益受到学术界的关注与认可。中药不仅能够全方位、多角度地调节肾脏细胞的免疫反应, 还能有效抑制 ECM 的过度沉积, 积极地促进肾组织修复<sup>[5]</sup>。此外, 现代研究发现中药能够通过转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 通路、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 通路、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 通路、刺猬信号 (Hedgehog) 通路等复杂的信号网络, 抑制多种细胞 (肾间质成纤维细胞、周细胞、肾小管上皮细胞、内皮细胞及骨髓源性细胞等) 向 MyoF 的过度转化, 从而在源头上改善 RIF 的病理进展<sup>[6]</sup>。本文旨在深入剖析肾组织中 MyoF 的募集与激活机制, 并系统性地回顾中药活性成分、中药复方干预肾间质中 MyoF 的增殖机制, 以期在 RIF 治疗领域中的进一步探索与实践提供理论框架和科学依据, 促进中药在肾脏疾病中的临床应用与发展。

## 1 RIF 进展中 MyoF 的核心地位

纤维化作为慢性肾病进展的标志性病理过程, 其核心在于肾小球及间质区域发生了异常且过度的 ECM 沉积。此现象不仅标志着 RIF 病理的启动, 更是肾功能持续性衰退的催化剂<sup>[7]</sup>。最新研究表明, 肾组织中 ECM 最为核心的贡献者是 MyoF 群体, 这类特殊细胞兼具了成纤维细胞与平滑肌细胞的双重特性, 能通过诱导  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 的特异性表达, 展现出独特

的收缩性和促基质合成性<sup>[8]</sup>。在 RIF 中, MyoF 不仅广泛渗透至间质区域, 还构建了富含纤维状胶原蛋白的 ECM 网络, 这一网络逐渐侵蚀肾单位的精细结构, 成为肾功能进行性衰退的关键因素。鉴于此, MyoF 不仅成为监测 RIF 进展的敏感指标, 更成为肾病临床疗效评价的关键标志物<sup>[9]</sup>。

在正常生理稳态下, 肾小球与肾间质区域内的 MyoF 极少。然而, 当肾组织遭遇损伤时, MyoF 在肾小球系膜区、肾小管周围区、间质区及血管周围区域迅速活化并增殖, 成为 RIF 进程中的关键角色<sup>[10]</sup>。这一过程中, 生长因子与细胞因子相互作用, 协同促进 MyoF 的增殖, 促使 I、III、IV 型胶原, 糖蛋白及蛋白聚糖加速合成 ECM。其次, MyoF 不仅是 ECM 的生产者, 还是其降解过程的调控者。它通过分泌纤溶酶原激活物等基质金属蛋白酶的抑制物, 减缓 ECM 分解, 加剧了肾组织结构重塑<sup>[11]</sup>。此外, 无论 RIF 的诱因源自炎症性疾病如肾盂肾炎或狼疮性肾炎, 还是阻塞性因素如肾结石, 亦或是代谢性疾病如糖尿病性肾病, 最终都伴随着 MyoF 活化<sup>[12]</sup>。因此, 尽管肾小球炎症、系膜扩张与硬化等问题在 RIF 中同样不容忽视, 但 MyoF 过度增殖引起的肾小管萎缩与间质纤维化, 依然被认为是引起肾功能衰退的最直接因素。

## 2 MyoF 的起源和激活机制

鉴于 MyoF 在 RIF 中的重要地位, 深入剖析其起源、募集机制及独特的生物学属性, 有助于寻找中药治疗 RIF 的潜在靶点。研究发现, 在慢性肾损伤的复杂背景下, 肾内局部周细胞与血管周边的肾间质成纤维细胞扮演着 MyoF 募集的核心角色, 它们能响应持续的损伤信号, 激活并转型为 MyoF<sup>[13]</sup>; 而在肾小管间质中, 上皮细胞和内皮细胞能够转化扩增为 MyoF, 并大量分泌 ECM; 此外, 循环系统中骨髓源性细胞也能远程迁徙并转化为 MyoF, 加剧纤维化的蔓延<sup>[14]</sup>。中药有望通过调控以上细胞的转化路径与迁移过程, 从而有效缓解或阻断 RIF 进展<sup>[15]</sup>。见图 1。

### 2.1 肾间质成纤维细胞

成纤维细胞作为间充质来源的标志性梭形细胞, 广泛镶嵌于各种组织的 ECM 之中, 是构建结缔组织与器官不可或缺的基本单元<sup>[16]</sup>。这些细胞多维持着极低的代谢活性, 仅少数参与基质蛋白 (如胶原蛋白、纤连蛋白及蛋白聚糖等) 合成与有序聚积。然而, 当机体组织受到药物损伤、炎症因子、

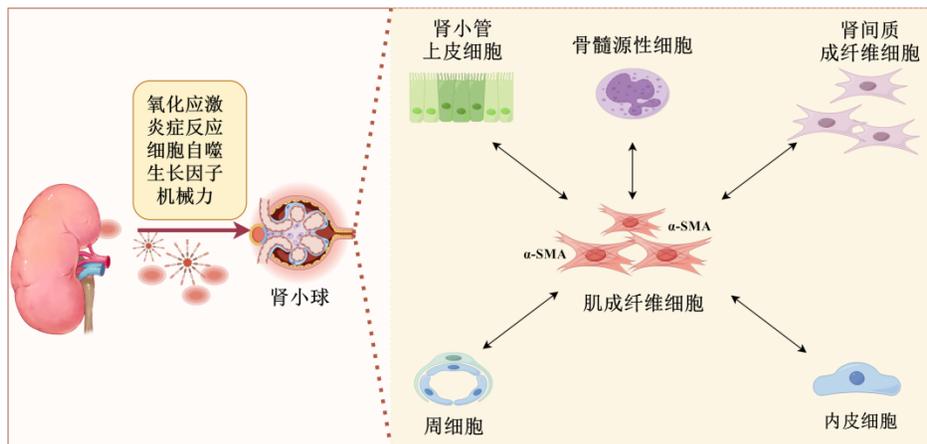


图 1 RIF 中 MyoF 的募集和来源

Fig. 1 Fundraising and sourcing of MyoF in RIF

生长因子、缺氧和机械力诱导时，成纤维细胞将启动活化转型<sup>[17]</sup>。这一过程标志着它们从静息状态转变为活跃增殖体，活化后的成纤维细胞不仅在数量上急剧扩增，更在表型与功能上发生转变，转型为表达  $\alpha$ -SMA 的 MyoF。MyoF 在损伤后的间质中大量分泌基质蛋白，积极促进组织的修复和重构，但也能引起纤维化等不良后果。在肾脏生理系统中，肾间质成纤维细胞驻扎于间质空间，与周围的肾小管上皮细胞、内皮细胞及循环中的骨髓源性细胞紧密交织，共同编织着复杂的细胞间通信网络。这种精密的细胞间网络不仅能够维持肾脏结构的完整性与功能性，更能在肾脏疾病发生、发展乃至纤维化过程中起到重要作用<sup>[18]</sup>。

## 2.2 周细胞

血管周细胞在生理条件下附着于肾间质中毛细血管内皮细胞，调节毛细血管通透性；而在病理条件下，血管周细胞向 MyoF 转化，导致肾组织结构的破坏。具体而言，周细胞与微血管系统紧密相连，其广泛伸展的分支与内皮细胞构建了一个复杂的交互网络。这一紧密联系贯穿于血管系统发展的各个阶段<sup>[19]</sup>，它们与血管周围的肾间质成纤维细胞联合，共同构成了 MyoF 的重要前体。在肾脏生理系统中，周细胞与肾小管周围毛细血管的内皮细胞之间维持着动态平衡。内皮细胞释放的 PDGF- $\beta$  作为关键信号分子，与周细胞膜上的受体结合，不仅驱动了周细胞的增殖与迁移，更成为血管新生过程中的核心驱动力<sup>[20]</sup>；而当肾脏遭遇损伤时，内皮细胞异常过表达的 PDGF- $\beta$  信号会促使周细胞从原本稳定的毛细血管壁上脱离，并向 MyoF 转化。这一

过程伴随着 ECM 的病理性沉积，严重威胁了微血管结构的稳定性，并导致肾单位面临缺血性损伤，最终加速了纤维化进程<sup>[21]</sup>。

## 2.3 肾小管上皮细胞

上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。这一过程中，上皮细胞会丧失其原有的极性、细胞间连接力和细胞骨架结构<sup>[22]</sup>。当肾脏组织面对慢性损伤及细胞因子的刺激时，肾小管上皮细胞启动 EMT 转化程序，肾组织中上皮细胞的连接标志物丧失，而成纤维细胞标志物 (如  $\alpha$ -SMA 和波形蛋白) 表达增高，逐渐转变为 MyoF<sup>[23]</sup>。转变后的细胞迁移力增强，能够穿越基底膜，在间质区域不断累积，从而加速 RIF 进程。现代研究表明，EMT 和 MyoF 在纤维化中能起到重要作用，可为 RIF 的治疗提供重要靶点。通过抑制不同致病因素对肾小管上皮细胞的损伤，不仅能够缓解 EMT 进程<sup>[24]</sup>，还可以抑制 MyoF 相关信号通激活，限制 MyoF 分泌过多的 ECM<sup>[25]</sup>。因此，中药单体或方剂都可通过干预 EMT 过程，减少 MyoF 活化，从而减缓 RIF 进程<sup>[26-27]</sup>。

## 2.4 内皮细胞

内皮-间充质转化 (endothelial-mesenchymal transition, EndMT) 是内皮细胞在特定的生理或病理条件下，失去内皮细胞特性并获得间充质细胞特性的过程。这个过程中，内皮细胞的标志物 (如血管内皮钙黏蛋白) 表达下调，而间充质细胞标志物表达上升。经过 EndMT 转化而来的间充质细胞，在一定条件下可进一步分化为 MyoF<sup>[28]</sup>。RIF 过程

中，肾脏组织受到炎症因子刺激后，肾血管内皮细胞在 TGF-β、血管紧张素 II 等因素的刺激下发生 EndMT。转化后的间充质细胞在局部微环境影响下，一部分会分化为 MyoF<sup>[29]</sup>。这些 MyoF 大量增殖并合成过多的 ECM，包括胶原蛋白、纤连蛋白等，导致肾组织的纤维化和瘢痕形成，最终影响肾脏的正常结构和功能<sup>[30]</sup>。

### 2.5 骨髓源性细胞

RIF 进展涉及多种骨髓源性细胞（巨噬细胞、间充质干细胞、T 细胞、B 细胞、中性粒细胞和树突细胞等），其中骨髓源性巨噬细胞和骨髓间充质干细胞是主要的参与者，可以转化为 MyoF<sup>[31]</sup>。这类转化而来的 MyoF 作为骨髓与血液系统的产物，拥有较强的迁徙力，能够穿越血液循环的屏障，精准定位并渗透

到受损组织深部<sup>[32]</sup>。骨髓源性细胞转化来的 MyoF 在成纤维细胞群体中的占比并非一成不变，而是随着器官组织的健康状态变化而波动。数据显示，在正常啮齿类动物的肾小管间质区域中，骨髓源性细胞约占成纤维细胞总数的 12%，而在 RIF 病理环境下，这一比例上升至 15%，这一变化深刻揭示了骨髓源性细胞转化在 RIF 病理中不可忽视的促进作用<sup>[33]</sup>。

### 3 中药干预 MyoF 激活机制及信号通路

各种来源的 MyoF 被确定为 ECM 沉积的主要基质，而中药如何有效抑制 MyoF 活性是目前防治 RIF 的热点问题，研究表明，TGF-β1、PDGF、ROS、Hedgehog 等多种信号通路与 MyoF 的激活有关，许多针对这些通路的中药成分对于 RIF 有明显的治疗效果<sup>[34]</sup>，见图 2。

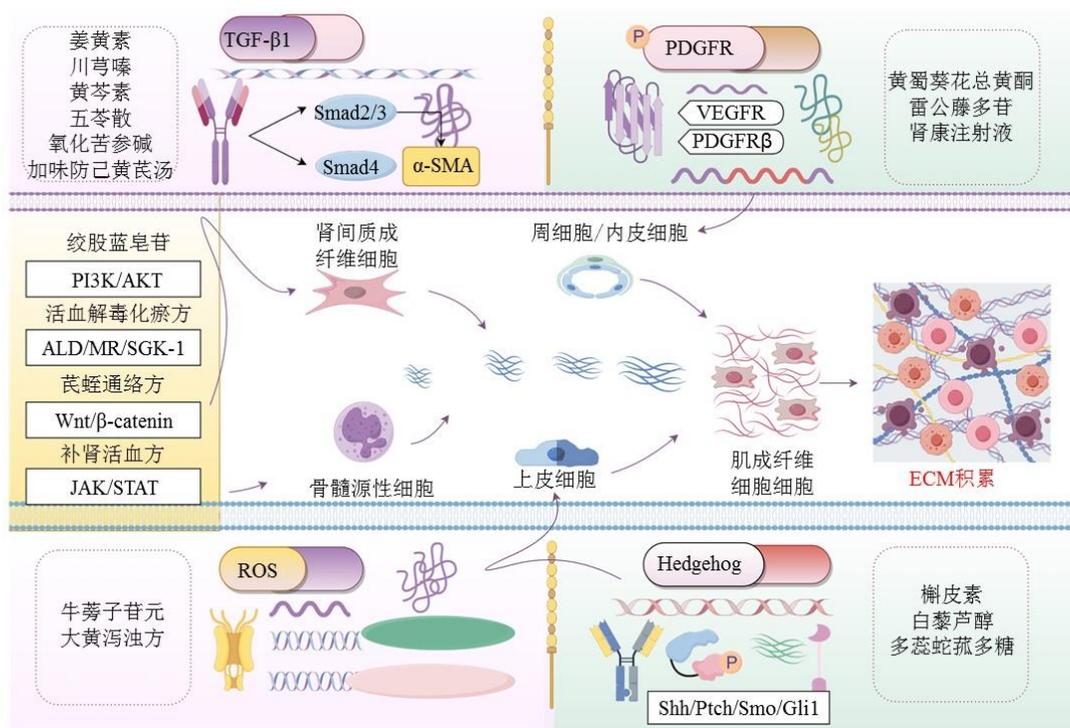


图 2 中药通过抑制 MyoF 相关信号通路激活治疗 RIF

Fig. 2 Treating RIF with TCM by inhibiting the activation of MyoF-related signaling pathways

#### 3.1 TGF-β1 信号通路

TGF-β1 相关信号通路被认为是促进 RIF 的重要路径<sup>[35]</sup>，能够促进肾间质成纤维细胞、肾小管上皮细胞、骨髓源性细胞向 MyoF 分化。刘伟等<sup>[36]</sup>研究发现姜黄素能够抑制大鼠肾间质成纤维细胞 (normal rat kidney-49F, NRK-49F) 中小分子 RNA-21 表达和 TGF-β1/Smad3 通路激活，从而减少 MyoF 增殖。因此，郁金、姜黄、莪术等富含姜黄素的中药常被用于 RIF 的临床治疗<sup>[37]</sup>。又如川芎常被用于

改善 RIF 中的微血管损伤，其有效成分川芎嗪具有抗纤维化、抗血小板凝集和抑制骨髓源性细胞聚集的作用。Yuan 等<sup>[38]</sup>研究表明川芎嗪能通过抑制 TGF-β1 和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 信号通路激活，有效降低单侧输尿管梗阻 (unilateral ureteral obstruction, UO) 小鼠肾间质胶原沉积评分、羟脯氨酸含量以及巨噬细胞和 MyoF 密度。此外，川芎嗪还可以影响肾小管上皮细胞向 MyoF 转化，通过阻断 TGF-β1 诱导

的人肾皮质近曲小管上皮细胞 (human kidney 2 cells, HK2) 中角蛋白 18 的表达, 有效遏制  $\alpha$ -SMA 蛋白的从头合成, 缓解 EMT 进展。邓雅文等<sup>[39]</sup>研究也发现加味防己黄芪汤 (防己、黄芪、薏苡仁、仙灵脾等) 可以通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad/Snail 通路激活降低 EMT 相关指标, 减轻 RIF 小鼠肾小管损伤。

TGF- $\beta$ 1/Smad 包括多种经典和非经典的 Smad 通路, 其中 Smad2/3 与梗阻性肾病、糖尿病肾病、高血压肾病和药物毒性肾病的纤维化关系密切。如 Wang 等<sup>[40]</sup>研究发现氧化苦参碱能够通过下调 TGF- $\beta$ 1/Smad3 及核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路, 减少 UUO 小鼠的肾间质成纤维细胞向 MyoF 转化, 从而抑制梗阻性肾病的 RIF。Liang 等<sup>[41]</sup>研究发现黄芩素能降低 ROS 和丙二醛等氧化应激标志物的水平, 增强超氧化物歧化酶和谷胱甘肽的抗氧化活性, 特异性地诱导 MyoF 细胞凋亡, 这与黄芩素可以直接下调 TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA 及 Smad-2 等关键促纤维化蛋白的表达有关。Smad4 能促进 Smad2/3 和 Smad1/5/8 的核移位, 并抑制胶原蛋白 I 表达。吴君等<sup>[42]</sup>研究发现五苓散可以通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad4 通路激活, 限制 p-Smad2、p-Smad3、Smad7 等蛋白表达, 从而抑制小鼠肾间质成纤维细胞激活转化, 缓解 ECM 沉积。

### 3.2 PDGFR 信号通路

PDGF 系统是一种复杂的调控网络, 囊括了 4 种不同多肽链的同源异二聚体 (PDGF-A、-B、-C、-D) 及 2 种受体 (PDGFR $\alpha$ 、PDGFR $\beta$ )。其核心功能广泛涉及细胞增殖、迁移、血管通性调节及 ECM 沉积<sup>[43]</sup>。PDGF 主要富集于内皮细胞、肾小球及肾小管上皮细胞, 同时 PDGFR 能定位血管平滑肌细胞、周细胞以及肾小球系膜细胞。利用这一特殊的分布特点, 部分中药可以通过抑制 PDGFR 信号通路激活, 有效控制周细胞、内皮细胞向 MyoF 转化<sup>[44]</sup>。黄蜀葵花核心提取物——黄蜀葵花总黄酮 (total flavones of abelmoschus manihot, TFA), 在 RIF 中展现出较好的治疗效果就与 PDGF 通路有关。王美子等<sup>[45]</sup>研究表明 TFA 可通过抑制 PDGFR 和血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 的活性, 有效地阻断周细胞和内皮细胞向 MyoF 转化, 缓解肾脏微血管减少。祛风除湿、活血通络的雷公藤常应用于 RIF 的治疗。黄力等<sup>[46]</sup>发现雷公藤多苷不仅能够抑制炎症反应, 减少肾间质免疫复合物沉积, 而且可通过下调 PDGFR/PDGFR $\beta$

通路, 控制周细胞向 MyoF 转化。又如 PDGF 信号通路对周细胞和内皮细胞具有靶向定位作用, Liu 等<sup>[47]</sup>研究认为肾康注射液能通过高效抑制 PDGFR/VEGFR 信号通路激活, 阻断了周细胞等细胞的定位及向 MyoF 的转化, 从而减轻了 RIF 程度。

### 3.3 ROS 信号通路

ROS 不仅参与 RIF 过程中的炎症调控及氧化应激反应, 还作为关键信号分子促进肾间质成纤维细胞向 MyoF 的转化增殖<sup>[48]</sup>。同时, ROS 还能影响 TGF- $\beta$  促纤维化因子的表达, 增强 ECM 的合成与沉积, 形成一个组织纤维化的正反馈循环<sup>[49]</sup>。曹雯萱等<sup>[50]</sup>研究发现大黄泄浊方 (大黄、水牛角、醋龟甲、土茯苓、积雪草等) 具有补肾益气, 活血解毒的功效, 能有效促使肾间质成纤维细胞的激活, 并减少系膜细胞对 ECM 降解, 其机制可能与大黄泄浊方可以抑制 ROS/ 硫氧还蛋白结合蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) /NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 通路激活有关。王俊<sup>[51]</sup>观察到牛蒡子苷元通过调控肾小管上皮细胞内还原型辅酶 II, 有效抑制 ROS 的过量产生。该过程阻断 ROS/细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2/NF- $\kappa$ B 信号通路激活, 下调单核细胞趋化蛋白-1 表达, 从而逆转 EMT 进展, 减轻 RIF。

### 3.4 Hedgehog 信号通路

Hedgehog 信号通路是从细胞膜到细胞核传递信号的进化保守途径, 在组织稳态中起调节作用<sup>[52]</sup>。哺乳动物体内, Hedgehog 信号通路主要有 3 种配体, 其中最经典的索尼克刺猬因子 (Sonic hedgehog, Shh) 主要分布在神经系统、皮肤和内脏组织内。MyoF 相关的 Shh 信号通路是由 Shh 配体、跨膜蛋白受体 (patched, Ptch) 和平滑蛋白 (smoothened, Smo), 以及下游的转录因子胶质瘤相关癌基因同源蛋白 (glioma-associated oncogene homologue, Gli) 组成<sup>[53]</sup>。Liu 等<sup>[54]</sup>研究就发现桑叶、山楂中常见的槲皮素能有效抑制肾小管 EMT 和 RIF 进展, 其机制可能是槲皮素通过抑制大鼠肾近曲小管细胞 (normal rat kidney-52E, NRK-52E) 和 UUO 大鼠中 Shh/Ptch/Smo/Gli1 通路激活, 从而缓解 ECM 沉积。又如白藜芦醇是一种天然的多酚类化合物, 具有多重抗纤维化的生物活性。Bai 等<sup>[55]</sup>发现白藜芦醇能抑制 UUO 大鼠和 TGF- $\beta$ 1 处理的 NRK-52E 中 Hedgehog 通路的激活, 继而抑制 Shh、Gli 蛋白表

达, 并上调 Ptch 蛋白表达, 缓解 EMT 发展。Li 等<sup>[56]</sup>研究发现多蕊蛇菰多糖能够抑制 UUO 大鼠和 HK2 细胞中过度活跃的 Hedgehog, 并在转录水平上进一步下调 Shh、Smo、Gli 等因子表达, 减少胶原蛋白 I、III 和 IV 合成, 显著缓解 ECM 累积。

### 3.5 其他信号通路

Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 信号通路, 在肾脏内与 MyoF 的关系密切, 在促进肾小管萎缩、间质成纤维细胞激活及 ECM 沉积中发挥重要作用。申晨卉等<sup>[57]</sup>研究发现芪蛭通络方 (黄芪, 水蛭, 川芎, 全蝎等) 能够改善 UUO 大鼠肾小球结构破坏, 肾小管扩张, 说明芪蛭通络方可通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活, 抑制肾小管上皮细胞向 MyoF 转化, 缓解 RIF 进展。

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号通路, 是 MyoF 活化的关键通路之一。在 RIF 进程中, PI3K/AKT 通路可以通过调节 MyoF 增殖、细胞凋亡和自噬等方法双向影响 MyoF 的累积和活化。Zhang 团队<sup>[58]</sup>研究发现绞股蓝皂苷 (绞股蓝的主要成分) 可显著抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的 MyoF 活化, 通过提升 miR-378a-5p 在 NRK-49F 细胞中的表达, 抑制 PI3K/AKT 信号通路激活, 进而减少肾间质成纤维细胞转化并参与 ECM 积累。

醛固酮 (aldosterone, ALD)/盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR)/糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1 (serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 1, SGK1) 通路是影响 RIF 进展的另一条重要途径, 与骨髓源性细胞向 MyoF 转化有关。Xiong 等<sup>[59]</sup>的研究证实活血解毒化瘀方 (含鳖甲、黄芪、地龙等) 针对 UUO 造模的大鼠能够有效阻断骨髓源性细胞向 MyoF 转化。该方通过抑制 ALD 激活, 上调 SGK-1 及下游 NF- $\kappa$ B 活性, 减少细胞增殖并促进凋亡, 从而抑制 MyoF 增殖与累积, 减缓纤维化进程。

Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1)/转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路, 能介导多种细胞因子和生长因子的信号转导, 与细胞的增殖、分化、凋亡行为密切相关。JAK1/STAT3 可发挥信号转导和基因转录活化蛋白的双重作用, 是促进 EMT 的主要信号之一。赵松<sup>[60]</sup>研究发现补肾活血方 (冬虫夏草、大黄、丹参、黄芪、茵陈等) 具有下调大鼠肾小管细胞中

STAT1 和 STAT3 mRNA 的表达, 抑制信号蛋白 JAK2、STAT1 和 STAT3 的磷酸化, 下调肾小管细胞 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达, 从而抑制肾小管上皮细胞、内皮细胞向 MyoF 过多转化, 减轻肾小管细胞的损伤。

### 4 结语与展望

中医学典籍中无明确的 RIF 病名, 通常将该疾病归为“癃闭”“关格”“溺毒”等范畴。RIF 发病与肾气虚衰、湿浊瘀阻、经络痹阻等病机密切相关<sup>[61]</sup>, 故中药治疗该病需要辨证施治, 根据个体差异选择调整阴阳、扶正祛邪、活血化瘀、利湿化浊等不同方法<sup>[62]</sup>。MyoF 为 ECM 过度沉积的主要物质基础, 其致病特点与中医学中“痰”与“瘀”等病理产物十分接近, 而中药活性成分和中药复方可通过多条信号途径影响其聚集形成, 见表 1、2。

如从中医学“痰”的角度来看, MyoF 募集增殖的原理类似肾内气血运行无力, 痰浊阻于肾络所形成的微型癃瘕<sup>[63]</sup>, 故可采用多蕊蛇菰 (富含多蕊蛇菰多糖)、虎杖 (富含白藜芦醇)、黄蜀葵花 (富含黄蜀葵花总黄酮) 等中药或加味防己黄芪汤、五苓散等中药复方清利湿热、化痰消癥, 以达到治疗 RIF 的效果; 又如现代中西医学者认为肾小球毛细血管袢狭窄、血管袢阻滞、球囊粘连、局灶性肾小球硬化等病变可被视作肾络的瘀阻<sup>[64]</sup>, 因此可选用川芎、姜黄等活血化瘀通络的中药或补肾活血方、肾康注射液、活血解毒化瘀方等复方减少 MyoF 募集对于微血管的阻滞。此外, 中医学还认为 RIF 的迁延难愈、反复发作, 与正气不足和邪气侵袭络脉有关, 即“邪之所凑, 其气必虚”。MyoF 的激活主要与炎症因子或纤维因子等致病因素 (类比为邪气) 有关<sup>[65]</sup>, 因此可采用含有牛蒡子苷元、氧化苦参碱、黄芩素、雷公藤多苷等成分的中药或大黄泄浊方等复方疏风解毒、祛邪外出, 控制 RIF 进展; 或采用绞股蓝、黄芪、芪蛭通络方等补益中药或复方扶助正气, 从根本上改善 MyoF 激活的微环境, 防治 RIF 进展。随着对 MyoF 激活机制及信号通路的研究深入, 中药在防治 RIF 方面的应用将更加广泛和精准。通过现代科学技术手段与中医理论相结合, 有望揭示更多中药防治 RIF 的有效成分和作用机制, 为 CKD 患者提供更加安全有效的治疗方案。

目前, RIF 临床中针对 MyoF 的起源及其信号通路的研究仍面临诸多挑战。首先, RIF 的发生涉及多种细胞、细胞因子及 ECM 的复杂相互作用。MyoF

表 1 中药活性成分抑制 MyoF 过度激活改善 RIF 进展

Table 1 Active ingredient of TCM improves RIF progression by inhibiting MyoF overactivation

中药活性成分	代表药材	动物/细胞模型	作用靶点	主要机制	文献
姜黄素	郁金、姜黄、莪术	NRK49F 细胞	TGF-β1/Smad3	抑制肾间质成纤维细胞-MyoF 转化	36
川芎嗪	川芎	UUO 大鼠/HK2 细胞	TGF-β1/CTGF	抑制骨髓源性细胞/肾小管上皮细胞-MyoF 转化	38
氧化苦参碱	苦参	UUO 大鼠	TGF-β1/Smad3	抑制肾间质成纤维细胞-MyoF 转化	40
黄芩素	黄芩	UUO 大鼠	TGF-β1/Smad2	诱导 MyoF 细胞凋亡	41
黄蜀葵花总黄酮	黄蜀葵花	单肾切除+STZ 诱导 DKD 大鼠	PDGFR/VEGFR	抑制周细胞-MyoF 转化	45
雷公藤多苷	雷公藤	UUO 大鼠	PDGFR/PDGFRβ	抑制周细胞/内皮细胞-MyoF 转化	46
牛蒡子苷元	牛蒡子	UUO 大鼠/HK2 细胞	ROS/ERK1/2/NF-κB	抑制肾小管上皮细胞-MyoF 转化	51
槲皮素	桑叶、槐米、山楂等	UUO 大鼠/NRK-52E 细胞	Shh/Ptch/Smo/Gli1	抑制肾小管上皮细胞-MyoF 转化	54
白藜芦醇	虎杖、桑葚等	UUO 大鼠/NRK-52E 细胞	Shh/Ptch/Smo/Gli1	抑制肾小管上皮细胞-MyoF 转化	55
多蕊蛇菰多糖	多蕊蛇菰	UUO 大鼠/HK2 细胞	Shh/Ptch/Smo/Gli1	抑制肾小管上皮细胞-MyoF 转化	56
绞股蓝皂苷	绞股蓝	NRK-49F 细胞	PI3K/AKT	抑制肾间质成纤维细胞-MyoF 转化	58

表 2 中药复方抑制 MyoF 过度激活改善 RIF 进展

Table 2 TCM compound improves RIF progression by inhibiting MyoF overactivation

中药复方	代表药材	动物/细胞模型	作用靶点	主要机制	文献
加味防己黄芪汤	防己、薏苡仁、黄芪、仙灵脾等	UUO 小鼠/NRK-52E 细胞	TGF-β1/Smad/Snal	抑制肾小管上皮细胞-MyoF	39
五苓散	茯苓、泽泻、猪苓、白术等	UUO 大鼠	TGF-β1/Smad4	抑制肾间质成纤维细胞-MyoF 转化	42
肾康注射液	大黄、丹参、红花、黄芪等	UUO 大鼠	PDGFR/VEGFR	抑制周细胞/内皮细胞-MyoF 转化	47
大黄泄浊方	大黄、水牛角、醋龟甲、积雪草等	5/6 肾切除大鼠	ROS/TXNIP/NLRP3	抑制肾间质成纤维细胞-MyoF 转化	50
芪蛭通络方	黄芪、水蛭、川芎、全蝎等	单肾切除+STZ 诱导 DKD 大鼠	Wnt/β-catenin	抑制肾小管上皮细胞-MyoF 转化	57
活血解毒化瘀方	黄芪、地龙、鳖甲等	UUO 大鼠	ALD/MR/SGK-1	抑制骨髓源性细胞-MyoF 转化	59
补肾活血方	大黄、丹参、黄芪、冬虫夏草等	5/6 肾切除大鼠/HKC 细胞	JAK/STAT	抑制肾小管上皮细胞-MyoF 转化	60

作为这一过程中的关键效应细胞，其在不同疾病背景下存在较大的异质性。其次，在信号通路方面，尽管 TGF-β/Smad 被认为是 RIF 的核心信号通路，

但 TGF-β 的多重下游靶点的作用尚不明确。此外，由于中药的多成分、多靶点特性，其在调控多重信号通路相互作用的机制尚需要进一步探索<sup>[66]</sup>。面对

上述限制, 中药在防治 RIF 方面的研究仍有广阔的前景。首先, 随着分子生物学、蛋白质组学、基因组学等技术的不断发展, 中药研究将更加深入细致地揭示 MyoF 激活及其信号通路的调控机制。通过高通量筛选、基因编辑等技术, 可以更加准确地识别中药中的关键活性成分及其作用靶点, 为开发新型抗纤维化药物提供理论基础。其次, 中药复方在防治 RIF 方面具有独特的优势。通过复方配伍, 可以实现对多个信号通路的协同调控, 增强疗效并减少不良反应<sup>[67]</sup>。未来, 可以进一步探讨中药复方在调控 TGF- $\beta$ /Smad 等信号通路的作用机制, 优化复方配伍和剂量, 提高治疗效果。此外, 通过现代医学的精准诊断和中医的整体辨证施治相结合, 可以实现对疾病发展的动态监测和个体化治疗<sup>[68]</sup>。最后, 随着人工智能、大数据等技术的广泛应用, 中药研究将迎来新的发展机遇。通过构建中药大数据平台, 可以实现对海量中药文献、临床试验数据的挖掘和分析, 为中药在防治 RIF 方面的研究提供更加全面、深入的参考和依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Humphreys B D. Mechanisms of renal fibrosis [J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 309-326.
- [2] Okamura D M, Pasichnyk K, Lopez-Guisa J M, et al. Galectin-3 preserves renal tubules and modulates extracellular matrix remodeling in progressive fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(1): F245-F253.
- [3] Schuster R, Younesi F, Ezzo M, et al. The role of myofibroblasts in physiological and pathological tissue repair [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2023, 15(1): a041231.
- [4] 樊博雅, 杨康, 杨洪涛. 肾间质纤维化的机制与中西医干预研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(4): 363-365.
- [5] 窦一田, 马鸿杰, 林燕, 等. 中医药防治肾间质纤维化相关机制研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(8): 1778-1781.
- [6] Feng Y L, Wang W B, Ning Y, et al. Small molecules against the origin and activation of myofibroblast for renal interstitial fibrosis therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111386.
- [7] Bülow R D, Boor P. Extracellular matrix in kidney fibrosis: More than just a scaffold [J]. *J Histochem Cytochem*, 2019, 67(9): 643-661.
- [8] Genovese F, Kàrpàti Z S, Nielsen S H, et al. Precision-cut kidney slices as a tool to understand the dynamics of extracellular matrix remodeling in renal fibrosis [J]. *Biomark Insights*, 2016, 11: 77-84.
- [9] Bai Y H, Lu H, Lin C C, et al. Sonic hedgehog-mediated epithelial-mesenchymal transition in renal tubulointerstitial fibrosis [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(5): 1317-1327.
- [10] Meran S, Steadman R. Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis [J]. *Int J Exp Pathol*, 2011, 92(3): 158-167.
- [11] Long Y B, Qin Y H, Zhou T B, et al. Association of retinoic acid receptors with extracellular matrix accumulation in rats with renal interstitial fibrosis disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(11): 14073-14085.
- [12] Liu B C, Tang T T, Lv L L, et al. Renal tubule injury: A driving force toward chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(3): 568-579.
- [13] Sun Y B Y, Qu X L, Caruana G, et al. The origin of renal fibroblasts/myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis [J]. *Differentiation*, 2016, 92(3): 102-107.
- [14] Barnes J L, Glass Ii W F. Renal interstitial fibrosis: A critical evaluation of the origin of myofibroblasts [J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 169: 73-93.
- [15] Huang R S, Fu P, Ma L. Kidney fibrosis: From mechanisms to therapeutic medicines [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 129.
- [16] Lynch M D, Watt F M. Fibroblast heterogeneity: Implications for human disease [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(1): 26-35.
- [17] Watsky M A, Weber K T, Sun Y, et al. New insights into the mechanism of fibroblast to myofibroblast transformation and associated pathologies [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2010, 282: 165-192.
- [18] 姜莹莹, 杜玄一. 肾间质纤维化中肌成纤维细胞来源的研究进展 [J]. 临床荟萃, 2015, 30(3): 349-352.
- [19] 黄伟, 沈金峰, 谢娟, 等. 周细胞与肾间质纤维化关系综述 [J]. 江西医药, 2017, 52(11): 1239-1242.
- [20] 封怡多, 刁宗礼, 刘文虎. 周细胞在肾间质纤维化中的研究进展 [J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(1): 67-71.
- [21] Smith S W, Schrimpf C, Parekh D J, et al. Kidney pericytes: A novel therapeutic target in interstitial fibrosis [J]. *Histol Histopathol*, 2012, 27(12): 1503-1514.
- [22] 张凌晗, 刘金英, 王润秀, 等. 上皮间质转化的调控机制及其在肾纤维化中作用的研究进展 [J]. 赣南医学院学报, 2024, 44(6): 634-640.
- [23] Lovisa S, LeBleu V S, Tampe B, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition induces cell cycle arrest and parenchymal damage in renal fibrosis [J]. *Nat Med*, 2015, 21(9): 998-1009.

- [24] 杨心怡, 黄春华, 李小芬, 等. OAT1/3 在肾小管表达差异及竞争性抑制对急性马兜铃酸 I 肾小管损伤的影响 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(10): 2301-2308.
- [25] 常毅娜, 宋白利, 张文博, 等. 二甲双胍对高糖诱导的肾小管上皮细胞 TGF- $\beta$ /ERK/MMP-9 通路及上皮间质转化的影响 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(4): 659-664.
- [26] 曾聪聪, 俞文秀, 王成功, 等. 新肾病 1 号方调控 miR-199b-5p 抑制肾小管上皮间充质转化改善肾纤维化的作用研究 [J]. 中草药, 2024, 55(5): 1600-1608.
- [27] 崔童, 楼晓慧, 陈亚萍, 等. 中药单体及复方抗肾小管上皮细胞转分化的研究进展 [J]. 福建医科大学学报, 2023, 57(2): 152-156.
- [28] Cruz-Solbes A S, Youker K. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) and endothelial to mesenchymal transition (EndMT): Role and implications in kidney fibrosis [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2017, 60: 345-372.
- [29] Sommer M, Gerth J, Stein G, *et al.* Transdifferentiation of endothelial and renal tubular epithelial cells into myofibroblast-like cells under *in vitro* conditions: A morphological analysis [J]. *Cells Tissues Organs*, 2005, 180(4): 204-214.
- [30] 张小燕, 王若楠, 孙嘉星, 等. 内皮-间质转化在肾纤维化中的作用及机制研究进展 [J]. 空军军医大学学报, 2022, 13(4): 359-364.
- [31] An C L, Jia L, Wen J, *et al.* Targeting bone marrow-derived fibroblasts for renal fibrosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 305-322.
- [32] Yan J Y, Zhang Z M, Jia L, *et al.* Role of bone marrow-derived fibroblasts in renal fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 61.
- [33] Jang H S, Kim J I, Han S J, *et al.* Recruitment and subsequent proliferation of bone marrow-derived cells in the postischemic kidney are important to the progression of fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(12): F1451-F1461.
- [34] 李旭萍, 马鸿斌, 马海兰. 中医药抗肾脏纤维化的研究进展 [J]. 中成药, 2023, 45(12): 4036-4041.
- [35] 曾锦江, 米华. TGF- $\beta$ /Smad 信号通路在肾纤维化中的研究进展 [J]. 广东医学, 2017, 38(15): 2412-2415.
- [36] 刘伟, 王曦廷, 张澜, 等. 姜黄素对大鼠肾间质成纤维细胞中小分子 RNA-21 及纤维化相关因子表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(6): 476-481.
- [37] 陈欠欠, 朱凤阁, 陈香美. 姜黄素治疗肾间质纤维化分子机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 966-975.
- [38] Yuan X P, Liu L S, Fu Q, *et al.* Effects of ligustrazine on ureteral obstruction-induced renal tubulointerstitial fibrosis [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(5): 697-703.
- [39] 邓雅文, 金莉, 陈冬平. 加味防己黄芪汤通过抑制上皮间质转化过程中 TGF- $\beta$ 1/Smad/Snail 信号通路减轻肾间质纤维化 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(11): 3012-3020.
- [40] Wang H W, Shi L, Xu Y P, *et al.* Oxymatrine inhibits renal fibrosis of obstructive nephropathy by downregulating the TGF- $\beta$ 1-Smad3 pathway [J]. *Ren Fail*, 2016, 38(6): 945-951.
- [41] Liang G Q, Mu W, Jiang C B. Baicalein improves renal interstitial fibrosis by inhibiting the ferroptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28954.
- [42] 吴君, 荆雪宁, 沈伟, 等. 五苓散通过 TGF- $\beta$ 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.
- [43] Kramann R, Dirocco D P, Maarouf O H, *et al.* Matrix producing cells in chronic kidney disease: Origin, regulation, and activation [J]. *Curr Pathobiol Rep*, 2013, doi: 10.1007/s40139-10.1007/s40013-0026-7.
- [44] 孔德松, 张自力, 雷娜, 等. 姜黄素对血小板衍生生长因子诱导活化的肝星状细胞细胞外基质的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(1): 70-75.
- [45] 王美子, 王玉, 万毅刚, 等. 黄蜀葵花总黄酮抑制糖尿病肾脏疾病大鼠肾组织周细胞-肌成纤维细胞转分化的作用和机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2856-2861.
- [46] 黄力, 马宏, 贾蓉, 等. 单侧输尿管结扎幼鼠肾间质纤维化中周细胞转分化趋势及意义 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(8): 1015-1018.
- [47] Liu Y L, Shi G, Yee H Y, *et al.* Shengkang injection, a modern preparation of Chinese patent medicine, diminishes tubulointerstitial fibrosis in obstructive nephropathy *via* targeting pericyte-myofibroblast transition [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 1980-1996.
- [48] Barnes J L, Gorin Y. Myofibroblast differentiation during fibrosis: Role of NAD(P)H oxidases [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(9): 944-956.
- [49] Li L, Lu M Z, Peng Y L, *et al.* Oxidatively stressed extracellular microenvironment drives fibroblast activation and kidney fibrosis [J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102868.
- [50] 曹雯萱, 辛鑫, 檀淼, 等. 大黄泄浊方调控 ROS/TXNIP/NLRP3 通路对 5/6 肾切除大鼠肾间质纤维化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21): 81-89.
- [51] 王俊. 牛蒡子苷元干预肾脏间质纤维化的作用机制研究 [D]. 重庆: 重庆理工大学, 2015.
- [52] 丁怡, 于潇, 江银, 等. 梓醇调节 Hedgehog 通路对早发性卵巢功能不全大鼠的卵巢保护作用 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 2041-2048.

- [53] 李庆, 李均. Hedgehog 信号通路在肾纤维化中的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2019, 32(10): 1089-1093.
- [54] Liu X H, Sun N, Mo N, *et al.* Quercetin inhibits kidney fibrosis and the epithelial to mesenchymal transition of the renal tubular system involving suppression of the Sonic Hedgehog signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2019, 10(6): 3782-3797.
- [55] Bai Y H, Lu H, Wu C Z, *et al.* Resveratrol inhibits epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis by antagonizing the hedgehog signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 92(3): 484-493.
- [56] Li L Y, Zhou G, Fu R, *et al.* Polysaccharides extracted from *Balanophora polyandra* Griff (BPP) ameliorate renal Fibrosis and EMT via inhibiting the Hedgehog pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(6): 2828-2840.
- [57] 申晨卉, 常蕊蕊, 张尧, 等. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探索芪蛭通络方对糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化的作用机制 [J]. 江苏中医药, 2024, 56(2): 69-74.
- [58] Zhang L, Wang X T, He S S, *et al.* Gypenosides suppress fibrosis of the renal NRK-49F cells by targeting miR-378a-5p through the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116466.
- [59] Xiong Y Z, Liu L J, Liu Z Q, *et al.* Huoxue Jiedu Huayu recipe alleviates contralateral renal fibrosis in unilateral ureteral obstruction rats by inhibiting the transformation of macrophages to myofibroblast [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(1): 105-112.
- [60] 赵松. JAK/STAT 信号途径在肾小管上皮细胞转分化中的作用及 AT1Ra 和补肾活血方剂的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2007.
- [61] 陈驰, 吕静. 中医药防治慢性肾脏病肾间质纤维化的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(1): 182-185.
- [62] 刘士杰, 赵晰, 王耀光. 中医药治疗肾间质纤维化用药规律研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 3048-3049.
- [63] 刘尚建, 刘玉宁, 沈存, 等. 肾络癥瘕聚散理论的三态四期初探 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(4): 350-351.
- [64] 姚宁顺, 王庆胜, 米盼盼, 等. 基于“久病在络, 气血皆塞”理论论治慢性肾脏病肾间质纤维化 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(4): 652-655.
- [65] 石若玉, 张琳琪, 王希茜. 基于“先攻其邪, 因证施补”理论探讨攻邪扶正法治疗肾间质纤维化 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(4): 1723-1726.
- [66] Oberbauer R. Progression of interstitial fibrosis in kidney transplantation [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(12): 2110-2112.
- [67] 冯月阳, 李建省. 关于肾间质纤维化信号通路的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(8): 135-139.
- [68] 何伟明, 刘不悔, 高坤, 等. 中医药防治肾纤维化的研究现状及实践 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2): 112-117.

[责任编辑 王文倩]