

• 专 论 •

靶向细胞外基质：中药调控脏器纤维化新视角

雷 超^{1,2}, 李彦波¹, 吴东杰¹, 宁博彪³, 王 洁⁴, 王志飞⁵, 谢雁鸣⁵, 鲁艳平^{6*}, 吕文良^{1*}

1. 中国中医科学院广安门医院 感染疾病科, 北京 100053

2. 中国中医科学院 博士后科研流动站, 北京 100700

3. 中国中医科学院西苑医院 皮肤科, 北京 100091

4. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488

5. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

6. 深圳宝安中医院 肝病科, 广东 广州 518000

摘 要: 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 作为细胞生长、迁移和分化的重要调控因素, 在脏器纤维化过程中起着关键作用。ECM 硬度或结构改变被认为是一种重要的机械信号, 它通过调控细胞的行为及功能推动疾病的进展。肌成纤维细胞表型转化、基质交联以及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 均会导致 ECM 的病理性重塑。中药可以通过直接干预 ECM 的异常沉积与重塑, 或通过调节机械信号转导通路间接抑制细胞对基质硬度的响应, 从而有效打破纤维化过程中“基质改变-机械信号激活-细胞表型转化”的恶性循环而发挥抗纤维化作用。中药靶向调控 ECM 有望打破纤维化进展的力学驱动机制, 为抗纤维化治疗提供新视角, 并为药物开发开辟新的策略。

关键词: 细胞外基质; 脏器纤维化; 基质; 中药; 机械信号

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)16-5709-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.16.001

Targeting extracellular matrix: A new perspective on regulation of organ fibrosis by traditional Chinese medicine

LEI Chao^{1, 2}, LI Yanbo¹, WU Dongjie¹, NING Bobiao³, WANG Jie⁴, WANG Zhifei⁵, XIE Yanming⁵, LU Yanping⁶, LYU Wenliang¹

1. Department of Infectious Diseases, Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

2. Postdoctoral Research Station of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

3. Dermatology Department of Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

4. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

5. Institute of Clinical Basic Medicine of Traditional Chinese Medicine, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

6. Department of Hepatology, Shenzhen Baoan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 518000, China

Abstract: The extracellular matrix (ECM), as an important regulatory factor for cell growth, migration and differentiation, plays a crucial role in the process of organ fibrosis. The alteration in ECM stiffness or structure is considered an important mechanical signal that drives disease progression by regulating cellular behavior and function. Myofibroblast phenotype transformation, matrix

收稿日期: 2025-04-28

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82374332); 中国中医科学院科技创新工程重点协同攻关项目 (CI2023C026YL); 中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目 (HLCMHPP2023086); 中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目 (HLCMHPP2023013); 深圳市医疗卫生三名工程 (SZZYSM202311014)

作者简介: 雷 超 医学博士, 博士后, 研究方向为中西医结合治疗肝病的临床与基础研究、中药上市后研究与评价。

E-mail: chaolei2021@163.com

***通信作者:** 吕文良, 医学博士, 从事中西医结合治疗肝病的临床与基础研究。E-mail: lvwenliang@sohu.com

鲁艳平, 医学博士, 从事中西医结合治疗肝病的临床与基础研究。E-mail: 15920089572@163.com

crosslinking, and transforming growth factor- β (TGF- β) all contribute to pathological remodeling of the ECM. Traditional Chinese medicine (TCM) can directly intervene in abnormal ECM deposition and remodeling or indirectly suppress the cell response to matrix stiffness by regulating mechanical signal transduction pathways, effectively breaking the vicious cycle of “matrix alteration-mechanical signal activation-cell phenotype transformation” in the fibrosis process and exerting an anti-fibrotic effect. Targeted regulation of ECM by TCM holds promise in disrupting the mechanical driving mechanisms of fibrosis progression, offering new perspectives for anti-fibrosis treatment and opening new strategies for drug development.

Key words: extracellular matrix; organ fibrosis; matrix; traditional Chinese medicine; mechanical signals

脏器纤维化是多种慢性疾病进展为终末期器官衰竭的核心病理过程,涉及心、肝、肺、肾等多个重要器官,其本质是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度沉积与异常重塑,导致组织弹性丧失、功能进行性衰退^[1-2]。近年来,随着对纤维化发生机制认识的深入,ECM的硬度和组织的机械特性逐渐成为了脏器纤维化研究的关键方向之一^[3]。ECM是由胶原蛋白、纤连蛋白等成分构成的非细胞结构,不仅为组织提供力学支撑,还通过动态重塑调控细胞信号传导、迁移及增殖分化等生理过程。正常情况下,ECM通过黏弹性与应力松弛特性维持组织内稳态平衡,然而,当慢性炎症或反复损伤导致ECM过度沉积时,组织硬度呈现进行性升高,从而诱导细胞形态、行为和基因表达的变化,最终导致纤维化的发生和进展。例如,肝脏纤维化过程中,硬度升高的ECM通过Yes相关转录共激活因子(Yes-associated protein, YAP)/具有PDZ结合基序的转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)通路诱导肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的机械转导响应,HSCs被激活,转变为肌成纤维样细胞,并大量分泌ECM成分,导致肝脏的纤维化进程加剧^[4-5]。在肾纤维化过程中,ECM硬度升高,可通过激活压电式机械感应离子通道组件1(Piezo1)触发肾小管上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),以上表型转化与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad通路协同进一步促进纤维化进程^[6-7]。传统的治疗方法,如抗炎、免疫抑制等,虽能一定程度上减缓纤维化进程,但由于其治疗机制的局限性,效果通常较为有限。针对这一现象,靶向ECM已成为治疗纤维化的新兴策略。

传统中医药在抗纤维化领域具有独特的理论和实践的积累。中医“络病理论”强调“久病入络”与“痰瘀互结”的病理特征,与纤维化进程中ECM重构、微环境稳态失衡高度契合。中药复方茵芪三

黄解毒汤临床已被证明对肝硬化等纤维化性疾病具有显著疗效,其作用机制可能通过调控ECM硬度、抑制EMT有关^[8];复方鳖甲软肝片可以通过抑制基质金属蛋白酶组织抑制酶-1/2(tissue inhibitor of metal protease-1/2, TIMP-1/2),上调基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13),促进胶原降解,使ECM硬度下降^[9]。中药活性成分(如金水缓纤方有效组分、姜黄素)可显著降低纤维化组织中胶原交联程度并改善基质硬度^[10-11],提示中药可能通过直接或间接途径调控ECM机械特性,从而打破纤维化恶性循环。然而,既往研究多聚焦于中药对生化信号通路的调控,对其干预ECM结构、硬度等机制探索尚处于起步阶段。据此,本研究聚焦于ECM在脏器纤维化中的病理学意义及其动态调控网络,揭示中药通过干预ECM微环境动态平衡、靶向调控机械信号转导抗纤维化的作用机制,为开发基于ECM力学调控的新型中药抗纤维化策略提供参考。

1 ECM的动态重构与纤维化驱动机制

在组织稳态中,ECM通过动态的物理化学特性维持器官功能,正常ECM具有生物活性的三维拓扑结构,由I/III型胶原的周期性排列、弹性蛋白的网状架构及多种蛋白聚糖的液态微环境共同构成,确保组织具备生理性形变能力^[12-13]。当纤维化进程启动时,ECM经历机械重构:胶原交联密度显著增加,破坏原有周期性排列,弹性蛋白异常降解产生具有促纤维化活性的片段,ECM基质硬度上升。这种病理性机械微环境不仅破坏组织顺应性,更通过激活机械信号通路,形成持续的正反馈环路,进而促使静息态成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,表现出显著的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle-actin, α -SMA)高表达,进一步加剧ECM硬化。值得注意的是,硬度改变还会影响基质降解能力,抑制MMPs活性,导致ECM降解能力下降,形成异常沉积的恶性循环。基于ECM改变在纤维化进程中的核心作用,针对肌成纤维细胞、赖氨酰氧化酶

(lysyl oxidase, LOX) 介导的胶原交联、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs) 积累以及 MMPs 调控等关键环节的治疗策略, 已成为抗纤维化研究的重要方向。

1.1 肌成纤维细胞

作为纤维化进程的核心效应细胞, 肌成纤维细胞活化与 ECM 结构的动态演变形成紧密的病理互作网络^[14-16]。成纤维细胞是一种异质细胞群, 具有源自多种细胞来源的病理特异性前体细胞, 包括组织驻留细胞、骨髓和免疫细胞^[17]。在组织损伤初期, 成纤维细胞通过 TGF- β 等生化信号及机械应力刺激被激活为肌成纤维细胞^[18-19], 活化的肌成纤维细胞通过 α -SMA 的表达形成收缩性应力纤维, 呈现星状形态并显著增强增殖迁移能力, 同时大量分泌胶原蛋白、纤连蛋白等 ECM 组分, 这种异常的 ECM 沉积与胶原交联增加共同导致基质硬度升高^[20]。硬化的 ECM 通过整合素-黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)-YAP/TAZ 机械信号轴持续激活肌成纤维细胞, 形成“ECM 硬化-肌成纤维细胞活化”的正反馈循环^[21-22]。靶向抑制肌成纤维细胞活化或诱导其凋亡, 有效抑制 ECM 合成, 已成为逆转纤维化的重要策略。

1.2 AGEs

AGEs 是由还原糖与蛋白质、脂质或核酸等生物大分子通过非酶促反应生成的多种稳定产物, 具有结构和功能的多样性, 在糖尿病等慢性疾病中积累显著增加^[23]。AGEs 通过非酶糖基化反应与胶原蛋白、弹性蛋白等 ECM 成分形成不可逆共价交联, 直接增加组织硬度, 成为糖尿病、纤维化、肝硬化及血管衰老等疾病中 ECM 硬化的重要驱动因素^[24-27]。在高血糖或氧化应激环境下, AGEs 的生成加速, 其交联作用不仅破坏胶原纤维的可降解性, 还与 LOX 等酶促交联因子协同作用, 构建多层次交联网络, 进一步加剧 ECM 的不可逆重塑^[28-30]。AGEs 的病理效应不仅限于机械性硬化, 其通过与 AGEs 受体结合, 激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路, 促进炎症因子, 如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 释放和成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化, 持续推动胶原过度沉积与基质僵化^[31-32]。此外, AGEs 通过增强整合素介导的机械信号传导, 放大 Ras 同源小 G 蛋白(Ras

homologous, Rho)/Rho 相关蛋白激酶(Rho-associated kinase, ROCK) 信号通路活性, 促进 YAP/TAZ 核转位, 导致肌成纤维细胞持续收缩及 ECM 异常重构, 形成“硬度-AGEs-收缩力”的恶性循环^[3]。靶向 AGE 交联可以有效抑制 ECM 硬度升高。

1.3 LOX

作为细胞产生的蛋白质, LOX 可通过催化胶原蛋白与弹性蛋白的赖氨酸残基氧化脱氨基形成共价交联, 直接赋予 ECM 机械刚性, 是脏器纤维化进程中不可逆重塑的关键分子^[33-35]。LOX 家族成员(包括 LOX 及 LOXL1~4) 在不同器官纤维化中呈现特异性表达模式^[29]: 在肝纤维化中, HSCs 分泌的 LOXL2 通过交联胶原 I/III 形成致密纤维束, 加剧门静脉高压及肝小叶结构塌陷, 是胶原交联和 HSCs 活化的关键分子^[36], 活化的 HSCs 和肌成纤维细胞是肝纤维化核心 ECM 产生细胞, 它们本身是肝纤维化中大多数 LOX 家族成员的主要细胞来源^[37-38]; 在肺纤维化中, 肺泡上皮细胞 EMT 过程中 LOXL2 的异常表达促进基底膜增厚与肺泡顺应性丧失^[39-40]; 而在心肌纤维化中, LOXL3 介导的心肌成纤维细胞过度增殖和胶原异常合成不仅直接降低心脏舒张功能, 还可激活纤维化促进分子, 进而诱发心肌纤维化^[41]。LOX 活性与 ECM 硬度、纤维化程度呈显著相关^[3,42], 其作用机制远超出单纯的酶促交联, LOX 介导的胶原交联增加局部基质硬度, 机械应力激活 YAP/TAZ 核转位, 后者进一步转录上调 LOX 及其促纤维化靶基因, 如 I 型胶原 α 1 链(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)、 α -SMA, 形成“LOX-硬度-纤维化”的自我强化网络^[43]。此外, LOX 还可通过氧化微环境调控炎症反应, 如在肺纤维化炎症反应阶段, LOX 激活能显著促进炎症细胞, 特别是巨噬细胞向肺部的浸润, 进而影响了 TGF- β 信号通路、肌成纤维细胞的活化以及胞外基质的过量沉积^[44]。

1.4 MMPs

MMPs 是维持 ECM 动态平衡的核心酶家族, 其通过精准降解胶原蛋白、纤连蛋白、层黏连蛋白等 ECM 组分, 调控基质的生理性重塑与力学特性^[45]。癌症、纤维化和心血管疾病都与 MMPs 活性失调有关^[46-48]。MMPs 可直接降解 ECM 的蛋白水解活性, 也可通过降解 ECM 释放信号分子^[49]、调控细胞表型^[50]、激活旁分泌通路^[46]以及改变 ECM 组成^[51]间接改变 ECM 的病理性沉积。作为细胞因子和生长

因子的储存库, MMPs 能够促进或抑制硬度介导的纤维化病理过程^[52]。然而, ECM 的蛋白质水解需要严格调节以避免过度 and 有害的组织降解, TIMP 可以抵消过度 and 有害的组织降解以使 ECM 保持稳定状态。正常情况下, MMPs 具有催化降解 ECM 作用, 二者保持动态平衡, 病理情况下, MMPs 活性受到影响, 造成 ECM 堆积, 最终发生纤维化。值得注意的是, ECM 硬度的增加本身可通过整合素-机械敏感离子通道激活力学敏感信号, 进一步促进 MMPs 合成与表达^[49,53]。综上, 通过靶向 MMPs 降低 ECM 硬度依赖于正确识别适当的病理阶段, 避免在疾病初期或过度纤维化的阶段加重 MMPs 的负面效应。靶向调控 MMPs 活性, 平衡其与 TIMP 的相互作用, 可能是未来治疗纤维化及相关疾病的关键。

1.5 TGF- β

TGF- β 作为多效性细胞因子家族的核心成员, 在调控组织炎症、增殖分化及修复中发挥双重作用: 生理状态下维持组织稳态, 病理状态下则成为纤维化进程的核心驱动因子, 并且其表达水平通常与疾病严重程度相关^[54]。TGF- β 的异常激活通过分子网络与生物力学反馈的协同作用, 导致 ECM 的病理性重塑, 这一机制已在肺^[55]、肝^[56]、肾^[57]等多器官纤维化模型中得到充分验证。从分子机制层面, TGF- β 通过结合细胞膜表面受体, 触发经典的 Smad 依赖信号通路: 受体复合物磷酸化 Smad2/3 后, 与 Smad4 形成转录复合体并转位至细胞核, 直接激活胶原蛋白等 ECM 成分的基因表达^[58]。同时, TGF- β 还能够通过 MMPs 抑制基质降解, 从而驱动微环境硬化, 形成“合成增强-降解抑制”的双重调控模式, 显著加速 ECM 沉积^[59-60]。值得注意的是, 纤维化微环境的生物力学特性改变不仅是病理结果, 更是驱动疾病进展的关键因素, 随着 ECM 结构改变, 潜伏态 TGF- β 复合物在机械应力作用下发生构象变化, 通过整合素介导的机械信号转导释放活性 TGF- β ^[22,54], 这一过程建立了力学信号与生化信号的耦合机制, 形成 ECM 硬度增大的恶性循环。此外, 成熟的 TGF- β 可通过自分泌和旁分泌途径刺激其自身表达^[61], 形成多通路协同的级联反应网络。据此, 破坏 TGF- β 介导的机械力传导是调控 ECM 的潜在的作用靶点。

2 细胞感知 ECM 变化的信号机制解析

纤维化的发生常常伴随着细胞与 ECM 相互作用的重构, 尤其是细胞对力学环境变化的感知与信

号转导异常, 成为推动纤维化进程的关键因素之一。细胞可通过整合素、机械敏感离子通道、细胞骨架系统等多种机制, 感知 ECM 的硬度、张力与空间结构, 并将这些外部物理信号转化为细胞内的生化信号, 激活一系列调控 ECM 合成与重塑的分子网络。此外, 除上述经典力学信号通路, 部分其他细胞信号通路, 如 NF- κ B、Rho/ROCK 等, 同样在应对细胞-基质互作变化时发挥关键作用。这些通路通过调控炎症反应、细胞迁移与骨架重构等过程, 进一步促进肌成纤维细胞的活化与 ECM 的过度沉积。值得注意的是, 持续激活的信号转导往往形成正反馈环路, 驱动纤维化不断进展^[62]。据此, 靶向干预细胞-基质信号传导已成为抗纤维化研究的重要方向和潜在治疗策略。

2.1 整合素

信号通路整合素激活和聚集使细胞能够感知细胞-基质界面的机械信号^[63]。在此过程中, 机械力迅速刺激整合素构象转换, 从而激活 Rho 家族鸟苷三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 酶等力学敏感蛋白, 进而发生肌动蛋白聚合和肌动蛋白收缩介导的细胞骨架重组生化信号级联反应, 导致细胞行为改变^[64]。整合素通过细胞膜双向传递信号^[65], 生理状态下, 整合素主要以非活化形式存在于细胞表面。当细胞接收到激活信号后, 胞内调控蛋白可与整合素 α 、 β 亚基的胞内段结合, 通过由内向外信号使整合素转变为活化构象。随后, 整合素胞外结构域与配体结合, 引发整合素构象进一步伸展及其在细胞膜上的聚簇, 通过由外向内信号激活胞内信号通路^[66]。例如, 在心脏纤维化过程中, 心脏成纤维细胞表达含 $\beta 1$ 亚基的整合素, 通过与 ECM 相互作用在心脏重塑中发挥关键作用。 $\beta 1$ 亚基作为 I 型和 III 型胶原蛋白的主要受体, 与 ECM 结合引起局部 FAK 酪氨酸磷酸化, 从而激活 FAK, 介导成纤维细胞迁移, 阻断整合素 β 能够抑制 FAK 的磷酸化, 下调 I 型胶原及 III 型胶原的表达, 从而改善心肌细胞纤维化^[67-68]。在病理状态下, 整合素加剧纤维化发展, 例如在肺纤维化中, 整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 与纤维连接蛋白结构中的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列 (arginine-glycine-aspartic acid sequence, RGD) 序列结合, 经与 TGF- β 作用后, 肺成纤维细胞中整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 的表达进一步增加, 并通过上调胶原蛋白、纤连蛋白及 TGF- β 自身表达, 形成正反馈环路, 加剧 ECM 沉积^[69]。由整合素结合引起的多种细胞反应与调节是活跃的

研究领域，也是介导基质硬度反应的潜在靶点。

2.2 Piezo1-YAP/TAZ 信号通路

纤维化微环境和成纤维细胞活化相互作用是纤维化的原因和结果。Piezo1 在纤维化进展中起关键作用，其能够调节细胞和 ECM 之间的相互作用，并在适应基质硬度变化时调节细胞的机械性能。Piezo1 作为一种转换器，将机械信号转换为细胞内化学信号，反过来又能够诱导各种细胞类型中的促纤维化表型变化，并促进 ECM 的过度沉积，过量的 ECM 沉积导致细胞周围基质硬度增加^[70]。通过在不同刚度的凝胶基底上培养人心房成纤维细胞，发现当基质硬度变大时，Piezo1 发生响应，同时诱导细胞刚度变大，形成一条正反馈回路。具体激活路径为 Piezo1 上调了下游分子 FAK 的表达，然后通过旁分泌的方式将 IL-6 传递给其他细胞，因此细胞得以适应周围机械环境，以此发生表型改变，分泌更多胶原和 ECM，进一步加重纤维化的病程^[71]。刚性 ECM 激活 Piezo1 通道并促进了钙离子内流，导致细胞骨架重组，随后，肌动蛋白细胞骨架内的张力增加促进 YAP 表达和核转位，最终将机械感应与核转录因子活性联系起来^[72]。基质硬度激活 YAP/TAZ 有助于成纤维细胞表型转化、胶原沉积增加和细胞增殖，通过增加前馈循环增强微环境硬化。YAP/TAZ 的激活还可促进糖酵解和谷氨酰胺代谢，为成纤维细胞增殖提供能量支持，同时通过招募巨噬细胞分泌单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、IL-6 等炎症因子，加剧局部炎症和 ECM 重塑^[73-74]。

2.3 NF-κB 信号通路

ECM 结构改变通过激活 Rho/ROCK 信号通路产生的机械张力，可显著促进核转录因子 NF-κB 的核转位，其易位效率与 ECM 硬度呈正相关^[75-76]。NF-κB 的激活不仅直接引发炎症反应，还通过调控 ECM 代谢酶和促纤维化因子形成自强化环路。NF-κB 通过双重途径破坏 ECM 稳态：一方面，其经典信号通路激活后，直接上调 MMPs 家族成员，如 MMP-9、MMP-13 的表达，加速 ECM 降解。如，在椎间盘纤维退变中，NF-κB 通过结合 MMP-13 启动子区的 NF-κB 结合位点，诱导其转录活性增强，导致 II 型胶原和蛋白聚糖的异常降解；另一方面，NF-κB 通过非经典途径与 TGF-β/Smad3 信号形成正反馈环路，间接促进 ECM 合成^[77]。具体而言，NF-κB 激活后上调 TGF-β1 表达，激活 Smad3 磷酸

化，激活的 Smad3 入核后，直接结合胶原蛋白基因及纤连蛋白的启动子，显著增加其转录活性^[78-79]。这种调节失衡不仅导致 ECM 总量增加，还因胶原纤维排列紊乱和交联异常，显著提升基质的机械硬度。

2.4 Rho/ROCK 信号通路

Rho/ROCK 信号通路作为调控细胞骨架重组与力学信号转导的核心机制，在纤维化进程中呈现复杂而关键的双重作用。该通路通过感知 ECM 硬度的动态变化，参与肌成纤维细胞分化、收缩及 ECM 重塑，同时与多条促纤维化信号通路交互作用，成为抗纤维化治疗的重要靶点。ROCK 作为 Rho 下游的关键效应分子，其活化依赖于 Rho GTP 酶的激活，而后者可通过整合素受体家族、钙黏着蛋白等跨膜受体感知机械应力。当 ECM 硬度增加时，机械应力通过整合素-FAK 复合体传递至细胞内，激活 Rho/ROCK 信号，触发肌动蛋白骨架重构。这种肌动蛋白骨架的重构导致精氨酸-脯氨酸-谷氨酸-亮氨酸结构域 (arginine-proline-glutamic acid-leucine, RPEL domain) 内的转录共激活因子从肌动蛋白复合物中释放，并易位至细胞核，在核内转录共激活因子与血清反应因子形成复合物，结合至 α-SMA 等促纤维化基因的启动子区，驱动其转录表达^[80]。Rho/ROCK 信号通路可介导多种器官的纤维化，有研究表明 RhoA 在活化的 HSCs 中表达，并且 Rho/ROCK 信号通路调控 HSCs 活化相关的细胞形态改变^[81-83]。抑制 Rho/ROCK 信号通路是治疗纤维化相关疾病的有效方法。纤维化相关主要基质分子及关键信号通路如图 1 所示。

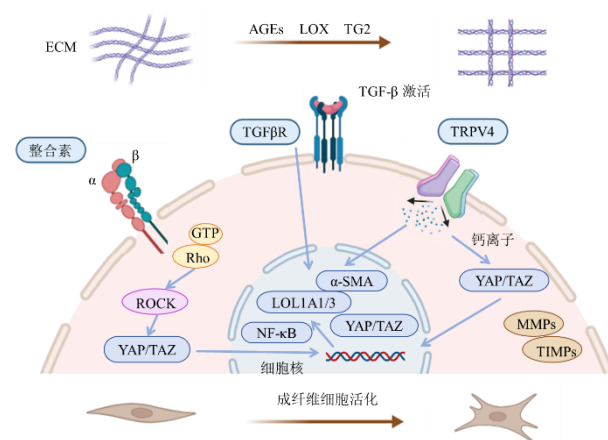


图 1 纤维化相关基质分子及信号通路 (采用 BioRender.com 制作)

Fig. 1 Matrix molecules and signals pathway involved in fibrosis (created with BioRender.com)

3 中药调控 ECM 的作用机制及信号转导通路

近年来,随着生物力学与组织工程学的发展,越来越多的研究聚焦于中药对细胞力学微环境的干预能力,尤其是在调控基质硬度及相关机械转导过程中所展现出的调节效应。研究表明,中药能够通过多个层面干预 ECM 动态平衡,如抑制胶原蛋白等基质成分的异常合成、促进其降解,重塑组织的力学性质;同时,还可通过调节 YAP/TAZ、Rho/ROCK 等典型机械转导通路,抑制成纤维细胞活化及其向肌成纤维细胞表型的转化,从而发挥抗纤维化作用等。这些发现不仅为中药治疗纤维化疾病提供了新的理论依据,也拓宽了中医药与现代生物力学交叉研究的视野。

3.1 抑制 ECM 沉积与重塑

在抑制 ECM 合成方面,中药活性成分木犀草素通过增加抗氧化基因如醌氧化还原酶-1 [NAD(P)H:quinone oxidoreductase-1, *NQO-1*]、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, *HO-1*) 的表达,降低炎症基因 *IL-6*、*IL-18* 的表达,从而下调 *COL1A1*、*COL3A1* 等基因的表达,降低纤维连接蛋白和胶原的沉积,改善肝纤维化模型中 ECM 的过度堆积^[84-85]; 芒柄花素在心脏纤维化模型中通过调节乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, *ALDH2*)、羟基酰基辅酶 A 脱氢酶 (hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, *HADH*) 和单胺氧化酶 B (monoamine oxidase B, *MAOB*) 等线粒体功能相关靶点,抑制 TGF- β 1 和 α -SMA 的表达,从而减少胶原和纤连蛋白的积累^[86]。姜黄素不仅通过抑制 TGF- β 信号减少胶原合成,还能上调 MMPs 的表达,促进 ECM 的降解,同时降低 TIMPs 的活性,从而恢复 MMPs/TIMPs 的平衡^[87]抗纤维化。

在调控 ECM 重塑的关键酶方面,中药活性成分可干预 LOX 和组织型转谷氨酰胺酶 2 (transglutaminase 2, *TG2*) 的活性,这两者在胶原交联和基质硬化中起核心作用。例如,雷公藤甲素能够抑制 MMPs/LOX/整合素介导的纤维化 ECM 重塑来减轻肺纤维化,通过降低细胞对基质硬度的机械敏感性,间接减少 LOX 介导的胶原交联^[88]; 槲皮素则能够抑制 *TG2* 表达,稳定平滑肌的表型减轻血管纤维化钙化^[89]。中药针对 AGEs 的积累及肌成纤维细胞活化的干预同样是抗纤维化治疗的重要环节,如黄芪甲苷、当归多糖等中药活性成分能够清除活性氧,阻断氧化应激诱导的 AGEs 形成,激活核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor

erythroid 2-related factor 2, *Nrf2*) /HO-1 信号传导通路,减轻炎症反应和胶原沉积^[90]。姜黄素则通过抑制醛糖还原酶活性及 HSC 的活化,降低 AGEs 介导的胶原交联程度,进而保护血管损伤以及抗肝纤维化^[91-92]。此外,槲皮素还能够通过抑制 NF- κ B 通路改善 AGEs 诱导的人牙龈成纤维细胞伤口愈合障碍和炎症^[93]。

3.2 调控力学感受器及其转导轴

在 ECM 变化引发的信号转导过程中,力学感受器如整合素、FAK、瞬时受体电位通道 (transient receptor potential, *TRP*) 等作为上游关键节点,感知并传递外界力学信号,调控细胞行为和基因表达。中药通过干预这些力学感受器,展现出抗纤维化的潜力。

整合素家族是介导细胞与 ECM 相互作用的主要受体,其激活可引发 FAK 的自磷酸化,启动下游信号级联反应,促进成纤维细胞活化和 ECM 重塑。研究表明,青蒿琥酯和丹参酮 II_A 可通过抑制 FAK 的磷酸化水平,调控整合素/FAK 信号通路,从而减轻肝纤维化进程^[94-95]。此外,板蓝根素也被发现能够干预整合素介导的信号传导,抑制细胞的迁移和增殖,发挥抗纤维化作用^[96]。*TRP* 通道特别是 *TRPV4* 和 *TRPC6*, 在细胞感知机械刺激中发挥重要作用。胡椒碱能够选择性地抑制 *TRPC6* 通道,阻断钙离子内流,降低 α -SMA、胶原 I 和波形蛋白的表达,从而减轻 TGF- β 1 诱导的人肾小管上皮细胞中的纤维化反应^[97], 木兰醇通过靶向 *TRPV4* 通道的 ankyrin 重复结构域,干扰其与磷脂酰肌醇 3 激酶 γ 的结合,阻断 *TRPV4* 的膜定位和通道活性,从而抑制肺纤维化的进程^[98]。桔梗皂苷 D 能够下调 *TRPC6* 的表达,减少肺成纤维细胞中的活性氧 (reactive oxygen species, *ROS*) 产生,从而减轻肺组织的纤维化程度^[99]。

此外, *Piezo1* 通道作为新近发现的机械门控阳离子通道,也在中药抗纤维化机制中引起关注。例如,有研究报道槲皮素能够抑制 *Piezo1* 通道介导的钙离子内流,减轻机械刺激引起的血管内皮细胞损伤与炎症反应^[100]; 部分研究提示其可能通过干预 *Piezo1* 相关的下游信号通路,如 NF- κ B 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3, *NLRP3*) 炎症轴,发挥抗炎效应^[101]。尽管目前尚缺乏直接证据表明槲皮素在纤维化模型中通过调节 *Piezo1* 通路发挥作用,但其在心血管与肺组织中的研究为其潜在的

跨器官抗机械应激作用提供了理论基础,值得在纤维化研究中进一步探索;此外,有研究发现紫草酸通过调节 Piezo1 介导的氧化应激和炎症来限制肝纤维化的进展^[102]。目前关于中药调控 Piezo1 通道的研究仍处于起步阶段,尚需更多的实验和临床研究来验证其疗效和安全性。未来,深入探讨中药与 Piezo1 通道的相互作用机制,有望为肝纤维化的治疗提供更加有效的策略。

3.3 影响信号转导与 ECM 力学属性

在信号传导层面,中药活性成分通过调节细胞骨架重组和收缩力影响纤维化进程。中药通过靶向包括机械信号在内的多种信号通路发挥抗纤维化作用,其机制涉及对细胞感知和响应力学信号能力的调控,尤其通过干预 TGF- β 1、YAP/TAZ 及 Rho/ROCK 等关键机械转导通路,抑制成纤维细胞活化和 ECM 异常重塑。例如,三七总皂苷通过抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路,减少星状细胞分泌 ECM 的聚集,抑制肝纤维化的进程^[103]。黄芪甲苷通过持续抑制纤维化的发展和调节 Smad3 和 Nr2f2/HO-1 通路来抑制肝细胞癌^[104]。雷公藤红素通过抑制 YAP/TAZ 的核定位,阻断机械信号驱动的成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,显著减轻系统性硬化病的皮肤纤维化^[105]。水蛭素通过抑制 RhoA 的活性,减少 ROCK 介导的肌球蛋白轻链磷酸化,从而降低肌成纤维细胞的收缩力,降低 α -SMA 表达和细胞张力,改善肾脏组织纤维化和病变^[106-108]。川芎嗪则通过下调 RhoA/ROCK 通路,抑制心脏成纤维细胞的迁移和胶原分泌,阻断心肌纤维化的进展^[109]。

中药活性成分靶向 ECM 及转导信号通路抗纤维化作用机制见表 1。

4 中药复方的多通路调控优势

中药复方作为中医药治疗纤维化疾病的核心形式,具有“多组分、多靶点、多机制”的天然优势。近年来,多项研究表明,复方中药不仅可干预炎症、氧化应激等经典通路,更可协同调控力敏感受体、信号轴与 ECM 代谢通路等多级结构,系统性干预纤维化进程。例如,鳖甲煎丸中所含多种中药鳖甲、知母、牡丹皮等可同时抑制整合素-FAK 与 YAP/TAZ 通路,减少力学信号向细胞核的传递,并通过调控 RhoA/ROCK 轴降低细胞张力,干预肌动蛋白骨架重构,从而阻断 HSC 活化^[125-126]。扶正化瘀胶囊则通过整合素-细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路调

控肝星状细胞的力学响应,减少胶原交联并改善肝脏硬度^[127-128]。独一味则被证实可下调 α -SMA 与纤维连接蛋白的表达,减轻肝组织 ECM 沉积与细胞黏附力传导,提示其在调节细胞-ECM 力学互作中的潜力^[129]。除力学信号轴调控外,复方中药亦通过调控 ECM 合成与降解动态维持 ECM 稳态,例如,安络化纤丸可显著下调 TIMP-1/2 表达,从而解除其对 MMPs 的抑制,促进 ECM 降解与重构,缓解肝纤维化进程^[130];而复方苦参注射液则通过促进 Smad7-TGF β R1 互作,抑制 Smad2/3 信号轴活化,减少肝星状细胞活化,抑制 ECM 的过度沉积^[131]。部分复方还表现出“经典-机械通路交叉调控”的特征,如茵陈蒿汤不仅可调控 TGF- β 1/Smad 信号,还可干预 ERK 通路,从而同时影响 ECM 合成与力学信号放大过程,在抗肝纤维化方面展现出良好应用前景^[132]。此外,一些中药复方如茵芪三黄解毒汤、复方制剂黄葵胶囊从力学生物学角度出发,通过调控 ECM 硬度和抑制 EMT 等机制发挥抗肝纤维化及肾纤维化作用^[8,133]。综上,复方中药的显著优势在于其多层次协同调控能力,以上多靶点协同效应不仅增强了抗纤维化疗效,还减少了单一通路抑制可能引发的代偿性信号激活。中药复方靶向 ECM 及转导信号通路的抗纤维化研究见表 2。

5 中药靶向 ECM 调控的挑战与展望

靶向调控 ECM 的改变为中药调控脏器纤维化提供了新的治疗思路。综上,许多中药活性成分或中药复方能够通过直接调节 ECM 的合成和降解、抑制过度纤维化反应,从而减缓或逆转脏器纤维化的发生;此外,也可通过中断细胞-基质信号转导包括 YAP/TAZ 信号通路、Rho/ROCK 信号通路等限制纤维化进展。

尽管近年来关于 ECM 在纤维化中的作用逐渐受到重视,但整体研究仍处于早期阶段,存在多个待突破的关键环节。首先,关于中药活性成分如何具体调控 ECM 的分子机制仍不明确。目前大多数研究停留在整体观察与初步机制探讨的层面,缺乏系统性和深度,尚未形成标准的研究模型和评价体系。不同中药活性成分可能通过多靶点、多途径协同作用于 ECM 代谢与细胞机械感知过程,但具体的靶点谱和信号网络仍需进一步解析。其次,目前关于中药调控细胞-基质机械转导信号的研究数量较少,虽然已有部分研究提示某些中药活性成分能够干预 YAP/TAZ、Rho/ROCK 等关键信号通

表 1 中药活性成分靶向 ECM 及转导信号通路抗纤维化作用机制

Table 1 Mechanism of anti-fibrotic effects of active compounds from traditional Chinese medicine by targeting ECM and transduction signaling pathways

种类	名称	来源	靶向调控机制	参考文献
蒽醌类	大黄素	大黄	调控 TGF-β1/Smad 通路抗纤维化	110
多酚类	芒柄花素	黄芪根部、葛根、鸡血藤	抑制 TGF-β1 诱导的心脏纤维化	86
	姜黄素	姜黄	调控 MMPs/TIMPs 的平衡抗肝纤维化	87
多糖类	丹酚酸 B	丹参	靶向 ECM 蛋白 1 轴；减轻 ECM 沉积	111
	黄芪多糖	黄芪	抑制 NF-κB 信号通路；阻止肺纤维化 EMT	112
	枸杞多糖	枸杞	抑制 TGF-β1 诱导的心肌成纤维细胞活化	113
黄酮类	木犀草素	多种植物	抑制 TGF-β1 诱导的肝纤维化	84-85
	槲皮素	广泛存在于植物中	抑制 NF-κB 通路改善 AGEs 诱导的人牙龈成纤维细胞活化	93
	淫羊藿次苷 II	淫羊藿	调控 MMPs/TIMPs 的平衡抗自发性高血压心肌纤维化	114
	桔梗素 D	桔梗	下调成纤维细胞 TRPC6 蛋白表达抗肺纤维化	115
	总黄酮	蒙古山萝卜	通过与 ECM 受体相互作用抗肝纤维化	116
	紫草酸	紫草	调节 Piezo1 介导的氧化应激和炎症限制肝纤维化	102
	川芎嗪	川芎	调控 RhoA/ROCK 通路；抑制心脏成纤维细胞的迁移和胶原分泌	109
	板蓝根素	板蓝根	干预整合素介导的信号传导；抑制细胞的迁移和增殖	96
	胡椒碱	黑胡椒；长胡椒	抑制 TRPC6 通道；阻断钙离子内流	97
	小檗碱	黄连；黄柏	诱导心脏成纤维细胞增殖和凋亡；调控 MMPs/TIMPs 的平衡抗肝纤维化；抑制 NF-κB 和 MCP-1 的表达；改善肾脏 EMT；调控 MMPs/TIMPs 的平衡；抑制 TGF-β1/Smad 通路抗肺纤维化	117-120
萜类	雷公藤甲素	雷公藤	调控 MMPs/LOX/整合素介导的 ECM 减轻肺纤维化	88
	雷公藤红素	雷公藤	调控 YAP/TAZ 核定位；阻断成纤维细胞向肌成纤维细胞分化；改善皮肤纤维化	105
	青蒿琥酯	青蒿	调控 ROCK1/ATF3 轴抗肝纤维化	121
	茯苓酸	茯苓	抑制 TGF-β/Smad 信号通路抗肾纤维化	122
	丹参酮 II _A	丹参	抑制 FAK 的磷酸化水平；调整合素/FAK 信号通路减轻肝纤维化	95
	丹参酮	丹参	调控 MMPs/TIMPs 的平衡抗肝纤维化	123
	木兰醇	厚朴	阻断 TRPV4 的膜定位和通道活性；抑制肺纤维化	98
皂苷类	黄芪甲苷	黄芪	抑制 TGF-β1/Smad3 通路抗肝纤维化	90
	薯蓣皂苷	山药	抑制 TGF-β1/Smad 通路抗肺纤维化	124
	桔梗皂苷 D	桔梗	下调 TRPC6 的表达；减轻肺组织纤维化	99
总提物/混合物	三七总皂苷	三七	调控 TGF-β1/Smad 通路抗肝纤维化	103
	ECC-JHF II	金水环仙方	降低肺纤维化组织胶原交联程度；改善基质硬度	11

路，但对上游感知机械力变化的机制、不同细胞类型对中药干预响应的差异性问题了解尚浅，限制了中药干预脏器纤维化中机械信号调控的精准应用。再次，目前对纤维化不同阶段 ECM 结构、硬度等变化特征的动态监测手段仍不成熟，多数研究依赖终点指标评估，缺乏实时、定量的力学评估工具，未来需要结合新型生物材料技术、成像技术与微环境建模技术，开发适用于动物模型及临床样本

表 2 中药复方靶向 ECM 及转导信号通路抗纤维化研究
Table 2 Anti-fibrotic effects of traditional Chinese medicine formulas by targeting ECM and transduction signaling pathways

名称	靶向调控机制	参考文献
安络化纤丸	抑制 TIMP-1/2 表达, 促进 ECM 降解抗肝纤维化	130
鳖甲煎丸	抑制整合素-FAK 和 YAP/TAZ 通路, 并通过调节 RhoA/ROCK 信号降低细胞张力, 多维度阻断机械信号传导抗肝纤维化	125-126
独一味	调节纤维连接蛋白、 α -SMA 水平, 抑制肝脏 ECM 沉积	129
复方鳖甲软肝片	调控 MMPs/TIMPs 的平衡, 促进胶原降解, 下调 ECM 硬度抗肝纤维化	9
扶正化瘀胶囊	调控整合素-ERK 通路调控肝星状细胞的力学响应, 减少胶原交联改善肝脏硬度	127-128
黄葵胶囊	抑制 TRPC6 通道的活性, 减少钙离子内流, 阻断 EMT 转化过程, 减轻肾组织的纤维化	133
金水缓纤方	抑制成纤维细胞活化抗肺纤维化	134
六味五灵片	升高 MMP-13 的表达, 增强 ECM 的降解抗肝纤维化	135
柔肝方	调节纤维化蛋白表达抗肝纤维化	136-137
疏肝化瘀散	降低 MMP-2 的表达, 增强 ECM 的降解抗肝纤维化	138
茵陈蒿汤	调节 TGF- β 1/Smad/ERK 信号抗肝纤维化	132
茵芪三黄解毒汤	调控 ECM 硬度、抑制 EMT 抗肝纤维化	8

的高灵敏度硬度检测平台, 以更好评估中药治疗效应。此外, 大部分现有研究集中在体外实验或小动物模型, 缺少临床转化数据支持, 如何将中药调控 ECM 的发现与实际纤维化疾病患者的治疗需求对接, 建立从基础研究到临床应用的有效桥梁, 是实现中药抗纤维化治疗突破的关键。

未来中药靶向 ECM 硬度与机械信号的研究, 应围绕以下几个核心方向深化: (1) 精准力学调控模型的建立: 发展具备器官特异力学属性的体外模型, 如动态剪切平台、可调刚度水凝胶、应力响应类器官系统, 用于模拟纤维化微环境中力-药物-细胞的真实交互, 配合高分辨率活体成像及原位力学测量, 实现中药干预效果的精准评估; (2) 中药活性成分-靶点-通路三维谱系解析: 通过空间转录组、单细胞测序、蛋白质互作组等技术, 描绘中药复方调控 ECM 相关通路的空间分布、细胞类型特异性及动态转化过程, 从而挖掘其关键枢纽靶点与网络效应路径; (3) 与人工智能、计算模拟融合: 结合自然语言处理、图神经网络与分子模拟, 建立中药活性成分-靶点-力学特征-病理状态间的交互预测模型, 形成“成分-结构-力学-功能”一体化评价体系, 为中药筛选与精准干预策略提供决策支持; (4) 推进多学科交叉研究: 构建基于患者来源组织切片、类器官和免疫共培养的动态评价系统, 实现中药抗纤维化作用的“从组织层到器官水平”的验证; 同时推动与材料、生物工程、系统药理等学科交叉合作, 助力实现从基础机制到临床个体化用药的精

准研究; (5) 发展具有中医药特色的中药力学干预理论体系: 融合传统“补虚泻实”“活血化瘀”等经典理论与现代力学-分子机制, 探索中医药在多器官纤维化病理中的共性调控模式与优势人群窗口。综上, 靶向 ECM 调控为中药防治脏器纤维化开辟了新的研究方向, 但要真正实现临床应用价值, 仍需在机制阐明、方法创新、转化研究等多个方面持续深入探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Hao M, Han X, Yao Z H, *et al.* The pathogenesis of organ fibrosis: Focus on necroptosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(22): 2862-2879.

[2] Zhong Y, Wei B, Wang W B, *et al.* Single-cell RNA-sequencing identifies bone marrow-derived progenitor cells as a main source of extracellular matrix-producing cells across multiple organ-based fibrotic diseases [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(13): 5027-5042.

[3] Lampi M C, Reinhart-King C A. Targeting extracellular matrix stiffness to attenuate disease: From molecular mechanisms to clinical trials [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422): eaao0475.

[4] Mitten E K, Baffy G. Mechanotransduction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1642-1656.

[5] Wang H B, You Q, Kang B, *et al.* Pulling the rug out from under: Biomechanical microenvironment remodeling for induction of hepatic stellate cell quiescence [J]. *Adv Mater*,

- 2024, 36(49): e2406590.
- [6] Tian M Q, Zhang L, Zhang M, *et al.* JLP/Foxk1/N-cadherin axis fosters a partial epithelial-mesenchymal transition state in epithelial tubular cells [J]. *iScience*, 2023, 26(4): 106396.
 - [7] 孙雪, 梅峰. TGF- β /Smad 信号通路诱导肾上皮细胞间充质转化机制的研究进展 [J]. *山东医药*, 2017, 57(30): 102-104.
 - [8] 王宁, 吕文良, 武庆娟. 茵芪三黄解毒汤对肝纤维化模型小鼠肝脏硬度及上皮间质转化的影响 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(17): 1792-1798.
 - [9] 赵景民, 周光德, 李文淑, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化机制的实验研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2004(7): 560-562.
 - [10] 张雪萍, 尚小飞, 李秀惠. 肝纤维化的中西医结合诊治进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(2): 284-289.
 - [11] Li K C, Liu H, Li M Y, *et al.* Mechanistic insights into the treatment of pulmonary fibrosis with bioactive components from traditional Chinese medicine via matrix stiffness-mediated EMT [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156266.
 - [12] Vogel V. Unraveling the mechanobiology of extracellular matrix [J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 353-387.
 - [13] Sutherland T E, Dyer D P, Allen J E. The extracellular matrix and the immune system: A mutually dependent relationship [J]. *Science*, 2023, 379(6633): eabp8964.
 - [14] Younesi F S, Miller A E, Barker T H, *et al.* Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(8): 617-638.
 - [15] 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.
 - [16] Selvarajah B, Azuelos I, Anastasiou D, *et al.* Fibrometabolism-An emerging therapeutic frontier in pulmonary fibrosis [J]. *Sci Signal*, 2021, 14(697): eaay1027.
 - [17] Hinz B, Phan S H, Thannickal V J, *et al.* The myofibroblast: One function, multiple origins [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(6): 1807-1816.
 - [18] Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, *et al.* Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts [J]. *J Cell Biol*, 1993, 122(1): 103-111.
 - [19] Liu L W, Yu H S, Zhao H, *et al.* Matrix-transmitted paratensile signaling enables myofibroblast-fibroblast cross talk in fibrosis expansion [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(20): 10832-10838.
 - [20] Shinde A V, Humeres C, Frangogiannis N G. The role of α -smooth muscle actin in fibroblast-mediated matrix contraction and remodeling [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(1): 298-309.
 - [21] Li C W, Lau Y T, Lam K L, *et al.* Mechanically induced formation and maturation of 3D-matrix adhesions (3DMAs) in human mesenchymal stem cells [J]. *Biomaterials*, 2020, 258: 120292.
 - [22] Wipff P J, Rifkin D B, Meister J J, *et al.* Myofibroblast contraction activates latent TGF-beta1 from the extracellular matrix [J]. *J Cell Biol*, 2007, 179(6): 1311-1323.
 - [23] Naba A, Clauser K R, Ding H M, *et al.* The extracellular matrix: Tools and insights for the “omics” era [J]. *Matrix Biol*, 2016, 49: 10-24.
 - [24] Kohn J C, Lampi M C, Reinhart-King C A. Age-related vascular stiffening: Causes and consequences [J]. *Front Genet*, 2015, 6: 112.
 - [25] Liu J, Jin Z D, Wang X L, *et al.* RAGE pathways play an important role in regulation of organ fibrosis [J]. *Life Sci*, 2023, 323: 121713.
 - [26] Lyu C, Kong W Y, Liu Z Q, *et al.* Advanced glycation end-products as mediators of the aberrant crosslinking of extracellular matrix in scarred liver tissue [J]. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7(11): 1437-1454.
 - [27] Shen C Y, Lu C H, Wu C H, *et al.* The development of Maillard reaction, and advanced glycation end product (AGE)-receptor for AGE (RAGE) signaling inhibitors as novel therapeutic strategies for patients with AGE-related diseases [J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5591.
 - [28] Pehrsson M, Mortensen J H, Manon-Jensen T, *et al.* Enzymatic cross-linking of collagens in organ fibrosis-resolution and assessment [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2021, 21(10): 1049-1064.
 - [29] 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.
 - [30] Liu L W, You Z F, Yu H S, *et al.* Mechanotransduction-modulated fibrotic microniches reveal the contribution of angiogenesis in liver fibrosis [J]. *Nat Mater*, 2017, 16(12): 1252-1261.
 - [31] Zhou M Z, Zhang Y Y, Shi L, *et al.* Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions-A review [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107282.
 - [32] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end

- products and diabetes mellitus: Mechanisms and perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 542.
- [33] Kagan H M, Trackman P C. Properties and function of lysyl oxidase [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1991, 5(3): 206-210.
- [34] Cox T R, Gartland A, Erler J T. Lysyl oxidase, a targetable secreted molecule involved in cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 188-192.
- [35] Smith-Mungo L I, Kagan H M. Lysyl oxidase: Properties, regulation and multiple functions in biology [J]. *Matrix Biol*, 1998, 16(7): 387-398.
- [36] Wang Y J, Chen Y F, Yang F J, *et al.* miR-4465-modified mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles inhibit liver fibrosis development via targeting LOXL2 expression [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(7): 594-604.
- [37] Perepelyuk M, Terajima M, Wang A Y, *et al.* Hepatic stellate cells and portal fibroblasts are the major cellular sources of collagens and lysyl oxidases in normal liver and early after injury [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(6): G605-G614.
- [38] Wong C C, Tse A P, Huang Y P, *et al.* Lysyl oxidase-like 2 is critical to tumor microenvironment and metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2014, 60(5): 1645-1658.
- [39] Chen L J, Li S F, Li W D. LOX/LOXL in pulmonary fibrosis: Potential therapeutic targets [J]. *J Drug Target*, 2019, 27(7): 790-796.
- [40] Aumiller V, Strobel B, Romeike M, *et al.* Comparative analysis of lysyl oxidase (like) family members in pulmonary fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 149.
- [41] Zhang M Y, Zhang B W, Wang X H, *et al.* LncRNA CFAR promotes cardiac fibrosis via the miR-449a-5p/LOXL3/mTOR axis [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(4): 783-799.
- [42] Bonanni A, Vinci R, d'Aiello A, *et al.* Targeting collagen pathways as an HFpEF therapeutic strategy [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 5862.
- [43] Vallet S D, Ricard-Blum S. Lysyl oxidases: From enzyme activity to extracellular matrix cross-links [J]. *Essays Biochem*, 2019, 63(3): 349-364.
- [44] Cheng T, Liu Q B, Zhang R, *et al.* Lysyl oxidase promotes bleomycin-induced lung fibrosis through modulating inflammation [J]. *J Mol Cell Biol*, 2014, 6(6): 506-515.
- [45] Wang Y L, Jiao L K, Qiang C X, *et al.* The role of matrix metalloproteinase 9 in fibrosis diseases and its molecular mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116116.
- [46] 黄倩, 杨燕, 曾锐, 姚孟林, 孙琴. 基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶水解酶对肝纤维化的调控及相关治疗药物研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(6): 1420-1425.
- [47] Zhao H, Dong Y T, Tian X R, *et al.* Matrix metalloproteinases contribute to kidney fibrosis in chronic kidney diseases [J]. *World J Nephrol*, 2013, 2(3): 84-89.
- [48] Fingleton B. MMPs as therapeutic targets: Still a viable option? [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19(1): 61-68.
- [49] Zhao P, Sun T, Lyu C, *et al.* Cell mediated ECM-degradation as an emerging tool for anti-fibrotic strategy [J]. *Cell Regen*, 2023, 12(1): 29.
- [50] Lee C J, Jang T Y, Jeon S E, *et al.* The dysadherin/MMP9 axis modifies the extracellular matrix to accelerate colorectal cancer progression [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 10422.
- [51] Karakioulaki M, Papakonstantinou E, Stolz D. Extracellular matrix remodelling in COPD [J]. *Eur Respir Rev*, 2020, 29(158): 190124.
- [52] Jia X H, Lin W F, Wang W. Regulation of chromatin organization during animal regeneration [J]. *Cell Regen*, 2023, 12(1): 19.
- [53] Sugimoto W, Itoh K, Hirata H, *et al.* MMP24 as a target of YAP is a potential prognostic factor in cancer patients [J]. *Bioengineering*, 2020, 7(1): 18.
- [54] Massagué J, Sheppard D. TGF- β signaling in health and disease [J]. *Cell*, 2023, 186(19): 4007-4037.
- [55] Shi L, Dong N, Fang X C, *et al.* Regulatory mechanisms of TGF- β 1-induced fibrogenesis of human alveolar epithelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(11): 2183-2193.
- [56] 韩道宁, 苏秀兰. TGF- β /Smad 信号通路在肝纤维化中的研究进展 [J]. *生物医学转化*, 2021, 2(3): 49-56.
- [57] 唐露, 司晶, 徐寒梅. 肾纤维化相关信号通路研究进展 [J]. *药学进展*, 2021, 45(7): 532-538.
- [58] Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis N G. TGF- β signaling in fibrosis [J]. *Growth Factors*, 2011, 29(5): 196-202.
- [59] Edwards D R, Murphy G, Reynolds J J, *et al.* Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor [J]. *EMBO J*, 1987, 6(7): 1899-1904.
- [60] 林海燕, 王红梅, 祝诚. 转化生长因子- β 对基质金属蛋白酶及其组织抑制因子调控的研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2003, 30(1): 7-12.
- [61] Ungefroren H, Marquardt J U. Dynamic allostery: A novel mechanism regulating autocrine and paracrine TGF- β signalling [J]. *Signal Transduct Target Ther*,

- 2025, 10(1): 3.
- [62] Yeh C F, Chou C, Yang K C. Mechanotransduction in fibrosis: Mechanisms and treatment targets [J]. *Curr Top Membr*, 2021, 87: 279-314.
- [63] Clark E A, Brugge J S. Integrins and signal transduction pathways: The Road taken [J]. *Science*, 1995, 268(5208): 233-239.
- [64] Wells R G. The role of matrix stiffness in regulating cell behavior [J]. *Hepatology*, 2008, 47(4): 1394-1400.
- [65] 郑韞哲, 黄梦汶, 陈剑峰. 整合素的活性调控及其功能 [J]. 生命的化学, 2023, 43(7): 967-974.
- [66] Sun Z Q, Costell M, Fässler R. Integrin activation by talin, kindlin and mechanical forces [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 25-31.
- [67] Zhao X K, Cheng Y J, Cheng M L, *et al.* Focal adhesion kinase regulates fibroblast migration via integrin beta-1 and plays a central role in fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19276.
- [68] 林传钦, 翟秀丽, 邓托. 整合素 $\beta 1$ -黏附斑激酶在心肌纤维化中的作用及机制 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(15): 5-10.
- [69] 吴浩, 张月娥, 许祖德, 等. 实验性肺纤维化大鼠肺组织整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 和转化生长因子- β 的表达 [J]. 中华病理学杂志, 1999, 6: 26-30.
- [70] Jiang Y F, Zhang H Y, Wang J, *et al.* Targeting extracellular matrix stiffness and mechanotransducers to improve cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 34.
- [71] Emig R, Knodt W, Krussig M J, *et al.* Piezo1 channels contribute to the regulation of human atrial fibroblast mechanical properties and matrix stiffness sensing [J]. *Cells*, 2021, 10(3): 663.
- [72] Panciera T, Azzolin L, Cordenonsi M, *et al.* Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(12): 758-770.
- [73] Cai X M, Wang K C, Meng Z P. Mechanoregulation of YAP and TAZ in cellular homeostasis and disease progression [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 673599.
- [74] Liang M, Yu M, Xia R H, *et al.* Yap/taz deletion in gli⁺ cell-derived myofibroblasts attenuates fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(11): 3278-3290.
- [75] Ishihara S, Yasuda M, Harada I, *et al.* Substrate stiffness regulates temporary NF- κ B activation via actomyosin contractions [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(19): 2916-2927.
- [76] Sero J E, Sailem H Z, Ardy R C, *et al.* Cell shape and the microenvironment regulate nuclear translocation of NF- κ B in breast epithelial and tumor cells [J]. *Mol Syst Biol*, 2015, 11(3): 790.
- [77] Luo K X. Signaling cross talk between TGF- β /smad and other signaling pathways [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(1): a022137.
- [78] 范文艳, 郝君玉, 陈虹秀, 等. 肝纤维化相关信号通路及中药活性成分靶向调节作用机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(11): 2599-2605.
- [79] 赵静, 成军. 肝纤维化发生信号通路的研究进展 [J]. 中华肝脏病杂志 [J]. 2019, 27(6): 403-406.
- [80] Esnault C, Stewart A, Gualdrini F, *et al.* Rho-actin signaling to the MRTF coactivators dominates the immediate transcriptional response to serum in fibroblasts [J]. *Genes Dev*, 2014, 28(9): 943-958.
- [81] 辛鹏飞, 高雪, 康富贵, 等. Rho/ROCK 信号通路调控肝星状细胞活化的研究进展 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2021, 33(1): 61-65.
- [82] 谢发江, 邓莉, 李燕, 等. 柚皮素下调 RhoA/ROCK 信号通路改善糖尿病小鼠心肌纤维化机制探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(6): 671-677.
- [83] 洪金妮, 安海燕. RhoA 在肝纤维化中的作用机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(8): 639-641.
- [84] Nazaruk J, Galicka A. The influence of selected flavonoids from the leaves of *Cirsium palustre* (L.) Scop. on collagen expression in human skin fibroblasts [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(9): 1399-1405.
- [85] Ge J M, Chen W S, Li M Y, *et al.* To elucidate the bioactive components of *Lamiophlomis herba* in the treatment of liver fibrosis via plasma pharmacochimistry and network pharmacology [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 246: 116204.
- [86] Qian L, Xu H, Yuan R Q, *et al.* Formononetin ameliorates isoproterenol induced cardiac fibrosis through improving mitochondrial dysfunction [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116000.
- [87] Kong D S, Zhang Z L, Chen L P, *et al.* Curcumin blunts epithelial-mesenchymal transition of hepatocytes to alleviate hepatic fibrosis through regulating oxidative stress and autophagy [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101600.
- [88] 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.
- [89] Beazley K E, Banyard D, Lima F, *et al.* Transglutaminase inhibitors attenuate vascular calcification in a preclinical model [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(1): 43-51.
- [90] Zhang Q, Liu J, Duan H, *et al.* Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress [J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 43-63.

- [91] Ahmed O A A, El-Bassossy H M, Azhar A S, *et al.* Interference with AGEs formation and AGEs-induced vascular injury mediates curcumin vascular protection in metabolic syndrome [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 315.
- [92] Lin J G, Tang Y C, Kang Q H, *et al.* Curcumin eliminates the inhibitory effect of advanced glycation end-products (AGEs) on gene expression of AGE receptor-1 in hepatic stellate cells *in vitro* [J]. *Lab Invest*, 2012, 92(6): 827-841.
- [93] Huang C Y, Ng M Y, Lin T C, *et al.* Quercetin ameliorates advanced glycation end product-induced wound healing impairment and inflammaging in human gingival fibroblasts [J]. *J Dent Sci*, 2024, 19(1): 268-275.
- [94] Lv J, Bai R D, Wang L, *et al.* Artesunate may inhibit liver fibrosis via the FAK/Akt/ β -catenin pathway in LX-2 cells [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018, 19(1): 64.
- [95] Duval F, Moreno-Cuevas J E, González-Garza M T, *et al.* Liver fibrosis and protection mechanisms action of medicinal plants targeting apoptosis of hepatocytes and hepatic stellate cells [J]. *Adv Pharmacol Sci*, 2014, 2014: 373295.
- [96] Chen F Y, Zhong Z F, Zhang C, *et al.* Potential focal adhesion kinase inhibitors in management of cancer: Therapeutic opportunities from herbal medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13334.
- [97] Zhou L, Wu K H, Gao Y X, *et al.* Piperlonguminine attenuates renal fibrosis by inhibiting TRPC6 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116561.
- [98] Niu L, Lu Y J, Zu X W, *et al.* Magnolol alleviates pulmonary fibrosis in chronic obstructive pulmonary disease by targeting transient receptor potential vanilloid 4-ankyrin repeat domain [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(9): 4282-4297.
- [99] 梁梓琛. 桔梗素 D 通过下调成纤维细胞 TRPC6 表达改善肺纤维化 [D]. 广州: 南方医科大学, 2024.
- [100] Wang Y M, Chu T J, Wan R T, *et al.* Quercetin ameliorates atherosclerosis by inhibiting inflammation of vascular endothelial cells via Piezo1 channels [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155865.
- [101] Zhang H X, Li Y Y, Liu Z J, *et al.* Quercetin effectively improves LPS-induced intestinal inflammation, pyroptosis, and disruption of the barrier function through the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Food Nutr Res*, 2022, 66: 66.
- [102] Luo S F, Yang B, Xu H L, *et al.* Lithospermic acid improves liver fibrosis through Piezo1-mediated oxidative stress and inflammation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 134: 155974.
- [103] 唐舒高, 刘文兰. 中医药治疗肝纤维化的研究进展 [J]. 中国现代医生. 2023, 61(18): 123-126.
- [104] Zhang C, Li L L, Hou S, *et al.* Astragaloside IV inhibits hepatocellular carcinoma by continually suppressing the development of fibrosis and regulating pSmad3C/3L and Nrf2/HO-1 pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114350.
- [105] Chitturi P, Xu S W, Ahmed Abdi B, *et al.* Tripterygium wilfordii derivative celastrol, a YAP inhibitor, has antifibrotic effects in systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(9): 1191-1204.
- [106] 漆秀洁, 李静, 谭利平, 等. Rho/Rock 信号通路和肺纤维化相关性的研究进展 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2016, 36(10): 1533-1536.
- [107] Cavin S, Maric D, Diviani D. A-kinase anchoring protein-Lbc promotes pro-fibrotic signaling in cardiac fibroblasts [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(2): 335-345.
- [108] 陈影, 刘玲玉, 刘浩飞, 等. 中药调控 RhoA 信号通路防治糖尿病肾病研究进展 [J]. 中医学报, 2024, 39(3): 547-554.
- [109] 郭娜, 薛子卓, 张燕欣, 等. 中药益气类制剂改善心肌纤维化的药理作用及机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(2): 273-284.
- [110] 杨春昆, 潘清泉, 罗传超, 等. 大黄素抑制纤维化的机制综述 [J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(6): 1266-1272.
- [111] Fu Y D, Zhou X X, Wang L, *et al.* Salvianolic acid B attenuates liver fibrosis by targeting Ecml and inhibiting hepatocyte ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2024, 69: 103029.
- [112] 朱雨晴, 韩彦琪, 韩梁, 等. 中药通过抑制上皮间充质转化缓解肺纤维化的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2559-2570.
- [113] 马治华, 牛丕莲, 许惺博, 等. 枸杞多糖抑制 TGF- β 1 诱导的心肌成纤维细胞活化作用机制 [J]. 食品科学, 2022, 43(19): 144-150.
- [114] 付舒, 李叶丽, 吴雨婷, 等. 淫羊藿次苷 II 通过调节 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的表达抗自发性高血压大鼠心肌纤维化 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(9): 1253-1257.
- [115] 梁梓琛, 余常辉, 梁世秀, 等. 桔梗素 D 通过下调成纤维细胞 TRPC6 表达改善小鼠肺纤维化 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(1): 60-69.
- [116] 郭晓玲, 贾战生, 张静. 中药逆转肝纤维化的分子机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(1): 170-175.
- [117] Ai F, Chen M H, Yu B, *et al.* Berberine regulates proliferation, collagen synthesis and cytokine secretion of cardiac fibroblasts via AMPK-mTOR-p70S6K signaling pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 12509-12516.

- [118] Wang Y C, Zhao Z, Yan Y, *et al.* Demethyleneberberine protects against hepatic fibrosis in mice by modulating NF- κ B signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1036.
- [119] 马泽军, 胡绍兰, 王珊珊, 等. 小檗碱对糖尿病大鼠肾小管间质病变的作用及可能机制 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(38): 3072-3077.
- [120] Li L, Li Q H, Wei L, *et al.* Dexamethasone combined with berberine is an effective therapy for bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 2385-2392.
- [121] Wang Y Q, Li Y J, Qiu Y L, *et al.* Artesunate induces ferroptosis in hepatic stellate cells and alleviates liver fibrosis via the ROCK1/ATF3 axis [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(1): 36-51.
- [122] Miao H, Wu X Q, Zhang D D, *et al.* Deciphering the cellular mechanisms underlying fibrosis-associated diseases and therapeutic avenues [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105316.
- [123] 徐晨光, 闫洁, 陈蓝羽, 等. 丹参有效成分抗肝纤维化作用机制的研究进展 [J]. 环球中医药, 2013, 6(4): 305-308.
- [124] Dinesh Babu V, Suresh Kumar A, Sudhandiran G. Diosgenin inhibits TGF- β 1/Smad signaling and regulates epithelial mesenchymal transition in experimental pulmonary fibrosis [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2022, 45(3): 1264-1275.
- [125] 伍梦思, 刘华, 谭年花, 等. 鳖甲煎丸调控 EGFR/MAPK/ERK 通路对 MHCC-97H 肝癌细胞的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(3): 394-406.
- [126] 孙悦, 刘莹, 王磊, 等. 鳖甲煎丸抗肝纤维化作用机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 522-529.
- [127] Zhou X X, Fu Y D, Chen J M, *et al.* Progress in clinical and basic research of Fuzheng Huayu Formula for the treatment of liver fibrosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 118018.
- [128] Qi J S, Ping D B, Sun X, *et al.* A herbal product inhibits carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by suppressing the epidermal growth factor receptor signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116419.
- [129] Chen J Z, Ge J M, Chen W S, *et al.* UPLC-Q-TOF-MS based investigation into the bioactive compounds and molecular mechanisms of *Lamiophlomis Herba* against hepatic fibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155085.
- [130] 王林, 卢玮, 高玉华, 等. 安络化纤丸对肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白酶及其抑制物表达的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(4): 267-273.
- [131] Yang Y, Sun M Y, Li W D, *et al.* Rebalancing TGF- β /Smad7 signaling via Compound Kushen Injection in hepatic stellate cells protects against liver fibrosis and hepatocarcinogenesis [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(7): e410.
- [132] Li Y W, Lu Y R, Nian M Z, *et al.* Therapeutic potential and mechanism of Chinese herbal medicines in treating fibrotic liver disease [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(9): 643-657.
- [133] Gu L F, Ge H T, Zhao L, *et al.* Huangkui capsule ameliorates renal fibrosis in a unilateral ureteral obstruction mouse model through TRPC6 dependent signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 996.
- [134] Zhao P, Cai Z, Tian Y, *et al.* Effective-compound combination inhibits the M2-like polarization of macrophages and attenuates the development of pulmonary fibrosis by increasing autophagy through mTOR signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(pt b): 108360.
- [135] Liu H M, Dong F, Li G Q, *et al.* Liuwei Wuling Tablets attenuate BDL-induced hepatic fibrosis via modulation of TGF- β /Smad and NF- κ B signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 232-241.
- [136] Wang W Y, Zhang Y, Jiang Y, *et al.* Exploration of potential mechanism of Rougan Formula against hepatic fibrosis by network analysis and experimental assessment [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 304: 115960.
- [137] 李茜, 吴惠春, 谭家鑫, 等. 柔肝方通过抑制纤维化蛋白抗肝纤维化的机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 263-269.
- [138] Cheng C C, Lin N N, Lee Y F, *et al.* Effects of Shugan-Huayu Powder, a traditional Chinese medicine, on hepatic fibrosis in rat model [J]. *Chin J Physiol*, 2010, 53(4): 223-233.

[责任编辑 潘明佳]