

本文引用:齐 堃,张 彧,杨仁义,吴东升,龙 雨,唐慧新,罗尧岳.中医方药调控肾纤维化相关信号通路的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2017,37(9):1044-1048.

## 中医方药调控肾纤维化相关信号通路的研究进展

齐 堃,张 彧,杨仁义,吴东升,龙 雨,唐慧新,罗尧岳\*  
(湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

**[摘要]** 肾纤维化相关研究的信号转导通路包括 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路、Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、mTOR 信号通路、Sonic Hedgehog 通路、ERK1/2 通路、P38 MAPK 信号通路和 HGF/c-met 信号通路等。大量实验研究表明,中医方药可通过多环节、多途径、多靶点调节相关信号通路的表达,干预肾纤维化进程。基于此,本文就中医药干预肾纤维化相关信号通路研究进展进行综述,以期对中医药防治肾纤维化疾病提供循证依据。

**[关键词]** 肾纤维化;中草药;中药复方;信号通路

**[中图分类号]**R692;R285 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.09.029

### Research Progress of Related Signaling Pathways of Renal Fibrosis Syndromes Regulated by Traditional Chinese Medicine

QI Kun, ZHANG Yu, YANG Renyi, WU Dongsheng, LONG Yu, TANG Huixin, LUO Yaoyue\*  
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** Renal fibrosis related signal transduction pathways include TGF- $\beta$  1/Smad pathway, Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, mTOR signaling pathways, Sonic Hedgehog pathway, ERK 1/2 pathway, P38 lightning MAPK signaling pathway and HGF/c-met signaling pathway, etc. A large number of studies showed that prescriptions of traditional Chinese medicine could intervene the process of renal fibrosis by regulating the expression of signaling pathways through multi-link, multi-way, multi-targets. The research progress of TCM intervention in renal fibrosis related signaling pathways were reviewed to provide some scientific evidences for the prevention and treatment of renal fibrosis disease with traditional Chinese medicine.

**[Keywords]** renal fibrosis; traditional Chinese medicine; Chinese herbal compound; signaling pathway

肾纤维化(renal fibrosis, RF)是各种肾脏病进展到终末期肾衰(end-stage renal disease, ESRD)的共同通路。该过程涉及肾间质和肾实质的损伤,多种细胞因子和活性物质的产生,肌成纤维细胞活化、炎性细胞浸润、上皮细胞向间充质细胞转分化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积等多方面,其中由细胞因子介导的相关信号通路在肾纤维化进

程中发挥重要作用。研究表明<sup>[1]</sup>,在肾纤维化进程中,涉及多种细胞因子、活性物质的异常调控,从而导致肌成纤维细胞活化、炎性细胞浸润、上皮细胞向间充质细胞转分化、细胞外基质过度沉积以及肾脏固有细胞凋亡。

中医方药治疗肾纤维化具有多靶点、多途径的优势,是目前治疗慢性肾脏病的研究热点。研究表明,无论是单味中药及其活性成分还是复方制剂,

**[收稿日期]**2016-12-13

**[基金项目]** 湖南中医药大学大学生创新性课题研究(1022-0001019);湖南省教育厅科学研究重点项目(15A144);教育部博士点科研基金(20134323120007)。

**[作者简介]**齐 堃,女,本科在读。

**[通讯作者]**\* 罗尧岳,男,教授,博士,主要从事中医药抗脏器纤维化研究,E-mail:943629127@qq.com。

在肾纤维化的防治研究中均已取得一定成果,提示中医药在治疗肾纤维化上具有良好的应用前景<sup>[2]</sup>,目前已发现多种中药及其有效成分以多种不同的信号通路为靶点,体现出抗肾纤维化的实验和临床价值。本文就中医方药在该领域的研究进展进行综述。

## 1 肾纤维化的中医病因病机

慢性肾病迁延日久,久病伤正导致正虚邪实,形成肾纤维化。中医认为其病机为本虚标实,本虚以脾肾虚损为主,标实以浊毒、湿热、瘀血为多,概括而言,即“虚、瘀、毒、湿浊”。目前,中医治疗肾纤维化通过祛邪、扶正、扶正祛邪相结合的方法。祛邪法针对浊毒,采用大黄、车前子、积雪草等利湿泄浊解毒药配伍活血药,如抗纤灵,保护并修复受损的肾组织、调节脂代谢、改善微循环以对抗肾纤维化。扶正法针对久病脾肾正气不足、气虚血瘀,采用黄芪、仙灵脾等健脾补肾药配伍活血药,如益肾活血方,降低肾细胞凋亡率、肾小球硬化率和血肌酐、尿素氮等,减少细胞外基质的沉积,从而缓解肾纤维化。扶正祛邪结合针对肾纤维化虚实夹杂的特点,将利湿泄浊解毒药、扶正药、活血药共同运用,兼有清热化湿、补气活血、攻补兼施的优点,疗效更佳。

肾纤维化相关信号通路众多,可分为正性调控和负性调控两大类。其中正性调控肾纤维化相关信号通路又可分为转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)依赖型信号通路和 TGF- $\beta$ 1 非依赖型信号通路,前者包括 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, m-TOR)磷酸化蛋白信号通路、Wnt/ $\beta$ 连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路、Sonic Hedgehog 信号通路等,后者包括细胞外信号调节激酶-1/2(extracellular regulated protein kinases, ERK-1/2)信号通路、P38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号通路等;负性调控肾纤维化信号通路则以肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)/c-met 信号通路为主。中医药对多条不同肾纤维化相关信号通路的研究正在深入,本文就以下7条信号通路讨论目前中医方药在肾纤维化领域的研究进展。

## 2 中医药干预肾纤维化相关信号通路研究

### 2.1 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路

TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路在肾纤维化进程中发挥最重要的作用,其相关研究已开展较久,在肾纤维

化通路中研究最为深入。经典的 TGF- $\beta$  信号通路的激活开始于 TGF- $\beta$  配体结合到 II 型 TGF- $\beta$  受体(T $\beta$ RII)上,招募磷酸化的 I 型 TGF- $\beta$  受体(T $\beta$ RI),进而调节下游 Smads 信号因子。有两种比较重要的 I 型 TGF- $\beta$  受体:ALK1 和 ALK5, 分别激活不同的 Smads。其具体过程<sup>[3]</sup>为:T $\beta$ RII-ALK1 复合体激活 Smad1/5/8, T $\beta$ RII-ALK5 复合体激活 Smad2/3。磷酸化的 Smad2 或 Smad3 结合 Smad4 形成异聚体,然后异聚体移位至细胞核,作为转录因子作用于 TGF- $\beta$ 1 靶基因,从而发挥调控作用。T $\beta$ RI 磷酸化激活转录因子 Smad2 和 Smad3,分别导致 ECM 沉积和抑制炎症反应。

黄芪为豆科植物蒙古黄芪或膜黄芪的干燥根,其化学成分为黄芪多糖、黄芪总黄酮、黄芪皂苷等。陆迅等<sup>[4]</sup>研究发现黄芪多糖可抑制 TGF- $\beta$ 1、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang-II)及组织型基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)的表达,促进基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase, MMP-2)表达,从而抑制 EMT,使细胞外基质分泌减少,从而发挥抗肾间质纤维化的作用。杨智等<sup>[5]</sup>采用阳离子牛血清白蛋白皮下和尾静脉注射建立肾纤维化大鼠模型,研究益肾通络方治疗肾纤维化的可能机制。结果表明益肾通络方可能是通过调节 TGF- $\beta$ 1 与 Smad7 的相互作用关系,促进 Smad7 表达,抑制 TGF- $\beta$ 1 表达。三七总皂苷(PNS)是中药三七的主要有效成分,具有活血定痛、化瘀止血的作用。郭兆安等<sup>[6]</sup>研究发现,PNS 可能通过抑制 TGF- $\beta$ 1 信号,干预 BMP-7/Smads/TGF- $\beta$ 1 信号转导通路,防止肾间质纤维化的进一步发生。中药复方抗纤灵冲剂<sup>[7]</sup>,由丹参、制大黄、桃仁、全当归、牛膝组成,采用活血化痰法发挥抗纤维化作用。其机制是通过下调 TGF- $\beta$ 1 的表达水平,从而抑制 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路活化,导致肾脏纤维化进程中的氧化应激反应受抑制,进而起到治疗肾纤维化的作用。周瑾等<sup>[8]</sup>研究发现,复方鳖甲软肝片方作用于 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路,在一定程度上抑制肾间质成纤维细胞的增殖,减少 I 型胶原蛋白(collagen I, Col I)、II 型胶原蛋白(collagen II, Col II)表达及 ECM 的积聚。在一定范围内,剂量越大,作用效果愈佳,其中大剂量软肝方抗纤维化作用最强。

### 2.2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

经典的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中,当 Wnt 配体缺乏时,糖原合成酶激 3- $\beta$ (GSK3- $\beta$ )磷酸化  $\beta$ -环连蛋白并通过泛素化过程持续降解  $\beta$ -catenin,使 $\beta$ -

catenin 维持在较低的水平。当 Wnt 配体与其受体卷曲蛋白(frizzled, Frz)以及低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LRP5/6)相结合时, Wnt 信号通路被激活, 与蓬乱蛋白 (dishevelled, Dsh 或 Dvl) 结合, 磷酸化 LRP6 并激活 Wnt-Fz-LRP6 复合物, 抑制  $\beta$ -catenin 降解, 使  $\beta$ -catenin 在胞质中累积入核, 并与 T 细胞因子/淋巴增强因子蛋白家族(TCF/LEF)形成复合转录因子, 激活 Wnt 信号下游相关信号的转录表达, 调控机体多项生理活动<sup>[9]</sup>。

邓文超等<sup>[10]</sup>研究表明, 黄芪可以降低糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化模型的 24 h 尿蛋白定量, 并且 Wnt4、 $\beta$ -catenin 的表达水平下降, 提示黄芪可能通过干预 Wnt4、 $\beta$ -catenin 在肾间质中的表达, 减轻肾脏纤维化。莫立乾<sup>[11]</sup>研究发现, 复方黄甘可缓解 5/6 肾切除大鼠肾组织纤维化进程, 从 mRNA 与蛋白水平抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的表达, 并且, 复方黄甘能抑制高糖诱导的 HK-2 细胞中 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的激活, 阻止其 EMT 进程, 发挥肾脏保护作用。付旭等<sup>[12]</sup>利用单侧输尿管结扎构建大鼠肾纤维化模型, 黄芪丹参颗粒(1:1)药对干预后, 可以下调 Wnt4 和  $\beta$ -catenin 在肾组织中的表达, 影响 EMT, 降低 ECM, 在一定程度上改善 UUO 大鼠肾功能, 减轻肾脏病理损伤, 提示黄芪丹参颗粒治疗肾纤维化可能与干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路有关, 并且两者之间存在一定的量效关系。

### 2.3 mTOR 信号通路

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 与细胞增殖、生长、代谢密切相关, 主要通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号转导通路发挥作用。生长因子与膜受体结合后激活 PI3K, 产生第二信使 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol trisphosphate3, PIP3), PIP3 与细胞内 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide dependent protein kinase 1, 3-PDK1)结合后激活 Akt。活化的 Akt 磷酸化其下游结节性硬化蛋白 2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2), 进而接触对 Ras 蛋白脑组织同源类似物(ras homolog enriched in brain, Rheb)的抑制, 活化 Rheb, 激活 mTOR 蛋白, 最终启动相关基因表达<sup>[13]</sup>。

涂玥等<sup>[14]</sup>首先利用 Hank's 平衡盐溶液(Hank's balanced salt solution, HBSS)诱导 NRK-52E 细胞处于饥饿状态, 然后分别用大黄酸、HBSS 及 mTOR 抑制剂雷帕霉素单独或联合干预, 检测其 mTOR 蛋

白表达水平的变化。结果显示 HBSS 诱导肾小管上皮细胞发生自噬, 抑制 mTOR 信号通路激活, 而大黄酸能恢复受抑制的 mTOR 信号通路活性, 抑制肾小管上皮细胞自噬蛋白的表达。尽管如此, 还没有直接的证据说明大黄酸在体外对肾小管上皮细胞自噬的保护作用。胡浩然等<sup>[15]</sup>研究发现, 芝麻素能明显改善自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rat, SHR)肾组织的病理学变化, 下调肾脏细胞凋亡率, 降低尿素氮、血肌酐及尿微量白蛋白含量, 提高超氧化物歧化酶活性, 增加 Bcl-2 蛋白表达, 表明芝麻素能减轻 SHR 大鼠肾脏损伤, 其作用机制可能与抑制细胞凋亡、对抗氧化应激、阻滞 PI3K/Akt/mTOR 信号通路过度活化有关。

### 2.4 Sonic Hedgehog 信号通路

一个完整的 Shh 信号通路包括三个部分: Shh, 跨膜蛋白受体 Patched(Ptc)和 Smoothed(Smo)组成的复合物, 以及下游转录因子—胶质瘤相关癌基因(glioma-associated oncogenes, Gli)。在缺乏 Shh 配体的情况下, Ptc 催化 Smo 的作用被抑制, Shh 信号通路处于关闭状态, Gli 的表达水平很低, 处于一种被抑制的状态; 当 Shh 与 Ptc 结合时, Shh 信号通路处于开放状态, Smo 活化, 从而活化 Gli 转录因子, 调节靶基因的表达<sup>[16]</sup>。

虎杖苷是中药虎杖的提取物, 能明显改善氧糖剥夺/再复氧(OGD/R)条件下细胞的存活, 并显著抑制 OGD/R 诱导的 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的高分泌。孟秋宏等<sup>[17]</sup>研究发现外源给予 Shh 蛋白可促进 OGD/R 细胞存活并显著降低细胞炎症反应, 提示虎杖苷可能通过调控 PI3K/Akt 依赖的 Shh 信号, 从而对 OGD/R 下肾小管上皮细胞发挥保护作用。洪炜龙、白永恒等<sup>[18-19]</sup>研究发现环杷明、白藜芦醇干预后, 可抑制 Shh 信号通路, 下调肌成纤维细胞和纤维化相关分子的释放和表达, 从而抑制胶原累积, 降低纤维化样改变。但目前中药及复方对 Shh 信号通路在肾纤维化中的作用研究较少, 尚有待进一步深入。

### 2.5 ERK 1/2 信号通路

细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)是 MAPK 家族的一个亚族, 研究较多的是 ERK1 和 ERK2。Ras/Raf/MEK/ERK 信号级联通路是其主体部分, Ras 蛋白能催化三磷酸腺苷分解为二磷酸腺苷, 在细胞信号刺激下, Ras 与三磷酸鸟苷(GTP)结合形成 Ras-GTP, 从而磷酸化激活 Raf 激酶; Raf 激酶是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 磷酸化的 Raf 蛋白活化 MEK 蛋白激酶; MEK 磷酸

化后,最终激活 ERK1/2。活化的 ERK1/2 进入细胞核,激活核转录因子,引起相关蛋白和激酶表达,从而调控细胞生长、增殖和分化<sup>[20]</sup>。

孙伟等<sup>[21]</sup>证实芪附汤作用于 UUO 大鼠疗效优于依那普利,p-ERK1/2、TGF- $\beta$ 1、CTGF、 $\alpha$ -SMA 蛋白表达水平均下调,肾小管上皮细胞间质转分化显著改善,细胞外基质分泌减少,肾间质纤维化得到缓解。向少伟等<sup>[22]</sup>体外培养系膜细胞探讨中药复方糖肾宝对糖尿病肾病细胞外基质的影响。结果表明高糖组 p-ERK1/2、TGF- $\beta$ 、MCP-1 和纤维连接蛋白(FN)的表达与正常组相比均升高,药物干预可下调以上指标,推测糖肾宝可能通过抑制 ERK 信号通路的激活,下调 TGF- $\beta$  和 MCP-1 的表达,从而抑制高糖诱导的 FN 等细胞外基质的分泌。杨芳等<sup>[23]</sup>发现在高脂高糖喂养合并 STZ 腹腔注射的大鼠模型中,益气解毒活络中药能明显下调肾脏血管紧张素 II、IV 型胶原、CTGF 及 p-ERK 蛋白的表达,提示益气解毒活络中药可能通过抑制 Ang-ERK1/2-CTGF 信号通路,减少 ECM 沉积,改善肾脏纤维化。

## 2.6 p38 MAPK 信号通路

p38MAPK 作为 MAPK 四大通路之一,可与多种细胞因子相互作用并激活<sup>[24]</sup>。同时,p38MAPK 信号转导通路是控制炎症反应最主要的 MAPK 家族成员之一,参与应激条件下的细胞凋亡、免疫调节、细胞转分化及炎症反应过程。

黄燕如等<sup>[25]</sup>采用单侧肾切除联合腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin,STZ)建立糖尿病肾病模型,雷公藤多苷(triptyerygium glycosides,GTW)干预后,模型鼠尿白蛋白,肾小球硬化,肾小球 ED1+细胞浸润等病理状态显著改善,肾组织 p-p38MAPK、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 1 表达水平降低。提示 GTW 作用于肾组织 p38MAPK 信号通路,下调其关键信号分子 p-p38MAPK 表达水平,抑制炎症信号通路活性,从而改善肾脏组织炎症性损伤。毛志敏等<sup>[26]</sup>证实黄葵胶囊(Huang kui capsule, HKC)通过抑制肾组织 p38MAPK 信号通路活性,下调致纤维化细胞因子、炎症因子蛋白的表达,从而在体内发挥其拮抗肾脏组织氧化应激损伤的作用,改善糖尿病肾病鼠肾纤维化。高剂量 HKC 效果更为显著,其抗纤维化作用更佳。怡肾丸由中药熟地黄、生地黄、白术、山茱萸、五味子、砂仁、蝉蜕、人中黄组成。李旭华等<sup>[27]</sup>研究表明怡肾丸可缓解 UUO 大鼠肾小管间质纤维化,下调肾小管上皮细胞 P38MAPK 及 TGF- $\beta$ 1 蛋白的表达,降低尿素氮、肌酐水平,发挥肾脏保护作用。另

有研究证实<sup>[28]</sup>,中药单体及其提取物(如黄连素和大黄素)以及中药复方(如益肾活血汤)可通过影响 p38MAPK 信号通路改善肾组织的炎症反应,从而缓解肾小球和肾间质炎症反应损伤。

## 2.7 HGF/c-Met 信号通路

肝细胞生长因子是一种多肽生长因子,具有负性调节肾纤维化的作用,其生物学活性由其受体 c-Met 介导。原癌基因 c-Met 是一种跨膜酪氨酸激酶,与 HGF 结合后,激活酪氨酸自身磷酸化,从而引起细胞内多种信号转导因子聚集,包括 PI3K、生长因子受体结合蛋白、磷脂酶 C- $\gamma$  等多种活性蛋白酶,从而引起多种细胞应答反应,发挥抗纤维化的作用。

包慧兰等<sup>[29]</sup>研究发现,糖尿病肾病患者血清 HGF、TGF- $\beta$ 1,血清胱抑素 C(cystatin C)水平异常。平肾汤干预治疗后,TGF- $\beta$ 1、CysC 水平明显降低,HGF 水平显著提高,提示糖尿病肾病患者血清 TGF- $\beta$ 1、HGF 和 CysC 水平的检测有助于了解病情转归及预后,有较高的临床价值。扶肾降浊方既能扶肾之正气又能除湿浊之邪,其方由黄芪、丹参、白花蛇舌草、鬼箭羽、益母草、山茱萸组成。魏晓露、李春雨等<sup>[30-31]</sup>系列研究表明,模型大鼠肾脏组 HGF、BMP-7mRNA 和蛋白表达下调,扶肾降浊方随着给药周期的延长可部分逆转肾组织病理损伤,下调 TGF- $\beta$ 1 同时上调 HGF 蛋白表达,减少肾小管间质 I 型胶原蛋白的积聚,起到防治肾纤维化作用。益肾降浊化痰方由补肾健脾方、益气活血方和化湿泄浊方组成,兼具补益、活血和化浊的功效。远方等<sup>[32]</sup>研究益肾降浊化痰方及其拆方,发现其能够降低大鼠尿素氮和肌酐水平,减轻肾间质纤维化程度,分子水平检测 HGF 活性表达增强,TGF- $\beta$ 1、CTGF 表达减弱,因此推断益肾降浊化痰方可能是通过调控 HGF/c-Met 信号通路缓解肾间质纤维化的发展,但补肾健脾法、益气活血法和化湿泄浊法之间如何相互作用与影响,仍有待进一步的实验研究。

## 3 展望

综上所述,肾纤维化涉及诸多信号通路,本文阐述了近几年中医药在多条肾纤维化相关信号通路中发挥的重要作用。目前,无论是单味中药及其提取物还是中药复方对信号通路的研究均以单条通路为主,但不同信号通路间会相互作用,并且存在交叉靶点,针对其共同靶点治疗效果是否更佳?此外,不同复方的横向比较,同一方剂内不同药物的最佳配比的研究仍较为缺乏,且目前研究以动物实验为主,

临床观察相对不足。因此,探寻信号通路间的共同靶点;在实验设计中设置不同经验方药组、不同剂量配伍组进行对比研究;逐步加强在临床中对肾纤维化分子水平及中医药多靶点、多环节作用途径的研究,进一步为肾纤维化的防治提供新的治疗思路。

### 参考文献:

- [1] Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2011,7(12):684-696.
- [2] 朱其敏,吴 竞.中医药对肾纤维化的研究进展[J].*光明中医*, 2013,8(1):205-207.
- [3] 饶 翠,林山力,文 欢,等.经典转化生长因子 $\beta$ /Smad信号和Wnt/ $\beta$ -catenin信号间的相互作用[J].*浙江大学学报(医学版)*,2013,42(5):1008-9292.
- [4] 陆 迅,魏明刚.黄芪多糖对肾间质纤维化大鼠的保护作用[J].*中华中医药杂志*,2014,29(6):1998.
- [5] 杨 智,金 红,凌 晓,等.益肾通络方对肾纤维化模型大鼠肾组织转化生长因子- $\beta$ 1、Smad 7表达的影响[J].*中医杂志*,2016,57(11):966-969.
- [6] 郭兆安,马东明,于燕燕,等.三七总皂苷对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织BMP-7及TGF- $\beta$ 1/Smads信号传导通路的影响[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2012,13(5):391.
- [7] 陈 晔,何立群.中药复方治疗不同模型致肾纤维化的实验研究进展[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2013,14(5):454-457.
- [8] 周 瑾,陈香美,魏日胞,等.复方鳖甲软肝片方对TGF- $\beta$ 1诱导的肾间质成纤维细胞增殖及分泌细胞外基质的影响[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2014,15(5):381-384.
- [9] 胡琼丹,张 琼,樊均明.Wnt/ $\beta$ -catenin信号途径与肾纤维化的相关研究进展[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2013,14(9):839-841.
- [10] 邓文超,方敬爱,黄芪对糖尿病肾病大鼠肾间质Wnt/ $\beta$ -catenin及TGF- $\beta$ 1信号通路表达的影响[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2012,13(7):571-574.
- [11] 莫立乾.复方黄甘对5/6肾切除大鼠的肾脏保护作用及其机制研究[D].广州:南方医科大学,2015.
- [12] 付 旭,李 均,阳小敏,等.黄芪丹参颗粒药对干预肾纤维化Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的实验研究[J].*世界科学技术—中医药现代化*,2014,16(1):103-107.
- [13] 钟利平,麻志恒,余柯娜,等.mTOR信号通路与肾纤维化及中医药对该通路影响研究进展[J].*河北中医*,2016,38(2):298-301.
- [14] 涂 玥,孙 伟,顾刘宝,等.大黄酸调控mTOR信号通路活性抑制肾小管上皮细胞自噬蛋白表达的分子机制[J].*中国中药杂志*,2014,39(21):4090-4095.
- [15] 胡浩然,宣佳利,杨解人,等.芝麻素改善自发性高血压大鼠肾损伤的作用及与PI3K/AKT/mTOR信号通路的关系[J].*中国病理生理杂志*,2016,32(4):719-725.
- [16] Samarakoon R, Overstreet JM, Higgins SP, et al. TGF- $\beta$ 1 $\rightarrow$ SMAD/p53/USF2 $\rightarrow$ PAI-1 transcriptional axis in ureteral obstruction-induced renal fibrosis[J]. *Cell and Tissue Research*, 2012, 347(1):117-128.
- [17] 孟秋宏,刘宏宝,王剑波.虎杖苷通过PI3K/Akt信号通路调控Shh信号分子对氧糖剥夺/复氧肾小管上皮细胞的保护作用[J].*细胞与分子免疫学杂志*,2015,31(11):965-966.
- [18] 洪炜龙,陆 红,吴存造,等.环杷明对马兜铃酸诱导的肾上皮细胞表型转化及Hedgehog通路的影响[J].*中国病理生理杂志*,2015,31(1):69-75.
- [19] 白永恒,梁 勇,史 波,等.白藜芦醇调控瘦素信号对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的影响[J].*中国药理学与毒理学杂志*,2014,28(5):718-724.
- [20] 姚 兰,李 均.肾纤维化MAPK相关信号通路及中医药干预的研究进展[J].*中华中医药杂志*,2015,30(7):2431-2433.
- [21] 孙 伟,尹雪皎,涂 玥,等.芪附汤调节ERK1/2信号通路改善UUO阳虚证模型肾间质纤维化的作用和机制[J].*中国中药杂志*,2014,39(21):4082-4089.
- [22] 向少伟,黄 露,黄仁发,等.糖肾宝含药血清对高糖培养大鼠系膜细胞细胞外调节蛋白激酶1/2磷酸化及转化生长因子- $\beta$ 1、单核细胞趋化蛋白-1表达的影响[J].*广州中医药大学学报*,2013,30(5):708-717.
- [23] 杨 芳,李敬林,依秋霞,等.益气解毒活络中药对早期糖尿病肾病大鼠肾脏ERK1/2信号通路的影响及对肾脏保护作用的研究[J].*中华中医药杂志*,2014,29(5):1630-1634.
- [24] 陈 聪,廖 菁,李 鑫,等.加味丹参饮抑制p38MAPK表达保护缺氧/复氧乳鼠心肌细胞损伤的实验研究[J].*湖南中医药大学学报*,2016,36(2):35-39.
- [25] 黄燕如,万毅刚,孙 伟,等.雷公藤多苷调节肾组织p38MAPK信号通路改善糖尿病肾病肾小球炎症性损伤的作用和机制[J].*中国中药杂志*,2014,39(21):4102-4108.
- [26] 毛志敏,万毅刚,孙 伟,等.黄葵胶囊抑制糖尿病肾病肾组织氧化应激和p38MAPK信号通路活性改善肾纤维化的作用和机制[J].*中国中药杂志*,2014,39(21):4110-4117.
- [27] 李旭华,何泽云,曾海飞,等.怡肾丸对单侧输尿管管结扎模型大鼠肾脏TGF- $\beta$ 1及p38MAPK表达的影响[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2013,14(5):398-401.
- [28] Stewart N, Chade AR. Renoprotective effects of hepatocyte growth factor in the stenotic kidney[J]. *Ajp Renal Physiology*, 2012, 304(6):625-633.
- [29] 包慧兰,叶赏和,楼时先,等.早期糖尿病肾病血清HGF、Cys C和TGF- $\beta$ 1水平及平肾汤干预的影响[J].*中国中药杂志*,2014,39(6):1128-1131.
- [30] 魏晓露,李春雨,苏玮莲,等.扶肾降浊方对肾间质纤维化大鼠的治疗作用及TGF- $\beta$ 1、HGF、Col I蛋白表达的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2016,22(6):114-118.
- [31] 李春雨,魏晓露,苏玮莲,等.扶肾降浊方含药血清对肾小管间质损害大鼠成纤维细胞抗纤维化因子HGF和BMP-7的影响[J].*中国病理生理杂志*,2015,31(1):76-80.
- [32] 远 方,赵万超,何学红.益肾降浊化痰方对肾间质纤维化大鼠肾组织HGF、TGF- $\beta$ 1、CTGF表达的影响[J].*中华中医药学刊*,2016,34(1):114-116.

(本文编辑 匡静之)