

本文引用:张 璋,陈卫民,毛 舜,谢赛飞,谢 辉,郭锦材. 葛根素抗器官纤维化作用机制的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(12): 2128-2133.

葛根素抗器官纤维化作用机制的研究进展

张 璋^{1,2},陈卫民^{1,2},毛 舜^{1,2},谢赛飞¹,谢 辉^{1,2*},郭锦材^{1,2*}

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;2.长沙市口腔医院,湖南 长沙 410006)

[摘要] 器官纤维化是机体在多种刺激因子作用下,成纤维细胞增殖或表型转化,胶原蛋白表达增强,继而引起细胞外基质过度沉积,最终可导致器官衰竭。目前,尚无抗纤维化特异性治疗方法,寻找一种高效低毒抗纤维化药物一直是临床迫切需求。研究发现,葛根素有抗心脏、肝、肺、肾、子宫等器官纤维化作用,其作用机制与抗炎、调节氧化应激及阻断胶原纤维异常沉积等有关。对葛根素抗器官纤维化的分子机制研究进展进行阐述,为进一步明确葛根素抗纤维化作用机制及临床应用提供参考。

[关键词] 葛根素;纤维化;作用机制;信号通路;抗炎;抗氧化应激

[中图分类号]R276.8

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.12.029

Research progress on the mechanism of puerarin against organ fibrosis

ZHANG Zhang^{1,2}, CHEN Weimin^{1,2}, MAO Shun^{1,2}, XIE Saifei¹, XIE Hui^{1,2*}, GUO Jincai^{1,2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. Changsha Stomatological Hospital, Changsha, Hunan 410006, China)

[Abstract] Organ fibrosis is the proliferation or phenotypic transformation of fibroblasts in the body induced by various stimulating factors, and the enhancement of collagen expression, which leads to excessive deposition of extracellular matrix and ultimately leads to organ failure. Since there is currently no specific therapeutic method of anti-fibrosis, looking for a high-efficiency, low-toxicity and anti-fibrosis drug has been the urgent clinical needs. Studies have found that puerarin has an anti-fibrosis effect on the heart, liver, lung, kidney, uterus and other organs, and its mechanism is related to anti-inflammation, regulating oxidative stress and blocking abnormal deposition of collagen fibers. This review mainly expounds the research progress of the molecular mechanism of puerarin against organ fibrosis, and provides reference for further clarifying the mechanism of puerarin against fibrosis and its clinical application.

[Keywords] puerarin; fibrosis; mechanism of action; signaling pathway; anti-inflammatory; anti-oxidative stress

器官纤维化是多种器官在外界或内源性因素刺激下引起成纤维细胞增殖或表型转化,器官内胶原蛋白生成增多。器官纤维化病因复杂,是炎症、氧化应激及自身免疫等因素共同作用而形成^[1-2]。器官纤

维化常表现为弹性丧失、组织硬化和瘢痕,严重影响患者器官功能,最终可导致器官衰竭^[3-4]。目前,尚无抗纤维化的特异性治疗方法,临床上以糖皮质激素及免疫抑制剂为主,但两类药物常伴发严重的不良反

[收稿日期]2022-08-01

[基金项目]湖南省临床医疗技术创新引导项目(2020SK53206);湖南省自然科学基金项目(2021JJ70062);湖南中医药大学校院联合基金项目(2022XYLH120,2022XYLH134);湖南省保健专项资金科研课题(B2020-07);湖南省医学会临床药学科研基金项目(HMA202001012);湖南省卫生健康委科研计划项目(D202313048136);长沙市自然科学基金项目(kq2014019)。

[第一作者]张 璋,男,硕士研究生,研究方向:牙周黏膜方向。

[通信作者]*谢 辉,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:kqyxh@126.com;郭锦材,男,副主任药师,硕士研究生导师,E-mail:540009728@qq.com。

应^[5]。天然药物具有疗效好、不良反应少等优点,因此,从天然植物中提取活性成分用于抗纤维化是当前的研究热点。研究发现,葛根素(puerarin, Pue)、姜黄素等天然药物单体有较好的抗纤维化作用^[6-7]。

Pue 是一种异黄酮类物质,是中药葛根主要生物活性成分^[8]。葛根可以用来治疗外感头痛、项背强痛、口渴、消渴等,具有解肌退热、生津等功效,属于无毒中药^[9]。Pue 自 20 世纪 50 年代被分离鉴定以来,就开始作为异黄酮类植物提取物而使用,对心血管系统等有重要的药理作用^[10]。现代研究表明,Pue 在抗肿瘤^[11]、抗氧化^[12]、抑制炎症^[13]等方面有重要作用,可用于治疗强直性脊柱炎^[14]、糖尿病肾病^[15]和心绞痛^[16]等疾病。研究发现,Pue 及其衍生物有抗纤维化作用^[17]。邹奥男等^[18]研究发现,结构修饰后的 7-O-[3-(4-吗啉基)丙基]葛根素抗氧化活性显著增强。赵波等^[19]研究表明,Pue 衍生物 7,4'-二丙基葛根素和在碱性条件下合成的 4',7-O-二(N,N-二乙胺基)葛根素比 Pue 抗氧化作用更强。Pue 在引入糖基后得到葡萄糖苷衍生物,其抗肿瘤活性明显提高^[20]。本文从 Pue 抗心脏纤维化、肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、子宫纤维化作用机制的研究进展进行综述,总结其在抗器官纤维化中的机制,为深入研究 Pue 抗纤维化的具体机制及临床应用提供参考。

1 Pue 抗心脏纤维化及其机制

心脏纤维化是多种心血管疾病发病过程中导致心力衰竭的重要病理过程。体内外实验证实,Pue 可作用于不同信号通路,减轻心肌纤维化。

蔡少艾^[21]通过建立大鼠心脏纤维化模型,用Pue 干预治疗 6 周后,核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)表达增加,并向核内转移,与 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶 1A1(UDP-glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1)的启动子结合,UGT1A1 表达上调,活性氧(reactive oxygen species, ROS)减少, I、III 型胶原纤维表达减少,提示 Pue 可减少大鼠心脏胶原的沉积,从而逆转大鼠心脏纤维化。CAI 等^[22]通过将 Pue 和血管紧张素 II 干预心脏成纤维细胞后发现,ROS 减少,Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 减少,Nrf2 进一步增加,Nrf2 通过上调 UGT1A1,抑制血管紧张素 II 诱导的 p38 促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)磷酸化,胶原蛋白表达减少,用特异

的 Nrf2 干扰小 RNA 或 Nrf2 抑制剂戊二醇抑制 Nrf2 可减弱 Pue 抗纤维化和抗氧化作用。上述结果表明,Pue 通过激活 Nrf2/ROS 通路,抑制心肌成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)的胶原蛋白表达和 ROS 生成,以达到抗心脏纤维化作用。

王子宽等^[23]研究发现,在小鼠压力负荷诱导的心肌肥厚模型中,与主动脉弓缩窄术组相比,Pue 联合主动脉弓缩窄术处理后,左室射血分数和左室短轴缩短率显著提高,脑钠肽和 β -肌球蛋白重链的 mRNA 均下降,下调血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),上调 Sirt1 蛋白水平,降低心肌细胞纤维化程度,提示 Pue 可抑制心脏炎症反应和纤维化^[23]。Pue 还可下调心肌转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)蛋白表达,从而改善心脏纤维化^[24]。CHEN 等^[25]通过皮下注射异丙肾上腺素建立小鼠心肌纤维化模型,Pue 干预后降低 TGF- β 1 和核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)表达,减轻心肌组织胶原堆积,其机制可能为 Pue 通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α/γ ,降低 TGF- β 1 的表达,抑制 NF- κ B,从而抑制小鼠心肌纤维化。上述动物实验发现,Pue 可改善心脏纤维化。Pue 有抗心脏纤维化作用,NI 等^[17]采用横主动脉缩窄术建立心肌纤维化大鼠模型,从而分离得到原代 CFs,发现脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导 CFs 可上调多腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(poly ADP-ribose polymerase-1, PARP-1)、高速泳动族蛋白 B1(high-mobility group protein B1, HMGB1)、炎性细胞因子、 α -平滑肌细胞肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白,而 Pue 可以减弱 LPS 诱导的心肌纤维化,降低 PARP-1 表达,从而使 HMGB1 表达降低,改善心肌纤维化,进一步提示在细胞实验研究基础上,Pue 有抗心脏纤维化作用,其可能机制为 Pue 通过调节 HMGB1 介导的 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)-NF- κ B 信号通路,改善心肌纤维化。

LI 等^[26]通过 H₂O₂ 诱导人冠状动脉内皮间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT),Pue 干预后,减少血管内皮钙黏蛋白和分化簇 31 表达,抑制 α -SMA 和成纤维细胞蛋白-1 上调,缓解 H₂O₂ 诱导的 EndMT,其机制可能为 Pue 抑制 ROS 产生,激活磷脂酰肌醇 3-羟激酶(phosphatidylinositol 3-

hydroxy kinase, PI3K)和丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)通路,进一步减少 EndMT,起到抗心脏纤维化作用。

综上所述,Pue 可通过激活 Nrf2/ROS 通路、调节 HMGB1 介导的 TLR4-NF- κ B 信号通路及抑制 ROS 激活 PI3K/AKT 通路等,起到抗心脏纤维化作用。

2 Pue 抗肝纤维化作用及其机制

肝纤维化是一个复杂的病理过程,是肝脏在遭受慢性损伤后,伤口持续愈合的病理生理过程,是肝硬化的早期阶段,最终可发展为肝细胞癌。研究表明,Pue 有抗肝纤维化作用。

谭越峰等^[27]研究表明,水飞蓟和葛根复合物对大鼠酒精性肝纤维化具有改善作用,水飞蓟和葛根复合物处理后,胶原沉积减少,肝组织损伤得到改善。王静等^[28]通过甘草葛根发酵组合物处理 CCl₄ 所致的大鼠慢性肝损伤模型后,与生理盐水组相比,TGF- β 1、脯氨酸胺酶、透明质酸(hyaluronic acid, HA)均降低,提示甘草葛根发酵组合物对 CCl₄ 所致的大鼠慢性肝损伤模型有抗肝纤维化作用。

在葛根复合物的基础上,马婷等^[29]研究发现,Pue 具有缓解酒精性肝纤维化的作用,Pue 干预后可减少 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠肝组织中胶原沉积,肝小叶结构得到恢复,同时对肝组织具有保护作用,减少白介素-6(interleukin-6, IL-6)、TNF- α 等炎症因子损伤。在 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化研究中,Pue 对 CCl₄ 诱导的肝纤维化有保护作用,其机制可能通过抑制 PARP-1 的表达,进而抑制 NF- κ B 和减少 ROS 产生,达到抗肝纤维化作用^[30]。WANG 等^[31]在类似 CCl₄ 诱导小鼠肝纤维化的动物实验研究中,Pue 对 CCl₄ 诱导的肝纤维化有抑制作用,降低 α -SMA、TGF- β 1、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)及 I 型胶原蛋白表达,其机制可能是通过抑制 PARP-1 表达,从而抑制 NF- κ B 表达和 ROS 产生,从而达到抗肝纤维化作用。

学者们对 Pue 抗肝纤维化的作用机制进行深入研究。LI 等^[32]在肝纤维化大鼠模型的研究中,用 Pue 干预后,肝纤维化大鼠的 TNF- α 、NF- κ B 表达明显下调,TGF- β 1 生成减少, I 型胶原减少,细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal regulated kinase, ERK1/2)的相对蛋白表达量下调,胶原纤维含量显著减少,成功地逆转了大鼠的肝纤维化,机制可能为

Pue 降低星状细胞活化,减轻细胞外基质表达水平,抑制 TGF- β 1/ERK1/2 通路。XU 等^[33]通过 Pue 对二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化研究中发现,经 Pue 处理后血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、HA、层粘连蛋白、III 型前胶原蛋白、IV 型胶原蛋白水平显著降低,肝脏匀浆中羟脯氨酸和 I 型胶原含量降低。Masson 三色染色显示二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化减轻,同时 TGF- β 1、Smad2、Smad3 和 α -SMA 在 Pue 处理后特异性下调,Smad7 上调,由此发现,Pue 通过调节 TGF- β 1/Smad 通路,从而阻断肝纤维化进程。董哲文等^[34]研究发现,Pue 干预肝癌细胞的模型中,25、50、100 μ mol/L Pue 可增加氧化物酶体增殖物激活受体- γ 的表达,下调 TGF- β 1 和 NF- κ B p65 的表达,减轻肝纤维化,其可能机制为激活氧化物酶体增殖物激活受体- α/γ ,抑制 NF- κ B 和 TGF- β 1 信号通路,起到抗肝纤维化的作用。

综上所述,Pue 可通过抑制 TGF- β 1/ERK1/2 通路、调节 TGF- β 1/Smad 通路及抑制 NF- κ B 和 TGF- β 信号通路,起到抗肝纤维化的作用。

3 Pue 抗肺纤维化作用及其机制

肺纤维化是一种以慢性进行性肺实质损害为主要特征的疾病,严重破坏肺的功能和结构,其具有致命性。研究发现,Pue 具有抗肺纤维化作用。

周帅等^[35]对 Pue 抗肺纤维化作用进行了研究,通过建立缺氧性肺动脉高压模型,结果发现,Pue 干预后与模型组相比,上调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶和总抗氧化能力水平,下调丙二醛(malondialdehyde, MDA),Jagged-1、Notch-3、Hes-5 表达降低,胶原纤维沉积减轻,显著改善肺纤维化。丁大力等^[7]发现,通过 Pue 处理博来霉素诱导的大鼠肺间质纤维化模型,SOD 含量升高,MDA 含量降低,Pue 可减轻大鼠肺纤维化程度,其机制可能为 Pue 增强 SOD 活力,降低 MDA 含量,从而减轻炎症及纤维化程度。

在此基础上,HU 等^[36]将不同浓度 Pue 处理患急性呼吸窘迫综合征的婴幼儿肺成纤维细胞,结果发现,Pue 促进肺成纤维细胞凋亡,同时抑制肺成纤维细胞增殖和 TGF- β 1 的表达,上调 Caspase3 表达,下调 Bcl-2、TGF- β 1 和 Smad3 表达,抑制 TGF- β 1/Smad3 通路可降低急性呼吸窘迫综合征肺纤维化的炎症反应。HASAN 等^[37]通过 Pue 对百草枯(paraquat, PQ)诱导的肺纤维化小鼠的研究发现,Pue 可通过抑

制 CTGF、TGF- β 1、血管内皮生长因子、I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白,同时上调 NF- κ B、Nrf2 和 α -SMA 的表达,提高血红素氧合酶-1、SOD 和谷胱甘肽的水平,Pue 通过抑制 miR-21 的表达,阻断 PQ 诱导的卵泡抑素样蛋白 1 (follistatin like 1, Fstl1) 通路和氧化应激,改善肺纤维化程度。XUE 等^[38]通过体内外实验研究发现,丹参酮 II A 和 Pue 联合治疗特发性肺纤维化可抑制 TGF- β 1 或 IL-6 通过 JAK2-STAT3/STAT1 信号通路诱导成纤维细胞的活化和迁移,这表明丹参酮 II A 和 Pue 可能通过减少炎症反应起到抗肺纤维化作用。

综上所述,Pue 可通过抑制 TGF- β 1/Smad3 通路、阻断 Fstl1 通路起到抗肺纤维化作用。Pue 与丹参酮 II A 联合应用也可通过 JAK2-STAT3/STAT1 信号通路诱导成纤维细胞的活化和迁移,达到抗肺纤维化作用。

4 Pue 抗肾纤维化作用及其机制

肾纤维化是慢性肾病发展为终末期肾病的常见病理特征。研究发现,Pue 有抗肾脏纤维化作用。

董小君等^[39]对 Pue 抗肾纤维化作用进行研究发现,Pue 可通过抑制内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)通路,防止细胞凋亡,预防肾纤维化的发生。在类似的肾纤维化小鼠模型研究中,H₂O₂ 诱导的氧化应激激活了上皮细胞凋亡和 MAPK,而

Pue 能逆转这一变化,降低 NOX4 含量,改善肾纤维化,其可能机制为 Pue 通过 MAPK 信号通路抑制氧化应激诱导的上皮细胞凋亡^[40]。WANG 等^[41]通过 Pue 对单侧输尿管梗阻介导的肾损伤研究发现,Pue 可抑制炎症因子 IL-1 β 、IL-6、单核细胞趋化因子蛋白-1、细胞外基质相关蛋白、 α -SMA、I 型胶原和波形蛋白的表达,在 Pue 作用下,纤维化通路 TGF- β 1、Smad3 和炎症通路 NF- κ B p65、STAT3 的表达均受到不同程度的抑制,而 Smad7 表达上调,结果表明,Pue 可通过调控 NF- κ Bp65/STAT3 和 TGF β 1/Smads 通路抑制炎症因子的生成,逆转小管损伤和小管间质纤维化。

综上所述,Pue 可通过抑制 ERS 通路、调节 MAPK 信号通路及调控 NF- κ Bp65/STAT3 和 TGF β 1/Smads 通路抗肾纤维化。

5 Pue 抗子宫纤维化作用及其机制

缺血-再灌注损伤是引起子宫纤维化,并使其功能障碍的重要原因。LIN 等^[42]通过缺血-再灌注损伤制备子宫纤维化大鼠模型,Pue 作用于 Wnt/ β -catenin 通路,下调肥大细胞乳酶、TGF- β 1 和 α -SMA 的表达,进而改善缺血-再灌注损伤诱导的子宫纤维化。

Pue 抗纤维化作用体内实验见表 1,Pue 抗纤维化作用体外实验见表 2。

表 1 Pue 抗纤维化作用体内实验

纤维化部位	实验对象	造模方式	给药剂量/(mg·kg ⁻¹)	涉及的信号通路	文献
心脏	大鼠	腹主动脉缩窄术	50	Nrf2/ROS	20
	大鼠	主动脉缩窄术	50	Nrf2/ROS	21
	小鼠	主动脉弓缩窄术	65	—	22
	小鼠	皮下注射异丙肾上腺素	600、1200	—	24
肝	大鼠	皮下注射 1.0 mg/kg 的 CCl ₄	20-80	—	28
	小鼠	腹腔注射 CCl ₄ (含 10%橄榄油)	100、200	—	29
	小鼠	腹腔注射 CCl ₄ (含 10%橄榄油)	100、200	—	30
	大鼠	腹腔注射 200 mg/kg 硫代乙酰胺	10	TGF- β 1/ERK1/2	31
	大鼠	腹腔内注射 0.6 mg/kg(1周)和 1.2 mg/kg(5周)0.5%二甲基亚硝胺(溶解在蒸馏水中)	6000	TGF- β 1/Smad	32
肺	小鼠	连续于 10%含氧量的低氧仓中饲养	200	Notch	34
	大鼠	Szapiel 方法气管内注入博来霉素	30	—	7
	小鼠	腹腔注射百草枯 10 mg/kg	30	Fstl1	37
	小鼠	连续气管内灌注 BLM-A5 盐酸盐(1.5 mg/kg)	14	JAK2-STAT3/STAT1	38
肾	小鼠	单侧输尿管梗阻	50、100	MAPK	40
	小鼠	单侧输尿管梗阻	50	NF- κ Bp65/STAT3 和 TGF β 1/Smads	41
子宫	大鼠	腹腔注射环磷酰胺 120 mg/kg 和白消安 30 mg/kg	100、200	Wnt/ β -catenin	42

表2 Pue 抗纤维化作用体外实验

纤维化部位	实验对象	给药剂量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	涉及的信号通路	文献
心脏	CFs	1,5	TLR4-NF- κ B	16
肺	肺成纤维细胞	200,400	TGF- β 1/Smad	36

6 结语

综上所述,体内外实验研究表明 Pue 有抗心脏纤维化、肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、子宫纤维化等作用。降低炎症因子表达、调节氧化应激、抑制胶原蛋白表达及阻断胶原纤维异常沉积,是 Pue 抗器官纤维化的主要作用机制。Pue 抗心脏纤维化的主要分子机制是激活 Nrf2/ROS 通路、调节 HMGB1 介导的 TLR4-NF- κ B 通路及抑制 ROS 激活 PI3K/AKT 通路;Pue 抗肝纤维化的主要分子机制是抑制 TGF- β 1/EKK1/2 通路、调节 TGF- β 1/Smad7 通路;Pue 抗肺纤维化的主要分子机制是抑制 TGF- β 1/Smad3 通路、阻断 PQ 诱导的 Fstl1 通路、抑制 TGF- β 1 或 IL-6 介导的 JAK-2-STAT3/STAT1 通路;Pue 抗肾纤维化的主要分子机制是通过 MAPK 信号通路抑制氧化应激诱导的上皮细胞凋亡、抑制 ERS 通路、调控 NF- κ Bp65/STAT3 和 TGF- β 1/Smads 通路;Pue 抗子宫纤维化的主要机制是抑制 Wnt/ β -catenin 通路。Pue 主要作用于 TGF- β 1、NF- κ B、Nrf2/ROS 等信号通路起到抗纤维化作用,故 TGF- β 1、NF- κ B、Nrf2/ROS 等是开发抗纤维化新药的主要靶点。目前,Pue 抗纤维化的研究多为动物实验和细胞实验,且这些研究未通过基因敲除、过表达等验证其靶点和结合位点。后期需进一步完善实验验证其特异性靶点,且需进行临床试验,以便后期在临床中应用。此外,Pue 有蛋白结合率高、毒性低等优点,但其半衰期短、体内消除快、与靶点结合时间短,因此,对 Pue 进行结构修饰,提高其药效和生物利用度是后期开发抗纤维化新药的一个研究方向。

参考文献

[1] 张兴,高艳荣,张炜.中医药调节自噬途径治疗脏器纤维化疾病的研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(4):1930-1933.
 [2] 李南,孙妮弋,孙家昌,等.炎症小体在纤维化疾病中作用的研究进展[J].中国药理学通报,2020,36(4):479-483.
 [3] 陈俊利,裴明,周豪坤,等. Toll 样受体 4 信号通路在纤维化中的研究进展[J].河北医药,2022,44(13):2044-2048.
 [4] 吴芳霞,王新群,刘建斌.中西医结合治疗肝纤维化的研究进展[J].中

研究,2022,35(8):87-91.

[5] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. Cells, 2020, 9(4): 875.
 [6] 郭锦材,谢辉.天然药物提取物治疗口腔黏膜下纤维性变的临床研究进展[J].临床口腔医学杂志,2018,34(11):692-695.
 [7] 丁大力,沈学彬,姚佳慧,等.中药治疗肺纤维化的研究进展[J].中草药,2021,52(22):7006-7024.
 [8] JIANG Z L, CUI X N, QU P R, et al. Roles and mechanisms of puerarin on cardiovascular disease: A review[J]. Biomedicine and Pharmacotherapy, 2022, 147: 112655.
 [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:347.
 [10] 魏文斌,岳世彦,周荣荣,等.葛根素单克隆抗体的制备及酶联免疫分析方法建立[J].中国中药杂志,2022,47(1):48-53.
 [11] AHMAD B, KHAN S, LIU Y, et al. Molecular mechanisms of anticancer activities of puerarin[J]. Cancer Management and Research, 2020, 12: 79-90.
 [12] LI X M. Puerarin suppresses MPP/MPTP-induced oxidative stress through an Nrf2-dependent mechanism[J]. Food and Chemical Toxicology, 2020, 144: 111644.
 [13] JEON Y D, LEE J H, LEE Y M, et al. Puerarin inhibits inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis mice model[J]. Biomedicine and Pharmacotherapy, 2020, 124: 109847.
 [14] 张腾飞,岳宗进,张璐璐.葛根素抑制强直性脊柱炎患者成纤维细胞的增殖和成骨分化[J].西安交通大学学报(医学版),2020,41(2):294-298.
 [15] LI X L, ZHU Q Q, ZHENG R, et al. Puerarin attenuates diabetic nephropathy by promoting autophagy in podocytes[J]. Frontiers in Physiology, 2020, 11: 73.
 [16] 马云飞.葛根素注射液联合阿司匹林肠溶片、瑞舒伐他汀及美托洛尔治疗稳定性心绞痛患者的临床经验交流[J].哈尔滨医药,2022,42(4):68-69.
 [17] NI S Y, ZHONG X L, LI Z H, et al. Puerarin alleviates lipopolysaccharide-induced myocardial fibrosis by inhibiting PARP-1 to prevent HMGB1-mediated TLR4-NF- κ B signaling pathway[J]. Cardiovascular Toxicology, 2020, 20(5): 482-491.
 [18] 邹奥男,彭涛,王刚,等.葛根素 4'-位和 7'-位衍生物的合成及其抗缺氧活性[J].合成化学,2019,27(3):168-172.
 [19] 赵波,李先登.黄酮类中药化学成分结构修饰的研究进展[J].中药与临床,2022,13(4):97-101.
 [20] 刘潇潇,宋红霞,刘亚琦,等.葛根素结构修饰及活性的研究进展[J].

- 广州化工,2020,48(16):18-21.
- [21] 蔡少艾.葛根素调控代谢反馈环干预压力超负荷大鼠心脏纤维化的机制研究[D].广州:南方医科大学,2019.
- [22] CAI S A, HOU N, ZHAO G J, et al. Nrf2 is a key regulator on puerarin preventing cardiac fibrosis and upregulating metabolic enzymes UGT1A1 in rats[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 540.
- [23] 王子宽,李菁华,李 炜,等.葛根素激活 Sirt1 抑制炎症和纤维化减轻压力负荷诱导小鼠心肌肥厚的研究[J].*解放军医药杂志*, 2020,32(10):12-18.
- [24] 杨 鹏,刘铜华,秦灵灵,等.中药基于 TGF- β /Smad 信号通路改善糖尿病心肌病的研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*,2023,29(1): 215-226.
- [25] CHEN R, XUE J, XIE M L. Puerarin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis in mice by reduction of myocardial TGF- β 1 expression[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2012, 23(9): 1080-1085.
- [26] LI X G, SUN S C, CHEN D, et al. Puerarin attenuates the endothelial-mesenchymal transition induced by oxidative stress in human coronary artery endothelial cells through PI3K/AKT pathway[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 886: 173472.
- [27] 谭越峰,岳午阳,李晓蒙,等.水飞蓟和葛根复合物对大鼠酒精性肝纤维化的影响研究[J].*现代预防医学*,2020,47(4):707-711.
- [28] 王 静,李凤娟,张化朋,等.甘草葛根发酵组合物对慢性肝损伤大鼠的保护作用[J].*食品工业科技*,2022,43(12):369-376.
- [29] 马 婷,邝晓岚,蔡婉娜,等.黄酮类成分抗肝纤维化作用及其机制的研究进展[J].*中草药*,2022,53(13):4146-4161.
- [30] 沈佳妍,徐婧淇,刘 森,等.天然黄酮类化合物改善酒精性肝病作用及机制的研究进展[J].*中南药学*,2022,20(2):371-381.
- [31] WANG S, SHI X L, FENG M, et al. Puerarin protects against CCl4-induced liver fibrosis in mice: Possible role of PARP-1 inhibition[J]. *International Immunopharmacology*, 2016, 38: 238-245.
- [32] LI X Q, ZHANG H, PAN L J, et al. Puerarin alleviates liver fibrosis via inhibition of the ERK1/2 signaling pathway in thioacetamide-induced hepatic fibrosis in rats[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 18(1): 133-138.
- [33] XU L Y, ZHENG N, HE Q L, et al. Puerarin, isolated from *Pueraria lobata* (Willd.), protects against hepatotoxicity via specific inhibition of the TGF- β 1/Smad signaling pathway, thereby leading to anti-fibrotic effect [J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2013, 20(13): 1172-1179.
- [34] 董哲文,兰 欢,李婉莹,等.黄酮类物质调控 PPAR- γ 参与器官纤维化发生机制的研究进展[J].*中药药理与临床*,2022,38(1): 229-233.
- [35] 周 帅,芦 山,郭 森.基于 Notch 信号通路探究葛根素对肺动脉高压小鼠的治疗作用机制研究[J].*辽宁中医杂志*,2022,49(7): 197-201,224.
- [36] HU X M, HUANG X L. Alleviation of inflammatory response of pulmonary fibrosis in acute respiratory distress syndrome by puerarin via transforming growth factor (TGF- β 1)[J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2019, 25: 6523-6531.
- [37] HASAN M, PAUL N C, PAUL S K, et al. Natural product-based potential therapeutic interventions of pulmonary fibrosis[J]. *Molecules*, 2022, 27(5): 1481.
- [38] XUE Z F, ZHAO F Z, SANG X Q, et al. Combination therapy of tanshinone II A and puerarin for pulmonary fibrosis via targeting IL6-JAK2-STAT3/STAT1 signaling pathways [J]. *Phytotherapy Research*, 2021, 35(10): 5883-5898.
- [39] 董小君,丁 斗,甘 媛,等.中药单体防治单侧输尿管梗阻肾纤维化实验研究进展[J].*河南中医*,2021,41(7):1115-1120.
- [40] ZHOU X J, BAI C, SUN X B, et al. Puerarin attenuates renal fibrosis by reducing oxidative stress induced-epithelial cell apoptosis via MAPK signal pathways in vivo and in vitro[J]. *Renal Failure*, 2017, 39(1): 423-431.
- [41] WANG J Y, GE S K, WANG Y Q, et al. Puerarin alleviates UUO-induced inflammation and fibrosis by regulating the NF- κ B P65/STAT3 and TGF β 1/smads signaling pathways[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2021, 15: 3697-3708.
- [42] LIN L, HE Y, ZHANG J S, et al. The effects and possible mechanisms of puerarin to treat uterine fibrosis induced by ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2017, 23: 3404-3411.

(本文编辑 黎志清)