

·综述·

本文引用: 喻玉林, 文 尚, 张敏轶, 张 璋, 谢 辉, 郭锦材. 桃红四物汤抗纤维化作用及机制的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(10): 1918-1924.

桃红四物汤抗纤维化作用及机制的研究进展

喻玉林^{1,2}, 文 尚^{1,2}, 张敏轶^{1,2}, 张 璋^{1,2}, 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〕 桃红四物汤是中医学经典名方, 具有抗炎、抗氧化作用。近年来, 其抗纤维化作用备受关注。桃红四物汤具有抗肝纤维化、抗肾纤维化、抗肺纤维化、抗心肌纤维化及抗口腔黏膜下纤维化作用。其抗纤维化的作用机制主要通过调控转化生长因子- β /sma和mad相关蛋白(transforming growth factor- β , TGF- β /sma-and mad-related protein, smads)信号通路、细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)信号通路、磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B, PI3K/PKB)信号通路、炎症细胞因子及相关信号通路、基质金属蛋白酶活性等途径进行干预。桃红四物汤可通过多途径、多靶点发挥抗纤维化作用, 在纤维化疾病治疗中具有很好的应用前景。对其抗纤维化作用及机制进行综述, 以为临床纤维化疾病治疗提供理论支持与借鉴。

〔关键词〕 桃红四物汤; 纤维化; 作用机制; 信号通路; 基质金属蛋白酶

〔中图分类号〕 R285

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.10.027

Research progress on the anti-fibrosis effects of Taohong Siwu Decoction and its mechanism

YU Yulin^{1,2}, WEN Shang^{1,2}, ZHANG Minyi^{1,2}, ZHANG Zhang^{1,2}, XIE Hui^{1,2*}, GUO Jincui^{1,2*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Changsha Stomatological Hospital, Changsha, Hunan 410006, China

〔Abstract〕 Taohong Siwu Decoction is a classic formula in Chinese medicine, which has anti-inflammatory and antioxidant effects. In recent years, its anti-fibrosis effects have attracted much attention. To be concrete, Taohong Siwu Decoction has the effects of fighting against hepatic fibrosis, renal fibrosis, pulmonary fibrosis, myocardial fibrosis, and oral submucosal fibrosis. The anti-fibrosis mechanism of action is mainly through the regulation of transforming growth factor- β (TGF- β) and sma- and mad-related protein (smads) signaling pathways, extracellular signal regulated kinase (ERK), phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B (PI3K/PKB), inflammatory cytokines and related signaling pathways, matrix metalloproteinase activity, and other pathways for intervention. To sum up, Taohong Siwu Decoction can play the anti-fibrosis role through multiple channels and multiple targets, which has good application prospects in the treatment of fibrosis disease. The anti-fibrosis effects and mechanisms have thus been reviewed in this paper, so as to provide theoretical support and reference for the treatment of clinical fibrosis disease.

〔Keywords〕 Taohong Siwu Decoction; fibrosis; mechanism of action; signaling pathway; matrix metalloproteinase

〔收稿日期〕 2023-04-13

〔基金项目〕 湖南省自然科学基金项目(2021JJ70062); 湖南省卫生健康委员会科研计划项目(D202313048136); 湖南省中医药科研课题(B2023048); 湖南中医药大学院校联合基金项目(2022XYLH120, 2022XYLH134)。

〔第一作者〕 喻玉林, 女, 硕士研究生, 研究方向: 牙周黏膜疾病。

〔通信作者〕 * 谢 辉, 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: kqyyxh1@126.com; 郭锦材, 男, 硕士, 副主任药师, 硕士研究生导师, E-mail: 540009728@qq.com。

纤维化是以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积为特征的慢性病理性过程,可发生在各种器官和组织中,以肝、肾、肺、心肌、黏膜最为常见^[1]。纤维化的持续发展可致器官功能障碍甚至衰竭,严重危及人类生命健康,而其发病机制复杂,且目前无特异性治疗药物^[2]。因此,寻找高效、不良反应小的药物治疗纤维化疾病成为研究的热点。

桃红四物汤(Taohong Siwu Decoction, THSWD)是由桃仁、红花、当归、川芎、熟地黄、白芍组成的中药复方,现代药理学研究显示 THSWD 具有抗炎、抗氧化等作用^[3]。近年,从临床回顾、体内和体外实验等多方面展开了对 THSWD 的研究,发现其具有抗心肌纤维化、抗肝纤维化、抗肺纤维化、抗口腔黏膜下纤维化的作用^[4-6]。本文就 THSWD 抗纤维化作用及机制进行综述,为临床纤维化疾病治疗提供新思路。

1 THSWD 抗纤维化作用的临床研究

临床研究发现,由慢性疾病引发器官(组织)纤维化的患者经 THSWD 治疗后,可改善纤维化指标及器官(组织)功能。王舜^[7]以干扰素注射为对照组,在对照组的基础上联合 THSWD 治疗慢性乙型肝炎肝纤维化患者,连续治疗 6 个月后,检测两组治疗的临床疗效、肝纤维化指标和肝功能指标,发现 THSWD 组临床总有效率达 94.64%,明显高于对照组的 66.07%,同时 THSWD 组肝纤维化指标透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原蛋白(procollagen type Ⅲ protein, PC-Ⅲ)、层粘连蛋白(laminin, LN)及Ⅳ型胶原蛋白(Ⅳ Collagen, Col-Ⅳ)水平降低,肝功能指标谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平,较干扰素治疗组明显下调。说明 THSWD 能提高肝纤维化临床疗效,降低肝纤维化指标,改善肝纤维化程度。

孙燕^[8]在收治的 102 例口腔黏膜下纤维化患者中发现,常规用西药醋酸泼尼松龙和利多卡因混悬液注射治疗,患者发生毒副反应大,易出现一系列不良反应。而在西药组基础上用 THSWD 对症治疗,毒副反应发生率仅为 1.09%,明显低于西药组的 15.67%。同时 THSWD 组患者张口度、口腔黏膜质地及颜色均得到改善,临床总有效率达 82.35%,明显高于西药组的 45.10%。

纤维化是各种器官慢性疾病的结局,因此,通过抑制慢性疾病进展,可能逆转纤维化。而 THSWD 被

证实可延缓慢性心力衰竭及慢性肾脏疾病进展^[9-10]。王银庄等^[11]在 THSWD 化裁治疗慢性心力衰竭临床研究发现,常规强心、利尿基础治疗,仅改善心衰临床症状,对患者的疾病形成基础尚无显著疗效。而采用 THSWD 联合基础治疗,患者心功能指标、血清学指标改善;同时,患者血清中促纤维化因子基质金属蛋白酶-9(matrix met-alloproteinase-9, MMP-9)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平降低,具有良好的临床疗效。杨俊等^[12]采用氢氯噻嗪联合 THSWD、五苓散加减治疗慢性肾衰竭,两个疗程后,患者肾功能改善,炎症因子水平减少,且未出现严重的不良反应。

综上所述,THSWD 治疗纤维化疾病能提高临床疗效,减少不良反应发生,改善相关纤维化指标及脏器功能指标,具有较好的抗纤维化作用,并能延缓疾病进程,抑制或逆转纤维化。

2 THSWD 抗纤维化作用的实验研究

2.1 THSWD 在肝纤维化模型中的作用

肝纤维化是慢性或反复性肝损伤演变的病理结果,最终可导致肝硬化,甚至肝癌^[13]。THSWD 对肝纤维化小鼠模型具有治疗作用,刘旭凌等^[14]发现 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠经 THSWD 治疗后,肝纤维化小鼠血清中谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平降低,肝组织中炎症面积减少,α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)、I 型胶原蛋白及相关基因表达下调。表明 THSWD 能改善肝功能、减少肝组织中胶原水平,减缓肝纤维化。另外,邱勇^[15]和王桐生等^[16]研究发现 THSWD 能降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化鼠血清中的 HA、LN、Col-Ⅳ水平,还能减少肝组织中羟脯氨酸含量以及减轻肝小叶结构破坏程度。表明 THSWD 能改善肝纤维化指标,维护肝脏正常结构,发挥抗肝纤维化作用。

2.2 THSWD 在肺纤维化模型中的作用

肺纤维化是慢性肺病发展到晚期的常见病理表现,肺组织瘢痕形成、胶原沉积是其主要病理特征,最终可引发呼吸衰竭致死^[17]。于小寒^[18]研究表明 THSWD 可改善肺纤维化大鼠的生存状态,减轻肺纤维化程度。其用博来霉素诱导建立肺纤维化大鼠模型,THSWD 进行干预后,发现 THSWD 组大鼠肺组织病理切片中无明显炎症浸润,肺泡和肺泡壁形态

未见病理性改变, I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白表达下调。表明 THSWD 能抑制炎症浸润,减轻肺组织损伤,改善肺纤维化。

2.3 THSWD 在肾纤维化模型中的作用

肾纤维化是慢性肾病发展到终末期的病理表现,最终可致肾衰竭^[19]。吴雪兵等^[20]观察 THSWD 对牛血清白蛋白诱导的肾纤维化大鼠模型的作用,用管饲养法输送 THSWD 干预肾纤维化大鼠,4 周后取大鼠血清,采用酶联免疫吸附测定血肌酐、血尿素氮水平,透射电镜观察肾小球系膜区增生情况,免疫荧光染色检测 Col-IV 表达。结果发现 THSWD 组大鼠血清中血肌酐、尿素氮水平降低,肾组织系膜区 ECM 沉积减少,Col-IV 荧光呈下调趋势。表明 THSWD 能改善肾功能及肾纤维化指标,发挥抗肾纤维化作用。

2.4 THSWD 在心肌纤维化模型中的作用

心肌纤维化是心肌梗死等慢性心血管疾病的中心环节,心肌组织内 ECM 堆积是其主要特征,最后可致心脏功能衰竭^[21]。李杏等^[22]探究 THSWD 对心肌梗死诱发心肌纤维化大鼠的影响,采用多普勒超声心动图检测大鼠心功能,Masson 染色检测大鼠的心肌组织改变,发现 THSWD 处理组中,大鼠心脏射血分数上调,心肌间质纤维化程度减轻,另外还采用免疫组织化学法检测大鼠心肌组织中 I 型胶原蛋白与 III 型胶原蛋白比值表达,发现 THSWD 组大鼠心肌组织中 I 型胶原蛋白与 III 型胶原蛋白比值表达下调。表明 THSWD 能下调心肌组织中的胶原蛋白表达,改善心功能,减轻心肌纤维化程度。

以上实验表明 THSWD 能减少各器官组织内胶原以及 ECM 沉积,改善肝、肺、肾、心肌功能,抑制纤维化发展,减轻纤维化程度。

3 THSWD 抗纤维化的作用机制

目前关于 THSWD 抗纤维化作用机制尚未明确,但近年学者们进行了大量探究,具体如下。

3.1 调控 TGF- β /smads 信号通路

纤维化发病机制复杂,其发生发展受多种信号通路及细胞因子调控,其中 TGF- β /smads 信号通路已被证实在纤维化疾病中发挥重要的作用^[23]。TGF- β 是目前公认的参与纤维化发生及发展的重要调控因子^[23]。Smads 蛋白是 TGF- β 下游的信号蛋白,其分为受体激活型、共同介质型、抑制型 3 种,其中

smad2、smad3 属于受体激活型,具有促纤维化作用^[24]。TGF- β 激活后与受体(TGF- β R II、TGF- β R I)结合,形成的受体复合物使受体激活型的 smad 蛋白磷酸化,磷酸化后的 smad 蛋白能够将 TGF- β 信号从细胞外传递至细胞核,形成经典的 TGF- β /smads 信号通路,调控成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,诱导胶原合成,促使 ECM 过度沉积,推进纤维化进程^[25]。此外,TGF- β 受体还能直接激活其他细胞内信号通路,形成非经典的 TGF- β 信号通路,如 ERK、PI3K/AKT 通路,促进纤维化发生^[26]。

肺组织损伤以及修复过程中释放的中性粒细胞、巨噬细胞等均能分泌、激活 TGF- β 1,使 TGF- β 1 表达上调,进而刺激下游蛋白 smad2/3 与 smad4 结合,调节促纤维化介质靶基因转录,推进肺纤维化发生发展^[27]。在肺纤维化中,TGF- β 1/smads 信号通路激活主要作用有:(1)使成纤维细胞转化为肌成纤维细胞;(2)使肺泡上皮/内皮细胞转化成间充质细胞;(3)下调 ECM 降解酶表达,使 ECM 异常沉积。此外,在探究心肌纤维化靶点基因及信号通路的研究中,发现 TGF- β 过表达,可促进心肌成纤维细胞增生,使 I 型胶原蛋白与 III 型胶原蛋白 mRNA 和蛋白表达上调,推进心肌纤维化进展^[28]。说明抑制 TGF- β 活性,阻断 TGF- β /smads 信号通路,是延缓肺纤维化和心肌纤维化发展的有效靶点,而研究表明 THSWD 能调控 TGF- β 相关靶点。

于小寒^[18]用 THSWD 干预博来霉素注射液诱导的肺纤维化大鼠后,采用 RT-PCR 检测大鼠肺组织中 TGF- β 1、smad3 mRNA、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白表达,另外采用 Western blot 检测 p-smad3 蛋白表达,结果发现与模型组相比,THSWD 组 TGF- β 1、smad3 mRNA、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、p-smad3 蛋白表达均呈下调趋势,说明 THSWD 能降低 TGF- β 1 及其下游 smad3 蛋白活性。提示 THSWD 可能是通过下调 smad3 表达,阻断 TGF- β 1 传导,进而抑制 TGF- β /smad3 信号通路激活,减少肺组织中胶原合成,达到抗肺纤维化目的。此外,THSWD 在抗心肌纤维化中也有相关作用。TAN 等^[29]研究 THSWD 对心肌纤维化的干预作用机制,采用转录组学方法检测到 THSWD 组大鼠心肌组织中 TGF- β 受体 TGF- β R I 及下游 smad2/3 蛋白表达下调,说明 THSWD 能抑制 TGF- β R I 及下游 smad2/3 蛋白表达,提示 THSWD

抗心肌纤维化的机制可能是通过抑制 TGF- β 受体过表达,进而阻断下游 smads 信号通路激活,发挥抗心肌纤维化作用。

3.2 调控 ERK 信号通路

ERK 信号通路是 MAPK 家族中的重要成员之一,其参与细胞增殖、周期调控、分化、凋亡等,ERK1/2 是目前研究最多的信号通路^[30],ERK 能被多种细胞因子刺激,如 TGF- β 、血管紧张素,随后经 Ras/Raf/MEK/ERK 途径,进而激活,发挥调控细胞增殖、凋亡作用。KIM 等^[31]研究表明,激活的 ERK 信号通路是引发成纤维细胞增殖活化,诱导 ECM 沉积,促进纤维化的重要因素。且近年有研究发现糖尿病肾病引发的肾纤维化大鼠,纤维化程度随 ERK 蛋白表达升高而逐渐加重^[32]。此外,在单侧输尿管梗阻的大鼠肾纤维化模型中,抑制 ERK 激活,能减少 α -SMA、Ⅲ型胶原蛋白表达^[33],提示 ERK 信号通路与肾纤维化密切相关。

马进等^[34]研究发现,THSWD 干预肾成纤维细胞 BALB/c3T3,采用 CCK-8 法检测细胞增殖、活性,发现 THSWD 组 BALB/c3T3 细胞生长速度及活性均较空白组降低,Western blot 检测到 THSWD 组 ERK1/2、p-ERK 蛋白表达较空白组明显下调。表明 THSWD 能抑制 ERK、p-ERK 蛋白,提示 THSWD 可能通过抑制 ERK 信号通路激活,从而抑制肾成纤维细胞增殖、活化,改善肾纤维化程度。这一结果也在体内实验 THSWD 可抑制肾纤维化大鼠中得到印证,THSWD 降低肾纤维化大鼠肾组织中 ERK1/2 蛋白表达,抑制肾纤维化发展^[20]。

近年,相关研究表明,ERK 信号通路与肝星状细胞增殖也有密切关联。磷酸化的 ERK1/2 进入细胞核内,调节转录因子及细胞周期蛋白 D/E 表达,促进肝星状细胞有丝分裂及增殖活化,推动肝纤维化发生发展^[35]。蔡锐等^[36]发现 THSWD 加味方能调控人肝星状细胞增殖和凋亡,抑制肝纤维化进程。由此推测 THSWD 加味方降低肝星状细胞增殖,抑制肝纤维化进程可能与调控 ERK 信号通路有关,但其作用机制有待进一步探究。

3.3 调控 PI3K/AKT 信号通路

PI3K 是胞内的磷脂酰肌醇激酶,PI3K 激活后与其下游蛋白 AKT 结合,形成 PI3K/AKT 信号通路,发挥抗细胞凋亡等重要作用^[37]。细胞凋亡是一种发生在生物体内受多种基因调控的细胞程序性死亡,

细胞凋亡与肺纤维化^[38]、肾纤维化^[39]以及口腔黏膜下纤维化^[40]有着密切关联。而近期 ZHANG 等^[28]研究表明,心肌细胞的凋亡、坏死可加快心肌成纤维细胞分化及胶原沉积,推进心肌纤维化进程。因此,调控 PI3K/AKT 信号通路,是抗纤维化的一种重要途径。

LUO 等^[41]研究表明,THSWD 能降低心肌梗死大鼠模型心肌细胞凋亡,上调心肌组织中的 AKT、P-AKT 蛋白表达,并能增加类胰岛素性生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的表达。说明 THSWD 能激活 AKT、P-AKT 蛋白,增加心肌细胞抗凋亡活性。而前期有研究发现,IGF-1 可激活 PI3K/AKT 信号通路,发挥抗心肌细胞凋亡作用^[42]。在心肌纤维化中,THSWD 不仅可以下调心肌胶原蛋白生成,而且可以通过激活 PI3K/AKT,调控心肌组织中微血管生成,减少心肌细胞凋亡。提示 THSWD 抗心肌纤维化机制可能是通过上调 IGF-1,激活 PI3K/AKT 信号通路,进而抑制心肌细胞凋亡,促进心肌组织血管生成,改善心肌微循环,达到抗心肌纤维化目的。

3.4 调控细胞因子及炎症通路

炎症因子是纤维化启动及发展的重要因素^[43],其中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-1(interleukin 1, IL-1)是促纤维化的重要炎症细胞因子^[44]。研究发现,肺纤维化初期,巨噬细胞会释放大量 TNF- α 、IL-6、IL-1,激活相关炎症通路,如 NF- κ B,推动肺纤维化发展^[45]。且相关研究表明 IL-6、IL-1 在肺纤维化不同时段发挥重要作用,IL-1 出现于肺纤维化早期,刺激成纤维细胞转化及胶原蛋白合成,而 IL-6 表达随着肺纤维化的严重程度上调,并与 ECM 重要组成成分 HA、LN 等呈正相关。在口腔黏膜下纤维化中,炎症因子也同样参与全程病变^[46]。因此,抵制炎症因子及相关信号通路,是改善肺纤维化、口腔黏膜下纤维化的重要策略。

周勇等^[47]研究发现,THSWD 能下调肺纤维化大鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平,降低肺组织内炎症浸润,使肺纤维化病理改变得到改善。而通过网络药理学分析 THSWD 抗口腔黏膜下纤维化的有效成分及机制中发现,THSWD 抑制口腔黏膜下纤维化的机制可能与下调 IL-17、NF- κ B 等炎信号通路

相关^[48]。提示 THSWD 抑制肺纤维化和口腔黏膜下纤维化作用机制可能与下调炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及相关信号通路 NF- κ B 有关。

3.5 调控基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)及其抑制剂

组织内 ECM 合成增多,降解减少,是引发 ECM 过度沉积,推进纤维化进程的重要原因^[49]。因此,增强 ECM 降解也是抑制纤维化发展的一种重要途径。而 MMP 和金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)是调控 ECM 生成与降解的关键酶^[50]。MMP 降解 ECM, TIMP 抑制 MMP 活性,抑制其降解 ECM 的能力^[51]。因此,调节这两种关键酶是抗纤维化的理想策略,而近年研究发现 THSWD 具有调控 MMP、TIMP 活性的作用。

王桐生等^[16]在研究 THSWD 对肝纤维化模型影响时,发现 THSWD 上调肝组织中 MMP-1 表达,下调 TIMP-1 表达,说明 THSWD 能增强 MMP 活性,加强 ECM 降解,降低 TIMP 活性。提示 THSWD 抗肝纤维化机制可能是通过调控 MMP 和 TIMP 活性,使 MMP/TIMP 达到平衡,共同维护肝细胞微环境稳态,进而抑制肝纤维化发展。

综上所述,THSWD 可通过调控 TGF- β /smads、ERK、PI3K/AKT、NF- κ B 信号通路,炎症因子 IL-6、IL-1 β 以及 ECM 相关降解酶蛋白,抑制肺、肾、心、肝及口腔黏膜下纤维化发生发展。详见表 1。

4 总结与展望

综上所述,THSWD 能提高纤维化患者的临床疗效,并经体内体外实验均证实其具有抗纤维化作用,而其作用机制可能通过调控 TGF- β /smads、ERK、PI3K/AKT、NF- κ B 信号通路,炎症因子 IL-6、IL-1 β 以及 ECM 相关降解酶蛋白来实现的。炎症反应是纤维化疾病的始动环节,其慢性持续性进行,可释放促纤维化炎症因子及 TGF- β 等细胞因子,而 TGF- β 可激活相关的信号通路,是推动纤维化疾病发展的关键环节。THSWD 可以调控炎症因子、炎症通路、TGF- β 及其信号通路。提示在器官及组织纤维化早期,可利用 THSWD 抑制纤维化进展,进而逆转纤维化。此外,网络药理学研究发现 THSWD 还能调控 Wnt 通路,而 Wnt 信号通路是口腔黏膜下纤维化恶变的重要信号通路^[48],说明 THSWD 治疗口腔黏膜下纤维化的临床应用前景可期。

在各纤维化模型中,THSWD 呈现了通过多途径、多靶点发挥抗纤维化作用,但通过文献总结及分析发现,THSWD 在抗纤维化研究中还存在一些问题有待解决。第一,THSWD 抗纤维化的临床研究报道较少,且报道时间相对久远,样本量少,且质量不高;第二,研究范围相对局限,主要集中于肝纤维化研究中,肾、肺、心肌以及口腔黏膜下纤维化相关研究偏少;第三,发现 THSWD 抗各器官纤维化,甚至是同类型纤维化时,其单味中药以及干预剂量均有

表 1 THSWD 抗纤维化的机制

纤维化类型	对象	造模方式	抗纤维化作用机制	涉及的信号通路及靶点	参考文献
肺纤维化	大鼠	气管内注射博来霉素	减少肺组织中胶原蛋白合成	抑制 TGF- β /smad3 信号通路	[16]
	大鼠	气管内滴注博来霉素	减少炎症因子聚集及浸润	下调 TNF- α 、IL-6、IL-1 β	[44]
肾纤维化	细胞	—	降低细胞活性及增殖	抑制 ERK 信号通路	[31]
心肌纤维化	大鼠	结扎冠状动脉	抑制心肌胶原蛋白沉积	抑制 TGF- β /smad2/3 信号通路	[21]
	大鼠	结扎左冠状动脉前降支	抑制心肌细胞凋亡	激活 PI3K/AKT 信号通路	[39]
肝纤维化	大鼠	腹腔注射 50%CCl ₄	增加 MMP-1 活性,维持细胞外基质平衡	上调 MMP-1 表达,下调 TIMP-1 表达	[14]
口腔黏膜下纤维化	—	—	减少炎症因子及相关炎症通路激活	下调 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 NF- κ B、Wnt 信号通路	[48]

差异,缺少相关的剂量标准以及药效最优配比研究。因此,在未来研究中应注意:(1)扩大样本量,加强其相关临床研究,并与基础研究相结合;(2)扩展THSWD对不同类型纤维化疾病的影响,深入探讨其防治各类纤维化疾病的机制;(3)针对THSWD剂量和配比问题,可根据研究内容采用均匀设计等方法,寻找到安全剂量以及最优配比,为中药复方配伍提供更充分、更科学的依据,进一步推进中医药在抗纤维化疾病中的研究。

参考文献

- [1] ZHAO M Y, WANG L Q, WANG M Z, et al. Targeting fibrosis: Mechanisms and clinical trials[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 206.
- [2] HENDERSON N C, RIEDER F, WYNN T A. Fibrosis: From mechanisms to medicines[J]. *Nature*, 2020, 587(7835): 555-566.
- [3] 王佐梅, 肖洪彬, 李雪莹, 等. 桃红四物汤的药理作用研究进展[J]. *现代中医药*, 2021, 41(2): 22-28.
- [4] SHAO C L, CUI G H, GUO H D. Effects and mechanisms of Taohong Siwu Decoction on the prevention and treatment of myocardial injury[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 816347.
- [5] XI S Y, YUE L F, SHI M M, et al. The effects of taoren-Honghua herb pair on pathological microvessel and angiogenesis-associated signaling pathway in mice model of CCl₄-induced chronic liver disease[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2016: 2974256.
- [6] 孙 矾, 王 浩, 魏常娟, 等. 基于气血相生理理论辨治特发性肺纤维化浅析[J]. *四川中医*, 2022, 40(5): 36-39.
- [7] 王 舜. 桃红四物汤联合干扰素对乙型肝炎病毒感染患者肝纤维化的影响[J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(5): 655-657.
- [8] 孙 燕. 中西医结合治疗口腔黏膜下纤维化的疗效[J]. *全科口腔医学电子杂志*, 2016, 3(9): 44-45.
- [9] 户丽娟. 金匮肾气丸合桃红四物汤联合西药治疗慢性心力衰竭疗效及对患者心率变异性、左室重构和肾功能的影响[J]. *陕西中医*, 2021, 42(11): 1576-1580.
- [10] 雷根芳. 糖尿病肾病血液流变学改变及桃红四物汤的治疗作用观察[J]. *内蒙古中医药*, 2017, 36(16): 10-11.
- [11] 王银庄, 张继东, 刘 磊. 桃红四物汤化裁治疗稳定型心绞痛合并心力衰竭临床研究[J]. *陕西中医*, 2020, 41(5): 625-628.
- [12] 杨 俊, 赵春芝, 张 磊, 等. 桃红四物汤合五苓散加减联合氢氯噻嗪治疗慢性肾衰竭血瘀水湿证的临床研究[J]. *北京中医药*, 2022, 41(11): 1305-1309.
- [13] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 875.
- [14] 刘旭凌, 杨广越, 张 玮, 等. 桃红四物汤对 CCl₄ 诱导肝纤维化小鼠模型的干预作用及其机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(11): 2563-2568.
- [15] 邱 勇. 桃红四物汤对 CCl₄ 诱导肝纤维化小鼠治疗作用及其机制研究[J]. *陕西中医*, 2019, 40(12): 1673-1675, 1813.
- [16] 王桐生, 李 莉, 吴德玲, 等. 桃红四物汤对肝纤维化模型大鼠肝脏组织 uPA/PAI-1 mRNA 表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(2): 5-9.
- [17] SPAGNOLO P, KROPSKI J A, JONES M G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2021, 222: 107798.
- [18] 于小寒. 基于 TGF- β /Smad3 信号通路探讨桃红四物汤对肺纤维化大鼠模型的干预作用机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [19] WU W J, WANG X Q, YU X Q, et al. Smad3 signatures in renal inflammation and fibrosis[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(7): 2795-2806.
- [20] 吴雪兵, 敖华, 李明. 桃红四物汤对系膜增生性肾小球肾炎大鼠肾脏的保护及 ERK1/2/HIF-1 α 信号通路的影响[J]. *临床肾脏病杂志*, 2022, 22(2): 139-146.
- [21] MARUYAMA K, IMANAKA-YOSHIDA K. The pathogenesis of cardiac fibrosis: A review of recent progress [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(5): 2617.
- [22] 李 杏, 谭章斌, 刘 彬, 等. 桃红四物汤对心肌梗死后心室重构及血管紧张素受体 1 表达的影响[J]. *世界中医药*, 2021, 16(12): 1824-1828.
- [23] XU X Y, HONG P Y, WANG Z F, et al. microRNAs in transforming growth factor- β signaling pathway associated with fibrosis involving different systems of the human body[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, 8: 707461.
- [24] ZHANG T, WANG X F, WANG Z C, et al. Current potential therapeutic strategies targeting the TGF- β /Smad signaling pathway to attenuate keloid and hypertrophic scar formation[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 129: 110287.
- [25] ZHANG H M, ZHOU Y T, WEN D D, et al. Noncoding RNAs: Master regulator of fibroblast to myofibroblast transition in fibrosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(2): 1801.
- [26] FINNISON K W, ALMADANI Y, PHILIP A. Non-canonical (non-SMAD2/3) TGF- β signaling in fibrosis: Mechanisms and targets[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2020, 101: 115-122.
- [27] INUI N, SAKAI S, KITAGAWA M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF- β and the ubiquitin-proteasome pathway[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(11): 6107.
- [28] ZHANG Q, WANG L, WANG S Q, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 78.
- [29] TAN Z B, JIANG X L, ZHOU W Y, et al. Taohong Siwu De-

- coction attenuates myocardial fibrosis by inhibiting fibrosis proliferation and collagen deposition via TGFBR1 signaling pathway[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 270: 113838.
- [30] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 19(3): 1997–2007.
- [31] KIM J, KIM B, KIM S M, et al. Hypoxia-induced epithelial-to-mesenchymal transition mediates fibroblast abnormalities via ERK activation in cutaneous wound healing[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(10): 2546.
- [32] 吴平亚, 冯 磊. 丹参素对糖尿病肾病大鼠 MEK/ERK/Nrf2 通路及肾脏纤维化的影响[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21 (10): 1260–1264, 1376.
- [33] PAT B, YANG T, KONG C Z, et al. Activation of ERK in renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction: Modulation by antioxidants[J]. *Kidney International*, 2005, 67(3): 931–943.
- [34] 马 进, 李振万, 罗月中, 等. 基于网络药理学技术研究桃红四物汤延缓成纤维细胞生长的分子靶标[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(17): 4120–4128.
- [35] 陈莲香, 舒建昌. PDGF 与肝纤维化关系的研究新进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2011, 20(1): 95–98.
- [36] 蔡 锐, 伍参荣, 胡海平, 等. 桃红四物汤加丹参对肝星状细胞增殖和凋亡的影响[J]. *湖南中医学院学报*, 2005, 25(6): 22–24.
- [37] YU J S L, CUI W. Proliferation, survival and metabolism: The role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination[J]. *Development*, 2016, 143(17): 3050–3060.
- [38] CORTESELLI E, ABOUSHOUSA R, JANSSEN-HEININGER Y. S-glutathionylation-controlled apoptosis of lung epithelial cells; potential implications for lung fibrosis[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1789.
- [39] 刘其锋, 叶建明, 李莎莎. 细胞凋亡与肾脏纤维化[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(4): 366–369.
- [40] 张 睿, 彭解英, 李 明, 等. 口腔黏膜下纤维化中细胞凋亡及 Bcl-2 和 Bax 的表达[J]. *临床口腔医学杂志*, 2011, 27(11): 669–672.
- [41] LUO Z R, LI H, XIAO Z X, et al. Taohong Siwu Decoction exerts a beneficial effect on cardiac function by possibly improving the microenvironment and decreasing mitochondrial fission after myocardial infarction[J]. *Cardiology Research and Practice*, 2019, 2019: 5198278.
- [42] 黎 鑫, 朱 静, 田 杰, 等. 胰岛素生长因子-1(IGF-1)通过 PI3K/Akt 通路抑制骨髓间充质干细胞(BMSCs)凋亡[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(9): 1456–1465.
- [43] ZHANG M J, ZHANG S. T cells in fibrosis and fibrotic diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1142.
- [44] 任平香, 王献华, 蒋建妹, 等. 肿瘤坏死因子- α 与肺纤维化[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2007, 10(3): 242–244.
- [45] KISHORE A, PETREK M. Roles of macrophage polarization and macrophage-derived miRNAs in pulmonary fibrosis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 678457.
- [46] 林亚男, 王 涛. 口腔黏膜下纤维化的细胞及分子机制的研究进展[J]. *海南医学院学报*, 2023, 29(12): 949–953.
- [47] 周 勇, 范伏元, 柳玉佳, 等. 桃红四物汤对肺纤维化大鼠血清炎症因子的影响[J]. *亚太传统医药*, 2022, 18(4): 31–34.
- [48] 朱可可, 周 蓉, 陈 明, 等. 桃红四物汤治疗口腔黏膜下纤维性变分子作用机制的网络药理学分析[J]. *中医药导报*, 2020, 26(13): 129–133.
- [49] 黄 倩, 杨 燕, 曾 锐, 等. 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.
- [50] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(24): 9739.
- [51] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2017, 147: 1–73.

(本文编辑 贺慧斌)