DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.01.029

基于TGF-β/Smad信号通路探讨黄芪有效成分治疗纤维化疾病综述

许硕[1],胡艳[2],边帅[1],白雪媛[1],张巍[1]
(1.长春中医药大学,吉林 长春 130021;2.吉林省医药中等职业学校,吉林 长春 130031)

摘要:黄芪是一种传承千年的传统中药材。现代药物研究已证实黄芪组成成分丰富,比如皂苷类和多糖类成分,其中黄芪甲苷和黄芪多糖都是其产生药理作用的主要活性成分。现代医学研究表明,黄芪能改善肺纤维化进程、对抗肾间质纤维化、降低肝脏和心肌纤维化疾病程度。通过对黄芪的基于信号通路TGF-β/Smad抗纤维化功能进行综述,深入探究其主要成分作用特点,进一步丰富其药理活性机制,为中西医临床提供药效理论依据。

关键词:纤维化;黄芪;TGF-β/Smad;综述
中图分类号:R284.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)01-0165-06

Review on Exploring Treatment of Fibrotic Diseases with Active Ingredients of Huangqi (Astragali Radix) Based on TGF-β/Smad Signaling Pathway

XU Shuo[1], HU Yan[2], BIAN Shuai[1], BAI Xueyuan[1], ZHANG Wei[1]
(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, Jilin, China;
2. Jilin Provincial Medical Secondary Vocational School, Changchun 130031, Jilin, China)

Abstract: Huangqi (Astragali Radix) is a traditional Chinese medicinal herb that has originated for thousands of years. Modern pharmaceutical research has confirmed that Huangqi (Astragali Radix) is rich in components, such as saponins and polysaccharides, among which Astragaloside Ⅳ and Astragalus polysaccharides are the main active ingredients that produce pharmacological effects. Modern medical research has shown that Huangqi (Astragali Radix) can improve the progression of pulmonary fibrosis, combat renal interstitial fibrosis and reduce the severity of liver and myocardial fibrosis. This article provided a comprehensive review of the anti fibrotic function of Huangqi (Astragali Radix) based on the signaling pathway TGF-β/Smad (transforming growth factor-β/recombinant mothers against decapentaplegic), delving into the characteristics of its main components, further enriching its pharmacological activity mechanism and providing a theoretical basis for the efficacy of traditional Chinese and Western medicine in clinical practice.

Keywords: fibrosis; Huangqi (Astragali Radix); TGF-β/Smad; review

中药黄芪,为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根[1],最早被记录于《神农本草经》中,主产于山西、甘肃和东北三省[2]。黄芪性甘、稍温,主入脾、肺二脏,具有升阳补气、生血止汗、生津固表、除肿利尿、收疮生肌、行滞通痹、托毒排脓等功效,属补虚类中药,临床医治中气下陷痹痛、气虚乏力血滞、肢体麻木肿胀、便溏尿乏纳塞等证。研究表明,黄芪化学成分多、治疗范围广,主要包含皂苷类、黄酮类、多糖类和氨基酸等,其成分多具有抗纤维化、平衡糖脂、增强免疫力、抗肿瘤、抗衰老、抗射线等药理作用[3]。本文旨在基于TGF-β/Smad信号通路探讨黄芪有效成分治疗纤维化疾病作一综述,为临床用药提供理论依据。

基金项目:国家重点研发计划项目(2021YFD1600903-02);吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20220878KJ);长春中医药大学"杏林学者工程"青年科学家项目培养计划项目(QNKXJ2-2021ZR08)

作者简介:许硕(1999-),男,吉林长春人,硕士,研究方向:中药传统功效生物学机制研究及产品开发。
通讯作者:白雪媛(1980-),女,吉林长春人,研究员,博士研究生导师,硕士,研究方向:中药传统功效生物学机制及产品开发。E-mail:23165956@qq.com。
张巍(1980-),男,吉林长春人,副研究员,硕士研究生导师,博士,研究方向:中药分析新方法与新技术。E-mail:545529755@qq.com。

1 纤维化疾病发病机制

近年来在抗纤维化疾病进程发展研究中，各类中药都显示出其独有的特性。其中，中药黄芪也是一种有巨大前景的中药，在抗纤维化复方药物中黄芪成分都表现出较好的治疗效果。

1.1 器官纤维化的发病机制

纤维化是一种慢性组织损伤，主要表现为细胞外基质（Extracellular，ECM）过量堆积从而产生瘢痕组织。当组织反复或经受严重损伤后，导致促炎因子和生长因子等过度表达，形成促纤维化的病理环境，从而肌成纤维细胞（Myofibroblast，MFB）大量激活和增殖，促进细胞外基质大量产生，促纤维化的病理过程反过来刺激炎性因子进一步释放，放大炎症反应，形成恶性循环，最后持续活化的肌成纤维细胞合成 ECM 的速度超过其降解速度，导致 ECM 大量堆积，进而器官纤维化病灶形成[4]。

肌成纤维细胞是纤维化的主要效应细胞。在病理性瘢痕形成过程中，MFB 对趋化因子、细胞因子等信号高度敏感，可产生过多胶原蛋白（Collagen protein，CLP）、纤维连接蛋白（Fibronectin，FN）等细胞外基质成分，进而导致器官纤维化的发生[5]。成纤维细胞是肌成纤维细胞最主要的来源。在纤维化形成过程中，细胞因子促进成纤维细胞增殖迁移到创面部位并引导其向肌成纤维细胞分化。来自正常人呼吸状态下，成纤维细胞不会大量产生，当遭受外界损伤后，其会不断产生缓和降解 ECM 用于平衡细胞内外环境变化[6]；而来自不正常者肺部、肝脏和肾脏的上皮细胞可以在转化生长因子 β1（Transforming growth factor，TGF－β1）型促纤维化因子的刺激下发生上皮－间质转化（Epithelial mesenchymal transition，EMT），分化成为 MFB[7]。间皮细胞在 TGF－β1 等刺激下可发生基因重组转变为间充质细胞，这一转变过程称为间皮－间充质转化（Mesothelial mesenchymal transition，MMT），参与肌成纤维细胞形成及纤维化进程。此外，肌成纤维细胞也可来源于内皮细胞、周皮细胞等[8]。

1.2 TGF－β/Smad 信号通路

TGF－β/Smad 信号通路是介导器官纤维化最经典的信号通路，在促进纤维性疾病中起主导作用，也可被看成是一个关键的成纤维细胞活化因子，具有很强的促纤维化作用[9]。

在 TGF－β 超家族中，已鉴定出 3 种亚型：即 TGF－β1 亚型、TGF－β2 亚型和 TGF－β3 亚型。Smad 蛋白可分为 3 个亚家族，其中 Smad2、Smad3 是受体促进型，介导 TGF－β 信号转导，促进基因转录；Smad4 是受体中和型，参与细胞核内 DNA 联合，进行基因转录；Smad6、Smad7 是受体抑制型，在 TGF－β1/Smad 信号通路中参与逆向改善机制，抑制此通路信号传导[10]。

TGF－β 既可作为炎性因子通路，对于炎症反应的形成、增殖分化及其 EMT 的活化都有关键作用；又可作为炎症因子，提升细胞内胶原蛋白等基质蛋白转录次数，促进细胞内蛋白沉淀，加快纤维化疾病发生进程。TGF－β1 与受体的结合能激发 Smad2 和 Smad3 的磷酸化反应，从而产生一种新的复合物，它们与 Smad4 相互作用，再形成一个三聚物复合物，从而在细胞核内发挥重要作用，促进成纤维细胞、间质细胞增殖分化并渗出多种胶原，有效地促进细胞外基质导致的 ECM 沉积，从而有效地加快细胞的纤维化进程[11]。

非 Smad 依赖的其他信号转运机制，p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38－Mitogen－activated protein kinase，p38－MAPK）信号和细胞外调节蛋白激酶（Extracellular－signal Regulated Kinase，ERK）1/2 是 MAPK 家族的重要蛋白成员，也被认为是将信息转运至细胞核的有效载体[12]。p38－MAPK 信号通路激活下游 TGF－β1、α－平滑肌肌动蛋白（α－smooth muscle actin，α－SMA）等炎症相关因素诱发特定基因表达发挥促纤维化作用；同时，ERK1/2 信号通路可参与 Ras 信号转导通路，在 TGF－β1 启动 Smad 信号通路中具有协同作用[13]。因此，它们被认为是促使植入性神经元形态发生变化的有效因素。

2 TGF－β1/Smad 信号通路参与黄芪抗纤维化作用表现

2.1 TGF－β1/Smad 信号通路参与黄芪抗肾纤维化作用

肾纤维化（Renal fibrosis，RF）是各种肾脏疾病终末期的结果，慢性肾脏疾病触发复杂的细胞和细胞外基质反应程序，使胶原等 ECM 异常沉积，最终导致细胞功能障碍、出现实质性瘢痕甚至肾衰竭。

黄芪有效成分可有效控制肾纤维化疾病进程，而与 TGF－β/Smad 通路有关机制，可表现如下。

2.1.1 阻断信号通路释放和表达 相关文献[14－15]显示，TGF－β1 与 Smad2 和 Smad3 之间的相互联合可促进纤维化病情的发展。伴随肾纤维化的加剧，TGF－β1/Smad 相关信号通路因子表达会发生相应改变，如对于 TGF－β1、Smad2 和 Smad3 等因子表达会得到升高，而 Smad7 的表达会受到一定限制，这样就加速了肾纤维化病情的恶化。随着 Smad7 表达水平的显著减少，Smad2/3 表达因子如与纤维化有关的结缔组织生长因子、Ⅲ型胶原蛋白（Collagen type－Ⅲ，Col－Ⅲ）等相关纤维化表达因子增多，也会加速肾脏细胞外基质大量堆积。因此，使 Smad2、Smad3 和 Smad7 间的交叉作用而对 RF 进行调节，可控制 TGF－β 介导的纤维化和炎症反应的发展[16]。

李旺等[17]通过实验证明，纤维化模型组织和细胞中的 Smad2/3 磷酸化表达显著增加，而 Smad7 表达降低；对动物以黄芪甲苷（3.33、10、33 mg·kg^{-1}·d^{-1}）和依那普利（4 mg·kg^{-1}·d^{-1}）组同时体外给药，结果显示黄芪甲苷可下调 Smad2/3 磷酸化和诱导 Smad7 表达上调，而以依那普利治疗动物损伤方面获得了类似效果但改善均负于中药 3 个不同剂量组别；而在正常大鼠肾细胞（Normal rat kidney cells，NRK－49F）细胞实验[18]，发现黄芪甲苷在敲除 Smad7 基因中可凸显 TGF－β1 牵引 Smad2/3 磷酸化效果。当组织中 Smad7 表达增加，TGF－β1/Smad 信号便会受到抑制，上皮细胞分化和细胞外基质沉积减少，从而减轻和改善肾间质纤维化。由此，肾纤维化判定因素之一可为：Smad2/3 和 Smad7 信号的相互调节和表达程度。平衡 TGF－β1/Smad 信号通路表达，能减轻肾间质纤维化。

2.1.2 抑制上皮细胞转分化，减少细胞外基质沉积 瘢痕形

成是 ECM 大量沉积进而激活肌成纤维细胞形成纤维化的因素。TGF－β1/Smad 信号通路与 ECM 异常合成分泌有关，TGF－β1 在组织损伤后可直接刺激成纤维细胞，加速 ECM 沉积，诱导纤维化[19]。杨茹茜[20]通过实验验证黄芪甲苷可以下调 Smad2/3 蛋白表达，阻断 TGF－β/Smad 信号通路，降低 α－SMA、mRNA 和纤连蛋白表达，抑制小鼠肾小管间质纤维化。

2.1.3 调节炎症反应和氧化应激 整合素连接激酶（Integrin－linked kinase，ILK）是一种重要的蛋白质，有研究发现 ILK 是由 TGF－β1 以 Smad 依赖性方式同时诱导的，而黄芪多糖可降低 TGF－β1 表达，调节 TGF－β1/ILK 通路，减轻肾脏炎症和纤维化改善肾功能[21]。有研究[22]用人重组 TGF－β1 阻断，分析发现 α－SMA、人磷酸化细胞信号转导分子蛋白和 TGF－β1 均有增加，而 Smad7 表达相对减少，再次验证减轻 RF 可通过削弱 TGF－β1/Smad 信号通路表达来实现；而在给药黄芪甲苷后结果与上互异，由此证实黄芪甲苷可阻碍 TGF－β1/Smad 相关信号通路表达；同时给药黄芪甲苷和TGF－β1 治疗，TGF－β1/Smad 信号通路打开，同时会削弱黄芪甲苷的治疗效果，证实黄芪甲苷治疗有效，其可抑制 TGF－β1/Smad 信号通路减缓纤维化进程。

肾康注射液（Shenkang injection，SKQ）是一种治疗肾脏损伤药物，其成分中含有君药黄芪[23]。吴旭等[24]研究发现，在给药 SKQ 后发现，其可通过干预 TGF－β/Smad3 通路蛋白促进细胞增殖，抑制氧化应激和肾纤维化。LIU M Y[25]将大鼠 5/6 肾切除，在给药 SKQ（450 mg·kg^{-1}·d^{-1}）连续 30 d 后发现，其可抑制氧化应激从而增加炎症因子凋亡水平。

2.2 GF－β1/Smad 信号通路参与黄芪抗肺纤维化作用

肺纤维化（Pulmonary fibrosis，PF）是一种尤以男性老年人居多的间质性肺疾病，起病隐蔽，是多种肺疾病末期的病变结果[26－27]。目前发病机制仍不清晰，而最显著特征之一就是细胞外基质蛋白大量沉积，导致正常组织被瘢痕组织取代，致肺功能损伤，最终慢性呼吸衰竭致死[28]，现已成为全球关注的亟待解决的人类健康问题。其主要表现为以下几方面。

2.2.1 抑制炎症反应 肺纤维化，起于炎症细胞，其反应迅速，在发生、发展过程中大量增殖。实验证实，早期主要表现为炎症细胞（如巨噬细胞和淋巴细胞）浸润和纤维细胞的增多，尤以巨噬细胞最为猛烈，其可产出大量促纤维化细胞因子，如 TGF－β、白细胞介素（Interleukin－1β，IL－1β）、肿瘤坏死因子（Tumor necrosis factor，TNF）等，还可通过介导通路干预肺纤维化的发生[29－30]，从而抑制 TGF－β1/Smad 信息通路的传递[31]；而晚期以纤维化病变为主要表现[32]。因此，抑制早期纤维化病情发展，及时阻断炎症因子释放可为病人延缓寿命，增加治疗和逆转病情的机会。黄芪中有效成分可通过阻止 COl－I、纤维蛋白和 α－SMA，减轻炎症反应，从而降低肺诱导纤维化疾病程度[33]。如黄芪多糖（Astragalus polysaccharides，APS）能改善百草枯所致大鼠肺上皮细胞纤维化，减少基质中炎症因子积累、胶原沉降和羟脯氨酸（Hydroxyproline，HYP）含量[34]。

2.2.2 平衡氧化应激水平 氧化应激时氧化平衡比例失调，氧化/被氧化平衡能力受到阻滞，使得部分细胞功能丧失从而出现组织损伤。栾智华等[35]通过实验发现，黄芪糖蛋白可提升肺纤维化模型小鼠组织抗氧化水平，通过改善组织中巨噬细胞因子、抗氧化因子超氧化物歧化酶（Superoxide dismutase，SOD）、TGF－β1 等相关因子表达来实现。李楠楠[36]研究证实，黄芪甲苷（25 mg·kg^{-1}·d^{-1}）可通过调控 TGF－β1/Smad 信号通路减轻硅肺所致大鼠肺纤维化炎症，控制氧化应激反应过程。当肺部持久处在高氧状态下，人也会遭受呼吸道感染疾病，使得氧化应激更加灵敏，而氧自由基过多积聚使得抗氧化能力不足，氧化应激即可显现，从而肺组织将反复遭受损伤后修复及重塑循环过程[37]。研究[38]表明，肺纤维化者体内氧化活性异于平常且更易感染，加速疾病发生，因此，维持一个良好的氧化应激水平也是阻止 PF 产生的关键因素之一。

2.2.3 激发细胞自身自噬、阻滞 EMT 转化发生 要满足自身代谢需求或完成某些细胞器的更新，细胞会自身消噬，也是自噬自身细胞质蛋白和细胞器的过程；当上皮细胞不再黏附，而获得间充质转移、侵蚀和出现 ECM 特性后，会发生 EMT。EMT 可调控并传导来自于包括 TGF－β1/Smad 在内的多条信号通路[39]。

黄芪中的有效组分如总黄酮、总多糖等均通过抑制 TGF－β1 信号通路上、下游蛋白基因合成和表达，阻碍 TGF－β1 信号通路因子释放炎症因子。徐昌君[40]研究发现，黄芪中黄酮类成分可有效抑制 EMT 过程，这是因为它能放任 TGF－β1/Smad 通路持续阻碍上游小分子 RNA（microRNAs）－21 基因表达，进而影响到其下流 α－SMA、Smad3 和 Smad7 因子表达，抑制 TGF－β1/Smads 信号通路因子释放。韩佳[41]和其他研究人员也在体外实验中注意到，黄芪中皂苷类成分可以使TGF－β1 下游通路亚型蛋白 Smad3 的产生得到控制，从而降低了肺纤维化小鼠组织发生上皮间充质转化过程中相关蛋白表达。

此外黄芪注射液是由黄芪单味药材经注射液工艺制备的注射液品种，其中含皂苷类、多糖类、黄酮类和微量元素等黄芪主要成分。有研究[42]证实，其可通过修复 TGF－β1 炎症因子，阻滞肺纤维化组织 EMT 发生。ZHOU Y 等[43]以肺纤维化模型大鼠注射给药黄芪注射液，测定炎性因子水平 TGF－β1、α－SMA 降低，说明黄芪注射液可抑制信号 TGF－β1/Smad 信号通路表达，阻止 EMT 过程，减缓 PF 发病程度。

2.3 TGF－β1/Smad 信号通路参与黄芪抗肝纤维化作用

肝纤维化（Hepatic fibrosis，HF）是由多种慢性肝病引起的瘢痕形成过程，其特点是肌成纤维细胞过量增殖，使得胶原过度沉积和炎症因子增加[2]。肝星状细胞（Hepatic stellate cell，HSC）是一种在肝脏间隙内存在的非实质性细胞，受到激发的 HSC 和成纤维细胞是肝纤维化细胞产生的主要来源。肝脏受损后，被激活的肝星状细胞转变成肌成纤维细胞并分泌到细胞外基质中，而其也会尝试修复纤维蛋白所带来的损伤[44]；如肝脏受损严重后，巨大炎性隐患将会出现，肝星状细胞放肆繁衍，并将细胞大量转换为 α－SMA，由此改变Ⅰ型胶原、Ⅲ型胶原、纤维连接蛋白等细胞外基质成分的形态和特性，使得这些物质

的排泄较正常情况下更为平稳,过量的基质成分肝内沉积,致使肝脏结构破坏和肝纤维化形成[45]。故治疗肝纤维化的关键点在于通过阻断 HSC 的繁衍,控制 ECM 的出现,以此来加速细胞的死亡。

TGF-β1 是肝损伤后促进全面肝纤维化的一个关键细胞因子,通过经典信号 Smad 通路在肝纤维化中发挥关键作用。如黄芪甲苷可减缓肝纤维化进程,其通过 TGF-β1/Smad 信号通路可实现降低肝纤维化大鼠模型组织中胶原沉积水平和细胞因子炎症[46]。白雪等[47]通过探究诱导 Wistar 大鼠肝纤维化模型治疗效果,发现黄芪甲苷可抑制肝脏产生胶原,降低肝组织中羟脯氨酸和血清中多种转移酶含量,并升高白蛋白(Albumin,ALB)水平,有明显的杀酶保肝作用。

徐方明等[48]在胆汁瘀积性肝纤维化大鼠模型实验发现,黄芪多糖可使肝组织 TGF-β1 蛋白表达量和羟脯氨酸含量降低,组织增生程度缓解,进而发挥肝纤维化作用,这提示黄芪多糖可阻滞肝纤维化模型组织中 TGF-β1 表达。黄进等[49]证实,黄芪多糖可多点调控 TGF-β1/Smad 信号通路转导,抑制 TGF-β1 和 Smad3/4 表达,修复受损肝组织,保护正常细胞间质,抑制肝纤维化发展。

黄芪总黄酮通过抑制 TGF-β1/Smad 信号通路介导炎症反应发挥抗肝纤维化作用[50]。黄芪中的异黄酮类活性成分毛蕊异黄酮,具有显著抗氧化、抗肿瘤和免疫调节等作用。任爽等[51]研究发现,毛蕊异黄酮是通过抑制 TGF-β1/Smad 信号转导通路,削弱 TGF-β1、Smad2 的表达从而提升 Smad7 表达这一途径来抑制 HSC 活化的。

2.4 TGF-β1/Smad 信号通路参与黄芪抗心肌纤维化作用

心肌纤维化主要是因为心脏成纤维细胞在多种促纤维化因子刺激作用下,经过不同信号通路的介导,转分化为肌成纤维细胞而产生的。随着肌成纤维细胞分泌的细胞外基质成分的增加,心肌纤维化的发生机制也随之改变,心肌收缩和舒张压力的降低,以及心肌僵硬加剧,这些都是心血管疾病发展到一定程度后的病理表达[52]。这种病的病因机理并不单一,目前研究也模糊不清,现今临床更没有明确的治疗措施。

TGF-β1 能有效增加心肌成纤维细胞(Myocardial fibroblasts,CFbs)的增殖、加快产生 CLP 和 ECM 的效率,同时阻止胶原酶的降解,从而有助于心肌纤维化的进行;同时,影响细胞内信息传递,与主要底物成分 Smad2 和 Smad3 发生磷酸化关系后,又与 Smad4 互动后钻进细胞核,改变细胞的表型和功能,影响细胞正常功能表达[53]。最近的研究[54]发现,巨噬细胞和单核细胞会排泄和堆积无法被处理的促炎因子和促纤维化生长因子,加速纤维化过程;TGF-β 能够和细胞膜上的活性Ⅱ型受体结合产生的复合物,转磷酸化Ⅰ型受体的细胞质结构域,增强细胞外基质蛋白合成;此外,活性氧(Reactive oxygen species,Ros)不仅能促使 TGF-β 的生成,同时也能被血管紧张素Ⅱ(Angiotensin,Ang-Ⅱ)激发并复发心肌纤维化。

黄芪有效成分也可通过作用于心肌纤维化相关因子和通路发挥作用,其黄芪甲苷、黄芪多糖、异黄酮等成分均具有抗心肌纤维化作用。研究[55]发现黄芪甲苷能抑制 TGF-β/Smad 通路,降低 TGF-β1 和 α-SMA 生成,对心肌纤维化具有预防作用。蒋洪强等[53]也证实黄芪甲苷可通过靶向 TGF-β/Smad 通路抑制心肌纤维化。黄芪中三萜皂苷[56]亦可通过抑制 TGF-β1/Smad2、p38MAPK 信号通路对 CVB3 病毒诱导的 BALB/c 小鼠心肌纤维化具有缓解作用。WEI Y C 等[57]也提出,黄芪甲苷能有效地阻止大鼠心肌纤维化,这一结论的依据是它能阻止 mRNA 进行翻译,蛋白质不能合成和表达,从而抑制 TGF-β/Smad 通路进出物质的能力,以减少 α-SMA、Collagen Ⅰ的表达。李佳莘等[58]对异丙肾上腺素腹腔注射诱导大鼠心肌纤维化,后体外黄芪甲苷治疗,发现其具明显控制效果,测定炎性因子 TGF-β1、Smad2/3、Smad4、α-SMA 与模型治疗前比较,均有下降趋势;其团队推测,黄芪甲苷是通过介导 TGF-β/Smad 通路抑制心肌组织促进 Smad7 表达的。

同时,有报道[59]称黄芪多糖通过下调心肌组织 TGF-β1 表达、上调过氧化物酶体增殖物激活受体表达,进而改善自发性高血压大鼠心功能和心肌纤维化。蒋洪强研究[60]表明,黄芪中的黄酮类成分花蕊异黄酮通过抑制 TGF-β1 受体,减轻 TGF-β1 诱导的心脏成纤维细胞增殖和胶原沉积,缓解小鼠心肌梗死后心肌纤维化和心功能障碍。朱晓雨等[61]亦发现,黄芪多糖可能通过抑制 TGF-β1/Smads 通路而对异丙肾上腺素(Isoproterenol,ISO)诱导的心肌纤维化有一定的防治作用。董雪等[62]发现,环黄芪醇通过抑制心肌 TGF-β 的表达及 Col-Ⅰ和 Col-Ⅲ的合成可减轻 ISO 诱导的小鼠心肌纤维化。

综上所述,黄芪对肺纤维化、肝纤维化、心肌纤维化、肾纤维化病变显示出明显的治疗优势,是一种具有临床应用潜质的药物。

3 结语

近年来,随着医学科学研究的不断深入发现,黄芪也可减缓因肾脏疾病所致糖尿病(Diabetes mellitus,DM)和脑部功能障碍疾病。TGF-β 现被视为参与糖尿病肾脏病理学变化关键激活因子,激活下游 Smad 蛋白家族发挥作用。黄芪甲苷联合人参皂苷 Rg1 使用,可有效降低氧化应激次数,抑制 TGF-β1/Smad 通路的活跃程度[63]。此外,也有研究表明,黄芪的多种成分均具有改善糖脂及能量代谢的作用,如黄芪甲苷可以明显降低高糖诱导的肾糖脂代谢水平[64],黄芪多糖不仅可降血糖,还可以改善心肌的能量代谢[65],黄芪囊泡样纳米颗粒能提高有益微生物的比例,减少厚壁菌门/拟杆菌门比例,维持肠道微生物的平衡,以此降低小鼠血糖[66]。WANG H L 等[67]也实验证实,TGF-β 信号通路可调节 β 细胞的发育和分化过程,也可减缓其凋亡和去分化能力,平衡 TGF-β 信号通路传导可以改观胰岛素抵抗从而让血糖得到缓解,同时也证实了在敲除 Smad3 通路后,能加速胰岛素分泌和代谢水平,从而保护胰岛细胞。

当前市场治疗纤维化药物较少,且不良反应较大、安全性欠佳,常规用药无法逆转病情恢复,从而大量研究必将眼光推向中医药治疗。中药复方作为传统中医药的重要组成部分。实验证实,黄芪中多种成分可通过调节不同信号通路来抑制纤维化发展进程,维持器官正常功能。近年来,已有多种中药复

方用于治疗器官纤维化,如肝复乐片、复方鳖甲软肝片、甲芪肝纤颗粒等药物。这些用于治疗器官纤维化的中药复方均含有中药黄芪,这提示黄芪在治疗器官纤维化中具有重要作用。作为一种古老的补气类中药,黄芪资源广,应用多,主要化学成分是皂苷类、多糖类、黄酮类等,它们都可改善肺纤维化疾病发展进程,减少基质抗氧化应激能力。减轻甚至逆转纤维化疾病研究一直是我们的终极目标。通过探究纤维化疾病的发病机制,解开中医药防治疾病的作用机理,探索现今黄芪治疗纤维化的基本进程,可为临床完善中药复方提供理论依据,也为脏器类疾病特色中医药治疗奠定夯实基础。期待未来会有更多研究来摸索黄芪治疗纤维化疾病的丰富机理,为中医药脏器疾病治疗提供更多参考。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
[2] 赵佳琛,王艺涵,金艳,等. 经典名方中黄芪的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(10):337 - 346.
[3] 戴瑜婷, 张雪燕, 王艺璇, 等. 黄芪的现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1754 - 1764.
[4] SISTO M, RIBATTI D, LISI S. Organ fibrosis and autoimmunity: the role of inflammation in TGFβ - dependent EMT[J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 310.
[5] GIBB A A, LAZAROPOULOS M P, ELROD J W. Myofibroblasts and fibrosis: mitochondrial and metabolic control of cellular differentiation[J]. Circ Res, 2020, 127(3): 427 - 447.
[6] KUROSE H. Cardiac fibrosis and fibroblasts[J]. Cells, 2021, 10(7): 1716.
[7] PENG D D, FU M Y, WANG M N, et al. Targeting TGF - β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 104.
[8] ZHAO M Y, WANG L Q, WANG M Z, et al. Targeting fibrosis, mechanisms and cilinical trials[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 206.
[9] JUNG S Y, YI J Y, KIM M H, et al. IM - 412 inhibits the invasion of human breast carcinoma cells by blocking FGFR - mediated signaling[J]. Oncol Rep, 2015, 34(5): 2731 - 2737.
[10] 李竹英, 陈璐, 李星. 中医药干预 TGF - β1/Smad 信号通路治疗支气管哮喘的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(20): 2276 - 2280.
[11] SISTO M, RIBATTI D, LISI S. SMADS - mediate molecular mechanisms in sjögren's syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3203.
[12] ZHANG Y E. Non - Smad pathways in TGF - β signaling[J]. Cell Res, 2009, 19(1): 128 - 139.
[13] DOLIVO D, WEATHERS P, DOMINKO T. Artemisinin and artemisinin derivatives as anti - fibrotic therapeutics[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(2): 322 - 339.
[14] 崔峥, 马晓燕. TGF - β1/Smad 信号通路在腺嘌呤导致的肾纤维化大鼠肾脏组织中的作用与意义[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(4): 158 - 160.
[15] LI H L, LI J H, HU Y Y, et al. FOXO3 regulates Smad3 and Smad7 through SPON1 circular RNA to inhibit idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(10): 3042 - 3056.
[16] 宁华英. 鲤鱼汤对阿霉素肾病大鼠肾组织 TGF - β1/Smad7 信号通路表达的影响[D]. 青岛: 青岛大学, 2013.
[17] WANG L, CHI Y F, YUAN Z T, et al. Astragaloside Ⅳ inhibits renal tubulointerstitial fibrosis by blocking TGF - β/Smad signaling pathway *in vivo* and *in vitro*[J]. Exp Biol Med, 2014, 239(10): 1310 - 1324.
[18] CHEN L, YANG T, LU D W, et al. Central role of dysregulation of TGF - β/Smad in CKD progression and potential targets of its treatment[J]. Biomedecine Pharmacother, 2018, 101: 670 - 681.
[19] SUN L, XIU M, WANG S H, et al. Lipopolysaccharide enhances TGF - β1 signalling pathway and rat pancreatic fibrosis[J]. J Cellular Molecular Medi, 2018, 22(4): 2346 - 2356.
[20] 杨茹茜. 黄芪甲苷基于 Toll 样受体通路对肾纤维化的作用研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2018.
[21] ZHENG W, HUANG T, TANG Q Z, et al. *Astragalus* polysaccharide reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction through the TGF - β1 - ILK pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 706617.
[22] 江璇, 叶焰, 周毅业, 等. 黄芪甲苷通过 TGF - β1/Smads 信号通路对慢性肾衰竭大鼠肾保护作用研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(8): 701 - 703.
[23] 邹俊驹. 从代谢组学及 E3 泛素连接酶 Smurfs 对 TGF - β/Smads 信号传导的调节探讨肾康注射液治疗肾纤维化的机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
[24] 吴旭,关毅,严军,等. 申康注射液通过在体内外转化因子 - β/smad3 信号通路来抑制肾纤维化和氧化应激[J]. 药学和药理学报,2015,67:1054 - 1065.
[25] LIU M Y, PARK J, WU X X, et al. Shen - Kang protects 5/6 nephrectomized rats against renal injury by reducing oxidative stress through the MAPK signaling pathways[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(4): 975 - 984.
[26] THOMSON C C, DUGGAL A, BICE T, et al. 2018 clinical practice guideline summary for clinicians: diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Ann Am Thorac Soc, 2019, 16(3): 285 - 290.
[27] PARDO A, SELMAN M. Lung fibroblasts, aging, and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13(Suppl 5): 417 - 421.
[28] MEYER K C. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis[J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11(5): 343 - 359.
[29] WILLIAMSON J D, SADOFSKY L R, HART S P. The pathogenesis of bleomycin - induced lung injury in animals and its applicability to human idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Exp Lung Res, 2015, 41(2): 57 - 73.
[30] 杨李杰, 刘刚. 巨噬细胞在肺纤维化中的作用及研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(6): 626 - 629.
[31] LI N N, WU K, FENG F F, et al. Astragaloside Ⅳ alleviates silica - induced pulmonary fibrosis via inactivation of the TGF - β1/Smad2/3 signaling pathway[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(3): 16.

[32] 王一新，李慧，史韵，等. 博来霉素致大鼠肺纤维化模型肺组织动态病理变化研究[J]. 微量元素与健康研究，2020，37(5)：4－5.
[33] 曹惠妍，何嘉郡，王盼盼，等. 中药黄芪主要活性成分治疗肺纤维化作用机制研究[J]. 中医药学报，2023，51(7)：101－106.
[34] 朱茜文，安海燕，张亚平. 黄芪多糖通过调控 TGF－β1/Smads 信号通路对百草枯诱导的大鼠肺纤维化的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版)，2020，41(4)：617－623.
[35] 栾智华，任晋宏，薛慧清，等. 黄芪糖蛋白对博莱霉素诱导小鼠肺纤维化 的治疗作用及机制[J]. 世界中医药，2018，13(9)：2276－2280.
[36] 李楠楠. 黄芪甲苷Ⅳ通过 PPM1A 调控 TGF－β1/Smad 信号通路减轻矽肺肺损伤和纤维化[D]. 济南：山东大学，2021.
[37] FOIS A G，PALIOGIANNIS P，SOTGIA S，et al. Evaluation of oxidative stress biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and therapeutic applications：a systematic review[J]. Respir Res，2018，19(1)：51.
[38] 张海英，张居卫. 氧化/抗氧化失衡在肺间质纤维化合并肺气肿中的作用及对血清相关因子水平的影响[J]. 中国基层医药，2019，26(19)：2407－2410.
[39] 杨邯捷，黄琴，赵惠亮，等. 内皮间质转化在肺纤维化中的研究进展[J]. 辽宁中医杂志，2020，47(1)：217－220.
[40] 徐昌君，王鹏飞，黄雅薇，等. 黄芪总黄酮对特发性肺纤维化 miRNA－21、let－7d 及 TGF－β/smad 信号干预作用[J]. 中华中医药学刊，2018，36(6)：1308－1311.
[41] 韩佳，徐昌君，黄霖晗，等. 黄芪总皂苷对特发性肺纤维化小鼠上皮间质转分化的干预作用[J]. 河南中医，2019，39(5)：686－691.
[42] 蔡琳，李理，江丹. 黄芪注射液对肺纤维化小鼠肺组织上皮－间质转分化的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2017，26(28)：3087－3089，3103.
[43] ZHOU Y，LIAO S P，ZHANG Z W，et al. *Astragalus* injection attenuates bleomycin－induced pulmonary fibrosis via down－regulating Jagged1/Notch1 in lungs[J]. J Pharm Pharmacol，2016，68(3)：389－396.
[44] 刘海英. 雌二醇通过 GPR30 调控肝星状细胞凋亡的作用研究[D]. 唐山：华北理工大学，2022.
[45] DUARTE S，BABER J，FUJII T，et al. Matrix metalloproteinases in liver injury，repair and fibrosis[J]. Matrix Biol，2015，44－46：147－156.
[46] HUANG P，LU X Y，YUAN B H，et al. Astragaloside Ⅳ alleviates *E. coli*－caused peritonitis via upregulation of neutrophil influx to the site of infection[J]. Int Immunopharmacol，2016，39：377－382.
[47] 白雪，陆璐，刘振权，等. 黄芪甲苷抗二甲基亚硝胺诱导肝纤维化大鼠效应研究[J]. 湖南中医药大学学报，2020，40(1)：22－27.
[48] 徐方明，过建春，包剑锋，等. 黄芪多糖对继发性胆汁淤积性肝纤维化大鼠模型 TGF－β1 的影响[J]. 中华中医药学刊，2012，30(5)：1026－1029.
[49] 黄进，张晨，詹菲，等. 黄芪多糖对肝纤维化大鼠 TGF－β1/Smads 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志，2015，30(6)：2184－2186.
[50] 李艳，伊航，蔡轶伦，等. 黄芪总黄酮对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的影响[J]. 中成药，2019，41(7)：1710－1713.
[51] 任爽，张杰. 毛蕊异黄酮抗肝星状细胞活化的作用机制研究[J]. 现代中西医结合杂志，2016，25(21)：2281－2285.
[52] 平刚，帕纳吉奥塔·克里斯蒂亚，尼古拉斯·弗兰戈吉安尼斯. 心脏纤维化的发病机制[J]. 细胞生命科学，2014，71(4)：549－574.
[53] 蒋洪强，张金国，谭洪勇，等. 黄芪甲苷对慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化和结缔组织生长因子表达的影响[J]. 中国循环杂志，2016，31(2)：165－169.
[54] LIU T L，YANG F，LIU J，et al. Astragaloside Ⅳ reduces cardiomyocyte apoptosis in a murine model of coxsackievirus B3－induced viral myocarditis[J]. Exp Anim，2019，68(4)：549－558.
[55] CHEN G H，XU H L，XU T，et al. Calycosin reduces myocardial fibrosis and improves cardiac function in post－myocardial infarction mice by suppressing TGFBR1 signaling pathways[J]. Phytomedicine，2022，104：154277.
[56] 张兰，刘晶，刘天龙，等. 黄芪三萜皂苷通过抑制 TGF－β1/Smad2、p38MAPK 信号抑制 CVB3 诱导的心肌纤维化[J]. 中国分子心脏病学杂志，2018，18(5)：2631－2634.
[57] WEI Y C，WU Y，FENG K，et al. Astragaloside Ⅳ inhibits cardiac fibrosis via miR－135a－TRPM7－TGF－β/Smads pathway[J]. J Ethnopharmacol，2020，249：112404.
[58] 李佳莘，朱晓雨，鲁美丽，等. 电针与黄芪甲苷结合对大鼠心肌纤维化的影响[J]. 针刺研究，2017，42(6)：477－481.
[59] 蒋征奎，李晓，田锋奇，等. 黄芪多糖对自发性高血压大鼠心功能和心肌纤维化的影响及其机制研究[J]. 中国药房，2016，27(25)：3505－3508.
[60] 蒋洪强，张金国. 黄芪甲苷抑制慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化和转化生长因子 β1 的表达[J]. 新医学，2016，47(1)：27－33.
[61] 朱晓雨，王洪新，李佳莘，等. 黄芪多糖对大鼠心肌纤维化的保护作用[J]. 沈阳药科大学学报，2017，34(8)：686－693.
[62] 董雪，范宏伟，胡丙雪，等. 环黄芪醇对异丙肾上腺素诱导小鼠心肌纤维化的影响[J]. 中国病理生理杂志，2020，36(3)：385－393.
[63] DU N，XU Z，GAO M，et al. Combination of Ginsenoside Rg1 and Astragaloside Ⅳ reduces oxidative stress and inhibits TGF－β1/Smads signaling cascade on renal fibrosis in rats with diabetic nephropathy[J]. Drug Des Devel Ther，2018，12：3517－3524.
[64] 苏涌. 基于 CD36 探讨棕榈酸钠介导糖尿病肾病肾小球纤维化的机制及黄芪甲苷的保护作用[D]. 合肥：安徽医科大学，2019.
[65] ZHANG R，QIN X，ZHANG T，et al. *Astragalus* polysaccharide improves insulin sensitivity via AMPK activation in 3T3－L1 adipocytes[J]. Molecules，2018，23(10)：2711.
[66] 高文静，侯敏，陈潇潇，等. 黄芪囊泡样纳米颗粒通过调节肠道菌群降低 db/db 糖尿病小鼠血糖的作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(14)：111－118.
[67] WANG H L，WANG L，ZHAO C Y，et al. Role of TGF－beta signaling in beta cell proliferation and function in diabetes[J]. Biomolecules，2022，12(3)：373.