中药调控 TGF－β1/Smad 信号通路防治腹膜透析相关腹膜纤维化*

边晓涵[1,2]，雷洋洋[1,2]，崔佳欣[1,2]，陈家琦[1,2]，张新沂[1,2]

1. 天津中医药大学第一附属医院，天津 300381；2. 国家中医针灸临床医学研究中心，天津 300381

摘要：腹膜纤维化（peritoneal fibrosis，PF）是腹膜透析（peritoneal dialysis，PD）常见并发症。TGF－β1/Smad 信号通路是引发 PD 相关 PF 的重要一环，亦被认为是延缓 PD 相关 PF 进程的重要靶点。因此，靶向 TGF－β1/Smad 信号通路干预 PD 相关 PF 是近年来国内外学者研究的热点之一。中药靶向干预 TGF－β1/Smad 信号通路延缓 PD 相关 PF 进程已经取得初步的进展和成果。中药提取物小白菊内酯、水飞蓟素等，以及中药复方六君子汤、扶肾方等均能通过调节 TGF－β1/Smad 信号通路，干预 EMT 进程，预防 PD 相关 PF。

关键词：腹膜纤维化；腹膜透析；TGF－β1/Smad 信号通路；中药提取物；中药复方
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.10.340
中图分类号：R459.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)10－2164－06

TCM Regulation of TGF－β1/Smad Signaling Pathway in Prevention and Treatment of Peritoneal Dialysis Related Peritoneal Fibrosis

BIAN Xiaohan[1,2], LEI Yangyang[1,2], CUI Jiaxin[1,2], CHEN Jiaqi[1,2], ZHANG Xinyi[1,2]

1. The First Affiliated Hospital to Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin China 300381; 2. National Clinical Research Center for Traditional Chinese Medicine and Acupuncture, Tianjin China 300381

Abstract: Peritoneal fibrosis (PF) is a common complication of peritoneal dialysis (PD). The TGF－β1/Smad signaling pathway is a crucial factor in the onset of PD－related PF and is also considered an important target for slowing the progression of PD－related PF. Therefore, targeting the TGF－β1/Smad signaling pathway to intervene in PD－related PF has become a research focus for scholars both domestically and internationally in recent years. Initial progress and results have been made in the intervention of PD－related PF using Traditional Chinese Medicine targeting the TGF－β1/Smad signaling pathway. Traditional Chinese Medicine extracts such as Anthemis Cotula lactone and Silymarin, as well as herbal formulas like Liu Jun Zi Decoction and Fu Shen Fang, can regulate the TGF－β1/Smad signaling pathway, intervene in the EMT process, and prevent PD－related PF.

Key words: peritoneal fibrosis; peritoneal dialysis; TGF－β1/Smad signaling pathway; traditional Chinese medicine extract; Chinese medicine formula

终末期肾病（end－stage renal disease，ESRD）给患者和社会造成了巨大的经济负担，是 21 世纪的主要健康问题之一。腹膜透析（peritoneal dialysis，PD）可保留患者残余肾功能，提高早期存活率，同时操作方法简单，经济成本低，可以减轻患者疾病负担，是治疗 ESRD 主要的肾脏替代疗法。研究表明，全球腹膜透析患者，占肾脏代替疗法人数的 9%，占全球透析人群的 11%[1]，且人数正以每年 8% 的增长率上升[2]。PD 往往伴随着腹膜纤维化（peritoneal fibrosis，PF），可进一步发展为腹膜超滤衰竭。

目前研究认为，腹膜透析相关 PF 的发生与诸多因素有关，如尿毒症、非生物相容性腹膜透析液的使用、腹膜透析相关腹膜炎的发生等[3－4]。现代医

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（82274472）；天津市名中医林燕传承工作室建设项目（tjmzy2404）

学防治 PD 相关 PF 的重点在于研发延缓 PF 进程药物、优化和开发新型腹膜透析液和预防腹膜炎的发生[4]。中医古籍文献中虽无 PD 导致 PF 的相关论述，但其临床表现可与“水肿”“癃闭”“关格”“虚劳”等病症相对应。现代医家认为，腹膜纤维化为本虚标实之证[5]，且其病理学特点与中医学中“腹络癥瘕”相吻合[6]。ESRD 患者虚、浊、瘀、毒的体内环境是形成腹络微型癥瘕的基础，而治疗 PD 的腹膜透析液交换过程会进一步导致浊、瘀、毒在腹络的积聚。因此，中医治疗应辨证论治、标本兼治，以通补相合为治则，将消癥散结的治法贯穿始终，同时辅以补益脾肾、化浊祛湿、清热利湿、祛瘀解毒等治法。

PD 相关 PF 发生机制目前尚不完全明了，因此，治疗 PD 相关 PF 的特效药物也尚未被研发。多项研究发现，中医药预防和治疗 PD 相关 PF 具有综合调理优势。多项针对 TGF－β1/Smad 信号通路的中药相关研究为中医药干预 PF 进程奠定了理论基础。本文整理了中药调控 TGF－β1/Smad 信号通路防治 PD 相关 PF 的研究进展，为进一步研究中医药防治 PD 相关 PF 提供思路。

1　TGF－β1/Smad 信号通路

TGF－β1/Smad 信号通路是调控腹膜纤维化进程的重要方式，认识其传导过程有助于腹膜纤维化机制的深入研究。

在哺乳动物体内，转化生长因子－β（TGF－β）包括 TGF－β1、TGF－β2 和 TGF－β 等 3 种亚型，均为转化生长因子超家族的重要组成部分。其中，TGF－β1 占比最高，也是一种重要的促纤维化因子。TGF－β 家族主要通过受体来进行信号转导，TGF－β 受体（TGF－β receptor，TβR）有 3 种类型：Ⅰ型 TGF－β 受体（TβRI）、Ⅱ型 TGF－β 受体（TβRⅡ）和Ⅲ型 TGF－β 受体（TβRⅢ）。而 TβRⅠ和 TβRⅡ都具有内在激酶活性，在 TGF－β1 信号通路转导时激活[6]。

Smad 蛋白家族可以分为 3 类，即受体通用型（Co－Smad）、激活型（R－Smads）、抑制型（Ⅰ－Smads）。其中 Co－Smad 包括 Smad4，R－Smads 包括 Smad1、2、3、5、8、9，I－Smads 包括 Smad6、7。其中，Smad2、3、4、7 作为细胞内效应因子是 TGF－β1 下游必不可少的分子[7]。

一般情况下，TGF－β1 与其潜伏肽结合形成 TGF－β1 的潜在形式，随后 TGF－β1 的潜在形式与 TGF－β1 潜在结合蛋白结合，形成 TGF－β1 潜在复合物[6]。受到刺激后，TGF－β1 从潜在复合物中释放、激活并与 TβRⅡ结合，随后，结合物磷酸化并激活 TβRⅠ激酶，进一步磷酸化并激活下游底物分子 Smad2 及 Smad3。磷酸化的 Smad2（p－Smad2）和磷酸化的 Smad3（p－Smad3）能够与 Smad4 结合，形成三聚体复合物以调节靶基因的转录，可以正向调节 TGF－β1/Smad 信号通路。与之相反，通过与 R－Smads 竞争性结合活化的受体，Smad7 能够负向调节 TGF－β1/Smad 信号通路[3]。

2　腹膜透析相关腹膜纤维化与 TGF－β1/Smad 信号通路

2.1　腹膜透析相关腹膜纤维化　腹膜间皮细胞（peritoneal mesothelial cells，PMCs）和少量结缔组织构成了健康的腹膜组织。PD 进程中，由于长期非生物相容性腹膜透析液的应用、腹膜透析相关腹膜炎及尿毒症毒素的影响，腹透患者的 PMCs 受到刺激，发生腹膜间皮细胞间充质转化（epithelial mesenchymal transition，EMT）。EMT 过程能够引起成纤维细胞的产生及细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的大量分泌，引发 PF。同时，ECM 过度沉积也可进一步导致 PMCs 损伤。另外，PMCs 受刺激后，导致相关细胞因子如 TGF－β、血管内皮生长因子（VEGF）、结缔组织生长因子（CTGF）过度分泌，这一过程会进一步导致纤维化的发生[8]。研究发现[9]，腹膜纤维化过程会伴随着成纤维细胞转变为肌成纤维细胞。目前，EMT 被认为是腹膜纤维化的起始和可逆环节。间皮细胞标志物如 E－钙黏蛋白（E－cadherin）表达水平减少和间充质细胞标志物如胶原Ⅰ（collagen Ⅰ）、胶原Ⅲ（collagen Ⅲ）、α－平滑肌肌动蛋白（α－SMA）等表达水平增加，说明存在 EMT。

2.2　TGF－β1 与腹膜透析相关腹膜纤维化的相关性　TGF－β1 在纤维化疾病中占据重要地位[10]。有研究证实，TGF－β1 可促进 PD 相关 PF 的发生、发展[11]。PD 患者透析液中 TGF－β1 的表达水平与其腹膜纤维化的程度成正相关[12]。TGF－β1 诱导的 EMT 及腹膜功能结构变化均与 PD 相关 PF 中腹膜变化相类似[13－14]。TGF－β1 阻断肽能够改善 PD 小鼠模型腹膜功能[15]。因此，TGF－β1 被认为是腹膜透析相关腹膜纤维化过程中的核心细胞因子，其可以通过多种过程促进腹膜纤维化。（1）TGF－β1 通过介导 Smad 相关信号通路引发腹膜纤维化。（2）TGF－β1 还可以通过介导非 Smad 信号

通路促进 EMT 进程，如 TGFβ 活化激酶 1（TAK1）、核因子 - κB（NF - κB）、TNF 受体相关因子 4（TRAF4）或 TRAF6、磷酸肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B（PI3K/AKT）、p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 MAPK）、JUN N 末端激酶（JNK）、细胞外信号调节激酶（ERK）、非编码 RNA 等。（3）激活的 TGF - β1 能诱导 ECM 表达并抑制 ECM 降解，使其在腹膜组织大量沉积[7]。（4）TGF - β1 自身的活化还能增加原有成纤维细胞的浸润和增殖，并促进肌成纤维细胞产生，从而引发腹膜纤维化[9]。

2.3　TGF - β1/Smad 信号通路与 PD 相关 PF　在腹膜透析过程中，腹膜透析液中的葡萄糖、GDP 和晚期糖基化终产物（AGEs）可以激活蛋白激酶 C - α（PKC - α），从而上调 PMCs 中的 TβR Ⅰ、TβR Ⅱ。同时，TGF - β1 信号通过 TβRI 促进 Smad2 和 Smad3 在细胞核中与 DNA 结合，调节腹膜纤维化相关靶基因，促进 EMT 进程，引发腹膜纤维化[16]。

研究发现，在 TGF - β1 促进纤维化的过程中，伴有 Smad2/3 的激活[17]。在腹膜透析过程中，腹膜透析液中的葡萄糖、GDP 和晚期糖基化终产物（AGEs）可以激活蛋白激酶 C - α（PKC - α），从而上调 PMCs 中的 TβR Ⅰ、TβR Ⅱ。一项实验观察发现，TβR - I 激酶抑制剂能够抑制腹腔缺血大鼠模型腹膜组织中 p - Smad2/3、α - SMA 水平，增加 E - cadherin 表达，提示 TGF - β1 信号通过 TβRI 促进 Smad2 和 Smad3 在细胞核中与 DNA 结合，调节腹膜纤维化相关靶基因，促进 EMT 进程，引发腹膜纤维化。

Smad7 通过负反馈回路抑制 TGF - β1 信号转导。有研究发现，Smad7 基因转染能够下调 PD 大鼠模型腹膜中 pSmad2/3 水平，减少前腹壁和肠系膜 collagen Ⅰ、collagen Ⅲ和 α - SMA 的形成[17]。表明 Smad7 基因过表达可阻断 Smad2/3 激活，抑制腹膜纤维化并改善腹膜功能。研究表明，外源性 Smad7 处理能降低腹膜纤维化大鼠模型中 TGF - β1 和血浆纤溶酶原激活抑制剂（PAI - 1）水平[18]，从而抑制腹膜间皮细胞中 MCP - 1 表达，延缓腹膜纤维化进程[19]。此外，在 PD 大鼠模型中，过表达 Smad7 会减弱腹膜微血管密度，抑制 VEGF、成纤维细胞生长因子和血小板源性生长因子的上调，抑制腹膜血管新生[20]。

3　中药有效成分调控 TGF - β1/Smad 信号通路防治腹膜透析相关腹膜纤维化

3.1　小白菊内酯　小白菊内酯（parthenolide，PTL）是倍半萜内酯类化合物，提取自草本植物小白菊。研究发现，其具有抗肿瘤、镇痛、抗氧化、抗炎、抗病毒等药理活性[21-23]。一项实验发现，PTL 能够干预 PF 进程[24]。该研究表明，PLT 灌胃能够降低 PF 模型小鼠的腹膜厚度，抑制 Fibronectin 和 collagen Ⅰ表达，提高 E - cadherin 的表达，从而延缓 PF 的进程。其体外实验进一步验证了 PLT 抑制 PF 的机制：PLT 可以选择性抑制 TGF - β1 诱导的 Smad2 和 Smad3 磷酸化，且进一步抑制 Smad2 与 Smad3 的核易位，从而干预 TGF - β1 诱导的 HMrSV5 细胞 EMT 进程。此外，该项实验同时验证了 PTL 既不影响 Smad1/5/9 磷酸化，也不激活 TGF - β1 的其他下游信号通路。另一项研究表明，PTL 能够降低炎性细胞因子（IL - 6、TNF - α 和 MCP - 1）水平；抑制 TGF - β1 的表达以及阻断 IκBα 和 NF - κB p65 磷酸化。证实 PTL 可能通过调控 NF - κB/TGF - β1/Smad 信号转导轴抑制炎症，从而干预 PF 进程[25]。

3.2　水飞蓟素　水飞蓟素（silymarin，SM）是一种黄酮类有机物，提取自菊科植物水飞蓟的果实。研究表明，其具有抗氧化、抑制炎症反应、抗纤维化等作用，多用于治疗肝纤维化相关疾病[26-27]。一项探讨 SM 对 PF 的预防作用及机制的研究发现，SM 能够抑制 PF 模型小鼠及 TGF - β1 处理的 Met - 5A 细胞中 Fibronectin 和 collagen Ⅰ的表达，上调 E - cadherin 的表达。进一步研究发现，SM 能显著下调 PF 模型小鼠中 TGF - β1、p - Smad2/3 的表达，上调 Smad7 的表达[28]。

3.3　黄芪甲苷Ⅳ　黄芪甲苷Ⅳ（astragaloside Ⅳ，AS - Ⅳ）是一种环芪烷三萜皂苷，提取自中药黄芪。研究表明，其具有抗炎、调节免疫、抗氧化、抗纤维化等药理活性[29]。目前，其作用于抗心肌纤维化、肝纤维化、肾纤维化等组织纤维化领域已展开深入研究[30-32]。Zhang 等[33]发现，AS - Ⅳ可抑制 TGF - β1 诱导 HMrSV5 的 EMT 过程，其过程与 Smad2/3 及磷酸化 Smad2/3 蛋白表达降低，抗纤维化因子 Smad 7 表达增强相关。

3.4　橄榄叶提取物　橄榄叶提取物（olive leaf extract，OLE）指的是从油橄榄树的树叶和树枝混合物中提取的物质，富含萜类、苯丙素类、游离醇类等物质[34]。现代药理研究证明，OLE 具有抗肿瘤、抗炎、降糖、降胆固醇、抗血栓形成以及皮肤光保护等特性[35-36]。此外，OLE 参与上皮细胞 EMT 的动态过程，干预组织纤维化[37]。Lupinacci 等[38]经体外实验证明，OLE 可降低 TGF - β1 介导细胞迁移和运

动,抑制基质金属蛋白酶 MMP2、MMP9 活化,从而抵消成纤维细胞的迁移和基底膜的改变;同时,OLE 遏制 TGFβ1 诱导的 Smad3/4 蛋白表达以及 MAPK 磷酸化,降低上皮标志物 E－钙黏蛋白的表达,延缓腹膜纤维化的发生。

3.5　丹参酮ⅡA　丹参酮ⅡA(Tanshinone ⅡA)是一种亲脂性二萜,提取自中药丹参的根茎,具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等活性[39]。现代药理研究证实,Tanshinone ⅡA 具有保护心肾、维持神经功能、抗糖尿病、抗肿瘤、抗菌、抗微生物等多重作用[40],也与组织纤维化过程相关[41]。一项体外研究表明,Tanshinone ⅡA 能抑制 PDF 诱导的 TGF－β1、Smad2 的 mRNA 表达上调,并促进 Smad7 的 mRNA 表达,抑制 EMT 途径,延缓或逆转腹膜纤维化[42]。

3.6　姜黄素　姜黄素(Curcumin)是一种植物多酚,主要提取自姜科姜黄、郁金、莪术等中药。现代药理研究发现,Curcumin 具有抗炎、抗纤维化等多方面药理作用。研究发现,Curcumin 能够抑制高糖腹透液所致的 HPMCs 分泌 TGF－β1 和 CTGF[43]。另一项研究结论显示,经不同浓度的 Curcumin 处理后,与模型组相比,各组大鼠腹膜组织中 α－SMA、collagen Ⅰ、TGF－β1、p－Smad2/3 蛋白相对表达水平降低,Smad7 蛋白相对表达水平升高,且皆呈浓度依赖性,推测 Curcumin 可能通过抑制 TGF－β1/Smad 信号通路激活,进而减缓 EMT 进展,从而减轻实验大鼠的腹膜损伤程度,改善 PF[44]。

3.7　龙胆苦苷　龙胆苦苷(GPS)是一种裂环环烯醚萜苷类化合物,提取自龙胆草、秦艽等中药。现代药理研究发现,其具有保肝利胆、抗肿瘤、抑制炎症反应、抗纤维化等作用[45]。一项研究通过大鼠体内实验发现,经低、中、高不同剂量 GPS 处理后,各组 TGF－β1、Smad3 蛋白表达较模型组下降,而高剂量 GPS 组处理后,Smad7 蛋白表达较模型组上升,证实 GPS 对高糖腹透液联合脂多糖诱导 PD 大鼠的 PF 具有潜在的治疗作用[46]。

4　中药复方调控 TGF－β1/Smad 信号通路防治腹膜透析相关腹膜纤维化

4.1　加味六君子汤　六君子汤出自明代虞抟《医学正传》,加味六君子汤据此方化裁而来。加味六君子汤组方包括黄芪 30 g,党参 15 g,茯苓 15 g,丹参 15 g,菟丝子 15 g,半夏 10 g,白术 10 g,炙甘草 8 g,陈皮 6 g,川芎 7 g。研究发现,加味六君子汤能够降低 p－Smad2/3 及 α－SMA 蛋白的表达,增高 Smad7 及 E－cadherin 蛋白的表达[47]。表明加味六君子汤可以调控 TGF－β1/Smad 信号通路,为防治腹膜纤维化提供了新思路。

4.2　扶肾方　扶肾方具有健脾益肾、化瘀降浊的功效,由黄芪、淫羊藿、当归、半夏、陈皮、丹参、鬼箭羽、熟大黄等组成。研究表明,扶肾方通过抑制 *TβR*Ⅱ mRNA 表达,延缓腹膜间皮细胞 EMT 过程来防治 PF[48]。另一项研究表明,大鼠 PF 模型经扶肾方干预后,腹膜间皮细胞 EMT 过程被抑制,且 TβRⅠ表达呈上升趋势,TβRⅡ表达则呈下调趋势[49]。

4.3　腹膜化纤散　腹膜化纤散具有补益脾肾、化瘀祛浊的功效。由黄芪、淫羊藿、三七、丹参、太子参、六月雪、白花蛇舌草、生大黄、陈皮、法半夏、川芎组成。实验表明,腹膜化纤散能够降低 PD 患者腹膜透析液中 α－SMA、VEGF 蛋白表达,下调 TGF－β1、Smad2 蛋白水平,增强超滤功能,延缓 PF[50]。

5　结语

综上所述,PF 是 PD 常见并发症,TGF－β1/Smad 信号通路是引发 PD 相关 PF 的重要一环,TGF－β/Smad 信号通路被认为是延缓 PD 相关 PF 进程的重要靶点。因此,通过靶向 TGF－β1/Smad 信号通路干预 PD 相关 PF 是近年来国内外学者研究的热点之一。相关研究表明,中药靶向干预 TGF－β1/Smad 信号通路延缓 PD 相关 PF 进程已经取得初步进展和成果。中药提取物及复方均能通过调节 TGF－β1/Smad 信号通路干预 EMT 进程,预防 PD 相关 PF。然而,目前的研究尚存有一定局限:(1)研究偏重于动物实验、细胞实验,临床研究较少,并不能将动物实验结果等同于临床研究结果。(2)关于 TGF－β1/Smad 通路相关靶点的研究太过单一,未能完整阐述 TGF－β1/Smad 信号通路参与 PF 的机制。(3)关于 TGF－β1/Smad 通路机制研究较笼统,未深入探究信号分子之间的关系。如 Smad 蛋白之间的平衡,TGF－β1/Smad 通路与其他信号通路的串化等。据此,为今后深入研究中药靶向 TGF－β1/Smad 信号通路干预 PD 相关 PF 指明了方向:(1)注重中药靶向 TGF－β1/Smad 通路的相关临床研究。(2)深入探究 TGF－β1/Smad 信号通路各分子间的关系及 TGF－β1/Smad 信号通路与其他通路之间的关系。

参考文献:

[1]BELLO A K,BELLO A K,OKPECHI I G,et al. Epidemiolo-

gy of peritoneal dialysis outcomes[J]. Nat Rev Nephrol, 2022,18(12):779 – 793.

[2]LI P K, CHOW K M, VAN DE LUIJTGAARDEN M W, et al. Changes in the worldwide epidemiology of peritoneal dialysis[J]. Nat Rev Nephrol,2017,13(2):90 – 103.

[3]TAHERI S,THIAGARAJ S S,SHUKLA T S,et al. A review on major pathways leading to peritoneal fibrosis in patients receiving continuous peritoneal dialysis[J]. Cureus, 2022, 14(11):e31799.

[4]HUANG W,XIA D,BI W,et al. Advances in stem cell therapy for peritoneal fibrosis:from mechanisms to therapeutics [J]. Stem Cell Res Ther,2023,14(1):293.

[5]薛松,吴国庆,范伟,等. 腹膜透析相关性腹膜纤维化病因病机探析[J]. 光明中医,2021,36(12):2083 – 2086.

[6]MOUSTAKAS A, SOUCHELNYTSKYI S, HELDIN C H. Smad regulation in TGF – beta signal transduction[J]. J Cell Sci,2001,114(pt 24):4359 – 4369.

[7]AKHURST R J, HATA A. Targeting the TGFβ signalling pathway in disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11 (10):790 – 811.

[8]HA H,YU M R,LEE H B. High glucose – induced PKC activation mediates TGF – beta 1 and fibronectin synthesis by peritoneal mesothelial cells[J]. Kidney Int, 2001, 59(2): 463 – 470.

[9]LI J,LIU Y,LIU J. A review of research progress on mechanisms of peritoneal fibrosis related to peritoneal dialysis[J]. Front Physiol,2023,14:1220450.

[10]FRANGOGIANNIS N G. Transforming growth factor – β in myocardial disease[J]. Nat Rev Cardiol,2022,19(7):435 – 455.

[11]NAIKI Y, MAEDA Y, MATSUO K, et al. Involvement of TGF – beta signal for peritoneal sclerosing in continuous ambulatory peritoneal dialysis[J]. J Nephrol, 2003, 16 (1):95 – 102.

[12]GANGJI A S,BRIMBLE K S,MARGETTS P J. Association between markers of inflammation,fibrosis and hypervolemia in peritoneal dialysis patients[J]. Blood Purif, 2009, 28 (4):354 – 358.

[13]MARGETTS P J,KOLB M,GALT T,et al. Gene transfer of transforming growth factor – beta1 to the rat peritoneum: effects on membrane function[J]. J Am Soc Nephrol, 2001,12(10):2029 – 2039.

[14]MARGETTS P J, BONNIAUD P, LIU L, et al. Transient overexpression of TGF – {beta}1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum[J]. J Am Soc Nephrol,2005,16(2):425 – 436.

[15]LOUREIRO J, AGUILERA A, SELGAS R, et al. Blocking TGF – β1 protects the peritoneal membrane from dialysate – induced damage[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(9): 1682 – 1695.

[16]STRIPPOLI R, MORENO – VICENTE R, BATTISTELLI C, et al. Molecular mechanisms underlying peritoneal EMT and fibrosis[J]. Stem Cells Int,2016,2016:3543678.

[17]GUO H,LEUNG J C,LAM M F,et al. Smad7 transgene attenuates peritoneal fibrosis in uremic rats treated with peritoneal dialysis[J]. J Am Soc Nephrol,2007,18(10):2689 – 2703.

[18]SUN Y,ZHU F,YU X,et al. Treatment of established peritoneal fibrosis by gene transfer of Smad7 in a rat model of peritoneal dialysis[J]. Am J Nephrol,2009,30(1):84 – 94.

[19]WANG X,LI X Y,YE L,et al. Smad7 inhibits TGF – β1 – induced MCP – 1 upregulation through a MAPK/p38 pathway in rat peritoneal mesothelial cells[J]. Int Urol Nephrol,2013,45(3):899 – 907.

[20]PENG W,DOU X,HAO W,et al. Smad7 gene transfer attenuates angiogenesis in peritoneal dialysis rats[J]. Nephrology(Carlton),2013,18(2):138 – 147.

[21]GHANTOUS A,SINJAB A,HERCEG Z,et al. Parthenolide:from plant shoots to cancer roots[J]. Drug Discov Today,2013,18(17/18):894 – 905.

[22]WANG M,LI Q. Parthenolide could become a promising and stable drug with anti – inflammatory effects[J]. Nat Prod Res,2015,29(12):1092 – 1101.

[23]CARLISI D,BUTTITTA G,DI FIORE R,et al. Parthenolide and DMAPT exert cytotoxic effects on breast cancer stem – like cells by inducing oxidative stress,mitochondrial dysfunction and necrosis[J]. Cell Death Dis,2016,7:e2194.

[24]ZHANG Y,HUANG Q Y,CHEN Y H,et al. Parthenolide, an NF – κB inhibitor,alleviates peritoneal fibrosis by suppressing the TGF – β/Smad pathway[J]. Int Immunopharmacol,2020,78:106064.

[25]ZHANG Y,FENG W,PENG X,et al. Parthenolide alleviates peritoneal fibrosis by inhibiting inflammation via the NF – κB/TGF – β/Smad signaling axis[J]. Lab Invest, 2022,102(12):1346 – 1354.

[26]CHAMBERS C S,HOLEKOVA V,PETRASKOVA L,et al. The silymarin composition and why does it matter[J]. Food Res Int,2017,100:339 – 353.

[27]孙铁民. 水飞蓟素药理研究进展[J]. 中草药,2000,31 (3):71 – 73,82.

[28]BAI Y W,WANG L L,TingYang,et al. Silymarin ameliorates peritoneal fibrosis by inhibiting the TGF – β/Smad signaling pathway[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol,2023,396(10):2379 – 2391.

[29]蒋微,蒋式骊,刘平. 黄芪甲苷的药理作用研究进展

[J]. 中华中医药学刊,2019,37(9):2121 - 2124.
[30]XU W J,SHAO X H,TIAN L,et al. Astragaloside Ⅳ ameliorates renal fibrosis via the inhibition of mitogen - activated protein kinases and antiapoptosis in vivo and in vitro [J]. J Pharmacol Exp Ther,2014,350(3):552 - 562.
[31]LI X M,WANG X L,HAN C Y,et al. Astragaloside Ⅳ suppresses collagen production of activated hepatic stellate cells via oxidative stress - mediated p38 MAPK pathway [J]. Free Radic Biol Med,2013,60:168 - 176.
[32]CHEN P,XIE Y Q,SHEN E,et al. Astragaloside Ⅳ attenuates myocardial fibrosis by inhibiting TGF - β1 signaling in coxsackievirus B3 - induced cardiomyopathy [J]. Eur J Pharmacol,2011,658(2/3):168 - 174.
[33]ZHANG L,LI Z,HE W,et al. Effects of astragaloside Ⅳ against the TGF - β1 - induced epithelial - to - mesenchymal transition in peritoneal mesothelial cells by promoting smad 7 expression [J]. Cell Physiol Biochem,2015,37(1):43 - 54.
[34]边雷. 油橄榄叶化学成分的研究[D]. 兰州:兰州交通大学,2023.
[35]BENOT - DOMINGUEZ R,TUPONE M G,CASTELLI V,et al. Olive leaf extract impairs mitochondria by pro - oxidant activity in MDA - MB - 231 and OVCAR - 3 cancer cells[J]. Biomed Pharmacother,2021,134:111139.
[36]GONG D,GENG C,JIANG L,et al. Mechanisms of olive leaf extract - ameliorated rat arthritis caused by Kaolin and carrageenan[J]. Phytother Res,2012,26(3):397 - 402.
[37]RAZALI R A,LOKANATHAN Y,YAZID M D,et al. Modulation of epithelial to mesenchymal transition signaling pathways by Olea europaea and its active compounds[J]. Int J Mol Sci,2019,20(14):E3492.
[38]LUPINACCI S,PERRI A,TOTEDA G,et al. Olive leaf extract counteracts epithelial to mesenchymal transition process induced by peritoneal dialysis,through the inhibition of TGFβ1 signaling[J]. Cell Biol Toxicol,2019,35(2):95 - 109.
[39]SUBEDI L,GAIRE B P. Tanshinone ⅡA:a phytochemical as a promising drug candidate for neurodegenerative diseases[J]. Pharmacol Res,2021,169:105661.
[40]ANSARI M A,KHAN F B,SAFDARI H A,et al. Prospective therapeutic potential of tanshinone ⅡA:an updated overview[J]. Pharmacol Res,2021,164:105364.
[41]JIANG C,SHAO Q,JIN B,et al. Tanshinone ⅡA attenuates renal fibrosis after acute kidney injury in a mouse model through inhibition of fibrocytes recruitment[J]. Biomed Res Int,2015,2015:867140.
[42]FANG J,XU S W,WANG P,et al. Tanshinone Ⅱ - a attenuates cardiac fibrosis and modulates collagen metabolism in rats with renovascular hypertension[J]. Phytomedicine,2010,18(1):58 - 64.
[43]赵俊丽,朱君君,邵霞,等. 姜黄素对高糖腹膜透析液作用下人腹膜间皮细胞增殖及促纤维化细胞因子表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2018,19(9):768 - 772.
[44]甘林望,张丽玲,黄焱,等. 姜黄素调控 TGF - β1/Smad 信号通路改善大鼠腹膜透析相关腹膜纤维化及机制研究[J]. 临床肾脏病杂志,2023,23(2):129 - 135.
[45]杨飞霞,赵磊,夏鹏飞,等. 龙胆苦苷药理作用及衍生物的合成研究状况[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(12):1805 - 1809.
[46]李玉博,张健,张再媛,等. 龙胆苦苷对大鼠腹膜纤维化的抑制作用及其机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(6):1075 - 1082.
[47]孟立锋,向彩春,杨端云,等. 加味六君子汤对腹膜纤维化大鼠 TGF - β/Smad 信号通路的影响[J]. 中医临床研究,2016,8(12):18 - 20.
[48]杨波,王孟孟,李洁,等. 扶肾方调节各种细胞因子干预腹膜间皮细胞 EMT 的实验研究[J]. 天津医药,2020,48(6):517 - 522.
[49]雷洋洋,杨波,王孟孟,等. 扶肾方对大鼠腹膜间皮细胞转分化的影响及机制探讨[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(7):1500 - 1503.
[50]薛松,吴国庆,范伟,等. 腹膜化纤散对腹膜透析相关性腹膜纤维化及 TGF - β_1/Smad_2 信号通路的影响[J]. 光明中医,2022,37(2):234 - 238.

收稿日期:2025 - 04 - 22
作者简介:边晓涵(1998 -),女,河南商丘人,硕士研究生,主要从事中医药治疗肾脏病的研究。
通信作者:雷洋洋(1980 -),女,副主任医师,硕士研究生导师。E - mail:407549942@ qq. com
编辑:孙铮