· 研究进展 ·

中药调控 TGF－β1/Smad 信号通路防治肝纤维化的研究进展

廖玉[1]，王宁[2]，曹正民[2]，杨天文[1]，吕文良[2*]

（1. 陕西中医药大学第一临床医学院，陕西 咸阳 712046；2. 中国中医科学院广安门医院感染疾病科，北京 100053）

摘要　肝纤维化（Hepatic fibrosis，HF）是各种慢性肝病向肝硬化进展的必经阶段，不及时治疗将发展为肝硬化，甚至肝癌。因此，延缓或逆转 HF 具有重要临床意义。目前，西医尚无针对 HF 治疗的特效药物，故寻找新的治疗方案势在必行。TGF－β1/Smad 信号通路是影响 HF 进展的关键通路，本文以 TGF－β1/Smad信号通路为切入点，梳理、总结近年来该信号通路对炎症反应、细胞凋亡、氧化应激、细胞自噬、细胞外基质失衡等 HF 病理过程的调控作用，并对中药通过抑制 TGF－β1/Smad 信号通路治疗 HF 的相关研究予以综述，旨在揭示中药的作用靶点，为中医药防治 HF 及其现代化研究提供新的思路和策略。

关键词　肝纤维化；TGF－β1/Smad 信号通路；中医药；综述

中图分类号：R256.43　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1002－2392（2025）02－0102－06

DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250041

肝纤维化（Hepatic fibrosis，HF）是指肝脏对于各种慢性刺激的应答修复反应，其主要病理特征为细胞外基质成分（ECM）过度增生与异常沉积，进而导致肝脏结构和（或）功能发生异常[1]。其中转化生长因子－β1（TGF－β1）/Smad 信号通路是促进 HF 发展的关键通路[2]。长期的慢性炎性损伤会进一步发展为肝硬化、肝细胞癌[3]。研究表明，器官纤维化影响全球近 1/4 的人口，其中 HF 发病率最高[4]。现代医学认为 HF 在组织学上是可逆的，若发展至肝硬化阶段则较难逆转[5]。目前临床上尚未发现疗效确切的抗 HF 药物[6]，临床治疗主要为对因及对症治疗。近年来，关于中医药抗 HF 的研究日益增多，中医药以其整体观念与辨证论治相结合的特点在防治 HF 中体现出独特优势[7]，研究发现多种中药通过靶向调控 TGF－β1/Smad 信号通路转导来延缓 HF 进展。本文就中药调控 TGF－β1/Smad 信号通路进而抗 HF 的研究进展予以综述。

收稿日期：2024－03－03　　**修回日期**：2024－06－20

基金项目：国家自然科学基金项目（82374332）；中国中医科学院科技创新工程（C12021A00801，C12021A00802）；北京市自然科学基金（7222295）

作者简介：廖玉（1996－），女，硕士研究生，研究方向：肝病的基础与临床研究。

*通信作者：吕文良（1966－），男，博士，主任医师，博士生导师，从事中医内科防治慢性肝病研究。

1　TGF－β1/Smad 信号通路概述

TGF－β 是一种多功能多肽细胞因子，在哺乳动物中表现出 3 种亚型（TGF－β1、TGF－β2 和 TGF－β3），它们参与细胞分化、迁移、增殖和基因表达，其中 TGF－β1 是主要亚型，也是公认的最有效的促纤维化细胞因子[8]。TGF－β1 主要通过 TGF－β 受体（TβR）发挥信号传导，TβR 分为三类：TβRⅠ、TβRⅡ、TβRⅢ。TβRⅠ和TβRⅡ自身激活体结合形成异源四聚体，磷酸化后作用于胞浆 Smads 蛋白，与下游 Smad 依赖性信号转导途径关系密切[9]。通常来说，TGF－β1 激活 Smad 依赖性和非依赖性途径以体现其生物活性[10]。

Smad 蛋白是 TGF－β 信号通路下游的效应转录因子，其活化可以调节促纤维化基因的表达，按照结构和功能分为三类，第一类受体活化型（R－Smads），包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8；第二类通用型（Co－Smads），主要包括 Smad4，是 TGF－β 各类信号转导共同需要的介质；第三类受体抑制型（I－Smads），包括 Smad6、Smad7。活化的 TGF－β 与 TβRII 结合，并进一步磷酸化 TβRI，TβRII 和 TβRI 结合后通过磷酸化 Smad2、Smad3 与 Smad4 复合并易位

到细胞核中调节靶基因的转录[11]。I－Smads 和 R－Smads 在结构上具有相似性，可与 R－Smads 竞争活化后的TβRⅠ，并通过泛素－蛋白水解酶复合体通路降解TβRⅠ，拮抗 R－Smads 的信号转导，其中 Smad7 是一种抑制性 Smad，在此通路中起到负反馈调节作用[10]。

2 TGF－β1/Smad 信号通路在 HF 的作用

2.1 调节细胞炎症

炎症是影响 HF 进展的重要因素。肝细胞受损后，机体率先出现免疫细胞的聚集和炎症的激活，继而会分泌大量的细胞因子和趋化因子，激活肝星状细胞（HSC）引起 ECM 的分泌和沉积，导致 HF[12]。Shen 等[13]发现，普雷沃特氏菌和鼠乳杆菌联合干预治疗原发性硬化性胆管炎小鼠，通过抑制 3，5－二乙氧羰基－1，4－二氢可力丁激活的 TGF－β1/Smad 通路，减轻炎症和 HF 程度。Song 等[14]研究发现，酪氨酸激酶受体（TrkB）是 HF 的负调节因子，TGF－β 通过 HSC 中的 E3 连接酶 Nedd4－2 刺激 TrkB 降解，TrkB 过表达可下调白介素 1β（IL－1β）、肿瘤坏死因子－α（TNF－α）和白介素 6（IL－6）的表达，抑制 Smad2/3 的磷酸化和核易位阻断 TGF－β/Smad 信号传导，从而抑制 HSC 活化和炎症。

2.2 加速细胞凋亡

HSC 增殖与凋亡失衡是 HF 发展的重要环节[15－16]。死亡受体途径和线粒体途径是目前两种主要的细胞凋亡途径。研究发现，活化的 HSC 可通过胞外的死亡信号激活胞内的半胱天冬氨酸蛋白酶进而导致 HSC 凋亡，也可经过线粒体膜通透性转运孔的开放加速 HSC 凋亡[17]。Ma 等[18]研究表明，N－乙酰色氨酸通过调节 TGF－β1/Smad 通路，下调促凋亡蛋白 Bax 的水平和上调抗凋亡蛋白 Bcl－2 的水平来促进凋亡，改善四氯化碳（CCl_4）诱导的小鼠 HF。TGF－β1 是有效促 HSC 活化的细胞因子之一，其下游因子 Smad7 上调可促进 HSC 的凋亡[19]。Wu 等[20]发现，过表达 Smad7 的大鼠间充质干细胞可通过调节 TGF－β1/Smad 信号通路，促进 HSC 的早期凋亡，进而抑制 HF。

2.3 调控氧化应激

氧化还原体内平衡作为人体内最重要的平衡之一，其稳态的破坏会导致氧化应激的发生。氧化应激是指有氧代谢产生的活性氧（ROS）或活性氮与抗氧化防御和消除之间不平衡，是启动 HF 的关键过程[21]，而超氧化物歧化酶（SOD）和丙二醛（MDA）为反映氧化应激水平的重要指标[22]。Zhao 等[23]发现，邻苯二甲酸二（2－乙基己基）酯可促进 CCl_4 诱导的 HF 大鼠 ROS 的形成，导致抗氧化系统失效，其通过上调 TGF－β1/Smad水平在 HF 大鼠和 TGF－β1 刺激的体外 LX－2 细胞中发挥抗 HF 作用。

2.4 参与细胞自噬

自噬是细胞在感受外界刺激时的一种自我应激保护，通过溶酶体降解细胞中多余或受损的细胞器或其他成分的过程，是细胞存活、分化、生长和稳态所必需的[24]。研究证实，自噬的上调与下调均参与 HF 病理过程，而 HSC 自噬可促进 HF 发生[25]。Mao 等[26]发现，胃饥饿素干预肌纤维化小鼠后可降低其 TGF－β1、p－Smad3、微管相关蛋白 1 轻链 3（LC3）的蛋白表达，上调 p62 蛋白的表达，改善 CCl_4 和胆管结扎诱导的 HF，其机制与抑制 TGF－β1/Smad3 及自噬有关。Peng 等[27]研究发现，氟非尼酮可减轻 CCl_4 诱导 HF 导致的肝损伤和 ECM 沉积，体外研究显示其治疗后可降低 HSC 的活力与自噬体的数量，同时逆转 Smad2、Smad3 的过表达，进而使纤连蛋白、α－平滑肌肌动蛋白（α－SMA）、Ⅲ型胶原蛋白（Col Ⅲ）、苄氯素 1（Beclin－1）、LC3 蛋白表达升高，p62 蛋白表达降低，其通过 TGF－β1/Smad 信号通路抑制 HSC 自噬，抑制 HF。

2.5 调控 ECM 平衡

HF 的实质是 ECM 合成增多与降解减少失衡[28]。基质金属蛋白酶（MMPs）与其特定抑制剂（TIMPs）之间相互作用可调节 ECM 的降解[29]，MMPs 可促进 ECM 的降解。Chi 等[30]发现，SKIL 基因编码的滑雪相关新蛋白 N 过表达后，可促进 HSC 调亡，下调大鼠Ⅰ型胶原蛋白（Col Ⅰ）、Col Ⅲ和 TIMP－1 的表达，上调 MMP－13 的表达，通过减弱 TGF－β1/Smads 信号通路抑制胶原的合成，从而改善胆管结扎诱导的大鼠 HF。Perumal 等[31]体外研究表明，与未处理的 LX－2 细胞相比，桑色素干预后可抑制 LX－2 细胞中 TGF－β1/Smad 信号通路，下调 MMP－2、MMP－9、TIMP－1 水平，升高 MMP－1 水平，增强 ECM 的降解，进而改善 HF。

2.6 诱导 HSC 活化

当肝脏受损后，炎症反应、细胞死亡等刺激静止状态的 HSC 活化，活化的 HSC 能够合成及分泌胶原蛋白、纤维连接蛋白，从而导致 ECM 的过度沉积，进一步促进 HF 的发生。HSC 活化是 HF 的中心环节。研究表明，TGF－β1/Smad 信号通路在日本血吸虫感染后 HSC 活化和 HF 中起关键作用，其中 miRNA 中 miRNA－21、miRNA－454 与影响 Smad4、Smad7 的表达有关[32]。Zhang 等[33]发现，鹿茸胸腺素 β10 可通过下调 TGF－β1/Smad 通路，在体外抑制 TGF－β1 诱导的 HSC 活化，从而减轻 HF。

综上所述，TGF－β1/Smad 信号通路在 HF 发生发展中起着关键的调控作用。

3 中药基于 TGF－β1/Smad 信号通路抗 HF

HF 在中医文献中并未有明确的病名记载，临床上多根据患者症状将其归属为“胁痛”“积聚”“黄疸”等范畴。现临床已明确 HF 的病机为虚损生积、正虚血瘀，以正气亏虚为本，以瘀血阻络为标[6]。本病可分为基本证型（气阴虚损证、瘀血阻络证）与主要证型（肝胆湿热证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证），治疗上以益气养阴、活血化瘀为基本治法，辅以清热祛湿、疏肝健脾、滋养肝肾[34]。近年来，临床研究发现中药在改善患者症状、减轻 HF 程度、延缓疾病进程、保护肝功能方面均具有良好疗效[35]，同时基础研究显示中医药在下调 HF 相关蛋白及基因表达、抑制胶原纤维产生、改善肝脏微循环、减少炎性因子产生、抑制 HSC 激活等方面作用明显，且无明显细胞毒性作用[36－38]。

3.1 抑制炎症反应

《黄帝内经》曰：“正气存内，邪不可干”“邪之所凑，其气必虚”。正气不足，阴阳失衡，湿热疫毒入侵于肝，导致湿热内结，阻滞肝经，湿热日久酿毒，久病瘀阻肝络。现代医学也认为肝脏微环境呈现湿热状态可促使机体内炎症反应的发生。宽叶腹水草具有清热解毒之效，研究发现其水提物可降低小鼠血清 IL－6、IL－1β、TNF－α 水平及肝组织中 TGF－β、Smad2、Smad3、α－SMA 蛋白表达，改善 CCl_4 诱导的 HF，其机制与抑制 TGF－β/Smad2/3 信号通路、减轻炎症反应有关[39]。王肖辉等[40]研究发现，五味子的有效成分五味子甲素可调节 NOD 样受体蛋白 3（NLRP3）炎性小体/核因子 κB（NF-κB）和 TGF－β/Smad3 信号通路，降低肝组织中 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白（ASC）、胱天蛋白酶 1（Caspase－1）、IL－1β、TGF－β1 蛋白表达，有效减轻 HF 模型小鼠的肝损伤和炎症程度。黄甫静等[41]发现，黄水枝的醇提物可通过抑制 TGF－β1/Smad 信号通路，降低 TNF－α、IL－6 水平，下调 α－SMA、TGF－β1 和 Smad3 蛋白的表达，改善 CCl_4 诱导的小鼠 HF。

3.2 促进细胞凋亡

《素问·调经论篇》云：“血气不和，百病乃变化而生”。正气虚弱是 HF 发生的内在条件，虚损生积，则致血行不利。中药能够通过调节气血运行改善肝脏微循环，减轻肝脏损伤，抑制细胞凋亡[42]。Kong 等[43]发现，柑橘皮中提取的橙皮素可下调 MMP－2 基因和蛋白的表达，上调 TIMP－1 的表达，通过抑制 TGF－β1/Smad 通路介导的 ECM 进展和细胞凋亡，减轻胆管结扎诱导的 HF。黄芪活性成分黄芪甲苷可通过调控 TGF－β1/Smad 信号通路，促进 HSC 凋亡，从而改善 HF[44]。Wan 等[45]发现，独一味总多酚苷提取物可通过下调 Smad2/3、Smad4 蛋白的表达，上调 Smad7、半胱天冬氨酸蛋白酶蛋白的表达来抑制 TGF－β1/Smad 通路，促进活化 HSC 凋亡，从而改善 HF。

3.3 减少氧化应激

气虚络瘀理论与氧化、抗氧化机制之间存在相似性，氧化应激反应与瘀阻血络，血行不利相对应，抗氧化系统减弱或缺陷与正气亏虚，无力抗邪相对应[46]。女贞子具有补益肝肾之功，Kang 等[47]研究发现，其有效成分女贞子黄酮干预 HF 小鼠后可改善肝功能，降低肝组织 MDA 和羟脯氨酸含量，增加谷胱甘肽过氧化物酶（GSH－Px）表达，减少氧化损伤，从而减轻 CCl_4 诱导的 HF；同时，该成分也可显著抑制 LX－2 细胞中 TGF－β1 诱导的 TβRI、TβRII、p－Smad2、p－Smad3 和 Smad4 的蛋白表达上调，其机制与下调 TGF－β/Smad 信号通路有关。Li 等[48]研究发现，灰树花多糖可有效改善 HF 大鼠肝组织 SOD 和 GSH－Px 活性，降低 MDA 含量，其机制可能是通过抑制氧化应激反应，调节 TGF－β1/Smad 信号通路来抑制 HF 的进展。魏丹丹等[49]发现，灯盏花有效成分灯盏花素干预 HF 大鼠后可改善肝功能，显著升高 SOD、GSH－Px 水平，降低 MDA 水平，改善大鼠的氧化应激，从而抑制 HF 的发生，其机制与抑制 TGF－β1/Smad2/ERK1 通路有关。胡椒中提取的胡椒碱可增强 LX－2 细胞中的 Nrf2 核转位，增加 Nrf2 反应性抗氧化基因的转录，减少 ROS 产生，其激活 Nrf2 信号传导可减少 Smad2/3 依赖性基因转录，并通过抑制 TGF－β1/Smad 信号通路，抑制 HSC 活化[50]。

3.4 调节细胞自噬

中医认为自噬是一种调节机体阴阳、使阴阳保持平衡的一种机制，其降解代谢产物属阴，提供能量属阳，二者协调共同维持细胞内稳态平衡[51]，若一方制约太过或不及，就会导致细胞内物质过度降解致细胞死亡。从广玉兰中提取的生物活性化合物和厚朴酚可通过抑制 TGF－β1/Smad 信号传导，抑制 HSC 自噬，从而缓解 CCl_4 诱导的小鼠 HF[52]。研究发现，芹菜素能够通过下调 TGF－β1/Smad3 通路抑制 HSC 活化和自噬，从而缓解 HF[53]。

3.5 抑制 HSC 活化

HSC 活化是 HF 的关键步骤，抑制其活化可有效延缓 HF 的进展。杨挺等[54]研究发现，苦藠睡茄内酯提取物可减轻肝损伤，其通过抑制 TGF－β/Smad 通

路,下调 Yes 相关蛋白(YAP)和 p – Smad2 蛋白的表达,抑制 HSC 活化,从而改善 CCl_4 和胆管结扎诱导的小鼠 HF。此外,栀子的主要活性成分栀子苷可下调 HF 指标并改善肝损伤,其通过抑制 TGF – β1/Smad 信号通路抑制 HSC 活化[55]。连翘中的主要有效成分连翘苷可通过调控 TGF – β1/Smad 通路抑制 HSC 活化,从而减轻小鼠 HF 进展[56]。张婷等[57]研究发现,白首乌的主要活性成分白首乌 C – 21 甾体总苷通过调控 TGF – β1/Smad 信号通路,抑制 TGF – β1 联合脂多糖诱导的人 HSC 的活化,从而起到抗 HF 作用。

3.6 减少 ECM 沉积

在 HF 发病过程中,瘀血贯穿整个病程,与 HF 进展过程中大量 ECM 沉积的病理机制相似。因此,针对此病机,临床上常采用具有散瘀止血功效的屏边三七,其主要有效活性成分屏边三七皂苷可下调 TGF – β1、Smad3/4 蛋白的表达,抑制 TGF – β1/Smad 信号通路激活,从而减少 ECM 的沉积[58]。此外,研究发现,人参提取物人参皂苷 Rg1 可通过抑制 TGF – β1/Smad 信号通路,下调 α – SMA、Col Ⅰ、Col Ⅲ蛋白表达,从而缓解由高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病相关 HF[59]。马齿苋有效活性成分马齿苋多糖可下调 TGF – β/Smad 信号通路,调控 α – SMA 及胶原蛋白表达,减少 ECM 和胶原蛋白沉积,从而缓解 CCl_4 诱导的小鼠 HF[60]。刁莹等[61]研究表明,木犀草素可抑制 TGF – β1 诱导后 LX – 2 细胞的增殖,并通过下调 LX – 2细胞中 TGF – β1/Smad 信号通路,下调 ECM 成分 Col Ⅰ、α – SMA mRNA 和蛋白的表达,进而抑制 HF 进程。

4 小结

综上,清热解毒类中药及其有效成分多通过抑制炎症反应、抑制 HSC 活化来发挥抗 HF 作用,理气类中药及其有效成分多通过调节细胞自噬来发挥抗 HF 作用,益气活血类中药及其有效成分多通过促进细胞凋亡、减少氧化应激、减少 ECM 沉积来发挥抗 HF 作用。本文梳理了近年来国内外中药通过靶向 TGF – β1/Smad 信号通路,调控肝脏炎症反应、细胞自噬、细胞凋亡、氧化应激、ECM 过度沉积等病理进程进而干预 HF 的研究,以期为临床上防治 HF 提供参考。

然而随着研究的不断深入,仍有部分问题急需解决,如中药研究多以活性成分为研究对象,无法体现中药多靶点治疗的特点,且以基础研究居多,其安全性及有效性仍有待临床研究的验证。此外,临床上 HF 有不同的证候,我们需进一步完善 TGF – β1/Smad 信号通路在不同 HF 证型中的传导机制,使其更符合中医辨证的思维模式。另外,目前也有研究将 TGF – β1/Smad 通路与 Wnt/β – catenin 等信号通路进行通路间相互作用研究。因此,后续我们可以基于 TGF – β1/Smad 通路更深入地研究防治 HF 的作用机制。

利益冲突声明:本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(3): 151 – 166.

[2] YU Q, CHENG P, WU J Y, et al. PPARγ/NF – κB and TGF – β1/Smad pathway are involved in the anti – fibrotic effects of levo – tetrahydropalmatine on liver fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(3): 1645 – 1660.

[3] PEI Q Y, YI Q, TANG L L. Liver fibrosis resolution: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9671.

[4] ZHAO X, KWAN J Y Y, YIP K, et al. Targeting metabolic dysregulation for fibrosis therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(1): 57 – 75.

[5] XIAO J, WANG F, WONG N K, et al. Global liver disease burdens and research trends: analysis from a Chinese perspective[J]. J Hepatol, 2019, 71(1): 212 – 221.

[6] 徐列明,刘平,沈锡中,等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(11):1286 – 1295.

[7] 刘俊宏,李欣瑜,王淼蕾,等. 中医药治疗肝纤维化的优势与特色[J]. 临床肝胆病杂志,2023,39(2):267 – 272.

[8] DEWIDAR B, MEYER C, DOOLEY S, et al. TGF – β in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis – updated 2019[J]. Cells, 2019, 8(11): 1419.

[9] BUDI E H, DUAN D, DERYNCK R. Transforming growth factor – β receptors and Smads: regulatory complexity and functional versatility[J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(9): 658 – 672.

[10] MACIAS M J, MARTIN – MALPARTIDA P, MASSAGUé J. Structural determinants of Smad function in TGF – β signaling[J]. Trends Biochem Sci, 2015, 40(6): 296 – 308.

[11] DERYNCK R, BUDI E H. Specificity, versatility, and control of TGF – β family signaling[J]. Sci Signal, 2019, 12(570): eaav5183.

[12] KUMAR S, DUAN Q H, WU R X, et al. Pathophysiological communication between hepatocytes and non – parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 176: 113869.

[13] SHEN Y, JIANG B R, ZHANG C C, et al. Combined inhibition of the TGF – β1/Smad pathway by *Prevotella copri* and *Lactobacillus murinus* to reduce inflammation and fibrosis in primary sclerosing cholangitis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 11010.

[14] SONG Y, WEI J Y, LI R, et al. Tyrosine kinase receptor B attenuates liver fibrosis by inhibiting TGF – β/SMAD signaling[J]. Hepatology, 2023, 78(5): 1433 – 1447.

[15] MARTí – RODRIGO A, ALEGRE F, MORAGREGA Á B, et al. Rilpivirine attenuates liver fibrosis through selective STAT1 – mediated apoptosis in hepatic stellate cells[J]. Gut, 2020, 69(5): 920 – 932.

[16] LI H L, ZHANG L, CAI N, et al. MicroRNA - 494 - 3p prevents liver fibrosis and attenuates hepatic stellate cell activation by inhibiting proliferation and inducing apoptosis through targeting TRAF3[J]. Ann Hepatol, 2021, 23: 100305.

[17] 牛丽娜, 窦婧, 李栋栋, 等. 细胞凋亡在肝纤维化发生、发展中的作用研究进展[J]. 肝脏, 2023, 28(11): 1369 - 1372.

[18] MA T T, CHENG H L, LI T X, et al. N - Acetyl - l - tryptophan inhibits CCl_4 - induced hepatic fibrogenesis via regulating TGF - β1/SMAD and Hippo/YAP1 signal[J]. Bioorg Chem, 2022, 126: 105899.

[19] HE H J, DAI J L, FENG J L, et al. FBXO31 modulates activation of hepatic stellate cells and liver fibrogenesis by promoting ubiquitination of Smad7[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(8/9): 3711 - 3719.

[20] WU S P, YANG Z, LI F R, et al. Smad7 - overexpressing rat BMSCs inhibit the fibrosis of hepatic stellate cells by regulating the TGF - β1/Smad signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2568 - 2576.

[21] 赵茜, 颜薛晏, 马琼, 等. 中医药调控氧化应激相关信号通路抗肝纤维化研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(5): 189 - 194.

[22] 蒋洁莹, 刘瑾. 鬼箭羽对糖尿病大鼠心肌组织氧化应激损伤及 NFE2L2/HMOX1 信号通路的影响[J]. 中医药导报, 2022, 28(11): 6 - 11.

[23] ZHAO Z B, JI K, SHEN X Y, et al. Di(2 - ethylhexyl) phthalate promotes hepatic fibrosis by regulation of oxidative stress and inflammation responses in rats[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2019, 68: 109 - 119.

[24] 丁宇, 王彦丰, 李小溪, 等. 细胞自噬与常见老年病的关联性研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43(4): 468 - 471.

[25] HUNG T M, HSIAO C C, LIN C W, et al. Complex cell type - specific roles of autophagy in liver fibrosis and cirrhosis[J]. Pathogens, 2020, 9(3): 225.

[26] MAO Y Q, ZHANG S R, YU F J, et al. Ghrelin attenuates liver fibrosis through regulation of TGF - β1 expression and autophagy[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(9): 21911 - 21930.

[27] PENG X Q, YANG H X, TAO L J, et al. Fluorofenidone alleviates liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell autophagy *via* the TGF - β1/Smad pathway: implications for liver cancer[J]. PeerJ, 2023, 11: e16060.

[28] YAN Y F, ZENG J F, XING L H, et al. Extra - and intra - cellular mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Biomedicines, 2021, 9(8): 1014.

[29] LI X M, PENG J H, SUN Z L, et al. Chinese medicine CGA formula ameliorates DMN - induced liver fibrosis in rats via inhibiting MMP2/9, TIMP1/2 and the TGF - β/Smad signaling pathways[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(6): 783 - 793.

[30] CHI C, LIANG X F, CUI T Y, et al. SKIL/SnoN attenua-tes TGF - β1/SMAD signaling - dependent collagen synthesis in hepatic fibrosis[J]. Biomol Biomed, 2023, 23(6): 1014 - 1025.

[31] PERUMAL N, PERUMAL M, HALAGOWDER D, et al. Morin attenuates diethylnitrosamine - induced rat liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by co - ordinated regulation of Hippo/Yap and TGF - β1/Smad signaling[J]. Biochimie, 2017, 140: 10 - 19.

[32] HUANG P, MA H H, CAO Y, et al. Activation of primary hepatic stellate cells and liver fibrosis induced by targeting TGF - β1/Smad signaling in schistosomiasis in mice[J]. Parasit Vectors, 2022, 15(1): 456.

[33] ZHANG G K, SHI L Y, LI J P, et al. Antler thymosin β10 reduces liver fibrosis via inhibiting TGF - β1/SMAD pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 264(Pt 1): 130502.

[34] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(15): 2424 - 2432.

[35] 张丽杰, 张古城, 申弘, 等. 中西医结合治疗对乙肝肝硬化代偿期患者逆转情况的队列研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(1): 34 - 38.

[36] 辛鑫, 蔡蓓玉, 陈成, 等. 扶正化瘀胶囊对非酒精性脂肪性肝纤维化小鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 37 - 45.

[37] 吴姗姗, 王振常, 黎妍, 等. 中药复方壮肝逐瘀煎对肝纤维化模型大鼠微循环的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 151 - 156, 277.

[38] 张小丽, 张涛, 李芳, 等. 基于"肝藏血"理论采用"养血柔肝"法的中药复方对肝纤维化细胞因子的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 196 - 199.

[39] 胡光线, 解小芬, 帅敏, 等. 苗药宽叶腹水草对 CCl4 致肝纤维化小鼠的治疗作用及其机制研究[J]. 中药材, 2023, 46(3): 718 - 723.

[40] 王肖辉, 周霖, 杜秋争, 等. 五味子甲素对四氯化碳诱导小鼠肝纤维化的保护作用及其机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2725 - 2730.

[41] 黄甫静, 张金娟, 董莉, 等. 黄水枝醇提物对 CCl4 致小鼠肝纤维化的改善作用及其机制初探[J]. 中国药房, 2021, 32(14): 1685 - 1691.

[42] 王冲, 孟萍, 张艳彬. 益气活血颗粒抗肝纤维化的分子机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(11): 2853 - 2859.

[43] KONG R, WANG N, LUO H, et al. Hesperetin mitigates bile duct ligation - Induced liver fibrosis by inhibiting extracellular matrix and cell apoptosis via the TGF - β1/Smad pathway[J]. Curr Mol Med, 2018, 18(1): 15 - 24.

[44] YUAN X X, GONG Z Q, WANG B Y, et al. Astragaloside inhibits hepatic fibrosis by modulation of TGF - β1/Smad signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 3231647.

[45] WAN G G, CHEN Z W, LEI L, et al. The total polyphenolic glycoside extract of Lamiophlomis rotata ameliorates hepatic fibrosis through apoptosis by TGF - β/Smad signaling pathway[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 20.

[46] 刘福栋, 庞博, 吕文良, 等. 从气虚络瘀角度探讨肝纤维化氧化应激机制[J]. 北京中医药, 2022, 41(6): 634 - 636.

[47] KANG R, TIAN W, CAO W, et al. Ligustroflavone ameliorates CCl_4 - induced liver fibrosis through down - regulating the TGF - β/Smad signaling pathway[J]. Chin J Nat Med, 2021, 19(3): 170 - 180.

[48] LI C, MENG M, GUO M, et al. The polysaccharides from *Grifola frondosa* attenuate CCl_4 - induced hepatic fibrosis in rats *via* the TGF - β/Smad signaling pathway[J]. RSC Adv, 2019, 9(58): 33684 - 33692.

[49] 魏丹丹, 李闪闪, 张明昊, 等. 灯盏花素对肝纤维化大鼠的干预作

用及机制[J]. 中国药房,2024,35(6):671 - 677.
[50] SHU G W, YUSUF A, DAI C X, et al. Piperine inhibits AML - 12 hepatocyte EMT and LX - 2 HSC activation and alleviates mouse liver fibrosis provoked by CCl_4: roles in the activation of the Nrf2 cascade and subsequent suppression of the TGF - β1/Smad axis[J]. Food Funct, 2021, 12(22): 11686 - 11703.
[51] 郭群,郭杲妮,郑洋,等. 基于细胞自噬探讨中医药调控肝纤维化的研究进展[J]. 中医临床研究,2023,15(2):63 - 69.
[52] KATAOKA S, UMEMURA A, OKUDA K, et al. Honokiol acts as a potent anti - fibrotic agent in the liver through inhibition of TGF - β1/SMAD signaling and autophagy in hepatic stellate cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13354.
[53] JI J, YU Q, DAI W Q, et al. Apigenin alleviates liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and autophagy via TGF - β1/Smad3 and p38/PPARα pathways[J]. PPAR Res, 2021, 2021: 6651839.
[54] 杨挺,陈馨霖,祝小云,等. 苦蘵睡茄内酯提取物下调 YAP 和 TGF - β/Smad 通路抑制肝星状细胞激活改善小鼠肝纤维化[J]. 药学学报,2021,56(11):2985 - 2994.
[55] 周林华,陈晓. 栀子苷通过 TGF - β1/Smad 信号通路抑制肝纤维化和肝星状细胞活化[J]. 生理学报,2022,74(2):217 - 224.
[56] 安志强,王清兰,吴中平. 连翘苷影响 TGF - β1/Smad 通路抗小鼠肝纤维化作用机制研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(8):1810 - 1813.
[57] 张婷,丁永芳,彭蕴茹. 白首乌 C - 21 甾体总苷通过 TGF - β1/Smad 信号通路干预人肝星状细胞活化的机制[J]. 中国药理学通报,2021,37(9):1231 - 1236.
[58] 李璐茜. 基于 TGF - β1/Smad 及 NF - κB 双信号途径探讨屏边三七皂苷抗肝纤维化作用机制[D]. 昆明:昆明理工大学,2020.
[59] 贺微微,杨仁国,罗婷婷. 人参皂苷 Rg1 对非酒精性脂肪性肝病小鼠肝纤维化的作用[J]. 中药材,2021,44(5):1208 - 1212.
[60] 李小花,曹性玲,刘四君,等. 马齿苋多糖抗 CCl_4 诱导的小鼠慢性肝纤维化作用[J]. 赣南医学院学报,2023,43(4):365 - 370.
[61] 刁莹,王仲娟,李敏. 木犀草素对肝星状细胞活化和 CCl_4 诱导小鼠肝纤维化的抑制作用及机制研究[J]. 河南师范大学学报(自然科学版),2023,51(5):131 - 139.

Research Progress on Chinese Herbal Medicine Regulating TGF - β1/Smad Signaling Pathway for the Prevention and Treatment of Hepatic Fibrosis

LIAO Yu[1], WANG Ning[2], CAO Zhengmin[2], YANG Tianwen[1], LV Wenliang[2]
(1. *The First Clinical Medical College of Shaanxi University of Chinese Medicine*, *Xianyang* 712046, *China*;
2. *Department of Infectious Diseases*, *Guang'anmen Hospital*, *China Academy of Chinese Medical Sciences*, *Beijing* 100053, *China*)

Abstract Hepatic fibrosis (HF) is an inevitable stage in the progression of various chronic liver diseases to cirrhosis and, if untreated timely, can develop into cirrhosis or even hepatocellular carcinoma. Therefore, delaying or reversing HF has significant clinical importance. Currently, there are no specific Western medicines for the treatment of HF, hence the need to find new therapeutic approaches is imperative. The TGF - β1/Smad signaling pathway plays a critical role in the progression of HF. This article focuses on the TGF - β1/Smad pathway to review its regulatory effects on inflammation, apoptosis, oxidative stress, autophagy, and extracellular matrix imbalance, and summarizes studies on the treatment of HF by inhibiting the TGF - β1/Smad pathway using Traditional Chinese Medicine (TCM). The goal is to reveal the targets of TCM and provide new ideas and strategies for the prevention and treatment of HF using TCM and its modernization research.

Key words Hepatic fibrosis; TGF - β1/Smad signaling pathway; Traditional Chinese Medicine; Review