

肾纤维化信号通路的中医药研究进展

杨晓萍¹ 黄燕莉¹ 王杰² 吉晶² 何立群²

(1 上海中医药大学附属第七人民医院, 上海, 200137; 2 上海中医药大学附属曙光医院肾内科, 上海, 200021)

摘要 肾纤维化可表现为肾小球硬化、肾小管-间质纤维化、肾血管硬化及肾细胞外基质 (ECM) 堆积, 与炎症细胞浸润, 促炎因子分泌异常, 以及肾脏固有细胞的损伤、活化, 增殖, 凋亡密切相关。肾纤维化涉及包括 TGF β 1-Smad、MAPK、Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt/mTOR 等多条信号通路, 共同的效应分子又使各通路间有串话机制, 目前尚无有效的药物控制。近 10 年来中医药在防治肾纤维化方面积累了丰富的经验, 肾纤维化信号通路研究也成为筛选和研究中药作用机制和靶点手段。

关键词 肾纤维化; 信号通路; 中医药; 研究进展

Research Progress in Traditional Chinese Medicine on Renal Fibrosis Signaling Pathway

Yang Xiaoping¹, Huang Yanli¹, Wang Jie², Ji Jing², He Liqun²

(1 The Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 2000137, China; 2 Department of Nephrology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

Abstract Renal fibrosis can be manifested as glomerular sclerosis, renal tubulointerstitial fibrosis, renal vascular sclerosis and renal extracellular matrix (ECM) accumulation, with inflammatory cell infiltration, abnormal secretion of pro-inflammatory factors, and damage to the kidney's natural cells, activation, proliferation, and apoptosis are closely related. Renal fibrosis involves multiple signaling pathways including TGF β 1-Smad, MAPK, Wnt/ β -catenin, and PI3K/Akt/mTOR, etc. The common effector molecule has a crosstalk mechanism between the pathways, and there is no effective drug to control. In the past 10 years, traditional Chinese medicine has accumulated rich experience in the prevention and treatment of renal fibrosis. The research on renal fibrosis signaling pathway has also become a mechanism and target means for screening and studying traditional Chinese medicine.

Key Words Renal fibrosis; Signaling pathway; Traditional Chinese medicine; Research progress

中图分类号: R256.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.005

肾纤维化 (Renal Fibrosis, RF) 是各种原因引起的慢性肾脏疾病 (Chronic Kidney Disease, CKD) 进展成为终末期肾病 (End Stage Renal Disease, ESRD) 是共同途径。既往的研究表明无论是肾小球硬化, 肾小管-间质纤维化、肾血管硬化及肾细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM) 堆积, 其核心病理环节主要与炎症细胞浸润, 促炎因子分泌异常, 以及肾脏固有细胞的损伤、活化, 增殖, 凋亡相关。RF 是慢性炎症反应损伤过程, 也是各类细胞因子、免疫细胞、炎症反应递质与肾脏固有细胞共同参与过程, 其中细胞因子参与各类信号通路转导, 胞核基因转录调控是 RF 主要原因之一。中医中药作用多靶点, 多途径, 近年来一些补气活血, 解毒泄浊类的单方, 验方在防控 RF 治疗方面积累了丰富的经验^[1], 现综述如下。

1 TGF β 1-Smad 信号传导通路

TGF- β 1 在肾脏固有细胞中均可表达, 是多条信

号通路上游促诱或下游效应分子, 作为肾脏最重要的促纤维化因子, 一直是防治 RF 的研究热点^[2]。TGF β 1 所属的 TGF β 超家族主要包括 TGF- β , 活化素 (Activin), 和骨形态发生蛋白 (Bone Morphogenic Protein, BMP) 3 大类, 能调节细胞增生、分化、转化及凋亡。TGF β 受体有 I 型受体 (T β R I)、II 型受体 (T β R II) 和 III 受体型 (T β R III)。T β RI 和 T β R II 为单次跨膜的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶受体, 对 TGF β 1-Smad 信号传导起主要作用^[3]。

胞质蛋白 Smad 家族有 Smad1 ~ 8 共 8 个成员, 受体调节型 Smads (R-Smad), 包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8, 其中 Smad2、Smad3 是 TGF β 1 信号传导的重要递质。Smad4 为共有 Smad (Co-Smad) 蛋白, 有保护稳定 Smads 多聚复合物的作用, 活化 R-Smads 蛋白, 并与胞核内靶基因结合^[4]。Smad6、Smad7 是抑制型 Smads (I-Smads), 有阻断 R-

基金项目: 浦东新区卫生系统重点专科建设资助 (PWZzk2017-01); 上海市名中医学术经验研究工作室 (HSGZS-2017027)

作者简介: 杨晓萍 (1976.02—), 女, 博士研究生在读, 副主任医师, 研究生导师, 研究方向: 中医防治慢性肾病, E-mail: yangxiaoping126@126.com

通信作者: 何立群 (1959.08—), 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治慢性肾脏疾病, Tel: (021) 53821650, E-mail: heliqun59@163.com

Smad 活化,其中 Smad7 是 TGF β 1-Smad 信号的负性调节分子^[5]。

TGF β 1 先后与细胞表面的 T β R II、T β R I 结合形成四聚体复合物,继而复合物中的 T β R I 型受体磷酸化 Smad2/3,后者再与 Smad4 结合后转位至细胞核内,结合特定 DNA 序列,开启调控特异性靶基因的表达^[6]。TGF- β /Smad3 信号传导,加剧 RF 同时,有助于 M2 型巨噬细胞-肌成纤维细胞转化(MMT),占 α -SMA + 肌成纤维细胞的 60% 以上,是纤维化肾脏中产生胶原的成纤维细胞的主要来源,GFP + 嵌合小鼠的骨髓区室中 Smad3 的缺失可以阻止 M2 巨噬细胞转变为 MMT^[7]。

活血类中药如桃仁、大黄、丹参、牛膝等对 RF 对一定保护作用,上海市名中医何立群主任的验方抗纤灵方,有延缓和保护肾功能功效。吉晶等应用抗纤灵方治疗 5/6 肾切后 RF 大鼠,设正常组、模型组、中药组、氯沙坦钾 3 组,肾脏组织病理学检测发现氯沙坦钾组、中药组可显著减少纤维化面积和肾脏损伤评分,同时肾组织 TGF- β 1, Smad2, Smad3 mRNA 与蛋白的表达水平有明显降低,Smad7 mRNA 与蛋白表达显著上调($P < 0.05$),提示中药抗纤灵方可通过调控 TGF- β 1/Smad 通路来延缓 RF^[8]。

中药川芎的提取物阿魏酸(FA)有阻断 P-Smad 2/3 活化并减弱由 TGF- β 1 诱导的近端肾小管上皮细胞的上皮-间充质转化(EMT)^[9]。

氧化苦参碱(OM)^[10]是一种从清热凉血药槐花中提取的生物碱,核转录共抑制因子 Ski 相关新蛋白 N(SnoN)是 TGF- β 1/Smad 信号转导的重要负调节因子,有报道,OM 可以通过上调 SnoN 表达和抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路激活来减轻高糖诱导的 EMT。

黄芪为补益类中药,含有黄芪多糖、黄芪总黄酮、黄芪皂苷等,杨智等^[11]用采用阳离子牛血清白蛋白皮下和尾静脉注射建立 RF 大鼠模型,研究发现益肾通络方对大鼠肾组织中 TGF- β 1 与 Smad7 呈线性负相关($P < 0.01$)。益肾通络方中、高剂量,使 TGF- β 1 明显减少,Smad7 明显提高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。推测益肾通络方促进 Smad7 表达,抑制 TGF- β 1 表达,通过调节 TGF- β 1 与 Smad7 的相互作用关系来保护肾功能。

中药复方黄芪汤治疗小鼠单侧输尿管梗阻(UUO)模型,体外干预 TGF- β 1 体外诱导人肾近端小管上皮细胞(HK2)^[12]。提示高剂量黄芪汤上调 Smad7 的表达,下调 TGF- β 1, T β RI, T β RII, Smad4,

Smad 2/3, P-Smad 2/3, α -SMA, I, III, III 型胶原的表达上,可以改善 UUO 小鼠 RF。

健脾理气,利水消肿单味中药中有不少也被发现有肾保护作用。中药茯苓的提取物二萜(PZF)和三萜(PZG 和 PZH),被报道是一种新型肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂^[13-14],其中 PZG 和 PZH 作用强于 PZF。其机制是阻断 SARA 与 TGF β 1 和 Smad3 的相互作用,选择性地抑制 Smad3 的磷酸化,进一步抑制 TGF- β /Smad 信号传导。

泽泻根茎的提取物 MAF^[15],也有类似作用,并对多条信号通路有作用。TGF- β 1-和 ANG 诱导的肾小管上皮细胞(NRK-52E)和成纤维细胞(NRK-49F)体外实验,有影响 Smad3/Smad7 平衡协调,抑制 NRK-52E 细胞中 Wnt1 和 β -连环蛋白以及其下游靶标 Snail1, Twist, MMP-7, PAI-1 和 FSP1 表达的表达。通过 TGF- β /Smad 依赖性途径和 Wnt/ β -连环蛋白途径中的 Smad3 特异性信号传导抑制 EMT。

柚皮素(NG)来自葡萄柚和柑橘类水果的黄酮类化合物,有抑制 Smad3 作用,积雪草(Centella Asiatica)的提取物积雪草酸(AA)有上调 Smad7 作用,均与 TGF- β /Smad 信号传导失调相关^[16]。

中成药六味地黄丸^[17],能显著下调 TGF- β 1 刺激的 NRK-49F 细胞系 p-Smad 2/3 的核转位,抑制 TGF- β /Smad 信号通路,有改善肾小管间质纤维化作用。

2 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 主要由 Rel 蛋白家族中的 p50 和 p65 构成,静息状态下与 κ B 抑制蛋白 I κ Bs 结合,以无活性的形式存在于胞质中。补气养血清热类的中医对有 NF- κ B 信号通路有一定作用。有研究^[18]探讨尿激酶(uPA)联合黄芪对环孢素 A(CsA)大鼠慢性 RF 的影响。用 CsA 制备造模后,设对照组、模型组、uPA 组、黄芪组及联合组,治疗 4 周,模型组比对照组的肾小管损伤程度加重,羟脯氨酸含量增加,肾组织中 NF- κ B 活化显著增强,p65 由细胞质转移至细胞核,p-p65 表达显著上调,I κ B α 降解明显增加(P 均 < 0.05)。而各观察组和联合组则相反。尿激酶与黄芪减轻肾脏纤维化作用可能与抑制 NF- κ B 通路相关。朱亚利等^[19]用阿霉素尾静脉注射法制备 RF 模型,设立模型组,正常对照组和白芍总苷组。治疗 8 周后,白芍组大鼠较模型组肾组织纤维化程度减轻($P < 0.01$),TLR4/NF- κ B/TGF- β 1 表达下降($P < 0.05$),提示 TLR4/NF- κ B/TGF- β 1 通路下调有改善阿霉素大鼠 RF 作用。

丹参乙醇提取物 (SMEE) 和水提取物 (SMWE) 治疗腺嘌呤诱导的 CRF 及预防人肾小管上皮 (HK-2) 细胞的上皮-间质转化 (EMT)^[20] 发现 NADPH 氧化酶/ROS/ERK 和 TGF- β /Smad 信号通路是其主要的的作用靶点。黄芪甲苷 IV (As IV) 对脂多糖 (LPS) 刺激小鼠建炎性反应模型; 有显著减少促炎细胞因子。体内和体外试验发现通过 TLR4/NF- κ B 信号传导途径有抑制炎症反应, 防止 RF 的进展^[21]。

雷公藤多甙片 (TGT) 是一种中药, 已被证明可以保护足细胞免受损伤并减少蛋白尿。在治疗高脂饮食和 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾小管间质纤维化中发现有显著降低了大鼠中 TLR4, NF- κ B, IL-1 β 和 MCP-1 的表达。其改善肾小管间质纤维化机制可能与通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路改善 EMT 有关^[22]。

桦木酸 (BA)^[23] 是一种来自白桦树皮的五环三萜, 可以抑制糖尿病大鼠肾脏和高糖诱导的系膜细胞中 I κ B α 的降解和 NF- κ B 的活性, 此外, 还可抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞 (GMCs) 中 DNA 结合活性和 NF- κ B 的转录活性, 增强了 I κ B α 和 β -arrestin2 在系膜细胞中的相互作用。有稳定 NF- κ B 抑制蛋白 I κ B α 抑制 NF- κ B 活化, 预防糖尿病性 RF。

NF- κ B 与 TGF- β /Smad3 信号通路之间往往有串联关系, 丹参酮 IIA 治疗 5/6 肾切除术大鼠, 发现纤维连接蛋白, 胶原蛋白 III 和胶原蛋白 IV 和 TNF- α , MCP-1 和 CXCL-1 的蛋白质和 mRNA 水平显著降低, 有 TGF- β /Smad 和 NF- κ B 双信号的抑制^[24]。

复方制剂糖肾方 (TSF)^[25] 对高脂肪饮食喂养和低剂量链脲佐菌素注射建立的 2 型 DN 大鼠 TGF- β /Smad3 和 NF- κ B 信号传导的抑制作用, 阻止 Smurf2 介导的 Smad7 降解途径阻断 NF- κ B 信号和 TGF- β /Smad3 介导的 RF 可能是 TSF 抑制 2 型 DN 的机制。

黄芩素是一种天然黄酮类化合物, 黄芩素可通过灭活 NF- κ B 和 MAPK 信号通路来抑制炎症反应过程^[26], 从而在阻塞性肾病中实施其抗纤维化作用。

3 血小板衍生生长因子 (PDGF)/PDGF 受体 (PDGFR) 信号通路

血小板衍生生长因子 (PDGF) 是一种重要的促有丝分裂因子, 与血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 结合后, 诱导肾小管间质纤维化和系膜细胞增生。PDGF-B 在正常大鼠肾小管和间质细胞表达微弱, 但在 RF 人体或动物实验中, PDGF 分泌量显著增多^[27]。

清热解毒类药大黄的单体大黄素可以通过减少

PDGF-B 的表达来发挥其延缓肾间质纤维化进程的作用, 孙祿^[28] 等制备大鼠单侧输尿管梗阻 (UUO) 模型, 予大黄素 40 mg/kg 灌胃后, 检测肾组织中 PDGF-B 的表达水平, 发现药后 PDGF-B 的表达水平低于模型组 ($P < 0.01$)。

4 Wnt/ β -catenin 通路

已有研究发现 Wnt 信号通路参与对肾脏固有细胞上皮间充质转化 (EMT) 机制的调控。Wnt 是一种分泌型糖蛋白, 目前发现有 19 种, β -catenin 处于通路核心位置, 目前研究较明确的是 Wnt/ β 3-catenin 经典通路^[29]。没有 Wnt 信号时, β -catenin 被糖原合成激酶 3 β (GSK-3 β) 磷酸化, 处于稳定状态。而在应激、感染、缺氧等情况下 β -catenin 不被磷酸化, 累积到一定程度后与体内 T 细胞因子 (TCF)/淋巴样增强因子 (LEF) 结合, 从而使转录因子激活靶基因, 实现基因调控表达^[30]。付旭^[31] 等观察黄芪丹参颗粒药对 UUO 大鼠 RF 的治疗, 发现对大鼠肾组织中 Wnt4、 β -catenin 的表达有下调作用, 并存在一定的量效关系。罗婷^[32] 等用黄芪、山药、柴胡、白花蛇舌草、金钱草和白芥子、大黄组成的清化固肾排毒颗粒治疗 UUO 大鼠 RF, 发现下调 Wnt1、 β -catenin 表达, 改善 RF 的作用。

黄芪汤^[33] 在 UUO 小鼠模型中可下调 Wnt3, 4, Frizzled4, LRP5, 6, β -catenin, LEF-1, TCF-1, Snail, Twist, MMP2, 7 的表达水平, 上调 GSK-3 β , Axin 的表达水平, APC, CK1 和 E-钙黏蛋白。其抑制 UUO 诱导的 Wnt/ β -catenin 信号通路的上调, 可能在改善肾间质纤维化中发挥作用。

5 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 相关信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 有 4 大家族^[34], 分别是 p38MAPK 通路, 细胞外信号调节激酶 (ERK)、c-Jun N 末端激酶 (JNK) 通路, 大丝裂原活化蛋白激酶 1 (BMK1)/ERK5 通路。清热解毒活血类药物多属于 MAPK 家族相关信号通路, p38MAPK 信号通路是控制炎症反应最主要的 MAPK 通路。张新志等^[35] 报道中药复方抗纤灵冲剂对 UUO 大鼠有改善脂质代谢、减轻蛋白尿、改善肾血流动力学、抗氧化作用, 并下调 p38/ β -actin 及 TGF- β 1 蛋白表达。

黄蜀葵 (AM) 提取的中成药黄葵胶囊 (HKC)^[36] 已广泛应用于早期糖尿病肾病 (DN), 能同时下调 DN 模型大鼠肾脏中磷酸化 p38MAPK, 磷酸化 Akt (p-Akt), TGF- β 1 和 TNF- α 的蛋白表达, TGF- β 1/p38MAPK 和/或 Akt 途径来实现。

此外大蒜^[37] 的生物活性成分对链脲佐菌素

(STZ) 诱导的糖尿病大鼠肾损伤的保护作用能下调转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 和磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 (p-ERK1/2) 的表达水平。通过 TGF- $\beta 1$ /ERK 途径在糖尿病肾病中发挥保护作用。

在研究大黄及其生物活性成分大黄酸^[38]对腺嘌呤(Ade)诱导的肾小管损伤大鼠的 RF 和自噬作用时,发现大黄酸可通过调节 AMPK 依赖性 mTOR 信号通路中的关键分子以及 Erk 和 p38 MAPKs 信号通路来抑制自噬。有报道^[39]丹参的有效成份丹参多酚酸,有下调糖尿病肾病大鼠细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 蛋白表达作用。姚翠微等研究发现白细胞介素 18(IL-18)通过 JNK 细胞内信号转导途径诱导近端肾小管上皮细胞转分化^[40]。而中药当归补血汤可以抑制高糖下肾组织 IRE1 α -JNK 通路的表达,减轻高糖下肾脏的内质网应激反应,从而保护肾组织。

而一些天然蛋白的提取物 RAP,一种源自菜籽蛋白的天然肽^[41-42]及蜂毒活性成分蜂毒肽对丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)多条相关信号通路有抑制作用。

6 PI3K/Akt/mTOR 信号

哺乳动物哺乳动物雷帕霉素靶体蛋白(mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,最近研究已经表明,PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与肾脏疾病发病机制,如急性肾损伤、糖尿病肾病和多囊肾疾病,也参与了各致纤维化因子和炎症反应等因素的致 RF 过程。窦芳等^[43]报道了大黄单体大黄素干预 TGF- $\beta 1$ 诱导的 HK-2 细胞纤维化模型后,可以通过抑制自噬经典 Akt/mTOR 通路,对细胞损伤有缓解作用。中药银杏叶提取物(GbE)^[44]和槲皮素^[45],均有抑制 Akt/mTOR 信号通路通路的报道。

7 展望

综上所述,RF 发生进展往往涉及多条信号通路转导,机制复杂,目前尚无有效的药物控制,随着分子生物学进展,细胞信号通路转导为研究中医药作用机制提供新思路,也为筛选有效药物提供了新方法。目前被研究较多的验方和单方中药多集中在清热解毒、补气养血及活血利水类药物,这也给 RF 的辨病用药提供了方向,但中医中药作用多靶点、多途径,目前研究所涉及的信号通路往往设计单一。各通路信号之一往往有共同的效应分子,信号通路之间有网络联系、串联通话关系,这也是目前中医药研究设计中存在的不足。此外在诸多的研究仅停留在动物实验及临床小样本观察上,很多机制还不能

完全阐明。因此在选择多条信号通路的共同效应分子,选择多靶点多纬度观测,设计中医功效不同的药物比对,有助进一步筛选并阐明中药作用机制。

参考文献

- [1] Ellison DH. Treatment of disorders of sodium balance in chronic kidney disease[J]. Adv chronic kidney dis, 2017, 24(5): 332-341.
- [2] Bijkerk R, de Bruin RG, van Solingen C, et al. Silencing of microRNA-132 reduces renal fibrosis by selectively inhibiting myofibroblast proliferation[J]. Kidney Int, 2016, 89(6): 1268-80.
- [3] 万秋红. TGF- β 超家族信号传导机制研究进展[J]. 国外医学(分子生物学分册), 2000, 22(3): 137-142.
- [4] 杨隽, 司书毅, 张月琴. Smad 在 TGF- β 超家族信号通路中的调控作用[J]. 中国生物工程杂志, 2003, 23(12): 9-12.
- [5] 严晓华, 章隼宇, 陈晔光. 抑制性 Smad 蛋白对 TGF- β 超家族信号转导的调控及其生理意义[J]. 细胞生物学杂志, 2009, 31(2): 135-144.
- [6] MASSAGUE J, BLAIN S W, LORS. TGF- β signaling in growth control, cancer, and heritable disorders[J]. Cell, 2000, 103(2): 295-309.
- [7] Wang S, Meng XM, Ng YY, et al. TGF- β /Smad3 signalling regulates the transition of bone marrow-derived macrophages into myofibroblasts during tissue fibrosis[J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 8809-8822.
- [8] 吉晶, 何立群. 抗纤灵方对肾纤维化大鼠 TGF- $\beta 1$ /Smad 信号通路表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 1-7.
- [9] Wei MG, Sun W, He WM, et al. Ferulic Acid Attenuates TGF- $\beta 1$ -Induced Renal Cellular Fibrosis in NRK-52E Cells by Inhibiting Smad/ILK/Snail Pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 619720.
- [10] Liu L, Wang Y, Yan R, et al. Oxymatrine Inhibits Renal Tubular EMT Induced by High Glucose via Upregulation of SnoN and Inhibition of TGF- $\beta 1$ /Smad Signaling Pathway[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151986.
- [11] 杨智, 金红, 凌晓, 等. 益肾通络方对肾纤维化模型大鼠肾组织转化生长因子- $\beta 1$ /Smad7 表达的影响[J]. 中医杂志, 2016, 57(11): 966-969.
- [12] Zhao J, Wang L, Cao AL, et al. HuangQi Decoction Ameliorates Renal Fibrosis via TGF- β /Smad Signaling Pathway In Vivo and In Vitro[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(5): 1761-1774.
- [13] Wang M, Chen DQ, Chen L, et al. Novel RAS Inhibitors Poricoic Acid ZG and Poricoic Acid ZH Attenuate Renal Fibrosis via a Wnt/ β -Catenin Pathway and Targeted Phosphorylation of smad3 Signaling[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(8): 1828-1842.
- [14] Wang M, Chen DQ, Wang MC, et al. Poricoic acid ZA, a novel RAS inhibitor, attenuates tubulo-interstitial fibrosis and podocyte injury by inhibiting TGF- β /Smad signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2017, 36: 243-253.
- [15] Chen H, Yang T, Wang MC, et al. Novel RAS inhibitor 25-O-methylalisol F attenuates epithelial-to-mesenchymal transition and tubulo-interstitial fibrosis by selectively inhibiting TGF- β -mediated Smad3 phosphorylation[J]. Phytomedicine, 2018, 42: 207-218.
- [16] Meng XM, Zhang Y, Huang XR, et al. Treatment of renal fibrosis by rebalancing TGF- β /Smad signaling with the combination of asiatic

- acid and naringenin[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35):36984-36997.
- [17] Wang L, Cao AL, Chi YF, et al. You-gui Pill ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis via inhibition of TGF- β /Smad signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 169:229-238.
- [18] 罗正茂, 何凤, 王寅, 等. 尿激酶联合黄芪对环孢素 A 大鼠慢性肾纤维化组织中核因子- κ B 表达的影响及意义[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(3):324-327.
- [19] 朱亚利, 关凤军, 安娜, 等. 白芍总苷通过下调 TLR4/NF- κ B/TGF- β 1 信号通路改善阿霉素肾病大鼠肾纤维化[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 36(7):43-46.
- [20] Cai H, Su S, Li Y, et al. Protective effects of *Salvia miltiorrhiza* on adenine-induced chronic renal failure by regulating the metabolic profiling and modulating the NADPH oxidase/ROS/ERK and TGF- β /Smad signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 212:153-165.
- [21] Zhou X, Sun X, Gong X, et al. Astragaloside IV from *Astragalus membranaceus* ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- κ B in vivo and in vitro[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42:18-24.
- [22] Ma ZJ, Zhang XN, Li L, et al. Tripterygium Glycosides Tablet Ameliorates Renal Tubulointerstitial Fibrosis via the Toll-Like Receptor 4/Nuclear Factor Kappa B Signaling Pathway in High-Fat Diet Fed and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:390428.
- [23] Wang S, Yang Z, Xiong F, et al. Betulinic acid ameliorates experimental diabetic-induced renal inflammation and fibrosis via inhibiting the activation of NF- κ B signaling pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 434:135-143.
- [24] Wang DT, Huang RH, Cheng X, et al. Tanshinone IIA attenuates renal fibrosis and inflammation via altering expression of TGF- β /Smad and NF- κ B signaling pathway in 5/6 nephrectomized rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1):4-12.
- [25] Zhao T, Sun S, Zhang H, et al. Therapeutic Effects of Tangshen Formula on Diabetic Nephropathy in Rats[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147693.
- [26] Wang W, Zhou PH, Xu CG, et al. Baicalein attenuates renal fibrosis by inhibiting inflammation via down-regulating NF- κ B and MAPK signal pathways[J]. *J Mol Histol*, 2015, 46(3):283-290.
- [27] Boor P, Konieczny A, Villa L, et al. PDGF-D inhibition by CR002 ameliorates tubulointerstitial fibrosis following experimental glomerulonephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(5):1323-1331.
- [28] 孙禄, 袁迅玲, 孙玲娉, 等. 大黄素对大鼠肾纤维化肾间质中血小板源性生长因子(PDGF-B)表达的影响及意义[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(12):29-30.
- [29] Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(32):22429-22433.
- [30] Kriehoff E, Behrens J, Mayr B. Nucleo-cytoplasmic distribution of beta-catenin is regulated by retention[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 7):1453-1463.
- [31] 曹玉梅, 曹秀娟, 黄瑞华, 等. 黄芪注射液联合阿托伐他汀治疗早期糖尿病肾病的临床效果[J]. *中国医药*, 2016, 11(4):543-546.
- [32] 罗婷, 程锦国, 姜程曦, 等. 清化固肾排毒颗粒对肾纤维化大鼠 Wnt 通路 Wnt1 和 β -catenin 表达的影响[J]. *中草药*, 2016, 47(6):955-962.
- [33] Jiang MQ, Wang L, Cao AL, et al. Huangqi Decoction Improves Renal Tubulointerstitial Fibrosis in Mice by Inhibiting the Up-Regulation of Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(2):655-669.
- [34] 李妍, 郑燕林. 中医药与 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路研究[J]. *医学综述*, 2007, 13(23):1820-1821.
- [35] 张新志, 黄迪, 吴锋, 等. TGF- β 1/p38MAPK 通路对肾间质纤维化影响及抗纤灵冲剂干预机制的实验研究. *中华中医药杂志*, 2011, 26(2):245-248.
- [36] Mao ZM, Shen SM, Wan YG, et al. Huangqi capsule attenuates renal fibrosis in diabetic nephropathy rats through regulating oxidative stress and p38MAPK/Akt pathways, compared to α -lipoic acid[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 173:256-265.
- [37] Huang H, Jiang Y, Mao G, et al. Protective effects of allicin on streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats[J]. *J Sci Food Agric*, 2017, 97(4):1359-1366.
- [38] Tu Y, Gu L, Chen D, et al. Rhein Inhibits Autophagy in Rat Renal Tubular Cells by Regulation of AMPK/mTOR Signaling[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43790.
- [39] 王玲, 吴秋枫. 丹参多酚酸对糖尿病肾病大鼠细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 蛋白表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2018, 25(2):197-201.
- [40] 姚翠微, 张军峰, 刘华锋, 梁东, 唐德燊, 陈孝文. IL-18 通过 JNK 途径诱导肾小管上皮细胞转分化[J]. *免疫学杂志*, 2009, 25(6):629-631, 637.
- [41] Zhang M, Yan Z, Bu L, et al. Rapeseed protein-derived antioxidant peptide RAP alleviates renal fibrosis through MAPK/NF- κ B signaling pathways in diabetic nephropathy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:1255-1268.
- [42] Park SH, Cho HJ, Jeong YJ, et al. Melittin inhibits TGF- β -induced pro-fibrotic gene expression through the suppression of the TGF β RII-Smad, ERK1/2 and JNK-mediated signaling pathway[J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(5):1139-1152.
- [43] 窦芳, 丁一, 楚建杰, 等. 大黄素抑制 Akt/mTOR 通路抗肾小管上皮细胞纤维化的作用研究[J]. *中国药师*, 2018, 21(10):1707-1711.
- [44] Lu Q, Zuo WZ, Ji XJ, et al. Ethanolic Ginkgo biloba leaf extract prevents renal fibrosis through Akt/mTOR signaling in diabetic nephropathy[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(12):1071-1078.
- [45] Lu Q, Ji XJ, Zhou YX, et al. Quercetin inhibits the mTORC1/p70S6K signaling-mediated renal tubular epithelial-mesenchymal transition and renal fibrosis in diabetic nephropathy[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99:237-247.