

李开杨, 吴小梅, 黄敬, 等. 天然产物调控 TGF- β 1/Smad 通路治疗肝纤维化研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(10): 1320–1331.

LI K Y, WU X M, HUANG J, et al. Progress of research into natural products that regulate TGF- β 1/Smad pathway for the treatment of hepatic fibrosis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(10): 1320–1331.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.10.010

天然产物调控 TGF- β 1/Smad 通路治疗 肝纤维化研究进展

李开杨¹, 吴小梅¹, 黄敬², 唐云², 郭伟鑫², 赵琦^{2*}, 杨梅^{2*}

(1. 贵州中医药大学, 贵阳 550002; 2. 贵州中医药大学第二附属医院, 贵阳 550001)

【摘要】 TGF- β 1 被认为是肝纤维化形成的关键介质, 主要通过激活其下游 Smad 信号通路来实现。Smad2 和 Smad3 是促进 TGF- β 1 介导的组织纤维化的 2 个主要下游调节因子, 而 Smad7 是 TGF- β 1/Smad 通路的负反馈调节因子, 抑制 TGF- β 1 介导的肝纤维化。越来越多的研究表明, 天然产物可通过调控 TGF- β 1/Smad 通路, 抑制肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 活化, 减少细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积, 从而延缓肝纤维化进程。本文综述了 TGF- β 1/Smad 信号通路在肝纤维化中的分子机制, 同时对靶向调控 TGF- β 1/Smad 通路的天然产物进行归纳, 以期为肝纤维化的治疗提供参考与借鉴。

【关键词】 肝纤维化; TGF- β 1/Smad 通路; 天然产物; 综述

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 10-1320-12

Progress of research into natural products that regulate TGF- β 1/Smad pathway for the treatment of hepatic fibrosis

LI Kaiyang¹, WU Xiaomei¹, HUANG Jing², TANG Yun², GUO Weixin², ZHAO Qi^{2*}, YANG Mei^{2*}

(1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guizhou 550002, China; 2. the Second

Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guizhou 550001, China)

Corresponding author: ZHAO Qi. E-mail: 892551348@qq.com; YANG Mei. E-mail: 908417289@qq.com

【Abstract】 TGF- β 1 is considered a key mediator in the formation of hepatic fibrosis and mainly acts by activating the downstream Smad signaling pathway. Smad2 and Smad3 are two major downstream regulators that promote TGF- β 1-mediated tissue fibrosis, while Smad7 is a negative-feedback regulator of the TGF- β 1/Smad pathway and inhibits TGF- β 1-mediated hepatic fibrosis. A growing number of studies are showing that natural products can delay the progression of hepatic fibrosis by regulating the TGF- β 1/Smad pathway, inhibiting HSC activation, and reducing ECM deposition. This article reviews the molecular mechanism of the TGF- β 1/Smad signaling pathway in hepatic fibrosis, and summarizes the

【基金项目】 国家自然科学基金 (82160866), 贵州省科技计划 (黔科合基础-ZK[2023]一般 433), 贵州省卫生健康委科学技术基金 (gzwkj2023-208), 贵州省教育厅 2023 年度自然科学研究项目 (黔教技[2023] 017 号), 贵州省普通高等学校青年科技人才成长项目 (黔教合 KY 字[2022] 263 号)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (82160866), Guizhou Provincial Science and Technology Plan (Qian Kehe Foundation-ZK [2023] General 433), Guizhou Provincial Health Commission Science and Technology Fund (gzwkj2023-208), Natural Science Research Project of Guizhou Provincial Department of Education in 2023 (Qian Jiaoji [2023] 017), Guizhou Province Ordinary Colleges and Universities Youth Science and Technology Talent Growth Project (Qian Jiaohe KY word [2022] 263).

【作者简介】 李开杨, 男, 硕士。研究方向: 中西医结合消化系统疾病防治。Email: 1592877812@qq.com

【通信作者】 赵琦, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 中西医结合消化系统疾病防治。Email: 892551348@qq.com;

杨梅, 女, 主任技师, 硕士生导师, 研究方向: 中西医结合消化系统疾病防治。Email: 908417289@qq.com。

* 共同通信作者

natural products that target the regulation of this pathway, providing a reference for research into the treatment of hepatic fibrosis.

[Keywords] hepatic fibrosis; TGF- β 1/Smad pathway; natural products; review

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是非酒精性脂肪性肝病、病毒性肝炎、酒精性肝病等慢性肝病引起的肝损伤后的一种伤口愈合反应^[1]。HF 严重程度决定了慢性肝病如肝硬化或肝癌的长期发病率和死亡率,严重危害人类健康并造成巨大的经济负担^[2]。然而,临床上用于治疗 HF 的有效药物很少。目前预防和治疗 HF 最有效的方法是针对病因治疗,但这种方法的效果不理想,从而导致 HF 恶化。因此,需要探索新的治疗方法或治疗药物来阻止早期 HF 的进一步发展或逆转纤维化进程。

研究表明,转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad 通路的转导是肝纤维化的重要致病机制, TGF- β 1/Smad 通路的激活,促进肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化,导致大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的产生,导致 HF 进一步恶化^[3]。近年来,天然产物靶向调控 TGF- β 1/Smad 治疗 HF 的研究备受关注,逐渐成为 HF 防治的新热点。因此,本文将重点研究 TGF- β 1/Smad 在 HF 过程中如何被激活以及天然产物靶向调控 TGF- β /Smad 信号通路以改善 HF, 以期对 HF 的治疗提供更多选择。

1 TGF- β /Smad 信号通路概述

1.1 TGF- β 超家族

TGF- β 超家族成员包括 TGF- β 亚型(TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3)、激活素(activin)、抑制素(inhibin)、生长分化因子(growth differentiation factors, GDFs)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)、神经胶质源性神经营养因子(glial-derived neurotrophic factors, GDNFs)等 33 种同源二聚体超家族配体^[4]。这些成员在多种生物学过程中发挥多功能调节因子的作用,参与调节广泛的细胞过程,如形态发生、胚胎发育、细胞分化、迁移和增殖、免疫调节、炎症和癌症等^[5]。

TGF- β 家族蛋白是由信号肽、前结构域和成熟多肽组成的前体分子,在细胞粗面内质网的核糖体合成,在高尔基体中水解加工。信号肽去除后,前体在碱性残基处进行蛋白水解切割,从而将前结构域与保持非共价结合的成熟多肽分离^[6]。前体的 N

端切割部分称为潜伏期相关肽(latency-associated peptide, LAP), C 端二聚体结构域构成成熟的 TGF- β 细胞因子^[7]。TGF- β 1 是一种多功能的调节性细胞因子,参与调节细胞的增殖、分化、凋亡、黏附、迁移、创伤修复和纤维化等细胞过程^[8]。其生物发生、激活和信号传导是复杂的,几乎所有细胞都能产生潜伏性 TGF- β 1, TGF- β 1 在以自分泌或旁分泌方式发挥作用之前需被激活^[9]。TGF- β 1 通过 3 种机制促进纤维生成^[4], 首先,其通过抑制基质金属蛋白(matrix metalloprotein, MMP)和促进金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors metalloproteinases, TIMP)来抑制 ECM 降解。其次,通过上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)诱导肌成纤维细胞形成。最后,通过 Smad 依赖或非依赖相关机制诱导基质生成。

1.2 TGF- β 受体

两对跨膜丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶构成 TGF- β 超家族受体: I 型(TGF- β R I)和 II 型(TGF- β R II)受体,两种受体类型均为跨膜激酶,结构相似。哺乳动物基因组编码 7 个 I 型受体(激活素受体样激酶(activin receptor-like kinase, ALK)-1 ~ 7)和 5 个 II 型受体(T β R II、ActR II、ActR II B、AMHR II 和 BMPR II),不同的胞外结构域组合可选择性或特异性结合 TGF- β 家族配体,以及配体诱导的信号激活^[10]。TGF- β R II 胞内区存在一段富含丝氨酸/苏氨酸的片段,在信号转导过程中可磷酸化 TGF- β R I 近膜亚结构域的丝氨酸残基,该亚结构域的特征是一个短的富含甘氨酸和丝氨酸的序列,从而激活 TGF- β R I 激酶区,进一步磷酸化下游底物,将 TGF- β 信号传递到细胞内^[11]。

1.3 通过 Smad 介导的 TGF- β 信号转导

Smad 家族蛋白是多细胞生物中最重要的细胞因子信号通路之一,是 TGF- β 通路的核心转录因子。Smad 家族成员根据其功能可分为 3 类:(1)受体活化性 Smad (R-Smad),包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5 和 Smad8;(2)共介质 Smad (Co-Smad),其中只有 1 个成员 Smad4;(3)受体抑制性 Smad (I-Smad),包括 Smad6 和 Smad7。

TGF- β 介导的进入细胞核的信号转导可分为 2

种不同的途径: Smad 依赖性通路(TGF- β /Smad 信号转导)或 Smad 非依赖性通路(MAPK、ERK、JNK、p38、PI3K-Akt-mTOR、Raf-MEK1/2-ERK1/2 相关激酶信号转导)。在经典的 TGF- β /Smad 信号通路中, TGF- β 特异性结合并激活细胞膜中的 II 型和 I 型受体,其进一步磷酸化(P)激活转录因子 R-Smad(Smad2 和 Smad3),并通过与 Smad4 形成三聚体复合物而穿梭于细胞核^[12]。而 Smad7 作为 TGF- β /Smad 通路的负反馈调节因子,通过各种机制负调控 TGF- β 相关的 Smad 信号转导,与 TGF- β R I 结合,促进 TGF- β R I 的去磷酸化和失活,抑制 Smad2/3 磷酸化,从而阻断 TGF- β 信号级联^[13]。在细胞核中,具有信号的 R-Smad/Smad4 转录复合物根据细胞类型和生物环境,在有或没有协同调节因子的帮助下调节下游靶基因(编码和非编码)的转录。

2 TGF- β 1/Smad 信号通路与 HF

TGF- β 1/Smad 通路的转导是肝纤维化的重要致病机制, TGF- β 1/Smad 通路的激活可以促进 HSC 活化,从而导致大量的 α -SMA 表达和 ECM 沉积,促进 HF 的发展。Smad2 和 Smad3 是促进 TGF- β 1 介导的 HF 两个主要下游调节因子,纤维化微环境中的 TGF- β 1 分泌增加,并通过 TGF- β R I / II 激发 Smad2/3 激活,磷酸化的 Smad2/3 与 Smad4 结合被转运到细胞核中,通过直接靶向下游基因启动细胞外基质成分的表达^[14]。例如 α -SMA、纤维连接蛋白、I、III 和 IV 型胶原、MMP2、MMP9、TIMP1、TIMP2 等。而 Smad7 作为 TGF- β 1/Smad 通路的负反馈调节因子,能抑制 TGF- β 1 诱导的 Smad2/3 磷酸化和活化,阻止 TGF- β 1 介导的肝纤维化^[15]。此外,越来越多的证据表明,miRNA 参与 HF 过程和 HSC 的激活,miRNA 通过靶向肝中的 TGF- β 受体或 Smad 发挥作用。miRNA 与 TGF- β R I mRNA 3'-非翻译区(3' UTR)结合,抑制 TGF- β R I 表达,从而抑制 TGF- β /Smad 信号通路活化,延缓 HF 进展^[16-17]。

综上, TGF- β 1/Smad 通路的转导在肝纤维化的发生发展中扮演重要角色,通过调控其信号转导可能是治疗 HF 的关键靶点。

3 天然产物调控 TGF- β 1/Smad 通路治疗 HF

3.1 萜类

蒲公英甾醇是从蒲公英中提取的三萜类化合

物,具有抗炎、抗氧化应激等活性作用^[18]。蒲公英甾醇能减轻 HF 肝细胞坏死、炎性浸润和细胞外基质沉积,通过调节 TGF- β 1/Smad 通路改善 HF^[19]。吉马酮主要来源于植物莪术,是一种天然倍半萜类化合物。体内外实验发现,吉马酮能够调控 TGF- β 1/Smad 信号通路,抑制 HSC 的活化^[20]。栀子苷对肝损伤具有保护作用^[21],能够改善肝脂肪变性,减轻炎症反应^[22]。栀子苷能抑制 HSC 活化和 TGF- β 1/Smad 信号相关蛋白表达,其机制可能是通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号传导实现的^[23]。女贞苷作为一种环烯醚萜类天然产物,主要提取自木樨科女贞属常绿乔木干燥成熟果实女贞子,具有抗炎^[24]、抗肿瘤^[25]等生物效应。研究表明,女贞苷在体内和体外均抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路蛋白表达,减轻 HF^[26]。莪术醇是从草本植物莪术根茎中提取的倍半萜类纯单体化合物,是莪术主要活性成分之一。莪术醇通过减少 ECM 沉积,减弱肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)病理性血管生成,延缓 HF^[27]。同时下调 TGF- β 1/Smad 信号通路上 TGF- β 1 和 Smad2/3 蛋白和基因的表达,阻止其信号转导,从而发挥抗 HF 作用^[28]。大戟二萜是一种提取于中药大戟的新型二萜类化合物。大戟素 A 能够抑制 TGF- β /Smad 信号通路,延缓 HF,其潜在靶点是 TGF- β R I 受体^[29]。这些研究表明,萜类化合物可以作为治疗 HF 的潜在 TGF- β 1/Smad 抑制剂。

3.2 黄酮类

柚皮素是一种富含于柚子、柠檬等柑橘类水果中的黄酮类化合物,具有免疫调节、抗纤维化功效^[30]。体内外实验均表明,柚皮素能抑制 TGF- β 1、Smad2/3 蛋白表达,抑制 HF^[31]。槲皮素是一种具有生物活性的黄酮类化合物,广泛存在于天然植物中,在多种疾病中发挥抗纤维化的作用。槲皮素能剂量依赖性地调节 TGF- β 1/Smad2 信号通路,影响 HSC 活化以发挥抗 HF 作用^[32]。藤茶,又称莓茶、山甜茶、端午茶等,其特征性活性成分是黄酮类化合物。又尤以双氢杨梅素的生物活性为药理作用的主要物质基础,是藤茶中含量最高的黄酮类物质。双氢杨梅素能够改善肝脂质积累和炎症,发挥保护肝作用^[33]。藤茶双氢杨梅素^[34]、藤茶总黄酮^[35]能够改善 HF 小鼠肝病理学变化、减轻纤维化程度、改善肝损伤,其作用机制可能为抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路的激活。垂盆草总黄酮是从垂盆草

全草中提取的黄酮类化合物,具有调节脂质代谢、抗氧化、抑制炎症等保肝作用^[36]。研究表明,垂盆草总黄酮能调控 Smads 通路,抑制 HSC 活化延缓 HF^[37]。另外,垂盆草总黄酮能抑制 HSC-T6 细胞增殖,明显改变细胞形态,抑制 HSC-EMT 过程中经典的 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路的激活,进而调节 EMT 相关主要基因的转录活性,起到抗 HF 作用^[38]。以上可知,利用天然产物黄酮类活性成分治疗 HF 可能是一种有效的策略。

3.3 多糖类

中药多糖可通过调节细胞凋亡、减轻炎症反应、抑制星状细胞活化等多种途径改善 HF^[39]。灵芝多糖是中药灵芝的主要活性成分之一,具有免疫调节、保护肝等作用。灵芝多糖可以靶向 TGF- β 1/Smad 信号通路介导的炎症、凋亡、细胞周期和 ECM 受体相互作用,抑制 HF 和 HSC 活化^[40]。党参含有多糖类、皂苷类、甾醇类等多种活性成分,具有抗炎、抗氧化应激、抗癌等多种功能^[41]。体内外研究均表明,党参多糖能够抑制 TGF- β 1/Smad3 信号传导,恢复 MMP 与其 TIMP 之间的平衡来抑制过量 ECM 成分的产生^[42]。灰树花是食、药兼用蕈菌,富含多糖、氨基酸和微量元素等多种营养物质,其中灰树花多糖是其活性成分之一。研究发现,灰树花多糖可以通过抑制氧化应激和炎症反应,调节 TGF- β 1/Smad 信号通路和 miRNA 表达来抑制 HF^[43]。藻酸双酯钠又称褐藻酸丙二醇酯硫酸酯钠盐,是从海带提取得到的一种海洋低分子硫酸多糖化合物。体内外实验表明,藻酸双酯钠通过抑制 TGF- β 1/Smad2/3 信号通路诱导 MMP2 表达上调和 TIMP1 表达下调,同时抑制 JAK2/STAT3 通路发挥抗自噬作用,促进 ECM 分解和抑制 HSC 活化来改善 HF^[44]。以上可知,多糖类化合物能够通过调控 TGF- β 1/Smad 通路,恢复 MMP 与 TIMP 之间的平衡来抑制过量 ECM 成分的产生或促进其降解,从而延缓 HF 进展。

3.4 生物碱类

茛菪酰胺又称茛菪明宁碱,是源自于胡椒科植物茛菪中的一种天然生物碱,具有广泛而有效的生物活性。茛菪酰胺抑制 TGF- β 1/Smad 和 EMT 信号通路,抑制 HSC 的激活和 ECM 的沉积,发挥抗纤维化活性^[45]。川芎嗪是从川芎中提取的生物碱类活性物质,具有抗炎、保肝等作用^[46]。QIU 等^[47]研究发现,川芎嗪可以通过调控 miR-145 介导 TGF- β 1/

Smad 信号通路抑制 HF 的进展。氧化苦参碱是一种从草本植物苦参中提取的喹啉类生物碱,通过 TGF- β 1/miR-195/Smad 信号通路抑制 HSC 活化,减轻 HF^[48]。综上,miRNA 参与了 HF 的生物学过程,在肝细胞生长发育过程中发挥多种作用,通过天然产物和 miRNA 的有效结合,为 HF 的治疗提供更多有效途径。

3.5 酚类

姜黄素是来源于姜科和天南星科植物根茎的一种小分子多酚类化合物。王国泰等^[49]通过体内外实验研究表明,姜黄素通过抑制 TGF- β 1/Smad2 介导的 p-65/NF- κ B 信号通路,抑制 HSC 的活化。和厚朴酚是提取木兰科植物厚朴和凹叶厚朴的干燥干皮、根皮及枝皮中的一种联苯二酚类化合物。和厚朴酚可通过抑制 TGF- β 1/Smad/MAPK 信号通路蛋白表达,减少胶原纤维沉积,减轻氧化应激,抑制炎症级联反应,发挥抗纤维化作用^[50]。丹酚酸 B 提取于唇形科植物丹参干燥根及根茎的水溶性化合物,是丹参中活性最强的活性成分之一。研究发现,丹酚酸 B 发挥抗 HF 作用与介导的 TGF- β 1/MAPK/Smad2/3 信号转导密切相关^[51]。由上可知,酚类化合物或可通过抑制 TGF- β 1/Smad2 通路的激活,调控炎症通路,抑制炎症反应,从而改善 HF。

3.6 皂苷类

人参皂苷 Rg1 是人参的主要活性成分之一,能够调节 Smad7 表达、抑制 EMT 来抑制 HSC 激活,发挥抗 HF 作用^[52]。同时可以降低肝组织 α -SMA、Collagen I、Collagen III、TGF- β 1、p-Smad3 蛋白表达,其机制可能与抑制 TGF- β 1/Smad 通路有关^[53]。三七总皂苷是三七中提取的重要有效活性成分,含有多多种皂苷单体。皮下注射三七总皂苷能降低 TGF- β 1 和 Smad3 的表达,表明三七总皂苷可能通过调控 TGF- β 1/Smad3 通路,从而改善 HF^[54]。

3.7 甾体类

白首乌 C-21 甾体总苷是从萝藦科鹅绒藤属植物耳叶牛皮消、戟叶牛皮消和隔山牛皮消的干燥块根中提取分离出来的一类甾体类化合物。白首乌 C-21 甾体总苷能通过调控 NF- κ B/TGF- β 1/Smad 信号通路,抑制 HSC 活化^[55]。 α -亚麻酸植物甾醇酯是一种将植物来源的 n-3 多不饱和脂肪酸 α -亚麻酸与植物甾醇酯化得到的一种新型植物甾醇酯,具有减轻肝炎炎症反应和脂质变性而保护肝的作用^[56]。研究表明, α -亚麻酸植物甾醇酯可能是通过调控

TGF-β1/Smad 信号通路,抑制 HSC 的活化,进而发挥对 HF 保护效应^[57]。

3.8 醌类

白花丹醌是民族草药白花丹的主要活性成分,是一种具有多种生物学效应和抗炎特性的小分子萘醌类化合物。研究表明,白花丹醌可能通过降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,进而抑制 TGF-β1/Smad 信号通路转导,从而抑制 HSC 的活化发挥抗纤维化作用^[58]。丹参酮 II A 是从中药丹参中分离出来的二萜醌类化合物,是丹参的主要有效成分之一。体内外研究均显示,丹参酮 II A 能通过调节 TGF-β1/Smad 信号通路来缓解 HF^[59]。

3.9 木脂素类

连翘苷是连翘中的主要单体化合物,为双木脂素类化合物的葡萄糖苷,具有抗炎、抗病毒、抗氧化、抑菌等作用。连翘苷可以上调 Smad7 蛋白表达抑制 TGF-β1/Smad 通路,发挥其抗纤维化作用^[60]。木脂素是五味子中最主要的一类活性成分,包括五味子醇甲、醇乙、甲素、乙素等。研究显示,五味子醇甲对 HSC 活化有不同程度的抑制作用,且具有明显的量效关系,同时可能通过抑制 TGF-β/Smad 和 MAPK 信号通路,改善 HF^[61]。

3.10 其他类

苦杏仁苷是广泛存在于桃、杏、李子等蔷薇科植物种子中的氢苷类化合物。药理研究显示,苦杏仁苷具有抗炎、抗纤维化等生理效应^[62]。苦杏仁苷可以抑制 TGF-β/Smad 信号通路的激活,从而抑制 HSC 活化和 LSEC 去分化,促进血管生成,发挥延缓 HF 的作用^[63]。莪术油是从中药莪术的根、茎中提取的挥发油,其主要成分包括莪术醇、莪术二酮、莪术酮、榄香烯等。研究表明,莪术油对血瘀证 HF 具有较为有效的治疗作用,其机制可能与抑制 TGF-β1、Smad2、Smad3 蛋白和基因表达,阻碍 TGF-β1/Smad 信号转导,以减少胶原蛋白合成有关^[64]。

3.11 天然产物提取物

新疆假龙胆是新疆道地特色药,为龙胆科 1 年

或 2 年生草本植物,具有保肝利胆、抗炎镇痛等作用。新疆假龙胆提取物可抑制 TGF-β1 诱导的 LX-2 细胞增殖与活化,促进凋亡,恢复正常的 TGF-β1 跨膜信号转导,从而抑制 HSC 活化,延缓 HF 发展^[65]。苦蕒是茄科酸浆属 1 年生草本植物,具有清热、解毒、利尿、镇痛等功效。苦蕒睡茄内酯提取物能够抑制 TGF-β1/Smad 通路,抑制 HSC 活化,减轻肝损伤,降低胶原沉积,在体内外表现出良好的抗 HF 活性^[66]。独一味为藏族习用药材,是唇形科植物独一味的干燥地上部分,药理研究共鉴定出 223 种化学成分,包括苯丙素类、多酚苷类、环烯醚萜类和挥发油等,其中多酚苷是其主要特征成分之一。独一味提取物通过剂量依赖性抑制 TGF-β/Smad 信号通路,并促进 HSCs 内源性和外源性凋亡^[67]。傣药柚木枝叶提取物经高效液相色谱分析,其中含有没食子酸、咖啡酸、芥子酸和杨梅素等活性成分。研究表明,傣药柚木枝叶提取物可能通过调节 TGF-β1/Smad 通路,上调 MMP3/TIMP1 比值,从而减轻 CCl₄ 诱导的小鼠 HF^[68]。温郁金为姜科姜黄属多年生草本植物,是传统中药材浙八味之一,富含萜类、多糖类、生物碱类、有机酸类和各种营养元素^[69]。温郁金生品和醋品提取物能抑制 HSC 的活化和增殖,诱导凋亡,调节 TGF-β/Smad 信号通路中的相关因子表达,阻断 TGF-β 向细胞核的信号转导,并减少细胞外基质的产生,促进其降解,醋品作用比生品更显著^[70]。

综上所述,天然产物萜类、黄酮类、多糖类、生物碱类、酚类、皂苷、甾体类、醌类、木脂素类以及其提取物等可靶向调控 TGF-β1/Smad 通路,抑制 HSC 活化、增殖或诱导其凋亡、自噬,调控 MMP 和 TIMP 之间动态平衡,减少 ECM 沉积或促进其降解,抑制 LSECs 去分化,促进血管生成,调控氧化应激、炎症信号通路,减轻肝炎症反应,从而延缓 HF 的进展(见表 1)。天然产物调控 TGF-β1/Smad 通路来延缓 HF 机制,见图 1。

表 1 天然产物通过调控 TGF-β1/Smad 治疗 HF
Table 1 Natural products treat HF by regulating TGF-β1/Smad

分类 Classification	天然产物 Natural product	实验模型 Experimental model	药物剂量 Drug dose	生物效应 Biological effect	参考文献 References
	蒲公英甾醇 Taraxasterol	CCl ₄ 诱导 SD 小鼠 CCl ₄ induced SD mice	5 ~ 10 mg/kg	↓ ALT、AST、ALP、γ-GT、LN、 HA、PC Ⅲ、IV-C、Smad2、 TGF-β1	[19]

续表 1

分类 Classification	天然产物 Natural product	实验模型 Experimental model	药物剂量 Drug dose	生物效应 Biological effect	参考文献 References
萜类 Terpene	吉马酮 Germacrene	TGF-β1 诱导 LX-2 细胞; 蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导 C57BL/6 小鼠 TGF-β1 induced LX-2 cells; MCD diet induced C57BL/6 mice	10 ~ 120 μmol/L; 25 ~ 50 mg/kg	↓ Cell viability, ALT, AST, PⅢ NP, Hyp, COL1A1, α-SMA, p-Smad3, Smad3, Cleaved caspase-3, Cleaved PARP, Caspase-3, PARP, Bcl-2, Bax, ROS, ACTA2, MMP2	[20]
	梔子苷 Geniposide	TGF-β1 诱导 LX-2 细胞; CCl ₄ 诱导 BALB/c 小鼠 TGF-β1 induced LX-2 cells; CCl ₄ induced BALB/c mice	20 μmol/L; 40 mg/kg	↓ Cell activation, ALT, AST, HA, LN, PCⅢ, CIV, α-SMA, Fibronectin, TGF-β1, Smad2/3	[23]
	女贞苷 Ligustroflavone	TGF-β1 诱导 LX-2 细胞; CCl ₄ 诱导 SD 小鼠 TGF-β1 induced LX-2 cells; CCl ₄ induced SD mice	25 μmol/L; 5 ~ 20 mg/kg	↓ ALT, AST, MDA, Collagen I, α-SMA, TGF-βR I, TGF-βRⅡ, p-Smad2, p-Smad3, Smad4 ↑ Alb, GSH-Px, SOD	[26]
	莪术醇 Curcumol	CCl ₄ 诱导 KM 小鼠 CCl ₄ induced KM mice	25 ~ 100 mg/kg	↓ ALT, AST, ALP, γ-GT, TGF-β1, Smad2/3	[28]
	大戟二萜 Presegetane diterpenoids	TGF-β1 诱导 LX-2 细胞 TGF-β1 induced LX-2 cells	5 ~ 20 μmol/L	↓ Fibronectin, Collagen I, α-SMA, Smad2, Smad3, p-Smad2, p-Smad3, TGF-βR I	[29]
黄酮类 Flavonoid	柚皮素 Naringenin	TGF-β1 诱导 LX-2 细胞; 蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导 C57BL/6 小鼠 TGF-β1 induced LX-2 cells; MCD diet induced C57BL/6 mice	200 μmol/L; 100 mg/kg	↓ α-SMA, Collagen I, CollagenⅢ, TGF-β1, p-Smad2, p-Smad3	[31]
	槲皮素 Quercetin	二甲基亚硝胺诱导 SD 大鼠; TGF-β1 诱导 HSC-T6 细胞 Dimethylnitrosamine induced SD rats; TGF-β1 induced HSC-T6 cells	12.5 ~ 50 mg/kg; 10 ~ 40 μmol/L	↓ Cell proliferation and activation, ALT, AST, TBIL, α-SMA, TIMP1, Snail, Collagen I, CollagenⅢ, Smad2 ↑ E-cadherin, MMP1	[32]
	双氢杨梅素 Dihydromyricetin	CCl ₄ 诱导 KM 小鼠 CCl ₄ induced KM mice	100 ~ 400 mg/kg	↓ ALT, AST, Collagen I, CollagenⅢ, TGF-β1, Smad2, Smad4, α-SMA ↑ Smad7	[34]
	藤茶总黄酮 Tengcha flavonoids	CCl ₄ 诱导 KM 小鼠 CCl ₄ induced KM mice	100 mg/kg	↓ ALT, AST, Collagen I, TGF-β1, p-Smad2, Smad2 ↑ Smad7	[35]
	垂盆草总黄酮 Sedum sarmentosum total flavanones	HSC-T6 细胞 HSC-T6 cells	1 ~ 2 mg/mL	↓ Cell proliferation, Collagen I, CollagenⅢ, Vimentin, TGF-β1, Smad2/3 ↑ E-cadherin	[38]
	灵芝多糖 Ganoderma lucidum polysaccharide	TGF-β1 诱导 HSC-T6 细胞; CCl ₄ 诱导 C57BL/6J 小鼠 TGF-β1 induced HSC-T6 cells; CCl ₄ induced C57BL/6J mice	1.25 ~ 5 mg/mL; 150 ~ 300 mg/kg	↓ ALT, AST, LDH, Hyp, TNF-α, IL-1β, IL-6, Caspase-3, Cleaved caspase-3, Cleaved PARP, Bcl2, Cyclin A2, Cyclin B1, Cyclin B2, Cyclin D1, Collagen I, α-SMA, TGF-β1, p-Smad2, p-Smad3, ITGA6, ITGA8 ↑ Smad7, Cleaved caspase-3, Cleaved PARP, Cyclin E1,	[40]
	党参多糖 Radix codonopsis polysaccharide	TGF-β1 诱导 LX-2 细胞; CCl ₄ 诱导 KM 小鼠 TGF-β1 induced LX-2 cells; CCl ₄ induced KM mice	50 ~ 200 μg/mL; 50 ~ 100 mg/kg	↓ AST, ALT, collagen I, α-SMA, TIMP1, MMP9, MDA, iNOS, IL-6, IL-11, TNF-α, TLR4, MyD88, NF-κBp65, p-IκB-α, p-NF-κBp65, IκB-α, TGF-β1, Smad3, P-Smad3 ↑ MMP1, GSH, SOD	[42]

续表 1

分类 Classification	天然产物 Natural product	实验模型 Experimental model	药物剂量 Drug dose	生物效应 Biological effect	参考文献 References
多糖类 Polysaccharides	灰树花多糖 Grifola frondosa polysaccharide	CCl ₄ 诱导 SD 大鼠 CCl ₄ induced SD rats	50 ~ 200 mg/kg	↓ ALT、AST、TBIL、CIV、PCⅢ、 LN、HA、MDA、IL-1β、IL-6、 TNF-α、Smad4、PAI-1、Imp7、 Imp8、miR-54 ↑ SOD、GSH-Px、Smad7、 miR-146a	[43]
	藻酸双酯钠 Propylene glycol alginate sodium sulphate	TGF-β1 诱导 LX-2 细胞;CCl ₄ 和胆总管结扎诱导 C57 小鼠 TGF-β1 induced LX-2 cells; CCl ₄ and common bile duct ligation induced C57 mice	5.8 mg/mL; 12.5 ~ 50 mg/kg	↓ TGF-β1、Smad2、Smad3、p- smad2、p-smad3、COL1A1、α- SMA、IL-6、TIMP1、Beclin-1、p- STAT3 ↑ MMP2、p62	[44]
	荜茇酰胺 Piperlongumine	胆总管结扎诱导瑞士白化小鼠 Common bile duct ligation induced Swiss albino mice	1.25 ~ 5 mg/kg	↓ Fibronectin、Vimentin、 Collagen I、CollagenⅢ、α- SMA、Smad2/Smad3、TGF-β1、 TGF-βR I、TGF-βRⅡ ↑ Smad7	[45]
生物碱类 Alkaloids	川芎嗪 Ligustrazine	TGF-β1 诱导 HSC-T6 细胞;乙 醇诱导胆总管结扎 SD 小鼠 TGF-β1 induced HSC-T6 cells; Ethanol-induced common bile duct ligation in SD mice	2.5 μg/mL; 10 mg/kg	↓ Collagen I、α-SMA、TGF-βR Ⅱ、Smad4、p-Smad2、p-Smad3、 TGF-β1、 ↑ miR-145	[47]
	氧化苦参碱 Oxymatrine	TGF-β1 诱导 HSC-T6 细胞 TGF-β1 induced HSC-T6 cells	125 ~ 500 μg/mL	↓ Cell viability、α-SMA、 miR-195 ↑ Smad7	[48]
	姜黄素 Curcumin	TGF-β1 诱导 LX-2 细胞;CCl ₄ 诱导 C57 小鼠 TGF-β1 induced LX-2 cells; CCl ₄ induced C57 mice	20 μmol/L; 100 mg/kg	↓ Cell activation、AST、ALT、Cr、 BUN、HYP、α-SMA、Collagen I、CollagenⅢ、IL-10、IFN-γ、 Smad2、p65	[49]
酚类 Phenols	和厚朴酚 Honokiol	Con A 诱导 SD 大鼠 Con A induced SD rats	10 mg/kg	↓ ALT、AST、ALP、MDA、iNOS、 NF-κB、IFN-γ、TNF-α、α-SMA、 TGF-β1、p-Smad2/3、p-JUN、p38 ↑ GSH、SOD	[50]
	丹酚酸 b Salvianolic acid b	TGF-β1 诱导 LX-2、HSC-T6 细 胞;二乙基亚硝胺诱导 KM 小鼠 TGF-β1 induced LX-2、HSC-T6 cells; Diethylnitrosamine induced KM mice	25 ~ 100 μmol/L; 15 ~ 30 mg/kg	↓ α-SMA、Collagen I、PAI-1、 p-ERK1/2、ERK1/2、p-JNK1/2、 JNK1/2、p-p38、p38、p-Smad2C、 p-Smad2L、p-Smad3L、TGF-β1	[51]
	人参皂苷 rg1 Ginsenoside rg1	高脂饮食诱导 C57BL/6J 小鼠 High fat diet induced C57BL/6J mice	20 ~ 40 mg/kg	↓ FBG、Insulin、SBP、OGTT、 ITT、ALT、AST、TG、TC、α-SMA、 Collagen I、CollagenⅢ、TGF- β1、p-Smad3	[53]
皂苷类 Saponins	三七总皂苷 Panax notoginseng saponins	CCl ₄ 诱导 C57BL/6 小鼠 CCl ₄ induced C57BL/6 mice	400 mg/kg	↓ TC、TG、TGF-β1、Smad3	[54]
	白首乌 c-21 甾体总苷 Total c-21 steroidal glucosides from the root of cynanchum auriculatum	TGF-β1 联合脂多糖诱导 LX-2 细胞 TGF-β1 combined with LPS induced LX-2 cells	10 ~ 40 mg/L	↓ cell proliferation、α-SMA、 TGF-β1、NF-κB、HYP、p- Smad2、Smad2、p-Smad3、 Smad3、 ↑ IκB-α	[55]
	α-亚麻酸植物甾醇酯 Plant sterol ester of α-linolenic acid	高脂高胆固醇饮食诱导 C57BL/6J 小鼠 High fat and high cholesterol diet induced C57BL/6J mice	3.3% α-亚麻酸植 物甾醇酯 3.3% plant sterol ester of α-linolenic acid	↓ ALT、AST、HYP、COL1A1、 CTGF、α-SMA、TGF-β1、p- Smad2、Smad2/3	[57]

续表 1

分类 Classification	天然产物 Natural product	实验模型 Experimental model	药物剂量 Drug dose	生物效应 Biological effect	参考文献 References
醌类 Quinones	白花丹醌 Plumbagin	TGF-β1 诱导原代 SD 大鼠 HSC 细胞 TGF-β1 induced primary SD rat HSC cells	2 ~ 8 μmol/L	↓ Cell proliferation, ROS, α-SMA, Smad2/3, p-Smad2/3, Collagen III ↑ Smad7	[58]
	丹参酮 iia Tanshinone iia	TGF-β1 诱导 LX-2 细胞; 蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导 Wistar 大鼠 TGF-β1 induced LX-2 cells; MCD diet induced Wistar mice	20 ~ 40 μmol/L; 20 mg/kg	↓ Cell viability, ALT, AST, TC, TG, TBIL, TBA, HA, IV-C, LN, PC III, TGF-β1, α-SMA, Smad2, Smad3 ↑ Smad7	[59]
木脂素类 Lignans	连翘苷 Forsythin	CCl ₄ 诱导 C57BL/6 小鼠 CCl ₄ induced C57BL/6 mice	10 mg/kg	↓ ALT, AST, Hyp, α-SMA, Collagen I, TGF-β1, p-Smad2, p-Smad3 ↑ Smad7	[60]
	五味子醇 Schisandrol	TGF-β1 诱导 LX-2 细胞 TGF-β1 induced LX-2 cells	5 μmol/L	↓ α-SMA, Collagen I, PI-1, p-ERK, ERK, p-JNK, JNK, p-p38, p38, p-Smad1, Smad1, p-Smad/23, Smad2/3, Smad4, NF-κB, p-NF-κB,	[61]
其他类 Other types	苦杏仁苷 Amygdalin	TGF-β1 诱导 HSC-T6、JS-1、LX-2 细胞; CCl ₄ 诱导 SD 小鼠 TGF-β1 induced HSC-T6、JS-1、LX-2 cells; CCl ₄ induced SD mice	0.1 ~ 10 μmol/L; 1.35 ~ 2.7 mg/kg	↓ Hyp, Collagen I, α-SMA, CD31, p-Smad2/3, TGF-βR I, TGF-βR II ↑ CD44	[63]
	莪术油 Zedoary turmeric oil	CCl ₄ + 去甲肾上腺素 + 胎牛血清白蛋白 + 乙醇 + 高脂低蛋白饮食诱导 KM 小鼠 CCl ₄ + norepinephrine + fetal bovine serum albumin + ethanol + A high-fat, low-protein diet induced KM mice	0.25 ~ 0.75 mg/100g	↓ TGF-β1, Smad2, Smad3	[64]
天然产物 提取物 Natural product extracts	新疆假龙胆 Gentianaella turkestanorum	TGF-β1 诱导 LX-2 细胞 TGF-β1 induced LX-2 cells	100 ~ 300 μg/mL	↓ Cell proliferation and activation, Smad3, Smad4, TGF-β1 ↑ Apoptosis, Smad7	[65]
	苦藏睡茄内酯提取物 Withanolide extract of physalis angulate	CCl ₄ 诱导 C57BL/6J 小鼠; 胆总管结扎诱导 C57BL/6J 小鼠; TGF-β1 诱导 LX-2 细胞 CCl ₄ induced C57BL/6J mice; Common bile duct ligation induced C57BL/6J mice; TGF-β1 induced LX-2 cells	2.5 ~ 10 mg/kg; 5 ~ 10 mg/kg; 5 ~ 10 μg/mL	↓ ALT, AST, ACTA2, COL1A1, α-SMA, YAP, p-Smad2, Smad2/3	[66]
	独一味 Lamiophlomis herba	TGF-β1 诱导 LX-2、HSC-T6 细胞; CCl ₄ 诱导小鼠 TGF-β1 induced LX-2、HSC-T6 cells; CCl ₄ induced mice	50 ~ 200 μg/mL; 50 ~ 100 mg/kg	↓ Cell viability, AST, ALT, Hyp, FN, COL1A1, α-SMA, TGF-β1, Smad2/3, Smad4 ↑ Caspase-3, -8, -10, Smad7	[67]
	傣药柚木枝叶 Leaves of tectona grandis	CCl ₄ 诱导 C57BL/6 小鼠 CCl ₄ induced C57BL/6 mice	50 ~ 200 mg/kg	↓ Collagen I, α-SMA, Smad2, TGF-β1, PDGF, TIMP1 ↑ Smad7, MMP3, MMP3/TIMP1	[68]
	温郁金(生/醋) Wenyujin(raw and vinegar)	HSC-T6 细胞; Porcine Serum 诱导 SD 大鼠 HSC-T6 cells; Porcine Serum induced SD rats	5% ~ 20% 含药血清(14.25 g/kg) 5% ~ 20%; 0.95 ~ 1.9 g/kg Drug-containing serum (14.25 g/kg); 0.95 ~ 1.9 g/kg	↓ ALT, AST, AKP, TGF-β1, TGF-βR I, TGF-βR II, Smad2, Smad3, PAI-1, TIMP1 ↑ Apoptosis, Smad7, MMP-2, MMP3/TIMP1	[70]

注: ↑表示上调或促进; ↓表示下调或抑制。
Note. ↑. Up regulation or activation. ↓. Down regulation or inhibition.

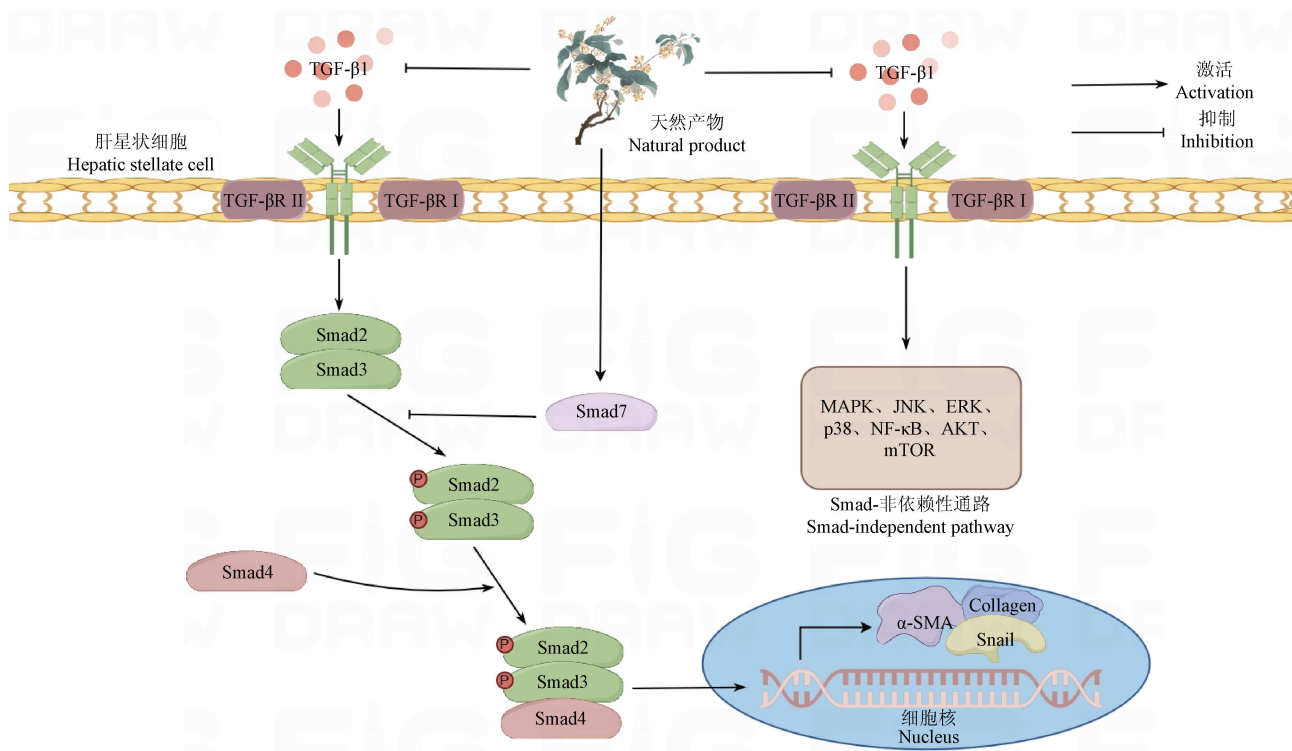


图 1 天然产物调控 HSCs 中 TGF- β 1/Smad 转导机制图

Figure 1 Mechanism map of natural products regulating TGF- β 1/Smad transduction in HSCs

4 总结与展望

天然产物可通过调控 TGF- β 1/Smad 通路,抑制 HSC 活化,减少 ECM 沉积,从而延缓 HF 进程。然而,天然产物所调节的不同机制相互影响,错综复杂,导致其作用机制难以全面阐述,以及缺乏毒理机制研究,其抑制 TGF- β 1/Smad 通路激活的具体机制还需进一步深入研究。并且对于天然产物的研究仅停留在动物、细胞模型阶段,需要进行高质量的临床随机对照实验加以验证,打破主要基于基础研究的局限性。未来需要更多研究揭示天然产物调节 TGF- β 1/Smad 干预 HF 的作用机制,为 HF 药物的开发与应用供理论基础,具有重要的现实意义。

参考文献(References)

[1] LI Q Y, GONG T, HUANG Y K, et al. Role of noncoding RNAs in liver fibrosis [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(9): 1446–1459.

[2] HAMMERICH L, TACKE F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(10): 633–646.

[3] LI T T, SU X W, CHEN L L, et al. Roxarsone inhibits hepatic stellate cell activation and ameliorates liver fibrosis by blocking TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114: 109527.

[4] XU F, LIU C, ZHOU D, et al. TGF- β /SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis [J]. J Histochem Cytochem, 2016, 64(3): 157–167.

[5] REN L L, LI X J, DUAN T T, et al. Transforming growth factor- β signaling: From tissue fibrosis to therapeutic opportunities [J]. Chem Biol Interact, 2023, 369: 110289.

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

[7] MASSAGUÉ J, SHEPPARD D. TGF- β signaling in health and disease [J]. Cell, 2023, 186(19): 4007–4037.

[8] IWANAGA T, CHIBA T, NAKAMURA M, et al. Miglustat, a glucosylceramide synthase inhibitor, mitigates liver fibrosis through TGF- β /Smad pathway suppression in hepatic stellate cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 642: 192–200.

[9] MOREAU J M, VELEGRAKI M, BOLYARD C, et al. Transforming growth factor- β 1 in regulatory T cell biology [J]. Sci Immunol, 2022, 7(69): eabi4613.

[10] PAWLAK J B, BLOBE G C. TGF- β superfamily co-receptors in cancer [J]. Dev Dyn, 2022, 251(1): 137–163.

[11] HATA A, CHEN Y G. TGF- β signaling from receptors to smads [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(9): a022061.

[12] TZAVLAKI K, MOUSTAKAS A. TGF- β signaling [J]. Biomolecules, 2020, 10(3): 487.

[13] MONTELEONE G, LAUDISI F, STOLFI C. Smad7 as a positive regulator of intestinal inflammatory diseases [J]. Curr Res

- Immunol, 2023, 4: 100055.
- [14] SONG Y, WEI J, 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] LEE H, YU D M, BAHN M S, et al. Hepatocyte-specific prominin-1 protects against liver injury-induced fibrosis by stabilizing SMAD7 [J]. Exp Mol Med, 2022, 54(8): 1277–1289.
- [16] PAN W, WANG Y, ZHAO C. MiR-140-5p attenuates hepatic fibrosis by directly targeting TGF β R1 [J]. Scand J Gastroenterol, 2023, 58(11): 1335–1343.
- [17] MA Y, YUAN X, HAN M, et al. MiR-98-5p as a novel biomarker suppress liver fibrosis by targeting TGF β receptor 1 [J]. Hepatol Int, 2022, 16(3): 614–626.
- [18] GE B, SANG R, WANG W, et al. Protection of taraxasterol against acetaminophen-induced liver injury elucidated through network pharmacology and *in vitro* and *in vivo* experiments [J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154872.
- [19] HE H, XU B, GE P, et al. The effects of taraxasterol on liver fibrosis revealed by RNA sequencing [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114: 109481.
- [20] LI Z, WANG Z, DONG F, et al. Germacrone attenuates hepatic stellate cells activation and liver fibrosis via regulating multiple signaling pathways [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 745561.
- [21] LI C, ZHANG K, JIN X, et al. A transcriptomics and network pharmacology approach to elucidate the mechanism of action of geniposide on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 120: 110391.
- [22] YI M, FASINA O B, LI Y, et al. Mixture of peanut skin extract, geniposide, and isoquercitrin improves the hepatic lipid accumulation of mice via modification of gut microbiota homeostasis and the TLR4 and AMPK signaling pathways [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 16684.
- [23] 周林华, 陈晓. 梔子苷通过 TGF- β 1/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.
- ZHOU L Y, CHEN X. Geniposide inhibits hepatic fibrosis and hepatic stellate cell activation through blocking the TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. Acta physiol Sin, 2022, 74(2): 217–224.
- [24] BI F, BAI Y, ZHANG Y, et al. Ligustroflavone exerts neuroprotective activity through suppression of NLRP1 inflammasome in ischaemic stroke mice [J]. Exp Ther Med, 2022, 25(1): 8.
- [25] 李天, 王婷, 邢宝娟, 等. 女贞苷通过阻滞 G1/S 期抑制非小细胞肺癌奥西替尼耐药细胞增殖 [J]. 药学报, 2023, 58(11): 3349–3353.
- LI T, WANG T, XING B J, et al. Ligustroflavone mediates the resistance of non-small cell lung cancer to osimertinib by arresting G1/S phase [J]. Acta Pharm Sin, 2023, 58(11): 3349–3353.
- [26] KANG R, TIAN W, CAO W, et al. Ligustroflavone ameliorates CCl₄-induced liver fibrosis through down-regulating the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. Chin J Nat Med, 2021, 19(3): 170–180.
- [27] LI Y, ZHOU Y, XIA S, et al. Blockade of KLF5/LDH-A feedback loop contributes to curcumin inhibition of sinusoidal endothelial cell glycolysis and mitigation of liver fibrosis [J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154759.
- [28] 郑洋, 卢能源, 黄永贤, 等. 基于 TGF- β 1/Smad 信号通路探讨姜黄素对肝纤维化小鼠作用的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 149–152.
- ZHENG Y, LU N Y, HUANG Y X, et al. Experimental study on effect of curcumin on hepatic fibrosis in mice based on TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(11): 149–152.
- [29] LI S, GAN L, TIAN Y J, et al. Presegetane diterpenoids from *Euphorbia sieboldiana* as a new type of anti-liver fibrosis agents that inhibit TGF- β /Smad signaling pathway [J]. Bioorg Chem, 2021, 114: 105222.
- [30] CHEN L, XIA S, WANG S, et al. Naringenin is a potential immunomodulator for inhibiting liver fibrosis by inhibiting the cGAS-STING pathway [J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(1): 26–37.
- [31] 岳杉杉, 彭安康, 马泽江, 等. 柚皮素通过调控 TGF- β 1/Smad 通路抑制肝纤维化 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 248–254.
- YUE S S, PENG A K, MA Z J, et al. The protective effects of naringenin on liver fibrosis by regulating TGF- β 1/Smad pathway [J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(2): 248–254.
- [32] 王绍展, 王媛媛, 顾妍秋, 等. 槲皮素通过抑制 TGF- β /TAK1/JNK 和 TGF- β /Smad2 信号通路发挥抗肝纤维化的作用 [J]. 中南药学, 2022, 20(5): 965–972.
- WANG S Z, WANG Y Y, GU Y Q, et al. Effect of quercetin on liver fibrosis by inhibiting TGF- β /TAK1/JNK and TGF- β /Smad2 signaling pathways [J]. Cent South Pharm, 2022, 20(5): 965–972.
- [33] JANILKARN-URENA I, IDRISOVA A, ZHANG M, et al. Dihydromyricetin supplementation improves ethanol-induced lipid accumulation and inflammation [J]. Front Nutr, 2023, 10: 1201007.
- [34] 梁冰洁, 郑作文, 甘彩玉, 等. 藤茶双氢杨梅素对肝纤维化小鼠 TGF- β 1/Smad 信号通路的影响 [J]. 中药材, 2019, 42(12): 2922–2928.
- LIANG B J, ZHENG Z W, GAN C Y, et al. Effects of dihydromyricetin from *Ampelopsis grossedentata* on TGF- β 1/Smad signaling pathway in hepatic fibrosis mice [J]. J Chin Med Mater, 2019, 42(12): 2922–2928.
- [35] 王利兵, 李雯, 李木松. 藤茶总黄酮通过 TGF- β /Smad 通路对肝纤维化小鼠的作用机制研究 [J]. 中医药导报, 2022, 28(2): 24–29.
- WANG L B, LI W, LI M S. Study on the mechanism of Tengcha flavonoids on hepatic fibrosis mice through TGF- β /smad pathway [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 28(2): 24–29.

- [36] YU K, HUANG K, TANG Z, et al. Metabolism and antioxidation regulation of total flavanones from *Sedum sarmentosum* Bunge against high-fat diet-induced fatty liver disease in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. Fish Physiol Biochem, 2021, 47(4): 1149–1164.
- [37] 林远灿, 骆海莺, 刘慧芳, 等. 垂盆草总黄酮调控 Smads 通路抑制肝星状细胞活化的抗肝纤维化机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 631–635.
- LIN Y C, LUO H Y, LIU H F, et al. Anti-fibrotic mechanism of *Sedum sarmentosum* total flavanones in inhibiting activation of HSC by regulating Smads [J]. Chin J Chin Mater Med, 2020, 45(3): 631–635.
- [38] 林远灿, 骆海莺, 刘慧芳, 等. 垂盆草总黄酮通过 TGF- β 1/Smad2/3 通路干预肝星状细胞上皮间质转化的分子机制 [J]. 中药材, 2020, 43(1): 202–205.
- LIN Y C, LUO H Y, LIU H F, et al. Molecular mechanism of total flavonoids from *Sedum sarmentosum* intervening epithelial-mesenchymal transition of hepatic stellate cells through TGF- β 1/Smad2/3 pathway [J]. J Chin Med Mater, 2020, 43(1): 202–205.
- [39] ZHAO Y, LIU X, DING C, et al. Aronia melanocarpa polysaccharide ameliorates liver fibrosis through TGF- β 1-mediated the activation of PI3K/AKT pathway and modulating gut microbiota [J]. J Pharmacol Sci, 2022, 150(4): 289–300.
- [40] CHEN C, CHEN J, WANG Y, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide inhibits HSC activation and liver fibrosis via targeting inflammation, apoptosis, cell cycle, and ECM-receptor interaction mediated by TGF- β /Smad signaling [J]. Phytomedicine, 2023, 110: 154626.
- [41] YU Y, DING S, XU X, et al. Integrating network pharmacology and bioinformatics to explore the effects of Dangshen (*Codonopsis pilosula*) against hepatocellular carcinoma: validation based on the active compound luteolin [J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 659–673.
- [42] MENG X, KUANG H, WANG Q, et al. A polysaccharide from *Codonopsis pilosula* roots attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis via modulation of TLR4/NF- κ B and TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 119: 110180.
- [43] LI C, MENG M, GUO M, et al. The polysaccharides from *Grifola frondosa* attenuate CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats via the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. RSC Adv, 2019, 9(58): 33684–33692.
- [44] XU S, MAO Y, WU J, et al. TGF- β /Smad and JAK/STAT pathways are involved in the anti-fibrotic effects of propylene glycol alginate sodium sulphate on hepatic fibrosis [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 5224–5237.
- [45] CHILVERY S, BANSOD S, SAIFI M A, et al. Piperlongumine attenuates bile duct ligation-induced liver fibrosis in mice via inhibition of TGF- β 1/Smad and EMT pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106909.
- [46] CHEN R J, CHEN M C, TSAI B C, et al. Ligustrazine improves the compensative effect of Akt survival signaling to protect liver Kupffer cells in trauma-hemorrhagic shock rats [J]. Chem Biol Drug Des, 2023, 102(6): 1399–1408.
- [47] QIU J L, ZHANG G F, CHAI Y N, et al. Ligustrazine attenuates liver fibrosis by targeting miR-145 mediated transforming growth factor- β /Smad signaling in an animal model of biliary atresia [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2022, 381(3): 257–265.
- [48] SONG L Y, MA Y T, FANG W J, et al. Inhibitory effects of oxymatrine on hepatic stellate cells activation through TGF- β /miR-195/Smad signaling pathway [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 138.
- [49] 王国泰, 李京涛, 魏海梁, 等. 姜黄素通过抑制 TGF- β /Smad2 信号通路抑制人肝星状细胞纤维化作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(4): 422–427.
- WANG G T, LI J T, WEI H L, et al. Curcumin inhibits fibrosis of human hepatic stellate cells by inhibiting TGF- β /Smad2 signaling pathway [J]. Chin J Immunol, 2020, 36(4): 422–427.
- [50] ELFEKY M G, MANTAWY E M, GAD A M, et al. Mechanistic aspects of antifibrotic effects of honokiol in Con A-induced liver fibrosis in rats: Emphasis on TGF- β /SMAD/MAPK signaling pathways [J]. Life Sci, 2020, 240: 117096.
- [51] WU C, CHEN W, DING H, et al. Salvianolic acid B exerts anti-liver fibrosis effects via inhibition of MAPK-mediated phospho-Smad2/3 at linker regions in vivo and in vitro [J]. Life Sci, 2019, 239: 116881.
- [52] ZHANG R, LI X, GAO Y, et al. Ginsenoside Rg1 epigenetically modulates Smad7 expression in liver fibrosis via microRNA-152 [J]. J Ginseng Res, 2023, 47(4): 534–542.
- [53] 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.
- HE W W, YANG R G, LUO T T. Effect of ginsenoside Rg1 on liver fibrosis in mice with non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(5): 1208–1212.
- [54] 王京凯, 王艳春, 王振宇. 三七总皂苷对肝纤维化小鼠转化生长因子 β 1 及重组人 SMAD 家族成员 3 的调控作用研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(10): 1163–1166.
- WANG J K, WANG Y C, WANG Z Y. Research of *Panax notoginseng* saponins on the expression of transforming growth factor- β 1 and recombinant human mothers against decapentaplegic homolog 3 in the mice with liver fibrosis [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(10): 1163–1166.
- [55] 张婷, 丁永芳, 彭蕴茹. 白首乌 C-21 甾体总苷通过 TGF- β 1/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.
- ZHANG T, DING Y F, PENG Y R. Mechanism of total C-21 steroidal glucosides from root of *Cynanchum auriculatum* in activation of human hepatic stellate cells via TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(9): 1231–1236.

- [56] HAN H, LI J, TIAN L, et al. Through regulation of the SIRT1 pathway plant sterol ester of α -linolenic acid inhibits pyroptosis thereby attenuating the development of NASH in mice [J]. J Nutr Biochem, 2023, 119: 109408.
- [57] 王琳奇, 郑明明, 薛婷丽, 等. α -亚麻酸植物甾醇酯调控 TGF- β 1/Smad 信号通路改善小鼠肝纤维化 [J]. 营养学报, 2021, 43(3): 236–241.
- WANG L Q, ZHENG M M, XUE T L, et al. Plant sterol ester of α -linolenic acid improves liver fibrosis by regulating TGF- β 1/Smad signaling pathway in mice [J]. Acta Nutr Sin, 2021, 43(3): 236–241.
- [58] 王声善, 赵川, 陈永欣, 等. 白花丹醌对大鼠肝星状细胞活性氧及 TGF- β 1/Smad 信号通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(11): 1602–1608.
- WANG S S, ZHAO C, CHEN Y X, et al. Effects of plumbagin on ROS and TGF- β 1/Smad signaling pathway in hepatic stellate cells [J]. Chin Pharmacol Bull, 2019, 35(11): 1602–1608.
- [59] XU L, ZHANG Y, JI N, et al. Tanshinone IIA regulates the TGF- β 1/Smad signaling pathway to ameliorate non-alcoholic steatohepatitis-related fibrosis [J]. Exp Ther Med, 2022, 24(1): 486.
- [60] 安志强, 王清兰, 吴中平. 连翘苷影响 TGF- β 1/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.
- AN Z Q, WANG Q L, WU Z P, et al. Forsythin inhibits liver fibrosis by mediating the transforming growth factor- β 1/Smad signaling pathway [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(8): 1810–1813.
- [61] HE X, CHEN J, MU Y, et al. The effects of inhibiting the activation of hepatic stellate cells by lignan components from the fruits of *Schisandra chinensis* and the mechanism of schisanhenol [J]. J Nat Med, 2020, 74(3): 513–524.
- [62] JIAO H, LI S, TANG Q. Amygdalin epimers exert discrepant anti-pulmonary fibrosis activity via inhibiting TGF- β 1/Smad2/3 pathway [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2023, 81: 102230.
- [63] XIAO Z, JI Q, FU Y D, et al. Amygdalin ameliorates liver fibrosis through inhibiting activation of TGF- β /Smad signaling [J]. Chin J Integr Med, 2023, 29(4): 316–324.
- [64] 刘露露, 吕贝贝, 彭岳, 等. 莪术油对血瘀证肝纤维化小鼠 TGF- β 1、Smad2、Smad3 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1284–1287.
- LIU L L, LYU B B, PENG Y, et al. Effect of zedoary turmeric oil on expression of TGF- β 1, Smad 2 and Smad 3 in liver fibrosis mice with blood stasis syndrome [J]. Chin Ind Econ, 2019, 30(6): 1284–1287.
- [65] 杨建华, 居博伟, 向雪滢, 等. 新疆假龙胆调控 TGF- β 1/Smad 通路抑制肝星状细胞活化的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7392–7396.
- YANG J H, JU B W, XIANG X Y, et al. Mechanism of inhibition of hepatic stellate cell activation by TGF- β 1/Smad pathway regulated by *Gentiana turkestanorum* [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(12): 7392–7396.
- [66] 杨挺, 陈馨霖, 祝小云, 等. 苦睡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.
- YANG T, CHEN X L, ZHU X Y, et al. The withanolide extract of *Physalis angulata* alleviates the liver fibrosis through regulation of YAP and TGF- β /Smad pathway [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(11): 2985–2994.
- [67] WAN G, CHEN Z, 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.
- [68] TARIQ S, KOLOKO B L, MALIK A, et al. *Tectona grandis* leaf extract ameliorates hepatic fibrosis: Modulation of TGF- β /Smad signaling pathway and upregulating MMP3/TIMP1 ratio [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 272: 113938.
- [69] LI Y, WU Y, LI Y, et al. Review of the traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 269: 113689.
- [70] XIE H, SU D, ZHANG J, et al. Raw and vinegar processed *Curcuma wenyujin* regulates hepatic fibrosis via blocking TGF- β /Smad signaling pathways and up-regulation of MMP-2/TIMP-1 ratio [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 246: 111768.

[收稿日期] 2024-02-28