

中药单体调控 TGF- β_1 /Smads 信号通路抗纤维化的研究

林思萍¹, 龚先琼²

(1.福建中医药大学,福建 福州 351012;

2.福建中医药大学附属厦门中医院,福建 厦门 361009)

摘要:肝纤维化是多种慢性肝病的共同结局,是肝硬化的必经阶段。因此,抗纤维化治疗十分迫切,当前缺乏有效的抗纤维化治疗。中药单体可通过多种途径、多个靶点干预肝纤维化的进展。转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)/Smads 信号通路在肝纤维化的发生发展中扮演着至关重要的角色。本文就中药单体调控 TGF- β_1 /Smads 信号通路抗纤维化的研究作一综述。

关键词:中药单体; TGF- β_1 /Smads 信号通路; 肝纤维化

中图分类号:R284.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.21.011

文章编号:1006-1959(2019)21-0030-04

Study on Anti-Fibrosis of TGF- β_1 /Smads Signaling Pathway Regulated

by Chinese Medicine Monomer

LIN Si-ping¹, GONG Xian-qiong²

(1.Fujian University of Traditional Chinese Medicine,Fuzhou 351012,Fujian,China;

2.Xiamen Traditional Chinese Medicine Hospital,Fujian University of Traditional Chinese Medicine,Xiamen 361009,Fujian,China)

Abstract: Liver fibrosis is the common outcome of many chronic liver diseases and is an inevitable stage of cirrhosis. Therefore, anti-fibrotic treatment is very urgent, and there is currently no effective anti-fibrotic treatment. Traditional Chinese medicine monomers can interfere with the progression of liver fibrosis through multiple pathways and multiple targets. The transforming growth factor β_1 (TGF- β_1)/Smads signaling pathway plays a crucial role in the development of liver fibrosis. This article reviews the research on the anti-fibrosis of TGF- β_1 /Smads signaling pathway regulated by Chinese medicine monomer.

Key words: Traditional Chinese medicine monomer; TGF- β_1 /Smads signaling pathway; Liver fibrosis

我国每年因肝纤维化病情进展至肝硬化、肝癌等疾病的死亡人数,约占全球肝病死亡人数 1/2,给患者家庭和社会带来沉重的负担^[1]。肝纤维化被看作是肝脏对各种毒性刺激(包括肝炎病毒、酒精和免疫刺激剂化合物)的伤口愈合反应。肝纤维化的特征在于肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)活化后产生的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度积累。肝纤维化是肝硬化的必经阶段,在慢性肝病的发生发展中起着关键作用,因此逆转肝纤维化成为当前众多学者研究的热点。中医将肝纤维化参照“胁痛”“黄疸”“积聚”“鼓胀”“肝积”等病进行辨证论治,湿、热、瘀、毒为肝纤维化生成的主要病因病机。以中医整体观念和辨证论治的理论为指导,活血祛瘀、清热祛湿、疏肝理脾、滋补肝肾等为其基本治法治则^[2]。研究发现,中药及其活性成分可通过多种途径、多个靶点干预肝纤维化的进展^[3-5]。转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)/Smads 信号通路在肝纤维化的发生发展中扮演着非常重要的角色。因此,本文从中药单体对 TGF- β_1 /Smads 信号通路的调控作用作一综述,为肝纤维化的治疗提供新的思路。

基金项目:1.国家自然科学基金青年项目(编号:81600465);2.福建省自然科学基金面上项目(编号:2019D013)

作者简介:林思萍(1994.5-),女,福建泉州人,硕士研究生,主要从事消化内科肝病方向

通讯作者:龚先琼(1979.3-),女,湖北荆门人,博士,副主任医师,主要从事消化内科肝病方向、传染病方向

1 肝纤维化与 TGF- β_1 /Smads 信号通路的关系

TGF- β_1 是主要的促肝纤维化细胞因子,Smads 蛋白是 TGF- β_1 受体的唯一胞内激酶底物,TGF- β_1 /Smads 信号通路传导是肝纤维化的重要机制。Smads 蛋白家族主要有 3 类,分别是受体调控 Smads(R-Smads),包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5 和 Smad8,与 TGF- β 受体结合,尤其是 Smad2 和 Smad3 在器官纤维化方面有较多的研究;通用型 Smads(Co-Smad)现阶段只包括 Smad4,可结合 R-Smads 与 TGF- β R 所形成的复合物,发挥协同作用;抑制性 Smads(I-Smads)包括 Smad6、Smad7,可与 TGF- β R 结合,从而竞争性抑制 R-Smads 与受体结合^[6]。TGF- β_1 是 TGF- β_1 /Smads 通路的启动因子,TGF- β_1 能磷酸化 Smad2/3/Smad4,并转移至细胞核内,Smad2/3/Smad4 相互作用且与 DNA 复合物反应,从而使致纤因子如基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP)、胶原纤维等表达增加。

2 抗肝纤维化中药单体分类

2.1 苷类化合物

2.1.1 红景天 味甘、苦,性平,具有益气活血,通脉平喘的功效。红景天甙(salidroside)是红景天的主要活性成分,具有抗自噬、抗炎、抗氧化、抗缺氧、抗肿瘤、抗衰老、抗抑郁、神经和心脏保护作用^[7-9]。Feng J 等^[10]研究结果显示红景天甙可以减少两种肝纤维化小鼠模型中的肝损伤和胶原沉积,通过降低 Beclin-1 和

LC3 表达以及增加 p62 来抑制自噬, 同时上调基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP2) 和下调 TIMP1 的表达, 从而缓解肝纤维化。红景天苷处理后可降低 TGF- β_1 和磷酸化 Smad3 (p-Smad3) 的表达, 表明红景天苷可以调控 TGF- β_1 /Smad3 信号通路, 从而抑制 HSCs 活化。

2.1.2 金樱子 味酸、甘、涩, 性平, 具有固精缩尿, 固崩止带, 涩肠止泻的功效。金樱子具有抗氧化、抗炎、保肝、调脂等药理作用^[11]。有研究显示, 与模型组相比, 金樱子总皂苷(*rosa laevigata* michx, RLTS)治疗后, MMP-2、MMP-9 和 TIMP1 的水平分别下调 3.22 倍、4.64 倍和 3.87 倍, α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达也明显减少。进一步机制研究发现, RLTS 可降低 TGF- β_1 和活化的 Smad2/3 的表达, 并增加 Smad7 的表达, 抑制 HSCs 的活化, RLTS 通过调节 TGF- β_1 /Smad 通路, 从而减轻肝纤维化^[12]。

2.1.3 肉苁蓉 味甘, 性温, 具有补肾阳, 益精血, 润肠通便的功效。肉苁蓉苯乙醇总苷(*phenylethanol glycosides from cistanche tubulosa*, CPhGs) 具有抗氧化、抗疲劳、抗辐射等作用。You SP 等^[13]研究发现, CPhGs 可抑制 HSC 的细胞活力及细胞增殖, 且呈浓度依赖性, CPhGs 可降低 Smad2 和 Smad3 mRNA 的表达, 增加 Smad7 mRNA 的表达; 抑制 Smad2, p-smad2, Smad3 和 p-smad3 蛋白的表达, 上调 Smad7 蛋白的表达, 上述结果提示 CPhGs 可调控 TGF- β_1 /Smad 信号通路, 可能是一种有效的治疗肝纤维化药物。

2.2 黄酮类化合物

2.2.1 藤茶 味苦、微涩, 性凉, 具有清热利湿, 平肝降压, 活血通络的功效。二氢杨梅素(*dihydromyricetin*, DHM)是藤茶中的主要黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、血脂和血糖调节作用^[14]。张玉等^[15]研究结果显示, 5 ng/ml TGF- β_1 能明显促进 HSC-T6 细胞增殖, 但经 DHM 处理后, HSC-T6 细胞的增殖活力被显著抑制。与对照组比较, 不同浓度的 DHM 单独处理组, 除了 30 μ mol/L 的 DMH 对细胞凋亡无作用, 其它浓度能明显促进细胞凋亡。DHM 能使 TGF- β_1 诱导的 HSC-T6 细胞 MMP-1 水平升高, TIMP-1 和 I 型胶原蛋白(*collagen-I*, COL-I) 水平降低。经 DHM 处理后, TGF- β_1 诱导的 HSC-T6 细胞 COL-I、COL-III、TIMP-1 的 mRNA 表达显著降低, MMP-1 mRNA 表达则明显升高。DHM 干预 TGF- β_1 处理的细胞后, Smad2、Smad3 和 Smad4 的 mRNA 表达下调, 而 Smad7 mRNA 表达上调。上述结果表明 DHM 可能通过 TGF- β_1 /Smad 通路来抑制 HSC 的活化。

2.2.2 荔枝核 味甘, 性温, 具有行气散结, 祛寒止痛的功效。其提取物荔枝核总黄酮 (*total flavone from Litchi chinensis Sonn, TFL*) 具有抑制病毒、抗肿瘤、抗氧化等作用。黄旭平等^[16]研究显示, TFL 可抑制大鼠肝纤维化细胞中转化生长因子 β I 型受体(T β R I)、转化生长因子 β II 型受体(T β R II)、COL-I、COL-III 的表达。有研究发现, 与空白对照组相比, 二甲基亚硝胺(*dimethylnitrosamine, DMN*)诱导大鼠肝组织 TGF- β_1 、Smad3 mRNA 的表达上调, Smad7 mRNA 的表达下调; 与 DMN 诱导大鼠肝纤维化模型组相比, TFL 各剂量组肝脏 TGF- β_1 、Smad3 的表达下调, 而 Smad7 的表达则上调^[17], 提示 TFL 可能是通过抑制 TGF- β_1 /Smads 信号通路来逆转早期肝纤维化。

2.2.3 灯盏花 性甘, 味温, 具有散寒解表、活血舒筋、止痛消积功效, 灯盏花乙素(*scutellarin*)是从灯盏花中提取的黄酮类成分, 具有抗炎、抗癌等作用^[18]。Wang YH 等^[19]研究结果表明, 与肝纤维化模型组相比, 低、中、高剂量灯盏花乙素组 ALT、AST、总胆红素、透明质酸、层粘连蛋白、COL-IV 含量降低, 血清中的白蛋白、总蛋白含量增加, 肝组织中 COL-I 和 COL-III 的含量减少。研究观察了灯盏花乙素对 TGF- β_1 /Smads 信号通路的影响, 结果表明灯盏花乙素不仅对 TGF- β_1 诱导的人肝星形细胞系 LX-2 细胞增殖有抑制作用, 还呈剂量依赖性的抑制了 TGF- β_1 诱导 Smad2 和 Smad3 磷酸化水平^[20]。

2.3 生物碱

2.3.1 白屈菜 味苦性凉, 具有镇痛, 止咳, 利尿解毒的功效, 其提取物白屈菜红碱(*chelerythrine*, CHE) 具有抗肿瘤, 抗真菌, 抗炎等作用^[21]。李晓明等^[22]的研究结果显示, 与模型组比较, CHE 给药剂量与四氯化碳(*carbon tetrachloride, CCl4*)诱导的小鼠肝纤维化程度成反比; CHE 明显下调了 CCl4 诱导的 TGF- β_1 、Smad3 和 Smad4 的 mRNA 表达, 上调了 Smad7 的 mRNA 表达。

2.3.2 苦参 味苦, 性寒, 具有清热燥湿, 杀虫止痒, 利尿的功效。氧化苦参碱(*oxymatrine, OMT*)是苦参的主要有效成分, 具有抗病毒, 抗癌, 抗细菌, 镇痛, 抗过敏和抗炎等作用^[23]。Wu J 等^[24]研究结果表明, OMT 治疗组与模型组相比, 其纤维沉积, 纤维隔膜的厚度明显减少, 说明 OMT 可明显改善硫代乙酰胺(*thioacetamide, TAA*)诱导的肝纤维化大鼠的肝脏组织。OMT 治疗 TAA 诱导的肝纤维化大鼠后, 肝组织中 TGF- β_1 的表达明显降低, OMT 可能是通过调节 TGF- β_1 /Smad 信号通路有效地保护 TAA 诱导的肝纤维化。金学琴等^[25]的研究结果与其一致。

2.4 其它类化合物

2.4.1 五味子 味酸、甘,性温,具有收敛固涩,益气生津,补肾宁心的功效。五味子乙素(schisandrin B, Sch B)是五味子的主要生物活性成分,具有抗氧化,抗炎,抗肿瘤和保肝作用。有研究表明,CCl₄处理的大鼠的胶原纤维染色与空白对照组相比增加了30倍,Sch B处理可显著降低肝脏中的胶原蛋白积累,25 mg/kg组减少了43%,50 mg/kg组减少了58%,Sch B处理后,CCl₄诱导的上调的α-SMA及p-Smad2/3表达明显下降^[26]。

2.4.2 姜黄 味辛、苦,性温,具有破血行气,通络止痛的功效。其提取物姜黄素(curcumin)具有抗氧化、抗炎、抗癌等作用^[27]。CCl₄可诱导TGF-β₁(6.2倍)和Smad3 mRNA(4.2倍)的表达增强,予姜黄素干预后上述指标明显下调,以上结果提示TGF-β₁/ Smad3可能是姜黄素对CCl₄诱导的肝纤维化保护作用的潜在靶点^[28]。

2.4.3 黄芪 味甘,性微温,具有补气升阳,固表止汗,利水消肿,生津养血,行滞通痹,托毒排脓,敛疮生肌的功效。其提取物黄芪多糖(astagalus polysaccharide,APS)有调节免疫、抗炎、抗氧化、抗癌等作用^[29]。黄进等^[30]研究结果显示,相对于模型组,高剂量APS干预明显抑制Smad3、Smad4表达,APS调控TGF-β₁/ Smads信号通路,加速ECM降解,可能是其抗纤维化的机制。

3 总结

目前临幊上尚缺乏长期使用时安全且廉价的抗纤维化剂,部分中药单体可干预肝纤维化的发生发展中至关重要的TGF-β₁/Smads信号通路,可作为抗纤维化治疗良好候选药物。深入研究中药活性成分,不仅可以进一步阐明抗纤维化的机制,还为肝纤维化特异性治疗提供新的策略。如今中药单体作为抗纤维化药物的有效性和安全性尚在研究中,相信在不久的将来,传统中医理论结合日益强大科研实力,中药研发潜力无穷。

参考文献:

- [1]陈永平.浅析肝纤维化治疗现状[J].现代实用医学,2018,30(3):281-283.
- [2]刘成海,赵志敏,吕靖.中医对肝纤维化逆转的认识与治疗[J].临床肝胆病杂志,2019,35(4):728-733.
- [3]Wang R,Song F,Li S,et al.Salvianolic acid A attenuates CCl₄-induced liver fibrosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR, Bcl-2/Bax and caspase-3/cleaved caspase-3 signaling pathways[J]. Drug Des Devel Ther,2019(13):1889-1900.
- [4]Gong J,Yang F,Yang Q,et al.Swersoside ameliorated carbon tetrachloride (CCl₄) -induced liver fibrosis through FXR -miR-29a signaling pathway[J].J Nat Med,2019:1-9.
- [5]Li X,Zhang H,Pan L,et al.Puerarin alleviates liver fibrosis via

inhibition of the ERK1/2 signaling pathway in thioacetamide-induced hepatic fibrosis in rats [J].Exp Ther Med,2019,18(1):133-138.

[6]庞立健,吕晓东,赵仲雪,等.TGF-β₁介导的Smads信号通路调控细胞“成纤维化”的作用机制浅析[J].时珍国医国药,2018,29(3):750-753.

[7]Tang H,Gao L,Mao J,et al.Salidroside protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis: activation of Nrf2-antioxidant signaling, and inhibition of NF-kappaB and TGF-beta1/Smad-2/-3 pathways[J].Cell Stress Chaperones,2016,21(2):239-249.

[8]Zhang Z,Ding L,Wu L,et al.Salidroside alleviates paraquat-induced rat acute lung injury by repressing TGF-beta1 expression[J].Int J Clin Exp Pathol,2014,7(12):8841-8847.

[9]Feng J,Zhang Q,Mo W,et al.Salidroside pretreatment attenuates apoptosis and autophagy during hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting the mitogen-activated protein kinase pathway in mice[J].Drug Des Devel Ther,2017(11):1989-2006.

[10]Feng J,Chen K,Xia Y,et al.Salidroside ameliorates autophagy and activation of hepatic stellate cells in mice via NF-kappaB and TGF-beta1/Smad3 pathways[J].Drug Des Devel Ther,2018,(12):1837-1853.

[11]Dong L,Han X,Tao X,et al.Protection by the Total Flavonoids from Rosa laevigata Michx Fruit against Lipopolysaccharide-Induced Liver Injury in Mice via Modulation of FXR Signaling[J].Foods, 2018,7(6):88.

[12]Dong D,Yin L,Qi Y,et al.Protective Effect of the Total Saponins from Rosa laevigata Michx Fruit against Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis in Rats [J].Nutrients,2015,7(6):4829-4850.

[13]You SP,Ma L,Zhao J,et al.Phenylethanol Glycosides from Cistanche tubulosa Suppress Hepatic Stellate Cell Activation and Block the Conduction of Signaling Pathways in TGF-beta1/Smad as Potential Anti-Hepatic Fibrosis Agents [J].Molecules, 2016,21(1):102.

[14]Zhang X,Wang L,Peng L,et al.Dihydromyricetin protects HUVECs of oxidative damage induced by sodium nitroprusside through activating PI3K/Akt/FoxO3a signalling pathway [J].J Cell Mol Med, 2019,23(7):4829-4838.

[15]张玉,周曦,易龙,等.二氢杨梅素通过TGF-β₁/Smad信号通路抑制肝星状细胞活化的作用研究[J].第三军医大学学报,2018,40(4):282-289.

[16]黄旭平,康毅,黄红,等.荔枝核总黄酮对大鼠肝纤维化转化生长因子-β₁受体和胶原的影响[J].医药导报,2016,35(6):559-565.

[17]喻勤.荔枝核总黄酮对大鼠肝纤维化TGF-β/Smad信号通路的影响[D].桂林医学院,2014.

[18]Liu K,Tian T,Zheng Y,et al.Scutellarin inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells via down-regulation of JAK2/STAT3 pathway [J].J Cell Mol Med,2019,23(4):3040-3044.

(下转第 36 页)

(上接第 32 页)

- [19]Wang YH,Geng L,Li H.Study on effect of scutellarin in resisting liver fibrosis in rats [J]. China Journal of Materia Medica, 2015,40(10):1999–2003.
- [20]闫熔均,方慧,迟莉.灯盏花乙素对肝星状细胞及 TGF- β_1 /Smad 信号通路的作用评价[J].环球中医药,2016,9(11):1314–1317.
- [21]Zhu Y,Pan Y,Zhang G,et al.Chelerythrine Inhibits Human Hepatocellular Carcinoma Metastasis in Vitro[J].Biol Pharm Bull, 2018,41(1):36–46.
- [22]李晓明,欧阳婷庭,董妙先,等.白屈菜红碱对肝纤维化小鼠 TGF- β /Smads 信号通路的影响[J].中国病理生理杂志,2018,34(7):1323–1328.
- [23]Xu J,Li C,Li Z,et al.Protective effects of oxymatrine against lipopolysaccharide/Dgalactosamineinduced acute liver failure through oxidative damage,via activation of Nrf2/HO1 and modulation of inflammatory TLR4signaling pathways [J].Mol Med Rep, 2018,17(1):1907–1912.
- [24]Wu J,Pan L,Jin X,et al.The role of oxymatrine in regulating TGF-beta1 in rats with hepatic fibrosis[J].Acta Cir Bras,2018,33(3):207–215.
- [25]金学琴,黎伟华,李志梅,等.苦参素对肝纤维化大鼠肝脏转化生长因子- β_1 的调节作用[J].畜牧与饲料科学,2018,39(12):13–16.
- [26]Chen Q,Zhang H,Cao Y,et al.Schisandrin B attenuates CCl4-induced liver fibrosis in rats by regulation of Nrf2-ARE and TGF- β /Smad signaling pathways [J].Drug Des Devel Ther,2017(11): 2179–2191.
- [27]Shao S,Duan W,Xu Q,et al.Curcumin Suppresses Hepatic Stellate Cell-Induced Hepatocarcinoma Angiogenesis and Invasion through Downregulating CTGF[J].Oxid Med Cell Longev, 2019(2019): 8148510.
- [28]Peng X,Dai C,Liu Q,et al.Curcumin Attenuates on Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Injury in Mice via Modulation of the Nrf2/HO-1 and TGF- β /Smad3 Pathway [J].Molecules,2018,23(1):215.
- [29]Lai X,Xia W,Wei J,et al.Therapeutic Effect of Astragalus Polysaccharides on Hepatocellular Carcinoma H22 -Bearing Mice[J].Dose Response,2017,15(1):714833282.
- [30]黄进,张晨,詹菲,等.黄芪多糖对肝纤维化大鼠 TGF- β_1 /Smads 信号通路的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(6):2184–2186.

收稿日期:2019-6-25;修回日期:2019-7-27

编辑/肖婷婷