

[综 述]

# 中药三七防治肾纤维化的研究进展

李 娜<sup>1</sup>, 王风云<sup>2</sup>, 高小玲<sup>3</sup>, 全宏勋<sup>1</sup>, 贺 生<sup>1</sup>, 刘安丽<sup>1</sup>

(1. 郑州澍青医学高等专科学校 基础医学部, 河南 郑州 450000; 2. 河南应用技术职业学院 护理学院, 河南 郑州 450000; 3. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000)

**摘要:** 慢性肾病因发病率和死亡率高, 目前已经成为影响全球性的公共健康问题。肾纤维化是慢性肾病严重程度的必经阶段和重要标志, 也是临床上治疗和预防慢性肾病的关键。本文首先理清肾纤维化发生发展的细胞、分子机制, 并在肾纤维化过程中, 回顾了近 20 年来中药三七及三七总皂苷防治肾纤维化的细胞分子调控作用, 以期为开发治疗肾纤维化寻找更好的靶标。

**关键词:** 三七总皂苷; 肾纤维化; 肌成纤维细胞; TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路

**中图分类号:** R289

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2020)11-2974-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.11.028

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是指各种原因引起的慢性肾脏结构和功能异常。据统计慢性肾病患病率为 8%~16%, 慢性肾脏病已被评估影响超过 10% 的西方人口<sup>[1]</sup>。慢性肾病因为发病率和死亡率高, 目前已经成为影响全球性的公共健康问题。肾纤维化是 CKD 的共同特征, 表现在肾小球和间质区细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白的异常和过度沉积。肾纤维化是慢性肾脏病进展的标志, 且慢性肾脏病的严重程度通常与肾纤维化程度相关<sup>[2]</sup>。但慢性肾脏病在临床环境中的治疗选择很少且通常无效, 特别针对肾纤维化的批准治疗几乎不存在。无论是治疗还是预防这种疾病, 都必须从阻断或者延缓肾脏纤维化进程开始。

基于中医药三七长期的临床治疗经验及其独特的优势, 近 20 年来研究者从三七单味药、有效成分和复方等方面积极开展抗肾纤维化的大量研究, 取得了一些新进展。中药三七的主要活性成分是三七总皂苷 (panax notoginseng saponins, PNS), 它含有多种单体皂苷, 其中以人参皂苷 (Rb1、Rg1)、三七皂苷 (R1) 含有量最高<sup>[3]</sup>。多年的药理学研究发现三七总皂苷及其主要单体成分具有抗炎、抗纤维化、抗氧化、抗肿瘤、抗心血管疾病、改善微循环等作用<sup>[4-6]</sup>, 随着研究的日益深入, 其抗纤维化的作用显得尤为突出。实现肾纤维化的延缓、逆转甚至消除, 有必要提高对肾纤维化进展的细胞和分子机制的认识。

## 1 肾纤维化发生的细胞和分子机制

当肾脏受到创伤、感染、血液循环障碍、免疫反应等多种致病因素刺激时, 肾脏固有细胞受损, 后期发展到大量胶原沉积和积聚, 造成肾实质逐渐硬化, 形成瘢痕, 直

至肾脏功能完全丧失。肾脏内固有细胞纤维化、硬化的过程就是肾脏纤维化的过程, 在这一过程中会引发复杂的细胞、分子级联反应, 最后导致肾小球和间质区大量的 ECM 异常沉积。这种组织学表现的潜在细胞学机制更复杂, 损伤 (如高糖、各种有害刺激等) 而引起的大量炎性细胞浸润, 各种来源的肌成纤维细胞的激活和扩张, 生产和沉积大量 ECM 成分, 以及肾小管萎缩和微血管稀疏, 造成肾脏纤维化和功能障碍。肾纤维化的过程是由启动、激活、执行、进展这 4 个连续动态阶段组成<sup>[7]</sup>。首先, 持续损伤引起的炎症反应启动了肾脏的纤维化信号, 接着多种信号机制激活了多种来源的基质产生细胞, 如肾间质纤维细胞、肾脏血管球壁上周细胞、发生表型转化的肾小管上皮细胞、内皮细胞以及从血液中募集到的循环纤维细胞等。产生基质的细胞构建了一个多组分整合素相关的三元蛋白复合物, 它整合了各种纤维蛋白信号并协调 ECM 的产生及其组装, 造成大量细胞外基质的积聚, 最后 ECM 积累导致形成永久性纤维化瘢痕, 并与肾组织重塑有关<sup>[8]</sup>。ECM 成分一旦沉积, 并进一步交联, 获得耐降解特性, 导致肾实质的最终破坏和肾功能的丧失。

## 2 三七总皂苷在防治肾纤维化过程中的调控作用

肾纤维化包括肾小管间质纤维化、肾小球硬化和肾内血管硬化, 其中肾小管间质纤维化 (Renal tubulointerstitial fibrosis, RIF) 是肾脏纤维化的关键环节, 也是所有进行性肾病的最终结果。肾间质纤维化形成的重要机制有早期损伤引起的炎细胞浸润为始动因子, 在各种细胞因子、致纤维化生长因子等作用下, 肾小管、肾间质细胞受到损伤, 同时肾脏固有细胞被活化, 细胞外基质成分的产生与降解

收稿日期: 2019-12-23

基金项目: 2017 年度河南省高等学校青年骨干教师培养项目 (2017GGJS02); 河南省科技厅项目 (202102310506); 河南省高等学校重点科研项目 (21B310009)

作者简介: 李 娜 (1980—), 女, 硕士, 副教授, 从事细胞信号转导研究。Tel: (0371) 67673815, E-mail: ln877979316@hotmail.com

过程失衡,导致大量基质成分的过度积聚。近年来中医药三七及三七总皂苷在防治肾纤维化相关疾病方面取得了较好的临床疗效和实验研究。

**2.1 三七对损伤引起炎症致肾纤维化的影响** 炎症作为一个整体在肾纤维化发生中起着至关重要的作用<sup>[9]</sup>。各种持续损伤引起炎症,在肾脏受损部位积累大量的细胞粘附分子、趋化因子、细胞因子和粒一单核细胞集落刺激因子。炎细胞(包括吞噬细胞和淋巴细胞)在这些刺激因子吸引下趋化到达炎症局部,引起了肾脏纤维化。大量的研究证据表明,肾脏局部炎症在肾纤维化的发生和发展过程中扮演重要的角色,有研究人员在慢性肾脏病(CKD)患者体内发现一些炎症信号分子基因表达上调<sup>[10]</sup>,包括:单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、缓激肽 B1 受体(B1R)、核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )和血小板衍生生长因子(PDGF)。大量研究证实酪氨酸激酶(JAK)/转录因子(STAT)信号通路在促进炎症的发生发展中具有重要作用<sup>[11-12]</sup>,Chow等<sup>[13]</sup>实验研究发现三七总皂苷可通过抑制JAK/STAT信号通路的表达,减轻巨噬细胞在损伤部位的浸润,缓解巨噬细胞介导的炎症反应,从而减慢肾纤维化的进展。黄志敏等<sup>[14]</sup>利用三七注射液观察阿霉素诱导的肾纤维化大鼠炎症因子水平,认为三七注射液可能参与阻断JAK/STAT信号通路,从而发挥抗肾纤维化作用。大多数白细胞介素是促炎性细胞因子,主要通过刺激炎症和自身免疫相关基因的表达,诱导环氧化酶2、磷脂酶A2、一氧化氮合酶、干扰素 $\gamma$ 、粘附分子等效应蛋白的表达,在免疫调节及炎症进程中扮演着重要的角色。近年来,经研究发现促炎细胞因子白细胞介素-17(IL-17)已与几种慢性炎症疾病有关,这些疾病往往以器官损伤、伤口愈合受损和纤维化告终<sup>[15]</sup>。研究表明白细胞介素1a能诱导正常大鼠肾小管上皮细胞的转分化,王宓等<sup>[16]</sup>研究发现三七总皂苷(PNS)明显抑制这种转分化作用,进一步研究证实了三七总皂苷(PNS)也对平滑肌肌动蛋白表达有抑制作用,并且这种抑制作用与对纤维连接蛋白分泌的抑制作用呈正相关性。吴金玉等<sup>[17]</sup>发现三七注射液可能通过下调肾组织Toll样受体(TLR1、TLR2)蛋白表达,减少炎症补体C3a、C5a水平,来调节补体-炎症受体系统,从而发挥中药三七抗肾纤维化的作用。

激活的炎细胞会产生破坏组织的氧化应激信号分子,如反应性活性氧(ROS),并诱导纤维化细胞因子和生长因子的产生。有研究<sup>[18-19]</sup>证实链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病肾病模型大鼠肾脏组织细胞中自由基和氧化应激水平就异常高,而三七总皂苷通过发挥抗氧化作用,抑制糖尿病大鼠肾脏氧化应激,对糖尿病大鼠肾脏起重要的保护作用。

**2.2 三七对肾纤维化时促纤维化细胞因子的影响** 局部浸润的炎细胞合成并释放纤维化性细胞因子,刺激大量的成纤维细胞增生,促使胶原大量合成,导致肾间质纤维化逐

渐形成。此时,肌成纤维细胞通过多种机制激活<sup>[20]</sup>,细胞因子(TGF- $\beta$ 1, IL-13, IL-21)、血管生成因子(VEGF)、趋化因子(MIP-1 $\beta$ , MCP-1)、生长因子(PDGF)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)、半胱氨酸蛋白酶、急性期蛋白(SAP)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(ANG II)的组分已被检测并确定,目前它们已成为纤维化的重要调节剂,并且现在正在把它们作为抗纤维化的潜在靶标进行着大量研究。近年来一系列体外肾细胞培养和实验动物模型的研究表明,TGF- $\beta$ 1被认为是肾脏纤维化的中心调控者,是肾脏疾病慢性进展的主要因素,TGF- $\beta$ 1过度表达可导致肾小球硬化及肾间质纤维化(RIF)<sup>[21]</sup>。TGF- $\beta$ 1可通过自噬<sup>[22]</sup>、上皮间质转化<sup>[23]</sup>等途径对肾小管上皮细胞、足细胞和肾间质产生影响,造成肾脏纤维化。Schiffer等<sup>[24]</sup>研究发现Smad蛋白作为TGF- $\beta$ 信号转导的细胞内重要介质发挥作用,Smad通路在糖尿病小鼠肾脏中被激活,Smad3介导肾小球系膜细胞中TGF- $\beta$ 诱导的纤连蛋白。TGF- $\beta$ /Smad信号传导系统刺激肾小球系膜细胞胶原蛋白的大量表达。Isono等<sup>[25]</sup>用链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠证实Smad3过度表达增加了纤维连接蛋白启动子的活性,用显性阴性Smad3或抑制性Smad7转染可阻止纤连蛋白启动子的TGF- $\beta$ 刺激活性。认为高血糖会激活肾内TGF- $\beta$ /Smad信号通路,进而促进糖尿病肾病中肾小球系膜基质基因的表达。Fujimoto等<sup>[26]</sup>也证实高血糖激活肾内TGF- $\beta$ /Smad信号通路,然后促进肾小球系膜基质基因在糖尿病肾病中的表达。研究发现使用各种策略抑制TGF- $\beta$ /Smads信号传导途径显著减少肾纤维化病变并改善肾损伤,表明靶向TGF- $\beta$ /Smads信号传导途径可能是有效治疗的新策略<sup>[27]</sup>,这为肾纤维化的治疗提供了一个新的方法。TGF- $\beta$ 细胞因子不仅参与促使肾脏纤维化进程,而且还参与了肾脏中几种基本细胞反应的控制,包括炎症、程序性细胞死亡、细胞生长、细胞分化和细胞肥大。这说明细胞因子TGF- $\beta$ 的生物学效应广泛且复杂,如果仅仅单纯抑制其活性会产生诸多不良反应,所以这就限制了TGF- $\beta$ 作为肾脏纤维化治疗靶向药物的应用价值。诸多研究发现在肾脏疾病过程中,TGF- $\beta$ 2刺激纤维化结缔组织生长因子(CTGF)的表达,诱导成纤维细胞增生、基质蛋白质合成和整合素的表达,促进肾脏纤维化发展进程。因此结缔组织生长因子作为TGF- $\beta$ 的下游因子,是其活性的重要调节者,效应相对简单,因此结缔组织生长因子成为抗纤维化的新靶标。Ren等<sup>[28]</sup>发现人参皂苷Rg1和黄芪甲苷IV的组合可降低氧化应激并抑制TGF- $\beta$ 1/Smads信号通路在糖尿病肾病大鼠肾纤维化中的级联作用。席加喜等<sup>[29]</sup>采用顺铂尾静脉注射建立肾损伤模型,研究发现三七总皂苷(PNS)能有效改善顺铂致肾损伤模型大鼠的肾功能,其可能通过下调肾组织中肾纤维化相关性因子CTGF、TGF- $\beta$ 1、Col-1、金属蛋白酶组织抑制剂-1(TIMP-1)、纤溶酶原激活抑制剂(PAI-1)的表达,从而发挥减轻顺铂致肾纤维化的作用。

**2.3 三七总皂苷对肾纤维化时肌成纤维细胞形成的影**

响 经细胞因子活化的成纤维细胞大量增生,合成基质胶原蛋白。同时,肾组织中的肾小管细胞自身也释放细胞因子如 TGF- $\beta$ ,直接刺激成纤维细胞的活化和增殖,并促进成纤维细胞分泌细胞外基质,使 ECM 积聚,从而形成肾间质纤维化。通过谱系示踪和免疫荧光显微镜技术证实,肌成纤维细胞可能来自多种来源<sup>[30]</sup>,如血管壁周细胞、活化的肾成纤维细胞、上皮-间质转化(EMT)成纤维细胞、内皮间质转化(EndoMT)成纤维细胞和源自骨髓的成纤维细胞样细胞。研究表明<sup>[31]</sup>从骨髓中募集的巨噬细胞可以直接过渡到受损肾脏内的肌成纤维细胞,称为 MMT 过渡。其中周细胞是肾脏纤维化过程中肌成纤维细胞的主要来源。活化的成纤维细胞产生细胞外基质,促使肾纤维化的发展。研究发现,AMP 活化蛋白激酶(AMPK)在成纤维细胞活化和肾纤维化发展中起着重要作用。AMPK 可能是通过调节细胞骨架动力学和心肌素相关的转录因子-A 核易位实现成纤维细胞的活化。因此,AMPK 信号传导作为成纤维细胞活化的关键调节因子,成为纤维化肾病的新治疗靶标<sup>[32]</sup>。苏白海等<sup>[33-34]</sup>通过单侧输尿管梗阻(UUO)肾间质纤维化肾病的大鼠的实验发现,三七总皂苷能阻断肾小管上皮细胞的上皮-间质转化(EMT),即抑制上皮细胞向肌成纤维细胞转化,修复肾小管上皮细胞,PNS 对 UUO 所致的大鼠肾脏纤维化的形成有明显的抑制作用。韦颖等<sup>[35]</sup>在体外培养人肾成纤维细胞(KFB)发现,三七总皂苷 PNS 在最佳浓度范围和作用时间内可明显抑制 KFB 细胞增殖及分泌 I 型胶原蛋白,同时显著降低了 KFB 细胞的整合素  $\beta 1$  的表达,PNS 可能是预防和治疗肾间质纤维化的有效药物。

2.4 三七总皂苷对肾纤维化 ECM 积聚和降解的影响 在正常成人肾脏中,成纤维细胞位于毛细血管和上皮细胞之间,成纤维细胞通过产生基础水平的 ECM 成分维持生理条件下的间质组织结构的稳态。在肾脏损伤时,成纤维细胞被促纤维化细胞因子和体内机械应力激活,表达  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA),并产生大量 ECM 组分而获得肌成纤维细胞表型。致纤维化因子在促进 ECM 合成同时,还抑制 ECM 降解酶系,致使正常的平衡稳态被打破,细胞外基质(I、II、III、IV 型胶原、纤维连接蛋白和层粘连蛋白等)过度积累。在肾脏中发现基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)/基质金属蛋白酶组织抑制剂 1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)是调控细胞外基质的重要酶系。据研究发现在各种原因所致的肾纤维化组织中 ECM 降解酶系抑制确实起关键作用。谢席胜等<sup>[36]</sup>在单侧输尿管梗阻(UUO)肾间质纤维化模型大鼠,观察发现模型大鼠肾组织中 TIMP-1 蛋白表达上调,但经 PNS 和氯沙坦治疗后, TIMP-1 表达量明显下降,并不同程度地减轻了胶原在肾间质的沉积,改善了肾脏病理损害。赵宗江等<sup>[37]</sup>通过采用单侧肾切除结合腺嘌呤灌胃 RIF 模型大鼠中发现, PNS 改善模型大鼠微循环、缓解肾组织的水肿、减轻肾小管间质炎细胞的浸润,减少肾小管上皮细胞的凋亡、

脱落,从而延缓慢性肾间质纤维化的病程进展。席加喜等<sup>[29]</sup>用三七总皂苷(PNS)对顺铂尾静脉注射肾损伤 SD 大鼠实验研究发现, PNS 可能通过下调模型大鼠肾组织中肾纤维化相关性因子 CTGF、TGF- $\beta 1$ 、Col-1、TIMP-1、PAI-1 的表达,从而发挥减轻顺铂致肾纤维化的作用。

2.5 三七总皂苷对肾小管损伤、萎缩及微血管减少的影响 正常的肾小管上皮细胞吸收原尿中一些物质,并能分泌多种细胞因子,代谢旺盛,具有一定的潜在增殖能力。在缺氧、蛋白尿及多种炎症/细胞因子作用下,肾小管上皮细胞可活化、增殖,并分泌多种炎症因子、趋化因子和血管活性因子进入肾间质,加重肾间质的炎症和纤维化进程。受损的肾小管上皮细胞除了发生坏死或凋亡外,还可能发生表型转化为肌纤维母细胞进入间质,直接参与肾间质纤维化。因此,肾小管上皮细胞损伤和损伤后的反应是加重肾间质炎症、纤维化和慢性肾脏持续进展的重要因素。研究发现 Bcl-2 是细胞凋亡抑制基因, Bax 不仅拮抗 Bcl-2 的抑制凋亡作用,而且具有促进细胞凋亡的功能。因此 Bcl-2/Bax 决定细胞凋亡抑制作用强弱。陈丑彦<sup>[38]</sup>发现三七总皂苷可上调 Bcl-2 mRNA 的转录与蛋白的表达,下调的 Bax mRNA 转录与蛋白的表达,从而抑制肾小管上皮细胞凋亡,进而对肾脏的损伤起保护作用。Liu 等<sup>[39]</sup>通过实验的研究表明三七总皂苷(PNS)显著免受顺铂诱导的肾毒性,而且 PNS 降低肾小管细胞的凋亡率,其作用机制是 PNS 可以抑制 Bax 及 caspase9 的表达,而增加的 Bcl-2 的表达。因此 PNS 通过抑制线粒体途径减轻肾组织细胞凋亡,防止顺铂引起的肾毒性。

研究表明肾小管上皮细胞-肌成纤维细胞转分化(tubular epithelial-myofibroblast transition, TEMT),并分泌细胞外基质 ECM,从而导致 RIF 的发生发展,所以 TEMT 可能是各种进展性肾脏疾病发生 RIF 的重要机制之一<sup>[40]</sup>。研究证实三七总皂苷治疗肾纤维化的作用机制之一,可能是通过抑制肾小管上皮细胞转分化而延缓肾小管-间质纤维化的进展。姚恒等<sup>[41]</sup>通过 IL-1 $\alpha$  诱导体外培养的大鼠肾小管上皮细胞(NRK52E),发现肾小管上皮细胞呈梭状增厚, $\alpha$ -SMA 表达明显增强, FN 分泌增加,向肌成纤维细胞转分化。加入不同浓度的 PNS 后,细胞形态恢复接近正常,随着  $\alpha$ -SMA 表达量的增加和 FN 分泌量的增加,细胞形态明显受到剂量依赖性的抑制。说明三七总皂苷(PNS)通过阻断 IL-1 $\alpha$  诱导的肾小管上皮细胞,减少细胞外基质(ECM)的分泌,预防肾间质纤维化的发生。林琳等<sup>[42]</sup>通过对高糖诱导的人肾小管上皮细胞(HK-2)体外培养发现高糖组细胞变为梭形长条样, $\alpha$ -SMA 的表达也明显增多,经加入 PNS 处理后,大部分细胞  $\alpha$ -SMA 的表达明显下降且与 TGF- $\beta 1$  与 FN 的表达呈正相关。进一步证实 PNS 可能通过抑制肾小管上皮细胞转分化降低  $\alpha$ -SMA 的表达,进而控制糖尿病肾纤维化发展进程。在对单侧输尿管梗阻大鼠肾纤维化的影响中发现,肾脏组织学检查显示<sup>[32]</sup>,人参皂苷 Rg1 对肾小管损伤及胶原沉积等间质纤维化有明显抑制作

用。转化生长因子  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) 是调节 TEMT 的关键介质,其信使 RNA (mRNA) 在梗阻肾组织中显著升高,但经人参皂苷 Rg1 处理后显著降低。进一步研究表明,人参皂苷 Rg1 显著降低了活化的 TGF- $\beta 1$  和磷酸化的 Smad2 (pSmad2) 水平。以上结果提示人参皂苷 Rg1 可能与通过抑制 sp-1 的表达而阻断 TEMT,从而具有改善肾间质纤维化的作用。刘静等<sup>[43]</sup>通过腺嘌呤灌注法致肾间质纤维化模型大鼠的实验研究发现,三七总皂苷 PNS 可能通过下调  $\alpha$ -SMA 和 ICAM-1 的表达,抑制肾小管上皮细胞和成纤维细胞转化成肌成纤维细胞,从而阻断肾间质纤维化的发生。

### 3 总结与展望

肾纤维化是大多数慢性肾脏疾病的最后阶段,并导致肾功能的进行性和不可逆转的下降。肾纤维化是一个发展的复杂病理过程,损伤引起的炎症反应促使促纤维化细胞因子、趋化因子和生长因子的释放,招募成纤维细胞并激活分泌 ECM,ECM 积累导致形成永久性纤维化瘢痕,最终导致肾功能衰竭。

目前,临床上不仅在单一治疗中,而且在联合治疗中,都没有找到阻滞肾纤维化的药物,这可能是因为肾纤维化是一个涉及多种细胞类型和分子参与的复杂过程。中药三七可通过低毒性、多成分、多靶点独特的优势对慢性肾脏病防治有很好的疗效,多年的药理学研究发现三七总皂苷及其主要单体成分具有抗纤维化作用,通过对近 20 年来三七及三七总皂苷抗肾脏纤维化的体外肾细胞培养和实验动物模型的研究发现,三七及其活性成分抗肾脏纤维化作用机制,主要包括减少炎症细胞的聚集,下调肾组织中肾纤维化相关性因子表达,抑制整合素、TGF- $\beta 1$  的表达,抑制肾小管上皮细胞转分化 (TEMT),抑制人肾间质肌成纤维细胞的增殖,调节并减少 ECM 的积聚,减轻肾脏纤维化并抑制慢性肾脏病的进展。尽管中药材三七主要活性成分 PNS、G-Rg1、G-Rb1 的化学结构明确,但对三七的某一有效成分提取物抗纤维化的研究,却不能很好的解释中药多靶点调控细胞信号通路的机制,再加上致肾纤维化信号通路错综复杂,信号通路之间相互作用、互相影响,致使相关研究显得尤为困难。随着对肾纤维化的研究逐渐深入,也发现了一些极有希望的靶标分子,如 ANG II、TGF- $\beta$ 、CTGF、AMPK、MMT、小分子 RNA (一种小的非编码 RNA 分子,miR-21) 等。目前理清这些致肾纤维化的信号级联反应之间的相互作用,找到致纤维化的关键蛋白,定会为肾纤维化的预防、治疗带来新的思路,为揭示慢性肾脏病进展的潜在机制和确定新的治疗靶点提供基础。因此,探究三七总皂苷 PNS 抗肾纤维化的发病机制的细胞和分子基础,以期获得对该过程的发病机理的新见解,而且为开发肾纤维化新治疗靶标药物奠定基础。

### 参考文献:

[1] Klinkhammer B M, Goldschmeding R, Floege J, et al. Treatment of renal fibrosis-turning challenges into opportunities

[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(2): 117-129.

[2] Berchtold L, Friedli I, Vallée J P, et al. Diagnosis and assessment of renal fibrosis: the state of the art[J]. *Swiss Med Wkly*, 2017, 147: w1442.

[3] 苏静,朱卫泉. RP-HPLC 梯度洗脱法测定血塞通片中三七皂苷 R1、人参皂苷 Rb1 及人参皂苷 Rg1 的含量[J]. *药物分析杂志*, 2005, 25(2): 212-214.

[4] 韩淑娴,游云. 三七总皂苷心脑血管药理作用及其溶血反应[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(5): 818-822.

[5] 方鹏飞,常丽霞,宋渊. 三七总皂苷临床应用研究进展[J]. *中医药学报*, 2016, 44(3): 120-123.

[6] 黄家林,田代雄. 三七总皂苷抗炎免疫药理研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4657-4660.

[7] Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(12): 684-696.

[8] Van der Hauwaert C, Glowacki F, Pottier N, et al. Non-Coding RNAs as new therapeutic targets in the context of renal fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1-24.

[9] Loboda A, Sobczak M, Jozkowicz A, et al. TGF- $\beta 1$ /Smads and miR-21 in Renal Fibrosis and Inflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 1-12.

[10] Lyu W, Booz G W, Wang Y, et al. Inflammation and renal fibrosis: recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 820: 65-76.

[11] Marrero M B, Banes-Berclai A K, Stern D M, et al. Role of the JAK/STAT signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(4): F762-F768.

[12] Aaronson D S, Horvath C M. A road map for those who don't know JAK-STAT[J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1653-1655.

[13] Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson D J, et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(1): 116-128.

[14] 黄志敏,黄仁发,唐宇,等. 基于 JAK/STAT 信号通路观察三七注射液对阿霉素诱导的肾纤维化大鼠炎症因子的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(5): 379-382.

[15] Ramani K, Biswas P S. Interleukin-17: friend or foe in organ fibrosis[J]. *Cytokine*, 2019, 120: 282-288.

[16] 王宓,樊均明,刘欣颖,等. 三七总皂苷对 IL-1 $\alpha$  诱导大鼠肾小管细胞转分化的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(8): 722-725.

[17] 吴金玉,黄志敏,唐宇,等. 三七注射液对阿霉素诱导的肾纤维化大鼠补体-炎症受体系统的影响[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(4): 796-799.

[18] 孙文,冯丽园,赵宗江,等. 三七总皂苷干预糖尿病肾病大鼠氧化应激及足细胞凋亡机制的实验研究[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(5): 1062-1067.

[19] 孙文,冯丽园,赵宗江. 三七总皂苷对 STZ 糖尿病大鼠肾病氧化应激的影响 [C] //第九届中国中西医结合实验医学学术研讨会论文集汇编. 长春: 中国中西医结合实验医

- 学专业委员会, 2009: 62-68.
- [20] Wynn T A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis[J]. *J Pathol*, 2008, 214(2): 199-210.
- [21] Wang W, Koka V, Lan H Y. Transforming growth factor- $\beta$  and Smad signalling in kidney diseases[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2005, 10(1): 48-56.
- [22] Ding Y, Choi M E. Regulation of autophagy by TGF- $\beta$ : emerging role in kidney fibrosis[J]. *Semin Nephrol*, 2014, 34(1): 62-71.
- [23] Jia L, Ma X, Gui B, et al. Sorafenib ameliorates renal fibrosis through inhibition of TGF- $\beta$  induced epithelial mesenchymal transition[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): 1-11.
- [24] Schiffer M, von Gersdorff G, Bitzer M, et al. Smad proteins and transforming growth factor- $\beta$  signaling[J]. *Kidney Int Suppl*, 2000, 77: S45-S52.
- [25] Isono M, Chen S, Hong S W, et al. Smad pathway is activated in the diabetic mouse kidney and Smad3 mediates TGF- $\beta$ -induced fibronectin in mesangial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 296(5): 1356-1365.
- [26] Fujimoto M, Maezawa Y, Yokote K, et al. Mice lacking Smad3 are protected against streptozotocin-induced diabetic glomerulopathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 305(4): 1002-1007.
- [27] Sun Y B, Qu X, Caruana G, et al. The origin of renal fibroblasts/myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis[J]. *Differentiation*, 2016, 92(3): 102-107.
- [28] Ren S, Babelova A, Moreth K, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 2 upregulates sphingosine kinase-1 activity, which in turn attenuates the fibrotic response to TGF- $\beta$ 2 by impeding CTGF expression[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(8): 857-867.
- [29] 席加喜, 张华君, 陈晓宇, 等. 三七总皂苷对顺铂致肾损伤大鼠肾组织纤维化的改善作用及对相关因子表达的影响[J]. *中国药房*, 2019, 30(8): 1037-1042.
- [30] Ding H, Jiang L, Xu J, et al. Inhibiting aerobic glycolysis suppresses renal interstitial fibroblast activation and renal fibrosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(3): F561-F575.
- [31] Tang P M, Nikolic-Paterson D J, Lan H Y, et al. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(3): 144-158.
- [32] Wang Y, Jia L, Hu Z, et al. AMP-activated protein kinase/myocardin-related transcription factor-A signaling regulates fibroblast activation and renal fibrosis[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(1): 81-94.
- [33] 苏白海, 李 玫, 樊均明, 等. 三七总皂苷对单侧输尿管梗阻后大鼠肾间质纤维化的防治作用[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2005, 36(3): 368-371.
- [34] Chevalier R L, Forbes M S, Thornhill B A. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(11): 1145-1152.
- [35] 韦 颖, 樊均明, 潘丽萍. 三七总皂苷对人肾成纤维细胞的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(1): 47-49.
- [36] 谢席胜, 冯胜刚, 左 川, 等. 三七总皂苷对单侧输尿管梗阻后大鼠肾间质纤维化的作用及机制研究[J]. *西部医学*, 2010, 22(2): 210-214.
- [37] 赵宗江, 张新雪, 张学凯, 等. 三七总皂苷防治大鼠腺嘌呤肾间质纤维化作用的实验研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2008, 10(2): 74-77.
- [38] 陈丑彦. 三七总皂苷对大鼠肾脏损伤保护作用的实验研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2011.
- [39] Liu X, Huang Z, Zou X, et al. Panax notoginseng saponins attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity via inhibiting the mitochondrial pathway of apoptosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12): 8391-8400.
- [40] Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism and therapeutic intervention[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(1): 1-12.
- [41] 姚 恒, 李世荣, 刘剑毅, 等. 三七总皂苷对人增生性瘢痕成纤维细胞转分化的作用[J]. *中华烧伤杂志*, 2007, 23(3): 188-190.
- [42] 林 琳, 朱伟平, 郑 晶, 等. 三七总皂苷对高糖诱导的肾小管上皮细胞转分化的研究[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(8): 2053-2054.
- [43] 刘 静, 金建生, 钟 山, 等. 三七总皂苷对腺嘌呤致大鼠肾间质纤维化影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2010, 26(4): 287-291.