

引用:宗路路,罗磊,孙晓娜,陈乾,王宇亮.中医药调控Hedgehog信号通路防治肝纤维化的研究进展[J].中医导报,2025,31(2):99-106.

综述

中医药调控Hedgehog信号通路防治肝纤维化的研究进展*

宗路路¹, 罗磊², 孙晓娜², 陈乾², 王宇亮²

(1.河南中医药大学, 河南 郑州 450006;

2.河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002)

[摘要] 中药单体如酚类(丹酚酸B、姜黄素、白藜芦醇)、萜类(毛喉素、罗汉果皂苷IV、龙胆苦苷等)、黄酮类(原花青素B₂、淫羊藿苷、汉黄芩素等)、生物碱类(川芎嗪、黄连素)及补肾化癥方、慈菇消脂方、茵陈三甲散、抗纤软肝颗粒等中药复方或中成药可通过抑制Hedgehog信号通路调控肝星状细胞活化、调控肝星状细胞增殖与凋亡、抑制肝脏炎症反应、抑制肝窦毛细血管化等途径发挥防治肝纤维化的目的,具有多层次、多靶点、多环节的独特优势。

[关键词] 肝纤维化; Hedgehog信号通路; 中医药; 作用机制; 综述

[中图分类号] R285 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)02-0099-08

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.02.019

Research Progress on Prevention and Treatment of Liver Fibrosis by Regulating Hedgehog Signaling Pathway with Traditional Chinese Medicine

ZONG Lulu¹, LUO Lei², SUN Xiaona², CHEN Qian², WANG Yuliang²

(1.Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450006, China; 2.Henan Provincial Hospital of

Traditional Chinese Medicine/The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,

Zhengzhou Henan 450002, China)

[Abstract] Traditional Chinese medicine monomers such as phenols (salvianolic acid B, curcumin and resveratrol), terpenoids (forskolin, mogroside VI, gentianoside, etc.), flavonoids (proanthocyanidin B₂, icariin, wogonin, etc.), alkaloids (ligustrazine and berberine), and traditional Chinese medicine compounds or proprietary Chinese medicines, such as Bushen Huayu Decoction (补肾化癥方), Cigu Xiaozhi Decoction (慈菇消脂方), Yinchén Sanjia Powder (茵陈三甲散) and Kangxian Ruangan Granule (抗纤软肝颗粒) can regulate the activation of hepatic stellate cells, regulate the proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells, inhibit liver inflammation, and inhibit hepatic sinusoidal capillarization by inhibiting the Hedgehog signaling pathway. It has the unique advantages of multi-level, multi-target and multi-link.

[Keywords] hepatic fibrosis; Hedgehog signal path; Chinese medicine; mechanism of action; review

肝纤维化是由慢性肝损伤引起的可逆性伤口愈合反应,主要的致病原因包括病毒、酒精、代谢及自身免疫等,其特征是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积和纤维瘢痕形成,随后破坏肝脏正常的结构和生理功能,如若得不到积极有效的治疗,最终会导致肝硬化、肝细胞癌,甚至肝衰竭^[1]。近年来,其发病率和死亡率逐年上升,严重威胁人类的生命

健康。目前,现代医学主要通过减轻或去除引起肝纤维化的病因以延缓肝纤维化的进展,至终末期肝病进行肝脏移植是唯一有效的治疗方法,但进行肝脏移植又面临着高风险、高费用、供体缺乏等挑战^[2-3]。因此,明确肝纤维化的潜在靶点,并开发靶向该靶点的候选药物对肝纤维化的防治有着极其重要的临床意义。

*基金项目:国家自然科学基金青年项目(82305074, 82104833);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)(院行[2022]26号)

通信作者:王宇亮,男,副主任医师,研究方向为中医药防治消化系统疾病基础与临床研究

研究^[4]发现,刺猬(hedgehog, Hh)信号通路在各种急性和慢性肝病中起着关键作用,特别是在肝损伤时,Hh信号通路的异常激活会促进肝纤维化和肝硬化的发展。因此,抑制Hh信号传导为肝纤维化的治疗提供了希望。中草药在临床环境中被广泛用于防治肝纤维化,具有多层次、多靶点的独特优势,疗效显著。笔者查阅国内外相关文献,发现中医药调控Hh信号通路防治肝纤维化的研究不少,但未曾发现有相关文献对其进行过系统归纳总结,故本综述从Hh信号通路、Hh信号通路与肝纤维化的关系及中医药调控Hh信号通路防治肝纤维化等方面进行总结分析,以期在临床上开发治疗肝纤维化的潜在药物提供一定的理论依据和参考。

1 Hh信号通路概述

Hh信号通路是一种高度保守的进化信号级联反应,在胚胎发育、组织稳态和修复中起着重要作用。Hh信号通路通过经典和非经典两种形式进行信号传递。其中,经典通路是目前研究最广泛、最清楚的通路,也称为配体依赖性通路,该通路由Hh配体、12次跨膜受体Patched(包括Ptch1、Ptch2)、7次跨膜受体Smoothered(Smo)、核转录因子神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白(glioma-associated oncogene homologue, Gli)(包括Gli1、Gli2、Gli3)及融合抑制因子(suppressor of fused, Sufu)等组成^[5]。在脊椎动物中,Hh配体共有Sonic Hedgehog(SHh)、Desert Hedgehog(DHh)、Indian Hedgehog(IHh)3种亚型,其中SHh亚型表达最广泛、活性最强^[6]。Hh通路在成体生物体中大多是无活性或活性较差的,此时,Hh配体缺乏,Ptch抑制Smo活性,并将Smo限制在细胞质中。Smo无法激活Gli,积累的Gli暴露于糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、酪蛋白激酶1(casein kinase 1, CK1)和蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)三者形成的复合物之下并被磷酸化,最终被蛋白水解裂解为转录阻遏因子(Gli family zinc finger repressor, GliR)。GliR进入细胞核并抑制Hh靶基因的转录。而当Hh配体存在时,其与Ptch结合并内化Ptch,从而减轻了对Smo的抑制,将Smo募集到初级纤毛(protocolia, PC)并激活Smo,进而抑制Gli转录因子的隔离和磷酸化,促使其与Sufu解离,以全长Gli激活剂(glioma-associated oncogene activators, GliA)的形式发生核易位并促进Hh靶基因的转录,参与细胞存活、增殖、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成及调节Hh信号传导基因(Gli1, Ptch1)的表达等^[7-8]。Gli1既是Hh信号通路的关键转录因子,又是Hh信号通路的下游靶蛋白,因此Gli1表达上调是Hh信号传导活性的可靠标志物。在非经典通路中,Gli转录因子的激活通过与其他信号级联的串扰,独立于Hh通路的上游组分,例如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇-3激酶(Phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、Wnt/转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等已被描述可激活该通路^[9]。此外,细胞表面蛋白生长停滞特异性蛋白1(growth arrest specific 1, Gas1)已被证明具有正向调节作用,而人刺猬相互作用蛋白(Human hedgehog-interacting protein, Hhip)则被证明具有负向调节Hh信号传导的作用^[10-11]。

2 Hh信号通路与肝纤维化的关系

2.1 调控肝星状细胞活化

活化的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)是肌成纤维细胞(MF-HSCs)的主要来源。肝损伤后,HSCs失去维生素A存储,增加 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达,获得肌成纤维细胞样表型,表现出增殖性、收缩性、促炎症性和促纤维化性,分泌大量的ECM并调节ECM降解,使ECM过度沉积,导致肝脏结构的紊乱及功能障碍,是促进肝纤维化发生、发展的关键事件^[12-13]。研究^[14]发现,在体外培养新鲜分离的HSCs过程中,SHh、Gli2、 α -SMA、I型胶原 α 1(Collagen type I alpha 1, COL1A1)、蜗牛家族转录抑制因子(Snail)等表达上调,且Hhip、E-钙黏蛋白(epithelial-cadherin, E-cadherin)、桥粒蛋白等表达下调,而给予Hh信号通路抑制剂环巴胺处理后,上述EMT标志物下调,表明通过阻断Hh信号通路可以干预EMT,进而抑制HSCs的活化。激活HSCs并维持其纤维化表型需要很高的能量供给,而通过Hedgehog/缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)及Hedgehog/Yes-相关蛋白(Yes associated protein, YAP)信号通路参与HSCs的代谢重编程可分别上调糖酵解及谷氨酰胺的分解代谢,迅速产生大量三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)以满足快速细胞增殖的代谢需求^[15-16]。此外,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)作为细胞分子转录因子,是维持HSCs静止型所必需的,同时在HSCs活化的过程中PPAR γ 表达逐渐减少^[17]。研究^[18]发现,激活Hh信号通路增加了GATA结合蛋白2(GATA binding protein 2, GATA2)的表达,而后者与PPAR γ 1启动子结合可抑制PPAR γ 1的表达,从而介导瘦素活化HSCs。

2.2 调控HSCs增殖与凋亡

HSCs的增殖和凋亡与肝纤维化密切相关。对不同方法诱导的肝纤维化动物模型的研究^[19-20]表明,诱导HSCs凋亡减少HSCs的数量与肝纤维化的消退直接相关,表明HSCs细胞凋亡也是肝纤维化消退的主要决定因素。研究^[21-22]表明,Hh信号通路中的多数靶基因可由Gli1启动转录。这些基因在调控细胞生长增殖和细胞命运中发挥作用,包括B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma 2 family, Bcl-2)、细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)、Cyclin D2、癌基因(Myc)等。研究^[23]发现,下调纤毛内转运蛋白20(Intraflagellar transport 20, IFT20)的表达可通过抑制Hh信号通路的激活,上调促凋亡相关蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X, Bax)、切割型胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)的表达,下调抗凋亡相关蛋白Bcl-2的表达,进而抑制HSCs的活化并诱导其凋亡。另有研究^[24]发现,miR-148a可通过抑制其靶基因Gas1 mRNA表达,靶向Hh信号通路诱导HSCs的自噬及凋亡,抑制HSCs的增殖。干扰c-Myc可下调长链非编码RNA KCNQ10T1促进Ras相关C3肉毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)的泛素化降解,进而下调Rac1抑制Hh通路,导致G₀/G₁期细胞增加及S期细胞减少,抑制小鼠HSCs增殖和EMT,最终减缓肝纤维化的进展^[25]。

2.3 调控肝脏炎症反应

持续的慢性炎症是肝纤维化的基础,并贯穿于肝纤维化发展的所有阶段。肝损伤时Hh信号通路被激活,通过调控肝脏组织内炎症细胞的积累及免疫细胞

的表型和功能,参与纤维化相关的炎症反应^[26]。肝巨噬细胞被认为是抵御病原体的第一道防线,通常分为经典的M1“促炎”表型和选择性激活的M2“免疫调节”表型,参与肝纤维化的所有阶段。早期人体通过分泌促炎细胞因子和趋化因子募集促炎免疫细胞以促进肝纤维化,后期则通过分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)促进肝纤维化的消退。M1/M2状态的平衡可能是慢性肝脏炎症进展为纤维化的关键因素^[27-28]。KWON H等^[29]在探究Hh信号传导在高脂肪饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病小鼠中的作用和机制时发现, Smo抑制剂(GDC-0449和LED225)可通过干预Hh信号通路减少肝细胞骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达,使巨噬细胞的活化及其促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)的表达降低,进而减轻肝脏炎症,从而抑制小鼠肝脏纤维化进程。神经源性基因Notch同源蛋白1(neurogenic locus Notch homolog protein 1, Notch1)为Notch蛋白家族成员之一,其活化可能通过Hes家族BHLH转录因子1(hes family bHLH transcription factor 1, Hes1)转录调控Gli1的表达,促进Hh信号通路的传导,调控巨噬细胞向M1极化,促进高脂肪饮食诱导的肝脏炎症及肝纤维化,而干扰Notch1/Hedgehog这一信号通路可使巨噬细胞向M2极化,从而抑制非酒精性脂肪性肝炎向肝纤维化方向发展^[30]。此外, OMENETTI A等^[31]研究发现MF-HSCs释放的可溶性Hh配体,可通过Hh依赖性旁分泌机制刺激胆管细胞合成和分泌CXC型趋化因子配体16(CXC chemokine ligand 16, CXCL16)。后者可通过募集自然杀伤T细胞(natural killer T-cell, NKT)到导管细胞,使 γ 干扰素(interferon- γ , INF- γ)分泌增加,从而放大胆汁淤积性肝损伤。

2.4 调控肝窦毛细血管瘤 肝窦毛细血管瘤是肝纤维化的一个特征性病理改变。肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)在毛细管化过程中失去开放的窗孔并形成完整的基底膜结构,从而影响肝脏微循环,导致物质交换障碍及ECM大量沉积,加重肝纤维化程度^[32]。研究^[33]表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和HIF-1 α 是肝纤维化血管生成的重要调节因子。基于此, ZHAO S F等^[34]研究表明,四甲基吡嗪(TMP)可通过抑制Smo活性来抑制Hh信号通路,破坏Gli1转录活性,抑制LSECs中VEGF-A mRNA、VEGF-R2 mRNA、HIF-1 α mRNA及VEGF-A、VEGF-R2、HIF-1 α 蛋白表达,从而导致LSECs毛细管化减少,缓解肝纤维化进程。此外,研究^[35]发现,肝X受体 α (liver X receptor α , LXR α)通过抑制Hh信号传导可抑制LSECs毛细管化,下调LSECs毛细管化标志物诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮素-1(ET-1)和血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)的表达,恢复LSECs的分化表型,对肝纤维化的消退至关重要。

3 中医药调控Hh信号通路治疗肝纤维化

3.1 中医学对肝纤维化的认识 中医学中并未记载“肝纤维化”这一病名,根据其临床表现将其归属于“积聚”“胁痛”“黄疸”等范畴。中医学认为肝纤维化的基本病机可概括为“虚损

生积、正虚血瘀”,在正气亏虚的基础上,又因饮食失宜、情志不畅、疫毒侵袭、劳累过度等导致肝络受损,迁延日久积聚而成。故临床上以“扶正、祛邪、祛瘀”为主要治则,分期辨证论治,给予清热利湿、调和肝脾、活血化瘀等治法^[36-37],通过不同药物之间的配伍,发挥中医药多途径、多靶点的优势。

3.2 中药单体在Hh信号通路中的作用

3.2.1 酚类 丹酚酸B^[38]是丹参中含量最高、生物活性最强的天然多酚化合物,具有多种药理活性,如抗氧化、抗炎、抗纤维化和抗癌等。TAO S J等^[39]利用四氯化碳(CCl₄)诱导肝纤维化大鼠模型,发现给药丹酚酸B后,大鼠血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及TGF- β 1、 α -SMA水平均显著降低。此外, Hh信号通路相关的SHh mRNA、Ptch1 mRNA、Smo mRNA和Gli1 mRNA的表达水平下调,提示其可能部分通过下调TGF- β 1和减少Hh信号通路的激活而抑制HSCs的激活,从而发挥抗肝纤维化的作用。YU F J等^[40]研究表明,丹酚酸B还能够诱导miR-152的表达,进而减弱DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)介导的Ptch1甲基化,上调Ptch1水平,下调Smo和Gli2水平,诱导EMT相关标志物E-cadherin表达增加,减少结蛋白和波形蛋白的表达,上调Caspase-3水平,通过miR-152-DNMT1-Ptch1-EMT信号传导抑制HSCs的增殖、迁移,并促进HSCs的凋亡,从而抑制小鼠肝纤维化的进展。

姜黄素^[41]是一种黄色多酚化合物,具有多种药理作用,包括抗癌、抗氧化、抗炎、免疫调节、保肝、脂质调节、抗抑郁、抗糖尿病等。体内外实验^[42]发现,姜黄素可下调肝纤维化大鼠肝脏中SHhPtch、Smo及 α -SMA的表达,上调Hhip的表达,抑制Hh信号传导,从而减少HSCs的活化。进一步的细胞试验发现,姜黄素可多途径整合调节抗肝纤维化:一方面姜黄素可通过增加PKA磷酸化,剂量依赖性地增加HSCs细胞质中Gli的丰度,降低其在细胞核中的丰度,下调Cyclin D1 mRNA、Cyclin D2 mRNA和Bcl-2 mRNA水平及阻止G₀/G₁细胞周期停滞,从而抑制HSCs的增殖,促进HSCs的凋亡;另一方面,姜黄素还可以通过抑制Hh信号传导,抑制维持HSCs脂细胞表型和静止状态的关键分子CCAAT/增强子结合蛋白 α (C/EBP α)和PPAR γ 的表达,而恢复细胞内脂质的储存,并且降低 α -SMA、COL1A1、纤连蛋白和结缔组织生长因子等纤维化基因的表达;最后,姜黄素可通过抑制Hh信号的传导,降低HSCs内ATP和乳酸的积累,并降低HSCs中己糖激酶(hexokinase 1, HK1)和磷酸果糖激酶-2(phosphofructokinase-2, PFK2)的活性和表达,从而抑制HSCs的糖酵解。

白藜芦醇^[43]是一种非黄酮类多酚化合物,广泛存在于葡萄、虎杖、花生等植物中,具有抗炎、抗氧化、抗癌、抗糖和抗纤维化等作用。周慧等^[44]研究发现,白藜芦醇可通过抑制Hh信号通路的传导,下调活化的HSC-T6细胞内SHh mRNA、Smo mRNA、ptch mRNA、Gli1 mRNA的表达,呈剂量依赖性地抑制HSC-T6细胞内Gli1靶基因Bcl-2 mRNA、Cyclin D1 mRNA及Cyclin D2 mRNA的表达,抑制HSCs的增殖与活化,从而减缓肝纤维化的进展。

3.2.2 萜类 毛喉素^[45]是源自毛喉鞘蕊花的二萜类化合物,具有抗氧化和抗炎作用。EL-AGROUDY N N 等^[46]研究发现,毛喉素可显著缓解CCl₄诱导的大鼠肝纤维化,表现为TGF- β 1、 α -SMA表达降低和胶原沉积减少。这可能与其抗氧化和抗炎作用,以及与环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)依赖性PKA激活介导的Hh信号传导抑制有关。

罗汉果皂苷^[47]是罗汉果的主要生物活性成分,具有抗炎、抗氧化、降糖和降脂等多种药理作用。熊龙辉等^[48]发现,罗汉果皂苷VI可能通过抑制Hh信号通路抑制EMT而发挥其保肝、抗肝纤维化的作用,并且呈剂量依赖性,同时罗汉果皂苷VI可减轻CCl₄所导致的肝细胞变性、坏死、炎症程度,减少胶原沉积。

龙胆苦苷^[49]是一种在龙胆科植物中发现的环烯醚萜糖苷,具有抗炎、抗氧化及抑制脂质积累的作用。李梓萌等^[50]发现,龙胆苦苷可减少CCl₄诱导的肝纤维化大鼠肝组织中 α -SMA、TGF- β 1、SHh及Gli-1蛋白含量,而且龙胆苦苷能通过拮抗SHh信号通路明显改善肝纤维化大鼠肝功能,抑制HSCs活化,减少ECM的过度沉积,从而发挥其抗纤维化的作用。

熊果酸^[51]是一种从多种蔬菜、水果和许多传统药用植物中分离出来的五环三萜类化合物,具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化、抗增殖等多种药理作用。陈璐等^[52]研究发现,熊果酸可通过下调NADPH氧化酶(NOX)亚基Rad蛋白的表达,抑制NOX的活性进而抑制Hh信号通路的激活,下调瘦素诱导的HSC-T6细胞中SHh mRNA、Smo mRNA、Gli-2 mRNA及Gli-2蛋白的含量,抑制HSC-T6细胞的增殖,从而发挥抗纤维化的作用。YU S S等^[53]发现,熊果酸可抑制TGF- β 1诱导的静息HSCs的活化,减少 α -SMA及I型胶原蛋白的表达,其机制可能与抑制NOX亚基的表达进而影响TGF- β 1诱导的Hh信号通路的激活有关。

去氧地胆草素^[54]是一种从地胆草中提取和纯化的倍半萜内酯,已被证明具有抗肿瘤和保肝活性。GAO W等^[55]实验发现,去氧地胆草素可呈剂量依赖性地下调Ptch及Smo的表达,上调Hhip的表达,通过干预Hh信号通路的传导阻断HSCs的糖酵解,进而抑制HSCs的活化,发挥其抗肝纤维化的作用。

莪术醇^[56]是从莪术挥发油中提取的倍半萜类化合物,具有多种药理活性,如抗癌、抗菌、抗病毒、抗炎和抗纤维化等。YANG X等^[57]研究表明,莪术醇能够减少CCl₄诱导的肝纤维化小鼠血清中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、ALT、AST及透明质酸酶(hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白(laminin, LN)、Ⅲ型前胶原(type Ⅲ procollagen, PCⅢ)、Ⅳ型前胶原(type Ⅳ procollagen, PCⅣ)的含量,减少胶原沉积,改善肝损伤及肝纤维化,其机制与抑制Glis/Prospero相关同源异形盒蛋白(prospero-related homeobox protein 1, PROX1)/HIF-1 α 信号通路,进而减弱LSECs血管生成有关。

栀子苷^[58]是一种环烯醚萜糖苷化合物,主要从栀子、杜仲、玄参、熟地黄等中药中分离得到,具有抗炎、抗氧化、镇痛、抗糖尿病、免疫调节、抗血栓形成、抗肿瘤、神经保护及保肝等药理作用。LIN X等^[59]研究发现,栀子苷可显著减少CCl₄诱导的肝纤维化大鼠血清中ALT、AST、HA、LN及羟脯氨酸

(hydroxyproline, Hyp)的含量,并抑制SHh、Gli-1的表达、HSCs的活化及增殖、减少胶原沉积,从而缓解肝纤维化的进展。

3.2.3 黄酮类 原花青素B₂^[60]是一种类黄酮类化合物,来源于葡萄籽和蔓越莓等常见食品,具有多种药理生物活性,包括抗氧化、抗脂质过氧化、抗炎和抗癌等。体内外实验^[61]表明,花青素B₂能过抑制Smo及Gli-1的表达而抑制Hh信号通路的传导,进而下调HSCs中VEGF-A、HIF-1 α 、 α -SMA、COL1A1和TGF- β 1的转录,以促进HSCs的凋亡并抑制HSCs的活化、ECM的产生和血管生成,从而逆转肝纤维化。

淫羊藿苷^[62]是中药淫羊藿的主要活性成分,具有抗骨质疏松、抗炎、抗氧化应激、抗抑郁和抗肿瘤等广泛的药理特性。YE L等^[63]研究发现,淫羊藿苷能通过增强miR-875-5p的表达直接靶向Hh信号通路中的Gli-1并降低Gli-1的表达,而且淫羊藿苷能通过抑制Hh信号通路的传导抑制HSCs的EMT、纤维化特性、增殖、迁移,同时促进HSCs的凋亡,从而缓解小鼠的肝纤维化进程。

汉黄芩素^[64]是一种来源于黄芩根的黄酮类化合物,具有抗炎、抗凋亡、抗氧化和调节细胞周期等药理作用。瞿旖妮等^[65]研究表明,汉黄芩素能通过干预Hedgehog/YAP信号传导,下调CCl₄诱导的肝纤维化大鼠肝组织SHh、Smo、Gli-2、YAP及p-YAP蛋白水平。此外,汉黄芩素还能够下调丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,上调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,减少胶原沉积,抑制HSCs活化及氧化应激,从而缓解肝纤维化进展。

橙皮素^[66]是柑橘类植物中天然存在的类黄酮衍生物,具有抗氧化和抗炎等药理活性。CHEN X等^[67]实验发现,橙皮素衍生物可减轻CCl₄诱导的肝纤维化小鼠的肝损伤和纤维化形成,并抑制活化的HSCs中纤维化基因 α -SMA、Col1 α 1、Col3 α 1、金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)的表达,促进促凋亡蛋白Bax和cleaved-Caspase-3的表达,而且橙皮素衍生物能阻止肝巨噬细胞的炎症反应,降低炎症因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等表达水平。其抗肝纤维化作用可能与Hedgehog信号相关,至少部分是通过抑制肝纤维化过程中Gli-1的过度激活实现的。

槲皮素^[68]是一种黄酮类有机化合物,具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗细胞凋亡等药理作用。通过腹腔注射硫代乙酰胺构建肝纤维化大鼠模型,ASLAM A等^[69]发现槲皮素能够降低肝纤维化大鼠炎症细胞因子(TNF- α 、NF- κ B)、细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)及血清胆固醇的水平,下调SHh、IHH、Smo、Ptch-1、Gli-3的表达,上调Hhip的表达。槲皮素可通过拮抗Hh信号通路及抑制氧化应激来改善肝纤维化大鼠的肝脏病理组织学,缓解纤维化程度。

3.2.4 生物碱 川芎嗪^[70]作为从川芎中提取的重要生物碱之一,具有抗炎、抗氧化、抗血小板聚集、抗凋亡、改善微循环等药理活性。体内外实验^[71]发现,川芎嗪可通过阻断经典Hh信号通路对热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)的反式激活,减少HIF-1 α 在HSCs中的积累,降低HSCs中VEGF的表达,从而抑制HSCs介导的血管生成,改善小鼠肝纤维化和

肝窦毛细血管瘤。

黄连素^[7]是从中药黄连和其他小檗属植物中分离出的一种异喹啉生物碱,其药理作用包括抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗菌、保肝、神经保护、降血脂和降血糖等。白璐等^[7]研究发现,黄连素可下调TGF- β 1诱导的HSC-T6细胞中SHh、Smo、Ptc、Gli-1、Collagen I、 α -SMA蛋白及增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA) mRNA、Bcl-2 mRNA表达水平,上调Bax mRNA表达水平,提示黄连素可通过抑制Hh信号通路诱导HSC-T6细胞凋亡,并抑制细胞增殖和活化,进而延缓肝纤维化进展。

3.3 中药复方及中成药

3.3.1 补肾化痰方 补肾化痰方由淫羊藿、积雪草、党参、郁金、女贞子、虎杖、丹参等组成,有补肾益气、化痰解毒之功效。毛晓娟等^[7]研究发现,补肾化痰方可下调SHh mRNA、Gli-1 mRNA及SHh、Gli-1蛋白表达,降低肝脏组织的炎症反应,改善肝纤维化大鼠的肝功能及纤维化程度。

3.3.2 慈菇消脂方 慈菇消脂方由山慈菇、丹参、泽泻、山楂、土鳖虫、决明子、柴胡、黄芩、法半夏组成,具有消降浊脂、化痰解毒之功效。任真等^[7]研究发现,慈菇消脂方可下调活化的HSC-T6细胞中Gli-1、Ptc-1、 α -SMA及HIF-1 α 蛋白的表达,而给予HIF-1 α 抑制剂YC-1作用后,Hh信号通路组分相关蛋白表达减少且HSC-T6细胞的活性受到抑制。这表明慈菇消脂方可能通过干预HIF-1 α /Hh信号通路抑制HSC-T6细胞的活化,进而起到抗肝纤维化的作用。

3.3.3 茵陈三甲散 茵陈三甲散是茵陈蒿汤与薛氏三甲散的合方,可祛湿通络。刘颖等^[7]研究发现,茵陈三甲散能下调非酒精性脂肪性肝病小鼠SHh、Gli1、Gli2、 α -SMA表达水平下调,提示其机制可能是通过抑制Hh信号通路传导,进而减少HSCs活化及炎症细胞浸润,从而改善肝功能及肝纤维化。

3.3.4 抗纤软肝颗粒 抗纤软肝颗粒具有活血化瘀、化痰软坚的功效,药物组成包括海藻、牡蛎、鳖甲、山楂、莪术、丹参、地骷髅。黄大伟等^[7]体内实验发现,抗纤软肝颗粒可通过抑制Hh信号通路,下调SHh mRNA、Smo mRNA、Ptc mRNA、Gli-1 mRNA水平,从而抑制HSCs的活化,并可减少TGF- β 1、PDGF-B的分泌,起到抗肝纤维化的作用。

3.3.5 地五养肝胶囊 地五养肝胶囊由熟地黄、五味子、茵陈、姜黄、生甘草组成,具有补肾调肝、活血通络、利湿退黄之功效。沈昕等^[7]研究发现,地五养肝胶囊可通过抑制Hh信号通路,下调SHh mRNA、Smo mRNA、Gli-1 mRNA、Ptc mRNA及SHh、Smo、Gli-1、Ptc蛋白表达,从而起到减轻肝损伤及缓解肝纤维化的作用。

3.3.6 大黄廑虫丸 大黄廑虫丸来源于《金匱要略》,由熟地黄、土鳖虫、水蛭、虻虫、蛭螭、干漆、桃仁、炒苦杏仁、黄芩、生地黄、白芍、甘草制成,能活血破瘀,通经消癥。卜文超等^[7]研究发现,给药大黄廑虫丸后,CCL₄诱导的肝纤维大鼠模型中SHh mRNA、Ptc1 mRNA、Gli-1 mRNA及SHh、Ptc1、Gli1蛋白水平显著降低,提示其可能通过干预Hh信号通路减少胶原纤维沉积而抗肝纤维化。

4 结语及展望

肝纤维化是各种慢性肝脏疾病向肝硬化、肝癌发展的必经阶段,是一个动态可逆过程。早期发现并积极干预治疗肝纤维化可以避免或逆转肝脏疾病的持续恶化。Hh信号通路作为控制胚胎发育的经典信号途径,在细胞增殖、分化及器官形态发生中起关键作用,其异常激活与肝纤维化的发生发展密切相关。中药单体及中药复方基于Hh信号通路防治肝纤维化的相关研究取得较大进展,其机制与调控HSCs的活化、调节HSCs的增殖及凋亡、抑制肝脏炎症反应、抑制LSECs毛细血管瘤等有关。虽然中医药在调控Hh信号通路防治肝纤维化方面展现出多层次、多靶点、多环节的潜力,但目前仍存在着以下问题亟待解决:(1)当前中医药在肝纤维化防治领域的分子机制研究多停留于细胞与动物模型的预临床阶段,缺乏足够的临床试验,影响研究成果的转化应用;(2)中药及其复方的使用剂量缺乏统一标准,受剂型、炮制方法及药材质量影响,使得其药代动力学研究和疗效、毒性评估面临挑战;(3)中药复方成分复杂,主要有效成分不明确,应利用网络药理学等现代技术,根据疾病靶点,富集分析出中心标志成分作为活性成分的候选;(4)肝纤维病理生理机制复杂,而目前中医药调控Hedgehog信号通路防治肝纤维化的作用机制仍存在局限性,多聚焦于单一信号通路或靶点,缺乏对整个逆转机制通路链的深入探索,且许多机制未得到验证;(5)中医学强调辨证论治与病证结合,但上述所涉及的肝纤维化模型与中医证型的关联性研究尚显不足,模型评价标准缺失。未来,应依托现代科学技术,在中医理论框架内,加强循证医学研究,旨在将基础研究的理论和技术成果更快转化为临床实践的有效策略,以全面、系统地推进中医药在肝纤维化防治中的应用与发展。

参考文献

- [1] CALIGIURI A, GENTILINI A, PASTORE M, et al. Cellular and molecular mechanisms underlying liver fibrosis regression[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2759.
- [2] ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 875.
- [3] BODZIN A S, BAKER T B. Liver transplantation today: Where we are now and where we are going[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(10): 1470–1475.
- [4] GAO L, ZHANG Z, ZHANG P, et al. Role of canonical Hedgehog signaling pathway in liver[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(12): 1636–1644.
- [5] JENG K S, CHANG C F, LIN S S. Sonic hedgehog signaling in organogenesis, tumors, and tumor microenvironments[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): E758.
- [6] SHEN D, XIA Y, FU Y, et al. Hedgehog pathway and cancer: A new area (review)[J]. *Oncol Rep*, 2024, 52(3): 116.
- [7] SKODA A M, SIMOVIC D, KARIN V, et al. The role

- of the hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review[J]. *Bosn J Basic Med Sci*,2018,18(1):8–20.
- [8] KOTULAK–CHRZAŚCZ A, KMIEĆ Z, WIERZBICKI P. Sonic Hedgehog signaling pathway in gynecological and genitourinary cancer (Review)[J]. *Int J Mol Med*,2021, 47(6):106.
- [9] BHATEJA P, CHERIAN M, MAJUMDER S, et al. The hedgehog signaling pathway: A viable target in breast cancer?[J]. *Cancers*,2019,11(8):1126.
- [10] CHUANG P T, MCMAHON A P. Vertebrate Hedgehog signalling modulated by induction of a Hedgehog-binding protein[J]. *Nature*,1999,397:617–621.
- [11] ALLEN B L, TENZEN T, MCMAHON A P. The Hedgehog-binding proteins Gas1 and Cdo cooperate to positively regulate Shh signaling during mouse development[J]. *Genes Dev*,2007,21(10):1244–1257.
- [12] LYU S Y, XIAO W, CUI G Z, et al. Role and mechanism of DNA methylation and its inhibitors in hepatic fibrosis[J]. *Front Genet*,2023,14:1124330.
- [13] MORMONE E, GEORGE J, NIETO N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches[J]. *Chem Biol Interact*,2011,193(3):225–231.
- [14] CHOI S S, OMENETTI A, WITEK R P, et al. Hedgehog pathway activation and epithelial-to-mesenchymal transitions during myofibroblastic transformation of rat hepatic cells in culture and cirrhosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2009,297(6):G1093–G1106.
- [15] DU K, HYUN J, PREMONT R T, et al. Hedgehog-YAP signaling pathway regulates glutaminolysis to control activation of hepatic stellate cells[J]. *Gastroenterology*, 2018,154(5):1465–1479.e13.
- [16] CHEN Y P, CHOI S S, MICHELOTTI G A, et al. Hedgehog controls hepatic stellate cell fate by regulating metabolism[J]. *Gastroenterology*,2012,143(5):1319–1329. e11.
- [17] WANG Z, XU J P, ZHENG Y C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits hepatic fibrosis in rats[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2011, 10(1):64–71.
- [18] ZHOU Q, GUAN W, QIAO H W, et al. GATA binding protein 2 mediates leptin inhibition of PPAR γ 1 expression in hepatic stellate cells and contributes to hepatic stellate cell activation[J]. *Biochim Biophys Acta*,2014,1842(12 Pt A):2367–2377.
- [19] ISSA R, WILLIAMS E, TRIM N, et al. Apoptosis of hepatic stellate cells: Involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors[J]. *Gut*,2001,48(4):548–557.
- [20] GONZALEZ S A, FIEL M I, SAUK J, et al. Inverse association between hepatic stellate cell apoptosis and fibrosis in chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Viral Hepat*,2009,16(2):141–148.
- [21] GONNISSEN A, ISEBAERT S, HAUSERMANS K. Targeting the hedgehog signaling pathway in cancer: Beyond smoothened[J]. *Oncotarget*,2015,6(16):13899–13913.
- [22] CHAI J Y, SUGUMAR V, ALSHAWSH M A, et al. The role of smoothened-dependent and-independent hedgehog signaling pathway in tumorigenesis[J]. *Biomedicines*, 2021,9(9):1188.
- [23] 金富昌.下调IFT20表达对人肝星状细胞自噬及凋亡的机制研究[D].武汉:华中科技大学,2023.
- [24] 刘序友.MiR-148a经Hedgehog信号通路诱导肝星状细胞自噬与凋亡的研究[D].广州:暨南大学,2016.
- [25] DENG Y L, LI J, ZHOU M H, et al. C-myc affects hedgehog pathway via KCNQ10T1/RAC1: A new mechanism for regulating HSC proliferation and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Dig Liver Dis*,2021,53(11): 1458–1467.
- [26] SHEN X, PENG Y, LI H. The injury-related activation of hedgehog signaling pathway modulates the repair-associated inflammation in liver fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2017,8:1450.
- [27] CHENG D, CHAI J, WANG H W, et al. Hepatic macrophages: Key players in the development and progression of liver fibrosis[J]. *Liver Int*,2021,41(10): 2279–2294.
- [28] LI H, YOU H, FAN X, et al. Hepatic macrophages in liver fibrosis: Pathogenesis and potential therapeutic targets[J]. *BMJ Open Gastroenterol*,2016,3(1):e000079.
- [29] KWON H, SONG K, HAN C, et al. Inhibition of hedgehog signaling ameliorates hepatic inflammation in mice with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2016,63(4):1155–1169.
- [30] 李嘉慧.Notch1与Hedgehog信号相互作用调控巨噬细胞极化参与非酒精性脂肪性肝炎的机制研究[D].锦州:锦州医科大学,2022.
- [31] OMENETTI A, SYN W K, JUNG Y, et al. Repair-related activation of hedgehog signaling promotes cholangiocyte chemokine production[J]. *Hepatology*,2009, 50(2):518–527.
- [32] 刘聪,万思哲,朱萱.肝窦内皮细胞在肝纤维化发生发展中的作用及其机制[J].*生理科学进展*,2020,51(3):183–186.
- [33] MANNAN, DHIAMN S, GARG N, et al. Pharmacological modulation of sonic hedgehog signaling pathways in angiogenesis: A mechanistic perspective[J]. *Dev Biol*,

- 2023,504:58-74.
- [34] ZHAO S F, ZHANG Z L, YAO Z, et al. Tetramethylpyrazine attenuates sinusoidal angiogenesis via inhibition of hedgehog signaling in liver fibrosis [J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(2):115-127.
- [35] XING Y, ZHAO T T, GAO X Y, et al. Liver X receptor α is essential for the capillarization of liver sinusoidal endothelial cells in liver injury[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21309.
- [36] 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].*中国中西医结合杂志*, 2019, 39(11):1286-1295.
- [37] 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.
- [38] WEI S M, HUANG Y M. Attenuation effect of salvianolic acid B on testicular ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:7680182.
- [39] TAO S J, DUAN R J, XU T, et al. Salvianolic acid B inhibits the progression of liver fibrosis in rats via modulation of the Hedgehog signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(2):116.
- [40] YU F J, LU Z Q, CHEN B C, et al. Salvianolic acid B-induced microRNA-152 inhibits liver fibrosis by attenuating DNMT1-mediated Patched1 methylation[J]. *J Cellular Molecular Medi*, 2015, 19(11):2617-2632.
- [41] KOUHPEIKAR H, BUTLER A E, BAMIAN F, et al. Curcumin as a therapeutic agent in leukemia[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):12404-12414.
- [42] LIAN N Q, JIANG Y Y, ZHANG F, et al. Curcumin regulates cell fate and metabolism by inhibiting hedgehog signaling in hepatic stellate cells[J]. *Lab Invest*, 2015, 95(7):790-803.
- [43] YU D M, TANG Z X, LI B, et al. Resveratrol against cardiac fibrosis: Research progress in experimental animal models[J]. *Molecules*, 2021, 26(22):6860.
- [44] 周慧,阙任焯,李勇,等.白藜芦醇调控Hedgehog信号通路抑制肝星状细胞活化的研究[J].*广州中医药大学学报*, 2020, 37(3):516-522.
- [45] GUO X R, BAI X H, LI L, et al. Forskolin protects against cisplatin-induced ototoxicity by inhibiting apoptosis and ROS production[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 99:530-536.
- [46] EL-AGROUDY N N, EL-NAGA R N, EL-RAZEQ R A, et al. Forskolin, a hedgehog signalling inhibitor, attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(22):3248-3260.
- [47] DU Y, LIU J H, LIU S Y, et al. Mogroside-rich extract from *Siraitia grosvenorii* fruits protects against the depletion of ovarian reserves in aging mice by ameliorating inflammatory stress[J]. *Food Funct*, 2022, 13(1):121-130.
- [48] 熊龙辉,曹欢,王展,等.罗汉果皂苷VI调控肝组织细胞上皮-间质转化及肝纤维化进程的作用与机制研究[J].*中国细胞生物学学报*, 2022, 44(12):2241-2250.
- [49] JIN M Y, FENG H H, WANG Y, et al. Gentiopicroside ameliorates oxidative stress and lipid accumulation through nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:2940746.
- [50] 李梓萌,周瑾,高雅,等.龙胆苦苷对大鼠肝纤维化Sonic Hedgehog信号通路的影响[J].*天然产物研究与开发*, 2020, 32(6):946-952.
- [51] PANDA S S, THANGARAJU M, LOKESHWAR B L. Ursolic acid analogs as potential therapeutics for cancer[J]. *Molecules*, 2022, 27(24):8981.
- [52] 陈璐,何文华,朱萱,等.熊果酸对肝星状细胞NADPH氧化酶-Hedgehog信号通路的影响[J].*第三军医大学学报*, 2014, 36(5):427-431.
- [53] YU S S, CHEN B, HUANG C K, et al. Ursolic acid suppresses TGF- β 1-induced quiescent HSC activation and transformation by inhibiting NADPH oxidase expression and Hedgehog signaling[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4):3577-3582.
- [54] MEHMOOD T, MARYAM A, GHRAH H A, et al. Deoxyelephantopin and isodeoxyelephantopin as potential anticancer agents with effects on multiple signaling pathways[J]. *Molecules*, 2017, 22(6):1013.
- [55] GAO W, SUN J, WANG F, et al. Deoxyelephantopin suppresses hepatic stellate cells activation associated with inhibition of aerobic glycolysis via hedgehog pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(4):1222-1228.
- [56] WEI W, RASUL A, SADIQA A, et al. Curcumol: From plant roots to cancer roots[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(8):1600-1609.
- [57] YANG X, WANG Z M, KAI J, et al. Curcumol attenuates liver sinusoidal endothelial cell angiogenesis via regulating Glis-PROX1-HIF-1 α in liver fibrosis[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(3):e12762.
- [58] GAO S T, FENG Q. The beneficial effects of geniposide on glucose and lipid metabolism: A review[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2022, 16:3365-3383.
- [59] LIN X, LI J, XING Y Q. Geniposide, a sonic hedgehog signaling inhibitor, inhibits the activation of hepatic stellate cell[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72:330-338.
- [60] WU X B, YU H Y, ZHOU H C, et al. Proanthocyanidin B2 inhibits proliferation and induces apoptosis of osteosarcoma cells by suppressing the PI3K/AKT pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20):11960-11971.
- [61] FENG J, WANG C F, LIU T, et al. Procyanidin B2 inhibits the activation of hepatic stellate cells and

- angiogenesis via the Hedgehog pathway during liver fibrosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6479–6493.
- [62] VERMA A, AGGARWAL K, AGRAWAL R, et al. Molecular mechanisms regulating the pharmacological actions of icariin with special focus on PI3K–AKT and Nrf–2 signaling pathways[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(9): 9023–9032.
- [63] YE L, YU Y P, ZHAO Y P. Icariin –induced miR–875–5p attenuates epithelial–mesenchymal transition by targeting hedgehog signaling in liver fibrosis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(3): 482–491.
- [64] LIU X Q, JIANG L, LI Y Y, et al. Wogonin protects glomerular podocytes by targeting Bcl –2 –mediated autophagy and apoptosis in diabetic kidney disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1): 96–110.
- [65] 瞿旖妮, 辛晓丽, 周慧君. 汉黄芩素通过调节Hedgehog–YAP信号通路减轻肝硬化大鼠的肝纤维化[J]. *解剖学杂志*, 2024, 47(1): 35–39.
- [66] PARHIZ H, ROOHBAKHSH A, SOLTANI F, et al. Antioxidant and anti –inflammatory properties of the Citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: An updated review of their molecular mechanisms and experimental models[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(3): 323–331.
- [67] CHEN X, LI X F, CHEN Y, et al. Hesperetin derivative attenuates CCl₄–induced hepatic fibrosis and inflammation by Gli–1–dependent mechanisms[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105838.
- [68] 刘欣宇, 王艳, 陈大忠. 二氢槲皮素的药理作用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2024, 47(5): 1153–1159.
- [69] ASLAM A, SHEIKH N, SHAHZAD M, et al. Quercetin ameliorates thioacetamide –induced hepatic fibrosis and oxidative stress by antagonizing the Hedgehog signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2022, 123(8): 1356–1365.
- [70] ZHANG Y F, MA C, HE L F, et al. Tetram–ethylpyrazine protects endothelial injury and antithrom–bosis via antioxidant and antiapoptosis in HUVECs and zebrafish[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2232365.
- [71] WANG K, FENG X, CHAI L, et al. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects[J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(2): 139–157.
- [72] 白璐, 张意兰, 陈光耀. 黄连素调节Hedgehog信号通路对TGF– β 1诱导的肝星状细胞增殖和活化的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(8): 2145–2152.
- [73] 毛晓娟, 陈芝芸, 严茂祥, 等. 补肾化痰方对肝纤维化大鼠肝脏Hedgehog通路关键分子表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(10): 4557–4560.
- [74] 任真, 尹硕, 王爱娣, 等. 基于计算机辅助药物设计的慈菇消脂方调控HIF–1 α 信号通路干预HSC–T6细胞活化的作用及机制研究[J]. *药学报*, 2023, 58(10): 3049–3058.
- [75] 刘颖, 高展翔. 基于Hedgehog信号通路探讨祛湿通络法抗非酒精性脂肪性肝病肝纤维化研究[J]. *福建中医药*, 2023, 54(6): 28–32.
- [76] 黄大伟, 陆定波, 高翔, 等. 抗纤软肝颗粒调控Hedgehog通路核转录因子Gli1抑制肝星状细胞活化的研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2017, 27(1): 37–39.
- [77] 沈昕, 彭瑜, 程思思, 等. 地五养肝胶囊对肝纤维化大鼠肝脏Hedgehog通路的调节作用[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(8): 2954–2957.
- [78] 卜文超, 钟俊, 刘晓雨, 等. Hh信号通路因子Shh、Ptc1和Gli1在大黄蛰虫丸抗大鼠肝纤维化中的表达及调节作用[J]. *解剖学研究*, 2019, 41(1): 63–67.

(收稿日期: 2024–08–22 编辑: 罗英姣)

- (上接第93页) for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(6): 1445–1486.
- [16] 曹睿, 卢家兴, 陈昭. 生物制剂治疗斑块型银屑病的研究进展[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(14): 174–177.
- [17] ELSHERBENI M B, NEINAA Y M E, FAWZY M M, et al. Impact of NB–UVB phototherapy on Caveolin–1 expression in chronic plaque psoriasis[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2023, 39(3): 218–225.
- [18] 杨阳, 史冬梅. 银屑病生物制剂治疗的不良反应及应对策略[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2023, 30(4): 366–371.
- [19] 张译丹, 王和平. 细胞因子在银屑病中的作用及中医药干预[J]. *生命的化学*, 2023, 43(12): 1886–1895.
- [20] 邓彩春, 曾翠青, 黄日珍, 等. 虎符铜砭刮痧治疗尿毒症皮肤瘙痒的效果及其对C反应蛋白和白细胞介素–6水平的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2023, 43(6): 1213–1219.
- [21] 武俊超, 费景兰, 李道政, 等. 健康视域下虎符铜砭刮痧推广的SWOT分析[J]. *中华养生保健*, 2024, 42(6): 4–9.
- [22] 王羽乔琳, 秦元梅, 钟远, 等. 虎符铜砭刮痧疗法的作用机制及临床应用进展[J]. *光明中医*, 2020, 35(21): 3475–3478.
- [23] 薛凯元, 杨素清, 贾丽丹, 等. 蜈蚣败毒饮联合走罐治疗斑块型银屑病(血瘀证)的疗效评价及对免疫功能的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(10): 2440–2442.
- [24] 朱博畅, 刘坚, 张仁. 张仁教授针刺治疗难治性皮肤病经验辑要[J]. *上海针灸杂志*, 2020, 39(6): 796–800.
- [25] 李兆研, 林浩, 孙跃, 等. 背部膀胱经走罐法联合卡泊三醇外用治疗银屑病头部皮损的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2018, 16(24): 165–166.
- [26] 唐志铭, 翟晓翔, 荆梦晴. “肺主皮毛”理论在银屑病辨证论治中的应用[J]. *湖南中医杂志*, 2014, 30(12): 16–19.

(收稿日期: 2024–05–19 编辑: 李海洋)