

黄芪甲苷靶向 TGF-β/Smad 通路治疗肾间质纤维化探析

郭若惜 张玉玲 (通讯作者)

郑州西亚斯学院医学院 河南 新郑 451150

【摘要】：肾间质纤维化（RIF）乃慢性肾病发展到终末期的共同病理根基，TGF-β/Smad 通路过度激活是其关键驱动机制。黄芪甲苷（AS-IV）是黄芪的主要活性成分，具有抗纤维化潜能。本文梳理 AS-IV 对 TGF-β/Smad 通路的分子作用机制，像下调 TGF-β1 表达，抑制 Smad2/3 磷酸化与核转位，上调 Smad7，减少下游α-SMA、Col-I、FN 等靶基因合成。当前证据显示，AS-IV 在受体结合、Smad 修饰及核内转录等环节协同干预，减轻上皮转分化与 ECM 沉积。不过 AS-IV 直接结合靶点及构效关系有待明确，未来应着重其作为 TGF-β/Smad 通路天然抑制剂的分子药理学探究。

【关键词】：肾间质纤维化；TGF-β/Smad 通路、黄芪甲苷；分子作用机制；分子药理学探究

DOI:10.12417/2705-098X.26.16.021

1 引言

全球 CKD 患病率约在 10%至 15%，RIF 是其向终末期发展的关键病理，呈现肾小管萎缩、ECM 沉积和成纤维细胞活化的特征。肾功能衰退速度由 RIF 程度直接决定。TGF-β/Smad 通路作为纤维化基因转录的主要通路，TGF-β1 激活受体并使 Smad2/3 磷酸化，二者与 Smad4 形成复合物进入细胞核启动靶基因转录，而 Smad7 对该信号进行负向调控。AS-IV 是从黄芪提取的三萜皂苷，有抗炎、抗氧化活性。近年研究聚焦其抗 RIF 效应，不过系统机制有待整合。本文打算梳理 AS-IV 经此通路干预 RIF 的分子进展，为其应用提供依据。

2 TGF-β/Smad 信号通路在肾间质纤维化中的关键作用

2.1 TGF-β/Smad 通路的信号转导机制

TGF-β/Smad 是介导纤维化反应的核心通路之一。TGF-β1 与 TβRII 结合后，TβRII 磷酸化并激活 TβRI（ALK5）。活化的 TβRI 继而磷酸化 Smad2/3，p-Smad2/3 与 Smad4 形成异源三聚体复合物，转位至细胞核，与靶基因启动子 SBE 结合启动纤维化相关基因转录。Smad7 作为抑制性 Smad，通过竞争性结合 TβRI 阻止 Smad2/3 磷酸化，并招募 Smurf2 诱导受体降解，负向调控该通路。

2.2 TGF-β/Smad 通路活化驱动肾间质纤维化的病理过程

在缺血、缺氧、炎症或者高糖等损伤刺激状况下，肾小管上皮细胞、浸润巨噬细胞以及活化成纤维细胞会分泌大量 TGF-β1，该通路通过三条途径持续激活从而驱动 RIF：其一，诱导 EMT，上皮标志物（E-钙黏蛋白）减少，间质标志物（α-SMA、波形蛋白）增多，细胞获得迁移能力并大量生成 ECM；其二，加剧 ECM 沉积，成纤维细胞转变为肌成纤维细胞，Col-I、Col-III、FN 合成增加，同时 MMPs 活性受抑制、

TIMPs 上调，致使 ECM 降解受阻；其三，诱发炎症与氧化应激，活化信号促使 TNF-α、IL-6 释放并招募炎性细胞，形成“损伤-炎症-纤维化”恶性循环。表 1 把该通路关键分子在 RIF 里的功能定位进行了汇总。

表 1 TGF-β/Smad 通路关键分子及其在肾间质纤维化中的功能

分子	分类	在 RIF 中的功能
TGF-β1	配体	上游启动因子，损伤后表达上调，激活下游信号级联
TβRI/TβRII	受体	介导信号跨膜转导，受体磷酸化水平反映通路活化程度
Smad2/3	受体调控 Smad	被磷酸化后与 Smad4 形成复合物，转位入核启动转录
Smad4	共介导 Smad	与 p-Smad2/3 结合形成异源复合物，为核转位所必需
Smad7	抑制性 Smad	负反馈调控，抑制 Smad2/3 磷酸化及受体活性
α-SMA	下游靶基因产物	肌成纤维细胞标志物，反映 EMT 与纤维化程度
Col-I/FN	下游靶基因产物	ECM 主要组分，反映纤维化沉积程度

3 黄芪甲苷概述及其抗纤维化研究基础

3.1 黄芪甲苷化学结构与药理活性

黄芪甲苷（C₄₁H₆₈O₁₄，MW 784.97）属于环阿屯烷型四环三萜皂苷，苷元是环黄芪醇，C-3 位连着葡萄糖基，C-6 位连着木糖基。AS-IV 有抗氧化、抗炎、抗凋亡、免疫调节、心血管及神经保护等药理作用。在肾脏方面，它对糖尿病肾病、急

性肾损伤以及慢性肾衰竭动物模型能起到保护功效。近些年，AS-IV 抗纤维化潜力受到较多关注。

3.2 黄芪甲苷治疗肾间质纤维化前期研究依据

体内实验表明 AS-IV 能改善多种模型动物的 RIF。在 UUO 模型里，AS-IV（20mg/kg/d，灌胃 7 天）治疗组纤维化面积变小，BUN 降低，TGF- β 1、FN、Col-IV 以及 α -SMA 在 mRNA 和蛋白水平都下调，p38 MAPK 磷酸化受到抑制。另一研究指出 AS-IV 可降低 UUO 大鼠 Scr 与 BUN，减少 TGF- β 、CTGF 以及 FN 阳性表达。给 KKAY 糖尿病小鼠 40mg/kg/d 的 AS-IV 后，TGF- β 1、p-Smad2/3 以及 α -SMA 表达比模型组低，系膜基质增宽和小管空泡变性的改善。总之，AS-IV 在动物层面能缓解肾纤维化，不过其对 TGF- β /Smad 通路的具体干预环节有待系统说明。

4 黄芪甲苷通路调控机制

4.1 对配体与受体层面的调控

在纤维化环境里，AS-IV 能明显降低 TGF- β 1 表达。于 UUO 模型中，AS-IV 组 TGF- β 1 mRNA 比模型组减少约 30%，这表明其在转录层面抑制 TGF- β 1 合成。含 AS-IV 的黄芪复方会依剂量依赖性下调 UUO 小鼠肾组织 T β RI 和 T β RII 表达，由此推测 AS-IV 或许影响受体转录或者加速受体降解。然而 AS-IV 是否否与 T β RI/T β RII 直接结合，还需借助分子对接、SPR 等技术来验证。

4.2 对 Smad 分子磷酸化与复合物形成的干预

在 TGF- β 1 诱导的 HK-2 细胞纤维化模型及 KKAY 糖尿病小鼠模型中，AS-IV 可有效抑制 Smad2/3 磷酸化活化，干预后 p-Smad2/3 蛋白水平显著降低，核内积聚减少，肾小管及肾小球细胞核内磷酸化 Smad2/3 阳性染色明显减弱，表明其可在 Smad 分子活化与核转位环节阻断通路。AS-IV 干预后，通路负调控因子 Smad7 表达上调，黄芪复方（含 AS-IV）可剂量依赖性上调 UUO 小鼠肾组织中 Smad7 表达水平，进一步增强对 Smad2/3 磷酸化的抑制效应，形成通路活化的负反馈增强。

参考文献:

- [1] 许硕,胡艳,边帅,白雪媛,张巍.基于 TGF- β /Smad 信号通路探讨黄芪有效成分治疗纤维化疾病综述[J].中华中医药学刊,2025,43(01):165-170.
- [2] 苏焱,宋科.黄芪甲苷通过调控 HIF-1 α 信号通路调节 M2 巨噬细胞极化对糖尿病肾病的作用机制研究[J].中国比较医学杂志,2025,35(07):25-35.
- [3] 高月彩,王旭,刘荣格,陈瑞芳,宋涛.黄芪甲苷调控 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路改善甲亢大鼠细胞凋亡的机制[J].河北医学,2023,29(05):726-732.
- [4] WANG Xin-ru,LUAN Jing-xiang,GUO Zhao-an.Mechanism of AstragalosideIVin Treatment of Renal Tubulointerstitial Fibrosis[J].Chinese Journal of Integrative Medicine,2025,31(05):474-480.

表 2 黄芪甲苷对 TGF- β /Smad 通路关键分子的调控效果

分子靶点	调控方向	模型类型	文献来源
TGF- β 1 mRNA/蛋白	下调	UUO 小鼠、KKAY 小鼠	-3-9
T β RI/T β RII	下调	UUO 小鼠	-4
p-Smad2/3	下调	HK-2 细胞、KKAY 小鼠	-4-9
Smad7	上调	UUO 小鼠	-4
Smad4	下调	UUO 小鼠	-4

4.3 对下游纤维化靶基因表达的调控

AS-IV 抑制 TGF- β /Smad 通路，最终致使下游促纤维化靶基因转录受抑。在 UUO 模型里，给 AS-IV 药后，肾组织中 α -SMA、FN、Col-IV 的 mRNA 和蛋白水平都比模型组低；经 AS-IV 处理 TGF- β 1 刺激的 HK-2 细胞后，上述指标也降低，效果与 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 差不多。在糖尿病肾病中，AS-IV 能抑制 HIF-1 α 及其下游促纤维化分子表达，减轻肾损伤和炎症。另外，AS-IV 还可通过 cAMP/PKA 通路调节铁死亡，减轻 UUO 大鼠肾纤维化。总之，AS-IV 对 TGF- β /Smad 通路的干预涵盖受体结合、Smad 活化及核内转录等多个层面，其抗纤维化效益或许源于多靶点协同作用。

5 问题与展望

当前 AS-IV 靶向 TGF- β /Smad 通路抗 RIF 的研究仍面临若干瓶颈。直接靶蛋白未获确认，现有证据多基于表达变化间接推断，AS-IV 是否与 T β RI、Smad2/3 或 Smad7 发生物理结合及其作用位点，尚需 SPR、ITC 及分子对接等手段验证。Smad7 上调的分子基础亦不清晰，涉及转录激活抑或降解抑制，有待深入探究。此外，AS-IV 口服生物利用度偏低，肾内浓度能否达有效阈值未知，制约临床方案设计。高质量临床试验尚缺，转化进程迟缓。综上，AS-IV 作为天然多环节 TGF- β /Smad 通路调节剂潜力明确，厘清其与关键蛋白的直接互作机制，将为先导化合物优化及临床开发提供科学支撑。