

松弛素治疗肝纤维化的研究进展

郇瑜洁¹, 熊阳^{1,2*} (1.浙江中医药大学药学院, 杭州 311403; 2.浙江中医药大学中医药科学院, 杭州 310053)

摘要: 肝纤维化是肝内细胞外基质异常增生而降解减少的一种失衡性沉积的病理结果, 是多种慢性肝病向肝硬化进展的共同反应, 现在还没有药物被批准用于肝纤维化临床治疗。目前, 纤维化可逆性已被确定为抗纤维化药物的重要原则和靶点之一。松弛素治疗因其能减弱活化的肝星状细胞的纤维化特性并逆转已形成的纤维化而受到重视。本文从肝纤维化发病机制、治疗现状、松弛素的概述及其治疗机制进行综述, 为拓展松弛素疗法提供依据和指导。

关键词: 松弛素; 肝纤维化; 应用前景; 研究进展

中图分类号: R961 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)23-3171-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.23.019

引用本文: 郇瑜洁, 熊阳. 松弛素治疗肝纤维化的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(23): 3171-3175.

Research Progress of Relaxin in the Treatment of Liver Fibrosis

LI Yujie¹, XIONG Yang^{1,2*} (1.College of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311403, China; 2.Academy of Chinese Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: Liver fibrosis is a pathological result of an imbalanced deposition of abnormal growth and decreased degradation of the extracellular matrix in the liver, which is a common response to the progression of multiple chronic liver diseases to cirrhosis. To date, no drug has been approved for clinical use against liver fibrosis. At present, fibrosis reversibility has been identified as one of the most important principles and targets of antifibrotic drugs. Relaxin therapy is valued for its ability to attenuate the fibrotic properties of activated hepatic stellate cells and reverse established fibrosis. This research is reviewed from the pathogenesis of liver fibrosis, the current status of treatment, the overview of relaxin and its treatment mechanism to provide a basis and guidance for the further application of relaxin therapy.

KEYWORDS: relaxin; liver fibrosis; further application; research progress

肝纤维化是肝脏纤维性瘢痕形成的病理过程, 其持续恶化会发展成肝硬化、肝癌甚至肝衰竭等严重肝脏疾病^[1], 这一病理过程是不可逆转并威胁生命的, 每年在全球造成一百多万人死亡^[2]。肝移植是终末期肝病唯一的治疗方式^[3], 但因价格高、移植供体匮乏、器官产生排异反应等, 难以成为理想的治疗手段^[4]。肝纤维化和肝硬化作为肝病的早期阶段, 是能够逆转的^[5], 因此, 寻找有效的肝纤维化治疗药物对于防止进展为晚期肝脏相关疾病至关重要。松弛素是目前已知的最强的内源性抗纤维化药物之一, 将其应用于肝纤维化疾病的临床治疗具有非常广阔的发展前景^[6]。国外学者研究发现, 松弛素表达升高可使活化的肝星状细胞(activated hepatic stellate cells, aHSCs)失活, 可作为一种解决肝纤维化的天然调节剂^[7], 本文将重点分析近年来松弛素治疗肝纤维化的研究进展。

1 肝纤维化的发生机制

酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝病、病毒性肝炎和胆汁淤积性肝病等多种因素刺激都会导致肝组织纤维性瘢痕的形成^[8]。肝纤维化的病理表现为肝组织内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度增生与沉积, 从而使肝组织结构重塑与紊乱, 并导致肝脏生理功能异常等^[5]。目前研究认为, 抑制肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的活化, 促进 HSC 凋亡是预防和治疗肝纤维化的关键原则^[9]。肝纤维化的进展过程极为复杂, 是由众多分子、细胞及各因子相互交流、相互影响形成的一个相互作用的网络系统^[10]。本文从 HSC、ECM、信号传导 3 个方面介绍肝纤维化的发病机制, 见图 1。

1.1 HSC 的活化

HSC 激活并转化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)是肝纤维化发生发展的中心

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划(2021KY813); 国家级大学生创新创业训练计划(202110344032); 浙江省自然科学基金重点项目(LZ22H290001)

作者简介: 郇瑜洁, 女 E-mail: liyujie2468@163.com *通信作者: 熊阳, 女, 博士, 教授, 博导 E-mail: xyxn@126.com

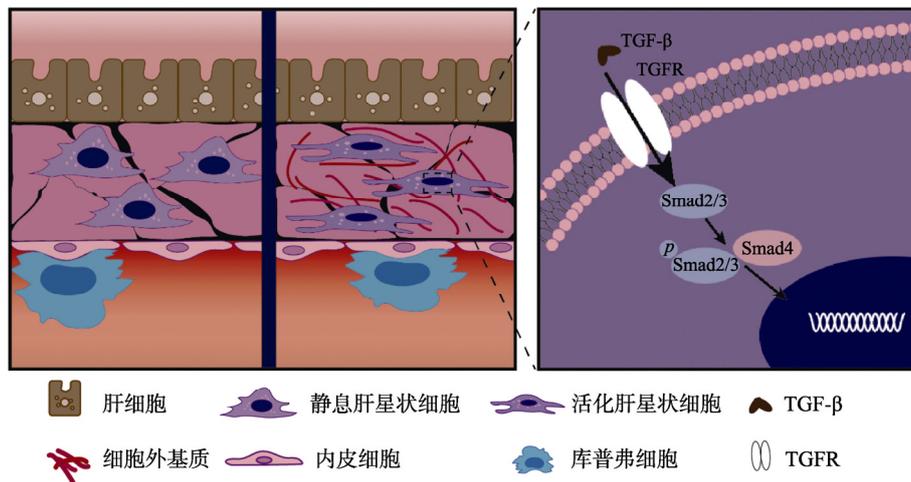


图1 肝纤维化的发病机制

Fig. 1 Pathogenesis of liver fibrosis

环节^[11]。正常状态下, HSC 处于静息状态, 主要在细胞质脂滴储存维生素 A 和甘油三酯, 其特点为增殖活性低、合成胶原能力弱^[12]。一旦肝脏遭到急性或慢性损伤因素刺激, 受损肝细胞会产生并释放氧自由基、蛋白酶、细胞因子和生长因子等, 在这些化学物质的共同影响下, 将有更多的因子从邻近的受损肝脏组织产生, 其中包括血小板衍生生长因子和转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)等^[13]。处于静息状态的 HSC 在这些化学成分的诱导下, 被激活分化并向 MFB 转化, 从而提高其胶原合成能力^[14]。因此, 有效抑制 HSC 活化是抗纤维化的关键策略。

1.2 ECM 合成与降解失衡

ECM 是由成纤维细胞、间质细胞、上皮细胞等体内各种组织和细胞合成并分泌的一类分布和聚集在细胞表面和细胞间质的大分子物质所组成的错综复杂的三维网络结构^[15], 对细胞分化、增殖和黏附产生影响。当机体处于正常生理状态时, ECM 的合成与降解保持平衡, 其主要依赖于基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)降解, 同时金属蛋白酶抑制剂(inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)降低 MMPs 分解 ECM 的活性^[16]。研究表明, 在肝纤维化过程中, TIMPs 的表达量显著上升, MMPs 的活性会因 TIMPs 的持续表达而被抑制, 这种效应使得 MMPs 和 TIMPs 之间所处的一种动态的平衡被打破, 致使 ECM 的合成与降解失衡, 最终导致肝纤维化的形成甚至肝脏结构的破坏^[17]。

1.3 TGF-β1 信号转导通路的作用

TGF-β 是一类具有旁分泌、自分泌作用的细

胞因子, 其中, 作为最强的促纤维化细胞因子之一的 TGF-β1, 几乎参与了肝纤维化过程所有的重要环节^[18]。TGF-β1 在细胞处于特定外界刺激时被活化, 激活的 TGF-β1 与 I 型和 II 型 TGF-β1 受体结合, 从而激活 TGF-β/Smad 信号通路^[19]。Smad2 和 Smad3 作为该信号通路的下游受体蛋白被激活发生磷酸化, 与 Smad4 蛋白结合共同形成 Smad 复合物进入细胞核内, 与纤维化有关的靶基因结合, 参与调控其转录与表达, 促进活化的 HSC 迁移到损伤部位分泌 ECM, 从而产生纤维瘢痕^[20-21]。

2 松弛素的概述及抗肝纤维化的作用机制

2.1 松弛素的概述

松弛素首次被 Frederick 和 Hisaw 于 1926 年发现^[22], 是一个分子质量为 6 kDa 的小分子多肽, 由 2 条分别含有 22 个氨基酸的 A 链和 35 个氨基酸的 B 链组成, 链内和链间均以二硫键连接, 化学结构与胰岛素极为相似^[23]。松弛素通过与松弛素受体家族肽-1(relaxin family peptide receptor 1, RXFP1), 一种富含多个亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体结合发挥作用, 在卵巢、子宫内膜、胎盘和胎膜组织中广泛分布^[24]。起初松弛素是作为一种自然产生、与妊娠相关的肽类激素被发现, 其在孕妇分娩前大量分泌, 使骨盆韧带松弛、产道扩大和子宫颈舒张, 因此有利于妊娠维持^[25]。此外, 松弛素还是一种全身性循环激素^[26], 可通过自分泌和旁分泌的方式产生于乳腺、心脏、脾、肺、肾脏等多个器官, 在许多疾病治疗中具有极大的潜在研究价值^[27], 见表 1^[28-31]。

2.2 松弛素治疗肝纤维化的作用机制

松弛素是目前已知的最强的内源性抗纤维化

表 1 松弛素对不同疾病的药理作用

Tab. 1 Pharmacological effects of relaxin on different diseases

疾病	生物学作用	机制	应用	文献
纤维化疾病	抗纤维化作用	下调 Smad 的活性, 抑制 TGF- β 信号通路, 刺激 HSC 分化, 促进 ECM 的合成, 调节 MMP/TIMP 的动态平衡	肺纤维化; 肝肾纤维化	[28]
心血管疾病	心血管保护作用	扩张动脉血管, 促进血管再生, 改善微循环	心绞痛; 心肌缺血	[29]
生殖系统	妊娠期生理调节	松弛骨盆韧带, 扩大产道, 舒张子宫颈	胎膜早破及早产; 妊娠期关节疼痛	[30]
癌症	抑制肿瘤生长	抑制 TGF- β 1 介导的胞外基质合成和分泌, 提高药物治疗的有效性	乳腺癌; 子宫内膜癌	[31]

药物之一^[6], 实验表明, 松弛素的信号转导涉及多条通路^[32], 其中与肝纤维化机制调节相关的主要是抑制 HSC 激活、降低 TIMPs 的表达和抑制 TGF- β 受体信号的向内传递。

2.2.1 松弛素减弱活化的 HSC 的纤维化特性 松弛素能与存在于多种组织中的 RXFP1 结合^[25], 通过抑制 HSC 的活化增殖与分化, 促进组织重塑, 达到抗纤维化的目的^[33], 见图 2。松弛素还通过降低 TIMPs 的表达, 减除对 MMPs 的抑制作用^[34]。TGF- β 作为促纤维化因子, 在纤维化进程中扮演了不可替代的角色^[35]。而松弛素抑制 TGF- β 已得到广泛认可, 有研究表明, RXFP1 一旦被激活后, 大量的一氧化氮产生, Smad2 的磷酸化受阻, 进而抑制 TGF- β 信号向内传递, 最终抑制 HSC 的活化、增殖以及向肌成纤维样细胞的分化^[36]。表明了松弛素可作为天然调节剂, 对肝纤维化疾病治疗有一定的积极作用。

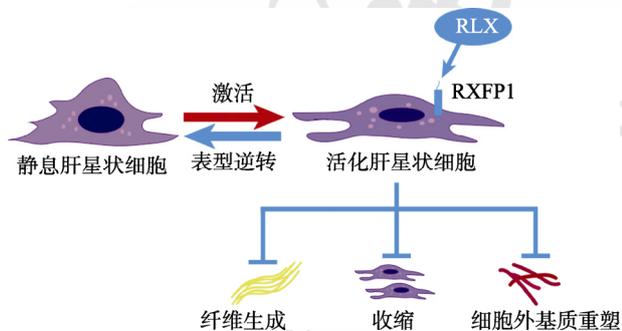


图 2 松弛素减弱活化的 HSC 的纤维化特性
Fig. 2 Relaxin attenuates the fibrotic properties of activated HSCs

2.2.2 松弛素逆转小鼠和大鼠的肝纤维化 Bennett 等^[37]将已初步建立起肝纤维化模型的小鼠用松弛素治疗, 并持续给予四氯化碳, 实验发现, 尽管存在持续的肝损伤, 但松弛素减少了已形成的肝纤维化中胶原蛋白的沉积, 并且在一定程度上能抑制 HSC 的活化, 这种纤维化现象的好转与 MMP 的表达增加, TIMP 的表达降低, 胶原降解活性增强以及 TGF- β 信号传导受损有关。陈振等^[38]

进行的体外细胞试验结果显示, 松弛素减少了 HSC 细胞 I 型胶原表达, 对细胞增殖和 TGF- β 1 mRNA 的表达有抑制作用, 且随着剂量的增加, 抑制作用越明显, 在一定浓度范围内呈剂量-效应关系。松弛素可能是治疗已确立的肝纤维化的有效方法, 在细胞培养和纤维化动物模型中均可发挥抗肝纤维化作用。

3 松弛素作为抗肝纤维化药物的应用现状

然而, 松弛素的原始形式对治疗的发展提出了挑战, 特别是生产的复杂性和非常短的半衰期, 需要持续静脉注射。因此, 为了取得更好的治疗效果, 近年来研究了几种替代方法, 如发现 RXFP1 的小分子激动剂, 腺病毒介导的松弛素传递等。这些不同的策略都在体内显示了良好的抗纤维化的效果。

3.1 RXFP1 的小分子激动剂 ML290

ML290 是人类细胞中 RXFP1 表达的激动剂, 其具有结构简单, 半衰期长, 稳定性高的特点, 是未来用于小分子松弛素模拟药物的极具开发性前景的药物^[39]。作为对人 HSC 中纤维化相关基因表达有影响的一种物质, ML290 可以作为抗纤维化基因的激活剂, 从而显示出抗肝纤维化的作用^[40]。Kaftanovskaya 等^[41]发现, ML290 处理会影响 ECM 重塑和细胞因子信号传导, 显著减少 I 型胶原蛋白, 且如多次向肝脏注射 ML290, 会在肝脏中维持持续稳定的浓度, 小鼠体内的药理学研究显示 ML290 在体内的高稳定性, RXFP1 的小分子激动剂 ML290 在肝纤维化中具有与松弛素相似的抗纤维化作用的功效。

3.2 松弛素的类似物

Hossain 等^[42]对松弛素类似物进行了合成实验, 发现所有肽都有与天然松弛素相似或更高层次的折叠, 也就是说, 松弛素类似物可能可以作为较为理想的松弛素替代物, 其结合和激活 RXFP1 的能力在细胞中也得到了表征, 为其抗纤维化提供了有力的支撑依据, 此外, 松弛素类似物或许比天然松弛素更具有优势, 因为它对 RXFP1 的选择性高于对 RXFP2 的选择性。Nair 等^[43]设计和组装了松弛素的共价二聚体, 其具有与天然单

体松弛素相似的二级结构, 同样证明了该松弛素类似物很好地结合并活化了 RXFP1, 而仅在微弱程度上激活 RXFP2 受体。

3.3 松弛素基因疗法

松弛素体内的循环半衰期非常短, 且受体在全身各个器官上均有表达, 很少一部分才能通过静脉注射给药后到达靶器官发挥药效。为了解决这一难题, 北卡罗来纳大学教堂山分校的 Leaf Huang 教授团队^[44]在研究中指出, 编码松弛素的质粒 DNA 可能是治疗肝纤维化的一种潜在策略, 将编码松弛素的质粒 DNA 以及微小 RNA-30a-5p(miR-30a-5p)封装在纳米粒中, 依赖纳米粒具有能主动富集在肝中的特性, 特异性靶向活化的 HSC, 该实验成功在纤维化小鼠的肝脏中建立起松弛素原位库, 向机体输送松弛素质粒后, 机体表达大量松弛素, 且该表达仅限于病变肝脏而不影响其他重要器官, 松弛素基因治疗可以显著降低 HSC 的活化及肝内胶原蛋白的沉积。

3.4 其他途径

Kim 等^[45]用单次腺病毒介导的松弛素传递到肝脏中, 以保证松弛素的连续供应, 3 周后发现松弛素抑制了胶原蛋白的交联并增强胶原蛋白的降解, 在肝脏中单次腺病毒介导的松弛素传递可减轻已形成的肝纤维化。

大量的实验都得到了非常可观的结果, 证明了通过其他替代途径来促进体内松弛素的合成表达也可能是肝纤维化疾病治愈的光明前景。

4 小结与讨论

纤维化的发生是由于组织在内、外各种致病因素刺激后, 通过免疫反应、炎症反应等抵御外来损伤和自我修复过度或失控而出现组织胶原纤维增生以及实质细胞减少的结果^[46]。迄今为止, 肝纤维化的治疗在医学界仍是一项艰巨的任务, 尚无药物被批准用于临床治疗肝纤维化^[47]。松弛素是目前已知的自身抗纤维化最强大的药物之一, 在内源性抗纤维化药物中也极具发展前景^[6]。松弛素可通过抑制 HSC 的活化、增殖、分化以及上皮/内皮细胞间质转化来达到抗纤维化的目的, TGF- β 1 是肝纤维化发生和发展的关键因素, 或将成为预防和治疗肝纤维化的重要目标, 而松弛素能显著降低 TGF- β 1 在肝组织的表达, 推测这可能是松弛素防治肝纤维化的重要机制^[48]。

尽管肝纤维化动物模型已经初步证明了松弛素对肝纤维化疾病治疗具有一定的积极作用。然

而松弛素作为抗肝纤维化药物, 仍有许多劣势需要关注。松弛素作为一种基于肽的药物, 不适合作为一种口服剂, 且体内半衰期短^[43], 考虑到纤维化是一种慢性病, 可能需要长期治疗, 所以需要连续静脉内递送以保持其在体内的稳定性, 一旦没有外源性松弛素送入机体, 就难以将松弛素保持在恒定的预期浓度, 达到理想的抗纤维化程度。此外, 还有研究推测松弛素对环磷酸腺苷信号的强烈激活, 可能是促进所报道的有害肿瘤发生的原因等, 会阻碍该药物长期用于治疗人类疾病^[45]。因此, 寻求新的方式使松弛素能高效运用于抗纤维化十分迫切, 促进体内松弛素的合成表达或将为纤维化疾病的治疗提供一条新的思路和途径。

REFERENCES

- [1] XIAO J, WANG F, WONG N K, et al. Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 212-221.
- [2] ASRANI S K, DEVARBHAVI H, EATON J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 151-171.
- [3] HERNAEZ R, LIU Y, KRAMER J R, et al. Model for end-stage liver disease-sodium underestimates 90-day mortality risk in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(6): 1425-1433.
- [4] 吕建林, 毛德文, 柳琳琳, 等. 中西医结合治疗慢加急性肝衰竭的临床研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(11): 1047-1050.
- [5] XU L M, LIU P, SHEN X Z, et al. Diagnosis and treatment guidelines of integrated Chinese and western medicine for treating hepatic fibrosis (2019 ed)[J]. *Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志)*, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [6] BENNETT R G, HEIMANN D G, TUMA D J. Relaxin reduces fibrosis in models of progressive and established hepatic fibrosis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009(1160): 348-349.
- [7] HU M Y, WANG Y, XU L G, et al. Relaxin gene delivery mitigates liver metastasis and synergizes with check point therapy[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2993.
- [8] LYU C, MAO D W, SHI Q L, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine and its compound on liver fibrosis[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2020, 26(4): 242-250.
- [9] CHANG H, GUO K, MENG H Y, et al. Advances in mechanistic studies on anti-liver fibrosis of active components of Chinese medicine by targeting hepatic stellate cells[J]. *Mod Chin Med(中国现代中药)*, 2017, 19(1): 148-153.
- [10] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166.
- [11] QIAO M, ZHU Y, ZHAO Y, et al. Study on mechanism of active compounds of celery seed in the treatment of liver fibrosis based on network pharmacology[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2021, 38(3): 257-265.
- [12] HIGASHI T, FRIEDMAN S L, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017(121): 27-42.
- [13] YOU H M, WANG L, BU F T, et al. Role of microRNAs in

- progress of liver fibrosis[J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2021, 37(2): 171-175.
- [14] 焦若男, 魏新, 张梦佩, 等. 肝星状细胞活化在肝纤维化中的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(2): 240-243.
- [15] QIN Y M, CHEN S H. Influence of extracellular matrix on hepatic stellate cells during liver fibrosis process[J]. *J Pract Hepatol*(实用肝脏病杂志), 2017, 20(3): 381-384.
- [16] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739.
- [17] RAESZADEH-SARMAZDEH M, DO L D, HRITZ B G. Metalloproteinases and their inhibitors: Potential for the development of new therapeutics[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1313.
- [18] LYU J, ZHANG H, WANG L. Study progress of the molecular mechanisms and therapies of liver fibrosis[J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2017, 37(18): 1873-1876, 1881.
- [19] 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*(中医药导报), 2022, 28(2): 24-29.
- [20] HOU X R, ZHAO J, ZHAO J, et al. Effect and mechanism of *Schisandra chinensis* oil combined with Zedoary Turmeric oil on liver fibrosis[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2022, 53(4): 1059-1067.
- [21] WANG L, DING T, GONG W L, et al. Effective components of traditional Chinese medicine for regulating TGF-Beta1/Smads signaling pathway in hepatic fibrosis[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2019, 44(4): 666-674.
- [22] LI R L, ZHAO Z Q. Research progress of relaxin in atrial fibrillation[J]. *Tianjin Med J*(天津医药), 2021, 49(4): 441-444.
- [23] ZHANG N, WANG P. Relaxin and vascular endothelial cells[J]. *Chin Heart J*(心脏杂志), 2020, 32(1): 78-81.
- [24] LIAO H, LIU X H, ZENG W Y. Research progress of relaxin in the physiological and pathologic pregnancy[J]. *J Int Obstet Gynecol*(国际妇产科学杂志), 2016, 43(4): 388-392, 402.
- [25] THANASUPAWAT T, GLOGOWSKA A, NIVEDITA-KRISHNAN S, et al. Emerging roles for the relaxin/RXFP₁ system in cancer therapy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019(487): 85-93.
- [26] CHEN T, LI C J, ZHAO Y, et al. Research progress on structure-activity relationship and biological function of relaxin and its related peptides[J]. *Heilongjiang J Animal Reprod*(黑龙江动物繁殖), 2020, 28(4): 40-45.
- [27] 高翔宇, 王萍, 李虹伟. 松弛素在心血管系统及糖尿病中的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(6): 651-654.
- [28] BI X J, WANG W J, DAI L, et al. Effect of relaxin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in rats[J]. *Guangdong Med J*(广东医学), 2019, 40(16): 2276-2282.
- [29] ZHANG N, WANG P. Effects of relaxin on coronary microcirculation[J]. *Adv Cardiovasc Dis*(心血管病学进展), 2019, 40(5): 704-708.
- [30] 胡承阅. 松弛素、松弛素样因子在生殖过程中的作用[J]. *国外医学: 计划生育分册*, 2002, 21(2): 85-88.
- [31] CAO W H. USP4 promotes breast cancer invasion and migration by activating Relaxin2 induced TGF- β 1/Smad2/MMP-9 signal pathway[D]. Qingdao: Qingdao University, 2017.
- [32] ZHU Y Y, ZHANG H Q, ZHOU H. The research progress of anti-fibrosis role of relaxin[J]. *Med Recapitul*(医学综述), 2014, 20(15): 2714-2716.
- [33] CÁCERES F T, GASPARI T A, SAMUEL C S, et al. Serelaxin inhibits the profibrotic TGF- β 1/IL-1 β axis by targeting TLR-4 and the NLRP3 inflammasome in cardiac myofibroblasts[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 14717-14733.
- [34] ZHU J L, ZHU Z H, HAO J C, et al. Advances in research on anti-fibrosis polypeptide drugs[J]. *Prog Pharm Sci*(药学进展), 2017, 41(3): 208-213.
- [35] QIAO M, YANG J H, ZHU Y, et al. GC-MS analysis and anti-hepatic fibrosis effect of volatile oil from celery seed by different extraction methods[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2019, 36(21): 2625-2632.
- [36] LI X F, LIAO J, XIN Z Q, et al. Relaxin attenuates silica-induced pulmonary fibrosis by regulating collagen type I and MMP-2[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(3): 537-542.
- [37] BENNETT R G, HEIMANN D G, SINGH S, et al. Relaxin decreases the severity of established hepatic fibrosis in mice[J]. *Liver Int*, 2014, 34(3): 416-426.
- [38] CHEN Z, XU J W, YAN S, et al. Effects of recombinant human relaxin-2 on hepatic stellate cell proliferation, synthesis of Collagen I, and mRNA expressions of TGF- β 1 and CTGF in vitro[J]. *J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci*(西安交通大学学报: 医学版), 2017, 38(1): 44-47, 57.
- [39] KOCAN M, SARWAR M, ANG S Y, et al. ML290 is a biased allosteric agonist at the relaxin receptor RXFP₁[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2968.
- [40] KAFTANOVSKAYA E M, NG H H, SOULA M, et al. Therapeutic effects of a small molecule agonist of the relaxin receptor ML290 in liver fibrosis[J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12435-12446.
- [41] KAFTANOVSKAYA E, NG H H, RIVAS B, et al. SAT-035 small molecule allosteric agonist of relaxin receptor ML290 demonstrates antifibrotic properties in liver fibrosis[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(Suppl 1): SAT-35.
- [42] HOSSAIN M A, ROSENGREN K J, SAMUEL C S, et al. The minimal active structure of human relaxin-2[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(43): 37555-37565.
- [43] NAIR V B, BATHGATE R A D, SEPAROVIC F, et al. Synthetic covalently linked dimeric form of H₂ relaxin retains native RXFP₁ activity and has improved *in vitro* serum stability[J]. *Biomed Res Int*, 2015(2015): 731852.
- [44] HU M Y, WANG Y, LIU Z S, et al. Hepatic macrophages act as a central hub for relaxin-mediated alleviation of liver fibrosis[J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(4): 466-477.
- [45] KIM J K, LEE J I, PAIK Y H, et al. A single adenovirus-mediated relaxin delivery attenuates established liver fibrosis in rats[J]. *J Gene Med*, 2016, 18(1/2/3): 16-26.
- [46] WANG R J, DUAN X W, HUANG M, et al. Progress of the treatment of fibrosis by autophagy with traditional Chinese medicine[J]. *World Chin Med*(世界中医药), 2021, 16(20): 3105-3110.
- [47] QIAO J B, FAN Q Q, ZHANG C L, et al. Hyperbranched lipid-based lipid nanoparticles for bidirectional regulation of collagen accumulation in liver fibrosis[J]. *J Control Release*, 2020(321): 629-640.
- [48] ZHOU Y P, TU G Q, HU J Y, et al. Effect of relaxin on experimental hepatic fibrosis and expression of TGF- β 1 in rats[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*(中西医结合肝病杂志), 2012, 22(5): 284-286.

收稿日期: 2022-03-18
(本文责编: 李艳芳)