

cAMP/PKA/CREB 信号通路调控组织器官细胞纤维化及中医药干预作用的研究进展

韦凌霞, 丁茂鹏, 王志旺*, 付晓艳, 姚楠, 庞亚蓉(甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000)

摘要: 环磷酸腺苷(cAMP)通过活化 cAMP 依赖的蛋白激酶 A(PKA), 使 cAMP 反元件结合蛋白(CREB)磷酸化, 从而调节基因转录, 广泛参与神经系统的学习记忆过程, 而近年来研究显示 cAMP/PKA/CREB 信号通路参与组织器官细胞的纤维化过程。机体损伤后在其组织器官细胞修复过程中, 细胞外基质异常增生谓之纤维化, 纤维化可使肝、肺、肾及心等脏器组织功能下降。中医药在治疗纤维化等慢性复杂疾病过程中有独特的优势, 而调节 cAMP/PKA/CREB 信号通路是其防治组织器官细胞纤维化的机制之一。

关键词: cAMP/PKA/CREB 信号通路; 纤维化; 中医药; 研究进展

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)08-1019-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.08.027

引用本文: 韦凌霞, 丁茂鹏, 王志旺, 等. cAMP/PKA/CREB 信号通路调控组织器官细胞纤维化及中医药干预作用的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8): 1019-1024.

Advances in Research on cAMP/PKA/CREB Signaling Pathway Regulating Tissue and Organ Cell Fibrosis and Intervention Effect of Traditional Chinese Medicine

WEI Lingxia, DING Maopeng, WANG Zhiwang*, FU Xiaoyan, YAO Nan, PANG Yarong(School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: Cyclic adenosine monophosphate(cAMP) phosphorylated cAMP counter-binding protein(CREB) by activating cAMP-dependent protein kinase A(PKA), thereby regulating gene transcription and is widely involved in the learning and memory processes of the nervous system. In recent years, studies have shown that the cAMP/PKA/CREB signaling pathway is involved in the fibrosis process of tissues and organs. During the repair process of tissue and organ cells after injury, the abnormal proliferation of extracellular matrix is fibrosis, and fibrosis can reduce the function of liver, lung, kidney and heart. Traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of chronic and complex diseases such as fibrosis, and regulation of cAMP/PKA/CREB signaling pathway is one of the mechanisms for its prevention and treatment of tissue and organ cell fibrosis.

KEYWORDS: cAMP/PKA/CREB signaling pathway; fibrosis; traditional Chinese medicine; research progress

纤维化是组织器官细胞外纤维组织异常增生并沉积而引起的疾病, 最终发展为组织器官硬化。在全世界范围内, 组织器官纤维化是许多疾病致残、致死的主要原因之一。cAMP/PKA/CREB 信号通路与学习记忆过程有关, 而近年来研究显示, cAMP/PKA/CREB 信号通路还参与调控肝、肺、肾以及心肌等组织器官的纤维化过程。中医从整体出发, 采用辨证论治来遣方用药; 中药利用其多成分, 通过多靶点发挥治疗作用, 在治疗组织器官纤维化过程中有明显的优势。本文就近年来 cAMP/PKA/CREB 信号通路调控组织器官细胞纤维化及中医药干预作用进行综述, 为中医药通过

cAMP/PKA/CREB 信号通路防治纤维化提供理论依据。

1 cAMP/PKA/CREB 信号通路组织器官细胞纤维化

1.1 cAMP/PKA/CREB 信号通路

cAMP/PKA/CREB 信号通路是目前研究的经典通路之一, 膜上的 G 蛋白耦联受体与胞外受体等配体结合并活化, 使三磷酸腺苷(ATP)经腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)催化生成环磷酸腺苷(cyclic AMP, cAMP), cAMP 作为第二信使激活蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA), PKA 将特异性磷酸底物——环磷酸腺苷反应元件结合蛋白

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860787); 甘肃省高等学校科研基金项目(2015A-096)

作者简介: 韦凌霞, 女, 硕士生 Tel: 18419380082 E-mail: 2258152861@qq.com *通信作者: 王志旺, 男, 副教授, 硕士 Tel: (0931)8765395 E-mail: wz0933@126.com

(cAMP-response element binding protein, CREB)丝氨酸在 133 位点(Ser133)磷酸化, 磷酸化的 CREB 与细胞核内的 cAMP 反应元件(cAMP response element, CRE)特异性结合, 调控基因的转录与蛋白的合成, 从而产生 cAMP/PKA/CREB 信号通路生物学效应^[1-2]。研究显示, cAMP/PKA/CREB 信号通路与神经可塑性及其保护作用有关, 广泛参与神经系统的再生修复、学习记忆以及意识情绪等过程, 已成为治疗包括神经退行性疾病在内的诸多中枢神经系统疾病的重要靶点。近年来研究显示, cAMP/PKA/CREB 信号通路亦参与组织器官细胞的纤维化过程。cAMP 表达水平的上调能够抑制成纤维细胞的增殖, 阻断 AngII/TGF- β 1 诱导的成纤维细胞向肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)的转变及胶原的合成, 抑制细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积^[3]; PKA 是关键的 cAMP 下游靶点, 作为丝氨酸蛋白激酶, 由 2 个催化亚基和 2 个调节亚基组成, cAMP 与调节亚基结合后, 释放 2 个具有催化活性的亚基, 活化后的 PKA 可使 CREB 的丝氨酸 133(ser133)磷酸化^[4-5]; 磷酸化的 CREB(p-CREB)能够与 Smad 复合物竞争性结合 CREB 结合蛋白(CREB binding protein, CBP), 使 p-Smad2 水平下调, Smad-DNA 结合活性减弱, 从而抑制成纤维细胞的增殖和胶原合成^[6]。同时, 亦有研究显示, cAMP/PKA/CREB 信号通路通过腺苷、转化生长因子 β (TGF- β)等靶点而发挥促纤维化作用^[7], 见图 1。

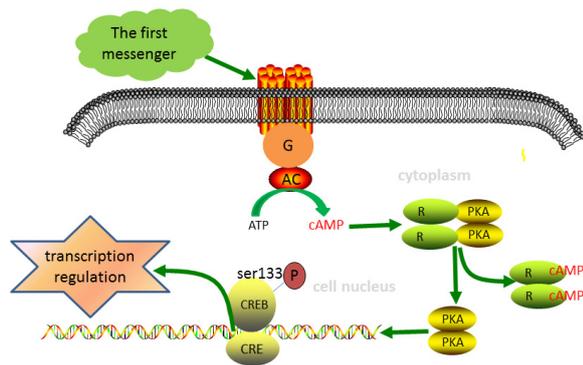


图 1 cAMP/PKA/CREB 信号通路
Fig. 1 cAMP/PKA/CREB signaling pathway

1.2 组织器官细胞纤维化

在外界刺激、甚至损伤的情况下, 结缔组织再生是组织器官细胞修复而维护其完整性的基本

模式, 但再生过度或降解不足导致结缔组织沉积即可引起纤维化, 纤维组织堆积导致组织器官细胞的生理功能下降, 这种异常修复持续进行最终引起组织器官硬化。故肝脏病理学专家 Hans Popper 说: “谁能阻止或延缓肝纤维的发生, 谁就将治愈大多数慢性肝病”。MFB 具有细胞增殖及合成 ECM 的功能, MFB 的出现并持续存在是导致组织器官由自限性修复向纤维化修复方向转变的重要原因, 是器官纤维化发展过程中最重要的效应细胞, 而大量表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)是 MFB 活化的重要标志之一^[8]。研究显示, 在损伤刺激应答反应过程中, 组织中静息状态的成纤维细胞转化为 MFB, 上皮细胞间充质转化和内皮细胞间充质转化为 MFB, 或者循环纤维细胞、骨髓祖细胞分化为 MFB, 上述 MFB 的转化与活化受一系列纤维化因子的调控, 这些活性因子通过自分泌和旁分泌途径干预各种来源的 MFB 前体细胞, 最终产生大量的胶原蛋白而引起组织器官细胞纤维化^[9]。

2 cAMP/PKA/CREB 信号通路调控肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF)及中医药的干预作用

2.1 cAMP/PKA/CREB 信号通路对 HF 的调控作用

HF 是肝组织在炎症等致病因素的刺激下, 胶原蛋白等 ECM 的增生与降解失去平衡, 引起肝脏内纤维组织异常沉积的病理过程^[10]。肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC)活化、MFB 持续存在是 HF 发病机制的关键, 抑制 HSC 活化在防治 HF 中具有重要意义。肝细胞的损伤、调亡与 HSC 的异常激活并合成、分泌大量 ECM 是在多种信号通路及活性因子的共同作用下进行的^[11]。近年来研究发现, cAMP/PKA/CREB 信号通路与 HF 有密切的关系^[12]。HSC 中 cAMP 的水平升高不仅可抑制 HSC 的活化, 而且可使已活化的 HSC 转为静止状态^[10]。此外, 静止的 HSC 核蛋白提取物中含有 CREB-Ser133, 而活化的 HSC 中通过激活 PKA 能促进 CREB 的 Ser-133 位磷酸化, 同时激活 PKA 与 CREB 能够抑制 HSC 的增殖^[13]。李睿等^[14]发现 cAMP 抗 HF 的作用与抑制 TGF- β 1 的表达有关。另一方面, cAMP/PKA/CREB 信号通路通过腺苷促进 HF。HSC 上的腺苷 A_{2A} 受体在 HF 的发病机制中扮演着重要的角色, 在乙醇等诱导下释放的大量腺苷激活 HSC 腺苷 A_{2A} 受体, 通过

cAMP/PKA/CREB 信号通路而促进 HSC 活化及胶原(包括 I 型胶原和 III 型胶原)的合成^[15]。研究显示^[16], 咖啡因抗 HF 的机制与腺苷 A_{2A} 受体及 cAMP/PKA/CREB 信号通路有关。因此, cAMP/PKA/CREB 信号通路的异常激活与 HF 的关系是近年来研究的热点。

2.2 中医药调控 cAMP/PKA/CREB 信号通路对 HF 的影响

中医学无 HF 这一病名, 但根据中医典籍记载与临床表现, HF 过程大致是在“胁痛”“黄疸”等病(肝炎)之后, “积聚”“癥瘕”等“积证”(肝硬化)形成之前的病情相对稳定的漫长过程。HF 中医病机不外乎本虚标实, 具体治法有解毒化湿、益气养阴、消积散结及化痰通络等^[17], 而 cAMP/PKA/CREB 信号通路参与 HF 过程。中药复方及其中的某些有效成分可以通过调节该信号通路中相关信号因子发挥抗 HF 的作用。如益气逐瘀解毒颗粒可下调 Girdin 基因表达, 使 PKA、pCREB 表达升高, 进一步下调 TGF- β -smad 信号通路来治疗 HF^[18]。健脾软肝方在治疗由四氯化碳复制的大鼠 HF 模型时, 可通过下调 PDGF 和磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)的表达, 提高 cAMP 的活性^[19]。采用重组大鼠血小板衍生因子-BB(recombinant rat PDGF-BB, rr PDGF-BB)刺激 HSC-T6(永生化大鼠肝星状细胞株)来研究 HSC 活化与 HF 的关系, 发现 HSC 增殖过程中胞内 cAMP 水平下降、PKA 活性也明显降低, 芍药苷在抑制 HSC-T6 增殖的过程中可提高 cAMP、PKA 的水平^[20]。在黄芪甲苷抗 HF 研究过程中, 体内、体外实验提示黄芪甲苷保护肝细胞、抗 HF 的作用与升高细胞内 cAMP 水平有关^[21]。在龙血竭总黄酮抗猪血清诱导大鼠免疫性 HF 过程中, 发现肝组织中 cAMP 的含量明显升高, 推测这与抑制 TGF- β 1 的表达有关^[4]。

3 cAMP/PKA/CREB 信号通路调控肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)及中医药的干预作用

3.1 cAMP/PKA/CREB 信号通路对 PF 的调控作用

PF 是一种慢性、进行性及纤维性的间质性肺炎, 是以成纤维细胞增殖及 ECM 沉积并伴炎症损伤、组织结构破坏为特征的肺脏疾病的终末期改变。PF 由于发病机制不明, 目前临床上缺乏疗效显著的治疗药物, 防治 PF 的新方法和新药物成为国内外肺科学界关注的热点^[22]。cAMP 是反映交感神经功能的一个指标, PF 患者多有低氧血症,

这便会刺激颈动脉体的外周化学感受器, 兴奋迷走神经, 使呼吸加深加快, 而迷走神经兴奋释放的乙酰胆碱作用于 M 胆碱受体后, 可使 AC 抑制, 加之缺氧时, ATP 生成减少, 因此 cAMP 水平下降。采用放射免疫分析法检测特发性肺纤维化(IPF)患者血浆 cAMP、cGMP 时亦证实上述理论, 发现 IPF 患者血浆中的 cAMP 含量明显低于健康组, 而采用糖皮质激素治疗的有效组 PF 患者血浆中的 cAMP 高于无效组^[23]。二丁基-cAMP 对矽 PF 有一定的治疗作用, 而降低二氧化硅和 AngII 诱导的 MFB 的活化、减少 ECM 的表达是其作用机制之一^[5]。在探讨 N-乙酰基-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸(Ac-SDKP)抗矽 PF 作用的研究中, 发现矽肺大鼠模型 cAMP、PKA 及 pCREB 的表达明显下降, 而 Ac-SDKP 在抗矽 PF 的过程中能促进上述指标的表达; 同时研究发现, Ac-SDKP 通过激活 cAMP/PKA/pCREB 信号通路来抑制血管紧张素 II(Ang II)、pSmad2/3 诱导的大鼠肺成纤维细胞向 MFB 的转化, 对矽 PF 发挥保护作用^[4]。潘金兵等^[24]采用气管内滴入平阳霉素制备大鼠 PF 模型, 发现氨茶碱能缓解大鼠的肺泡炎、PF 及蜂窝肺等肺组织病理变化, 上述作用与氨茶碱提高肺组织 cAMP 水平有关。Clark 等^[25]通过动物实验证实, 提高细胞内 cAMP 水平能够抑制成纤维细胞的增殖和胶原的合成, 这就意味着所有能够升高细胞内 cAMP 水平的治疗措施对于 PF 的治疗都是有益的。

3.2 中医药调控 cAMP/PKA/CREB 信号通路对 PF 的影响

PF 属于复杂难治性疾病, 通过中医药干预可改善肺功能, 延缓病情发展, 提高患者的生存质量。现代医家在 PF 证型分类与预防治疗方面颇有建树, 在临床试验与实验研究的基础上认为 PF 的基本病机为络虚络瘀, 血瘀痰毒互结^[26]。在抗 PF 的研究中, 发现赤芍抑制 PF、改善肺功能的作用与下调 cAMP-PKA 信号、改善 G 蛋白偶联受体信号转导的过度脱敏、降低炎症因子水平有关^[27]。目前在中医药抗 PF 的研究中, 从调控 cAMP/PKA/CREB 信号通路的探讨有待加强。

4 cAMP/PKA/CREB 信号通路调控肾纤维化(renal fibrosis, RF)及中医药的干预作用

4.1 cAMP/PKA/CREB 信号通路对 RF 的调控作用

在创伤、炎症、血循环障碍以及免疫反应等

多种致病因素的刺激下,炎症细胞浸润肾组织而激活 MFB,大量 ECM 沉积引起肾小球硬化、肾小管间质纤维化和毛细血管丢失,这一病理过程即为 RF,RF 是各种慢性肾脏病进展至终末期的共同通路^[28]。Eto 等^[29]在研究肾上腺髓质在 RF 调控中的作用时,发现大鼠通过肾上腺髓质受体明显抑制 ECM 的增殖,而该抑制作用是由细胞内 cAMP 增加的结果。Hao 等^[30]通过构建多种 RF 模型来探讨 cAMP 信号在 RF 中的作用,结果发现在多种 RF 模型中 cAMP 的水平明显降低,其中对由单侧输尿管梗阻所致的 RF 小鼠采用静脉注射 cAMP 进行治疗,组织学检查显示 cAMP 注射液可以改善单侧输尿管梗阻引起的肾小管萎缩、间质纤维化。有研究表明,单侧输尿管梗阻后导致的纤维性肾病中,SnoN(严格调控 TGF- β 1 信号活性的拮抗剂)蛋白表达下降,而肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)则可通过诱导肾小管上皮细胞特异性表达 SnoN 而拮抗 TGF- β 1 的致纤维化作用,其机制之一是 HGF 可快速激活 Erk-1/2 信号途径上、下游的信号分子,引起核内 CREB 的活化^[31]。但也有研究^[32]显示,PKA 信号通路与 TGF- β 诱导的肾小球硬化密切相关,抑制 PKA/CREB 信号通路能直接阻断 TGF- β 1 诱导的肾小球硬化,进而抑制 RF。可见 cAMP/PAK/CREB 信号通路与 RF 之间的关系比较复杂,尚需进一步深入研究。

4.2 中医药调控 cAMP/PAK/CREB 信号通路对 RF 的影响

中医学中没有 RF 这一术语,RF 所表现出的临床症候与中医学中的水肿、癃闭及腰痛等病症有关^[33],其基本病机是本虚(脾肾两虚)标实(湿热、风邪、瘀血),因此,治疗 RF 常以益肾健脾,清毒祛瘀为基本治则^[34],中药复方、单味及有效组分在防治 RF 的过程中已经取得一些成果。如邹荣等^[35]采用肾切除术来建立大鼠 RF 模型,实验过程中大鼠尿蛋白、血尿素氮和血肌酐明显升高,出现明显的肾小球硬化、肾间质纤维化病理变化,肾衰合剂在缓解上述变化的同时可降低 PKA 和 pCREB 表达水平。采用人参多糖治疗糖尿病肾病 RF 的过程中,肾脏病理学表现得到明显改善,同时模型小鼠肾皮质中 cAMP、PKA 及 pCREB 的表达均受到抑制,推测人参多糖的上述治疗作用与抑制 cAMP/PAK/CREB 信号通路有关^[36]。

5 cAMP/PAK/CREB 信号通路调控心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)及中医药的干预作用

5.1 cAMP/PAK/CREB 信号通路对 MF 的调控作用

MF 又称心肌钙化,是由中、重度的冠状动脉粥样硬化性狭窄引起 MF 持续性和(或)反复加重的心肌缺血缺氧所致,可引起心力衰竭、心律失常及心源性猝死等严重后果,预防和逆转 MF 是临床治疗这类疾病的关键。有研究表明,cAMP/PAK/CREB 信号通路参与了心 MFB 的活化及 ECM 的合成^[37]。刘波^[38]通过给心肌梗死小鼠腹腔注射环磷酸腺苷葡胺(meglumine adenosine phosphate, MAC)后,发现小鼠心肌梗死后胶原纤维及结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达降低,同时 cAMP 表达增加;同时体外细胞实验也表明,给予 MAC 的小鼠心 MFB 内 CTGF 的表达下降,而 cAMP、PKA 的表达增加,提示升高的 cAMP、PKA 可抑制 MF 及 CTGF 的异常升高。在探讨贝前列素对心 MFB 增殖的影响时发现,贝前列素能够抑制 Ang II 诱导的心 MFB 增殖,其作用机制为贝前列素能使细胞核内的 ser133 位磷酸化的 CREB 含量增多,进而抑制 TGF β -Smad 信号通路,抑制心 MFB 的增殖^[39]。可见 cAMP、PKA 及 CREB 信号分子的激活对抑制 MF 发挥着直接或间接的作用。

5.2 中医药调控 cAMP/PAK/CREB 信号通路对 MF 的影响

MF 根据其在临床上的表现多将其归属于中医学胸痹、心悸及喘证等范畴,其主要病机为气虚血瘀,益气温阳、活血化瘀祛瘀为其基础治法^[40]。目前研究发现中药复方及其单味药可从不同的信号通路抑制 MF^[41]。有研究表明,丹参片能够明显抑制急性心肌梗死大鼠左室增大、梗死心肌的炎症反应和心肌胶原纤维的沉积,丹参片有效组分(丹参酮 IIA)能够显著抑制离体培养的心脏成纤维细胞的增殖与分化,在实验过程中发现丹参酮 IIA 能够激活 GREB,增加 PKA 的表达以及促进 CREB 的磷酸化,推测上述治疗作用的机制之一是激活 GREB/PAK/CREB 信号通路,进而抑制胶原蛋白的沉积,防止梗死后损伤心肌的僵硬、弹性蛋白的沉积,心脏弹性收缩力增加而有效地阻止了梗死后的心功能障碍^[42]。

6 讨论与展望

纤维化是机体多种组织器官细胞在修复损伤

过程中的失衡、过度修复导致纤维组织沉积并进一步影响其生理功能。中医药在治疗纤维化性相关疾病方面具有明显的优势,如黄芪、姜黄、黄芩中的黄芪多糖、黄芪甲苷、姜黄素及黄芩苷等有效成分可通过不同信号通路发挥抗纤维化的作用^[43-44]。近年来研究发现,cAMP/PKA/CREB 信号通路不仅参与学习记忆过程,同时参与了纤维化过程,而调控该信号通路也是中医药抗纤维化的机制之一。cAMP、PKA 和 CREB 及其信号通路的激活直接或间接参与 MFB 的活化及 ECM 的表达,中药通过其多种成分直接或间接作用于 cAMP/PKA/CREB 信号通路的不同环节,干预细胞外纤维组织的异常高表达,缓解组织器官细胞的纤维化过程。由于 cAMP/PKA/CREB 信号通路与组织器官细胞纤维化之间的关系以及中医药通过该信号通路调控纤维化的研究多有不足,目前实验发现咖啡因、人参多糖通过该条通路发挥抗 HF、RF 的作用,而通过该条通路对纤维化发挥治疗作用的中药及其制剂的开发利用还未见报道,后续也应加强这方面的研究。本文仅从肝脏、肺脏、肾脏及心肌纤维化与 cAMP/PKA/CREB 信号通路进行了综述。cAMP/PKA/CREB 信号通路的激活可促进肝脏、肾脏的纤维化,部分原因与纤维化本身的复杂性以及中医药通过该信号通路调控纤维化的研究不足有关。此外,中医无纤维化的记载,这也限制了对组织器官纤维化的诊断与治疗,在“有诸内必形于外”的指导思想下应尽早形成纤维化的中医药诊疗体系,为组织器官纤维化的中医药治疗奠定基础,同时为从 cAMP/PKA/CREB 信号通路探索中医药防治纤维化提供前提条件。

REFERENCES

[1] CHO Y S, LEE Y N, CHO-CHUNG Y S. Biochemical characterization of extracellular cAMP-dependent protein kinase as a tumor marker [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(3): 679-684.

[2] SHARMA N, LOPEZ D I, NYBORG J K. DNA binding and phosphorylation induce conformational alterations in the kinase-inducible domain of CREB. Implications for the mechanism of transcription function [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(27): 19872-19883.

[3] PENKE L R K, HUANG S K, WHITE E S, et al. Prostaglandin E2 inhibits α -smooth muscle actin transcription during myofibroblast differentiation via distinct mechanisms of modulation of serum response factor and myocardin-related transcription factor-A [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(24): 17151-17162.

[4] 刘燕. Ac-SDKP 活化 cAMP 信号抑制矽肺纤维化的作用及机制[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.

[5] LIU Y, XU H, GENG Y C. Dibutyl-*c*-AMP attenuates pulmonary fibrosis by blocking myofibroblast differentiation via PKA/CREB/CBP signaling in rats with silicosis[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 38.

[6] WENNERBERG K, DER C J. Rho-family GTPases: it's not only Rac and Rho (and I like it)[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(8): 1301-1312.

[7] YAMAGUCHI M, SAITO S Y, NISHIYAMA R, et al. Caffeine suppresses the activation of hepatic stellate cells cAMP-independently by antagonizing adenosine receptors [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(5): 658-664.

[8] 杜世璞. Ac-SDKP 对 PKA 和 ROCK 信号交互作用的调节抑制矽肺纤维化的作用及其机制[D]. 唐山: 华北理工大学, 2015.

[9] YU T S, GUAN D W, MA Y, et al. Advanced study on myofibroblasts in fibrotic diseases [J]. *Chin J Histochem Cytochem*(中国组织化学与细胞化学杂志), 2013, 22(2): 167-171.

[10] IKEDA N, MURATA S, MARUYAMA T, et al. Platelet-derived adenosine 5'-triphosphate suppresses activation of human hepatic stellate cell: *In vitro* study [J]. *Hepato Res*, 2012, 42(1): 91-102.

[11] XIE J, XIE X F, DAI L P, et al. Effect of Gansu granule on liver function and liver damage for perchlormethane-induced hepatic fibrosis of rats [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(8): 117-123.

[12] ZHAO G, WAKABAYASHI R, SHIMODA S, et al. Impaired activities of cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein, protein kinase A and calcium-independent phospholipase A2 are involved in deteriorated regeneration of cirrhotic liver after partial hepatectomy in rats [J]. *Hepato Res*, 2011, 41(11): 1110-1119.

[13] 谭焱, 吕志平, 张绪富. 中医药对 CREB 及其信号通路在肝纤维化中调控作用的研究现状[J]. *中华中医药杂志*, 2005, 20(9): 554-556.

[14] LI R, JIANG Y F, TONG L, et al. Effects of Sanguis Draconis flavones on expression of TGF- β_1 in liver of rats with immune liver fibrosis [J]. *Acta Univ Med Anhui*(安徽医科大学学报), 2019, 54(4): 549-553.

[15] CHIANG D J, ROYCHOWDHURY S, BUSH K, et al. Adenosine 2A receptor antagonist prevented and reversed liver fibrosis in a mouse model of ethanol-exacerbated liver fibrosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69114. Doi:10.1371/journal.pone.0069114.

[16] WANG Q, DAI X F, YANG W Z, et al. Caffeine protects against alcohol-induced liver fibrosis by dampening the cAMP/PKA/CREB pathway in rat hepatic stellate cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 340-352.

[17] 胡军勇, 陈金亮. 肝纤维化的中医病机和治法探讨[J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(6): 1492-1493.

[18] 韩朋丽. 益气逐瘀解毒颗粒调节 Girdin 表达治疗大鼠肝纤维化的作用机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.

[19] 罗大有. 健脾软肝方抗肝纤维化机理的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.

[20] 孙妮弋. 芍药苷抗肝纤维化作用及其主要成分芍药苷抑制肝星状细胞增殖的分子机制[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2008.

[21] 刘浩. 前列腺素 E₂ 受体信号转导在大鼠免疫性肝纤维化和肝星状细胞胶原合成中的作用及黄芪甲苷对其影响[D].

安徽: 安徽医科大学, 2008.

- [22] CHEN W, HUANG W H, SH Z R, et al. Research progress of epithelial-mesenchymal transition in pulmonary fibrosis [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2019, 36(9): 1155-1160.
- [23] WANG X M, CHEN X K. Study of correlation between idiopathic pulmonary fibrosis and cyclic nucleotides [J]. *J Clin Pulm Med*(临床肺科杂志), 2007(9): 937-938.
- [24] PAN J B, HOU Y H, QI J X, etc. Intervention of amphylline on pingyangmycin induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *J Zhengzhou Univ(Med Sci)*(郑州大学学报 医学版), 2007(1): 144-146.
- [25] LIU X Q, OSTROM R S, INSEL P A. cAMP-elevating agents and adenylyl cyclase overexpression promote an antifibrotic phenotype in pulmonary fibroblasts [J]. *Am J Physiol*, 2004, 286(5): C1089-C1099.
- [26] 刘晓, 龚婕宁. 肺纤维化中医认识及中西医治疗概况[J]. *山东中医杂志*, 2018, 37(8): 699-702.
- [27] XIN L L, JIANG M, ZHANG G, et al. Efficacy and safety of Danhong injection for idiopathic pulmonary fibrosis: Meta-analysis [J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2016, 41(20): 3859-3865.
- [28] SUN G X, DING R, LI M, et al. Ghrelin attenuates renal fibrosis and inflammation of obstructive nephropathy [J]. *J Urol*, 2015, 193(6): 2107-2115.
- [29] ETO Y, SHIMOSAWA T, NITTA K, et al. Interaction between adrenomedullin and angiotensin II in DNA synthesis and extracellular matrix accumulation in cultured rat kidney interstitial cells [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2002, 6(1): 7-12.
- [30] DING H, BAI F, CAO H D, et al. PDE/cAMP/Epac/C/EBP- β signaling cascade regulates mitochondria biogenesis of tubular epithelial cells in renal fibrosis [J]. *Antioxidant Redox Signal*, 2017. Doi: 10.1089/ars.2017.7041.
- [31] 谭若芸. 调控 Smad 核转录共抑制因子(SnoN)的分子机制与肾纤维化关系的研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2007.
- [32] ZHANG L Z, DUAN C J, BINKLEY C, et al. A transforming growth factor beta-induced Smad3/Smad4 complex directly activates protein kinase A [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(5): 2169-2180.
- [33] 张秋林. 尿毒清胶囊抗肾纤维化作用及其机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [34] 余柯娜, 麻志恒, 陈建, 等. 浅谈中医药从炎症角度治疗肾纤维化的研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(10): 938-940.
- [35] ZOU R, XIAO F X, XIONG F, et al. Experimental observation on Shen Shuai mixture inhibiting renal fibrosis by PKA signal channel [J]. *Western J Tradit Chin Med*(西部中医药), 2015, 28(6): 4-7.
- [36] HUANG Q, ZHANG S P, SHI Z L. Role of ginseng polysaccharides in renal fibrosis via cAMP/PKA/CREB signaling pathway in diabetic nephropathy [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2018, 34(5): 695-701.
- [37] MILLER C L, CAI Y J, OIKAWA M, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 1A: A key regulator of cardiac fibroblast activation and extracellular matrix remodeling in the heart [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(6): 1023-1039.
- [38] 刘波. 激活 cAMP 信号通路抑制 CTGF 表达对小鼠心肌梗死后心肌纤维化调控的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [39] 陈云. 前列环素类似物贝前列素对心肌纤维细胞增殖的影响及机制研究[D]. 南通: 南通大学, 2014.
- [40] WANG Y, ZHOU Y Z, HANG Y, et al. Mechanism of signal transduction and traditional Chinese medicine treatment of myocardial fibrosis [J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovascular Dis*(中西医结合心脑血管病杂志), 2018, 16(4): 421-424.
- [41] 曾宇, 张三印. 中医药对心肌纤维化的研究进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2015, 36(1): 68-70.
- [42] 毛帅. 丹葵片对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征心室重构的影响及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [43] 李嫚华, 许威, 向晓辉, 等. Hedgehog-Gli 信号通路在组织器官纤维化中作用的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017, 33(10): 1119-1121, 1125.
- [44] CHANG H, GUO K, MENG H Y. Review of scientific theoretical foundation for theory of treating different diseases with same method in treatment of multi-organs fibrosis [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2017, 35(4): 849-851.

收稿日期: 2019-05-31

(本文责编: 李艳芳)