

引用:苏志威,薛娟,孙俊,朱锐,范恒,计春燕.蒲黄多糖调控YAP/TAZ通路对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化的影响[J].中医导报,2025,31(4):48-52.

蒲黄多糖调控YAP/TAZ通路对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化的影响*

苏志威¹,薛娟²,孙俊²,朱锐³,范恒³,计春燕²

(1.湖北中医药大学,湖北 武汉 430065;

2.湖北中医药大学附属新华医院/湖北省中西医结合医院,湖北 武汉 430015;

3.华中科技大学附属协和医院,湖北 武汉 430022)

[摘要] 目的:探索蒲黄多糖对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化的影响。方法:将40只小鼠随机分为4组,即对照组、模型组、蒲黄多糖组、维替泊芬组。通过四氯化碳诱导小鼠建立肝纤维化模型,蒲黄多糖组小鼠每天灌胃50 mg/kg蒲黄多糖;对照组、模型组的小鼠灌胃生理盐水;维替泊芬组小鼠每天尾静脉注射5 mg/kg维替泊芬,均持续4周。通过苏木素-伊红染色法分析各组小鼠肝脏病理形态变化;通过马松染色分析各组小鼠肝脏纤维化情况;通过酶联免疫吸附测定法分析各组小鼠血清中肝功能与炎症因子相关指标的水平;通过蛋白免疫印迹分析Yes相关蛋白通路蛋白的表达。结果:模型组小鼠肝脏组织出现严重病理损伤,而蒲黄多糖组与维替泊芬组小鼠的肝脏组织损伤改善。与模型组比较,蒲黄多糖组与维替泊芬组小鼠的肝脏组织纤维化面积降低($P<0.05$)。与模型组相比,蒲黄多糖组与维替泊芬组小鼠肝功能指标改善,炎症因子水平降低($P<0.05$);与模型组比较,蒲黄多糖组与维替泊芬组小鼠肝脏中YAP、TAZ、CTGF的表达均受到抑制($P<0.05$)。结论:蒲黄多糖可改善四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化,该作用与蒲黄多糖调控Yes相关蛋白通路有关。

[关键词] 蒲黄多糖;Yes相关蛋白;肝纤维化;四氯化碳;小鼠;维替泊芬;炎症

[中图分类号] R285.5;R575.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)04-0048-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.04.008

Effects of Pollen Typhae Polysaccharide on Carbon Tetrachloride Induced Liver Fibrosis in Mice by Regulating YAP/TAZ Pathway

SU Zhiwei¹, XUE Juan², SUN Jun², ZHU Rui³, FAN Heng³, JI Chunyan²

(1. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei 430065, China; 2.Xinhua Hospital

Affiliated to Hubei University of Traditional Chinese Medicine/Hubei Integrated Traditional Chinese and

Western Medicine Hospital, Wuhan Hubei 430015, China; 3.Huazhong University of Science and Technology

Affiliated Union Hospital, Wuhan Hubei 430022, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of Pollen typhae polysaccharide on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. Methods: Totally 40 mice were randomly divided into 4 groups, including control group, model group, Pollen typhae polysaccharide group and verteporfin group. Carbon tetrachloride was used to induce liver fibrosis in mice. The mice were gavaged with Pollen typhae polysaccharide (50 mg/kg) per day in the Pollen typhae polysaccharide group. Mice were given normal saline by gavage in the control group and model group. Mice were given verteporfin (5 mg/kg) via tail vein every day in verteporfin group. Each group received continuous intervention for 4 weeks. Hematoxylin-eosin staining was used to analyze the pathological changes of the liver. Masson staining was used to analyze liver fibrosis in each group. The levels of liver function and inflammatory factors in serum of mice in each group were analyzed by enzyme-linked

*基金项目:湖北省卫生健康委2021—2022年度卫生健康科研立项项目(WJ2021F120);2023年湖北省中西医结合医院“杏林人才工程”院级科研重点项目(H2023Z005)

通信作者:计春燕,女,主任医师,研究方向为中西医结合治疗消化系统疾病

immunosorbent assay. The expression of Yes-associated protein pathway proteins was analyzed by Western blotting. Results: The liver tissue of the model group showed severe pathological damage, while the liver tissue damage of the Pollen typhae polysaccharide group and verteporfin group was improved. Compared with the model group, the area of liver fibrosis was decreased in the Pollen typhae polysaccharide group and verteporfin group ($P<0.05$). Compared with the model group, the liver function indexes were improved in Pollen typhae polysaccharide group and verteporfin group, and the levels of inflammatory factors were decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the expression of YAP, TAZ and CTGF in the liver was inhibited in Typha polysaccharide group and verteporfin group ($P<0.05$). Conclusion: Pollen typhae polysaccharide can improve carbon tetrachloride induced liver fibrosis in mice, and this process is related to the regulation of Yes-associated protein pathway by Pollen typhae polysaccharide.

[Keywords] Pollen typhae polysaccharide; Yes-associated protein; liver fibrosis; carbon tetrachloride; mice; verteporfin; inflammation

肝纤维化是一种慢性肝损伤,其特征是细胞外基质蛋白过度沉积。肝纤维化的发病机制可能与病毒感染、自身免疫反应和代谢紊乱有关^[1-2]。持续慢性肝损伤可发展为肝纤维化,甚至肝硬化、肝细胞癌。目前仍然缺乏治疗肝纤维化的有效药物^[3-4]。大量研究表明, Yes相关蛋白1/PDZ结合域的转录共刺激因子(Yes-associated protein/Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, YAP1/TAZ)通路能够影响肝纤维化的过程^[5]。因此, YAP1/TAZ通路可能是治疗肝纤维化的潜在靶点。蒲黄是一种中药材,蒲黄多糖(Pollen typhae polysaccharide, PTP)是蒲黄中的一种重要化学成分,具有多种药理作用,包含止血化瘀、心脏保护、抗氧化等^[6-8]。近期研究表明,蒲黄具有肝脏保护作用^[9],然而其主要成分蒲黄多糖对于肝纤维化是否具有改善作用尚未明确。因此,本研究通过在动物模型体内探索蒲黄多糖对肝纤维化的影响,以期对肝纤维化的治疗提供新思路。

1 材料和方法

1.1 实验动物 40只6~8周龄的无特定病原体级C57BL/6J小鼠,体质量18~20 g,购自武汉乐沃思生物科技有限公司。动物生产许可证号:SYXK(鄂)2024-0147;动物合格证号:鄂医动字24-052号。将动物饲养在23~25℃,50%~60%湿度,具有12 h暗/光循环的空调房中。所有动物在研究期间可以自由获得食物和水。本研究经湖北中医药大学动物保护委员会批准,遵循该委员会通过的实验动物护理和使用指导原则(伦理审查批号:TJ-A20161012)。

1.2 药物与试剂 蒲黄多糖(批号:B016422117,纯度 $\geq 90\%$)购自四川维克奇生物公司;戊巴比妥钠(批号:57-33-0)购自美国Sigma公司;四氯化碳(批号:56-23-5)购自上海麦克林生化科技有限公司;动物组织蛋白裂解试剂(批号:GS125-FGK726)购自北京百奥莱博科技有限公司;苏木素-伊红染色液(批号:E489517)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;YAP(批号:EP026244HU)、TAZ(批号:PA050215)及甘油醛-3-磷酸脱氢酶(Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(批号:MA000071M0m)购自武汉华美生物工程有限公司;哺乳动物STE20样激酶(Mammalian Ste20-like protein kinase, MST1)抗体(批号:BM5671)、结缔组织生

长因子(Connective tissue growth factor, CTGF)抗体(批号:PB0570)购自武汉博士德生物工程有限公司;维替泊芬(批号:SmL0534, 5 mg)购自浙江麦飞生物科技有限公司。

1.3 主要仪器 小型垂直电泳仪(BE6192,北京柏奥易杰科技有限公司);生物显微镜(CX23LED RFSIC,日本奥林巴斯公司)线性摇床[SK-L330-Pro,大龙兴创实验仪器(北京)股份公司];智能凝胶成像系统(Gel View 5000Plus,广州博鹭腾生物科技有限公司);COPE型酶标仪(LC002,上海臻诺生物科技有限公司)。

1.4 造模与分组 在40只小鼠中随机选择30只建立肝纤维化模型:参考既往文献^[10],小鼠腹腔注射橄榄油稀释的10%四氯化碳(2 mL/kg),隔日1次,共8周。剩余10只小鼠作为对照组,腹腔注射200 μ L生理盐水。将30只造模成功的小鼠随机分为模型组、蒲黄多糖组、维替泊芬组,每组10只。

1.5 实验给药 根据已报道的文献与研究团队前期探索结果^[6-7],选择蒲黄多糖50 mg/kg剂量为研究剂量。在造模期间,从第5周开始,蒲黄多糖组给小鼠灌胃蒲黄多糖(50 mg/kg),维替泊芬组给小鼠尾静脉注射维替泊芬(5 mg/kg),1次/d,持续4周。末次给药后老鼠禁食一夜,次日用戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉小鼠并收集腹主动脉血,随后通过颈椎脱臼的方式处死小鼠,收集肝组织。

1.6 观察指标

1.6.1 苏木素-伊红(HE)染色法分析肝脏组织病理形态变化 收集各组小鼠肝脏组织,使用预冷的福尔巴林固定肝组织,石蜡包埋。随后将肝脏制成4 μ m厚的组织切片。肝脏组织切片经脱蜡复水后根据说明书步骤进行HE染色,脱水后使用中

性树脂封片并在显微镜下观察。

1.6.2 马松染色分析各组小鼠肝脏纤维化的情况 取各组小鼠肝脏石蜡切片,脱蜡复水后,参照马松染色试剂盒说明书,首先使用苏木素对细胞核染色,再经丽春红-酸性品红、苯胺蓝处理,封片后在显微镜下观察。

1.6.3 酶联免疫吸附测定法检测肝功能及炎症因子水平 将小鼠麻醉后腹主动脉取血,离心(2 000 r/min,离心半径为10 cm),10 min后收集血清样本。采用酶联免疫吸附测定法检测小鼠肝功能指标(丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总胆

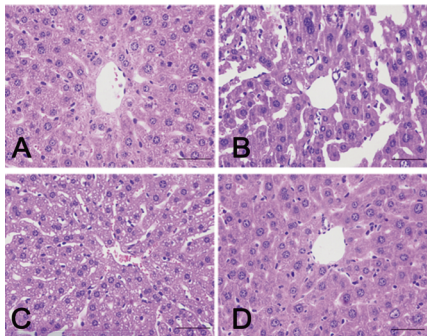
红素)及肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白介素-6(Interleukin 1 β ,IL-6)、白介素-1 β (Interleukin 1 β ,IL-1 β)水平。

1.6.4 蛋白免疫印迹分析YAP/TAZ通路蛋白表达水平 肝脏样品用蛋白裂解缓冲液均质。离心(12 000 r/min,离心半径为10 cm)15 min后,提取蛋白进行蛋白免疫印迹检测。采用考马斯亮蓝蛋白测定法检测蛋白浓度。蛋白质样品通过十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳进行电泳,并转移到聚偏氟乙烯膜上。用5%脱脂牛奶在室温下封闭1 h,与一抗(稀释比例均为1:1 000)在4℃下孵育过夜,与二抗(稀释比例均为1:5 000)在室温下孵育1 h。然后将膜洗涤3次,10 min/次,使用增强型化学发光测定试剂盒检测抗体结合蛋白。利用Image J软件对结果进行定量。

1.7 统计学方法 采用Graphpad prism 10.0进行统计分析。计量资料符合正态分析,以“均数 \pm 标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组之间两两比较采用SNK- q 检验。 $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结 果

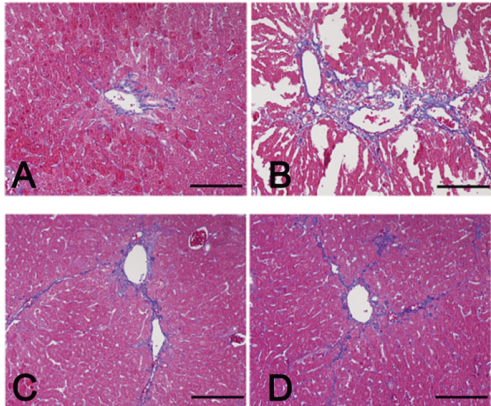
2.1 各组小鼠肝脏组织病理形态 HE染色结果显示,对照组小鼠的肝细胞排列整齐,结构完整,无炎细胞浸润;模型组小鼠肝细胞排列散乱,细胞核增大,着色加深,同时有炎症细胞浸润;而与模型组对比,蒲黄多糖组与维替泊芬组小鼠的肝脏组织的炎症细胞浸润减少,损伤减轻。(见图1)



注:A.对照组;B.模型组;C.蒲黄多糖组;D.维替泊芬组。

图1 各组小鼠肝脏组织病理改变情况 (HE染色, $\times 400$)

2.2 各组小鼠肝脏纤维化比较 马松染色结果显示,与对照组比较,模型组小鼠的肝脏纤维化面积增加($P<0.05$);与模型组比较,蒲黄多糖组与维替泊芬组小鼠的肝脏纤维化面积减少($P<0.05$)。(见图2、表1)



注:A.对照组;B.模型组;C.蒲黄多糖组;D.维替泊芬组。

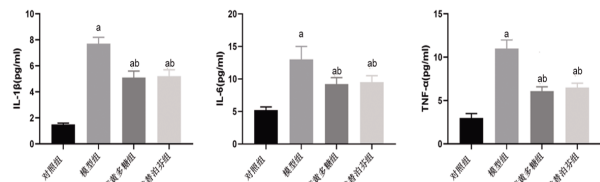
图2 各组小鼠肝脏纤维化情况 (马松染色, $\times 200$)

表1 各组小鼠肝脏纤维化面积占比比较 ($\bar{x}\pm s$)

实验分组	<i>n</i>	给药剂量/(mg/kg)	纤维化面积占比/%
对照组	10		2.76 \pm 0.85
模型组	10		33.61 \pm 1.87 ^a
蒲黄多糖组	10	50	15.25 \pm 1.33 ^{ab}
维替泊芬组	10	5	16.11 \pm 2.23 ^{ab}
<i>F</i>			586.926
<i>P</i>			<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 各组小鼠血清炎症因子水平比较 与对照组比较,模型组小鼠血清炎症因子水平增加($P<0.05$);与模型组比较,蒲黄多糖组与维替泊芬组小鼠血清炎症因子水平降低($P<0.05$)。见图3和表2。



注:A.IL-1 β 水平;B.IL-6水平;C.TNF- α 水平。与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

图3 各组小鼠血清炎症因子水平比较

表2 各组小鼠血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

实验分组	<i>n</i>	给药剂量/(mg/kg)	IL-1 β /(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)
对照组	10		1.56 \pm 0.09	5.08 \pm 0.35	2.07 \pm 0.11
模型组	10		7.97 \pm 0.85 ^a	13.95 \pm 0.87 ^a	12.78 \pm 1.66 ^a
蒲黄多糖组	10	50	5.01 \pm 0.23 ^{ab}	8.28 \pm 0.35 ^{ab}	6.19 \pm 0.28 ^{ab}
维替泊芬组	10	5	5.06 \pm 0.17 ^{ab}	9.06 \pm 0.39 ^{ab}	6.13 \pm 0.29 ^{ab}
<i>F</i>			338.392	466.282	268.260
<i>P</i>			<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 各组小鼠肝功能指标比较 与对照组比较,模型组小鼠体内炎症因子水平增加($P<0.05$);与模型组比较,蒲黄多糖组与维替泊芬组小鼠体内炎症因子水平降低($P<0.05$)。(见表3)

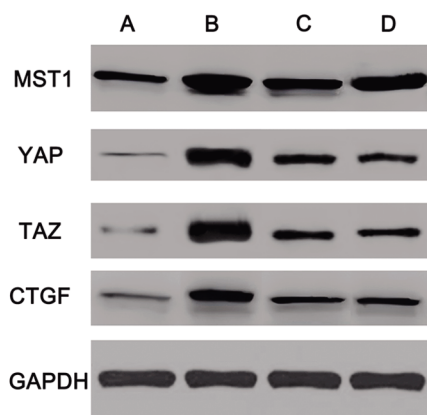
表3 各组小鼠肝功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

实验分组	<i>n</i>	给药剂量/(mg/kg)	丙氨酸氨基 转移酶/(U/L)	天门冬氨酸氨基 转移酶/(U/L)	总胆红素/ (μ mol/L)
对照组	10		18.23 \pm 1.19	22.58 \pm 1.97	2.17 \pm 0.28
模型组	10		129.59 \pm 5.72 ^a	139.75 \pm 5.62 ^a	13.18 \pm 0.53 ^a
蒲黄多糖组	10	50	81.12 \pm 3.58 ^{ab}	99.78 \pm 3.82 ^{ab}	6.19 \pm 0.51 ^{ab}
维替泊芬组	10	5	79.26 \pm 5.25 ^{ab}	101.55 \pm 6.32 ^{ab}	6.13 \pm 0.52 ^{ab}
<i>F</i>			1 116.881	1 073.513	942.640
<i>P</i>			<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

2.5 各组小鼠肝脏组织MST1、YAP、TAZ、CTGF蛋白相对表达量比较 蛋白免疫印迹实验结果显示,与对照组比较,模型组小鼠肝脏中MST1、YAP、TAZ、CTGF表达增加($P<0.05$);与模型组比较,蒲黄多糖组与维替泊芬组小鼠肝脏中YAP、TAZ、

CTGF表达降低($P<0.05$)。(见图4、表4)



注:A.对照组;B.模型组;C.蒲黄多糖组;D.维替泊芬组。

图4 各组小鼠肝脏组织 MST1、YAP、TAZ、CTGF 蛋白表达 Western blotting 图

表4 各组小鼠肝脏组织 MST1、YAP、TAZ、CTGF 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

实验分组	n	给药剂量/(mg/kg)	MST1	YAP	TAZ	CTGF
对照组	10		0.23 ± 0.01	0.13 ± 0.02	0.12 ± 0.03	0.17 ± 0.02
模型组	10		1.09 ± 0.02 ^a	0.95 ± 0.11 ^a	0.96 ± 0.07 ^a	0.98 ± 0.03 ^a
蒲黄多糖组	10	50	0.49 ± 0.08 ^{ab}	0.35 ± 0.08 ^{ab}	0.26 ± 0.03 ^{ab}	0.32 ± 0.07 ^{ab}
维替泊芬组	10	5	0.81 ± 0.05 ^a	0.29 ± 0.05 ^{ab}	0.25 ± 0.06 ^{ab}	0.33 ± 0.02 ^{ab}
F			597.305	240.748	561.909	789.091
P			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

肝纤维化是由于肝脏的持续损伤、异常修复导致的细胞外基质蛋白过度积累、难以降解的病理过程导致^[1]。随着肝纤维化的发展,细胞外基质蛋白沉积严重,肝纤维化发展为肝硬化,甚至增加肝癌的风险,肝器官移植是治疗肝纤维化的有效手段^[2]。因此,抗纤维化药物的需求十分迫切。蒲黄具有多种药理作用,包括镇痛、抗凝促凝(与浓度有关)、促进血液循环、降低血脂、防止动脉硬化、保护高脂血症所致的血管内皮损伤、兴奋收缩子宫、增强免疫力等^[3]。已有多项研究报道蒲黄的保肝作用,如全小林院士临床常用生蒲黄、侧柏叶、木贼三药治疗肝热、血热型眼底出血^[4];还有研究表明,生蒲黄汤能够降低二型糖尿病导致的肝脏葡萄糖增多^[5]。蒲黄多糖作为蒲黄的主要活性成分,其对肝脏纤维化的作用尚未明确。本研究通过使用四氯化碳诱导小鼠肝纤维化模型,经蒲黄多糖治疗后,结果显示,蒲黄多糖组小鼠的肝脏组织损伤减轻,肝脏组织纤维化面积降低,肝功能指标得到改善,炎症因子水平降低。由此可见,蒲黄多糖可能是治疗肝脏纤维化的潜在药物。

研究发现,YAP通路是由河马信号通路的效应分子组成,它们在细胞核与胞质间动态穿梭,从而调控下游基因的表达^[11-13]。这一信号通路在多种生物学过程中发挥作用,包括氧化应激、炎症、增殖和自噬等^[14-15]。在心血管疾病、组织再生和肿瘤发生等多种病理生理过程中,YAP信号通路都扮演着重要角色^[16-17]。在肝脏纤维化的研究中,YAP信号通路同样起着

关键作用。肝脏纤维化是由肝星状细胞的激活所驱动的,而YAP是肝星状细胞激活和纤维化的关键调节因子^[18]。研究^[19-21]表明,YAP信号的激活可以促进肝星状细胞的激活,进而推动肝纤维化的发展。本研究发现,使用YAP信号通路抑制剂(维替泊芬)处理肝纤维化小鼠模型后,小鼠的肝脏组织损伤减轻、肝脏组织纤维化面积降低,肝功能指标得到改善,炎症因子水平降低。这一结果证实了YAP信号通路对肝纤维化进展的推动作用。此外,本研究使用蒲黄多糖处理肝纤维化小鼠后,小鼠肝脏组织中YAP信号通路受到抑制水平降低,这些结果提示,蒲黄多糖对肝脏纤维化的治疗作用与调控YAP信号通路相关。

综上所述,本研究发现蒲黄多糖能够减轻四氯化碳诱导的小鼠的肝纤维化,改善肝功能和降低炎症因子水平,并且这一过程与蒲黄多糖调控YAP信号通路有关。

参考文献

- [1] 卢瑾, 闻名, 唐情容, 等. 血清GP73、CHI3L1表达与慢性乙型肝炎患者肝纤维化及病理变化程度的关系[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(11): 1586-1591.
- [2] 孙竟然, 卢秉久, 郑佳连, 等. 四氯化碳诱导C57BL/6J小鼠肝纤维化模型建立方法及优化[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(6): 743-752.
- [3] 周玉娇, 廖珊珊, 高攀, 等. 基于网络药理学、分子对接和实验验证探讨莪术-鳖甲药对抗肝纤维化的作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(5): 856-867.
- [4] 郝梦梦, 刘璐, 易浪平, 等. 调控肝星状细胞糖酵解抗肝纤维化的机制及中医药防治研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(7): 1101-1106.
- [5] 王莉, 王兴胜, 赵秀萍, 等. YAP调控Notch信号通路影响小鼠NASH肝纤维化的机制及慈菇消脂方的干预作用[J]. 中国医科大学学报, 2024, 53(5): 392-400.
- [6] 杨梓超, 王育良, 左晶. 蒲黄提取物对糖尿病视网膜病变大鼠的保护作用[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(3): 406-410.
- [7] 焦增华, 杨亚军, 刘希望, 等. 蒲黄药理作用研究进展[J]. 中兽医医药杂志, 2017, 36(3): 85-88.
- [8] 黄雯静, 顾成娟. 生蒲黄、侧柏叶、木贼治疗肝热、血热型眼底出血: 全小林三味小方撷萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(9): 1143-1145.
- [9] 金强伟. 青楷槭与蒲黄的活性成分研究[D]. 延吉: 延边大学, 2023.
- [10] ZHANG L J, LIU C H, YIN L F, et al. Mangiferin relieves CCl₄-induced liver fibrosis in mice[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 4172.
- [11] DU K, MAESO-DÍAZ R, OH S H, et al. Targeting YAP-mediated HSC death susceptibility and senescence for treatment of liver fibrosis[J]. Hepatology, 2023, 77(6): 1998-2015.
- [12] CHENG F, YANG F J, WANG Y J, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-27b-3p alleviates liver

- fibrosis via downregulating YAP/LOXL2 pathway[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023,21(1):195-201.
- [13] LIAO Y, ZHOU C X, DUAN Y H, et al. Liver sinusoidal endothelial S1pr2 regulates experimental liver fibrosis through YAP/TGF- β signaling pathway[J]. *FASEB J*, 2023,37(5):e22905.
- [14] SHAN S L, LIU Z X, LIU Z D, et al. MitoQ alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice through regulating JNK/YAP pathway[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2022, 11(5):852-862.
- [15] 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):35-39,80.
- [16] SLADITSCHKE-MARTENS HL, GUARNIERI A, BRUMANA G, et al. YAP/TAZ activity in stromal cells prevents ageing by controlling cGAS-STING[J]. *Nature*, 2022,607(7920):790-798.
- [17] MATTHEW FRANKLIN J, WU Z M, GUAN K L. Insights into recent findings and clinical application of YAP and TAZ in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023,23(8): 512-525.
- [18] WANG H C, YU H, HUANG T Y, et al. Hippo-YAP/TAZ signaling in osteogenesis and macrophage polarization: Therapeutic implications in bone defect repair[J]. *Genes Dis*, 2023,10(6):2528-2539.
- [19] 杨茂辉, 冉恒泉, 王何斌, 等. 汉黄芩素调节Hippo/YAP信号通路对肝硬化大鼠肝纤维化的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024,44(7):1160-1166.
- [20] 潘火珍, 廖明, 宋鹏书. YAP/TAZ调控多信号通路参与肝纤维化的发生与发展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(3):313-319.
- [21] 赵晓璐, 张春艳, 高晓阳, 等. Hippo/YAP参与肝纤维化发生发展的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022,38(7): 1654-1657.
- (收稿日期:2024-09-03 编辑:李海洋)

(上接第47页)

- [16] LEVI N, PAPISMADOV N, SOLOMONOV I, et al. The ECM path of senescence in aging: Components and modifiers[J]. *FEBS J*, 2020,287(13):2636-2646.
- [17] IJIMA S, SAITO Y, NAGAOKA K, et al. Fisetin reduces the senescent tubular epithelial cell burden and also inhibits proliferative fibroblasts in murine lupus nephritis[J]. *Front Immunol*, 2022,13:960601.
- [18] 陈驰, 吕静. 中医药防治慢性肾脏病肾间质纤维化的研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2024,40(1):182-185.
- [19] 樊博雅, 杨康, 杨洪涛. 肾间质纤维化的机制与中西医结合干预研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020,21(4): 363-365.
- [20] 朱婧婧, 何伟明, 高坤, 等. 衰老与肾纤维化之间相关机制的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2021,39(3):124-128.
- [21] 侯俊宇, 李明慧, 许梦然, 等. 北柴胡多糖对D-gal诱导的HK-2细胞氧化损伤的保护作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2022,48(1):65-73.
- [22] ZHANG Y, NI X R, WEI L, et al. METTL3 alleviates D-gal-induced renal tubular epithelial cellular senescence via promoting miR-181a maturation[J]. *Mech Ageing Dev*, 2023,210:111774.
- [23] MAUS M, L6PEZ-POLO V, MATEO L, et al. Iron accumulation drives fibrosis, senescence and the senescence-associated secretory phenotype[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(12):2111-2130.
- [24] 刘星辰, 王璟, 刘博阳, 等. PTH缺失通过诱导肾脏细胞衰老和衰老相关分泌表型分子表达而加速肾脏纤维化[J]. *现代生物医学进展*, 2024,24(16):3006-3012.
- [25] LIU T, YANG Q F, ZHANG X, et al. Quercetin alleviates kidney fibrosis by reducing renal tubular epithelial cell senescence through the SIRT1/PINK1/mitophagyaxis [J]. *Life Sci*, 2020,257:118116.
- [26] 韦静, 吕宏祥. 血管紧张素 II 活化JAK2/STAT3信号上调CXCL4的表达促进RAW264.7巨噬细胞衰老[J]. *免疫学杂志*, 2023,39(4):326-331.
- [27] JI T Y, CHEN M H, SUN W W, et al. JAK-STAT signaling mediates the senescence of cartilage-derived stem/progenitor cells[J]. *J MolHistol*, 2022,53(4):635-643.
- (收稿日期:2024-08-25 编辑:蒋凯彪)