

◆文献综述◆

基于FGF/FGFRs信号通路探讨中医药治疗器官纤维化研究进展

林珊珊¹, 何慧慧¹, 马宁怡¹, 千孟丹², 王炎², 黄慧敏¹, 孔德琪¹, 李亚^{1,2}

1. 河南中医药大学河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一附属医院中药药理(呼吸)实验室, 河南 郑州 450099

[摘要] 肺、肝、肾、心等多种实质器官可发生器官纤维化, 会导致器官结构破坏、功能丧失, 严重威胁患者健康。大量研究发现中医药可调控成纤维细胞生长因子(FGF)/成纤维细胞生长因子受体(FGFRs)信号通路, 减少组织损伤部位炎症细胞的浸润及成纤维细胞的分化来抑制肺、肝、肾、心肌纤维化。笔者系统总结了FGF/FGFRs信号通路在器官纤维化中的作用及中医药治疗机制的研究进展, 以期对器官纤维化的中医药治疗提供参考。

[关键词] 器官纤维化; 成纤维细胞生长因子/成纤维细胞生长因子受体; 信号通路; 中医药; 研究进展

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 03-0023-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.03.004

Study on Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Treating Organ Fibrosis Based on FGF/FGFRs Signaling Pathway

LIN Shanshan, HE Huihui, MA Ningyi, QIAN Mengdan,
WANG Yan, HUANG Huimin, KONG Deqi, LI Ya

Abstract: Organ fibrosis can occur in the lungs, liver, kidneys, heart and other parenchymal organs, which will lead to the structure destruction and function loss of organs, seriously threatening health of patients. A large number of studies have found that traditional Chinese medicine(TCM) can regulate fibroblast growth factor (FGF)/fibroblast growth factor receptors (FGFRs) signaling pathway to reduce inflammatory cell infiltration and fibroblast differentiation at the site of tissue injury and inhibit the fibrosis of the lungs, liver, kidneys and myocardium. The authors systematically summarized the role of FGF/FGFRs signaling pathway in organ fibrosis and the research progress of the mechanism of the TCM treatment, so as to provide reference for TCM in treating organ fibrosis.

Keywords: Organ fibrosis; Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptors; Signaling pathway; Traditional Chinese medicine; Research progress

器官纤维化是肺脏、肝脏、肾脏、心脏等实质器官慢性疾病后期常见的病理学过程, 其特征为器官持续受损时伤口愈合过程失调、修复反应障碍

引起纤维组织的渐进性积累, 最终导致瘢痕形成和器官功能丧失^[1-2]。研究表明成纤维细胞生长因子(FGF)/成纤维细胞生长因子受体(FGFRs)信号通路

[收稿日期] 2022-06-04
[修回日期] 2022-11-20
[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074403); 河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYXKY-2020014)
[作者简介] 林珊珊(1996-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 15167859750@163.com。
[通信作者] 李亚(1980-), 男, 博士, 博士研究生导师, 副主任医师, E-mail: liya@hactcm.edu.cn。

广泛参与损伤组织和器官的修复,可通过调控炎症反应、成纤维细胞转分化为肌成纤维细胞的过程来调节器官纤维化的发生与发展^[3]。中医药以其多成分、多靶点等优势在治疗肺、肝、肾、心等重要器官纤维化方面取得较好疗效,其中参与调控 FGF/FGFRs 信号通路是其治疗器官纤维化的重要机制之一。笔者系统总结了中医药调控 FGF/FGFRs 信号通路干预器官纤维化的研究进展,以期中医药防治器官纤维化提供新思路。

1 FGF/FGFRs 信号通路

FGF 是一种多肽类生长因子,在机体组织中分布广泛。现已知的 FGF 家族成员有 23 个(FGF1~FGF23),根据其序列同源性及相似性分为 7 个亚群,包含 5 个旁分泌亚群、1 个内分泌亚群以及 1 个自分泌亚群^[4]。其中旁分泌亚群及内分泌亚群,与 FGFR 结合而发挥作用,FGFR 是一种跨膜酪氨酸激酶受体,根据基因编码的不同可分为 FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4,这些 FGFR 由细胞外免疫球蛋白样结构域(I、II 和 III)、跨膜域(TM)和细胞内酪氨酸激酶结构域(TK1、TK2)组成^[5]。旁分泌型 FGF 以肝素或硫酸乙酰肝素蛋白多糖作为辅助因子,内分泌型 FGF 以 Klotho 家族作为辅助因子,在细胞外免疫球蛋白样结构域 II 和 III 之间与 FGFR 结合,并激活细胞内信号转导通路,参与细胞增殖、分化、组织修复等多种生物学过程^[6]。

2 FGF/FGFRs 信号通路与纤维化

纤维化是由各种组织损伤反复修复引起的,其主要的病理特点为细胞外基质(ECM)过度积累,过量的 ECM 取代或破坏实体组织,导致组织结构变形及器官功能丧失^[7]。研究发现器官的组织损伤修复通常需要经过炎症阶段、增殖阶段、成熟阶段 3 个过程,这些过程的失调或反复慢性损伤会导致 ECM 未得到充分降解,从而随着时间的推移,积聚的 ECM 开始形成纤维化病变^[8]。大量研究表明,FGF/FGFRs 可通过调节炎症及增殖阶段从而在组织修复中发挥重要作用^[9-10]。

2.1 炎症阶段 在组织损伤的炎症阶段,大量中性粒细胞渗出,巨噬细胞募集到创口,并分泌转化生长因子- β (TGF- β)、结缔组织生长因子(CTGF)等多种促纤维化生长因子;这些生长因子可促进成纤维化细胞增殖以促进新组织的形成,然而组织反复损

伤引起的过度炎症反应可诱导这些因子的大量分泌,导致损伤组织纤维化及瘢痕的形成^[11-12]。以往研究表明,FGF/FGFRs 信号通路能调节炎症反应起到促进或抑制纤维化的作用^[13-14]。在一些慢性炎症性疾病中,FGF1 通过 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和核因子- κ B(NF- κ B)途径,抑制炎症信号级联反应,降低 TGF- β 、IV 型胶原蛋白(COL IV)基因及蛋白的表达从而发挥抗炎及抗纤维化的作用^[15]。前人研究发现,内源性 FGF2 有助于 Graves 眼眶病眼眶组织炎症和纤维化的持续存在,然而亦有研究发现吸入重组 FGF2 可显著减少肺部巨噬细胞的数量以及改善肺泡结构损伤,表明外源性 FGF2 可以减弱炎症反应^[16-17]。此外,FGF21 可通过促进巨噬细胞 M2 表型极化,减少炎症介质的产生,改善组织损伤,被认为是炎症和纤维化的潜在治疗靶点之一^[18-19]。这些研究提示 FGF 信号传导与炎症反应所引起的纤维化关系密切,但它发挥促炎、促纤维化或抗炎、抗纤维化的作用主要取决于 FGF 的类型。

2.2 增殖阶段 成纤维细胞转分化为肌成纤维细胞是组织修复增殖阶段的重要环节,其中上皮细胞-间充质转换(EMT)被认为是成纤维细胞的重要来源,其主要过程为上皮细胞逐渐失去其原有的特性和功能,并向间质成纤维细胞进行表型转化^[20]。生理性 EMT 是组织修复所必需的自我调节能力,当这种调节能力失去平衡,大量的成纤维细胞生成,在促纤维化细胞生长因子 TGF- β 的诱导下可转分化为肌成纤维细胞,并产生大量的 ECM 沉积在病变处,形成纤维化病灶^[21]。有研究结果表明,FGF1 可通过诱导上皮细胞增殖,抑制肌成纤维细胞分化,能够显著减轻 TGF- β 所引起的纤维化^[22]。而 FGF2 可联合 TGF- β 促进 EMT 的发生,发挥促纤维化作用^[23]。但亦有研究报道称 FGF2 可拮抗 TGF- β 信号的释放,抑制成纤维细胞分化并防止 EMT 的发生^[24]。近期研究发现 FGF9、FGF18 的部分生物学效应可由 FGFR3 驱动,可促进肺成纤维细胞迁移,抑制肌成纤维细胞分化^[25]。这些研究表明 FGF/FGFRs 信号通路的激活与成纤维细胞分化所介导的纤维化关系密切,但其所发挥的作用因 FGF 类型的不同而异。

3 中医药治疗

近年来,中医药治疗器官纤维化逐渐受到广泛关注,中医药对肺、肝、肾及心肌纤维化具有良好

的保护作用。中医认为器官纤维化多与正虚、痰浊瘀毒有关,病机为虚、痰、瘀、浊、毒相互作用,互为因果,治疗上应根据不同的病机,予以补虚、化痰、祛瘀、泄浊、排毒等法治疗。FGF/FGFRs 信号通路作为组织器官损伤修复的关键途径之一,与器官纤维化的发生发展密切相关。中医药对 FGF/FGFRs 信号通路的调控能延缓纤维化的进展,其机制与其调控 FGF/FGFRs 信号轴,减少组织损伤部位炎性细胞的浸润、抑制成纤维细胞的分化、减轻 ECM 沉积来延缓各组织器官纤维化的进程有关,因此中医药有望为器官纤维化提供有效的治疗策略。

3.1 肺纤维化 现代医学认为肺纤维化发病机制涉及炎症反应、氧化应激、EMT、成纤维细胞异常增殖分化等,病理表现为弥漫性肺泡炎、肺间质大量胶原沉积以及纤维化病灶,引起组织结构破坏、进行性瘢痕形成,最终导致呼吸衰竭和死亡^[26]。研究表明,在组织修复过程中,中医药可通过 FGF/FGFRs 信号通路调节相关通路蛋白及 TGF- β 的表达,进而调控炎症反应,减轻肺组织胶原沉积,抑制肺纤维化的发展^[27-29]。

中医认为肺纤维化的病机为正虚邪实,正虚以肺气虚、肺阴虚为主,邪实以痰瘀互结为主,临床常采用补气、滋阴、化痰、通络等法干预肺纤维化。现代药理研究发现,采用滋阴清肺、止咳化痰的二母散干预肺纤维化大鼠后,能降低大鼠 FGF、I 型胶原蛋白(COL I)的表达来减轻炎症反应,起到抑制肺纤维化的作用^[27]。补气活血、祛瘀通络的益肺通络汤和复痿膏干预肺纤维化大鼠的研究中发现,与波尼松对照组相比,两复方均能显著降低大鼠肺组织胶原沉积,减轻肺纤维化程度,其中益肺通络汤可显著降低肺组织转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、FGF2 表达水平;复痿膏可显著降低 FGF1、FGF2 及 FGFR1、FGFR2 基因表达水平,表明两复方可通过下调 FGF/FGFRs 信号通路相关基因表达来发挥抗肺纤维化作用^[28-29]。以上结果表明,中医药具有抗肺纤维化作用,其机制与调控 FGF/FGFRs 信号通路,降低纤维化相关因子表达水平,减轻炎症反应及胶原沉积有关。

3.2 肝纤维化 肝纤维化是各种慢性肝病引起的肝组织损伤后过度修复反应的结果,其发生发展的关键环节是肝星状细胞(HSC)增殖活化、表型改变并转

分化为肌成纤维细胞,同时分泌大量的 ECM 沉积在损伤部位,破坏肝脏正常结构^[30-31]。因此抑制 HSC 增殖活化是防治肝纤维化的有效策略。近年来中药有效成分单体及复方在抗肝纤维化方面取得了较好的疗效,单体中如矮地茶黄酮可以显著减轻肝脏炎症程度及纤维化的病理损伤,且呈剂量依赖性下调 TGF- β 1 和 FGF2 表达,其防治肝纤维化的机制为下调 TGF- β 1、FGF2 的表达,抑制 HSC 增殖、活化来发挥抗肝纤维化作用^[32]。高剂量丹参素发现能显著降低肝纤维化大鼠肝组织 α -肌动蛋白(α -SMA)、TGF- β 、FGF2 的基因表达,促进 HSC 凋亡,抑制 HSC 激活及增殖,进而增强 ECM 的降解发挥抗肝纤维化作用^[33]。中药复方中如具有滋补肝肾作用的一贯煎被证实可显著提高肝纤维化大鼠 FGF2 蛋白的表达含量,促进骨髓间充质干细胞(MSCs)向肝组织转移,抑制 HSC 活化,改善肝纤维化^[34]。这些研究提示中医药可通过调控 FGF/FGFRs 信号通路,降低其通路蛋白表达水平,抑制 HSC 增殖及活化来发挥抗肝纤维化作用。

3.3 肾纤维化 肾纤维化是许多慢性肾脏疾病进展至终末端常见的病理过程,涉及的机制有炎症反应、EMT、成纤维细胞分化等,其会引起 ECM 大量合成并沉积在肾内,导致肾组织正常结构破坏^[35]。研究发现中医药运用补虚泄浊之法调控 FGF/FGFRs 信号轴,可有效减轻炎症反应,抑制 EMT 和成纤维细胞分化,降低 ECM 积聚,发挥防治肾纤维化作用^[36-38]。中医认为肾纤维化的基本病机以痰瘀互结、浊毒内蕴、脾肾亏虚为主,临床常采用补益脾肾、泄浊解毒、祛瘀通络之法治疗。临床研究发现,采用中医益气化痰通腑法治疗肾间质纤维化能够降低 FGF23 蛋白含量来改善患者间质纤维化症状^[36]。动物实验发现,加味六味地黄丸治疗可显著减少肾纤维化大鼠肾脏组织炎症细胞的浸润,下调 FGF23、分泌型糖蛋白 4(Wnt4)、 β -连环蛋白(β -catenin)蛋白表达水平来改善大鼠肾间质纤维化病变^[37]。体外细胞实验证实,肾元颗粒含药血清可通过下调 FGF2、FGFR1 表达,降低纤维化相关蛋白 α -SMA、纤维连接蛋白(FN)、COL IV 的表达,干预肾纤维化 EMT 的过程,抑制 FGF2/FGFR 信号转导途径来改善 EMT,抑制成纤维细胞分化^[38]。这些研究结果表明中医药能通过调控 FGF/FGFRs 信号轴发挥抗肾纤维化的作用。

3.4 心肌纤维化 心肌间质纤维化是由多种损伤因素所致心力衰竭发展的持续病理过程,病理特征为心脏间质中ECM过量沉积,导致心肌正常结构破坏、心肌僵硬,引起心肌舒张和收缩功能障碍,最终导致心力衰竭^[39-40]。中医药防治心肌纤维化优势显著,不论是内治或外治法均可调控FGF/FGFRs信号通路,调节心肌细胞中的纤维化相关基因表达,减少心肌组织ECM的生成和沉积,以达到治疗心肌纤维化的目的。如中药复方肾元颗粒可通过抑制FGF23、FGFR4、COL I蛋白表达,降低肾脏及心肌间质胶原沉积,减少心肌细胞凋亡,从而改善心肌纤维化^[41]。研究发现通过针刺内关穴,可调节FGF2及TGF- β 等促纤维化生长因子的表达,使其达到动态平衡,发挥抗心肌肥大,改善心脏功能的作用^[42-43]。

4 小结

器官纤维化是机体多种器官对组织损伤的过度修复,涉及炎症反应、氧化应激、EMT、成纤维细胞分化、胶原沉积等机制^[44]。FGF/FGFRs信号传导与炎症反应、成纤维细胞表型的转化所引起的纤维化关系密切,FGF可通过抑制或促进炎症信号级联反应和成纤维细胞表型转化的过程,降低或增加促纤维化细胞因子、胶原蛋白的表达,发挥抗炎、抗纤维化或促炎促纤维化的作用^[45-46]。中药单体及复方可通过调节FGF/FGFRs信号通路来减轻组织器官炎症反应,抑制成纤维细胞分化,降低胶原沉积,从而降低纤维化程度。但当前中医药调节FGF/FGFRs信号治疗器官纤维化的研究尚存在一些不足,如研究多为基础研究,缺乏中医证候的量化及循证医学证据,加之中药复方成分多样,作用靶点多,其调控作用机制尚未完全明确。

[参考文献]

- [1] HOROWITZ J C, THANNICKAL V J. Mechanisms for the Resolution of Organ Fibrosis[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2019, 34(1): 43-55.
- [2] HENDERSON N C, RIEDER F, WYNN T A. Fibrosis: from mechanisms to medicines[J]. *Nature*, 2020, 587(7835): 555-566.
- [3] MADDALUNO L, URWYLER C, WERNER S. Fibroblast growth factors: key players in regeneration and tissue repair[J]. *Development*, 2017, 144(22): 4047-4060.
- [4] BEENKEN A, MOHAMMADI M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(3): 235-253.
- [5] ORNITZ D M, ITOH N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway[J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2015, 4(3): 215-266.
- [6] KIM M H, JUNG S Y, SONG K H, et al. A new FGFR inhibitor disrupts the TGF- β 1-induced fibrotic process[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 830-840.
- [7] ROCKEY D C, BELL P D, HILL J A. Fibrosis--a common pathway to organ injury and failure[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(12): 1138-1149.
- [8] EMING S A, WYNN T A, MARTIN P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration[J]. *Science*, 2017, 356(6342): 1026-1030.
- [9] PRUDOVSKY I. Cellular Mechanisms of FGF-Stimulated Tissue Repair[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1830.
- [10] LIU Y, LIU Y, DENG J, et al. Fibroblast Growth Factor in Diabetic Foot Ulcer: Progress and Therapeutic Prospects[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2021, 12: 744868.
- [11] KRZYSZCZYK P, SCHLOSS R, PALMER A, et al. The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 419.
- [12] WANG Z C, ZHAO W Y, CAO Y, et al. The Roles of Inflammation in Keloid and Hypertrophic Scars[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 603187.
- [13] LI J, GONG L, ZHANG R, et al. Fibroblast growth factor 21 inhibited inflammation and fibrosis after myocardial infarction via EGR1[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910: 174470.
- [14] WANG C, LI Y, LI H, et al. Disruption of FGF Signaling Ameliorates Inflammatory Response in Hepatic Stellate Cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 601.
- [15] LIANG G, SONG L, CHEN Z, et al. Fibroblast growth factor 1 ameliorates diabetic nephropathy by an anti-inflammatory mechanism[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(1): 95-109.
- [16] PAWLOWSKI P, RESZEC J, ECKSTEIN A, et al. Markers of inflammation and fibrosis in the orbital fat/connective tissue of patients with Graves' orbitopathy: clinical implications[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 412158.
- [17] KIM Y S, HONG G, KIM D H, et al. The role of FGF-2 in smoke-induced emphysema and the therapeutic potential of recombinant FGF-2 in patients with COPD[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(11): 1-10.
- [18] CHENG P, LI S, CHEN H. Macrophages in Lung Injury, Repair, and Fibrosis[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 436.
- [19] WANG N, ZHAO T T, LI S M, et al. Fibroblast growth factor 21 ameliorates pancreatic fibrogenesis via regulating polarization of macrophages[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(1): 111457.
- [20] STONE R C, PASTAR I, OJEH N, et al. Epithelial-mesenchymal

- transition in tissue repair and fibrosis[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 495-506.
- [21] ZAREI F, SOLEIMANINEJAD M. Role of growth factors and biomaterials in wound healing[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup1): 906-911.
- [22] SHIMBORI C, BELLAYE P S, XIA J, et al. Fibroblast growth factor-1 attenuates TGF- β 1-induced lung fibrosis[J]. *J Pathol*, 2016, 240(2): 197-210.
- [23] KOIKE Y, YOZAKI M, UTANI A, et al. Fibroblast growth factor 2 accelerates the epithelial-mesenchymal transition in keratinocytes during wound healing process[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18545.
- [24] DOLIVO D M, LARSON S A, DOMINKO T. Fibroblast Growth Factor 2 as an Antifibrotic: Antagonism of Myofibroblast Differentiation and Suppression of Pro-Fibrotic Gene Expression[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 38: 49-58.
- [25] JOANNES A, BRAYER S, BESNARD V, et al. FGF9 and FGF18 in idiopathic pulmonary fibrosis promote survival and migration and inhibit myofibroblast differentiation of human lung fibroblasts in vitro[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310(7): L615-L629.
- [26] RICHELDI L, COLLARD H R, JONES M G. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1941-1952.
- [27] 李想, 刘畅. 二母散对博来霉素诱导大鼠肺纤维化模型 FGF、CTGF 和 Collagen I 表达的影响[J]. *实验动物科学*, 2021, 38(2): 1-7.
- [28] 张爱利, 耿志霞, 韩冬. 益肺通络汤对肺间质纤维化模型大鼠血清 TGF- β -1 和 bFGF 及 TNF- α 表达以及肺组织 HYP 的影响[J]. *临床医药实践*, 2021, 30(11): 840-842.
- [29] 黄赫, 王祺, 赵磊, 等. 复痿膏对特发性肺纤维化大鼠 FGF/ERK 通路的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(26): 2876-2881.
- [30] 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.
- [31] KURNIAWAN D W, BOOIJINK R, PATER L, et al. Fibroblast growth factor 2 conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles (FGF2-SPIONs) ameliorate hepatic stellate cells activation in vitro and acute liver injury in vivo[J]. *J Control Release*, 2020, 328: 640-652.
- [32] 曹庆生, 李志超, 张永华, 等. 矮地茶黄酮对肝纤维化大鼠肝脏毛细血管异常增生的影响[J]. *湖北医药学院学报*, 2021, 40(3): 230-233.
- [33] 彭汝琴, 王绍展, 王媛媛, 等. 丹参素通过 MEK/ERK 信号通路抑制肝纤维化[J]. *中南药学*, 2017, 15(5): 580-586.
- [34] 乔天阳. 基于 FGF2-DLK1 信号通路研究一贯煎促进骨髓 MSCs 逆转肝纤维化的作用机制[D]. 北京: 首都医科大学, 2017.
- [35] PANIZO S, MARTINEZ-ARIAS L, ALONSO-MONTES C, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 408.
- [36] 刘超, 齐欢, 朱晓亮, 等. 益气化痰通腑法对慢性肾脏病 2~3 期患者肾间质纤维化、血清 FGF23 及 Klotho 蛋白影响[J]. *山东中医杂志*, 2022, 41(5): 523-528.
- [37] 赖虹伊. 加味六味地黄汤对 UUO 大鼠肾组织 Wnt4/ β -catenin 信号通路调控 FGF-23 的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [38] 陈立, 袁军, 詹理睿, 等. FGF2/FGFR1/ERK 信号通路在高糖诱导人肾小管上皮细胞转分化中的机制及肾元颗粒的干预作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(3): 201-204.
- [39] PARK D, MEWHORT H, TENG G, et al. Heparin Augmentation Enhances Bioactive Properties of Acellular Extracellular Matrix Scaffold[J]. *Tissue Eng Part A*, 2018, 24(1/2): 128-134.
- [40] 黄宇晴, 温艺红, 张铭, 等. FGF7 通过上调 SOD2 抑制心肌成纤维细胞中纤维化相关基因的表达[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(4): 611-618.
- [41] 朱国双. 基于 FGF23/CaMK II 信号通路探讨肾元颗粒对糖尿病肾病小鼠心肌损伤的干预作用及其机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [42] 肖延龄, 杜元灏, 李谈, 等. 针刺“内关”穴对急性心肌梗塞模型大鼠缺血心肌 bFGF 和 TGF- β 1 表达的影响[J]. *针刺研究*, 2002, 27(2): 130-135.
- [43] 辛娟娟, 高俊虹, 陆凤燕, 等. 探讨针刺改善高血压心肌梗厚及心功能损害潜在机制的新思路[J]. *针刺研究*, 2015, 40(4): 331-336.
- [44] WEISKIRCHEN R, WEISKIRCHEN S, TACKE F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 2-15.
- [45] BARNES J W, DUNCAN D, HELTON S, et al. Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317(1): L141-L154.
- [46] SEITZ T, HELLERBRAND C. Role of fibroblast growth factor signalling in hepatic fibrosis[J]. *Liver Int*, 2021, 41(6): 1201-1215.

(责任编辑: 冯天保, 沈崇坤)