

## 参苓白术散在多种疾病模型中的潜在作用机制

赖靖江<sup>1,2</sup>, 嵇孝丽<sup>1,3</sup>, 蒋凤仙<sup>1,2</sup>, 刘磊<sup>1,3</sup>, 王景亮<sup>1,2</sup>, 齐芳华<sup>1</sup>, 付国斌<sup>1\*</sup>

(1. 山东第一医科大学附属省立医院, 济南 250021;

2. 山东中医药大学第二临床医学院, 济南 250002;

3. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)临床医学院, 济南 250117)

**[摘要]** 参苓白术散是中国传统中药复方,其方在四君子汤(人参、白术、茯苓、甘草)基础上加味而成,具有益气健脾、渗湿止泻等功效,是“培土生金”代表方剂之一。在临床中,该复方主要用于治疗小儿营养不良、慢性腹泻、胃肠功能紊乱等多种疾病,且在肿瘤放化疗相关胃肠道不良反应中具有良好的疗效。随着现代分子生物学的进展,学者们对参苓白术散在不同疾病治疗中发挥作用的认知不断深入,特别是参苓白术散可影响不同的细胞信号转导通路从而治疗不同的疾病。通过检索中国知网、万方数据、重庆维普、美国生物技术信息中心下属的医学图书检索系统(PubMed)、考克兰图书馆(Cochrane Library)、荷兰医学文摘数据库(Embase)6个数据库近5年国内外相关文献26篇(英文文献4篇,中文文献22篇),总结发现参苓白术散在炎症性肠病动物模型中通过调节核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)细胞信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)细胞信号通路、Janus激酶/信号传导及转录激活蛋白(JAK/STAT)细胞信号通路及肌球蛋白轻链激酶-肌球蛋白轻链(MLCK-MLC)细胞信号通路的激活,减缓炎症反应,从而发挥保护胃肠黏膜的作用;在非酒精性脂肪性肝病动物模型中参苓白术散可调节胞内磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)细胞信号通路和Kelch样ECH关联蛋白1/核转录因子E<sub>2</sub>相关因子2/糖基化终产物(Keap1/Nrf2/ARE)细胞信号通路的激活,从而能够改善高脂饮食诱导的脂肪代谢紊乱、减轻肝脏脂质蓄积以及炎症反应;在肺癌骨转移动物模型中参苓白术散调节PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活,从而发挥镇痛作用。因此,该文拟从细胞信号转导通路层面对参苓白术散在不同疾病模型中发挥作用的机制展开综述,以期参苓白术散复方的后续深入研究提供思路线索。

**[关键词]** 参苓白术散; 疾病模型; 细胞信号通路; 通路相互作用

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)20-0267-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221530

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220621.1708.009.html>

**[网络出版日期]** 2022-06-22 16:20

### Potential Mechanism of Shenling Baizhusan in Disease Treatment: A Review

LAI Jingjiang<sup>1,2</sup>, ZHUO Xiaoli<sup>1,3</sup>, JIANG Fengxian<sup>1,2</sup>, LIU Lei<sup>1,3</sup>, WANG Jingliang<sup>1,2</sup>,  
QI Fanghua<sup>1</sup>, FU Guobin<sup>1\*</sup>

(1. Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China;

2. The Second Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine,

Jinan 250002, China; 3. Shandong First Medical University & Shandong Academy of  
Medical Sciences, Jinan 250117, China)

**[Abstract]** Shenling Baizhusan is a traditional Chinese medicine compound prescription formulated on the basis of Si Junzitan (Ginseng Radix et Rhizoma, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, Poria,

**[收稿日期]** 2022-01-14

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81802284);泰山学者青年专家计划项目(tsqn202103179);山东省科技发展计划项目(2014GSF118157);山东省优秀中青年科学家奖励基金项目(BS2013YY058)

**[第一作者]** 赖靖江,在读硕士,从事参苓白术散对肿瘤药物减毒增效研究, E-mail: 1637004245@qq.com

**[通信作者]** \*付国斌,博士,主任医师,硕士生导师,从事肺癌的个体化诊疗与致病基础研究, E-mail: fgbs@sina.com

Glycyrrhizae Radix et Rhizoma). It has excellent functions of replenishing Qi, invigorating spleen, draining dampness, and checking diarrhea, and is one of the classical prescriptions of "reinforcing earth to generate metal". This prescription is primarily used in clinical practice to treat malnutrition in children, chronic diarrhea, gastrointestinal dysfunction, and other disorders. In addition, it has a good effect on gastrointestinal adverse reactions associated with radiotherapy and chemotherapy. With the booming of molecular biology, researchers have revealed the role of Shenling Baizhusan in the treatment of diseases, especially the mechanism of regulating different signaling pathways. We retrieved 26 relevant papers (4 written in English and 22 in Chinese) published in recent 5 years from 6 databases including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, VIP, PubMed, Cochrance Library, and Excerpta Medica Database (Embase). On the basis of these papers, we summarized the mechanisms of Shenling Baizhusan in disease treatment. In the animal model of inflammatory bowel disease, Shenling Baizhusan can protect gastrointestinal mucosa by regulating the activation of nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B), mitogen-activated protein kinase (MAPK), Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), and myosin light chain kinase-myosin light chain (MLCK-MLC) signaling pathways. In the animal model of non-alcoholic fatty liver disease, Shenling Baizhusan regulates the activation of phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) signaling pathway and Kelch-like ECH-associating protein 1/NF-E<sub>2</sub>-related factor 2/advanced glycation end-products (KEAP1/NRF2/AREs) signaling pathway, thus alleviating the lipid metabolism disorder induced by high-fat diet and reducing liver lipid accumulation and inflammatory response. In the animal model of lung cancer with bone metastasis, Shenling Baizhusan regulates the activation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, thus playing an analgesic role. By summarizing the mechanisms of Shenling Baizhusan in treatment of different disease models from signaling pathways, we aim to provide clues for the in-depth study of this prescription.

[**Keywords**] Shenling Baizhusan; disease models; signaling pathways; crosstalk of pathways

参苓白术散记载于《太平惠民合剂局方》一书中,由“人参、茯苓、白术、白扁豆、桔梗、莲子、砂仁、山药、薏苡仁、甘草”组成,是益气健脾,渗湿止泄及“培土生金”的中医名方。近年来,参苓白术散的适用范围已超越了古代的证治范围,现该复方已被运用于临床各疑难杂症中,取得显而易见的疗效,并且现代医家对本方潜在作用机制也进行了深入研究。中药成分复杂,机制阐述相对困难,但随着分子生物学的不断发展,研究者逐步加深了对信号通路参与疾病调控的认识。细胞信号转导是指细胞通过胞膜或胞内受体感受信息分子的刺激,经胞内信号转导系统转换,从而影响细胞生物学功能的过程,从而参与疾病的发生、发展。通过检索中国知网、万方数据、重庆维普、美国生物技术信息中心下属的医学图书检索系统(PubMed)、考克兰图书馆(Cochrance Library)、荷兰医学文摘数据库(Embase)6个数据库近5年国内外相关文献(英文文献4篇,中文文献22篇),对参苓白术散潜在的作用机制进行归纳,总结出参苓白术散可修复已损伤的消化道黏膜,增强肠道上皮细胞间紧密连接,减

少细胞骨架、通透性的改变,降低炎症因子如白细胞介素(IL)-6、IL-10等,从而起到良好的治疗效果,其中的机制可能是参苓白术散影响了核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)细胞信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)细胞信号通路、Janus激酶/信号传导及转录激活蛋白(JAK/STAT)细胞信号通路以及肌球蛋白轻链激酶-肌球蛋白轻链(MLCK-MLC)细胞信号通路的激活;参苓白术散也可通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)细胞信号通路和Kelch样ECH关联蛋白1/核转录因子E<sub>2</sub>相关因子2/糖基化终产物(Keap1/Nrf2/ARE)细胞信号通路的激活,从而促进抗氧化作用酶类物质的释放,起到调节脂肪代谢紊乱作用。此外参苓白术散还可通过影响胞内磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/mTOR(PI3K/Akt/mTOR)细胞信号通路从而发挥镇痛作用,这进一步拓展了参苓白术散的适应证。本文汇总了研究相对集中的细胞信号通路,以期对参苓白术散的临床运用和作用机制的挖掘提供思路。

### 1 参苓白术散与NF- $\kappa$ B信号通路

NF- $\kappa$ B是一个转录因子蛋白家族,由5个家族

成员 RelA (p65)、RelB、c-Rel、NF- $\kappa$ B1 (p50) 和 NF- $\kappa$ B2 (p52) 组成, 他们形成同源或异源二聚体, 差异地结合 DNA<sup>[1-2]</sup>。NF- $\kappa$ B 通路主要有 3 种细胞信号转导途径: 经典通路、旁路通路和非典型通路<sup>[3]</sup>。NF- $\kappa$ B 通路的激活是一个复杂的过程, 以经典通路为例, NF- $\kappa$ B 未被激活时和 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) 形成复合物, 分布在细胞浆中。当炎症因子 (如脂多糖) 与相关受体结合后, 引起受体构型改变, 进一步 IKK 活化的  $\beta$  亚基 (IKK $\beta$ ) 磷酸化 NF- $\kappa$ B 的负调控因子 I $\kappa$ B $\alpha$ , 从而导致 I $\kappa$ B $\alpha$  的泛素化、磷酸化, 之后 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白被降解, NF- $\kappa$ B 二聚体得以从细胞质 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  复合物中释放出来, 进入细胞核内, 与目的基因结合以促进基因转录。NF- $\kappa$ B 在调节炎症反应、先天免疫和适应性免疫以及多细胞生物的细胞分化、增殖和存活方面起着重要作用<sup>[4-6]</sup>。

参苓白术散主要通过调节经典通路影响 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 并贯穿整个经典通路的过程; 关于参苓白术散在旁路通路和非典型通路的作用, 目前未见相关报道。在经典信号通路上游, 髓样分化因子 88 (MyD88) 是 Toll 样受体 (TLR) 信号通路 (除 TLR3 以外) 中的一个关键接头分子, TLR 作为一种特殊的识别分子, 通过 TLR 可激活 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[7]</sup>。孙娟等<sup>[8]</sup>用溃疡性结肠炎 (UC) 小鼠模型研究发现参苓白术散可能通过调节 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路及相关炎症因子的表达, 减轻肠道炎症反应。WANG 等<sup>[9]</sup>通过 RV-SA11 诱导的动物模型也发现参苓白术散可降低 TLR4、MyD88 和 NF- $\kappa$ B p65 mRNA 和蛋白表达。李姿慧等<sup>[10]</sup>研究结果表明参苓白术散可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路上游激酶 IKK/I $\kappa$ B 的活化, 从而阻止 NF- $\kappa$ B 核移位, 下调其转录调控的炎症因子表达而实现对 UC 的治疗作用。p65 是 NF- $\kappa$ B 信号通路中的关键蛋白, 当 NF- $\kappa$ B p65 被活化后, 会诱导炎症细胞因子的合成与释放, 导致疾病表型的加重<sup>[11]</sup>。陈烁等<sup>[12]</sup>发现参苓白术散可促进 UC 小鼠结肠黏膜修复, 其中的机制可能是参苓白术散通过调节 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达, 从而影响炎症因子水平, 减缓炎症的发生。

## 2 参苓白术散与 MAPK 信号通路

MAPK 细胞信号通路调节各种细胞活动, 包括细胞增殖、分化、存活和死亡等, 目前该通路主要有 4 条信号转导途径: 细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 通路、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路、p38 通路和 ERK5 通路<sup>[13]</sup>。以 ERK 通路为例, Ras 激活 c-Raf, 接着是丝裂原活化蛋白激酶激酶 (MEK), 然后是

MAPK1/2, 形成 Ras/Raf/MEK/ERK 通路<sup>[14]</sup>; 在 p38 通路中, 多种细胞外信号可以激活 p38 MAPK 通路, 导致 MAPK 磷酸化级联的启动, 从而激活多种 p38 MAPK 底物<sup>[15]</sup>。研究发现, p38 MAPK、ERK1/2 信号通路可被各种因子刺激后, 通过一系列细胞内信号转导途径磷酸化, 然后进入细胞核激活多种转录因子, 促进炎症因子表达引起炎症<sup>[16]</sup>。

参苓白术散可通过抑制 p38 MAPK、ERK 通路的下游关键蛋白, 影响 MAPK 信号通路的激活, 但未查见参苓白术散对 JNK 通路、ERK5 通路的研究报道。相关研究通过建立 UC 大鼠模型发现参苓白术散可通过调节大鼠结肠组织中的 ERK/p38 MAPK 信号通路影响炎症细胞以抑制细胞炎症因子的生成, 从而减缓肠道炎症以保护结肠黏膜的功能<sup>[17-18]</sup>。刘玉晖等<sup>[18-19]</sup>采用脂多糖诱导 IEC-6 细胞损伤, 研究 p38 MAPK、ERK 通路蛋白的表达以及细胞骨架、通透性的变化, 发现参苓白术散含药血清可通过抑制 p38 MAPK、ERK 通路蛋白以及 TNF- $\alpha$  的活化表达, 减少细胞通透性的改变, 从而对抗脂多糖所致的肠上皮细胞的损伤。

## 3 参苓白术散与 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 信号通路是一种普遍表达的细胞内信号转导通路, 由 3 个部分组成: 接收信号的酪氨酸激酶相关受体、传递信号的酪氨酸激酶 JAK 和产生效应的转录因子 STAT<sup>[20]</sup>。JAK 家族主要由 4 个成员组成: JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2, 其中 JAK1、JAK2 和 Tyk2 普遍表达, 而 JAK3 主要在造血细胞中表达<sup>[21-22]</sup>。细胞质中的 STAT 家族是 JAK 的下游靶点, 由 7 个成员组成, 分别是 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6<sup>[23-24]</sup>。与 STAT1、2、4、6 的有限作用相比, STAT3 和 STAT5 在治疗疾病中具有更广泛的生物学功能<sup>[25]</sup>。JAK/STAT 作为最重要的信号通路之一, 直接调控跨膜受体到细胞核的信号转导<sup>[26-27]</sup>, 其基本传递过程为细胞因子与其受体结合后引起受体分子的二聚化, 使 JAK 激酶与受体结合并磷酸化; 活化的 JAKs 催化受体本身的酪氨酸磷酸化并形成相应的 STATs 停靠位点, 使 STATs 通过 SH2 结构域与受体结合并在 JAKs 的作用下实现其磷酸化活化; STATs 被磷酸化并激活形成二聚体。将细胞质中的 STAT 二聚体转移到细胞核中, 通过与特定的 DNA 元件结合, 调节细胞因子响应基因的表达。JAK/STAT 信号通路的异常激活在多种疾病中均有报道, 比如炎症性疾病、血液系统恶性肿瘤和实体瘤<sup>[28]</sup>。

全建松<sup>[29]</sup>研究发现高浓度的参苓白术散可以有效抑制促炎因子IL-6释放,促进抑炎因子IL-10分泌,下调JAK、STAT3蛋白活性,提示参苓白术散可能通过调节炎症相关细胞因子IL-6、IL-10释放减轻炎症反应,以及抑制JAK/STAT3信号通路减轻UCI大鼠结肠黏膜的损伤。因此,目前的研究仅提示参苓白术散主要通过下调上游激酶JAK、下游STAT3蛋白活性影响JAK/STAT信号通路,尚不清楚参苓白术散对STAT其他六个成员的影响。

#### 4 参苓白术散与PI3K/Akt/mTOR信号通路

mTOR是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,包含有2种复合体,分别为mTORC1和mTORC2,mTORC2构成的信号通路相对简单,而mTORC1发挥着更为重要的作用<sup>[30]</sup>。mTOR信号通路是Akt信号通路下游的关键蛋白,Akt可直接或间接以磷酸化的形式激活mTOR,激活的mTOR又可激活p70S6K、STAT3、真核启动因子4E-BP1及S6K1等重要效应分子,从而发挥调控细胞各项生命活动的作用<sup>[31-32]</sup>。研究发现,在非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者中,mTOR/STAT3及磷酸化产物等在肝脏脂肪变性组中比在对照组中表达更高,mTOR在78%肝细胞中表达,STAT3在73%的肝细胞和45%肝星状细胞中表达<sup>[33]</sup>。PI3K/Akt/mTOR信号通路是主要的信号级联反应之一,包括肺癌在内的各种癌症中经常被激活<sup>[34]</sup>,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路可减少肺癌细胞增殖和转移<sup>[35-36]</sup>。

参苓白术散可抑制PI3K/Akt信号通路的激活,同时PI3K/Akt信号通路的抑制会影响下游主要信号通路mTOR的激活。此外,参苓白术散还可直接下调mTOR以及下游效应分子,在调节mTOR复杂网络信号通路发挥着重要的作用。既往研究发现,采用高脂饲料喂养建立的NAFLD模型组大鼠肝细胞mTORC1,STAT3 mRNA及蛋白表达较正常组显著上调,通过参苓白术散干预后,大鼠肝细胞mTORC1,STAT3 mRNA及蛋白表达亦有不同程度的下调,其中以参苓白术散高剂量组效果较为显著,这揭示了参苓白术散可能通过抑制肝细胞内mTORC1/STAT3通路相关的mRNA及蛋白的表达,从而能够改善高脂饮食诱导的NAFLD大鼠脂肪代谢紊乱、减轻肝脏脂质蓄积以及炎症反应<sup>[37-38]</sup>。FENG等<sup>[39]</sup>研究发现参苓白术散治疗可以下调肺癌骨转移(BMLC)小鼠胫骨骨髓中的Akt、mTOR、p70S6和VEGF mRNA和蛋白质表达,提示参苓白术散可能通过PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制细胞

增殖和促进细胞凋亡,从而发挥镇痛作用并延长BMLC小鼠的存活。

#### 5 参苓白术散与MLCK-MLC信号通路

肌球蛋白轻链激酶(MLCK)是钙离子/钙调素依赖性蛋白激酶家族中的一员,是调节肠黏膜通透性最主要的钙调素激酶,在诱导内皮通透性中发挥重要作用<sup>[40-41]</sup>。肌球蛋白轻链(MLC)磷酸化依赖于激活MLCK<sup>[42]</sup>,可以重组细胞骨架和细胞间连接中的系绳力<sup>[43]</sup>。MLC磷酸化后可促进肌球蛋白II装配成肌球蛋白纤维并激活水解ATP,进一步稳定肌球蛋白与肌动蛋白的相互作用,介导细胞骨架微丝收缩。在某些病理因素下MLCK持续激活,活化后的MLCK可引起MLC的磷酸化,介导肌动蛋白收缩,引起细胞骨架重塑、破坏细胞紧密连接,从而导致上皮细胞的通透性增加。肠上皮屏障由紧密连接(TJ)蛋白形成,包括occludin、claudin和zonula occludens(ZO),他们连接细胞骨架和信号分子<sup>[44]</sup>。研究发现MLCK/MLC是其中一条重要的调控肠上皮紧密连接的通路<sup>[44-45]</sup>。NF- $\kappa$ B的激活与核移位是MLCK转录与合成的重要机制,NF- $\kappa$ B的持续激活会引起MLCK的转录,进而启动下游信号通路,导致紧密连接的开放。另外MLCK作为一种钙离子/钙调素激活的蛋白激酶,其对肠道紧密连接的调控还受到Ca<sup>2+</sup>影响,降低细胞外Ca<sup>2+</sup>浓度,可引起细胞骨架蛋白收缩,使紧密连接受到牵拉而受损。

参苓白术散可能通过抑制NF- $\kappa$ B的激活,来减少MLCK的转录与翻译或通过抑制MLCK/MLC信号通路的过度激活,来维持紧密连接的完整性,起到调节结肠黏膜正常生理功能及治疗炎症性肠病(IBD)的作用。刘玉晖等<sup>[46]</sup>研究发现参苓白术散组的claudin、occludin、JAM和ZO-1 mRNA的表达与IBD模型组比较有不同程度的升高,说明参苓白术散疗效与调节肠上皮细胞间细胞紧密连接有关。刘翠英等<sup>[47]</sup>研究发现,与模型组比较,参苓白术散高剂量组occludin蛋白表达显著升高,MLCK、p-MLC蛋白表达降低,其效果与柳氮磺吡啶组相当,提示参苓白术散有利于促进occludin蛋白的合成,修复肠道上皮细胞间紧密连接,还能调节MLCK/MLC通路各蛋白表达,恢复紧密连接的正常生理结构。

#### 6 参苓白术散与Keap1/Nrf2/ARE信号通路

Keap1/Nrf2/ARE通路是最重要的抗氧化和/或亲电应激的防御机制之一,与炎症性疾病、癌症、神经退行性疾病、心血管疾病和衰老相关<sup>[48]</sup>。Keap1

是一种含有624个氨基酸、富含半胱氨酸的同型二聚锌指蛋白,可作为Cul3-Rbx E3泛素连接酶复合物的接头<sup>[49]</sup>。Nrf2是一个含605个氨基酸的转录因子,由7个功能域(Neh1~7)组成<sup>[50]</sup>,Neh2域中的ETGE和DLG基序对于与Keap1的Kelch域的直接交互至关重要。在生理条件下,Nrf2通过与Keap1-Cul3-Rbx1复合物的结合而被限制在细胞质中;在氧化应激下,Keap1释放Nrf2,易位至细胞核并与其中一种小肌肉腱膜纤维肉瘤癌基因同源物(Maf)蛋白异二聚化。这种复合物激活了一系列抗氧化和细胞保护蛋白的ARE依赖性基因表达<sup>[51]</sup>。

Nrf2/ARE通路作为最重要的抗氧化调节通路,参与了各种疾病的氧化-抗氧化调节过程,同样参与了NAFLD的发生发展<sup>[52-53]</sup>。Nrf2作为Cap-n-Collar(CNC)家族的转录因子,在肝、肾等重要解毒器官中高度表达<sup>[54]</sup>。金玲等<sup>[55]</sup>研究结果表明,长期的高脂饲料喂养,大鼠出现Nrf2蛋白的明显活化,出现Nrf2与Keap-1解离增加,解离的Nrf2激活下游Ⅱ相解毒酶(HO-1)、转运蛋白基因(NQO1)的转录,导致大量抗氧化作用的酶类物质释放,从而发挥调节氧化-抗氧化的作用;参苓白术散能够进一步激活Nrf2,使得Nrf2释放大量增加,大量的Nrf2进入细胞核与ARE相结合,Nrf2/ARE形成结合体后,启动ARE下游基因的转录,激活HO-1、NQO1的转录,促进抗氧化作用酶类物质的释放,提示参苓白术散可能通过激活Nrf2/ARE信号通路改善高脂饮食诱导的NAFLD大鼠肝脏脂肪代谢紊乱,减轻肝脏脂质蓄积。

## 7 现有问题和展望

值得注意的是,细胞信号通路在疾病的发生发展中非独立存在,而是互相联系、互相影响,疾病的发生发展也是一个多因素、多阶段的复杂过程,多种信号通路可能共同参与了同一疾病的发生,研究者往往忽略这种信号通路间的关系。其中,NF- $\kappa$ B和MAPK都是生物过程中核心的信号通路,可以与其他多种信号通路形成上下游关系。比如HARIKRISHNAN等<sup>[56]</sup>发现PI3K/Akt通路的下调会促使I $\kappa$ B $\alpha$ 表达下调,间接促进NF- $\kappa$ B磷酸化。廖新学等<sup>[57]</sup>发现Akt/STAT通路调节NF- $\kappa$ B介导的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>预处理的细胞保护作用。现有对参苓白术散的信号通路研究相对孤立,缺乏对不同信号通路间关系的研究。另外西医在抗肿瘤治疗的临床实践中发现,参苓白术散对于脾虚证患者具有较好治疗作用,同时可以减轻靶向药物的消化道副反应<sup>[58-60]</sup>,但

其背后的作用机制研究甚少,结合本文总结的参苓白术散信号通路机制,有望回答这一难题。总之,本文对参苓白术散在不同疾病中的信号通路研究综述,将为后续的机制研究及临床应用探索提供较为丰富的思路线索。

## [参考文献]

- [1] HOFFMANN A, LEUNG T H, BALTIMORE D. Genetic analysis of NF-kappaB/Rel transcription factors defines functional specificities[J]. EMBO J, 2003,22(20):5530-5539.
- [2] SANJABI S, HOFFMANN A, LIOU H C, et al. Selective requirement for c-Rel during IL-12 P40 gene induction in macrophages [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000,97(23):12705-12710.
- [3] 王晓晨,吉爱国. NF- $\kappa$ B信号通路与炎症反应[J]. 生理科学进展, 2014,45(1):68-71.
- [4] GERONDAKIS S, GRUMONT R, GUGASYAN R, et al. Unravelling the complexities of the NF-kappaB signalling pathway using mouse knockout and transgenic models [J]. Oncogene, 2006, 25 (51) : 6781-6799.
- [5] VALLABHAPURAPU S, KARIN M. Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system [J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 693-733.
- [6] HAYDEN M S, GHOSH S. NF-kappaB, the first quarter-century: Remarkable progress and outstanding questions[J]. Genes Dev, 2012,26(3):203-234.
- [7] 朱博,冷静,王坤. TLR信号转导通路及其抗病毒感染机制的研究现状[J]. 现代免疫学, 2012,32(04): 348-353.
- [8] 孙娟,葛雨竹,李姿慧,等. 参苓白术散通过TLR4/NF- $\kappa$ B通路对溃疡性结肠炎小鼠的抑制作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020,36(3):294-298.
- [9] WANG X, YANG Q, ZHOU X, et al. Shenling Baizhu powder inhibits RV-SA11-induced inflammation and rotavirus enteritis via TLR4/MyD88/NF-kappaB signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.642685.
- [10] 李姿慧,蔡荣林,孙娟,等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织NF- $\kappa$ B p65, I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ K $\beta$ 蛋白及mRNA表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020,26(19):108-113.
- [11] 王鹏程,赵珊,冯健,等. 基于NF- $\kappa$ B信号通路的中药抗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 中草药, 2015,46(10):1556-1561.
- [12] 陈烁,龚银银,张德文,等. 参苓白术散联合美沙拉

- 嗟对脾虚湿困型溃疡性结肠炎小鼠结肠组织NF- $\kappa$ B p65蛋白表达及炎症反应的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2018,13(11):1532-1536.
- [13] 黄丽, 宋成文. 黄芩苷及MAPK通路在子痫前期血管内皮保护与损伤关系中的研究概况[J]. 湖南中医杂志, 2017,33(1):178-181.
- [14] YANG S, LIU G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017,13(3):1041-1047.
- [15] EL R R, AMARAL I M, HOFER A. Is p38 MAPK associated to drugs of abuse-induced abnormal behaviors? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, doi: 10.3390/ijms21144833.
- [16] 陈静. Toll样受体2在脓毒血症中的作用及机制研究[D]. 苏州:苏州大学, 2017.
- [17] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散通过ERK/p38 MAPK信号通路干预溃疡性结肠炎大鼠结肠组织AQP3、AQP4的表达[J]. 中成药, 2015, 37(9): 1883-1888.
- [18] 刘玉晖, 严雪梅, 佟阳, 等. 参苓白术散通过MAPK信号通路对炎症性结肠炎小鼠的作用[J]. 时珍国医国药, 2014,25(4):793-795.
- [19] 刘玉晖, 刘志勇, 廖旺娣, 等. 参苓白术散抗脂多糖致肠隐窝上皮细胞损伤的作用及其机制[J]. 中药新药与临床药理, 2016,27(1):1-6.
- [20] LI H X, ZHAO W, SHI Y, et al. Retinoic acid amide inhibits JAK/STAT pathway in lung cancer which leads to apoptosis[J]. *Tumour Biol*, 2015,36(11):8671-8678.
- [21] O'SHEA J J, PESU M, BORIE D C, et al. A new modality for immunosuppression: Targeting the JAK/STAT pathway [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(7):555-564.
- [22] JAIME-FIGUEROA S, DE VICENTE J, HERMANN J, et al. Discovery of a series of novel 5H-pyrrolo[2, 3-b]pyrazine-2-phenyl ethers, as potent JAK3 kinase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(9): 2522-2526.
- [23] YU H, PARDOLL D, JOVE R. STATs in cancer inflammation and immunity: A leading role for STAT3 [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009,9(11):798-809.
- [24] BOENGLER K, HILFIKER-KLEINER D, DREXLER H, et al. The myocardial JAK/STAT pathway: From protection to failure [J]. *Pharmacol Ther*, 2008,120(2):172-185.
- [25] ABROUN S, SAKI N, AHMADVAND M, et al. STATs: An old story, yet mesmerizing [J]. *Cell J*, 2015,17(3):395-411.
- [26] O'SHEA J J, SCHWARTZ D M, VILLARINO A V, et al. The JAK-STAT pathway: Impact on human disease and therapeutic intervention [J]. *Annu Rev Med*, 2015, doi: 10.1146/annurev-med-051113-024537.
- [27] O'SHEA J J, PLENGE R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease[J]. *Immunity*, 2012,36(4):542-550.
- [28] BOLLI R, DAWM B, XUAN Y T. Role of the JAK-STAT pathway in protection against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2003,13(2):72-79.
- [29] 全建松. 基于Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3信号通路探讨参苓白术散对溃疡性结肠炎模型大鼠炎症抑制作用研究[J]. 陕西中医, 2021,42(8): 1010-1015.
- [30] 谭如梦. 促红细胞生成素衍生物HBSP对小鼠肝缺血再灌注损伤和纤维化的作用及机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2019.
- [31] WULLSCHLEGER S, LOEWITH R, HALL M N. TOR signaling in growth and metabolism [J]. *Cell*, 2006,124(3):471-484.
- [32] ZONCU R, EFEYAN A, SABATINI D M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 21-35.
- [33] CHOI E, KIM W, JOO S K, et al. Expression patterns of STAT3, ERK and estrogen-receptor alpha are associated with development and histologic severity of hepatic steatosis: A retrospective study[J]. *Diagn Pathol*, 2018,13(1):23.
- [34] BECK J T, ISMAIL A, TOLOMEO C. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway: An emerging treatment strategy for squamous cell lung carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014,40(8):980-989.
- [35] ZHOU X, ZHOU R, LI Q, et al. Cardamonin inhibits the proliferation and metastasis of non-small-cell lung cancer cells by suppressing the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(3): 241-250.
- [36] YANG X, SONG X, WANG X, et al. Downregulation of TM7SF4 inhibits cell proliferation and metastasis of A549 cells through regulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017,16(5):6122-6127.
- [37] 吕锦珍, 徐拥建, 胡世平, 等. 参苓白术散对NAFLD大鼠肝细胞mTORC1/STAT3信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020,26(2):6-12.

- [38] 黄裕华, 徐拥建, 冯高飞, 等. 参苓白术散对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病大鼠 Kupffer 细胞 mTORC1/STAT3 信号通路的影响[J]. 河北中医, 2020, 42(1): 89-95.
- [39] FENG Z, HAN J. Antinociceptive effects of Shenling Baizhu through PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in a mouse model of bone metastasis with small-cell lung cancer [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, doi: 10.1155/2020/4121483.
- [40] WADGAONKAR R, LINZ-MCGILLEM L, ZAIMAN A L, et al. Endothelial cell myosin light chain kinase (MLCK) regulates TNFalpha-induced NFkappaB activity[J]. J Cell Biochem, 2005, 94(2): 351-364.
- [41] ROSSI J L, VELENTZA A V, STEINHORN D M, et al. MLCK210 gene knockout or kinase inhibition preserves lung function following endotoxin-induced lung injury in mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 292(6): L1327-L1334.
- [42] BERGLUND J J, RIEGLER M, ZOLOTAREVSKY Y, et al. Regulation of human jejunal transmucosal resistance and MLC phosphorylation by Na (+) - glucose cotransport [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 281(6): G1487-G1493.
- [43] VAN HINSBERGH V W, VAN NIEUW AMERONGEN G P. Intracellular signalling involved in modulating human endothelial barrier function[J]. J Anat, 2002, 200(6): 549-560.
- [44] ROWART P, WU J, CAPLAN M J, et al. Implications of AMPK in the formation of epithelial tight junctions[J]. Int J Mol Sci, 2018, doi: 10.3390/ijms19072040.
- [45] LI W, GAO M, HAN T. Lycium barbarum polysaccharides ameliorate intestinal barrier dysfunction and inflammation through the MLCK-MLC signaling pathway in Caco-2 cells [J]. Food Funct, 2020, 11(4): 3741-3748.
- [46] 刘玉晖, 胡婕, 易文凤, 等. 参苓白术散治疗炎症性肠病与肠上皮细胞紧密连接的关系探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 130-133.
- [47] 刘翠英, 施家希, 黄娟, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠紧密连接及 MLCK/MLC 通路的影响[J]. 中药材, 2018, 41(9): 2180-2184.
- [48] LU M C, JI J A, JIANG Z Y, et al. The Keap1-Nrf2-ARE pathway as a potential preventive and therapeutic target: An update [J]. Med Res Rev, 2016, 36(5): 924-963.
- [49] CULLINAN S B, GORDAN J D, JIN J, et al. The Keap1-BTB protein is an adaptor that bridges Nrf2 to a Cul3-based E3 ligase: Oxidative stress sensing by a Cul3-Keap1 ligase[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(19): 8477-8486.
- [50] ITOH K, MIMURA J, YAMAMOTO M. Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: A historical overview [J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 13(11): 1665-1678.
- [51] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865(5): 721-733.
- [52] 邵洛林, 郭建强, 许伟华. Nrf2 在肝细胞中作用的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2009, 29(6): 381-383.
- [53] 蔡月琴, 张利棕, 王德军, 等. Nrf2 及其相关因子在非酒精性脂肪肝炎形成过程中的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2014, 30(5): 465-470.
- [54] ZHU J, WANG H, JI X, et al. Differential Nrf2 expression between glioma stem cells and non-stem-like cells in glioblastoma[J]. Oncol Lett, 2014, 7(3): 693-698.
- [55] 金玲, 杨钦河, 张玉佩, 等. 参苓白术散对 NAFLD 大鼠肝组织 Nrf2/ARE 信号通路的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3): 327-332.
- [56] HARIKRISHNAN H, JANTAN I, HAQUE M A, et al. Anti-inflammatory effects of hypophyllanthin and niranthin through downregulation of NF-kappaB/ MAPKs/PI3K-Akt signaling pathways [J]. Inflammation, 2018, 41(3): 984-995.
- [57] 廖新学, 孙胜楠, 郭瑞鲜, 等. JAK-STAT 通路调制 NF- $\kappa$ B 介导 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 预处理的细胞保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2008(7): 1422-1427.
- [58] 张琇文, 邵怿, 张欣欣, 等. 参苓白术颗粒联合吉非替尼/厄罗替尼治疗脾气虚型晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 新中医, 2014, 46(1): 127-129.
- [59] 贺雪黛, 李焜. 参苓白术散加减联合吉非替尼治疗中晚期肺腺癌 21 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2017, 49(4): 24-26.
- [60] 杨晓东, 王笑民. 王笑民辨证论治配合靶向药物治疗肺癌验案 2 则[J]. 北京中医药, 2009, 28(11): 889-890.

[责任编辑 张丰丰]