

# 中药活性成分调控 RhoA/ROCK 信号通路干预肝硬化作用机制研究进展

莫征远<sup>1</sup>, 陈鑫鑫<sup>1</sup>, 罗娟<sup>1</sup>, 叶凤琴<sup>1</sup>, 王秀峰<sup>2\*</sup>

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023)

**摘要:** 肝硬化的病理特征表现为肝脏结构进行性破坏和功能代偿失衡, 其发病机制涉及肝星状细胞激活、慢性炎症微环境、氧化应激损伤、细胞外基质过度沉积等复杂过程。Ras 同源基因家族成员 A (RhoA) /Rho 相关卷曲螺旋激酶 (ROCK) 信号通路与多条纤维化相关信号通路形成复杂的串扰关系, 直接或间接参与调控关键效应蛋白磷酸化、肝星状细胞转分化、炎症介质释放、纤维化沉积物表达等病理生理环节, 成为逆转肝硬化进程的重要靶点。研究表明, 多种中药活性成分可多维度干预 RhoA/ROCK 信号通路的转导网络, 有效抑制肝星状细胞活化, 减轻炎症浸润, 改善氧化损伤并阻断纤维化信号传导, 从而维持肝脏功能稳态。本文系统综述 RhoA/ROCK 信号通路在肝硬化中的调控作用, 重点分析近年来中药活性成分靶向该信号通路干预肝硬化的药理机制, 以期中医药抗肝硬化研究提供理论支撑和创新思路。

**关键词:** 中药; 活性成分; 肝硬化; RhoA/ROCK 信号通路

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)06-1969-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.026

肝硬化是常见的慢性进行性肝病, 全球每年因肝硬化及其并发症导致的死亡病例超过 100 万例, 该病严重影响患者的生存质量, 为社会带来巨大的医疗资源消耗<sup>[1-2]</sup>。肝硬化主要病因包括长期饮酒、病毒感染、药物诱发肝损伤等, 机制涉及肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 和 Kupffer 细胞异常活化、炎症反应、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 异常沉积、细胞凋亡、氧化应激等多种病理过程<sup>[3-4]</sup>。针对多种并存的病理机制, 如何更有效地阻断肝硬化进展仍是目前的难题。

近年来, 学者们立足中医辨证思维, 深入挖掘中药复方与活性成分抗肝硬化的多靶点机制, 证实中药干预肝硬化具有协同增效、安全经济的优势<sup>[5]</sup>。由 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA) 和 Rho 相关卷曲螺旋激酶 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK) 组成的 RhoA/ROCK 信号通路在肝硬化进展中发挥关键作用, 其主要参与 HSC 活化、ECM 生成等重要病理过程<sup>[6]</sup>。研究表明, 多种中药活性成分对 RhoA/ROCK 信号通路具有靶向调节作用, 通过抑制 HSC 活化、减少 ECM 沉积等机制

发挥抗纤维化作用, 有效阻断肝硬化进展<sup>[7]</sup>。本文系统回顾近十年中药活性成分通过调控 RhoA/ROCK 信号通路干预肝硬化的研究, 以期肝硬化防治及中药新药研发提供理论依据。

## 1 RhoA/ROCK 信号通路概述

Rho GTP 酶家族为 Ras 超家族重要分支, 包含约 20 个成员, 根据序列同源性和功能特征可分为 5 个亚家族, 其中 Rho 亚家族成员 RhoA 及其下游效应分子 ROCK 构成的 RhoA/ROCK 信号通路是目前纤维化领域研究的热点<sup>[8]</sup>。RhoA/ROCK 信号通路是一种细胞内信号转导途径, 可调节包括细胞分裂、细胞迁移、微管动态、突起形成、细胞粘附等多种生物学过程, 以响应各种细胞外刺激<sup>[9]</sup>。RhoA 蛋白是 Rho 家族中的一种小 GTPase 蛋白, 广泛存在于健康人体组织、胚胎组织, 以及干细胞等多种细胞中, 参与多种细胞过程, 包括细胞生长与转化、细胞骨架调节、肌动蛋白应力纤维形成、肌动球蛋白收缩等<sup>[10]</sup>。ROCK 蛋白作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的重要成员, 是 RhoA 的关键下游效应器之一, 与 RhoA 共同参与多种细胞行为及生物学过程<sup>[11]</sup>。ROCK 包括 ROCK-1 和 ROCK-2 共

收稿日期: 2025-05-29

基金项目: 广西自然科学基金 (2023GXNSFAA026380)

作者简介: 莫征远 (2001—), 男, 硕士在读, 从事肝胆疾病防治研究。E-mail: 18907759489@163.com

\* 通信作者: 王秀峰 (1983—), 女, 博士, 主任医师, 从事肝胆疾病防治研究。E-mail: 52912236@qq.com

2种亚型, ROCK-1多定位于细胞周边,主要通过调节肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)的磷酸化影响细胞收缩,参与细胞的迁移和侵袭;ROCK-2则主要通过磷酸化丝切蛋白(Cofilin),参与细胞内部的微丝稳定。当RhoA蛋白被激活后,ROCK能够介导一系列磷酸化或去磷酸化反应,从而调控细胞的行为<sup>[12]</sup>。

## 2 RhoA/ROCK信号通路在肝硬化中的作用

RhoA/ROCK信号通路通过调控肝组织的骨架重塑、迁移、炎症、凋亡等过程来促进肝硬化的发展<sup>[13-14]</sup>,其主要功能可概括为HSC活化、炎症放大及ECM沉积。

Ras蛋白被细胞因子、ECM、激素、神经营养因子、有丝分裂原、生长因子等活化后发生自磷酸化,并与磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)结合,激活PI3K脂质激酶活性,催化磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)磷酸化生成磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3)<sup>[15]</sup>。PIP3作为第二信使招募鸟嘌呤核苷酸交换因子(Rho guanine nucleotide exchange factors, RhoGEFs),促进RhoA从GDP结合态向GTP结合态转变,转变后的RhoA进一步激活ROCK<sup>[16-17]</sup>,使MLC磷酸化,并通过抑制肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)活性,进一步提高MLC的磷酸化水平<sup>[12]</sup>。磷酸化的MLC能够促进 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)迁移、收缩,Vinculin蛋白和Paxillin蛋白组成的Vcl/Pxn黏着斑形成,Cofilin1和Destrin蛋白介导骨架重塑事件,最终驱动HSC转分化为肌成纤维细胞<sup>[18]</sup>。

RhoA/ROCK信号通路与肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )/核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路的交互作用能够促成炎症放大效应。激活的ROCK通过升高肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-6水平来促进 $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ (inhibitor of kappa B alpha, I $\kappa$ B $\alpha$ )降解,激活NF- $\kappa$ B p65核转位,促进TNF- $\alpha$ 、IL-6表达,形成炎症正反馈<sup>[19]</sup>。另外,TNF- $\alpha$ 对RhoA具有正反馈作用,能够激活RhoA/ROCK信号通路,进一步促进炎症反应及HSC激活<sup>[20]</sup>。

RhoA/ROCK信号通路与PI3K/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路、RAS信号通

路、转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor-beta 1, TGF- $\beta$ 1)/Smad信号通路、无翅型MMTV整合位点家族成员(Wingless-type MMTV integration site family member, Wnt)/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)/PDGFR信号通路之间的复杂交互作用会促成ECM沉积,从而导致肝脏结构改变。RhoA通过激活PI3K表达促进Akt磷酸化,升高PDGF-AA水平,PDGF-AA通过旁分泌作用与其受体PDGFR- $\alpha$ 结合,进一步激活HSC,诱导 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、I型胶原蛋白 $\alpha$ 1链(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)、III型胶原蛋白 $\alpha$ 1链(collagen type III alpha 1 chain, COL3A1)表达,加速ECM沉积,使RAS信号通路再次被激活,形成正反馈调节<sup>[21]</sup>。TGF- $\beta$ 1通过刺激诱导磷酸二酯酶4A/D(phosphodiesterase 4A/D, PDE4A/D)表达,降低环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平,解除对RhoA的抑制,激活ROCK1、ROCK2表达,促进TGF- $\beta$ 1表达,形成正反馈调节<sup>[18,22]</sup>。此外,TGF- $\beta$ 1通过其受体激活Smad蛋白表达,进而促进 $\alpha$ -SMA、抗凋亡蛋白Survivin、I型胶原蛋白(collagen I, Col I)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)表达,进一步促进肝纤维化<sup>[23]</sup>。Wnt3a通过激活散乱蛋白(dishevelled, Dvl)稳定 $\beta$ -catenin表达,进而抑制Fused抑制因子(suppressor of fused, Sufu)表达,解除胶质瘤相关癌基因同源蛋白1(glioma-associated oncogene 1, Gli1)核转位的抑制,升高白血病相关Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子(leukemia-associated Rho guanine nucleotide exchange factor, LARG)表达。LARG作为RhoGEFs中的一员,可直接参与RhoA的激活,促进肝纤维化进程。HSC被激活后,其机械张力和氧化应激的提升能够反馈激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,形成正反馈循环,进一步加剧肝纤维化<sup>[24-25]</sup>。

RhoA/ROCK信号通路不仅直接参与HSC活化,还与其他经典纤维化信号通路形成复杂的串扰关系,通过多途径、多靶点调控炎症反应及纤维化物质沉积过程,促进肝纤维化进展。抑制RhoA/ROCK信号通路可能成为有效控制HSC激活,降低炎症反应,减缓肝纤维化进程的潜在策略,未来可以进一步探索RhoA/ROCK信号通路与其他信号

通路的串扰机制, 开发多维度针对 RhoA/ROCK 信号通路和肝硬化的新型治疗措施。详见图 1。

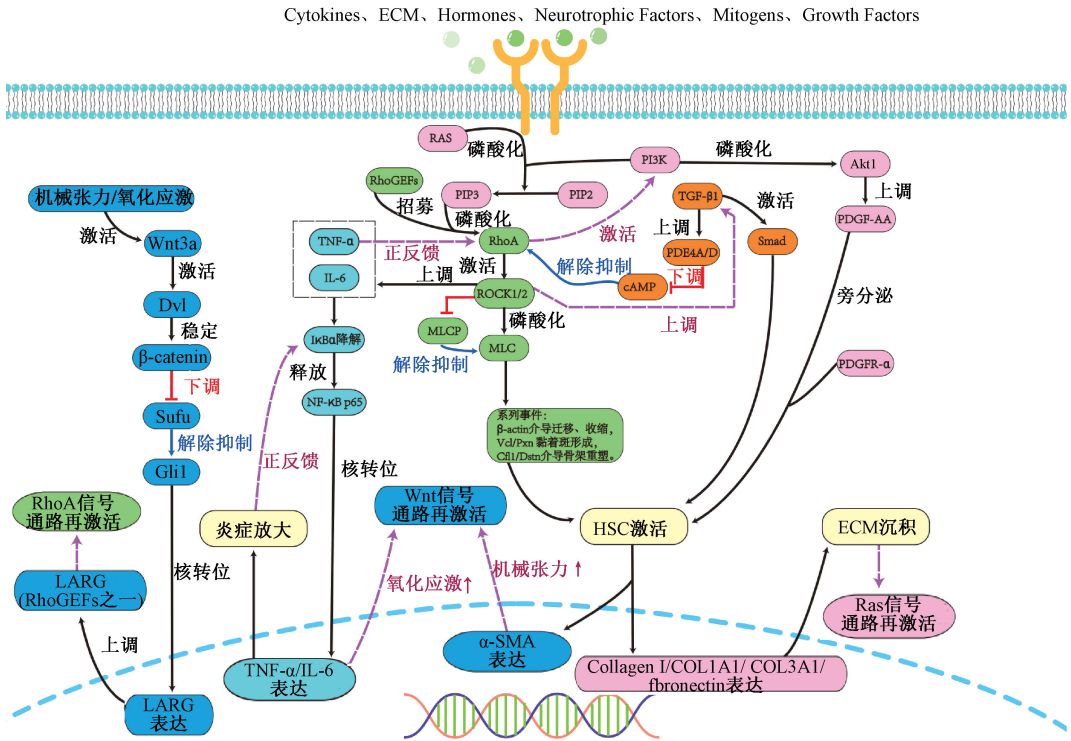


图 1 RhoA/ROCK 信号通路在肝硬化中的作用

### 3 中药调控 RhoA/ROCK 信号通路干预肝硬化作用机制

#### 3.1 萜类

3.1.1 倍半萜类 青蒿琥酯是从青蒿提取物青蒿素衍生而来的半合成倍半萜内酯类化合物, 该成分具有抗炎、免疫调节、代谢调节、抗纤维化、抗肿瘤等特性, 其在肝炎到肝细胞癌的多阶段进程中表现出干预作用<sup>[26]</sup>。研究发现, 青蒿琥酯能降低人肝星状细胞 LX-2 的细胞活力, 抑制 ROCK-1 表达, 增加铁死亡关键调控因子激活转录因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 的核积累, 升高细胞内铁、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平, 降低谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平和 HSC 激活标志物 α-SMA、Col I、FN 表达。青蒿琥酯能降低四氯化碳 (CCl<sub>4</sub>) 诱导肝纤维化小鼠的肝纤维化指标层粘连蛋白 (laminin, LN)、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原 (procollagen type Ⅲ, PC-Ⅲ)、Col IV 和肝功能指标天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 水平, 表明青蒿琥酯可通过调节 ROCK-1/ATF3 信号通路诱导 HSC 铁死亡, 发挥

抗肝纤维化作用<sup>[27]</sup>。莪术醇是从姜科植物莪术的根茎中提取的倍半萜类化合物, 具有抗肿瘤、降血脂、护肝、抗炎等作用, 其在多种肿瘤的发生和发展过程中表现出干预作用<sup>[28]</sup>。研究发现, 莪术醇能降低大鼠肝星状细胞 HSC-T6 的 RhoA、ROCK-2 mRNA 及蛋白表达, 减少细胞增殖率, 并呈剂量依赖性, 表明莪术醇通过抑制 RhoA/ROCK-2 信号通路, 抑制 HSC 的增殖能力, 从而发挥抗肝纤维化作用<sup>[29]</sup>。β-榄香烯是从植物姜黄的根茎中提取的倍半萜类化合物, 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗微生物、免疫调节等生物活性, 尤其在抗肿瘤方面表现出巨大潜力<sup>[30]</sup>。研究发现, β-榄香烯能降低人肝星状细胞系 LX-2 的 RhoA/ROCK 信号通路正向调节因子 RhoGEFs mRNA 和蛋白表达, 升高负向调节因子 RhoGDP 解离抑制因子 β (Rho GDP-dissociation inhibitor beta, RhoGDIβ) mRNA 和蛋白表达, 表明 β-榄香烯抗肝硬化机制可能是干预 RhoGEFs、RhoGDIβ 表达, 抑制 RhoA/ROCK 信号通路<sup>[31]</sup>。

3.1.2 三萜类 柴胡皂苷 D 是从柴胡中提取的三萜类化合物, 具有抗炎、抗氧化、免疫调节、代谢、抗肿瘤特性, 近年来在抗肿瘤研究中引起广泛关注<sup>[32]</sup>。研究发现, 柴胡皂苷 D 能抑制大鼠肝星

状细胞 HSC-T6 的收缩功能,降低 RhoA 表达及 p-膜突蛋白 (moesin) /moesin 比值,升高雌激素受体  $\beta$  (estrogen receptor  $\beta$ , ER $\beta$ ) 表达,减弱胶原蛋白收缩程度,表明柴胡皂苷 D 通过激活 ER $\beta$  受体抑制 RhoA 表达,降低 p-moesin/moesin 比值,抑制 HSC-T6 细胞的收缩功能,从而发挥抗肝纤维化作用<sup>[33]</sup>。熊果酸是从夏枯草中提取的三萜类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌、代谢调节等作用,已用于肿瘤、神经退行性疾病、代谢性疾病和心血管疾病等领域<sup>[34]</sup>。研究发现,熊果酸能抑制小鼠 HSC 活力,降低 RhoA、ROCK-1 mRNA 及蛋白表达,降低细胞内氧化应激标志物 (reactive oxygen species, ROS)、MDA 水平和 HSC 激活标志物  $\alpha$ -SMA、Col I、组织金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1) 表达,升高 GSH 水平,降低 AST、ALT、总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 水平降低,表明熊果酸通过抑制 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) /ROS、RhoA/ROCK-1 信号通路,抑制 HSC 的激活,从而发挥抗肝纤维化作用<sup>[35]</sup>。另外, Wan 等<sup>[36]</sup>还发现,熊果酸能降低 CCl<sub>4</sub> 诱导肝纤维化小鼠 RhoA、ROCK-1 mRNA 及蛋白表达,减轻肠道损伤,降低血清脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、TNF- $\alpha$  水平,升高紧密连接蛋白 (zonula occludens-1, ZO-1)、occludin、血管生成素-1 表达,增加菌群多样性与有益菌 (如厚壁菌门、乳酸菌属、双歧杆菌属) 相对丰度,提示熊果酸能通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路,减轻肠道损伤,进而减少肠道内毒素的易位和肝脏炎症反应,抑制肝纤维化的进展。

**3.2 酚酸类** 丹参素是从丹参中提取的酚酸类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗血小板聚集、抗肿瘤、调血脂等作用<sup>[37]</sup>。研究发现,丹参素能抑制 HSC 的增殖能力,降低 RhoA、Col I 表达和 MLC、黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 磷酸化水平,表明丹参素通过抑制 RhoA/ROCK-1 信号通路发挥抗肝纤维化作用<sup>[38]</sup>。丹参酚酸 B 是由丹参素与其他酚酸单元缩合而成的复杂结构,属于酚酸类化合物。Xu 等<sup>[39]</sup>发现,丹参酚酸 B 能通过抑制 RhoA/ROCK-2 信号通路,降低其下游肌球蛋白磷酸酶靶亚基 1 (myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1) 磷酸化水平,进而抑制 HSC 的收缩能力和 MLC2 的磷酸化水平,解聚 F-肌动蛋白应力纤维,其还能降低二甲基亚硝胺诱导肝硬化大鼠的肝

纤维化指标羟脯氨酸水平和肝功能指标血清 ALT、AST、胆红素水平,发挥抗肝纤维化的作用。阿魏酸是酚酸类化合物,其广泛存在于植物中,在当归、川芎等中药中含量较高,具有抗炎、抗糖尿病、抗肿瘤、抗氧化活性,尤其在调节细胞生长和转移以及促进肿瘤细胞死亡方面表现出巨大价值<sup>[40]</sup>。研究发现,阿魏酸能降低肝星状细胞  $\alpha$ -SMA、COL1A1 表达,抑制 RhoA/ROCK 信号通路相关 mRNA 表达。此外,在 CCl<sub>4</sub> 诱导肝纤维化大鼠实验中,阿魏酸能改善大鼠肝脏病理变化,降低  $\alpha$ -SMA、COL1A1 表达和肝功能指标 AST、ALT 水平,表明阿魏酸可能通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路,抑制 HSC 的激活和细胞骨架重排,发挥抗肝纤维化作用<sup>[41]</sup>。

**3.3 苷类** 红景天苷是从红景天中分离的苷类化合物,具有抗缺氧、抗炎、抗衰老等作用<sup>[42]</sup>。研究发现,红景天苷能抑制大鼠肝星状细胞 HSC-T6 的增殖能力,降低  $\alpha$ -SMA、Col I、ROCK-1、TIMP-1 表达,说明红景天苷通过抑制 Rho/ROCK 信号通路,发挥抗肝纤维化作用<sup>[43]</sup>。芍药苷是从芍药根部提取的苷类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、镇痛等作用<sup>[44]</sup>。研究发现,芍药苷能改善非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 大鼠的肝脏病理变化,降低 ALT、AST 水平和 TGF- $\beta$ 1 表达降低,抑制肝组织 MYPT1 磷酸化,降低 NF- $\kappa$ B p65、I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (inhibitor of  $\kappa$ B kinase  $\beta$ , IKK $\beta$ ) 水平,表明芍药苷能通过抑制 ROCK/NF- $\kappa$ B 信号通路发挥改善 NAFLD 的作用。NAFLD 是肝硬化发展的一个重要阶段,芍药苷对 NAFLD 的改善作用以及对 ROCK 活性的抑制作用,可阻断肝硬化的进展<sup>[45]</sup>。

**3.4 生物碱类** 益母草碱是从益母草中提取得到的生物碱,具有抗氧化、抗肝纤维化、抗炎、调节细胞凋亡等活性<sup>[46]</sup>。研究发现,益母草碱能改善乙型肝炎大鼠的肝损伤程度,减轻肝细胞变性,降低血清乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg)、乙型肝炎病毒 DNA 水平,减少乙型肝炎病毒核心抗原 HBeAg 阳性细胞数量,降低 ALT、AST 水平和 IL-6、TNF- $\alpha$ 、RhoA、ROCK-1、ROCK-2 表达,升高 IL-10 水平,提示益母草碱能通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路,减轻乙型肝炎大鼠的肝损伤和炎症反应,对阻断肝炎向肝硬化发展及抗病毒作用均具有潜在意义<sup>[47]</sup>。

3.5 二酮类 姜黄素是从姜黄根茎中提取的二酮类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗血管生成、抗痉挛、抗菌、抗寄生虫等特性<sup>[48]</sup>。研究发现,姜黄素能抑制大鼠肝星状细胞 HSC-T6 的增殖和迁移能力,降低  $\alpha$ -SMA、Col I、RhoA 表达和基质细胞衍生因子-1 (C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)、趋化因子 (C-X-C 基序) 受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4) mRNA 及蛋白表达均降低,并呈剂量依赖性。在 CCl<sub>4</sub>/橄榄油混合液诱导肝纤维化大鼠的实验中,姜黄素能改善大鼠的肝损伤,降低 LN、HA、PC-III、AST、ALT、TBIL 水平和 CXCL12、CXCR4 mRNA 及蛋白表达,表明姜黄素可通过抑制 CXCL12/CXCR4/RhoA 信号通路,抑制 HSC 的激活和迁移,发挥抗肝纤维化作用<sup>[49]</sup>。此外,Zhang 等<sup>[50]</sup>还发现,姜黄素能降低肝纤维化大鼠 RhoA 表达和 FAK 磷酸化水平。体外实验中,姜黄素能降低肝窦内皮细胞的血管生成标志物血小板内皮细胞粘附分子-1、血管

性血友病因子、CD34 分子表达,表明姜黄素通过抑制 CXCL12/CXCR4/RhoA、PDGF-bR/FAK/RhoA 信号通路,抑制肝星状细胞的活化和血管生成特性,从而发挥抗肝纤维化作用。

综上所述,中药活性成分通过靶向调控 RhoA/ROCK 信号通路对肝硬化产生多重干预效应,其核心作用机制可归纳为三大方向。第一,通过直接抑制 RhoA/ROCK 信号通路,阻断 HSC 的激活与增殖,抑制其向肌成纤维细胞的转分化进程,从而有效延缓肝纤维化进展。第二,炎症-氧化应激双重调控,抑制 RhoA/ROCK 信号通路活性,减少促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的释放,降低细胞内活性氧 ROS 水平,实现肝脏炎症反应与氧化应激损伤的协同抑制。第三,程序性死亡诱导效应,通过调控 RhoA/ROCK 信号通路,诱导 HSC 铁死亡并抑制其抗凋亡能力及增殖行为,清除受损细胞,为肝脏修复创造有利条件。详见表 1。

表 1 中药活性成分调控 RhoA/ROCK 信号通路干预肝硬化作用机制

分类	中药活性成分	研究对象	剂量	作用机制	文献
萜类	青蒿琥酯	肝星状细胞、肝纤维化小鼠	细胞:5、10、20 $\mu$ mol/L 动物:5、10、20 mg/kg	调节 ROCK-1/ATF3 信号通路,诱导肝星状细胞铁死亡,发挥抗肝纤维化作用	[27]
	莪术醇	肝星状细胞	细胞:1.56、3.12、6.25 $\mu$ g/mL	抑制 RhoA/ROCK-2 信号通路,抑制肝星状细胞增殖,发挥抗肝纤维化作用	[29]
	$\beta$ -榄香烯	肝星状细胞	细胞:2.5、5、10 mg/L	调节 RhoGEFs、RhoGDI $\beta$ 表达,抑制 RhoA/ROCK 信号通路,发挥抗肝纤维化作用	[31]
	柴胡皂苷 D	肝星状细胞	细胞:5 $\mu$ mol/L	激活 ER $\beta$ 受体,抑制 RhoA 表达和肝星状细胞的收缩能力,发挥抗肝纤维化作用	[33]
	熊果酸	肝纤维化小鼠	动物:40 mg/kg	抑制 NOX4/ROS、RhoA/ROCK-1 信号通路,抑制肝星状细胞增殖,发挥抗肝纤维化作用	[35]
	熊果酸	肝纤维化小鼠	动物:40 mg/kg	抑制 RhoA/ROCK 信号通路,减轻肠道损伤,减少肝脏炎症反应,发挥抗肝纤维化作用	[36]
	酚酸类	丹参素	肝星状细胞	细胞:0.062 5、0.125、0.25 mmol/L	抑制 RhoA/Rock-1 信号通路,抑制肝星状细胞增殖,发挥抗肝纤维化作用
丹参酚酸 B		肝纤维化大鼠	动物:12.5 mg/kg	抑制 RhoA/ROCK-2 信号通路的磷酸化,降低肝星状细胞的收缩能力,发挥抗肝纤维化的作用	[39]
阿魏酸		肝星状细胞、肝纤维化小鼠	细胞:0.25、0.5、1 mg/mL 动物:10 mg/kg	抑制 RhoA/ROCK 信号通路,抑制肝星状细胞的激活和细胞骨架重排,发挥抗肝纤维化作用	[41]
苷类	红景天苷	肝星状细胞	细胞:3、6、12 mmol/L	抑制 RhoA/ROCK 信号通路,抑制肝星状细胞增殖,发挥抗肝纤维化作用	[43]
	芍药苷	非酒精性脂肪性肝炎大鼠	动物:20 mg/kg	抑制 ROCK/NF- $\kappa$ B 信号通路,改善肝脏病理情况,发挥抗肝炎作用,对阻断肝纤维化具有潜在价值	[45]
生物碱类	益母草碱	乙型肝炎病毒感染大鼠	动物:20、40、60 mg/kg	抑制 RhoA/ROCK 信号通路,减轻肝损伤和炎症反应,对阻断肝纤维化及抗病毒治疗具有潜在价值	[47]
二酮类	姜黄素	肝星状细胞、肝纤维化大鼠	细胞:10、20、40、80、160 $\mu$ mol/L 动物:50、100、200 mg/kg	抑制 CXCL12/CXCR4/RhoA 信号通路,抑制肝星状细胞的激活和迁移能力,发挥抗肝纤维化作用	[49]
	姜黄素	肝纤维化大鼠	动物:100、200、400 mg/kg	抑制 PDGF-bR/FAK/RhoA 信号通路,抑制肝星状细胞的活化和血管的生成,发挥抗肝纤维化作用	[50]

#### 4 结语与展望

中药活性成分通过 RhoA/ROCK 信号通路调控

肝硬化的作用机制主要有抗纤维化、抗炎、抗氧化、诱导 HSC 凋亡等。目前研究相关的中药活性

成分以萜类、酚酸类、苷类、生物碱类、二酮类化合物居多,实验模型主要包括 CCl<sub>4</sub>、橄榄油或乙型肝炎等诱导的肝纤维化大鼠模型,通过 TGF-β1、FN、PDGF-BB 等激活的肝星状细胞模型。

相对于目前已知的中药成分种类而言,该研究相关的中药活性成分种类过少,未来仍需对其他种类中药成分的潜力进行挖掘。其次,RhoA/ROCK 信号通路与 TGF-β/Smad、Wnt/β-catenin 等多条纤维化相关信号通路对肝硬化交叉调控网络尚未完全解析,且当前多数研究停留在细胞或动物模型,缺乏临床样本验证,中药活性成分普遍因溶解度低、膜通透性差、首过代谢及外排转运体作用导致的生物利用度低、靶向性差等药代缺陷问题亟待解决。展望未来,有必要通过充分利用纳米递送系统,优化药物化学结构,实现肠道菌代谢干预等方法克服药理学缺陷;探明信号通路对肝硬化的调控机制网络,研究多信号通路、多靶点、多药物(如中药联合 ROCK 抑制剂 Fasudil 等西药)联合的治疗策略;将患者来源的类器官与微流控芯片整合为“病证结合”模型,以体外同步重现疾病病理与中医证候微环境,实现中药活性、毒性、药代的个体化动态评价,提升研究深度,并开展多中心临床试验以构建循证医学证据链,以便研发新型药物,为临床治疗肝硬化提供新的治疗思路及理论依据。

#### 参考文献:

[ 1 ] Younossi Z M, Wong G, Anstee Q M, et al. The global burden of liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(8): 1978-1991.

[ 2 ] Fabrellas N, Künzler-Heule P, Olofson A, et al. Nursing care for patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2023, 79 ( 1 ): 218-225.

[ 3 ] Juanola A, Pose E, Ginès P. Liver cirrhosis: ancient disease, new challenge[J]. *Med Clin ( Barc )*, 2025, 164 ( 5 ): 238-246.

[ 4 ] Pei Q Y, Yi Q, Tang L L. Liver fibrosis resolution: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9671.

[ 5 ] 赵志敏, 刘成海. 中医药治疗肝硬化的临床研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(15): 4178-4189.

[ 6 ] Alarcon V B, Marikawa Y. Trophoblast formation: regulation of morphogenesis and gene expressions by RHO, ROCK, cell polarity, and HIPPO signaling[J]. *Reproduction*, 2022, 164(4): 75-86.

[ 7 ] Gao R M, Lu Y Y, Zhang W, et al. The application of berberine in fibrosis and the related diseases[J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(3): 753-773.

[ 8 ] Zhang B B, Li S L, Ding J T, et al. Rho-GTPases subfamily: cellular defectors orchestrating viral infection[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, 30(1): 55.

[ 9 ] Chen L L, Jia P H, Liu Y Y, et al. Fluoride exposure disrupts the cytoskeletal arrangement and ATP synthesis of HT-22 cell by activating the RhoA/ROCK signaling pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 254: 114718.

[ 10 ] Poliński P, Miret Cuesta M, Zamora-Moratalla A, et al. A highly conserved neuronal microexon in DAAMI controls actin dynamics, RHOA/ROCK signaling, and memory formation[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4210.

[ 11 ] Shi J J, Wei L. Rho kinases in embryonic development and stem cell research[J]. *Arch Immunol Ther Exp ( Warsz )*, 2022, 70(1): 4.

[ 12 ] Guan G Z, Cannon R D, Coates D E, et al. Effect of the Rho-kinase/ROCK signaling pathway on cytoskeleton components[J]. *Genes ( Basel )*, 2023, 14(2): 272.

[ 13 ] Sharip A, Kunz J. Mechanosignaling via integrins: Pivotal players in liver fibrosis progression and therapy[J]. *Cells*, 2025, 14(4): 266.

[ 14 ] Dohnalkova E, Bayer R L, Guo Q Q, et al. Rho-associated protein kinase 1 inhibition in hepatocytes attenuates nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(6): 171.

[ 15 ] Zuo B, Wu N, Yang S, et al. G-protein coupled receptor 34 regulates the proliferation and growth of LS174T cells through differential expression of PI3K subunits and PTEN[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(4): 2629-2639.

[ 16 ] Ravala S K, Adame-Garcia S R, Li S, et al. Structural and dynamic changes in P-Rex1 upon activation by PIP<sub>3</sub> and inhibition by IP<sub>4</sub>[J]. *Elife*, 2024, 12: 92822.

[ 17 ] Mosaddeghzadeh N, Ahmadian M R. The RHO family GTPases: Mechanisms of regulation and signaling[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1831.

[ 18 ] Elnagdy M, Wang Y L, Rodriguez W, et al. Increased expression of phosphodiesterase 4 in activated hepatic stellate cells promotes cytoskeleton remodeling and cell migration[J]. *J Pathol*, 2023, 261(3): 361-371.

[ 19 ] Xie Y, Song T, Huo M, et al. Fasudil alleviates hepatic fibrosis in type 1 diabetic rats: involvement of the inflammation and RhoA/ROCK pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(17): 5665-5677.

[ 20 ] Yang L F, Tang L, Dai F, et al. Raf-1/CK2 and RhoA/ROCK signaling promote TNF-α-mediated endothelial apoptosis via regulating vimentin cytoskeleton[J]. *Toxicology*, 2017, 389: 74-84.

[ 21 ] Ye Q, Liu Y, Zhang G J, et al. Deficiency of gluconeogenic enzyme PCK1 promotes metabolic-associated fatty liver disease through PI3K/AKT/PDGF axis activation in male mice[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1402.

[ 22 ] Okimoto S, Kuroda S, Tashiro H, et al. Vitamin A-coupled liposomal Rho-kinase inhibitor ameliorates liver fibrosis without systemic adverse effects[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49 ( 6 ):

- 663-675.
- [23] Sharma S, Ghufraan S M, Aftab M, *et al.* Survivin inhibition ameliorates liver fibrosis by inducing hepatic stellate cell senescence and depleting hepatic macrophage population[J]. *J Cell Commun Signal*, 2024, 18(1): 12015.
- [24] Trejo-Solis C, Escamilla-Ramirez A, Jimenez-Farfan D, *et al.* Crosstalk of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in the induction of apoptosis on cancer cells[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(9): 871.
- [25] Zhang F, Wang F X, He J L, *et al.* Regulation of hepatic stellate cell contraction and cirrhotic portal hypertension by Wnt/ $\beta$ -catenin signalling *via* interaction with Gli1[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(11): 2246-2265.
- [26] Liu X Y, Cai Y L, Zhang Y H, *et al.* Artesunate: A potential drug for the prevention and treatment from hepatitis to hepatocellular carcinoma[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 210: 107526.
- [27] Wang Y Q, Li Y J, Qiu Y L, *et al.* Artesunate induces ferroptosis in hepatic stellate cells and alleviates liver fibrosis *via* the ROCK1/ATF3 axis[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(1): 36-51.
- [28] 郑 洋, 王佳慧, 赵铁建, 等. 基于网络药理学和实验验证探究莪术醇对肝星状细胞衰老的作用机制[J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(23): 3355-3365.
- [29] 郑 洋, 王佳慧, 梁天坚, 等. 莪术醇对肝星状细胞 Rho-ROCK 信号通路作用的实验研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(15): 1517-1520.
- [30] Feng Y W, An Q W, Zhao Z Q, *et al.* Beta-elemene: A phytochemical with promise as a drug candidate for tumor therapy and adjuvant tumor therapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 172: 116266.
- [31] 李圣洁, 熊振芳, 徐 倩, 等.  $\beta$ -榄香烯对肝星状细胞 GEF、GDI $\beta$  表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(7): 1626-1627.
- [32] Jia R X, Meng D D, Geng W. Advances in the anti-tumor mechanisms of saikosaponin D[J]. *Pharmacol Rep*, 2024, 76(4): 780-792.
- [33] 张成刚, 闫 凜, 陈 诚, 等. 柴胡皂苷 d 对大鼠肝星状细胞收缩性的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2018, 32(6): 61-65.
- [34] Arulnangai R, Asia Thabassoom H, Vajiha Banu H, *et al.* Recent developments on ursolic acid and its potential biological applications[J]. *Toxicol Rep*, 2025, 14: 101900.
- [35] Wan S, Luo F, Huang C, *et al.* Ursolic acid reverses liver fibrosis by inhibiting interactive NOX4/ROS and RhoA/ROCK1 signalling pathways[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(11): 10614-10632.
- [36] Wan S Z, Liu C, Huang C K, *et al.* Ursolic acid improves intestinal damage and bacterial dysbiosis in liver fibrosis mice[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1321.
- [37] 朱建强, 吴 霞, 杨 丹. 丹参素治疗心肌梗死的药理作用研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(7): 1927-1931.
- [38] 姜中华, 戴立里, 余冰冰, 等. 丹参素对肝星状细胞 RhoA/Rock I 信号通路的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(2): 168-171.
- [39] Xu H, Zhou Y, Lu C, *et al.* Salvianolic acid B lowers portal pressure in cirrhotic rats and attenuates contraction of rat hepatic stellate cells by inhibiting RhoA signaling pathway[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(12): 1738-1748.
- [40] Jin P, Niu T Y, Li C R, *et al.* Mechanism of ferulic acid in PI3K/AKT pathway and research in glioblastoma[J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(5): 104-109.
- [41] Zhang R, Li W H, Jiang X D, *et al.* Ferulic acid combined with bone marrow mesenchymal stem cells attenuates the activation of hepatic stellate cells and alleviates liver fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 863797.
- [42] Liang K K, Ma S H, Luo K, *et al.* Salidroside: An overview of its promising potential and diverse applications[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(12): 1703.
- [43] 吴进峰, 沈 薇, 曾贵利, 等. 红景天甙对 HSC-T6 细胞株 Rho/ROCK 信号通路影响的研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2009, 34(3): 285-289.
- [44] Li M Z, Zhu X D, Zhang M X, *et al.* The analgesic effect of paeoniflorin: A focused review[J]. *Open Life Sci*, 2024, 19(1): 20220905.
- [45] Ma Z H, Chu L, Liu H Y, *et al.* Paeoniflorin alleviates non-alcoholic steatohepatitis in rats: Involvement with the ROCK/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 377-384.
- [46] Wang P R, Bai J J, Ye M X, *et al.* Leonurine attenuates CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrosis in mice *via* the Hippo-YAP pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 6553-6571.
- [47] 王 维, 穆宝龙, 张文双, 等. 益母草碱调节 RhoA/ROCK 信号通路对乙型肝炎大鼠的治疗作用[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(12): 3259-3265.
- [48] Roney M, Huq A K M M, Rullah K, *et al.* Curcumin, a bioactive compound of Turmeric (*Curcuma longa*) and its derivatives as  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2025, 83(1): 53-71.
- [49] Qin L F, Qin J M, Zhen X M, *et al.* Curcumin protects against hepatic stellate cells activation and migration by inhibiting the CXCL12/CXCR4 biological axis in liver fibrosis: A study *in vitro* and *in vivo*[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 599-607.
- [50] Zhang F, Zhang Z L, Chen L, *et al.* Curcumin attenuates angiogenesis in liver fibrosis and inhibits angiogenic properties of hepatic stellate cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(7): 1392-1406.