

# 青蒿琥酯通过抑制Stat3/TGF-β1信号通路改善大鼠头颈放射性皮肤纤维化的实验研究

唐 婵, 欧剑波, 农晓琳

(广西医科大学口腔医学院/附属口腔医院 广西口腔颌面修复与重建研究重点实验室, 南宁 530021)

**摘要** 目的: 研究青蒿琥酯(ART)改善大鼠头颈部放射治疗引发的放射性皮肤纤维化(RISF)的作用及机制。方法: 30只SD大鼠随机分为3组: 正常对照组、单纯放射组、ART干预组, 每组10只。通过医用直线电子加速器一次性照射18 Gy构建大鼠头颈部放射治疗模型, 干预组于放射造模前3 d使用ART(20 mg/kg)灌胃, 每日1次, 持续4周。造模后12周处死取材, 苏木精—伊红(HE)染色、Masson及免疫组化染色观察大鼠放射区皮肤组织病理情况、真皮厚度改变以及 $\alpha$ -SMA蛋白在皮肤组织中的表达情况; 实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)检测Stat3、TGF- $\beta$ 1、IL-6 mRNA表达情况; 蛋白质免疫印迹法(western blotting)检测p-Stat3、Stat3、TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA、IL-6的蛋白表达水平。结果: ART干预可减轻头颈部放疗大鼠的皮肤外观损伤、病理学损伤, 改善真皮厚度与胶原沉积( $P<0.05$ ), 减少放疗后大鼠皮肤组织中 $\alpha$ -SMA的表达; 显著下调p-Stat3/Stat3、TGF- $\beta$ 1、IL-6的蛋白及mRNA表达水平( $P<0.05$ )。结论: ART可改善大鼠头颈部放射治疗后出现的RISF, 其作用机制可能与下调Stat3/TGF- $\beta$ 1信号通路进而抑制炎症有关。

**关键词** 放射性皮肤纤维化; 青蒿琥酯; Stat3/TGF- $\beta$ 1

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2025)02-0226-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.009

## Experimental study of artesunate ameliorating head-and-neck radiation-induced skin fibrosis in rats through inhibiting Stat3/TGF- $\beta$ 1 signaling pathway

TANG Chan, OU Jianbo, NONG Xiaolin. (College & Hospital of Stomatology, Guangxi Medical University, Guangxi Key Laboratory of Oral and Maxillofacial Rehabilitation and Reconstruction, Nanning 530021, China)

**Abstract** Objective: To study the effect and mechanism of artesunate (ART) in improving radiation-induced skin fibrosis (RISF) induced by head-and-neck radiotherapy in rats. Methods: Thirty Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups: a control group, an irradiation only group (IR group), and an ART intervention group (ART+IR group), with 10 rats in each group. A rat model of head-and-neck radiotherapy was established by using medical linear electron accelerator with a single dose of 18 Gy. The ART+IR group was administered ART (20 mg/kg) intragastrically once a day, 3 days prior to radiation and continued for 4 weeks. Twelve weeks after the model establishment, rats were sacrificed and tissue collected. Hematoxylin-eosin (HE) staining, Masson staining and immunohistochemical staining were used to observe the histopathological condition of the skin tissue in the irradiated area of the rats, the changes of the dermal thickness, and the expression of  $\alpha$ -SMA protein in the skin tissue; the mRNA expression of Stat3, TGF- $\beta$ 1, and interleukin-6 (IL-6) was detected by reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR); the western blotting was used to detect the protein expression of p-Stat3, Stat3, TGF- $\beta$ 1,  $\alpha$ -SMA, and IL-6. Results: ART intervention reduced skin appearance damage, pathological damage, improved dermal thickness and collagen deposition in head-and-neck radiotherapy rats ( $P<0.05$ ), and reduced  $\alpha$ -SMA expression in skin tissue of rats after radiotherapy; it significantly down-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81060156); 广西自然科学基金面上项目资助(No.2024GXNSFAA010359)

[通信作者] 农晓琳, E-mail: xnong@gxmu.edu.cn

[收稿日期] 2024-12-10

regulated the protein and mRNA expression levels of p-Stat3/Stat3, TGF- $\beta$ 1, and IL-6 ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** ART can improve RISF after head-and-neck radiotherapy in rats, and its mechanism may be related to the down-regulation of Stat3/TGF- $\beta$ 1 signaling pathway and thus inhibit inflammation.

**Keywords** radiation-induced skin fibrosis; artesunate; Stat3/TGF- $\beta$ 1

放射治疗是现阶段肿瘤治疗的主要手段之一,皮肤是放射的必经途径,因此放射性皮肤损伤不可避免<sup>[1]</sup>。特别是头颈部放射治疗的患者可因放射引发颌面部放射性皮肤纤维化(radiation-induced skin fibrosis, RISF),进而出现张口受限,严重影响患者生活质量<sup>[2-3]</sup>。因此,降低RISF的发展至关重要。近年研究发现,转化生长因子(TGF- $\beta$ )/Smad通路激活会驱动成纤维细胞异常增殖并上调 $\alpha$ -SMA与胶原表达,是RISF的病理核心<sup>[4]</sup>。此外,信号传导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, Stat3)与白介素-6(interleukin-6, IL-6)构成的炎症—纤维化轴与TGF- $\beta$ 信号存在交叉对话:Stat3磷酸化后不仅介导IL-6促纤维化效应,还可增强TGF- $\beta$ 诱导的成纤维细胞—肌成纤维细胞转化<sup>[5-6]</sup>。靶向抑制Stat3可双重阻断IL-6释放及TGF- $\beta$ 信号传导,显著降低胶原沉积,提示Stat3/TGF- $\beta$ 轴协同调控是纤维化干预的潜在枢纽靶点<sup>[7]</sup>。青蒿琥酯(artesunate, ART)作为青蒿素的衍生物,前期研究已在多种动物模型中显示出抗纤维化的作用如眼纤维化、肺纤维化、肝纤维化等<sup>[8-10]</sup>。但ART是否可改善放射性皮肤损伤有待进一步研究。本研究通过构建头颈部放射治疗大鼠模型,基于Stat3/TGF- $\beta$ 1信号通路,探讨ART对头颈部RISF的改善机制,为临幊上放射性皮肤损伤的防治提供新的治疗策略。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

选用5~6周龄SPF级Sprague-Dawley(SD)雄性大鼠(200±20)g 30只,均购自广西医科大学实验动物中心(生产许可证号:SCXK桂2020-0003)。所有相关动物实验已取得广西医科大学动物伦理委员会批准的项目许可(编号:202308006)。

### 1.2 药物与主要试剂

ART(桂林南药股份有限公司); $\alpha$ -SMA兔多克隆抗体、TGF- $\beta$ 1兔多克隆抗体、 $\beta$ -actin鼠单克隆抗体(武汉三鹰生物科技有限公司);p-Stat3、Stat3、IL-6兔多克隆抗体(艾比玛特医药科技有限公司);

马松(Masson)三色染色试剂盒(北京雷根生物科技有限公司)。

### 1.3 实验分组与造模干预

将SD大鼠适应性喂养1周后分为3组:正常对照组(control组)、单纯放射组(IR组)、ART干预组(ART+IR组),每组10只。基于课题组前期实验,综合生存指标及大体情况,采用医用电子直线加速器放射源对耳下至颌下区进行放射,除control组外,将IR与ART+IR组大鼠腹腔注射戊巴比妥钠麻醉,采取仰卧位均予以直线加速器一次性放射,放射野为5 cm×5 cm,皮距源为80 cm,放射剂量率为3 Gy/min,总放射剂量18 Gy。其中ART+IR组于放射前3 d给予青蒿琥酯溶液灌胃(20 mg/kg),control与IR组予以等比例含碳酸氢钠的生理盐水灌胃,每日1次,持续4周,自造模之日起每周监测大鼠一般情况。

### 1.4 标本采集

放射后12周实验结束,1%戊巴比妥钠对各组大鼠过量麻醉处死,刮毛器剔除颈部放射野处毛发,手术刀切取放射区皮肤组织,使用预冷PBS漂洗、展开,分为3份:存于4%多聚甲醛常温放置、存于RNA keeper以及直接放入冻存管后液氮保存,以进行后续实验。

### 1.5 大鼠皮肤病理学观察

固定组织于4%多聚甲醛中24 h后,经脱水、石蜡包埋后切片,切片厚度4  $\mu$ m,于恒温箱60 °C烤片4 h后经脱蜡、复水后分别行苏木精—伊红(HE)染色及Masson染色,显微镜下观察各组大鼠皮肤组织病理情况。

### 1.6 免疫组化染色(IHC)检测大鼠皮肤 $\alpha$ -SMA表达

取石蜡切片经脱蜡、复水后,使用EDTA碱性抗原修复液置于高压锅内行抗原修复,后取出冷却至室温,蒸馏水洗3次。滴加3%过氧化氢溶液覆盖组织面置于37 °C恒温箱反应10 min,取出用蒸馏水洗3次,磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)冲洗1次2 min后滴加一抗, $\alpha$ -SMA一抗稀释比例为1:500,将滴加一抗后的切片放于湿盒内,4 °C冰箱

孵育过夜。次日取出湿盒并将其置于37℃恒温箱复温15 min, PBS洗3次,每次2 min,滴加通用型酶标二抗,置于37℃恒温箱反应20 min,后取出PBS洗3次,每次2 min。DAB显色后经苏木精复染、盐酸酒精分化、返蓝,常规脱水透明,中性树胶封片后显微镜下观察。随机选取5个视野,采用Image J软件分析各组大鼠皮肤组织中 $\alpha$ -SMA阳性表达。

### 1.7 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测大鼠皮肤TGF- $\beta$ 1、Stat3、IL-6 mRNA表达

将存于RNA keeper中的皮肤组织取出,Trizol法提取组织总RNA,使用逆转录试剂盒合成cDNA,定量PCR检测试剂进行PCR扩增。qPCR反应条件:预变性95℃2 min;变性95℃10 s、60℃退火/延伸30 s,共计循环40次。采用 $\beta$ -actin作为内参,通过 $2^{\Delta\Delta CT}$ 计算各组大鼠皮肤组织中TGF- $\beta$ 1、Stat3、IL-6的mRNA表达水平。引物序列由南宁捷尼斯生物科技有限公司合成,见表1。

表1 PCR引物序列

基因	上游引物(5'~3')	下游引物(5'~3')
TGF- $\beta$ 1	GACCGCAACAAACGCAATCTA	CGTGTGCTCCACAGTTGAC
Stat3	GCAATACCATTGACCTGCCG	AACGTGAGCGACTCAAAGTG
IL-6	GCCCACCAGGAACGAAAGTC	TGGCTGGAAGTCTCTTGCAG
$\beta$ -actin	ATCCTGCGTCTGGACCTGG	CCGCTCATTGCCGATAGTG

### 1.8 蛋白质免疫印迹法(western blotting)检测大鼠皮肤p-Stat3、Stat3、TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA、IL-6蛋白表达

自液氮取出皮肤组织,加入含蛋白酶磷酸酶抑制剂的RIPA裂解液及研磨珠进行研磨、裂解,得到组织总蛋白,BCA法测定各组织蛋白浓度,加入适量蛋白上样缓冲液混匀后置于70℃水浴10 min,使蛋白变性。以 $\beta$ -actin为内参,取30  $\mu$ g蛋白样本以12.5%凝胶进行电泳,经转膜、脱脂牛奶封闭后,4℃冰箱孵育一抗过夜(TGF- $\beta$ 1稀释比例1:2 000,p-Stat3、Stat3、 $\alpha$ -SMA、IL-6稀释比例1:1 000, $\beta$ -actin稀释比例1:10 000)。加入HRP标记的对应二抗(稀释比例1:10 000)室温摇床孵育1.5 h,使用ECL化学发光法及Image Lab软件观察并拍照,Image J对各组条带进行灰度值分析,计算各组大鼠皮肤组织中TGF- $\beta$ 1、p-Stat3/Stat3、 $\alpha$ -SMA、IL-6蛋白相对表达水平,并对各组数据行归一化处理。

### 1.9 统计学方法

采用SPSS 26.0及Graphpad Prism 9.5进行数据处理分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠放射前后一般情况

为研究放射及药物干预对大鼠一般情况的影响,自造模前至实验结束每周监测各组大鼠体重变

化及观察毛发脱落情况。IR及ART+IR组大鼠经放疗后自第3周开始脱落,自颈部腹侧面开始逐步延至背侧面,毛发脱净后放射野可出现不同程度的溃疡,ART+IR组大鼠从第5周始创面可见痴皮并开始有新生毛发,但IR组大鼠在第6周时仍可见溃疡面。此外,control组大鼠体重稳步增长,与control组相比,经放疗后大鼠体重增长缓慢(图1)。

### 2.2 各组大鼠皮肤组织病理及 $\alpha$ -SMA表达

#### 2.2.1 各组大鼠皮肤组织HE染色及厚度比较结果

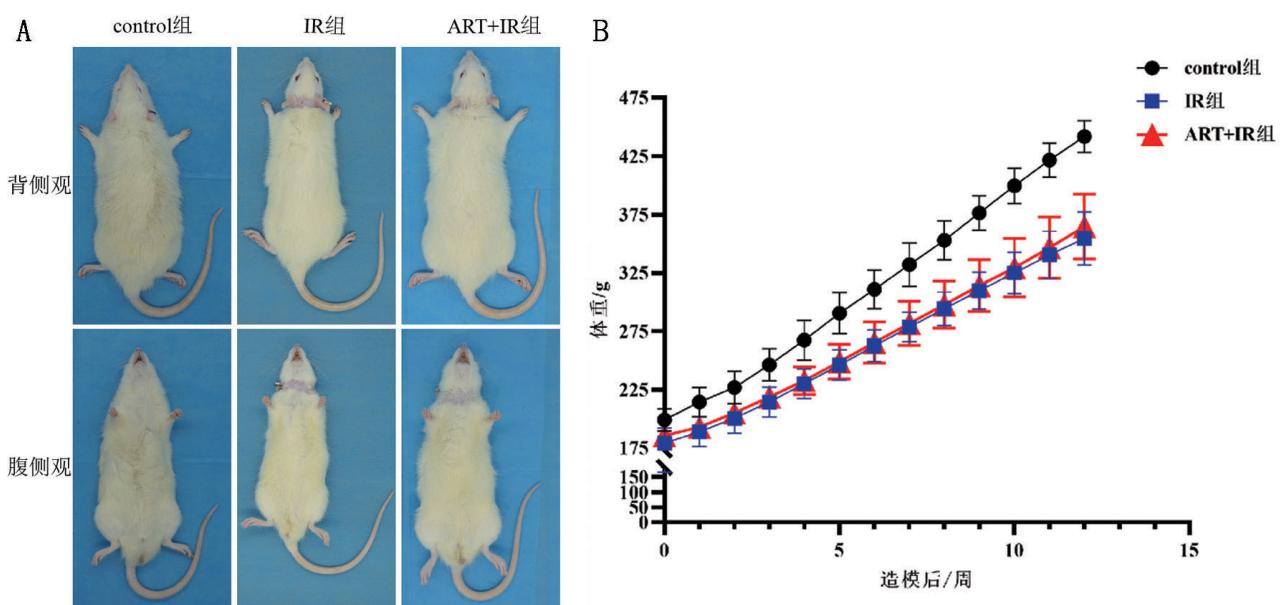
HE染色结果显示,与control组相比,IR组大鼠皮肤组织可见真皮厚度增加,真皮层可见胶原纤维排列紧密,间隙变窄,皮下组织见毛囊等皮肤附属器破坏、数量减少,大量血管增生,管壁增厚甚至管腔堵塞。ART干预组较模型组有所缓解,真皮厚度减少,胶原纤维排列较模型组松散,皮下组织内见少许腺体,真皮与皮下组织交界处炎细胞浸润较模型组减少(图2)。

#### 2.2.2 各组大鼠皮肤组织Masson染色结果

与control组相比,IR组大鼠真皮组织内见大量蓝色胶原纤维,胶原容积分数显著增加( $P < 0.05$ );ART+IR组胶原纤维排列较模型组稀疏、胶原纤维减少,胶原容积分数减少( $P < 0.05$ )(图3)。

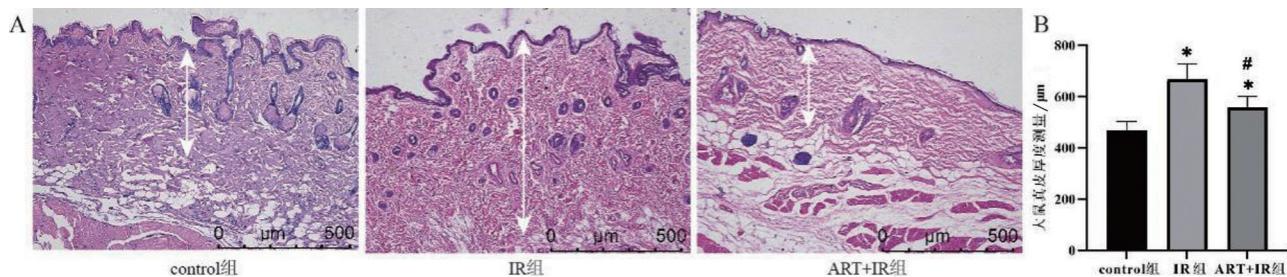
#### 2.2.3 各组大鼠皮肤组织 $\alpha$ -SMA IHC结果

与control组相比,IR组大鼠皮肤组织中的 $\alpha$ -SMA蛋白表达增加( $P < 0.05$ );与IR组相比,ART干预后 $\alpha$ -SMA蛋白表达水平降低( $P < 0.05$ )(图4)。



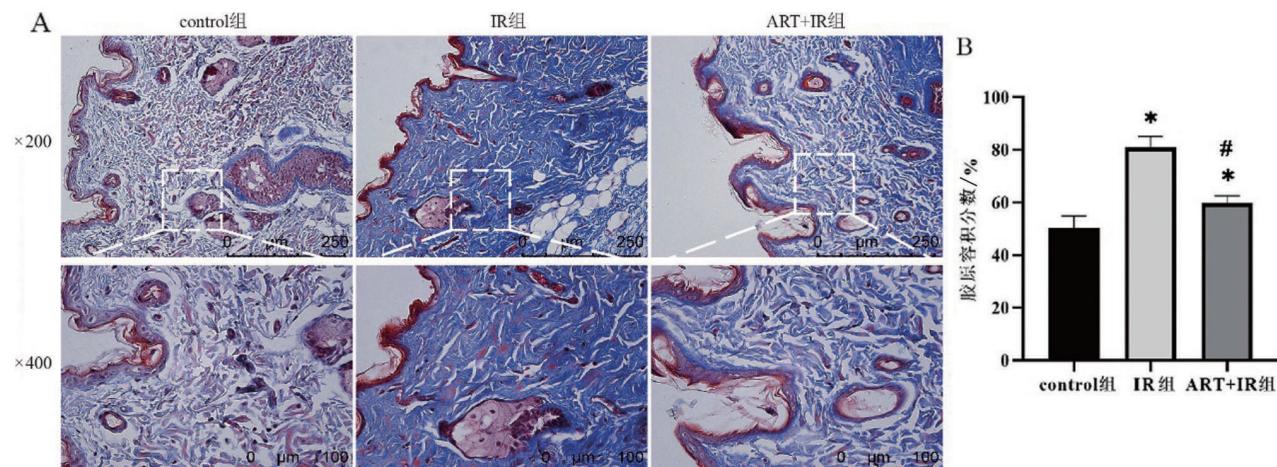
A:各组大鼠第6周末创面毛发外观;B:各组大鼠体重改变情况( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

图1 各组大鼠毛发改变及体重变化



A:各组大鼠皮肤组织HE染色图;B:各组大鼠真皮厚度统计分析图( $\bar{x} \pm s, n=10$ )。与control组相比,\* $P<0.05$ ;与IR组相比,# $P<0.05$ 。

图2 各组大鼠皮肤组织HE染色( $\times 100$ )



A:各组大鼠皮肤组织Masson染色图;B:各组大鼠皮肤组织中胶原容积分数统计分析图( $\bar{x} \pm s, n=3$ )。与control组相比,\* $P<0.05$ ;与IR组相比,# $P<0.05$ 。

图3 各组大鼠皮肤组织Masson染色及胶原容积分数

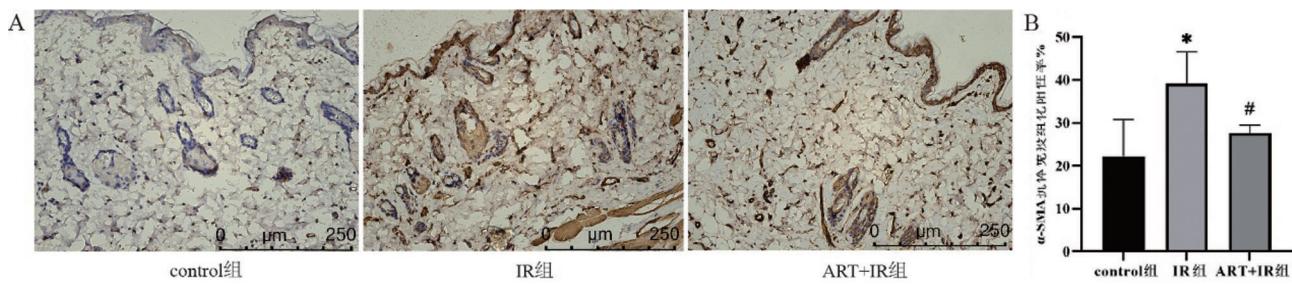


图4 各组大鼠皮肤组织 $\alpha$ -SMA蛋白表达(IHC,  $\times 200$ )及阳性表达面积百分比( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

### 2.3 各组大鼠皮肤 *Stat3*、*TGF-β1*、*IL-6* mRNA 水平比较

与 control 组相比, IR 组 *Stat3*、*TGF-β1*、*IL-6* 的 mRNA 相对表达量显著增加( $P < 0.05$ );与 IR 组相比, ART+IR 组 *Stat3*、*TGF-β1*、*IL-6* 的 mRNA 相对表达量均低于 IR 组( $P < 0.05$ )(图 5)。

### 2.4 各组大鼠皮肤 p-Stat3/Stat3、*TGF-β1*、 $\alpha$ -SMA、*IL-6* 蛋白表达水平比较

与 control 组相比, IR 组大鼠皮肤组织中 p-Stat3/Stat3、*TGF-β1*、 $\alpha$ -SMA、*IL-6* 蛋白的表达水平均明显升高( $P < 0.05$ );ART+IR 组较模型组相关蛋白表达量均降低( $P < 0.05$ )(图 6)。

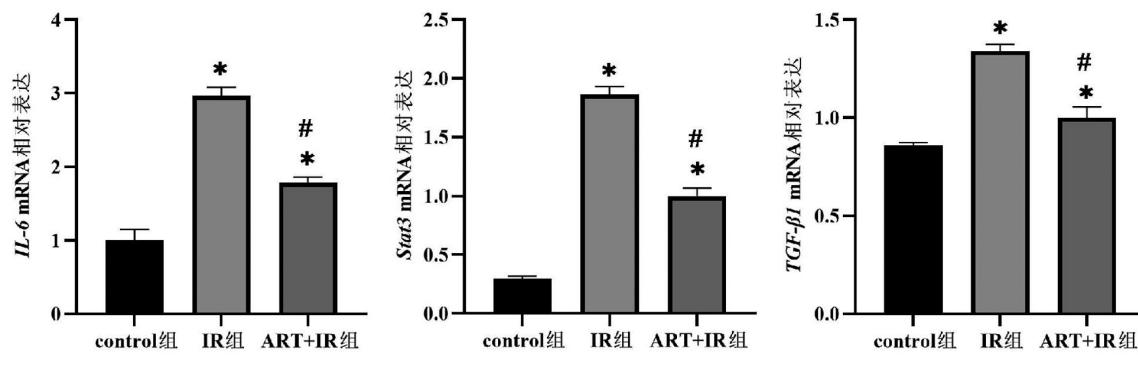
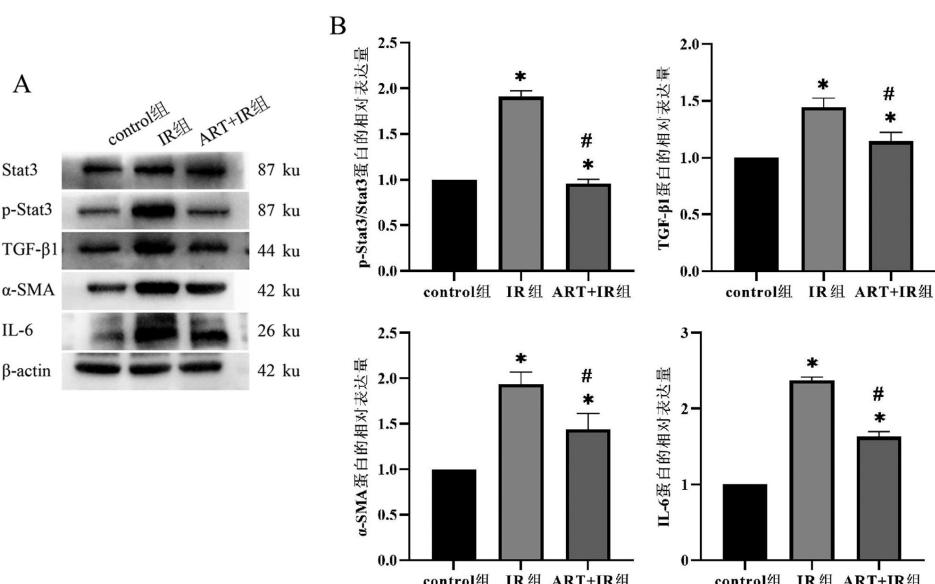


图5 各组大鼠皮肤组织 *Stat3*、*TGF-β1*、*IL-6* mRNA 相对表达( $\bar{x} \pm s, n=3$ )



A: Western blotting 蛋白条带图;B:各组蛋白相对表达量统计分析图( $\bar{x} \pm s, n=3$ );与 control 组相比, \* $P < 0.05$ ;与 IR 组相比, # $P < 0.05$ 。

图6 各组大鼠皮肤组织 p-Stat3/Stat3、*TGF-β1*、 $\alpha$ -SMA、IL-6 蛋白相对表达

### 3 讨 论

皮肤覆盖于人体表面,是人体最大的器官。当肿瘤患者做放射治疗时,其作为人体自我防御的第一道防线,不可避免的会受到电离辐射的伤害。最新数据显示,70%以上的恶性肿瘤患者在不同时期需要放疗,接受放疗的患者有高达95%的概率发生皮肤损伤<sup>[11]</sup>。此类损伤具有不可逆性且难以治愈,严重影响治疗进程并加重患者身心负担,因此阐明放射性皮肤纤维化机制及开发有效治疗药物至关重要。

ART除了作为抗疟药物之外,其抗炎、抗纤维化作用已获多项研究证实,例如课题组前期研究发现ART通过抑制TGF- $\beta$ 1/Smad通路改善糖尿病肺纤维化和肾纤维化,以及通过抑制NF- $\kappa$ B通路减少放射性唾液腺损伤<sup>[12-14]</sup>。针对RISF机制, Malekzadeh等<sup>[15]</sup>建立的C57BL/6小鼠模型中,IL-6、I型胶原及 $\alpha$ -SMA显著上调,提示 $\alpha$ -SMA驱动的ECM沉积是纤维化关键。本研究通过建立RISF大鼠模型发现:IR组呈现真皮增厚、胶原沉积及IL-6与 $\alpha$ -SMA高表达,而ART干预显著改善创面愈合、降低真皮厚度与胶原沉积,并下调IL-6、 $\alpha$ -SMA表达,这与卢春秀等<sup>[16]</sup>的抗纤维化机制研究结论一致,证实ART对RISF具有缓解作用。

TGF- $\beta$ 是公认的纤维化发展的核心驱动因子,其相关通路的异常激活可促进I型胶原、III型胶原与 $\alpha$ -SMA合成,导致ECM异常沉积,这一机制已在皮肤纤维化<sup>[17]</sup>、肝纤维化<sup>[18]</sup>、肺纤维化<sup>[19]</sup>等多种病理模型中得到验证。尽管大量研究表明,ART可通过抑制TGF- $\beta$ 信号轴发挥抗纤维化作用,但纤维化的多通路调控特性提示其机制远未完全阐明。值得注意的是,近年研究发现,Stat3在纤维化进程中同样发挥关键作用,Zheng等<sup>[20]</sup>发现抑制Stat3对于糖尿病小鼠肾纤维化具有预防作用;进一步机制研究表明,Stat3通过JAK2/STAT3或IL-6/STAT3等途径磷酸化后入核,直接调控I型胶原、TGF- $\beta$ 等促纤维化基因的表达,并介导慢性炎症向纤维化的表型转化<sup>[21]</sup>。例如,吡非尼酮通过阻断JAK2/STAT3通路调控巨噬细胞极化,进而抑制矽肺大鼠肺纤维化进展<sup>[22]</sup>。基于上述证据,本研究聚焦RISF模型,旨在

揭示ART是否通过Stat3/TGF- $\beta$ 1通路双靶点调控机制缓解纤维化,并采用PCR及western blotting等技术进行多维度验证发现:本研究中IR组大鼠皮肤组织中Stat3磷酸化与TGF- $\beta$ 1蛋白表达均显著上调,提示Stat3与TGF- $\beta$ 1的协同作用可能通过正反馈环路驱动纤维化进展,为后续双靶点抑制Stat3/TGF- $\beta$ 1、改善RISF的干预策略提供线索。进一步分析结果显示,ART干预后可显著抑制Stat3、TGF- $\beta$ 1的mRNA表达,并在蛋白水平同步降低Stat3磷酸化和TGF- $\beta$ 1表达量。上述结果从基因转录调控到蛋白功能修饰层面初步证实,ART通过拮抗STAT3/TGF- $\beta$ 1信号轴,阻断炎症—纤维化级联反应,从而发挥多靶点抗纤维化效应,为RISF的机制研究和临床转化提供了新方向。

本研究通过动物模型证实ART可缓解RISF并降低胶原沉积,但本研究也存在一些局限性。比如阳性对照缺失,且动物实验难以深入揭示ART调控Stat3/TGF- $\beta$ 1通路的分子细节如直接靶点以及Stat3磷酸化与TGF- $\beta$ 1的上下游关系等。因此,后续研究ART是否靶向该通路需要结合使用抑制剂/激活剂进行体外实验或采用条件性基因敲除动物模型进一步验证。

综上,在本实验条件下,ART可能通过下调Stat3/TGF- $\beta$ 1信号通路,减少Stat3磷酸化进而减少TGF- $\beta$ 1及其下游炎症因子的分泌与活化,最终减轻胶原沉积和皮肤附属器损伤,改善RISF。

### 参考文献:

- [1] YU Z X, XU C Y, SONG B, et al. Tissue fibrosis induced by radiotherapy: current understanding of the molecular mechanisms, diagnosis and therapeutic advances[J]. Journal of translational medicine, 2023, 21(1): 708.
- [2] CHEN X Y, QIN W, WANG L, et al. Autophagy gene Atg7 regulates the development of radiation-induced skin injury and fibrosis of skin[J]. Skin research and technology, 2023, 29(6): e13337.
- [3] YANG X J, REN H R, GUO X M, et al. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management[J]. Aging, 2020, 12(22): 23379-23393.
- [4] 田昱华,勾文峰,许飞飞,等.放射性皮肤损伤相关机制及其研究现状[J].中国辐射卫生,2024,33(5): 607-614.

- [5] LIN C Y, LIN Y C, PAUL C R, et al. Isoliquiritigenin ameliorates advanced glycation end-products toxicity on renal proximal tubular epithelial cells[J]. Environmental toxicology, 2022, 37(8): 2096-2102.
- [6] WANG F P, WANG S H, ZHANG C J, et al. Noncanonical JAK1/STAT3 interactions with TGF- $\beta$  modulate myofibroblast transdifferentiation and fibrosis[J]. American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology, 2022, 323(6): L698-L714.
- [7] ZHANG Y T, QIN X P, YANG Y F, et al. Ginkgo biloba extract attenuates cisplatin-induced renal interstitial fibrosis by inhibiting the activation of renal fibroblasts through down-regulating the HIF-1 $\alpha$ /STAT3/IL-6 pathway in renal tubular epithelial cells[J]. Phytomedicine, 2023, 115: 154809.
- [8] LIU J Y, PAN Z, TONG B D, et al. Artesunate protects against ocular fibrosis by suppressing fibroblast activation and inducing mitochondria-dependent ferroptosis[J]. The FASEB journal, 2023, 37(6): e22954.
- [9] NONG X L, RAJBANSI G, CHEN L, et al. Effect of artesunate and relation with TGF- $\beta$ 1 and SMAD3 signaling on experimental hypertrophic scar model in rabbit ear [J]. Archives of dermatological research, 2019, 311(10): 761-772.
- [10] 白硕秋, 农晓琳, 张思琴, 等. 基于 p38MAPK/IL-6 信号通路研究青蒿琥酯对 2 型糖尿病大鼠肝脏的作用[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(4): 557-563.
- [11] WEI J L, MENG L B, HOU X, et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment[J]. Cancer management and research, 2018, 11: 167-177.
- [12] 时荣康, 张思琴, 李佳芮, 等. 青蒿琥酯对 2 型糖尿病大鼠肺组织纤维化的防治作用[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 81-86, 279-280.
- [13] LIANG C, MA L C, CHEN Y, et al. Artesunate alleviates kidney fibrosis in type 1 diabetes with periodontitis rats via promoting autophagy and suppression of inflammation [J]. ACS omega, 2024, 9(14): 16358-16373.
- [14] WANG Y C, ZHAO D N, NONG X L. Artesunate alleviates radiation-induced submandibular gland epithelial cell damage in rats by reducing inflammation and apoptosis [J]. Cell biology international, 2025, 49(3): 250-261.
- [15] MALEKZADEH H, SURUCU Y, CHINNAPAKA S, et al. Metformin and adipose-derived stem cell combination therapy alleviates radiation-induced skin fibrosis in mice [J]. Stem cell research & therapy, 2024, 15(1): 13.
- [16] 卢春秀, 王 迪, 潘 婕, 等. IL-35 亚基 EBI<sub>3</sub>、P35 对系统性硬化症小鼠肺部和皮肤炎症及肺纤维化的影响[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(5): 866-870.
- [17] WEN X, AOI J, MIJEE T, et al. SLC39A7 upregulation links to skin fibrosis in systemic sclerosis via TGF- $\beta$ /SMAD pathway[J]. The journal of dermatology, 2024, 51(6): 863-868.
- [18] ZHANG T Z, HE X L, CALDWELL L, et al. NUAK1 promotes organ fibrosis via YAP and TGF- $\beta$ /SMAD signaling [J]. Science translational medicine, 2022, 14(637): eaaz4028.
- [19] WU Z J, SONG B Y, PENG F, et al. Zangsiwei prevents particulate matter-induced lung inflammation and fibrosis by inhibiting the TGF- $\beta$ /SMAD pathway[J]. Journal of ethnopharmacology, 2025, 337: 118752.
- [20] ZHENG C, HUANG L, LUO W, et al. Inhibition of STAT3 in tubular epithelial cells prevents kidney fibrosis and nephropathy in STZ-induced diabetic mice[J]. Cell death & disease, 2019, 10(11): 848.
- [21] LI F, LI S S, CHEN H, et al. miR-320 accelerates chronic heart failure with cardiac fibrosis through activation of the IL6/STAT3 axis[J]. Aging, 2021, 13(18): 22516-22527.
- [22] TANG Q, XING C, LI M, et al. Pirfenidone ameliorates pulmonary inflammation and fibrosis in a rat silicosis model by inhibiting macrophage polarization and JAK2/STAT3 signaling pathways[J]. Ecotoxicology and environmental safety, 2022, 244: 114066.

#### 本文引用格式:

唐 婵, 欧剑波, 农晓琳. 青蒿琥酯通过抑制 Stat3 /TGF- $\beta$ 1 信号通路改善大鼠头颈放射性皮肤纤维化的实验研究 [J]. 广西医科大学学报, 2025, 42(2): 226-232. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.009

TANG C, OU J B, NONG X L. Experimental study of artesunate ameliorating head-and-neck radiation-induced skin fibrosis in rats through inhibiting Stat3/TGF- $\beta$ 1 signaling pathway[J]. Journal of Guangxi medical university, 2025, 42(2): 226-232. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2025.02.009