

芪蛭通络颗粒对膜性肾病大鼠内质网应激及Nrf2/OASL1信号通路的影响

鲁琴¹, 高飞², 王小萌¹, 吴振华^{1,3}, 袁国栋^{1,3}, 杨凤文^{1,3}, 檀金川^{1,3*}
(1. 河北中医药大学, 石家庄 050011; 2. 北京市朝阳区中医医院, 北京 100020;
3. 河北中医药大学第一附属医院, 石家庄 050200)

[摘要] **目的:**探讨芪蛭通络颗粒对膜性肾病(MN)蛋白尿的治疗效果及其对内质网应激的潜在保护作用及机制。**方法:**70只SD大鼠适应性饲养1周后,采用尾静脉注射阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)建立MN大鼠模型,将大鼠分为正常组,模型组,芪蛭通络颗粒低、中、高剂量组(2.43、4.86、9.72 g·kg⁻¹)和贝那普利组(0.01 g·kg⁻¹),每组10只,治疗4周。检测24 h尿蛋白(UTP)含量,肾脏组织中活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)水平;免疫球蛋白G(IgG)染色、过碘酸六胺银(PASM)染色和透射电镜(TEM)评估肾脏病理学变化;免疫组化法(IHC)检测大鼠肾脏中葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、磷酸化肌醇需求酶1 α (p-IRE1 α)、磷酸化蛋白激酶R样内质网激酶(p-PERK)、激活转录因子4(ATF4)、核因子E₂相关因子2(Nrf2)和2'-5'寡腺苷酸合成酶样蛋白1(OASL1)蛋白定位表达;实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)和蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠肾脏中Nrf2、硫氧还蛋白1(Trx1)、硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)和OASL1 mRNA和蛋白表达水平。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠UTP水平明显升高($P<0.05$),肾脏病理损伤明显,肾组织中GPX活性明显降低($P<0.05$),ROS和MDA含量明显升高($P<0.05$),肾脏中GRP78、p-IRE1 α 、p-PERK和ATF4蛋白表达明显升高($P<0.05$),Trx1和Nrf2 mRNA和蛋白表达水平明显降低($P<0.05$),TXNIP和OASL1 mRNA和蛋白表达水平明显升高($P<0.05$);与模型组比较,各干预组大鼠UTP水平明显降低($P<0.05$),肾脏病理损伤得到明显缓解,肾组织中GPX活性明显升高($P<0.05$),ROS和MDA含量明显降低($P<0.05$),肾脏中GRP78、p-IRE1 α 、p-PERK和ATF4蛋白表达明显降低($P<0.05$),Trx1和Nrf2 mRNA和蛋白表达水平明显升高($P<0.05$),TXNIP和OASL1 mRNA和蛋白表达水平明显降低($P<0.05$)。**结论:**芪蛭通络颗粒通过调控MN大鼠肾脏组织中Nrf2/OASL1信号通路减轻内质网应激,是其减轻大鼠尿蛋白的作用机制。

[关键词] 芪蛭通络颗粒;膜性肾病;足细胞损伤;氧化应激;内质网应激;核因子E₂相关因子2(Nrf2)/2'-5'寡腺苷酸合成酶样蛋白1(OASL1)信号通路

[中图分类号] R277;R285;R289 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)13-0134-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260138

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20251225.1322.005>

[网络出版日期] 2025-12-26 13:02:21



Effects of Qizhi Tongluo Granules on Endoplasmic Reticulum Stress and Nrf2/OASL1 Signaling Pathway in Rats with Membranous Nephropathy

LU Qin¹, GAO Fei², WANG Xiaomeng¹, WU Zhenhua^{1,3}, YUAN Guodong^{1,3},
YANG Fengwen^{1,3}, TAN Jinchuan^{1,3*}

(1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China;

2. Chaoyang District Traditional Chinese Medicine Hospital, Beijing 100020, China;

3. The First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the therapeutic efficacy of Qizhi Tongluo granules on proteinuria in membranous

[收稿日期] 2025-09-23

[基金项目] 河北省自然科学基金项目(H2021423050);国家自然科学基金项目(82405075)

[第一作者] 鲁琴,在读博士,主治医师,从事中医药防治肾脏病研究,E-mail:Luqin86@hebcm.edu.cn

[通信作者] *檀金川,博士,主任医师,博士生导师,从事中医药防治肾脏病研究,E-mail:1955981973@qq.com

nephropathy (MN) and its potential protective effects and underlying mechanism against endoplasmic reticulum stress. **Methods:** After 70 Sprague-Dawley (SD) rats were adaptively fed for one week, the MN rat model was established by injecting cationic bovine serum albumin (C-BSA) into the tail vein. Rats were divided into the normal group, model group, low-dose Qizhi Tongluo granules group ($2.43 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), medium-dose group ($4.86 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), high-dose group ($9.72 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), and benazepril group ($0.01 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), with 10 rats in each group. Treatment was administered for four weeks. The 24-hour urinary total protein (UTP) content, as well as the levels of reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA), and glutathione peroxidase (GPX) in renal tissues, were measured. Renal pathological changes were assessed using immunoglobulin G (IgG) staining, periodic acid-silver methenamine (PASM) staining, and transmission electron microscopy (TEM). The localization and expression levels of glucose-regulated protein 78 (GRP78), phosphorylated inositol-requiring enzyme 1α (p-IRE1 α), phosphorylated protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (p-PERK), activating transcription factor 4 (ATF4), nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), and 2'-5' oligoadenylate synthetase-like protein 1 (OASL1) in rat kidneys were detected by immunohistochemistry (IHC). The mRNA and protein expression levels of Nrf2, thioredoxin 1 (Trx1), thioredoxin-interacting protein (TXNIP), and OASL1 in rat kidneys were measured using real-time quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) and Western blot analysis. **Results:** Compared with the normal group, UTP levels were significantly increased in the model rats ($P<0.05$), with obvious renal pathological damage. GPX content levels were significantly decreased in renal tissue ($P<0.05$), while ROS and MDA content levels were significantly increased ($P<0.05$). The expression of GRP78, p-IRE1 α , p-PERK, and ATF4 proteins was significantly increased in the kidneys ($P<0.05$), while the mRNA and protein expression levels of Trx1 and Nrf2 were significantly decreased ($P<0.05$). The mRNA and protein expression levels of TXNIP and OASL1 were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the model group, the UTP levels of rats in the Qizhi Tongluo granules groups and the benazepril group decreased to varying degrees ($P<0.05$), and renal pathological damage was significantly alleviated. The GPX content in renal tissue was significantly increased ($P<0.05$), while the ROS and MDA levels were significantly decreased ($P<0.05$). The expression of GRP78, p-IRE1 α , p-PERK, and ATF4 proteins in the kidney was significantly decreased ($P<0.05$). The mRNA and protein expression levels of Trx1 and Nrf2 were significantly increased ($P<0.05$), while the mRNA and protein expression levels of TXNIP and OASL1 were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** Qizhi Tongluo granules alleviates proteinuria in MN rats by modulating the Nrf2/OASL1 signaling pathway in renal tissues to reduce endoplasmic reticulum stress, which represents its underlying mechanism.

[Keywords] Qizhi Tongluo granules; membranous nephropathy; podocyte injury; oxidative stress; endoplasmic reticulum stress; nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/2'-5' oligoadenylate synthetase-like protein 1 (OASL1) signaling pathway

膜性肾病(MN)是一种免疫介导的肾小球疾病,其特征为蛋白尿、上皮下免疫复合物的存在、外周肾小球毛细血管袢沿线颗粒状沉积免疫球蛋白G(IgG)和补体及肾小球基底膜(GBM)弥漫性增厚,是成人肾病综合征的常见病因^[1]。我国MN的发病率逐年增高,60岁以上老年患者中67.3%被诊断为MN^[2]。目前,MN常见的治疗药物为糖皮质激素、环磷酰胺、钙调磷酸酶抑制剂和利妥昔单抗^[3]。然而,经过药物治疗后,仍存在低完全缓解率和高复发率,并且免疫抑制引起的感染等不良反应亦需要解决^[4]。因此,更好地理解MN发病机制,探索治疗MN的新型有效治疗方案迫在眉睫。

中医药在治疗MN方面展现出突出优势,包括有效改善血清白蛋白水平、降低尿蛋白含量、缓解水肿和疲劳等症状,且治疗过程中不良反应较少^[5-6]。芪蛭通络颗粒是导师檀金川教授依据MN、糖尿病肾病(DN)等慢性肾脏病的核心病机“肾虚络瘀”潜心研制的经验方,经过多年的临床实践验证,其疗效显著,现已成功获批为院内制剂^[7-8]。芪蛭通络颗粒可以通过抑制炎症、抗纤维化、抗氧化应激

等多种机制减轻DN大鼠肾脏损伤,降低尿蛋白水平,但其具体的分子机制仍不清楚^[9-10]。已有研究指出,氧化应激是触发内质网应激(ERS)的关键因素,而降低氧化应激水平有助于恢复ERS的异常状态^[11]。核因子E₂相关因子2(Nrf2)作为调控氧化应激相关基因的核心转录因子,能够通过下调2'-5'寡腺苷酸合成酶样蛋白1(OASL1)的表达来减轻ERS所造成的损伤^[12]。前期研究显示,芪蛭通络颗粒及其有效成分对Nrf2介导的ERS有明显的调控作用^[7,9]。基于已有的研究基础,本研究将利用阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)诱导的MN大鼠模型评估芪蛭通络颗粒对ERS的保护作用及其对Nrf2/OASL1信号通路的调节作用。

1 材料

1.1 动物 从辽宁长生生物技术股份有限公司购买70只雄性SD大鼠,体质量(200 ± 10)g,生产合格证号SCXK(辽)2020-0001。所有大鼠均在河北中医药大学实验动物中心SPF级实验室饲养。实验室温度保持在20~25℃,相对湿度保持在60%~70%。

1.2 伦理 本实验按照河北中医药大学实验动物

委员会的批准进行(DWLL202312019)。

1.3 药物及试剂 芪蛭通络颗粒(黄芪、烫水蛭、党参、全蝎、地龙、醋龟甲、丹参、川芎、茯苓,石药集团欧意药业有限公司,冀药制备字Z20210012000);盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司,国药准字J20171089);阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)试剂(美国Chondrex公司,批号9058);24 h尿蛋白(UTP)、活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)测试盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为C035-2-1、E004-1-1、A003-1-2、A005-1-2);驴抗大鼠IgG(H+L)异硫氰酸荧光素(FITC)抗体(美国Invitrogen公司,批号a18746);过碘酸六胺银(PASM)染色液(珠海贝索生物公司,批号BA4094);2.5%电镜固定液(北京索莱宝科技有限公司,批号P1126);Universal SYBR Green Fast qPCR Mix[爱博泰克(武汉)生物科技有限公司,批号RK21203];葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、磷酸化蛋白激酶R样内质网激酶(p-PERK)、磷酸化肌醇需求酶1 α (p-IRE1 α)、 β -肌动蛋白(β -actin)、硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)、硫氧还蛋白1(Trx1)、激活转录因子4(ATF4)、Nrf2抗体(美国Affinity公司,批号分别为AF5366、DF7576、AF3087、DF7506、P10599、DF6008、BF8017);OASL1抗体(美国Abcam公司,批号ab191701);免疫组化通用二步法检测试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号PV-9000);总RNA提取试剂[TRIzol,生工生物工程(上海)股份有限公司,批号B511311];ABScript II cDNA First-Strand Synthesis Kit、Universal SYBR Green Fast qPCR Mix(武汉ABclonal公司,批号分别为RK20400、RK21203)。

1.4 仪器 RM2016型石蜡切片机(德国徕卡公司);NX50型冰冻切片机(美国赛默飞公司);H-7650型透射电镜(TEM,日本日立公司);Epoch型全波长酶标分析仪(美国BioTek公司);BX53型显微镜(日本Olympus公司);DYY-7C型电泳及转膜系统(北京六一生物科技有限公司);CFX Connect型实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)仪(美国Bio-Rad公司);Tanon480型化学发光系统(上海天能科技有限公司)。

2 方法

2.1 模型制备 适应性饲养7 d后,将适量C-BSA与等体积弗氏不完全佐剂混合,在大鼠腋下及腹股沟区皮下多点注射进行预免疫,隔日1次,共3次。经尾静脉注射C-BSA($16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),隔日1次,每周

3次,持续4周^[13]。造模结束后,收集24 h尿液,检测UTP。随机选取造模大鼠和正常大鼠各3只,处死后取材,观察肾脏病理学变化,免疫荧光显微镜下可见IgG沿肾小球毛细血管壁呈细-粗颗粒状沉积。采用半定量评分系统(范围0至3+),评分 $\geq 2+$ 被视为模型成功的指标^[13]。TEM观察到肾小球上皮散在的电子致密物沉积和GBM弥漫性增厚。对TEM图像进行形态计量学分析,以GBM平均厚度超过正常组大鼠50%以上作为定量标准^[8,13]。

2.2 分组及干预 从造模成功的大鼠中随机选取50只,平均分为5组:模型组,芪蛭通络颗粒高、中、低剂量组及盐酸贝那普利组(阳性药组),每组10只。给药剂量通过成人临床等效剂量折算系数确定,以临床剂量的6.3倍设定为芪蛭通络颗粒的中剂量($4.86 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),并据此推导出低剂量($2.43 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)与高剂量($9.72 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。各组药物均在临用前以蒸馏水配制:芪蛭通络颗粒配制成相应浓度的混悬液,盐酸贝那普利则研磨后溶解成溶液。所有给药组均按 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的体积进行灌胃,每日1次,连续干预4周;正常组、模型组同期给予等体积的蒸馏水。

2.3 取材及固定 实验期间每2周收集1次24 h尿液。末次给药24 h后,异氟烷吸入麻醉大鼠,经腹主动脉采血,分离血清, $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 超低温冰箱保存备用。随后迅速剖取双侧肾脏,经预冷生理盐水冲洗后用滤纸吸干。分离部分肾皮质,分别固定于2.5%戊二醛溶液和4%多聚甲醛溶液中。另取适量肾皮质组织,一部分包埋,另一部分按质量体积比1:9加入预冷生理盐水,在冰水浴中机械研磨制备10%组织匀浆, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心15 min(离心半径9.5 cm,下同),取上清液分装于离心管中, $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存备用。

2.4 免疫荧光法(IF)检测肾组织中ROS水平 按照试剂盒说明书配置工作液,在96孔板中依次加入样本/标准品和反应工作液, $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 避光孵育30 min。用荧光酶标仪检测荧光值,计算ROS含量水平。

2.5 硫代巴比妥酸(TBA)法检测肾组织中MDA水平 按试剂盒说明书配置TBA工作液,配置反应体系, $95 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴中孵育30 min,显色后流水冷却, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心15 min后加入96孔板,用酶标仪测定吸光度A,计算MDA含量水平。

2.6 比色法检测肾组织中GPX水平 按说明书配制反应工作液,在96孔板中依次加入样本/标准品和反应工作液,在 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 孵育5 min,用酶标仪读取

A, 计算 GPX 活性水平。

2.7 考马斯亮蓝(CBB)法检测尿蛋白水平 按照尿蛋白定量测试盒说明书配置反应体系, 室温下静置 5 min, 使用可见分光光度计读取 A, 计算尿蛋白浓度。

2.8 肾脏病理学检查 肾组织样本经 4% 多聚甲醛固定、乙醇脱水、石蜡包埋后, 切 4 μm 薄片, 进行 PASM 染色, 于光学显微镜下观察并采集图像。肾组织样本经 1% 饿酸后固定、丙酮梯度脱水、环氧树脂渗透包埋后, 制备超薄切片 (60~80 nm), 醋酸铀-枸橼酸铅双重染色, 使用透射电子显微镜观察并拍照。肾组织冰冻切片 (5 μm) 经丙酮固定, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 水化, 5% BSA 封闭, FITC 标记的羊抗大鼠 IgG 荧光抗体孵育, PBS 冲洗, 含 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚 (DAPI) 的荧光封片剂封片, 荧光显微镜观察并拍照。

2.9 Real-time PCR 检测 TXNIP、Trx1、Nrf2 和 OASL1 mRNA 的表达水平 取肾脏组织 100 mg, 提取组织总 RNA。随后进行逆转录获得 cDNA, 体系为 20 μL 。Real-time PCR 扩增条件为 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 30 s, 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 40 个循环。溶解曲线 65~95 $^{\circ}\text{C}$ 。数据处理采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 mRNA 的相对表达量。PCR 引物由武汉赛维尔生物科技有限公司合成, 引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
TXNIP	上游 GATCACCGATTGGAGAGCCC	133
	下游 TGCAGGGATCCACCTCAGTA	
Trx1	上游 AGCAGATCGAGAGCAAGACTG	130
	下游 GCAACATCATGAAAGAAAGGCT	
Nrf2	上游 AGGTTGCCACATTCCAAA	108
	下游 ACGTAGCCGAAGAAACCTCA	
OASL1	上游 TCGTGAAACATCGGCCAACT	80
	下游 GATGTCTCGTGCCCTCTGCT	
GAPDH	上游 CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG	138
	下游 GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT	

2.10 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠肾组织 TXNIP、Trx1、Nrf2 和 OASL1 蛋白表达 取大鼠肾组织约 100 mg, 加入适量放射免疫沉淀法 (RIPA) 裂解液, 提取组织总蛋白。通过蛋白定量法 (BCA) 测定蛋白质浓度。然后进行凝胶制备、蛋白质样品上样、电泳、转膜和 5% BSA 封闭。TBST 清洗

封闭液, 一次 5 min, 共洗 3 次。然后将稀释的一抗 TXNIP (1:1 000)、Trx1 (1:2 000)、Nrf2 (1:1 000)、OASL1 (1:1 000) 和 β -actin (1:5 000) 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。随后, TBST 冲洗膜, 5 min/次, 共洗 3 次。加入稀释的二抗辣根过氧化物酶 (HRP)-山羊抗兔 (1:5 000) 室温孵育 1 h。然后使用化学发光仪器进行曝光, Image J 软件进行蛋白质表达的定量分析。

2.11 免疫组化法检测大鼠肾脏中 GRP78、p-IRE1 α 和 p-PERK 蛋白表达 肾组织样本切成 4 μm 切片, EDTA 抗原修复, 室温下用 4% 正常山羊血清封闭 30 min。将组织切片与稀释的一抗, 包括 GRP78 (1:500)、p-IRE1 α (1:200)、p-PERK (1:200)、Nrf2 (1:200) 及 OASL1 (1:500) 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下过夜。第 2 天 PBS 冲洗 3 次后, 将切片与 HRP 偶联的二抗在室温下孵育 1 h, 然后进行二氨基联苯胺 (DAB) 显色, 苏木素复染细胞核, 脱水透明后中性树脂封片。每个切片在 400 倍光镜下随机选取 3 个不重叠视野, 采用 Image J 软件进行半定量分析: 分别测定每个视野的积分吸光度 IA 与阳性染色面积, 并以 IA 与面积的比值作为该蛋白的平均表达强度。

2.12 统计学方法 使用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析, 并表示为 $\bar{x} \pm s$ 。正态分布和方差的同质性分别使用 Shapiro-Wilk 检验和 Levene 检验进行评估。P>0.05 表明数据正态性和方差同质, 可以进行进一步的参数检验。当数据的方差一致时, 使用单因素方差分析 (ANOVA) 对多个组别进行比较, 使用最小显著性差异法 (LSD) 进行组间两两比较; 方差不一致时, 将采用 Dunnett's T3 方法进行组间比较。以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对 MN 大鼠 UTP 水平的影响 与正常组比较, 模型组大鼠 UTP 水平明显升高 (P<0.05); 与模型组比较, 各干预组大鼠 UTP 水平明显降低 (P<0.05), 且呈剂量依赖性。芪蛭通络颗粒高剂量组效果最优, 低剂量组效果最弱。见表 2。

3.2 对 MN 大鼠肾脏病理改变的影响 正常组大鼠肾脏组织结构完整清晰, GBM 厚度均匀, 无系膜增生。C-BSA 诱导导致大鼠肾脏 GBM 弥漫性增厚、系膜区基质增生、足细胞足突广泛融合, 肾小球上皮电子致密物沉积多、体积大, IgG 荧光强度高。各干预组上述病理改变显著减轻。芪蛭通络颗粒高剂量组 GBM 增厚、系膜增生、足突融合, 电子致密物沉积和 IgG 荧光强度改善最显著, 与贝那普利组比较差异无统计学意义, 芪蛭通络颗粒中、

表 2 芪蛭通络颗粒对 MN 大鼠 UTP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of Qizhi Tongluo granules on UTP levels in MN rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	UTP/mg·(24 h) ⁻¹
正常组		5.73±0.66
模型组		45.49±5.43 ¹⁾
贝那普利组	0.01	29.05±2.11 ²⁾
芪蛭通络颗粒低剂量组	2.43	30.38±1.46 ²⁾
芪蛭通络颗粒中剂量组	4.86	28.04±2.36 ²⁾
芪蛭通络颗粒高剂量组	9.72	25.22±2.51 ²⁾

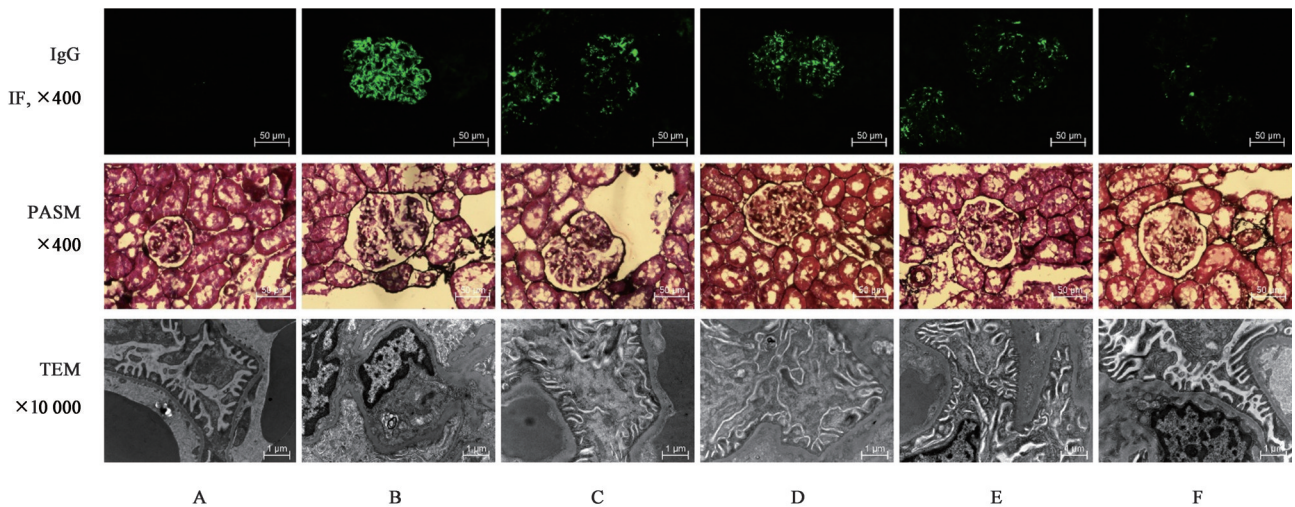
注:与正常组比较¹⁾P<0.05;与模型组比较²⁾P<0.05(表3-表7同)

低剂量组改善程度随剂量降低而减弱。见图 1。

3.3 对 MN 大鼠肾脏中 ROS、MDA 和 GPX 水平的影响 与正常组比较,模型组大鼠肾组织中 GPX 活

性明显降低(P<0.05),ROS 和 MDA 含量明显升高(P<0.05);与模型组比较,各用药组 GPX 活性明显升高(P<0.05),ROS 和 MDA 含量明显降低(P<0.05),GPX 活性最高,ROS 含量最低。见表 3。

3.4 对 MN 大鼠肾脏 GRP78、p-IRE1α、p-PERK、ATF4 蛋白定位表达的影响 GRP78、p-IRE1α、p-PERK、ATF4 主要表达于肾小球足细胞胞浆,模型组足细胞胞浆呈强阳性染色。与正常组比较,模型组 GRP78、p-IRE1α、p-PERK、ATF4 表达明显升高(P<0.05);与模型组比较,各干预组阳性染色强度减弱,GRP78、p-IRE1α、p-PERK、ATF4 表达明显降低(P<0.05),且高剂量组 GRP78、p-IRE1α、p-PERK、ATF4 表达水平最低。见图 2、表 4。



注:A.正常组;B.模型组;C.贝那普利组;D-F.芪蛭通络颗粒低、中、高剂量组(图2-图4同)

图 1 芪蛭通络颗粒对 MN 大鼠肾脏病理损伤的影响

Fig. 1 Effect of Qizhi Tongluo granules on renal pathological damage in MN rats

表 3 芪蛭通络颗粒对 MN 大鼠肾脏中 ROS、MDA、GPX 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Effect of Qizhi Tongluo granules on ROS, MDA, and GPX levels in kidneys of MN rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ROS/U·mg ⁻¹	MDA/mol·mg ⁻¹	GPX/U·mg ⁻¹
正常组		25.33±6.53	2.41±0.62	2 047.74±167.34
模型组		49.26±2.97 ¹⁾	13.64±1.31 ¹⁾	1 272.39±77.36 ¹⁾
贝那普利组	0.01	39.53±3.56 ²⁾	6.96±0.93 ²⁾	1 569.39±130.23 ²⁾
芪蛭通络颗粒低剂量组	2.43	32.15±4.47 ²⁾	8.23±0.95 ²⁾	1 497.98±133.52 ²⁾
芪蛭通络颗粒中剂量组	4.86	30.25±6.83 ²⁾	7.49±1.03 ²⁾	1 548.52±147.07 ²⁾
芪蛭通络颗粒高剂量组	9.72	29.53±2.71 ²⁾	6.95±0.89 ²⁾	1 759.19±116.78 ²⁾

3.5 对 MN 大鼠肾脏中 Nrf2 和 OASL1 蛋白定位表达的影响 Nrf2 主要表达于肾小球足细胞核及胞浆,模型组核内 Nrf2 阳性率低;OASL1 主要表达于肾小球足细胞胞浆,模型组阳性率高。与模型组比较,芪蛭通络颗粒低、中、高剂量组和贝那普利组大鼠 Nrf2 蛋白表达明显上升(P<0.05),OASL1 蛋白表

达明显下降(P<0.05)。见图 3、表 5。

3.6 对 MN 大鼠肾脏中 Nrf2/OASL1 信号通路各 mRNA 表达水平的影响 与正常组比较,模型组大鼠肾脏组织中 Trx1、Nrf2 mRNA 表达明显降低(P<0.05),TXNIP 和 OASL1 mRNA 表达明显升高(P<0.05);与模型组比较,芪蛭通络颗粒低、中、高剂

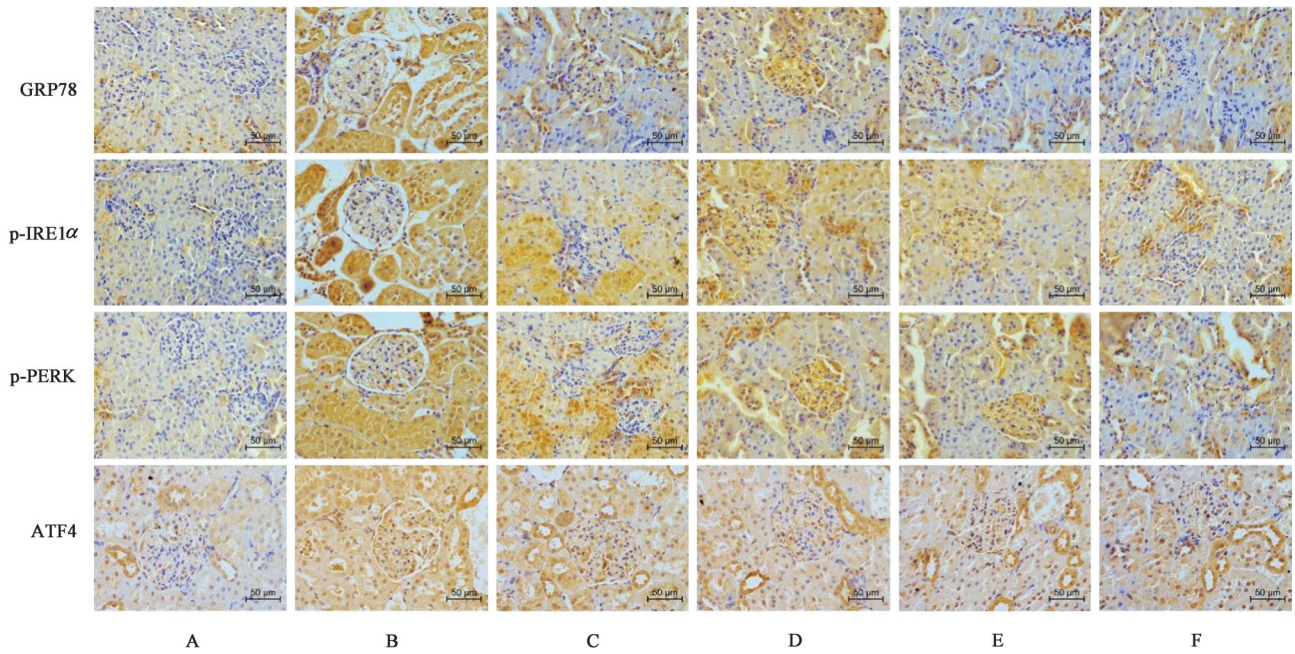


图2 芪蛭通络颗粒对MN大鼠肾脏中GRP78、p-IRE1α、p-PERK和ATF4蛋白定位表达的影响(免疫组化,×400)

Fig. 2 Effect of Qizhi Tongluo granules on localization and expression of GRP78, p-IRE1α, p-PERK, and ATF4 proteins in kidneys of MN rats (IHC, ×400)

表4 芪蛭通络颗粒对MN大鼠肾脏中GRP78、p-IRE1α、p-PERK和ATF4蛋白定位表达的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Effect of Qizhi Tongluo granules on localization and expression of GRP78, p-IRE1α, p-PERK, and ATF4 proteins in kidneys of MN rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	GRP78	p-IRE1α	p-PERK	ATF4
正常组		0.08±0.02	0.06±0.02	0.10±0.03	0.13±0.03
模型组		0.83±0.12 ¹⁾	0.57±0.09 ¹⁾	0.64±0.09 ¹⁾	0.68±0.08 ¹⁾
贝那普利组	0.01	0.41±0.07 ²⁾	0.34±0.06 ²⁾	0.24±0.05 ²⁾	0.42±0.05 ²⁾
芪蛭通络颗粒低剂量组	2.43	0.60±0.09 ²⁾	0.38±0.06 ²⁾	0.27±0.04 ²⁾	0.37±0.04 ²⁾
芪蛭通络颗粒中剂量组	4.86	0.35±0.06 ²⁾	0.31±0.06 ²⁾	0.23±0.05 ²⁾	0.34±0.05 ²⁾
芪蛭通络颗粒高剂量组	9.72	0.22±0.04 ²⁾	0.29±0.05 ²⁾	0.20±0.04 ²⁾	0.28±0.04 ²⁾

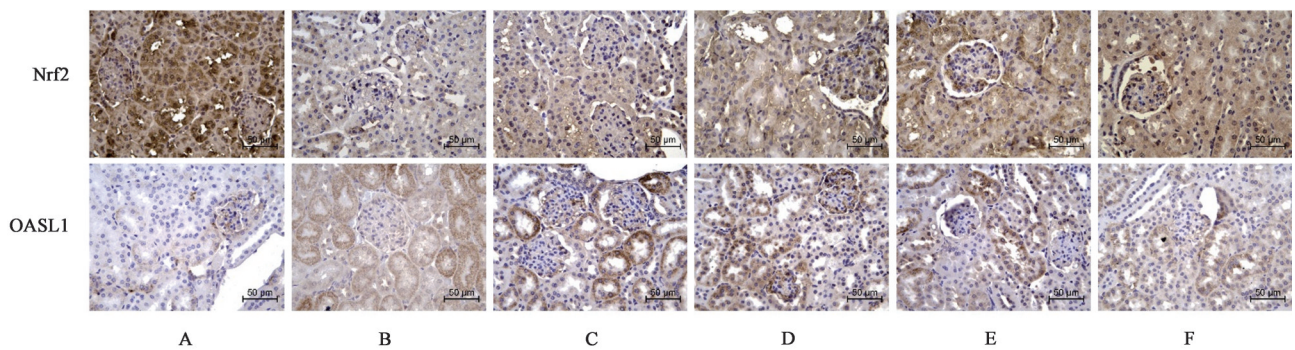


图3 芪蛭通络颗粒对MN大鼠肾脏中Nrf2和OASL1蛋白定位表达的影响(免疫组化,×400)

Fig. 3 Effect of Qizhi Tongluo granules on localization and expression of Nrf2 and OASL1 proteins in kidneys of MN rats (IHC, ×400)

量组和贝那普利组大鼠Trx1和Nrf2 mRNA表达明显上升,差异具有统计学意义($P<0.05$),TXNIP和OASL1 mRNA表达明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

3.7 对MN大鼠肾脏中Nrf2/OASL1通路蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠肾脏组织中Trx1、Nrf2蛋白表达水平明显降低($P<0.05$),TXNIP和OASL1蛋白表达水平明显升高,差异具有统计学

表5 芪蛭通络颗粒对MN大鼠肾脏中Nrf2、OASL1蛋白定位表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 5 Effect of Qizhi Tongluo granules on localization and expression of Nrf2 and OASL1 proteins in kidneys of MN rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	Nrf2	OASL1
正常组		0.87±0.07	0.06±0.02
模型组		0.11±0.03 ¹⁾	0.54±0.07 ¹⁾
贝那普利组	0.01	0.31±0.05 ²⁾	0.36±0.04 ²⁾
芪蛭通络颗粒低剂量组	2.43	0.38±0.06 ²⁾	0.33±0.03 ²⁾
芪蛭通络颗粒中剂量组	4.86	0.52±0.07 ²⁾	0.26±0.03 ²⁾
芪蛭通络颗粒高剂量组	9.72	0.67±0.07 ²⁾	0.18±0.03 ²⁾

表6 芪蛭通络颗粒对MN大鼠肾脏中TXNIP、Trx1、Nrf2和OASL1 mRNA表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 6 Effect of Qizhi Tongluo granules on mRNA expression of TXNIP, Trx1, Nrf2, and OASL1 in kidneys of MN rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TXNIP	Trx1	Nrf2	OASL1
正常组		0.97±0.06	1.03±0.05	0.97±0.05	1.04±0.03
模型组		3.32±0.45 ¹⁾	0.24±0.05 ¹⁾	0.32±0.07 ¹⁾	2.81±0.35 ¹⁾
贝那普利组	0.01	2.38±0.30 ²⁾	0.38±0.05 ²⁾	0.58±0.08 ²⁾	2.18±0.27 ²⁾
芪蛭通络颗粒低剂量组	2.43	2.17±0.35 ²⁾	0.41±0.06 ²⁾	0.51±0.08 ²⁾	1.74±0.26 ²⁾
芪蛭通络颗粒中剂量组	4.86	1.76±0.21 ²⁾	0.61±0.08 ²⁾	0.65±0.06 ²⁾	1.25±0.34 ²⁾
芪蛭通络颗粒高剂量组	9.72	1.33±0.26 ²⁾	0.72±0.09 ²⁾	0.79±0.04 ²⁾	1.29±0.20 ²⁾

意义($P<0.05$);与模型组比较,芪蛭通络颗粒低、中、高剂量组和贝那普利组大鼠肾脏中Trx1和Nrf2蛋

白表达水平明显上升($P<0.05$),TXNIP和OASL1蛋白表达水平明显下降($P<0.05$)。见表7、图4。

表7 芪蛭通络颗粒对MN大鼠肾脏中Nrf2、Trx1、TXNIP和OASL1蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 7 Effect of Qizhi Tongluo granules on expression of Nrf2, Trx1, TXNIP, and OASL1 proteins in kidneys of MN rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TXNIP/ β -actin	Trx1/ β -actin	Nrf2/ β -actin	OASL1/ β -actin
正常组		0.26±0.05	0.98±0.17	1.17±0.16	0.30±0.07
模型组		1.12±0.24 ¹⁾	0.21±0.05 ¹⁾	0.13±0.04 ¹⁾	1.39±0.18 ¹⁾
贝那普利组	0.01	0.81±0.15 ²⁾	0.44±0.06 ²⁾	0.40±0.07 ²⁾	0.93±0.12 ²⁾
芪蛭通络颗粒低剂量组	2.43	0.67±0.09 ²⁾	0.56±0.08 ²⁾	0.56±0.08 ²⁾	0.91±0.13 ²⁾
芪蛭通络颗粒中剂量组	4.86	0.43±0.08 ²⁾	0.63±0.09 ²⁾	0.69±0.07 ²⁾	0.77±0.11 ²⁾
芪蛭通络颗粒高剂量组	9.72	0.36±0.07 ²⁾	0.70±0.08 ²⁾	0.87±0.14 ²⁾	0.56±0.09 ²⁾

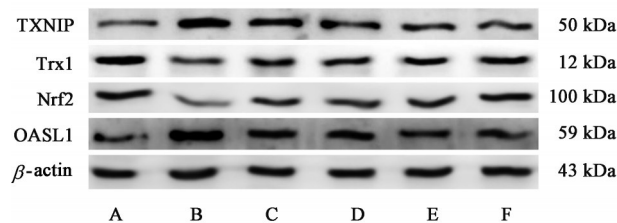


图4 MN大鼠肾脏中TXNIP、Trx1、Nrf2和OASL1蛋白表达电泳
Fig. 4 Electrophoresis of XNIP, Trx1, Nrf2, and OASL1 proteins expression in kidneys of MN rats

4 讨论

MN是以弥漫性肾小球基底膜上皮细胞下免疫复合物沉积伴基底膜增厚为主要病理特征^[1]。临床表现为下肢水肿、大量的蛋白尿、低蛋白血症和高脂血症,故中医将其归于“水肿”“尿浊”等范畴^[14]。

《医宗金鉴》中有:“夫人一身制水者,脾也;主水者,肾也;肾为胃关,聚水而从其类”。脾虚则水湿不化,水液泛滥肌肤而为水肿;肾虚则开阖失司,精微外泄而见尿蛋白;脾肾亏虚则气血生化不足与精微固摄失司并存,故见低蛋白血症;水湿黏滞,易阻气机,化热生瘀,邪伏肾络,以致病程缠绵难愈。由此可见,脾肾亏虚、邪伏肾络是MN的基本病机,由此创立的芪蛭通络颗粒治疗MN临床疗效显著^[14-16]。实验研究显示,芪蛭通络颗粒可通过抗氧化应激,调节自噬和铁死亡等多种机制减轻DN肾脏病理损伤^[7,9-10]。但其在MN中的研究较少,作用机制有待进一步研究。

众所周知,肾脏是一个高度代谢的器官,线粒

体中富含氧化反应,这使得其容易受到ROS造成的损害。氧化应激是导致包括MN在内的多种类型慢性肾脏病发生的主要机制^[17]。MN的氧化应激损伤可能由膜攻击复合物补体C5b-9介导,一方面促使烟酰胺腺嘌呤双核苷酸磷酸盐氧化酶上调,产生大量的ROS直接破坏肾小球足突的正常结构,使足细胞足突融合消失,破坏肾小球滤过膜的完整性,导致蛋白尿的发生^[18]。另一方面通过启动脂质过氧化反应,引起免疫复合物易于透过内皮细胞而沉淀于基底膜,导致基底膜增厚^[19]。此外,ROS还会导致足细胞内硫酸肝素成分合成减少,使肾小球基底膜上负电荷丧失,破坏其电荷屏障^[20]。由此可见,OS是MN进展的关键。相反,抗氧化酶,包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和GPX,可以清除自由基并防止氧化损伤,减轻MN肾小球足细胞损伤和基底膜增厚,降低尿蛋白水平^[21]。本实验结果显示,芪蛭通络颗粒处理显著改善了MN大鼠的氧化应激,ROS、MDA含量降低及GPX活性增强,显著减轻了MN大鼠蛋白尿。然而,芪蛭通络颗粒抗氧化应激的潜在机制仍有待阐明。

过度的ROS积累会扰乱内质网的氧化还原稳态并扰乱蛋白质折叠,导致蛋白质功能改变,这种方式被称为ROS依赖性ERS^[22]。ERS会导致肾脏疾病的肾小球和肾小管损伤,这也凸显了ERS靶向干预措施对肾脏保护的治疗潜力^[23]。ERS由内质网中未折叠或错误折叠的蛋白质过度积累引发,主要由3种典型信号通路介导:PERK、IRE1 α 和ATF4。ERS激活后,分子伴侣GRP78与PERK解离,启动PERK自磷酸化和下游激活,这导致真核细胞起始因子2 α (eIF2 α)磷酸化,选择性上调ATF4。ATF4随后诱导促凋亡分子C/EBP同源蛋白(CHOP),从而介导ERS诱导的MN足细胞死亡^[24]。同样地,MN中持续或病理性的ERS通常伴随着ROS产生的增加^[25]。ROS清除可显著降低高糖培养HK2细胞中p-PERK、p-eIF2 α 和CHOP蛋白的表达水平,减轻ROS介导的ERS,进而改善DN^[11]。本实验结果显示,芪蛭通络颗粒显著降低了MN大鼠肾脏中p-PERK、p-eIF2 α 、CHOP和ATF4蛋白表达水平,证实其可改善ERS。尽管ROS和ERS之间存在众所周知的联系,而芪蛭通络颗粒可以对ROS介导的ERS发挥调控作用,但其分子机制仍不明确。

本研究揭示了TXNIP介导的Nrf2/OASL1在MN的ERS中的作用及芪蛭通络颗粒的调控作用。TXNIP是硫氧还蛋白(TRX)的结合蛋白,已被证明

是氧化还原稳态最关键的调节者^[26]。ROS的产生促进了TXNIP与TRX1的解离并激活TXNIP信号级联^[27]。TXNIP的激活增加了ROS和ERS产生,启动各种细胞信号传导过程,包括细胞氧化还原稳态、炎症和免疫反应^[28]。在DN患者中ERS标记物GRP78和PERK及TXNIP均升高^[29],降低TXNIP可以降低氧化应激和ERS介导的肾损伤^[30]。TXNIP介导的ERS似乎与Nrf2/OASL1信号通路有关^[31]。Nrf2是最具特征的抗氧化转录因子,可上调多种抗氧化反应元件(ARE)介导的抗氧化酶,如血红素氧合酶-1(HO-1)、SOD和CAT,以抵消ROS和亲电物质的有害作用^[21]。除了抗氧化作用外,Nrf2也参与调节内质网稳态^[21]。Nrf2敲低使高糖诱导的HK2细胞更容易受到ERS的影响,从而导致细胞存活率降低^[32]。相反,上调Nrf2可抑制DN小鼠肾脏中ERS标志物并改善白蛋白尿、肾小球肥大、系膜扩张和肾小管间质纤维化^[11,29,33]。OASL1是Nrf2的靶基因^[31]。TXNIP敲除可增强LPS刺激的巨噬细胞中Nrf2的活性,抑制OASL1的表达;下调Nrf2则可以提高OASL1的表达,同时促进ROS的产生和ERS^[31]。本研究结果显示,模型组大鼠肾脏Nrf2蛋白表达显著降低,而OASL1表达明显升高;经芪蛭通络颗粒干预后,Nrf2表达呈剂量依赖性上调,OASL1表达则显著下降。这一变化趋势与XU等^[34]在肝损伤模型中发现的TXNIP-CYLD-Nrf2-OASL1调控轴作用机制相符,提示OASL1作为Nrf2下游效应分子的类似通路在MN肾脏中同样存在。本研究观察到芪蛭通络颗粒可显著降低TXNIP表达,同时促进Trx1表达上调。这一结果与YOSRI等^[35]在糖尿病肾病中的发现一致,即TXNIP-Nrf2信号轴在调节肾脏氧化应激和ERS中起核心作用。值得注意的是,本研究中TXNIP下调与Nrf2增强同步出现,且伴随ERS标志物GRP78、p-PERK和ATF4表达的显著下降,证实了TXNIP/Nrf2/OASL1信号通路与ERS的直接关联性。此外,本研究发现Nrf2激活与OASL1抑制的程度与肾脏病理损伤改善程度一致。芪蛭通络颗粒上调Nrf2、下调OASL1表达,显著改善MN大鼠蛋白尿和足细胞损伤。这一结果从功能学层面证实了Nrf2/OASL1通路在MN治疗中的关键地位。由此可见,芪蛭通络颗粒通过调控MN大鼠肾脏组织中Nrf2/OASL1信号通路,减轻肾脏组织ER应激反应和氧化应激,是其减轻MN大鼠肾脏病理损伤和尿蛋白的作用机制。

尽管本研究初步揭示了芪蛭通络颗粒通过调

控 Nrf2/OASL1 信号通路减轻 MN 大鼠 ERS 的作用,但仍存在一些局限性。首先,研究采用的 C-BSA 诱导的大鼠 MN 模型虽被广泛使用,但其急性损伤过程与人类 MN 的慢性、渐进性发病特征存在差异。其次,本研究主要在整体动物水平进行验证,缺乏在肾小球足细胞等特定细胞模型中的体外实验证据。此外,尚未对 Nrf2 经典的下游抗氧化靶基因进行测定,使得从 Nrf2 激活到 OASL1 抑制之间的精确分子连接仍有待深入研究。在后续研究中,团队将针对上述局限性进行深入探索,以更完整地揭示芪蛭通络颗粒对 MN 的肾保护作用机制。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] SETHI S, FERVENZA F C. Membranous nephropathy-diagnosis and identification of target antigens [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(4): 600-606.

[2] WU L, LAI J, LING Y, et al. A review of the current practice of diagnosis and treatment of idiopathic membranous nephropathy in China [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e930097.

[3] RADHAKRISHNAN Y, ZAND L, SETHI S, et al. Membranous nephropathy treatment standard [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(3): 403-413.

[4] WANG M, YANG J, FANG X, et al. Membranous nephropathy: Pathogenesis and treatments [J]. *Med Comm*, 2024, 5(7): e614.

[5] SHAN W, GUAN H, GU H, et al. Traditional Chinese medicine for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28836.

[6] XU P, FU G, ZHAO H, et al. Review of molecular biological research on the treatment of membranous nephropathy with *Tripterygium* glycosides based on TCM theory [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(45): e34686.

[7] 杨冰,张尧,毛竞宇,等. 芪蛭通络方通过 HIF-1 α /HO-1 介导的铁死亡减轻 db/db 小鼠糖尿病肾小管损伤 [J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(4): 49-55.

YANG B, ZHANG Y, MAO J Y, et al. Qizhi Tongluo formula alleviates diabetic tubular injury in db/db mice by regulating HIF-1 α /HO-1-mediated ferroptosis [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2025, 41(4): 49-55.

[8] 郭明鑫,高圣柠,吴怡欢,等. 基于内质网应激 PERK/ATF4/CHOP 信号通路探讨丹参多酚酸盐对膜性肾病大鼠足细胞凋亡的影响 [J]. *江苏中医药*, 2024, 56(9): 67-73.

GUO M X, GAO S N, WU Y H, et al. Effects of salvianolate on podocyte apoptosis in membranous nephropathy rats based on PERK/ATF4/CHOP signaling pathway of endoplasmic reticulum stress [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2024, 56(9): 67-73.

[9] 申晨卉,常蕊蕊,张尧,等. 基于 Wnt/ β -catenin 信号通路探索

芪蛭通络方对糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化的作用机制 [J]. *江苏中医药*, 2024, 56(2): 69-74.

SHEN C H, CHANG R R, ZHANG Y, et al. Exploring the mechanism of Qizhi Tongluo formula on renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy rats based on Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2024, 56(2): 69-74.

[10] 薛晶晶,赵一聪,牛钰晗,等. 芪蛭通络方通过调控 PI3K/Akt/TSC2/mTOR 途径对糖尿病肾病大鼠自噬及肾功能的影响 [J]. *四川中医*, 2024, 42(8): 47-52.

XUE J J, ZHAO Y C, NIU Y H, et al. Effect of Qizhi Tongluo formula on autophagy and renal function in diabetic nephropathy rats by regulating PI3K/Akt/TSC2/mTOR pathway [J]. *Sichuan J Tradit Chin Med*, 2024, 42(8): 47-52.

[11] ZENG X, ZHANG Y, TIAN L, et al. Mitigation of ROS-triggered endoplasmic reticulum stress by upregulating Nrf2 retards diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 721: 149972.

[12] MING S, TIAN J, MA K, et al. Oxalate-induced apoptosis through ERS-ROS-NF-kappaB signalling pathway in renal tubular epithelial cell [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 88.

[13] 张尧,高飞,檀森,等. 丹参多酚酸盐通过 AMPK/Sirt1/PGC-1 α 信号通路诱导膜性肾病大鼠足细胞自噬的机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(8): 203-213.

ZHANG Y, GAO F, TAN M, et al. Mechanism of salvianolate in inducing autophagy in podocytes of rats with membranous nephropathy via AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(8): 203-213.

[14] 袁国栋,辛鑫,吴振华,等. 从“脾肾亏虚,邪伏肾络”探讨特发性膜性肾病的发病及防治 [J]. *天津中医药*, 2023, 40(6): 745-750.

YUAN G D, XIN X, WU Z H, et al. Discussion on the pathogenesis, prevention and treatment of idiopathic membranous nephropathy from the perspective of "deficiency of spleen and kidney, pathogen hidden in renal collaterals" [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2023, 40(6): 745-750.

[15] 高飞,王泽泽,杨冰,等. 檀金川教授治疗膜性肾病的用药经验挖掘 [J]. *天津中医药*, 2022, 39(3): 354-358.

GAO F, WANG Z Z, YANG B, et al. Mining of professor TAN Jinchuan's medication experience in the treatment of membranous nephropathy [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2022, 39(3): 354-358.

[16] 吴媛,张学琴,安恒通,等. 基于 Th1/Th2 平衡探讨升阳益胃汤对膜性肾病大鼠足细胞的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(16): 60-67.

WU Y, ZHANG X Q, AN H T, et al. Effect of Shengyang Yiwei decoction on podocytes in membranous nephropathy rats based on Th1/Th2 balance [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(16): 60-67.

[17] ARANDA-RIVERA A K, CRUZ-GREGORIO A, APARICIO-TREJO O E, et al. Mitochondrial redox signaling and oxidative stress in kidney diseases [J]. *Biomolecules*, 2021, 11

- (8):1144.
- [18] GUO L, YAN H, GONG Q, et al. Glomerulus-targeted ROS-responsive polymeric nanoparticles for effective membranous nephropathy therapy[J]. *ACS Appl Mat Inter*, 2024, 16(27): 35447-35462.
- [19] WANG Y, MIAO H, YU X, et al. Oxidative stress and inflammation are mediated via aryl hydrocarbon receptor signalling in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 207: 89-106.
- [20] JIA S, SI R, LIU G, et al. Diosgenin protects against cationic bovine serum albumin-induced membranous glomerulonephritis by attenuating oxidative stress and renal inflammation via the NF-kappaB pathway [J]. *Pharm Biol*, 2024, 62(1):285-295.
- [21] LIU H, CHENG H, WANG H, et al. Crocin improves the renal autophagy in rat experimental membranous nephropathy via regulating the SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Ren Fail*, 2023, 45(2):2253924.
- [22] VICTOR P, UMAPATHY D, GEORGE L, et al. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the progression of diabetic nephropathy [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2021, 26(2):311-321.
- [23] TAO J, ZHANG W, WEN Y, et al. Endoplasmic reticulum stress predicts clinical response to cyclosporine treatment in primary membranous nephropathy [J]. *Am J Nephrol*, 2016, 43(5):348-356.
- [24] SUN Y, CEN Z, LI Y, et al. Sanqi qushi formula ameliorates podocyte injury in membranous nephropathy by inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced ferroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 353(Pt B): 120453.
- [25] HUANG G, ZANG J, HE L, et al. Bioactive nanoenzyme reverses oxidative damage and endoplasmic reticulum stress in neurons under ischemic stroke [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(1):431-452.
- [26] CHOI E, PARK S. TXNIP: A key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(7): 1348-1356.
- [27] DE DEUS I J, MARTINS-SILVA A F, FAGUNDES M M D A, et al. Role of NLRP3 inflammasome and oxidative stress in hepatic insulin resistance and the ameliorative effect of phytochemical intervention [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1188829.
- [28] DU Y, WU M, SONG S, et al. TXNIP deficiency attenuates renal fibrosis by modulating mTORC1/TFEB-mediated autophagy in diabetic kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1):2338933.
- [29] PRASAD M K, VICTOR P S, GANESH G V, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor suppresses endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in diabetic nephropathy through Nrf2 signaling: A clinical and experimental study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2024, 64(10):1193-1203.
- [30] KE R, WANG Y, Hong S, et al. Endoplasmic reticulum stress related factor IRE1alpha regulates TXNIP/NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396(2):112293.
- [31] ZHAN Y, XU D, TIAN Y, et al. Novel role of macrophage TXNIP-mediated CYLD-Nrf2-OASL1 axis in stress-induced liver inflammation and cell death [J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(9): 100532.
- [32] LIU Z, NAN P, GONG Y, et al. Endoplasmic reticulum stress-triggered ferroptosis via the XBP1-Hrd1-Nrf2 pathway induces EMT progression in diabetic nephropathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164:114897.
- [33] YU H, JIANG G, HU W, et al. Pin1 aggravates renal injury induced by ischemia and reperfusion in rats via Nrf2/HO-1 mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 37(1):e370101.
- [34] XU Y, WANG M, WANG L, et al. Shen-shuai- II -recipe suppresses hypoxia-induced oxidative stress and ferroptosis via Nrf2 activation to ameliorate renal fibrosis in chronic kidney disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 356: 120783.
- [35] YOSRI H, EL-KASHEF DH, EL-SHERBINY M, et al. Calycosin modulates NLRP3 and TXNIP-mediated pyroptotic signaling and attenuates diabetic nephropathy progression in diabetic rats; An insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155:113758.

[责任编辑 孙丛丛]