

基于足细胞损伤探讨中医药干预膜性肾病研究进展

李鑫¹, 雷根平^{2*}, 冯喆¹, 王婷², 董盛²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046;

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

[摘要] 膜性肾病是一类以肾小球足细胞损伤为核心机制的自身免疫性肾脏病,是成人肾病综合征常见的病理类型,已成为我国终末期肾脏病的主要病因。足细胞为终末分化细胞,在维持肾小球结构和功能稳定方面具有重要的作用,是蛋白滤过的分子屏障。足细胞损伤,从而肾小球滤过膜损伤是导致大量蛋白尿的重要原因,蛋白尿持续或加重使得膜性肾病患者病程迁延不愈。目前认为膜性肾病的足细胞破坏主要与氧化应激、自噬失调、足细胞标志蛋白表达异常、慢性炎症、上皮-间充质细胞转分化等存在密切联系。现阶段西医多依据其病理分期采用免疫抑制剂、激素类药物针对治疗,但存在一定的不良反应。中医药在防治膜性肾病上取得了一定成效,近年来,研究发现许多中药可通过作用于人体的多个靶点,在不同环节上影响膜性肾病的发生和发展具有明显的优势。该文概述了膜性肾病足细胞损伤的相关机制,并从中药单体及中药提取物、中药复方和中成药的角度干预相关靶点通路治疗膜性肾病进行总结,旨在为中医药抗膜性肾病的临床治疗、基础研究及靶向药物的研发提供一定的参考依据。

[关键词] 膜性肾病; 足细胞; 发病机制; 中医药; 综述

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)12-0257-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221905

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20221019.1104.004.html>

[网络出版日期] 2022-10-20 08:11:57

Traditional Chinese Medicine Intervention in Membranous Nephropathy Based on Podocyte Injury: A Review

LI Xin¹, LEI Genping^{2*}, FENG Zhe¹, WANG Ting², DONG Sheng²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China;

2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712000, China)

[Abstract] Membranous nephropathy, an autoimmune kidney disease with glomerular podocyte injury as the core mechanism, is a common pathological type of adult nephrotic syndrome and has become the main cause of end-stage renal disease in China. Podocytes are terminally differentiated cells that play an important role in maintaining the structural and functional stability of glomeruli and are molecular barriers for protein filtration. Glomerular filtration membrane injury induced by podocyte injury is an important cause of massive proteinuria. Persistent or aggravated proteinuria may prolong the course of membranous nephropathy. It is believed that podocyte destruction in membranous nephropathy is mainly related to oxidative stress, autophagy dysregulation, abnormal expression of podocyte marker proteins, chronic inflammation, epithelial-mesenchymal cell transdifferentiation, and so on. At present, western medicine mostly uses immunosuppressants and hormones for

[收稿日期] 2022-07-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174335);陕西中医药大学学科创新团队项目(2019-YL04);陕西省名中医雷根平传承工作室建设项目(陕中医药函[2019]82号工作室编号:2019012);陕西教科文卫系统雷根平创新工作室建设项目(陕教科文卫体工字[2020]41号)

[第一作者] 李鑫,在读硕士,从事肾病的基础与临床研究,E-mail:LiXin2020xinxin@163.com

[通信作者] *雷根平,硕士,主任医师,从事肾病、全科医学的基础与临床研究,E-mail:leigenping2006@163.com

treatment according to its pathological stage, but there are certain adverse reactions. Traditional Chinese medicine (TCM) has made some achievements in the prevention and treatment of membranous nephropathy. In recent years, studies have found that many Chinese medicines can affect the occurrence and development of membranous nephropathy in different links by acting on multiple targets in the human body, with manifest advantages. This paper overviewed the podocyte injury mechanism in membranous nephropathy and summarized the treatment of membranous nephropathy with Chinese medicine monomers, compounds, and Chinese patent medicines in intervening related target pathways, aiming to provide a basis for the clinical treatment, basic research, and targeted drug development of TCM against membranous nephropathy.

[Keywords] membranous nephropathy; podocyte; pathogenesis; traditional Chinese medicine; review

膜性肾病(MN)是一种病理学上定义的肾小球疾病,其特异性病变是由于免疫球蛋白G相关抗原和补体成分造成的免疫复合物沉积,引起足细胞病理生理学紊乱,肾小球滤过膜损伤,出现大量蛋白尿^[1]。无疾病关联时,其通常为原发性MN(80%);当存在潜在的疾病关联(如狼疮、恶性肿瘤或感染)时,表现为继发性MN(20%)^[2]。有回顾分析发现,在中国MN正以每年13%的速度增长,已成为仅次于免疫球蛋白A肾病的第二类肾小球疾病病理类型^[3]。西医防治MN的策略主要为一般支持疗法、免疫抑制剂和靶向治疗,但可能导致病毒感染、肿瘤、高血糖等不良反应,严重者出现肝肾功能衰竭,给患者及社会带来巨大的经济负担。因此,寻求安全有效经济的治疗方案或开发新药物至关重要^[4]。

长期以来传统医学在中医基础理论指导下,主张辨证与辨病相结合及专药专方的应用,于MN的诊疗中常能取得良好功效。现代医学研究表明,作为MN最重要的病理机制,足细胞损伤被认为贯穿MN的发生发展,同时是造成肾小球硬化、甚至导致慢性肾衰竭的重要病理因素之一^[5-6]。随着中医药现代研究的不断深入,中医“癥瘕积聚”理念已与现代医学细胞免疫损伤等机制相结合交融,因此,中药调控足细胞治疗MN的机制研究,对于发挥中药治疗MN的优势具有重要意义^[7]。

1 MN状态下足细胞损伤机制

足细胞又称肾小球上皮细胞,是肾小球中分化最强的细胞类型。MN肾脏损伤始动因素是补体活化,由亚溶量C5b-9插入足细胞膜,引起足细胞产生足突融合、去分化、凋亡及脱离肾小球基底膜等变化,破坏肾小球滤过屏障,形成蛋白尿^[8]。大量证据表明,氧化应激、自噬失调、足细胞标志蛋白表达异常、慢性炎症、上皮-间充质细胞转分化过程是足细胞损伤的关键病理机制^[9-10]。

1.1 氧化应激 氧化应激是机体受到有害刺激,使

促氧化酶诱导的活性氧(ROS)过度产生和抗氧化系统平衡失调引起的应激反应^[11]。在MN病程中,补体激活,膜攻击复合物C5b-9形成,攻击足细胞使其释放花生四烯酸,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶上调,产生大量ROS,引起足细胞破坏和功能障碍,损伤肾小球基底膜,产生大量蛋白尿^[12];另一方面,ROS通过脂质过氧化反应,降解肾小球基底膜的IV型胶原从而损伤肾小球基底膜^[13]。实验证明,相比对照组,经抗氧化剂预处理足细胞后建立的足细胞亚溶破模型,可有效遏制ROS产生^[14]。可见,氧化应激诱导ROS积累,破坏足细胞,引起肾小球基底膜的稳态破坏,在MN的发病过程中发挥重要作用。

1.2 自噬失调 自噬是指通过降解衰老、有缺陷的亚细胞器、感染因子和错误折叠的蛋白质来维持细胞的稳态和完整性^[15]。其作为足细胞的内源性保护机制,在MN病理条件下,自噬功能受抑制,足细胞受损,并从肾小球基底膜上脱落,肾小球滤过膜完整性受损,最终蛋白随尿液大量流失^[16]。单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)及沉默信息调节因子1(SIRT1)是调节MN足细胞自噬的主要信号通路^[17-18]。研究证实,经干预后的MN大鼠,其足细胞AMPK、mTOR、微管相关蛋白1轻链3(LC3)、自噬效应蛋白-1(Beclin-1)的表达水平较对照组明显改变,自噬活性显著上调,同时肾脏损伤减轻。故调节自噬水平可明显减少足细胞损伤,延缓MN进展^[19]。

1.3 足细胞标志蛋白表达异常 足细胞标志蛋白分为裂孔隔膜(SD)、基膜区、顶膜区及细胞骨架蛋白,其正常表达能够保持足细胞结构及功能稳定性,维持肾小球滤过屏障完整性,防止蛋白尿^[20]。裂孔隔膜区标志蛋白与肌动蛋白细胞骨架相连,构成“拉链式”结构,以保护细胞骨架^[21]。基膜区的整合素 $\alpha_3\beta_1$ 是足细胞与肾小球基底膜的主要黏附分

子,其表达异常会导致足细胞脱落^[22]。顶膜区的足细胞糖萼蛋白(PCX)是带负电荷的结构蛋白,可防止细胞间的相互粘连,维持肾小球有效滤过^[23]。研究证实,经干预后MN大鼠膜蛋白(Podocin)、裂孔膜蛋白(Nephrin)、突触孔蛋白(Synaptopodin)、PCX的表达增多,足细胞损伤得到改善,蛋白尿减少^[24-25]。

1.4 慢性炎症 慢性炎症反应介导的MN肾损伤涉及多条信号通路,包括磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)和核转录因子- κ B(NF- κ B)^[26-27]。其中NF- κ B的激活是MN肾脏疾病的关键反应^[28]。当足细胞受到刺激时,通过衔接蛋白磷酸化激活及降解核NF- κ B抑制蛋白(I κ B)激酶复合体,激活NF- κ B,诱导多种炎症介质及因子表达异常,如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体等,引起足细胞损伤,导致MN发生与进展^[29]。LIU等^[30]发现真武汤通过抑制NF- κ B介导的NLRP3、IL-1 β 、凋亡效应蛋白胱天蛋白酶-1(Caspase-1)的表达,可以减轻足细胞损伤;异甘草素可通过抑制NF- κ B信号通路发挥抗炎功效,改善MN肾脏病理损伤^[31]。因此,有效抑制炎症信号通路及炎症介质,减轻慢性炎症损伤是治疗MN的有效潜在靶点。

1.5 上皮-间充质细胞转化(EMT) EMT是指足细胞失去原有的形态学表型,细胞外基质增多、“钉突”形成、肾小球滤过屏障受损伤,产生大量蛋白尿,是导致MN发生发展的重要因素^[32]。转化生长因子- β (TGF- β)和整合素连接激酶(ILK)是EMT主要调控通路^[33]。研究较多为TGF- β 通路,可通过果蝇抗生物皮肤生长因子蛋白(Smad)依赖和非依赖途径传导细胞信号,Smad依赖途径指通过TGF- β /Smad信号通路启动EMT,诱导足细胞凋亡^[34];Smad非依赖途径指TGF- β 通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径及其主要家族成员p38 MAPK、酪氨酸激酶(JAK)信号诱导足细胞损伤,形成蛋白尿^[35]。有研究证实,足细胞功能障碍可能通过EMT导致蛋白尿,故阻断EMT相关通路有可能是减少蛋白尿和延缓MN进展的有效防治方法^[36]。

2 中医药对MN足细胞损伤的干预

中医学者根据MN的证候特点,将其归属于“尿浊”“水肿”“水气病”等范畴。大多医家认为,MN的病因病机是肺脾肾三脏失衡,即本虚标实,在标证中多强调瘀血、湿热、痰湿^[37]。基于现代生物学技

术的发展,中医药干预足细胞的研究逐渐深入,已从因子水平的“点”研究过渡到通路水平的“线”研究。研究发现单味中药、中药复方、中成药通过干预足细胞氧化应激、自噬失调、足细胞标志蛋白表达异常、慢性炎症及EMT过程在治疗MN中发挥重要作用,现分别论述如下。

2.1 中药单体及中药提取物

2.1.1 黄芪甲苷 黄芪甲苷是黄芪中提取的皂苷类标志性成分,其保护MN足细胞的作用机制包括①调控足细胞标志蛋白表达:通过稳定SD中的Podocin和Nephrin蛋白来保护足细胞骨架,维持肾小球滤过屏障,从而减少尿蛋白渗漏^[38];②抑制EMT:研究发现其联合大黄素可通过降低TGF- β 的表达,阻碍Smads蛋白的激活以抑制EMT^[39];③调控自噬:通过抑制PI3K/Akt/AS106信号通路的表达,使IL-1 β 、IL-6含量下降,增强足细胞自噬水平发挥足细胞的保护作用^[40]。可见黄芪从不同机制上保护MN足细胞,具有明显改善肾功能,减少蛋白尿,延缓MN进展的作用。

2.1.2 车前子多糖 车前子多糖保护MN足细胞的作用机制主要为抗炎,赵宏等^[41]研究发现其可通过作用于MAPKs、IL-6、TNF- α 等靶点来抑制NF- κ B通路,从而抑制炎症反应,减少尿蛋白分泌;该研究团队基于“肠-肾轴”进一步证实车前子多糖治疗MN与肠道菌群的关联性,车前子多糖可通过下调短链脂肪酸含量,促进调节细胞(Tregs)表达以抑制肾脏及结肠组织中炎症因子的释放,从而减轻MN大鼠肾和结肠组织的病理损伤,改善MN大鼠肠道菌群失调^[42]。故车前子多糖不仅可抑制足细胞炎症反应,而且能通过肠道菌群-炎症轴干预MN,但其通过其他作用干预MN发生发展的机制较少报道,有待进一步研究。

2.1.3 雷公藤提取物 雷公藤在MN中主要相关报道的成分是雷公藤甲素与雷公藤多苷。雷公藤甲素是由雷公藤中分离出来的二萜类化合物,其保护MN足细胞的机制为调控足细胞标志蛋白表达:通过促进Nephrin和Podocin的表达,显著改善足突融合,甚至基本恢复正常^[43];也可有效抑制p38 MAPK信号通路的活化,抗血管紧张素II诱导的足细胞相关蛋白的重排,从而保护足细胞^[44]。雷公藤多苷是雷公藤根部的粗提取物,其保护MN足细胞作用主要包括①调控足细胞标志蛋白表达及抗氧化应激:通过降低足细胞骨架丝蛋白(desmin)的表达,并且拮抗NADPH氧化酶、p38 MAPK,最终减少足细胞

损伤^[45];②抗炎:可通过调控NF- κ B p65的表达,抑制炎症细胞因子,对足细胞的损伤进行修复^[46]。在临床应用中,雷公藤提取物需通过合理炮制及配伍等以避免其不良反应。

2.1.4 川芎嗪 川芎嗪保护MN足细胞的作用机制主要为①抗炎:通过降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,该作用可能是通过抑制胞外信号调节激酶(ERK)/胞浆型磷脂酶A2(cPLA2)信号通路来实现对足细胞的抗炎作用^[47];樊红卫等^[48]发现其可抑制NF- κ B信号通路以抗炎保护足细胞;②抗氧化应激:王玉洁等^[49]研究发现经川芎嗪干预后的模型组超氧化物歧化酶(SOD)水平升高,丙二醛(MDA)表达降低,足细胞凋亡数量减少;③抑制EMT:可减少MN大鼠肾小球足细胞中 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、纤维连接蛋白的表达,抑制EMT,减轻MN肾脏病理损伤^[50]。川芎嗪可通过多种机制保护足细胞,保护肾功能,且其不良反应小,在临床上可广泛应用。

此外,还有些中草药在初步探究中表现出调控足细胞标志蛋白表达及自噬水平、抗氧化应激,以减轻足细胞损伤的作用。虫草素是冬虫夏草的主要活性单体成分,其可通过激活p38 MAPK/JNK信号通路,抑制补体介导的Nephrin重分布,减轻足细胞骨架F-actin超微形态结构的损伤^[51]。林劲等^[52]发现白芍总苷可激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,提高足细胞自噬水平,增加Synaptopodin蛋白表达,降低Desmin蛋白表达,保证足细胞骨架及足突的完整性。苏木的提取物原苏木素A可调节自噬,抑制EMT,保护足细胞骨架以减少足细胞功能受损,减少蛋白尿的排泄^[53]。青风藤的主要单体生物碱青藤碱可使Podocin、Nephrin的表达上调,保持裂孔隔膜的完整性,修复足细胞损伤,避免足细胞脱落,从而降低尿蛋白^[54]。水蛭素可经过上调Nephrin mRNA表达,同时通过抗炎以减轻足细胞损伤^[55]。方格星虫提取物可上调Nephrin、Podocin mRNA表达水平,减轻足细胞足突融合,减少蛋白尿以治疗MN^[56]。积雪草苷通过升高Nephrin、Podocin、Synaptopodin的表达,降低裂孔隔膜CD2相关蛋白(CD2AP)和 α -辅肌动蛋白-4(α -actinin-4)的表达,抑制MAPK家族成员信号外调节激酶(ERK)信号通路,减轻足细胞损伤^[57-58]。

中药单体及其提取物的研究能够很好的揭示中医药调控MN足细胞损伤的物质基础。于中医而言,一病必有一主方,一方必有一主药,因此,临床常用的复方中君药或单方单味药及其主要提取物,

其干预足细胞损伤的机制研究时间也更长久,研究的也更深入,其机制靶点也更清楚,另外,基于MN本虚标实的根本病机,其干预足细胞损伤的研究机制在辨证论治上也遵循中医补虚泻实的治疗原则,大致按功用可分为清热解暑祛湿类(如车前草、雷公藤、青藤碱、方格星虫、积雪草)、活血化瘀类(川芎嗪、姜黄、苏木、水蛭)、补虚类(黄芪、冬虫夏草、白芍)。

2.2 中药复方 益肾通络方由党参、黄芪、淫羊藿、地龙、水蛭、炒白术、莪术、当归、绞股蓝组成,具有健脾益肾、化瘀通络之效,此方保护MN足细胞的作用包括:①抑制EMT:可干预TGF- β_1 及下调IV型胶原mRNA的表达,以抑制足细胞EMT^[59];②调控足细胞标志蛋白:可提高Podocin、Nephrin、Synaptopodin、PCX的表达以保护足细胞形态及结构的完整性^[60];③调节自噬:可激活AMPK/mTOR/Unc-51样激酶1(ULK1)信号通路相关蛋白表达,提高足细胞自噬水平^[61]。加味升降散组成为大黄、僵蚕、姜黄、蝉蜕、土茯苓、黄芪、淫羊藿,具有补脾健运消水肿,补肾固精止尿浊,行气活血化瘀等效,其作用包括①激活自噬:通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路促进足细胞自噬^[62];②抑制氧化应激:抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX4)信号通路缓解氧化应激以减少足细胞凋亡^[63]。芪苓通络方由黄芪、云茯苓、炒白术、龟板、灯盏花、青风藤、地龙、蝉蜕、乌梢蛇、全蝎组成,具有补益脾肾,化瘀通络之效,该方通过拮抗Toll样受体4/髓样分化因子88/核转录因子- κ B(TLR4/MyD88/NF- κ B)信号通路激活,抑制炎症反应以保护足细胞,减少蛋白尿^[64]。三焦祛湿方由黄芪、淫羊藿、丹参、川芎、红花、水蛭、广藿香、陈皮、白豆蔻、积雪草、炒白术、茯苓组成,具有健脾温肾,活血化瘀的功效,该方可通过核因子E₂相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)信号通路^[65]、NOX4/ROS/p38 MAPK信号通路^[66]实现抗氧化应激作用的,减少蛋白尿,发挥肾脏保护作用。芪龙通肾方是陈以平教授的自拟方,由黄芪、当归、川芎、桃仁、红花、地龙、水蛭、穿山龙、鬼箭羽、生山楂组成,具有益气活血之效,此方保护足细胞是与上调足细胞标志蛋白Nephrin、Podocin的表达,并且降低MN大鼠TGF- β_1 和IL-6表达以抑制足细胞EMT有关^[67]。益气活血化瘀汤为程锦国教授的验方,由黄芪、炒白术、党参、茯苓、当归、陈皮、忍冬藤、泽泻、漏芦、菝葜、黄柏、天龙组成,具有益气升阳、

活血化瘀、清热燥湿之效,此方可通过上调足细胞标志蛋白Nephrin、Podocin mRNA的表达,从而维护足细胞的正常结构及肾小球滤过屏障的功能^[68]。疏利分消方是刘玉宁教授的经验方,具有益气化瘀、分消湿热、疏利三焦之效,组成为生黄芪、厚朴、杏仁、土茯苓、连翘、鱼腥草、水蛭,宋越等^[69]研究证明此方可抑制LC3、p62的表达,恢复足细胞自噬活性,改善肾脏损伤。扶正祛风方是王暴魁教授的自拟方,组成为黄芪、穿山龙、豨莶草、牛膝,以扶正祛风为治疗大法,该方可上调Nephrin、Podocin的表达,降低足细胞足突融合程度^[70];同时通过调控TGF- β_1 /Smad通路,对足细胞EMT有明显抑制作用^[71],进而降低尿蛋白,延缓MN的进展。芪地固肾方是雷根平教授基于培补固清宣通六法自拟的经验方,共奏化痰利水、健脾益肾、清热利湿之功,由黄芪、地黄、芡实、丹参、白花蛇舌草、荆芥组成,可抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的活化,提高足细胞自噬能力、降低足细胞凋亡^[72]。

目前中药复方干预MN足细胞损伤的作用机制研究大多都为自拟方,根据MN基本病机,其治法大多为补肾健脾、清热祛湿、益气活血,而其遣方用药上则因各医者临床实践体会不同及对药物性味功效的认识各异而不拘一格。临床诊疗中仍需辨证施治、临证加减,但在足细胞损伤机制的实验研究方面其用量固定化,药味及用量加减对该方干预足细胞保护作用有无具体影响鲜有报道,有待进一步研究。

2.3 中成药 降脂通络软胶囊主要成分为姜黄素,具有活血化瘀、行气通络、化浊降脂之效,可通过激活AMPK/mTOR信号通路和SIRT1/叉头转录因子O3(FoxO3)蛋白通路的表达^[73],以提高足细胞自噬活性,修复MN大鼠肾脏损伤,延缓病情进展。黄葵胶囊是以黄蜀葵花为主要成分,具有解毒、清热、利湿之效,徐爱华等^[74]研究指出,其可降低患者IL-6、TNF- α 水平,抑制炎症反应,改善患者肾功能。地黄叶总苷胶囊主要成分是毛蕊花糖苷,可降低蛋白尿水平,上调足细胞损伤标志物Nephrin、Synaptopodin蛋白表达,修复足细胞足突融合^[75]。复方蛇龙胶囊主要组成为穿山龙、鬼箭羽和白花蛇舌草,主要功效是活血化瘀,清利湿热,该药可抑制p38 MAPK信号通路,抑制炎症反应,减少蛋白尿作用^[76]。三七口服液主要有效成分为三七,保护足细胞的机制与通过上调足细胞标志蛋白Synaptopodin、Podocin的表达,抑制NF- κ B有关^[77]。

参芪膜肾颗粒主要组成为党参、黄芪、苍术、当归、茯苓、丹参、蛇舌草,具有益气活血化湿之效,研究发现该药通过上调足细胞标志蛋白Podocin、Podocalyxin mRNA表达,以维持足细胞结构的完整性,降低尿蛋白、基底膜增厚等病理损伤^[78]。黄菟益肾颗粒主要组成为黄芪、菟丝子、炒金樱子、炒芡实、炒白术、赤芍、当归、土茯苓、泽泻,具有益肾健脾固精,清热活血利水之效,李小会等^[79]发现该药可抑制炎症因子的表达,减少蛋白尿。芪地固肾片为芪地固肾方制作而来,研究表明其可通过上调足细胞标志蛋白Nephrin、Podocin、CD2AP、F-actin及Synoptopodin,降低IL-1 β 、IL-18和TNF- α mRNA的表达,同时抑制NF- κ B/NLRP3信号转导通路活化,减轻肾脏免疫炎症反应^[80],进而降低足细胞损伤,减少蛋白尿的排泄。

中成药是以中草药为原料,在中医理论的指导下,通过现代技术制备而成,主要包括上述中药单体或其提取物及中药复方制成,其疗效确切,便于服用,易于接受。但是以中药单体或其提取物制成的成药其功效往往具有局限性,临床上常中西医结合用药,而中药复方制作的成药在MN的治疗上相对全面,但又缺乏中医随证加减的灵活性。现如今中成药治疗MN机制研究尚浅,仍有广泛的开发前景。

3 小结

目前,中医药在MN的系统治疗中,受到越来越多的关注。围绕中医药通过减轻氧化应激、调控自噬及足细胞标志蛋白的表达、抗炎、抑制EMT机制发挥保护足细胞的作用研究已经取得了一些成果,体现出中医药治疗MN足细胞的多靶点、多途径等优势,在MN防治中有较好的应用价值和前景。但是现阶段研究进程中仍存在如下问题①大多数研究仅关注药物对足细胞损伤单一机制的影响,却未能更深入研究其遗传表达学途径交叉作用的调控,可更进一步探析;②研究的通路和靶点重复性过高,今后可利用网络药理学、组学技术等预测MN靶点通路,挖掘出更多特异性细胞因子和关键信号通路以期为临床上防治MN提供更多的科学理论依据;③在中药复方治疗MN的研究中,中医药特色配伍规律未展现,研究者仅单层次的分析复方中单味药对某通路和因子的影响,并未涉及中药复方配伍关系和产生的协同作用,故需加强研究中药复方的相互影响关系;④此外,当前研究主要在细胞及动物层面开展,面向患者研究较少,希望能在安全有效

的基础上获得更高级别的循证依据,研制出更多的MN中医药治疗方案,使其真正走向临床。

[参考文献]

- [1] RONCO P, BECK L, DEBIEC H, et al. Membranous nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 69.
- [2] CAI Q, HENDRICKS A R. Membranous nephropathy: A ten-year journey of discoveries [J]. Semin Diagn Pathol, 2020, 37(3): 116-120.
- [3] XU X, WANG G, CHEN N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(12): 3739-3746.
- [4] ROVIN B, ADLER S, BARRATT J, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases [J]. Kidney Int, 2021, 100(4S): S1-S276.
- [5] JIN J, ZHAN H, LIN B, et al. Association of podocyte autophagosome numbers with idiopathic membranous nephropathy and secondary membranous nephropathy [J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(6): 1025-1031.
- [6] JALALAH S M. Podocytes intracytoplasmic dense inclusions: Are they associated with subepithelial dense deposits? An ultrastructural study [J]. J Microsc Ultrastruct, 2020, 8(3): 121-125.
- [7] 周盈, 宋子威, 谢璇, 等. 中医对特发性膜性肾病发病机制的认识[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5662-5664.
- [8] ICHIMURA K, MIYAKI T, KAWASAKI Y, et al. Morphological processes of foot process effacement in puromycin aminonucleoside nephrosis revealed by FIB/SEM tomography[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(1): 96-108.
- [9] LU C C, WANG G H, LU J, et al. Role of podocyte injury in glomerulosclerosis [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 195-232.
- [10] RONCO P, DEBIEC H. Molecular pathogenesis of membranous nephropathy[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 287-313.
- [11] 金珍杰, 何平. 氧化应激在肾脏疾病发生发展中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(14): 103-105.
- [12] KRATA N, FORONCEWICZ B, ZAGOŹDŹON R, et al. Peroxiredoxins as markers of oxidative stress in IgA nephropathy, membranous nephropathy and lupus nephritis[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2021, 70(1): 3.
- [13] ZHANG J, WANG X, VIKASH V, et al. ROS and ROS-mediated cellular signaling [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 4350965.
- [14] 陈朝红, 刘志红, 洪亦眉, 等. 雷公藤甲素干预 C5b-9 诱导足细胞损伤的体外研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2009, 18(4): 310-317.
- [15] KLIONSKY D J, ABDEL-AZIZ A K, ABDELFATAH S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)(1)[J]. Autophagy, 2021, 17(1): 1-382.
- [16] 吴洪鑫, 安宁, 钟珍, 等. 自噬在膜性肾病补体攻膜复合物所致足细胞损伤中的作用[J]. 广东医科大学学报, 2020, 38(5): 526-531.
- [17] ATWOOD D J, POKHREL D, BROWN C N, et al. Increased mTOR and suppressed autophagic flux in the heart of a hypomorphic Pkd1 mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Cell Signal, 2020, 74: 109730.
- [18] ROGACKA D, AUDZEYENKA I, PIWKOWSKA A. Regulation of podocytes function by AMP-activated protein kinase[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 692: 108541.
- [19] 郝文霞, 高飞, 赵方, 等. 降脂通络软胶囊调控 AMPK/mTOR 信号通路对膜性肾病大鼠自噬的影响[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4): 148-153.
- [20] 李童, 赵媛媛, 杨发奋. 足细胞标志蛋白在足细胞病中的研究进展[J]. 右江医学, 2022, 50(1): 72-75.
- [21] ARTELT N, LUDWIG T A, ROGGE H, et al. The role of palladin in podocytes[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(6): 1662-1678.
- [22] DLUGOS C P, PICCIOTTO C, LEPA C, et al. Nephryn signaling results in integrin β_1 activation[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(6): 1006-1019.
- [23] POZZI A, ZENT R. Integrins in kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(7): 1034-1039.
- [24] OH J, REISER J, MUNDEL P. Dynamic (re) organization of the podocyte actin cytoskeleton in the nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2004, 19(2): 130-137.
- [25] SUTARIYA B, TANEJA N, SARAF M. Betulinic acid, isolated from the leaves of *Syzygium cumini* (L.) Skeels, ameliorates the proteinuria in experimental membranous nephropathy through regulating Nrf2/NF- κ B pathways [J]. Chem Biol Interact, 2017, 274: 124-137.
- [26] GAO Y, DAI H, ZHANG N, et al. The ameliorative effect of Mahuang Fuzi and Shenzhuo decoction on membranous nephropathy of rodent model is associated with autophagy and Wnt/ β -catenin pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 820130.

- [27] ZHANG P, YU C, YU J, et al. Arid2-IR promotes NF- κ B-mediated renal inflammation by targeting NLRC5 transcription[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(5):2387-2404.
- [28] WAN Q, LIU Z, YANG M, et al. Triptolide ameliorates fine particulate matter-induced podocytes injury via regulating NF- κ B signaling pathway[J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2020, 21(1):4.
- [29] SONG N, THAISS F, GUO L. NF- κ B and kidney injury[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:815.
- [30] LIU B, LU R, LI H, et al. Zhen-wu-tang ameliorates membranous nephropathy rats through inhibiting NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59:152913.
- [31] LIU Y, XU X, XU R, et al. Renoprotective effects of isoliquiritin against cationic bovine serum albumin-induced membranous glomerulonephritis in experimental rat model through its anti-oxidative and anti-inflammatory properties[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:3735-3751.
- [32] LI Y, KANG Y S, DAI C, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(2):299-308.
- [33] DOU Y, SHANG Y, SHEN Y, et al. Baicalin alleviates adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis and proteinuria by inhibiting the Notch1-Snail axis mediated podocyte EMT[J]. *Life Sci*, 2020, 257:118010.
- [34] LI Z, WANG F, ZHA S, et al. SIRT1 inhibits TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition in human endothelial cells with Smad4 deacetylation[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(11):9007-9014.
- [35] ZHENG R, DENG Y, CHEN Y, et al. Astragaloside IV attenuates complement membranous attack complex induced podocyte injury through the MAPK pathway[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(6):892-898.
- [36] 刘张红,程锦国,陈玲玲,等. 加减补阳还五汤对膜性肾病大鼠 TGF- β_1 、VEGF 和 MMP-9 表达的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55(5):318-320.
- [37] 刘玉旋,李平,梁昌昌,等. 276 例特发性膜性肾病中医证候分布及其影响因素分析[J]. *世界中医药*, 2022, 17(22):3229-3234.
- [38] WANG N, WEI R B, LI Q P, et al. Protective effects of astragaloside in rats with adriamycin nephropathy and underlying mechanism[J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(4):270-277.
- [39] 王宇晖,童孟立,杨汝春. 黄芪甲苷联合大黄素通过 Smads 通路抑制 TGF- β_1 诱导的足细胞凋亡[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(5):1089-1093.
- [40] LU R, CHEN J, LIU B, et al. Protective role of Astragaloside IV in chronic glomerulonephritis by activating autophagy through PI3K/Akt/AS160 pathway[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(12):3236-3248.
- [41] 赵宏,高琪,孔令洲,等. 车前子、牛膝配伍治疗膜性肾病的网络药理学研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(11):1343-1349.
- [42] 赵宏,陈晨,赵岩,等. 车前子多糖对膜性肾病大鼠肾损伤和肠道菌群的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(22):92-99.
- [43] 秦卫松,刘志红,曾彩虹,等. 雷公藤甲素对 Heymann 肾炎模型足细胞病变的影响[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2007, 16(2):101-109.
- [44] WANG L, ZHANG L, HOU Q, et al. Triptolide attenuates protein-uria and Podocyte apoptosis via inhibition of NF- κ B/GADD45B[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1):10843.
- [45] CHEN Z H, QIN W S, ZENG C H, et al. Triptolide reduces proteinuria in experimental membranous nephropathy and protects against C5b-9-induced podocyte injury in vitro[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(11):974-988.
- [46] ZHOU Y, HONG Y, HUANG H H. Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulo nephritis rat via downregulation of NF- κ B signaling pathway[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(11):901-910.
- [47] 李莉,张琼果,潘巧虹,等. 基于胞外信号调节激酶/胞浆型磷脂酶 A2 信号通路分析川芎嗪对膜性肾病大鼠肾保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(12):1665-1668.
- [48] 樊红卫,薛海燕,姚建辉,等. 川芎嗪通过抑制 NF- κ B 信号通路减轻膜性肾病大鼠的炎症反应和肾脏损伤[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(8):1666-1673.
- [49] 王玉洁,曹灵,胡承刚,等. 川芎嗪对膜性肾病的治疗作用及对内质网应激的拮抗[J]. *中药材*, 2021, 44(5):1213-1218.
- [50] 张燕. 膜性肾病大鼠足细胞转分化情况及川芎嗪对其影响的实验研究[D]. 泸州:泸州医学院, 2011.
- [51] 洪涛,崔路可,文集,等. 虫草素对补体复合物介导的足细胞损伤的保护作用[J]. *四川大学学报:医学版*, 2015, 46(2):173-178, 227.
- [52] 林劲,欧阳辉,梁春玲,等. 白芍总苷对膜性肾病大鼠肾脏保护作用及自噬的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(9):1025-1031.
- [53] 梁舜禹. 原苏木素 A 对 C5b-9 介导下足细胞损伤的

- 保护作用及其蛋白质组学研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2019.
- [54] 林宜, 孙玥, 谭建平, 等. 青藤碱对Heymann肾炎大鼠足细胞损伤的干预作用及机制研究[J]. 浙江医学, 2021, 43(9): 924-929, 后插1.
- [55] 陈钦, 吴亚琴, 赵静雅, 等. 水蛭素对被动型Heymann肾炎模型大鼠足细胞Nephrin表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(12): 1041-1045, 后插1.
- [56] 冯振伟, 陈圳炜, 杨陈, 等. 方格星虫提取物对膜性肾病模型的治疗作用及机制初探[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(3): 219-222, 后插5.
- [57] WANG Z, LIU J, SUN W. Effects of asiaticoside on levels of podocyte cytoskeletal proteins and renal slit diaphragm proteins in adriamycin-induced rat nephropathy[J]. Life Sci, 2013, 93(8): 352-358.
- [58] 王竹, 孙万森, 刘俊田. 积雪草苷对足细胞 α -actinin-4、synaptopodin蛋白及ERK/JNK通路的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(7): 23-29.
- [59] 孔怡然, 杨凤文, 任美芳, 等. 益肾通络方对膜性肾病大鼠足细胞表型转化的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 233-236, 后插26-26后插28.
- [60] 陈素枝, 臧倩男, 张卓, 等. 益肾通络方对膜性肾病大鼠的肾保护作用及足细胞骨架相关蛋白的影响[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4857-4863.
- [61] 张欣欣, 高飞, 陈素枝, 等. 益肾通络方对膜性肾病大鼠的肾保护作用及对AMPK/mTOR/ULK1信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 57-66.
- [62] 高飞, 王泽泽, 杨冰, 等. 加味升降散对膜性肾病大鼠PI3K/Akt/mTOR信号通路及自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20): 25-31.
- [63] 李绍慧, 高飞, 郝文霞, 等. 加味升降散调控HIF-1 α /NOX4信号通路对膜性肾病大鼠氧化应激和凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 66-72.
- [64] 邵建彬, 王霞, 徐华洲, 等. 芪苓通络方抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路改善特发性膜性肾病大鼠肾损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 100-108.
- [65] 赵亚云, 方敬, 陈静洁, 等. 三焦祛湿方对C-BSA诱导膜性肾病小鼠肾脏保护作用及其对Nrf2/HO-1信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 58-65.
- [66] 赵亚云, 方敬, 刘海平, 等. 基于NOX4/ROS/p38信号通路探讨三焦祛湿方对膜性肾病小鼠的抗氧化应激作用[J]. 中草药, 2022, 53(4): 1076-1083.
- [67] 邢建月, 王世荣, 刘光珍, 等. 芪龙通肾方治疗膜性肾病大鼠蛋白尿的作用机制研究[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(1): 14-17.
- [68] 陈玲玲, 程锦国, 张良, 等. 益气活血化痰汤对膜性肾病大鼠肾脏组织Nephrin mRNA和Podocin mRNA表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(10): 87-91.
- [69] 宋越, 张承承, 姜韩雪, 等. 疏利分消方调控自噬对补体攻膜复合物所致足细胞损伤的内在机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(1): 11-13, 后插1.
- [70] 郭晓媛, 蔡月茹, 孙广宇, 等. 扶正祛风方对膜性肾病大鼠蛋白尿及肾脏病理改变的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 136-141.
- [71] 郭晓媛, 雷明, 宋子威, 等. 扶正祛风方通过TGF- β ₁/Smad信号通路抑制膜性肾病大鼠足细胞转分化的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(8): 57-65.
- [72] 李静静. 基于PI3K/Akt/mTOR通路探讨芪地固肾片对IMN大鼠肾组织的保护机制[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2020.
- [73] 赵方, 高飞, 李绍慧, 等. 降脂通络软胶囊调控SIRT1/FoxO3通路对膜性肾病大鼠细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 113-120.
- [74] 徐爱华, 徐冬梅. 黄葵胶囊联合依那普利治疗特发性膜性肾病低危患者的疗效评价[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(1): 59-61.
- [75] 丁方睿, 司南, 边宝林, 等. 毛蕊花糖苷对嘌呤霉素肾病及足细胞损伤模型的疗效研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(1): 30-35.
- [76] 司瑞花, 贾世艳, 侯彦婕, 等. 基于p38 MAPK信号通路探讨复方蛇龙胶囊对膜性肾病大鼠的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 88-96.
- [77] WANG X, LIU J, TIAN R, et al. Sanqi oral solution mitigates proteinuria in rat passive heyman nephritis and blocks podocyte apoptosis via Nrf2/HO-1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 19(12): 727874.
- [78] 蔡小凡, 邓跃毅, 钟逸斐, 等. 参芪膜肾颗粒对膜性肾病大鼠的治疗作用及机制初探[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(10): 852-855, 后插1.
- [79] 李小会, 赵容, 陈丽名, 等. 黄菟益肾颗粒对特发性膜性肾病肾病综合征疗效及对Th17/Treg免疫失衡的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(9): 1-5.
- [80] 冯喆, 雷根平, 王婷, 等. 芪地固肾片对膜性肾病大鼠的肾保护作用[J]. 中成药, 2021, 43(11): 3166-3171.

[责任编辑 周冰冰]