

大黄酚介导 TLR4/NF- κ B 通路对 IgA 肾病大鼠 肾损伤和免疫反应的调控作用*

白亚君, 杜艳彬, 袁心柱, 袁 宁, 蒲 江, 张全军

南充市中心医院 肾内科 (南充 637000)

【摘要】 目的 探讨大黄酚(CP)对 IgA 肾病大鼠肾损伤和免疫反应的调控作用。**方法** 将大鼠随机分为 5 组:对照组, IgA 肾病模型(IgA)组, IgA+CP 低、中、高剂量 (2.5、5、10 mg/kg)组,除对照组外,其余组的大鼠采用脂多糖+牛血清蛋白+四氯化碳法建立 IgA 肾病模型,造模完成后, IgA+CP 组腹腔注射不同剂量的大黄酚,对照组和模型组给予等容生理盐水,每天 1 次,连续给药 4 周。留取 24 h 尿液检测尿蛋白含量,取血检测血清肌酐和尿素氮;肾脏组织 HE 染色和 TUNEL 染色检测各组大鼠病理损伤和细胞凋亡;RT-PCR 和 Western blot 检测肾组织 Caspase-3 和 Caspase-9 表达水平;酶联免疫吸附实验(ELISA)检测丙二醛(MDA)、过氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(Gpx)含量;ELISA 和 Western blot 检测血清和肾组织白介素-1 β 、-6 (IL-1 β 、IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)蛋白表达;并采用 RT-PCR 和 Western blot 检测 Toll 样受体 4(TLR4)、核转录因子- κ B P65(NF- κ B P65)表达水平和下游血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)蛋白表达水平。**结果** CP 能剂量依赖性的降低 IgA 肾病大鼠尿蛋白、血清肌酐和尿素氮水平($P<0.01$);改善模型大鼠肾脏组织病理损伤、降低细胞凋亡率($P<0.01$),降低凋亡相关蛋白 Caspase-3 和 Caspase-9 的 mRNA 及蛋白表达水平($P<0.01$);抑制 MDA 产生的同时,增加抗氧化酶 Gpx、SOD 活性($P<0.01$);降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的血清水平和蛋白表达水平($P<0.01$);下调 TLR4、NF- κ B P65 和 VCAM-1 的表达水平($P<0.01$)。**结论** 大黄酚对 IgA 肾病大鼠起到保护作用,其机制可能是通过 TLR4/NF- κ B P65 信号通路调节 IgA 肾病的免疫反应,减轻肾损伤。

【关键词】 大黄酚 尿蛋白 血清肌酐 尿素氮 TLR4 NF- κ B P6 VCAM-1

Regulation of Chrysophanol-mediated TLR4/NF- κ B Pathway on Renal Injury and Immune Response in IgA Nephropathy Rats BAI Ya-jun, DU Yan-bin, YUAN Xin-zhu, YUAN Ning, PU Jiang, ZHANG Quan-jun.
Department of Renal Medicine, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, China

【Abstract】 Objective To investigate the regulatory effect and its mechanism of chrysophanol (CP) on renal injury and immune response in immunoglobulin A (IgA) nephropathy rats. **Methods** IgA nephropathy rat model was established by the method of lipopolysaccharide + bovine serum protein + carbon tetrachloride. Then the rats were randomly divided into 5 groups: control group, IgA group, IgA+low, medium and high dose of CP groups (2.5, 5 and 10 mg/kg for each group respectively). IgA+CP groups were intraperitoneally injected with different doses of chrysophanol once a day for 4 weeks, and the control group and IgA group were given isovolumetric saline. Urine protein content, serum creatinine and urea nitrogen were detected at 24 h after the administration of drugs. Kidney histopathological damage and apoptosis were measured by HE and TUNEL staining. The expression levels of Caspase-3 and Caspase-9 were detected by RT-PCR and Western blot; The contents of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and (glutathione peroxidase, Gpx) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of interleukin-1 β , -6 (IL-1 β , IL-6) and tumor necrosis factor (TNF- α) in serum and kidney tissue were measured by ELISA and Western blot, respectively. The mRNA and protein expression levels of toll-like receptro 4 (TLR4), nuclear factor- κ B P65 (NF- κ B P65) were also detected by RT-PCR and Western blot, and vascular cell adherin molecule (VCAM-1) protein level was detected by Western blot. **Results** In IgA nephropathy rats, the administration of CP reduced proteinuria, serum creatinine and urea nitrogen in a dose-dependent manner ($P<0.01$). It also improved the pathological damage of kidney tissue, reduced the apoptosis rate ($P<0.01$), and decreased the mRNA and protein expression levels of apoptosis-related proteins Caspase-3 and Caspase-9 ($P<0.01$). CP inhibited MDA production while increased the activities of antioxidant enzymes Gpx and SOD ($P<0.01$), and decreased the levels of serum and protein expression of IL-1 β , IL-6 and TNF- α ($P<0.01$), as well as the expression levels of TLR4, NF- κ B P65 and VCAM-1 ($P<0.01$). **Conclusion** Chrysophanol could play

* 四川省卫生和计划生育委员会科研基金(No. 150094)资助

a protective role in IgA nephropathy rats, and its mechanism may be related to alleviating kidney injury and regulating immune response.

【Key words】 Chrysophanol Proteinuria Serum creatinine Urea nitrogen TLR4 NF-κB P65 VCAM-1

免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 肾病是世界范围内最常见的自身免疫性肾小球疾病,是导致终末期肾功能衰竭的最主要原因之一^[1],其病理特点为肾小球系膜区存在以 IgA 为主的免疫复合物沉积。该病的临床表现及病理学表现个体差异很大^[2-3]。此外,IgA 肾病具有较明显的种族和性别偏好,其发生率在亚洲人中占比最高,非洲及欧美最低,男性患者明显多于女性患者^[4]。目前,其诊断的金标准仍然是肾活检的病理结果,但由于其侵袭性,通常不在患者无症状阶段进行,也难以用于连续检测观察疾病进展;其治疗以类固醇和免疫抑制药物为主^[5]。因此,预防、阻止和降低 IgA 肾病的发生和发展具有重大临床意义。长久以来,中药大黄被广泛应用于发热、泻药和解毒,其主要活性成分是蒽醌类化合物,大黄酚(chrysophanol, CP)作为其中一员,已被证实具有多种生物学功能,包括抗菌^[6]、抗氧化应激^[7]、神经保护^[8]、抗癌^[9-10]等作用。但 CP 对于 IgA 肾病是否存在正向作用还鲜有研究,我们推测 CP 对 IgA 肾病有潜在的治疗作用,为此,本研究建立 IgA 肾病大鼠模型,观察分析 CP 治疗 4 周后,对模型大鼠肾损伤和免疫反应的调控作用。

1 材料与方法

1.1 药物与试剂

CP (纯度≥98 %)购自美国 Sigma;牛血清蛋白(BSA)购自宝灵曼公司;血清肌酐、尿素氮试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;苏木素-伊红(HE)、末端标记(TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)试剂盒购自北京博奥森公司;尿蛋白、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, Gpx)、白介素(Interleukin, IL)-1β、-6 (IL-1β、IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)酶联免疫吸附实验(ELISA)试剂盒购自南京建成生物工程研究所;一抗、二抗均购自 Abcam 公司。半胱氨酸蛋白酶-3、-9 (Caspase-3, Caspase-9)、Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)、核因子 κB (NF-κB)、

β-actin 引物均由上海生工生物工程股份有限公司合成。

1.2 动物和主要仪器

健康雄性 SD 大鼠,体质量 180~220 g,北京维通利华公司,许可证号为 SCXK (京) 2014-0001,合格证号:0015675;PCR 仪、电泳仪及半干转膜仪,美国伯乐公司;Gel View 6000 化学发光凝胶成像系统,广州云星仪器有限公司;低温离心机,美国 IEC 公司;普通光学显微镜,日本奥林巴斯公司。

1.3 方法

1.3.1 动物分组及建立 IgA 肾病模型 大鼠适应性饲养 7 d,随机分为 5 组:对照组, IgA 肾病模型组 (IgA 组), IgA + CP 低、中、高剂量 (2.5、5、10 mg/kg)组,除对照组外,其余组大鼠予脂多糖+牛血清蛋白+四氯化碳诱导 IgA 肾病模型,即每两天灌胃一次牛血清蛋白 (400 mg/kg),每周灌胃一次四氯化碳 (四氯化碳:蓖麻油=1:5),连续给药 6 周^[11-12];自第 6 周末开始,每周尾静脉注射一次脂多糖 (0.05 mg),连续给药 6 周。造模完成后, IgA+CP 低、中、高剂量组大鼠分别腹腔注射 CP 2.5 mg/kg、5 mg/kg 和 10 mg/kg^[13-14];对照组和 IgA 组大鼠给予等量的生理盐水,每天给药 1 次,连续给药 4 周。

1.3.2 样本收集与检测 给药完成后对大鼠进行禁食不禁水处理,在代谢笼中留取 24 h 尿液,检测尿量。收集尿液后 2 000 r/min 离心 10 min,取上清检测尿蛋白含量。腹主动脉采血 5 mL,4 ℃ 自然凝结 30 min。离心取上清进行检测。采血后,取大鼠肾脏,一部分用体积分数为 10% 甲醛固定,一部分冰冻 (-80 ℃) 保存进行以下项目检测。

1.3.3 肾组织 HE 染色和 TUNEL 染色 大鼠肾脏用甲醛固定 24 h 后,对肾组织进行常规石蜡包埋、切片,切片厚度约为 5 μm。严格按照试剂盒说明书对病理切片进行 HE 染色和 TUNEL 染色,观察肾组织病理变化和细胞凋亡情况。TUNEL 阳性细胞核在显微镜下呈棕黄色,正常细胞核镜下呈蓝色。细胞凋亡率=TUNEL 阳性细胞数量/细胞总数×100%。

1.3.4 肾组织蛋白印迹 (Western blot) 检测蛋白

表达 提取各组大鼠部分肾组织细胞核和细胞质蛋白,用二喹啉甲酸(BCA)试剂盒进行蛋白定量,通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS)凝胶电泳分离,并转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,用脱脂牛奶室温封闭 2 h,然后与 Caspase-3、Caspase-9、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TLR4、NF- κ B P65 和血管细胞黏附分子-1(vascular cell adherin molecule, VCAM-1)抗体于 4℃ 孵育过夜。弃去一抗,洗涤后,将 PVDF 膜与辣根过氧化物酶标记的对应二抗在室温下孵育 1 h。抗体滴度参照说明书进行。用 ECL 曝光显影, NF- κ B P65 和 VCAM-1 以核纤层蛋白(LAMIN) A 为内参照,其余以 β -actin 为内参照,用凝胶成像仪拍照并测定各显色条带的灰度值。以各组目的条带与 β -actin 或 LAMIN A 灰度的比值为目的蛋白的相对表达量。

1.3.5 ELISA 检测大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 质量浓度和肾组织 SOD、MDA、Gpx 表达水平 取大鼠血清和肾组织匀浆后离心,取上清按试剂盒说明书检测血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 质量浓度和肾组织 SOD、MDA、Gpx 的表达。

1.3.6 RT-PCR 检测肾组织 Caspase-3、Caspase-9、TLR4 和 NF- κ B p65 mRNA 用 Trizol 试剂提取肾脏组织总 RNA,用反转录试剂盒合成 Caspase-

3、Caspase-9、TLR4 和 NF- κ B p65 的 cDNA,进行 PCR 扩增后,根据荧光定量 PCR 试剂盒对 cDNA 进行检测。基因引物 Caspase-3 上游: 5'-GCGGT TGTAGAAGAGTTTCGTG-3', 下游: 5'-CTCAC GGCCTGGGATTTCAA-3'; Caspase-9 上游: 5'-GCTCTTCCTTTGTTTCATCTCC-3', 下游: 5'-CA TCTGGCTCGGGGTTACTGC-3'; TLR4 上游: 5'-TCTGGGGAGGCACATCTTCT-3', 下游: 5'-A GGTCCAAGTTGCCGTTTCT-3'; NF- κ B p65 上游: 5'-CTGCAGTTTGATGATGAAGA-3', 下游: 5'-TAGGCGAGTTATAGCCTCAG-3'; β -actin 上游: 5'-GGCTACTCCTTCACCACCACA-3', 下游: 5'-GGGCAACGGAACCTCTCAT-3'。以 β -actin 为内参,按照 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算相对表达量。

1.3.7 统计学方法 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间差异采用 t 或 t' 检验或单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肾功能评价及肾组织 HE 染色结果

由图 1A 可见,与对照组相比,IgA 组大鼠蛋白尿、血清肌酐和尿素氮水平均增高($P < 0.01$),说明模型建立对大鼠的肾脏功能造成了损伤。与 IgA

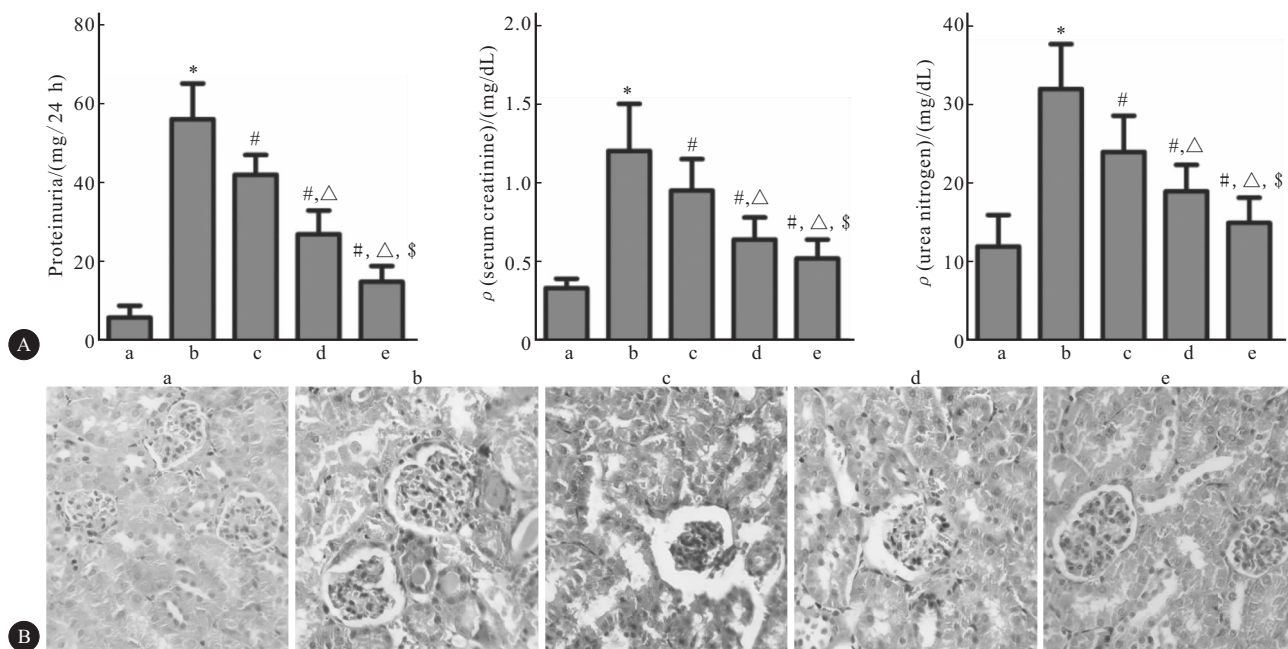


图1 肾功能评价(A)及 HE 染色(B, $\times 200$)结果

Fig 1 The results of renal function (A) and HE staining (B, $\times 200$) of rats

a: Control group; b: IgA group; c: IgA + CP 2.5 mg/kg group; d: IgA + CP 5 mg/kg group; e: IgA + CP 10 mg/kg group. * $P < 0.01$, vs. control group; # $P < 0.01$, vs. IgA group; Δ $P < 0.05$, vs. IgA + CP 2.5 mg/kg group; \$ $P < 0.05$, vs. IgA + CP 5 mg/kg group

组组相比,CP 治疗 4 周后,IgA+CP 组大鼠蛋白尿、血清肌酐和尿素氮水平降低($P<0.01$),且呈 CP 剂量依赖性下降趋势。

HE 染色对大鼠肾组织进行病理学评估(图 1B),镜下可见对照组肾小球结构完整、大小正常,肾小管无肿胀或退化迹象,间质区域结构清晰,胞浆丰富、细胞排列紧密,未见炎症细胞浸润或纤维化。而模型组肾小球明显肥大,肾间质明显水肿,肾小管空泡样变性和坏死,间质区域存在大量炎症细胞浸润和纤维化。IgA+CP 组仅见肾小球轻微变大、空泡样变性和少量炎症细胞浸润。

2.2 大鼠肾组织 TUNEL 染色和凋亡相关蛋白

Caspase-3 和 Caspase-9 的 mRNA 及蛋白表达

TUNEL 染色结果显示,与对照组相比,镜下可见 IgA 组 TUNEL 阳性细胞数量增加($P<0.01$,图 2A 和 2B);而 3 个 IgA+CP 组 TUNEL 阳性细胞数量较 IgA 组减少($P<0.01$,图 2A 和 2B)。

另外,RT-PCR 和 Western blot 结果表明,与对照组相比,IgA 组 Caspase-3 和 Caspase-9 的 mRNA 及蛋白表达水平均呈倍增加,差异有统计学意义($P<0.01$,图 2C 和 2D);而与 IgA 组相比,CP 的治疗能部分拮抗 IgA 肾病诱导的二者 mRNA 及蛋白水平的表达上调,且拮抗程度与 CP 呈剂量依赖性下降趋势($P<0.01$,图 2C 和 2D)。

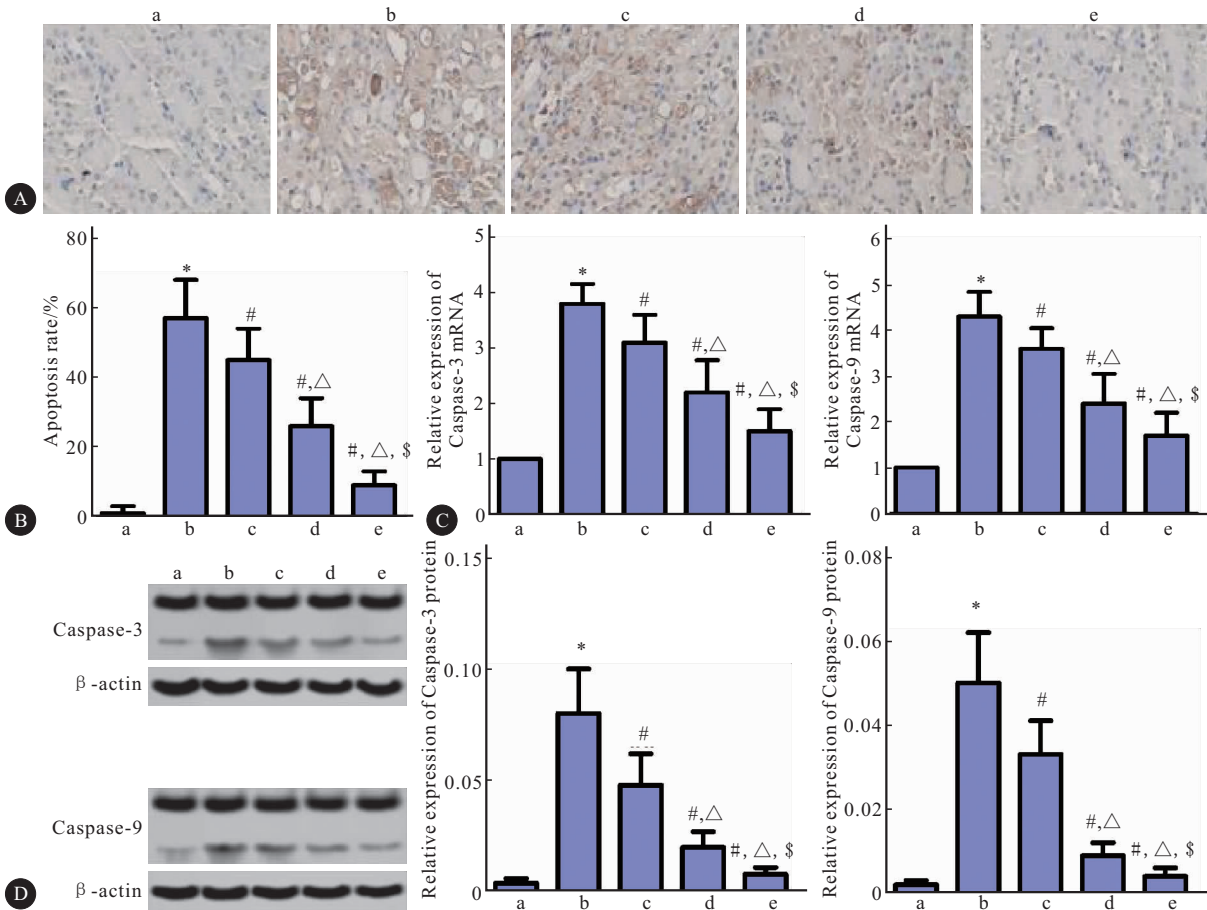


图 2 大鼠肾组织 TUNEL 染色(A×200, B)和凋亡相关蛋白 Caspase-3 和 Caspase-9 的 mRNA (C)及蛋白表达(D)
Fig 2 TUNEL staining (A×200, B) and mRNA (C) and protein (D) expressions of apoptosis-related proteins Caspase-3 and Caspase-9 in renal tissues

a, b, c, d, e; Denotes the same as that in fig 1. * $P<0.01$, vs. control group; # $P<0.01$, vs. IgA group; $\Delta P<0.05$, vs. IgA+CP 2.5 mg/kg group; \$ $P<0.05$, vs. IgA+CP 5 mg/kg group

2.3 大鼠血清和肾组织 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 表达检测结果

见图 3、图 4。与对照组相比,IgA 组大鼠血清和肾组织中炎症细胞因子 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的表达均出现上调($P<0.01$);但与 IgA 组相比,经不

同剂量 CP 治疗 4 周后的 IgA+CP 组 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 表达水平均下调($P<0.01$),其下调作用与给药剂量呈正比。

2.4 肾组织 SOD、MDA 和 Gpx 表达水平检测结果

见图 5。与对照组相比,IgA 组大鼠肾组织高

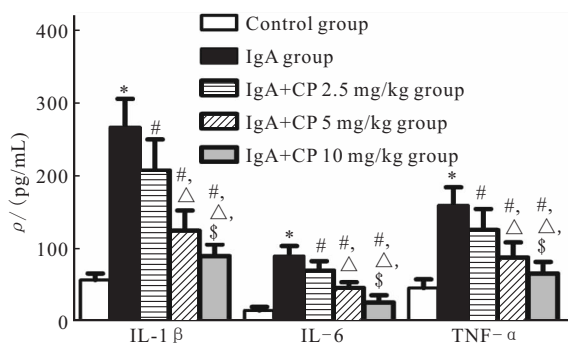


图 3 ELISA 检测大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 质量浓度

Fig 3 IL-1 β 、IL-6 and TNF- α mass concentrations in serum detected by ELISA

* $P < 0.01$, vs. control group; # $P < 0.01$, vs. IgA group; Δ $P < 0.05$, vs. IgA+CP 2.5 mg/kg group; \$ $P < 0.05$, vs. IgA+CP 5 mg/kg group

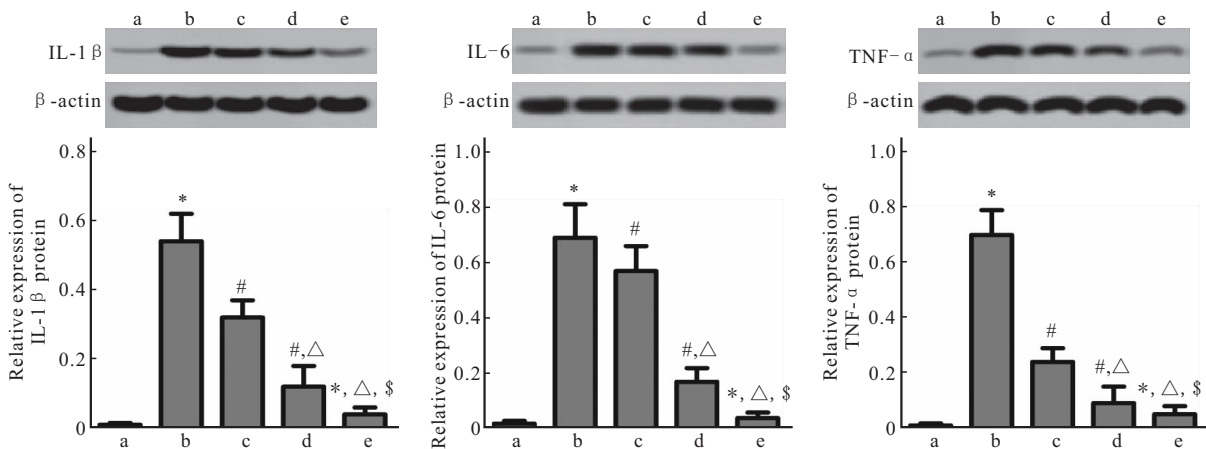


图 4 Western blot 检测肾组织 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达

Fig 4 Expressions of IL-1 β 、IL-6 and TNF- α in renal tissues by Western blot

a, b, c, d, e: Denotes the same as that in fig 1. * $P < 0.01$, vs. control group; # $P < 0.01$, vs. IgA group; Δ $P < 0.05$, vs. IgA+CP 2.5 mg/kg group; \$ $P < 0.05$, vs. IgA+CP 5 mg/kg group

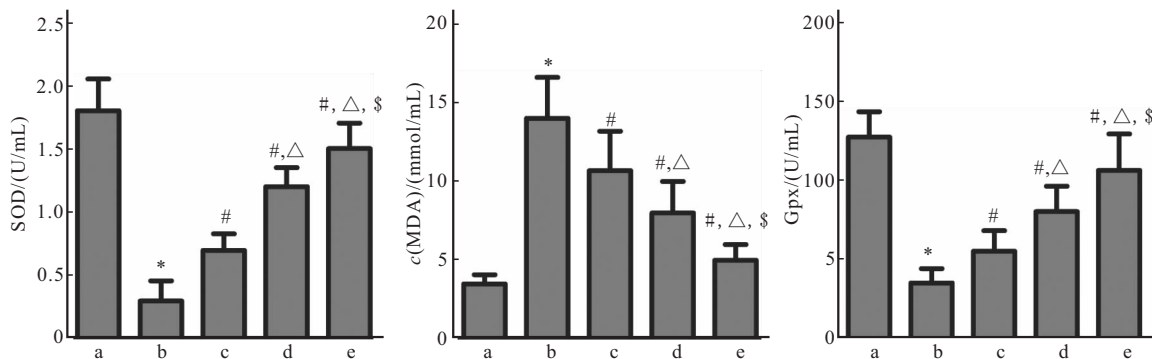


图 5 ELISA 检测肾组织 SOD、MDA 和 Gpx 表达水平

Fig 5 SOD, MDA and Gpx expression levels

a, b, c, d, e: Denotes the same as that in fig 1. * $P < 0.01$, vs. control group; # $P < 0.01$, vs. IgA group; Δ $P < 0.05$, vs. IgA+CP 2.5 mg/kg group; \$ $P < 0.05$, vs. IgA+CP 5 mg/kg group

表达 MDA, 低表达 SOD 和 Gpx, 且组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 在 CP 治疗 4 周后发现, 3 个 IgA+CP 组 SOD、MDA 和 Gpx 的表达水平与模型组相比均被反向调节 ($P < 0.01$), 且变化幅度与 CP 剂量呈正比。

2.5 肾组织 TLR4、NF- κ B p65 mRNA 和蛋白及其下游 VCAM-1 蛋白的表达

RT-PCR 检测 TLR4、NF- κ B p65 的 mRNA 表达水平, 蛋白印迹检测 TLR4、NF- κ B P65 (核内) 和 VCAM-1 的表达水平, 结果见图 6。IgA 组大鼠肾组织中上述指标 mRNA 和蛋白表达水平均高于对照组 ($P < 0.01$); 而与 IgA 组相比, 3 个 IgA+CP 组对应指标表达水平均降低 ($P < 0.01$)。

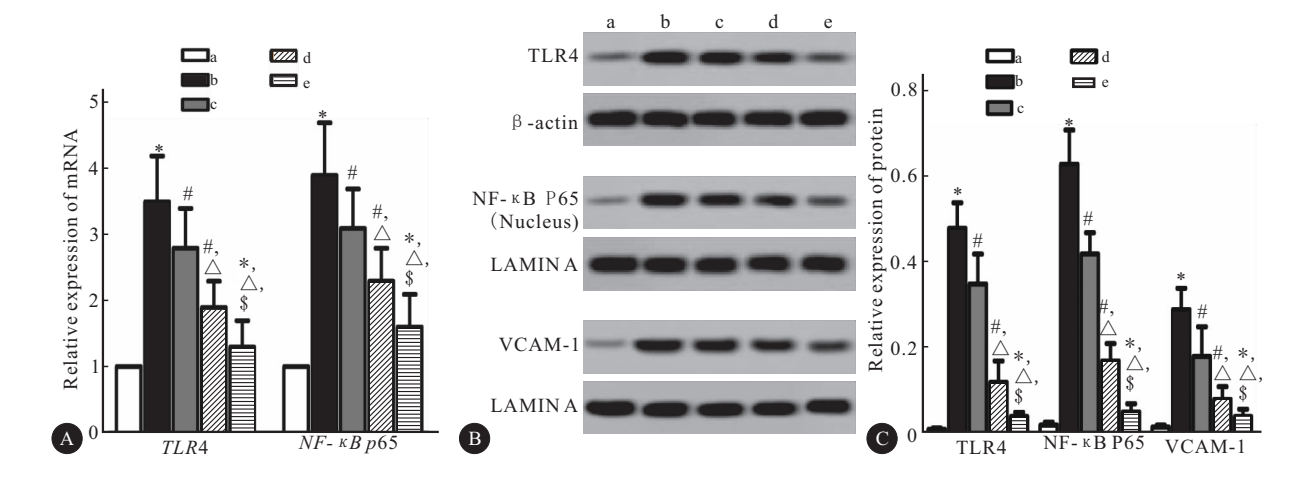


图 6 RT-PCR 检测肾组织中 *TLR4*、*NF-κB p65* mRNA 表达(A)和 Western blot 检测肾组织中 *TLR4*、*NF-κB P65* 和 *VCAM-1* 蛋白的表达(B、C)
Fig 6 Detection results of *TLR4*, *NF-κB p65* mRNA expressions in renal tissues (A) and *TLR4*, *NF-κB P65* and *VCAM-1* protein expressions in renal tissues (B, C)

a, b, c, d, e: Denotes the same as that in fig 1. $P<0.01$, vs. control group; # $P<0.01$, vs. IgA group; $\Delta P<0.05$, vs. IgA+CP 2.5 mg/kg group; \$ $P<0.05$, vs. IgA+CP 5 mg/kg group

3 讨论

IgA 肾病是一种原发性肾小球疾病,是导致终末期肾功能衰竭的最主要原因之一。然而,IgA 肾病的确切发病机制尚不完全清楚,从而阻碍了新型治疗方法的研究。近年来,很多中药开始进入世界医学研究者的视野,在 IgA 肾病的辅助治疗上表现出切实的成效^[15-19],如研究^[15]表明,五味子乙素治疗 IgA 肾病大鼠后,可抑制 IgA 肾病诱导的系膜细胞增殖和炎性细胞浸润,能显著改善其肾功能。真武汤对慢性肾脏疾病的治疗由来已久,其对 IgA 肾病的治疗作用与减少蛋白尿、血尿排泄,降低血清尿素氮、肌酐等含量,以及对肾功能的改善有关^[17]。而含有大黄成分的大黄附子汤还能通过调节细胞凋亡相关的基因表达来减少肾小管上皮细胞凋亡和肾功能损伤^[19]。本研究从抗凋亡途径探讨大黄酚能否对 IgA 肾病大鼠产生保护作用及可能的作用途径。结果显示,CP 能有效降低 IgA 肾病大鼠尿蛋白、血清肌酐和尿素氮水平,即有效改善模型大鼠的肾脏功能,且通过调节 Caspase-3、Caspase-9 的 mRNA 和蛋白表达水平降低细胞凋亡率,进而改善模型大鼠肾脏组织病理损伤,以维持模型大鼠相对正常的肾脏结构和功能。综合实验结果证明,CP 对 IgA 模型大鼠的肾脏功能具有保护作用,其机制与抗肾脏细胞凋亡,改善肾脏微结构及功能相关。

炎症反应和氧化应激导致的活性氧形成会导致肾损伤。研究表明,CP 能通过抑制活性氧的产生来抑制炎症反应,从而对神经退行性疾病的治疗提供

依据^[20]。另外,含有大黄成分的致康胶囊对 SOD、MDA、iNOS 水平,促炎细胞因子(IL-1β、IL-12、IFN-γ 和 TNF-α),抗炎介质(IL-10 和 IL-4)的表达均有明显的调节作用^[21]。以上结果均提示,CP 具有强大的抗炎作用。本研究也证明,在 IgA 肾病大鼠模型中,CP 治疗能通过调节 SOD、MDA 和 Gpx 的水平,以及血清中促炎细胞因子 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的水平,改善 IgA 肾病诱导的炎症反应,从而减轻模型大鼠的肾损伤。

IgA 肾病的发生过程伴随着活性氧、细胞因子、趋化因子和白细胞活化的炎症级联,而信号通路在机体生理病理过程中发挥着非常重要的作用^[22]。Toll 样受体是哺乳动物先天免疫系统的重要组成部分。已知 TLRs 参与各种炎症疾病的发病机制,包括肾脏疾病,如缺血性急性肾损伤、器官移植排斥和免疫介导的肾小球肾炎^[23]。研究表明,TLR4 介导的 IL-6、IL-1β 等细胞因子上调,通过将炎性细胞募集到肾小管间质,后者分泌细胞因子(如 TGF-β1 和 TNF-α),最终导致肾小管间质损伤^[24-25]。如 YANG 等^[16]研究表明,在 IgA 肾病大鼠模型中,蝉蜕治疗组 TLR4 表达水平明显降低,且与 TGF-β1 和 IL-6 的表达密切相关。以上研究表明,在改善 IgA 肾病模型大鼠肾损伤时,CP 强大的抗炎能力也可能是通过 TLR4 介导。本研究通过 Western blot 检测 TLR4 胞质水平和 NF-κB P65、VCAM-1 的胞核水平发现,CP 能剂量依赖性的降低三者的表达水平,证明 CP 调节 IgA 肾病的免疫反应,进而改善炎性损伤的机制可能是通过 TLR4/NF-κB P65 信号

通路实现的,但其中是否还存在其他信号通路的参与还有待进一步深入研究。

综上所述,本研究结果发现,CP 能改善模型大鼠的肾脏微结构改变,减少细胞凋亡及凋亡相关蛋白表达,抵抗氧化应激对肾脏造成的损伤,其作用方式可能与调节 TLR4/NF- κ B P65 信号通路密切相关。下一步计划研究其他炎症信号通路在 CP 保护 IgA 肾病中的作用。

参 考 文 献

- [1] 石鹏,黄黎明,梁恒,等. 黄芪提取物对 IgA 肾病小鼠的作用研究. *药物研究*,2004,13(2):36-38.
- [2] MAILLARD N, WYATT R J, JULIAN B A, *et al.* Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*,2015,26(7):1503-1512.
- [3] MANNO C, TORRES D D, ROSSINI M, *et al.* Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*,2009,24(12):3694-3701.
- [4] MAGISTRONI R, D'AGATI V D, APPEL G B, *et al.* New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*,2015,88(5):974-989.
- [5] ZHANG Y M, ZHANG H. Update on treatment of immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Carlton)*, 2018,23(Suppl 4):62-67.
- [6] LU C, LUO X, LUO R, *et al.* Assessment of antibacterial properties and the active ingredient of plant extracts and its effect on the performance of crucian carp (*Carassius auratus gibelio* var. *Eerqisi*, Bloch). *J Sci Food Agric*,2013,93(4):902-909.
- [7] ZHAO Y, HUANG Y, FANG Y, *et al.* Chrysophanol attenuates nitrosative/oxidative stress injury in a mouse model of focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Pharmacol Sci*,2018,138(1):16-22.
- [8] LIN F L, LIN C H, HO J D, *et al.* The natural retinoprotectant chrysophanol attenuated photoreceptor cell apoptosis in an N-methyl-N-nitrosourea-induced mouse model of retinal degeneration. *Sci Rep*,2017,7:41086[2018-12-18]. <https://www.nature.com/articles/srep41086>. doi: 10.1038/srep41086.
- [9] LIM W, YANG C, BAZER F W, *et al.* Chrysophanol induces apoptosis of choriocarcinoma through regulation of ROS and the AKT and ERK1/2 pathways. *J Cell Physiol*, 2017,232(2):331-339.
- [10] PARK S, LIM W, SONG G, *et al.* Chrysophanol selectively represses breast cancer cell growth by inducing reactive oxygen species production and endoplasmic reticulum stress via AKT and mitogen-activated protein kinase signal pathways. *Toxicol Appl Pharmacol*,2018,360:201-211.
- [11] WEI L, DU Y, JIA L, *et al.* Therapeutic effects of FK506 on IgA nephropathy rat. *Kidney Blood Press Res*,2017,42(6):983-998.
- [12] LU H, CHEN L L, JIANG X Y, *et al.* Temporal and spatial expression of podocyte-associated molecules are accompanied by protein uria in IgA nephropathy rat model. *Physiol Res*, 2013,62(1):35-45.
- [13] 胡云芝,李军民,鲁之中,等. 大黄酚对高脂饮食诱导的幼龄大鼠非酒精性脂肪肝的调节作用. *免疫学杂志*,2018,34(10):869-874.
- [14] 颜娟,郑茂东,崔玉环,等. 大黄酚脂质体对脑缺血再灌注损伤小鼠体内抗氧化作用的影响. *中国老年学杂志*,2018,38(3):703-704.
- [15] QIN J H, LIN J R, DING W F, *et al.* Schisandrin B improves the renal function of IgA Nephropathy rats through inhibition of the NF- κ B signalling pathway. *Inflammation*, 2019,42(3):884-894.
- [16] YANG L, WANG Y, NUERBIYE A, *et al.* Effects of periostacum cicadae on cytokines and apoptosis regulatory proteins in an IgA nephropathy rat model. *Int J Mol Sci*, 2018,19(6):E1599[2018-12-18]. <https://doi.org/10.3390/ijms19061599>.
- [17] LIU B, HE Y, LU R, *et al.* Zhen-wu-tang protects against podocyte injury in rats with IgA nephropathy via PPAR γ /NF- κ B pathway. *Biomed Pharmacother*,2018,101:635-647.
- [18] XIAO C, XIAO P, LI X, *et al.* Cordyceps sinensis may inhibit Th22 cell chemotaxis to improve kidney function in IgA nephropathy. *Am J Transl Res*,2018,10(3):857-865.
- [19] TU Y, SUN W, WAN Y G, *et al.* Dahuang Fuzi Decoction ameliorates tubular epithelial apoptosis and renal damage via inhibiting TGF- β 1-JNK signaling pathway activation *in vivo*. *J Ethnopharmacol*,2014,156:115-1247.
- [20] CHAE U, MIN J S, LEE H, *et al.* Chrysophanol suppresses pro-inflammatory response in microglia via regulation of Drp1-dependent mitochondrial fission. *Immunopharmacol Immunotoxicol*,2017,39(5):268-275.
- [21] FEI L, XU K. Zhikang Capsule ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis by inhibition of inflammation, apoptosis, oxidative stress and MyD88-dependent TLR4 signaling pathway. *J Ethnopharmacol*,2016,192:236-247.
- [22] MORETH K, FREY H, HUBO M, *et al.* Biglycan-triggered TLR-2- and TLR-4-signaling exacerbates the pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Matrix Biol*, 2014,35:143-151.
- [23] MICHALSKA M, GLUBA A, MIKHAILIDIS D P, *et al.* The role of polyphenols in cardiovascular disease. *Med Sci Monit*,2010,16(5):RA110-RA119.
- [24] WANG W M, ZHANG H D, JIN Y M, *et al.* PPAR-gamma agonists inhibit TGF-beta1-induced chemokine expression in human tubular epithelial cells. *Acta Pharmacol Sin*,2009,30(1):107-112.
- [25] LI H, RUAN X Z, POWIS S H, *et al.* EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: evidence for a PPAR-gamma-dependent mechanism. *Kidney Int*,2005,67(3):867-874.

(2019-03-27 收稿,2019-05-25 修回)

编辑 沈 进