

· 中药药理与质量 ·

汉防己甲素对免疫球蛋白A肾病大鼠肾功能紊乱和
肾组织损伤的修复作用马春燕¹, 常婷婷¹, 鲁雅妮¹, 何亚莉¹, 刘曙民²

(1. 宝鸡市中心医院药剂科, 陕西宝鸡 721000; 2. 宝鸡市人民医院介入科, 陕西宝鸡 721000)

摘要:【目的】探讨汉防己甲素对免疫球蛋白A(IgA)肾病大鼠肾功能紊乱和肾组织损伤的影响。【方法】将60只雄性SD大鼠随机分为正常组, 模型组, 汉防己甲素5、15、30 mg·kg⁻¹组, 每组10只。除正常组, 其余各组大鼠均采用脂多糖+牛血清蛋白+四氯化碳法建立IgA肾病模型。成功造模后, 汉防己甲素5、15、30 mg·kg⁻¹组分别给予对应剂量的药物腹腔注射, 正常组和模型组给予等体积的生理盐水腹腔注射, 连续28 d。给药结束后, 检测24 h尿蛋白, 血清肌酐、尿素氮水平, 苏木素-伊红(HE)染色法观察肾组织病理损伤, 末端脱氧核苷酸转移酶介导的d UTP缺口末端标记(TUNEL)染色法观察肾组织细胞凋亡情况, 酶联免疫吸附分析(ELISA)法检测肾组织和血清中白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)水平, 采用水溶性四唑盐1(WST-1)法测定血清总超氧化物歧化酶(SOD)活力, 微板法测定乳酸脱氢酶(LDH)活力, 硫代巴比妥酸(TBA)法测定丙二醛(MDA)含量, 蛋白免疫印迹法检测肾组织Caspase-3、Caspase-9、沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)、P65、p-P65蛋白表达水平。【结果】与正常组比较, 模型组大鼠尿蛋白, 血清肌酐、尿素氮水平升高, 肾组织TUNEL阳性细胞明显增多, 肾组织cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9比值, 肾组织和血清中IL-6水平, 血清MDA、LDH水平, 肾组织p-P65/P65比值显著升高(均 $P<0.05$), 血清IL-10水平亦升高, 但差异无统计学意义($P>0.05$), 而血清SOD水平、肾组织SIRT1蛋白水平显著降低(均 $P<0.05$)。与模型组比较, 汉防己甲素15、30 mg·kg⁻¹组蛋白尿, 血清肌酐、尿素氮水平降低, 肾组织TUNEL阳性细胞明显减少, 肾组织cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9比值, 肾组织和血清中IL-6水平, 血清MDA、LDH水平, 肾组织p-P65/P65比值显著降低(均 $P<0.05$), 肾组织和血清中IL-10水平, 血清SOD水平、肾组织SIRT1蛋白水平显著升高(均 $P<0.05$)。【结论】汉防己甲素具有修复IgA肾病大鼠肾功能紊乱和肾组织损伤的作用。

关键词: 汉防己甲素; IgA肾病; 肾损伤; 肾功能; 大鼠

中图分类号: 285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)08-1666-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.08.024

Repair Effect of Tetrandrine on Renal Dysfunction and Renal Tissue Damage
in Rats with Immunoglobulin A NephropathyMA Chun-Yan¹, CHANG Ting-Ting¹, LU Ya-Ni¹, HE Ya-Li¹, LIU Shu-Min²(1. Dept. of Pharmacy, Baoji Central Hospital, Baoji 721000 Shaanxi, China; 2. Dept. of Invasive Technology,
Baoji People's Hospital, Baoji 721000 Shaanxi, China)

Abstract: Objective To explore the effects of tetrandrine on renal dysfunction and renal tissue damage in rats with immunoglobulin A (IgA) nephropathy. **Methods** Sixty male SD rats were randomly divided into normal group, model group and tetrandrine 5, 15, 30 mg·kg⁻¹ groups, 10 rats in each group. Apart from the normal group, the rats in the other groups were induced into IgA nephropathy model by lipopolysaccharide plus bovine serum albumin plus carbon tetrachloride method. After successful modeling, tetrandrine 5, 15, 30 mg·kg⁻¹ groups were given intraperitoneal injection of tetrandrine at corresponding dosage, respectively, and the normal group and model

收稿日期: 2020-07-22

作者简介: 马春燕(1985-), 女, 主管药师; E-mail: k35mshj@163.com

通讯作者: 刘曙民(1981-), 男, 主治医师; E-mail: Joshua_2@163.com

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(编号: 2017SF-097)

group were given intraperitoneal injection of the same volume of normal saline, the treatment lasting 28 continuous days. After medication, 24-hour urine protein, serum creatinine and urea nitrogen levels were determined, pathological features of renal tissue were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining, and apoptosis of renal cells was observed by terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL) assay, levels of interleukin 6 (IL-6) and interleukin 10 (IL-10) in renal tissue and serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), activity of superoxide dismutase (SOD) in serum was determined by water soluble tetrazolium salt 1 (WST-1) assay, activity of lactate dehydrogenase (LDH) was determined by microplate method, content of malondialdehyde (MDA) was determined by thiobarbituric acid (TBA) method, protein expression levels of Caspase-3, Caspase-9, silencing information regulatory protein 1 (SIRT1), P65 and phosphorylated P65 (p-P65) in renal tissue were detected by Western blotting assay. **Results** Compared with the normal group, the levels of urine protein, serum creatinine and urea nitrogen, and TUNEL positive cells in kidney tissue were significantly increased in the model group, and the ratios of cleaved Caspase-3/Caspase-3 and cleaved Caspase-9/Caspase-9 in kidney tissue, level of IL-6 in kidney tissue and serum, serum MDA and LDH levels, and ratio of p-P65/P65 in kidney tissue were significantly enhanced (all $P < 0.05$), level of IL-10 in serum and kidney tissue was also raised, the difference being nonsignificant ($P > 0.05$), while the levels of SOD in serum and SIRT1 protein in kidney tissue were significantly decreased (all $P < 0.05$). Compared with the model group, the levels of urine protein, serum creatinine and urea nitrogen, and TUNEL positive cells in kidney tissue were significantly decreased in the tetrandrine 15, 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ groups, and the ratios of cleaved Caspase-3/Caspase-3 and cleaved Caspase-9/Caspase-9 in kidney tissue, level of IL-6 in kidney tissue and serum, serum MDA and LDH levels, and ratio of p-P65/P65 in kidney tissue were significantly lowered (all $P < 0.05$), while the level of IL-10 in serum and kidney tissue, SOD in serum and SIRT1 protein in kidney tissue were significantly increased (all $P < 0.05$). **Conclusion** Tetrandrine has effects on repairing renal dysfunction and renal tissue damage in rats with IgA nephropathy.

Keywords: tetrandrine; immunoglobulin A nephropathy; renal damage; renal function; rats

免疫球蛋白A (immunoglobulin A, IgA)肾病是一种临床病理综合征,具有多种临床表现,以肉眼或镜下血尿、肾小球系膜中IgA沉积为特征^[1]。IgA肾病是全世界最常见的原发性肾小球肾炎,其发病率受地区和种族的影响,IgA肾病发病率最高的地区是亚洲,占肾小球疾病的60%,远远高于欧洲和美国^[2]。尽管已有多种治疗方案用于IgA肾病的治疗,但该病通常会逐渐演变为终末期肾病^[3],因此,迫切需要一种可行且有效的治疗方法。粉防己为防己科植物粉防己(石蟾蜍)*Stephania tetrandra* S.Moore的根,性寒,味苦,具有利尿消肿、祛风止痛的功效,常用于治疗水肿脚气、小便不利、风湿痹痛、湿疹疮毒、高血压等病症。汉防己甲素又称为粉防己碱,是从粉防己中提取的双苄基异喹啉生物碱,在我国几十年

来一直用于治疗风湿痛和关节痛^[4]。近年来研究发现,其具有抗炎、治疗白血病、逆转多重耐药性、诱导细胞凋亡等生理活性^[5]。已有研究表明,汉防己甲素在防止肾小球硬化、保护肾小管功能、预防和逆转肾间质纤维化、保护肾脏功能等方面发挥一定的作用,对肾病大鼠具有良好的治疗效果^[6]。因此,本研究旨在探讨汉防己甲素对IgA肾病大鼠肾功能紊乱和肾组织损伤的影响,为其临床治疗IgA肾病提供依据,现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 60只清洁级8周龄雄性SD大鼠,体质量(200±10)g,购自广东省医学实验动物中心,动物质量合格证号:SCXK(粤)2018-0002。

1.2 药物、试剂与仪器 汉防己甲素(批号: T2695), 为美国 Sigma-Aldrich 公司产品, 化学式: $C_{38}H_{42}N_2O_6$, 分子量: 622.75, 纯度为 100%。苏木素-伊红(HE)染液(货号: D006-1-1)、尿蛋白定量测试盒(货号: C035-2-1)、肌酐测试盒(货号: C011-2-1)、尿素氮测试盒(货号: C013-2-1)、超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒(货号: A001-3-2)、丙二醛(MDA)测试盒(货号: A003-1-2)、乳酸脱氢酶(LDH)测试盒(货号: A020-2-2)、末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记(TUNEL)细胞凋亡原位检测试剂盒(货号: G002-1-2)均购自南京建成生物工程研究所。迈瑞 BS-280 全自动生化分析仪(南京贝登医疗股份有限公司); DM750 荧光显微镜(德国徕卡公司); Varioskan LUX 多功能酶标仪(美国 ThermoFisher 公司); U-T6A 可见分光光度计(上海屹谱仪器制造有限公司)。

1.3 分组与动物模型的建立 将 60 只大鼠随机分为 5 组, 即正常组、模型组、汉防己甲素 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组、汉防己甲素 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组和汉防己甲素 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组, 每组 10 只。除正常组外, 其余各组大鼠参照梁素忍等^[7]方法采用脂多糖+牛血清蛋白+四氯化碳法建立 IgA 肾病模型。方法: 隔日给予灌胃牛血清白蛋白 $400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 持续 6 周, 同时每周 1 次皮下注射 0.1 mL 四氯化碳和 0.5 mL 蓖麻油的混合溶液, 持续 9 周, 并分别在在第 6 周和第 8 周尾静脉注射脂多糖 $0.05\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 10 周后以肉眼或镜下可见血尿且血尿中尿红细胞 30% 以上发生变形作为造模成功的参照标准。造模完成后, 汉防己甲素 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组、汉防己甲素 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组和汉防己甲素 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组分别腹腔注射相应剂量的汉防己甲素^[8], 正常组和模型组腹腔注射等体积生理盐水, 每天 1 次, 连续 28 d。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 肾功能指标 收集大鼠尿液、血液, 采用全自动生化分析仪检测尿液中蛋白的含量, 血清肌酐、尿素氮水平。

1.4.2 HE 染色 取大鼠肾组织, 先用体积分数 10% 甲醛固定 48 h, 然后以石蜡包埋制作成切片(厚度 $5\text{ }\mu\text{m}$), 进行 HE 染色。在 400 倍荧光显微镜下观察肾组织损伤情况。

1.4.3 TUNEL 染色 取大鼠肾组织切片, 用二甲苯浸洗 2 次脱蜡, 每次 5 min, 梯度乙醇脱水。按

照 TUNEL 细胞凋亡原位检测试剂盒说明书进行检测。

1.4.4 酶联免疫吸附分析(ELISA) 采用 ELISA 法检测肾组织、血清 IL-6、IL-10 水平。具体操作方法按照试剂盒说明书进行, 用酶标仪测定。

1.4.5 氧化应激指标 采用水溶性四唑盐 1(WST-1)法测定血清总 SOD 活力, 微板法测定血清 LDH 活力, 用酶标仪在 450 nm 波长处测定 SOD、LDH 吸光度值。硫代巴比妥酸(TBA)法测定血清丙二醛(MDA)含量, 用可见分光光度计于 532 nm 波长处测定 MDA 吸光度值。具体操作步骤按照试剂盒说明书进行。

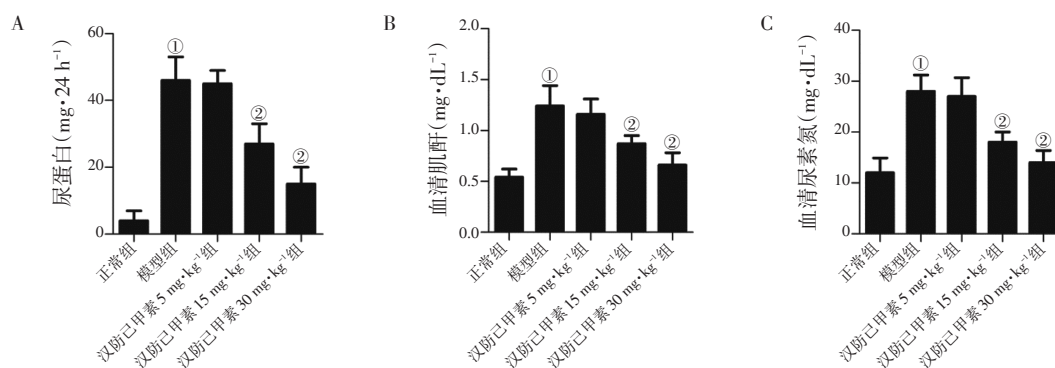
1.4.6 蛋白免疫印迹(Western Blot)法 取大鼠肾组织, 加入含蛋白酶抑制剂的细胞裂解液提取总蛋白, 用二喹啉甲酸(BCA)试剂盒测定蛋白质含量。取蛋白质样品 (20 mg), 在 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下变性 5 min, 经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离并转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜, 加入一抗 Caspase-3 于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 清洗, 然后加入辣根过氧化物酶标记的二抗 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h, 最后加入发光液, 曝光处理。应用 ImageJ 软件分析灰度值。Caspase-9、SIRT1、P65、p-P65 检测方法同上。

1.5 统计方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析, 所有实验数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两两比较采用独立的 t 检验, 多组间差异采用单因素方差分析进行检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 汉防己甲素对 IgA 肾病大鼠 24 h 尿蛋白, 血清肌酐、尿素氮水平的影响 图 1 结果显示: 与正常组比较, 模型组 24 h 尿蛋白, 血清肌酐、尿素氮水平显著升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 汉防己甲素 15 、 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组 24 h 尿蛋白, 血清肌酐、尿素氮水平显著降低($P < 0.05$)。

2.2 汉防己甲素对 IgA 肾病大鼠病理损伤程度的影响 图 2 结果显示: 正常组大鼠肾组织形态结构完整; 模型组大鼠肾小球系膜细胞增多, 肾小管上皮细胞肿胀变性且排列不规则, 有炎性细胞浸润; 汉防己甲素 15 、 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组肾组织病理损伤程度较模型组明显改善。



A. 24 h 尿蛋白; B. 血清肌酐; C. 血清尿素氮

① $P < 0.05$, 与正常组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图1 汉防己甲素对IgA肾病大鼠24 h尿蛋白, 血清肌酐、尿素氮水平的影响

Figure 1 Effects of tetrandrine on the 24-hour urine protein, serum creatinine and urea nitrogen levels in rats with immunoglobulin A nephropathy

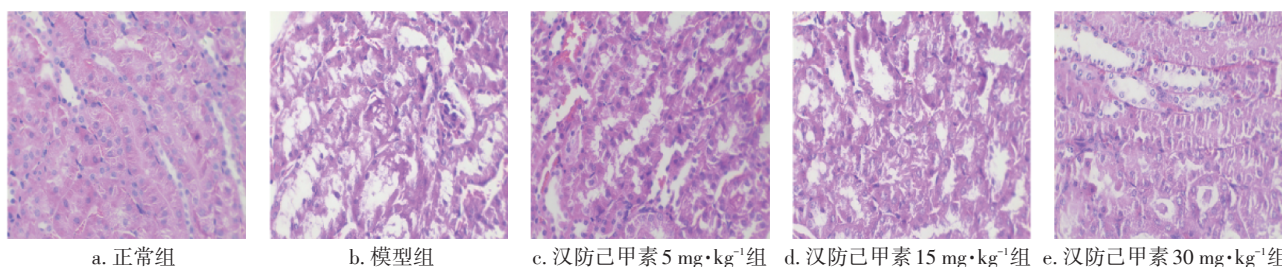


图2 汉防己甲素对IgA肾病大鼠病理损伤程度的影响(HE染色, ×200)

Figure 2 Effects of tetrandrine on the degree of pathological damage in renal tissue in rats with immunoglobulin A nephropathy (by HE staining, ×200)

2.3 汉防己甲素对IgA肾病大鼠TUNEL阳性细胞和cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9比值的影响 图3-A结果显示:与正常组比较,模型组肾组织TUNEL阳性细胞明显增多;与模型组比较,汉防己甲素15、30 mg·kg⁻¹组肾组织TUNEL阳性细胞明显减少。

图3-B结果显示:与正常组比较,模型组肾组织cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9比值显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较,汉防己甲素15、30 mg·kg⁻¹组cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9比值显著降低($P < 0.05$)。

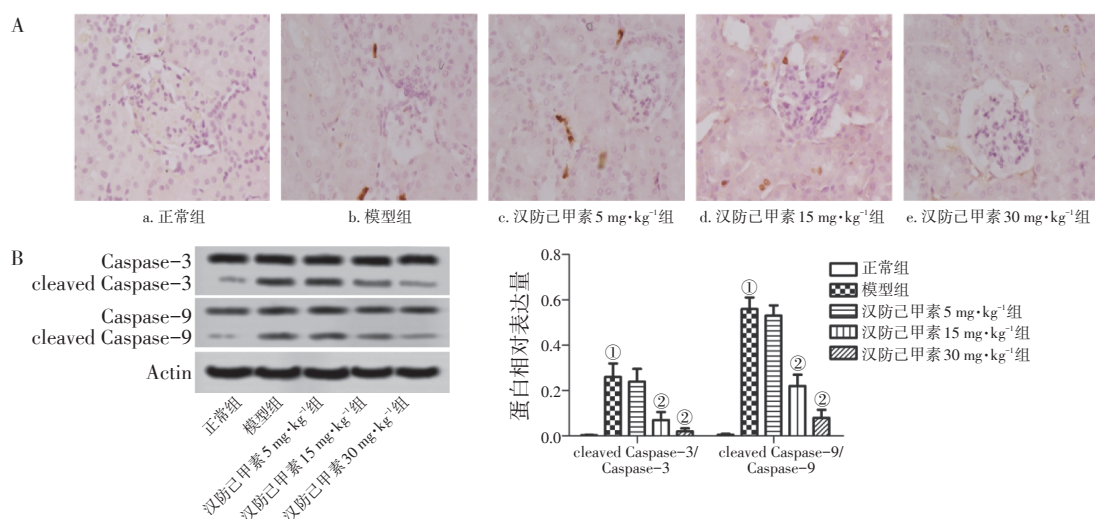
2.4 汉防己甲素对IgA肾病大鼠肾组织和血清中IL-6、IL-10水平的影响 图4结果显示:与正常组比较,模型组肾组织和血清中IL-6水平显著升高($P < 0.05$),IL-10水平亦升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);与模型组比较,汉防己甲素15、30 mg·kg⁻¹组肾组织和血清中IL-6水平显著降低($P < 0.05$),IL-10水平显著升高($P < 0.05$)。

2.5 汉防己甲素对IgA肾病大鼠SOD、MDA、LDH水平的影响 图5结果显示:与正常组比较,模型组SOD水平显著降低($P < 0.05$),MDA、LDH水平显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,汉防己甲素15、30 mg·kg⁻¹组SOD水平显著升高($P < 0.05$),MDA、LDH水平显著降低($P < 0.05$)。

2.6 汉防己甲素对IgA肾病大鼠SIRT1蛋白水平、p-P65/P65比值的影响 图6结果显示:与正常组比较,模型组SIRT1蛋白水平显著降低($P < 0.05$),p-P65/P65比值显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,汉防己甲素15、30 mg·kg⁻¹组SIRT1蛋白水平显著升高($P < 0.05$),p-P65/P65比值显著降低($P < 0.05$)。

3 讨论

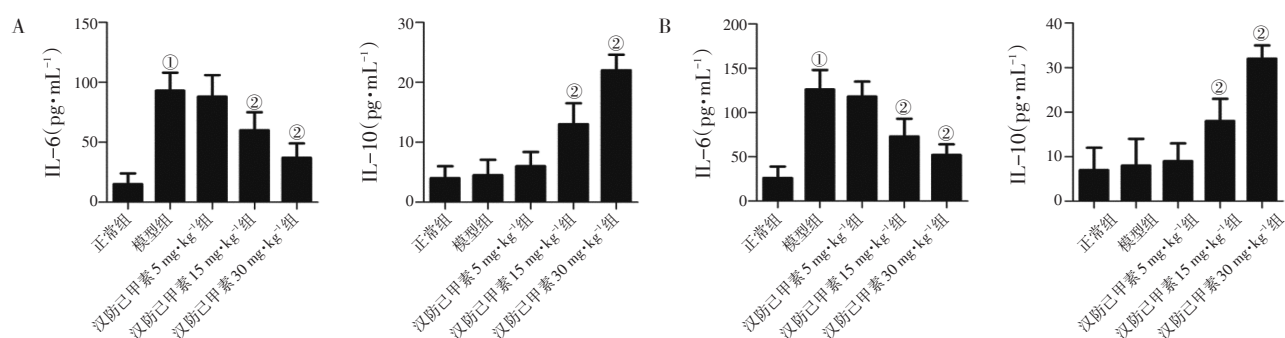
血清肌酐和尿素氮是评估肾功能恢复情况的关键指标,肾损伤时血清肌酐和尿素氮的浓度会增加,故通过这2个指标的变化可间接反映肾功能损伤的程度。24 h尿蛋白定量是诊断IgA肾病进



A. TUNEL 染色法观察肾组织细胞凋亡($\times 200$); B. Caspase-3、Caspase-9 的 Western Blot 电泳条带及蛋白表达相对表达量
① $P < 0.05$, 与正常组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图3 汉防己甲素对 IgA 肾病大鼠 TUNEL 阳性细胞和 Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达水平的影响

Figure 3 Effects of tetrandrine on the TUNEL positive cells and expression levels of Caspase-3 and Caspase-9 proteins in rats with immunoglobulin A nephropathy

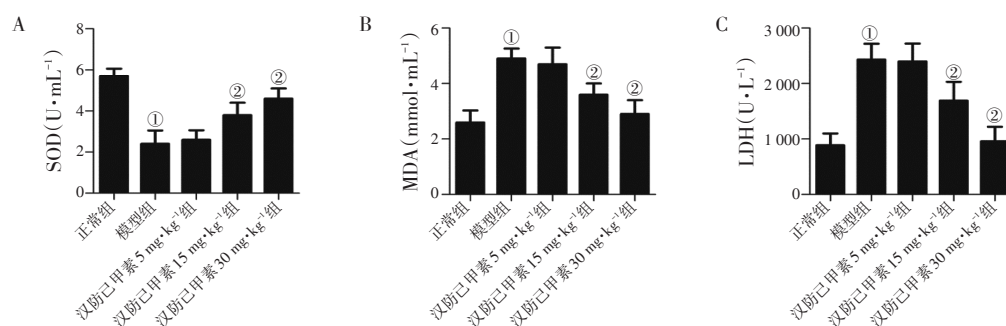


A. 肾组织 IL-6、IL-10 水平; B. 血清 IL-6、IL-10 水平

① $P < 0.05$, 与正常组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图4 汉防己甲素对 IgA 肾病大鼠肾组织和血清中 IL-6、IL-10 水平的影响

Figure 4 Effects of tetrandrine on the levels of IL-6 and IL-10 in kidney tissue and serum in rats with immunoglobulin A nephropathy

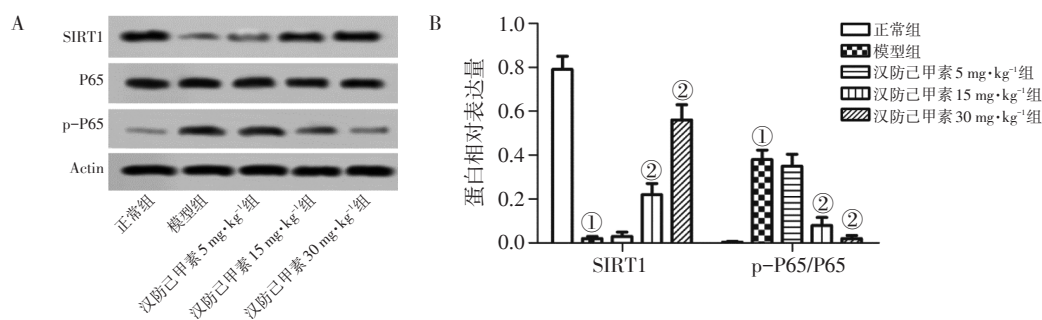


A. SOD 水平; B. MDA 水平; C. LDH 水平

① $P < 0.05$, 与正常组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图5 汉防己甲素对 IgA 肾病大鼠 SOD、MDA、LDH 水平的影响

Figure 5 Effects of tetrandrine on SOD, MDA and LDH levels in rats with immunoglobulin A nephropathy



A. SIRT1、P65、p-P65的Western Blot电泳条带; B. SIRT1、P65、p-P65蛋白相对表达量

① $P < 0.05$, 与正常组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图6 汉防己甲素对IgA肾病大鼠SIRT1、P65、p-P65蛋白表达水平的影响

Figure 6 Effects of tetrandrine on the expression levels of SIRT1, P65 and p-P65 proteins in rats with immunoglobulin A nephropathy

展性的强有力指标,虽然部分少量尿蛋白的IgA肾病患者病情仍较严重,但控制尿蛋白对于限制肾损伤程度具有重要作用^[9]。本研究结果显示,经汉防己甲素干预,IgA肾病大鼠肾组织病理损伤程度减轻,24 h蛋白尿、血清肌酐、尿素氮水平降低。提示汉防己甲素可改善IgA肾病大鼠肾损伤。

细胞凋亡是由多种基因调控的自主程序性死亡,是调节机体免疫功能的重要机制,Caspase-9、Caspase-3在凋亡级联中过度活化能够促进细胞凋亡^[10]。有研究^[11]表明,IgA肾病肾小球凋亡细胞数量较其他型肾炎增多,提示细胞凋亡参与了IgA肾病肾小球损伤。Caspase-3是细胞凋亡的 executor,其在IgA肾病患者肾组织中表达上调,且与24 h尿蛋白、血清肌酐、尿素氮水平呈正相关^[12]。本研究结果显示,经汉防己甲素干预,IgA肾病大鼠肾组织增多的TUNEL阳性细胞减少,升高的cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9比值降低。提示汉防己甲素可抑制IgA肾病大鼠肾组织细胞凋亡。

炎症反应在IgA肾病发病中起着重要的作用。IL-6是促炎因子,由肾脏上皮细胞、系膜细胞等分泌,可诱导并加剧肾纤维化病变,可通过提高系膜细胞蛋白酶活性及内皮细胞的促凝血活性等途径加重肾损伤,故其水平高低可反映肾组织炎症损伤程度^[13]。IL-10一般表现为炎症抑制作用,在TNF- α 存在时表现为促炎作用,故在不同疾病中的作用存在差异。研究^[14]发现,IL-10血清水平升高可单独或协同IL-4呈剂量依赖性地抑制IgA肾病患者炎症细胞因子的释放。本研究结果显示,

经汉防己甲素干预,IgA肾病大鼠肾组织和血清中增高的IL-6水平降低,IL-10水平升高。提示汉防己甲素可通过抑制炎症因子的释放改善IgA肾病肾损伤。

氧化应激是指机体氧化/抗氧化功能平衡失调导致组织细胞氧化损伤的过程。相关研究显示,成人IgA肾病患者血浆及肾脏局部存在氧化应激水平升高,表明氧化应激参与IgA肾病的发生发展^[15]。SOD作为抗氧化酶,可清除细胞中ROS,具有保护细胞免受氧化损伤的作用,是常见的检测氧化应激水平的指标^[16]。氧化应激标志物MDA、LDH水平过高会导致肾功能减退^[16]。本研究结果显示,经汉防己甲素干预,IgA肾病大鼠血清减低的SOD水平升高,增高的MDA、LDH水平降低。提示汉防己甲素通过抑制氧化应激反应对IgA肾病大鼠起保护作用。

SIRT1是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的去乙酰化酶,当SIRT1发生去乙酰化反应后会作用于下游核因子(NF)- κ B信号传导,介导细胞代谢、增殖、凋亡等多种生物学效应^[17]。NF- κ B是广泛存在的同源或异源二聚体转录因子,可通过调控细胞存活、分化与增殖,参与机体防御、组织损伤、应激及炎症过程中相关基因表达调控^[18]。本研究结果显示,经汉防己甲素干预,IgA肾病大鼠肾组织低表达的SIRT1蛋白水平升高,高表达的p-P65/P65比值降低。提示汉防己甲素可通过调节SIRT1/NF- κ B通路对IgA肾病大鼠起保护作用。

综上所述,汉防己甲素可抑制IgA肾病大鼠细胞凋亡、炎症因子的释放、氧化应激,对IgA肾病

大鼠肾功能紊乱和肾组织损伤起修复作用,推测其作用可能是通过调节 SIRT1/NF- κ B 通路实现的。

参考文献:

- [1] CHANG S, LI X K. The Role of immune modulation in pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2020, 7: 92.
- [2] ZHU L, ZHANG H. The genetics of IgA nephropathy: an overview from China[J]. *Kidney Dis(Basel)*, 2015, 1(1): 27-32.
- [3] DENG F, ZHANG J, LI Y, et al. Hirudin ameliorates immunoglobulin A nephropathy by inhibition of fibrosis and inflammatory response[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 104-112.
- [4] JIA Y, TAO Y, LV C, et al. Tetrandrine enhances the ubiquitination and degradation of Syk through an AhR-c-src-c-Cbl pathway and consequently inhibits osteoclastogenesis and bone destruction in arthritis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 38.
- [5] 席苑, 张海静, 叶祖光, 等. 汉防己甲素现代药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(1): 20-28.
- [6] 孔晓旭, 左红艳, 李杨. 粉防己碱的药理作用及临床应用研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2020, 47(7): 496-501.
- [7] 梁素忍, 郭志玲, 胡昭, 等. 白花丹素减轻免疫球蛋白A肾病大鼠肾损伤的作用及机制[J]. *免疫学杂志*, 2019, 35(12): 1022-1029.
- [8] LV Y L, WU Z Z, CHEN L X, et al. Neuroprotective effects of tetrandrine against vascular dementia [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(3): 454-459.
- [9] 蔡淑芳, 王从政, 刘兰梅, 等. 伴有蛋白尿的IgA肾病进展的预测因子临床研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015(4): 321-323.
- [10] BOU-HANNA C, JARRY A, LODE L, et al. Acute cytotoxicity of MIRA-1/NSC19630, a mutant p53-reactivating small molecule, against human normal and cancer cells via a caspase-9-dependent apoptosis[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(2): 211-217.
- [11] WAGROWSKA-DANILEWICZ M, DANILEWICZ M. A study of apoptosis in human glomerulonephritis as determined by in situ non-radioactive labelling of DNA strand breaks[J]. *Acta Histochem*, 1997, 99(3): 257-66.
- [12] 王晨静, 卫建平, 张晓琴, 等. PCNA、Caspase-3 和 Bcl-2 在不同类型 IgA 肾病中的表达及意义[J]. *中国现代医生*, 2012, 50(6): 1-3.
- [13] MCADOO S, TAM F W K. Role of the spleen tyrosine kinase pathway in driving inflammation in IgA nephropathy[J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(5): 496-503.
- [14] MATSUMOTO K. Spontaneous and lipopolysaccharide-stimulated secretion of cytokines by peripheral blood monocytes in IgA nephropathy is inhibited by interleukin-10[J]. *Nephron*, 1996, 73(2): 305-309.
- [15] DOUNOUSI E, PAPAVALILIOU E, MAKEDOU A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48(5): 752-760.
- [16] 李蕾芳, 李芳华. 慢性肾脏病患者血清 klotho 水平, 微炎症状态, 氧化应激指标与肾功能的关系[J]. *山东医药*, 2018, 1108(34): 74-76.
- [17] LIU L, WANG P, LIU X, et al. Exogenous NAD(+) supplementation protects H9c2 cardiac myoblasts against hypoxia/reoxygenation injury via Sirt1-p53 pathway[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, 28(2): 180-189.
- [18] ZHANG Q, LENARDO M J, BALTIMORE D. 30 years of NF- κ B: a blossoming of relevance to human pathobiology[J]. *Cell*, 2017, 168(1-2): 37-57.

【责任编辑: 侯丽颖】