

综述

特发性膜性肾病的损伤机制及中医药诊疗

郭敏¹, 王羽¹, 于梅², 姜国华^{1*}, 周旋²,
刘庆燕², 董云英², 薄颖迪¹, 王乾¹

(¹黑龙江中医药大学基础医学院人体解剖学与组织胚胎学教研室, 哈尔滨 150000;

²黑龙江省中医药科学院内科, 哈尔滨 150001)

摘要: 足细胞又称为肾小球上皮细胞, 是肾小球滤过屏障(glomerular filtration barrier, GFB)的最后一道关卡。作为蛋白尿的主要诱因, 足细胞损伤可以由特发性膜性肾病引发, 而且如果损伤不断加重将会进展为终末期肾病。目前认为, 特发性膜性肾病破坏足细胞的机制主要包括凋亡、自噬失调、氧化应激、炎症、足细胞肌动蛋白骨架异常等。现阶段, 我国西医对其的治疗药物主要有肾素-血管紧张素系统抑制剂、皮质类固醇单药、环磷酰胺、钙调磷酸酶抑制剂以及利妥昔单抗等生物制剂, 但是存在成本较高和不良反应严重的问题。中药具有多成分、多靶点的特点, 治疗疾病时可以作用于多条途径缓解症状、防治并发症、延缓疾病进展。本文综述了特发性膜性肾病足细胞损伤的相关机制, 并从中药以及针灸方面对干预相关信号通路治疗特发性膜性肾病进行了总结, 旨在为中医药抗特发性膜性肾病的作用机制及靶向药物的研发提供一定的参考依据。

关键词: 特发性膜性肾病; 足细胞; 中医药

Traditional Chinese medicine intervention in membranous nephropathy based on podocyte injury

GUO Min¹, WANG Yu¹, YU Mei², JIANG Guohua^{1*}, ZHOU Xuan², LIU Qingyan²,
DONG Yunying², BO Yingdi¹, WANG Qian¹

(¹Department of Human Anatomy, Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China; ²Department of Internal Medicine, Heilongjiang

Academy of Chinese Medicine Sciences, Harbin 150001, China)

Abstract: Podocytes, also known as glomerular epithelial cells, form the final component of the glomerular filtration barrier. Podocyte injury is a significant contributing factor to the development of proteinuria, particularly in idiopathic membranous nephropathy (IMN), and if left untreated, it can progress to end-stage renal disease if the injury continues to worsen. The mechanisms underlying podocyte destruction in IMN include apoptosis, autophagy disorder, oxidative stress, inflammation and abnormalities in the podocyte actin cytoskeleton. Currently, Western medical treatments for IMN in our country mainly consist of Renin-angiotensin system inhibitors, corticosteroid monotherapy, cyclophosphamide, Calcineurin inhibitors and Rituximab, etc. However, these treatments are associated with high costs and serious side effects. Traditional

收稿日期: 2023-10-17

基金项目: 黑龙江省中医药管理局课题(ZHY2020-039)

第一作者: E-mail: 522974420@qq.com

*通信作者: E-mail: 2103197736@qq.com

Chinese medicine (TCM) is characterized by its multi-component and multi-target approach. It offers various methods to alleviate symptoms, prevent complications and slow down disease progression. This work reviews the mechanisms of podocyte injury in IMN and summarizes the treatment of IMN using Chinese medicine and acupuncture. Its aim is to provide valuable insights into the mechanism of action of TCM against idiopathic membranous nephropathy and contribute to the research and development of targeted drugs.

Key Words: idiopathic membranous nephropathy; podocytes; traditional Chinese medicine

膜性肾病是成人肾病综合征的常见原因, 男性较女性的患病率高。它可以分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性膜性肾病两种。其中, 30%的病例继发于其他疾病, 如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥病、先天性梅毒、非甾体抗炎药、阳离子牛血清白蛋白、肺癌等, 属于继发性膜性肾病^[1]。另外, 70%的病例属于特发性膜性肾病, 是一种自身免疫性疾病, 大部分IMN患者临床表现为肾病综合征, 典型特征是尿液中蛋白质含量非常高、水肿、低白蛋白血症和血脂升高^[2]。有三分之一的IMN患者未经治疗也能自发缓解, 部分患者在10年内会进展为终末期肾病, 其余的患者会发展为非进展性慢性肾脏病^[3]。目前, 西医治疗IMN主要使用的是改善全球肾脏病预后组织临床实践指南推荐的激素联合环磷酰胺或钙调神经磷酸酶抑制剂^[4]。然而, 这些治疗方法不仅成本高、临床反应率低以及如感染和肾功能损害等不良反应, 而且还会导致患者病情反复, 甚至危及生命^[5,6]。因此, 单纯常规西药治疗IMN已不能满足临床需求。

中医药立足于整体观念, 结合临床症状辨证论治, 优势明显。中药不仅可以调节免疫功能、改善肾功能, 而且耐受性良好, 在联合治疗过程中, 既可减轻皮质类、固醇类和免疫抑制剂引起的不良反应和疾病复发, 又可提高治疗效果^[7]。总结中医学者近些年对IMN的研究发现, 目前IMN的研究焦点主要有以下几个方面。(1)病因病机及治法的探讨。多数医家认为, IMN为本虚标实, 并在此基础上加以辨证确立不同的治则治法。谭燕琳等^[8]对治疗IMN的临床经验进行了总结, 认为IMN起病与风湿虚有关, 痰瘀既是病理产物, 又是疾病发展的影响因素, 治以祛风除湿、补气养血、攻坚破积, 如祛风除湿予汉防己、雷公藤内酯

等; 气血不足予黄芪、当归等; 攻坚破积予水蛭、地龙等。任月乔等^[9]基于诊治IMN的理论与实践, 总结了确立固肾填精、血水同治、升降气机的思路, 熟地黄、山萸肉以补肾, 蒲黄祛痰活血, 升降散升清气、泄浊毒。健脾祛湿法与他克莫司联合治疗能有效改善脾虚湿热型IMN患者肾功能、肾小球滤过率、血清白蛋白水平, 显著提高治疗效果^[10]。(2)中药通过调控信号通路、足细胞相关蛋白及凋亡基因来保护足细胞的机制研究。研究发现, 白藜芦醇、加味升降散可抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路, 延缓IMN进展^[11,12]; 加味升降散、芪苓通络方可下调TLR4/NF- κ B信号通路, 保护肾功能^[13,14]; 扶正祛风方可抑制TGF- β 1/Smad信号通路改善足细胞上皮-间充质转化^[15]; 降脂通络软胶囊、益肾通络方可调控AMPK/mTOR信号通路, 提高足细胞自噬^[16,17]。芪地固肾片、健脾益肾活血方可上调肾组织中Nephrin和Podocin蛋白的表达, 降低蛋白尿^[18,19]。车前子提取物可下调促凋亡基因及蛋白质表达, 提升抗凋亡基因及蛋白质表达, 减少肾组织细胞凋亡^[20]。目前, 对于IMN的中医治疗, 临床涉及的辨证广泛, 但现有的研究成果多以单一证型为主, 本文将从IMN足细胞损伤机制、中医对于IMN的治疗方案与相关实验研究成果等方面进行阐述, 以期对中医治疗IMN确立统一的辨证和治疗标准以及后续科研提供一定线索。

1 IMN病理机制

足细胞是肾小球中固有的终末分化细胞, 足突间隔规则, 与狭缝隔膜和肾小球基底膜相互连接, 在维持GFB的完整性方面起着至关重要的作用^[21]。特发性膜性肾病是一种由免疫复合物介导的肾小球疾病, 大多数IMN的发生与抗磷脂酶A2受体抗体相关, 抗磷脂酶A2受体抗体与足细胞表

达的蛋白质,即自身抗原M型磷脂酶A2受体结合后形成免疫沉积物,激活补体形成膜攻击复合物C5b-9,损伤足细胞结构与肾小球基底膜,破坏GFB,产生蛋白尿^[22,23]。凋亡、自噬失调、氧化应激、炎症、足细胞肌动蛋白细胞骨架失调是足细胞损伤的重要病理机制。

1.1 凋亡

细胞凋亡也称作I型程序性细胞死亡,形态学特征为细胞皱缩、染色质浓缩、核脱氧核糖核酸片段化和凋亡小体的形成,凋亡的细胞最终通过吞噬作用被去除,以防引起炎症反应。细胞凋亡有内源性和外源性两种途径,C5b-9触发的是内源性途径,B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族的促凋亡蛋白使线粒体外膜通透化,释放细胞色素C,形成凋亡小体,激活效应半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶-3(cysteine aspartic protease-3, caspase-3)、caspase-6、caspase-7加工级联反应,最终完成细胞凋亡,如图1所示^[24]。有研究发现,补体C5b-9可以诱导足细胞的凋亡,表现为凋亡相关分子水平增高、细胞膜完整性丧失、乳酸脱氢酶释放增加和碘化丙啶染色增强^[25]。Chiou等^[26]研究表明,足细胞中IB组分泌磷脂酶A2通过PI3K/Akt/mTOR信号通路的上调以浓度和时间依赖性方式诱导足细胞凋亡。IB组分泌磷脂酶A2激活PI3K/Akt/mTOR通路,触发凋亡级联反应,下调Bcl-2,上调Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)、caspase-9和caspase-3。由此可见,抑制足细胞凋亡,可以修复肾小球滤过膜的损伤,延缓膜性肾病的发展。

1.2 自噬失调

自噬于1963年被发现,是一种非特异性高度保守的“自食”过程,患IMN后补体诱导蛋白质错误折叠会导致足细胞损伤,因此激活自噬以降解蛋白质是最有效的足细胞保护机制之一。溶酶体决定自噬体的降解,而补体膜攻击复合物C5b-9会触发溶酶体功能障碍,导致自噬途径被抑制,从而诱导足细胞损伤,如图2所示^[27]。Tu等^[28]证明,模型组被动Heymann肾炎大鼠自噬效应蛋白Beclin-1水平和微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)-II/LC3-I比值显著降低,PI3K、Akt、mTOR磷酸化水平均显著升高,

姜黄素处理组显著上调了Beclin-1表达水平和LC3-II/LC3-I比值,降低了PI3K、Akt、mTOR磷酸化水平,表明抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活可以帮助足细胞恢复自噬活性。有研究发现,与对照组相比,暴露于酵母多糖活化血清的足细胞,LC3-II、Beclin-1蛋白表达升高,自噬蛋白p62积累并显著表达;与仅酵母多糖活化血清处理组相比,氯喹加ZAS组LC3-II未增加,且观察不到其运转,表明即使足细胞暴露于C5b-9的自噬诱导,LC3-II也不能转运到溶酶体进行降解,即C5b-9可通过阻断溶酶体与自噬体的融合来抑制足细胞自噬^[27]。由此可见,足细胞自噬抑制的主要特征是自噬体形成的增加和IMN进展中自噬体降解的减少,且增强自噬水平可以保护足细胞。

1.3 氧化应激

氧化应激是一种破坏体内氧化与抗氧化平衡的应激反应,产生的高活性氧(reactive oxygen species, ROS)和高活性氮会引起细胞和组织的病理反应^[29]。IMN足细胞中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, Nox4)的表达上调,使ROS大量积累并激活相关信号,从而导致肾小球基底膜增厚、大量蛋白随尿液丢失^[30]。同时,抗氧化剂的减少也是氧化应激重要的形成原因,核因子E2相关因子2(nuclear-factor E2 related factor 2, Nrf2)可以正向调节如还原型谷胱甘肽、过氧化氢酶等抗氧化蛋白,及时清除体内过剩的ROS,如图3所示^[31]。有研究表明,与对照组相比,模型组24 h尿蛋白显著升高,基底膜增厚, Nox4蛋白表达水平显著上调,ROS表达显著升高^[32]。周翔等^[33]研究发现,干预后的IMN大鼠较模型组的Nrf2 mRNA表达增加,还原性谷胱甘肽和过氧化氢酶的水平均显著升高,表明药物干预可以显著增强模型大鼠的抗氧化能力。由此可见,氧化应激会过度产生ROS,损伤足细胞和肾小球滤过膜,出现蛋白尿。

1.4 炎症

炎症反应是导致IMN发病的另一个重要因素。核转录因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3,

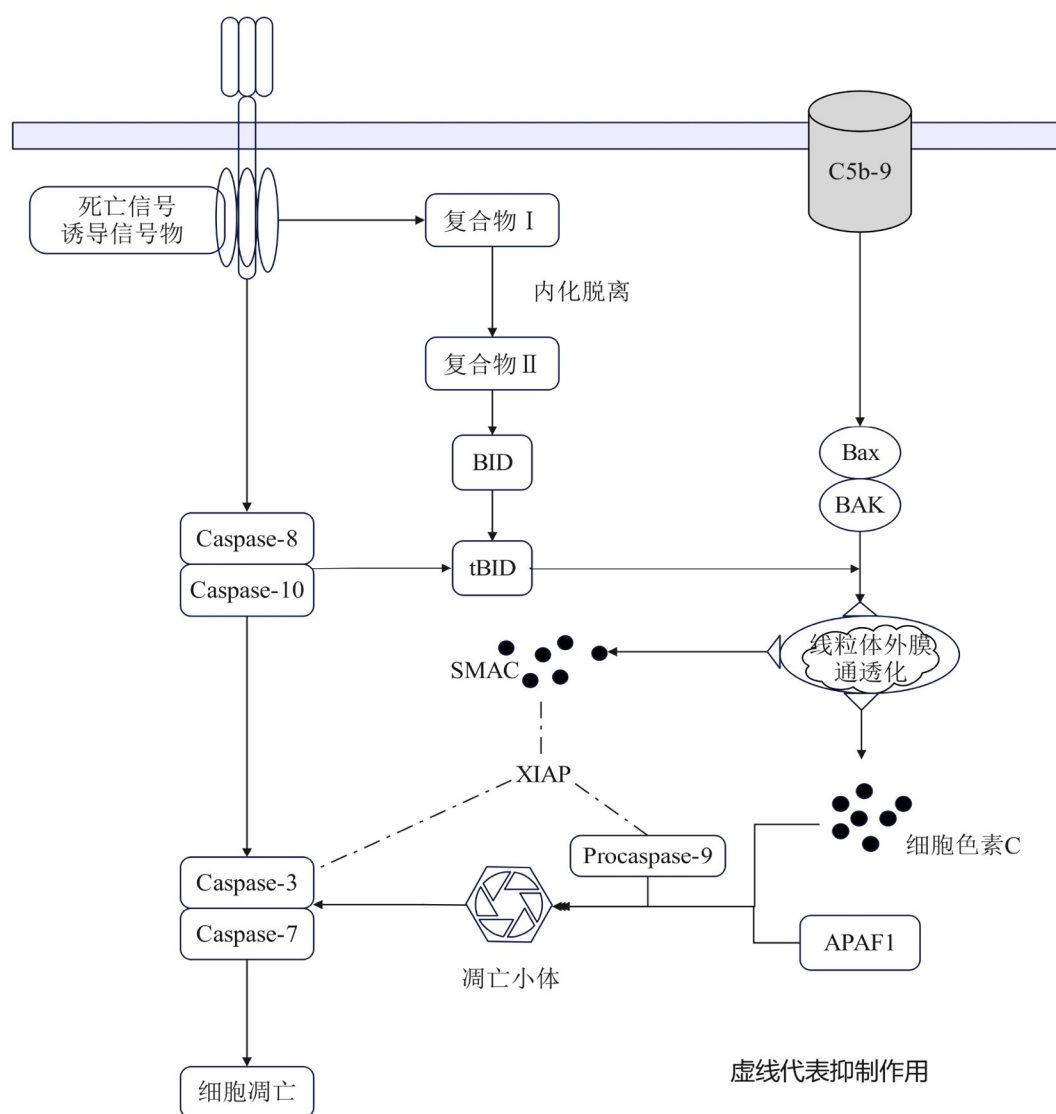


图1 细胞凋亡的内源性与外源性途径

NLRP3)炎症小体参与了IMN的炎症阶段^[34]。NF- κ B p65的蛋白质复合物与NF- κ B抑制因子(inhibitor of NF- κ B, I κ B)结合,并在细胞质中以非活性形式存在,从而阻断NF- κ B核易位。当足细胞受到Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)、炎性细胞因子刺激时,I κ B激酶会磷酸化I κ B,接着泛素化后被蛋白酶降解,释放并激活NF- κ B^[35]。由NF- κ B活化的NLRP3炎症小体是炎症的中心分子介质,可以激活caspase-1以促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和IL-18等炎性细胞因子的分泌,介导氧化应激和慢性炎症^[36]。除此之外,白细胞抑制因子(small mothers against decapentaplegic, Smad)通路

也是肾脏炎症发病机制的关键调控通路之一,其中,Smad2和Smad3是主要的受体相关Smads。Smad3被转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、血管紧张素II、高级最终产物、C反应蛋白激活后,在肾脏炎症和纤维化中起致病作用,如图4所示^[37]。有研究证实,扶正祛风方可以通过降低TGF- β 1、Smad蛋白表达,达到减少肾小球上皮免疫复合物沉积、减轻基底膜增厚和足突融合,进而保护足细胞的作用^[15]。冯喆^[38]的研究结果显示,芪地固肾片可以降低肾组织中NF- κ B、NLRP3蛋白表达,上调I κ B蛋白表达,通过抑制NF- κ B/NLRP3信号通路表达以减轻

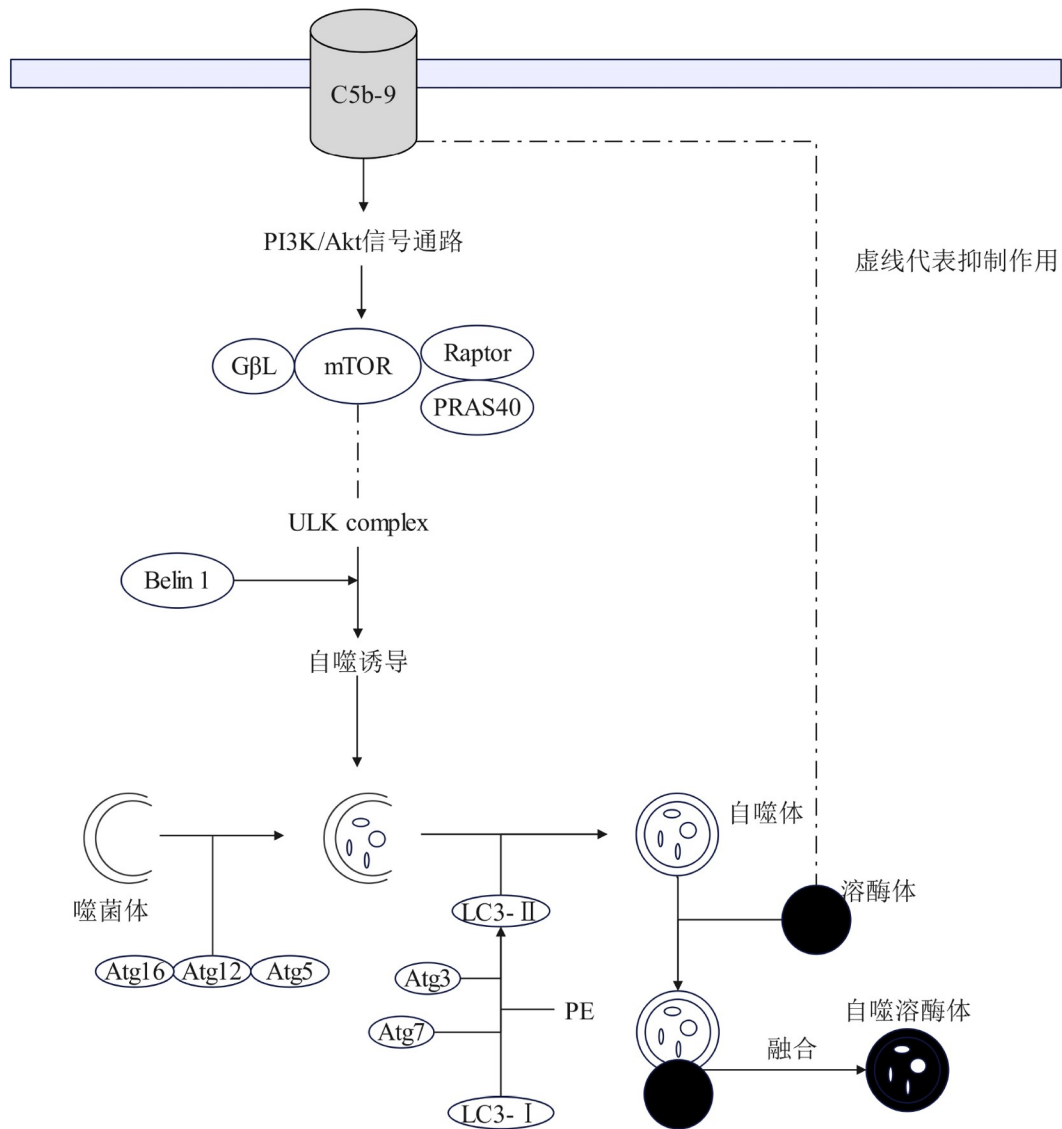


图2 细胞自噬途径

IMN模型大鼠的肾脏损害。故有效抑制炎症通路及炎症介质, 缓解炎症损害是治疗IMN的又一重要途径。

1.5 肌动蛋白细胞骨架

作为GFB的主要组成部分, 足细胞通过肌动蛋白细胞骨架形成足突, 足突病变可分为3个结构域: 顶膜结构域、狭缝隔膜和与肾小球基底膜接触的基底膜结构域。这些结构域都与足突肌动蛋白细胞骨架物理相连^[39]。足突中的肌动蛋白动力学上由两个不同的大分子蛋白中心控制: 狭缝隔膜和局灶性黏连。狭缝隔膜是相邻足部进程之间的过滤狭缝, 由信号受体Nephrin、nephrin和podocin

组成, 这些信号受体连接到信号适配器, 然后连接到肌动蛋白细胞骨架^[40]。局灶性黏连是细胞内的特殊复合物, 其中整合素将细胞骨架与细胞外基质连接起来, 维持GFB最关键的整合素是层黏连蛋白结合整合素 $\alpha3\beta1$ ^[41]。足细胞受到刺激时, 肌动蛋白调节蛋白和信号蛋白突变, 肌动蛋白细胞骨架失调, 导致足突回缩, GFB受损, 产生蛋白尿, 如图5所示。陈静洁等^[42]研究发现, 三焦祛湿方可以显著降低IMN小鼠蛋白尿水平, 上调血清白蛋白, 增加紧密连接蛋白ZO-1、骨架蛋白synaptopodin表达, 修复受损肾脏组织形态。了解足细胞中的肌动蛋白调节, 可以指导IMN蛋白尿的

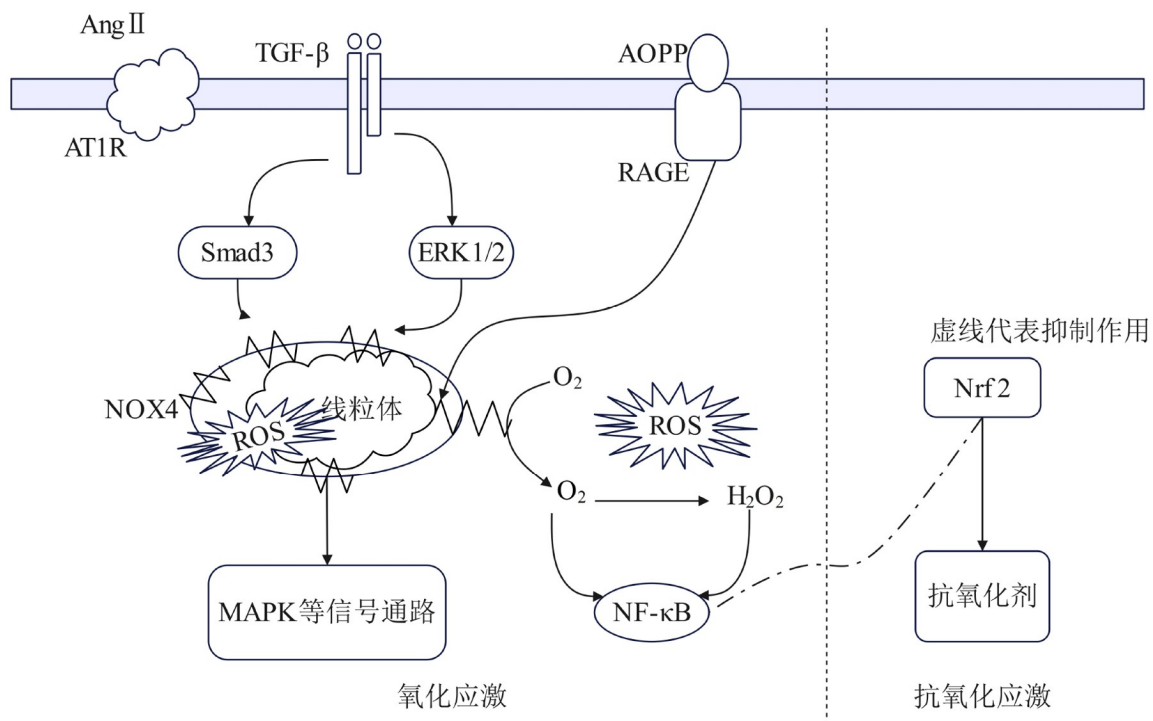


图3 细胞氧化应激

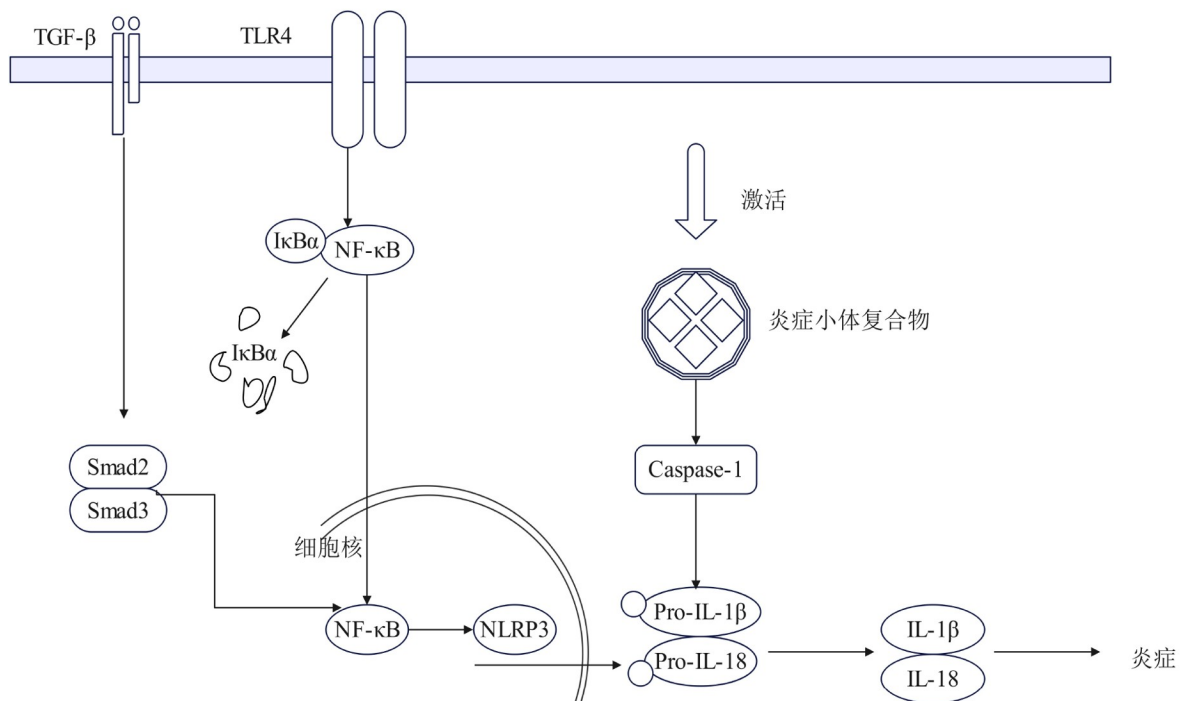


图4 细胞炎症反应

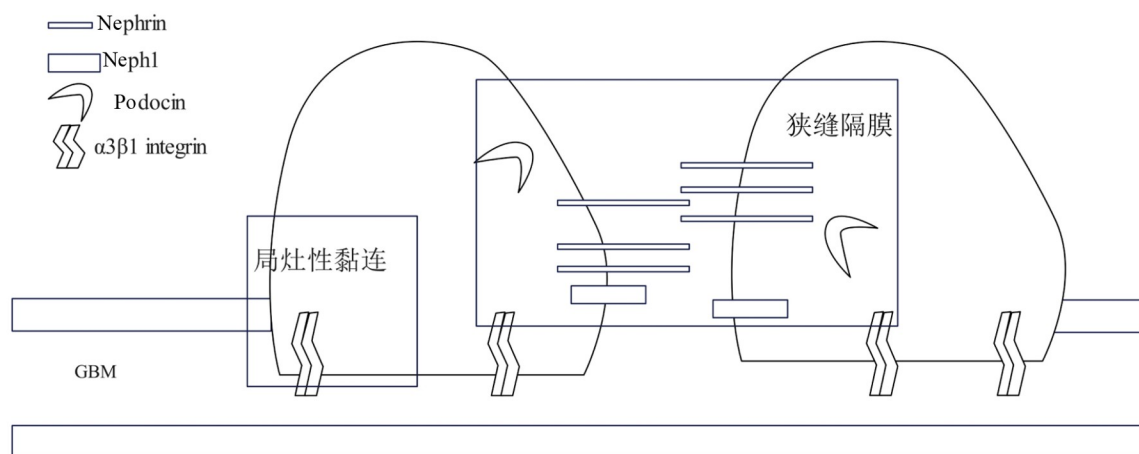


图5 足细胞足突中的大分子枢纽

靶向治疗。

2 中医药对IMN足细胞损伤的干预

2.1 中药

现代医家依据IMN患者水肿、蛋白尿、乏力等主要症状,将其归为“水肿”“尿浊”“虚癆”等范畴。大多中医学者认为,本病病机为本虚标实,以肺、脾、肾亏虚为本虚,标实多离不开瘀血、湿热、水湿因素。中药成分复杂,具有靶标多样性的特点,随着现代医学的研究进展,中医药对IMN的多通路治疗效果得到研究证实,较好地诠释了中药“整体观念”的治疗思想^[43]。中药可以通过干预自噬失调、足细胞标志蛋白、炎症、氧化应激、足细胞凋亡及EMT过程等方式保护足细胞,减少蛋白尿,修复肾小球滤过膜,延缓疾病进展。

2.1.1 传统中药复方

益气活血化湿方由生黄芪、党参、苍白术、山药、猪茯苓、当归、丹参、半枝莲、水蛭、僵蚕、蛇舌草、芙蓉叶、薏苡仁组成^[44]。黄芪利水消肿,山药健脾养阴,二者共奏益气健脾之功,合为君药;配伍炒苍术、炒白术、党参,利水消肿,健脾益气功效;黄芪与当归补气生血,活血化瘀;僵蚕、水蛭破瘀利水;薏苡仁健脾渗湿,白花蛇舌草清热解毒利水;半枝莲、芙蓉叶清热活血利水,全方共奏益气活血化瘀之功。该方也可拆方成益气方、活血方、化湿方。该方及其拆

方有以下几种作用。(1)调控足细胞骨架相关蛋白:增加 α -辅肌动蛋白-4表达,降低CD2相关蛋白(CD2-associated protein, CD2AP)表达,下调蛋白尿水平^[45]。(2)调节辅助性T(helper T, Th)细胞17/调节性T(regulatory T, Treg)细胞的平衡:下调Th17细胞,上调Treg细胞,改善Th17/Treg免疫失衡状态^[46]。(3)提高自噬:上调Beclin-1、LC3-II/LC3-I蛋白的表达;同时可干预PI3K/Akt/mTOR信号通路蛋白的磷酸化水平,改善细胞自噬水平,保护足细胞^[47]。

益肾通络方由黄芪、炙淫羊藿、土茯苓、积雪草、当归、莪术、穿山龙、地龙、全蝎、水蛭组成,方中黄芪益气固表,利水消肿,为君药;炙淫羊藿温补肾阳,土茯苓、积雪草化浊利湿,共为臣药;佐以当归莪术养血活血,加强化瘀补虚之效,活血而不伤正;地龙、穿山龙、水蛭、全蝎活血化瘀,祛痰通络,全方共奏益气健脾补肾,活血通络利水之功^[48]。动物实验研究证明,该方有以下作用。(1)抑制细胞凋亡:抑制GRP78/PERK/CHOP信号通路、JNK1/Bcl-2信号通路相关蛋白表达,从而抑制足细胞凋亡^[49,50]。(2)抑制足细胞表型转化:使足细胞裂孔膜蛋白表达上升, α 平滑肌肌动蛋白广泛表达,抑制足细胞转分化过程^[51]。(3)激活自噬:激活AMPK/mTOR/ULK1信号通路,调节足细胞自噬水平^[17]。

加味升降散由僵蚕、蝉蜕、姜黄、大黄、黄芪、淫羊藿、土茯苓组成,方中僵蚕祛风解毒,

清热解郁，为君药；臣以蝉蜕祛风湿，散风热，清解热毒，二者共奏升清解郁，宣毒透达之功；佐以姜黄行气散郁，以助水湿下行；大黄荡涤邪热，上下通行为佐使。升降散加味黄芪、淫羊藿、土茯苓，以加强健脾益肾、化浊解毒之功。全方共奏补脾益肾、清热利湿、行气活血、化瘀通络之效。相关实验研究证明，加味升降散可以发挥以下作用。(1)抑制肾纤维化：抑制TLR4/NF- κ B信号通路相关蛋白表达，降低IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的释放和表达，抑制肾纤维化^[13]。(2)抑制足细胞凋亡：通过抑制Notch信号通路的激活，使Bax、Notch1信号通路分子蛋白表达降低，Bcl-2蛋白表达升高，促进足细胞标志蛋白的表达，减少肾脏组织足细胞凋亡^[52]；氧化应激可介导细胞凋亡，该方可通过下调HIF-1 α /Nox4信号通路，抑制氧化应激状态，减少足细胞凋亡^[53]。(3)上调自噬：抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路，激活肾脏自噬，保护足细胞和肾功能^[12]。

虽然对于IMN有不同见解，理法方药的选择也因临床实践不同而各有差别，但总体而言，普遍认为，本病病位在脾肾，病理因素通常涉及血瘀、湿浊。因此辨证施治时以补肾健脾为基础，临证加减散风通络、清热解毒、利水化湿、活血化瘀等药物，补泻兼施，兼顾他脏。现今，中医药对IMN的机制研究越来越深入，中药治疗注重整体观念，可以通过多种成分作用于多个靶点和多种途径，弥补了西药单一疗法的不足。临床实践证明，与基础治疗或单纯免疫抑制剂治疗相比，IMN患者中西医结合方案可提高总有效率和治愈率^[54]。因此，中药可作为治疗IMN的辅助治疗方法。

2.1.2 非传统处方

黄葵胶囊的主要活性成分有金丝桃苷、槲皮素、异槲皮素、杨梅素等，是治疗IMN的常用联合药物之一。研究发现，金丝桃苷可以通过抑制ROS/MAPK/NF- κ B通路来抑制NLRP3的激活，并降低炎症因子的表达水平，减轻肾脏炎症反应^[55]。槲皮素具有抗足细胞凋亡作用，作用机制为降低促凋亡蛋白Bax、caspase-3的表达并增加抗凋亡蛋白Bcl-2的表达^[56]。杨梅素可以抑制IkB α /

NF- κ B信号通路，从而缓解肾脏炎症，改善肾功能^[57]。复方蛇龙胶囊由白花蛇舌草多糖、鬼箭羽总黄酮、穿山龙总皂苷三种有效成分组成，有利湿消肿、破血消癥之效。有研究表明，复方蛇龙胶囊可以：(1)抑制p38 MAPK通路，减少TNF- α 、IL-6、IL-8等炎症因子的释放，保护足细胞，减少蛋白尿^[58]；(2)激活PI3K/Akt信号通路，抑制Bax/caspase-3通路，降低促凋亡蛋白Bad、caspase-3、Bax表达水平，升高抑凋亡蛋白Bcl-2表达水平，抑制足细胞凋亡，修复GFB，降低蛋白尿^[59]；(3)抑制NLRP3/caspase-1/IL-1 β 通路，从而抑制足细胞焦亡，降低炎症应激反应，保护肾组织^[60]。金水宝胶囊主要由发酵冬虫夏草菌粉发酵而成，含有虫草酸、虫草素、虫草多糖等多种成分，具有抗炎、保肾的作用。一项网状Meta分析结果显示，金水宝胶囊联合西医常规药物可以降低血清TNF- α 、IL-6炎症因子表达，同时降低血肌酐、尿素氮、尿蛋白排泄率，提高临床总有效率^[61]。黄芪在各种肾小球疾病的治疗中得到了频繁而广泛的应用，有60多种活性成分，包括黄芪甲苷(astragaloside, AS)、多糖、氨基酸和各种微量元素。AS具有抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡和免疫调节等多种作用。有研究证明，黄芪甲苷可以通过激活Wnt/PCP通路来修复F-肌动蛋白和突触足蛋白的表达，改善足细胞骨架形态^[62]；AS通过激活PPAR γ -Klotho-FoxO1信号通路抑制氧化应激来减弱足细胞凋亡^[63]；AS通过抑制NLRP3炎症小体介导的炎症来改善足细胞损伤，从而减少蛋白尿^[64]。圆锥绣球水提取物属于中药5类新药，处于临床前开发阶段，发挥药效的主要成分是茵芋苷。有研究表明，圆锥绣球水提取物通过拮抗MAPK/NF- κ B通路、PI3K/Akt通路、TGF- β 1/Smads通路激活，抑制补体激活、炎症以及纤维化，缓解肾脏损伤^[65]。

为了使中医药被更广泛地认同与接受，采用现代科学技术实现中药现代化的研究可以使中医药事业发扬光大。除了对传统中药复方机制的研究，越来越多的研究者开始探索组分配伍中药复方新药和天然药物的潜在机制。组分配伍的中成药可以优化复方配伍，而且其成分清楚、机理基本明确。使用现代分离提取技术从临床常用配方

的君药或单体所获得的各类组分和天然药物保护足细胞的机制靶点研究时间长,并且深入,不仅可以作为新药进行开发,而且有助于解释复方药物多靶点作用于IMN的复杂机制。因此,我们迫切需要进行中药在IMN细胞损伤机制方面的实验研究,以期能够取得更多进展。

2.2 针灸

2.2.1 针刺

作为补充和替代医学不可或缺的一部分,针灸疗法在中国的历史已经有数千年,并逐渐被全世界接受,而且针灸的安全性在临床实践中也得到了广泛证实^[66]。在过去几十年里,对针灸功效的科学研究迅速增长,证明针灸可以发挥调节自噬、抗炎、抗凋亡、抗氧化应激等作用^[67]。黄海^[68]研究证明,电针既可通过促进Nephrin、Podocin的表达,提高狭缝隔膜密度,又可通过Akt/mTOR/ULK1信号通路上调糖尿病肾病的肾脏自噬表达,减少足细胞损伤,延缓肾脏损伤。Zuo等^[69]研究表明,针灸通过TGF- β /Smad途径降低IL-8、TNF- α 和IL-1 β 等炎症细胞因子水平,减轻炎症。赵彩娇等^[70]研究证明,针灸治疗可以降低肾组织过氧化氢、丙二醛的含量以及肾细胞凋亡率,表明针灸可以抑制肾组织的氧化应激与凋亡。

2.2.2 灸法

《黄帝内经》记载:“药之不及,针之不到,必须灸之”。艾灸疗法是中华民族早期就开始使用的治疗方法,也是中医的重要组成部分,主要材料是艾绒,有易于操作、安全无害、成本不高等优点,并且疗效明显,得到了全世界的广泛认可^[71]。艾灸通过燃烧艾条产生的热量,温热刺激穴位,进而影响组织细胞的生化代谢以及神经系统功能^[72]。有研究表明,艾灸有减轻机体炎症反应、减少氧化应激、延缓肾纤维化等作用^[73-75]。储浩然等^[76]研究表明,艾灸“天枢穴”“上巨虚穴”可以抑制TLR4/MyD88/NF- κ B通路,下调炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,减少炎症反应。陈瑜等^[77]研究发现,与治疗前比较,艾灸组的患者丙二醛含量降低,超氧化物歧化酶活力升高,表明艾灸疗法可以有效改善氧化应激水平。

作为我国的传统疗法,针灸有多项显著的优

势。它既可以独立用于疾病治疗,也可以与药物联合应用,以加强治疗效果^[78]。与单靶点治疗相比,针灸可以通过多个途径改善疾病症状。此外,针灸应用范围广,治疗方案灵活多样,禁忌症少,因此同样适合于老人和儿童^[79]。针灸作为治疗IMN的一种有益的补充治疗手段,值得更多研究者深入探讨并研究其机制。

3 结语与展望

目前,现代研究对于中医药减轻IMN损伤足细胞的机制已经取得了很大的进展,其中包括抑制凋亡、改善自噬、减少氧化应激、抑制炎症、调控足细胞肌动蛋白细胞骨架等。临床实践中,中药经常单独使用或者与西药联合使用,中药不仅不良反应小,还能在一定程度上增强患者体质,减轻西药带来的不良反应。除药物治疗外,以针灸为基础的各种替代疗法由于安全性高且有明显的疗效,也逐步被大众接受,中医在治疗IMN中的优势已经崭露头角。目前在IMN的中医治疗与研究方面,笔者有以下几点建议:(1)IMN患者需要长期用药,因此需要考虑中药在体内积累的毒性对患者的影响,如肝毒性和肾毒性;(2)针灸等非药物治疗应该得到更多的关注和研究,适当的药物治疗结合针灸和各种传统运动可以提高疗效,避免积累中毒;(3)运用组学整合研究等技术,从多角度、多方面探索IMN作用机制,提供更多中药在临床上广泛应用的科学依据;(4)采用现代科学方法分析中医治疗IMN的关键环节,建立统一的证候鉴别标准和疗效评价体系;(5)中医治疗IMN的研究要进一步深入,使有关文献广泛地发表在影响力高且高质量的临床实验期刊上,让更多的人接受并理解中医。

参考文献

- [1] Alsharhan L, Beck Jr. LH. Membranous nephropathy: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(3): 440-453
- [2] Gu Y, Xu H, Tang D. Mechanisms of primary membranous nephropathy. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 513
- [3] Ronco P, Beck L, Debiec H, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 69
- [4] Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of

- glomerular diseases. *Kidney Int*, 2021, 100(4): 753-779
- [5] Xu W, Zhang Z, Li D, et al. Immunosuppressive therapy for progressive idiopathic membranous nephropathy: a cost-effectiveness analysis in China. *BMC Health Serv Res*, 2023, 23(1): 361
- [6] Wu L, Lai J, Ling Y, et al. A review of the current practice of diagnosis and treatment of idiopathic membranous nephropathy in china. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e930097
- [7] Zhong H, Li HY, Zhou T, et al. Clinical efficacy and safety of rituximab with membranous nephropathy: a meta-analysis. *Arch Med Sci*, 2020, 19(2): 411-419
- [8] 谭燕琳, 张惠芸, 俞东容. 俞东容诊治特发性膜性肾病临床经验. *浙江中西医结合杂志*, 2023, 33(10): 885-887
- [9] 任月乔, 吴珺, 冯奕钧, 等. 杜志坚基于“阴阳-升降-气血”一体观论治膜性肾病. *中医药导报*, 2023, 29(5): 171-174
- [10] 郭建军. 健脾祛湿法辅助他克莫司治疗脾虚湿热型特发性膜性肾病的前瞻性研究. *中国医学创新*, 2022, 19(33): 74-78
- [11] 何依玲, 胡珏. 白藜芦醇对膜性肾病大鼠的肾保护作用. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(6): 707-709
- [12] 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. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(20): 25-31
- [13] 高飞, 王泽泽, 杨冰, 等. 基于TLR4/NF- κ B信号通路探讨加味升降散对膜性肾病大鼠肾组织纤维化的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(6): 46-54
- [14] 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. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(4): 100-108
- [15] 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. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(8): 57-65
- [16] 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. *中药药理与临床*, 2021, 37(4): 148-153
- [17] 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. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(12): 57-66
- [18] 王婷, 冯喆, 吴瑾, 等. 芪地固肾方对膜性肾病大鼠肾组织足细胞裂孔隔膜蛋白Nephrin和Podocin表达的影响. *现代生物医学进展*, 2022, 22(21): 4043-4048
- [19] 关冰, 田雪, 李伟男, 等. 健脾益肾活血方对膜性肾病大鼠肾组织Nephrin和Podocin表达的影响. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(6): 731-736
- [20] 王涛, 高玉伟, 王兴华, 等. 车前子提取物对膜性肾病大鼠肾脏的保护作用及其机制. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(5): 1194-1200
- [21] Farzamikia N, Baradaran B, Mostafavi S, et al. Podocyte-derived microparticles in IgA nephropathy. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111891
- [22] Gao S, Cui Z, Zhao M. Complement C3a and C3a receptor activation mediates podocyte injuries in the mechanism of primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(9): 1742-1756
- [23] Teisseyre M, Cremoni M, Boyer-Suavet S, et al. Advances in the management of primary membranous nephropathy and rituximab-refractory membranous nephropathy. *Front Immunol*, 2022, 13: 859419
- [24] Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121
- [25] Wang H, Lv D, Jiang S, et al. Complement induces podocyte pyroptosis in membranous nephropathy by mediating mitochondrial dysfunction. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 281
- [26] Chiou TTY, Chau YY, Chen JB, et al. Rapamycin attenuates PLA2R activation-mediated podocyte apoptosis via the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112349
- [27] Liu WJ, Li Z, Chen X, et al. Blockage of the lysosome-dependent autophagic pathway contributes to complement membrane attack complex-induced podocyte injury in idiopathic membranous nephropathy. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8643
- [28] Tu QD, Jin J, Hu X, et al. Curcumin improves the renal autophagy in rat experimental membranous nephropathy via regulating the PI3K/AKT/mTOR and Nrf2/HO-1 signaling pathways. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7069052
- [29] Daenen K, Andries A, Mekahli D, et al. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(6): 975-991
- [30] Yuan Q, Tang B, Zhang C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 182
- [31] Guerrero-Hue M, Rayego-Mateos S, Vázquez-Carballo C, et al. Protective role of Nrf2 in renal disease. *Antioxidants*, 2020, 10(1): 39
- [32] 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. *中草药*, 2022, 53(4): 1076-1083
- [33] 周翔, 刘志文, 成平, 等. 鞣花酸干预膜性肾病大鼠模型的实验研究. *西部医学*, 2023, 35(2): 162-166, 171
- [34] Li Z, Chi H, Zhu W, et al. Cadmium induces renal inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through ROS/MAPK/NF- κ B pathway *in vitro* and *in vivo*. *Arch Toxicol*, 2021, 95(11): 3497-3513
- [35] Song N, Thaïss F, Guo L. NF- κ B and kidney injury. *Front Immunol*, 2019, 10: 815
- [36] Kim SK, Park KY, Choe JY. Toll-like receptor 9 is

- involved in NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production through monosodium urate-induced mitochondrial DNA. *Inflammation*, 2020, 43(6): 2301-2311
- [37] Wu W, Wang X, Yu X, et al. Smad3 signatures in renal inflammation and fibrosis. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7): 2795-2806
- [38] 冯喆. 基于NF- κ B/NLRP3信号转导通路探究芪地固肾片对特发性膜性肾病的效应机制[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2021
- [39] Ye Q, Lan B, Liu H, et al. A critical role of the podocyte cytoskeleton in the pathogenesis of glomerular proteinuria and autoimmune podocytopathies. *Acta Physiologica*, 2022, 235(4): e13850
- [40] Lepa C, Möller-Kerutt A, Stölting M, et al. LIM and SH3 protein 1 (LASP-1): a novel link between the slit membrane and actin cytoskeleton dynamics in podocytes. *FASEB J*, 2020, 34(4): 5453-5464
- [41] Blaine J, Dylewski J. Regulation of the actin cytoskeleton in podocytes. *Cells*, 2020, 9(7): 1700
- [42] 陈静洁, 方敬, 赵亚云, 等. 三焦祛湿方对膜性肾病小鼠肾组织ZO-1和synaptopodin蛋白表达的影响. *天津中医药*, 2022, 39(5): 649-655
- [43] 张改君, 苗静, 郭丽颖, 等. 多组学联用在中药作用机制研究中的应用. *中草药*, 2021, 52(10): 3112-3120
- [44] 汪之玉, 程婉红, 熊维建. 特发性膜性肾病中医诊治概况. *中国民族民间医药*, 2020, 29(7): 52-55
- [45] 雍军, 凌春燕, 张先闻, 等. 益气活血化湿方对被动型Heymann肾炎模型大鼠足细胞裂孔膜蛋白 α -actinin-4和CD2AP的调节作用. *上海中医药杂志*, 2019, 53(5): 69-75
- [46] 雍军. 益气活血化湿方及其拆方干预大鼠被动型Heymann肾炎模型中Th17/Treg免疫失衡和足细胞损伤研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019: 16-18
- [47] 魏丽凤. 益气活血化湿方及其拆方对PAN诱导的足细胞骨架蛋白损伤及自噬活性降低的保护与调节作用研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020
- [48] 毛竞宇, 高飞, 陈素枝, 等. 基于miR-29a/MDM2通路探讨益肾通络方对膜性肾病大鼠足细胞的影响. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12): 7356-7360
- [49] 张欣欣, 宋瑞婧, 高飞, 等. 基于内质网应激GRP78/PERK/CHOP信号通路探讨益肾通络方对膜性肾病大鼠足细胞凋亡的影响. *中药药理与临床*, 2021, 37(5): 102-109
- [50] 于相泽, 檀金川, 高飞, 等. 基于JNK1/Bcl-2通路探讨益肾通络方对膜性肾病大鼠足细胞的影响. *四川中医*, 2021, 39(11): 40-43
- [51] 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. *中华中医药学刊*, 2020, 38(4): 233-236, 284-286
- [52] 高飞, 王泽泽, 杨冰, 等. 加味升降散对膜性肾病大鼠Notch信号通路及足细胞凋亡的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(4): 30-36
- [53] 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. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(19): 66-72
- [54] Lu Z, Liu W, Gao H, et al. Traditional Chinese medicine as an adjunct therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0251131
- [55] 黎姿茵. NLRP3炎症小体在镉致肾损伤中的作用及金丝桃苷的干预作用研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2023
- [56] Liu Y, Li Y, Xu L, et al. Quercetin attenuates podocyte apoptosis of diabetic nephropathy through targeting EGFR signaling. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 792777
- [57] Yang ZJ, Wang HR, Wang YI, et al. Myricetin attenuated diabetes-associated kidney injuries and dysfunction via regulating nuclear factor (erythroid derived 2)-like 2 and nuclear Factor- κ B signaling. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 647
- [58] 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. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(9): 88-96
- [59] 贾世艳, 仲启明, 司瑞花, 等. 复方蛇龙胶囊对膜性肾病大鼠PI3K/Akt信号通路及足细胞凋亡的影响. *环球中医药*, 2022, 15(10): 1788-1795
- [60] 刘华亭, 郑博文, 陈晨, 等. 基于NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路探讨复方蛇龙胶囊对膜性肾病大鼠的作用. *陕西中医*, 2023, 44(6): 709-716
- [61] 石若玉, 张琳琪, 张柯欣, 等. 中成药治疗糖尿病肾病炎症反应疗效的网状Meta分析. *中国中药杂志*, 2023, 48(13): 3633-3649
- [62] Zeng Y, Zhang B, Liu X, et al. Astragaloside IV alleviates puromycin aminonucleoside-induced podocyte cytoskeleton injury through the Wnt/PCP pathway. *Am J Transl Res*, 2020, 12(7): 3512-3521
- [63] Xing L, Fang J, Zhu B, et al. Astragaloside IV protects against podocyte apoptosis by inhibiting oxidative stress via activating PPAR γ -Klotho-FoxO1 axis in diabetic nephropathy. *Life Sci*, 2021, 269: 119068
- [64] Feng H, Zhu X, Tang Y, et al. Astragaloside IV ameliorates diabetic nephropathy in *db/db* mice by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated inflammation. *Int J Mol Med*, 2021, 48(2): 164
- [65] 王伟达. 一、圆锥绣球提取物总香互素苷治疗免疫性肾病的药效和分子机制研究 二、免疫性肾病中与补体激活相关LncRNA的发现[D]. 北京: 北京协和医院, 2021
- [66] Jin H, Feng Y, Xiang Y, et al. Efficacy and safety of acupuncture-moxibustion therapy on chemotherapy-induced leukopenia: a systematic review and meta-analysis.

- Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 5691468
- [67] Huang TI, Hsieh CL. Effects of acupuncture on oxidative stress amelioration via Nrf2/ARE-related pathways in alzheimer and parkinson diseases. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6624976
- [68] 黄海. 针灸治疗糖尿病肾病的处方规律研究及电针的干预机制探讨[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022
- [69] Zuo Z, Huang P, Jiang Y, et al. Acupuncture attenuates renal interstitial fibrosis via the TGF- β /Smad pathway. *Mol Med Report*, 2019, 20(3): 2267
- [70] 赵彩娇, 毛佳楠, 王莉灵, 等. 朱璉缓慢捻进针法对衰老大鼠肾组织过氧化反应及细胞凋亡的影响. 中国针灸, 2021, 41(5): 531-535
- [71] 姜梦笔, 赵梦雅, 黄法, 等. 《本草纲目》中艾叶的考证. 贵州中医药大学学报, 2022, 44(6): 86-91
- [72] 陈侃俊, 王丽莉. 艾灸治疗慢性肾脏病的应用及机制研究. 针灸临床杂志, 2022, 38(1): 99-103
- [73] 魏星宇, 张晨, 于冬冬, 等. 针灸对顺铂模型小鼠肾脏组织中I κ B α 和NF- κ B含量的影响. 时珍国医国药, 2023, 34(3): 756-759
- [74] 于冬冬, 王永欣, 庄语, 等. 基于Nrf2-HO-1信号通路的针灸改善顺铂肾损伤小鼠的作用机制研究. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2794-2797
- [75] 叶成. 艾灸肾俞穴对快速老化P8小鼠肾脏纤维化与Shh信号通路的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023
- [76] 储浩然, 王宇, 仝理, 等. 艾灸对腹泻型肠易激综合征大鼠结肠TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的影响. 针刺研究, 2020, 45(8): 633-639
- [77] 陈瑜, 王锐卿, 刘敬萱, 等. 艾灸对膝关节炎患者炎症因子及氧化应激因子的影响: 随机对照研究. 中国针灸, 2020, 40(9): 913-917
- [78] Wang YN, Feng HY, Nie X, et al. Recent advances in clinical diagnosis and pharmacotherapy options of membranous nephropathy. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 907108
- [79] 郑榕, 陈琴, 黄铭涵. 从“寒湿疫毒”辨治新型冠状病毒感染肺炎. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(8): 18-20