

# 中药调控炎症反应干预IgA肾病的研究进展\*

刘永芳<sup>1\*\*</sup>, 周莉<sup>2</sup>, 刘晖扬<sup>1</sup>, 黄睿<sup>2</sup>, 尹甜甜<sup>2</sup>, 丰志滢<sup>2</sup>

(1. 江西中医药大学附属九江市中医院 九江 332000; 2. 江西中医药大学研究生院 南昌 330004)

**摘要:** IgA肾病是我国最常见的原发性肾小球肾炎,临床主要表现为蛋白尿、血尿、高血压、水肿等,病理特征是以IgA为主的免疫复合物沉积于肾小球系膜区。目前被广泛接受的关于其发病机制的框架是“多重打击假说”。含半乳糖缺乏的IgA1(Gd-IgA1)的免疫复合物沉积在系膜区激活系膜细胞产生炎性介质导致的炎症反应在IgA肾病的发病及进展中起着关键作用,并进而导致肾小球内皮细胞、足细胞及肾小管上皮细胞损伤。多种炎症细胞因子及多条炎症细胞信号通路与IgA肾病的肾损伤及病情进展密切相关。糖皮质激素及细胞毒性药物能干预IgA肾病炎症反应,但不良反应较多,临床应用常常受限。与现代医学的单靶点治疗相比,中药能通过抗炎、抗氧化、抗纤维化和调节自噬等发挥多靶点作用而取得较好的疗效,可以成为IgA肾病的第一选择或替代选择。近年来,不少研究证实具有抗炎作用的中药治疗IgA肾病能调控相关炎症因子及细胞信号通路的传导,以减少蛋白尿、保护肾功能及减轻肾组织病理损伤。该文系统总结了炎症反应在IgA肾病中的作用及与炎症密切相关的细胞信号通路,尤其是具有抗炎作用的中药改善IgA肾病炎症反应的临床与实验研究进展,以期能为中药干预IgA肾病炎症反应的进一步研究与应用提供参考。

**关键词:** IgA肾病 炎症反应 信号通路 中药

doi: 10.11842/wst.20231226001 中图分类号: R692.3<sup>1</sup> 文献标识码: A

IgA肾病是我国最常见的原发性肾小球疾病及导致终末期肾脏病的主要原因之一。该病多发于中青年,临床上可表现为无症状性血尿和蛋白尿伴或不伴进行性肾脏病、肉眼血尿、快速进展性肾小球肾炎、肾病综合征、急性肾损伤等<sup>[1]</sup>。病理上主要是系膜中显性或共显性IgA染色阳性、系膜细胞增生和系膜基质扩张等。含IgA免疫复合物在系膜区沉积以及随后T细胞激活引起的炎症反应被认为是该病的关键环节。研究表明,含有IgA的免疫复合物沉积可以启动IgA肾病NOD样受体热蛋白结构域3(NLRP3)炎症小体的激活<sup>[2-3]</sup>。在IgA肾病患者血清中NLRP3炎症小体激活的标记物白介素18(IL-18)和白介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )均升高<sup>[3]</sup>。因此,炎症反应在IgA肾病的发病及进展中扮演重要作用。目前临床上干预IgA肾病炎症反应常使用

糖皮质激素及细胞毒性药物,长期使用不良反应多。基于多靶点、多途径、多环节等作用特点的中医药干预IgA肾病炎症临床效果明显,已用于该病的治疗。本文就炎症反应在IgA肾病中的作用,以及中药干预IgA肾病炎症反应方面的临床与实验研究进展等进行综述。

## 1 IgA肾病与炎症反应

IgA肾病是自身免疫性疾病,其发病机制目前广为接受的主要是“多重打击假说”,即疾病起源于半乳糖缺陷IgA1分子(GD-IgA1)生成、针对GD-IgA1自身抗体产生、抗原抗体免疫复合物形成和免疫复合物在系膜区沉积产生炎症反应等过程,即“multi-hit”模型致病机制<sup>[4]</sup>。含有GD-IgA1的免疫复合物在系膜区沉

收稿日期:2023-12-26

修回日期:2024-05-01

\* 国家自然科学基金委员会地区科学基金项目(82060839):Gprc5b通过NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1通路诱导细胞焦亡对IgA肾病足细胞损伤的作用及通络保肾方的干预机制,负责人:刘永芳。

\*\* 通讯作者:刘永芳,副主任中医师,硕士研究生导师,主要研究方向:中医药防治肾脏病研究。

积,激活补体及系膜细胞,随后出现的系膜细胞增殖、系膜基质扩张和炎症反应在IgA肾病的发病中起着重要作用;区域内免疫复合物沉积和系膜-内皮串扰出现内皮通透性增加,炎症细胞募集,导致肾小球内皮细胞损伤;系膜-足细胞串扰,系膜细胞分泌的肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )、血管紧张素II、微小核酸等是足细胞凋亡及裂孔隔膜紊乱的主要参与者,将导致足细胞损伤及蛋白尿<sup>[5]</sup>。肾小球内皮细胞、足细胞损伤,滤过的白蛋白、补体成分、细胞因子、生长因子、Gd-IgA1等刺激近端肾小管上皮细胞产生不同种类的炎症因子,在小管间质处形成微炎症环境<sup>[6]</sup>;过滤的白蛋白刺激肾小管上皮细胞分泌含有高水平单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)mRNA的外泌体,向肾间质中巨噬细胞迁移以增强巨噬细胞流,导致小管间质炎症<sup>[7]</sup>。总之,炎症反应贯穿于IgA肾病整个疾病过程,肾小球内系膜细胞、内皮细胞、足细胞和肾小管上皮细胞的炎症反应在IgA肾病的发生发展中扮演着重要作用。

## 2 IgA肾病炎症反应与细胞信号通路

多条细胞信号通路与IgA肾病炎症反应密切相关,核转录因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号传导、NLRP3炎症小体信号传导、酪氨酸激酶/转录因子(JAK/STAT)信号传导、Toll样受体(TLRs)信号传导等是介导细胞(包括免疫细胞和受损肾固有细胞)炎症反应的主要信号传导途径<sup>[8]</sup>。既往研究表明,NF- $\kappa$ B在炎症反应的发病机制中起着关键作用,NF- $\kappa$ B的表达与IgA肾病患者的不良预后相关。NF- $\kappa$ B信号通路激活后,会触发一系列炎症反应,诱导下游生物因子包括黏附分子、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、NLRP3、IL-1 $\beta$ 和IL-18表达,参与肾小球系膜细胞的炎症和增殖,这是IgA肾病进展的关键步骤<sup>[9-10]</sup>。NLRP3炎症小体是炎症反应的重要参与者,越来越多的研究显示NLRP3炎症小体参与了包括IgA肾病在内的多种肾脏疾病。沉积的免疫复合物可以启动IgA肾病巨噬细胞和足细胞中NLRP3炎症小体信号转导的激活<sup>[2-3]</sup>。JAK/STAT信号通路是炎症发生和发展重要的细胞内信号转导途径,可以启动各种细胞因子基因转录,与IgA肾病的发展密切相关<sup>[11-12]</sup>,来自IgA肾病患者的外周血单核细胞在细胞因子刺激后上调了STAT的产生<sup>[13]</sup>。TLRs主要由免疫细胞如巨噬细胞、T细胞、B细胞、NK细胞和树突状细胞表达,肾脏

固有细胞如肾小管上皮细胞、足细胞、系膜细胞和内皮细胞在遭受打击时也表达TLRs,TLR信号诱导NF- $\kappa$ B激活和调节NLRP3的生产。

## 3 中药改善IgA肾病炎症反应研究进展

IgA肾病是免疫病理诊断名词,中医古典医籍无此病名。根据患者起病形式、临床表现以及所处阶段,可归属于“肾风”“尿血”“水肿”“眩晕”“虚劳”等。该病的根本原因是先天禀赋不足、正气亏虚,伏邪扰肾而发病,病位在肾络,为本虚标实之证。中医药治疗IgA肾病具有较好的疗效,中药能通过抗炎、抗氧化、抗纤维化和调节自噬等发挥多靶点作用,可以成为IgA肾病的第一选择或替代选择<sup>[14]</sup>。下面就近年来中药干预IgA肾病炎症反应的临床与实验研究进展进行介绍。

### 3.1 中药单体对IgA肾病模型炎症反应的作用

#### 3.1.1 黄芪甲苷

黄芪具有健脾补中、升阳举陷、益卫固表、利尿、托毒生肌的功效。黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分之一,具有抗炎及免疫调节作用、抗氧化、抗细胞凋亡、调节代谢、抗纤维化等作用<sup>[15]</sup>。在治疗IgA肾病方面,黄芪甲苷可以通过miR-98-5p抑制Gd-IgA1的分泌<sup>[16]</sup>。基于网络药理学和体外细胞实验研究显示黄芪多种活性成分可能通过作用于炎症反应、细胞凋亡等相关的靶点及通路,起到治疗IgA肾病的作用;体外细胞实验证实,黄芪甲苷可通过调控磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路抑制重组人血小板衍生生长因子BB诱导的人肾小球系膜细胞增生<sup>[17]</sup>。研究显示黄芪甲苷可以抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路,减轻炎症因子如TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的释放<sup>[18]</sup>。黄芪甲苷能减轻IgA肾病大鼠肾小球IgA沉积,减轻脾脏骨髓内淋巴细胞增生,减少脾CD4<sup>+</sup>T细胞数而增加CD8<sup>+</sup>T细胞数,升高脾内IL-10表达,降低磷酸化雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)和磷酸化p70核糖体蛋白S6激酶(p-p70S6k)表达<sup>[19]</sup>。

#### 3.1.2 雷公藤甲素

雷公藤是治疗肾脏病的常用中药,其有效活性成分具有独特的免疫抑制及抗炎作用,能通过多靶点、多途径发挥其药理作用。雷公藤制剂应用于IgA肾病的治疗获得了公认的较好疗效。目前已有较多研究证明其机制涉及IgA肾病发病机制的各个环节,包括

减少致病性IgA的产生、调节免疫功能、减轻肾组织炎症、抗纤维化及保护足细胞等方面<sup>[20]</sup>。雷公藤甲素是雷公藤的主要活性成分之一,具有抑制炎症反应、免疫调节等作用<sup>[21]</sup>。研究表明雷公藤甲素能降低IgA肾病大鼠血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)及24 h尿蛋白定量(24 h-Upro)水平,降低血清TNF- $\alpha$ 、白介素17A(IL-17A)、干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )和白介素4(IL-4)水平,减轻肾组织IgA的沉积,抑制IL-1 $\beta$ 、半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)、IL-18及NLRP3的表达<sup>[22]</sup>。雷公藤甲素的抗炎作用与抑制NLRP3/TLR4通路有关,可降低IgA肾病大鼠血清中的促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18水平,减少大鼠肾小球免疫复合物的沉积和系膜细胞增殖,在一定程度上改善蛋白尿<sup>[23]</sup>。

### 3.1.3 黄芩苷

黄芩具有清热燥湿、泻火解毒、止血安胎的功效。在黄芩的化学成分中,黄酮类含量最高,黄芩苷是黄芩中含量最高的黄酮,其具有广泛的抗炎活性,可通过TLRs、脂多糖(LPS)等影响效应分子的表达和分泌,并影响TNF- $\alpha$ 和白介素等炎症因子的水平,干扰相关信号通路,从而达到改善炎症反应的作用<sup>[24]</sup>。研究显示汉黄芩苷能减轻IgA肾病大鼠肾小球系膜细胞增生及系膜基质增多,升高肾脏组织中核外NF- $\kappa$ B蛋白水平,降低血Scr、BUN、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 及24 h-Upro水平、24 h尿红细胞数(24 h-URBC),降低肾脏组织中核内NF- $\kappa$ B、核内NF- $\kappa$ B/总NF- $\kappa$ B、NLRP3、凋亡相关微粒蛋白(ASC)、Caspase-1、Caspase-1前体蛋白水平,并呈剂量依赖效应<sup>[25]</sup>。黄芩苷能减少系膜增生性肾炎大鼠尿蛋白,降低血清BUN、Scr、尿酸(UA)、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量,减少肾小球内系膜细胞数、系膜基质阳性面积比值,降低肾组织细胞凋亡指数<sup>[26]</sup>。黄芩苷能降低系膜增生性肾炎大鼠血BUN、Scr,减少24 h-Upro,降低肾/体比值、肾小球细胞凋亡率,减少肾组织NLRP3、Caspase-1 mRNA和蛋白表达水平<sup>[27]</sup>。

### 3.1.4 薯蓣皂苷

薯蓣皂苷是穿山龙的主要活性成分<sup>[28]</sup>,穿山龙具有祛风除湿、舒筋通络、活血止痛、止咳平喘功效<sup>[29]</sup>,具有缓解慢性肾脏病炎症反应、改善氧化应激反应、抑制肾脏纤维化、调节代谢等药理作用<sup>[30]</sup>。有学者认为穿山龙可贯穿IgA肾病治疗始终,发挥其类甾体激素样作用、抑制免疫、降低尿蛋白、缓解临床症状、减轻肾脏病理改变,但却无激素的不良反应,临床使用安

全<sup>[31]</sup>。体外细胞实验研究显示薯蓣皂苷可以抑制GD-IgA1的产生,其抑制GD-IgA1的机制可能与上调B细胞中N-乙酰半乳糖胺糖蛋白3、 $\beta$ -半乳糖转移酶1抗体(C1GALT1)、糖基化转移酶分子伴侣(Cosmc)的mRNA和蛋白表达有关,提示薯蓣皂苷可能通过减少GD-IgA1的产生,对IgA肾病发病的初始环节进行干预<sup>[32]</sup>。穿山龙薯蓣皂苷能减少IgA肾病大鼠蛋白尿,减轻细胞外基质沉积、减轻肾纤维化程度,可通过干预外泌体中TGF- $\beta_1$ 抑制系膜细胞增殖减轻细胞外基质沉积<sup>[33]</sup>。薯蓣皂苷可抑制TNF- $\alpha$ 的表达从而减轻肾纤维化大鼠模型炎症反应、延缓肾脏纤维化<sup>[34]</sup>。

### 3.1.5 栀子苷

栀子的主要活性成分为栀子苷,具有抗炎、镇痛、保肝等药理作用,对机体多部位炎症反应具有明显的抑制作用<sup>[35]</sup>。在治疗IgA肾病方面,基于网络药理学研究显示栀子能通过多靶点、多通路治疗IgA肾病,主要通过炎症因子、血管内皮生长因子、蛋白激酶、细胞凋亡相关因子等作用于多条信号通路,其中AGEs-RAGE信号通路是发挥治疗作用的重要通路,直接或间接参与调节炎症、细胞凋亡等作用机制来治疗IgA肾病<sup>[36]</sup>。研究显示栀子苷呈剂量依赖性降低IgA肾病小鼠24 h-Upro,降低血BUN和Scr,减少肾组织中IgA沉积,缓解肾小球系膜扩张和炎性细胞浸润,减轻肾组织炎症反应和氧化应激,减少NLRP3蛋白表达,敲除NLRP3与给栀子苷100 mg对IgA肾病小鼠具有类似作用,而栀子苷对敲除NLRP3的NLRP3 KO小鼠并无作用<sup>[37]</sup>。针对其他肾脏疾病模型研究亦显示栀子苷具有抗炎作用,如能降低肾间质纤维化模型大鼠血清中IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平<sup>[38]</sup>,抑制MRL/lpr小鼠NLRP3炎症小体和IL-1 $\beta$ 活化<sup>[39]</sup>。

### 3.1.6 白藜芦醇

白藜芦醇是虎杖化学成分二苯乙烯类的主要物质,目前发现白藜芦醇在糖尿病肾病、肾结石、急性肾损伤等肾脏疾病中能通过抑制氧化应激反应、细胞凋亡,调节Shh、Nrf2/ARE、NF- $\kappa$ B、mTOR、PI3K/Akt信号通路,减轻细胞焦亡,对肾脏起到保护作用<sup>[40]</sup>。在干预IgA肾病方面,研究显示白藜芦醇能减轻IgA肾病大鼠肾小管结构破坏及炎性细胞浸润,降低血Scr、BUN及尿蛋白,降低肾组织丙二醛(MDA)、IL-6、TNF- $\alpha$ 及细胞凋亡率,升高肾组织超氧化物歧化酶(SOD)及沉默信息调节因子1(SIRT1)、过氧化物酶体增殖物激活受

体 $\gamma$ 辅激活因子1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )蛋白表达水平,提示可能通过激活SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 通路抑制氧化应激、炎症反应及细胞凋亡来发挥对IgA肾病肾损伤的保护作用<sup>[41]</sup>。通过观察白藜芦醇对IgA肾病大鼠的作用显示,白藜芦醇能降低大鼠血清IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、Scr、BUN及24 h-Upro,减少肾组织IgA沉积,降低肾组织Notch1和Jagged 1蛋白表达,提示白藜芦醇可保护肾功能,减轻炎症反应和IgA沉积,并抑制Notch信号通路的转导<sup>[42]</sup>。白藜芦醇能够显著减少IgA肾病大鼠肾脏IgA免疫复合物在系膜区沉积,并通过抑制系膜区细胞增殖下调血小板源性生长因子B(PDGF-B)及TGF- $\beta_1$ 的表达来减轻肾小球硬化、延缓IgA肾病进展的作用<sup>[43]</sup>。

### 3.1.7 白花丹素

白花丹具有祛风除湿、行气活血、散瘀消肿功效。白花丹素是从白花丹根部提取的一种天然萜醌,具有抗炎、抗纤维化、抗氧化、抗糖尿病、抗肿瘤、调节血脂等药理作用<sup>[44]</sup>。在干预IgA肾病方面,有研究显示白花丹素能降低IgA肾病大鼠尿蛋白、血Scr和BUN含量,降低肾组织活性氧(ROS)、MDA水平,增加肾组织SOD含量,减轻肾组织病理损伤,降低血MDA、IL-1 $\beta$ 、IL-18和TNF- $\alpha$ 含量,下调肾组织NLRP3、ASC、Caspase-1、PI3K、Akt和NF- $\kappa$ B蛋白表达<sup>[45]</sup>。白花丹素可显著降低IgA肾病大鼠尿蛋白、Scr、BUN含量,降低肾组织细胞凋亡及氧化应激水平,降低IL-18和IL-1 $\beta$ 及其前体蛋白表达,降低NLRP3/ASC/Caspase-1的蛋白表达<sup>[46]</sup>。IgA肾病系膜细胞增殖后将产生TGF- $\beta_1$ 、结缔组织生长因子(Connective tissue growth factor, CTGF)、纤维连接蛋白(FN),白花丹素能抑制体外培养的人肾小球系膜细胞株增殖,降低TGF- $\beta_1$ 、CTGF及FN的分泌<sup>[47]</sup>。白花丹提取物能抑制高糖诱导体外培养的大鼠肾小球系膜细胞产生TNF- $\alpha$ 、IL-6及TGF- $\beta_1$ <sup>[48]</sup>,抑制miR-155/SOSC1/NLRP3炎症途径的激活<sup>[49]</sup>。

### 3.1.8 冬凌草甲素

冬凌草具有活血止痛、解热降燥、清热解毒功效,其主要活性成分冬凌草甲素具有降压、抗氧化、抗凋亡、增强机体免疫等多种药理作用,能抑制NF- $\kappa$ B、MAPK、NLRP3等信号通路<sup>[50]</sup>。对LPS诱导的巨噬细胞炎症反应中,冬凌草甲素能减少NLRP3、TNF- $\alpha$ 、IL-6、Caspase-1、IL-1 $\beta$  mRNA基因和蛋白表达<sup>[51]</sup>。冬

凌草常用于治疗炎症性疾病,IgA肾病为自身免疫性疾病,研究显示冬凌草甲素能降低IgA肾病大鼠24 h-Upro、Scr、BUN,降低肾组织TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、MDA、Notch1及Hes1表达,升高肾组织SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,提示冬凌草甲素可减轻IgA肾病肾组织损伤,减轻大鼠炎症反应和氧化应激水平,可能与阻滞Notch 1信号通路有关<sup>[52]</sup>。冬凌草甲素能通过下调TLR4、MyD88、p-P65水平,调节人肾小球系膜细胞增殖、炎症反应、纤维化和氧化应激水平<sup>[53]</sup>,抑制NF- $\kappa$ B p65的活化而缓解肾组织损伤和免疫紊乱<sup>[54]</sup>。

### 3.1.9 其他中药单体

除上述研究外,亦有其他中药单体干预IgA肾病模型炎症反应的少数报道。淫羊藿苷可改善IgA肾病大鼠纤维化水平并抑制炎症反应<sup>[55]</sup>,可调控NF- $\kappa$ B p65、MCP-1因子的表达及调节免疫<sup>[56]</sup>。橙皮苷能明显降低IgA肾病大鼠24 h-Upro,减少尿红细胞计数,改善肾功能,降低IgA肾病大鼠血清中白介素2(IL-2)和IL-6含量,减轻肾组织病变,上调肾脏组织中Nephrin mRNA和蛋白的表达,下调肾组织TLR4、NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta_1$ 、补体应答基因32(RGC-32)、转录活化因子3(STAT3)和纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)的表达<sup>[57-61]</sup>。见表1。

### 3.2 中药复方对IgA肾病模型炎症反应的作用

在中药复方研究方面,五味消毒饮能减少IgA肾病大鼠尿蛋白,减轻肾组织损伤,降低血TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平,降低肾组织IL-6、IKK $\beta$ 、p-IKK $\beta$ 、I $\kappa$ B $\alpha$ 、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65、p-p65表达<sup>[62]</sup>;五味消毒饮含药血清对LPS诱导的大鼠肾小球系膜细胞的炎性损伤具有明显的干预作用,可减轻系膜细胞增殖,减少系膜细胞IL-1 $\beta$ 、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、FN、LN、p-IKK $\beta$ 、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65的释放<sup>[63]</sup>。黄芪桂枝五物汤能升高IgA肾病小鼠血白蛋白(ALB)水平,减少蛋白尿,降低肾脏组织NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18蛋白表达<sup>[64]</sup>。真武汤治疗IgA肾病大鼠能减少IgA在系膜区的沉积,降低肾组织NF- $\kappa$ B p-p65、NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 表达;对LPS刺激的系膜细胞能减少其NF- $\kappa$ B、p-p65、NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 表达<sup>[65]</sup>。加味黄芪赤风汤可以下调IgA肾病大鼠白介素17(IL-17)信号通路相关分子IL-6、IL-17A、p-NF- $\kappa$ B P65、基质金属蛋白酶9(MMP9)、热休克蛋白尿90(HSP90)表达,抑制

表1 中药单体干预IgA肾病模型炎症反应的实验研究

中药/单体/ 提取物	干预 对象	炎症因子	作用通路及效应	文献
黄芪甲苷	IgA肾病 大鼠	脾脏白髓内淋巴细胞增生↓,脾CD4 <sup>+</sup> T细胞数↓,脾CD8 <sup>+</sup> T细胞数↑,脾IL-10↑,脾p-mTOR和p-p70S6k↓	减少肾组织IgA沉积,抑制mTORC1信号通路,调节脾淋巴细胞分化	[19]
雷公藤 甲素	IgA肾病 大鼠	血TNF-α、IL-18A、IFN-γ、IL-4、IL-1β、IL-18↓;肾组织IL-1β、Capsase-1、IL-18、NLRP3、TLR4 mRNA和蛋白表达↓	减少肾组织IgA沉积,减少蛋白尿及系膜细胞增生、保护肾功能,抑制NLRP3炎症小体激活	[22-23]
汉黄芩苷	IgA肾病 大鼠	肾组织核外NF-κB↑;血IL-1β、TNF-α↓;肾组织核内NF-κB、核内NF-κB/总NF-κB、NLRP3、ASC、pro-caspase-1、caspase-1↓	抑制NF-κB/NLRP3通路,减轻肾小球系膜细胞增生,减弱IgA荧光强度,减少蛋白尿、血尿,改善肾功能	[25]
薯蓣皂苷	IgA肾病 大鼠	肾组织Col IV、FN、LN、TGF-β <sub>1</sub> 、Smad3↓;尿外泌体中TGF-β <sub>1</sub> ↓	改善肾组织病变,减少肾脏细胞外基质,减轻肾纤维化程度,减少蛋白尿	[33]
栀子苷	IgA肾病 小鼠	肾组织IL-1β、IL-18、NLRP3、MDA↓,SOD↓	减少蛋白尿,改善肾功能,减少肾组织IgA沉积,减轻肾小球系膜扩张和炎性细胞浸润,减轻肾组织炎症反应和氧化应激	[37]
白藜芦醇	IgA肾病 大鼠	血IL-1β、IL-6、TNF-α↓;肾组织IL-6、TNF-α、Notch1、Jagged 1、PDGF-B、TGF-β <sub>1</sub> ↓,细胞凋亡↓,SIRT1、PGC-1α↑	减少蛋白尿,改善肾功能,减少IgA沉积,抑制系膜细胞增殖,减少系膜基质,减轻肾小管结构破坏及炎性细胞浸润	[41-43]
白花丹素	IgA肾病 大鼠	血IL-1β、IL-18、TNF-α↓;肾组织NLRP3、ASC、Caspase-1、PI3K、Akt、IL-18、pro-IL-18、IL-1β、pro-IL-1β↓和NF-κB↓	减少尿蛋白,改善肾功能,减轻氧化应激,减轻肾组织病理损伤,降低肾组织细胞凋亡,抑制NLRP3/PI3K/Akt/NF-κB通路	[45-46]
冬凌草 甲素	IgA肾病 大鼠	肾组织TNF-α、IL-6、IL-1β、SOD、GSH-Px、Notch1、Hes1↓,MDA↑	改善肾功能,减轻肾组织病变,减轻炎症反应及氧化应激,抑制Notch 1通路	[52]
淫羊藿苷	IgA肾病 大鼠	血IL-6、IL-1β、IL-18↓;肾组织NF-κB P65、TNF-α、VCAM-1、MCP-1、IL-4、IL-10、IL-13↓	减少尿蛋白、红细胞、NAG水平,改善肾功能,减轻肾组织IgA沉积,减轻肾纤维化,抑制炎症反应	[55-56]
橙皮苷	IgA肾病 大鼠	血IL-2、IL-6↓,肾组织TLR4、NF-κB、TGF-β <sub>1</sub> 、RGC-32、STAT3、PAI-1↓	减少蛋白尿,改善肾功能,抑制炎症反应,保护足细胞	[57-61]

注:↑表示升高或促进,↓表示降低或抑制。下同。

肾脏炎症反应和肾脏纤维化<sup>[66]</sup>。加味升降散能降低IgA肾病大鼠血清及肾组织中miRNA-148b、IL-6表达,使C1GALT1、C1GALT1C1表达恢复,减少Gd-IgA1的生成,减轻肾脏病理损害,减少蛋白尿,发挥保护肾脏的作用,并且随剂量增加效果增强<sup>[67]</sup>。枸杞复肾丸可降低IgA肾病大鼠血清IL-6、TNF-α水平,减少尿蛋白及红细胞计数<sup>[68]</sup>。复方蛇龙胶囊具有保护IgA肾病大鼠肾脏的作用,机理可能是通过减少炎症细胞和肾脏固有细胞分泌IL-6、TNF-α,下调mTOR通路中pS6、p-4EBP1蛋白的表达,控制免疫细胞的增殖和分化、减少免疫复合物的沉积<sup>[69]</sup>。固本通络方能有效改善IgA肾病小鼠的蛋白尿,其机制可能与调节肾组织NLRP3的表达有关<sup>[70]</sup>。益肾化湿颗粒能够有效减少

IgA肾病大鼠24 h-U<sub>pro</sub>、改善肾功能、病理状况,抑制肾脏炎症通路的活化,降低P65与p-P65的表达,其机制可能与调控PPAR-γ/NF-κB通路有关<sup>[71]</sup>。见表2。

### 3.3 中药对IgA肾病患者炎症反应的作用

在临床研究方面,应用黄芪颗粒剂联合厄贝沙坦对IgA肾病患者的研究显示,加用黄芪颗粒能进一步降低患者血IL-6、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、TNF-α水平,以及降低血Scr、BUN及24 h-U<sub>pro</sub><sup>[72]</sup>;黄芪颗粒能够显著降低IgA肾病患者血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、TNF-α和IL-6含量,改善蛋白尿和血尿<sup>[73]</sup>。黄葵胶囊成分为黄蜀葵花,有清热利湿、解毒消肿作用。研究显示,黄葵胶囊联合吗替麦考酚酯治疗儿童IgA肾病具有较好的临床疗效,可改善其血清IgA、IgG

表2 中药复方干预 IgA 肾病模型炎症反应的实验研究

方剂及中药	干预对象	炎症因子	作用通路及效应	文献
五味消毒饮(金银花、野菊花、蒲公英、紫花地丁、紫背天葵)	IgA 肾病大鼠	血 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 $\downarrow$ , 肾组织 IL-6、IKK $\beta$ 、p-IKK $\beta$ 、I $\kappa$ B $\alpha$ 、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B P65、p-P65 $\downarrow$	减少蛋白尿,改善肾功能,减轻肾组织病变,抑制炎症	[63]
黄芪桂枝五物汤(黄芪、桂枝、生姜、大枣、白芍)	IgA 肾病小鼠	肾组织 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18 $\downarrow$	减少蛋白尿,升高白蛋白,抑制 NLRP3 激活	[64]
真武汤(附子、茯苓、白芍、白术、生姜)	IgA 肾病大鼠	肾组织 NF- $\kappa$ B p-P65、NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ $\downarrow$	减少 IgA 沉积,减轻肾组织病变,改善肾功能,抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路	[65]
加味黄芪赤风汤(生黄芪、赤芍、防风、芫实、金樱子、穿山龙、白花蛇舌草)	IgA 肾病大鼠	血 IL-6、IL-17A $\downarrow$ , 肾组织 p-NF- $\kappa$ B P65、MMP9、HSP90 $\downarrow$	减少蛋白尿,减少 IgA 沉积,减轻肾组织病变,抑制肾脏炎症和纤维化	[66]
加味升降散(僵蚕、蝉蜕、桔梗、茯苓、姜黄、大黄、积雪草)	IgA 肾病大鼠	血清及肾组织 miRNA-148b、IL-6 $\downarrow$	减少 Gd-IgA1 生成,减轻肾脏病理损害,减少蛋白尿	[67]
枸杞复肾丸(枸杞子、黄芪、墨旱莲、女贞子、生地黄、白茅根、大蓟、小蓟、槐花)	IgA 肾病大鼠	血 IL-6、TNF- $\alpha$ $\downarrow$	减少蛋白尿、血尿	[68]
复方蛇龙胶囊(鬼箭羽、白花蛇舌草、穿山龙)	IgA 肾病大鼠	血 IL-6、TNF- $\alpha$ $\downarrow$ , 肾组织 pS6、p-4EBP1 $\downarrow$	减轻炎症反应,减少蛋白尿,减轻肾小管损害,改善肾组织病变	[69]
固本通络方(黄芪、紫丹参、桃仁、泽兰叶、女贞子、旱莲草、白茅、土大黄、鬼箭羽)	IgA 肾病小鼠	肾组织 NLRP3 $\downarrow$	减少尿蛋白,抑制炎症	[70]
益肾化湿颗粒(人参、黄芪、白术、茯苓、泽泻、半夏、羌活、独活、防风、柴胡、黄连、白芍、陈皮、炙甘草、生姜、大枣)	IgA 肾病大鼠	肾组织 P65、p-P65 $\downarrow$	减少蛋白尿,改善肾功能,减少 IgA 沉积,减轻肾组织病变,抑制 PPAR- $\gamma$ /NF- $\kappa$ B 通路	[71]

和 IgM 水平,降低血 IFN- $\gamma$ 、IL-6、Scr 和 BUN,改善 T 细胞亚群<sup>[74]</sup>;黄葵胶囊联合西药治疗 IgA 肾病患者,联合用药组血清中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1 等炎症因子低于西药组,24 h-Upro 及血尿明显低于西药组<sup>[75]</sup>;针对原发性 IgA 肾病患者肾脏及微炎症指标,结果显示黄葵胶囊能降低尿蛋白、D 二聚体(D-Dimer)、血管性血友病因子(vWF)、hs-CRP,提高血清 ALB 水平<sup>[76]</sup>。白芍总苷是白芍提取物中的重要药效部位,临床上常用于免疫性疾病的治疗。一项以白芍总苷联合厄贝沙坦治疗 IgA 肾病的研究显示,与单纯厄贝沙坦相比,白芍总苷联合厄贝沙坦能改善 IgA 肾病患者尿蛋白,降低血清白介素-15(IL-15)、TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$  水平,抑制机体炎症反应,保护肾功能<sup>[77]</sup>。

在中药复方研究方面,加味四妙散联合西医治疗 IgA 肾病患者能降低血 MCP-1、IL-4、IL-6、FDGF、VEGF、TGF- $\beta$ 1 含量,减少 24 h-Upro 和尿红细胞计数水平<sup>[78]</sup>。芪薏清化汤治疗脾肾气(阳)虚证原发性 IgA 肾病患者可有效改善临床证候,降低 24 h-Upro,抑制 TLR4 及炎症因子 MCP-1、IL-6 的表达<sup>[79]</sup>。壮药复方仙草颗粒能显著减少气阴两虚兼湿热瘀证 IgA 肾病患者尿红细胞计数和尿蛋白排泄,下调血液及尿液中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 水平,降低尿液中足细胞标志蛋

白 Podocalyxin 水平<sup>[80]</sup>。肾康注射液治疗 IgA 肾病患者能减少蛋白尿,改善肾功能,改善机体炎症状态<sup>[81]</sup>。加味黄芪赤风汤联合替米沙坦治疗 IgA 肾病蛋白尿的临床疗效优于替米沙坦,并且可以改善患者中医症状,同时可以降低 NLRP3 炎症小体下游因子 IL-18 和 IL-1 $\beta$  水平<sup>[82]</sup>。在硫酸羟氯喹基础上加用消白方颗粒可有效改善气阴两虚兼湿热瘀阻型 IgA 肾病(CKD1-3 期)轻中度蛋白尿患者的中医证候和肾功能,进一步降低尿蛋白排泄,提高临床疗效,中药作用机制可能与其下调部分炎症细胞因子的作用相关<sup>[83]</sup>。益肾清热利湿法可以改善下焦湿热型 IgA 肾病患者临床症状和体征,降低血  $\alpha$ 1-微球蛋白、视黄醇结合蛋白、 $\beta$ 2-微球蛋白、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-15 水平,减少蛋白尿和血尿<sup>[84]</sup>。见表 3。

#### 4 总结与展望

总之,IgA 肾病源于含有 Gd-IgA1 的免疫复合物激活系膜细胞导致其增殖并激活补体,分泌炎症因子和趋化因子;由 Gd-IgA1 沉积、系膜-内皮细胞串扰引起内皮细胞损伤,增强肾小球内炎症;由系膜-足细胞串扰引起足细胞炎性损伤,导致凋亡和裂孔隔膜蛋白紊乱等足细胞损伤;由滤过物质导致的小管间质损伤

表3 中药干预IgA肾病患者炎症反应的临床研究

方剂及中药	观察组(n)	对照组(n)	炎症因子	干预效应	文献
黄芪颗粒	黄芪颗粒+厄贝沙坦(49)	厄贝沙坦(49)	血IL-6、hs-CRP、TNF- $\alpha$ ↓	改善肾功能、免疫功能,减少蛋白尿	[72]
黄芪颗粒	黄芪颗粒+泼尼松、潘生丁、盐酸贝那普利片(27)	泼尼松、潘生丁、盐酸贝那普利片(27)	血MCP-1、TNF- $\alpha$ 和IL-6 ↓	改善蛋白尿和血尿	[73]
黄蜀葵花	黄葵胶囊+吗替麦考酚酯(46)	吗替麦考酚酯(46)	血IFN- $\gamma$ 和IL-6 ↓	改善肾功能,减少蛋白尿	[74]
黄蜀葵花	黄葵胶囊+双嘧达莫片+缬沙坦胶囊(40)	双嘧达莫片+缬沙坦胶囊(40)	血IL-6、TNF- $\alpha$ 和MCP-1 ↓	改善肾功能,减少蛋白尿	[75]
黄蜀葵花	黄葵胶囊+常规治疗(25)	常规治疗(25)	血D-Dimer、vWF、hs-CRP ↓	降低尿蛋白,升高血白蛋白	[76]
白芍总苷	白芍总苷+厄贝沙坦(35)	安慰剂+厄贝沙坦(35)	血IL-15、TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$ ↓	减少尿蛋白,保护肾功能,抑制炎症反应	[77]
加味四妙散(黄柏、苍术、石韦、车前子、川牛膝、薏苡仁、茯苓、砂仁、茜草、侧柏叶、三七粉、甘草)	加味四妙散+常规西医治疗(54)	常规西医治疗(54)	血MCP-1、IL-4、IL-6、FDGF、VEGF、TGF- $\beta$ 1 ↓	减少蛋白尿、血尿,抑制炎症反应	[78]
芪蒺清化汤(黄芪、山药、生地、茯苓、白术、覆盆子、金樱子、山茱萸、半枝莲、白花蛇舌草、川芎、莪术)	芪蒺清化汤+氯沙坦钾片(45)	氯沙坦钾片(45)	血TLR4、MCP-1、IL-6 ↓	改善肾功能,减少蛋白尿,抑制炎症	[79]
复方仙草颗粒(八仙草、三七、薏苡仁、制大黄、黄芪、甘草)	复方仙草颗粒+缬沙坦片(42)	缬沙坦片(42)	血及尿IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 ↓	减少蛋白尿、血尿,减轻炎症反应,减少尿足细胞排泄,改善肾功能	[80]
肾康注射液(大黄、黄芪、丹参、红花)	肾康注射液+氯沙坦钾片(18)	氯沙坦钾片(19)	血CRP ↓	减少蛋白尿,改善肾功能,减轻微炎症状态	[81]
加味黄芪赤风汤(黄芪、赤芍、防风、穿山龙、芡实、金樱子、白花蛇舌草)	加味黄芪赤风汤+替米沙坦(40)	替米沙坦+中药安慰剂(40)	血IL-18、IL-1 $\beta$ ↓	减少蛋白尿,改善症状,降低炎症因子水平	[82]
消白颗粒(生黄芪、莲须、薏苡根、石韦、泽兰、鬼箭羽、青风藤、蚕茧壳)	消白方颗粒+硫酸羟氯喹(33)	硫酸羟氯喹片+中药免疫安慰剂(32)	血TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6、IL-17 ↓	改善中医证候、减少蛋白尿、改善肾功能、降低血炎症因子水平	[83]
益肾清热利湿法(熟地黄、山药、山茱萸、菟丝、狗脊、续断、女贞子、墨旱莲、芡实、白术、太子参、天冬、土茯苓、白花蛇舌草、苍术、黄柏、泽泻、蝉蜕)	益肾清热利湿法+贝那普利+潘生丁(36)	贝那普利+潘生丁(36)	血TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-15 ↓	改善中医证候、减少蛋白尿	[84]

与炎症细胞浸润以及系膜-小管间的串扰,引起肾小管上皮细胞炎性损伤等。炎症反应在IgA肾病肾脏内固有细胞损伤中起着重要作用,抑制炎症反应在该病的治疗中占据重要地位。中药在IgA肾病的治疗中扮演着重要角色,能减少蛋白尿和保护肾功能,并能通

过调控炎症细胞信号通路减轻肾脏内固有细胞炎性损伤。本文系统总结了中药通过抗炎治疗IgA肾病的临床与实验研究进展,为进一步研究及应用具有抗炎作用的中药治疗IgA肾病提供了参考。未来,需要进一步研究具有更精准干预靶点、具有更强抗炎作用、

具有多途径干预效应的阻抑甚至逆转 IgA 肾病进展的

中药,以减少 IgA 肾病蛋白尿和保护肾功能。

## 参考文献

- Pattapornpisut P, Avila-Casado C, Reich H N. IgA nephropathy: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(3):429-441.
- Peng W, Pei G Q, Tang Y, et al. IgA1 deposition may induce NLRP3 expression and macrophage transdifferentiation of podocyte in IgA nephropathy. *J Transl Med*, 2019, 17(1):406.
- Wu C Y, Hua K F, Yang S R, et al. Tris DBA ameliorates IgA nephropathy by blunting the activating signal of NLRP3 inflammasome through SIRT1- and SIRT3-mediated autophagy induction. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23):13609-13622.
- Magistrini 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.
- Zhang H, Deng Z, Wang Y. Molecular insight in intrarenal inflammation affecting four main types of cells in nephrons in IgA nephropathy. *Front Med*, 2023, 10:1128393.
- Leung J C K, Lai K N, Tang S C W. Role of mesangial-podocytic-tubular cross-talk in IgA nephropathy. *Semin Nephrol*, 2018, 38(5):485-495.
- Lv L L, Feng Y, Wen Y, et al. Exosomal CCL2 from tubular epithelial cells is critical for albumin-induced tubulointerstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(3):919-935.
- Yuan Q, Tang B, Zhang C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):182.
- Zhang J, Mi Y, Zhou R, et al. The TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B pathway is involved in sIgA-mediated IgA nephropathy. *J Nephrol*, 2020, 33(6):1251-1261.
- Zhang H, Sun S C. NF- $\kappa$ B in inflammation and renal diseases. *Cell Biosci*, 2015, 5:63.
- Morris R, Kershaw N J, Babon J J. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci*, 2018, 27(12):1984-2009.
- Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs*, 2017, 77(5):521-546.
- Tao J, Mariani L, Eddy S, et al. JAK-STAT activity in peripheral blood cells and kidney tissue in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(7):973-982.
- Ma S, Zhao M, Chang M, et al. Effects and mechanisms of Chinese herbal medicine on IgA nephropathy. *Phytomedicine*, 2023, 117:154913.
- 蒋微, 蒋式骊, 刘平. 黄芪甲苷的药理作用研究进展. *中华中医药学刊*, 2019, 37(9):2121-2124.
- Liu C, Li X, Shuai L, et al. Astragaloside IV inhibits galactose-deficient IgA1 secretion via miR-98-5p in pediatric IgA nephropathy. *Front Pharmacol*, 2021, 12:658236.
- 庞爽, 赵栓, 徐夏莲, 等. 基于网络药理学和体外细胞实验分析黄芪治疗 IgA 肾病的作用机制. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(15):139-147.
- Zhou X, Sun X, Gong X, et al. Astragaloside IV from *Astragalus membranaceus* ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- $\kappa$ B *in vivo* and *in vitro*. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42(1):18-24.
- 彭胜男, 陶琰心, 洪婷, 等. 黄芪甲苷通过 mTORC1 通路调控 IgA 肾病大鼠脾淋巴细胞分化. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(4):421-425.
- 赵隽永, 刘虹. 雷公藤制剂治疗 IgA 肾病的作用机制. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(5):573-582.
- 崔进, 陈晓, 苏佳灿. 雷公藤甲素药理作用研究新进展. *中国中药杂志*, 2017, 42(14):2655-2658.
- 周慧, 曲颂扬, 田立东. 雷公藤甲素对 IgA 肾病大鼠的肾保护作用及对 NLRP3 炎症小体的影响. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(12):1593-1597, 1601.
- He L, Peng X, Liu G, et al. Anti-inflammatory effects of triptolide on IgA nephropathy in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(5):421-427.
- 李伟, 徐伟. 黄芩苷药理作用研究进展. *中西医结合研究*, 2022, 14(3):193-196.
- 樊小宝, 张蓬杰, 孙燕, 等. 汉黄芩苷对 IgA 肾病大鼠 NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路及系膜增生的影响. *现代医学*, 2022, 50(8):940-945.
- 刘晶晶, 卢丽, 胡凤琪, 等. 黄芩苷对系膜增生性肾炎大鼠的干预作用. *中国老年学杂志*, 2022, 42(2):450-453.
- 张晶晶, 李涛, 钟黎. 黄芩苷对系膜增生性肾小球肾炎大鼠细胞凋亡及 NLRP3/caspase-1 通路的影响. *中国老年学杂志*, 2021, 41(23):5287-5291.
- 江慧, 孙蓉, 汪魏平, 等. 穿山龙中薯蓣皂苷酶提取工艺的优化. *中成药*, 2017, 39(3):621-624.
- 国家药典委员会. *中华人民共和国药典*. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:279-280.
- 陈玉鹏, 汤怡婷, 张睿, 等. 穿山龙治疗慢性肾脏病的研究进展. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(8):213-217.
- 田卫卫, 魏燕. 全小林教授运用穿山龙经验. *吉林中医药*, 2020, 40(5):589-592.
- 沈佳晨. 穿山龙提取物薯蓣皂苷对人 B 细胞分泌 Gd-IgA1 的影响及其机制研究. 北京: 中国中医科学院硕士学位论文, 2022.
- 司远. 穿山龙总皂苷调控外泌体中 TGF $\beta$ 1 抑制系膜细胞增殖减轻肾脏纤维化的作用机制研究. 北京: 中国中医科学院博士学位论文, 2019.
- 王畅, 刘娜, 王立范, 等. 薯蓣皂苷对 UUO 小鼠肾脏病理变化和 TNF- $\alpha$  表达的影响. *中国中医药科技*, 2023, 30(2):228-231.

- 35 赵燕, 杨扶德. 栀子苷药理作用及其作用机制研究进展. 甘肃中医药大学学报, 2021, 38(4):89-92.
- 36 庞欣欣, 王学艺, 朱清, 等. 中药栀子治疗 IgA 肾病的网络药理学研究. 西部中医药, 2023, 36(6):61-66.
- 37 庞欣, 张建伟, 庞欣欣, 等. 栀子苷通过调节 NLRP3 减轻 IgA 肾病模型小鼠炎症反应和氧化应激. 免疫学杂志, 2020, 36(10):870-876.
- 38 孙源博, 李桂芹, 孙丽欣, 等. 栀子苷抗肾间质纤维化的作用机制研究. 中国现代医学杂志, 2019, 29(11):8-13.
- 39 张清平, 陈永旺. 栀子苷通过抑制 NLRP3 炎症小体激活治疗 MRL/lpr 小鼠狼疮性肾炎. 中国免疫学杂志, 2021, 37(17):2082-2086.
- 40 韦金双, 张峻琳, 邹家森, 等. 白藜芦醇治疗肾脏疾病的分子机制研究进展. 广西医科大学学报, 2022, 39(7):1169-1173.
- 41 任园伟, 何银银. 白藜芦醇调控 SIRT1/PGC-1 $\alpha$  通路减轻 IgA 肾损伤. 武汉大学学报(医学版), 2023, 44(2):132-137, 173.
- 42 于建军, 王慧, 员文静, 等. 白藜芦醇对 IgA 肾病大鼠炎症因子及肾功能的影响. 西北药学杂志, 2022, 37(3):89-93.
- 43 冀贺, 王艳红, 于洋, 等. 白藜芦醇通过抑制系膜区细胞增殖下调 PDGF-B、TGF- $\beta$ 1 表达减缓大鼠 IgAN 进展. 中国药理学通报, 2021, 37(4):516-522.
- 44 李慧, 胡恒钊. 白花丹素药理作用的研究进展. 吉林医学, 2022, 43(11):3095-3098.
- 45 刘昌明, 黄香尘, 杜斌. 白花丹素调控 ROS 抑制 NLRP3 炎症小体减轻 IgA 肾损伤机制的实验研究. 中国临床解剖学杂志, 2020, 38(3):308-313.
- 46 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. 免疫学杂志, 2019, 35(12):1022-1029.
- 47 谢议凤, 王站旗, 苏佩玲. 白花丹素抑制肾小球系膜细胞增殖及促纤维化相关因子的表达. 安徽医药, 2016, 20(8):1446-1449.
- 48 高青青, 赵成群. 白花丹提取物对高糖诱导的肾小球系膜细胞分泌炎症因子及细胞外基质的影响. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(4):310-315.
- 49 戢晴, 韩颖敏, 丁国明. 白花丹提取物对高糖诱导的肾小球系膜细胞纤维化及 miR-155/SOS1 轴的影响. 中国药师, 2020, 23(5):820-823, 844.
- 50 李彩芸, 陈旭雯, 岳飞燕, 等. 冬凌草甲素抗炎机制研究进展. 中国野生植物资源, 2023, 42(2):88-93.
- 51 宋沁岚, 刘云奇, 段晓莹, 等. 冬凌草甲素通过 NLRP3 途径抑制脂多糖诱导的巨噬细胞炎症反应. 热带医学杂志, 2021, 21(4):433-437, 463.
- 52 徐斐翀, 宋雨亭, 米伟, 等. 冬凌草甲素介导 Notch 信号通路对 IgA 肾病大鼠肾组织损伤及炎症因子、氧化应激的影响. 免疫学杂志, 2022, 38(1):44-50.
- 53 米伟, 徐斐翀, 宋雨亭, 等. 冬凌草甲素调节高糖诱导的人肾小球系膜细胞异常增殖、炎症和纤维化. 中国免疫学杂志, 2022, 38(18):2177-2181, 2187.
- 54 何荃, 王萌, 魏萌, 等. 冬凌草甲素抑制 NF- $\kappa$ B p65 活化对糖尿病肾病幼龄大鼠肾损伤和免疫紊乱的影响. 西部医学, 2019, 31(11):1646-1650, 1656.
- 55 赵锦, 朱雯. 淫羊藿苷对 IgA 肾病大鼠纤维化和炎症反应的调控作用. 免疫学杂志, 2018, 34(5):385-392.
- 56 张红, 刘念, 李征. 淫羊藿苷对实验性 IgA 肾病大鼠的作用及相关机制. 中国比较医学杂志, 2017, 27(1):73-78.
- 57 陈明喆, 何伟. 橙皮苷对 IgA 肾病大鼠肾脏组织中 Nephlin 蛋白表达的影响研究. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(26):2851-2854, 2964.
- 58 陈明喆, 何伟. 橙皮苷对 IgA 肾病大鼠肾脏组织中 TLR-4 和 NF- $\kappa$ B 表达的影响研究. 环球中医药, 2017, 10(1):7-11.
- 59 陈明喆, 李易, 何伟. 橙皮苷对 IgA 肾病大鼠免疫调节的作用研究. 西部中医药, 2017, 30(8):8-12.
- 60 陈明喆, 李易, 何伟. 橙皮苷对 IgA 肾病大鼠肾脏组织中 JAK/STAT 信号通路相关蛋白 STAT3 和 p-STAT3 表达的影响. 解放军医药杂志, 2017, 29(3):10-14.
- 61 何伟, 陈明喆. 橙皮苷对 IgA 肾病大鼠肾脏组织中 PAI-1 蛋白表达的影响. 长春中医药大学学报, 2017, 33(3):355-357, 361.
- 62 张禹, 王广伟, 吕哲, 等. 基于 NF- $\kappa$ B 炎症通路探讨五味消毒饮对 IgA 肾病大鼠的抗炎机制. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10):15-22.
- 63 张禹. 五味消毒饮对 IgA 肾病大鼠 NF- $\kappa$ B 信号通路的作用机制研究. 石家庄: 河北中医学院博士学位论文, 2021.
- 64 刘伟伟, 史丽强, 万强, 等. 基于 NLRP3 炎症体探究黄芪桂枝五物汤对 IgA 肾病小鼠肾脏保护机制. 中华中医药杂志, 2018, 33(5):1746-1751.
- 65 Li H, Lu R, Pang Y, *et al.* Zhen-wu-Tang protects IgA nephropathy in rats by regulating exosomes to inhibit NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway. *Front Pharmacol*, 2020, 11:1080.
- 66 马思佳. 加味黄芪赤风汤调控 IL-17 信号通路治疗 IgA 肾病的作用机制研究. 北京: 中国中医科学院硕士学位论文, 2022.
- 67 张圆圆, 靳培培, 靳贺超, 等. 基于 C1GALT1/C1GALT1C1 通路探讨加味升降散对 IgA 肾病大鼠 Gd-IgA1 的影响. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14):70-80.
- 68 崔成姬, 邹迪, 王宏安, 等. 枸杞复肾丸对 IgA 肾病模型大鼠 IL-6 与 TNF- $\alpha$  的影响研究. 长春中医药大学学报, 2020, 36(6):1154-1156.
- 69 马丹华. 复方蛇龙胶囊治疗 IgA 肾病大鼠蛋白尿的药效及作用机制研究. 太原: 山西省中医药研究院硕士学位论文, 2021.
- 70 张建, 吴卿, 沈沛成. 固本通络方对 IgA 肾病小鼠 NLRP3 的影响. 上海中医药杂志, 2020, 54(Z1):183-185.
- 71 忽星歌. 益气健脾化湿法通过调控 PPAR- $\gamma$ /NF- $\kappa$ B 信号通路治疗 IgA 肾病的实验研究. 天津: 天津中医药大学硕士学位论文, 2021.
- 72 丁晓欢, 张天舒, 栾佳, 等. 黄芪颗粒剂联合厄贝沙坦对 IgA 肾病患者肾功能、炎症因子及免疫功能的影响. 现代生物医学进展, 2020, 20(20):3919-3922, 3941.
- 73 梁一鸣. 黄芪颗粒对 IgA 肾病患者血清中 MCP-1、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平的影响. 新中医, 2015, 47(5):115-117.
- 74 郑鑫, 王华玲, 马坤, 等. 黄葵胶囊联合吗替麦考酚酯治疗儿童 IgA 肾病的疗效及对血清 BUN、Scr 水平影响. 中华中医药学刊, 2022, 40(12):230-234.
- 75 陆娇, 杜珍芳, 黄敏. 黄葵胶囊联合西药治疗 IgA 肾病临床疗效及对患者尿蛋白与血清炎症因子的影响. 陕西中医, 2020, 41(10):

- 1429-1431.
- 76 顾慧益, 林洁靓, 卞志翔. 黄葵胶囊对原发性IgA肾病患者肾脏及微炎症指标的影响. 广西医学, 2019, 41(24):3132-3135.
- 77 刘千红, 侯亮, 丘军, 等. 白芍总苷对IgA肾病患者炎症因子的影响. 长春中医药大学学报, 2018, 34(3):512-514.
- 78 张梅. 加味四妙散治疗IgA肾病对患者炎症因子、FDGF、VEGF水平的影响. 四川中医, 2022, 40(3):117-120.
- 79 王祎熙, 李霞, 冯珍凤, 等. 芪蕈清化汤联合氯沙坦钾片治疗对IgA肾病TLR4及炎症细胞因子表达的影响. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(11):4165-4171.
- 80 岑霞. 壮药复方仙草颗粒治疗IgA肾病的疗效及对炎症因子水平、足细胞排泄的影响. 南宁: 广西中医药大学硕士学位论文, 2021.
- 81 勾筱娟, 郭宏艳, 赵颖, 等. 肾康注射液对IgA肾病尿蛋白及肾功能的影响. 中国老年学杂志, 2019, 39(12):2964-2966.
- 82 常美莹. 基于自噬途径探讨加味黄芪赤风汤抑制IgA肾病NLRP3炎症小体活化的机制. 北京: 中国中医科学院博士学位论文, 2023.
- 83 郑娱, 杨婧, 王琛. “消白方颗粒”联合硫酸羟氯喹治疗IgA肾病蛋白尿33例临床研究. 江苏中医药, 2021, 53(11):35-39.
- 84 李岩, 远方. 益肾清热利湿法治疗下焦湿热型IgA肾病. 长春中医药大学学报, 2019, 35(4):676-679.

## Research Progress on the Intervention of Traditional Chinese Medicine in Regulating Inflammatory Response in IgA Nephropathy

LIU Yongfang<sup>1</sup>, ZHOU Li<sup>2</sup>, LIU Huiyang<sup>1</sup>, HUANG Rui<sup>2</sup>, YIN Tiantian<sup>2</sup>, FENG Zhiying<sup>2</sup>

(1. Jiujiang Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Jiujiang 332000, China; 2. Graduate School of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**Abstract:** IgA nephropathy is the most common primary glomerulonephritis in China, characterized by proteinuria, hematuria, hypertension, edema, etc. The pathological feature is the deposition of immune complexes dominated by IgA in the mesangial area of the glomerulus. The widely accepted framework for its pathogenesis is the "multiple hit hypothesis". The immune complex of IgA1 (Gd-IgA1) with galactose deficiency deposits in the mesangial area to activate mesangial cells and produce inflammatory mediators, leading to a critical role in the pathogenesis and progression of IgA nephropathy, and subsequently causing damage to glomerular endothelial inflammatory cell signaling pathways are closely related to the renal injury and progression of IgA cells, podocytes, and renal tubular epithelial cells. Multiple inflammatory cytokines and nephropathy. Corticosteroids an dcytotoxic drugs can intervene in the inflammatory response of IgA nephropathy, but there are many adversereactions, and clinical application is often limited. Compared with single target therapy in modern medicine, traditional Chinese medicine can achieve better therapeutic effects by exerting multi-target effects such as anti-inflammatory, antioxidant, anti fibrotic, and regulating autophagy, making it the first or alternative choice for IgA nephropathy. In recent years, many studies have confirmed that traditional Chinese medicine with anti-inflammatory effects can regulate the transmission of related inflammatory factors and cell signaling pathways in IgA nephropathy, reduce proteinuria, protect renal function, and alleviate pathological damage to renal tissue. This article systematically summarizes the role of inflammatory response in IgA nephropathy and the cell signaling pathways closely related to inflammation, especially the clinical and experimental research progress of traditional Chinese medicine with anti-inflammatory effects in improving IgA nephropathy inflammatory response, in order to provide reference for further research and application of traditional Chinese medicine intervention in IgA nephropathy inflammatory response.

**Keywords:** IgA nephropathy, Inflammation reaction, Signal pathway, Traditional Chinese Medicine

(责任编辑: 刘玥辰)