

白芍总苷对慢性肾小球肾炎模型大鼠的肾脏保护作用及机制研究

林劲¹, 欧阳辉², 梁春玲³, 赵珍东¹, 汪小根¹, 周玖瑶³(1. 广东食品药品职业学院, 广东 广州 510520; 2. 长沙卫生职业学院, 湖南 长沙 410100; 3. 广州中医药大学, 广东 广州 510006)

摘要: **目的** 探讨白芍总苷(TGP)对慢性肾小球肾炎(CGN)大鼠的肾脏保护作用及机制。**方法** 通过注射阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)诱导 CGN 大鼠模型。将 SD 大鼠随机分成空白组、模型组、醋酸泼尼松组($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)及白芍总苷高、低剂量组(200 、 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 灌胃给药, 连续给药 4 周。给药结束后, 检测大鼠 24 h 尿蛋白及血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平; 采用免疫荧光法检测肾脏组织中 IgG 和 C3 的沉积情况; Western Blot 法检测肾脏组织中白细胞介素(IL)-1 β 、转化生长因子(TGF)- β 、p62、TRAF6 及核因子 κ B(NF- κ B)蛋白表达情况。**结果** 与空白组比较, 模型组大鼠的 24 h 尿蛋白排泄量及血清中 Scr、BUN 含量显著升高($P < 0.01$), 肾脏中 IgG 和 C3 沉积增多, IL-1 β 、TGF- β 、p62、NF- κ B 及 TRAF6 蛋白表达明显上调($P < 0.01$)。与模型组比较, 白芍总苷高、低剂量组大鼠的 24 h 尿蛋白排泄量及血清中 Scr、BUN 含量明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), 肾脏组织中 IgG 和 C3 沉积明显减少, IL-1 β 、TGF- β 、p62、NF- κ B 及 TRAF6 蛋白表达明显下调($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 白芍总苷对 CGN 大鼠具有肾脏保护作用, 其机制可能与下调 IL-1 β 、TGF- β 表达, 影响 p62/TRAF6/NF- κ B 信号通路激活有关。

关键词: 白芍总苷; 慢性肾小球肾炎; 炎症反应; 免疫; p62/TRAF6/NF- κ B 信号通路; 大鼠

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)10-1425-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.10.002

Renal Protective Effect of Total Glycosides of Paeony on Chronic Glomerulonephritis Model Rats

LIN Jin¹, OUYANG Hui², LIANG Chunling³, ZHAO Zhendong¹, WANG Xiaogen¹, ZHOU Jiuyao³ (1. Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou 510520 Guangdong, China; 2. Changsha Health Vocational College, Changsha 410100 Hunan, China; 3. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect and the possible mechanism of total glycosides of paeony (TGP) on chronic glomerulonephritis model rats. **Methods** The model of chronic glomerulonephritis was induced by tail vein injection of cationized bovine serum albumin (C-BSA). SD rats were randomized into normal group, model group, high-, low-dose TGP groups (200 , $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), and prednisone acetate group ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). After the administration, the levels of urinary protein, serum creatinine (Scr) and urea nitrogen (BUN) in rats were detected. The deposition of IgG and C3 in the kidneys were detected by immunofluorescence. The expression levels of IL-1, TGF- β , p62, TRAF6, NF- κ B protein in kidneys was detected by Western Blot. **Results** Compared with normal group, the levels of 24 h urinary protein, serum Scr and BUN in the model group were significantly increased ($P < 0.01$), the deposition of IgG and C3 and the expression levels of IL-1 β , TGF- β , p62, TRAF6, NF- κ B protein

收稿日期: 2021-01-20

作者简介: 林劲, 男, 硕士, 研究方向: 中药防治慢性肾病作用研究。Email: linzolo@163.com。通信作者: 周玖瑶, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中药对肾脏疾病的治疗作用及其分子机制研究。Email: zhoujiuyao@tom.com。

基金项目: 广东省中医药局科研项目(20181187, 20201243); 广东省普通高校重点科研平台和科研项目(2018GKQNCX060); 广东省自然科学基金项目(2018A030313256); 广东省自然科学基金博士启动项目(2017A030310127); 广东食品药品职业学院自然科学基金项目(2019ZR11, 2020ZR14)。

in the model group increased ($P < 0.01$). Compared with model group, the levels of 24-hour urinary protein, serum Scr and BUN in the high TGP group and low TGP group were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the deposition of IgG and C3 and the expression levels of IL-1 β , TGF- β , p62, TRAF6, NF- κ B protein in high TGP group and low TGP group were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** TGP exerts a therapeutic effect on chronic glomerulonephritis model rats by decreasing the expression of IL-1 β , TGF- β and influencing activation of p62/TRAF6/NF- κ B signaling pathway.

Keywords: Total glycosides of paeony; chronic glomerulonephritis; inflammation; immune; p62/TRAF6/NF- κ B signaling pathway; rats

慢性肾小球肾炎(Chronic glomerulonephritis, CGN)简称慢性肾炎,为临床常见的一组肾小球疾病。该病发病较为隐匿,发病机制复杂,病理类型多样,病情迁延较难治愈。其临床上可表现为蛋白尿、血尿、高血压、水肿、高脂血症、低蛋白血症等症状,同时伴有不同程度肾功能受损,如不及时控制将会导致肾小球硬化,继而发展成尿毒症。目前,临床对于CGN尚缺乏特效的治疗手段,主要是根据症状给予对症治疗,如使用利尿剂、免疫抑制剂、激素等^[1-2]。但这些药物对不同病理类型的CGN治疗效果不尽相同,且存在一定不良反应^[3-4]。

白芍总苷(Total glucosides of paeony, TGP)是从中药白芍中提取的一组糖苷类物质的总称,包含芍药苷、芍药内酯苷等主要成分。研究^[5-7]发现,白芍总苷具有抗炎、调节免疫、镇痛等功效,近年来已被广泛应用于多种肾脏疾病的临床治疗,白芍总苷单用或联合使用对糖尿病肾病、狼疮性肾炎等继发性肾小球疾病具有较好的治疗作用,能够改善患者受损的肾功能,修复肾脏损伤。本研究拟建立CGN大鼠模型,探讨白芍总苷对其肾脏的保护作用及相关机制。

1 材料与方法

1.1 动物 SD雄性大鼠45只,SPF级,体质量(200 $\pm$ 20)g,购自广州中医药大学实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(粤)2013-0034。

1.2 药物及试剂 白芍总苷,宁波立华制药有限公司,批号:20140712;醋酸泼尼松片,广东华南药业集团有限公司,批号:140502。牛血清白蛋白(BSA),美国Sigma公司,批号:A1933;尿素氮(BUN)试剂盒(批号:20160512)、肌酐(Scr)试剂盒(批号:20160516),均购自南京建成生物工程研

究所;C3抗体(批号:bs-2934R)、IgG抗体(批号:bs-0295G-FITC),均购自北京博奥森生物技术有限公司;核因子 κ B(NF- κ B)抗体(批号:SC-109)、TRAF6抗体(批号:SC-8409),均购自美国Santa公司;p62抗体(批号:ab56416)、转化生长因子(TGF) β 抗体(批号:ab92486),均购自英国Abcam公司;白细胞介素(IL)1 β 抗体(批号:12242s)、 β -actin抗体(批号:D0615),均购自美国CST公司。

1.3 主要仪器 T15RT型台式高速冷冻离心机,上海天美生化仪器设备工程有限公司;TE2000S型荧光倒置显微镜,日本NIKON公司;THM51119300型全波长酶标分析仪,美国Thermo Fisher Scientific公司;Tanon520型天能凝胶成像系统,上海天能科技公司;HH-6型数显恒温水浴锅,江苏金坛市医疗仪器厂。

1.4 分组、模型复制及给药 随机留取8只大鼠作为空白组,其余大鼠进行模型复制,方法如下:取制备好的阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)^[8],用PBS溶解后加入弗氏不完全佐剂制备成乳剂,于大鼠皮下部位进行多点注射,每只注射1mg。第2周开始,隔日尾静脉注射C-BSA,每只注射2.5mg,持续3周。3周后收集各大鼠24h尿液,测定24h尿蛋白含量,以24h尿蛋白>10mg为模型复制成功。本实验模型复制成功率为100%,去除其中24h尿蛋白过低或过高共5只大鼠后,随机分为模型组、醋酸泼尼松组(5mg $\cdot$ kg⁻¹)及白芍总苷高、低(200、100mg $\cdot$ kg⁻¹)剂量组;每天灌胃给药1次,给药体积为10mL $\cdot$ kg⁻¹,空白组及模型组灌胃等量生理盐水,连续给药4周。

1.5 24h尿蛋白及血清Scr、BUN含量测定 给药

4 周后收集各大鼠 24 h 尿液, 采用考马斯亮蓝法测定大鼠 24 h 尿蛋白含量。采用水合氯醛麻醉大鼠, 以真空采血管从腹主动脉采集血液样本, 以 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径 13.5 cm) 离心 10 min, 分离血清, 按照试剂盒说明书步骤测定 Scr、BUN 的含量。

1.6 免疫荧光法检测肾小球 IgG、C3 沉积情况 取大鼠肾脏组织用 OTC 进行包埋, 用冰冻切片机切成 $4\text{ }\mu\text{m}$ 切片, 用预冷丙酮固定 10 min, 清洗后备用。取备用切片, 滴加 FITC 标记的 IgG 抗体 (1:50), 避光 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下孵育 30 min, 清洗抗体后滴加 50% 甘油封片, 在荧光显微镜下观察肾小球 IgG 沉积情况。

取备用切片, 用 5% BSA 室温下孵育封闭 30 min; 清洗后滴加 C3 抗体 (1:100), $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜; 清洗抗体后, 滴加 FITC 标记二抗, 湿盒中 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下避光孵育 1 h; 清洗抗体后滴加 50% 甘油封片, 在荧光显微镜下观察肾小球 C3 沉积情况。

1.7 Western Blot 法测定肾组织中 IL-1 β 、TGF- β 、p62、TRAF6 及 NF- κ B 蛋白表达 剪取适量大鼠肾皮质组织, 加入 1 mL 蛋白裂解液, 置于冰上进行匀浆; 然后在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下以 $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ (离心半径 13.5 cm) 离心 10 min, 吸取上清液, 采用 BCA 法测定蛋白浓度。调节蛋白浓度一致后, 加入上样缓冲液置于沸水中加热 5 min 处理样品, 冷却后置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。

取 $50\text{ }\mu\text{g}$ 蛋白样品上样, 进行 SDS-PAGE 电泳, 随后电转到 PVDF 膜, 用 5% BSA 于室温下封闭 1 h; 洗涤后加入一抗 IL-1 β (1:2 000)、TGF- β (1:500)、p62 (1:1 000)、TRAF6 (1:500)、NF- κ B (1:500) 及 β -actin (1:2 000) 抗体, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下过夜; 洗涤后加入 HRP 标记二抗, 室温下孵育 1 h; 采用 ECL 进行显影, 扫描。以 β -actin 为内参, 采用 Image-Pro Plus 6.0 软件对目的蛋白进行半定量分析。

1.8 统计学处理方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析; 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 两两比较采用 LSD 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白芍总苷对 CGN 大鼠 24 h 尿蛋白及血清 Scr、BUN 水平的影响 结果见表 1。与空白组比较, 模型组大鼠 24 h 尿蛋白及血清 Scr、BUN 含量显著升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 白芍总苷高、低剂量组及醋酸泼尼松组大鼠的 24 h 尿蛋白及血清 Scr、BUN 含量明显降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果表明, 白芍总苷能改善 CGN 大鼠受损的肾功能。

表 1 白芍总苷对慢性肾小球肾炎大鼠 24 h 尿蛋白及血清肌肝 (Scr)、尿素氮 (BUN) 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)
Table 1 Effect of total glucosides of paeony on values of 24 h urine protein, Scr and BUN in rats with chronic glomerulonephritis ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	24 h 尿蛋白/mg	Scr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	BUN/(mmol·L ⁻¹)
空白组	-	4.06 $\pm$ 1.33	49.85 $\pm$ 5.79	3.31 $\pm$ 0.64
模型组	-	129.20 $\pm$ 23.55**	69.14 $\pm$ 8.51**	5.89 $\pm$ 0.74**
白芍总苷高剂量组	200	76.06 $\pm$ 11.05**	52.67 $\pm$ 8.36**	4.89 $\pm$ 0.58**
白芍总苷低剂量组	100	81.84 $\pm$ 14.44**	56.36 $\pm$ 10.03*	5.11 $\pm$ 0.61*
醋酸泼尼松组	5	73.67 $\pm$ 15.45**	53.09 $\pm$ 7.50**	4.83 $\pm$ 0.80*

注: 与空白组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 白芍总苷对 CGN 大鼠肾脏 IgG、C3 沉积的影响 结果见图 1。与空白组比较, 模型组大鼠肾脏组织中可见明显的 IgG 和 C3 沉积于肾小球中, 表现出强烈的荧光信号。与模型组比较, 白芍总苷高、低剂量组和醋酸泼尼松组大鼠肾脏组织中的 IgG 和 C3 荧光信号明显减弱。结果表明, 白芍总苷能减少 CGN 大鼠肾小球中的免疫球蛋白及补体沉积。

2.3 白芍总苷对 CGN 大鼠肾脏组织中 IL-1 β 、TGF- β 蛋白表达的影响 结果见图 2。与空白组比较, 模型组大鼠肾脏组织中 IL-1 β 、TGF- β 蛋白表达显著上调, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 白芍总苷高、低剂量组和醋酸泼尼松组大鼠肾脏组织中的 IL-1 β 、TGF- β 蛋白表达明显下调, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结果表明, 白芍总苷能够降

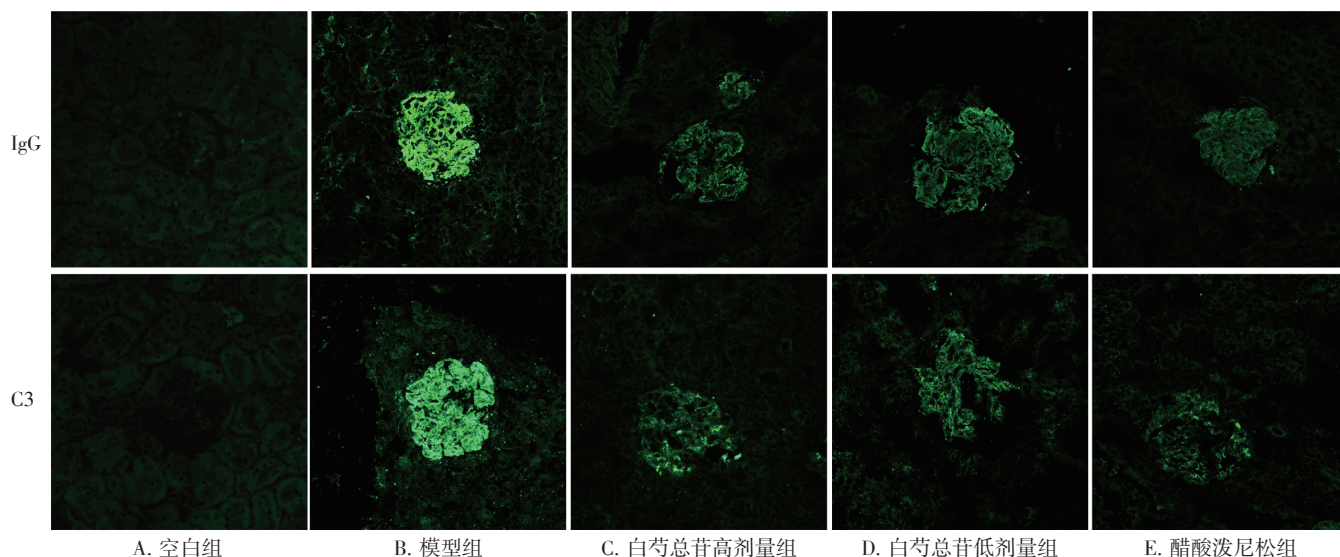
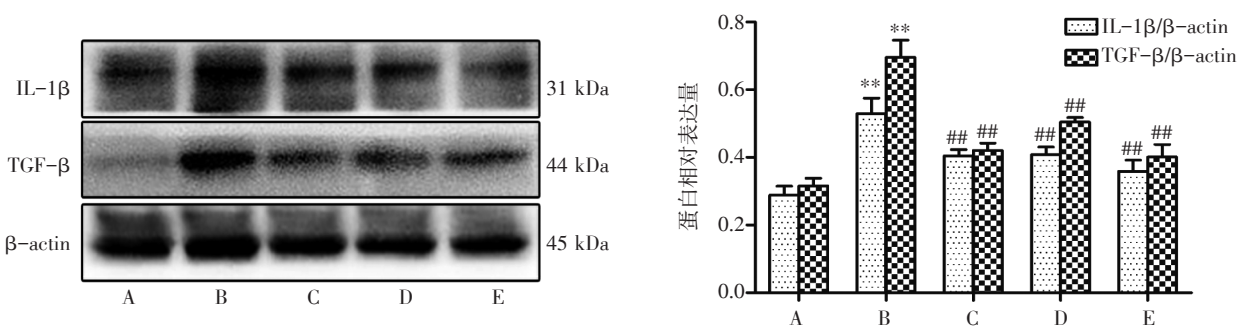


图1 白芍总苷对慢性肾小球肾炎大鼠肾脏组织 IgG、C3 沉积的影响(免疫荧光, $\times 200$)

Figure 1 Effect of total glucosides of paeony on the deposition of IgG and C3 in the kidney of rats with chronic glomerulonephritis (IF, $\times 200$)



注: A. 空白组; B. 模型组; C. 白芍总苷高剂量组; D. 白芍总苷低剂量组; E. 醋酸泼尼松组。与空白组比较, $^{**}P < 0.01$; 与模型组比较, $^{*}P < 0.01$

图2 白芍总苷对慢性肾小球肾炎大鼠肾脏组织中 IL-1 β 、TGF- β 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

Figure 2 The effect of total glucosides of paeony on expression of IL-1 β and TGF- β protein in kidney of chronic glomerulonephritis rats($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

低 CGN 大鼠肾脏组织中的炎症反应。

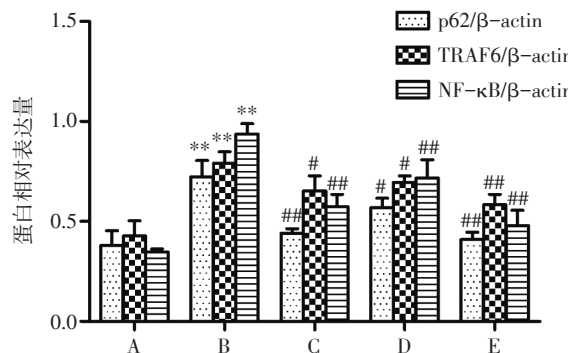
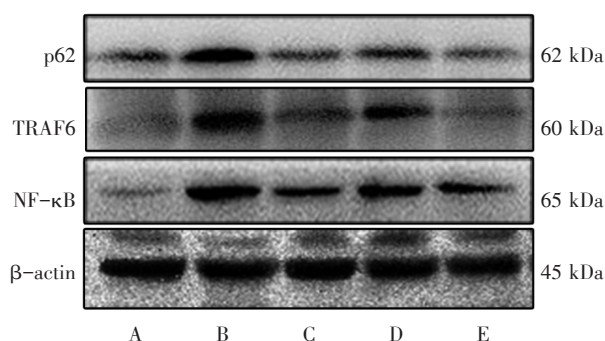
2.4 白芍总苷对 CGN 大鼠肾脏组织中 p62、TRAF6、NF- κ B 蛋白表达的影响 结果见图 3。与空白组比较, 模型组大鼠肾脏组织中的 p62、TRAF6、NF- κ B 蛋白表达显著上调, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比较, 白芍总苷高、低剂量组和醋酸泼尼松组大鼠肾脏组织中的 p62、TRAF6、NF- κ B 蛋白表达明显下调, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果表明, 白芍总苷能抑制 CGN 大鼠肾脏组织中的 p62/TRAF6/NF- κ B 通路活化。

3 讨论

白芍总苷(TGP)是一种新型糖苷类中药免疫调节

剂, 是中药白芍中提取的具有多途径抑制自身免疫反应的有效部位, 近年来被逐渐应用于糖尿病肾病、肾病综合征、狼疮性肾炎、慢性肾小球肾炎(CG N)等多种肾脏疾病的临床治疗。研究^[5-7, 9-10]表明, 白芍总苷能有效改善肾脏疾病中的血脂异常, 减轻炎症反应及尿蛋白排泄, 减轻肾间质纤维化, 改善肾功能损伤, 且具有不良反应小的优势。

尿蛋白是 CGN 临床的主要症状之一, 其发生的主要原因是由于肾脏基底膜受损。蛋白质排泄增加对肾脏的固有细胞具有直接毒性, 会刺激肾脏的炎症介质释放, 加重肾脏损伤^[11-12]。因此, 蛋白尿不但是反映肾脏损伤的重要指标, 同时还是加速肾功能损伤的一个独立危险因素^[13]。Scr、BUN 是评价肾功



注: A. 空白组; B. 模型组; C. 白芍总苷高剂量组; D. 白芍总苷低剂量组; E. 醋酸泼尼松组。与空白组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

图 3 白芍总苷对慢性肾小球肾炎大鼠肾脏组织中 p62、TRAF6、NF-κB 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

Figure 3 The effect of total glucosides of paeony on expression of p62, TRAF6 and NF-κB protein in kidney of chronic glomerulonephritis rats($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

能的 2 个重要指标, 肾功能损伤会导致血液中的 Scr、BUN 蓄积。

CGN 发病机制复杂, 目前普遍认为其主要是由免疫介导的炎症反应引起。通过免疫病理检查可发现免疫复合物沉积在肾组织中。此外, 多种细胞因子参与了 CGN 疾病的发生发展。白细胞介素(IL)1 β 是机体内重要的天然免疫细胞因子, 研究^[14-15]发现, 其可由肾小球系膜细胞产生, 除了能够介导免疫炎症反应外, 还能刺激诱导肾小球系膜细胞增生及肾小管间质转分化, 影响 CGN 疾病的进程。转化生长因子(TGF) β 作为一种重要的多功能多肽生长因子, 其可通过调控细胞外基质合成与降解, 进而影响肾纤维化的进程^[16]。

核因子 κB(NF-κB)是细胞中的一种转录因子, 广泛参与调节细胞应激反应, 如免疫应答、炎症反应等的基因转录。研究^[17-20]发现, NF-κB 活化与多种肾病如糖尿病肾病、狼疮性肾炎、IgA 肾病等疾病的进展密切相关。同时, NF-κB 活化也会诱导释放多种炎症介质, 参与肾脏免疫炎症损伤过程^[21]。p62/SQSTM1 是一种多功能泛素结合蛋白, 其可通过分子结构中不同功能结构域与相应蛋白相互作用, 进而调控细胞稳态和信号传导。研究^[22]发现, 在 IL-1 或肿瘤坏死因子(TNF) α 刺激诱导下, p62 可以通过与 TRAF6 结合, 作为 TRAF6 支架蛋白, 增强 TRAF6 泛素化, 进而调控 IKK 复合物的泛素化以及 NF-κB 的激活, 从而诱发免疫炎症反应。

本研究结果显示, CGN 模型大鼠肾功能出现损伤, 24 h 尿蛋白含量增加, 肾小球中出现免疫球蛋

白(IgG)和补体(C3)沉积。进一步研究发现, CGN 大鼠肾脏中炎症反应增强, p62、TRAF6、NF-κB 蛋白表达显著上调, 提示在 CGN 大鼠肾脏组织中, p62/TRAF6/NF-κB 信号传导通路被激活。其激活路径可能是在炎症反应或其他危险因素刺激下 p62 表达升高, 升高后的 p62 作为 TRAF6 支架蛋白, 进而上调 TRAF6 表达, 上调后的 TRAF6 通过激活激酶方式来激活 NF-κB, 随后进一步放大免疫炎症反应。而在白芍总苷干预后, CGN 大鼠肾脏组织中的 p62、TRAF6、NF-κB 蛋白表达明显下调, 炎症反应减轻, 肾小球中的免疫球蛋白和补体沉积减少, 从而改善受损的肾功能, 其作用机制可能与抑制 p62/TRAF6/NF-κB 信号传导有关。

参考文献:

- [1] 鹿馨允. 慢性肾小球肾炎中西医结合治疗研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(57): 64-65, 67.
- [2] 史宜岩, 郭金宝, 郑秀芬, 等. 雷公藤多甙片治疗慢性肾小球肾炎的疗效和不良反应[J]. 黑龙江医药科学, 2017, 40(4): 109-110.
- [3] 杨莎莎, 史千玉, 吴红赤. 特发性膜性肾病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(12): 2675-2679.
- [4] 尹明. 来氟米特联合糖皮质激素治疗慢性肾小球肾炎的疗效[J]. 大医生, 2018, 3(9): 67-68.
- [5] 李冰菲, 王娟, 张碧丽. 白芍总苷治疗肾脏疾病的药理作用和临床应用研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(5): 811-814.
- [6] 赵金英, 陈波, 牛小娟, 等. 白芍总苷辅助治疗老年狼疮性肾炎的疗效及对病人免疫应答与氧化应激的影响[J]. 实用老年医学, 2018, 32(11): 1023-1026.
- [7] 宋菲, 杨发奋. 白芍总苷对糖尿病肾病大鼠的治疗作用及对肾组织 TGF- β 1、CTGF 表达的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(6): 35-37.

- [8] BORDER W A, WARD H J, KAMIL E S, et al. Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen [J]. The Journal of Clinical Investigation, 1982, 69(2): 451-61.
- [9] 李艳佳, 董晨, 关凤军. 白芍总苷治疗单纯蛋白尿型紫癜性肾炎的临床疗效及对 IL-33、sST2 表达的影响 [J]. 医学综述, 2018, 24(16): 3293-3298.
- [10] 李振彬, 王志强, 宫彩霞, 等. 白芍总苷对雷公藤多苷治疗狼疮性肾炎减毒增效作用的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(6): 513-516.
- [11] 陈素枝, 檀金川. 黄芪甲苷保护肾脏的分子机制研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(24): 5973-5979.
- [12] ZHUANG Y B, HU C Y, DING G X, et al. Albumin impairs renal tubular tight junctions *via* targeting the NLRP3 inflammasome [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 308(9): 1012-1019.
- [13] MORAIS C, WESTHUYZEN J, METHAROM P, et al. High molecular weight plasma proteins induce apoptosis and Fas/FasL expression in human proximal tubular cells [J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20 (1): 50-58.
- [14] 支勇, 窦一田, 曹式丽. 辛通络法对系膜增生性肾炎模型大鼠 IL-1、IL-6 和细胞外基质的影响 [J]. 江苏中医药, 2014, 46(1): 75-76.
- [15] WERBER H I, EMANCIPATOR S N, TYKOCINSKI M L, et al. The interleukin 1 gene is expressed by rat glomerular mesangial cells and is augmented in immune complex glomerulonephritis [J]. J Immunol, 1987, 138(10): 3207-3215.
- [16] CHUNG A C, HUANG X R, MENG X, et al. MiR-192 mediates TGF- β /Smad3-driven renal fibrosis [J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2010, 21(8): 1317-1325.
- [17] YE H, SU B F, NI H Z, et al. MicroRNA-199a may be involved in the pathogenesis of lupus nephritis *via* modulating the activation of NF- κ B by targeting Klotho [J]. Molecular Immunology, 2018, 103: 235-242.
- [18] 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 [J]. Inflammation, 2019, 42: 884-894.
- [19] SUN D, CHEN J, WU W, et al. MiR-802 causes nephropathy by suppressing NF- κ B-repressing factor in obese mice and human [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019, 23(4): 2863-2871.
- [20] HAN W B, MA Q, LIU Y, et al. *Huangkui* capsule alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy *via* inhibiting NLRP3 inflammasome activation and TLR4/NF- κ B signaling [J]. Phytomedicine, 2019, 57: 203-214.
- [21] ZHAO S Q, XUE Z Z, WANG L Z. HMGB1, TGF- β are associated with chronic allograft nephropathy [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017, 14(6): 6138-6146.
- [22] SANZ L, DIAZ-MECO M T, NAKANO H, et al. The atypical PKC-interacting protein p62 channels NF- κ B activation by the IL-1-TRAF6 pathway [J]. Embo Journal, 2000, 19(7): 1576-1586.

(编辑: 邹元平)