

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.03.002

固本通络方对 IgA 肾病小鼠炎症反应、氧化应激和 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响 *

吴 卿¹ 杨晓龙² 周维娜¹ 严嘉伟¹ 何立群¹ 沈沛成^{1Δ}

(1 上海中医药大学附属曙光医院肾病科 上海 201203; 2 上海中医药大学附属曙光医院重症医学科 上海 201203)

摘要 目的:研究固本通络方对免疫球蛋白 A(IgA)肾病小鼠炎症反应、氧化应激和转化生长因子 β 1(TGF- β 1)/Smads 信号通路的影响。**方法:**选取 45 只雄性昆明种小鼠作为研究对象。以电脑随机数字表法将其分为正常组、模型组以及治疗组,每组各 15 只。模型组及治疗组均通过牛血清白蛋白及葡萄球菌肠毒素 B 进行诱导造模,造模结束后,治疗组给予固本通络方灌胃干预,模型组及正常组均给予生理盐水灌胃处理。对比三组肾脏病理损伤以及系膜区 IgA 沉积、肾脏损伤指标、炎症反应指标、氧化应激反应指标、Peyer 小结 TGF- β 1/Smads 信号通路指标。**结果:**正常组无异常肾脏病理变化,模型组及治疗组均可见显著肾小球系膜细胞增生以及基质增多,系膜区有免疫复合物沉积,治疗结束后治疗组相较于模型组肾小球病变显著减轻。正常组系膜区无 IgA 沉积,模型组及治疗组均可见系膜区明显团块状或颗粒状中等强度 IgA 沉积,且在治疗后治疗组相较于模型组系膜区 IgA 沉积有所减弱。三组血肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)水平对比无明显差异(均 $P>0.05$);模型组及治疗组 24 h 尿蛋白定量均高于正常组,且治疗组 24 h 尿蛋白定量低于模型组(均 $P<0.05$)。模型组、治疗组血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均高于正常组,且治疗组上述各项血清学指标水平均低于模型组(均 $P<0.05$)。模型组、治疗组 MDA 均高于正常组,而治疗组 MDA 低于模型组;模型组、治疗组 SOD 均低于正常组,而治疗组 SOD 高于模型组(均 $P<0.05$)。模型组、治疗组 Peyer 小结 TGF- β 1、Smad3 蛋白表达量均高于正常组,且治疗组上述蛋白表达量低于模型组(均 $P<0.05$)。**结论:**固本通络方可有效改善 IgA 肾病小鼠炎症反应、氧化应激,可能和调控 TGF- β 1/Smads 信号通路有关。

关键词: IgA 肾病;小鼠;固本通络方;炎症反应;氧化应激;TGF- β 1/Smads 信号通路

中图分类号: R-33; R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)03-407-05

Effects of Guben Tongluo Formula on Inflammatory Response, Oxidative Stress and TGF- β 1/Smads Signaling Pathway in IgA Nephropathy Mice*

WU Qing¹, YANG Xiao-long², ZHOU Wei-na¹, YAN Jia-wei¹, HE Li-qun¹, SHEN Pei-cheng^{1Δ}

(1 Department of Nephrology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203, China; 2 Department of Critical Care Medicine, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of Guben Tongluo formula on inflammatory response, oxidative stress and transforming growth factor β 1(TGF- β 1)/Smads signaling pathway in immunoglobulin A (IgA) nephropathy mice. **Methods:** 45 male Kunming mice were selected as the research objects. They were divided into normal group, model group and treatment group by computer random number table, 15 rats in each group. The model group and the treatment group were induced modeling by bovine serum albumin and staphylococcal enterotoxin B. After modeling, the treatment group was given Guben Tongluo formula by gavage intervention, and the model group and the normal group were given normal saline by gavage treatment. Renal pathological injury, mesangial IgA deposition, renal injury index, inflammatory response index, oxidative stress response index, Peyer summary TGF- β 1/Smads signaling pathway index were compared in the three groups. **Results:** There were no abnormal renal pathological changes in the normal group, but there were significant mesangial cell hyperplasia and matrix increase in the model group and the treatment group, and immune complex deposition in the mesangial area. After treatment, the glomerular lesions in the treatment group were significantly reduced compared with the model group. There was no IgA deposition in the mesangial area in the normal group, but the mesangial area in the model group and the treatment group was significantly clumped or granular with moderate intensity IgA deposition, and the mesangial IgA deposition was decreased in the treatment group after treatment compared with the model group. There were no significant differences in serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) levels in the three groups (all $P>0.05$). The 24 h urinary protein quantification in the model group and the

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81904124);上海市浦东卫生系统重点学科群建设项目(PWZxq2017-07)

作者简介:吴卿(1985-),男,硕士,主治医师,从事中医药防治肾脏病方向的研究,E-mail: wuqing19850414@163.com

Δ 通讯作者:沈沛成(1972-),男,硕士,主任医师,从事中医药防治肾脏病方向的研究,E-mail: spc111215@163.com

(收稿日期:2022-07-23 接受日期:2022-08-18)

treatment group were higher than that in the normal group, and the 24 h urinary protein quantification in the treatment group was lower than that in the model group (all $P < 0.05$). The serum interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in the model group and treatment group were higher than those in the normal group, and the serum levels of the above-mentioned serological indexes in the treatment group were lower than those in the model group (all $P < 0.05$). The MDA in the model group and treatment group was higher than that in the normal group, while the MDA in the treatment group was lower than that in the model group. SOD in the model group and treatment group was lower than that in the normal group, while SOD in the treatment group was higher than that in the model group (all $P < 0.05$). The protein expressions of TGF- β 1 and Smad3 in the model group and treatment group were higher than those in the normal group, and the protein expressions in the treatment group were lower than those in the model group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Guben Tongluo formula can effectively improve the inflammatory response and oxidative stress in IgA nephropathy mice, which may be related to the regulation of TGF- β 1/Smads signaling pathway.

Key words: IgA nephropathy; Mice; Guben Tongluo formula; Inflammatory response; Oxidative stress; TGF- β 1/Smads signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)03-407-05

前言

免疫球蛋白 A(IgA)肾病属于临床上较为常见的一种慢性肾脏疾病,在所有肾活检中占比为 35%~45%^[1]。有研究报道表明^[2,3],部分 IgA 肾病患者随着病程的进展可能发展为尿毒症,继而给患者家庭以及社会造成极大的负担。目前,临床上多以激素和免疫抑制剂对该病进行治疗,但疗效并不十分理想,甚至可能引发一系列不良反应^[4-6]。因此,寻找一种积极有效的治疗方案显得尤为重要。中医药在治疗 IgA 肾病方面具有独特的优势,在保证临床治疗效果的基础上可降低不良反应发生风险^[7]。固本通络方是上海中医药大学附属曙光医院经多年临床实践总结而成的 IgA 肾病治疗方药^[8]。随着近年来有关研究的日益深入,有学者发现炎症反应、氧化应激和转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)/Smads 信号通路可能参与了 IgA 肾病的发生、发展过程^[9]。本文通过研究固本通络方对 IgA 肾病小鼠炎症反应、氧化应激和 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响,以期为该方药治疗 IgA 肾病提供理论依据,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取 45 只 SPF 级 6 周龄雄性昆明种小鼠作为研究对象,体质量为 (20 $\pm$ 1)g,均购自中国科学院上海营养与健康研究所,饲养于上海中医药大学实验动物中心清洁级动物房内,均开展适应性饲养 1 周,饲养温度 25 $^{\circ}$ C,饲养湿度 50%。饲养期间不限制活动,只有摄食、饮水。动物生产许可证号 SYXK(沪)2019-0001。

1.2 药物及试剂

固本通络方(由上海中医药大学附属曙光医院制剂室提供)组成如下:黄芪 15 g、桃仁 10 g、紫丹参 15 g、泽兰叶 10 g、旱莲草 15 g、女贞子 15 g、土大黄 30 g、白茅根 30 g、鬼箭羽 15 g。将上述中药加水煎成药汁,并浓缩成每毫升含生药量 2.6 g。TGF- β 1 及 Smad3 抗体以及免疫组化试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。牛血清白蛋白购自美国 Sigma 公司,葡萄球菌肠毒素 B 购自军事医学科学院微生物流行病学研究所。羊抗兔 IgG 二抗、兔抗小鼠 IgA、羊抗兔 IgG 均购自英国 ABCAM

公司。

1.3 分组及干预

以电脑随机数字表法将 45 只雄性昆明种小鼠分为正常组、模型组以及治疗组,每组各 15 只。造模:模型组及治疗组均口服牛血清白蛋白,同时给予葡萄球菌肠毒素 B 尾静脉注射。首先给予牛血清白蛋白灌胃,200 mg/kg,连续干预 5 周,隔日给药,第 6 周起给予 500 mg 的牛血清白蛋白 20 mg/kg 混合 500 mL 生理盐水尾静脉注射,1 次/d,连续给药 3 d。第 8 周给予 0.5 mg/kg 葡萄球菌肠毒素 B 尾静脉注射,1 次/周,连续 3 次。正常组则给予 0.01 mmol/L 的 PBS 灌胃和尾静脉注射。观察 12 周。造模成功判定标准:肾脏病理检测提示典型系膜增生性肾炎该病,且以 IgA 为主的免疫复合物沉积于系膜区。造模成功后,治疗组给予固本通络方灌胃,1.67 mL/g;正常组及模型组均给予 0.9%的生理盐水灌胃,两组均 1 次/d,连续治疗 12 周。

1.4 检测指标及方法

1.4.1 血肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)及 24 h 尿蛋白定量检测 采集所有小鼠干预 12 周后的尾静脉血 6 mL,均匀分为 3 管,取一管采用 7170A 全自动生化分析仪对 Scr 和 BUN 水平进行检测。分别在 0 周、12 周用代谢笼收集小鼠的 24 h 尿液,采用双缩脲法检测 24 h 尿蛋白定量。

1.4.2 血清炎症因子检测 一管经离心处理(离心速率以 3000 r/min 为宜,离心半径 10 cm,离心时长 10 min)后吸取血清进行检测白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,检测方式均为酶联免疫吸附试验。具体操作按照试剂盒说明书完成,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.4.3 肾组织氧化应激指标检测 另一管血液经离心处理(离心速率以 3000 r/min 为宜,离心半径 10 cm,离心时长 10 min)后吸取血清进行检测丙二醛(MDA)以及超氧化物歧化酶(SOD)水平,MDA 以硫代巴比妥酸法检测,SOD 则选用联苯三酚自氧化法检测。具体操作按照试剂盒说明书完成,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所有限公司。

1.4.4 TGF- β 1 及 Smad3 表达检测 选择常规 SABC 法完成免疫组织化学分析。干预 12 周后,处死小鼠,每批 5 只,留取所有小鼠的小肠和肾脏组织备用。采集三组小鼠 Peyer 小结组织

石蜡切片,常规二甲苯脱蜡,修复孵育后滴加 1:100 稀释的上述抗体,放置在 4℃ 条件下过夜。选用 PBS 液重复冲洗,滴加生物素化标记的羊抗兔 IgG 二抗以及显色剂工作液。再次以 PBS 液冲洗后 DAB 显示,苏木精复染封片,放置在 400 倍光学显微镜下观察。以细胞质内棕黄色颗粒为阳性判定标准,所有切片随机选取 5 个视野,获取图像之后采用美国 Media Cybernetics 公司图像分析管理系统完成图像分析。计算阳性面积和总面积的比值,并将其视作目的蛋白相对表达量。

1.4.5 肾脏 HE 染色及免疫荧光染色 将留取所有小鼠的肾脏组织,常规石蜡包埋,作 5 μm 的切片。以苏木精 - 伊红(HE)染色,光镜下观察。切片以此经二甲苯以及乙醇固定,PBS 液漂洗之后加入兔抗小鼠 IgA 过夜,PBS 液再次漂洗后以 FITC 标记羊抗兔 IgG 过夜,PBS 漂洗,甘油封片后荧光显微镜下观察。

1.5 统计学方法

通过 SPSS 21.0 软件实现数据处理,正态分布且符合方差齐性的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;多组间对比采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组肾脏病理损伤以及系膜区 IgA 沉积对比

正常组无异常肾脏病理变化,模型组及治疗组均可见显著肾小球系膜细胞增生以及基质增多,系膜区有免疫复合物沉积,治疗结束后治疗组相较于模型组肾小球病变显著减轻,见图 1。正常组系膜区无 IgA 沉积,模型组及治疗组均可见系膜区明显团块状或颗粒状中等强度 IgA 沉积,且在治疗后治疗组相较于模型组系膜区 IgA 沉积有所减弱,见图 2。

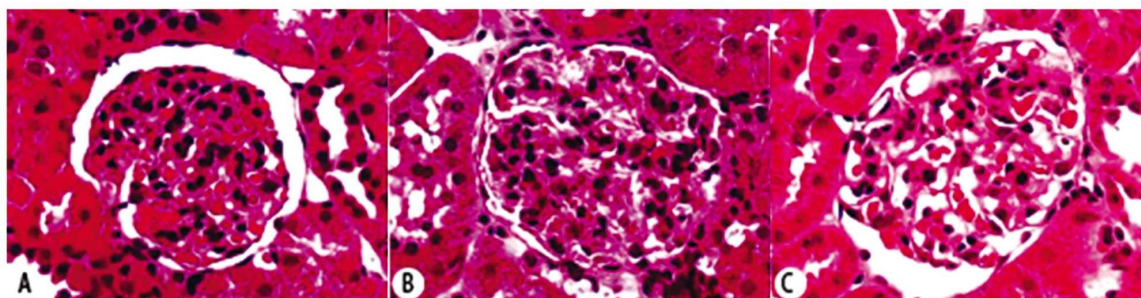


图 1 三组小鼠肾脏 HE 染色, $\times 400$

Fig.1 HE staining of kidney of mice in three groups, $\times 400$

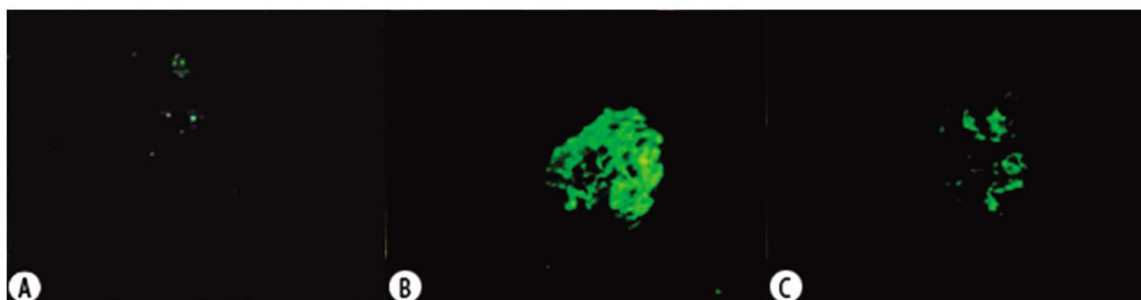


图 2 三组小鼠肾脏 IgA 免疫荧光染色, $\times 400$

Fig.2 IgA immunofluorescence staining of kidney of mice in three groups, $\times 400$

2.2 三组大鼠肾脏损伤指标对比

三组 Scr 及 BUN 水平对比无明显差异(均 $P > 0.05$);模型

组及治疗组 24 h 尿蛋白定量均高于正常组,且治疗组 24 h 尿蛋白定量低于模型组(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 三组大鼠肾脏损伤指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of renal injury indexes in the three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Scr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	24 h urinary protein quantification(mg)
Normal group	15	26.10 $\pm$ 1.30	6.85 $\pm$ 0.45	9.76 $\pm$ 1.01
Model group	15	27.01 $\pm$ 1.34	7.20 $\pm$ 0.46	17.34 $\pm$ 1.20 [#]
Treatment group	15	26.45 $\pm$ 1.32	7.15 $\pm$ 0.47	13.79 $\pm$ 1.06 ^{**}
F		1.814	2.539	180.609
P		0.176	0.091	0.000

Note: Compared with the normal group, [#] $P < 0.05$. Compared with the model group, ^{*} $P < 0.05$.

2.3 三组炎症反应指标对比

模型组、治疗组血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均高于正常

组,且治疗组上述各项血清学指标水平均低于模型组(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 三组炎症反应指标对比 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of inflammatory response indexes in the three groups (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-6	IL-1 β	TNF- α
Normal group	15	70.15 $\pm$ 3.20	1.19 $\pm$ 0.31	81.29 $\pm$ 3.39
Model group	15	144.89 $\pm$ 5.20 [#]	6.14 $\pm$ 0.89 [#]	167.49 $\pm$ 6.89 [#]
Treatment group	15	104.53 $\pm$ 4.71 ^{#*}	3.46 $\pm$ 0.46 ^{#*}	102.37 $\pm$ 4.10 ^{#*}
F	-	1059.082	251.213	1199.164
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the normal group, [#] $P < 0.05$. Compared with the model group, * $P < 0.05$.

2.4 三组氧化应激反应对比

模型组、治疗组 MDA 均高于正常组,而治疗组 MDA 低于

模型组;模型组、治疗组 SOD 均低于正常组,而治疗组 SOD 高于模型组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 三组氧化应激反应对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of oxidative stress responses in the three groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	MDA (nmol/mL)	SOD (U/L)
Normal group	15	0.25 $\pm$ 0.04	9.23 $\pm$ 0.73
Model group	15	0.68 $\pm$ 0.12 [#]	3.97 $\pm$ 0.31 [#]
Treatment group	15	0.47 $\pm$ 0.07 ^{#*}	6.10 $\pm$ 0.54 ^{#*}
F	-	99.546	342.180
P	-	0.000	0.000

Note: Compared with the normal group, [#] $P < 0.05$. Compared with the model group, * $P < 0.05$.

2.5 三组 Peyer 小结 TGF- β 1/Smads 信号通路指标对比

模型组、治疗组 Peyer 小结 TGF- β 1、Smad3 蛋白表达量均

高于正常组,且治疗组上述蛋白表达量低于模型组(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 4 三组 Peyer 小结 TGF- β 1/Smads 信号通路指标对比 (% , $\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of Peyer summary TGF- β 1/Smads signaling pathway indexes in the three groups (% , $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TGF- β 1	Smad3
Normal group	15	0.32 $\pm$ 0.02	0.38 $\pm$ 0.03
Model group	15	0.61 $\pm$ 0.11 [#]	0.66 $\pm$ 0.14 [#]
Treatment group	15	0.49 $\pm$ 0.07 ^{#*}	0.50 $\pm$ 0.08 ^{#*}
F	-	54.914	33.011
P	-	0.000	0.000

Note: Compared with the normal group, [#] $P < 0.05$. Compared with the model group, * $P < 0.05$.

3 讨论

IgA 肾病是导致终末期肾病的主要原因之一,其发病机制较为复杂,临床以及病理表现多样化,尚无特效根治手段^[10-12]。中医认为:阴阳、脏腑以及气血津液之盛衰于该病的病程之中举足轻重,故与之有关的营卫调和理论具有重要性,以调和营卫为治疗原则应用于疾病治疗中具有较好临床效果^[13-15]。固本通络方主要成分包括黄芪、丹参、鬼箭羽、土大黄、女贞子以及

泽兰等中药,具有补气养阴以及活血化瘀的功效,且在临床和动物实验中均反映了其可增强组织抗氧化能力^[16-18]。此外,临床实践证实固本通络方在改善 IgA 肾病患者病情方面效果显著,但其治疗 IgA 肾病的具体作用靶点以及机制并未彻底阐明,因此,本研究通过研究其在 IgA 肾病小鼠的炎症反应、氧化应激和 TGF- β 1/Smads 信号通路中的作用,为固本通络方治疗 IgA 肾病的临床推广和普及提供进一步的实验依据。

本文结果展示:IgA 肾病小鼠存在明显肾脏病理变化,且

系膜区明显团块状或颗粒状中等强度 IgA 沉积,而固本通络方干预可有效改善肾脏病理变化,减少系膜区 IgA 沉积。究其原因,固本通络方以黄芪为君药,具有益气健脾固表的功效;女贞子以及墨旱莲为臣药,具有补肾益精以及滋养肾阴的功效;泽兰则有活血利水的功效;丹参及鬼箭羽具有活血化瘀的功效;土大黄和白茅根则可清热利湿。诸药共用,可达补肾活血的功效^[19-21]。此外,模型组及治疗组 24 h 尿蛋白定量均高于正常组,且治疗组 24 h 尿蛋白定量低于模型组。反映了固本通络方在改善 IgA 肾病小鼠肾功能方面效果显著。分析原因,该方药可有效提升肾组织的抗氧化能力,缓解活性氧对肾组织可能造成的损伤。同时,该方药可调节肠道以及体液免疫,减少异常糖基化 IgA1 的产生,同时调节足细胞的表达,对小鼠康复起到积极促进作用^[22-23]。另外,模型组、治疗组血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均高于正常组,且治疗组上述各项指标水平均低于模型组。其中血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 均是常见炎症细胞因子,在正常生理状态下低表达,而在机体出现创伤或感染发生炎症反应时异常升高,有研究显示,上述指标介导了 IgA 肾病的发生、发展过程^[24],证实固本通络方可有效减轻炎症反应。分析其原因,该方药可有效抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 的表达,继而有利于减少 NLRP3 炎症复合体的合成,进一步抑制 Caspase1 的活化,从而减少炎症因子的合成、分泌,最终达到减轻炎症反应的目的^[25-26]。本文结果还显示了:模型组、治疗组 MDA 均高于正常组,而治疗组 MDA 低于模型组;模型组、治疗组 SOD 均低于正常组,而治疗组 SOD 高于模型组。其中 MDA 及 SOD 均是反映氧化应激程度的重要指标,两者表达说明机体存在明显的氧化应激反应,而长期处于氧化应激状态下会对肾脏组织产生损伤^[27]。这表明固本通络方有助于减轻小鼠氧化应激反应。考虑原因,该方药可能通过调控肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)表达,继而清除活性氧簇,达到减轻氧化应激反应的作用。此外,模型组、治疗组 Peyer 小结 TGF- β 1、Smad3 蛋白表达量均高于正常,且治疗组上述蛋白表达量低于模型组。这提示了固本通络方治疗 IgA 肾病小鼠的可能机制之一与调节 TGF- β 1/Smads 信号通路活性有关,但关于其具体作用机制有待进一步研究证实^[28-30]。

综上所述,固本通络方可能通过调节 TGF- β 1/Smads 信号通路对 IgA 肾病小鼠炎症反应、氧化应激起到改善作用。

参考文献(References)

- [1] Li L, Gong Z, Xue P, et al. Expression of miRNA-223 and NLRP3 gene in IgA patients and intervention of traditional Chinese medicine [J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27(6): 1521-1526
- [2] Zhang YY, Chen YL, Yi L, et al. IgA nephropathy treatment with traditional Chinese medicine: A case report [J]. World J Clin Cases, 2022, 10(10): 3232-3240
- [3] Li P, Chen YZ, Lin HL, et al. Abelmoschus manihot - a traditional Chinese medicine versus losartan potassium for treating IgA nephropathy: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2017, 18(1): 170-171
- [4] Li S, Li JP. Treatment effects of Chinese medicine (Yi-Qi-Qing-Jie herbal compound) combined with immunosuppression therapies in IgA nephropathy patients with high-risk of end-stage renal disease (TCM-WINE): study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2020, 21(1): 31-32
- [5] Shi X, Zhou N, Zhou C, et al. Clinical and pathological analysis on traditional Chinese medicine syndromes in children with immunoglobulin A nephropathy [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(3): 358-363
- [6] Xia J, Wang M, Jiang W. New insights into pathogenesis of IgA nephropathy [J]. Int Urol Nephrol, 2022, 54(8): 1873-1880
- [7] Chen X, Li H, Liu Y, et al. The contribution of the LOC105371267 and MRPS30-DT genetic polymorphisms to IgA nephropathy in the Chinese Han population [J]. Am J Transl Res, 2021, 13 (10): 11718-11727
- [8] 黄迪, 李雯雯, 沈沛成, 等. 基于系统生物网络研究固本通络方治疗 IgA 肾病的分子机制 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3282-3286
- [9] 蒋小云, 吴伟, 张巧玲, 等. IgA 肾病患者血清 IgA1 对人肾小球系膜细胞转化生长因子 β 1/Smads 信号通路的影响 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2009, 15(4): 239-243
- [10] Xie J, Lv J, Wang W, et al. Kidney Failure Risk Prediction Equations in IgA Nephropathy: A Multicenter Risk Assessment Study in Chinese Patients [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 72(3): 371-380
- [11] Shi M, Yu S, Ouyang Y, et al. Increased Lifetime Risk of ESRD in Familial IgA Nephropathy [J]. Kidney Int Rep, 2020, 6(1): 91-100
- [12] Geng YH, Zhang Z, Zhang JJ, et al. Hyperuricemia aggravates the progression of IgA nephropathy [J]. Int Urol Nephrol, 2022, 54(9): 2227-2237
- [13] Zhou N, Shen Y, Fan L, et al. The Characteristics of Intestinal-Barrier Damage in Rats With IgA Nephropathy [J]. Am J Med Sci, 2020, 359 (3): 168-176
- [14] Zheng J, Gong X, Wu Z. Immunosuppressive agents in the treatment of IgA nephropathy: A meta-analysis of clinical randomized controlled literature [J]. Niger J Clin Pract, 2020, 23(4): 437-449
- [15] 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 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(20): 3919-3922, 3941
- [16] Yan Z, Wang J, Huang T, et al. Effectiveness and safety of tacrolimus treatment for IgA nephropathy: A prospective cohort study [J]. Med Clin (Barc), 2022, 158(12): 596-602
- [17] 唐英, 蒋宇峰, 曹和欣, 等. 基于玄府理论的固本通络方对 IgA 肾病大鼠 Nephron 和 CD2AP 表达的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(5): 388-390
- [18] 周家俊, 高建东, 郑平东, 等. 固本通络冲剂治疗 IgA 肾病的疗效特点分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(6): 334-335
- [19] 李雯雯, 黄迪, 沈沛成, 等. 中药固本通络方对 IgA 肾病小鼠氧化应激作用机制的实验研究 [J]. 四川大学学报(医学版), 2017, 48(2): 210-215
- [20] 沈蛟蛟, 吴卿, 黄迪, 等. 高压氧联合固本通络方对 IgA 肾病小鼠的治疗作用 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2018, 25(5): 305-309
- [21] 吴卿, 李雯雯, 姜健, 等. 固本通络方对 IgA 肾病患者血 B 细胞活化因子的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(1): 30-33
- [22] 杨佳敏, 唐英, 曹和欣, 等. 基于玄府理论的固本通络方对 IgA 肾病大鼠 Podocin mRNA 和 α -actinin-4mRNA 表达的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(3): 301-307

- cell-derived exosomes prevent osteoarthritis by regulating synovial macrophage polarization [J]. *Aging* (Albany NY), 2020, 12 (24): 25138-25152
- [21] Rodríguez-Lozano FJ, Oñate-Sánchez R, González-García M, et al. Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Tooth Extractions Sites Ameliorates the Incidence of Osteonecrotic Jaw-Like Lesions in Zoledronic Acid-Treated Rats [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1649
- [22] Tsuchiya A, Takeuchi S, Iwasawa T, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their exosomes in severe novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 40 (7): 14
- [23] Limoe M, Moradipour P, Godarzi M, et al. Fabrication and in-vitro Investigation of Polycaprolactone - (Polyvinyl Alcohol/Collagen) Hybrid Nanofiber as Anti-Inflammatory Guided Tissue Regeneration Membrane[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2019, 20(13): 1122-1133
- [24] Gopinath VK, Soumya S, Chakrapani VY, et al. Odontogenic differentiation of inflamed dental pulp stem cells (IDPSCs) on polycaprolactone (PCL) nanofiber blended with hydroxyapatite[J]. *Dent Mater J*, 2021, 40(2): 312-321
- [25] Pinheiro GVVDS, Sabino-Silva R, Araujo MR, et al. Experimental Acute Sepsis Reduced Number of Osteocalcin Immunolabeled Cells in Periodontal Ligament[J]. *Braz Dent J*, 2020, 31(2): 143-151
- [26] Dehdashtizadeh A, Esnaashari N, Farhad SZ, et al. The effect of laser irradiation and doxycycline application on the production of matrix metalloproteinase-8 and collagen I from cultured human periodontal ligament cells[J]. *Dent Res J (Isfahan)*, 2020, 17(3): 213-218
- [27] Oliveros Anerillas L, Kingham PJ, Lammi MJ, et al. Three-Dimensional Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Promotes Matrix Metalloproteinase 13 (MMP13) Expression in Type I Collagen Hydrogels [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13594
- [28] Qin X, Jiang Q, Komori H, et al. Runt-related transcription factor-2 (Runx2) is required for bone matrix protein gene expression in committed osteoblasts in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36 (10): 2081-2095
- [29] Saharudin S, Sanusi SY, Ponnuraj KT. Sequencing analysis of exons 5 and 6 in RUNX2 in non-syndromic patients with supernumerary tooth in Kelantan, Malaysia [J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26 (2): 1261-1268
- [30] 潘肃, 齐治平, 郑爽, 等. 聚乳酸-羟基乙酸共聚物/氧化石墨烯纳米纤维膜搭载脑源性神经营养因子对脊髓损伤的修复作用[J]. *中华创伤杂志*, 2019, 35(7): 597-604
-
- (上接第 411 页)
- [23] 李雯雯, 黄迪, 沈沛成, 等. 益气固本调免方治疗气阴两虚型 IgA 肾病热结咽喉证[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(1): 166-170
- [24] Schena FP, Rossini M, Abbrescia DI, et al. The molecular mechanisms of inflammation and scarring in the kidneys of immunoglobulin A nephropathy: Gene involvement in the mechanisms of inflammation and scarring in kidney biopsy of IgAN patients[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5): 691-705
- [25] 沈沛成, 何立群. 固本通络方对 IgA 肾病小鼠 Peyer 小结 B 淋巴细胞 IgA 类别转换的影响 [J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2016, 47 (3): 337-341
- [26] Wang XH, Lang R, Liang Y, et al. Traditional Chinese Medicine in Treating IgA Nephropathy: From Basic Science to Clinical Research [J]. *J Transl Int Med*, 2021, 9(3): 161-167
- [27] Qing W, Wei M, Jiao-Jiao S, et al. Guben Tongluo Formula Protects LPS-induced Damage in Lamina Propria B Lymphocytes Through TLR4/MyD88/NF- κ B Pathway [J]. *Curr Med Sci*, 2022, 9 (15): 2622-2624
- [28] Zhang J, Zhou R, Mi Y, et al. Role of Human Mesangial-Tubular Crosstalk in Secretory IgA-Induced IgANephropathy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46(3): 286-297
- [29] Zhang L, Han C, Ye F, et al. Plasma Gelsolin Induced Glomerular Fibrosis via the TGF- β 1/Smads Signal Transduction Pathway in IgA Nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 390-291
- [30] Mao X, Xu Z, Xu X, et al. TGF- β 1 inhibits the autophagy of podocytes by activating mTORC1 in IgANephropathy [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 385(1): 111670-111671