

中医药基于TGF- β 1/Smad信号通路治疗IgA肾病的研究进展

郭翰昌¹, 邢海燕², 高亚斌², 魏梦聪¹

(1. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

摘要: 免疫球蛋白A (IgA) 肾病是一种最常见的肾小球肾炎, 是导致终末期肾衰竭的主要原因之一。IgA肾病的发生、发展与肾脏纤维化的进展存在紧密的关联性, 因此针对性治疗肾脏纤维化, 对于延缓IgA肾病的进展有重大的意义。TGF- β 1/Smad信号通路在肾脏纤维化的病理发展中发挥着重要的作用。近些年来, 中医药在防治IgA肾病中有着独特的优势, 为明确中医药调控TGF- β 1/Smad信号通路来治疗IgA肾病作用靶标, 文章借鉴了国内、国外近十余年的文献, 借助中医药的研究, 从中药单体、中药复方几个方面, 对治疗IgA肾病的作用进行了系统化的研究, 旨在为临床上防治IgA肾病提供有效的依据。

关键词: 中医药; TGF- β 1/Smad信号通路; IgA肾病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2024) 10-0093-05

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Treating IgA Nephropathy Based on TGF- β 1/Smad Signaling Pathway

GUO Hanchang¹, XING Haiyan², GAO Yabin², WEI Mengcong¹

(1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China)

Abstract: Immunoglobulin A (IgA) nephropathy is the most common form of glomerulonephritis and is one of the leading causes of end-stage renal failure. The occurrence and development of IgA nephropathy are closely related to the progress of renal fibrosis. Therefore, it is of great significance to treat renal fibrosis specifically for delaying the progress of IgA nephropathy. TGF- β 1/Smad signaling pathway plays an important role in the pathological development of renal fibrosis. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has a unique advantage in the prevention and treatment of IgA nephropathy. In order to clarify that target of TCM in regulating TGF- β 1/Smad signal pathway to treat IgA nephropathy, this article refer to the literatures of domestic and foreign countries in recent ten years, with the help of TCM research, systematically studied the effect of TCM on IgA nephropathy from several aspects of TCM monomer and TCM compound, aiming to provide effective basis for clinical prevention and treatment of IgA nephropathy.

Keywords: traditional Chinese medicine; TGF- β 1/Smad-signaling pathway; IgA nephropathy

免疫球蛋白A (immunoglobulin A, IgA) 肾病是全球范围内最为常见的原发性肾小球肾炎^[1]。西药治疗在短期内虽可有效缓解患者的相关症状, 但因药物的副作用较大, 容易导致患者出现不良反应及并发症, 且对病情严重的患者作用效果不够显著^[2]。随着中医药的不断发展, 其以灵活的治疗方式、确切的治疗疗效以及安全的用药结果等优势, 拥有着无限的发展潜力及空间, 在临床上多种中医药治疗手段配伍应用, 亦或是与西医结合治疗, 均能起到事半功倍的效用^[3]。

在IgA肾病进展的过程中, 肾脏纤维化是重要特征, 有研究表明, 当在激活转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β , TGF- β 1)/Smad信号通路后, 会增加血管内皮因子、生长因子的表达, 进而导致细胞外基质不断沉积, 以及细胞上皮间充质出现转化, 进而有效调节肾脏纤维化的进展, 以此达到影响肾功能的目的^[4]。近些年来, 大量的研究均证实了, 中医药在调控TGF- β 1/Smad信号

通路方面具有积极的作用, 以此用来治疗IgA肾病不失为一种行之有效的方法^[5-6]。因此, 本文综述了TGF- β 1/Smad信号通路的病理生理机制, 并分析了其在IgA肾病的作用机制, 以及通过中医药如何调控TGF- β 1/Smad信号通路以达到治疗的目的, 旨在为临床用药起到一定的指导作用。

1 TGF- β 1/Smad信号通路的概述

GIFFORD CC等^[7]研究发现, TGF- β s是由多个结构相似的成员而构成的, 包括TGF- β s、生长分化因子、激活素以及骨形成蛋白等, 主要通过调节细胞生长、免疫反应等过程, 在器官组织的稳定、癌症以及纤维化中起到一定的作用。WANG B等^[8]研究中发现, TGF- β 2可对大鼠模型的上皮细胞纤维化进行刺激, 通过激活细胞膜上的受体, 有效激活Smad蛋白的激活, 从而发挥信号通路的转导作用。Smad蛋白有受体调节型Smad、抑制型Smad以及共同通路型Smad等几种类型, 其在TGF- β 1/Smad信号通路中发挥着不同的功能^[9]。

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(2023ZY2052); 海南尚霖阳光医学发展基金会项目(KYJ202206-0003-15)

作者简介: 郭翰昌(1999-), 男, 河南郑州人, 硕士在读, 研究方向: 肾内科疾病。

通讯作者: 邢海燕(1972-), 女, 河南郑州人, 主任医师, 博士, 研究方向: 肾内科疾病。

2 TGF- β 1/Smad信号通路在IgA肾病中激活的作用

赵舒羽等^[10]研究中,通过以自然衰老的大鼠作为实验模型,发现在肾脏损害大鼠的肾脏组织中,TGF- β 1呈现出高水平的状态。IgA肾病的发生和发展是多种因素作用下的结果,如免疫发病因素和遗传因素两方面,这些因素可通过TGF- β 1的依赖性和激活TGF- β 1信号进行有效转导。

周青等^[11]以糖尿病大鼠作为研究模型,在给予胰岛素药物有效控制血糖后,大鼠机体肾脏组织中的TGF- β 1表达呈现出逐渐下降的趋势,表明在给予干预后,不仅控制了血糖,更减缓了TGF- β 1的表达。这表明随着糖尿病的不断发展,发生肾损伤等并发症后,会导致机体中TGF- β 1表达上升,侧面表示出TGF- β 1表达与肾损伤的程度呈现出明显的相关性,当TGF- β 1的表达越高,则机体的肾脏损害越严重。苏亚等^[12]还证实了肾损伤能提高TGF- β 1的活性,以此进一步激活TGF- β 1/Smad信号通路。

免疫功能紊乱在IgA肾病发病中发挥了重要的作用,LUO K^[13]研究中表明,免疫系统功能在发生紊乱后,会导致含有IgA的循环免疫复合物在肾脏内发生沉积,从而导致该疾病,复合物中的肾小球系膜细胞会导致Smad蛋白激活,同时还会收到蛋白受体,完成白细胞分化抗原36蛋白的信号转导,以此增加细胞外基质基因的表达。

3 中医药调控TGF- β 1/Smad信号通路治疗IgA肾病

3.1 中医对IgA肾病的认识

在中医上并无“IgA肾病”一词,根据多数患者的临床表现,其属于“肾劳”等范畴,认为IgA肾病多是因先天禀赋不足,后天更因饮食不调、劳累过度、久病失治等引起的脾肾衰弱,导致气机失调,由此致病^[14]。因此临床上中医药予以治疗IgA肾病,治疗方法上多以清热利湿、补益脾肾、活血化瘀、排毒化浊等为主^[15]。中医药中含有不少的单体和复方,其能起到调节TGF- β 1/Smad信号通路的作用,以此起到防治该疾病的目的^[16]。

3.2 中药单体

3.2.1 黄芪甲苷

黄芪是蒙古黄芪和膜荚黄芪的干燥根茎,是重要的中药材,主要化学成分为黄酮、多糖、皂苷、生物碱、氨基酸、有机酸以及微量元素等,其具有消肿利水、健脾补中的功效^[17]。刘晨旭等^[18]研究中发现黄芪甲苷作用后能降低TGF- β 1、p-Smad3表达水平,而发现Smad7蛋白水平则呈现出上升的趋势,其作为黄芪的中药单体,其能有效调控TGF- β 1、Smad7蛋白、p-Smad3的表达,在增加Smad7蛋白表达的同时,还能进一步降低由TGF- β 1诱导的p-Smad3水平,结果表明,黄芪甲苷对慢性肾脏疾病的积极干预作用,对患者的肾脏具有保护作用。江璇等^[19]发现对慢性肾衰竭大鼠采用黄芪甲苷干预后 α -SMA、TGF- β 1、p-Smad3蛋白表达降低,Smad7蛋白升高,HE染色和Masson染色显示病理变化明显改善、胶原纤维明显减少,可见黄芪甲苷可通过抑制TGF- β 1/Smads信号通

路改善肾功能。

3.2.2 虫草素

虫草素作为一种常见的中草药,其具备多方面的功效,比如抗炎作用、抗肿瘤作用、抗应激作用以及抗氧化作用等^[20]。近些年来在肾脏疾病研究方面,蒋茜等^[21]研究发现虫草素能够使TGF- β 1、 α -平滑肌肌动蛋白、CTGF表达逐渐下降,E-cadherin的表达升高,Smad2/3、p-Smad2/3的表达均逐渐下降,可见虫草素能够与TGF- β 1实现良好的键合,这说明了虫草素能够有效调控TGF- β 1/Smad信号,并有效调节肾小管上皮细胞的分化,从而有效抑制肾小管间质的纤维化,对肾脏起到有效的保护。

3.2.3 丹酚酸

丹酚酸是丹参中的主要成分,其对人体重要器官,比如心脏、脑部、血管、肾脏等均具有重要的药理作用^[22]。唐英等^[23]研究中发现丹酚酸能抑制p-Smad2/3蛋白的表达,并有效促进Smad6、BMP-7、p-Smad1/5/8蛋白的表达,从而起到调控Smads/BMP-7/TGF- β 1信号通路的效用,对TGF- β 1信号的转导进行了有效的抑制,从而抑制肾细胞外基质的增生,起到了延缓慢性肾衰的作用。

3.2.4 苦参素

苦参素又名“氧化苦参碱”,其作为一种中药单体,广泛应用于肺部、肝脏、皮肤组织以及心肌细胞的纤维化治疗中,如今在抗肾脏纤维化治疗中也得到了一定的应用^[24]。孔秀岩等^[25]研究发现对肾病大鼠给予苦参素,发现干预后大鼠模型的蛋白尿排泄量显著减少,且肾小球系膜硬化及增生程度有明显的减轻,尿素氮、血肌酐明显下降,Smad7蛋白水平明显增多,在肾小球内的Smad1,2,3,5蛋白水平、TGF- β 1水平有了明显的降低,这说明苦参素对于慢性肾脏损害有一定的保护作用,可实现有效的抗肾纤维化作用。

3.2.5 淫羊藿/淫羊藿总黄酮

淫羊藿具有补肾、祛风湿、强筋骨的功效,在其中含有多种抗肾纤维化的成分^[26]。王燕萍等^[27]研究中发现,对于急性肾损伤大鼠给予淫羊藿40 mg/kg灌胃,持续4个月,能够下调大鼠肾脏组织中SMAD3蛋白以及TGF- β 1表达水平,改善大鼠肾脏损伤;给予淫羊藿每日2次,灌胃3个月,能下调SMAD2蛋白的表达,从而改善大鼠肾纤维化。在盖李乐等^[28]研究中发现低剂量或高剂量的淫羊藿总黄酮均可提升肾脏组织SOD活力,降低MDA含量和 α -SMA蛋白表达,显著下调TGF- β 1及Smad3的mRNA和蛋白表达,改善衰老SD大鼠肾脏组织形态,减少胶原纤维沉积,改善自然衰老大鼠肾脏纤维化,其机制可能与其抑制TGF- β 1/Smad3信号通路转导有关。

3.2.6 三七皂苷

三七皂苷为中药三七的主要药理成分,具有改善血管内皮功能、降低血液黏稠度、抑制血小板活化和聚集的多重药理作用^[29]。潘晶等^[30]发现对于高糖诱导的肾小管上皮细胞株NRK-52E细胞发生上皮细胞-间充质转化,采用三七皂苷处理后 α -SMA蛋白和TGF- β 1、Smad3、Smad4基因表达降低,E-cad和SIRT1蛋白表达增加,其机制可能是通过激活SIRT1抑制TGF- β 1/Smad通路而发挥对肾小管

上皮细胞的保护作用。高利超等^[31]使用三七皂苷 R1 处理糖尿病肾病后发现 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IFN- γ 的血清含量下降,肾脏 IV 型胶原蛋白、纤联蛋白和基质金属蛋白酶抑制剂-1 表达降低,而基质

金属蛋白酶 9 增加,同时 α -SMA 及肾脏 TGF- β 1/Smad3 信号通路表达降低,可见三七皂苷 R1 可通过 TGF- β 1/Smad3 通路调节肾脏纤维化和炎症细胞因子表达。见表 1。

表 1 中药单体保护肾组织的作用机制

中药单体	机制	作用
黄芪甲苷	降低 TGF- β 1、p-Smad3 表达,上调 Smad7 蛋白表达	抑制肾小球系膜细胞过度增殖,减少胶原纤维沉积,改善肾功能
虫草素	下调 TGF- β 1、 α -平滑肌肌动蛋白、CTGF、Smad2/3、p-Smad2/3 表达,上调 E-cadherin 的表达,调控 TGF- β 1/Smad 信号通路	调节肾小管上皮细胞的分化,抑制肾小管间质纤维化
丹酚酸	抑制 p-Smad2/3 蛋白表达,促进 Smad6、BMP-7、p-Smad1/5/8 蛋白表达,调 Smads/BMP-7/TGF- β 1 信号通路	抑制肾细胞外基质增生,延缓慢性肾衰竭
苦参素	上调 Smad7 蛋白水平,降低肾小球内的 Smad1、Smad 2、Smad3、Smad5 蛋白和 TGF- β 1 水平	减轻肾小球系膜硬化及增生,抗肾纤维化
淫羊藿/淫羊藿总黄酮	下调肾脏组织中 SMAD3、SMAD2、TGF- β 1、 α SMA 表达和 MDA 含量,提升肾脏组织 SOD 活力	减轻肾脏损伤,改善肾纤维化
三七皂苷	降低 α -SMA 蛋白和 TGF- β 1、Smad3、Smad4 基因表达;下调肾脏 IV 型胶原蛋白、纤联蛋白和基质金属蛋白酶抑制剂-1 表达;下调 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IFN- γ 的血清含量;增加基质金属蛋白酶 9 含量和 E-cad 和 SIRT1 蛋白表达;抑制 TGF- β 1/Smad 通路	阻止肾小管上皮细胞发生上皮细胞-间充质转化,调节肾脏纤维化和炎症细胞因子表达

3.3 中药复方

3.3.1 六味地黄丸

六味地黄丸具有滋补肝肾、生津清热、活血通络的作用,通过有效调节机体的肝肾功能,从而达到健体、滋补、养阴的目的^[32]。舒适^[33]研究中表明,肾脏疾病如今在临床上尚缺乏有效的治疗手段,对于肾病小鼠模型,给予六味地黄丸干预后发现六味地黄丸能明显降低模型的尿素氮、血清肌酐、24 h 尿量、尿微量白蛋白以及尿蛋白水平,以此帮助模型减轻肾脏病变;同时还能够增加 SMAD6 的表达,抑制 SMAD2/3、细胞外调节蛋白激酶的磷酸化,以此有效降低 α -平滑肌肌动蛋白的表达。这表明六味地黄丸能够对肾病小鼠模型起到有效的保护作用,六味地黄丸中通过调节多通路、多靶标,以此有效改善肾脏功能,减轻肾脏病理损伤,进而进一步有效延缓肾脏疾病的进展。分析机制如下:六味地黄丸通过抑制激活 TGF- β /Smad 信号通路,以此达到保护肾脏细胞的作用。

3.3.2 化瘀方

化瘀方具有益肾补肝、化瘀活血的功能,如今被广泛应用于肾脏、肝脏纤维化的治疗中,倪佳宁等^[34]研究表明,化瘀方具有降低肌酐和尿蛋白的作用。白璐等^[35]通过对肾病大鼠模型使用化瘀通络中药后,经过 16 周的干预,发现大鼠模型的 TGF- β 1、Smad2 蛋白、尿素氮、血肌酐、24 h 尿蛋白表达水平呈现出明显下降的趋势,SMAD7 蛋白表达水平则有所上升,结果表明模型的肾脏损伤程度比正常大鼠更轻,这说明了化瘀方中药对于肾脏具有一定的保护作用,其作用机制可能与实现对 TGF- β 1/Smad 信号通路的有效调节有关联。

3.3.3 益肾方

益肾方是基于气络郁滞、脾肾亏虚的慢性肾脏疾病的病机,是以通络活血、健脾益肾作为治疗原则,其可以应用于肾脏疾病的早期干预治疗中,在保护肾功能方面起到了有效的效用^[36]。益肾方中是由黄芪、菟丝子、山萸肉、僵蚕、当归组成,在方药中黄芪为君药,有补肾的功效;菟丝子、山萸肉为臣

药,辅佐君药能发挥固精益阴的作用,全方可共同发挥健脾益肾、通络活血的功效^[37]。薛黎明^[38]研究中表明益肾活血方能改善肾病大鼠的一般状况,可降低 24 h 尿蛋白定量、肾肥大指数、肌酐以及血清尿素氮,并降低细胞外基质的合成,降低 TGF- β 1/Smad2 信号的表达,表明益肾方对减轻肾脏损害有积极的作用,这可能与其能激活肾脏组织中的 TGF- β 1/Smad2 信号通路有一定的关联。

3.3.4 肾复康颗粒

肾复康颗粒是由黄芪、生地黄、茯苓、忍冬藤、丹参、太子参、山茱萸、白花蛇舌草、蝉花、大黄等中药组成,具有补肾、健脾、益气、泻浊、化瘀以及排毒的功效^[39]。张玉花等^[40]研究中对糖尿病肾脏大鼠给予消渴康复颗粒,发现用药后通过下调 SMAD2、SMAD3 蛋白的表达,从而抑制 TGF- β 1/Smad2 信号通路的活化,达到逆转肾纤维化的作用。

3.3.5 肾宁 I 号方

肾宁 I 号方是由茯苓、白术、半夏、大黄、淫羊藿、熟地、太子参、丹参、车前子、桂枝、炙甘草、黄连、六月雪、透骨香、黄芪、三七、当归、川芎等中药组成,具有健脾、补肾、消癥、通络的功效^[41]。董小君等^[42]通过建立大鼠肾纤维化模型后,给予 5.58 g/kg 肾宁 I 号方,灌胃用药 1 个月,发现可有效下调 TGF- β 1、SMAD2 的表达水平,并上调 SMAD7 表达,以此来改善大鼠肾纤维化的趋势。

3.3.6 十味芪黄益肾方

十味芪黄益肾方是由僵蚕、槐米、生黄芪、全蝎、煅龙骨、苍术、煅牡蛎、地龙、土茯苓、生大黄等组成,具有保护肾脏、补肾的功效,能通过抑制白介素-23、高敏 C-反应蛋白和增加血管内皮生长因子表达,改善肾功能^[43]。吕勇等^[44]给予慢性肾衰竭大鼠服用 24 g/kg 十味芪黄益肾方,灌胃 1 个月,结果发现可有效上调骨形态发生蛋白 7 蛋白表达以及下调 SMAD2 蛋白、TGF- β 1 表达,从而达到抑制 TGF- β 1 信号通路向细胞核内逆转的趋势,以此缓解大鼠模型的肾脏纤维化的进程。见表 2。

表2 中药复方保护肾组织的作用机制

中药单体	机制	作用
六味地黄丸	增加SMAD6表达,抑制SMAD2/3、细胞外调节蛋白激酶的磷酸化,降低 α -平滑肌肌动蛋白表达	减轻肾脏病理损伤,降低尿蛋白排泄率
化癥方	抑制TGF- β 1、Smad2蛋白,增加SMAD7蛋白表达	减轻肾组织病理学损伤,减少尿蛋白,提高血清白蛋白,延缓肾衰竭进展
益肾方	降低细胞外基质的合成,降低TGF- β 1/Smad2信号表达	降低炎症反应,改善肾功能
肾复康颗粒	下调SMAD2、SMAD3蛋白表达,抑制TGF- β 1/Smad2信号通路活化	减轻炎症反应,改善肾纤维化
肾宁I号方	下调TGF- β 1、SMAD2的表达水平,并上调SMAD7表达	降低毛细血管通透性,增加肾脏血流量,改善肾功能
十味芪黄益肾方	上调骨形态发生蛋白7表达,下调SMAD2、TGF- β 1表达,抑制TGF- β 1信号通路向细胞核内逆转的趋势	促进肾脏微血管再生,抑制肾间质纤维化,改善肾功能

4 小结与展望

在IgA肾病的发展过程中,TGF- β 1/Smad信号通路起到了至关重要的作用,在不远的未来,希望TGF- β 1/Smad信号通路能成为防治IgA肾病的新手段。中医药在我国衍生而来,有着多年的传承历史,在不断的临床实践过程中表现出了绝对的优势,在延缓IgA肾病的病情进展,改善患者症状方面有着一定的疗效。如今在IgA肾病的研究领域,越来越多的学者开始注重对TGF- β 1/Smad信号通路的研究,并通过查阅相关的文献资料发现,通过中医药的手段来实现调控TGF- β 1/Smad信号通路来治疗IgA肾病的研究也有了一定的进展。本文提到的中药单体、中药复方,均能有效调节GF- β 1/Smad信号通路,以此来延缓肾脏纤维化的进程,从而达到防治IgA肾病的目的。

但是如今研究仍然有一定的局限性,其一是研究深度不够,在研究多种中药单体以及中药复方时,能够得出其对TGF- β 1/Smad信号通路的影响,但大多数影响仅为相关性,并无充分的证据证明其作用于特定的靶点;其二是除了TGF- β 1/Smad信号通路外,中医药作用过程中可能激活了其他对肾脏纤维化有影响的通路,但在研究中并未深入地研究这类信号通路如何在肾脏纤维化中发挥协同作用;其三是关于中医药研究的深度还不够,多集中在中药单体和中药复方,在中成药方面的研究尚且缺乏;其四是如今对于IgA肾病采用中医药治疗的研究仍然停留在基础研究表面,需要以更进一步的临床对照实验来论证中医药治疗的优劣。综上,虽然中医药通过调控TGF- β 1/Smad信号通路来防治IgA肾病的研究还存在一些不足,但仍然不失为治疗IgA肾病的新思路,随着研究的不断深入及完善,通过对TGF- β 1/Smad信号通路来进行有效调控,对于延缓IgA肾病的进展也将具有重大的意义。◆

参考文献

[1] 王英杰,米焱,王彩丽. IgA肾病中补体甘露糖结合凝集素途径相关分子研究进展[J]. 现代免疫学,2023,43(2): 175-180.

[2] 王梦平,孙健超,金畅,等. 足量泼尼松联合环磷酰胺治疗IgA肾病的疗效及影响因素[J]. 医药导报,2023,42(8): 1172-1177.

[3] 许超,夏虹,邓跃毅. 健脾补肾通络法联合强的松治疗进展型IgA肾病的效果[J]. 中国医药导报,2020,17(18): 87-90.

[4] 王美玲,陈达鑫,贾沛芝,等. 基于TGF- β 1/Smad2/3信号通路研究莲心碱对高血压小鼠肾间质纤维化的保护作用[J]. 福建中医药,2023,54(8): 50-53.

[5] 杨旭. 基于TGF- β 1/Smad3通路探讨益肾活血清泄方对肾脏纤维化的影响[D]. 济南: 山东中医药大学,2021.

[6] 任宇晴,唐堂,李颖,等. 降糖丸抑制TGF- β 1改善糖尿病肾病小鼠肾损伤及纤维化[J]. 中国药理学通报,2023,39(10): 1988-1993.

[7] GIFFORD CC, TANG J, COSTELLO A, et al. Negative regulators of TGF- β 1 signaling in renal fibrosis; pathological mechanisms and novel therapeutic opportunities[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(2): 275-303.

[8] WANG B, KOH P, WINBANKS C, et al. miR-200a Prevents renal fibrogenesis through repression of TGF- β 2 expression[J]. Diabetes, 2011, 60(1): 280-287.

[9] DAYATI P, REZAEI HB, SHARIFAT N, et al. G protein coupled receptors can transduce signals through carboxy terminal and linker region phosphorylation of Smad transcription factors[J]. Life Sci, 2018, 199: 10-15.

[10] 赵舒羽,刘文博,吴焕淦,等. 温和灸足三里穴对自然衰老大鼠的肾脏保护作用及肾组织纤维蛋白、转化生长因子- β 1表达的影响[J]. 世界中医药,2022,17(12): 1719-1724.

[11] 周青,王冬芽,肖凤,等. 糖尿病大鼠血糖控制前后肾小管上皮细胞VEGF、TGF- β 1及Smad蛋白表达的动态研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2009,18(2): 180-187.

[12] 苏亚,李小凤,李辉,等. 活性维生素D3对糖尿病肾病大鼠血脂代谢、肾脏形态、TGF- β 1蛋白及mRNA表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2022,42(23): 5863-5866.

[13] LUO K. Signaling Cross Talk between TGF- β /Smad and other signaling pathways[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(1): a022137.

[14] 蔡玉媛,张荣玲,侯渊圣,等. 无症状尿检异常型IgA肾病患者中医证治特点及其对蛋白尿缓解的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版),2023,44(1): 60-68.

[15] 高洪志,陈万佳,胡聃,等. 中医药治疗免疫球蛋白A肾病Lee氏Ⅲ-V级的疗效分析[J]. 世界临床药物,2017,38(4): 272-277.

[16] 梁胜然,郭登洲,张冠文,等. 郭登洲教授辨治免疫球蛋白A肾病血尿的经验[J]. 河北中医,2022,44(7): 1072-1075.

[17] 张艳霞,刘海龙,王瑞琼,等. 黄芪化学成分和药理作用及Q-marker预测分析[J]. 中国新药杂志,2023,32(4): 410-419.

[18] 刘晨旭,张玫,杨洋,等. 黄芪甲苷对高糖诱导下大鼠肾小球系膜细胞TGF- β 1/Smad信号通路的影响[J]. 徐州医科大学学报,2019,39(9): 641-643.

[19] 江璇,叶焰,周毅业,等. 黄芪甲苷通过TGF- β 1/Smads信号通路对慢性肾衰竭大鼠肾保护作用研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(8): 701-703, 10009.

[20] 负捷,王秀清,马晓鹏,等. 虫草益肾方治疗糖尿病肾病脾肾两虚、痰浊互结证的临床疗效及机制研究[J]. 河北中医,2020,42(11): 1641-1645.

[21] 蒋茜,周蓉,冯雪芳,等. 虫草素对氯化镉诱导肾小管上皮细胞-间充质细胞转分化及其TGF- β 1/Smad信号通路的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(10): 903-907, 后插4.

[22] 蹇立刚,孙博,于泊,等. 丹酚酸B减轻骨关节炎模型大鼠软骨组织损伤[J]. 基础医学与临床,2023,43(1): 159-164.

[23] 唐英,何立群,朱祎,等. 丹酚酸A对慢性肾衰竭大鼠BMP-7/Smads/TGF- β 1信号通路的调控作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2017,18(1): 9-13.

[24] 李新雨,楚尧娟,豆萌萌,等. 苦参素对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的改善作用及机制[J]. 中国药房,2023,34(10): 1177-1181.

[25] 孔秀岩,金玉,李津玉. 苦参素防治阿霉素肾病鼠肾小球硬

针刺四缝穴治疗小儿发热性疾病理论钩玄

张孟娇¹, 徐丽², 李卓³, 王雨轩⁴, 索兰芳⁵, 王凯伦⁴, 甘地⁴, 王玉琦⁶

(1. 沈阳二四五医院, 辽宁 沈阳 110000; 2. 辽宁中医药大学附属第二医院, 辽宁省中医药研究院, 辽宁 沈阳 110034; 3. 东北电力大学, 吉林 吉林 132011; 4. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 5. 河北工程大学附属医院, 河北 邯郸 056000; 6. 沈阳市第四人民医院, 辽宁 沈阳 110000)

摘要: 基于中国古代哲学(哲)、中国传统医学(医)及古代相术学(术)等理论, 试从四缝本身穴位特性和外治法针刺特性两个方向入手, 系统性地归纳与分析针刺四缝穴治疗小儿发热性疾病的中医学原理与相关作用机制。因小儿四缝穴所处位置的关键性和其所具有穴性特征的特殊性与兼具性, 以传统手诊学及其新解、经络腧穴学说、五行学说、藏象学说、全息理论等中国传统医、哲、术理论学说为基础, 分别探讨分析后发现: 四缝穴具有通调脏腑、疏通百脉的功能, 故四缝穴可退小儿热。研究发现小儿针刺法又有驱邪调卫、泄浊和营、治神复元的功效。因此, 对四缝穴施以针刺操作能够达到行经通络、标本同调的效果, 使患儿正气加速恢复而邪气能尽快祛除, 对诸种急慢性小儿发热性疾病能迅速收效。从而为临床使用针刺四缝穴治疗多系统、多病因导致的小儿发热及发热性疾病, 提供了坚实的理论依据。

关键词: 四缝穴; 针刺; 小儿发热性疾病; 小儿发热; 理论探讨; 手诊学新解; 奇穴

中图分类号: R246.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2024) 10-0097-05

Theoretical Analysis of Articular Needling at Sifeng (EX-UE10) on Febrile Diseases in Children

ZHANG Mengjiao¹, XU Li², LI Zhuo³, WANG Yuxuan⁴,
SUO Lanfang⁵, WANG Kailun⁴, GAN Di⁴, WANG Yuqi⁶

(1. Shenyang No.245 Hospital, Shenyang 110000, Liaoning, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Academy of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034, Liaoning, China; 3. Northeast Electric Power University, Jilin 132011, Jilin, China; 4. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 5. Affiliated Hospital of Hebei Engineering University, Handan 056000, Hebei, China; 6. The Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110000, Liaoning, China)

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81603511)

作者简介: 张孟娇(1998-), 女, 辽宁抚顺人, 医师, 硕士, 研究方向: 中医药内、外治法治疗小儿各系统疾病。

通讯作者: 徐丽(1962-), 女, 山东掖县人, 主任医师, 博士, 研究方向: 中医内外治法治疗小儿各系统疾病。

- 化[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(23): 2159-2162.
- [26] 姜庆虎, 刘峰, 于东悦, 等. 基于高光谱分析的淫羊藿药用成分快速检测研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2022, 42(5): 1445-1450.
- [27] 王燕萍, 陈军辉, 白瑞斌, 等. 淫羊藿对庆大霉素诱导急性肾损伤大鼠肾功能的保护作用[J]. 中成药, 2023, 45(9): 3042-3047.
- [28] 盖李乐, 袁丁, 张长城, 等. 淫羊藿总黄酮通过TGF- β 1/Smad3信号通路改善自然衰老大鼠肾脏组织纤维化[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(3): 373-379.
- [29] 龚铭炯, 白俊其, 徐文, 等. 基于网络药理学及分子对接研究三七总皂苷治疗肾纤维化的作用机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(18): 2548-2555.
- [30] 高利超, 徐兵, 刘永安, 等. 三七皂苷R1抑制TGF- β 1/Smad3信号传导对糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化和炎症细胞因子的调节作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(10): 1188-1193.
- [31] 潘晶, 章科娜, 柴可夫, 等. 基于SIRT1/TGF- β 1/Smad通路研究三七皂苷对高糖诱导的大鼠肾小管上皮细胞EMT的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(4): 259-265, 282.
- [32] 马桂华. 补肾益气汤合六味地黄丸方案对糖尿病肾病的治疗效果评估[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(6): 52-54.
- [33] 舒适. 六味地黄丸防治db/db小鼠糖尿病肾病的病理机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2016.
- [34] 倪佳宁, 魏升, 钟光辉, 等. 温阳化痰方辅助脾胃亏虚血瘀型慢性肾脏病3期临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(3): 207-211.
- [35] 白璐, 陈志强, 陈永哲, 等. 化痰络中药对糖尿病肾病大鼠肾脏病理及肾脏TGF- β 1/Smad信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(6): 1285-1288.
- [36] 邓丽娥, 何世东, 卢汉祺, 等. 益肾方对慢性肾脏病2-3期患者的疗效及机制分析[J]. 中医临床研究, 2023, 15(16): 52-56.
- [37] 何新荣, 邓丽娥, 詹杰茵, 等. 益肾方治疗糖尿病肾病个案分析[J]. 光明中医, 2022, 37(18): 3400-3402.
- [38] 薛黎明. 益肾活血方对早期糖尿病肾病大鼠TGF- β 1/Smad2信号传导的影响[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2010.
- [39] 罗艺晨, 杨庆昌, 林春发, 等. 肾复康颗粒对人工诱发鸡肾肿瘤病理模型的炎性细胞因子及IL-1R/NF- κ B信号通路的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2020, 51(11): 2886-2894.
- [40] 张玉花, 李生海. 消渴康复颗粒对糖尿病肾病大鼠肾脏损伤的保护作用研究[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(9): 1203-1206, 1222, 封4.
- [41] 王争艳. 肾宁I号合剂治疗慢性肾小球肾炎的临床观察[J]. 国际中医中药杂志, 2007, 29(4): 240-241.
- [42] 董小君, 丁斗, 甘媛, 等. 基于TGF- β 1/Smads信号通路探讨肾宁I号方治疗肾纤维化的作用机制[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(2): 22-26.
- [43] 仲晨霞, 王旭东, 许婵娟, 等. 十味芪黄益肾方联合复方 α -酮酸片对慢性肾功能衰竭患者TGF- β 1、TSP-1、VEGF水平影响分析[J]. 四川中医, 2021, 39(10): 121-124.
- [44] 吕勇, 张艳楠, 金华, 等. 十味芪黄益肾方对慢性肾衰竭大鼠肾纤维化的干预作用[J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(6): 69-73.