

## NLRP3炎症小体在IgA肾病中的作用及中药干预进展

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

(1. 江西中医药大学附属九江市中医院, 江西 九江 332000;

2. 江西中医药大学研究生院, 南昌 330004)

**[摘要]** 免疫球蛋白(Ig)A肾病是目前公认最常见的原发性肾小球疾病,高达20%~40%的患者在发病后20年内发展为终末期肾病。针对糖基化缺陷的IgA1免疫复合物在系膜区沉积以及随后T淋巴细胞激活引起的炎症被认为是该疾病的主要原因,先天固有免疫也参与了发病。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3是新发现的一种模式识别受体,在多种肾脏固有细胞如肾小管上皮细胞、系膜细胞和足细胞上均有表达,受外界刺激活化后可与凋亡相关斑点样蛋白(ASC)形成NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体,进一步活化胱天蛋白酶-1(Caspase-1),引起白细胞介素-18(IL-18)与白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的成熟与释放,参与炎症反应。越来越多证据显示,NLRP3炎症小体参与了IgA肾病的发病及进展,与足细胞、系膜细胞、肾小球内皮细胞及肾小管上皮细胞等肾脏固有细胞的损伤密切相关。中药可通过作用于NLRP3炎症小体及相关分子,调节炎症因子及其信号通路,发挥治疗IgA肾病的作用及干预其进展。该文系统综述了NLRP3炎症小体在IgA肾病中的作用,以及中药干预IgA肾病NLRP3炎症小体的临床与实验研究进展,以期对中药干预NLRP3炎症小体这一靶点的进一步研究与应用提供参考。

**[关键词]** 免疫球蛋白(Ig)A肾病; NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体; 中医药; 炎症

**[中图分类号]** R2-0;R242;R2-031;R259;R256.5;R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)06-0269-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20240994

**[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231215.1036.006>

**[网络出版日期]** 2023-12-15 14:14:58

### Role of NLRP3 Inflammasome in IgA Nephropathy and Chinese Medicine Intervention: A Review

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

(1. Jiujiang Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to

Jiangxi University of Chinese Medicine, Jiujiang 332000, China;

2. Graduate School of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** IgA nephropathy is recognized as the most common primary glomerular disease, with up to 20%-40% of patients developing end-stage kidney disease within 20 years of onset. The deposition of IgA1-containing immune complexes targeting glycosylation defects in the mesangial region and the subsequent inflammation caused by T lymphocyte activation are considered as the main causes of IgA nephropathy, and innate immunity is also involved in the pathogenesis. Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor protein 3 (NLRP3) is a newly discovered pattern recognition receptor expressed in renal intrinsic cells such as renal tubular epithelial cells, mesangial cells, and podocytes. Activated by external stimuli, NLRP3 can form NLRP3 inflammasomes with apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain (ASC). The NLRP3 inflammasome can activate cysteine aspartate-specific protease-1 (Caspase-1), causing the maturation and release of interleukin-18 (IL-18) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) involved in

**[收稿日期]** 2023-09-10

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82060839);江西省中医肾病临床医学研究中心建设项目(2019BCD42006)

**[通信作者]** \*刘永芳,副教授,从事中医药防治肾脏病研究,E-mail:liuyf-1981@163.com

inflammation. Increasing evidence has suggested that NLRP3 inflammasomes are involved in the pathogenesis and progression of IgA nephropathy and associated with the damage of renal intrinsic cells such as podocytes, mesangial cells, endothelial cells, and renal tubular epithelial cells. Chinese medicine can regulate inflammatory cytokines and their signaling pathways by acting on NLRP3 inflammasomes and related molecules, exerting therapeutic effects on IgA nephropathy. This article introduces the role of NLRP3 inflammasomes in IgA nephropathy and reviews the clinical and experimental research progress of Chinese medicine intervention in IgA nephropathy via NLRP3 inflammasomes, aiming to provide a reference for further research and application of Chinese medicine intervention in the NLRP3 inflammasome as a new therapeutic target.

**[Keywords]** IgA nephropathy; NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome; traditional Chinese medicine; inflammation

免疫球蛋白(Ig)A肾病是世界范围内最常见的原发性肾小球肾炎,其特征是系膜区IgA或以IgA为主的免疫球蛋白沉积。无症状性血尿伴不同程度的蛋白尿是最常见的临床表现。据报道,IgA肾病的发病率从每年每10万人中有0.2~5人不等,其中东亚国家的患病率最高,而北美和欧洲的患病率较低。IgA肾病的发病机制涉及四个顺序过程称为“四重打击学说”,即首先产生半乳糖缺陷IgA1(Gd-IgA1),然后形成anti-Gd-IgA1的IgG或IgA1自身抗体和免疫复合物,最终沉积在肾小球系膜区,导致炎症和损伤。尽管关于Gd-IgA1的产生和抗Gd-IgA1抗体形成的几个关键问题仍然没有得到解答,但越来越多的证据正在阐明参与这一复杂致病过程的先天和适应性免疫机制。NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体是先天固有免疫的重要组成部分,不仅抵御外源性微生物的入侵,还与适应性免疫有关。越来越多证据证明,NLRP3炎症小体参与包括IgA肾病在内的多种慢性肾脏病的发病与进展<sup>[1]</sup>。本文就近年来NLRP3炎症小体在IgA肾病中的作用,尤其是中药干预IgA肾病NLRP3炎症小体方面的进展进行综述。

## 1 NLRP3炎症小体概述

核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体(NLRs)组成了一组模式识别受体(PRRs),参与诱导宿主对细胞损伤的先天免疫应答。NLR家族含pyrin结构域3是NLRP3炎症小体最为了解的成员和核心蛋白之一。NLRP3炎症小体是一个约700 kDa的多蛋白复合物,是炎症的重要参与者,由NLRP3、含有CAD的凋亡相关点状蛋白(ASC)和胱天蛋白酶-1前体(pro-Caspase-1)组成。活性Caspase-1将细胞因子白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )前体和白细胞介素-18(IL-18)前体分裂为成熟的生物活性形式IL-1 $\beta$ 和IL-18,诱导炎症和组织损伤。

NLRP3炎症小体的激活是一个分两步进行的过程,包括启动和激活。其激活需要一个启动信号,如Toll样受体(TLRs)的配体、NLRs或细胞因子受体,从而触发核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)<sup>[1-2]</sup>的转录。NF- $\kappa$ B促进NLRP3和前IL-1 $\beta$ 的表达<sup>[2]</sup>。炎症小体可以通过外源性病原体相关分子模式(PAMPs)和内源性损伤相关分子模式(DAMPs)<sup>[1]</sup>被激活。当暴露于活性氧(ROS)、线粒体功能障碍、溶酶体损伤、离子通量、病原体相关RNA和细菌或真菌毒素<sup>[1-3]</sup>等刺激时就会发生。NLRP3炎症小体的激活不仅发生在免疫细胞如巨噬细胞和树突状细胞中,也发生在肾固有细胞中如足细胞、系膜细胞、肾小管上皮细胞等<sup>[4-6]</sup>。NLRP3炎症小体已被证明通过调节炎症、焦亡、凋亡和纤维化的典型和非典型机制广泛参与急性和慢性肾脏疾病。

## 2 NLRP3炎症小体在IgA肾病中的作用

越来越多的研究表明,NLRP3炎症小体参与了多种肾脏疾病的发病,包括IgA肾病<sup>[7]</sup>。在IgA肾病患者中,NLRP3炎症小体激活的标记物IL-18和IL-1 $\beta$ 均升高<sup>[7-8]</sup>。NLRP3炎症小体在IgA肾病的发病机制中起着关键作用,NLRP3的局部肾靶向抑制是IgA肾病的治疗策略<sup>[9]</sup>。另有研究发现,结直肠肿瘤差异表达(CRNDE)通过促进巨噬细胞中NLRP3炎症小体的激活而加剧IgA肾病的进展,而抑制CRNDE促进NLRP3降解<sup>[10]</sup>。IgA肾病患者外周血NLRP3 mRNA高表达,与肾纤维化指数呈正相关<sup>[11]</sup>;患者血清外泌体中NLRP3的表达明显升高,其表达水平与蛋白尿、Katafuchi积分呈正相关,与内生肌酐清除率呈负相关,肾脏组织内NLRP3炎症小体的表达明显升高且与血清外泌体中NLRP3的表达呈正相关<sup>[12]</sup>。NLRP3炎症小体、IL-18和单核细胞趋化因子-1(MCP-1)在IgA肾病小管间质中表达明显增加,且与蛋白尿、肾小管萎缩、肾间质炎症

细胞浸润及肾间质纤维化呈正相关<sup>[13]</sup>。NLRP3炎症小体在IgA肾病中的激活涉及NF- $\kappa$ B通路、自噬、线粒体活性氧过量产生、外泌体等多条路径<sup>[7]</sup>。肾脏内固有细胞如足细胞、系膜细胞、肾小球内皮细胞、肾小管上皮细胞等的损伤或病变与NLRP3炎症小体的激活密切相关。

**2.1 NLRP3与足细胞损伤** 足细胞是肾小球滤过屏障的末端部分,多种因素影响导致足细胞损伤后出现的足细胞足突融合、脱落等是IgA肾病常见组织学病变,且是导致蛋白尿及病程持续进展的关键因素。足细胞损伤已被公认为是导致IgA肾病疾病进展的关键机制<sup>[14-15]</sup>。IgA肾病足细胞损伤后超微结构表现为足突融合,组织学表现为足细胞肥大、局灶性硬化、包曼囊粘连、足细胞丢失等<sup>[16]</sup>。研究表明,IgA1免疫复合物可以启动IgA肾病巨噬细胞和足细胞中NLRP3炎症小体的激活<sup>[6,8]</sup>。与正常组织相比,IgA肾病患者肾脏NLRP3炎症小体表达显著增加;在足细胞中可以观察到NLRP3和F4/80的共表达;估算的肾小球滤过率(eGFR) < 60 mL·min<sup>-1</sup>·(1.73 m)<sup>-2</sup>的患者肾小管NLRP3表达显著升高,而蛋白尿( $\geq 3.5$  g·d<sup>-1</sup>)的患者肾小球NLRP3的表达显著增加;从IgA肾病患者血清中分离的糖基化异常IgA1可诱导足细胞表达NLRP3和巨噬细胞标志物F4/80,诱导炎症反应[细胞间黏附分子-1(VCAM-1)表达增加]和纤维化[ $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)表达增加];提示从IgA肾病患者血清中分离的糖基化异常IgA1可诱导足细胞NLRP3表达并启动足细胞-巨噬细胞转分化(PMT),PMT后足细胞分泌促炎细胞因子,可促进炎症级联反应和与IgA肾病相关的肾纤维化<sup>[6]</sup>。

**2.2 NLRP3与系膜细胞增殖** 系膜细胞位于肾小球毛细血管之间,嵌入其系膜基质中,与内皮细胞直接接触,与足细胞密切接触,并一起形成肾小球。当系膜细胞由于某种原因被破坏将导致系膜细胞被激活,这将对肾小球功能产生影响,甚至导致特定肾小球疾病的发生,出现系膜细胞增殖、肥大和基质扩张等,释放促炎介质和补体激活,最终导致系膜溶解和肾小球毛细血管袢的丧失,出现肾小球功能的下降<sup>[17]</sup>。肾小球系膜中异常的IgA沉积可诱导NLRP3炎症小体激活,引发大量局部炎症反应,导致系膜细胞加速增殖和细胞外基质积累,最终导致肾小球损伤,被认为是IgA肾病的主要发病机制;含有三元基序(TRIM)的蛋白质是E3泛素连接酶,在先天免疫中具有关键的调节功能;通过在肾小球

系膜细胞(GMCs)中建立体外IgA1诱导模型,显示IgA1可以通过激活NLRP3炎症小体来促进GMC的增殖;TRIM40可以通过抑制NLRP3炎症小体的激活来抑制IgA1诱导的GMCs增殖<sup>[18]</sup>。通过IgA-HMC培养液培养人肾小管上皮细胞(HK2细胞)建立IgA肾病细胞模型,在HK-2细胞中,NLRP3基因和蛋白表达水平升高,同时ASC和Caspase-1蛋白水平升高<sup>[19]</sup>。

**2.3 NLRP3与肾小球内皮细胞损伤** 临床资料报道,内皮损伤伴有内皮细胞的丢失是IgA肾病的常见病变。在IgA肾病急性肾小球病变中,肾小球内皮细胞增生、纤维蛋白样坏死、细胞和纤维细胞新月体的存在与血尿伴或不伴蛋白尿显著相关;在IgA肾病慢性肾小球病变中,节段性或球性硬化与蛋白尿和或血清肌酐水平之间显著相关;IgA肾病的急性和慢性肾小球病变中,肾小球毛细血管损伤和内皮细胞丢失可能导致血尿、蛋白尿和肾功能障碍<sup>[20]</sup>。在IgA肾病动物模型,也观察到内皮细胞空泡变性及其系膜插入等病变<sup>[21]</sup>。Gd-IgA1免疫复合物对肾小球内皮细胞具有高亲和力,导致糖萼丢失并介导肾小球滤过屏障功能障碍;Gd-IgA1免疫复合物加速了肾小球内皮细胞中黏附因子和促炎细胞因子的产生;由Gd-IgA1免疫复合物沉积诱导的肾小球内皮细胞损伤可能增强IgA肾病发病机制中的系膜区免疫球蛋白的通透性和随后的炎症反应<sup>[22]</sup>。高糖孵育诱导的人肾小球内皮细胞体外损伤模型显示,NLRP3炎症小体活化以及IL-18和IL-1 $\beta$ 过度产生<sup>[23]</sup>。在IgA肾病等肾小球和管周毛细血管内皮细胞中检测到维甲酸受体应答基因1(Rarres1)表达,诱导内皮细胞中的Rarres1表达是一种普遍的分子机制,通过NF- $\kappa$ B信号通路驱动炎症和纤维化<sup>[24]</sup>。

**2.4 NLRP3与肾小管上皮细胞损伤** IgA肾病中肾小管上皮细胞的损伤主要与过滤屏障损伤、系膜-小管串扰等有关。内皮损伤和足细胞损伤中的白蛋白(ALB)、补体成分、细胞因子、生长因子和Gd-IgA1在小管间质损伤中起着重要的作用,这些过滤蛋白刺激近端小管上皮细胞分泌不同类型的炎症因子,在小管间质中建立炎症微环境<sup>[25]</sup>。系膜细胞和肾小管上皮细胞之间的串扰是由肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )和MCP-1介导的<sup>[26]</sup>。NLRP3在人类肾脏活检组织、原代肾小管细胞(HPTC)中均有表达,并与IgA肾病患者的疾病结果相关,主要定位于正常人肾组织中的



肾小管和HPTC内的线粒体内;与对照肾脏相比,IgA肾病患者的肾组织检查中NLRP3基因表达增加;虽然在肾小球中检测到NLRP3的表达,但其主要局限于肾小管上皮室;体外NLRP3 mRNA和蛋白表达在HPTC中被TGF- $\beta_1$ 短暂诱导,但随后随着时间的推移,细胞在转录和泛素介导的降解过程中失去了上皮表型,NLRP3的表达减少;与体外数据一致,肾活检中NLRP3 mRNA的低表达与IgA肾病患者血清肌酐翻倍的复合终点和终末期肾病风险较高的线性趋势相关;这些数据表明NLRP3主要是肾小管表达的蛋白质,在进行性IgA肾病患者中表达降低<sup>[27]</sup>。

### 3 中药干预IgA肾病NLRP3炎症小体研究进展

#### 3.1 单味中药

**3.1.1 雷公藤** 雷公藤是卫矛科植物雷公藤的根或根的木质部,始载于《神农本草经》,味苦,性寒,有大毒,归肝、肾经,具有祛风除湿、通络止痛、活血消肿等功效。雷公藤化学成分较为复杂,研究表明,目前已从雷公藤属植物中分离并鉴定出多达450多种具有生物活性的化合物,主要成分为二萜、三萜、生物碱以及其它成分如有机酸、木质素、多糖等<sup>[28-29]</sup>。目前发现的二萜类化合物主要有雷公藤甲素、雷公藤乙素、雷公藤内酯醇、雷酚酮内酯等;三萜类化合物主要有雷公藤内酯甲、雷公藤内酯乙、雷公藤红素等;在雷公藤化学成分中所含生物碱类成分含量最高,主要有雷公藤次碱、雷公藤春碱、雷公藤晋碱等。雷公藤被广泛运用于炎症性疾病或自身免疫性疾病中,大量临床和动物、细胞实验研究证实雷公藤及其提取物具有显著的抗炎效应。随着雷公藤抗炎作用机制的不断深入研究,认为雷公藤可能通过NF- $\kappa$ B、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、信号传导及转录激活因子(STAT)、NLRP3炎症小体及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Wnt)等多种信号通路,调控免疫细胞的功能和细胞因子、黏附分子或炎症介质的表达,发挥抗炎作用<sup>[30]</sup>。

通过研究雷公藤二萜类化合物1和6对脂多糖(LPS)诱导的小鼠单核巨噬细胞炎症模型发现,雷公藤二萜类化合物可通过抑制MAPK和NF- $\kappa$ B信号通路以及STAT3的激活,从而抑制NLRP3炎症小体、炎症介质[环氧合酶-2(COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)]和细胞炎症因子(IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-18)的生成来发挥其抗炎作用<sup>[31]</sup>。雷公藤甲素是中药雷公藤的主要活性成分之一,具有抗炎、抗凋亡及免疫调节等作用<sup>[32]</sup>,是雷公藤多种提取成分中

抗炎及免疫抑制作用最强的单体。研究显示,雷公藤甲素能降低IgA肾病大鼠血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)及24 h尿蛋白水平,降低血清中TNF- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-17A、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )和IL-4水平,减轻肾组织IgA的沉积,抑制肾组织IL-1 $\beta$ 、Caspase-1、IL-18及NLRP3的表达,提示雷公藤甲素对IgA肾病大鼠肾脏具有保护作用,其作用机制可能是通过抑制NLRP3炎症小体的激活,进而抑制炎症反应<sup>[33]</sup>。雷公藤甲素的抗炎作用与抑制NLRP3/TLR4通路有关,雷公藤甲素可降低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>[34]</sup>。雷公藤红素是从雷公藤根皮中提取的一种红色针状的醌甲基三萜类化合物,具有抗炎、免疫抑制及抗肿瘤等多种药理活性<sup>[35]</sup>。雷公藤红素可通过抑制NF- $\kappa$ B信号转导,降低NLRP3的表达,同时降低Caspase-1的切割功能,从而抑制LPS诱导的巨噬细胞表达IL-1 $\beta$ 和IL-18<sup>[36]</sup>。雷公藤红素可以通过抑制IgA肾病大鼠肾组织中Notch信号通路的表达,减少血尿、蛋白尿的生成,从而对大鼠IgA肾病起到治疗作用<sup>[37]</sup>。

**3.1.2 黄芩** 传统中药中所说的黄芩药材指的是黄芩植物的干燥根,味苦,性寒,具有平肝泻火、清热解毒、止血、安胎之效。黄酮类化合物是黄芩的主要成分,其中黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素等均为主要功效物质基础。黄芩的药理活性较广,可通过抑制炎症因子和自由基表达、诱导细胞凋亡、降低B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)蛋白表达水平等机制,起到抗炎、抗氧化、抗结肠癌、抗免疫和保护肾脏的作用<sup>[38]</sup>。黄芩苷可以通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路,进而影响炎症性细胞因子的表达,从而发挥抗炎效应<sup>[39]</sup>。以LPS致敏的小鼠巨噬细胞作为细胞模型,黄芩苷能通过影响巨噬细胞中蛋白激酶A(PKA)的活性,进而抑制NLRP3炎症小体活化与细胞焦亡<sup>[40]</sup>。黄芩和黄芩苷可以抑制LPS/ATP诱导人脐静脉内皮细胞的NLRP3炎症小体激活引起的细胞焦亡而保护内皮细胞<sup>[41]</sup>。黄芩苷可抑制大鼠LPS诱导的炎症和NLRP3蛋白的表达<sup>[42]</sup>。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尿蛋白水平、24 h尿红细胞数,降低肾脏组织中核内NF- $\kappa$ B、核内NF- $\kappa$ B/总NF- $\kappa$ B、NLRP3、ASC、pro-Caspase-1、Caspase-1蛋白水平,呈剂量依赖

效应<sup>[43]</sup>。黄芩苷能降低系膜增生性肾炎大鼠血BUN、Scr,减少24 h尿蛋白,降低肾/体比值、肾小球细胞凋亡率、NLRP3、Caspase-1 mRNA和蛋白水平<sup>[44]</sup>。

### 3.2 中药单体

**3.2.1 白花丹素** 白花丹系白花丹科白花丹属植物,为我国民族医学常用药材,有消肿、祛风之功效。白花丹的化学成分主要包括萘醌类、香豆素类、有机酸类、甾体类、酚类等<sup>[45-46]</sup>。白花丹素是从白花丹根部提取的一种天然萘醌,具有抗炎、抗纤维化、抗氧化、抗糖尿病、抗肿瘤、调节血脂等作用<sup>[47]</sup>。白花丹素作用于脂多糖诱导的巨噬细胞,能抑制促炎症因子TNF- $\alpha$ 、iNOS、IL-1 $\beta$ 、MCP-1表达,促进抑炎因子IL-10的生成以增强其抗炎作用<sup>[48]</sup>。白花丹提取物能抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞纤维化,其机制与白花丹提取物通过抑制miR-155/细胞因子信号转录抑制因子1(SOSC1)/NLRP3炎症途径的激活有关<sup>[49]</sup>。在IgA肾病方面,白花丹素能降低IgA肾病大鼠尿蛋白、血清肌酐和尿素氮含量,降低肾组织ROS(活性氧)、丙二醛(MDA)水平,增加肾组织超氧化物歧化酶(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、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶B(Akt)和NF- $\kappa$ B蛋白表达<sup>[50]</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>[51]</sup>。白花丹素能降低人肾小球系膜细胞株细胞TGF- $\beta_1$ 、结缔组织生长因子(CTGF)、纤连蛋白(FN)的表达,抑制其增殖<sup>[49]</sup>。

**3.2.2 栀子苷** 栀子药性苦寒,归心、肺和三焦经,具有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒等功效。栀子苷是其主要活性成分,具有抗炎、镇痛、保肝、改善睡眠及认知功能等药理作用<sup>[52]</sup>。栀子苷可降低促炎因子IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-5、TNF- $\alpha$ 、IL-8、VCAM-1等表达,提高IL-10等抗炎因子水平,并能激活T细胞,促进T细胞增殖,降低细胞前炎症因子释放,发挥免疫-炎症调节效应<sup>[53-54]</sup>。栀子苷代谢产物京尼平可能通过升高ROS、Ca<sup>2+</sup>,降低线粒体膜电位激活NLRP3,造成人源肾小管上皮细胞损伤<sup>[55]</sup>。对LPS诱导的小鼠巨噬细胞RAW264.7,栀子苷能降低细胞上清中炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 和IL-6分泌水平,抑制NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 $\beta$ 和

IL-18表达<sup>[56]</sup>。栀子苷通过抑制NLRP3炎症小体和IL-1 $\beta$ 活化,显著抑制MRL/lpr小鼠IL-1 $\beta$ 和IL-18产生<sup>[57]</sup>。在治疗IgA肾病方面,栀子苷呈剂量依赖性降低IgA肾病小鼠24 h尿蛋白,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的浸润,减轻肾组织炎症反应和氧化应激,减少肾组织中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>[58]</sup>。

**3.2.3 淫羊藿苷** 淫羊藿药性辛、甘、温,归肝、肾经,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功。淫羊藿苷是淫羊藿的主要成分,淫羊藿苷及其衍生物抗炎作用的分子机制包括减少炎症细胞因子、下调NF- $\kappa$ B信号传导、NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ 轴、STAT信号传导和MAPK途径,以及上调核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)/HO-1途径和增加糖皮质激素受体及雌激素受体信号传导<sup>[59]</sup>。淫羊藿苷可延缓脂肪酸所致肾小管上皮细胞间质纤维化的发生发展,增加细胞内线粒体棒状结构,升高线粒体膜电位,减少ROS的产生,降低 $\alpha$ -SMA、凋亡相关蛋白(Bax蛋白)、发动蛋白相关蛋白1(Drp1)、NLRP3、ASC、cleaved Caspase-3和Caspase-1蛋白水平<sup>[60]</sup>。研究显示,淫羊藿苷可降低实验性IgA肾病大鼠的尿红细胞、尿蛋白、尿NAG水平,减少肾组织IgA沉积,并降低肾组织NF- $\kappa$ B p65与MCP-1的蛋白表达水平和IL-4、IL-10与IL-13的mRNA表达<sup>[61]</sup>。淫羊藿苷能降低IgA肾病模型大鼠血清IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-18水平,减少肾组织TGF- $\beta_1$ 、IV型胶原蛋白(ColIV)和FN1表达,降低大鼠肾脏组织细胞核的NF- $\kappa$ B P65、TNF- $\alpha$ 和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)蛋白水平<sup>[62]</sup>。淫羊藿苷能降低IgA肾病大鼠血Scr、BUN和尿蛋白水平,减轻肾组织IgA沉积、系膜基质扩张和肾纤维化,阻断IgAN大鼠NF- $\kappa$ B核转位和NLRP3炎症小体激活,导致下游促炎细胞因子的产生减少,通过抑制NF- $\kappa$ B介导NLRP3炎症小体激活来改善IgA肾病大鼠的肾损伤是其可能的机制<sup>[63]</sup>。

**3.2.4 青蒿素** 青蒿素是从黄花蒿茎叶中提取的含过氧基团的倍半萜内酯,近年来随着对青蒿素及其衍生物的研究和探索,发现其能通过调节多种信号通路、抗氧化应激以及调节激素受体和CD4<sup>+</sup>T细胞亚群分化等途径治疗IgA肾病、狼疮性肾炎、糖尿病肾病、膜性肾病、肾纤维化及急性肾损伤<sup>[64]</sup>。青蒿素可以抑制NLRP3炎症小体的激活,如下调



NLRP3、ASC、Caspase-1 和 IL-1 $\beta$  表达<sup>[65]</sup>。在治疗 IgA 肾病方面,青蒿可以有效缓解 IgA 肾病小鼠肾损伤,通过网络药理学结合分子对接技术并结合实验验证,推测青蒿素可能激活 Akt/Nrf2 信号通路发挥治疗 IgA 肾病的作用<sup>[66]</sup>。青蒿素能够显著降低 IgA 肾病大鼠 24 h 尿蛋白及血尿的产生,降低血清中肌酐、尿素氮、总胆固醇及甘油三酯水平,升高血 ALB 与总蛋白,减少肾组织中炎症因子 IL-4 与 IL-17 的产生,改善并提高肾功能;可以显著减轻肾脏病理损伤,抑制肾小球系膜基质扩张,系膜细胞增生;其作用机制可能是通过促进外泌体的分泌抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 炎症小体活化,从而达到保护肾组织,改善肾损伤的目的<sup>[67]</sup>。实验研究显示,青蒿素联合羟氯喹可明显增强 IgA 肾病大鼠肾小管上皮细胞外泌体的分泌,经由肾小球系膜细胞吸收后抑制 NF- $\kappa$ B 信号和 NLRP3 炎症小体的活性,进而抑制 NLRP3 炎症小体相关蛋白 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ )、p-p65、NLRP3、ASC、IL-1 $\beta$  和 Caspase-1 的表达,最终达到抑制炎症的目的<sup>[68]</sup>。

**3.2.5 蛇床子素** 《神农本草经》记载蛇床子性温,味苦,具有“温肾助阳、祛风、燥湿、杀虫”之功效。蛇床子在临床中使用广泛,功效颇多,具有较高的研究价值,主要活性成分是以蛇床子素为主的香豆素类化合物<sup>[69]</sup>。蛇床子素具有抗炎、止痛、调节免疫等作用<sup>[70]</sup>。蛇床子素可通过调节线粒体稳态和功能,在体内外有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活和炎症因子的分泌而治疗类风湿性关节炎<sup>[71]</sup>。蛇床子素可通过抑制 C 型凝集素(Mincle)/脾酪氨酸激酶(Syk)/NF- $\kappa$ B 信号通路减轻肾病综合征大鼠的肾损伤,改善肾组织炎性细胞浸润、肾小管萎缩现象,降低 24 h 尿蛋白定量、SCr、BUN、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MDA、乳酸脱氢酶(LDH)水平、胶原容积分数、凋亡率、Col I、Ly6g、Ki-67、Mincle、Syk、p-NF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 蛋白水平<sup>[72]</sup>。蛇床子素可有效调节糖尿病肾病大鼠 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制体内炎症反应,并改善大鼠肾病变<sup>[73]</sup>。在治疗 IgA 肾病方面,有研究<sup>[74]</sup>显示 ROS 的产生和 NF- $\kappa$ B 及 NLRP3 炎症小体的激活是参与 IgA 肾脏疾病进展的重要机制事件,蛇床子素给药干预 IgA 肾病小鼠模型可预防蛋白尿,改善肾功能,阻断肾小球增殖、肾小球硬化和肾小球周围单核白细胞浸润等进行性病变;可降低肾脏超氧化物阴离子水平和增加 Nrf2 核转位;抑制肾脏 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 炎症小体的激活;降低肾脏 MCP-1 表达和单核白细胞浸润;抑制培养的活化

巨噬细胞中 ROS 的产生和 NLRP3 炎症小体的活化;抑制培养的、活化的系膜细胞中 ROS 的产生和 MCP-1 蛋白水平;提示蛇床子素通过抑制肾脏中 ROS 的产生和 NF- $\kappa$ B 及 NLRP3 炎症小体的激活,对 IgA 肾病的进展发挥其保护作用。

**3.2.6 人参皂苷** 人参是一种传统中草药,在世界范围内广泛使用,《神农本草经》记载:“味甘微寒,主补五脏、安精神、定魂魄、止惊悸、除邪气、明目、开心、益智,久服轻身健体。”人参皂苷 Rg 是人参的生物活性成分,已被证明具有多种稳定的药理特性,包括抗炎、抗氧化和抗肿瘤作用<sup>[75]</sup>。化合物 K (CK) 是人参皂苷的主要可吸收肠道细菌代谢产物,研究显示 CK 在两种互补的 IgA 肾病模型中有治疗作用,一种是通过反复注射 IgA 免疫复合物开发的被动诱导模型,另一种是自发分型 ddY 小鼠的自发模型;CK 的潜在机制包括抑制肾组织巨噬细胞和骨髓来源的树突状细胞中 NLRP3 炎症小体的激活,通过增加 SIRT1 表达增强自噬的诱导,引发自噬介导的 NLRP3 炎症小体抑制等<sup>[76]</sup>。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可以通过抑制 NLRP3/Caspase-1 通路抑制肾小管上皮细胞焦亡,进而降低 CTGF、 $\alpha$ -SMA、Collagen I 的表达,从而实现对肾脏的保护作用<sup>[77]</sup>。人参皂苷对不同炎症体诱导剂引起的 NLRP3 炎症小体激活均具有较强抑制作用<sup>[78]</sup>。此外,人参皂苷可下调 NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路蛋白表达,抑制狼疮性肾炎小鼠肾组织炎症反应,减轻 IgG 免疫复合物沉积,改善其肾功能<sup>[79]</sup>。参百益(有效成分人参皂苷 Rg<sub>3</sub>)与顺铂联用,可以通过抑制炎症小体激活和诱导细胞自噬,减弱顺铂诱导 HK-2 细胞损伤<sup>[80]</sup>。

### 3.3 中药复方

**3.3.1 真武汤** 真武汤出自《伤寒论》,是治疗脾肾阳虚、水湿泛滥的基础方,该方由附子、茯苓、白术、芍药、生姜五味中药配伍而成。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 HK-2 细胞能减少其 NF- $\kappa$ B p-p65、NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  表达<sup>[81]</sup>。有研究显示,皮下注射 SD 大鼠以阳离子化牛血清 ALB 建立慢性肾小球肾炎(CGN)模型,真武汤各剂量组可降低 CGN 模型大鼠 24 h 尿蛋白,减少血清 SCr、BUN、总胆固醇和甘油三酯,减轻炎性细胞浸润,阻止肾小管管腔扩大,减少蛋白管型,抑制系膜基质扩增,抑制 CGN 大鼠的 IgG 和 C3 沉积,减缓 CGN 模型大鼠足突融合情况,抑制基底膜增厚,并减少结蛋白(Desmin)

表达,增加膜蛋白(Podocin)在肾小球中表达,提示真武汤对CGN模型大鼠有良好的肾脏保护作用;通过TNF- $\alpha$ 刺激大鼠肾足细胞,真武汤含药血清明显提高足细胞活力,抑制细胞凋亡,减少Desmin和提高Podocin的蛋白表达,抑制慢性肾小球肾炎模型大鼠肾脏组织和足细胞中NLRP3、Caspase-1、IL-13的蛋白水平,抑制NLRP3与ASC在肾小球中的共定位情况,下调肾组织中IL-1 $\beta$ 和IL-18的mRNA水平,提示真武汤含药血清可改善足细胞损伤,抑制NLRP3炎症小体活化<sup>[82]</sup>。真武汤能通过影响阿霉素肾病模型大鼠肾组织中NLRP3、Caspase-1及IL-1 $\beta$ 蛋白的表达,达到改善肾脏病理改变,升高血清ALB、降低血脂及减少24 h尿蛋白定量的作用<sup>[83]</sup>。在IgA肾病大鼠和LPS诱导的足细胞损伤模型中,真武汤能通过抑制Desmin的表达、减少足细胞凋亡以及增加足细胞裂孔膜蛋白(Nephrin)和Podocin水平,改善足细胞损伤;真武汤能抑制NF- $\kappa$ B和I $\kappa$ B $\alpha$ 的磷酸化,同时上调PPAR $\gamma$ <sup>[84]</sup>。

**3.3.2 黄芪桂枝五物汤** 黄芪桂枝五物汤出自《金匮要略》,由黄芪、芍药、桂枝、生姜、大枣五味药组成,具有益气温经、和血通痹的功效。长期实践证明,黄芪桂枝五物汤治疗肾脏疾病具有很高的实用价值,常用于治疗IgA肾病、狼疮性肾炎、慢性肾衰竭等<sup>[85]</sup>。针对脾肾阳虚型IgA肾病患者给予黄芪桂枝五物汤治疗显示,能减轻患者腰背酸痛、疲倦乏力、面肢浮肿、畏寒肢冷、大便稀薄以及夜尿频多等临床症状指标评分<sup>[86]</sup>。黄芪桂枝五物汤能升高IgA肾病小鼠血ALB水平,减少蛋白尿,抑制NLRP3炎症小体激活,减少IL-1 $\beta$ 、IL-18炎症因子释放;能减少足细胞凋亡,抑制凋亡死亡受体途径,减少Caspase-3、Caspase-8、TNF- $\alpha$ 受体1(TNFR1)和TNF- $\alpha$ 的表达<sup>[87]</sup>。黄芪桂枝五物汤治疗IgA肾病大鼠模型,能减少蛋白尿,降低SCr、尿素氮、尿酸,升高血ALB,改善收缩压和舒张压,其机制之一可能是通过调节血管紧张素II 1型受体(AT1R)/Nephrin/非受体酪氨酸激酶(c-Abl)通路减轻足细胞骨架蛋白的损伤,抑制了炎症因子TNF- $\alpha$ 及其受体TNFR1的表达,抑制了系膜细胞与足细胞之间的“交互对话”;机制之二可能通过减轻免疫复合物沉积导致的足细胞骨架蛋白的损伤,修复Nephrin、Podocin、 $\alpha$ -辅肌动蛋白-4( $\alpha$ -actinin-4)、肌动蛋白丝(F-actin)的损伤<sup>[88]</sup>。

**3.3.3 固本通络方** 固本通络方由黄芪、丹参、旱莲草、女贞子、桂枝、白芍、炙甘草组成,具有健脾益气、调和营卫功效。研究显示,固本通络方治疗IgA

肾病患者能改善神疲乏力、腰膝酸痛、尿频或夜尿多、口干咽燥积分,减少血尿和蛋白尿,改善血CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IL-6水平<sup>[89]</sup>,降低血BAFF水平<sup>[90]</sup>。网络药理学研究显示,固本通络方治疗IgA肾病可能与影响肾素-血管紧张素系统和B细胞分泌IgA有关<sup>[91]</sup>。实验研究显示,固本通络方能有效改善IgA肾病小鼠蛋白尿及肾小球系膜区IgA沉积,可能与其调节Peyer小结TGF- $\beta$ /Smad3,进而影响B淋巴细胞IgA类别转换有关<sup>[92]</sup>;能有效改善IgA肾病小鼠蛋白尿及肾小球系膜区病理损伤,可能与其调节PPAR $\alpha$ 、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)的表达,进而改善氧化应激反应<sup>[93]</sup>;能调节IgA肾病大鼠肾小球足细胞Nephrin、CD2AP的表达<sup>[94]</sup>,调节足细胞Podocin和 $\alpha$ -actinin-4表达<sup>[95]</sup>,降低血清B7-1水平<sup>[96]</sup>,降低肾组织NLRP3蛋白和mRNA表达<sup>[97]</sup>。中药干预IgA肾病模型NLRP3炎症小体的研究机制见增强出版附加材料。

#### 4 小结与展望

针对影响IgA肾病发病及进展的各个环节进行干预是行之有效的治疗途径,如根据足细胞生理功能、损伤后的病理生理学改变及组织形态学改变等认为其与中医“玄府理论”“肾络癥瘕”“络病理论”和“干血理论”等密切相关,基于此理论指导下的中医药干预IgA肾病足细胞损伤能起到保护足细胞、减少蛋白尿的作用<sup>[98]</sup>。NLRP3炎症小体活化是IgA肾病肾组织炎性损伤的重要病理机制,在IgA肾病进程中肾小管上皮细胞、足细胞等肾实质细胞损伤均可见NLRP3炎症小体活化,系膜细胞增殖、内皮细胞损伤亦直接或间接与NLRP3炎症小体激活相关。迄今为止,针对炎症小体的免疫调节策略主要集中在下游有效物质IL-1和Caspase-1上。部分单味中药、中药单体以及中药复方具有抑制NLRP3炎症小体活化而发挥拮抗炎性损伤作用,作用机制表现为可通过干预多条NLRP3炎症小体激活路径以及上下游不同靶点。NLRP3炎症小体及相关分子为IgA肾病提供了新的治疗靶点。中药靶向调控NLRP3炎症小体的活化在IgA肾病治疗中具有很大的潜力,但未来仍有待进一步研究及挖掘具有持续性、高效性阻断NLRP3炎症小体活化的中药及明确其精准作用机制,以减轻IgA肾病肾组织病变、抑制肾功能进展。

#### 【参考文献】

[1] ANTON-PAMPOLS P, DIAZ-REQUENA C,

- MARTINEZ-VALENZUELA L, et al. The role of inflammasomes in glomerulonephritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4208.
- [ 2 ] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y, et al. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [ 3 ] KIM Y G, KIM S M, KIM K P, et al. The role of inflammasome-dependent and inflammasome-independent NLRP3 in the kidney [J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1389.
- [ 4 ] QIU Y Y, TANG L Q. Roles of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 114: 251-264.
- [ 5 ] KE B, SHEN W, FANG X, et al. The NLRP3 inflammasome and obesity-related kidney disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 16-24.
- [ 6 ] PENG W, PEI G Q, TANG Y, et al. IgA1 deposition may induce NLRP3 expression and macrophage transdifferentiation of podocyte in IgA nephropathy [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 406.
- [ 7 ] WU X, Zhao L, Li K, et al. The role of NLRP3 inflammasome in IgA nephropathy [J]. *Medicina*, 2022, 59(1): 82.
- [ 8 ] 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]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13609-13622.
- [ 9 ] TSAI Y L, HUA K F, CHEN A, et al. NLRP3 inflammasome: Pathogenic role and potential therapeutic target for IgA nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 41123.
- [ 10 ] SHEN M, PAN X, GAO Y, et al. LncRNA CRNDE exacerbates IgA nephropathy progression by promoting NLRP3 inflammasome activation in macrophages [J]. *Immunol Investig*, 2022, 51(5): 1515-1527.
- [ 11 ] 朱付英, 李瑾, 阎其均, 等. IgA 肾病患者外周血 microRNA-223、NLRP3 水平与肾间质纤维化的相关性 [J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(2): 32-37.
- [ 12 ] 曹英杰, 顾夏梦, 陈晓岚, 等. IgA 肾病患者血清外泌体中 NLRP3 的表达及与疾病严重程度的相关性 [J]. *南通大学学报: 医学版*, 2022, 42(5): 394, 415-419.
- [ 13 ] 胡纯. NLRP3、IL-18 在 IgA 肾病患者肾组织中的表达及与临床病理指标、MCP-1 的关系 [D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [ 14 ] EL KAROUI K, HILL G S, KARRAS A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(6): 643-654.
- [ 15 ] HILL G S, KAROUI K E, KARRAS A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. I. Immunohistochemical studies [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(6): 635-642.
- [ 16 ] MENON M C, CHUANG P Y, HE J C. Role of podocyte injury in IgA nephropathy [J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 181: 41-51.
- [ 17 ] EBEFORS K, BERGWALL L, NYSTROM J. The glomerulus according to the mesangium [J]. *Front Med*, 2021, 8(1): 740527.
- [ 18 ] SHEN J, WU Q, LIANG T, et al. TRIM40 inhibits IgA1-induced proliferation of glomerular mesangial cells by inactivating NLRP3 inflammasome through ubiquitination [J]. *Mol Immunol*, 2021, 140: 225-232.
- [ 19 ] 王瑾, 王加强, 邱洪, 等. miR-223 通过调控 NLRP3 炎症小体减轻免疫球蛋白 A 肾病大鼠肾脏损伤 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(24): 2960-2965.
- [ 20 ] KUSANO T, TAKANO H, KANG D, et al. Endothelial cell injury in acute and chronic glomerular lesions in patients with IgA nephropathy [J]. *Hum Pathol*, 2016, 49: 135-144.
- [ 21 ] ZHAI Y, LONG X, GAO J, et al. Elevated endostatin expression is regulated by the pIgA immune complex and associated with disease severity of IgA nephropathy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46(1): 31-40.
- [ 22 ] MAKITA Y, SUZUKI H, NAKANO D, et al. Glomerular deposition of galactose-deficient IgA1-containing immune complexes via glomerular endothelial cell injuries [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2022, 37(9): 1629-1636.
- [ 23 ] LI L, QIAN K, SUN Y, et al. Omarigliptin ameliorated high glucose-induced nucleotide oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activation through activating adenosine monophosphate-activated protein kinase  $\alpha$  (AMPK $\alpha$ ) in renal glomerular endothelial cells [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4805-4815.
- [ 24 ] MÖLLER-HACKBARTH K, DABAGHIE D, CHARRIN E, et al. Retinoic acid receptor responder1 promotes development of glomerular diseases via the nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4): 809-823.
- [ 25 ] LEUNG J, LAI K N, TANG S. Role of mesangial-



- podocytic-tubular cross-talk in IgA nephropathy [J]. Semin Nephrol, 2018, 38(5):485-495.
- [26] ZHANG J, ZHOU R, MI Y, et al. Role of human mesangial-tubular crosstalk in secretory IgA-induced IgA nephropathy[J]. Kidney Blood Press Res, 2021, 46(3):286-297.
- [27] CHUN J, CHUNG H, WANG X, et al. NLRP3 localizes to the tubular epithelium in human kidney and correlates with outcome in IgA nephropathy [J]. Sci Rep, 2016, 20(6):24667.
- [28] GAO C, WANG D, ZHANG Y, et al. Kaurane and abietane diterpenoids from the roots of *Tripterygium wilfordii* and their cytotoxic evaluation [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(12):2942-2946.
- [29] 刘莉, 闫君, 舒积成, 等. 雷公藤生物碱类成分及其药理活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(12):2170-2181.
- [30] 陈曦, 李洪锦, 连侃, 等. 雷公藤抗炎作用相关信号转导机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5):184-187.
- [31] 饶凯瑞, 廖彩岑, 伊然, 等. 雷公藤二萜类化合物通过抑制多条信号通路缓解巨噬细胞炎症反应[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(1):153-160.
- [32] 靳会欣, 庞国勋, 赵彩霞. 雷公藤甲素药理作用及分子水平机制研究进展[J]. 河北医药, 2017, 39(12):1884-1888.
- [33] 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[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(12):1593-1597, 1601.
- [34] HE L, PENG X, LIU G, et al. Anti-inflammatory effects of triptolide on IgA nephropathy in rats [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2015, 37(5):421-427.
- [35] 徐资怡, 石金凤, 鲜静, 等. 雷公藤红素单用和联用抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(14):4372-4385.
- [36] XIN W, WANG Q, ZHANG D, et al. A new mechanism of inhibition of IL-1 $\beta$  secretion by celastrol through the NLRP3 inflammasome pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 814:240-247.
- [37] 刘丹, 王彩丽. 雷公藤红素对IgA肾病大鼠肾脏组织中Notch信号通路表达的影响研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(25):3457-3461.
- [38] 黄玉普, 吴大章, 王森. 黄芩的药理作用及其药对研究进展[J]. 中国药业, 2022, 31(15):后插1-后插5.
- [39] YANG W, LI H, CONG X, et al. Baicalin attenuates lipopolysaccharide induced inflammation and apoptosis of cow mammary epithelial cells by regulating NF- $\kappa$ B and HSP72 [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 40:139-145.
- [40] 颜亮, 李陈广, 徐丽慧, 等. 黄芩苷对NLRP3炎症小体活化和细胞焦亡的抑制作用及其机制研究[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(2):93-100, 114.
- [41] 王新东, 孙雪梅, 祁晓霞. 黄芩抑制脂多糖/三磷酸腺苷诱导的内皮细胞NIMA相关蛋白激酶7(NEK7)表达和Nod样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体激活[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(3):556-561.
- [42] 汪旭, 张鑫, 马晓娟, 等. 黄芩苷在脂多糖(LPS)诱导的大鼠多器官急性损伤中的保护作用[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2019, 37(2):104-107, 123.
- [43] 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[J]. 现代医学, 2022, 50(8):940-945.
- [44] 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[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(23):5287-5291.
- [45] 唐晓光, 王超, 马骁驰, 等. 白花丹地上部分的化学成分研究[J]. 中药材, 2016, 39(7):1541-1544.
- [46] 王培红, 周健. 白花丹中酚类成分及其抗氧化活性研究[J]. 中草药, 2019, 50(22):5419-5423.
- [47] 李慧, 胡恒钊. 白花丹素药理作用的研究进展[J]. 吉林医学, 2022, 43(11):3095-3098.
- [48] 刘洪, 徐永健, 梁荣元, 等. 白花丹素对LPS诱导的巨噬细胞炎症模型细胞因子生成的影响[J]. 光明中医, 2021, 36(1):47-50.
- [49] 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[J]. 安徽医药, 2016, 20(8):1446-1449.
- [50] 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[J]. 中国临床解剖学杂志, 2020, 38(3):308-313.
- [51] 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[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(12):1022-1029.
- [52] 赵燕, 杨扶德. 栀子苷药理作用及其作用机制研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报, 2021, 38(4):89-92.
- [53] 卜妍红, 陆婷, 吴虹, 等. 栀子化学成分及药理作用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(6):89-93.
- [54] 万亮琴, 张子剑, 谭琰, 等. 栀子及栀子苷抗炎作用机制的最新研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(3):80-83.
- [55] 石明珠, 叶田香, 刘逸轩, 等. 栀子苷代谢产物京尼平对HK-2细胞损伤及NLRP3通路的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(5):481-488.
- [56] 游丽娇, 杨小芳, 耿欢, 等. 基于Caspase-1细胞焦亡

- 信号通路探讨栀子苷对脂多糖诱导RAW264.7细胞炎症的抑制作用[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(13):1574-1578.
- [57] 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[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(17):2082-2086.
- [58] 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[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(10):870-876.
- [59] MA D, ZHANG L, LI L. Anti-inflammatory effects and underlying mechanisms of epimedium extracts[J]. Prog Biochem Biophys, 2020, 47(8):685-699.
- [60] 吴艺璇,彭维艳,刘露,等. 淫羊藿苷通过AMPK减轻脂肪酸诱导的肾小管上皮细胞线粒体损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(1):113-121.
- [61] 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[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(1):73-78.
- [62] 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[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(5):385-392.
- [63] ZHANG L, WANG X Z, LI Y S, et al. Icariin ameliorates IgA nephropathy by inhibition of nuclear factor kappa b/Nlrp3 pathway [J]. FEBS Open Bio, 2017, 7(1):54-63.
- [64] 陈素枝,杨凤文,李永章,等. 青蒿素及其衍生物在肾病领域中作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(7):2164-2173.
- [65] WANG F, GAO Q, YANG J, et al. Artemisinin suppresses myocardial ischemia-reperfusion injury via NLRP3 inflammasome mechanism [J]. Mol Cell Biochem, 2020, 474(1/2):171-180.
- [66] 杨伟光. 青蒿素对IgA肾病小鼠的治疗作用及机制研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2022.
- [67] 白莉霞. 青蒿素联合经基氯喹介导分泌体对IgA肾病的作用研究[D]. 广州:中医药大学, 2019.
- [68] BAI L, LI J, LI H, et al. Renoprotective effects of artemisinin and hydroxychloroquine combination therapy on IgA nephropathy via suppressing NF- $\kappa$ B signaling and NLRP3 inflammasome activation by exosomes in rats[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 169:113619.
- [69] 黄韵,罗鸣,王瑛,等. 蛇床子植物学相关研究进展[J]. 热带亚热带植物学报, 2020, 28(6):644-650.
- [70] 都梦帆,向汝,范好,等. 蛇床子素的药理作用及抗炎活性机制研究进展[J]. 云南中医学院学报, 2020, 43(6):92-98.
- [71] JIANG X, LU Z, ZHANG Q, et al. Osthole: A potential AMPK agonist that inhibits NLRP3 inflammasome activation by regulating mitochondrial homeostasis for combating rheumatoid arthritis [J]. Phytomedicine, 2023, 110(2):154640.
- [72] 何晓梅,丁洁,王艳芳,等. 蛇床子素调节Mincle/Syk/NF- $\kappa$ B信号通路对肾病综合征大鼠的治疗作用[J]. 河北医学, 2023, 29(3):380-387.
- [73] 张玲,李明,林红. 蛇床子素对糖尿病肾病大鼠NF- $\kappa$ B信号通路介导的炎症反应的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1):201-205, 291.
- [74] HUA K F, YANG S M, KAO T Y, et al. Osthole mitigates progressive IgA nephropathy by inhibiting reactive oxygen species generation and NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(10):e77794.
- [75] CHEN J, WU H, WANG Q, et al. Ginsenoside metabolite compound k alleviates adjuvant-induced arthritis by suppressing T cell activation [J]. Inflammation, 2014, 37(5):1608-1615.
- [76] WU C Y, HUA K F, HSU W H, et al. IgA Nephropathy benefits from compound k treatment by inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome and enhancing autophagy and SIRT1[J]. J Immunol, 2020, 205(1):202-212.
- [77] 滕杰,陈业刚. 人参皂苷Rg<sub>1</sub>抑制NLRP3/Caspase-1通路抵抗肾纤维化的作用研究[J]. 天津医科大学学报, 2023, 29(4):398-405.
- [78] 马瑞,田金华,姜君,等. 人参皂苷对NLRP3炎性体激活的抑制作用[J]. 中国医科大学学报, 2016, 47(5):614-618.
- [79] 许诣,秦建品,沈文婷. 人参皂苷通过NF- $\kappa$ B/NLRP3途径改善狼疮性肾炎小鼠肾损伤[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(6):832-836.
- [80] 翟婧卉,曲晓宇,王力可,等. 参百益通过诱导自噬和抑制NLRP3炎症小体保护顺铂诱导的HK-2细胞损伤[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(2):141-144, 167.
- [81] 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[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:1080.
- [82] 刘碧好. 真武汤调节线粒体自噬/NLRP3对慢性肾小球肾炎研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2019.
- [83] 刘慧丹,宋纯东,宋丹,等. 基于NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ 炎症通路探讨越婢汤和真武汤对阿霉素肾病大鼠的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3):357-361, 421.
- [84] LIU B, HE Y, LU R, et al. Zhen-wu-tang protects against podocyte injury in rats with IgA nephropathy via PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B pathway [J]. Biomed Pharmacother,

- 2018,101:635-647.
- [85] 管鑫,杨雨竹,刘伟伟,等. 黄芪桂枝五物汤在肾脏病中的临床应用[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2019,20(12):1127-1128.
- [86] 燕玉军. 黄芪桂枝五物汤治疗脾肾阳虚型IgA肾病的临床分析[J]. 光明中医,2017,32(5):619-621.
- [87] 刘伟伟,史丽强,万强,等. 基于NLRP3炎性体探究黄芪桂枝五物汤对IgA肾病小鼠肾脏保护机制[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5):1746-1751.
- [88] 刘伟伟. 黄芪桂枝五物汤调控AT1R/Nephrin/c-Abl通路改善IgA肾病足细胞骨架蛋白[D]. 上海:上海中医药大学,2019.
- [89] 孙川,杨雪军,唐英,等. 固本通络方治疗IgA肾病患者的临床观察[J]. 上海中医药杂志 2017,51(增刊1):93-97.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] 唐英,蒋宇锋,曹和欣,等. 基于玄府理论的固本通络方对IgA肾病大鼠Nephrin和CD2AP表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2018,19(5):388-390,后插1.
- [95] 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 $\alpha$ -actinin-4mRNA表达的影响[J]. 山东中医药大学学报,2019,43(3):301-307.
- [96] 杨佳敏. 基于玄府理论的固本通络方对IgA肾病大鼠足细胞podocin、 $\alpha$ -actinin-4和血清B7-1表达的影响[D]. 上海:上海中医药大学,2019.
- [97] 张建,吴卿,沈沛成. 固本通络方对IgA肾病小鼠NLRP3的影响[J]. 上海中医药杂志,2020,54(增刊1):183-185.
- [98] 刘永芳,刘晖扬,陈帮明,等. 基于多项理论认识下的中医药干预IgA肾病足细胞损伤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(4):198-208.

[责任编辑 王鑫]