

# IgA 肾病中医药的实验研究

赵明明 李刘生 于子凯 张 昱

(中国中医科学院西苑医院肾病科,北京,100091)

**摘要** IgA 肾病是以系膜区 IgA 沉积为主要特点的一组最常见的特殊免疫类型的原发性肾小球肾炎。IgA 肾病的发生、发展与免疫炎症反应、肾脏纤维化、足细胞损伤等有关。中医药治疗 IgA 肾病的相关机制尚未完全清楚,动物模型的创新及改良为研究 IgA 肾病相关机制提供了条件。

**关键词** IgA 肾病;中医药;实验研究;动物模型

## Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of IgA nephropathy

Zhao Mingming, Li Liusheng, Yu Zikai, Zhang Yu

(Haidian Xiyuan Hospital, of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**Abstract** IgA nephropathy is a special immune type of primary glomerulonephritis, characterized by mesangial IgA deposition. The development of IgA nephropathy is related to immune-inflammatory response, renal fibrosis, podocyte fibrosis and podocyte injury, et al. The mechanism of treatment of IgA nephropathy with traditional Chinese medicine was not clear. However, innovation and improvement of animal model has provided conditions for following research of IgA nephropathy.

**Key Words** IgA nephropathy; Traditional Chinese medicine; Experimental study; Animal model

中图分类号:R285;R-33 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.11.069

IgA 肾病是最常见的一组特殊免疫类型的原发性肾小球肾炎,以系膜区 IgA 沉积为主要特点,30%~40%患者在诊断为 IgA 肾病 20~30 年后可发展为终末期肾脏病<sup>[1]</sup>。来自欧洲、南北美洲、加拿大、澳大利亚和中东地区的 40 项研究发现,IgA 肾病的发病率约为每年 2.5/100 000,由于 IgA 肾病存在亚临床状态,通过长期尿检或出现严重症状才会被重视,该发病率仍是被低估的<sup>[2]</sup>。国内一项纳入 1994—2014 年 4 931 例肾穿患者的研究发现,原发性肾小球疾病最多,占 81.55%;其中,IgA 肾病发病率最高,占 43.45%<sup>[3]</sup>。

目前,IgA 肾病的发病机制仍不十分明确,但异常糖基化 IgA1 无疑在 IgA 肾病的发生、发展过程中起着重要作用。首先,异常糖基化 IgA1 分泌增多,其次,识别异常糖基化 IgA1 的自身抗体形成;再次,异常糖基化 IgA1 与自身抗体形成免疫复合物,最后,免疫复合物沉积于肾小球系膜区,激活系膜细胞,导致肾小球损伤<sup>[4]</sup>。同时,异常糖基化 IgA1 与系膜细胞结合,可产生多种细胞因子或生长因子,如 IL-6、血小板衍生生长因子、转化生长因子-β(Trans-

forming Growth Factor, TGF-β)等,进一步诱导系膜细胞增生,系膜细胞外基质沉积,同时损伤足细胞及肾小管间质,最终导致肾小球硬化、肾小管萎缩、肾间质纤维化等<sup>[5]</sup>。调节 IgA1 糖基化相关酶的活性,减少异常糖基化 IgA1 的表达,同时调节异常 IgA1 免疫复合物在肾小球系膜区沉积引起的多种细胞因子的表达活性,可作为治疗 IgA 肾病实验研究的重点。

IgA 肾病的发生、发展机制正在探索中,现段治疗主要围绕控制血压、减少尿蛋白、延缓肾功能衰退进行,以应用肾素血管紧张素系统(Renin-Angiotensin System, RAS)受体阻滞剂为主<sup>[6]</sup>。中医药治疗 IgA 肾病有独特的优势,但相关机制尚未完全清楚,IgA 肾病的实验研究为探索 IgA 肾病发生、发展及治疗提供了条件,现就 IgA 肾病中医药实验研究进展进行综述。

### 1 IgA 肾病动物模型

IgA 肾病动物模型可分为免疫诱导型、继发病变型以及自发病变型 3 类<sup>[7]</sup>。继发性肾脏改变模型常受原发病影响或肝损伤较严重,导致动物死亡率高,限制了其实际应用;自发病变型 IgA 肾病动物模

型价格昂贵,且与人类 IgA 肾病比较,有一定差异。目前,国内应用免疫诱导联合继发病变型 IgA 肾病动物模型较多。在此,对比 4 种 IgA 肾病大鼠造模方式。

1.1 牛血清白蛋白 + 葡萄球菌肠毒素 B + 四氯化碳 彭伟等<sup>[8]</sup>比较 2 种 IgA 肾病大鼠模型, A 组采用口服牛血清白蛋白(Bovine Serum Albumin, BSA) + 葡萄球菌肠毒素 B(Staphylococcus Enterotoxins B, SEB)方法, B 组采用口服 BSA + SEB + 皮下注射四氯化碳(Carbon Tetrachloride, CCl<sub>4</sub>)方法,两者均能诱发大鼠 IgA 肾病,而后者更早出现血尿、蛋白尿,肾脏 IgA 免疫荧光更强,且 CCl<sub>4</sub> 较以往研究改为皮下注射并将剂量减半,减轻了肝功能损害。

1.2 牛血清白蛋白 + 脂多糖 + 四氯化碳 葡萄球菌肠毒素是毒性较大的外毒素,应用于动物模型易致动物死亡,因此,可采用 BSA + 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) + CCl<sub>4</sub> 制造 IgA 肾病模型<sup>[9]</sup>。口服 BSA 剂量较常用剂量增加 1 倍,每天 400 mg/kg,隔日 1 次灌胃,持续 6 周,皮下注射蓖麻油 0.5 mL + CCl<sub>4</sub> 0.10 mL,每周 1 次,持续 9 周,并联合运用 LPS,第 6、8 周予以 0.05 mg 尾静脉注射。该方法不易引起腹腔感染和动物死亡,并且无明显肝脏损害。

1.3 牛血清白蛋白 + 脂多糖 + 四氯化碳改良 考虑 2 次应用 LPS 毒性较大,为降低 LPS 累积毒性导致大鼠死亡的风险,进一步对 IgA 肾病模型进行改良,将 BSA 隔天灌胃时间从 6 周延长至 8 周,另外,仅在第 6 周尾静脉注射 LPS 1 次,取消第 8 周注射 LPS,改良方法建立的 IgA 肾病大鼠模型更加安全、可靠<sup>[10]</sup>。

1.4 牛血清白蛋白 + 脂多糖 + 四氯化碳分剂量、时间观察 采用 BSA + LPS + CCl<sub>4</sub> 方法建立 IgA 肾病模型有了较大的发展,但是,目前国内并无达成共识的经典的 IgA 肾病动物模型,为准确把握剂量与病理程度的关系,在以往实验的基础上将 BSA 分 2 个剂量梯度灌胃,并从 2 个时间点观察疾病进展性变化。造模后 8 周,大鼠肾组织均出现轻、中度系膜细胞及系膜基质的增生,12 周末伴有肾间质轻度纤维化,BSA 高剂量组(600 mg/kg)病变较重;12 周末均有免疫荧光出现,BSA 低剂量(400 mg/kg)组荧光表达不典型。运用 BSA + LPS + CCl<sub>4</sub> 联合造模,在 12 周左右可建立较为稳定的 IgA 肾病动物模型且病理表现及生化指标趋近人类 IgA 肾病,高剂量 BSA(600 mg/kg)组较低剂量 BSA(400 mg/kg)组肾脏组织病变更显著,模型更典型<sup>[11]</sup>。

## 2 IgA 肾病中医药实验研究

2.1 免疫炎性反应 IgA 肾病多继发于上呼吸道感染,常在上呼吸道感染过程中出现血尿而被发现,免疫炎性反应在 IgA 肾病的发生发展过程中起着重要作用。T 细胞与 B 细胞共同参与机体免疫调节,CD4<sup>+</sup> T 细胞可以促进机体的体液免疫应答,并激活细胞免疫;CD20<sup>+</sup> 分子存在于 B 淋巴细胞表面,可反映体液免疫状态。T 细胞可通过调节上皮细胞、内皮细胞及成纤维细胞 IL-17 的表达介导炎性反应<sup>[12]</sup>; ROR $\gamma$ t 是 Th17 细胞特异性表达与转录的主要因子,能促进 Th17 细胞分化<sup>[13]</sup>; IgA 肾病大鼠肾脏 IL-17、ROR $\gamma$ t 表达水平升高,可证明炎性反应的存在<sup>[14]</sup>。IL-6 也能够活化 T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞,参与以免疫功能异常为特征的肾脏病理改变;TNF- $\alpha$  可促进纤维细胞增殖,增加细胞外基质(Extra Cellular Matrix, ECM)的表达,是重要的促炎性反应因子和免疫调节因子。

六味地黄汤能够减少 IgA 肾病大鼠尿蛋白定量及肾脏组织中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达,从而抑制 ECM 的过度沉积和炎性反应<sup>[15]</sup>。IgA 肾病模型大鼠脾脏组织可出现 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD20<sup>+</sup> B 细胞增多等免疫异常增强的现象,大黄酸可通过减少 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD20<sup>+</sup> B 细胞的数量,减少 IgA 在肾小球系膜区的沉积,进而延缓 IgA 肾病的病程<sup>[16]</sup>。补肾健脾、解毒利咽法能够减少 IgA 肾病大鼠尿蛋白及尿中红细胞计数,同时能够减少肾小球 IgA 的沉积,与调节 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  细胞因子的表达,纠正 Th1/Th2 的失衡有关,抑制肾小球系膜细胞的增殖及 ECM 沉积<sup>[17-18]</sup>。

肠黏膜免疫系统是人体重要的淋巴组织之一,肠-肾连接也参与 IgA 肾病的发生与发展。微生物刺激免疫缺陷的肠道黏膜屏障,可激活黏膜免疫系统,引起全身微炎症反应状态,进而 IgA 合成并沉积于肾小球系膜区,导致 IgA 肾病发生及发展<sup>[19-20]</sup>。Peyer 小结作为免疫诱导部位,是 B 淋巴细胞转化为分泌 IgA 的浆细胞的主要场所,与 IgA 肾病的发生、发展关系密切<sup>[21-22]</sup>。TGF- $\beta$ /Smads 信号通路是启动 B 淋巴细胞 IgA 类别转换的重要信号通路之一, IgA 肾病状态下, Peyer 小结 TGF- $\beta$ mRNA 的表达显著上调。

研究表明,大黄酸能够保护肠黏膜,改善受损伤的肠黏膜结构,减少肠黏膜 IgA 的过度分泌<sup>[23]</sup>。同时,大黄酸能够纠正 IgA 肾病模型中 Peyer 小结 T 细胞亚群的失衡,减少 Peyer 小结 IgA + B 细胞的生成

及肾脏系膜区 IgA 的沉积,其机制可能与大黄的肠黏膜屏障保护作用有关,减轻了食物抗原与微生物抗原对肠黏膜免疫系统的作用<sup>[24]</sup>。固本通络方可通过抑制 IgA 肾病 Peyer 小结 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路的过度表达,改善 B 淋巴细胞 IgA 类别的转换失调<sup>[25]</sup>。肾组织单核细胞趋化蛋白 1 (Monocyte Chemotactic Protein-1, MCP-1) 可诱导单核巨噬细胞的趋化活动,芪苈肾康颗粒可通过抑制 MCP-1 的表达,降低 IgA 肾病大鼠血清中免疫复合物的浓度,从而抑制炎症反应对肾脏的损害,减少肾组织中 IL-13 的基因表达,保护肾脏功能<sup>[26]</sup>。补肾健脾、利湿化痰中药可减少 IgA 肾病大鼠尿红细胞,该治疗作用可能与降低 IL-6 与 TNF- $\beta$  的血清含量有关<sup>[27]</sup>。

**2.2 肾脏纤维化** 肾小球硬化及肾间质纤维化是影响肾脏疾病预后的重要因素,在慢性肾脏病过程中,ECM 的增加是其特性改变,也是肾小球硬化主要的病理基础。慢性肾脏疾病过程中,多种损伤因子均可引起肾脏固有细胞的活化,释放趋化因子,导致肾间质炎症反应细胞浸润<sup>[28]</sup>。上皮细胞间充质转化 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) 是上皮细胞在外界因素作用下,失去上皮特性而获得间质细胞特性的一种现象,研究发现,巨噬细胞也可能参与了 IgA 肾病 TGF- $\beta$  诱导的肾小管 EMT 的过程<sup>[29]</sup>,在各种细胞因子的作用下,肌成纤维细胞活化并产生大量 ECM,从而导致肾小球硬化、肾小管萎缩与间质纤维化。基质金属蛋白酶 (MMPs) 是 ECM 蛋白酶中最重要的一类, MMP-9 参与 ECM 的降解, MMPs 和金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP) 调节着 ECM 生成和降解的平衡<sup>[30]</sup>。

枸杞复肾丸<sup>[31]</sup>和补肾健脾、解毒利咽法<sup>[32]</sup>可通过调节 MMP-9/TIMP-1 的平衡,从而减轻 IgA 肾病大鼠肾小球硬化及肾小管间质纤维化。 $\alpha$ -SMA 表达在肾间质成纤维细胞,过度表达也会加速肾小管间质纤维化,黄芪可抑制 IgA 肾病大鼠肾组织中  $\alpha$ -SMA 和纤维连接蛋白的表达,从而抑制肾间质纤维化,减轻肾脏病理改变,延缓 IgA 肾病的发展<sup>[33]</sup>。金水清可通过下调肾组织 TGF- $\beta_1$  的含量,减少 IgA 肾病模型大鼠尿红细胞及尿蛋白,抑制系膜细胞的增殖及细胞外基质的积聚,减轻肾组织病理损伤,保护肾功能<sup>[34]</sup>。清热凉血方及祛风湿方均可降低 IgA 肾病大鼠尿蛋白定量,减少肾组织 TGF- $\beta_1$  的表达,但清热凉血方降低 24 h 尿蛋白定量及肾组织 TGF- $\beta_1$  的效果优于祛风湿方<sup>[35]</sup>。六味地黄汤可通过下调 IgA 肾病大鼠  $\alpha$ -SMA 与纤维连接蛋白的表达,减

少肾脏 ECM 的沉积,保护肾脏功能,从而减少尿蛋白与尿红细胞<sup>[36]</sup>。IgA 肾病大鼠肾组织  $\alpha$ -SMA mRNA、TGF- $\beta_1$  mRNA 及两者蛋白的表达与血清异常糖基化 IgA1 的表达呈正相关,黏膜方能够下调肾组织与血清中异常 IgA1 的含量,并减少  $\alpha$ -SMA mRNA、TGF- $\beta_1$  mRNA 及两者蛋白的表达,缓解肾组织 ECM 的沉积,从而抑制肾间质纤维化<sup>[37]</sup>。

TRPV5 是体内重要的钙离子通道,参与尿钙的重吸收,反映肾小管的重吸收功能<sup>[38]</sup>,而肾小球硬化及肾间质纤维化影响肾脏滤过作用和重吸收功能,因此,TRPV5 可反映肾间质纤维化程度。金樱子多糖能够明显增加 TRPV5 的表达,减轻肾间质损伤<sup>[39]</sup>。

**2.3 足细胞损伤** 毛细血管内皮细胞、肾小球基底膜和足细胞共同构成肾小球滤过膜,足细胞作为肾小球滤过屏障的最外层,在蛋白尿的发生的发展中起着重要作用。nephrin 特异性表达在肾小球裂孔隔膜,是第 1 个被发现的由足细胞产生的肾小球裂孔隔膜跨膜蛋白,也是引起先天性肾病综合征致病基因的产物<sup>[40]</sup>。CD2AP 在足细胞中与其他裂孔膜分子 nephrin、podocin 形成复合体,共同维持足细胞裂孔膜的结构和正常功能<sup>[41]</sup>。nephrin-CD2AP-podocin 复合体是维持肾小球滤过功能的必要条件,是构成裂孔膜的关键功能单位,足细胞损伤时足细胞相关蛋白 nephrin、podocin 的表达下调。

雷公藤内酯醇可上调 IgA 肾病大鼠肾脏 nephrin、podocin 蛋白及其 mRNA 的表达,其对 IgA 肾病的治疗作用部分通过保护足细胞来实现<sup>[42]</sup>。参芪地黄汤能够减少 IgA 肾病模型大鼠尿蛋白,其机制可能是通过抑制足细胞相关分 nephrin 和 podocin 表达的下调,稳定肾小球裂孔隔膜分子屏障及电荷屏障,以维持足细胞形态及功能<sup>[43]</sup>。加减黄风汤可通过上调足细胞 nephrin 的表达,减少尿蛋白<sup>[44]</sup>。六味地黄汤可减少 IgA 肾病大鼠蛋白尿,但与泼尼松、来氟米特联合应用时效果更优,可能与上调 nephrin、podocin mRNA 的表达有关,同时缓解肾小球病理改变<sup>[45]</sup>。

**2.4 其他** 循环免疫复合物清除障碍与红细胞免疫黏附功能降低可能参与 IgA 肾病的发生与发展。清益宁络方通过调节红细胞免疫黏附,可减少免疫复合物沉积,减轻肾脏病理损伤,从而缓解血尿、蛋白尿<sup>[46]</sup>。

血栓或栓塞是 IgA 肾病的并发症之一,是影响患者预后的重要因素,真武汤可通过调节 IgA 肾病

大鼠内源性凝血系统来发挥抗凝作用,同时真武汤可减少大鼠血浆中血浆纤维蛋白原的蓄积,减少纤溶的发生<sup>[47]</sup>。

研究发现,Notch 信号通路与肾小球疾病相关,参与 IgA 肾病的发生发展,雷公藤活性成分之一的雷公藤红素可通过抑制 Notch 信号通路减轻 IgA 肾病大鼠肾脏病变,缓解血尿、蛋白尿<sup>[48]</sup>。

### 3 结语

IgA 肾病国内外发病率均较高,治疗方案仍在探索优化中。KDIGO 指南提出,对于 IgA 肾病首先应用 RAS 受体阻滞剂治疗,治疗经过 3~6 个月治疗效果不佳者,可应用激素治疗,同时,没有足够的证据明确证明免疫抑制剂作为首选方案优于或与激素治疗类似。中医学中没有 IgA 肾病的病名,而是将其辨证命名为“尿血”“腰痛”“水肿”“虚损”等,根据临床表现可分为外感风热证、下焦湿热证、肺脾气虚证、气阴两虚证、肝肾阴虚证以及脾肾阳虚证,且易兼夹寒湿、痰湿、血瘀、浊毒<sup>[49]</sup>。中医药从辨证论治出发治疗 IgA 肾病,从现已发表的临床试验研究结果来看,多能够减少 IgA 肾病患者尿蛋白,但进一步肾脏保护机制并不十分明确,限制了中医药的推广及发展,因此,需要进一步研究中医药对 IgA 肾病治疗作用的现代机理。动物模型的创新及改良为慢性肾脏病的研究提供了条件,IgA 肾病动物模型常采用免疫诱导联合继发病变型,在不断探索中,造模方案日趋成熟。

IgA 肾病的发生、发展与多种机制有关,中医药可通过调节免疫炎症反应、抑制肾脏纤维化、缓解足细胞损伤等发挥肾脏保护作用,减少尿蛋白。但是,中医药对 IgA 肾病大鼠肾脏保护作用一般是多种机制交叉,多靶点发挥作用,单用中医药对 IgA 肾病有治疗作用,中西医结合可协同增效。在实验研究基础上,还可运用系统生物学的方法将中药作用靶蛋白与 IgA 肾病相关蛋白相结合,构建中药配方多组分协同作用分子机制网络,以建立更直观的中药方剂治疗 IgA 肾病多途径作用的模型,以对中药方剂中的有效成分进行筛选,并添加有效组分,优化方剂组成。动物实验为 IgA 肾病的中医药治疗机制研究提供了基础,在此基础上进一步应用多种实验分析方式以期更好地防治 IgA 肾病。

中医药治疗 IgA 肾病的机制仍需进一步探究,不仅着眼于中医药单独应用的研究,还应该通过动物模型探讨中西医结合协同增效机制,为 IgA 肾病中西医结合治疗提供基础。

### 参考文献

- [1] Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 11(2): 16001.
- [2] McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(2): 414-430.
- [3] Xu X, Ning Y, Shang W, et al. Analysis of 4931 renal biopsy data in central China from 1994 to 2014[J]. Ren Fail, 2016, 38(7): 1021-1030.
- [4] 孔荣珍, 尹敏, 王艺璇, 等. IgA1 分子糖基化异常在 IgA 肾病发病机制中的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(3): 513-516.
- [5] 刘玉园, 刘虹, 柴华旗. IgA 肾病肾损伤机制研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(1): 79-81.
- [6] Pozzi C. Treatment of IgA nephropathy[J]. J Nephrol, 2016, 29(1): 21-25.
- [7] 周金金, 薛继强. IgA 肾病动物模型研究的新进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(10): 938-939.
- [8] 彭伟, 刘郑荣. 两种 IgA 肾病大鼠模型的比较[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(10): 1842-1845.
- [9] 汤颖, 姜探奇, 成彩联, 等. 实验性 IgA 肾病模型的改进[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2006, 27(2): 184-187.
- [10] 陆慧瑜, 张巧玲, 蒋小云, 等. IgA 肾病大鼠模型的建立[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(6): 1264-1267.
- [11] 张静, 李静, 桑晓红, 等. 运用两种 BSA 剂量建立 IgA 肾病大鼠模型观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(1): 13-16, 插页 2-2, 插页 3.
- [12] Shabgah AG, Fattahi E, Shahneh FZ. Interleukin-17 in human inflammatory diseases[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2014, 31(4): 256-261.
- [13] Rutz S, Eidenschenck C, Kiefer JR, et al. Post-translational regulation of ROR $\gamma$ t-A therapeutic target for the modulation of interleukin-17-mediated responses in autoimmune diseases[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 30: 1-17.
- [14] 高敏, 罗静, 李荣山, 等. 骨化三醇对实验性 IgA 肾病大鼠 IL-17、ROR $\gamma$ t 的调节作用[J]. 中国临床研究, 2015, 28(4): 414-416 + 425.
- [15] 何泽云, 廖春来, 何雅琴, 等. 六味地黄汤对 IgA 肾病大鼠 IL-6 及 TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(3): 61-65.
- [16] 彭胜男, 洪婷, 应然, 等. 大黄酸对 IgA 肾病大鼠脾脏免疫功能变化的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(3): 68-72.
- [17] 张冬梅, 王银萍, 王宏安, 等. 补肾健脾、解毒利咽法对 IgA 肾病模型大鼠 Th1/Th2 的影响[J]. 中国老年医学杂志, 2016, 2(36): 798-800.
- [18] 王银萍, 张冬梅, 王宏安, 等. 补肾健脾、解毒利咽法对 IgA 肾病模型大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(1): 22-24.
- [19] Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(3): 360-366.
- [20] 刘翔, 任红旗. 肠肾连接与 IgA 肾病[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(9): 842-844.
- [21] Sakai F, Hosoya T, Ono-Ohmachi A, et al. Lactobacillus gasseri

- SBT2055 induces TGF- $\beta$  expression in dendritic cells and activates TLR2 signal to produce IgA in the small intestine[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105370.
- [22] Gutzeit C, Magri G, Cerutti A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction[J]. *Immunol Rev*, 2014, 260(1):76-85.
- [23] Peng SN, Zeng HH, Fu AX, et al. Effects of rhein on intestinal epithelial tight junction in IgA nephropathy[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(26):4137-4145.
- [24] 陈小文, 曾慧红, 彭胜男, 等. 大黄酸对 IgA 肾病 Peyer 结 T 细胞亚群的调节作用[J]. *免疫学杂志*, 2014, 30(8):727-730.
- [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] 吕静, 杨冠琦, 张君. 芪藜肾康颗粒总多糖对 IgA 肾病模型大鼠的治疗及作用机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(11):1295-1296, 1300.
- [27] 张守琳. 补肾健脾、利湿化痰法对 IgA 肾病模型大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(11):1114-1116.
- [28] Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(9):493-503.
- [29] 高慧敏, 王弦, 李静, 等. IgA 肾病组织中巨噬细胞浸润与肾间质纤维化、EMT 的关系及临床意义[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2015, 24(6):548-554.
- [30] Fu W, Wang Y, Jin Z, et al. Losartan alleviates renal fibrosis by down-regulating HIF-1 $\alpha$  and up-regulating MMP-9/TIMP-1 in rats with 5/6 nephrectomy[J]. *Ren Fail*, 2012, 34(10):1297-1304.
- [31] 邹迪, 张守琳, 王银萍, 等. 枸芪复肾丸对 IgA 肾病模型大鼠 MMP-9、TIMP-1 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(3):549-551.
- [32] 王银萍, 常天瀛, 王宏安, 等. 补肾健脾解毒利咽法对 IgA 肾病模型大鼠肾组织 MMP-9、TIMP-1 影响的研究[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(1):61-64.
- [33] 彭晓杰, 黄玉辉, 吴小川, 等. 黄芪对 IgA 肾病大鼠肾组织  $\alpha$ -SMA 和 FN 的影响[J]. *江西中医学院学报*, 2013, 25(6):75-77.
- [34] 王文广, 李卉, 刘晓鹰. 金水清治疗 IgA 肾病模型大鼠的实验研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2016, 18(5):12-14.
- [35] 刘卫卫, 娄海波, 史训忠, 等. 清热凉血方与祛风湿方对 IgA 肾病大鼠肾 TGF- $\beta_1$  蛋白的影响[J]. *浙江中医药杂志*, 2015, 50(2):88-89.
- [36] 彭亚军, 李旭华, 何泽云, 等. 六味地黄汤对 IgA 肾病大鼠  $\alpha$ -SMA 及 FN 表达的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 35(11):22-26.
- [37] 卢嫣, 韩世盛, 王怡. 黏膜方对 IgA 肾病大鼠异常糖基化 IgA1 及肾间质纤维化的干预及机制研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(5):392-395, 后插 2.
- [38] Khaleel A, Wu MS, Wong HS, et al. A Single Nucleotide Polymorphism(rs4236480) in TRPV5 Calcium Channel Gene Is Associated with Stone Multiplicity in Calcium Nephrolithiasis Patients[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:375427.
- [39] 苏上贵, 黄燕军, 黄勇奇, 等. 金樱子黄酮与金樱子多糖对 TRPV5 在 IgA 肾病肾脏组织中表达的影响[J]. *医药导报*, 2016, 35(7):702-705.
- [40] Kandasamy Y, Smith R, Lumbers ER, et al. Nephlin-a biomarker of early glomerular injury[J]. *Biomark Res*, 2014, 2:21.
- [41] Huang L, You YS, Wu W. Role of CD2 associated protein in podocyte apoptosis and proteinuria induced by angiotensin II[J]. *Ren Fail*, 2014, 36(8):1328-1332.
- [42] 朱彩凤, 朱斌, 包自阳, 等. 雷公藤内酯醇对 IgA 肾病大鼠蛋白尿和 nephrin、podocin 蛋白及 mRNA 表达的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(2):106-109.
- [43] 陈红波, 庄英, 马红珍, 等. 参芪地黄汤对 IgA 肾病大鼠肾组织 nephrin、podocin 蛋白及其 mRNA 表达的影响[J]. *中医杂志*, 2013, 54(7):601-604.
- [44] 陈迪, 赵丹妮, 何灵芝. 加减地黄汤对 IgA 肾病大鼠足细胞 nephrin 表达的影响[J]. *陕西中医药大学学报*, 2016, 39(3):78-82, 85.
- [45] 贾利宁, 杨阳, 高明, 等. 六味地黄汤联合来氟米特、泼尼松治疗大鼠 IgA 肾病的研究[J]. *陕西中医*, 2016, 37(3):372-375.
- [46] 周冬枝, 夏欣欣, 王瑞, 等. 清益宁络方对 IgA 肾病小鼠红细胞免疫功能影响的实验研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(10):897-899, 后插 3.
- [47] 叶淑芳, 吴俊标, 周玖瑶, 等. 真武汤对 IgA 肾病大鼠血液高凝状态的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2014, 31(2):247-251.
- [48] 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.
- [49] 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. IgA 肾病西医诊断和中医辨证分型的实践指南[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(5):583-585.

(2016-12-05 收稿 责任编辑:杨觉雄)