

滋阴凉血汤对慢性肾小球肾炎患者炎症因子及尿足细胞水平的影响^{*}

王骞 龚学忠 陈丽雯 陈陵 李同路 张威 袁喆平 陶灵佳

(上海中医药大学附属市中医医院肾脏科, 上海 200071)

【摘要】 目的 探讨滋阴凉血汤对气阴两虚血瘀证慢性肾炎患者的炎症因子以及相关尿足细胞标记蛋白的干预作用。**方法** 选取 2019 年 1 月~2021 年 9 月在上海市中医医院肾内科确诊为慢性肾小球肾炎的患者 53 例为研究对象, 将患者随机分为治疗组(28 例)和对照组(25 例)。所有患者均给予基础治疗, 对照组在此基础上给予厄贝沙坦片 150 mg 口服, 治疗组在对照组基础上给予滋阴凉血汤剂。观察两组治疗前后的中医证候积分及 24 h 尿蛋白定量(24 h UPro)、尿白蛋白/尿肌酐、肾功能、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、糖萼蛋白(PCX)、肾病蛋白(Nephrin)、肾小球足细胞裂隙膜蛋白(Podocin)。**结果** 两组患者治疗前后 24 h-UPro、尿白蛋白/尿肌酐组内比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组治疗前后 24 h-UPro、尿白蛋白/尿肌酐组间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组患者治疗前后 TNF- α 组内、组间比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组尿 PCX 治疗前后比较, 差异有统计学意义($P<0.01$), 对照组尿 PCX 治疗前后组间比较, 差异无统计学意义($P=0.188$); 治疗组与对照组尿 PCX 治疗前后组间比较, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。两组患者尿 Nephrin、尿 Podocin 治疗前后组内、组间比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后中医证候积分组内及组间比较, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。临床观察过程中, 治疗组和对照组均未发生不良反应事件。**结论** 与对照组相比, 服用滋阴凉血汤的治疗组能更好的减轻慢性肾炎患者的相关症状, 改善患者的免疫炎症损伤及肾小球足细胞损伤, 从而达到降低蛋白尿、延缓疾病进展的目的。

【关键词】 慢性肾小球肾炎; 滋阴凉血汤; 尿足细胞; 炎症因子

【中图分类号】 R692.6 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.02.010

Effect of Ziyin Liangxue Decoction on inflammatory factors and urine podocyte in patients with chronic glomerulonephritis

WANG Qian, GONG Xuezhong, CHEN Liwen, CHEN Ling, LI Tonglu, ZHANG Wei, YUAN Zheping, TAO Lingjia

(Department of Nephrology, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine,

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

【Abstract】 Objective To observe the intervention effect of Ziyin Liangxue Decoction on inflammatory factors and related podocyte marker proteins in chronic nephritis patients with Qi-yin deficiency and blood stasis syndrome, laying a good foundation for further study of its therapeutic mechanism and pathway. **Methods** Fifty-three patients diagnosed with chronic glomerulonephritis in the Department of Nephrology, Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2019 to September 2021 were selected as the study objects, and the patients were randomly divided into a treatment group (28 cases) and a control group (25 cases). All patients were given basic treatment, control group was additionally given irbesartan tablets 150 mg orally, and treatment group was additionally given nourishing Yin and cooling blood decoction. The TCM syndrome integral and 24 h urine protein quantitative UPro (24 h), urinary albumin/uric creatinine and kidney function, tumor necrosis factor- α (TNF- α) protein, sugar, calyx (PCX) protein (Nephrin), kidney disease, glomerular podocyte fissure membrane protein (Podocin) were observed. **Results** 24 h-UPro, urine

基金项目:上海市卫健委中医临床专项课题(20184Y0207);上海市中医医院第二批传承项目;上海市中医医院育苗计划

通讯作者:龚学忠,博士生导师,主任医师,E-mail:shnanshan@yeah.net

引用本文:王骞,龚学忠,陈丽雯,等.滋阴凉血汤对慢性肾小球肾炎患者炎症因子及尿足细胞水平的影响[J].西部医学,2023,35(2):208-213.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.02.010

albumin/uric creatinine of the two groups before treatment were significantly different from that of 24 h-UPro, urine albumin/uric creatinine of the two groups after treatment ($P<0.05$). 24 h-UPro, urine albumin/uric creatinine before and after treatment of treatment group were not significantly different from that of control group ($P>0.05$). TNF- α before and after treatment of the two groups were significantly different ($P<0.05$). PCX of treatment group after treatment was different from that of before treatment ($P<0.05$). PCX of control group after treatment was not different from that of before treatment ($P>0.05$). PCX after treatment of treatment group was different from that of control group ($P<0.05$). Urinary Nephryn and Podocin of the two group before and after treatment were significantly different ($P<0.05$). TCM symptom integral of the two group before and after treatment were significantly different ($P<0.05$). In the course of clinical observation, no adverse events occurred in the treatment group and the control group. **Conclusion** Compared with the control group, the treatment group taking Ziyin Liangxue Decoction can relieve the related symptoms of chronic nephritis patients, improve the immune inflammation damage and glomerular podocyte damage, and reduce proteinuria and delay disease progression.

【Key words】 Chronic glomerulonephritis; Ziyin Liangxue Decoction; Urinary podocyte; Inflammatory cytokines

慢性肾小球肾炎(Chronic glomerulonephritis, CGN)简称慢性肾炎,主要表现为血尿、蛋白尿、水肿、高血压为主,可伴有不同程度的肾功能减退^[1],起病隐匿,病情缠绵难愈,可最终发展为终末期肾病(End-stage renal disease, ESRD)。其发病机制尚不完全清楚,目前认为主要为免疫炎症损伤,少数由急性感染后肾小球肾炎或急进性肾炎发展所致。目前其治疗方法主要以抑制免疫的炎症反应、延缓肾功能损伤及改善相关临床症状等对症支持治疗为主,单纯运用现代医学治疗 CGN 的疗效并不理想^[2-4]。近年来对于足细胞的研究层次逐步加深,足细胞损伤在 CGN 发病中起重要作用。当足细胞减少时,会导致肾小球滤过屏障破坏,肾小球系膜增生加重,并出现球囊粘连、节段性硬化,产生大量蛋白尿及肾功能减退^[5-6],而足细胞标志蛋白在一定程度上可反应足细胞的受损情况。

基于全国名老中医朱良春教授治疗慢性肾脏病的经验,本科室拟定了“滋阴凉血汤”,用于治疗气阴两虚血瘀证慢性肾炎,取得了明显的临床疗效,前期研究发现其对 IgA 肾病大鼠的血尿与蛋白尿均具有良好的改善作用^[7],但其是否与炎症因子的改善及足细胞的保护作用有关尚不得而知。因此,本研究探讨滋阴凉血汤对气阴两虚血瘀证慢性肾炎患者的炎症因子以及相关足细胞标记蛋白的干预作用,为中医药防治慢性肾炎提供循证医学证据,并为进一步研究其治疗机制与通路打下良好的基础,为中医药治疗慢性肾炎提供新的思路。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月~2021 年 9 月在上海市中医医院肾内科确诊为慢性肾小球肾炎的患者 53 例行前瞻性研究,纳入者随机分为对照组(25 例)和治疗组(28 例)。治疗组中男 13 例(46.43%),

女 15 例(53.57%),平均年龄(49.00 ± 15.09)岁,其中合并高血压 22 例(78.57%),合并糖尿病 4 例(14.3%)。对照组中男 11 例(44.00%),女 14 例(56.00%),平均年龄(55.36 ± 9.68)岁,其中合并高血压 20 例(80.00%),合并糖尿病 3 例(12.00%)。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:慢性肾小球肾炎诊断标准参考王海燕主编《肾脏病学》(第 3 版)^[8]。中医诊断标准:参照国家药品监督管理局注册司中药处 2002 年颁布《中药新药临床研究指导原则》^[9]中医证型诊断标准,并结合临床确定:①气阴两虚证:主症:倦怠乏力、口渴口干;次症:气短懒言,自汗、盗汗;舌脉:舌淡红、少苔或花剥,脉细弱或细数无力。②血瘀证:主症:肢体麻痛;次症:肌肤甲错;舌脉:舌紫暗或有瘀斑、舌下青筋显露,脉涩。③辨证条件:主症必备,次症或兼,结合舌脉。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准:①符合慢性肾炎诊断标准及中医气阴两虚血瘀证标准。②24 h 尿蛋白定量(24-hour urinary protein quantity, 24 h UPro)在 0.2 g/24 h~3.0 g/24 h。③肾功能在正常范围之内。④年龄在 18~85 岁。⑤基础疾病控制良好,无难以控制的并发症。⑥愿意参加本次临床试验观察,依从性良好,并签署知情同意书。排除标准:①不符合入选标准的慢性肾炎患者;不符合本临床观察条件的患者。②单侧或双侧肾动脉狭窄的患者。③血压控制不良,SBP>160 mmHg 或 DBP>100 mmHg 的患者。④恶性肿瘤病、血液病、神经精神疾病或合并疾病(如糖尿病、高血压)控制不良者。⑤妊娠或哺乳期妇女。⑥过敏体质或已知对试验药物过敏者。⑦近 1 个月内参加其它临床试验的患者。⑧24 h 尿蛋白定

量小于 0.2 g/24 h 或大于 3 g/24 h。剔除标准:已入组病例但符合以下之一者,应予剔除:①未曾用药者。②无任何记录者。

1.4 治疗方法

1.4.1 基础治疗 各组患者均给予基础治疗,控制原发病,纠正各种诱发加重慢性肾炎的因素,如饮食营养(蛋白质摄入量为 0.6~0.8 g/kg·d),控制血压、血糖、血脂等。嘱患者避免劳累,预防感冒。分别观察治疗 3 个月。

1.4.2 分组治疗 对照组:给予基础治疗,并予厄贝沙坦片(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司)150 mg,1 次/日,口服。治疗组:在对照组基础上,治疗组患者加用滋阴凉血汤剂,2 次/日,早晚温服。

1.5 疗效观察

1.5.1 实验室指标 分别观察对照组及治疗组患者 24 h UPro、尿白蛋白/尿肌酐、肾功能;炎症因子主要为肿瘤坏死因子- α (TNF- α);尿足细胞相关指标包括足糖萼蛋白(Podocalyxin, PCX)、肾病蛋白(Kidney protein, Nephrin)、肾小球足细胞裂隙膜蛋白(Glomerular podocyte slit membrane protein, Podocin)。

1.5.2 中医证候积分 观察治疗前后患者倦怠乏力、气短懒言、自汗盗汗、口渴口干、肢体麻痛、肌肤甲错等中医证候,并进行积分。主症按照无、轻、中、重分别积 0、2、4、6 分,次症分别积 0、1、2、3 分。

1.6 统计学分析 数据统计学分析采用 SPSS 22.0 统计软件。正态分布、方差齐的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,采用 t 检验。非正态分布或方差不齐的计量资料用中位数(四分位间距)[M (IQR)]进行统计描述,采用秩和检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 24 h UPro、尿白蛋白/尿肌酐的比较 两组患者治疗前后 24 h UPro、尿白蛋白/尿肌酐组内比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组患者治疗前后 24 h UPro、尿白蛋白/尿肌酐组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见图 1、图 2。

2.2 两组患者治疗前后肾功能比较 治疗组患者肌酐(SCr)治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);对照组 SCr 治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组组间差值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组尿素氮(BUN)治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组 BUN 治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组尿酸(UA)治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组 UA 治疗

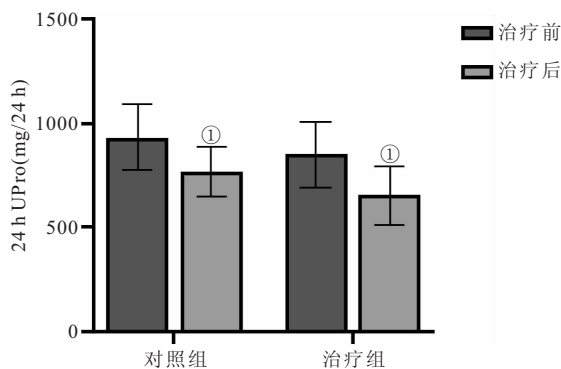


图 1 两组患者治疗前后 24 h Upro 水平比较(mg/24 h)

Figure 1 Comparison of 24 h-Upro level between the control group and the treatment group before and after treatment

注:与本组治疗前比较,① $P < 0.05$

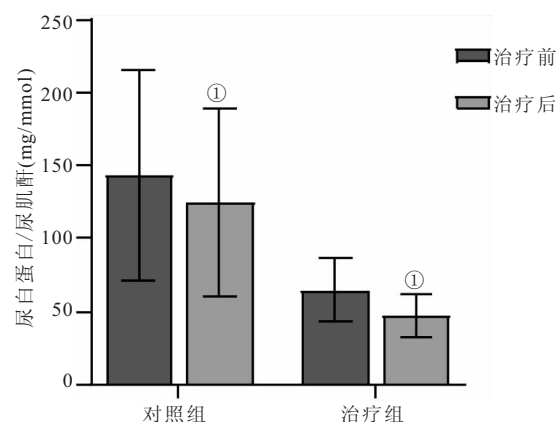


图 2 两组患者治疗前后尿白蛋白/尿肌酐水平比较(mg/mmol)

Figure 2 Comparison of urinary albumin/creatinine levels between the control group and the treatment group before and after treatment (mg/mmol)

注:与本组治疗前比较,① $P < 0.05$

前后比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);两组组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 3、图 4、图 5。

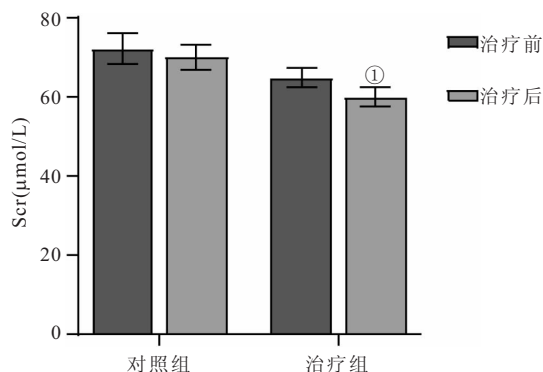


图 3 两组患者治疗前后 Scr 水平比较($\mu\text{mol/L}$)

Figure 3 Comparison of creatinine level between the control group and the treatment group before and after treatment

注:与本组治疗前比较,① $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后 TNF- α 比较 两组患者治疗前后 TNF- α 组内、组间比较差异均有统计学意义

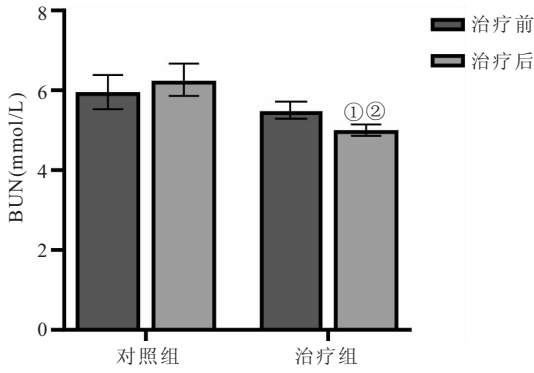


图 4 两组患者治疗前后 BUN 水平比较 (mmol/L)

Figure 4 Comparison of urea nitrogen level between the control group and the treatment group before and after treatment

注:与本组治疗前比较,① $P<0.05$;治疗后组间比较,② $P<0.05$

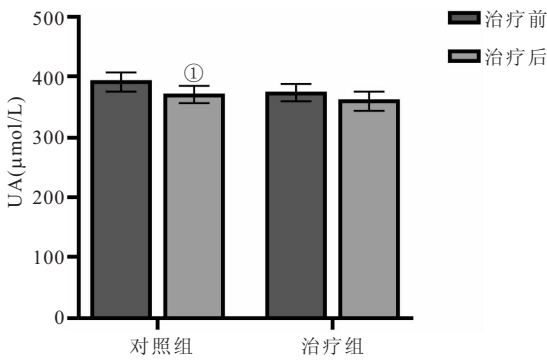


图 5 两组患者治疗前后 UA 水平比较 (μmol/L)

Figure 5 Comparison of uric acid level between the control group and the treatment group before and after treatment

注:与本组治疗前比较,① $P<0.05$

($P<0.05$)。对尿白蛋白/尿肌酐与 TNF- α 进行相关性分析发现,尿白蛋白/尿肌酐与 TNF- α 存在直线正相关关系,且相关程度较密切(相关系数 $r=0.4069$, $P<0.05$)。见图 6、图 7。

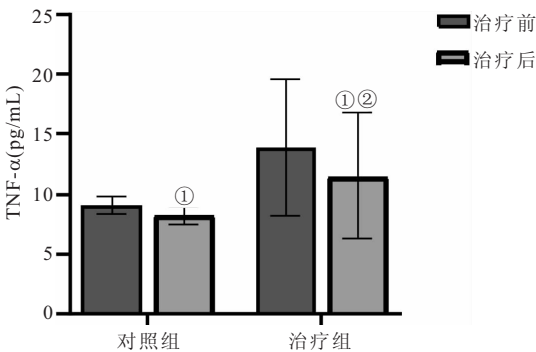


图 6 两组患者治疗前后 TNF- α 比较 (pg/mL)

Figure 6 Comparison of tumor necrosis factor levels between the control group and the treatment group before and after treatment

注:与本组治疗前比较,① $P<0.05$;治疗后组间比较,② $P<0.05$

2.4 两组患者尿 PCX、Nephrin、Podocin 的比较 治疗组尿 PCX 治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.01$);对照组尿 PCX 治疗前后比较差异无统计学意义

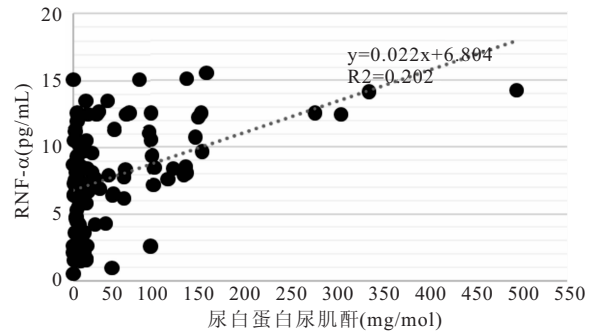


图 7 尿白蛋白/尿肌酐与 TNF- α 的相关性分析

Figure 7 Correlation analysis of Urine albumin/creatinine and TNF- α

($P>0.05$);两组组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。两组患者尿 Nephrin 治疗前后组内比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。两组患者尿 Podocin 治疗前后组内比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);两组组间比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。见图 8、图 9、图 10。
2.5 中医证候积分的比较 两组患者治疗前后中医症候积分比较,差异均有统计学意义($P<0.01$),两组组间比较,差异有统计学意义($P<0.01$),见图 11。

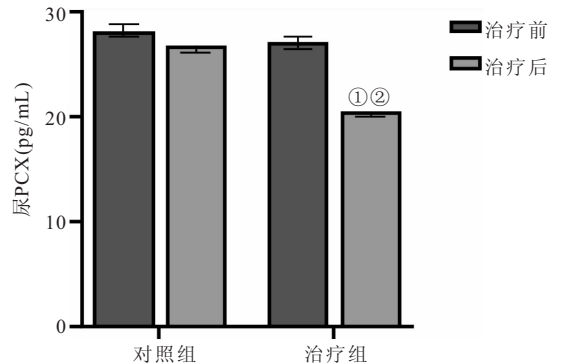


图 8 两组患者治疗前后尿 PCX 水平比较 (pg/mL)

Figure 8 Comparison of PCX level in urine between the control group and the treatment group before and after treatment

注:与本组治疗前比较,① $P<0.05$;治疗后组间比较,② $P<0.05$

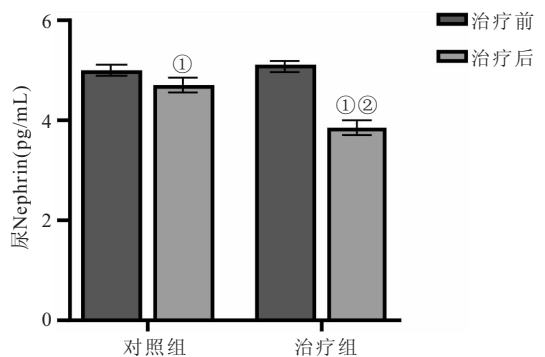


图 9 两组患者治疗前后尿 Nephrin 水平比较 (pg/mL)

Figure 9 Comparison of urine Nephrin level between the control group and the treatment group before and after treatment

注:与本组治疗前比较,① $P<0.05$;治疗后组间比较,② $P<0.05$

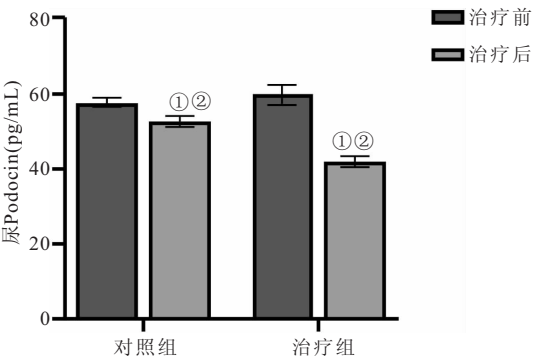


图 10 两组患者治疗前后尿 Podocin 水平比较 (pg/mL)
Figure 10 Comparison of urine Podocin level between the control group and the treatment group before and after treatment

注:与本组治疗前比较,① $P<0.05$;治疗后组间比较,② $P<0.05$

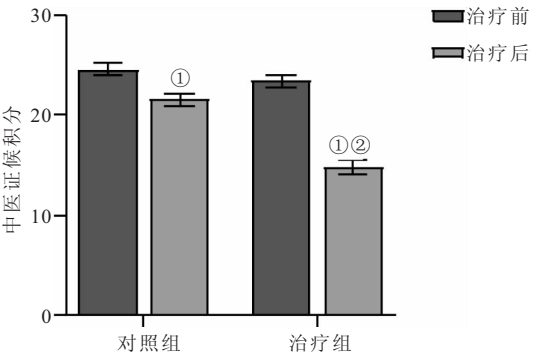


图 11 两组患者治疗前后中医证候积分水平比较
Figure 11 Comparison of TCM syndrome integral level between the control group and the treatment group before and after treatment

注:与本组治疗前比较,① $P<0.05$;治疗后组间比较,② $P<0.05$

2.6 不良反应 本次临床观察过程中,治疗组和对照组均未发生不良反应事件,血红蛋白、血小板、粪常规+隐血等安全性指标治疗前后未见明显变化。

3 讨论

在免疫介导的炎症反应中,不论是体液免疫还是细胞免疫,最终皆为各种炎性介质和细胞因子的表达,这些物质在 CGN 中主要表现为肾小球的损害^[10]。炎性物质和相关因子的变化是体现肾脏组织损害程度的重要指标^[11]。TNF- α 在 CGN 的炎性损害中发挥着重要作用,它可诱导如肾小球系膜细胞、上皮细胞、内皮细胞等肾脏固有细胞发生异常增殖,使其表达大量炎性物质,直接损害系膜区,对于机体的炎症反应和应激反应均具有较高的检测价值,对于机体的病理状态有较佳的反应作用^[12-14]。本研究对尿白蛋白/尿肌酐与 TNF- α 的相关性进行分析,结果表明,两者存在密切的正相关关系,提示在慢性肾炎的发展过程中,免疫炎症损伤的重要影响,也是值得关注的一个治疗靶点。

另一方面,足细胞在维持肾小球滤过屏障正常结

构和功能方面起着关键作用。CGN 的主要类别,包括 IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)、膜性肾病(Membranous nephropathy, MN)及局灶节段性肾小球硬化(Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)等,均涉及足细胞损伤,在发病过程中均会不同程度产生蛋白尿^[15-16],从而影响肾脏疾病的进展及预后。足细胞受损会导致肾小球滤过屏障完整性丧失和细胞代谢失调,被认为是蛋白尿、肾小球疾病的一个准确指标^[17]。而且研究^[11]表明足细胞可以表达 NLRP3 炎症小体的所有必要成分,该炎症小体被激活后将参与局部肾脏的炎症反应。许多关键的蛋白质对于足细胞在维持肾脏过滤屏障的结构和功能完整性方面发挥关键作用,在面对肾小球的机械力时防止其脱离^[18]。这些蛋白质主要包括 PCX、Nephrin、Podocin、CD2-相关蛋白(CD2AP)以及细胞骨架蛋白 Synaptopodin 和 α -actinin-4 (ACTN4)等。PCX 作为组成肾小球基底膜(Glomerular basement membrane, GBM)电荷屏障的主要成分,是足细胞表型的主要标志蛋白,也是用免疫荧光技术在双光材料和尿液中检测和鉴定足细胞的首选蛋白标志物^[19]。Nephrin 是第一个被发现的跨膜糖蛋白,是维持足细胞裂孔隔膜完整性的关键分子,只特异性地在肾小球足细胞上表达,其主要功能是参与肾小球的滤过作用,当足细胞受损时,Nephrin 的表达量会下降,肾小球的滤过功能发生紊乱,尿蛋白排泄量变会增加^[20]。Podocin 是一种狭缝横隔膜蛋白,与肾素的胞质结构域相互作用。Podocin 也是一种在肾小球足细胞特异表达的跨膜蛋白,而且对于 Nephrin 的信号传导具有重要作用^[21]。因此,以上这些具有特异性的蛋白在维持肾小球滤过屏障方面起着举足轻重的作用^[22-24],检测它们在尿中的表达对于了解 CGN 患者的足细胞损伤水平有着十分重要的意义。

CGN 根据其临床特点及症状可归属于中医学“尿浊”、“血证”、“尿血”、“水肿”、“腰痛”等。《诸病源候论》曰:“劳损于肾,动伤经络,又为冷风所侵,血气击搏,故腰痛也。”《金匱要略》曰:“热在下焦,则尿血。”本病在急性期多由外感风热、湿热之邪下移膀胱,热伤血络,或湿热内聚,瘀血阻络。迁延日久,则正气损伤,导致脾肾气虚、气阴两虚、肝肾阴虚等。在疾病的过程中,以肾为主要病变中心,并可涉及肝脾。尽管临床表现复杂多样,但“虚”、“瘀”、“热”在发病机制中的作用最为主要。滋阴凉血汤由墨旱莲、女贞子、山茱萸、生地黄、仙鹤草、白茅根、木槿花、茜草、车前草、生地榆、鬼箭羽、山药、茯苓等药物组成,共奏滋阴凉血,活血化瘀,扶正祛邪之功效。前期动物实验研

究^[7]表明,滋阴凉血汤能够有效减轻患者血尿、蛋白尿等临床表现,有助于改善肾小球细胞增生、肾小管萎缩及炎症反应等相关的病理反应,从而减缓 IgA 肾病大鼠的肾脏损伤效应。本研究结果提示,经过治疗后,两组 24 h UPro 及尿白蛋白/尿肌酐均有一定程度下降,对患者蛋白尿具有一定改善作用;两组治疗前后 TNF- α 均较前明显下降,且治疗组优于对照组;两组尿足细胞标志物比较,治疗组能明显降低尿足细胞标志物 PCX、Nephrin、Podocin 的水平,而对照组则能明显降低尿 Nephrin、Podocin 的水平,但组间比较,治疗组明显优于对照组;中医证候积分比较,治疗组与对照组均能有效改善患者的中医证候,治疗组明显优于对照组。上述结果表明,与对照组相比,服用滋阴凉血汤能更好的减轻慢性肾炎患者的相关症状,改善患者的免疫炎症损伤及肾小球足细胞损伤,从而达到降低蛋白尿、保护肾功能、延缓疾病进展的目的。但中药组方具有多成分、多靶点的特点,该研究提示其作用途径可能与改善免疫炎症损伤及保护足细胞有关,其具体机制有待于进一步深入探讨。

4 结论

本研究结果显示,服用滋阴凉血汤能更好的减轻慢性肾炎患者的相关症状,改善患者的免疫炎症损伤及肾小球足细胞损伤,从而达到降低蛋白尿、保护肾功能、延缓疾病进展的目的。

【参考文献】

- [1] 朱宣辑,牛丰,刘杨,等. 2011 例慢性肾衰竭住院患者的病因分析[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(11): 1770-1772.
- [2] 杜娟,孙薇,王晶,等. 益肾化湿颗粒辅助治疗慢性肾小球肾炎 36 例临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(12): 1107-1108.
- [3] 陈晖,曹昉,袁飞远. 肾复康胶囊结合缬沙坦胶囊对慢性肾小球肾炎疗效、肾功能、血清炎症因子影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 177-180.
- [4] XIONG W, MENG X F, ZHANG C. Inflammasome activation in podocytes: a new mechanism of glomerular diseases[J]. Inflamm Res, 2020, 69(8): 731-743.
- [5] 陈威辛,戴恩来. 基于“肾藏精”理论探讨局灶节段性肾小球硬化中足细胞与蛋白尿的关系[J]. 中医研究, 2019, 32(8): 1-2.
- [6] 刘雪芳,夏碧文,熊静妮,等. 复方血栓通胶囊对早期糖尿病肾病患者肾功能、尿足细胞及 Nephrin 蛋白的影响[J]. 新中医, 2022, 54(6): 119-124.
- [7] 王骞,叶紫,徐蝶衣,等. 滋阴凉血汤对 IgA 肾病大鼠的肾脏保护机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(4): 672-678.
- [8] 王海燕.《肾脏病学》(第 3 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:120-123.
- [9] 郑筱英. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:156-161.
- [10] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.
- [11] WEN Y, LU X, REN J, *et al.* KLF4 in Macrophages Attenuates TNF α -Mediated Kidney Injury and Fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(10): 1925-1938.
- [12] JANG D I, LEE A H, SHIN H Y, *et al.* The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2719.
- [13] GULLUOGLU S, TUYSUZ E C, SAHIN M, *et al.* The role of TNF- α in chordoma progression and inflammatory pathways[J]. Cell Oncol (Dordr), 2019, 42(5): 663-677.
- [14] 崔铁凡,孙瑞英,王志平,等. 温经汤加味对 EM 肾虚血瘀证大鼠局部微环境 MMP-9、TNF- α 、Collagen I、Collagen III 的影响及其意义[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(08): 2719-2726.
- [15] COWARD R J, FOSTER R R, PATTON D, *et al.* Nephrotic plasma alters slit diaphragm-dependent signaling and translocates nephrin, Podocin, and CD2 associated protein in cultured human podocytes[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(3): 629-637.
- [16] 张宏文,姚勇. 蛋白尿的诊断思路[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(06): 401-405.
- [17] TANEDA S, HONDA K, OHNO M, *et al.* Podocyte and endothelial injury in focal segmental glomerulosclerosis: an ultrastructural analysis[J]. Virchows Arch, 2015, 467(4): 449-458.
- [18] FENG D, DUMONTIER C, POLLAK M R. Mechanical challenges and cytoskeletal impairments in focal segmental glomerulosclerosis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 314(5): 921-925.
- [19] KOSTOVSKA I, TRAJKOVSKA K T, CEKOVSKA S, *et al.* Nephrin and Podocalyxin-New podocyte proteins for early detection of secondary nephropathies[J]. BANTAO Joynal, 2016, 14(1): 11-16.
- [20] 任芳,王有奎,徐厚谦,等. 尿 Nephrin 与肌酐比率和 RBP-4 在 2 型糖尿病肾病诊断中的意义[J]. 西部中医, 2017, 30(11): 126-128.
- [21] AKANKWASA G, JIANHUA L, GUIXUE C, *et al.* Urine markers of podocyte dysfunction: a review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases[J]. Biomark Med, 2018, 12(8): 927-935.
- [22] LU C C, WANG G H, LU J, *et al.* Role of Podocyte Injury in Glomerulosclerosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 195-232.
- [23] GUJARATI N A, VASQUEZ J M, BOGENHAGEN D F, *et al.* The complicated role of mitochondria in the podocyte[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(6): 955-965.
- [24] SEVER S. Role of actin cytoskeleton in podocytes[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(9): 2607-2614.

(收稿日期:2022-06-29;修回日期:2022-10-27;编辑:王小菊)