

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*

李雯雯^{1,2}, 黄迪¹, 沈沛成^{1△}, 吴卿¹, 孙川¹, 王娴娴¹, 何立群¹

1. 上海中医药大学附属曙光医院 肾内科(上海 200021); 2. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院(上海 200082)

【摘要】 目的 探讨固本通络方治疗 IgA 肾病的作用机制。**方法** C57BL/6 小鼠经诱导建立 IgA 肾病动物模型后,随机分为模型组($n=10$)、对照组($n=10$)及治疗组($n=10$),另取 10 只正常小鼠作为正常组($n=10$)。造模结束后,治疗组予固本通络方 1.67 mL/(g·d)灌胃治疗,对照组予非诺贝特 30 mg/(kg·d)灌胃治疗,正常组和模型组予等量生理盐水灌胃,每日 1 次,均连续 12 周。造模前、治疗开始时(第 0 周)和第 12 周末时,测定各组小鼠尿白蛋白;治疗第 12 周末处死小鼠后取肾组织,通过 HE 染色和免疫荧光染色观察各组肾组织病理学改变和系膜区 IgA 沉积,Western blot 法测定肾组织过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor α , PPAR α)、肝脏型脂肪酸结合蛋白(liver fatty acid-binding protein, L-FABP)、4-羟壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)、血红素加氧酶 1(hemeoxygenase-1, HO-1)的蛋白表达,实时荧光定量 PCR 检测肾组织 PPAR α 、L-FABP mRNA 表达。**结果** 治疗第 12 周末,与正常组相比,模型组小鼠尿白蛋白增加,肾小球系膜区有病理损伤,肾组织 PPAR α 、L-FABP 的蛋白和 mRNA 表达降低,4-HNE 和 HO-1 的蛋白表达增高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。与模型组相比,对照组和治疗组尿白蛋白降低,系膜区病理损伤减轻,肾组织 PPAR α 、L-FABP 的蛋白和 mRNA 表达增高,4-HNE 和 HO-1 的蛋白表达降低,差异均有统计学意义($P<0.01$);但与正常组相比,对照组和治疗组上述指标的差异均有统计学意义($P<0.01$)。与对照组相比,治疗组上述指标的差异仍有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 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病理损伤,可能与其调节 PPAR α 、L-FABP 的表达,进而改善氧化应激反应有关。

【关键词】 IgA 肾病 固本通络方 PPAR α L-FABP 氧化应激

Effects of Gubentongluo Formula on Oxidative Stress Reflected by Expressions of PPAR α and L-FABP in Mice with IgA Nephropathy LI Wen-wen^{1,2}, HUANG Di¹, SHEN Pei-cheng^{1△}, WU Qing¹, SUN Chuan¹, WANG Xian-xian¹, HE Li-qun¹. 1. Department of Nephrology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China; 2. Shanghai Traditional Chinese Medicine-integrated Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China

△ Corresponding author, E-mail: spc111215@163.com

【Abstract】 Objective To determine the underlying mechanism of Gubentongluo Formula in the treatment of IgA nephropathy (IgAN). **Methods** C57BL/6 mice were randomly divided into four groups: normal group ($n=10$), IgAN group ($n=10$), control group ($n=10$) and treatment group ($n=10$). Mice in the normal and IgAN groups were intragastrically administered with normal saline for 12 weeks; while those in the control and treatment groups were given fenofibrate [30 mg/(kg·d)] and Gubentongluo Formula [1.67 mL/(g·d)], respectively. Urinary albumin was detected at week 0 and 12. At week 12, protein expressions of peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR α), liver fatty acid-binding proteins (L-FABP), 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE), and hemeoxygenase-1(HO-1) in renal tissues were determined by Western blot; mRNA expressions of PPAR α and L-FABP in renal tissues were determined by fluorescent quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR). **Results** At week 12, higher levels of urinary albumin, pathological injuries in glomerular mesangial area, and lower expressions of protein and mRNA of PPAR α and L-FABP were found in mice in the IgAN group compared with those in the normal group ($P<0.01$). The levels of those indicators decreased in those treated with fenofibrate and Gubentongluo Formula, but still higher than the normal controls ($P<0.01$). The mice treated with Gubentongluo Formula had more significant improvement than those treated with fenofibrate ($P<0.05$). **Conclusion** Gubentongluo formula can improve proteinuria and pathological injuries in glomerular mesangial area of IgAN

* 上海市科委自然科学基金项目(No. 12ZR1432400)、中医临床重点项目(No. 14401972203)、中医引导项目(No. 15401930100)、上海市卫生和计划生育委员会科研课题(No. 201440488)和上海市中医药三年行动计划(No. ZY3-JSFC-2-1029)资助

△ 通信作者, E-mail: spc111215@163.com

mice, due to reduction of oxidative stress in renal tissues through regulating the expressions of PPAR α and L-FABP.

【Key words】 IgA nephropathy Gubentongluo Formula PPAR α L-FABP Oxidative stress

IgA 肾病为一种常见的慢性肾脏疾病,也是导致终末期肾病最常见的病因之一^[1-2],其发病机制复杂,临床和病理表现多样化,现代医学尚无特效治疗。目前,中医学界公认 IgA 肾病属本虚标实之证,本虚以气阴两虚为主,标实以血瘀为主^[3-4]。近年来,上海曙光医院肾病科据此以益气养阴、化瘀通络之固本通络方(组方为黄芪、紫丹参、桃仁、泽兰、女贞子、旱莲草、白茅根、土大黄、鬼箭羽)治疗 IgA 肾病,并在临床实践中不断完善,疗效显著^[5-6]。初步实验研究^[7-8]已发现固本通络方能减轻 IgA 肾病模型小鼠的氧化应激反应,增加超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性,使 6 酮前列腺素 F1 α 明显上升、丙二醛和血栓素 B2 降低。现已证实氧化应激反应在 IgA 肾病肾损伤的进展中起重要作用^[9]。近来发现肾小管表达的肝脏型脂肪酸结合蛋白(liver fatty acid-binding protein, L-FABP)能通过改善氧化应激而发挥肾保护作用^[10-11],而 L-FABP 在细胞内被过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor α , PPAR α)所调控并相互作用,两者构成的正反馈环状调节通路肾脏疾病的关系日益受到关注^[12]。另一方面,研究发现某些药物也具有类似 PPAR α 配体的激活作用,如人工合成的 PPAR α 配体——贝特类降脂药^[13]。国内外学者对中草药进行了深入探究,发现将黄芪、桑葚、山楂、泽泻、丹参、葛根以 2:2:2:2:1 的比例混合后,能提高 PPAR α 基因的表达^[14];女贞子中的女贞子总黄酮、虎杖的白藜芦醇、姜黄的姜黄素、蒲黄炭的蒲黄炭总黄酮等均有拟 PPAR α 配体作用^[15-16]。固本通络方包含了黄芪、丹参和女贞子等三味拟 PPAR α 配体的中药。其可否通过激活 PPAR α 而使 L-FABP 表达上调,改善氧化应激以治疗 IgA 肾病? 基于此,本研究建立 IgA 肾病小鼠模型,观察固本通络方的肾保护作用及其对 PPAR α 、L-FABP、氧化应激标志物 4-羟壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)和血红素加氧酶 1(hemeoxygenase-1, HO-1)的影响,探讨该方治疗 IgA 肾病的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 6 周龄雌性 C57BL/6 小鼠 40 只,体质量约 20 g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供。上海中医药大学实验动物中心清洁级动物房内饲养,实验前经标准饲料适应性饲养 1 周。

1.1.2 试剂 牛血清白蛋白购自美国 Sigma 公司(批号:A9647);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;非诺贝特,100 mg/片,上海衡山药业有限公司生产;固本通络方(黄芪 15 g、紫丹参 15 g、桃仁 10 g、泽兰叶 10 g、女贞子 15 g、旱莲草 15 g、白茅根 30 g、土大黄 30 g、鬼箭羽 15 g),曙光医院制剂室提供,水煎浓缩至含生药量为 2.0 g/mL。

1.2 研究方法

1.2.1 动物分组和 IgA 肾病模型的制备 40 只小鼠随机分为治疗组(固本通络方)、对照组(非诺贝特)、模型组(IgA 肾病)、正常组,每组 10 只。除正常组外,其他各组采用口服牛血清白蛋白联合尾静脉注射葡萄球菌肠毒素 B 法诱导 IgA 肾病模型:前 5 周隔日予牛血清白蛋白(200 mg/kg)灌胃;第 6 周起予牛血清白蛋白(20 mg/kg)尾静脉注射,每天 1 次,每周连续注射 3 d;第 8 周起予葡萄球菌肠毒素 B (0.5 mg/kg)尾静脉注射,每周 1 次,注射 3 次。观察 12 周,若小鼠肾组织病理学检查发现肾小球系膜细胞增生,系膜区有颗粒状、团块状 IgA 沉积,表明模型复制成功。正常组同期予 0.01 mmol/L PBS 缓冲液等量、等次灌胃及尾静脉注射。

1.2.2 分组治疗 治疗组给予固本通络方以 1.67 mL/(g·d)灌胃,而对照组予非诺贝特以 30 mg/(kg·d)灌胃,正常组和模型组予等量生理盐水灌胃。均为每天一次,连续给药 12 周。

1.2.3 样本留取 分别在造模前、治疗开始时(第 0 周)和治疗第 12 周末留取各组小鼠尿液;分批在治疗开始时(第 0 周)和第 12 周末时称重并处死动物取样,每次每组处死 5 只,并立即剪取双肾置于冰生理盐水中,剥离肾周包膜及结缔组织后剪取皮质置于体积分数为 10%中性甲醛溶液中。

1.3 检测指标

1.3.1 尿白蛋白检测 小鼠造模前、治疗开始和结束时单独置于代谢笼中 24 h,记录尿量,观察尿色并收集尿液,ELISA 法检测尿白蛋白(尿白蛋白

ELISA 试剂盒,美国 Albuwell 公司)。

1.3.2 肾脏组织病理学观察 将肾脏组织用体积分数为 10% 甲醛固定,石蜡包埋,5 μm 切片,HE 染色,光镜下观察系膜区系膜细胞及基质有无增生。切片依次经二甲苯和 95% 乙醇固定,PBS 液漂洗,加兔抗小鼠 IgA (1 : 100),4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,PBS 液漂洗,FITC 标记羊抗兔 IgG (1 : 100) 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,PBS 液漂洗,甘油封片,荧光显微镜下观察系膜区 IgA 沉积。

1.3.3 Western blot 检测肾组织 PPAR α 、L-FABP、4-HNE 和 HO-1 蛋白的表达 取 20 μg 总蛋白行 75~125 g/L 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳。单克隆鼠抗 L-FABP 抗体(美国 Abcam 公司,批号 ab78428)、单克隆鼠抗 PPAR α 抗体(美国 Abcam 公司,批号 ab6671)、多克隆兔抗 HO-1 抗体(美国 Abcam 公司,批号 ab13248)、单克隆鼠抗 4-HNE 抗体(美国 Abcam 公司,批号 ab48506)和单克隆鼠抗 GAPDH 抗体(美国 Abcam 公司,批号 ab19940)用做一抗。以 GAPDH 为内参照。用 ECL 化学发光试剂显影。结果以蛋白表达强度表示,通过分析各条带积分光密度(OD)值与内参 OD 值的比值来作为各组蛋白的相对表达量。

1.3.4 实时荧光定量 PCR 检测肾组织 PPAR α 、L-FABP mRNA 的表达 用 Thermo 的 SYBR Green PCR 逆转录试剂盒抽提 RNA。取组织放入 1 mL Trizol 匀浆管中,于匀浆机匀浆 20 s,立即放于冰上;置于超净台中,温育 5 min,12 000 r/min 离心 10 min;吸上清于新的 1.5 mL 离心管中,加入氯仿 200 μL ,摇匀,室温静置 2 min,4 $^{\circ}\text{C}$,12 000 r/min,离心 10 min;吸上清于新的 1.5 mL 离心管中,加入 600 μL 异丙醇,混合均匀,室温静置 15 min,4 $^{\circ}\text{C}$,12 000 r/min,离心 15 min,弃上清;加入 1 mL 75% 无水乙醇(依次加入 750 μL 无水乙醇和 250 μL DEPC 水)漂洗沉淀,4 $^{\circ}\text{C}$,12 000 r/min,离心 5 min,弃上清;加入 1 mL 无水乙醇,漂洗沉淀,4 $^{\circ}\text{C}$,12 000 r/min,离心 5 min,弃上清,室温干燥 10 min;加入 40 μL DEPC 水溶解 RNA,置于一 80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。采用 ABM 5 $\times$ All-In-One RT MasterMix 试剂盒进行逆转录反应(25 μL 体系),1 μg RNA 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 5 min,37 $^{\circ}\text{C}$ 逆转录 60 min,85 $^{\circ}\text{C}$ 灭活逆转录酶 5 min,得到的 cDNA 于一 20 $^{\circ}\text{C}$ 保存,工作质量浓度 10 ng/ μL ,各 mRNA 引物自行设计,序列见表 1。采用实时荧光定量 PCR 扩增,25 μL 反应体系:SYBRGreen Mix

10 μL 、上游和下游引物各 0.5 μL 、cDNA 1 μL 、RNase-free H₂O 4 μL 。采用两步法进行 PCR 反应,扩增反应条件为:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 10 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 15 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 45 s,40 个循环;熔解反应条件为:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 90 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 变性 3 min,94 $^{\circ}\text{C}$ 退火 10 s,1 个循环。以 GAPDH 为内参,计算循环阈值(Ct),并以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 表示基因的相对表达量。

表 1 引物设计序列

Table 1 The primer sequences

Gene	Primer sequence (5' to 3')	Amplicon size/bp
GAPDH-F	ATCACTGCCACCCAGAAG	191
GAPDH-R	TCCACGACGGACACATTG	
L-FABP-F	AGAGCCAGGAGAACTTTG	157
L-FABP-R	TCATTGCGGACCACTTTG	
PPAR α -F	GATGTAGCCCACTGGATG	104
PPAR α -R	ATCACTGCCACCCAGAAG	

1.4 统计学方法

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Scheffe 法;同组前后比较采用 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠尿白蛋白的比较

造模前,4 组小鼠的尿白蛋白均为低水平,且各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。建模结束时(治疗前),模型组、对照组及治疗组的尿白蛋白均较正常组增加,差异均有统计学意义(P 均 <0.05),而模型组、对照组及治疗组之间的差异无统计学意义(P 均 >0.05)。与治疗前相比,治疗后(12 周时)模型组的尿白蛋白无明显改变($P>0.05$);经非诺贝特干预后对照组的尿白蛋白降低,差异有统计学意义($P<0.01$);经固本通络方干预后治疗组的尿白蛋白也下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。12 周时,对照组的尿白蛋白低于模型组($P<0.01$),但高于正常组($P<0.01$);治疗组的尿白蛋白低于模型组($P<0.01$)和对照组($P<0.01$),但仍高于正常组($P<0.01$)。见表 2。

表 2 各组小鼠尿白蛋白比较/($\mu\text{g/mL}$)

Table 2 Urinary albumin levels in mice/($\mu\text{g/mL}$)

Group	<i>n</i>	Before modeling	Before treatment	After treatment
Normal	10	12.4 $\pm$ 3.2	13.1 $\pm$ 3.5	12.9 $\pm$ 3.4
Model	10	12.5 $\pm$ 3.1	35.6 $\pm$ 8.7*	37.4 $\pm$ 9.8
Control	10	12.2 $\pm$ 3.2	36.3 $\pm$ 9.0*	25.7 $\pm$ 6.1*、#
Treatment	10	12.4 $\pm$ 3.3	35.8 $\pm$ 8.6*	18.5 $\pm$ 4.9*、#、 Δ

* $P<0.01$, vs. normal group; # $P<0.01$, vs. model group; Δ $P<0.01$, vs. control group

2.2 各组小鼠肾组织 *L-FABP*、*PPARα* mRNA 和蛋白表达的比较

见图 1~图 3。治疗第 12 周末时,与正常组相比,模型组 *L-FABP* 和 *PPARα* mRNA 和蛋白表达均降低($P<0.05$)。经非诺贝特干预后,对照组 *L-FABP* 和 *PPARα* mRNA 和蛋白表达均较模型组增高($P<0.05$),但较正常组仍降低(P 均 <0.01)。经固本通络方干预后,治疗组 *L-FABP* 和 *PPARα* mRNA 和蛋白表达均较模型组增高($P<0.05$),其中 mRNA 表达仍较正常组降低($P<0.05$);与对照组相比较,治疗组上述指标的差异仍均有统计学意义($P<0.05$)。

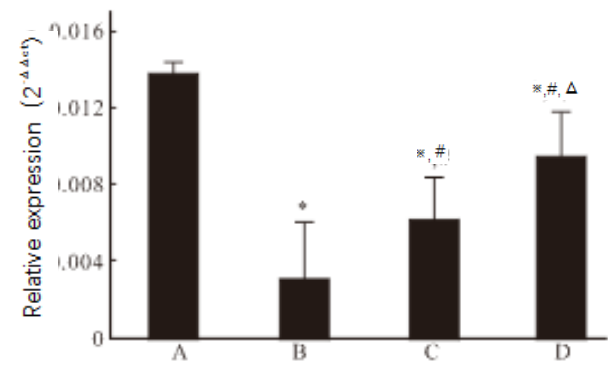


图 1 各组小鼠肾组织 *L-FABP* mRNA 表达水平
Fig 1 Expression of *L-FABP* mRNA in renal tissues in mice
A: Normal group; B: Model group; C: Control group; D: Treatment group. * $P<0.05$, vs. normal group; # $P<0.05$, vs. model group; $\Delta P<0.05$, vs. control group

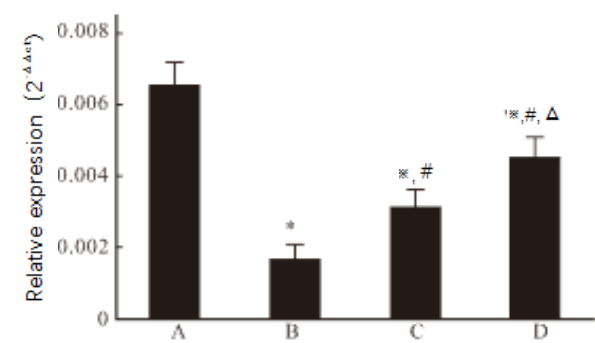


图 2 各组小鼠肾组织 *PPARα* mRNA 表达水平
Fig 2 Expression of *PPARα* mRNA in renal tissues in mice
A-D, *, #, Δ denote as same as fig 1

2.3 各组小鼠肾组织 4-HNE、HO-1 蛋白表达的比较

治疗第 12 周末时,与正常组相比,模型组肾组织 4-HNE 和 HO-1 蛋白表达均增高($P<0.05$)。经非诺贝特干预后,对照组 4-HNE 和 HO-1 的蛋白表达均降低($P<0.05$,但较正常组仍增高($P<$

0.05)。经固本通络方干预后,治疗组 4-HNE 和 HO-1 的蛋白表达均降低($P<0.05$),但较正常组仍增高($P<0.05$);与对照组相比,上述指标的差异仍均有统计学意义($P<0.05$)。见图 3。

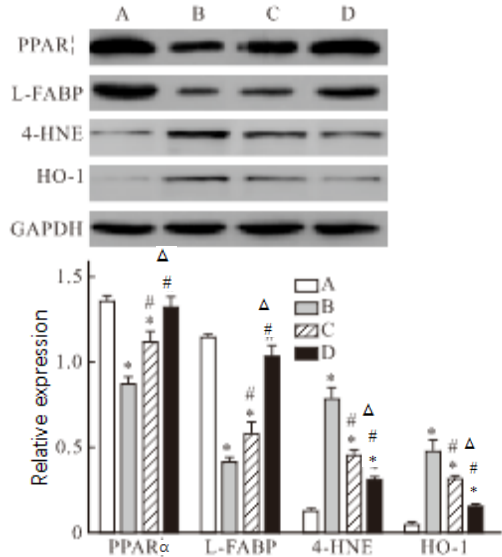


图 3 各组小鼠肾组织 *L-FABP*、*PPARα*、4-HNE 和 HO-1 蛋白表达
Fig 3 Protein expressions of *L-FABP*, *PPARα*, 4-HNE and HO-1 in renal tissues in mice
A-D, *, #, Δ denote as same as fig 1

2.4 肾脏病理损伤的比较

2.4.1 HE 染色 治疗第 12 周末时,正常组无异常肾脏病理改变;模型组可见明显肾小球系膜细胞增生和基质增多,系膜区有免疫复合物沉积;对照组和治疗组与模型组比较,肾小球病变明显减轻,而治疗组的改善更为明显。见图 4。

2.4.2 免疫荧光 治疗第 12 周末时,正常组肾小球系膜区无 IgA 沉积;模型组系膜区可见明显 IgA 沉积;对照组和治疗组与模型组比较,IgA 沉积明显减轻,而治疗组的改善更为明显。见图 5。

3 讨论

临床实践发现固本通络方能显著改善 IgA 肾病患者的病情,但该方治疗 IgA 肾病的具体作用机制尚不明确,妨碍其进一步的应用推广^[17]。既往实验研究提示固本通络方治疗 IgA 肾病可能与抗氧化应激作用有关^[18]; *PPARα* 与 *L-FABP* 同样表达于线粒体丰富的肾近曲小管细胞,是维持氧化应激反映动态平衡的关键转录因子;加之固本通络方中含有拟 *PPARα* 配体的中药,因此本研究建立 IgA 肾病小鼠模型,观察固本通络方的肾保护作用及其对 *PPARα*、*L-FABP* 和氧化应激的影响,以揭示该

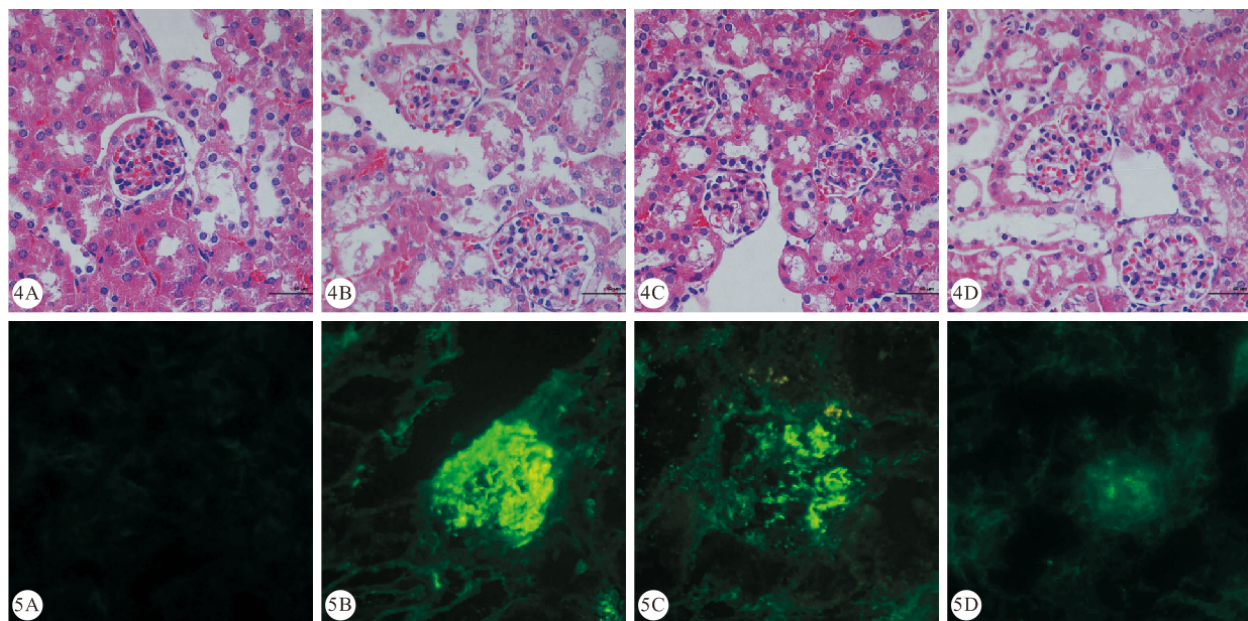


图 4 治疗第 12 周末时各组小鼠肾脏病理改变。HE $\times 400$

Fig 4 HE staining in renal tissues in mice after treatment. $\times 400$
immunofluorescence staining $\times 400$

A-D denotes as same as fig 1

图 5 治疗第 12 周末时各组小鼠肾脏组织 IgA 沉积。免疫荧光染色 $\times 400$

Fig 5 IgA depositions in renal tissues in mice after treatment.

方的科学内涵,为中医药治疗 IgA 肾病提供理论依据。

目前认为肾脏氧化应激反应在 IgA 肾病病变的进展中扮演着重要角色^[19]。含 IgA 的免疫复合物可刺激产生原位系膜细胞氧自由基,从 IgA 肾病患者分离出的多形核白细胞能产生较高的超氧化物并且与蛋白尿密切相关;激活的肾内氧化产物如活性氧通过与肾素-血管紧张素-醛固酮系统相互作用,可直接引起肾小球基底膜结构的变形和通透性的改变,还可诱导炎症反应、促硬化介质的生成及足细胞凋亡^[20-21]。因此,有效拮抗氧化应激反应对 IgA 肾病应大有裨益,这也是中医药防治 IgA 肾病的新方向。

本研究显示固本通络方能降低 IgA 肾病小鼠的尿白蛋白水平,改善系膜区病理损伤,为固本通络方治疗 IgA 肾病提供了实验依据。研究发现,作为第一个克隆并纯化的脂肪酸结合蛋白成员, L-FABP 是一种有效的细胞内抗氧化剂,能清除活性氧簇,减轻氧化应激^[22]。由于在鼠和人的近曲肾小管上都证实 L-FABP 的存在,近年来其与肾脏疾病的关系日益受到关注^[23]。有学者建立了 *hL-FABP* 转基因鼠模型观察 L-FABP 对肾小球损伤的影响,发现肾小管表达的 L-FABP 通过减少氧化应激以

发挥肾保护作用^[24]。L-FABP 则与 $PPAR\alpha$ 共同定位于细胞核,后者对 L-FABP 具有高亲和力并有调控作用,在 L-FABP 的表达调控中起主要作用^[25]。由此可见, IgA 肾病时如能通过激活 $PPAR\alpha$ 而使 L-FABP 的表达高度上调,可能会有效拮抗氧化应激反应而对 IgA 肾病起肾保护作用。近来发现某些药物具有 $PPAR\alpha$ 配体的激活作用,如人工合成的 $PPAR\alpha$ 配体——贝特类降脂药(如非诺贝特)。在本研究中,以非诺贝特为对照,给予组方中含有拟 $PPAR\alpha$ 配体中药的固本通络方治疗后, IgA 肾病小鼠肾组织 $PPAR\alpha$ 、L-FABP 蛋白和 mRNA 的表达均明显增高,提示固本通络方有通过激活 $PPAR\alpha$ 而使 L-FABP 表达上调的作用;进一步检测发现随着肾组织 $PPAR\alpha$ 、L-FABP 蛋白和 mRNA 的表达增高, IgA 肾病小鼠的尿白蛋白、系膜区病理损伤和细胞内氧化应激最敏感的标志物 HO-1 和 4-HNE 的蛋白表达均得到改善,提示固本通络方可有效调节 $PPAR\alpha$ 、L-FABP 的表达,改善氧化应激反应,这可能是固本通络方治疗 IgA 肾病的重要分子机制之一。

本研究基于 $PPAR\alpha$ 、L-FABP 调节氧化应激以及 $PPAR\alpha$ 配体研究进展的启发,通过对 IgA 肾病小鼠模型的研究,推测固本通络方治疗 IgA 肾病可

能与激活 PPAR α 而上调 L-FABP 的表达,进而改善氧化应激反应有关,为中医药治疗 IgA 肾病的研究提供新思路 and 视角。然而,目前的实验只能证明固本通络方能调节 PPAR α 和 L-FABP 的表达,并不能证明该方是特异性地通过调节 PPAR α 而改善 L-FABP 表达以及氧化应激反应,这其中具体的分子生物学机制,仍需开展进一步的深入研究。

参 考 文 献

- [1] XIE J, CHEN N. Primary glomerulonephritis in mainland China: an overview. *Contrib Nephrol*, 2013, 181: 1-11 [2016-01-11]. <http://www.karger.com/Article/Full/text/348642>. doi:10.1159/000348642.
- [2] LI X, LIU Y, LÜ J, *et al.* Progression of IgA nephropathy under current therapy regimen in a Chinese population. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(3): 484-489.
- [3] 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. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(5): 583-585.
- [4] 陈 明, 万廷信, 戴恩来, 等. 基于因子分析与聚类分析的 IgA 肾病中医证候分类研究. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(2): 135-140.
- [5] 郑平东, 周家俊, 高建东, 等. 固本通络冲剂治疗 IgA 肾病的临床疗效观察. *中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(3): 150-152.
- [6] 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. *中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(6): 334-345.
- [7] 高建东, 周家俊, 何立群, 等. 固本通络冲剂对实验性 IgA 肾病肾组织 6K-PGF1 α 、TXB2 的调节作用. *中国中医药科技*, 2003, 10(2): 76-77.
- [8] 周家俊, 高建东, 何立群, 等. 固本通络冲剂治疗 IgA 肾病的实验研究. *中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(8): 442-444.
- [9] COPPO R, CAMILLA R, AMORE A, *et al.* Oxidative stress in IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract*, 2010, 116(3): c196-c198.
- [10] KANAGUCHI Y, SUZUKI Y, OSAKI K, *et al.* Protective effects of L-type fatty acid-binding protein (L-FABP) in proximal tubular cells against glomerular injury in anti-GBM antibody-mediated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(11): 3465-3473.
- [11] KAMIJO-IKEMORI A, SUGAYA T, KIMURA K. L-type fatty acid binding protein (L-FABP) and kidney disease. *Rinsho Byori*, 2014, 62(2): 163-170.
- [12] PETRESCU AD, HUANG H, MARTIN GG, *et al.* Impact of L-FABP and glucose on polyunsaturated fatty acid induction of PPAR α -regulated β -oxidative enzymes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304(3): G241-G256.
- [13] 林叶新, 夏之宁, 杨丰庆, 等. PPA 受体天然激动剂的研究进展. *天然产物研究与开发*, 2012, 24(7): 998-1005.
- [14] KWON HJ, HYUN SH, CHOUNG SY. Traditional Chinese Medicine improves dysfunction of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and microsomal triglyceride transfer protein on abnormalities in lipid metabolism in ethanol-fed rats. *Biofactors*, 2005, 23(3): 163-176.
- [15] 曹兰秀, 周永学, 顿宝生, 等. 女贞子总黄酮对高脂模型大鼠脂代谢的影响. *第四军医大学学报*, 2009, 30(20): 2129-2132.
- [16] WANG JB, QI LL, ZHENG SD, *et al.* Curcumin suppresses PPARdelta expression and related genes in HT-29 cells. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(11): 1346-1352.
- [17] 郑平东, 周家俊, 高建东, 等. 固本通络冲剂治疗 IgA 肾病的临床疗效观察. *中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(3): 150-152.
- [18] 周家俊, 高建东, 何立群, 等. 固本通络冲剂治疗 IgA 肾病的实验研究. *中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(8): 442-444.
- [19] CHEUNG C, BASHIR S, BARRATT J. IgA nephropathy. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2014, 75(Suppl 11): C173-C176.
- [20] OHASHI N, KATSURADA A, MIYATA K, *et al.* Role of activated intrarenal reactive oxygen species and renin-angiotensin system in IgA nephropathy model mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36(8): 750-755.
- [21] 韩昌松, 张 磊, 金晓明. IgA 肾病小鼠模型中氧化应激标志物的检测分析. *哈尔滨医科大学学报*, 2012, 46(4): 354-357.
- [22] ANTONENKOV VD, SARMUNEN RT, OHLMEIER S, *et al.* Localization of a portion of the liver isoform of fatty-acid-binding protein (L-FABP) to peroxisomes. *Biochem J*, 2006, 394(2): 475-484.
- [23] OYAMA Y, TAKEDA T, HAMA H, *et al.* Evidence for megalin-mediated proximal tubular uptake of L-FABP, a carrier of potentially nephrotoxic molecules. *Lab Invest*, 2005, 85(4): 522-531.
- [24] ZUO N, SUZUKI Y, SUGAYA T, *et al.* Protective effects of tubular liver-type fatty acid-binding protein against glomerular damage in murine IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(7): 2127-2137.
- [25] KAMIJO A, SUGAYA T, HIKAWA A, *et al.* Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. *Am J Pathol*, 2004, 165(4): 1243-1255.

(2016-09-08 收稿, 2016-11-22 修回)

编辑 汤 洁