

五味子乙素联合泼尼松调节PI3K/Akt信号通路改善大鼠膜性肾病研究

赵黎, 刘巍, 杨涛, 张任, 李正东, 曾艳, 陈华茜*

湖北医药学院附属东风医院 肾病内科, 湖北 十堰 442008

摘要: 目的 研究五味子乙素联合泼尼松对膜性肾病大鼠的作用及其对PI3K/Akt信号通路的影响。方法 取15只SD大鼠作为对照组, 60只大鼠采用阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)建立膜性肾病模型, 造模完成后的大鼠随机分为模型组、泼尼松(2 mg/kg)组、五味子乙素(30 mg/kg)组、五味子乙素(30 mg/kg)+泼尼松(2 mg/kg)组。连续给药28 d后, 分别测定各组大鼠24 h尿蛋白量、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、尿素氮(BUN)及肌酐(Scr)水平, 苏木精-伊红染色法进行组织病理学检查, Western blotting法检测大鼠肾脏p-Akt、Akt、PI3K-P85、PI3K-P110蛋白表达水平。结果 与模型组比较, 泼尼松组、五味子乙素组、五味子乙素+泼尼松组大鼠24 h尿蛋白量和血清TC、TG、MDA、BUN及Scr水平均显著降低($P<0.05$), SOD水平显著升高($P<0.05$), 组织病理学明显改善, 肾脏p-Akt、Akt、PI3K-P85、PI3K-P110蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$), 且五味子乙素+泼尼松组各项指标均优于单给药组。结论 五味子乙素联合泼尼松对大鼠膜性肾病发挥显著改善作用, 作用优于单给药, 其机制可能与调节PI3K/Akt信号通路有关。

关键词: 五味子乙素; 糖皮质激素; 泼尼松; 膜性肾病; PI3K/Akt信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)06-1247-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.016

Effect of schisandrin B combined with glucocorticoid on PI3K/Akt signal pathway in rats with membranous nephropathy

ZHAO Li, LIU Wei, YANG Tao, ZHANG Ren, LI Zhengdong, ZENG Yan, CHEN Huaqian

Department of Nephrology, Dongfeng Hospital, Hubei Medical College, Shiyan 442008, China

Abstract: **Objective** To study the effect of schisandrin B combined with glucocorticoid on membranous nephropathy in rats and the effect of PI3K/Akt signal pathway *in vivo*. **Methods** Totally 15 SD rats were selected as the control group, and 60 rats were used to establish membranous nephropathy model with cationic bovine serum albumin (C-BSA). After modeling, the rats were randomly divided into model group, prednisone (2 mg/kg) group, schisandrin B (30 mg/kg) group, schisandrin B (30 mg/kg) + prednisone (2 mg/kg) group. After 28 days of continuous administration, 24-hour urinary protein, serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), malondialdehyde (MDA), total superoxide dismutase (SOD), urea nitrogen (BUN) and creatinine (Scr) were measured. Hematoxylin-eosin staining was used for histopathological examination, Western blotting was used to detect the protein levels of p-Akt, Akt, PI3K-P85 and PI3K-P110 in kidney. **Results** Compared with model group, the levels of 24-hour urinary protein and serum TC, TG, MDA, BUN and Scr in prednisone group, schisandrin B group and schisandrin B + prednisone group were significantly lower than those in model group ($P < 0.05$). The levels of p-Akt, Akt, PI3K-P85 and PI3K-P110 in kidney were significantly decreased in prednisone group, schisandrin B group and schisandrin B + prednisone group ($P < 0.05$), and the effect of schisandrin B combined with prednisone group was better than that in prednisone and schisandrin B group. **Conclusion** Schisandrin B combined with prednisone can significantly improve membranous nephropathy in rats. The mechanism may be related to the regulation of PI3K/Akt signal pathway.

Key words: schisandrin B; glucocorticoid; prednisone; membranous nephropathy; PI3K/Akt signal pathway

收稿日期: 2020-10-14

基金项目: 湖北省中医药科研立项项目(ZY2019Z014)

第一作者: 赵黎(1979—),男,本科,副主任医师,研究方向为慢性肾小球肾炎的诊治。E-mail: zl336787@163.com

*通信作者: 陈华茜(1971—),女,硕士,主任医师,研究方向为慢性肾小球肾炎的病理及诊治。

膜性肾病是指以大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿、高脂血症等临床表现为主要特征的一种肾脏疾病,含糖皮质激素的联合药物治疗方案是目前临床上治疗膜性肾病的主要方案之一^[1-3]。近年来研究表明膜性肾病的发病机制与磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路的异常激活密切相关^[4-7]。随着中医药学者对膜性肾病研究的深入,传统中药材及其提取物联合糖皮质激素的治疗方案,为膜性肾病的临床治疗提供了新的思路^[8-10],其中泼尼松是临床上广泛使用的糖皮质激素之一。本研究通过研究五味子乙素联合糖皮质激素对膜性肾病大鼠的作用及机制,为膜性肾病的治疗提供新的参考和依据。

1 材料

1.1 实验动物

清洁级成年雄性SD大鼠,6~8周龄,体重(180±20)g,由湖北医药学院实验动物中心提供,实验动物生产许可证号SCXK(鄂)2019-0001,动物房温度(22±2)℃,湿度(50±10)%,适应性喂养1周后进行实验。本研究的动物实验均按照《实验动物管理条例》进行,严格遵循3R原则,并获得本院动物护理和使用委员会批准审核,审批号20190817-04。

1.2 药品与主要试剂

五味子乙素购自南京道斯夫生物科技有限公司(质量分数>98%,批号201815357);醋酸泼尼松注射液购自浙江仙琚制药股份有限公司(规格2 mL:50 mg,批号201811281);阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)购自北京博蕾德生物科技有限公司(货号9058);弗氏不完全佐剂购自北京索莱宝科技有限公司(货号642862);p-Akt、Akt、p110-PI3K、p85-PI3K抗体(货号分别为AA329、AF0045、AF1966、AF7742)、放射免疫共沉淀实验(RIPA)蛋白裂解液(货号P0013C)、超敏ECL化学发光试剂盒(货号P0018M)均购自上海碧云天公司;总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)检测试剂盒(货号201807331、201862314、201855422、201866731)均购自上海联迈生物工程有限公司。

1.3 主要仪器

酶标仪购自北京岛津公司;双垂直电泳仪、转印电泳仪、凝胶成像仪均购自伯乐生命医学产品有限公司;全自动生化分析仪购自美国贝克曼库尔特

有限公司。

2 方法

2.1 膜性肾病大鼠模型的建立及给药

15只大鼠作为对照组,60只大鼠参照文献方法^[11-12]建立膜性肾病模型,具体方法为:取制备好的C-BSA 1 mg加入0.5 mL弗氏不完全佐剂制备成乳剂,于大鼠皮下进行多点注射预免疫。1周后,大鼠隔天尾iv 2.5 mg C-BSA,连续3周。造模完成后,用考马斯亮蓝法测定各组大鼠24 h尿蛋白量,以大鼠24 h尿蛋白量>20 mg视为造模成功。将造模完成后的大鼠随机分为4组,每组15只,分别为模型组、泼尼松(2 mg/kg)^[13]组、五味子乙素(30 mg/kg)^[14]组、五味子乙素(30 mg/kg)+泼尼松(2 mg/kg)组。ip给药,对照组及模型组ip给予等量生理盐水,每天1次,连续给药28 d,最后1次给药24 h后,再次用考马斯亮蓝法测定各组大鼠24 h尿蛋白量。

2.2 大鼠血清TC、TG、MDA、SOD水平的检测

最后1次给药24 h后,每组随机取8只大鼠,通过眼眶后静脉丛取血至干净离心管中,4℃静置4 h,然后置于离心机中,4℃、3 500 r/min离心10 min。取上清液,按照ELISA试剂盒说明书检测大鼠血清TC、TG、MDA、SOD水平。

2.3 大鼠血清尿素氮(BUN)及肌酐(Scr)水平的检测

最后1次给药24 h后,每组随机取7只大鼠,根据体质量ip给予10%水合氯醛(3 mL/kg)进行麻醉后取仰卧位,腹主动脉取血至离心管中,于4℃静置4 h,然后置于离心机中4℃、3 500 r/min离心10 min,取上清液,用全自动生化分析仪测定大鼠血清BUN及Scr水平。

2.4 大鼠肾脏的样本采集及组织蛋白的提取

大鼠断头处死后迅速分离肾脏,用4℃预冷的生理盐水冲洗表面血液,用滤纸吸干表面水分,然后将一部分肾脏组织放入10%中性甲醛中固定,其余部分放入玻璃匀浆器中,加入RIPA蛋白裂解液,用玻璃匀浆器匀浆,直至充分裂解,置于4℃离心机以12 000 r/min离心10 min,用移液枪将上清液移至另一干净离心管中,放入100℃水浴5 min,然后放入-20℃储存备用。

2.5 组织病理学检查

将在10%中性甲醛中固定24 h后的肾脏组织转移至75%酒精中,经自动组织脱水机脱水、透明处理,在石蜡包埋机中浸蜡、包埋,进行5 μm切片,水浴展开,捞片,沥干,放恒温箱中烘干,置于烘箱

中烤2 h,常规苏木精-伊红(Hematoxylin-eosin staining, HE)染色,在显微镜下进行组织病理学观察。

2.6 Western blotting 检测大鼠肾脏 p-Akt、Akt、p85-PI3K、p110-PI3K 水平

将冻存的大鼠肾脏组织蛋白液于室温下融化后,采用BCA法测定蛋白浓度,蛋白样品中加入相应的体积的loading buffer,调至相同浓度,处理好待测样品后,取50 μg蛋白进行SDS-PAGE电泳分离,转膜,将分离的蛋白电转移至PVDF膜上。封闭液室温封闭1 h,经p-Akt、Akt、p85-PI3K、p110-PI3K及GAPDH抗体(1:1 000)4℃孵育过夜。PBST充分洗膜后,加入二抗(1:2 000)室温孵育1 h,PBST清洗后显色液显影,利用凝胶成像仪成像后,进行灰度值检测。

2.7 统计学方法

应用统计学软件SPSS 19.0对数据进行分析及Graphpad prism 5进行作图,应用Image J软件进行免疫印迹灰度值检测,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 五味子乙素联合糖皮质激素对膜性肾病大鼠尿蛋白量的影响

各组大鼠24 h尿蛋白量见表1。与对照组比较,治疗前,模型组、五味子乙素组、泼尼松组、五味子乙素+泼尼松组大鼠24 h尿蛋白量均显著升高($P < 0.05$),提示造模成功。连续28 d给予药物治疗后,与对照组比较,模型组、五味子乙素组、泼尼松组膜性肾病大鼠24 h尿蛋白量仍显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,泼尼松组、五味子乙素组、五味子乙素+泼尼松组膜性肾病大鼠24 h尿蛋白量均显著降低($P < 0.05$),且联合给药组较单给药组24 h尿蛋白水平更低,与对照组相当。

表1 各组大鼠24 h尿蛋白量($\bar{x} \pm s, n=15$)

Table 1 24 h urinary protein of rats in each groups ($\bar{x} \pm s, n=15$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	治疗前24 h 尿蛋白量/mg	治疗后24 h 尿蛋白量/mg
对照	—	5.13±0.43	4.59±1.64
模型	—	89.34±3.18*	103.69±7.04*
泼尼松	2	91.18±3.35*	25.39±2.13**
五味子乙素	30	88.62±2.91*	20.62±1.48**
五味子乙素+泼尼松	30+2	90.37±3.53*	5.37±1.33**

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; ** $P < 0.05$ vs model group

3.2 五味子乙素联合糖皮质激素对膜性肾病大鼠血清BUN及Scr水平的影响

各组大鼠血清BUN及Scr水平见表2。与对照组比较,模型组、五味子乙素组、泼尼松组膜性肾病大鼠血清BUN及Scr水平显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,泼尼松组、五味子乙素组、五味子乙素+泼尼松组血清BUN及Scr水平均显著降低($P < 0.05$),且联合给药组血清BUN及Scr水平较单给药组低,与对照组相当。

表2 各组大鼠血清BUN及Scr水平($\bar{x} \pm s, n=7$)

Table 2 Serum BUN and Scr levels of rats in different groups ($\bar{x} \pm s, n=7$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	BUN/ (mmol·L ⁻¹)	Scr/ (mmol·L ⁻¹)
对照	—	5.16±0.41	19.78±1.17
模型	—	7.94±0.31*	41.22±2.46*
泼尼松	2	6.33±0.14**	25.08±1.39**
五味子乙素	30	5.81±0.21**	29.44±2.73**
五味子乙素+泼尼松	30+2	5.08±0.27**	20.19±1.53**

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; ** $P < 0.05$ vs model group

3.3 五味子乙素联合糖皮质激素对膜性肾病大鼠血清TC、TG、MDA、SOD水平的影响

各组大鼠血清TC、TG、MDA、SOD水平见表3。与对照组比较,模型组膜性肾病大鼠血清TC、TG、MDA水平均显著升高($P < 0.05$),SOD水平显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,泼尼松组、五味子乙素组、五味子乙素+泼尼松组膜性肾病大鼠血清TC、TG、MDA水平均显著降低($P < 0.05$),SOD水平显著升高($P < 0.05$),且联合给药组效果更优,各指标水平均与对照组相当。

3.4 五味子乙素联合糖皮质激素对膜性肾病大鼠组织病理学的影响

各组大鼠肾脏组织病理学检查结果见图1。结果表明,与对照组比较,模型组大鼠肾小球明显肿胀,肾小球毛细血管扩张充血,基底膜增厚,周围肾小管上皮细胞出现肿胀、脱落坏死,肾间质可见明显淋巴细胞浸润,提示造模成功;与模型组比较,泼尼松组及五味子乙素组大鼠肾小球毛细血管轻微扩张,基底膜增厚减轻,少见肾小管上皮细胞脱落,肾小管间质见少量淋巴细胞浸润,五味子乙素+泼尼松组大鼠肾小球肿胀明显减轻,偶见肾小球毛细血管扩张及肾小管上皮细胞脱落,间质无淋巴细胞浸润,大鼠肾脏组织病理学明显改善。

表3 各组大鼠血清TC、TG、MDA、SOD水平($\bar{x}\pm s, n=8$)Table 3 Levels of TC, TG, MDA and SOD in serum of rats in different groups ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)
对照	—	1.63±0.11	0.39±0.13	5.67±0.36	171.33±3.13
模型	—	4.04±0.31 [*]	1.05±0.11 [*]	9.04±1.03 [*]	75.36±2.45 [*]
泼尼松	2	2.97±0.13 ^{##}	0.68±0.12 ^{##}	6.43±0.28 ^{##}	112.63±3.73 ^{##}
五味子乙素	30	1.74±0.15 ^{##}	0.52±0.11 ^{##}	6.86±0.37 ^{##}	127.82±2.66 ^{##}
五味子乙素+泼尼松	30+2	1.51±0.10 ^{##}	0.40±0.10 ^{##}	5.44±0.63 ^{##}	168.21±3.81 ^{##}

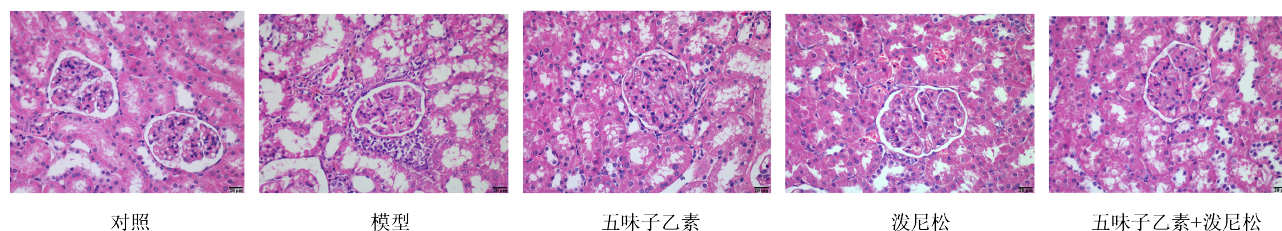
与对照组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: ^{##} $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group; ^{##} $P<0.05$ vs model group

图1 各组大鼠肾脏组织病理学检查结果(HE, ×400)

Fig. 1 Results of renal histopathological examination in different groups of rats (HE, ×400)

3.5 五味子乙素联合泼尼松对膜性肾病大鼠肾脏p-Akt、Akt、PI3K-P85、PI3K-P110水平的影响

各组大鼠肾脏p-Akt、Akt、PI3K-P85、PI3K-P110表达水平见图2和表4。与对照组比较,模型组大鼠肾脏p-Akt、Akt、PI3K-P85、PI3K-P110表达水平均显著升高($P<0.05$);与模型组比较,泼尼松组、五味子乙素组、五味子乙素+泼尼松组大鼠肾脏p-Akt、Akt、PI3K-P85、PI3K-P110表达水平均显著降低($P<0.05$);且与单给药组比较,联合给药组大鼠肾脏p-Akt、Akt、PI3K-P85、PI3K-P110各蛋白表达水平更低。

4 讨论

膜性肾病是指以大量蛋白尿、低蛋白血症、高度水肿、高脂血症等临床表现为主要特征的疾病。目前临床上对于膜性肾病的治疗,除了采用控制血压、抗凝治疗、低蛋白饮食等治疗外,还可以采用糖

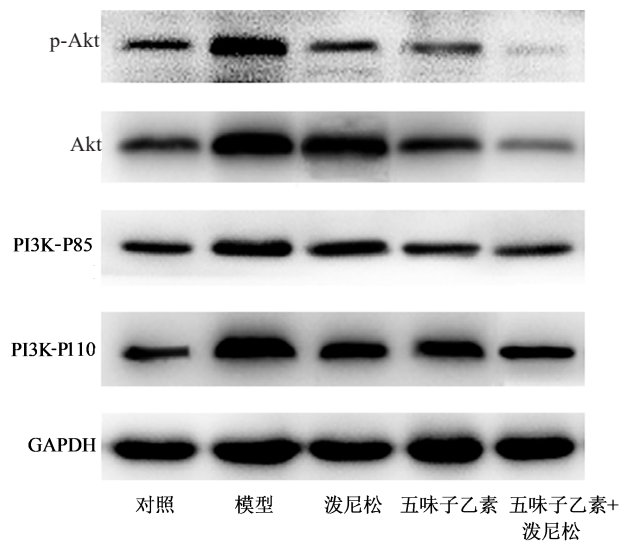


图2 各组大鼠肾脏p-Akt、Akt、PI3K/P85、PI3K/P110水平
Fig. 2 Levels of p-Akt, Akt, p85-PI3K and p110-PI3K in kidneys of rats in different groups

表4 大鼠肾脏p-Akt、Akt、PI3K-P85、PI3K/P110水平($\bar{x}\pm s, n=8$)Table 4 Levels of p-Akt, Akt, p85-PI3K and p110-PI3K in rat kidney ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	p-Akt/GAPDH	Akt/GAPDH	PI3K-P85/GAPDH	PI3K-P110/GAPDH
对照	—	0.51±0.09	0.54±0.11	0.50±0.08	0.49±0.07
模型	—	1.07±0.14 [*]	1.33±0.17 [*]	1.00±0.16 [*]	1.38±0.18 [*]
泼尼松	2	0.70±0.06 ^{##}	0.98±0.13 ^{##}	0.77±0.10 ^{##}	0.80±0.11 ^{##}
五味子乙素	30	0.49±0.08 ^{##}	0.57±0.07 ^{##}	0.51±0.05 ^{##}	0.69±0.07 ^{##}
五味子乙素+泼尼松	30+2	0.38±0.09 ^{##}	0.35±0.04 ^{##}	0.47±0.04 ^{##}	0.48±0.04 ^{##}

与对照组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: ^{##} $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group; ^{##} $P<0.05$ vs model group

皮质激素联合环磷酰胺等方法^[1-3]。然而,由于长期使用糖皮质激素会引起血糖、血脂异常,骨质疏松等不良反应,且联合治疗方案对部分患者存在无效现象,目前对于膜性肾病的治疗仍是临床上急需解决的难题。

PI3K/Akt 信号通路参与细胞生长、增殖、迁移等生理活动,且与肿瘤、风湿免疫性疾病等多种疾病的发生发展密切相关。其中,PI3K 由催化亚基(P110)和调节亚基(P85)组成。近年来研究表明,肾脏疾病的发生与PI3K/Akt 信号通路的异常激活密切相关^[4-6],林劲等^[7]发现白芍总苷能够通过抑制PI3K/Akt 信号通路进而对膜性肾病大鼠起到肾脏保护作用。

近年来随着中医药学者对膜性肾病研究的深入,大部分认为其是由脾肾亏虚所引起^[8]。益气活血、清热解毒、活血化瘀是目前广为接受的基于中医理论的膜性肾病治疗方法,并利用川芎、陈皮、藿香、益母草等传统中药组成的各种成方制剂均对膜性肾病具有良好的治疗效果^[9-10]。

五味子乙素是传统中药材北五味子中含量最高的联苯环辛烯类木脂素。中国古典医学著作记载,北五味子具有收敛固涩,益气生津,宁心安神的功效。近年来研究表明五味子乙素具有抗肿瘤、镇静催眠、抗氧化损伤等药理作用^[15]。熊刚等^[16]研究表明五味子乙素能够调节HMGB1/TLR4 信号通路对2型糖尿病肾病大鼠起到肾脏保护作用;易国栋等^[17]研究表明五味子乙素对肝肾综合征大鼠具有保护作用;陈振羽^[18]研究发现五味子乙素能够通过调节Nrf2/ARE 信号通路,改善大鼠肾功能,从而发挥对肾病综合征大鼠的保护作用。由此可见,五味子乙素对于肾脏疾病的治疗具有较大的潜力,然而五味子乙素对于膜性肾病的药理作用目前尚未见明确报道。糖皮质激素作为一种肾脏疾病中常用的药物,在临床使用过程中常出现耐药现象,本研究通过初步研究五味子乙素联合糖皮质激素对于模型肾病的治疗作用,为治疗膜性肾病的药物研发提供新的思路,同时本课题拟在后续的研究中,就五味子乙素对长期使用糖皮质激素引起的耐药及骨质疏松等不良反应的影响进行深入研究。

本研究采用阳离子化牛血清白蛋白建立膜性肾病大鼠模型,连续28 d 给予膜性肾病模型大鼠五味子乙素联合泼尼松,结果表明,与对照组比较,模型组大鼠24 h 尿蛋白量显著升高,提示造模成功;血清TC、TG、MDA、BUN 及Scr 水平均显著升高,

SOD 水平显著降低,提示膜性肾病发病机制与血清血脂及Scr、BUN 水平密切相关,同时也与机体MDA、SOD 水平密切相关;模型组大鼠肾脏p-Akt、Akt、PI3K-P85、PI3K-P110 水平均显著升高,提示膜性肾病与大鼠体内PI3K/Akt 信号通路表达异常密切相关。与模型组比较,泼尼松组、五味子乙素组、五味子乙素+泼尼松组大鼠24 h 尿蛋白量显著降低,血清TC、TG、MDA、BUN 及Scr 水平均显著降低,SOD 水平显著升高,提示五味子乙素联合糖皮质激素能够明显改善膜性肾病大鼠症状,降低膜性肾病大鼠血清血脂、血清Scr 及BUN 水平,改善膜性肾病大鼠肾功能,同时,降低MDA 水平,升高SOD 水平,改善大鼠体内氧化应激损伤,缓解大鼠疾病状态;同时组织病理学明显改善,提示五味子乙素联合糖皮质激素能够通过改善大鼠肾病病理状态,进而抑制膜性肾病大鼠肾功能进一步恶化,促进肾脏组织功能的恢复;五味子乙素联合泼尼松组大鼠肾脏p-Akt、Akt、PI3K-P85、PI3K-P110 水平均显著降低,提示其能够通过抑制PI3K/Akt 信号通路及相关蛋白的过表达,进而抑制大鼠膜性肾病的疾病进展,发挥其肾脏保护作用。

五味子乙素联合泼尼松能够显著降低膜性肾病大鼠血清TC、TG、MDA、BUN 及Scr 水平,升高SOD 水平,并改善膜性肾病大鼠组织病理学变化,其机制可能与调节PI3K/Akt 信号通路有关,且作用均好于单给药组。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tie C, Liu L, Feng T, et al. Differential analysis of urinary albumin for membranous nephropathy patients by online capillary isoelectric focusing - mass spectrometry [J]. J Proteomics, 2020, 216(1): 103676.
- [2] Hanset N, Esteve E, Plaisier E, et al. Rituximab in patients with phospholipase A2 receptor - associated membranous nephropathy and severe CKD [J]. Kidney Int Rep, 2019, 5(3): 331-338.
- [3] Cai Q, Hendricks A R. Membranous nephropathy: A ten-year journey of discoveries [J]. Semin Diagn Pathol, 2020, 2570(20): 30007-30011.
- [4] Tian J, Wang Y, Guo H, et al. The Akt/mTOR/p70S6K pathway is activated in IgA nephropathy and rapamycin may represent a viable treatment option [J]. Exp Mol Pathol, 2015, 99(3): 435-440.
- [5] Motavalli R, Etemadi J, Kahroba H, et al. Immune

- system-mediated cellular and molecular mechanisms in idiopathic membranous nephropathy pathogenesis and possible therapeutic targets [J]. Life Sci, 2019, 238(1): 116923.
- [6] Alwhaibi A, Verma A, Adil M S, et al. The unconventional role of Akt1 in the advanced cancers and in diabetes-promoted carcinogenesis [J]. Pharmacol Res, 2019, 145(1): 104270.
- [7] 林 劲, 欧阳辉, 梁春玲, 等. 白芍总苷对膜性肾病大鼠肾脏保护作用及自噬的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9): 1025-1031.
- Lin J, Ouyang H, Liang C L, et al. Effects of total glucosides of paeony on renal protection and autophagy in rats with membranous nephropathy [J]. New Drugs Tradit Chin Med Clin Pharm, 2019, 30(9): 1025-1031.
- [8] 刘兆宇, 远 方. 基于文献研究特发性膜性肾病的中医辨证进展 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(2): 278-280.
- Liu Z Y, Yuan F. Progress in TCM differentiation and treatment of idiopathic membranous nephropathy based on literature [J]. Lab Med Clin, 2020, 17(2): 278-280.
- [9] 吴 迪, 彭贵军. 中医治疗特发性膜性肾病的现状 [J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(12): 107-109.
- Wu D, Peng G J. Current situation of traditional Chinese medicine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy [J]. J Pract Int Med Tradit Chin Med, 2019, 33(12): 107-109.
- [10] 杜立建, 陈 铮, 邢晓静, 等. 活血通络方治疗原发性膜性肾病的临床观察 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 169-172.
- Du L J, Chen Z, Xing X J, et al. Clinical observation of Huoxue Tongluo recipe in the treatment of primary membranous nephropathy [J]. Pharm Clin Tradit Chin Med, 2017, 33(5): 169-172.
- [11] Border W A, Ward H J, Kamil E S, et al. Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen [J]. J Clin Invest, 1982, 69(2): 451-61.
- [12] 彭素英, 王玉洁, 何 宇, 等. 阳离子化牛血清白蛋白膜性肾病大鼠模型的建立与鉴定 [J]. 山东医药, 2016, 56(48): 36-38.
- Peng S Y, Wang Y J, He Y, et al. Establishment and identification of a rat model of cationic bovine serum albumin membranous nephropathy [J]. Shandong Med, 2016, 56(48): 36-38.
- [13] 陈 宇, 董 宇, 倪 志, 等. efficacy and safety of traditional Chinese medicine (shenqi particle) for patients with idiopathic membranous nephropathy: A multicenter randomized controlled clinical trial [J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(6): 1068-1076.
- [14] 姜恩平, 唐泽立, 于春艳, 等. 五味子乙素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2016, 42(5): 860-865.
- Jiang E P, Tang Z L, Yu C Y, et al. Protective effect of Schisandrin B on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats and its mechanism [J]. J Jilin Univ: Med Edit, 2016, 42(5): 860-865.
- [15] 蔡 宁, 王 志, 朱 旭, 等. Schisandrin A and B enhance the dentate gyrus neurogenesis in mouse hippocampus [J]. J Chem Neuroanat, 2020, 105(1): 101751.
- [16] 熊 刚, 邹 华, 胡承莲, 等. 基于 HMGB1/TLR4 信号通路评价五味子乙素对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏功能的保护作用 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(3): 140-143.
- Xiong G, Zou H, Hu C L, et al. To evaluate the protective effect of schisandrin B on renal function in rats with type 2 diabetic nephropathy based on HMGB1/TLR4 signal pathway [J]. J Med Res, 2019, 48(3): 140-143.
- [17] 易国栋, 谭 静. 五味子乙素对肝肾综合征大鼠的保护作用及其机制研究 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47(9): 172-175.
- Yi G D, Tan J. Protective effect of schisandrin B on hepatorenal syndrome in rats and its mechanism [J]. J Med Res, 2018, 47(9): 172-175.
- [18] 陈振羽. 五味子乙素通过 Nrf2/ARE 信号通路对肾病综合征大鼠的保护作用 [J]. 西部中医药, 2020, 33(1): 45-48.
- Chen Z Y. Protective effect of schisandrin B on nephrotic syndrome rats through Nrf2/ARE signal pathway [J]. West Chin Med, 2020, 33(1): 45-48.

[责任编辑 兰新新]