

川芎嗪通过抑制NF- κ B信号通路减轻膜性肾病大鼠的炎症反应和肾脏损伤

樊红卫¹, 薛海燕^{2*}, 姚建辉³, 吴政国⁴

1. 榆林市第四(星元)医院 肾内科, 陕西 榆林 719000

2. 陕西省第四人民医院 血液净化中心, 陕西 西安 710043

3. 榆林市第一医院 重症医学科, 陕西 榆林 719000

4. 西安交通大学 基础医学院, 陕西 西安 710049

摘要: 目的 探讨川芎嗪通过抑制NF- κ B信号途径减轻膜性肾病大鼠的炎症反应和肾损伤的作用和机制。方法 Wistar大鼠分为对照组、模型组和川芎嗪低、高剂量(60、120 mg/kg)组,称量各组大鼠的体质量和肾脏质量,计算肾脏系数;双缩脲法测定各组大鼠24 h尿蛋白水平;全自动生化分析仪检测各组大鼠血清肌酐、尿素氮(BUN)、脂联素、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平;HE染色观察各组大鼠肾组织病理变化;实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测各组大鼠肾组织中肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 和巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)mRNA的表达;ELISA法检测各组大鼠血清中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)的表达;免疫组织化学法检测各组大鼠肾组织中p-NF- κ B的表达;Western blotting检测各组大鼠肾组织中p-NF- κ B蛋白的表达。结果 与模型组比较,川芎嗪低、高剂量组大鼠的肾质量及肾脏系数均显著降低($P<0.05, 0.01$),尿蛋白和血清肌酐、BUN、脂联素、TC、TG水平显著下调($P<0.05, 0.01$),肾组织病理损伤明显减轻,肾小球基底膜增厚和肾小球萎缩减轻,肾组织中TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 mRNA的表达水平显著下降($P<0.05, 0.01$),血清中MDA水平显著下调,SOD水平显著上调($P<0.05, 0.01$),肾组织p-NF- κ B的表达水平显著下调($P<0.05, 0.01$)。结论 川芎嗪对大鼠膜性肾病有较好的治疗效果,调节炎症因子的表达、改善肾脏组织形态,其机制与NF- κ B通路有关。

关键词: 川芎嗪; NF- κ B信号途径; 膜性肾病; 炎症反应; 肾损伤

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)08-1666-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.014

Ligustrazine reduces inflammatory response and kidney injury in rats with membranous nephropathy by inhibiting NF- κ B signaling pathway

FAN Hongwei¹, XUE Haiyan², YAO Jianhui³, WU Zhengguo⁴

1. Department of Nephrology, Xingyuan Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

2. Blood Purification Center, The Fourth People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710043, China

3. Department of Intensive Care Unit, The First Hospital of Yulin, Yulin 719000, China

4. School of Basic Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects and mechanisms of ligustrazine on reducing inflammatory response and renal injury in rats with membranous nephropathy by inhibiting the NF- κ B signaling pathway. **Methods** Wistar rats were divided into control group, model group, ligustrazine low and high dose (60 and 120 mg/kg) group. Weigh the body weight and kidney weight of each group of rats and calculate the renal body cell index; Biuret method was used to determine the 24 h urine protein level of rats in each group; Automatic biochemical analyzer was used to detect serum creatinine, serum urea nitrogen (BUN), adiponectin, total cholesterol, and serum triglyceride in each group of rats; HE staining was used to observe the pathological changes of kidney tissue in each group of rats; qRT-PCR was used to detect the expression of TNF- α , IL-1 β and MCP-1 in kidney tissues of rats in each

收稿日期: 2020-12-25

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2019SF-144)

第一作者: 樊红卫(1972—),男,本科,主治医师,研究方向为肾内科疾病诊治。Tel: 13892231389 E-mail: 13892231389@126.com

*通信作者: 薛海燕(1979—),女,副主任医师,研究方向为血透患者并发症的管理。Tel: 13909188136 E-mail: 1771702318@QQ.com

group; ELISA was used to detect the expression of MDA and SOD in the serum of each group of rats; Immunohistochemical method was used to detect the expression of p-NF- κ B in kidney tissue of rats in each group; Western blot was used to detect the expression of p-NF- κ B protein in rat kidney tissues. **Results** Compared with model group, the renal mass and renal coefficient of rats in ligustrazine low-dose and high-dose groups were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), the levels of urinary protein and serum creatinine, BUN, adiponectin, TC and TG were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), and the pathological damage of renal tissue was significantly alleviated. The expression levels of TNF- α , IL-1 β and MCP-1 mRNA in renal tissue were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), and the level of MDA in serum was significantly decreased. SOD level was significantly up-regulated ($P < 0.05, 0.01$), and the expression level of P-NF- κ B in renal tissue was significantly down-regulated ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Ligustrazine has a good therapeutic effect on membranous nephritis in rats, regulates the expression of inflammatory factors, and improves the kidney tissue morphology in rats, which may be related to the NF- κ B pathway.

Key words: ligustrazine; NF- κ B signaling pathway; membrane nephropathy; inflammatory response; renal injury

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种常见的肾小球疾病,是成年人肾病综合征最常见原因之一。膜性肾病的发病率约占全球原发性肾小球肾炎的10%,在西方国家甚至占30%^[1-2]。膜性肾病的发病率呈显著上升趋势,年均增长率为13%,而其他主要肾小球疾病的发病保持稳定^[3]。迄今为止,膜性肾病的常见疗法是将糖皮质激素和免疫抑制剂或细胞毒剂联合使用,但其伴有一些并发症,包括水肿、高血压和血脂异常。因此,迫切需要开发用于膜性肾病治疗的有效和安全的新疗法^[4]。

众所周知,核因子 κ B(NF- κ B)的活化与炎性细胞因子和氧化应激之间有着密切的联系,越来越多的证据表明,NF- κ B的激活在肾脏疾病具有关键反应^[5]。有研究发现肾小管上皮细胞、巨噬细胞、足细胞和肾小球系膜细胞中典型的NF- κ B亚型的上调介导了急性和慢性炎症性肾病^[6]。但是,NF- κ B信号途径在膜性肾病中研究甚少,因此,本实验探究NF- κ B信号途径是否在膜性肾病的发病中发挥作用。

川芎嗪又称四甲基吡嗪,是川芎中的一种生物碱单体,具有调节血液循环和抗氧化、抗凋亡、抗炎作用^[7]。川芎嗪在临床上主要用于心脑血管疾病的治疗,有研究发现其在肾小球疾病方面也有较好的疗效^[8]。然而,尚未有研究报道川芎嗪对膜性肾病的炎症反应的抗炎作用。

本实验通过阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)建立膜性肾病大鼠模型,研究川芎嗪是否通过NF- κ B信号途径对膜性肾病发挥改善作用、对炎症因子发挥调节作用,进一步探讨其作用机制。

1 材料

1.1 实验动物

60只Wistar大鼠(雄性,体质量200~220 g),购

自西安交通大学实验动物中心,动物生产许可证号SCXK(陕)2018-001。将实验大鼠饲养于动物房,温度为(22±2)°C,湿度为50%~60%,光照/黑暗周期为12 h。2周适应环境,正常饮水饮食。

1.2 主要试剂

川芎嗪(质量分数≥98%,批号190617-05)购自上海源叶生物科技有限公司;弗氏不完全佐剂(批号9007-81-2)购自美国Sigma公司;尿蛋白定量试剂盒(批号C035-2-1)购自南京建成生物工程研究所;血清肌酐(批号700460-2)、尿素氮(BUN,批号YT6592)、脂联素(批号M-0553R1)、总胆固醇(TC)(批号YS455LG)和三酰甘油(TG,批号YS04373B)试剂盒购自北京中生北控生物科技股份有限公司;C-BSA(批号SA8130)、HE试剂盒(批号G1120)、DAB显色盒(批号DA1010)和免疫组化试剂盒(批号SW1030)购自北京索莱宝生物科技有限公司;TRIzol试剂(批号596026)、PrimeScript™ 1st Strand cDNA Synthesis试剂盒(批号634478)和SYBR Premix EX Taq™ II试剂盒(批号745329)购自日本TaKaRa公司;大鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号YS03296B)、大鼠血清丙二醛(MDA)试剂盒(批号YS03167A)购自南京凯基生物科技有限公司;RIPA裂解液(批号ab156034)、BCA试剂盒(批号ab102536)购自美国Abcam公司;兔抗p-NF- κ B P65抗体(批号8242T)、兔抗NF- κ B P65抗体(批号3033S)、兔抗 β -actin抗体(批号4970S)和山羊抗兔IgG抗体(批号98164S)购自美国Cell Signaling Technology公司。

1.3 主要仪器

ASP300S型脱水机、EG1160型石蜡包埋机、RM2235型轮转式切片机、CM1850型冷冻(冰冻)切片机、ST5020/CV5030型全自动染色/封片工作站、莱卡DM2500型显微镜(德国Leica公司);

NanoDrop One 紫外分光光度计(美国 ThermoFisher 公司);酶标仪(synergy H1 型,德国 Biotec 公司)。

2 方法

2.1 膜性肾病大鼠模型制备

按照改良 Border 法^[9]进行,将 60 mg C-BSA 溶于 30 mL 的生理盐水中,加入等量的弗氏不完全佐剂,充分乳化后备用。使用 5 mL 注射器抽取 1 mL 乳化液于模型组大鼠的颈背部、腹股沟、腋下多点 sc 预免疫,每 2 天 1 次,共 3 次。1 周后,每隔 1 天大鼠尾 iv C-BSA(16 mg/kg),共 15 次(30 d),检测 24 h 尿蛋白以确保模型成功。

2.2 分组及给药

Wistar 大鼠分为 4 组:对照组、模型组和川芎嗪低、高剂量(60、120 mg/kg)^[8]组,每组 15 只。除对照组外,大鼠按“2.1”项方法进行膜性肾病模型制备,对照组大鼠在同一时间 sc/尾 iv 相同体积的无菌生理盐水。ip 给药,对照组和模型组 ip 等体积的无菌生理盐水,给药体积为 5 mL/kg,于大鼠尾 iv C-BSA(16 mg/kg)前 1 天开始给药,每天给药 1 次,连续 30 d。

2.3 大鼠体质量和肾脏组织称质量

实验结束后,称大鼠体质量,处死,立即收集肾脏,称质量并保存在-80℃中,计算肾脏系数。

2.4 大鼠尿液和血清收集及生化分析

末次给药结束后,大鼠禁食不禁水,放置在代谢笼中收集 24 h 尿液标本,采用双缩脲法测定尿蛋白浓度。大鼠禁食 12 h 后,用 10% 水合氯醛进行麻醉,从腹主动脉取血,离心进行血清分离,以全自动生化分析仪检测生化指标血清肌酐、BUN、脂联素、TC、TG 水平。

2.5 大鼠肾组织病理学分析

切取新鲜肾组织,经固定、常规脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋,并制成 4 μm 的石蜡切片。切片放入苏木素染液中 5 min,自来水清洗后,置于 1% 的盐酸酒精分化数秒,并用流水冲洗。切片放入伊红染液中染色 3 min,流水稍洗。之后切片置于梯度酒

精(70%、80%、90%、100%)中脱水,各 5 min,再放入二甲苯 I、II 中透明,分别 5 min。将切片取出,用滤纸轻轻拭干切片上残余的二甲苯,在组织上滴加中性树胶封片,使用莱卡显微镜进行拍摄。

2.6 大鼠肾组织中肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-1β 和巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1) mRNA 表达水平测定

用 TRIzol 试剂提取肾组织中的总 RNA,使用紫外分光光度计检测总 RNA 的纯度和含量,并将每个配对的样品调节至相同浓度。使用 PrimeScript™ 1st Strand cDNA Synthesis 试剂盒将提取的 RNA 逆转录成 cDNA。按照 SYBR Premix EX Taq™ II 试剂盒进行 qRT-PCR,使用 FTC-3000p 实时 PCR 系统完成实验后,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析数据。引物序列见表 1。

2.7 大鼠血清中 SOD 和 MDA 含量测定

实验结束后,各组大鼠经 10% 水合氯醛麻醉后,于心尖取血,并置于 1.5 mL EP 管中,3 000 r/min 离心 15 min,吸取上层血清,按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作,用酶标仪在 450 nm 波长依序测定各孔的吸光度(A)值,根据 A 值所绘制的标准曲线计算血清中 MDA 和 SOD 的表达量。

2.8 大鼠肾组织中 p-NF-κB 表达免疫组化检测

切取新鲜肾组织,经固定、常规脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋,制成 5 μm 的石蜡切片。室温脱蜡、水化,切片在抗原修复液(96~98℃)中放置 15 min。将切片放入新鲜配制的 3% H₂O₂ 溶液中 8 min,使内源性过氧化物灭活。滴加正常 10% 山羊血清封闭液,室温孵育 20 min 后,用滤纸吸取多余液体。滴加适量稀释的一抗,4℃孵育过夜。滴加相应的二抗,室温孵育 2 h。取 DAB 显色试剂盒中的 A、B、C 试剂各 1 滴于切片上。室温显色后,于显微镜下观察,显色理想后将切片放置入纯净水中以终止显色。苏木素轻度复染胞核 60 s,流水冲洗 60 s,1% 盐酸酒精分化 3 s,流水冲洗 2 min。梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,使用莱卡显微镜观察

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequence

基因	正向引物序列	反向引物序列
TNF-α	5'-CGATTTGCCACTTCATAC-3'	5'-GACTCCGTGATGTCTAAG-3'
IL-1β	5'-AATCTCACAGCAGCATCTC-3'	5'-AGCAGGTCGTCATCATCC-3'
MCP-1	5'-GCATCCACTCTCTTTTCCAC-3'	5'-AGGCATCACATTCCAAATCAC-3'
GAPDH	5'-TGG AAATCCCATCACCATCT-3'	5'-TGGACTCCACGACGTACTCA-3'

并采集图像。目标蛋白呈棕黄色,则为阳性表达。

2.9 大鼠肾组织中p-NF-κB蛋白表达测定

各组大鼠肾组织(100 mg)用RIPA裂解提取总蛋白,并经过BCA法进行蛋白质定量。将上清液与2×样品缓冲液混合,在95℃下煮沸5 min,用10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,并转移到硝酸纤维素膜上。室温下用5%脱脂奶封闭1 h,在4℃下与一抗孵育[兔抗p-NF-κB P65抗体(1:2 000)、兔抗NF-κB P65抗体(1:2 000)和兔抗β-actin抗体(1:2 000)]过夜。用TBST洗涤3次后,与二抗[山羊抗兔IgG抗体(1:2 000)]在室温下孵育1 h,用TBST洗涤3次。最后显影曝光,用Image-Pro Plus图像分析系统对蛋白条带进行分析。

2.10 统计学方法

统计学分析用SPSS 19.0软件进行,至少取3次独立实验结果,正态分布数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验,率的比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 川芎嗪对膜性肾病大鼠体质量和肾脏系数的影响

与对照组比较,模型组和川芎嗪低、高剂量组大鼠的体质量没有显著差异。与对照组比较,模型组大鼠的肾质量及肾脏系数均显著增加($P < 0.001$);与模型组比较,川芎嗪低、高剂量组大鼠的肾质量及肾脏系数均显著降低($P < 0.05, 0.01$)。结果见图1。

3.2 川芎嗪对膜性肾病大鼠生化指标的影响

与对照组比较,模型组大鼠的尿蛋白和血清肌酐、BUN、脂联素、TC、TG水平显著上调($P <$

0.001);与模型组比较,川芎嗪低、高剂量组尿蛋白和血清肌酐、BUN、脂联素、TC、TG水平显著下调($P < 0.05, 0.01$),且呈剂量相关性,结果见图2。

3.3 川芎嗪对MN大鼠肾组织病理学的影响

HE结果表明(图3),对照组大鼠的肾组织形态正常,肾小球毛细血管和肾小管上皮的基底膜完整;模型组大鼠的肾小球基底膜增厚,肾小球萎缩;川芎嗪低、高剂量组大鼠的肾组织病理损伤明显减轻,肾小球基底膜增厚和肾小球萎缩减轻。

3.4 川芎嗪对膜性肾病大鼠肾组织中炎症因子表达的影响

与对照组比较,模型组大鼠肾组织中TNF-α、IL-1β、MCP-1 mRNA的表达水平显著上调($P < 0.001$);与模型组比较,川芎嗪低、高剂量组大鼠肾组织中TNF-α、IL-1β、MCP-1 mRNA的表达水平显著下降($P < 0.05, 0.01$),且呈剂量相关性。结果见图4。

3.5 川芎嗪对膜性肾病大鼠血清中氧化应激指标的影响

与对照组比较,模型组大鼠血清中MDA水平显著上调,SOD水平显著下调($P < 0.001$);与模型组比较,川芎嗪低、高剂量组大鼠血清中MDA水平显著下调,SOD水平显著上调($P < 0.05, 0.01$),且呈剂量相关性。结果见图5。

3.6 川芎嗪对膜性肾病大鼠肾组织中p-NF-κB表达的影响

免疫组化结果表明(图6),与对照组比较,模型组大鼠肾组织中p-NF-κB的表达水平显著上调($P < 0.001$);与模型组比较,川芎嗪高剂量组大鼠肾组织p-NF-κB的表达水平显著下调($P < 0.01$),且呈剂量相关性。

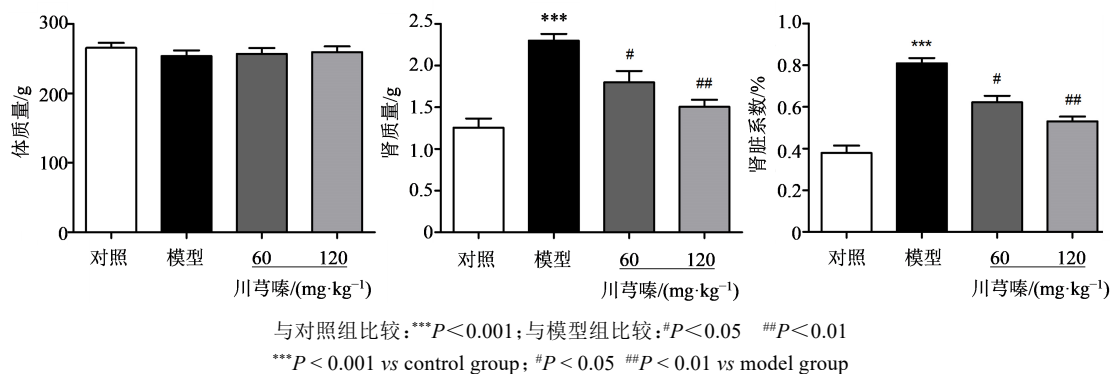
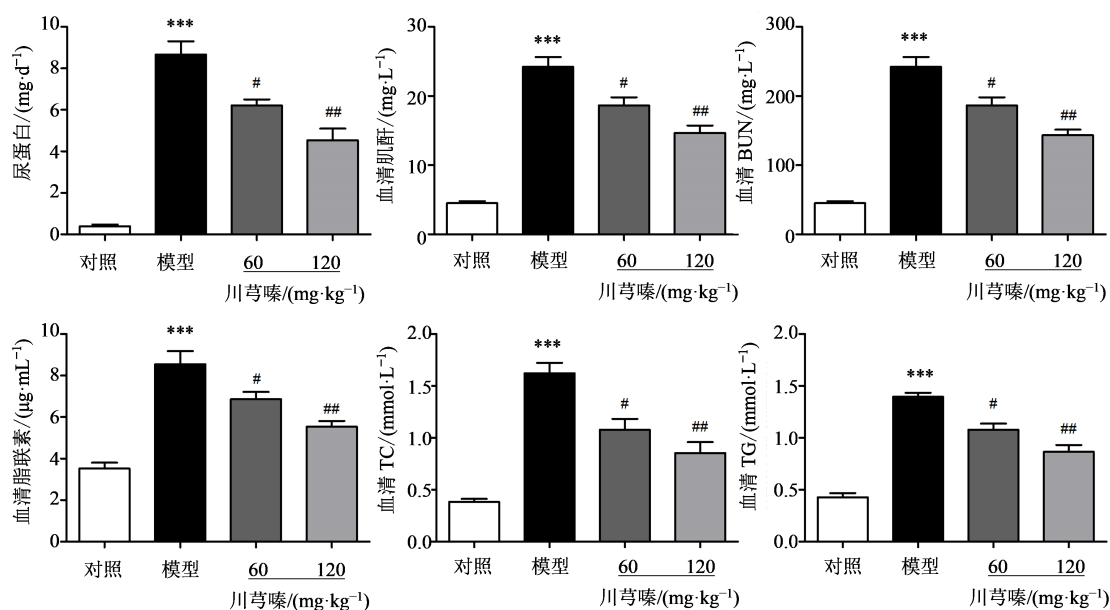


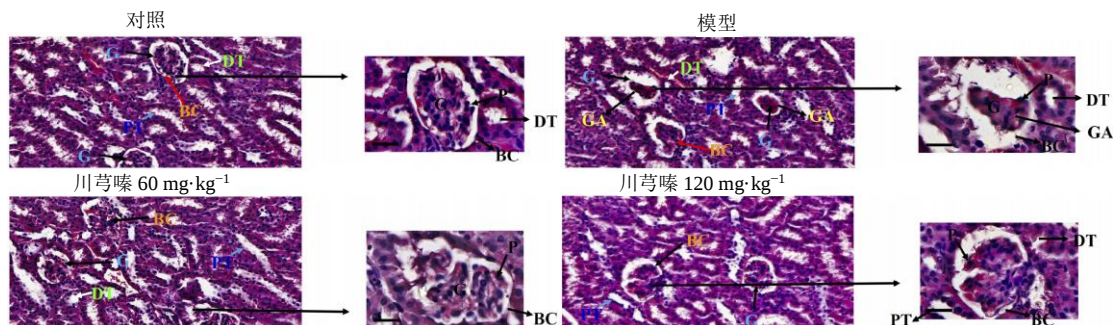
图1 川芎嗪对膜性肾病大鼠的体质量、肾质量和肾脏系数的影响($\bar{x} \pm s, n=15$)

Fig. 1 Effects of ligustrazine on body weight, renal mass and renal coefficient of rats with membranous nephropathy ($\bar{x} \pm s, n=15$)



与对照组比较:*** $P < 0.001$;与模型组比较:# $P < 0.05$ ## $P < 0.01$
 *** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group

图2 川芎嗪对膜性肾病大鼠的尿蛋白和血清肌酐、BUN、脂联素、TC、TG水平的影响($\bar{x} \pm s, n=15$)
 Fig. 2 Effects of ligustrazine on levels of urinary protein, serum creatinine, BUN, adiponectin, TC and TG in rats with membranous nephropathy ($\bar{x} \pm s, n=15$)



BC-弓形囊; DT-远曲小管; G-肾小球; GA-肾小球萎缩; P-足细胞; PT-近曲小管
 BC-Archman Capsule; DT-distal convoluted tubule; G-glomerulus; GA-glomerular atrophy; P-podocyte; PT-proximal convoluted tubule

图3 川芎嗪对膜性肾病大鼠肾组织病理学变化的影响
 Fig. 3 Effect of ligustrazine on renal histopathological changes in rats with MN

3.7 川芎嗪对膜性肾病大鼠肾组织中p-NF-κB蛋白表达水平的影响

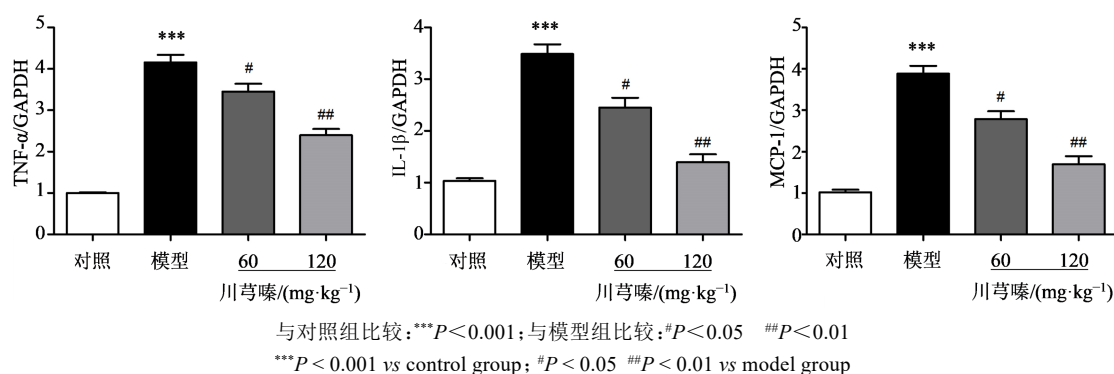
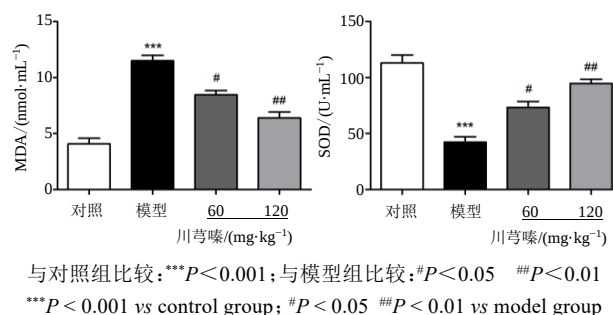
Western blotting结果表明(图7),与对照组比较,模型组大鼠肾组织中p-NF-κB蛋白的表达水平显著上调($P < 0.001$);与模型组比较,川芎嗪低、高剂量组大鼠肾组织p-NF-κB的表达水平显著下调($P < 0.05, 0.01$),且呈剂量相关性。

4 讨论

膜性肾病属于肾脏疾病家族,与肾脏的肾小球(肾小球炎)和/或间质(肾炎)的炎症和过敏反应有关。这与肾小管病变相反,肾小管病变主要影响肾小管。膜性肾病的特征是免疫复合物在肾小球

基底膜上皮原位沉积^[10]。由于在疾病的后期可以通过光学显微镜观察到肾小球基底膜增厚,因此该疾病最初被称为“膜性肾小球肾炎”^[11]。由于免疫沉积物的形成,毛细血管的通透性改变,从而导致蛋白尿并经常导致肾病综合征。后者的主要特点是蛋白尿(24 h尿中含 > 3.5 g蛋白质),低白蛋白血症(< 3 g/dL),高脂血症和水肿。膜性肾病约占肾脏疾病的20%,是肾病综合征最常见的原因之一^[10]。本研究发现膜性肾病大鼠的尿蛋白和血清肌酐、BUN、脂联素、TC、TG的表达水平显著上调,与上述文献报道一致。

炎症是宿主抵抗传染原和伤害的防御机制之

图4 川芎嗪对膜性肾病大鼠的TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 mRNA表达水平的影响($\bar{x} \pm s, n=15$)Fig. 4 Effect of ligustrazine on mRNA expression levels of TNF- α , IL-1 β and MCP-1 in rats with membranous nephropathy ($\bar{x} \pm s, n=15$)图5 川芎嗪对膜性肾病大鼠血清MDA、SOD水平的影响($\bar{x} \pm s, n=15$)Fig. 5 Effect of ligustrazine on MDA and SOD levels in serum of rats with membranous nephropathy ($\bar{x} \pm s, n=15$)

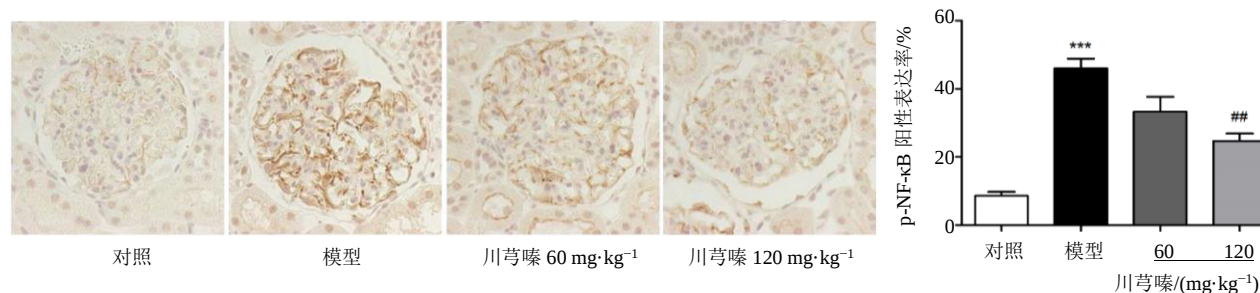
一,其有助于许多疾病的病理生理发展。急性炎症是一个短期过程,其症状包括由于白细胞和血浆浸润组织而引起的疼痛、肿胀、功能丧失和热量丧失^[12]。在炎症反应过程中释放了几种促炎介质,例如COX-2、IL-6、iNOS和TNF- α ,这在很大程度上取决于转录激活^[13]。促进炎症反应的TNF- α 是细胞因子超家族的成员^[14]。TNF- α 、IL-1和IL-6协同工作,可诱导自身免疫反应并引起许多膜性肾病相关

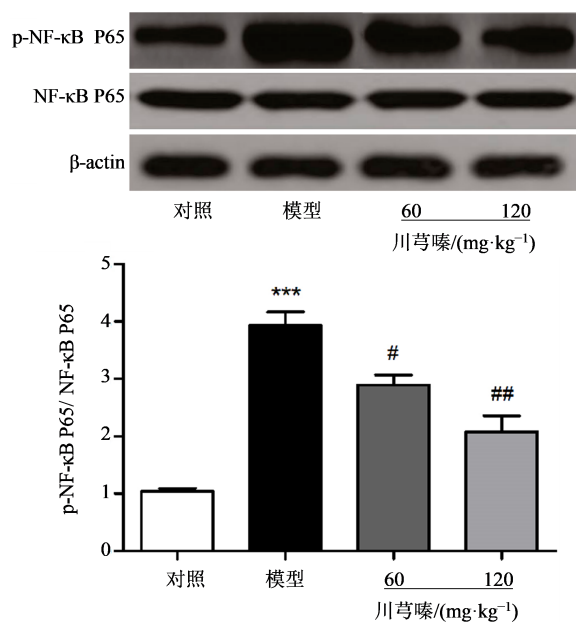
问题^[15]。本研究发现膜性肾病组的大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 和MCP-1的水平显著高于对照组。

SOD活性和MDA含量是氧化应激的2个指标。研究发现,SOD将超氧化物转化为过氧化氢,并且在减少氧化应激和炎症反应中起至关重要的作用^[16]。MDA是脂质过氧化作用的产物,并用作氧化应激的生物标记^[17]。在这项研究中,膜性肾病组大鼠血清中MDA水平增多,SOD活性减弱。

众所周知,转录因子NF- κ B在免疫应答后会积极参与调节许多促炎基因的表达^[18]。在炎症过程中,TNF- α 、IL-1 β 、COX-2和iNOS受激活的NF- κ B调节^[19]。为了减轻炎症,已经致力于通过抑制NF- κ B活化来减少促炎性介质的产生。本研究发现NF- κ B参与膜性肾病的发病机制,在膜性肾病大鼠肾组织中NF- κ B表达上调。

川芎嗪可通过抑制NF- κ B减少炎症反应^[20]。先前的研究表明,NF- κ B亚基P65具有关键的体内功能,并且NF- κ B途径激活与肾脏疾病的炎症反应有关^[21]。本研究与这些报道一致,还发现川芎嗪可以使NF- κ B P65失活从而抑制炎症反应,表明川芎

图6 川芎嗪对膜性肾病大鼠肾组织中p-NF- κ B表达的影响Fig. 6 Effect of ligustrazine on expression of p-NF- κ B in renal tissue of rats with membranous nephropathy



与对照组比较:*** $P < 0.001$;与模型组比较:# $P < 0.05$ ## $P < 0.01$
*** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group
图7 川芎嗪对膜性肾病大鼠肾组织中p-NF-κB蛋白表达的影响

Fig. 7 Effect of ligustrazine on expression of p-NF-κB protein in renal tissues of rats with membranous nephropathy

通过抑制NF-κB信号通路缓解膜性肾病。

本研究结果表明,NF-κB激活参与了C-BSA诱导的膜性肾病炎症反应,提示膜性肾病和其引起的肾功能不全可以通过介导NF-κB来减轻;川芎嗪可能通过抑制NF-κB途径的激活来缓解膜性肾病诱导的炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cattran D C, Brenchley P E. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 566-574.
- [2] Pan X, Xu J, Ren H, et al. Changing spectrum of biopsy-proven primary glomerular diseases over the past 15 years: a single-center study in China [J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 181: 22-30.
- [3] Xu X, Wang G, Chen N, et al. Long-term exposure to air pollution and increased risk of membranous nephropathy in China [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(12): 3739-3746.
- [4] Li T T, Zhang X H, Jing J F, et al. Artemisinin analogue SM934 ameliorates the proteinuria and renal fibrosis in rat experimental membranous nephropathy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(2): 188-199.
- [5] Zhou Y, Hong Y, Huang H. Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulo-

nephritis rat via downregulation of NF-kappaB signaling pathway [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(6): 901-910.

- [6] 彭君,彭家清,秦鹏,等. miR-21通过NF-κB信号通路影响血管紧张素II诱导的肾小球系膜细胞炎症因子表达 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(5): 383-389.
- Peng J, Peng J Q, Qin P, et al. miR-21 affects angiotensin II-induced inflammatory factor expression in glomerular mesangial cells via NF-κB signaling pathway [J]. *Immunol J*, 2020, 36(5): 383-389.
- [7] 袁晓冬,邓建松,刘志高. 黄芪联合丹参川芎嗪注射液对老年高血压肾病患者肾功能及炎症因子的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(16): 3493-3495.
- Yuan X D, Deng J S, Liu Z G. The effect of astragalus combined with Danshen ligustrazine injection on renal function and inflammatory factors in elderly patients with hypertensive nephropathy [J]. *Chin J Gerontol*, 2020, 40(16): 3493-3495.
- [8] 程闰夏,梁静,刘刚,等. 川芎嗪对膜性肾病模型大鼠肾脏的保护作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(11): 1730-1737.
- Cheng R X, Liang J, Liu G, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine on kidney in rats with membranous nephropathy [J]. *Chin Tissue Engin Res*, 2019, 23(11): 1730-1737.
- [9] 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): 4514-4561.
- [10] 郭宁,王娜,吕国庆. 特发性膜性肾病磷脂酶A2受体抗原表达情况与临床特征、预后的关系 [J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(7): 1026-1029.
- Guo N, Wang N, Lv Q G. Relationship between the expression of phospholipase A2 receptor antigen and clinical features and prognosis in idiopathic membranous nephropathy [J]. *J Chin Phys*, 2020, 22(7): 1026-1029.
- [11] 翟亚玲,陈雅卓,窦艳娜,等. 特发性膜性肾病合并其他肾脏病理损害的临床病理特征分析 [J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(2): 42-47.
- Zhai Y L, Chen Y Z, Dou Y N, et al. Clinic-opathological features of idiopathic membranous nephropathy with other renal pathological injury [J]. *J Med Res*, 2020, 49(2): 42-47.
- [12] 徐鑫梅,谭州科,杨亦彬,等. 低剂量促红细胞生成素对大鼠肾移植急性炎症反应的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(5): 1147-1150.
- Xu X M, Tan Z K, Yang Y B, et al. The effect of low dose erythropoietin on acute inflammation of renal isograft in

- rats [J]. Chin J Geriatr, 2019, 39(5): 1147-1150.
- [13] Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015:610813.
- [14] 贾王强, 倪红彦, 袁 龙. 外周血炎症细胞因子在结直肠癌预后中的研究进展 [J]. 癌症进展, 2020, 18(15): 1522-1525, 1600.
- Jia W Q, Ni H Y, Yuan L. Research progress of peripheral blood inflammatory cytokines in the prognosis of colorectal cancer [J]. Oncol Prog, 2020, 18(15): 1522-1525, 1600.
- [15] 高玉伟, 王兴华, 杨洪娟, 等. 补中益气汤合桂枝汤加减治疗特发性膜性肾病临床观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(4): 343-345.
- Gao Y W, Wang X H, Yang H J, et al. Clinical observation on the treatment of idiopathic membranous nephropathy with Buzhong Yiqi Decoction and Guizhi Decoction [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2020, 21(4): 343-345.
- [16] Li D J, Fu H, Tong J, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway inhibits neointimal hyperplasia by suppressing inflammation and oxidative stress [J]. Redox Biol, 2018, 15: 22-23.
- [17] Amin M M, Rafiei N, Poursafa P, et al. Association of benzene exposure with insulin resistance, SOD, and MDA as markers of oxidative stress in children and adolescents [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 5(34): 34046-34052.
- [18] Bhatt D, Ghosh S. Regulation of the nf-kappab-mediated transcription of inflammatory genes [J]. Front Immunol, 2014, 5: 71.
- [19] Yang C, Yu L, Kong L, et al. Pyrroloquinoline quinone (PQQ) inhibits lipopolysaccharide induced inflammation in part via downregulated NF- κ B and p38/JNK activation in microglial and attenuates microglia activation in lipopolysaccharide treatment mice [J]. PLoS One, 2014, 9 (10): e109502.
- [20] Chen W, Chen W, Zhu J, et al. Potent Anti-Inflammatory Activity of Tetramethylpyrazine Is Mediated through Suppression of NF- κ B [J]. Iran J Pharm Res, 2016, 15(1): 197-204.
- [21] Song J, Wang Y, Liu C, et al. Cordyceps militaris fruit body extract ameliorates membranous glomerulonephritis by attenuating oxidative stress and renal inflammation via the NF-kappaB pathway [J]. Food Funct, 2016, 7(4): 2006-2015.

[责任编辑 兰新新]