

引用:沈瑜,赵鑫,徐三彬,黄美琴,麻志恒.基于pERK1/2信号通路探究补肾活血方对狼疮肾炎大鼠肾纤维化的改善作用及机制[J].中医指导报,2025,31(6):21-25.

基于pERK1/2信号通路探究补肾活血方 对狼疮肾炎大鼠肾纤维化的 改善作用及机制

沈瑜¹,赵鑫²,徐三彬¹,黄美琴¹,麻志恒¹

(1.上海健康医学院附属崇明医院/上海新华医院崇明分院,上海 201318;

2.上海市浦东新区合庆社区卫生服务中心,上海 201201)

[摘要] 目的:探究补肾活血方对狼疮肾炎大鼠肾纤维化的改善作用和机制,分析补肾活血方对狼疮肾炎的临床治疗价值。方法:选取40只SD大鼠,通过腹腔注射降植烷来造狼疮肺炎大鼠模型。将大鼠分为4组,即空白组、模型组、泼尼松组和补肾活血方组。对泼尼松组和补肾活血方组用药治疗28 d后,采用酶联免疫吸附试验检测各组大鼠血清中肾功能指标血尿素氮(BUN)和血肌酐(S-Cr)表达量以及炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)的含量。对各组大鼠肾组织进行苏木素-伊红(HE)和马松(Masson)染色,进行病理学观察。采用蛋白质印迹法检测蛋白表达水平。结果:与空白组相比,模型组血清肾功能指标BUN和S-Cr水平升高,促炎因子TNF- α 、IL-6水平升高,肾组织纤维化程度加重,纤维化面积增加,纤维化过程中的关键分子蛋白转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、I型和III型胶原蛋白表达水平升高。与模型组比较,补肾活血组和泼尼松组的血清肾功能指标BUN和S-Cr水平降低,促炎因子TNF- α 、IL-6水平降低,肾纤维化程度减轻,纤维化过程中的关键分子蛋白TGF- β 1、I型和III型胶原蛋白表达水平降低,ERK通路关键蛋白pERK1/2也降低。结论:补肾活血方可能通过抑制pERK1/2通路改善狼疮肾炎大鼠肾纤维化。

[关键词] 系统性红斑狼疮;狼疮肾炎;肾纤维化;补肾活血方;pERK1/2通路;大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)06-0021-05

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.06.004

Study on the Improvement Effect and Mechanism of Bushen Huoxue Formula (补肾活血方) on Renal Fibrosis in Lupus Nephritis Rats Based on pERK1/2 Signaling Pathway

SHEN Yu¹, ZHAO Xin², XU Sanbin¹, HUANG Meiqin¹, MA Zhiheng¹

(1.Chongming Hospital Affiliated to Shanghai Health Medical College/Chongming Branch of Shanghai Xinhua Hospital, Shanghai 201318, China;

2.Shanghai Pudong New Area Heqing Community Health Service Center, Shanghai 201201, China)

[Abstract] Objective: To explore the effect and mechanism of Bushen Huoxue formula on improving renal fibrosis in lupus nephritis rats, and to analyze the clinical therapeutic value of Bushen Huoxue formula on lupus nephritis. Methods: Totally 40 SD rats were selected to create lupus nephritis rat model by intraperitoneal injection of norphythane. The rats were divided into 4 groups, including blank group, model group, prednisone group and Bushen Huoxue formula group. After 28 days of treatment in prednisone group and Bushen Huoxue formula group, the expression levels of blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (S-Cr) in serum renal function indexes and the contents of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining were used to observe the pathology of renal tissues in each group. The protein expression level was detected by Western blotting. Result: Compared with the blank group, the serum renal function indexes (BUN and S-Cr) levels, and the pro-inflammatory factor (TNF- α and IL-6) levels were increased in the model group. The degree of renal fibrosis was aggravated, and the fibrosis area was increased in model group. The expression levels of TGF- β 1, type I and type III collagen, the key molecular proteins in the fibrosis process, were increased in model

通信作者:麻志恒,男,主任医师,研究方向为中医肾病

group. Compared with model group, the levels of BUN and S-Cr in serum renal function indexes, and the levels of pro-inflammatory factors TNF- α and IL-6 were decreased in Bushen Huoxue formula group and prednisone group. The degree of renal fibrosis was alleviated Bushen Huoxue formula group and prednisone group. The expression levels of TGF- β 1, type I and type III collagen, the key molecular proteins in the fibrosis process, were decreased in Bushen Huoxue formula group and prednisone group. p-ERK1/2, a key protein in the ERK pathway, was also reduced in Bushen Huoxue formula group and prednisone group. Conclusion: Bushen Huoxue formula may improve renal fibrosis in lupus rat nephritis by inhibiting p-ERK1/2 pathway.

[Keywords] systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; renal fibrosis; Bushen Huoxue formula; p-ERK1/2 signaling pathway; rat

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫疾病。SLE导致机体自产生大量抗体,随后发生严重的炎症反应^[1]。狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)是SLE突出的并发症,也是终末期肾病的常见病因之一。大约有一半的SLE患者都患有LN^[2]。其组织学特点主要包括系膜细胞增生、基质合成增加、炎细胞浸润、肾脏实质细胞坏死和纤维化等^[3]。肾纤维化是LN非常严重的临床症状之一。炎症反应会使得肾小管上皮细胞发生上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)、细胞周期停滞及代谢紊乱等机制促进肾纤维化和肾病进程。

在中医学范畴内, LN没有相应的名称, 可属于“红蝴蝶疮”“阴阳毒”“肾脏风毒”“蝶疮流注”“痹证(五脏痹)”“水肿”“虚劳”等范畴。中医学认为, 狼疮肾炎的本质是肾阴虚为本, 热毒、瘀血为标, 应通过解毒, 去瘀, 滋肾的基本方式来治疗^[4]。补肾活血方是常用的中医治疗药方, 具有补肾、活血化瘀功效, 常用来治疗肝肾虚弱^[5]。尽管既往研究提示补肾活血方可改善肾纤维化, 但其在狼疮肾炎中的作用机制尚未明确, 尤其是否通过调控pERK1/2信号通路干预纤维化进程缺乏直接证据。据此, 本研究将探究补肾活血方对LN的治疗效果及影响机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 40只SPF级SD大鼠购于成都达硕实验动物有限公司, 动物生产许可证号: SCXK(川)2022-0039, 大鼠均为6~8周龄, 体质量180~220 g。实验前在饲养环境下放置一周使大鼠适应环境, 饲养环境温度在20~25℃, 湿度为40%~50%, 维持12 h光照/12 h黑暗昼夜循环, 动物使用许可证号: XYXK(沪)2022-0088。本研究通过上海健康医学院附属崇明医院伦理委员会伦理批准, 批件号: CMEC-2021-KT-71。

1.2 药物、试剂及仪器

1.2.1 补肾活血方 成人每日剂量: 生黄芪30 g, 白芍20 g, 白术、五味子、熟地黄、茵陈、半枝莲各15 g, 川芎、大黄、丹参、五灵脂、大黄炭、蒲黄炭各10 g。药材全部来自本院中药房, 本研究所用中药材均经本院主任药师姜云达鉴定。根据《方剂学》按照药物煎煮的方式煎煮后制备成1 g(饮片质量)/mL药液, 4℃冰箱保存。灌胃前预热至室温。

1.2.2 实验试剂 大鼠尿素氮(BUN)ELISA试剂盒(批号: 202304)、大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)ELISA试剂盒(批号: 202304)及大鼠白介素-6(IL-6)ELISA试剂盒(批号: 202304)均购自上海赛博森生物科技有限公司, 大鼠血肌酐(S-Cr)ELISA试剂盒(批号: 202305YS)购自上海禹绍生物科技有限

公司。大鼠 β -Actin一抗(批号: D-AKE1011-50uL)和大鼠pERK1/2一抗(批号: ABP5031)购自武汉艾美捷科技有限公司。大鼠collagen I一抗(批号: GTX23004)和大鼠collagen III一抗(批号: GTX23006)均购自美国GeneTex公司。大鼠TGF- β 1一抗(批号: BES06437P)购自上海博尔森生物科技有限公司和辣根过氧化物酶标记的兔抗大鼠IgG二抗(批号: QN2724)购自北京百奥莱博科技有限公司。RIPA细胞裂解液(批号: G1120)购自北京索莱宝科技有限公司。

1.2.3 主要仪器 荧光定量PCR仪(型号: 7500)购于美国ABI公司。酶标仪(型号: 1681130)购于美国Bio-Rad公司。

1.3 实验方法

1.3.1 分组和造模 将40只SD大鼠随机分为空白组、模型组、泼尼松组和补肾活血方组(后称“中药组”)各10只。造模: 空白组大鼠单次腹腔注射生理盐水每10 g体质量0.2 mL, 其余3组大鼠均腹腔注射降植烷, 每只0.5 mL, 1次/周, 连续3周。以大鼠尿蛋白质量浓度介于0.1~1.0 g/L为造模成功^[6]。造模成功后各组均于第2天开始灌胃给药, 剂量如下。空白组: 每日灌胃给予2 mL蒸馏水; 模型组: 每日灌胃给予2 mL蒸馏水; 泼尼松组: 参照文献[7], 每日灌胃给予醋酸泼尼松片混悬液(3 mg/kg); 中药组: 补肾活血方, 参照文献[8], 按生药材计算每日给药剂量(20 g/kg), 转换为大鼠的等效剂量为3.5 mL/kg, 相当于临床用量的7.5倍。4组均为每天给药1次, 连续给药28 d。

1.3.2 血清中BUN和S-Cr水平检测 摘眼球取血后离心(1 500 r/min, 离心半径为5.5 cm, 10 min), 取血清。根据ELISA试剂盒说明书操作处理后, 通过酶标仪检测各组大鼠血清中的BUN和S-Cr水平。

1.3.3 肾组织病理学观察 沿肾蒂将肾脏组织剪下, 10%多聚甲醛溶液固定, 流水冲洗过夜, 常规脱水, 制作病理学切片, 再进行苏木素-伊红(HE)和马松(Masson)染色。HE染色切片和Masson染色切片分别显示肾脏组织的改变和肾纤维化改变。

1.3.4 大鼠肾组织TNF- α 和IL-6含量检测 取肾组织剪碎, 加入裂解液, 匀浆使其充分裂解。3 500 r/min(离心半径为10.0 min), 离心10 min后取上清。根据ELISA试剂盒说明书操作处理后, 通过酶标仪检测大鼠肾组织中TNF- α 和IL-6的含量。

1.3.5 大鼠肾组织TGF- β 1、I型胶原蛋白、III型胶原蛋白、PERK1/2蛋白表达检测 收集各组肾组织后, 置于冰上, 按照说明书加入RIPA裂解液使组织充分裂解。提取蛋白, BCA法测定蛋白浓度后在蛋白胶的点样孔上样, 电泳。电泳之后转膜至PVDF膜上, 用5%脱脂奶粉溶液(PBST溶液配制)室温封闭

1 h, PBST溶液洗膜3次后加一抗4 ℃孵育过夜, PBST溶液洗膜3次后加二抗室温孵育1 h, 洗膜后在膜上加入适量显影液扫描分析条带。

1.4 统计学方法 数据的统计处理采用SPSS 25.0和Graph-Pad Prism 9.0软件进行。计量资料满足正态性和方差齐性, 采用“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用LSD-*t*检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 补肾活血方对大鼠血清肾功能指标BUN和S-Cr水平的影响 与空白组比较, 模型组血清中BUN水平($t=28.615$, $P < 0.001$)和S-Cr水平($t=19.442$, $P < 0.001$)均升高, 说明模型组肾功能衰退。与模型组相比, 泼尼松组和中药组大鼠血清中BUN水平($t_1=29.847$, $t_2=3.112$, $P < 0.001$ 或 $P < 0.01$)和S-Cr水平均显著降低($t_1=5.335$, $t_2=5.366$, $P < 0.001$)。泼尼松组和中药组BUN水平($t=0.694$, $P > 0.05$)和S-Cr水平($t=0.324$, $P > 0.05$)无明显差异。(见表1)

表1 补肾活血方对LN大鼠血清BUN和S-Cr水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BUN/(mmol/L)	S-Cr/(μmol/L)
空白组	10	10.87±0.67	24.58±2.65
模型组	10	17.28±0.23 ^a	50.89±3.36 ^a
泼尼松组	10	14.21±0.23 ^b	40.36±5.26 ^b
中药组	10	14.77±2.54 ^{b,c}	39.56±5.77 ^b
<i>F</i>		39.722	59.100
<i>P</i>		<0.001	<0.001

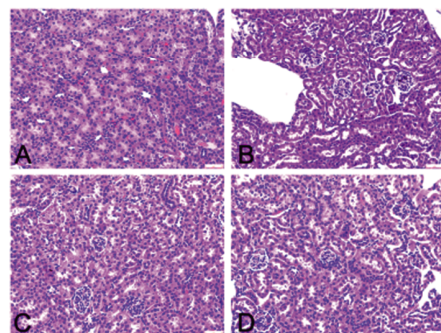
注: 与空白组相比, ^a $P < 0.001$; 与模型组相比, ^b $P < 0.001$, ^c $P < 0.01$ 。

2.2 补肾活血方对大鼠肾组织病变的影响 如图1所示, HE染色结果表明, 空白组大鼠肾组织结构清楚, 肾小球和肾小管形态正常, 无明显的基质增生、纤维化和炎性细胞浸润; 与空白组相比, 模型组大鼠肾组织明显发生病理学变化: 肾小球球囊粘连、肾小管空泡样变性, 出现基质增生, 大量炎性细胞发生浸润, 肾脏发生纤维化; 与模型组相比, 泼尼松组和中药组都显著改善了肾脏的病理学病变, 肾小球损伤减轻, 增生和炎性细胞减少, 纤维化也得到缓解。如图2、表2所示, Masson染色结果表明, 与空白组相比, 模型组大鼠肾组织出现了明显的蓝色着染, 表明胶原沉积较多, 纤维化阳性面积增加, 肾纤维化明显($t=11.121$, $P < 0.001$); 与模型组比较, 泼尼松和中药组的胶原沉积较少, 纤维化阳性面积减少($t_1=4.123$, $t_2=2.948$, $P < 0.001$), 且泼尼松组和中药组之间无明显差异($t=0.080$, $P > 0.05$)。

表2 补肾活血方对LN大鼠肾纤维化的影响 ($\bar{x} \pm s$)

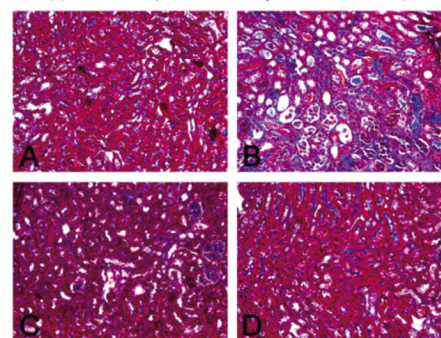
组别	<i>n</i>	纤维化阳性面积占比/%
空白组	10	6.26±0.51
模型组	10	23.55±4.89 ^a
泼尼松组	10	15.68±3.54 ^b
中药组	10	15.87±6.63 ^b
<i>F</i>		24.836
<i>P</i>		<0.001

注: 与空白组相比, ^a $P < 0.001$; 与模型组相比, ^b $P < 0.001$ 。



注: A为空白组, B为模型组, C为泼尼松组, D为中药组。

图1 各组大鼠肾组织 HE 染色病理图 (×200)



注: A为空白组, B为模型组, C为泼尼松组, D为中药组。

图2 各组大鼠肾组织 Masson 染色病理图 (×200)

2.3 补肾活血方对大鼠肾组织TNF-α和IL-6水平的影响 与空白组比较, 模型组大鼠肾组织TNF-α($t=22.799$, $P < 0.001$)和IL-6($t=10.240$, $P < 0.001$)含量明显升高; 泼尼松组和中药组大鼠肾组织TNF-α($t_1=7.344$, $t_2=7.422$, $P < 0.001$)和IL-6($t_1=9.543$, $t_2=8.150$, $P < 0.001$)含量均明显低于模型组; 泼尼松组和中药组TNF-α($t=2.003$, $P > 0.05$)和IL-6($t=0.618$, $P > 0.05$)含量无明显差异。(见表3)

表3 补肾活血方对LN大鼠肾组织TNF-α和IL-6水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF-α/(ng/mL)	IL-6/(ng/mL)
空白组	10	180.56±33.85	6.58±1.66
模型组	10	654.36±56.33 ^a	13.89±1.53 ^a
泼尼松组	10	452.23±66.35 ^b	7.36±1.85 ^b
中药组	10	500.36±33.65 ^b	7.86±1.77 ^b
<i>F</i>		158.134	38.602
<i>P</i>		<0.001	<0.001

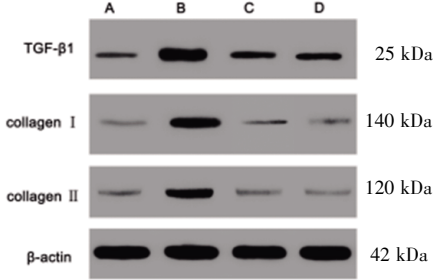
注: 与空白组相比, ^a $P < 0.001$; 与模型组相比, ^b $P < 0.001$ 。

2.4 补肾活血方对大鼠肾组织TGF-β1、I型和Ⅲ型胶原蛋白表达水平的影响 与空白组相比, 模型组大鼠肾组织TGF-β1($t=27.408$, $P < 0.001$)、I型胶原蛋白($t=13.294$, $P < 0.001$)和Ⅲ型胶原蛋白($t=21.567$, $P < 0.001$)的表达明显增加; 经泼尼松和补肾活血方治疗后, 这两组大鼠肾组织TGF-β1($t_1=21.569$, $t_2=19.267$, $P < 0.001$)、I型胶原蛋白($t_1=11.000$, $t_2=9.428$, $P < 0.001$)和Ⅲ型胶原蛋白($t_1=18.505$, $t_2=19.246$, $P < 0.001$)的表达明显低于模型组; 泼尼松组和中药组大鼠肾组织TGF-β1($t=0.670$, $P > 0.05$)、I型胶原蛋白($t=0.354$, $P > 0.05$)和Ⅲ型胶原蛋白($t=1.401$, $P > 0.05$)表达量无明显差异。(见图3、表4)

表 4 补肾活血方对 LN 大鼠肾组织 TGF-β1、I 型和 III 型胶原蛋白表达水平的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TGF-β1	I 型胶原蛋白	II 型胶原蛋白
空白组	10	0.12±0.02	0.14±0.03	0.17±0.04
模型组	10	1.26±0.13 ^a	0.66±0.12 ^a	0.78±0.08 ^a
泼尼松组	10	0.31±0.05 ^b	0.22±0.04 ^b	0.28±0.03 ^b
中药组	10	0.33±0.08 ^b	0.23±0.08 ^b	0.26±0.03 ^b
F		400.458	94.921	310.578
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与空白组相比,^a $P<0.001$;与模型组相比,^b $P<0.001$ 。



注:A为空白组,B为模型组,C为泼尼松组,D为中药组。

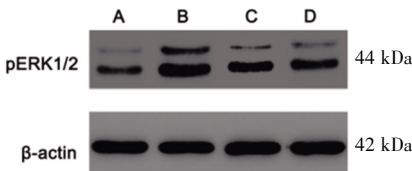
图 3 各组大鼠肾组织 TGF-β1、I 型和 III 型胶原蛋白表达水平

2.5 补肾活血方对 pERK1/2 蛋白表达的影响 与空白组比较,模型组大鼠肾组织 pERK1/2 蛋白表达明显增加($t=134.190$, $P<0.001$);泼尼松组和中药组大鼠肾组织 pERK1/2 蛋白的表达明显低于模型组($t_1=114.018$, $t_2=66.500$, $P<0.001$);泼尼松组和中药组大鼠肾组织 pERK1/2 蛋白表达量无明显差异($t=1.414$, $P>0.05$)。(见图 4、表 5)

表 5 补肾活血方对 LN 大鼠肾组织 pERK1/2 蛋白表达水平的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	pERK1/2
空白组	10	0.12±0.03
模型组	10	1.65±0.02 ^a
泼尼松组	10	0.35±0.03 ^b
中药组	10	0.32±0.06 ^{bc}
F		3 387.126
P		<0.001

注:与空白组相比,^a $P<0.001$;与模型组相比,^b $P<0.001$ 。



注:A为空白组,B为模型组,C为泼尼松组,D为中药组。

图 4 各组大鼠肾组织 pERK1/2 表达水平

3 讨 论

LN 是自身免疫疾病 SLE 比较严重的临床并发症之一。30% 的 LN 患者会发展为终末期肾病,给 SLE 患者造成巨大的负担。目前对 LN 临床上采用糖皮质激素联合免疫治疗的方案^[9],但长期治疗药物效果不佳,还会对患者的免疫功能造成损害。

因此,寻找更有效可长期使用的药物,对 SLE 的临床治疗非常重要。

针对该现象,本研究从中医药的角度探寻治疗 LN 的可能方法。中医学认为,造成 LN 发病大多与肾阴虚、热邪、血瘀等相关,因此益气滋阴,活血化瘀是 LN 的基本治疗原则^[10]。补肾活血方是一种常用的中药方剂,补肾活血方具有化瘀清热,滋补肾阴的作用,通常用来治疗肝肾不足。补肾活血方中的中药成分黄芪配伍丹参可补益元气,大黄为佐药,起活血化瘀的作用,熟地黄补精固精,川芎和丹参有活血化瘀、调经止痛等功效^[11-12]。岳颖等^[13]研究表明,加味补肾活血方与西药(甲基泼尼松龙、环磷酰胺和吗替麦考酚酯)在联合治疗 LN 方面有显著的疗效,尤其是对局灶增殖型(Ⅲ型)及弥漫性增殖型(Ⅳ型)LN 表现出优越疗效。他们的另一项研究^[14]表明,补肾活血方与甲基泼尼松龙和环磷酰胺联合治疗 LN 能够上调 SLE 患者 CD4⁺细胞水平,下调 CD8⁺细胞水平,调节患者的免疫失衡状态。先前有研究表明,补肾活血方在肾病方面,尤其是在各种肾病引起的肾纤维化方面具有显著疗效。廖琳等^[9]的研究显示,补肾活血方通过抑制 JAK/STAT3 通路激活,改善单侧输尿管梗阻大鼠肾功能,减轻其肾脏炎症水平延缓肾纤维化进程。本研究通过大鼠实验,发现补肾活血方对 LN 大鼠的肾脏炎症损伤具有保护作用。与对照组比较,服用补肾活血方的 LN 大鼠血清中的各项肾功能指标 BUN 和 S-Cr 均有一定程度的恢复。在 LN 大鼠肾脏中,服用了补肾活血方的 LN 大鼠肾脏组织中促炎因子 TNF-α 和 IL-6 的表达量显著降低,说明补肾活血方抑制了肾脏炎症的发展。

研究表明,TGF-β1 是最强的纤维化刺激因子,在调节炎症,细胞生长和组织纤维化过程中起着非常重要的作用。有研究表明 TGF-β1 与肾纤维化密切相关^[15]。TGF-β1 可诱导成纤维细胞发生上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),导致大量细胞外基质(I 型胶原是其主要成分)沉积^[16]。TGF-β1 促进肾小管上皮细胞转化为成纤维细胞的过程是通过 MAPK 通路调控的^[17-18]。研究表明,MAPK 家族中 ERK1/2 通路的激活可促进 TGF-β1 合成^[19],而 TGF-β1 与结缔组织生长因子(CTGF)的产生均依赖于 ERK1/2 通路活化^[20]。在狼疮肾炎模型中亦观察到 TGF-β1 的异常高表达^[21],进一步证实 ERK 通路是 TGF-β1 介导肾纤维化的关键非 Smad 途径^[22]。而补肾活血方可以降低慢性肾炎患者尿液中或肾病大鼠肾组织中的 TGF-β1 表达水平^[23-24]。基于此,笔者猜测补肾活血方也可能通过影响 TGF-β1 和 ERK1/2 通路而缓解肾纤维化。本研究的结果表明,与空白组比较,模型组的 TGF-β1、I 型和 III 型胶原蛋白的表达均升高,说明模型组的肾纤维化程度加重,并且模型组 pERK1/2 蛋白的表达量也升高,说明 ERK 通路被激活。而在补肾活血方治疗的治疗的 LN 鼠中,上述蛋白表达均低于模型组。以上结果说明,补肾活血方可以改善狼疮肾炎引起的肾纤维化,而且此过程可能是通过 pERK1/2 通路影响的。

本研究表明,补肾活血方在狼疮肾炎中可能具有潜在的治疗价值。在狼疮肾炎大鼠的血清中,由于肾炎引起的肾功能指标异常、肾纤维化病理学改变和异常蛋白表达都可以通过补肾活血汤缓解,补肾活血方的可能通过作用于 pERK1/2

信号通路发挥作用。

参考文献

- [1] YU F, HAAS M, GLASSOCK R, et al. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(8):483–495.
- [2] FLORES-MENDOZA G, SANSÓN SP, RODRÍGUEZ-CASTRO S, et al. Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis[J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(4):364–378.
- [3] ANDERS H J, SAXENA R, ZHAO M H, et al. Lupus nephritis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):7.
- [4] 叶燕飞,叶涛,喻敏.肾炎方联合常规药物治疗系统性红斑狼疮肾炎的疗效观察[J].*中国中西医结合肾病杂志*, 2022, 23(9):772–774.
- [5] 李浩德,李娟.补肾活血方治疗肾阳虚型多囊卵巢综合征合并不孕症的临床观察[J].*辽宁中医杂志*, 2019, 46(10):2102–2105.
- [6] 黄美琼,邢怡喜,梁金,等.白芍总苷对系统性红斑狼疮模型大鼠Trp1基因多态性与维生素D代谢的影响[J].*中国药业*, 2023, 32(4):51–55.
- [7] 徐闪闪,王龙,丁樱,等.基于核转录因子- κ B信号通路探讨清热止血方联合雷公藤多苷治疗紫癜性肾炎大鼠的作用机制[C]//第十三届全国中医药博士学术论坛论文集, 2022:2881–2886.
- [8] 廖琳,徐启明,陶鹏宇,等.基于JAK/STAT3通路探讨补肾活血方改善单侧输尿管梗阻大鼠炎症和肾纤维化[J].*中国中西医结合肾病杂志*, 2024, 25(3):195–199, 283.
- [9] 隋航.利妥昔单抗治疗重症狼疮性肾炎的临床效果[J].*大医生*, 2024, 9(1):4–6.
- [10] 徐学刚,黄毓,黄玉娟.益气活血解毒方治疗慢性病毒性乙型肝炎肝纤维化的临床研究[J].*陕西中医*, 2015, 36(11):1450–1452.
- [11] 刘振杰,谭小青,丘海芯,等.基于效应成分指数的丹参配伍应用研究[J].*中医导报*, 2022, 28(5):84–87, 104.
- [12] 韦茂英,高云逸,方泽阳,等.补肾活血方含药血清对AGE-BSA诱导的HK-2细胞凋亡及PERK-ATF4-CHOP信号通路的影响[J].*中国中西医结合杂志*, 2023, 43(7):831–838.
- [13] 岳颖,纪岩文,阮颖欣,等.加味补肾活血方治疗各型狼疮肾炎患者疗效观察及免疫功能影响[J].*天津中医药大学学报*, 2016, 35(6):380–384.
- [14] 岳颖,纪岩文,张勉之,等.补肾活血方对肝肾阴虚型红斑狼疮肾炎患者疗效及免疫功能影响[J].*天津中医药大学学报*, 2015, 34(6):328–331.
- [15] 赵杰.TGF- β 1信号通路负调控因子Ski/SnoN与肾纤维化的相关性[J].*重庆医学*, 2023, 52(12):1882–1886, 1892.
- [16] GUO N F, QIU Z, CHEN X L, et al. Prostaglandin E2 receptor subtypes 1 and 2 play a role in TGF- β 1-induced renal fibrosis by regulating endoplasmic reticulum stress[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9):4954–4962.
- [17] LI Y, LI L, ZENG O, et al. H₂S improves renal fibrosis in STZ-induced diabetic rats by ameliorating TGF- β 1 expression[J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1):265–272.
- [18] KIM J, NUNDA A, MENG Y H, et al. Analysis of the phosphorylation of human heat shock transcription factor-1 by MAP kinase family members[J]. *J Cell Biochem*, 1997, 67(1):43–54.
- [19] FRASER D, BRUNSKILL N, ITO T, et al. Long-term exposure of proximal tubular epithelial cells to glucose induces transforming growth factor- β 1 synthesis via an autocrine PDGF loop[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(6):2565–2574.
- [20] WANG L, HU G Y, SHEN H, et al. Fluorfenidone inhibits TGF- β 1 induced CTGF via MAPK pathways in mouse mesangial cells[J]. *Pharmazie*, 2009, 64(10):680–684.
- [21] CHENG L, YAO P, WANG H P, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* HFY15 on lupus nephritis in mice by regulation of the TGF- β 1 signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 26(16):2851–2860.
- [22] 张博玲,金智生,陈彦旭,等.TGF- β 1/ERK信号通路与糖尿病肾病肾纤维化的发病机制研究进展[J].*实用中医内科杂志*, 2023, 37(9):38–41, 181.
- [23] 段晓虹,董竞成,何立群,等.补肾活血方对慢性肾炎肾虚血瘀证患者蛋白尿、尿IL-6、TGF- β 1及MCP-1的影响[J].*中国中西医结合杂志*, 2011, 31(6):765–768.
- [24] 高志卿,张宾,张俊,等.尿酸性肾病大鼠肾组织中TGF- β 1 CTGF mRNA的表达变化及补肾活血方对其影响[J].*中华中医药学刊*, 2007, 25(9):1931–1933.

(收稿日期:2024-07-19 编辑:李海洋)