

中医药防治肾纤维化的研究现状及实践

何伟明¹, 刘不悔¹, 高坤¹, 周栋², 盛梅笑¹, 张露¹, 江燕¹, 李正红¹, 孙伟^{1*}

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 美国匹兹堡大学医学院, 匹兹堡 15106)

摘要: 肾纤维化是各种慢性肾脏病进展至终末期肾病的病理基础, 可危及生命。其发病机制较为复杂, 由多种细胞因子和信号通路共同参与。目前尚无有效治疗药物。近年来基于肾纤维化的中医理论及其分子机制, 通过随机多中心临床研究以及体内外基础研究, 证实多种中药及其有效成分有延缓肾纤维化的疗效, 并明确了作用靶点。继续寻找有效的延缓肾纤维化的中药, 证实其疗效, 明确作用机制尤为重要。

关键词: 肾间质纤维化; 中医药; 单味中药; 中药复方制剂

中图分类号: R256.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2018)02-0112-06

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2018.0112

Research Progress of Chinese Medicine in the Treatment of Renal Fibrosis

HE Wei-ming¹, LIU Bu-hui¹, GAO Kun¹, ZHOU Dong², SHENG Mei-xiao¹, ZHANG Lu¹, JIANG Yan¹, LI Zheng-hong¹, SUN Wei^{1*}

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029, China; 2. Medical School of University of Pittsburgh, Pittsburgh, 15106, USA)

ABSTRACT: Renal fibrosis is the pathological basis of the progression of various chronic renal diseases to end-stage renal disease, which is life-threatening. Its pathogenesis is complex and is involved in a variety of cytokines and signaling pathways, and there is no effective therapeutic drug until now. In recent years, on the basis of TCM theory of renal fibrosis and its molecular mechanism, through randomized multicenter clinical study and basic research in vitro and in vivo, our hospital confirmed that a variety of Chinese herbs and their effective components have the effect of delaying renal fibrosis, and we have identified their action target. In a word, we should continue to find effective Chinese medicine that can postpone renal fibrosis, to confirm their curative effect, especially to clear their action mechanism.

KEY WORDS: renal interstitial fibrosis; Chinese medicine; single Chinese medicine; Chinese medicine compound preparation

慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)现已成为世界范围内的公共健康问题^[1]。全世界CKD患病率约占8%~16%,是造成早期死亡的第3大原因(约82%),仅次于艾滋病和糖尿病^[2]。无论初始损伤如何,肾纤维化是慢性肾脏病进展的共同病理特点^[3]。肾脏受到创伤、感染、炎症、血循环障碍以及免疫反应等多种致病因素刺激,其固有细胞受损,发展到后期出现大量胶原沉积和积聚,造成肾实质逐渐硬化,形成瘢痕,直至肾脏完全丧失脏器功能^[4]。对于肾纤维化的治疗目前尚无有效药物,中药具有多靶点、多途径治疗特点,且副作用小^[5]。现已证实,部分中药具有延缓肾纤维化进展的作用,

本课题组立足减轻肾纤维化,延缓CKD进展已初见成效。

1 中医防治肾纤维化的理论研究

邹云翔认为,CKD患者用补气养血,化瘀温肾法治疗,颇有疗效。在邹老总结的经验中,CKD多伴有脾肾两虚,而大补脾肾之气,应重用生黄芪,取其生者,为防补益过多而化燥。脾气充足则阳气有余,对CKD的干预有明显效果;同时,邹老也是较早使用大黄治疗尿毒症的中医学教授,其认为非温不能散其寒,非下不能去其实,主张以大黄附子甘草汤为基础方治疗尿毒症,取大黄的苦寒并辅以附子的燥热之性,急下存阴去除体内的淤毒,临床疗效显

收稿日期:2018-02-01

基金项目:国家自然科学基金(81774269, 81673912)

作者简介:何伟明(1972—),男,副主任中医师,博士。*通信作者:孙伟,男,主任医师,博士生导师,主要从事中西医结合治疗肾病研究, E-mail: jssunwei@163.com

著。邹老将皮肤科双藤合剂加减后用于辨证论治治疗肾炎,临床上取得了显著成效,辨证治疗 50 例肾脏病患者,其有效率达到 94%^[6-8]。

国医大师邹燕勤传承父业,在中医治疗肾病方面具有丰富的临床经验。邹燕勤教授认为,慢性肾病的病因多有患者自身肾元亏虚的表现,治疗应先以补肾培元为主,调理肾气,以达到治病必求其本的目的。用药多以杜仲、生地黄、枸杞等,治疗过程中主张缓攻以固护肾气。邹燕勤教授认为,脾肾两虚为慢性肾脏病的形成关键,其中肾为先天之本,在人体的免疫系统中起到重要作用,治疗的过程也要同时兼顾后天之本的功能,强后天以养先天,为治疗大法^[9-11]。

龚丽娟教授指出,在治疗慢性肾炎的过程中,既要注意防病,又要注意判断病情发展变化的趋势,以做出适应的治疗,其治疗的核心是纠正患者的阴阳平衡,达到控制病情变化,提高生活质量的目的。龚老认为,慢性肾炎的发病与肺脾肾关系密切,其中以脾肾阴阳失衡最为突出,治疗过程以温肾清利为主,扶正与祛邪并重。用药以黄芪为主,大补脾气,又辅以生地黄滋阴养血,补肾兼顾后天,又以白茅根及白术等清热燥湿,健脾凉血,辨证论治整体用药,疗效显著^[12-14]。

余承惠教授认为,CKD 的发病关键在于内因,其多年的临床研究发现 CKD 患者具有明显的年龄阶段分别。余教授指出脏腑气虚是引发本病的根本原因,人至中年,脏腑皆衰,肺脾肾具虚,津液不行,运化无力,患者多发水肿。随着病情的发展,风、湿、毒邪相互结合,病久引发其他病症,缠绵难愈,导致病情复杂化,影响患者的生活质量。因此早期调理脾肾是治愈 CKD 的关键^[15-17]。

孙伟教授认为 CKD 的病机多为肾虚湿淤,治疗应以扶正祛邪为主。临床治疗中,多以调理脾胃作为过程的重点。脾胃为后天之本,肾为先天之本,在调理后天之本的同时,也要兼顾先天。因此,孙教授在临床中擅长从健脾益肾的角度着手治疗,通过清补平补来调节患者机体的阴阳气血的平衡^[18-21]。

2 肾纤维化的分子机制研究

肾纤维化发病机制十分复杂,主要见纤维连接蛋白、胶原蛋白等细胞外基质过度沉积,并伴随肾小管萎缩和肾脏血管病变^[22]。近年来研究发现,肾纤维化可能与氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等多种生理过程及相关细胞因子活化有关^[23]。中药具有抗

炎^[24]、抗氧化^[25]、抗凋亡^[26]、调节免疫^[27]等作用,可通过作用于多种信号通路发挥抗肾纤维化作用,而现阶段研究较多的为转化生长因子- β (TGF- β)、核转录因子(NF- κ B)以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路等(图 1)。

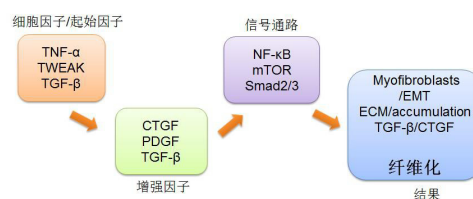


图 1 肾纤维化的共同途径

2.1 纤维化细胞因子

2.1.1 TNF- α 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)由巨噬细胞、系膜细胞、肾小管上皮细胞等分泌产生,诱导白介素-1 β (IL-1 β)、CCL-2 以及 TGF- β 过表达,在肾小球炎症及纤维化病变中起主要作用^[28]。据报道,TNF- α 水平升高可诱导多种肾脏疾病,给予不同动物模型 TNF- α 抑制剂能够减少蛋白尿,延缓 CKD 进程^[29]。

TNF- α 是通过 TNF 受体 1(TNFR1)和 TNF 受体 2(TNFR2)介导发挥作用的,在肾脏病变时表达增加且从细胞膜上脱落^[30]。扶正化癥方(虫草菌丝、绞股蓝、丹参、桃仁、松黄及五味子)可降低 HgCl₂ 诱导的大鼠 TNF- α 水平,改善肾纤维化^[31]。此外,TNF 受体超家族成员 CD40 与缺血性肾损伤进展相关,Haller 等研究发现高血压模型 Dahl S 大鼠在敲除 CD40 基因后,蛋白尿和肾纤维化均得到有效缓解^[32]。

2.1.2 TWEAK 肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(TWEAK)是重要的凋亡相关蛋白,能够损伤肾小管细胞,诱导肾脏炎症发生^[33]。TWEAK 通过刺激成纤维细胞增殖,或促进其分化生成细胞外基质(ECM),并转化为肌成纤维细胞,刺激肾小管细胞合成促炎介质,下调肾小管细胞中抗纤维化蛋白 Klotho 以及调控周细胞、足细胞等多种途径诱导肾纤维化^[34]。TWEAK 的过度表达可诱导肾脏炎症和纤维化,而单侧输尿管梗阻(UUO)模型小鼠中 TWEAK 低表达可观察到肾纤维化明显减少。采用多种肾脏疾病模型靶向 Fn14 阻断抗体或 TWEAK 中和抗体作用于 TWEAK-Fn14 途径实验研究发现,模型鼠肾脏功能明显好转,肾脏保护作用显著^[35]。

2.1.3 TGF- β TGF- β 家族受体属于丝氨酸/苏氨

酸激酶家族。TGF- β 可刺激系膜细胞、间质成纤维细胞和肾小管上皮细胞生成成纤维细胞,促进肾脏纤维化。同时 TGF- β 信号通路也是多种促纤维化因子如血管紧张素 II (Ang II)、高葡萄糖和结缔组织生长因子(CTGF)等的作用节点,作为 TGF- β 的上游诱导剂或下游效应物而发挥作用^[36]。TGF- β 1 可诱导 Smad2/3 (Sma-Mad2/3) 磷酸化同时抑制 smad7 的磷酸化从而促进肾间质纤维化。大黄酸可以抑制 TGF- β 1 和转化生长因子 β 受体 I (T β RI) 表达,降低阻塞性肾脏中 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的蛋白表达水平,改善纤连蛋白沉积^[37]。川芎嗪可显著降低 UUO 模型鼠 TGF- β 1、CTGF、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和骨桥蛋白(OPN)表达从而改善肾纤维化,进一步体外研究证实,川芎嗪能够有效的抑制 TGF- β 1 诱导的细胞角蛋白-18 (CK18)表达缺失,下调人肾小管上皮细胞(HK-2)细胞的 α -SMA 的表达,进而改善肾小管间质纤维化^[38]。仙灵脾的提取物抑制成纤维细胞和系膜细胞的增殖^[39],可能与抑制 TGF- β 1 相关。

2.2 纤维化生长因子

2.2.1 CTGF CTGF 是 TGF- β 下游的关键调节分子,在纤维化区域中过表达^[40]。CTGF 分泌于成纤维细胞,并与 TGF- β 1 结合,两者相互作用导致肌成纤维细胞活化和纤连蛋白细胞外堆积加重,加快了组织纤维化速率^[41]。CTGF 还通过与受体酪氨酸激酶(RTKs)结合,刺激 TGF- β 诱导早期基因(TIEG)-1 表达,诱导 TGF- β 信号通路表达,并且抑制 Smad7 蛋白,促纤维化^[42]。除此之外,CTGF 还结合胰岛素样生长因子(IGF)、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)其他生长因子,诱导肾脏纤维化^[43]。清热解毒中药夏枯草用于治疗脓肿、瘰癧、高血压与泌尿系统疾病。研究发现,高糖诱导下的人肾小球系膜细胞经夏枯草水提取物干预后,TGF- β 和 Smad-2/4 蛋白表达降低,Smad-7 水平升高,纤维化生物标志物 CTGF 与 IV 型胶原显著降低,抑制细胞间黏附分子-1 与 MCP-1 等炎症因子,从而改善肾脏炎症与纤维化^[44]。

2.2.2 PDGF 血小板衍生生长因子(PDGF)是由二硫键相连的两条多肽链组合成的同型或异型二聚体,是诱导肾纤维化发生的关键因素^[45]。PDGF 促进间充质细胞增殖并募集,如成纤维细胞、系膜细胞、周细胞和平滑肌细胞等,同时诱导周细胞-肌成纤维细胞转化^[46]。PDGF 受体(PDGFR)由 α 及 β 跨

膜蛋白构成。 α 和 β 链在与配体结合后形成二聚体,激活酪氨酸残基激酶自身磷酸化和活化。PDGFR α 结合 PDGF-AA、PDGF-BB 和 PDGF-AB;PDGFR β 结合 PDGF-BB 和 PDGF-AB。肾小球系膜细胞中 PDGF-A 表达在系膜增殖性肾小球肾炎模型中上调,PDGF-A 链反义寡核苷酸减轻大鼠肾脏损害。PDGF-B 和 -D 是激活肾小球系膜基质扩张和肾小球硬化发生的关键。PDGF-BB 诱导大鼠肾小管间质细胞增殖、肌成纤维细胞形成和纤维化,阻断 PDGFR β 信号通路能够改善 Thy1.1 模型大鼠系膜细胞增殖和基质积累,延缓肾脏损伤^[47]。研究发现,槐耳水提取物能够降低 PDGF-BB 诱导的肾小球系膜细胞增殖,促使 G₂ 期细胞周期停滞,细胞周期调控蛋白下调,转录调节因子 Mxi-1 上调^[48]。

2.3 纤维化信号分子

2.3.1 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 信号通路是调控肾脏炎症发生发展的重要途径。NF- κ B 是多种炎症因子的调节蛋白,当细胞受到多种因素的刺激后,可使 NF- κ B 蛋白激活入核,在核内作用于相关靶基因,进而诱导 IL-1 β 、IL-6 等相关炎症因子表达,加快肾纤维化进展。有研究表明大黄素^[49]可以抑制 IL-1 β 诱导的肾小管上皮细胞转分化、肾小球系膜细胞增殖和细胞外基质生成。同时也有研究发现黄芪、黄柏配伍能够通过调节 NF- κ B 和 TGF- β 信号通路改善腺嘌呤诱导的慢性肾衰竭大鼠的肾纤维化,延缓肾脏损伤^[50]。而黄芪可以下调人体内的 TGF- β 、Smad7 和 IL-6 蛋白含量,调节促炎症生长因子 NF- κ B 和 MCP-1,降低小管 OPN 的表达和间质单核巨噬细胞浸润,减少尿蛋白,发挥肾小管保护作用^[51]。

2.3.2 mTOR 丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是调控蛋白合成、代谢以及细胞生长的细胞内能量开关。细胞内存在 mTORC1 和 mTORC2 两种不同的 mTOR 复合物,雷帕霉素选择性的作用于 mTORC1。雷帕霉素在各种 CKD 模型中均表现出纤维化与间质炎症抑制性,改善肾功能。包裹雷帕霉素靶向作用 UUO 模型大鼠肾脏,间质成肌纤维细胞累积减轻,肾纤维化明显改善,由此更加证明雷帕霉素选择性作用 mTORC1^[52]。雷公藤内酯是以免疫抑制、抗炎和抗癌活性为主的中药提取物。高糖诱导人肾小球系膜细胞经雷公藤内酯干预后,抑制 mTOR 通路,恢复自噬功能,减轻纤维化^[53]。

3 中医药防治肾纤维化的理论与实践

近年来本团队围绕保护肾脏细胞、延缓肾纤维化进展开展了多项分子生物学基础实验研究,近5年来获得国家自然科学基金立项13项。我们发现间隙连接蛋白参与了肾脏损伤的发生和进展,中药通过抑制间隙连接蛋白可以减轻肾脏足细胞和肾小管细胞损伤,延缓肾脏病进展^[54-55]。在糖尿病肾病患者中,我们发现 miR-7847-3p、miR-3940-5p 以及 miR-4497 可能成为反应糖尿病肾病进展的生物标志物,目前正利用基因芯片技术开展纤维化相关 miRNA 的生物标志物的研究。自噬与肾脏病的发展密切相关,我们研究发现大黄等单体可以通过调控自噬发挥保护肾小管细胞^[37]。肾母细胞瘤过度表达蛋白(CCN3/NOV)具有抑制纤维化的作用,但是其对肾小球硬化的影响尚未明确。我们的研究发现,TGF- β 1 可抑制 HMC CCN3 蛋白的表达,CCN3 重组蛋白干预后可显著抑制 TGF- β 1 诱导的 FN 及 COL1 蛋白及 mRNA 表达。CCN3 通过 micro-RNA29 抑制 TGF- β 1 诱导的 HMC 胞外基质的生成及促进 HMC 胞外基质降解抑制胞外基质的沉积,在肾小球硬化的防治中具有潜在的应用价值^[56]。目前,笔者团队正进行中药肾靶向治疗干预肾纤维化的相关研究。

另外在保护腹膜细胞研究方面,我们发现 M1 单核细胞与腹膜细胞接触后可活化 TRIF/TLR4 信号通路,从而诱导腹膜细胞转分化启动纤维化^[57],为保护腹膜细胞延缓腹膜细胞纤维化提供了新的干预靶点。我们还发现部分中药单体可以通过调控多条炎症及纤维化相关信号通路发挥抗炎抗纤维化的作用^[58-59],目前,在腹膜细胞保护研究方面我们正在进行腹膜透析液中相关腹膜细胞损伤标志物检测筛选及中药腹膜细胞炎症反应的研究。

4 小结

肾小管间质病变以及纤维化的过程与诸多因素相关,无有效的治疗方法,对其病理机制进行深入探究可以为治疗提供新思路。中医药改善肾纤维化作用机制的研究日益深入,证实补肾、活血、清利、泻浊之品可通过减轻氧化应激,炎症反应,调节免疫等改善肾纤维化的程度,进而延缓 CKD 的进展。但过去的诸多研究中,存在各类中药在纤维化过程中的具体作用机理尚未完全明确,且大样本的临床研究缺乏等诸多缺陷。因此,本团队在此基础上,进行了理论探讨和基础实验研究,并收集整理往年大量的

临床病例,总结有效的治疗方法,为肾纤维化的治疗做出应有的贡献。

参考文献:

- [1] HALLAN SI, OVREHUS MA, ROMUNDSTAD S, et al. Long-term trends in the prevalence of chronic kidney disease and the influence of cardiovascular risk factors in Norway[J]. Kidney Int, 2016, 90(3): 665-673.
- [2] DECLÈVES AE, SHARMA K. Novel targets of antifibrotic and anti-inflammatory treatment in CKD[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(5): 257-267.
- [3] SZETO HH. Pharmacologic approaches to improve mitochondrial function in AKI and CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(10): 2856-2865.
- [4] WANG HW, SHI L, XU YP, et al. Hesperetin alleviates renal interstitial fibrosis by inhibiting tubular epithelial-mesenchymal transition in vivo and in vitro[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(4): 3713-3719.
- [5] ELLISON DH. Treatment of disorders of Sodium balance in chronic kidney disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2017, 24(5): 332-341.
- [6] 邹燕勤,王钢.孟河医派临床大家邹云翔论治肾病经验[J].江苏中医药,2016,48(6):1-5.
- [7] 王钢.谈继承发扬邹云翔老师治肾学术思想的过程和心得体会[J].中国中西医结合肾病杂志,2015(5):380-385.
- [8] 王钢,邹燕勤,邹孚庭.一代名医邹云翔为中国中医肾病学发展作出的贡献[J].中国中西医结合肾病杂志,2016,17(3):192-196.
- [9] 周恩超,孙伟,易岚,邹燕勤:和诚精勤于中医肾病事业[N].中国中医药报,2017-3-22(8).
- [10] 易岚.邹燕勤治疗慢性肾小球肾炎的经验[J].江苏中医药,2015,47(12):11-13.
- [11] 朱晓雷.邹燕勤教授运用益肾健脾,和络泄浊法治疗慢性肾衰竭的理论及临床研究[D].南京:南京中医药大学,2016.
- [12] 许陵冬,王晗,龚丽娟.益肾健脾泄浊治慢性肾衰[N].中国中医药报,2015-2-9(4).
- [13] 尤永卿,许陵冬.龚丽娟教授治疗尿酸性肾病经验摘要[J].河北中医,2016,38(4):487.
- [14] 陶兴,许陵冬,龚丽娟.龚丽娟益肾清利法治疗慢性肾炎临床研究[J].辽宁中医杂志,2014(1):88.
- [15] 江燕,何伟明,余承惠.肾炎湿热论[J].四川中医,2014,32(1):53.
- [16] 李华伟.余承惠辨证结合辨病分期治疗特发性膜性肾病经验[J].贵阳中医学院学报,2017,39(5):12.
- [17] 何伟明.余承惠教授中西医结合“治肾”观点[C]//中国中西医结合学会肾脏病专业委员会2015年学术年会资料汇编.南宁:中国中西医结合学会肾脏病专业委员会,2015:2.
- [18] 王俊,徐梅昌,邓旭,等.孙伟教授益肾清利活络法治疗慢性肾脏病肾性贫血[J].吉林中医药,2017,37(3):226.
- [19] 徐秀琴,孙伟运用扶正祛邪药对治疗慢性肾脏病经验[J].山东中医杂志,2016,35(1):51

- [20] 沙鑫, 孙伟. 孙伟运用泄浊解毒法治疗慢性肾脏病阐微[J]. 山东中医药大学学报, 2017(2): 131.
- [21] 余斐, 孙伟. 孙伟在激素不同阶段辨证治疗肾病综合征经验[J]. 中华中医药杂志, 2016(2): 539.
- [22] LEE SY, KIM SI, CHOI ME. Therapeutic targets for treating fibrotic kidney diseases[J]. *Transl Res*, 2015, 165(4): 512-530.
- [23] ZHOU J, ZHONG J, LIN S, et al. Inhibition of PTEN activity aggravates post renal fibrosis in mice with ischemia Reperfusion-Induced acute kidney injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(5): 1841-1854.
- [24] YANG R, YUAN BC, MA YS, et al. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 5-18.
- [25] BAO J, DING R, ZOU L, et al. Forsythiae fructus inhibits B16 melanoma growth involving MAPKs/Nrf2/HO-1 mediated Anti-Oxidation and Anti-Inflammation[J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(5): 1043-1061.
- [26] YE C, YU X, ZENG J, et al. Effects of baicalein on proliferation, apoptosis, migration and invasion of Ewing's sarcoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2017: 29039470.
- [27] ZHANG S, WANG D, WANG X, et al. Aqueous extract of Bai-Hu-Tang, a classical Chinese herb formula, prevents excessive immune response and liver injury induced by LPS in rabbits[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 321-327.
- [28] SHIMA H, SASAKI K, SUZUKI T, et al. A novel indole compound MA-35 attenuates renal fibrosis by inhibiting both TNF- α and TGF- β 1 pathways[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1884.
- [29] QUIROGA B, ARROYO D, DE ARRIBA G. Present and future in the treatment of diabetic kidney disease[J]. *J Diabetes Res*, 2015: 801348.
- [30] OH YJ, AN JN, KIM CT, et al. Circulating tumor necrosis factor α receptors predict the outcomes of human IgA nephropathy: a prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132826.
- [31] YUAN JL, TAO YY, WANG QL, et al. Fuzheng huayu formula prevents rat renal interstitial fibrosis induced by HgCl₂ via antioxidative stress and down-regulation of nuclear factor-kappa B activity[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(8): 598-604.
- [32] HALLER ST, KUMARASAMY S, FOLT DA, et al. Targeted disruption of Cd40 in a genetically hypertensive rat model attenuates renal fibrosis and proteinuria, Independent of blood pressure[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(2): 365-374.
- [33] SANZ AB, RUIZ-ANDRES O, SANCHEZ-NINO MD, et al. Out of the TWEAK light: elucidating the role of Fn14 and TWEAK in acute kidney injury[J]. *Semin Nephrol*, 2016, 36(3): 189-198.
- [34] RUIZ-ANDRES O, SUAREZ-ALVAREZ B, SANCHEZ-RAMOS C, et al. The inflammatory cytokine TWEAK decreases PGC-1 α expression and mitochondrial function in acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 399-410.
- [35] GOMEZ IG, ROACH AM, NAKAGAWA N, et al. TWEAK-Fn14 signaling activates myofibroblasts to drive progression of fibrotic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(12): 3639-3652.
- [36] BIJCKERK R, DE BRUIN RG, VAN SOLINGEN C, et al. Silencing of microRNA-132 reduces renal fibrosis by selectively inhibiting myofibroblast proliferation[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(6): 1268-1280.
- [37] TU Y, SUN W, WAN YG, et al. Dahuang Fuzi decoction ameliorates tubular epithelial apoptosis and renal damage via inhibiting TGF- β 1-JNK signaling pathway activation in vivo[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 156: 115-124.
- [38] ZHANG H, SONG Y, LI Z, et al. Evaluation of breviscapine on prevention of experimentally induced abdominal adhesions in rats[J]. *Am J Surg*, 2016, 211(6): 1143-1152.
- [39] YANG Y, NIAN H, TANG X, et al. Effects of the combined Herba Epimedii and Fructus Ligustri Lucidi on bone turnover and TGF- β 1/Smads pathway in GIOP rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 201: 91-99.
- [40] ANORGA S, OVERSTREET JM, FALKE LL, et al. Dereglulation of Hippo-TAZ pathway during renal injury confers a fibrotic maladaptive phenotype [J]. *FASEB J*, 2018: fj201700722R.
- [41] RAYEGO-MATEOS S, MORGADO-PASCUAL JL, RODRIGUES-DIEZ RR, et al. Connective tissue growth factor induces renal fibrosis via epidermal growth factor receptor activation[J]. *J Pathol*, 2018, 244(2): 227-241.
- [42] 刘湘丹. 补肾通络方药效物质基础及基于 TGF- β 1/CTGF 因子的作用机制研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [43] LEE SY, KIM SI, CHOI ME. Therapeutic targets for treating fibrotic kidney diseases[J]. *Transl Res*, 2015, 165(4): 512-530.
- [44] NAMGUNG S, YOON JJ, YOON CS, et al. *Prunella vulgaris* Attenuates Diabetic Renal Injury by Suppressing Glomerular Fibrosis and Inflammation[J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(3): 475-495.
- [45] WANG N, DENG Y, LIU A, et al. Novel mechanism of the Pericyte-Myofibroblast transition in renal interstitial fibrosis: core fucosylation regulation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16914.
- [46] ISHII Y, HAMASHIMA T, YAMAMOTO S, et al. Pathogenetic significance and possibility as a therapeutic target of platelet derived growth factor[J]. *Pathol Int*, 2017, 67(5): 235-246.
- [47] OSTENDORF T, BOOR P, VAN ROEYEN CR, et al. Platelet-derived growth factors (PDGFs) in glomerular and tubulointerstitial fibrosis[J]. *Kidney Int Suppl*, 2014, 4(1): 65-69.
- [48] BAI J, GENG W, MEI Y, et al. Effect of huaier on the proliferation of mesangial cells in Anti-Thy-1 nephritis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2441-2452.
- [49] HAN JW, SHIM DW, SHIN WY, et al. Anti-inflammatory

- effect of emodin via attenuation of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(4): 8102-8109.
- [50] ZHANG CY, ZHU JY, YE Y, et al. Erhuang formula ameliorates renal damage in adenine-induced chronic renal failure rats via inhibiting inflammatory and fibrotic responses[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 520-528.
- [51] ZHOU X, SUN X, GONG X, et al. Astragaloside IV from *Astragalus membranaceus* ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- κ B in vivo and in vitro[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 18-24.
- [52] FALKE LL, VAN VUUREN SH, KAZAZI-HYSENI F, et al. Local therapeutic efficacy with reduced systemic side effects by rapamycin-loaded subcapsular microspheres[J]. *Biomaterials*, 2015, 42: 151-160.
- [53] LI XY, WANG SS, HAN Z, et al. Triptolide restores autophagy to alleviate diabetic renal fibrosis through the miR-141-3p/PTEN/Akt/mTOR pathway [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 9: 48-56.
- [54] GAO K, CHI Y, ZHANG X, et al. A novel TXNIP-based mechanism for Cx43-mediated regulation of oxidative drug injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(10): 2469-2480.
- [55] YAN Q, GAO K, CHI Y, et al. NADPH oxidase-mediated upregulation of connexin43 contributes to podocyte injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(6): 1286-1297.
- [56] LIU HF, LIU H, LV LL, et al. CCN3 suppresses TGF- β 1-induced extracellular matrix accumulation in human mesangial cells in vitro[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017: 28858296.
- [57] SHI J, LI Q, SHENG M, et al. The role of TLR4 in M1 Macrophage-Induced Epithelial-Mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(6): 1538-1548.
- [58] ZHANG L, LI Z, HE W, et al. Effects of astragaloside IV against the TGF- β 1-Induced Epithelial-to-Mesenchymal transition in peritoneal mesothelial cells by promoting Smad 7 expression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1): 43-54.
- [59] Li ZH, Zhang L, He WM, et al. *Astragalus membranaceus* inhibits peritoneal fibrosis via monocyte chemo attractant protein (MCP)-1 and the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) pathway in rats submitted to peritoneal dialysis [J]. *J Int Mol Sci*, 2014, 15: 12959.

(编辑:董宇)