



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210410

## 雷公藤制剂治疗IgA肾病的作用机制

赵隽永, 刘虹

(中南大学湘雅二医院肾内科, 肾脏疾病与血液净化湖南省重点实验室, 长沙 410011)

**[摘要]** 雷公藤是祖国传统中草药, 其有效活性成分具有独特的免疫抑制及抗炎作用, 能通过多靶点多途径发挥其药理作用。雷公藤制剂被应用于IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)多年, 获得了公认的较好疗效, 但其作用机制尚不明确。总结雷公藤药物对IgAN和其他肾病的临床应用现状, 阐明其成分特征、降低尿蛋白水平和保护肾功能的显著疗效以及不可忽视的不良反应具有重要意义。目前的机制研究涉及IgAN发病机制的各个环节, 包括减少致病性IgA的产生, 调节免疫功能, 减轻肾组织炎症和纤维化, 以及保护足细胞等方面。雷公藤药物作为具有明确疗效和潜在毒性的药物代表, 需要更深入的基础和临床研究, 以提高其疗效和安全性。

**[关键词]** 雷公藤; IgA肾病; 药理作用

## Mechanism for the therapeutic effect of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. preparations on IgA nephropathy

ZHAO Juanyong, LIU Hong

(Department of Nephrology, Second Xiangya Hospital, Central South University; Key Laboratory of Kidney Disease and Blood Purification of Hunan Province, Changsha 410011, China)

### ABSTRACT

*Tripterygium wilfordii* Hook. f. is a traditional Chinese herbal medicine. The bioactive compounds from *Tripterygium wilfordii* Hook. f. have unique immunosuppressive and anti-inflammatory effects, and can exert their pharmacological effects through multi-target and multi-channel. *Tripterygium wilfordii* Hook. f. preparations have been used in IgA nephropathy (IgAN) for many years and are well accepted for good curative effects. However, the underlying mechanisms are still unclear. It is valuable to summarize the current progress in clinical application of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. preparations in IgAN and other kidney diseases. We discussed the component characteristics, efficacies in

收稿日期(Date of reception): 2021-06-29

第一作者(First author): 赵隽永, Email: m18340805683@163.com, ORCID: 0000-0002-7596-9356

通信作者(Corresponding author): 刘虹, Email: liuh0618@163.com, ORCID: 0000-0001-6358-7898

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(82070737, 81770714); 湖南省中医药管理局科研计划重点项目(2021040); 中国医师协会循证医学专业委员会肾科学组“PRO·润”基金(KYS2021-03-02-7)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (82070737, 81770714), the Key Scientific Research Projects of Hunan Administration of Traditional Chinese Medicine (2021040), and the “PRO·Run” Fund of the Nephrology Group of Chinese Medical Doctor Association Evidence-Based Medicine Committee (KYS2021-03-02-7), China.

reducing urinary protein levels and protecting renal function, as well as the side effects. As for the mechanisms, we should focus on all links of IgAN pathogenesis, including reducing the production of pathogenic IgA, decreasing renal inflammation and fibrosis, and protecting podocytes. As a representative drugs with clear efficacy and potential toxicity, *Tripterygium wilfordii* Hook. f. preparations need more in-depth basic and clinical research to improve their efficacy and safety.

**KEY WORDS** *Tripterygium wilfordii* Hook. f.; immunoglobulin A nephropathy; pharmacological action

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是全世界范围内最为常见的原发性肾小球疾病,在亚洲国家的发病率较高,在肾活检患者中发病率为40%~50%<sup>[1]</sup>。IgAN的主要病理特征是肾小球系膜区IgA沉积伴系膜细胞增殖和基质增多。其临床表现以镜下或肉眼血尿常见,伴或不伴不同程度的蛋白尿、血压升高和水肿,可进展至肾衰竭。IgAN的发病机制尚不明确,普遍认为的一个可能的发病机制是“多重打击”学说:异常糖基化IgA1的过度产生,机体产生抗异常IgA1的自身抗体,结合形成免疫复合物沉积在肾小球系膜区,激活补体和细胞因子,产生炎症反应,刺激系膜细胞增殖和系膜基质增生,导致肾小管间质的纤维化和肾小球硬化。针对IgAN尚缺乏特异性的靶向治疗方法,尤其对于进展风险较高的IgAN患者,治疗需求尚未得到充分满足。目前,治疗方案主要侧重于非免疫抑制的支持性策略,如应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素II受体阻断药(angiotensin II type 1 receptor blocker, ARB)进行血压管理,减轻蛋白尿;通过减肥、戒烟、运动、限钠等生活方式的改变减缓疾病的进展速度。糖皮质激素和其他免疫抑制药、鱼油的使用,以及切除扁桃体有一定的价值,但仍存在争议<sup>[2]</sup>。

雷公藤属卫矛科,含雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)、昆明山海棠 [*Tripterygium hypoglaucum* (Levl.) Hutch.] 和东北雷公藤 (*Tripterygium regelii* Sprague et Takeda)3种,分布于东亚地区,雷公藤属植物因其重要的药用价值被应用于祖国传统医学2000余年<sup>[3]</sup>。目前雷公藤制剂的来源主要是雷公藤和昆明山海棠,现代制药技术从这些植物中提取得到了多种生物成分,主要为:生物碱类、二萜类、三萜类、倍半萜类及多糖。其中雷公藤甲素、雷公藤红素等二萜类及生物碱类为主要活性成分<sup>[4]</sup>,具有免疫抑制、抗炎、抑制肿瘤的作用,因此雷公藤制剂被广泛应用于治疗多种疾病,包括慢性肾脏病<sup>[5]</sup>、

风湿免疫系统疾病<sup>[6-8]</sup>、炎症性肠病<sup>[9]</sup>、结直肠癌等疾病<sup>[10]</sup>。由于强大的免疫抑制作用,其常被应用于治疗系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病。雷公藤制剂能调节狼疮患者的T淋巴细胞平衡,改善皮肤损害,减轻蛋白尿和肾脏病理损伤,抑制狼疮的活动和进展<sup>[6]</sup>。对于类风湿性关节炎的治疗,常采用单药口服或外敷雷公藤制剂,雷公藤制剂联合其他免疫抑制药、抗风湿药物或生物制剂等方式,起到减轻滑膜炎和骨骼受损、调节免疫功能的作用<sup>[7]</sup>。一项纳入20项合格的随机对照试验,共1872名参与者的荟萃分析<sup>[8]</sup>表明:雷公藤制剂也是治疗银屑病的有效药物,可减轻银屑病皮损,降低全身炎症反应,且胃肠道反应、皮肤疼痛等不良反应在停药或减药后恢复正常。除了已经明确的药理作用之外,近期有研究<sup>[11]</sup>发现:雷公藤红素可能是一种瘦素增敏剂,是一种很有前途的治疗肥胖症的药物。目前常见的雷公藤及其复方制剂有雷公藤多甙片、火把花根片、昆仙胶囊、昆明山海棠片及传统的雷公藤中药方等。

## 1 雷公藤多甙片治疗IgAN的作用机制及临床应用

雷公藤多甙片由雷公藤去皮根部提取的总甙制成,主要活性成分是雷公藤甲素、雷公藤红素等,具有“中草药激素”之称。1977年,我国著名肾脏病专家黎磊石院士<sup>[12]</sup>借鉴雷公藤治疗类风湿性关节炎中免疫抑制作用的特性,将其应用于治疗包括IgAN在内的各类型肾小球肾炎,首次证实雷公藤对肾脏疾病具有减轻蛋白尿、血尿和消除水肿的作用。在应用雷公藤多甙治疗IgAN的几十年里,临床医生积累了大量的经验。一项纳入了4项随机对照试验的荟萃分析<sup>[13]</sup>表明:雷公藤多甙能降低尿蛋白含量、血肌酐水平,对肾脏具有保护作用,使很多IgAN患者从中受益,其疗效可能优于环磷酰胺或其他免疫抑制疗法。

近年来, 为了阐明雷公藤多甙和其主要活性成分雷公藤甲素治疗IgAN的作用机制, 学者们进行了多方面研究。本文主要从其抑制免疫作用、抑制肾小球和肾小管炎症反应、抑制肾小球纤维化、保护

足细胞等方面进行叙述, 总结雷公藤多甙片和雷公藤甲素在体内(IgAN和其他肾脏疾病)或体外实验中的研究(表1)。

表1 雷公藤多甙和雷公藤甲素治疗IgAN和其他肾脏疾病作用机制的研究特点

Table 1 Study characteristics of the mechanism of *Tripterygium wilfordii* polyglycoside and triptolide in the treatment of IgA nephropathy and other renal diseases

研究对象	药物和剂量	作用机制	作用效果	参考文献
IgAN患者	雷公藤多甙 60 mg/d, 8周	扁桃体组织 TSLP ↓、APRIL ↓、BAFF ↓、AID ↓、TGF-β1 ↓, IgA类 别转换 ↓	Gd-IgA1 产生减少	[14]
IgAN患者TMC	0、10、20、30 ng/mL 雷公藤甲素处理 24 h	TMC中 <i>Bcl-2</i> ↑、 <i>Bcl-xL</i> ↑、 <i>Bax</i> ↓, 对TMC起到促进凋亡作用	Gd-IgA1 产生减少	[15]
急性抗体介导肾 移植损伤小 鼠、人B细胞	小鼠: 雷公藤甲素移植前1、 4 d给药2次, 每次0.5 mg/kg, 肾移植后1、3 d给药2次, 每次 1 mg/kg; B细胞: 0.04 ng/mL~ 4 μg/mL, 8 d	小鼠移植肾组织中巨噬细胞 ↑、 IFN-γ ↓、IL-4 ↓, B细胞、浆细胞和 记忆B细胞 ↓, 人B细胞凋亡 ↑, 分 泌IgA、IgG、IgM ↓	移植肾损伤减轻、存 活时间延长, IgA、 IgG和IgM分泌减少	[16]
IgAN大鼠	雷公藤多甙 6 mg/(kg·d) vs 泼尼松 10 mg/(kg·d), 2周	外周血中 Tregs ↑、Th17 ↓, 调节 Treg-Th17细胞平衡紊乱	尿蛋白和血尿减轻, IgA在肾组织的沉积 减少	[17]
IgAN患者	雷公藤多甙 1 mg/(kg·d), 12周	外周血中 Tregs ↓、Th2 ↓、Th1/Th2 比值 ↑, 改善T细胞亚群紊乱	尿蛋白减少, 血清白 蛋白升高	[18]
IgAN大鼠	雷公藤多甙 6.25 mg/(kg·d) vs 地塞米松 0.125 mg/(kg·d), 8周	改善大鼠肠道菌群紊乱, 黏膜组织中 <i>C1GALT1</i> ↑、 <i>Cosmc</i> ↑	Gd-IgA1 产生减少	[19]
IgAN大鼠	雷公藤多甙 6.25 mg/(kg·d) vs 泼 尼松 3.0 mg/(kg·d), 8周	血清 TNF-α ↓、IL-6 ↓、TGF-β1 ↓	抑制炎症反应, 肾功能好转	[20]
IgAN大鼠	雷公藤甲素 200 μg/(kg·d), 16周	肾组织 TLR4 ↓、NLRP3 ↓, 血清 IL-1β ↓、IL-18 ↓	肾小球炎症减轻, 蛋白尿减少	[21]
TNF-α刺激的近端 肾小管上皮细胞	雷公藤甲素 4~8 ng/mL, 处理 24 h	肾小管上皮细胞 <i>C3</i> ↓、 <i>CD40</i> ↓、 <i>B7h</i> ↓	减轻近端小管上皮 细胞炎症刺激	[22]
糖尿病肾病大鼠	雷公藤甲素 0.1 mg/(kg·d), 6周	抑制MEX3C蛋白的C-端E3泛素连接 酶活性, 阻断肾上皮细胞的上皮间质 转化	肾纤维化病变减轻	[23]
糖尿病肾病大鼠	雷公藤红素 100或50 μg/(kg·d), 4周	肾组织 NF-κB p65 ↓、p38 MAPK ↓, 血清 IL-8 ↓、FN ↓、PAI-1 ↓	抑制炎症反应, 延缓 肾纤维化	[24]
糖尿病肾病大鼠	雷公藤多甙 1 mg/(kg·d), 8周	肾组织 NF-κB p65 ↓、p38 MAPK ↓, 血清 TNF-α ↓、IL-1β ↓、TGF-β1 ↓	抑制肾小球微炎症, 延缓肾小球硬化	[25]
大鼠慢性血清病 性肾炎	雷公藤甲素 0.2 mg/(kg·d), 4周	肾组织 TGF-β1 ↓, <i>Smad3</i> ↓	减轻系膜增生、减缓 肾纤维化的进展	[26]
单侧输尿管梗阻 大鼠	雷公藤甲素 0.6 mg/(kg·d) vs 霉酚 酸酯 20 mg/(kg·d), 1周或2周	α-SMA ↓、TGF-β1 ↓	逆转肾小管间质早期 纤维化	[27]
嘌呤霉素肾病大 鼠、体外足细 胞培养	大鼠: 雷公藤甲素 200 μg/(kg·d) 3周; 足细胞: 雷公藤甲素 3 ng/mL, 孵育 30 min	足细胞 <i>Nephrin</i> ↑、 <i>podocin</i> ↑, 肾脏 表达 ROS ↓、p38 MARK ↓、 <i>RhoA</i> ↑, 血清白蛋白、胆固醇和三酰甘油 ↓	减少蛋白尿, 足细胞 足突消失改善	[28]

表 2(续)

研究对象	药物和剂量	作用机制	作用效果	参考文献
IgAN大鼠	雷公藤甲素 100、200、或 400 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ , 4周	肾组织 nephrin $\uparrow$ 、podocin $\uparrow$	降低蛋白尿和血清肌酐水平, 保护足细胞	[29]
Heymann 肾炎大鼠、体外足细胞 C5b-9 损伤模型	大鼠: 雷公藤甲素 200 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 4周; 足细胞: 10 ng/mL, 孵育 30 min	肾组织 ROS $\downarrow$ 、p38 MAK $\downarrow$ 、RhoA $\uparrow$ , 血清 IgG $\downarrow$ , 足细胞 desmin $\downarrow$	减少蛋白尿, 减少 C5b-9 在肾脏沉积, 抑制免疫介导的损伤	[30]
IgAN 患者的 aIgA1 孵育足细胞	雷公藤甲素 10 ng/mL, 处理 24 h	p-mTOR/mTOR 比值 $\downarrow$ 、LC3-II $\uparrow$ 、p62 $\downarrow$ 、自噬增加	保护足细胞自噬, 维持足细胞稳态	[31]

IgAN: IgA 肾病; TSLP: 胸腺基质淋巴生成素; APRIL: 诱导增殖配体; BAFF: 肿瘤坏死因子家族 B 细胞激活因子; AID: 活化诱导胞苷脱氨酶; TGF- $\beta$ 1: 转化生长因子  $\beta$ 1; Gd-IgA1: 半乳糖缺乏型 IgA1; TMC: 扁桃体单核细胞; *Bcl-2*: B 淋巴细胞瘤/白血病-2 基因; *Bcl-xL*: B 细胞淋巴瘤/白血病-*xL* 基因; Bax: BCL-2 相关 X 蛋白; C1GALT1: 核心 1 $\beta$ 1, 乳糖基转移酶; Cosmc: C1GALT1 的伴侣蛋白; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL: 白细胞介素; TLR4: Toll 样受体 4; NLRP3: nod 样受体蛋白 3; Tregs: 调节性 T 细胞; Th: 辅助性 T 细胞; NF- $\kappa$ B p65: 核因子- $\kappa$ B 蛋白 65; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; MEX3C: 秀丽隐杆线虫肌肉表达物 3; FN: 纤连蛋白; PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制剂;  $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白; ROS: 活性氧簇; RhoA: Ras 同源基因家族成员 A; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; LC3-II: 蛋白质轻链 3-II; p62: 分化簇(CD)62。

### 1.1 抑制免疫作用

在 IgAN 患者中, 致病性 IgA1 分子铰链区丝氨酸/苏氨酸残基上缺乏半乳糖基的结合, 即形成半乳糖缺乏型 IgA1(galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1), 并与自身抗体形成免疫复合物沉积在肾小球系膜区, 这是 IgAN 的重要发病机制和病理特征<sup>[32]</sup>。IgAN 部分致病性 IgA 源于扁桃体, 扁桃体切除术对一些 IgAN 患者肾脏的长期存活有利<sup>[33]</sup>。扁桃体生发中心是 B 细胞增殖和 IgA 类别转换的主要部位, 增殖诱导配体(A proliferation inducing ligand, APRIL)过度表达的扁桃体生发中心 B 细胞可能导致 IgA 类别转换失调, 参与 IgAN 的致病过程<sup>[34]</sup>。Li 等<sup>[14]</sup>发现: 雷公藤多甙治疗能抑制 IgAN 患者扁桃体中的胸腺基质淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP), 并使 APRIL、B 细胞刺激因子(B cell activating factor, BAFF)、活化诱导胞苷脱氨酶(activation-induced cytidine deaminase, AID)和 TGF- $\beta$ 1 等 IgA 诱导细胞因子的表达下降, 抑制 IgAN 患者 IgA 的类别转换, 使 IgM<sup>+</sup>、IgG<sup>+</sup>B 细胞百分比上升, IgA<sup>+</sup>B 细胞减少, 从而减少致病性 IgA 的产生。研究<sup>[15]</sup>表明: IgAN 患者的扁桃体单核细胞(tonsillar mononuclear cells, TMCs)高表达 B 细胞淋巴瘤/白血病基因(B cell lymphoma/leukemia, *Bcl*-2)和 *Bcl-xL*、低表达 *Bcl*-2 相关 X 蛋白(*Bcl*-2 associated X, Bax), 可能处于凋亡抑制状态, 这使得 IgAN 患者的 TMCs 比正常人的 TMCs 存活时间更长, 产生的 IgA 抗体更多。而雷公藤甲素治疗能上调 IgAN 患者 TMCs 中的 *Bcl*-2 和 *Bcl-xL*

表达水平、下调 *Bax* 的表达水平, 从而促进 TMCs 的凋亡。然而此结论是初步的, 需要进一步结合体内试验来证实。在另一项试验<sup>[6]</sup>中, 雷公藤甲素在体外能剂量依赖性地抑制 CD19<sup>+</sup>B 细胞向 CD138<sup>+</sup>及 CD27<sup>+</sup>浆细胞分化, 降低浆细胞分泌的 IgA、IgG 和 IgM 水平; 在体内能减轻急性抗体介导肾移植损伤模型小鼠移植肾的损伤, 减少肾脏补体和 IgG 的沉积。

T 细胞的免疫平衡紊乱在许多肾脏疾病中扮演着重要角色。Th17 和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)在体内维持免疫稳态, Th17 细胞通过产生特异性细胞因子 IL-17 直接损伤组织或促进邻近免疫细胞分泌促炎细胞因子来介导肾脏炎症, Tregs 通过细胞接触机制或产生 TGF- $\beta$  等多种机制来抑制炎症反应<sup>[35]</sup>。IgAN 患者体内 Tregs-Th17 平衡紊乱、Tregs 水平降低、Th17 细胞增多、炎症细胞因子激活等异常参与了 IgAN 的发病和疾病进程<sup>[36]</sup>。Chen 等<sup>[17]</sup>将 IgAN 模型大鼠随机分配至空白对照组、雷公藤多甙片治疗组及泼尼松治疗组, 发现相对于空白对照组, 雷公藤多甙组能够降低 IgAN 模型大鼠的 Th17 细胞数量, 缓解蛋白尿、血尿, 虽然抑制作用不如泼尼松强, 但雷公藤多甙升高 Tregs 的作用与泼尼松组对比无明显差异。还有研究<sup>[18]</sup>分析了 IgAN 患者使用雷公藤多甙治疗前后的外周血 Tregs、Th1、Th2 水平及 Th1/Th2 的比值, 与健康对照组进行比较, 发现雷公藤多甙对于 IgAN 患者外周血 T 细胞亚群紊乱的状态具有调节作用。以上研究提示: 维持辅助性 T 细胞及抑制性 T 细胞的免疫功能、调节 T 淋巴细胞亚群比

例可能是雷公藤多甙治疗IgAN的作用机制。除了调节T细胞免疫平衡外,雷公藤对其他重要的免疫细胞,如抗原提呈细胞也具有抑制作用。树突状细胞在T细胞介导的免疫反应启动中起重要作用,雷公藤甲素在体外和体内均抑制树突状细胞的表型和功能成熟,抑制细胞因子产生,并通过降低树突状细胞对次级淋巴组织趋化因子(secondary lymphoid tissue chemokine, SLC)的趋化反应,从而抑制树突状细胞的迁移<sup>[37]</sup>。还有研究<sup>[38]</sup>证实,雷公藤甲素在巨噬细胞和树突状细胞中靶向激活CCAAT增强子结合蛋白- $\alpha$  (CCAAT-enhancer binding protein  $\alpha$ , C/EBP $\alpha$ ), C/EBP $\alpha$ 直接与IL-12和IL-23的共享亚单位p40的启动子相互作用并抑制其转录,从而减少巨噬细胞产生IL-12和IL-23。这可能是雷公藤甲素对IgAN免疫抑制效应的机制之一。

肠道微生物菌群的变化也被认为是IgAN的发病机制。免疫平衡的丧失可能使宿主易受肠道感染,持续的抗原刺激会引起异常的黏膜免疫反应,从而影响B细胞的类别转换,导致IgA的过度产生<sup>[39]</sup>。国内学者<sup>[19]</sup>研究发现:与对照组相比,IgAN大鼠的肠道肠杆菌、肠球菌和拟杆菌数量显著增加,双歧杆菌和乳酸杆菌数量显著降低,其肠黏膜组织中核心1 $\beta$ 1,3-半乳糖基转移酶(core 1 $\beta$ 1,3-galactosyltransferase 1, C1GALT1)和Cosmc的蛋白质表达显著降低,雷公藤多甙可以改善IgAN大鼠的肠道菌群紊乱,通过升高肠黏膜组织C1GALT1和Cosmc蛋白质的表达水平,降低IgA1异常糖基化的水平,且其作用效果优于地塞米松。

## 1.2 抑制肾小球和肾小管炎症反应

炎症反应参与IgAN中肾小球的损伤机制。异常增殖的系膜细胞及浸润的炎症细胞释放炎症介质,导致不可逆的进行性肾小球硬化和间质纤维化,最终演变为终末期肾病。雷公藤多甙能抑制IgAN大鼠血清促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6的分泌,下调TGF- $\beta$ 1的表达,从而减轻肾脏炎症,保护肾功能<sup>[20]</sup>。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体在先天固有免疫和获得性免疫中有重要作用,NLRP3的激活与IgAN的发病机制密切相关<sup>[40]</sup>,能够激活IL-1 $\beta$ 和IL-18等炎症因子,引起一系列炎症级联反应,并受到Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)的激活和调节<sup>[41-42]</sup>。雷公藤甲素的抗炎作用与抑制NLRP3/TLR4通路有关,雷公藤甲素可降低IgAN大鼠血清中的促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18水平,减少大鼠肾小球免疫复合物的沉

积和系膜细胞增殖,在一定程度上改善蛋白尿<sup>[21]</sup>。

在肾疾病和肾移植中,肾小管上皮细胞被认为是炎症介质的来源之一,并且参与肾小管间质损伤的发病机制<sup>[43]</sup>。体外培养的肾小管上皮细胞在TNF- $\alpha$ 刺激下,C3、协调刺激分子CD40和B7h表达升高,导致淋巴细胞的激活和炎症损伤。雷公藤甲素能有效抑制肾小管上皮细胞C3、CD40和B7h的上调,且雷公藤甲素抑制C3上调的作用强于环孢素A和他克莫司。这表明雷公藤甲素可能通过抑制肾小管上皮细胞释放炎症因子来减轻肾脏炎症和免疫刺激<sup>[22]</sup>。

## 1.3 抑制肾小球纤维化

肾小球纤维化是IgAN患者肾功能下降和进展至终末期肾病的重要危险因素<sup>[44]</sup>。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)是在炎症微环境的刺激下,上皮细胞和内皮细胞获得间充质或成纤维细胞表型的过程,是肾纤维化的重要病理机制。最近的研究<sup>[23]</sup>发现:在糖尿病肾病大鼠模型中,雷公藤甲素可以通过与秀丽隐杆线虫肌肉表达物3(caenorhabditis elegans muscle excess, MEX3C)特异性结合,抑制MEX3C蛋白的C-端E3泛素连接酶活性,阻断磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)介导的肾上皮细胞的EMT,使肾纤维化病变减轻。其他糖尿病肾病研究<sup>[24-25]</sup>还证实雷公藤多甙、雷公藤红素等活性物质通过抑制p38/MAPK/NF- $\kappa$ B通路,下调肾组织IL-8、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和TGF- $\beta$ 1等炎症介质的过度表达,从而在不降低血糖水平的情况下改善肾脏炎症、减轻肾小球硬化。TGF- $\beta$ 1/Smad3信号通路被认为是肾纤维化发生发展的关键通路,研究者<sup>[26,45]</sup>在大鼠慢性血清病性肾炎模型中验证了雷公藤甲素可以通过抑制TGF- $\beta$ 1/Smad3通路的过度激活从而减轻系膜细胞和系膜基质增生,减缓肾纤维化的进展。在单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)大鼠模型<sup>[27]</sup>中雷公藤甲素通过降低肾中 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)和TGF- $\beta$ 1的表达以及降低间质胶原的沉积减轻肾间质纤维化,且在早期给药胶原沉积才会减少,提示雷公藤甲素主要作用于肾小管间质纤维化的早期,晚期病变则很难被逆转。以上证据都证明雷公藤活性产物对免疫与炎症介导的慢性肾脏疾病的间质纤维化和肾小球硬化有很大的益处,但这些药物对IgAN系膜细胞增殖和肾脏纤维化的作用机制还需要更多的研究来证明和探讨。

#### 1.4 保护足细胞

IgAN 中足细胞病变包括足突消失、凋亡增多、自噬缺陷、细胞成分改变、足细胞从肾小球基底膜分离等, 在 IgAN 患者的尿液中检获脱落的足细胞可能与肾小球硬化存在关联<sup>[46]</sup>。足细胞损伤与蛋白尿、肾小球硬化和滤过功能的进行性衰竭显著相关。免疫复合物的沉积、补体激活、细胞因子刺激和 ROS 的激活均可诱导足细胞损伤<sup>[2]</sup>。临床证据<sup>[5]</sup>表明: 与常规治疗或安慰剂相比, 雷公藤制剂能显著降低尿蛋白含量, 具有预防肾脏疾病进展的作用。研究者<sup>[28]</sup>向大鼠注射嘌呤霉素氨基核甙 (puromycin aminonucleoside, PAN) 诱导足细胞损伤和足突消失, 造成肾小球滤过屏障破坏, 产生严重的蛋白尿; 雷公藤甲素能改善肾病大鼠肾组织足突消失的病变, 减轻尿蛋白, 改善血清白蛋白、胆固醇和三酰甘油水平; 在体外试验中, 雷公藤甲素显著提高足细胞 nephrin 和 podocin 的表达, 逆转二者的重新分布, 可以保护足细胞免受 PAN 诱导的细胞骨架断裂; 通过检测活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS)、p38 MAPK 和 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA) 的激活情况, 发现雷公藤甲素的这些效应可能与抑制 ROS 生成和恢复 RhoA 信号活性有关。在 IgAN 大鼠模型<sup>[29]</sup>中同样观察到雷公藤甲素能有效上调 nephrin、podocin 蛋白质表达, 保护足细胞, 减少尿蛋白。Chen 等<sup>[30]</sup>用雷公藤甲素干预 Heymann 肾炎大鼠和体外足细胞 C5b-9 损伤模型, 验证了雷公藤甲素可显著抑制 C5b-9 诱导的足细胞氧化应激损伤。足细胞是高度分化的上皮细胞, 分裂和再生的能力有限, 因此其自噬作用在维持足细胞稳态中至关重要。最近, 研究者<sup>[31]</sup>用 IgAN 患者的聚合型 IgA1 (aggregated IgA1, aIgA1) 孵育足细胞, 发现 IgAN 足细胞模型的微管相关蛋白质轻链 3-II (microtubule-associated protein light chain 3-II, LC3-II) 水平降低, p62 水平升高, 自噬作用减弱; 而雷公藤甲素干预组的足细胞 p-mTOR/mTOR 比值下降, 自噬抑制作用被解除, 足细胞凋亡减少, 提示雷公藤甲素对 IgAN 足细胞自噬起保护作用。

## 2 各类雷公藤制剂的特点

雷公藤制剂种类繁多, 除雷公藤多甙片外, 单药制剂还有雷公藤片、火把花根片等; 复方制剂有昆仙胶囊、金关片等。这些制剂都是以雷公藤或昆明山海棠为原料制备的中药成药, 在有效成分、适应证以及不良反应等方面略有不同。

雷公藤多甙片为浅黄色至棕黄色片剂, 味微苦、

涩, 采用雷公藤去皮根作为原料, 药品说明书示其用于类风湿性关节炎、肾病综合征、白塞综合征、麻风反应以及自身免疫性肝炎的治疗。与雷公藤多甙片不同, 雷公藤片成分为雷公藤全根提取物, 主要适应证为类风湿性关节炎<sup>[47]</sup>。二者有效成分的含量也有差别: 采用固相萃取-高效液相色谱法检测雷公藤片和雷公藤多甙片中雷公藤甲素、雷公藤红素等成分的含量, 雷公藤片中的含量明显高于雷公藤多甙片<sup>[48]</sup>, 这可能与使用药材部位不同和制备工艺不同相关。因雷公藤片的不良反应较大, 现临床上较少应用。

火把花根片是四川中药研究所花近 10 年的时间研制而成的中成药<sup>[49]</sup>, 以昆明山海棠去皮根芯入药, 其活性成分为雷公藤甲素、儿茶素、没食子儿茶素等<sup>[50]</sup>。火把花根片与雷公藤多甙片具有近似的免疫抑制和抗炎作用, 但前者白细胞减少、肝功能异常、性腺抑制的不良反应发生率更低<sup>[51]</sup>, 在包括 IgAN 在内的各类肾病<sup>[51-53]</sup>、系统性红斑狼疮<sup>[54]</sup>、类风湿性关节炎<sup>[55]</sup>的治疗中均有很好的临床应用。Zeng 等<sup>[56]</sup>发现应用火把花根片能抑制系膜增生性肾小球肾炎大鼠模型的 TGF- $\beta$ 1 的表达, 起到抗炎作用, 有效减轻系膜细胞增殖和纤维化, 同时显著降低尿中蛋白质。火把花根片作用于糖尿病肾病大鼠模型时, 大鼠蛋白尿明显减少, 肾的病变程度相较于安慰剂组明显减轻, 其作用机制与抑制肾中血管生成素样蛋白 2 (ANGPTL2) 和 NF- $\kappa$ B 的表达有关<sup>[57]</sup>。应用火把花根片能使 NF- $\kappa$ B-STAT3-IL-17 通路得到有效抑制, TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17A 等细胞因子表达水平降低, 从而起到抗炎和抗纤维化的作用<sup>[58]</sup>。

昆仙胶囊是复合雷公藤制剂, 由昆明山海棠与淫羊藿、枸杞子和菟丝子配伍而成, 具有免疫抑制作用而不良反应较激素类药物低, 临床上常与激素或其他免疫抑制药联用治疗多种肾病<sup>[59]</sup>及类风湿性关节炎<sup>[60]</sup>。一项纳入 103 名患者的回顾性研究<sup>[61]</sup>比较了昆仙胶囊和雷公藤多甙片治疗慢性肾脏病的临床疗效及安全性, 结果显示: 昆仙胶囊较雷公藤多甙片起效更快, 减少蛋白尿的作用更强, 且不良反应如胃肠道不适、转氨酶升高的发生率更低。这可能是由于昆仙胶囊具有严格的药物配伍且多药协同起效的结果, 如淫羊藿、枸杞子和菟丝子几味中药具有保护肝的作用, 在增强药效的同时降低不良反应发生率。研究<sup>[62]</sup>表明: 昆仙胶囊可显著降低 IgAN 大鼠模型的尿蛋白含量, 改善其肾功能, 与缬沙坦治疗组相比差异无统计学意义, 肾组织病理提示昆仙胶囊治疗组系膜细胞增殖病变较模型组轻。在体外, IgA1 诱导的大鼠系膜细胞增殖能被浓度为 0.04~0.08  $\mu$ g/mL

的昆仙胶囊培养液明显抑制。近来有学者<sup>[63]</sup>运用超高效液相色谱结合网络药理学方法探索昆仙胶囊治疗蛋白尿的作用机制, 筛选出多个减轻蛋白尿的核心作用靶点, 如丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶AKT、血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)、TNF、IL6等, 它们能调控多条信号通路, 起到抗炎、调节免疫功能、减轻氧化应激和保护内皮细胞的作用, 从而降低尿蛋白含量; 但具体机制还有待进一步验证。

### 3 雷公藤制剂的不良反应

雷公藤制剂在长期临床实践和大量研究中被证明具有很好的疗效, 但其明确的不良反应也是十分突出的问题, 限制了其临床应用, 因此雷公藤制剂的应用实际上是在利弊权衡中找到使患者获益最大的平衡点。雷公藤的不良反应主要来自二萜类, 其中包括主要有效成分雷公藤甲素<sup>[64]</sup>。其特点是生殖系统、消化系统及皮肤相关的不良反应发生率高, 但严重不良反应发生率显著低于一般不良反应, 且多数患者在停药后不良反应就可减轻或者消失。最近一项纳入594项研究共23 256名雷公藤使用者的荟萃分析<sup>[65]</sup>显示: 不良事件的总发生率为26.7%, 主要表现为胃肠道症状(13.3%)、生殖毒性(11.7%)、皮肤损害(7.8%)、骨髓抑制(6.5%)、心血管事件(4.9%), 其余不良反应还有轻度的体重增加和脱发。生殖系统是雷公藤不良反应的主要靶器官, 男性主要表现为精子减少, 女性主要表现为月经不调。近期有研究者<sup>[66]</sup>发现雷公藤提取物雷公藤内酯酮对于雄性小鼠和雄性食蟹猴具有可逆的避孕作用。故利用雷公藤抑制性腺的副作用, 有可能研制出安全有效的人类男性避孕药。新型制剂研究也是现在雷公藤药物研究的热点之一, 纳米药物是一类应用纳米技术制备的新型递药系统制剂, 可改善药物生物利用度, 减少药物毒性。Guo等<sup>[67]</sup>利用白蛋白纳米颗粒将雷公藤红素靶向系膜细胞, 发现纳米粒能穿过内皮细胞并在系膜细胞中积累, 减轻大鼠肾炎模型中的蛋白尿和炎症反应, 并且在非靶器官和组织中的药物浓度很低, 从而将雷公藤红素相关的全身毒性降至最低。使用雷公藤制剂时需要提高对其不良反应的认识和预警, 深入研究其不良反应, 探索其治疗IgAN最安全有效的剂量范围, 加强管理策略, 并致力于纳米药物、雷公藤衍生化合物新药等新型雷公藤制剂的研究, 以期最大程度地减少雷公藤药物的不良反应, 发挥其有效的免疫抑制、抗炎作用。

### 4 结 语

诸多临床研究已经证实雷公藤药物治疗IgAN的有效性, 目前对其作用机制的研究表明: 其可通过减少致病性IgA、抑制多种炎性细胞因子、调节T淋巴细胞及抗原提呈细胞, 从而起到抑制肾小球炎症、肾小球系膜细胞增殖和间质纤维化, 延缓肾小球硬化, 保护足细胞的作用。雷公藤制剂中的雷公藤多甙是相关研究的热点, 但其治疗IgAN的作用机制仍然有待于进一步的探索; 对于其他应用广泛的制剂, 如火把花根片和昆仙胶囊等, 尚缺乏探索作用机制的深入研究。在应用研究方面, 仍急待更多增效减毒的制剂面世。传统中草药是疾病治疗的巨大宝库, 雷公藤制剂治疗IgAN的作用机制、安全性和新型制剂研究具有广阔前景, 值得研究者们深入探索, 以便更规范、更科学地指导雷公藤药物的临床应用, 造福更多患者。

**作者贡献声明:** 赵隽永 文献收集, 论文撰写; 刘虹 论文指导。所有作者阅读并同意最终的文本。

**利益冲突声明:** 作者声称无任何利益冲突。

### 参考文献

- [1] Woo KT, Chan CM, Mooi CY, et al. The changing pattern of primary glomerulonephritis in Singapore and other countries over the past 3 decades[J]. Clin Nephrol, 2010, 74(5): 372-383. <https://doi.org/10.5414/cnp74372>.
- [2] Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA nephropathy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16001. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.1>.
- [3] Tong L, Zhao QF, Datan E, et al. Triptolide: reflections on two decades of research and prospects for the future[J]. Nat Prod Rep, 2021, 38(4): 843-860. <https://doi.org/10.1039/d0np00054j>.
- [4] Lv HW, Jiang LP, Zhu MD, et al. The genus Tripterygium: a phytochemistry and pharmacological review[J]. Fitoterapia, 2019, 137: 104190. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104190>.
- [5] Zhu B, Wang Y, Jardine M, et al. Tripterygium preparations for the treatment of CKD: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(3): 515-530. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.374>.
- [6] Zhao X, Tang XJ, Yan Q, et al. Triptolide ameliorates lupus via the induction of miR-125a-5p mediating treg upregulation[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 71: 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.02.047>.
- [7] Zhang YQ, Mao X, Li WJ, et al. Tripterygium wilfordii: an inspiring resource for rheumatoid arthritis treatment[J]. Med Res Rev, 2021, 41(3): 1337-1374. <https://doi.org/10.1002/med.21762>.
- [8] Lv M, Deng JW, Tang N, et al. Efficacy and safety of Tripterygium wilfordii hook F on psoriasis vulgaris:

- asystematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 2623085. <https://doi.org/10.1155/2018/2623085>.
- [9] Zhu WM, Li Y, Gong JF, et al. *Tripterygium wilfordii Hook. f.* versus azathioprine for prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: a randomized clinical trial[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(1): 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.008>.
- [10] Jiang ZT, Cao QY, Dai GL, et al. Celastrol inhibits colorectal cancer through TGF- $\beta$ 1/smad signaling[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 509-518. <https://doi.org/10.2147/OTT.S187817>.
- [11] Ma XR, Xu LY, Alberobello AT, et al. Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF $_1$ -PGC1 $\alpha$  transcriptional axis[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 695-708. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.005>.
- [12] 黎磊石, 张训, 陈光永, 等. 雷公藤治疗肾小球肾炎的临床研究[J]. *中华内科杂志*, 1981, 20(4): 216-220.  
LI Leishi, ZHANG Xun, CHEN Guangyong, et al. Clinical study on the treatment of glomerulonephritis with *Tripterygium wilfordii*[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 1981, 20(4): 216-220.
- [13] Chen YZ, Gao Q, Zhao XZ, et al. Meta-analysis of *Tripterygium wilfordii*hook F in the immunosuppressive treatment of IgA nephropathy[J]. *Intern Med*, 2010, 49(19): 2049-2055. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.3704>.
- [14] Li HN, Kong D, Xu YY, et al. *Tripterygiumwilfordii* inhibits tonsillar IgA production by downregulating IgA class switching in IgA nephropathy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65): 109027-109042. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22561>.
- [15] Yan WZ, Peng YM, Liu C, et al. Efficacy of triptolide on the apoptosis of tonsillar mononuclear cells from patients with IgA nephropathy[J]. *RenFail*, 2016, 38(1): 109-116. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1096730>.
- [16] Zhao DQ, Li SW, Liao T, et al. Triptolide inhibits donor-specific antibody production and attenuates mixed antibody-mediated renal allograft injury[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(5): 1083-1095. <https://doi.org/10.1111/ajt.14602>.
- [17] Chen F, Ma YL, Ding H, et al. Effects of *Tripterygium wilfordii* glycosides on regulatory T cells and Th17 in an IgA nephropathy rat model[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 14900-14907. <https://doi.org/10.4238/2015.November.18.55>.
- [18] 沈世忠, 杨忠民, 胡义阳, 等. 雷公藤多苷对IgA肾病CD4+CD25high调节性T细胞及Th1、Th2影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(11): 979-982.  
SHEN Shizhong, YANG Zhongmin, HU Yiyang, et al. The effect of *Tripterygium wilfordii* glycoside on the expression of CD4+CD25high regulatory T cells, Th1 and Th2 with IgA nephropathy[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*, 2013, 14(11): 979-982.
- [19] 任瑞英, 韩雪, 宋纯东. 基于C1GALT1/Cosmc通路研究雷公藤多苷对IgA肾病大鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(11): 2050-2055. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2020.11.018>.  
REN Ruiying, HAN Xue, SONG Chundong. Effect of *Tripterygium wilfordii* multiglucoside on intestinal flora and immune function in IgA nephropathy rats based on C1GALT1/Cosmc pathway[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2020, 36(11): 2050-2055. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2020.11.018>.
- [20] 申鹏霄, 赵根尚, 吴双, 等. 雷公藤多甙片对IgA肾病大鼠炎症因子及肾功能的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(4): 631-634. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.04.030>.  
SHEN Pengxiao, ZHAO Genshang, WU Shuang, et al. The impact of *Tripterygium wilfordii* polyglycosidum on inflammatory factor and renal function of rats with IgA nephropathy[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2017, 34(4): 631-634. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.04.030>.
- [21] He LY, Peng XF, Liu GY, et al. Anti-inflammatory effects of triptolide on IgA nephropathy in rats[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37(5): 421-427. <https://doi.org/10.3109/08923973.2015.1080265>.
- [22] Hong YZ, Zhou WD, Li K, et al. Triptolide is a potent suppressant of C3, CD40 and B7h expression in activated human proximal tubular epithelial cells[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(4): 1291-1300. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2002.kid586.x>.
- [23] Li YJ, Hu QS, Li CL, et al. PTEN-induced partial epithelial-mesenchymal transition drives diabetic kidney disease[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1129-1151. <https://doi.org/10.1172/JCI121987>.
- [24] Zhang M, Chen Y, Yang MJ, et al. Celastrol attenuates renal injury in diabetic rats via MAPK/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(4): 1191-1198. <https://doi.org/10.1002/ptr.6314>.
- [25] Wu W, Yang JJ, Yang HM, et al. Multi-glycoside of *Tripterygium wilfordii*Hook. f. attenuates glomerulosclerosis in a rat model of diabetic nephropathy by exerting anti-inflammatory effects without affecting hyperglycemia[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(3): 721-730. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3068>.
- [26] Cao YJ, Huang XZ, Fan YP, et al. Protective effect of triptolide against glomerular mesangial cell proliferation and glomerular fibrosis in rats involves the TGF- $\beta$ 1/smad signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 814089. <https://doi.org/10.1155/2015/814089>.
- [27] Yuan XP, He XS, Wang CX, et al. Triptolide attenuates renal interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16(2): 200-210. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01359.x>.
- [28] Zheng CX, Chen ZH, Zeng CH, et al. Triptolide protects podocytes from puromycin aminonucleoside induced injury *in vivo* and *in vitro*[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(5): 596-612. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.203>.
- [29] 朱彩凤, 朱斌, 包自阳, 等. 雷公藤内酯醇对IgA肾病大鼠蛋白尿和nephrin、podocin蛋白及mRNA表达的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(2): 106-109.  
ZHU Caifeng, ZHU Bin, BAO Ziyang, et al. Effect of triptolide on proteinuria, the expression of proteins and mRNA of nephrin and podocin in rats with IgAN[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*, 2015, 16(2): 106-109.
- [30] Chen ZH, Qin WS, Zeng CH, et al. Triptolide reduces proteinuria in experimental membranous nephropathy and protects against C5b-9-induced podocyte injury *in vitro*[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(11): 974-988. <https://doi.org/10.1038/>



- ki.2010.41.
- [31] Liang SK, Jin J, Shen XG, et al. Triptolide protects podocytes via autophagy in immunoglobulin A nephropathy[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2275-2280. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6480>.
- [32] Robert T, Berthelot L, Cambier A, et al. Molecular insights into the pathogenesis of IgA nephropathy[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(12): 762-775. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.10.003>.
- [33] Xie YS, Chen XM, Nishi S, et al. Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(4): 1135-1144. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00486.x>.
- [34] Muto M, Manfroi B, Suzuki H, et al. Toll-like receptor 9 stimulation induces aberrant expression of a proliferation-inducing ligand by tonsillar germinal center B cells in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4): 1227-1238. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050496>.
- [35] Yang XY, Song J, Hou SK, et al. Ulinastatin ameliorates acute kidney injury induced by crush syndrome inflammation by modulating Th17/Treg cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106265. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106265>.
- [36] Lin FJ, Jiang GR, Shan JP, et al. Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72(3): 221-229. <https://doi.org/10.3109/00365513.2011.652158>.
- [37] Chen X, Murakami T, Oppenheim JJ, et al. Triptolide, a constituent of immunosuppressive Chinese herbal medicine, is a potent suppressor of dendritic-cell maturation and trafficking [J]. *Blood*, 2005, 106(7): 2409-2416. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-0854>.
- [38] Zhang Y, Ma XJ. Triptolide inhibits IL-12/IL-23 expression in APCs via CCAAT/enhancer-binding protein alpha[J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3866-3877. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903417>.
- [39] He JW, Zhou XJ, Lv JC, et al. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies[J]. *Theranostics*, 2020, 10(25): 11462-11478. <https://doi.org/10.7150/thno.49778>.
- [40] Yang SM, Ka SM, Hua KF, et al. Antroquinonol mitigates an accelerated and progressive IgA nephropathy model in mice by activating the Nrf2 pathway and inhibiting T cells and NLRP3 inflammasome[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 61: 285-297. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.024>.
- [41] Qi Y, Zhao M, Bai YJ, et al. Retinal ischemia/reperfusion injury is mediated by Toll-like receptor 4 activation of NLRP3 inflammasomes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5466-5475. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14380>.
- [42] Xiang HL, Zhu F, Xu ZF, et al. Role of inflammasomes in kidney diseases via both canonical and non-canonical pathways [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 106. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00106>.
- [43] Daha MR, Van KC. Is the proximal tubular cell a proinflammatory cell? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(Suppl6): 41-43.
- [44] Schena FP, Anelli VW, Trotta J, et al. Development and testing of an artificial intelligence tool for predicting end-stage kidney disease in patients with immunoglobulin A nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(5): 1179-1188. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.046>.
- [45] Su J, Morgani SM, David CJ, et al. TGF- $\beta$  orchestrates fibrogenic and developmental EMTs via the RAS effector RREB1[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 566-571. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1897-5>.
- [46] Asao R, Asanuma K, Kodama F, et al. Relationships between levels of urinary podocalyxin, number of urinary podocytes, and histologic injury in adult patients with IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(9): 1385-1393. <https://doi.org/10.2215/CJN.08110811>.
- [47] 林娜, 姜泉, 刘维, 等. 雷公藤多苷/雷公藤片治疗类风湿关节炎用药指南[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(17): 4149-4153. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200710.501>.  
LIN Na, JIANG Quan, LIU Wei, et al. Clinical practice guideline for *Tripterygium Glycosides/Tripterygium wilfordii* tablets in treatment of rheumatoid arthritis[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(17): 4149-4153. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200710.501>.
- [48] 肖安菊, 龚达林, 刘三波, 等. SPE-HPLC法测定雷公藤半成品及制剂中四种成分的含量[J]. *湖北农业科学*, 2021, 60(12): 131-134. <https://doi.org/10.14088/j.cnki.issn0439-8114.2021.12.026>.  
XIAO Anju, GONG Dalin, LIU Sanbo, et al. Determination of four components in semi-finished products and preparations of *Tripterygium wilfordii* by SPE-HPLC[J]. *Hubei Agricultural Sciences*, 2021, 60(12): 131-134. <https://doi.org/10.14088/j.cnki.issn0439-8114.2021.12.026>.
- [49] 胡娟, 杨武斌, 米本中, 等. 火把花根片对Lewis大鼠佐剂性关节炎影响及机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(5): 82-87. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2017.05.022>.  
HU Juan, YANG Wubin, MI Benzhong, et al. Therapeutic effect and its mechanisms of Huobahua Root Tablets on adjuvant arthritis in Lewis rats[J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2017, 33(5): 82-87. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2017.05.022>.
- [50] Zhao JQ, Zhang FL, Xiao XL, et al. *Tripterygium hypoglaucum* (Lévl.) Huuch and its main bioactive components: Recent advances in pharmacological activity, pharmacokinetics and potential toxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 715359. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.715359>.
- [51] 李夏玉, 方维佳. 火把花根片治疗IgA肾病60例临床观察[J]. *中草药*, 2001, 32(9): 825-826. <https://doi.org/10.3321/j.issn:0253-2670.2001.09.032>.  
LI Xiaoyu, FANG Weijia. Clinical observation of 60 cases of IgA nephropathy treated with Huobahua Root Tablets[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2001, 32(9): 825-826. <https://doi.org/10.3321/j.issn:0253-2670.2001.09.032>.
- [52] 王秀琴, 潘兆宝, 高瑞灏, 等. 火把花根片联合缬沙坦对糖尿病肾病患者肾功能和脂代谢指标的影响[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(11): 1860-1862. <https://doi.org/10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.11.022>.  
WANG Xiuqin, PAN Zhaobao, GAO Ruihao, et al. Influence of Huoba Huagen Tablets combined with valsartan on renal function and lipid metabolism in patients with diabetic nephropathy[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2016, 14(11): 1860-1862. <https://doi.org/10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.11.022>.

- [53] 谢泉琨, 党勇. 火把花根片联合厄贝沙坦治疗特发性膜性肾病中度蛋白尿的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(12): 1070-1071. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-587X.2016.12.012>.  
XIE Quankun, DANG Yong. Efficacy of Huoba Huagen Tablets combined with Irbesartan in the treatment of idiopathic membranous nephropathy with moderate proteinuria[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2016, 17(12): 1070-1071. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-587X.2016.12.012>.
- [54] 葛俊德, 黄娜娜, 李晓骄阳, 等. 火把花根片“异病同治”红斑狼疮和类风湿性关节炎的功效网络与机制探讨[J]. 中草药, 2020, 51(16): 4223-4235. <https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2020.16.016>.  
GE Junde, HUANG Nana, LI Xiaojiaoyang, et al. Study on efficacy network and mechanism of Huobahuagen Tablets “treating different diseases with same method” for lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2020, 51(16): 4223-4235. <https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2020.16.016>.
- [55] Jiang YB, Zhong M, Long F, et al. Deciphering the active ingredients and molecular mechanisms of *Tripterygium hypoglaucom* (levl.) hutch against rheumatoid arthritis based on network pharmacology[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 2361865. <https://doi.org/10.1155/2020/2361865>.
- [56] Zeng HB, Chang W. Effect of Colquhoumia root on the expression of transforming growth factor-beta in mesangial proliferation glomerulonephritis model[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2005, 25(4): 412-415. <https://doi.org/10.1007/BF02828210>.
- [57] 方玲娜, 卢冰, 张莉, 等. 火把花根对糖尿病肾病大鼠肾脏 Angpt2 和 NF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(25): 2749-2753. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-8849.2018.25>.  
FANG Lingna, LU Bing, ZHANG Li, et al. Effect of Colquhoumia root on the expression of Angpt2 and NF- $\kappa$ B in kidney of rats with diabetic nephropathy[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2018, 27(25): 2749-2753. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-8849.2018.25>.
- [58] Zhou XY, Liu QQ, Zhou XQ, et al. THH relieves CIA inflammation by reducing inflammatory-related cytokines[J]. Cell Biochem Biophys, 2020, 78(3): 367-374. <https://doi.org/10.1007/s12013-020-00911-8>.
- [59] 邓易, 朱德康, 陶霞, 等. 昆仙胶囊治疗免疫性肾脏类疾病的药理作用及临床应用进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(27): 48-50, 61.  
DENG Yi, ZHU Dekang, TAO Xia, et al. Advances in the pharmacological action and clinical application of Kunxian Capsules in the treatment of immunological kidney diseases[J]. China Medical Herald, 2020, 17(27): 48-50, 61.
- [60] Tang YJ, Zhang Y, Li L, et al. Kunxian capsule for rheumatoid arthritis: inhibition of inflammatory network and reducing adverse reactions through drug matching[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 485. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00485>.
- [61] 涂晓, 杨梦蝶, 李亚好, 等. 昆仙胶囊与雷公藤多苷片治疗慢性肾脏病的疗效及安全性比较[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(6): 582-587, 602. <https://doi.org/10.16466/j.issn1005-5509.2021.06.003>.  
TU Xiao, YANG Mengdie, LI Yayu, et al. Comparison of efficacy and safety of Kunxian capsule and *Tripterygium glycoside* tablets in the treatment of chronic kidney disease[J]. Journal of Zhejiang Chinese Medical University, 2021, 45(6): 582-587, 602. <https://doi.org/10.16466/j.issn1005-5509.2021.06.003>.
- [62] 曾佳丽, 姜雪, 余瑾, 等. 昆仙胶囊对 IgA 肾病大鼠的肾保护作用及系膜细胞增殖的影响[J]. 中国现代医生, 2019, 57(31): 38-42.  
ZENG Jiali, JIANG Xue, YU Jin, et al. Renal protection effect of Kunxian capsule on rat with IgA nephropathy and its influence on mesangial cell proliferation[J]. China Modern Doctor, 2019, 57(31): 38-42.
- [63] 荆自伟, 马真真, 张丁丁, 等. 昆仙胶囊治疗蛋白尿的“成分-靶点-通路”研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(23): 2396-2405. <https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.23.02>.  
JING Ziwei, MA Zhenzhen, ZHANG Dingding, et al. Exploration of “component-target-pathway” of Kunxian capsules in treatment of proteinuria[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2020, 40(23): 2396-2405. <https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.23.02>.
- [64] 鲁盈, 严小倩. 雷公藤的毒副作用及在肾病中的合理应用[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2018, 7(1): 17-22. <https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2018.01.005>.  
LU Ying, YAN Xiaoqian. Toxic and side effects of *Tripterygium wilfordii* and its reasonable application in nephropathy[J]. Chinese Journal of Kidney Disease Investigation. Electronic Edition, 2018, 7(1): 17-22. <https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2018.01.005>.
- [65] Zhang C, Sun PP, Guo HT, et al. Safety profiles of *Tripterygium wilfordii* hook F: asystematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 402. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00402>.
- [66] Chang ZL, Qin WB, Zheng HL, et al. Triptonide is a reversible non-hormonal male contraceptive agent in mice and non-human Primates[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1253. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21517-5>.
- [67] Guo L, Luo S, du ZW, et al. Targeted delivery of celastrol to mesangial cells is effective against mesangioproliferative glomerulonephritis[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 878. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00834-8>.

(本文编辑 田朴, 陈丽文)

本文引用: 赵隽永, 刘虹. 雷公藤制剂治疗 IgA 肾病的作用机制[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(5): 573-582. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210410

Cite this article as: ZHAO Juanyong, LIU Hong. Mechanism for the therapeutic effect of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. preparations on IgA nephropathy[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2022, 47(5): 573-582. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210410