

DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2026.03.02

复方蛇龙胶囊对膜性肾病大鼠肾保护作用 及对足细胞凋亡的影响*

贾世艳^{1,2,3}, 仲启明³, 司瑞花^{2,3}, 范晓阳³, 严文允², 刘光珍^{3Δ}

1 河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061000; 2 山西中医药大学, 山西 晋中 030619;

3 山西省中医药研究院, 山西 太原 030012

[摘要] 目的:研究复方蛇龙胶囊对阳离子化牛血清白蛋白诱导的膜性肾病大鼠肾保护作用及对足细胞凋亡的影响。方法:60只6周龄SPF级雄性SD大鼠,随机选取10只作为正常组,其余均采用阳离子化牛血清白蛋白(cationic bovine serum albumin,C-BSA)诱导构建膜性肾病大鼠模型,模型制备成功后随机分为模型组、雷公藤多苷片组(3 mg·kg⁻¹)和复方蛇龙胶囊组(1.5 g·kg⁻¹)。正常组和模型组灌胃给予等体积的生理盐水,每日1次,连续干预4周。采用全自动生化分析仪检测血清中肌酐(serum creatinine,SCr)、甘油三酯(triglycerides,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、白蛋白(albumin,ALB)、总蛋白(total protein,TP)含量;酶联免疫吸附试验检测尿微量白蛋白(urinary microalbumin,U-mALB)含量;苏木素-伊红(hematoxylin-eosin,HE)染色、马松(Masson)染色、透射电镜和扫描电镜观察肾组织病理学变化;流式细胞术检测肾组织细胞凋亡率;实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction,RT-qPCR)检测肾组织肾小球足细胞滤过裂孔蛋白(nephrin)、足细胞鞘膜蛋白(podocin)、B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2,Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(bcl-2-associated x protein,Bax)和半胱天冬酶3(cysteine-aspartic protease 3,Caspase-3)mRNA表达水平。结果:与正常组比较,模型组大鼠血清中ALB和TP明显降低($P < 0.05$),TC、TG、SCr和U-mALB明显升高($P < 0.05$);光镜下可见肾小球结构紊乱,炎性细胞浸润,纤维组织沉积;电镜下可见肾小球基底膜增厚,足突融合,足细胞损伤;肾组织细胞凋亡率明显升高($P < 0.05$);nephrin和podocin mRNA表达水平明显下降($P < 0.05$);Bcl-2 mRNA表达水平明显降低,Bax和Caspase-3 mRNA表达水平明显升高,Bcl-2/Bax比值明显降低($P < 0.05$)。与模型组比较,各给药组大鼠血清中ALB和TP明显升高,TC、TG、SCr和U-mALB明显降低($P < 0.05$);肾组织病理损伤明显改善;肾组织细胞凋亡率明显降低($P < 0.05$);Nephrin和Podocin mRNA表达水平明显升高($P < 0.05$);Bcl-2 mRNA表达水平显著升高,Bax和Caspase-3 mRNA表达水平明显降低,Bcl-2/Bax比值明显升高($P < 0.05$)。结论:复方蛇龙胶囊对C-BSA诱导的膜性肾病大鼠肾损伤具有保护作用,其机制可能与抑制足细胞凋亡有关。

[关键词] 膜性肾病;复方蛇龙胶囊;大鼠;足细胞;凋亡

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2026)03-0006-07

Renal Protection and Podocyte Apoptosis Modulation by Compound *Shelong* Capsule in Rats with Membranous Nephropathy

JIA Shiyuan^{1,2,3}, ZHONG Qiming³, SI Ruihua^{2,3}, FAN Xiaoyang³, YAN Wenyun², LIU Guangzhen^{3Δ}

1 Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Hebei Province,

Cangzhou 061000, China; 2 Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China;

3 Shanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China

Abstract Objective: To investigate the renal protective effect of compound *Shelong* capsule on membranous nephropathy induced by cationic bovine serum albumin in rats and its impact on podocyte apoptosis. Methods: Sixty 6-week-old SPF-grade male Sprague-Dawley rats were used in this study. Ten rats were randomly selected as the normal control group, while the remaining rats were subjected to induction of membranous nephropathy using cationic bovine serum albumin. Following successful model establishment, the model rats were randomly divided into three groups: the model group, the tripterygium glycosides tablet group (3 mg·kg⁻¹), and compound *Shelong* capsule group (1.5 g·kg⁻¹). The normal control and model groups were administered an equal volume of normal saline intragastrically once daily for four consecutive weeks. Serum levels of creatinine (SCr), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), albumin (ALB), and total protein (TP) were measured using an automatic biochemical analyzer. Urinary microalbumin (U-mALB) levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay

(ELISA)。Renal tissue pathological changes were observed using hematoxylin-eosin (HE) staining, Masson staining, transmission electron microscopy, and scanning electron microscopy. The apoptosis rate of renal cells was detected by flow cytometry. The mRNA expression levels of nephrin, podocin, B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), Bcl-2-associated X protein (Bax), and cysteine-aspartic protease 3 (Caspase-3) in renal tissue were detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). Results: Compared with the normal control group, serum levels of ALB and TP were significantly decreased in the model group ($P<0.05$), while TC, TG, SCr, and U-mALB were significantly increased ($P<0.05$). Light microscopy revealed glomerular structural disorganization, inflammatory cell infiltration, and fibrous tissue deposition in the model group. Electron microscopy showed thickening of the glomerular basement membrane, foot process fusion, and podocyte injury. The apoptosis rate of renal cells was significantly elevated in the model group ($P<0.05$). The mRNA expression levels of nephrin and podocin were significantly downregulated ($P<0.05$). Additionally, Bcl-2 mRNA expression was significantly decreased, while Bax and Caspase-3 mRNA expression were significantly increased, leading to a marked reduction in the Bcl-2/Bax ratio ($P<0.05$). Compared with the model group, rats in the treatment groups exhibited significantly increased serum levels of ALB and TP, along with significantly decreased levels of TC, TG, SCr, and U-mALB ($P<0.05$). Pathological damage to renal tissue was notably ameliorated. The apoptosis rate of renal cells was significantly reduced ($P<0.05$). The mRNA expression levels of nephrin and podocin were significantly upregulated ($P<0.05$). Furthermore, Bcl-2 mRNA expression was significantly increased, whereas Bax and Caspase-3 mRNA expression were significantly decreased, resulting in a significantly elevated Bcl-2/Bax ratio ($P<0.05$). Conclusion: Compound *Shelong* capsule exerts a protective effect against renal injury in rats with C-BSA-induced membranous nephropathy, and its mechanism may be associated with the inhibition of podocyte apoptosis.

Keywords membranous nephropathy; compound *Shelong* capsule; rats; podocyte; apoptosis

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是导致成人肾病综合征的主要病因,是我国肾病的主要类型,约有30%~40%的患者会在10年内进展为终末期肾病,不得不依赖肾透析治疗^[1-3]。目前, MN的治疗仍主要采用激素、免疫抑制剂和细胞毒类药物,但其远期疗效与安全性尚待评估^[4-5]。因此,探寻更为安全有效的治疗药物显得尤为关键。研究表明,肾足细胞是MN发生发展的关键细胞基础,其数量变化与MN的发生发展紧密相关。鉴于足细胞自我修复和再生能力有限,足细胞损伤程度是MN主要的预后决定因素,足细胞凋亡是导致足细胞数量减少的重要机制,也是促进MN发展的重要因素。因此,干预足细胞凋亡是治疗MN的有效策略^[6-7]。复方蛇龙胶囊对MN的临床疗效确切,能够有效缓解蛋白尿^[8-10]。本研究拟从蛋白尿缓解、肾病理学改变和足细胞凋亡等方面,探究复方蛇龙胶囊对阳离子化牛血清白蛋白(cationic bovine serum albumin, C-BSA)诱导的MN大鼠模型的影响,进而分析可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 60只SD大鼠, SPF级, 雄性, 6周龄, 体质量160~180 g, 购自军事医学科学院实验动物中心, 合格证号: SCXK(京)2017-0005。实验方案符合山西省中医药研究院动物伦理要求(SZYLY2020KY-0802)。饲养环境: 温度为23~

26 °C, 湿度为45%~50%, 自由饮食、饮水。

1.2 主要药物、试剂与仪器 复方蛇龙胶囊由白花蛇舌草、鬼箭羽、穿山龙等三味中药组成, 均购自山西省中医院药剂科, 按照1:1:3的比例由山西省中医院制剂室经两次水煎, 制成相对密度为1.23~1.28(80 °C)的清膏, 并经真空干燥后再粉碎成粗粉, 备用。雷公藤多苷片(浙江得恩德制药有限公司, 批号: 13091C4B, 规格: 10 mg/片); C-BSA(美国Sigma公司, 批号: 102062773); 一水乙二胺(罗恩试剂公司, 批号: RH214503); 弗氏不完全佐剂(美国Sigma公司, 批号: 344291); 醋酸-醋酸钠(上海源叶生物科技有限公司, 批号: L16S11G124893); 肌酐(serum creatinine, SCr)、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、白蛋白(albumin, ALB)及总蛋白(total protein, TP)测定试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供, 批号分别为: 20210225、20210304、20210226、20210226、20210301; 尿微量白蛋白(urinary microalbumin, U-mALB)酶联免疫吸附试验试剂盒(江苏苏州酶免生物技术有限公司, 批号: 202012); QuantiNova SYBR Green PCR Kit(德国QIAGEN公司, 批号: 208054); Alexa Fluor 488 Annexin V/PI凋亡检测试剂盒(美国Invitrogen公司, 批号: 2268313)。H1型多功能微孔板读板机(美国BioTek公司); Forma900

Series 型-80 °C 冰箱(美国 Thermo Scientific 公司); LGJ-S20 型冷冻干燥机(北京四环起航科技有限公司); 7500 型实时荧光定量仪(美国 Applied Biosystems 公司); Veriti9902 型定性 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司); CytoFLEX S 型 Beckman Coulter 流式细胞仪(美国 Beckman 公司)。

1.3 模型制备、分组及给药 大鼠适应性喂养 1 周后, 将 SD 大鼠随机分为正常组(10 只)和造模组(50 只)。造模组参考改良 Border 法制备 MN 大鼠模型^[11]。预免疫阶段: 取 C-BSA 1 mg 溶解于 0.5 mL 生理盐水中, 与等量弗氏不完全佐剂充分乳化成乳白色的悬浊液后, 于大鼠颈背部、腹股沟和腋下等多点皮下注射, 每只大鼠注射 0.1 mL, 隔日 1 次, 共 3 次。正式免疫阶段: 将 C-BSA 与等体积的磷酸盐缓冲液混匀, 以 16 mg/kg 剂量进行尾静脉注射, 隔日 1 次, 每周 3 次, 连续干预 4 周, 以大鼠 24 h 尿蛋白 ≥ 20 mg 作为模型制备成功的标准。造模成功后, 将模型大鼠随机分为模型组、雷公藤多苷片组以及复方蛇龙胶囊组, 每组 10 只。大鼠给药剂量根据人与大鼠的体表面积换算成等效给药剂量^[12]。雷公藤多苷片组及复方蛇龙胶囊组分别给予雷公藤多苷片(3 mg/kg)和复方蛇龙胶囊(1.5 g/kg)灌胃, 正常组和模型组给予等体积生理盐水灌胃, 每日灌胃 1 次, 连续干预 4 周。使用代谢笼留取大鼠 24 h 尿液, 离心取上清, 4 °C 保存备用。大鼠禁食禁水 12 h 后采用水合氯醛注射麻醉, 留取大鼠血清及肾组织, -80 °C 保存备用。

1.4 检测指标

1.4.1 血液及尿液生化指标 严格按照试剂盒要求使用全自动生化分析仪检测大鼠血清中 SCr、TG、TC、ALB、TP 的表达水平, 采用酶联免疫吸附试验检测 U-mALB 表达水平。

1.4.2 肾组织病理学形态 将固定于 4% 多聚甲醛的肾组织脱水, 石蜡包埋, 切片, 分别按照苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining, HE)和 Masson 染色方法进行制片, 光学显微镜下观察肾脏组织形态学变化情况。

1.4.3 肾组织超微结构 将 2.5% 戊二醛溶液固定肾组织, 放置于 PBS 中浸洗 3 次, 1% 锇酸固定, 丙酮逐级脱水后: 1) 进行包埋聚合、超薄切片, 乙酸双氧铀和枸橼酸铅双重染色, 进行透射电镜观察并拍照; 2) 放入临界点干燥仪进行干燥, 干燥后的样本进行导电处理, 扫描电子显微镜进行观察并拍照。

1.4.4 肾足细胞凋亡率 采用 Annexin V-FITC/PI 双染法观察各组大鼠肾脏组织细胞凋亡情况, 按照凋亡检测试剂盒说明书进行操作, 流式细胞仪上机检测。

1.4.5 肾组织相关凋亡基因表达 采用 Trizol 法提取肾组织总 RNA, 将 RNA 反转录为 cDNA。按照实时荧光定量 PCR 试剂盒说明书, 配制扩增体系, 扩增条件为 95 °C 5 min, 95 °C 5 s, 60 °C 35 s, 循环 40 次。以 GAPDH 为内参, 使用 2- $\Delta\Delta$ Ct 法计算肾组织肾小球足细胞滤过裂孔蛋白(Nephrin)、足细胞鞘膜蛋白(podocin)、B 细胞淋巴瘤-2(b-cell lymphoma 2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(bcl-2-associated X protein, Bax)和半胱天冬酶-3(cysteine-aspartic protease 3, Caspase-3) mRNA 表达水平。引物委托上海生工生物工程技术有限公司合成, 详细引物序列见表 1。

表 1 实时荧光定量 PCR 引物

引物名称	序列(5'-3')	长度/bp
GAPDH	上游 GGCAAGTTCAACGGCACAGT	62
	下游 ATGGGTTTCCCGTTGATGAC	
Nephrin	上游 CCCTCCGGGACCCTACTG	75
	下游 GGATGGGATTGGCGTCAAC	
Podocin	上游 TGAAGCTGAGGCACAAAGA	54
	下游 CCCCTTCGGCAGCAATC	
Bcl-2	上游 GGGATGCCTTTGTGGAACTATATG	62
	下游 CAGCCAGGAGAAATCAAACAGA	
Bax	上游 AGGACGCATCCACCAAGAAG	57
	下游 CCAGTTCATCGCAATTCG	
Caspase-3	上游 AATTCAAGGGACGGGTCATG	63
	下游 GTGCGCGTACAGTTTCAGCAT	

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, 组间比较采用 LSD-t 检验。P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血液及尿液生化指标 与正常组比较, 模型组大鼠血清 ALB 和 TP 表达水平降低(P < 0.05), 血清 TC、TG、SCr 和尿 mALB 表达水平升高(P < 0.05)。与模型组比较, 雷公藤多苷片组和复方蛇龙胶囊组血清 ALB 和 TP 表达水平升高(P < 0.05), 血清 TC、TG、SCr 和尿 mALB 表达水平降低(P < 0.05)。见表 2。

2.2 肾组织病理学形态变化情况

2.2.1 光镜下肾组织病理学形态变化情况 正常组大鼠 HE 染色可见肾小球结构完整, 囊腔大小

正常,肾小管上皮细胞形态结构正常、排列紧密,Masson染色未见肾组织纤维化;模型组大鼠HE染色可见皮髓质交界处肾小球结构紊乱,体积增大,肾小管上皮细胞水肿,大量淋巴细胞与中性粒细胞浸润,较多肾小管扩张,伴有蛋白管型,Masson染色可见肾间质有蓝色胶原纤维组织出现,肾小球及肾小管有蓝染纤维组织;雷公藤多苷片组和复方蛇龙胶囊组大鼠HE染色可见肾小球和肾小管结构具有不同程度的改善,Masson染色可见肾脏组织纤维化面积明显减少。见图1。

2.2.2 电镜下肾组织病理学形态变化情况 正常组大鼠透射电镜显示基底膜结构完整,细胞器形态正常,扫描电镜显示足细胞结构正常;模型组大鼠透射电镜显示肾小球大面积水肿,基底膜增厚,足突融合严重,足突变宽,结构模糊,扫描电镜显示肾小球结构损伤严重,足细胞结构损伤严重,大面积足突融合,细胞骨架蛋白裸露,足突退化;雷公藤多苷片组和复方蛇龙胶囊组大鼠肾小球基底膜病变减轻,足细胞融合和形态结构均有不同程度改善。见图2。

表2 各组大鼠血液和尿液生化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

样本类型	鼠数	检测指标	正常组	模型组	雷公藤多苷片组	复方蛇龙胶囊组
血清	10	ALB/(g·L ⁻¹)	35.56 ± 1.87	22.91 ± 2.35 [△]	30.32 ± 1.69 [*]	31.32 ± 1.91 [*]
	10	TP/(g·mL ⁻¹)	54.31 ± 3.01	44.98 ± 1.49 [△]	51.43 ± 2.15 [*]	52.97 ± 1.85 [*]
	10	TC/(mmol·L ⁻¹)	1.82 ± 0.56	2.96 ± 0.71 [△]	2.01 ± 0.71 [*]	2.21 ± 0.81 [*]
	10	TG/(mmol·L ⁻¹)	0.53 ± 0.12	1.24 ± 0.42 [△]	0.65 ± 0.33 [*]	0.67 ± 0.22 [*]
	10	SCr/(μmol·L ⁻¹)	83.14 ± 9.72	117.86 ± 9.34 [△]	87.39 ± 9.13 [*]	88.87 ± 8.43 [*]
尿液	10	U-mALB/(μg·L ⁻¹)	45.88 ± 2.82	79.68 ± 6.75 [△]	57.97 ± 3.26 [*]	60.17 ± 2.16 [*]

注:△表示与正常组比较,P<0.05;*表示与模型组比较,P<0.05。

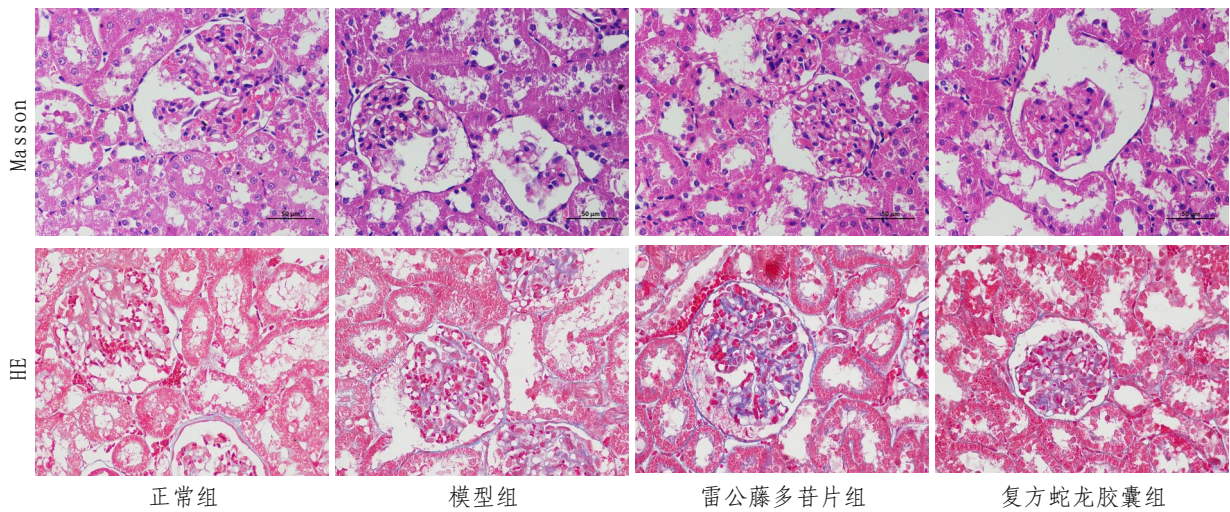


图1 各组大鼠肾组织病理学形态变化情况(HE,Masson染色,×400)

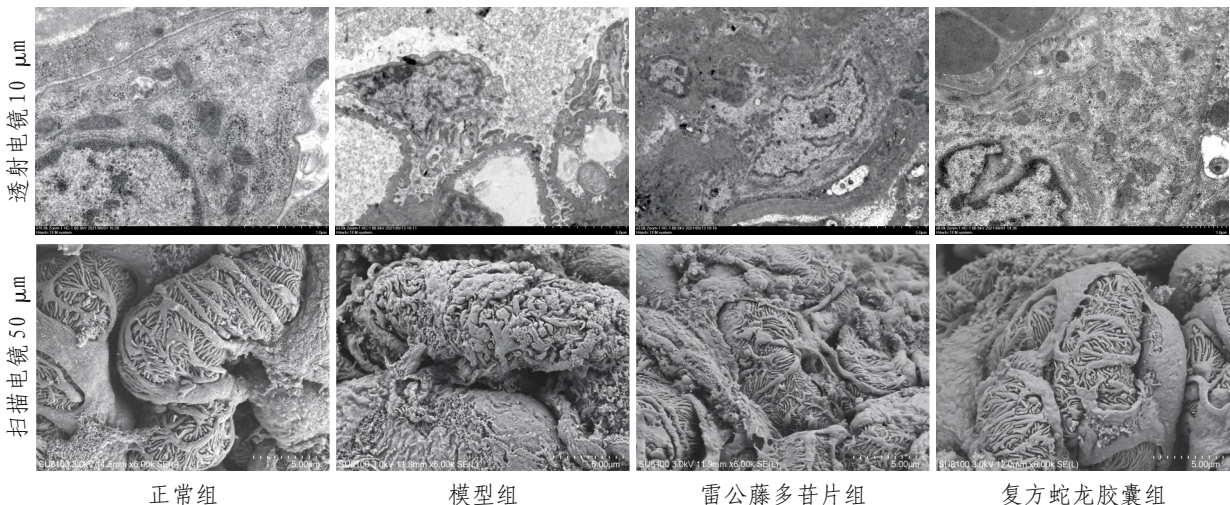
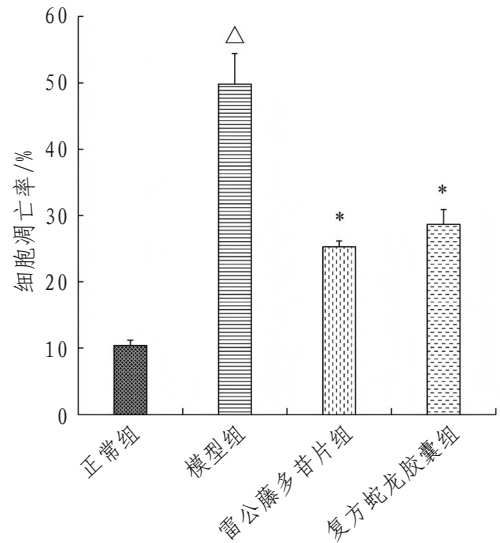
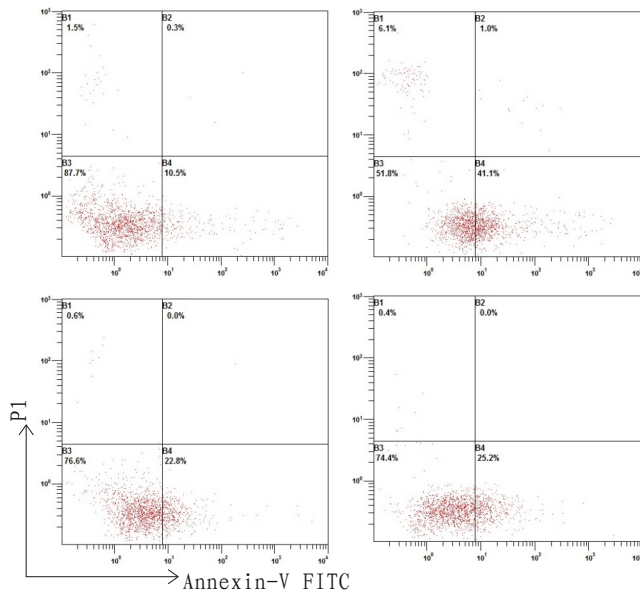


图2 各组大鼠肾组织超微结构变化情况

2.3 肾足细胞凋亡率 正常组大鼠肾组织未见明显细胞凋亡;与正常组比较,模型组大鼠肾组织细胞凋亡率升高($P < 0.05$);与模型组比较,雷公

藤多苷片组和复方蛇龙胶囊组大鼠细胞凋亡率降低($P < 0.05$)。见图3。



注:△表示与正常组比较, $P < 0.05$; *表示与模型组比较, $P < 0.05$ 。

图3 各组大鼠肾足细胞凋亡情况

2.4 大鼠肾组织Nephrin、Podocin mRNA表达情况 与正常组比较,模型组大鼠肾组织Nephrin和Podocin mRNA表达水平降低($P < 0.05$);与模型组比较,雷公藤多苷片组和复方蛇龙胶囊组大鼠肾组织Nephrin和Podocin mRNA表达水平升高($P < 0.05$)。见表3。

pase-3 mRNA表达水平降低,Bcl-2/Bax比值升高($P < 0.05$)。见表4。

表3 各组大鼠肾组织Nephrin和Podocin mRNA表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	Nephrin	Podocin
正常组	3	1.71 ± 0.05	1.82 ± 0.03
模型组	3	1.00 ± 0.03 [△]	1.00 ± 0.07 [△]
雷公藤多苷片组	3	1.53 ± 0.02*	1.62 ± 0.06*
复方蛇龙胶囊组	3	1.45 ± 0.04*	1.54 ± 0.05*

注:△表示与正常组比较, $P < 0.05$; *表示与模型组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 大鼠肾组织Bcl-2、Bax和Caspase-3 mRNA表达情况 与正常组比较,模型组大鼠Bcl-2 mRNA表达水平降低,Bax和Caspase-3 mRNA表达水平升高,Bcl-2/Bax比值降低($P < 0.05$);与模型组比较,雷公藤多苷片组和复方蛇龙胶囊组大鼠肾组织Bcl-2 mRNA表达水平升高,Bax和Cas-

表4 各组大鼠肾组织Bcl-2、Bax及Caspase-3 mRNA表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	Caspase-3	Bcl-2	Bax	Bcl-2/Bax
正常组	3	0.56 ± 0.02	1.91 ± 0.02	0.51 ± 0.02	3.73 ± 0.19
模型组	3	1.03 ± 0.03 [△]	1.05 ± 0.05 [△]	1.03 ± 0.02 [△]	1.02 ± 0.05 [△]
雷公藤多苷片组	3	0.69 ± 0.03*	1.65 ± 0.02*	0.65 ± 0.01*	2.53 ± 0.07*
复方蛇龙胶囊组	3	0.73 ± 0.04*	1.60 ± 0.03*	0.62 ± 0.03*	2.57 ± 0.17*

注:△表示与正常组比较, $P < 0.05$; *表示与模型组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

MN占成人原发性肾小球疾病总数的22%~33%,尽管其自发缓解率为30%,但仍有30%的患者会进展为终末期肾病^[13-15]。对于经保守治疗未能实现自发缓解的蛋白尿患者,KDIGO临床指南所推荐的治疗方案是钙调神经磷酸酶抑制剂和环磷

酰胺联合糖皮质激素。虽然该方案取得了一定的临床成效,但存在疗效欠佳、复发率高的问题,还极易引发严重的毒副作用,如感染、胃肠道反应、造血抑制以及肾功能损害等^[12,16]。近年来,我国传统医药在MN诊疗的临床实践中积累了丰富的理论创新与临床研究成果。越来越多的中药被应

用于MN的预防和治疗,相关研究成果在全球范围内逐渐获得认可与应用^[13,17]。

MN的主要临床表现为蛋白尿与低蛋白血症,因肾小球滤过屏障功能出现异常,致使肾小球通透性增加,大分子物质异常滤过,尿中蛋白质含量上升,ALB和TP含量下降,进而促使肝脏代偿性合成白蛋白和脂蛋白等,诱发高脂血症。这不仅会增加血栓栓塞的风险,还会加重肾小球硬化、肾小管间质损伤等,形成恶性循环,使肾病理性损伤和肾功能受损逐渐加重,直至进展为终末期肾病^[18]。本研究采用改良Border法制备MN大鼠模型,结果显示,相较于正常组大鼠,模型组大鼠血清中ALB和TP表达水平降低,TC、TG、SCr表达水平升高,并出现大量蛋白尿,肾组织病理表现为肾小球结构紊乱,基底膜明显增厚,足突融合及足细胞损伤,表明MN大鼠模型复制成功。给予复方蛇龙胶囊干预后,MN大鼠血清ALB和TP表达水平升高,血清TC、TG和SCr表达水平降低,肾组织病理损伤程度得到改善。本研究结果表明,复方蛇龙胶囊能够明显延缓肾脏组织损伤。

MN病程漫长且易反复,其发病过程涉及多个基因和信号通路,目前发病机制尚未明确。足细胞作为肾小球的终末分化细胞和特化细胞,分裂与置换能力极为有限。足细胞损伤及数量减少会导致肾小球滤过屏障功能出现不可逆损伤,这是MN发病及恶性进展的关键因素。因此,从不同途径保护足细胞是MN治疗的关键所在^[19-20]。MN的病理特征表现为肾小球足细胞数量减少、细胞肥大变性,以及弥漫性足突融合或消失;而分子层面的改变则表现为足细胞特异性蛋白及细胞骨架成分的变化。Podocin是足细胞中唯一的整合膜蛋白,它能直接与Nephrin相互作用,在维持肾小球正常狭缝隔膜结构和功能完整性方面发挥着重要作用。其表达水平降低会引发足细胞凋亡和数量减少,在MN发病过程中起着关键作用^[21-22]。本研究结果显示,复方蛇龙胶囊能够通过促进足细胞标志分子Nephrin和Podocin的表达,恢复足细胞结构和功能的完整性,进而修复肾小球滤过屏障功能,有效降低尿蛋白。

在正常生理状态下,细胞凋亡可清除机体的异常及衰老细胞,进而维持内环境的动态平衡。然而,在病理因素的驱动下,凋亡相关分子及通路的调控出现异常,会诱发正常细胞凋亡,从而促进多种疾病的发生与发展^[23]。Caspase-3是多条细胞凋亡信号传导通路的共同下游关键蛋白酶,活化后的Caspase-3进一步导致蛋白酶级联反应放

大,从而促进细胞凋亡。Bcl-2和Bax均为Bcl-2家族成员,促凋亡蛋白Bax和抗凋亡蛋白Bcl-2能够形成二聚体,在维持线粒体膜完整性和细胞凋亡过程中发挥关键调控作用。Bcl-2/Bax比值是衡量细胞凋亡的重要指标,可决定Caspase-3的激活状况和细胞凋亡的严重程度,其比值越高,则凋亡率越低^[24-27]。本研究结果显示,MN大鼠肾组织细胞凋亡率升高,Bax和Caspase-3 mRNA表达水平升高,Bcl-2 mRNA表达水平和Bcl-2/Bax比值降低,而经过复方蛇龙胶囊干预后,凋亡信号通路明显被抑制,Bax和Caspase-3 mRNA表达水平明显降低,Bcl-2 mRNA表达水平和Bcl-2/Bax比值明显升高,肾组织细胞凋亡率明显降低,提示复方蛇龙胶囊对C-BSA诱导的MN大鼠肾组织的细胞凋亡具有较强的保护作用。

综上所述,经复方蛇龙胶囊干预后,可显著降低MN大鼠尿液中的蛋白质含量以及血清中的血脂含量,提升血清蛋白水平,改善受损的肾脏组织,上调Bcl-2的表达,下调Bax和Caspase-3的表达,促进足细胞标志分子Nephrin和Podocin的表达,降低肾足细胞的凋亡率,改善肾小球滤过屏障功能。本研究为MN的治疗提供了参考思路,同时为复方蛇龙胶囊的临床推广应用提供了实验数据。

参考文献

- [1] HAMILTON P, WILSON F, CHINNADURAI R, et al. The investigative burden of membranous nephropathy in the UK[J]. Clin Kidney J, 2020, 13(1): 27-34.
- [2] CATTRAN D C, BRENCHLEY P E. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management[J]. Kidney Int, 2017, 91(3): 566-574.
- [3] TANG L, YAO J, KONG X, et al. Increasing prevalence of membranous nephropathy in patients with primary glomerular diseases: a cross-sectional study in China[J]. Nephrology (Carlton), 2017, 22(2): 168-73.
- [4] BOMBACK A S, FERVENZA F C. Membranous nephropathy: approaches to treatment[J]. Am J Nephrol, 2018, 47(1): 30-42.
- [5] 左俊荣. 特发性膜性肾病的诊断及治疗研究[J]. 医学信息, 2021, 34(11): 54-56.
- [6] LIU B, LU R, LI H, et al. Zhenwutang ameliorates membranous nephropathy rats through inhibiting NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome [J]. Phytomedicine, 2019, 59: 152913.
- [7] JIN L W, PAN M, YE H Y, et al. Down-regulation of the long non-coding RNA XIST ameliorates podocyte apoptosis in membranous nephropathy via the miR-217-TLR4 pathway[J]. Exp Physiol, 2019, 104(2): 220-230.
- [8] 张李博, 吴金鸿, 王瑶, 等. 刘光珍教授应用分消走泄法治疗慢性肾脏病经验[J]. 四川中医, 2021, 39(4): 9-11.