

文章编号 1006-8147(2021)01-0055-06

论著

基于网络药理学研究冬虫夏草治疗膜性肾病的作用机制

庞欣欣¹,张雅歌²,彭紫凝²,石秀杰²,邢玉凤²,韩佳瑞^{1,2}

(1.河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)肾病科,郑州 450002;2.河南中医药大学第二临床医学院,郑州 450046)

摘要 目的:基于网络药理学研究冬虫夏草治疗膜性肾病的潜在作用靶点及机制。方法:使用中药系统药理学数据库和分析平台,筛选冬虫夏草的有效成分和靶点,通过 GeneCards、OMIM、TTD、DrugBank、GAD 等数据库查找冬虫夏草治疗膜性肾病相关的靶点。利用 Cytoscape 软件构建冬虫夏草作用靶点与有效成分之间的关系网络,通过生物学信息注释数据库(DAVID)将冬虫夏草作用于膜性肾病的有效靶点基因进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。**结果**:根据口服利用度和药物相似性标准共筛选冬虫夏草的 7 个有效成分,39 个可作用于膜性肾病的作用靶点。关键靶点主要有细胞凋亡相关因子 caspase3、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、血管内皮生长因子(VEGF)、一氧化氮合酶 3(NOS3)、过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)等,主要生物学过程包括磷脂转运蛋白活性、甾醇结合性、泛素蛋白连接酶结合性、类固醇激素受体活性、信号调节活性等,关键信号通路主要涉及晚期糖基化终末产物(AGEs)-AGEs 受体(RAGE)信号通路、人类免疫缺陷病毒 1 型感染、人巨细胞病毒感染、VEGF 信号通路等。**结论**:冬虫夏草可能主要通过抗炎、抗细胞凋亡等发挥对膜性肾病的治疗作用。

关键词 冬虫夏草;膜性肾病;网络药理学

中图分类号 R961+R692.6

文献标志码 A

Study on the mechanism of Cordyceps sinensis in treating membranous nephropathy based on network pharmacology

PANG Xin-xin¹, ZHANG Ya-ge², PENG Zi-ning², SHI Xiu-jie², XING Yu-feng², HAN Jia-rui^{1,2}

(1. Department of Nephropathy, Traditional Chinese Medicine, Henan Provincial Hospital (The Second Hospital Affiliated, Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China; 2. The Second Clinical Medical College, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract Objective: To study the potential target and mechanism of Cordyceps sinensis for membranous nephropathy (MN) based on network pharmacology. **Methods:** The pharmacological database and analysis platform of Chinese medicine system were used to screen the active components and targets of Cordyceps sinensis, and the targets related to Cordyceps sinensis treatment of membranous nephropathy were found through GeneCards, OMIM, TTD, DrugBank, GAD and other databases. Cytoscape software was used to construct the relationship network between the target of Cordyceps sinensis and the active ingredients, and the target gene of Cordyceps sinensis acting on membranous nephropathy was analyzed by GO enrichment and KEGG pathway analysis through the biological information annotation database (DAVID). **Results:** A total of 7 active ingredients of Cordyceps sinensis were screened according to the oral availability and drug similarity criteria, and 39 targets that could act on MN. The key targets were caspase3, mitogen-activated protein kinase (MAPK), vascular endothelial growth factor (VEGF), nitric oxide synthase 3 (NOS3), and peroxidase proliferative activated receptor (PPAR) γ , c-Jun N-terminal kinase (JNK), etc. The main biological processes included phospholipid transporter activity, sterol binding, ubiquitin protein ligase binding, steroid hormone receptor activity, signal regulation activity, etc. The key signaling pathways mainly involved AGEs-RAGE signaling pathway, human immunodeficiency virus type 1 infection, human cytomegalovirus infection, and VEGF signaling pathway. **Conclusion:** Cordyceps may exert its therapeutic effect on MN mainly through anti-inflammatory and anti-apoptosis.

Key words Cordyceps sinensis; membranous nephropathy; network pharmacology

膜性肾病是自身免疫性疾病,在我国占原发性肾小球疾病的 30%~40%,其主要特征为肾小球基底膜免疫复合物沉积及基底膜增厚^[1-2]。膜性肾病预后复杂,1/3 的患者可自行缓解,1/3 的患者肾功能

稳定但呈现持续蛋白尿增长,其他则会出现慢性进展,最终形成慢性肾功能衰竭^[3]。临床治疗多以免疫抑制剂治疗,但其不良反应多、长期使用存在免疫抵抗、预后差等缺点。中医药治疗膜性肾病具有疗效明显、不良反应少等优势^[4],越来越受到临床重视。在中医学理论中膜性肾病病理机制多属本虚标实,

作者简介 庞欣欣(1986-),男,副主任医师,博士,研究方向:中医药治疗慢性肾脏病;通信作者:韩佳瑞, E-mail: HanJR2018@126.com。

尤以肾虚为主。冬虫夏草是临床常用补益药,为麦角科虫草属的药用真菌,具有滋肺补肾,止血化痰的作用^[5]。临床研究发现,其可以降低膜性肾病患者蛋白尿,保护患者肾功能^[6]。中药具有多靶点、作用机制复杂的特点,本研究通过网络药理学的方法挖掘冬虫夏草治疗膜性肾病的有效成分及作用机制,同时构建冬虫夏草有效作用靶点与膜性肾病疾病靶点的蛋白相互作用网络,探索冬虫夏草治疗膜性肾病的靶点,并进一步对这些靶点进行疾病-药物-分子-靶点互相作用的可视化分析、GO 和 KEGG 富集分析,从而为冬虫夏草治疗膜性肾病的作用机制提供参考。

1 材料与方法

1.1 冬虫夏草有效成分筛选 通过检索中药系统药理学数据库和分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSPP)挖掘冬虫夏草的所有化学成分,根据各个成分的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)及排泄(excretion),即 ADME 参数筛选有效成分,其中筛选条件为药物口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 药物相似性(drug like, DL) ≥ 0.18 。

1.2 冬虫夏草的作用靶点和膜性肾病的相关靶点检索 在 TCMSPP 数据库以“Corayceps”为关键词筛选冬虫夏草有效成分作用靶点。Gene Cards 是公共集成数据库,提供了来自约 150 个网络来源的以人类基因为中心的全面基因注释和预测信息,以“membranous nephropathy”为关键词在 GeneCards 里筛选与膜性肾病有关的所有靶点,并在 Drug Bank、DisGeNET、GAD 等数据库中筛选补充^[7-8]。

1.3 冬虫夏草治疗膜性肾病网络调控可视化 基于冬虫夏草和膜性肾病的蛋白互作靶点数据,引入冬虫夏草可作用于膜性肾病的有效成分,提取两者交集,采用 Cytoscape 3.7.2 软件把这些数据制作成可视化网络图,其中“圆形”代表靶蛋白,“三角形”代表分子,以“边”表示不同成分与靶点之间的关系,挖掘其相互之间的作用关系。即得到冬虫夏草治疗膜性肾病的疾病-药物-分子-靶点调控网络图。

1.4 蛋白相互作用网络构建和关键靶点筛选 蛋白质-蛋白质相互作用关系(protein-protein interaction, PPI)是数据挖掘的重要途径。药物调控机体的病理生理过程网络关系复杂,除直接作用靶点外,有多重间接调控方式,PPI 网络可以辅助探索蛋白质之间的潜在相互作用,发现新的药物靶点,为

数据的构建与挖掘提供新方式。STRING 数据库可以预测蛋白质之间的相互关系并构建 PPI 网络,利用该数据库构建冬虫夏草作用靶点与膜性肾病靶点的交集 PPI 网络得到核心靶点。筛选参数设置主要有:生物机体选择为人类,最低要求交互分数设置最高置信度 0.4。

1.5 GO 和 KEGG 富集分析 采用 DAVID(The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery)数据库对有效靶点进行注释,通过该数据库挖掘基因与疾病的相关性。GO 分析是生物学领域中用于基因产物细胞功能、分子功能和生物功能分类的系统,可以通过 DAVID 工具进行 GO 富集分析。同时,应用 DAVID 工具对 PPI 关系筛选的靶基因进行 KEGG 通路富集分析,得到冬虫夏草治疗膜性肾病的主要作用通路。GO 和 KEGG 富集分析,考察冬虫夏草的潜在靶标可能具有的生物学功能、参与的生物学通路。应用校正统计学超几何分布定量(P_{adjust} 值)来评估存在于各 GO 和 KEGG 注释中的蛋白生物学功能和通路富集情况的显著性, P_{adjust} 值在图中颜色越红,则显著性越强。

2 结果

2.1 冬虫夏草有效成分 ADME 分析检索 TCMSPP 数据库中冬虫夏草所有成分,按照 OB $\geq 30\%$ 和 DL ≥ 0.18 进一步筛选出冬虫夏草有效成分 7 个,见表 1。

表 1 冬虫夏草有效成分

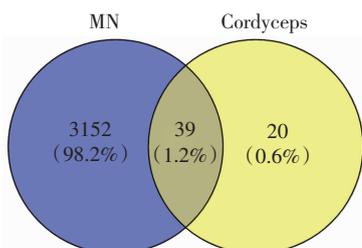
Tab 1 The active ingredients of Corayceps

编号	成分代码	化合物	OB(%)	DL
1	MOL001439	arachidonic acid	45.57	0.20
2	MOL001645	linoleyl acetate	42.10	0.20
3	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
4	MOL011169	peroxyergosterol	44.39	0.82
5	MOL008998	cerevisterol	39.52	0.77
6	MOL008999	cholesteryl palmitate	31.05	0.45
7	MOL000953	CLR	37.87	0.68

注:arachidonic acid:花生四烯酸;linoleyl acetate:乙酸亚油醇酯;beta-sitosterol: β -谷甾醇;peroxyergosterol:过氧麦角甾醇;cerevisterol:胆固醇棕榈酸酯;CLR:胆固醇;OB:口服生物利用度;DL:药物相似性

2.2 冬虫夏草的作用靶点和膜性肾病的相关靶点检索结果 通过 TCMSPP 数据库查找到的 7 个有效成分中,只有 4 个具有相对应的靶点,对这 4 个有效成分进行靶点基因注释,删去重复靶点,得到 59 个药物靶点。在 GeneCards、Drug Bank、DisGeNET 等数据库中筛选膜性肾病相关靶点,删除重复值,共得到 3 191 个与疾病相关的靶点。取冬虫夏草和膜性

肾病的有效靶点交集,得到 39 个共同靶基因,如图 1。

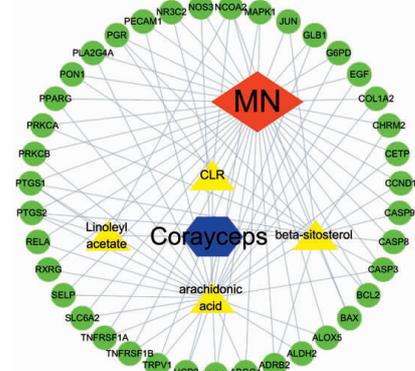


注:MN:膜性肾病;Cordyceps:冬虫夏草

图 1 冬虫夏草活性成分有效靶基因与膜性肾病相关靶基因

Fig1 The effective target genes of Cordyceps active ingredients and membranes nephropathy-related target genes

2.3 冬虫夏草治疗膜性肾病网络可视化分析 通过 Cytoscape 软件进行冬虫夏草治疗膜性肾病的网络疾病-药物-分子-靶点互相作用的可视化分析。纳入冬虫夏草活性成分有效靶基因与膜性肾病相关靶基因筛选的 39 个基因,以及 4 个冬虫夏草可用有效成分,同时在网络中加入疾病和药物使网络图更加直观,得到网络关系 90 条。网络可视化图见图 2。

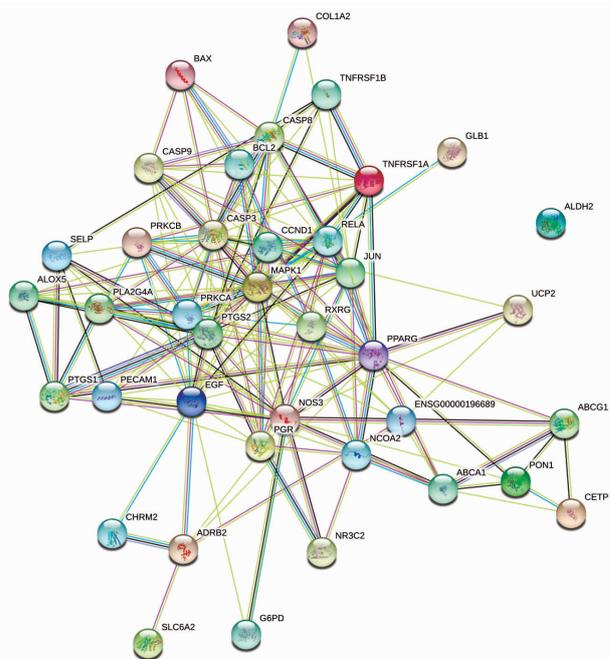


注:六边形代表冬虫夏草,菱形代表膜性肾病,三角形代表冬虫夏草 4 个有效作用成分,圆形代表冬虫夏草作用于膜性肾病的 39 个靶点;PECAM1:血小板内皮细胞黏附分子 1;NR3C2:核受体亚家族 3, 组 C, 成员 2;NOS3:一氧化氮合酶 3;NCOA2:细胞核受体共激活剂 2;MAPK1:丝裂原活化蛋白激酶 1;JUN:c-Jun 氨基末端激酶;GLB1:半乳糖苷酶 beta-1;G6PD:6 磷酸葡萄糖脱氢酶;EGF:表皮生长因子;COL1A2: I 型胶原 α2;CHRM2:毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M2;CETP: 胆固醇酯转运蛋白;CCND1:G1/S 特异性细胞周期蛋白 D1;CASP9:半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9;CASP8:半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8;CASP3:半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3;ALOX5:花生四烯酸 5-脂氧合酶;ALDH2: 醛脱氢酶 2;ADRB2:β2 肾上腺素能受体;ABCG1:三磷酸腺苷结合盒亚家族 G1;ABCA1:三磷酸腺苷结合盒亚家族 A1;UCP2:线粒体解耦联蛋白 2;TRPV1:转换受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 2;TNFRSF1B: 肿瘤坏死因子受体超家族成员 1B;TNFRSF1A:肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A;SLC6A2:质载体家族 6 (神经递质转运蛋白,去甲肾上腺素),成员 2;SELP:p-选择素;RELA:v-rel 网状内皮增生病毒癌基因同源物;PTGS2:前列腺素内过氧化物合酶 2;PTGS1:前列腺素内过氧化物合酶 1;PRKCB:蛋白激酶 β;PRKCA:蛋白激酶 α;PPARγ:过氧化物酶体增殖物活化受体 γ;PON1:血清对氧磷酶/芳基酯酶 1;PLA2G4A:磷脂酶 A2;PGR:孕激素受体;arachidonic acid:花生四烯酸;linoleyl acetate:乙酸亚油醇酯;beta-sitosterol:β 谷甾醇;MN:膜性肾病;Cordyceps:冬虫夏草

图 2 冬虫夏草-膜性肾病-有效成分-靶点网络关系图

Fig 2 Cordyceps-MN-active ingredient-target network relationship diagram

2.4 冬虫夏草-膜性肾病作用靶点蛋白互作关系 分析采用 STRING 数据库对冬虫夏草-膜性肾病的 39 个相互作用靶点进行 PPI 分析,得到 176 条 PPI 关系,如图 3。其中富集节点数目越多,则该靶点位置越靠近中心。得到冬虫夏草-膜性肾病的核心靶点主要有:半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(CASP3)、丝裂原活化蛋白激酶 1(MAPK1)、表皮生长因子(EGF)、一氧化氮合酶(NOS)3、过氧化物酶体增殖物活化受体 γ(PPARγ)、前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)、c-Jun 氨基末端激酶(JUN)、v-rel 网状内皮增生病毒癌基因同源物(RELA)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8(CASP8)和 G1/S 特异性细胞周期蛋白 D1(CCND1)等。



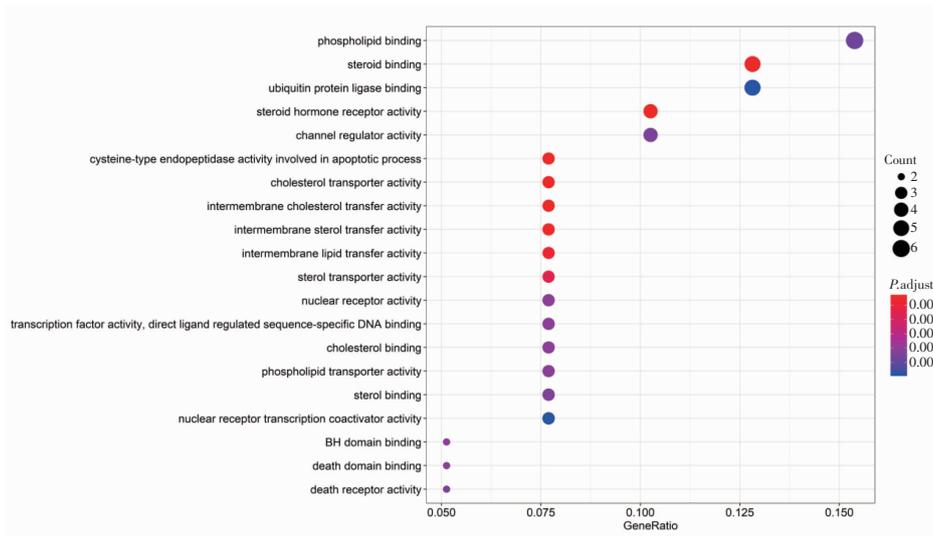
注:节点与节点之间不同颜色连线代表不同互作关系,黄色:蛋白互作关系,黑色:基因共表达的关系,浅蓝色:蛋白同源性,深蓝色:基因共进化,红色:基因融合,绿色:基因邻接;CASP3:半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3;MAPK1:丝裂原活化蛋白激酶 1;EGF:表皮生长因子;NOS3:一氧化氮合酶 3;PPARγ:过氧化物酶体增殖物活化受体 γ;PTGS2:前列腺素内过氧化物合酶 2;JUN:c-Jun 蛋白/转录因子 ap-1;RELA:v-rel 网状内皮增生病毒癌基因同源物;CASP8:半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8;CCND1:G1/S 特异性细胞周期蛋白 D1;CASP9:半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9;TNFRSF1A:肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A;PGR:孕激素受体;PRKCA:蛋白激酶 α;PECAM1:血小板内皮细胞黏附分子 1;PLA2G4A:磷脂酶 A2;BCL2:凋亡调节剂 Bcl-2;ALOX5:花生四烯酸 5-脂氧合酶;NCOA2:细胞核受体共激活剂 2;PRKCB:蛋白激酶 β;SELP:p-选择素;ADRB2:β2 肾上腺素能受体;BAX:凋亡调节剂 BAX;PTGS1:前列腺素内过氧化物合酶 1;TNFRSF1B:肿瘤坏死因子受体超家族成员 1B;ABCG1:ATP 结合盒亚家族 G1;PON1:血清对氧磷酶/芳基酯酶 1;UCP2:线粒体解耦联蛋白 2;CETP:胆固醇酯转运蛋白;NR3C2:核受体亚家族 3, 组 C, 成员 2;CHRM2: 毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M2;COL1A2: I 型胶原 α2;G6PD:6 磷酸葡萄糖脱氢酶;GLB1:半乳糖苷酶 beta-1;SLC6A2:质载体家族 6 (神经递质转运蛋白,去甲肾上腺素),成员 2

图 3 冬虫夏草与膜性肾病的 PPI 关系图

Fig 3 PPI relationship between Cordyceps and MN

2.5 冬虫夏草治疗膜性肾病的机制分析 通过 DAVID 工具对冬虫夏草和膜性肾病交集的核心基因进行 GO 分析,得到冬虫夏草可治疗膜性肾病的作用靶点的生物学功能 52 种,综合分析后取前 20 种功能特性,得到冬虫夏草有效成分靶点主要通过这些生物学功能特性治疗膜性肾病,如磷脂转运蛋白活性、甾醇结合性、泛素蛋白连接酶结合性、类固醇激素受体活性、信号调节活性等,如图 4。再采用 DAVID 工具进行 KEGG 信号通路分析,探索冬虫夏草治疗膜性肾病信号通路有 130 条,综合分析后取前 20 条信号通路。KEGG 分析显示,冬虫夏草治疗

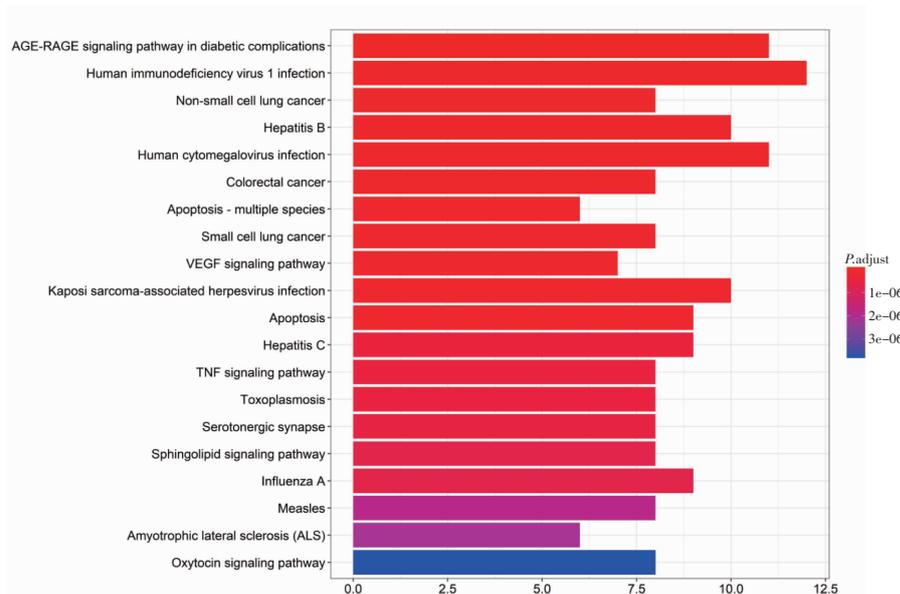
膜性肾病的有效靶点主要作用在晚期糖基化终末产物(AGEs)-AGEs 受体(RAGE)通路、人类免疫缺陷病毒 1 型感染(human immunodeficiency virus 1 infection)、人巨细胞病毒感染(human cytomegalovirus infection)、血管内皮生长因子(VEGF)信号通路等,如图 5。其中气泡颜色越红,则校正 P 值越高,显著性越强,气泡越大则该生物学功能或该通路富集的靶点越多。根据排名,找到这些靶点最关键的 AGEs-RAGE 信号通路图,同时用红色表示冬虫夏草靶点在该信号通路上具体作用点,见图 6(所有结果均符合 $P < 0.05$)。



注：“count”值代表与该生物学功能相关的靶点数量， P_{adjust} 表示显著性；MN 膜性肾病

图 4 冬虫夏草治疗膜性肾病的相关生物学功能

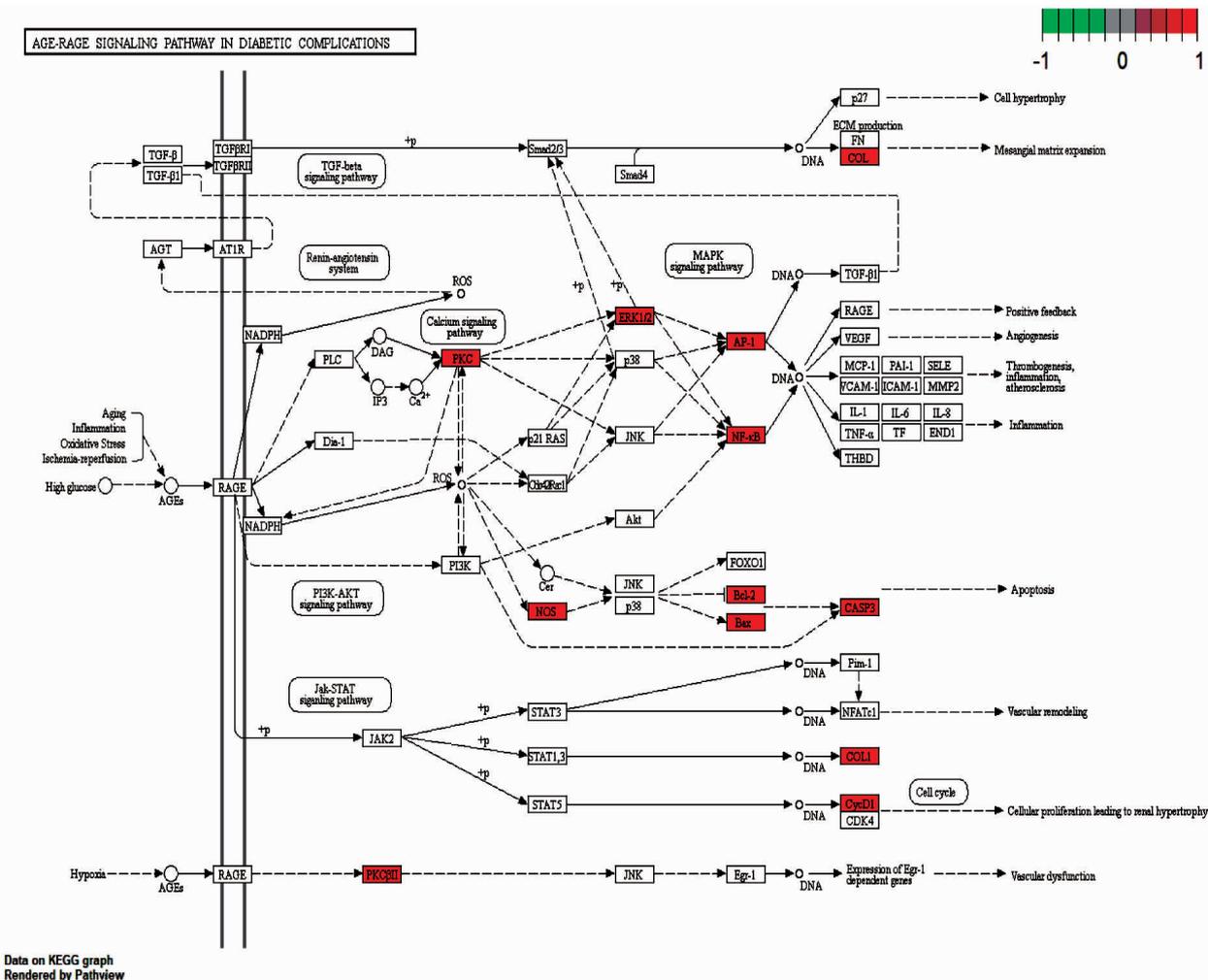
Fig 4 Cordyceps treatment of MN related biological functions



注： P_{adjust} 表示显著性；MN 膜性肾病

图 5 冬虫夏草治疗膜性肾病关键信号通路

Fig 5 Key signal pathways of Cordyceps in the treatment of MN



注:红色表示冬虫夏草在信号通路上的作用靶点(原图来源于 KEGG PATHWAY 数据库); AGEs:晚期糖基化终末产物; RAGE:晚期糖基化终末产物受体

图 6 AGEs-RAGE 信号通路图

Fig 6 AGEs-RAGE signaling pathway

3 讨论

膜性肾病是成人肾病综合征的最主要原因,发生率为 20%~37%,60 岁以上成人高达 40%,具有病程反复、慢性迁延等特点^[8]。2012 年 KDIGO 指南推荐激素联合环磷酰胺或钙调磷酸蛋白抑制剂(环孢素或他克莫司)治疗中等风险以上的膜性肾病^[9],但是目前仍有 30%的膜性肾病治疗效果不佳,并逐渐进展至肾功能衰竭,严重影响患者生活,因此积极寻求有效的治疗对于改善患者预后具有重要意义^[10]。

中医药治疗膜性肾病疗效肯定,具有改善肾功能、减轻临床症状、不良反应小等优点。膜性肾病归属于中医学“水肿”、“尿浊”、“虚劳”等范畴。“本虚标实”为膜性肾病的基本病理机制,在“正虚”中以肺、脾、肾三脏不足,而尤以肾虚为多^[11]。王梦迪等^[12]通过对膜性肾病相关文献进行分析,发现脾肾气虚,瘀血内阻可能是膜性肾病的基本病理机制,脾、肾

是其核心病位,补肾是其重要治则。国医大师吕仁和在临床诊疗中总结“以虚辨证型、以实定证候”的辨证思路,认为肾虚在膜性肾病发病中占据重要地位,治疗体现补肾之法^[13]。因此,肾虚在膜性肾病的中医病理机制中占有重要地位,冬虫夏草作为补益肺肾的中药,常作为主要治疗药物出现在膜性肾病的中医治疗中,对膜性肾病蛋白尿具有良好的治疗效果^[6]。

目前冬虫夏草治疗膜性肾病的机制尚不清楚,对于其机制探索相对缺乏。洪涛等^[14]研究表明,虫草素能够保护膜性肾病肾脏,延缓疾病进展,其机制可能与抑制 p38/JNK 信号通路活化,保护足细胞的足突和细胞骨架结构有关。本研究应用网络药理学方法系统地预测了冬虫夏草治疗膜性肾病的潜在分子机制,发现其具有多通路、多靶点的特点。本研究筛选出冬虫夏草的有效成分 7 个,模拟预测 59 个

有效预测药物靶点和 3 191 个与疾病相关的靶点相互作用关系,取冬虫夏草和膜性肾病的有效靶点交集,得到 39 个共同靶基因。研究表明,MAPK 信号通路参与膜性肾病细胞增殖、凋亡以及细胞骨架稳固性的调控^[14]。VEGF 可能在膜性肾病的发病机制中具有双重调节作用^[15]。

本研究进一步针对关键靶点进行通路富集分析,结果显示,冬虫夏草治疗膜性肾病主要通过影响 AGEs-RAGE 通路、人类免疫缺陷病毒 1 型感染、人巨细胞病毒感染、VEGF 信号通路等。其中 AGEs-RAGE 信号通路为关键通路。其可激活蛋白激酶 C,后者可以刺激下游细胞外信号调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2),导致激活蛋白 1(AP-1)、核因子- κ B 通路激活,机体组织发生炎症反应,致使机体损伤^[16-17]。另一方面,蛋白激酶 C 通路可激活 NOS 通路,抑制凋亡抑制因子 Bcl-2 表达,促进凋亡因子 Bax 蛋白表达,进而刺激 caspase3 表达,导致细胞凋亡^[18]。因此,冬虫夏草可作用于 AGEs-RAGE 下游通路中的靶点发挥治疗作用,但目前发现靶点相对较少,仍有待进一步研究发现。

综上,冬虫夏草治疗膜性肾病主要涉及磷脂转运蛋白活性、甾醇结合性、泛素蛋白连接酶结合性、类固醇激素受体活性、信号调节活性等生物学特性。基于网络药理学和生物信息学分析能有效地揭示冬虫夏草治疗膜性肾病可能的作用机制,为后续进一步临床和实验研究设计等提供了重要的理论依据,也为膜性肾病的治疗指明新的方向。

参考文献:

- [1] Sinico R A, Mezzina N, Trezzi B, et al. Immunology of membranous nephropathy: from animal models to humans[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 183(2):157
- [2] Zhu P, Zhou F D, Wang S X, et al. Increasing frequency of idiopathic membranous nephropathy in primary glomerular disease: a 10-year renal biopsy study from a single Chinese nephrology centre [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015, 20(8):560
- [3] Yue Y, Zheng Z, Li Z, et al. The spectrum of biopsy-proven glomerular disease in China: a systematic review[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(6):731
- [4] 刘兆宇, 远方. 基于文献研究特发性膜性肾病的中医辨治进展[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(2):278
- [5] 李皓翔, 陈铃, 李文佳, 等. 冬虫夏草的本草考证[J]. *菌物研究*, 2020, 18(2):68
- [6] 张宝文, 罗湘俊, 米海燕, 等. 虫草菌粉提高膜性肾病常规治疗疗效的临床观察[J]. *中国现代医药杂志*, 2018, 20(1):68
- [7] 吴芳, 李克明, 隆毅, 等. 丹参治疗糖尿病肾病的网络药理学研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2019(3):402
- [8] 何娅妮, 张炜炜. 肾病综合征的流行病学现状[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2017, 6(4):149
- [9] Schieppati A, Perma A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 4(4):D4293
- [10] 解娟, 郭王, 张启东, 等. 环磷酰胺与环孢素 A 联合激素治疗膜性肾病的远期疗效观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(8):716
- [11] 刘宝利, 赵进喜, 刘玉宁, 等. 论膜性肾病的中医概念与中医药治疗[J]. *北京中医药*, 2019, 38(3):195
- [12] 王梦迪, 郭弋凡, 王玉锋, 等. 基于文献分析的特发性膜性肾病的辨治规律探讨[J]. *环球中医药*, 2019, 12(12):1834
- [13] 崔赵丽, 王晓楠, 曹灿. 国医大师吕仁和治疗膜性肾病经验撷菁[J]. *江苏中医药*, 2019, 51(7):15
- [14] 洪涛, 崔路可, 文集, 等. 虫草素对补体复合物介导的足细胞损伤的保护作用[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46(2):173
- [15] 姚素花, 王彦. 血管内皮生长因子在原发性膜性肾病患者肾小球内的表达变化及意义[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2008, 11(5):667
- [16] 谭峰. 舒洛地特联合来氟米特治疗膜性肾病的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(11):2186
- [17] 檀金川, 田力铭, 张姝媛, 等. 益肾通络方对膜性肾病大鼠肾组织中 NF- κ B、MMP-2 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(21):3111
- [18] 张燕, 曹灵, 孙兴旺. 足细胞凋亡与膜性肾病的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(12):2242

(2020-07-14 收稿)