

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 05. 023

综 述

中医药调控相关信号通路治疗狼疮性肾炎研究进展

韩昕璘综述 翟文生,任相阁审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82274577)

作者单位: 450000 河南郑州,河南中医药大学第一附属医院儿科医院儿科,河南中医药大学儿科医学院儿科

通信作者: 翟文生, E-mail: zhws65415@ sina. com



【摘 要】 狼疮性肾炎是一种继发性肾小球肾炎,是系统性红斑狼疮累及肾脏的严重并发症,迄今为止发病机制尚未完全明确,可能与遗传因素、免疫系统异常、炎性反应、组织损伤及细胞凋亡有关。狼疮性肾炎治疗周期长,药物不良反应明显,复发率高,目前亟待研究有效中医药成分以提高其疗效,改善狼疮性肾炎患者生活质量。研究发现,在狼疮性肾炎的发病机制中,核因子 κ B、Janus 激酶/信号转导与转录激活因子、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、Toll 样受体、Wnt/ β -连环蛋白等信号通路扮演关键角色,且中医药可通过调控上述信号通路展现出抗炎、抗氧化应激、抗纤维化、抑制机体自噬等多种有益效应,并且因其多成分、多靶点作用机制,使其在改善患者临床症状、提高生活质量方面具有潜在优势,已经成为当前临床治疗重点关注内容。文章对此进行综述。

【关键词】 狼疮性肾炎;中医药;信号通路;研究进展

【中图分类号】 R593.24⁺2;R243

【文献标识码】 A

Research progress on the regulation of signaling pathways related to traditional Chinese medicine in the treatment of lupus nephritis Han Xinlin, Zhai Wensheng, Ren Xiangge. The Pediatric Hospital of the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine Pediatrics, Henan, Zhengzhou 450000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82274577)

Corresponding author: Zhai Wensheng, E-mail: zhws65415@ sina. com

【Abstract】 Lupus nephritis (LN) is a secondary glomerulonephritis and a severe complication of systemic lupus erythematosus (SLE) affecting the kidneys. To this day, the pathogenesis of LN is not fully understood, but it is believed to be related to genetic factors, immune system abnormalities, inflammatory responses, tissue damage, and cell apoptosis. The treatment for LN is lengthy, with significant drug side effects and a high recurrence rate. Currently, there is an urgent need to study effective Chinese medicine components to improve its efficacy and the quality of life for LN patients. Research has found that in the pathogenesis of LN, signaling pathways such as nuclear factor kappa B, Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, mammalian target of rapamycin, Toll-like receptors, and Wnt/ β -catenin play a key role. Chinese medicine can exhibit various beneficial effects, including anti-inflammatory, anti-oxidative stress, anti-fibrosis, and inhibition of autophagy in the body, by regulating these signaling pathways. Due to its multi-component and multi-target mechanism of action, it has potential advantages in improving clinical symptoms and quality of life for patients, and has become a focal point of current clinical treatment.

【Key words】 Lupus nephritis; Traditional Chinese medicine; Signal pathway; Research progress

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是一种炎性反应性肾脏疾病,是自身免疫性疾病系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的严重并发症之一,主要表现为包括肾小球、肾脏小血管和肾间质在内的炎性反应和免疫复合物的产生与沉积^[1]。LN 可能导致终末期肾病,是 SLE 患者死亡的主要原因,且男性的病死率显著高于女性^[2]。LN 的发病机制复杂,涉及多种免疫细胞和炎性介质的相互作用,其中信号通路的异常活化被认为是导致 LN 病理变化产生的关键因素^[3]。目前临床常见治疗 LN 的药物包括糖皮质激素、免疫抑制剂及生

物制剂等,这些药物大多存在严重不良反应,而中医药治疗 LN 可有效避免西药不良反应,但目前存在中药作用靶向不明、分子机制匮乏等问题。文章就中药制剂、中药单体及中药天然提取物调控核因子 κ B(NF- κ B)、Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(JAK/STAT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)、Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)等信号通路治疗 LN 进行综述,为促进中医药治疗 LN 的发展提供有效的补充证据,并为今后的研究和临床实践提供参考。

1 LN 相关信号通路

1.1 NF- κ B 信号通路与 LN 核因子 κ B (NF- κ B) 转录因子是免疫发育、免疫反应、炎症反应和癌症的关键调节因子。NF- κ B 信号系统由 NF- κ B 二聚体、NF- κ B 抑制因子 (I κ B) 和 I κ B 激酶复合物 (I κ B kinase, IKK) 三部分相互作用定义而成^[4]。根据激活机制, NF- κ B 信号通路可分为经典通路和非经典通路。经典信号通路通过激活 IKK 促使 NF- κ B 从细胞质位移进入细胞核, 从而激活靶基因的转录^[5]。非典型 NF- κ B 通路的激活是由肿瘤坏死因子受体超家族成员及其配体的连接启动的, 导致 NF- κ B 诱导激酶 (NIK) 的积累、 κ B 激酶 α (IKK α) 的激活和 p100 加工, p100 的加工产生 P52 并释放原癌基因 (RelB), 进而形成 P52/RelB 二聚体, 启动靶基因表达^[6]。

NF- κ B 信号传导在树突状细胞的成熟、T 细胞的活化和分化、中性粒细胞的存活和募集以及巨噬细胞内的炎症反应信号传导和极化中发挥重要作用^[7]。NF- κ B 激活后靶向调节肾脏细胞内涉及炎症反应、补体激活、免疫复合物沉积、细胞外基质损伤等基因的表达, 从而引发肾脏炎症浸润、组织增生等改变, 最终导致 LN 的发生。其中补体 1q (complement 1q, C1q) 参与补体激活的经典途径, 是评估 LN 病情活动、肾脏受累程度及疾病预后的重要指标^[8]。研究显示^[9], C1q 在 LN 小鼠中处于过表达水平, 它可减弱 NF- κ B 相关蛋白的表达, 降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6 (IL-6) 和抗双链 DNA (dsDNA) 水平, 这表明经由 C1q 介导的 NF- κ B 信号通路失活可显著减轻 LN 小鼠肾组织炎症反应、巨噬细胞浸润和系膜细胞增殖, 是治疗 LN 的新靶点之一。

1.2 JAK/STAT 信号通路与 LN JAK/STAT 信号通路由酪氨酸激酶相关受体、JAK 蛋白家族和 STAT 蛋白家族 3 个主要部分组成。JAK 家族主要成员有 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2。STAT 家族则由 7 个成员组成, 即 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6^[10]。JAKs 是多种细胞因子驱动的自身免疫性和炎症疾病的有效治疗靶点, JAKs 的激活通过细胞因子与受体相互作用发生, 细胞因子和相关跨膜受体结合后, JAKs 就会启动受体的酪氨酸磷酸化并募集相应的下游靶点, 催动 STATs 的磷酸化, 促进 STATs 二聚化和核转运, 从而调节基因表达和转录^[11]。

JAK/STAT 信号通路是完整且广泛存在的细胞因子信号传导途径, 可通过干扰素 (IFNs)、白介素 (ILs) 和生长因子等 50 多种细胞因子进行信号传导, 参与调节细胞分化、代谢、存活、体内平衡和免疫反应等环节^[12]。研究发现, JAK2 抑制剂 AG490 可显著抑制 MRL/lpr 小鼠中 JAK2 和 STAT1 的磷酸化, 减少蛋白尿、改善肾功能、减少 T 细胞和巨噬细胞的肾脏浸润、减少 IgG 和补体 C3 在肾脏中的沉积, 表明 JAK/STAT 通路参与 MRL/lpr 小鼠肾脏炎症反应的进展, 靶向该通路可能为 LN 的治疗提供一种潜在的途径^[13]。

1.3 mTOR 信号通路与 LN mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 属于高度保守、普遍表达的磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) 相关激酶家族, 在细胞生长、增殖、代谢中发挥重要作用^[14]。Akt 激酶是 PI3K 信号通路关键下游效应器, PI3K/Akt 途径是 mTOR 的

主要上游激活因子, 并且与癌症和自身免疫的增殖有关, mTOR 是 PI3K/AKT 信号通路中的重要下游蛋白, 其与 LN 等自身免疫性疾病的发病机制有关^[15]。有研究发现^[16], 与健康对照小鼠相比, 未治疗的 LN 小鼠 Akt 和 mTOR 在关键激活残基处都表现为过表达和磷酸化, 但在使用 mTOR 抑制剂雷帕霉素后可延长 LN 小鼠生存期, 维持其正常肾功能, 降低异常蛋白尿水平, 降低抗 dsDNA 滴度, 改善组织学病变, 降低 Akt 和 mTOR 在肾小球中的表达激活, 这表明 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活在 LN 发生和发展中起到了关键作用。

1.4 TLRs 信号通路与 LN TLRs 属于 I 型跨膜受体家族, 是固有免疫系统的一种模式识别细胞膜受体, 它们广泛存在于机体中, 能够引发炎症反应和免疫应答, 在机体炎症因子的表达以及细胞信号传导过程中发挥着至关重要的作用^[17]。TLRs 包含由结合特定配体的胞外结构域、跨膜结构域和细胞质 Toll/IL-1 受体 (Toll/IL 1 receptor, TIR) 结构域三部分领域^[18]。它可分为细胞表面和内体亚家族, 前者包含 TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6、TLR11; 后者包括 TLR3、TLR7、TLR8、TLR9 和 TLR13^[19]。研究表明^[20], TLR7 活化可导致 I 型干扰素 (INF-1) 的产生, 促进巨噬细胞及淋巴细胞中的 NF- κ B 活化, 而 INF-1 可以促进 LN 的疾病进展, 并足以加速狼疮倾向的小鼠肾炎进程。TLR5 和 TLR9 是 LN 的易感基因, 它们在 LN 患者的肾脏中表达失调可介导 LN 的发病^[21]。以上研究表明 TLRs 的过度活化是 LN 的重要发病机制之一。

1.5 Wnt/ β -catenin 信号通路与 LN Wnt 信号通路是胚胎及器官发育的重要信号通路之一, 参与调控机体内多种细胞的增殖、分化、极化、迁移及凋亡等过程^[22]。根据是否依赖于 β -catenin 的转录活化, 可分为经典通路和非经典通路^[23]。前者即 Wnt/ β -catenin 信号通路, β -catenin 是 Wnt 途径中的关键分子。紊乱的 Wnt/ β -catenin 通路参与多种疾病的发展, 包括自身免疫性疾病^[24]。研究发现^[25], LN 小鼠肾脏组织中存在肾小球系膜细胞明显增生、炎症细胞浸润, 肾小球中可见大量免疫复合物 IgG 沉积, 以及 Wnt3a 及 β -catenin 基因表达异常升高。这表明 LN 小鼠组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路可能处于异常活化状态, Wnt/ β -catenin 信号通路可能参与了 LN 的发生发展。

2 中医药干预相关信号通路治疗 LN

2.1 中药干预 NF- κ B 信号通路治疗 LN 槲皮素作为一种重要的植物性黄酮醇, 广泛存在于多种中草药中, 包含槲皮素的中草药有车前子、桑寄生、仙鹤草等。槲皮素被认为是一种抗炎成分, 通过阻断 NF- κ B 信号通路来抑制正五聚蛋白 3 (Pentraxin 3, PTX3) 的表达从而减轻肾损伤, 并且它能有效抑制肾小球系膜细胞 (HMCs) 的异常增殖。槲皮素在相同浓度范围内对 HMCs 的抑制作用随着药物作用时间的延长逐渐增强; 而对于相同的药物作用时间, 随着槲皮素浓度的增加, 对 HMCs 的抑制作用也增强。这提示槲皮素是一种潜在治疗 LN 的药物^[26]。

从中药淫羊藿中分离的淫羊藿苷, 是一种黄酮类化合物, 在体内和体外实验中均显示出相当大的抗炎潜力, 该抗炎机制包括降低炎症细胞因子释放、抑制 NF- κ B 信号通路激活等^[27]。

有研究评估淫羊藿苷在 MRL/lpr 小鼠肾脏中的影响,发现通过淫羊藿苷处理的小鼠血清抗 dsDNA 抗体水平和免疫复合物沉积显著降低,证实淫羊藿苷通过抑制 MRL/lpr 小鼠 NF- κ B 活化和 TNF- α 产生、减轻巨噬细胞浸润、NLRP3 炎症反应小体激活和 IL-1 β 产生等途径来减轻 MRL/lpr 小鼠肾炎^[28]。

姜黄素是从姜科植物诸如姜黄、莪术等中草药的根茎提取的天然酚类抗氧化剂,具有抗炎、抗氧化、抗癌等特性。有研究揭示了姜黄素在改善 MRL/lpr 小鼠在炎症反应状况方面的显著潜力^[29]。姜黄素通过显著抑制 IL-8 上调的 p-PI3K、p-AKT 和 p-NF- κ B 的表达,能有效减缓炎症反应进展,减少中性粒细胞的浸润及其关键炎症因子的释放,从而减少肾组织中的炎症反应,为 LN 的治疗提供了新的治疗靶点和用药策略。而且刘谓等^[30]研究发现,与给 LN 小鼠灌胃同等体积生理盐水相比,灌胃姜黄素能有效降低 LN 小鼠肾组织 p-I κ B 和 NF- κ B 的蛋白表达水平及血清和肾组织中的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平。表明姜黄素可通过抑制 NF- κ B 的活化,减少其下游炎症因子的释放,从而发挥对 LN 的保护作用。

六味二至四妙丸由生地、山茱萸、丹皮、丹参、小蓟等药物组成,由六味地黄丸合二至丸根据临床加减而成,该方具有滋补肝肾、养阴活血化瘀功效。李松梅等^[31]对 LN 小鼠采用不同剂量六味二至四妙丸进行治疗研究,采用蛋白印迹杂交检测 NF- κ B 信号通路的表达,发现六味二至四妙丸高剂量组的 I κ B、NF- κ B 磷酸化表达显著下调,而 NF- κ B 的激活需要 IKK β 活性使 I κ B 磷酸化。因此,六味二至四妙丸在一定剂量范围内能有效抑制肾脏 NF- κ B 通路活化,减轻氧化应激及炎症损伤,进而改善肾功能。

2.2 中药干预 JAK/STAT 信号通路治疗 LN 青蒿琥酯是一种从草本植物黄花蒿中提取的抗疟药物青蒿素的衍生物,它主要通过抑制炎症因子生成、自身抗体的产生以及细胞的迁移和凋亡以减轻对组织或器官的损伤来发挥其药理作用,这些作用受到 NF- κ B、PI3K/Akt、JAK/STAT 和 MAPK 通路的广泛影响^[32]。Dang 等^[33]研究表明,在不接受任何治疗的模型组小鼠中,p-JAK2 和 p-STAT3 水平显著上调,接受低、高剂量青蒿琥酯治疗组小鼠中 p-JAK2 和 p-STAT3 水平受到显著抑制,IL-6、IFN- γ 和 IL-21 水平明显降低。而且与低剂量青蒿琥酯治疗组相比,高剂量青蒿琥酯治疗组肾脏 p-JAK2 和 p-STAT3 的表达率明显降低。这说明青蒿琥酯可以通过剂量依赖的方式调控 JAK2/STAT3 信号通路。

白花蛇舌草是治疗 LN 最常用的中药化合物之一,它具有抗氧化、抗炎、神经保护和免疫调节作用。Li 等^[34]研究表明,IL-17 表达与 STAT3 磷酸化显著相关,IL-17 可以激活 STAT3 磷酸化以促进细胞生长和炎症反应,而白花蛇舌草可能通过抑制 IL-6 分泌和下调 p-STAT3 诱导 IL-17 表达缓解 LN 的临床症状。

真武汤是治疗脾肾阳虚、水湿内停的代表方,由茯苓、芍药、白术、生姜、附子五味药物组成,在治疗 IgAN、慢性肾功能衰竭、肾小球肾炎、糖尿病肾病等多种肾脏疾病有显著疗效。有研究表明^[35],真武汤能有效抑制 LN 小鼠肾脏内 IL-15 诱导的组织驻留 T 细胞 (TRM 细胞) 分化及 CD8⁺ TRM 细胞中 p-

STAT3 水平,抑制巨噬细胞中 IL-15 蛋白的表达。这证明真武汤可以通过抑制肾脏巨噬细胞的活化和阻断 IL-15/IL-15R/STAT3 信号传导来减少 CD8⁺ TRM 细胞,从而改善 LN 的预后。

2.3 中药干预 mTOR 信号通路治疗 LN 芒果苷作为天然产物中的黄酮类化合物存在于多种植物中,如百合科植物知母的根茎、漆树科植物芒果树的果实、叶子和茎皮等。因其具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等作用而被广泛研究^[36]。有研究采用 FasL 缺陷型 B6/gld 小鼠作为自发性 LN 小鼠模型,发现 IgG 和补体 C3 沉积易发生在易患狼疮的 B6/gld 小鼠中,而采用芒果苷处理后可显著减少 IgG 和补体 C3 在 B6/gld 小鼠肾小球中的沉积。而且芒果苷可有效减轻肾脏 T 细胞浸润并抑制促炎细胞因子基因表达,这与 mTOR/p70S6K 途径的下调有关^[37]。

解毒祛瘀滋阴方是在经典方剂升麻鳖甲汤基础上改良而成的中药新方,由生地、鳖甲、青蒿、白花蛇舌草、赤芍、积雪草、佛手、升麻、生甘草、薏苡仁组成,具有凉血解毒、活血化瘀的功效^[38]。Gao 等^[39]研究发现,在 MRL/lpr 小鼠中,含解毒祛瘀滋阴方的血清能有效降低 p-AKT、p-mTOR 表达,影响 B 细胞的增殖和活化,该方主要有效成分为芍药苷、异阿魏酸、积雪草苷、橙皮苷、甘草苷。

2.4 中药干预 TLRs 信号通路治疗 LN 复方生地合剂由生地、生石膏、忍冬藤组成,有研究发现 MRL/lpr 小鼠外周血的 TNF- α 和 IFN- α 水平异常升高,而通过复方生地合剂给药后,MRL/lpr 小鼠外周血 TNF- α 和 IFN- α 水平明显降低。由于 TNF- α 和 IFN- α 是 TLR 信号通路上的重要炎症因子,说明复方生地合剂可通过清热凉血减少 TLR 的激活,降低免疫应答下游细胞因子 TNF- α 和 IFN- α 水平,从而减轻肾脏组织损伤^[40]。

白藜芦醇是来源于蓼科植物虎杖的根茎提取物,具有抗炎、抗氧化、抗癌等作用。谢立虎等^[41]研究发现,白藜芦醇通过阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路来降低狼疮肾炎小鼠尿蛋白水平,减轻血清 dsDNA、ANS 含量,降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子水平,恢复肾单位和肾间质结构,减轻肾脏组织损伤程度和范围,延缓 LN 进展,保护肾脏功能。

2.5 中药干预 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗 LN 蝉花是一种历史悠久的药用真菌,其含有多种氨基酸、无机盐和生物活性类物质,与冬虫夏草同属虫草科。有研究发现经过蝉花处理能显著抑制 MRL/lpr 小鼠 P-mTOR/mTOR 和 P-PI3K/PI3K 比率,同时有效增加 MRL/lpr 小鼠中相关自噬分子的表达。这表明蝉花可以通过靶向 MRL/lpr 小鼠中的 PI3K/mTOR 介导的自噬途径来减少肾脏组织中的炎症反应、降低氧化还原代谢和纤维化水平,从而减轻 LN 诱导的肾功能损害^[42]。

冬虫夏草是一种寄生食用菌,也是一种独特的中药材,具有补肾益肺、化痰止咳等功效,而冬虫夏草蛋白是冬虫夏草含量最多的活性成分之一。He 等^[43]在研究中将 LN 小鼠分为喂食醋酸泼尼松龙或百令胶囊组与喂食冬虫夏草蛋白组,结果发现冬虫夏草蛋白组在降低蛋白尿与尿肌酐比值和减少 IL-4 蛋白含量方面优于百令胶囊组;在通过抑制 LN 小鼠的 p-STAT3 激活、降低 IL-6 和 IL-1 β 蛋白含量方面优于醋酸泼尼松组。这

表明在 LN 治疗中,冬虫夏草蛋白可能是一种潜在的抗炎免疫产物,具有比百令胶囊和醋酸泼尼松龙更强的调节作用。

3 小结与展望

LN 最终治疗目的是保持肾脏功能并降低与慢性肾脏疾病和肾衰竭有关的发病率和病死率,同时将与药物相关的毒性降至最低。目前发现中医药在防治 LN 方面具有独特优势,通过靶向调控 NF- κ B、JAK/STAT、mTOR、TLRs、Wnt/ β -catenin 信号通路发挥抗炎、抗氧化、调节凋亡及抑制细胞增殖作用,从而改善肾损伤,延缓肾脏纤维化进程。这都显示出中医药在治疗 LN 方面具有广阔的应用前景。且上述信号通路常交互协同作用于 LN 的发生与发展过程中,发挥抑制异常免疫应答、减轻氧化应激反应、调节炎症介质基因表达等功能,延缓肾脏损伤,保护肾脏内环境。未来,随着对中医药干预 LN 相关信号通路作用机制的深入研究,更多具有高效、低毒的中药成分将被发掘,可为 LN 的治疗提供更多选择,以期提高 LN 患者生活质量。

但在探索中医药治疗 LN 的过程中存在研究不够充分、研究方法不一致等问题,目前尚未形成统一且广泛认可的中医药治疗指南或专家共识。为了推动这一领域的发展,迫切需要开展更加系统化和全面的综合研究,以便积累更多高水平的证据。未来的研究方向可能包括以下几个方面:第一,提高中药制剂的提纯工艺及保存方式,提高临床药效;第二,开展大样本、多中心试验研究,摆脱动物实验及细胞层面的研究局限性;第三,构建体现中医辨证论治体系的研究模型,以解决个性化论治与标准化施治之间的冲突;第四,深入挖掘中医药的多途径、多靶点作用机制,提高循证医学证据;第五,强化中药的安全性和药效性评价,对有效成分及药代动力学进行深入研究,以优化治疗方案并保障用药安全。综上所述,中医药在 LN 治疗领域的研究需要更加系统化和全面化,以积累更多的高质量证据,以推动中医药的科学化进程。

参考文献

- [1] Pennesi M, Benvenuto S. Lupus nephritis in children: Novel perspectives[J]. *Medicina*, 2023, 59(10): 1841. DOI:10.3390/medicina59101841.
- [2] Xiang W, Xia X, Lu Y, et al. Sex differences in mortality among patients with lupus nephritis[J]. *European Journal of Medical Research*, 2024, 29(1): 500. DOI:10.1186/s40001-024-02089-8.
- [3] 张静,秦晓平,李欣.金雀根汤联合醋酸泼尼松片治疗狼疮性肾炎疗效观察[J]. *河北中医*, 2023, 45(8): 1323-1326, 1330. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2023.08.021.
- [4] Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF- κ B system[J]. *WIREs Systems Biology and Medicine*, 2016, 8(3): 227-241. DOI:10.1002/wsbm.1331.
- [5] Feng Z, Yu T, Li M, et al. Grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) NIK up-regulates the expression of IL-8 by activating the NF- κ B canonical pathway[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2024, 150: 109647. DOI:10.1016/j.fsi.2024.109647.
- [6] Lin L, Yu H, Li L, et al. TRIM55 promotes noncanonical NF- κ B signaling and B cell-mediated immune responses by coordinating p100 ubiquitination and processing[J]. *Science Signaling*, 2023, 16(806): eabn5410. DOI:10.1126/scisignal.abn5410.
- [7] Chalmers SA, Garcia SJ, Reynolds JA, et al. NF- κ B signaling in myeloid cells mediates the pathogenesis of immune-mediated nephritis[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2019, 98: 33-43. DOI:10.1016/j.jaut.2018.11.004.
- [8] 罗采南,石亚妹,武丽君,等.系统性红斑狼疮患者临床表现与肾脏病理和实验室指标的临床分析[J]. *临床研究*, 2022, 30(4): 40-44. DOI:10.12385/j.issn.2096-1278(2022)04-0040-05.
- [9] Sun J, Guo S, Niu F, et al. Complement 1q protects MRL/lpr mice against lupus nephritis via inhibiting the nuclear factor- κ B pathway[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2020, 22(6): 5436-5443. DOI: 10.3892/mmr.2020.11588.
- [10] Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 80: 106210. DOI:10.3390/biom13010119.
- [11] Nozaki Y. The network of inflammatory mechanisms in lupus nephritis[J]. *Frontiers in Medicine*, 2020, 7: 591724. DOI:10.3389/fmed.2020.591724.
- [12] Liu J, Wang F, Luo F. The role of JAK/STAT pathway in fibrotic diseases: Molecular and cellular mechanisms[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(1): 119. DOI:10.3390/biom13010119.
- [13] Wang S, Yang N, Zhang L, et al. Jak/STAT signaling is involved in the inflammatory infiltration of the kidneys in MRL/lpr mice[J]. *Lupus*, 2010, 19(10): 1171-1180. DOI:10.1177/0961203310367660.
- [14] He J, Ma J, Ren B, et al. Advances in systemic lupus erythematosus pathogenesis via mTOR signaling pathway[J]. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2020, 50(2): 314-320. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.09.022.
- [15] Suto T, Karonitsch T. The immunobiology of mTOR in autoimmunity[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2020, 110: 102373. DOI:10.1016/j.jaut.2019.102373.
- [16] Stylianou K, Petrakis I, Mavroei V, et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway is activated in murine lupus nephritis and downregulated by rapamycin[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, 26(2): 498-508. DOI:10.1093/ndt/gfq496.
- [17] 莫基安,陈日兰,朱英,等.中医药干预TLRs/MyD88信号通路治疗痛风性关节炎的研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(7): 202-206. DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2024.07.052.
- [18] Kawai T, Ikegawa M, Ori D, et al. Decoding Toll-like receptors: Recent insights and perspectives in innate immunity[J]. *Immunity*, 2024, 57(4): 649-673. DOI:10.1016/j.immuni.2024.03.004.
- [19] Lorenz G, Lech M, Anders HJ. Toll-like receptor activation in the pathogenesis of lupus nephritis[J]. *Clinical Immunology*, 2017, 185: 86-94. DOI:10.1016/j.clim.2016.07.015.
- [20] Echavarria R, Cardona-Munoz EG, Ortiz-Lazareno P, et al. The role of the oxidative state and innate immunity mediated by TLR7 and TLR9 in lupus nephritis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(20): 15234. DOI:10.3390/ijms242015234.
- [21] Elloumi N, Fakhfakh R, Abida O, et al. Relevant genetic polymorphisms and kidney expression of Toll-like receptor (TLR)-5 and TLR-9 in lupus nephritis[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2017, 190(3): 328-339. DOI:10.1111/cei.13022.
- [22] 苗琦,张怡敏,罗斌,等.丹参、红花及其配伍调控缺血性卒中

- 后血管新生相关信号通路的研究进展[J]. 河北中医, 2024, 46 (11): 1922-1927. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2024.11.034.
- [23] 孙铁霖, 李里, 宫亮. Wnt 信号通路在狼疮性肾炎发病过程中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(20): 4967-4969. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.20.041.
- [24] 程星, 蒋敬庭, 符圆圆. 中药单体逆转卵巢癌化疗耐药性的作用机制研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2024, 19(6): 563-568, 576. DOI:10.3969/j.issn.1673-713X.2024.06.010.
- [25] 王铭浩, 周淑红, 周静, 等. 狼疮性肾炎小鼠肾脏组织中 Wnt3a, β -catenin 基因的异常表达[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(3): 200-202. DOI:10.3969/j.issn.1009-587X.2019.03.005.
- [26] Liu Y, Yu C, Ji K, et al. Quercetin reduces TNF- α -induced mesangial cell proliferation and inhibits PTX3 production: Involvement of NF- κ B signaling pathway[J]. Phytotherapy Research, 2019, 33 (9): 2401-2408. DOI:10.1002/ptr.6430.
- [27] 张利, 李佳莉, 高苑, 等. 淫羊藿素的药理作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(17): 6069-6077. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2024.17.032.
- [28] Su B, Ye H, You X, et al. Icariin alleviates murine lupus nephritis via inhibiting NF- κ B activation pathway and NLRP3 inflammasome[J]. Life Sciences, 2018, 208: 26-32. DOI:10.1016/j.lfs.2018.07.009.
- [29] Yang H, Zhang H, Tian L, et al. Curcumin attenuates lupus nephritis by inhibiting neutrophil migration via PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway[J]. Lupus Science & Medicine, 2024, 11(2): e001220. DOI:10.1136/lupus-2024-001220.
- [30] 刘谓, 戴晖, 安乐美, 等. 姜黄素对 MRL/lpr 狼疮性肾炎小鼠的作用及机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(9): 1647-1652. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2020.09.016.
- [31] 李松梅, 张玲忠, 尹蔚萍, 等. 六味二至四妙丸调控 NF- κ B 信号通路介导治疗狼疮性肾炎作用机制的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(2): 133-137, 177. DOI:10.13286/j.1001-5213.2024.02.02.
- [32] Gu J, Xu Y, Hua D, et al. Role of artesunate in autoimmune diseases and signaling pathways[J]. Immunotherapy, 2023, 15(14): 1183-1193. DOI:10.2217/imt-2023-0052.
- [33] Dang W Z, Li H, Jiang B, et al. Therapeutic effects of artesunate on lupus-prone MRL/lpr mice are dependent on T follicular helper cell differentiation and activation of JAK2-STAT3 signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2019, 62: 152965. DOI:10.1016/j.phymed.2019.152965.
- [34] Li Y, Ding T, Chen J, et al. The protective capability of Hedyotis diffusa Willd on lupus nephritis by attenuating the IL-17 expression in MRL/lpr mice[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 943827. DOI:10.3389/fimmu.2022.943827.
- [35] Liang CL, Wei YY, Chen Y, et al. Zhen-Wu-Tang ameliorates lupus nephritis by diminishing renal tissue-resident memory CD8⁺ T cells via suppressing IL-15/STAT3 pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 174: 116597. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116597.
- [36] 范香成, 焦广洋, 张凤, 等. 芒果苷的药效作用研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(2): 219-226. DOI:10.16781/j.cnki.2187/R.20220402.
- [37] Liang CL, Lu W, Zhou JY, et al. Mangiferin attenuates murine lupus nephritis by inducing CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells via suppression of mTOR signaling[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018, 50(4): 1560-1573. DOI:10.1159/000494654.
- [38] 李杰, 范永升, 丁兴红. 基于“肾主骨”理论探讨解毒祛瘀滋阴方治疗糖皮质激素性骨质疏松的作用机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(7): 846-850. DOI:10.7661/j.cjim.20230531.083.
- [39] Gao Y, Zhou J, Huang Y, et al. Jiedu-Quyu-Ziying Fang (JQZF) inhibits the proliferation and activation of B cells in MRL/lpr mice via modulating the AKT/mTOR/c-Myc signaling pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 315: 116625. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116625.
- [40] 陈薇薇. 复方生地合剂对 MRL/lpr 小鼠 TLR-NF- κ B 信号通路及 Th17 细胞/Treg 细胞平衡的调节作用[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [41] 谢立虎, 龙小平. 白藜芦醇对狼疮性肾炎小鼠的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 1999-2002. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.14.024.
- [42] Yang F, Zhang Y, Dong L, et al. Cordyceps cicadae ameliorates inflammatory responses, oxidative stress, and fibrosis by targeting the PI3K/mTOR-mediated autophagy pathway in the renal of MRL/lpr mice[J]. Immunity, Inflammation and Disease, 2024, 12(1): e1168. DOI:10.1002/iid3.1168.
- [43] He LY, Niu SQ, Yang CX, et al. Cordyceps proteins alleviate lupus nephritis through modulation of the STAT3/mTOR/NF- κ B signaling pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 309: 116284. DOI:10.1016/j.jep.2023.116284.

(收稿日期: 2024-12-29)