

- MYD88/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(3): 28-33.
- [68] 刘思雨, 唐艳萍, 刘磊, 等. 基于 GSN、PSAP 及 NF- κ B 通路探讨活血通降方对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜损伤的影响[J]. 中成药, 2025, 32(6): 99-104.
- [69] Yang L, Huang Y Z, Gu Y et al. Mechanism of action of Tongjiang mixture for treating reflux esophagitis: a study using serum pharmacokinetics and network pharmacology[J]. *Adv Biol*, 2025, 9(1): e2400187.
- [70] Yang Y, Ren R R, Chen Q Q, et al. *Coptis chinensis* polysaccharides dynamically influence the paracellular absorption pathway in the small intestine by modulating the intestinal mucosal immunity microenvironment[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154322.
- [71] Chen Q Q, Ren R R, Zhang Q Q, et al. *Coptis chinensis* Franch polysaccharides provide a dynamically regulation on intestinal microenvironment, based on the intestinal flora and mucosal immunity[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113542.
- [72] 任海霞. 吴茱萸碱对慢性应激大鼠胃肠动力和内脏敏感性的影响及机制探讨[D]. 武汉: 武汉大学, 2019.
- [73] Cui G L, Wang M L, Liu Z T, et al. Investigating the therapeutic effects and potential mechanisms of Zuojin Pill in the treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119230.
- [74] Wang Y, Li G W, Zhu S L, et al. NMDAR2B/PKA/CREB signaling pathway contributes to esophageal neuropathic pain in gastroesophageal reflux disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(11): 98974.

中药通过 NF- κ B 相关信号通路调控系统性红斑狼疮肾损伤作用机制的研究进展

程园园¹, 黄传兵^{1,2*}, 钱爱¹, 朱雅文¹, 李明^{1,2}

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 新安医学与中医药现代化研究所, 安徽 合肥 230031)

摘要: 系统性红斑狼疮是一种发病机制十分复杂的自身免疫性疾病, 肾损伤作为其严重并发症之一, 常导致狼疮肾炎和肾衰竭的发生。NF- κ B 与 MAPKs、STATs、TLRs、NLRP3 信号通路共同在系统性红斑狼疮的病理生理过程中起着关键作用, 参与炎症介质的释放和免疫细胞的活化。中药活性成分、提取物及复方在系统性红斑狼疮的治疗中具有多途径、多靶点等优势, 尽管目前探讨其作用机制的报道较多, 但大多是从不同信号通路分别考察, 缺乏系统综述。本文总结国内外相关文献, 从抑制炎症反应、减轻肾损伤方面对中药通过 NF- κ B 相关信号通路调控系统性红斑狼疮的作用机制进行综述, 以期为其在相关治疗中的应用提供参考, 也为开发新的相关治疗策略提供启示。

关键词: 中药; 系统性红斑狼疮; NF- κ B 信号通路; MAPKs 信号通路; STATs 信号通路; TLRs 信号通路; NLRP3 信号通路; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)01-0144-09

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.021

系统性红斑狼疮是一种以自身 DNA、组蛋白和核糖核蛋白丧失耐受性为特征的自身免疫性疾病^[1], 发病机制复杂, 主要与遗传易感性、激素变化、外源性因素等有关^[2], 趋化因子和炎性细胞因子介导的细胞浸润进一步引起肾脏损伤, 最终

导致狼疮性肾炎的发生^[3]。狼疮性肾炎与系统性红斑狼疮的发病率和死亡率相关, 50%~70% 的患者在诊断后前 5 年内出现肾脏受累, 5%~15% 的患者在 10 年内最终发展为终末期肾病^[4-5]。

核转录因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF-

收稿日期: 2024-11-05

基金项目: 国家自然科学基金 (82104782); 安徽省临床医学研究转化专项项目 (202304295107020114, 202304295107020115); 安徽省教育厅研究生创新创业实践项目 (2023cxcsj111); 大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所专项资金项目 (2023CXMMTCM015)

作者简介: 程园园 (2000—), 女, 博士在读, 研究方向为中医药防治风湿免疫性疾病。E-mail: 1002741529@qq.com

* 通信作者: 黄传兵 (1971—), 男, 教授, 研究方向为中医药防治风湿免疫性疾病。E-mail: chuanbinh@163.com

网络出版日期: 2025-01-21

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20250120.2217.002.html>

κB) 是一种在细胞内发挥存活、分化、增殖等多种作用的转录因子，在正常淋巴细胞、树突状细胞的活化和发育，以及调节炎性细胞因子方面起着至关重要的作用，可通过调控免疫应答及免疫反应、细胞凋亡、炎症等多种相关基因的表达诱发系统性红斑狼疮肾损害的发生^[6]。B 细胞和 T 细胞的过度表达和失调会导致自身免疫反应，而 NF-κB 有助于骨髓中 B 细胞和胸腺中 T 细胞的成熟，针对自身反应性 B 细胞或胸腺对 T 细胞的选择问题，均可启动系统性红斑狼疮的发病机制^[7]。

本文就 NF-κB 相关信号通路调控系统性红斑狼疮的分子及药理机制干预系统性红斑狼疮肾损伤的研究进行综述，并总结中药目前已取得的相关研究结果，以期为进一步考察提供依据。

1 NF-κB 信号通路概述

NF-κB 是参与炎症的众多蛋白表达的关键调节因子，在多种生理和病理过程中发挥重要作用^[8-9]。NF-κB 信号通路是免疫细胞功能中最重要的促炎信号通路之一，对白细胞介素 (interleukin, IL-1)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、趋化因子、粘附分子等许多促炎因子水平及机体免疫应答发挥重要的调节作用^[10-11]。NF-κB 的活化与狼疮性肾炎的严重程度密切相关，狼疮性肾炎患者肾小球内皮细胞和系膜细胞中该因子被激活，并伴随炎症因子水平升高，提示在狼疮性肾炎发病机制中 NF-κB 活化起重要作用，而抑制其活化表达可减轻狼疮性肾炎病理状态^[12]。

综上所述，NF-κB 信号通路调节许多基因的表达且有许多共享的中间体，不同的信号传导途径可通过几种共同的关键效应分子来激活或抑制某一信号途径。而且，它不仅可作为独立的信号通路调节机体免疫反应，还能与其他信号通路共同调节系统性红斑狼疮肾损害的发生发展过程。

2 NF-κB 信号通路与其他信号通路的串扰机制

2.1 MAPKs 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路通过多种途径参与细胞增殖、凋亡、应激响应、免疫调节、炎症反应等生物学过程^[13]。研究表明，MAPK/NF-κB 信号通路的激活不仅参与巨噬细胞的 M1 型极化，还参与许多炎性反应影响系统性红斑狼疮肾损害发生发展的各个环节^[14-15]。当炎症反应被诱导时，MAPK 信号通路相关蛋白 p38、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinase, ERK) 和 c-Jun N 末端激酶 (c-Jun N-

terminal kinase, JNK) 在巨噬细胞中被激活^[16]，MAPK 激活后信号可转导至下游的核转录因子 NF-κB。NF-κB 通常以 p65 和 p50 的二聚体形式与 IκB 结合，不具有生物学活性。在受到外界刺激激活后 p65 被磷酸化，转位至细胞核，进而参与基因转录，诱导产生大量的炎性细胞因子，参与巨噬细胞的 M1 型极化^[17-18]。因此，靶向该信号通路被认为是控制系统性红斑狼疮肾损害潜在治疗思路。

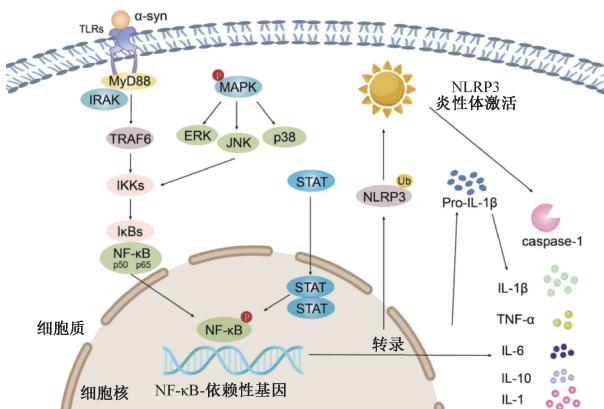
2.2 STATs 信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 是一类在免疫应答和细胞增殖、分化、凋亡等过程中发挥着关键作用的信号转导蛋白^[19]。在这个家族中，STAT3 是与免疫和炎症相关的主要转录因子，在系统性红斑狼疮的发病过程中发挥调控巨噬细胞极化、炎症、免疫反应等关键作用^[20-21]。转录因子 NF-κB 通过增加炎性细胞因子、趋化因子和粘附分子的形成直接靶向炎症，还可调节细胞增殖、分化、凋亡和形态改变^[22]。在某些细胞类型中，组成性激活的 STAT3 通过与 p300 相互作用导致 NF-κB 的亚基 RelA 的高乙酰化^[23]，这种作用延长了 NF-κB 的核滞留时间，增强了 NF-κB 的活性；反过来，NF-κB 可通过 IL-17、IL-21、IL-23 等细胞因子激活 STAT3 表达^[24]。研究表明，相关 T、B 细胞亚群中的 STAT 信号反应可能揭示系统性红斑狼疮免疫反应和免疫病理调控的新方面，即使是未磷酸化的 STAT 也可通过与 NF-κB 等转录因子的相互作用影响核基因表达^[25-26]。因此，抑制 NF-κB、STAT 表达可能阻止系统性红斑狼疮的形成并减缓其进展。

2.3 TLRs Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 通过激活炎症反应、启动适应性免疫应答、调节免疫耐受性、参与自身免疫病理过程等多种方式在先天免疫系统中起着至关重要的作用^[27]，而且 TLRs/NF-κB 信号通路已被证实参与炎性反应影响系统性红斑狼疮发生发展的各个环节^[28-29]，与炎症损伤密切相关。静息状态下，NF-κB 蛋白与其抑制剂人核因子 κB 抑制蛋白 α 结合形成无活性的三聚体；当机体受到刺激时，TLR4 通过招募下游信号分子激活 NF-κB，导致基因转录和合成增加，释放促炎因子 TNF-α、IL-6、IL-1β 等。作为模式识别受体，TLR7 与 NF-κB 的激活都有助驱动前干扰素反应、自身反应性 B 细胞扩增和自身抗体产生^[30]。TLR7 与配体结合后，激活下游级联传导信号，产生多种干扰素和细胞因子^[31]。TLR9 与系统

性红斑狼疮的发生密切相关, 其过度表达导致 TNF- α 、IL-6 产生增加, 促进肾损伤过程中的炎症、纤维化过程。研究表明, TLR9/髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) /NF- κ B 正反馈通过调节炎性细胞因子和自身抗体诱导肾脏细胞损伤, 并且 TLR9 沉默可通过减少 B 细胞产生抗 dsDNA 抗体, 从而改善小鼠系统性红斑狼疮症状^[32]。

2.4 NLRP3 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体是一种多蛋白复合体。在狼疮性肾炎活检组织中发现, NLRP3 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 (cysteinyl aspartate specific proteinase, caspase-1) 活性升高, 并且狼疮性肾炎巨噬细胞显示 NLRP3 炎症小体激活增加, 使得炎性细胞因子释放, 导致自我促进的炎症环, 最终引起器官损伤^[33]。研究发现, NF- κ B/NLRP3 信号通路在狼疮性肾炎的发病机制中扮演重要角色^[34-36], NLRP3 炎症小体的激活促进 caspase-1 的裂解和促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-18 的成熟、分泌, 而 NF- κ B 抑制剂可抑制 NLRP3 表达, 从而保护 MRL/lpr 狼疮鼠免受肾炎^[37]。Dos Santos 等^[38]发现, 褪黑素可通过抑制 NF- κ B 介导的体内炎症反应来发挥抗炎作用, 抑制 NLRP3 炎症小体信号通路的激活来抑制炎症和氧化应激, 从而减轻狼疮性肾炎对肾功能的不良影响。

NF- κ B 信号通路与 MAPK、STAT、TLRs、NLRP3 信号通路之间的串扰机制见图 1。



注: TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子 6, IKKs 为 κ B 抑制因子激酶, IRAK 为白细胞介素-1 受体相关激酶。

图 1 NF- κ B 信号通路与 MAPK、STAT、TLRs、NLRP3 信号通路之间的串扰机制

3 中药通过 NF- κ B 相关信号通路防治系统性红斑狼疮肾损伤作用机制

3.1 活性成分

3.1.1 黄酮类 芦丁具有抗氧化、抗炎、保护神经元、细胞功能等作用^[39-41]。Yi 等^[42]研究显示, 芦丁可降低血清细胞因子和自身抗体水平, 减少肾组织中炎症细胞浸润及氧化应激, 其通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 导致 NF- κ B、STAT3 转录活性降低, 进而抑制炎性细胞因子 IL-6、TNF- α 、IL-17 分泌。

淫羊藿昔是从淫羊藿中分离得到的活性成分, 具有抗炎、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤等作用^[43-44]。Su 等^[45]研究发现, 淫羊藿昔可有效调节促炎/抗炎因子分泌, 抑制趋化因子配体 2 (C-C motif ligand 2, CCL2) 表达和巨噬细胞浸润, 其机制可能与抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路激活有关。

黄芩素是从黄芩中提取得到的有效成分, 具有抗炎、抗氧化、抗免疫等作用。Li 等^[46]发现, 黄芩素可降低蛋白尿、NF- κ B 磷酸化水平, 并减轻肾功能损害和肾组织病理学, 其机制可能与调控核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号、抑制 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体生成有关。

根皮素是具有抑制氧化应激、抗炎、抗免疫等作用的黄酮化合物。胡义阳等^[47]证实, 根皮素通过调控 NF- κ B/NLRP3 信号通路, 抑制 MRL/lpr 小鼠中 NF- κ B 活化和促炎因子分泌, 降低炎症小体 NLRP3、caspase-1 p20 蛋白表达, 从而减轻肾损伤。

3.1.2 酚类 丹皮酚是从牡丹皮中提取的化合物, 可改善系统性红斑狼疮肾损害。Niu 等^[48]研究发现, 丹皮酚能减轻狼疮小鼠狼疮样症状, 降低死亡率, 改善肾脏损伤。此外, 它还可恢复巨噬细胞 M1/M2 型极化平衡, 改善小鼠狼疮性肾炎, 其机制可能 MAPK/NF- κ B 信号通路的抑制有关。

橄榄多酚是具有抗炎、抗氧化、防治心血管疾病等作用的化合物。Montoya 等^[49]发现, 橄榄多酚通过降低免疫球蛋白复合物沉积和炎症介导酶活性来减少促炎细胞因子产生, 并减轻肾损伤, 其机制可能与 Nrf-1/HO-3、MAPK、STAT-1、炎症小体、NF- κ B 信号通路的调节有关。

厚朴酚具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用。Ma 等^[50]发现, 厚朴酚可抑制肾脏驻留巨噬细胞与肾小管上皮细胞之间的异常串扰。Huang 等^[51]发

现,给予MRL/lpr小鼠厚朴酚后,小鼠肾小球和血管病变减少,提示它通过抑制NLRP3/NF-κB信号通路对狼疮性肾炎肾损伤起有益作用。

3.1.3 莪类 莪药苷是从白芍中提取得到的活性成分,可通过NF-κB等信号通路调节T淋巴细胞的活化和增殖,参与自身免疫性疾病的炎症和免疫过程^[52-53],并能降低MRL/lpr小鼠脾细胞和CD1⁺T淋巴细胞IRAK、NF-κB表达,抑制IRAK1分子活化及其下游炎性细胞因子表达,从而改善肾功能^[54-55]。吴琼等^[56]发现,芍药苷能抑制小鼠脾脏、肾脏组织NF-κB p65、TLR9、MyD88 mRNA、蛋白表达,并通过抑制下游炎症细胞因子水平来调节免疫及肾损伤。

雷公藤甲素是从雷公藤中分离得到的主要活性成分,具有免疫抑制、抗炎作用,在减轻MRL/lpr小鼠蛋白尿、血清抗dsDNA抗体、TNF-α水平方面表现出独特的优势^[57-58]。Zhang等^[59]发现,雷公藤甲素不仅能降低ds-DNA、IgG水平,减轻肾组织病理损伤,还可通过抑制TLR7/NF-κB信号通路降低TLR7 mRNA、蛋白表达,并影响B细胞活化。

双氢青蒿素是青蒿素类药物的主要活性代谢成分,在抗炎、抗免疫等方面具有调节作用。不规则趋化因子(fractalkine, FKN)是一种由CX3CL1基因编码的细胞趋化因子,在肾脏上皮细胞等多种细胞类型和组织中表达^[60]。尤燕舞等^[61-62]研究发现,FKN表达与狼疮性肾炎的严重程度呈正相关,双氢青蒿素可通过调节FKN、NF-κB表达,减少MRL/lpr小鼠的蛋白尿水平,改善肾功能,并减轻肾皮质病变程度,从而发挥抗狼疮性肾炎作用。

人参皂苷是人参主要活性成分,因其具有抗炎、抗氧化、免疫调节等作用而受到深入研究,能通过抑制醛糖还原酶活性来缓解糖尿病肾足细胞损伤^[63]。许诣等^[64]发现,人参皂苷不仅可抑制MPL/lpr小鼠肾组织NF-κB p65的核转移及NLRP3蛋白表达,还能改善小鼠肾组织病理形态、抑制肾组织炎症反应,其机制与阻滞NF-κB/NLRP3信号传导有关。

积雪草酸是积雪草主要活性成分,具有抗氧化、抗凋亡、抗炎等作用^[65]。胡义阳等^[66]发现,积雪草酸能通过调控Nrf2/NF-κB信号通路,抑制MRL/lpr小鼠活性氧生成及NF-κB表达,从而发挥抗炎、抑制氧化应激、改善肾功能的作用,有效缓解狼疮性肾炎的发展。

3.1.4 生物碱类 槐果碱是一种提取自苦参的喹诺里西啶类生物碱,具有抑制炎症、细胞凋亡、氧化应激、改善肾损伤等作用^[67]。Li等^[68]报道,槐果碱能改善MPL/lpr小鼠的肾损伤,其机制可能为先抑制IKKs,进而抑制NLRP3/NF-κB信号通路活化,降低肾脏免疫复合物沉积、血清抗dsDNA及血清和肾脏炎症细胞因子水平。

黄连碱是一种天然存在的异喹啉生物碱,是黄连干燥根茎活性成分,具有抗炎、血管扩张、心脏保护等作用^[69]。Yan等^[70]发现,黄连碱可通过介导NF-κB信号通路及下游信号分子的激活,降低系统性红斑狼疮小鼠血清自身抗体、炎症标志物水平,从而减少肾脏炎症反应,改善肾功能。

3.1.5 香豆素类 瑞香素又称祖师麻甲素,是从瑞香属植物中提取而来的香豆素衍生物,具有抗炎、抗氧化、血管保护等作用,主要用于治疗类风湿关节炎、血栓闭塞性脉管炎等疾病^[71]。A20又称肿瘤坏死因子-α诱导蛋白3,是一种由TNF-α诱导并被NF-κB活化所抑制的抗炎因子,Li等^[72]发现,瑞香素能抑制小鼠NF-κB活性,促进A20蛋白表达,改善肾脏损伤及尿素氮水平,从而抑制血清自身抗体产生。

秦皮乙素又称七叶内酯,是香豆素类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗肿瘤、抗菌等作用^[73]。研究表明,秦皮乙素可通过下调NF-κB活化改善小鼠急性肾损伤^[74]。Zhang等^[75]发现,秦皮乙素可抑制NF-κB核易位,并改善肾小球肥大、肾小管间质纤维化和单核细胞浸润到间质,减轻狼疮小鼠肾功能损害,其机制可能与抑制补体过度活化、激活Nrf2通路、抑制NF-κB信号有关。

具体见表1。

3.2 提取物 冬虫夏草具有抗炎、抗肿瘤、降血脂、肾脏保护等作用^[76],可改善肾脏病变、炎症反应和氧化应激损伤^[77]。He等^[78]研究表明,冬虫夏草提取物不仅可改善Th1、Th2细胞分泌的炎性细胞因子水平,阻断MRL/lpr小鼠蛋白尿产生和肾炎浸润,减少肾纤维化,还能降低p-NF-κB、p-STAT3表达,其机制可能是调节STAT3/mTOR/NF-κB表达来干预系统性红斑狼疮肾损伤。

橄榄叶提取物由油橄榄叶、根和未加工油橄榄核果提取而来,具有抗氧化、抗炎、抗过敏、抗突变等作用^[79]。研究表明,橄榄叶提取物可减轻肾脏损伤,降低血清基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)、肾脏前列腺素E2

表1 中药活性成分通过NF-κB相关信号通路调控系统性红斑狼疮肾损害的作用机制

名称	研究对象	给药剂量	主要生物学效应表达	作用机制	文献
芦丁	MPL/lpr 小鼠	50 mg/kg	ROS、抗 ds-DNA 抗体、ANA、抗 SnRNP/Sm 抗体、Scr、UP、TNF-α、IL-6、IL-17 水平降低, 抑制肾脏炎症细胞浸润	经 PPARγ/NF-κB/STAT3 信号通路改善 T 细胞氧化应激	[42]
淫羊藿苷	MPL/lpr 小鼠	10 mg/kg	抗 dsDNA 抗体、肾脏 IgG 沉积、CCL2、UP、Scr、BUN 水平降低	抑制 NF-κB 和 NLRP3 炎症小体的激活, 减轻肾脏病理	[45]
黄芩素	BALB/c 小鼠	25、100 mg/kg	抑制肾脏炎症细胞浸润、足细胞损伤, ROS、UP、IL-1β、IL-18 水平降低	下调 NLRP3/NF-κB 信号通路, 减轻肾脏病理	[46]
根皮素	MPL/lpr 小鼠	400 mg/kg	抑制肾组织 IgG 沉积, 抗 ds-DNA 抗体、UP、BUN、Scr、CCL2、caspase-1 p20、TNF-α、IL-1β 水平降低	抑制 NLRP3/NF-κB 信号通路激活, 减轻狼疮性肾炎的肾损害	[47]
丹皮酚	BALB/c 小鼠	25、50、100 mg/kg	抑制肾组织 IgG 沉积, 抗 ds-DNA 抗体、ANA、BUN、TNF-α、IL-1β 表达降低	抑制 MAPK/NF-κB 信号通路, 抑制巨噬细胞向 M1 型极化并促进其向 M2 型极化	[48]
橄榄多酚	BALB/c 小鼠	100 mg/kg	TNF-α、IFN-γ、IL-1β、IL-6、IL-17 水平和肾脏 iNOS、COX-2、mPGES-1 蛋白表达降低	调控 Nrf-1/HO-3、MAPKs、STAT3、炎症小体和 NF-κB 信号通路, 减轻肾损伤	[49]
厚朴酚	MPL/lpr 小鼠	5 mg/kg	抑制肾组织 IgG 沉积, UP、Scr、BUN、抗 ds-DNA 抗体、TNF-α 水平降低	抑制 NLRP3/NF-κB 轴活化, 改善肾损伤	[50]
芍药苷	MPL/lpr 小鼠	39、78 mg/kg	抗 ds-DNA 抗体、抗 SnRNP/Sm 抗体、ANA、Scr、BUN、TNF-α、IL-1β、IFN-α、IL-6、IL-4 水平降低	抑制 IRAK1/NF-κB 信号通路, 调控 TLR9/MyD88/NF-κB 信号通路, 改善系统性红斑狼疮肾损伤	[56]
雷公藤甲素	MPL/lpr 小鼠	30、60 mg/kg	抗 ds-DNA 抗体、IgG 水平降低	抑制 TLR7/NF-κB 信号通路, 对系统性红斑狼疮发挥治疗作用	[59]
双氢青蒿素	MPL/lpr 小鼠	60 mg/kg	NF-κB p65 mRNA、蛋白表达和肾皮质 FKN、UP、BUN、Scr 水平降低	调节 FKN、NF-κB 表达, 改善肾损伤	[62]
人参皂苷	MPL/lpr 小鼠	29、58、116 mg/kg	肾组织 IgG 沉积抑制, 抗 dsDNA 抗体、ANA、24h 尿蛋白、Cr、IL-1β、IFN-γ 水平降低	抑制 NF-κB/NLRP3 通路, 改善狼疮性肾炎肾损伤	[64]
积雪草酸	MPL/lpr 小鼠	10 mL/kg	ROS、NF-κB p65 活性降低, NQO1、HO-1 mRNA 表达升高	调控 Nrf2/NF-κB 信号通路, 抑制活性氧生成及 NF-κB 表达, 改善肾损伤	[66]
槐果碱	MPL/lpr 小鼠	100 mg/kg	抑制肾组织 IgG 沉积, 抗 dsDNA 抗体、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平降低	抑制 IKKs 及 NLRP3/NF-κB 信号通路活化	[68]
黄连碱	BALB/c 小鼠	3、10、30 mg/kg	抗 dsDNA 抗体、UP、IL-6、TNF-α、ICAM-1、IL-17A 水平降低	介导 NF-κB 信号通路及下游信号分子激活	[70]
瑞香素	雌性 NZB/WF1 小鼠	5 mg/kg	抗 dsDNA 抗体、BUN、TNF-α、IL-6 水平降低	抑制 NF-κB 活性, 促进 A20 蛋白表达	[72]
秦皮乙素	MPL/lpr 小鼠	20、40 mg/kg	BUN、Scr、白蛋白尿、TNF-α、IL-1α、IL-1β、IL-6、IFN-γ、IL-12、IL-17 水平降低	抑制补体过度活化, 激活 Nrf2 通路, 抑制 NF-κB 信号, 减轻肾损伤	[75]

注: ROS 为活性氧, 抗 ds-DNA 抗体为抗双链 DNA 抗体, ANA 为抗核抗体, 抗 SnRNP 抗体为抗 U1 小核糖核蛋白抗体, 抗 Sm 抗体为抗狼疮细胞抗体, Scr 为血肌酐, UP 为尿蛋白, BUN 为血尿素氮, iNOS 为诱导型一氧化氮合酶, COX 为环氧化酶, mPGES-1 为膜结合型前列腺素 E2 合酶 1, IFN-γ 为干扰素 γ, NQO1 为 NAD (P) H 脱氢酶 1, ICAM-1 为介导黏附反应的黏附分子 1, TP 为总蛋白, ALB 为白蛋白。

(prostaglandin E2, PGE₂) 水平, 其机制可能通过抑制 NF-κB、JAK-STAT、MAPKs 等相关信号通路的激活和细胞外基质的沉积, 以及改善炎症生物标志物的产生, 从而发挥抗狼疮性肾炎作用^[80]。

石斛提取物由铁皮石斛加工提取而来, 具有抗

炎、神经保护、抗肿瘤等作用^[81]。Wang 等^[82]发现, 石斛提取物能降低小鼠肾组织 NF-κB 表达, 证明它是一种潜在的治疗或预防小鼠狼疮性肾炎的药物, 其机制可能与调控 NF-κB 信号相关。

具体见表 2。

表2 中药提取物通过NF-κB相关信号通路调控系统性红斑狼疮肾损害的作用机制

名称	研究对象	给药剂量	主要生物学效应表达	作用机制	文献
冬虫夏草	MPL/lpr 小鼠	4 g/kg	抗 dsDNA 抗体、ANA、Scr、BUN、IL-4、IL-6、IL-10 水平降低	调节 STAT3/mTOR/NF-κB 信号通路, 改善肾功能	[78]
橄榄叶	BALB/c 小鼠	100 mg/kg	PGE ₂ 、MMP-3、IL-1β 水平降低	抑制 NF-κB 相关信号通路激活, 保护狼疮性肾炎	[80]
石斛	雌性 B6D2F1 小鼠	50、100、200、400 mg/kg	Scr、BUN、IL-6、IL-12、TNF-α、IFN-γ 水平降低, TP、ALB 水平升高	调控 NF-κB 信号通路, 改善狼疮性肾炎肾损伤	[82]

3.3 复方 单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 也称为巨噬细胞趋化蛋白-1, 是一种在炎症、免疫反应中发挥重要

作用的趋化因子。李桂英等^[83]将狼疮平颗粒 (由女贞子、广豆根、三七、防风、秦艽等 17 味中药组成) 作用于雄性 BXSB 小鼠, 发现它能降低小鼠

肾组织 NF-κB p65、MCP-1 mRNA、蛋白表达, 提示其通过抑制 NF-κB 信号的活化来降低炎症细胞因子, 并改善肾功能及肾脏病理损害。

狼疮方颗粒由紫草、白花蛇舌草、半枝莲、地黄、丹参等 7 种中药组成。Huang 等^[84]发现, 狼疮方颗粒能降低 MPL/lpr 小鼠 C 反应蛋白、抗 dsDNA 自身抗体水平和 NF-κB p65、Nrf2 蛋白表达, 从而缓解 MPL/lpr 小鼠肾损伤。以上结果表明, 狼疮方颗粒通过抑制 NF-κB 信号通路, 调节免疫系统功能紊乱及肾脏关键信号分子, 从而抑制免疫系统, 最终缓解系统性红斑狼疮的病理进展。

解毒祛瘀滋阴颗粒由干地黄、制鳖甲、青蒿、白花蛇舌草、赤芍、鸡血藤、丹皮、佛手、升麻、生甘草 10 味中药组成^[85]。Ji 等^[86]发现, 解毒祛瘀滋阴颗粒能降低 MPL/lpr 小鼠肾脏组织 TNF-α mRNA 表达和 IRAK1、p-IRAK1、NF-κB、p-NF-κB 蛋白表达, 减轻肾脏病理损伤, 说明它可通过抑制

IRAK1/NF-κB 信号传导的激活来抑制 MRL/lpr 小鼠的炎症活性, 从而发挥抗系统性红斑狼疮肾损伤作用。

六味二至四妙丸是治疗狼疮性肾炎有效验方, 由生地、丹皮、山茱萸、小蓟、丹参等组成, 共奏滋补肝肾、活血化瘀之功。李松梅等^[87]发现, 六味二至四妙丸能降低 MRL/lpr 小鼠 NF-κB、IκB 磷酸化表达和炎症因子水平, 减轻肾组织病理损伤程度, 可能通过抑制肾脏 NF-κB 信号通路活化改善狼疮性肾炎小鼠肾功能。

复方生地合剂由生地黄、生石膏、忍冬藤组成, 组方精简, 疗效显著。陈薇薇等^[88]发现, 复方生地合剂可降低 TLR7、TLR9、MyD88、NF-κB mRNA 表达和炎性细胞因子水平, 其机制可能与抑制 MRL/lpr 小鼠 TLR/NF-κB 信号通路信号传导调节 Th17/Treg 细胞平衡有关。

具体见表 3。

表 3 中药复方通过 NF-κB 相关信号通路调控系统性红斑狼疮肾损害的作用机制

名称	研究对象	给药剂量	主要生物学效应表达	作用机制	文献
狼疮平颗粒	雄性 BXSB 小鼠	4 g/kg	抗 dsDNA 抗体、24 h 尿蛋白水平和 MCP-1 mRNA、蛋白表达降低	抑制 NF-κB 信号通路活化, 下调 MCP-1 肾脏表达, 发挥保护肾脏的作用	[83]
狼疮方颗粒	MPL/lpr 小鼠	0.97、1.95、3.9 g/kg	抗 dsDNA 抗体、Scr、BUN、UP 水平降低	抑制 NF-κB 信号通路, 调节免疫系统功能紊乱, 缓解系统性红斑狼疮肾损伤进展	[84]
解毒祛瘀滋阴颗粒	MPL/lpr 小鼠	10 mL/kg	抗 dsDNA 抗体、UP、TNF-α、IL-6 水平降低	抑制 IRAK1-NF-κB 信号通路激活, 抑制炎症活性	[85]
六味二至四妙丸	MPL/lpr 小鼠	9.45、18.9、37.8 g/kg	抑制肾脏 IgG 沉积, UP 水平、CD11b ⁺ 单核细胞比例降低	抑制肾脏 NF-κB 信号通路活化, 改善肾功能	[87]
复方生地合剂	MPL/lpr 小鼠	18.495 mL/kg	NF-κB mRNA 表达和 TNF-α、IFN-α、IL-17A 水平降低	抑制 TLR-NF-κB 信号通路传导, 下调炎性因子水平	[88]

4 结语与展望

中药因其多成分、多靶点及减少耐药性、副作用等优点, 逐渐被用于系统性红斑狼疮的治疗及预防。NF-κB 是免疫炎症微环境中信号途径的重要组成, 其异常激活参与了炎症反应的调节、免疫调节失衡、细胞增殖和凋亡调节及纤维化过程的发生, 是系统性红斑狼疮发生发展的重要分子机制之一, 而且与 MAPK、TLR、STAT、NLRP3 等信号之间可相互串扰, 共同调控系统性红斑狼疮肾损伤机制, 减轻炎症反应及免疫紊乱, 延缓疾病进展。本文从与 NF-κB 关联密切相关的 4 条信号通路途径出发, 讨论各途径与 NF-κB 串扰对系统性红斑狼疮肾损伤机制的影响, 并总结中药活性成分、提取物及复方在调控系统性红斑狼疮肾损伤方面的机制, 以期为日后深入研究提供理论、实验基础, 也为相关治疗提供更多选择。

尽管关于中药通过调控 NF-κB 相关信号通路治疗系统性红斑狼疮肾损伤的研究不断深入, 但仍存在不足之处。首先, 目前有关研究大多基于动物、细胞实验, 缺乏足够的临床证据。其次, 关于中药复方靶向调控 NF-κB 相关信号通路防治系统性红斑狼疮肾损伤的研究较少, 以活血化瘀类为主, 缺乏健脾滋肾、滋阴通络类固本培元、标本兼顾者。所以, 今后应加强中药活性成分、提取物及复方对系统性红斑狼疮肾损伤的研究, 深入揭示其通过干预 NF-κB 相关信号通路的作用机制并应用于临床, 从而为本病防治提供更多选择。

参考文献:

- [1] Liu Z, Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances[J]. *Nat Med*, 2012, 18(6): 871-882.

- [2] Morel L, Scindia Y. Functional consequence of iron dyshomeostasis and ferroptosis in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Clin Immunol*, 2024, 262: 110181.
- [3] Banham G D, Lee C Y C, Ferdinand J R, et al. Bromodomain inhibitors modulate FcγR-mediated mononuclear phagocyte activation and chemotaxis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 885101.
- [4] Rovin B H, Ayoub I M, Chan T M, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(1): 31-34.
- [5] Rullo O J, Tsao B P. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(2): ii56-ii61.
- [6] Wang C Y, Hu W X. Podocyte injury in lupus nephritis[J]. *J Clin Med*, 2021, 30(6): 571-574.
- [7] Kunnumakkara A B, Shabnam B, Girisa S, et al. Inflammation, NF-κB, and chronic diseases: How are they linked? [J]. *Crit Rev Immunol*, 2020, 40(1): 1-39.
- [8] Gilmore T D, Wolenski F S. NF-κB: where did it come from and why? [J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 14-35.
- [9] Wang P J, Chen C, Shan M. Vincamine alleviates brain injury by attenuating neuroinflammation and oxidative damage in a mouse model of Parkinson's disease through the NF-κB and Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(5): e23714.
- [10] Barrat F J, Crow M K, Ivashkiv L B. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(12): 1574-1583.
- [11] Yu H, Lin L B, Zhang Z Q, et al. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [12] Zhao J J, Zhang H, Huang Y F, et al. Bay11-7082 attenuates murine lupus nephritis via inhibiting NLRP3 inflammasome and NF-κB activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(1): 116-122.
- [13] Noor H B, Mou N A, Salem L, et al. Anti-inflammatory property of AMP-activated protein kinase[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2020, 19(1): 2-41.
- [14] Li X W, Liu J, Zhao Y Z, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 ameliorates lupus nephritis through inhibiting the NF-κB and MAPK signalling pathways in MRL/lpr mice[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 243.
- [15] Castejon M L, Sánchez-Hidalgo M, Aparicio-Soto M, et al. Dietary oleuropein and its new acyl-derivate attenuate murine lupus nephritis through HO-1/Nrf2 activation and suppressing JAK/STAT, NF-κB, MAPK and NLRP3 inflammasome signaling pathways[J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 74: 108229.
- [16] Farkhondeh T, Mehrpour O, Buhrmann C, et al. Organophosphorus compounds and MAPK signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4258.
- [17] Xue R Y, Xie M Y, Wu Z Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote recovery of the facial nerve injury through regulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the P38 MAPK/NF-κB pathway[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(2): 851-868.
- [18] Alam S, Liu Q, Liu S, et al. Up-regulated cathepsin C induces macrophage M1 polarization through FAK-triggered p38 MAPK/NF-κB pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(2): 111472.
- [19] Imbabi S, Matsuda N, Tomita K, et al. Beneficial effect of STAT3 decoy oligodeoxynucleotide transfection on organ injury and mortality in mice with cecal ligation and puncture-induced sepsis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15316.
- [20] Darnell J E Jr. The JAK-STAT pathway: summary of initial studies and recent advances[J]. *Recent Prog Horm Res*, 1996, 51: 391-404.
- [21] Imbabi S, Matsuda N, Tomita K, et al. Beneficial effect of STAT3 decoy oligodeoxynucleotide transfection on organ injury and mortality in mice with cecal ligation and puncture-induced sepsis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5316.
- [22] Liu T, Zhang L Y, Joo D, et al. NF-κB signaling in inflammation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [23] Hu X Y, Li J, Fu M R, et al. The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 402.
- [24] Chen X W, Zhou S F. Inflammation, cytokines, the IL-17/IL-6/STAT3/NF-κB axis, and tumorigenesis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 2941-2946.
- [25] Yang J B, Stark G R. Roles of unphosphorylated STATs in signaling[J]. *Cell Res*, 2008, 18(4): 443-451.
- [26] Goropevšek A, Holcar M, Avčin T. The role of STAT signaling pathways in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(2): 164-181.
- [27] Kawai T, Akira S. Signaling to NF-κB by toll-like receptors[J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(11): 460-469.
- [28] Hayden M S, West A P, Ghosh S. NF-κB and the immune response[J]. *Oncogene*, 2006, 25(51): 6758-6780.
- [29] Santiago-Raber M L, Dunand-Sauthier I, Wu T, et al. Critical role of TLR7 in the acceleration of systemic lupus erythematosus in TLR9-deficient mice[J]. *J Autoimmun*, 2010, 34 (4): 339-348.
- [30] Mauro D, Manou-Stathopoulou S, Rivellese F, et al. UBE2L3 regulates TLR7-induced B cell autoreactivity in systemic lupus erythematosus[J]. *J Autoimmun*, 2023, 136: 103023.
- [31] Zhang S K, Cao X T. TLR9 triggers MyD88-independent anti-inflammatory signaling in lupus[J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(3): 153-155.
- [32] Masum M A, Ichii O, Hosny Ali Elewa Y, et al. Overexpression of toll-like receptor 9 correlates with podocyte injury in a murine model of autoimmune membranoproliferative glomerulonephritis[J]. *Autoimmunity*, 2018, 51(8): 386-398.
- [33] Kahlenberg J M, Kaplan M J. The inflammasome and lupus-another innate immune mechanism contributing to disease

- pathogenesis? [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26 (5): 475-481.
- [34] Zhang H, Sun S. NF- κ B in inflammation and renal diseases[J]. *Cell Biosci*, 2015, 5: 63.
- [35] Kahlenberg J M, Thacker S G, Berthier C C, et al. Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol*, 2011, 187(11): 6143-6156.
- [36] Boswell J M, Yui M A, Burt D W, et al. Increased tumor necrosis factor and IL-1 beta gene expression in the kidneys of mice with lupus nephritis[J]. *J Immunol*, 1988, 141 (9): 3050-3054.
- [37] Kahlenberg J M, Carmona-Rivera, Smith C K, et al. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages[J]. *J Immunol*, 2013, 190: 1217-1226.
- [38] Dos Santos M, Favero G, Bonomini F, et al. Oral supplementation of melatonin protects against lupus nephritis renal injury in a pristane-induced lupus mouse model[J]. *Life Sci*, 2018, 193: 242-251.
- [39] Saleemi M A, Alallam B, Yong Y K, et al. Synthesis of zinc oxide nanoparticles with bioflavonoid rutin: characterisation, antioxidant and antimicrobial activities and *in vivo* cytotoxic effects on artemia nauplii[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1853.
- [40] Ganeshpurkar A, Saluja A K. The pharmacological potential of Rutin[J]. *Saudi Pharm J*, 2017, 25(2): 149-164.
- [41] Calabrese E J, Pressman P, Hayes A W, et al. Rutin, a widely consumed flavonoid, that commonly induces hormetic effects[J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 187: 114626.
- [42] Yi T T, Zhang W, Hua Y, et al. Rutin alleviates lupus nephritis by inhibiting T cell oxidative stress through PPAR γ [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 394: 110972.
- [43] Fang J, Zhang Y J. Icariin, an anti-atherosclerotic drug from Chinese medicinal herb horny goat weed[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 734.
- [44] Zhang L, Wang X Z, Li Y S, et al. Icariin ameliorates IgA nephropathy by inhibition of nuclear factor kappa b/Nlrp3 pathway[J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(1): 54-63.
- [45] Su B F, Ye H, You X H, et al. Icariin alleviates murine lupus nephritis via inhibiting NF- κ B activation pathway and NLRP3 inflammasome[J]. *Life Sci*, 2018, 208: 26-32.
- [46] Li D, Shi G P, Wang J L, et al. Baicalein ameliorates pristane-induced lupus nephritis via activating Nrf2/HO-1 in myeloid-derived suppressor cells[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 105.
- [47] 胡义阳, 余鹏程. 根皮素调控 NF- κ B 对 MRL/lpr 狼疮性肾炎小鼠的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35 (6): 722-725; 734.
- [48] Niu Y Z, Jin Y Y, Hao Y X, et al. Paeonol interferes with lupus nephritis by regulating M1/M2 polarization of macrophages[J]. *Mol Immunol*, 2024, 169: 66-77.
- [49] Montoya T, Sánchez-Hidalgo M, Castejón M L, et al. Oleocanthal supplemented diet improves renal damage and endothelial dysfunction in pristane-induced systemic lupus erythematosus in mice[J]. *Food Res Int*, 2023, 163: 112140.
- [50] Ma Q, Xu M Y, Jing X, et al. Honokiol suppresses the aberrant interactions between renal resident macrophages and tubular epithelial cells in lupus nephritis through the NLRP3/IL-33/ST2 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 174.
- [51] Huang F, Zhang R Y, Song L. Beneficial effect of magnolol on lupus nephritis in MRL/lpr mice by attenuating the NLRP3 inflammasome and NF- κ B signaling pathway: A mechanistic analysis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4817-4822.
- [52] Zhang L L, Wei W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107452.
- [53] Hartupee J, Li X X, Hamilton T. Interleukin 1 α -induced NF κ B activation and chemokine mRNA stabilization diverge at IRAK1[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(23): 15689-15693.
- [54] Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6 (11): 823-835.
- [55] Ji L N, Wang S L, Wu S, et al. Paeoniflorin inhibits LPS-Induced activation of splenic CD4 $^{+}$ T lymphocytes and relieves pathological symptoms in MRL/lpr mice by suppressing IRAK1 signaling[J]. *Alternat Med*, 2022, 2022: 5161890.
- [56] 吴琼, 于红红, 罗瑞熙, 等. 白芍总苷调节 TLR9/MyD88/NF- κ B 通路改善系统性红斑狼疮小鼠肾脏损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 103-110.
- [57] Cao Z W, Liu B, Li L, et al. Detoxification strategies of triptolide based on drug combinations and targeted delivery methods[J]. *Toxicology*, 2022, 469: 153134.
- [58] Zhu W, Li Y H, Zhao J J, et al. The mechanism of triptolide in the treatment of connective tissue disease-related interstitial lung disease based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 541-552.
- [59] Zhang Y, Zhang F Q, Gao Y N, et al. Triptolide in the treatment of systemic lupus erythematosus-regulatory effects on miR-146a in B cell TLR7 signaling pathway in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 952775.
- [60] Julia V, Staumont-Salle D, Dombrowicz D. Role of fractalkine/CX3CL1 and its receptor CX3CR1 in allergic diseases[J]. *Med Sci (Paris)*, 2016, 32(3): 260-266.
- [61] You Y W, Qin Y Q, Lin X, et al. Upregulated fractalkine levels in Chinese patients with lupus nephritis[J]. *Cytokine*, 2018, 104: 23-28.
- [62] 尤燕舞, 廖品琥, 杨发奋, 等. 双氢青蒿素对狼疮模型 MRL/lpr 小鼠肾皮质 Fractalkine 表达的调节作用研究[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(7): 617-622.
- [63] He J Y, Hong Q, Chen B X, et al. Ginsenoside Rb1 alleviates diabetic kidney podocyte injury by inhibiting aldose reductase activity[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43 (2): 342-353.

- [64] 许 訾, 秦建品, 沈文婷. 人参皂苷通过 NF-κB/NLRP3 途径改善狼疮性肾炎小鼠肾损伤[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(6): 832-836.
- [65] Jiang W, Li M Q, He F, et al. Neuroprotective effect of asiatic acid against spinal cord injury in rats[J]. *Life Sci*, 2016, 157: 45-51.
- [66] 胡义阳, 杨忠明. 积雪草酸通过调控 Nrf2/NF-κB 治疗 MRL/lpr 小鼠狼疮性肾炎的实验研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(13): 1587-1590; 1596.
- [67] Zhou W, Fu Y, Xu J S. Sophocarpine alleviates isoproterenol-induced kidney injury by suppressing inflammation, apoptosis, oxidative stress and fibrosis[J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7868.
- [68] Li X Z, Wang M J, Hong H, et al. Sophocarpine attenuates murine lupus nephritis via inhibiting NLRP3 inflammasome and NF-κB activation[J]. *Immunol Res*, 2018, 66(4): 521-527.
- [69] Lu Q, Tang Y, Luo S, et al. Coptisine, the characteristic constituent from *Coptis chinensis*, exhibits significant therapeutic potential in treating cancers, metabolic and inflammatory diseases[J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(8): 2121-2156.
- [70] Yan Y, Zhang Z H, Chen Y C, et al. Coptisine alleviates pristane-induced lupus-like disease and associated kidney and cardiovascular complications in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 929.
- [71] Hang S J, Wu W H, Wang Y A, et al. Daphnetin, a coumarin in genus *Stellera chamaejasme* Linn: chemistry, bioactivity and therapeutic potential[J]. *Chem Biodivers*, 2022, 19(9): e202200261.
- [72] Li M, Shi X, Chen F, et al. Daphnetin inhibits inflammation in the NZB/W F1 systemic lupus erythematosus murine model via inhibition of NF-κB activity[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2): 455-460.
- [73] Zhang L L, Xie Q X, Li X F. Esculetin: A review of its pharmacology and pharmacokinetics[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 279-298.
- [74] Zhang S, Ma J, Sheng L, et al. Total coumarins from *Hydrangea paniculata* show renal protective effects in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury via anti-inflammatory and antioxidant activities[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 872.
- [75] Zhang Y, Li Z J, Wu H J, et al. Esculetin alleviates murine lupus nephritis by inhibiting complement activation and enhancing Nrf2 signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 115004.
- [76] Cai Y Z, Feng Z D, Jia Q, et al. *Cordyceps cicadae* ameliorates renal hypertensive injury and fibrosis through the regulation of SIRT1-mediated autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 801094.
- [77] Yang F, Zhang Y 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]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(1): e1168.
- [78] He L Y, Niu S Q, Yang C X, et al. *Cordyceps* proteins alleviate lupus nephritis through modulation of the STAT3/mTOR/NF-κB signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116284.
- [79] Nassir A M, Ibrahim I A A, Md S, et al. Surface functionalized folate targeted oleuropein nano-liposomes for prostate tumor targeting: Invitro and invivo activity[J]. *Life Sci*, 2019, 220: 136-146.
- [80] Castejon M L, Sánchez-Hidalgo M, Aparicio-Soto M, et al. Dietary oleuropein and its new acyl-derivate attenuate murine lupus nephritis through HO-1/Nrf2 activation and suppressing JAK/STAT, NF-κB, MAPK and NLRP3 inflammasome signaling pathways[J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 74: 108229.
- [81] Duan H T, Er-Bu A G, Dongzhi Z M, et al. Alkaloids from dendrobium and their biosynthetic pathway, biological activity and total synthesis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154132.
- [82] Wang Q, Sun P, Wang R, et al. Therapeutic effect of *Dendrobium candidum* on lupus nephritis in mice[J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(49): 129-135.
- [83] 李桂英, 路新卿, 刘淑霞, 等. 狼疮平颗粒通过核因子 κB 信号途径下调 BXSB 狼疮肾炎小鼠肾组织 MCP-1 表达[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(12): 1685-1689.
- [84] Huang K P, Zhang Z H, Li R M, et al. The therapeutic effects of the Chinese herbal medicine, lang chuang fang granule, on lupus-prone MRL/lpr mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 12: 8562528.
- [85] Li R Q, Zhuang A W, Ma J W, et al. Effect of Jieduquyuziycin prescription-treated rat serum on MeCP2 gene expression in Jurkat T cells[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2018, 54(10): 692-704.
- [86] Ji L N, Fan X M, Hou X L, et al. Jieduquyuziycin prescription suppresses inflammatory activity of MRL/lpr mice and their bone marrow-derived macrophages via inhibiting expression of IRAK1-NF-κB signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1049.
- [87] 李松梅, 张玲忠, 尹蔚萍, 等. 六味二至四妙丸调控 NF-κB 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.
- [88] 陈薇薇, 肖小莉, 苏 劲, 等. 复方生地合剂从 TLR-NF-κB 通路调节 MRL/lpr 小鼠 Th17/Treg 平衡[J]. 中华中医药学杂志, 2020, 35(10): 5270-5273.