

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.02.002
文章编号: 1005-8982 (2021) 02-0007-06

肾脏疾病专题·论著

雷公藤甲素减轻MRL/lpr狼疮小鼠 肾损伤的作用机制研究

段然, 吴沅峰, 刘维

(天津中医药大学第一附属医院 风湿免疫科, 天津 300193)

摘要: **目的** 研究雷公藤甲素 (TPL) 减轻MRL/lpr狼疮小鼠肾损伤的作用及其机制。**方法** 选择雌性C57BL/6正常小鼠作为对照组; 将雌性MRL/lpr狼疮小鼠分为模型组、TPL组、JAK1组、TPL+JAK1组。给药9周后检测各组24 h尿蛋白、血清肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN) 水平及血清IP-10、高迁移率族蛋白1 (HMGB1) 的质量分数, 肾脏IgG、C3的荧光强度、 γ 干扰素诱导蛋白10 (IP-10)、HMGB1的质量分数、磷酸化Janus激酶1 (p-JAK1)、磷酸化信号传导及转录激活蛋白1 (p-STAT1) 的表达水平。**结果** 模型组小鼠24 h尿蛋白、Scr、BUN及IgG、C3的免疫荧光强度、IP-10、HMGB1、p-JAK1、p-STAT1均高于对照组 ($P < 0.05$); TPL组小鼠24 h尿蛋白、Scr、BUN及IgG、C3荧光强度、IP-10、HMGB1、p-JAK1、p-STAT1均低于模型组 ($P < 0.05$); TPL+JAK1组小鼠24 h尿蛋白、Scr、BUN及IgG、C3荧光强度、IP-10、HMGB1、p-JAK1、p-STAT1均高于TPL组 ($P < 0.05$)。**结论** TPL减轻MRL/lpr狼疮小鼠肾损伤的分子机制可能是抑制JAK1/STAT1通路介导的炎症反应。

关键词: 狼疮肾炎; 红斑狼疮, 系统性; 小鼠; 雷公藤甲素/雷公藤属; 炎症反应; JAK1/STAT1通路
中图分类号: R692.3; R593.242 **文献标识码:** A

Effect and mechanism of Triptolide on ameliorating renal injury of MRL/lpr lupus mice

Ran Duan, Yuan-hao Wu, Wei Liu

(Department of Rheumatology And Immunology, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract: Objective To study the effect and mechanism of triptolide (TPL) on ameliorating renal injury of MRL/lpr lupus mice. **Method** Female C57BL/6 normal mice were selected as the control group, female MRL/lpr lupus mice were divided into model group, TPL group, JAK1 group and TPL+JAK1 group. 24h urine protein, serum creatinine (Scr), blood urea (BUN), fluorescence intensity of renal IgG and C3, contents of IFN- γ induced protein 10 (IP-10) and high mobility group box protein 1 (HMGB1), the expression of phosphorylated Janus kinase 1 (p-JAK1), phosphorylated signal transduction and activator of transcription 1 (p-STAT1) were detected. **Result** The 24 h urine protein, Scr, BUN levels, IgG and C3 fluorescence intensity, IP-10 and HMGB1 content, p-JAK1 and p-STAT1 expression in model group were higher than those in control group ($P < 0.05$); the 24 h urine protein, Scr, BUN levels, IgG and C3 fluorescence intensity, IP-10 and HMGB1 content, p-JAK1 and p-STAT1 expression in TPL group were lower than model group ($P < 0.05$); the 24 h urine protein, Scr, BUN levels, IgG and C3 fluorescence intensity, IP-10 and HMGB1 content, p-JAK1 and p-STAT1 expression in TPL+JAK1 group were higher than those in TPL group ($P < 0.05$). **Conclusion** TPL can ameliorate renal damage in MRL/lpr lupus mice, and the inhibition

收稿日期: 2020-07-30

of inflammatory response mediated by JAK1/STAT1 pathway is a possible molecular mechanism.

Keywords: systemic lupus erythematosus; triptolide; inflammatory response; JAK1/STAT1 pathway

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是临床常见的自身免疫性疾病, 以自身免疫应答紊乱、产生自身抗体异常并与相应自身抗原形成免疫复合物为特征, 可累及全身多个脏器并引起相应的临床表现^[1]。肾脏是SLE病情发展变化过程中常见的受累脏器, 免疫复合物在肾脏沉积后引起狼疮肾炎 (lupus nephritis, LN), LN不仅是影响SLE预后的重要因素, 也是引起终末期肾脏病的常见原因, 需要进行积极防治^[2-3]。雷公藤甲素 (Triptolide, TPL) 是从中药雷公藤中提取到的环氧化二萜内酯化合物, 具有免疫调节活性, 在SLE、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的治疗中体现出一定价值^[4], 多项研究报告了TPL对SLE小鼠肾功能的保护作用^[5-6], 但具体的机制并未阐明。国内施栋梁等^[7]关于SLE的细胞实验证实, TPL对 γ 干扰素 (Interferon- γ , IFN- γ) 诱导的肾小球细胞炎症具有缓解作用, 且这一作用与抑制JAK1/STAT1信号通路有关。基于此, 本实验深入探究TPL调控JAK1/STAT1通路, 减轻MRL/lpr狼疮小鼠肾损伤的作用及机制, 旨在阐明TPL用于LN防治的潜在价值及分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雌性C57BL/6正常小鼠8只及MRL/lpr狼疮小鼠32只购自苏州赛业模式生物研究中心, 8~10周龄、体重20~25 g。实验动物生产许可证号: SCXK(苏)2018-0003。

1.2 实验试剂与仪器

TPL购自上海柘智生物科技有限公司, 过表达JAK1的腺病毒购自上海汉恒生物科技有限公司 (浓度 1×10^{11} PFU/ml、 -80°C 保存), 尿蛋白、血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、血尿素氮 (blood urea, BUN) 检测试剂盒购自南京建成研究所, 免疫荧光染色试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司, IgG、C3抗体购自美国Abcam公司, HE染色试剂盒购、RIPA裂解液及BCA蛋白定量试剂盒购自北京索莱宝公司, γ 干扰素诱导蛋白-10 (interferon- γ induced protein 10, IP-10)、高迁移率族蛋白1

(high mobility group box protein 1, HMGB1) 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒购自上海酶联公司, JAK1、STAT1一抗购自德国CST公司。正置显微镜购自日本Nikon公司, 多功能酶标仪购自美国Bio Tek公司, 电泳仪及凝胶成像仪购自上海天能公司。

1.3 方法

1.3.1 小鼠分组、模型复制及给药 8只C57BL/6正常小鼠作为对照组; 32只MRL/lpr狼疮小鼠随机分为模型组、TPL组、JAK1组、TPL+JAK1组, 每组8只。模型组给予生理盐水灌胃, 连续9周; TPL组给予 $0.125 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot 2 \text{ d})$ TPL灌胃, 连续9周; JAK1组给予JAK1腺病毒悬液 $10 \mu\text{l}$ 单次尾静脉注射; TPL+JAK1组给予 $0.125 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot 2 \text{ d})$ TPL灌胃, 连续9周, 以及JAK1腺病毒悬液 $10 \mu\text{l}$ 单次尾静脉注射。

1.3.2 尿蛋白及Scr、BUN的检测 末次灌胃后开始收集24 h尿, 然后处死小鼠收集血清, 检测24 h尿蛋白及Scr、BUN水平, 按照试剂盒说明书进行操作, 配置反应体系后在全自动生化分析仪上检测相应指标。

1.3.3 肾脏HE染色及免疫荧光染色 处死小鼠后解剖双侧肾脏, 左侧肾脏用4%多聚甲醛固定后进行石蜡包埋, 制作病理切片后行HE染色, 在显微镜下观察肾脏的病理改变; 另取肾脏病理切片行免疫荧光染色, IgG和C3一抗的稀释比例为1:300, 染色后用抗荧光猝灭封片液封片, 显微镜下观察并计算免疫荧光强度。以上操作均按照试剂盒说明书进行。

1.3.4 血清及肾脏中IP-10、HMGB1质量分数的检测 取血清样本, 采用ELISA试剂盒检测IP-10、HMGB1质量分数。取右侧肾脏组织, 采用ELISA试剂盒检测IP-10、HMGB1质量分数, 计算每毫克肾脏蛋白对应的IP-10、HMGB1含量。以上操作均按照试剂盒说明书进行。

1.3.5 肾脏中JAK1、STAT1表达水平的检测 取右侧肾脏组织, 用RIPA裂解液提取组织中的蛋白, 将 $30 \mu\text{g}$ 蛋白样本加入SDS-PAGE电泳后湿转至NC膜, 5%脱脂牛奶室温封闭NC膜1 h, 用1:2000稀释的JAK1、p-JAK1、STAT1、p-STAT1一抗 4°C 孵育过夜; 次日, 洗膜3遍后室温孵育二抗1 h, 再

次洗膜3遍,采用BCA试剂盒检测蛋白。在凝胶成像系统中显影得到蛋白条带,用Image J图像处理软件对条带进行灰度值分析,根据灰度值计算蛋白相对表达量。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较用方差分析,进一步两两比较用SNK-*q*法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠24 h尿蛋白及Scr、BUN水平

各组小鼠24 h尿蛋白及Scr、BUN比较,经方

差分析,差异有统计学意义($P<0.05$)。模型组较对照组高($P<0.05$),TPL组较模型组低($P<0.05$),JAK1组较模型组高($P<0.05$),TPL+JAK1组较TPL组高($P<0.05$)。见表1。

2.2 各组小鼠肾脏病理变化

对照组小鼠肾脏大致正常,未出现明显的病理变化;模型组肾小球毛细血管损伤,炎症细胞浸润明显;TPL组肾小球毛细血管损伤及炎症细胞浸润均较模型组减轻,JAK1组肾小球毛细血管损伤及炎症细胞浸润均较模型组加重;TPL+JAK1组肾小球毛细血管损伤及炎症细胞浸润均较TPL组减轻。见图1。

表1 各组小鼠24 h尿蛋白及Scr、BUN水平比较 ($n=8, \bar{x}\pm s$)

组别	24 h尿蛋白/mg	Scr/ $(\mu\text{mol/L})$	BUN/(mmol/L)
对照组	5.84 \pm 0.94	32.12 \pm 6.68	10.38 \pm 2.35
模型组	23.32 \pm 5.58 ^①	79.49 \pm 13.48 ^①	35.75 \pm 8.49 ^①
TPL组	10.32 \pm 2.52 ^②	45.68 \pm 10.23 ^②	17.68 \pm 4.51 ^②
JAK1组	28.93 \pm 6.72 ^②	94.51 \pm 14.27 ^②	42.49 \pm 9.24 ^②
TPL+JAK1组	19.29 \pm 3.48 ^③	74.51 \pm 12.84 ^③	33.24 \pm 8.68 ^③
F值	37.142	37.037	27.619
P值	0.000	0.000	0.000

注:①与对照组比较, $P<0.05$;②与模型组比较, $P<0.05$;③与TPL组比较, $P<0.05$ 。

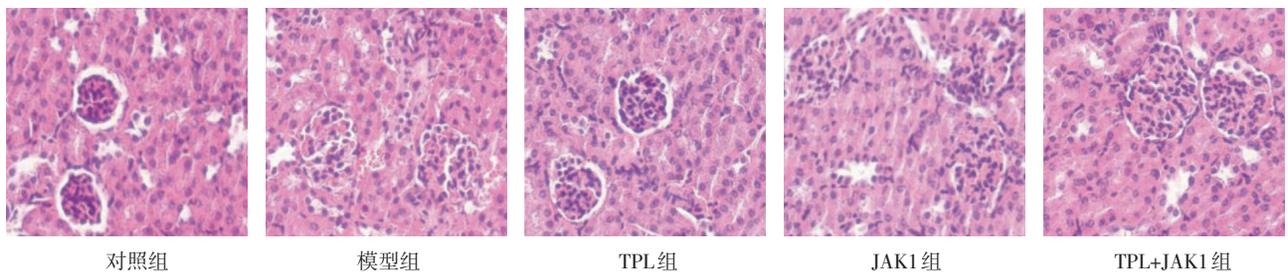


图1 各组小鼠肾脏病理变化 (HE染色 $\times 200$)

2.3 各组小鼠肾脏IgG及C3的免疫荧光强度比较

各组小鼠肾脏IgG及C3免疫荧光强度比较,经方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$)。模型组较对照组高($P<0.05$),TPL组较模型组低($P<0.05$),JAK1组较模型组高($P<0.05$),TPL+JAK1组较TPL组高($P<0.05$)。见表2和图2、3。

2.4 各组小鼠血清及肾脏中IP-10、HMGB1的质量分数

各组小鼠血清及肾脏中IP-10、HMGB1的质量分数比较,经方差分析,差异有统计学意义($P<$

0.05)。模型组较对照组高($P<0.05$),TPL组较模型组低($P<0.05$),JAK1组较模型组高($P<0.05$),TPL+JAK1组较TPL组高($P<0.05$)。见表3。

2.5 各组小鼠肾脏中JAK1、STAT1蛋白相对表达量

各组小鼠肾脏中p-JAK1、p-STAT1蛋白相对表达量比较,经方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$)。模型组较对照组高($P<0.05$),TPL组较模型组低($P<0.05$),JAK1组较模型组高($P<0.05$),TPL+JAK1组较TPL组高($P<0.05$)。见表4和图4。

表 2 各组小鼠肾脏 IgG 和 C3 的荧光强度比较 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

组别	IgG	C3
对照组	1.02 ± 0.24	0.89 ± 0.18
模型组	6.68 ± 0.94 ^①	6.29 ± 1.07 ^①
TPL 组	2.21 ± 0.45 ^②	1.88 ± 0.35 ^②
JAK1 组	8.20 ± 1.32 ^②	8.04 ± 1.22 ^②
TPL+JAK1 组	5.96 ± 1.02 ^③	5.77 ± 0.86 ^③
F 值	95.341	105.498
P 值	0.000	0.000

注：①与对照组比较, P<0.05; ②与模型组比较, P<0.05; ③与 TPL 组比较, P<0.05。

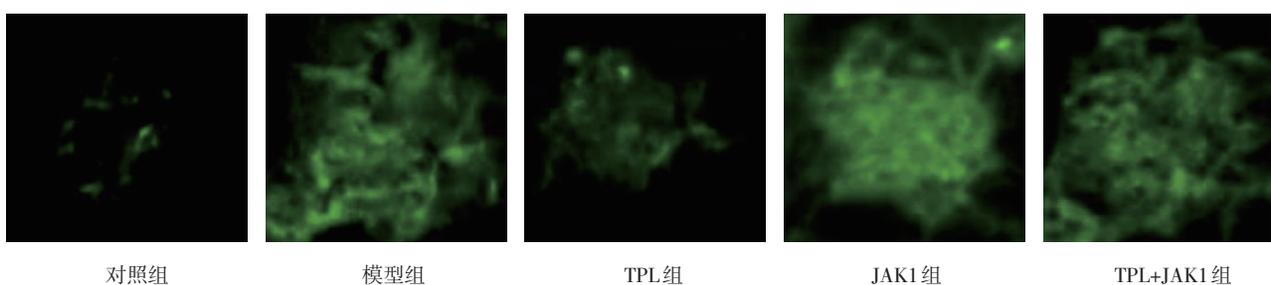


图 2 各组小鼠肾脏 IgG 的荧光强度 (免疫荧光染色 × 400)

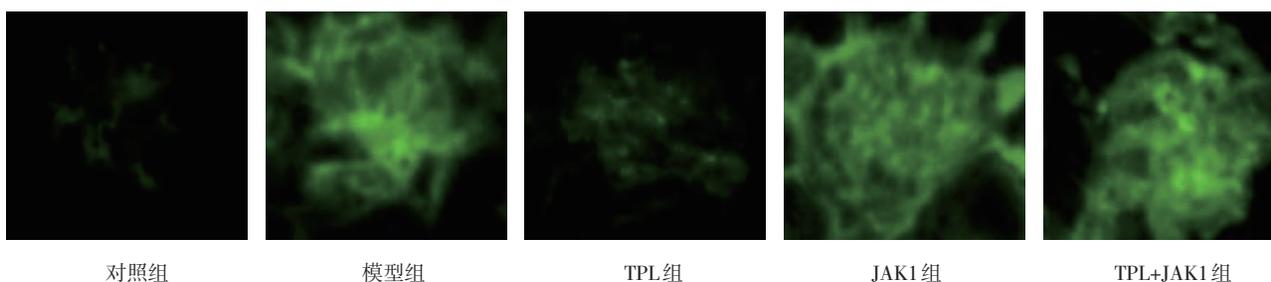


图 3 各组小鼠肾脏 C3 的荧光强度 (免疫荧光染色 × 400)

表 3 各组小鼠血清及肾脏中 IP-10、HMGB1 的质量分数比较 (n=8, pg/mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	血清		肾脏	
	IP-10	HMGB1	IP-10	HMGB1
对照组	8.39 ± 1.32	20.38 ± 5.58	1.84 ± 0.35	2.77 ± 0.52
模型组	26.58 ± 4.52 ^①	65.85 ± 12.12 ^①	5.58 ± 0.89 ^①	8.21 ± 1.32 ^①
TPL 组	13.47 ± 2.44 ^②	31.38 ± 8.38 ^②	3.02 ± 0.65 ^②	4.02 ± 0.77 ^②
JAK1 组	34.28 ± 7.69 ^②	80.28 ± 15.52 ^②	7.35 ± 1.24 ^②	11.28 ± 1.94 ^②
TPL+JAK1 组	24.57 ± 5.56 ^③	59.49 ± 11.74 ^③	5.34 ± 0.81 ^③	8.33 ± 1.42 ^③
F 值	36.801	39.418	54.325	57.591
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与对照组比较, P<0.05; ②与模型组比较, P<0.05; ③与 TPL 组比较, P<0.05。

表4 各组小鼠肾脏中p-JAK1、p-STAT1蛋白相对表达量比较 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

组别	p-JAK1	p-STAT1
对照组	0.45 ± 0.08	0.67 ± 0.11
模型组	0.78 ± 0.14 ^①	0.83 ± 0.16 ^①
TPL组	0.54 ± 0.10 ^②	0.54 ± 0.08 ^②
JAK1组	1.08 ± 0.16 ^②	1.14 ± 0.22 ^②
TPL+JAK1组	0.84 ± 0.17 ^③	0.79 ± 0.13 ^③
F值	27.766	18.366
P值	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$; ③与TPL组比较, $P < 0.05$ 。

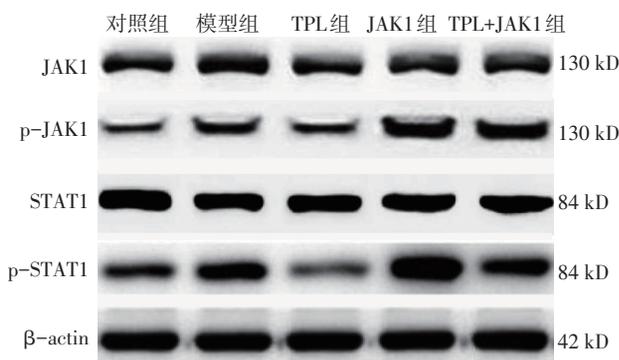


图4 各组小鼠肾脏JAK1、STAT1、p-JAK1、p-STAT1蛋白的表达

3 讨论

肾脏是SLE常见的受累脏器,肾脏局部补体过度激活、炎症细胞因子异常分泌、免疫复合物沉积是引起肾脏损伤的主要病理因素^[8-10]。在临床实践中, LN是造成SLE预后不良的危险因素,也是终末期肾脏病的常见病因,在SLE的病情发展变化过程中对肾损伤进行积极防治具有积极的临床意义^[11-13]。

目前,临床上治疗SLE的主要药物包括糖皮质激素、羟氯喹、环磷酰胺等,起效迅速但毒副作用相对较多,并且缺乏治疗LN的有效药物。雷公藤是具有清热解毒、祛风通络作用的中药, TPL是雷公藤中重要的活性成分,已被证实能够用于SLE、类风湿性关节炎等多种自身免疫性疾病的治疗^[14-15],也有研究报道TPL在肾小球肾炎治疗中的价值^[16-17]。近些年,陆续有国内学者报道了TPL在肾脏疾病治疗中的价值,秦登优等^[5]和刘玉芳等^[6]的研究分别以MRL/Lpr狼疮小鼠和Pristane诱导的狼疮小鼠为研究对象,给予TPL灌胃后观察到小鼠的肾损伤明显改善。本

实验参照秦登优等^[5]的研究,使用MRL/Lpr狼疮小鼠进行研究,并给予TPL灌胃干预,通过生化指标及肾脏病理改变、免疫荧光染色结果发现24 h尿蛋白、Scr、BUN减少,肾脏病理改变减轻, IgG及C3的荧光强度减弱,表明TPL干预使MRL/Lpr狼疮小鼠的肾损伤减轻,表现为肾功能的改善、局部免疫复合物及补体沉积的减少,这与既往关于TPL改善狼疮小鼠肾功能的报道一致^[5-6],提示TPL可能在LN防治中具有积极作用。

虽然越来越多的研究证实TPL在SLE、LN治疗中的价值,但是其分子机制尚不十分清楚。肾小球系膜是LN病理损伤主要累及的部位,施栋梁等^[7]、陈砚凝等^[18]及XU等^[19]以肾小球系膜细胞为研究对象进行了细胞实验,通过IFN- γ 刺激的方式模拟SLE发病过程中肾损伤的病理特征,观察到细胞中JAK1/STAT1通路过度激活、下游促炎细胞因子IP-10及HMGB1的表达增加,IP-10、HMGB1能够在局部招募免疫细胞,引起免疫应答紊乱,促进免疫复合物沉积,进而造成肾损害的发生。由此推测, JAK1/STAT1通路激活后IP-10、HMGB1表达增加可能参与SLE发病过程中的肾损害。而在IFN- γ 刺激的同时予以TPL干预后, JAK1/STAT1通路的激活及下游IP-10、HMGB1的表达均受到抑制,由此提示TPL对JAK1/STAT1通路的激活具有抑制作用,这也可能是TPL发挥治疗作用的分子机制。

LN相关的动物实验表明, LN动物肾脏中JAK1/STAT1通路活化^[20-22],抑制该通路能够减轻LN的肾损害^[23]。本实验在阐明TPL对狼疮小鼠肾功能的改善作用后,进一步分析了JAK1/STAT1通路在TPL改善肾功能中的作用。狼疮小鼠血清、肾脏中IP-10、HMGB1的质量分数及肾脏中p-JAK1、p-STAT1的表达水平均明显升高,表明狼疮小鼠肾组织JAK1/STAT1通路过度激活,与IFN- γ 刺激后肾小球系膜细胞中JAK1/STAT1通路过度激活的趋势一致;采用TPL对狼疮小鼠进行干预后,血清、肾脏中IP-10、HMGB1的质量分数及肾脏中p-JAK1、p-STAT1蛋白相对表达量均明显降低,表明TPL能够抑制狼疮小鼠肾脏中JAK1/STAT1通路的激活,这可能是TPL减轻肾损伤的分子机制。为了进一步验证这一机制,本实验设计了过表达JAK1的腺病毒,尾静脉注射腺病毒后进行TPL干预,结果发现TPL减轻肾损伤、减

少免疫复合物及补体沉积、降低 IP-10 及 HMGB1 的作用明显被削弱, 由此证实抑制 JAK1/STAT1 通路是 TPL 减轻狼疮小鼠肾损伤的分子机制, TPL 能够通过抑制 JAK1/STAT1 减轻狼疮小鼠肾脏的病理改变。

综上所述, TPL 减轻 MRL/lpr 狼疮小鼠肾损伤的分子机制可能是抑制 JAK1/STAT1 通路介导的炎症反应, 未来 TPL 有望成为治疗 SLE、预防 LN 的候选药物。

参 考 文 献 :

- [1] ZHANG C X, CAI L, ZHOU Z Y, et al. Clinical manifestations, immunological features and prognosis of Chinese pediatric systemic lupus erythematosus: a single-center study[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(6): 1070-1076.
- [2] 杨静, 梁丹丹, 章海涛, 等. 狼疮性肾炎患者肾脏远期生存率及影响因素[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2014, 23(5): 407-411.
- [3] ALBUQUERQUE B C, SALLES V B, TAJRA R D P, et al. Outcome and prognosis of patients with lupus nephritis submitted to renal transplantation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11611.
- [4] YUAN K, LI X H, LU Q Y, et al. Application and mechanisms of triptolide in the treatment of inflammatory diseases-a review[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 6(10): 1469.
- [5] 秦登优, 田恩, 祁海峰, 等. 雷公藤内酯通过 CCAAT/增强子结合蛋白 α 抑制狼疮样肾炎小鼠 IL-12/IL-23 的表达[J]. *毒理学杂志*, 2020, 34(1): 62-66.
- [6] 刘玉芳, 秦桂芳. 雷公藤内酯醇对诱发性红斑狼疮小鼠模型的实验研究[J]. *中国中医急症*, 2018, 27(8): 1379-1382.
- [7] 施栋梁, 宋艳芳, 黄丽华, 等. 雷公藤内酯醇抑制小鼠肾小球系膜细胞表达 IP-10 及其机制研究[J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(4): 326-331.
- [8] JING C, CASTRO-DOPICO T, RICHOSZ N, et al. Macrophage metabolic reprogramming presents a therapeutic target in lupus nephritis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(26): 15160-15171.
- [9] SCHMIDT T, LUEBBE J, PAUST H J, et al. Mechanisms and functions of IL-17 signaling in renal autoimmune diseases[J]. *Mol Immunol*, 2018, 104: 90-99.
- [10] ROBSON K J, OOI J D, HOLDSWORTH S R, et al. HLA and kidney disease: from associations to mechanisms[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(10): 636-655.
- [11] MAHAJAN A, AMELIO J, GAIRY K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression[J]. *Lupus*, 2020, 29(9): DOI: 10.1177/0961203320932219.
- [12] YOU H X, PENG L Y, ZHAO J L, et al. Clinical characteristics of systemic lupus erythematosus with cirrhosis[J]. *J Immunol Res*, 2020, 21: 1-7.
- [13] AHN S S, YOO J, JUNG S M, et al. Comparison of clinical features and outcomes between patients with early and delayed lupus nephritis[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 258.
- [14] ZHANG L Y, LI H, WU Y W, et al. (5R)-5-hydroxytriptolide ameliorates lupus nephritis in MRL/lpr mice by preventing infiltration of immune cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(4): 769-777.
- [15] ZHANG X, ZHANG X, WANG X, et al. Efficient delivery of triptolide plus a mir-30-5p inhibitor through the use of near infrared laser responsive or cady modified msn for efficacy in rheumatoid arthritis therapeutics[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 17(8): 170.
- [16] ZHOU Y, HONG Y, HUANG H H. Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulo-nephritis rat via downregulation of NF- κ B signaling pathway[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(6): 901-910.
- [17] ZHAI X W, WANG L, XU C, et al. Triptolide preserves glomerular barrier function via the inhibition of p53-mediated increase of GADD45B[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 671(15): 210-217.
- [18] 陈砚凝, 张玉军, 吕欣, 等. γ -干扰素通过激活 JAK/STAT 信号转导途径上调小鼠系膜细胞内 HMGB1 表达[J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(10): 872-876.
- [19] XU W D, CHEN Z, SHEN X D, et al. Reno-protective effect of realgar nanoparticles on lupus nephritis of MRL/lpr mice through STAT1[J]. *Iran J Immunol*, 2019, 16(2): 170-181.
- [20] ZHOU M J, GUO C H, LI X, et al. JAK/STAT signaling controls the fate of CD8⁺ CD103⁺ tissue-resident memory T cell in lupus nephritis[J]. *J Autoimmun*, 2020, DOI: org/10.1016/j.jaut.2020.102424.
- [21] 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- κ B, MAPK and NLRP3 inflammasome signaling pathways[J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 74: 108229.
- [22] IKEDA K, HAYAKAWA K, FUJISHIRO M, et al. JAK inhibitor has the amelioration effect in lupus-prone mice: the involvement of IFN signature gene downregulation[J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 41.
- [23] MOK C C. The Jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(1): 85-92.

(李科 编辑)

本文引用格式: 段然, 吴沅峰, 刘维. 雷公藤甲素减轻 MRL/lpr 狼疮小鼠肾损伤的作用机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(2): 7-12.

Cite this article as: DUAN R, WU Y H, LIU W. Effect and mechanism of Triptolide on ameliorating renal injury of MRL/lpr lupus mice[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(2): 7-12.