

## 雷公藤改善 IgA 血管炎性肾炎肾损伤的作用机制研究进展

郑肖庆<sup>1,2</sup>, 丁 樱<sup>1,2\*</sup>, 王 龙<sup>2</sup>, 徐闪闪<sup>1</sup>, 邢亚萍<sup>1,2</sup>, 邢文超<sup>1,2</sup>, 王梦琪<sup>1,2</sup>, 王月清<sup>1,2</sup>

1. 河南中医药大学第一附属医院儿科医院, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学儿科医学院, 河南 郑州 450000

**摘要:** IgA 血管炎性肾炎 (IgA vasculitis nephritis, IgAVN) 作为儿童及青少年常见的继发性肾小球疾病, 因发病率上升、病情易反复等问题, 严重影响患者的生存质量, 探索安全有效的治疗策略, 已成为当前医学领域的重要研究方向。中医药治疗 IgAVN 具有多靶点调节优势, 其中雷公藤及其活性成分在改善肾损伤中疗效确切。基于国内外相关研究, 系统阐述雷公藤改善 IgAVN 肾损伤的作用机制, 包括抑制炎症反应、调节免疫失衡、诱导异常细胞凋亡、改善凝血状态等, 并深入探讨其相关信号通路的调控网络及作用靶点, 为雷公藤在肾损伤治疗中的临床应用提供理论依据与研究参考。

**关键词:** 雷公藤; IgA 血管炎性肾炎; 肾损伤; 雷公藤甲素; 雷公藤乙素

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)24-9185-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.24.028

## Research progress on mechanisms of *Tripterygium wilfordii* in improving renal injury in IgA vasculitis nephritis

ZHENG Xiaoqing<sup>1,2</sup>, DING Ying<sup>1,2</sup>, WANG Long<sup>2</sup>, XU Shanshan<sup>1</sup>, XING Yaping<sup>1,2</sup>, XING Wenchao<sup>1,2</sup>, WANG Mengqi<sup>1,2</sup>, WANG Yueqing<sup>1,2</sup>

1. Pediatric Hospital of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. Medical College of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

**Abstract:** IgA vasculitis nephritis (IgAVN), as a common secondary glomerular disease in children and adolescents, seriously affects patients' quality of life due to the increasing incidence, recurrent episodes, and other issues. Exploring safe and effective therapeutic strategies has become an important research direction in the current medical field. Traditional Chinese medicine possesses a multi-target regulatory advantage in the treatment of IgAVN, among which Leigongteng (*Tripterygium wilfordii*) and its active components exert definite curative effects in improving renal injury. Based on research progress at home and abroad, this paper systematically elaborates on the mechanisms of *T. wilfordii* in alleviating IgAVN-related renal injury, including inhibiting the inflammatory response, regulating immune imbalance, inducing abnormal cell apoptosis, and improving coagulation status. It further explores the regulatory networks and target of its related signaling pathways, so as to provide theoretical bases and research reference for the clinical application of *T. wilfordii* in the treatment of IgAVN-related renal injury.

**Key words:** *Tripterygium wilfordii* Hook. f.; IgA vasculitis nephritis; kidney injury; triptolide; triptolide

IgA 血管炎性肾炎 (IgA vasculitis nephritis, IgAVN) 亦称紫癜性肾炎, 作为儿童及青少年群体中常见的继发性肾小球病变, 近年来其发病率呈现逐年攀升的态势, 且病情易反复、缠绵难愈, 已成为当前医学研究领域的热点<sup>[1]</sup>。IgAVN 以肾脏受累

为核心病理特征, 发病与感染或炎症介导的免疫炎症复合物沉积于肾脏血管内壁, 进而触发血管炎密切相关<sup>[2]</sup>, 临床症状主要为蛋白尿、血尿和皮肤紫癜。肾脏损害程度严重影响患者的病程、预后及生存质量, 尽管多数患者的肾脏损害相对轻微且具

收稿日期: 2025-07-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82305311); 国家自然科学基金资助项目 (82305310); 中国博士后科学基金面上项目 (2023M741094); 河南省自然科学基金资助项目 (242102311265); 河南省中医药科学研究专项课题 (2023ZXZX1132); 河南省卫生健康委员会国家中医药传承创新中心联合共建科研专项 (2024ZXZX1062); 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20240675)

作者简介: 郑肖庆, 博士研究生, 研究方向为中医药防治小儿肾脏病及风湿免疫性疾病。E-mail: zq3053556150@163.com

\*通信作者: 丁 樱, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治小儿肾脏病及风湿免疫性疾病研究。E-mail: dingying3236@sina.com

备可逆性，但仍有某些患者可能逐渐发展为慢性肾脏病，甚至恶化为终末期肾病<sup>[3]</sup>。当前，本病的发病机制尚未完全明确，可能涉及感染、遗传易感性、免疫异常、炎症反应及血管损伤等因素<sup>[4]</sup>。在治疗方法上，现代医学以糖皮质激素、免疫抑制为主要干预方法，虽能在一定程度上改善患者临床症状，然而治疗过程中仍存在明显弊端，如不良反应显著、长期用药易产生依赖、治疗费用高昂、难度大、病程迁延等问题<sup>[5]</sup>。目前已有较多研究表明中医药在治疗 IgAVN 方面，不仅可有效降低化学药治疗引发的不良反应<sup>[6-7]</sup>，而且在提升总有效率，改善蛋白尿、血尿、皮疹症状方面展现出良好效果，值得临床推广应用<sup>[8]</sup>。

从中医角度出发，基于 IgAVN 的证候特征与传变规律，该病主要以“风”“热”“瘀”“毒”“虚”五要素展开，而本虚标实为本病的病机关键。发病早期多因外感风邪致病，后引血热妄行而发为斑疹，且血瘀常贯穿病程始终，导致病情缠绵难愈，日久则酿生毒邪，变证丛生，据此衍生出其治疗之法<sup>[9]</sup>。中药对于 IgAVN 的治疗展现出多成分、多靶点、多途径调节的特点，同时还具备不良反应较少、安全性较高的显著优势，近年来在 IgAVN 治疗中的应用愈发受到广泛关注，成为开发新型治疗药物的重要探索方向。

雷公藤又称黄藤、断肠草，属卫矛科植物，其根、叶及花均为入药部位，最早在《神农本草经》中有所记载，传统中医理论认为其具有祛风除湿、通络止痛、解毒杀虫之效<sup>[10]</sup>。现代药理学研究显示，其具有抗炎、抗肿瘤、免疫抑制、抗病毒及神经保护等药理活性<sup>[11]</sup>。临床实践表明，在自身免疫性疾病（包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等）的治疗中，雷公藤制剂的应用呈现出确切的临床疗效<sup>[12-13]</sup>。雷公藤及其活性成分改善 IgAVN 肾损伤的相关研究较多，但缺乏系统总结与归纳。基于此，本文对雷公藤及其主要活性成分的药理作用进行阐述，并对改善 IgAVN 肾损伤的作用机制进行归纳总结，为相关新药研发提供一定参考，为 IgAVN 相关治疗提供新思路及理论依据。

## 1 雷公藤主要活性成分研究

雷公藤作为传统中药，根、茎、叶药用药理活性基本一致，其根为临床主要药用部位<sup>[14]</sup>。其化学成分复杂，目前从该类植物中已成功分离鉴定出超过 450 种具有生物活性的化合物，涵盖二萜类、三

萜类、生物碱类、木脂素类及脂肪酸类等成分<sup>[15-17]</sup>。

在已鉴定的活性成分中，松香烷型二萜是二萜类化合物的典型代表，其结构中均含有  $\alpha,\beta$ -不饱和内酯基团，这类成分兼具最强的生物活性与毒性特征，典型成分包括雷公藤甲素 (triptolide, TP)、雷公藤乙素 (tripdiolide, TPD)、雷公藤内酯酮 (tiptonide, TPN) 等；三萜类化合物主要属于齐墩果烷型、木栓烷型或乌苏烷型等五环三萜结构，代表性成分有雷公藤红素 (celastrol, CEL)、雷公藤内酯甲等；生物碱类成分作为含量最高的组分，总碱质量分数达 0.1%~0.5%，其代表化合物包括雷公藤次碱、雷公藤春碱等<sup>[18]</sup>（常见分类见表 1）。

表 1 雷公藤内常见单体成分及化学分类

Table 1 Common monomer components and chemical classification in *Tripterygium wilfordii*

分类	单体成分
生物碱	雷公藤碱、雷公藤次碱、雷公藤吉碱、雷公藤新碱、雷公藤碱戊、雷公藤春碱等
三萜	CEL、雷公藤内酯甲、雷公藤内酯乙、去甲泽拉木醇等
二萜	TP、TPD、TPN 等
倍半萜	雷藤素等
其他	雷公藤对醌 B、雷公藤对醌 H、雷酚内酯等

以上主要活性成分的单一成分常具多重药理活性，且不同成分活性相近，这些活性成分往往兼具毒性<sup>[19-21]</sup>。其中，TP、CEL 研究较多、临床应用广泛，是雷公藤多苷片、雷公藤总萜片、昆仙胶囊等中成药的指标性成分<sup>[22]</sup>，具备免疫抑制、抗炎及抗肿瘤等生物活性<sup>[10]</sup>。而雷公藤多苷 (*Tripterygium wilfordii* glycosides, GTW) 是从雷公藤根去皮后经粉碎、乙醇浸提获得的脂溶性总苷<sup>[23]</sup>，其成分涵盖二萜、三萜、生物碱等活性物质<sup>[24]</sup>，并可通过降低 IgA 异常糖基化水平、抑制免疫复合物沉积、调节免疫功能，减轻肾脏炎症损伤<sup>[25]</sup>。此外，雷公藤内酯甲、雷公藤新碱、雷藤素等亦具免疫调节活性<sup>[26]</sup>。

值得注意的是，儿童处于生长发育阶段，器官功能未成熟，其肝脏代谢酶活性、肾脏清除率、血脑屏障情况等均与成人存在差异，且对药物的代谢和清除能力随年龄呈非线性变化，故其用药剂量无法通过体质量与成人剂量进行简单等比例换算<sup>[27]</sup>。GTW 作为治疗 IgAVN 的常用免疫抑制剂，其主要活性成分的药动学与耐受性存在显著年龄差异，儿童群体需重点关注特异性风险。儿童肝肾功能发育

不完善、免疫系统高敏感性致过敏反应频发<sup>[28]</sup>，也可能增加对药物的易感性。儿童肝药酶系统 [如细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450)] 活性仅为成人的 20%~50%<sup>[29]</sup>，如 CYP3A4 是 TP 主要代谢酶表型，新生儿 CYP3A4 活性远低于成人，肾小球滤过率在新生儿期仅为成人的 30%，导致药物代谢清除率显著降低，易导致毒素蓄积。而 IgAVN 患儿本身存在的基础肾损伤，会进一步降低肾清除率，加剧药物蓄积及毒性风险，临床需对此叠加风险重点评估。

## 1.1 萜类成分

**1.1.1 二萜类** TP 亦称为雷公藤内酯醇，属环氧二萜内酯化合物，主要富集于雷公藤根皮部，植株生长年限越长，根皮占比越低，TP 含量相应下降<sup>[30]</sup>。作为雷公藤中活性最强的一种化合物之一<sup>[31]</sup>，TP 作为雷公藤制剂的关键活性成分，可多途径发挥其药理作用涵盖抗炎、免疫调节、神经保护及抗肿瘤等，在自身免疫性疾病与炎症性疾病中具有广泛的应用价值<sup>[32-33]</sup>。在肾脏疾病研究领域，TP 不仅可通过保护足细胞，并激活其活性，还可有效抑制炎症反应，从而减轻肾脏损伤<sup>[34-36]</sup>。值得注意的是，作为二萜类化合物中的另一关键活性成分，TPD 同样具有重要的药理研究价值，在改善微循环、调节肾脏糖代谢与细胞因子方面独具优势<sup>[37]</sup>。实验研究证实，TPD 既能缓解足细胞损伤，改善免疫功能与糖代谢紊乱<sup>[38]</sup>，又可阻滞肾小球系膜细胞增殖、缓解肾小管水肿状态，抑制炎症反应，从而降低蛋白尿及改善肾功能<sup>[39]</sup>。TPN 为环氧二萜内酯类单体，早期研究聚焦其抗炎、抗增殖和免疫抑制等活性<sup>[40]</sup>，近年则以抗肿瘤作用为研究热点，对胃癌、肺癌、肝癌、胰腺癌等具有抑制效应<sup>[41]</sup>。TPN 与 TP 同属二萜环氧化物，结构相似，仅差异于 C-14 位 (TPN 为羰基，TP 为羟基)，使二者活性单体功能分化显著<sup>[42]</sup>。

**1.1.2 三萜类** CEL 作为最早从雷公藤根皮提取获得的五环三萜类单体化合物，其纯品呈红色针状晶体，是雷公藤药材中具有核心药理活性的物质成分之一<sup>[43]</sup>。研究表明，CEL 对机体的细胞免疫与体液免疫过程具有双向调节功能，与 TP、TPN 共同构成 GTW 的主要活性组分，并可通过抑制中性粒细胞介导的炎症反应，减少炎性介质的释放，从而发挥减轻组织炎症反应的药理效应<sup>[43-45]</sup>，为改善 IgAVN 肾损伤提供重要药理基础。

**1.1.3 倍半萜类** 倍半萜类化合物的基本骨架结构中含有 15 个碳原子，常以倍半萜生物碱的形式存在于雷公藤中。其中倍半萜吡啶大环内酯类生物碱 (简称大环内酯类生物碱) 是含量最高的一类成分，由二氢- $\beta$ -呋喃倍半萜与吡啶二羧酸通过酯键缩合而成，具有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤、抗病毒等药理活性，同时毒性较弱。

## 1.2 生物碱类成分

现代药理研究显示，生物碱类成分是雷公藤的主要活性物质之一<sup>[46-47]</sup>，因其突出的生物活性与复杂的化学结构特征而备受关注<sup>[48-49]</sup>。目前从雷公藤中已分离鉴定出超过 160 个生物碱成分<sup>[15]</sup>，根据结构特征可分为倍半萜大环内酯类和非大环内酯类生物碱。其中雷公藤碱、雷公藤新碱、雷公藤碱乙等二萜内酯类生物碱是雷公藤质量控制的指标性成分<sup>[50-51]</sup>。此外，雷公藤中也含有其他少数类别的生物碱类成分<sup>[52]</sup>。目前，肾脏领域针对雷公藤生物碱类成分的研究，大多报道其肾毒性效应，而对其治疗肾脏疾病作用机制的探索仍相对匮乏。

## 2 雷公藤在改善 IgAVN 肾损伤中的作用

### 2.1 抑制炎症反应

IgAVN 作为血管炎性疾病，其发病诱因常与感染或过敏因素相关，其核心病理机制为免疫复合物在肾脏血管壁沉积，进而诱发小血管的炎症、坏死，而当内皮细胞受损后，会释放多种炎症因子，通过放大炎症级联反应加重肾组织损伤，这一过程在 IgAVN 的疾病进展中起关键作用<sup>[53-56]</sup>，故炎症反应是 IgAVN 肾损伤的关键因素。急性期患者体内 TNF- $\alpha$ 、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8、IL-17 等促炎因子水平显著升高，通过启动肾组织炎症级联反应导致肾功能损害<sup>[57]</sup>。多项研究表明，雷公藤制剂可通过调控炎症介质网络发挥抗炎效应。临床研究证实，GTW 可有效调节 IgAVN 患儿血清炎症因子 [肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-10] 水平，改善免疫功能和肾功能<sup>[58]</sup>。实验研究<sup>[59]</sup>进一步证实，在 IgAVN 模型大鼠中，该药物可下调 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达，减轻血管内皮损伤与系膜区免疫复合物沉积。从作用机制来看，其可能通过抑制核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通

路活性, 阻断 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体的激活, 减少促炎介质释放, 从而延缓肾损伤进程。张蒙蒙等<sup>[60]</sup>通过对 6 种中成药联合西医常规治疗对儿童 IgAVN 疗效差异的网状 Meta 分析, 结果显示, 与常规治疗相比, GTW 联合常规治疗可明显降低患儿体内血清炎症因子水平, 且相比于其他中成药而言, GTW 联合常规治疗在降低患儿炎症因子水平方面效果最佳。

## 2.2 调节免疫失衡

IgAVN 的发病与免疫机制失衡具有密切联系, 涉及体液免疫异常、T 细胞亚群的比例失衡、细胞因子分泌异常、补体系统激活等层面<sup>[61]</sup>。现有研究表明, 半乳糖缺乏 IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 的异常生成及免疫复合物的肾脏沉积在 IgAVN 的病程进展中具有关键意义<sup>[62]</sup>。IgAVN 患者体内的 IgA 分子存在末端  $\beta$ 1,3-半乳糖基的缺失<sup>[63]</sup>, 而糖基化修饰异常 IgA 分子可与特异性 IgG 抗体二者结合形成免疫复合物, 不仅可减少其在肝脏的代谢<sup>[64]</sup>, 还会沉积于肾脏系膜区域, 继而激活系膜细胞, 促使巨噬细胞及淋巴细胞等免疫细胞增殖, 并释放炎症趋化因子, 这些生物活性因子在系膜细胞增殖、基质扩张及炎症细胞募集过程中发挥核心调控作用<sup>[65]</sup>, 进而驱动肾组织炎症损伤进程。其中,  $\beta$ 1,3 半乳糖基转移酶 ( $\beta$ 1,3-galactosyltransferase, C1GalT1) 及伴侣蛋白 Cosmc 可通过调控 Gd-IgA1 的合成, 参与疾病的发生、发展<sup>[66]</sup>。而 GTW 可通过上调 IgAVN 患儿血清中 C1GalT1/Cosmc 的表达, 减少 Gd-IgA1 在肾脏的沉积, 从而延缓疾病进展<sup>[67]</sup>。

在细胞免疫失衡层面,  $CD4^+$  T 细胞亚群的功能异常是核心特征, 具体表现为辅助性 T 细胞 1 (T helper 1 cells, Th1) /Th2 及 Th17/调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的比例失衡<sup>[68-69]</sup>。在 IgAVN 的疾病进展中, Th1/Th2 的免疫平衡向 Th2 方向偏移, 形成 Th2 细胞的相对优势状态: 一方面削弱 Th1 细胞对病原菌的清除功能, 另一方面通过增强 Th2 细胞介导的免疫复合物形成<sup>[70]</sup>, 促使 Gd-IgA1 的合成量显著增加。GTW 可通过上调 IL-10 水平, 下调 IL-1、IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  等促炎因子的表达, 抑制 Th1 型免疫反应的启动, 促使 Th1 向 Th2 漂移, 进而恢复免疫稳态<sup>[71]</sup>。临床随机对照研究证实, GTW 对 IgAVN 患儿 Th1 和 Th2 均有抑制作用, 且

对 Th2 的抑制效应更为显著, 从而重建 Th1/Th2 的动态平衡<sup>[72]</sup>。何传梅等<sup>[73]</sup>通过临床随机对照研究发现, GTW 可有效降低相应单核细胞共刺激分子的水平, 调节免疫反应, 明显改善临床症状, 安全性较高。此外, 该药物还可通过降低  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  细胞水平, 同时升高  $CD8^+$  细胞比例, 实现对体液免疫紊乱的调节作用<sup>[74]</sup>。

在 IgAVN 的免疫病理机制中, Th17/Treg 细胞的平衡失调同样具有重要作用。Th17 细胞通过分泌 IL-17 参与小血管炎和肾小球损伤的病理过程<sup>[75]</sup>, 而 Treg 细胞则借助叉头框蛋白 P3 (forkhead box P3, FoxP3) 发挥免疫抑制功能。研究发现, IgAVN 患儿体内存在 Th17 数量增多、Treg 数量减少的免疫失衡状态<sup>[76-77]</sup>。其中, FoxP3 作为 Treg 的特征性标志物, 与 Th17 的特征性标志物视黄酸受体相关孤儿受体  $\gamma$ t (retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t) (同时作为其特异性转录因子) 的表达失衡密切相关<sup>[78]</sup>。GTW 可通过调节 ROR $\gamma$ t 与 FoxP3 的基因表达, 促使 Th17/Treg 恢复平衡<sup>[79]</sup>。值得注意的是, 其活性成分 TP 可通过抑制 IL-2 介导的 T 细胞增殖, 并诱导 T 细胞凋亡, 从而发挥免疫抑制作用<sup>[80]</sup>, 为纠正 IgAVN 免疫紊乱提供了多靶点干预路径。

## 2.3 诱导异常细胞凋亡

肾小球固有细胞 (如系膜细胞、足细胞) 的异常凋亡与活化是 IgAVN 肾损伤的重要病理特征, 而 GTW 可通过调控凋亡相关因子, 恢复细胞凋亡-增殖动态平衡, 减轻肾组织损伤。努尔比耶·奥布力喀斯木<sup>[81]</sup>通过 IgAVN 大鼠模型研究发现, GTW 用药干预后可下调血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及 IgA 含量, 减轻系膜增生、肾小管肿胀及肾小球硬化, 其机制与下调肾组织 TGF- $\beta$ 1 表达、上调凋亡相关蛋白 Fas 表达密切相关, 提示 GTW 通过诱导异常活化的肾小球固有细胞凋亡, 稳定滤过屏障, 改善肾脏损伤。亦有研究证实, 雷公藤内酯可下调肾脏中 TGF- $\beta$ 1 的表达, 缓解肾间质纤维化, 进而保护肾功能<sup>[82]</sup>。在免疫细胞调控层面, T 细胞活化过度与凋亡延迟是 IgAVN 免疫失衡的关键环节。炎症状态下, IL-2、IL-7 等细胞因子可通过受体信号通路, 维持 T 细胞活化增殖状态, 导致凋亡程序受阻, 出现凋亡延迟现象<sup>[83]</sup>。TP 作为核心活性成分, 可通过双重机制诱导异常活化 T 细胞凋亡: 一方面, 通过抑制已活化的 T 细胞中转录因子 NF- $\kappa$ B、活化 T 细

胞核因子的 DNA 结合活性和转录活性而减少细胞因子的合成和释放<sup>[84]</sup>，从而阻断 T 细胞的活化；另一方面，通过上调已活化的 T 细胞中抑癌基因 p53 等的表达<sup>[85]</sup>，触发凋亡通路，而诱导其发生凋亡。值得注意的是，TP 对未活化的健康 T 细胞则无此作用，体现其作用的特异性。郭维等<sup>[86]</sup>进行相关临床研究验证雷公藤对淋巴细胞的效应，通过检测同龄健康儿童及患儿的外周血单个核细胞分泌、活化及凋亡情况发现，IgAVN 患儿存在明显的免疫平衡紊乱，T 细胞分泌水平升高，活化增多且凋亡延迟。TP 可以通过降低 T 细胞分泌水平而抑制 T 细胞活化，并促进其凋亡，进而恢复 IgAVN 患儿 T 细胞活化、增殖和凋亡之间的动态平衡。

#### 2.4 改善凝血状态

IgAVN 的肾损伤机制与凝血-纤溶系统失衡密切相关。免疫复合物沉积在肾小球毛细血管之后，可激活补体系统并损伤血管内皮细胞，进而触发血小板黏附、聚集及凝血因子活化，导致肾小球微循环内纤维蛋白沉积，使肾血流减少，加重肾损害。同时，血小板可通过释放颗粒内容物及激活中性粒细胞等途径，释放多种生物活性物质，导致使肾小球滤过率降低、通透性增加，进而促进免疫复合物沉积，加重肾脏损伤<sup>[87-90]</sup>。血浆 D-二聚体(D-dimer, D-D)水平升高是继发性纤溶亢进的标志，纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)增多则促进血小板聚集与血液黏滞度增加，而凝血酶原时间延长提示外源性凝血系统功能异常<sup>[91-92]</sup>。临床研究进一步证实，IgAVN 患者体内存在高凝状态，其肾小球及新月体中可见血栓形成与纤维蛋白沉积，凝血功能紊乱程度与肾损伤进展密切相关<sup>[93-95]</sup>。GTW 通过多靶点调节凝血-纤溶平衡，改善肾损伤微环境。其活性成分可抑制血小板活化及凝血因子释放，降低血液黏滞性，同时增强纤溶系统活性，减少纤维蛋白沉积<sup>[96]</sup>，且联合活血化瘀类中药进行治疗效果较好。相关研究证实，IgAVN 病程中存在明显的凝血机制异常，而 GTW 联合活血化瘀中药可显著改善患儿 FIB、D-D 水平，缓解高凝状态，抑制肾损害发展<sup>[94,97]</sup>。较多临床研究证实，GTW 联合中药治疗 IgAVN 的凝血机制紊乱疗效确切，降低复发率、提升临床痊愈率<sup>[98]</sup>。朱廷富等<sup>[99]</sup>临床单盲的随机对照试验发现，GTW 能降低 IgAVN 患儿体内 D-D、血小板及纤维蛋白酶原的水平，降低血液的黏稠度，纠正纤溶障碍，减少蛋白尿及血尿。

### 3 雷公藤改善 IgAVN 肾损伤的通路研究

#### 3.1 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 信号通路作为炎症反应的关键调控中心，其过度激活在 IgAVN 肾损伤中发挥重要作用。该通路蛋白主要由 p50、p65 亚基组成，静息状态时与抑制蛋白 I $\kappa$ B 结合形成复合物；当受到 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症因子刺激后，I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)会对 I $\kappa$ B 进行磷酸化修饰，使其泛素化降解并释放 NF- $\kappa$ B，后者入核启动促炎基因转录<sup>[100-101]</sup>。其中，TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等因子可促进 NF- $\kappa$ B 的活化，而 NF- $\kappa$ B 活化后又又会促进 TNF- $\alpha$ 、IL-1 等炎症因子的合成与释放增加，通过这种正反馈机制加重肾小球的炎症反应<sup>[102]</sup>。

雷公藤及其活性成分通过多靶点抑制 NF- $\kappa$ B 通路活化。动物实验研究发现，GTW 可通过阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活，减轻肾组织的炎症损伤；其下调 IgAVN 模型大鼠中肾组织 p50、p65、IKK $\beta$  蛋白、mRNA 表达，同时使 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白、mRNA 表达上调，阻断 I $\kappa$ B $\alpha$  降解及 p65 核转位过程；并进一步降低血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、TGF- $\beta$  等促炎因子含量，从而减少肾组织病理损害<sup>[65]</sup>。后续相关细胞实验研究亦进一步证实了这一点<sup>[103]</sup>。其单体成分 TP、CEL 等均被证实可降低 NF- $\kappa$ B 活性，而其中 TP 通过上调 I $\kappa$ B $\alpha$  表达，被视为强效 NF- $\kappa$ B 抑制剂<sup>[104-106]</sup>。

在信号通路的上游调控中，Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- $\kappa$ B 通路的过度激活对 IgAVN 发生发展具有重要影响。作为固有免疫受体的 TLR4，其激活后通过髓样分化因子 88(molecule myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖途径启动 NF- $\kappa$ B 信号级联反应<sup>[107-109]</sup>。临床研究显示，在 IgAV 患儿血清中 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 表达升高<sup>[110]</sup>。GTW 可阻滞 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路，下调炎症因子水平，同时调控 Treg/Th17 的免疫平衡，以减轻肾损伤。该作用还涉及抑制上皮间质转化，从而延缓肾小管间质纤维化的进展<sup>[111]</sup>。

#### 3.2 硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)/NLRP3/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cystein-asparatase-1, Caspase-1) 信号通路

NLRP3 炎性小体作为固有免疫应答的重要效应分子，其异常激活在 IgAVN 肾损伤中扮演重要角色。其激活分为 2 个阶段<sup>[112]</sup>：首先，NF- $\kappa$ B 信号通路的

活化作为“预处理”环节，驱动 *NLRP3* 基因的表达上调及前体炎症因子 *pro-IL-1 $\beta$* 、*pro-IL-18* 的合成；随后，在多种刺激因素下，*TXNIP* 与硫氧还蛋白解离并被激活，并与凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis-associated speck-like protein, *ASC*）结合，继而触发 *NLRP3* 炎性小体的组装，随后激活 *Caspase-1*，将 *pro-IL-1 $\beta$* 、*pro-IL-18* 剪切为成熟炎症因子，最终放大肾脏炎症损伤<sup>[113-115]</sup>。且前期研究证实，*IgAVN* 模型大鼠中存在 *NF- $\kappa$ B* 通路活化与 *NLRP3* 炎性小体过度激活的级联反应。*GTW* 可抑制 *TXNIP/NLRP3/Caspase-1* 信号通路的激活，发挥对肾组织的保护作用。实验研究<sup>[116]</sup>显示，与 *IgAVN* 模型组相比，试验组（*GTW* 联合清热止血方干预）大鼠肾组织中 *TXNIP*、*NLRP3*、*Caspase-1* 的蛋白及 mRNA 表达下降，*IL-1 $\beta$*  等炎症因子水平也随之降低。该作用可能通过阻断 *TXNIP* 与 *ASC* 结合，抑制 *NLRP3* 炎性小体组装过程，从而减少成熟炎症因子 *IL-1 $\beta$* 、*IL-18* 的释放，最终切断肾脏炎症级联反应。

### 3.3 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, *MAPK*）信号通路

*MAPK* 信号通路是细胞内重要的信号传导枢纽，由丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶构成。其激活过程遵循级联放大的调控机制：当细胞受到物理、化学或生物刺激时，首先触发 *MAPK* 激酶激酶（*MAPK kinase kinase, MKKK*）的活化，随后磷酸化激活 *MAPK* 激酶（*MAPK kinase, MKK*），最终由 *MKK* 磷酸化激活 *MAPK*。活化的 *MAPKs* 发生核转位，不仅参与调控细胞增殖、分化及凋亡等生理活动，还在炎症等病理过程的调节中发挥重要作用<sup>[117]</sup>。在 *IgAVN* 肾损伤中，该通路的异常激活与炎症因子释放及肾小球纤维化相关。*GTW* 可通过靶向调控 *MAPK* 通路中的关键成员发挥肾保护作用。研究显示，其可借助细胞外调节蛋白激酶 1/2（extracellular regulated protein kinase 1/2, *ERK1/2*）和 *p38 MAPK* 信号传导通路，上调抗炎因子 *IL-37* 的表达，进而阻断炎症级联反应<sup>[117]</sup>。在 *p38 MAPK* 通路中，炎症因子的异常高表达可诱导 *p-p38 MAPK* 活化，后者入核调控核转录因子磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白（phosphorylated cAMP response element binding protein, *p-CREB*），促使细胞外基质的沉积和肾小球纤维化<sup>[118]</sup>。值得注意的是，*GTW* 可下调肾组织中 *p-p38 MAPK*、*p-CREB* 蛋白的表达，减少 *TNF- $\alpha$* 、*IL-1 $\beta$*  等炎症因子的释放，进而改善肾间质

纤维化及蛋白尿<sup>[119]</sup>。另有研究显示，*GTW* 可降低肾组织中炎症因子及 *p38 MAPK* 通路相关蛋白表达，进一步佐证其通过阻断 *p38 MAPK* 信号转导、抑制肾组织炎症损伤的作用机制<sup>[120]</sup>。

### 3.4 蛋白激酶 RNA 样内质网激酶（protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, *PERK*）/真核翻译起始因子 2 $\alpha$ （eukaryotic initiation factor 2 $\alpha$ , *eIF2 $\alpha$* ）信号通路

内质网应激（endoplasmic reticulum stress, *ERS*）作为内皮细胞损伤的关键驱动因素，其介导的 *PERK/eIF2 $\alpha$*  通路激活在 *IgAVN* 肾损伤中具有重要意义<sup>[121]</sup>。*PERK* 作为内质网 I 型跨膜蛋白<sup>[122]</sup>，在正常生理状态下与葡萄糖调节蛋白 78（glucose regulated protein 78 kD, *GRP78*）形成结合复合体；而在病理刺激下，*PERK* 与 *GRP78* 解离并发生自身磷酸化，进而激活下游 *eIF2 $\alpha$*  使其磷酸化，最终抑制细胞总蛋白的合成。该过程可导致 *NF- $\kappa$ B* 抑制蛋白 *I $\kappa$ B* 的合成减少，促使 *NF- $\kappa$ B* 入核激活，诱导 *IL-1 $\beta$* 、*TNF- $\alpha$*  等炎症因子的释放，最终加剧内皮细胞损伤<sup>[123-124]</sup>。实验研究显示，*IgAVN* 大鼠肾组织中 *p-PERK*、*p-eIF2 $\alpha$*  及 *GRP78* 蛋白表达显著升高，且血清 *IL-1 $\beta$* 、*TNF- $\alpha$*  等炎症因子及 *VCAM-1*、*VEGF* 等内皮损伤因子水平异常升高，表明 *ERS* 通路激活与炎症反应、内皮损伤相关。经 *GTW* 干预后，上述通路分子磷酸化水平及血清因子表达显著降低，且与模型组大鼠 24 h 尿蛋白定量减少及肾组织病理损伤减轻的结果相一致<sup>[59]</sup>。提示 *GTW* 可通过抑制内质网 *PERK/eIF2 $\alpha$*  通路过度活化，阻断炎症级联反应，改善 *IgAVN* 肾损伤。

雷公藤改善 *IgAVN* 肾损伤的相关通路研究见图 1。

## 4 雷公藤的减毒增效策略

随着对 *GTW* 研究的持续深入，雷公藤及其制剂的临床应用日益广泛，但毒性剂量和有效剂量接近，存在不同程度的毒性反应，累及消化、血液、生殖等多个器官系统，治疗窗窄，极大地限制了其临床应用，因此如何实现其用药减毒增效问题已逐步成为临床关注的重点。基于古今文献研究<sup>[125]</sup>，雷公藤的传统减毒策略集中于炮制工艺优化与中药配伍调节。古籍虽无明确炮制减毒记载，但提出“有故无殒”的辨证用药思想，强调药证相符、把握剂量以实现减毒避毒，同时记载“烧酒炒”“服生鸡子或热羊血”等解毒方法；现代研究则证实中药配伍可针对性减

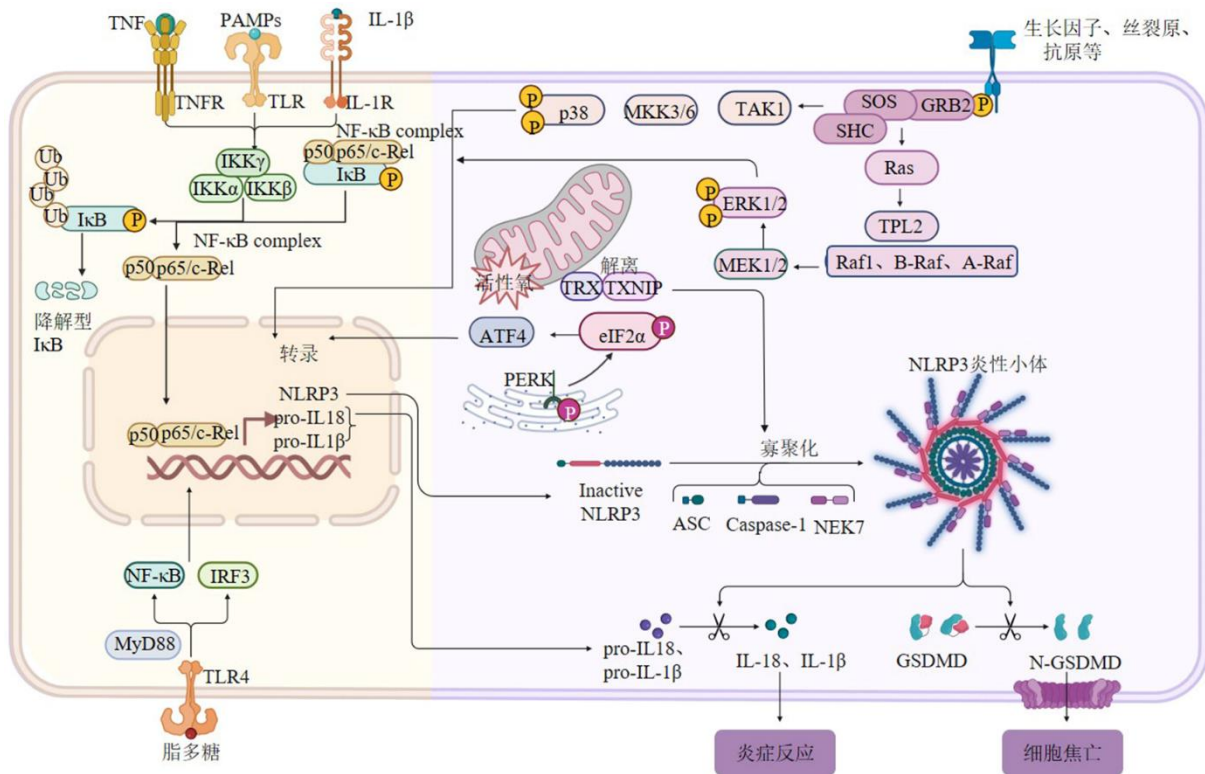


图1 相关信号通路网络机制图

Fig. 1 Diagram of relevant signal pathway network mechanisms

轻毒性，如清络通痹方（雷公藤配伍青风藤、三七、地黄、僵蚕组成）降低肝毒性<sup>[126]</sup>，加味六味地黄汤、通络解毒方配伍雷公藤多苷片减轻肾损伤<sup>[127-128]</sup>，黄芪、野山楂根分别拮抗生殖毒性<sup>[129-130]</sup>，淫羊藿、枸杞子等配伍减轻血液毒性<sup>[131]</sup>；此外，针刺结合 GTW 可改善强直性脊柱炎症状并抑制炎症因子，艾灸则通过调控 HPT 轴阻抑 GTW 所致少弱精子症<sup>[132-133]</sup>。雷公藤减毒增效的现代策略聚焦于药物联用、剂型革新与技术改良。联合化学药可减少药量及不良反应，如来氟米特降低类风湿性关节炎治疗中炎症因子分泌<sup>[134]</sup>，地塞米松减轻 TP 所致肝肾毒性<sup>[135]</sup>；剂型改良通过缓释剂、微乳凝胶、脂质体及 pH 敏感 TP 纳米药物等，实现靶向给药、降低毒性并提升生物利用度<sup>[136]</sup>；新型技术方面，对雷公藤甲素进行结构修饰得到多种低毒性衍生物，部分衍生物已进入临床试验阶段<sup>[32]</sup>，或采用灵芝双向固体发酵技术，可在保留活性的同时降低毒性<sup>[137]</sup>。

### 5 结语与展望

本文系统综述了雷公藤及其活性成分改善 IgAVN 肾损伤的作用与机制，证实其具有多成分、多靶点、多通路协同干预疾病的特点，在抑制免疫炎症级联反应、调节免疫失衡、诱导异常细胞凋亡

及改善凝血功能等方面发挥核心作用。GTW 及其关键活性成分可通过靶向调控 NF-κB、TXNIP/NLRP3/Caspase-1、MAPK 及 PERK/eIF2α 等信号通路，有效抑制促炎因子的释放，纠正 Th1/Th2 与 Th17/Treg 免疫失衡状态，减少 Gd-IgA1 沉积，并改善高凝状态，从而延缓肾组织损伤进程。值得注意的是，雷公藤在降低蛋白尿、血尿等临床症状方面疗效确切，且具有独特优势，显示了中医药整体调节治疗疾病的特色。临床与基础研究均证实，GTW 及其单体成分在减轻蛋白尿、血尿等临床症状及缓解肾组织炎症损伤疗效确切，为 IgAVN 的中医药相关治疗提供了重要支撑依据。

尽管现有研究取得显著进展，仍存在一定局限性。（1）多成分复杂机制探索不足：雷公藤活性成分种类繁多（如二萜类、三萜类、生物碱类），但多数研究集中 GTW 或单一高活性成分（如 TP、CEL）与特定通路，缺乏对二萜、三萜、生物碱等多成分协同作用的系统评价，尤其是生物碱类成分的肾脏保护机制研究较为匮乏；（2）临床转化证据不足：动物实验占主导，临床研究大多属于小样本的观察性试验，尤其缺乏多中心、大样本的随机对照试验，且雷公藤制剂的剂量标准化、疗程优化及长期安全

性仍需循证支持。

鉴于儿童与成人的生理差异，雷公藤临床应用需分人群制定策略。(1) 儿童应用需严格遵循特异性防治原则：制剂可优先选用糖浆、片剂等刺激性小的类型，尽量避免醇类制剂，以减少肝肾及胃肠道损伤；剂量采用“小剂量起始、逐渐递增”模式，用药前严格评估适应证，治疗期间定期监测肝肾功能、血尿常规等指标，同时关注生长发育指标，及时识别药物毒性；若需长期治疗可采用“短期停药待副反应消退后再用药”的间歇模式，尽量减少合并用药，若需联合激素等其他药物，应缓慢调整剂量，规避药物相互作用导致的毒性叠加。(2) 成人应用需注重疗效与安全平衡：优先选用循证支持的制剂(如雷公藤多苷片)，推行剂量标准化与疗程个体化，定期监测肝肾功能、血常规及生殖系统指标(如女性月经、男性精子质量)，降低长期用药的生殖毒性风险。

未来研究可重点聚焦以下方向：(1) 结合相关组学研究、单细胞测序等技术，阐明各个活性成分对肾脏固有细胞及免疫细胞的特异性调控网络，揭示多成分协同干预 IgAVN 的物质基础；(2) 积极开展多中心、大样本的随机对照试验，明确雷公藤在不同中医证型 IgAVN 中的精准应用方案，建立疗效评价体系，整合临床指标、病理分级与分子标志物，为个体化治疗提供依据；(3) 探索雷公藤与活血化瘀类、清热解毒类中药的配伍规律，通过复方整合调节以减毒增效。同时，需加强雷公藤风险与效益开展临床再评价，尤其针对儿童远期生育能力的影响，加强雷公藤不良反应的全面、长期监测，最终建立兼顾疗效与安全的个体化用药规范。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 黄国顺, 杨威, 周恩超. 周恩超教授基于肾虚瘀热理论辨证论治过敏性紫癜性肾炎的经验 [J]. 中国医药导报, 2024, 21(13): 109-112.
- [2] Su Q X, Jiang L J, Chai J, *et al.* Changes of peripheral blood lymphocyte subsets and immune function in children with henoch-schonlein *Purpura* nephritis [J]. *Iran J Immunol*, 2021, 18(3): 259-267.
- [3] 儿童过敏性紫癜性肾炎中西医结合循证小组. 儿童过敏性紫癜性肾炎中西医结合诊疗指南 (2023) [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(1): 133-140.
- [4] 苏红梅, 李苹, 王文轩, 等. 紫蝉抗敏汤治疗儿童过敏性紫癜性肾炎蛋白尿临床观察 [J]. 光明中医, 2024, 39(5): 893-896.
- [5] 耿海云, 陈朝英, 李华荣, 等. 霉酚酸酯和环磷酰胺治疗儿童大量蛋白尿型过敏性紫癜性肾炎的前瞻性随机对照研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(4): 338-342.
- [6] Ding Y, Zhang X, Ren X Q, *et al.* Traditional Chinese medicine versus regular therapy in Henoch-Schönlein *Purpura* nephritis in children: Study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2019, 20(1): 538.
- [7] Xue X, Liu X H, Lu C L, *et al.* Chinese patent herbal medicine Huaiqihuang for Henoch-Schonlein *Purpura* nephritis in children: A systematic review of randomized controlled trials [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 278.
- [8] 赵晶晶. 关于中药治疗紫癜性肾炎的系统评价及 Meta 分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [9] 肖国居, 黄雪霞, 彭泓杰, 等. 过敏性紫癜性肾炎的中医药研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(7): 201-204.
- [10] 肖治均, 刘传鑫, 杨欣欣, 等. 雷公藤研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4752-4768.
- [11] 王娟, 孟莹, 许有瑞, 等. 雷公藤化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 世界中医药, 2025, 20(11): 2000-2009.
- [12] 崔东晓, 乐世俊, 徐顶巧, 等. 雷公藤多苷及其主要活性成分抑制类风湿性关节炎的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6913-6921.
- [13] 陆超群. 基于 Th17/Treg 细胞平衡探讨雷公藤多苷对系统性红斑狼疮肺间质病变的作用机制 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.
- [14] 梁慧慧, 唐科, 谭亲友. 雷公藤萜类化合物的抗肿瘤作用机制及联合治疗研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(6): 995-1002.
- [15] 刘莉, 闫君, 舒积成, 等. 雷公藤生物碱类成分及其药理活性研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(12): 2170-2181.
- [16] Gao C, Wang D, Zhang Y, *et al.* Kaurane and abietane diterpenoids from the roots of *Tripterygium wilfordii* and their cytotoxic evaluation [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(12): 2942-2946.
- [17] Cai T, Luo Y G, Zhou M, *et al.* Untargeted analysis of sesquiterpene pyridine alkaloids from the dried roots of *Tripterygium wilfordii* using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2015, 29(10): 965-972.
- [18] 林绥, 龙瑞斌, 阙慧卿, 等. 雷公藤康碱和异雷公藤春



- 碱的免疫抑制作用 [J]. 中草药, 2009, 40(S1): 241-242.
- [19] Zhang Q C, Li Y Q, Liu M Z, *et al.* Compatibility with *Panax notoginseng* and *Rehmannia glutinosa* alleviates the hepatotoxicity and nephrotoxicity of *Tripterygium wilfordii* via modulating the pharmacokinetics of triptolide [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 305.
- [20] Li M, Luo Q, Chen X, *et al.* Screening of major hepatotoxic components of *Tripterygium wilfordii* based on hepatotoxic injury patterns [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 9.
- [21] 周国梁, 宿树兰, 华永庆, 等. 雷公藤肝毒性机制及配伍减毒研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8263-8272.
- [22] 付超群, 贺月华, 胡小龙, 等. 雷公藤提取物的药理作用与皮肤科应用 [J]. 皮肤科学通报, 2025, 42(2): 204-208.
- [23] 张明昊, 王珍, 高一盈, 等. 白芍总苷对雷公藤多苷治疗湿疹的增效减毒作用及机制 [J]. 中国药房, 2023, 34(4): 444-449.
- [24] 张国玉, 燕树勋. 基于网络药理学探讨雷公藤多苷治疗桥本病的潜在作用机制 [J]. 中成药, 2023, 45(4): 1358-1363.
- [25] 宋珂, 宋丹, 宋纯东, 等. 雷公藤多苷对 IgA 肾病小鼠结肠病理及血清 BAFF/Gd-IgA1 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 129-132.
- [26] 钟德春, 徐麟, 吴鹏, 等. 雷公藤对慢性肾炎的治疗作用研究进展 [J]. 江西科学, 2020, 38(4): 546-551.
- [27] Guimarães M, Stelova M, Holm R, *et al.* Biopharmaceutical considerations in paediatrics with a view to the evaluation of orally administered drug products - a PEARRL review [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(4): 603-642.
- [28] 海市医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童常用哮喘药物不良反应识别及预防专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(20): 1521-1528.
- [29] Standing J F, Tsolia M, Lutsar I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oseltamivir in neonates, infants and children [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2013, 13(1): 6-14.
- [30] 孔菲菲, 王克源, 许东丰, 等. 不同产地雷公藤药材质量评价研究 [J]. 湖北中医杂志, 2025, 47(5): 17-20.
- [31] 靳会欣, 庞国勋, 赵彩霞. 雷公藤甲素药理作用及分子水平机制研究进展 [J]. 河北医药, 2017, 39(12): 1884-1888.
- [32] Gao J, Zhang Y F, Liu X H, *et al.* Triptolide: Pharmacological spectrum, biosynthesis, chemical synthesis and derivatives [J]. *Theranostics*, 2021, 11(15): 7199-7221.
- [33] 刘若楠, 古力巴克然木·阿布拉, 沈小琴, 等. 雷公藤甲素通过上调 miR-137 调控小胶质细胞极化改善大鼠抑郁样行为 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1021-1027.
- [34] 涂亚芳. 树突状细胞在实验性糖尿病肾损害中作用及迁徙机制的研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2011.
- [35] 秦卫松, 刘志红, 曾彩虹, 等. 雷公藤甲素对 Heymann 肾炎模型足细胞病变的影响 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(2): 101-109.
- [36] 任凌燕, 朱鸣, 朱华艳, 等. 雷公藤甲素通过调控 Toll-样受体 (TLR)/核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路对糖尿病肾病模型小鼠足细胞的作用研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(3): 191-195.
- [37] 王亚娟. 雷公藤乙素对糖尿病肾病大鼠肾脏中转化生长因子  $\beta$ 1 的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(4): 270-272.
- [38] 张磊, 刘超楠, 韩秀涛, 等. 雷公藤乙素对糖尿病肾病足细胞损伤自噬作用及免疫代谢的影响 [J]. 陕西中医, 2023, 44(8): 1021-1026.
- [39] 杨朔, 胡俊华, 王亚娟, 等. 雷公藤乙素对糖尿病肾病大鼠肾组织 p-p38 MAPK TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2021, 28(6): 897-900.
- [40] 刘君涛. 中草药单体雷公藤内酯酮抗糖尿病作用及其机制的探究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2024.
- [41] 李慧杰, 洪坤, 李晓强, 等. 雷公藤内酯酮对 SHI-1 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 72-77.
- [42] 孟原. 雷公藤内酯酮通过调节离子跨膜运输抑制膀胱癌的机制 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2021.
- [43] 方金勇, 衣凯宁, 宋早文, 等. 雷公藤红素抑制成人 T 细胞白血病细胞增殖及机制 [J]. 生物工程学报, 2018, 34(9): 1491-1499.
- [44] 杜佩, 汤靖岚, 侯春杰, 等. 雷公藤多苷片降低类风湿关节炎患者亚临床滑膜炎残留的应用价值研究 [J]. 浙江医学, 2023, 45(13): 1384-1388.
- [45] 王杰, 刘健, 文建庭, 等. 雷公藤甲素抑制类风湿关节炎患者的成纤维样滑膜细胞的炎症和迁移: 基于 circRNA 0003353/JAK2/STAT3 信号通路 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(3): 367-374.
- [46] 闫建功, 王一竹, 吴先富, 等. 雷公藤中倍半萜生物碱类化学成分的研究 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 1933-1938.
- [47] Gao X, Du X, An L J, *et al.* Wilforine, the Q-Marker and PK-Maker of *Tripterygium glycosides* tablet: Based on preparation quantitative analysis and PK-PD study [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 357-364.
- [48] Chen J R, Xue Y P, Shuai X Y, *et al.* Effect of major components of *Tripterygium wilfordii* Hook. f on the uptake function of organic anion transporting polypeptide 1B1 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 435: 115848.

- [49] Xiu M X, Meng X, Li N, *et al.* Two new sesquiterpenes from the stems of *Tripterygium wilfordii* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2021, 23(5): 423-428.
- [50] 谷升盼, 付淑军, MUSSA Ally, 等. 雷公藤片中 5 种有效成分同时测定及其质量评价研究 [J]. *天津中医药*, 2015, 32(1): 38-41.
- [51] Du X, He X, Huang Y H, *et al.* Simultaneous determination of seven effective components of *Tripterygium glycosides* in human biological matrices by ultra performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1113: 1-13.
- [52] 周锦屏, 张蕊, 师少军, 等. 雷公藤对药物代谢酶和转运体的调控作用研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(14): 1595-1599.
- [53] 王美秋, 王忍, 何旭, 等. 130 例儿童紫癜性肾炎临床病理 5 年随访研究 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022(3): 168-176.
- [54] 张宏文. 儿童紫癜性肾炎的肾脏病理分型及个人建议 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2023, 23(3): 242-245.
- [55] 刘晓倩, 马晓燕. 从“三阴结谓之水”探讨“结-免疫炎症”在紫癜性肾炎中的作用机制 [J]. *中医临床研究*, 2025, 17(19): 94-100.
- [56] Xu S S, Han S S, Dai Y L, *et al.* A review of the mechanism of vascular endothelial injury in immunoglobulin A vasculitis [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 833954.
- [57] 徐闪闪, 丁樱, 韩姗姗, 等. 雷公藤多苷治疗儿童紫癜性肾炎的作用机制研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(12): 7262-7265.
- [58] 刘新生, 刘佳淳子, 王红梅. 雷公藤多苷联合葛根素治疗小儿紫癜性肾炎的临床效果观察 [J]. *贵州医药*, 2023, 47(4): 564-565.
- [59] 王龙, 丁樱, 徐闪闪, 等. 基于 PERK/eIF2 $\alpha$  通路探讨清热止血方联合雷公藤多苷治疗紫癜性肾炎大鼠的疗效机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(7): 3424-3429.
- [60] 张蒙蒙, 翟文生, 李广, 等. 六种中成药联合西医常规治疗对儿童紫癜性肾炎疗效差异的网状 Meta 分析 [J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(7): 65-73.
- [61] 高雅, 邵晓珊. 儿童紫癜性肾炎的免疫机制研究进展 [J]. *贵州医药*, 2019, 43(6): 866-868.
- [62] Mizerska-Wasiak M, Gajewski Ł, Cichoń-Kawa K, *et al.* Relationship between Gd-IgA1 and TNFR1 in IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis in children - multicenter study [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2021, 46(2): 199-209.
- [63] Allen A C, Willis F R, Beattie T J, *et al.* Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schönlein *Purpura* restricted to patients with clinical nephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(4): 930-934.
- [64] Groza Y, Jemelkova J, Kafkova L R, *et al.* IL-6 and its role in IgA nephropathy development [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 66: 1-14.
- [65] 徐闪闪, 王龙, 丁樱, 等. 基于核转录因子- $\kappa$ B 信号通路探讨清热止血方联合雷公藤多苷治疗紫癜性肾炎大鼠的作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(5): 2881-2886.
- [66] Yao X C, Zhai Y L, An H P, *et al.* microRNAs in IgA nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 1298-1310.
- [67] 陈晨晨, 宋丹, 宋纯东, 等. 雷公藤多苷对紫癜性肾炎患儿血清 C1GalT1/Cosmc 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(12): 2973-2975.
- [68] Li Y Y, Li C R, Wang G B, *et al.* Investigation of the change in CD4<sup>+</sup> T cell subset in children with Henoch-Schönlein *Purpura* [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(12): 3785-3792.
- [69] Chen O, Zhu X B, Ren H, *et al.* The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch-Schönlein *Purpura* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(1): 67-71.
- [70] 王战胜, 刘雨露, 施雪颖, 等. 纠正 Th1/Th2 迁移在小儿过敏性紫癜早期肾损伤急救中的临床意义 [J]. *中华损伤与修复杂志: 电子版*, 2016, 11(2): 113-116.
- [71] 农程, 王欣之, 江振洲, 等. 雷公藤对免疫系统作用及机制研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(16): 3374-3383.
- [72] 王树祥, 马洪波, 路群. 雷公藤多苷治疗儿童过敏性紫癜性肾炎的临床疗效及其对 Th1、Th2 细胞因子的影响 [J]. *山东医药*, 2009, 49(21): 67-68.
- [73] 何传梅, 刘锦秀, 韩红, 等. 雷公藤多苷治疗紫癜性肾炎患儿的疗效和安全性分析 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(20): 3094-3096.
- [74] 朱伟. 雷公藤多苷治疗小儿紫癜性肾炎疗效及对患儿免疫功能的影响 [J]. *贵州医药*, 2019, 43(3): 448-449.
- [75] 张静, 罗丽娜, 王元爱, 等. 急性期过敏性紫癜患者 Th17 与 Treg 免疫平衡的变化研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(6): 882-885.
- [76] 李根, 马翠. 过敏性紫癜患儿外周血微小 RNA-155、Toll 样受体 2、Toll 样受体 4、氧化应激指标表达水平与 Th17/Treg 平衡的关系 [J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(3): 301-304.
- [77] 周京瑶, 金婉玲. 不同剂量甲强龙辅以氯雷他定对过敏性紫癜患儿 Treg 细胞失衡的调节作用观察 [J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39(4): 658-662.
- [78] Ma F, Hao H, Gao X Y, *et al.* Melatonin ameliorates necrotizing enterocolitis by preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/SIRT1 pathway [J]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7730-7746.
- [79] 李洁冰, 吴静静, 高岭, 等. 雷公藤多苷对过敏性紫癜

- 性肾炎大鼠的影响及机制的研究 [J]. 微生物学免疫学进展, 2025, 53(2): 61-68.
- [80] 姚燕. 雷公藤抗炎免疫作用的研究进展 [J]. 医药前沿, 2015, 5(32): 317-318.
- [81] 努尔比耶·奥布力喀斯木. 艾叶挥发油抗真菌活性成分和白僵蚕对大鼠紫癜性肾炎治疗作用的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017
- [82] 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, 10: 1469.
- [83] Boise L H, Thompson C B. Hierarchical control of lymphocyte survival [J]. *Science*, 1996, 274(5284): 67-68.
- [84] Qiu D, Zhao G, Aoki Y, *et al.* Immunosuppressant PG490 (triptolide) inhibits T-cell interleukin-2 expression at the level of purine-box/nuclear factor of activated T-cells and NF-kappaB transcriptional activation [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(19): 13443-13450.
- [85] Kiviharju T M, Lecane P S, Sellers R G, *et al.* Antiproliferative and proapoptotic activities of triptolide (PG490), a natural product entering clinical trials, on primary cultures of human prostatic epithelial cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(8): 2666-2674.
- [86] 郭维, 卢思广, 关凤军. 雷公藤内酯醇治疗紫癜性肾炎的免疫学机制探讨 [J]. 临床儿科杂志, 2005, 23(9): 645-647.
- [87] 张建辉, 赵丽君. 儿童原发性肾病综合征血液高凝的影响因素和临床治疗进展 [J]. 微循环学杂志, 2025, 35(2): 87-90.
- [88] 吴玉斌, 韩梅. 肾病综合征高凝状态的诊治进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(6): 408-410.
- [89] 裴群, 胡波. 儿童肾病综合征纤维蛋白原含量、血小板参数、免疫球蛋白变化分析 [J]. 安徽医药, 2009, 13(12): 1509-1510.
- [90] 张敏, 蔡洁, 胡波. 儿童过敏性紫癜血小板参数及纤维蛋白原含量变化 [J]. 安徽医科大学学报, 2008, 43(5): 563-565.
- [91] Hong J, Yang H R. Laboratory markers indicating gastrointestinal involvement of henoch-schönlein Purpura in children [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2015, 18(1): 39-47.
- [92] Hogendorf A, Mlynarski W. Factor XIII deficiency in Henoch-Schönlein Purpura - report on two cases and literature review [J]. *Dev Period Med*, 2014, 18(3): 318-322.
- [93] 郝冬荣, 厉红. 儿童过敏性紫癜凝血系列的改变及早期抗凝治疗 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(3): 376-378.
- [94] 王俊宏, 丁樱, 任献青, 等. 雷公藤多苷加辨证中药对小儿过敏性紫癜性肾炎凝血机制的影响 [J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 212-214.
- [95] 吴瑞崧, 黄国顺, 周恩超. 紫草治疗过敏性紫癜肾炎的临床应用及药理机制研究进展 [J]. 中国医药导报, 2024, 21(31): 57-60.
- [96] 许爽, 任献青. 从瘀论治紫癜性肾炎临证经验浅析 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2018, 10(4): 363-365.
- [97] 管志伟, 丁樱, 翟文生, 等. 活血化瘀法联合雷公藤多苷片对小儿紫癜性肾炎凝血状态影响 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2010, 2(4): 311-312.
- [98] 王己心, 张君. 中药联合雷公藤多苷调节紫癜性肾炎患儿凝血功能研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(2): 17-19.
- [99] 朱廷富, 褚祝飞, 李精华. 雷公藤多苷联合丹参注射液对过敏性紫癜性肾炎患儿凝血机制的影响 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(11): 2162-2167.
- [100] 陈继红, 周栋, 高坤, 等. NF- $\kappa$ B、I $\kappa$ B 在阿霉素肾病大鼠中的表达及大黄蛰虫丸的干预作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(1): 22-26.
- [101] 王嘉文, 宋璐, 詹华奎. 补肾活血祛风方对阿霉素肾病大鼠肾组织 NF- $\kappa$ B 及 IL-18 水平的干预研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(11): 1011-1019.
- [102] Baker R G, Hayden M S, Ghosh S. NF- $\kappa$ B, inflammation, and metabolic disease [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(1): 11-22.
- [103] 张霞, 徐闪闪, 王龙, 等. 清热止血方联合雷公藤多苷对过敏性紫癜性肾炎血清源性多聚 IgA 诱导内皮损伤的保护作用及对 NF- $\kappa$ B 通路的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(7): 970-979.
- [104] 张敏, 王守安, 刘黎星. 雷公藤多苷干预 TLR-NF- $\kappa$ B 通路发挥免疫抑制作用 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1288-1292.
- [105] 孙贝贝, 陈雪梅, 王烁阳, 等. 雷公藤甲素调节 NF- $\kappa$ B 通路对脓毒血症大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(3): 458-465.
- [106] 盛磊, 李歆, 饶辉, 等. 雷公藤红素下调 NF- $\kappa$ B 信号通路延缓肝细胞癌发生的作用研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(7): 2372-2379.
- [107] 黄翠影, 李军, 张葑, 等. 过敏性紫癜患儿 TLR4、LTB4、SOCS5 表达与 Th1 和 Th2 的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(19): 2386-2390.
- [108] 王彬, 邵宽芙蓉, 董晨. 儿童过敏性紫癜 TLR2、TLR4 表达及其与 Tfh 细胞的相关性 [J]. 中国临床研究, 2022, 35(2): 194-197.
- [109] Xie J H, Tuo P, Zhang W, *et al.* Inhibition of the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway promotes the polarization of LPS-induced BV2 microglia toward the M2 phenotype [J]. *Neuroreport*, 2023, 34(17): 834-844.
- [110] 曹丽美, 那颖, 冯万禹, 等. TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路在儿童过敏性紫癜发病机制中的研究 [J]. 内蒙古医学杂志,

- 志, 2022, 54(10): 1153-1156.
- [111] Ma Z J, Zhang X N, Li L, *et al.* *Tripterygium* glycosides tablet ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis via the Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B signaling pathway in high-fat diet fed and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 390428.
- [112] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12): 1012-1021.
- [113] 王德龙, 卢爱妮, 郑红斌, 等. 芍药汤调控 TXNIP/NLRP3 通路改善溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3240-3245.
- [114] 陈源, 李振华, 岳仁宋, 等. 黄连-大黄调控 NLRP3 炎性小体对 2 型糖尿病大鼠肝脏胰岛素抵抗的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(7): 699-708.
- [115] 赵钟辉, 郭蓉娟, 高维, 等. 基于“虚气流滞”病机探讨抑郁症“炎症-线粒体损伤”恶性循环假说 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(11): 1175-1181.
- [116] 王龙, 丁樱, 徐闪闪, 等. 基于 TXNIP/NLRP3/Caspase-1 通路探讨清热止血方联合雷公藤多苷治疗过敏性紫癜性肾炎模型大鼠的作用机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(4): 476-483.
- [117] Wang S, Li R M, He S H, *et al.* *Tripterygium wilfordii* glycosides upregulate the new anti-inflammatory cytokine IL-37 through ERK1/2 and p38 MAPK signal pathways [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 9148523.
- [118] 李学娟, 陈泽彬, 魏红, 等. p38MAPK/CREB/PPAR $\gamma$ /CTGF 在大黄素抑制高糖诱导的 GMC 增殖与纤维化中的作用 [J]. 热带医学杂志, 2015, 15(7): 867-870.
- [119] 宋纯东, 杨晓丽, 薛黎明, 等. 雷公藤多苷对早期糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF- $\beta$ 1/p38 MAPK 表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(12): 1348-1350.
- [120] 李雯, 陈春燕, 罗宏丽. 雷公藤多苷对慢性肾小球肾炎大鼠肾组织炎症因子表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 3030-3032.
- [121] Cui J, Cao C, Hu H, *et al.* Downregulation of folate receptor  $\alpha$  contributes to homocysteine-induced human umbilical vein endothelial cell injury via activation of endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 1631-1638.
- [122] 张潇予, 田春燕, 孙丽丽, 等. 平喘颗粒通过 PERK 信号通路介导的内质网应激抑制细胞自噬改善哮喘小鼠气道重塑的机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5104-5108.
- [123] Bhattarai K R, Riaz T A, Kim H R, *et al.* The aftermath of the interplay between the endoplasmic reticulum stress response and redox signaling [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(2): 151-167.
- [124] 莫达瑜, 刘英超, 江向红, 等. 甘草酸苷调节内质网应激 PERK-eIF2 $\alpha$ -NF- $\kappa$ B 信号通路治疗溃疡性结肠炎的机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8): 1860-1864.
- [125] 裴秋霞, 丁樱, 韩姗姗, 等. 基于古今文献效/毒记载探讨雷公藤的安全应用 [J/OL]. 辽宁中医杂志, [2025-02-14]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20250214.1236.046>.
- [126] 聂炜珺. 基于 SIRT1/HIF-1 $\alpha$  信号通路研究清络通痹复方配伍减轻雷公藤肝毒性的机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [127] 刘怀军. 加味六味地黄汤结合雷公藤多苷片治疗慢性肾小球肾炎临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(16): 1760-1762.
- [128] 孔垂红, 王晓红. 通络解毒方联合雷公藤多苷治疗早期糖尿病肾病疗效观察 [J]. 新中医, 2014, 46(7): 147-149.
- [129] 周峰, 谭洋, 郭金铭, 等. 基于卵巢毒性的雷公藤多苷配伍减毒研究 [J]. 中南药学, 2020, 18(10): 1649-1652.
- [130] 胡廉, 熊承良, 徐惠敏, 等. 野山楂根拮抗雷公藤多苷对雄性大鼠生殖损伤作用的实验研究 [A] // 湖北省性学会第二届第二次学术年会论文集 [C]. 武汉: 湖北省性学会第二届第二次学术年会, 2005: 141-146.
- [131] 郑肖庆, 丁樱, 徐闪闪, 等. 雷公藤血液毒性机制及防治的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(4): 175-179.
- [132] 罗小光, 张雪珍, 黄翠婵. 短刺傍刺温针灸联合雷公藤多苷片治疗强直性脊柱炎急性发作疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(15): 2121-2125.
- [133] 梁尚杰. 艾灸对雷公藤多苷所致少弱精子症大鼠的影响及其抗氧化机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [134] 屈飞, 崔艳茹, 徐镜. 雷公藤多苷联合来氟米特对佐剂性关节炎大鼠的治疗及机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 128-131.
- [135] Ye X C, Li W Y, Yan Y, *et al.* Effects of cytochrome P4503A inducer dexamethasone on the metabolism and toxicity of triptolide in rat [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 192(2): 212-220.
- [136] Liu Y, Jin J Q, Xu H, *et al.* Construction of a pH-responsive, ultralow-dose triptolide nanomedicine for safe rheumatoid arthritis therapy [J]. *Acta Biomater*, 2021, 121: 541-553.
- [137] 何栾樱, 林子淳, 卢建东, 等. 基于灵芝双向固体发酵雷公藤减毒持效的研究 [J]. 北京化工大学学报: 自然科学版, 2021, 48(4): 48-56.