

雷公藤甲素对小鼠血睾屏障的损伤作用及机制

王宏亮, 王铸, 张建文, 赖裕林, 邓琼

(深圳市龙华区人民医院泌尿外科, 广东 深圳 518109)

[摘要] **目的:** 探讨雷公藤甲素对小鼠血睾屏障的损伤效应及分子机制。**方法:** 选用20~25 g健康雄性C57BL/6小鼠9只,随机分为对照组、雷公藤甲素低剂量给药组(0.2 mg/kg)和高剂量给药组(0.5 mg/kg),每组3只。持续给药28 d后,观察不同剂量雷公藤甲素干预后小鼠体重、睾丸体积及组织形态学改变,比较三组小鼠睾体比、生殖细胞凋亡水平、血睾屏障相关蛋白表达量及血睾屏障渗漏程度。**结果:** 与对照组相比,雷公藤甲素给药组小鼠体重涨幅显著降低,睾丸重量、睾体比显著下降(P 均 <0.01);HE染色显示雷公藤甲素给药组小鼠曲细精管管腔生殖细胞丢失,管腔结构出现空泡化;附睾精子数量减少,高剂量给药组小鼠附睾精子数量进一步降低,可见大量坏死生殖细胞;TUNEL结果显示雷公藤甲素给药组小鼠曲细精管内细胞凋亡显著增加(P 均 <0.01);蛋白质印迹实验显示雷公藤甲素给药组小鼠血睾屏障相关蛋白(上皮钙黏蛋白、闭合蛋白、 β -连环蛋白、血管内皮钙黏蛋白、肌动蛋白相关蛋白3、紧密连接蛋白11)表达均显著下调(P 均 <0.01);生物素示踪染色显示雷公藤甲素给药组小鼠睾丸的血睾屏障随给药浓度升高,屏障渗漏损伤程度逐步加剧。**结论:** 雷公藤甲素给药可构建不同程度的小鼠血睾屏障损伤模型,其作用机制与诱导支持细胞凋亡、下调血睾屏障相关蛋白、激活氧化应激多条通路协同调控密切相关。

[关键词] 血睾屏障;雷公藤甲素;生物素;细胞凋亡

[中图分类号] R697 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-7783(2026)04-0305-06

DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y250041

[引用格式] 王宏亮, 王铸, 张建文, 等. 雷公藤甲素对小鼠血睾屏障的损伤作用及机制[J]. 江苏大学学报(医学版), 2026, 36(4): 305-310.

The damaging effect and mechanism of triptolide on the blood-testis barrier in mice

WANG Hongliang, WANG Zhu, ZHANG Jianwen, LAI Yulin, DENG Qiong

(Department of Urology, Longhua District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen Guangdong 518109, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the damaging effects of triptolide on the blood-testis barrier and its underlying molecular mechanisms. **Methods:** Nine healthy male C57BL/6 mice (20–25 g) were randomly divided into control group, low-dose triptolide group (0.2 mg/kg), and high-dose triptolide group (0.5 mg/kg), with 3 animals per group. After continuous administration for 28 days, body weight, testicular volume, and testicular histomorphology were observed in mice exposed to different doses of triptolide. Intergroup comparisons of testis-to-body weight ratio, germ cell apoptosis level, expression of blood-testis barrier-related proteins and barrier leakage were performed among the three groups. **Results:** Compared with the control group, mice in triptolide-treated groups exhibited markedly reduced body weight gain, testicular weight and testis-to-body weight ratio (all $P < 0.01$). HE staining revealed massive loss of germ cells and prominent vacuolization in the seminiferous tubular lumen of triptolide-exposed mice. The sperm count in epididymal tissues was decreased upon triptolide administration, and this reduction was further aggravated in the high-dose group, accompanied by abundant necrotic germ cells. TUNEL assay revealed markedly elevated apoptosis in seminiferous tubules

[基金项目] 深圳市基础研究专项/自然科学基金资助项目(JCYJ20240813114409013);深圳市龙华区医学会医学科专项课题(2023LHMA08)

[作者简介] 王宏亮(1974—),男,副主任医师;邓琼(通信作者),副研究员,E-mail: dengqiong1987@smu.edu.cn

of triptolide-treated mice (all $P < 0.01$). Western blotting indicated that the expression levels of blood-testis barrier-related proteins (E-cadherin, occludin, β -catenin, VE-cadherin, Arp3, and Claudin 11) were significantly downregulated in triptolide-treated groups (all $P < 0.01$). Biotin tracer staining demonstrated varying degrees of blood-testis barrier injury in triptolide-treated mice, and the severity of barrier leakage increased in a dose-dependent manner. **Conclusion:** Triptolide treatment can be used to stably establish a mouse model of blood-testis barrier injury. Its mechanism is closely related to the synergistic regulation of multiple pathways, including Sertoli cell apoptosis, downregulated expression of blood-testis barrier-related proteins and oxidative stress response.

[**Key words**] blood-testis barrier; triptolide; biotin; apoptosis

雷公藤是卫矛科雷公藤属传统药用植物,具有清热解毒、舒筋活血、祛风通络等功效,临床常用于肾炎、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病的辅助治疗^[1]。雷公藤甲素是雷公藤的主要活性成分^[2],具有广泛的生物作用,但生殖毒性为其最突出、临床危害最大的不良反应^[3-4]。

血睾屏障是分隔睾丸生精小管与外周血液循环的特异性屏障结构,也是哺乳动物睾丸组织特有的超微结构,由睾丸支持细胞构建形成。支持细胞呈不规则圆锥形,底部附着于曲细精管的基膜上,顶端伸入管腔,四周围绕着各级生精细胞。细胞间通过紧密连接、基底外质特化、间隙连接和桥粒连接等多种连接形成紧密的屏障结构^[5]。血睾屏障对于精子发生过程中生殖细胞的阶段性和有序性发育起着关键作用^[6],该屏障的建立与稳态维持可构建适宜精子发生的微环境,精准调控物质跨屏障转运,同时规避生殖细胞引发的机体自身免疫应答^[7]。血睾屏障的结构和功能受到多种分子和信号通路的调控,其完整性对于精子发生和男性生育能力至关重要^[8]。雷公藤甲素致生殖毒性的研究中,血睾屏障损伤的具体特征及其分子调控机制尚不清楚。基于以上,本研究设置梯度剂量雷公藤甲素干预小鼠,探究其致血睾屏障损伤的特征及分子机制。

1 材料和方法

1.1 实验小鼠、主要试剂和仪器

雄性 C57BL/6 健康小鼠 9 只,体重 20~25 g,2 月龄,购自珠海百试通生物科技有限公司,许可证号为 SCXK(粤)2020-0051。

低温台式高速离心机(德国 Eppendorf 公司);光学显微镜(日本 Olympus 公司);荧光显微镜(日本 Nikon 公司);超微量紫外-可见分光光度计、EZ-Link™ sulfo-NHS-LC 生物素(美国 Thermo Scientific 公司);蛋白电泳及转膜系统(美国 Bio-Rad Laboratories 公

司);超声破碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司);凝胶成像仪(美国 GE 公司);雷公藤甲素(上海阿拉丁试剂有限公司);Bouin's 固定液、DAPI、ECL 化学发光试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);二甲基亚砜(上海麦克林生化科技股份有限公司);蛋白酶 K(德国默克公司);HE 染色试剂盒(福州飞净生物科技有限公司);CoraLite® Plus 488 TUNEL 凋亡检测试剂盒(武汉三鹰生物技术有限公司);兔抗小鼠上皮钙黏蛋白(E-cadherin)、兔抗小鼠 GAPDH 一抗(美国 CST 公司);兔抗小鼠闭合蛋白(occludin)、兔抗小鼠 β -连环蛋白(β -catenin)、兔抗小鼠紧密连接蛋白 11(Claudin11)、Alexa Fluor™ 488 链霉菌亲和素偶联物(美国 Invitrogen 公司);血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin,上海圣克鲁斯生物技术有限公司);小鼠抗人肌动蛋白相关蛋白 3(Arp3,西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司);山羊抗兔 IgG、山羊抗小鼠 IgG(北京中杉金桥生物技术有限公司);抗荧光淬灭封片液、RIPA 组织裂解液(上海碧云天生物技术有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及给药 雷公藤甲素用二甲基亚砜充分溶解,按体积比 1:9 加入生理盐水稀释备用。9 只 C57BL/6 雄性小鼠适应性饲养 3~5 d,环境温度(20±1)℃,相对湿度(65±5)%,自由进食饮水。适应性饲养结束后随机分为 3 组,每组 3 只:对照组、雷公藤甲素低剂量给药组(0.2 mg/kg)与高剂量给药组(0.5 mg/kg)。对照组腹腔注射等量溶剂(二甲基亚砜+生理盐水),给药组依据小鼠实时体重腹腔注射对应剂量的雷公藤甲素,每日定时给药,持续注射 28 d。动物实验经深圳市龙华区人民医院动物伦理委员会批准(LHRY-2106001)。

1.2.2 体重监测 各组小鼠分笼饲养,每日记录体重,监测体重变化。

1.2.3 标本取材及睾体比测定 给药周期结束后,

采用脱颈椎法处死小鼠,迅速剥离双侧附睾和睾丸,去除周围粘连带组织,称量睾丸重量。两侧睾丸和附睾分别采用 Bouin's 固定液和 4% 多聚甲醛固定,经石蜡包埋切片后 HE 染色,光学显微镜下观察组织病理形态并采集图像。辜体比计算公式:辜体比=辜丸重(g)/小鼠体重(g)。

1.2.4 TUNEL 染色检测小鼠辜丸组织细胞凋亡
取 4% 多聚甲醛固定的辜丸组织,石蜡包埋后切片,经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,滴加 20 μg/mL 蛋白酶 K 工作液室温孵育 20 min。PBS 充分漂洗,加入 100 μL 平衡缓冲液室温孵育 5 min,弃去液体;每张切片滴加 50 μL TUNEL 反应混合液(由 1 μL TdT 酶与 TUNEL 反应缓冲液配比配制而成),置于避光湿盒中,37 ℃ 避光孵育 2 h。孵育完成后弃去反应液,PBS 浸润洗涤 2 次,再采用含 0.1% Triton X-100、5 mg/mL BSA 的 PBS 漂洗 3 次;随后经 DAPI 避光染色 10 min。切片经梯度脱水处理后,滴加抗荧光淬灭封片液进行封片,荧光显微镜采集成像。

1.2.5 蛋白质印迹实验检测小鼠血睾屏障相关蛋白
每 10 mg 辜丸组织加入 40 μL RIPA 裂解液,超声破碎后 4 ℃ 静置 20 min,12 000 r/min、4 ℃ 离心 20 min,收集上清液即为总蛋白溶液。采用分光光度法测定各组蛋白样品浓度,定量后加入 SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液并充分混匀,95 ℃ 水浴变性 10 min。每泳道上样 20 μg 蛋白,120 V 恒压电泳 90 min,转膜至 PVDF 膜,5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h。封闭结束后加入 1 : 1 000 稀释 E-cadherin、occludin、β-catenin、VE-cadherin、Arp3、Claudin11 和 GAPDH 的一抗,4 ℃ 孵育过夜;TBST 清洗 3 次,每次 10 min,加入 1 : 3 000 稀释山羊抗兔 IgG 和山羊抗小鼠 IgG 的二抗,室温孵育 1 h,再次清洗后 ECL 显色,凝胶成像系统曝光。

1.2.6 生物素示踪实验检测血睾屏障完整性
实验参考文献[9]方法并结合本实验室条件优化。取对照组和雷公藤甲素给药组小鼠各 3 只,小鼠腹腔注射 1.25% 阿佛丁麻醉,将麻醉后小鼠放置于 37 ℃ 恒温热板,开腹充分暴露双侧辜丸。采用 28 G 胰岛素针头白膜下注射,给药试剂为 EZ-Link™ sulfo-NHS-LC 生物素(浓度 10 mg/mL),给药 30 min 后处死小鼠,分离辜丸组织,PBS 漂洗后液氮快速冷冻。制备 7 μm 厚度冰冻切片,4% 多聚甲醛室温固定 10 min,PBS 清洗 3 次,加入稀释比例 1 : 250 的 Alexa Fluor™ 488 链霉亲和素偶联物染色 30 min,PBS 再次洗涤 3 次,DAPI 复染细胞核;加抗荧光淬

灭封片液封片。荧光显微镜下观察并采集荧光图像。

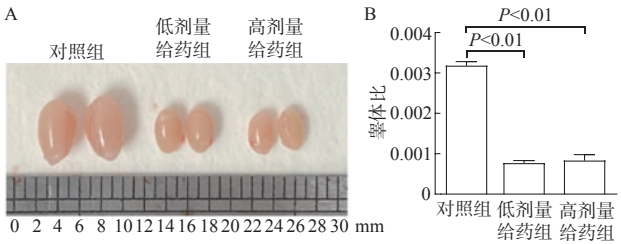
1.3 统计学方法

采用 Sigmaplot 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Dunnett-*t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 雷公藤甲素对小鼠体重、辜丸体积及辜体比的影响

对照组小鼠体重随饲养天数稳步增长,高剂量给药组小鼠体重无明显波动,低剂量给药组小鼠体重缓慢上升,涨幅显著低于对照组($P<0.01$);连续给药 28 d 后与对照组相比,雷公藤甲素低、高剂量给药组小鼠辜丸外观体积缩小,辜体比显著下降($P<0.01$)。见图 1。



A: 各组小鼠辜丸标本; B: 小鼠辜体比柱状图

图 1 雷公藤甲素干预后小鼠辜丸大体形态与辜体比对比

2.2 雷公藤甲素对小鼠辜丸组织及附睾形态学的影响

与对照组相比,雷公藤甲素给药组小鼠辜丸曲细精管管腔内生精细胞大量脱落,管腔结构出现空泡化;附睾精子数量减少,高剂量给药组小鼠附睾精子数量进一步降低,可见大量坏死生殖细胞。见图 2。

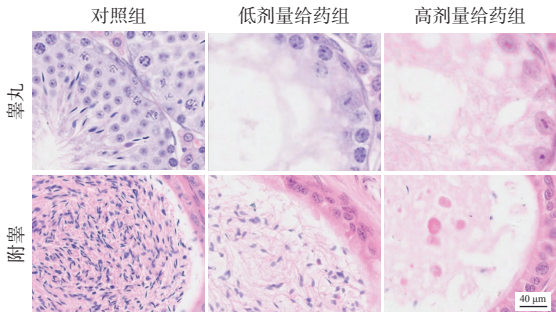


图 2 各组小鼠辜丸及附睾组织 HE 染色

2.3 雷公藤甲素对小鼠生殖细胞凋亡的影响

图 3 显示,对照组小鼠辜丸曲细精管内可见少量凋亡细胞,雷公藤甲素低、高剂量给药组小鼠辜丸曲细精管内凋亡细胞数量显著增加,荧光信号强度显著升高(P 均 <0.01)。

2.4 雷公藤甲素对小鼠血睾屏障完整性的影响

结果显示,与对照组相比,雷公藤甲素给药组血睾屏障相关蛋白 E-cadherin、occludin、 β -catenin、VE-

cadherin、Arp3 和 Claudin11 等表达水平均显著下调 (P 均 <0.01),小鼠睾丸的血睾屏障出现不同程度的损伤,损伤程度随给药剂量升高而加重。见图 4。

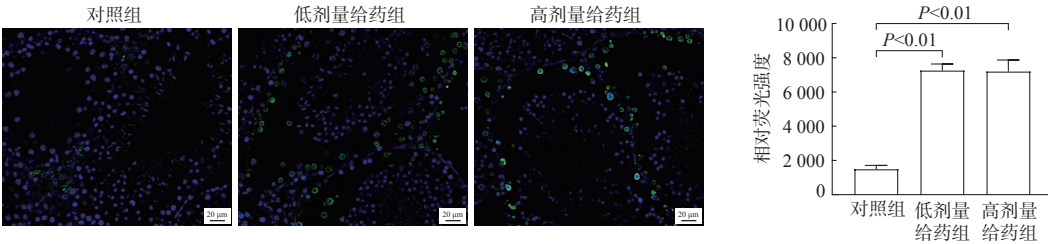
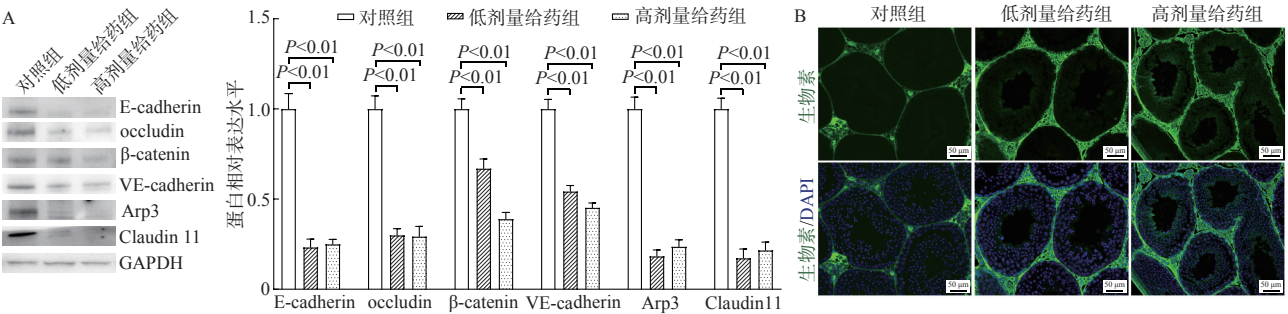


图 3 各组小鼠睾丸 TUNEL 染色及定量分析



A: 血睾相关蛋白表达量和量化分析;B: 生物素示踪实验检验血睾屏障的变化

图 4 小鼠血睾屏障相关蛋白的表达及生物素示踪实验检测血睾屏障的完整性

3 讨论

血睾屏障由相邻支持细胞间多种蛋白质复合体共同构成,通过在生精上皮参与构建生精微环境,提供免疫屏障并赋予细胞极性来维持正常精子发生^[10]。血睾屏障受损可诱发精子相关自身免疫反应;单核细胞浸润睾丸、附睾组织,激活体液免疫与细胞免疫通路,持续攻击睾丸、附睾等生殖器官,进而诱发自身免疫性睾丸炎,最终造成不育。血睾屏障的结构完整性与生理功能易受外界有害刺激干扰,目前其损伤诱导的病理机制仍未完全明确,因此构建稳定可靠的血睾屏障损伤动物模型具有重要研究价值。

现有研究已通过多种手段构建血睾屏障损伤模型:双酚 A 体外暴露可诱导支持细胞形成的血睾屏障发生可逆性损伤,但体内急性染毒虽会造成生殖细胞大量丢失,却无法破坏血睾屏障完整结构,推测该现象与循环内游离双酚 A 生物利用度偏低相关^[11]。每日 5 mg/kg 全氟辛酸磺酸连续染毒 28 d 的在体干预方案,可下调血睾屏障关键蛋白表达并破坏屏障完整性;体外 500 μ mol/L 全氟辛酸磺酸处理亦可逆损伤体外支持细胞血睾屏障模型^[12];另有研究采用 3 mg/kg 氯化镉腹腔注射,成功构建稳定性良好的大鼠血睾屏障损伤模型^[9]。

雷公藤甲素是一种广泛使用的免疫抑制剂,有研究证实,雷公藤甲素能抑制生精细胞的增殖^[13],并通过诱导氧化应激引起支持细胞的凋亡^[14]。该化合物可促进细胞内活性氧蓄积,激活 JNK 信号通路,进而诱导线粒体功能障碍和细胞凋亡;同时可抑制核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2)的核转位及其下游抗氧化基因的表达,削弱细胞的抗氧化防御机制^[15]。已有研究证实,雷公藤甲素可诱导小鼠睾丸支持细胞发生凋亡,进而破坏血睾屏障的结构完整性;同时该药物能够干扰支持细胞脂质代谢通路、抑制 ATP 合成,致使细胞能量供给匮乏^[16]。此外,雷公藤甲素能够减轻睾丸和附睾的重量,降低精子活力,增加精子畸形率^[17-18],诱导精原细胞凋亡^[19]。本研究发现,雷公藤甲素可诱发睾丸细胞凋亡,凋亡细胞的分布位置和细胞核形态特征与支持细胞基本吻合,提示雷公藤甲素或通过诱导支持细胞凋亡损伤血睾屏障完整性;同时,雷公藤甲素给药后的小鼠睾丸组织中血睾屏障相关蛋白(E-cadherin、occludin、 β -catenin、VE-cadherin、Arp3 和 Claudin11)表达呈显著下调趋势。这种结构破坏使有害物质更容易进入睾丸内部,对生殖细胞造成损伤。因此,雷公藤甲素可通过多途径、多靶点诱导睾丸组织病理性损伤,能够较好

模拟血睾屏障损伤的病理特征。

有研究采用雷公藤甲素 $0.125\sim 0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 梯度连续染毒 11 d 可造成生精细胞梯度依赖性损伤^[20];采用 $0.12\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 连续给药 14 d 后,造成小鼠睾丸和附睾指数显著降低,形态萎缩,精子数量减少和形态异常,睾丸和附睾组织显微结构发生明显破坏^[21];也有研究采用 $30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[22] 和 $5.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[23] 等高剂量方案诱导急性血睾屏障损伤。本研究预实验分别采用 $1, 5, 10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 梯度剂量探究雷公藤甲素诱导的急性血睾屏障损伤,发现该梯度给药剂量均可造成小鼠在给药 1~3 d 内死亡。基于预实验结果,下调给药剂量至 0.2 mg/kg 和 0.5 mg/kg ,两个剂量均可稳定诱导小鼠血睾屏障病理性损伤,实验期间给药组小鼠体重呈显著下降趋势。另据研究报道,通过调整雷公藤甲素的剂量,可以实现不同程度的血睾屏障损伤,满足不同研究需求^[24]。

值得关注的是,本研究设置 0.2 mg/kg 、 0.5 mg/kg 两种雷公藤甲素给药梯度,两组的睾体比、血睾屏障相关蛋白表达及整体细胞凋亡率无统计学差异,但血睾屏障完整性和附睾精子数均呈现出剂量依赖性加重趋势。这一表型分离现象主要源于检测指标的生物学属性差异:睾体比易受药物所致全身性体重下降的干扰;基于全睾丸组织匀浆的免疫印迹难以精准反映屏障局部骨架蛋白的空间构象与降解分布;TUNEL 染色则仅代表特定时间窗内的动态凋亡过程,而非累积性损伤总量。而示踪剂外渗直接反映屏障超微结构的物理完整性,附睾精子数则是生精微环境健康状况的最终整合性终点,二者对支持细胞骨架及紧密连接的细微变化更为敏感,因而能够凸显剂量间差异。该剂量依赖性病理表型差异,为分级化动物模型应用提供了实验依据:低剂量雷公藤甲素(0.2 mg/kg)干预不会造成生殖器官严重萎缩,同时可稳定下调血睾屏障关键蛋白并破坏屏障功能,适用于探究早期分子改变、细胞代谢重编程及温和保护干预策略;高剂量雷公藤甲素(0.5 mg/kg)可诱发更严重的屏障结构损毁与生殖细胞大量丢失,更适合用于免疫微环境紊乱、自身免疫性睾丸炎继发损伤及重度病理损伤模型下的药效评价研究。本研究设置双剂量梯度,构建了从中度功能障碍至重度器质性损伤的分级模型,可根据不同研究需求灵活选用。

雷公藤甲素诱导血睾屏障损伤的可能机制为①诱导支持细胞凋亡:雷公藤甲素可激活活性氧/JNK 信号通路,诱导线粒体功能障碍,同时抑制 Nrf2 介

导的抗氧化应答,促进支持细胞凋亡,进而破坏血睾屏障的结构基础^[15];②干扰支持细胞能量代谢:雷公藤甲素可影响支持细胞脂质代谢,减少 ATP 生成,造成细胞能量供应不足,削弱血睾屏障的维持能力^[16];③诱发氧化应激及炎症反应:通过促进活性氧蓄积和促炎细胞因子释放,加重血睾屏障结构损伤。本研究证实给药组 E-cadherin、occludin、 β -catenin、VE-cadherin、Arp3 和 Claudin11 等血睾屏障相关蛋白的表达显著下调;上述分子是黏附连接、紧密连接与基底外质特化的核心组分,蛋白耗竭直接升高血睾屏障的通透性。给药 28 d 后睾丸重量下降、睾体比显著降低、曲细精管管腔生殖细胞丢失及附睾精子数量减少,表明雷公藤甲素可诱导生殖系统损伤。综上,通过调整雷公藤甲素给药剂量(0.2 mg/kg 与 0.5 mg/kg)可构建不同程度的小鼠血睾屏障损伤模型,其机制主要涉及支持细胞凋亡、血睾屏障相关蛋白表达下调及氧化应激等多途径协同作用,可为后续研究血睾屏障损伤导致的男性不育提供实验参考。

[参考文献]

- [1] 黄宝祥,朱培林,聂韩,等. 雷公藤的栽培与应用[J]. 江西林业科技, 2012(5): 26-29.
- [2] Liu Q. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(3): 377-383.
- [3] Li XX, Du FY, Liu HX, et al. Investigation of the active components in *Tripterygium wilfordii* leading to its acute hepatotoxicity and nephrotoxicity [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162: 238-243.
- [4] 白雪,谭天阳. 雷公藤生殖及肝肾毒理机制研究进展[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(10): 1192-1199.
- [5] Cheng CY, Wong EW, Lie PP, et al. Regulation of blood-testis barrier dynamics by desmosome, gap junction, hemidesmosome and polarity proteins: an unexpected turn of events [J]. Spermatogenesis, 2011, 1(2): 105-115.
- [6] Jiang XH, Bukhari I, Zheng W, et al. Blood-testis barrier and spermatogenesis: lessons from genetically-modified mice[J]. Asian J Androl, 2014, 16(4): 572-580.
- [7] Cheng CY, Mruk DD. The blood-testis barrier and its implications for male contraception[J]. Pharmacol Rev, 2012, 64(1): 16-64.
- [8] Mruk DD, Cheng CY. The mammalian blood-testis barrier: its biology and regulation [J]. Endocr Rev, 2015, 36(5): 564-591.
- [9] Chen H, Lui WY, Mruk DD, et al. Monitoring the

integrity of the blood-testis barrier (BTB): an *in vivo* assay[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1748: 245–252.

[10] 刘奕, 柳毅, 陈雅文, 等. 血-睾屏障损伤的影响因素及其相关机制[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(10): 937–942.

[11] Li MW, Mruk DD, Lee WM, et al. Disruption of the blood-testis barrier integrity by bisphenol A *in vitro*: is this a suitable model for studying blood-testis barrier dynamics? [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(11): 2302–2314.

[12] Lu Y, Luo B, Li J, et al. Perfluorooctanoic acid disrupts the blood-testis barrier and activates the TNF α /p38 MAPK signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(4): 971–983.

[13] Xiong J, Wang H, Guo G, et al. Male germ cell apoptosis and epigenetic histone modification induced by *Tripterygium wilfordii* Hook F [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20751.

[14] 王昊, 陈亮, 叶小云. 雷公藤甲素对 TM4 细胞氧化应激及 PI3K/AKT 通路的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018, 50(4): 607–612.

[15] Wang Y, Guo SH, Shang XJ, et al. Triptolide induces Sertoli cell apoptosis in mice *via* ROS/JNK-dependent activation of the mitochondrial pathway and inhibition of Nrf2-mediated antioxidant response[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(2): 311–327.

[16] 罗立, 卢树宏, 张嘉慧, 等. 雷公藤甲素对小鼠睾丸支持细胞人白细胞分化抗原 36 蛋白表达及脂质代谢水平的影响[J]. *药物评价研究*, 2022, 45(7): 1266–1273.

[17] 黄郑隽, 阙慧卿, 彭华毅, 等. 雷公藤内酯醇对雄性大鼠的生殖毒性及其机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(23): 4655–4659.

[18] Singla N, Challana S. Reproductive toxicity of triptolide in male house rat, *Rattus rattus* [J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 879405.

[19] Hu J, Yu Q, Zhao F, et al. Protection of Quercetin against Triptolide-induced apoptosis by suppressing oxidative stress in rat Leydig cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 240: 38–46.

[20] 修晓宇, 刘永珍, 陆磊磊, 等. 雷公藤甲素致小鼠睾丸精母细胞损伤的敏感靶细胞群研究[J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(12): 990–995.

[21] 任朝兴, 朱志铭, 顾春阳, 等. 雷公藤甲素抑制 PGC-1 α 诱导的小鼠睾丸和附睾损伤及其分子作用机制[J]. *生物加工过程*, 2021, 19(6): 649–656.

[22] Pan Z, Gao Y, Liu S, et al. Wu-Zi-Yan-Zong-Wan protects mouse blood-testis barrier from *Tripterygium wilfordii* Hook. f. multiglycoside-induced disruption by regulating proinflammatory cytokines[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114440.

[23] Zhang J, Bao X, Zhang M, et al. MitoQ ameliorates testis injury from oxidative attack by repairing mitochondria and promoting the Keap1-Nrf2 pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 370: 78–92.

[24] 张亚敏, 林文津, 徐小妹, 等. 不同浓度雷公藤甲素肝损伤大鼠模型初步研究[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(19): 7–9.

[收稿日期] 2025–03–21 [编辑] 郭欣

(上接第 304 页)

[49] Guo Y, Cui J, Liang X, et al. Pancreatic cancer stem cell-derived exosomal miR-210 mediates macrophage M2 polarization and promotes gemcitabine resistance by targeting FGFR1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111407.

[50] Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes oncogenesis by induction of innate and adaptive immune suppression[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 403–416.

[51] Zhu Z, Yi B, Tang Z, et al. *Lactobacillus casei* combined with *Lactobacillus reuteri* alleviate pancreatic cancer by inhibiting TLR4 to promote macrophage M1 polarization and regulate gut microbial homeostasis[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1044.

[52] Hu WM, Liu SQ, Zhu KF, et al. The ALOX5 inhibitor Zileuton regulates tumor-associated macrophage M2 polarization by JAK/STAT and inhibits pancreatic cancer invasion and metastasis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110505.

[53] Layton T, Stalens C, Gunderson F, et al. Syk tyrosine kinase acts as a pancreatic adenocarcinoma tumor suppressor by regulating cellular growth and invasion[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(6): 2625–2636.

[54] Rohila D, Park IH, Pham TV, et al. Syk inhibition reprograms tumor-associated macrophages and overcomes gemcitabine-induced immunosuppression in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(16): 2675–2689.

[收稿日期] 2024–12–15 [编辑] 郭欣