·论著·

雷公藤多苷通过NRF2/HO-1/NQO1信号通路改善局灶节段性肾小球硬化大鼠肾损伤

张寒晗[1,2],宋纯东[1,2],丁樱[1,2],王墨[3],王景霞[4],宋珂[1,2]
(1. 河南中医药大学第一附属医院儿科医学部肾病紫癜病区,郑州 450000; 2. 河南中医药大学儿科医学院中医儿科教研室,郑州 450000; 3. 重庆医科大学附属儿童医院肾脏内科,重庆 400014; 4. 北京中医药大学中医学院中药教研室,北京 102488)

摘要 **目的** 探讨雷公藤多苷(TWG)通过核因子E2相关因子2(NRF2)/血红素加氧酶1(HO-1)/醌氧化还原酶1(NQO1)改善局灶节段性肾小球硬化(FSGS)大鼠肾损伤的作用机制。**方法** 雄性SPF级SD大鼠尾静脉注射盐酸阿霉素,建立FSGS模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组、泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组,每组9只。另选取9只雄性SPF级SD大鼠作为空白对照组。检测24 h尿蛋白定量(24 h UTP)、血清肌酐(Scr)、白蛋白(ALB)、血尿素氮(BUN)水平。采用Western blotting和实时定量PCR检测肾组织中NRF2、HO-1、NQO1、Nephrin蛋白和mRNA表达水平,采用酶联免疫吸附试验检测肾组织中白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子α(TNF-α)水平。采用HE染色和PASM染色观察肾组织病理变化。**结果** 与空白对照组比较,模型组大鼠24 h UTP、Scr、BUN水平明显升高($P < 0.05$),ALB水平明显降低($P < 0.05$),肾组织中NRF2、HO-1、NQO1、Nephrin蛋白和mRNA表达明显下调($P < 0.05$),IL-6和TNF-α水平明显升高($P < 0.05$);泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组上述指标均较模型组明显改善($P < 0.05$)。模型组大鼠肾组织呈现典型FSGS病理损伤,高剂量TWG组肾小球硬化、足细胞损伤和炎性浸润明显减轻。**结论** TWG可通过激活NRF2/HO-1/NQO1信号通路和抑制促炎性细胞因子释放,改善足细胞功能,其对FSGS的保护作用与泼尼松相当,且由于具有多靶点调控特性,安全性更好。

关键词 雷公藤多苷; 局灶节段性肾小球硬化; NRF2/HO-1/NQO1信号通路; 足细胞; 氧化应激
中图分类号 R282.71 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)09-0789-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260921.1355.008
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.09.004

Tripterygium wilfordii multiglycoside ameliorates renal injury in rats with focal segmental glomerulosclerosis via the NRF2/HO-1/NQO1 signaling pathway

ZHANG Hanhan[1,2], SONG Chundong[1,2], DING Ying[1,2], WANG Mo[3], WANG Jingxia[4], SONG Ke[1,2]
(1. Department of Pediatric Nephrology and Purpura Ward, Pediatric Hospital of The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Department of Pediatrics of Chinese Medicine, School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 3. Department of Pediatric Nephrology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 4. Department of Chinese Materia Medica, School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

Abstract **Objective** To investigate the mechanism by which *Tripterygium wilfordii* multiglycoside (TWG) alleviates renal injury in rats with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) via the NRF2/HO-1/NQO1 signaling pathway. **Methods** A rat model of FSGS was established by injecting doxorubicin hydrochloride. The FSGS rats were randomly assigned to model, prednisone, low-dose TWG, and high-dose TWG groups, with a blank control group ($n = 9$ per group). The levels of 24-hour urinary total protein (24 h UTP), serum creatinine (Scr), albumin (ALB), and blood urea nitrogen (BUN) were measured. The expressions of NRF2, HO-1, NQO1, and Nephrin protein and mRNA in rat renal tissues were analyzed using Western blotting and real-time quantitative PCR, respectively. The levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF-α) were detected using enzyme-linked immunosorbent assay. Renal pathology was assessed using hematoxylin and eosin and periodic schiff-silver methenamine staining. **Results** Compared with the blank control group, 24 h UTP, Scr, and BUN levels significantly increased; ALB level significantly decreased; NRF2, HO-1, NQO1, and Nephrin protein and mRNA expressions were significantly downregulated; and IL-6 and TNF-α levels significantly increased in the model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the previously mentioned indicators significantly improved in the prednisone, low-dose TWG, and high-dose TWG groups ($P < 0.05$). Glomerulosclerosis, podocyte injury, and inflammatory infiltration were markedly alleviated in the high-dose TWG group. **Conclusion** TWG protected against FSGS by activating the NRF2/HO-1/NQO1 pathway, inhibiting proinflammatory cytokines,

基金项目: 国家自然科学基金(82074493);河南省中医药学科领军人才项目[豫卫中医函(2021)8号]
作者简介: 张寒晗(2000-),女,硕士研究生.
通信作者: 宋纯东,E-mail:scd670918@126.com
收稿日期: 2026-04-02
网络出版时间: 2026-09-21 18:00:21

and restoring podocyte function. Efficacy comparable with that of prednisone was shown by TWG, with potentially superior safety owing to its multi-target action.

Keywords　*Tripterygium wilfordii* multiglycoside; focal segmental glomerulosclerosis; NRF2/HO-1/NQO1 signaling pathway; podocyte; oxidative stress

局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)以肾小球节段性硬化和足细胞损伤为主要病理特征,是导致终末期肾病的重要病因之一[1]。目前,FSGS的治疗主要应用糖皮质激素和免疫抑制剂,但存在明显不良反应等局限性,亟需探索更安全、有效的治疗策略[2]。近年的研究[3]表明,核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)作为调控抗氧化应激的关键转录因子,通过激活下游血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)和NAD(P)H:醌氧化还原酶1[NAD(P)H: quinone oxidoreductase, NQO1]的表达,减轻细胞氧化损伤,同时参与肾病蛋白(Nephrin)的稳定性调节[4]。雷公藤多苷(*Tripterygium wilfordii* multiglycoside, TWG)是传统中药雷公藤的活性成分,本课题组前期研究[5-6]证实,TWG通过调控线粒体活动、保护肾小球基底膜屏障、抑制肾纤维化等多种途径保护足细胞,在多种肾脏疾病中显示出疗效。但其在FSGS中的具体干预机制仍未完全阐明。因此,本研究在前期研究发现的TWG可调控NRF2/HO-1信号通路的基础上[5],通过尾静脉注射盐酸阿霉素建立FSGS大鼠模型[7],以泼尼松为阳性对照,系统观察低、高剂量TWG干预后大鼠24 h尿总蛋白定量(24-hour urinary total protein, 24 h UTP)、生化指标、肾组织病理、炎症因子水平以及肾组织中NRF2、HO-1、NQO1、Nephrin蛋白和mRNA表达水平变化,从抗氧化应激和足细胞保护角度揭示TWG改善FSGS肾损伤的作用机制。

1　材料与方法

1.1　试剂与仪器

TWG片,购自江苏美通制药有限公司;醋酸泼尼松,购自天津信谊津津药业有限公司;盐酸阿霉素,购自北京索莱宝科技有限公司;NRF2、HO-1、NQO1、Actin一抗和二抗,均购自武汉赛维尔生物科技有限公司;Nephrin一抗,购自美国abcam公司,Nephrin二抗,购自武汉赛维尔生物科技有限公司;大鼠肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)试剂盒、大鼠白细胞介素-6(interleukin-1, IL-6)试剂盒,均购自美国ThermoFisher Scientific公司;PCR引物,由武汉赛维尔生物科技有限公司合成。

全自动生化分析仪,购自美国Beckman公司;台式高速冷冻型微量离心机,购自大龙兴创实验仪器(北京)股份公司;垂直电泳仪、转印电泳仪、抗体孵育盒、化学发光仪,均购自武汉赛维尔生物科技有限公司;酶标检测仪,购自美国BioTek公司;PCR仪,购自北京东胜创新生物科技有限公司。

1.2　实验动物和分组

47只SPF级雄性SD大鼠,体重(160 ± 20)g,购自山东朋悦实验动物科技有限公司,生产许可证号SCXK(鲁)20220006。饲养于河南中医药大学第一附属医院中心实验室SPF级屏障环境动物室。本研究经河南中医药大学第一附属医院实验动物福利伦理审查委员会审核批准(YFYDW2024045)。

将大鼠适应性喂养1周后,随机选取9只作为空白对照组,其他38只建立FSGS模型。第1周和第4周大鼠尾静脉注射盐酸阿霉素(4 mg/kg)各1次,第7周随机处死2只大鼠,取肾组织进行过碘酸六胺银(periodic acid-silver methenamine, PASM)染色,高倍镜下≥10%的肾小球出现节段性硬化即为造模成功。将36只造模成功大鼠随机分为模型组、泼尼松组、低剂量TWG组和高剂量TWG组,每组9只。泼尼松组大鼠给予6.25 mg/kg醋酸泼尼松片灌胃;低剂量TWG组和高剂量TWG组大鼠分别给予6.25 mg/kg和12.5 mg/kg TWG片灌胃;模型组和空白对照组大鼠给予等量生理盐水灌胃。灌胃均1次/d,持续6周。

1.3　取材

干预结束前1周,收集24 h尿液。戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠后,腹主动脉取血,离心后于-20 ℃保存;取肾脏,部分置于4%多聚甲醛中,其余-80 ℃保存,用于后续检测。

1.4　24 h UTP和生化指标检测

采用全自动生化分析仪检测各组大鼠24 h UTP、

白蛋白(albumin,ALB)、血清肌酐(serum creatinine,Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)水平。

1.5　酶联免疫吸附试验检测肾组织中IL-6和TNF-α水平

按照试剂盒说明书操作,加入稀释后的捕获抗体,4 ℃下包被过夜;洗板后加入封闭液室温封闭。经样本孵育、酶促显色后,酶标仪读取450 nm的吸光度,570 nm校正背景,根据标准曲线计算细胞因子浓度。

1.6　HE染色和PASM染色观察大鼠肾组织病理变化

取右肾肾门冠状面切下的组织进行HE染色和PASM染色,光镜下观察大鼠肾组织病理变化。

1.7　Western blotting

采用BCA试剂盒进行蛋白浓度定量。取等量蛋白进行SDS-PAGE,通过湿式转印系统将蛋白转移至 PVDF膜。封闭30 min后,配制一抗工作液,摇床孵育,洗膜,加入HRP标记二抗(1 ∶ 5 000)室温孵育30 min。最后应用增强型化学发光成像系统显影,应用AIWBwell软件进行条带灰度分析,以内参蛋白为基准进行标准化处理。

1.8　实时定量PCR

合成cDNA模板后,进行实时定量PCR,应用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法分析基因相对表达量。引物序列:*Nrf2*,正向5'-GACATCCTTTGGAGGCAAGACAT-3',反向5'-CAGGTTGCCCACATTCCCA-3';*Ho-1*,正向5'-CAGCATGTCCCAGGATTTGTC-3',反向5'-GAGGAACTTTCAGAAGGGTCAGG-3';*Nqo1*,正向5'-GGAGGCTCTGAAGAAGAAAGGAT-3',反向5'-GCTGGTTTGAGAGAGTGCTTGTAG-3';*nephrin*,正向5'-CAGAGTGTCATCCCGAGACCA-3',反向5'-CCGCTTCATGTGCTGTATCCT-3';*GAPDH*,正向5'-CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG-3',反向5'-AGCAACTCCCATTCTTCCACC-3'。

1.9　统计学分析

采用SPSS 26.0软件分析数据。符合正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,满足正态分布和方差齐性时,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD法;不满足正态分布和方差齐性时,采用Kruskal-Wallis秩和检验进行比较。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　大鼠24 h UTP、Scr、ALB、BUN水平的比较

与空白对照组比较,模型组大鼠24 h UTP、Scr、BUN水平明显升高($P < 0.05$),ALB水平明显降低($P < 0.05$)。与模型组比较,泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组大鼠24 h UTP、Scr、BUN水平明显降低($P < 0.05$),ALB水平明显升高($P < 0.05$)。泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组3组比较,上述指标均无统计学差异($P > 0.05$)。见表1。

表1　各组大鼠24 h UTP、Scr、ALB、BUN水平的比较

Tab.1　Comparison of 24 h UTP, Scr, ALB, and BUN of rats among groups

Group	*n*	24 h UTP(mg/d)	ALB(g/L)	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)
Blank control	9	8.61 ± 1.77	31.43 ± 1.94	32.87 ± 1.12	5.72 ± 0.45
Model	9	200.98 ± 32.73[1)]	20.60 ± 2.24[1)]	40.44 ± 7.02[1)]	19.85 ± 2.43[1)]
Prednisone	9	119.27 ± 10.62[2)]	24.24 ± 2.78[2)]	33.68 ± 2.89[2)]	8.19 ± 1.46[2)]
Low-dose TWG	9	147.33 ± 24.04[2)]	24.22 ± 1.35[2)]	35.73 ± 3.23[2)]	9.15 ± 1.62[2)]
High-dose TWG	9	125.83 ± 12.36[2)]	26.26 ± 2.05[2)]	33.83 ± 3.63[2)]	8.02 ± 0.91[2)]
H		36.566	31.824	12.669	34.458
P		<0.001	<0.001	0.013	<0.001

1) $P < 0.05$ vs. blank control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group.

2.2　大鼠肾组织中IL-6和TNF-α水平的比较

与空白对照组比较,模型组大鼠肾组织中IL-6和TNF-α水平明显升高($P < 0.05$)。与模型组比较,泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组大鼠IL-6和TNF-α水平明显降低($P < 0.05$)。泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组3组比较,上述指标均无统计学差异($P > 0.05$)。见表2。

2.3　大鼠肾组织病理变化

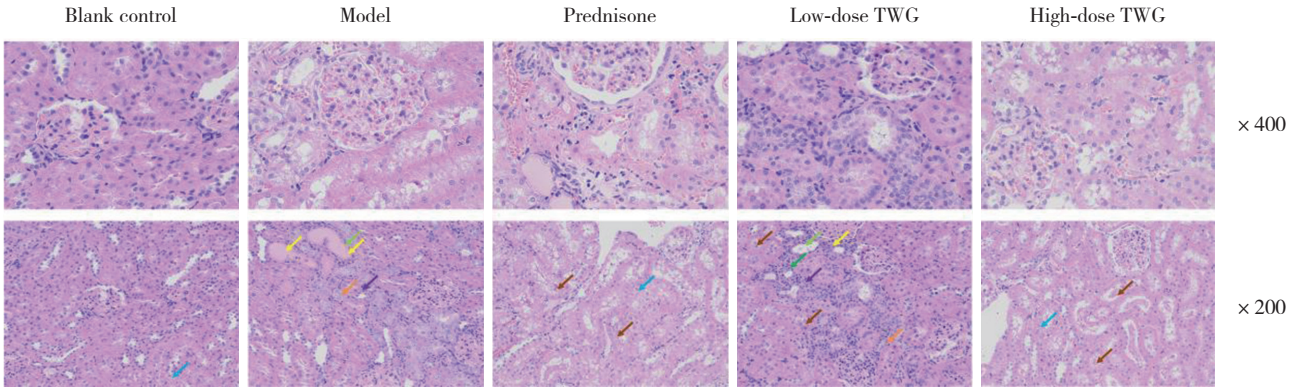
表2　各组大鼠肾组织中IL-6和TNF-α表达水平的比较（pg/mL）

Tab.2　Comparison of IL-6 and TNF-α expression levels in rat renal tissues among groups (pg/mL)

Group	*n*	IL-6	TNF-α
Blank control	3	5.81 ± 0.18	11.15 ± 0.29
Model	3	15.56 ± 1.47[1)]	34.45 ± 2.90[1)]
Prednisone	3	6.64 ± 0.38[2)]	13.86 ± 0.50[2)]
Low-dose TWG	3	7.59 ± 0.40[2)]	17.27 ± 0.53[2)]
High-dose TWG	3	7.05 ± 0.30[2)]	15.57 ± 0.43[2)]
F		72.386	138.413
P		<0.001	<0.001

1) $P < 0.05$ vs. blank control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group.

HE染色结果显示，空白对照组大鼠肾脏结构正常，仅见少量肾小管上皮细胞水肿。模型组大鼠肾脏呈现典型FSGS病理损伤，包括肾小球节段性硬化、广泛肾小管损伤和间质炎症细胞浸润。泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组大鼠肾损伤明显改善，其中高剂量TWG组大鼠肾小球硬化范围缩小，肾小管结构基本恢复，且间质未见明显炎症细胞浸润。见图1。



Blue arrows denote renal tubular epithelial cell edema; light green arrows denote renal tubular dilation; orange arrows denote renal tubular atrophy; yellow arrows denote protein casts; green arrows denote renal interstitial connective tissue hyperplasia; purple arrows denote inflammatory cell infiltration; and brown arrows denote eosinophilic substances within the renal tubules or a mixture of eosinophilic substances and desquamated epithelial cells.

图1　HE染色检测各组大鼠肾组织病理变化

Fig.1　Pathological changes in rat renal tissues in each group dectected using HE staining

PASM染色结果显示，空白对照组大鼠肾脏结构完整，肾小球形态正常，极少量肾小管扩张。模型组大鼠肾脏呈现典型FSGS病理改变，包括肾小球节段性硬化、广泛肾小管损伤和蛋白管型形成。泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组大鼠肾损伤明显减轻，其中高剂量TWG组大鼠肾小球硬化明显改善，肾小管刷状缘结构基本完整。见图2。

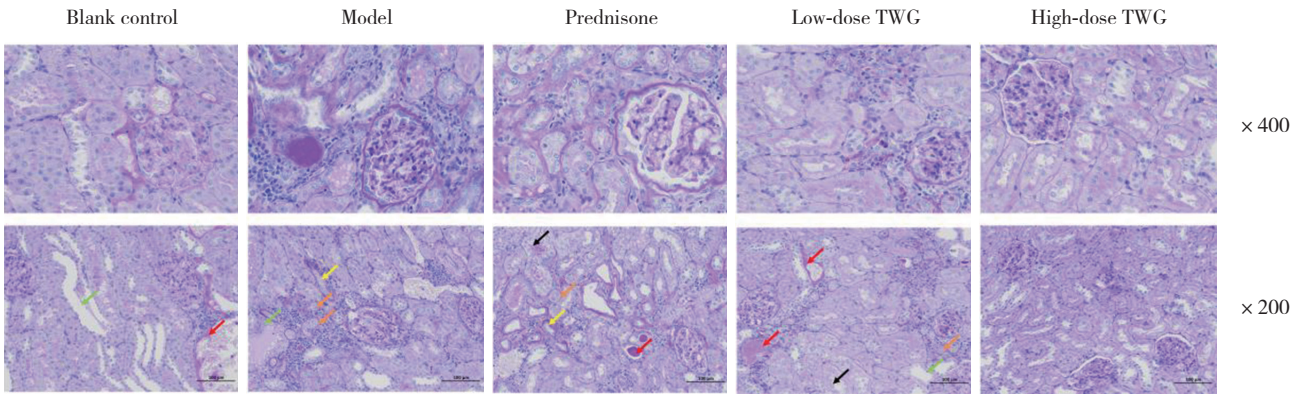
2.4　大鼠肾组织中NRF2、HO-1、NQO1、Nephrin蛋白表达水平的比较

与空白对照组比较，模型组大鼠肾组织中NRF2、HO-1、NQO1、Nephrin蛋白表达水平明显降低（$P < 0.05$）。与模型组比较，泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组大鼠肾组织中NRF2、HO-1、NQO1、Nephrin蛋白表达水平明显升高（$P < 0.05$）。泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组3组比较，上述指标均无统计学差异（$P > 0.05$）。见表3、图3。

2.5　大鼠肾组织中*Nrf2*、*Ho-1*、*Nqo1*、*nephrin* mRNA表达水平的比较

与空白对照组比较，模型组大鼠肾组织中*Nrf2*、*Ho-1*、*Nqo1*、*nephrin* mRNA表达水平明显降低（$P <$

0.05）。与模型组比较，泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组大鼠肾组织中*Nrf2*、*Ho-1*、*Nqo1*、*nephrin* mRNA表达水平明显升高（$P<0.05$）。泼尼松组、低剂量TWG组、高剂量TWG组3组比较，上述指标均无统计学差异（$P>0.05$）。见表4。



The purple homogeneous material indicated by red arrows is located within the renal tubules or interstitium; light green arrows indicate tubular dilation; yellow arrows indicate thickening of the tubular basement membrane; orange arrows indicate tubular atrophy; and black arrows indicate loss of the brush border from the tubular epithelium.

图2　PASM染色检测各组大鼠肾组织病理变化

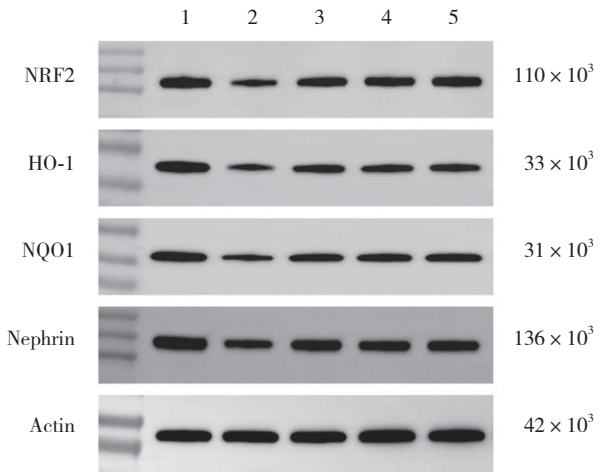
Fig.2　Pathological changes in rat renal tissues in each group dectected using PASM staining

表3　各组大鼠肾组织中NRF2、HO-1、NQO1、Nephrin蛋白表达水平的比较

Tab.3　Comparison of NRF2，HO-1，NQO1，and Nephrin protein expression levels in rat renal tissues among groups

Group	*n*	NRF2	HO-1	NQO1	Nephrin
Blank control	3	1.00 ± 0.08	1.02 ± 0.04	1.10 ± 0.04	1.46 ± 0.04
Model	3	0.36 ± 0.04[1)]	0.32 ± 0.03[1)]	0.37 ± 0.05[1)]	0.64 ± 0.03[1)]
Prednisone	3	0.74 ± 0.05[2)]	0.55 ± 0.05[2)]	0.69 ± 0.06[2)]	0.96 ± 0.05[2)]
Low-dose TWG	3	0.66 ± 0.03[2)]	0.47 ± 0.03[2)]	0.64 ± 0.03[2)]	0.89 ± 0.04[2)]
High-dose TWG	3	0.70 ± 0.05[2)]	0.55 ± 0.06[2)]	0.65 ± 0.04[2)]	0.95 ± 0.03[2)]
F		62.695	111.208	110.077	192.495
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1) $P<0.05$ vs. blank control group; 2) $P<0.05$ vs. model group.



1, blank control group; 2, model group; 3, prednisone group; 4, low-dose TWG group; 5, high-dose TWG group.

图3　Western blotting检测各组大鼠肾组织中NRF2、HO-1、NQO1、Nephrin蛋白表达

Fig.3　Western blotting results for NRF2，HO-1，NQO1，and Nephrin proteins in rat renal tissues in each group

表4　各组大鼠肾组织中*Nrf2*、*Ho-1*、*Nqo1*、*nephrin* mRNA表达水平的比较

Tab.4　Comparison of *Nrf2*, *Ho-1*, *Nqo1*, and *nephrin* mRNA expression levels in rat renal tissues among groups

Group	*n*	*Nrf2* mRNA	*Ho-1* mRNA	*Nqo1* mRNA	*Nephrin* mRNA
Blank control	3	1.00 ± 0.03	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.04
Model	3	0.77 ± 0.06[1)]	0.29 ± 0.03[1)]	0.72 ± 0.09[1)]	0.44 ± 0.04[1)]
Prednisone	3	1.17 ± 0.17[2)]	0.57 ± 0.03[2)]	1.14 ± 0.12[2)]	0.82 ± 0.05[2)]
Low-dose TWG	3	1.56 ± 0.13[2)]	0.77 ± 0.06[2)]	1.38 ± 0.07[2)]	0.56 ± 0.04[2)]
High-dose TWG	3	1.25 ± 0.12[2)]	0.62 ± 0.05[2)]	1.17 ± 0.12[2)]	0.80 ± 0.05[2)]
F		21.830	98.181	22.104	75.586
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1) $P < 0.05$ vs. blank control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group.

3　讨论

FSGS为临床难治性肾脏疾病，现有治疗手段的疗效存在个体差异，且不良反应发生率和复发率较高。因此，深入探索FSGS治疗新策略已成为当前肾脏病学研究的焦点[1]。TWG作为传统中药雷公藤的活性提取物，具有免疫调节和抗炎作用，在多靶点治疗FSGS方面展现出潜力[5-6]。本研究分析了TWG通过激活NRF2/HO-1/NQO1信号通路对FSGS的治疗机制和疗效，对优化临床治疗策略具有重要意义。

NRF2作为细胞抗氧化应激的核心转录调控因子，在氧化应激条件下可启动HO-1、NQO1等Ⅱ相解毒酶基因的表达[8]。其中，HO-1通过降解血红素，发挥抗氧化、抗凋亡作用；NQO1通过催化醌类化合物的双电子还原反应，减少氧化应激损伤级联反应[8]。近年来研究[9]表明，在糖尿病肾病和阿霉素诱导的肾病综合征模型中，NRF2/HO-1/NQO1信号通路活性均受到显著抑制。与上述研究结果一致，本研究结果显示，FSGS大鼠肾组织中NRF2、HO-1、NQO1、Nephrin蛋白和mRNA表达水平均明显降低，同时伴有IL-6、TNF-α等促炎性细胞因子表达上调。此外，有研究[10]表明，特异性NRF2激动剂能够通过激活NRF2/HO-1/NQO1信号通路，显著改善足细胞骨架重构障碍。本研究发现足细胞关键蛋白Nephrin表达水平与NRF2通路活性呈正相关，这与已知的分子机制吻合。

本课题组的前期研究[5]证实，在IgA肾病模型中，TWG可以通过激活 NRF2/HO-1信号通路，上调线粒体自噬，减轻氧化应激损伤。另有研究[11]证实，在急性肝损伤模型中，雷公藤内酯三醇可通过激活NRF2/HO-1/NQO1信号通路抑制肝细胞氧化损伤。本研究结果与上述研究结果一致，证实TWG上调FSGS大鼠肾组织中NRF2、HO-1、NQO1表达，且低剂量TWG在改善上述指标方面与阳性对照药物泼尼松相当。说明TWG不仅可通过传统认知的免疫调节途径发挥作用，还能直接激活NRF2/HO-1/NQO1信号通路，增强足细胞抗氧化应激能力，为TWG治疗FSGS的机制提供了新的解释。

本研究有一定的局限性：仅观察了NRF2/HO-1/NQO1信号通路的变化，未能深入探讨上游机制；在临床转化方面，动物模型虽能模拟FSGS关键病理特征，但FSGS患者存在高度异质性，后续可对此进行深入研究。

综上所述，TWG通过激活NRF2/HO-1/NQO1信号通路，显著上调Nephrin表达，并抑制IL-6、TNF-α释放，从而有效改善足细胞功能并减轻肾脏病理损伤。与泼尼松相比，TWG通过多靶点协同调控，在达到相似疗效的同时，可能具备更优的安全性。这为TWG作为激素替代或联合用药方案，尤其是用于对激素不良反应敏感、需长期管理的FSGS患者，提供了重要的实验依据。

参考文献：

[1] ALTINTAS MM, AGARWAL S, SUDHINI Y, et al. Pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis and related disorders [J]. Annu Rev Pathol, 2025, 20 (1): 329-353. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051220-092001.

[2] BOONPHENG B, HANSRIVIJIT P, THONGPRAYOON C, et al. Rituximab or plasmapheresis for prevention of recurrent focal seg-

（下转第801页）

Microbiol,2025,33(1):34-47. DOI:10.1016/j.tim.2024.07.001.
[4] ESPARVARINHA M,MADADI S,ASLANIAN-KALKHORAN L,et al. Dominant immune cells in pregnancy and pregnancy complications:T helper cells(TH1/TH2,TH17/Treg cells),NK cells,MDSCs,and the immune checkpoints[J]. Cell Biol Int,2023,47(3):507-519. DOI:10.1002/cbin.11955.
[5] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 妊娠合并梅毒的诊断和处理专家共识[J].中华妇产科杂志,2012,47(2):158-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2012.02.021.
[6] PAPPAS CJ,HAMOND C,PĚTROŠOVÁ H,et al. Editorial:spirochetal diseases(syphilis,Lyme disease,and leptospirosis):transmission,pathogenesis,host-pathogen interactions,prevention,and treatment[J]. Front Microbiol,2024,15:1510000. DOI:10.3389/fmicb.2024.1510000.
[7] 李维. 梅毒血清固定机制的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展,2018,46(3):82-85. DOI:10.13309/j.cnki.pmi.2018.03.015.
[8] 杨茜,杨春艳,杨文信,等. 氨苄西林对孕晚期梅毒患者免疫功能和氧化应激及Th1/Th2因子水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(2):261-265. DOI:10.11816/cn.ni.2022-210416.
[9] FISCH D,ZHANG T,SUN H,et al. Molecular definition of the endogenous Toll-like receptor signalling pathways[J]. Nature,2024,631(8021):635-644. DOI:10.1038/s41586-024-07614-7.
[10] HUANG P,HU F,YANG ZB,et al. Matrine regulates Th1/Th2 inflammatory responses by inhibiting the Hsp90/NF-κB signaling axis to alleviate atopic dermatitis[J]. Kaohsiung J Med Sci,2023,39(5):501-510. DOI:10.1002/kjm2.12655.
[11] MA X,CHEN X,MU X,et al. Epigenetics of maternal-fetal interface immune microenvironment and placental related pregnancy complications[J]. Front Immunol,2025,16:1549839. DOI:10.3389/fimmu.2025.1549839.
[12] PIAO CH,FAN Y,VAN NGUYEN TV,et al. PM2.5 exposure regulates Th1/Th2/Th17 cytokine production through NF-κB signaling in combined allergic rhinitis and asthma syndrome[J]. Int Immunopharmacol,2023,119:110254. DOI:10.1016/j.intimp.2023.110254.
[13] 肖纯荣,张帅,黎雪彬,等. 梅毒感染孕产妇不良妊娠结局危险因素分析[J]. 中国计划生育学杂志,2025,33(4):891-895. DOI:10.3969/j.issn.1004-8189.2025.04.027.

(编辑　陈　姜)

(上接第794页)

mental glomerulosclerosis after kidney transplantation:a systematic review and meta-analysis[J]. World J Transplant,2021,11(7):303-319. DOI:10.5500/wjt.v11.i7.303.
[3] SUGIMURA M,MAEDA K,SHIBATA K,et al. Dysregulated anaerobic glycolysis in podocytes is relevant to the progression of focal segmental glomerulosclerosis[J]. Kidney Int Rep,2025,10(9):3239-3254. DOI:10.1016/j.ekir.2025.06.022.
[4] IBRAHIM MM,OSMAN A,HELAL AI,et al. Celastrol mitigates acetaminophen-induced nephrotoxicity in rats via targeting renal oxidative stress,inflammation,apoptosis with enhancement in aquaporin 1 level[J]. Rep Biochem Mol Biol,2024,13(2):204-217. DOI:10.61186/rbmb.13.2.204.
[5] 方虹,宋纯东,张守琳,等. 雷公藤多苷调节SIRT1/NRF2/HO-1通路改善IgA肾病大鼠肾损伤的机制[J]. 医药导报,2025,44(6):847-853. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.2025.06.002.
[6] 宋珂,宋纯东,宋丹,等. 基于内质网应激探讨雷公藤多苷治疗IgA肾病作用机制[J]. 世界中医药,2025,20(2):246-251. DOI:10.3969/j.issn.1673-7202.2025.02.009.
[7] JIANG H,ALTHOBAITI S,PINKERTON B,et al. Refining the adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis mouse model to improve reproducibility and animal welfare[J]. Anim Model Exp Med,2025,8(5):854-863. DOI:10.1002/ame2.12564.
[8] SUN X,WANG H,LIU Y,et al. 5-methoxytryptophan alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by regulating NRF2-mediated mitophagy[J]. J Inflamm Res,2024,17:9857-9873. DOI:10.2147/JIR.S474040.
[9] 卢健明,杨冠琦,吕静. 通络兰白饮通过激活NRF2/HO-1/NQO1信号通路减轻肾病综合征大鼠肾纤维化[J]. 中国医科大学学报,2026,55(1):20-26. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.01.004.
[10] HUANG Q,SHI Z,ZHENG D,et al. Shikonin inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis to attenuate renal ischemia/reperfusion injury by activating the Sirt1/NRF2/HO-1 pathway[J]. Kidney Blood Press Res,2025,50(1):131-146. DOI:10.1159/000542417.
[11] 吴雅君. 基于NRF2/HO-1/NQO1信号通路探讨雷公藤内酯三醇对急性肝损伤大鼠的保护机制[J]. 新中医,2024,56(19):199-203. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2024.19.038.

(编辑　陈　姜)