

本文引用: 黄婷, 朱权, 陈纯静, 余颜, 罗卉, 卢芳国. 真武汤与芍药苷在系统性红斑狼疮中的作用及机制探讨[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(3): 453-459.

## 真武汤与芍药苷在系统性红斑狼疮中的作用及机制探讨

黄婷<sup>1</sup>, 朱权<sup>1</sup>, 陈纯静<sup>1</sup>, 余颜<sup>1</sup>, 罗卉<sup>2</sup>, 卢芳国<sup>1\*</sup>

1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2. 中南大学湘雅医院风湿免疫科, 湖南长沙 410008

**[摘要]** **目的** 基于网络药理学和实验研究探讨真武汤(ZWD)及其关键成分芍药苷(PF)在系统性红斑狼疮(SLE)中的治疗作用及机制。**方法** 利用TCMSP数据库获取ZWD关键成分PF对应的靶基因信息;通过GeneCards、OMIM数据库获取SLE疾病相关靶基因;通过韦恩图对PF靶基因与SLE疾病靶基因进行交集分析获取关键靶点,并利用STRING平台构建关键靶点的蛋白质-蛋白质相互作用网络模型;使用基因注释与分析平台DAVID 6.8对关键靶点进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。体外实验验证:选用小鼠巨噬细胞样细胞系RAW 264.7,实验分为空白对照组,R848诱导组(使用R848 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  诱导RAW 264.7细胞炎性极化48 h),PF治疗组(在R848诱导极化的第24小时予以80  $\mu\text{mol}/\text{L}$  处理24 h),2.5%、5%ZWD治疗组(在R848诱导极化的第24小时予以2.5%、5%ZWD含药血清处理24 h)。采用流式细胞术检测CD86、CD206的表达情况,以明确M1型和M2型巨噬细胞比例,评估ZWD和PF对巨噬细胞炎性极化的影响。**结果** 网络药理学分析表明,PF有74个药物靶基因,其中26个为SLE中的关键致病基因。GO功能富集分析显示PF治疗SLE的靶基因主要作用于细胞趋化、增殖调节和酶结合过程。KEGG通路富集显示PF调控单核巨噬细胞的生物学功能及炎症反应相关通路,尤其是磷酸肌醇3-激酶蛋白(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)通路、核转录因子(NF- $\kappa\text{B}$ )通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路和Janus激酶/信号转导与转录激活子(JAK/STAT)通路,且这些通路在SLE的发病机制中起着核心作用。体外细胞学实验显示,与空白对照组比较,R848诱导组CD86M1型巨噬细胞比例显著上升( $P < 0.001$ ,  $P < 0.0001$ );与R848组比较,PF组、2.5%ZWD组、5%ZWD组CD86 M1型巨噬细胞比例均显著下降( $P < 0.001$ ,  $P < 0.0001$ )。**结论** 中药复方ZWD及其关键活性成分PF可能通过抑制单核/巨噬细胞向M1表型极化,干预炎症反应,实现其在SLE治疗中的潜在效用。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮;真武汤;芍药苷;单核细胞;网络药理学

**[中图分类号]** R285.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.03.009

## Effects and mechanisms of Zhenwu Decoction and paeoniflorin in treating systemic lupus erythematosus

HUANG Ting<sup>1</sup>, ZHU Quan<sup>1</sup>, CHEN Chunjing<sup>1</sup>, SHE Yan<sup>1</sup>, LUO Hui<sup>2</sup>, LU Fangguo<sup>1\*</sup>

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

**[Abstract]** **Objective** To elucidate the therapeutic effects and mechanisms of Zhenwu Decoction (ZWD) and its key component paeoniflorin (PF) in systemic lupus erythematosus (SLE) based on network pharmacology and experimental studies. **Methods** The target gene information corresponding to PF, the key component of ZWD, was obtained from the TCMSP database. SLE-related target genes were retrieved from the GeneCards and OMIM platforms. Key targets were identified through Venn diagram analysis of the intersection between PF target genes and SLE disease target genes. The STRING platform was used to construct a protein-protein interaction network model for the key targets. The gene annotation and analysis platform DAVID 6.8 was

**[收稿日期]** 2024-11-27

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82074250);湖南省自然科学基金青年项目(2025JJ60529);湖南省教育厅优秀青年项目(24B0341)。

**[通信作者]** \* 卢芳国,女,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:lufgny@163.com。

employed for GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis of the key targets. In vitro experiments validation, mouse macrophage-like cell line RAW 264.7 was selected. The experiment included blank control group, R848-induced group (RAW 264.7 cells were induced to inflammatory polarization with 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  R848 for 48 h), PF treatment group (treated with 80  $\mu\text{mol}/\text{L}$  PF for 24 h starting from the 24th hour of R848 induction), and 2.5% and 5% ZWD treatment groups (treated with 2.5% and 5% ZWD medicated serum for 24 h starting from the 24th hour of R848 induction). Flow cytometry was used to check the CD86 and CD206 expressions to determine the proportion of M1 and M2 macrophages and assess the effects of ZWD and PF on macrophage inflammatory polarization. **Results** Network pharmacology analysis revealed that there were 74 drug target genes in PF, and 26 of which were key pathogenic genes for SLE. GO functional enrichment analysis showed that PF mainly acted on cell chemotaxis, proliferation regulation, and enzyme binding processes. KEGG pathway enrichment analysis indicated that PF can regulate biological functions of monocytes/macrophages and inflammation-related pathways, especially the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/serine/threonine protein kinase (Akt) pathway, nuclear transcription factor (NF- $\kappa\text{B}$ ) pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, and Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) pathway, which played core roles in the pathogenesis of SLE. In vitro cellular experiments showed that compared with the blank control group, the proportion of CD86 M1 macrophages in the R848-induced group significantly increased ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.000 1$ ). Compared with the R848-induced group, the proportions of CD86 M1 macrophages in the PF group, 2.5% ZWD group, and 5% ZWD group all notably decreased ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.000 1$ ). **Conclusion** Chinese medicine compound formula ZWD and its key active component PF may exert their potential utility in the treatment of SLE by inhibiting the polarization of monocytes/macrophages towards the M1 phenotype and intervening in the inflammatory response.

[**Keywords**] systemic lupus erythematosus; Zhenwu Decoction; paeoniflorin; monocytes; network pharmacology

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种育龄期女性高发的重大慢性、系统性自身免疫疾病,具有患病率高、病情重、合并症广以及预后差的特点<sup>[1]</sup>。目前,SLE 的治疗手段及疗效有限,复发率高<sup>[2]</sup>。一项多中心纵向队列研究数据表明,以糖皮质激素、抗疟药和免疫抑制剂构成的三联疗法是目前 SLE 最常见的治疗模式<sup>[3]</sup>。在我国 SLE 患者的治疗中,存在糖皮质激素使用周期长且剂量偏高的现象<sup>[4]</sup>。然而,糖皮质激素的作用广泛而复杂,其靶细胞分布于全身各个组织和脏器,长期高剂量使用可能导致显著的毒副作用,如股骨头坏死、感染、代谢紊乱等,严重者甚至可能危害患者的生命安全<sup>[4]</sup>。尽管免疫抑制剂的使用可以降低激素的累积使用量,但其细胞毒性更强,且存在肝、肾及生殖毒性<sup>[5]</sup>。中医药凭借其多靶点作用机制,可在多维度上展现出减毒增效的效果,为 SLE 的治疗提供重要的辅助和支持。

中医学认为,SLE 的基本病机是本虚标实,以热毒及瘀血为标、肾虚为本,由表入里伤及脏腑,临床常见脾肾阳虚证和热毒炽盛证<sup>[6-7]</sup>。由附子、茯苓、白术、生姜和白芍配伍而成的经典方剂真武汤(Zhenwu Decoction, ZWD)源自古代医学著作《伤寒论·辨太阳病脉证并治》第 82 条和《伤寒论·辨少阴病脉

证并治》第 316 条,其核心功效是温补肾阳、健脾利水。在 2019 年发表的一项随机对照试验中,采用 ZWD 联合免疫抑制剂连续治疗 8 周后,SLE 患者的总临床有效率显著升高<sup>[8]</sup>。中国中西医结合学会在其发布的《系统性红斑狼疮中西医结合诊疗指南》(2023 版)中亦明确指出,对于以脾肾阳虚为主要证候类型的 SLE 患者,运用 ZWD 能够有效温肾健脾、化气行水,达到“扶正”目的,从而发挥增效减毒的积极作用<sup>[7,9]</sup>。

针对 ZWD 的成分分析研究表明,其活性成分芍药苷(Paeoniflorin, PF)对应的靶点最多,作用广泛<sup>[10]</sup>。PF 是 ZWD 中白芍的主要活性成分,且含量相对较高、化学性质稳定,易于提取和测定,这使得 PF 成为研究 ZWD 活性成分的理想选择<sup>[11]</sup>。临床上,ZWD 治疗 SLE 的具体机制有待阐明。因此,本研究拟基于网络药理学综合分析 ZWD 及 PF 治疗 SLE 的潜在分子机制,并结合临床队列研究及细胞试验进行验证,以期为 ZWD 及 PF 在 SLE 中的临床应用提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 细胞与动物

小鼠巨噬细胞样细胞系 RAW 264.7 购买于赛百慷(上海)生物技术股份有限公司(批号:iCell-

m047)。SPF级SD大鼠购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司。动物饲养环境恒温恒湿,室温18~22℃,湿度40%~60%,光照12 h/d,予标准动物饲料喂养,自由饮水。本实验于湖南斯莱克景达实验动物有限公司 SPF级屏障环境开展,实验动物生产许可证号:SCXK(湘)2021-000,动物实验伦理号:IACUC-SJA202410501。

## 1.2 药物

ZWD组方药材购自湖南中医药大学第一附属医院中药房。一煎:附子于全方8倍水量中煎煮1.5 h,之后加入提前浸泡20 min的茯苓、白术、白芍、生姜,武火煮至沸腾后,文火继续煎煮40 min;二煎:4倍水武火沸腾后,文火煎煮40 min,纱布过滤。合并两次滤液后水浴浓缩至含生药量1.68 g/mL<sup>[12]</sup>,4℃下避光保存备用。

## 1.3 主要试剂

DMEM培养基(美国Thermo公司,批号:11965092);胎牛血清、青霉素-链霉素、CCK-8[赛文创新(北京)生物科技有限公司,批号:AFD050、SC118、SC119-02];R848(美国Selleck生物科技有限公司,批号:144875-48-9);PF(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:P101691);RNA提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司,批号:DP419);Evo M-MLV反转录预混型试剂盒、SYBR Green Pro Taq HS预混型qPCR试剂盒(湖南艾科瑞生物工程有限公司,批号:AG11728、AG11701);别藻青蛋白标记抗小鼠CD86抗体、藻红蛋白标记抗小鼠CD206抗体(美国Biolegend公司,批号:105012、141706)。

## 1.4 主要仪器

台式旋转蒸发器[海道尔夫仪器设备(上海)有限公司,型号:Heidolph Hei-VAP Core];实时荧光定量PCR仪(德国艾本德公司,型号:Mastercycler®nexus X2);流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司,型号:CytoFLEX)。

# 2 方法

## 2.1 网络药理学分析

利用TCMSP数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcm-spsearch.php>)提取ZWD的关键成分数据,识别主要的药理活性成分PF(CID442534)。通过PubChem

数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)检索PF的化合物信息并利用SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)预测PF的潜在作用靶点。通过GeneCards数据库(<http://www.genecards.org/>)和OMIM数据库(<http://www.omim.org/>)获取SLE疾病相关基因,并利用STRING平台(<https://string-db.org/>)构建SLE和PF交集基因的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络模型。使用DAVID 6.8(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,以明确PF治疗SLE的关键靶点基因所参与的生物学过程及信号通路。

## 2.2 含药血清制备

大鼠经适应性喂养2 d后行灌胃操作。将大鼠随机分为空白对照组(等体积生理盐水)和ZWD给药组(灌胃剂量为16.8 g/kg<sup>[13]</sup>),连续7 d,1次/d。末次给药当天禁食不禁水12 h,给药1 h后予2%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉(0.3 mL/100 g)后,予腹主动脉采血并获取血清,56℃失活30 min,滤菌,-80℃保存。在后续的细胞实验中,将含药血清分别以2.5%和5%的浓度对细胞进行处理。

## 2.3 细胞分组实验

小鼠巨噬细胞样细胞系RAW 264.7使用含有10%FBS和1%双抗(100 U/mL的青霉素、100 μg/mL的链霉素)的DMEM高糖培养基,置于37℃、5%CO<sub>2</sub>、湿度条件合适的培养箱中培养。实验设置空白对照组,R848诱导组(使用R848 8 μg/mL诱导RAW 264.7细胞炎性极化48 h),PF治疗组(在R848诱导极化的第24小时予以80 μmol/L处理24 h),2.5%、5%ZWD治疗组(在R848诱导极化的第24小时予以2.5%、5%ZWD含药血清处理24 h)。收集细胞,采用流式细胞术检测CD86、CD206的表达情况,以明确M1型和M2型巨噬细胞比例。

## 2.4 统计学分析

使用SPSS 26.0进行统计学分析,符合正态分布的数据采用“ $\bar{x} \pm s$ ”形式表示。多组计量资料符合正态性及方差齐性则采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法;若不符合正态性及方差齐性,采用非参数检验。均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 网络药理学分析结果

分析结果确定了 SLE 中的 937 个关键基因和 PF 中的 74 个主要靶点, 详见图 1。其中, 26 个 PF 的靶基因被认定为 SLE 中的关键致病基因, 详见图 2。针对 26 个基因进行 GO 功能富集分析, 结果表明 PF 治疗 SLE 的靶基因主要富集在蛋白激酶结合、RNA 聚合酶 II 的转录正向调控、趋化因子活性调控和整合素结合等生物过程, 详见图 3。KEGG 通路富集分析揭示, PF 作用靶点参与包括磷酸肌醇 3-激酶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (phospho-alpha serine/threonine-protein kinase, Akt)、核因子  $\kappa$ B (nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (Janus kinase-signal transducer and activators of transcription pathway, JAK/STAT) 在内的多条与炎症和免疫相关的信号通路, 这些通路涉及血管内皮生长因子 A、信号传导和转录激活因子 3 和 CC 基序趋化因子受体 6 等关键基因, 详见图 4。

#### 3.2 ZWD 及其关键活性成分 PF 对单核巨噬细胞极化的影响

经过前期预实验发现, 80  $\mu$ mol/L 浓度 PF 可有效干预巨噬细胞 M1 型极化, 故采取该浓度开展后

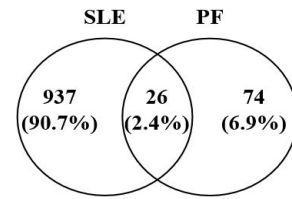


图 1 PF 靶基因与 SLE 致病基因韦恩图

Fig.1 Venn diagram of PF target genes and SLE pathogenic genes

续实验。CCK-8 检测表明, ZWD 含药血清及 PF 对 RAW 264.7 细胞均无显著细胞毒性 ( $P>0.05$ ), 详见图 5A。与空白对照组比较, R848 诱导组 CD86 M1 型巨噬细胞比例显著上升 ( $P<0.0001$ ); 与 R848 诱导组比较, PF 治疗组 CD86 M1 型巨噬细胞比例显著下降 ( $P<0.001$ ), 详见图 5B。与空白对照组比较, R848 诱导组 CD86 M1 型巨噬细胞比例显著上升 ( $P<0.001$ ); 与 R848 诱导组比较, 2.5%、5% ZWD 治疗组 CD86 M1 型巨噬细胞比例显著下降 ( $P<0.0001$ ), 详见图 5C。

### 4 讨论

本研究发现主要聚焦于 ZWD 及其关键成分 PF 通过多条信号通路调控炎症反应, 以及对巨噬细胞极化表型的干预, 进而揭示其在 SLE 中的潜在治疗价值。PF 对 SLE 中多个关键致病通路具有潜在的调节作用, 包括 PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B、MAPK 和 JAK/STAT 等多条与炎症和免疫相关的信号通路<sup>[14-17]</sup>。有研究发现, PF 可以靶向血管内皮细胞生长因子受体 2 介导的 PI3K/Akt 通路恢复自噬和抑制凋亡, 从而改善

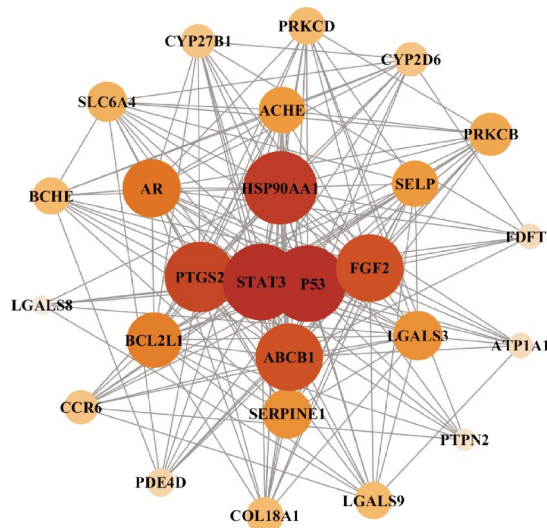


图 2 PF 治疗 SLE 交集靶点的拓扑分析图

Fig.2 Topological analysis graph of intersection targets of PF in the treatment of SLE

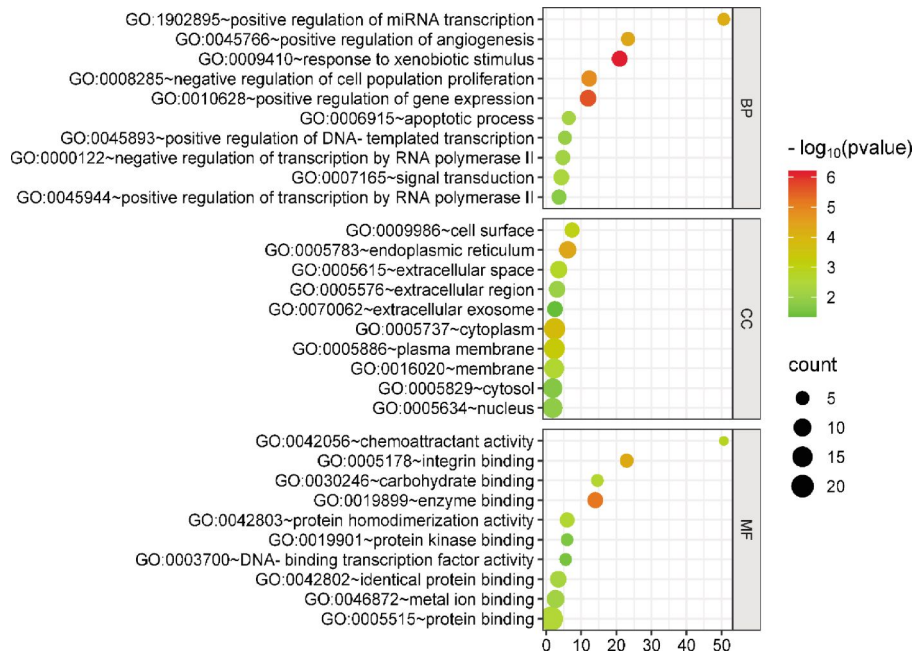


图 3 PF 治疗 SLE 主要 GO 条目信息图

Fig.3 Information graphic of major GO terms for PF in the treatment of SLE

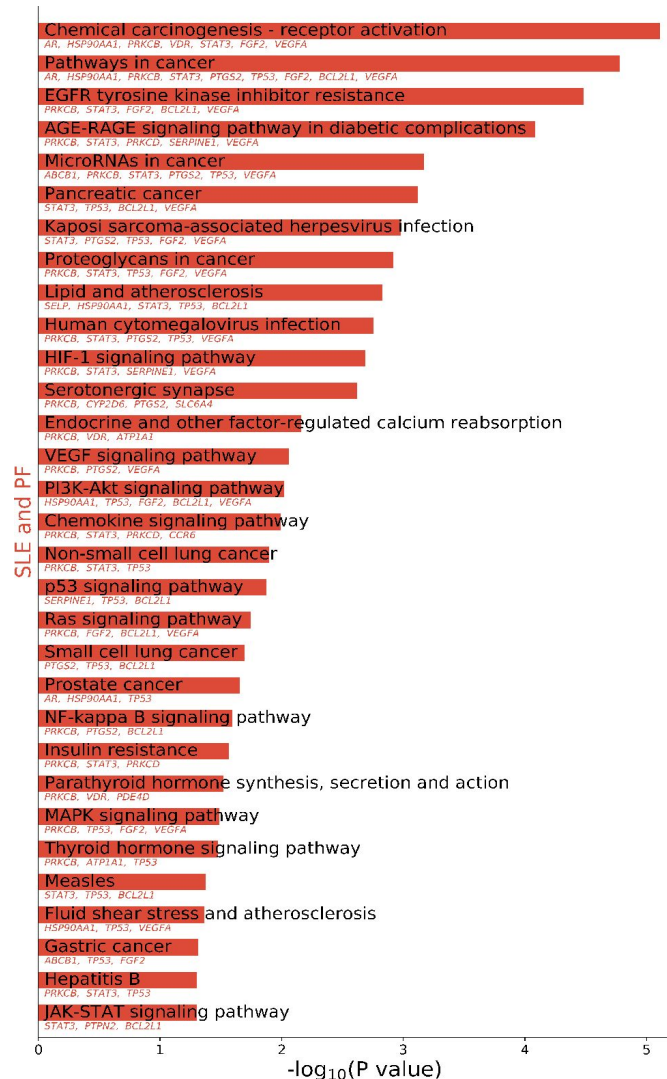


图 4 PF 治疗 SLE 主要 KEGG 条目信息图

Fig.4 Information graphic of major KEGG terms for PF in the treatment of SLE

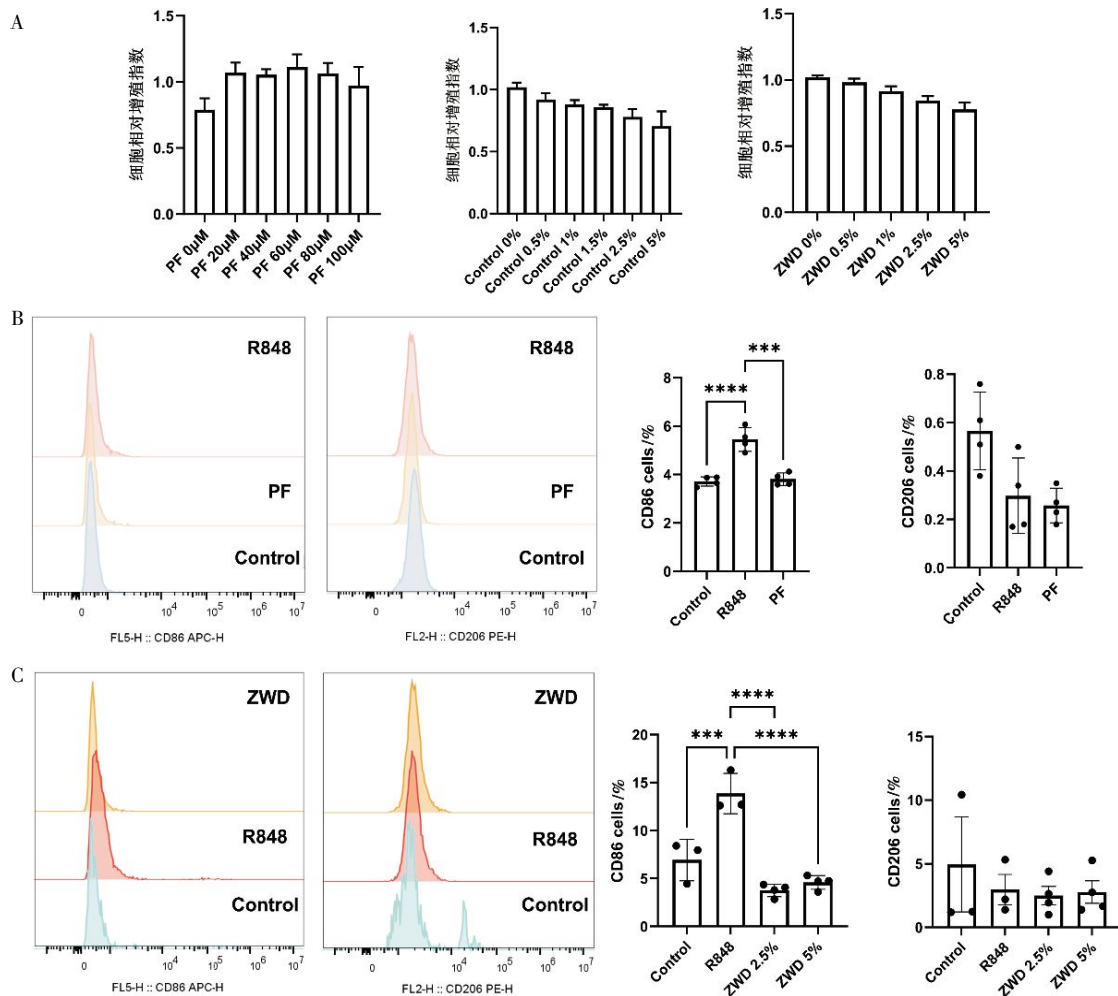


图 5 ZWD 及 PF 对巨噬细胞极化的影响

Fig.5 Effects of ZWD and PF on macrophage polarization

注:A.CCK-8 检测 RAW 264.7 细胞增殖能力;B.流式细胞术检测 PF 对 RAW 264.7 细胞极化的影响;C.流式细胞术检测 ZWD 对 RAW 264.7 细胞极化的影响。Control.空白对照组;R848.R848 诱导组;PF.PF 治疗组;ZWD 2.5%. 2.5%ZWD 治疗组;ZWD 5%.5%ZWD 治疗组。\*\*\* $P < 0.001$ ;\*\*\*\* $P < 0.0001$ 。

糖尿病肾病中的肾脏损伤<sup>[18]</sup>,为 PF 在 SLE 中的治疗潜力提供了理论基础。另一项研究揭示,PF 能够减轻脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的巨噬细胞活化,以及其在 LPS 引发的 NF- $\kappa$ B 信号通路中的关键作用<sup>[19]</sup>。该作用机制涉及降低 LPS 诱导的白细胞介素 1 受体关联激酶 1 及其下游蛋白的磷酸化水平,并抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达,从而对炎症反应进行调控<sup>[19]</sup>。

基于 PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B、MAPK 和 JAK/STAT 均为调控巨噬细胞极化的核心分子通路<sup>[20-22]</sup>,本研究进一步验证 ZWD 和 PF 对 M1 型巨噬细胞极化的干预作用。巨噬细胞在 SLE 的发病机制中发挥着多方面的作用,包括清除免疫复合物、抗原递呈、调节炎

症和组织修复<sup>[22]</sup>。在 SLE 的急性炎症期,巨噬细胞往往被极化为 M1 型并分泌促炎细胞因子(如 TNF- $\alpha$  和 IL-6)和高水平的共刺激分子(如 CD80 和 CD86)来增强免疫应答、加剧组织损伤<sup>[23]</sup>。在慢性肾脏病小鼠模型中的一项研究中发现,PF 显著促进了 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞的极化转变,有效改善了肾脏的病理性损伤<sup>[24]</sup>。本研究同样观察到 ZWD 和 PF 对 R848 诱导的 M1 型巨噬细胞极化具有抑制作用,进一步证实了 ZWD 和 PF 可能通过调节巨噬细胞的极化状态来干预 SLE 相关的炎症过程。

本研究借助网络药理学分析与体外实验发现,ZWD 和 PF 可能通过 PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B、MAPK 及 JAK/STAT 信号通路调控炎症反应,并影响巨噬细胞极化,从而在 SLE 中发挥重要的免疫调节作用。在后续研

究中可结合基因表达谱分析、蛋白质组学、代谢组学等综合解析 PF 及 ZWD 在 SLE 中的作用机制。此外,探索 ZWD 与其他治疗方法的联合应用,如与免疫抑制剂、生物制剂等现代医学治疗手段相结合,将有助于形成更为有效的 SLE 综合治疗策略。

## 参考文献

- [1] SIEGEL C H, SAMMARITANO L R. Systemic lupus erythematosus: A review[J]. *JAMA*, 2024, 331(17): 1480-1491.
- [2] 李霄鹏, 谢志敏, 张润润, 等. 系统性红斑狼疮复发风险因素研究及预测模型的构建[J]. *浙江中医药大学学报*, 2024, 48(4): 420-428.
- [3] KANDANE-RATHNAYAKE R, LOUTHRENOO W, LUO S F, et al. Patterns of medication use in systemic lupus erythematosus: A multicenter cohort study[J]. *Arthritis Care & Research*, 2022, 74(12): 2033-2041.
- [4] UGARTE-GIL M F, MAK A, LEONG J, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: A systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies[J]. *Lupus Science & Medicine*, 2021, 8(1): e000590.
- [5] JOURDE-CHICHE N, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, BAUMSTARCK K, et al. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): Results of a multicentre randomised controlled trial[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2022, 81(10): 1420-1427.
- [6] 祝昌昊, 杨精华, 王耀光, 等. 狼疮性肾炎的病因病机认识及中医辨治思路[J]. *华北理工大学学报(医学版)*, 2024, 26(2): 159-163.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊治指南(草案)[J]. *中华风湿病学杂志*, 2003, 7(8): 508-513.
- [8] 苏保林, 陈刚毅, 汤水福. 真武汤联合免疫抑制剂治疗脾肾阳虚型狼疮性肾炎的疗效观察[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(2): 858-861.
- [9] 陈雷鸣, 朱正阳, 范永升, 等. 中医药治疗系统性红斑狼疮证型及用药规律演变研究[J]. *新中医*, 2020, 52(5): 20-25.
- [10] 贺梦媛, 丛竹凤, 王升光, 等. 真武汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2): 56-62.
- [11] 尚炳娟, 赵振霞, 董慧玲, 等. 经典名方真武汤的物质基准关键质量属性[J]. *中国现代中药*, 2022, 24(10): 1962-1968.
- [12] 徐霞. 2型肾综合征危险因素分析及真武汤干预的疗效和机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- [13] LIANG C L, WEI Y Y, CHEN Y, et al. Zhen-Wu-Tang ameliorates lupus nephritis by diminishing renal tissue-resident memory CD8<sup>+</sup> T cells via suppressing IL-15/STAT3 pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 174: 116597.
- [14] YANG L, ZHANG T T, WANG P L, et al. Imatinib and M351-0056 enhance the function of VISTA and ameliorate the development of SLE via IFN- $\gamma$  and noncanonical NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2023, 39(6): 3287-3304.
- [15] DONG Y D, GAO L, SUN Q, et al. Increased levels of IL-17 and autoantibodies following Bisphenol A exposure were associated with activation of PI3K/AKT/mTOR pathway and abnormal autophagy in MRL/lpr mice[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 255: 114788.
- [16] BENUCCI M, BERNARDINI P, COCCIA C, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2023, 22(4): 103276.
- [17] QI H M, XU L, LIU Q. Knockdown of DEC2 expression inhibits the proliferation of mesangial cells through suppressed glycolysis and p38 MAPK/Erk pathway in lupus nephritis[J]. *Molecular Medicine*, 2023, 29(1): 99.
- [18] WANG X, JIANG L, LIU X Q, et al. Paeoniflorin binds to VEGFR2 to restore autophagy and inhibit apoptosis for podocyte protection in diabetic kidney disease through PI3K-AKT signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 106: 154400.
- [19] JI L N, HOU X L, LIU W H, et al. Paeoniflorin inhibits activation of the IRAK1-NF- $\kappa$ B signaling pathway in peritoneal macrophages from lupus-prone MRL/lpr mice[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2018, 124: 223-229.
- [20] LIU C, HU F Q, JIAO G L, et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes suppress M1 macrophage polarization through the ROS-MAPK-NF $\kappa$ B P65 signaling pathway after spinal cord injury[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 65.
- [21] WANG J, ZHAO X Y, WANG Q Z, et al. FAM76B regulates PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B-mediated M1 macrophage polarization by influencing the stability of PIK3CD mRNA[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2024, 81(1): 107.
- [22] RUNTSCH M C, ANGIARI S, HOOFTMAN A, et al. Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages[J]. *Cell Metabolism*, 2022, 34(3): 487-501.e8.
- [23] CHENG Y Q, LIU L L, YE Y F, et al. Roles of macrophages in lupus nephritis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15: 1477708.
- [24] CAO Y W, XIONG J L, GUAN X P, et al. Paeoniflorin suppresses kidney inflammation by regulating macrophage polarization via KLF4-mediated mitophagy[J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154901.