

基于代谢组学探讨黄葵总黄酮调控IgA肾病 内质网应激的机制

宋姝颖^{1,2}, 闻常青², 邢露婉², 张燕^{1,2}, 葛海涛^{1,2*}, 王富江^{2*}

(1. 南京中医药大学, 南京 210023; 2. 江苏苏中药业研究院有限公司, 南京 210023)

[摘要] 目的:本研究旨在通过血清代谢组学分析,阐述黄葵总黄酮(TFA)治疗免疫球蛋白(Ig)A肾病(IgAN)的作用机制。方法:将SPF级雄性SD大鼠随机分为空白组、模型组、TFA低剂量组(TFA-L, 27 mg·kg⁻¹)、TFA中剂量组(TFA-M, 54 mg·kg⁻¹)、TFA高剂量组(TFA-H, 108 mg·kg⁻¹)、氯沙坦钾组(LST, 4.5 mg·kg⁻¹)6组,每组10只。除空白组外的其余5组采用牛血清白蛋白+脂多糖+四氯化碳(BSA+LPS+CCl₄)的方法建立模型:即在1~10周,隔日灌胃BSA,每周皮下注射蓖麻油+CCl₄混合液1次,于第6周和第8周尾静脉注射脂多糖(LPS)。造模成功后,各干预组均采用蒸馏水配制给药,每日灌胃1次,持续干预4周。试剂盒检测各组大鼠24 h尿蛋白定量(24 h UP)、血清肌酐(SCr);酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清免疫球蛋白A(IgA)水平;苏木素-伊红(HE)染色、过碘酸-雪夫(PAS)观察肾脏病理变化,免疫荧光(IF)检测肾脏IgA沉淀情况,透射电镜观察内质网应激状态;蛋白免疫印迹法(Western blot)和免疫组化法(IHC)检测内质网应激相关因子水平表达;采用非靶向代谢组学技术筛选差异代谢物进行分析,并对关键代谢物花生四烯酸(AA)、前列腺素E₂(PGE₂)和环氧合酶-2(COX-2)进行验证。结果:与空白组比较,模型组大鼠24 hUP、SCr水平显著升高($P<0.01$),肾脏病理损伤明显,血清IgA含量显著升高($P<0.01$),肾脏组织AA、PGE₂水平显著升高($P<0.01$),肾脏中COX-2、葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、真核生物起始因子2 α (P-EIF2 α)、激活转录因子4(ATF4)、肌醇需求酶1 α (IRE1 α)、剪接型X-box结合蛋白1(XBP1s)蛋白表达明显升高($P<0.05$, $P<0.01$);与模型组比较,各干预组大鼠24 hUP、SCr水平有不同程度的降低($P<0.05$, $P<0.01$),肾脏病理损伤得到改善,血清IgA降低($P<0.05$, $P<0.01$),肾脏AA和PGE₂水平降低($P<0.01$);Western blot及IHC结果显示,TFA明显降低肾脏组织中COX-2、GRP78、P-EIF2 α 、ATF4、IRE1 α 、XBP1s水平($P<0.05$, $P<0.01$)。代谢组学结果表明,空白组、模型组及TFA-M3组间共同差异代谢物共51个,TFA可通过影响L-天冬氨酸、前列腺素2 α 、白三烯B₄、白三烯D₄等参与花生四烯酸、精氨酸的生物合成等代谢途径改善IgAN。结论:TFA可调节花生四烯酸代谢途径,从而调控内质网应激,减少肾脏损伤,改善IgA肾病。

[关键词] 黄葵总黄酮; 免疫球蛋白(Ig)A肾病; 花生四烯酸代谢途径; 代谢组学; 内质网应激(ERS)

[中图分类号] R282;R256;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)11-0153-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260106

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260202.0956.001>

[网络出版日期] 2026-02-02 14:26:00 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Metabolomics Reveals Mechanism of Abelmoschi Corolla Total Flavonoids in Regulating Endoplasmic Reticulum Stress in IgA Nephropathy

SONG Shuying^{1,2}, WEN Changqing², XING Luwan², ZHANG Yan^{1,2}, GE Haitao^{1,2*}, WANG Fujiang^{2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. Jiangsu Suzhong Pharmaceutical Research Institute Co. Ltd., Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To elucidate the mechanism by which total flavonoids of Abelmoschi Corolla (TFA) treat immunoglobulin A (IgA) nephropathy (IgAN) through serum metabolomics analysis. **Methods:** SPF-grade male SD rats were randomly assigned into six groups ($n=10$): blank, model, low-dose TFA (TFA-L, 27 mg·kg⁻¹), medium-dose TFA (TFA-M,

[收稿日期] 2025-10-25

[基金项目] 江苏省高价值专利培育计划项目(GJ20231209_14);泰州市“凤城英才计划”青年科技人才托举工程项目(TZ-108)

[第一作者] 宋姝颖,在读硕士,从事中药制药技术与产品开发研究,E-mail:1501214345@qq.com

[通信作者] *葛海涛,博士,高级工程师,从事中药新药研究及中药大品种二次开发研究,E-mail:geht@suzhongyy.com;

*王富江,博士,高级工程师,从事新药创新药研发研究,E-mail:wangfj@suzhongyy.com

54 mg·kg⁻¹), high-dose TFA (TFA-H, 108 mg·kg⁻¹), and losartan potassium (LST, 4.5 mg·kg⁻¹) groups. The remaining five groups, excluding the blank group, were modeled with bovine serum albumin (BSA), lipopolysaccharide (LPS), and carbon tetrachloride (CCl₄). Specifically, from weeks 1 to 10, BSA was administered via gavage every other day, and a mixture of castor oil and CCl₄ was injected subcutaneously once a week, with LPS injected into the tail vein at weeks 6 and 8. After successful modeling, each intervention group was administered with the medication prepared with distilled water once daily by gavage for a continuous period of 4 weeks. The levels of 24-hour urinary total protein (24 h UP) and serum creatinine (SCr) were quantified by kits, and the serum IgA level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Renal pathological changes were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining and periodic acid-Schiff (PAS) staining. Renal IgA deposition was assessed by immunofluorescence (IF). Endoplasmic reticulum (ER) stress was observed by transmission electron microscopy. Western blot and immunohistochemistry (IHC) were employed to detect the expression of ER stress-related factors. Non-targeted metabolomics was used to screen differential metabolites for analysis, and key metabolites arachidonic acid (AA), prostaglandin E₂ (PGE₂), and cyclooxygenase-2 (COX-2) were validated. **Results:** Compared with the blank group, the model group showed increased 24-hour urine protein (24 h UP) and serum creatinine (SCr) levels ($P<0.01$), obvious renal pathological damage, elevated serum IgA level ($P<0.01$), increased renal AA and PGE₂ levels ($P<0.01$), and up-regulated protein levels of COX-2, glucose-regulated protein 78 (GRP78), phosphorylated eukaryotic initiation factor 2 α (P-EIF2 α), activating transcription factor 4 (ATF4), inositol-requiring enzyme 1 α (IRE1 α), and spliced X-box binding protein 1 (XBP1s) in the renal tissue ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the model group, the intervention groups showed reductions in 24 h UP and SCr levels ($P<0.05$, $P<0.01$), alleviated renal pathological injury, decreased serum IgA level ($P<0.05$, $P<0.01$), and reduced renal AA and PGE₂ levels ($P<0.01$). Western blot and IHC results showed that TFA reduced the levels of COX-2, GRP78, P-EIF2 α , ATF4, IRE1 α , and XBP1s in the renal tissue ($P<0.05$, $P<0.01$). Metabolomics results indicated that 51 commonly differential metabolites were found among the normal, model, and TFA-M groups. TFA ameliorated IgAN by affecting metabolic pathways related to the biosynthesis of arachidonic acid and arginine through *L*-aspartic acid, prostaglandin 2 α , leukotriene B₄, leukotriene D₄, among others. **Conclusion:** TFA can regulate the arachidonic acid metabolism pathway, thereby modulating ER stress, reducing renal damage, and ameliorating IgA nephropathy.

[Keywords] Abelmoschi Corolla total flavonoids; immunoglobulin A (IgA) nephropathy; arachidonic acid metabolism pathway; metabolomics; endoplasmic reticulum stress

免疫球蛋白(Ig)A肾病(IgAN)是一种较为常见的原发性肾小球肾病^[1], IgAN患者在发病20~30年后会发展为终末期肾病(ESRD)^[2], 经过穿刺活检可观察到在肾小球系膜区出现以IgA为主的免疫复合物的沉淀, 常伴有补体蛋白C3的出现, 部分病例可伴有IgG和IgM沉淀的出现^[3]。内质网是负责蛋白质合成的重要细胞器, 包括蛋白质的折叠、修饰和运输^[4]。当内质网中的蛋白质发生错误折叠, 且这种错误折叠经过一定量的积累达到临界阈值时, 未折叠蛋白反应(UPR)被触发以重新建立蛋白质折叠能力和需求之间的平衡^[5]。过度的UPR就会造成内质网应激(ERS), 文献表明, ERS参与了肾脏损伤的发生和发展过程^[6]。

黄蜀葵花为锦葵科植物黄蜀葵 *Abelmoschus manihot* 的干燥花冠。黄蜀葵花在我国应用历史悠久, 在明代李时珍的《本草纲目》中记载, 其“主治小便淋及催生, 治诸恶疮脓水久不瘥者, 作未敷之即愈”“消痈肿, 浸油, 涂汤火伤”。^[7]黄蜀葵花总提取物中包括黄酮类、氨基酸类、生物碱类、多糖类等多种化合物。黄蜀葵花总黄酮(TFA)是黄蜀葵花中主要的活性成分之一, 具有抗炎、抗氧化、抗病毒等多种药理作用^[8], 以黄蜀葵花提取物—TFA为主要活性成分的黄蜀葵胶囊已被应用于多种肾脏疾病的临床

治疗, 为了研究黄蜀葵胶囊治疗IgAN的药效及作用机制, 选用其主要活性成分TFA进行本试验的研究。代谢组学技术是寻找代谢物与生理病理变化的相对关系的一门新型组学技术。本研究以IgAN大鼠为模型, 采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱法(UPLC-QTOF-MS/MS), 开展IgAN大鼠血清代谢组学研究, 为探索TFA治疗IgAN的潜在机制提供数据和理论依据。

1 材料

1.1 动物 本实验选用由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供的60只SPF级雄性SD大鼠[体质量160~200 g, 合格证号SCXK(京)2019-0010], 饲养于江苏苏中生物制药有限公司SPF级设施[动物许可证号SYXK(苏)2022-0057], 环境温度20~26℃、环境湿度30%~70%、自主摄食饮水, 控制昼夜交替12 h/12 h。

1.2 伦理 本研究经江苏苏中生物制药有限公司动物伦理委员会审批通过, 伦理批号SZSW2023082901。

1.3 药物与试剂 TFA(苏中药业集团股份有限公司, 批号22041603); 氯沙坦钾片(LST, 50 mg/片, 扬子江药业集团, 批号21060204); 牛血清白蛋白(BSA)、脂多糖(LPS)试剂(美国Sigma公司, 批号

分别为9048-46-8、20220422);四氯化碳(CCl_4 ,上海麦克林生化科技股份有限公司,批号C15152771);蓖麻油(英国Alfa公司,批号P2611015);尿蛋白含量检测试剂盒、苏木素-伊红(HE)染液(江苏艾迪生物科技有限公司,批号分别为ADS20240708、B1003);Amplex Red肌酐(SCr)检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,货号S0291S);IgA酶联免疫吸附测定法(ELISA)科研试剂盒(江苏酶免实业有限公司,货号20230520D6)糖原过碘酸-雪夫(PAS)染液(北京雷根生物技术有限公司,货号DG0005);葡萄糖调节蛋白78(GRP78)单克隆抗体、环氧化酶-2(COX-2)多克隆抗体、剪接型X-box结合蛋白1(XBP1s)多克隆抗体、Multi-rAb™辣根过氧化物酶(HRP)-山羊抗小鼠重组二抗、 β -肌动蛋白(β -actin)抗体(美国Proteintech公司,货号分别为11587-1-AP、12375-1-AP、24868-1-AP、RGAM001、81115-1-RR);AA、PEG₂ ELISA科研试剂盒(江苏酶免实业有限公司,批号分别为MM-0929R2、MM-70963R2);肌醇需求酶1 α (IRE1 α)单克隆抗体(美国Immunoway公司,货号YM8218);山羊抗兔免疫球蛋白(Ig)G二抗(北京博奥森生物技术有限公司,批号BC10268988)。

1.4 仪器 F50型酶标仪(瑞士Sunrise公司);Triple TOF 6600型质谱仪(美国ABSCIEX公司);NIKON ECLIPSE CI型光学显微镜、Nikon Ti型荧光显微镜(日本尼康公司);1290 Infinity LC型超高压液相色谱仪(美国Agilent公司);TecnaiG²F20S-TWIN型透射电子显微镜(美国FEI公司);POWERAC HC型电泳仪电源、Mini-PROTEAN Tetra Cell型电泳槽、Trans-Blot SD型半干转印仪(美国Bio-Rad公司);VE-186型转膜槽(上海天能科技有限公司);54230R型离心机(德国Eppendorf公司);E150-3型电子天平(常熟市双杰测试仪器厂)。

2 方法

2.1 动物和细胞实验

2.1.1 IgAN大鼠模型的建立 在1~10周,隔日灌胃BSA(800 mg·kg⁻¹),每周皮下注射蓖麻油(0.5 mL)+ CCl_4 (0.1 mL)混合液^[9]。同时第6周和第8周尾静脉注射LPS(0.05 mg)。空白组以等量生理盐水进行同样操作。

2.1.2 动物分组及给药 经过1周的适应性喂养后,选用60只SD大鼠进行试验,随机选取10只大鼠作为空白组(Normal),余下50只进行疾病模型建立。造模10周后,收集24 h尿液,进行24 h UP检

测,与Normal组比较,造模大鼠24 h UP差异具有统计学意义为模型成功标准。将建模成功的30只大鼠随机分为5组,即模型组(Model, n=6)、TFA低剂量组(TFA-L, n=6)、TFA中剂量组(TFA-M, n=6)、TFA高剂量组(TFA-H, n=6)、阳性药组(氯沙坦钾, LST, n=6)进行灌胃给药,其中TFA-M组为临床等效剂量,Normal组和Model组大鼠根据任何大鼠等剂量换算^[10]给予相应的生理盐水TFA-L、TFA-M、TFA-H分别给予27、54、108 mg·kg⁻¹药液、LST组给予4.5 mg·kg⁻¹氯沙坦钾药液,每日1次,持续干预4周,药物干预过程中大鼠无死亡。

2.1.3 动物取材及药效指标检测 给药第4周的最后1 d在禁食状态下收集24 h尿液,次日,麻醉后进行腹主动脉取血,离心(12 000 r·min⁻¹, 4 °C,离心半径7.3 cm, 20 min)后取上清冻存于-80 °C进行后续检测。解剖大鼠摘取双肾,剥离周围多余组织生理盐水冲洗,将大鼠右肾组织存于液氮速冻后转移至-80 °C保存,左肾部分10%甲醛中固定。

2.1.4 大鼠一般状态观察 给药期间定期记录实验动物行为反应、自主活动、摄食情况及被毛状态。

2.1.5 大鼠24 h UP、SCr、血清IgA、肾脏花生四烯酸(AA)及前列腺素E₂(PGE₂)检测 随机选取大鼠血清和尿液,根据试剂盒说明书,检测大鼠血清中SCr和尿蛋白水平,利用ELISA试剂盒检测血清IgA,肾脏组织AA及PGE₂水平。

2.1.6 肾脏组织病理切片制备与HE、PAS染色、免疫荧光(IF)染色及透射电镜(TEM)检测方法 HE染色:肾脏组织经过石蜡包埋,切片后利用HE染色。PAS染色:以同样的包埋切片方法,后经过碘酸氧化、中和,利用1% PAS染色。IF染色:组织切片,经过烤片、水化、修复、封闭、抗体孵育、4', 6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染色后封片。TEM:取2.5%戊二醛固定液的肾脏组织经过固定、脱水、切片及电子染色后观察。在显微镜下进行观察,记录病理变化状况。

2.1.7 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠肾脏GRP78、COX-2、激活转录因子4(ATF4)、IRE1 α 、XBP1s的表达 将在-80 °C冻存的大鼠肾脏组织取出,加入裂解液后研磨,细胞弃去培养基清洗收集裂解,离心(15 000 r·min⁻¹, 4 °C, 20 min)后进行定量,将蛋白样本混合上样缓冲液后,根据提取的蛋白种类选择是否加热(95 °C, 5 min)变性,10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上。使用5%脱脂奶

粉溶液室温封闭30 min,加入 GRP78(1:1 000)、COX-2(1:1 000)、ATF4(1:500)、IRE1 α (1:2 000)、XBP1s(1:1 000)一抗和 β -actin(1:1 000),4 °C室温孵育1 h,清洗后二抗(1:2 000)室温孵育1 h,增强化学发光法(ECL)发光工作液进行显色,X光片捕捉信号,利用 Image J对图像统计。

2.1.8 免疫组化法(IHC)检测大鼠肾脏组织 COX-2、真核生物起始因子2 α (P-EIF2 α)、IRE1 α 、XBP1s的表达 采用2.1.6方法制备组织切片,烤片、脱蜡、水化处理,修复,阻断,滴加 COX-2(1:200)、P-EIF2 α (1:100)、IRE1 α (1:100)、XBP1s(1:200)一抗4 °C孵育过夜,次日滴加对应二抗孵育,DAB显色,苏木素复染,脱水后二甲苯透明,封片。在显微镜下观察并拍照记录。

2.2 血清代谢组学分析

2.2.1 样品提取 TFA-M组为临床等效剂量,故选用 Normal、Model、TFA-M组($n=6$)血清样本进行代谢组学分析。前处理:甲醇/乙腈(1:1)进行提取,血清100 μ L加预冷提取液400 μ L,混匀后-20 °C沉淀30 min,离心(14 000 $r \cdot \text{min}^{-1}$,4 °C,20 min)后取上清,真空浓缩后乙腈水(1:1)复溶,离心后进样。质量控制(QC)样本是由代谢样本等量混合制成,在待测样本液相色谱-质谱法(LC-MS)进样前,进样中和进样后上机检测。

2.2.2 LC-MS分析、数据处理及QC 采用超高效液相色谱系统HILIC色谱柱(25 °C)对血清代谢物进行分离。流动相A(含25 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵/氨水的水溶液)、B(乙腈)按梯度洗脱,流速0.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$,进样量2 μ L。洗脱梯度:0~0.5 min,95%B;0.5~7 min,95%~65%B;7~8 min,65%~40%B;8~9 min,40%B;9~9.1 min,40%~95%B;9.1~12 min,95%B。

质谱采用AB Triple TOF 6600进行一级、二级图谱采集,电喷雾离子源(ESI)参数:Gas1/2=60 psi,CUR=30 psi,600 °C;离子喷雾电压浮动(ISVF) ± 5 500 V(正负2种模式);TOF MS扫描范围 m/z 60~1 000、扫描时间0.20 s,产物离子扫描范围 m/z 25~1 000,产物离子扫描累积时间0.05 s;信息关联采集模式(IDA)采集二级谱图,去簇电压(DP) ± 60 V(正、负2种模式),碰撞能量(35 \pm 15) eV。

数据处理:原始数据经ProteoWizard转换后,利用XCMS程序进行峰对齐、保留时间校正和提取峰面积。缺失值>50%过滤剔除、KNN填充、RSD>50%剔除。

采用正负离子混合模式分析,QC样本监控数据质量,使用gmodels包进行主成分分析(PCA)分析,评估组间差异和组内重复性。采用ropls包构建正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)模型,通过正交信号校正提高模型解释力。模型验证采用7折交叉验证和置换检验(100~1 000次)。差异代谢物筛选标准:变量重要性投影(VIP)值>1且 t 检验 $P<0.05$ 。通过京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析筛选TFA片治疗IgAN可能参与的代谢途径。所有分析均采用R语言(v3.6.1)完成,数据可视化使用ggplot2包。

2.3 统计学分析 采用GraphPad Prism 10.1.2软件对数据进行统计分析,计量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间样本采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著性差异法(LSD)分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 动物和细胞实验结果

3.1.1 实验动物一般状态变化 Normal组实验大鼠在过程中被毛润泽、精神状态活跃、饮食稳定。Model组实验大鼠被毛粗糙、精神萎靡、活动减少、食欲下降。TFA干预后上述症状有所改善,摄食量有所增加,精神状态明显好转。

3.1.2 TFA对IgAN大鼠24 h UP、SCr、血清IgA的影响 结果显示,与Normal组比较,Model组24 h UP、SCr、IgA显著升高($P<0.01$);与Model组比较,LST组及TFA-M、TFA-H组24 h UP、SCr明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),各给药组IgA明显改善($P<0.05$, $P<0.01$)。见表1。

表1 TFA对IgAN大鼠24 h UP、SCr、IgA的影响($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

Table 1 Effect of TFA on 24 h urine protein, serum creatinine, and IgA in IgAN rats ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

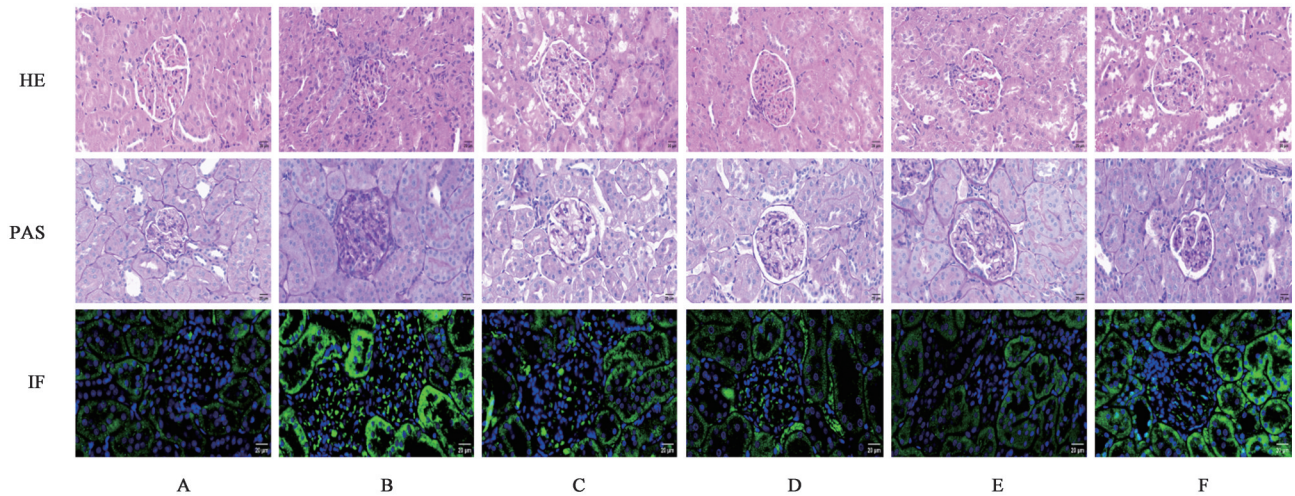
组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	24 h UP /mg·(24 h) ⁻¹	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	IgA/mg·L ⁻¹
Normal组		1.90 \pm 0.45	418.70 \pm 107.20	356.70 \pm 26.30
Model组		3.30 \pm 0.71 ²⁾	573.40 \pm 73.73 ²⁾	1 052.00 \pm 102.70 ²⁾
LST组	4.5	1.83 \pm 0.36 ⁴⁾	431.80 \pm 47.93 ³⁾	646.00 \pm 80.25 ⁴⁾
TFA-L组	27	2.62 \pm 0.89	466.00 \pm 69.02	865.90 \pm 86.75 ³⁾
TFA-M组	54	1.72 \pm 0.35 ⁴⁾	455.00 \pm 36.07 ³⁾	846.50 \pm 53.30 ⁴⁾
TFA-H组	108	1.77 \pm 0.18 ⁴⁾	428.60 \pm 57.96 ³⁾	756.20 \pm 163.30 ⁴⁾

注:与Normal组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与Model组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表2-表5同)

3.1.3 TFA对IgAN大鼠肾脏组织病理的影响 根据HE染色结构显示,与Normal组比较,Model组大

鼠肾脏结构正常,血管结构清晰。Model组大鼠肾脏组织可见基质增多,部分肾小球上皮细胞出现水肿,系膜细胞增生,炎性细胞浸润,肾小管出现萎缩;TFA给药后,炎性细胞浸润减少,肾小球囊腔扩张。根据PAS染色显示,Normal组肾小球结构完整;Model组呈现肾小球肥大,基底膜增厚;经TFA

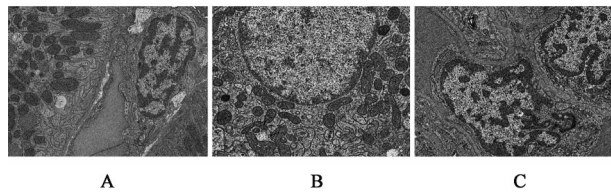
干预后,基底膜增厚有所改善。IF结果显示,Normal组无明显的IgA沉淀,而Model组IgA沉淀明显,经过药物干预后,IgA沉淀明显减少。TEM显示,Normal组肾脏组织内质网扁平状态,Model组出现不规则的膨胀和扩张,给药后形态改善,见图1、图2。



注:A.Normal组;B.Model组;C.LST组;D.TFA-L组;E.TFA-M组;F.TFA-H组(图3-图6同)

图1 TFA对IgAN大鼠肾脏组织病理损伤的影响(×400)

Fig. 1 Effect of TFA on histopathological damage in kidneys of IgAN rats (×400)



注:A.Normal组;B.Model组;C.TFA-M组

图2 TFA对各组大鼠肾脏组织超微结构的影响(TEM, ×20 000)

Fig. 2 Effect of TFA on ultrastructure of renal tissue in IgAN rats (TEM, ×20 000)

3.1.4 TFA对IgAN大鼠肾脏ERS指标的影响

Western blot实验结果显示,与Normal组比较,Model组IRE1 α 、GRP78、ATF4、XBP1s表达水平明显升高($P<0.05$, $P<0.01$);与Model组比较,各给药组IRE1 α 蛋白表达明显下降($P<0.05$, $P<0.01$),TFA-H组GRP78蛋白表达明显下降($P<0.05$),TFA-M、TFA-H组ATF4蛋白表达明显下降($P<0.05$),LST组及TFA-M、TFA-H组XBP1s蛋白表达明显下降($P<0.05$, $P<0.01$),见图3、表2。免疫组化结果显示,与Normal组比较,Model组中P-EIF2 α 、IRE1 α 、XBP1s蛋白的阳性表达区域明显增加($P<0.05$, $P<0.01$),各给药组阳性表达面积明显减少。见图4、表3。

3.2 血清代谢分析结果

3.2.1 大鼠血浆代谢轮廓分析 正负离子模式下

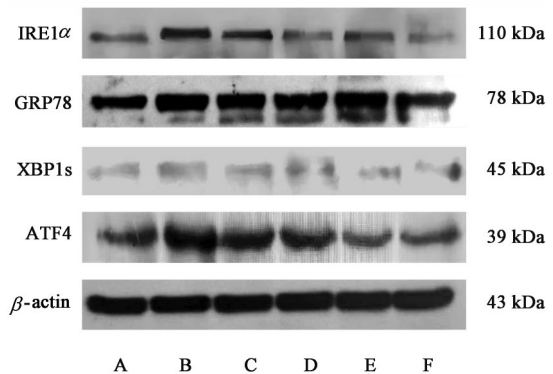


图3 各组大鼠肾脏组织IRE1 α 、GRP78、ATF4、XBP1s蛋白表达电泳

Fig. 3 Electrophoresis of IRE1 α , GRP78, ATF4, and XBP1s protein expression in kidney tissues of rats from each group

大鼠血浆样本总离子流图见增强出版附加材料,图谱显示各组保留时间分布相似,但峰面积及峰形存在显著差异,提示TFA干预可能改变了IgAN大鼠体内特定代谢物的含量。对QC样本进行相关性分析(见增强出版附加材料),QC样本间的相关性系数都在0.9以上,接近于1,说明实验重复性好。

3.2.2 数据质控及代谢物定性定量分析 利用QC样本进行质控,QC样本密集,表明数据可靠。Normal组和Model组,明显分离说明模型建立成

表 2 TFA 对 IgAN 大鼠肾脏组织 IRE1 α 、GRP78、ATF4、XBP1s 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 2 Effect of TFA on IRE1 α , GRP78, ATF4, and XBP1s proteins in kidney tissues of IgAN rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	IRE1 α / β -actin	GRP78/ β -actin	ATF4/ β -actin	XBP1s/ β -actin
Normal 组		1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
Model 组		1.50±0.03 ²⁾	1.75±0.27 ²⁾	1.69±0.32 ¹⁾	1.79±0.14 ²⁾
LST 组	4.5	1.03±0.27 ³⁾	1.42±0.21	0.99±0.29	1.25±0.06 ³⁾
TFA-L 组	27	0.93±0.21 ⁴⁾	1.36±0.05	1.18±0.13	1.61±0.14
TFA-M 组	54	1.01±0.07 ⁴⁾	1.42±0.15	1.03±0.21 ³⁾	0.98±0.27 ⁴⁾
TFA-H 组	108	0.86±0.12 ⁴⁾	1.07±0.18 ³⁾	1.04±0.17 ³⁾	0.88±0.32 ⁴⁾

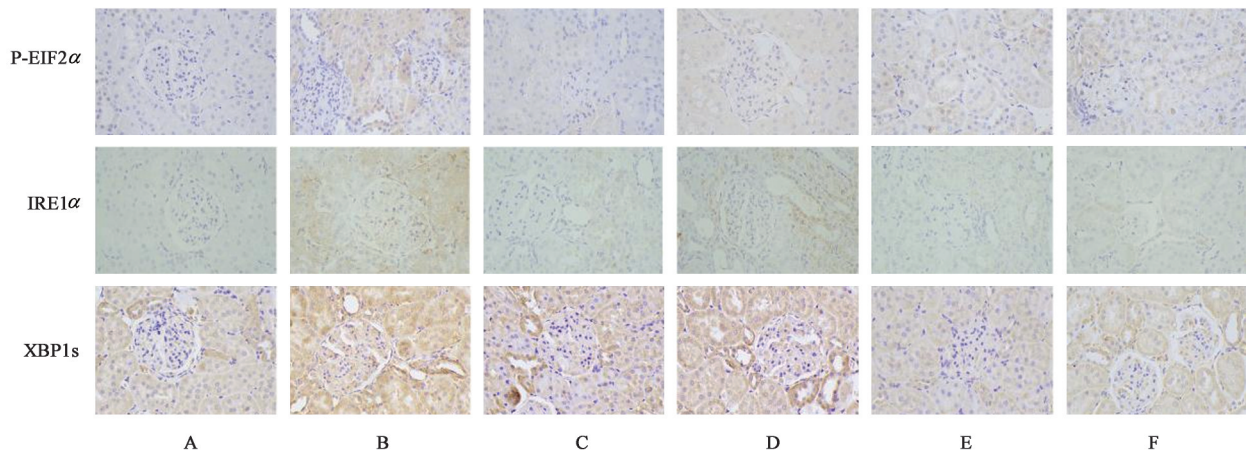


图 4 TFA 对 IgAN 大鼠肾脏组织 P-EIF2 α 、IRE1 α 、XBP1s 蛋白表达的影响 (IHC, $\times 400$)

Fig. 4 Effect of TFA on P-EIF2 α , IRE1 α , and XBP1s proteins in kidney tissues of IgAN rats (IHC, $\times 400$)

表 3 TFA 对 IgAN 大鼠肾脏组织 P-EIF2 α 、IRE1 α 、XBP1s 蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 3 Effect of TFA on P-EIF2 α , IRE1 α , and XBP1s proteins in kidney tissues of IgAN rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	P-EIF2 α	IRE1 α	XBP1s
Normal 组		6.18±0.78	0.26±0.08	17.72±2.02
Model 组		11.37±1.07 ¹⁾	7.55±0.33 ²⁾	27.74±3.97 ²⁾
LST 组	4.5	5.76±2.84 ⁴⁾	2.92±0.80 ⁴⁾	19.60±2.29 ³⁾
TFA-L 组	27	6.74±0.61 ³⁾	4.76±1.63 ³⁾	19.60±2.29 ³⁾
TFA-M 组	54	6.19±1.14 ³⁾	1.28±0.20 ⁴⁾	26.70±3.30 ³⁾
TFA-H 组	108	9.59±2.76	0.84±0.21 ⁴⁾	17.29±3.20 ⁴⁾

功, TFA 组相对于 Model 组明显分离, 表示给药后有所改善。根据 PLS-DA 图可知 Normal 组和 Model 组之间存在明显分离, Model 组和 TFA 组存在明显分离, 置换检验 R^2Y 和 Q^2 分别为 (0.94, -0.29), 未发生过拟合, 说明实验模型可靠。见增强出版附加材料。

3.2.3 差异代谢物分析 利用 PLS-DA 模型的 VIP 值 (>1) 联合 t 检验 ($P<0.05$) 筛选差异代谢物, 结果表明 Normal 组 vs Model 组共 221 个差异代谢物, 其中 79 个上调的代谢物, 142 个下调的代谢物; Model 组 vs

TFA 组筛选出 219 个差异代谢物, 120 个上调的代谢物, 99 个下调的代谢物, 见增强出版附加材料。根据 OPLS-DA 模型计算结果得到的 VIP 值和 P 值筛选三组间差异代谢物, 以 VIP 值 >1 , $P<0.05$ 为筛选条件, 得到差异代谢物 289 个, 基于 HMDB 数据库、KEGG 数据库及文献报道, 鉴定出 59 个差异表达代谢物, 差异物鉴定结果见增强出版附加材料。

3.2.4 差异代谢物代谢富集分析 将上述筛选出的 59 个三组间的差异代谢物利用 Metaboanalyst 6.0 在线网站进行 KEGG 富集分析, 结果显示共富集到 21 个相关通路。核心通路主要有: 精 β -丙氨酸代谢、谷胱甘肽代谢、AA 代谢、脂肪酸生物合成等, 其中 AA 代谢能够调控 ERS 状态。见增强出版附加材料。TFA 可通过影响白三烯 D₄、白三烯 B₄ 等来调节 AA 代谢。见增强出版附加材料。

3.2.5 TFA 对 AA 代谢的影响研究 COX-2 为 AA 代谢通路中的关键蛋白, ELISA 结果显示, 与 Normal 组比较, Model 组大鼠肾脏组织 AA、PGE₂ 水平显著升高 ($P<0.01$); 与 Model 组比较, 各给药组 AA、PGE₂ 水平显著降低 ($P<0.01$)。见表 4。与 Normal 组比较, Model 组大鼠肾脏组织中 COX-2 表达显著升高 ($P<0.01$); 与 Model 组比较, 各给药组

COX-2 表达明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见图 5、表 5、图 6。

表 4 TFA 对 IgAN 大鼠肾脏组织 AA、PGE₂ 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=5$)
Table 4 Effect of TFA on arachidonic acid and prostaglandin E₂ levels in kidney tissues of IgAN rats ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	AA/ng·L ⁻¹	PGE ₂ /mg·L ⁻¹
Normal 组		350.60±40.27	318.00±31.87
Model 组		678.10±18.15 ²⁾	609.60±29.07 ²⁾
LST 组	4.5	416.20±36.23 ⁴⁾	397.50±27.78 ⁴⁾
TFA-L 组	27	597.70±25.73 ⁴⁾	527.50±29.77 ⁴⁾
TFA-M 组	54	521.40±31.83 ⁴⁾	468.00±22.57 ⁴⁾
TFA-H 组	108	436.40±26.17 ⁴⁾	447.30±26.25 ⁴⁾

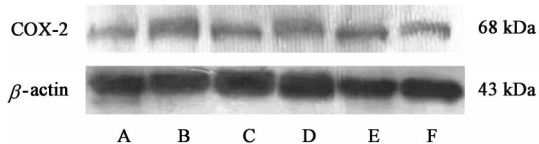


图 5 各组大鼠肾脏组织 COX-2 蛋白表达电泳
Fig. 5 Electrophoresis of COX-2 protein expression in kidney tissues of each group of rats

表 5 TFA 对 IgAN 大鼠肾脏组织 COX-2 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
Table 5 Effect of TFA on COX-2 protein expression in kidney tissue of IgAN rats ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	COX-2/ β -actin	COX-2 阳性表达
Normal 组		1.00±0.00	8.67±8.67
Model 组		1.85±1.85 ²⁾	32.45±0.43 ²⁾
LST 组	4.5	1.10±0.13 ⁴⁾	18.18±1.45 ⁴⁾
TFA-L 组	27	1.37±0.21 ³⁾	20.56±4.35 ⁴⁾
TFA-M 组	54	1.31±0.20 ³⁾	14.50±2.51 ⁴⁾
TFA-H 组	108	0.76±0.02 ⁴⁾	17.50±2.04 ⁴⁾

4 讨论

IgA 肾病是一种自身免疫疾病,临床表现为尿、高血压、水肿等。发病机制尚不明确,目前较为公认的是“四重打击学说”^[11]。ERS 是由内质网腔中未折叠或错误折叠蛋白质的积聚引起的细胞状态。当未折叠或错误折叠的蛋白质超过内质网的折叠能力时,ERS 将被激活,随后导致一系列下游

反应,产生未折叠蛋白反应(URP)^[12],以维持内质网功能的复杂,UPR 通路受 3 种内质网膜蛋白调节,分别为蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(PERK)、IRE1 α 和激活转录因子 6 α (ATF6 α)^[13-14]。适当的 ERS 可恢复内质网稳态,而当 ERS 过激时,或者时间过长,大量的未折叠蛋白出现,UPR 不足导致内质网紊乱^[15],不能维持自身调节,从而出现细胞增殖、迁移甚至凋亡^[16]。大量研究证明,ERS 常发生在多种肾脏疾病中发生,当 GRP78/PERK/EIF2 α 通路被触发时^[17],驱动肾小管上皮细胞死亡从而导致急性肾损伤,ERS 与自噬的相互作用在糖尿病肾病早期维持细胞内环境稳态,保护肾脏,后期逐渐转变为细胞毒性,加快糖尿病肾病的进展^[18]。IRE1 α /XBP1 通路可作为缺血性肾损伤的潜在治疗靶点^[19]。

中医专家认为,IgA 肾病发病由于内里虚损,毒邪侵袭^[20],发病后毒物无法驱散,形成堵塞,日久成疾。中药治疗 IgAN 肾病在近年来成效显著,例如:中成药肾必宁颗粒可通过环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)/干扰素基因刺激因子(STING)^[21]、内源性大麻素受体 2(CB2)/还原型辅酶 II 氧化酶 4(NOX4)/NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)^[22]等通路减少 IgA 在肾脏的沉积;滋阴益气汤联合西药吗替麦考酚酯可通过改善 T 细胞的免疫功能治疗 IgA 肾病;补虚祛湿消癥方可恢复 3-半乳糖基转移酶(C1GALT1)和 core-1 β 1-3 半乳糖基转移酶特异性分子伴侣 1(COSMC)表达,从而抑制 IgAN 大鼠肾脏组织免疫复合物产生和沉积^[23]。黄葵胶囊主要有效成分为黄葵总黄酮,黄葵胶囊可用来治疗 IgA 肾病,减轻 IgAN 大鼠的肾脏损伤^[24]。

近年来,在 IgA 肾病中 ERS 持续发生得到了广泛关注^[25],GRP78 是内质网中最丰富的蛋白质之一,是导致 UPR 激活的直接 ERS 传感器^[26]。GRP78 通过核苷酸结合结构域(NBD)与 UPR 激活蛋白 IRE1 和 PERK 结合,导致了二者的磷酸化^[27]。当 IRE1 α 被磷酸化时,自身表达就会升高,可通过其自身的核糖核酸内切酶,增加了其下游转录因子

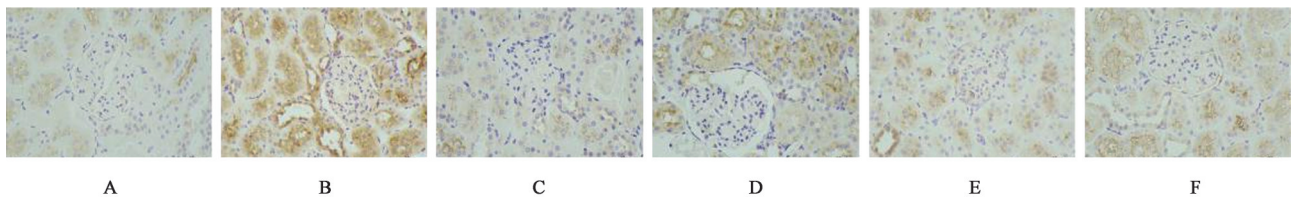


图 6 TFA 对 IgAN 大鼠肾脏组织 COX-2 蛋白表达的影响 (IHC, $\times 400$)
Fig. 6 Effect of TFA on COX-2 protein expression in kidney tissue of IgAN rats (IHC, $\times 400$)

XBP1 mRNA的剪切^[28], XBP1 mRNA剪切后通过翻译成活性转录因子XBP1s^[29],通过去除未剪切的Xbp 1(Xbp1 u)mRNA的核苷酸来产生稳定的蛋白质^[30]。而激活的PERK能够促进EIF2 α 的磷酸化,激活PERK/ATF4信号通路^[31]。

本研究体内实验通过BSA+LPS+CCL₄方法建立IgAN大鼠模型,检测其24 h UP、SCr及血清IgA,显示Model相对于Normal组差异有统计学意义,HE和PAS结果显示,Model组大鼠有明显的炎性细胞浸润,系膜细胞增殖及肾小球基底膜增厚,IF结果显示,Model大鼠相对于Normal组大鼠有明显IgA沉淀,提示模型建立成功。代谢组学研究结果表明TFA可通过调控AA代谢通路,据报道IRE1 α 作为ERS的关键传感器,与COX-2密切相关^[32],当细胞暴露于有害刺激时,COX-2会将AA转化为PGE₂,当PGE₂被抑制时可以减轻ERS^[33],AA通过COX-2途径刺激BIP和IRE1 α 的表达,诱导ERS反应^[34],见增强出版附加材料。本研究中,模型组大鼠GRP78/ATF4P/EIF2 α /COX-2/IRE1 α /XBP1s均明显升高,经过药物干预后,TFA-M组和THA-H组大鼠GRP78/ATF4P/EIF2 α /COX-2/IRE1 α /XBP1s蛋白水平降低,提示TFA可通过此通路治疗IgA肾病。

综上所述,当IgA免疫复合物沉淀在肾脏系膜区后,通过影响内质网稳态,内质网稳态被打破,同时,AA代谢通路被激活,刺激AA转化成PGE₂,两者同时促进了IRE1 α 和EIF2 α 磷酸化,XBP1和ATF4被激活,而TFA可通过抑制COX-2从而下调IRE1 α 和P-EIF2 α ,恢复内质网稳态结构,保护肾功能、改善肾脏病理损伤,延缓IgAN的进一步发展。

IgAN是一种在亚洲人群中高发的免疫性肾病,其治疗手段具有一定的局限性。本研究就TFA治疗IgAN为出发点,确定了TFA治疗IgAN的药效,探究其潜在的治疗机制,为TFA在临床应用提供一定的理论基础。未来研究可聚焦于TFA单体成分进行药效评价和机制研究,挖掘中医药治理IgAN的潜在价值。

[利益冲突] 本研究保持学术独立性,与企业不存在干预性关联,本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] PATTRAPORNPI SUT P, AVILA-CASADO C, REICH H N. IgA nephropathy: Core curriculum 2021 [J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(3): 429-441.
[2] KNOPPOVA B, REILY C, MAILLARD N, et al. The origin and activities of IgA1-containing immune complexes in IgA

nephropathy [J]. Front Immunol, 2016, 7: 117.

[3] JENNETTE J C. The immunohistology of IgA nephropathy [J]. Am J Kidney Dis, 1988, 12(5): 348-352.
[4] NAKADA E M, SUN R, FUJII U, et al. The impact of endoplasmic reticulum-associated protein modifications, folding and degradation on lung structure and function [J]. Front Physiol, 2021, 12: 665622.
[5] HETZ C, ZHANG K, KAUFMAN R J. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 421-438.
[6] AMEN O M, SARKER S D, GHILDYAL R, et al. Endoplasmic reticulum stress activates unfolded protein response signaling and mediates inflammation, obesity, and cardiac dysfunction: Therapeutic and molecular approach [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 977.
[7] 李时珍. 本草纲目: 草部 16卷 [M]. 北京: 人民卫生出版社 1982: 1045-1046.
LI S Z. Bencao Gangmu: Volume 16, Herbs [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1982: 1045-1046.
[8] ANCHEAN, DIWANAD, CHANDRA S R. Flavonoids: An overview [J]. J Nutrit Sci, 2016, 5: e47.
[9] 宋婷, 盛广宇, 阮伟, 等. 麻黄连翘赤小豆汤及其效应成分抑制IgA肾病大鼠替代途径补体激活的研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(6): 1626-1636.
SONG T, SHENG G Y, RUAN W, et al. Mahuang Lianqiao Chixiaodou decoction and its active components inhibit alternative pathway complement activation in rat model of IgA nephropathy [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(6): 1626-1636.
[10] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.
HUANG J H, HUANG X H, CHEN Z Y, et al. Dose conversion among different animals and healthy volunteers in pharmacological study [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2004, 9(9): 1069-1072.
[11] ZHUANG Y, LU H, LI J. Advances in the treatment of IgA nephropathy with biological agents [J]. Chronic Dis Transl Med, 2024, 10(1): 1-11.
[12] 裴明欣, 邓可, 陈燕玲. 内质网应激和NLRP3炎症小体在急性肾损伤中的作用及其机制 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2024, 49(3): 367-376.
PEI M X, DENG K, CHEN Y L. Role and mechanism of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasome in acute kidney injury [J]. J Cent South Univ: Med Sci, 2024, 49(3): 367-376.
[13] LEBEAUPIN C, VALLÉE D, HAZARI Y, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2018, 69(4): 927-947.
[14] 黄思雨, 王希茜, 陈冠廷, 等. 中医药调控内质网应激防治急性肾损伤、肾间质纤维化、糖尿病肾病研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(22): 6227-6233.
HUANG S Y, WANG X X, CHEN G T, et al. Prevention and

- treatment of acute kidney injury, renal interstitial fibrosis, and diabetic kidney disease by regulating endoplasmic reticulum stress with traditional Chinese medicine: A review [J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, 50(22): 6227-6233.
- [15] 刘前程, 刘鑫, 邓湘雨等. 健脾益气方干预内质网应激 IRE1 α -XBP1 通路诱导腹膜间皮细胞自噬防治 PF 的机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(7): 1642-1647.
LIU Q C, LIU X, DENG X Y, et al. The preventing and treating peritoneal fibrosis mechanism of Jianpi Yiqi recipe intervention in endoplasmic reticulum stress IRE1 α /XBP1 pathway inducing autophagy in peritoneal mesothelial cells [J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(7): 1642-1647.
- [16] SANO R, REED C J. ER stress-induced cell death mechanisms [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 3460-3470.
- [17] ZHAO C, YU D, HE Z, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy activation is involved in cadmium-induced ferroptosis of renal tubular epithelial cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 175: 236-248.
- [18] 王茜茜, 韦晓洁. 糖尿病肾脏疾病的内质网应激与自噬交互作用的研究进展 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(6): 456-460.
WANG Q Q, WEI X J. Research progress of interaction between endoplasmic reticulum stress and autophagy in diabetic kidney disease [J]. *Chin J Diabetes*, 2023, 31(6): 456-460.
- [19] 倪海强, 宫念樵. X 盒结合蛋白 1 与肾移植相关损伤 [J]. *器官移植*, 2024, 15(6): 876-882.
NI H Q, GONG N Q. X-box binding protein 1 and kidney transplant-related injury [J]. *Organ Transplantation*, 2024, 15(6): 876-882.
- [20] 魏怡, 庞敏, 高静, 等. 庞敏从“瘀毒”理论辨治 IgA 肾病 [J]. *实用中医内科杂志*, 2026, 40(3): 49-51.
WEI Y, PANG M, GAO J, et al. Clinical application of the "stasis-toxin" theory in IgA nephropathy: Experience from professor PANG Min [J]. *J Pract Tradit Chin Intern Med*, 2026, 40(3): 49-51.
- [21] 姜浩然, 宋纯东, 宋珂, 等. 基于 cGAS-STING 通路探讨肾必宁颗粒对 IgA 肾病大鼠肾脏的保护机制 [J/OL]. *中国药理学杂志*, 2025, doi: 11. 2162. R. 20250805. 1736. 004.
JIANG H R, SONG C D, SONG K, et al. Exploring the renal protection mechanism of Shenbining granules on IgA nephropathy rats based on cGAS-STING pathway [J]. *Chin Pharm J*, 2025, doi: 11. 2162. R. 20250805. 1736. 004.
- [22] 卜继常, 宋纯东, 段凤阳, 等. 基于 CB2/NOX4/NLRP3 途径肾必宁颗粒对 IgAN 大鼠作用机制 [J]. *辽宁中医杂志*, 2025, doi: 21. 1128. r. 20250124. 1012. 030.
PU J C, SONG C D, DUAN F Y, et al. The effect of Shenbining on IgAN rats based on the CB2/NOX4/NLRP3 pathway [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2025, doi: 21. 1128. r. 20250124. 1012. 030.
- [23] 邢洁, 高骏伟, 谢文佳, 等. 补虚祛湿消癥方对 IgA 肾病大鼠的治疗效果及其作用机制研究 [J]. *浙江医学*, 2025, 47(12): 1277-1283, 1232.
XING J, GAO J W, XIE W J, et al. Efficacy and mechanism of Buxu Qushi Xiaozheng Formula on rats with IgA nephropathy [J]. *Zhejiang Med J*, 2025, 47(12): 1277-1283, 1232.
- [24] 朱莹莹, 刘一鸣, 王冬雪, 等. 黄葵胶囊通过 Wnt/ β -catenin 通路保护 IgA 肾病大鼠的机制研究 [J]. *中国药物应用与监测*, 2024, 21(1): 47-49.
ZHU Y, LIU Y M, WANG D X, et al. Protection mechanism of Huangkui capsules for IgA nephropathy rats through Wnt/ β -catenin pathways [J]. *Chin J Drug Appl Monit*, 2024, 21(1): 47-49.
- [25] 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.
SONG K, SONG C D, SONG D, et al. Mechanism of tripterygium wilfordii glycosides in the treatment of IgA nephropathy based on endoplasmic reticulum stress [J]. *World Chin Med*, 2025, 20(2): 246-251.
- [26] ANUSH B, ANDREA O, MILENA V, et al. Ratiometric sensing of BiP-client versus BiP levels by the unfolded protein response determines its signaling amplitude [J]. *Elife*, 2017, 6: e27518.
- [27] KOPP M C, LARBURU N, DURAIRAJ V, et al. UPR proteins IRE1 and PERK switch BiP from chaperone to ER stress sensor [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(11): 1053-1062.
- [28] KORBECKI J, BAJDAK-RUSINEK K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: An overview of molecular mechanisms [J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(11): 915-932.
- [29] PARK S M, KANG T I, SO J S. Roles of XBP1s in transcriptional regulation of target genes [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 791.
- [30] CLAUDIO H, FABIO M, DIEGO R, et al. The unfolded protein response: Integrating stress signals through the stress sensor IRE1 α [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(4): 1219-1243.
- [31] HARDING H P, ZHANG Y, RON D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase [J]. *Nature*, 1999, 397(6716): 271-274.
- [32] CHOPRA S, GIOVANELLI P, ALVARADO-VAZQUEZ P A, et al. IRE1 α -XBP1 signaling in leukocytes controls prostaglandin biosynthesis and pain [J]. *Science*, 2019, 365(6450): eaau6499.
- [33] EO S H, KIM S J. Rosmarinic acid induces rabbit articular chondrocyte differentiation by decreases matrix metalloproteinase-13 and inflammation by upregulating cyclooxygenase-2 expression [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 75.
- [34] JIA Z, WU J, LIU F, et al. Arachidonic acid is involved in high-salt diet-induced coronary remodeling through stimulation of the IRE1 α /XBP1s/RUNX2/OPN signaling cascade [J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 44.

[责任编辑 周冰冰]