DOI:10.16016/j.2097-0927.202501070

雷公藤红素通过抑制NF-κB减轻草酸钠诱导的急性肾损伤和晶体沉积

刘益亨[1,2],郑权友[3],张湾元[2],杨琛皓[2],陈思宇[2],林文标[2],赵斯羽[2],许桂莲[2],张克勤[1] [1]重庆医科大学附属第二医院泌尿肾病中心,重庆;陆军军医大学(第三军医大学):[2]基础医学院免疫学教研室,[3]第一附属医院第九五八医院肾病泌尿科,重庆

[摘要] **目的** 探究雷公藤红素(Celastrol,Cel)在减轻草酸钠(sodium oxalate,NaOx)诱导的急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)和晶体沉积中的作用及其机制。**方法** 选用C57BL/6雄性小鼠(年龄8~12周,体质量22~24 g),按随机数字表法分为3组:Saline组(对照组)腹腔注射生理盐水,正常饮用水;NaOx组(损伤组),腹腔注射NaOx(75 mg/kg),NaOx溶液(50 μmol/L)作为饮用水;NaOx+Cel组(治疗组),提前24 h腹腔注射Cel(1 mg/kg),腹腔注射NaOx(75 mg/kg),NaOx溶液(50 μmol/L)作为饮用水,24 h后收集所有标本。选用HK-2细胞构建模型,按随机数字表法分为4组:Medium组不作处理;NaOx组加入NaOx(终浓度500 μmol/L)处理细胞;NaOx+Cel组在预处理Cel(终浓度400 nmol/L)2 h后加入NaOx(终浓度500 μmol/L)处理细胞;NaOx+Cel+BA组在加入NaOx(终浓度500 μmol/L)2 h后加入NF-κB激动剂BA(终浓度8 μmol/L)处理细胞,其他步骤同NaOx+Cel组,24 h后收集各组细胞。采用Von Koosa和细胞黏附实验观察晶体沉积;采用HE染色观察肾脏组织病理并进行损伤评分;采用CCK-8检测NaOx和Cel的最适浓度;采集血清检测尿素和肌酐;采用IHC检测OPN、CD44、KIM-1、NGAL、p65、IL-1β、BAX、Caspase-3的表达;Western blot检测OPN、CD44、KIM-1、p65、P-p65、IL-1β蛋白表达。**结果** 动物实验中,与NaOx组相比,NaOx+Cel组小鼠晶体沉积减少($P<0.000\ 1$),肾小管受损减轻($P<0.01$),血清尿素和肌酐降低($P<0.05$),肾脏黏附分子OPN与CD44、肾脏损伤分子KIM-1与NGAL、炎症相关分子p65与IL-1β、凋亡相关分子BAX、Caspase-3表达均下降($P<0.05$)。而在细胞实验中,与NaOx组相比,NaOx+Cel组的晶体黏附减少($P<0.000\ 1$),黏附分子OPN与CD44表达下降($P<0.05$),炎症分子IL-1β和P-p65/p65的比值下调($P<0.05$),肾损伤分子KIM-1下调($P<0.05$)。与NaOx+Cel组相比,NaOx+Cel+BA组晶体黏附明显增多($P<0.000\ 1$),炎症分子IL-1β和P-p65/p65的比值上升($P<0.05$),肾损伤分子KIM-1增多($P<0.05$)。**结论** 雷公藤红素可能通过抑制NF-κB的活化减轻NaOx诱导的肾组织中晶体的沉积和AKI。

[关键词] 雷公藤红素;草酸钠;NF-κB;急性肾损伤

[中图法分类号] R285.5;R363.2;R692.6 [文献标志码] A

Celastrol attenuates sodium oxalate-induced acute kidney injury and crystal deposition by inhibiting NF-κB

LIU Yiheng[1,2], ZHENG Quanyou[3], ZHANG Wanyuan[2], YANG Chenhao[2], CHEN Siyu[2], LIN Wenbiao[2], ZHAO Siyu[2], XU Guilian[2], ZHANG Keqin[1] [1]Urinary Nephropathy Center, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing; [2]Department of Immunology, College of Basic Medical Sciences, [3]Department of Nephrology and Urology, No. 958 Hospital, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the role and possible mechanism of celastrol (Cel) in sodium

[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX0099);陆军军医大学本科生科研培育项目(2024XBK24)

[通信作者] 许桂莲,E-mail:xuguilian2004@163.com

张克勤,E-mail:zhkq2004@163.com

2097-0927/Copyright © 2025, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:刘益亨,郑权友,张湾元,等. 雷公藤红素通过抑制NF-κB减轻草酸钠诱导的急性肾损伤和晶体沉积[J]. 陆军军医大学学报,2025,47(07):691-700. DOI:10.16016/j.2097-0927.202501070.

Citation:LIU Y H, ZHENG Q Y, ZHANG W Y, *et al*. Celastrol attenuates sodium oxalate-induced acute kidney injury and crystal deposition by inhibiting NF-κB[J]. J Army Med Univ, 2025, 47(07):691-700. DOI:10.16016/j.2097-0927.202501070.

oxalate (NaOx)-induced acute kidney injury (AKI) and crystal deposition in the kidney tissues in mice. **Methods** Male C57BL/6 mice (aged 8~12 weeks, weighing 22~24 g) were randomly divided into 3 groups. Saline group (control group, intraperitoneal injection with normal saline and drinking water freely), NaOx group (injured group, intraperitoneal injection of 75 mg/kg NaOx, and drinking water containing 50 μmol/L NaOx), and NaOx+Cel group (treatment group, intraperitoneal injection of 1 mg/kg Cel firstly and then 75 mg/kg NaOx in 24 h later, drinking water containing 50 μmol/L NaOx). All specimens were collected in 24 h after NaOx injection. HK-2 cells were randomly divided into 4 groups: Medium group (no treatment), NaOx group (500 μmol/L NaOx), NaOx+Cel group (400 nmol/L Cel pre-treatment for 2 h followed by 500 μmol/L NaOx treatment), and NaOx+Cel+BA group [8 μmol/L betulinic acid (BA, NF-κB agonist) after the interventions as the NaOx+Cel group]. Cells of each group were collected in 24 h after corresponding treatments. Von Koosa and cell adhesion assays were used to observe crystal deposition. HE staining was employed to observe renal histopathology and score the damage. CCK-8 assay was utilized to detect cell viability to obtain the optimal concentrations of NaOx and Cel. Serum urea and creatinine levels were detected. Immunohisotochemical assay was conducted to detect the expression of OPN, CD44, KIM-1, NGAL, p65, IL-1β, BAX, and Caspase-3, and Western blotting was performed for protein levels of OPN, CD44, KIM-1, p65, P-p65 and IL-1β. **Results** The mice in the NaOx+Cel group showed reduced crystal deposition ($P<0.0001$), attenuated renal tubular damage ($P<0.01$), decreased serum urea and creatinine levels ($P<0.05$), and declined expression levels of the renal adhesion molecules OPN and CD44, the kidney injury molecules KIM-1 and NGAL, the inflammation-associated molecules p65 and IL-1β, and the apoptosis related molecules BAX and Caspase-3 when compared with the NaOx group ($P<0.05$). In *in vitro* study, the NaOx+Cel group showed reduced crystal adhesion ($P<0.0001$), decreased expression of the adhesion molecules OPN and CD44 ($P<0.05$), down-regulation of the inflammatory molecule IL-1β and P-p65/p65 ratio ($P<0.05$), and down-regulation of the renal injury molecule KIM-1 ($P<0.05$) when compared with the NaOx group. In the NaOx+Cel+BA group, crystal adhesion was significantly increased ($P<0.0001$), the inflammatory molecule IL-1β and the ratio of P-p65/p65 were increased ($P<0.05$), and the kidney injury molecule KIM-1 was increased when compared with the NaOx+Cel group ($P<0.05$). **Conclusion** Cel may reduce NaOx-induced crystal deposition and AKI by inhibiting NF-κB activation.

[**Key words**] celastrol; sodium oxalate; NF-κB; acute kidney injury

Supported by the General Project of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTB2022NSCQ-MSX0099) and the Scientific Research Cultivation Project for Undergraduates of Army Medical University (2024XBK24). Corresponding author: XU Guilian, E-mail: xuguilian2004@163.com; ZHANG Keqin, E-mail: zhkq2004@163.com

肾结石作为全球性健康问题,在过去几十年中患病率与发病率呈持续上升趋势,其5年复发率可达50%,10年复发率高达80%~90%[1],对患者和社会造成沉重负担。肾结石可导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、慢性肾脏病乃至终末期肾病[2],而由草酸钠(sodium oxalate,NaOx)导致的AKI常发生于误食富含草酸的饮料或食物,以及工作中急性乙二醇中毒等[3]。尿中草酸浓度过高会与钙结合产生草酸钙晶体聚集于肾小管中,继而与肾小管相互作用发生炎症反应、细胞损伤等,进一步加剧晶体沉积,这一过程会加重AKI进展[4]。尽管随着医疗技术的进步,手术清除结石的效率和精确度得到了显著提升[5],但术后高复发率及相关并发症仍是临床难点。相较于手术治疗,药物治疗在安全性及经济性方面更具优势,研究显示,噻嗪类利尿药[6]和柠檬酸盐[7]均表现出确切的治疗肾结石作用。

雷公藤红素(Celastrol,Cel)作为中药雷公藤中提取的五环三萜类化合物,具有抗氧化、抗炎及抗凋亡等多重药理活性[8]。研究表明Cel在各种肿瘤性、免疫和代谢性疾病中均发挥治疗作用[9-11],此外有研究证实Cel通过抑制顺铂诱导的AKI,发挥肾脏保护作用[12]。然而,Cel在NaOx诱导的AKI中作用尚不明确,本文通过构建NaOx诱导的小鼠和人肾皮质近曲小管上皮细胞系(HK-2细胞)的AKI模型,研究Cel在改善晶体性AKI中的作用及机制,探讨药物预防与治疗结石及并发症的可行性。

1 材料与方法

1.1 动物与细胞

C57BL/6雄性小鼠(年龄8~12周,体质量22~24 g),购自重庆腾鑫生物技术有限公司,在IVC动物房内饲养,所有实验步骤经过陆军军医大学实验动物福利伦理委员会审核批准(AMUWEC20250018),涉及动物处理的程序符合实验动物护理机构的指南。人肾皮质近曲小管上皮细胞系(HK-2,CL-0109)购自武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.2 试剂

Cel(C0869)购自德国MERCK公司;NaOx(62-76-0)购自广东光华科技公司;Betulinic acid(BA,S3603)购自美国SELLECK公司;KIM-1(YT5888)抗体购自美国IMMUNOWAY公司;BAX(AF0083)、Caspase-3(BF0711)抗体购自美国AFFINITY公司;p65(A22331)、P-p65(AP1294)抗体购自武汉爱博泰克公司;IL-1β(16806-1-AP)、NGAL(26991-1-AP)抗体购自武汉三鹰公司;CD44(ab157107)抗体购自美国ABCAM公司;OPN(PB0589)抗体购自武汉博士德生物公司;OPN(88742T)、P-p65(3033T)抗体购自美国CELL SIGNALING TECHNOLOGY公司;β-ACTIN(AP0069)抗体购自美国BIOWORLD公司;HRP标记的山羊抗兔二抗(GB23303)、HRP标记的山羊抗小鼠二抗(GB23301)购自武汉塞维尔生物公司;HK-2细胞专用培养基(CM-0109)购自武汉普诺赛生命科技公司。CCK-8试剂盒(BG0025)购自重庆葆光生物公司。苏木素伊红(HE)染色试剂盒(G1120)、钙盐染色试剂盒(Von Kossa,G3282)购自北京索莱宝科技公司。

1.3 方法

1.3.1 小鼠分组及取样 小鼠适应环境后随机分为Saline组(对照组)、NaOx组(损伤组)和NaOx+Cel组(治疗组),每组6只。NaOx组腹腔注射75 mg/kg NaOx,同时给予50 μmol/L NaOx溶液喂养24 h;Saline组腹腔注射等计量生理盐水,同时给予正常饮用水喂养24 h;NaOx+Cel组提前24 h腹腔注射1 mg/kg Cel,之后腹腔注射75 mg/kg NaOx,同时给予50 μmol/L NaOx溶液喂养24 h。处死小鼠,拔眼球取血,收集血清,等份分装后冻存于-80 ℃冰箱;取肾,左肾组织固定在4%多聚甲醛溶液中,右肾组织保存于-80 ℃冰箱。以上标本用于后续实验。

1.3.2 细胞模型 HK-2细胞使用HK-2专用培养基于37 ℃、5%CO_2条件下培养。待细胞处于对数增长状态下时接种于细胞培养板6孔板中,待细胞生长至孔板面积60%~70%时开始处理,分为4个组:Medium组不作处理;NaOx组加入NaOx(终浓度500 μmol/L)处理细胞;NaOx+Cel组在预处理Cel(终浓度400 nmol/L)2 h后加入NaOx(终浓度500 μmol/L)处理细胞;NaOx+Cel+BA组在加入NaOx(终浓度500 μmol/L)的2 h后加入NF-κB激动剂BA(终浓度8 μmol/L)处理细胞,余同NaOx+Cel组。24 h后收集各组细胞用于后续实验。

1.3.3 血清尿素和肌酐测定 取小鼠血清后,血清尿素和肌酐水平送至陆军军医大学第一附属医院检验科测定,采用生化自动分析器(奥林巴斯AU5400)完成。

1.3.4 HE染色 取左肾组织固定、包埋、切片后,根据HE试剂盒说明书进行染色,显微镜拍摄并采集数据。每组随机选取5个视野进行肾小管损伤评分,组织学评估包括观察到的小管刷状边界丢失、肾小管出血、小管铸型、炎症浸润和皮质明显坏死。评分原则为:0分,无损伤;1分,损伤0%~10%;2分,损伤>10%~25%;3分,损伤>25%~45%;4分,损伤>45%~75%;5分,损伤>75%~100%。最后根据评分结果进行统计分析和绘图。

1.3.5 Von Kossa染色 取左肾组织固定、包埋、切片后,根据Von Kossa染色试剂盒说明书进行染色,显微镜下拍摄,每组随机选取5个视野进行数据统计分析。

1.3.6 细胞活力测定 在细胞培养板96孔板中用不同浓度梯度的NaOx和不同浓度梯度的Cel分别处理HK-2细胞24 h,再使用CCK-8试剂盒检测细胞的活力。

1.3.7 细胞黏附实验 在细胞培养板6孔板中对HK-2细胞进行各组不同处理后,用PBS洗涤3次,去除未与细胞结合的晶体,用显微镜下观察、拍摄晶体数量,各组随机选取5个视野进行统计分析。

1.3.8 Western blot检测 对细胞培养板6孔板各组细胞加入蛋白裂解液后,刮下细胞并充分在冰上裂解30 min,随后低温离心收集蛋白并测定浓度,蛋白溶液中加入Loading Buffer 100 ℃水浴10 min,冷却后分装保存。把蛋白加入配置好的凝胶中,电泳按150 V进行,400 mA电转30 min至PVDF膜,用封闭液封闭75 min后,加入兔抗人一抗4 ℃过夜,次日复温,TBST洗涤后加入HRP标记的山羊抗兔的二抗室温孵育75 min,TBST洗涤后显影。

1.3.9 IHC检测 左肾组织石蜡切片经脱蜡、水化、枸橼酸钠微波抗原修复后,3%过氧化氢孵育15 min去除内源性过氧化物酶,随后5%BSA室温封闭75 min,加入兔抗小鼠一抗湿盒4 ℃过夜,次日复温,加入相应的HRP标记的二抗孵育75 min,之后DAB显色,显色完毕后苏木素复染核,脱水晾干后封片,显微镜下观察并拍摄。

1.4 统计学处理

使用统计学软件GraphPad Prism 9.5软件对数据进行处理及绘图，所有实验至少重复3次，数据以$\bar{x}\pm s$表示。组间比较采用非配对t检验，$P<0.05$被认为具有统计学意义。

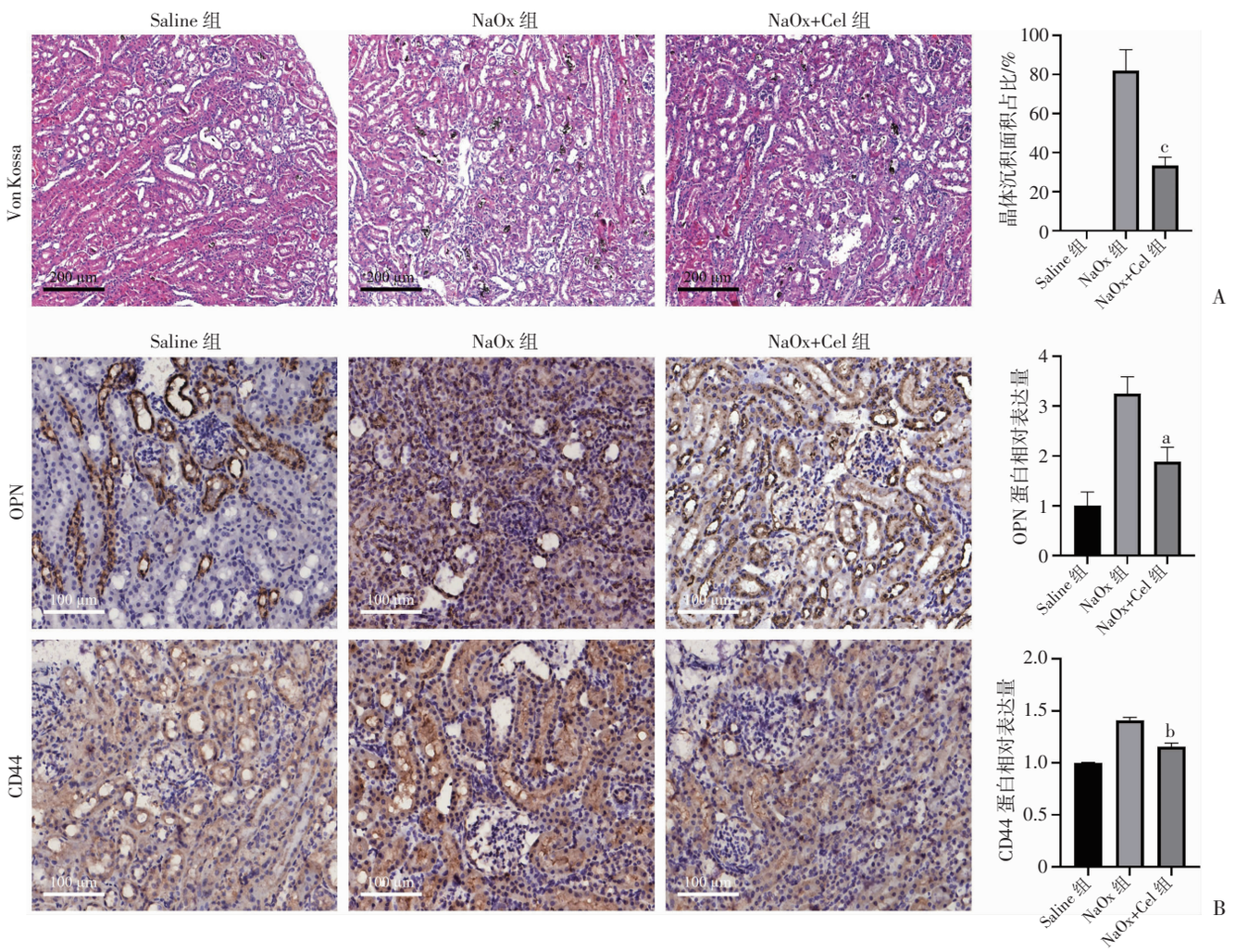
2 结果

2.1 Cel显著减轻NaOx诱导的小鼠肾晶体沉积和急性损伤。

腹腔注射NaOx 24 h后，Von Kossa染色可见NaOx组小鼠肾脏各部位有明显的晶体沉积，NaOx+Cel组较NaOx组肾组织的晶体数目显著减少（$P<0.0001$，图1A），而黏附分子OPN和CD44表达显著低于NaOx组（$P<0.01$，图1B）。此外，NaOx组小鼠肌酐、尿素水平显著高于Saline组，但加入Cel后，NaOx+Cel组的肌酐和尿素的水平均显著下降（$P<0.05$，图2A）。进一步HE染色结果显示Cel能够显著减轻NaOx+Cel组的小鼠肾小管损伤程度（$P<0.01$，图2B），肾脏损伤相关的分子KIM-1和NGAL等的表达也显著下调（$P<0.05$，图2C）。结果表明，Cel减轻了NaOx诱导的小鼠肾脏急性损伤和晶体沉积。

2.2 Cel抑制NaOx诱导的小鼠肾脏炎症和凋亡。

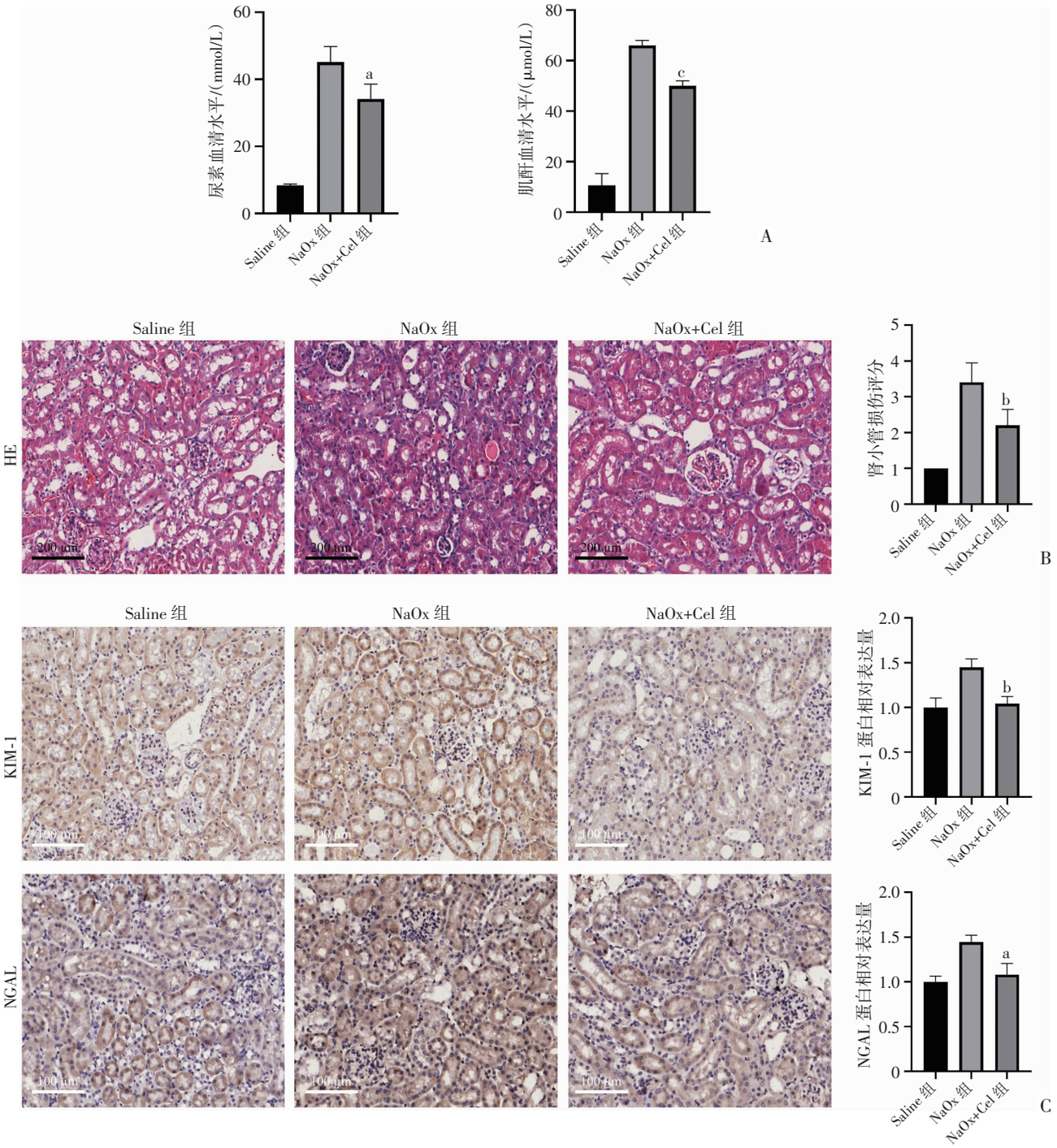
NF-κB参与的肾脏炎症反应与晶体沉积密切相关，p65是NF-κB家族中的一员，参与炎症应答相关的组织损伤。进一步的研究结果显示NaOx组小鼠肾组织p65及其下游分子IL-1β的表达均明显上升，但加入Cel后NaOx+Cel组可显著降低这些分子的表达水平（$P<0.01$，图3A）。凋亡作为细胞死亡的一种方式，参与肾脏损伤的进展。与Saline组相比，NaOx组小鼠肾组织细胞的凋亡相关指标BAX、Caspase-3表达上升，而Cel可部分逆转NaOx诱导的这些分子的上调作用（$P<0.01$，图3B）。



a：$P<0.01$，b：$P<0.001$，c：$P<0.0001$，与NaOx组比较

A：Von Kossa检测各组肾钙盐沉积；B：IHC检测各组肾黏附蛋白相对表达量

图1 Cel对NaOx诱导的小鼠肾脏组织晶体黏附的影响



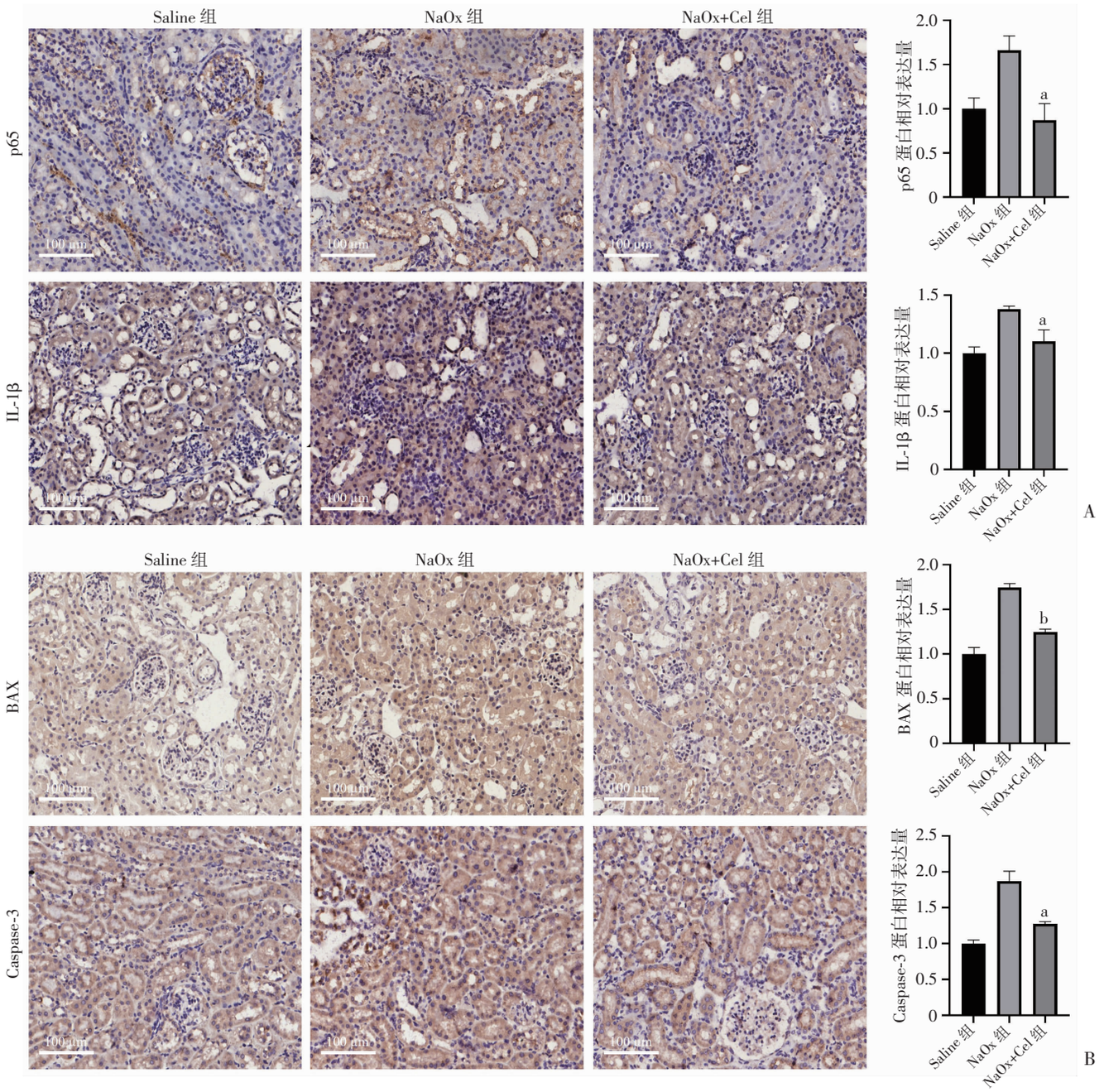
a:P<0.05,b:P<0.01,c:P<0.001,与 NaOx 组比较

A:各组血清中尿素、肌酐表达量;B:HE 检测各组肾小管损伤情况;C:IHC 检测各组肾损伤相关分子相对表达量

图 2 Cel 在 NaOx 诱导的小鼠急性肾损伤中的作用

2.3 Cel 处理显著减少 HK-2 细胞中晶体的形成和损伤

为进一步探讨 Cel 对 NaOx 诱导的肾组织晶体沉积和急性损伤中的作用机制,本研究建立了 NaOx 诱导的 HK-2 细胞急性损伤模型。首先通过 CCK-8 试剂盒检测了不同终浓度 NaOx 和 Cel 对 HK-2 细胞活力的影响(图 4A、B)。据此,我们选择终浓度 500 μmol/L NaOx 和终浓度 400 nmol/L Cel 进行后续相关实验。在细胞黏附实验中,与 Medium 组相比,NaOx 组细胞中晶体形成明显增多,而 NaOx+Cel 组显著减少 NaOx 诱导的细胞内晶体的形成(P<0.000 1,图 4C),同时下调了黏附相关分子 OPN、CD44 和肾损伤分子 KIM-1 的表达



a:P<0.01,b:P<0.000 1,与 NaOx 组比较

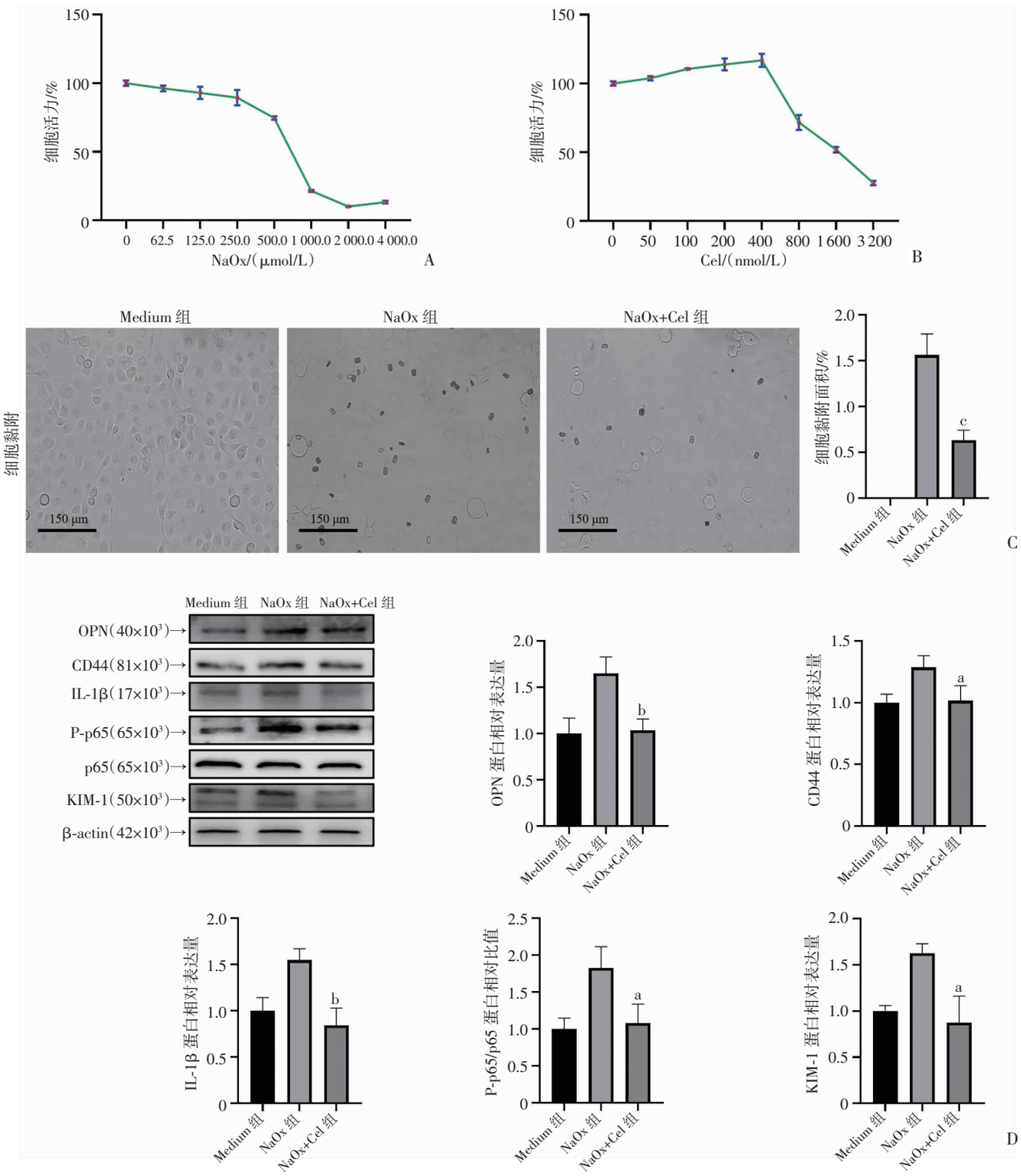
A:IHC 检测各组肾炎症相关分子相对表达量;B:IHC 检测各组肾凋亡相关分子相对表达量

图 3 Cel 抑制 NaOx 诱导的小鼠肾脏组织炎症应答和凋亡

(P<0.05,图 4D)。P-p65 是 p65 的活化形式,其比值反应 NF-κB 的活化程度,可诱导活性 IL-1β 的产生,发挥炎症效应,如图 4D 所示,NaOx+Cel 组 IL-1β 和 P-p65/p65 值显著下降(P<0.05),表明 Cel 衰减了 P-p65 和 IL-1β 的形成,可抑制 NF-κB 通路的活化。

2.4 Cel 通过抑制 NF-κB 通路发挥肾脏保护作用

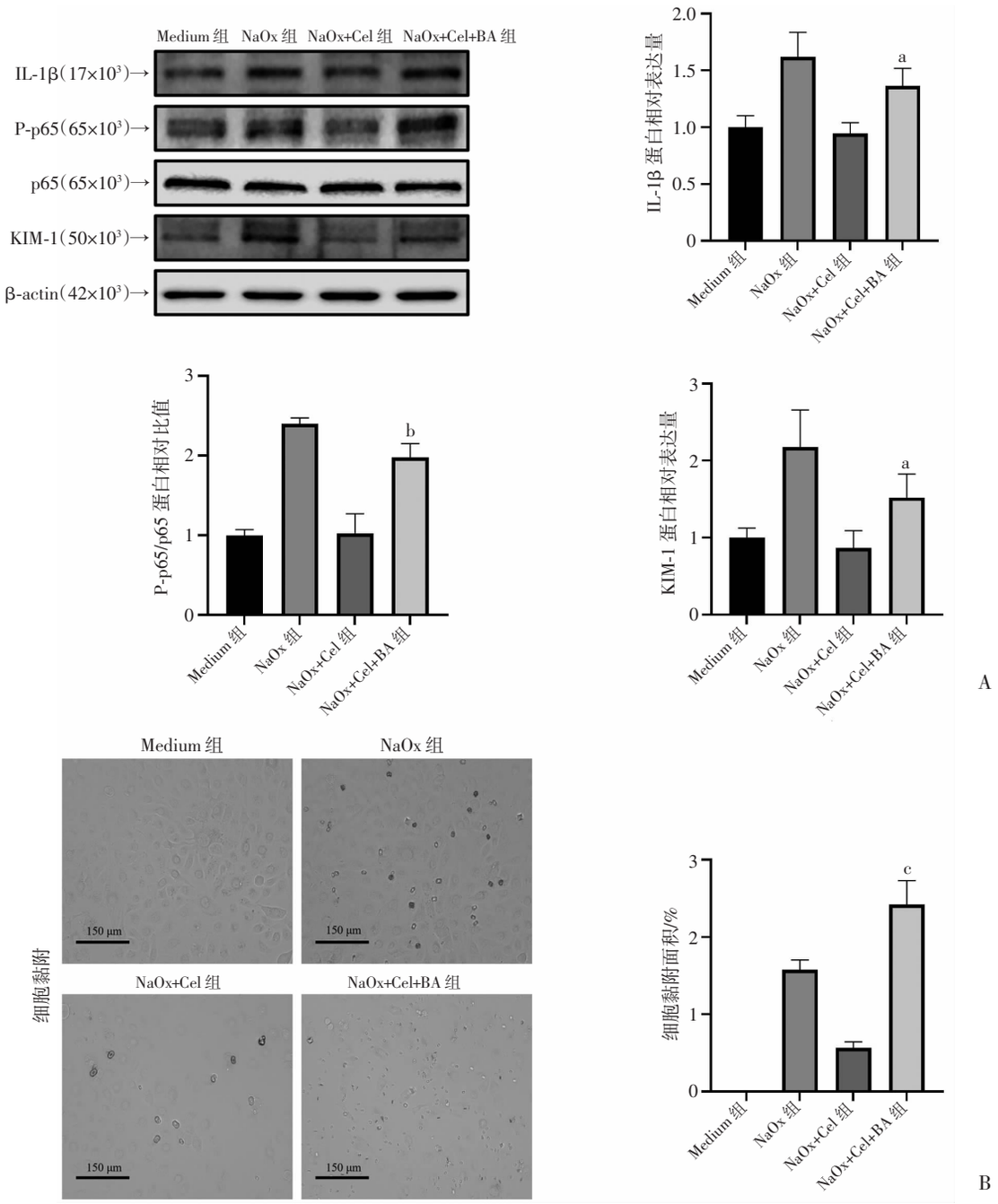
为了进一步探讨 Cel 能否通过抑制 NF-κB 通路发挥上述治疗作用,加入 NF-κB 激动剂 BA 来激活 HK-2 细胞的 NF-κB 通路,发现与 NaOx+Cel 组相比,NaOx+Cel+BA 组 IL-1β 和 P-p65 /p65 值明显上升(P<0.05,图 5A),说明激活 NF-κB 后 Cel 的抑炎作用被逆转,此外 NaOx+Cel+BA 组肾损伤分子 KIM-1 的表达显著下降(P<0.05,图 5A),细胞内晶体数量也明显增多(P<0.000 1,图 5B)。表明在 NaOx 诱导的细胞 AKI 模型中,Cel 可能通过抑制 NF-κB 通路的活化来减轻晶体沉积和细胞损伤,发挥其肾脏保护作用。



a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,c:$P<0.0001$,与 NaOx 组比较

A、B:CCK-8 检测 NaOx、Cel 浓度对细胞活力的影响;C:各组晶体黏附情况;D:Western blot 检测各组细胞黏附、炎症、损伤相关分子相对表达量

图 4　Cel 对 NaOx 诱导的 HK-2 细胞晶体黏附和细胞损伤的影响



a:P<0.05,b:P<0.01,c:P<0.000 1,与 NaOx+Cel 组比较

A:Western bot 检测引入 BA 后各组炎症与损伤相关分子相对表达量;B:检测引入 BA 后各组晶体黏附情况

图 5 激活 NF-κB 通路逆转 Cel 对 NaOx 诱导的 HK-2 细胞中晶体的黏附和损伤的治疗作用

3 讨论

3.1 肾结石治疗的现状与困境

肾结石所致肾脏病常伴随患者的一生,严重影响患者的生活质量。手术虽然可暂时去除结石,但并不能完全解决其高复发率和并发症的问题,而药物治疗作为手术治疗的备选和补充,常被用于预防结石的复发和减少尿钙排泄,在治疗结石中发挥了很大的作用[13],具有一定的临床价值。肾结石可导致 AKI,其中结石的形成以及与肾小管的相互作用是 AKI 发生发展的重要因素[14],当晶体沉积于肾小管表面时,会导致肾小管细胞损伤[15],进一步加剧晶体形成结石,后者与肾小管互相影响引起肾损伤。因此,探寻以抑制晶体沉积和肾小管损伤为靶点的药物具有重要的

研究价值。

3.2 Cel对晶体沉积和肾损伤的影响

溶液的过饱和、晶体的成核、生长、聚集和迁移参与了晶体沉积的整个过程[14,16],从中药中提取的一些天然化合物已被证实具有抑制上述过程的能力,比如山奈酚[17]和姜黄素[18]等都可以抑制晶体形成和肾损伤,但Cel是否具有类似功效尚未可知。晶体沉积是结石形成的基础,而肾小管损伤在晶体沉积中起至关重要的作用,细胞表面的受损会诱导更多晶体的黏附[19]。本研究在NaOx诱导的小鼠AKI模型中,发现Cel可以显著降低血清尿素和肌酐的水平,改善肾损伤,HE染色结果提示Cel明显改善肾小管受损情况。同时,Cel通过抑制黏附相关因子OPN和CD44的表达,从而抑制晶体黏附到肾组织细胞上。此外,在细胞模型中的结果表明Cel可以直接减少晶体的形成数量,这对抑制晶体形成至关重要。

3.3 Cel对炎症和凋亡的影响

炎症和凋亡反应等因素会加重晶体的沉积和肾损伤[20-21],过多的草酸盐可以刺激肾小管释放活性氧,发生氧化应激反应,从而诱导炎症的产生,大量促炎因子的释放导致细胞受损和凋亡,而细胞凋亡又可以诱导膜连接蛋白结合的磷脂酰丝氨酸暴露,其通过细胞表面上的带负电荷基团触发晶体的吸引和聚集,进一步加剧沉积和损伤。本研究证明Cel可以显著减轻NaOx诱导的促炎因子NF-κB的活化以及IL-1β的产生,下调促凋亡相关因子BAX和Caspase-3的表达,表明Cel可能通过抑制NaOx诱导的炎症和凋亡从而发挥抗损伤和沉积的作用。

3.4 Cel抑制NF-κB的激活

NF-κB是细胞内重要的核转录因子,参与机体的炎症反应、免疫应答与细胞增殖等,过多的草酸会刺激NF-κB的释放,其已被证实参与结石的形成与肾损伤[21]。为了验证Cel是否通过NF-κB途径影响晶体沉积和肾损伤,我们在细胞模型中引入NF-κB激动剂后发现Cel的抗晶体沉积、抗炎症效应被部分逆转,表明Cel可能通过抑制NF-κB通路的活化发挥其治疗效应。

综上所述,雷公藤红素可能通过抑制NF-κB激活减轻NaOx诱导的肾脏组织晶体的沉积和急性损伤,发挥其肾脏保护作用,这些结果提示雷公藤红素可能是一种潜在的治疗结石及其相关肾损伤的药物。当然,本研究尚存在不足之处:①草酸盐在肾脏中除了引起急性损伤外,还会导致慢性肾损伤[22],有关Cel在晶体相关慢性肾脏病中的作用还有待进一步研究;②本研究对机制的探讨不够深入,虽然已有的结果表明Cel可能通过抑制NF-κB通路减轻NaOx诱导的晶体沉积和肾脏的急性损伤,但其上游事件尚未明确;③加入NF-κB激动剂后,虽然结果清楚显示晶体形成数量显著增多,但同时发现晶体的体积也有明显缩小的现象,可能NF-κB激动剂对晶体的结构有一定的影响,但具体原因尚不清楚,还需在以后的研究中深入挖掘。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] SKOLARIKOS A, SOMANI B, NEISIUS A, *et al*. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: an EAU guidelines update[J]. Eur Urol, 2024, 86(4): 343-363. DOI:10.1016/j.eururo.2024.05.029.

[2] HUANG L X, CHEN W, TAN Z J, *et al*. Mrc1$^+$ macrophage-derived IGF1 mitigates crystal nephropathy by promoting renal tubule cell proliferation *via* the AKT/Rb signaling pathway[J]. Theranostics, 2024, 14(4): 1764-1780. DOI: 10.7150/thno.89174.

[3] MULAY S R, HONARPISHEH M M, FORESTO-NETO O, *et al*. Mitochondria permeability transition versus necroptosis in oxalate-induced AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(10): 1857-1869. DOI:10.1681/ASN.2018121218.

[4] KHAN S R, CANALES B K, DOMINGUEZ-GUTIERREZ P R. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(6): 417-433. DOI:10.1038/s41581-020-00392-1.

[5] SETTHAWONG V, SRISUBAT A, POTISAT S, *et al*. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 8(8): CD007044. DOI: 10.1002/14651858.CD007044.

[6] DHAYAT N A, BONNY O, ROTH B, *et al*. Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence[J]. N Engl J Med, 2023, 388(9): 781-791. DOI:10.1056/NEJMoa2209275.

[7] LAN Y, ZHU W, DUAN X L, *et al*. Glycine suppresses kidney calcium oxalate crystal depositions *via* regulating urinary excretions of oxalate and citrate[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(10): 6824-6835. DOI:10.1002/jcp.30370.

[8] NG S W, CHAN Y H, CHELLAPPAN D K, *et al*. Molecular modulators of celastrol as the keystones for its diverse pharmacological activities[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1785-1792. DOI:10.1016/j.biopha.2018.11.051.

[9] WANG C, DAI S, ZHAO X T, *et al*. Celastrol as an emerging anticancer agent: Current status, challenges and

therapeutic strategies[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163: 114882. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114882.

[10] SHIRAI T, NAKAI A, ANDO E, *et al*. Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex[J]. Sci Immunol, 2023, 8(81): eadc9324. DOI:10.1126/sciimmunol.adc9324.

[11] XU S H, FENG Y Q, HE W S, *et al*. Celastrol in metabolic diseases: Progress and application prospects[J]. Pharmacol Res, 2021, 167: 105572. DOI:10.1016/j.phrs.2021.105572.

[12] PAN M L, WANG Z, WANG Y Y, *et al*. Celastrol alleviated acute kidney injury by inhibition of ferroptosis through Nrf2/GPX4 pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 166: 115333. DOI:10.1016/j.biopha.2023.115333.

[13] NIRUMAND M C, HAJIALYANI M, RAHIMI R, *et al*. Dietary plants for the prevention and management of kidney stones: preclinical and clinical evidence and molecular mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 765. DOI: 10.3390/ijms19030765.

[14] MOE O W. Kidney stones: pathophysiology and medical management [J]. Lancet, 2006, 367 (9507): 333-344. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68071-9.

[15] SUN X Y, OUYANG J M, YU K. Shape-dependent cellular toxicity on renal epithelial cells and stone risk of calcium oxalate dihydrate crystals[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7250. DOI:10.1038/s41598-017-07598-7.

[16] COE F L, WORCESTER E M, EVAN A P. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12 (9): 519-533. DOI: 10.1038/nrneph.2016.101.

[17] YUAN P, SUN X F, LIU X, *et al*. Kaempferol alleviates calcium oxalate crystal-induced renal injury and crystal deposition *via* regulation of the AR/NOX2 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2021, 86: 153555. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153555.

[18] LI Y H, ZHANG J, LIU H Y, *et al*. Curcumin ameliorates glyoxylate-induced calcium oxalate deposition and renal injuries in mice [J]. Phytomedicine, 2019, 61: 152861. DOI:10.1016/j.phymed.2019.152861.

[19] SHENG X X, WARD M D, WESSON J A. Crystal surface adhesion explains the pathological activity of calcium oxalate hydrates in kidney stone formation [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16 (7): 1904-1908. DOI: 10.1681/ASN.2005040400.

[20] MA Q Y, STEIGER S. Neutrophils and extracellular traps in crystal-associated diseases[J]. Trends Mol Med, 2024, 30 (9): 809-823. DOI:10.1016/j.molmed.2024.05.010.

[21] MING S X, TIAN J, MA K, *et al*. Oxalate-induced apoptosis through ERS-ROS-NF-κB signalling pathway in renal tubular epithelial cell[J]. Mol Med, 2022, 28(1): 88. DOI:10.1186/s10020-022-00494-5.

[22] DEMOULIN N, AYDIN S, GILLION V, *et al*. Pathophysiology and management of hyperoxaluria and oxalate nephropathy: a review[J]. Am J Kidney Dis, 2022, 79(5): 717-727. DOI:10.1053/j.ajkd.2021.07.018.

(收稿:2025-02-18;修回:2025-03-02)

(编辑 严 涵)