DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.013

三七注射液通过抑制 Cyt－c/Apaf－1/Caspase－9/3 凋亡信号通路激活治疗狼疮性肾炎的研究

陆良喜[1],黄志敏[1],付庭娜[2],林爱桃[2],陈显聪[2],吴金玉[1]
(1.广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530023;2.广西中医药大学,广西 南宁 530200)

摘要:目的 观察 Cyt－c/Apaf－1/Caspase－9/3 凋亡信号通路在狼疮性肾炎(LN)中的作用,探讨三七注射液治疗LN的机制。方法 将15只雌性MRL－faslpr小鼠随机分为模型组、Apaf－1抑制剂组和三七注射液组,每组5只。另设相同周龄C57BL/6小鼠5只,作为正常组。采用免疫荧光、Western Blot检测肾组织凋亡体及相关蛋白表达。结果 模型组小鼠肾结构损伤严重,炎细胞浸润明显;Apaf－1抑制剂组和三七注射液组肾损伤减轻,炎细胞浸润减轻。免疫荧光分析肾组织凋亡体,模型组小鼠肾组织凋亡体Cyt－c、Apaf－1、Caspase－9表达水平较正常组升高($P<0.01$);Apaf－1抑制剂组和三七注射液组凋亡体Cyt－c、Apaf－1、Caspase－9表达水平较模型组下降($P<0.01$)。模型组小鼠肾组织凋亡体Cyt－c、Apaf－1、Cleaved－Caspase－9蛋白和凋亡蛋白Cleaved－Caspase－3、Bax表达水平较正常组升高($P<0.01$),Bcl－2蛋白表达较正常组下降($P<0.01$);Apaf－1抑制剂组和三七注射液组凋亡体Cyt－c、Apaf－1、Cleaved－Caspase－9蛋白和凋亡蛋白Cleaved－Caspase－3、Bax表达水平较模型组下降($P<0.01$),Bcl－2蛋白表达较模型组升高($P<0.01$)。结论 Cyt－c/Apaf－1/Caspase－9/3凋亡信号通路激活后,促进细胞凋亡,加剧LN的疾病程度。三七注射液可能通过抑制Cyt－c/Apaf－1/Caspase－9/3凋亡信号通路,减轻肾组织细胞凋亡,改善LN。

关键词:狼疮性肾炎;三七注射液;Cyt－c/Apaf－1/Caspase－9/3凋亡信号通路;凋亡体
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0069-09

Investigating Mechanism of Sanqi Injection(三七注射液) in Treating Lupus Nephritis by Inhibiting Activation of Cyt－c/Apaf－1/Caspase－9/3 Apoptosis Signaling Pathway on Apoptosis Signaling Pathway of Cyt－c/Apaf－1/Caspase－9/3

LU Liangxi[1],HUANG Zhimin[1],FU Tingna[2],LIN Aitao[2],CHEN Xiancong[2],WU Jinyu[1]
(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530023,Guangxi,China;
2. Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530200,Guangxi,China)

Abstract:*Objective* To observe the role of Cyt－c/Apaf－1/Caspase－9/3 apoptosis signaling pathway in lupus nephritis (LN) and explore the mechanism of Sanqi Injection(三七注射液) in the treatment of LN. *Methods* Fifteen female MRL－faslpr mice were randomly divided into model group,Apaf－1 inhibitor group and Sanqi Injection group,with 5 mice in each group. Five C57BL/6 mice of the same age were set as the normal control group. The expressions apoptosome and related proteins in renal tissue were detected by immunofluorescence and western blot. *Results* In the model group,the renal structure of the mice was severely damaged,and the infiltration of inflammatory cells was significant. In the Apaf－1 inhibitor group and the Sanqi Injection group,the renal injury was mitigated and the infiltration of inflammatory cells was reduced. Immunofluorescence analysis of kidney tissue apoptosome revealed that the expression levels of Cyt－c,Apaf－1 and Caspase－9 in the model group were higher than those in the normal group($P<0.01$). The expression levels of Cyt－c,Apaf－1 and Cleaved－Caspase－9 in the Apaf－1 inhibitor group and Sanqi Injection group were lower than those in the model group($P<0.01$). The protein expression levels of Cyt－c,Apaf－1,Cleaved－Caspase－9 and the expression levels of the apoptotic proteins Cleaved－Caspase－3 and Bax in the model group were higher than those in the normal group($P<0.01$),while the expression level of Bcl－2 protein was lower than that in the normal group($P<0.01$). The protein expression levels of Cyt－c,Apaf－1,Cleaved－Caspase－9,and the expression levels of apoptotic proteins Cleaved－Caspase－3 and Bax in the Apaf－1 inhibitor group and Sanqi Injection group were lower than those in the model group($P<0.01$),while the expression level of Bcl－2 protein was higher than that in the model

基金项目:国家自然科学基金项目(82160878);广西自然科学基金项目(2023GXNSFAA026211)
作者简介:陆良喜(1987－),男,广西临桂人,主治医师,硕士,研究方向:中医药防治肾脏病、风湿病。
通讯作者:吴金玉(1965－),女,广东广州人,主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治肾脏病、风湿病。E-mail:wujinyu0109@sina.com。

group($P<0.01$). *Conclusion* Once the Cyt-c/Apaf-1/Caspase-9/3 apoptotic signaling pathway is activated, it promotes cell apoptosis and exacerbates the disease severity of LN. Sanqi Injection may alleviate LN by inhibiting the Cyt-c/Apaf-1/Caspase-9/3 apoptotic signaling pathway and reducing apoptosis of renal tissue cells.

Keywords: lupus nephritis; Sanqi Injection (三七注射液); Cyt-c/Apaf-1/Caspase-9/3 apoptosis signaling pathway; apoptosome

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是一种复杂的慢性自身免疫性疾病,育龄期女性多见,可伴有全身多系统不同程度的损伤,重症SLE常引起心、肺、肾等重要多脏器功能衰竭,是医学常见危重疾病之一,狼疮性肾炎(Lupus nephritis, LN)是其主要并发症[1-2]。尽管积极治疗,但是在很大一部分患者中,LN仍将会发展为终末期肾衰竭,是SLE发病率和病死率最严重的器官表现[3-4]。自身免疫性疾病通常与免疫细胞异常活化有关,而免疫细胞异常活化在很大程度上依赖于免疫细胞程序性死亡模式条件,包括细胞焦亡、坏死、凋亡3种模式[5]。细胞凋亡可以清除衰老、病变和过时的细胞,而不会引起炎症反应[6]。据报道,异常的细胞死亡途径在SLE到LN的进展中影响免疫细胞的激活和功能[7]。细胞凋亡是LN发生、发展的重要机制[8],靶向治疗细胞凋亡,已在SLE和LN治疗中证明有效[9]。凋亡体由促凋亡因子细胞色素C(Cytochrome C, Cyt-C)和凋亡蛋白酶活化因子1(apoptotic protease-activating factor 1, Apaf-1)组成,两者结合后招募并激活细胞凋亡型半胱氨酸蛋白酶,启动细胞凋亡程序[10-11]。本文基于凋亡体凋亡信号通路探讨三七注射液治疗LN的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 15只体质量(30±2)g的8周龄SPF级雌性MRL-faslpr小鼠购买于斯贝福(北京)生物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2019-0010。在广西中医药大学科学实验中心SPF级动物房饲养。本实验通过广西中医药大学实验动物伦理委员会批准(DW20231016-215)。

1.2 主要的仪器、试剂、药品 光学显微镜(OLYMPUS, BX43),成像系统(OLYMPUS, UC90),核酸蛋白定量仪(丹诺尔Denovix, DS-11),电泳仪(北京六一公司, DYCZ-24DN),低温高速离心机(Eppendorf, centrifuge5417R),超声波细胞破碎仪(江苏天翎仪器有限公司, TL-650Y)。RIPA裂解液(Solarbio, R0020),苯甲基磺酰氟(Biosharp, BL507A),PVDF膜(Millipore, IPVH00010),磷酸酶抑制剂(Biosharp, BL636A),山羊抗兔的二抗(中杉金桥, ZB2301),山羊抗鼠的二抗(中杉金桥, ZB2305),兔荧光二抗-绿(北京中杉金桥生物技术有限公司, ZF0511),兔荧光二抗-红(北京中杉金桥生物技术有限公司, ZF0516),DAPI染色液(博士德生物公司, AR1177),Cyt-C抗体(ABCAM, Ab133504),Apaf-1抗体(ABCAM, Ab234436),半胱天冬酶-9(Caspase-9)抗体(ABCAM, Ab202068),Caspase-3抗体(ABCAM, Ab184787),B细胞淋巴瘤-2(Bcell lymphoma-2, Bcl-2)抗体(Affinity, AF6139),Bcl-2相关X蛋白(Bcl2associated X protein, Bax)抗体(Affinity, AF0120),β-actin抗体(Affinity, AF7018),Apaf-1抑制剂ZYZ-488(MCE, HY-100472)。实验药物主要为由广西中医药大学第一附属医院制剂室生产的三七注射液,其内含生药20 g,每瓶100 mL,批准文号为:桂卫药制号(1998)005121。

1.3 分组与给药 适应性喂养1周后,15只雌性MRL-faslpr小鼠随机分为模型组、Apaf-1抑制剂组和三七注射液组,每组5只。另设相同周龄C57BL/6小鼠5只,作为正常组。本课题组在前期研究中已证实三七注射液2.5 g/(kg·d)对MRL-faslpr狼疮模型小鼠为有效剂量。采用尾静脉注射给药的方法,三七注射液组予2.5 g/(kg·d)的三七注射液,每日1次,连续6周。Apaf-1抑制剂组注射等体积0.9%氯化钠溶液,并于取材前连续3 d注射Apaf-1抑制剂ZYZ-488(10 mg/kg·d,溶于0.1% DMSO液中)。正常组和模型组在相同的时间和部位注射等体积的0.9%氯化钠溶液。

1.4 HE染色观察肾组织病理 10%甲醛溶液固定肾组织,进行包埋、切片,苏木素-伊红染液染色,封片,显微镜下观察。

1.5 免疫荧光检测肾组织凋亡体 肾组织常规切片、脱蜡、3%柠檬酸修复液高压修复,蒸馏水洗。加入3%双氧水,蒸馏水洗,PBS浸泡,5% BSA室温孵育,甩去BSA,滴加一抗工作液4 ℃过夜。PBS缓冲液洗3次,滴加荧光二抗,37 ℃孵育。PBS缓冲液洗3次,滴加DAPI室温孵育。涮洗,封片,荧光显微镜下观察。

1.6 蛋白质印记(Western Blot)检测肾组织凋亡体Cyt-c、Apaf-1、Caspase-9、蛋白和凋亡蛋白Caspase-3、Bcl-2、Bax的表达 取肾组织于液氮中研磨至细粉末状,加入RIPA裂解液裂解蛋白。分步进行电泳、转膜,封闭、一抗反应、一抗洗膜、二抗反应、二抗洗膜,成像仪中曝光、拍照,胶片经扫描仪扫描后,用image J软件分析灰度值。蛋白表达量=目的蛋白灰度值/内参灰度值。

1.7 统计学分析 SPSS 22.0软件进行统计分析。单因素方差分析用于服从正态分布并且方差齐的样本,事后组内检验用LSD-t;非参数检验用于不服从正态分布的或方差不齐的样本。以$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾组织病理HE染色分析 正常组小鼠肾小球形态圆润,结构饱满,肾小管管型规则,染色均匀,未见炎细胞浸润,出血等损伤。模型组小鼠肾组织结构损伤严重,肾小球萎缩,肾小管间质弥漫性重度炎细胞浸润,部分肾小管发生变性。与模型组比较,Apaf-1抑制剂组和三七组肾组织结构损伤较轻。详见插页XXⅢ图1。

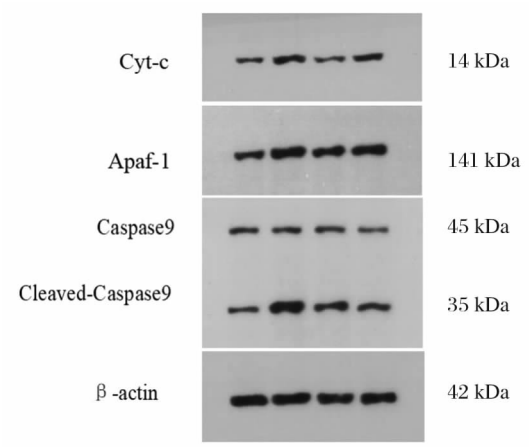
2.2 小鼠肾组织凋亡体免疫荧光分析 与正常组比较,模型组小鼠肾组织凋亡体Cyt-c、Apaf-1、Caspase-9表达水平升高($P<0.01$)。与模型组比较,Apaf-1抑制剂组和三七注射液组Cyt-c、Apaf-1、Caspase-9表达水平显著下降($P<0.01$)。详见表1、插页XXⅣ-XXⅥ图2、插页XXⅢ图3。

2.3 小鼠肾组织凋亡体Cyt-c、Apaf-1、Caspase-9蛋白表达比较分析 模型组小鼠肾组织凋亡体Cyt-c、Apaf-1、Cleaved-Caspase-9蛋白表达水平较正常组升高($P<0.01$)。Apaf-1抑制剂组和三七注射液组Cyt-c、Apaf-1、Cleaved-Caspase-9蛋白表达水平较模型组下降($P<0.01$)。详见表2、插页XXⅢ图4、插页XXⅢ图5。

表 1 各组小鼠肾组织凋亡体免疫荧光强度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cyt - c	Apaf - 1	Caspase - 9
正常组	5	0.97 ± 0.41	0.87 ± 0.08	1.12 ± 0.39
模型组	5	16.02 ± 1.62△△	15.72 ± 3.87△△	11.81 ± 2.01△△
Apaf - 1 抑制剂组	5	5.29 ± 2.32▲▲	8.72 ± 1.46▲▲	2.60 ± 0.62▲▲
三七注射液组	5	2.59 ± 0.79▲▲	4.06 ± 0.93▲▲	1.83 ± 0.47▲▲
F 值		62.37	27.72	63.12
P 值		0.00	0.00	0.00

注:△△与正常组比较,$P < 0.01$;▲▲与模型组比较,$P < 0.01$。



注:从左往右依次为正常组、模型组、Apaf - 1 抑制剂组和三七注射液组。

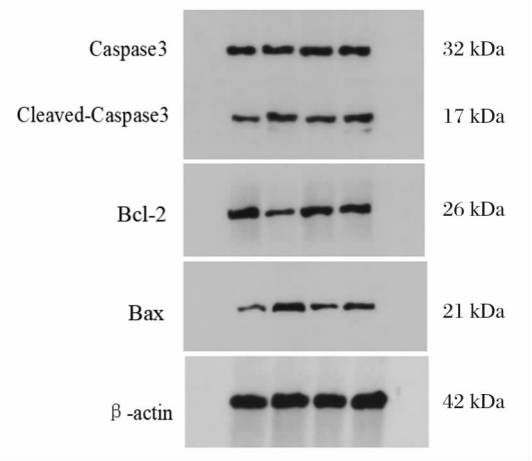
图 5 各组小鼠肾组织凋亡体蛋白条带图

2.4 小鼠肾组织 Caspase - 3、Bcl - 2、Bax 蛋白表达比较分析

模型组小鼠肾组织 Cleaved - Caspase - 3、Bax 蛋白表达水平较正常组升高($P < 0.01$),Bcl - 2 蛋白表达较正常组下降($P < 0.01$)。Apaf - 1 抑制剂组和三七注射液组 Cleaved - Caspase - 3、Bax 蛋白表达较模型组下降($P < 0.01$),Bcl - 2 蛋白表达较模型组升高($P < 0.01$)。详见表 3、插页ⅩⅩⅦ图 6、图 7。

3 讨论

2021 年全球流行病学指出,亚洲 SLE 的年发病率为 2.8 ~ 8.6/10 万人/年,患病率为 26.5 ~ 103/10 万人,并且呈逐年增长的趋势[12]。我国流行病学调查发现,我国居民罹患SLE率



注:从左往右依次为正常组、模型组、Apaf - 1 抑制剂组和三七注射液组。

图 7 各组小鼠肾组织凋亡蛋白 Caspase - 3、Bcl - 2、Bax 蛋白条带图

约为 17/10 万人,约占全球的五分之一[13],在我国约有 50% SLE 患者并发 LN[14],只有 30% ~ 40% 的患者对治疗完全有效[15],给社会公共卫生和居民带来沉重的经济负担。因此,需要发掘其发病机制和治疗策略。LN 属于中医学“水肿”“蝴蝶斑”“日晒疮”“阴阳毒”等范畴。LN 以肾虚为内在发病基础,“热”“毒”内蕴、瘀血停滞为疾病演变的关键病理因素[16],重视活血化瘀法的运用,贯穿 LN 治疗始终[17]。三七具有活血化瘀、补虚强健之功,有“止血不留瘀,活血不伤正”之效,高度契合 LN“虚、瘀”的病机。本研究旨在解析凋亡体介导的细胞凋亡在 LN 发生和发展中的作用,解释活血化瘀药三七防治 LN 的分子机制。

细胞凋亡是指细胞在一定的生理或病理条件下,由基因控制的细胞自主的有序的死亡过程,以细胞核膜分解、染色体 DNA 被以核小体为单位切成梯状片段、细胞缩小,最终形成细胞凋亡小体等形态变化为特征[18]。细胞凋亡经历两个主要阶段[19]:第一个是起始阶段,包括细胞凋亡所需的基因和信号通路的激活;第二个阶段是执行阶段,依赖于 Caspases 参与。Caspases 是负责分解细胞和引发细胞凋亡特征的形态变化的

表 2 各组小鼠肾组织凋亡体蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cyt - c	Apaf - 1	Caspase - 9	Cleaved - Caspase - 9
正常组	5	0.096 ± 0.024	0.145 ± 0.038	0.191 ± 0.085	0.116 ± 0.033
模型组	5	0.531 ± 0.071△△	0.800 ± 0.044△△	0.187 ± 0.068	0.942 ± 0.156△△
Apaf - 1 抑制剂组	5	0.323 ± 0.053▲▲	0.473 ± 0.045▲▲	0.175 ± 0.058	0.307 ± 0.118▲▲
三七注射液组	5	0.179 ± 0.045▲▲	0.316 ± 0.070▲▲	0.196 ± 0.082	0.312 ± 0.096▲▲
F 值		69.180	150.008	0.073	53.291
P 值		0.000	0.000	0.974	0.000

注:△△与正常组比较,$P < 0.01$;▲▲与模型组比较,$P < 0.01$。

表 3 各组小鼠肾组织凋亡蛋白 Caspase - 3、Bcl - 2、Bax 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Caspase - 3	Cleaved - Caspase - 3	Bcl - 2	Bax
正常组	5	0.468 ± 0.260	0.101 ± 0.062	0.776 ± 0.090	0.072 ± 0.036
模型组	5	0.474 ± 0.215	0.644 ± 0.101△△	0.165 ± 0.031△△	0.640 ± 0.084△△
Apaf - 1 抑制剂组	5	0.509 ± 0.115	0.386 ± 0.055▲▲	0.359 ± 0.085▲▲	0.356 ± 0.045▲▲
三七注射液组	5	0.504 ± 0.205	0.203 ± 0.034▲▲	0.470 ± 0.051▲▲	0.219 ± 0.063▲▲
F 值		0.052	61.958	68.901	81.298
P 值		0.984	0.000	0.000	0.000

注:△△与正常组比较,$P < 0.01$;▲▲与模型组比较,$P < 0.01$。

酶,在细胞凋亡过程中起到关键作用。这些参与凋亡的Caspase基于其在细胞凋亡执行中的功能顺序进一步分亚组为起始剂和效应子,起始剂包括Caspase-2、Caspase-8、Caspase-9和Caspase-10,作为蛋白水解信号放大器激活相应的效应子,效应子包括Caspase-3、Caspase-6和Caspase-7等,可以裂解细胞蛋白以促进细胞凋亡[20-21]。诱导细胞凋亡的因素有内源性和外源性因素,内源性凋亡途径中,Bcl2家族的两种促凋亡蛋白Bax和Bak深入线粒体外膜,形成寡聚膜孔,使促凋亡因子从线粒体膜间隙释放,促凋亡因子Cyt-c与凋亡激活因子Apaf-1结合形成凋亡体起始体接近Caspase-9单体导致其二聚化并产生蛋白水解信号,Caspase-9启动Caspase级联反应,驱动激活Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7、Caspase-10导致细胞凋亡的执行[22-23]。

细胞凋亡参与LN的疾病进展,有研究表明LN小鼠Treg细胞中抗凋亡因子Bcl-2蛋白的表达降低,促凋亡因子Bax及Cyt-c蛋白的表达升高,这与p38丝裂原活化蛋白激酶(p38mitogen-activatedproteinkinase,p38 MAPK)信号通路诱导Treg细胞的凋亡相关[24]。另一项研究发现LN小鼠Bcl-2蛋白表达降低和Bax蛋白表达升高诱导细胞凋亡与磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,AKT)信号通路激活相关[25],而且临床研究证实了LN患者肾小球Bax/Bcl2比值升高与肾小球硬化呈正相关[26]。近期一项研究发现在LN小鼠肾组织中,Bax蛋白的表达增加,伴随Bcl-2蛋白的下调,Bax/Bcl-2比值升高,并且裂解的Caspase-9和裂解的Caspase-3表达显著上调[27],这与本研究结果基本一致。并且,本研究发现LN小鼠肾组织中凋亡体Cyt-c、Apaf-1、Caspase-9表达显著升高,激活Caspase-3,促进了细胞凋亡,使用Apaf-1抑制剂或三七注射液干预后逆转了这一效应。

综上所述,细胞凋亡在LN中发挥重要作用,本研究首次报道了凋亡体激活后,促进细胞凋亡,参与LN的疾病进程。经过三七注射液干预后,恢复了LN小鼠肾组织细胞凋亡平衡,为活血化瘀法代表药三七治疗LN提供科学依据。

参考文献

[1] KAAN E D, BRUNEKREEF T E, DRYLEWICZ J, et al. Association of autoantibodies with the IFN signature and NETosis in patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Transl Autoimmun, 2024, 9: 100246.
[2] TSOKOS G C. The immunology of systemic lupus erythematosus[J]. Nat Immunol, 2024, 25(8): 1332-1343.
[3] RENAUDINEAU Y, BROOKS W, BELLIERE J. Lupus nephritis risk factors and biomarkers: an update[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14526.
[4] XAGAS E, DROUZAS K, LIAPIS G, et al. Evidence based treatment for lupus nephritis: present perspectives and challenges[J]. Front Nephrol, 2024, 4: 1417026.
[5] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5): 1106-1121.
[6] NAGATA S, SEGAWA K. Sensing and clearance of apoptotic cells[J]. Curr Opin Immunol, 2021, 68: 1-8.
[7] MISTRY P, KAPLAN M J. Cell death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. Clin Immunol, 2017, 185: 59-73.
[8] 许若瑶, 张颖, 曹清泰, 等. 树突状细胞亚群介导系统性红斑狼疮和狼疮肾炎的程序性细胞死亡模式失衡[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(3): 331-348.
[9] MO S Q, LI Y L, HE J B, et al. Progress of rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. Front Med, 2024, 11: 1472019.
[10] ZHOU M Y, LI Y N, HU Q, et al. Atomic structure of the apoptosome: mechanism of cytochrome c- and dATP-mediated activation of Apaf-1[J]. Genes Dev, 2015, 29(22): 2349-2361.
[11] CHAI J J, SHI Y G. Apoptosome and inflammasome: conserved machineries for caspase activation[J]. Natl Sci Rev, 2014, 1(1): 101-118.
[12] BARBER M R W, DRENKARD C, FALASINNU T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(9): 515-532.
[13] 田新平, 李梦涛, 曾小峰. 从我国系统性红斑狼疮的诊治现状寻找可能的解决方案——来自《中国系统性红斑狼疮发展报告2020》的启示[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 169-173.
[14] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(44): 3441-3455.
[15] FAVA A, BUYON J, MAGDER L, et al. Urine proteomic signatures of histological class, activity, chronicity, and treatment response in lupus nephritis[J]. JCI Insight, 2024, 9(2): e172569.
[16] 李伟, 齐振强. 狼疮肾炎的中医中药治疗[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2019, 8(1): 10-12.
[17] 林云鑫, 黄慈辉, 庄泽钦, 等. 基于数据挖掘的狼疮性肾炎中医用药规律分析[J]. 世界中医药, 2023, 18(2): 269-272.
[18] 胡杰伟, 曾泉, 付凯, 等. 中医从肾论治系统性红斑狼疮的理论基础[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(1): 67-70.
[19] RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ J, GUTIÉRREZ-KOBEH L. Apoptosis and its pathways as targets for intracellular pathogens to persist in cells[J]. Parasitol Res, 2023, 123(1): 60.
[20] SAHOO G, SAMAL D, KHANDAYATARAY P, et al. A review on caspases: key regulators of biological activities and apoptosis[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(10): 5805-5837.
[21] GHORBANI N, YAGHUBI R, DAVOODI J, et al. How does caspases regulation play role in cell decisions apoptosis and beyond[J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(7): 1599-1613.
[22] LOSSI L. The concept of intrinsic versus extrinsic apoptosis[J]. Biochem J, 2022, 479(3): 357-384.
[23] SHI C X, CAO P, WANG Y K, et al. PANoptosis: a cell death characterized by pyroptosis, apoptosis, and necroptosis[J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 1523-1532.
[24] 马敬雪, 巩奇明, 潘秀虹, 等. Fractalkine通过激活p38MAPK信号通路调控狼疮性肾炎小鼠Treg细胞凋亡[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(24): 2951-2957.
[25] WANG B D, LUO Y K, ZHOU X S, et al. Trifluoperazine induces apoptosis through the upregulation of Bax/Bcl-2 and downregulated phosphorylation of AKT in mesangial cells and improves renal function in lupus nephritis mice[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(6): 3278-3286.
[26] HOSNY G, ISMAIL W, MAKBOUL R, et al. Increased glomerular Bax/Bcl2 ratio is positively correlated with glomerular sclerosis in lupus nephritis[J]. Pathophysiology, 2018, 25(2): 83-88.
[27] LUO H, GENG C J, MIAO S M, et al. Taurine attenuates the damage of lupus nephritis mouse *via* inactivation of the NF-κB pathway[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1): 137-147.

三七注射液通过抑制 Cyt－c/Apaf－1/Caspase－9/3 凋亡信号通路激活治疗狼疮性肾炎的研究

（正文见 69－72 页）

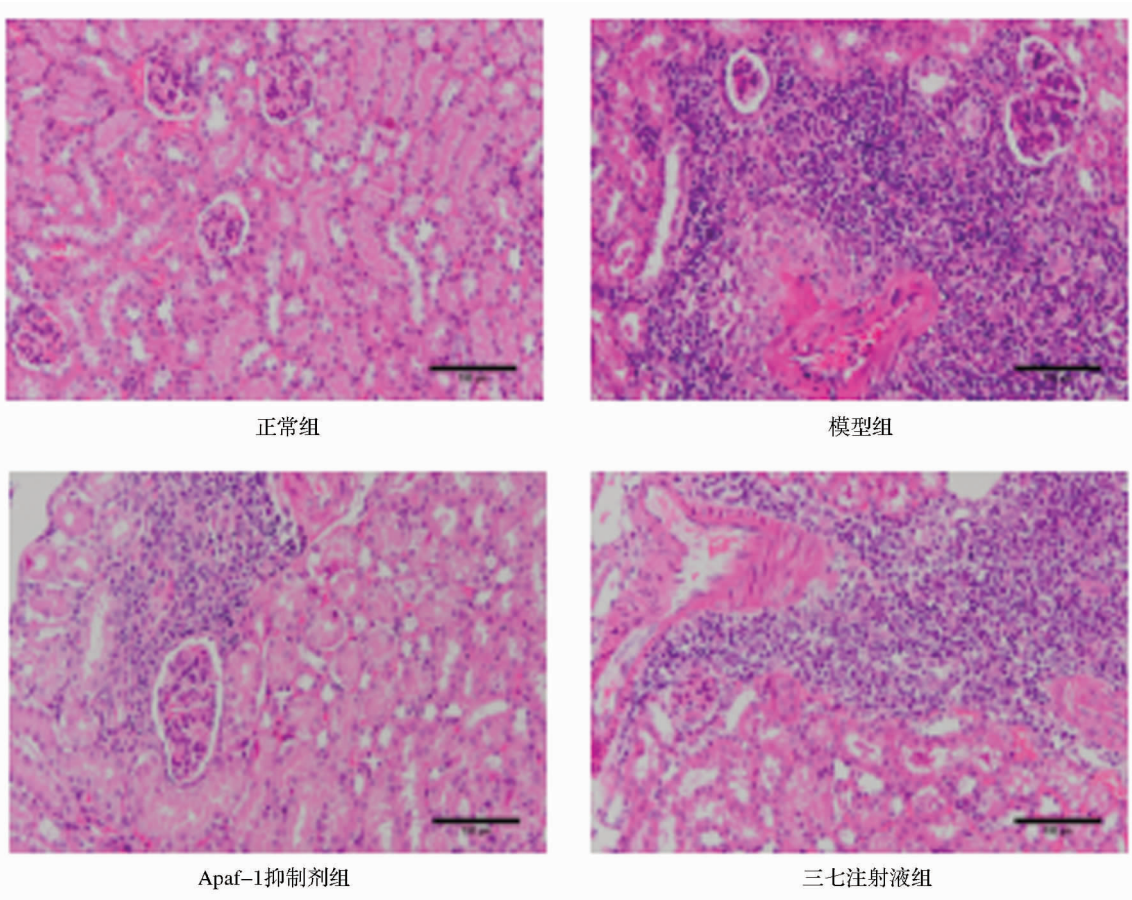
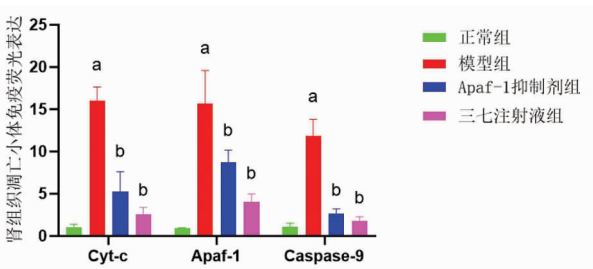
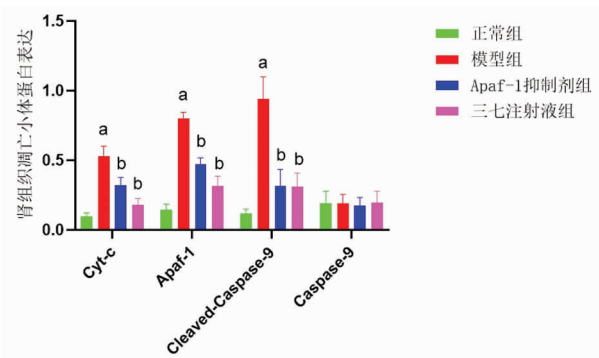


图 1　各组小鼠肾组织病理 HE 染色结果（×200，标尺为 100 μm）



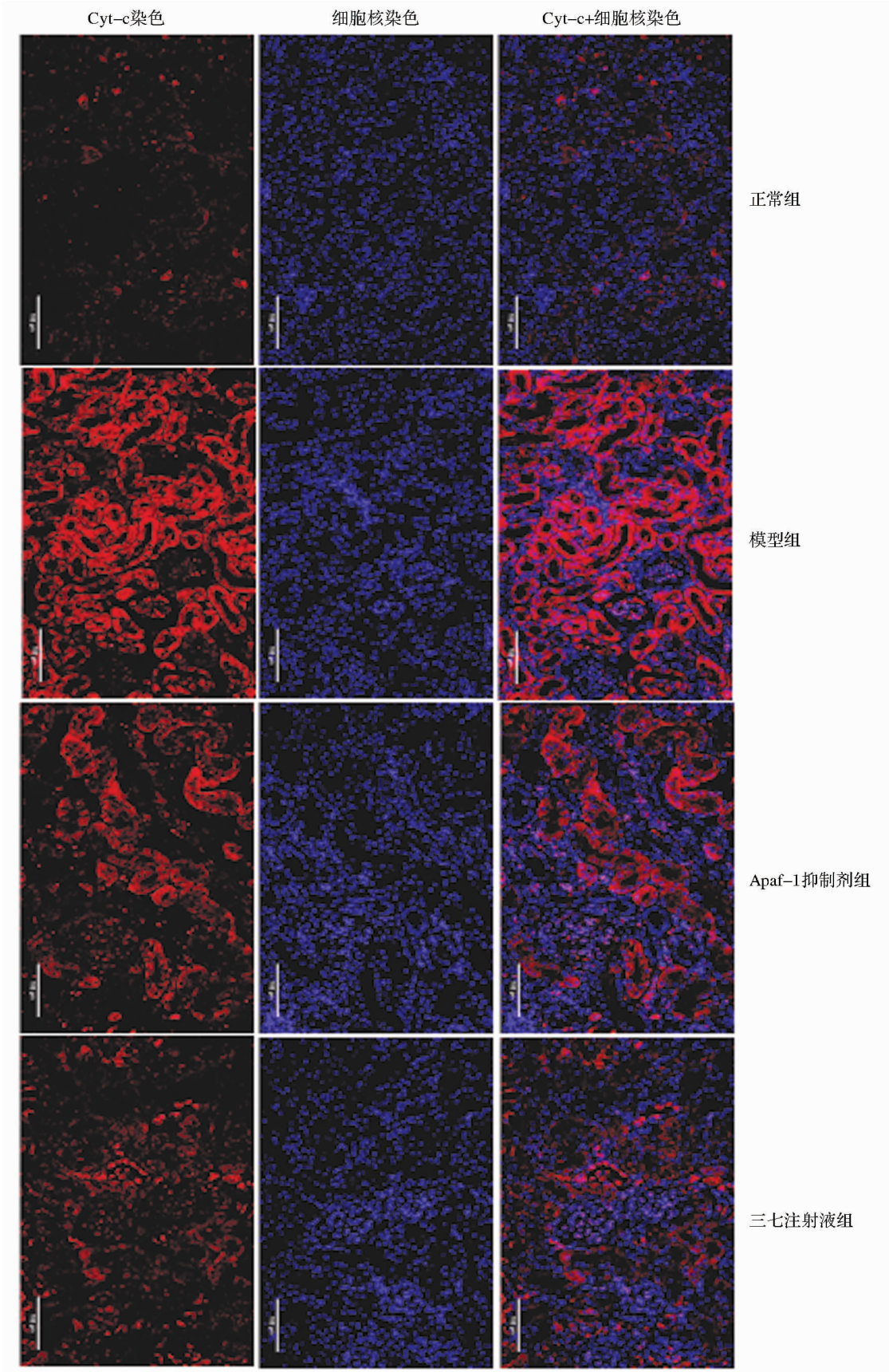
注：a 与正常组比较，$P<0.01$；b 与模型组比较，$P<0.01$。

图 3　各组小鼠肾组织凋亡体免疫荧光分析柱状图



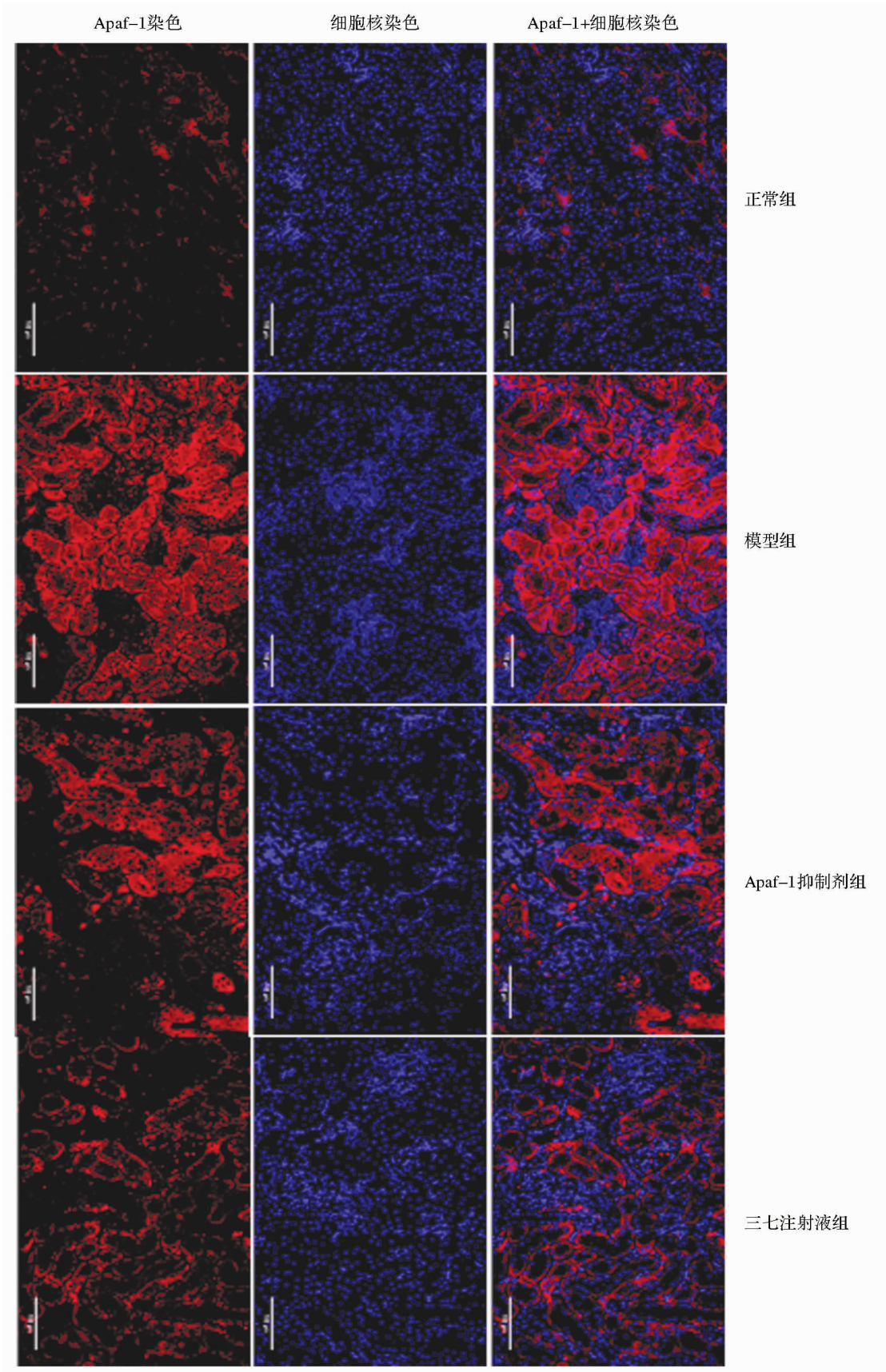
注：a 与正常组比较，$P<0.01$；b 与模型组比较，$P<0.01$。

图 4　各组小鼠肾组织凋亡体蛋白表达分析柱状图



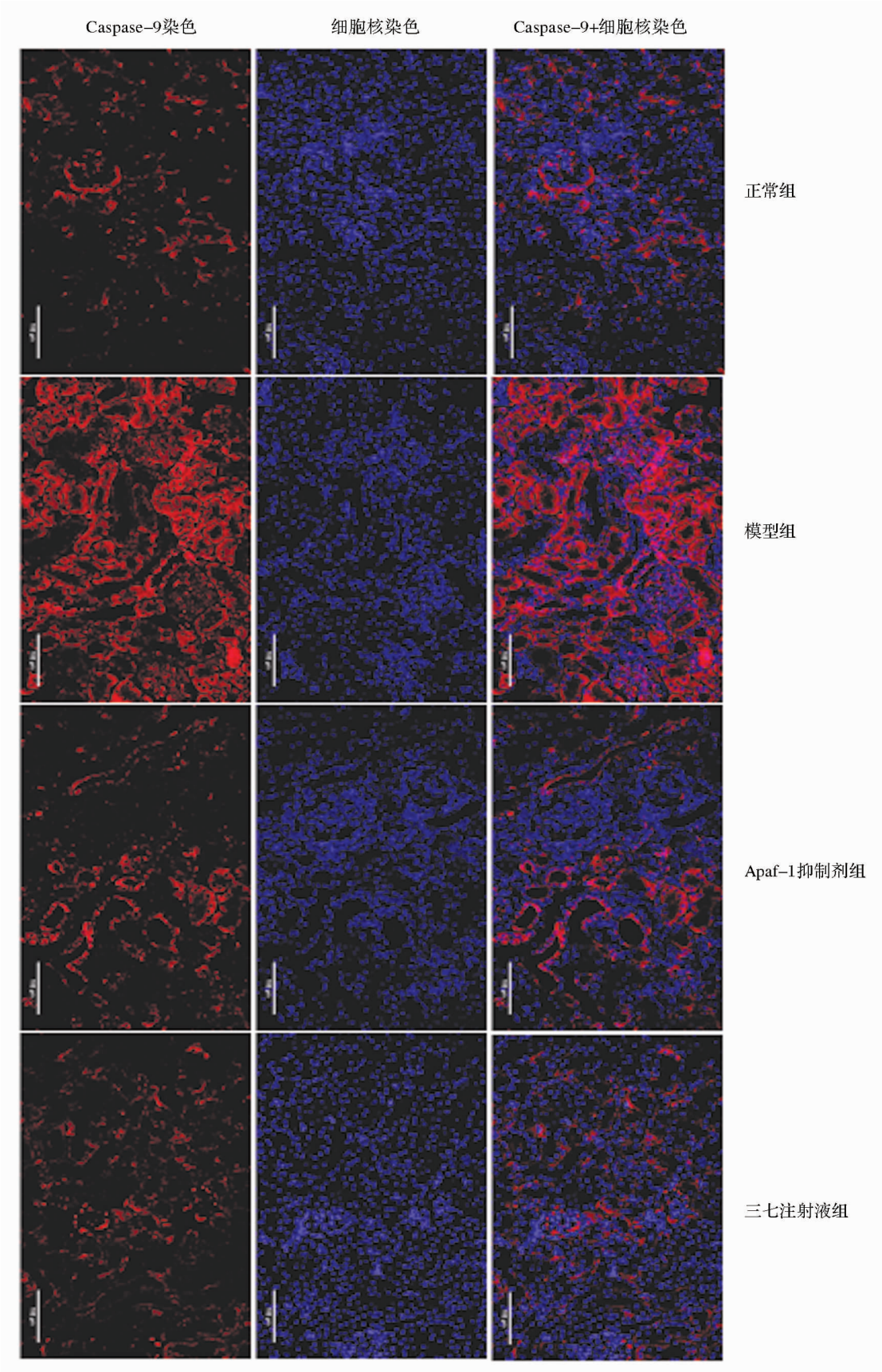
注：细胞核呈蓝色荧光，目的蛋白呈红色荧光。

图 2－A　各组小鼠肾组织 Cyt－c 免疫荧光染色结果（标尺为 100 μm）



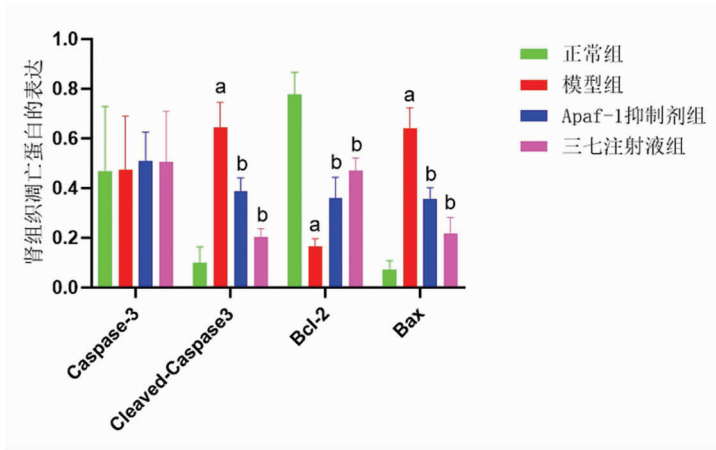
注:细胞核呈蓝色荧光,目的蛋白呈红色荧光。

图2-B 各组小鼠肾组织 Apaf-1 免疫荧光染色结果(标尺为 100 μm)



注:细胞核呈蓝色荧光,目的蛋白呈红色荧光。

图2-C 各组小鼠肾组织Caspase-9免疫荧光染色结果(标尺为100 μm)



注：a 与正常组比较，$P<0.01$；b 与模型组比较，$P<0.01$。

图 6　各组小鼠肾组织凋亡蛋白 Caspase－3、Bcl－2、Bax 表达分析柱状图

山药的现代研究及其质量标志物预测分析

（正文见 86－96 页）

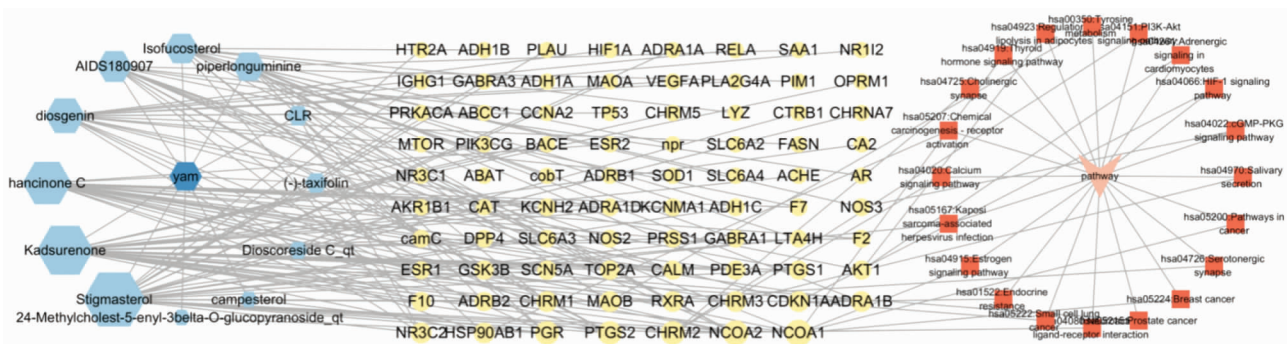


图 1　山药的成分－靶点－通路网络