

# NF- $\kappa$ B 信号通路调控树突状细胞对肾虚 体质免疫失衡影响的研究进展<sup>\*</sup>

孙瑜孺<sup>1,2</sup> 胡一帆<sup>3\*\*</sup>

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西省中医体质与疾病防治重点实验室,  
陕西 咸阳 712046; 3. 咸阳市中心血站, 陕西 咸阳 712046)

**摘 要:**中医体质学说具有丰富的内涵,肾虚体质是常见的病理体质之一,与临床多种慢性病、虚弱性疾病和老年病的发生息息相关。越来越多的证据表明肾虚体质机体免疫功能出现低下和紊乱,免疫失衡是肾虚体质病理演变的核心。现拟从 NF- $\kappa$ B 信号通路调控树突状细胞为切入点,探讨肾虚体质免疫失衡可能存在的内在生物学机制,以期对肾虚体质免疫相关性疾病的研究及中医药防治肾虚体质提供新的研究思路和治疗靶点。

**关键词:**体质;肾虚体质;免疫功能;树突状细胞;NF- $\kappa$ B 信号通路

**中图分类号:**R223.1 **文献标识码:**A

**文章编号:**1672-0571(2023)03-0015-05

**DOI:**10.13424/j.cnki.mtem.2023.03.003

中医体质学说源于《黄帝内经》,是以中医理论为指导,研究体质的基本特征、形成因素、变化规律、分类辨识、养生预防、易感转归、辨证用药及预后影响等问题的综合学说。体质是人群及人群中的个体在先天禀赋和后天环境共同作用基础上,在生长发育和衰老过程中,形成的形态体态、生理特点、情志性格方面整体的、综合的、稳定的固有特性;在生理上表现为人体代谢和对外界刺激的个体差异,在病理上表现为对致病因素的易感性、传变性和转归的个体倾向性<sup>[1-5]</sup>。气血精液是构成人体和维持人体基本生命活动的物质基础,不同个体之所以存在脏腑阴阳、气血偏颇、情志活动和机能代谢的体质差异,究其根本,源于气血精液的盛衰变化,气血精液作为体质评价的核心要素,用于体质的分类辨识<sup>[6]</sup>。肾虚体质就是以肾中精气虚损、阴阳趋衰、脏腑功能低下为主要特征的病理体质,属于肾藏象理论研究范畴<sup>[7]</sup>。肾虚邪伏学说源于清代温病学家刘宝怡,侵入人体、未立即发病的病邪称为伏邪或伏气。肾虚邪伏,就是指因人体肾气亏虚,致使外邪侵入至虚之处耗损正气,久而发病。肾虚邪伏理论揭示了肾

虚体质机体抗病能力不足、防御修复能力变差,对外邪和其他致病因素易感性增强,易招致外邪,罹患多种疾病,且多为虚弱性疾病、慢性疾病和老年性疾病的根本病因在于肾精不足、正气亏虚<sup>[8]</sup>。越来越多的证据表明肾虚体质存在机体免疫功能失衡,低下、紊乱的免疫功能是肾虚体质病理演变的核心<sup>[9]</sup>。树突状细胞(dendritic cell, DC)在机体错综复杂的免疫系统中发挥着重要且多样的作用,不仅体现在固有免疫,在适应性免疫中更是至关重要,与肾虚体质免疫失衡具有重要联系,可作为改善肾虚体质免疫失衡的关键载体调节机体免疫失衡。核因子- $\kappa$ B(Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)及其信号通路被证实对 DC 的成熟分化具有调控作用,能通过 DC 来影响整个免疫系统发挥免疫效应,肾虚体质状态下, NF- $\kappa$ B 及其信号通路表达异常。因此, NF- $\kappa$ B 信号通路调控 DC 异常,可能是肾虚体质免疫失衡引发多种相关疾病的重要机制之一。

## 1 免疫功能失衡是肾虚体质病理演变的核心

体质的形成秉承于先天、得养于后天,与个体健康和疾病息息相关。人体之所以表现为亚健康

<sup>\*</sup> 基金项目:陕西省教育厅重点实验室研究项目(20JS031)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者:胡一帆,硕士研究生,主治医师。E-mail:10482610@qq.com

状态,是受病理体质的影响。正常体质到病理体质的转变,引发了个体出现健康-亚健康-疾病的演变<sup>[10]</sup>。作为病理体质类型之一的肾虚体质,既是个体体质的病理改变,也是肾虚体质向肾虚证候转化的中间环节,具有肾虚证相关疾病发生的高度倾向性,是肾虚相关疾病发生的重要病理基础和前阶性表现。

中医学中肾的功能,不仅包括解剖学中的肾脏,还涵盖泌尿、生殖、血液、神经、内分泌、免疫等多个系统,以肾脏功能低下、气血精液亏虚为特征的肾虚体质必然伴随免疫调节失衡,发生多种与肾虚相关的免疫性疾病<sup>[11]</sup>。肾主生殖,肾虚体质免疫异常不孕症患者出现封闭抗体表达低下、免疫球蛋白、淋巴细胞异常和抗原抗体特异性反应的异常<sup>[12]</sup>;肾虚型复发性流产小鼠子宫 IFN- $\gamma$ 、CD4<sup>+</sup>、IFN- $\gamma$ /IL-4、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 表达升高,IL-4、CD8<sup>+</sup> 表达降低,证实以肾虚为病因导致的复发性流产小鼠出现免疫失衡<sup>[13-17]</sup>;肾虚质母体反复胚胎种植失败者中同样出现免疫耐受、T 细胞亚群表达失调现象,经补肾中药治疗调节了 T 细胞亚群分化、逆转了 Th1/Th2 细胞比例漂移,从而改善母胎的免疫耐受和免疫失衡<sup>[18-19]</sup>。肾主骨生髓,肾虚体质与骨代谢息息相关,辅助性 T 细胞(Th 细胞)可通过其分泌的细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、促骨吸收细胞因子 IL-1、IL-6、IL-17、抑骨吸收细胞因子 IL-4、IL-10、双向作用转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、前列腺素等细胞因子通过 NF- $\kappa$ B 受体依赖或非依赖途径影响骨细胞和成骨细胞的成熟分化,影响骨代谢<sup>[20-21]</sup>。肾在液为唾,肾虚唾液免疫学研究发现,肾虚体质模型动物唾液腺发生萎缩、损伤,唾液腺分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)、IL-6 表达异常,证实肾虚体质唾液腺分泌异常,唾液免疫功能失衡<sup>[22]</sup>。提取肾虚体质模型动物外周免疫器官脾脏总淋巴细胞 RNA 进行免疫相关基因谱研究,亦发现 12 条与肾虚体质直接相关的免疫基因<sup>[23]</sup>。

综上所述,肾虚体质状态下,机体出现免疫功能的异常和紊乱,免疫失衡是肾虚体质病理演变的核心,促进免疫系统恢复平衡是改善肾虚体质的关键。

## 2 树突状细胞对肾虚体质免疫失衡的影响

树突状细胞(dendritic cell, DC)源于骨髓多能

造血干细胞,因其分化成熟后伸出许多树突状或伪足样突起而得名,广泛分布于皮肤、气道、外周血和淋巴器官,是公认的功能最强大的专职抗原递呈细胞,被誉为免疫应答的关键启动者、调控者,在抗感染、移植免疫、肿瘤免疫、自身免疫性疾病等领域具有重要意义。未成熟的 DC 表达低水平的协同刺激分子 CD40、CD80、CD86、黏附分子、主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子,具有强大的抗原吞噬能力,但对 T 细胞的刺激能力较低;受到抗原刺激时,未成熟的 DC 对抗原发挥高效摄取、加工、处理、提呈能力,并分化为成熟 DC 从非淋巴器官迁移到淋巴器官,同时表达高水平的黏附分子、MHC 类分子和协同刺激分子 CD80、CD86,并大量分泌 I 型辅助性 T 细胞因子(Th 细胞)IL-12、IL-18,激活 T 细胞活化增殖,可诱导细胞毒性 T 细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)生成,表达 IL-2R 同时大量分泌 IL-2,发生 Th1 型免疫应答,同时分泌对 DC 具有重要调节作用的趋化因子,进一步增强 T 细胞增殖、聚集、活化,也可直接将抗原肽呈递给 CD8<sup>+</sup> T 细胞,在活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞辅助作用下活化 CD8<sup>+</sup> T 细胞,发挥机体的免疫应答能力<sup>[24-26]</sup>。DC 强大的免疫调节具有双刃剑作用,正常生理状态下,DC 表达低水平的协同刺激分子,如 CD40、CD80、CD86 分子和 MHC 分子,结合抗原后诱导免疫耐受;在炎性刺激下,DC 和外来抗原大量结合,协同共刺激分子和 MHC II 类分子表达增强,DC 抗原提呈能力相应增强,并迁移到 T 细胞分布更为广泛的次级淋巴组织,从而激活适应性免疫应答。

大量实验和临床研究表明肾虚体质伴 DC 异常,通过调节并恢复 DC 功能对肾虚体质相关疾病具有良好疗效。慢性乙肝发病符合肾虚邪伏理论,病因病机与肾虚体质相关<sup>[27]</sup>,乙肝肾虚型患者占慢性肝炎患者 80% 以上,研究发现慢性乙肝患者外周血单核细胞来源的 DC 出现成熟障碍和功能异常,DC 表面标志性分子 CD83、CD86、CD80、HLA-DR 表达降低,DC 分泌 IL-12 水平降低,抑制 DC 分泌 IL-12 且抑制 DC 分化成熟的抑制性细胞因子 IL-10 分泌升高,患者体内 DC 介导的免疫功能出现失调<sup>[28-29]</sup>。肾虚体质机体免疫低下、免疫失衡易发生炎症反应,导致肾脏 DC 表达和迁移出

现异常。肾脏 DC 来源于骨髓中的巨噬细胞和 DC 前体细胞,主要分布于肾小管间质<sup>[30]</sup>,肾脏 DC 细胞表面趋化因子受体 CCR1 可为 DC 提供抗原提呈和加工途径,研究发现肾虚肾小球肾炎患者 CCR1 表达增强,增强的 CCR1 使 DC 抗原提呈能力进一步强化加重细胞浸润和疾病发展<sup>[31-32]</sup>;炎症发生时致炎因子刺激肾脏 DC 细胞从肾脏间质迁移到肾脏淋巴结,并同时向肾脏髓质区-T 淋巴细胞区迁移,促进 T 淋巴细胞增殖并介导免疫炎症反应<sup>[33]</sup>。在肾虚免疫紊乱致小鼠溃疡性结肠炎的实验中,DC 作为平衡免疫耐受和适应性免疫应答的关键载体,可通过调节其亚群恢复正常重塑促炎因子与抑炎因子平衡,进而改善肾虚型溃疡性结肠炎的炎症反应<sup>[34]</sup>。肾虚体质者正虚邪实易引发肿瘤,肿瘤日久不愈又加重肾虚,肾虚伴随肿瘤发生发展全过程<sup>[35-37]</sup>,DC 作为一种安全性良好的天然佐剂,常用来诱导肿瘤抗原特异性记忆细胞和效应细胞,增强患者 T 细胞活性达到抗肿瘤效果<sup>[38-39]</sup>。

综上所述,DC 对肾虚体质免疫功能紊乱具有调控作用,维持并恢复 DC 的正常生理功能是改善肾虚体质免疫失衡的有效途径。

### 3 NF- $\kappa$ B 信号通路对肾虚体质及其相关疾病的影响

NF- $\kappa$ B 是分子结构相关联的一组蛋白质家族,1986 年,Sen 和 Baltimore 最早发现并成功提取了 NF- $\kappa$ B。现已发现该家族包含 5 组成员,分别是 p50 (NF- $\kappa$ B1)、p52 (NF- $\kappa$ B2)、p65 (RelA)、RelB 和 cRel。该家族成员在分子结构上均有一个由 300 个氨基酸组成的氨基末端同源区 Rel,家族成员二聚体化、与 DNA、 $\kappa$ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- $\kappa$ B, IKB) 结合均发生在此部位<sup>[40]</sup>。Rel 家族各成员之间可通过两两结合形成多种同源或异源二聚体,形成的结构不同的二聚体具有不同的功能,对靶目标 DNA 识别亦不同,其中异源性二聚体 p50/p65 (RelA) 几乎存在于所有细胞中,含量最丰富,是 NF- $\kappa$ B 发挥生理活性的主要形式,p50/p65 (RelA)、p50/cRel 可以激活转录,p50/p50、p52/p52 则对转录具有抑制作用<sup>[41-42]</sup>。当细胞处于静息状态时,NF- $\kappa$ B 与 IKB 形成三聚体复合物,以无活性的形式驻留在胞质中,当细胞受到不同的刺激因子如肿瘤坏死因子、脂多糖、白细胞介素、病毒、紫外

线、活性氧等刺激时,NF- $\kappa$ B 被激活同时 IKB 被快速磷酸化,经短暂的泛素化修饰后被蛋白酶降解。激活后的 NF- $\kappa$ B 可诱导多种基因表达并分泌多种细胞因子,参与机体炎症反应和免疫应答<sup>[43]</sup>。

在对肾虚体质大鼠的唾液研究中发现,不管是肾虚体质还是肾虚证候,大鼠腮腺 NF- $\kappa$ B 表达均较正常组升高<sup>[44]</sup>。肾与生殖密切相关,多位学者对肾虚血瘀致复发性流产进行实验和临床研究,发现模型孕小鼠脱膜组织 NF- $\kappa$ B 蛋白表达较正常组升高;临床收集流产患者脱膜组织并采集血液进行检测,同样发现患者血清和脱膜组织中 NF- $\kappa$ B 均较正常妊娠者高;运用补肾活血方能靶向调节 NF- $\kappa$ B 通路表达,从而调节母胎免疫平衡达到安胎作用<sup>[45-47]</sup>。肾与骨相关,肝肾阴虚型原发性骨质疏松动物实验、细胞实验和临床研究均表明,原发性骨质疏松伴 NF- $\kappa$ B 信号通路异常,滋肾健骨方具有骨保护作用,其机制可能是调控了 Nrf/HO-1/NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[48]</sup>。肾虚血瘀为病机的小儿原发性肾病综合征患者血清中,NF- $\kappa$ B 水平较健康儿童明显升高,经过补肾中药联合免疫抑制剂治疗后,可显著降低并阻断 NF- $\kappa$ B 信号通路而提高疗效<sup>[49]</sup>。

综上所述,NF- $\kappa$ B 及其信号通路在肾虚体质及其相关疾病中表达异常,可能与 NF- $\kappa$ B 及其信号通路参与机体炎症反应相关;补肾中药可通过抑制或阻断该信号通路而缓解病情、提高临床疗效。

### 4 NF- $\kappa$ B 信号通路具有调控树突状细胞的作用

作为功能最强大的抗原提呈细胞,DC 在调控 T 细胞介导的免疫应答中发挥着举足轻重的左右。DC 抗原提呈能力和对 T 细胞刺激能力的强弱又受其自身分化成熟的制约,即 DC 越成熟,抗原提呈能力越强、对 T 细胞的激活能力越强;而 DC 的成熟分化,与 NF- $\kappa$ B 信号通路调控相关<sup>[50]</sup>。

作为一种多效的核蛋白因子,研究表明 NF- $\kappa$ B 家族几乎所有成员均参与了 DC 细胞的成熟与分化。相较于家族其它成员,NF- $\kappa$ B 家族成员 RelB 作为与抗原提呈功能相关基因的重要转录因子,经刺激后可直接诱导 DC 分化,在 DC 成熟中具有最重要的意义<sup>[51]</sup>,成员 p50 (NF- $\kappa$ B1)、p65 (RelA)、RelB 和 cRel 可以通过易位参与不同的途径

调控 DC,从而发挥不同的生理功能<sup>[52]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路被激活后促进多种炎症因子释放<sup>[53]</sup>,并上调 DC 的 CD80/86 等表面的共刺激分子,诱导 DC 的成熟和表达,上调的共刺激分子与细胞表面相应配体结合,作为第二信号提供给 T 细胞,随之大量的 T 细胞被活化,引发机体免疫应答,作用整个免疫系统发挥效应<sup>[54-55]</sup>。

## 5 结语

肾虚体质状态下,机体的免疫功能出现异常。一方面,DC 作为功能最强大的抗原提呈细胞,对肾虚体质失衡的免疫功能具有调节作用;另一方面,肾虚体质状态伴 NF- $\kappa$ B 信号通路异常且 NF- $\kappa$ B 及其信号通路参与 DC 的成熟分化,可通过作用 DC 调控免疫系统,不仅作用于固有免疫,对适应性免疫应答同样具有重要影响。因此,通过 NF- $\kappa$ B 信号通路调控 DC,可作为调节肾虚体质免疫失衡的关键,这一机制的阐释,为中医药改善肾虚体质提供了新的研究思路和治疗靶点,具有重要的研究价值和现实意义。

## 参考文献

- [1]何林熹. 中医体质分类辨识及肾虚体质线粒体基因 SNP 研究[D]. 成都:成都中医药大学,2020.
- [2]中医体质学术发展史及中西医学体质学说比较研究[D]. 北京:北京中医药大学,2008,5.
- [3]匡调元. 论辨证与辨体质[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002(2):1-5.
- [4]王琦. 中医体质学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:6.
- [5]何裕民. 体质研究-现时代中西医学的最佳交融点[J]. 医学与哲学,1996(6):288-291.
- [6]李杰. 中医体质分类的流行病学调查及阳虚体质的相关研究[D]. 南京:南京中医药大学,2008.
- [7]王震. 肾虚体质及其相关病证实验动物模型的构建方法与评价[D]. 咸阳:陕西中医学院,2011.
- [8]孙理军. 中医解读人的体质[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:167-168.
- [9]孙理军,李翠娟,王震,等. 肾虚质实验动物模型的构建方法与评价[J]. 时珍国医国药,2013,24(1):247-249.
- [10]巩振东,李翠娟,刘子瑄,等. “正常体质-肾虚体质-肾虚证候”唾液代谢组学研究[J]. 中华中医药杂志, 2017,32(11):5084-5087.
- [11]徐碧红,李茂清,朱勤芬,等. 补肾调经膏方对肾虚型卵巢早衰患者内分泌和免疫调节的作用[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(7):795-799.

- [12]肖扬. 259 例不孕症患者病因与中医体质分析及补肾活血方联合穴位贴敷对肾虚血瘀型不孕患者的疗效观察[D]. 杭州:浙江中医药大学,2022.
- [13]韩永梅,卫爱武. 补肾活血方对肾虚血瘀型复发性流产小鼠胚胎植入及子宫免疫微环境的影响[J]. 中成药,2022,44(3):937-941.
- [14]Liu XY, Fan Q, Wang J, et al. Higher chromosomal abnormality rate in blastocysts from young patients with idiopathic recurrent pregnancy loss[J]. Fertil Steril, 2020, 113(4):853-864.
- [15]Qian JF, Zhang N, Lin J, et al. Distinct pattern of Th17/Treg cells in pregnant women with a history of unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Biosci Trends, 2018, 12(2):157-167.
- [16]Azizi R, Ahmadi M, Danaii S, et al. Cyclosporine A improves pregnancy outcomes in women with recurrent pregnancy loss and elevated Th1/Th2 ratio[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10):19039-19047.
- [17]Basimi P, Akbari Asbagh F, Yekaninejad MS, et al. Comparing the frequency of CD4<sup>+</sup> T cells in recurrent spontaneous abortion women with and without anti-thyroid peroxidase (TPO)[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2020, 19(1):65-73.
- [18]蔡定芳,陈晓红,刘彦芳,等. 探讨阴中求阳与阳中求阴对谷氨酸单钠大鼠下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺轴的影响[J]. 中国中西医结合杂志,1999(7):32-34.
- [19]补肾活血中药对辅助生殖中 RIF 患者 T 淋巴细胞亚群免疫调节作用的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2019.
- [20]P P, D M, A M, et al. Immunology of Osteoporosis: A Mini-Review[J]. Gerontology, 2016, 62(2):128-137.
- [21]基于 IL-17/Act/FOSB 通路探讨续苓健骨方治疗肾虚血瘀型绝经后骨质疏松症的作用机制[D]. 福州:福建中医药大学,2022.
- [22]孙理军,张登本,李怀东,等. 大鼠肾虚模型的唾液免疫学研究[J]. 2004,22(9):145-149.
- [23]孙理军,党赵丽,王震. 肾虚质大鼠差异表达的免疫相关基因与肾藏象理论相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2014,25(1):255-258.
- [24]Mueller DL. Mechanisms maintaining peripheral tolerance[J]. Nat Immunol. 2010, 11:21-27.
- [25]江志清. 姜黄素诱导耐受性树突状细胞在大鼠肾移植中的作用研究[D]. 武汉:武汉大学,2012.
- [26]陆京伯. 大鼠肾移植后移植肾及肾门淋巴结内树突状细胞的早期观察[D]. 广州:第一军医大学,2007.
- [27]匡玉萃. 慢性肝炎辨证治疗中的伏气问题[J]. 中国医药学报,1996,11(2):108.

- [28] 王丹. 补肾清毒法对乙肝患者树突状细胞及其介导 T 细胞功能的作用[D]. 广州:广州中医药大学,2009.
- [29] 王磊,冯晓霞,张玮等. 慢性乙型肝炎不同脾虚兼证与外周血树突状细胞表型及功能系[J]. 中西医结合学报,2009,7(10):934-939.
- [30] 陈楠. 树突状细胞:肾脏疾病干预调节的新靶标[J]. 中华肾脏病杂志,2006,22(10):587-588.
- [31] Coates PT, Colvin BL, Ranganathan A, et al. CCR and CC chemokine expression in relation to Flt3 ligand-induced renal dendritic cell mobilization[J]. *Kidney Int*,2004,66(5):1907-1917.
- [32] Furuichi K, Wada T, Sakai N, et al. Distinct expression of CCR1 and CCR5 in glomerular and interstitial lesions of human glomerular diseases[J]. *Am J Nephrol*,2000,20(4):291-299.
- [33] Dong X, Swaminathan S, Bachman LA, et al. Antigen presentation by dendritic cells in renal lymph nodes is linked to systemic and local injury to the kidney[J]. *Kidney Int*,2005,68(3):1096-1108.
- [34] 葛巍,刘素萍,赵海梅,等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎小鼠炎性树突状细胞的调节作用[J]. 中华中医药学刊,2022,40(7):66-70.
- [35] 靳永杰,周利红,刘宣,等. 从肾论治肿瘤[J]. 中国医药科学,2015,5(9):32-35.
- [36] 卢桑. 常见恶性肿瘤患者营养状况与脾肾虚证相关性的探究[D]. 广州:广州中医院大学,2019.
- [37] 肖冲,郑川,祝捷,等. 试论肾虚血瘀是恶性肿瘤转移的基本病机[J]. 山西中医,2016,32(12):1-4.
- [38] Schwaab T, Schwarzer A, Wolf B, et al. Clinical and immunologic effects of intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccine with Aldesleukin (interleukin 2) and IFN- $\alpha$ 2a therapy in metastatic renal cell carcinoma patients[J]. *Clin Cancer Res*,2009,15(15):4986-4992.
- [39] 韦思明,颜志中,周剑. 树突状细胞疫苗联合抗 CD137 抗体治疗肾细胞瘤的实验研究[J]. 浙江医学教育,2012,11(4):47-50.
- [40] Yamazaki S, Muta T, Takeshige K. A novel IkappaB protein, Ikappa B-zeta, induced by proinflammatory stimuli, negatively regulates nuclear factor-kappaB in the nuclei[J]. *J Biol Chem*,2001,276(29):27657-27662.
- [41] Tucker Collins, Myron I. The NF-kappa B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic[J]. *J Clin Invest*,2001,107(3):255-256.
- [42] Wu C, Ghosh S. Differential phosphorylation of the signal-responsible domain of I kappa B alpha and I kappa B beta by I kappa B kinases[J]. *J Biol Chem*,2003,278(34):31980-31987.
- [43] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling[J]. *Cell*,2008,132(3):344-362.
- [44] 王艺璇. 基于 TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路探讨“正常体质-肾虚体质-肾虚证候”大鼠唾液 AQP 变化规律[D]. 咸阳:陕西中医药大学,2021.
- [45] 赵小莹,冯晓玲,周旋,等. 补肾活血方及有效组分对抗心磷脂抗体阳性复发性流产脱膜基质细胞 TLR4/NF- $\kappa$ B/COX-2 通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(8):4658-4663.
- [46] 潘林. 补肾活血方对抗心磷脂抗体阳性复发性流产患者 NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  的临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2016.
- [47] 李娜. 基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号传导通路补肾活血方对抗心磷脂抗体阳性复发性流产影响的实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2014.
- [48] 吴克亮. 基于 Nrf/HO-1/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨滋肾健骨方防治骨质疏松的作用机制[D]. 广州:广州中医药大学,2021.
- [49] 范雪琪. 中药肾康灵干预小儿原发性肾病综合征(单纯型)对血清 IL-17、TGF- $\beta$ 1、NF- $\kappa$ B 的影响[D]. 福州:福建中医药大学,2022.
- [50] 谭亚明. JAK/STAT/NF- $\kappa$ B 信号通路在青藤碱抑制大鼠树突状细胞成熟中作用的相关研究[D]. 衡阳:南华大学,2017.
- [51] Pettit AR, Quinn C, Macdonald K P, et al. Nuclear localization of RelB is associated with effective antigen-presenting cell function[J]. *Journal of Immunology*,1997,159(8):3681-3691.
- [52] Hofer S, Rescigno M, Granucci F, et al. Differential activation of NF-kappaB subunits in dendritic cells in response to Gram-negative bacteria and to lipopolysaccharide[J]. *Microbes and Infection*,2001,3(4):259-265.
- [53] Ando I, Tsukumo Y, Wakabayashi T, et al. Safflower polysaccharides activate the transcription factor NF-kappa B via Toll-like receptor 4 and induce cytokine production by macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*,2002,2(8):1152-1162.
- [54] Dalod M, Chelbi R, Malissen B, et al. Dendritic cell maturation: function specialization through signaling specificity and transcriptional programming[J]. *EMBO J*,2014,32(12):1104-1116.
- [55] 刘妙华. 参香丸干预 TLR/NF- $\kappa$ B 信号通路调节炎性树突状细胞水平治疗复发性溃疡性结肠炎小鼠的分子机制研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2021.