木丹颗粒联合己酮可可碱治疗2型糖尿病合并早期肾脏病的临床效果

陈丹丹[1], 罗俊辉[2], 张海涛[1], 夏 萃[1]
(湖南省第二人民医院, 1. 内分泌科, 2. 肾内科, 湖南 长沙, 410000)

摘 要: 目的 探讨木丹颗粒联合己酮可可碱治疗2型糖尿病(T2DM)合并早期肾脏病的临床效果,并分析其对Toll样受体4(TLR4)/核转录因子-κB(NF-κB)信号通路的影响。**方法** 选取2022年5月—2023年10月湖南省第二人民医院收治的164例T2DM合并早期肾脏病患者为研究对象,采用随机数字表法按照1∶1配对原则将其分为观察组($n=82$)、对照组($n=82$)。对照组接受己酮可可碱治疗,观察组接受木丹颗粒联合己酮可可碱治疗。比较2组临床疗效以及治疗前后肾功能指标[血肌酐(SCr)、尿素氮、尿白蛋白肌酐比值(UACR)]、TLR4/NF-κB信号通路指标(*TLR4*、*MyD88*、*NF-κB* mRNA)、炎症与氧化应激指标[C反应蛋白(CRP)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、丙二醛(MDA)、总抗氧化能力(TAC)及转化生长因子β1(TGF-β1)]变化。**结果** 观察组治疗总有效率为97.56%,高于对照组的89.02%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗6、12周时,2组SCr、尿素氮、UACR水平较治疗前下降,且观察组以上指标水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗6、12周时,2组*TLR4*、*MyD88*、*NF-κB* mRNA水平较治疗前下降,且观察组以上指标水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗6、12周时,2组GSH-PX、TAC水平较治疗前升高,CRP、MDA、TGF-β1水平较治疗前下降,且观察组GSH-PX、TAC水平高于对照组,CRP、MDA水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 木丹颗粒联合己酮可可碱治疗T2DM合并早期肾脏病可一定程度改善肾功能,调节TLR4/NF-κB信号通路,减轻炎症与氧化应激反应,有利于控制病情。

关键词: 己酮可可碱; 木丹颗粒; 2型糖尿病; Toll样受体4; 核转录因子-κB
中图分类号: R 692.5; R 587.1; R 242 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2024)22-116-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20243133

Clinical effect of Mudan Granules combined with pentoxifylline in treatment of type 2 diabetes mellitus combined with early renal disease

CHEN Dandan[1], LUO Junhui[2], ZHANG Haitao[1], XIA Cui[1]
(1. *Department of Endocrinology*, 2. *Department of Nephrology*, *the Second People's Hospital of Hunan Province*, *Changsha*, *Hunan*, 410000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Mudan Granules combined with pentoxifylline in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with early renal disease and analyze its impact on the Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor-κB (NF-κB) signaling pathway. **Methods** A total of 164 patients with T2DM and early renal disease admitted to the Second People's Hospital of Hunan Province between May 2022 and October 2023 were enrolled and randomly divided into observation group($n=82$) and control group ($n=82$) using a random number table in a 1-to-1 ratio. The control group received pentoxifylline treatment, while the observation group received Mudan granules combined with pentoxifylline. The clinical effects and changes in renal function indicators [serum creatinine (SCr), urea nitrogen, urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR)], TLR4/NF-κB signaling pathway indicators (*TLR4*, *MyD88*, *NF-κB* mRNA), and inflammation and oxidative stress indicators [C-reactive protein (CRP), glutathione peroxidase (GSH-PX), malondialdehyde (MDA), total antioxidant capacity (TAC), and transforming growth factor β1 (TGF-β1)] before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group was 97.56%, which was higher than 89.02% in the control group ($P<0.05$). At 6 and 12

收稿日期: 2024-07-24 **修回日期:** 2024-09-23
基金项目: 湖南省创新型省份建设专项项目(S2022JJZZLH01825)
通信作者: 罗俊辉

中国知网 https://www.cnki.net

weeks after treatment, the levels of SCr, urea nitrogen, and UACR in both groups decreased compared with those before treatment, and the levels of these indicators in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). At 6 and 12 weeks after treatment, the levels of *TLR4*, *MyD88*, and *NF-κB* mRNA in both groups decreased compared with those before treatment, and the levels of these indicators in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). At 6 and 12 weeks after treatment, the levels of GSH-PX and TAC in both groups increased, while the levels of CRP, MDA, and TGF-β1 decreased compared with those before treatment. The levels of GSH-PX and TAC in the observation group were higher than those in the control group, while the levels of CRP and MDA were lower ($P<0.05$). **Conclusion** Mudan Granules combined with pentoxifylline in the treatment of T2DM with early renal disease can improve renal function to a certain extent, regulate the TLR4/NF-κB signaling pathway, and reduce inflammation and oxidative stress responses, which is beneficial for disease control.

Key words: pentoxifylline; Mudan Granules; type 2 diabetes mellitus; Toll-like receptor 4; nuclear factor-κB

肾脏病是 2 型糖尿病(T2DM)常见的微血管并发症,随着病情进展可出现蛋白尿,是引起终末期肾病的重要原因[1-2]。现阶段临床治疗 T2DM 合并早期肾脏病主要给予控制血糖、血脂、改善微循环等治疗手段,尚缺乏特效药物。己酮可可碱衍生于甲基黄嘌呤,可抑制血小板聚集、降低血液黏滞度,减少血管事件发生[3-5]。木丹颗粒具有抗氧化应激、抗炎、改善血管内皮功能等作用,在 T2DM 周围神经病变及其他 T2DM 并发症中有一定治疗效果[6-7]。研究[8]表明,T2DM 合并肾脏损伤的发生与 Toll 样受体 4(TLR4)/核转录因子-κB(NF-κB)等多种炎症信号通路相关,TLR4 介导的促炎症级联反应可激活下游 NF-κB 信号通路。现阶段临床关于木丹颗粒、己酮可可碱联合用药对 T2DM 合并早期肾脏病治疗效果的研究尚较少见。本研究探讨木丹颗粒联合己酮可可碱治疗 T2DM 合并早期肾脏病的临床效果及对 TLR4/NF-κB 信号通路的影响,现报告如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

本研究选取 2022 年 5 月—2023 年 10 月湖南省第二人民医院收治的 164 例 T2DM 合并早期肾脏病患者为研究对象。按照随机数字表法(1∶1 配对)将患者分为 2 组。对照组 82 例,其中男 45 例,女 37 例;年龄 42~62 岁,平均(52.28±4.61)岁;体质量指数 22~27 kg/m^2,平均(25.13±0.65) kg/m^2;T2DM 病程 6~15 年,平均(10.32±2.16)年;空腹血糖 7~13 mmol/L,平均(9.83±1.34) mmol/L;餐后 2 h 血糖 10~19 mmol/L,平均(14.20±1.91) mmol/L;糖化血红蛋白 6%~12%,平均(8.82±1.16)%。观察组 82 例,其中男 44 例,女 38 例;年龄 42~63 岁,平均(52.11±4.84)岁;体质量指数 23~28 kg/m^2,平均(24.98±0.73) kg/m^2;T2DM 病程5~15 年,平均(10.19±2.27)年;空腹血糖 7~14 mmol/L,平均(10.02±1.51) mmol/L;餐后2 h 血糖 10~17 mmol/L,平均(13.92±1.53) mmol/L;糖化血红蛋白 6%~12%,平均(8.57±1.23)%。2 组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:① 符合 T2DM 诊断标准[9]者;② 符合早期肾脏病相关诊断标准[10]者;③ 无糖尿病家族史者;④ 年龄>18 岁者。排除标准:① 其他原因所致肾脏病变者;② 存在心、肺、肝等重要脏器病变者;③ 对本研究所用药物过敏者;④ 6 个月内有手术史者;⑤ 存在凝血功能障碍、严重感染者及精神异常者。本研究获得医院伦理委员会批准(批准号:202200091)及患者和家属同意。

1.2　方法

2 组均给予常规低糖低盐饮食控制、胰岛素治疗或口服降糖药、运动疗法,血糖控制达标后开始试验。对照组给予己酮可可碱缓释片(批准文号:H10970265,400 mg/片,石药集团欧意药业有限公司生产),1 片/次,2 次/d,连续治疗 12 周。观察组患者接受木丹颗粒(批准文号:Z20080033,7 g/袋,辽宁奥达制药有限公司生产)口服(7 g/次,3 次/d)联合己酮可可碱治疗,己酮可可碱用法同对照组,连续治疗 12 周。

中国知网　https://www.cnki.net

1.3 观察指标

① 比较 2 组病情控制效果。显效：临床症状基本消失，血肌酐（SCr）降低>20%，尿白蛋白肌酐比值（UACR）降低>50%；有效：临床症状改善，SCr 降低 10%～20%，UACR 降低 20%～50%；无效：临床症状无明显减轻或加重，SCr 降低<10%，UACR 降低<20%。总有效率=（显效例数+有效例数）/总例数×100%。② 比较 2 组肾功能指标。采用全自动生化分析仪（厂家：西门子，型号：ADVIA2400）测定 SCr、尿素氮，并计算 UAER。③ 比较 2 组 TLR4/NF-κB 信号通路指标。采集 3 mL 外周静脉血，采用荧光定量聚合酶链式反应（PCR）仪（7500 型，美国 ABI 公司）测定 *TLR4* mRNA、*MyD88* mRNA、*NF-κB* mRNA 表达水平，提取总 RNA，进行逆转录（日本 Takara 公司 Trizol 试剂盒）和扩增反应，将 *GAPDH* 设定为内参基因，以 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 表示相对表达量。④ 比较 2 组炎症与氧化应激指标水平。采集 3 mL 外周静脉血，离心分离血清，采用酶联免疫法检测丙二醛（MDA）、C 反应蛋白（CRP）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-PX）、转化生长因子 β1（TGF-β1）、总抗氧化能力（TAC）。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件对数据进行分析，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组内多时点比较以重复测量方差进行分析，组间比较采用独立样本 t 检验，计数资料以［n（%）］表示，行 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较

观察组治疗总有效率为 97.56%，高于对照组的 89.02%，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较［n（%）］

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	82	34（41.46）	46（56.10）	2（2.44）	80（97.56）*
对照组	82	22（26.83）	51（62.20）	9（10.97）	73（89.02）

与对照组比较，* $P<0.05$。

2.2 2 组肾功能指标比较

治疗 6、12 周时，2 组 SCr、尿素氮、UACR 水平较治疗前下降，且观察组以上指标水平均低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.3 2 组 TLR4/NF-κB 信号通路指标比较

治疗 6、12 周时，2 组 *TLR4*、*MyD88*、*NF-κB* mRNA 水平较治疗前下降，且观察组以上指标水平低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

表 2 2 组肾功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	时点	SCr/（μmol/L）	尿素氮/（mmol/L）	UACR/（mg/g）
观察组	82	治疗前	86.19±17.23	6.42±1.49	105.53±16.54
		治疗 6 周	70.54±15.88*△	5.04±1.63*△	67.82±13.41*△
		治疗 12 周	60.48±12.63*#△	4.24±1.17*#△	35.72±12.63*#△
对照组	82	治疗前	84.23±12.57	6.58±1.52	102.48±17.12
		治疗 6 周	75.91±14.62*	5.86±1.57*	73.94±14.85*
		治疗 12 周	67.21±17.82*#	5.31±1.25*#	55.49±15.68*#

SCr：血清肌酐；UACR：尿白蛋白肌酐比值。与治疗前比较，* $P<0.05$；与治疗 6 周比较，# $P<0.05$；与对照组比较，△ $P<0.05$。

表 3 2 组 TLR4/NF-κB 信号通路指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	时点	*TLR4* mRNA	*MyD88* mRNA	*NF-κB* mRNA
观察组	82	治疗前	0.46±0.08	1.02±0.17	0.78±0.10
		治疗 6 周	0.31±0.06*△	0.61±0.12*△	0.48±0.12*△
		治疗 12 周	0.21±0.03*#△	0.46±0.08*#△	0.36±0.07*#△
对照组	82	治疗前	0.48±0.07	0.98±0.16	0.75±0.12
		治疗 6 周	0.38±0.05*	0.87±0.15*	0.60±0.10*
		治疗 12 周	0.33±0.05*#	0.72±0.12*#	0.52±0.08*#

与治疗前比较，* $P<0.05$；与治疗 6 周比较，# $P<0.05$；与对照组比较，△ $P<0.05$。

2.4 2 组炎症与氧化应激指标比较

治疗 6、12 周时，2 组 GSH-PX、TAC 水平较治疗前升高，CRP、MDA、TGF-β1 水平较治疗前下降，且观察组 GSH-PX、TAC 水平高于对照组，CRP、MDA 水平低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

中国知网 https://www.cnki.net

表 4　2 组炎症与氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时点	CRP/(mg/L)	GSH-PX/U	MDA/(μmol/L)	TAC/(KU/L)	TGF-β1/(U/L)
观察组	82	治疗前	8.36±1.31	78.83± 7.92	4.85±0.74	10.27±2.31	84.92±16.74
		治疗 6 周	6.13±2.03*△	107.53±11.82*△	3.95±0.92*△	12.14±2.61*△	68.59±15.24*
		治疗 12 周	4.11±1.21*#△	139.37±10.58*#△	2.54±0.73*#△	14.98±1.65*#△	51.82±13.71*#
对照组	82	治疗前	7.99±2.16	79.65±11.38	4.89±0.87	10.19±2.27	80.64±17.28
		治疗 6 周	6.78±2.11*	91.34±12.25*	4.26±1.04*	11.09±2.56*	75.67±14.16*
		治疗 12 周	5.02±1.68*#	112.59±12.94*#	3.47±0.70*#	12.47±1.84*#	77.81±18.05*#

CRP：C 反应蛋白；GSH-PX：谷胱甘肽过氧化物酶；MDA：丙二醛；TAC：总抗氧化能力；TGF-β1：转化生长因子 β1。与治疗前比较，* $P<0.05$；与治疗 6 周比较，#$P<0.05$；与对照组比较，△$P<0.05$。

3　讨　论

在 T2DM 持续高糖病理环境下，机体淋巴细胞、白细胞等活化、浸润，激活各种信号通路，产生免疫-炎症级联反应，释放大量炎症因子作用于肾脏组织，导致 T2DM 微血管病变、肾功能炎性损伤[11-13]。己酮可可碱为外周血管扩张药物，可非选择性抑制磷酸二酯酶，阻断环磷酸腺苷向磷酸腺苷转变，减少细胞内钙离子转运。同时，其能促进细胞膜变形，降低血液黏度，改善血液流变学和肾功能[14-16]。此外，己酮可可碱还可抑制 B 细胞、T 细胞抗原特异性激活，增强组织携氧功能，抑制多种炎性因子分泌，调节免疫应答，减轻肾损伤[17]。观察组治疗总有效率较对照组高，提示木丹颗粒联合己酮可可碱可一定程度提高 T2DM 合并早期肾脏病的临床控制效果。

T2DM 合并早期肾脏病在中医学中属“消渴肾病”范畴，以活血、益气、通络为主要治疗原则[18-19]。木丹颗粒以黄芪为君药，具有利水消肿、益脾补气之效；三七、延胡索为臣药，可化瘀行气、活血止痛；丹参、苏木、川芎、鸡血藤、赤芍、红花为佐使药，共奏行气、活血、化瘀之效[20-21]。岳树香等[22]研究显示，木丹颗粒联合西医常规治疗应用于早期糖尿病肾病可改善肾功能，降低 SCr、尿素氮、UACR 水平，与本研究结果一致。本研究结果显示，观察组炎症与氧化应激指标 CRP、MDA、GSH-PX、TAC、TGF-β1 水平改善效果优于对照组。上述结果提示，己酮可可碱联合木丹颗粒有利于改善肾功能，可能与木丹颗粒抑制氧化应激反应、炎症反应、促进肾脏血液循环、保护肾脏血管内皮功能等多重作用机制有关[23]。药理学研究[24-25]证实，木丹颗粒中黄芪、川芎、丹参等成分具有抗炎、减轻氧化应激反应、调节免疫等作用。

TLR4/NF-κB 是炎症反应的重要信号通路，肾小管上皮细胞、肾小球系膜细胞的 TLR4 与相应配体结合后，可诱导 MyD88 活化并与其结合，作用于 NF-κB 后使其磷酸化、核转位，促使炎症因子释放，加重肾脏炎性损伤[26-28]。另外 TLR4/NF-κB 炎症信号通路激活可促进 TGF-β1/Smad 信号通路活化，二者互相作用协同参与 T2DM 的肾脏损伤[29]。本研究显示，观察组治疗 6、12 周时 *TLR4*、*MyD88*、*NF-κB* mRNA 水平均较对照组低，提示木丹颗粒联合己酮可可碱对 T2DM 合并早期肾脏病患者 TLR4/NF-κB 信号通路有一定抑制作用，原因可能为木丹颗粒联合己酮可可碱通过抗炎、减轻氧化应激等作用抑制 TLR4/NF-κB 信号通路介导的一系列炎症因子激活、大量趋化因子分泌等过程，进而减轻肾功能损伤，控制 T2DM 合并早期肾脏病的病情进展。综上所述，木丹颗粒联合己酮可可碱治疗有利于控制 T2DM 合并早期肾脏病的临床进展，调节 TLR4/NF-κB 信号通路，减轻炎症与氧化应激反应，从而改善肾功能。

参考文献

[1] CHRIST-CRAIN M, WINZELER B, REFARDT J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update [J]. J Intern Med, 2021, 290(1): 73-87.

[2] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature [J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18(6): 14791641211058856.

[3] 郑海龙，陈小盼，那涵，等. 己酮可可碱注射液联合羟苯磺酸钙片治疗糖尿病周围神经病变患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志，2023，39(7)：951-955.

[4] MOOSAIE F, RABIZADEH S, FALLAHZADEH A, *et al*. Effects of pentoxifylline on serum markers of diabetic nephropathy in Type2 diabetes [J]. Diabetes Ther, 2022, 13(5): 1023-1036.

[5] BELL D S H. Are the protean effects of pentoxifylline in the therapy of diabetes and its complications still relevant [J]. Diabetes Ther, 2021, 12(12): 3025-3035.

[6] 王宁，于世家，刘阳. 木丹颗粒治疗糖尿病并下肢动脉硬化闭塞症临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报，2022，24(5)：203-208.

[7] 魏从兵，黄启亮，贾云，等. 针灸联合木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变患者临床观察 [J]. 湖北中医药大学学报，2022，24(5)：98-100.

[8] 闫文，屈杰，陈丽名，等. 中药基于 TLR4/NF-κB 信号通路干预糖尿病肾病炎症反应的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志，2023，32(22)：3186-3190.

中国知网　https://www.cnki.net

[9] 中华医学会，中华医学会临床药学分会，中华医学会杂志社，等. 2 型糖尿病基层合理用药指南 [J]. 中华全科医师杂志，2021，20(6)：615-630.
[10] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南 [J]. 中华肾脏病杂志，2021，37(3)：255-304.
[11] WANG N，ZHANG C. Recent advances in the management of diabetic kidney disease：slowing progression [J]. Int J Mol Sci，2024，25(6)：3086.
[12] 李凤，郭力，蔡利群. 益气养阴通络方联合羟苯磺酸钙对气阴两虚血瘀证糖尿病肾病疗效的影响 [J]. 实用临床医药杂志，2023，27(15)：40-44.
[13] 张阳，朱勤，陈洪宇. 糖尿病肾病氧化炎症发生机制及中医药治疗研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志，2022，23(6)：559-562.
[14] MARTHA J W，PRANATA R，RAFFAELLO W M，*et al*. The role of pentoxifylline in preventing contrast-induced nephropathy in coronary angiography/intervention - systematic review，meta-analysis，and meta-regression of randomized controlled trials [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2022，26(9)：3310-3319.
[15] SHAYANPOUR S，MEHRI A，HAYATI F，*et al*. Determination of pentoxifylline efficacy on microalbuminuria in patients with type-2 diabetes [J]. Recenti Prog Med，2024，115(1)：15-20.
[16] 晏继喜，查淑娟，谈欢. 己酮可可碱联合骨髓间充质干细胞对高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞凋亡及氧化应激的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志，2020，34(5)：352-358.
[17] DONATE-CORREA J，SANCHEZ-NIÑO M D，GONZÑLEZ-LUIS A，*et al*. Repurposing drugs for highly prevalent diseases：pentoxifylline，an old drug and a new opportunity for diabetic kidney disease [J]. Clin Kidney J，2022，15(12)：2200-2213.
[18] 王琳，韩超，张亚玲，等. 参芪地黄汤加减结合西医常规疗法治疗Ⅲ期糖尿病肾病气阴两虚证临床研究 [J]. 国际中医中药杂志，2022，44(4)：384-388.
[19] 唐利，廖常彬，王强，等. 糖尿病肾病(Ⅲ~Ⅳ期)气阴两虚血瘀证患者应用益气养阴通络汤治疗效果及作用机制 [J]. 中药材，2022，45(10)：2507-2511.
[20] 相洋，胡相卡，杨鹤，等. 基于网络药理学的木丹颗粒治疗糖尿病肾病的作用机制研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志，2023，24(5)：432-435，后插 7.
[21] ZHANG L D，CUI X，LIU F M，*et al*. Clinical comprehensive evaluation of Mudan Granules in treatment of diabetic peripheral neuropathy with Qi-deficiency and collateral stagnation syndrome [J]. China J Chin Mater Med，2021，46(23)：6078-6086.
[22] 岳树香，甄云凤，霍丽梅. 木丹颗粒联合西医常规治疗早期糖尿病肾病临床疗效及对患者 Toll 样受体 4/核因子 κB、转化生长因子 β1/Smad 信号通路的影响 [J]. 河北中医，2020，42(5)：722-726.
[23] 王帅，王丽，于世家. 木丹颗粒联合胰激肽原酶治疗气虚血瘀型早期糖尿病肾病的临床效果 [J]. 中国医药，2023，18(10)：1547-1551.
[24] 陈剑平，李常慧，黄诗莹，等. 基于成分表征和网络药理学研究黄芪丹参煎液治疗急性肾损伤的质量标志物 [J]. 中国药师，2022，25(12)：2079-2086.
[25] 杜阳，于清源，任钧国. 木丹颗粒治疗气虚血瘀证糖尿病周围神经病变的分子机制研究 [J]. 世界中西医结合杂志，2022，17(3)：509-518.
[26] QI M Y，HE Y H，CHENG Y，*et al*. Icariin ameliorates streptozocin-induced diabetic nephropathy through suppressing the TLR4/NF-κB signal pathway [J]. Food Funct，2021，12(3)：1241-1251.
[27] 邓璇，王瑜. Toll 样受体 4 与 Nod 样受体蛋白 3 炎性小体在糖尿病肾脏疾病中的研究进展 [J]. 临床肾脏病杂志，2022，22(7)：595-601.
[28] AWAD A M，ELSHAER S L，GANGARAJU R，*et al*. Ameliorative effect of montelukast against STZ induced diabetic nephropathy：targeting HMGB1，TLR4，NF-κB，NLRP3 inflammasome，and autophagy pathways [J]. Inflammopharmacology，2024，32(1)：495-508.
[29] 李莉，隋亚平，耿雪静，等. 胸腺基质淋巴细胞生成素、Toll 样受体 2 和免疫球蛋白 E 对小儿银屑病湿疹病变的预测价值 [J]. 实用临床医药杂志，2022，26(7)：124-127.

(本文编辑：周冬梅 钱锋；校对：索晓灿)

(上接第 115 面)

[13] SHEN J，ZHANG M Y，PENG M Y. Progress of exosome research in systemic lupus erythematosus [J]. Cytokine X，2022，4(2/3)：100066.
[14] ZICKERT A，PALMBLAD K，SUNDELIN B，*et al*. Renal expression and serum levels of high mobility group box 1 protein in lupus nephritis [J]. Arthritis Res Ther，2012，14(1)：R36.
[15] 张玮，杨冉，郭惠芳，等. HMGB1 和 TNFAIP3 在狼疮性肾炎系膜细胞增殖中的作用 [J]. 中国药理学通报，2017，33(8)：1109-1113.
[16] FENG X J，YANG R，TIAN Y X，*et al*. HMGB1 protein promotes glomerular mesangial matrix deposition via TLR2 in lupus nephritis [J]. J Cell Physiol，2020，235(6)：5111-5119.
[17] ADAWY A，LI L B，HIRAO H，*et al*. Potential involvement of IL-32 in cell-to-cell communication between macrophages and hepatoblastoma [J]. Pediatr Surg Int，2023，39(1)：275.
[18] 李莉，张老追，李玲玲，等. 狼疮性肾炎患者血清和尿液中 IL-32 和 KIM-1 的表达水平及临床意义 [J]. 河北医药，2019，41(3)：361-364，369.
[19] BONADIO A，OGUCHE S，LAVY T，*et al*. Computational design of matrix metalloprotenaise-9 (MMP-9) resistant to auto-cleavage [J]. Biochem J，2023，480(14)：1097-1107.
[20] ENE C D，NICOLAE I. The inflammatory profile orchestrated by inducible nitric oxide synthase in systemic lupus erythematosus [J]. J Pers Med，2023，13(6)：934.
[21] HASSAN N H，YOUSEF D M，ALSEMEH A E. Hesperidin protects against aluminum-induced renal injury in rats via modulating MMP-9 and apoptosis：biochemical，histological，and ultrastructural study [J]. Environ Sci Pollut Res Int，2023，30(13)：36208-36227.
[22] NTRINIAS T，PAPASOTIRIOU M，BALTA L，*et al*. Biomarkers in progressive chronic kidney disease. still a long way to go [J]. Pril，2019，40(3)：27-39.
[23] YAMAKOSHI S，NAKAMURA T，MORI N，*et al*. Effects of exercise training on renal interstitial fibrosis and renin-angiotensin system in rats with chronic renal failure [J]. J Hypertens，2021，39(1)：143-152.
[24] BAUVOIS B，MOTHU N，NGUYEN J，*et al*. Specific changes in plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 and-9，TIMP-1 and TGF-beta1 in patients with distinct types of primary glomerulonephritis [J]. Nephrol Dial Transplant，2007，22(4)：1115-1122.
[25] DO VALLE G T，RICCI S T，SILVA A O，*et al*. Ethanol consumption increases renal dysfunction and mortality in a mice model of sub-lethal sepsis [J]. Can J Physiol Pharmacol，2021，99(7)：699-707.

(本文编辑：周冬梅 钱锋；校对：索晓灿)

中国知网 https://www.cnki.net