

基于TLR4/NF- κ B p65/NLRP3信号通路探讨当归芍药散改善糖尿病肾病小鼠炎症反应机制

郭世龙¹, 李睿嘉¹, 王子轩¹, 王新爱², 侯露瑜¹, 石文婧¹, 田萌媛², 郭登洲^{2*}

(1. 河北中医药大学研究生学院, 石家庄 050091;

2. 河北中医药大学第一附属医院/河北省中医院, 石家庄 050011)

[摘要] 目的:观察当归芍药散对自发性糖尿病 db/db 小鼠肾脏组织中 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B p65/NOD 样蛋白受体 3(TLR4/NF- κ B p65/NLRP3)信号通路的表达,探讨当归芍药散缓解糖尿病肾病(DKD)炎症的可能作用机制。方法:将 30 只 db/db 小鼠按随机数字表法分为 5 组($n=6$):模型组,当归芍药散低($16.77 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、中($33.54 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、高($67.08 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)3 个剂量干预组及厄贝沙坦组($0.025 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$);同时,以 db/m 小鼠($n=6$)作为正常组。干预 8 周后,检测小鼠体重、空腹血糖(FBG)、24 h 尿蛋白(24 h-UTP)及血肌酐浓度(SCr);苏木素-伊红(HE)染色、马松(Masson)染色和过碘酸-希夫染色(PAS)染色对肾脏组织进行病理学观察和分析;蛋白免疫印迹法(Western blot)、实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测 TLR4、NF- κ B p65、NLRP3 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-10、IL-18 蛋白及 mRNA 表达水平;免疫组化法(IHC)检测肾脏组织中 TLR4、NF- κ B p65、NLRP3 蛋白的表达。结果:与正常组比较,模型组小鼠体重、FBG、24 h-UTP、SCr 表达升高($P<0.05$);肾脏结构紊乱,基底膜增厚,间质可见较多炎细胞浸润;TLR4、NF- κ B p65、NLRP3、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18 表达增加,IL-10 表达降低($P<0.05$);与模型组比较,给药组大鼠 FBG、24 h-UTP、SCr 水平均有不同程度降低,肾脏组织病理损伤明显改善,TLR4、NF- κ B p65、NLRP3、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18 表达降低,IL-10 表达升高($P<0.05$)。结论:当归芍药散可能通过调节 TLR4/NF- κ B p65/NLRP3 信号通路减轻肾脏炎症反应并降低尿蛋白排泄,进而延缓 DKD 的疾病进展。

[关键词] 糖尿病肾病;当归芍药散;炎症反应;Toll 受体 4/核转录因子- κ B 二聚体基因/NOD 样蛋白受体 3 通路;db/db 小鼠

[中图分类号] R256.5;R285;R289 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)06-0019-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260119

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260113.1101.003>

[网络出版日期] 2026-01-13 18:02:24



Mechanism of Danggui Shaoyaoan in Improving Inflammatory Response in Mice with Diabetic Kidney Disease Based on TLR4/p65/NLRP3 Signaling Pathway

GUO Shilong¹, LI Ruijia¹, WANG Zixuan¹, WANG Xinai², HOU Luyu¹, SHI Wenjing¹,
TIAN Mengyuan², GUO Dengzhou^{2*}

(1. Graduate School, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine/Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Danggui Shaoyaoan on the expression of Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B p65/NOD-like receptor protein 3 (TLR4/NF- κ B p65/NLRP3) signaling pathway in the renal tissues of db/db mice with spontaneous diabetes, and to explore the potential mechanism by which Danggui Shaoyaoan alleviates inflammation in diabetic kidney disease (DKD). **Methods:** Thirty db/db mice were divided into five groups: A model group, Danggui Shaoyaoan

[收稿日期] 2025-12-02

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2025285);河北省自然科学基金项目(H2022423367);河北中医药大学研究生创新项目(XCXZZSS2025024)

[第一作者] 郭世龙,在读硕士,从事中医药治疗肾脏病研究,E-mail:guoshilong1376@163.com

[通信作者] *郭登洲,博士,教授,从事中医药治疗肾脏病研究,E-mail:guodengzhou@sohu.com

low- ($16.77 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), medium- ($33.54 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), and high-dose ($67.08 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) intervention groups, as well as an irbesartan group ($0.025 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) by the random number table method, with 6 mice in each group. Additionally, 6 db/m mice were assigned to the normal group. After 8 weeks of intervention, the following parameters were determined by corresponding methods: body weight, fasting blood glucose (FBG), 24-hour urinary protein (24 h-UTP), and serum creatinine (SCr) levels, renal histopathological analysis by hematoxylin-eosin (HE) staining, Masson staining, and periodic acid-Schiff (PAS) staining, the protein and mRNA expression levels of TLR4, NF- κ B p65, NLRP3, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), and interleukin-18 (IL-18) by Western blot and Real-time quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR), as well as TLR4, NF- κ B p65, and NLRP3 protein expression in renal tissues by immunohistochemistry (IHC). **Results:** Compared with the normal group, the model group exhibited increased body weight, FBG, 24 h-UTP, and SCr levels ($P<0.05$); disordered renal structure, thickened basement membrane, and interstitial inflammatory cell infiltration, elevated TLR4, NF- κ B p65, NLRP3, TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-18 expression; as well as decreased IL-10 expression ($P<0.05$). Compared with the model group, these pathological changes and biochemical abnormalities were reversed in the medicine intervention groups to varying degrees ($P<0.05$). **Conclusion:** Danggui Shaoyaosan may delay DKD progression by alleviating renal inflammatory response and reducing urinary protein excretion via modulating the TLR4/NF- κ B p65/NLRP3 signaling pathway.

[Keywords] diabetic kidney disease; Danggui Shaoyaosan; inflammatory response; Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B p65/NOD-like receptor protein 3 (TLR4/NF- κ B p65/NLRP3) signaling pathway; db/db mice

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病的一种常见并发症,同时也是慢性肾病的主要原因之一^[1]。治疗DKD的现有疗法主要针对高血压和高血糖,如通过肾素-血管紧张素系统抑制作用靶向血压,以及通过胰岛素和钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制作用调节血糖控制^[2]。DKD若进展至终末期肾病(ESRD)阶段,患者需长期接受透析或肾移植等替代治疗以维持生命。然而,这类治疗不仅费用高昂,且严重影响生活质量,同时加重家庭和社会负担。DKD的病因与慢性高血糖状态、持续性高血压、血脂代谢异常等代谢紊乱因素密切相关^[3],国际糖尿病联盟流行病学数据显示,截至2019年全球糖尿病患病人数已达4.36亿例^[4]。随着高血压、高脂血症患病率的持续上升,可能进一步加剧DKD的流行病学负担。

炎症对于DKD的发生和发展具有重要意义^[5],其可促进肾小球和肾间质的损伤,加速细胞外基质的沉积,进而导致ESRD的发生^[6]。Toll样受体4(TLR4)作为一种关键的模式识别受体,在DKD的炎症反应机制中发挥着枢纽作用^[7]。在高血糖状态下,TLR4的激活可促进核转录因子- κ B(NF- κ B)的活化^[8]。核转录因子- κ B p65(NF- κ B p65)是NF- κ B的主要活性亚基,可通过多种途径加剧炎症发生^[9]。NF- κ B p65上调NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体的表达,是炎症反应扩大的关键步骤^[10]。因此通过调控TLR4/NF- κ B p65/NLRP3信号通路的表达及功能活性,可有效缓解炎症反应,从而延缓DKD的疾病进展。

中医药作为DKD治疗中的重要干预手段,具有独特疗效、经济实惠和良好安全性等优势,临床应

用广泛。当归芍药散出自《金匮要略》,原文记载当归三两、芍药一斤、茯苓四两、白术四两、泽泻半斤、川芎半斤组成,主要功效为活血化瘀、益气养血,临床常用于治疗肾病综合征、腰痛、水肿、月经不调等疾病。研究发现当归芍药散可通过抗炎、抗氧化等多靶点、多通路的作用机制,有效延缓DKD的进展^[11]。临床试验研究证实当归芍药散单方或合方联合常规西药能有效治疗DKD,减少体内炎症、降低尿蛋白排出、稳定肾功能、改善临床症状,但不清楚其具体作用机制^[12-13]。本次实验通过观察当归芍药散对db/db小鼠中TLR4/NF- κ B p65/NLRP3信号通路表达的影响,探讨当归芍药散缓解DKD炎症的可能作用机制,为临床应用当归芍药散在延缓DKD进展方面提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 江苏华创信诺医药科技有限公司购进8周龄SPF级雄性db/db小鼠30只,体质量(36 ± 2)g及同周龄SPF级db/m小鼠6只,体质量(22 ± 2)g,合格证编号B202402290007。饲养于河北省中医院实验动物中心的SPF级动物房,相对湿度55%~65%,温度18~22℃,自由饮食、饮水。

1.2 伦理 所有动物饲养、实验程序均根据河北省中医院动物保护与使用委员会相关文件执行,涉及的动物实验方案已通过河北省中医院动物伦理委员会审批,动物实验伦理编号IACUC-HPHCM-2024024。

1.3 药物及制备 当归芍药散处方为当归9g(河北祁新中药颗粒饮片有限公司,批号240201)、白芍48g(河北美威药业股份有限公司,批号240302)、茯

苓 12 g(承德奇滦中药饮片加工有限公司,批号 240302)、白术 12 g(河北药兴药业有限公司,批号 240105)、川芎 12 g(国药乐仁堂河北中药有限公司,批号 24010810)、泽泻 24 g(河北药兴药业有限公司,批号 240301)。实验所用中药材均采购自河北省中医院中药房,经河北中医药大学第一附属医院药学部副主任相聪坤鉴定为正品。药物由河北省中医院煎药室制备,将上述药材按比例混合后,置于煎药机内,加入 8 倍体积的纯水浸泡 1 h,煎煮 2 次,将 2 次所得药液合并浓缩,经无菌过滤后,于 4 °C 条件下保存。厄贝沙坦片(修正药业集团,国药准字 H20053912,规格 0.15 g/片)。

1.4 试剂与仪器 TLR4、白细胞介素(IL)-6(江苏亲科生物研究中心有限公司,批号分别为 AF7017、DF6087);NF- κ B p65、NLRP3(美国 Cell Signaling 公司,批号分别为 8242、15101);IL-1 β (北京博奥森生物技术有限公司,批号 bs-0812R);IL-10、IL-18、Bradford 蛋白浓度测定试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号分别为 A00021-2、BA14935);肿瘤坏死因子(TNF)- α 、(美国 Abcam 公司,批号 ab183218); β -肌动蛋白(β -actin)抗体(南京巴傲得生物科技有限公司,批号 BS6007M);Western Lightning™ Chemiluminescence Reagent(美国 PerkinElmer 公司,批号 NEL10300EA);2 \times SYBR Green qPCR Master Mix(None ROX)(武汉赛维尔生物技术有限公司,批号 G3320-05);TriQuick Reagent RNA 提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号 R1100);改良马松(Masson)三色染色液(索莱宝,批号 G1346);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(碧云天生物技术有限公司,批号 C0105S);过碘酸-希夫染色(PAS)染液套装(武汉 Servicebio 公司,批号 G1008)。SLAN-96S 全自动医用 PCR 分析仪(上海宏石医疗科技有限公司);BS-200 型全自动生化分析仪(中国深圳雷杜生命科学股份有限公司);Eclipse Ci-L 型正置白光拍照显微镜(Nikon 公司);DYCZ-24DN 型垂直电泳装置(北京市六一仪器厂);VE-386 型转移电泳槽(北京原平皓生物技术有限公司)。

2 方法

2.1 分组及给药^[14] 完成 1 周适应性饲养后,每周定期检测 db/db 与 db/m 小鼠尿微量白蛋白水平及空腹血糖值。以 db/db 组尿微量白蛋白含量显著高于 db/m 组且空腹血糖 ≥ 16.7 mmol \cdot L⁻¹作为建模成功标准。根据小鼠与人(70 kg)体质量的剂量换算法,确

定小鼠的灌胃剂量,以当归芍药散的低剂量作为临床等效剂量,中剂量和高剂量组分别为等效剂量的 2 倍和 4 倍。最终,当归芍药散低、中、高剂量组的给药量分别为 16.77、33.54、67.08 g \cdot kg⁻¹;将 30 只雄性 db/db 小鼠按随机数字表法分为模型组、当归芍药散低、中、高剂量组及厄贝沙坦组(0.025 g \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹)($n=6$),模型组予药物同体积生理盐水灌胃。同时,以 db/m 小鼠($n=6$)作为正常组。每周采用代谢笼收集各组小鼠 24 h 尿液样本(禁食但自由饮水),共干预 8 周。取材前禁食禁水,戊巴比妥钠麻醉,眼球采血获取样本。血液室温静置 2 h,离心后收集上清液,保存于-80 °C 冰箱。随后摘取双肾,记录肾脏质量,取部分组织以 4% 多聚甲醛固定,供后续组织病理学及免疫组化分析使用;剩余组织立即置于液氮速冻后转存至-80 °C 冰箱。

2.2 DKD 小鼠一般指标检测 取材前测定小鼠体质量;检测小鼠分离血清空腹血糖(FBG);收集 24 h 尿液样本,苦味酸比色法测定血肌酐(SCr),磺基水杨酸法测定尿蛋白浓度,计算 24 h 尿总蛋白(24 h-UTP)(24 h 尿总蛋白=尿蛋白浓度 \times 24 h 尿总量)。

2.3 组织学染色观察 DKD 小鼠肾脏病理改变 肾组织经 4% 多聚甲醛固定 48 h 后,进行石蜡切片制备。脱蜡水化处理切片,分别进行 HE 染色、Masson 染色和 PAS 处理,脱水、透明、封固,显微镜下观察并采集病理图像。

2.4 免疫组化染色法检测 DKD 小鼠肾组织蛋白表达 石蜡切片经脱蜡水化后,依次进行抗原热修复、过氧化物酶阻断、血清封闭处理,分别滴加 NF- κ B p65(1:120)、TLR4(1:100)和 NLRP3(1:150)一抗 4 °C 孵育过夜,后加入生物素标记二抗室温反应,DAB 显色,苏木素复染,脱水、透明、封固。显微镜下观察阳性表达区域,随机选取 3 个非重叠视野进行图像采集分析。

2.5 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)技术定量分析 DKD 小鼠肾组织中 mRNA 表达 采用试剂盒提取小鼠肾组织总 RNA。使用 SYBR Green 荧光定量 PCR 预混液,全自动医用 PCR 分析仪上进行检测。以 β -actin 作为内参,反应体系设置:95 °C 预变性 30 s,40 个循环(95 °C 变性 15 s 和 60 °C 退火/延伸 30 s)。采用 2^{- $\Delta\Delta$ C_t} 相对定量法计算目标基因表达水平,换算得到 TLR4、NF- κ B p65、NLRP3、IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-18 及 TNF- α mRNA 相对表达量。实验所用引物由石家庄林岑生物技术有限公司合成。引物序列见表 1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequence

引物	序列(5'-3')	长度/bp
β -actin	上游 GTGACGTTGACATCCGTAAAGA	245
	下游 GCCGACTCATCGTACTCC	
TLR4	上游 ATGGCATGGCTTACACCACC	129
	下游 GAGGCCAATTTGTCTCCACA	
NF- κ B p65	上游 AGGCTTCTGGCCTTATGTG	111
	下游 TGCTTCTCTGCCAGGAATAC	
NLRP3	上游 ATCAACAGGCGAGACCTCTG	96
	下游 GTCCTCTGGCATAACATAGA	
IL-6	上游 CTGCAAGAGACTTCCATCCAG	131
	下游 AGTGGTATAGACAGGTCTGTTGG	
IL-1 β	上游 GAAATGCCACCTTTTGACAGTG	116
	下游 TGGATGCTCTCATCAGGACAG	
TNF- α	上游 CAGGCGGTGCCTATGTCTC	89
	下游 CGATCACCCCGAAGTTCAGTAG	
IL-10	上游 CTTACTGACTGGCATGAGGATCA	101
	下游 GCAGCTCTAGGAGCATGTGG	
IL-18	上游 GACTCTGCGTCAACTTCAAGG	169
	下游 CAGGCTGTCTTTGTCAACGA	

2.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测DKD小鼠肾组织中蛋白表达 采用RIPA组织/细胞裂解液提取小鼠肾总蛋白,通过Bradford蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。取蛋白提取物20 μ g,经10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后,转移至PVDF膜,随后用5%脱脂奶粉在室温下封闭2 h。将膜置于TLR4、NF- κ B p65、NLRP3、IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-18、TNF- α (1:1 000)一抗的孵育盒中,4 $^{\circ}$ C摇动过夜。TBST摇动漂洗5 min,共4次。将膜置于含对应二抗(1:8 000)孵育盒中,室温作用1.5 h。TBST摇动漂洗5 min,共4次。将膜置于显色剂中30 s。立即将膜置于曝光盒中,并在暗室中对感光胶片进行曝光,而后进行显影、定影处理。计算每个样品的蛋白条带灰度值与对应 β -actin条带灰度值的比值,得到校正后蛋白条带灰度值,使用GraphPad 6软件进行数据处理。

2.7 统计学方法 相关数据统计分析采用SPSS 26.0统计软件,计量资料符合正态分布且方差齐,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较应用单因素方差分析,组间两两比较用 t 检验, $P<0.05$ 表明差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 当归芍药散对DKD小鼠一般情况的影响 干

预8周后,正常组小鼠维持良好的生理状态,被毛光泽、反应敏捷、外周循环正常,体质量和皮下脂肪呈生理性增长,摄食饮水和排泄功能正常;与正常组比较,模型组小鼠活动量减少,精神萎靡,警觉性差,毛发无光泽,耳部及脚趾苍白,进食减少,体质量增长缓慢继而消瘦,尿量增加,大便减少;给药组小鼠较模型组一般状态明显好转。

3.2 当归芍药散对DKD小鼠体质量、血糖的影响

与正常组比较,模型组小鼠体质量及FBG显著升高($P<0.01$);与模型组比较,各干预组小鼠体质量水平显著降低($P<0.01$),当归芍药散中剂量组小鼠FBG水平明显降低($P<0.05$)。见表2。

表2 当归芍药散对DKD小鼠体质量、FBG的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Effect of Danggui Shaoyaoan on body weight and FBG in DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	体质量/g	FBG/ $mmol\cdot L^{-1}$
正常组		31.17 \pm 2.22	9.13 \pm 3.08
模型组		51.98 \pm 7.28 ²⁾	31.47 \pm 2.56 ²⁾
中药低剂量组	16.77	41.98 \pm 5.76 ⁴⁾	30.75 \pm 2.67
中药中剂量组	33.54	37.70 \pm 3.48 ⁴⁾	26.20 \pm 2.74 ³⁾
中药高剂量组	67.08	38.36 \pm 3.31 ⁴⁾	28.02 \pm 1.50
厄贝沙坦组	0.025	40.48 \pm 4.63 ⁴⁾	25.48 \pm 3.10 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表3-表7同)

3.3 当归芍药散对DKD小鼠24 h-UTP、SCr的影响

与正常组比较,模型组24 h-UTP显著升高($P<0.01$)、SCr明显升高($P<0.05$);与模型组比较,当归芍药散中、高剂量组和厄贝沙坦组24 h-UTP均有明显的降低($P<0.05$),当归芍药散中、高剂量组和厄贝沙坦组SCr均明显升高($P<0.05, P<0.01$)。见表3。

表3 当归芍药散对DKD小鼠24小时尿总蛋白、SCr的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 3 Effect of Danggui Shaoyaoan on 24 h-UTP and SCr in DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)

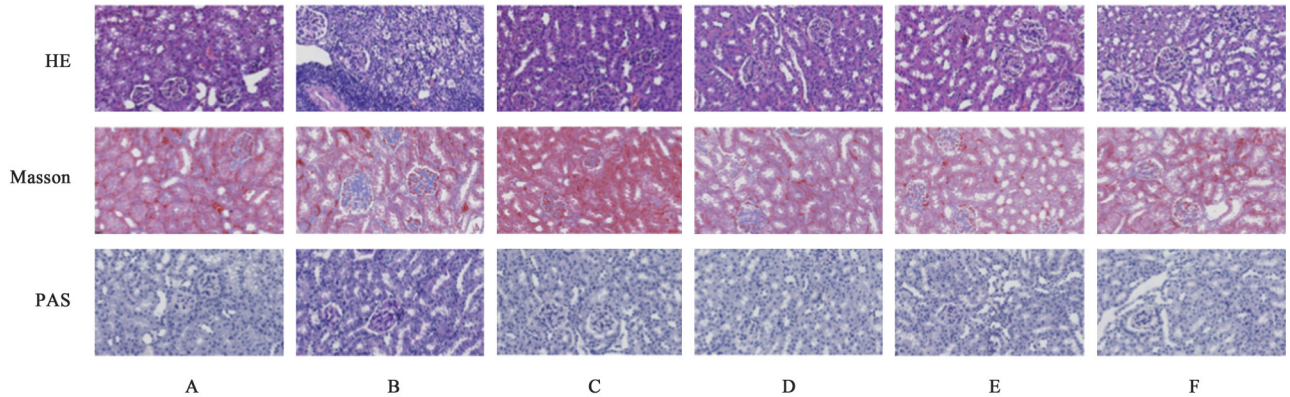
组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	24 h-UTP/mg	SCr/ $\mu mol\cdot dL^{-1}$
正常组		0.23 \pm 0.07	13.04 \pm 4.36
模型组		1.83 \pm 0.27 ²⁾	32.87 \pm 4.56 ¹⁾
中药低剂量组	16.77	1.66 \pm 0.48	27.46 \pm 4.77
中药中剂量组	33.54	1.24 \pm 0.16 ³⁾	23.02 \pm 6.13 ⁴⁾
中药高剂量组	67.08	1.21 \pm 0.36 ³⁾	23.39 \pm 2.71 ³⁾
厄贝沙坦组	0.025	1.12 \pm 0.41 ³⁾	18.75 \pm 3.44 ⁴⁾

3.4 当归芍药散对DKD小鼠肾组织病理学变化的影响

HE染色结果,与正常组比较,模型组小鼠肾

小球基底膜增厚,肾小球及肾小管内小空泡形成,系膜基质增多,可见血管周围玻璃样变性,肾间质见较多炎细胞浸润。与模型组比较,各干预组小鼠肾脏结构均改善,肾小球及肾小管小空泡减轻,肾间质少量炎细胞浸润;Masson染色结果,与正常组比较,模型组小鼠肾小球纤维化程度升高,可见基-威氏结节形成,肾间质见较多炎细胞浸润。与模型

组比较,各干预组小鼠肾小球纤维化程度降低,肾间质少量炎细胞浸润;PAS染色结果显示,与正常组比较,模型组小鼠肾脏结构紊乱,肾小球、肾小管基底膜增厚,肾小球内可见特征性空泡样变,肾间质较多炎细胞浸润,系膜区基质沉积增多。与模型组比较,各干预组小鼠肾脏结构改善,肾小球内空泡样变改善,肾间质少量炎细胞浸润。见图1。



注:A.正常组;B.模型组;C.当归芍药散低剂量组;D.当归芍药散中剂量组;E当归芍药散高剂量组;F.厄贝沙坦组(图2-图4同)

图1 当归芍药散对DKD小鼠肾脏结构的影响(×200)

Fig. 1 Effect of Danggui Shaoyaoan on renal histopathology in DKD mice (×200)

3.5 当归芍药散对DKD小鼠肾组织TLR4、p65、NLRP3表达的影响 免疫组化染色法结果显示,与正常组比较,模型组小鼠TLR4、NF-κB p65、NLRP3

在肾小管、肾间质表达升高;与模型组比较,给药组小鼠TLR4、NF-κB p65、NLRP3在肾小管、肾间质表达降低。见图2。

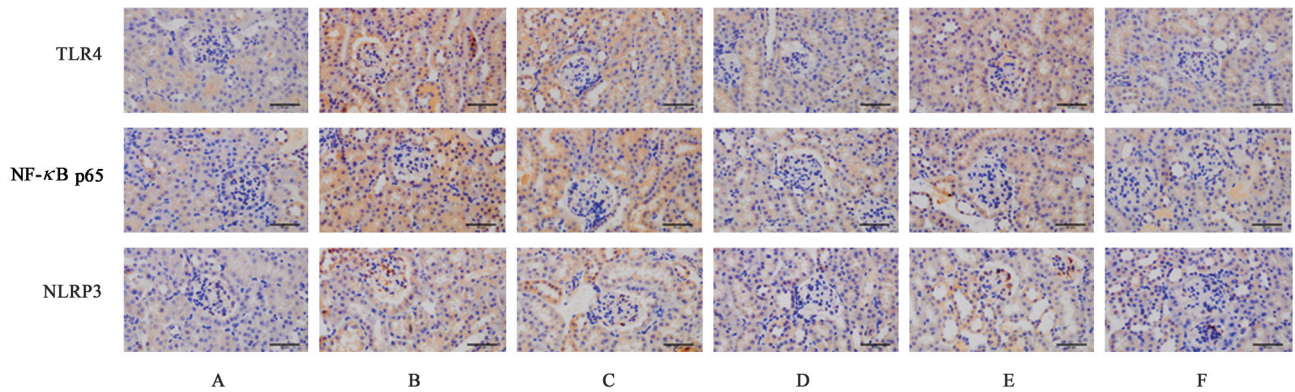


图2 当归芍药散对DKD小鼠肾组织TLR4、NF-κB p65、NLRP3的表达(免疫组化,×200)

Fig. 2 Effect of Danggui Shaoyaoan on renal TLR4, NF-κB p65, and NLRP3 expression in DKD mice (IHC, ×200)

3.6 当归芍药散对DKD小鼠肾组织TLR4、NF-κB p65、NLRP3 mRNA表达的影响 与正常组比较,模型组小鼠肾组织中TLR4、NF-κB p65、NLRP3 mRNA表达升高($P<0.01$);与模型组比较,各干预组小鼠肾组织中TLR4、NF-κB p65、NLRP3 mRNA表达水平明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。见表4。

3.7 当归芍药散对DKD小鼠肾脏组织中TLR4、NF-κB p65、NLRP3蛋白表达的影响 与正常组比

较,模型组小鼠肾组织中TLR4、NF-κB p65、NLRP3蛋白表达升高($P<0.01$);与模型组比较,当归芍药散中、高剂量组和厄贝沙坦组小鼠肾组织中TLR4、NF-κB p65、NLRP3蛋白表达水平有明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。见图3、表5。

3.8 当归芍药散对DKD小鼠肾组织中IL-1β、IL-6、IL-10、IL-18及TNF-α mRNA的影响 与正常组比较,模型组小鼠肾组织中IL-1β、IL-6、IL-18及TNF-α mRNA表达显著升高($P<0.01$),IL-10 mRNA

表4 当归芍药散对DKD小鼠肾脏组织中TLR4、NF- κ B p65、NLRP3 mRNA表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 4 Effect of Danggui Shaoyaoan on mRNA expression of TLR4, NF- κ B p65, NLRP3 in renal tissues of DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	TLR4	NF- κ B p65	NLRP3
正常组		1.00±0.06	1.01±0.18	1.00±0.02
模型组		11.94±1.12 ²⁾	9.22±0.99 ²⁾	2.95±0.31 ²⁾
中药低剂量组	16.77	6.51±0.41 ⁴⁾	5.12±1.35 ⁴⁾	2.26±0.20 ³⁾
中药中剂量组	33.54	1.89±0.03 ⁴⁾	1.82±0.80 ⁴⁾	1.34±0.32 ⁴⁾
中药高剂量组	67.08	2.75±0.29 ⁴⁾	2.94±0.21 ⁴⁾	1.60±0.27 ⁴⁾
厄贝沙坦组	0.025	1.75±0.32 ⁴⁾	2.04±0.19 ⁴⁾	1.38±0.09 ⁴⁾

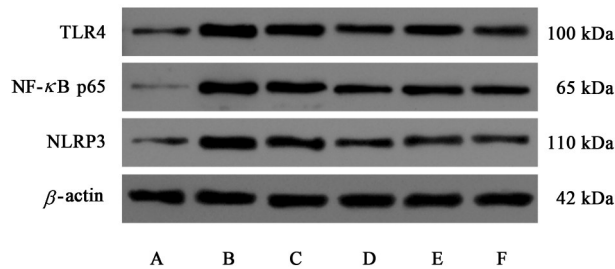


图3 各组DKD小鼠肾脏组织TLR4、NF- κ B p65、NLRP3蛋白表达电泳

Fig. 3 Electrophoretic expression of TLR4, p65 and NLRP3 in renal tissues of DKD mice

表达显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$);与模型组比较,各干预组小鼠肾脏组织中IL-1 β 、IL-6、IL-18及TNF- α mRNA表达均有不同程度降低,差异具

表6 当归芍药散对DKD小鼠肾脏组织中IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-18、TNF- α mRNA的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 6 Effect of Danggui Shaoyaoan on mRNA expression of IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-18 and TNF- α in renal tissues of DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-6	IL-1 β	IL-10	IL-18	TNF- α
正常组		1.00±0.12	1.00±0.09	1.01±0.08	1.00±0.07	1.03±0.28
模型组		2.27±0.27 ²⁾	5.91±0.43 ²⁾	0.10±0.02 ²⁾	2.70±0.15 ²⁾	16.65±3.07 ²⁾
中药低剂量组	16.77	1.83±0.04 ³⁾	4.45±0.16 ⁴⁾	0.32±0.02 ³⁾	2.07±0.19 ³⁾	7.02±0.73 ⁴⁾
中药中剂量组	33.54	1.17±0.05 ⁴⁾	2.06±0.11 ⁴⁾	0.64±0.09 ⁴⁾	1.09±0.24 ⁴⁾	1.51±0.25 ⁴⁾
中药高剂量组	67.08	1.40±0.11 ⁴⁾	2.53±0.24 ⁴⁾	0.58±0.13 ⁴⁾	1.54±0.24 ⁴⁾	2.48±0.82 ⁴⁾
厄贝沙坦组	0.025	1.11±0.19 ⁴⁾	1.91±0.57 ⁴⁾	0.65±0.05 ⁴⁾	1.27±0.19 ⁴⁾	1.14±0.34 ⁴⁾

4 讨论

根据DKD的临床表现,可将其归属于“消渴”“水肿”及“肾消”等传统病症范畴,唐代王焘《外台秘要》云:“消渴病有三:一渴而饮水多,小便数,无脂似麸片甜者,此皆消渴病也……脚先瘦小,数小便者,此肾消病也。”中医药治疗肾病历史源远流长,经过千百年的临床验证与现代科研探索,已形成一套行之有效的治疗体系^[15]。临床医师在传承古方用药精髓的基础上,结合现代患者个体化特点

表5 当归芍药散对DKD小鼠肾组织中TLR4、NF- κ B p65、NLRP3蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 5 Effect of Danggui Shaoyaoan on protein expression of TLR4, NF- κ B p65, NLRP3 in renal tissues of DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	TLR4 / β -actin	NF- κ B p65 / β -actin	NLRP3 / β -actin
正常组		0.44±0.06	0.18±0.06	0.34±0.03
模型组		1.05±0.07 ²⁾	1.06±0.02 ²⁾	1.05±0.08 ²⁾
中药低剂量组	16.77	1.01±0.08	0.95±0.05	0.91±0.05
中药中剂量组	33.54	0.75±0.06 ⁴⁾	0.82±0.09 ⁴⁾	0.76±0.09 ⁴⁾
中药高剂量组	67.08	0.87±0.05 ³⁾	0.85±0.02 ⁴⁾	0.74±0.08 ⁴⁾
厄贝沙坦组	0.025	0.68±0.05 ⁴⁾	0.83±0.07 ⁴⁾	0.65±0.09 ⁴⁾

有统计学意义($P<0.05, P<0.01$), IL-10 mRNA表达升高,差异具有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表6。

3.9 当归芍药散对DKD小鼠肾组织中IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-18及TNF- α 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组小鼠肾组织中IL-1 β 、IL-6、IL-18及TNF- α 蛋白表达显著升高,差异具有统计学意义($P<0.01$), IL-10蛋白表达显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$);与模型组比较,当归芍药散中、高剂量组和厄贝沙坦组小鼠肾组织中IL-1 β 、IL-6、IL-18及TNF- α 蛋白表达明显降低($P<0.05, P<0.01$), IL-10蛋白表达明显升高($P<0.05, P<0.01$)。见表7、图4。

和疾病演变规律,灵活运用针灸、耳部穴位按压等综合疗法,显著提升了DKD的中医药治疗效果^[16-17]。DKD的中医病机本质为“本虚标实、虚实夹杂”的复杂证候,肾阴阳两虚为本,表现为倦怠乏力、腰膝酸软或畏寒水肿;瘀血阻络为标,可见面色黧黑、肌肤甲错、下肢麻木等。瘀血既是病理产物,又可作为继发性致病因素,与肾虚、痰湿互结,形成恶性循环,加速肾功能衰退,最终导致肾络瘀阻、三焦壅塞的终末阶段。国医大师张大宁根据多年临

表7 当归芍药散对DKD小鼠肾组织中IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-18及TNF- α 蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 7 Effect of Danggui Shaoyaoan on protein expression of IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-18 and TNF- α in renal tissues of DKD mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-6/ β -actin	IL-1 β / β -actin	IL-10/ β -actin	IL-18/ β -actin	TNF- α / β -actin
正常组		0.53 \pm 0.05	0.54 \pm 0.05	1.11 \pm 0.03	0.44 \pm 0.02	0.26 \pm 0.05
模型组		0.94 \pm 0.05 ²⁾	1.04 \pm 0.06 ²⁾	0.56 \pm 0.06 ²⁾	1.02 \pm 0.05 ²⁾	0.99 \pm 0.05 ²⁾
中药低剂量组	16.77	0.83 \pm 0.05	0.96 \pm 0.05 ⁴⁾	0.68 \pm 0.05	0.89 \pm 0.07	0.79 \pm 0.07 ³⁾
中药中剂量组	33.54	0.77 \pm 0.07 ³⁾	0.82 \pm 0.03 ⁴⁾	0.81 \pm 0.04 ⁴⁾	0.74 \pm 0.05 ⁴⁾	0.63 \pm 0.08 ⁴⁾
中药高剂量组	67.08	0.77 \pm 0.07 ³⁾	0.91 \pm 0.03 ³⁾	0.79 \pm 0.07 ³⁾	0.85 \pm 0.08 ³⁾	0.68 \pm 0.06 ⁴⁾
厄贝沙坦组	0.025	0.75 \pm 0.06 ³⁾	0.89 \pm 0.03 ³⁾	0.95 \pm 0.11 ⁴⁾	0.86 \pm 0.08 ³⁾	0.71 \pm 0.09 ⁴⁾

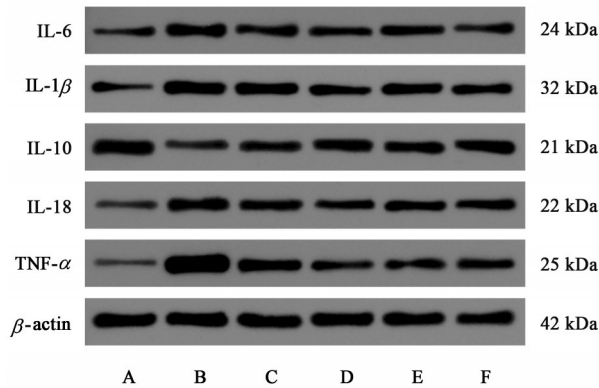


图4 各组DKD小鼠肾组织IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-18、TNF- α 蛋白表达电泳

Fig. 4 Electrophoretic expression of IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-18 and TNF- α in renal tissues of DKD mice

床实践经验,借鉴现代医学对肾脏病理生理的理解,提出了DKD中医“肾虚血瘀论”,确立了“活血化瘀、健脾补肾”的治法,在临床应用中疗效显著^[18]。赵玉庸教授运用络病理论,提出DKD“肾络瘀阻”的基本病机,以“疏通肾络”为治法^[19]。当归芍药散方中芍药除血痹、破坚积,当归、川芎活血化瘀、疏通肾络,泽泻利湿泄浊,白术、茯苓健脾益气,助运化以固后天,全方共奏活血化瘀、健脾补肾之功。从现代医学角度看,健脾补肾药物具有调节免疫功能、改善微循环、促进组织修复的作用,而活血化瘀药物则能改善血液流变学、抑制炎症因子释放、减少细胞外基质沉积。这2种治疗方法在抗炎和抗纤维化过程中具有互补和协同效应。临床研究发现,当归芍药散可以改善DKD IV期的临床症状和体征^[20]。现代研究发现当归芍药散对糖尿病大鼠有降低血糖水平,改善肾功能指标,减轻肾脏病理损伤,抑制肾脏细胞的浸润、增殖和活化等作用,其作用机制体现在调控细胞表面TLR4受体的信号转导,抑制下游炎症反应通路来实现抗炎^[21]。

DKD主要影响肾小球滤过屏障,表现为基底膜

增厚、系膜细胞增殖、内皮细胞改变和足细胞损伤等病理改变^[22],而炎症反应作为关键驱动因素,贯穿于上述病理改变的始末^[23]。高血糖相关的晚期糖基化终产物(AGEs)生成在DKD病理机制中起着核心作用^[24]。在糖尿病状态下,持续的高血糖环境通过多种机制加速AGEs的形成,AGEs被TLR4受体特异性识别与结合,触发下游炎症信号级联反应^[25],诱导NF- κ B抑制蛋白 α 磷酸化,释放NF- κ B并使其核转位^[26]。NF- κ B激活后可上调IL-6、TNF- α 、IL-1 β 前体、IL-18前体等多种炎症介质的转录表达,促进炎症细胞的募集和炎症反应的发生^[27]。NF- κ B的激活不仅直接促进炎症因子的产生,还促进NLRP3炎症小体的转录表达^[28]。高糖环境还导致线粒体功能障碍和活性氧(ROS)积累等,这些因素作为第二信号触发NLRP3炎症小体的组装激活^[29],通过蛋白水解作用使IL-1 β 、IL-18成熟,促使炎症反应进一步扩大,加速DKD进展^[30]。

此外,TLR4/NF- κ B/NLRP3信号轴与炎症因子之间存在复杂的交叉调控网络。在炎症初期,IL-6作为关键促炎因子被快速释放,通过激活NF- κ B信号通路,促进NLRP3炎症小体的转录及下游炎症因子(如IL-1 β 、IL-18)的表达^[31-33]。同时,IL-6与TNF- α 、IL-1 β 形成正反馈环路持续激活NF- κ B信号,共同放大炎症级联反应^[34]。随着炎症发展,IL-6水平超过特定阈值,抗炎因子IL-10被诱导产生^[35],其通过下调TLR4信号传导、阻断NF- κ B核转位、减少ROS生成和线粒体损伤、抑制NLRP3炎症小体组装与活化等多重机制促进炎症消退^[36]。IL-6、IL-10、IL-18等炎症因子共同调控炎症反应,对维持免疫稳态和决定疾病转归具有核心作用^[37]。在DKD中,持续高糖环境可能打破这种动态平衡,从而推动慢性炎症和纤维化进程,最终导致肾脏结构改变和肾功能受损。

近年来,国内外学者聚焦于靶向TLR4/NF- κ B

p65/NLRP3 相关信号通路干预炎症反应,为 DKD 的治疗提供了新策略^[38-39]。CHEN 等^[40]发现人参皂苷化合物 K 可通过抑制微生物 TLR4 的激活,抑制下游 NF- κ B 信号通路的转导发挥抗炎作用。YANG 等^[41]发现 CY-09 化合物能抑制 NLRP3 炎症小体激活,减轻 db/db 小鼠的肾脏病理损伤。本实验结果显示,与正常组比较,模型组小鼠肾组织中 TLR4、NF- κ B p65、NLRP3、IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α mRNA 及蛋白表达升高,IL-10 mRNA 及蛋白表达降低;与模型组比较,当归芍药散高、中、低剂量组对 TLR4、NF- κ B p65、NLRP3 及炎症因子指标的表达有明显的改善作用,提示当归芍药散可能通过降低 TLR4、NF- κ B p65、NLRP3 表达抑制肾脏炎症反应,从而达到延缓 DKD 进展的作用。

综上,当归芍药散可能通过抑制 db/db 小鼠肾组织中 TLR4/NF- κ B p65/NLRP3 通路表达,抑制肾脏炎症反应,改善肾脏病理损伤,降低尿蛋白排泄量,保护肾功能,实现延缓 DKD 进展的临床治疗目标。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] KOURTIDOU C, TZIOMALOS K. Advances in the pathogenesis of diabetic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8):4563.
- [2] CLEVELAND K H, SCHNELLMANN R G. Pharmacological targeting of mitochondria in diabetic kidney disease [J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(2):250-262.
- [3] SAWAF H, THOMAS G, TALIERCIO J J, et al. Therapeutic advances in diabetic nephropathy [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(2):378.
- [4] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157:107843.
- [5] HOOGEVEEN E K. The epidemiology of diabetic kidney disease [J]. *Kidney Dial*, 2022, 2(3):433-442.
- [6] RUI Z, JIA Z, ZHIJUN D, et al. PGC1 α plays a pivotal role in renal fibrosis via regulation of fatty acid metabolism in renal tissue [J]. *J Cent South Univ: Med Sci*, 2022, 47(6):786-793.
- [7] LIU Y, ZHANG M, ZENG L, et al. Wogonin upregulates SOCS3 to alleviate the injury in diabetic nephropathy by inhibiting TLR4-mediated JAK/STAT/AIM2 signaling pathway [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1):78.
- [8] BAYAN N, YAZDANPANA N, REZAEI N. Role of toll-like receptor 4 in diabetic retinopathy [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175:105960.
- [9] CHEN L, LIN X, LEI Y, et al. Aerobic glycolysis enhances HBx-initiated hepatocellular carcinogenesis via NF- κ B p65/HK2 signalling [J]. *J Exp Clin Cancer Res: CR*, 2022, 41(1):329.
- [10] BLEVINS H M, XU Y, BIBY S, et al. The NLRP3 inflammasome pathway: A review of mechanisms and inhibitors for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:879021.
- [11] YANG J, LI C, LIU Y, et al. Using network pharmacology to explore the mechanism of Danggui Shaoyao in the treatment of diabetic kidney disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:832299.
- [12] 梅莎莎, 宋恩峰, 项琼. 当归芍药散联合氯沙坦治疗早期糖尿病肾病临床观察 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(2):101-103.
- MEI S S, SONG E F, XIANG Q. Clinical observation of Danggui Shaoyao powder combined with losartan in treating early diabetic nephropathy [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2016, 18(2):101-103.
- [13] 林文云, 丘余良. 真武汤合当归芍药散治疗糖尿病肾病(G4A3期)水肿患者临床观察及对尿 AQP2 的影响 [J]. *亚太传统医药*, 2024, 20(10):65-69.
- LIN W Y, QIU Y L. Clinical observation of Zhenwu decoction combined with Danggui Shaoyao powder in treating diabetic nephropathy (G4A3 stage) edema patients and its effect on urinary AQP2 [J]. *Asia-Pac Tradit Med*, 2024, 20(10):65-69.
- [14] 李佳欣, 周丽雅, 张益萌, 等. 加味升降散调节 PINK1/Parkin 信号通路激活糖尿病肾病线粒体自噬的机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(12):121-128.
- LI J X, ZHOU L Y, ZHANG Y S, et al. Mechanism of modified Shengjiang San in regulating PINK1/Parkin signaling pathway to activate mitophagy in diabetic nephropathy [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(12):121-128.
- [15] 吴源陶, 王智槟, 傅馨莹, 等. 参芪地黄汤介导 ACSL4/LPCAT3/ALOX15 轴抑制花生四烯酸相关性铁死亡改善小鼠糖尿病肾病肾功能 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(12):140-149.
- WU Y T, WANG Z B, FU X Y, et al. Shenqi Dihuang decoction mediates ACSL4/LPCAT3/ALOX15 axis to inhibit arachidonic acid-related ferroptosis and improve renal function in diabetic nephropathy mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(12):140-149.
- [16] WANG S, CHEN Z, FU P, et al. Use of auricular acupressure to improve the quality of life in diabetic patients with chronic kidney diseases: A prospective randomized controlled trial [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014(1):343608.
- [17] LI Q S, WANG X M, LI X C, et al. Research progress in the treatment of diabetes complications with Yiqi Huoxue prescriptions combined with acupuncture and moxibustion

- [J]. *MEDS Chin Med*, 2024, 6(2):37-41.
- [18] 李娜,马钰,董奥,等. 国医大师张大宁教授从“肾虚血瘀”辨证论治糖尿病肾脏病经验[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(4):668-670,686.
- LI N, MA Y, DONG A, et al. Professor ZHANG Daning's experience in treating diabetic kidney disease based on "kidney deficiency and blood stasis" syndrome differentiation [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2023, 18 (4) : 668-670,686.
- [19] 陈亮,丁英钧. 赵玉庸治疗糖尿病肾病经验[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1):244-247.
- CHEN L, DING Y J. ZHAO Yuyong's experience in treating diabetic nephropathy [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35(1):244-247.
- [20] 汪六林,李刚,程虹,等. 当归芍药散治疗IV期糖尿病肾病的临床效果[J]. *广西医学*, 2019, 41(15):1910-1913.
- WANG LL, LI G, CHENG H, et al. Clinical effect of Danggui Shaoyaosan in treating stage IV diabetic nephropathy [J]. *Guangxi Med J*, 2019, 41(15):1910-1913.
- [21] LI X, MIAO X, WANG L, et al. Effect of Danggui Shaoyaosan on renal macrophages in STZ-induced DN rats [J]. *J King Saud Univ Sci*, 2020, 32(2):1778-1784.
- [22] PETRAZZUOLO A, SABIU G, ASSI E, et al. Broadening horizons in mechanisms, management, and treatment of diabetic kidney disease [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 190:106710.
- [23] HU X, CHEN S, YE S, et al. New insights into the role of immunity and inflammation in diabetic kidney disease in the omics era[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1342837.
- [24] PAL R, BHADADA S K. AGEs accumulation with vascular complications, glycemic control and metabolic syndrome: A narrative review[J]. *Bone*, 2023, 176:116884.
- [25] ZHANG Y, LIANG X, BAO X, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: Current research and prospective[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 235:114291.
- [26] KHAN D, BEDNER P, MÜLLER J, et al. TGF- β activated kinase 1 (TAK1) is activated in microglia after experimental epilepsy and contributes to epileptogenesis [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(6):3413-3422.
- [27] OH A, PARDO M, RODRIGUEZ A, et al. NF- κ B signaling in neoplastic transition from epithelial to mesenchymal phenotype[J]. *Cell Commun Signaling*, 2023, 21(1):291.
- [28] MUSSBACHER M, DERLER M, BASÍLIO J, et al. NF- κ B in monocytes and macrophages-an inflammatory master regulator in multitalented immune cells[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1134661.
- [29] WILLIAMS B M, CLIFF C L, LEE K, et al. The role of the NLRP3 inflammasome in mediating glomerular and tubular injury in diabetic nephropathy[J]. *Front Physiol*, 2022, 13:907504.
- [30] QUE X, ZHENG S, SONG Q, et al. Fantastic voyage: The journey of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Genes Dis*, 2024, 11(2):819-829.
- [31] ALIYU M, ZOHORA F T, ANKA A U, et al. Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111:109130.
- [32] XUE C, YAO Q, GU X, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: Autoimmune disorders and cancer [J]. *Signal Transduction Targeted Ther*, 2023, 8(1):204.
- [33] NIU Y, ZHANG Y, ZHANG W, et al. Canagliflozin ameliorates NLRP3 inflammasome-mediated inflammation through inhibiting NF- κ B signaling and upregulating bif-1 [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:820541.
- [34] SINGH A K, FECHTNER S, CHOURASIA M, et al. Critical role of IL-1 α in IL-1 β -induced inflammatory responses: Cooperation with NF- κ B p65 in transcriptional regulation[J]. *FASEB J; Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*, 2019, 33(2):2526-2536.
- [35] SARAIVA M, VIEIRA P. Biology and therapeutic potential of interleukin-10 [J]. *J Exp Med*, 2019, doi: 10.1084/jem.20190418.
- [36] CARLINI V, NOONAN D M, ABDALALEM E, et al. The multifaceted nature of IL-10: Regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1161067.
- [37] KHAN A W, FAROOQ M, HWANG M J, et al. Autoimmune neuroinflammatory diseases: Role of interleukins [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):7960.
- [38] QUAN Y, SU P, SHANGGUAN C, et al. Bergenin ameliorates diabetic nephropathy in C57BL/6 J mice by TLR4/MyD88/NF- κ B signalling pathway regulation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 475:116633.
- [39] MA Q, HU X, LIU F, et al. A novel fusion protein consisting of anti-ANGPTL3 antibody and interleukin-22 ameliorates diabetic nephropathy in mice [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1011442.
- [40] CHEN Q, REN D, LIU L, et al. Ginsenoside compound K ameliorates development of diabetic kidney disease through inhibiting TLR4 activation induced by microbially produced imidazole propionate[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):12863.
- [41] YANG M, ZHAO L. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor CY-09 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3-inflammasome activation [J]. *Curr Med Chem*, 2023, 30:12863.

[责任编辑 顾雪竹]