· 综述 ·

开放科学
（资源服务）
标识码（OSID）

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

邓璇　王瑜
南昌大学第一附属医院肾内科，南昌 330006
通信作者：王瑜，Email：smilife@163.com

【摘要】 慢性肾脏病发病率逐年上升，现已成为威胁全世界公共健康的主要疾病之一。导致慢性肾脏病的基本病因众多，主要包括原发性与继发性肾小球肾炎、糖尿病肾脏疾病、高血压肾损害、肾小管间质病变、遗传性疾病等。而糖尿病肾脏疾病作为慢性肾脏病的病因之一，是糖尿病引起的肾脏微血管病变的并发症，不加以控制可进展为终末期肾病。糖尿病肾脏疾病的具体发病机制尚不完全清晰，主要以高糖等代谢因素导致的免疫介导性炎症对肾脏破坏为主，而近年来发现免疫介导性炎症因素是糖尿病肾脏疾病发生的重要原因之一。在糖尿病肾脏疾病中，机体处在高糖状态下募集如白介素、肿瘤坏死因子等炎症反应细胞在肾脏浸润，从而刺激肾脏微血管病变的发生，这一过程涉及多种信号通路的发生。在天然免疫应答系统中，Toll样受体4（toll like receptor 4，TLR4）以及Nod样受体蛋白3（nod-like receptor family pyrin domain-containing protein 3，NLRP3）炎性小体在肾脏相关免疫炎症疾病中扮演着重要角色。近来研究发现，TLR4以及NLRP3炎性小体与糖尿病肾脏疾病的发病机制密切相关。在高糖条件下可检测到TLR4水平的增高，而TLR4通过识别特异性配体激活核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）从而激活下游炎症因子的成熟与释放，进一步促进肾脏病变。NLRP3炎性小体在糖尿病患者肾脏的足细胞、系膜细胞等少量存在，NF-κB的活化激活炎性小体的组装与成熟，从而促进炎症因子的释放。因此，TLR4、NLRP3在糖尿病肾脏疾病的发生、发展中发挥着重要作用，本文就这一研究展开相关的阐述。

【关键词】 慢性肾脏病；糖尿病肾脏疾病；Toll样受体4；Nod样受体蛋白3炎性小体
DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.2022.07.011

Research advances of role of TLR4/NLRP3 inflammasome in diabetic nephropathy

Deng Xuan, *Wang Yu*
Department of Nephrology, *the First Affiliated Hospital of Nanchang University*, *Nanchang* 330006, *China*
Corresponding author: *Wang Yu*, *Email*: *smilife*@163.*com*

【Abstract】 The incidence of chronic kidney disease (CKD) has been rising yearly. And it has become one of the major hazards to public health in the world. The underlying causes of CKD include primary/secondary glomerulonephritis, diabetic nephropathy, hypertensive renal damage, renal tubulointerstitial lesions and genetic disorder, etc. Diabetic kidney disease (DKD), one of the causes of CKD, is a complication of diabetic renal microangiopathy and end-stage renal disease ensues if left unchecked. The specific pathogenesis of DKD has remained elusive. Hyperglycemia causes immune-mediated inflammation and renal injuries. However, immune-mediated inflammatory factors are one of the important causes of DKD. During hyperglycemia, such inflammatory response cells as interleukin and tumor necrosis factors are mobilized to infiltrate kidney and stimulate the development of renal microangiopathy through a large variety of signaling pathways. In recent years, Toll-like receptor 4 (TLR4) and NoD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) play an important role in renal-related immune inflammatory diseases. And TLR4/NLRP3 inflammatory bodies are closely correlated with the pathogenesis of DKD. Elevated TLR4 level has been detected under hyperglycemia. However, TLR4 stimulates the

maturation and release of downstream inflammatory factors by activating NF-κB through recognizing specific ligands and NLRP3 inflammatory bodies exist sparsely in mesangial cells of DKD. The activation of NF-κB activates the assembly and maturation of inflammatory bodies, thus promoting the release of inflammatory cytokines. Thus TLR4 and NLRP3 play some important roles in the development of diabetic nephropathy.

【Key words】 Chronic kidney disease; Diabetic kidney disease; Toll-Like Receptor 4; Nod-like receptor family pyrin domain-containing protein 3

DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-2390. 2022. 07. 011

糖尿病是一种通过临床上的异常高血糖水平诊断的内分泌系统疾病，是目前世界上广泛流行并快速增长的慢性疾病之一。在一项对中国中年人糖尿病横断面调查的研究中发现代谢综合征与糖尿病息息相关，血液中高葡萄糖水平作为糖尿病的直观临床表现为糖尿病的监测和治疗提供参考依据。大血管系统如心血管事件、微血管系统如糖尿病患者的眼底改变和糖尿病肾脏疾病的血管并发症是糖尿病患者发病和死亡的主要原因[1-2]。而糖尿病肾脏疾病是1型或者2型糖尿病引发的严重和危害性较大的慢性并发症之一，是糖尿病最主要的微血管并发症，也是导致终末期肾病的重要原因之一。糖尿病肾脏疾病的典型病理变化是肾小球系膜细胞增殖扩张，细胞外基质积聚和肾小球毛细血管壁增厚，到后期的糖尿病肾脏疾病则伴有肾小球结节性硬化[3-4]。但其中间的具体发生机制尚不完全清晰，近年来研究发现糖尿病肾脏疾病是多因素结合所产生的，主要是在高糖条件下发生的微血管病变，在此过程中会有各种炎症反应细胞的浸润如转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等炎症因子[5]，这些炎症因子介导的各种信号通路为评估糖尿病肾脏疾病的发病风险、病情进展及预后提供一定依据[6-8]。近些年来有研究发现Toll样受体4（toll like receptor 4，TLR4）与Nod样受体蛋白3（nod-like receptor family pyrin domain-containing protein 3，NLRP3）炎性小体作为细胞炎症因子可以通过启动天然免疫，刺激相应的信号通路途径产生细胞因子和趋化因子，诱导获得性免疫诱发炎症因子的表达与释放进而诱导糖尿病肾脏疾病的发生[9-10]，其中TLR4可激活核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）从而直接激活炎症因子的释放，亦可通过TLR4/NF-κB激活NLRP3从而活化炎症因子[11]。本研究的目的在于探讨TLR4与NLRP3炎性小体在糖尿病肾脏疾病中的作用机制并为后续的治疗提供相应的理论依据。

一、TLR4和糖尿病肾脏疾病的关系

（一）TLR4的概念与机制

Toll样受体（toll-like receptors，TLRs）在天然免疫系统中是模式识别受体（pattern recognition receptor，PRR）里保守的一大家族，作为一类特定受体在人体免疫系统中扮演着重要作用，而TLR4是最早发现的TLRs家族成员，在参与天然免疫中发挥重要作用，属于富含亮氨酸的受体家族，参与模式识别、信号转导和细胞周期的调节。按其配体来源可分为外源性病原相关分子模式（pathogenassociatedmolecular patterns，PAMPs）和内源性损伤相关分子模式（damage associated molecular patterns，DAMPs）[12-13]。在微生物引起的机体损伤的机制中TLR4通过PRR识别PAMPs如脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、脂肽、细菌DNA、病毒双链RNA[14]以及内源DAMP，进而通过细胞内信号转导途径激活先天免疫防御，最终释放促炎细胞因子和趋化因子[15]。

TLR4活化既能通过髓样分化蛋白88（myeloid differentiation protein 88，MyD88）依赖性通路诱导炎症细胞因子的释放，又能通过非MyD88依赖通路诱导干扰素样因子发挥作用。IL-1家族细胞因子受体和TLRs都需要衔接蛋白MyD88来进行信号转导[16-17]。在MyD88依赖通路中TLR4识别PAMPs如革兰阴性菌细胞膜表面的LPS并与其结合，将信号转导至细胞内部，在Toll/IL-1受体相关蛋白/MyD88连接蛋白的作用下招募MyD88，MyD88羧基端与TLR4同源结合，氨基端与IL-1受体相关激酶（interleukin-1 receptor-associated kinase，IRAK）结合，导致IRAK4自身磷酸化，进而激活IRAK4和肿瘤坏死因子受体相关因子-6（TNF-receptor associated factor-6，TRAF-6），其中TRAF-6作为E3泛素连接酶，自身泛素化招募子转化生长因子-β激活激酶1（transforming growth factor-β activated kinase 1，TAK1）[18]。TAK1是启动有丝分裂原激活蛋白激酶级联并启动典型IκB激酶复合物激活的主激酶[19]，随后经过一系列的泛素化修饰降解释放活化的NF-κB并激活丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）通路，进入细胞核启动多种炎症介质的转录和表达进而激活促炎性细胞因子如IL-1、IL-6、IL-8等的释放[20-21]。在非MyD88依赖通路中LPS-TLR4复合体激活β干扰素TIR结构域衔接蛋白（TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β，TRIF），经过一系列反应募集干扰素调节因子3随后激活Ⅰ型干扰素基因，对Ⅰ型干扰素的转录表达起作用并激活其他炎症因子[22-23]。

（二）TLR4在糖尿病肾脏疾病的作用

糖尿病是一种由高血糖引起的代谢紊乱性炎症性疾病，分为1型糖尿病（type 1 diabetic mellitus，T1DM）和2型糖尿病（type 2 diabetic mellitus，T2DM），T1DM主要是由于胰腺β细胞被选择性损伤和破坏，而T2DM主要与胰岛素的分泌不足或胰岛素抵抗有关[24-25]，胰岛素抵抗在慢性炎症早期影响着T2DM的发生发展，慢性炎症可诱发胰岛素抵抗和

T2DM，TLRs介导的天然免疫反应是胰岛素抵抗的重要环节[14,26]。而糖尿病肾脏疾病作为糖尿病微血管病变严重的并发症之一，其具体的发病机制尚未完全清晰。有明确的证据表明，肾小管损伤在糖尿病肾脏疾病的发病机制中起着关键作用[27]，高血糖引起的肾小管损伤归因于许多机制，如细胞外基质表达增加、糖基化产物生成、Wnt/β-catenin活性上调以及线粒体活性氧（mitochondrial reactive oxygen species，mtROS）的过量产生等[28]。TLR4在糖尿病的形成中发挥一定的作用，或许在糖尿病的血管病变的肾病中也存在一些相关性[29]。有研究表明TLR4在肾组织中主要表达于肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞血管和内皮细胞[30]。在大鼠模型中，高糖状态下肾小球系膜细胞TLR4表达升高，且随剂量浓度升高而上升[31]。

1. 直接抑制TLR4信号通路　近年来越来越多研究表明，通过直接抑制TLR4信号通路从而抑制下游炎症因子的成熟在糖尿病肾脏疾病中发挥重要作用。Li等[32]研究发现在使用高脂饮食喂养的链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）诱导的糖尿病大鼠建立的T2DM动物模型中，糖尿病组较正常对照组及加用冬凌草组的尿素氮，血肌酐和24 h尿蛋白定量也显著增加，TNF-α、IL-1β、IL-6和单核细胞趋化蛋白-1等几种促炎细胞因子的mRNA和蛋白表达水平显著增加，免疫组化技术分析显示糖尿病组肾小球和肾小管细胞的细胞膜均显示TLR4信号较正常对照组和冬凌草对照组的信号更强。而且在蛋白质印迹法检测所得结果中，经过冬凌草处理的小鼠NF-κB蛋白表达及p38的磷酸化水平降低，因此说明经冬凌草处理的糖尿病大鼠肾脏组织和高糖诱导的大鼠肾小球系膜的细胞中TLR4表达下降并抑制了NF-κB和p38-MAPK激活的炎症反应，此外盐酸小檗碱、黄葵胶囊等药物可减轻STZ诱导的糖尿病肾脏疾病大鼠和高糖诱导的足细胞的全身和肾皮质炎症反应，并抑制TLR4/NF-κB通路，TLR4抑制剂（TAK-242）阻断这一通路，使得药物对高糖诱导的肾小球足细胞炎症反应和凋亡的抑制作用加强[33-34]。在一项对野生型小鼠和TLR4－/－小鼠进行STZ诱导形成的糖尿病小鼠的模型中，在体内实验中TLR4－/－小鼠对糖尿病肾脏疾病的发生有保护作用，而在体外高糖诱导形成的肾脏组织中TLR4及其内源性配体和下游细胞因子、趋化因子等高表达，激活NF-κB导致接下来的炎症和纤维化反应[35]。

2. 间接抑制TLR4信号通路　有研究发现可通过间接抑制TLR4信号通路从而影响糖尿病肾脏疾病的进展。TLR4是miR-124的目标下游因子，Zhang等[36]在STZ诱导的糖尿病小鼠模型和高糖诱导的人近曲小管上皮细胞（human renal proximal tubular epithelial cells，HK-2）模型中发现，黄芩苷这种药物可通过上调HK-2人细胞的miR-124水平，从而抑制TLR4/NF-κB通路的活化，这一通路的失活阻碍了高糖刺激的HK-2细胞中纤维连接蛋白等的表达，表明黄芩苷可抑制高糖诱导的miR-124/TLR4通路从而保护肾脏。一项研究发现一种由脂肪间充质干细胞（adipose-derived mesenchymal stem cells，ADSC）释放的细胞外囊泡（extracellular vesicles，EV）所携带的microRNA即miR-26a-5p能抑制糖尿病肾脏疾病的进展，而使用双重萤光素酶报告基因检测证实TLR4是miR-26a-5p的靶标，通过ADSCs衍生的EV将miR-26a-5p传递到小鼠肾小球足细胞MP5细胞时，能靶向下调TLR4，从而使NF-κB/血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGFA）信号通路失活并调节MP5细胞损伤。我们的发现表明，ADSCs衍生的EV所传递的miR-26a-5p/TLR4/NF-κB/VEGFA信号通路失活[37]，同样的，在实时荧光定量PCR检测下的糖尿病肾脏疾病小鼠的细胞中microRNA-203表达降低，相反TLR4的表达显著增加，体外实验结果表明，mir-203的抑制剂的表达可显著降低TLR4 mRNA和蛋白水平[38]。而在另外一项研究中显示经过荧光定量PCR结果表明MEG3作为一种长链非编码RNA在糖尿病大鼠的肾小球系膜细胞显著表达，Egr-1是mir-181a的直接靶基因，TLR4是Egr-1下游的一个基因，在糖尿病肾脏疾病大鼠模型中，高糖刺激MEG3上调表达增加，使得mir-181a表达下调，mir-181a表达的抑制增加Egr-1和TLR4表达，肾脏炎症反应加重，MEG3通过miR-181a/Egr-1/TLR4轴在糖尿病肾脏疾病进展中发挥重要作用[39]。当然还有其他的miRNA如miR-520h[40]、miR-874[41]等靶向调节TLR4从而在糖尿病肾脏疾病中发挥重要作用。同样的，在许多研究中发现高糖可激活TLR4的内源性配体如高迁移率族蛋白1（high mobility group box 1 protein，HMGB1）、热休克蛋白70（heat shock protein，HSP70）释放，增加TLR4表达，因此抑制HMGB1-TLR轴或HSP70-TLR4轴的表达可调节糖尿病肾脏疾病的炎症反应[42-43]。

3. TLR4与体内的系统轴相互作用　有研究发现TLR4可与体内的系统轴相互作用从而影响糖尿病肾脏疾病的进展。肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）是重要的内分泌级联，在维持机体内环境稳态中发挥重要作用，有研究发现RAS激活是糖尿病肾脏疾病肾损伤的主要原因之一，也被认为可引起肾脏的一系列炎症过程，血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）是RAS的主要效应肽，长期升高的Ang Ⅱ能促进血管氧化应激的产生、ROS的合成以及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的活化，ROS还可以通过TLR4-MyD88信号通路进行调节，从而进一步诱导NF-κB的活化和促炎性细胞因子的分泌。各种证据表明，Ang Ⅱ通过刺激各种器官和细胞类型中TLR4介导的信号通路，其中部分通过增加TLR4表达来发挥促炎作用。Ang Ⅱ除了可能密切调节糖尿病肾脏疾病中TLR4信号传导途径，还有研究发现高糖诱导的TLR4过表达也可以调节Ang Ⅱ的表达[44]。具体的交叉调节作用方式仍在探索中。

这些与TLR4信号通路相关的方式有利于我们进一步去探讨调节TLR4在糖尿病肾脏疾病中具体机制并为以后的治疗提供新的方案。

二、NLRP3 炎性小体与糖尿病肾脏疾病的关系

（一）NLRP3 炎性小体的定义及信号传导

Nod 样受体（nod-like receptors，NLRs）构成了另一组细胞内感测 PRR，它们位于胞质溶胶中，对于感测入侵的病原体和促进先天性免疫应答至关重要。NLRP3 炎性小体是由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis associated speckle-like protein，ASC）和半胱氨酸蛋白酶-1（cysteine protease-1，caspase-1）组成的相对分子质量为 7×10^6 的多蛋白复合物，它是炎性免疫反应的重要组成部分，其主要由巨噬细胞和树突状细胞产生[45]。有研究表明在肾脏中，一些免疫细胞及肾脏固有细胞如肾小管上皮细胞、足细胞、系膜细胞都有低表达量的 NLRP3[46]。炎性小体的激活及其下游级联反应，包括炎症细胞因子的成熟和分泌，在先天性免疫防御中起着重要作用。NLRP3 炎性小体的活化分为两步[47-49]：第一步是细胞表面的 PAMPs 和 DAMPs 受到暴露，TLRs 被磷酸化，随后导致 NF-κB 介导信号的活化，在核内的 NF-κB 促进炎症相关因子的转录，这些炎症相关因子包括未活化的 NLRP3，proIL-1β 和 proIL-18，在经过转录翻译后以非活化形式保存在胞质；第二步是 PAMPs 和 DAMPs 的刺激促进非活化的 NLRP3、ASC 和前半胱天冬酶-1（procaspase-1）的寡化来激活 NLRP3，最终 NLRP3、ASC 和 procaspase-1 组装成一个复合物。这触发了 procaspase-1 向 caspase-1 的转化，以及触发成熟的 IL-1β 和 IL-18 的分泌，这一步涉及多种模式如细胞外的 ATP 可通过一种 P2X7 依赖的通道来引起细胞内 K^+ 外流，从而激活 NLRP3 炎性小体，这一过程也涉及钙离子的变化。PAMPs 和 DAMPs 的暴露触发 ROS 的生成，促进 NLRP3 的组装和激活。噬菌体形成细胞内晶体或颗粒结构，导致肌群等物质的破裂，促进 NLRP3 的激活[50]。

（二）NLRP3 炎性小体在糖尿病肾脏疾病中的作用

Shahzad 等[45]研究发现在糖尿病小鼠模型中肾小球内皮细胞、足细胞和糖尿病患者肾小球内皮细胞、足细胞均有 NLRP3 炎性小体的活化。NLRP3 炎性小体的活化诱导其下游因子 IL-1β、IL-18 等炎症相关因子的产生，促使免疫系统产生炎症反应而加重肾脏炎症和纤维化[51]。有报道表明，STZ 诱导的糖尿病大鼠肾脏 NLRP3 被激活，而抑制其活性可显著减轻大鼠肾组织炎症，改善肾功能[52]。

1. 氧化物质和 NLRP3 炎性小体在糖尿病肾脏疾病中的作用　在糖尿病的情况下，各种因素可激活 ROS，多项研究表明，线粒体是 ROS 的主要细胞内来源（90%），烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶系统也会产生细胞 ROS，许多研究表明，源自烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的 ROS 也可以激活 NLRP3 炎性小体[28,53]。ROS 一方面可通过诱导 PI3K 下游因子或 NF-κB 激活 NLRP3 炎性小体，从而上调 NLRP3/caspase-1/IL-1β 信号通路。根据 NLRP3 炎性小体的转导机制，可通过 TLR4/NF-κB 激活在糖尿病肾脏疾病中发挥作用[54-55]。另一方面在一项通过糖尿病小鼠及人肾小管上皮细胞的研究表明暴露于高糖条件会增加 mtROS 水平。过多的 mtROS 产生导致硫氧蛋白从其结合蛋白硫氧蛋白相互作用蛋白（thioredoxin interacting protein，TXNIP）解离，TXNIP 随后与 NLRP3 结合并促进 NLRP3 炎性小体激活，从而导致 NLRP3/IL-1β 信号通路激活[28]。

2. NLRP3 通过负调节细胞自噬在糖尿病肾脏疾病中的作用　自噬是一种可参与由 PRR 介导的天然免疫应答细胞内降解系统，如 TLRs 和 NLRs[56-57]。近年来的研究表明在正常肾组织足细胞及内皮细胞中表现出特别高的组成型自噬水平[58]。自噬参与了预防过度的炎症反应，并与 NLRP3 炎性小体相互作用，从而促进或者减缓疾病的发生发展。在一项应用高脂饮食和 STZ 诱导下的糖尿病肾脏疾病小鼠和人类糖尿病肾脏疾病肾皮质活检的研究中发现，透射电子显微镜分析表明，激活 NLRP3 炎性小体后自噬体的形成减少，肾素表达也相应降低，提示 NLRP3 炎性小体的激活能抑制足细胞自噬，从而加剧足细胞的损伤。NLRP3 炎性小体可能是足细胞自噬的负调节剂，而自噬可以通过灭活 NLRP3 炎性小体来修复足细胞而恢复[59]。因此适当修饰自噬和 NLRP3 炎性小体有可能为糖尿病肾脏疾病的治疗提供一个新的思路。

三、TLR4 和 NLRP3 炎性小体的相互关系及在糖尿病肾脏疾病中的作用

在典型的炎症引发过程中，TLR4 被 LPS 信号通过下游蛋白 MyD88 激活，激活 NF-κB 转录因子，在此过程中 β-淀粉样蛋白 a（amyloid-β，Aβ）引起的炎症反应在多种疾病中起着重要作用，主要是因为 NLRP3 炎性小体参与 Aβ 介导的炎症反应，而 TLR4 作为 Aβ 的传感器共同与 NLRP3 在炎症反应中起着重要作用，尤其是神经系统方面，在一项用 LPS 刺激 bv-2 小胶质细胞和原代小胶质细胞的小鼠细胞中先用 TLR4 抑制剂 CLI-095 预处理，再用 Aβ1-42 刺激，最终发现 TLR4 介导了 Aβ1-42 诱导的小鼠小胶质细胞 NLRP3 炎症小体激活[60-61]。TLR4 通过激活 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路提高 proIL-1β 和 NLRP3 的表达，组装形成 NLRP3 炎性小体。TLR4、NLRP3 炎性小体与糖尿病肾脏疾病的疾病进展有关敲除 TLR4 后可通过 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路抑制 NLRP3 炎性小体的活化和组装，抑制 NLRP3/ASC/caspase-1 信号通路，从而减轻高糖诱导的足细胞损伤。

四、期望与结语

糖尿病肾脏疾病是糖尿病的慢性并发症之一，是多种因素导致的慢性疾病，主要是高糖导致炎症通路的变化，TLR4 和 NLRP3 炎性小体作为天然免疫中的重要成分，他们之间可相互联系并通过 NF-κB 信号途径以激活相应的炎症相关因子，促使在炎症因子高表达区域发挥炎症反应。因此对 TLR4 和 NLRP3 炎性小体的信号通路过程中的某些因子的抑制可对疾病治疗及预后发挥重要作用。针对于糖尿病肾脏疾病的预后问题的药物治疗越来越多，我们也期待更多经济有效的药物能发挥更大的作用。目前对基因表达及 TLR4 和 NLRP3 受体内是否存在负向调节因子了解较少，有待于以后的进一步研究及探讨。

利益冲突　所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

[1] Li WZ, Wang DM, Wang XJ, et al. The association of metabolic syndrome components and diabetes mellitus: evidence from China National Stroke Screening and Prevention Project [J]. BMC Public Health, 2019, 19(1): 192. DOI: 10.1186/s12889-019-6415-z.

[2] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(7): 377-390. DOI: 10.1038/s41581-020-0278-5.

[3] Deepa B, Venkatraman Anuradha C. Effects of linalool on inflammation, matrix accumulation and podocyte loss in kidney of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Toxicol Mech Methods, 2013, 23(4): 223-234. DOI: 10.3109/15376516.2012.743638.

[4] Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. World J Diabetes, 2014, 5(3): 393-398. DOI: 10.4239/wjd.v5.i3.393.

[5] Lim AKH, Tesch GH. Inflammation in diabetic nephropathy [J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012: 146154. DOI: 10.1155/2012/146154.

[6] McKnight AJ, Duffy S, Maxwell AP. Genetics of diabetic nephropathy: a long road of discovery[J]. Current diabetes reports, 2015, 15(7): 1-11. DOI: 10.1007/s11892-015-0610-9.

[7] 蒋巧雅, 黄震, 肖庆. C反应蛋白、白细胞介素-6及细胞间黏附分子-1的检测与2型糖尿病肾病的关系[J]. 实用医技杂志, 2013, 20(8): 824-826. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5098.2013.08.006.
Jiang QY, Huang Z, Xiao Q. Detection of C-reactive protein interleukin-6 and intercellular adhesion molecule-1 and type 2 diabetic mellitus[J]. J Pract Med Tech, 2013, 20(8): 824-826. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5098.2013.08.006.

[8] 范文君, 祝菁菁, 黄韻宇, 等. 我国糖尿病肾病的流行现状及其危险因素[J]. 中国慢性病预防与控制, 2013, 21(6): 748-751. DOI: CNKI:SUN:ZMXB.0.2013-06-042.
Fan WJ, Zhu JJ, Huang YY, et al. Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in China [J]. Chin J Prev Control Chronic Dis, 2013, 21(6): 748-751. DOI: CNKI:SUN:ZMXB.0.2013-06-042.

[9] Lin M, Yiu WH, Wu HJ, et al. Toll-like receptor 4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(1): 86-102. DOI: 10.1681/asn.2010111210.

[10] Zhou WY, Chen CY, Chen ZH, et al. NLRP3: a novel mediator in cardiovascular disease[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 5702103. DOI: 10.1155/2018/5702103.

[11] 肖瑛, 袁质平, 彭灿, 等. α-硫辛酸抑制炎症信号TLR4和NLRP3的活化在糖尿病大鼠肾组织纤维化中的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 335-340. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.03.009.
Xiao Y, Yuan ZP, Peng C, et al. Alpha lipoic acid provides protection on renal tissue fibrosis of diabetic rats by inhibiting activation of TLR4 and NLRP3 inflammatory signal[J]. Chin Pharmacol Bull, 2019, 35(3): 335-340. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2019.03.009.

[12] Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses[J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22(2): 240-273, TableofContents. DOI: 10.1128/CMR.00046-08.

[13] Bueno BG, Caso JR, Madrigal JLM, et al. Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 64: 134-147. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.013.

[14] Jun WD, Makino H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(1): 13-26. DOI: 10.1038/nrneph.2015.175.

[15] Satoh T, Akira S. Toll-like receptor signaling and its inducible proteins[J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(6): 2016Dec;4(6). DOI: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0040-2016.

[16] 宋学萍, 梁娟, 王颖娥, 等. Toll样受体4与肾纤维化的关系研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 140-144. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.024.
Song XP, Liang J, Wang YG, et al. Research progress on the relationship between Toll-like receptor 4 and renal fibrosis [J]. J Clin Pathol Res, 2020, 40(1): 140-144. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.024.

[17] Cohen P, Strickson S. The role of hybrid ubiquitin chains in the MyD88 and other innate immune signalling pathways[J]. Cell Death Differ, 2017, 24(7): 1153-1159. DOI: 10.1038/cdd.2017.17.

[18] Gohda J, Matsumura T, Inoue JI. Cutting edge: TNFR-associated factor (TRAF) 6 is essential for MyD88-dependent pathway but not toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor-inducing IFN-β (TRIF)-dependent pathway in TLR signaling [J]. J Immunol, 2004, 173(5): 2913-2917. DOI: 10.4049/jimmunol.173.5.2913.

[19] Shim JH, Xiao CC, Paschal AE, et al. TAK1, but not TAB1 or TAB2, plays an essential role in multiple signaling pathways in vivo[J]. Genes Dev, 2005, 19(22): 2668-2681. DOI: 10.1101/gad.1360605.

[20] Kondo T, Kawai T, Akira S. Dissecting negative regulation of toll-like receptor signaling[J]. Trends Immunol, 2012, 33(9): 449-458. DOI: 10.1016/j.it.2012.05.002.

[21] Roy A, Srivastava M, Saqib U, et al. Potential therapeutic targets for inflammation in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 40: 79-89. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.08.026.

[22] Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway[J]. Cytokine, 2008, 42(2): 145-151. DOI: 10.1016/j.cyto.2008.01.006.

[23] Honda K, Taniguchi T. IRFs: master regulators of signalling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(9): 644-658. DOI: 10.1038/nri1900.

[24] Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2013, 36(Supplement_1): S67-S74. DOI: 10.2337/dc13-s067.

[25] Walker LSK, von Herrath M. CD4 T cell differentiation in type 1 diabetes[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 183(1): 16-29. DOI: 10.1111/cei.12672.

[26] Tanti JF, Ceppo F, Jager J, et al. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2013, 3: 181. DOI: 10.3389/fendo.2012.00181.

[27] Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(5): R1009-R1022. DOI: 10.1152/ajpregu.00809.2010.

[28] Han YC, Xu XX, Tang CY, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: the role of the mitochondrial ros-txnip-nlrp3 biological axis[J]. Redox Biol, 2018, 16: 32-46. DOI: 10.1016/j.redox.2018.02.013.

[29] Huang NQ, Jin H, Zhou SY, et al. TLR4 is a link between diabetes and Alzheimer's disease[J]. Behav Brain Res, 2017, 316: 234-244. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.08.047.

[30] Vilahur G, Badimon L. Ischemia/reperfusion activates myocardial innate immune response: the key role of the toll-like receptor[J]. Front Physiol, 2014, 5: 496. DOI: 10.3389/fphys.2014.00496.

[31] Kaur H, Chien A, Jialal I. Hyperglycemia induces Toll like receptor 4 expression and activity in mouse mesangial cells: relevance to diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303 (8): F1145-F1150. DOI: 10.1152/ajprenal.00319.2012.

[32] Li JS, Bao LP, Zha DQ, et al. Oridonin protects against the inflammatory response in diabetic nephropathy by inhibiting the TLR4/p38-MAPK and TLR4/NF-κB signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 55: 9-19. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.11.040.

[33] Zhu LP, Han JK, Yuan RR, et al. Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF-κB pathway[J]. Biol Res, 2018, 51(1): 9. DOI: 10.1186/s40659-018-0157-8.

[34] Han WB, Ma Q, Liu YL, et al. Huangkui capsule alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and TLR4/NF-κB signaling[J]. Phytomedicine, 2019, 57: 203-214. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.12.021.

[35] Ma J, Chadban SJ, Zhao CY, et al. TLR4 activation promotes podocyte injury and interstitial fibrosis in diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97985. DOI: 10.1371/journal.pone.0097985.

[36] Zhang SF, Xu L, Liang RF, et al. Baicalin suppresses renal fibrosis through microRNA-124/TLR4/NF-κB axis in streptozotocin-induced diabetic nephropathy mice and high glucose-treated human proximal tubule epithelial cells[J]. J Physiol Biochem, 2020, 76(3): 407-416. DOI: 10.1007/s13105-020-00747-z.

[37] Duan YR, Luo QY, Wang Y, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles containing microRNA-26a-5p target TLR4 and protect against diabetic nephropathy [J]. J Biol Chem, 2020, 295(37): 12868-12884. DOI: 10.1074/jbc.RA120.012522.

[38] Liu ZM, Zheng HY, Chen LH, et al. Low expression of miR-203 promoted diabetic nephropathy via increasing TLR4[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(17): 5627-5634. DOI: 10.26355/eurrev_201809_15828.

[39] Zha FF, Qu XL, Tang B, et al. Long non-coding RNA MEG3 promotes fibrosis and inflammatory response in diabetic nephropathy via miR-181a/Egr-1/TLR4 axis[J]. Aging, 2019, 11(11): 3716-3730. DOI: 10.18632/aging.102011.

[40] Qi HM, Yao L, Liu Q. NORAD affects the progression of diabetic nephropathy through targeting miR-520h to upregulate TLR4[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(1): 190-195. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.102.

[41] Yao T, Zha DQ, Gao P, et al. miR-874 alleviates renal injury and inflammatory response in diabetic nephropathy through targeting toll-like receptor-4[J]. J Cell Physiol, 2018, 234(1): 871-879. DOI: 10.1002/jcp.26908.

[42] Chen X, Ma J, Kwan T, et al. Blockade of HMGB1 attenuates diabetic nephropathy in mice[J]. Sci Reports, 2018, 8: 8319. DOI: 10.1038/s41598-018-26637-5.

[43] Jheng HF, Tsai PJ, Chuang YL, et al. Albumin stimulates renal tubular inflammation through an HSP70-TLR4 axis in mice with early diabetic nephropathy[J]. Dis Model Mech, 2015, 8 (10): 1311-1321. DOI: 10.1242/dmm.019398.

[44] Feng Q, Liu DW, Lu YF, et al. The interplay of renin-angiotensin system and toll-like receptor 4 in the inflammation of diabetic nephropathy[J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 6193407. DOI: 10.1155/2020/6193407.

[45] Shahzad K, Bock F, Dong W, et al. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2015, 87(1): 74-84. DOI: 10.1038/ki.2014.271.

[46] Reutens A, Atkins R. Epidemiology of diabetic nephropathy[J]. Contrib Nephrol, 2011, 170:1-7. DOI: 10.1159/000324934. Epub 2011 Jun 9.

[47] Zhong YF, Kinio A, Saleh M. Functions of NOD-like receptors in human diseases[J]. Front Immunol, 2013, 4: 333. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00333.

[48] Sutterwala FS, Haasken S, Cassel SL. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1319 (1): 82-95. DOI: 10.1111/nyas.12458.

[49] Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives[J]. J Inflamm Res, 2015, 8: 15-27. DOI: 10.2147/JIR.S51250.

[50] Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review[J]. Front Pharmacol, 2015, 6: 262. DOI: 10.3389/fphar.2015.00262.

[51] Fu Y, Wu NN, Zhao D. Function of NLRP3 in the pathogenesis and development of diabetic nephropathy[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 3878-3884. DOI: 10.12659/msm.903269.

[52] Samra YA, Said HS, Elsherbiny NM, et al. Cepharanthine and Piperine ameliorate diabetic nephropathy in rats: role of NF-κB and NLRP3 inflammasome[J]. Life Sci, 2016, 157: 187-199. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.06.002.

[53] Kowaltowski AJ, de Souza-Pinto NC, Castilho RF, et al. Mitochondria and reactive oxygen species[J]. Free Radic Biol Med, 2009, 47(4): 333-343. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.004.

[54] Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(3): 616-619. DOI: 10.1002/eji.200940168.

[55] He Q, You H, Li XM, et al. HMGB1 promotes the synthesis of pro-IL-1β and pro-IL-18 by activation of p38 MAPK and NF-κB through receptors for advanced glycation end-products in macrophages[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(4): 1365-1370. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.4.1365.

[56] Shibutani ST, Saitoh T, Nowag H, et al. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system[J]. Nat Immunol, 2015, 16(10): 1014-1024. DOI: 10.1038/ni.3273.

[57] Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(10): 722-737. DOI: 10.1038/nri3532.

[58] Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M, et al. *In vivo* analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker[J]. Mol Biol Cell, 2004, 15(3): 1101-1111. DOI: 10.1091/mbc.e03-09-0704.

[59] Hou Y, Lin SX, Qiu J, et al. NLRP3 inflammasome negatively regulates podocyte autophagy in diabetic nephropathy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(3): 791-798. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.194.

[60] Yang JL, Wise L, Fukuchi KI. TLR4 cross-talk with NLRP3 inflammasome and complement signaling pathways in Alzheimer's disease[J]. Front Immunol, 2020, 11: 724. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00724.

[61] Liu Y, Dai Y, Li Q, et al. Beta-amyloid activates NLRP3 inflammasome via TLR4 in mouse microglia[J]. Neurosci Lett, 2020, 736: 135279. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135279.

（收稿日期：2021-07-19）

中医药治疗腹膜透析相关性腹膜纤维化实验研究进展

刘前程[1]　刘鑫[1]　吴敏华[1]　周少华[1]　孟立锋[1,2]

[1]广西中医药大学，南宁 530023；[2]广西中医药大学第一附属医院肾内科，南宁 530023

通信作者：孟立锋，Email：mlf428@126.com

开放科学（资源服务）标识码（OSID）

【摘要】 腹膜纤维化是腹膜透析患者腹膜病变最常见的一种类型，主要以细胞外基质蛋白的异常产生、腹膜间质层结缔组织增厚、腹膜间皮细胞损伤以及新生血管形成为特点，目前缺乏有效的防治措施。中医药防治腹膜纤维化具有独特的优势，临床疗效较好，在实验研究方面也取得了一定的进展。本文将从腹膜纤维化动物模型造模方法、单味中药、中药复方及针灸在腹膜纤维化治疗中的实验研究进展做一综述，以期为临床上运用中医药防治腹膜透析相关性腹膜纤维化提供基础理论指导。

【关键词】 腹膜透析；腹膜纤维化；模型，动物；中医药治疗；实验研究

基金项目：国家自然科学基金（81860838）；广西自然科学基金（2017JJA140363y；2020JJA140292）

DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.2022.07.012

Experimental research advances of treating peritoneal dialysis-related peritoneal fibrosis with traditional Chinese medicine

Liu Qian-cheng[1], *Liu Xin*[1], *Wu Min-hua*[1], *Zhou Shao-hua*[1], *Meng Li-feng*[1,2]

[1]*Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning* 530023, *China*; [2]*Department of Nephrology, First Affiliated Hospital, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning* 530023, *China*

Corresponding author: Meng Li-feng, Email: mlf428@126.com

【Abstract】 Peritoneal fibrosis is the most common type of peritoneal lesions in peritoneal dialysis (PD) patients. It is characterized by abnormal production of extracellular matrix protein, thickening of peritoneal interstitial connective tissue, damage of peritoneal mesothelial cells and neovascularization. Currently there is no effective therapy. Traditional Chinese medicine offers unique advantages in the prevention and treatment of peritoneal fibrosis. With an excellent clinical efficacy, it has demonstrated some promising results of experimental research. This review summarized the latest advances of animal models, single/compound herbal medications and acupuncture in the treatment of PD. It provided basic theoretical guidance for clinical application of Chinese medicine in the prevention and treatment of PD-related peritoneal fibrosis.

【Key words】 Peritoneal dialysis; Peritoneal fibrosis; Models, Animal; Traditional Chinese medicine treatment; Experimental study

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81860838); Guangxi Provincial Natural Science Foundation (2020JJA140292 & 2017JJA140363y)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.07.012