

· 中药药理与质量 ·

大蒜素抑制慢性肾衰竭大鼠炎症反应

沈金峰¹, 胡良伟², 胡芳², 晏子友², 李云生¹, 钟森¹, 朱慧萍¹
(1. 温岭市第一人民医院, 浙江温岭 317500; 2. 江西中医药大学, 江西南昌 330006)

摘要:【目的】探讨大蒜素对慢性肾衰竭大鼠的治疗作用及机制。【方法】将50只SPF级SD大鼠随机分为假手术组、模型组及大蒜素低、中、高剂量组, 每组各10只。除假手术组, 其余各组大鼠采用5/6肾切除法建立慢性肾衰竭模型。造模成功后, 大蒜素低、中、高剂量组分别给予10、20、40 mg·kg⁻¹·d⁻¹大蒜素灌胃, 假手术组与模型组给予等体积生理盐水灌胃, 每日1次, 连续4周。应用全自动生化分析仪检测血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平, 酶联免疫吸附分析(ELISA)检测大鼠血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平, 采用苏木素-伊红(HE)染色和马松(Masson)染色观察肾组织病理学变化, 采用蛋白免疫印迹(Western Blot)法检测肾组织Toll样受体(TLR)4、髓样细胞分化因子(MyD)88、核转录因子(NF)- κ B蛋白表达水平, 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测肾组织TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA表达水平。【结果】与假手术组比较, 模型组大鼠血清SCr、BUN、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均显著升高(均 $P < 0.05$), HE染色、Masson染色结果显示大鼠肾组织发生明显病理改变, 肾组织中TLR4、MyD88、NF- κ B蛋白及mRNA表达水平显著升高(均 $P < 0.05$); 与模型组比较, 大蒜素低、中、高剂量组大鼠血清SCr、BUN、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平下降(均 $P < 0.05$), HE染色、Masson染色结果显示肾组织病理改变减轻, 肾组织TLR4、MyD88、NF- κ B蛋白及mRNA表达水平下降(均 $P < 0.05$), 且呈剂量依赖性。【结论】大蒜素可能通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路, 抑制肾组织炎症反应, 进而延缓慢性肾衰竭进程。

关键词: 大蒜素; 慢性肾衰竭; 炎症; TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路; 大鼠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)02-0375-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.02.026

Allicin Inhibits Inflammation Response in Rats with Chronic Renal Failure

SHEN Jin-Feng¹, HU Liang-Wei², HU Fang², YAN Zi-You²,
LI Yun-Sheng¹, ZHONG Sen¹, ZHU Hui-Ping¹

(1. Wenling First People's Hospital, Wenling 317500 Zhejiang, China; 2. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006 Jiangxi, China)

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect and mechanism of allicin on chronic renal failure in rats.

Methods Fifty SPF SD rats were randomly divided into sham-operation group, model group, low-dose, medium-dose and high-dose allicin groups, with 10 rats in each group. Except the sham-operation group, the rats in the rest groups was induced into chronic renal failure model by 5/6 nephrectomy method. After successful modeling, the low-dose, medium-dose and high-dose allicin groups were given intragastric administration of 10, 20 and 40 mg·kg⁻¹·d⁻¹ of allicin, respectively, and the sham-operation group and model group were given intragastric administration of equal volume of normal saline. The administrations performed once a day for 4 consecutive weeks. Serum creatinine (SCr) and urea nitrogen (BUN) levels were detected by automatic biochemical analyzer, and serum interleukin (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The histopathological changes of renal tissues were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining and Masson staining. The protein expression levels of Toll-like receptor (TLR)4, myeloid cell

收稿日期: 2021-04-07

作者简介: 沈金峰(1992-), 硕士, 医师; E-mail: 3192703007@qq.com

通讯作者: 晏子友(1963-), 男, 博士, 博士研究生导师, 教授, 主任中医师; E-mail: 13970025368@163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81960843、81660769); 江西省自然科学基金资助项目(编号: 20171BAB205079); 台州市科技计划项目(编号: 20ywb141); 温岭市科技计划项目(编号: 2020S0180129)

differentiation factor (MyD) 88 and nuclear transcription factor (NF) - κ B were detected by Western Blot. The mRNA expression levels of TLR4, MyD88 and NF- κ B in renal tissues were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Compared with the sham-operation group, the serum levels of SCr, BUN, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the model group were significantly increased (all $P < 0.05$), HE staining and Masson staining results showed obvious pathological changes in renal tissues. The protein and mRNA expression levels of TLR4, MyD88 and NF- κ B in renal tissues were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the serum levels of SCr, BUN, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the low-dose, medium-dose and high-dose allicin groups were decreased (all $P < 0.05$), HE staining and Masson staining results showed that the pathological changes of renal tissues were alleviated, and the protein and mRNA expression levels of TLR4, MyD88 and NF- κ B in renal tissues were decreased, in a dose-dependent manner (all $P < 0.05$). **Conclusion** Allicin is effective for inhibiting renal inflammation by inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway, thereby delaying the progression of chronic renal failure.

Keywords: allicin; chronic renal failure; inflammation; TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway; rats

慢性肾衰竭(chronic renal failure)是各种慢性肾病发展至后期的一组临床综合征,主要表现为肾功能下降,代谢产物蓄积,水、电解质及酸碱平衡紊乱^[1]。诱发和加重慢性肾衰竭的病因包括传统因素及非传统因素,而炎症是慢性肾衰竭加重的非传统因素之一^[2]。有研究发现,慢性肾衰竭患者血清白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和转化生长因子 β 1(TGF- β 1)较正常人升高,且与肾功能呈一定相关性^[3]。Toll样受体/髓样细胞分化因子88/核转录因子 κ B(TLR4/MyD88/NF- κ B)是介导机体炎症反应的重要信号通路^[4]。有研究表明,TLR4/MyD88/NF- κ B介导炎症反应参与慢性肾衰竭的发生与发展^[5]。

慢性肾衰竭属于中医学“关格”“癃闭”“水肿”“肾风”“肾劳”等范畴^[6],病机总属正虚邪实。大蒜为药食同源的百合科葱属植物,以鳞茎入药,性温、味辛,归脾、胃、肺经,在疾病防治方面的应用已有几千年的历史^[7],《本草纲目》记载其具有“能达下焦,消水,利大小便……能通幽门,治关格不通”的功效。大蒜素是一种从大蒜鳞茎中获得的二烯丙基三硫化物,收录于2015年版《中国药典》。现代药理学研究表明,其具有抗心肌纤维化、降脂、抗肿瘤、抗老年痴呆、抗炎、抗菌、抗氧化、抗感染、保护心血管、保护肾脏等作用^[8-11]。既往相关研究发现,大蒜素可以改善慢性肾衰竭大鼠肾功能,抑制肾脏组织病变^[12]。那么,大蒜素是否可以通过抑制

TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路介导的炎症反应改善慢性肾衰竭大鼠肾功能、修复肾损害?基于此,本课题组开展了此次研究,通过观察大蒜素对慢性肾衰竭大鼠肾组织TLR4/MyD88/NF- κ B及其下游炎症因子的影响,探讨大蒜素对慢性肾衰竭进展的干预机制,现将研究结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物 无特定病原体(SPF)级成年雌性大鼠50只,体质量180~200g,购自浙江省医学科学院实验动物中心,动物质量合格证号:SCSK(浙)20180003。适应1周,尿蛋白阴性者方可使用。饲养环境:温度(22 \pm 3) $^{\circ}$ C、相对湿度(55 \pm 10)%。本动物实验方案已通过温岭市第一人民医院实验动物伦理委员会审查。

1.2 药物、试剂与仪器 大蒜素分子式为 $C_6H_9S_3$,结构式为 $CH_2=CH-CH_2-S-S-S-CH_2-CH=CH_2$,购自上海禾丰制药有限公司,生产批号:8239402,规格:30mg/2mL。白细胞介素1 β (IL-1 β)酶联免疫吸附分析(ELISA)试剂盒、IL-6 ELISA试剂盒、TNF- α ELISA试剂盒(美国R&D systems公司);NF- κ B抗体(美国Cell Signaling Technology公司);MyD88抗体、TLR4抗体(美国Abcam公司)。全自动生化分析仪(Siemens公司,型号:ADVIA2400);酶标分析仪(TECAN公司,型号:sunrise);台式离心机(江苏湘仪公司,型号:L500);洗板机(SYM-Bio Life Science公司,型号:Egate2310)。

1.3 动物分组、造模与给药 将50只大鼠按体质量随机分为假手术组,模型组,大蒜素低、中、高剂量组,每组10只。模型组,大蒜素低、中、高剂量组大鼠采用5/6肾切除法构建慢性肾衰竭模型^[3]。方法:以10%水合氯醛($350\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)麻醉大鼠,使大鼠仰卧暴露背部左肾区,腹部左侧切口开腹后暴露左肾,游离出左肾;用聚乙醇酸缝合线结扎左肾上下两极(占肾脏体积各约1/3)后,眼科剪剪去上下极,同时用明胶海绵压迫止血2 min;切除完毕后将残肾复位至肾窝,再将脏器及腹膜覆盖于上,逐层缝合腹膜和皮肤。1周后再次手术,取右侧腹部切口摘除右肾。假手术组仅同期进行2次手术,但不切除肾脏。通过评估模型大鼠肾功能异常及病理变化的结果来判断造模成功与否^[3]。术后第8周起开始灌胃。大蒜素的大鼠用药剂量按照沈映君教授主编的《中药药理学》^[4]中药实验用药剂量方法进行换算,10倍于临床用药的剂量折算为等效剂量给药。大蒜素高、中、低剂量组分别给予10、20、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 大蒜素灌胃,假手术组与模型组给予等体积生理盐水灌胃,每日1次,连续4周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 一般情况观察 每日观察记录大鼠的毛发、摄食量、活动、精神状态及体质量变化,每周测量尿量、24 h尿蛋白。

1.4.2 肾功能检测 应用全自动生化分析仪检测血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)的含量。

1.4.3 ELISA法检测血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平 分别按照相应指标的ELISA试剂盒说明书操作步骤检测IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。

1.4.4 肾脏组织病理学观察 沿肾蒂剪下残余肾脏,以体积分数10%甲醛溶液固定后,流水冲洗过夜,常规脱水,透明,浸蜡,包埋,切片,展片,烤片,再进行苏木素-伊红(HE)和马松(Masson)染色,光镜下观察肾脏组织的改变。

1.4.5 采用qRT-PCR法测定肾组织TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA表达 (1)应用TaKaRa公司提供的RNA isoPlus提取肾组织总RNA。(2)RNA质量检测。通过紫外吸收法:①浓度测定;②纯度检测。(3)样品cDNA合成:按照逆转录试剂盒配制反应体系,得到逆转录终溶液即为cDNA溶液,于-80℃保存。(4)利用荧光定量PCR试剂盒进行PCR反应后

上机。

TLR4上游引物序列为5'-GGTGGCAGATCCA TACAAT-3',下游引物序列为5'-TAGGACAGTC AGGGAGGATA-3',片段长度为170 bp; MyD88上游引物序列为5'-CCCTGGGCAAAGACTAAGAG C-3',下游引物序列为5'-AAGAAGGTGTCCGAG GATGGT-3',片段长度为130 bp; NF- κ B上游引物序列为5'-GCCCATTCCTCCAACCTAAA-3',下游引物序列为5'-ATATCTCTTTCTGACCTTGTCAC-3',片段长度为108 bp。反应条件:95℃预变性10 min,95℃变性45 s,50℃退火30 s,72℃延伸30 s,6个循环;92℃变性45 s,68℃退火30 s,72℃延伸30 s,30个循环;72℃扩展延伸10 min。以GAPDH为内参,运用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算各目的基因的mRNA的相对表达量。

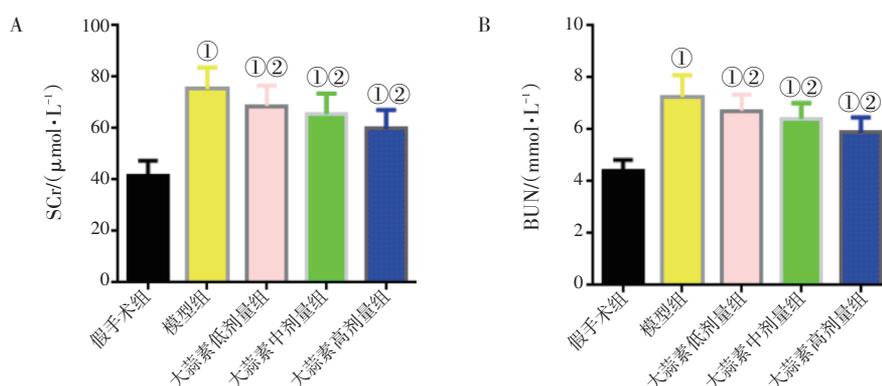
1.4.6 蛋白免疫印迹(Western Blot)法检测肾组织TLR4、MyD88、NF- κ B蛋白表达 收集处理后的肾组织,在冰上用放射免疫沉淀分析(RIPA)细胞裂解液裂解,提取蛋白。通过二喹啉甲酸(BCA)法测定蛋白浓度后,加入上样缓冲液煮沸10 min,取40 μg 蛋白上样,经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),将蛋白条带电转至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上。用50 g/L脱脂奶粉室温封闭1 h,加入一抗4℃孵育过夜,洗膜后加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗室温孵育2 h,洗膜后采用电化学发光(ECL)法使蛋白条带显色,以 β -actin为内参,应用ImageJ分析软件对各组条带的灰度值进行分析。

1.5 统计方法 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肾功能指标比较 图1结果显示:与假手术组比较,模型组血清SCr、BUN水平升高($P<0.05$);与模型组比较,大蒜素低、中、高剂量组血清SCr、BUN水平下降($P<0.05$),且呈剂量依赖性。

2.2 各组大鼠炎症指标比较 图2结果显示:与假手术组比较,模型组血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高($P<0.05$);与模型组比较,大蒜素低、

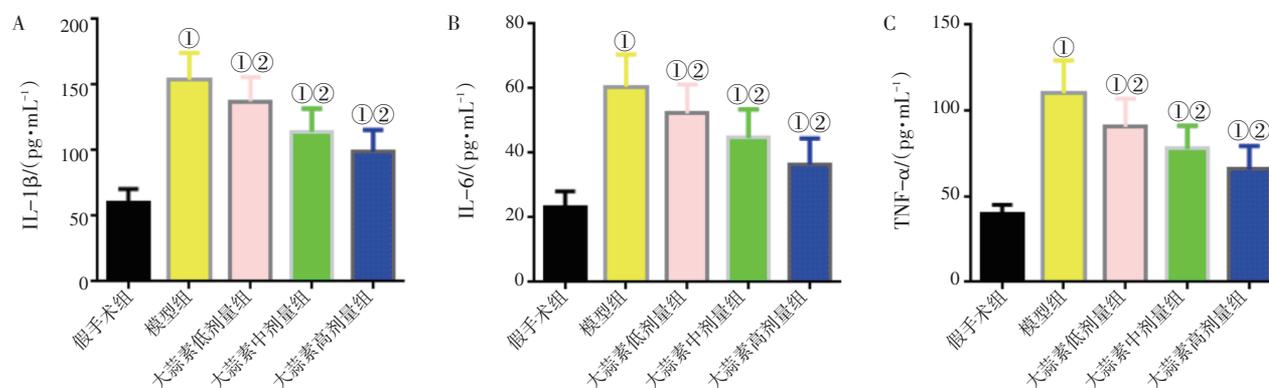


A. SCr水平; B. BUN水平

① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图1 各组大鼠血清SCr、BUN水平比较

Figure 1 Comparison of SCr, BUN levels in rats of various groups



A. IL-1β水平; B. IL-6水平; C. TNF-α水平

① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图2 各组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平比较

Figure 2 Comparison of serum IL-1β, IL-6, TNF-α levels in rats of various groups

中、高剂量组血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平下降($P < 0.05$), 且呈剂量依赖性。

2.3 各组大鼠肾组织病理变化比较 图3、图4结果显示: 假手术组肾小球、肾小管结构正常, 系膜细胞和基质无增生, 肾间质无炎性细胞浸润及纤维化; 模型组肾小球体积增大, 系膜细胞和基质增生, 肾小管上皮细胞空泡样变, 基底膜增

厚、肾间质大量炎性细胞浸润及纤维化; 大蒜素低、中、高剂量组肾小球损伤减轻, 系膜细胞及基质增生减轻, 肾小管上皮细胞空泡变性减轻, 肾间质炎性细胞减少、纤维化减轻, 其中, 大蒜素高剂量组病理损伤最轻。

2.4 各组大鼠肾组织TLR4、MyD88、NF-κB蛋白表达比较 图5结果显示: 与假手术组比较, 模型

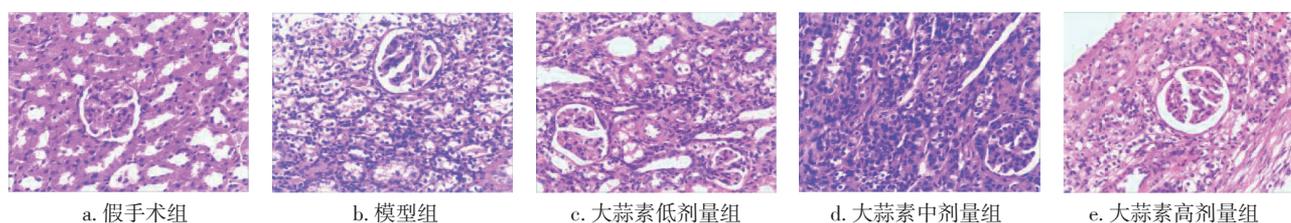


图3 各组大鼠肾组织HE染色结果比较(×200)

Figure 3 Comparison of HE staining results of rat renal tissues in various groups (×200)

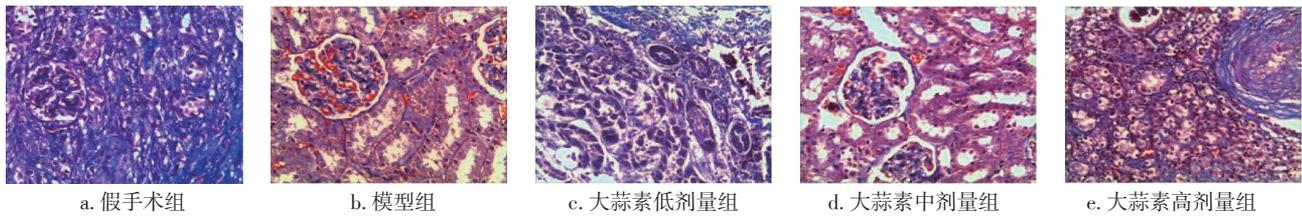
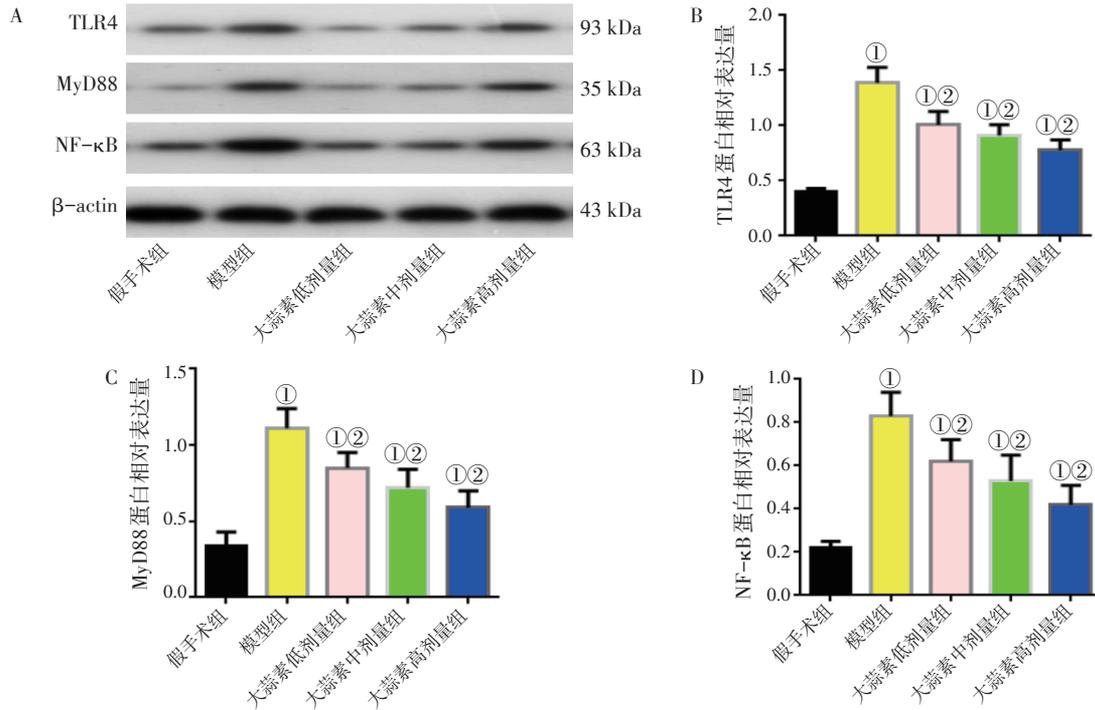


图4 各组大鼠肾组织Masson染色结果比较(x200)

Figure 4 Comparison of Masson staining results of rat renal tissues in various groups (x200)



A. TLR4、MyD88、NF-κB 蛋白的 Western Blot 电泳条带; B. TLR4 表达水平; C. NF-κB 表达水平; D. MyD88 表达水平
① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图5 各组大鼠肾组织 TLR4、MyD88、NF-κB 蛋白表达比较

Figure 5 Comparison of protein expression of TLR4, MyD88, NF-κB in renal tissues of rats in various groups

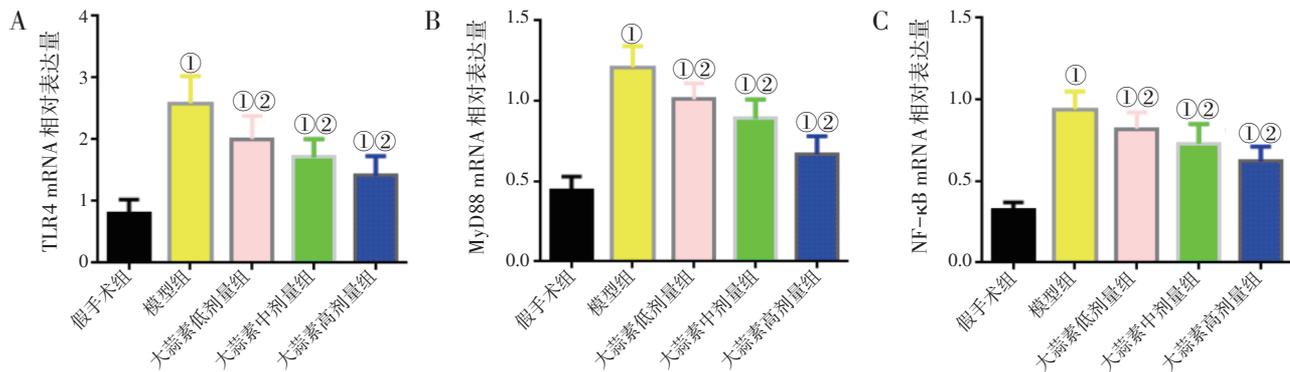
组肾组织 TLR4、MyD88、NF-κB 蛋白表达水平升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 大蒜素低、中、高剂量组 TLR4、MyD88、NF-κB 蛋白表达水平下降($P < 0.05$), 且呈剂量依赖性。

2.5 各组大鼠肾组织 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 表达比较 图6结果显示: 与假手术组比较, 模型组肾组织 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 表达水平明显增加($P < 0.05$); 与模型组比较, 大蒜素低、中、高剂量组肾组织 TLR4、MyD88、NF-κB mRNA 表达水平下降($P < 0.05$), 且呈剂量依赖性。

3 讨论

慢性肾衰竭是各类慢性肾脏病终末阶段。慢

性肾衰竭病理主要表现为间质炎症细胞的浸润和炎性介质的释放, 成纤维细胞的活化和增殖, 以及过量细胞外基质的沉积^[15], 提示慢性肾衰竭属于一种炎症疾病。炎症是诱发和加重慢性肾衰竭的因素之一。肾固有细胞在病理过程中, 不仅是损伤的被动受害者, 还主动参与调节肾脏免疫炎症反应^[16-17]。当肾组织受到损伤时, 肾固有细胞表型发生转化, 释放一系列炎性介质与细胞因子等, 进一步扩大炎症反应, 与此同时还激活血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子β1(TGF-β1)促进肾间质纤维化, 导致炎症瀑布效应, 致使肾脏持续性损伤^[18]。我们既往研究发现, 慢性肾衰竭患者C-反应蛋白(CRP)、TNF-α、IL-1β、IL-6等炎



A. TLR4 mRNA 表达水平; B. MyD88 mRNA 表达水平; C. NF-κB mRNA 表达水平

① $P < 0.05$, 与假手术组比较; ② $P < 0.05$, 与模型组比较

图6 各组大鼠肾组织TLR4、MyD88、NF-κB mRNA表达比较

Figure 6 Comparison of mRNA expression of TLR4, MyD88, NF-κB in renal tissues of rats in various groups

症指标升高,且炎症指标水平与肾功能呈一定的相关性,即肾功能下降越明显,炎症指标相对越高,进一步提示慢性炎症反应参与了慢性肾衰竭的发生发展^[19]。

5/6肾切除大鼠模型是制备慢性肾衰竭的经典模型^[13]。本实验采用5/6肾切除法制备慢性肾衰竭大鼠模型,通过造成有效肾单位减少,形成“三高”(高血压、高滤过、肾小球高灌注)状态,最终构建成功以肾小球硬化、肾小管萎缩、肾间质纤维化为病理特点的动物疾病模型,其与临床慢性肾衰竭疾病发展极其相似。研究发现,5/6肾切除模型同时存在免疫异常和微炎症状态^[20]。

本研究发现,5/6肾切除模型大鼠血清SCr、BUN水平明显升高,给予大蒜素治疗后SCr、BUN水平有所下降,表明大蒜素具有保护肾脏的作用。还发现,模型大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平升高,表明慢性肾衰竭大鼠处于慢性炎症状态;给予大蒜素治疗后升高的IL-1β、IL-6、TNF-α水平下降,结合大鼠肾组织病理变化来看,大蒜素亦可减轻5/6肾切除大鼠肾损害,降低其炎症细胞浸润,表明大蒜素可以抑制慢性肾衰竭大鼠炎症反应,本结果进一步验证了大蒜素具有保护肾功能的作用。

TLR4是TLRs家族成员之一,主要参与感染性和自身免疫疾病的模式识别受体。TLR4在感染反应中识别PAMPs,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^[21]。TLR4可以激活MyD88依赖性通路,诱导炎性细胞因子和辅助刺激因子的释放^[22]。肾组织

中TLR4主要表达于肾小管上皮细胞、系膜细胞、血管内皮细胞,通过诱发炎症反应,参与多种病因所致的肾纤维化^[23]。在单侧输尿管梗阻(UUO)模型中,TLR4突变小鼠发生肾小球硬化和间质纤维化^[24]。NF-κB主要表达于肾小球细胞和肾小管上皮细胞,TLR4经配体刺激后,可促进NF-κB活化,诱导NF-κB转位到细胞核诱导特定基因的表达,进而诱导肾纤维化,同时调控IL-6、IL-1β等表达,促进炎症反应^[25-26]。

本研究结果显示,5/6肾切除大鼠肾组织TLR4、MyD88、NF-κB蛋白及mRNA表达水平明显升高,用大蒜素干预后升高的TLR4、MyD88、NF-κB蛋白及mRNA表达水平均下降,且大蒜素剂量越高,TLR4、MyD88、NF-κB蛋白及mRNA下降越明显,提示大蒜素可以抑制TLR4、MyD88、NF-κB表达,且其作用效果呈剂量依赖性。

综上所述,大蒜素可能通过抑制TLR4/MyD88/NF-κB信号通路,减少炎症因子的释放,减轻慢性肾衰竭大鼠炎症反应,进而延缓慢性肾衰竭进程。

参考文献:

- [1] 郭立中,谢院生,方敬爱,等.慢性肾脏病肾性贫血的中西医结合诊断与治疗[J].中国中西医结合肾病杂志,2021,22(1):92-94.
- [2] LEE B T, AHMED F A, HAMM L L, et al. Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-α, and interleukin-6 with chronic kidney disease[J]. BMC Nephrol, 2015, 16: 77.
- [3] 梁丽薇,赵晶凤,李亚静,等.肾康注射液联合前列地尔对慢性肾功能衰竭患者肾功能及血清IL-6、TNF-α和TGF-β₁的影响[J].中国医学创新,2020,17(23):41-44.

- [4] 鲍璐璐, 崔立红. TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(5): 568-572.
- [5] 张亮, 马晓燕, 王佳虹, 等. 肾衰饮对 CRF 大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路及炎症状态的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(2): 345-350.
- [6] 贺雨, 吴俊标, 肖博允, 等. 芪丹方对 5/6 肾切除所致慢性肾衰竭大鼠的保护作用及机制[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(4): 393-398.
- [7] 李锡香. 论药食同源之大蒜[J]. 中国蔬菜, 2020, 3(4): 6-12.
- [8] 崔天薇, 李贻奎, 张金艳. 大蒜及其有效成分的心血管活性研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(8): 890-894.
- [9] 王浩冉, 张玲. 大蒜素抑制消化道肿瘤细胞增殖作用的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2020, 34(3): 254-257.
- [10] 苏贝婷, 苏振丹, 张宿荣. 大蒜素抗菌作用机制的研究进展[J]. 中华生物医学工程杂志, 2020, 26(2): 187-192.
- [11] 麦榆桦, 包娟, 邱雪梅, 等. 大蒜素对糖尿病发生发展的抑制作用及其机制[J]. 食品工业科技, 2020, 41(22): 335-341.
- [12] 郭洋洋. 大蒜素对慢性肾衰大鼠肾脏组织保护作用的研究[J]. 西部中医药, 2019, 32(2): 9-13.
- [13] 沈延春, 杨晓, 陈琼霞. 5/6 肾切除大鼠肾脏病理学动态变化[J]. 上海实验动物科学, 2005, 25(1): 21-24, 64.
- [14] 沈映君. 中药药理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997.
- [15] 黄玉红, 王洁. 慢性肾脏病所致微炎症状态的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(1): 128-133.
- [16] WOŹNY Ł, ŻYWIEC J, GOSEK K, et al. Association of CX3CR1 gene polymorphisms with fractalkine, fractalkine receptor, and C-reactive protein levels in patients with kidney failure[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(4): 2202.
- [17] AMDUR R L, FELDMAN H I, GUPTA J, et al. CRIC study investigators. Inflammation and progression of CKD: the CRIC study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(9): 1546-1556.
- [18] PETRESKI T, PIKO N, EKART R, et al. Review on inflammation markers in chronic kidney disease[J]. Biomedicines, 2021, 9(2): 182.
- [19] 沈金峰, 胡芳, 黄伟, 等. 健脾益肾解毒法对慢性肾脏病患者瘦素、CRP 的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 165-168.
- [20] 陈紫薇, 陈明, 何凯杰, 等. 5/6 肾脏切除动物疾病模型的中医证候探索及扶正化瘀降浊通络方证测验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 7(4): 1-6.
- [21] 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.
- [22] CIESIELSKA A, MATYJEK M, KWIATKOWSKA K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(4): 1233-1261.
- [23] LIU B, DING F, HU D, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell conditioned medium attenuates renal fibrosis by reducing inflammation and epithelial-to-mesenchymal transition via the TLR4/NF- κ B signaling pathway in vivo and in vitro[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 7.
- [24] ZHOU X, SUN X, GONG X, et al. Astragaloside IV from Astragalus membranaceus ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- κ B in vivo and in vitro[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42: 18-24.
- [25] LI R, GUO Y, ZHANG Y, et al. Salidroside ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting the TLR4/NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1103.
- [26] ZHANG M, GUO Y, FU H, et al. Chop deficiency prevents UUO-induced renal fibrosis by attenuating fibrotic signals originated from Hmgb1/TLR4/NF- κ B/IL-1 β signaling[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(8): e1847.

【责任编辑: 侯丽颖】