



# IL-18、IL-1 $\beta$ 在慢性肾脏病的作用及中医药研究进展

陈凤玲<sup>1</sup>, 吴竞<sup>2</sup>, 李鹏飞<sup>2</sup>

(1. 福建中医药大学第一临床医学院, 福建 福州 350000; 2. 福建中医药大学附属人民医院, 福建 福州 350000)

**摘要:** 慢性肾脏病是目前全球公共卫生问题之一, 新近研究发现持续的微炎症状态是造成慢性肾脏病发生发展的重要因素之一, 白介素家族在微炎症状态中起着至关重要的作用, 同时促炎症因子在引起肾脏损伤机制之一的细胞焦亡中也占据着重要的地位。通过减少升高的白介素水平成为我们改善微炎症状态和影响细胞凋亡的切入点, IL-18和IL-1 $\beta$ 作为白介素家族重要成员之一, 现代研究发现其在慢性肾脏病发展过程中占据着重要的地位。

**关键词:** 慢性肾脏病; IL-18; IL-1 $\beta$ ; 中药单药及复方制剂

**中图分类号:** R692

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.011.011

**本文引用格式:** 陈凤玲, 吴竞, 李鹏飞. IL-18、IL-1 $\beta$ 在慢性肾脏病的作用及中医药研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(011): 64-69.

## 0 引言

据2010年调查结果显示目前我国慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的患病率达到10.8%。肾脏病作为“沉默的杀手”, 早期常没有明显的临床表现, 许多时候是在其他疾病诊疗过程中才发现的异常, 因而, 早期发现以及防治和延缓慢性肾脏病发生发展已成为非常重要的举措。有研究发现, 持续的微炎症状态是造成慢性肾脏病发生和发展的重要因素, 而与微炎症状态相关的传统标志物常见C反应蛋白(CRP)、白介素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、血清淀粉样蛋白A(SAA)等, 其中白介素(interleukin, IL)在评价肾脏疾病患者体内微炎症状态方面发挥着重要的作用。作为白介素家族之一的IL-18和IL-1 $\beta$ 近年来其在慢性肾脏疾病发生发展中发挥的作用越来越受到大家的关注和研究。本文通过综述IL-18及IL-1 $\beta$ 在某些慢性肾脏疾病中发挥的作用及中药单体和复方制剂对两种炎症因子的影响, 从而为中医治疗慢性肾脏病提供较明确的理论依据。

## 1 慢性肾脏病中医概述

中医古文献中无慢性肾脏病这个名称, 但从其临床上表现出来的症状和体征我们将之归于中医“尿浊”“水肿”“癃闭”“虚劳”“肾风”等诊疗范畴。目前大部分医家认为慢性肾脏病基本病机为“本虚标实”, “本虚”以脾肾亏虚为主, “标实”则为湿热、湿浊、瘀血等, 治疗上“补本虚、泻标实”, 注重补益脾肾, 加以清热祛湿、活血化瘀。由于脾胃为仓禀之官, 能将收纳的水谷化生为人体气血的重要脏腑, 脾胃若是不足, 气血生化就受到限制, 便无法荣养五脏、四肢百骸, 五脏得不到充养, 则脏腑功能下降; 另一方面, 脾主运化水湿, 脾虚则水湿不化, 进而气机运行不畅, 久而瘀血内生, 从而造成机体脏腑功能下降。肾为先天之本, 是人体脏腑功能活动的原动力, 肾主藏精, 肾虚则肾不藏精, 精微物质下泄, 加之脾虚脾不升清, 清气下泄, 二者共同造成尿浊的产生, 而蛋白尿属于“尿浊”的范畴, 能导致慢性肾脏病的发生及发展。治疗上结合脾肾亏虚的病机, 多以党参、茯苓、白

术、山药、山茱萸、覆盆子、芡实、金樱子等具有健脾益气，补肾涩精等药物治疗。有学者认为瘀血贯穿慢性肾脏病病程终末，提倡“肾络瘀阻”理论，治疗上善于运用虫类药，临床诊疗中常选用地龙、水蛭、僵蚕等药物治疗<sup>[1]</sup>。

## 2 炎症因子IL-18、IL-1 $\beta$ 概述

### 2.1 IL-18

IL-18主要由活化的单核巨噬细胞产生，但人体其他组织内也存在，包括肾小球及肾小管也有IL-18的分布，最开始被称为干扰素- $\gamma$ 诱导因子（IGIF）。IL-18先合成无活性的前体，然后在IL-1 $\beta$ 转化酶作用下产生成有活性的成熟蛋白，从而发挥生物学功能。IL-18通过与IL-18受体（IL-18R）的结合，激活NF- $\kappa$ B信号通路，后者能调节炎症中大量基因的表达<sup>[2]</sup>。IL-18生物学作用在于其能促进多种细胞因子分泌，在IL-2存在的情况下，能刺激自然杀伤细胞产生大量的干扰素- $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ），同时诱使Th1细胞产生其他细胞因子，如白介素-2、肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、白介素-1 $\beta$ 等。另一方面，IL-18能增强Fas配体（FasL）介导的细胞毒作用。而FasL系统是人体重要的凋亡系统之一，其激活可诱导细胞凋亡增加。

### 2.2 IL-1 $\beta$

IL-1 $\beta$ 是IL-1家族成员之一，与IL-18来源相似，也是主要是由活化的单核巨噬细胞系统产生，但也存在于其他有核细胞中，如成纤维细胞、内皮细胞等，肾脏内皮细胞、系膜细胞等同样存在该细胞因子的表达，其有调节免疫的作用，但也是产生炎症的重要促炎因子。IL-1 $\beta$ 以无活性的白细胞介素-1 $\beta$ 前体存在体内，在半胱天冬酶-1（caspase-1）作用下形成有活性的成熟态<sup>[3]</sup>。它能趋化巨噬细胞等在局部组织集聚<sup>[4]</sup>，也能在与相应受体结合后激活IL-1、NF- $\kappa$ B信号通路，从而促进IL-18等炎症

因子转录，造成机体产生炎症反应<sup>[5]</sup>。因而在某些情况下，IL-1 $\beta$ 参与了多种自身免疫性炎症疾病的发生发展。

## 3 IL-18、IL-1 $\beta$ 在慢性肾脏病的作用

研究表明慢性肾脏病患者血清IL-18较正常人群升高，且随着慢性肾脏病病程的发展，IL-18水平逐渐升高，其与C反应蛋白（CRP）等炎症因子共同加重慢性肾脏病微炎症状态<sup>[6]</sup>。细胞焦亡是细胞程序性死亡的形式之一，caspase-1、IL-1 $\beta$ 等为细胞焦亡通路的关键因子，在多种肾脏疾病中都有参与<sup>[7]</sup>。IL-18及IL-1两种促炎因子在各种原发性肾脏疾病如IgA肾病、膜性肾病、肾病综合征以及继发性肾脏疾病如糖尿病肾脏疾病、狼疮性肾炎、紫癜性肾炎等都发挥着重要的作用，尤其在糖尿病肾脏疾病和狼疮性肾炎的发生发展中占据重要的地位。

### 3.1 对糖尿病肾脏病影响

#### 3.1.1 IL-18对DKD影响

IL-18不但与胰岛素抵抗有关<sup>[8]</sup>，而且也在糖尿病并发肾脏损伤中有着突出的地位。糖尿病肾脏疾病（DKD）是常见的肾脏继发性疾病，目前许多研究发现DKD患者血中IL-18较正常人显著升高<sup>[9-11]</sup>。糖尿病肾病主要病理变化为肾小球硬化以及间质的纤维化。研究表明IL-18能诱导其他细胞因子增加，从而促进肾小球系膜细胞增生并使肾小球内炎症细胞增多，加剧炎症反应<sup>[12]</sup>。也有研究认为IL-18能通过诱导近曲肾小管上皮细胞转分化从而致使肾小管的硬化和肾间质出现纤维化<sup>[13]</sup>。MiyachiK<sup>[14]</sup>等人研究认为IL-18可能在DKD发展中激活MAPK信号通路，该通路激活可导致足细胞损伤，产生蛋白尿，并且能增加肾小球上皮细胞、系膜细胞等细胞外基质蛋白分子合成，转而促使肾小球出现硬化的改变。另有研究表明IL-18能干扰肾小球系膜细胞有丝分裂过程，促

进细胞的增殖和释放一系列细胞因子，从而引起微血管病变，使肾小球功能失常，诱使产生蛋白尿，加重DKD进展<sup>[15]</sup>。

### 3.1.2 IL-1 $\beta$ 对DKD影响

IL-1 $\beta$ 对糖尿病肾脏疾病的发生和加重作用一方面在于其能诱导细胞焦亡，是细胞焦亡中重要的炎症因子，与NLRP3炎症小体、caspase-1等共同组成细胞焦亡经典途径。细胞焦亡是细胞病理性死亡，发生过程为细胞膜破坏，细胞内容物释放，从而引起炎症损伤。研究发现在DKD患者肾组织中发现各种与细胞焦亡有关的标志物表达上升，包括NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18等。另一方面，其与靶细胞受体结合后能激活NF- $\kappa$ B信号通路，NF- $\kappa$ B存在于包括肾小球和肾小管在内的各种组织中，当其被激活后可促使炎症反应产生，该过程发生在肾组织时便会造成肾脏损伤，并且NF- $\kappa$ B的激活可促使NLRP3炎症小体表达增加，从而诱发细胞焦亡的发生，进一步加重肾脏损伤的产生。

## 3.2 对狼疮性肾炎影响

### 3.2.1 IL-18对LN影响

狼疮性肾炎(Lupus nephritis, LN)是一种自身免疫炎症性疾病，而T细胞和B细胞功能异常是造成其发生发展的重要因素。IL-18作为Th1类细胞因子，和包括狼疮性肾炎在内的多种自身免疫性疾病关系密切。李晖云<sup>[16]</sup>等人对32名狼疮肾炎和46名单纯狼疮患者进行研究，发现狼疮患者血中IL-18水平与非狼疮肾炎组患者有明显差异。另外也有别的研究同样表明与正常人相比，狼疮患者IL-18水平升高，并且也与狼疮活动性密切相关<sup>[17]</sup>。Shui HA<sup>[18]</sup>等人发现肾小球系膜细胞在脂多糖的刺激下能分泌更多的IL-18，从而使旁分泌活化而加重肾小球炎症并参与管状细胞的凋亡，进而加重狼疮肾炎的发生发展。可溶性IL-18结合蛋白(IL-18 binding protein, IL-18BP)能抑制IL-18与IL-18R相结合而起到拮抗IL-18的作用，使IL-18信号转导受到抑制<sup>[19]</sup>，故IL-18/IL-18BP失衡也

与狼疮肾炎发生有关，IL-18BP能抑制IL-18诱导干扰素- $\gamma$ 和IL-8及NF- $\kappa$ B信号通路的激活，邱书娟、王群<sup>[20]</sup>等6人研究发现在狼疮性肾炎患者体内IL-18/IL-18BP均较正常人升高，但升高的IL-18BP不能结合同样升高的IL-18而使血中游离的IL-18水平较高，从而无法抑制IL-18所引起的炎症联级反应，进而导致狼疮进展。

### 3.2.2 IL-1 $\beta$ 对LN影响

IL-1 $\beta$ 能导致自身抗体的产生，如产生抗dsDNA抗体，而后者能够激活NLRP3炎症小体，促使单核细胞产生白细胞介素-1 $\beta$ ，引起细胞焦亡的发生。狼疮性肾炎患者肾小球内皮细胞IL-1 $\beta$ 水平升高，且NF- $\kappa$ B激活上调，导致炎症反应的出现。另外IL-1 $\beta$ 能使足细胞Nephrin表达下降，后者表达降低后可使肾小球滤过屏障完整性被破坏，从而导致蛋白尿出现，促进肾脏的损伤。

总的来说，IL-18在慢性肾脏病中发挥的作用有：(1)促进TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8等炎症因子的产生，而有研究表明TNF- $\alpha$ 能使肾小球的系膜细胞以及上皮细胞遭受损伤；(2)可以调节肾脏某些固有细胞如系膜细胞有丝分裂的过程，导致前列腺素等生成，从而促进肾小球微血管病变；(3)足细胞中IL-18水平上升能导致足细胞损伤，从而滤过屏障受损，产生蛋白尿，后者直接对肾脏有损害作用；(4)作为IFN- $\gamma$ 诱导因子，在IFN- $\gamma$ 作用下单核巨噬细胞活化，从而释放某些如溶酶体酶等炎性介质导致组织损伤；(5)激活NF- $\kappa$ B、MAPK信号通路，既对足细胞造成影响，也参与细胞焦亡发生，使组织病理性死亡。IL-18能促进肾脏病的发展，但也有研究表明IL-18炎症因子在肾脏病早期即可出现<sup>[21]</sup>，比血肌酐等指标更敏感，并且可以预测某些肾脏疾病进展<sup>[22]</sup>，故而临床上我们可以通过检查IL-18更早的发现肾脏病或是评估某些肾脏病疾病的进展情况。

IL-1 $\beta$ 在肾脏疾病中作用：(1)刺激肾脏系膜细胞合成和分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、氧自由

基等某些生物活性物质,前者可造成肾脏系膜细胞及上皮细胞损伤,后者则可使肾小球系膜细胞增生、肾小球滤过率减退。在肾小球肾炎实验模型中,阻断了IL-1 $\beta$ 受体后,减轻了肾脏的病理损伤;(2)激活内皮细胞NF- $\kappa$ B信号通路,促进细胞粘附分子等的表达增加,也促进内皮细胞上炎症细胞的黏附,同时内皮细胞趋化性蛋白质的释放又受到了调控,血管的通透性提高,参与了内皮细胞的损伤<sup>[23]</sup>;(3)抑制足细胞Nephrin表达,后者下降使得滤过屏障遭到破坏,产生蛋白尿,直接对肾脏造成损害;(4)同IL-18一起可参与和促进细胞焦亡,同时也能激活NF- $\kappa$ B,促使肾脏炎症损伤。

## 4 中药对IL-18、IL-1 $\beta$ 的影响

### 4.1 单药单体

#### 4.1.1 影响IL-18中药单体

##### (1) 雷公藤

雷公藤有祛风除湿、活血通络、止痹痛的功效,现代药理研究发现其具有抗炎、抑制肿瘤生长、抑制免疫等作用。金彩云等人发现雷公藤多苷对于狼疮性肾炎缓解期患者体内IL-18水平有明显的抑制作用,同时能减少蛋白尿和改善狼疮活动性<sup>[24]</sup>。

##### (2) 苏木

苏木具有活血祛瘀的功效,可用于跌扑疼痛、筋伤骨折等的治疗,现代研究其具有抗炎、抑菌、舒张血管等作用。胡克杰等人通过膜性肾病大鼠实验发现苏木能抑制IL-18的分泌,且与激素及雷公藤等差异无统计学意义<sup>[25]</sup>。

#### 4.1.2 影响IL-1 $\beta$ 单体

##### (1) 白芍

白芍有柔肝定痛、养血敛阴的作用,主治月经不调、腹痛、体虚出汗、肢体挛急等。药理研究显示有降糖、抗炎、止痛、护肝、通便等作用。Deng YP等人发现白芍总苷能降低NLRP3、caspase-1、IL-1 $\beta$ 等细胞焦亡过程中

重要的因子<sup>[26]</sup>。

##### (2) 荔枝核

荔枝核有理气破结、散寒止痛的作用,主治寒疝腹痛等。现代发现其有调节糖脂代谢、抗炎和降糖、抗肝损害等作用,具有黄酮类、甾体类等化学成分,后者包括荔枝核皂苷和甾醇,陈锐、张洪娜通过体外培养的肾小球系膜细胞试验发现荔枝核皂苷能抑制肾小球系膜细胞增值并且能降低IL-6及IL-1 $\beta$ 的作用,减轻肾小球硬化<sup>[27]</sup>。

#### 4.1.3 共同影响IL-18及IL-1 $\beta$

##### (1) 黄芪

黄芪有益气升阳、益卫敛汗、托毒生肌等功效,能补虚损,内外妇儿各科疾病均能使用。现代研究发现其能提高免疫,调节血糖,保护心血管、肾脏等作用,其含有多糖类、皂苷类等成分。裴文丽研究发现黄芪多糖具有降血糖的作用且研究发现其能通过降低IL-6、IL-18及IL-1 $\beta$ 等水平改善胰岛素抵抗<sup>[28]</sup>。

##### (2) 葛根

葛根有升津舒筋、解肌发表等功效,常用于外感发热,项背拘急、脾虚泄泻等病症,现代研究发现葛根具有控制血糖、降低血肌酐等作用。有项研究发现其有降低肾脏组织中活性氧、IL-6的作用<sup>[29]</sup>,而李翔、何跃平<sup>[30]</sup>等人发现激活活性氧能刺激人急性单核细胞白血病细胞分泌IL-18和IL-1 $\beta$ 。

## 4.2 复方制剂

#### 4.2.1 影响IL-18复方制剂

##### (1) 丹蛭降糖胶囊

李中南<sup>[31]</sup>等人通过比较西药组和丹蛭降糖胶囊组患者治疗前后血清IL-18等水平,发现后者在治疗后中医主要证候积分较前明显下降,IL-18的下降水平也较西药组明显。

##### (2) 益肾降糖饮

红江淮等<sup>[32]</sup>2人通过研究比较60例气阴两虚夹瘀型的患者发现益肾降糖饮能明显减少血、尿IL-18的水平,改善糖尿病肾病患者蛋白



尿和尿微量白蛋白排泄率。

### (3) 芪地糖肾颗粒

赵雪杉、安至超<sup>[33]</sup>等人通过研究糖尿病肾病大鼠模型发现芪地糖肾颗粒(白花蛇舌草、熟地黄、芡实、山萸肉、水蛭、黄芪组成)发现能将IL-18水平较低,对改善糖尿病肾病大鼠体内微炎症状态。

### (4) 补肾活血祛风方

王嘉文、宋璐等3人通过设置包括补肾活血祛风方和泼尼松等在内的5组大鼠实验发现补肾活血祛风方组能有效的降低阿霉素肾病大鼠NF-κ B-65和IL-18的水平<sup>[34]</sup>。

## 4.2.2 影响IL-1β复方制剂

### (1) 苏叶地黄汤

孙响波<sup>[35]</sup>等人通过观察68例慢性肾衰竭患者在常规治疗上加用苏叶地黄汤(由苏叶、生地黄、熟地黄、茯苓、山茱萸等组成)治疗2个月后发现慢性肾衰患者血中IL-1β等水平较治疗前降低,结果具有统计学意义,同时患者血肌酐和尿毒氮水平也较前下降,说明苏叶地黄汤能够使IL-1β等促炎症因子水平降低,从而改善患者微炎症状态。

### (2) 四妙丸

Ma CH<sup>[36]</sup>等通过经过高果糖饲养的大鼠研究四妙丸缓解肾小球损伤的机制发现: NF-κ B及NLRP3炎性小体活化受到了四妙丸的抑制,IL-1β水平也出现了下调,高果糖饲养大鼠的肾间质和肾小球炎症细胞浸润的情况得到了有效的改善,尿白蛋白排泄也获得了减少,最终实现了保护肾脏功能的作用。

## 5 总结

综上所述,慢性肾脏病是一个病程较长且病势缠绵的疾病,中医认为其病机在于“本虚标实”,“本虚”以脾肾亏虚为主。脾肾亏损,导致这两个脏腑发挥生理功能的能力下降而在体内形成了湿浊、瘀血等病理产物,即所谓

“标实”的出现,故不少医家在临床治疗过程中多注重补肾健脾,兼以祛除实邪。微炎症状态是慢性肾脏病基本病理状态之一,许多炎症因子在疾病发展中起着重要的作用,而IL-18及IL-1β是其中重要的炎症因子之一,通过中医中药治疗的方式有利于减轻这些炎症因子释放,进而减轻肾脏损伤,在延缓慢性肾脏疾病向终末期肾脏病发展的进程中发挥独特的作用。

## 参考文献

- [1] 范丽妃,吴竞,陈扬荣.陈扬荣运用虫类药从“络”论治慢性肾衰竭[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(05):698-700.
- [2] 韩明勇.白细胞介素-18的研究进展[J].国外医学(肿瘤学分册),2003,(04):271-273.
- [3] 刘国荣,潘晓华,刘秀珍,等.炎症小体NLRP3相关炎症因子IL-1β、IL-18与脑小血管病相关性研究[J].脑与神经疾病杂志,2019,(03):153-157.
- [4] Mridha AR, Wree A, Robertson AA, et al. MLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice[J]. J Hepatol,2017,66(5):1037-1046.
- [5] 潘徐彪,李向玉,王志鑫,等.NLRP3-(Caspase-1)/IL-1β信号通路的研究进展[J].中国医药导报,2019,16(01):41-44.
- [6] 李蕾芳,李芳华.慢性肾脏病患者血清Klotho水平、微炎症状态、氧化应激指标与肾功能的关系[J].山东医药,2018,58(34):68-70.
- [7] 孙晓怡,姜玉勤,唐余燕,等.细胞焦亡机制及其在多种肾脏病中的作用[J].中国医药导报,2021,18(33):53-56.
- [8] 时鹏帅,张超,刘文艳,等.新诊断2型糖尿病患者血清Omentin-1、IL-18水平变化与胰岛素抵抗的关系研究[J].锦州医科大学学报,2018,(02):17-19+30.
- [9] 康省,赵传国,梁咏梅.2型糖尿病肾病患者血清IGF-1、PEDF、IL-18与不同尿微量白蛋白/肌酐比值的相关性研究及临床意义[J].科学技术创新,2020,(13):15-17.
- [10] Wawrocki S, Druszczynska M, Kowalewicz-Kulbat M, et al. Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention[J]. Acta Biochimica Polonica, 2016,63(1):1153.
- [11] 王爱霞,张志芳,王春平.糖尿病肾病患者血清IL-18、

- MCP-1水平变化与糖尿病肾病间联系分析[J].实验与检验医学,2021,(02):415-416+432.
- [12] 刘华锋,陈孝文,吴瑗,等.原发性肾小球肾炎患者肾组织白介素18的表达[J].中华肾脏病杂志,2003(02):63-64.
- [13] 梁东,刘华锋,姚翠微,等. IL-18对人类肾小管上皮细胞凋亡和转分化的影响[C]//“中华医学会肾脏病学分会2004年年会”暨“第二届全国中青年肾脏病学学术会议”论文汇编,2004:329-330.
- [14] Miyauchi K, Takiyama Y, Honjyo J, et al. Upregulated IL-18 expression in type 2 diabetic subjects with nephropathy: TGF- $\beta$ 1 enhanced IL-18 expression in human renal proximal tubular epithelial cells[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(2):190-199.
- [15] 赵延香,张继兰.血清白细胞介素18水平与糖尿病肾病的关系[J].山东医药,2016,56(02):74-75.
- [16] 李晖云,白海.白介素-18与可溶性Fas在狼疮肾炎进展中的关联性研究[J].海南医学院学报,2014,20(03):317-320.
- [17] 刘美兰,马福哲,吴昊,等.狼疮性肾炎患者血清IL-18、IL-34水平及其意义[J].中国现代医学杂志,2018,(02):53-56.
- [18] Shui HA, Ka SM, Wu WM, et al. LPS-evoked IL-18 expression in mesangial cells plays a role in accelerating lupus nephritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(8):1277-1284.
- [19] 刘亚普.白细胞介素18(IL-18)的研究进展[J].中国医药指南,2008,(13):67-70.
- [20] 邱书娟,王群,王荣,等.狼疮肾炎患者IL-18/IL-18BP的表达及免疫抑制治疗对其的影响[J].中国免疫学杂志,2008,(09):849-852.
- [21] Succar L, Pianta TJ, Davidson T, et al. Subclinical chronic kidney disease modifies the diagnosis of experimental acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2017, 92(3):680-692.
- [22] 施蓓莉,倪兆慧,周敏捷,等.血清白细胞介素-18水平升高可预测IgA肾病患者的疾病进展[J].上海医学,2012,(01):48-52.
- [23] Cheng SC, Huang WC, SPang JH, et al. Quercetin Inhibits the Production of IL-1 $\beta$ -Induced Inflammatory Cytokines and Chemokines in ARPE-19 Cells via the MAPK and NF- $\kappa$ B Signaling Pathways[J]. Int Mol Sci, 2019, 20(12):2957.
- [24] 金彩云,胡国华,郑碧忠,等.狼疮性肾炎血清IL-18及雷公藤多苷对其影响的研究[J].中国中药杂志,2008,(09):1075-1077.
- [25] 胡克杰,赵学谦,宋成收.苏木治疗大鼠膜性肾病的实验研究[J].中医药信息,2012,29(01):108-111.
- [26] 郑亚萍,刘春杰.白芍总苷对心肌缺血再灌注大鼠心肌细胞焦亡及NLRP3炎症小体表达的影响[J].中药新药与临床药理,2019, 30(8):910-914.
- [27] 陈锐,张洪娜,王颖航,等.荔枝核皂苷对血管紧张素II诱导的肾小球系膜细胞增殖及分泌IL-6、IL-1 $\beta$ 的影响[J].时珍国医国药,2015,26(09):2077-2078.
- [28] 裴文丽.黄芪多糖对2型糖尿病大鼠血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18的影响作用[J].中医临床研究,2016,(02):10-13.
- [29] Xu X, Zheng N, Chen Z, et al. Puerarin, isolated from Pueraria lobata (Willd.), protects against diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress[J]. Gene, 2016, 591(2):411-416.
- [30] 李翔,何跃平,刘胜,等.幽门螺杆菌经ROS通路激活NLRP3炎症复合体诱导THP-1细胞分泌IL-1 $\beta$ 和IL-18[J].中国免疫学杂志,2015,31(3):308-313.
- [31] 李中南,张帆,马超,等.丹蛭降糖胶囊对早期糖尿病肾病患者血清IL-18、CysC及相关指标的影响[J].广州中医药大学学报,2017,34(02):153-157.
- [32] 洪江淮,王宝萍.益肾降糖饮治疗糖尿病肾脏病临床效果及对IL-18的影响[J].中外医学研究,2020, 18(28):42-45.
- [33] 赵雪杉,安至超,柳红芳,等.芪地糖肾颗粒对糖尿病肾病大鼠模型炎症因子IL-6、IL-18、TNF $\alpha$ 、CRP的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,(01):8-11+95.
- [34] 王嘉文,宋璐,詹华奎.补肾活血祛风方对阿霉素肾病大鼠肾组织NF- $\kappa$ B及IL-18水平的干预研究[J].北京中医药大学学报,2021,(11):1011-1019.
- [35] 孙响波,王霞,于妮娜.苏叶地黄汤对慢性肾功能衰竭患者“微炎症状态”的影响[J].河南中医,2016,36(03):545-546.
- [36] Ma CH, Kang LL, Ren HM, et al. Simiao pill ameliorates renal glomerular injury via increasing Sirt1 expression and suppressing NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome activation in high fructose-fed rats[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 172:108-117.