

• 论 著 •

达格列净/非奈利酮经治糖尿病肾病患者炎症因子水平特征及与临床转归的相关性^{*}

赛福丁·木沙, 姜 鸿, 热孜万古丽·阿布都拉[△]
新疆维吾尔自治区人民医院肾病科, 新疆乌鲁木齐 830000

摘要:目的 探究达格列净/非奈利酮经治的糖尿病肾病(DN)患者血清炎症因子表达特征,分析炎症指标与患者临床转归的相关性。方法 选取 2022 年 10 月至 2024 年 12 月就诊于该院的 264 例 DN 患者作为研究对象,均接受达格列净/非奈利酮联合治疗。根据患者治疗 6 个月后临床转归划分为转归良好组($n=174$)和转归不良组($n=90$)。比较两组患者基线资料、治疗前血清炎症因子表达谱水平差异。通过多因素 Logistic 回归分析 DN 患者临床转归不良的危险因素,并通过受试者工作特征曲线(ROC)、决策曲线(DCA)、校准曲线评价危险因素联合预测患者不良临床转归的应用价值。结果 转归不良组患者合并高血压比例、糖尿病病程、血清肌酐(Scr)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 反应蛋白(CRP)、胱抑素 C(Cys-C)、白细胞介素 17A(IL-17A)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性 CXC 趋化因子配体 16(sCXCL16)水平均高于转归良好组,估算肾小球滤过率(eGFR)水平低于转归良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果发现,CRP、Cys-C、IL-17A、TNF- α 、sCXCL16 水平均是 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后临床转归不良的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析结果发现,CRP、Cys-C、IL-17A、TNF- α 、sCXCL16 联合预测 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后临床转归不良的曲线下面积(AUC)达 0.905(95%CI:0.866~0.944),DCA 曲线及校准曲线均表明基于上述指标的联合预测模型拟合度较好、临床应用净收益较高。结论 CRP、Cys-C、IL-17A、TNF- α 、sCXCL16 较高均是 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后临床转归不良的独立危险因素,并与患者不良临床转归有关。

关键词:糖尿病肾病; 炎症因子; 达格列净/非奈利酮; 临床转归

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.15.014

中图法分类号:R587.2

文章编号:1673-4130(2026)15-1866-05

文献标识码:A

Characteristics of inflammatory levels in patients with diabetic nephropathy treated with dapagliflozin/nefazodone and their correlation with clinical outcomes^{*}

Saifuding · Musha, Jiang Hong, Reziwanguli · Abudula[△]

Department of Nephrology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract: **Objective** To explore the expression characteristics of serum inflammatory factors in patients with diabetic nephropathy (DN) treated with dapagliflozin/finerenone, and to analyze the correlation between inflammatory indicators and clinical outcomes of patients. **Methods** A total of 264 patients with DN in this hospital from October 2022 to December 2024 were selected as the research subjects. All patients received combined treatment with dapagliflozin/naliniromone. According to the clinical outcomes after 6 months of treatment, the patients were divided into the good outcome group ($n=174$) and the poor outcome group ($n=90$). The differences in baseline data and the expression profiles of serum inflammatory factors before treatment between the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for poor clinical outcomes in DN patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve, decision curve analysis (DCA), and calibration curve were used to evaluate the application value of the combined risk factors in predicting poor clinical outcomes. **Results** The proportion of patients with hypertension, proportion of patients with hyperlipidemia, duration of diabetes, levels of serum creatinine (Scr), fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), C-reactive protein (CRP), cystatin C (Cys-C), interleukin-17A (IL-17A), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and soluble CXC chemokine ligand 16 (sCXCL16) in the

^{*} 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C320)。

作者简介:赛福丁·木沙,副主任医师,主要从事急性慢性肾脏疾病相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: reziw0128@163.com。

poor outcome group were significantly higher than those in the good outcome group, while the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly lower, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that CRP, Cys-C, IL-17A, TNF- α , and sCXCL16 were independent risk factors for poor clinical outcome in DN patients after treatment with dapagliflozin/nalotepiril ($P < 0.05$). ROC curve analysis revealed that the area under the curve (AUC) for the combined prediction of poor clinical outcome in DN patients after treatment with dapagliflozin/nalotepiril by CRP, Cys-C, IL-17A, TNF- α , and sCXCL16 reached 0.905 (95%CI: 0.866—0.944). Both the DCA curve and calibration curve indicated that the combined prediction model based on these indicators had good fit and higher clinical application net benefit. **Conclusion** Higher levels of CRP, Cys-C, IL-17A, TNF- α , and sCXCL16 are independent risk factors for poor clinical outcome in DN patients after treatment with dapagliflozin/nalotepiril, and are related to the adverse clinical outcome of patients.

Key words: diabetic nephropathy; inflammatory factors; dapagliflozin/finerenone; clinical outcome

糖尿病肾病(DN)是 2 型糖尿病患者普遍发生的并发症,其特点是发病隐匿且进展缓慢。若缺乏有效的早期干预,DN 患者病情可能逐渐恶化并导致肾功能受损,最终可能进展至终末期肾病^[1]。目前我国临床指南及专家共识均推荐 DN 患者首选胰高血糖素样肽-1 受体激动剂或钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i),如利拉鲁肽、达格列净等进行治疗^[2-3]。盐皮质激素受体(MR)可导致肾脏炎症和纤维化加剧,引起慢性肾病的进展,而使用 MR 拮抗剂(MRA)可有效延缓 2 型糖尿病患者的慢性肾病进展,已成为 DN 患者的重要治疗药物之一^[4]。非奈利酮作为第三代 MRA,其在 DN 患者中的有效性已得到部分验证,特别是与达格列净等 SGLT2i 联合应用时^[5-6]。但也有临床研究发现,肾小球滤过率较低的 DN 患者应用上述药物可能会出现降糖效果不充分的情况,部分 DN 患者即使接受上述联合治疗方案仍可能进展为终末期糖尿病,而存在疾病进展高风险的人群特征尚缺少系统性总结^[7]。考虑到 DN 患者大多伴随全身免疫及炎症水平异常激活,且既往研究提出不同的炎症因子在 DN 患者中具有一定预后预测价值^[8-9]。本文拟通过前瞻性、观察性研究,探讨血清炎症因子水平对达格列净/非奈利酮经治 DN 患者临床转归的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性、观察性研究,选取 2022 年 10 月至 2024 年 12 月就诊于本院的 264 例 DN 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国糖尿病肾病防治指南(2021 年版)》^[10]中 DN 的诊断标准;(2)入院时估算肾小球滤过率(eGFR) ≥ 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²);(3)DN 分期为 I ~ III 期;(4)临床资料及实验室检查结果完整且可调取;(5)有明确临床结局或经电话随访可了解患者临床结局;(6)留存入院时血液样本。排除标准:(1)合并骨质疏松症或肢体、躯体骨折;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病;(4)合并严重肝、肾功能障碍或衰竭;(5)入院时合并急、慢性

感染性疾病;(6)无法随访;(7)妊娠期或围生期女性。本研究经本院伦理委员会审核通过(批件号: KY20220419086),所有患者对研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过医院信息系统收集所有入组患者性别、年龄、体重指数、合并基础病情况(高血压、高脂血症)、过敏史、糖尿病病程、血清肌酐(Scr)、eGFR、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.2.2 治疗方法及分组 所有患者均进行糖尿病慢病管理相关宣教,调整饮食为糖尿病饮食,给予相应营养支持治疗。常规采用二甲双胍口服治疗控制血糖,每次 0.25 g,每日 2~3 次,严密监测患者血糖变化及生命体征。应用达格列净口服治疗,5 mg/d 作为起始剂量,根据血糖控制情况最多不超过 10 mg/d,同时给予非奈利酮,根据 eGFR 确起始剂量,当 eGFR ≥ 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)时,每次 20 mg,每日 1 次。所有患者均接受治疗 6 个月后来院复查及随访。病情进展情况判断^[11]:(1)病情稳定:eGFR 较基线下降 $< 10\%$,且尿白蛋白/肌酐比值(UACR)较基线波动 $< 20\%$,未进展至终末期肾病;(2)病情进展:未进展至终末期肾病,但 eGFR 较基线下降 $10\% \sim 30\%$,或 UACR 较基线增加 $20\% \sim 50\%$ (持续 ≥ 3 个月);(3)终末期肾病:符合《中国糖尿病肾病防治指南(2021 年版)》^[10]中终末期肾病诊断标准。将病情进展、终末期肾病及 DN 相关性死亡的患者纳入转归不良组,病情稳定的患者纳入转归良好组。

1.2.3 指标检测 所有患者于启动系统性治疗前通过含 EDTA 的负压管采集外周静脉血 3 mL,以 2 000 r/min、离心有效半径 15 cm 在室温下离心 10 min 获取上层血清,通过化学发光免疫分析法、放射免疫分析、酶联免疫分析法及对应试剂盒测定患者血清 C 反应蛋白(CRP)、胱抑素 C(Cys-C)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-17A、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性 CXC 趋化因子配体 16(sCXCL16)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件对数据进行分析。计量资料均经 K-S 正态性检验,呈正态分布的

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后临床转归不良的危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线、曲线下面积(AUC)、决策曲线(DCA)、校准曲线评价各危险因素对 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后临床转归不良的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 不同临床转归患者间基线资料比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	转归良好组($n=174$)	转归不良组($n=90$)	$\chi^2/Z/t$	P
性别			1.070	0.301
男	110(63.2)	51(56.7)		
女	64(36.8)	39(43.3)		
年龄(岁)	53(51,58)	53(52,59)	0.418	0.676
体重指数(kg/m ²)	24.73±1.16	24.51±1.16	1.475	0.141
高血压	36(20.7)	31(34.4)	5.926	0.015
高脂血症	32(18.4)	23(25.6)	1.846	0.174
糖尿病病程(年)	9.79±1.07	10.13±1.26	-2.297	0.022
Scr($\mu\text{mol/L}$)	46.39±3.27	47.84±6.30	-2.477	0.014
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	82.79±4.26	81.16±5.76	2.609	0.010
FPG(mmol/L)	6.22±1.02	6.60±1.19	-2.697	0.007
HbA1c(%)	7.20±1.06	7.55±1.10	-2.484	0.014

表 2 不同临床转归患者间血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	转归良好组($n=174$)	转归不良组($n=90$)	t	P
CRP(mg/L)	18.45±2.19	20.54±2.63	-6.871	<0.001
Cys-C(mg/L)	3.88±0.82	4.53±0.67	-6.502	<0.001
IL-1 β (ng/L)	23.64±1.66	23.21±1.78	1.947	0.053
IL-6($\mu\text{g/L}$)	1.42±0.26	1.46±0.22	-1.083	0.280
IL-17A(pg/mL)	321.53±23.24	344.84±29.68	-7.011	<0.001
TNF- α (ng/L)	3.59±0.84	4.45±0.92	-7.601	<0.001
sCXCL16(ng/mL)	23.71±2.26	25.38±3.15	-4.942	<0.001

2.3 DN 患者治疗后临床转归不良的危险因素分析 以 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后临床转归情况作为因变量(赋值:临床转归不良=1、临床转归良好=0)。以表 1 和表 2 中差异有统计学意义的指标为自变量(赋值:合并高血压、合并高脂血症均赋值为 1,未合并高血压、未合并高脂血症均赋值为 0,糖尿病病程、Scr、FPG、HbA1c、eGFR、CRP、Cys-C、IL-17A、TNF- α 、sCXCL16 均赋原值)。多因素 Logistic 回归分析结果表明,CRP、Cys-C、IL-17A、TNF- α 、sCXCL16 均是 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后

2 结 果

2.1 不同临床转归患者基线资料比较 2 组患者性别比例、年龄、体重指数等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),转归不良组患者合并高血压比例、糖尿病病程、Scr、FPG、HbA1c 均高于转归良好组,eGFR 低于转归良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同临床转归患者血清炎症因子表达水平比较 转归不良组患者血清 CRP、Cys-C、IL-17A、TNF- α 、sCXCL16 水平均显著高于转归良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

临床转归不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 DN 患者治疗后临床转归不良的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
高血压	2.027	1.110	3.336	0.072	7.592	0.995	9.625
高脂血症	0.269	0.497	0.294	0.588	1.309	0.494	3.466
糖尿病病程	0.256	0.172	2.206	0.137	1.292	0.921	1.810
Scr	0.088	0.047	3.594	0.058	1.092	0.997	1.197
eGFR	0.012	0.043	0.077	0.781	1.012	0.931	1.100

续表 3 DN 患者治疗后临床转归不良的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
FPG	0.195	0.197	0.975	0.323	1.215	0.826	1.788
HbA1c	0.127	0.203	0.394	0.530	1.136	0.763	1.689
CRP	0.411	0.095	18.742	<0.001	1.509	1.252	1.818
Cys-C	1.328	0.309	18.524	<0.001	3.773	2.061	6.908
IL-17A	0.032	0.009	12.962	<0.001	1.032	1.015	1.051
TNF- α	1.136	0.264	18.562	<0.001	3.114	1.857	5.221
sCXCL16	0.280	0.075	13.889	<0.001	1.323	1.142	1.533

2.4 各危险因素对 DN 患者治疗后临床转归不良的预测效能 ROC 曲线分析结果显示,CRP、Cys-C、IL-17A、TNF- α 、sCXCL16 联合预测 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后临床转归不良的 AUC 达 0.905 (95%CI:0.866~0.944),见图 1。DCA 曲线分析结果提示,在 0.0~1.0 阈值范围内,基于上述指标的联合预测模型预测 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后临床转归不良的净收益>0,见图 2。校准曲线提示基于上述指标的联合预测模型拟合度较高(Hosmer-Lemeshow $\chi^2=10.629, P=0.224$),见图 3。

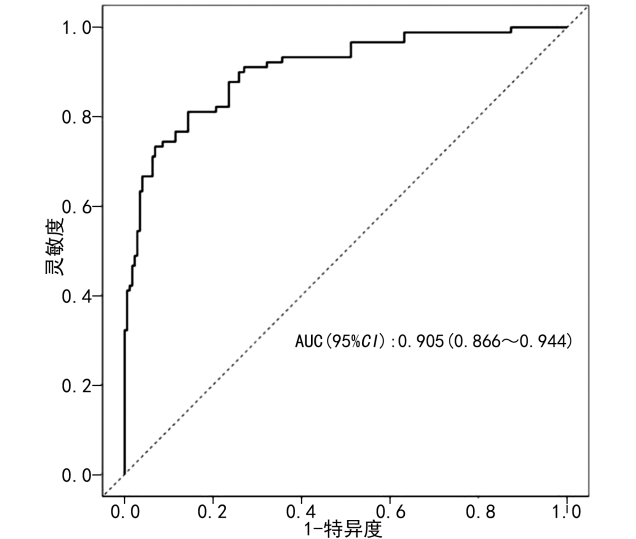


图 1 各因素联合预测 DN 患者治疗后临床转归不良的 ROC 曲线

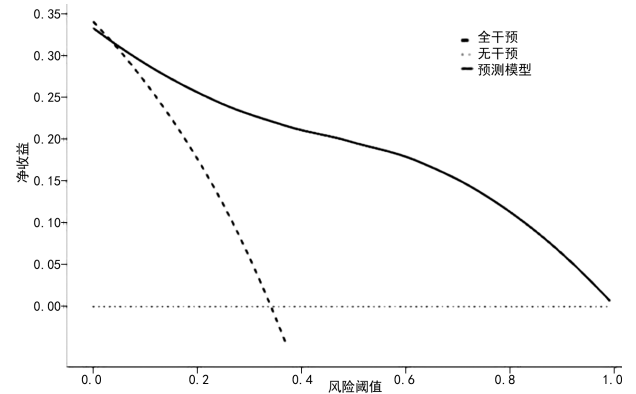


图 2 预测模型的 DCA 曲线

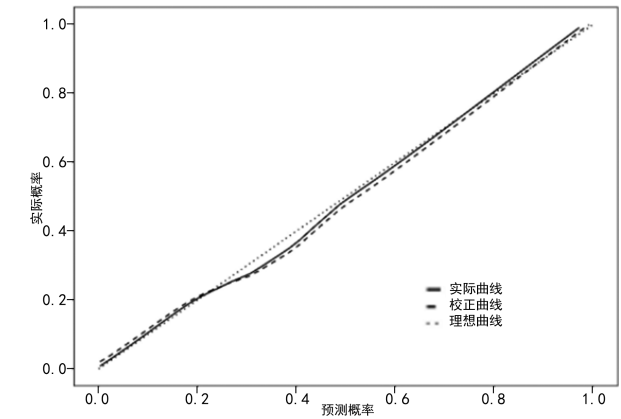


图 3 预测模型的校准曲线

3 讨论

本研究从 DN 患者炎症水平特征的角度出发,首先通过单因素分析发现转归不良组患者治疗前 CRP、Cys-C、TNF- α 水平均显著高于转归良好组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。Cys-C 主要在近曲小管被重吸收,正常情况下在尿液中的排泄量较低,这使得 Cys-C 在反映肾小球滤过膜通透性方面比尿素氮和 Scr 更为敏感,成为评估肾小球滤过率变化的关键内源性指标^[12-13]。既往研究表明,Cys-C 水平的升高与心血管疾病风险的增加密切相关,而在早期肾损伤或功能变化时,血液 Cys-C 水平也会显著增加,因此也可能作为 DN 患者肾功能预后的重要指标^[14]。此外, DN 患者中的 CRP 和 TNF- α 水平显著高于未出现肾功能损害的糖尿病患者,这些炎症因子水平也与 DN 的病情严重程度和活动状态紧密相关^[15-16]。另有研究指出,CRP 和 TNF- α 的高表达可能导致肾血管内皮细胞和系膜细胞的炎症损伤,这可能是清蛋白排泄率增加和病情进展的重要原因之一^[17]。本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现,CRP、Cys-C、TNF- α 均是 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后临床转归不良的独立危险因素,提示炎症对 DN 患者预后的影响作用。

CXCL16 在机体内通过氧化低密度脂蛋白内吞作用和特异性配体结合并触发促炎级联反应,从而加剧微血管病变^[18]。既往研究指出,CXCL16 在足细胞中呈高表达,并在肾小球肾病的病理过程中扮演氧化低密度脂蛋白的清道夫受体角色,尤其是在膜性肾小球肾炎中,其表达的选择性上调是对组织损伤的有效响应^[19]。可溶性形式的 sCXCL16 源于细胞表面的裂解,不仅反映了炎症通路的活化,而且能够直接促进下游的炎症反应。有研究也指出,sCXCL16 的释放可由 TNF- α 、IL-1 β 等炎症细胞因子触发,并可能进一步促进细胞免疫反应或炎症反应,参与糖尿病肾脏病变的进展^[20]。IL-17A 主要由 Th17 细胞产生,有研究支持其在 DN 的发病中通过促炎作用来发挥作用,但也有研究提出,IL-17A 水平的降低可能对 DN 具有保护效应^[21]。本研究中通过单因素、多因素 Logistic 回

归分析发现了 IL-17A、sCXCL16 均是 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后临床转归不良的独立危险因素。为验证上述炎症因子预测 DN 患者临床转归的有效性,应用 ROC 曲线分析发现,上述炎症因子联合预测的 AUC>0.7,DCA、校准曲线分析也证实基于上述指标的联合预测模型准确性和拟合度良好。上述结果均提示治疗前 CRP、Cys-C、IL-17A、TNF-α、sCXCL16 联合检测具有预测 DN 患者经达格列净/非奈利酮治疗后临床转归不良的潜在价值。

综上所述,CRP、Cys-C、IL-17A、TNF-α、sCXCL16 水平较高的 DN 患者即使接受达格列净/非奈利酮联合治疗后也更容易出现不良临床转归,密切监测患者炎症因子水平变化对于准确评估预后、及时调整治疗策略均具有一定临床意义。由于仅在单中心开展研究,本研究最终纳入接受达格列净/非奈利酮联合治疗的 DN 患者病例数较少,可能对统计学分析结果造成一定偏移,后期可通过扩大样本量提高研究结论的准确性。

参考文献

[1] 李孟英. 糖尿病并发症的发病机制及药物治疗研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2024, 39(5): 28-30.

[2] 罗孙洁, 熊莉云, 郭莲. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂对 2 型糖尿病微血管病变影响的研究进展[J]. 中外医学研究, 2021, 19(7): 181-184.

[3] 沈璞杰, 张晓艳. SGLT-2 抑制剂治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 承德医学院学报, 2024, 41(3): 239-244.

[4] 杨叶萍, 张朝云. 盐皮质激素受体拮抗剂治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 世界临床药物, 2023, 44(9): 895-898.

[5] 李雯静, 杨小娟. 非奈利酮在糖尿病肾病中的应用进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(7): 127-130.

[6] 毕亚红, 郑颖, 金峰永, 等. 非奈利酮治疗糖尿病肾病的临床综合评价[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(5): 561-571.

[7] Jin Z J, Wang G Z. Clinical efficacy of dapagliflozin in the treatment of patients with diabetic nephropathy and its effect on proteinuria level [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2023, 16: 2167-2175.

[8] 卢丽霞, 孔晓牧, 马亮. NLRP3 炎症小体与糖尿病肾病研究进展[J]. 中日友好医院学报, 2023, 37(4): 225-227.

[9] Jin Q, Liu T, Qiao Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1185317.

[10] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(4): 388-410.

[11] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 终末期糖尿病肾脏病肾替代治疗的中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(1): 62-75.

[12] Khanijou V, Zafari N, Coughlan M T, et al. Review of potential biomarkers of inflammation and kidney injury in diabetic kidney disease [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2022, 38(6): e3556.

[13] Liao X, Zhu Y, Xue C. Diagnostic value of serum cystatin C for diabetic nephropathy: a meta-analysis[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 149.

[14] 刘丹丹, 郑元杰, 陈正徐. 血清 NGAL 联合 TG/Cys-C 在糖尿病肾病早期诊断中的价值分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2024, 58(2): 162-166.

[15] 张靖, 党连生. 糖尿病肾病患者中血尿酸、IL-8 和 TNF-α 水平的变化[J]. 包头医学院学报, 2022, 38(10): 60-63.

[16] Fang Y, Wang B, Pang B, et al. Exploring the relations of NLR, hsCRP and MCP-1 with type 2 diabetic kidney disease: a cross-sectional study [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 3211.

[17] Jin Z J, Wang G Z. Clinical efficacy of dapagliflozin in the treatment of patients with diabetic nephropathy and its effect on proteinuria level [J]. DMSO, 2023, 16: 2167-2175.

[18] Hu Z B, Ma K L, Zhang Y, et al. Inflammation-activated CXCL16 pathway contributes to tubulointerstitial injury in mouse diabetic nephropathy[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(6): 1022-1033.

[19] Lee Y H, Kim K P, Park S H, et al. Urinary chemokine C-X-C motif ligand 16 and endostatin as predictors of tubulointerstitial fibrosis in patients with advanced diabetic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(2): 295-305.

[20] 曾真, 彭夫松, 王洪江. 老年 2 型糖尿病患者血清 sCXCL16 水平与糖尿病肾病进展及预后的关联性研究[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(10): 1042-1048.

[21] Tan H B, Zheng Y Q, Zhuang Y P. IL-17A in diabetic kidney disease: protection or damage[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 108: 108707.