

• 论 著 •

高血压肾病患者血清 PEPT1 和 PEPT2 表达与肾功能减退及预后的相关性分析^{*}

雷 琳,董有睿,王晓平

贵州航天医院/遵义医科大学附属航天医院健康管理科,贵州遵义 563000

摘 要:目的 探讨高血压肾病患者血清肠肽转运蛋白 1(PEPT1)和 肠肽转运蛋白 2(PEPT2)表达与肾功能减退及预后的相关性。方法 选取 2010 年 1 月至 2020 年 1 月该院肾内科收治的 192 例高血压肾病患者作为高血压肾病组。另随机选择同期于该院门诊体检的 63 例健康志愿者为对照组。采用实时定量聚合链反应检测 PEPT1、PEPT2 相对表达水平,全自动生化分析仪检测血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr),计算估算的肾小球滤过率(eGFR)。分析 PEPT1、PEPT2 与 BUN、Scr、eGFR 的相关性,影响高血压肾病进展为终末期肾病(ESRD)的因素,绘制受试者工作特征曲线,分析 PEPT1、PEPT2 预测高血压肾病进展为 ESRD 的价值。结果 高血压肾病组血清 PEPT1、PEPT2 相对表达水平和 eGFR 低于对照组,BUN、Scr 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。高血压肾病患者血清 PEPT1、PEPT2 与 BUN、Scr 呈负相关($P<0.05$),与 eGFR 呈正相关($P<0.05$)。ESRD 组年龄、收缩压、舒张压、高血压肾病病程、BUN、Scr 高于 NESRD 组,血清 PEPT1、PEPT2、eGFR 低于 NESRD 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。收缩压、高血压肾病病程是高血压肾病进展为 ESRD 的危险因素($P<0.05$),PEPT1、PEPT2、eGFR 是保护因素($P<0.05$)。PEPT1、PEPT2 及联合预测高血压肾病进展为 ESRD 的曲线下面积为 0.636、0.714、0.897。结论 高血压肾病患者血清 PEPT1、PEPT2 相对表达水平增高,且与肾功能减退及 ESRD 进展有关,可作为预后预测的标志物。

关键词:高血压肾病; 终末期肾病; 肠肽转运蛋白 1; 肠肽转运蛋白 2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.15.009

中图法分类号:R544.1

文章编号:1673-4130(2023)15-1838-06

文献标志码:A

Correlation analysis of serum PEPT1 and PEPT2 expression with renal dysfunction and prognosis in patients with hypertensive nephropathy^{*}

LEI Lin, DONG Yourui, WANG Xiaoping

Department of Health Management, Guizhou Aerospace Hospital/Affiliated Aerospace Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum peptide transporter 1 (PEPT1) and peptide transporter 2 (PEPT2) expression with renal dysfunction and prognosis in patients with hypertensive nephropathy. **Methods** 192 patients with hypertensive nephropathy admitted to the Department of Nephrology in a hospital from January 2010 to January 2020 were selected as the hypertensive nephropathy group. In addition, 63 healthy volunteers who underwent physical examination in the same period were randomly selected as the control group. The expression of PEPT1 and PEPT2 was detected by real-time quantitative polymeric chain reaction. The blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) were detected by automatic biochemical analyzer, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. The correlation between PEPT1 and PEPT2 with BUN, Scr, eGFR, and factors affecting the progression of hypertensive nephropathy to end-stage renal disease (ESRD) were analyzed. The receiver operating characteristic curve was drawn to analyze the value of PEPT1 and PEPT2 in predicting the progression of hypertensive nephropathy to ESRD. **Results** The relative expression levels of PEPT1, PEPT2 and eGFR in hypertensive nephropathy group were lower than those in control group, and BUN and Scr levels were higher than those in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum PEPT1 and PEPT2 were negatively correlated with BUN and Scr ($P<0.05$), but positively correlated with eGFR ($P<0.05$). Age, systolic blood

^{*} 基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwwkj2019-01-207)。

作者简介:雷琳,女,副主任医师,主要从事高血压及并发症研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230628.1049.002.html\(2023-06-28\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230628.1049.002.html(2023-06-28))

pressure, diastolic blood pressure, duration of hypertensive nephropathy, BUN and SCr in ESRD group were higher than those in NESRD group, while serum PEPT1, PEPT2 and eGFR in ESRD group were lower than those in NESRD group, with statistical significance ($P < 0.05$). Systolic blood pressure and duration of hypertensive nephropathy were risk factors for progression to ESRD ($P < 0.05$), PEPT1, PEPT2 and eGFR were protective factors ($P < 0.05$). The area under the curve of PEPT1, PEPT2 and combined predicted the progression to ESRD were 0.636, 0.714 and 0.897. **Conclusion** The relative expression levels of PEPT1 and PEPT2 in serum are increased in patients with hypertensive nephropathy, which is related to renal dysfunction and ESRD progression, and can be used as prognostic markers.

Key words: hypertensive nephropathy; end-stage renal disease; peptide transporter 1; peptide transporter 2

高血压肾病是高血压最常见的并发症,基本病理特征为肾小动脉硬化继发的肾实质损害,发病机制主要为肾脏血流动力学改变和血管重构导致^[1]。高血压可诱发肾纤维化或肾小管间质纤维化,纤维化组织逐渐取代正常肾组织,导致肾功能衰竭,20%~40%肾病患者在肾活检确诊后 20 年内最终进展为终末期肾病(ESRD)^[2]。研究显示不受控制的血压增高是 ESRD 的主要危险因素,高血压患者较健康人群增加 2 倍的 ESRD 风险,加强血压控制可能会减缓慢性肾病的进展,降低 ESRD 的风险^[3-4]。肠肽转运蛋白(PEPT)1、PEPT2 在肽类物质和药物吸收发挥着关键的作用,肠黏膜和肾脏组织中 PEPT 表达异常可影响降压药物的吸收,降低其生物利用度^[5],不利于血压控制。因此推测 PEPT1、PEPT2 可能与高血压肾病存在一定关联,本研究通过检测血清 PEPT1、PEPT2 水平,分析其与高血压肾病预后的关系,以期临床诊治提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2020 年 1 月本院肾内科收治的 192 例高血压肾病患者作为高血压肾病组。男 121 例,女 71 例,年龄 52~75 岁,平均(62.35±5.49)岁,高血压病程 8~16 年,平均(12.65±2.85)年,高血压肾病病程 5~14 年,平均(9.15±2.65)年,合并疾病:冠心病 38 例,脑梗死 29 例,慢性阻塞性肺疾病 19 例。纳入标准:(1)符合《中国高血压防治指南 2010》中诊断标准^[6];(2)符合改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)拟题的慢性肾病诊断标准^[7];(3)年龄>18 岁。排除标准:(1)糖尿病、系统性红斑狼疮等其他因素导致的继发性肾病;(2)原发性肾小球肾炎、肾病综合征或先天性肾脏疾病;(3)恶性肿瘤、消化系统疾病、免疫系统疾病及急性慢性感染;(4)血液系统疾病。另随机选择同期于本院门诊体检的 63 例健康志愿者为对照组,已排除先天或继发性肾病及全身系统性疾病,男 34 例,女 29 例,年龄 53~77 岁,平均(62.41±5.03)岁,两组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得本院伦理会批准,所有受试者对本研究相关事宜知情

并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 EasyPure micro RNA Kit 购自北京全式金生物技术公司,7500 实时荧光定量聚合链反应仪购自美国 ABI 公司,AU680 全自动生化分析仪购自美国贝克曼库尔特公司。

1.3 方法

1.3.1 PEPT1、PEPT2 检测 所有受试者入组后均采集静脉血 5 mL 注入促凝管中,取上层液以 3 000 r/min 速度离心 10 min,收集血清-80℃储存。取血清样本,室温复融,EasyPure micro RNA Kit 从血清中提取总 RNA,通过紫外分光光度计和琼脂糖凝胶电泳检测其纯度、浓度和完整性,选择吸光度(A)比值 A_{260}/A_{280} 为 1.6~1.8 的 RNA,采用 TransScript® miRNA RT Enzyme Mix、2×TS miRNA Reaction Mix 对总 RNA 进行逆转录。应用实时定量聚合链反应检测 PEPT1、PEPT2 表达。PCR 反应体系如下: cDNA 1 μL,上下游引物 0.4 μL,2×TransTaq® Tip Green qPCR SuperMix 10.0 μL,参比染料(50×) 0.4 μL,最后添加双蒸水至 20.0 μL。PCR 反应条件为 94℃预变性 30 s,94℃变性 5 s,60℃退火 30 s,共 40 个循环。引物序列为 PEPT1 上游:5'-CTCCCAATGT-TCTGGGCCTT-3';下游:5'-CGTTCACGGTCTG-CATCTGA-3'。PEPT2 上游:5'-ATCAGCAGGGT-TCACGATGG-3';下游:5'-CCACACTTGGAGAC-CAGACG-3'。U6 上游:5'-CTCGCTTCGGCAGCA-CA-3';下游:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。以 U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 PEPT1、PEPT2 相对表达水平。取血清样本,全自动生化分析仪检测血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr),采用肾脏病膳食改良试验公式计算出估算的肾小球滤过率(eGFR)。

1.3.2 随访和临床资料收集 所有高血压肾病患者出院后均定期电话随访和门诊定期复查肾功能,随访截止 2022 年 7 月,记录 ESRD 发生情况,ESRD 定义为 eGFR 持续性低于 15 mL/(min·1.73 m²),或开始透析或肾移植治疗^[8]。收集患者年龄、性别、收缩压、舒张压、高血压病程、高血压肾病病程、合并疾病(冠心病、脑梗死、慢性阻塞性肺疾病)、降压治疗[血

管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)]资料。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.00 统计软件进行数据分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验。以率(%)表示计数资料行 χ^2 检验。Pearson 分析 PEPT1、PEPT2 和肾功能指标之间相关性。多因素 Logistic 回归分析影响高血压肾病进展为 ESRD

的因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析 PEPT1、PEPT2 预测高血压肾病进展为 ESRD 价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 PEPT1、PEPT2 和肾功能指标水平比较 高血压肾病组血清 PEPT1、PEPT2 相对表达水平和 eGFR 低于对照组,BUN、SCr 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 PEPT1、PEPT2 和肾功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PEPT1 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	PEPT2 ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	BUN (mmol/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]
高血压肾病组	192	1.24±0.43	1.09±0.36	36.35±6.26	169.53±28.46	65.32±5.49
对照组	63	2.03±0.65	1.95±0.52	13.02±3.06	25.35±4.75	120.35±13.05
<i>t</i>		11.035	14.621	28.459	39.977	47.197
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 高血压肾病患者 PEPT1、PEPT2 和肾功能指标的相关性分析 高血压肾病患者血清 PEPT1、PEPT2 与 BUN、SCr 呈负相关($P<0.05$),与 eGFR 呈正相关($P<0.05$)。见表 2。

表 2 高血压肾病患者 PEPT1、PEPT2 和肾功能指标的
相关性分析

指标	PEPT1		PEPT2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
BUN	-0.563	<0.001	-0.519	<0.001
SCr	-0.603	<0.001	-0.528	<0.001
eGFR	0.705	<0.001	0.719	<0.001

2.3 影响高血压肾病进展为 ESRD 的因素分析 中位随访时间为 98(30~150)个月,随访期间失访 15

例,将 23 例发生 ESRD 患者作为 ESRD 组,154 例未发生 ESRD 患者作为 NESRD 组。ESRD 组年龄、收缩压、舒张压、高血压肾病病程、BUN、SCr 高于 NESRD 组,血清 PEPT1、PEPT2、eGFR 低于 NESRD 组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组性别、高血压病程、合并疾病、降压治疗比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 影响高血压肾病进展为 ESRD 的多因素分析 以收缩压、高血压肾病病程、PEPT1、PEPT2、eGFR 为自变量(均原值代入),高血压肾病是否进展为 ESRD 为因变量(赋值:0=否,1=是),向后逐步法排除无关变量,最终收缩压、高血压肾病病程是高血压肾病进展为 ESRD 的危险因素($P<0.05$),PEPT1、PEPT2、eGFR 是保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 影响高血压肾病进展为 ESRD 的单因素分析

项目	ESRD 组(<i>n</i> =23)	NESRD 组(<i>n</i> =154)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	64.12±5.12	60.03±4.14	4.279	<0.001
性别[<i>n</i> (%)]				
男	15(65.22)	98(63.64)	0.022	0.883
女	8(34.78)	56(36.36)		
收缩压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	148.35±9.42	139.35±8.01	4.909	<0.001
舒张压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	87.42±6.13	80.43±4.39	6.732	<0.001
高血压病程($\bar{x} \pm s$,年)	13.02±3.11	12.74±3.02	0.413	0.680
高血压肾病病程($\bar{x} \pm s$,年)	10.42±2.10	8.03±1.57	6.495	<0.001
合并疾病[<i>n</i> (%)]				
冠心病	7(30.43)	26(16.88)	2.423	0.120
脑梗死	5(21.74)	18(11.69)	1.788	0.181
慢性阻塞性肺疾病	4(17.39)	12(7.79)	2.243	0.134

续表 3 影响高血压肾病进展为 ESRD 的单因素分析				
项目	ESRD 组(<i>n</i> = 23)	NESRD 组(<i>n</i> = 154)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
降压治疗[<i>n</i> (%)]				
ACEI	15(65.22)	103(66.88)	0.025	0.874
ARB	12(52.17)	91(59.09)	0.394	0.530
ARNI	7(30.43)	42(27.27)	0.100	0.752
PEPT1(2 ^{-ΔΔct})	1.04 ± 0.13	1.36 ± 0.11	12.701	<0.001
PEPT2(2 ^{-ΔΔct})	0.89 ± 0.11	1.24 ± 0.16	10.127	<0.001
BUN(mmol/L)	41.02 ± 1.34	39.03 ± 2.72	3.441	<0.001
SCr(μmol/L)	185.74 ± 10.05	152.02 ± 6.74	20.835	<0.001
eGFR[mL/(min · 1.73 m ²)]	62.41 ± 1.36	68.12 ± 1.07	22.999	<0.001

表 4 影响高血压肾病进展为 ESRD 的 Logistic 回归方程					
变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
常数项	5.263	1.054	24.934	—	<0.001
收缩压	1.023	0.241	18.018	2.782(1.734~4.461)	<0.001
高血压肾病病程	0.956	0.201	22.622	2.601(1.754~3.857)	<0.001
PEPT1	-0.359	0.062	33.528	0.698(0.618~0.789)	<0.001
PEPT2	-0.202	0.087	5.391	0.817(0.815~0.995)	0.009
eGFR	-0.105	0.051	4.239	0.900(0.375~0.753)	0.012

注：—表示无数据。

2.5 PEPT1、PEPT2 预测高血压肾病进展为 ESRD 的价值 PEPT1、PEPT2 预测高血压肾病进展为 ESRD 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.636、0.714，

联合 PEPT1 和 PEPT2 预测高血压肾病进展为 ESRD 的 AUC 为 0.897，高于单独 PEPT1、PEPT2 (*Z* = 3.680、3.542, *P* < 0.05)。见表 5 和图 1。

表 5 PEPT1、PEPT2 预测高血压肾病进展为 ESRD 的效能					
因素	AUC(95% <i>CI</i>)	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
PEPT1	0.636(0.560~0.706)	1.21	60.87	69.48	0.303 5
PEPT2	0.714(0.641~0.779)	1.09	65.22	72.73	0.379 8
联合	0.897(0.842~0.937)	—	86.96	89.61	0.765 7

注：—表示无数据。

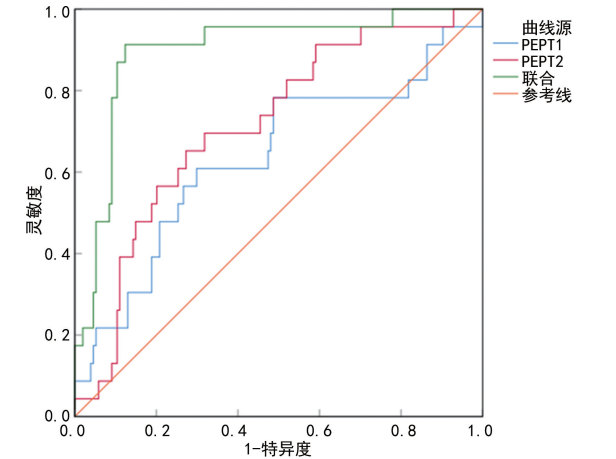


图 1 PEPT1、PEPT2 预测高血压肾病进展为 ESRD 的 ROC 曲线

3 讨 论

高血压是一种慢性心血管疾病，在普通人群中发

病率约 30%，高血压肾病是长期高血压控制不佳的后果之一，传统观念认为高血压肾病是肾硬化和毛细血管玻璃样变及肾素-血管紧张素系统活性增加导致，随着分子生物学研究的进展，发现高血压诱导内皮损伤和缺氧，引发炎症、上皮-间质转化和肾小管间质纤维化，继而引起肾组织广泛性损伤和肾功能衰竭^[9]。血压升高会加速慢性肾脏病的进展，降压至目标血压对延缓慢性肾脏病进展十分重要，但高血压肾病患者往往血压控制率偏低，最终导致向 ESRD 进展^[10]。

PEPT1 是一种质子寡肽转运蛋白，属于质子转运载体 15 家族的成员，主要位于小肠上皮细胞的顶膜上，在肝脏、胰腺和结肠等组织中也有表达，PEPT1 在二肽、三肽吸收及维持肠道稳态中发挥着至关重要的作用，PEPT1 通过介导向内定向的质子电化学梯度诱导小肽流入肠上皮细胞后被吸收，可从膳食蛋白质中消化超过 400 种二肽和 8 000 种三肽，研究显示结肠

中 PEPT1 表达缺失会导致肠道微生物群失衡,导致溃疡性结肠炎和克罗恩病^[11]。PEPT1 在人类结肠直肠癌、胃癌、纤维肉瘤、肝癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中表达上调,并与癌症增殖生长、恶性进展有关^[12]。PEPT1 在药物运输中也发挥重要作用,作为药物活性化合物口服吸收的主要途径,PEPT1 通过调节药物在细胞进出影响药物的药代动力学性能^[13],提高肽类药物的生物利用度,例如抗癌剂、 β -内酰胺抗菌药物及治疗高血压的 ACEI,药理研究尝试开发靶向 PEPT1 的拟肽药物,以提高膜通透性,加强药物吸收度^[14]。PEPT1 与 ACEI 具有较高的亲和力,ACEI 主要通过 PEPT1 从肠道吸收或从肾脏中再吸收^[15]。

PEPT2 是另一种质子偶联肽转运蛋白,主要在肾近端肾小管细胞顶膜中表达,其功能和底物选择性方面与 PEPT1 相似并远高于 PEPT1,PEPT2 通过促使肾小管中底物重吸收至近端肾小管,负责细胞摄取包括激素、类固醇、毒素等在内的多种物质,影响全身药代动力学和暴露^[16]。PEPT2 还可通过肾小管重吸收减少外源性分子的清除,并促使药物从脑脊液流出到脉络丛,影响药物在大脑中的分布、动力学和毒性^[17]。PEPT2 在调节降压药物在肾脏重吸收中起关键作用,研究显示 ACEI 降压药物福辛普利通过 PEPT2 以高亲和力和质子耦合的可饱和过程完整运输^[18]。本研究结果显示,PEPT1、PEPT2 与高血压肾病及其向 ESRD 进展也存在密切关系,高血压肾病组血清 PEPT1、PEPT2 相对表达水平低于对照组,高血压肾病患者血清 PEPT1、PEPT2 与 BUN、SCr 呈负相关($P < 0.05$),与 eGFR 呈正相关($P < 0.05$),收缩压、高血压肾病病程是高血压肾病进展为 ESRD 的危险因素($P < 0.05$)。PEPT1、PEPT2 有望作为高血压肾病患者 ESRD 的潜在指标,可为临床高血压肾病患者预后预测提供参考,并为临床治疗提供新的靶点和思路。分析原因为 ACEI 和二肽、三肽类药物治疗高血压可阻止肾脏恶化的进展并延长寿命,降压药物底物在肾脏的重吸收主要由 PEPT1 和 PEPT2 协同转运蛋白介导,高血压可改变 PEPT1、PEPT2 在肾近端小管中的重新分布,并抑制其表达,影响降压药物的重吸收,进而导致血压控制不良,促使肾脏功能恶化^[19]。

本研究回归分析结果显示除 PEPT1、PEPT2 外,收缩压、高血压肾病病程、eGFR 与高血压肾病患者 ESRD 进展也存在密切关系,说明血压控制不良,高血压肾病病程延长、肾功能减退是导致 ESRD 进展的主要原因,提示临床应重视对高危患者的干预和管理,以延缓 ESRD 进程,可通过结合除 PEPT1、PEPT2 外其他高危因素进一步提高对高血压肾病患者预后分析的效能。ROC 曲线分析结果显示 PEPT1、PEPT2 预测高血压肾病患者 ESRD 进展的

AUC 为 0.636、0.714,高于单独指标诊断,提示 PEPT1、PEPT2 可作为预测高血压肾病患者 ESRD 进展的生物学标志物,验证了上述推测,PEPT1、PEPT2 可为临床预防和治疗提供参考。

综上所述,高血压肾病患者血清 PEPT1、PEPT2 相对表达水平增高,PEPT1、PEPT2 与高血压肾病患者肾功能减退及 ESRD 进展有关,PEPT1、PEPT2 是高血压肾病患者预后预测的标志物,并有望成为高血压肾病治疗的潜在靶点。本研究局限性在于未观察肾组织中 PEPT1、PEPT2 表达状态,PEPT1、PEPT2 与高血压肾病肾脏病理特征的关系尚不确定,其次随访时间较短,因此以后需进一步延长随访,开展基础研究加以证实。

参考文献

- [1] DONG Z, DAI H, FENG Z, et al. Mechanism of herbal medicine on hypertensive nephropathy (Review)[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(4):234.
- [2] SON M, OH S, CHOI J, et al. Attenuating effects of dieckmannol on hypertensive nephropathy in spontaneously hypertensive rats[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8):4230.
- [3] LEIBA A, FISHMAN B, TWIG G, et al. Association of adolescent hypertension with future end-stage renal disease[J]. JAMA Intern Med, 2019, 179(4):517-523.
- [4] 马宇飞,陈薇,徐伟豪,等.强化降压治疗对 2 型糖尿病患者病死率及心血管和肾脏预后影响的荟萃分析[J].武警医学, 2021, 32(1):10-14.
- [5] GOMES A S, VACCA F, CINQUETTI R, et al. Identification and characterization of the Atlantic salmon peptide transporter 1a[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 318(1):191-204.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南 2010[J].中华心血管病杂志, 2011, 39(7):579-616.
- [7] VANBELLEGHEM H, VANHOLDER R, LEVIN N W, et al. The kidney disease:improving global outcomes website:comparison of guidelines as a tool for harmonization[J]. Kidney Int, 2007, 71(10):1054-1061.
- [8] COSTANTINO V V, GIL LORENZO A F, BOCANEGRA V, et al. Molecular mechanisms of hypertensive nephropathy: renoprotective effect of losartan through Hsp70[J]. Cells, 2021, 10(11):3146.
- [9] 任梦玉,周婉,范文华,等.2 型糖尿病患者合并肾脏病的相关危险因素分析[J].中国临床保健杂志, 2023, 26(2):233-236.
- [10] LI Y, YAN S, QIAN L, et al. Danhong injection for the treatment of hypertensive nephropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2020, 11(1):909.
- [11] SUNG J, WANG L, LONG D, et al. PepT1-knockout mice harbor a protective metabolome beneficial for intestinal wound healing[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 320(5):888-896. (下转第 1847 页)

- sics and techniques; a review[J]. JAMA Surg, 2017, 152(7):691-697.
 - [5] YEUNG S C, IRWIN M G, CHEUNG C W. Environmental enrichment in postoperative pain and surgical care: potential synergism with the enhanced recovery after surgery pathway[J]. Ann Surg, 2021, 273(1):86-95.
 - [6] THIJSSSEN M, TIMMERMAN L, KONING N J, et al. Multimodal analgesia practices for knee and hip arthroplasties in the netherlands. a prospective observational study from the pain out registry[J]. PLoS One, 2022, 17(12):e0279606.
 - [7] 项凤梅, 饶珂寒, 胡小花, 等. 降钙素原水平与其他炎症指标在炎症诊断中的比较研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(2):277-278.
 - [8] SHIN G, JANG K, KIM M, et al. Inflammatory markers and plasma fatty acids in predicting WBC level alterations in association with glucose-related markers: a cross-sectional study[J]. Front Immunol, 2020, 11(1):629.
 - [9] DONG X, WANG C, LIU X, et al. The Trajectory of alterations in immune-cell counts in severe-trauma patients is related to the later occurrence of sepsis and mortality: retrospective study of 917 cases [J]. Front Immunol, 2020, 11(1):603353.
 - [10] RUSSELL C D, PARAJULI A, GALE H J, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. J Infect, 2019, 78(5):339-348.
 - [11] DUAN G, YANG G, PENG J, et al. Comparison of postoperative pain between patients who underwent primary and repeated cesarean section: a prospective cohort study [J]. BMC Anesthesiology, 2019, 19(1):189.
 - [12] KIM S Y, KOO B, SHIN C S, et al. The effects of single-dose dexamethasone on inflammatory response and pain after uterine artery embolisation for symptomatic fibroids or adenomyosis: a randomised controlled study [J]. BJOG, 2016, 123(4):580-587.
 - [13] KNAACK C, SPIES C, SCHNEIDER A, et al. Epidural anesthesia in liver surgery-a propensity score-matched analysis[J]. Pain Med, 2020, 21(11):2650-2660.
 - [14] THURSTON K L, ZHANG S J, WILBANKS B A, et al. A systematic review of race, sex, and socioeconomic status differences in postoperative pain and pain management[J]. J Perianesth Nurs, 2023, 38(3):504-515.
 - [15] LIU J, WANG C, GAO Y, et al. Sex-specific associations between preoperative chronic pain and moderate to severe chronic postoperative pain in patients 2 years after cardiac surgery[J]. J Pain Res, 2022, 15(1):4007-4015.
 - [16] ALM F, LUNDEBERG S, ERICSSON E. Postoperative pain, pain management, and recovery at home after pediatric tonsil surgery [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 278(2):451-461.
 - [17] VAN DIJK J F M, ZASLANSKY R, VAN BOEKEL R L M, et al. Postoperative pain and age: a retrospective cohort association study[J]. Anesthesiology, 2021, 135(6):1104-1119.
 - [18] SMITH E A, MARSHALL J G, SELPH S S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for managing postoperative endodontic pain in patients who present with preoperative pain: a systematic review and meta-analysis[J]. J Endod, 2017, 43(1):7-15.
 - [19] ALDAMLUJI N, BURGESS A, POGATZKI-ZAHN E, et al. Prospect guideline for tonsillectomy: systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations[J]. Anaesthesia, 2021, 76(7):947-961.
-
- (收稿日期:2023-03-20 修回日期:2023-06-20)
- (上接第 1842 页)
- [12] SCHNIERS B K, RAJASEKARAN D, KORAC K, et al. PEPT1 is essential for the growth of pancreatic cancer cells; a viable drug target[J]. Biochem J, 2021, 478(20):3757-3774.
 - [13] HAN X P, SUN J, WANG Y J, et al. PepT1, ASBT-linked prodrug strategy to improve oral bioavailability and tissue targeting distribution[J]. Curr Drug Metab, 2015, 16(1):71-83.
 - [14] WANG C Y, LIU S, XIE X N, et al. Regulation profile of the intestinal peptide transporter 1 (PepT1) [J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11(1):3511-3517.
 - [15] FOLEY D W, RAJAMANICKAM J, BAILEY P D, et al. Bioavailability through PepT1: the role of computer modelling in intelligent drug design[J]. Curr Comput Aided Drug Des, 2010, 6(1):68-78.
 - [16] LU X, CHAN T, XU C, et al. Human oligopeptide transporter 2 (PEPT2) mediates cellular uptake of polymyxins [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(2):403-412.
 - [17] KILLER M, WALD J, PIEPRZYK J, et al. Structural snapshots of human PepT1 and PepT2 reveal mechanistic insights into substrate and drug transport across epithelial membranes[J]. Sci Adv, 2021, 7(45):eabk3259.
 - [18] SHU C, SHEN H, HOPFER U, et al. Mechanism of intestinal absorption and renal reabsorption of an orally active ace inhibitor: uptake and transport of fosinopril in cell cultures[J]. Drug Metab Dispos, 2001, 29(10):1307-1315.
 - [19] ALGHAMDI O A, KING N, ANDRONICOS N M, et al. Hypertension alters the function and expression profile of the peptide cotransporters PEPT1 and PEPT2 in the rodent renal proximal tubule [J]. Amino Acids, 2022, 54(7):1001-1011.
- (收稿日期:2022-10-16 修回日期:2023-05-20)