

槲皮素及其衍生物治疗慢性肾脏病的作用机制研究进展

相学梅¹, 李宜航¹, 牟曾熠¹, 李志明^{2*}

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032

2. 辽宁中医药大学附属医院 肾内科, 辽宁 沈阳 110032

摘要: 慢性肾脏病一直以来是世界范围内的公共卫生问题, 一旦错过早期干预期, 进入终末期肾脏病只能行肾脏替代治疗来维持生存。槲皮素是一种植物类黄酮, 槲皮素及其衍生物具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗凋亡、抗纤维化等作用。槲皮素及其衍生物槲皮素 3-O-葡萄糖苷酸、二氢槲皮素能够抑制氧化应激、抑制炎症反应、抑制纤维化、抑制细胞凋亡、调节肠道菌群、预防造影剂肾病, 在保护肾脏方面发挥重要作用。对槲皮素及其衍生物治疗慢性肾脏病的作用机制进行综述, 希望为临床用药提供参考。

关键词: 槲皮素; 二氢槲皮素; 慢性肾脏病; 氧化应激; 炎症反应; 纤维化; 细胞凋亡

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)09-2148-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.043

Research progress on mechanism of quercetin in treatment of chronic kidney disease

XIANG Xue-mei¹, LI Yi-hang¹, MOU Zeng-yi¹, LI Zhi-ming²

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

2. Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

Abstract: Chronic kidney disease has always been a worldwide public health problem. If chronic kidney disease misses the early intervention period and enters end-stage renal disease, only renal replacement therapy can be used to maintain survival. Quercetin is a kind of natural flavonoid, and quercetin and its derivatives have antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, anti-apoptotic, and anti-fibrotic effects. Quercetin and its derivatives quercetin 3-O-glucuronide and dihydroquercetin can inhibit oxidative stress, inhibit inflammatory response, inhibit fibrosis, inhibit apoptosis, regulate intestinal flora, and prevent contrast Nephropathy, and it also plays an important role in protecting the kidneys. This article reviews the mechanism of quercetin and its derivatives in treatment of chronic kidney disease, hoping to provide a reference for clinical practice.

Key words: quercetin; dihydroquercetin; chronic kidney disease; oxidative stress; inflammatory response; fibrosis; apoptosis

慢性肾脏病被定义为进行性和不可逆的肾功能丧失, 表现为肾小球滤过率估计值 < 60 ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} / 1.73 \text{ m}^2$), 持续存在提示肾脏损害的症状(蛋白尿、活性尿沉淀、组织学损害、结构异常或肾移植史), 或两者均持续 3 个月以上^[1]。慢性肾脏病一直以来是世界范围内的公共卫生问题, 造成沉重的医疗保健和经济负担。慢性肾脏病的患病率因地理区域而异, 大多在 10%~20%, 一旦错过早期干

预期, 进入终末期肾脏病只能行肾脏替代治疗来维持生存, 2010 年全球约有 262 万患者使用了肾脏替代疗法, 预计到 2030 年这一数字将翻倍出现^[2]。

槲皮素是一种植物类黄酮, 不仅广泛存在于苹果、葡萄、西红柿、芸苔蔬菜、洋葱、大葱和茶叶中, 也存在于金银花、桑寄生、防己、银杏、贯叶、连翘、覆盆子、菟丝子、积雪草、补骨脂、菖蒲、姜黄和接骨木等中草药中^[3]; 槲皮素结构中含有酚

收稿日期: 2022-06-23

基金项目: 辽宁省教育厅科学研究经费项目 (L202060)

作者简介: 相学梅, 女, 在读硕士, 中西医结合肾内方向。E-mail: 1617510124@qq.com

*通信作者: 李志明, 女, 博士, 硕士生导师, 从事中西医结合治疗慢性肾脏病研究。E-mail: zglzmzg@163.com

羟基和双键,具有较强的抗氧化活性,低剂量无毒性,变异无致癌性^[3];其主要发挥作用的衍生物为槲皮素 3-O-葡萄糖苷酸、二氢槲皮素^[4]。现代药理实验表明,槲皮素及其衍生物具有抗氧化、抗炎、抗菌、抗凋亡、抗纤维化等作用,可用于抗糖尿病、抗高血压病、抗微生物感染、抗衰老等^[5]。随着不断扩大的应用范围和良好的应用前景,槲皮素及其衍生物槲皮素 3-O-葡萄糖苷酸、二氢槲皮素能够抑制氧化应激、抑制炎症反应、抑制纤维化、抑制细胞凋亡、调节肠道菌群、预防造影剂肾病,在保护肾脏方面发挥重要作用。本文对槲皮素及其衍生物治疗慢性肾脏病的作用机制进行综述,希望为临床用药提供参考。

1 抑制氧化应激

氧化应激是指过度氧化自由基和抗氧化系统不能降解这些自由基引起作用失衡的一种状态;在生理条件下形成的氧化剂化合物主要为活性氧和活性氮,被多种抗氧化防御机制去除^[6-7]。细胞和组织应激时,肾小管和血管细胞都会产生活性氧和活性氮。活性氧的产生和状态变化可以发生在肾皮质和髓质;氧化还原失衡和氧化应激的状态容易影响到肾脏,这种失调机制在肾组织中至关重要,被认为是肾病发生、发展加重的主要致病因素,并参与了急性肾损伤、急性肾损伤-慢性肾脏病转变和进展到终末期肾脏病的发病机制^[8]。研究表明槲皮素可有效地降低和抑制体内外引起的氧化应激^[9-10]。

1.1 清除氧自由基

细胞中由分子氧产生的主要活性氧是超氧化物自由基、过氧化氢、羟基自由基。槲皮素通过抑制或降低自由基毒性来充当还原剂^[11]。Yang 等^[12]研究发现槲皮素通过降低氧化应激因子、成纤维细胞生长因子 23、甲状旁腺激素、无机磷酸盐的血清水平和肾脏炎症来改善肾功能和组织病理学变化。在体外研究中,槲皮素能通过清除自由基和减少脂质过氧化对肾小管上皮细胞起保护作用^[13-14]。

1.2 调节抗氧化信号通路

氧化应激能够使维持细胞稳态的细胞信号通路的失调,而槲皮素及其衍生物能修复信号通路失调引起的肾损伤,使其恢复最佳氧化还原状态。调节抗氧化反应的主要转录因子是核因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2),具有多种抗氧化酶和抗氧化应激能力。Nrf2 的调节主要是通过维持 Nrf2 蛋白水平。在静息状态下 Nrf2 与抑制剂 Kelch 样 ECH 相关蛋

白 1 (Keap1) 相连。当受到组织损伤介导的活性氧的刺激时, Nrf2 从其抑制因子 Keap1 中释放出来,作为一个转录因子移位到细胞核中,并诱导下游抗氧化酶和解毒酶的表达,如血红素加氧酶-1 (HO-1)、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH): 醌氧化还原酶 1、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) ^[15]。研究结果表明槲皮素通过上调 Nrf2 的信号通路下调 PI3K/Akt, 激活核因子- κ B (NF- κ B) 途径发挥抗氧化作用^[16-18]。Wang 等^[19]研究发现二氢槲皮素 (50、100、200 mg/kg) 能够选择性阻断转化生长因子 β 1 (TGF- β 1), 上调 Nrf2, 增加过氧化氢酶和 HO-1 水平, 降低活性氧, 并呈剂量相关性抑制肾脏纤维化。

1.3 抑制外源性肾毒性

槲皮素不仅可以抑制内源性氧化应激,还可以抵抗外源性物质通过氧化应激损伤肾脏。肾脏容易受到铜毒性的影响。铜超负荷通过肾脏磷尿症、肾小球滤过减少、蛋白尿和氨基酸尿症导致肾功能受损^[14]。肾毒性是由于药物在肾脏中的累积,用 200 mg/kg 硫酸铜加槲皮素 (25、50、100 mg/kg), 结果表明槲皮素可通过抑制 NF- κ B 通路激活上调 Nrf2/HO-1 通路表达来抑制硫酸铜诱导的小鼠肾毒性,减少肾脏损伤,其中 50、100 mg/kg 槲皮素可显著减轻硫酸铜诱导的氧化损伤,提示槲皮素是治疗铜超负荷诱导的肾毒性的潜在候选药物^[20]。Yuksel 等^[21]证明了补充槲皮素 (50 mg/kg) 能够减少大鼠模型中甲氨蝶呤诱导的氧化应激,表明槲皮素可以减轻甲氨蝶呤诱导的氧化应激所致的肾损害,恢复肾功能。Sanchez-Gonzalez 等^[18, 22]研究表明槲皮素在体内还显示出对氯化汞和顺铂诱导的肾毒性的保护作用,并在体外保护人类肾近端管状细胞免受放射造影剂毒性。研究发现槲皮素主要代谢物槲皮素 3-O-葡萄糖苷 (100 mg/kg) 在 HK-2 和 NRK-52E 管状细胞系中对抗顺铂毒性的细胞,具有保护能力^[23]。以上研究表明,槲皮素除了能通过抑制氧化应激通路保护肾功能,还可通过氧化应激造成的肾脏病理状态抵抗重金属和肾毒性药物,因此具有成为潜在的肾脏保护剂的应用前景。

2 抑制炎症反应

肾脏发生的炎症反应是一个复杂的生理病理过程,反映了对不同外部应激源 (尿毒症、氧化应激、内毒素) 的局部或全身反应。这种反应的特征是免疫细胞在肾小球和肾间质浸润,目的恢复组织

功能,随着时间的推移,这种持续的炎症过程会促进并导致肾脏损伤^[24]。

2.1 抑制 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是广泛存在于体内细胞中的核转录因子,有着调节细胞因子、生长因子、趋化因子、黏附因子、免疫受体基因表达的作用,从而影响机体内的细胞分化、免疫反应、炎症反应、细胞凋亡等多种细胞功能^[25]。Guo 等^[26]研究发现槲皮素(5、10、15、20 μ mol/L)通过上调人肾小管上皮细胞株 HK-2 的 miR-124 抑制 NF- κ B 途径减轻脂多糖诱导的炎症反应,以剂量为 20 μ mol/L 最佳; Sanchez-Gonzalez 等^[18]证实槲皮素通过下调 NF- κ B 和 iNOS 蛋白的表达抑制顺铂诱导的大鼠肾损伤。Liu 等^[27]研究表明补充槲皮素(20 mg/kg)通过下调丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 NF- κ B 通路抑制炎症反应,从而保护大鼠肾脏免受铅诱导的肾毒性。Peng 等^[20]研究证明硫酸铜暴露显著上调了核因子- κ B 和 iNOS 活性的表达以及一氧化氮水平,而补充槲皮素(25、50、100 mg/kg)能显著抑制这些因子表达,减轻肾脏损伤,呈剂量相关性发挥作用。

2.2 抑制巨噬细胞炎症作用

肾组织中的间质巨噬细胞是肾损伤过程中重要的炎症细胞,巨噬细胞诱导活性氧产生,促进一氧化氮合成,释放多种炎症因子,导致肾小球固有细胞和基底膜损伤,引起蛋白尿、肾小球肾炎和间质纤维化^[28]。因此巨噬细胞的过度积聚是诱发肾损伤发生的重要因素,清除肾巨噬细胞可有效减轻肾损伤的病程。Lu 等^[29]研究表明补充槲皮素(20 mg/kg)能保护小鼠肾功能,并减少肾脏损伤后炎症因子的释放。Tan 等^[30]研究表明补充槲皮素(50、100 mg/kg)能显著抑制脂多糖诱导的骨髓源性巨噬细胞、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达和分泌,降低体外 Mincle/Syk/NF- κ B 信号通路的活性。此外,在顺铂诱导的急性肾损伤模型中,槲皮素下调急性肾损伤肾巨噬细胞中 Mincle、磷酸化 Syk 和 NF- κ B 的蛋白水平,并抑制 M1,上调 M2 巨噬细胞的活性来保护肾功能。此外,在骨髓源性巨噬细胞中加入了 TDB(Mincle 激动剂)后,槲皮素对脂多糖诱导形成的巨噬细胞炎症反应的敏感性下调被逆转,表明槲皮素抑制小鼠巨噬细胞炎症的机制可能是通过抑制了 Mincle 受体及其下游受体信号进行传导。这些研究结果阐明了槲皮素能够改善由急性肾

损伤诱导所致的急性肾脏炎症发生和组织损伤过程的新机制。

综上,槲皮素主要抑制具有代表性的 Mincle/Syk/NF- κ B、NF- κ B/iNOS/NO、NF- κ B 等炎症信号通路,减轻炎症反应所导致的肾损伤。

3 抑制纤维化

慢性肾病、肾衰竭的病因是肾小球细胞外质过度沉积,导致纤维瘢痕的形成、实质减少和功能丧失^[31]。因此减少肾纤维化可以保护肾脏结构和改善肾功能。

3.1 抑制 TGF- β 通路

TGF- β 1 是肾纤维化形成的主要驱动因素,研究表明 TGF- β 可通过以下机制促进肾纤维化^[32]:(1) TGF- β 1 通过 Smad3 依赖性或非依赖性的方式直接诱导细胞外基质合成;(2) TGF- β 1 通过抑制基质金属蛋白酶和诱导基质金属蛋白酶的天然抑制剂来抑制细胞外基质的降解;(3) TGF- β 1 通过上皮-间质转化、内皮-间质转化、周细胞和骨髓来源的巨噬细胞-肌成纤维细胞转化发挥作用;(4) TGF- β 1 直接作用于不同类型的肾脏驻留细胞,诱导系膜细胞增殖和肾小管上皮细胞、足细胞和内皮细胞的清除,导致更严重的肾脏损伤和纤维化。靶向 TGF- β 1 信号可能是慢性肾脏病的一种有前途的治疗策略^[33]。

张力蛋白同源物基因(PTEN)和金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP)3 是抗纤维化因子,在纤维化肾组织中表达下调。PTEN 或 TIMP3 的下调可能增强间质纤维化的程度^[28, 34-35]。Cao 等^[36]通过细胞实验发现槲皮素(7.5、15、30 mg/mL)通过上调 PTEN 和 TIMP3 以及抑制 miR21 而减轻了 TGF- β 1 诱导的肾小管上皮细胞纤维化,结果明槲皮素的抗纤维化作用可能不是剂量相关性的,15、30 mg/mL 组之间没有观察到纤维化标志物的表达有显著差异。但此实验只进行了细胞实验,在将来的研究中,槲皮素和 miR-21 的作用应该使用动物模型进一步探索。Sanchez-Jaramillo 等^[33]研究证明槲皮素纳米颗粒(25、50、100 mg/kg)能够抑制腺嘌呤小鼠上皮-间质转化和 TGF- β 1/Smad2/3 通路改善肾纤维化,防治肾损伤,研究表明 50 mg/kg 与 100 mg/kg 剂量具有相同效益,更少的槲皮素能够达到预期疗效。

同样, Nrf2 不仅能够平衡氧化应激,也可以通过下调 TGF- β 1 介导的 Smad3 磷酸化,研究证明靶向 Nrf2 治疗肾纤维化有效^[37]。此外,巨噬细胞通过

炎症参与肾纤维化,肾纤维化在炎性细胞浸润、间充质细胞增殖和活化以及细胞外基质的进行性沉积的环境中发展,导致瘢痕形成(纤维化),其破坏肾的实质结构并导致肾功能的进行性丧失。Lu 等^[29]研究表明槲皮素通过抑制依赖于 NF- κ B p50、IRF4 的 M2 巨噬细胞的极化诱导 TGF- β 1/Smad2/3 信号失活以及减少细胞外基质的产生来减轻肾纤维化。

3.2 抑制 PI3k/Akt 信号通路

PI3K 与 Akt 为细胞内磷酸化过程中的转导蛋白,在多种生物学进程中发挥作用。研究表明 PI3K/Akt 通路信号通过调控肾脏纤维化中多种下游介质的表达参与损伤后肾纤维化病变的发展。Tu 等^[38]研究发现槲皮素(0.75、1.5、3 g/kg)可能通过靶向 PIK3R1 结合抑制 PI3k/Akt 通路,从而减轻慢性肾脏病大鼠的肾纤维化,且呈剂量相关性,提示该发现为槲皮素作为抗纤维化药物治疗肾纤维化的效果提供了新的见解。槲皮素是 SIRT1 脱乙酰酶的激活剂,参与细胞衰老的调节,SIRT1 在肾脏中大量表达,摄入高脂肪饮食或高葡萄糖饮食时,其表达减少,而在饥饿和营养缺乏时,其表达增加^[39];Liu 等^[27]评估了槲皮素(20 mg/kg)诱导的肾小管上皮细胞衰老和肾纤维化的抑制作用,结果表明槲皮素通过在体内和体外激活 SIRT1-PTEN 诱导的激酶 1(PINK1)/Parkin 途径增强丝裂吞噬作用,从而有效地减缓了大鼠肾小管上皮细胞的衰老和肾间质纤维化。

以上多个研究从分子机制和病理层面证实了槲皮素可干预包括 TGF- β 1、PI3k/Akt、PINK1/Parkin 通路在内的肾脏纤维化的关键通路。

4 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是保护机体正常维持自稳态和免疫系统正常发育的重要机制,是肾脏发生、发育和肾脏疾病的病理损伤与修复过程中必不可少的环节,不能正常凋亡的细胞进入坏死期后会介导肾损伤。凋亡中外源性途径,如肿瘤坏死因子 α 受体的连接,导致细胞表面受体的自结合和半胱天冬酶向活化受体的募集,而内源性凋亡刺激主要作用于 Bcl-2 蛋白家族,它是从线粒体中释放出来的^[40]。

4.1 抑制线粒体损伤

线粒体是一种高度动态的异质细胞器,可以产生三磷酸腺苷,为肾脏的基底细胞功能提供能量来源^[41-42]。在肾损伤、氧化应激、大量细胞因子或缺氧时,通过分泌活性氧和释放促凋亡因子(如细胞

色素 c 和凋亡诱导因子)来破坏线粒体膜电位,而 caspase 是促凋亡的一群蛋白。有研究表明槲皮素可能通过靶向 PIK3R1 结合降低 NLRP3 和 caspase1 表达,降低细胞凋亡^[38];Chen 等^[43]研究发现用槲皮素(0、25、50、75、100 mol/L)可减少吲哚美辛处理的 HEK293 细胞中活性氧的产生,并增加了线粒体膜电位。研究结果表明槲皮素可以中断吲哚美辛诱导的 HEK293 细胞中激活的 caspase-3、9 和线粒体通路,并影响凋亡 mRNA 的表达。槲皮素可通过调控异常的线粒体膜电位和凋亡 mRNA 的表达对吲哚美辛诱导的 HEK293 细胞凋亡引起的炎症有保护作用。槲皮素联合吲哚美辛治疗是可行的,可以减轻吲哚美辛带来的不良反应,并呈剂量相关性发挥作用。Peng 等^[20]研究同样发现槲皮素(25、50、100 mg/kg)可抑制铜超载引起的 caspase-3、9 和 p53、Bax 基因的表达,减少细胞凋亡。由此发现槲皮素在慢性肾脏病中对细胞的凋亡主要机制在 caspase 家族中,槲皮素能够通过其保护肾脏防治药物带来的肾毒性损伤。

4.2 内质网应激

内质网应激在细胞存活和死亡的决定中起着重要作用^[44]。当未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网中超载时会触发内质网应激。应对这种应激,细胞通过未折叠蛋白反应来适应自身,内质网伴侣和折叠酶的诱导以及内质网相关降解的激活以消除未成熟的蛋白质。当内质网应激严重或延长时,凋亡程序被激活以清除受损细胞^[44-45]。Guo 等^[46]研究发现槲皮素(20 μ mol/L)能通过内质网应激途径抑制非对称性二甲基精氨酸诱导的肾小球内皮细胞凋亡。

5 调节肠道菌群

慢性肾脏病的进展与肠道微生态之间有着密切联系,靶向调节肠道微生态也是治疗慢性肾脏病的一种方法。慢性肾脏病导致肾功能下降,肾功能下降不能将体内有害毒素及时排出体外,毒素渗入到肠腔中,并诱导肠上皮紧密连接屏障的破坏;另一方面内毒素和细菌产物进入到循环中,诱发免疫细胞活化和促炎细胞因子、趋化因子释放引起的局部炎症和慢性全身性炎症,加剧肾功能的恶化^[47]。

研究表明槲皮素能增强肠道屏障功能,并调节肠道微生物群组成。肠上皮紧密连接蛋白的活性增强肠道屏障功能,减少炎症^[48];槲皮素通过抑制 PKC δ 亚型促进紧密连接蛋白如 ZO-2、occludin、

claudin-1 和 claudin-4 的表达^[48]；也有研究报道槲皮素（0.000 2%、0.000 4%、0.000 8%）能抑制肠道中促炎细胞因子的产生，如 IL-17、TNF- α 和 IL-6，并增加拟杆菌、双歧杆菌、乳杆菌和梭菌的数量，但显著降低梭杆菌和肠球菌的数量^[49]。上述研究表明槲皮素在增强肠道屏障功能、促进有益微生物群组成中都能发挥其作用；补充槲皮素不仅能够延缓慢性肾脏病进展，保护肾功能，同时也能调节肠道微生态，为治疗慢性肾脏病提供了另一个思路。

6 预防造影剂肾病

碘化造影剂是中毒性急性肾衰竭的主要原因。21%~50%接受药物治疗的患者会发生造影剂肾病。造影剂肾病是与需要使用造影剂的心脏诊断或介入手术相关的主要并发症^[50]。造影剂诱导急性肾损伤的发生率逐年增加，发生率在 3%~25%，而对于高危人群，发生率高达 30%~50%^[51]；Vicente-Vicente 等^[52]临床试验发现与仅接受造影剂的患者相比，接受造影剂+口服槲皮素（500 mg，3 次/d）预处理 3~5 d 的患者可减少尿白蛋白的排泄，减轻肾小球损伤，并可降低碘化造影剂给药导致造影剂肾病的风险；但此临床试验样本量少，且不易重复试验。Luo 等^[53]研究证明用槲皮素（20 μ mol/L）预处理 24 h 造影剂诱导的急性肾损伤细胞可通过 HIF-1 α /lncRNANEAT1/HMGB1 通路改善造影剂诱导的急性肾损伤。

7 结语

槲皮素在治疗慢性肾脏病方面被证明是有效的，通过抑制氧化应激、纤维化、炎症反应、细胞凋亡很好地保护了肾脏功能，防止肾纤维化进一步损伤肾功能，涉及线粒体损伤、内质网应激、外源性肾毒性、Mincle/Syk/NF- κ B、NF- κ B/iNOS/NO、Nrf2/HO-1、TGF- β 1、PI3k/Akt 等多个信号通路；从分子机制、病理改变等多方面证实其能改善慢性肾脏病，为槲皮素及其衍生物治疗慢性肾脏病提供了重要的依据；在调节肠道微生态方面，槲皮素主要通过改变细菌的数量，有益菌数量增加，致病菌数量减少和增强肠道黏膜屏障，减轻炎症，改善肠道状态以保护肾脏；槲皮素能改善造影剂带来的肾损伤，从多种机制保护肾脏。

槲皮素作为一种补充剂，可有效治疗由诱导缺氧的化合物（顺铂、吡哆美辛）引起的肾损伤。槲皮素来源较广，存在于蔬菜、水果、茶叶、中药当中，对于慢性肾脏病患者来说何时饮食干预也是至

关重要的一部分，若患者能够通过饮食增加槲皮素摄入量来减轻慢性肾脏病带来的一系列病理损伤反应，则可以减轻患者和社会经济压力。但研究表明槲皮素口服效果差，吸收利用度低，现有发明胶束配方、纳米胶囊能增强槲皮素溶解度和生物利用度，以及有相同的肾保护特性，但药物临床试验少，目前还需要测定药动力学指标，研究出最适合人体治疗的最佳用药浓度，观察长期用药安全性，并通过药理和分子机制重新证实报道的研究结果。槲皮素及其衍生物具有高可行性潜力，优化和修饰纯化后的槲皮素衍生物可作为合成药物，在不远的将来有望进入临床，对于临床上更安全有效的用药提供新思路、新方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Andrassy K M. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease' [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 622-623.
- [2] Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review [J]. *Lancet*, 2015, 385(9981): 1975-1982.
- [3] Yang D, Wang T, Long M, et al. Quercetin: Its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8825387.
- [4] Nemeth K, Piskula M K. Food content, processing, absorption and metabolism of onion flavonoids [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2007, 47(4): 397-409.
- [5] 张娟, 毛文静, 白庆云. 槲皮素及其衍生物防治肝损伤作用及机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(23): 7348-7357.
- [6] Locatelli F, Canaud B, Eckardt K U, et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(7): 1272-1280.
- [7] Birben E, Sahiner U M, Sackesen C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense [J]. *World Allergy Organ J*, 2012, 5(1): 9-19.
- [8] Higgins D F, Kimura K, Bernhardt W M, et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 3810-3820.
- [9] Coballase-Urrutia E, Pedraza-Chaverri J, Cardenas-Rodriguez N, et al. Acetonic and methanolic extracts of

- heterotheca inuloides, and quercetin, decrease CCl₄-oxidative stress in several rat tissues [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 659165.
- [10] Stefek M, Karasu C. Eye lens in aging and diabetes: Effect of quercetin [J]. *Rejuvenation Res*, 2011, 14(5): 525-534.
- [11] Xu D, Hu M J, Wang Y Q, *et al*. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application [J]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1123.
- [12] Yang H, Song Y, Liang Y N, *et al*. Quercetin treatment improves renal function and protects the kidney in a rat model of adenine-induced chronic kidney disease [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4760-4766.
- [13] Park H K, Jeong B C, Sung M K, *et al*. Reduction of oxidative stress in cultured renal tubular cells and preventive effects on renal stone formation by the bioflavonoid quercetin [J]. *J Urol*, 2008, 179(4): 1620-1626.
- [14] Fuentealba I C, Haywood S, Foster J. Cellular mechanisms of toxicity and tolerance in the copper-loaded rat. III. Ultrastructural changes and copper localization in the kidney [J]. *Br J Exp Pathol*, 1989, 70(5): 543-556.
- [15] Aminzadeh M A, Nicholas S B, Norris K C, *et al*. Role of impaired Nrf2 activation in the pathogenesis of oxidative stress and inflammation in chronic tubulo-interstitial nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(8): 2038-2045.
- [16] Wang W, Ma B L, Xu C G, *et al*. Dihydroquercetin protects against renal fibrosis by activating the Nrf2 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, 69: 153185.
- [17] Gao L, Yuan P, Zhang Q, *et al*. Taxifolin improves disorders of glucose metabolism and water-salt metabolism in kidney via PI3K/AKT signaling pathway in metabolic syndrome rats [J]. *Life Sci*, 2020, 263: 118713.
- [18] Sanchez-Gonzalez P D, Lopez-Hernandez F J, Duenas M, *et al*. Differential effect of quercetin on cisplatin-induced toxicity in kidney and tumor tissues [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 107(Pt A): 226-236.
- [19] Wang W, Ma B L, Xu C G, *et al*. Dihydroquercetin protects against renal fibrosis by activating the Nrf2 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, 69: 153185.
- [20] Peng X, Dai C, Zhang M, *et al*. Molecular mechanisms underlying protective role of quercetin on copper sulfate-induced nephrotoxicity in mice [J]. *Front Vet Sci*, 2020, 7: 586033.
- [21] Yuksel Y, Yuksel R, Yagmurca M, *et al*. Effects of quercetin on methotrexate-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2017, 36(1): 51-61.
- [22] Andreucci M, Faga T, Pisani A, *et al*. Quercetin protects against radiocontrast medium toxicity in human renal proximal tubular cells [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(5): 4116-4125.
- [23] Munoz-Reyes D, Casanova A G, Gonzalez-Paramas A M, *et al*. Protective effect of quercetin 3-O-Glucuronide against cisplatin cytotoxicity in renal tubular cells [J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1319.
- [24] Rayego-Mateos S, Valdivielso J M. New therapeutic targets in chronic kidney disease progression and renal fibrosis [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(7): 655-670.
- [25] 杨彦裕, 魏明刚. 核因子在慢性肾脏病中的作用及中医药调控 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(2): 296-298.
- [26] Guo S, Sun J, Zhuang Y. Quercetin alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses by up-regulation miR-124 in human renal tubular epithelial cell line HK-2 [J]. *Biofactors*, 2020, 46(3): 402-410.
- [27] Liu T, Yang Q, Zhang X, *et al*. Quercetin alleviates kidney fibrosis by reducing renal tubular epithelial cell senescence through the SIRT1/PINK1/mitophagy axis [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118116.
- [28] Meng X M, Tang P M, Li J, *et al*. Macrophage phenotype in kidney injury and repair [J]. *Kidney Dis* (Basel), 2015, 1(2): 138-146.
- [29] Lu H, Wu L, Liu L, *et al*. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 154: 203-212.
- [30] Tan R Z, Wang C, Deng C, *et al*. Quercetin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting Mincle/Syk/NF-kappaB signaling maintained macrophage inflammation [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(1): 139-152.
- [31] Boor P, Ostendorf T, Floege J. Renal fibrosis: Novel insights into mechanisms and therapeutic targets [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010, 6(11): 643-656.
- [32] Ma T T, Meng X M. TGF-beta/Smad and renal fibrosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 347-364.
- [33] Sanchez-Jaramillo E A, Gasca-Lozano L E, Vera-Cruz J M, *et al*. Nanoparticles formulation improves the antifibrogenic effect of quercetin on an adenine-induced model of chronic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5392.
- [34] Lan R, Geng H, Polichnowski A J, *et al*. PTEN loss defines a TGF-beta-induced tubule phenotype of failed differentiation and JNK signaling during renal fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(9): F1210-F1223.
- [35] Kassiri Z, Oudit G Y, Kandam V, *et al*. Loss of TIMP3 enhances interstitial nephritis and fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(6): 1223-1235.

- [36] Cao Y, Hu J, Sui J, *et al.* Quercetin is able to alleviate TGF-beta-induced fibrosis in renal tubular epithelial cells by suppressing miR-21 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2442-2448.
- [37] Qin T, Yin S, Yang J, *et al.* Sinomenine attenuates renal fibrosis through Nrf2-mediated inhibition of oxidative stress and TGFbeta signaling [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 304: 1-8.
- [38] Tu H, Ma D, Luo Y, *et al.* Quercetin alleviates chronic renal failure by targeting the PI3k/Akt pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6538-6558.
- [39] Rodgers J T, Lerin C, Haas W, *et al.* Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1 [J]. *Nature*, 2005, 434(7029): 113-118.
- [40] Portt L, Norman G, Clapp C, *et al.* Anti-apoptosis and cell survival: A review [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(1): 238-259.
- [41] Duann P, Lin P H. Mitochondria damage and kidney disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 982: 529-551.
- [42] Nourbakhsh N, Singh P. Role of renal oxygenation and mitochondrial function in the pathophysiology of acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 127(1-4): 149-152.
- [43] Chen C, Yang J S, Lu C C, *et al.* Effect of quercetin on injury to indomethacin-treated human embryonic kidney 293 cells [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(11): 1134.
- [44] Woehlbier U, Hetz C. Modulating stress responses by the UPRosome: A matter of life and death [J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36(6): 329-337.
- [45] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: From stress pathway to homeostatic regulation [J]. *Science*, 2011, 334(6059): 1081-1086.
- [46] Guo W, Ding J, Zhang A, *et al.* The inhibitory effect of quercetin on asymmetric dimethylarginine-induced apoptosis is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway in glomerular endothelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(1): 484-503.
- [47] Rukavina M N, Kouyoumdzian N M, Choi M R. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(3): 303-320.
- [48] Suzuki T, Hara H. Quercetin enhances intestinal barrier function through the assembly of zonula [corrected] occludens-2, occludin, and claudin-1 and the expression of claudin-4 in Caco-2 cells [J]. *J Nutr*, 2009, 139(5): 965-974.
- [49] Dong Y, Lei J, Zhang B. Effects of dietary quercetin on the antioxidative status and cecal microbiota in broiler chickens fed with oxidized oil [J]. *Poult Sci*, 2020, 99(10): 4892-4903.
- [50] Morcos R, Kucharik M, Bansal P, *et al.* Contrast-induced acute kidney injury: Review and practical update [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2019, 13: 1523458280.
- [51] Cantais A, Hammouda Z, Mory O, *et al.* Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a pediatric setting: A cohort study [J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(8): 1355-1362.
- [52] Vicente-Vicente L, González-Calle D, Casanova A G, *et al.* Quercetin, a promising clinical candidate for the prevention of contrast-induced nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4961.
- [53] Luo M, Liu Z, Hu Z, *et al.* Quercetin improves contrast-induced acute kidney injury through the HIF-1 α /lncRNA NEAT1/HMGB1 pathway [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 889-898.

[责任编辑 解学星]