

基于铁死亡探讨中医药干预肾脏疾病作用机制研究进展

白晶雪¹, 雷根平^{2*}, 王 婷², 董 盛², 谢炯东¹

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘 要: 肾脏是维持人体内环境稳态的首要排泄器官, 复杂的微环境和精密的调控机制是造成肾脏结构和功能障碍的根本原因。铁死亡是由 Fe²⁺ 超载、氨基酸代谢失常、脂质过氧化物累积诱发的新型程序性细胞死亡。中医药在治疗肾脏疾病方面有着独特的理论和丰硕的临床经验, 大量研究表明中医药通过调节肾内细胞铁死亡有助于改善肾脏病理损害、延缓肾病病程进展, 应用前景广阔。基于铁死亡角度, 从机制上探讨中医药干预肾脏疾病病程进展的最新研究成果, 为临床防治肾脏疾病提供新的机制参考和思路启发。

关键词: 铁死亡; 急性肾损伤; 糖尿病肾病; 肾纤维化; 肾癌; 中医药

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)18-6393-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.18.029

Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine in intervention of kidney disease based on ferroptosis

BAI Jingxue¹, LEI Genping², WANG Ting², DONG Sheng², XIE Jiongdong¹

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: The kidney is the prime excretory organ for maintaining environmental homeostasis in the human body, and complex microenvironment and sophisticated regulatory mechanisms are the fundamental causes of renal structural and functional dysfunction. Ferroptosis is a new type of programmed cell death induced by Fe²⁺ overload, abnormal metabolism of amino acids, and accumulation of lipid peroxides. Traditional Chinese medicine (TCM) has a unique theory and fruitful clinical experience in treating kidney diseases, and a large number of studies have shown that TCM can help alleviate kidney pathological damage and delay the progression of nephropathies by regulating intrarenal cell ferroptosis, which has a very broad application prospect. Based on the perspective of ferroptosis, the latest research results of TCM intervention in the progression of renal diseases from the perspective of mechanism can provide new mechanism reference and inspiration for the clinical prevention and treatment of kidney diseases.

Key words: ferroptosis; acute kidney injury; diabetic nephropathy; renal fibrosis; renal cell cancer; traditional Chinese medicine

铁死亡是由铁离子介导、脂质过氧化物累积、膜脂双分子层被破坏的一种程序性细胞死亡形式^[1]。2012 年以来, 有关铁死亡与肾脏疾病间复杂的致病机制和分子调控网络一直备受关注。2014 年, Leaf 等^[2]发现人体血浆中 Fe²⁺ 水平与急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 发生风险呈正相关, 后大量体内外模型均证实铁死亡抑制剂能够缓解 AKI 造成

的肾脏病理损害, 说明铁死亡与 AKI 密切相关。此外, 大量研究表明铁死亡参与调控慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 发病机制, 是对抗肾纤维化 (renal fibrosis, RF)、延缓糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 进展的新生力量, 靶向铁死亡有助于 CKD 患者临床预后^[3-4]。令人鼓舞的是, 有研究通过基因筛选发现肾癌细胞对铁死

收稿日期: 2024-02-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174335); 陕西省名中医雷根平传承工作室建设项目 (2019012); 陕西省高校黄大年式教师团队 (陕教函 [2023] 668 号)

作者简介: 白晶雪, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为全科医学的基础与临床研究。E-mail: 1725683379@qq.com

*通信作者: 雷根平, 硕士生导师, 教授, 主任医师, 从事肾病和全科医学的基础与临床研究。E-mail: leigenping2006@163.com

亡敏感性更强,有利于肾癌治疗新策略的开发^[5]。近年来,中医药通过干预肾内细胞铁死亡保护肾脏功能的研究也得到广泛认可,如中药单体/活性成分通过抑制铁死亡减轻肾内细胞炎症反应或氧化应激损伤,延缓 CKD 造成的 RF;中药复方通过减少过氧化物累积抑制铁死亡,改善 DKD 及其并发症等。目前,有关铁死亡与肾脏疾病相关性的论述已比较丰富,但对于中医药通过介导铁死亡改善肾脏疾病的系统综述相对较少,故本文基于铁死亡角度探讨中医药防治肾脏疾病的主要作用机制,为肾脏疾病的治疗和预防提供更多参考和选择。

1 铁死亡概述

1.1 铁死亡的启动机制

启动铁死亡主要依靠内源性和外源性 2 种途径。外源性途径又称铁转运蛋白依赖途径,与氨基酸代谢和铁代谢密切相关;内源性途径又称酶调控途径,主要与脂质代谢相关。

1.1.1 外源途径 铁转运系统:铁是细胞生长必需的微量元素,过量铁会通过芬顿反应催化脂质过氧化物生成,诱发铁死亡。故调控铁离子的输入、输出、储存和释放是维持铁稳态的关键环节。(1)输入和储存:胞外 Fe^{3+} 通过铁转运蛋白(transferrin, TF)/转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, TFR1)途径向胞内输送并被金属还原酶前列腺六次跨膜蛋白 3(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3)还原为 Fe^{2+} ,多余的 Fe^{2+} 一部分储存在不稳定铁池(labile iron pool, LIP)中,一部分则被具有亚铁氧化酶活性的铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1)氧化成 Fe^{3+} 储存在胞质铁蛋白(ferritin, FT)中。其中, TFR1 活性增加、FT 自噬加速、LIP 容量超负荷都会促使游离 Fe^{2+} 增多,提高铁死亡敏感性;(2)输出:细胞膜表面的膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)是将过量 Fe^{2+} 输出、调控铁稳态的重要途径。(3)铁蛋白自噬:将 FT 内储存 Fe^{3+} 转化为细胞内游离 Fe^{2+} 的重要过程,研究证明,敲低核受体共激活剂 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)可减少铁蛋白自噬,抑制铁死亡^[6]。

独立于铁转运系统,在细胞膜上启动铁死亡的另一主要通道是胱氨酸/谷氨酸逆向转运体系统(System Xc-),由溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier protein 7 family member 11, SLC7A11)和溶 SLC3A2 构成,该系统控制胞内谷氨酸和胞外胱氨

酸按 1:1 等量交换,胱氨酸进入细胞后在相应酶的催化下生成谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的反应底物谷胱甘肽,发挥抗氧化作用^[7-8]。目前,轻链亚基 SLC7A11 是 System Xc-的研究重点^[9]。生理上,SLC7A11 促进抗氧化途径谷胱甘肽/GPX4 轴启动,抑制铁死亡;病理上,SLC7A11 介导的抗氧化作用会使一些实体性恶性肿瘤表现出铁死亡抵抗或耐药性^[10-11]。

1.1.2 内源性途径 脂质过氧化物的生成是加速细胞衰老、破坏膜脂质双分子层结构、诱发铁死亡的重要环节^[12]。此过程涉及酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl-coA synthase long chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)对于多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFAs)的激活与整合,又有脂氧合酶、环氧合酶(cyclooxygenase, COX)等、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases, NOXs)等介导催化反应所生成的活性氧,均会加速脂质过氧化物形成,诱发铁死亡^[13]。

1.2 铁死亡抑制系统

谷胱甘肽是 GPX4 中和脂质过氧化物毒性的主要底物,也是连接内外源途径关键环节。System Xc-/谷胱甘肽/GPX4 系统对于阻断脂质过氧化物链式反应、维持氧化还原系统平衡、抑制铁死亡意义重大^[14]。近年来,一些不依赖于 GPX4 的抑制铁死亡途径也被发现,如铁死亡抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1, FSP1),它通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)将辅酶 Q10(coenzyme Q10, CoQ10)还原成还原型 CoQ10(ubiquinol, CoQ10H2),以清除脂质过氧化物,遏制铁死亡^[15-16]。抗氧化剂四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)底物三磷酸鸟苷环化水解酶 1(GTP-cyclohydrolase 1, GCH1)能重塑膜脂环境,增加 CoQ10H2 丰度,抵御铁死亡^[17]。线粒体内膜上的二氢乳清酸脱氢酶(recombinant dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)能将线粒体中 CoQ10 还原为 CoQH2,与谷胱甘肽/GPX4 共同维护细胞内氧化还原平衡^[18];线粒体外膜上的电压阴离子通道 1 能维持膜电位稳定和分子进出平衡,抑制细胞铁死亡^[19-21]。此外,一些非编码 RNA(如 miR-182-5p/miR-378a-3p、

lncRNA)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 及其下游靶基因血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 等抑制铁死亡的机

制也都被证实^[22-24]。综上,铁死亡抑制系统丰富多样,但通路之间是否存在交互作用或叠加效果,还需进一步证实,具体机制见图 1。

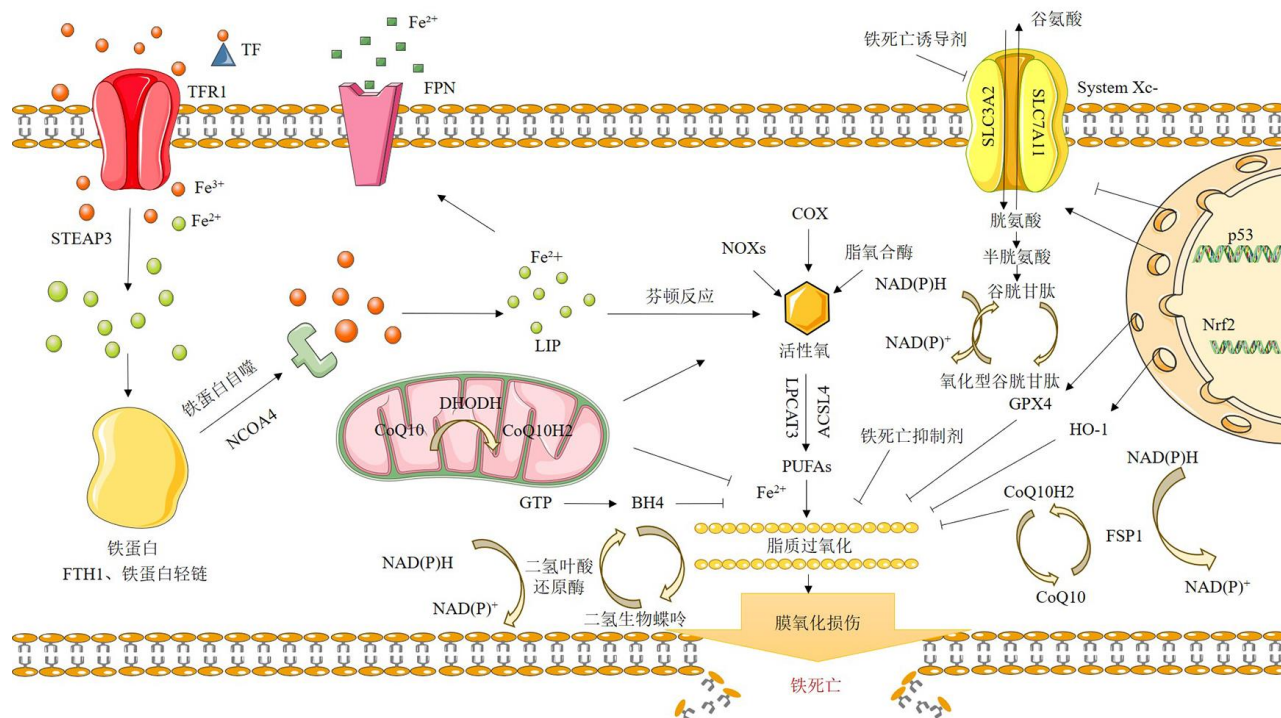


图 1 铁死亡的机制

Fig. 1 Mechanism of ferroptosis

2 中医药干预铁死亡治疗肾脏疾病研究

2.1 中药单体/活性成分与肾脏疾病中的铁死亡

2.1.1 AKI AKI 是指多种病因引起的短时间内肾功能急剧减退而出现的临床综合征^[25]。研究显示,在缺血/缺氧再灌注 (hypoxia /ischemia reperfusion, H/IR)、肾毒性药物或脓毒血症诱发的 AKI 中,富含线粒体、对能量代谢敏感的肾小管上皮细胞 (renal tubular epithelial cells, RTECs) 更容易发生铁死亡,甚至仅通过敲除 GPX4 就可诱导自发性 AKI^[26]。关于中药单体/活性成分与 AKI 之间的研究已有诸多成果,如芍药苷^[27]、槲皮素^[28]、茯苓酸^[29]、虎杖苷^[30]、乌头侧根多糖^[31]、人参皂苷 Rg₁^[32]等均能下调活性氧和 Fe²⁺水平,促进 SLC7A11/谷胱甘肽/GPX4 表达,抑制铁死亡。此外,车前子临床上常用于治疗血热出血、尿血等,其提取物槲皮素还能改善大鼠肾小管导管上皮 NRK-52E 细胞中线粒体形态,下调转录激活因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 水平^[28]。黑豆性平味甘,擅长益阴补肾,其提取物矢车菊素-3-O-葡萄糖苷能在 I/R 导致的 AKI 模型中减少丙二醛、活性氧和 ACSL4 水平,保护肾

脏^[33]。乌头性热,有大毒,乌头侧根多糖具有中等自由基清除活性 (如 2-二苯基-1-三硝基胍自由基、超氧阴离子自由基、羟基自由基等),其抗氧化活性可能是抑制铁死亡的关键^[31]。甘草提取物异甘草素能降低 NCOA4 含量,阻止人近曲肾小管上皮 HK-2 细胞内铁蛋白自噬,抑制铁死亡^[34]。黄芩素干预多黏菌素 B 处理的 HK-2 细胞,不仅可还原脂质过氧化产物,还能上调沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 以减少抑癌基因 p53 乙酰化水平,抑制铁死亡^[35]。茯苓酸^[29]、黄芪甲苷^[36]、积雪草酸^[37]、雷公藤红素^[38]等均可通过影响 Nrf2 及其下游信号通抑制铁死亡。综上,中药单体/活性成分通过干预铁死亡对于治疗 AKI 具有广泛适用性,且多为临床常用药。

2.1.2 RF RF 是 CKD 进展至终末期最主要的病理形态,包括肾小管间质纤维化 (renal interstitial fibrosis, RIF) 和局灶节段性肾小球硬化,伴有大量肌成纤维细胞活化和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 增多^[39]。红景天主治气虚体弱,《本草纲目》记载:“久服轻身益气,不老延年”。Li 等^[40]

在单侧输尿管梗阻 (unilateral ureteral obstruction, UUO) 或叶酸诱导的小鼠 RIF 模型及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 刺激的 HK-2 细胞中发现, 红景天苷可通过下调 Toll 样受体 4/核因子- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路减少 ECM 沉积、抑制 RIF。Yang 等^[41]发现当红景天苷作用于快速衰老模型 (senescence-accelerated mouseprone 8, SAMP8) 小鼠时, SLC7A11、GPX4 水平升高, 铁代谢趋于平衡, 且分子对接结果表明, 红景天苷与 GPX4、SLC7A11、ACSL4、FTH1 等展现出最佳对接位置和结合力, 抵抗 SAMP8 小鼠衰老。陈皮味苦辛、性温, 具有理气健脾、燥湿化痰功效, 其提取物川陈皮素作用于 RF 模型时, 可显著逆转超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 活性, 下调 NOX4 水平, 延缓病程进展^[42]。射干具有散血解毒消痰功效, 其提取物鸢尾黄素在慢性肾损伤的体内外模型中均可表现出对 Smad3 磷酸化的抑制作用, 阻止 NOX4 转录, 抑制 RTECs 铁死亡和 TGF- β 1/Smad3 介导的 RF^[43]。黄柏清热燥湿、泻火除蒸, 其成分黄柏酮能多途径、多靶点提高 Nrf2 及其下游因子水平, 在多种疾病中均有体现, 如改善 UUO 小鼠模型的 RIF^[44]、脂多糖诱导的急性肺损伤^[45]和 I/R 造成的心肌细胞受损^[46]等。

2.1.3 DKD DKD 是 CKD 常见并发症, 持续高糖状态和血流动力学改变是系膜细胞增生、足细胞自噬活力下降、RTECs 凋亡坏死的重要原因^[47-49]。系膜细胞是调节肾血流量影响肾小球滤过率的基本单位, 研究证实系膜细胞铁死亡与 DKD 密切相关。此外, 西红花酸可提升持续高糖环境下人肾小球系膜 HGMCs 细胞中 Nrf2/GPX4 水平, 减少活性氧累积, 抑制 HGMCs 细胞铁死亡^[50]。五味子苷 A 可通过激活 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路抑制 DKD 肾小球内皮细胞铁死亡^[51]。

足细胞是维持肾小球滤过屏障的重要组成部分, 多项研究证实 DKD 早期足细胞损伤与铁死亡密切相关^[52]。王玉军^[53]发现甘草酸有助于缓解高糖诱导的小鼠肾足 MPC5 细胞损伤, 其机制可能与上调蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /Nrf2/HO-1 信号通路抑制铁死亡相关。而番泻苷 A 则是通过降低 Nrf2/HO-1 蛋白表达发挥的铁死亡抑制作用^[54]。Zhao 等^[55]通过药理学和多组学整合分析发现, 知母提取物芒果苷单钠盐对链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的 DKD 大鼠模型有双重抗氧化作用, 既

能激活 FSP1/NADPH/CoQ10 脂质过氧化抑制系统、又能减弱 ACSL4 介导的 PUFAs 合成, 对抗足细胞炎症反应和铁死亡。Chen 等^[56]发现银杏内酯 B 能够逆转棕榈酸诱导的 DKD 体外模型中 TFR1、FTH1 和 GPX4 表达水平, 缓解 DKD 造成的肾损害, 基于此, 银杏内酯 B 有望成为 DKD 临床治疗的新选择。姜黄科植物桂郁金提取物吉玛酮通过沉默 mmu_circRNA_0000309 竞争性抑制 miR-188-3p, 改善线粒体功能障碍, 抑制足细胞铁死亡^[57]。

DKD 肾小管病变与铁死亡关系一直备受关注^[58]。Huang 等^[59]发现黄芪提取物花萼素在 DKD 体外模型中可提升高糖诱导的 HK-2 细胞活力, 减少活性氧累积, 抑制铁死亡。7-羟基香豆素来源广泛, 具有抗糖、调脂、肾保护等多种生物活性^[60]。Jin 等^[61]用其干预 DKD 体内外模型, 观察到 Nrf2、HO-1、GPX4 等显著增加, ACSL4 水平下降, 有效抑制铁死亡。黄蜀葵花总黄酮是临床一线药物黄葵胶囊的主要成分^[62]。Wang 等^[63]经研究发现黄蜀葵花总黄酮能通过减少 Fe^{2+} 超载, 以类似达格列净的作用治疗 DKD 肾小管病变。牡荆素是一种天然植物黄酮苷类化合物, 能通过介导 GPX4 抑制铁死亡^[64]。Tan 等^[65]基于生物信息学分析及 DKD 体内外模型实验, 推测光甘草定对铁死亡的抑制作用可能与提高血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达相关。

2.1.4 肾细胞癌 肾细胞癌是源于肾小管上皮细胞、对铁死亡诱导剂更敏感的恶性肿瘤, 高转移率、高耐药性及高复发率一直是肾细胞癌面临的重大难题^[66-67]。目前, 铁元素已被确定为癌症进展的主要原因之一, 靶向铁死亡或许可成为肾细胞癌或透明细胞癌 (clear cell carcinoma, ccRCC) 治疗的关键靶点^[68]。木犀草素能显著影响 ccRCC (786-O、OS-RC-2) 线粒体膜电位紊乱, 促使活性氧产生, 并上调 HO-1 以促进 LIP 中血红素降解和游离 Fe^{2+} 增多, 诱导肾脏细胞铁死亡^[69]。青蒿素及其衍生物是血管生成类肿瘤的常用治疗药^[70]。Markowitsch 等^[71]用青蒿琥酯处理肾细胞癌 4 个细胞系, 其中只有人肾透明细胞癌 KTCTL-26 细胞检测到抑癌基因 p53 表达, 并使活性氧堆积、谷胱甘肽耗竭, 推测其抗肿瘤作用与诱导细胞铁死亡相关。姜黄素通过促进 ADAMTS18 基因表达对诱导铁死亡也具有关键作用^[72]。此外, 青蒿琥酯与姜黄素均具备抑制舒尼替尼耐药的特性, 为舒尼替尼治疗失效的晚期肾细胞

癌患者带来了一线生机。淫羊藿具有补肾阳、强筋骨、祛风湿等功效，淫羊藿 II 能独立于 p53 途径，直接作用于 miR-324-3p，抑制 GPX4 表达，诱导肾癌细胞铁死亡^[73]。石蒜碱能以剂量相关性下调谷胱

甘肽/氧化型谷胱甘肽，抑制 GPX4 表达，提高丙二醛、ACSL4 水平，诱导肾细胞癌细胞铁死亡^[74]。

中药单体/活性成分通过干预铁死亡途径治疗肾脏疾病的分子机制见表 1。

表 1 中药单体/活性成分通过干预铁死亡途径治疗肾脏疾病的分子机制

Table 1 Molecular mechanism of traditional Chinese medicine monomer/active ingredients in treatment of kidney diseases by intervention in ferroptosis pathway

单体成分	代表药物	疾病分类	模型/细胞	功能	文献
芍药苷	芍药	AKI	体内：双肾 I/R 诱导的 AKI 小鼠；体外：HK-2 细胞	活性氧、Fe ²⁺ ↓，SLC7A11/GPX4↑	27
槲皮素	车前子	AKI	体内：双肾 I/R 诱导的 AKI 小鼠；体外：NRK-52E 和 HK-2 细胞	活性氧、ATF3↓，System Xc-↑	28
茯苓酸	茯苓	AKI	体内：双肾 I/R 诱导的 AKI 小鼠；体外：HK-2 细胞	COX-2↓，SLC7A11/GPX4、Nrf2/HO-1↑	29
虎杖苷	虎杖	AKI	体内：顺铂诱导的 AKI 小鼠；体外：HK-2 细胞	活性氧、Fe ²⁺ ↓，System Xc-/谷胱甘肽/GPX4↑	30
乌头侧根多糖	乌头	AKI	体内：顺铂诱导的 AKI 小鼠	Fe ²⁺ 、丙二醛、4-HNE↓，谷胱甘肽/GPX4↑	31
人参皂苷 Rg ₁	人参	AKI	体内：盲肠结扎穿刺脓毒症 AKI 大鼠；体外：HK-2 细胞	Fe ²⁺ ↓，谷胱甘肽/GPX4、FSP1↑	32
矢车菊素-3-O-葡萄糖苷	黑豆	AKI	体内：双肾 I/R 诱导的 AKI 小鼠；体外：HK-2 细胞	ACSL4↓，AMPK、GPX4↑	33
异甘草素	甘草	AKI	体内：LPS 诱导的脓毒性 AKI 小鼠；体外：HK-2 细胞	HMGB1、NCOA4↓，System Xc-/GPX4↑	34
黄芩素	黄芩	AKI	体内：PMB 诱导的 AKI 小鼠；体外：HK-2 细胞	p53、Fe ²⁺ ↓，SLC7A11/GPX4、Nrf2/HO-1↑	35
黄芪甲苷	黄芪	AKI	体内：阿霉素诱导的 AKI 小鼠；体外：HK-2 细胞	PI3K/HO-1、Nrf2、GPX4↑	36
积雪草酸	积雪草	AKI	体内：脂多糖诱导的肉鸡 AKI	Keap1、PTGS2↓，SLC7A11/GPX4、Nrf2/HO-1↑	37
雷公藤红素	雷公藤	AKI	体内：顺铂诱导的 AKI 小鼠；体外：HK-2 细胞	Fe ²⁺ ↓，Nrf2、GPX4↑	38
红景天苷	红景天	CKD	体内：SAMP8 小鼠	TFR1↓，FTH1、SLC7A11/GPX4↑	40
川陈皮素	柑橘	CKD	体内：UUO 术后 CKD 小鼠	NOX4↓，SLC7A11/GPX4、抗氧化酶活性↑	42
鸢尾黄素	射干	CKD	体内：UUO 术后 CKD 小鼠；体外：RTECs 细胞	TGF-β1/Smad3↓	43
黄柏酮	黄柏	CKD	体内：UUO 术后 CKD 小鼠	纤维化相关蛋白↓，Nrf2、GPX4、SLC7A11↑	44
西红花酸	西红花（藏红花）	DKD	体外：HGMCs 细胞	活性氧↓，Nrf2、GPX4、HO-1↑	50
五味子苷 A	五味子	DKD	体内：STZ 诱导的 DKD 小鼠；体外：人肾小球内皮细胞	活性氧、Fe ²⁺ ↓，AMPK、Nrf2/HO-1、GPX4、SOD2↑	51
甘草酸	甘草	DKD	体外：MPC5 细胞	丙二醛、Fe ²⁺ ↓，Akt、Nrf2/HO-1↑	53
芒果苷单钠盐	知母	DKD	体内：STZ 诱导的 DKD 小鼠	ACSL4↓，FSP1/CoQ10↑	55
番泻苷 A	番泻叶	DKD	体内：STZ 诱导的 DKD 小鼠	Nrf2、HO-1、PTGS2↓，GPX4↑	54
银杏内酯 B	银杏叶	DKD	体内：db/db 小鼠；体外：MPC5 细胞	TFR1、纤维化相关蛋白↓，GPX4、FTH1↑	56
吉玛酮	莪术	DKD	体内：DKD 小鼠 体外：MPC5 细胞	mmu_circRNA_0000309、miR-188-3p↓，GPX4↑	57
花萼素	黄芪	DKD	体内：db/db 小鼠；体外：HK-2 细胞	活性氧、丙二醛、NCOA4↓，谷胱甘肽、GPX4↑	59

表 1 (续)

单体成分	代表药物	疾病分类	模型/细胞	功能	文献
7-羟基香豆素	前胡	DKD	体内: db/db 小鼠; 体外: HK-2 细胞	丙二醛、ACSL4↓、GPX4, Nrf2/HO-1↑	60
黄蜀葵花总黄酮	黄蜀葵	DKD	体外: DKD 大鼠; 体内: NRK-52E 细胞	Fe ²⁺ ↓	63
牡荆素	牡荆子	DKD	体内: STZ 诱导的 DKD 大鼠; 体外: HK-2 细胞	活性氧、Fe ²⁺ 、丙二醛↓、SLC7A11/谷胱甘肽/GPX4↑	64
光甘草定	甘草	DKD	体内: STZ 诱导的 DKD 大鼠; 体外: NRK-52E 细胞	丙二醛、Fe ²⁺ 、TFR1↓、SLC7A11/谷胱甘肽/GPX4、VEGF↑	65
木犀草素	木犀草	ccRCC	体外: ccRCC 细胞、HK-2 细胞	耗竭谷胱甘肽↓, HO-1、活性氧、Fe ²⁺ ↑	69
青蒿琥酯	青蒿	RCC	体外: 肾细胞癌细胞	谷胱甘肽↓, p53、活性氧↑	71
姜黄素	姜黄	ccRCC	体外: 人舒尼替尼耐药 ccRCC 细胞	NCOA4、FTH1↓, ADAMTS18 基因↑	72
淫羊苷 II	淫羊藿	RCC	体外: 肾细胞癌细胞	GPX4↓, miR-324-3p↑	73
石蒜碱	乌蒜	RCC	体外: 肾细胞癌细胞	谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽、GPX4↓, 丙二醛、ACSL4↑	74

“↑”表示上升, “↓”表示下降。
“↑” represents increase, “↓” represents decrease.

2.2 中药复方与肾脏疾病中的铁死亡

2.2.1 AKI 解毒活血汤出自王清任《医林改错》, 原方主要针对瘟毒吐泻转筋而设。程冉等^[75]根据国医大师张琪应用解毒活血汤治疗热毒瘀滞型 AKI 临证经验, 从铁死亡角度设计实验, 观察到解毒活血汤 33 g/kg 作用于顺铂诱导的 AKI 小鼠模型时, 可有效提升 Hippo 通路关键分子 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)表达, 降低 ACSL4 水平, 有效缓解肾脏病理损害。

2.2.2 DKD 中药复方在调节 DKD 肾内微环境、改善肾功能方面亦发挥重要作用。如益糖康能提高 DKD 大鼠模型中 SLC7A11、GPX4 和 FTH1 水平, 抑制 p53、COX-2 和 NOX1 表达, 有利于缓解 DKD 肾小管损伤^[76]。其中吴巧茹等^[77]研发的清热消痼方、王清任所创的名方补阳还五汤^[78]和临床常用药三黄益肾胶囊^[79]均可促进 System Xc-/谷胱甘肽/GPX4 表达, 缓解 DKD 大鼠肾脏病理损伤。不同的是补阳还五汤还可有效调节肾组织中 TFR1 和 FTH1 的表达, 保护肾脏^[78]。陈勇等^[80]用石斛合剂含药血清处理高糖诱导的 MPC5 细胞模型, 观察到谷胱甘肽和 GPX4 的 mRNA 和蛋白水平升高, 推测石斛合剂治疗 DKD 与抑制 MPC5 细胞铁死亡相关。王智槟等^[81]发现参芪地黄汤可通过激活 Nrf2/HO-1/ GPX4 信号通路抑制高糖诱导 HK-2 细胞铁死亡。也有研究通过网络药理学和实验验证, 表明桃红四物汤可通过调控 p53/Nrf2/p21 通路抑制铁死亡, 缓解高盐饮食诱导的高血压肾病^[82]。综上, 中药单体/活性成分

与中药复方在干预铁死亡方面仍具有一定挖掘潜力, 但联合应用是否会增强疗效或形成新的复方制剂, 仍需进一步探讨。

3 结语与展望

本文通过梳理中医药对于肾脏疾病的干预研究, 发现 SLC7A11/谷胱甘肽/GPX4 系统与 Nrf2/HO-1 轴为调控肾内细胞铁死亡的主要通路。但是, 关于中医药与铁死亡之间具体机制的研究还不够深入, 如(1)中药单体/活性成分在调控铁死亡过程中是否存在或存在何种表型(凋亡、焦亡、自噬)的交互作用, 根据不同表型联合用药能否避免作用机制漏洞或治疗路径的逃逸现象;(2)除肾癌外, 其他疾病是否需要人源组织或细胞模型加以验证, 以此得到临床作用的实际效果与最终结局;(3)在安全性、耐药性和性价比方面, 中医药与铁死亡诱导剂或抑制剂相比是否更胜一筹等问题, 都还需要大量临床数据加以验证。在未来的研究中, 结合现代新方法、新技术, 基于铁死亡理论探讨中医药治疗肾脏疾病的相关机制将会进一步被挖掘, 中医药文化也将继续发扬光大。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zhang X Q, Li X G. Abnormal iron and lipid metabolism mediated ferroptosis in kidney diseases and its therapeutic potential [J]. *Metabolites*, 2022, 12(1): 58.
[2] Leaf D E, Rajapurkar M, Lele S S, et al. Plasma catalytic iron, AKI, and death among critically ill patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(11): 1849-1856.

- [3] Wang J Y, Wang Y Q, Liu Y, *et al.* Ferroptosis, a new target for treatment of renal injury and fibrosis in a 5/6 nephrectomy-induced CKD rat model [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 127.
- [4] Wang H, Liu D W, Zheng B, *et al.* Emerging role of ferroptosis in diabetic kidney disease: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2678-2694.
- [5] Zou Y L, Henry W S, Ricq E L, *et al.* Plasticity of ether lipids promotes ferroptosis susceptibility and evasion [J]. *Nature*, 2020, 585(7826): 603-608.
- [6] Fuhrmann D C, Mondorf A, Beifuß J, *et al.* Hypoxia inhibits ferritinophagy, increases mitochondrial ferritin, and protects from ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101670.
- [7] Liu M R, Zhu W T, Pei D S. System Xc-: A key regulatory target of ferroptosis in cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(4): 1123-1131.
- [8] Fotiadis D, Kanai Y, Palacín M. The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2/3): 139-158.
- [9] Liu L, Liu R, Liu Y, *et al.* Cystine-glutamate antiporter xCT as a therapeutic target for cancer [J]. *Cell Biochem Funct*, 2021, 39(2): 174-179.
- [10] Feng L, Zhao K K, Sun L C, *et al.* SLC7A11 regulated by Nrf2 modulates esophageal squamous cell carcinoma radiosensitivity by inhibiting ferroptosis [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 367.
- [11] Xu X T, Zhang X Y, Wei C Q, *et al.* Targeting SLC7A11 specifically suppresses the progression of colorectal cancer stem cells via inducing ferroptosis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 152: 105450.
- [12] Lee J Y, Kim W K, Bae K H, *et al.* Lipid metabolism and ferroptosis [J]. *Biology*, 2021, 10(3): 184.
- [13] Moloney J N, Cotter T G. ROS signalling in the biology of cancer [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 80: 50-64.
- [14] Li F J, Long H Z, Zhou Z W, *et al.* System Xc-/GSH/GPX4 axis: An important antioxidant system for the ferroptosis in drug-resistant solid tumor therapy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 910292.
- [15] Bersuker K, Hendricks J M, Li Z P, *et al.* The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.
- [16] Doll S, Freitas F P, Shah R, *et al.* FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698.
- [17] Crabtree M J, Hale A B, Channon K M. Dihydrofolate reductase protects endothelial nitric oxide synthase from uncoupling in tetrahydrobiopterin deficiency [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(11): 1639-1646.
- [18] Mao C, Liu X G, Zhang Y L, *et al.* DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 586-590.
- [19] Niu B L, Lei X H, Xu Q L, *et al.* Protecting mitochondria via inhibiting VDAC1 oligomerization alleviates ferroptosis in acetaminophen-induced acute liver injury [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(3): 505-530.
- [20] Lin Q S, Li S, Jin H J, *et al.* Mitophagy alleviates cisplatin-induced renal tubular epithelial cell ferroptosis through ROS/HO-1/GPX4 axis [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(4): 1192-1210.
- [21] Sun Y, Vashisht A A, Tchieu J, *et al.* Voltage-dependent anion channels (VDACs) recruit Parkin to defective mitochondria to promote mitochondrial autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(48): 40652-40660.
- [22] Meng Z J, Liang H P, Zhao J L, *et al.* HMOX1 upregulation promotes ferroptosis in diabetic atherosclerosis [J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119935.
- [23] Deng H F, Yue L X, Wang N N, *et al.* Mitochondrial iron overload-mediated inhibition of Nrf2-HO-1/GPX4 assisted ALI-induced nephrotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 624529.
- [24] Liu D W, Liu F X, Li Z Y, *et al.* HNRNPA1-mediated exosomal sorting of miR-483-5p out of renal tubular epithelial cells promotes the progression of diabetic nephropathy-induced renal interstitial fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3): 255.
- [25] Levey A S, James M T. Acute kidney injury [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(9): ITC66.
- [26] Friedmann Angeli J P, Schneider M, Proneth B, *et al.* Inactivation of the ferroptosis regulator GPX4 triggers acute renal failure in mice [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180-1191.
- [27] Ma L J, Liu X Q, Zhang M Y, *et al.* Paeoniflorin alleviates ischemia/reperfusion induced acute kidney injury by inhibiting SLC7A11-mediated ferroptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109754.
- [28] Wang Y, Quan F, Cao Q H, *et al.* Quercetin alleviates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis [J]. *J Adv Res*, 2021, 28: 231-243.
- [29] Jiang G P, Liao Y J, Huang L L, *et al.* Effects and molecular mechanism of pachymic acid on ferroptosis in renal ischemia reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 63.
- [30] Zhou L, Yu P, Wang T T, *et al.* Polydatin attenuates cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9947191.
- [31] Tian M Y, Wang L, Dong Z W, *et al.* Preparation, structural characterization, antioxidant activity and protection

- against cisplatin-induced acute kidney injury by polysaccharides from the lateral root of *Aconitum Carmichaelii* [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1002774.
- [32] Guo J, Wang R, Min F. Ginsenoside Rg₁ ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis in renal tubular epithelial cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(5): 1065-1077.
- [33] Du Y W, Li X K, Wang T T, *et al.* Cyanidin-3-glucoside inhibits ferroptosis in renal tubular cells after ischemia/reperfusion injury via the AMPK pathway [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 42.
- [34] Tang Y, Luo H J, Xiao Q, *et al.* Isoliquiritigenin attenuates septic acute kidney injury by regulating ferritinophagy-mediated ferroptosis [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 1551-1560.
- [35] Yu M L, Li H Y, Wang B Y, *et al.* Baicalein ameliorates polymyxin B-induced acute renal injury by inhibiting ferroptosis via regulation of SIRT1/p53 acetylation [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 382: 110607.
- [36] Qin L Y, Guan P, Wang J X, *et al.* Therapeutic potential of astragaloside IV against adriamycin-induced renal damage in rats via ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 812594.
- [37] Qiu W Y, Zhang X T, Pang X Y, *et al.* Asiatic acid alleviates LPS-induced acute kidney injury in broilers by inhibiting oxidative stress and ferroptosis via activation of the Nrf2 pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 170: 113468.
- [38] Pan M L, Wang Z, Wang Y Y, *et al.* Celastrol alleviated acute kidney injury by inhibition of ferroptosis through Nrf2/GPX4 pathway [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 166: 115333.
- [39] Yu Z X, Zhou Y, Zhang Y Z, *et al.* Cell profiling of acute kidney injury to chronic kidney disease reveals novel oxidative stress characteristics in the failed repair of proximal tubule cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11617.
- [40] Li R, Guo Y J, Zhang Y M, *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.
- [41] Yang S X, Pei T T, Wang L S, *et al.* Salidroside alleviates renal fibrosis in SAMP8 mice by inhibiting ferroptosis [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 8039.
- [42] Lo Y H, Yang S F, Cheng C C, *et al.* Nobiletin alleviates ferroptosis-associated renal injury, inflammation, and fibrosis in a unilateral ureteral obstruction mouse model [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 595.
- [43] Li J C, Yang J K, Zhu B W, *et al.* Tectorigenin protects against unilateral ureteral obstruction by inhibiting Smad3-mediated ferroptosis and fibrosis [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 475-487.
- [44] 邱莎, 杨丽, 谭睿陟, 等. 黄柏酮对单侧输尿管梗阻模型小鼠肾间质纤维化及铁死亡的影响 [J]. 中国药房, 2023, 34(5): 554-559.
- [45] Li J, Deng S H, Li J, *et al.* Obacunone alleviates ferroptosis during lipopolysaccharide-induced acute lung injury by upregulating Nrf2-dependent antioxidant responses [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 29.
- [46] 范志能, 周厚清. 黄柏酮通过调控铁死亡途径对心肌缺血/再灌注大鼠心肌损伤的保护作用研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(17): 1932-1938.
- [47] Erekat N S. Programmed cell death in diabetic nephropathy: A review of apoptosis, autophagy, and necroptosis [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e937766.
- [48] Audzeyenka I, Rogacka D, Piwowska A, *et al.* Viability of primary cultured podocytes is associated with extracellular high glucose-dependent autophagy downregulation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 430(1/2): 11-19.
- [49] Zhu X J, Xiong X F, Yuan S G, *et al.* Validation of the interstitial fibrosis and tubular atrophy on the new pathological classification in patients with diabetic nephropathy: A single-center study in China [J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(3): 537-541.
- [50] Hashemi M, Hosseinzadeh H. A comprehensive review on biological activities and toxicology of crocetin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 130: 44-60.
- [51] Wang X H, Li Q, Sui B Z, *et al.* Schisandrin A from *Schisandra chinensis* attenuates ferroptosis and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy through mitochondrial damage by AdipoR1 ubiquitination [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5411462.
- [52] Zhang Q J, Hu Y C, Hu J E, *et al.* Sp1-mediated upregulation of Prdx6 expression prevents podocyte injury in diabetic nephropathy via mitigation of oxidative stress and ferroptosis [J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119529.
- [53] 王玉军. 甘草酸对高糖诱导足细胞损伤的影响及作用机制研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2022.
- [54] 丁阳, 王利. 基于 Nrf2/HMOX-1 铁死亡信号通路探讨番泻叶苷 A 治疗糖尿病肾病的机制 [J]. 中医药信息, 2021, 38(7): 36-39.
- [55] Zhao C P, Pu Z J, Gao J, *et al.* "Multiomics" analyses combined with systems pharmacology reveal the renoprotection of mangiferin monosodium salt in rats with diabetic nephropathy: Focus on improvements in renal ferroptosis, renal inflammation, and podocyte insulin resistance [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(1): 358-381.
- [56] Chen J, Ou Z J, Gao T T, *et al.* Ginkgolide B alleviates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting GPX4 ubiquitination to improve diabetic nephropathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113953.

- [57] Jin J, Wang Y G, Zheng D N, *et al.* A novel identified circular RNA, mmu_mmu_circRNA_0000309, involves in gemacrone-mediated improvement of diabetic nephropathy through regulating ferroptosis by targeting miR-188-3p/GPX4 signaling axis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(10/11/12): 740-759.
- [58] 范文淑, 张晓娜, 郭伟红, 等. 糖尿病肾小管病的发病机制及诊治的新进展 [J]. 天津医科大学学报, 2022, 28(2): 226-229.
- [59] Huang D, Shen P C, Wang C, *et al.* Calycosin plays a protective role in diabetic kidney disease through the regulation of ferroptosis [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 990-996.
- [60] Ramesh B, Pugalendi K V. Antihyperlipidemic and antidiabetic effects of umbelliferone in streptozotocin diabetic rats [J]. *Yale J Biol Med*, 2005, 78(4): 189-196.
- [61] Jin T, Chen C. Umbelliferone delays the progression of diabetic nephropathy by inhibiting ferroptosis through activation of the Nrf-2/HO-1 pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 163: 112892.
- [62] Cai H D, Su S L, Qian D W, *et al.* Renal protective effect and action mechanism of Huangkui Capsule and its main five flavonoids [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 152-159.
- [63] Wang M Z, Cai Y F, Fang Q J, *et al.* Inhibition of ferroptosis of renal tubular cells with total flavones of *Abelmoschus manihot* alleviates diabetic tubulopathy [J]. *Anat Rec*, 2023, 306(12): 3199-3213.
- [64] Zhang S, Zhang S X, Wang H, *et al.* Vitexin ameliorated diabetic nephropathy via suppressing GPX4-mediated ferroptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 951: 175787.
- [65] Tan H T, Chen J X, Li Y C, *et al.* Glabridin, a bioactive component of licorice, ameliorates diabetic nephropathy by regulating ferroptosis and the VEGF/Akt/ERK pathways [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 58.
- [66] Bukavina L, Bensalah K, Bray F, *et al.* Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 update [J]. *Eur Urol*, 2022, 82(5): 529-542.
- [67] Rao A, Wiggins C, Lauer R C. Survival outcomes for advanced kidney cancer patients in the era of targeted therapies [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(9): 165.
- [68] Yang L, Fan Y, Zhang Q. Targeting ferroptosis in renal cell carcinoma: Potential mechanisms and novel therapeutics [J]. *Heliyon*, 2023, 9(8): e18504.
- [69] Han S T, Lin F Y, Qi Y C, *et al.* HO-1 contributes to luteolin-triggered ferroptosis in clear cell renal cell carcinoma via increasing the labile iron pool and promoting lipid peroxidation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3846217.
- [70] Wang N, Chen H X, Teng Y P, *et al.* Artesunate inhibits proliferation and invasion of mouse hemangioendothelioma cells *in vitro* and of tumor growth *in vivo* [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 6170-6176.
- [71] Markowitsch S D, Schupp P, Lauckner J, *et al.* Artesunate inhibits growth of sunitinib-resistant renal cell carcinoma cells through cell cycle arrest and induction of ferroptosis [J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3150.
- [72] Xu B, Zhu W J, Peng Y J, *et al.* Curcumin reverses the sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) through the induction of ferroptosis via the *ADAMTS18* gene [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(7): 3158-3167.
- [73] Yu R, Zhou Y F, Shi S F, *et al.* Icariside II induces ferroptosis in renal cell carcinoma cells by regulating the miR-324-3p/GPX4 axis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154182.
- [74] Du Y, Zhao H C, Zhu H C, *et al.* Ferroptosis is involved in the anti-tumor effect of lycorine in renal cell carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(5): 781.
- [75] 程冉, 田瑞敏, 黄丽华, 等. 解毒活血汤调控 YAP/ACSL4 通路抑制铁死亡治疗急性肾损伤的作用与机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1): 151-161.
- [76] 李艳春. 中药复方益糖康调控 SLC7A11/GPX4 介导的铁死亡防治糖尿病肾脏损伤的机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [77] 吴巧茹, 王耀献, 王奕萱, 等. 清热消痼方延缓糖尿病肾脏病大鼠肾损伤作用机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(10): 1334-1340.
- [78] 董朋涛, 王峥, 李晓羽. 补阳还五汤现代临床应用及作用机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(7): 146-150.
- [79] Lv S Q, Li H J, Zhang T Y, *et al.* San-Huang-Yi-Shen Capsule ameliorates diabetic nephropathy in mice through inhibiting ferroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115086.
- [80] 陈勇, 林晓晖, 张捷平, 等. 石斛合剂含药血清对高糖诱导小鼠足细胞损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(5): 65-71.
- [81] 王智槟, 邹晓玲, 邹译娴, 等. 基于 Nrf2/HO-1/GPX4 信号轴探讨参芪地黄汤抑制高糖诱导人肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(19): 5337-5344.
- [82] Xie T, Bai Z Y, Chen Z D, *et al.* Inhibition of ferroptosis ameliorates hypertensive nephropathy through p53/Nrf2/p21 pathway by Taohongsiwu Decoction: Based on network pharmacology and experimental validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116506.

[责任编辑 赵慧亮]