

中药活性成分及复方调控细胞死亡干预肾纤维化的研究进展

杜倩, 李小会*, 张珍, 陈丽名, 屈杰, 任波

陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

摘要: 肾纤维化作为慢性肾脏病的核心病理机制, 早期干预对于延缓疾病进程具有重要临床价值。研究表明, 多种细胞死亡方式通过释放炎症介质、激活成纤维细胞并促进细胞外基质异常沉积, 在肾纤维化发生发展中发挥着关键调控作用。近年来, 中药活性成分及复方制剂通过靶向调控细胞死亡途径干预肾纤维化的研究取得显著进展, 为肾脏纤维化治疗提供了新的干预策略。通过系统梳理国内外最新研究进展, 重点围绕中药活性成分及复方调控细胞死亡的作用机制, 深入探讨其在肾纤维化治疗中的应用前景, 为临床实践提供理论依据和用药参考。

关键词: 中药; 细胞死亡; 肾纤维化; 细胞凋亡; 细胞焦亡; 铁死亡; 自噬

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)21-8055-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.034

Research progress on regulation of cell death by active components of traditional Chinese medicine and formulations for intervention in renal fibrosis

DU Qian, LI Xiaohui, ZHANG Zhen, CHEN Liming, QU Jie, REN Bo

Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: Renal fibrosis, as the core pathological mechanism of chronic kidney disease progression, holds significant clinical value for early intervention in delaying disease advancement. Studies have demonstrated that various modes of cell death play pivotal regulatory roles in the initiation and progression of renal fibrosis by releasing inflammatory mediators, activating fibroblasts, and promoting abnormal extracellular matrix deposition. In recent years, remarkable progress has been made in research on active components of traditional Chinese medicine (TCM) and compound formulations targeting cell death pathways to intervene in renal fibrosis, offering novel therapeutic strategies. This article systematically reviews the latest domestic and international research advances, with a focus on the mechanisms by which TCM active ingredients and compounds regulate cell death, and delves into their potential applications in renal fibrosis treatment, aiming to provide a theoretical foundation and clinical references.

Key words: traditional Chinese medicine; cell death; renal fibrosis; apoptosis; pyroptosis; ferroptosis; autophagy

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 已成为全球公共卫生领域的重大负担, 其发病率呈持续攀升趋势^[1]。最新流行病学调查显示, 2023 年全球 CKD 患病率中位数达 9.5%, 相关死亡率高达 2.4%; 我国形势更为严峻, 患病率达 10.8%, 患者数量位居亚洲首位^[2]。在 CKD 进展过程中, 肾纤维化作为核心病理机制, 以病因非依赖性方式促进肾功能进行性恶化^[3]。其典型病理特征表现为细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的异常蓄积和肾

脏正常组织结构的不可逆破坏, 这一过程最终导致终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的发生^[4]。目前临床尚缺乏特异性靶向肾脏的抗纤维化药物, 主要治疗策略仍局限于肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、加压素受体 2 拮抗剂等药物以延缓疾病进展, 使肾纤维化的临床干预面临重大挑战^[5]。

细胞死亡的精确调控是维持机体稳态、器官发育和免疫功能的关键生物学过程^[6]。根据分子机制

收稿日期: 2025-04-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074383); 咸阳市科技局项目 (L2024-ZDYF-ZDYF-SF-0057); 陕西省科技厅 (2025SF-YBXM-494); 陕西省卫生健康科研创新能力提升计划 (2025YF-37)

作者简介: 杜倩, 女, 硕士研究生, 研究方向为肾病的基础与临床。E-mail: 1225771941@qq.com

*通信作者: 李小会, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治慢性肾脏病研究。E-mail: 493472601@qq.com

差异,细胞死亡可分为程序性死亡(如凋亡、坏死性凋亡、焦亡和自噬)和代谢紊乱诱导的铁死亡等形式^[7]。在生理状态下,细胞死亡通过以下机制发挥关键作用:清除受损或衰老细胞、参与发育过程中的形态发生、清除感染细胞限制病原体扩散等。在肾脏疾病中,异常激活的细胞死亡途径可通过调控肾小管上皮细胞转分化、成纤维细胞活化及巨噬细胞极化等关键病理过程,释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)、促炎因子等介质,触发炎症-纤维化级联反应,导致细胞外基质过度沉积,最终形成肾纤维化的复杂调控网络^[8]。因此,细胞死亡在肾纤维化中扮演着关键角色,是肾脏损伤及功能丧失的核心机制之一。

近年来传统中药凭借其独特的抗纤维化活性和临床实践价值受到广泛关注^[8]。最新研究发现,中药活性成分和复方能够通过特定的方式调节细胞死亡途径,从而改善肾纤维化,为减缓 CKD 的进展提供了新的研究方向。尽管相关研究数量显著增加,但目前仍缺乏系统性的总结与分析。为此,本文聚焦细胞死亡调控网络,全面梳理中药活性成分及复方干预肾纤维化的最新研究进展,为现代医学防治肾纤维化提供理论依据和临床参考,为开发新型靶向治疗策略提供科学参考。

1 细胞死亡和肾纤维化的相关性

1.1 细胞凋亡在肾纤维化中的作用

细胞凋亡由 Kerr 等^[9]于 1972 年首次提出,被证实为遗传程序精密调控的主动性死亡过程,具有高度时空精确性,是程序性细胞死亡的主要执行方式^[10]。细胞凋亡的调控网络具有高度复杂性,其核心机制主要依赖内源性、外源性及穿孔素/颗粒酶 3 条信号通路。且各通路存在 crosstalk,最终均汇聚于效应半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)活化,引发典型凋亡形态学改变,并由邻近细胞/巨噬细胞吞噬清除^[11-12]。

研究表明,miRNA 通过调控靶基因在肾纤维化中发挥核心作用^[13]。Bai 等^[14]发现过表达的 miR-27b-3p 能通过下调活化 Caspase-3、死亡因子(factor associated suicide, Fas)和活化 Caspase-8,而 miR-21 则通过抑制磷酸酶与张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)激活蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,下调死亡因子配体(Fas ligand, FasL)水平,

从而发挥抗凋亡作用,但在纤维化进程中呈现早期抗凋亡、晚期促纤维化的双相调控特征^[15]。此外,其他如 miR-29 和 miR-30c 等 miRNA 通过调节巨噬细胞功能、炎症反应和肌成纤维细胞活化等途径抑制凋亡,进而减缓肾纤维化进展^[16]。p53 在纤维化中具有双重功能:促纤维化方面,通过内源性(抑制 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/Bcl-xL,上调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)/p53 上调凋亡调控因子/佛波醇-12-十四酸酯-13-乙酸酯诱导蛋白 1,激活 Caspase-9/3)和外源性(上调 Fas/死亡受体 5,激活 Caspase-8/3)凋亡途径诱导肾小管上皮细胞死亡^[17]。进而释放转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)激活 Smad3 通路,促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、肌成纤维细胞的活化及触发 DAMPs 释放,诱导 M1 巨噬细胞极化及促炎因子分泌^[18]。抗纤维化方面,p53 通过清除衰老细胞、抑制肌成纤维细胞转化及增强抗氧化等发挥保护作用^[19]。这种功能多效性为理解纤维化复杂调控网络提供了新视角。作为凋亡抑制蛋白家族核心成员,Survivin 可直接结合并抑制凋亡执行者 Caspase-3/7 活性及干扰凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptotic protease-activating factor-1, Apaf-1)/Caspase-9 凋亡体形成阻断线粒体凋亡途径。其在纤维化肾脏中呈现 G₂/M 期特异性高表达,显著降低有丝分裂期肾小管上皮细胞的凋亡敏感性^[20]。Survivin 还能调节 Bcl-2/Bax 平衡抑制细胞色素 C(cytochrome C, Cyt-C)释放,激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通路降低活性氧,维持线粒体稳态;并通过抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT、维持 E-cadherin 及调控巨噬细胞极化以改善肾纤维化^[21]。

1.2 坏死性凋亡在肾纤维化中的作用

坏死性凋亡作为程序性细胞死亡的重要形式,在肾纤维化中起重要调控作用。其分子执行机制主要包括:(1)由肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)/TNF 受体 1(TNF receptor 1, TNFR1)触发受体相互作用蛋白激酶 1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)/RIPK3-混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)级联反应;(2)Z-DNA 结合蛋白 1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1)感知病毒

RNA 或内源性损伤信号直接激活 RIPK3^[20]。坏死性凋亡的调控网络呈现精密的双向平衡机制。在正向调控方面,磷酸甘油酸变位酶 5 (phosphoglycerate mutase 5, PGAM5) 通过促进 MLKL 膜转位及协同圆柱瘤蛋白介导的 RIPK1 去泛素化共同驱动坏死小体形成。而在负向调控环节, Caspase-8 通过切割 RIPK1/RIPK3、与 Fas 相关死亡域蛋白 (Fas-associating protein with a novel death domain, FADD) 形成复合物抑制 RIPK3 活化, 及 TNF- α 诱导蛋白 3 (TNF- α induced protein 3, TNFAIP3) 介导的 RIPK1 去泛素化三重机制终止信号转导^[22]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 等 DAMPs 通过激活巨噬细胞 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体通路, 促进促炎因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-18 的分泌。同时, 坏死细胞所释放的 C-X-C 趋化因子配体 1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1) /CXCL2 趋化因子能够招募中性粒细胞并进一步扩增炎症级联反应。从病理机制上看, 坏死性凋亡以双重方式推动肾纤维化的发生发展: 一方面直接损害肾单位结构的完整性并引发修复性纤维化反应, 另一方面则通过释放 TGF- β 1 和活化 Smad3 信号通路来促进肌成纤维细胞的分化, 继而引起肾小管上皮细胞的损伤、EMT 和成纤维细胞的激活过程, 最后都会加速肾纤维化的发展^[23]。因此靶向 RIPK1-RIPK3-MLKL 轴对坏死性凋亡的调控可能成为一种新的肾纤维化干预策略。

1.3 焦亡在肾纤维化中的作用

焦亡是由消皮素 (gasdermin, GSDM) 家族蛋白介导的程序性细胞死亡, 通过炎症-纤维化级联反应参与肾纤维化进程。在经典通路中, NLRP3 炎症小体可被病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) (如细菌成分) 或 DAMPs (如 ATP、尿酸结晶) 激活, 而黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 炎症小体则特异性识别胞质双链 DNA (dsDNA), 这些炎症小体组装后募集 Caspase-1 并切割 pro-IL-1 β /pro-IL-18 及 GSDMD 产生具有孔道形成活性的 N 端片段 GSDMD-N^[24]。非经典通路主要响应革兰阴性菌感染, 其特点为脂多糖直接激活 Caspase-4/5 (人) 或

Caspase-11 (鼠), 剪切 GSDMD 产生 GSDMD-N (无需炎症小体, 动力学更快)^[25]。值得注意的是, 2 条通路最终均通过 GSDMD-N 寡聚化在细胞膜形成 10~20 nm 孔道, 导致渗透压失衡、质膜破裂, 引发典型焦亡。在单侧输尿管梗阻 (unilateral ureteral obstruction, UUO) 模型和人类肾纤维化组织中观察到 NLRP3 炎症小体通路显著激活, 表现为 NLRP3 和 Caspase-1 表达上调, 及下游效应因子 IL-1 β 和 IL-18 的分泌增加, 而 NLRP3 基因敲除可显著减轻纤维化, 证实了该通路的致病作用^[26]。Miao 等^[25]通过长期研究发现, 在 UUO 模型中, 非经典焦亡通路关键分子 Caspase-11 不仅能够直接诱导细胞焦亡, 还可通过激活 Caspase-1 促进 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子的释放, 从而加速肾纤维化进程, 并且发现细胞坏死释放的 DNA 通过激活 AIM2 炎症小体途径, 进一步加重肾组织损伤。此外, 微管相关蛋白 1S (microtubule associated protein 1S, MAP1S) 的功能研究显示^[27], MAP1S 缺失可导致肾脏纤维化蛋白积聚和肾小管上皮细胞焦亡标志物升高, 提示其通过调控焦亡参与纤维化。最新研究表明, 除经典的 GSDMD 途径外, Caspase-3/GSDME 介导的焦亡通路同样参与 UUO 模型中的肾小管上皮细胞损伤过程^[28], 并且不同焦亡通路之间存在复杂的 crosstalk, 共同构成促进肾纤维化的“焦亡网络”。这些发现不仅拓展了对肾纤维化分子机制的认识, 同时为开发基于焦亡通路特异性的靶向治疗策略提供了理论依据。

1.4 自噬在肾纤维化中的作用

自噬是一种高度保守的溶酶体依赖性降解途径, 在肾纤维化进程中通过精细调控细胞稳态表现出复杂的双刃剑效应。生理状态下, 自噬通过清除蛋白质聚集体和受损细胞器, 减轻氧化应激损伤, 从而保护肾小球滤过屏障功能、维持肾小管上皮细胞稳态, 并缓解足细胞损伤。然而, 自噬的过度激活可能引发异常自我消化, 并且通过激活自噬相关基因 (如 Beclin-1) 调控凋亡信号通路, 促进细胞死亡。在 UUO 模型中发现自噬抑制剂 3-MA 加重纤维化、Beclin-1 杂合缺失导致 I 型胶原蛋白 (type I collagen, COL-I) 沉积增加、微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 敲除使 TGF- β 1 水平显著升高, 自噬激活呈现典型的时间相关性特征, 与肾小管萎缩/死亡和间质纤维化同步发展^[29]。在肾纤维化进程中, 自噬的调控呈

现显著的肾小管节段特异性。远端肾小管上皮细胞中,自噬通过负向调控 TGF- β /Smad4 信号通路,抑制细胞外基质沉积,及抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 炎症小体活化发挥双重保护;而近端肾小管细胞中自噬相关 5 蛋白 (autophagy-related protein 5, ATG5) 的表达与纤维化程度密切相关:ATG5 缺失通过激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路促进炎症反应,而其过表达则显著改善纤维化表型^[30]。mTORC1-unc-51 样自噬激活激酶 1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 信号轴作为核心调控枢纽,其动态平衡对自噬激活至关重要。在应激条件下,mTORC1 失活导致 ULK1 Ser757 位点去磷酸化,促进 ULK1-Atg13-FIP200 复合体组装,进而激活液泡蛋白质分选 34 (vacuolar protein sorting 34, VPS34) 复合体产生磷酸肌醇 3-磷酸 (phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P),启动自噬体前体形成。相反,mTORC1 活化通过抑制 ULK1 Ser638/Ser758 及 Atg13 Ser258 位点的磷酸化阻断自噬起始^[31],因此在肾纤维化中 mTORC1 过度激活,可抑制自噬,而 ULK1 敲除可加重纤维化。Beclin-1-VPS34 复合物作为自噬体成核的核心分子机器,其活性受到 Bcl-2 蛋白的负向调控。临床队列分析表明,Beclin-1 的表达水平与肾纤维化进展程度呈显著负相关,动物实验证实,敲除 Beclin-1 可改善肾纤维化^[32]。同时自噬活性标志物 LC3-II/LC3-I 的值降低及 p62 蛋白的累积,与肾小球硬化指数的升高显著相关,表明自噬功能受损可能加速纤维化进程^[33]。此外,多种调控因子通过精细调节自噬参与肾纤维化进程,如通用调控非阻遏蛋白 2、叉头框蛋白 O3 (forkhead box O3, FoxO3)、腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 等,这些共同构建了自噬调控在肾纤维化中的多维网络,为开发基于自噬调控的精准治疗策略奠定了分子基础。

1.5 铁死亡在肾纤维化中的作用

铁死亡是一种铁依赖性调节性细胞死亡,其典型特征为脂质过氧化累积,在肾纤维化发病机制中起关键作用。该过程的核心分子事件包括胱氨酸/谷氨酸反向转运系统 (cystine/glutamate reverse transport system, System Xc⁻) -谷胱甘肽-谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 抗氧化轴功能障碍及 Fe³⁺ 依赖的脂质过氧化爆发^[34]。具体而言,GPX4 活性抑制与 System Xc⁻ 功能受损

导致谷胱甘肽耗竭,同时长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (long-chain acyl-coA synthetase 4, ACSL4) /脂氧合酶介导的多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 过氧化与铁超载形成恶性循环,共同破坏细胞膜完整性并释放 DAMPs,并且铁死亡细胞还可通过旁分泌促炎因子激活成纤维细胞,进而加速纤维化进程^[35]。研究表明,GPX4 基因敲除小鼠或铁死亡诱导剂 (如 Erastin、RSL3) 处理可加重肾纤维化进展;而铁螯合剂 (去铁胺) 或自由基捕获抗氧化剂 (Ferrostatin-1) 可通过抑制 TGF- β /Smad3、调节炎症微环境及减少氧化应激来发挥保护作用,体内实验表明去铁胺有抗炎的作用,并且其可通过减轻 UUO 模型小鼠的铁死亡和氧化应激来减轻肾纤维化^[36]。临床相关性研究显示,脂质过氧化标志物在 CKD 患者肾组织中显著积累,且与疾病严重程度呈正相关^[37],铁死亡特异性特征如 GPX4 表达下调、ACSL4 表达上调与肾小管萎缩/间质纤维化程度显著相关。因此,铁死亡通过“三重打击”促进肾纤维化:直接损伤肾小管上皮细胞;触发炎症级联反应并重塑免疫微环境及与促纤维化信号通路 (如 TGF- β 、Wnt/ β -catenin) 产生协同作用,共同驱动 ECM 沉积和肌成纤维细胞异常活化^[38]。这些证据表明,铁死亡是肾纤维化进程中的关键调控节点,针对该通路的特异性干预可能成为 CKD 治疗的潜在新策略。

2 中药活性成分及中药复方调控细胞死亡干预肾纤维化的研究

2.1 调控细胞凋亡干预肾纤维化

2.1.1 中药活性成分 中药调控细胞凋亡治疗肾纤维化具有多靶点、整体调节等优势。因此,靶向调控该过程已成为抗纤维化治疗的重要策略。研究表明,安石榴苷作为石榴特有的鞣花单宁化合物,具有极强的抗氧化和生物活性,在脂多糖诱导的人肾上皮 HK-2 细胞中,安石榴苷通过抑制 Akt/FoxO3a 信号通路磷酸化,促进自噬相关蛋白 LC3-II 和 Beclin-1 表达,显著减轻脂多糖诱导的 HK-2 细胞凋亡。多项研究证实安石榴苷对糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN)、急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 等导致的肾纤维化均具有保护效应^[40];远志皂苷则通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路,下调丙二醛、活性氧和 Bax 等促凋亡因子,上调 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和 Bcl-2 等

抗氧化和抗凋亡蛋白表达, 显著减轻高糖诱导的 HK-2 细胞损伤^[39]。小檗碱是黄连、黄柏等中药富含的异喹啉类生物碱, 其抗肾纤维化作用主要通过协同抑制 NF- κ B/TGF- β 1/ 结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 信号轴实现, 在 UUO 小鼠模型中, 小檗碱通过下调纤维化标志物纤连蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、抑制成纤维细胞活化增殖、阻断 Smad3/p-Smad3 通路及降低增殖细胞核抗原蛋白 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达, 显著延缓肾纤维化进程并改善肾脏病理变化^[41]; 丹参酮 II_A、丹酚酸 A 和 C 是丹参的主要活性成分, 在 UUO 大鼠模型中发现其可下调内质网应激标志物葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78) 和凋亡执行蛋白 Caspase-3 表达, 调节凋亡相关蛋白平衡 (Bax 水平降低, Bcl-2 水平升高), 抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 显著改善肾小管间质病理损伤, 促进肾纤维化的改善^[42]。白藜芦醇是一种天然芪类多酚化合物, 其在葡萄、虎杖、花生等药用植物中含量丰富, 具有抗炎、抗肿瘤等特性, 白藜芦醇可显著降低 UUO 大鼠模型的 Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)、胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 蛋白表达, 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 调节 EMT 标志物, 上调 E-cadherin, 下调 N-cadherin/Vimentin 表达, 降低增殖相关蛋白 Ki67、c-Myc、Cyclin D1 表达, 减少成纤维细胞活化和 ECM 沉积, 抑制细胞凋亡以改善肾纤维化, 体外研究进一步证实, 白藜芦醇以剂量相关性抑制 TGF- β 1 诱导的大鼠正常肾成纤维 NRK-49F 细胞增殖和 ECM 积累^[43]; 中乌宁是附子等乌头类药物炮制后产生的低毒性无酯型生物碱, 在 5/6 肾切除诱导的 CKD 大鼠模型, 中乌宁通过调控 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路抑制内源性线粒体途径凋亡, 从而延缓 CKD 大鼠肾纤维化^[44]; 在 UUO 小鼠模型及 TGF- β 1 诱导的 NRK-49F 细胞的体内外实验中, 黄芩素则通过抑制 PI3K/Akt 通路, 激活线粒体凋亡途径, 特异性诱导肌成纤维细胞凋亡, 以减少 ECM 沉积, 有效抑制肾纤维化^[45]。中药活性成分通过抑制内质网应激、抗炎、抗氧化等多种途径调控细胞凋亡改善肾纤维化。

2.1.2 中药复方 中药复方是基于中医“君臣佐

使” 配伍理论, 通过多靶点、多途径调控细胞凋亡在肾纤维化治疗中展现出独特优势。鹿苓安肾颗粒是李正胜教授在“养阴生津、健脾益气” 的基础上而创制的复方, 在腺嘌呤诱导的 CKD 大鼠模型中, 其可通过调控 Bax/Bcl-2/Caspase-3 凋亡通路, 抑制炎症因子 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) 表达, 下调碱性成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor-basic, bFGF) 产生, 这些效应共同改善 CKD 大鼠肾功能和纤维化程度, 且呈剂量相关性^[46]; 刘德华等^[47]基于网络药理学及 TGF- β 1 诱导 HK-2 细胞实验发现葛根芩连汤可抑制 TGF- β 介导的 EMT 过程, 上调 Bcl-2 抗凋亡基因表达, 阻断信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路激活, 减轻炎症反应和细胞凋亡, 从而改善肾纤维化; 在 UUO 大鼠模型中, 当归补血汤能够降低 NLRP3 炎症小体活性及 IL-1 β 表达, 减少 COL-I 和 α -SMA 沉积, 改善肾纤维化^[48]; 娄菲菲等^[49]发现在高糖诱导 HK-2 细胞中, 补阳还五汤通过调控 Janus 激酶 2 (Janus kinase, JAK2) / STAT3 信号通路, 恢复线粒体动力学平衡, 显著抑制细胞炎症反应及氧化应激, 从而发挥抗肾纤维化作用。六味地黄丸在临床中已广泛用于治疗肾脏疾病, 胡爽等^[50]在 5/6 肾切除诱导的 CKD 大鼠模型中发现六味地黄丸可维持线粒体结构完整性、抑制 Cyt-C 释放及调节 Bcl-2/Bax-Caspase-3 信号通路平衡, 有效减少肾小管上皮细胞凋亡, 从而减轻肾纤维化, 延缓肾功能进展; 血脂康是一种广泛用于调节血脂的中药复方, 在 DN 大鼠模型中, Lu 等^[51]阐明血脂康能够调控 Bax/Bcl-2 蛋白表达平衡, 抑制线粒体凋亡通路关键环节, 抑制线粒体 Cyt-C 释放及阻断 Caspase-9 活化, 通过多重机制显著改善细胞凋亡和纤维化程度; 李昭欣等^[52]研究发现在 UUO 模型中, 建中补肾消癥汤通过下调促凋亡因子 Bax 和 Apaf-1 表达, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平以抑制线粒体凋亡途径细胞凋亡, 并改善纤维化病理改变。此外, 苏烜等^[53]研究发现在晚期糖基化终末产物诱导的 HK-2 细胞中, 益肾通络方可显著激活蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) / 激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) / C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 信号通路, 上调 p-PERK、ATF4、CHOP 蛋白表达, 增加促凋亡蛋白 Bax 和 cleaved Caspase-3 水平, 下调

抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,有效抑制内质网应激介导的细胞凋亡,延缓肾纤维化。类似地,在 5/6 肾切除大鼠模型中,大黄泄浊方通过调节 PERK/ATF4/CHOP 通路,改善凋亡蛋白平衡,减少 ECM 沉积,延缓肾纤维化^[54];益气养阴通络方则通过尿路上皮癌胚抗原 1 (urothelial carcinoma antigen 1, UCA1)/miR-485-5p/NLRP3 轴,抑制 NLRP3 炎症小体激活,减少 DN 大鼠 HK-2 细胞炎症和凋亡,改善肾损伤^[55]。

2.2 调控坏死性凋亡干预肾纤维化

2.2.1 中药活性成分 川陈皮素主要存在陈皮、青皮等中药中,是一种天然存在的多甲氧基黄酮类化合物,研究发现在 5/6 肾切除的 CKD 大鼠模型中,川陈皮素可抑制 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号轴,减少坏死性凋亡介导的炎症反应和胶原沉积,从而改善肾纤维化^[56];黄蜀葵花总黄酮是从锦葵科植物黄蜀葵提取的活性成分,陈佳鑫等^[57]研究发现黄蜀葵花总黄酮能够阻断 TNF- α 诱导的 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路激活,下调纤连蛋白、COL-I、TGF- β 1 和 Smad2/3 表达,减轻 DN 大鼠足细胞坏死性凋亡和肾纤维化。RIPK1 是坏死性凋亡关键调控因子,分子对接结果证实汉黄芩素可直接靶向 RIPK1 的 ATP 结合口袋,特异性抑制其激酶活性。在顺铂诱导的 AKI 小鼠模型中,汉黄芩素通过阻断 RIPK1/RIPK3 介导的坏死性凋亡及其下游的 NF- κ B 炎症通路,从而显著缓解了肾损伤与纤维化进程^[58];7-羟基香豆素是一种天然香豆素类化合物,广泛存在于杜仲、夏枯草、独活等中药中,既往研究证实其具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤等作用,Wu 等^[59]研究发现 7-羟基香豆素能够干扰 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号传导,促进 Cyclin D1 表达,通过 Sox9 依赖性机制加速肾小管上皮细胞增殖,这些效应共同改善了顺铂诱导的 AKI 小鼠肾纤维化病理改变;而刺五加苷 B 则通过胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)/IGF 结合蛋白-7 (IGF binding protein-7, IGFBP-7) 轴调控,下调 RIPK1/RIPK3 表达并抑制 NF- κ B 介导的炎症反应来有效减轻 AKI 小鼠肾损伤和纤维化进程^[60]。研究发现在 DN 大鼠模型中,决明子乙醇提取物可通过抑制 LC3-II/RIP/p38 MAPK 信号轴,同时阻断自噬和坏死性凋亡的过度激活,改善 DN 大鼠的肾功能、形态学异常及肾纤维化^[61]。

2.2.2 中药复方 研究表明,中药复方益糖康能够显著下调坏死性凋亡关键效应蛋白 RIPK1、RIPK3

和 MLKL 的表达,减少炎症因子释放,改善 DN 小鼠肾组织病理损伤和纤维化程度^[62],并且在高糖诱导 HK-2 细胞体外实验中进一步证实,益糖康能够抑制坏死性凋亡,阻断 EMT 进程,通过双重调控机制阻断坏死性凋亡与 EMT 之间的相互作用,从而延缓肾小管纤维化发展;加味升降散则通过特异性靶向 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路直接抑制 RIP1 和 RIP3 激酶活性,减少 MLKL 磷酸化,降低促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 和促纤维化因子 TGF- β 1 表达,间接抑制肾纤维化,改善 DN 大鼠肾损伤^[63];在 5/6 肾切除术或腺嘌呤诱导的 CKD 大鼠模型中,健脾益肾方可通过调控线粒体稳态、抗炎、抗氧化等有效延缓 CKD 大鼠肾纤维化进展,Li 等^[64]研究发现健脾益肾方可通过“线粒体功能修复-氧化应激改善-MAPK 通路调控”轴,维持线粒体稳态,减轻氧化应激损伤,下调坏死性凋亡相关分子 RIPK3、MLKL 表达,抑制关键蛋白 p-RIPK1、p-RIPK3、p-MLKL 磷酸化,从而发挥肾脏保护作用。

2.3 调控细胞焦亡干预肾纤维化

2.3.1 中药活性成分 人参皂苷是人参中具有特征性四环三萜结构的活性成分,研究表明,人参皂苷能够显著改善 2 型 DN 小鼠模型的肾脏病理损伤和纤维化程度,其机制涉及调控 mTOR/NF- κ B/NLRP3 信号轴,抑制 NLRP3 炎症小体活化与细胞焦亡。此外,人参皂苷还可通过阻断 NLRP3/Caspase-1 信号通路,减轻肾小管上皮细胞焦亡,从而发挥肾脏保护作用^[65];在 DN 小鼠模型中,葛斌等^[66]发现黄连多糖通过抑制 NLRP3 炎症小体活化,下调 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和 Caspase-1 蛋白表达,阻断焦亡通路,以及抑制 EMT 进程,维持肾小管上皮细胞表型,从而改善肾小球肥大和间质纤维化。丹酚酸类化合物表现出多靶点保护效应,研究证实,在单侧肾脏缺血再灌注损伤联合对侧肾切除术建立 AKI 小鼠肾纤维化模型中,丹酚酸 B 通过抑制 NLRP3 炎症小体组装,阻断 Caspase-1 依赖性焦亡通路,减少 GSDMD 介导的细胞膜穿孔,同时下调 α -SMA、Vimentin、TGF- β 表达,构建“焦亡-炎症-纤维化”的级联调控网络,从而减轻炎症反应和纤维化进程^[67],而在高糖诱导 HK-2 细胞的体外模型中,丹酚酸 F 则通过调节 Bcl-2/Bax 平衡,抑制线粒体凋亡通路,阻断 Caspase-3 依赖性 GSDME 活化,从而抑制“凋亡-

焦亡”转换,保护肾小管上皮细胞^[68];谢祥荣等^[69]对罗汉果甜苷 V 的研究显示,该成分能显著下调硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)和 NLRP3 蛋白表达,抑制 GSDMD 活化和 Caspase-1 剪切,减少 IL-18、IL-1 β 等炎症因子释放,有效保护高糖诱导的肾小球系膜细胞,维持细胞膜完整性。玉竹多糖作为传统中药玉竹的主要活性成分,在 DN 小鼠模型中,玉竹多糖可通过激活 SIRT1,抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β /IL-18 通路,调控凋亡相关蛋白上调 Bcl-2,下调 Bax 和 Caspase-3 表达,减轻炎症反应和细胞焦亡,改善肾功能和纤维化程度,这些发现在体内外实验中均得到一致验证^[70]。

2.3.2 中药复方 芪地糖肾方系柳红芳基于“精损络痹”理论针对 DN 核心病机所研发的专利复方。研究表明,通过建立体内实验(db/db 小鼠)及高糖诱导小鼠足细胞损伤的体外模型中研究发现,该方剂通过特异性抑制 MAPK14/v-rel 网状内皮组织增生病毒癌基因同源物 A(v-rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A, RELA)/Caspase-8 信号转导轴,可有效阻断 p38 MAPK 介导的炎症级联反应,显著下调 NF- κ B 调控的 NLRP3 基因表达,进而抑制 NLRP3/GSDMD 依赖性足细胞焦亡途径,最终通过维护肾小球滤过屏障的结构完整性实现肾脏功能改善及纤维化进程延缓^[71];基于“肾虚络瘀毒蕴”病机制制的通络益肾方,具有滋阴助阳、解毒通络之效。研究发现该方剂能够显著抑制 TXNIP/NLRP3 炎症小体组装,阻断 Caspase-1 依赖性 GSDMD 剪切,有效降低 IL-1 β 、IL-18 释放,在改善糖脂代谢紊乱的同时,维持足细胞线粒体功能,延缓纤维化进程^[72];在链脲佐菌素诱导的 DN 小鼠模型中发现,益肾通络方通过靶向 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路发挥抗纤维化作用,显著下调 TLR4、MyD88 和 NF- κ B 蛋白和 mRNA 表达,间接抑制 NLRP3 炎症小体组装,减轻细胞焦亡,从而改善肾小球肥大、基底膜增厚等病理改变^[73]。基于“肾络瘀阻”理论创制的益气活血通络方,在 UUO 小鼠模型中被证实可下调 cleaved Caspase-3 和 GSDME-N 蛋白表达,减少小鼠含 EGF 样模块黏蛋白样激素受体 1(mouse EGF-like module-containing mucin-like hormone receptor 1, EMR1)/GSDME 共表达,通过抑制 TNF- α /Caspase-3/GSDME 介导的巨噬细胞焦亡来减轻肾脏炎症和纤维化^[74]。六味地黄汤出自北

宋钱乙《小儿药证直诀》,既往研究已证实其具有抗炎、抗纤维化作用。在 TGF- β 1 诱导 HK-2 细胞的肾纤维化模型中,马秀英等^[75]发现该方通过抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路,降低 Caspase-1 活性及其介导的细胞焦亡,减少炎症因子释放,从而延缓肾小管上皮细胞纤维化;糖肾康颗粒则通过靶向 NLRP3/Caspase-1/IL-18/IL-1 β 轴,显著下调 NLRP3、Caspase-1 及下游炎症因子表达,减轻足细胞损伤,延缓 DN 小鼠纤维化进程^[76]。此外,金匱肾气丸、益气养阴活血方等传统方剂也显示出通过调控细胞焦亡改善肾纤维化的潜力^[77-78]。

2.4 调控自噬干预肾纤维化

2.4.1 中药活性成分 萝卜硫素通过双重调节机制缓解肾纤维化:一方面下调肾成纤维细胞中磷酸化 mTOR 蛋白水平,另一方面上调肾小管上皮细胞中磷酸化 mTOR 表达,从而平衡 mTOR 介导的自噬途径。体内实验证实,萝卜硫素可显著改善 UUO 小鼠模型的肾纤维化程度^[79];Lu 等^[80]研究发现在 UUO 大鼠模型中姜黄素通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,上调 LC3B 和 Beclin-1 表达,激活自噬过程,保护线粒体功能,同时抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 炎症轴,发挥抗纤维化作用;在血管紧张素 II 诱导的人肾小管上皮 RTEC 细胞及 UUO 模型中,槲皮素则通过激活 SIRT1/PTEN 诱导的蛋白激酶 1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin 信号通路,促进线粒体自噬,清除受损线粒体,降低氧化应激水平,并下调衰老标志物 p16、p21 的表达以改善肾纤维化^[81]。在链脲佐菌素诱导的 DN 小鼠及高糖诱导的 HK-2 细胞的体内外实验中发现,汉黄芩素通过特异性结合 PI3K 抑制 Akt 磷酸化,解除 mTOR 对自噬的抑制作用,促进 p62 降解,恢复自噬流,同时阻断 NF- κ B 核转位,减轻炎症反应和肾小管损伤以抗肾纤维化^[82];研究发现,在腺嘌呤诱导的 CKD 大鼠及 TGF- β 1 诱导的 HK-2 细胞的实验中发现,黄芪甲苷 IV 通过激活乙醛脱氢酶 2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)启动子,上调 ALDH2 表达,抑制 Akt/mTOR 通路,调节自噬流,解除 G₂/M 期细胞周期阻滞,从而改善纤维化进程^[83];吕奇等^[84]发现在腺嘌呤诱导的 CKD 大鼠模型中,虎杖苷通过激活 AMPK α ,抑制 mTOR 信号通路,解除自噬抑制,上调 Beclin-1 和 LC3-II 蛋白表达,增强细胞清除功能,减轻肾小管上皮细胞

凋亡以改善肾纤维化;在高糖诱导的肾小球系膜细胞中,木犀草素通过 AMPK/SIRT1 通路激活自噬过程,上调 p-AMPK 和 SIRT1 蛋白表达,促进受损细胞清除,同时降低 TGF- β 1、TNF- α 等促炎因子水平,减少胶原蛋白沉积以抑制肾纤维化^[85];研究显示^[86],蛇床子素可激活 AMPK/SIRT1/过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 轴,增强线粒体生物合成与自噬功能,下调 Snail1 表达,逆转 EMT,减少 α -SMA 和 COL-IV 沉积,改善 DN 小鼠肾纤维化;根皮素是一种二氢查耳酮类化合物,王兴红等^[87]发现根皮素能够改善链脲佐菌素诱导的 DN 小鼠肾纤维化,通过抑制 TXNIP/NLRP3 轴,上调 Beclin-1 和 LC3-II/LC3-I 的值,恢复自噬清除能力,同时抑制 TGF- β 1/ α -SMA 信号通路,减少细胞外基质沉积;此外,当归多糖、大黄素、川芎嗪等中药活性成分也显示出通过调控自噬改善肾纤维化的潜力^[88-90]。

2.4.2 中药复方 加味升降散(由升降散加黄芪、五倍子、芦根组成)具有宣畅三焦气机、滋阴清热、益气通络之效。研究表明,在高糖高脂饮食联合链脲佐菌素建立的 DN 模型中发现该方通过 PINK1/Parkin 通路激活线粒体自噬,显著上调 LC3-II/LC3-I 的值及 PINK1、Parkin 蛋白表达,同时下调 p62 蛋白水平,发挥抗炎作用并延缓肾功能进展^[91];解毒泄浊、化瘀通络方是陈志强教授在临床上的常用方,贾子申等^[92]发现在 UUO 模型大鼠中,解毒泄浊、化瘀通络方能够调控 Akt/mTOR 信号通路,上调 p-Akt、p-mTOR,抑制自噬过度激活,减少 Atg5、Beclin-1 和 LC3 等自噬相关蛋白表达,阻断自噬体形成,从而减轻自噬依赖性细胞损伤以改善肾纤维化;清肾颗粒具有清热、化湿、祛瘀之效,在腺嘌呤及 TGF- β 1 诱导的 HK-2 细胞肾纤维化模型中,发现该方通过上调 miR-4516 表达,靶向抑制 E3 泛素连接酶 SIAH3 (E3 ubiquitin-protein ligase SIAH3, SIAH3) 对 PINK1 的降解作用,激活线粒体自噬,改善线粒体稳态,逆转 EMT,最终减轻肾小管间质纤维化^[93];李可盈等^[94]研究发现益糖康可通过抑制甲基转移酶 3/14 介导的 m6A 过度修饰,上调 YTH 结构域家族蛋白 3/溶酶体相关膜蛋白 2A/热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 通路,激活分子伴侣介导的自噬,促进异常蛋白清除,同时抑制 NLRP3 炎症小体活化,改善 DN 小鼠肾功能;在腺嘌呤联合氧

噻酸钾诱导的尿酸性肾病大鼠模型中,补阳还五汤合抵挡汤则通过平衡自噬水平发挥作用,该方可下调 LC3-II 和 Beclin-1 表达,上调 p62 蛋白水平,抑制过度自噬,减轻炎症反应和肌成纤维细胞活化,从而改善肾纤维化^[95]。此外,大黄糖络丸、益气解毒活络方等复方也显示出通过调控自噬改善肾纤维化的潜力^[96-97]。

2.5 调控铁死亡干预肾纤维化

2.5.1 中药活性成分 山柰酚作为天然黄酮醇化合物,通过激活 AMPK 促进 Nrf2 核转位进而抗氧化、抗铁死亡和抗炎,从而改善 DN 大鼠的肾功能和纤维化。此外,山柰酚还能结合并抑制 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4),激活 NOX4/GPX4/溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7, member 11, SLC7A11) 轴,阻断铁死亡信号通路,显著减轻 UUO 模型小鼠的肾小管损伤、炎症和纤维化^[98-99]。在 DN 小鼠模型中,藏红花素通过调控前列腺六次跨膜蛋白 3 (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3, STEAP3)/转铁蛋白/GPX4 轴,下调 STEAP3 和转铁蛋白,上调铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1)、铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 表达,减少游离铁积累,降低丙二醛、活性氧和 4-羟基-2-壬烯醛 (4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE),抑制脂质过氧化,激活 GPX4,拮抗铁死亡,从而保护肾细胞并减轻纤维化^[100];杨昊若等^[101]研究发现,槲皮素可通过 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/Nrf2/抗氧化反应元件通路增强抗氧化防御,上调 HO-1 和 GPX4 表达,抑制铁死亡关键因子转铁蛋白受体 1 和肾损伤分子-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1),从而减轻脂多糖诱导的 AKI 大鼠的肾纤维化。此外,槲皮素还能通过 Nrf2/HO-1 信号通路调控铁死亡,发挥肾保护作用^[102]。丹酚酸 B 可减少脂质过氧化,调控 GPX4/ACSL4/铁死亡抑制蛋白 1 (ferroptosis suppressor protein 1, FSP1) 平衡以抑制铁死亡,并激活 AMPK 信号通路,增强抗氧化能力,维持线粒体功能,从而减轻肾纤维化。研究还表明,丹酚酸 B 无细胞毒性,且呈剂量相关性保护缺氧/复氧诱导 HK-2 细胞的损伤^[103];刘波等^[104]在 UUO 模型中发现,小檗碱可促进细胞内铁蓄积、增强脂质过氧化,上调 ACSL4,抑制 GPX4,诱导肾肌成纤维细胞铁死亡,从而减轻肾纤维化。且该作用可被铁死亡特异性抑制剂 Fer-1 部分逆转,

证实其抗纤维化效应至少部分通过铁死亡途径实现。研究表明,黄柏酮可激活 Nrf2,上调 GPX4 和 SLC7A11,抑制铁死亡,减少氧化应激和铁蓄积,同时下调纤维化标志物纤连蛋白、 α -SMA,减少胶原沉积,显著改善 UUO 小鼠的肾间质纤维化,且呈剂量相关性^[105]。此外,大黄素、黄芪甲苷 IV、红景天苷等中药活性成分也被证实可通过调控铁死亡改善肾纤维化^[106-108]。

2.5.2 中药复方 清肾颗粒作为安徽中医药大学第一附属医院的院内制剂,前期研究证实清肾颗粒具有抗肾纤维化的作用,韦庆典等^[109]研究发现在腺嘌呤诱导的肾纤维化大鼠模型中,该制剂通过上调谷胱甘肽/GPX4 系统抑制铁死亡,进而减少 NLRP3 炎症小体活化及下游炎症因子释放,降低胶原沉积,并促进肾小管结构修复。芪蛭通络方能够通过抗炎、调节免疫反应、减少尿蛋白等作用改善肾功能,杨冰等^[110]发现在 DN 小鼠模型中,芪蛭通络方通过调控缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/HO-1 轴恢复氧化还原平衡,抑制 HIF-1 α 介导的铁死亡,降低肾损伤标志物 KIM-1、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白表达,减少 COL-I 沉积,从而改善肾小管损伤和纤维化;张炳厚教授创制的活血地龟汤通过独特机制发挥作用:一方面通过铁转运蛋白 1 促进铁外排,减少足细胞铁蓄积;另一方面激活 Nrf2 抗氧化通路,抑制足细胞铁死亡,实现肾功能保护和抗纤维化作用^[111];肾纤康具有补益脾肾、通络消癥的功能,研究表明肾纤康在治疗各类慢性肾病方面效果显著,倪玉芳等^[112]发现肾纤康通过抑制激活转录因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3)/Smad3 相互作用,减少 Smad3 磷酸化,下调 NOX4/4-HNE 以减轻氧化应激,同时上调 GPX4/SLC7A11 抑制铁死亡,显著改善 UUO 模型小鼠的肾间质纤维化。肖竞等^[113]通过网络药理学分析发现,苏黄泻浊丸可通过调节铁死亡和炎症反应改善肾纤维化;Ge 等^[114]通过实验证实,苏黄解毒颗粒可阻断氧化三甲胺诱导的 NRK-52E 细胞铁死亡,减少促纤维化因子分泌。此外,研究团队还在腺嘌呤诱导的 CKD 小鼠模型中进一步验证了该药物的抗纤维化作用。

3 结语与展望

目前,研究表明,细胞死亡与肾纤维化之间存在显著的病理关联(图 1),并在肾纤维化进程中发挥核心调控作用。相较于传统抗纤维化策略,靶

向细胞死亡具有早期干预、靶向特异性及交互协同性等优势,为肾纤维化治疗提供了从“对证”转向“对因”的可能性^[115]。因此,靶向干预特定细胞死亡通路有望为延缓肾纤维化提供新型治疗策略。中药活性成分及复方制剂通过调控细胞凋亡、细胞焦亡、自噬等程序性细胞死亡方式,发挥显著的抗肾纤维化作用。随着对细胞死亡机制研究的深入,其在肾纤维化治疗领域已取得重要进展。本文系统阐述了不同细胞死亡途径参与肾纤维化的分子机制,并总结了近年来中药活性成分及复方通过干预这些关键通路治疗肾纤维化的实验研究,为开发新型抗肾纤维化药物提供了重要的理论依据和转化价值。

尽管现有研究已证实细胞死亡机制可作为肾纤维化治疗的潜在靶点,并揭示了中医药在该领域的治疗潜力,但仍存在部分问题亟待完善:(1)临床转化证据不足:目前关于中药干预细胞死亡的机制研究主要基于动物和细胞实验,而缺少高质量、大规模和多中心的随机对照临床试验,很难确证中药的活性成分和复方能够通过调控细胞死亡来改善肾纤维化的临床效果。(2)中药活性成分的提取技术存在瓶颈:中药活性成分的萃取和提纯是中药现代化研究的关键环节,其提取纯化过程受到原料来源、工艺技术和质量标准等多个因素的限制。因此如何在提取效率、环境友好性、成本控制和活性保留之间找到平衡,并实现多学科技术的融合,成为了现代化研究面临的核心挑战。(3)复方药物作用机制的复杂性:中药遵循“君臣佐使”的配伍原则,通过多个靶点和多个通路的协同作用来发挥其效用。因此探讨中药通过单一途径改善肾纤维化细胞死亡的分子机制,难以详细阐明其作用机制,需建立更系统的研究体系。(4)长期用药安全性评估:虽然中药天然特性使其不良反应较少,但肾纤维化患者需要长期服用中药,其安全性仍需要通过大样本临床研究和基础实验进一步验证。最后,规范化诊疗标准缺失:目前缺乏中医药治疗肾纤维化的临床指南或专家共识,亟需建立统一的辨证标准和治疗方案。未来研究方向应着重于:①加强临床转化研究,推进中药单体开发及复方制剂临床应用;②实施多中心、大样本量的随机对照临床试验,构建循证医学证据体系;③深度融合生物信息学分析、代谢组学表征及纳米递药技术等创新方法,优化药物的靶向递送与精准治疗效能。通过多学科交叉融

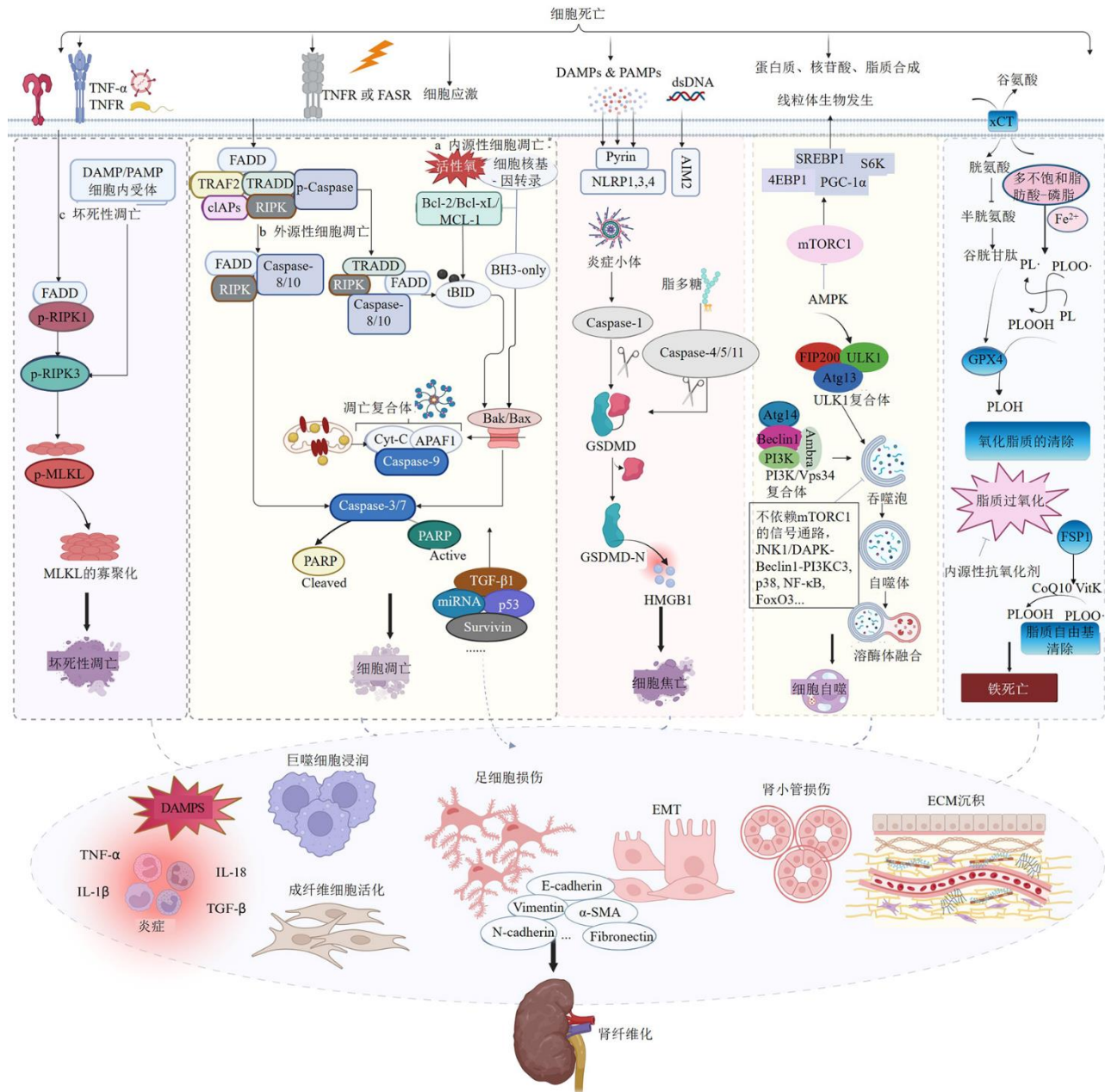


图 1 细胞死亡在肾纤维化中的作用机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of mechanisms of cell death in renal fibrosis

合, 构建“基础-临床-转化”一体化研究体系, 有效推动抗肾纤维化创新药物的研发进程, 切实增强中医药在该领域的临床转化价值与应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bello A K, Okpechi I G, Levin A, *et al.* An update on the global disparities in kidney disease burden and care across world countries and regions [J]. *Lancet Glob Health*, 2024, 12(3): e382-e395.
- [2] 王凤梅, 刘必成. 慢性肾脏病防治的新纪元 [J]. 中国

实用内科杂志, 2025, 45(3): 177-182.

- [3] McClellan A C, Plantinga L, McClellan W M. Epidemiology, geography and chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21(3): 323-328.
- [4] Humphreys B D. Mechanisms of renal fibrosis [J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 309-326.
- [5] Huang R S, Fu P, Ma L. Kidney fibrosis: From mechanisms to therapeutic medicines [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 129.
- [6] Riera R M. Cell death as part of innate immunity: Cause or consequence? [J]. *Immunology*, 2021, 163(4): 399-415.

- [7] Wyllie A H, Kerr J F, Currie A R. Cell death: The significance of apoptosis [J]. *Int Rev Cytol*, 1980, 68: 251-306.
- [8] 尹朝飞, 朱建平, 赵芮琪, 等. 大黄及其组方配伍治疗慢性肾脏病的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(12): 4516-4530.
- [9] Kerr J F, Wyllie A H, Currie A R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.
- [10] Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.
- [11] Martinvalet D, Zhu P C, Lieberman J. Granzyme A induces caspase-independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis [J]. *Immunity*, 2005, 22(3): 355-370.
- [12] Hengartner M O. The biochemistry of apoptosis [J]. *Nature*, 2000, 407(6805): 770-776.
- [13] Gluba-Sagr A, Franczyk B, Rysz-Górczyńska M, et al. The role of miRNA in renal fibrosis leading to chronic kidney disease [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2358.
- [14] Bai L, Lin Y T, Xie J, et al. MiR-27b-3p inhibits the progression of renal fibrosis via suppressing STAT1 [J]. *Hum Cell*, 2021, 34(2): 383-393.
- [15] Loboda A, Sobczak M, Jozkowicz A, et al. TGF- β 1/Smads and miR-21 in renal fibrosis and inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 8319283.
- [16] Łoboda A, Mucha O, Podkalicka P, et al. Kidney injury by cyclosporine A is aggravated in heme oxygenase-1 deficient mice and involves regulation of microRNAs [J]. *Acta Biochim Pol*, 2018, 65(4): 613-620.
- [17] Liu Y Q, Su Z Y, Tavana O, et al. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(6): 946-967.
- [18] Lu J H, Sun W W, Liu B Y, et al. Chk2 modulates Bmi1-deficiency-induced renal aging and fibrosis via oxidative stress, DNA damage, and p53/TGF β 1-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(6): 2008-2026.
- [19] Tang C Y, Ma Z W, Zhu J F, et al. P53 in kidney injury and repair: Mechanism and therapeutic potentials [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 195: 5-12.
- [20] Lechler P, Wu X Q, Bernhardt W, et al. The tumor gene Survivin is highly expressed in adult renal tubular cells: Implications for a pathophysiological role in the kidney [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(5): 1483-1498.
- [21] Wu M Q, Jin Q Q, Xu X Y, et al. TP53RK drives the progression of chronic kidney disease by phosphorylating BIRC5 [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(25): e2301753.
- [22] Galluzzi L, Kepp O, Chan F K, et al. Necroptosis: Mechanisms and relevance to disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 103-130.
- [23] Onizawa M, Oshima S, Schulze-Topphoff U, et al. The ubiquitin-modifying enzyme A20 restricts ubiquitination of the kinase RIPK3 and protects cells from necroptosis [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(6): 618-627.
- [24] Zhang K J, Wu Q, Jiang S M, et al. Pyroptosis: A new frontier in kidney diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6686617.
- [25] Miao N J, Xie H Y, Xu D, et al. Caspase-11 promotes renal fibrosis by stimulating IL-1 β maturation via activating caspase-1 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(6): 790-800.
- [26] Vilaysane A, Chun J, Seamone M E, et al. The NLRP3 inflammasome promotes renal inflammation and contributes to CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(10): 1732-1744.
- [27] Xu G B, Yue F, Huang H, et al. Defects in MAP1S-mediated autophagy turnover of fibronectin cause renal fibrosis [J]. *Aging*, 2016, 8(5): 977-985.
- [28] Li Y S, Yuan Y, Huang Z X, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(8): 2333-2350.
- [29] Kaushal G P, Chandrashekar K, Juncos L A, et al. Autophagy function and regulation in kidney disease [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(1): 100.
- [30] Peng X, Wang Y T, Li H Y, et al. ATG5-mediated autophagy suppresses NF- κ B signaling to limit epithelial inflammatory response to kidney injury [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 253.
- [31] Puente C, Hendrickson R C, Jiang X J. Nutrient-regulated phosphorylation of ATG13 inhibits starvation-induced autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(11): 6026-6035.
- [32] Lopez-Soler R I, Nikouee A, Kim M, et al. Beclin-1 dependent autophagy improves renal outcomes following unilateral ureteral obstruction (UUO) injury [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1104652.
- [33] Bhatia D, Choi M E. Autophagy in kidney disease: Advances and therapeutic potential [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2020, 172: 107-133.
- [34] Mishima E. Targeting ferroptosis for treating kidney disease [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2024, 28(9): 866-873.
- [35] Seibt T, Wahida A, Hoeft K, et al. The biology of ferroptosis in kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(11): 1754-1761.
- [36] Naito Y, Fujii A, Sawada H, et al. Association between renal iron accumulation and renal interstitial fibrosis in a

- rat model of chronic kidney disease [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(7): 463-470.
- [37] Wang J Y, Liu Y, Wang Y Q, *et al*. The cross-link between ferroptosis and kidney diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6654887.
- [38] Liu J, Chen J H, Lv J, *et al*. The mechanisms of ferroptosis in the pathogenesis of kidney diseases [J]. *J Nephrol*, 2024, 37(4): 865-879.
- [39] 杜燕, 陈钊, 魏琳婷, 等. 远志皂苷通过 TLR4/NF- κ B 信号通路对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(9): 2152-2156.
- [40] 方芳, 汪宏, 刘鲲. 安石榴苷通过 Akt/FoxO3a 信号通路上调自噬对 LPS 诱导的肾小管上皮细胞凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(19): 4832-4836.
- [41] 李光耀, 梁佳敏, 靳梦彤, 等. 小檗碱下调 NF- κ B p65/TGF- β 1/CTGF 信号通路缓解小鼠肾纤维化损伤 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(11): 2042-2047.
- [42] 郑树然, 杨翔宇, 孙永康. 丹参活性成分防治肾功能衰竭药理作用的研究进展 [J]. 环球中医药, 2025, 18(6): 1274-1281.
- [43] 詹宏义, 宋亚玲, 贺绍林, 等. 白藜芦醇抑制肾纤维化减轻单侧输尿管梗阻诱导的肾损伤 [J]. 医学分子生物学杂志, 2024, 46(2): 146-153.
- [44] 芮翊馨, 谢红潇, 李丹, 等. 中乌宁通过 Bax/Bcl-2/Caspase 3 信号通路抑制细胞凋亡改善慢性肾衰竭大鼠肾纤维化 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(5): 42-48.
- [45] Wang W, Zhou P H, Xu C G, *et al*. Baicalein ameliorates renal interstitial fibrosis by inducing myofibroblast apoptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *BJU Int*, 2016, 118(1): 145-152.
- [46] 杨元凤, 熊高才, 黎豫川, 等. 鹿苓安肾颗粒对慢性肾功能衰竭大鼠炎症反应及细胞凋亡的影响 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2023, 61(10): 9-16.
- [47] 刘德华, 王骁珺, 陆黎黎, 等. 基于网络药理学探讨葛根芩连汤治疗肾纤维化的潜在作用 [J]. 老年医学与保健, 2024, 30(5): 1419-1424.
- [48] 张雨薇, 李刚刚, 郝彦伟, 等. 当归补血汤在器官纤维化中的作用机制进展 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(10): 102-107.
- [49] 娄菲菲, 杨帆, 陈志强. 补阳还五汤调控 JAK2/STAT3 信号通路改善肾小管上皮细胞线体稳态的机制研究 [J/OL]. 中药药理与临床, [2025-04-01]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20250401.003>.
- [50] 胡爽, 何泽云, 李旭华, 等. 六味地黄汤对慢性肾衰竭大鼠线粒体凋亡途径的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 26-33.
- [51] Lu W N, Zheng F P, Lai D W, *et al*. Xuezhikang (血脂康) reduced renal cell apoptosis in streptozocin-induced diabetic rats through regulation of Bcl-2 family [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(8): 611-618.
- [52] 李昭欣, 张诏, 张文毅, 等. 建中补肾消癥汤对 UUO 小鼠肾间质纤维化细胞凋亡的保护作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(12): 2864-2870.
- [53] 苏烜, 赵靓, 王萌萌, 等. 基于 PERK/ATF4/CHOP 的益肾通络方抑制内质网应激改善肾小管上皮细胞凋亡的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(2): 26-36.
- [54] 张欣欣, 辛鑫, 吴振华, 等. 大黄泄浊方对 5/6 肾切除大鼠肾脏保护作用及对 PERK/ATF4/CHOP 通路的影响 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2908-2913.
- [55] 宇汝翠, 陆智慧, 李金虎, 等. 益气养阴通络方通过 lncRNA UCA1 靶向调控 miR-485-5p 抑制糖尿病肾病大鼠肾小管上皮细胞凋亡及炎症反应作用机制 [J]. 陕西中医, 2023, 44(8): 1000-1004.
- [56] 李平, 吴玉彩, 王玉路. 川陈皮素通过调节 RIP1-RIP3-MLKL 通路介导的坏死性凋亡减轻慢性肾衰竭大鼠的肾纤维化 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(2): 445-449.
- [57] 陈佳鑫, 房其军, 万毅刚, 等. 黄蜀葵花总黄酮抑制糖尿病肾脏疾病足细胞坏死性凋亡和肾脏纤维化的作用和机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(15): 4137-4146.
- [58] Meng X M, Li H D, Wu W F, *et al*. Wogonin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by targeting RIPK1-mediated necroptosis [J]. *Lab Invest*, 2018, 98(1): 79-94.
- [59] Wu W F, Wang J N, Li Z, *et al*. 7-Hydroxycoumarin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting necroptosis and promoting Sox9-mediated tubular epithelial cell proliferation [J]. *Phytomedicine*, 2020, 69: 153202.
- [60] Al Shahrani M, Chandramoorthy H C, Alshahrani M, *et al*. *Cassia auriculata* leaf extract ameliorates diabetic nephropathy by attenuating autophagic necroptosis via RIP-1/RIP-3-p38 MAPK signaling [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(7): e13810.
- [61] Zang H M, Yang Q, Li J. Eleutheroside B protects against acute kidney injury by activating IGF pathway [J]. *Molecules*, 2019, 24(21): 3876.
- [62] 孟桐宇, 杨宇峰, 任艳玲, 等. 益糖康抑制坏死性凋亡及 EMT 减轻糖尿病肾病肾损伤的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(9): 2151-2155.
- [63] 宋瑞婧. 加味升降散抑制 TXNIP/NLRP3 信号通路改善足细胞焦亡治疗糖尿病肾病的机制研究 [D]. 保定: 河北中医学院, 2022.
- [64] Li Z T, He R M, Liu J H, *et al*. JianPiYiShen formula prevents cisplatin-induced acute kidney injury in mice by improving necroptosis through MAPK pathway [J]. *BMC*

- Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 101.
- [65] 韦缘, 周恩超. 人参皂苷对细胞焦亡的干预作用及在糖尿病肾病中的治疗潜力 [J]. 中国药房, 2024, 35(24): 3087-3092.
- [66] 葛斌, 于澄, 郭寰宇, 等. 黄连多糖通过抑制肾小管上皮细胞 EMT 及焦亡减轻糖尿病肾病小鼠肾脏损伤的作用研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(4): 396-401.
- [67] 江嘉颖, 王思怡, 冼嘉月, 等. 丹酚酸 B 调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 介导焦亡改善小鼠肾纤维化 [J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(10): 2788-2794.
- [68] 李自波, 郑亚秋. 丹参及其有效成分调控血管内皮细胞功能的药理作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(14): 5324-5332.
- [69] 谢祥荣, 徐勤. 基于 TXNIP/NLRP3 通路探讨罗汉果甜苷 V 对人肾小球系膜细胞焦亡的作用机制 [J]. 环球中医药, 2024, 17(12): 2449-2459.
- [70] 姜方阳. 玉竹多糖通过调控 SIRT1/NLRP3/Caspase1 信号通路改善糖尿病肾病的作用及机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- [71] 王月华, 杨帆, 马赞, 等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁对 III-IV 期糖尿病肾病的临床疗效及肾小管损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5289-5295.
- [72] 陈洋洋, 李明侠, 辜桂兰, 等. 基于 TXNIP/NLRP3/Caspase-1 通路探讨通络益肾方改善糖尿病肾病足细胞焦亡的机制研究 [J]. 陕西中医药大学学报, 2025, 48(5): 92-98.
- [73] 张轶斐, 曹梓静, 张泽钰, 等. 益肾通络方调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路改善糖尿病肾病小鼠细胞焦亡的机制研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(1): 21-33.
- [74] 王洪双, 方芳, 赵晨晨, 等. 益气活血通络方抑制 TNF- α /Caspase-3/GSDME 介导的巨噬细胞焦亡改善肾纤维化 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(8): 4327-4331.
- [75] 马秀英, 黄娜, 杨成, 等. 六味地黄汤下调 NF- κ B/NLRP3 信号通路抑制 HK-2 细胞焦亡延缓肾纤维化 [J]. 中药药理与临床, 2025, 41(1): 28-32.
- [76] 周乐, 韩聪, 高冉冉, 等. 糖肾康调控 NLRP3-Caspase-1-IL-18/IL-1 β 轴改善糖尿病肾病足细胞焦亡的机制研究 [J]. 环球中医药, 2024, 17(12): 2409-2417.
- [77] 张喜奎, 苏明星, 宋昱娇, 等. 基于 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡通路研究金匱肾气丸治疗慢性肾衰竭大鼠的疗效机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(10): 5-9.
- [78] 贾评评, 宋丹, 宋纯东. 益气养阴活血方对糖尿病肾病大鼠肾组织 Nestin 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(3): 196-199.
- [79] Zhang D, Zhang H, Lv S Q, *et al.* Sulforaphane alleviates renal fibrosis through dual regulation on mTOR-mediated autophagy pathway [J]. *Int Urol Nephrol*, 2025, 57(4): 1277-1287.
- [80] Lu M M, Li H, Liu W L, *et al.* Curcumin attenuates renal interstitial fibrosis by regulating autophagy and retaining mitochondrial function in unilateral ureteral obstruction rats [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128(4): 594-604.
- [81] Liu T, Yang Q F, 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.
- [82] Lei L, Zhao J, Liu X Q, *et al.* Wogonin alleviates kidney tubular epithelial injury in diabetic nephropathy by inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3131-3150.
- [83] Li D, Liu Y Z, Zhan Q C, *et al.* Astragaloside IV blunts epithelial-mesenchymal transition and G₂/M arrest to alleviate renal fibrosis via regulating ALDH2-mediated autophagy [J]. *Cells*, 2023, 12(13): 1777.
- [84] 吕奇, 刘涛, 刘练. 虎杖苷调节 AMPK α /mTOR 信号通路对慢性肾衰竭大鼠细胞自噬和肾纤维化的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(7): 623-626.
- [85] 郭楠楠, 韩洁, 安江科, 等. 木犀草素调控 AMPK/SIRT1 通路对高糖诱导的肾小球系膜细胞自噬和凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(21): 5334-5339.
- [86] 毕智敏, 伍军, 张艳霞. 基于 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路探讨蛇床子素对糖尿病小鼠肾脏自噬水平及肾间质纤维化的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(6): 1499-1503.
- [87] 王兴红, 张福华, 孙静, 等. 基于 TXNIP/NLRP3 信号通路研究根皮素对糖尿病肾病小鼠肾脏自噬和纤维化的影响 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(9): 31-38.
- [88] 王江侠, 杨丽霞, 米登海, 等. 当归多糖对糖尿病肾病 KK-Ay 小鼠肾脏 AMPK 信号通路及线粒体自噬的影响 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3189-3196.
- [89] 齐宝宁, 熊永爱, 潘艳芳, 等. 大黄素调控 miR-21 介导细胞自噬减轻糖尿病肾病小鼠肾脏氧化性损伤机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(12): 2012-2019.
- [90] 钟娟, 陈静, 青姚, 等. 川芎嗪通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导自噬改善糖尿病肾病大鼠肾损害 [J]. 天津医药, 2019, 47(4): 395-400.
- [91] 杨静容, 翁丽丽, 方晶, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨升降散治疗急性肺损伤作用及机制 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(4): 687-700.
- [92] 贾子申, 李天豪, 李振彤, 等. 解毒泄浊、化瘀通络方调控 Akt/mTOR 信号通路抑制单侧输尿管结扎大鼠细胞自噬的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(11):

- 6042-6048.
- [93] 任克军, 金华, 王东, 等. 清肾颗粒通过 miR-4516/SIAH3/PINK1 调节线粒体自噬而减轻大鼠肾纤维化 [J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(8): 1479-1487.
- [94] 李可盈, 于嘉祥, 张瀚文, 等. 中药复方益糖康方通过调控 m6A 甲基化修饰促进细胞自噬治疗糖尿病肾脏疾病作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(19): 248-258.
- [95] 范丽妃, 郭玉琴, 林敏, 等. 基于自噬途径探讨补阳还五汤合抵挡汤改善尿酸性肾病大鼠肾脏损伤的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(8): 3989-3995.
- [96] 苏蓓蓓, 杨丽霞, 梁永林, 等. 大黄糖络丸通过 AMPK/mTOR/ULK1 通路调控糖尿病肾病小鼠足细胞自噬的作用机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(3): 260-269.
- [97] 辛彩虹, 李峥, 旷劲松, 等. 益气解毒活络中药通过上调自噬发挥对糖尿病肾病大鼠保护作用的机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 32-36.
- [98] 郭亚莉, 刘青, 郭辉, 等. 山柰酚对链脲佐菌素诱导糖尿病肾病大鼠的治疗作用及机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(3): 393-402.
- [99] Li J C, Yang J K, Xian Q W, *et al.* Kaempferitrin attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal inflammation and fibrosis in mice by inhibiting NOX4-mediated tubular ferroptosis [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(6): 2656-2668.
- [100] 陈晓婷, 潘保朝, 王元松, 等. 藏红花素抑制铁死亡改善糖尿病肾病的机制研究 [J]. 天津中医药, 2024, 41(4): 510-516.
- [101] 杨昊若, 于大君, 张昱, 等. 基于 Keap1/Nrf2/ARE 通路探讨槲皮素对脂多糖诱导的急性肾损伤大鼠铁死亡影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5): 65-75.
- [102] Feng Q, Yang Y, Qiao Y J, *et al.* Quercetin ameliorates diabetic kidney injury by inhibiting ferroptosis via activating Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(4): 997-1018.
- [103] 赵静宇, 陈发慧, 郝亚杰, 等. 丹酚酸 B 通过调控 AMPK 介导的铁死亡保护缺氧/复氧诱导的肾小管上皮细胞的损伤 [J]. 海南医学院学报, 2024, 30(15): 1147-1155.
- [104] 刘波, 王黎, 凌生涛, 等. 小檗碱通过激活肌成纤维细胞铁死亡减轻肾脏纤维化 [J]. 微循环学杂志, 2023, 33(4): 21-26.
- [105] 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.
- [106] Ji J, Tao P Y, Wang Q, *et al.* Emodin attenuates diabetic kidney disease by inhibiting ferroptosis via upregulating Nrf2 expression [J]. *Aging*, 2023, 15(15): 7673-7688.
- [107] Liu J, Yang K, Zhou L L, *et al.* A new strategy for astragaloside IV in the treatment of diabetic kidney disease: Analyzing the regulation of ferroptosis and mitochondrial function of renal tubular epithelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 112794.
- [108] 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.
- [109] 韦庆典, 金华, 王利蓉. 清肾颗粒对腺嘌呤诱导肾纤维化大鼠的铁死亡及寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体活性的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2025, 37(2): 333-339.
- [110] 杨冰, 张尧, 毛竞宇, 等. 芪蛭通络方通过 HIF-1 α /HO-1 介导的铁死亡减轻 db/db 小鼠糖尿病肾小管损伤 [J]. 中药药理与临床, 2025, 41(4): 49-55.
- [111] 张知宜, 王学艺, 李冰, 等. 基于 Nrf2/FPN1 信号通路探究活血地龟汤对糖尿病肾病小鼠肾脏足细胞铁积累和铁死亡的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(12): 105-111.
- [112] 倪玉芳, 张璐娜, 张琼, 等. 肾纤康通过调节 Smad3 介导的铁死亡缓解 CKD 小鼠肾纤维化 [J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(6): 1097-1104.
- [113] 肖竞, 李莲花, 闫晓明, 等. 基于网络药理学探究苏黄泻浊丸抗肾间质纤维化及其调控铁死亡的作用机制 [J]. 中医临床研究, 2024, 16(13): 1-12.
- [114] Ge H W, Wei Y, Zhang W T, *et al.* Suyin Detoxification Granule alleviates trimethylamine N-oxide-induced tubular ferroptosis and renal fibrosis to prevent chronic kidney disease progression [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156195.
- [115] 钟胜, 谭靖, 邓志军, 等. 基于调节性细胞死亡论述肾纤维化的机制研究进展 [J]. 临床肾脏病杂志, 2024, 24(11): 956-961.

[责任编辑 时圣明]