

引用:张思甜,孙新宇.中医药调控Nrf2/HO-1通路干预糖尿病肾脏病研究进展[J].中医导报,2026,32(3):159-165,215.

中医药调控Nrf2/HO-1通路干预 糖尿病肾脏病研究进展*

张思甜¹,孙新宇^{1,2}

(1.河南中医药大学第二临床医学院,河南 郑州 450003;

2.河南省中医院,河南 郑州 450002)

[摘要] 核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶1(HO-1)信号通路在糖尿病肾脏病(DKD)的发生发展中具有关键作用。中医药可通过干预Nrf2/HO-1上下游谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、超氧化物歧化酶(SOD)、Kelch样ECH关联蛋白1(Keap1)、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(NLRP3)、转铁蛋白受体1(TFR-1)等因子,调节氧化应激、炎症反应、铁死亡、细胞凋亡及肾纤维化等核心病理过程,发挥治疗DKD的作用。然而,当前研究多聚焦于细胞与动物实验,临床研究样本量小且缺乏多中心随机对照试验;中药成分复杂,其调控Nrf2/HO-1通路的具体分子机制与关键靶点尚未完全明确;辨证论治与通路调控的关联研究不足,需要进一步深入研究。

[关键词] 糖尿病肾脏病;Nrf2/HO-1;发病机制;中医药;综述

[中图分类号] R259 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)03-0159-07

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.03.025

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Regulating Nrf2/HO-1 Signaling Pathway in the Intervention of Diabetic Kidney Disease

ZHANG Sitian¹, SUN Xinyu^{1,2}

(1.The Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450003, China; 2.Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450002, China)

[Abstract] The nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase 1 (HO-1) signaling pathway plays a key role in the occurrence and development of diabetic kidney disease (DKD). Traditional Chinese medicine can intervene in factors upstream and downstream of the Nrf2/HO-1 pathway, including glutathione peroxidase 4 (GPX4), superoxide dismutase (SOD), Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1), nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3 (NLRP3), and transferrin receptor 1 (TFR-1), thereby regulating core pathological processes such as oxidative stress, inflammatory response, ferroptosis, apoptosis, and renal fibrosis, and exerting therapeutic effects on DKD. However, current studies mostly focus on cell and animal experiments with small sample sizes in clinical studies and a lack of multi-center randomized controlled trials. The composition of Chinese medicines is complex, and the specific molecular mechanisms and key targets by which they regulate the Nrf2/HO-1 pathway have not been fully clarified. In addition, studies on the correlation between syndrome differentiation and treatment and pathway regulation are insufficient and require further in-depth investigation.

[Keywords] diabetic kidney disease; Nrf2/HO-1; pathogenesis; traditional Chinese medicine; review

*基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFE0201800);河南省科技攻关项目(202102311137);河南省中医药管理局项目(2021ZY2201)

通信作者:孙新宇,女,副主任医师,研究方向为糖尿病及其并发症的中医药诊疗

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,其临床表现以不同程度的蛋白尿、水肿及进行性肾功能损伤为主^[1]。全球40%的糖尿病患者有罹患DKD风险。1990—2021年,1型糖尿病、2型糖尿病致伤残调整生命年分别增加74.0%、173.6%,预计2030年两者导致的DKD患者将分别超过440万、1 460万^[2]。DKD发病机制目前尚不明晰,主要与氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、铁死亡等相关^[3]。目前,现代医学治疗DKD主要以调控血糖、稳定血压、饮食管理等为主^[4],但其存在成本高昂、副作用多、个体化治疗缺失等局限性,亟须寻找新的治疗方法以提高患者生存率和生活质量。研究表明,核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2,Nrf2)/血红素加氧酶1(heme oxygenase 1,HO-1)通路可通过调控氧化应激、减轻炎症反应和抑制铁死亡等机制减轻DKD肾损伤^[5-6]。中医药治疗DKD具有整体调理的特点,可减少尿蛋白,保护肾脏,减毒增效,延缓病情。中医药能够调控Nrf2/HO-1信号通路及其上下游靶点,抗氧化应激,调控炎症反应,抑制铁死亡、细胞凋亡、纤维化,保护肾功能,延缓DKD。因此Nrf2/HO-1可成为治疗DKD的新靶点。目前该领域的研究缺乏系统的整理与归纳。本文综述了Nrf2/HO-1信号通路的功能及其与DKD的关系,并归纳了中医药通过干预Nrf2/HO-1信号通路延缓DKD进程的研究进展,以为临床防治DKD提供理论依据和新的方向。

1 Nrf2/HO-1信号通路概述

Nrf2是一种关键的转录因子,负责调节和维持细胞内氧化还原平衡。Nrf2由7个NRF2-ECH同源(Neh)结构域(Neh1-Neh7)组成,且各结构域在位置与功能上存在明确分工。其中Neh1、Neh3、Neh6位于C端,Neh2位于N端;Neh1的亮氨酸拉链基序对其与DNA结合及sMaf二聚化至关重要;Neh3、Neh4、Neh5可参与Nrf2介导的转录激活;Neh6能促进Nrf2降解;Neh2则能与细胞质内的Kelch样ECH关联蛋白1(kelch-like ECH-associated protein 1,Keap1)结合,介导对Nrf2的降解调控^[7]。在生理状态下,Nrf2主要位于细胞质中。Nrf2可通过与上游调控因子Keap1结合并被泛素-蛋白酶体系统降解,从而维持其基础表达水平^[8]。而在应激条件下,该复合物解离,释放的Nrf2转移至细胞核内,与Maf蛋白(如sMaf)形成异二聚体。Nrf2-Maf复合物结合抗氧化反应元件(antioxidant response element,ARE),启动下游HO-1、醌氧化还原酶1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1,NQO-1]等基因转录,进而发挥抗氧化应激功能^[9]。其中,HO-1是Nrf2调控的最经典靶点之一。HO-1蛋白广泛分布于细胞内,主要锚定在内质网膜上,同时HO-1蛋白也定位于线粒体核和细胞膜微囊中,是一种关键的抗氧化和抗炎酶。HO-1蛋白可催化血红素降解为胆绿素、一氧化碳(carbon monoxide,CO)和游离铁(Fe²⁺),从而发挥抗氧化、抗炎和细胞保护作用^[10]。(见图1)

2 Nrf2/HO-1信号通路在DKD中的作用

2.1 氧化应激(oxidative stress,OS) OS是一种机体生理失衡状态。活性氧(reactive oxygen species,ROS)或非自由基氧化剂的生成速率超过内源性抗氧化系统[如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)和谷胱甘肽(glutathione,GSH)]

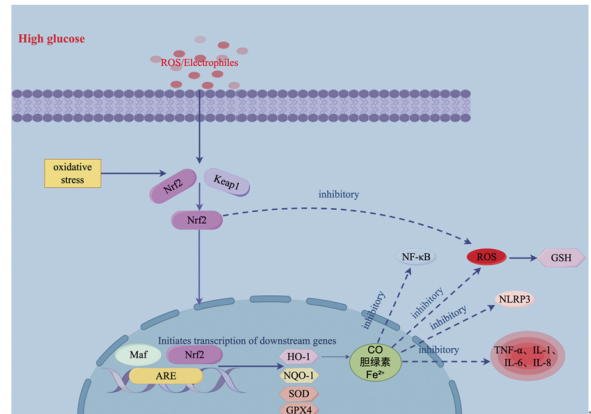


图1 Nrf2/HO-1经典信号通路机制示意图

的清除能力时,会导致DNA、蛋白质、脂质等生物大分子发生氧化损伤,进而引发细胞死亡^[11-12]。肾脏中线粒体的高氧化活性易导致肾脏发生OS损伤,这种损伤可能导致肾脏疾病进展及后续的肾功能障碍^[13]。研究发现,Nrf2可上调GSH合成相关基因和抗氧化酶NQO1的表达,增强肾脏抗氧化应激能力,减少ROS积累,进而减轻氧化损伤,减轻肾小管上皮细胞损伤,保护肾脏,最终延缓DKD的进展^[14]。上调Nrf2、HO-1表达,能降低高糖诱导的ROS和丙二醛(malondialdehyde,MDA)生成,抑制细胞过度增殖及转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)分泌,增强抗氧化能力,减轻高糖对系膜细胞的损伤^[15]。

2.2 炎症反应 炎症反应是DKD的核心驱动机制,由高糖等触发,可导致巨噬细胞浸润、炎症因子释放及核因子κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)通路激活,加剧肾损伤和功能衰退^[16]。研究证明,炎症与DKD的发生发展密切相关^[17]。高糖环境能使促炎因子持续分泌,白细胞介素(interleukin)-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3,NLRP3)等炎症因子的积累、释放会加剧肾小球硬化、肾间质纤维化,使肾功能下降^[18-19]。NLRP3炎症小体在炎症过程中具有重要作用^[20]。研究显示,敲除NLRP3基因可逆转糖尿病小鼠的足部细胞流失和肾小球脂质积累^[21]。Nrf2/HO-1信号通路能够通过抑制NLRP3炎症小体及裂解胱天蛋白酶-1(Caspase-1)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、IL-1β、IL-6的表达来发挥抗炎作用^[22]。Nrf2/HO-1通路激活可抑制NF-κB表达,从而下调TNF-α、IL-6等促炎因子水平,减少肾脏局部的炎症浸润,缓解系膜扩张、纤维化等病理改变^[23]。此外,激活Nrf2能抑制促炎因子IL-6和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)的表达,减少巨噬细胞向肾脏的浸润,减轻肾小管间质炎症^[14]。

2.3 铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性的调节性非凋亡细胞死亡形式,是近年来发现的多种调节性细胞死亡机制之一。研究表明,铁死亡参与了DKD的发展^[24]。铁死亡与铁代谢紊乱、脂质过氧化物积累和抗氧化能力失衡有关^[25]。作为铁死亡的主要驱动因素,ROS蓄积会诱导含磷脂细胞膜发生脂质过

氧化产生MDA,直接导致细胞毒性并引发铁死亡^[26]。Nrf2/HO-1信号通路可通过降低细胞内铁浓度和脂质过氧化,抑制肾小管上皮细胞的铁死亡,减轻DKD肾损伤^[27]。同时,Nrf2/HO-1可上调谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4,GPX4)的表达。GPX4能还原脂质氢过氧化物(lipid peroxides,LPO),阻断脂质过氧化连锁反应,抑制铁死亡,保护肾小管上皮细胞(HK-2细胞)免受晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)诱导的损伤^[28]。此外,Nrf2/HO-1通路可通过抑制转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1,TFR-1)的表达,减少细胞对铁的摄取,降低胞内铁含量,从而抑制铁死亡的启动,改善肾脏组织学损伤和肾功能^[29]。上调Nrf2可逆转铁死亡相关蛋白的表达,从而改善高糖条件下的细胞损伤^[29]。研究发现,激活Nrf2/HO-1通路可上调GSH/GPX4表达,减少脂质氧化损伤,减少游离铁积累,抑制Fe²⁺介导的芬顿反应,降低ROS生成,减轻高糖诱导的肾脏细胞铁死亡,延缓DKD进展^[30]。

2.4 细胞凋亡 细胞凋亡是生物体内一种高度调控的、主动的程序性细胞死亡过程,在维持组织稳态、发育和防御疾病中具有重要作用^[31]。细胞凋亡分为外源性Fas蛋白与其配体结合途径和内源性B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)基因家族促凋亡蛋白致线粒体外膜透化途径。这些都会导致蛋白酶家族Caspase的激活,启动细胞程序性死亡^[32]。研究证实,足细胞凋亡是DKD发生发展的主要原因之一^[33]。Nrf2信号通路的激活可通过双重调控机制发挥细胞保护作用:一方面诱导抗凋亡蛋白Bcl-2及其结构同源体Bcl-x1的基因表达,另一方面显著抑制促凋亡效应因子B的蛋白合成^[34-35]。Nrf2/HO-1可调节凋亡相关蛋白Bcl-2和促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X,Bax)的表达,抑制细胞凋亡,进而减轻DKD中的肾脏细胞损伤^[36]。此外,激活HO-1可降低胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、胱天蛋白酶-9(Caspase-9)表达水平,从而抑制肾脏细胞凋亡^[37]。

2.5 肾纤维化 肾纤维化是DKD晚期复杂不可逆的过程,涉及成纤维细胞、免疫细胞等多种细胞^[38-39]。在TGF- β 1及TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-17等炎症因子驱动下,细胞外基质(extracellular matrix,ECM)过度沉积,同时上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)、内皮-间充质转化(endothelial-mesenchymal transition,EndMT)异常增强,大量生成肌成纤维细胞,最终破坏肾脏结构与功能^[40]。LIU Y X等^[41]研究发现Nrf2能下调纤维化相关基因TGF- β 1表达,减少ECM沉积,延缓肾小球硬化和肾小管纤维化,从而治疗DKD。激活Nrf2/HO-1通路可降低促纤维化因子TGF- β 1表达,并通过上调抗氧化因子和抑制促炎因子IL-6、IL-1 β 表达,发挥抗氧化和抑制炎症作用,间接减少纤维化相关蛋白的表达,从而抑制肾间质纤维化的发展^[42]。同时,HO-1过表达能够抑制肾间质肌成纤维细胞的增殖和激活,减轻肾损伤和间质纤维化^[42]。

3 中医药调控Nrf2/HO-1信号通路干预DKD的作用机制

中医古籍文献中并未记载DKD的病名。根据其临床表现,DKD可归属于“消渴”“肾消”“水肿”“关格”等范畴。本病多与先天禀赋不足、饮食不节、情志失调相关。情志不畅、过食肥甘厚味易酿生痰湿、瘀血、浊毒、湿热等病理产物。这些

产物耗气伤阴,致气阴两虚,从而引发消渴。随着病情进展,这些病理产物相互胶结,聚于肾络,形成微型癥瘕。其发病的根本在于脾肾两虚,而浊毒内蕴与瘀阻肾络则贯穿于疾病的整个病程,成为病情发展的核心病理环节^[43-44]。本病的病位在肾,并涉及其他脏腑,病属虚实夹杂^[45]。脾肾两虚为本病的主要病机。血液运行无力,瘀阻脉络的标实证伴随始终。选方用药应当以益气养阴、活血通络、生津止渴为主^[46]。

中医治疗DKD强调辨证论治、标本兼治、随证加减,在防止病情复发与进展方面具有独特优势^[47]。研究证实,中药单体及中药复方均可通过激活Nrf2/HO-1信号通路减轻氧化应激、炎症反应、铁死亡、纤维化^[48-49]。

3.1 改善氧化应激 双氢杨梅素是从蛇葡萄中提取的天然黄酮类化合物。双氢杨梅素能够激活Nrf2/HO-1通路,提高NQO-1表达,抑制ROS生成,减轻高糖诱导的氧化应激和ECM积聚,从而保护肾脏细胞,延缓DKD进程^[49]。山柰酚能促进Nrf2、HO-1的表达,减少ROS和MDA含量,从而发挥抗氧化作用,预防DKD^[50]。杜仲黄酮可通过激活Nrf2通路,上调下游因子HO-1表达,增强机体抗氧化能力,保护肾功能^[51]。研究表明,栓菌酸可通过激活Nrf2/HO-1信号通路,上调NQO-1表达,缓解氧化应激损伤,从而延缓DKD进程^[52]。人参皂苷Rh1能激活Nrf2/HO-1通路,抑制ROS产生,降低氧化应激水平,从而改善肾功能^[53]。真武汤可通过Nrf2/HO-1通路上调Nrf2、HO-1、GPX4蛋白表达水平,提高抗氧化能力,保护肾功能^[54]。糖肾宁具有温肾健脾补虚、解毒利水泻实的作用,可通过Nrf2/HO-1通路上调Nrf2、HO-1、GPX4蛋白表达水平,下调Keap1蛋白表达水平,抑制ROS,减轻AGEs诱导的肾小管氧化损伤^[55]。

3.2 抑制炎症反应 根皮素可通过激活Nrf2/HO-1信号通路抑制NLRP3、IL-1 β 蛋白表达,抑制炎症反应,提升机体抗氧化能力,延缓DKD肾损伤病理进程^[56]。金雀异黄酮可促进Nrf2/HO-1通路活化,抑制NF- κ B核转位,减少TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子表达,发挥抗炎作用,从而减轻肾脏损伤^[57]。研究发现,雷公藤甲素可通过刺激Nrf2/HO-1通路降低ROS水平,减轻OS损伤并抑制NLRP3炎症小体途径来减轻DKD大鼠肾小球足细胞损伤^[58]。研究表明,淫羊藿苷可通过激活Keap1-Nrf2/HO-1通路,增强Sestrin家族蛋白2(Sesn2)介导的线粒体自噬,从而抑制NLRP3炎症小体活化,减轻炎症反应,改善DKD肾损伤^[59]。经典名方桃红四物汤出自《医宗金鉴》,是活血化瘀类代表方^[60]。研究发现,桃红四物汤加味能上调Nrf2/HO-1通路相关蛋白表达,增强SOD活性,降低IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子释放,抑制炎症反应,改善肾功能^[61]。

3.3 抑制铁死亡 槲皮素可通过激活Nrf2、HO-1表达,抑制高糖诱导的铁蓄积、脂质过氧化产物生成,并恢复GSH水平,发挥抗铁死亡作用,从而延缓DKD进展^[27]。西红花酸可通过上调Nrf2蛋白表达,促进GPX4、HO-1蛋白表达,减少细胞内ROS生成,抑制细胞铁死亡^[62]。JIN T等^[63]研究证实伞形酮可激活Nrf2/HO-1通路,改善ROS积累和肾脏病理损伤,下调长链酰基辅酶A合成酶4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4,ACSL4)表达,上调GPX4表达,抑制铁死亡。WANG X H等^[64]发现五味子甲素能上调Nrf2、HO-1、GPX4蛋白表达,

减轻铁死亡。杜仲木脂素可通过上调Nrf2、HO-1表达水平,减少ROS,抑制炎症反应和氧化损伤,保护肾小球系膜细胞免受损伤,延缓DKD进展^[65]。吴爱君等^[66]研究发现益母草碱可通过上调p62表达,促进Nrf2核转位,上调HO-1蛋白表达,从而保护细胞免受铁死亡损伤。小檗碱可通过激活Nrf2/HO-1通路,上调铁死亡标志蛋白GPX4表达,抑制足细胞铁死亡^[67]。研究发现,参芪地黄汤可激活Nrf2/HO-1/GPX4通路,降低Fe²⁺和MDA含量,增加GSH水平,抑制高糖诱导的HK-2细胞铁死亡,延缓DKD进展^[68]。

3.4 抑制细胞凋亡 比沙可酮是中药姜黄的提取物。研究表明,比沙可酮可激活肾脏Nrf2/HO-1通路,抑制NF-κB、TNF-α、IL-1β、IL-6的过度表达,降低Bax、Caspase-3等凋亡蛋白表达水平,上调抗凋亡蛋白Bcl-2表达水平,抑制细胞凋亡,改善DKD^[69]。LU C C等^[69]研究发现,木通皂苷能通过激活Nrf2/HO-1通路,下调Bax、Caspase-3、Caspase-9表达,上调Bcl-2表达,抑制肾小管细胞的过度凋亡,保护肾脏组织结构的完整性,进而改善肾功能。牛蒡低聚果糖是从牛蒡根中提取的糖类化合物。牛蒡低聚果糖能够上调Nrf2、HO-1表达,下调Bax、Bcl-2表达,减轻细胞凋亡,改善高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤,发挥对DKD的潜在治疗作用^[70]。

3.5 抗纤维化 秦皮苷可上调Nrf2、HO-1蛋白表达,降低肾小球系膜细胞氧化损伤,抑制炎症因子产生,减轻肾纤维化^[71]。紫菀酮是从紫菀根部提取的三萜类化合物。研究表明,紫菀

酮能通过上调Sesn2表达,激活Nrf2核易位,促使其下游基因HO-1激活,激活Nrf2/HO-1通路,抑制NLRP3的表达,下调α-SMA表达,抑制足细胞EMT,减轻GBM增厚与胶原沉积,从而发挥抗炎和抗纤维化作用^[72]。赤芍总苷可激活Nrf2/HO-1信号通路,减少ECM堆积,减轻肾纤维化^[73]。大黄酸可通过激活Nrf2/HO-1轴,发挥抗氧化作用。同时大黄酸能抑制TGF-β1改善EMT,进而抗肾纤维化^[74]。补阳还五汤是益气活血类代表方,可激活Nrf2/HO-1通路,消除ROS,抑制氧化应激,下调促纤维因子TGF-β1表达,延缓肾纤维化进程^[75]。芪精益肾汤具有益气养阴、活血祛瘀之功效,能通过上调Nrf2、HO-1表达,降低MDA含量,增加SOD活性,增强机体抗氧化能力,抑制EMC过度表达与沉积,延缓肾纤维化^[76]。

中药单体调控Nrf2/HO-1信号通路干预DKD的作用机制总结见表1;中药复方调控Nrf2/HO-1信号通路干预DKD的作用机制总结见表2。

4 总结与展望

DKD作为糖尿病最严重的微血管并发症之一,其高致残率和死亡率已成为全球公共卫生挑战。Nrf2/HO-1信号通路作为关键抗氧化通路,可通过改善氧化应激、调控炎症反应、抑制铁死亡、抗细胞凋亡及抗纤维化等多重机制,在DKD中发挥重要保护作用。Nrf2/HO-1信号通路可作为治疗DKD的新靶点。中医药在该领域展现出显著优势,如槲皮素、紫菀酮、人参皂苷Rh1等中药单体及桃红四物汤加味、真武汤、补

表1 中药单体调控 Nrf2/HO-1 信号通路对 DKD 的干预作用

名称	作用对象	受影响成分	作用机制	参考文献
双氢杨梅素	肾小球系膜细胞(MC ₂ 细胞)	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO-1 ↑	减轻高糖诱导的氧化应激和ECM积聚	[49]
山柰酚	链脲佐菌素(streptozocin,STZ)诱导的大鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GSH ↑、SOD ↑、MDA ↓、ROS ↓	减轻氧化应激	[50]
杜仲黄酮	STZ诱导的小鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、SOD ↑、MDA ↓	增强机体抗氧化能力,保护肾功能	[51]
栓菌酸	db/db小鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO-1 ↑、SOD ↑、GSH ↑、MDA ↓	减轻氧化应激	[52]
人参皂苷Rh1	STZ诱导的小鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、SOD ↑、MDA ↓	减轻氧化应激	[53]
根皮素	STZ诱导的小鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、MDA ↓、NLRP3 ↓、IL-1β ↓	减轻炎症反应	[56]
金雀异黄酮	STZ诱导的大鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO-1 ↑、TNF-α ↓、IL-1β ↓、IL-8 ↓	减轻炎症反应和氧化应激	[57]
雷公藤甲素	STZ诱导的小鼠+小鼠肾足细胞(MPC5细胞)	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、SOD ↑、ROS ↓、NLRP3 ↓	减轻氧化应激和抑制细胞凋亡	[58]
淫羊藿苷	STZ诱导的大鼠+MPC5细胞	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NLRP3 ↓、Caspase-1 ↓、IL-1β ↓	抑制NLRP3炎症小体活化,减轻炎症反应	[59]
槲皮素	db/db小鼠+肾小管上皮细胞(HK-2细胞)	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GPX4 ↑、GSH ↑、MDA ↓	抑制细胞铁死亡	[27]
西红花酸	高糖诱导的人系膜细胞(HMC细胞)	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GPX4 ↑、ROS ↓	抑制细胞铁死亡	[62]
伞形酮	db/db小鼠+HK-2细胞	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GPX4 ↑、ROS ↓	抑制细胞铁死亡	[63]
五味子甲素	STZ诱导的小鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GPX4 ↑、ACSL4 ↓、ROS ↓	抑制细胞铁死亡	[64]
杜仲木脂素	大鼠肾小球系膜细胞(HBZY-1细胞)	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、ROS ↓、MDA ↓、TNF-α ↓、IL-1β ↓	抑制炎症因子释放和线粒体损伤	[65]
益母草碱	HK-2细胞	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GPX4 ↑、ROS ↓	抑制细胞铁死亡	[66]
小檗碱	MPC5细胞	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GPX4 ↑、ROS ↓	抑制细胞铁死亡	[67]
比沙可酮	STZ诱导的大鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO-1 ↑、Bcl-2 ↑	抗细胞凋亡	[68]
木通皂苷	STZ诱导的小鼠+HK-2细胞	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、Bax ↓、Bcl-2 ↑、Caspase-3 ↓、Caspase-9 ↓	抗细胞凋亡	[69]
牛蒡低聚果糖	大鼠肾小管上皮细胞	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、Bax ↓、Bcl-2 ↓	抗细胞凋亡	[70]
秦皮苷	db/db小鼠+肾小球系膜细胞	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、SOD ↑、MDA ↓	抗氧化、抗炎,减少ECM积聚,改善纤维化	[71]
紫菀酮	STZ诱导的小鼠+MPC5细胞	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NLRP3 ↓、IL-1β ↓	减轻炎症反应和抗纤维化	[72]
赤芍总苷	STZ诱导的大鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、SOD ↑、MDA ↓	抗纤维化	[73]
大黄酸	HK-2细胞	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、SOD ↑、ROS ↓、MDA ↓、TGF-β1 ↓	抗氧化应激和纤维化	[74]

注:“↑”表示上调,“↓”表示下调。

表2 中药复方调控 Nrf2/HO-1 信号通路对 DKD 的干预作用

名称	作用对象	受影响成分	作用机制	参考文献
参芪地黄汤	高糖诱导的HK-2细胞	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GPX4 ↑、MDA ↓、ROS ↓	抑制细胞铁死亡	[48]
真武汤	db/db小鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GPX4 ↑、GSH ↑、MDA ↓	减轻氧化应激	[54]
糖肾宁	STZ诱导的小鼠+ACEs诱导的HK-2细胞	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、GPX4 ↑、Keap1 ↓、ROS ↓	减轻氧化应激	[55]
桃红四物汤加味	STZ诱导的大鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO1 ↑、TGF-β1 ↓	减轻氧化应激	[61]
补阳还五汤	STZ诱导的大鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、ROS ↓、TGF-β1 ↓	抗纤维化	[75]
芪精益肾汤	STZ诱导的大鼠	Nrf2 ↑、HO-1 ↑、MDA ↓、ROS ↓	增强抗氧化能力,改善肾小球功能,延缓肾纤维化	[76]

注:“↑”表示上调,“↓”表示下调。

阳还五汤等复方可通过激活Nrf2/HO-1信号通路,减轻肾损伤,延缓DKD进展,且中医药治疗DKD具有整体调理、减毒增效等特点。然而当前研究仍存在一定局限:(1)目前研究多停留在动物实验和细胞实验层面,临床研究较少,且部分临床研究样本量小,缺乏多中心随机对照试验验证其有效性与安全性;(2)中药成分复杂,其调控Nrf2/HO-1通路的具体分子机制及关键靶点尚未完全阐明,且多数研究仅为相关性分析;(3)辨证论治与通路调控的关联研究不足,不同证型对通路的影响差异尚未明确。未来研究可从三方面突破:(1)开展多中心大样本临床研究,并结合患者证型评估中医药干预的量效关系与安全性;(2)利用单细胞测序、蛋白质互作分析等技术,解析中药活性成分调控通路的分子机制;(3)基于病证结合,针对不同证型开发激活Nrf2/HO-1信号通路的中药及中药复方。中医药通过Nrf2/HO-1通路防治DKD的潜力巨大,深入研究有望为临床提供更精准的治疗策略。

参考文献

- [1] LIEW A, BAVANANDAN S, HAO C M, et al. Asian Pacific society of nephrology clinical practice guideline on diabetic kidney disease-2025 update[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2025, 30(Suppl 2):3-56.
- [2] LI J Q, GUO K Y, QIU J L, et al. Epidemiological status, development trends, and risk factors of disability-adjusted life years due to diabetic kidney disease: A systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Chin Med J*, 2025, 138(5):568-578.
- [3] PETRAZZUOLO A, SABIU G, ASSI E, et al. Broadening horizons in mechanisms, management, and treatment of diabetic kidney disease[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 190:106710.
- [4] ELSAYED N A, MCCOY R G, ALEPPO G, et al. 11. chronic kidney disease and risk management: Standards of care in diabetes: 2025[J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(Suppl 1):S239-S251.
- [5] LANDIS R C, QUIMBY K R, GREENIDGE A R. M1/M2 macrophages in diabetic nephropathy: Nrf2/HO-1 as therapeutic targets[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(20):2241-2249.
- [6] HASSANEIN E H M, IBRAHIM I M, ABD-AL-AMR M, et al. Nrf2/HO-1 as a therapeutic target in renal fibrosis[J]. *Life Sci*, 2023, 334:122209.
- [7] MANSOURI A, REINER Ž, RUSCICA M, et al. Antioxidant effects of statins by modulating Nrf2 and Nrf2/HO-1 signaling in different diseases[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(5):1313.
- [8] CUADRADO A, ROJO A I, WELLS G, et al. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(4):295-317.
- [9] O'ROURKE S A, SHANLEY L C, DUNNE A. The Nrf2-HO-1 system and inflammation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1457010.
- [10] GRUNENWALD A, ROUMENINA L T, FRIMAT M. Heme oxygenase 1: A defensive mediator in kidney diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):2009.
- [11] SU S S, MA Z C, WU H, et al. Oxidative stress as a culprit in diabetic kidney disease[J]. *Life Sci*, 2023, 322:121661.
- [12] PIZZINO G, IRRERA N, CUCINOTTA M, et al. Oxidative stress: Harms and benefits for human health[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:8416763.
- [13] TIRICHEN H, YAIGOUB H, XU W W, et al. Mitochondrial reactive oxygen species and their contribution in chronic kidney disease progression through oxidative stress[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:627837.
- [14] LIU Y X, URUNO A, SAITO R, et al. Nrf2 deficiency deteriorates diabetic kidney disease in Akita model mice[J]. *Redox Biol*, 2022, 58:102525.
- [15] LI H, WANG F X, ZHANG L S, et al. Modulation of Nrf2 expression alters high glucose-induced oxidative stress and antioxidant gene expression in mouse mesangial cells[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10):1625-1632.
- [16] ODA Y, NISHI H, NANGAKU M. Role of inflammation in progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus: Clinical implications[J]. *Semin Nephrol*, 2023, 43(3):151431.
- [17] RAYEGO-MATEOS S, MORGADO-PASCUAL J L, HAMEED E K, et al. Nrf2/HO-1 as a therapeutic target in renal fibrosis[J]. *Life Sci*, 2023, 334:122209.

- OPAZO-RÍOS L, et al. Pathogenic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(11):3798.
- [18] 张阳,朱勤,陈洪宇,等.糖尿病肾病氧化炎症发生机制及中医药治疗研究进展[J].*中国中西医结合肾病杂志*, 2022,23(6):559-562.
- [19] 张金鑫,高绪霞,马立萍,等.炎症因子对糖尿病肾脏疾病作用的研究进展[J].*中国糖尿病杂志*,2024,32(10):788-790.
- [20] QIU Y Y, TANG L Q. Roles of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Pharmacol Res*,2016,114:251-264.
- [21] WU M, YANG Z F, ZHANG C Y, et al. Inhibition of NLRP3 inflammasome ameliorates podocyte damage by suppressing lipid accumulation in diabetic nephropathy[J]. *Metabolism*,2021,118:154748.
- [22] SUN Y Y, ZHU H J, ZHAO R Y, et al. Remote ischemic conditioning attenuates oxidative stress and inflammation via the Nrf2/HO-1 pathway in MCAO mice[J]. *Redox Biol*,2023,66:102852.
- [23] CHANG T T, CHIANG C H, CHEN C, et al. Antioxidation and Nrf2-mediated heme oxygenase-1 activation contribute to renal protective effects of hydralazine in diabetic nephropathy[J]. *Biomed Pharmacother*,2022,151:113139.
- [24] 白晶雪,雷根平,王婷,等.基于铁死亡探讨中医药干预肾脏疾病作用机制研究进展[J].*中草药*,2024,55(18):6393-6401.
- [25] 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.
- [26] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017,171(2):273-285.
- [27] 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.
- [28] LIU Y H, WANG S T, JIN G, et al. Network pharmacology-based study on the mechanism of ShenKang injection in diabetic kidney disease through Keap1/Nrf2/Ho-1 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*,2023,118:154915.
- [29] WANG H, YU X Y, LIU D W, et al. VDR activation attenuates renal tubular epithelial cell ferroptosis by regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. *Adv Sci (Weinh)*,2024,11(10):e2305563.
- [30] SHAO N J, CAI K D, HONG Y, et al. USP9X suppresses ferroptosis in diabetic kidney disease by deubiquitinating Nrf2 in vitro[J]. *Ren Fail*,2025,47(1):2458761.
- [31] LOSSI L. The concept of intrinsic versus extrinsic apoptosis[J]. *Biochem J*,2022,479(3):357-384.
- [32] YANG C, ZHANG Z, LIU J T, et al. Research progress on multiple cell death pathways of podocytes in diabetic kidney disease[J]. *Mol Med*,2023,29(1):135.
- [33] JIANG A N, SONG A N, ZHANG C. Modes of podocyte death in diabetic kidney disease: An update[J]. *J Nephrol*,2022,35(6):1571-1584.
- [34] ZHANG X Y, LI H Z, CHEN L, et al. NRF2 in age-related musculoskeletal diseases: Role and treatment prospects[J]. *Genes Dis*,2024,11(6):101180.
- [35] ZHANG L, XU L Y, TANG F, et al. New perspectives on the therapeutic potential of quercetin in non-communicable diseases: Targeting Nrf2 to counteract oxidative stress and inflammation[J]. *J Pharm Anal*,2024,14(6):100930.
- [36] ALTHOBAITI F, TAHER E S, AHMED ALKERIDIS L, et al. Exploring the NRF2/HO-1 and NF-κB pathways: Spirulina Nanoparticles as a novel approach to combat diabetic nephropathy[J]. *ACS Omega*,2024,9(22):23949-23962.
- [37] ALI M A M, HEEBA G H, EL-SHEIKH A A K. Modulation of heme oxygenase-1 expression and activity affects streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats[J]. *Fundam Clin Pharmacol*,2017,31(5):546-557.
- [38] LI L, FU H Y, LIU Y H. The fibrogenic niche in kidney fibrosis: Components and mechanisms[J]. *Nat Rev Nephrol*,2022,18(9):545-557.
- [39] RAYEGO-MATEOS S, CAMPILLO S, RODRIGUES-DIEZ R R, et al. Interplay between extracellular matrix components and cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis[J]. *Clin Sci (Lond)*,2021,135(16):1999-2029.
- [40] ANSARI Z, CHAURASIA A, NEHA, et al. Exploring inflammatory and fibrotic mechanisms driving diabetic nephropathy progression[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2025,84:120-134.
- [41] KONG W W, FU J Q, LIU N, et al. Nrf2 deficiency promotes the progression from acute tubular damage to chronic renal fibrosis following unilateral ureteral

- obstruction[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(5):771-783.
- [42] CHEN X, WEI S Y, LI J S, et al. Overexpression of heme oxygenase-1 prevents renal interstitial inflammation and fibrosis induced by unilateral ureter obstruction[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147084.
- [43] 常瑞婷,陈玉鹏,张珊,等.基于“血水同治”理论探析经方辨治糖尿病肾病的思路与应用[J]. *吉林中医药*, 2025, 45(3):282-287.
- [44] 赵志芬,张蒙蒙,翟文生,等.六味地黄丸治疗糖尿病肾病的药理、临床及实验研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(1):132-136.
- [45] 姜伟民,王耀献,魏蜀吴,等.基于“苦欲补泻”理论论治糖尿病肾脏病[J]. *北京中医药大学学报*, 2025, 48(1):1-7.
- [46] 汪道贵,刘火锋,周华.消渴方加减治疗2型糖尿病肾病患者(气虚血瘀型)的临床研究[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(10):49-53.
- [47] 王辰宇,李治,孙菁,等.从六郁论治消渴肾病浅析[J]. *辽宁中医杂志*, 2026, 53(1):63-66.
- [48] 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.
- [49] DONG C P, WU G F, LI H, et al. Ampelopsin inhibits high glucose-induced extracellular matrix accumulation and oxidative stress in mesangial cells through activating the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8):2044-2052.
- [50] ALSHEHRI A S. Kaempferol attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by a hypoglycaemic effect and concomitant activation of the Nrf-2/Ho-1/antioxidants axis[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, 129(4):984-997.
- [51] 许碧琪,戴燕青,傅倩云,等.杜仲黄酮对糖尿病肾病小鼠Nrf2/HO-1氧化应激信号通路的影响[J]. *吉林中医药*, 2020, 40(6):788-791.
- [52] DUAN Q, TIAN L L, FENG J B, et al. Trametenolic acid ameliorates the progression of diabetic nephropathy in db/db mice via Nrf2/HO-1 and NF- κ B-mediated pathways[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:6151847.
- [53] 曲萌,黄睿,鞠欣达,等.人参皂苷Rh1通过激活Nrf2/HO-1信号通路对糖尿病小鼠肾脏损伤的改善作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(6):1565-1571.
- [54] 赵哲,陈光顺,白敏,等.基于Nrf2/HO-1/GPX4信号通路探讨真武汤改善脾肾阳虚型糖尿病肾病小鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(15):29-37.
- [55] 刘运华,张新雪,高坤,等.基于Keap1/Nrf2/Ho-1信号转导通路探讨糖肾宁防治糖尿病肾病的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(5):2409-2417.
- [56] 王兴红,马永超,孙纛利,等.根皮素对2型糖尿病肾病小鼠的肾保护作用及机制[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(11):418-426.
- [57] 陈洁,杨林燕,郝晓娟,等.基于Nrf2/HO-1通路探讨金雀异黄酮对糖尿病肾病大鼠肾损伤的影响及机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(16):2241-2248.
- [58] LV C L, CHENG T Y, ZHANG B B, et al. Triptolide protects against podocyte injury in diabetic nephropathy by activating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1):2165103.
- [59] DING X S, ZHAO H Z, QIAO C. Icaritin protects podocytes from NLRP3 activation by Sesn2-induced mitophagy through the Keap1-Nrf2/HO-1 axis in diabetic nephropathy[J]. *Phytomedicine*, 2022, 99:154005.
- [60] WANG X Z, WANG T, WANG Y Z, et al. Research progress on classical traditional Chinese medicine Taohong Siwu decoction in the treatment of coronary heart disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 152:113249.
- [61] 郭倩,王倩,郭帅,等.桃红四物汤加味对糖尿病肾病大鼠肾损伤的影响[J]. *世界中医药*, 2025, 20(1):44-50, 60.
- [62] 陆江华,刘爱军.西红花酸调控Nrf2/HO-1通路抑制高糖诱导人肾小球系膜细胞铁死亡[J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(1):8-15.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] HUANG Q, ZHANG Y F, JIANG Y P, et al. Eucommia lignans alleviate the progression of diabetic nephropathy through mediating the AR/Nrf2/HO-1/AMPK axis in vivo and in vitro[J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(7):516-526.
- [66] 吴爱君,陈乃清,黄丽华,等.益母草碱激活p62/Nrf2/HO-1信号通路抑制肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(8):2176-2183.
- [67] 关锡梅,解勇圣,倪伟建,等.Nrf2/HO-1/GPX4对高糖诱导足细胞铁死亡的影响及小檗碱的干预机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(3):396-403. (下转第215页)

- [22] 芦慧,梁振,杨晓玲.化痰行气消痰法治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的疗效及对血清IL-18、HIF-1 α 的影响[J].四川中医,2020,38(4):91-94.
- [23] 王震,孙理军,冯盟盟,等.消鼾利气方对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征痰湿阻滞型患者血浆纤维蛋白原、炎症因子、C反应蛋白及氧化应激的影响[J].河北中医,2020,42(6):842-847.
- [24] 刘波,贺小婉,王丹,等.祛瘀化痰汤联合无创正压通气法治疗痰湿型中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床研究[J].国际中医中药杂志,2019,41(12):1296-1300.
- [25] 房芳,邓立伟,邓宏伟,等.加味半夏厚朴汤治疗痰气互结型阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床研究[J].世界中西医结合杂志,2018,13(12):1715-1718.
- [26] 宫剑鸣,于悦,赵灿,等.涤浊通窍方治疗痰浊夹瘀型阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征48例临床观察[J].辽宁中医杂志,2017,44(10):2126-2128.
- [27] 来于,孙侃,马晓晶,等.加味三子养亲汤治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床观察[J].中国中医药信息杂志,2017,24(6):32-34.
- [28] 冯炜,高峰,杨翼,等.健脾化痰方治疗痰浊型阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征60例[J].环球中医药,2015,8(11):1377-1379.
- [29] CHEN Q, LINR J, HONG X C, et al. Treatment and prevention of inflammatory responses and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome using Chinese herbal medicines[J]. *Exp Ther Med*,2016,12(3):1572-1578.
- [30] 陈志斌,兰岚.鼾症中医诊疗专家共识意见[J].中国中医药信息杂志,2019,26(1):1-5.
- [31] 车思锦,李亮,郭文贤,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的中医研究进展[J].中国医药导报,2025,22(5):72-75,131.
- [32] 金阳,王至婉.中医对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(6):3475-3478.
- [33] 冯命佳,高蒲星,王传富,等.中医药治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2024,22(19):94-97.
- [34] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12.
- [35] 谢宇平,惠培林,王旭斌,等.《成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南》外科部分解读[J].世界睡眠医学杂志,2018,5(11):1323-1327.
- [36] 何权瀛,王莞尔.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)[J].中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(4):398-405.
- [37] JOHNS M W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea: The Epworth Sleepiness Scale[J]. *Chest*,1993,103(1):30-36.

(收稿日期:2025-06-20 编辑:罗英姣)

(上接第165页)

- [68] YANG F, ZHANG Z, ZHANG L. Bisacurone attenuates diabetic nephropathy by ameliorating oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats[J]. *Hum Exp Toxicol*,2022,41:9603271221143713.
- [69] LU C C, FAN G X, WANG D Y. Akebia Saponin D ameliorated kidney injury and exerted anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in diabetic nephropathy by activation of NRF2/HO-1 and inhibition of NF-KB pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2020,84:106467.
- [70] DING M R, TANG Z Y, LIU W, et al. Burdock fructooligosaccharide attenuates high glucose-induced apoptosis and oxidative stress injury in renal tubular epithelial cells[J]. *Front Pharmacol*,2021,12:784187.
- [71] CHEN R, ZENG J R, LI C T, et al. Fraxin promotes the activation of Nrf2/ARE pathway via increasing the expression of Connexin43 to ameliorate diabetic renal fibrosis[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:853383.
- [72] XIAO T, ZHAO H Z, WANG Y C, et al. Shionone inhibits glomerular fibrosis by suppressing NLRP3 related inflammasome through SESN2-NRF2/HO-1 pathway[J]. *Diabetes Metab J*,2025,49(1):34-48.
- [73] 王鑫,申亮,王培珍.赤芍总苷通过Nrf2/HO-1通路对糖尿病肾脏病大鼠肾纤维化的改善作用研究[J].中医药导报,2023,29(4):5-10,16.
- [74] 李玉婷,王林群,刘大伟,等.大黄酸通过激活NRF2/HO-1信号通路改善HK-2人肾小管上皮细胞纤维化的实验研究[J].中药药理与临床,2023,39(11):52-57.
- [75] 郑琳琳,边东,郭登洲.补阳还五汤对糖尿病肾病小鼠Nrf2/HO-1通路的作用及机制研究[J].中药药理与临床,2024,40(4):42-47.
- [76] 陶春鹤,张玉笛,轩晨,等.芪精益肾汤对糖尿病肾病大鼠Nrf2/HO-1信号通路的作用及机制研究[J].中国中西医结合杂志,2022,42(4):455-463.

(收稿日期:2025-09-05 编辑:蒋凯彪)