

地黄活性成分干预急性肾损伤和纤维化的研究进展

王文茹¹, 梁莹¹, 陈瑶¹, 展婧怡¹, 詹添¹, 闫蕾¹, 刘峰兆², 李纪新¹, 余仁欢^{1*}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] 急性肾损伤(AKI)是由各种病因引起短时间内肾功能快速减退而导致的临床综合征,迁延不愈可进一步发展为慢性肾脏病(CKD)甚至终末期肾病。尽管连续肾脏替代治疗可用于治疗重度AKI,但在很大程度上尚缺乏有效的AKI治疗药物。中医药因其多靶点、多通路的巨大优势,在治疗AKI及相关并发症方面已积累大量理论基础和实践经验。地黄作为临床常用的中药,具有清热凉血、养阴生津之功,其主要活性成分包含梓醇、毛蕊花糖苷、桃叶珊瑚苷等。该研究通过总结近年来地黄活性成分在防治AKI中的相关研究,发现改善炎症、缓解氧化应激、抑制细胞凋亡是地黄抗AKI药理活性的关键切入点,同时地黄活性成分所体现出的抗纤维化作用显示出其具有阻碍CKD进展的潜力。该研究从地黄治疗AKI的作用机制及其抗纤维化两大方面进行综述,为促进AKI新药的研发、推动地黄资源的开发利用及减少AKI向CKD的转变提供科学依据。

[关键词] 地黄; 急性肾损伤; 纤维化; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)21-0289-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241204 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240826.1351.002>

[网络出版日期] 2024-08-27 11:18:36

Effect of Active Ingredients of Rehmanniae Radix in Intervening Acute Kidney Injury and Fibrosis: A Review

WANG Wenru¹, LIANG Ying¹, CHEN Yao¹, ZHAN Jingyi¹, ZHAN Tian¹, YAN Lei¹,

LIU Fengzhao², LI Jixin¹, YU Renhuan^{1*}

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] Acute kidney injury (AKI) is a clinical syndrome characterized by a rapid decline in renal function over a short period due to various etiologic factors. If left untreated, AKI can progress to chronic kidney disease (CKD) or even end-stage renal disease (ESRD). Although continuous renal replacement therapy (CRRT) can manage severe AKI, effective pharmacological treatments for AKI remain largely unavailable. Chinese medicine, with its multi-target and multi-pathway approaches, has accumulated substantial theoretical and practical knowledge in treating AKI and related complications. Rehmanniae Radix is a commonly used Chinese medicinal, known for its functions in clearing heat, cooling blood, nourishing yin, and promoting fluid production. The primary active ingredients of Rehmanniae Radix include catalpol, acteoside, and aucubin. In this study, we summarized recent research on the effect of the active ingredients of Rehmanniae Radix in preventing and treating AKI. We found that the key mechanisms underlying its anti-AKI effects include amelioration of inflammation, alleviation of oxidative stress, and inhibition of apoptosis. Additionally, the antifibrotic properties of the active ingredients of Rehmanniae Radix suggest its potential in slowing CKD

[收稿日期] 2024-06-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82174362);2022年度北京市重点专科项目(BJZKBC0006);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A01208);中国中医科学院西苑医院能力提升项目(XYZX0201-20)

[第一作者] 王文茹,在读硕士,从事肾脏病的中医药临床与研究,E-mail:wwr15650083604@163.com

[通信作者] *余仁欢,博士,主任医师,博士生导师,主要从事肾脏病的中医药临床与研究,E-mail:tezhonggeyu@vip.sina.com

progression. We reviewed the mechanisms of Rehmanniae Radix in treating AKI and its antifibrotic effects to provide a scientific basis for developing new AKI drugs, promoting the utilization of Rehmanniae Radix resources, and reducing the transition from AKI to CKD.

[**Keywords**] Rehmanniae Radix; acute kidney injury; fibrosis; mechanism of action; research progress

急性肾损伤(AKI)作为一种临床常见的急性肾脏疾病(AKD),其相关死亡的全球负担已超过乳腺癌、心力衰竭或糖尿病,现已成为全球日益严重的公共卫生问题^[1]。国际改善全球肾脏病预后组织^[2]于2012年3月发表的指南中对AKI做出了具体定义:即48 h内血肌酐(SCr)增高 $\geq 26.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,或SCr增高至 $\geq$ 基础值的1.5倍,且明确或经推断其发生在之前7 d之内,或持续6 h尿 $<0.5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。导致AKI的原因有很多,包括脓毒血症、危重症、循环性休克、烧伤、心脏手术、肾损伤药物、造影剂等^[3]。AKI并非单一的疾病,而是严重感染、心肾综合征、脓毒症、尿路梗阻等多种综合征的肾脏反应集合^[4]。AKI发生后,肾功能完全恢复的情况并不常见^[5],如果肾组织修复过度、修复不完全或不可逆性损伤持续存在可能导致肾功能缓慢恶化或持续性肾功能不全,这也成为慢性肾脏病(CKD)发展和进展为终末期肾病(ESRD)的危险因素^[6-7]。尽管连续肾脏替代疗法(CRRT)可用于治疗重度AKI^[8-10],但目前仍缺乏有效的AKI治疗药物。伴随着AKI对患者的影响及其长期进展所带来的社会负担,中医药在AKI治疗中的应用逐渐得到关注^[11]。

中药地黄在祖国医学历史实践中占据重要地位,临床应用广泛。肾脏作为先天之本,肾藏精主骨生髓,肾虚则精亏,骨枯髓减,而地黄味甘、苦,性寒,归肝、肾经,具有清热凉血、补血滋阴、益精填髓的功效。《神农本草经·上经》^[12]载地黄“主折跌绝筋,伤中,逐血痹,填骨髓,长肌肉,作汤除寒热积聚,除痹。生者尤良。”前期研究表明^[13],以熟地黄为组方的知柏地黄方可同时在体内和体外通过限制胱天蛋白酶-3(Caspase-3)激活来减弱肾小管上皮细胞凋亡,同时改善炎症反应,进而防止庆大霉素或顺铂诱导的AKI。地黄中含有梓醇、毛蕊花糖苷等多种活性成分,中药单体因具有一定的分子结构、明确的作用机制、可预测的药理作用和较少的药物相互作用,在AKI治疗中引发了更多的关注,然其干预AKI的作用机制尚未得到系统阐述。本文旨在通过梳理地黄活性成分治疗AKI的相关文献,进而对其防治AKI的作用机制进行归纳总结,以期对AKI的基础研究与临床治疗提供一些新思路。

1 地黄在肾脏病中的古方应用

传统中医学中并没有明确提出“急性肾损伤”一病,《黄帝内经·素问·宣明五气》中首见“膀胱不利为癃,不约为遗溺”的记载,根据其临床表现,可将AKI归为中医的“水肿”“癃闭”“关格”等范畴。《难经》记载:“阴气太盛,则阳气不得相营也,故曰格。阳气太盛,则阴气不得相营也,故曰关。阴阳俱盛,不得相营也,故曰关格。”AKI患者以脾肾亏虚为本,湿浊瘀毒为标,总属本虚标实证。

中药地黄首见于《神农本草经》,其功效为滋阴补肾、填精益髓,是补虚损的良药。医圣仲景曾于《伤寒杂病论》中通过调整地黄用量、剂型创立了10首地黄方^[14],如肾气丸、百合地黄汤、薯蓣丸等。其中肾气丸当属“千古补肾之组方”,方中重用干地黄八两为君药,以滋补肾阴、益精填髓,正如扁鹊于《难经》所言:“准阴之兵,多多益善。”以地黄统领全方,可充肾气化生之形质,使肾气化生有源。此外,北宋钱乙于《小儿药证直诀》首提六味地黄丸,重用熟地为君以补肾滋肾,佐以山茱萸、山药以助养肝益脾,兼用泽泻、牡丹皮、茯苓以防熟地之滋腻,全方三补三泻,补中有泻,寓泻于补,相辅相成,实乃滋补肾阴之名方。明朝张景岳,平生重视温补,善用地黄,故有“张熟地”之美誉。试观《景岳全书》,全篇二十九方,含熟地者二十有二,文中记载:“真阴所居,惟肾为主……五脏之伤,穷必及肾”,因此治肾之法当以补虚治形为重。恰熟地黄专治“一切精血亏损之证”,正所谓“熟地黄,味甘微苦,味厚气薄……大补血衰,滋培肾水,填骨髓,益真阴,专补肾中元气”。清代著名医家沈金鳌所著的《杂病源流犀烛》记载的参芪地黄汤亦为干预AKI之良方,研究证实其联合连续性血液净化可明显缓解AKI患者症状、改善肾功能、减轻炎症反应。随着中医药现代化历史进程的推进,地黄组方的方药应用范围正在不断扩大^[15-16]。中药有效成分需要吸收入血、到达靶器官并作用于相应靶点后才能发挥药效作用,地黄活性成分作用于AKI发生发展过程中的多个病理环节,因此基于地黄活性成分的研究,对阐明地黄的药效学基础、实现中药现代化具有重要意义。

2 地黄现代活性成分研究

近年对地黄活性成分和药理作用研究的不断深入,已从中分离和鉴定出100多种成分^[17],主要包括环烯醚萜苷类(如梓醇和桃叶珊瑚苷)、苯乙醇苷类(如毛蕊花糖苷)、其他糖类和饱和脂肪酸^[18](见表1)。在这些活性成分的作用下,地黄发挥了抗炎、抑制氧化应激、改善骨质、降血糖、改善肾功能、调节神经元、抗抑郁、抗焦虑等多重作用^[17-18]。

表1 地黄主要活性成分

Table 1 Main active ingredients of Rehmanniae Radix

类别	活性成分	分子式
环烯醚萜苷类	梓醇(catalpol)	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀
	桃叶珊瑚苷(aucubin)	C ₁₅ H ₂₂ O ₉
	京尼平苷(geniposide)	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀
苯乙醇苷类	毛蕊花糖苷(verbascoside/acteoside)	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅
	松果菊苷(echinacoside)	C ₃₅ H ₄₆ O ₂₀

2.1 环烯醚萜苷类化合物 环烯醚萜苷类化合物属于单萜类化合物,其中尤以梓醇的含量最高,并作为地黄的主要药效成分及现行《中华人民共和国药典》中控制地黄质量的指标性成分^[19]。糖基化终末产物(AGEs)能引起肾小球系膜细胞增殖,导致细胞外基质(ECM)增加和基底膜增厚,最终致使肾小球纤维化和硬化。研究表明梓醇可通过抑制内质网核信号转导蛋白α1(IRE1)通路改善AGEs导致的系膜细胞内质网应激,减轻其引起的炎症反应及细胞器损伤^[20]。巨噬细胞向肾组织的迁移、极化,以及炎症因子的释放均会造成肾脏的损伤。体外实验证实梓醇可通过减少肾内皮细胞分泌单核趋化因子蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和细胞间黏附分子(ICAM)-1抑制巨噬细胞M1型极化、促进其向M2型极化,调节巨噬细胞M1/M2极化平衡,从而减轻炎症反应^[21]。此外,临床应用地黄多以其根部入药,然而尚有研究采用高效液相色谱联四极杆串联质谱技术,同时测定了地黄叶和根中梓醇的含量,发现两部分植物的化学成分相似^[22],此研究也为地黄叶用资源的开发和利用提供科学依据。微小RNA(miRNA)-30a-5p表达上调可抑制肾缺氧复氧诱导的人近端肾小管上皮(HK-2)细胞氧化应激和细胞凋亡^[23],王殿云等^[24]发现桃叶珊瑚苷可能通过上调miRNA-30a-5p的表达,抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症因子表达并减轻细胞凋亡。足细胞已被证明在维持肾小球滤过屏障的完整性和防止尿蛋白泄漏方面发挥着关键作

用^[25]。LI等^[26]发现京尼平苷可通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路(Ras/Raf/MEK/ERK)介导的细胞自噬来缓解脂多糖诱导的小鼠肾足细胞凋亡。**2.2 苯乙醇苷类化合物** 苯乙醇苷类化合物是地黄中主要活性成分之一,作为一类天然糖苷类化合物,现已从地黄中分离出包括毛蕊花糖苷、松果菊苷在内的成分。研究显示毛蕊花糖苷可以有效地降低嘌呤霉素大鼠蛋白尿水平,恢复足细胞损伤标志物肾病蛋白(Nephrin)、突触极蛋白(Synaptopodin)的表达,同时缓解足细胞足突融合^[27]。免疫球蛋白A(IgA)肾病小鼠T辅助细胞22(Th22)细胞的增加与肾脏病变呈正相关^[28]。结果表明,毛蕊花糖苷在减少蛋白尿的同时改善Th22淋巴细胞迁移和增殖,抑制肾小球系膜细胞分泌炎症因子白细胞介素(IL)-1、IL-6及肿瘤坏死因子(TNF)-α,从而改善IgA肾病患者的肾脏损伤^[29]。p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)是核转录因子-κB(NF-κB)上游的信号通路,熊玮等^[30]研究发现松果菊苷可通过抑制p38 MAPK/NF-κB信号通路的激活来抑制尿毒症大鼠的炎症和氧化应激反应,进而减轻肾损伤。

3 AKI病理类型及生物标志物

AKI作为一种复杂的综合征,根据解剖位置不同可分为3类:即肾前性、肾性和肾后性^[31]。但近年来,这种简单的AKI分类方法已被更具体的病因分类所取代,由于诱发AKI的因素各不相同则代表着不同的发病机制,因此面对AKI患者的处理也极具挑战性。总的来说,就病理表现而言,AKI多为肾小管上皮细胞和血管系统的损伤。AKI过程中会出现各种应激,包括缺氧、营养剥夺、能量消耗、氧化损伤、基因毒性应激和内质网应激等。这些应激最终会影响肾小管上皮细胞,导致氧化应激损伤、炎症、坏死、线粒体功能障碍、细胞凋亡和自噬^[32]。肾脏低灌注是由于肾小球缺乏氧气和营养,通过坏死或凋亡激活上皮细胞的损伤和死亡,最终导致内皮损伤、炎症激活和肾功能障碍^[31]。肾损伤性药物和毒素对肾小管上皮细胞和内皮细胞有直接的细胞增殖抑制作用^[33]。此外,他们还会损害血流动力学并沉积代谢产物。在败血症所致AKI中,有效循环血量的减少会导致肾血流量和氧输送的减少。与此同时,还伴随着调节自噬、抑制T细胞凋亡的免疫炎症和凝血反应的激活^[34]。虽然肾脏低灌注、肾损伤药物、脓毒症和其他原因导致的AKI的机制各不相同,但他都涉及血流动力学变化、肾小管上皮细胞

的损伤、激活氧化应激和炎症等病理生理学联系。

基于对AKI机制探索的不断深入,相关诊断标志物的研究也层出不穷。损伤和应激标志物与远期结局相关,可以更精确地预测肾脏恢复或向CKD的转变^[35]。在肾缺血或急性肾损伤早期,肾脏功能生物标志物(如SCr)在用于检测肾功能时常显示出一定程度的潜伏期。肾功能受损后SCr升高需要一段时间^[36],而中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)仅在2 h内可由肾小管升支粗段大量分泌并释放进入血液、尿液,成为预测AKI的早期非特异性生物标志物^[37]。此外,特定的生物标志物(如血清肾素、嗅素4、IL-9等)可进一步确定AKI的病理生物学机制,提供消除病因的特定治疗方案^[38]。

4 地黄活性成分干预AKI的机制

4.1 地黄活性成分改善炎症 炎症作为一种复杂的生理反应,可在一定程度上保护机体免受缺血、病原体或毒素等急性损伤,在AKI的发病机制中起着重要作用^[39-40]。基本上,所有免疫细胞,如中性粒细胞,单核细胞/巨噬细胞和自然杀伤细胞都在不同程度上参与AKI的发病^[41]。AKI中炎症过程的激活是由多种途径引起的,肾缺血再灌注损伤、脓毒血症、肾毒性药物等致使肾小管上皮细胞和血管内皮细胞的损伤,进而诱导炎症介质的产生。CONG等^[42]通过体内、体外实验发现在血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)诱导的肾损伤小鼠及小鼠肾小球系膜细胞、大鼠肾间质成纤维细胞、HK-2细胞中梓醇均可下调TNF- α 、IL-6,同时灭活NF- κ B通路发挥肾脏保护作用,同时ZHANG等^[43]研究的阿霉素诱导的AKI小鼠及小鼠荚膜克隆-5(MPC-5)细胞中也表现出同样的抗炎机制。顺铂作为癌症治疗中易导致肾损伤的化疗药物之一,其诱导SD大鼠的肾损伤可被梓醇逆转,具体表现为抑制TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的上调,促进抗炎细胞因子IL-10的产生。此外,梓醇治疗后肾组织中核因子 κ B相关因子2(Nrf2)、血红素加氧酶-1(HO-1)和I κ B的mRNA和蛋白表达水平升高,而NF- κ B的表达水平显著降低。在血红素蛋白诱导的AKI模型中,HO-1的细胞保护特性首先在肾脏中得到认可^[44],新的研究发现其可通过防止可能导致肾损伤的补体级联反应失调或过度激活减轻补体依赖性肾脏疾病^[45],被证明是顺铂^[46]、脂多糖(LPS)^[47]等诱导的AKI的保护剂。ZHANG等^[48]研究表明梓醇通过调节沉默调节蛋白1(SIRT1)和Nrf2/HO-1信号通路的协同抗氧化和抗炎作用可防止LPS诱导的脓毒性急性肾

损伤(SAKI)。LIU等^[49]研究发现京尼平苷可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 显著改善盲肠结扎穿孔术诱导的SAKI小鼠和LPS刺激的HK-2细胞的AKI和功能障碍,同时降低炎症反应。PPAR γ 属于核受体家族,其可通过肾实质和浸润细胞介导抑制炎症细胞促炎介质的表达,从而阻碍脓毒症的炎症反应^[50]。此外,桃叶珊瑚苷^[51]、毛蕊花糖苷^[52]、松果菊苷^[30,53-56]的相关研究也表明地黄活性成分对炎症介质(TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-18、MCP-1、ICAM-1、VCAM-1)水平具有抑制作用,而对抗炎因子IL-10及相关介质具有促进作用,同时,NF- κ B通路的调控被证实是地黄活性成分发挥改善炎症作用的关键^[30,42,51,54-55,57-59,60-61]。地黄活性成分改善炎症干预AKI的体内外研究总结见增强出版附加材料。

4.2 地黄活性成分缓解氧化应激 氧化应激是与抗氧化剂相比,活性氧(ROS)的产生相对过量,反映了ROS与抗氧化系统形成之间的不平衡状态。当促氧化剂或ROS的产生超过内源性抗氧化能力时,就会发生氧化应激^[62]。氧化应激是AKI由多种病因引起的重要病理机制。在缺血再灌注损伤^[63]、脓毒症^[64]等诱导的AKI中,肾血流动力学变化可导致ROS产生增加。KASUNO等^[63]通过观察各种肾脏疾病患者和肾缺血再灌注损伤小鼠的尿液中氧化还原调节蛋白硫氧还蛋白1(TRX1)的水平,发现尿TRX1主要以氧化形式存在,是一种氧化应激特异性生物标志物,可用于区分AKI与慢性肾脏疾病或健康肾脏。以上研究揭示出氧化应激在AKI的发生发展中起着关键作用,是AKI的潜在靶点^[65-66]。在阿霉素、顺铂诱导的体内外研究中显示,梓醇可提高超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)水平,同时降低ROS、丙二醛(MDA)^[43,61]。AKI氧化应激过程中,梓醇主要通过抑制ROS的产生并激活抗氧化系统发挥作用。Nrf2是抗氧化系统的重要调节剂^[67],可以中和细胞氧化应激的激活,增强细胞对氧化应激的抵抗^[68]。同时,在细胞核中,Nrf2可激活HO-1基因的表达,从而减轻氧化应激诱导的细胞损伤。ZHANG等^[48]发现梓醇在LPS诱导的SAKI小鼠及HK-2细胞中可通过调节Nrf2/HO-1信号通路协同发挥抗氧化和抗炎作用。4-羟基壬烯醛(4-HNE)具有较强的氧化性和毒性,在顺铂诱导的小鼠AKI中,桃叶珊瑚苷通过腹腔注射的方式下调4-HNE较口服具有更显著的效果^[51]。AKI老鼠可表现出ROS、MDA升高及抗氧化酶SOD、GSH降

低,但多项研究显示松果菊苷可逆转以上结果^[30,54-55],此外,京尼平苷在升高SOD改善AKI氧化应激状态具有一定作用^[49,69]。地黄活性成分缓解氧化应激干预AKI的体内外研究总结见增强出版附加材料。

4.3 地黄活性成分抑制细胞凋亡 细胞凋亡作为一个复杂的程序性细胞死亡过程,是组织维持细胞更新的重要途径,涉及许多分子和通路。生理性细胞凋亡通过去除衰老细胞和有害的异常细胞来维持体内平衡,但细胞凋亡不足或过多所引发的病理过程是疾病发生发展的重要因素^[70]。在缺血再灌注损伤、脓毒症及药物中毒性肾损伤中,细胞过度凋亡是疾病发展的关键因素^[71]。末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP原位切口末端标记(TUNEL)检测是目前广泛使用、信息丰富且精确的细胞凋亡检测方法^[72],ZHANG等^[43]观察阿霉素诱导的AKI小鼠发现了梓醇可通过减少TUNEL阳性细胞数量来抑制细胞凋亡。顺铂诱导的AKI小鼠也出现TUNEL阳性细胞数量的增加,而梓醇治疗以剂量依赖性方式显著阻断这一变化,并恢复了顺铂诱导的HK-2细胞的细胞活力,同时促进AMP活化蛋白激酶(AMPK)及三磷酸腺苷(ATP)的增加^[61]。AMPK作为一种细胞能量传感器,AMPK的激活可调节线粒体通路,以确保ATP的产生并进一步维持肾脏能量稳态^[73]。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白家族包含许多与Bcl-2同源性较高的基因,其中研究较多的抗凋亡蛋白Bcl-2和促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)已被证明是细胞凋亡的关键调节因子^[74-75]。在本研究所纳入的AKI模型中,地黄活性成分提高Bcl-2水平同时抑制Bax的促凋亡作用已得到充分证实^[48-49,56,61,69,76]。Caspase-3是多种刺激诱导细胞凋亡的主要介质,活化的Caspase-3可以分解核纤层蛋白,导致DNA片段化,从而引发细胞凋亡。POTOČNJAK等^[51]研究发现桃叶珊瑚苷可以使顺铂刺激的小鼠Caspase-3和Caspase-9的活性失活,抑制信号转导和转录激活因子3(STAT3)及细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)信号通路的激活,并下调叉头框蛋白O3a(FoxO3a)的表达。此外,梓醇^[48,57]、毛蕊花糖苷^[75]、松果菊苷^[54-55]及京尼平苷等地黄活性成分的相关研究中均呈现出下调Caspase-3的效果,显示出其抑制细胞凋亡的具体作用点。地黄活性成分抑制细胞凋亡干预AKI的体内外研究总结见增强出版附加材料。

4.4 地黄活性成分调节AKI的其他机制 高糖饮

食诱导的高尿酸血症与尿酸盐重吸收转运蛋白URAT1和GLUT9的表达增加有关。CHEN等^[58]研究发现梓醇可通过降低果糖诱导的小鼠尿酸及URAT1和GLUT9水平改善肾脏炎症。磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt信号通路参与内皮祖细胞分化为内皮细胞的过程。在肾缺血再灌注损伤小鼠模型中,梓醇处理后可显著降低PI3K、Akt和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达以减轻内皮损伤^[60]。顺铂可激发AMPK水平下降,导致ATP含量降低,进而促使线粒体自噬异常激活,而梓醇可阻断顺铂的作用,并以剂量依赖性恢复AMPK的磷酸化,同时恢复轻链-3(LC-3)的表达,使线粒体膜电位正常化并恢复了ATP的产生^[61]。米妍妍等^[53]研究发现松果菊苷低、中、高剂量组外周血Th2构成比、血清IL-6、IL-8、尿素氮(BUN)、SCr水平降低,Th1构成比、Th1/Th2构成比升高,提示松果菊苷可基于调节免疫维持免疫系统动态平衡、抑制炎症反应,进而保护肾功能。外源性过氧化氢会产生过度的氧化应激,诱发与肾功能障碍有关的肾细胞凋亡。CHENG等^[69]发现京尼平苷可缓解过氧化氢诱导的HK-2细胞凋亡,影响N6-甲基腺苷(m6A)甲基化微环境,并使m6A RNA甲基转移酶活性和m6A含量增加。地黄活性成分干预AKI的其他机制研究总结见增强出版附加材料。

5 地黄活性成分有预防肾纤维化防治CKD潜力

AKI与CKD具有共同的危险致病因素,二者所导致的各种并发症与患者的死亡风险密切相关。与此同时,AKI也是CKD的重要诱因,研究显示^[77],AKI与ESRD的风险相关,其风险是无AKI患者风险的13倍,如果患者同时患有AKI和既往慢性肾病,则ESRD的风险可增长至40倍。AKI会导致新的慢性肾病出现、现有慢性肾病进展、ESRD的长期风险增加及超额死亡率^[78]。因此探究AKI向CKD转变的病理生理学机制至关重要。除了短期并发症,如电解质和酸碱紊乱、液体超负荷、出血并发症或免疫功能障碍外,AKI还可通过肾纤维化途径发展为慢性损伤和随后的CKD。肾纤维化是一种由过度的ECM沉积定义的病理过程,作为一种损伤性的自我强化机制,可使损伤永久化、抑制肾脏修复并导致进行性组织损害^[79]。本研究通过探究地黄活性成分干预肾纤维化的机制及相关通路,为更好地预防或延缓AKI所致CKD的发生提供参考。

由尿路梗阻引起的肾纤维化是阻塞性肾病患者的常见问题,在毛蕊花糖苷治疗单侧输尿管梗阻

(UUO)大鼠的研究中^[80],毛蕊花糖苷在降低SCr、BUN改善肾功能的同时,下调了纤维化相关蛋白I型胶原蛋白(Col-I)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、组织金属蛋白酶抑制因子2(TIMP2)在肾组织中的表达水平,相关性分析结果表明,F4/80和CD68两种典型的巨噬细胞标志物与纤维化蛋白呈正相关,以此证明毛蕊花苷可减少巨噬细胞浸润从而改善肾纤维化程度。高迁移率族核小体结合域蛋白1(HMGN1)能通过激活树突状细胞诱导炎症或免疫反应。髓系细胞触发受体-1(TREM-1)是免疫球蛋白超家族的成员,NGUYEN等^[81]的研究表明Toll样受体(TLR)4可激活巨噬细胞表面的TREM-1并促进了炎症因子的释放。基于以上探索,MAO等^[82]发现毛蕊花糖苷干预后UUO大鼠肾脏炎症和纤维化得到改善,其潜在机制可能与HMGN1/TLR4/TREM-1信号通路有关。转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)是大多数CKD纤维化的驱动因素,同时TGF- β_1 可激活经典的Smad通路诱导肾纤维化^[83]。李青云等^[84]通过高糖刺激HK-2细胞发生上皮-间质转化,发现松果菊苷可通过抑制TGF- β /Smads通路的激活,下调蛋白 α -SMA的转录表达,抑制HK-2细胞转分化及细胞外基质蛋白的Ⅲ型胶原蛋白(Col-Ⅲ)和纤维连接蛋白(Fn)分泌,逆转肾纤维化。梓醇与TGF- β_1 联合作用于HK-2细胞,刘煜敏等^[85]发现不同浓度梓醇均能抑制Smad2蛋白的磷酸化,发挥肾脏保护作用。CONG等^[42]基于Ang II诱导的体内外研究证实梓醇可降低Col-Ⅳ和TGF- β_1 阳性表达,通过灭活TGF- β_1 /Smads信号通路缓解肾损伤。孙响波等^[86]观察发现梓醇各剂量组血清SCr、BUN水平及肾组织中TGF- β_1 、结缔组织生长因子(CTGF)水平明显降低,证实梓醇可以明显改善5/6肾切除大鼠肾纤维化程度。由此可见,TGF- β /Smads通路在抗肾脏纤维化上具有重要意义。在AKI中,短暂的Wnt/ β -catenin激活主导修复和细胞再生,而持续且不受控制的分泌通过肾纤维化、足细胞损伤和蛋白尿促进CKD^[87]。诸多研究证实Wnt/ β -catenin通路也是目前缓解肾纤维化中有前途的治疗靶点^[88-90]。本研究所纳入的地黄活性成分中也得出梓醇能显著下调Wnt/ β -catenin相关蛋白Wnt5a、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)和 β -catenin的表达,且与梓醇剂量呈负相关^[91]。DONG等^[92]同样发现调控miR-196a-5p/Wnt/ β -catenin信号通路可诱导AKI发展为CKD肾纤维化。因此,深入研究Wnt/ β -catenin通路对改善肾纤维化具有重要意义。

地黄活性成分干预肾脏纤维化的体内外研究总结见增强出版附加材料。

6 总结与展望

地黄作为临床常用的清热凉血药之一,目前有关地黄防治AKI的研究大多围绕在单一成分展开,但中医治疗具有多层次、多靶点、多系统的特点,因此本文总结了地黄活性成分在防治AKI领域的相关研究,系统地梳理地黄活性成分发挥作用的具体机理,发现改善炎症、缓解氧化应激及抑制细胞凋亡是地黄抗AKI药理活性的关键切入点,此外地黄活性成分还可通过影响自噬、调节免疫等机制干预AKI,但此部分研究较少,仍需加大对多机制干预AKI的深入探索。与此同时,通过本次对地黄活性成分抗肾纤维化机制的整合归纳,发现TGF- β_1 /Smads、Wnt/ β -catenin信号通路占据重要地位,这为预防AKI向CKD的转变提供了具体通路靶点。目前地黄活性成分的研究主要集中在环烯醚萜苷类及苯乙醇苷类,对其他类别研究较少,这极大地限制了地黄及其活性成分的开发与利用,同时本研究所纳入的均为基础实验研究,在AKI治疗中的临床应用仍需要更严格的临床研究数据,因此仍需研究者不断开展更细致的研究,以加深地黄防治AKI作用机制的综合理解。

综上所述,地黄在肾脏病领域发挥的作用需进行大量的临床及科研成果提供理论依据和指导,开展地黄活性成分干预AKI作用的相关研究,对促进AKI新药的研发、促进地黄资源的开发利用及防治AKI向CKD的转变具有重要的指导意义。

[参考文献]

- [1] LEWINGTON A J, CERDÁ J, MEHTA R L. Raising awareness of acute kidney injury: A global perspective of a silent killer[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 457-467.
- [2] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184.
- [3] FORMECK C L, MANRIQUE-CABALLERO C L, GÓMEZ H, et al. Uncommon causes of acute kidney injury[J]. *Crit Care Clin*, 2022, 38(2): 317-347.
- [4] RONCO C, BELLOMO R, KELLUM J A. Acute kidney injury[J]. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1949-1964.
- [5] HOSTE E, KELLUM J A, SELBY N M, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(10): 607-625.

- [6] KURZHAGEN J T, DELLEPIANE S, CANTALUPPI V, et al. AKI: An increasingly recognized risk factor for CKD development and progression[J]. J Nephrol, 2020,33(6):1171-1187.
- [7] KELLUM J A, ROMAGNANI P, ASHUNTANTANG G, et al. Acute kidney injury[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021,7(1):52.
- [8] SHAIKHOUNI S, YESSAYAN L. Management of acute kidney injury/renal replacement therapy in the intensive care unit[J]. Surg Clin North Am, 2022, 102(1):181-198.
- [9] DING J J, HSIA S H, JAING T H, et al. Prognostic factors in children with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy[J]. Blood Purif, 2024,53(6):511-519.
- [10] WALD R, GAUDRY S, DA COSTA B R , et al. Initiation of continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in critically ill patients with severe acute kidney injury: A secondary analysis of STARRT-AKI trial[J]. Intensive Care Med, 2023,49(11):1305-1316.
- [11] LI J, GONG X. Tetramethylpyrazine: An active ingredient of Chinese Herbal medicine with therapeutic potential in acute kidney injury and renal fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:820071.
- [12] 李敏,何庆勇. 基于《灵枢》“狂忘不精”探讨经方在神志疾病中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2023,38(9): 4240-4244.
- [13] LIU Z, XU Y, BAI X, et al. Prediction of the mechanisms of action of Zhibai Dihaung granule in cisplatin-induced acute kidney injury: A network pharmacology study and experimental validation[J]. J Ethnopharmacol, 2022,292:115241.
- [14] 孔洋洋,苗苗,冯奕鸣,等.《神农本草经》与经方应用之地黄篇[J]. 山东中医药大学学报, 2024,48(3): 305-310.
- [15] 张敏,闫蒙蒙,陈茜楠,等. 参芪地黄汤加减治疗狼疮性肾炎有效及安全性的系统评价[J]. 世界中医药, 2022,17(9):1304-1310.
- [16] 毛艳,陈华茜,张任,等. 参芪地黄汤联合连续性血液净化治疗急性肾损伤的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2020,29(5):893-896.
- [17] LI M, JIANG H, HAO Y, et al. A systematic review on botany, processing, application, phytochemistry and pharmacological action of Radix Rehmanniae [J]. J Ethnopharmacol, 2022,285:114820.
- [18] JIA J, CHEN J, WANG G, et al. Progress of research into the pharmacological effect and clinical application of the traditional Chinese medicine Rehmanniae Radix [J]. Biomed Pharmacother, 2023,168:115809.
- [19] 张月月,王君明,巫晓慧. 基于以梓醇为主要成分的地黄环烯醚萜苷生物活性研究[J]. 中华中医药学刊, 2022,40(12):75-77.
- [20] 曾卿,陈小芳,刘畅,等. 梓醇对糖尿病小鼠肝肾并发症与肝脏胆汁酸作用的研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(21):3006-3013.
- [21] 束安梅,高雨嫣,朱逸晖,等. 梓醇抑制 AGEs 刺激肾内皮细胞介导巨噬细胞活化的作用研究[J]. 中国药理学通报, 2020,36(11):1513-1519.
- [22] XU Z, DAI X, SU S, et al. Investigation of dynamic accumulation and regularity of nine glycosides and saccharides in *Rehmannia glutinosa* by rapid quantitative analysis technology[J]. J Sep Sci, 2019,42(8):1489-1499.
- [23] HE Y, LANG X, CHENG D, et al. miR-30a-5p inhibits hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress and apoptosis in HK-2 renal tubular epithelial cells by targeting glutamate dehydrogenase 1 (GLUD1) [J]. Oncol Rep, 2020,44(4):1539-1549.
- [24] 王殿云,卢聪聪,范国霞. 桃叶珊瑚苷通过调控 miR-30a-5p 表达对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021,37(4):415-420.
- [25] INOUE K, ISHIBE S. Podocyte endocytosis in the regulation of the glomerular filtration barrier[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015,309(5):F398-F405.
- [26] LI X, MA A, LIU K. Geniposide alleviates lipopolysaccharide-caused apoptosis of murine kidney podocytes by activating Ras/Raf/MEK/ERK-mediated cell autophagy [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019,47(1):1524-1532.
- [27] 丁方睿,司南,边宝林,等. 毛蕊花糖苷对嘌呤霉素肾病及足细胞损伤模型的疗效研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2018,34(1):30-35.
- [28] JIANG Q, YANG G, XIAO F, et al. Role of Th22 cells in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2021,12:688066.
- [29] GAN L, LI X, ZHU M, et al. Acteoside relieves mesangial cell injury by regulating Th22 cell chemotaxis and proliferation in IgA nephropathy [J]. Ren Fail, 2018,40(1):364-370.
- [30] 熊玮,彭斌,高智. 松果菊苷对尿毒症大鼠肾损伤的影响及机制[J]. 中国药房, 2024,35(2):198-203.
- [31] MAKRI S K, SPANOUL L. Acute kidney injury: Definition, pathophysiology and clinical phenotypes [J]. Clin Biochem Rev, 2016,37(2):85-98.
- [32] CYBULSKY A V. Endoplasmic reticulum stress, the

- unfolded protein response and autophagy in kidney diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(11):681-696.
- [33] BANDO T, CHUMA M, HAMANO H, et al. Concomitant use of multiple nephrotoxins including renal hypoperfusion medications causes vancomycin-associated nephrotoxicity: Combined retrospective analyses of two real-world databases [J]. *Acta Med Okayama*, 2023, 77(6):595-605.
- [34] LIU M, CHEN X. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells-exosomes-delivered miR-375 targets HDAC4 to promote autophagy and suppress T cell apoptosis in sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, doi: 10.1007/s12010-024-04963-x.
- [35] HOSTE E, BIHORAC A, AL-KHAFI A, et al. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: The RUBY study [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5):943-953.
- [36] STRAUSS C, BOOKE H, FORNI L, et al. Biomarkers of acute kidney injury: From discovery to the future of clinical practice[J]. *J Clin Anesth*, 2024, 95:111458.
- [37] COTE J M, AUTHIER R, ETHIER I, et al. Clinical implementation of NGAL testing to improve diagnostic assessment of AKI episodes in a canadian center[J]. *Can J Kidney Health Dis*, 2022, doi: 10.1177/20543581221118991.
- [38] STANSKI N L, RODRIGUES C E, STRADER M, et al. Precision management of acute kidney injury in the intensive care unit: Current state of the art [J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(9):1049-1061.
- [39] TANG J, ZHONG Z, NIJIATI M, et al. Systemic inflammation response index as a prognostic factor for patients with sepsis-associated acute kidney injury: A retrospective observational study [J]. *J Int Med Res*, 2024, doi:10.1177/03000605241235758.
- [40] WU M, HUANG Z, AKUETTEH P, et al. Eriocitrin prevents sepsis-induced acute kidney injury through anti-inflammation and anti-oxidation via modulating Nrf2/DRP1/OPA1 signaling pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2024, 1868(7):130628.
- [41] RABB H, GRIFFIN M D, MCKAY D B, et al. Inflammation in AKI: Current understanding, key questions, and knowledge gaps[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(2):371-379.
- [42] CONG C, YUAN X, HU Y, et al. Catalpol alleviates Ang II -induced renal injury through NF- κ B pathway and TGF- β_1 /Smads pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 79(1):e116-e121.
- [43] ZHANG J, BI R, MENG Q, et al. Catalpol alleviates adriamycin-induced nephropathy by activating the SIRT1 signalling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(23):4558-4573.
- [44] NATH K A, BALLA G, VERCELLOTTI G M, et al. Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat[J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(1):267-270.
- [45] DETSIKA M G, LIANOS E A. Regulation of complement activation by heme oxygenase-1 (HO-1) in kidney injury [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(1):60.
- [46] SHIRAISHI F, CURTIS L M, TRUONG L, et al. Heme oxygenase-1 gene ablation or expression modulates cisplatin-induced renal tubular apoptosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 278(5):F726-F736.
- [47] TRACZ M J, JUNCOS J P, GRANDE J P, et al. Renal hemodynamic, inflammatory, and apoptotic responses to lipopolysaccharide in HO-1^{-/-} mice[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(6):1820-1830.
- [48] ZHANG M, QIANG Y. Catalpol ameliorates inflammation and oxidative stress via regulating Sirt1 and activating Nrf2/HO-1 signaling against acute kidney injury[J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(9):2182-2191.
- [49] LIU J, ZHAO N, SHI G, et al. Geniposide ameliorated sepsis-induced acute kidney injury by activating PPAR γ [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(22):22744-22758.
- [50] STRAUS D S, GLASS C K. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: New insights on cellular and molecular mechanisms [J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(12):551-558.
- [51] POTOČNJAK I, MARINIĆ J, BATIČIĆ L, et al. Aucubin administered by either oral or parenteral route protects against cisplatin-induced acute kidney injury in mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 142:111472.
- [52] WANG Q, DAI X, XIANG X, et al. A natural product of acteoside ameliorate kidney injury in diabetes db/db mice and HK-2 cells via regulating NADPH/oxidase-TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(9):5227-5240.
- [53] 米妍妍, 徐曼, 王春双. 松果菊苷通过 IL-33/STAT 轴对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用及机制研究 [J]. *西部医学*, 2023, 35(4):519-523, 528.
- [54] 李露, 刘晓茜, 王清艳, 等. 松果菊苷对严重烧伤大鼠急性肾损伤的保护作用及其机制 [J]. *山西医科大学*

- 学报,2021,52(9):1171-1179.
- [55] 李露,徐臣年,杜燕,等. 松果菊苷对脓毒症小鼠急性肾损伤的保护作用及其机制[J]. 山西医科大学学报,2021,52(4):456-462.
- [56] 姜瑞凤,衣少娜,王媛媛,等. 松果菊苷对四氯化碳诱导大鼠急性肾损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(17):2053-2058.
- [57] ZHANG J, LIU L, LI F, et al. Treatment with catalpol protects against cisplatin-induced renal injury through Nrf2 and NF- κ B signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(4):3025-3032.
- [58] CHEN Y, LIU Q, MENG X, et al. Catalpol ameliorates fructose-induced renal inflammation by inhibiting TLR4/MyD88 signaling and uric acid reabsorption [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 967:176356.
- [59] 化宝军,赵世莉,苏妍妍,等. 梓醇对急性肾损伤大鼠TLR4/NF- κ B通路及肾小球内皮损伤的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(12):1042-1046, 后插1.
- [60] ZHU J, CHEN X, WANG H, et al. Catalpol protects mice against renal ischemia/reperfusion injury via suppressing PI3K/Akt-eNOS signaling and inflammation [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2):2038-2044.
- [61] ZHANG J, ZHAO T, WANG C, et al. Catalpol-induced AMPK activation alleviates cisplatin-induced nephrotoxicity through the mitochondrial-dependent pathway without compromising its anticancer properties [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:7467156.
- [62] SIES H, BERNDT C, JONES D P. Oxidative stress [J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86:715-748.
- [63] KASUNO K, SHIRAKAWA K, YOSHIDA H, et al. Renal redox dysregulation in AKI: Application for oxidative stress marker of AKI [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(12):F1342-1351.
- [64] HONORE P M, SPAPEN H D. Oxidative stress markers and septic acute kidney injury: Novel research avenue or road to nowhere? [J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1):100.
- [65] WANG Y, JIANG H, ZHANG L, et al. Nanosystems for oxidative stress regulation in the anti-inflammatory therapy of acute kidney injury [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11:1120148.
- [66] RASHID H, JALI A, AKHTER M S, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in acute kidney injury: Targeting the loci by resveratrol [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1):3.
- [67] 寇蕊蕊,王淑娥,徐永生,等. 核因子-E₂相关因子2(Nrf2)与核呼吸因子2(NRF2)的区别与联系[J]. 毒理学杂志, 2019, 33(2):151-156.
- [68] WANG L, ZHANG X, XIONG X, et al. Nrf2 regulates oxidative stress and its role in cerebral ischemic stroke [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12).
- [69] CHENG W, TAN L, YU S, et al. Geniposide reduced oxidative stress-induced apoptosis in HK-2 cell through PI3K/Akt3/FoxO1 by m6A modification [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131:111820.
- [70] CHEN Z, XIA X, YAO M, et al. The dual role of mesenchymal stem cells in apoptosis regulation [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(4):250.
- [71] HUANG P, MENG L, PANG J, et al. miR-208a-3p regulated by circUQCRC2 suppresses ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by inhibiting CELF2-mediated tubular epithelial cell apoptosis, inflammation and ferroptosis [J]. *Shock*, 2024, 61(6):942-950.
- [72] MOORE C L, SAVENKA A V, BASNAKIAN A G. TUNEL assay: a powerful tool for kidney injury evaluation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1):412.
- [73] HINCHY E C, GRUSZCZYK A V, WILLOWS R, et al. Mitochondria-derived ROS activate AMP-activated protein kinase (AMPK) indirectly [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(44):17208-17217.
- [74] ZHANG W, YUAN S L, QIANG J C, et al. Malvidin mitigates sepsis-induced cardiac injury by modulating the TLR4-iNOS-COX-2 inflammatory pathway and the Bax/Bcl-2/Cyto-C mitochondrial apoptosis pathway in a p38 MAPK-dependent manner [J]. *Biomed Environ Sci*, 2024, 37(2):221-227.
- [75] İLHAN İ, AŞÇI H, HASSEYİD N, et al. Irbesartan decreased mitochondrial stress related apoptosis in cisplatin induced acute kidney injury via regulating Bcl-2/Bax signaling [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(7):6125-6133.
- [76] 刘志龙,王军伟,张佩佩,等. 毛蕊花糖苷通过抑制AKT/mTOR通路减轻高糖诱导的HK2细胞凋亡[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(8):1092-1099.
- [77] ISHANI A, XUE J L, HIMMELFARB J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(1):223-228.
- [78] CHAWLA L S, EGGERS P W, STAR R A, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(1):58-66.
- [79] NICULAE A, GHERGHINA M E, PERIDE I, et al.

- Pathway from acute kidney injury to chronic kidney disease: Molecules involved in renal fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18):14019.
- [80] ZHANG G, YU F, DONG R, et al. Verbascoside alleviates renal fibrosis in unilateral ureteral obstruction rats by inhibiting macrophage infiltration [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(6):752-759.
- [81] NGUYEN T, YOON H K, KIM Y T, et al. Tryptophanyl-tRNA synthetase 1 signals activate TREM-1 via TLR2 and TLR4 [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(9)
- [82] MAO Y, YU J, DA J, et al. Acteoside alleviates UUO-induced inflammation and fibrosis by regulating the HMGN1/TLR4/TREM1 signaling pathway [J]. *PeerJ*, 2023, 11:e14765.
- [83] MENG X M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. TGF- β : The master regulator of fibrosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(6):325-338.
- [84] 李青云, 张祥, 唐凤娟, 等. 松果菊苷对高糖诱导的人肾小管上皮细胞上皮间质转化及纤维化的影响[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2020, 41(2):199-204.
- [85] 刘煜敏, 张悦, 郝艳鹏, 等. 六味地黄丸含药血清及梓醇对肾小管上皮细胞 HK-2 转化生长因子 β_1 /Smad 通路的影响[J]. *中西医结合学报*, 2011, 9(7):783-788.
- [86] 孙响波, 刘新华, 李永伟, 等. 梓醇对肾纤维化模型大鼠炎症因子表达的影响[J]. *中医学报*, 2020, 35(11):2402-2406.
- [87] SCHUNK S J, FLOEGE J, FLISER D, et al. Wnt- β -catenin signalling - a versatile player in kidney injury and repair [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(3):172-184.
- [88] SU X, LI S, ZHANG Y, et al. Overexpression of corin ameliorates kidney fibrosis through inhibition of Wnt/ β -catenin signaling in mice[J]. *Am J Pathol*, 2024, 194(1):101-120.
- [89] SONG J, CHEN Y, CHEN Y, et al. DKK3 promotes renal fibrosis by increasing MFF-mediated mitochondrial dysfunction in Wnt/ β -catenin pathway-dependent manner [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1):2343817.
- [90] WANG T, HUANG X, LIU J, et al. Prolonged exposure to the herbicide atrazine promotes kidney fibrosis by activating Wnt/ β -catenin signaling in rats [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(5):1143-1152.
- [91] 阮陶仁. 生地黄及其主要药效成分梓醇延缓肾纤维化的作用和机制研究[D]. 重庆:西南大学, 2021.
- [92] DONG X, CAO R, LI Q, et al. The long noncoding RNA-H19 mediates the progression of fibrosis from acute kidney injury to chronic kidney disease by regulating the miR-196a/Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Nephron Clin Pract*, 2022, 146(2):209-219.
- [责任编辑 周冰冰]