

纳米药物在肾缺血再灌注损伤中的研究进展

Research progress of nanomedicine in renal ischemia – reperfusion injury

冯晨浩, 宋运佳, 毛彩云,
赵子靖, 程娜娜, 陈佳旭,
韩 宁, 孙许涛

(黑龙江中医药大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨
150000)

FENG Chen – hao, SONG Yun – jia,
MAO Cai – yun, ZHAO Zi – jing,
CHENG Na – na, CHEN Jia – xu,
HAN Ning, SUN Xu – tao

(College of Basic Medical Sciences,
Heilongjiang University of Chinese
Medicine, Harbin 150000, Heilongjiang
Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目
(82205056); 黑龙江省自然科学基金优秀
青年基金资助项目(YQ2024H028)

作者简介: 冯晨浩(2001 –), 硕士研究生, 主要
从事缺血再灌注损伤方面的研究

通信作者: 孙许涛, 副教授, 博士生导师

MP: 15636323289

E – mail: sunxutao1987@163. com

摘要: 肾缺血再灌注损伤是临床常见病症, 源于肾脏血流量的骤然减少, 并引发较为严重的不良后果。然而, 传统方法治疗肾缺血再灌注损伤时往往难以取得理想的疗效, 因此临床上亟需有效的干预手段。纳米技术作为近年来新兴的技术手段, 已广泛应用于医药领域。相较于传统药物, 纳米药物具有更好的生物相容性、比表面效应等优势, 并实现药物的精准递送, 大幅提升了药物在组织内的蓄积效率。本文聚焦于肾缺血再灌注损伤核心发生机制氧化/亚硝化应激, 总结了纳米药物治疗肾缺血再灌注损伤的最新研究进展, 旨在为肾缺血再灌注损伤的治疗提供新的研究思路与方向。

关键词: 纳米药物; 肾缺血再灌注损伤; 氧化应激; 亚硝化应激

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 – 6821. 2026. 07. 019

中图分类号: R979. 9

文献标志码: A

文章编号: 1001 – 6821(2026)07 – 1019 – 06

Abstract: Renal ischemia – reperfusion injury is a common clinical condition, resulting from a sudden reduction in renal blood flow and causing serious adverse consequences. Traditional methods for treating renal ischemia – reperfusion injury are difficult to achieve satisfactory therapeutic effects, and there is an urgent need for effective intervention measures in clinical practice. Nanotechnology is an emerging technical means in recent years and is widely applied in the medical field. Compared with traditional drugs, nanodrugs have advantages such as better biocompatibility and surface area effect, and can achieve precise drug delivery, significantly improving the accumulation efficiency of drugs in tissues. This article focuses on the core mechanism of renal ischemia – reperfusion injury – oxidative/nitrosative stress, summarizes the latest research progress of nanodrugs in treating renal ischemia – reperfusion injury, and aims to provide new research ideas and directions for the treatment of renal ischemia – reperfusion injury.

Key words: nanomedicine; renal ischemia – reperfusion injury; oxidative stress; nitrosative stress

肾缺血再灌注损伤(renal ischemia – reperfusion injury, RIRI)是临床常见病理生理过程, 是急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)主要病因之一, 核心特征是肾实质组织缺血后发生结构性损伤, 再灌注后损伤加重^[1]。RIRI的病因主要分为全身性(低血压、休克、体液丢失、电解质紊乱)和医源性(肾脏外科手术、血管外科手术、介入性操作等)两类。RIRI的临床预后个体差异显著, 部分患者可完全恢复, 严重者可发展为多器官功能衰竭甚至死亡, 部分存活者也因危重病

情导致远期发生慢性肾脏病等风险也增加。因此,改善 RIRI 重症患者预后是医学研究重要挑战。因此,对 RIRI 进行早期干预以及改善危重患者预后是医学研究重要挑战。现有治疗策略集中在症状控制,如干预慢性肾脏病危险因素、维持血流动力学稳定、采用系统性免疫抑制疗法等,但面临药物着代谢动力学欠佳、脱靶毒性、分子结构不稳定等问题。

纳米药物是指将治疗剂(如小分子药物、核酸、蛋白质、成像剂等)嵌入可生物降解或生物相容性纳米材料中所构成的治疗系统,其核心在于利用纳米颗粒的独特理化性质实现对药物的保护、控释与靶向递送。近年来,纳米药物已在癌症、心血管疾病、中枢神经系统疾病等多个领域的临床治疗中得到应用^[2-4]。本文旨在对纳米药物在 RIRI 预防与治疗方向的研究进展,以期对纳米药物预防或治疗 RIRI 提供依据和思路。

1 肾缺血再灌注损伤的核心机制

肾缺血再灌注损伤是一种复杂的病理生理过程,分为缺血期损伤和再灌注期损伤两个阶段^[5]。该病的病理生理过程涉及多种病理机制,包括钙离子超载、氧化/亚硝化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、炎症级联反应等^[6]。其中氧化/亚硝化应激是目前认为导致肾脏缺血再灌注损伤的主要病理生理机制,表现为细胞内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)与活性氮簇(reactive nitrogen species, RNS)的异常蓄积。

1.1 ROS 和 RNS 的来源

ROS 是细胞内由氧衍生的、化学性质活泼的分子,主要包括自由基(超氧阴离子)和非自由基(过氧化氢)。少量 ROS 承担细胞内信号传导、免疫防御等积极作用。但当 ROS 的生成远超细胞清除能力时则会发生氧化应激反应。ROS 在 RIRI 中的生成主要来源于黄嘌呤-尿酸代谢途径,其他途径包括 NADPH 氧化酶(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)、细胞色素 P450 氧化酶、解偶联型一氧化氮合酶(uncoupling nitric oxide synthase, NOS)以及线粒体的电子传递链等。

RNS 是由一氧化氮(nitric oxide, NO)与 ROS 等化合物相互作用生成的含氮活性物质,包含有衍生过氧亚硝基阴离子(peroxy-nitrite anion, ONOO⁻)、S-亚硝基硫醇(S-nitrosothiols, SNO)等活性分子。正常生理状态下,NO 由 NOS 催化 L-精氨酸生成,通过舒张血管、抑制炎症等方式发挥保护作用,并经由血红蛋

白、细胞色素 c 氧化酶等无害清除。当组织出现 RIRI 时,NO 的“生成-清除”平衡被打破,蓄积的 NO 与 ROS 发生反应生成 ONOO⁻,对细胞产生毒害作用^[7]。

1.2 缺血阶段

当肾脏组织因多种原因导致血液断流或供应不足时,肾脏细胞的氧供应量下降,氧化呼吸链被抑制,无氧呼吸占主导地位,导致细胞内乳酸、质子和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的堆积,细胞内 pH 下降,细胞内源性抗氧化物(如谷胱甘肽(glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)被消耗,其活性也因细胞内环境下降。细胞内缺氧状态的持续导致细胞内腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)逐渐耗竭,腺苷酸被分解为次黄嘌呤,黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XD)也因缺氧、酸性的环境被蛋白酶水解转化为黄嘌呤氧化酶^[8],为再灌注阶段 ROS 的爆发式增长提供了前期基础。同时由于缺氧状态的持续,NO 的酶促生成途径被抑制, NOS 参与催化生成的 NO 减少;非酶促生成途径异常激活,线粒体中细胞色素 c 氧化酶催化亚硝酸盐生成 NO 并成为 NO 生成的重要来源,组织内储存的 SNO(如 S-亚硝基血清白蛋白、S-亚硝基谷胱甘肽)也通过硫醇-二硫键释放部分 NO,造成 NO 在细胞内的暂时蓄积。

1.3 再灌注阶段

当缺血组织经过外部处理或自我调节逐步恢复灌注后,氧气重新进入组织细胞,与缺血期积蓄的底物在酶的催化下生成大量 ROS 和 RNS 并对细胞产生损伤,同时二者还可通过相互作用对细胞产生进一步的损坏。ROS 在再灌注阶段的生成呈多途径爆发式增长。早期主要由次黄嘌呤被黄嘌呤氧化酶分解产生。此外,线粒体电子传递链也可产生 O₂⁻,并通过进一步反应生成 H₂O₂、次氯酸等活性物质。同时,生成的 O₂⁻与缺血阶段积累的 NO 迅速反应生成 ONOO⁻,对脂质、脱氧核糖核苷酸(deoxyribonucleic acid, DNA)等产生损害,并诱导开放线粒体通透性转化孔,加速细胞死亡;生成的 H₂O₂通过芬顿反应生成羟基自由基(·OH)无差别氧化脂质、蛋白质、DNA 等,导致细胞结构破坏^[6]。

2 纳米药物在肾缺血再灌注损伤中的应用

近些年纳米技术在疾病诊断、药物靶向递送等医学领域均取得了长足进步。常见的纳米药物类型包括纳米脂质体、固体脂质纳米粒、纳米囊和纳米球、聚合物胶束等。与传统治疗药物或小分子治疗药物相

比,这些纳米颗粒具有明显优势。尤其在氧化应激方面,纳米药物因其高比表面积和反应活性,能够有效抵御自由基、减轻应激反应。因此,当传统治疗手段在应对肾缺血再灌注效果欠佳时,纳米药物或能为疾病治疗提供一种新的思路,下文将对现有的部分纳米药物进行简要阐述。

2.1 硒纳米颗粒

硒(Se)是肾脏所必需的微量元素,以硒蛋白的形式存在于谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPxs)之中。当机体出现硒缺乏情况时,GPx的表达量降低^[9],加重肾脏的系膜基质扩张以及促炎反应^[10]。因此,补充硒元素可能成为治疗RIRI的一种新方向,但硒的最低可接受摄入量与生物毒性之间的界限狭窄导致其在药物治疗方面的效果不尽如人意。药理研究发现^[11],硒的零价态毒性低于硒酸盐或亚硒酸盐,故将零价态的硒制备成的纳米药物是研究首选方向。ZHENG^[12]等研究团队在碱性环境下通过正硅酸盐水解的方式将二氧化硅涂覆于Se量子点表面并将固体纳米球表面涂覆聚乙烯吡咯烷酮经热水处理后形成多孔的Se@SiO₂纳米球结构。该种纳米球通过被动靶向至病理组织,通过抑制磷酸化核因子激活的B细胞 κ 轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)/NLR家族含吡啶结构域蛋白3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteine-specific proteinase 1, caspase-1)炎症信号通路的激活,降低NF- κ B、NLRP3和caspase-1的表达。从而减少了炎症因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的表达,同时还能提高GSH的水平,增强细胞抗氧化能力,从而对肾脏组织产生保护作用。该种纳米球利用多孔结构缓慢释放硒的特性,有效地增强了生物相容性,且表现出较低的细胞毒性,并从抗氧化与抗炎两个方面发挥保护作用。除此之外,经过该种纳米药物早期干预可减轻远期肾小管萎缩和纤维化进程。但该种药物的具体机制尚未明确,无法确定是否直接抑制炎症通路还是通过抗氧化作用对炎症通路产生影响,临床转化还需解决安全性、给药方式、有效性等问题。WANG^[13]等利用硒酸钠、抗坏血酸和牛血清白蛋白合成得到一种Se@BSA NPs纳米颗粒。Se@BSA NPs通过被动靶向抑制过上调肾小管上皮细胞中的GPx-1的表达,抑制NLRP3炎症小体的活

化,减少Caspase-1的剪切激活和IL-1 β 等炎症因子的释放,减轻RIRI诱导的氧化应激和炎症反应。Se@BSA NPs的制备较为简单,无明显的细胞毒性和溶血性,未对小鼠肝肾功能产生影响,且具有显著的靶向性。但该纳米药物也存在一定的研究局限如药代动力学研究不完善(缺少半衰期、清除率、组织滞留时间等)、未进行给药方式的比较、长期安全数据不足等问题。

2.2 介孔锌-单宁酸纳米酶

单宁酸(tannic acid, TA)是广泛存在于植物中的多酚类化合物,具备良好的抗菌、抗炎、抗氧化等功效。TA的水溶性、低生物利用率和对肠胃刺激性限制其应用。LI^[14]等将TA作为纳米颗粒有机配体、锌离子为金属节点,利用界面沉积法构建了一种介孔纳米酶(ZnTA)。ZnTA通过被动靶向清除ROS,降低脂质过氧化和Fe²⁺水平,上调GPX4和溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)水平,下调长链酰基辅酶A合成酶家族成员4(Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)水平,减轻了铁死亡水平,抑制caspase-3和caspase-9的活性,减少细胞凋亡从而对肾脏组织产生积极地保护作用。苏木精-伊红染色发现ZnTA未对主要器官产生损伤,介孔结构也有效增强了其抗氧化活性,并实现了对RIRI多机制干预,但该纳米酶缺乏长期安全性验证,药代动力学参数不足,Zn²⁺在体内作用机制尚不明确,如想应用于临床仍需进行疗效评估与验证。

2.3 奥替普拉的乳酸-乙醇酸共聚物

奥替普拉(oltpiraz)是一种具备抗氧化、抗炎活性的小分子化合物。最初应用于血吸虫病的治疗。oltpiraz通过激活体内核因子E2相关因子2(Nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)相关通路,促进SOD、谷胱甘肽转移酶(Glutathione S-Transferase, GST)的表达,增强细胞对ROS的清除能力,进而减少氧化应激所引发的损伤。但Oltipraz水溶性欠佳,口服生物利用度较低,长期大剂量使用可能存在肝酶升高的风险。因此因此需要通过改变制剂的形式来提高其递送效率。YU等^[15]的研究团队采用乳酸-乙醇酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]与奥替普拉制得纳米药物PLGA-Oltipraz NPs。PLGA-Oltipraz NPs通过将Oltipraz被动靶向至肾小管上皮细胞,激活Nrf2通路,上调NAD(P)H:醌氧化还原酶1[NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1, NQO1]、谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基

(glutamate - cysteine ligase catalytic subunit, GCLC)、Gpx2 的表达,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,提高 SOD 活性,增强了细胞对氧化应激的防御能力,最终对肾脏细胞产生保护作用。PLGA - Oltipraz NPs 具有显著的粒径依赖的肾靶向性(100nm 效率最高),缓释特性和病理微环境响应性蓄积。但需要注意的是,PLGA - Oltipraz NPs 缺少血液清除半衰期、组织滞留时间等药代动力学参数,体内的长期代谢、积蓄和慢性毒性不明,缺少主动靶向性与响应性释放能力,仍需进行进一步研究。

2.4 siRNA 纳米颗粒

肿瘤抑制因子 p53 (siRNA targeting p53, sip53) 在 AKI 的发病机制以及损伤后肾脏修复过程中发挥着关键作用^[16]。损伤期间,肾小管细胞内 p53 表达上调,引发 ROS 的生成并导致 DNA 损伤^[17]。静脉注射靶向 sip53 的合成小干扰 RNA 能够为近端肾小管细胞(proximal tubular epithelial cells, PTC) 提供更为特异且全面的保护,并助力肾功能恢复^[18]。然而,由于 sip53 带有负电荷,细胞摄取效率相对低下,故而需要大剂量($12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 才能达成预期的治疗效果,但会引发免疫系统激活等问题。因此,需要研发针对 AKI 的靶向递送系统以优化 sip53 的细胞内递送、限制脱靶效应并尽可能降低所需剂量。TANG^[19] 等将 α - 环氨醇 - 对甲苯酸修饰的壳聚糖作为 sip53 的载体,形成了一种新的纳米药物 C - CS/siRNA。经修饰厚的壳聚糖,不仅能与肾损伤后肾小管细胞上高表达的 C - X - C 基序趋化因子受体 4 (C - X - C motif chemokine receptor 4, CXCR4) 特异性结合赋予其主动靶向损伤部位的能力,还可以拮抗 CXCR4 抑制炎症细胞对受损组织的浸润,帮助 C - CS/siRNA 实现了“基因沉默 + 验证调控”的双重治疗机制。除此之外,损伤后升高的滤过屏障通透性使得 C - CS/siRNA 得以被动靶向至损伤组织,减少了对健康组织的干扰。在实验剂量下并未发现明显的血液毒性或肝肾功能异常。需要注意的是,短期(给药后 48 h 内)给与 C - CS/siRNA 虽未引起正常肝脏组织中 sip53 的非特异性沉默,但 sip53 作为重要的抑癌基因,需进行长期安全性的验证。此外,该团队采取预防性给药模式,但临床上导致 AKI 往往是不可预测的,故如何进行治疗性而非预防性给药模式仍是需要解决的临床痛点。

2.5 p38 抑制剂纳米颗粒

p38 是 AKI 过程中高度激活的关键因子,但由于效率低、肾靶向能力差导致 p38 抑制剂在 AKI 中的应

用相当有限。XIN 等^[20] 将具有 p38 功能结构域的丝裂原活化蛋白激酶激酶 3b (mitogen - activated protein kinase kinase 3b, MKK3b) 与转录反式激活因子 (Trans - activator of transcription, TAT) 经酪氨酸酶氧化后组装成肽纳米颗粒 TMNPs。TMNPs 通过抑制 p38 磷酸化,上调溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11), 恢复 GPX4 的水平,抑制肾小管上皮细胞 (renal tubular epithelial cell, RTECs) 的铁死亡。除此之外, TMNPs 自身也具有清除羟基自由基、超氧阴离子的能力,亦能对抗铁死亡产生协同作用。TMNPs 的靶向机制主要为主动靶向(经由肾小管上皮细胞表面的巨蛋白受体介导内吞实现)和被动靶向(由肾小球因 RIRI 后滤过屏障受损实现)。相较于小分子 p38 抑制剂高剂量下的肝毒性, TMNPs 即使在 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量下连续给药 28 天也未引起主要器官的病理性改变和肝肾功能下降,显示出良好的安全性,但更长时间(如大于 3 个月)的慢性毒性研究以及是否会带来潜在风险如免疫调节异常等未作进一步探讨。

2.6 胆红素纳米颗粒

胆红素是血红素分解代谢的最终产物,高浓度下会导致核黄疸的发生。但胆红素可以通过抗氧化的特性表现出细胞保护和抗炎作用。研究发现游离胆红素 (Bilirubin, BR) 可以清除离体灌注大鼠肾脏中的 ROS 来减弱 RIRI 造成的损伤^[21]。然而 BR 的低水溶性、不稳定性以及肠外途径要求限制了 BR 的应用。为克服这一局限性, YAN 等^[22] 将 BR 与聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 偶联组装形成 BX - 001N 纳米颗粒,经 PEG 修饰后的 BX - 001N 提高了在水中的溶解度,提高了稳定性。BX - 001N 在继承 BR 抗氧化特性的同时,还能通过被动靶向上调 Nrf2 和血红素加氧酶 - 1 (heme oxygenase - 1, HO - 1), 抑制 NADPH 氧化酶 2 和诱导性一氧化氮合酶,增强细胞抗氧化能力,减少对受损组织的损伤。BX - 001N 还凭借其含有的双硫键获得了炎症与氧化环境响应性释放的能力。研究发现,病理状态下 BX - 001N 在肾脏中特异性富集,大脑中含量极少,有效避免了短期给药后 BR 神经毒性的产生,但长期毒性数据不明,仍需验证。

2.7 姜黄素纳米颗粒

姜黄素 (Curcumin) 是从姜黄中分离得到的化合物,药理学研究表明 Curcumin 具有良好的抗癌、抗炎及抗氧化应激的作用^[23-25],但 Curcumin 的临床转化受限于较差的生物利用度^[26]。为解决这一缺陷,

CHEN^[27]等构建了一种由姜黄素预处理的骨髓间充质干细胞外泌体 Cur - Exo。Cur - Exo 通过 *miR* - 16 - 5p/*Smad3*/*Mb* 通路,减少了血红蛋白 (myoglobin, Mb) 的表达,降低了因 Mb 降解导致游离铁离子的释放,减少了胞内的脂质过氧化和铁死亡,同时增加 *GPX4* 和 *SLC7A11* 的表达,增强了细胞的抗氧化能力,达到减轻 RIRI 对组织的损伤程度。生物发光成像 (bioluminescence imaging, BLI) 表明, Cur - Exo 相较于普通的外泌体可以通过主动靶向增强对受损肾脏的趋向性。与普通的纳米载体相比,采取外泌体作为姜黄素的载体使得纳米药物拥有了更好的生物相容性和低免疫原性。正因如此, Cur - Exo 工艺较为复杂,生产成本较高,面临着储存和运输等难题。

3 结论与展望

纳米技术的发展为肾脏疾病治疗提供了全新的研究方向和巨大的可能性。本文探讨的几种纳米药物通过将活性药物成分包裹于或负载于纳米载体中,通过静脉或局部给药结合缓释技术,解决了活性药物成分在血液循环中被快速降解或清除的问题,还能借助载体表面修饰的靶向配体 (如抗体、肽段) 精准识别受损肾脏细胞表面的特异性受体,显著提升药物在受损区域的药物浓度。例如姜黄素纳米颗粒利用外泌体这一天然载体递送 Curcumin,既降低了 Curcumin 的低水溶性带来的生物利用度局限,又利用外泌体的膜结构与靶细胞的融合能力实现药物的高效胞内释放,在减少全身毒性的同时增强了对肾组织的保护作用。此外,纳米药物的尺寸效应和表面电荷特性使其更易穿透因 RIRI 受损的肾小球滤过屏障,进一步优化了药物在肾脏微环境中的分布。

然而,当前对相关纳米药物的研究仍面临诸多挑战,如纳米载体的长期生物安全性和免疫原性尚未完全明确^[28];大规模生产工艺的标准化程度不足,无法对纳米药物进行精准的质量控制;RIRI 涉及的病理机制较为复杂,无法从单一机制对疾病进行干预;人体内环境较小鼠更为复杂^[29],能否在人体内产生与小鼠 RIRI 模型相同疗效仍然存疑;现有研究多集中于 RIRI 诱导的 AKI 模型,缺乏多样化模型 (如合并慢性肾脏病、罹患基础疾病的 RIRI 患者)。因此,纳米药物还需要大量的临床前和临床研究测试能否通过低免疫原性载体设计、智能响应递送系统及精准个体化策略,平衡疗效与安全性,推动纳米药物从实验室向临床稳健转化,突破

免疫原性^[30]、代谢毒性^[31]与个体差异^[32]带来的临床瓶颈。展望未来,对纳米药物在临床药理上的研究还应深度融合中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子 - 1 等早期生物标志物及分子影像技术,以精准探索剂量效应关系并严控纳米毒性。合理灵活地运用“抗氧化剂 + 纳米载体”等联合疗法,通过多靶点协同作用突破单一治疗瓶颈,推动 RIRI 治疗进入智能化、精准化的新阶段。

参考文献:

- [1] SHARFUDDIN A A, MOLITORIS B A. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(4): 189—200.
- [2] CHENG J, HUANG H, CHEN Y, et al. Nanomedicine for diagnosis and treatment of atherosclerosis [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(36), e2304294. 2023 - 10 - 28 [2026 - 01 - 17]. <https://doi.org/10.1002/adv.202304294>.
- [3] FAN D, CAO Y, CAO M, et al. Nanomedicine in cancer therapy [J]. *Nanomedicine in cancer therapy*, 2023, 8(1), 293.
- [4] HANIF S, MUHAMMAD P, CHESWORTH R, et al. Nanomedicine - based immunotherapy for central nervous system disorders [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(7): 936—953.
- [5] YAPCA OE, BOREKEI B, SULEYMAN H. Ischemia - reperfusion damage [J]. *Eurasian J Med*, 2013, 45(2): 126—127.
- [6] KALOGERIS T, BAINES C P, KRENZ M, et al. Cell biology of ischemia/reperfusion injury [J/OL]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2012, 298: 229—317. 2012 - 08 - 08 [2026 - 01 - 17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22878108/>.
- [7] RODRIGUEZ F, BONACASA B, FENOY FJ, et al. Reactive oxygen and nitrogen species in the renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(15): 2776—2794.
- [8] WU M Y, YANG G T, LIAO W T, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1650—1667.
- [9] HONG Y A, PARK C W. Catalytic antioxidants in the kidney [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(1): 130.
- [10] CHEW P, YUEN D Y, STEFANOVIC N, et al. Antiatherosclerotic and renoprotective effects of ebselen in the diabetic apolipoprotein E/GPx1 - double knockout mouse [J]. *Diabetes*, 2010, 59(12): 3198—3207.
- [11] ZHANG J S, GAO X Y, ZHANG L D, et al. Biological effects of a nano red elemental selenium [J]. *BioFactors*, 2001, 15(1): 27—38.
- [12] ZHENG Z, DENG G, QI C, et al. Porous Se@SiO₂ nanospheres attenuate ischemia/reperfusion (I/R) - induced acute kidney injury (AKI) and inflammation by antioxidative stress [J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 14: 215—229. 2018 - 12 - 07 [2026 - 01 - 17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643402/>.
- [13] WANG S, CHEN Y, HAN S, et al. Selenium nanoparticles alleviate ischemia reperfusion injury - induced acute kidney injury by modulating GPx - 1/NLRP3/Caspase - 1 pathway [J].

- Theranostics*, 2022, 12(8): 3882—3895.
- [14] LI Z, QIN J, FENG Y, *et al.* Mesoporous zinc – polyphenol nanozyme for attenuating renal ischemia – reperfusion injury [J]. *Nanomedicine (Lond)*. 2024, 19(24): 2011—2026.
 - [15] YU H, LIN T, CHEN W, *et al.* Size and temporal – dependent efficacy of oltipraz – loaded PLGA nanoparticles for treatment of acute kidney injury and fibrosis [J/OL]. *Biomaterials*, 2019, 219, 119368. 2019 – 07 – 16 [2026 – 01 – 17]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119368>.
 - [16] TANG C, MA Z, ZHU J, *et al.* P53 in kidney injury and repair: Mechanism and therapeutic potentials [J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2019, 195: 5—12. 2018 – 10 – 19 [2026 – 01 – 17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347214/>.
 - [17] KRUISWIJK F, LABUSCHAGNE C F, VOUSDEN K H. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(7): 393—405.
 - [18] MOLITORIS B A, DAGHER P C, SANDOVAL R M, *et al.* siRNA targeted to p53 attenuates ischemic and cisplatin – induced acute kidney injury [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 20(8): 1754—1764.
 - [19] TANG W, PANJA S, JOGDEO CM, *et al.* Modified chitosan for effective renal delivery of siRNA to treat acute kidney injury [J/OL]. *Biomaterials*, 2022, 285, 121562. 2022 – 05 – 02 [2026 – 01 – 17]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121562>.
 - [20] XIN W, GONG S, CHEN Y, *et al.* Self – Assembling P38 Peptide Inhibitor Nanoparticles Ameliorate the Transition from Acute to Chronic Kidney Disease by Suppressing Ferroptosis [J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(23): e2400441. 2024 – 09 – 13 [2026 – 01 – 17]. <https://doi.org/10.1002/adhm.202400441>.
 - [21] ADIN C A, CROKER B P, AGARWAL A. Protective effects of exogenous bilirubin on ischemia – reperfusion injury in the isolated, perfused rat kidney [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288(4): F778—F784.
 - [22] YAN J J, KIM H, KIM B, *et al.* Synthetic bilirubin – based nanomedicine protects against renal ischemia/reperfusion injury through antioxidant and immune – modulating activity [J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(7): e2403846. 2025 – 03 – 14 [2026 – 01 – 17]. <https://doi.org/10.1002/adhm.202403846>.
 - [23] WONG S C, KAMARUDIN M N A, NAIDU R. Anticancer Mechanism of Curcumin on Human Glioblastoma [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 950.
 - [24] PENG Y, AO M, DONG B, *et al.* Anti – inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures [J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4503—4525. 2021 – 11 – 02 [2026 – 01 – 17]. <http://pubmed.ncbi.nlm.gov/34754179/>.
 - [25] SATHYABHAMA M, PRIYA DHARSHINI L C, KARTHIKEYAN A, *et al.* The credible role of curcumin in oxidative stress – mediated mitochondrial dysfunction in mammals [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10):1405.
 - [26] CAI, Y., HUANG, C., ZHOU, M, *et al.* Role of curcumin in the treatment of acute kidney injury: Research challenges and opportunities [J/OL]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154306. 2022 – 07 – 03 [2026 – 01 – 17]. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154306>.
 - [27] CHEN, B., CHEN, J., SHEN, Z, *et al.* Curcumin pretreatment enhances the capacity of BMSC exosomes to attenuate renal ischemia – reperfusion injury by ferroptosis suppression via miR – 16 – 5p/Smad3/Mb axis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2026, 17(1): 110.
 - [28] ROOINTAN, A., XU, R., CORRIE, S, *et al.* Nanotherapeutics in kidney disease: Innovations, challenges, and future directions [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2025, 36(3): 500—518.
 - [29] PELOW P. V. Animal models in medical translation: The grand challenge of developing new treatments for human diseases [J/OL]. *Front Med Technol*, 2024, 6: 1367521. 2024 – 02 – 16 [2026 – 01 – 17]. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2024.1367521>.
 - [30] LIU Y, WANG K, GAO F, *et al.* Engineering biomimetic nanoplateforms for acute lung injury: From mechanistic insights to translational opportunities [J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 14201—14218. 2025 – 11 – 27 [2026 – 01 – 17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41332501/>.
 - [31] BAKRANIA, A., MO, Y., ZHENG, G, *et al.* RNA nanomedicine in liver diseases [J]. *Hepatology*, 2024, 81(6): 1847—1877.
 - [32] KHAN S, GULLI A, AKHTAR M, *et al.* Explicit analysis of *in vivo*, meterological and statistical hurdles in successful clinical translation of targeted nanomedicines and plausible remedial strategies [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2025, 22(11): 1769—1791.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026 – 01 – 22)