

基于 Nrf2/HO-1 信号通路探讨中医药干预糖尿病肾病的研究进展

Research progress on regulation of Nrf2/HO-1 signaling pathway by traditional Chinese medicine for prevention and treatment of diabetic kidney disease

邹亚兰¹, 马登娟¹, 吴婷婷¹,
杨栋凯¹, 杨维杰²

(1. 庆阳市第二人民医院 内分泌科, 甘肃 庆阳 745000; 2. 甘肃中医药大学 附属医院 内分泌科 甘肃 兰州 730000)

ZOU Ya-lan¹, MA Deng-juan¹,
WU Ting-ting¹, YANG Dong-kai¹,
YANG Wei-jie²

(1. Department of Endocrinology, Qingyang Second People's Hospital, Qingyang 745000, Gansu Province, China; 2. Department of Endocrinology, Gansu University of Chinese Medicine Affiliated Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

作者简介: 邹亚兰(1984-), 女, 副主任医师, 主要从事中西医结合防治糖尿病及其并发症方面的工作和研究

通信作者: 杨维杰, 主任医师, 硕士生导师
MP: 13919236628
E-mail: 157801813@qq.com

摘要:糖尿病肾病(DKD)是临床最常见和最严重的一种糖尿病微血管并发症,是导致糖尿病患者发展至慢性肾病和终末期肾病的主要原因之一。其发病机制涉及多因素共同作用,如遗传因素、糖脂代谢紊乱、肾血流动力学改变、炎症反应与氧化应激等,而氧化应激是DKD发生发展的核心环节。核转录因子E2相关因子(Nrf2)是一种重要的调控抗氧化应激转录因子,激活Nrf2可以刺激下游血红素加氧-1(HO-1)的表达,从而在机体中广泛参与调节氧化应激、减轻炎症反应、抑制细胞凋亡等多种生物学过程。近年来,研究表明,Nrf2/HO-1信号通路参与DKD的发生发展及药物干预过程。中药具有多靶点、多途径、多层次的特点及增效减毒的优势,在弥补现代医学不足方面展现出独特优势。然而,目前有关该通路在DKD防治中的作用机制及中药研究进展尚缺乏系统性总结。本文就Nrf2/HO-1通路生物学功能、激活过程,与DKD的关系,近年来中药通过靶向调控该通路改善DKD的相关研究及中西医结合治疗策略、未来研究方向作一系统综述,以期对DKD的临床治疗和药物研发提供理论参考。

关键词:中药单体;中药复方;核转录因子E2相关因子/血红素加氧-1通路;糖尿病肾病

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.09.020

中图分类号:R28 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2026)09-1330-08

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD) is the most common and severe microvascular complication in clinical practice and one of the main causes for diabetic patients to develop chronic kidney disease and end-stage renal disease. The pathogenesis of this disease involves the combined effects of multiple factors, such as genetic factors, dysregulation of glucose and lipid metabolism, changes in renal hemodynamics, inflammatory responses and oxidative stress, among others. Among these, oxidative stress is the core process in the occurrence and development of DKD. The nuclear transcription factor E2-related factor (Nrf2) is an important regulatory factor for antioxidant stress transcription. Activating Nrf2 can stimulate the expression of downstream heme oxygenase-1 (HO-1), thereby widely participating in various biological processes such as regulating oxidative stress, reducing inflammatory responses and inhibiting cell apoptosis in the body. Recent studies have shown that the Nrf2/HO-1 signaling pathway is involved in the occurrence, development and drug intervention process of DKD. Traditional Chinese medicine (TCM) has the characteristics of

multi-target, multi-pathway and multi-level, and the advantages of synergism and attenuation, showing unique advantages in making up for the shortcomings of modern medicine. However, there is still a lack of systematic summary of the mechanism of this pathway in the prevention and treatment of DKD and the research progress of traditional Chinese medicine. In this paper, the biological function and activation process of Nrf2/HO-1 pathway, the relationship between Nrf2/HO-1 pathway and DKD, the related research of traditional Chinese medicine to improve DKD by targeting the pathway in recent years, the treatment strategy of integrated traditional Chinese and western medicine, and the future research direction were systematically reviewed, in order to provide theoretical reference for the clinical treatment and drug development of DKD.

Key words: active compound of traditional Chinese medicine; traditional Chinese medicine formula; diabetic kidney disease; nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是一种严重的肾微血管病变,是终末期肾病的首要诱发因素,也是导致糖尿病患者发生死亡的关键原因^[1]。其特征为尿蛋白进行性增加,肾小球滤过率下降,肾间质纤维化,最终发展至终末期肾病^[2]。随着糖尿病患病率不断攀升,DKD患病率逐年增加,预计至2045年我国糖尿病患者约30%~40%将发展为DKD^[3],严重威胁人类健康。目前,西医主要用肾素-血管紧张素系统抑制药、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制药等控制血糖,辅以调脂、降压、饮食调节等基础治疗,但部分患者疗效不佳,病情持续恶化^[4]。因此寻求更有效的治疗策略已成为亟待解决的关键问题。

氧化应激是DKD发病的核心机制之一。持续的高糖状态导致线粒体功能障碍,活性氧过度累积,从而引发氧化应激、炎症反应,造成肾小球基底膜增厚、系膜基质扩张、足细胞损伤等,最终发展为终末期肾病^[5]。因而,深入探究DKD病理机制具有重要意义,这可能为DKD的防治提供新思路。近年研究发现,多种中药活性成分及复方可以通过调控核转录因子E2相关因子(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧-1(heme oxygenase-1, HO-1)通路发挥抗氧化、抗炎等作用,延缓DKD进展。因此,为了明确Nrf2/HO-1在DKD中的作用机制并进一步丰富中药治疗DKD的相关通路研究,本文就近些年中医药通过调控Nrf2/HO-1防治DKD的相关研究进行综述,旨在为中医药防治DKD提供丰富的理论依据。

1 Nrf2/HO-1信号通路概述

1.1 Nrf2/HO-1的生物学功能

1.1.1 Nrf2结构与特征

Nrf2是一种关键的细胞内氧化还原活性因子,属于Cap'n'Collar(CNC)转录因子家族成员,由605个氨基酸组成,共具有7个高度保守的Nrf2-ECH同

源结构域(Neh1-7),其功能明确,各司其职,主要负责调节Nrf2的转录活性^[6]。Neh1具有核定位的功能,其作为关键的结构域可以与核内的小型Maf(small Maf, sMaf)蛋白耦联形成异源二聚体,同时在细胞核中与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,并激活抗氧化应激相关靶基因的转录,从而调节下游一系列酶的表达,如HO-1、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、苯醌氧化还原酶[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO-1]、过氧化氢酶(catalase, CAT)^[7]。Neh2结构域包含了ETGE/DLG基序,特异性的与Kelch环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合,介导Nrf2发生不同程度的泛素化和降解。Neh3-5是反式激活结构域,其中Neh3结构域通过激活Nrf2靶基因,进而调控下游基因的转录活性^[8]。中央的Neh4和Neh5结构域则主要通过募集并结合环磷酸腺苷(cyclic AMP, cAMP)反应元件及相关蛋白,显著增强Nrf2靶基因的转录活性^[9]。Neh6结构域主要包含degron DSGIS和DSAPGS基序,介导氧化应激细胞中Nrf2的降解。Neh7结构域通过与视黄醇X受体 α (retinoid X receptor α , RXR α)相结合,进而有效抑制Nrf2转录活性^[10]。

1.1.2 HO-1结构与特征

HO作为血红素加氧酶家族的一员,是受Nrf2信号通路调控的Ⅱ相解毒酶之一。HO存在3种同工酶,分别为诱导型HO-1、结构型HO-2以及含量甚微的HO-3^[11]。其中以HO-1研究最为广泛,它是一种诱导型的抗氧化蛋白,也是一种关键限速酶,具有降解血红素为游离铁(Fe^{2+})、一氧化碳(carbon monoxide, CO)和胆绿素的作用。HO-1基因的5'非编码区主要包括缺氧反应元件、抗氧化反应元件、血红素反应元件以及激活蛋白-1等结合位点序列,

可以被多种促氧化剂和促炎介质等激活,从而在抗氧化、抗炎、抗凋亡、促进血管生成等多种细胞过程中发挥保护作用^[12]。HO-1 则被认为是促进 Nrf2 抗炎、抗氧化反应的重要媒介。

1.2 Nrf2/HO-1 的激活过程

Nrf2/HO-1 通路是 Nrf2 最经典的效应产生途径之一,Nrf2 作为氧化还原调节的关键因子,在机体抗氧化过程中发挥着核心作用,HO-1 是一种应激诱导的反应蛋白,同时也是 Nrf2 调控的Ⅱ相解毒酶之一。在正常生理情况下,细胞浆中的 Nrf2 以失活的形式被 Keap1 隔离在细胞质中^[13]。当处于氧化应激或受到其他亲电子试剂等刺激后,Nrf2 和 Keap1 之间的构象发生变化,Nrf2 通过磷酸化从 Keap1 蛋白上解离出来,经活化转移至细胞核,并与 Maf 形成异源二聚体^[14],然后结合到 ARE 上,在 cAMP 反应元件结合蛋白、转录激活剂等的协助下,进而启动下游靶基因的表达,激活一系列抗氧化酶和Ⅱ期抗氧化酶,如 NQO1、HO-1、SOD、GSH-Px,从而去除 ROS、脂质过氧化物等物质的累积,并发挥抗氧化应激、抗炎、抑制凋亡及其他细胞保护机制。

2 Nrf2/HO-1 信号通路与 DKD

DKD 的发病机制复杂,目前虽尚未完全明确,但大量研究证实,其可能涉及氧化应激、炎症反应、自噬、细胞焦亡、糖脂代谢紊乱及遗传等多个层面,其中氧化应激是重要环节,而 Nrf2/HO-1 途径是主要的效应通路^[15]。当 DKD 患者长期处于高糖状态,导致 ROS 大量生成,进而使内源性抗氧化防御系统失衡,Nrf2/HO-1 通路功能紊乱。研究显示,DKD 患者和动物模型中,肾组织 Nrf2 和 HO-1 表达异常,且与氧化应激损伤程度密切相关。反之,激活 Nrf2/HO-1 通路可以通过多种效应机制发挥肾保护作用:其一,可以减轻氧化应激,上调 SOD、GSH-Px 等抗氧化酶活性,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)等脂质过氧化物水平;其二,可以抑制炎症反应,减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子释放;其三,可以抗细胞凋亡,抑制肾小球足细胞和肾小管上皮细胞凋亡;其四,可以延缓肾纤维化,降低转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等促纤维化因子表达。

有研究发现,与野生型糖尿病小鼠相比,敲除 Nrf2 的糖尿病小鼠氧化应激水平、炎症因子及肾损害更严重,而通过激活 Nrf2 可以有效改善小鼠的氧化应

激、炎症水平及肾损害,这表明激活 Nrf2/HO-1 信号通路,有望成为防治 DKD 的新策略^[16]。DONG 等^[17]研究表明,激活 Nrf2/HO-1 通路可以有效抑制肾系膜细胞产生大量 ROS,从而保护细胞免受氧化损伤,减少细胞凋亡,延缓肾纤维化及 DKD 进程。上述研究表明,通过激活 Nrf2/HO-1 效应途径不仅可以增强机体抗炎、抗氧化、抗凋亡的能力,还能延缓肾纤维化及 DKD 发展进程,是治疗 DKD 的研究新方向,为将来 DKD 的预防和治疗拓宽新疗法、开发靶向药。值得注意的是,Nrf2/HO-1 通路与多种肾病相关通路存在交叉对话,如与铁死亡、自噬、SIRT1 等信号通路相互调控,形成复杂的网络调节机制。这也为多靶点治疗 DKD 提供了理论依据。

3 中药调控 Nrf2/HO-1 通路防治 DKD

古医书并无 DKD 的记载,后世医家依据从医经验及本病临床症状、病因病机,总结归纳,之后逐步形成“消渴肾病”这一中医病名。目前,多认为其主要病机为“虚、瘀、浊”,而早期多见气阴两虚,故治疗上以益气养阴,活血通络为常规方法。中药通常含有多种活性成分,且作用范围广,对 DKD 的调控具有多靶点、多途径的优势,此外,传统中药安全性高,耐受性好,在整体观念及辨证论治理论的指导下,可以达到未病先防,既病防变的治疗原则。近年来,越来越多的报道全面研究了中药对 DKD 的影响,并表明中药单体及中药复方在治疗 DKD 中具有良好的肾保护作用,且其有效机制与 Nrf2/HO-1 通路的调控有关。因此,通过中药靶向激活 Nrf2/HO-1 信号通路对 DKD 的治疗具有重要价值。

3.1 中药单体

中药单体是中药发挥生物活性的直接物质基础。众多研究证实,能够有效调节 Nrf2/HO-1 通路的中药单体化合物种类繁多,包括有生物碱类、黄酮类、皂苷类、酚酸类等。

3.1.1 黄酮类

葛花总黄酮是一种从葛花中提取出的黄酮类化合物,具有降低血糖、抗氧化等作用^[18]。罗影等^[19]研究发现,模型组、50、100、200 mg·kg⁻¹ 葛花总黄酮组 Nrf2 蛋白相对表达水平分别为 13.07 ± 1.16、13.14 ± 1.20、38.91 ± 2.55 和 48.13 ± 2.73,HO-1 相对表达水平分别为 4.09 ± 1.22、14.18 ± 1.32、28.08 ± 2.11 和 30.46 ± 2.40,SOD 水平分别为 (41.73 ± 2.44)、(43.17 ± 2.03)、(65.22 ± 2.49) 和 (86.27 ± 3.10) U·L⁻¹,MDA 水平分别为 (10.62 ± 1.03)、(9.39 ± 0.97)、(7.17 ± 0.88) 和

(5.83 ± 0.63) $\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1}$, 与模型组相比, 葛花总黄酮组血糖水平均显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 并与剂量呈负相关, 肾损伤和纤维化程度减轻。

杜仲黄酮作为杜仲的主要活性成分之一, 具有抗氧化、抗氧化和肾保护等作用^[20]。许碧琪等^[21]通过 I 链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导 DKD 小鼠模型, 模型组、80、160 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 杜仲黄酮组 Nrf2 蛋白相对表达水平分别为 0.16 ± 0.03 、 0.31 ± 0.07 和 0.58 ± 0.04 , HO-1 相对表达水平分别为 0.35 ± 0.07 、 0.65 ± 0.06 和 0.88 ± 0.11 , SOD 水平分别为 (227.10 ± 15.46)、(251.34 ± 33.46) 和 (277.38 ± 28.81) $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$, MDA 水平分别为 (16.05 ± 3.48)、(16.21 ± 4.08) 和 (10.83 ± 2.65) $\text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$, 与模型组相比, 杜仲黄酮组空腹血糖均显著下降 (均 $P < 0.05$), 肾功能指标均显著改善 (均 $P < 0.05$), 表明杜仲黄酮可能通过调控 Nrf2/HO-1 通路发挥抗氧化作用, 从而改善肾功能, 延缓 DKD 进程。

番石榴叶总黄酮是番石榴叶的活性成分之一, 具有降血糖、降血脂、抗氧化等作用^[22]。高飞等^[23]建立 STZ 致大鼠 DKD 模型, 用 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 番石榴叶总黄酮治疗后, 与模型组比较, 大鼠肾组织中 Nrf2 和 HO-1 表达均显著增加 (均 $P < 0.05$), 肾形态学明显改善; 糖尿病组、番石榴叶总黄酮组血清中血糖 (blood sugar, BS) 水平分别为 (21.61 ± 1.87) 和 (17.82 ± 0.68) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血肌酸酐 (serum creatinine, SCr) 水平分别为 (46.40 ± 1.18) 和 (35.48 ± 1.28) $\text{umol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 水平分别为 (17.68 ± 0.76) 和 (13.39 ± 0.55) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 上述指标在 2 组间比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 提示番石榴叶总黄酮通过降低血糖、抑制氧化应激等途径改善 DKD 肾病理损伤。

野黄芩苷是一种从灯盏花中提取出来的黄酮类物质, 具有抗炎、抗氧化、神经保护等作用^[24]。严晗^[25]发现, 野黄芩苷对 db/db 小鼠的体质量和血糖均有显著的降低作用 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 模型组、25、50、100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 葛野黄芩苷组 CAT 水平分别为 (52.5 ± 1.5)、(56.2 ± 2.2)、(54.4 ± 0.7) 和 (59.3 ± 1.3) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, GSH-Px 水平分别为 (249.3 ± 5.1)、(267.5 ± 10.3)、(267.9 ± 3.9) 和 (310.5 ± 13.8) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, SOD 水平分别为 (137.5 ± 21.5)、(196.2 ± 16.4)、(200.4 ± 12.6) 和 (206.9 ± 15.6) $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, MDA 水平分别为

(20.1 ± 0.6)、(16.1 ± 0.5)、(15.3 ± 0.5) 和 (16.2 ± 0.5) $\text{nmol} \cdot \text{m}^{-1}$, 上述指标在模型组和葛野黄芩组之间比较, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 此为其通过调节炎症因子及 Nrf2/HO-1 信号传导表现出抗炎、抗氧化作用来防治 DKD。

蛇葡萄素又名二氢杨梅素, 属于黄酮类化合物, 主要存在于葡萄科、藤黄科等植物中, 具有抗炎、抗氧化、改善胰岛素抵抗等多种生物活性。DONG 等^[17]研究发现, 体外用 10、20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 蛇葡萄素溶液处理高糖刺激的肾小球系膜细胞, 与高糖模型组比较, 蛇葡萄素组细胞外基质积累显著减少, ROS 水平及 NOX 活性均显著降低 (均 $P < 0.05$), Nrf2、HO-1 和 NQO-1 表达水平均显著增加 (均 $P < 0.05$), 表明蛇葡萄素可能通过调节 Nrf2/HO-1 通路发挥抗氧化作用, 从而对肾细胞起保护作用。

木犀草素作为一种天然黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等多种功效^[26]。GUO 等^[27]分别用 10 和 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 木犀草素干预高脂饮食 + STZ 诱导的 DKD 大鼠, 治疗组与模型组比较, Nrf2、HO-1、SOD 和 CAT 表达均显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), ROS 和细胞凋亡水平均显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3)、白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 和核因子- κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) 水平均显著降低 (均 $P < 0.05$), 提示木犀草素可以通过 Nrf2/HO-1 途径有效改善 ROS 介导的肾细胞氧化损伤、炎症反应和凋亡率, 发挥肾保护作用。

3.1.2 生物碱类

小檗碱是从黄连中提取的生物碱类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗纤维化和降低血糖的作用^[28]。关锡梅等^[29]研究发现, 体外用 60 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 小檗碱溶液处理高糖刺激的足细胞, 与高糖模型组比较, 小檗碱组细胞活力显著增加, podocin、Nrf2、HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathioneperoxidase 4, GPX4) 蛋白相对表达水平均显著升高 (均 $P < 0.01$), PTGS2 和 ACSL4 mRNA 相对表达水平均显著降低 (均 $P < 0.05$), 表明小檗碱通过调节 Nrf2/HO-1/GPX4 通路, 可以改善高糖情况下足细胞质膜起泡、线粒体皱缩等病理变化, 氧化损伤及铁死亡水平。

苦参碱是从苦参中分离得到的一种生物碱, 具有抗炎、抗氧化和肝肾保护等作用^[30]。LV 等^[31]构建 STZ 诱导 DKD 小鼠模型, 经 100 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 苦参碱干预

后,苦参碱组较模型组足细胞氧化损伤减轻,肾组织病理变化及肾功能改善。体外用苦参碱溶液处理高糖诱导的 MPC5 细胞, Nrf2 和 HO-1 相对表达水平以及 SOD、GSH 含量水平均显著增加(均 $P < 0.05$), ROS 相对表达水平和 MDA 含量均显著降低(均 $P < 0.05$),进一步验证了这一结论,表明苦参碱通过调控抗氧化途径对肾组织起保护作用。

3.1.3 皂苷类

三七皂苷 R1 作为三七的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化、抑制凋亡等作用^[32]。MI 等^[33]研究发现,用低、中、高剂量(50、100、200 mg·kg⁻¹)三七皂苷 R1 干预 STZ 诱导的 DKD 小鼠后,三七皂苷 R1 组与模型组相比,血糖水平显著降低($P < 0.05$), Nrf2、HO-1、GSH 表达水平均显著升高(均 $P < 0.05$), ROS、IL-6、MDA 和 TGF- β 1 水平均显著降低(均 $P < 0.05$),揭示了三七皂苷 R1 可以有效缓解 DKD 氧化应激和炎症反应。

黄芪甲苷 IV 是黄芪的主要活性成分。SU 等^[34]研究显示,黄芪甲苷可以通过 Nrf2/HO-1 通路显著降低 MCs 肾小球系膜细胞线粒体 ROS 水平($P < 0.05$),显著提高 SOD、GSH 表达水平($P < 0.01$, $P < 0.05$),从而减轻高糖诱导的肾小球系膜细胞损伤。

3.1.4 其他

丹酚酸 B 是丹参茎叶中主要活性成分,具有抗氧化、改善微循环、保肝肾等药理活性^[35]。有研究显示,丹酚酸 B 可以显著降低肾组织细胞凋亡率及 ROS 水平,显著增加磷酸化 Smad 家族成员 2 (phosphorylated SMAD family member 2, p-Smad2)/Smad2 相对表达水平($P < 0.05$, $P < 0.01$),显著降低 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65、p-Smad3/Smad3 和 TGF- β 1 相对表达水平($P < 0.05$, $P < 0.01$),提示丹酚酸 B 能够改善糖尿病肾病 db/db 小鼠的肾纤维化和炎症反应,其机制可能通过调节 NF- κ B 表达和 Nrf2 轴来实现的^[36]。

姜黄素是从姜黄根茎中提取的多酚类化合物,具有抗炎、抗氧化、增加胰岛素敏感性等药理作用^[37]。王蕊等^[38]研究显示,姜黄素可以通过激活 Nrf2/ARE 通路显著增加 SOD、锰超氧化物歧化酶(manganese-containing superoxide dismutase, MnSOD)和 GSH 表达(均 $P < 0.05$),显著降低 ROS 累积,显著下调 MDA、TGF- β 1、NF- κ B 表达(均 $P < 0.05$),抑制链脲佐菌素诱导的 DKD 大鼠氧化应激和炎症反应,从而改善肾纤维化。

大量研究表明,与传统中药复方相比,中药单体具有活性成分单一,靶向性强,药效明确等多种优点。

如本文所述不同种类的单体化合物可以靶向作用于 Nrf2/HO-1 信号转导通路,进而抑制细胞的氧化应激、炎症反应等病理过程,最终显著抑制细胞凋亡,改善肾纤维化,有效延缓 DKD 的发展进程,具有巨大的应用前景。

3.2 中药复方

中医理论认为 DKD 乃“消渴”日久,迁延不愈,而发为本病,其基本病机为本虚标实,本虚以肺、脾、肾气虚阴虚为主,标实以瘀血、浊毒、水湿为患。面对 DKD 复杂的发病机制,单一靶点药物治疗往往具有局限性。而中药复方凭借其“整体观”和“辨证论治”的思维,通过多成分、多途径、多环节整体调节的优势,在延缓 DKD 进程、保护肾功能及改善临床症状方面展现出独特的价值。

大量临床与基础研究表明,众多经典名方可以通过调控 Nrf2/HO-1 通路发挥多重药理作用,不仅能够有效改善糖脂代谢紊乱,降低血糖水平,还在抗炎、抗氧化应激、抑制纤维化、维护微循环稳态及保护足细胞等方面发挥重要作用,本部分内容将对此进行简要概述。

六味地黄丸,出自钱乙所著《小儿药证直诀》,本方基于肾气丸发展而来,具有滋补肾阴之功效,常用于治疗早期 DKD 属肝肾阴虚证者。基础研究发现,六味地黄丸含药血清可以激活高糖培养的肾小球系膜细胞 Nrf2/HO-1 通路,抑制氧化应激和 NF- κ B 信号通路,减少细胞外基质积累,延缓肾小球硬化,其作用机制可能与增加 Nrf2 蛋白稳定性,促进其核转位有关。吕文君等^[39]运用六味地黄丸治疗糖尿病肾病肾阴亏虚型患者共 60 例,对照组和观察组各 30 例,经治疗后对照组和观察组空腹血糖水平分别为(7.74 $\pm$ 0.16)和(5.58 $\pm$ 0.28) mmol·L⁻¹,糖化血红蛋白水平分别为(8.56 $\pm$ 1.72)%和(7.64 $\pm$ 0.79)%, 2 h 餐后血糖水平分别为(8.21 $\pm$ 0.85)和(5.69 $\pm$ 1.73) mmol·L⁻¹, Scr 水平分别为(75.98 $\pm$ 7.91)和(70.38 $\pm$ 5.26) μ mol·L⁻¹,尿蛋白排泄率水平分别为(8.24 $\pm$ 0.43)和(7.21 $\pm$ 0.61) μ g·min⁻¹,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factors alpha, TNF- α) 水平分别为(17.48 $\pm$ 0.21)和(9.56 $\pm$ 0.19) ng·L⁻¹,上述指标在 2 组间比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明六味地黄丸联合西药治疗 DKD 的疗效显著,可以明显降低血糖、肾功能损伤指标水平,下调炎症介质水平。

补中益气汤,首载于《内外伤辨惑论》,由李东垣创立,具有补中益气、升阳举陷之功。本方适用于

DKD 中期脾虚气陷证, 临床研究显示, 补中益气汤可以显著减少中度蛋白尿, 改善肾功能。ZHANG 等^[40]采用高糖高脂饮食联合 STZ 诱导的 DKD 大鼠模型, 与模型组比较, 补中益气中、高剂量组 Scr 和 24 h 尿白蛋白排泄量水平均显著降低 (均 $P < 0.05$), IL-18、IL-1 β 、NLRP3 和 TGF- β 1 表达水平均降低 (均 $P < 0.05$), Nrf2 和 HO-1 蛋白相对表达水平均显著增加 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 表明补中益气汤活性成分可以通过激活 Nrf2/HO-1 通路, 抑制炎症反应, 减轻糖尿病肾损伤, 同时抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路, 发挥抗肾纤维化作用。

葛根芩连汤, 出自于《伤寒论》, 作为中医经典名方, 其配伍精妙, 寒温并用, 攻补兼施, 全方共奏清热燥湿, 解毒生津之效, 契合糖尿病肾病的主要病机。现代药理学研究表明, 葛根芩连汤中的各味中药含有葛根素、小檗碱、黄芩苷、甘草酸等多种活性成分, 可以显著增加 DKD 大鼠肾组织中 Nrf2/HO-1 蛋白相对表达水平, 同时抑制 Keap1 表达, 有效减轻肾氧化损伤。此外, 临床研究也证实, 葛根芩连汤活性成分能够显著减少 DKD 患者的蛋白尿, 改善氧化应激状态, 治疗后, 对照组和治疗组的肾小球滤过率分别为 (62.42 ± 9.37) 和 (69.29 ± 10.08) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.72 \text{ m}^{-1}$, BUN 水平分别为 (11.22 ± 2.76) 和 (9.51 ± 1.85) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, NO 水平分别为 (83.17 ± 12.44) 和 (93.58 ± 14.66) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, SOD 水平分别为 (9.55 ± 1.66) 和 (12.37 ± 2.51) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, MDA 水平分别为 (69.85 ± 11.29) 和 (58.44 ± 9.56) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, TNF- α 水平分别为 (33.46 ± 7.83) 和 (24.68 ± 6.11) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, IL-6 水平分别为 (19.07 ± 3.65) 和 (14.22 ± 2.54) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 上述指标在 2 组间比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 提示葛根芩连汤活性成分小檗碱可以显著改善患者肾功能, 抑制氧化应激和炎症水平^[41]。

补阳还五汤, 源于《医林改错》, 为益气活血法之代表方。临床研究表明, 此法通过调控抗氧化途径, 能够有效减少 DKD 患者尿蛋白水平, 从而缓解其临床症状^[42]。此外, 郑琳琳等^[43]以高糖高脂饲料 + STZ 诱导的 DKD 小鼠为研究对象, 设置不同组别进行对照, 结果发现模型组、3.21、6.41、12.8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 补阳还五汤组的 SOD 活力水平分别为 (310 ± 65)、(451 ± 90)、(484 ± 93) 和 (559 ± 77) $\text{u} \cdot \text{mg}^{-1} \text{ protein}$, CAT 水平分别为 (20.5 ± 3.1)、(22.9 ± 2.2)、(27.2 ± 2.3) 和 (28.2 ± 2.8) $\text{u} \cdot \text{mg}^{-1} \text{ protein}$, Nrf2 蛋白相对表达水平分别为 0.11 ± 0.01 、 0.18 ± 0.01 、

0.32 ± 0.02 和 0.63 ± 0.02 , HO-1 蛋白相对表达水平分别为 0.12 ± 0.01 、 0.26 ± 0.02 、 0.41 ± 0.02 和 0.66 ± 0.02 , TGF- β 1 蛋白相对表达水平分别为 1.61 ± 0.12 、 1.29 ± 0.04 、 1.08 ± 0.05 和 0.68 ± 0.15 , α -SMA 蛋白相对表达水平分别为 1.21 ± 0.10 、 0.87 ± 0.1 、 0.60 ± 0.13 和 0.44 ± 0.12 , 上述指标在实验组与对照组间比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 同时发现小鼠肾组织病理学损伤亦明显改善, 这表明补阳还五汤可以通过调控 Nrf2/HO-1 效应途径, 进一步调节氧化应激稳态, 抑制肾纤维化, 延缓 DKD 的发展进程。

由上可知, 中药复方六味地黄丸、补阳还五汤、补中益气汤等都可以通过调控 Nrf2/HO-1 信号传导及抗氧化因子的表达, 从而抑制氧化应激及其他炎症途径, 实现多角度的肾保护作用, 这体现了中医“同病异治”的学术思想。

4 中西医结合治疗策略

随着中医药现代化研究的发展以及对 DKD 发病机制研究的不断深入, 中西医结合防治 DKD 展现出广阔的应用前景。多项研究表明, 中药联合常规西药可以发挥协同增效作用。如与单纯西药组相比, 葛花总黄酮联合二甲双胍能够显著降低糖尿病肾病大鼠尿蛋白, 改善肾组织病理损伤, 其机制可能与激活 Nrf2/HO-1 通路相关^[44]。临床研究也证实, 在常规降糖、改善胰岛素抵抗等药物基础上加用活血补肾中药, 可以有效减轻药物的胃肠道反应, 减少尿蛋白、改善肾功能, 进一步提高患者的生活质量^[45]。如非奈利酮联合三黄保肾方不仅有利于提高临床疗效, 而且能够改善患者口干舌燥、倦怠乏力等临床症状, 降低血糖水平, 减少蛋白尿, 延缓肾病变进程, 且具安全性。有研究发现, 锌补充剂可以通过激活 Nrf2/HO-1 通路, 进而调控 NQO1、SOD、CAT 和 TGF- β 1 的表达, 抑制脂质过氧化, 减少尿蛋白排泄, 发挥肾保护作用^[46]。这为中西医结合治疗 DKD 提供新的理论依据和治疗策略。同时, 未来研究应注重辨病与辨证相结合, 探讨不同证型的 DKD 患者 Nrf2/HO-1 信号通路的表达情况及中药干预的差异化效应, 为精准治疗提供依据。此外, 后期还需通过高质量、大样本的随机对照试验, 进一步验证中西医结合治疗方案的长期疗效和安全性。

5 挑战与展望

尽管近年来中药通过调控 Nrf2/HO-1 通路防治 DKD 的研究已取得显著进展, 但仍存在诸多挑战, 主要体现在以下 3 个方面。首先, 在药效物质基础与作

用机制层面,中药“多成分-多靶点”的整体调节作用研究尚在初级阶段,且药效物质基础、不同靶点间的协同效应也需进一步明确。其次,在临床研究层面,目前大多数相关研究仅处于临床前阶段,部分临床研究存在样本量小、随机化与盲法实施不严谨等方法学缺陷。因此,需更多设计严谨的临床试验来验证中药通过调控 Nrf2/HO-1 通路治疗 DKD 的疗效和安全性。最后,在中药的双向调节层面,有研究发现,Nrf2 在氧化应激等病理过程中的调节作用可能是双向的,过度激活 Nrf2/HO-1 通路可能会促进氧化应激,所以中药调控 Nrf2/HO-1 通路可能存在“最适激活窗口”,而非简单的线性关系^[47]。

针对上述挑战,未来研究可从以下 3 个方向展开。一是采用现代分离分析技术结合药理学研究方法、人工智能与大数据技术,构建整合中药指纹图谱、活性成分定量分析,明确不同中药复方作用于 Keap1-Nrf2 通路的关键活性成分,并解析其结构-活性关系。二是提高临床研究质量,开展严多中心、大样本、长期随访的 RCT,并融合药代动力学-药效动力学模型,定量刻画中药复方关键成分的量-效/时-效关系,为中药或中西医结合基于 Nrf2/HO-1 通路治疗 DKD 提供更高水平的循证医学证据。三是通过转录组、蛋白组、代谢组联合分析通路上下游分子表达,深入挖掘中药通过 Nrf2/HO-1 通路调控氧化应激的作用机制及双向调节规律。

6 小结

DKD 因其高发病率、高死亡率等特点及现代医学治疗策略的局限性,在国内外医学界构成了严峻的挑战,如何采取有效措施防治 DKD 成为亟待解决的关键问题。中药具有多成分、多靶点、综合调节的特点,及药物不良反应较轻、适合长期服用的优势,成为 DKD 防治的研究热点,并以靶向 Nrf2/HO-1 抗氧化途径探讨其在 DKD 治疗中的作用机制作为新的契机开展了诸多研究。本文对中药靶向 Nrf2/HO-1 通路防治 DKD 的相关研究进行系统性梳理与分析,研究该通路的生物学功能、激活过程,与 DKD 的关系,探索中药通过靶向 Nrf2/HO-1 通路抗氧化应激、调控炎症反应、抑制细胞凋亡进而干预 DKD 的优势。同时,将干预 Nrf2/HO-1 信号通路的多种单体化合物及中药复方进行归纳,并总结了 Nrf2/HO-1 通路在 DKD 治疗中的作用机制,为进一步指导中药防治 DKD 的临床应用提供理论依据。

参考文献:

- [1] YUAN S, WANG Y, LI Z, *et al.* Gasdermin D is involved in switching from apoptosis to pyroptosis in TLR4-mediated renal tubular epithelial cells injury in diabetic kidney disease [J/OL]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 727: 109347. 2022-09-30 [2026-04-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35809639/>.
- [2] CHEN Y, LI H, ZHONG D, *et al.* ANGPT2/CAV1 regulates albumin transcytosis of glomerular endothelial cells under high glucose exposure and is impaired by losartan [J]. *Nefrologia*, 2024, 44(1): 50.
- [3] YAMAZAKI T, MIMURA I, TANAKA T, *et al.* Treatment of diabetic kidney disease: Current and future [J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(1): 11-26.
- [4] WANG N, ZHANG C. Recent advances in the management of diabetic kidney disease: Slowing progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3086.
- [5] WANG N, ZHANG C. Oxidative stress: A culprit in the progression of diabetic kidney disease [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(4): 455.
- [6] HE F, RU X, WEN T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): E4777.
- [7] YANG S H, LI P, YU L H, *et al.* Sulforaphane protect against cadmium-induced oxidative damage in mouse leydigs cells by activating Nrf2/ARE signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 630.
- [8] LIU Q, GAO Y, CI X. Role of Nrf2 and its activators in respiratory diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 20(18): 709-734.
- [9] 赵晓彬, 蒋虎刚, 王新强, 等. Nrf2/HO-1 信号通路在心肌梗死中的作用及中医药干预研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(14): 248-255.
- [10] KARUNATILLEKE N C, FAST C S, NGO V, *et al.* Nrf2, the major regulator of the cellular oxidative stress response, is partially disordered [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7434.
- [11] LIAO W, YANG W B, SHEN Z, *et al.* Heme oxygenase-1 regulates ferrous iron and foxo1 in control of hepatic gluconeogenesis [J]. *Diabetes*, 2021, 70(3): 696-709.
- [12] MARINHO S, ILLANES M, AVILA-ROMAN J, *et al.* Anti-inflammatory effects of rosmarinic acid-loaded nanovesicles in acute colitis through modulation of NLRP3 inflammasome [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 162.
- [13] ANANDHAN A, DODSON M, SCHMIDLIN C J, *et al.* Breakdown of an ironclad defense system: The critical role of NRF2 in mediating ferroptosis [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 436-447.
- [14] FU D, WANG C, YU L, *et al.* Induction of ferroptosis by ATF3 elevation alleviates cisplatin resistance in gastric cancer by restraining Nrf2/Keap1/xCT signaling [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 26.
- [15] XING L, GUO H, MENG S, *et al.* Klotho ameliorates diabetic nephropathy by activating Nrf2 signaling pathway in podocytes [J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 450-456. 2021-01-01 [2026-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256980/>.
- [16] ZHANG H, LIU X, ZHOU S, *et al.* SP600125 suppresses Keap1 expression and results in NRF2-mediated prevention of diabetic nephropathy [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 60(2): 145-157.

[1] YUAN S, WANG Y, LI Z, *et al.* Gasdermin D is involved in

- [17] DONG C, WU G, 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.
- [18] ZHANG Y, XU D, XING X, *et al.* The chemistry and activity – oriented characterization of isoflavones difference between roots of *Pueraria lobata* and *P. thomsonii* guided by feature – based molecular networking [J/OL]. *Food Chem*, 2023, 422: 136198. 2023 – 04 – 24 [2026 – 01 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37121210/>.
- [19] 罗影,左中夫,程雪,等. 葛花总黄酮通过 Nrf2/HO – 1 信号通路对 1 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中成药,2021, 43 (11):3178–3182.
- [20] 张启菲,邵亭亭,钱芳芳,等. 杜仲活性成分及其药理作用研究进展[J]. 食品与药品,2025,27(04):414–424.
- [21] 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.
- [22] 李丙添,宋凤兰,刘锐锋,等. 番石榴叶中总黄酮的提取及其抗氧化活性研究[J]. 北方药学,2021,18(6):1–5.
- [23] 高飞,曾瑞霞,姜东. 番石榴叶总黄酮对糖尿病大鼠肾脏 Nrf2/HO – 1 信号通路的影响[J]. 天津医药,2019, 47(9): 928–931.
- [24] NIE S, ZHANG S, WU R, *et al.* Scutellarin: Pharmacological effects and therapeutic mechanisms in chronic diseases [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1470879. 2024 – 11 – 07 [2026 – 01 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39575387/>.
- [25] 严晗. 野黄芩苷通过 Nrf2/HO – 1 信号通路在 db/db 小鼠中降血糖及肾脏保护活性的研究[D]. 吉林 长春:吉林大学,2020.
- [26] YU Q, ZHANG M, QIAN L, *et al.* Luteolin attenuates high glucose – induced podocyte injury via suppressing NLRP3 inflammasome pathway [J/OL]. *Life Sci*, 2019, 15, 225:1–7. 2019 – 03 – 30 [2026 – 01 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30935950/>.
- [27] GUO J, LI J, WEI H, *et al.* Maackiain protects the kidneys of type 2 diabetic rats via modulating the Nrf2/HO – 1 and TLR4/ NF – κ B/Caspase – 3 pathways [J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4339–4358. 2021 – 10 – 14 [2026 – 01 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34703210/>.
- [28] LIU X, LIANG Q, WANG Y, *et al.* Advances in the pharmacological mechanisms of berberine in the treatment of fibrosis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1455058. 2024 – 09 – 20 [2026 – 01 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39372209/>.
- [29] 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.
- [30] 曾惠淇,王家敏,姚敬迪,等. 中药苦参的药理作用及其药对研究进展[J/OL]. 现代中药研究与实践,2026,1–10. 2026 – 04 – 10 [2026 – 04 – 10]. <https://link.cnki.net/urlid/34.1267.R.20260410.1341.002>.
- [31] LV C, CHENG T, ZHANG 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.
- [32] LIU H, YANG J, YANG W, *et al.* Focus on notoginsenoside R1 in metabolism and prevention against human diseases [J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 551–565. 2020 – 02 – 07 [2026 – 01 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103897/>.
- [33] MI W, YU M, YIN S, *et al.* Analysis of the renal protection and antioxidative stress effects of panax notoginseng saponins in diabetic nephropathy mice [J/OL]. *J Immunol Res*, 2022: 3610935. 2022 – 10 – 05 [2026 – 01 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36249425/>.
- [34] SU X, GUO H, ZHOU Y, *et al.* Astragaloside IV attenuates high glucose – induced NF – κ B – mediated inflammation through activation of PI3K/AKT – ERK – dependent Nrf2/ARE signaling pathway in glomerular mesangial cells [J]. *Phytother Res*, 2023, 37 (9):4133–4148.
- [35] 项想,孙成静,宿树兰,等. 丹参茎叶酚酮有效部位的提取纯化工艺研究[J]. 中草药,2018,49(1):120–127.
- [36] 胡琳,叶巧玲,庄和思,等. 丹酚酸 B 对糖尿病肾病 db/db 小鼠肾纤维化及炎症的影响[J]. 中草药,2022,53(4):1084–1092.
- [37] LAMANNA – RAMA N, ROMERO – MIGUEL D, DESCO M, *et al.* An update on the exploratory use of curcumin in neuropsychiatric disorders [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022,11(2):353.
- [38] 王蕊,孔媛,吴腾飞,等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及可能机制[J]. 解剖科学进展,2021,27(06):748–750,754.
- [39] 吕文君,丁静贤,张沁瑶,等. 六味地黄丸联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报,2025,27(2):35–38.
- [40] ZHANG X, WEI W, LIU Z, *et al.* Comprehensive transcriptomic and bioinformatic analysis of the mechanism of Buzhong Yiqi decoction in the improvement of diabetic nephropathy [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2025, 25(13):1099–1109.
- [41] 曹单单,邓长财,杜彭,等. 盐酸小檗碱联合缬沙坦治疗老年糖尿病肾病疗效及对患者肾脏功能、氧化应激和炎症反应的影响 [J]. 中国老年学杂志,2025,45(16):3946–3949.
- [42] 孔畅,陈东峰,赵泉霖. 赵泉霖治疗早期糖尿病肾病用药规律分析[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(5):29–34.
- [43] 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.
- [44] HUANG Q, OUYANG D S, LIU Q. Isoeucosmin A attenuates kidney injury in diabetic nephropathy through the Nrf2/HO – 1 pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(8): 2350–2363.
- [45] GONG J, FANG X, YAO X, *et al.* Molecular mechanisms and multi – target therapeutic strategies of diabetic nephropathy: From pathogenesis to precision interventions [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1729941. 2025 – 12 – 18 [2026 – 01 – 21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41487503/>.
- [46] 高含. 基于氧化应激相关信号通路 Nrf2/HO – 1 及炎症通路相关因子探讨膜肾颗粒治疗膜性肾病作用机制 [D]. 天津:天津中医药大学, 2025.
- [47] LIU C X, GUO X Y, ZHOU Y B, *et al.* Therapeutic role of Chinese medicine targeting Nrf2/HO – 1 signaling pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30 (10): 949–960.