中药单体改善肾缺血再灌注损伤的分子机制研究进展Δ

黄锦蕊[1*],刘　伟[1],魏锦慧[2],常育博[1],马鸿斌[2#](1.甘肃中医药大学研究生院,兰州　730000;2.甘肃中医药大学附属医院肾病科,兰州　730030)

中图分类号　R965;R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2026)04-0540-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.22

摘　要　肾缺血再灌注损伤(RIRI)是肾移植及围手术期急性肾损伤的重要病因,临床尚缺乏安全有效的靶向防治药物。黄腐酚、木犀草素、龙血素C、柚皮素、洋川芎内酯Ⅰ、毛蕊花糖苷、紫草素等通过核转录因子红系2相关因子2/血红素加氧酶1增强抗氧化防御、抑制脂质过氧化与铁死亡;芹菜素、川陈皮素、丹参酮$Ⅱ_A$、红景天苷等激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路抑制线粒体途径凋亡并促进修复;槲皮素、甲基丁香酚、矢车菊素-3-葡萄糖苷、桔梗皂苷D等通过腺苷一磷酸活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白或AMPK/磷酸酶及张力蛋白同源物诱导激酶1/帕金蛋白促进自噬,改善线粒体稳态;橙皮苷、姜黄素、灵芝酸、白头翁皂苷B4、辣椒素、薯蓣皂苷等通过抑制Toll样受体4/核因子κB、高迁移率族蛋白B1、Janus激酶/信号转导及转录激活因子等炎症通路,降低促炎性细胞因子释放与肾小管损伤指标,从而实现多靶点、多环节的肾保护作用。
关键词　肾缺血再灌注损伤;中药单体;通路;氧化应激;急性肾损伤

Research progress on the molecular mechanisms of traditional Chinese medicine monomers in ameliorating renal ischemia-reperfusion injury

HUANG Jinrui[1], LIU Wei[1], WEI Jinhui[2], CHANG Yubo[1], MA Hongbin[2] (1. School of Graduate, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Dept. of Nephrology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT　Renal ischemia-reperfusion injury (RIRI) is a major cause of acute kidney injury during kidney transplantation and peri-operative settings, and there is still a lack of safe and effective targeted preventive and therapeutic drugs in clinical practice. Specifically, xanthohumol, luteolin, dracorhodin C, naringin, senkyunolide Ⅰ, verbascoside, and shikonin enhance antioxidant defenses, and inhibit lipid peroxidation and ferroptosis via the nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway. Apigenin, nobiletin, tanshinone $Ⅱ_A$, and salidroside activate the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway to inhibit mitochondria- dependent apoptosis and facilitate renal repair. Quercetin, methyleugenol, cyanidin-3-glucoside, and platycodin D promote autophagy and improve mitochondrial homeostasis through the adenosine monophosphate-activated protein kinase(AMPK)/mTOR or AMPK/phosphatase and tensin homolog-induced kinase 1/Parkin pathways. In addition, hesperidin, curcumin, ganoderic acid, pulsatilla saponin B4, capsaicin, and diosgenin mitigate inflammatory responses and decrease renal tubular injury markers by inhibiting the Toll-like receptor 4/nuclear factor κB, high mobility group box 1, Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathways, thereby exerting multi-target, multi-stage renoprotective effects.
KEYWORDS　renal ischemia-reperfusion injury; traditional Chinese medicine monomers; pathway; oxidative stress; acute kidney injury

肾缺血再灌注损伤(renal ischemia-reperfusion injury,RIRI)常见于肾移植、心血管手术及休克复苏等围手术期情境,是急危重症相关肾功能障碍的重要原因[1]。在RIRI再灌注阶段,因活性氧(reactive oxygen species,ROS)骤增、钙超载与微循环灌注失衡等触发炎症级联放大及细胞死亡程序异常,会导致肾小管上皮细胞损伤和肾功能下降,严重者可进展为急性肾损伤(acute kidney injury,AKI),并增加慢性肾病风险[2]。由于RIRI早期症状缺乏特异性,治疗窗窄且机制复杂,临床防治面临挑战。现代医学对RIRI主要依赖围手术期管理及免疫抑制等综合手段,尚缺乏安全有效的特异性靶向治疗药物,且部分干预存在疗效不稳定及易发生不良反应等局限。中医药强调整体调控与辨证论治,历代医家多从"本虚标实"角度认识该病,强调扶正固本、活血化瘀、清热解毒、利湿通络等法协同干预,为RIRI防治提供了理论基础。

相较于复方或提取物,中药单体具有成分明确、质量可控、作用靶点相对清晰等优势,更便于"研究成分-

Δ**基金项目**　甘肃省自然科学基金项目(No.23JRRA1193);甘肃省名中医传承工作室建设项目(No.甘财社〔2022〕105号);兰州市科技计划项目(No.2022-5-111)

* **第一作者**　硕士研究生。研究方向:肾脏疾病的中医防治。E-mail:1648793939@qq.com

\# **通信作者**　主任医师,硕士生导师。研究方向:肾脏疾病的中医防治。E-mail:1605702126@qq.com

靶点-效应”的机制溯源。已有证据表明，多种中药单体可通过激活核转录因子红系2相关因子2/血红素加氧酶1（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1，Nrf2/HO-1）、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B，PI3K/Akt）、腺苷一磷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）等保护性通路，并抑制Toll样受体4/核因子κB（Toll-like receptor 4/nuclear factor κB，TLR4/NF-κB）、丝裂原激活的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）、Janus激酶/信号转导及转录激活因子（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription，JAK/STAT）等损伤相关通路，减轻氧化应激与炎症反应，抑制凋亡/铁死亡，改善RIRI相关肾功能与组织学损伤。然而相关研究多分散于单一成分或单一通路，缺乏围绕“RIRI特异性病理环节”的系统整合。基于此，本文以通路为切入点，综述中药单体干预RIRI的分子机制研究进展，以期为RIRI治疗靶点与候选中药单体的筛选、优化提供参考。

1 RIRI相关的主要通路

1.1 Nrf2/HO-1通路

Nrf2/HO-1通路是RIRI再灌注期抵御氧化应激损伤的关键内源性保护轴。再灌注阶段大量生成的ROS解除了Kelch样ECH关联蛋白1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）对Nrf2的抑制，使Nrf2转位入核并结合抗氧化反应元件，驱动*HO-1*等细胞保护基因表达。HO-1蛋白通过降解血红素、清除自由基与细胞死亡相关过程，维持氧化还原稳态，减轻再灌注诱导的肾小管上皮细胞损伤[3]。研究表明，激活Nrf2/HO-1通路可降低ROS水平，上调谷胱甘肽（glutathione，GSH）、谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GSH-Px4）等抗氧化/抗脂质过氧化分子，改善肾组织病理损伤[4]；同时减少肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）等炎性因子释放，下调内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS）相关蛋白表达[5]。相反，抑制Nrf2或HO-1蛋白表达会削弱再灌注期抗氧化应答与细胞保护效应，导致ROS及脂质过氧化产物累积，炎性因子释放增加，进而促进肾小管上皮细胞凋亡及坏死，显著加重RIRI。这提示Nrf2/HO-1通路在RIRI再灌注阶段的肾保护与功能恢复中发挥核心作用，是RIRI的重要干预靶点。

1.2 PI3K/Akt通路

PI3K/Akt通路是RIRI再灌注期调控细胞存活与损伤结局的重要保护性信号轴。缺血再灌注刺激会诱导PI3K/Akt活化并促进Akt磷酸化，再通过上调B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）、抑制Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）及胱天蛋白酶3（caspase-3）等途径减少肾小管上皮细胞凋亡[6]。同时，PI3K/Akt通路可增强超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、GSH、GSH-Px4等抗氧化防御，降低丙二醛（malondialdehyde，MDA）等脂质过氧化产物水平，减轻再灌注相关氧化应激与铁死亡倾向[7]。此外，该通路还可通过Bcl-2相关死亡促进蛋白（Bcl-2-associated death promoter，Bad）、雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapamycin，mTOR）等下游信号影响线粒体稳态，抑制TNF-α、IL-1β等炎症介质过度表达，改善肾组织损伤[8]。综上，PI3K/Akt通路在RIRI中具有抗凋亡、抗氧化与抗炎的综合肾保护作用，是潜在的关键干预靶点。

1.3 MAPK通路

MAPK通路是RIRI再灌注期应激反应与炎症放大的重要调控网络[9]。再灌注阶段大量生成的ROS及炎症介质释放可促使MAPK过度激活，加重脂质过氧化与肾组织功能障碍。研究显示，抑制MAPK活化可降低ROS与MDA等氧化损伤指标水平，并提高SOD、过氧化氢酶（catalase，CAT）等抗氧化酶活性，改善氧化还原稳态并减轻肾小管坏死[10]。MAPK异常激活可通过影响Bcl-2/Bax平衡及caspase-3等途径促进凋亡；阻断该通路可恢复Bcl-2/Bax比值、降低caspase-3活性，发挥肾保护作用。此外，MAPK还可通过调节微管相关蛋白1轻链3B-Ⅱ型（microtubule-associated protein 1 light chain 3B-Ⅱ，LC3B-Ⅱ）、自噬受体蛋白p62等自噬相关分子影响自噬/线粒体稳态，并减少TNF-α、IL-6、IL-1β等炎症因子释放[11]。因此，MAPK通路也是RIRI再灌注期应激、炎症及细胞死亡网络的关键节点。

1.4 AMPK通路

AMPK是细胞能量代谢的关键感应器，在RIRI再灌注期维持能量稳态与线粒体功能中发挥重要保护作用。缺血再灌注可导致腺苷三磷酸耗竭、ROS生成过量及炎症反应，抑制AMPK活性可加重线粒体功能障碍、氧化应激及细胞死亡[12]。激活AMPK可提高其磷酸化水平，促进LC3、磷酸酶及张力蛋白同源物诱导激酶1（phosphatase and tensin homolog-induced kinase，PINK1）/帕金蛋白（Parkin）等线粒体自噬相关分子表达，并减少p62聚集，增强受损线粒体清除，维持线粒体稳态与能量代谢[13]。同时，AMPK可抑制mTOR以促进保护性自噬，并抑制caspase-3等凋亡通路激活，减轻肾小管上皮细胞凋亡。AMPK还参与脂质过氧化与铁死亡调控，其活化可上调GSH-Px4蛋白表达、下调长链脂酰辅酶A合成酶4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4，ACSL4）表达并降低脂质过氧化水平；还能与Nrf2通路交互，促进Nrf2核转位以增强抗氧化防御，减轻再灌注期ROS介导的氧化应激损伤[14]。综上，AMPK通路通过多环节联动在RIRI中发挥肾保护作用，是潜在的重要干预靶点。

1.5 TLR4/NF-κB通路

TLR4/NF-κB通路是RIRI再灌注期炎症级联放大的关键枢纽。再灌注后坏死细胞释放高迁移率族蛋白B1（high mobility group box 1，HMGB1）等损伤相关分子，激活TLR4，并通过髓样分化因子88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）等适配子触发NF-κB信号，促使NF-κB p65亚基核转位，上调促炎介质及相关氧化应激因子表达[15]。上述炎症瀑布反应进一步促进ROS生成与脂质过氧化，破坏肾小管上皮细胞稳态并加重组织损伤。抑制TLR4/NF-κB通路可降低原癌基因酪氨酸激酶Src、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）水平，减少炎症细胞浸润与氧化应激，改善肾组织病理学[16]。此外，该通路与细胞死亡程序密切交互，过度激活可促进caspase-3、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）等分子表达，诱导凋亡/炎性细胞死亡并加重RIRI[17]。综上，TLR4/NF-κB通路是连接损伤相关分子模式、炎症、氧化应激及细胞死亡程序的关键调控枢纽。

1.6 JAK/STAT通路

JAK/STAT通路是RIRI再灌注期细胞因子信号转导与炎症放大的关键调控轴。RIRI过程中，IL-6等炎症因子水平升高并激活JAK，促使STAT磷酸化并入核，进而诱导多种促炎介质及细胞死亡相关基因表达，加重肾小管损伤。同时，JAK/STAT通路过度激活可上调葡萄糖调节蛋白78（glucose-regulated protein 78，GRP78）、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白（CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein，CHOP）等ERS相关蛋白的表达，促进细胞凋亡与功能障碍[18]。阻断JAK/STAT通路可降低BUN、血清肌酐（serum creatinine，Scr）及肾损伤分子1（kidney injury molecule-1，KIM-1）水平，改善肾小管病理损伤，并通过抑制caspase-3、Bax等凋亡分子发挥肾保护作用[19]。而JAK/STAT与还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4（reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4，Nox4）介导的氧化应激存在协同放大效应，抑制该信号轴可减少ROS与MDA生成、提高SOD活性，减轻炎症浸润并保护线粒体功能[20]。综上，JAK/STAT通路在RIRI中连接炎症信号、氧化应激与细胞死亡等关键病理过程，抑制JAK/STAT通路有望成为防治的RIRI新策略。

2 各类中药单体通过相关通路干预RIRI

2.1 黄酮类

黄酮类化合物广泛存在于天然植物中，具有较好的生物相容性与多靶点调控特征，是目前中药单体干预RIRI研究中证据较为集中的一类成分。黄腐酚在RIRI大鼠模型及人肾近端小管上皮细胞系（human kidney-2 cells，HK-2）细胞缺血/再灌注模型中，具有上调Nrf2、HO-1、GSH、GSH-Px4等抗氧化/抗铁死亡因子并降低ROS水平的作用，提示其可能通过增强氧化还原防御、抑制脂质过氧化与铁死亡等缓解模型大鼠的RIRI[21]。木犀草素被证实在输尿管缺血/再灌注损伤大鼠AKI向慢性肾病转归模型中，具有上调Nrf2、HO-1与下调Keap1的作用，其可抑制脂质过氧化并减轻损伤相关炎症反应[22]。龙血素C在RIRI小鼠模型及HK-2细胞缺氧/复氧（hypoxia/reoxygenation，H/R）模型中被发现能促进Nrf2核转位并激活HO-1、NAD（P）H：醌氧化还原酶1[NAD（P）H：quinone oxidoreductase 1，NQO-1]，降低ROS水平并改善线粒体功能障碍，表明其可通过增强Nrf2依赖的抗氧化网络来抵御再灌注氧化损伤[23]。柚皮素干预RIRI小鼠模型及HK-2细胞H/R模型的研究表明，柚皮素可降低GRP78、CHOP、caspase-12等ERS相关蛋白表达，减轻ERS介导的细胞凋亡，提示其在再灌注应激背景下可能通过Nrf2/HO-1/ERS串联通路发挥再灌注期肾保护作用[24]。芹菜素被发现在RIRI大鼠模型及HK-2细胞H/R模型中能上调PI3K蛋白表达及Akt磷酸化水平并提高抗凋亡蛋白Bcl-2表达，下调Bax与caspase-3表达，从而抑制线粒体依赖性凋亡通路激活并减轻肾小管损伤[25]。川陈皮素被发现在RIRI小鼠模型中能通过激活PI3K/Akt通路并改善肾功能指标Scr、BUN水平，下调GRP78、CHOP、caspase-12等ERS相关蛋白表达，提示其除抗凋亡外，还可通过调控PI3K/Akt-ERS轴减轻小鼠再灌注应激性损伤[26]。小豆蔻素在RIRI/单侧输尿管梗阻大鼠模型及转化生长因子β_1刺激、H/R暴露的HK-2细胞模型中被发现可通过抑制MAPK通路过度激活，降低ROS与MDA水平，并上调SOD与CAT等抗氧化酶活性，同时下调TNF-α、IL-6、IL-1β等促炎因子表达，有效抑制氧化应激及炎症级联放大反应[27]。牡荆素在RIRI小鼠模型及HK-2细胞H/R模型中被发现可通过抑制p38磷酸化，下调KIM-1、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（neutrophil gelatinase-associated lipocalin，NGAL）等损伤标志物以及Bax、caspase-3、p62等的表达，同时上调LC3B-Ⅱ的表达，提示其能通过p38/MAPK通路调控线粒体自噬及凋亡，改善再灌注期肾小管细胞损伤[28]。灯盏乙素在输尿管缺血/再灌注损伤小鼠模型及小鼠巨噬细胞系RAW264.7/骨髓来源巨噬细胞模型中被发现能通过抑制促炎巨噬细胞极化及炎性细胞浸润，降低炎症介质水平，缓解再灌注期免疫损伤[29]。槲皮素的相关研究表明，其在猪肾近端小管上皮细胞系缺血/再灌注模型中可提高磷酸化AMPK表达水平、增强自噬活性，同时抑制磷酸化mTOR表达、降低BUN水平，提示其能通过AMPK/mTOR轴参与RIRI相关细胞损伤防护[30]。橙皮苷在RIRI大鼠模型中可下调TLR4、NF-κB p65、磷酸化NF-κB抑制蛋白α表达，并抑制诱导

型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）表达与caspase-3活化，降低BUN与Scr水平，提示其可通过抑制TLR4/NF-κB/iNOS轴，减少炎症释放及氧化应激，进而改善RIRI[31]。

综上，黄腐酚、木犀草素、龙血素C、柚皮素等黄酮类化合物通过AMPK/mTOR、TLR4/NF-κB等通路，多通路协同阻断再灌注期氧化应激与炎症瀑布反应，从而减轻RIRI的病理进程。

2.2 酚类及其衍生物

酚类化合物及其衍生物作为天然产物中极具潜力的活性成分，凭借其多靶点、多通路调控特性，在抑制RIRI进程中展现出显著优势。姜黄素在RIRI大鼠模型中可通过调控Keap1-Nrf2/HO-1通路抑制Keap1并上调Nrf2与HO-1蛋白表达，显著降低ROS水平并减轻肾小管氧化损伤；此外，还可通过上调视神经萎缩蛋白1的同时下调动力相关蛋白1表达，从而维持线粒体稳态并增强细胞存活能力[32]。姜黄素还可上调微小RNA-103a-3p表达并抑制HMGB1/TLR4/NF-κB通路，降低TNF-α、IL-1β、IL-6及MDA水平，显著缓解RIRI小鼠模型的再灌注期炎症反应与组织学损伤[33]。洋川芎内酯Ⅰ可通过上调Nrf2、HO-1、NQO-1蛋白表达，降低GRP78、CHOP等ERS指标水平，同时抑制TNF-α、IL-6等炎症因子释放，提示其可通过Nrf2抗氧化及抑制ERS介导的细胞损伤改善小鼠RIRI[34]。毛蕊花糖苷在RIRI小鼠模型中可通过促进Nrf2核转位并上调HO-1、GSH-Px4表达，抑制脂质过氧化及铁死亡相关损伤，进而减轻蛋白管型形成与炎性细胞浸润[35]。芝麻素可通过上调Nrf2、HO-1、NQO-1等抗氧化蛋白表达来减轻RIRI，提示其通过强化抗氧化防御发挥对RIRI小鼠的肾保护作用[36]。甲基丁香酚可通过提高AMPK与糖原合成酶激酶3β磷酸化水平，促进Nrf2核转位并增强抗氧化靶基因转录，提示其通过AMPK/Nrf2通路强化RIRI小鼠再灌注期抗氧化能力[37]。白藜芦醇苷可通过激活PI3K/Akt通路，抑制TNF-α、IL-1β、环氧合酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）、iNOS等炎症因子表达，上调SOD、GSH转移酶、GSH-Px、CAT及GSH表达，协同抑制炎症反应与细胞凋亡进程，改善RIRI小鼠肾功能[38]。反式肉桂醛[39]、橄榄苦苷[40]、鞣花酸[41—42]也被发现可通过调控KIM-1、NGAL及多种促炎介质表达和AMPK、caspase-3、TLR4/NF-κB/MyD88通路，减少ROS生成与细胞凋亡，进而实现对再灌注期炎症与氧化损伤的双重抑制。

综上，姜黄素、洋川芎内酯Ⅰ、毛蕊花糖苷等酚类及其衍生物通过多通路干预再灌注期氧化应激、炎症反应及细胞死亡过程，最终改善肾功能与组织学结局。

2.3 萜类

萜类化合物多具有脂溶性强、易透膜等结构特征，可在RIRI再灌注阶段针对ROS暴发、炎症级联、细胞死亡关键病理链实施多靶点干预。番茄红素可下调RIRI大鼠的COX-2、IL-1β、TNF-α、IL-6促炎因子以及iNOS、Nox2、Nox4蛋白表达，同时上调IL-10表达，从而减少ROS生成并缓解MAPK介导的应激炎症反应，改善肾组织损伤[43]。桔梗皂苷D在RIRI大鼠模型及HK-2细胞H/R模型中被发现可显著提高AMPK磷酸化水平，上调LC3B-Ⅱ、PINK1、Parkin表达，下调p62水平，提示其可通过激活AMPK依赖的线粒体自噬清除受损线粒体，维持线粒体稳态并减轻再灌注期细胞损伤[44]。灵芝酸在缺血再灌注损伤C57BL/6J模型及大鼠肾近端小管上皮细胞系H/R模型中可下调TLR4、MyD88表达，降低NF-κB磷酸化水平和IL-6、COX-2水平，并抑制caspase-3与caspase-8活化，从而阻断TLR4/MyD88/NF-κB炎症轴并减弱凋亡级联反应，改善RIRI-AKI病理进程[45]。白头翁皂苷B4对RIRI大鼠的炎症反应具有“双重阻断”特征：一方面可抑制NLRP3炎症小体相关因子，另一方面可抑制TLR4/NF-κB轴及TNF-α、IL-6释放，并改善BUN、Scr及肾小管病理损伤，提示其可从炎症启动到效应放大阶段系统性地抑制RIRI再灌注期的炎症瀑布[46]。此外，薯蓣皂苷在RIRI大鼠模型中可降低Scr、BUN与KIM-1水平，下调JAK、STAT蛋白的表达，改善肾小管空泡变性、坏死，提示其可通过抑制JAK/STAT介导的炎症与细胞凋亡通路改善RIRI结局[47]。

综上，番茄红素、桔梗皂苷D、灵芝酸等萜类化合物通过靶向炎症相关通路、平衡细胞凋亡与自噬等多元机制，发挥抗RIRI作用。

2.4 生物碱类

生物碱是一类含氮的天然有机化合物，近年来研究发现，多种生物碱类成分在RIRI中可通过多靶点、多通路发挥抗炎、抗氧化及抗凋亡作用，显示出良好的肾脏保护潜力[48]。吴茱萸次碱是一种来源于吴茱萸的喹唑啉类生物碱，在RIRI小鼠模型中可抑制c-Jun氨基末端激酶/p38 MAPK磷酸化水平，下调再灌注期氧化应激与炎症反应，表现为促炎细胞因子表达水平降低及血清SOD水平升高，从而减轻肾近端小管坏死并增强抗氧化能力[49]。辣椒素是来源于辣椒属植物的经典生物碱类成分，在RIRI大鼠模型中可显著抑制IL-6/JAK2/STAT3炎症转导轴，下调JAK2与STAT3磷酸化水平，降低IL-6、TNF-α等促炎细胞因子表达及Scr、BUN等肾功能指标，抑制肾组织凋亡，显著改善肾小管病理损伤结局[50]。

综上，吴茱萸次碱、辣椒素等生物碱类化合物可通过靶向调控炎症、氧化应激及细胞凋亡等关键病理环节，发挥协同保护效应。

2.5 醌类

醌类化合物是一类含有醌式结构单元的天然色素或次生代谢产物，具有抗炎、抗氧化、抗凋亡及调节线粒体功能等多重药理活性。紫草素是一种从紫草根中分

离出来的萘醌类色素，可上调RIRI小鼠的沉默信息调节因子1（silent information regulator 1，Sirt1）、Nrf2及HO-1蛋白表达，增强抗氧化防御，下调Bax、caspase-3表达，抑制ERS相关凋亡，提示其可通过激活Sirt1/Nrf2/HO-1通路缓解再灌注期氧化应激与细胞凋亡[51]。丹参酮Ⅱ$_A$是从唇形科植物丹参中提取的一种脂溶性二萜醌类化合物，在RIRI肥胖大鼠模型中可上调PI3K蛋白表达、提高Akt磷酸化水平，下调caspase-9、caspase-3、Bad等凋亡相关蛋白表达，调节线粒体稳态以降低受损线粒体比例，提示其通过激活PI3K/Akt/Bad通路促进细胞存活并抑制线粒体途径凋亡从而改善RIRI[52]。

综上，紫草素、丹参酮Ⅱ$_A$等醌类化合物凭借其醌式结构赋予的强生物活性，以Sirt1/Nrf2/HO-1、PI3K/Akt通路为调控轴，展现出独特的抗RIRI作用模式。

2.6 糖苷类

糖苷类化合物主要针对RIRI再灌注期ROS暴发、炎症放大与程序性细胞死亡等关键致损链条发挥肾保护作用。Tang等[53]研究发现，红景天苷在RIRI大鼠模型中可激活PI3K/Akt通路，提高PI3K与Akt磷酸化水平，上调SOD、GSH等抗氧化因子以及GSH-Px4蛋白的表达，并下调ACSL4、MDA蛋白的表达，从而抑制脂质过氧化相关的铁死亡并改善肾功能。矢车菊素-3-葡萄糖苷是一类广泛存在于浆果、黑米等植物中的花青素类化合物，在RIRI-AKI小鼠模型及HK-2细胞H/R模型中可减少游离铁积累与ROS生成，提高AMPK磷酸化水平并抑制铁死亡[54]。进一步研究发现，矢车菊素-3-*O*-葡萄糖苷可降低Bax/Bcl-2比值，下调GRP78、CHOP表达，降低JAK2、STAT3磷酸化水平，从而抑制JAK/STAT相关氧化应激-ERS-凋亡级联，系统性减轻再灌注期肾小管细胞损伤[55]。

综上，红景天苷、矢车菊素-3-葡萄糖苷、矢车菊素-3-*O*-葡萄糖苷等糖苷类化合物，可通过调控PI3K/Akt、AMPK、JAK/STAT等多条通路，靶向RIRI进程中的多个关键病理环节发挥协同保护作用。

3 总结与展望

RIRI是临床导致急性肾损伤及慢性肾病进展的重要病因，其发生发展过程中伴随氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、铁死亡及线粒体功能障碍等多重病理过程，形成了复杂的损伤网络。多项体内外实验研究表明，中药单体可通过调控Nrf2/HO-1、PI3K/Akt、MAPK、AMPK、TLR4/NF-κB、JAK/STAT等多条通路及其下游关键因子，实现多环节综合干预，发挥抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗铁死亡、改善线粒体功能及维持能量代谢稳态等作用，使中药在防治RIRI中展现出广阔的应用前景。

然而，目前相关研究仍存在一定局限性：（1）多数研究集中于单一通路，尚未系统揭示多通路之间的网络协同效应，难以全面阐释中药“多成分-多靶点-多通路”的整体作用机制。（2）现有实验研究多依赖细胞模型和动物模型，与人类RIRI的复杂病理过程仍存在一定差距。（3）基于通路的药物开发大多处于临床前阶段，缺乏大规模、高质量的临床研究来验证其安全性和有效性，相关证据体系仍不够完善。在后续研究中，亟须依托单细胞组学、空间组学及多组学联合分析，从系统层面阐明中药单体干预RIRI的分子网络机制，并通过临床样本与临床试验验证其疗效与安全性，为减轻RIRI相关肾损伤、延缓疾病慢性化进程提供新的精准防治思路和临床策略。

参考文献

[1] NØRGÅRD M Ø, SVENNINGSEN P. Acute kidney injury by ischemia/reperfusion and extracellular vesicles[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15312.

[2] ZHOU J M, ZHANG J B, XU F, et al. AST-120 alleviates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting HK2-mediated glycolysis[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 133.

[3] HASSANEIN E H M, IBRAHIM I M, ABD-ALHAMEED E K, et al. Nrf2/HO-1 as a therapeutic target in renal fibrosis[J]. Life Sci, 2023, 334: 122209.

[4] CHEN Z, WANG K, HE X Z, et al. Ezetimibe ketone protects against renal ischemia-reperfusion injury and attenuates oxidative stress via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2024, 38(8): e23792.

[5] WANG Z S, SHU B, HAN Q, et al. Effects of grape seed-derived proanthocyanidin B2 pretreatment on oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and apoptosis of renal tubular epithelial cells in renal ischemia-reperfusion injury model of mice[J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55(10): 2599-2610.

[6] XU F, WU M, LU X H, et al. Effect of Fc-Elabela-21 on renal ischemia/reperfusion injury in mice: mediation of anti-apoptotic effect via Akt phosphorylation[J]. Peptides, 2022, 147: 170682.

[7] LIU Y L, GONG S T, LI K J, et al. Coptisine protects against hyperuricemic nephropathy through alleviating inflammation, oxidative stress and mitochondrial apoptosis via PI3K/Akt signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113941.

[8] YANG C J, BAO L, SHI Z Y, et al. Phillyrin alleviates high glucose-induced oxidative stress and inflammation in HBZY-1 cells through inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Pharm Pharmacol, 2024, 76(7): 776-787.

[9] MA Y, NICOLET J. Specificity models in MAPK cascade signaling[J]. FEBS Open Bio, 2023, 13(7): 1177-1192.

[10] MA L Y, WU F, SHAO Q Q, et al. Baicalin alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy via Nrf2 and MAPK signaling pathway[J]. Drug Des Devel

Ther,2021,15:3207-3221.
[11] YANG S,LI F Y,LU S Y,et al. Ginseng root extract attenuates inflammation by inhibiting the MAPK/NF-κB signaling pathway and activating autophagy and p62-Nrf2-Keap1 signaling *in vitro* and *in vivo*[J]. J Ethnopharmacol,2022,283:114739.
[12] WANG H B,LI Y,CAO X C,et al. Melatonin attenuates renal ischemia-reperfusion injury by regulating mitochondrial dynamics and autophagy through AMPK/drp1[J]. Shock,2024,62(1):74-84.
[13] LIU M,CHEN J W,SUN M,et al. Protection of Ndrg2 deficiency on renal ischemia-reperfusion injury via activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. Chin Med J,2024,137(21):2603-2614.
[14] LU Q Y,YANG L J,XIAO J J,et al. Empagliflozin attenuates the renal tubular ferroptosis in diabetic kidney disease through AMPK/Nrf2 pathway[J]. Free Radic Biol Med,2023,195:89-102.
[15] ZHANG W,ZHOU P,JIANG X,et al. Negative regulation of tec kinase alleviates LPS-induced acute kidney injury in mice via the TLR4/NF-κB signaling pathway[J]. Biomed Res Int,2020,2020:3152043.
[16] ZHANG J,CHEN Q,DAI Z Q,et al. miR-22 alleviates sepsis-induced acute kidney injury via targeting the HMGB1/TLR4/NF-κB signaling pathway[J]. Int Urol Nephrol,2023,55(2):409-421.
[17] PEI M X,DONG S J,GAO X Y,et al. Salvianolic acid B attenuates iopromide-induced renal tubular epithelial cell injury by inhibiting the TLR4/NF-κB/NLRP3 signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2022,2022:8400496.
[18] AN X N,YIN M,SHEN Y L,et al. Dimethyl fumarate ameliorated pyroptosis in contrast-induced acute renal injury by regulating endoplasmic reticulum stress and JAK2-STAT3 pathway[J]. Ren Fail,2025,47(1):2504633.
[19] LIAO W,HE X J,ZHANG W,et al. miR-145 participates in the development of lupus nephritis by targeting CSF1 to regulate the JAK/STAT signaling pathway[J]. Cytokine,2022,154:155877.
[20] WANG L X,HE G F,QI K W,et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 reduces 5-FU sensitivity in gastric cancer cells via JAK/STAT/Nox4 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun,2025,753:151519.
[21] TANG Z,FENG Y,NIE W,et al. Xanthohumol attenuates renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis [J]. Exp Ther Med,2023,26(6):571.
[22] WEI J P,ZHAO B,JIANG Z J,et al. Luteolin mitigates renal ischemia-reperfusion injury via anti-inflammatory, anti-apoptotic, and Nrf2/HO-1-mediated antioxidant effects [J]. Eur J Pharmacol,2025,999:177676.
[23] QI Y C,ZHENG J L,ZI Y,et al. Loureirin C improves mitochondrial function by promoting Nrf2 nuclear translocation to attenuate oxidative damage caused by renal ischemia-reperfusion injury[J]. Int Immunopharmacol,2024,138:112596.
[24] ZHANG B H,WAN S S,LIU H,et al. Naringenin alleviates renal ischemia reperfusion injury by suppressing ER stress-induced pyroptosis and apoptosis through activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:5992436.
[25] WANG X,WANG W,WANG J Z,et al. Effect of apigenin on apoptosis induced by renal ischemia/reperfusion injury *in vivo* and *in vitro*[J]. Ren Fail,2018,40(1):498-505.
[26] LIU B,DENG Q H,ZHANG L,et al. Nobiletin alleviates ischemia/reperfusion injury in the kidney by activating PI3K/Akt pathway[J]. Mol Med Rep,2020,22(6):4655-4662.
[27] ZHANG B H,CHEN Z Y,JIANG Z Y,et al. Nephroprotective effects of cardamonin on renal ischemia reperfusion injury/UUO-induced renal fibrosis[J]. J Agric Food Chem,2023,71(36):13284-13303.
[28] CHEN J N,CHEN C W,LV C,et al. Vitexin enhances mitophagy and improves renal ischemia-reperfusion injury by regulating the p38/MAPK pathway[J]. Ren Fail,2025,47(1):2463572.
[29] DENG G,ZHENG B X,DOU M,et al. Scutellarin alleviates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting the MAPK pathway and pro-inflammatory macrophage polarization[J]. FASEB J,2024,38(13):e23769.
[30] CHEN B L,WANG L T,HUANG K H,et al. Quercetin attenuates renal ischemia/reperfusion injury via an activation of AMP-activated protein kinase-regulated autophagy pathway[J]. J Nutr Biochem,2014,25(11):1226-1234.
[31] MENG X,WEI M,WANG D,et al. The protective effect of hesperidin against renal ischemia-reperfusion injury involves the TLR-4/NF-κB/iNOS pathway in rats[J]. Physiol Int,2020,107(1):82-91.
[32] CAI Y,HUANG C M,ZHOU M Y,et al. Role of curcumin in the treatment of acute kidney injury: research challenges and opportunities[J]. Phytomedicine,2022,104:154306.
[33] 汪泉,付帅,万胜,等. 姜黄素对肾缺血再灌注损伤小鼠miR-103a-3p/HMGB1/TLR4/NFκB信号通路的作用及机制[J]. 中国老年学杂志,2024,44(20):5087-5092.
[34] ZHU Y L,HUANG J,CHEN X Y,et al. Senkyunolide Ⅰ alleviates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress,endoplasmic reticulum stress and apoptosis[J]. Int Immunopharmacol,2022,102:108393.
[35] 冼嘉月,王思怡,蒙诗语,等. 毛蕊花糖苷通过Nrf2/HO-1通路改善小鼠肾脏缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中药新药与临床药理,2025,36(6):859-868.

[36] XUE L, JIANG S, WAN X Y. Protective effects of sesamol on renal ischemia-reperfusion injury via regulation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway[J]. Transplant Proc, 2024, 56(2): 290-296.

[37] KUANG B C, WANG Z H, HOU S H, et al. Methyl eugenol protects the kidney from oxidative damage in mice by blocking the Nrf2 nuclear export signal through activation of the AMPK/GSK3β axis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(2): 367-380.

[38] LIU H B, MENG Q H, HUANG C, et al. Nephroprotective effects of polydatin against ischemia/reperfusion injury: a role for the PI3K/Akt signal pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 362158.

[39] CHEN L C, YUAN J X, LI H, et al. Trans-cinnamaldehyde attenuates renal ischemia/reperfusion injury through suppressing inflammation via JNK/p38 MAPK signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 110088.

[40] NASRALLAH H, AISSA I, SLIM C, et al. Effect of oleuropein on oxidative stress, inflammation and apoptosis induced by ischemia-reperfusion injury in rat kidney[J]. Life Sci, 2020, 255: 117833.

[41] 刘洋，于洋，周南，等. 鞣花酸抑制TLR4/NF-κB/MyD88信号通路减轻炎症反应改善肾缺血再灌注大鼠肾损伤[J]. 解剖科学进展，2020，26(6)：713-717.

[42] LIU Q, LIANG X B, LIANG M T, et al. Ellagic acid ameliorates renal ischemic-reperfusion injury through Nox4/JAK/STAT signaling pathway[J]. Inflammation, 2020, 43(1): 298-309.

[43] PAN X Y, ZHU R, PENG J P, et al. Molecular mechanisms and potential targets of lycopene for alleviating renal ischemia-reperfusion injury revealed by network pharmacology and animal experiments[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 2): 113421.

[44] QIN X K, LIU J, ZHAO X J, et al. Platycodin D attenuates diabetic renal ischemia/reperfusion injury by enhancing mitophagy and suppressing MAPK/NF-κB signaling activation[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2025, 1871(8): 168026.

[45] 邵广莹. 灵芝酸减轻肾缺血再灌注损伤的药理学研究[D]. 北京：北京大学医学部，2022.

[46] 李俊，左沙沙，邱小萱，等. 白头翁皂苷B4对结扎大鼠肾动静脉所致缺血再灌注损伤的治疗作用及相关机制研究[J]. 中国中药杂志，2020，45(3)：617-622.

[47] YANG J R, LI X C, LONG C M, et al. Diosgenin mediated JAK/STAT signal channel improving SD rat renal ischemia-reperfusion[J]. Transplant Proc, 2024, 56(10): 2292-2297.

[48] 丁彦才，刘丽，张红梅，等. 葫芦巴碱通过TGF-β_1/SMAD3通路抑制大鼠肾纤维化[J]. 中国药学杂志，2025，60(22)：2385-2391.

[49] WANG C H, HAO Z Y, ZHOU J, et al. Rutaecarpine alleviates renal ischemia reperfusion injury in rats by suppressing the JNK/p38 MAPK signaling pathway and interfering with the oxidative stress response[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(1): 922-928.

[50] 任晓芬，韩毅，赵晓英，等. 辣椒素减轻大鼠肾缺血-再灌注损伤的作用[J]. 临床麻醉学杂志，2019，35(4)：384-388.

[51] HUANG Q, SHI Z L, ZHENG D D, et al. Shikonin inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis to attenuate renal ischemia/reperfusion injury by activating the Sirt1/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Kidney Blood Press Res, 2025, 50(1): 131-146.

[52] TAI H, CUI X Z, HE J, et al. Renoprotective effect of tanshinone II_A against kidney injury induced by ischemia-reperfusion in obese rats[J]. Aging, 2022, 14(20): 8302-8320.

[53] TANG Z, WANG Y, LIU Y, et al. Salidroside inhibits renal ischemia/reperfusion injury-induced ferroptosis by the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2023, 26(5): 507.

[54] DU Y W, LI X K, WANG T T, et al. Cyanidin-3-glucoside inhibits ferroptosis in renal tubular cells after ischemia/reperfusion injury via the AMPK pathway[J]. Mol Med, 2023, 29(1): 42.

[55] XIONG Y F, JIAN J, YU H L, et al. Cyanidin-3-O-glucoside plays a protective role against renal ischemia/reperfusion injury via the JAK/STAT pathway[J]. Acta Cir Bras, 2023, 38: e381023.

（收稿日期：2025-10-09　修回日期：2026-02-06）

（编辑：孙　冰）