

基于氧化应激反应探讨中西医治疗肾纤维化的研究进展

耿嘉昕¹, 金丽霞^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第四医院肾病科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年12月7日; 录用日期: 2026年1月1日; 发布日期: 2026年1月8日

摘要

肾纤维化是各类慢性肾脏病通向终末期肾病的共同通路, 是当前肾脏病领域的研究热点和治疗难点。氧化应激作为其核心驱动因素之一, 已成为药物研发的重要靶点。本综述将目光聚焦于此, 系统总结了相关防治策略, 对临床医生和科研人员具有重要的参考价值。文章内容涵盖了从基础机制到中西医两类治疗手段的最新进展, 为理解肾纤维化的病理生理过程和探索新的治疗方案提供了全面的知识背景。

关键词

中医药, 氧化应激, 肾纤维化, 抗氧化剂, CKD

Research Progress on Chinese and Western Medicine Treatment of Renal Fibrosis Based on Oxidative Stress Response

Jiaxin Geng¹, Lixia Jin^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Nephrology, The Fourth Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: December 7, 2025; accepted: January 1, 2026; published: January 8, 2026

Abstract

Renal fibrosis is a common pathway for all kinds of chronic kidney diseases to end-stage renal

*通讯作者。

文章引用: 耿嘉昕, 金丽霞. 基于氧化应激反应探讨中西医治疗肾纤维化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 690-701. DOI: 10.12677/acm.2026.161092

disease, and it is also a research hotspot and treatment difficulty in the field of kidney diseases. As one of its core driving factors, oxidative stress has become an important target of drug research and development. This review focuses on this and systematically summarizes the relevant prevention and treatment strategies, which has important reference value for clinicians and researchers. The article covers the latest progress from the basic mechanism to the treatment of traditional Chinese and western medicine, which provides a comprehensive knowledge background for understanding the pathophysiological process of renal fibrosis and exploring new treatment schemes.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Oxidative Stress, Renal Fibrosis, Antioxidant, CKD

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肾纤维化是肾脏功能下降的常见组织学表现, 其在 CKD 的发病和发展到终末期肾病中起着至关重要的作用。肾纤维化分为肾小球硬化以及肾小管间质纤维化, 这通常与肾脏中的氧化应激反应和炎症反应的产生有关[1]。其中肾小球硬化由肾小球血管内皮损伤引起, 肾小球的系膜细胞具有肌成纤维细胞样特征, 包括基质分泌、增殖和转分化[2], 各类细胞因子释放, 炎性细胞聚集于肾小球, 诱发纤维化; 而肾小管间质纤维化则由肾间质损伤引起, 肾小管间质中活化的肌成纤维细胞主要来源于常驻成纤维细胞或周细胞[3][4], 单核巨噬细胞大量浸润, 诱导细胞因子、血管活性物质等大量聚集, 使细胞外基质(ECM)生成、降解平衡失调, 间质胶原堆积, 形成肾小管间质纤维化[5]-[7]。有研究表明, 人肾组织样本中肌成纤维细胞的数量可以预测 CKD 患者未来肾功能下降的程度及快慢[8]。故有效减缓甚至逆转肾纤维化是开发新疗法治疗 CKD 的基础。

氧化应激指氧化剂的产生和抗氧化防御之间的不平衡, 是许多疾病的组成成分。其核心特征是活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平超过抗氧化系统的清除能力, 导致 ROS 积累。ROS 本是正常细胞代谢的副产品, 在有氧过程中产生, 如细胞呼吸、微生物感染、剧烈的身体活动等, ROS 通过触发转录因子参与细胞增殖、凋亡和基因表达的调节[9], 在各种生理过程中起着关键性作用, 然而, 一旦氧化与抗氧化之间失去平衡, 过多的 ROS 则变成了人体的“毒药”。甚至有人指出, 过量的 ROS 还会破坏核酸, 从而导致 DNA 的突变[10]。ROS 由自由基和非自由基含氧分子表示, 例如过氧化氢(H_2O_2)、超氧化物($O_2^{\cdot-}$)、单线态氧($1/2 O_2$)和羟基自由基($\cdot OH$)等[11]。其中, 自由基诱导的氧化应激损伤已被证实是许多慢性健康问题的发病机制和病理生理学因素, 据评估, 氧化应激反应与 100 多种疾病相关[12]。因此, 在研究抗氧化分子的作用时, 测量细胞内 ROS 水平作为对照实验至关重要。本文将基于氧化应激反应在肾纤维化的形成与进展中的作用机制及中西医防治进展进行探讨, 旨在为肾纤维化的临床研究提供一些多元化思考。

2. 氧化应激反应

氧化应激反应源于 ROS/活性氮(RNS)的生成增强或抗氧化保护能力的衰减, 其特征是内源性系统对针对目标生物分子的氧化攻击能力的降低[11]。ROS 包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)和过氧化氢(H_2O_2)等, 他们可以调节所有类别的生物分子的功能, 几乎靶向细胞中的所有底物[11]。目前普遍认为 ROS 主要由线粒体

和内质网产生, 通过破坏信号传导机制并对细胞成分造成氧化损伤来构成对人体的威胁, 如线粒体功能障碍、异常蛋白质聚集、产生炎症反应等[13]。此外, 氧化应激反应还决定了核酸、脂质和蛋白质的结构修饰和功能调节, 其中, 脂质最容易发生氧化[9]。脂质的氧化对细胞膜具有潜在的破坏性, 可增强全身炎症反应[14], 其原理是损害多不饱和脂肪酸, 以花生四烯酸和二十二碳六烯酸为主, 并生成醛类化合物, 如丙二醛(MDA)和 4-羟基壬烯醛, 这是脂质氧化衰变的公认标志物, 因此 MDA 也变成了人们检测氧化应激反应的重要生物标志物[11] [13]。

近年来, 与氧化应激反应相关联的信号通路陆续被人们挖掘, Stenvinkel [15]等认为 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1)/核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)信号通路在抗氧化反应中起着至关重要的作用。在生理状态下, Nrf2 会被 Keap1 禁锢于细胞质内。但当机体遭遇氧化应激时, Nrf2 则会与 Keap1 分离, 继而向细胞核内迁移。在细胞核中, Nrf2 会与基因启动子区域的抗氧化反应元件(ARE)相结合, 以此来启动细胞保护靶基因如 NAD(P)H 醌氧化还原酶-1 (NQO-1)、超氧化物歧化酶(SOD)以及血红素加氧酶-1 (HO-1)等的表达过程, 他们的表达产物发挥作用, 能够高效清除 ROS, 进而维系细胞内部氧化还原的稳定状态[16]。此外, 如 HIF-1 α 通路[17]、SIRT1 相关信号通路[18]、TGIF- β /Smad 信号通路[19]等均被发现可在不同程度上调控氧化应激反应。

3. 氧化应激反应与肾纤维化

肾脏是负责维持各种身体功能稳态的重要器官。肾纤维化作为肾脏的一种异常状态, 需经过非常复杂的生理病理过程, 并涉及各种细胞类型和分子途径[20]。有研究表明, 氧化应激在 CKD 早期就已出现, 并随着肾功能的恶化而加剧[21], 这可能与病理情况下氧化应激反应、炎症反应以及免疫反应等多种因素所触发的活性氧的大量产生、成纤维细胞的过度激活和 ECM 成分的过度产生[22]有关。

3.1. 氧化应激反应影响炎症反应导致肾纤维化

氧化应激导致的炎症反应是肾纤维化发生和进展的重要因素[21]。ROS 的过量产生会激活各种炎症途径, 如核因子 κ B (NF- κ B)信号通路, 从而刺激促炎趋化因子和细胞因子的转录和分泌, 以及炎症细胞和免疫细胞的募集和激活, 最终导致炎症反应[23]。同时肾脏纤维化的进展通常涉及持续性的炎症细胞浸润和炎症因子水平升高, 这些炎症因子会破坏氧化还原稳态, 使其转向促氧化状态[24], 他们通过细胞凋亡、坏死和刺激肾小管上皮细胞释放促纤维化生长因子, 并诱导肾小管细胞中上皮-间质转化来介导肾损伤[25]。很明显, 氧化应激和炎症反应是相互关联的, 氧化应激会触发炎症信号通路, 而炎症会加剧氧化应激。Komada [26]等的实验证明 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3)炎性小体可显著诱导足细胞线粒体 ROS 的产生和纤维化, 从而加剧了肾功能的下降。郭倩等[27]通过动物实验说明糖尿病肾病(DKD)大鼠的肾组织中同时存在氧化应激激活和炎症状态, 且研究结果证实, 氧化应激与炎症反应均能够对肾实质造成严重损害, 并且二者之间存在着相互促进的紧密联系。

3.2. 氧化应激反应影响免疫反应导致肾纤维化

免疫细胞和基质细胞之间存在复杂的氧化还原相互作用, 而 ROS 作为公认的免疫抑制细胞诱导剂[28], 其过量地在免疫细胞中产生会导致氧化应激反应, 从而导致分子损伤、生化和细胞功能被破坏[29]。研究显示, ROS 在刺激 T 细胞功能中起着关键性作用, 它通过激活缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、原癌基因 (MYC)并增强糖酵解以达到刺激 T 细胞增殖、克隆和肿瘤清除等的目的[30], 同时 T 细胞受体(T Cell Receptor, TCR)激活后可刺激线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)和增强的 NADPH 氧化酶(NOX)的活性, 从而迅速产生与 T 细胞代谢变化相关的 O $_2^{\cdot-}$ 和 H $_2$ O $_2$, 促进白细胞介素(IL)的增殖和产生[31] [32], 并通过调节

白细胞介素(IL-2)和白细胞介素(IL-4)的表达来促进 T 细胞的活化[33]。同时也有研究显示, 过量的 ROS 则会显著抑制 NF- κ B 磷酸化和 T 细胞活性[34]。由此可知, 适量的 ROS 对于 T 细胞的活化至关重要。此外, 巨噬细胞 ROS 水平影响信号转导及转录激活因子-1 (STAT-1)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 NF- κ B 的活性, 并导致炎症信号传导的总体显著增加[35]。Meng 等[19]则说明氧化应激可以通过激活特定途径并与转化生长因子- β (TGF- β)/Smad 等信号通路相互作用驱动肾纤维化, 在节段性肾小球硬化和肾小管间质纤维化中起到关键性作用。另外, 关于氧化应激反应与 B 细胞、NK 细胞、中性粒细胞等免疫细胞之间的相互影响也早有论述[23]。

4. 抗氧化剂

抗氧化剂是抵御 ROS 诱导的细胞损伤的主要动力。人体的抗氧化防御系统由酶和非酶成分组成。其中, 酶促抗氧化防御系统包括: 超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等。而非酶类抗氧化剂, 主要包括蛋白类、维生素、矿物质等多种物质, 均可发挥其抗氧化作用[9]。SOD 是一种生活在氧气环境下的生物体通用的酶促抗氧化剂[36], 是将超氧化物转化为过氧化氢的关键酶。它的作用是将超氧阴离子分解成危害较小的活性氧($2O_2^{2-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$) [37], 其水平的升高是抗氧化反应的一部分, 被誉为是抵御 ROS 介导损伤的第一道防线[38]。此外, SOD 还可以影响免疫反应[39]。有研究表明, SOD 是信号传导的关键调节因子[35], 可激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号转导通路, 促进增殖、代谢适应和细胞迁移[32]。CAT 存在于所有需要氧气的组织中[40], 主要通过将 H_2O_2 转化为水和分子氧($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$)来减轻氧化应激和细胞损伤[41]。值得一提的是, CAT 是所有酶中周转率最高的酶之一[42], 可以在一秒钟内代谢数千万个 H_2O_2 分子[43]。有研究表明, Nrf2 可通过间接改变 CAT 的表达来调节细胞的抗氧化能力以应对氧化应激[44]。同时, CAT 在调节 T 细胞[28]和巨噬细胞[45]功能中也起到关键作用。它遍布全身, 通过催化 H_2O_2 转化为水来减轻氧化损伤[46]。

5. 现代药物改善氧化应激反应对肾纤维化的影响

近些年来一些现代药物如降糖药、降压药等被发现可以通过减缓氧化应激反应延缓 CKD 的进程, 同时减轻肾纤维化(见表 1)。

Table 1. Study on the mechanism of modern drugs in treating renal fibrosis

表 1. 现代药物治疗肾纤维化的机制研究

药物	作用机制	模型	参考文献
达格列净	MDA↓、ROS↓、GSH↑	HK-2 细胞	[47]
二甲双胍	MDA↓、SOD↑、CAT↑、GSH-Px↑	DKD 大鼠	[48]
苯扎贝特	MDA↓、SOD↑、CAT↑、GSH-Px↑	DKD 小鼠	[49]
缬沙坦片	-OH↓、ROS↓、SOD↑、CAT↑	DN 小鼠	[50]
厄贝沙坦	SOD↑、GSH-Px↑	DKD 大鼠	[27]

徐睿等[47]通过动物实验发现达格列净可以减轻肾小球系膜区增生与胶原纤维的沉积, 同时又通过体外实验证明达格列净可以显著降低细胞内 ROS 和 MDA 水平, 并使 GSH 含量增加, 下调细胞内纤维蛋白的表达, 减轻线粒体损伤, 表明达格列净可以减轻氧化应激反应, 并有效缓解肾纤维化的进展。近年来的研究[48]发现二甲双胍对肾组织的保护机制可能是通过提高 CAT、SOD 以及 GSH-Px 的含量并降低 MDA 水平, 来抑制氧化应激反应并减轻间质纤维化和炎性细胞的浸润。罗根艳等[49]的研究发现苯扎贝特不但可以提升 DKD 小鼠体内 SOD、CAT 以及 GSH-Px 的活性, 还可以显著降低 DKD 小鼠体内 MDA 水平, 且经苯扎贝特治疗后的小鼠肾组织基底膜厚度降低, 炎性细胞浸润减少, 证明了其对肾组织的保

护作用。韩晓瑜等人[50]发现缬沙坦通过提高 SOD 和 CAT 水平, 提高了糖尿病肾病(DN)小鼠肾组织中-OH 和 ROS 的清除率, 进而减轻肾组织中的氧化应激反应, 减缓肾脏组织损伤。郭倩等[27]通过动物实验发现, 厄贝沙坦可以显著提高 DKD 大鼠肾组织中 SOD 以及 GSH-Px 的活性, 改善了高糖高脂饲料联合腹腔注射链脲佐菌素(35 mg/kg)诱导的 DKD 大鼠的肾脏氧化应激反应与肾纤维化。

6. 中医药改善氧化应激反应对肾纤维化的影响

中医药是中国古代在长期实践中创造出的最重要的文化产物之一, 在改善氧化应激状态、减轻炎症状态、调节免疫、缓解患者症状、平衡体内环境等方面都取得了显著的成果。现阶段已有大量的研究证实, 中医药在抗氧化应激方面发挥了关键作用。张雨帆等[51]的研究表明, 温肾培元降毒汤的治疗可以使脾肾气虚挟血瘀证的慢性肾衰竭患者在下调 MDA 水平、升高 SOD 水平的同时, 升高肾小球滤过率, 并显著改善中医证候评分。王华等[52]的试验也证实, 安和参地丸的治疗可以使糖尿病肾病气阴两虚证的患者 MDA 含量下调, SOD 水平水平升高, 并明显改善患者尿浊、神疲乏力、少气懒言、尿频尿多等症状。

虽然在传统医学中并没有针对肾纤维化与抗氧化应激反应的相关概述, 但中医一般将肾纤维化的病机概括为本虚标实, 虚实夹杂, “本虚”是因, “标实”是果, 在虚证的基础上发展出现血瘀、湿毒、痰浊等标证, 这些实邪又可阻滞气血, 使实证更甚, 加重本虚[53]。同时, 张宗礼教授还提出了“肾虚必兼血瘀”[54]的理论。这些都与氧化与还原反应的失衡, 导致 ROS 的大量堆积, 进而激化氧化应激反应的原理相似。袁子阳[55]等更是认为氧化应激反应的病理表现在一定程度上对应了中医“虚”、“痰”、“瘀”、“毒”等病邪所造成的症状。氧化与还原反应失衡, 导致 ROS 过量的聚集, 久而成瘀, 瘀而化毒, 则导致肾纤维化, 故氧化应激反应与中医病机存在一定的关联。由此也可以认为通过对气血的治理, 使之气血平和, 气滞得行, 湿阻得行, 血瘀得通, 热毒得除。故而临床上常使用能够活血化瘀、益气养阴、清利湿热等的方药来治疗肾纤维化。现代研究表明, 许多中药的有效成分都有抗氧化作用。中药主要以中药单体和中药复方/中成药的形式应用于减轻肾纤维化的基础研究(见表 2、表 3)。

6.1. 中药单体

中药单体是中药的单一活性成分提取物, 如酮类、苷类等, 具有特定的药理作用。一些研究发现, 多种中药材可使模型中氧化应激标志物的水平显著降低, 同时使其酶促抗氧化剂含量提高, 提示这些中药可能通过抑制肾脏氧化应激反应来保护肾脏, 改善肾脏纤维化。下面总结了黄芪甲苷、积雪草苷、三七总皂苷等调控氧化应激反应减缓肾纤维化的机制研究(见表 2)。

Table 2. Study on the mechanism of monomer Chinese medicine in treating renal fibrosis
表 2. 中药单体治疗肾纤维化的机制研究

中药	成分	作用机制	模型	参考文献
黄芪	黄芪甲苷	MDA↓、SOD↑、CAT↑、GSH-Px↑	C57BL/6 小鼠	[56]
三七	三七总皂苷	MDA↓、SOD↑、GSH-Px↑	SD 大鼠	[57]
白豆蔻	白豆蔻	MDA↓、SOD↑	CRF 大鼠	[58]
桑白皮	桑白皮总黄酮	MDA↓、SOD↑	T2DM 大鼠	[59]
姜黄	姜黄素	-OH↓、ROS↓、SOD↑、CAT↑	DN 小鼠	[50]
藏红花	藏红花素	MDA↓、SOD↑	HK-2 细胞	[60]
栀子	栀子苷	MDA↓、GSH-Px↑、SOD↑	DN 小鼠	[61]

黄芪被广泛应用于治疗各种肾脏疾病, 黄芪甲苷是黄芪根的皂苷提取物, 具有抗氧化、抗炎、调节免疫的作用。作为黄芪的主要活性成分之一, 黄芪甲苷被 Gao 等[56]发现可以通过增强 SOD、CAT 以

及 GSH-Px 的活性, 并降低 MDA 水平, 减缓氧化应激反应, 改善了 C57BL/6 小鼠肾小管和间质的病理改变, 延缓了肾小管间质纤维化。三七总皂苷是由三七所提取出的有效成分, 具有抗氧化、活血化瘀等药理作用, 庄高建等[57]通过动物实验发现三七总皂苷可能通过提高 SOD 以及 GSH-Px 的活性, 并降低 MDA 含量, 进而减缓氧化应激反应来保护 SD 大鼠的肾脏组织。白豆蔻作为藏药中常用的治疗肾脏疾病的中药之一, 具有抗氧化、抗炎、温肾之功效, 岗尖俄日等[58]发现白豆蔻可通过提高 SOD 含量, 降低 MDA 含量, 进而减缓氧化应激反应, 缓解慢性肾功能衰竭(CRF)大鼠肾小球基膜增生, 改善肾间质纤维化。桑白皮总黄酮是桑白皮的主要成分黄酮类化合物的总称, 具有抗氧化、抗炎、降血糖、降血脂等特性, 谭金枚等[59]通过动物实验研究发现桑白皮总黄酮可以通过提高 SOD 含量, 降低 MDA 含量, 缓解 2 型糖尿病(T2DM)大鼠肾组织中的氧化应激反应, 使胶原沉积分数显著下降, 肾小球及基质纤维化明显改善。姜黄素是从姜黄根茎中提取出的一种多酚类物质, 其特性为抗氧化、抗炎和降血糖等, 韩晓瑜等人[50]发现姜黄素通过提高了 DN 小鼠肾脏中 SOD 和 CAT 水平, 增强了对-OH 以及 ROS 的清除能力, 进而减轻了 DN 小鼠肾组织中的氧化应激反应, 减少了炎性细胞的浸润, 减缓肾脏组织损伤。藏红花素是藏红花的主要药理活性成分之一, 具有抗氧化、抗炎的作用, Zhang 等[60]通过体外细胞实验发现藏红花素可以降低 HK-2 细胞内 MDA 的含量, 并提高 SOD 活性, 抑制了细胞内的氧化应激反应。槲子苷是一种环烯醚萜苷化合物, 具有抗氧化、抗炎的特性, Li 等[61]发现槲子苷干预 DN 小鼠后, 其肾损伤明显呈剂量依赖性降低, 且其胶原纤维含量和肾纤维化程度明显降低, 这或许与槲子苷显著提高了 DN 小鼠组织和血清中 GSH-Px 和 SOD 的活性, 降低了 MDA 水平, 减缓氧化应激反应有关。

6.2. 中药复方/中成药

许多中药复方的药理作用中存在抗氧化作用, 近代研究发现, 部分中药复方或中成药能够在发挥其抗氧化作用的同时, 改善相关模型的肾脏病理损伤, 肾功能均有不同程度的改善, 说明这些中药复方或中成药能够缓解肾纤维化或许与其氧化应激反应的减弱有关(见表 3)。

Table 3. Study on the mechanism of traditional Chinese medicine compound/Chinese patent medicine in treating renal fibrosis

表 3. 中药复方/中成药治疗肾纤维化的机制研究

中药复方/中成药	成分/组方	作用机制	模型	参考文献
肾康灵	黄芪 30 g、生地黄 15 g、山萸肉 9 g、山药 12 g、茯苓 9 g、牡丹皮 15 g、三七 9 g	MDA↓、GSH-Px↑、SOD↑	CKD 大鼠	[17]
尿毒清颗粒	大黄、黄芪、车前草、桑白皮、苦参、白术、茯苓、白芍、制何首乌、丹参等	MDA↓、SOD↑	CRF 大鼠	[58]
桃红四物汤加味颗粒剂	桃仁 10 g、红花 10 g、当归 12 g、熟地黄 10 g、白芍 10 g、川芎 10 g、地龙 10 g、僵蚕 10 g	MDA↓、SOD↑、GSH-Px↑	DKD 大鼠	[27]
芪蛭通络方	黄芪、烫水蛭、茯苓、党参、全蝎、地龙、醋龟甲、丹参、川芎	MDA↓、SOD↑、CAT↑、GSH-Px↑	DKD 小鼠	[62]
补肾开玄方	蝉蜕 6 g、僵蚕 10 g、大黄 3 g、山萸肉 10 g、积雪草 10 g、姜黄 6 g、牛蒡子 10 g、黄芪 30 g、丹参 10 g、葛根 10 g、杜仲 10 g	MDA↓、SOD↑、CAT↑、GSH-Px↑	DKD 大鼠	[48]
芪蒺糖肾方	黄芪 60 g、金蝉花 10 g、三七粉 3 g、牛蒡子 15 g、黄精 20 g、葛根 15 g、灵芝 15 g、川芎 15 g、山茱萸 15 g、僵蚕 15 g	MDA↓、ROS↓、GSH↑	HK-2 细胞	[47]
四逆汤	附子、干姜、甘草	MDA↓、SOD↑、GSH↑	SD 大鼠	[63]

肾康灵作为名老中医王著础临床多年的经验方, 其方药组成包含黄芪、生地黄、山萸肉、山药、茯苓、牡丹皮、三七, 其中, 黄芪发挥着补气养血、利水消肿的重要作用, 生地则具备清热凉血、益肾活血的功效, 此两味共为君药, 共奏益肾活血之功; 此外, 山茱萸能够补益肝肾、收敛固涩, 山药可益气养阴、滋养脾肾、固摄肾精, 牡丹皮能够活血凉血, 三七则擅长活血化瘀且能止血。使整个方剂共达益肾气、行气血、化瘀血的显著功效[64]。临床上已证实该方对于 CKD 疗效显著。黄润宇等[17]发现肾康灵可能通过降低 MDA 水平, 提高 GSH-Px 和 SOD 的表达水平, 使治疗后的 CKD 大鼠肾组织抗氧化能力明显恢复。尿毒清颗粒作为临床上治疗脾虚湿浊型和脾虚血瘀型慢性肾功能衰竭的常用药, 其组成包含大黄、黄芪、车前草、桑白皮、苦参、白术、茯苓、白芍、制何首乌、丹参等。岗尖俄日等[58]通过动物实验证实, 尿毒清颗粒可以使 SOD 含量增加, 并减少 MDA 含量, 抑制氧化应激反应, 缓解肾小球基膜增生并改善肾间质纤维化。桃红四物汤始载于《医宗金鉴》, 由桃仁、红花、当归、熟地黄、白芍、川芎组成, 是活血化瘀的代表方剂, 桃红四物汤加味是在原方的基础上加了地龙、僵蚕这类虫药, 加强其通络之功。郭倩等[27]发现, 桃红四物汤加味可以显著提高 DKD 大鼠肾组织中 SOD 以及 GSH-Px 活性, 抑制 DKD 大鼠的肾氧化应激反应与肾纤维化。芪蛭通络方[62]包含黄芪、烫水蛭、茯苓、党参、全蝎、地龙、醋龟甲、丹参、川芎, 其中黄芪为君, 补气升阳、利水消肿; 水蛭为臣, 破血通经、逐瘀消癥, 而醋龟甲有清热养阴的作用, 黄芪与醋龟甲相互配合, 一升一降、攻补并行。此外, 本方多用虫类药, 破血逐瘀、深入经络搜剔病邪, 精准直达病所, 诸药相辅相成, 共同发挥补肾泄浊、化瘀通络的功效, 且目前已通过临床验证其对降低蛋白尿, 改善肾功能确有疗效。杨冰等[62]通过动物实验证实芪蛭通络方可以提高 SOD、CAT 以及 GSH-Px 的活性, 减少 DKD 小鼠肾组织中 MDA 含量, 抑制氧化应激反应, 减轻胶原纤维组织及肾小球内系膜的增生, 减轻肾脏的病理损伤。补肾开玄方[48]是现代人们对于“玄府理论”的临床应用, 以“风药开玄”为基本组方理念, 由蝉蜕、僵蚕、大黄、山萸肉、积雪草、姜黄、牛蒡子、黄芪、丹参、葛根、杜仲组成, 具有调气机、开玄府、补肾精、祛瘀浊之效。马晶晶等[48]通过动物实验得出补肾开玄方可以提升 DKD 大鼠体内 CAT、SOD 以及 GSH-Px 含量并显著降低 MDA 水平, 减轻间质纤维化、肾小球细胞病变、系膜增生和炎性细胞的浸润, 且中剂量组改善效果最佳, 这表明补肾开玄方可以有效改善肾脏组织病理损伤, 减轻氧化应激反应并延缓肾纤维化。芪蒺糖肾方是陈以平教授针对 DKD 晚期出现的脾肾虚损证型所开发的方剂, 包含黄芪、金蝉花、三七粉、牛蒡子、黄精、葛根、灵芝、川芎、山茱萸、僵蚕, 具有补脾益肾、行气活血的多重功效[65]。徐睿等[47]发现芪蒺糖肾方可以有效减轻肾小球系膜区增生与胶原纤维的沉积, 且呈一定的剂量依赖性。同时又通过体外实验证明芪蒺糖肾方可以显著降低细胞内 ROS 和 MDA 水平, 上调 GSH 水平, 并下调细胞内纤维蛋白的表达, 减轻线粒体损伤, 表明芪蒺糖肾方可以减轻氧化应激反应, 并有效缓解肾纤维化的进展。四逆汤出自东汉张仲景的《伤寒杂病论》, 包含附子、干姜、甘草, 经典中记载其具有回阳救逆之功效。因温补肾阳之法对于寒凝血瘀证型的慢性肾脏病有显著疗效而常在临床治疗中被应用[66]。王艳等[63]的研究表明四逆汤干预的 SD 大鼠肾脏组织中 SOD 与 GSH 水平明显升高, 而 MDA 水平明显下降, 进一步证实了四逆汤可以有效减缓氧化应激损伤, 其减轻肾组织纤维化作用可能与之有关。

7. 讨论

肾纤维化作为 CKD 发生发展的必要过程, 在 CKD 的治疗中备受关注。其机理较为复杂, 受多种因素影响。目前针对于肾纤维化的治疗主要还是以早期防治和慢性对症治疗为主, 但从治疗效果看, 存在明显的个体差异, 尚且缺乏有效的药物干预。肾脏作为维持身体各种功能稳态的重要器官, 其正常运行依赖于氧化与还原反应的平衡, 故而氧化应激反应是肾纤维化发生发展进程中不可忽视的问题。部分抗氧化剂可在肾纤维化进展中起到平衡氧化应激反应从而达到减轻炎症状态、调节免疫反应和信号启动的

作用。所以, 积极探索可调控氧化应激反应的药物对肾纤维化的防治具有十分重要的现实意义。

本综述系统总结了中西医通过调控氧化应激反应治疗肾纤维化的最新进展。部分支持数据倾向于表明通过抗氧化应激治疗可以有效延缓肾纤维化的进展, 其大多围绕以提高抗氧化酶的活性, 以提高机体对于 ROS 的清除率, 达到抑制氧化应激的目的。通过对不同途径影响下的 MDA 与酶促抗氧化剂之间的平衡作用机制的深入挖掘, 或许对于氧化应激反应导致肾纤维化的机制的全面且深入的探索有所助益。氧化应激反应作为目前研究最广泛的导致肾纤维化的机制之一, 其对于自由基的消除以及对于炎症反应的调控表明了该反应在肾纤维化中的突出作用, 故本文以氧化应激反应与酶促抗氧化剂为出发点, 通过收集抗氧化应激的试验来论证抗氧化治疗对于肾纤维化改善的有效性以及可能性, 探讨了氧化应激反应在肾纤维化的发生发展过程中的核心作用, 并进一步论述了中西医在调控氧化应激反应以实现抗氧化剂作为靶向治疗手段方面所取得的研究进展, 丰富了肾纤维化治疗的多样性。

经总结可知, 在现代药物领域, 肾纤维化的治疗主要以降糖药、降压药以及降脂药为主。在临床实践当中, 这些药物一直被合理地应用于管控 CKD 病程中的各种各样的危险因素。目前, 针对现代药物调控肾纤维化机制的研究工作, 尽管在实验室环境里已经收获了一些成果, 为构建相关理论提供了基础依据, 但在临床数据的积累方面仍显不足。这些临床数据对于进一步验证和支持现有的研究起着至关重要的作用, 然而当下还未能达到足够丰富的程度。在中医药领域, 依据现代中医的观点, 肾纤维化属于本虚标实之证, 而参与氧化应激反应治疗肾纤维化的中药单体及复方所具备的功效, 大多聚焦于活血化瘀、畅通经络, 还有清热益气养阴等方面, 高度契合临床上对于 CKD 治疗的用药。然而, 尽管支持证据倾向于表明调控氧化应激反应可以减缓肾纤维化, 并有纳米载体作为新兴技术被人们所提出并创造[67], 但 SOD 作为一种潜在药物的治疗应用仍不清楚。此外, 针对于 CAT 而言, 线粒体作为细胞工厂和主要的 H_2O_2 生产场所已被选为此类疗法的主要目标[42]。然而, 人们却从未在除了小鼠以外的哺乳动物细胞中检测到线粒体过氧化氢酶[11]。虽然 Bauer 等[68]和 Böhm [69]等证明, CAT 可以位于膜上, 尤其是在癌细胞中, 但 CAT 的定位仍然是该领域争论的主题。此外, 在一些情况下, GSH-Px 的过表达会使促进蛋白质所必需的 ROS 丢失, 改变血管对 H_2O_2 的反应, 减弱信号传导和胰岛素介导的代谢, 以及促进某些癌细胞的存活[46]。也就是说, 在某些情况下, 增加 GSH-Px 的表达可能促进了细胞功能障碍和疾病。总而言之, 通过调节抗氧化剂的含量来调控氧化应激反应具有双面性, 但不可否认的是中药且部分中药成分与复方均能够对肾脏细胞起到保护功效, 因此, 如何精准把控中药成分对该反应的干预程度, 从而在肾纤维化的治疗过程中最大限度地发挥其作用, 仍有待深入探究。

现代药物与中医药调控氧化应激反应治疗肾纤维化的研究呈现出了极为可观的发展前景。尽管二者借助部分动物模型与实验模型, 为研究奠定了一定的理论根基, 然而特定模型所固有的局限性仍难以完全消除。例如皂苷成分经口服给药后, 往往面临着吸收差、代谢快、依赖肠道菌群等问题[70], 这也就导致了口服生物利用度低、个体差异明显等问题。而动物实验通过体内注射等方式, 巧妙地避开了这个问题。其次, 多种中药单体的有效成分有待明确, 部分药物如白豆蔻的药代动力学研究几乎空白, 这都让我们临床用药的尺度把控增添了不小的难度。此外, 虽然常见中药在常规剂量下应用安全性较高, 但仍有部分中药存在肝肾毒性的风险, 尤其对于肾纤维化这类本身肾脏功能受损的患者, 我们更需谨慎用药。同时, 我们通过实验也可以看到, 虽然中药与中成药都在不同程度上缓解了氧化应激标志物的相关指标, 但不同药物对于不同指标的影响是不同的, 也出现了仅影响单一指标的情况, 对于这种现象的出现, 究竟是因为药物的靶点不同还是药物剂量的不足都需要我们后续开展大量临床研究, 以获取充足的数据支撑来解释。

综上所述, 现代药物与中医药在调控氧化应激反应对于肾纤维化的防治方面的研究已取得一定进展, 这些进展表明其治疗肾纤维化、延缓肾脏疾病进程中具备极大潜力。在接下来的试验中, 人们应该更

加注重药代动力学、药物安全性的研究以及患者本身的证候、指标的改善情况与抗氧化应激反应的紧密联系, 为临床用药提供更多安全可行有效的治疗方案。伴随后续研究持续推进与优化, 在未来, 调控氧化应激反应有望成为防治肾纤维化的关键靶点, 拥有极为重要的临床应用前景。

参考文献

- [1] Li, X., Zhuge, Z., Carvalho, L.R.R.A., Braga, V.A., Lucena, R.B., Li, S., *et al.* (2022) Inorganic Nitrate and Nitrite Ameliorate Kidney Fibrosis by Restoring Lipid Metabolism via Dual Regulation of AMP-Activated Protein Kinase and the AKT-PGC1 α Pathway. *Redox Biology*, **51**, Article ID: 102266. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102266>
- [2] Reidy, K., Kang, H.M., Hostetter, T. and Susztak, K. (2014) Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 2333-2340. <https://doi.org/10.1172/jci72271>
- [3] Grgic, I., Duffield, J.S. and Humphreys, B.D. (2011) The Origin of Interstitial Myofibroblasts in Chronic Kidney Disease. *Pediatric Nephrology*, **27**, 183-193. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1772-6>
- [4] Humphreys, B.D., Lin, S., Kobayashi, A., Hudson, T.E., Nowlin, B.T., Bonventre, J.V., *et al.* (2010) Fate Tracing Reveals the Pericyte and Not Epithelial Origin of Myofibroblasts in Kidney Fibrosis. *The American Journal of Pathology*, **176**, 85-97. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090517>
- [5] 李旭萍, 马鸿斌, 马海兰. 中医药抗肾脏纤维化的研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(12): 4036-4041.
- [6] 王玲. 滋肾益气方联合厄贝沙坦对糖尿病肾病肾脏纤维化指标和炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(4): 940-943.
- [7] 马园园, 陈高峰, 黄恺, 等. 肾间质纤维化过程中 HA/CD44 表达变化[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(9): 759-762, 848.
- [8] Meran, S. and Steadman, R. (2011) Fibroblasts and Myofibroblasts in Renal Fibrosis. *International Journal of Experimental Pathology*, **92**, 158-167. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2011.00764.x>
- [9] Pisoschi, A.M. and Pop, A. (2015) The Role of Antioxidants in the Chemistry of Oxidative Stress: A Review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **97**, 55-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>
- [10] 林千愉, 李梦洁, 梁栋, 等. 核因子 E2 相关因子 2 介导的氧化应激在糖尿病肾脏疾病肾纤维化中的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(8): 627-631.
- [11] Glorieux, C. and Buc Calderon, P. (2024) Targeting Catalase in Cancer. *Redox Biology*, **77**, Article ID: 103404. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103404>
- [12] Halliwell, B., Gutteridge, J.M. and Cross, C.E. (1992) Free Radicals, Antioxidants, and Human Disease: Where Are We Now? *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **119**, 598-620.
- [13] Moreno-Macias, H. and Romieu, I. (2014) Effects of Antioxidant Supplements and Nutrients on Patients with Asthma and Allergies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 1237-1244. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.020>
- [14] Chaudhary, M.R., Chaudhary, S., Sharma, Y., Singh, T.A., Mishra, A.K., Sharma, S., *et al.* (2023) Aging, Oxidative Stress and Degenerative Diseases: Mechanisms, Complications and Emerging Therapeutic Strategies. *Biogerontology*, **24**, 609-662. <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10050-1>
- [15] Stenvinkel, P., Chertow, G.M., Devarajan, P., Levin, A., Andreoli, S.P., Bangalore, S., *et al.* (2021) Chronic Inflammation in Chronic Kidney Disease Progression: Role of NRF2. *Kidney International Reports*, **6**, 1775-1787. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.023>
- [16] Xing, L., Guo, H., Meng, S., Zhu, B., Fang, J., Huang, J., *et al.* (2021) Klotho Ameliorates Diabetic Nephropathy by Activating NRF2 Signaling Pathway in Podocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **534**, 450-456. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.11.061>
- [17] 黄润宇, 黎婷, 范雪琪, 等. 基于 HIF-1 α 通路探讨中药肾康灵对 CKD 大鼠肾脏氧化应激和纤维化程度的影响[J]. 中国民族民间医药, 2025, 34(8): 24-28, 39.
- [18] Ubaid, S., Rumman, M., Singh, B. and Pandey, S. (2021) Role of Silent Information Regulator 1 (SIRT1) in Regulating Oxidative Stress and Inflammation. *Inflammation*, **43**, 1589-1598.
- [19] Meng, X., Nikolic-Paterson, D.J. and Lan, H.Y. (2016) TGF- β : The Master Regulator of Fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*, **12**, 325-338. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.48>
- [20] Kishi, S., Nagasu, H., Kidokoro, K. and Kashihara, N. (2023) Oxidative Stress and the Role of Redox Signalling in Chronic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **20**, 101-119. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00775-0>
- [21] Ebert, T., Neytchev, O., Witas, A., Kublickiene, K., Stenvinkel, P. and Shiels, P.G. (2021) Inflammation and Oxidative

- Stress in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Antioxidants & Redox Signaling*, **35**, 1426-1448. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8184>
- [22] Li, X., Shan, Q., Wu, X., Miao, H. and Zhao, Y. (2024) Gut Microbiota Regulates Oxidative Stress and Inflammation: A Double-Edged Sword in Renal Fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **81**, Article No. 480. <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05532-5>
- [23] Morris, G., Gevezova, M., Sarafian, V. and Maes, M. (2022) Redox Regulation of the Immune Response. *Cellular & Molecular Immunology*, **19**, 1079-1101. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00902-0>
- [24] Joffe, J. and Hellman, J. (2021) Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Sepsis and Acute Inflammation. *Antioxidants & Redox Signaling*, **35**, 1291-1307. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0027>
- [25] Lan, H. (2022) Macrophage-myofibroblast Transition in Kidney Disease. *Integrative Medicine in Nephrology and Andrology*, **9**, 12. <https://doi.org/10.4103/2773-0387.358225>
- [26] Komada, T. and Muruve, D.A. (2019) The Role of Inflammasomes in Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 501-520. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0158-z>
- [27] 郭倩, 王倩, 郭帅, 等. 桃红四物汤加味对糖尿病肾病大鼠肾损伤的影响[J]. 世界中医药, 2025, 20(1): 44-50, 60.
- [28] Tamura, K., Miyato, H., Kanamaru, R., Sadatomo, A., Takahashi, K., Ohzawa, H., *et al.* (2023) Activated Neutrophils Inhibit Chemotactic Migration of Activated T Lymphocytes to CXCL11 by Multiple Mechanisms. *Cellular Immunology*, **384**, Article ID: 104663. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2023.104663>
- [29] Sun, L., Wang, X., Saredy, J., Yuan, Z., Yang, X. and Wang, H. (2020) Innate-Adaptive Immunity Interplay and Redox Regulation in Immune Response. *Redox Biology*, **37**, Article ID: 101759. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101759>
- [30] Doedens, A.L., Phan, A.T., Stradner, M.H., Fujimoto, J.K., Nguyen, J.V., Yang, E., *et al.* (2013) Hypoxia-Inducible Factors Enhance the Effector Responses of CD8⁺ T Cells to Persistent Antigen. *Nature Immunology*, **14**, 1173-1182. <https://doi.org/10.1038/ni.2714>
- [31] Devadas, S., Zaritskaya, L., Rhee, S.G., Oberley, L. and Williams, M.S. (2002) Discrete Generation of Superoxide and Hydrogen Peroxide by T Cell Receptor Stimulation: Selective Regulation of Mitogen-Activated Protein Kinase Activation and Fas Ligand Expression. *The Journal of Experimental Medicine*, **195**, 59-70. <https://doi.org/10.1084/jem.20010659>
- [32] Pelicano, H., Xu, R., Du, M., Feng, L., Sasaki, R., Carew, J.S., *et al.* (2006) Mitochondrial Respiration Defects in Cancer Cells Cause Activation of Akt Survival Pathway through a Redox-Mediated Mechanism. *The Journal of Cell Biology*, **175**, 913-923. <https://doi.org/10.1083/jcb.200512100>
- [33] Kamiński, M.M., Sauer, S.W., Klemke, C., Stüss, D., Okun, J.G., Krammer, P.H., *et al.* (2010) Mitochondrial Reactive Oxygen Species Control T Cell Activation by Regulating IL-2 and IL-4 Expression: Mechanism of Ciprofloxacin-Mediated Immunosuppression. *The Journal of Immunology*, **184**, 4827-4841. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901662>
- [34] Chen, X., Song, M., Zhang, B. and Zhang, Y. (2016) Reactive Oxygen Species Regulate T Cell Immune Response in the Tumor Microenvironment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**, Article ID: 1580967. <https://doi.org/10.1155/2016/1580967>
- [35] Rendra, E., Riabov, V., Mossel, D.M., Sevastyanova, T., Harmsen, M.C. and Kzhyshkowska, J. (2019) Reactive Oxygen Species (ROS) in Macrophage Activation and Function in Diabetes. *Immunobiology*, **224**, 242-253. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.11.010>
- [36] Wang, Y., Branicky, R., Noë, A. and Hekimi, S. (2018) Superoxide Dismutases: Dual Roles in Controlling ROS Damage and Regulating ROS Signaling. *Journal of Cell Biology*, **217**, 1915-1928. <https://doi.org/10.1083/jcb.201708007>
- [37] Sakamoto, T. and Imai, H. (2017) Hydrogen Peroxide Produced by Superoxide Dismutase SOD-2 Activates Sperm in *Caenorhabditis Elegans*. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 14804-14813. <https://doi.org/10.1074/jbc.m117.788901>
- [38] Zhao, H., Zhang, R., Yan, X. and Fan, K. (2021) Superoxide Dismutase Nanozymes: An Emerging Star for Anti-oxidation. *Journal of Materials Chemistry B*, **9**, 6939-6957. <https://doi.org/10.1039/d1tb00720c>
- [39] Nguyen, N.H., Tran, G. and Nguyen, C.T. (2019) Anti-Oxidative Effects of Superoxide Dismutase 3 on Inflammatory Diseases. *Journal of Molecular Medicine*, **98**, 59-69. <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01845-2>
- [40] Teleanu, D.M., Niculescu, A., Lungu, I.I., Radu, C.I., Vladăcenco, O., Roza, E., *et al.* (2022) An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 5938. <https://doi.org/10.3390/ijms23115938>
- [41] Abdalbagemohammedabdalsadeg, S., Xiao, B., Ma, X., Li, Y., Wei, J., Moosavi-Movahedi, A.A., *et al.* (2024) Catalase Immobilization: Current Knowledge, Key Insights, Applications, and Future Prospects—A Review. *International Journal of Biological Macromolecules*, **276**, Article ID: 133941. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133941>
- [42] Sepasi Tehrani, H. and Moosavi-Movahedi, A.A. (2018) Catalase and Its Mysteries. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **140**, 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.03.001>

- [43] Heck, D.E., Shakarjian, M., Kim, H.D., Laskin, J.D. and Vetrano, A.M. (2010) Mechanisms of Oxidant Generation by Catalase. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1203**, 120-125. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05603.x>
- [44] Glorieux, C., Enriquez, C., González, C., Aguirre-Martínez, G. and Buc Calderon, P. (2024) The Multifaceted Roles of NRF2 in Cancer: Friend or Foe? *Antioxidants*, **13**, Article 70. <https://doi.org/10.3390/antiox13010070>
- [45] Goddu, R.N., Henderson, C.F., Young, A.K., Muradian, B.E., Calderon, L., Bleeg, L.H., *et al.* (2018) Chronic Exposure of the RAW246.7 Macrophage Cell Line to H₂O₂ Leads to Increased Catalase Expression. *Free Radical Biology and Medicine*, **126**, 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.021>
- [46] Handy, D.E. and Loscalzo, J. (2022) The Role of Glutathione Peroxidase-1 in Health and Disease. *Free Radical Biology and Medicine*, **188**, 146-161. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004>
- [47] 徐睿, 雍军, 郭小平, 等. 芪蒡糖肾方调控 Nrf2/Gpx4 通路改善糖尿病肾病肾纤维化的机制研究[J/OL]. 海南医学院学报: 1-16. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20250519.001>, 2026-01-05.
- [48] 马晶晶, 朱翠翠, 黄风玲, 等. 补肾开玄方对糖尿病肾病大鼠肾纤维化的作用及其机制研究[J]. 中医药学报, 2024, 52(12): 32-37.
- [49] 罗根艳, 董林菲, 杨栋梁, 等. 苯扎贝特对糖尿病肾病小鼠肾组织的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2025, 41(6): 828-833.
- [50] 韩晓瑜, 李嘉斌, 丁杰英, 等. 姜黄素对糖尿病肾病小鼠肾脏自噬及氧化应激的影响[J]. 中成药, 2021, 43(6): 1598-1602.
- [51] 张雨帆, 姜敏敏. 温肾培元降毒汤联合复方 α -酮酸片对慢性肾衰竭患者的肾保护效果观察及机制初探[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(7): 586-590.
- [52] 王华, 钱君怡, 杨杨, 等. 安和参地丸对气阴两虚证糖尿病肾病患者血糖控制、氧化应激、肾功能的影响及作用机制分析[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(5): 112-116.
- [53] 黄笛, 谭颖颖. 真武汤治疗慢性肾脏病的研究进展[J]. 商洛学院学报, 2022, 36(4): 8-15.
- [54] 张兴坤, 张丽, 张宗礼. 张宗礼醒脾通三焦法治疗慢性肾功能衰竭经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(5): 717-719.
- [55] 袁子阳, 张艳, 张伟, 等. 基于 PINK1/Parkin 通路探讨线粒体自噬防治心力衰竭作用及中医药治疗进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(24): 262-271.
- [56] Gao, P., Du, X., Liu, L., Xu, H., Liu, M., Guan, X., *et al.* (2021) Astragaloside IV Alleviates Tacrolimus-Induced Chronic Nephrotoxicity via P62-Keap1-Nrf2 Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 610102. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.610102>
- [57] 庄高建, 胡鸿运, 杨英, 等. 基于 Klotho 研究三七总皂苷对大鼠肾缺血-再灌注损伤的保护机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(11): 31-35.
- [58] 岗尖俄日, 旦知才让, 完么道吉, 等. 白豆蔻对慢性肾衰竭大鼠肾功能的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(15): 3817-3820.
- [59] 谭金枚, 郭爱莉, 戚本玲, 等. 基于 IGF-1R/ β -catenin 信号通路探讨桑白皮总黄酮对 2 型糖尿病大鼠肾损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(8): 2013-2017.
- [60] Zhang, J., Zhao, X., Zhu, H., Wang, J., Ma, J. and Gu, M. (2022) Crocin Protects the Renal Tubular Epithelial Cells against High Glucose-Induced Injury and Oxidative Stress via Regulation of the SIRT1/Nrf2 Pathway. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **25**, 193-197.
- [61] Li, F., Chen, Y., Li, Y., Huang, M. and Zhao, W. (2020) Geniposide Alleviates Diabetic Nephropathy of Mice through AMPK/SIRT1/NF- κ B Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **886**, Article ID: 173449. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173449>
- [62] 杨冰, 张尧, 毛竞宇, 等. 基于 Nrf2/Keap1/ARE 信号通路探讨芪蛭通络方对 db/db 小鼠肾损伤的影响[J]. 中成药, 2025, 47(1): 73-80.
- [63] 王艳, 魏锦萍, 裴妙荣. 四逆汤对肾纤维化大鼠氧化应激反应的干预作用[J]. 山西中医学院学报, 2018, 19(4): 27-29.
- [64] 郑健, 艾斯, 杨帆, 等. 肾康灵煎剂对原发性肾病综合征肾虚血瘀证患儿肾损伤的干预作用观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(5): 541-544.
- [65] 徐睿, 李文诗, 孙家乐, 等. 芪蒡糖肾方通过 AMPK/SIRT3 信号通路调控 NLRP3 炎症小体改善糖尿病肾病肾损伤的机制研究[J/OL]. 海南医科大学学报: 1-18. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20250901.001>, 2026-01-05.

-
- [66] 冯琳琳, 唐思琪, 农运园, 等. 基于代谢组学和网络药理学的当归四逆汤改善寒凝血瘀致肾损伤作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(24): 6730-6739.
- [67] Kaur, N., Sharma, A.K., Shakeel, A., Kumar, V., Singh, A., Gupta, A., *et al.* (2017) Therapeutic Implications of Superoxide Dismutase and Its Importance in Kinase Drug Discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **17**, 2495-2508. <https://doi.org/10.2174/1568026617666170307112837>
- [68] Bauer, G. (2021) Inhibition of Membrane-Associated Catalase, Extracellular ROS/RNS Signaling and Aquaporin/H₂O₂-Mediated Intracellular Glutathione Depletion Cooperate during Apoptosis Induction in the Human Gastric Carcinoma Cell Line MKN-45. *Antioxidants*, **10**, Article 1585. <https://doi.org/10.3390/antiox10101585>
- [69] Böhm, B., Heinzelmann, S., Motz, M. and Bauer, G. (2015) Extracellular Localization of Catalase Is Associated with the Transformed State of Malignant Cells. *Biological Chemistry*, **396**, 1339-1356. <https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0234>
- [70] 宋玮, 郑伟, 张洁, 等. 中药皂苷类成分的体内代谢研究进展[J]. 药学报, 2018, 53(10): 1609-1619.