

芹菜素通过Sirt3介导线粒体自噬改善糖尿病肾病氧化应激的研究进展

马瑜洁¹, 丁甜烨¹, 潘晨晨¹, 余笑澜¹, 诸葛福媛^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴市人民医院内分泌代谢科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2025年12月27日; 录用日期: 2026年1月21日; 发布日期: 2026年1月29日

摘要

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的微血管并发症, 全球患病率持续攀升, 其核心病理机制与高血糖诱导的线粒体功能障碍、活性氧(ROS)过度生成及氧化应激密切相关。近年研究发现, 线粒体自噬作为选择性清除受损线粒体的关键机制, 可通过维持线粒体稳态减轻氧化应激, 而沉默调节蛋白3 (Sirt3)作为线粒体核心去乙酰化酶, 通过激活Pink1-Parkin增强线粒体自噬, 成为DN干预的重要靶点。芹菜素(Apigenin)作为天然黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎及代谢调节特性, 研究表明其可通过上调Sirt3表达, 促进线粒体自噬并抑制ROS蓄积, 从而改善DN模型肾损伤。本综述探讨了芹菜素通过增强Sirt3活性从而促进线粒体自噬对氧化应激产生的影响和对DN潜在的保护机制, 为治疗DN的新策略提供了启示。

关键词

芹菜素, Sirt3, 线粒体自噬, 氧化应激, 糖尿病肾病

Research Progress on Apigenin Ameliorating Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy via Sirt3-Mediated Mitophagy

Yujie Ma¹, Tianye Ding¹, Chenchen Pan¹, Xiaolan Yu¹, Fuyuan Zhuge^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Endocrinology and Metabolism, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

Received: December 27, 2025; accepted: January 21, 2026; published: January 29, 2026

*通讯作者。

文章引用: 马瑜洁, 丁甜烨, 潘晨晨, 余笑澜, 诸葛福媛. 芹菜素通过 Sirt3 介导线粒体自噬改善糖尿病肾病氧化应激的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 73-83. DOI: 10.12677/acm.2026.162363

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is a common microvascular complication of diabetes, with a continuously rising global prevalence. Its core pathological mechanism is closely related to mitochondrial dysfunction induced by hyperglycemia, excessive generation of reactive oxygen species (ROS), and oxidative stress. Recent studies have found that mitochondrial autophagy, as a key mechanism for selectively clearing damaged mitochondria, can alleviate oxidative stress by maintaining mitochondrial homeostasis. Silencing regulatory protein 3 (Sirt3), as a mitochondrial core deacetylase, enhances mitochondrial autophagy by activating Pink1-Parkin and has become an important target for DN intervention. Apigenin, as a natural flavonoid compound, has antioxidant, anti-inflammatory and metabolic regulatory properties. Studies have shown that it can improve renal injury in DN models by up-regulating the expression of Sirt3, promoting mitochondrial autophagy and inhibiting ROS accumulation. This review explores the impact of apigenin on oxidative stress by enhancing Sirt3 activity and thereby promoting mitochondrial autophagy, as well as its potential protective mechanism against DN, providing inspiration for new strategies in the treatment of DN.

Keywords

Apigenin, Sirt3, Mitophagy, Oxidative Stress, Diabetic Nephropathy

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

糖尿病肾病(DN)是糖尿病微血管并发症导致的肾损伤,是2型糖尿病最常见的并发症,它是全球终末期肾病的主要原因,有着高发病率和高死亡率[1]。DN的主要病理变化包括肾小球基底膜(GBM)增厚、系膜基质增多、足细胞丢失和肾小管间质纤维化[2],这可导致临床上持续性蛋白尿和肾小球滤过率(GFR)进行性降低[3]。DN的发病机制非常复杂,大多数学者认为,该疾病的发病与多种因素有关,例如胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、血流动力学改变、炎症反应、细胞因子、氧化应激和遗传因素,其中,氧化应激是DN发作的核心[4]。氧化应激触发各种病理过程,同时促进炎症的激活并形成恶性氧化应激-炎症循环,促进活性氧(ROS)过量产生,降低抗氧化能力,诱导DNA和蛋白质氧化应激损伤,刺激免疫系统释放影响肾小球毛细血管和肾小管结构和功能变化的炎症介质和细胞因子,从而加剧肾脏和全身损伤[5]。线粒体是ROS的主要来源,当线粒体功能障碍及线粒体自噬下调时,ROS的积累会进一步加剧线粒体损伤,这被认为是DN患者中肾小球和肾小管坏死及细胞凋亡的重要因素[6]。故减少肾脏上皮细胞中的线粒体受损、改善氧化应激对DN具有重要的临床意义。

2. Sirt3介导的线粒体自噬在DN中的调控机制

2.1. Sirt3的功能与分子靶点

线粒体蛋白是肾纤维化中肾小管高乙酰化的重要靶标。几乎所有参与脂肪酸氧化(FAO)、三羧酸(TCA)循环和线粒体电子传递链(ETC)的线粒体蛋白都是高度乙酰化的。乙酰化会中和赖氨酸的正电荷并损害大多数线粒体酶的催化活性。例如,乙酰化降低了长链酰基辅酶A脱氢酶的活性,使之不能高效催化线粒

体中的第一个 FAO, 从而导致酰基肉碱和甘油三酯的过度积累。此外, TCA 循环和 ETC 中 PDHE1 α 、ATP5O 和 CPT1a 等蛋白质的乙酰化导致酶活性降低、氧化磷酸化破坏、ATP 产生减少、脂质沉积异常和糖酵解增加[7]。因此, 蛋白质乙酰化在调节线粒体代谢中起重要作用。在哺乳动物中, SIRT (线粒体脱乙酰酶)由七个成员(SIRT1~7)组成, 属于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性组蛋白脱乙酰酶家族。它们位于不同的亚细胞区室[8]。作为最突出的线粒体脱乙酰酶, Sirt3 存在于线粒体室中, 是线粒体基质中促进有氧代谢的主要脱乙酰酶, 受多种机制调节的同时, 介导参与 ETC、TCA 循环、糖酵解、脂肪酸代谢及调节 ATP 合成的许多代谢酶的活性[7]。此外, Sirt3 可以去除线粒体蛋白中的乙酰基, 调节能量代谢和氧化应激[9], 高度参与线粒体动力学、ROS 产生和氧化还原稳态[10]。因此, 靶向 Sirt3 可有效减少线粒体碎裂, 降低肾损伤程度, 加速肾功能恢复, 提示 Sirt3 可通过维持线粒体结构和功能的稳定性促进肾损伤恢复, 当肾脏 Sirt3 表达降低时, 线粒体蛋白乙酰化增加, 并破坏线粒体代谢[7]。许多研究表明, Sirt3 主要在富含线粒体的组织中表达, 对多个器官产生重要影响, 肾脏就是其高表达的器官之一[11]。

线粒体自噬是选择性自噬的一种形式, 由于其具有清除受损和不需要的线粒体的功能, 它在细胞稳态中起着重要作用。在哺乳动物中, Pink1/Parkin 是介导线粒体自噬的最经典途径[12], 也是描述最广泛的线粒体自噬途径。该途径是由 Parkin 依赖性泛素介导的, 包含三个主要元件: Pink1 (蛋白激酶)、Parkin (E3 泛素连接酶)和泛素链[13]。Pink1 存在于细胞质中, 通过转运蛋白转运到线粒体内膜。在健康条件下, 线粒体会输入、加工并降解 Pink1, 因此在正常条件下线粒体中 Pink1 水平较低。Pink1-Parkin 形成信号转导通路, 在该通路中, Pink1 是损伤传感器, 探测线粒体输入通路的完整性, 当线粒体受损、输入受阻时, 线粒体膜电位降低, 此时 Pink1 通常不能与线粒体内膜结合, 但它仍然可以与线粒体外膜结合, 从而产生大量的 Pink1 并积累在线粒体外膜中[14]。Pink1 在受损线粒体的外膜上稳定下来后, 磷酸化外膜上的蛋白质和 Parkin 的泛素样结构域(UBL)从而激活 Parkin [15]。Parkin 是效应子, 用泛素选择性地标记受损的线粒体, 然后通过募集和结合线粒体自噬受体的方式引导自噬体膜包围泛素化的线粒体, 再通过自噬体和溶酶体途径消除线粒体[16]。Pink1 和 Parkin 控制功能失调或多余线粒体的特异性消除, 从而微调线粒体网络并保留能量代谢。

Fox 家族是一类含有 Forkhead box 结构域的转录因子, 参与调控多种生物学过程, 包括细胞周期、细胞凋亡、抗氧化应激、代谢调节和线粒体自噬等。Foxo3a 属于 Fox 家族的 O 亚型, 是位于 Sirt3 下游的转录因子。Sirt3 可与其相互作用并起调节活性作用, 参与细胞生长、代谢、氧化应激和自噬。具体来说, Foxo3a 是 Sirt3 的直接靶标, Sirt3 的激活可引起 Foxo3a 的去乙酰化, 提高 Foxo3a 的表达水平。某项研究表明, 在鼠体内, 当 Foxo3a 与 Pink1 启动子结合时, 巨噬细胞中 Pink1 mRNA 的表达增加。而在高糖高脂诱导下, Foxo3a 乙酰化的同时, Pink1 表达显著降低, 阻止 Foxo3a 与 Pink1 启动子结合, 从而减少 Pink1 介导的线粒体自噬并增加炎症小体激活。Foxo3a 脱乙酰化的调节恢复了 Foxo3a 与 Pink1 启动子的结合, 调节了线粒体自噬水平和炎症小体数量[17]。另一项研究表明, 线粒体 Sirt3 过表达可激活下游的 Foxo3a, 形成 Sirt3-Foxo3a-Pink1/Parkin 线粒体自噬调控通路, 促进线粒体自噬的发生[18]。一项关于氟暴露对大鼠肾脏损伤的研究表明, 氟暴露可引起 Sirt3 转录和翻译水平降低, 下游 Foxo3a 表达增加, 进而使线粒体自噬相关信号 Pink1、Parkin 表达水平升高[19]。此外, Foxo3a 可以靶向线粒体和细胞核, 上调抗氧化酶的表达, 降低活性氧的含量, 发挥抗氧化作用。当线粒体内氧化应激程度降低时, 有利于减少未折叠和错误折叠蛋白的数量, 维持线粒体的正常功能。

2.2. 线粒体自噬与氧化应激的交互作用

氧化应激是由氧化剂和抗氧化剂之间的不平衡引起的 ROS 过度积累, 导致对身体的氧化损伤。中度 ROS 介导的损伤通常可以逆转, 但超出自我调节能力范围的过度 ROS 产生通常会导致细胞功能不可逆

的损伤或死亡[20]。ROS 包括超氧阴离子、过氧化氢(H_2O_2)、一氧化氮(NO)、羟基自由基和过氧亚硝酸盐。由于肾脏的高代谢活性,各种类型的细胞,包括内皮细胞、血管平滑肌细胞、系膜细胞和小管上皮细胞都能够产生 ROS [21]。ROS 的起源主要来自线粒体呼吸链,在生理状态下,线粒体代表着“能量工厂”,位于线粒体内膜上的呼吸链通过氧化磷酸化(OXPHOS)高效地生产 ATP。当线粒体功能障碍时,呼吸链相关蛋白和电子载体活性降低,导致电子泄漏和大量 ROS 的产生[22]。过量的 ROS 通过蛋白质过氧化、脂质过氧化和 DNA 损伤导致线粒体损伤,从而触发呼吸链中断、MMP (线粒体膜电位)丢失和线粒体膜通透性增加,加速器官病理状态,包括 DN 的进展。

过量 ROS 造成器官损害的同时,也激活了线粒体自噬。ROS 介导的大分子和细胞器通过氧化或轻度氧化应激来激活自噬途径,通过降解、回收细胞内受损的大分子和功能失调的细胞器来促进细胞适应并减少氧化损伤,以维持细胞稳态[23]。此外,ROS 可用作自噬的信号分子,可通过诱导腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMPK)磷酸化、抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR,一种蛋白激酶)和激活未协调的 Unc-51 样激酶 1 (ULK1)来增加自噬体的形成。研究表明,外源性过氧化氢可以增加 HeLa 细胞中 Beclin1 和 LC3 (微管相关蛋白 1 轻链)的表达,从而激活自噬过程[14]。

ROS 过度积累引起的氧化应激可以激活自噬以减轻氧化损伤,并通过降解受损的细胞器或局部细胞质来维持细胞的正常生理活性。因氧化应激受损的线粒体可通过 Pink1/Parkin 通路介导的线粒体自噬过程被有效清除,避免过量产生 ROS [14]。现在越来越多的证据支持 Sirt3 在控制氧化应激中的重要作用。据报道,解偶联蛋白 2 (UCP2)在抑制超氧化物的产生方面至关重要,Sirt3 可增加 UCP2 的表达,从而在抗氧化应激中产生积极影响。Sirt3 可以通过复合物 I/III/IV 的脱乙酰化来提高 ETC 的效率,以减少电子泄漏和 ROS 的产生。此外,Sirt3 使超氧化物歧化酶 2 (SOD2)脱乙酰来增强 SOD2 的抗氧化活性[8]。Sirt3 还可以激活 Nrf2 (核因子 E2 相关因子),对抗氧化酶的活性产生影响从而维持细胞氧化还原稳态[14]。在相关细胞实验中,Huang 等人发现,在高葡萄糖(HG)条件下,RPE (视网膜色素上皮)中 Sirt3 的表达降低,Foxo3a/Pink1-Parkin 介导的线粒体自噬途径减弱,进而诱导细胞内 ROS 水平升高。当 Sirt3 过表达时,通过 Foxo3a/Pink1-Parkin 通路触发线粒体自噬以抑制氧化应激,从而在 HG 条件下保护 RPE,但 Sirt3 诱导的保护被 Pink1 的基因沉默阻断[24]。因此,上述结果表明,Sirt3 可能通过 Foxo3a/Pink1-Parkin 通路触发线粒体自噬来调节 ROS 的产生从而发挥抗氧化作用,以维持细胞内线粒体的稳态并保护细胞免受氧化应激损伤。总的来说,氧化应激和自噬可以相互影响。在氧化应激条件下,活性氧可以激活自噬过程,自噬又通过消除受损的细胞器和降解蛋白质聚集体,减少活性氧的产生,在一定程度上减轻氧化损伤。

线粒体自噬在保护肾脏方面,研究表明,线粒体自噬在维持肾小球和肾小管稳态中起积极作用,对人类健康和疾病有着重要影响。高血糖诱导的葡萄糖代谢紊乱导致肾脏中产生大量超氧化物和氧化应激增加,进而导致 DN 的发生发展。提高肾脏中的自噬活性不仅可以减少细胞内代谢损伤产物和肾脏氧化应激的积累,还可以改善肾脏细胞外基质(ECM)沉积、炎症和纤维化,并阻断或延缓 DN 的发展[25]。相关研究表明,激活线粒体自噬可以缓解肾小管间质纤维化,并减少糖尿病环境中的线粒体损伤和 ROS 生成,对肾脏起到保护作用[26]。

2.3. Sirt3 活性降低与 DN 进展的关联

研究表明,在糖尿病状态下 Sirt3 的表达下调,可能的原因包括氧化应激增加、炎症因子的作用以及代谢途径的改变。例如,氧化应激通过激活 NLRP3 炎症体和 NF- κ B 信号通路,抑制 Sirt3 的表达。此外,高血糖环境下,CD38 的上调导致 NAD⁺水平下降,进而抑制 Sirt3 的活性[8]。在糖尿病肾病患者的肾活检中,Sirt3 mRNA 表达下调[27],Sirt3 抑制导致 Foxo3 高乙酰化,阻碍 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬途径的激活,并导致功能失调的线粒体积累及参与氧化代谢的线粒体蛋白活性降低。一项关于 Sirt3 与活

性氧及胰岛 β 细胞的研究中[28], 高葡萄糖培养的 β 细胞(INS1 细胞)中, 由高血糖诱导的氧化应激增加, Sirt3 的蛋白表达水平显著下降, 且这种下降与氧化应激水平的增加密切相关。在 db/db 糖尿病小鼠模型中, Sirt3 的表达也显著降低, 这表明在糖尿病状态下, Sirt3 的下调是一个普遍现象。此外, Sirt3 的下调导致 Foxo1 的乙酰化水平增加, 抑制了其转录活性, 从而造成 Foxo1 的靶基因(如 MnSOD 和 CAT)表达减少, 这些基因编码的抗氧化酶减少进一步加剧了氧化应激。增加的 ROS 进一步抑制 Sirt3 的表达, 从而形成一个自我增强的恶性循环。另一项关于 Sirt3 与 β 细胞去分化的研究表明[29], 在高葡萄糖条件下, Sirt3 的表达显著降低。在 db/db 糖尿病小鼠的胰腺中, Sirt3 的蛋白水平较对照组显著下降。在高葡萄糖培养的 INS1 细胞中, Sirt3 的表达也显著降低, 进一步证实了高血糖对 Sirt3 的抑制作用。此外, Xian 等人的研究发现[30], 在 T2DM 进展过程中, Sirt3 在成骨细胞中下调, 从而阻碍 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬导致骨形成受损。而 Sirt3 表达或活性的恢复增强了线粒体自噬, 从而显著减轻了 T2DM 的骨丢失。

DN 患者在受到病理因素影响后导致活性氧(ROS)失衡并降低抗氧化能力。研究证明, DN 中 ROS 的产物马来酸二醛(MDA)和过氧化氢酶(CAT)的血清水平显著高于一般人群, 而谷胱甘肽(GSH)水平显著下降, 这进一步证实了 DN 中存在氧化应激[31]。因此, 降低氧化应激水平对于改善 DN 的进展具有重要意义。在 DN 的恢复过程中, Sirt3 通过增强线粒体 GSH 活性和维持 DN 线粒体氧化还原稳态而抑制氧化应激。某项相关研究表明, Sirt3 通过去乙酰化激活 SOD2 和 Foxo1 来保护肾脏细胞免受氧化应激, 减轻氧化应激诱导的线粒体功能障碍, 并且 Sirt3/Foxo1 信号通路在体内体外均可抑制氧化应激、细胞凋亡和炎症反应[32]。

此外, 在糖尿病肾脏中, Sirt3 减少及功能障碍是纤维化发展的关键步骤[33]。当 Sirt3 在肾小球内皮细胞(GECs)中减少时会导致转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、血浆素原激活抑制因子 1 (PAI-1)等促纤维化因子的表达增加, 这些因子会促进细胞外基质的过度沉积, 导致肾小球硬化和肾小管间质纤维化, 最终导致肾脏结构和功能的不可逆损伤[34]。在一项关于 Sirt3 减少与肾纤维化关系的研究中[35], 糖尿病肾纤维化小鼠中 Sirt3 的蛋白质水平显著降低, 通过 siRNA 系统性敲低 Sirt3 会加重糖尿病小鼠的纤维化表型, 而恢复 Sirt3 水平可以减轻纤维化表型。另一项关于 Apelin 及其配体通过 Sirt3 改善 DN 的研究表明[36], Apelin 通过增加 Sirt3 的表达和活性来抑制肾小球内皮细胞(GECs)中细胞外基质(ECM)的合成从而抑制肾脏纤维化。上述研究均表明了 Sirt3 在肾纤维化中起到的关键作用。

3. 芹菜素在 DN 中的作用机制研究进展

3.1. 芹菜素的抗氧化特性

氧化应激是指活性氧(ROS)或活性氮(RNS)的产生和降解之间存在不平衡的情况。ROS 参与各种细胞过程, 如不同细胞类型的细胞增殖、分化和死亡[37]。同时, ROS 是自由基, 起细胞内信使的作用, 如果大量存在, 则能够对 DNA、RNA 和蛋白质造成损害。类黄酮作为天然化合物, 具有多酚结构, 可以通过减轻氧化损伤、帮助中和自由基来保护内源性分子从而发挥抗氧化作用[38]。当氧化应激发生时, 类黄酮充当潜在的金属螯合剂和自由基清除剂, 它们还可以通过共振从共轭双键和基团中提供电子来中和自由基, 从而充当天然抗氧化剂[39]。芹菜素(4',5,7-三羟基黄酮, Apigenin, APG)是在植物中分布最广的类黄酮之一, 也是研究最广泛的酚类化合物之一, 属于黄酮亚类。它主要存在于草药、蔬菜、水果和植物饮料中[40]。芹菜素具有多种药理作用, 例如抗氧化、神经保护、抗炎、抗糖尿病、降血压和抗菌等[41]。其中, 芹菜素的抗氧化特性得到广泛研究。

Jiang 等人的研究系统阐述了 APG 在抗动脉粥样硬化中的抗氧化应激机制。研究表明, 芹菜素通过抑制 NADPH 氧化酶(NOX)活性、上调超氧化物歧化酶(SOD1/SOD2)表达, 显著降低活性氧(ROS)和超氧

阴离子(O_2^-)水平,从而逆转氧化应激引发的血管内皮功能障碍。在老年 C57BL/6J 小鼠模型中,芹菜素(0.5 mg/mL)干预 6 周后,主动脉晚期糖基化终产物(AGEs)积累减少,同时通过激活 Nrf2 通路增强了血红素氧合酶-1(HO-1)、谷氨酰-半胱氨酸连接酶(GCLC/GCLM)的表达,提升了细胞内抗氧化防御能力。此外,体外实验显示, $40\text{ }\mu\text{M}$ 芹菜素可抑制内皮细胞 ROS 生成,降低丙二醛(MDA)含量,并通过抑制脂肪氧化酶(LOX)和髓过氧化物酶(MPO)活性改善脂质过氧化。这些发现揭示了芹菜素通过多靶点调控氧化还原平衡,具有高效的抗氧化特性[42]。另一项关于 APG 抗氧化应激及延缓衰老的研究,在酵母模型中,芹菜素显著降低活性氧(ROS)及丙二醛(MDA)水平,同时上调超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性,并通过增强抗氧化基因(如 ScSOD1、ScSOD2、ScCAT、ScGPx)的表达改善氧化应激损伤。在果蝇模型中,芹菜素($40\sim 100\text{ }\mu\text{M}$)不仅降低氧化应激条件下的死亡率,还显著提升 SOD1、CAT、GPx 等抗氧化基因的表达水平[40]。此外,Wu 等人的研究发现,天然黄酮类化合物芹菜素(APG)通过抑制氧化应激和炎症反应,可显著缓解阿霉素(DOX)诱导的小鼠肾损伤。其中,APG 通过提升超氧化物歧化酶(SOD)活性、增加谷胱甘肽(GSH)含量、减少丙二醛(MDA)和活性氧(ROS)生成,从而有效抑制 DOX 引发的氧化损伤[43]。上述研究从不同角度揭示了 APG 抗氧化应激的作用机制,为其在氧化应激相关疾病中的应用提供了理论依据。

3.2. 芹菜素对 Sirt3 活性与表达的调控机制

线粒体是细胞中 ROS 的重要来源之一。对线粒体的损伤导致 ROS 含量增加,进而直接造成线粒体通透性改变,导致 MMP 降低甚至丧失[44]。此外,线粒体膜电位的降低不仅反映了线粒体功能障碍,还可能进一步加剧 ROS 的生成,形成恶性循环[12]。越来越多的证据表明,芹菜素可减少 ROS 积累,促进线粒体 Sirt3 活性,增加 Pink1 及 Parkin 的表达,从而发挥对线粒体功能的保护作用。有研究发现,芹菜素在氧化应激下改善了线粒体裂变和融合之间的不平衡,并延迟线粒体膜电位的降低,以减少 ROS 积累并减轻线粒体损伤。该研究还发现,芹菜素在氧化应激下以剂量依赖性方式促进了自噬相关蛋白以及 Pink1 和 Parkin 蛋白的表达,激活了 Pink1/Parkin 信号通路,从而促进黑色素细胞自噬和线粒体自噬,从而改善黑色素细胞的氧化损伤,维持细胞的正常状态和功能[45]。另一相关研究表明,在芹菜素处理的小鼠中观察到 Sirt3 活性激增及线粒体自噬调节因子 Pink1 和 Parkin 的表达增加,同时,芹菜素有效地增加了微管相关蛋白 1 轻链 3 II/I (LC3II/I)比率,这表明自噬体成功形成,可通过线粒体自噬诱导不健康线粒体的降解。此外,芹菜素还可有效保持 NAD^+/NADH 比率,促进线粒体 Sirt3 活性和 ATP 产生,以维持足够的线粒体稳态和功能。在电子显微镜观察芹菜素预处理小鼠的海马体时,显示线粒体碎裂较少,线粒体长度和面积均显著增加[46]。一项芹菜素通过调控线粒体自噬-活性氧-组织蛋白酶 B-NLRP3 通路(mitophagy-ROS-CTSB-NLRP3 pathway)显著缓解肝脏氧化应激损伤的研究表明,在高脂喂养小鼠及棕榈酸(PA)处理的 AML12 细胞模型中,芹菜素通过激活 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬,清除受损线粒体并减少线粒体活性氧(mtROS)及胞内 ROS 的过度积累,最终抑制氧化应激及肝细胞焦亡。而在使用线粒体自噬抑制剂环孢素 A(CsA)或 LC3-siRNA 后可逆转芹菜素对 ROS 的调控作用,进一步验证芹菜素通过线粒体质量控制改善氧化应激的机制[47]。

此外,现有证据表明,芹菜素作为多酚类物质,很可能通过模拟热量限制(CR)的代谢状态、激活 AMPK 信号通路,并可能作为 Sirt3 的变构调节剂,共同促进 Sirt3 的表达与功能活性,从而成为调控线粒体稳态的枢纽。首先,作为多酚类物质,芹菜素可模拟热量限制(CR)的代谢效应:它通过温和抑制线粒体呼吸链复合物 I,诱导轻度能量应激,从而提升细胞内 NAD^+ 水平;而 NAD^+ 作为 Sirt3 的必需辅因子,其浓度升高可直接激活 Sirt3 的酶活性。其次,这种代谢扰动导致 AMP/ATP 比值上升,进而变构激活能量传感器 AMPK;活化的 AMPK 通过磷酸化并激活转录因子 $\text{PGC-1}\alpha$ 和 FOXO3a ,直接结合于 SIRT3 基因

启动子, 从而在转录层面驱动 Sirt3 蛋白的表达。此外, 研究提示芹菜素还可能作为 Sirt3 的变构激活剂 (STAC), 通过直接结合酶分子改变其构象, 在生理 NAD⁺水平下进一步增强其催化效率。因此, 芹菜素通过“模拟 CR-提升 NAD⁺”、“激活 AMPK-促进转录”与“潜在变构增强”三重机制, 构成了一个立体、协同的调控网络, 从根本上解释了其强效激活 Sirt3、进而改善糖尿病肾病中线粒体自噬与氧化应激的分子本质。

3.3. 芹菜素通过线粒体自噬缓解 DN 的动物模型研究

作为一种典型的进行性慢性肾脏病, 目前治疗 DN 的有效、特异性药物很少。迄今为止, 天然产物已被证明对抑制 DN 的发展有显著影响[48]。在几种天然化合物中, 水果、蔬菜和植物中的多酚因其能够防止各种肾脏疾病中的线粒体损伤而受到关注。具有多酚结构的类黄酮化合物有着卓越的抗氧化和抗炎特性, 可抵消氧化应激和炎症, 保持肾脏的功能和完整性。芹菜素作为一种常见的天然类黄酮化合物, 通过抑制氧化应激、炎症和相关途径对肾脏健康产生积极影响。在抑制氧化应激方面, 具体来讲, 芹菜素可通过减轻糖尿病中 ROS 产生、减少氧化损伤、增加抗氧化剂及恢复抗氧化防御系统来保护肾功能[49]。此外, 在 DN 患者中, 高血糖可诱导肌酐、尿素氮和尿素等与间质萎缩、上皮坏死和肾小球萎缩改变相关的肾功能生物标志物增加, 这表明了糖尿病肾病的发展。而芹菜素处理能使上述指标水平显著恢复正常, 保护糖尿病大鼠的肾功能[50]。

某项研究中, DN 组大鼠血清 Cr 和 BUN 明显高于 NC 组, 而在 APG 的影响下, 上述指标显著降低, 表明 APG 可以改善 DN 大鼠异常肾功能。此外, 在对大鼠肾脏进行病理变化观察时发现, 与 NC 组相比, DN 组大鼠表现出明显的肾小球肥大、肾小球系膜基质扩大和部分肾小管萎缩, 以及在肾小球、肾小管中可见明显的胶原纤维沉积, 但在 APG 的作用下上述变化显著改善[51]。同样地, Malik 等人的研究中, 芹菜素(20 mg/kg)治疗减轻了糖尿病大鼠的肾功能不全、氧化应激和纤维化(转化生长因子- β 1、纤连蛋白和 IV 型胶原蛋白减少), 还显著抑制炎症和细胞凋亡。组织病理学检查也显示芹菜素治疗后肾组织中的炎症、胶原沉积和肾小球硬化减少[52]。此外, 肾小管损伤被认为是早期 DN 的关键因素, 与 DN 的进展及肾功能恶化相关, 这意味着保护肾小管上皮细胞在一定程度上可以延缓 DN 的进展。一项体外研究表明, 作为高血糖损伤 DN 模型的 HK-2 细胞(人肾小管上皮细胞系), 在高葡萄糖环境下细胞活力及 SOD、CAT (过氧化氢酶)活性降低, MDA (丙二醛)含量、LDH (乳酸脱氢酶)释放及细胞凋亡率增加, 芹菜素处理(100 和 200 μ M)则提高了细胞活力并抑制了氧化应激[53]。以上研究从不同角度揭示了 APG 对肾脏的保护作用, 表明了 APG 对 DN 的积极性能和治疗效果。

4. 临床转化挑战

芹菜素作为一种具有多靶点抗癌潜力的天然黄酮类化合物, 其临床转化之路仍面临一系列关键挑战。这些挑战主要围绕其体内代谢行为、最佳给药途径及安全性问题, 是连接其卓越临床前研究成果与最终临床应用之间的桥梁。

4.1. 生物利用度瓶颈

芹菜素的低水溶性和低脂溶性, 导致其口服生物利用度极差, 这是其临床转化的首要障碍。口服后, 芹菜素在胃肠道吸收有限, 并经历广泛的 I 相和 II 相代谢(主要在肠道和肝脏), 包括葡萄糖醛酸化、硫酸化和甲基化, 生成多种无活性的代谢产物。研究表明, 芹菜素的口服生物利用度通常低于 10%, 导致其血浆和靶组织中的原形药物浓度远低于体外研究中显示有效抗肿瘤活性的浓度水平, 这限制了其直接作为口服药物的疗效。

4.2. 给药途径与递送系统的创新：纳米制剂的进展

为了克服生物利用度难题，研究者正积极探索新型给药策略，其中纳米制剂递送系统是当前最活跃的研究领域。该系统的研究策略是通过将芹菜素封装或负载于纳米载体中，可以显著改善其溶解性、稳定性和体内命运。目前，研究较多的系统有脂质基纳米系统，如固体脂质纳米粒、纳米结构脂质载体和脂质体。它们能提高芹菜素的胃肠道渗透性，并通过淋巴吸收部分规避首过效应，提高生物利用度。聚合物纳米粒，如聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒，可实现药物的缓释和靶向递送。还包括胶束、纳米乳、金纳米粒和介孔二氧化硅纳米粒等其他系统，这些系统均能提高芹菜素的溶解度。尽管临床前研究结果令人鼓舞，但纳米制剂的规模化生产、稳定性、体内长期安全性以及复杂的生产工艺导致的成本问题，是其走向临床必须解决的现实挑战。

4.3. 潜在的药物相互作用

此外，在实际的应用中，芹菜素可能与其他药物发生药代动力学相互作用。芹菜素在体外可抑制多种 CYP450 酶(如 CYP1A2、CYP2C9)，理论上可能减慢经这些酶代谢的药物的清除(如华法林、茶碱、氯氮平)，增加其血药浓度和毒性风险。然而，这种相互作用的临床显著性高度依赖于体内达到的实际浓度，在目前生物利用度有限的情况下可能不明显。但若未来通过高剂量或高效递送系统大幅提高其体内暴露量，此类相互作用风险将不容忽视，需要在临床试验中严密监测。

4.4. 毒性与安全性考量

尽管芹菜素在膳食中安全性很高，但作为治疗药物长期、高剂量使用时，其安全性数据仍不充分。部分体外研究提示，在高浓度下，芹菜素可能表现出轻微的致突变性，这通常与其作为拓扑异构酶 II 抑制剂的性质有关。然而，绝大多数体内研究和综合评价认为，其在生理相关浓度下不具有遗传毒性。此外，芹菜素具有微弱的雌激素受体调节活性，其对激素敏感性肿瘤(如乳腺癌、前列腺癌)的长期影响需要审慎评估。

5. 小结

近年来研究表明，Sirt3 作为线粒体去乙酰化酶，可通过调控 Foxo3a/Pink1-Parkin 等通路促进受损线粒体的选择性清除，减少活性氧(ROS)积累，从而缓解高糖诱导的氧化应激及肾脏的纤维化。芹菜素(Apigenin)作为天然黄酮类化合物，通过激活 Sirt3 介导的线粒体自噬通路，恢复线粒体功能并抑制氧化损伤，从而在改善糖尿病肾病(DN)氧化应激中展现出潜在治疗价值。现有研究初步揭示了芹菜素通过 Sirt3-线粒体自噬轴改善 DN 氧化应激的分子基础，为开发靶向线粒体稳态的疗法提供了理论依据。然而，当前研究多局限于细胞和动物模型，缺乏临床转化证据。此外，芹菜素的生物利用度较低，其剂量效应关系及长期用药安全性仍需系统评估。未来研究需在临床上进一步验证芹菜素改善 DN 发生发展的效益，且需开展芹菜素递送系统或结构修饰以提高其靶向性。同时，可推进芹菜素联合现有疗法(如 SGLT2 抑制剂)的协同效应研究，为 DN 综合治疗提供新思路。

基金项目

2022 年度浙江省中医药科技计划项目(No. 2022ZB363)；绍兴市卫生健康科技计划项目(No. 2023SKY032)。

参考文献

- [1] Thipsawat, S. (2021) Early Detection of Diabetic Nephropathy in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of

- the Literature. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **18**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/14791641211058856>
- [2] Li, X., Lu, L., Hou, W., Huang, T., Chen, X., Qi, J., *et al.* (2021) Epigenetics in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **54**, 163-172. <https://doi.org/10.3724/abbs.2021016>
 - [3] Shim, K., Begum, R., Yang, C. and Wang, H. (2020) Complement Activation in Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes Mellitus. *World Journal of Diabetes*, **11**, 1-12. <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i1.1>
 - [4] Ma, X., Ma, J., Leng, T., Yuan, Z., Hu, T., Liu, Q., *et al.* (2023) Advances in Oxidative Stress in Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease and Efficacy of TCM Intervention. *Renal Failure*, **45**, Article ID: 2146512. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2022.2146512>
 - [5] Jin, Q., Liu, T., Qiao, Y., Liu, D., Yang, L., Mao, H., *et al.* (2023) Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Nephropathy: Role of Polyphenols. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1185317. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1185317>
 - [6] Zhu, Y.T., Wan, C., Lin, J.H., *et al.* (2022) Mitochondrial Oxidative Stress and Cell Death in Podocytopathies. *Biomolecules*, **12**, Article 403. <https://doi.org/10.3390/biom12030403>
 - [7] Zhang, Y., Wen, P., Luo, J., Ding, H., Cao, H., He, W., *et al.* (2021) Sirtuin 3 Regulates Mitochondrial Protein Acetylation and Metabolism in Tubular Epithelial Cells during Renal Fibrosis. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 847. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04134-4>
 - [8] Peng, X., Ni, H., Kuang, B., Wang, Z., Hou, S., Gu, S., *et al.* (2024) Sirtuin 3 in Renal Diseases and Aging: From Mechanisms to Potential Therapies. *Pharmacological Research*, **206**, Article ID: 107261. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107261>
 - [9] Weng, S.W., Wu, J.C., Shen, F.C., *et al.* (2023) Chaperonin Counteracts Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Aiding Sirtuin 3 in the Control of Fatty Acid Oxidation. *Diabetologia*, **66**, 913-930. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05869-9>
 - [10] Peng, F., Liao, M., Jin, W., Liu, W., Li, Z., Fan, Z., *et al.* (2024) 2-APQC, a Small-Molecule Activator of Sirtuin-3 (SIRT3), Alleviates Myocardial Hypertrophy and Fibrosis by Regulating Mitochondrial Homeostasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 133. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01816-1>
 - [11] Zhou, L., Pinho, R., Gu, Y. and Radak, Z. (2022) The Role of SIRT3 in Exercise and Aging. *Cells*, **11**, Article 2596. <https://doi.org/10.3390/cells11162596>
 - [12] Mao, Z., Tian, L., Liu, J., Wu, Q., Wang, N., Wang, G., *et al.* (2022) Ligustilide Ameliorates Hippocampal Neuronal Injury after Cerebral Ischemia Reperfusion through Activating Pink1/Parkin-Dependent Mitophagy. *Phytomedicine*, **101**, Article ID: 154111. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154111>
 - [13] Li, J., Yang, D., Li, Z., Zhao, M., Wang, D., Sun, Z., *et al.* (2023) Pink1/Parkin-Mediated Mitophagy in Neurodegenerative Diseases. *Ageing Research Reviews*, **84**, Article ID: 101817. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101817>
 - [14] Liu, X., Hussain, R., Mehmood, K., Tang, Z., Zhang, H. and Li, Y. (2022) Mitochondrial-Endoplasmic Reticulum Communication-Mediated Oxidative Stress and Autophagy. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 6459585. <https://doi.org/10.1155/2022/6459585>
 - [15] Narendra, D.P. and Youle, R.J. (2024) The Role of Pink1-Parkin in Mitochondrial Quality Control. *Nature Cell Biology*, **26**, 1639-1651. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01513-9>
 - [16] Li, J., Lai, M., Zhang, X., Li, Z., Yang, D., Zhao, M., *et al.* (2022) Pink1-Parkin-Mediated Neuronal Mitophagy Deficiency in Prion Disease. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 162. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04613-2>
 - [17] Gupta, P., Sharma, G., Lahiri, A. and Barthwal, M.K. (2022) Foxo3a Acetylation Regulates PINK1, Mitophagy, Inflammasome Activation in Murine Palmitate-Conditioned and Diabetic Macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*, **111**, 611-627. <https://doi.org/10.1002/jlb.3a0620-348rr>
 - [18] Hu, J., Kan, T. and Hu, X. (2019) Sirt3 Regulates Mitophagy Level to Promote Diabetic Corneal Epithelial Wound Healing. *Experimental Eye Research*, **181**, 223-231. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.02.011>
 - [19] 宋居会, 何文雯, 李瑞超, 罗蕴胭, 张婷, 等. 氟暴露对大鼠肾脏损伤及 Sirt3-Foxo3a-Pink1/Parkin 通路的影响[J]. 中华地方病学杂志, 2024, 43(7): 528-535.
 - [20] Rotariu, D., Babes, E.E., Tit, D.M., Moisi, M., Bustea, C., Stoicescu, M., *et al.* (2022) Oxidative Stress—Complex Pathological Issues Concerning the Hallmark of Cardiovascular and Metabolic Disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **152**, Article ID: 113238. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113238>
 - [21] Hernandez, L.F., Eguchi, N., Whaley, D., Alexander, M., Tantisattamo, E. and Ichii, H. (2022) Anti-Oxidative Therapy in Diabetic Nephropathy. *Frontiers in Bioscience-Scholar*, **14**, Article 1402014. <https://doi.org/10.31083/j.fbs1402014>
 - [22] Chen, Q., Nan, Y., Yang, Y., Xiao, Z., Liu, M., Huang, J., *et al.* (2023) Nanodrugs Alleviate Acute Kidney Injury: Manipulate RONS at Kidney. *Bioactive Materials*, **22**, 141-167. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.09.021>
 - [23] Ornatowski, W., Lu, Q., Yegambaram, M., Garcia, A.E., Zemskov, E.A., Maltepe, E., *et al.* (2020) Complex Interplay

- between Autophagy and Oxidative Stress in the Development of Pulmonary Disease. *Redox Biology*, **36**, Article ID: 101679. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101679>
- [24] Huang, L., Yao, T., Chen, J., Zhang, Z., Yang, W., Gao, X., *et al.* (2022) Effect of Sirt3 on Retinal Pigment Epithelial Cells in High Glucose through Foxo3a/Pink1-Parkin Pathway Mediated Mitophagy. *Experimental Eye Research*, **218**, Article ID: 109015. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109015>
- [25] Yu, J., Liu, Y., Li, H. and Zhang, P. (2023) Pathophysiology of Diabetic Kidney Disease and Autophagy: A Review. *Medicine*, **102**, e33965. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000033965>
- [26] Han, Y.C., Tang, S.Q., Liu, Y.T., *et al.* (2021) AMPK Agonist Alleviate Renal Tubulointerstitial Fibrosis via Activating Mitophagy in High Fat and Streptozotocin Induced Diabetic Mice. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 925. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04184-8>
- [27] Locatelli, M., Zoja, C., Zanchi, C., Corna, D., Villa, S., Bolognini, S., *et al.* (2020) Manipulating Sirtuin 3 Pathway Ameliorates Renal Damage in Experimental Diabetes. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 8418. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65423-0>
- [28] Cai, Z., Liu, S., Nie, Y., Dong, B., Li, C., Zhang, J., *et al.* (2022) Decreased Sirt3 Contributes to Cyclic Production of Reactive Oxygen Species and Islet β -Cell Apoptosis in High Glucose Conditions. *Molecular Biology Reports*, **49**, 10479-10488. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07916-x>
- [29] Nie, Y., Zhang, Y., Liu, S., Xu, Z., Xia, C., Du, L., *et al.* (2023) Downregulation of Sirt3 Contributes to β -Cell Dedifferentiation via Foxo1 in Type 2 Diabetic Mellitus. *Acta Diabetologica*, **61**, 485-494. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02221-w>
- [30] Xian, Y., Liu, B., Shen, T., Yang, L., Peng, R., Shen, H., *et al.* (2025) Enhanced SIRT3 Expression Restores Mitochondrial Quality Control Mechanism to Reverse Osteogenic Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Bone Research*, **13**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1038/s41413-024-00399-5>
- [31] Ma, L., Wu, F., Shao, Q., Chen, G., Xu, L. and Lu, F. (2021) Baicalin Alleviates Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Nephropathy via Nrf2 and MAPK Signaling Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 3207-3221. <https://doi.org/10.2147/dddt.s319260>
- [32] Wen, F., Zhang, S., Sun, L., Qian, M. and Xu, H. (2023) Salvianolic Acid B Inhibits Oxidative Stress in Glomerular Mesangial Cells Alleviating Diabetic Nephropathy by Regulating SIRT3/FOXO1 Signaling. *Kidney and Blood Pressure Research*, **48**, 738-751. <https://doi.org/10.1159/000534832>
- [33] Juszczak, F., Arnould, T. and Declèves, A. (2024) The Role of Mitochondrial Sirtuins (SIRT3, SIRT4 and SIRT5) in Renal Cell Metabolism: Implication for Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 6936. <https://doi.org/10.3390/ijms25136936>
- [34] Myakala, K., Wang, X.X., Shults, N.V., Krawczyk, E., Jones, B.A., Yang, X., *et al.* (2023) NAD Metabolism Modulates Inflammation and Mitochondria Function in Diabetic Kidney Disease. *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article ID: 104975. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104975>
- [35] Srivastava, S.P., Li, J., Kitada, M., Fujita, H., Yamada, Y., Goodwin, J.E., *et al.* (2018) SIRT3 Deficiency Leads to Induction of Abnormal Glycolysis in Diabetic Kidney with Fibrosis. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 997. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1057-0>
- [36] Huang, M., Chang, J., Liu, Y., *et al.* (2025) Apelin/APJ Alleviates Diabetic Nephropathy by Improving Glomerular Endothelial Cells Dysfunction via Sirt3-KLF15. *Molecular Medicine Reports*, **31**, 1-12.
- [37] Allemailem, K.S., Almatroudi, A., Alharbi, H.O.A., AlSuhaymi, N., Alsugoor, M.H., Aldakheel, F.M., *et al.* (2024) Apigenin: A Bioflavonoid with a Promising Role in Disease Prevention and Treatment. *Biomedicines*, **12**, Article 1353. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061353>
- [38] Slika, H., Mansour, H., Wehbe, N., Nasser, S.A., Iratni, R., Nasrallah, G., *et al.* (2022) Therapeutic Potential of Flavonoids in Cancer: ROS-Mediated Mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **146**, Article ID: 112442. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112442>
- [39] Ramesh, P., Jagadeesan, R., Sekaran, S., Dhanasekaran, A. and Vimalraj, S. (2021) Flavonoids: Classification, Function, and Molecular Mechanisms Involved in Bone Remodelling. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 779638. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779638>
- [40] Sun, Z., Li, L. and Zhang, L. (2025) Apigenin Enhancing Oxidative Resistance and Proteostasis to Extend Lifespan via PTEN-Mediated AKT Signalling Pathway. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1871**, Article ID: 167670. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167670>
- [41] Oyenih, O.R., Oyenih, A.B., Alabi, T.D., Tade, O.G., Adeyanju, A.A. and Oguntibeju, O.O. (2022) Reactive Oxygen Species: Key Players in the Anticancer Effects of Apigenin? *Journal of Food Biochemistry*, **46**, e14060. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14060>
- [42] Jiang, X. and Huang, H. (2025) The Therapeutic Potential of Apigenin against Atherosclerosis. *Heliyon*, **11**, e41272.

- <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41272>
- [43] Wu, Q., Li, W., Zhao, J., Sun, W., Yang, Q., Chen, C., *et al.* (2021) Apigenin Ameliorates Doxorubicin-Induced Renal Injury via Inhibition of Oxidative Stress and Inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **137**, Article ID: 111308. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111308>
 - [44] Chen, H., Nie, P., Li, J., Wu, Y., Yao, B., Yang, Y., *et al.* (2024) Cyclophosphamide Induces Ovarian Granulosa Cell Ferroptosis via a Mechanism Associated with HO-1 and ROS-Mediated Mitochondrial Dysfunction. *Journal of Ovarian Research*, **17**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01434-z>
 - [45] Tang, Q.Q., Wang, Z.D., An, X.H., *et al.* (2024) Apigenin Ameliorates H₂O₂-Induced Oxidative Damage in Melanocytes through Nuclear Factor-E2-Related Factor 2 (Nrf2) and Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/Protein Kinase B (Akt)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Pathways and Reducing the Generation of Reactive Oxygen Species (ROS) in Zebrafish. *Pharmaceuticals*, **17**, Article 1302. <https://doi.org/10.3390/ph17101302>
 - [46] Ahmedy, O.A., Abdelghany, T.M., El-Shamarka, M.E.A., Khattab, M.A. and El-Tanbouly, D.M. (2022) Apigenin Attenuates LPS-Induced Neurotoxicity and Cognitive Impairment in Mice via Promoting Mitochondrial Fusion/Mitophagy: Role of Sirt3/Pink1/Parkin Pathway. *Psychopharmacology*, **239**, 3903-3917. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06262-x>
 - [47] Meng, Z., Gao, M., Wang, C., Guan, S., Zhang, D. and Lu, J. (2023) Apigenin Alleviated High-Fat-Diet-Induced Hepatic Pyroptosis by Mitophagy-ROS-CTSB-NLRP3 Pathway in Mice and AML12 Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **71**, 7032-7045. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c07581>
 - [48] Hu, Q., Qu, C., Xiao, X., Zhang, W., Jiang, Y., Wu, Z., *et al.* (2021) Flavonoids on Diabetic Nephropathy: Advances and Therapeutic Opportunities. *Chinese Medicine*, **16**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00485-4>
 - [49] Jain, T., Singh, M.P. and Gohil, K.J. (2025) Natural Flavonoids: Fortifying Renal Defence Mechanism. *Current Drug Safety*, **20**, 1-18. <https://doi.org/10.2174/0115748863277092231217142733>
 - [50] Majid Muhammed, T., Turki Jalil, A., Mohammed Taher, W., Aminov, Z., Alsaikhan, F., Ramírez-Coronel, A.A., *et al.* (2024) The Effects of Apigenin in the Treatment of Diabetic Nephropathy: A Systematic Review of Non-Clinical Studies. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **24**, 341-354. <https://doi.org/10.2174/1389557523666230811092423>
 - [51] Hou, Y., Zhang, Y., Lin, S., *et al.* (2021) Protective Mechanism of Apigenin in Diabetic Nephropathy Is Related to Its Regulation of miR-423-5P-USF2 Axis. *American Journal of Translational Research*, **13**, 2006-2020.
 - [52] Malik, S., Suchal, K., Khan, S.I., *et al.* (2017) Apigenin Ameliorates Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy in Rats via MAPK-NF- κ B-TNF- α and TGF- β 1-MAPK-Fibronectin Pathways. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **313**, F414-F422. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00393.2016>
 - [53] Zhang, J., Zhao, X., Zhu, H., Wang, J., Ma, J. and Gu, M. (2019) Apigenin Protects against Renal Tubular Epithelial Cell Injury and Oxidative Stress by High Glucose via Regulation of NF-E2-Related Factor 2 (Nrf2) Pathway. *Medical Science Monitor*, **25**, 5280-5288. <https://doi.org/10.12659/msm.915038>