

积雪草苷在急性肾损伤中的潜在作用及机制研究进展^Δ

周盈盈^{1,2*}, 章鑫莹¹, 钱盈盈², 谢祥成^{2,3#} (1. 浙江中医药大学第四临床医学院, 杭州 310053; 2. 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院肾内科, 杭州 310006; 3. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院肾内科, 杭州 310016)

中图分类号 R285;R965

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)19-2484-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.19.22



摘要 急性肾损伤(AKI)是一类以肾功能在短时间内迅速下降为特征的临床综合征,其发病机制涉及氧化应激、炎症反应及细胞程序性死亡等多个环节,且目前缺乏特效治疗药物。现有研究表明,积雪草苷作为天然活性成分,在AKI干预中展现出多靶点保护潜力。其作用机制包括激活核转录因子红系2相关因子2/血红素加氧酶1等抗氧化通路以减轻氧化损伤,调控核因子κB/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3、Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3等关键炎症通路以抑制炎症反应并调节巨噬细胞极化,以及通过影响凋亡相关蛋白表达和激活沉默调节蛋白1-叉头框蛋白O3-人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因诱导的激酶1-Parkin通路促进线粒体自噬以维持细胞稳态。积雪草苷作为一种多靶点天然化合物,有望为AKI的临床治疗提供新的干预策略,但仍需大样本临床试验验证其疗效及安全性。

关键词 积雪草苷;急性肾损伤;氧化应激;炎症;自噬;作用机制

Advances in research on the potential effects and mechanism of asiaticoside in acute kidney injury

ZHOU Yingying^{1,2}, ZHANG Xinying¹, QIAN Yingying², XIE Xiangcheng^{2,3} (1. The Fourth Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Dept. of Nephrology, Hangzhou First People's Hospital Affiliated to Medical School of Westlake University, Hangzhou 310006, China; 3. Dept. of Nephrology, Sir Run Run Shaw Hospital Affiliated to School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT Acute kidney injury (AKI) is a clinical syndrome characterized by a rapid decline in renal function within a short period. Its pathogenesis involves multiple processes, including oxidative stress, inflammatory responses, and programmed cell death, while effective pharmacological interventions remain lacking. Current studies have indicated that asiaticoside, a natural active compound, exhibits nephroprotective potential in the intervention of AKI. The potential mechanisms include the activation of antioxidant signaling such as nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 to mitigate oxidative injury, the regulation of key inflammatory pathways including nuclear factor-κB/NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, and Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 to suppress inflammation and modulate macrophage polarization; it promotes mitophagy by influencing the expression of apoptosis-related proteins and activating the recombinant sirtuin 1-forkhead box-O3-phosphatase and tensin homolog-induced kinase 1-Parkin pathway so as to maintain cellular homeostasis. As a multi-target natural compound, asiaticoside holds promise for providing novel intervention strategies in the clinical treatment of AKI, yet its efficacy and safety still require validation through large-sample clinical trials.

KEYWORDS asiaticoside; acute kidney injury; oxidative stress; inflammation; autophagy; mechanism of action

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种临床急症,表现为肾功能在短时间内迅速下降,其影响还可波及肾移植后的移植物功能^[1]。AKI在住院患者中的发病率为10%~15%,且与死亡率的显著提升相关(住院患者在非AKI状态下的死亡率为1%~2%,AKI状态下的死亡率为9%~10%)^[1]。AKI还可能促进慢性肾脏病的发生与进展^[2],给全球医疗体系造成了沉重负担。AKI

的病因复杂,涵盖了多种因素,包括缺血再灌注损伤^[3]、药物毒性^[4]、脓毒症^[5]等,其发病机制涉及氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等多个环节。尽管对AKI发病机制的认识不断深入,但当前临床上缺乏针对该病的特效治疗药物。现有治疗手段主要集中于支持性治疗和肾脏替代治疗,但这些方法的效果有限,并可能伴随一定的不良反应,限制了其临床应用效果。

近年来,天然药物及其活性成分在AKI的预防和治疗中显示出较大的应用潜力。积雪草作为一种传统中药,其主要活性成分积雪草苷因抗氧化、抗炎和促进组织修复等多种药理作用,已引起广泛关注。大量研究表明,积雪草苷在AKI的发生和进展中发挥了显著的肾保

Δ 基金项目 浙江省自然科学基金项目(No.LQ21H050002);浙江省医药卫生科技计划项目(No.2024KY165)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:急性肾损伤、肾病综合征。
E-mail: m15088504227@163.com

通信作者 副主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:急性肾损伤。
E-mail: freemaple@126.com

护作用^[6-8]。然而,积雪草苷具体通过何种作用机制实现其肾保护作用,仍需进一步的探讨和验证。本文综述了近年来积雪草苷干预AKI的研究进展,围绕其潜在作用机制展开梳理,以期临床用药提供参考。

1 AKI的发病机制

1.1 氧化应激与线粒体功能障碍

AKI的病理机制复杂,氧化应激被认为是导致该病的主要因素之一。AKI的氧化应激机制核心在于线粒体功能障碍导致的活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成及其下游损伤效应^[9]。在AKI病理状态下,线粒体电子传递链复合物I(还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶)和复合物III(辅酶Q-细胞色素C还原酶)的电子泄漏会部分还原氧气生成超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$),这是线粒体ROS的主要来源^[9]。一般情况下,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)家族会通过催化 $O_2^{\cdot-}$ 转化为过氧化氢以维持氧化平衡,而过氧化氢依赖谷胱甘肽等抗氧化系统降解^[9];但在发生AKI时,这些抗氧化防御通常不足以对抗过度的氧化应激。另外,核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是细胞抵抗氧化应激的关键转录因子,在正常条件下,其与细胞质中的Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合并被降解^[10];发生AKI时,氧化应激使Nrf2与Keap1分离后转入细胞核,并与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)结合,启动下游抗氧化因子[包括血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)、谷胱甘肽S转移酶等]的转录^[11],从而在一定程度上缓解肾细胞的氧化损伤。但若AKI处于严重氧化应激状态下,这种内源性保护往往难以抵消过量的氧化刺激,最终仍可能加剧肾损伤进程。

一些由缺血、脓毒症或肾毒性药物(如顺铂)等因素引发的AKI,均与线粒体ROS的过量产生及氧化还原稳态失衡密切相关。在肾缺血再灌注损伤模型中,肾血流的中断导致组织缺氧,而复灌后线粒体电子传递链功能紊乱,诱发ROS骤增,加剧能量耗竭并促进急性肾小管坏死,从而加重肾损伤^[12];脓毒症相关AKI则与免疫反应过度激活诱导型一氧化氮合酶相关,过量的一氧化氮与ROS结合生成过氧亚硝基阴离子,诱发血管内皮损伤并造成局部缺氧,形成恶性循环,最终加剧肾微循环障碍和肾小管上皮细胞损伤,推动AKI的发生与进展^[13];顺铂等肾毒性药物在近端肾小管线粒体中蓄积后,可破坏线粒体结构,抑制抗氧化酶活性及电子传递链复合物功能,导致ROS累积和三磷酸腺苷合成减少,从而诱发肾小管细胞能量代谢障碍与凋亡,最终导致AKI的发生与进展^[14]。过量的ROS可诱导线粒体通透性转换孔开放,促使细胞色素C等促凋亡因子释放,激活炎症及凋亡通路,最终造成肾小管上皮细胞损伤^[15]。针对这一机制,靶向线粒体ROS的干预策略(如SS-31肽)显示出延缓AKI病理进程的潜力^[15]。

1.2 细胞程序性死亡

1.2.1 细胞凋亡

在AKI的多种病理类型中,细胞凋亡作为细胞程序性死亡的核心机制,其研究体系最为完善。这一过程的核心在于胱天蛋白酶(caspase)的激活,特别是caspase-3、caspase-6和caspase-7的活化,在细胞凋亡的执行阶段发挥着关键作用。研究表明,丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的AKI模型动物肾组织中的表达水平显著升高($P < 0.01$),抑制PKM2能够有效抑制缺氧诱导因子1 α 以及多种凋亡相关因子(如caspase-3)的表达,同时能改善LPS诱导的AKI组织病理学特征^[16],这意味着PKM2可能在AKI的细胞凋亡调控中扮演着重要角色。此外,吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的上调也与AKI的细胞凋亡密切相关。IDO1的活性增加导致色氨酸消耗,进而激活一般性调控阻遏蛋白激酶2通路,并抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号传导,最终促进肾近端小管上皮细胞凋亡^[17]。IDO活性的升高还可通过Fas/Fas配体依赖的机制调节caspases-8的活化,进一步诱导肾小管上皮细胞凋亡^[17]。值得注意的是,多胺代谢会产生ROS和活性醛等有害物质,这些代谢产物是DNA/线粒体损伤以及内质网应激/未折叠蛋白反应的重要诱导因素,能够引发肾小管上皮细胞凋亡,最终导致AKI相关的肾小管上皮损伤^[18]。由上可知,深入理解细胞凋亡在AKI发生发展过程中的调控机制,有助于开发针对性的治疗策略,以减轻AKI、保护肾功能。

1.2.2 自噬

自噬在AKI的发生发展中表现出高度复杂性,并且在不同类型的损伤中有所不同。在缺血性AKI大鼠模型中,自噬的强度与缺血的严重程度相关——轻度缺血会导致自噬减少并激活mTOR,这与肾功能受损密切相关;相反,重度缺血则倾向于激活自噬^[19]。进一步的功能性研究证明,自噬在缺血性AKI中具有保护作用——特异性敲除肾小管上皮细胞中自噬相关基因会导致肾脏自噬功能缺失,从而加速缺血性AKI病程的进展^[20]。高表达的circ-ZNF609 RNA可被翻译生成功能性多肽ZNF609-250aa,后者可通过抑制蛋白激酶B/mTOR通路介导的自噬通量促进肾小管上皮细胞凋亡,诱发AKI^[21]。由此可见,自噬在AKI中具有双重作用:一方面,清除受损的线粒体及异常蛋白质等细胞成分,有助于维持肾小管上皮细胞的活性与功能,从而在一定程度上保护肾脏;另一方面,在某些情况下,自噬过度或异常激活也可能促进细胞死亡,加重肾损伤。

在脓毒症诱发的AKI中,自噬也表现出动态变化。早期研究报道指出,在LPS刺激后4 h,内毒素性AKI模型大鼠的肾小管上皮细胞的自噬活性受到显著抑制^[22];但在LPS诱导的AKI模型小鼠中,肾小管细胞的自噬水平呈现先升高后下降的趋势^[23]。另有研究报道,沉默调

节蛋白3(recombinant sirtuin 3, SIRT3)可通过增强磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶的表达,并抑制磷酸化mTOR的活性,从而激活自噬,减轻AKI的病理损伤^[24];SIRT1则通过去乙酰化Beclin1上调自噬,从而保护肾脏^[25]。由上可知,激活自噬有望成为治疗缺血性和脓毒性AKI的有效策略。

1.3 炎症反应

在AKI发生后,受损的肾脏组织会释放出损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP),与Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)等识别受体相互作用,激活先天免疫系统^[26]。这种激活触发了促炎性细胞因子、趋化因子和ROS的产生,从而加剧了肾实质细胞损伤和AKI的进展^[26]。坏死的肾小管细胞释放出高迁移率族蛋白B1、组蛋白等细胞内分子进入细胞外空间,显著增强了炎症级联反应^[27]。此外,转化生长因子 β 和白细胞介素13(interleukin-13, IL-13)等促炎性细胞因子的持续释放,促进了上皮-间质转化,这可能导致肾纤维化和慢性肾功能不全^[28]。

在上述炎症反应中,核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)扮演着关键角色。NF- κ B作为一种重要的核转录因子,调节着与炎症反应相关的基因表达,并影响促炎性细胞因子、趋化因子和黏附分子的释放。I κ B激酶调节着NF- κ B的失活,而ROS和细胞因子的刺激则导致I κ B磷酸化和降解,释放出游离的NF- κ B二聚体,后者转移到细胞核,促进了炎症相关基因的转录^[29]。SIRT1可通过去乙酰化RelA/p65亚基或抑制乙酰转移酶p300/CBP,抑制NF- κ B的激活,从而减轻肾损伤^[30]。因此,SIRT1通路成为AKI潜在的治疗靶点。

2 积雪草苷干预AKI的作用机制

2.1 调控氧化应激通路

积雪草苷作为一种天然化合物,已被证明具有显著的抗氧化活性,其在AKI中的保护作用部分归因于对氧化应激通路的调控。Nrf2是细胞抵抗氧化应激的关键转录因子,研究表明,积雪草复方(主要成分为积雪草苷)能够激活Nrf2通路,促进HO-1等抗氧化酶的表达,从而增强肾脏细胞的抗氧化能力,减轻氧化损伤^[31]。SOD是清除O₂⁻的关键酶,研究发现,在肾小管上皮细胞模型中,积雪草苷能够降低已升高的肾功能损伤标志物和氧化应激标志物水平,同时提升已降低的SOD活性和Nrf2、HO-1的表达水平,且这些保护作用呈现剂量依赖性^[7]。另有研究发现,在AKI大鼠模型实验中,高剂量的积雪草苷在降低部分肾功能损伤标志物水平和升高HO-1表达水平方面,甚至表现出优于传统抗生素的潜力,这一结果提示积雪草苷可能通过激活Nrf2/HO-1通路发挥了较强的肾保护作用,为其在感染相关AKI中的应用提供了实验依据^[7]。线粒体是细胞内ROS的主要来源,线粒体功能障碍通常会加剧氧化应激反应^[9]。研究表明,积雪草苷能通过保护线粒体的结构和功能,维持

线粒体膜电位,并减少线粒体中ROS生成,从而有效减轻氧化应激对肾脏细胞造成的损伤;此外,积雪草苷还可通过抑制氧化应激和上调SIRT1,有效保护肾脏免受糖尿病的侵害^[6]。

2.2 抑制炎症反应通路

积雪草苷在AKI中的保护作用也与抑制炎症反应密切相关^[8,32]。NF- κ B是一种重要的炎症转录因子,在促炎性细胞因子和趋化因子的表达中发挥核心作用^[33]。研究表明,积雪草苷能通过上调肾脏缺血再灌注损伤大鼠肾组织中SIRT1蛋白的表达,并抑制NF- κ B通路及NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体的蛋白表达,减轻缺血再灌注损伤诱发的炎症反应,从而发挥肾保护作用^[34]。此外,在肾脏缺血再灌注损伤大鼠模型中,积雪草苷还可以通过促进巨噬细胞极化,使其从促炎的M1型向具有组织修复和抗炎功能的M2型转化^[35],这进一步抑制了炎症反应的发生和进展,并有助于减轻肾组织损伤。还有研究发现,在糖尿病肾病大鼠模型中,积雪草苷能通过抑制Janus激酶2/信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路,减轻炎症细胞浸润,并提升SOD水平,从而缓解氧化应激和炎症反应,最终发挥肾保护作用^[8]。

由上可知,积雪草苷可通过调控NF- κ B/NLRP3和Janus激酶2/STAT3等关键炎症通路,抑制炎症反应,促进巨噬细胞极化,并结合其抗氧化特性,在不同肾脏疾病模型中展现出潜在的肾保护作用,这提示其可能成为防治AKI及相关肾脏疾病的潜在治疗策略。

2.3 调节细胞凋亡与自噬

细胞凋亡是导致AKI中肾脏细胞丢失的主要途径^[6,8]。有研究发现,积雪草苷在糖尿病肾病大鼠模型中能够显著降低肾脏组织细胞的凋亡率^[8],提示其可能具有抗细胞凋亡作用。另有研究表明,积雪草苷可能通过上调SIRT1-叉头框蛋白O3(forkhead box O3, FOXO3)-人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因诱导的激酶1(phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1, PINK1)-Parkin等通路,促进线粒体自噬发生,清除受损线粒体,恢复线粒体功能,从而延缓AKI的病理进程^[6]。

由上文可知,积雪草苷对AKI的保护作用并非依赖单一通路,而是通过抗氧化、抗炎、线粒体自噬及抗凋亡的多靶点、多通路协同机制,形成了“抑制损伤-促进修复”的级联协同效应(图1)。值得注意的是,积雪草苷的肾保护作用以SIRT1和Nrf2为核心靶点:一方面,通过激活SIRT1诱导NF- κ B p65去乙酰化,直接抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6等促炎性细胞因子的转录^[36];另一方面,通过激活Nrf2通路增强抗氧化能力,通过减少氧化应激间接阻断NF- κ B活

化,并减少血清及肾组织中TNF- α 、IL-6的分泌^[37],从而改善AKI。

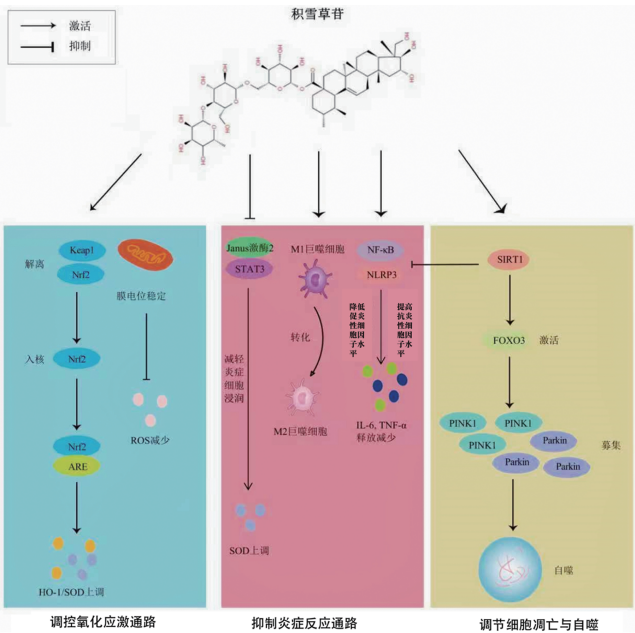


图1 积雪草苷多靶点干预AKI的作用机制

3 总结与展望

本综述聚焦于AKI的病理生理机制,其始动因素(如缺血再灌注损伤、药物毒性及脓毒症等)通过诱导肾脏细胞线粒体功能障碍,导致ROS过量生成,引发氧化应激并直接损伤细胞成分;过量的ROS进一步激活炎症反应和细胞程序性死亡通路。其中,细胞凋亡受PKM2、IDO和多胺代谢等关键因子/途径调控,依赖caspases级联激活;自噬的双重作用(保护或促损伤)则随肾损伤类型及损伤进程的不同而变化,并受到mTOR、SIRT1/3等通路的动态调控。同时,受损肾脏释放的DAMP会激活TLR,从而启动炎症反应,诱导促炎性细胞因子的释放,并激活NF- κ B、STAT3等关键通路,加剧组织损伤并可能促进肾纤维化。这些病理环节相互作用,共同导致了AKI的发生发展。在此基础上,本文系统总结了积雪草苷在AKI干预方面的研究进展。现有动物模型和体外实验证据表明,积雪草苷通过多重机制发挥肾保护效应,包括激活Nrf2/HO-1等抗氧化通路以减轻氧化损伤、调控NF- κ B/NLRP3和Janus激酶2/STAT3等关键炎症通路以抑制炎症反应并调节巨噬细胞极化,以及通过影响凋亡相关蛋白表达和激活SIRT1-FOXO3-PINK1-Parkin通路促进线粒体自噬以维持细胞稳态。上述发现提示,积雪草苷作为一种多靶点天然化合物,在减轻AKI方面展现出潜在的治疗价值。

目前,关于积雪草苷干预AKI的研究仍存在一些局限性。首先,大部分已有研究为动物模型和细胞实验,缺乏充分的随机对照临床试验数据,未能确立其在AKI患者中的疗效和安全性。其次,积雪草苷的分子作用机制仍不完全明了,尤其是在与其他细胞通路的相互作

用、不同病因和不同疾病进展阶段的作用差异以及最佳给药策略方面,仍需进一步探索。此外,现有研究对不同类型AKI的关注度可能存在差异。

未来的研究应聚焦于以下几个关键方向,以推动积雪草苷在AKI治疗中的转化应用:首先,应深入解析积雪草苷在AKI中的分子作用靶点及其关键信号通路,以明确其作用机制;其次,应在不同病因类型的AKI实验模型中开展系统研究,并积累更充分的临床前证据;再次,需要全面评估积雪草苷的疗效与安全性,为临床试验提供依据;最后,可进一步探索优化的药物递送策略以及与现有治疗手段的联合应用方法,以提升整体干预效果。

参考文献

[1] AL-JAGHBEER M, DEALMEIDA D, BILDERBACK A, et al. Clinical decision support for in-hospital AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(2): 654-660.

[2] SEE E J, JAYASINGHE K, GLASSFORD N, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure[J]. Kidney Int, 2019, 95(1): 160-172.

[3] WANG S B, CHEN Y, HAN S L, et al. Selenium nanoparticles alleviate ischemia reperfusion injury-induced acute kidney injury by modulating GPX-1/NLRP3/caspase-1 pathway[J]. Theranostics, 2022, 12(8): 3882-3895.

[4] FRANZIN R, NETTI G S, SPADACCINO F, et al. The use of immune checkpoint inhibitors in oncology and the occurrence of AKI: where do we stand [J]. Front Immunol, 2020, 11: 574271.

[5] KUWABARA S, GOGGINS E, OKUSA M D. The pathophysiology of sepsis-associated AKI[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(7): 1050-1069.

[6] 胡彦, 王锁刚, 翟琼瑶, 等. 积雪草苷调控 SIRT1-FOXO3-PINK1-Parkin 通路介导的线粒体自噬保护缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 天津医药, 2021, 49(11): 1148-1153.

[7] 朱恒杰, 曾允富, 程少文, 等. 积雪草苷通过 Nrf2/HO-1 信号通路对创伤脓毒症大鼠肾损伤的保护作用研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(1): 14-20.

[8] 董杨, 陆晨. 积雪草苷调节 JAK/STAT 信号通路对糖尿病肾病大鼠炎症反应的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2024, 49(4): 539-545.

[9] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. Physiol Rev, 2014, 94 (3): 909-950.

[10] TIAN W, ROJO DE LA VEGA M, SCHMIDLIN C J, et al. Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) differentially regulates nuclear factor erythroid-2-related factors 1 and 2 (NRF1 and NRF2) [J]. J Biol Chem, 2018, 293 (6): 2029-2040.

- [11] SUN Y Y, ZHU H J, ZHAO R Y, et al. Remote ischemic conditioning attenuates oxidative stress and inflammation via the Nrf2/HO-1 pathway in MCAO mice[J]. Redox Biol, 2023, 66: 102852.
- [12] FU Z J, WANG Z Y, XU L, et al. HIF-1 α -BNIP3-mediated mitophagy in tubular cells protects against renal ischemia/reperfusion injury[J]. Redox Biol, 2020, 36: 101671.
- [13] MOLEMA G, ZIJLSTRA J G, VAN MEURS M, et al. Renal microvascular endothelial cell responses in sepsis-induced acute kidney injury[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(2): 95-112.
- [14] KRUIDERING M, VAN DE WATER B, DE HEER E, et al. Cisplatin-induced nephrotoxicity in porcine proximal tubular cells: mitochondrial dysfunction by inhibition of complexes I to IV of the respiratory chain[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1997, 280(2): 638-649.
- [15] YANG S K, HAN Y C, HE J R, et al. Mitochondria-targeted peptide SS-31 prevents cisplatin-induced acute kidney injury via regulating mitochondrial ROS-NLRP3 pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110521.
- [16] WU J J, RONG S, ZHOU J, et al. The role and mechanism of PKM2 in the development of LPS-induced acute kidney injury[J]. Histol Histopathol, 2021, 36(8): 845-852.
- [17] KRUPA A, KRUPA M M, PAWLAK K. Indoleamine 2, 3 dioxygenase 1-the potential link between the innate immunity and the ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6176.
- [18] ZAHEDI K, BARONE S, SOLEIMANI M. Polyamine catabolism in acute kidney injury[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4790.
- [19] DECUYPERE J P, HUTCHINSON S, MONBALIU D, et al. Autophagy dynamics and modulation in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7185.
- [20] JIANG M, WEI Q Q, DONG G E, et al. Autophagy in proximal tubules protects against acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2012, 82(12): 1271-1283.
- [21] OUYANG X, HE Z M, FANG H, et al. A protein encoded by circular ZNF609 RNA induces acute kidney injury by activating the AKT/mTOR-autophagy pathway[J]. Mol Ther, 2023, 31(6): 1722-1738.
- [22] ZHAO Y, FENG X J, LI B, et al. Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by enhancing autophagy through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 128.
- [23] MEI S Q, LIVINGSTON M, HAO J L, et al. Autophagy is activated to protect against endotoxic acute kidney injury [J]. Sci Rep, 2016, 6: 22171.
- [24] ZHAO W Y, ZHANG L, CHEN R, et al. SIRT3 protects against acute kidney injury via AMPK/mTOR-regulated autophagy[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1526.
- [25] DENG Z Y, SUN M M, WU J, et al. SIRT1 attenuates sepsis-induced acute kidney injury via Beclin1 deacetylation-mediated autophagy activation[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 217.
- [26] ZHAO M, WANG Y Z, LI L, et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance[J]. Theranostics, 2021, 11(4): 1845-1863.
- [27] WANG Y, ZHANG H Y, CHEN Q, et al. TNF- α /HMGB1 inflammation signalling pathway regulates pyroptosis during liver failure and acute kidney injury[J]. Cell Prolif, 2020, 53(6): e12829.
- [28] SATO Y, YANAGITA M. Immune cells and inflammation in AKI to CKD progression[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(6): F1501-F1512.
- [29] OECKINGHAUS A, HAYDEN M S, GHOSH S. Cross-talk in NF- κ B signaling pathways[J]. Nat Immunol, 2011, 12(8): 695-708.
- [30] YEUNG F, HOBERG J E, RAMSEY C S, et al. Modulation of NF-kappa B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase[J]. EMBO J, 2004, 23(12): 2369-2380.
- [31] ZHU Q, LI X H, CHEN H Y, et al. The effects of compound *Centella* formula on oxinflammation and silent information regulator 1 in a high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic kidney disease rat model[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(3): 962.
- [32] ZHU Q, ZENG J L, LI J, et al. Effects of compound *Centella* on oxidative stress and Keap1-Nrf2-ARE pathway expression in diabetic kidney disease rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 9817932.
- [33] WEI Y F, ZHANG Y B, ZHAN B H, et al. Asiaticoside alleviated NAFLD by activating Nrf2 and inhibiting the NF- κ B pathway[J]. Phytomedicine, 2025, 136: 156317.
- [34] 李文. 积雪草苷调控 SIRT1/NF- κ B/NLRP3 通路介导抗炎作用改善肾缺血再灌注损伤的机制研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.
- [35] TANG S J, XIE X C, WANG M, et al. Protective effects of asiaticoside on renal ischemia reperfusion injury *in vivo* and *in vitro*[J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 10235-10243.
- [36] NI Y H, PAN Y X, ZHOU J, et al. Asiaticoside and asiatic acid improve diabetic nephropathy by restoring podocyte autophagy and improving gut microbiota dysbiosis[J]. Biochem Pharmacol, 2025, 241: 117161.
- [37] YANG C, GUO Y, HUANG T S, et al. Asiatic acid protects against cisplatin-induced acute kidney injury via anti-apoptosis and anti-inflammation[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 1354-1362.

(收稿日期: 2025-04-16 修回日期: 2025-08-18)

(编辑: 胡晓霖)