

中药活性成分及复方通过NF-κB通路干预脓毒症相关性急性肾损伤的作用机制^Δ

向 敏*,陈思源[#](四川大学华西医院重症医学科,成都 610041)

中图分类号 R965;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)21-2747-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.21.23



摘 要 脓毒症相关性急性肾损伤(SA-AKI)是由脓毒症引起的急性肾损伤,起病急、病情重、死亡率高。核因子κB(NF-κB)信号通路的异常激活可导致肾脏炎症级联反应、氧化应激、细胞凋亡和焦亡、微循环障碍等病理进程,从而促进SA-AKI的病情发展。近年来中药在防治SA-AKI的基础研究中取得了显著进展,其中NF-κB作为关键因子发挥了重要作用。本文总结了近年来中药活性成分及复方基于NF-κB信号通路干预SA-AKI的研究成果,阐述了黄酮类、酚类、苷类、萜类、醌类和生物碱类等多种中药活性成分,以及芪黄解毒化癥饮、黄芪救逆汤、血必净注射液等中药复方,通过调控NF-κB介导的Toll样受体4/髓系分化初级反应蛋白88/NF-κB、去乙酰化酶1/NF-κB、NF-κB/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3等多条信号通路,显著抑制肾脏炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和焦亡、微循环障碍等,从而减轻SA-AKI,改善肾功能。

关键词 脓毒症;急性肾损伤;核因子κB;中药;活性成分;复方

Mechanism of active ingredients and compound formula of traditional Chinese medicine intervening in sepsis-associated acute kidney injury via the NF-κB signaling pathway

XIANG Min, CHEN Siyuan (Dept. of Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT Sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) is an acute kidney injury caused by sepsis, characterized by acute onset, severe progression and high mortality. The abnormal activation of the nuclear factor-κB (NF-κB) signaling pathway can lead to pathological processes such as renal inflammatory cascade reactions, oxidative stress, apoptosis and pyroptosis, and microcirculatory dysfunction, thereby promoting the development of SA-AKI. In recent years, the basic research on the prevention and treatment of SA-AKI with traditional Chinese medicine (TCM) has made significant progress, among which NF-κB plays an important role as a key factor. This article summarizes the research findings over the past few years on active ingredients and compound formula of TCM interventions for SA-AKI via the NF-κB signaling pathway. It elaborates on various active ingredients of TCM, such as flavonoids, phenols, glycosides, terpenoids, quinones and alkaloids, as well as TCM compound formulations including Qihuang jiedu huayu decoction, Huangqi jiuni decoction, and Xuebijing injection, etc. These interventions significantly inhibit renal inflammatory responses, oxidative stress, apoptosis, pyroptosis and microcirculatory dysfunction by regulating multiple NF-κB-mediated signaling pathways, such as Toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response protein 88/NF-κB, sirtuin 1/NF-κB, NF-κB/NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, thereby alleviating SA-AKI and improving renal function.

KEYWORDS sepsis; acute kidney injury; nuclear factor-κB; traditional Chinese medicine; active ingredients; compound formula

脓毒症是指机体对感染产生的炎症反应失调所引起的危及生命的器官功能障碍。目前,脓毒症的发病率持续上升,已成为重症监护病房患者死亡的主要原因。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是重症监护病房脓毒症患者的常见并发症之一,40%~50%的脓毒症患者可能出现脓毒症相关性AKI(sepsis-associated-AKI,

SA-AKI),其死亡率比普通疾病患者高出6~8倍^[1]。目前SA-AKI的临床治疗方法包括及时有效地控制感染,避免使用肾毒性药物,防止继发性肾损伤,以及液体复苏、血管加压药治疗和肾脏替代疗法等支持性治疗,但仍无法有效阻止肾损伤恶性进展。SA-AKI的病理生理机制复杂,涉及肾内炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和微循环障碍等,目前尚未完全清楚^[2]。虽然已确定多种炎症和凋亡信号通路与SA-AKI相关,如Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)/核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称

^Δ 基金项目 四川省自然科学基金面上项目(No.2025ZNSFSC 0666)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:重症感染。E-mail: xiangmin0202@163.com

[#] 通信作者 副教授,博士生导师,博士。研究方向:重症营养与抗感染免疫。E-mail: siy_chen@163.com

为Akt)等,但潜在分子机制仍未完全明确^[2]。新近观点认为,NF- κ B在SA-AKI的病理进程中发挥了核心调控作用,阻断NF- κ B信号通路的传导可有效抑制肾脏炎症及氧化应激,减轻肾细胞凋亡、焦亡,改善肾脏微循环和肾功能,有助于防治SA-AKI^[3]。因此,以NF- κ B为靶点,寻找SA-AKI的有效防治手段,对降低SA-AKI患者死亡率和改善其预后至关重要。

中医认为,脓毒症的毒邪入侵会损伤肾络,影响肾的气化,导致肾失开合;气血瘀滞,阻滞肾络,导致肾的气血灌注不足;正气亏虚,肾失开合,引发肾损伤^[4]。SA-AKI总体属于标实本虚,主要病机为虚瘀浊热毒交织;治法上,急则清热解毒、通腑泻下以祛邪,缓则益气扶正、活血化瘀以固本^[4]。新近研究报道,黄酮、酚类等中药活性成分及中药复方,可通过NF- κ B信号通路,多途径、多靶点、多效应地抑制肾脏“炎症风暴”、氧化应激及细胞死亡,与SA-AKI的病因病机相契合^[5]。本文通过整理国内外相关文献,总结了中药通过调控NF- κ B信号通路治疗SA-AKI的研究进展,以期SA-AKI的临床治疗和研究提供参考。

1 NF- κ B信号通路的组成及激活途径

NF- κ B家族由p50、p52、RelA(p65)、RelB和c-Rel共5个相关蛋白成员组成,主要受NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)和I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)复合物(由IKK- α 、IKK- β 和IKK- γ 3个亚基组成)调控。正常情况下,I κ B与NF- κ B结合以掩盖后者核定位信号并将其隔离在细胞质中。NF- κ B的激活主要通过2个途径^[6]:(1)经典途径——当细胞受到如细菌内毒素、细胞因子等刺激时,IKK复合物被激活;IKK使I κ B磷酸化,随后磷酸化的I κ B被泛素化并经蛋白酶体降解,导致NF- κ B释放并易位到细胞核中;进入细胞核内的NF- κ B与特定的DNA序列结合,启动相关因子转录,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6等促炎细胞因子。(2)非经典途径——在受到淋巴毒素 β 、B细胞激活因子等特定刺激时,NF- κ B诱导激酶被激活,进而激活IKK- α ;IKK- α 磷酸化p100,使其部分降解为p52;p52与RelB结合形成异源二聚体进入细胞核,最终实现NF- κ B的激活,调节与淋巴细胞发育、淋巴器官形成等相关基因的表达。

2 NF- κ B信号通路在SA-AKI中的作用机制

2.1 诱导炎症级联反应

在脓毒症中,革兰氏阴性菌外膜的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是主要炎症刺激源,其可通过激活TLR4引发下游信号通路传导。LPS与TLR4结合后,通过髓系分化初级反应蛋白质88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)募集IL-1受体相关激酶和TNF受体相关因子6,进而激活转化生长因子 β 激活激酶1(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1);TAK1使IKK磷酸化,导致I κ B降解并释

放NF- κ B;活化的NF- κ B转位至细胞核,促进下游IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子和趋化因子(如单核细胞趋化蛋白1、生长调节致癌基因 α)以及黏附分子的基因转录^[6]。发生SA-AKI时,炎症介质大量释放,引发炎症级联反应,导致肾脏局部炎症细胞浸润,促使肾小管上皮细胞损伤坏死、肾小球系膜细胞增殖和细胞外基质沉积;持续炎症状态进一步导致肾小球硬化及肾小管间质纤维化,最终加剧肾功能损害^[1]。

2.2 增强氧化应激和线粒体损伤

在SA-AKI中,NF- κ B会激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX),产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),导致肾脏细胞的生物膜、蛋白质和DNA损伤及线粒体结构损伤;ROS还可进一步反馈、激活NF- κ B,形成促炎-氧化应激恶性循环,持续加剧肾损伤^[5]。而线粒体的损伤不仅会导致能量代谢障碍,其自身还会释放细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)等凋亡因子,从而促进肾细胞凋亡。此外,NF- κ B的激活还可抑制超氧化物歧化酶等抗氧化酶的表达,削弱肾脏细胞的抗氧化能力,加重肾脏的氧化损伤^[7]。Xia等^[3]研究显示,抑制NF- κ B信号通路可改善氧化应激、线粒体功能障碍和炎症反应,防止脓毒症大鼠发生AKI。

2.3 促进细胞凋亡

NF- κ B信号通路异常激活会上调人肾小管上皮细胞内Bax、Fas等促凋亡基因表达,促进Cyt C从线粒体释放到细胞质中,激活胱天蛋白酶(caspase)级联反应,导致细胞凋亡;同时其能下调B细胞淋巴瘤x1、B细胞淋巴瘤2等抗凋亡基因表达,导致细胞内促凋亡和抗凋亡因子失衡,促进肾小管上皮细胞、肾小球系膜细胞等肾细胞凋亡,破坏肾脏组织结构,影响肾功能^[7]。NF- κ B信号通路异常激活导致的炎症、感染、应激等多种因素,均可引起肾脏细胞形态、功能以及能量代谢异常^[7]。

2.4 促进细胞焦亡

NF- κ B信号通路的激活会触发NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体释放,进而激活caspase-1;而活化的caspase-1可切割Gasdermin D蛋白,产生具有活性的Gasdermin D片段,该片段可在细胞膜上打孔,导致肾脏细胞肿胀、破裂,甚至焦亡,同时释放出IL-1 β 、IL-18等炎症因子,进一步加重肾脏的炎症和损伤^[8]。

2.5 导致微循环障碍

NF- κ B激活后所释放的炎症因子会损伤肾血管内皮细胞,增加内皮细胞通透性,促进炎症细胞浸润和肾间质水肿;诱导内皮细胞表达细胞间黏附分子1、血管细胞黏附分子1等黏附分子,吸引白细胞黏附、穿越血管壁,导致肾微血管炎症和血栓形成,影响肾脏血液灌注,严重时导致局部组织出现缺血、缺氧甚至坏死;同时促进内皮素1合成,抑制一氧化氮等血管活性物质的产生,

导致血管收缩和微循环障碍、肾小球滤过率下降,从而影响远期肾功能恢复^[2]。

3 中药通过调控NF- κ B信号通路干预SA-AKI

3.1 中药活性成分

3.1.1 黄酮类化合物

水飞蓟宾是从水飞蓟的种子和果实中提取的一种黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗癌和保肝作用。魏秋红等^[9]通过实验发现,水飞蓟宾能够抑制NF- κ B信号通路及NLRP3炎症小体,显著降低LPS诱导的SA-AKI模型大鼠血清与肾组织中炎症因子水平,改善肾功能及肾脏病理结构。葛根素是从干燥葛根提取的一种异黄酮,具有抗炎、调脂、抗氧化等作用,临床用于冠心病、高血压等心血管疾病的辅助治疗。郭晶晶等^[10]在LPS诱导的SA-AKI小鼠模型中发现,葛根素能通过上调肾组织去乙酰化酶1(sirtuin1, SIRT1)的表达,介导NF- κ B去乙酰化,减少炎症因子合成,从而缓解LPS诱导的SA-AKI。芦丁是生物类黄酮槲皮素的糖苷,具有抗氧化应激、抗炎和免疫调节等作用。Lu等^[11]通过构建LPS诱导的SA-AKI小鼠模型以及LPS刺激的HK-2人肾小管上皮细胞模型发现,芦丁可激活SIRT1,抑制NF- κ B级联反应,剂量依赖性地减轻氧化应激、炎症和细胞凋亡,且其纳米颗粒制剂可增强对SA-AKI的缓解效果。二氢杨梅素是从藤茶中分离出的二氢黄酮醇类黄酮化合物,具有抗菌、抗炎、抗氧化等多种药理特性。Yin等^[12]的实验发现,二氢杨梅素的纳米颗粒能通过阻断LPS刺激后SA-AKI小鼠肾组织的TLR4/NF- κ B信号通路中I κ B磷酸化降解及p65核转位,显著抑制肾脏炎症与细胞凋亡。补骨脂乙素是源于补骨脂果实中的类黄酮成分,有抗炎、抗氧化和抗凋亡特性。转录因子Krüppel样因子(Krüppel-like factor, KLF)5属于KLF家族,可调控肾脏疾病中的足细胞凋亡、肾细胞增殖、肾小管间质炎症和肾纤维化。Ban等^[13]发现,在LPS诱导的SA-AKI小鼠模型及LPS刺激的HK-2细胞模型中,补骨脂乙素可靶向 β 型PKC/NOX4/ROS/MAPK/KLF5/NF- κ B信号轴,通过抑制氧化应激与炎症反应来改善SA-AKI。非瑟酮是广泛存在于水果和蔬菜中的类黄酮多酚分子,具有抗炎、抗凋亡、抗氧化、抗肿瘤和抗血管生成等药理学作用。Src激酶能够通过酪氨酸磷酸化,对NF- κ B p65的活性和MAPK信号通路进行调节。Ren等^[14]研究证明,非瑟酮可通过抑制TLR4/Src介导的SA-AKI小鼠肾脏中NF- κ B p65和MAPK的激活,发挥抗炎和抗凋亡作用。黄芩素是一种从黄芩中提取的黄酮类化合物,具有抗炎和抗氧化特性。研究显示,在LPS诱导的SA-AKI小鼠模型中,黄芩素可提高核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)的水平,抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptors γ , PPAR γ)/PPAR γ 辅助激

活因子1 α 和TLR4/NF- κ B信号通路,从而抑制炎症、氧化应激和线粒体功能障碍^[15]。

3.1.2 酚类化合物

补骨脂酚是从补骨脂果实提取的单萜烯酚类化合物,有抗菌、抗炎、抗氧化和类雌激素作用。Wang等^[16]研究证实,补骨脂酚能抑制NF- κ B和p38 MAPK信号传导,减少盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)诱导的脓毒症小鼠肾脏的细菌侵袭、炎症和氧化应激。五味子酯甲是从五味子中提取的天然酚类化合物,传统用于治疗肝损伤。Gui等^[17]在LPS诱导的SA-AKI小鼠模型以及LPS刺激的大鼠肾细胞中发现,五味子酯甲能通过激活Nrf2,并抑制其介导的NF- κ B信号通路,改善肾小管损伤。迷迭香酸是从迷迭香中提取的天然酚酸类物质,具有抗炎、抗菌、抗氧化等活性。张练等^[18]研究提示,迷迭香酸可抑制CLP诱导的脓毒症大鼠肾组织的NF- κ B和p38 MAPK信号通路,减少肾脏炎症、氧化应激和细胞凋亡。姜黄素是一种从姜科植物根茎中提取的天然酚类化合物,具有抗炎、抗氧化和抗癌等多重药理活性。Huang等^[19]的实验发现,姜黄素可通过降低LPS诱导的SA-AKI小鼠肾组织内浆细胞瘤转化迁移基因1的表达水平,抑制c-Jun氨基端激酶/NF- κ B信号通路,显著减轻SA-AKI中的炎症反应与细胞凋亡程度。

3.1.3 苷类化合物

人参皂苷Rg₁是从人参根中提取的三醇型皂苷,具有免疫调节、抗炎、抗氧化、抗凋亡以及神经保护和心脏保护活性。Hu等^[20]研究发现,人参皂苷Rg₁能激活SIRT1并下调NF- κ B的表达,抑制LPS诱导的SA-AKI小鼠的肾脏炎症、细胞凋亡和氧化应激。水晶兰苷是巴戟天的主要环烯醚萜苷类成分,具有抗炎、抗氧化和抗细胞凋亡等多种药理活性。王巧等^[21]采用CLP建立SA-AKI小鼠模型,并以LPS/腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)刺激HK-2细胞建立体外脓毒症模型进行实验,结果发现,水晶兰苷能通过抑制NF- κ B/NLRP3炎症小体通路减少炎症因子释放,从而改善小鼠肾脏损伤和功能障碍。红景天是景天科中药材,其活性成分红景天苷具有抗抑郁、抗焦虑、抗炎、抗衰老等多种药理活性。Fan等^[22]采取CLP制备SA-AKI大鼠模型,通过实验证明,红景天苷能抑制NF- κ B p65的表达,降低肾脏中TNF- α 、IL-1 β 和IL-17A等炎症因子水平,改善肾功能和肾脏病理损伤。黄芪甲苷主要提取于黄芪,具有抗炎、消肿、镇痛等生物活性。吕冬菊等^[23]等采用CLP构建脓毒症模型后发现,黄芪甲苷能调控高迁移率组蛋白B1/NF- κ B信号通路,促进巨噬细胞向M2型极化,从而抑制炎症反应,进而改善脓毒症大鼠的AKI。常春藤皂苷C是从白头翁中提取的三铁皂苷类化合物,具有抗氧化、抗炎等作用。Han等^[24]发现,在LPS诱导的SA-AKI小鼠和LPS+ATP处理的HK-2细胞中,常春藤皂苷C能通过靶向TLR4介导的NF- κ B和磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸信号通路,抑制NLRP3炎症小体的激活,发挥肾保护作用。

3.1.4 萜类化合物

杜鹃萜烯是从杜鹃花属植物中分离出的甲萜类化合物,传统用于治疗关节炎、支气管炎等炎症性疾病。Wu等^[25]的实验发现,杜鹃萜烯能抑制IKK/NF- κ B和PI3K/磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(phosphoinositide dependent protein kinase-1, PDK1)/Akt信号通路,减少SA-AKI小鼠的免疫细胞浸润,抑制M1巨噬细胞极化和炎症。小白菊内酯是从小白菊提取的倍半萜内酯,有抗炎特性。Shou等^[26]研究表明,小白菊内酯可抑制CLP诱导的脓毒症大鼠肾组织以及LPS刺激的大鼠肾小球系膜细胞中的NF- κ B信号通路,调节炎症因子表达,缓解SA-AKI。

3.1.5 醌类化合物

大黄酚是来自大黄中的游离蒽醌类化合物。勾璇等^[27]研究发现,大黄酚能减少LPS刺激的HK-2细胞内p65蛋白磷酸化,抑制NF- κ B信号通路传导及炎症因子TNF- α 、IL-6的表达,减轻HK-2细胞损伤和凋亡,从而改善SA-AKI。百里醌是来自黑孜然种子中的醌类化合物,在肾损伤中发挥抗氧化、抗炎和免疫调节作用。Guo等^[28]在一项CLP诱导的SA-AKI小鼠实验中发现,百里醌可抑制NF- κ B、NLRP3和caspase-1的表达,从而抑制促炎性细胞因子表达、肾细胞焦亡和细胞凋亡。恩贝灵是从矮地茶中分离出的苯醌类衍生物,有抗菌、抗糖尿病、抗氧化、镇痛和抗癌等作用。Tang等^[29]建立了LPS诱导的SA-AKI小鼠模型和LPS刺激的HK-2细胞、BMDM细胞(一种骨髓来源的巨噬细胞)模型,通过实验发现,恩贝灵可通过抑制NF- κ B信号传导和M1巨噬细胞活化,减轻SA-AKI。

3.1.6 生物碱类化合物

小檗碱作为一种异喹啉类生物碱,具有抗炎、抗氧化和免疫调节的特性。Yubolphan等^[30]的实验发现,小檗碱可通过抑制CLP诱导的26月龄脓毒症大鼠肾组织的TLR4/NF- κ B信号通路及NLRP3炎症小体激活来减少ROS产生,减轻炎症、氧化应激,维护线粒体的完整性及功能,打破氧化应激、线粒体功能障碍和炎症的恶性循环。盐酸小檗胺属于双苄基异喹啉类生物碱,具有升高白细胞、免疫调节等功效。孙珊珊等^[31]发现盐酸小檗胺可抑制NF- κ B信号通路的活化,下调相关炎症因子的表达,并能激活Nrf2/HO-1信号通路、减轻氧化应激,从而有效保护LPS诱导的SA-AKI小鼠。黄柏碱是芸香科植物黄柏的特征性成分和重要活性成分之一。Li等^[32]通过腹腔内粪便注射建立大鼠脓毒症模型后发现,黄柏碱可阻断Akt/NF- κ B信号传导,降低脓毒症大鼠血浆炎症因子水平,减轻肾脏病理改变。莲心碱是从莲花胚珠提取的生物碱,中医用于解心烦、补精、降血压、利尿等。Xiong等^[33]以LPS和缺血/再灌注损伤诱导小鼠脓毒症模型,并在缺氧/再氧合和LPS处理的NRK-52E大鼠肾细胞中进行体外验证,结果发现,莲心碱能促进PPAR α 表

达,抑制I κ B磷酸化及NF- κ B核转位,减少TNF- α 等炎症因子产生,从而减轻肾脏炎症。

3.1.7 其他中药活性成分

茯苓多糖来自茯苓,羧甲基化茯苓多糖是其一种化学修饰形式,具有抗炎、抗氧化活性。Zhang等^[34]通过体内和体外实验评估了羧甲基化茯苓多糖在SA-AKI中的作用,发现其能通过激活Nrf2信号通路和抑制NF- κ B信号通路,减少肾组织中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白1等促炎性细胞因子,减轻氧化损伤和炎症,防止SA-AKI。虎杖具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理活性。Yang等^[35]建立了LPS诱导的SA-AKI小鼠模型和LPS刺激的HK-2细胞模型,通过实验发现,虎杖及其活性成分大黄素和虎杖苷,可通过减轻氧化应激,抑制NF- κ B/NLRP3/caspase-1信号通路介导的炎症和焦亡,从而减轻SA-AKI。白当归素是当归根中的香豆素类活性化合物,抗氧化性强。Qu等^[36]通过CLP建立SA-AKI小鼠模型,并以LPS刺激HK-2细胞构建细胞模型进行体外验证后发现,白当归素可结合蛋白酶体26S亚基ATP酶5,抑制TLR4/NF- κ B通路激活,减少肾脏炎症和肾上皮细胞凋亡,改善SA-AKI。花青素是一种存在于各种开花植物中的天然色素,具有抗氧化特性。闫永林^[37]通过尾静脉注射LPS构建脓毒症小鼠模型后发现,花青素可通过抑制NF- κ B信号通路,减轻脓毒症小鼠体内的氧化应激,抑制炎症反应,从而改善SA-AKI。

综上所述,黄酮类、酚类、苷类、萜类、醌类和生物碱等多种中药活性成分可通过靶向TLR4/NF- κ B、SIRT1/NF- κ B、NF- κ B/NLRP3、MAPK/NF- κ B、PI3K/PDK1/Akt、Nrf2/HO-1等信号轴,抑制SA-AKI过程中的炎症因子释放,减轻细胞凋亡及焦亡,改善氧化应激与线粒体功能障碍,从而减轻SA-AKI。

3.2 中药复方

芪黄解毒化瘀饮由黄芪、大黄、丹参、地黄、赤芍、金银花、甘草组成,具有抗炎功效。史月欣等^[38]的实验证实,该制剂可通过抑制CLP诱导的脓毒症大鼠肾脏组织内TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路,减轻炎症和氧化应激,改善肾功能障碍和肾脏病理损伤。

黄芪救逆汤由黄芪、党参、白术、当归、地黄等12种中药组成。胡万萱^[39]的实验发现,经黄芪救逆汤给药后,SA-AKI大鼠肾脏内TNF- α 、TNF-R1、磷酸化p65、p65、磷酸化I κ B的表达水平均显著降低,证实了该制剂可通过抑制TNF/NF- κ B信号通路减轻炎症,从而减轻烧伤及LPS引起的AKI。

血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归5种中药组成,具有抗炎、调节免疫等功效。Zhang等^[40]在由CLP诱导的SA-AKI小鼠及LPS刺激的HK-2细胞实验中发现,该制剂可靶向TLR4/MyD88/NF- κ B信号轴,抑制炎症、细胞凋亡、内质网应激以及线粒体功能障碍,从而缓解AKI。

综上所述,中药复方可通过多组分协同作用,调控TLR4/MyD88/NF- κ B、TNF/NF- κ B等复杂信号网络,在SA-AKI中发挥抗炎、抗氧化与调节代谢的功能。中药复方制剂的“多靶点-多通路”作用模式与脓毒症的病理复杂性相符,体现了中药整体治疗优势。

4 总结与展望

NF- κ B信号通路的异常活化在SA-AKI发病机制中占据着重要地位。大量研究表明,中药靶向NF- κ B信号通路在SA-AKI的防治中具有显著效果。本文对近年来中药通过调控NF- κ B信号通路干预SA-AKI的研究进行总结,发现中药活性成分以黄酮类、酚类、苷类、萜类及生物碱类化合物为主,中药复方以芪黄解毒化痰饮、黄芪救逆汤、血必净注射液为代表,其均能通过NF- κ B介导的TLR4/MyD88/NF- κ B、SIRT1/NF- κ B、NF- κ B/NLRP3等多条信号通路,有效发挥抗炎、抗氧化应激、抑制细胞凋亡和焦亡、改善微循环等作用,从而减轻SA-AKI,改善肾功能。这些发现不仅深化了对中药肾保护机制的理解,也为SA-AKI的临床治疗提供了多种机制相对明确、实验依据较为充分的候选药物和潜在的药理学靶点,促进了中药从经验性用药向靶向治疗的转化,具有重要的临床转化价值和实践指导意义。

但是,中药通过调控NF- κ B信号通路治疗SA-AKI的研究仍存在许多问题及挑战:(1)NF- κ B信号通路与PI3K/Akt、MAPK和Nrf2/HO-1等信号通路相互作用,共同导致SA-AKI的进展,但各通路间的传导、交叉机制及相互作用仍有待进一步探索。今后的研究还需深入探索精确机制,明确不同信号通路之间的协同或拮抗关系,阐明各信号通路参与SA-AKI发病的病理生理学过程,基于通路间的协同机制开发新型药物和新的用药方案。(2)当前研究局限于基础研究,以细胞和动物实验为主,缺乏用药有效性和安全性的有力证据。今后的研究应加强多中心、大样本的临床研究,评估应用效果及安全性,以积累临床证据。(3)某些中药有效成分由于存在溶解度欠佳、生物利用度低以及药代动力学数据缺乏等问题,还处于临床前研究阶段,尚未广泛应用于临床。今后的研究需构建高效、标准化的中药生产与提取工艺,融合纳米载体递送系统等前沿技术,以提高中药活性成分在体内的浓度与生物利用度,探究其代谢和分布特征、药理学特性,完善药代动力学、毒理学理论框架。(4)近几年的研究以中药单体及其活性成分为主,中药复方的相关研究较少。中药复方常涉及多成分、多靶点、多系统的协同作用,其有效成分需进一步分类研究。

今后的研究应以NF- κ B信号通路为关键靶点,融合中医辨证理论,对中药在防治SA-AKI中产生疗效的活性成分、剂量、配伍、剂型、机制等进行深入研究。在中西医结合发展实践背景下,未来工作还应聚焦于探索中西医结合方案,如中药-抗生素/免疫调节剂的协同治疗、连续性肾脏替代治疗联合中药灌肠或中药抗氧化添加

剂、食用型中药联合益生菌保护肠道-肾脏轴等,以及开发肾靶向中草药纳米粒,利用中西医优势互补提高疗效,从而更好地改善及保护SA-AKI患者的肾功能,延缓肾衰竭的进展,降低病死率。

参考文献

- [1] MANRIQUE-CABALLERO C L, DEL RIO-PERTUZ G, GOMEZ H. Sepsis-associated acute kidney injury[J]. Crit Care Clin, 2021, 37(2):279-301.
- [2] KUWABARA S, GOGGINS E, OKUSA M D. The pathophysiology of sepsis-associated AKI[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(7):1050-1069.
- [3] XIA Y M, GUAN Y Q, LIANG J F, et al. TAK-242 improves sepsis-associated acute kidney injury in rats by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Ren Fail, 2024, 46(1):2313176.
- [4] 蔡鹏,张彬彬,易琼,等.从虚瘀浊毒论探讨脓毒症急性肾损伤的发病机制[J].光明中医,2024,39(1):64-66.
- [5] BALKRISHNA A, SINHA S, KUMAR A, et al. Sepsis-mediated renal dysfunction: pathophysiology, biomarkers and role of phytoconstituents in its management[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165:115183.
- [6] GUO Q, JIN Y Z, CHEN X Y, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):53.
- [7] LI C, WANG W, XIE S S, et al. The programmed cell death of macrophages, endothelial cells, and tubular epithelial cells in sepsis-AKI[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:796724.
- [8] 吴文玉,焦欣,詹少锋,等.脓毒症相关急性肾损伤细胞焦亡的研究进展[J].中华医院感染学杂志,2025,35(11):1743-1748.
- [9] 魏秋红,刘晓月,王一丁,等.水飞蓟宾调控NF- κ B通路和NLRP3炎症小体改善脂多糖所致大鼠急性肾损伤[J].中国医院药学杂志,2022,42(12):1239-1242.
- [10] 郭晶晶,张文龙,梁飘,等.葛根素减轻LPS诱导的小鼠急性肾损伤:基于调节SIRT1/NF- κ B信号通路[J].南方医科大学学报,2023,43(7):1248-1253.
- [11] LU S, ZHOU S, CHEN J W, et al. Quercetin nanoparticle ameliorates lipopolysaccharide-triggered renal inflammatory impairment by regulation of SIRT1/NF- κ B pathway[J]. J Biomed Nanotechnol, 2021, 17(2):230-241.
- [12] YIN H M, YAN Q H, LI Y L, et al. Dihydromyricetin nanoparticles alleviate lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by decreasing inflammation and cell apoptosis via the TLR4/NF- κ B pathway[J]. J Funct Biomater, 2024, 15(9):249.
- [13] BAN K Y, NAM G Y, KIM D, et al. Prevention of LPS-induced acute kidney injury in mice by bavachin and its potential mechanisms[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(11):2096.
- [14] REN Q, GUO F, TAO S B, et al. Flavonoid fisetin alle-

viates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109772.

- [15] SHAHMOHAMMADI A, GOLCHOOBIAN R, MIRAHMADI S M S, et al. Scutellarin alleviates lipopolysaccharide-provoked septic nephrotoxicity via attenuation of inflammatory and oxidative events and mitochondrial dysfunction[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2023, 45(3): 295-303.
- [16] WANG J Z, LUO M, SHEN J F, et al. Bakuchiol from *Psoralea corylifolia* L. ameliorates acute kidney injury and improves survival in experimental polymicrobial sepsis[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt A): 107000.
- [17] GUI Y, YANG Y J, XU D Y, et al. Schisantherin A attenuates sepsis-induced acute kidney injury by suppressing inflammation via regulating the Nrf2 pathway[J]. Life Sci, 2020, 258: 118161.
- [18] 张练,王茂娟,谢红,等. 迷迭香酸对脓毒症急性肾损伤大鼠NF- κ B和p38 MAPK信号通路的影响[J]. 现代免疫学, 2024, 44(3): 221-226, 233.
- [19] HUANG W, LI X T, WANG D W, et al. Curcumin reduces LPS-induced septic acute kidney injury through suppression of lncRNA PVT1 in mice[J]. Life Sci, 2020, 254: 117340.
- [20] HU Y D, XIANG C, ZHANG D, et al. Nephroprotective effect of ginsenoside Rg₁ in lipopolysaccharide-induced sepsis in mice through the SIRT1/NF- κ B signaling[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2024, 62(1): 13-24.
- [21] 王巧,强静超,卞乐,等. 水晶兰苷通过调节NF- κ B/NLRP3炎症小体通路改善脓毒症相关急性肾损伤和功能障碍[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2025, 45(1): 1-12.
- [22] FAN H, SU B J, LE J W, et al. Salidroside protects acute kidney injury in septic rats by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 899-907.
- [23] 吕冬菊,黄东明,段伟静. 黄芩甲苷调控HMGB1/NF- κ B通路对脓毒症大鼠巨噬细胞极化和急性肾损伤的机制研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2025, 28(1): 1-7.
- [24] HAN S, LI S Y, LI J L, et al. Hederasaponin C inhibits LPS-induced acute kidney injury in mice by targeting TLR4 and regulating the PIP2/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. Phytother Res, 2023, 37(12): 5974-5990.
- [25] WU Y M, SHI Q, ZHU P F, et al. Rhodomeroterpene alleviates macrophage infiltration and the inflammatory response in renal tissue to improve acute kidney injury[J]. FASEB J, 2021, 35(11): e21985.
- [26] SHOU D W, LI Y R, XU X J, et al. Parthenolide attenuates sepsis-induced acute kidney injury in rats by reducing inflammation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2023, 2023: 8759766.
- [27] 勾璇,吴子毅,孙湛,等. 基于NF- κ B通路探讨大黄酚对脓毒症急性肾损伤的保护作用[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(12): 1435-1441, 1462.
- [28] GUO L P, LIU S X, YANG Q, et al. Effect of thymoquinone on acute kidney injury induced by sepsis in BALB/c mice[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1594726.
- [29] TANG Q, TANG Y, YANG Q, et al. Embelin attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury through the inhibition of M1 macrophage activation and NF- κ B signaling in mice[J]. Heliyon, 2023, 9(3): e14006.
- [30] YUBOLPHAN R, KOBROOB A, KONGKAEW A, et al. Berberine mitigates sepsis-associated acute kidney injury in aged rats by preserving mitochondrial integrity and inhibiting TLR4/NF- κ B and NLRP3 inflammasome activations[J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(11): 1398.
- [31] 孙珊珊,何昂,马遥遥,等. 盐酸小檗胺对脓毒症急性肾损伤小鼠的保护机制研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2024, 38(6): 477-481.
- [32] LI A, LIU P, GAN J H, et al. Phellodendrine exerts protective effects on intra-abdominal sepsis by inactivating Akt/NF- κ B signaling[J]. Cell Biochem Biophys, 2025, 83(2): 2489-2497.
- [33] XIONG Y Y, ZHONG J, CHEN W H, et al. Neferine alleviates acute kidney injury by regulating the PPAR- α /NF- κ B pathway[J]. Clin Exp Nephrol, 2024, 28(10): 969-987.
- [34] ZHANG Z M, CHEN C, ZHOU J, et al. Carboxymethyl *Poria cocos* polysaccharides protect against septic kidney injury by regulating the Nrf2-NF- κ B signaling pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 308(Pt 3): 143030.
- [35] YANG Y, XU J, TU J, et al. *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. extracts improve sepsis-associated acute kidney injury by inhibiting NF- κ B-mediated inflammation and pyroptosis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 1): 117101.
- [36] QU H D, SHI P, LIANG G P, et al. Byakangelicin alleviates sepsis-associated acute kidney injury by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. J Nat Med, 2024, 78(4): 985-994.
- [37] 闫永林. 花青素对急性肾损伤小鼠氧化应激保护作用及NF- κ B通路的影响[D]. 合肥:安徽医科大学, 2021.
- [38] 史月欣,姚志,李莉,等. 基于TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路探讨芪黄解毒化痰饮治疗脓毒症急性肾损伤的作用机制[J]. 天津中医药, 2025, 42(2): 239-245.
- [39] 胡万萱. 黄芪救逆汤通过抑制TNF/NF- κ B通路的激活预防严重烧伤引起的急性肾损伤[D]. 合肥:安徽医科大学, 2024.
- [40] ZHANG L, ZHANG G Y, MAO W P, et al. Xuebijing injection alleviates septic acute kidney injury by modulating inflammation, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress[J]. Ren Fail, 2025, 47(1): 2483986.

(收稿日期:2025-06-22 修回日期:2025-09-18)

(编辑:胡晓霖)