

本文引用:朱恒杰,曾允富,程少文,郑林洋.积雪草苷通过 Nrf2/HO-1 信号通路对创伤脓毒血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.

积雪草苷通过 Nrf2/HO-1 信号通路对创伤脓毒血症大鼠肾损伤的保护作用研究

朱恒杰,曾允富*,程少文,郑林洋

海南医学院第一附属医院急诊和创伤外科,海口 400000

[摘要] **目的** 探究积雪草苷通过核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶 1 (hemeoxygenase-1, HO-1) 信号通路对创伤引起的脓毒血症大鼠肾损伤的影响以及对氧化应激的调控作用。**方法** 将 60 只 SD 雄性大鼠随机分为对照组 ($n=10$) 和脓毒血症组 ($n=50$)。脓毒血症组通过盲肠结扎建立动物模型,造模成功后随机均分为模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组和阳性组。低剂量组、中剂量组、高剂量组灌胃积雪草苷 (1.0、2.5、5.0 mg/mL); 阳性组注射氨苄西林钠 (200 mg/kg); 模型组与对照组灌胃生理盐水。记录大鼠的生存时间; 取样观察肾组织病理形态; 检测血清中血肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、丙二醛 (malonic dialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平以及肾组织中 Nrf2 和 HO-1 蛋白含量。**结果** 与对照组比较,模型组生存时间更短 ($P<0.05$), 肾组织炎症反应明显, Scr、BUN、MDA 水平升高 ($P<0.05$), SOD 水平降低 ($P<0.05$), Nrf2、HO-1 蛋白表达水平降低 ($P<0.05$); 与模型组相比,积雪草苷治疗各组及阳性组生存时间延长 ($P<0.05$), 肾组织炎症减轻, Scr、BUN、MDA 水平降低 ($P<0.05$), SOD 水平升高 ($P<0.05$), Nrf2、HO-1 蛋白表达水平升高 ($P<0.05$); 积雪草苷治疗组上述指标呈现剂量依赖性,其中高剂量组与模型组对比最为明显 ($P<0.05$); 高剂量组 BUN 和 MDA 水平较阳性组更低 ($P<0.05$), HO-1 蛋白表达水平较阳性组更高 ($P<0.05$)。**结论** 积雪草苷可能通过 Nrf2/HO-1 通路,抑制氧化应激反应,改善脓毒血症大鼠的肾损伤状况,其作用呈现剂量依赖性,且较抗生素治疗有一定的优势。

[关键词] 积雪草苷; 脓毒血症; 氧化应激; Nrf2/HO-1; 肾损伤; 大鼠

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.01.003

Protective effects of asiaticoside on renal injury in rats with traumatic pyemia through Nrf2/HO-1 signaling pathway

ZHU Hengjie, ZENG Yunfu*, CHENG Shaowen, ZHENG Linyang

Department of Emergency and Traumatology, The First Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 400000, China

[Abstract] **Objective** To explore the effects of asiaticoside on renal injury and the regulation of oxidative stress in rats with trauma-induced pyemia through the nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/ hemeoxygenase-1 (HO-1) signaling pathway. **Methods** A total of 60 male SD rats were randomly divided into control group ($n=10$) and pyemia group ($n=50$). Animal models of pyemia group were established by cecal ligation. After successful modeling, rats were randomly divided into model group, low-dose group, medium-dose group, high-dose group and positive group. Groups of low-, medium- and high- doses were administered

[收稿日期] 2022-06-02

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目地区科学基金项目 (81860347)。

[第一作者] 朱恒杰,男,主治医师,研究方向:骨外科。

[通信作者] *曾允富,男,副主任医师, E-mail: hyzengyunfu@163.com。

asiaticoside by intragastric gavage (1.0, 2.5, 5.0 mg/mL) respectively. The positive group was injected with ampicillin sodium (200 mg/kg), and the model group and control group were administered physiological saline by intragastric gavage. The survival time of groups was recorded. In addition, samples were taken to observe the pathological morphology of renal tissue, and the levels of blood serum creatinine (SCR), blood urea nitrogen (BUN), malonic dialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and Nrf2 and HO-1 protein content in renal tissue were tested. **Results** Compared with control group, the survival time of the model group was shorter ($P<0.05$) with the apparent inflammatory reaction of renal tissue, and the levels of SCR, BUN and MDA were significantly higher ($P<0.05$). SOD level decreased ($P<0.05$), and the levels of Nrf2 and HO-1 protein expression significantly decreased ($P<0.05$); compared with model group, the survival time of asiaticoside treatment group was prolonged ($P<0.05$) with the alleviated renal tissue inflammation, the levels of SCR, BUN and MDA decreased ($P<0.05$), the SOD level increased ($P<0.05$), and the expression levels of Nrf2 and HO-1 protein significantly increased ($P<0.05$); the above indexes of asiaticoside treatment group showed dose-dependence, with the most significant comparison between the high-dose group and the model group ($P<0.05$). The BUN and MDA levels of rats in the high-dose group were lower than those in positive group, and the expression of HO-1 was higher than that in positive group. **Conclusion** Asiaticoside may inhibit oxidative stress response and improve renal injury in rats with pyemia through Nrf2/HO-1 pathway. It shows dose-dependence and has certain advantages on antibiotic treatment.

[**Keywords**] asiaticoside; pyemia; oxidative stress; Nrf2/HO-1; renal injury; rat

脓毒血症是一种影响全身的炎症反应综合征,可由感染、创伤等原因导致,临床上属于危重症,死亡率极高^[1]。脓毒血症容易导致多组织、多器官的损伤,其中肾脏是最常见的受损器官,若不及时进行有效处理,疾病极易通过肾损伤发展为多器官衰竭,进而导致患者死亡^[2]。故本文以肾脏为脓毒血症疾病进展的代表进行研究。在脓毒血症疾病进展的复杂病理机制中,氧化应激系统过度反应而平衡失调是脓毒血症致肾损伤的重要原因。大量活性氧因子可通过氧化反应引发机体严重的应激损伤,造成肾小球肾小管等组织坏死,肾功能急剧下降。因此,许多学者认为,调控并延缓生物体内的氧化应激反应,有望成为治疗脓毒血症肾损伤的关键环节^[3-4]。

伞形科植物积雪草[*Centella asiatica* (L.) Urban]是一种源于中国广西的壮族医药,具有消肿、促进循环和利尿等功效^[5]。三萜皂苷积雪草苷(asiaticoside, AS)是从积雪草中分离的一种天然化合物,在体外细胞培养和活体动物模型等实验中显示出广泛的生物活性,目前已经证实其具有抗氧化、抗炎、抗病毒、促进伤口愈合等多种药理作用^[6-8]。研究发现,AS可以通过降低小鼠肾组织中的诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)蛋白表达与血清中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的含量,减

轻炎症反应,改善脓毒血症导致的急性肾损伤^[9]。然而AS是否能够通过调控氧化应激反应从而对脓毒血症肾损伤发挥治疗作用,目前还未见报道。

血红素加氧酶1(hemeoxygenase-1, HO-1)是一种可以催化机体生产抗氧化剂的酶。核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)作为一种主要的转录因子,可以激活HO-1等下游抗氧化应激因子的表达,调节细胞对氧化应激的反应^[10-11]。朱时玉等^[12]通过建立大鼠肾缺血再灌注损伤模型,证实AS能够减少大鼠肾组织氧化应激水平,对肾损伤有保护作用,其机制与激活Nrf2/HO-1通路相关。据此,本研究探讨AS是否可通过Nrf2/HO-1通路影响脓毒血症氧化应激反应,观察脓毒血症大鼠接受不同浓度AS干预后,肾脏的功能与氧化应激水平的变化,以期进一步阐明AS在脓毒血症治疗中发挥的药理作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

60只雄性SPF级SD大鼠购自上海Sippr BK动物实验室,动物合格证号:SCXK(京)2021-0002,安置在屏障环境中(温度为20~25℃,湿度为50%~65%,光照12h/d),以标准饲料喂养至10周龄,体重(220±30)g。本实验符合动物实验伦理要求,伦

理审批号为:PZ-HNSZYY-2021-015。

1.2 主要试剂与仪器

AS(上海现代制药股份有限公司,批号:CY16830);氨苄西林钠(国药集团威奇达药业有限公司,批号:ZY0769);丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)检测试剂盒(批号:S0131)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)检测试剂盒(批号:S0109)、RIPA裂解液(批号:R0010)、BCA 试剂盒(批号:R00011)、HE 染色试剂盒(批号:R01007)均购于上海碧云天生物技术有限公司;GAPDH(批号:5511)、Nrf2(批号:7023)、HO-1(批号:2897)均购自美国 Cell Signal 公司。

全自动生化分析仪(瑞士 Roche 公司,型号:Cobas Integra 800);自动酶标仪(美国 Biotek Winooski 公司,型号:Bio-tekELX800);蛋白电泳仪(型号:1659001)、半干转膜仪(型号:Trans-Blot SD)、Western blot 成像系统(型号:GS-900)均购于美国 Bio-Rad 公司;低温高速离心机(德国 Eppendorf 公司,型号:Centrifuge 5424R);轮转切片仪(型号:RM2035)、烤片机(型号:HI1220)均购于德国 Leica 公司;生物显微镜(日本 Nikon 公司,型号:EclipseE200)。

1.3 动物分组及建模

将所有大鼠编号,随机分为对照组($n=10$)和脓毒血症组($n=50$)。脓毒血症组大鼠采用盲肠结扎法建立疾病模型:麻醉后以仰卧位固定大鼠于手术台上,消毒,沿中线剪开腹腔,取出盲肠,1 号线结扎,16 号线穿刺针刺穿盲肠,溢出少量粪便后,将盲肠还纳腹腔,缝合。术后若大鼠苏醒时间较对照组明显延长,精神萎靡,活动与饮食减少,则认为建模成功^[13]。对照组手术中无结扎和穿刺盲肠步骤。将脓毒血症组随机分为模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组和阳性组,每组 10 只大鼠。手术后 12 h,若大鼠苏醒则开始灌胃给药。以 ZHU 等^[14]在用 AS 治疗糖尿病肾病大鼠模型中采用的剂量作为参考,将 AS 溶于生理盐水配制为 1.0、2.5、5.0 mg/mL 的药液,分别给予低剂量组、中剂量组、高剂量组灌胃,对照组和模型组采用生理盐水灌胃,灌胃剂量均为 10 mL/kg,阳性组腹腔注射氨苄西林钠 200 mg/kg。

手术 72 h 后,处置大鼠提取标本。若有提前死亡大鼠,记录其生存时间并取样用于后续检测。

1.4 标本收集

硫喷妥钠 40 mg/kg 静脉注射处死大鼠。从腹主动脉抽血于抗凝管中,3000 r/min,4 °C 离心 15 min(离心半径 40 cm)制备血清,分装标记后储存在-80 °C 冰箱备用。取部分新鲜肾组织,用生理盐水清洗,部分用 4%多聚甲醛固定,脱水、透明后石蜡包埋,制成 3 μm 厚连续切片备用。其余肾组织剪碎后置于蛋白裂解液中制备为匀浆液,3000 r/min,4 °C 离心 20 min(离心半径 40 cm),收集上清,BCA 法提取总蛋白质并测定蛋白质含量,分装标记后储存在-80 °C 冰箱备用。

1.5 肾脏病理形态观察

3 μm 厚连续切片经过脱蜡、脱二甲苯处理,苏木精染色 2~3 min,盐酸乙醇分化 15 s,伊红染色 1 min,梯度脱水、透明后中性树胶封片。在光学显微镜下观察肾脏的组织形态和病理变化。

1.6 Scr、BUN、MDA、SOD 水平测定

全自动生化分析仪检测血清中血肌酐(serum creatinine, Scr)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)含量水平。根据 ELISA 试剂盒说明检测 MDA 和 SOD 值。

1.7 Nrf2、HO-1 蛋白表达水平测定

采用 Western bolt 法检测 Nrf2、HO-1 蛋白表达水平。解冻前期收集蛋白样品,制备 SDS-PAGE 凝胶。将含有 100 μg 蛋白质的样品加入凝胶孔,电泳、转移至 PVDF 膜上,5%脱脂牛奶封闭 4 h, TBST 洗涤。加入 Nrf2、HO-1 一抗(均以 1:100 稀释),4 °C 下孵育过夜。TBST 洗涤后,将膜放入山羊抗小鼠二抗(以 1:1000 稀释)中孵育 1 h, TBST 清洗。ECL 显影,Western blot 成像系统扫描拍摄,ImageJ 软件对蛋白条带进行灰度分析。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。所有变量均为连续型变量,以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示。根据样本量、数据是否正态分布、方差是否齐选取统计方法。Kruskal-Wallis 检验用于分析整体差异,组间比较采用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AS 对脓毒血症大鼠生存状况的影响

对照组无大鼠死亡,平均生存时间为 72 h。与

对照组比较,模型组、低剂量组大鼠平均生存时间减少($P<0.05$);与模型组比较,低剂量组、中剂量组、高剂量组及阳性组大鼠平均生存时间增加($P<0.05$);与低剂量组比较,中剂量组、高剂量组及阳性组大鼠平均生存时间增加($P<0.05$);与中剂量组比较,高剂量组及阳性组大鼠平均生存时间增加($P<0.05$);高剂量组及阳性组大鼠平均生存时间差异无统计学意义($P>0.05$)。详见图1。

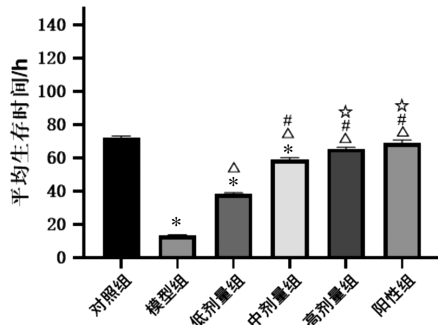


图1 各组大鼠平均生存时间比较

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较, $\Delta P<0.05$;与低剂量组比较,* $P<0.05$;与中剂量组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 AS对脓毒血症大鼠肾脏病理形态的影响

光镜下可见对照组大鼠肾组织未见明显异常。模型组则出现明显的炎症反应,包括炎症细胞在肾组织中大量浸润,肾间质充血水肿,肾小管扩张,肾小球囊黏连、系膜增生,表明模型建立成功。而在AS治疗各组中,肾组织炎症反应较模型组均明显减轻,并呈现剂量依赖性,高剂量组与阳性组组织形态趋于正常。详见图2。

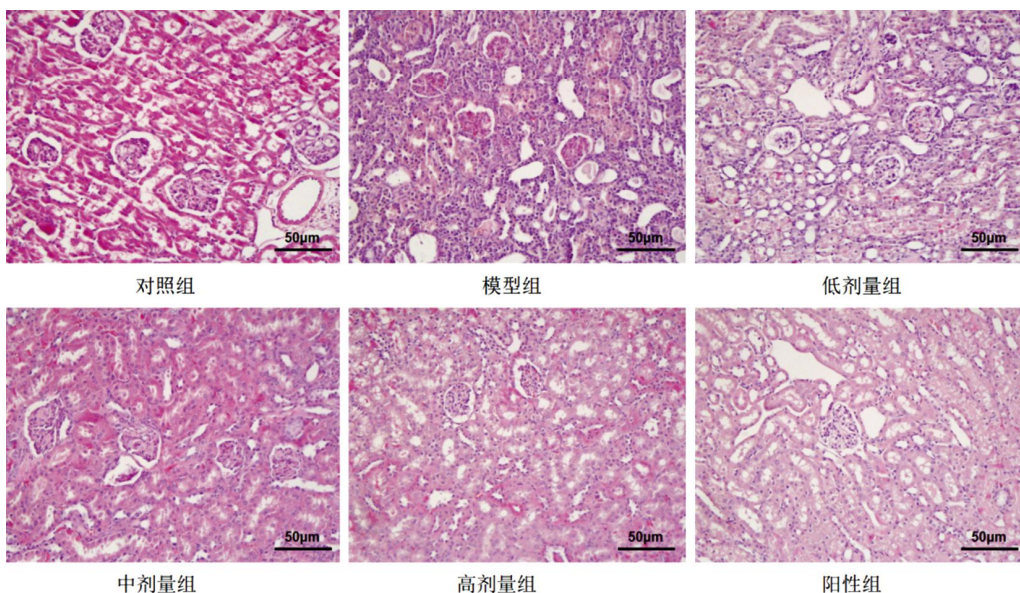


图2 各组大鼠肾脏组织病理变化(HE,×200)

2.3 AS对脓毒血症大鼠肾功能指标的影响

与对照组比较,模型组Scr和BUN水平显著升高($P<0.05$);与模型组比较,低剂量组、中剂量组、高剂量组及阳性组Scr和BUN水平均明显下降($P<0.05$);与低剂量组比较,中剂量组、高剂量组及阳性组Scr和BUN水平均明显下降($P<0.05$);与中剂量组比较,高剂量组及阳性组Scr、阳性组BUN水平降低($P<0.05$);与高剂量组比较,阳性组BUN水平升高($P<0.05$)。详见图3。

2.4 AS对脓毒血症大鼠氧化应激指标的影响

与对照组比较,模型组大鼠MDA水平升高、SOD水平降低($P<0.05$);与模型组比较,低剂量组、中剂量组、高剂量组及阳性组MDA水平降低、SOD水平升高($P<0.05$);与低剂量组比较,中剂量组、高剂量组及阳性组MDA水平降低、SOD水平升高($P<0.05$);与中剂量组比较,高剂量组及阳性组MDA水平降低、SOD水平升高($P<0.05$);与高剂量组比较,阳性组MDA水平升高($P<0.05$)。详见图4。

2.5 AS对脓毒血症大鼠Nrf2、HO-1蛋白表达水平的影响

与对照组比较,模型组Nrf2和HO-1蛋白表达水平降低($P<0.05$)。与模型组比较,低剂量组、中剂量组、高剂量组及阳性组Nrf2和HO-1蛋白表达水平升高($P<0.05$);与低剂量组比较,中剂量组、高剂量组

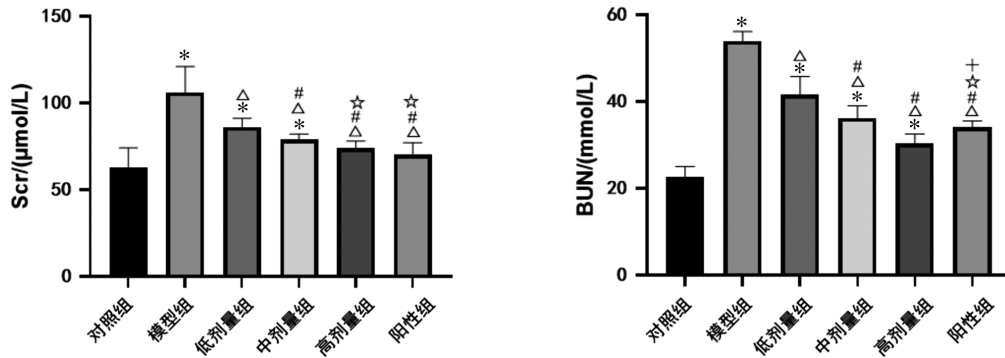


图3 各组大鼠 Scr、BUN 水平比较

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[△] $P<0.05$;与低剂量组比较,[#] $P<0.05$;与中剂量组比较,[☆] $P<0.05$;与高剂量组比较,⁺ $P<0.05$ 。

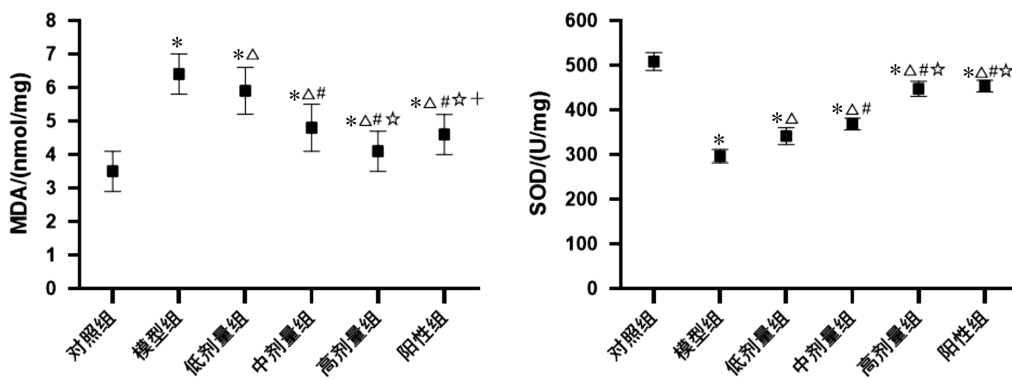


图4 各组大鼠 MDA、SOD 水平比较

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[△] $P<0.05$;与低剂量组比较,[#] $P<0.05$;与中剂量组比较,[☆] $P<0.05$;与高剂量组比较,⁺ $P<0.05$ 。

及阳性组 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达水平升高($P<0.05$);与中剂量组比较,高剂量组及阳性组 Nrf2 和 HO-1

蛋白表达水平升高($P<0.05$);与高剂量组比较,阳性组 HO-1 蛋白表达水平降低($P<0.05$)。详见图 5。

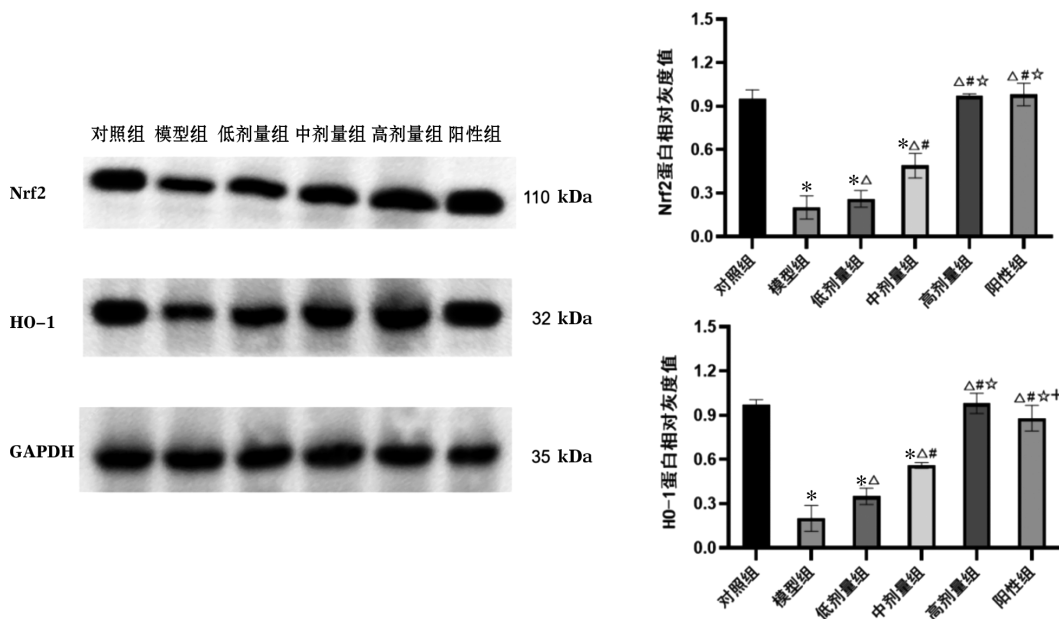


图5 各组大鼠 Nrf2 和 HO-1 蛋白相对灰度值的比较

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[△] $P<0.05$;与低剂量组比较,[#] $P<0.05$;与中剂量组比较,[☆] $P<0.05$;与高剂量组比较,⁺ $P<0.05$ 。

3 讨论

AS 作为传统中药的提纯物,在动物实验中表现出对脓毒血症的缓解作用^[9],然而其具体药理机制尚未明确。本文通过盲肠结扎法建立脓毒症大鼠模型,结果显示,与对照组比较,模型组生存时间更短,肾组织炎症反应明显,肾功能下降,氧化应激水平升高,表明模型建立成功。AS 在中医中被用于治疗肾脏疾病,多项研究证实了 AS 具有肾脏保护作用^[9,12,15]。本文结果显示,经 AS 治疗后,脓毒血症大鼠的生存时间延长,HE 染色可见肾组织炎症反应减轻,Scr 和 BUN 水平均下降。上述结果表明肾功能以及疾病整体状况得到了改善,AS 可以保护脓毒血症大鼠肾功能,然而目前对于 AS 治疗肾脏疾病的机制仍不明确。

本研究选取了 MDA 和 SOD 作为氧化应激水平的衡量标志。MDA 属于脂质过氧化反应的终末产物之一,是体内重要的氧化应激监控指标,其含量与体内氧化应激严重程度呈正相关^[16]。SOD 是一种具有抗氧化功能的金属酶,可催化超氧化物阴离子的歧化反应,抑制氧化应激损伤^[17]。本研究中,AS 治疗各组与模型组相比,MDA 水平明显下降,而 SOD 水平上升,说明 AS 具有抑制大鼠氧化应激反应的作用。

进一步研究机制发现,模型组大鼠 Nrf2 与 HO-1 蛋白表达水平均较对照组更低,而 AS 治疗可逆转此降低趋势,升高 Nrf2 与 HO-1 蛋白表达水平。这可能是 AS 抑制氧化应激反应的机制。Nrf2/HO-1 通路是体内重要的抗氧化应激通路,Nrf2 激活后,诱导 HO-1 产生,催化血红素降解成一氧化碳和亚铁,后者具有抗氧化、抗炎作用,可抑制和拮抗氧化应激反应。另外,Nrf2 还可以增加 SOD 等抗氧化剂的表达,减轻机体氧化反应^[10-11]。在多种肾脏损伤模型中,通过激活 Nrf2/HO-1 通路抑制氧化应激反应均取得了一定的治疗效果^[18-20]。在小鼠的肾缺血再灌注损伤模型中,茯苓酸可降低 MDA 和环氧合酶 2 的水平,增加谷胱甘肽等一系列抗氧化因子的表达,发挥肾脏损伤保护作用,其原理被认为和直接或间接激活 Nrf2,上调下游 GPX4,SLC7A11 和 HO-1 的表达有关^[18]。刘华^[19]、王文文^[20]等也利用不同的药物干预缺血再灌注肾损伤模型,证明药物可通过 Nrf2/HO-1

通路缓解氧化应激反应,改善缺血再灌注造成的肾损伤。此外,在叶酸诱导的肾损伤模型^[21]、草酸钙肾结石模型中^[22],Nrf2/HO-1 的激活可以有效降低机体内的氧化应激指标含量。与本研究脓毒血症模型中,AS 通过 Nrf2/HO-1 抑制氧化应激反应相互印证。

本研究结果显示,不同浓度 AS 的疗效呈现剂量依赖性,其中,高剂量组与模型组对比疗效最为明显。此外,高剂量组大鼠 BUN 和 MDA 水平较阳性组更低,HO-1 蛋白表达水平较阳性组更高,其余指标与阳性组相比差异无统计学意义。表明 AS 对肾脏的保护作用与氧化应激反应的抑制作用随剂量升高而增强,且较抗生素治疗有一定的优势。

综上所述,AS 可能通过 Nrf2/HO-1 通路,抑制氧化应激反应,改善脓毒血症大鼠的症状,延缓疾病进展,其作用呈现剂量依赖性,可能的机制与 AS 上调 Nrf2/HO-1 通路有关。

参考文献

- [1] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving Sepsis campaign: International guidelines for management of Sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Medicine*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [2] MARKWART R, SAITO H, HARDER T, et al. Epidemiology and burden of Sepsis acquired in hospitals and intensive care units: A systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(8): 1536-1551.
- [3] MCBRIDE M A, OWEN A M, STOTHERS C L, et al. The metabolic basis of immune dysfunction following Sepsis and trauma[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1043.
- [4] PAVLAKOU P, LIAKOPOULOS V, ELEFTHERIADIS T, et al. Oxidative stress and acute kidney injury in critical illness: Pathophysiologic mechanisms-biomarkers-interventions, and future perspectives[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 2017: 6193694.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2020:296.
- [6] ZHOU Y, WANG S, ZHAO J, et al. Asiaticoside attenuates neonatal hypoxic-ischemic brain damage through inhibiting TLR4/NF- κ B/STAT3 pathway[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8(10): 641.
- [7] ZHANG C H, CHEN S Y, ZHANG Z X, et al. Asiaticoside alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via NOD2/mitogen-activated protein kinase (MAPK)/nuclear factor kappa B (NF- κ B)

- signaling pathway[J]. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2020, 26: e920325.
- [8] ZHAO J Y, SHI J, SHAN Y, et al. Asiaticoside inhibits TGF- β 1-induced mesothelial-mesenchymal transition and oxidative stress via the Nrf2/HO-1 signaling pathway in the human peritoneal mesothelial cell line HMrSV5[J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2020, 25: 33.
- [9] ZHENG J J, ZHANG L N, WU M J, et al. Protective effects of asiaticoside on Sepsis-induced acute kidney injury in mice[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2010, 35 (11): 1482-1485.
- [10] MATA A N, CADENAS S. The antioxidant transcription factor Nrf2 in cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(21): 11939.
- [11] AMINI N, SARKAKI A, DIANAT M, et al. Protective effects of naringin and trimetazidine on remote effect of acute renal injury on oxidative stress and myocardial injury through Nrf-2 regulation[J]. Pharmacological Reports, 2019, 71(6): 1059-1066.
- [12] 朱时玉,胡彦,王锁刚,等.积雪草苷对肾缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用[J].中国组织工程研究,2022,26(23):3609-3614.
- [13] 李婷婷,王书梦,项艳.穿心莲内酯脂质聚合物纳米粒对脓毒血症大鼠肾损伤的保护作用研究[J].实用药物与临床,2021,24(10): 892-896.
- [14] 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]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 2020(1):1-13.
- [15] 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]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 22(3): 962.
- [16] 周齐,王乔雨,王腾,等.叶酸对砷诱导 SH-SY5Y 细胞氧化应激损伤及凋亡的保护作用研究[J].中华地方病学杂志,2019,38(6): 453-457.
- [17] WANG Z, WU J L, HU Z L, et al. Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting p75NTR-mediated oxidative stress and apoptosis[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020:1-13.
- [18] JIANG G P, LIAO Y J, HUANG L L, et al. Effects and molecular mechanism of pachymic acid on ferroptosis in renal ischemia reperfusion injury[J]. Molecular Medicine Reports, 2021, 23(1): 63.
- [19] 刘华,冯玉,杨静,等.氢吗啡酮对大鼠肾缺血再灌注氧化应激损伤的影响及其机制[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(10):906-908,941.
- [20] 王文文,张敏.氧化槐定碱通过 Akt/Nrf2/HO-1 和 Akt/GSK3 β 信号通路对急性肾损伤的保护作用[J].山西医科大学学报,2017,48(10):992-998.
- [21] LI X, ZOU Y, XING J, et al. Pretreatment with roxadustat (FG-4592) attenuates folic acid-induced kidney injury through anti-ferroptosis via Akt/GSK-3 β /Nrf2 pathway[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020: 6286984.
- [22] 马志强,左岩,张翼.富马酸二甲酯和肾草酸钙结石模型大鼠氧化应激的关系[J].川北医学院学报,2020,35(1):10-13.

(本文编辑 周旦)