·综述·

核因子E2相关因子2信号通路在脓毒症急性肾损伤中的作用及中药活性成分干预研究进展

靳瑞娟　包雍剑
国药北方医院药学部，包头 014030
通信作者：包雍剑，Email：baoyongjian1988@126.com

【摘要】 脓毒症相关急性肾损伤（sepsis-associated acute kidney injury，SA-AKI）具有高发病率和高病死率的特点，严重威胁人类健康。目前其发病机制尚未完全明确，氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、线粒体功能障碍等在SA-AKI的发生、发展中起着重要作用。核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）相关信号通路作为机体内重要的抗氧化应激通路，在调控氧化还原稳态、抑制炎症反应、抗细胞凋亡、改善线粒体功能等方面发挥关键作用，可减轻肾脏损伤，改善SA-AKI预后。中医药在防治SA-AKI方面具有独特优势，较多中药及有效成分可通过调节Nrf2相关信号通路发挥肾脏保护作用。本文就Nrf2相关信号通路在SA-AKI中的作用及中医药干预研究进展进行综述，以期为SA-AKI的防治提供新的思路和方法。

【关键词】 脓毒症相关急性肾损伤；核因子E2相关因子2；信号通路；中医药；中药活性成分
基金项目：内蒙古自治区健康卫生委员会公立医院科研联合基金项目（2024GLLH0792）
DOI：10.3969/j.issn.1671-2390.2026.09.010

Research progress on the role of the Nrf2 signaling pathway in sepsis-associated acute kidney injury and interventions by active components of traditional Chinese medicine

Jin Rui-juan, *Bao Yong-jian*
Department of Pharmacy, *Sinopharm North Hospital*, *Baotou* 014030, *China*
Corresponding author: *Bao Yong-jian*, *Email*: *baoyongjian*1988@126.*com*

【**Abstract**】 Sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) is characterized by high incidence and high mortality, posing a serious threat to human health. Its pathogenesis has not yet been fully elucidated, but oxidative stress, inflammatory responses, apoptosis, and mitochondrial dysfunction all play important roles in the onset and progression of SA-AKI. The nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)-related signaling pathway is an important endogenous antioxidative stress pathway that plays a key role in regulating redox homeostasis, inhibiting inflammatory responses, resisting apoptosis, and improving mitochondrial function. By doing so, it can alleviate renal injury and improve the prognosis of SA-AKI. Traditional Chinese medicine offers unique advantages in the prevention and treatment of SA-AKI, and many Chinese herbs and their active components can exert renoprotective effects by regulating the Nrf2-related signaling pathway. This article reviews the role of the Nrf2-related signaling pathway in SA-AKI and recent progress in interventions using traditional Chinese medicine, with the aim of providing new ideas and approaches for the prevention and treatment of SA-AKI.

【**Key words**】 Sepsis-associated acute kidney injury; Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; Signaling pathway; Traditional Chinese medicine; Active components of traditional Chinese medicine
Fund program: Joint Fund Project of Public Hospital of Health and Health Committee of Inner Mongolia Autonomous Region (2024GLLH0792)
DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2026.09.010

脓毒症是由感染引发的免疫应答失调所致的致命性疾病，已成为全球范围内发病与死亡的重要诱因[1]。脓毒症相关急性肾损伤（sepsis-associated acute kidney injury，SA-AKI）是其最常见且严重的并发症，发病率高达50%[1]。SA-AKI以肾功能骤降为核心特征，可引发代谢废物蓄积、电解质紊乱、体液超负荷等一系列病理改变[2]。SA-AKI发病机制复杂，涉及血流动力学异常、内皮细胞活化、微循环障碍、过度炎症反应、氧化应激增强及免疫应答失衡等多重因素。这些病理环节相互交织，最终导致肾小管细胞损伤[3]。目前，SA-AKI常规治疗以改善血流动力学、调节免疫等支持性措施为主，但这类干预难以解决潜在病理生理机制，导致病死率仍居高不下。因此，探寻SA-AKI的有效治疗策略已成为当前研究热点。核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）属于cap-n-collar碱性区域亮氨酸拉链家族核转录因子，是细胞氧化应激初级防御的核心介导者，在解毒、维持细胞稳态、抗炎抗纤维化及延缓疾病进展中发挥关键作用[4]。基础状态下，Nrf2与抑制蛋白Kelch样ECH相关蛋白1（kelch-like ech-associated protein 1，Keap1）结合并滞留于细胞质；当受到外源性物质或氧化刺激时，Nrf2与Keap1解离并转位至细胞核，通过结合抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE），启动抗氧化酶等细胞保护剂的基因转录[5]。此外，Keap1非依赖性调控途径也参与Nrf2活性调控，通过促进Nrf2核输出与降解，终止损伤后机体的保护性抗氧化应激反应[6]。

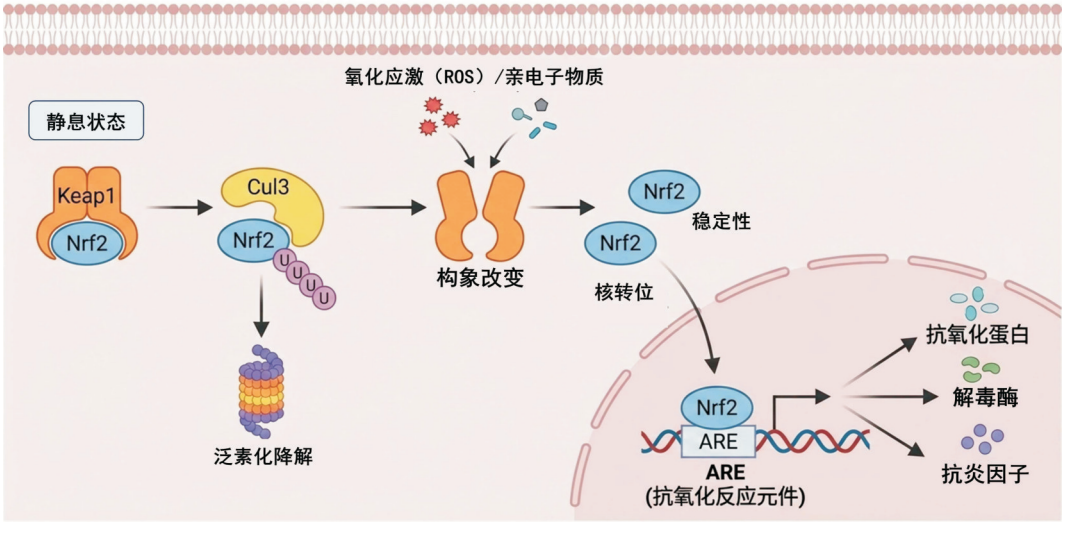
中药有效成分作为中药发挥疗效的核心物质基础，不仅能针对急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）的核心病理环节发挥精准调控作用，还能通过多靶点、多途径协同干预，在改善肾功能、减轻肾脏组织损伤的同时，减少对机体其他脏器的不良影响，在AKI治疗领域展现出独特优势并得到广泛应用。因此，在SA-AKI的预防与治疗中，中医药成为当前研究与临床应用的重要方向。为明确Nrf2与SA-AKI的关联，系统梳理基于Nrf2信号通路发挥SA-AKI保护作用的中药有效成分。本文将开展综述研究，以求为治疗SA-AKI新药研发提供理论参考。

一、Nrf2相关信号通路概述

Nrf2是哺乳动物细胞抗氧化应激防御体系的核心转录调控因子，其信号通路由Nrf2、Keap1及下游靶基因构成，广泛分布于肾、肝、肺等器官，且在肾小管上皮细胞、肾间质细胞中高表达，是维系细胞氧化还原平衡的关键通路[7]。

Keap1作为Nrf2负调控因子，定位于细胞质，通过结合Nrf2的Nrf2-ech同源2结构域形成复合物，招募Cullin 3蛋白等泛素连接酶介导Nrf2泛素化降解，维持静息时Nrf2低水平；Nrf2含Neh1-Neh7七个功能结构域，分别负责DNA结合、Keap1互作及转录激活，协同调控靶基因表达。正常状态下，Keap1束缚Nrf2于胞质并抑制其核转位；当受活性氧或亲电子物质刺激时，Keap1构象改变，Nrf2解离后入核，结合抗氧化反应元件启动细胞保护基因转录[7]。Nrf2属cap-n-collar碱性区域亮氨酸拉链家族核转录因子，可调控解毒、抗氧化、抗炎及抗纤维化相关的诱导性细胞防御系统[8]。在未接触化学刺激或氧化应激信号前，Nrf2在细胞内处于潜伏状态，而氧化应激作为多种疾病的核心诱因与进展驱动因素，当活性氧与活性氮的生成量超出细胞抗氧化能力时，Nrf2信号级联反应会被触发，进而调控多种抗氧化蛋白、药物代谢酶、异源物质转运体及其他参与代谢与生物合成途径的酶类表达。此外，由于肾脏等组织富含氧化还原反应过程，特别是肾小管组织细胞对氧化应激及活性氮超负荷状态具有高度敏感性[9]，这表明Nrf2在肾脏生理功能维持与疾病发生、发展中具有重要作用。Nrf2相关信号通路见图1。

Nrf2通路调控肾脏的具体功能体现在[10]：一是调控氧化还原平衡，拮抗氧化损伤：生理时调控抗氧化酶清除活性氧（reactive oxygen species，ROS），病理时激活后增强ROS清除能力，保护AKI、慢性肾脏病、糖尿病肾脏疾病中的肾脏；



注：Nrf2为核因子E2相关因子2；Keap1为Kelch样ECH相关蛋白1；Cul3为Cullin3；ROS为活性氧；ARE为抗氧化反应元件。

图1　Nrf2-Keap1-ARE通路调控示意图

Fig 1　Schematic diagram of Nrf2-Keap1-ARE pathway regulation

二是抑制炎症与纤维化：通过抗氧化抑制核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）等炎症通路，减少促炎因子，抑制转化生长因子β1等促纤维化因子，减轻肾组织炎症与纤维化；三是介导解毒：上调Ⅱ相解毒酶及外源转运体，代谢排泄镉、赭曲霉素A、顺铂等肾毒物，减轻氧化损伤与细胞凋亡，为肾毒性损伤防治提供靶点。

二、Nrf2相关信号通路在SA-AKI中的作用

SA-AKI以氧化应激、过度炎症及肾小管损伤为核心病理特征，病死率高。Nrf2作为细胞抗氧化防御核心转录因子，通过Nrf2-Keap1-下游靶基因通路，在SA-AKI中发挥多维度保护作用，是潜在治疗靶点。

1. Nrf2通路拮抗SA-AKI中的氧化应激过载 SA-AKI时，细菌毒素、缺血缺氧激活NADPH氧化酶4并抑制线粒体功能，加之肾组织抗氧化系统的过度消耗，致使ROS大量生成，过量ROS可攻击肾小管上皮细胞的脂质、蛋白质与DNA，引发脂质过氧化、细胞膜通透性增加及线粒体功能障碍，最终导致细胞能量代谢崩溃与坏死。研究表明[11]，Nrf2可被ROS激活，进一步刺激下游因子血红素氧合酶1（heme oxygenase-1，HO-1）的激活，并且Nrf2核转位后结合ARE，上调超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶等抗氧化酶及谷胱甘肽合成酶，增强ROS清除；同时调控线粒体自噬基因，清除受损线粒体以减少ROS生成，从而减轻肾组织细胞氧化应激，改善患者的生存预后。这表明Nrf2信号通路有望成为SA-AKI的潜在治疗靶点。

2. Nrf2通路抑制SA-AKI中的过度炎症反应 SA-AKI时，过量ROS可促进肿瘤坏死因子α、白细胞介素6、白细胞介素1β促炎因子转录，进一步招募中性粒细胞、巨噬细胞向肾间质浸润[12]。炎症细胞不仅通过释放炎症因子放大炎症反应，还可通过激活NOX2生成更多ROS，形成“氧化应激-炎症反应”的正反馈机制，进一步加剧肾组织损伤。HO-1是Nrf2下游靶基因，Nrf2信号通路可上调HO-1等抗氧化酶，发挥强大的抗炎、抗氧化和抗细胞凋亡作用，保护脓毒症引起的肾脏损伤[13]。此外，Nrf2通路可上调谷胱甘肽S-转移酶、醛脱氢酶等Ⅱ相解毒酶，减少脓毒症代谢产物对肾组织的次级炎症损伤。关键的是，Nrf2通路可直接保护肾血管内皮，降低通透性、减轻水肿，改善肾灌注。

3. Nrf2信号通路保护肾小管上皮细胞并促进损伤修复 SA-AKI病程中，ROS与炎症因子可激活肾小管上皮细胞的凋亡通路与坏死性凋亡通路[14]。Nrf2信号通路通过多机制发挥肾小管保护作用：在抑制细胞死亡方面，Nrf2能上调B淋巴细胞瘤-2、B淋巴细胞瘤-xL等抗凋亡蛋白，抑制Bcl-2相关X蛋白表达以阻断细胞凋亡；同时下调受体相互作用蛋白激酶3的表达与活性，减少其与NADPH氧化酶4的相互作用，从而抑制ROS诱导的坏死性凋亡。SA-AKI小鼠模型中，Nrf2通路可使上皮细胞凋亡率降低45%、混合谱系激酶结构域样蛋白表达减少53%[15]，显著减轻肾小管上皮细胞脱落。在维持屏障功能方面，Nrf2通路能上调紧密连接蛋白，防止管型形成与肾缺血加重；还可下调转化生长因子β1/母抗小母抗蛋白通路，减少α-平滑肌肌动蛋白表达，从而抑制上皮-间质转化与间质纤维化[16]。在促进组织修复方面，Nrf2能上调自噬相关蛋白Beclin1与微管相关蛋白轻链3以增强自噬、清除受损细胞器，并激活细胞周期蛋白D1、周期蛋白依赖性激酶4促进细胞增殖。例如在SA-AKI恢复期小鼠模型中，Nrf2激活可使上皮细胞Ki-67阳性率升高2.3倍，血肌酐、尿素氮等肾功能指标的恢复时间缩短32%，提示该通路对肾小管上皮细胞具有保护并促进修复的作用[17]。

4. SA-AKI中Nrf2通路的调控异常 SA-AKI中Nrf2通路激活不足是肾组织氧化还原失衡、损伤进展的关键诱因，其调控异常主要源于3个方面核心机制[18]：一是脓毒症引发的持续炎症与氧化应激可激活糖原合成酶激酶3β（glycogen synthase kinase 3β，GSK3β），该激酶通过特异性磷酸化Nrf2的Neh6结构域，促进Nrf2核输出及蛋白酶体降解，显著减少核内功能性Nrf2的蓄积，直接削弱通路的转录调控能力；二是SA-AKI进程中普遍存在的肾组织缺氧微环境，可抑制Nrf2与小Maf蛋白的异二聚化过程，降低二者形成的复合物与下游靶基因启动子区ARE序列的结合亲和力，进而削弱Nrf2的转录活性；三是脓毒症可直接损伤肾内干细胞池，减少Nrf2阳性细胞的来源，从细胞层面进一步降低通路的基础活性与应激激活潜力，加剧肾损伤的进展。

针对上述Nrf2通路调控异常，靶向恢复通路活性已成为SA-AKI防治的重要研究方向，相关干预策略主要围绕通路关键调控节点展开，例如通过抑制Keap1解除其对Nrf2的束缚、抑制GSK3β减少Nrf2降解，或借助天然产物介导Keap1构象改变以释放Nrf2等，萝卜硫素、姜黄素等是此类干预策略中的代表性化合物[19]。值得关注的是，上述靶向Nrf2通路的关键活性化合物多源于传统中药活性成分库，这不仅为SA-AKI的防治提供了丰富的天然药物资源，也提示中药活性成分在调控Nrf2通路、改善SA-AKI病理进程中具有独特优势。

三、中药活性成分对Nrf2相关信号通路在SA-AKI中的干预研究

中医药“整体调节”理念与Nrf2信号通路的多靶点调控特性高度契合，为SA-AKI的治疗提供了独特优势，涵盖单味中药及提取物、复方汤剂、中成药制剂等多个维度。其作用机制与Nrf2相关信号通路密切相关：通过激活Nrf2核转移并增强其转录活性，上调下游抗氧化酶表达以强化氧化应激防御，同时抑制NF-κB等炎症通路活性，减少促炎因子释放，从而减轻肾组织氧化损伤与炎症反应，最终改善SA-AKI的病理进程。这种多途径协同调控效应，既能快速启动急性期的保护机制，又能维持长期的抗氧化效应，这为SA-AKI的防治提供了新的治疗策略。干预SA-AKI的主要中药活性成分及作用见表1。

1. 黄酮类化合物 川陈皮素作为柑橘类水果中富含的聚甲氧基黄酮类化合物，具备抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化等多种生物学活性[20]。韩明等[21]的研究表明，其能够通过激活Nrf2/HO-1通路，抑制氧化应激与炎症反应，减轻大鼠

表 1　干预 SA-AKI 的主要中药活性成分及其对 Nrf2 通路的作用

Tab 1　Major active components of traditional Chinese medicine for intervention in SA-AKI and their effects on the Nrf2 pathway

成分类别	成分名称	来源中药/植物	干预 Nrf2 相关通路的核心机制	关键效果
黄酮类化合物	川陈皮素	柑橘类水果	激活 Nrf2/HO-1 通路	抑制氧化应激与炎症反应，减轻肾损伤，提高治疗成效
	圣草酚	圣草	调控 Nrf2/HO-1 途径	抑制氧化应激及炎症反应，发挥肾保护作用
	地奥梅汀	柑橘类果皮、柴胡、紫苏	促进 TUG1/Nrf2/HO-1 通路	减轻急性肾损伤
	橙皮苷	柑橘类等	激活 Nrf2/ARE 信号通路	抗炎、抗氧化应激，显著保护肾脏
	木犀草素	金银花、菊花等	激活 Nrf2 通路，调节 Nrf2 靶基因	增强抗氧化能力，改善肾损伤
萜类化合物	齐墩果酸	蒲公英（菊科）	激活 Nrf2 通路，上调 Nrf2、HO-1、NQO1 等蛋白表达	抗氧化、抗炎，减轻肾组织损伤
	人参皂苷	人参	Rb1：抑制 Keap1 泛素连接酶活性；Rg1：抑制 GSK3β 介导的 Nrf2 降解，协同自噬	降低血尿素氮、血肌酐、NGAL 含量，降低肾组织损伤评分，发挥肾保护作用
	茯苓酸	茯苓	激活 Nrf2/HO-1 通路	降低肾组织凋亡率、血肌酐水平
	黄芪甲苷Ⅳ	黄芪	激活 Nrf2/HO-1 通路	抑制肾小管上皮细胞凋亡
蒽醌类化合物	大黄素	大黄等	提升 Nrf2 与 AUF1 蛋白表达量，调节氧化还原酶催化活性	增强抗氧化能力，抑制过度炎症反应，缓解肾损伤
	大黄酚	大黄等	激活 Keap1/Nrf2 信号通路	减少肾组织细胞凋亡，抑制炎症因子释放，改善肾损伤
水溶性酚酸类化合物	丹参多酚酸盐	丹参	诱导 Keap1 形成高分子量二聚体，激活 Nrf2 通路	清除自由基、抗氧化应激、抗血栓，抑制肾小管细胞凋亡，减轻肾损伤
	丹参素	丹参	提升 Nrf2 核蛋白表达，激活 Nrf2 通路	减少 ROS 生成，降低肾小管损伤评分
多酚类化合物	姜黄素	姜黄	与 Keap1 半胱氨酸残基结合诱导其构象改变，抑制 NF-κB 通路活性	减少 IL-6、TNF-α 释放，保护肾脏，缓解肾细胞凋亡
生物碱类化合物	盐酸益母草碱	益母草	激活 Nrf2 抗氧化信号通路	有效改善肾损伤
	青藤碱	青藤	激活 Keap1/Nrf2 通路	改善氧化应激，调节氧化还原平衡，抑制炎症反应，改善肾损伤
	小檗碱	黄连	激活 Keap1/Nrf2 通路	改善氧化应激，调节氧化还原平衡，抑制炎症反应，改善肾损伤

注：SA-AKI 为脓毒症相关急性肾损伤；Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2；HO-1 为血红素氧合酶 1；TUG1 为牛磺酸上调基因 1；ARE 为抗氧化反应元件；NQO1 为醌氧化还原酶 1；Rb1 为人参皂苷 Rb1；Rg1 为人参皂苷 Rg1；Keap1 为 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1；GSK3β 为糖原合成酶激酶 3β；NGAL 为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白；AUF1 为 AU 富集元件 RNA 结合因子 1；NF-κB 为核因子 κB；IL-6 为白介素 6；TNF-α 为肿瘤坏死因子 α；ROS 为活性氧。

SA-AKI，进而提高治疗成效。圣草酚作为圣草的主要活性成分，属于常见类黄酮，具有抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡等药理活性[22]，在高剂量情况下，可通过调控 Nrf2/HO-1 途径抑制氧化应激及炎症反应，对 SA-AKI 大鼠发挥保护作用[23]。地奥梅汀是存在于柑橘类果皮、柴胡、紫苏等植物中的天然黄酮类化合物，Wang 等[24]发现其可通过促进脓毒症大鼠的牛磺酸上调基因 1（taurine up-regulated gene 1，TUG1）/Nrf2/HO-1 通路，减轻 AKI。Chen 等[25]的研究显示，二氢黄酮苷类化合物橙皮苷具有抗炎和抗氧化应激功效，可激活 Nrf2/ARE 信号通路，对 AKI 模型小鼠具有显著保护作用。此外，金银花、菊花等植物中的天然黄酮类化合物木犀草素，可通过激活 Nrf2 通路和调节 Nrf2 靶基因增强抗氧化能力，可显著改善大鼠 AKI 状态[26]。

2. 萜类化合物　萜类化合物在中药中含量丰富，具有广泛的生物活性。在 SA-AKI 研究领域，一些萜类成分通过调控 Nrf2 信号通路发挥肾保护功效。例如五环三萜类齐墩果酸（菊科植物蒲公英中）能够激活 Nrf2 通路，发挥抗氧化和抗炎作用，改善脓毒症肾缺血再灌注引发的 AKI[27]。其通过上调 Nrf2、HO-1、醌氧化还原酶 1 等蛋白表达，增强抗氧化酶活性，减少炎症因子释放，减轻肾组织损伤。四环三萜类如人参皂苷可通过抑制 Keap1 泛素连接酶活性或糖原合成酶激酶 3β（glycogen synthase kinase 3β，GSK3β）介导的 Nrf2 降解，激活 Nrf2 并协同自噬，显著降低血尿素氮、血肌酐、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白含量及肾组织损伤评分，对 SA-AKI 具有保护作用[28]。其他三萜类如茯苓酸、黄芪甲苷Ⅳ通过激活 Nrf2/HO-1 通路，抑制肾小管上皮细胞凋亡。如茯苓酸可使 SA-AKI 模型肾组织凋亡率降低、血肌酐下降[29]。此外，中药多成分体系中萜类还可与黄酮类协同激活 Nrf2，进一步增强 SA-AKI 肾脏保护效应。

3. 蒽醌类化合物　蒽醌类化合物是一类广泛存在于大

黄、何首乌、茜草等中药中的活性成分，蒽醌母核结构中的酚羟基、羰基等基团，具备强抗氧化与抗炎特性，可通过多环节调控 Nrf2 相关信号通路，在 SA-AKI 中发挥肾脏保护作用。丁星星等的研究数据表明[30]，大黄素可能通过提升 Nrf2 与 AU 富含元件结合因子 1 的蛋白表达量，调节相关氧化还原酶的催化活性，进而增强机体对氧化应激的抵御能力，同时抑制炎症反应的过度激活，最终缓解脓毒症大鼠的 AKI 症状。另有研究证实，大黄酚可通过激活 Keap1/Nrf2 信号通路，发挥双重保护作用：一方面减少肾组织细胞的凋亡进程，另一方面抑制炎症因子的释放水平，从而改善脓毒症引发的肾脏损伤[31]。

4. 其他化合物　除黄酮类、萜类、蒽醌类外，水溶性酚酸类、多酚类及生物碱类等中药活性成分，也可通过调控 Nrf2 相关信号通路在 SA-AKI 中发挥肾保护作用。水溶性酚酸类如丹参中的丹参多酚酸盐、丹参素具良好水溶性与生物利用度，可通过诱导 Keap1 构象改变激活 Nrf2 通路，抑制肾小管细胞凋亡与氧化应激，显著改善脂多糖诱导的 SA-AKI 及肾脏缺血再灌注损伤[32]。多酚类成分如姜黄中姜黄素凭借多羟基酚环结构，可结合 Keap1 半胱氨酸残基诱导其构象改变，同时抑制 NF-κB 通路，减少促炎因子释放，缓解肾细胞凋亡与 AKI[33]。生物碱类如益母草中盐酸益母草碱、青藤中青藤碱、黄连中小檗碱可精准激活 Nrf2 或 Keap1/Nrf2 通路，改善氧化应激与炎症反应，有效减轻 SA-AKI 相关肾损伤[34-35]。

四、结语

SA-AKI 病理机制复杂，氧化应激、炎症反应及肾小管损伤等环节相互交织，Nrf2 相关信号通路作为调控肾组织抗氧化、抗炎及细胞修复的核心通路，在 SA-AKI 防治中具有关键地位。中药活性成分凭借“多成分、多靶点”优势，可从不同环节激活 Nrf2 通路，协同改善 SA-AKI 病理进程，展现出良好应用潜力。但目前研究多集中于基础实验，临床转化数据不足，且中药复方协同机制尚未完全明确。未来需加强临床研究，结合靶向递送技术，深入解析复方协同机制，为 SA-AKI 临床治疗提供更安全有效的中医药方案。

利益冲突　所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

[1] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. BMJ, 2016: i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585.

[2] Ostermann M, Lumlertgul N, Jeong R, et al. Acute kidney injury[J]. Lancet, 2025, 405(10474): 241-256. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02385-7.

[3] Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup[J]. Nat Rev Nephrol, 2023, 19(6): 401-417. DOI: 10.1038/s41581-023-00683-3.

[4] Saha S, Buttari B, Panieri E, et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation[J]. Molecules, 2020, 25(22): 5474. DOI:10.3390/molecules25225474.

[5] Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. Antioxid Red ox Signal, 2018, 29(17): 1727-1745. DOI: 10.1089/ars.2017.7342.

[6] Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, et al. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(4): 295-317. DOI: 10.1038/s41573-018-0008-x.

[7] Yuan JT, Yu ZR, Gao JL, et al. Inhibition of GCN2 alleviates hepatic steatosis and oxidative stress in obese mice: Involvement of NRF2 regulation[J]. Redox Biol, 2022, 49: 102224. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102224.

[8] Murakami S, Kusano Y, Okazaki K, et al. NRF2 signalling in cytoprotection and metabolism[J]. British J Pharmacology, 2026, 183(1): 101-114. DOI: 10.1111/bph.16246.

[9] Wu HJ, Malone AF, Donnelly EL, et al. Single-cell transcriptomics of a human kidney allograft biopsy specimen defines a diverse inflammatory response[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(8): 2069-2080. DOI: 10.1681/ASN.2018020125.

[10] Nezu M, Souma T, Yu L, et al. Transcription factor Nrf2 hyperactivation in early-phase renal ischemia-reperfusion injury prevents tubular damage progression[J]. Kidney Int, 2017, 91(2): 387-401. DOI: 10.1016/j.kint.2016.08.023.

[11] Sun YY, Zhu HJ, Zhao RY, 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. DOI:10.1016/j.redox.2023.102852.

[12] Li CB, Ge Y, Peng A, et al. The redox sensitive glycogen synthase kinase 3β suppresses the self-protective antioxidant response in podocytes upon oxidative glomerular injury[J]. Oncotarget, 2015, 6(37): 39493-39506. DOI: 10.18632/oncotarget.6303.

[13] Sun XQ, Wu C, Qiu YB, et al. Heme oxygenase-1 attenuates seawater drowning-induced acute lung injury through a reduction in inflammation and oxidative stress[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 74: 105634. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.05.019.

[14] Tonnus W, Locke S, Meyer C, et al. Rubicon-deficiency sensitizes mice to mixed lineage kinase domain-like (MLKL)-mediated kidney ischemia-reperfusion injury[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(3): 236. DOI: 10.1038/s41419-022-04682-3.

[15] He F, Ru XL, Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond[J]. IJMS, 2020, 21(13): 4777. DOI: 10.3390/ijms21134777.

[16] Sun BW, Wang XF, Liu XX, et al. Hippuric acid promotes renal fibrosis by disrupting redox homeostasis via facilitation of NRF2 - KEAP1 - CUL3 interactions in chronic kidney disease [J]. Antioxidants, 2020, 9(9): 783. DOI: 10.3390/antiox9090783.

[17] Lu ML, Wang P, Qiao YJ, et al. GSK3β-mediated Keap1-independent regulation of Nrf2 antioxidant response: a molecular rheostat of acute kidney injury to chronic kidney disease transition[J]. Redox Biol, 2019, 26: 101275. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101275.

[18] Jo MJ, Kim JE, Bae SY, et al. Impaired NRF2 inhibits recovery from ischemic reperfusion injury in the aging kidney[J]. Antioxidants, 2023, 12(7): 1440. DOI: 10.3390/antiox12071440.

[19] Zhou DH, Wu Y, Yan H, et al. Gallic acid ameliorates calcium oxalate crystal-induced renal injury via upregulation of

Nrf2/HO-1 in the mouse model of stone formation[J]. Phytomedicine, 2022, 106: 154429. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154429.

[20] Wang HH, Zhang Y, Qu TQ, et al. Nobiletin improves D-galactose-induced aging mice skeletal muscle atrophy by regulating protein homeostasis[J]. Nutrients, 2023, 15(8): 1801. DOI: 10.3390/nu15081801.

[21] 韩明, 胡潇, 王文欣. 川陈皮素调控Nrf2/HO-1通路对脓毒症大鼠急性肾损伤的影响[J]. 成都医学院学报, 2026, 21(1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2026.01.005.
Han M, Hu X, Wang WX. Effect of nobiletin on acute kidney injury in septic rats by regulating the Nrf2/HO-1 pathway[J]. J Chengdu Med Coll, 2026, 21(1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2026.01.005.

[22] Wang R, Shen L, Li HM, et al. Eriodictyol attenuates dextran sodium sulphate-induced colitis in mice by regulating the sonic hedgehog signalling pathway[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 974-985. DOI: 10.1080/13880209.2021.1948066.

[23] 林志星, 王珊珊, 庄亚萍, 等. 圣草酚对脓毒症致大鼠急性肾损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(7): 574-577. DOI:10.3969/j.issn.1009-587X.2024.07.006.
Lin ZX, Wang SS, Zhuang YP, et al. Study on the protective effect and mechanism of eriodictyol on acute renal injury induced by sepsis in rats[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2024, 25(7): 574-577. DOI:10.3969/j.issn.1009-587X.2024.07.006.

[24] Wang WY, Zhang SM, Yang F, et al. Diosmetin alleviates acute kidney injury by promoting the TUG1/Nrf2/HO-1 pathway in sepsis rats[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106965. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106965.

[25] Chen YJ, Kong L, Tang ZZ, et al. Hesperetin ameliorates diabetic nephropathy in rats by activating Nrf2/ARE/glyoxalase 1 pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 1166-1175. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.01.030.

[26] Tan X, Liu BY, Lu JJ, et al. Dietary luteolin protects against HgCl2-induced renal injury via activation of Nrf2-mediated signaling in rat[J]. J Inorg Biochem, 2018, 179: 24-31. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.11.010.

[27] Long CM, Yang JR, Yang H, et al. Attenuation of renal ischemia/reperfusion injury by oleanolic acid preconditioning via its antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(6): 4697-4704. DOI: 10.3892/mmr.2016.5128.

[28] 李文澜, 夏中元, 孙倩, 等. 人参皂苷Rb1对肠缺血再灌注致肾损伤的影响及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(11): 2715-2717. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2015.11.027.
Li WL, Xia ZY, Sun Q, et al. Effects of ginsenoside Rb1 on acute renal injury induced by intestinal ischemia reperfusion in mice and mechanism[J]. Chin J Exp Surg, 2015, 32(11): 2715-2717. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2015.11.027.

[29] Cai ZY, Sheng ZX, Yao H. Pachymic acid ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by suppressing inflammation and activating the Nrf2/HO-1 pathway in rats[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(8): 1924-1931.

[30] 丁星星, 王建刚, 刘新宇, 等. 大黄素预处理对脓毒症大鼠急性肾损伤保护作用机制研究[J]. 山西中医, 2023, 39(11): 57-61. DOI: 10.20002/j.issn.1000-7156.2023.11.022.
Ding XX, Wang JG, Liu XY, et al. Approach to protective effect and mechanism of pretreatment with emodin on acute renal injury in rats with sepsis[J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2023, 39(11): 57-61. DOI: 10.20002/j.issn.1000-7156.2023.11.022.

[31] 贾合磊, 卢长青, 袁彬, 等. 大黄提取物对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用和对Keap1/Nrf2信号通路的影响[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(6): 979-985. DOI: 10.16155/j.0254-1793.2021.06.06.
Jia HL, Lu CQ, Yuan B, et al. Protective effect of rhubarb extract on acute kidney injury and its effect on Keap1/Nrf2 signaling pathway in sepsis rats[J]. Chin J Pharm Anal, 2021, 41(6): 979-985. DOI: 10.16155/j.0254-1793.2021.06.06.

[32] Chong CM, Zhou ZY, Razmovski-Naumovski V, et al. Danshensu protects against 6-hydroxydopamine-induced damage of PC12 cells in vitro and dopaminergic neurons in zebrafish[J]. Neurosci Lett, 2013, 543: 121-125. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.02.069.

[33] Wu JD, Pan XX, Fu HL, et al. Effect of curcumin on glycerol-induced acute kidney injury in rats[J]. Sci Rep, 2017, 7: 10114. DOI: 10.1038/s41598-017-10693-4.

[34] Hu JQ, Gu WJ, Ma N, et al. Leonurine alleviates ferroptosis in cisplatin-induced acute kidney injury by activating the Nrf2 signalling pathway[J]. British J Pharmacology, 2022, 179(15): 3991-4009. DOI: 10.1111/bph.15834.

[35] Hassanein EHM, Shalkami AS, Khalaf MM, et al. The impact of Keap1/Nrf2, P38MAPK/NF-κB and Bax/Bcl2/caspase-3 signaling pathways in the protective effects of berberine against methotrexate-induced nephrotoxicity[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 47-56. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.088.

（收稿日期：2025-11-04）