

## · 综 述 ·

## 基于铁死亡机制的抗糖尿病肾病中药活性成分作用机制研究进展

杨立新, 郝丹丹

(赤峰学院医学部基础医学院生理学教研室, 内蒙古 赤峰 024005)

**摘要:** 糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见和最严重的并发症之一,也是终末期肾病的主要病因。最新研究表明,铁死亡参与了DN的发病机制。在体外和体内DN模型中,靶向抑制铁死亡的中药活性成分可抑制肾小管损伤、肾小球损伤或肾纤维化,延缓DN进展。在不同DN模型中,甘草黄酮、毛蕊异黄酮、7-羟基香豆素和桔梗皂苷D可通过抑制铁死亡改善DN肾小管损伤,小檗碱和甘草酸可通过抑制铁死亡改善DN肾小球损伤,甘草黄酮、毛蕊异黄酮、杜鹃酮和番泻叶苷A等可通过抑制铁死亡改善DN肾纤维化。靶向抑制铁死亡有望成为DN治疗的新靶点。

**关键词:** 糖尿病肾病; 活性成分; 中药; 铁死亡; 抑制剂

中图分类号: R963, R587.2

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2022)09-0700-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.09.008

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见和最严重的并发症,也是最常见的慢性微血管并发症之一<sup>[1-2]</sup>,与糖尿病患者的发病率和死亡率增加有关<sup>[3]</sup>。在美国,终末期肾病的糖尿病患者数量显著增加,而中国DN的发病率和患病率在过去10年中也急剧上升<sup>[4]</sup>。国际糖尿病联合会2019年统计数据显示,预计到2030年,糖尿病患者人数将达到5.78亿<sup>[5]</sup>,而20%~40%糖尿病患者发生DN,最终导致慢性肾功能衰竭<sup>[6]</sup>。因此,探究DN的发病机制和治疗尤为迫切。

最近研究显示,铁死亡(ferroptosis)参与了DN的发病机制。铁死亡是一种新发现的依赖于铁和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的调节性细胞死亡<sup>[7]</sup>。越来越多研究表明,铁死亡参与DN发病机制,使铁死亡在DN中的作用日益凸显。近年来研究表明,一些中药活性成分可通过靶向抑制铁死亡从而缓解DN的进展,该方面的研究也备受关注。本文将抑制铁死亡治疗DN的中药活性成分按其作用机制分为3类,即抑制肾小管损伤、肾小球损伤和肾纤维化,并综述它们在不同DN模型中通过抑制铁死亡减轻DN的最新研究进展。

## 1 铁死亡与DN

铁死亡是一种不同于凋亡、坏死、自噬和其他形式的细胞死亡的铁依赖性细胞死亡,“铁死亡”一词是2012年提出的概念<sup>[8]</sup>,是一种由细胞膜中含有磷脂的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated-fatty-acid-containing phospholipids, PL-PUFA)的过氧化损伤驱动的铁依赖性的调节性细胞死亡方式,主要包括铁的聚集,铁依赖的ROS产生和脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)3个过程<sup>[8]</sup>。研究显示,铁死亡的发生与以下3个因素密切相关<sup>[9-10]</sup>:①细胞内二价铁离子( $\text{Fe}^{2+}$ )含量升高。铁在铁死亡中起着核心作用, $\text{Fe}^{2+}$ 含量与运输和结合铁相关的受体和蛋白相关,转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, Tfr1)增加、铁蛋白和铁转运蛋白(transferrin, Tf)减少均可导致 $\text{Fe}^{2+}$ 含量增加,从而诱发铁死亡。②脂质过氧化物过度产生。 $\text{Fe}^{2+}$ 又可与NADPH氧化酶激活产生的过氧化氢通过芬顿反应产生脂质过氧化物前体羟自由基,从而使脂质过氧化物增加诱发铁死亡。③脂质过氧化损伤修复机制抑制。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(system  $\text{Xc}^-$ , xCT)对铁坏死过程中脂质过氧化损伤的修复具有重要作用。xCT是细胞膜上的一种氨基酸转运体,由溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和SLC3A2组成,可将细胞外的胱氨酸转运到细胞内与谷氨酸合成谷胱甘肽(glutathione, GSH),而GPX4可利用产生的GSH

**基金项目:** 内蒙古自然科学基金(2022MS08032);赤峰学院青年科研基金(CFXQYQN202150)

**作者简介:** 杨立新,硕士,讲师,主要从事肾损伤发病机制研究工作。

**通讯作者:** 郝丹丹, E-mail: hdd2011yx@163.com

将脂质过氧化物还原为相应的醇或水,从而对抗细胞的氧化应激,来完成脂质过氧化修复。以铁死亡激活剂伊拉斯汀(erastin)或 RSL3 为例,它们分别通过抑制 xCT 中 GPX4 活性,最终导致细胞铁死亡发生。

研究表明,铁死亡通过诱导肾小管损伤<sup>[11-16]</sup>、肾小球损伤<sup>[17-22]</sup>和肾纤维化<sup>[23-24]</sup>最终导致 DN 的发生。肾小管损伤是 DN 的关键因素,高糖引发肾小管细胞铁超载、抗氧化能力降低、大量 ROS 产生和脂质过氧化<sup>[11,25]</sup>。动物实验表明,链脲佐菌素诱导的 DN 模型小鼠和糖尿病(*db/db*)DN 模型小鼠的肾组织中,尤其是肾小管中铁含量增加,长链脂酰辅酶 A 合成酶 4(*acyl-CoA synthetase long-chain family 4, ACSL4*)抑制剂罗格列酮(*rosiglitazone*)改善 DN 模型小鼠的肾功能,降低脂质过氧化产物和铁含量,这些作用与减轻铁死亡有关<sup>[11]</sup>。肾小球系膜细胞是一种特殊的平滑肌细胞,分布于肾小球毛细血管的毛细血管环之间,其损伤是 DN 的基本病理改变<sup>[19]</sup>。最近研究表明,铁死亡参与 DN 的肾纤维化<sup>[11,15]</sup>,后者是 DN 的最终病理改变<sup>[26]</sup>。DN 患者血清铁蛋白和乳酸脱氢酶释放均增加<sup>[20]</sup>;肾活检标本中,xCT 和 GPX4 mRNA 表达降低<sup>[14]</sup>。低铁饮食或铁螯合剂可以延缓大鼠 DN 进展<sup>[27]</sup>。最近研究表明,抑制铁死亡可能是探索 DN 进展和治疗的新途径<sup>[11,14-15,20,27]</sup>。综上所述,铁死亡参与 DN 发病机制,而通过靶向抑制铁死亡有望成为治疗 DN 的新途径。

## 2 靶向抑制铁死亡与 DN 治疗

针对抑制铁死亡治疗 DN 做了一定的探索。目前研究表明,一些中药活性成分能够靶向抑制铁死亡进而减弱糖尿病诱导的肾小管、肾小球损伤及肾纤维化,进而达到治疗 DN 的作用。

### 2.1 改善 DN 肾小管损伤

铁死亡介导 DN 肾小管损伤,提示抑制肾小管损伤铁死亡能够治疗 DN<sup>[11]</sup>。甘草可以通过抗炎或抗氧化机制对糖尿病及其并发症发挥治疗作用<sup>[28]</sup>。甘草黄酮(*glabridin*)是从中药甘草中提取出的有效成分,甘草黄酮可以通过增加肾小管上皮细胞 NRK - 52E SOD 和 GSH 活性,上调 GPX4, SLC7A11 和 SLC3A2 表达、降低丙二醛和铁浓度及 TfR1 表达抑制铁死亡,促进肾小管上皮细胞存活。而同样具有抗氧化和抗炎作用的毛蕊异黄酮(*calycosin*)通过上调人肾皮质近曲小管上皮细胞 HK-2 细胞 GSH/GPX4 通路、降低 LPO 和抑制核受体辅

激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)表达,从而,阻断高糖诱导的细胞铁死亡损伤<sup>[29]</sup>。7-羟基香豆素(*umbelliferone*)<sup>[30]</sup>和桔梗皂苷 D(*platycodin D*)<sup>[31]</sup>中通过抑制 HK-2 细胞铁死亡阻断高糖诱导的细胞损伤从而保护肾小管。综上所述,上述化合物可能通过抑制肾小管细胞铁死亡发挥对 DN 的治疗作用。

### 2.2 改善 DN 肾小球损伤

系膜细胞是一种特殊的平滑肌细胞,分布于肾小球毛细血管的毛细血管环之间,其损伤是 DN 肾损伤的基本病理改变<sup>[19]</sup>。体外实验结果显示,铁死亡诱导剂伊拉斯汀(erastin)和高糖均诱导肾小球系膜细胞铁死亡,高糖和伊拉斯汀均显著诱导 LDH 释放,促进 ACSL4、环氧合酶 2 和 NADPH 氧化酶 1 的表达,并降低 GPX4 水平,而铁螯合剂逆转小鼠肾小球系膜细胞中葡萄糖诱导的 LDH 释放和铁死亡相关基因的改变,表明高糖可诱导系膜细胞铁死亡<sup>[20]</sup>。高糖可诱导足细胞铁死亡,导致足细胞损伤<sup>[22]</sup>。小檗碱在高糖诱导的肾小球足细胞中,小檗碱通过抑制 ROS 产生、促进 GSH 生成,上调核因子红细胞系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、血红素加氧酶(heme oxygenase-1, HO-1)、GPX4 和足突蛋白(*podocin*)的表达,降低环氧合酶 2 和 ACSL4 的水平,从而缓解高糖作用下足细胞质膜起泡、线粒体皱缩等变化,即通过激活 Nrf2/HO-1/GPX4 通路抑制肾小球足细胞铁死亡的发生,进而发挥其肾保护作用<sup>[32]</sup>。甘草酸主要通过上调 GPX4 和抑制 ROS 的产生抑制高糖诱导的足细胞铁死亡,从而发挥肾保护作用<sup>[34]</sup>。综上所述,上述中药活性成分可能通过抑制铁死亡改善 DN 导致的肾小球损伤。

### 2.3 改善 DN 肾纤维化

研究表明,铁死亡参与 DN 的肾纤维化<sup>[11,15]</sup>,后者是 DN 的最终病理改变<sup>[26]</sup>。在高质饮食和链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中,天狼星红染色发现,甘草黄酮可改善肾功能,抑制肾间质纤维化,这与其促进 SOD 和 GSH 活性、上调 GPX4, SLC7A11 和 SLC3A2 表达、降低丙二醛含量和铁浓度及下调 TfR1 表达有关,表明甘草黄酮通过抑制铁死亡改善 DN 肾纤维化<sup>[28]</sup>。在 *db/db* 糖尿病模型小鼠中,毛蕊异黄酮可上调 GPX4、抑制 LPO 和 NCOA4 表达,抑制肾组织中胶原沉积,表明毛蕊异黄酮具有通过抑制铁死亡减弱胶原沉积和肾纤维化的作用<sup>[29]</sup>。综上所述,上述化合物可能通过抑制铁死亡改善 DN 肾纤维化。

表 1 中药活性成分抑制铁死亡治疗糖尿病肾病作用机制

| 名称      | 实验模型                   | 机制  | 参考文献 |
|---------|------------------------|---|------|
| 光甘草定    | 高糖处理 NRK-52E 细胞        | 血管内皮生长因子 ↓; 超氧化物歧化酶和谷胱甘肽 ↑; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 溶质载体家族 7 成员 11 和溶质载体家族 3 成员 2 ↓; 丙二醛 ↓; 铁浓度 ↓; 转铁蛋白受体 1 ↓  | [28] |
| 光甘草定    | 高脂饮食+链脲佐菌素处理糖尿病大鼠      | 肾纤维化 ↓; 肾病理改变和肾损伤 ↓; 超氧化物歧化酶和谷胱甘肽 ↑; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 溶质载体家族 7 成员 11 和溶质载体家族 3 成员 2 ↑; 丙二醛 ↓; 铁浓度 ↓; 转铁蛋白受体 1 ↓   | [28] |
| 毛蕊异黄酮   | 高糖处理 HK-2 细胞           | 细胞活力 ↑; 谷胱甘肽 ↑; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 核受体辅激活因子 4 ↓; 丙二醛 ↓; 脂质活性氧 ↓   | [29] |
| 毛蕊异黄酮   | db/db 糖尿病小鼠            | 肾纤维化 ↓; 尿素氮和肌酐 ↓; 乳酸脱氢酶 ↓; 丙二醛 ↓; 谷胱甘肽 ↑; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 核受体辅激活因子 4 ↓   | [29] |
| 7-羟基香豆素 | db/db 糖尿病小鼠            | 肾病理改变(血肌酐、尿素氮、尿白蛋白与尿肌酐的比值, 尿 N 乙酰 β 葡萄糖苷酶) ↓; 氧化应激 ↓; 谷胱甘肽 ↑; 丙二醛 ↓; Fe <sup>2+</sup> ↓; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 ↓; 核因子红血细胞系 2 相关因子 2 ↑; 血红素加氧酶-1 ↑ | [30] |
| 7-羟基香豆素 | 高糖处理 HK-2 细胞           | 细胞活力 ↑; 谷胱甘肽 ↑ ↓; 丙二醛 ↓; 脂质活性氧 ↓; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; ↓ 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 ↓; 核因子红血细胞系 2 相关因子 2 ↑; 血红素加氧酶-1 ↑  | [30] |
| 桔梗皂苷 D  | 高糖处理 HK-2 细胞           | 细胞活力 ↑; 丙二醛 ↓; 脂质活性氧 ↓; Fe <sup>2+</sup> ↓; 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 ↓; 转铁蛋白受体 1 ↓; 铁蛋白重链 1 ↑; 溶质载体家族 7 成员 11 ↑   | [31] |
| 小檗碱     | 高糖处理 MPC5 细胞           | 结蛋白 ↑; 足突蛋白 ↑; 活性氧 ↓; 谷胱甘肽 ↑; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 环加氧酶 2 ↓; 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 ↓; 核因子红血细胞系 2 相关因子 2 ↑; 血红素加氧酶-1 ↑  | [32] |
| 甘草酸     | 高糖处理肾小球足细胞             | 细胞活力 ↑; 肾病蛋白 ↑; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 活性氧 ↓  | [33] |
| 杜鹃酮     | db/db 糖尿病小鼠            | 24 h 尿蛋白、尿素氮、肌酐和尿酸 ↓; ↑ 足突蛋白和肾病蛋白; 铁蛋白重链 1 ↑; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 ↓; 环加氧酶 2 ↓; NADPH 氧化酶 1 ↓  | [34] |
| 番泻叶苷 A  | 链脲佐菌素处理 C57BL/6J 糖尿病小鼠 | 核因子红血细胞系 2 相关因子 2 ↑; 血红素加氧酶-1 ↑; 谷胱甘肽过氧化物酶 4 ↑; 谷胱甘肽 ↑; 环加氧酶 2 ↓; 丙二醛 ↓   | [35] |

↑: 上调; ↓: 下调.

### 3 结语

自 2020 年明确铁死亡参与 DN 发病机制,学者们便开始探索靶向抑制铁死亡治疗 DN 的药物。一些中药活性成分能够通过靶向抑制铁死亡减弱高糖和糖尿病诱导的肾小管和肾小球损伤及肾纤维化,从而达到治疗 DN 的作用。尽管目前探索性实验研究表明,铁死亡参与 DN 的病理机制,通过药理学手段可以靶向干预,但其详细机制还有待阐明,其广阔的应用前景也待进一步开拓。总之,铁死亡在 DN 发病进展中具有非常重要的作用,而靶向铁死亡也是治疗 DN 有希望的靶点之一,是一种潜在的治疗途径。

### 参考文献:

- [1] 张尚维,李明星,赵蕊,等. 糖尿病肾病发生的氧化应激机制及抗氧化治疗的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志(*Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*), 2020, 34(8): 634-640.
- [2] 林子桐,张超,沈雪梅. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志(*Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*), 2014, 28(5): 765-773.
- [3] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J / OL]. *Biomed Res Int*, 2021: 1497449 (2021-07-08) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307650/>. DOI: 10.1155/2021/1497449.
- [4] Burrows NR, Hora I, Geiss LS, et al. Incidence of end-stage renal disease attributed to diabetes among persons with diagnosed diabetes-United States and Puerto Rico, 2000-2014[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2017, 66(43): 1165-1170.
- [5] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J / OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843 (2019-09-10) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518657/>. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [6] Tu C, Wang L, Wei L, et al. The role of circular RNA in diabetic nephropathy[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(5): 916-923.
- [7] Iseda N, Itoh S, Toshida K, et al. Ferroptosis is induced by lenvatinib through fibroblast growth factor receptor-4 inhibition in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(7): 2272-2287.
- [8] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [9] Yu Y, Yan Y, Niu F, et al. Ferroptosis: a cell death connecting oxidative stress, inflammation and cardiovascular diseases[J / OL]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 193 (2021-07-26) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34312370/>. DOI: 10.1038/s41420-021-00579-w.
- [10] Zheng K, Dong Y, Yang R, et al. Regulation of ferroptosis by bioactive phytochemicals: implications for medical nutritional therapy[J / OL]. *Pharmacol Res*, 2021, 168: 105580 (2021-03-27) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33781874/>. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105580.
- [11] Wang Y, Bi R, Quan F, et al. Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy[J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 888: 173574 (2020-09-12) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32976829/>. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173574.
- [12] Zhao L, Zou Y, Zhang J, et al. Serum transferrin predicts end-stage renal disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(14): 2113-2124.
- [13] Li S, Zheng L, Zhang J, et al. Inhibition of ferroptosis by up-regulating Nrf2 delayed the progression of diabetic nephropathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 435-449.
- [14] Kim S, Kang SW, Joo J, et al. Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 382 (2021-02-18) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33558472/>. DOI: 10.1038/s41419-021-03452-x.
- [15] Feng X, Wang S, Sun Z, et al. Ferroptosis enhanced diabetic renal tubular injury via HIF-1 $\alpha$ /HO-1 pathway in db/db mice[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 626390 (2021-02-08) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679620/>. DOI: 10.3389/fendo.2021.626390.
- [16] Wu K, Fei L, Wang X, et al. ZIP14 is involved in iron deposition and triggers ferroptosis in diabetic nephropathy[J/OL]. *Metallomics*, 2022, 14(7): mfac034 (2022-05-31) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35641158/>. DOI: 10.1093/mtomcs/mfac034.
- [17] Mandke P, Vasquez KM. Interactions of high mobility group box protein 1 (HMGB1) with nucleic acids: implications in DNA repair and immune responses[J / OL]. *DNA Repair (Amst)*, 2019, 83: 102701 (2019-

- 09-16) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563843/>. DOI:10.1016/j.dnarep.2019.102701.
- [18] Wen Q, Liu J, Kang R, *et al.* The release and activity of HMGB1 in ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510(2): 278-283.
- [19] Yang YY, Deng RR, Chen Z, *et al.* Piperazine ferulate attenuates high glucose-induced mesangial cell injury via the regulation of P66(Shc)[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 374 (2021-03-24) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760157/>. DOI: 10.3892/mmr.2021.12013.
- [20] Wu Y, Zhao Y, Yang HZ, *et al.* HMGB1 regulates ferroptosis through Nrf2 pathway in mesangial cells in response to high glucose[J/OL]. *Biosci Rep*, 2021, 41(2): BSR20202924 (2021-02-26) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33565572/>. DOI: 10.1042/BSR20202924.
- [21] Lu J, Chen PP, Zhang JX, *et al.* GPR43 deficiency protects against podocyte insulin resistance in diabetic nephropathy through the restoration of AMPK $\alpha$  activity[J]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 4728-4742.
- [22] Zhang Q, Hu Y, Hu JE, *et al.* Sp1-mediated upregulation of Prdx6 expression prevents podocyte injury in diabetic nephropathy via mitigation of oxidative stress and ferroptosis[J/OL]. *Life Sci*, 2021, 278: 119529 (2021-08-01) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894270/>. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119529.
- [23] Ikeda Y, Ozono I, Tajima S, *et al.* Iron chelation by deferoxamine prevents renal interstitial fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89355 (2014-02-19) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586712/>. DOI:10.1371/journal.pone.0089355.
- [24] Zhou L, Xue X, Hou Q, *et al.* Targeting ferroptosis attenuates interstitial inflammation and kidney fibrosis[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2022, 8(1): 57-71.
- [25] Wang WJ, Jiang X, Gao CC, *et al.* Salusin- $\beta$  participates in high glucose-induced HK-2 cell ferroptosis in a Nrf2-dependent manner[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3): 674 (2021-07-23) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34296310/>. DOI:10.3892/mmr.2021.12313.
- [26] Zeng LF, Xiao Y, Sun L. A glimpse of the mechanisms related to renal fibrosis in diabetic nephropathy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 49-79.
- [27] Matsumoto M, Sasaki N, Tsujino T, *et al.* Iron restriction prevents diabetic nephropathy in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(8): 1156-1162.
- [28] Tan H, Chen J, Li Y, *et al.* Glabridin, a bioactive component of licorice, ameliorates diabetic nephropathy by regulating ferroptosis and the VEGF/Akt/ERK pathways[J/OL]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 58 (2022-05-20) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35596156/>. DOI: 10.1186/s10020-022-00481-w.
- [29] Huang D, Shen P, Wang C, *et al.* Calycosin plays a protective role in diabetic kidney disease through the regulation of ferroptosis[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 990-996.
- [30] Jin T, Chen C. Umbelliferone delays the progression of diabetic nephropathy by inhibiting ferroptosis through activation of the Nrf-2/HO-1 pathway[J/OL]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 163: 112892 (2022-03-10) [2022-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35278496/>. DOI: 10.1016/j.fct.2022.112892.
- [31] Huang J, Chen G, Wang J, *et al.* Platycodin D regulates high glucose-induced ferroptosis of HK-2 cells through glutathione peroxidase 4 (GPX4)[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6627-6637.
- [32] 关锡梅, 解勇圣, 倪伟建, 等. Nrf2/HO-1/GPX4对高糖诱导足细胞铁死亡的影响及小檗碱的干预机制研究[J]. *中国药理学通报(Chinese Pharmacological Bulletin)*, 2021, 37(3): 396-403.
- [33] 王玉军, 王珍, 赵天琪, 等. 甘草酸对高糖诱导小鼠足细胞损伤的影响[J]. *宁夏医科大学学报(Journal of Ningxia Medical University)*, 2022, 44(3): 267-271.
- [34] Jin J, Wang Y, Zheng D, *et al.* A Novel identified circular RNA, mmu\_mmu\_circRNA\_0000309, involves in germacrone-mediated improvement of diabetic nephropathy through regulating ferroptosis by targeting miR-188-3p/GPX4 signaling axis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(10-12): 740-759.
- [35] 丁阳, 王利. 基于Nrf2/HMOX-1铁死亡信号通路探讨番泻叶苷A治疗糖尿病肾病的机制[J]. *中医药信息(Information on Traditional Chinese Medicine)*, 2021, 38(7): 36-39.

## Research progress on mechanisms of active ingredients of traditional Chinese medicine targeting ferroptosis for treatment of diabetic nephropathy

YANG Li-xin, HAO Dan-dan

(Department of Physiology, Medical College, Chifeng University, Chifeng 024005, China)

**Abstract:** Diabetic nephropathy (DN) is one of the most frequent and severe complications of diabetes mellitus and is associated with increased morbidity and mortality in diabetic patients. DN is the leading cause of end-stage renal disease worldwide. Recent studies have suggested that ferroptosis may be involved in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its complications DN. Targeting ferroptosis with its inhibitors can alleviate the progression of DN *in vitro* and *in vivo* models. Despite these advances, how ferroptosis inhibitors modulate ferroptosis in DN remains poorly understood. Some active ingredients of traditional Chinese medicine that inhibit ferroptosis in treating DN have been classified into three mechanisms: inhibiting renal tubular injury, glomerulus injury and renal fibrosis. Such active ingredients of traditional Chinese medicine as glabridin, calycosin, umbelliferone and platycodin D can improve renal tubular injury in DN by inhibiting ferroptosis. Berberine and glycyrrhizic acid can inhibit iron death and improve glomerular injury in DN. Glabridin, calycosin, germacrone and sennoside A can inhibit ferroptosis and improve DN renal fibrosis. Pharmacological inhibition of ferroptosis by the active ingredients is expected to be a therapeutic target for DN.

**Key words:** diabetic nephropathy; active ingredients; traditional Chinese medicine; ferroptosis; inhibitors

**Foundation item:** Natural Science Foundation of Inner Mongolia (2022MS08032); and Youth Scientific Research Fund of Chifeng University (CFXYQN202150)

**Corresponding author:** HAO Dan-dan, E-mail: hdd2011yx@163.com

(收稿日期: 2022-07-05 接受日期: 2022-09-19)

(本文编辑: 乔虹)