

姜黄素防治急性肾损伤的研究进展

刘宵琴, 刘力沛, 杨小冬

石家庄合泰恒医院 中医内科, 河北 石家庄 050000

摘要: 急性肾损伤是以肾功能急性丧失为特征的临床综合征, 发病机制复杂。姜黄素可通过稳定线粒体功能、减轻肾缺血再灌注损伤、抗炎、抗氧化、调控巨噬细胞功能、抗肾间质纤维化、抗凝血障碍等多种途径发挥防治急性肾损伤的作用。总结了姜黄素防治急性肾损伤的作用及其机制, 希望为姜黄素的临床使用提供参考。

关键词: 姜黄素; 急性肾损伤; 线粒体; 肾缺血再灌注损伤; 抗炎; 抗氧化; 巨噬细胞功能; 肾间质纤维化; 凝血障碍

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)01-0239-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.042

Research progress on curcumin in prevention and treatment of acute kidney injury

LIU Xiao-qin, LIU Li-pei, YANG Xiao-dong

Internal Medicine Department of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang Hetaiheng Hospital, Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Acute renal injury is a clinical syndrome characterized by acute loss of renal function, and its pathogenesis is complex. Curcumin can play a role in prevention and treatment of acute renal injury by stabilizing mitochondrial function, alleviating renal ischemia reperfusion injury, anti-inflammation, anti-oxidation, regulating macrophage function, anti-renal interstitial fibrosis, anticoagulation disorders, and other ways. This article summarized the role and mechanism of curcumin in prevention and treatment of acute renal injury, hoping to provide a reference for the clinical use of curcumin.

Key words: curcumin; acute kidney injury; mitochondria; renal ischemia-reperfusion injury; anti-inflammatory; anti-oxidation; macrophage function; renal interstitial fibrosis; blood clotting disorder

急性肾损伤是以肾功能急性丧失为特征的临床综合征, 其特征是由于各种原因导致肾功能急剧下降, 常见病因为肾缺血再灌注、急性胰腺炎、败血症、脓毒症、感染、药物、毒素、肾结石、剧烈运动等, 临床上尚未形成规范的治疗手段^[1]。急性肾损伤的发病机制复杂, 与氧化应激反应、炎症反应、线粒体功能、肾缺血再灌注、凝血功能障碍、凝血功能等机制有关^[2]。姜黄素是从姜黄中获得的多酚化合物, 具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、免疫调节、促进伤口愈合、抗凝血作用, 临床上用于恶性肿瘤、痴呆、风湿、关节炎等多种疾病的治疗^[3]。姜黄素可通过稳定线粒体功能、减轻肾缺血再灌注损伤、抗炎、抗氧化、调控巨噬细胞功能、抗肾间质纤维化、抗凝血障碍等多种途径发挥防治急性肾损伤的作用。因此本文总结了姜黄素防治急性肾损伤的作用及其机制, 希望为姜黄素的临床使

用提供参考。

1 稳定线粒体功能

急性肾损伤是中暑的常见并发症, 细胞凋亡参与热射病相关急性肾损伤的发生, 细胞凋亡与半胱天冬酶-3 和半胱天冬酶-9 的表达以及特定线粒体途径的激活密切相关^[4]。线粒体功能障碍导致肾组织中细胞色素 C (Cyt c) 从线粒体膜空间释放到细胞质中, 与凋亡肽酶激活因子 1、半胱天冬酶-9 形成活化复合物, 然后激活半胱天冬酶-3 以诱导细胞凋亡, 并导致下游级联反应的激活^[5]。Zhao 等^[6]通过干热环境暴露建立中暑大鼠模型, 结果表明, 100、200 mg/kg 姜黄素能有效降低大鼠血清中肌酐(Cr)、尿素和尿肾损伤分子-1 (KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 水平, 减轻肾组织中 Cyt c、氨基末端蛋白激酶 (JNK)、半胱天冬酶-3 和半胱天冬酶-9 等细胞凋亡相关蛋白的表达, 减轻

收稿日期: 2022-09-28

基金项目: 石家庄市科学技术研究与发展计划项目 (191460813)

作者简介: 刘宵琴 (1980—), 女, 主治医师, 本科, 研究方向为中医内科。E-mail: xiaoqinliu2022@163.com

线粒体损伤,其机制与姜黄素抑制线粒体凋亡降低急性肾损伤有关。

线粒体稳态受多种因素协调调节,如线粒体生物发生、氧化还原状态和生物能量学,线粒体功能障碍(线粒体活性氧、线粒体 DNA、线粒体生物发生和能量消耗升高)是造成急性肾损伤的重要原因,线粒体可以通过氧化还原敏感的炎症途径或直接激活炎症小体来调节炎症状态^[7]。Li 等^[8]通过血管钳夹闭塞双侧肾脏建立急性肾损伤小鼠模型,结果显示,5 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素体外能显著提高肾近端肾小管上皮细胞(HK2)的细胞活力,降低 HK2 细胞内白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核转录因子- κB (NF- κB)表达,增强 ATP 的能量代谢水平,清除线粒体病变,进一步降低急性肾损伤小鼠血清 Cr、尿素氮(BUN)水平,提高 COX IV、TFAM、TOM20 等线粒体生物发生蛋白的表达,降低 8-羟脱氧鸟苷和增高血红素氧合酶-1(HO-1)的水平,其机制与姜黄素能纠正线粒体功能障碍以发挥抗炎、抗氧化作用有关。Tapia 等^[9]通过注射马来酸建立肾损伤大鼠模型,结果表明,120 mg/kg 姜黄素能阻止肾血流动力学改变,降低尿 NAGL、KIM-1 的水平,减轻肾小管上皮组织坏死,降低肾小球、肾小管凋亡,提高肾 Nrf2 水平来减轻肾组织氧化应激反应,其机制为姜黄素保护线粒体功能和减轻氧化应激反应有关。Avila-Rojas 等^[10]使用重铬酸钾注射建立急性肾损伤大鼠模型,结果显示,400 mg/kg 姜黄素能降低重金属引起的 H_2O_2 的产生,降低线粒体超微结构的改变和裂变,促进线粒体转录因子 A(TFAM)的表达,其机制与姜黄素调节线粒体稳态以减轻肾损伤有关。

2 减轻肾缺血再灌注损伤

肾缺血再灌注损伤是一个多因素、多途径的复杂病理生理过程,是导致急性肾损伤的重要原因,诱导型一氧化氮合酶/环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G(iNOS/NO/cGMP/PKG)信号通路是诱导肾缺血再灌注损伤的关键进程,能激活糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)、细胞外信号调节激酶(ERK)和蛋白激酶 B(AKT)等多个信号通路,通过线粒体损伤、炎症、细胞凋亡、氧化应激引起肾脏损害^[11]。Liu 等^[12]通过手术建立肾缺血再灌注损伤大鼠模型,结果表明,100 mg/kg 姜黄素能降低尿液 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿白蛋白排泄率(UAER)水平,降低肾炎

组织形态和肾小管损伤评分,增强 iNOS 和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达,其机制为姜黄素通过抑制活化的 iNOS/NO/cGMP/PKG 信号通路降低肾缺血再灌注损伤。

肾缺血再灌注损伤可诱导炎症细胞聚集,释放多种炎症因子(如 TNF- α 、IL-6 和 IL-8)和趋化因子(CCL2-4、CXCL1、CXCL5 和 CXCL8),共同刺激炎症级联反应,导致器官损伤。肾缺血再灌注可加重肾细胞的线粒体受损,导致超氧化物歧化酶(SOD)和还原型谷胱甘肽(GSH)活性下降,无法有效清除体内的氧自由基,导致机体氧化还原平衡紊乱^[13]。Cui 等^[14]通过手术建立肾缺血再灌注损伤大鼠模型,结果显示,30、60 mg/kg 姜黄素能降低大鼠血清 Cr 水平,降低 Paller 得分,剂量相关性降低肾组织丙二醛(MDA)水平,提高肾组织中 SOD、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)和 GSH 的表达水平,减轻 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 mRNA 的表达,降低半胱天冬酶-3 的水平,降低肾细胞凋亡,提示姜黄素可通过抗氧化应激反应、抗炎作用来减轻肾缺血再灌注损伤。Kar 等^[15]采用手术切除再夹闭肾动脉建立肾缺血再灌注损伤大鼠模型,结果显示,100 mg/kg 姜黄素能降低 IL-6、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、TNF- α 水平,增加 GSH、总抗氧化剂状态(TAS)水平,降低 MDA、髓过氧化物酶(MPO)、氧化应激指数(OSI)水平,降低胱天蛋白酶 3(CASP3)、Cyt c 活性,减轻肾组织病理学改变,其抗氧化作用优于脂氧合酶抑制剂 LOXblock-1 的作用,其机制与姜黄素抗氧化、抗炎以减轻肾缺血再灌注损伤有关。

JNK 信号传导在肾缺血-再灌注损伤细胞凋亡中起关键作用,能促进 CBP/p300 表达和 HAT 活性,激活下游半胱天冬酶-3/半胱天冬酶-9,加快肾脏细胞凋亡进程^[16]。Yang 等^[17]通过手术切除建立肾缺血再灌注损伤大鼠模型,结果显示,200 mg/kg 姜黄素可降低 Scr 和 BUN 水平,降低裂解半胱天冬酶-3/半胱天冬酶-9 的程度,阻止肾小管细胞凋亡,其机制为姜黄素抑制 JNK/p300/CBP 信号通路减轻肾缺血再灌注损伤有关。

NMDA 是一种兴奋性神经递质,在肾小球中含有大量 NMDA 受体,NMDA 受体过度活跃是加重肾损伤的重要原因^[18]。Kaur 等^[19]采用双侧肾夹闭再灌注建立肾缺血再灌注损伤大鼠模型,结果显示,30、60 mg/kg 姜黄素能降低尿酸、BUN、Cr、蛋白

尿水平,抑制 MPO、超级抗原(SAG)、人硫代巴比妥酸反应物(TBARS)水平,减轻肾小球基底膜脱落、肾小管馈赠、中性粒细胞沉积等多种肾病理学改变,其机制与姜黄素抑制 NMDA 受体活性、降低氧化应激反应以降低肾缺血再灌注损伤有关。

肾缺血再灌注损伤可加重肾小球周围的毛细血管内皮细胞损伤,导致肾小管上皮细胞供血供氧不足,导致肾小球结构和功能改变^[20]。倪琦等^[21]通过肾血管夹闭建立急性肾损伤大鼠模型,结果显示,200 mg/kg 姜黄素能减轻肾小管病理损伤,提高肾组织内皮祖细胞(EPC)数量,促进血管内皮细胞 CD31 表达,其机制与姜黄素促进肾组织血管内皮损伤修复减轻缺血再灌注所致肾损伤有关。

3 抗炎、抗氧化作用

Li 等^[22]通过盲肠结扎穿孔建立急性肾损伤大鼠模型,结果提示,40 mg/kg 姜黄素能降低脓毒性急性肾损伤引起的死亡率,降低血清 UN、Cr、NF- κ B、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、淀粉酶、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、NGAL、CysC 和 KIM-1 水平,下调 TNF- α 和 IL-10 的表达,抑制肾组织中 Toll 样受体 9(TLR9)的表达,其机制与姜黄素抑制 TLR9 信号通路激活以减轻炎症反应有关。陈思云等^[23]采用顺铂喂养建立急性肾损伤小鼠模型,结果显示,150、300 mg/kg 姜黄素能降低小鼠血清 Scr、BUN 水平,减轻肾组织病理改变,提高 SOD 水平,降低 MDA 水平,抑制肾组织 TNF- α 、IL-18 mRNA 的表达,其机制与姜黄素抑制 TLR-4/NF- κ B 通路蛋白表达有关。张德兵等^[24]通过对比剂建立急性肾损伤大鼠模型,结果显示,200 mg/kg 姜黄素能降低血清 Scr、BUN 水平,提高 SOD 活性,降低 MDA 水平和肾小管损伤评分,其机制与姜黄素上调 Sirt1 表达抑制 NF- κ B 通路发挥抗炎活性有关。Zhu 等^[25]通过手术建立急性肾损伤小鼠模型,结果显示,200 mg/kg 姜黄素能降低 Cr、BUN、CysC、IL-6、TNF- α 水平,有助于降低肾组织 JAK2、STAT3 和 p65 的磷酸化水平,其机制与姜黄素抑制 JAK2/STAT3 和 TNF- α 途径的激活降低炎症细胞因子分泌有关。Zhu 等^[26]使用牛磺胆酸钠放入胆胰管建立急性胰腺炎大鼠模型,结果显示,100 mg/kg 姜黄素能降低急性胰腺炎诱导的大鼠血清淀粉酶(AMY)、Cr、尿素、BUN 升高,减轻肾组织炎症细胞浸润,降低血清炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 的水平,抑制 p-JAK2 和 p-

STAT3 蛋白活化,姜黄素减轻急性胰腺炎急性肾损伤的机制与抑制 JAK2/STAT3 途径激活降低炎症反应有关。Bas 等^[27]使用冲击波碎石术建立急性肾损伤大鼠模型,结果显示,75 mg/kg 姜黄素能升高 GSH 水平,降低 MDA、NO 水平,减轻肾小管萎缩、血管扩张、出血、静脉扩张等多种病理学改变,其机制与姜黄素抑制 NK- κ B、iNOS 信号通路有关。Abd El-Kader 等^[28]对比依托昔布与姜黄素对顺铂诱导急性肾损伤的保护作用,结果表明,200 mg/kg 姜黄素能有效改善大鼠的肾功能,减轻肾病理损伤程度,抑制 TNF- α 、iNOS、Caspase-3 mRNA 的表达,发挥抗炎、改善肾功能的作用,但依托昔布尚缺乏改善肾功能作用。

miR 参与肾间质纤维化、糖尿病肾病和肾缺血再灌注损伤等各种肾脏病变,顺铂能促进 miR-181a 的活性,PTEN 是人肾组织中 miR-181a 的下游靶基因,miR-181a/PTEN 轴能促进肾纤维化进程,促进 ATK 信号通路和下游炎症因子的分泌,加重肾组织炎症损伤^[29]。Huang 等^[30]通过顺铂腹腔注射建立急性肾损伤小鼠模型,结果显示,20 mg/kg 姜黄素能显著降低肾小管上皮细胞坏死、肾小管扩张等病理改变,降低血清 Cr 水平,减轻肾组织中 miR-181a、PTEN 基因表达,其机制与姜黄素调节 miR-181a/PTEN 轴功能减轻急性肾损伤有关。

Damiano 等^[31]通过赭曲霉毒素 A 喂养建立肾损伤大鼠模型,结果显示,100 mg/kg 姜黄素能提高大鼠体征,降低 BUN、Cr、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)水平,提高 SOD 水平,降低 MDA 水平,减轻肾小管上皮萎缩、纤维化进程,其机制与姜黄素抗氧化活性有关。李鸿鹏等^[32]通过注射氯化汞建立急性肾损伤大鼠模型,结果显示,100 mg/kg 姜黄素能降低尿 LDH、ALP、N-乙酰半胱氨酸(NAC)水平,显著降低肾皮质中 MDA、GSH 表达,其机制与姜黄素抗氧化能力有关。Wu 等^[33]通过甘油喂养建立急性肾损伤大鼠模型,结果显示,200 mg/kg 姜黄素能降低血清 Scr、BUN、CK、MDA 水平,提高 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,进一步降低肾小管损伤,增加肾脏组织中增殖细胞核抗原(PCNA)、HO-1 和 E-钙黏蛋白的表达,显著降低凋亡细胞的数量,降低 MCP-1、TNF- α 、IL-6、肾损伤标志基因 Kim-1、脂钙素-2(Lcn-2)的表达水平,其机制与姜黄素激活 AMPK 和 Nrf2/HO-1 信号通路降低氧化应激反应有关。Tapia 等^[34]通过

肾切除建立肾损伤大鼠模型, 结果表明, 60 mg/kg 姜黄素能有效降低大鼠肌酐、尿素、蛋白尿、收缩压、SNGFR 水平, 减轻肾小球硬化和间质纤维化症状, 提高抗氧化酶 (CAT、GR、GSH-Px、GST 和 SOD) 的活性, 其机制与姜黄素直接和间接抗氧化活性以及 Nrf2 的核易位有关。Li 等^[35]通过喂养乙醛酸酯建立肾结石大鼠模型, 结果显示, 100 mg/kg 姜黄素能降低碳酸钙沉积, 减轻肾组织损伤, 缓解氧化应激反应, 降低 beclin1、LC3 和 LC3 II/LC3 I 比值, 抑制 IL-6、MCP-1 的表达, 呈相关性抑制肾组织纤维化和细胞外基质沉积, 其机制与姜黄素抑制 Nrf2 信号通路降低 CD44 和 OPN 表达来降低肾损伤有关。Huang 等^[36]使用环孢素 A 喂养建立肾损伤大鼠模型, 结果显示, 30 mg/kg 姜黄素能提高 SOD、活性氧、超氧化物歧化酶的水平, 降低 MDA、谷胱甘肽水平, 调节 Bax/Bcl-2 平衡, 减轻肾纤维化病理进程, 延缓肾功能降低, 其机制与姜黄素抗氧化能力有关。Ugur 等^[37]研究证实, 100 mg/kg 姜黄素能降低顺铂引起的肾损伤, 降低 Cr、MDA、尿素水平, 增加烟酰胺磷酸核糖基转移酶 (NAMPT)、SIRT 蛋白的水平, 以发挥抗氧化应激反应的作用。Zhao 等^[38]使用 50、100、200 mg/kg 姜黄素干预中暑后急性肾损伤大鼠, 结果显示, 能显著降低血清 Cr、血 BUN、尿 Kim-1 和 NGAL 水平, 促使肾脏 SOD 和 CAT 活性增加, MDA 降低, 其机制与姜黄素抗炎、抗氧化作用有关。

4 调控巨噬细胞功能

巨噬细胞是先天免疫系统的中央调节因子, 分为经典激活 (M1) 巨噬细胞和交替激活 (M2) 巨噬细胞, M1 巨噬细胞能促进 IL-6、TNF- α 、COX-2 等促炎因子的分泌, M2 巨噬细胞能促进 IL-4 和 IL-13 的分泌, 抑制 M1 巨噬细胞的活性, 调节免疫功能, 促进肾组织修复, 巨噬细胞功能紊乱是导致急性肾损伤的重要原因^[39]。Mincle 在巨噬细胞中高度激活, 对急性肾损伤期间触发和维持 M1 巨噬细胞表型功能至关重要。

Karuppagounder 等^[40]通过柔红霉素注射建立肾损伤大鼠模型, 结果显示, 100 mg/kg 姜黄素能阻止大鼠体质量降低, 降低血清尿素氮、肌酐水平, 减轻肾小管扩张、间质胶原沉积、肾小球充血等病理改变, 上调糖类抗原 (CA) 163、CD36 等 M2 巨噬细胞表型的表达, 下调 CD68、ICAM-1 等 M1 巨噬细胞表型的表达, 还能抑制 IL-6、TNF- α 、IL-1 β

mRNA 的表达, 阻止血管紧张素 II 受体 (AT1R)、ER-kK12、NFBp65 的磷酸化, 其机制与姜黄素诱导巨噬细胞 M1 向 M2 表型转移, 抑制 M1 极化有关。Tan 等^[41]通过腹腔注射顺铂建立急性肾损伤小鼠模型, 结果显示, 100 mg/kg 姜黄素能抑制 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 mRNA 和蛋白的表达, 降低血清肌酐水平, 对浸润巨噬细胞数量无影响, 能促进巨噬细胞表型从 M1 转换为 M2, 其机制与抑制 Mincle 维持巨噬细胞 M1 表型的功能有关。

5 抗肾间质纤维化进程

Smad 同源物 3 (Smad3) 是肾纤维化的重要信号蛋白, 能促进 TGF- β 1 的表达, 还能传递多组织和器官的纤维化关键信号蛋白, 参与急性肾损伤的发生、发展^[42]。杨明凤等^[43]使用 NG-硝基-L-精氨酸甲酯建立妊娠高血压大鼠模型, 结果显示, 204.8 mol/L 姜黄素能降低肌酐、尿蛋白水平, 减轻肾功能损伤, 减轻肾组织病理学改变, 降低肾小管细胞凋亡, 抑制肾组织 TGF- β 1、Smad3 的表达, 其机制为姜黄素抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路发挥降低肾损伤有关。王学敏等^[44]采用血管夹建立肾缺血再灌注损伤大鼠模型, 结果显示, 100、200 mg/kg 姜黄素能减轻肾小管、肾间质病理改变, 显著降低纤维化评分, 降低血清 Scr、BUN 水平, 降低 Samd3、Samd7、TGF- β 1 蛋白表达, 其机制与姜黄素抑制 TGF- β 1/Samd3 信号通路有关。

6 抗凝血障碍

脂多糖可导致肾小球系膜扩张和纤维蛋白沉积, 引起机体凝血功能障碍, 能诱导血小板减少, 促进微血管血小板聚集, 加重肾组织损伤^[45]。Chen 等^[46]通过脂多糖注射建立肾损伤大鼠模型, 结果显示, 60 mg/kg 姜黄素能减轻脂多糖引起的大鼠死亡率, 保持大鼠血小板计数、纤维蛋白原的稳定, 组织 TNF- α 的表达, 其机制与姜黄素通过抗凝血减轻肾组织损伤有关。

7 结语

急性肾损伤是多种疾病的严重并发症, 其危害已获得广大医师的关注, 寻找及时有效的药物成为临床研究的热点^[47]。姜黄属于活血化瘀药, 能行气活血、调经止痛, 临床适用于胸痹、心痛、风湿、癥瘕、跌打肿痛、痛经等多种症状的治疗。姜黄素是从姜黄中提取的活性成分, 可通过稳定线粒体功能、减轻肾缺血再灌注损伤、抗炎、抗氧化、调控巨噬细胞功能、抗肾间质纤维化、抗凝血障碍等多

种途径发挥防治急性肾损伤的作用。由于姜黄素不溶于水,难以被机体、器官、组织吸收,限制了姜黄素作为口服药物使用,采用纳米颗粒、脂质体作为载体,可将姜黄素送至病变部位发挥药用价值,且不影响姜黄素的药理作用。基于姜黄素潜在的抗急性肾损伤的药理作用,结合既往相关研究,今后应加快姜黄素制剂的研发,尽早开展多中心的临床研究,进一步探讨姜黄素的药用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨晶晶, 刘坤, 孙京华, 等. 445例急性肾损伤病因与预后分析 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(2): 293-297.
- [2] 张燕妮, 谢席胜. 急性肾损伤发病机制研究新进展 [J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(2): 125-128.
- [3] 刘伟, 顾秀竹, 吴筱霓, 等. 姜黄素药理作用的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2021, 36(3): 336-340.
- [4] 张冰, 弓旭东, 胡正华, 等. 中暑并发急性肾损伤30例临床分析 [J]. 浙江实用医学, 2018, 23(1): 35-36.
- [5] 沈瑞华. 线粒体自噬对急性肾损伤的保护作用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2022, 31(4): 363-367.
- [6] Zhao Y H, Shen C F, Kang Y, *et al.* Curcumin prevents renal cell apoptosis in acute kidney injury in a rat model of dry-heat environment heatstroke via inhibition of the mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(2): 126.
- [7] 张欣, 廖晓辉. 线粒体功能障碍在急性肾损伤向慢性肾脏疾病转变中的作用 [J]. 基础医学与临床, 2021, 41(4): 589-592.
- [8] Li L, Liu S, Zhou Y, *et al.* Indispensable role of mitochondria in maintaining the therapeutic potential of curcumin in acute kidney injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 5(20): 9863-9877.
- [9] Tapia E, Sánchez-Lozada L G, García-Niño W R, *et al.* Curcumin prevents maleate-induced nephrotoxicity: relation to hemodynamic alterations, oxidative stress, mitochondrial oxygen consumption and activity of respiratory complex I [J]. *Free Radic Res*, 2014, 8(11): 1342-1354.
- [10] Avila-Rojas S H, Aparicio-Trejo O E, Briones-Herrera A, *et al.* Alterations in mitochondrial homeostasis in a potassium dichromate model of acute kidney injury and their mitigation by curcumin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 145: 111774.
- [11] 匡柏成, 张季, 宫念樵. 肾缺血再灌注损伤中坏死性凋亡的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(19): 3755-3760.
- [12] Liu F H, Ni W J, Zhang J J, *et al.* Administration of curcumin protects kidney tubules against renal ischemia-reperfusion injury (RIRI) by modulating nitric oxide (NO) signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(1): 401-411.
- [13] 陈文浩, 何立群. 肾缺血再灌注损伤机制及保护研究进展 [J]. 世界中医药, 2019, 14(5): 1068-1073.
- [14] Cui X, Lin L, Sun X, *et al.* Curcumin protects against renal ischemia/reperfusion injury by regulating oxidative stress and inflammatory response [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 13: 8490772.
- [15] Kar F, Hacioglu C, Senturk H, *et al.* Curcumin and LOXblock-1 ameliorate ischemia-reperfusion induced inflammation and acute kidney injury by suppressing the semaphorin-plexin pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 256: 118016.
- [16] 张艳华, 李丹, 陈少杰, 等. p38MAPK 和 JNK 在大鼠肾缺血-再灌注损伤模型中的表达及意义 [J]. 中国急救医学, 2011, 31(3): 227-232.
- [17] Yang L, Chen X, Bi Z, *et al.* Curcumin attenuates renal ischemia reperfusion injury via JNK pathway with the involvement of p300/CBP-mediated histone acetylation [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25(5): 413-423.
- [18] Wieronska J M, Branski P, Palvcha A, *et al.* The effect of competitive and non-competitive NMDA receptor antagonists, ACPC and MK-801 on NPY and CRF-like immunoreactivity in the rat brain amygdala [J]. *Neuropeptides*, 2001, 35(5/6): 219-226.
- [19] Kaur A, Kaur T, Singh B, *et al.* Curcumin alleviates ischemia reperfusion-induced acute kidney injury through NMDA receptor antagonism in rats [J]. *Ren Fail*, 2016, 38(9): 1462-1467.
- [20] 李贺, 汪泱, 刘芬, 等. 肾缺血再灌注损伤后缺氧诱导因子-1 α 及其靶基因 miR-210、血管内皮生长因子的动态表达 [J]. 中华实验外科杂志, 2011, 28(12): 2074-2076.
- [21] 倪琦, 林化. 姜黄素预处理对缺血-再灌注所致急性肾损伤大鼠肾组织血管内皮修复和内皮祖细胞归巢的影响 [J]. 广西医学, 2021, 43(22): 2699-2703.
- [22] Li H, Sun H, Xu Y, *et al.* Curcumin plays a protective role against septic acute kidney injury by regulating the TLR9 signaling pathway [J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(5): 2103-2012.
- [23] 陈思云, 欧阳军, 白晨倩, 等. 姜黄素预处理对顺铂诱导的急性肾损伤小鼠肾功能及肾组织 TLR-4/NF- κ B 通路蛋白表达的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2022, 57(5): 694-698.
- [24] 张德兵, 李文华, 刘娜娜, 等. 姜黄素上调 Sirt1 表达预防对比剂急性肾损伤的实验研究 [J]. 医学研究杂志, 2016, 45(12): 133-137.

- [25] Zhu H, Wang X, Wang X, *et al.* Curcumin attenuates inflammation and cell apoptosis through regulating NF- κ B and JAK2/STAT3 signaling pathway against acute kidney injury [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(15): 1941-1951.
- [26] Zhu S, Zhang C, Weng Q, *et al.* Curcumin protects against acute renal injury by suppressing JAK2/STAT3 pathway in severe acute pancreatitis in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1669-1674.
- [27] Bas M, Tugcu V, Kemahli E, *et al.* Curcumin prevents shock-wave lithotripsy-induced renal injury through inhibition of nuclear factor kappa-B and inducible nitric oxide synthase activity in rats [J]. *Urol Res*, 2009, 37(3): 159-164.
- [28] Abd El-Kader M, Taha R I. Comparative nephroprotective effects of curcumin and etoricoxib against cisplatin-induced acute kidney injury in rats [J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(4): 151534.
- [29] 李俊平. MicroRNAs 在肾缺血再灌注损伤及预防中的研究进展 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2016, 31(11): 1050-1052.
- [30] Huang S J, Huang J, Yan Y B, *et al.* The renoprotective effect of curcumin against cisplatin-induced acute kidney injury in mice: involvement of miR-181a/PTEN axis [J]. *Ren Fail*, 2020, 2(1): 350-357.
- [31] Damiano S, Andretta E, Longobardi C, *et al.* Effects of curcumin on the renal toxicity induced by ochratoxin A in rats [J]. *Antioxidants* (Basel), 2020, 9(4): 332.
- [32] 李鸿鹏, 徐兆发, 郭美欣, 等. 姜黄素对汞致大鼠肾损伤保护作用的实验研究 [J]. 毒理学杂志, 2016, 30(3): 233-236.
- [33] Wu J, Pan X, Fu H, *et al.* Effect of curcumin on glycerol-induced acute kidney injury in rats [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10114.
- [34] Tapia E, Soto V, Ortiz-Vega K M, *et al.* Curcumin induces Nrf2 nuclear translocation and prevents glomerular hypertension, hyperfiltration, oxidant stress, and the decrease in antioxidant enzymes in 5/6 nephrectomized rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012: 269039.
- [35] Li Y, Zhang J, Liu H, *et al.* Curcumin ameliorates glyoxylate-induced calcium oxalate deposition and renal injuries in mice [J]. *Phytomedicine*, 2019, 61: 152861.
- [36] Huang J, Yao X, Weng G, *et al.* Protective effect of curcumin against cyclosporine A-induced rat nephrotoxicity [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 6038-6044.
- [37] Ugur S, Ulu R, Dogukan A, *et al.* The renoprotective effect of curcumin in cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *Ren Fail*, 2015, 37(2): 332-336.
- [38] Zhao Y H, Shen C F, Wang G J, *et al.* Curcumin alleviates acute kidney injury in a dry-heat environment by reducing oxidative stress and inflammation in a rat model [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(1): e22630.
- [39] 王薇, 赛文莉, 杨斌. 巨噬细胞极化及与肾小管上皮细胞互动在缺血再灌注所致急性肾损伤中的作用 [J]. 生理学报, 2022, 74(1): 28-38.
- [40] Karuppagounder V, Arumugam S, Thandavarayan R A, *et al.* Curcumin alleviates renal dysfunction and suppresses inflammation by shifting from M1 to M2 macrophage polarization in daunorubicin induced nephrotoxicity in rats [J]. *Cytokine*, 2016, 84: 1-9.
- [41] Tan R Z, Liu J, Zhang Y Y, *et al.* Curcumin relieved cisplatin-induced kidney inflammation through inhibiting Mincle-maintained M1 macrophage phenotype [J]. *Phytomedicine*, 2019, 52: 284-294.
- [42] 兰晓莉, 马宏, 李荟. 转化生长因子- β 1/Smad2/3 介导肾小管上皮细胞转分化与幼鼠肾间质纤维化的相关性 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(8): 999-1003.
- [43] 杨明凤, 冉利梅. 姜黄素对妊娠高血压大鼠急性肾损伤的保护作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 89-94.
- [44] 王学敏, 庞欣, 王晓蒙, 等. 姜黄素通过 TGF- β /Smads 信号通路对肾缺血再灌注后肾小管间质纤维化抑制作用 [J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(10): 1158-1162.
- [45] 郭佳芳, 张焕巧. 原发性及继发性肾小球疾病患者淋巴细胞亚群及凝血功能探讨 [J]. 血栓与止血学, 2021, 27(1): 96-97.
- [46] Chen H W, Kuo H T, Chai C Y, *et al.* Pretreatment of curcumin attenuates coagulopathy and renal injury in LPS-induced endotoxemia [J]. *J Endotoxin Res*, 2007, 13(1): 15-23.
- [47] 聂飒飒, 冯哲, 陈香美. 急性肾损伤的药物疗法及其机制研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(11): 1208-1210.

[责任编辑 解学星]