

综述

姜黄素防治肾脏疾病的机制研究进展

汪松^{1,2}, 陈林^{1,2*}, 何江枢², 李嘉^{1,2}, 龙军^{1,2}, 杨进²⁽¹⁾遵义医科大学研究生院, 遵义 563000; ⁽²⁾成都大学附属医院泌尿外科, 成都 610081)

摘要: 姜黄素(curcumin)是提取于植物中的酮类天然化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗癌等作用。因其具有不良反应少、作用靶点广泛等优点, 在各种肾脏疾病如肾炎、急/慢性肾损伤、肾纤维化等中发挥保护作用, 并具有改善药物或有毒物质引起的肾脏损伤、减轻化疗药物对肾脏的损害和协同放化疗抗肾脏肿瘤的作用, 近年来已成为肾脏疾病治疗的研究焦点, 然而其潜在的作用机制及治疗作用以及后续的临床应用仍需进一步总结和探索。本文从病理生理的角度出发, 系统综述了姜黄素在各种肾脏疾病中的作用及其潜在的机制, 为后续的研究以及临床应用提供线索和依据。

关键词: 姜黄素; 肾脏疾病; 治疗作用; 分子机制

Research progress on the mechanism of curcumin in prevention and treatment of kidney diseases

WANG Song^{1,2}, CHEN Lin^{1,2*}, HE Jiangshu², LI Jia^{1,2}, LONG Jun^{1,2}, YANG Jin²⁽¹⁾Graduate School of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China;⁽²⁾Department of Urology, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610081, China)

Abstract: Curcumin is a natural ketone compound extracted from plants, has anti-inflammatory, antioxidant and anticancer effects. Due to its advantages of few side effects and wide range of targets, it plays a protective role in a variety of kidney diseases such as nephritis, acute/chronic kidney injury and renal fibrosis, and has the effect of improve kidney damage caused by drugs or toxic substances, alleviating the damage of chemotherapy drugs to the kidney and synergistic chemoradiotherapy to play the role of anti-renal tumor. In recent years, it has become the focus of research on the treatment of kidney diseases. However, its potential mechanism of action, therapeutic effect and subsequent clinical application still need to be further summarized and explored. From the perspective of pathophysiology, this paper systematically reviewed the role and potential mechanism of curcumin in various renal diseases, providing clues and basis for subsequent research and clinical application.

Key Words: curcumin; renal disease; therapeutic effect; molecular mechanism

肾脏的主要功能是产生尿液, 同时可清除体内代谢废物和维持酸碱度、水电平衡, 另外还具有调节内分泌、维持血压等功能, 在维持机体稳态的过程中发挥重要作用。肾脏疾病会严重影响人

体的健康, 甚至威胁生命。近年来, 越来越多的研究表明, 炎症、氧化应激、凋亡和纤维化成为多种肾脏疾病的主要发生机制, 而天然药物中的活性成分具有良好的抗上述机制的作用, 这为肾

收稿日期: 2023-03-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(81500577); 四川省科技厅自然科学基金项目(2022NSFSC1592)

第一作者: E-mail: wsiyl0123@163.com

*通信作者: E-mail: clin360@gmail.com

脏疾病的预防和治疗提供了思路^[1]。已有许多研究证明,天然的抗氧化剂如人参皂苷、柚皮苷、姜黄素等对肾脏功能具有保护作用,其中姜黄素在该方面的研究最为深入和广泛,最有可能成为治疗肾脏疾病安全且有效的新药^[2]。

姜黄素(curcumin)是一种多酚类化合物,是从姜黄属的植物中提取出来的一种主要成分。姜黄是姜黄(姜科)根状茎的粉末,是一种广为人知的香料添加剂,在亚洲美食中无处不在^[3]。姜黄也是阿育吠陀和传统中药的主要成分,已被用于治疗各种慢性疾病,如心血管疾病、肝脏疾病以及大脑和皮肤等的疾病^[4]。姜黄素具有各种药理活性,包括抗氧化、抗炎、免疫调节、降脂、控制血糖和改善肝功能以及调节血清皮质醇水平^[5]。近年来,姜黄素已被越来越多地应用于多种疾病的研究,被证明对许多疾病具有保护作用,目前已成为多学科多领域的研究热点^[6]。另外,姜黄素毒性反应较小,在推荐剂量下服用姜黄素并不会引起毒性问题,这增加了该化合物作为治疗剂的潜力。虽然现有的研究已经发现了姜黄素在抗肾脏疾病中具有良好的效果,但其机制不完全明确。现对姜黄素在肝脏疾病的预防和治疗中的作用

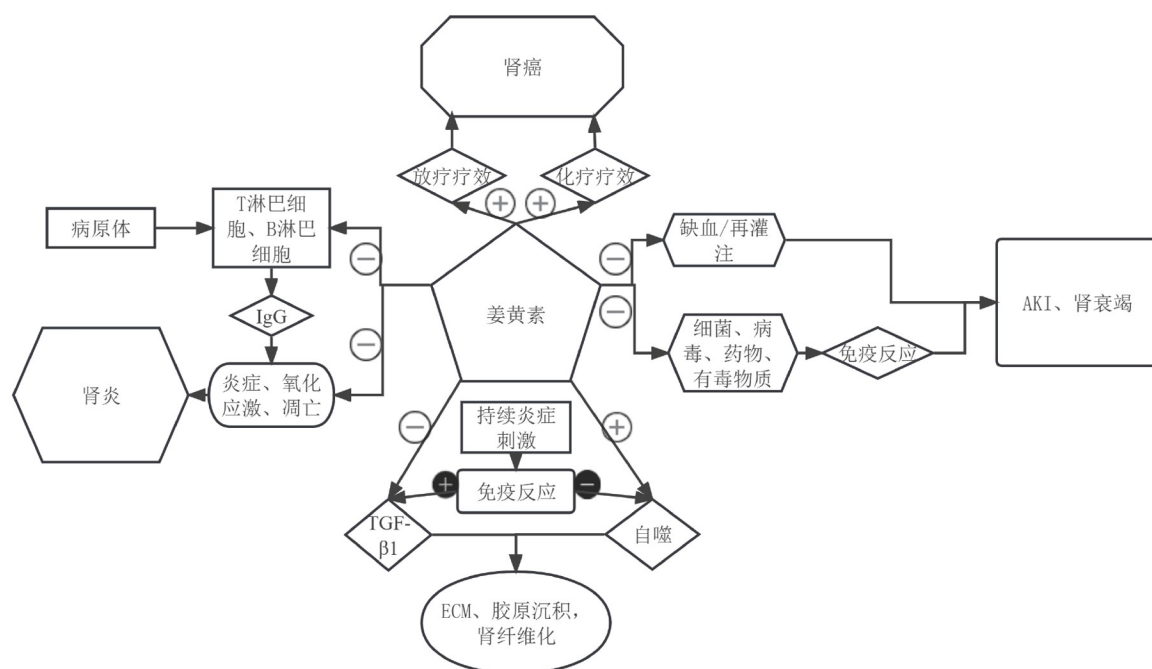
及机制进行综述(图1),为姜黄素早日进入临床治疗肾脏疾病提供理论依据。

1 姜黄素抗肾炎的作用及机制

肾炎主要包括肾小球肾炎、肾间质肾炎以及肾病综合征,其最常见的发病机制主要是由抗体或补体攻击肾小球或间质直接引起的肾脏损害,或者由于免疫复合物沉积于肾小球或肾脏间质引发炎症和激活补体造成肾脏滤过功能或重吸收功能的损害^[7]。大多数肾炎若不及时干预将发展成不可逆的肾损害,最终导致肾脏功能障碍和尿毒症^[8]。目前肾炎的治疗药物主要是糖皮质激素和免疫抑制剂,虽然可控制肾炎的损害,但是其不良反应仍可影响患者的健康^[9]。姜黄素具有抗炎、抗氧化应激和调节淋巴细胞活性等作用,可以减少炎症因子、活性氧对肾单位的损害及抑制淋巴细胞的增殖,减少抗体复合物的沉积,预防肾炎的发生和阻止肾炎的进展,同时,其不良反应较少。

1.1 调节淋巴细胞及激活信号分子缓解肾炎

当人体受到病原体侵害时,机体在T淋巴细胞、巨噬细胞等抗原提呈细胞的作用下激活B淋巴



AKI: 急性肾损伤(acute kidney injury); IgG: 免疫球蛋白G(immunoglobulin G)

图1 姜黄素抗多种肾脏疾病的作用机制

细胞产生相应的抗体以抵抗病原体的侵害,然而某些病原体的抗原与肾组织的自身抗原同源,导致所产生的抗体结合肾组织的相应抗原而诱发自身攻击。另外,部分抗体与抗原结合后随血流进入肾脏并沉积于肾组织诱发补体系统及吞噬系统对肾组织的攻击,导致肾损害。B细胞在这一过程中起着决定性的因素。Wu等^[10]的研究证实了姜黄素能够减轻急性肾炎小鼠的肾脏损害。经姜黄素处理的急性肾炎小鼠肾功能获得了明显的改善,并抑制了小鼠脾脏的淋巴细胞的增殖和核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、蛋白激酶B (protein kinase B, PKB, 又名AKT)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、促凋亡分子的表达,减轻了小鼠急性肾炎的损害。

B细胞在各类肾炎的发病机制中起关键作用,其分泌的自身抗体是直接或者间接导致各类肾炎的病因,而T细胞是协助B细胞产生自身抗体的关键因素。CD4CD25调节性T(regulatory T, Treg)细胞已被证明在维持免疫系统的耐受性中发挥关键作用。Li等^[11]和Lee等^[12]的研究证明,姜黄素可通过抑制小鼠巨噬细胞分泌B淋巴细胞活化因子,并与Treg细胞相互作用抑制B细胞的活化,降低了免疫球蛋白G1(immunoglobulin G1, IgG1)、免疫球蛋白G2a(immunoglobulin G2a, IgG2a)和抗双链DNA自身抗体(anti-double stranded DNA antibody, dsDNA IgG)的水平,从而减轻小鼠的狼疮性肾炎。富含脯氨酸的酪氨酸激酶2蛋白(proline-rich tyrosine kinase 2, PYK2)在淋巴细胞活化导致的自身免疫性疾病的发生发展中起重要作用。Wang等^[13]通过研究证实了姜黄素可通过抑制PYK2途径的激活来抑制外周淋巴细胞的增殖并降低血清补体和24 h尿蛋白水平,从而减轻了小鼠的狼疮性肾炎。

1.2 抑制炎症、氧化应激、凋亡和诱导自噬以缓解慢性肾炎

自身抗体的原位沉积和抗原抗体复合物在肾小球和肾间质沉积诱发的炎症、活性氧的产生和诱导足细胞的凋亡是导致肾小球功能障碍的重要原因。自噬系统的激活则可清除炎症因子、活性氧

等有害物质及沉积在该部位的补体和抗体。Zhao等^[14]研究证实了姜黄素能抑制抗dsDNA血清诱导的小鼠足细胞NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)的表达,减轻肾脏的炎症、减少尿蛋白,从而缓解小鼠狼疮肾炎的损害。Tu等^[15]则证实,姜黄素能够降低膜性肾病大鼠氧化应激标志物丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量并增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽酶(L-glutathione, GSH)和过氧化氢酶(catalase, CAT)的表达。除此之外,姜黄素还降低了凋亡相关的B淋巴细胞瘤因子-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl2)相关蛋白X(Bcl2-associated X, Bax)、胱天蛋白酶3(cysteine aspartic acid-specific protease 3, Caspase-3)的表达,提高Bcl2以及Beclin 1、微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)的表达并降低磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、p-AKT和磷酸化的雷帕霉素靶蛋白(phospho-mammalian target of rapamycin, p-mTOR)水平,升高核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)的水平。综上,姜黄素通过激活Nrf2/HO-1通路和抑制PI3K/AKT/mTOR通路调节氧化应激、凋亡和自噬以缓解大鼠膜性肾病的损害。以上研究显示,姜黄素对急慢性肾炎的治疗具有一定的实际应用价值。

2 姜黄素缓解肾损伤的作用及机制

AKI常出现在临床治疗中,具有较高的发病率和死亡率。AKI的主要特征是肾脏滤过率降低,导致血清肌酐、尿素氮增加,尿量减少。AKI的三个最常见原因有缺血再灌注损伤、脓毒症和肾毒素,涉及的机制包括炎症、氧化应激、自噬、细胞凋亡等,而造成急性肾损伤的因素持续存在,最终将发展成为慢性肾衰竭(chronic kidney failure, CKD)甚至尿毒症,威胁患者生命^[16]。因此,早期控制造成急性肾损伤的发病因素,保护肾功能,阻止肾功能的进一步恶化以及肾脏组织结构的持续改变至关重要。姜黄素的抗炎和抗氧化应激的作用能够有效改善肾缺血及肾脏感染性

疾病导致的急性肾损伤。血流变化是肾前性损伤转化为肾实质性损伤的重要因素,缺血再灌注引起的炎症和大量的活性氧诱导的氧化应激是导致肾实质肾损害的关键因素,抑制这一过程对于阻止肾前性损伤转化为肾实质损伤至关重要。Cui等^[17]、Silva等^[18]、Machado等^[19]和Kar等^[20]通过研究表明,姜黄素能对大鼠肾脏的缺血/再灌注损伤产生保护作用,通过降低肾脏肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-10、干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)等炎症因子的含量,升高SOD、CAT和GSH等抗氧化应激酶的含量,抑制了缺血再灌注导致的炎症反应和氧化应激的产生,并通过抗凋亡和降低血糖水平减少了肾脏细胞的死亡,从而改善了肾功能、阻止了肾脏结构的损害。姜黄素主要通过激活ACSL4/谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPx4)通路发挥作用。肾脏发生缺血/再灌注损伤时酰基辅酶合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)表达显著增加,该分子是诱导氧化应激和铁死亡的重要分子,其降低了GPx4的表达。经姜黄素处理后则逆转了这一效果,证实了ACSL4/GPx4通路在姜黄素缓解缺血/再灌注诱导的急性肾损伤中发挥关键作用。

此外, Li等^[21]和Wang等^[22]的研究表明,姜黄素可抵抗脓毒症引起的炎症反应和改善微循环从而保护肾功能。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)可以识别细菌和病毒的核酸并触发先天性免疫反应,髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)蛋白是线粒体激活蛋白酶和NF- κ B信号通路中必需的下游衔接分子,可以激活大部分TLR。研究表明, MyD88缺陷大鼠对脓毒症的发展具有良好的抵抗力^[21]。该研究证实了姜黄素可抑制TLR9的表达,进而调节其下游的MyD88蛋白表达减少,阻断了Toll样受体对细菌和病毒的识别而降低了免疫反应,并降低了炎症反应和氧化应激的发生,从而保护肾脏功能并使其结构免于破坏^[21,22]。He等^[23]还研究了姜黄素在慢性肾功能衰竭中的作用,通过切除大鼠5/6的肾脏以构建肾衰竭的模型,姜黄素处理可阻止大鼠残余肾的肾小球肥大、肾小管扩张及纤维化,并通过激活

mTOR/低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)阻止慢性肾衰竭的进展。以上研究明确了姜黄素能够有效改善肾脏的缺血和炎症反应,可预防和治疗急慢性肾损伤及阻止肾损害的进展。

3 姜黄素抗肾纤维化的作用及机制

肾纤维化是终末期肾病最常见的病理特征,表现为肾小球硬化和肾小管间质纤维化。肾纤维化由四个重叠的阶段组成:启动、激活、执行和进展^[24]。在启动阶段,持续性的炎症是关键因素,通过释放炎症因子和趋化因子刺激肾小管上皮细胞活化和引起炎症细胞的浸润,如淋巴细胞、单核巨噬细胞等。在激活和执行阶段,受损的肾小管细胞释放促纤维化细胞因子,从而使成纤维细胞转换为肌成纤维细胞,促进 α -肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)的表达、细胞生长和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增加,随着持续的 α -SMA和ECM的沉积,肾脏结构和功能逐渐消失,最终导致纤维化^[25]。目前,还没有临床治疗方法可以有效地逆转肾功能的逐渐丧失。

肾脏成纤维细胞的活化和肾小管上皮间充质转化是导致肾脏发生纤维化的关键因素,而这两个过程的发生与相关信号通路的激活密切相关。阻止相关通路的激活可以有效抑制纤维化的发生。Chen等^[26]在研究中发现,姜黄素在缺血再灌注诱导的晚期肾纤维化中通过上调与PH结构域和亮氨酸拉链1相互作用的磷酸化酪氨酸衔接蛋白(adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1, APPL1),使其与脂联素受体(adiponectin receptor, AdipoR)结合参与急性肾损伤或纤维化的发病机制,并磷酸化其下游的AKT发挥抗肾纤维化的作用。Lu等^[27]和Chen等^[28]通过研究表明,姜黄素可通过促进增加LC3B/LC3A比值和Beclin-1表达以诱导自噬的发生,改善单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化中的线粒体功能障碍;还可抑制NLRP3炎性小体活性以调节自噬,并通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路来阻止肾脏的纤维化。除此之外,姜黄素还能抑制排斥性导向分子b(repulsive guidance molecules B, RGMb)的表

达。该分子可促进单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)肾小管上皮细胞的凋亡,其增加也显著增加了转化生长因子 β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)、磷酸化Smad蛋白2/3(phosphor-drosophila mothers against decapentaplegic protein2/3, p-Smad2/3)、Smad2/3、纤连蛋白、胶原蛋白I、胶原IV、波形蛋白和SMA的表达水平。姜黄素通过抑制RGMb的表达来抑制肾脏的纤维化。Liu等^[29]研究表明,姜黄素可阻止高糖诱导的肾小管上皮细胞间充质转化,并通过抑制TLR4-NF- κ B信号通路发挥作用。Zhu等^[30]的研究则证明,姜黄素通过抑制AKT/mTOR通路抑制TGF- β 1诱导的肾小管上皮细胞的上皮-间质转化,从而阻止肾脏的纤维化。Zhou等^[31]研究证明,抑制自噬可促进人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)和人肾小球内皮细胞(human glomerular endothelial cells, HRGEC)中的IL-6依赖性介导的内皮间质转化。以这一观点为基础,他在肾移植中验证了姜黄素可通过促进自噬抑制IL-6依赖的肾纤维化,从而在肾移植中起保护作用。

以上研究证明了姜黄素可以靶向作用于促炎症反应和促纤维化途径,发挥抗纤维化的作用,对肾纤维化有治疗作用。

4 姜黄素抗肾癌的作用及机制研究

肾癌包括肾透明细胞癌、肾乳头状细胞癌、肾嫌色细胞癌及未分类肾细胞癌,在全球男性常见的恶性肿瘤中排第九位,女性恶性肿瘤中排第十四位。肾透明细胞癌是成年人最常见的肾癌类型,占90%~95%^[32]。由于缺乏早期预警信号、复杂的临床表现和对化疗的耐药性,晚期肾细胞癌的预后特别差,总体五年存活率只有5%,并且没有有效的治疗方法,临床上常用方法的是放化疗和靶向治疗^[33]。然而,目前治疗面临的最大问题是耐受性,因而促进肾癌对放化疗和靶向治疗的敏感性是一个关键的问题。近年来的研究证实,姜黄素可以作为放化疗的增敏剂来发挥抗肾癌的作用^[34]。

4.1 作为化疗药物的增敏剂加强抗肿瘤作用

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related

apoptosis-inducing ligand, TRAIL)作为一种选择性抗癌细胞因子,能够发挥靶向治疗作用,然而由于肾癌细胞对其产生的抗性使其在临床中的应用大大减少。Obaidi等^[34]在研究中发现,TRAIL与姜黄素联合使用可增强肾癌细胞对TRAIL的敏感性,并且可促进肾癌细胞中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,同时激活应激活化蛋白激酶-内质网应激相关分子通路,上调死亡受体4(death receptor 4, DR4)水平,促进肾癌细胞凋亡。除此之外,姜黄素还能促进*let-7c*基因的表达以靶向调控肾癌细胞的细胞周期和代谢^[35],并降低细胞内基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)和MMP-9的活性水平,抑制肾癌细胞的迁移^[36]。有研究表明,mTOR是肿瘤细胞生长的重要调节因子,抑制mTOR的表达可起到抑制肿瘤细胞生长、诱导其死亡的作用^[37]。在此基础上,有研究欲使用mTORC1和mTORC2的抑制剂pp242来探索其抗肾癌的作用,然而单独使用pp242并不能抑制肾癌细胞的活力^[37,38]。但是,pp242与姜黄素联合使用可使Rictor(一种mTORC2复合物蛋白)和AKT蛋白水平下调,诱导肾癌细胞的死亡,成为治疗肾癌的一种可行的方法。在Xu等^[39]的研究中也同样发现了姜黄素与替西罗莫司(一种mTOR通路抑制剂联合应用可增加Yes相关蛋白的表达)联用可以促进其下游的P53上调,显著诱导肾癌细胞凋亡。

4.2 作为放疗增敏剂发挥抗肿瘤作用

姜黄素除了可以提高肾癌细胞对化疗和靶向药物的敏感性,也能增加其对放疗的敏感性。NF- κ B信号通路的激活可促进肿瘤的血管生成、细胞增殖、抗凋亡和侵袭能力的增加,这有助于增加肿瘤细胞存活和增强其抗辐射的能力。Li等^[40]的研究证实,姜黄素可将人肾癌细胞周期阻滞于G₂/M期并抑制其增殖,并抑制NF- κ B的活化以及减少P65、I κ B、VEGF、细胞周期蛋白D1、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX2)和Bcl2的表达,从而增加肾癌细胞对放疗的敏感性。

4.3 抑制肾癌细胞的增殖和迁移、侵袭

如上所述,mTOR是肿瘤细胞生长的重要调节因子,而MMP-2和MMP-9是肿瘤细胞迁移和侵袭的关键蛋白酶。Gao等^[41]的研究发现,姜黄素单独

使用也可抑制肾癌细胞的增殖、迁移、侵袭和促进其凋亡,其机制可能是通过抑制mTOR通路,使MMP-2和MMP-9蛋白表达下调进而发挥作用。

以上研究显示,姜黄素可能具有增强肾癌靶向治疗和放化疗效果的潜力,并具有一定的独立抗肿瘤作用,未来可进一步探究其用药剂量范围及使用频次,为治疗肾癌提供有效的方案。

5 姜黄素改善药物或者有毒物质引起的肾脏毒性损伤的作用及机制

药物或有毒物质引起毒性反应的常见致病机制包括蛋白质修饰、组织损伤、氧化损伤,进而引发炎症反应、免疫调节,产生活性氧以及促进纤维化等,可导致肾脏功能和结构发生不可逆的改变,最终发展为肾衰竭和尿毒症^[42]。药物和有毒物质损害肾脏的治疗除了立即停药、远离有毒物质和加速体内毒物的排出以外,减轻毒物的毒性和阻止肾脏的不可逆反应也至关重要。

Xu等^[43]和Ishaq等^[44]的研究表明,长期接触砷会产生各种毒性作用,特别是对肝和肾脏的毒性作用,严重影响肝肾功能。而姜黄素可通过抗氧化应激、抗炎和促进砷的排泄作用来逆转砷对肝肾的损害,并通过抑制MAPKs/NF- κ B通路和激活Nrf2通路从而抵抗砷的损害作用以改善肝肾功能。同样的,Wang等^[45]、Liang等^[46]和Laorodphun等^[47]的研究分别证实了姜黄素可通过抗氧化和抑制凋亡作用并激活Keap1-Nrf2通路和下调ERK1/2的磷酸化来减轻黄曲霉素B1和邻苯二甲酸二丁酯以及庆大霉素对肾脏的损害,保护肾功能。顺铂在长期的抗肿瘤治疗中可引起肾脏纤维化,这一过程中Hedgehog(Hh)信号通路被强烈激活,并导致其下游的Gli转录激活因子(Gli1、Gli2或Gli3)上调,进而触发成纤维细胞中 α -SMA的表达。有研究通过顺铂构造大鼠肾纤维化模型证实了姜黄素和三氧化二砷联合使用可以抑制该通路并阻止肾脏纤维化,改善了肾功能^[48]。Huang等^[49]的研究表明,姜黄素能够通过miR-181a/PTEN通路改善顺铂诱导的急性肾损伤。姜黄素联合其他药物如褪黑素、胸腺酮等也能够发挥良好的抗顺铂诱导的肾损伤作用^[50,51]。

6 总结

综上所述,姜黄素对肾炎、急慢性肾损伤、肾纤维化、肾癌以及药物和有毒物质引起的肾毒性损害均有不同程度的治疗作用,其发挥作用的途径大多是通过抗炎、抗氧化、抗凋亡以及促进自噬等来减轻炎症反应、免疫调节和减少组织损伤,不仅能改善肾功能,还能阻止肾小球、肾小管及间质结构的破坏和改变,有效地对肾脏在各种损害因素的作用下产生保护作用。姜黄素具有广泛的药理活性并且毒性作用小,在治疗肾脏疾病中具有良好的应用前景,相信随着研究的深入可探索到姜黄素的更多应用价值和开发出更多的治疗潜力,在治疗肾脏疾病中发挥重要作用。然而,目前对于姜黄素治疗肾脏疾病的研究大多还停留在细胞和动物实验层面,临床试验研究并未广泛开展,主要原因是姜黄素在人体内的利用度较低,能够达到有效药物浓度的计量尚在探索当中,用药方式也需进一步研究。目前,针对增加姜黄素的生物利用度方面的研究已越来越深入,未来可为其临床研究提供充分的理论依据。

参考文献

- [1] Wollenhaupt J, Frisch J, Harlacher E, et al. Pro-oxidative priming but maintained cardiac function in a broad spectrum of murine models of chronic kidney disease. *Redox Biol*, 2022, 56: 102459
- [2] Zhai J, Gao H, Wang S, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates cisplatin-induced kidney injury through inhibition of apoptosis and autophagy-inhibited NLRP3. *J Biochem Mol Tox*, 2021, 35(11): e22896
- [3] Park JH, Lee BM, Kim HS. Potential protective roles of curcumin against cadmium-induced toxicity and oxidative stress. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2021, 24(3): 95-118
- [4] Xiao J, Sheng X, Zhang X, et al. Curcumin protects against myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via SIRT1 activation *in vivo* and *in vitro*. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1267-1277
- [5] 史少阳, 宋海珊, 包娟. 姜黄素在眼底视网膜及视神经病变中的研究进展. *医学综述*, 2020, 26(20): 4121-4126
- [6] Fikry H, Saleh LA, Abdel Gawad S. Neuroprotective effects of curcumin on the cerebellum in a rotenone-induced Parkinson's disease model. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(5): 732-748

- [7] Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(3): 381-399
- [8] Nasr SH, D'Agati VD, Park HR, et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(3): 682-690
- [9] van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6): 958-967
- [10] Wu T, Marakkath B, Ye Y, et al. Curcumin attenuates both Acute and chronic immune nephritis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1745
- [11] Li Q, Tan S, Xu K, et al. Curcumin attenuates lupus nephritis in MRL/lpr mice by suppressing macrophage-secreted B cell activating factor (BAFF). *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(6): 2075-2083
- [12] Lee H, Kim H, Lee G, et al. Curcumin attenuates lupus nephritis upon interaction with regulatory T cells in New Zealand Black/White mice. *Br J Nutr*, 2013, 110(1): 69-76
- [13] Wang M, Zhou G, Lv J, et al. Curcumin modulation of the activation of PYK2 in peripheral blood mononuclear cells from patients with lupus nephritis. *Reumatologia*, 2017, 55(6): 269-275
- [14] Zhao J, Wang J, Zhou M, et al. Curcumin attenuates murine lupus via inhibiting NLRP3 inflammasome. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 213-216
- [15] Tu DQ, Jin J, Hu X, et al. Curcumin Improves the renal autophagy in rat experimental membranous nephropathy via regulating the PI3K/AKT/mTOR and Nrf2/HO-1 signaling pathways. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7069052
- [16] Su Y, Xu J, Chen S, et al. Astragaloside IV protects against ischemia/reperfusion (I/R)-induced kidney injury based on the Keap1-Nrf2/ARE signaling pathway. *Transl Androl Urol*, 2022, 11(8): 1177-1188
- [17] Cui X, Lin L, Sun X, et al. Curcumin protects against renal Ischemia/Reperfusion injury by regulating oxidative stress and inflammatory response. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8490772
- [18] Silva EO, Conde C, Machado DI, et al. Effect of curcumin on acute chronic kidney disease due to ischemia-reperfusion syndrome. *Rev Esc Enferm USP*, 2022, 56: e20210440
- [19] Machado DI, de Oliveira Silva E, Ventura S, et al. The effect of curcumin on renal ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. *Nutrients*, 2022, 14(14): 2798
- [20] Kar F, Yıldız F, Hacıoglu C, et al. LoxBlock-1 or Curcumin attenuates liver, pancreas and cardiac ferroptosis, oxidative stress and injury in ischemia/reperfusion-damaged rats by facilitating ACSL/GPx4 signaling. *Tissue Cell*, 2023, 82: 102114
- [21] Li H, Sun H, Xu Y, et al. Curcumin plays a protective role against septic acute kidney injury by regulating the TLR9 signaling pathway. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(5): 2103-2112
- [22] Wang S, Zhao P, Zhang Y, et al. The therapeutic effects of curcumin in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Drug Des Devel Ther*, 2021, Volume 15: 4243-4255
- [23] He Y, Lang X, Cheng D, et al. Curcumin ameliorates chronic renal failure in 5/6 nephrectomized rats by regulation of the mTOR/HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(6): 886-891
- [24] Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(12): 684-696
- [25] Sun X, Liu Y, Li C, et al. Recent advances of curcumin in the prevention and treatment of renal fibrosis. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 2418671
- [26] Chen HT, Fan YL, Fang H, et al. Curcumin alleviates ischemia reperfusion-induced late kidney fibrosis through the APPL1/Akt signaling pathway. *J Cell Physiol*, 2018, 233(11): 8588-8596
- [27] Lu M, Li H, Liu W, et al. Curcumin attenuates renal interstitial fibrosis by regulating autophagy and retaining mitochondrial function in unilateral ureteral obstruction rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128(4): 594-604
- [28] Chen F, Xie Y, Lv Q, et al. Curcumin mediates repulsive guidance molecule B (RGMb) in the treatment mechanism of renal fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 1496-1505
- [29] Liu X, Zhang X, Cai X, et al. Effects of curcumin on high glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells through the TLR4-NF- κ B signaling pathway. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, Volume 14: 929-940
- [30] Zhu F, Chen M, Zhu M, et al. Curcumin suppresses epithelial-mesenchymal transition of renal tubular epithelial cells through the inhibition of Akt/mTOR pathway. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(1): 17-24
- [31] Zhou J, Yao M, Zhu M, et al. Curcumin Blunts IL-6 Dependent Endothelial-to-Mesenchymal Transition to Alleviate Renal Allograft Fibrosis Through Autophagy Activation. *Front Immunol*, 2021, 12: 656242
- [32] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424
- [33] Hutson TE. Renal cell carcinoma: diagnosis and treatment, 1994-2003. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2005, 18

- (4): 337-340
- [34] Obaidi I, Cassidy H, Gaspar VI, et al. Curcumin sensitizes kidney cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via ROS mediated activation of JNK-CHOP pathway and upregulation of DR4. *Biology (Basel)*, 2020, 9 (5): 92
- [35] Obaidi I, Blanco Fernández A, McMorro T. Curcumin sensitises cancerous kidney cells to TRAIL induced apoptosis via Let-7C mediated deregulation of cell cycle proteins and cellular metabolism. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (17): 9569
- [36] Ibáñez Gaspar V, McMorro T. The curcuminoid EF24 in combination with TRAIL reduces human renal cancer cell migration by decreasing MMP-2/MMP-9 activity through a reduction in H₂O₂. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1043
- [37] Seo SU, Woo SM, Lee HS, et al. mTORC1/2 inhibitor and curcumin induce apoptosis through lysosomal membrane permeabilization-mediated autophagy. *Oncogene*, 2018, 37(38): 5205-5220
- [38] Seo S, Min K, Woo S, et al. HSP70 Acetylation prevents combined mTORC1/2 inhibitor and curcumin treatment-induced apoptosis. *Molecules*, 2018, 23(11): 2755
- [39] Xu S, Yang Z, Fan Y, et al. Curcumin enhances temsirolimus-induced apoptosis in human renal carcinoma cells through upregulation of YAP/p53. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 4999-5006
- [40] Li G, Wang Z, Chong T, et al. Curcumin enhances the radiosensitivity of renal cancer cells by suppressing NF-κB signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 974-981
- [41] Gao R, Ma Y, Wang Y, et al. Curcumin inhibits the proliferation of renal cancer 786-O cells through MTOR signaling pathway and its mechanism. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 1842389
- [42] Rees H, Duncan S, Gould P, et al. A high-throughput delayed fluorescence method reveals underlying differences in the control of circadian rhythms in *Triticum aestivum* and *Brassica napus*. *Plant Methods*, 2019, 15(1): 51
- [43] Xu G, Gu Y, Yan N, et al. Curcumin functions as an anti-inflammatory and antioxidant agent on arsenic-induced hepatic and kidney injury by inhibiting MAPKs/NF-κB and activating Nrf2 pathways. *Environ Toxicol*, 2021, 36 (11): 2161-2173
- [44] Ishaq A, Gulzar H, Hassan A, et al. Ameliorative mechanisms of turmeric-extracted curcumin on arsenic (As)-induced biochemical alterations, oxidative damage, and impaired organ functions in rats. *Environ Sci Pollut Res*, 2021, 28(46): 66313-66326
- [45] Wang Y, Liu F, Zhou X, et al. Alleviation of oral exposure to aflatoxin B1-induced renal dysfunction, oxidative stress, and cell apoptosis in mice kidney by curcumin. *Antioxidants*, 2022, 11(6): 1082
- [46] Liang F, Xi J, Chen X, et al. Curcumin decreases dibutyl phthalate-induced renal dysfunction in Kunming mice via inhibiting oxidative stress and apoptosis. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(9): 1528-1536
- [47] Laorodphun P, Chergwell R, Panya A, et al. Curcumin protects rats against gentamicin-induced nephrotoxicity by amelioration of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 491-500
- [48] Maghmomeh AO, El-Gayar AM, El-Karef A, et al. Arsenic trioxide and curcumin attenuate cisplatin-induced renal fibrosis in rats through targeting Hedgehog signaling. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2020, 393 (3): 303-313
- [49] Huang SJ, Huang J, Yan YB, et al. The renoprotective effect of curcumin against cisplatin-induced acute kidney injury in mice: involvement of miR-181a/PTEN axis. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 350-357
- [50] Al Fayi M, Otifi H, Alshyarba M, et al. Thymoquinone and curcumin combination protects cisplatin-induced kidney injury, nephrotoxicity by attenuating NFκB, KIM-1 and ameliorating Nrf2/HO-1 signalling. *J Drug Target*, 2020, 28(9): 913-922
- [51] Ali BH, Abdelrahman A, Al Suleimani Y, et al. Effect of concomitant treatment of curcumin and melatonin on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110761