

基于铁死亡探讨益母草碱对高糖诱导的肾足细胞损伤的保护作用*

王晶 闫晓辉 王晓明 朱燕亭 金刚 丁通 吴冰

(陕西省人民医院肾病血透中心, 陕西 西安 710068)

【摘要】 目的 探讨益母草碱是否通过调控铁死亡抑制高糖诱导的肾足细胞损伤。方法 将小鼠肾足细胞分为正常对照组、高糖组、高糖+益母草碱组、高糖+益母草碱+Erastin(铁死亡激活剂)组。采用细胞计数试剂盒-8(CCK-8)方法检测足细胞存活率。采用乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒检测足细胞死亡。采用脂质过氧化探针和脂质过氧化丙二醛(MDA)试剂盒检测脂质过氧化反应。采用谷胱甘肽(GSH)测定试剂盒检测 GSH 含量。采用铁离子比色法测试盒检测铁离子浓度。采用 Western blot 检测铁死亡标志物 GPX4、TFR1 和 ACSL4 的蛋白表达水平。结果 与正常对照组比较, 高糖组足细胞损伤显著增加, 脂质过氧化水平显著提高, GSH 含量显著减少, 铁离子浓度显著升高, GPX4 蛋白水平显著下调, TFR1 和 ACSL4 的蛋白水平显著上调(均 $P < 0.01$)。与高糖组比较, 高糖+益母草碱组足细胞损伤和脂质过氧化水平显著下降, GSH 含量显著增加, 铁离子浓度显著降低, GPX4 蛋白水平显著上调, TFR1 和 ACSL4 的蛋白水平显著下调(均 $P < 0.01$)。与高糖+益母草碱组比较, 高糖+益母草碱+Erastin 组足细胞损伤增加, 脂质氧化水平显著升高, GSH 含量显著减少, 铁离子浓度显著升高, GPX4 蛋白水平表达水平显著减少, TFR1 和 ACSL4 蛋白表达显著增加(均 $P < 0.05$)。结论 益母草碱通过抑制铁死亡减轻高糖诱导的肾足细胞损伤。

【关键词】 足细胞; 高糖; 铁死亡; 益母草碱

【中图分类号】 R587.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 02. 002

The protective effect of leonurine on high glucose-induced podocyte injury based on ferroptosis

WANG Jing, YAN Xiaohui, WANG Xiaoming, ZHU Yanting, JIN Gang, DING Tong, WU Bing

(Nephrotic Hemodialysis Center, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of leonurine on podocyte injury induced by high glucose through the regulation of ferroptosis. **Methods** The mouse podocytes were divided into four groups: the normal control group, the high glucose group, the high glucose + leonurine group, and the high glucose + leonurine + Erastin (ferroptosis inducer) group. The survival rate of the podocytes was assessed using the cell counting kit-8 (CCK-8) assay. The death of the podocytes was determined using the lactate dehydrogenase (LDH) cytotoxicity assay kit. Lipid peroxidation was measured using a lipid peroxidation probe and a malondialdehyde (MDA) assay kit. The content of glutathione (GSH) was measured using a GSH assay kit. The concentration of iron was detected using an iron colorimetric assay kit. The protein levels of the ferroptosis markers GPX4, TFR1, and ACSL4 were measured using Western blot analysis. **Results** In comparison to the normal control group, the high glucose group exhibited significant podocyte injury, elevated lipid peroxidation, decreased GSH content, increased iron concentration, downregulated GPX4 protein level, and increased TFR1 and ACSL4 protein levels ($P < 0.01$). In comparison to the high glucose group, the high glucose + leonurine group showed a significant decrease in podocyte injury, a reduction in lipid peroxidation, an increase in GSH content, a decrease in iron concentration, an upregulation of GPX4 protein levels, and a decrease in TFR1 and ACSL4 protein levels ($P <$

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2023-JC-YB-743)

通信作者: 吴冰, 硕士, E-mail: wubing_0987@163.com

引用本文: 王晶, 闫晓辉, 王晓明, 等. 基于铁死亡探讨益母草碱对高糖诱导的肾足细胞损伤的保护作用[J]. 西部医学, 2025, 37(2): 162-167.

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 02. 002

0.01). In comparison to the high glucose+leonurine group, the high glucose + leonurine + Erastin group showed a significant increase in podocyte injury, lipid peroxidation, and ferroptosis ($P<0.05$). **Conclusion** Leonurine demonstrates ameliorative effects on podocyte injury induced by high glucose through the inhibition of ferroptosis.

【Key words】 Podocyte; High glucose; Ferroptosis; Leonurine

糖尿病肾病是由糖尿病导致的肾脏病变,可发展为慢性肾病和终末期肾脏病,严重威胁人类的生命健康^[1]。足细胞位于肾小球基底膜表面,是组成肾小球滤过屏障的重要成分,足细胞的损伤被认为是糖尿病肾病发生和进展的核心机制^[2]。探讨高糖诱导的足细胞损伤机制,发现调控足细胞损伤的关键分子和通路,对于开发靶向足细胞治疗糖尿病肾病的新疗法具有重要的意义。最新研究^[3-4]表明,铁死亡是足细胞损伤的重要机制之一。铁死亡是依赖于铁离子,并由脂质过氧化驱动的一种新型细胞死亡模式^[5]。铁死亡是目前研究的热点领域,靶向铁死亡已成为多种疾病治疗的潜在策略。

益母草碱是益母草的主要活性成分,具有活血调经、抗氧化和抗炎等广泛药理活性,在多种疾病的治疗中具有潜在的应用价值^[6]。益母草碱对多种组织和器官都具有保护作用,特别是肾脏。多项研究^[7-8]表明,益母草碱发挥良好的肾脏保护作用。目前,益母草碱在糖尿病肾病中的调控作用尚少研究。值得注意的是,益母草碱对铁死亡具有重要的调控作用^[9]。本研究首次探讨益母草碱介导的铁死亡抑制对高糖诱导的足细胞损伤的保护作用,同时阐明靶向抑制铁死亡在保护足细胞中的潜在应用价值,为益母草碱应用于糖尿病肾病的治疗提供初步的理论依据和参考。

1 材料与方法

1.1 实验材料 小鼠肾足细胞 MPC5(BNCC342021)购自北京北纳创联生物技术研究院;益母草碱(S3890)和 Erastin(铁死亡激活剂,S7242)购自上海蓝木化工有限公司;细胞计数试剂盒-8(CCK-8)(C0038)、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)(C0016)和脂质过氧化丙二醛(Malondialdehyde, MDA)(S0131S)检测试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司;谷胱甘肽(Glutathione, GSH)测定试剂盒(A006-1-1)购自南京建成生物工程研究所有限公司;铁离子比色法测试盒(E-BC-F101)购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;脂质过氧化检测探针(L267)购自上海东仁化学科技有限公司;蛋白提取裂解液(DE101-01)和 BCA 蛋白定量试剂盒(DQ111-01)购自北京全式金生物技术股份有限公司;兔抗鼠 Desmin 抗体(16520-1-AP)、Podocin 抗体(20384-1-

AP)、GPX4 抗体(PK30002)、TFR1 抗体(10084-2-AP)、ACSL4 抗体(22401-1-AP)和 GAPDH 抗体(10494-1-AP)及 HRP 标记的山羊抗兔二抗(SA00001-2)购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 小鼠肾足细胞 MPC5 培养在含 10%血清、20 U/mL γ -干扰素的 DMEM 培养基中,在 33 °C、5% CO₂ 的细胞培养箱中增殖。将增殖后的足细胞,转移到无 γ -干扰素的培养基中,在 37 °C 条件下诱导 12 d 后分化成熟。

1.2.2 细胞分组和处理 将分化成熟的足细胞分为正常对照组、高糖组、高糖+益母草碱组、高糖+益母草碱+Erastin 组。高糖组细胞培养基中添加 30 mmol/L 葡萄糖。高糖+益母草碱组采用 20 μ mol/L 益母草碱预处理 1 h,然后添加 30 mmol/L 葡萄糖。高糖+益母草碱+Erastin 组采用 20 μ mol/L 益母草碱预处理 1 h,然后添加 5 μ mol/L Erastin 和 30 mmol/L 葡萄糖。细胞于 37 °C 条件下培养 24 h,进行后续检测。

1.2.3 CCK-8 实验检测足细胞存活率 将分化成熟的足细胞接种于 96 孔板,置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中过夜培养。细胞分组和处理后,向每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液,并放回培养箱中继续培养 2 h,在酶标仪 450 nm 处测定各孔吸光度,计算细胞存活率。

1.2.4 LDH 细胞毒性实验检测足细胞死亡 将分化成熟的足细胞接种于 96 孔板,置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中过夜培养。细胞分组和处理后,离心收集上清液。将上清液转移到另一个 96 孔板中(120 μ L/孔),每孔加入 60 μ L LDH 检测液,均匀混合。避光孵育 30 min,在酶标仪 490 nm 处测定各孔吸光度,计算 LDH 活性。

1.2.5 Western blot 检测蛋白表达水平 收集处理后的细胞,PBS 洗涤,加入含蛋白酶抑制剂的细胞裂解液,冰上静置 20 min,离心收集上清,采用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。将蛋白样品与上样缓冲液混合,100 °C 沸水加热 10 min。将处理后的蛋白样品加入到浓缩胶中,进行 SDS-PAGE 电泳。通过转膜实验将分离后的蛋白转移到 PVDF 膜上。将 PVDF 膜放入 5%的脱脂奶粉中,室温摇床孵育 1 h。将膜放入配置好一抗稀释液(Desmin 抗体稀释度为 1:5 000,Pod-

cin 抗体稀释度为 1:1 000, GPX4 抗体稀释度为 1:1 000, TFR1 抗体稀释度为 1:500, ACSL4 抗体稀释度为 1:2 000, GAPDH 抗体稀释度为 1:1 0000), 室温摇床孵育 1 h。TBST 洗膜三次后, 将膜放入稀释后的二抗溶液(稀释度为 1:5 000), 室温摇床孵育 1 h。TBST 洗膜, 均匀涂抹 ECL 发光液, 置于凝胶成像仪中曝光和拍照。

1.2.6 脂质过氧化探针检测足细胞脂质过氧化物水平 将脂质过氧化探针用培养基稀释 1 000 倍。细胞分组和处理后, 去除培养液, 洗涤细胞, 加入稀释好的脂质过氧化探针溶液。置于培养箱中孵育 30 min, 去除溶液, 洗涤细胞。加入 HBSS 溶液, 采用荧光酶标仪检测绿色荧光强度(激发波长 480 nm/发射波长 520 nm)和红色荧光强度(激发波长 550 nm/发射波长 590 nm), 计算绿色荧光强度和红色荧光强度比值。

1.2.7 MDA 试剂盒检测足细胞 MDA 含量 细胞分组和处理后, 去除培养液, 收集细胞。加入 PBS 匀浆处理, 离心收集上清。将上清液和检测试剂混匀, 漩涡震荡, 95 °C 沸水浴 40 min。待冷却至室温, 离心收集上清, 转移到 96 孔板, 在酶标仪 532 nm 处测定各孔吸光度, 计算 MDA 含量。

1.2.8 GSH 试剂盒检测足细胞 GSH 含量 细胞分组和处理后, 去除培养液, 收集细胞。加入 PBS 匀浆处理, 离心收集上清, 转移到 96 孔板(100 μL/孔)。每孔加入 100 μL 缓冲液和 25 μL 显色剂, 室温静置 5 min,

在酶标仪 405 nm 处测定各孔吸光度, 计算 GSH 含量。

1.2.9 铁离子比色法检测足细胞铁离子浓度 细胞分组和处理后, 每组收集 1×10^6 个细胞, 加入 200 μL 缓冲液, 混匀后放置在冰盒上裂解 10 min。离心收集上清, 转移到 96 孔板(80 μL/孔)。每孔加入 80 μL 显色液, 37 °C 孵育 10 min, 在酶标仪 593 nm 处测定各孔吸光度, 计算铁离子浓度。

1.3 统计学分析 采用 GraphPad Prism 8 软件进行统计学分析。所有实验至少重复 3 次, 实验数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对数据进行正态性检验, 当数据服从正态分布时, 采用单因素方差分析; 当数据不服从正态分布时, 采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 益母草碱减轻高糖诱导的足细胞死亡 CCK-8 实验结果显示, 与正常对照组比较, 高糖组足细胞存活率显著降低($P < 0.01$); 与高糖组比较, 高糖+益母草碱组足细胞存活率显著升高($P < 0.01$); 与高糖+益母草碱组比较, 高糖+益母草碱+Erastin 组足细胞存活率显著下降($P < 0.05$)。LDH 实验结果显示, 与正常对照组比较, 高糖组足细胞死亡率显著升高($P < 0.01$); 与高糖组比较, 高糖+益母草碱组足细胞死亡率显著降低($P < 0.01$); 与高糖+益母草碱组比较, 高糖+益母草碱+Erastin 组足细胞死亡率显著升高($P < 0.05$)。见图 1。

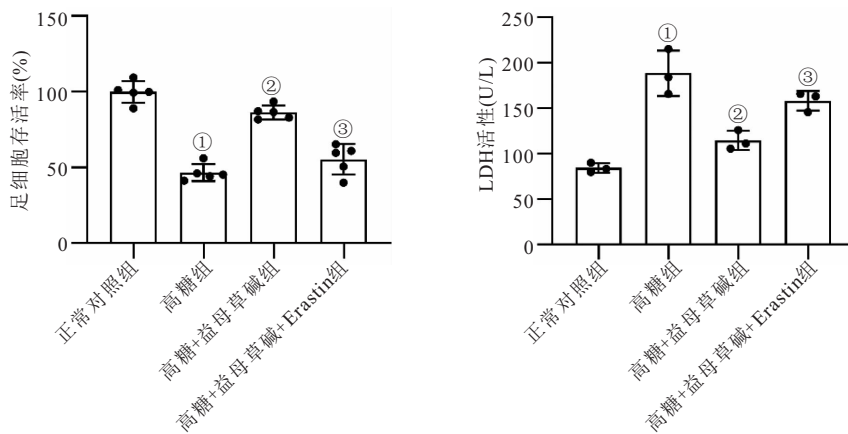


图 1 益母草碱对高糖诱导的足细胞死亡的影响

Figure 1 Effect of leonurine on high glucose-induced podocyte death

注: 与正常对照组比较, ① $P < 0.01$; 与高糖组比较, ② $P < 0.01$; 与高糖+益母草碱组比较, ③ $P < 0.05$ 。

2.2 益母草碱减轻高糖诱导的足细胞损伤 Western blot 实验结果显示, 与正常对照组比较, 高糖组足细胞特异性蛋白 Podocin 表达量显著降低, 而足细胞损伤标记物 Desmin 表达量显著升高($P < 0.01$); 与高糖组比较, 高糖+益母草碱组 Podocin 蛋白表达量显著增加, 而 Desmin 蛋白表达量显著减少($P < 0.01$);

与高糖+益母草碱组比较, 高糖+益母草碱+Erastin 组 Podocin 蛋白表达量显著减少, 而 Desmin 蛋白表达量显著增加($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 益母草碱抑制高糖诱导的足细胞脂质过氧化 与正常对照组比较, 高糖组足细胞脂质过氧化水平显著升高, 而 GSH 含量显著减少($P < 0.01$); 与高糖组

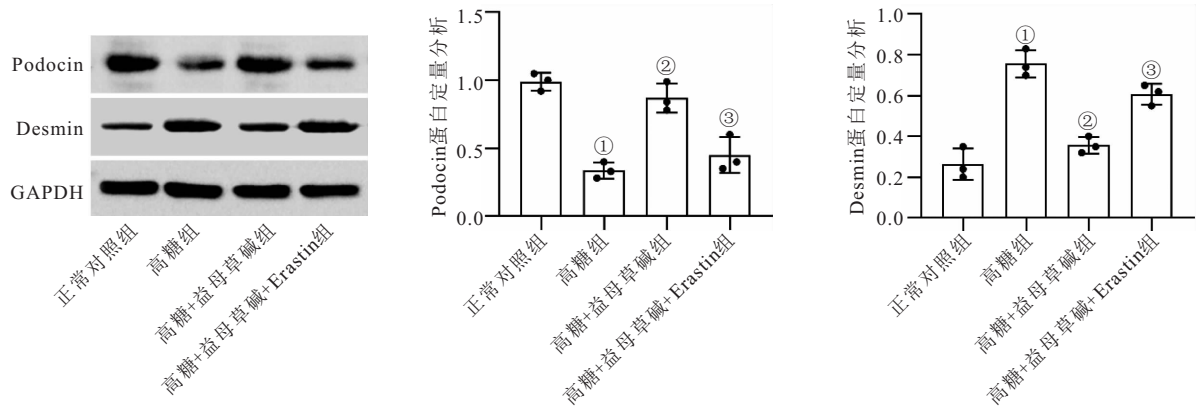


图 2 益母草碱对高糖诱导的足细胞损伤的影响

Figure 2 Effect of leonurine on high glucose-induced podocyte injury

注:与正常对照组比较,① $P < 0.01$;与高糖组比较,② $P < 0.01$;与高糖+益母草碱组比较,③ $P < 0.05$ 。

比较,高糖+益母草碱组脂质过氧化水平显著下降,而 GSH 含量显著增加($P < 0.01$);与高糖+益母草碱组

比较,高糖+益母草碱+Erastin 组脂质过氧化水平显著升高,而 GSH 含量显著减少($P < 0.05$)。见图 3。

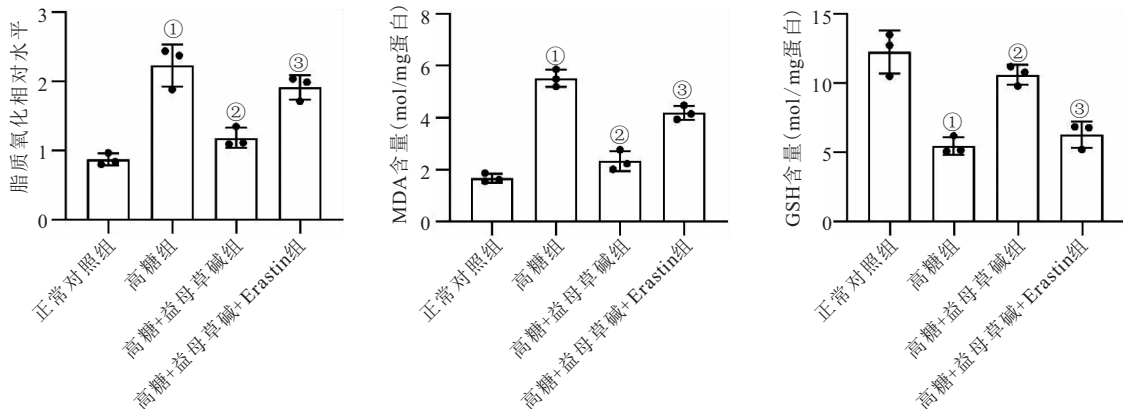


图 3 益母草碱对高糖诱导的足细胞脂质过氧化的影响

Figure 3 Effect of leonurine on high glucose-induced lipid peroxidation in podocytes

注:与正常对照组比较,① $P < 0.01$;与高糖组比较,② $P < 0.01$;与高糖+益母草碱组比较,③ $P < 0.05$ 。

2.4 益母草碱对高糖诱导的足细胞铁离子过载 与正常对照组比较,高糖组足细胞铁离子浓度显著增加($P < 0.01$);与高糖组比较,高糖+益母草碱组足细胞铁离子浓度显著减少($P < 0.01$);与高糖+益母草碱组比较,高糖+益母草碱+Erastin 组足细胞铁离子浓度显著升高($P < 0.05$)。见图 4。

2.5 益母草碱对高糖诱导的足细胞铁死亡标志物的影响 与正常对照组比较,高糖组 ACSL4 和 TFR1 蛋白表达量显著升高,而 GPX4 蛋白表达量显著减少($P < 0.01$);与高糖组比较,高糖+益母草碱组 ACSL4 和 TFR1 蛋白表达量显著减少,而 GPX4 蛋白表达量显著增加($P < 0.01$);与高糖+益母草碱组比较,高糖+益母草碱+Erastin 组 ACSL4 和 TFR1 蛋白表达量显著增加,而 GPX4 蛋白表达量显著减少($P < 0.05$)。见图 5。

3 讨论

足细胞是高糖作用的主要靶细胞,由于足细胞为

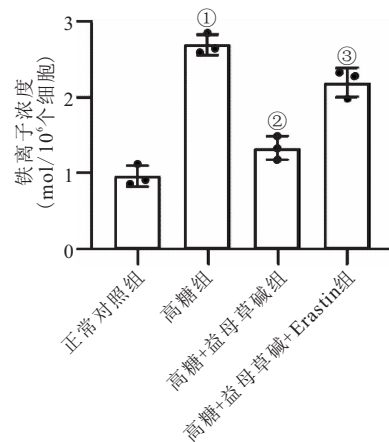


图 4 益母草碱对高糖诱导的足细胞铁离子过载的影响

Figure 4 Effect of leonurine on high glucose-induced iron overload in podocytes

注:与正常对照组比较,① $P < 0.01$;与高糖组比较,② $P < 0.01$;与高糖+益母草碱组比较,③ $P < 0.05$ 。

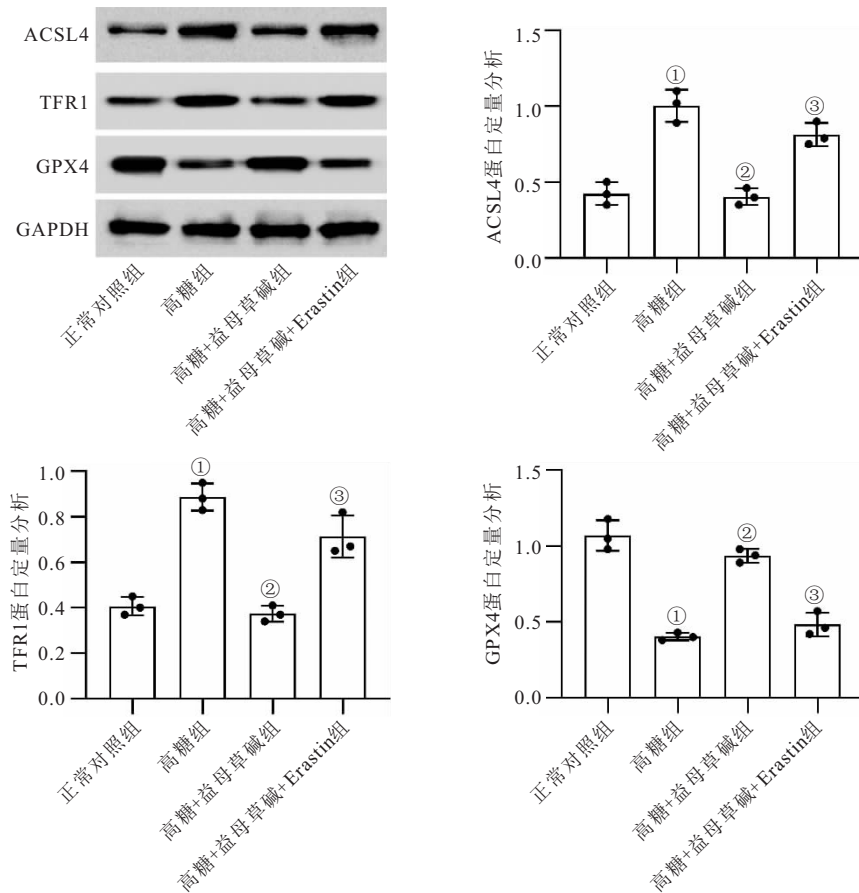


图 5 益母草碱对高糖刺激的足细胞中铁死亡标志物的影响

Figure 5 Effect of leonurine on the expression of ferroptosis markers in high glucose-stimulated podocytes

注:与正常对照组比较,① $P < 0.01$;与高糖组比较,② $P < 0.01$;与高糖+益母草碱组比较,③ $P < 0.05$ 。

终末分化细胞,缺乏再生能力,足细胞的损伤和减少对肾小球滤过屏障造成严重破坏,是糖尿病肾病发生和进展的关键因素。铁死亡是高糖诱导的足细胞死亡的一种新型死亡形式。从中药中鉴定对铁死亡具有调控作用的单体活性化合物,是目前的一个研究热点,有望为疾病的治疗提供新的突破口^[10-11]。本研究发现,益母草碱有效减轻高糖诱导的足细胞脂质过氧化和铁离子过载,有效抑制足细胞铁死亡,对足细胞发挥良好的保护作用。因此,益母草碱在糖尿病肾病的治疗中具有潜在的应用价值。

铁死亡调控异常与多种疾病的发生进展密切相关^[12-13],包括糖尿病肾病^[14]。基于传统中药及有效活性成分靶向抑制铁死亡,已成为糖尿病肾病防治的新思路^[15-16]。多项研究^[3,17-18]已表明,高糖损伤诱导足细胞的铁死亡。铁死亡是以铁离子过载和脂质过氧化为特征的新型细胞死亡形式^[19]。脂质过氧化生成关键酶 ACSL4 和铁代谢关键调控分子 TFR1 表达水平升高会促进铁死亡的发生^[20]。GPX4 是铁死亡调控网络的核心分子,其表达量减少和活性降低是触发铁死亡的关键因素^[21]。本研究发现,高糖处理后的足

细胞脂质过氧化水平升高,铁离子浓度增加,ACSL4 和 TFR1 表达水平增加,而 GPX4 表达水平降低,表明足细胞铁死亡发生。本研究结果和过往发现一致,表明高糖环境下足细胞发生的铁死亡,这可能和糖尿病肾病的发病密切相关。

既往研究^[7-8, 22]表明,益母草碱不但具有肾保护作用,而且还具有抑制铁死亡的功效。据报道^[9],益母草碱通过降低铁离子浓度和抑制脂质过氧化反应,减轻铁死亡,抑制铁离子过载诱导的肝脏毒性。在顺铂诱导的急性肾损伤动物模型中,益母草碱可以通过抑制铁死亡,发挥肾脏保护作用^[23]。另外,益母草碱有效抑制肾小管上皮细胞铁死亡的发生^[24]。鉴于以上报道,本研究探讨了益母草碱介导的铁死亡抑制作用是否可减轻高糖诱导的足细胞损伤。结果发现,益母草碱减轻高糖诱导的足细胞脂质过氧化反应,降低铁离子浓度,减少 ACSL4 和 TFR1 表达水平而增加 GPX4 表达水平。这些结果表明了益母草碱对高糖诱导的足细胞铁死亡具有良好的抑制作用。另外,通过铁死亡激活剂 Erastin 来进行验证,发现益母草碱介导的铁死亡抑制作用可被 Erastin 逆转,同时益母

草碱对高糖诱导的足细胞损伤的保护作用也被削弱,进一步表明益母草碱通过抑制铁死亡减轻高糖诱导的足细胞损伤。本研究报道了益母草碱介导的铁死亡抑制作用对高糖诱导的足细胞损伤保护作用,也为益母草碱抑制铁死亡提供了进一步的证据。因此,益母草碱介导的铁死亡抑制作用值得在多种铁死亡相关疾病模型中进行研究和验证,为益母草碱应用于疾病的治疗提供更多更坚实的理论依据。

4 结论

本研究结果提示,益母草碱通过抑制铁死亡改善高糖诱导的足细胞损伤,表明益母草碱在糖尿病肾病的治疗中具有潜在的应用价值。但是,本研究结果主要通过细胞模型获得,关于益母草碱介导的铁死亡抑制作用对糖尿病肾病的具体调控影响,还需要动物模型实验进一步研究和验证。另外,益母草碱调控足细胞铁死亡的具体作用机制,有待进一步研究和阐明。

【参考文献】

- [1] KUSHWAHA K, GARG S S, GUPTA J. Targeting epigenetic regulators for treating diabetic nephropathy[J]. *Biochimie*, 2022, 202: 146-158.
- [2] ZHA D Q, WU X Y. Nutrient sensing, signaling transduction, and autophagy in podocyte injury: implications for kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2023, 36(1): 17-29.
- [3] ZHANG Q J, HU Y C, HU J E, *et al.* Sp1-mediated upregulation of Prdx6 expression prevents podocyte injury in diabetic nephropathy via mitigation of oxidative stress and ferroptosis[J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119529.
- [4] 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*, 2021, 37(3): 396-403.
- [5] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [6] HUANG L, XU D Q, CHEN Y Y, *et al.* Leonurine, a potential drug for the treatment of cardiovascular system and central nervous system diseases[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(2): e01995.
- [7] HAN L, CHEN A M, LIU L, *et al.* Leonurine preconditioning attenuates ischemic acute kidney injury in rats by promoting Nrf2 nuclear translocation and suppressing TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Chem Pharm Bull*, 2022, 70(1): 66-73.
- [8] ZHANG Q, SUN Q H, TONG Y, *et al.* Leonurine attenuates cisplatin nephrotoxicity by suppressing the NLRP3 inflammasome, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(9): 2275-2284.
- [9] SALAMA S A, ABDEL-BAKKY M S, MOHAMED A A. Up-regulation of Nrf2 signaling and suppression of ferroptosis and NF- κ B pathway by leonurine attenuate iron overload-induced hepatotoxicity[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 356: 109875.
- [10] DING W L, LIN L X, YUE K, *et al.* Ferroptosis as a potential therapeutic target of traditional Chinese medicine for mycotoxicosis: a review[J]. *Toxics*, 2023, 11(4): 395.
- [11] ZHOU Z, LI J Y, ZHANG X C. Natural flavonoids and ferroptosis: potential therapeutic opportunities for human diseases[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 4. doi: 10.1021/acs.jafc.2c08128
- [12] 裴欣宇,吴民民,朱路文. 肠道菌群与缺血性脑卒中后铁死亡相关研究进展[J]. *医学新知*, 2024, 34(12): 1408-1416.
- [13] 李春美,黄韵,李作孝. 基于生物信息学筛选铁死亡参与多发性硬化症机制的潜在关键靶点及初步验证[J]. *遵义医科大学学报*, 2024, 47(9): 868-879.
- [14] LI L X, DAI Y C, KE D, *et al.* Ferroptosis: new insight into the mechanisms of diabetic nephropathy and retinopathy[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1215292.
- [15] CHEN Y, HUANG G D, QIN T, *et al.* Ferroptosis: a new view on the prevention and treatment of diabetic kidney disease with traditional Chinese medicine[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2024, 170: 115952.
- [16] WEI M Y, LIU X X, TAN Z J, *et al.* Ferroptosis: a new strategy for Chinese herbal medicine treatment of diabetic nephropathy[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1188003.
- [17] CHEN J, OU Z J, GAO T T, *et al.* Ginkgolide B alleviates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting GPX4 ubiquitination to improve diabetic nephropathy[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 156: 113953.
- [18] WU W Y, WANG Z X, LI T S, *et al.* SSBP1 drives high fructose-induced glomerular podocyte ferroptosis via activating DNA-PK/p53 pathway[J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102303.
- [19] WU L Y, XIAN X H, TAN Z X, *et al.* The role of iron metabolism, lipid metabolism, and redox homeostasis in Alzheimer's disease: from the perspective of ferroptosis[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(5): 2832-2850.
- [20] CHEN X, LI J B, KANG R, *et al.* Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [21] LIU Y, WAN Y C, JIANG Y, *et al.* GPX4: the hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(3): 188890.
- [22] CHENG H B, BO Y, SHEN W X, *et al.* Leonurine ameliorates kidney fibrosis via suppressing TGF- β and NF- κ B signaling pathway in UUO mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 406-415.
- [23] HU J Q, GU W J, MA N, *et al.* Leonurine alleviates ferroptosis in cisplatin-induced acute kidney injury by activating the Nrf2 signalling pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(15): 3991-4009.
- [24] 吴爱君,陈乃清,黄丽华,等. 益母草碱激活 p62/Nrf2/HO-1 信号通路抑制肾小管上皮细胞铁死亡的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(8): 2176-2183.

(收稿日期:2023-10-19;修回日期:2024-08-08;编辑:王小菊)