

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0397

文章编号 1671-8852(2026)04-0427-08

麦角硫因通过促进NRF2核转位抑制氧化应激 延缓急性肾损伤慢性化进程

彭佳欣¹ 陈静¹ 吴孟冉² 何涛¹ 钱植璞¹ 高卫³ 陈玲¹

¹武汉大学中南医院老年医学科 湖北 武汉 430071;

²武汉大学药学院 湖北 武汉 430071;

³武汉大学中南医院科研处 湖北 武汉 430071

摘要 目的:探讨抗氧化剂麦角硫因(EGT)在急性肾损伤慢性化(AKI-CKD)进程中的作用及机制。方法:通过重复低剂量顺铂腹腔注射建立 AKI-CKD 小鼠模型,采用饮水给药或腹腔注射方式对 AKI-CKD 小鼠进行 EGT 干预。检测各组小鼠 EGT 在不同器官的分布情况,测定各组小鼠肾脏组织病理损伤、肝肾损伤指标并检测 NRF2 蛋白及其下游抗氧化酶的表达。结果:小鼠经 EGT 处理后,EGT 主要富集于肝脏,肾脏中分布较少。AKI-CKD 小鼠表现为肌酐(Cre)、血尿素氮(BUN)、尿白蛋白/肌酐比值(ACR)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高,并出现肾小管损伤和肾小管间质纤维化。经饮水给药与腹腔注射两种方式进行 EGT 处理后,上述指标均得到显著改善。此外,两种干预方式均能促进 AKI-CKD 小鼠肾脏组织中 NRF2 核转位,激活抗氧化基因的表达。结论:EGT 通过促进 AKI-CKD 小鼠肾组织中 NRF2 蛋白核转位并激活其下游抗氧化基因的表达,从而延缓 AKI-CKD 进程。

关键词 麦角硫因;慢性肾脏病;氧化应激;急性肾损伤慢性化;NRF2 蛋白

中图分类号 R692

文献标志码 A

Ergothioneine delays the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease by inhibiting oxidative stress through promoting NRF2 nuclear translocation

PENG Jiaxin¹, CHEN Jing¹, WU Mengran², HE Tao¹, QIAN Zhipu¹, GAO Wei³, CHEN Ling¹

¹Department of Geriatrics, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China;

²School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China;

³Department of Scientific Research, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the role and mechanism of the antioxidant ergothioneine (EGT) in the progression of acute kidney injury to chronic kidney disease (AKI-CKD). **Methods:** An AKI-CKD model was established through repeated intraperitoneal injections of low-dose cisplatin. Subsequently, AKI-CKD mice were treated with EGT via either drinking water administration or intraperitoneal injection. The distribution of EGT in various organs was examined in each group of mice. Renal histo-

课题来源:国家重点研发计划项目(编号:2023YFC3605500;2023YFC3605502);湖北省卫生健康委员会中医药科研项目(编号:ZY2021Q019);吴阶平医学基金会研究专项资助项目(编号:320.6750.2023-11-13)。

作者简介:彭佳欣,女,1998—,医学硕士,主要从事慢性肾病相关研究,E-mail: pengjiaxin@whu.edu.cn;陈静,女,1989—,医学博士,主治医师,主要从事慢性肾病相关研究,E-mail: chenchen2302@163.com。彭佳欣和陈静为本文共同第一作者。

通信作者:陈玲,E-mail: chenling666@whu.edu.cn。

pathological damage, liver and kidney injury indices, and the expression of NRF2 protein and its downstream antioxidant enzymes were determined in each group of mice. **Results:** In EGT-treated mice, EGT was mainly enriched in the liver, with a small amount detected in the kidney. AKI-CKD mice exhibited elevated levels of blood creatinine, blood urea nitrogen, urinary albumin/creatinine ratio, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase, along with tubular injury and tubulointerstitial fibrosis. After EGT intervention in drinking water administration and intraperitoneal injection modalities, the above indicators were significantly corrected. Additionally, EGT intervention in AKI-CKD mice, via both drinking water administration and intraperitoneal injection, promoted NRF2 nuclear translocation and activated the expression of antioxidant protective genes. **Conclusion:** EGT delays AKI-CKD progression by promoting nuclear translocation of NRF2 protein and activating the expression of its downstream antioxidant genes in renal tissues of AKI-CKD mice.

Key Words Ergothioneine; Chronic Kidney Disease; Oxidative Stress; Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease; NRF2 Protein

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种以肾功能急剧减退为特征的临床综合征,其发病率在全球范围内呈显著上升趋势^[1]。近年来的大量研究^[2]表明,AKI与慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)并非独立的疾病,而是相互关联的综合征,AKI是CKD的重要危险因素,强调了急性肾损伤慢性化(acute kidney injury to chronic kidney disease, AKI-CKD)对患者长期预后的影响。目前,AKI治疗策略仍主要集中于急性期的精细管理和支持性治疗,尚无针对性药物来干预AKI-CKD进展^[3]。因此,开发有效的可延缓AKI-CKD进展的药物具有重要的临床意义。

氧化应激是AKI-CKD进程的重要机制之一^[4]。在AKI-CKD进程中,肾素-血管紧张素系统过度激活,可进一步上调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases, NOXs)、黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)等活性氧生成酶的表达^[5];同时,机体内源性抗氧化防御系统功能受损,核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid-2-related factor 2, NRF2)表达下调^[6]。NRF2作为重要的转录调控因子,可促进超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等多种抗氧化酶的表达^[7]。这种氧化-抗氧化系统的失衡会加剧肾脏组织的氧化损伤^[8]。虽然氧化应激已被确认为AKI-CKD进程的关键因素^[9],但目前临床尚缺乏针对性的干预措施。麦角硫因[ergothioneine, EGT; *L*-(+)-ergothioneine, *L*-(+)-EGT]是一种天然存在的含硫氨基酸衍生物,其分子结构中的硫酮和硫醇互变异构特性^[10],使其具有显著的抗氧

化活性和良好的细胞保护作用^[11],其分子结构中的2-硫代咪唑环和甜菜碱侧链的化学结构决定了麦角硫因作为蛋白质配体调节蛋白质活性的重要潜能^[12]。最新研究^[13]发现,EGT能够有效改善顺铂诱导的急性肾损伤小鼠的氧化应激状态,并增强机体的抗氧化防御能力。Keap1/Nrf2信号通路是抗氧化应激过程中的关键途径。在生理状态下,NRF2通过与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合而处于失活状态;当受到氧化应激刺激时,NRF2与Keap1解离并转位至细胞核内,启动下游抗氧化酶的表达^[14]。然而,EGT是否通过调控NRF2来改善AKI-CKD的氧化应激状态,目前尚不清楚。本研究通过建立低剂量顺铂诱导的AKI-CKD小鼠模型,系统评价EGT的肾脏保护作用,并深入探讨其分子机制,为延缓AKI-CKD进程的临床治疗提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 化学试剂与药物 顺铂(Cisplatin,货号B24462,纯度 $\geq 98\%$)购自上海源叶生物科技有限公司,用生理盐水溶解。EGT(货号L134175,纯度 $\geq 98\%$)购自阿拉丁(上海)有限公司。

1.2 实验动物与处理 选用6周龄雄性C57BL/6小鼠,适应性喂养1周后进行处理。本实验将顺铂溶解于生理盐水中,采用每周1次腹腔注射8 mg·kg⁻¹顺铂、连续4周的方法构建AKI-CKD模型,为探究不同浓度EGT对AKI-CKD模型小鼠的作用,设置不同给药方式的高、低剂量组。所有小鼠分为7组,各组处理方式见表1。本研究经武汉大学中南

医院动物伦理委员会批准(批号:WP20220486)。

表 1 本实验动物分组及给药情况

分组	数量	顺铂剂量	EGT 剂量及给药方法
对照组 (Control)	6	0	0
AKI-CKD 模型组 (AKI-CKD)	6	每周 8 mg·kg ⁻¹	0
高剂量 EGT 饮水组 (HEGT dw)	6	0	0.5 mg·mL ⁻¹ , 饮水给药, 预估摄入量为 100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹
AKI-CKD+低剂量 EGT 腹腔注射组 (LEGT i.p.)	6	每周 8 mg·kg ⁻¹	0.2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 腹腔注射
AKI-CKD+高剂量 EGT 腹腔注射组 (HEGT i.p.)	6	每周 8 mg·kg ⁻¹	2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 腹腔注射
AKI-CKD+低剂量 EGT 饮水组 (LEGT dw)	6	每周 8 mg·kg ⁻¹	0.25 mg·mL ⁻¹ , 饮水给药, 预估摄入量为 50 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹
AKI-CKD+高剂量 EGT 饮水组 (HEGT dw)	6	每周 8 mg·kg ⁻¹	0.5 mg·mL ⁻¹ , 饮水给药, 预估摄入量为 100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹

注:对照组仅腹腔注射生理盐水,各组麦角硫因给药均于造模(首剂顺铂)前 3 d 开始,持续至第 8 周,即小鼠第 15 周龄时实验结束。处死后采集血液、尿液、肝脏及肾脏标本。

1.3 体质量与肾脏质量 每周记录小鼠体质量。实验结束时取肾脏并称取质量。

1.4 生化指标检测 采用全自动生化分析仪(日立仪器服务有限公司,日本)检测血清肌酐(Cre)、尿素氮(BUN)、血尿酸(BUA)、尿微量白蛋白、尿肌酐、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)浓度。采用 WST-8 法 SOD 和 CAT 检测试剂盒(均购自碧云天公司,上海)测定肾组织 SOD 与 CAT 含量。

1.5 EGT 体内分布分析 实验结束时取血液及器官组织,生理盐水匀浆后通过高效液相色谱(HPLC)定量检测 EGT 浓度。

1.6 HE、PAS 和 Masson 染色 将肾组织置于多聚甲醛固定液中固定,采用低浓度至高浓度梯度乙醇进行脱水处理,脱水后使用二甲苯冲洗,进行石蜡包埋。将石蜡组织切片,依次使用二甲苯、高浓度至低浓度乙醇进行脱蜡至水,蒸馏水冲洗。行常规 HE、PAS、Masson 染色并用中性树胶封片,显微镜(Olympus,日本)下观察肾组织病理损伤。

1.7 肾组织病理学评分 由武汉大学中南医院病理学专家曹宏教授进行病理评分。通过受损小管的百分比评估肾小管损伤并分为以下 5 级:0 级(无损伤)、1 级(<25%)、2 级(25%~49%)、3 级(50%~75%)、4 级(>75%)^[15]。

1.8 Western Blot 制备肾组织匀浆提取总蛋白,核蛋白采用核蛋白提取试剂盒(翌圣,上海)分离。BCA 法(碧云天,上海)测定蛋白浓度。10% SDS-PAGE 电泳后转 PVDF 膜,快速封闭液室温封闭 30 min,4 ℃ 孵育一抗过夜。一抗包括:GAPDH(1:20 000, 10494-1-AP, Proteintech)、Histone-H3(1:2 000, 17168-1-AP, Proteintech)、NRF2(1:2 000, 16396-1-AP, Proteintech)、SOD1(1:5 000, 10269-1-

AP, Proteintech)、CAT(1:2 000, 21260-1-AP, Proteintech)。TBST 洗膜后室温孵育二抗 1 h,化学发光成像系统显影。

1.9 活性氧(ROS)检测 肾组织切片经二氢乙锭(DHE, 翌圣生物)37 ℃避光孵育 30 min, PBS 洗 3 次×5 min;DAPI 复染细胞核 10 min, PBS 洗涤后封片。荧光显微镜(Olympus,日本)成像。

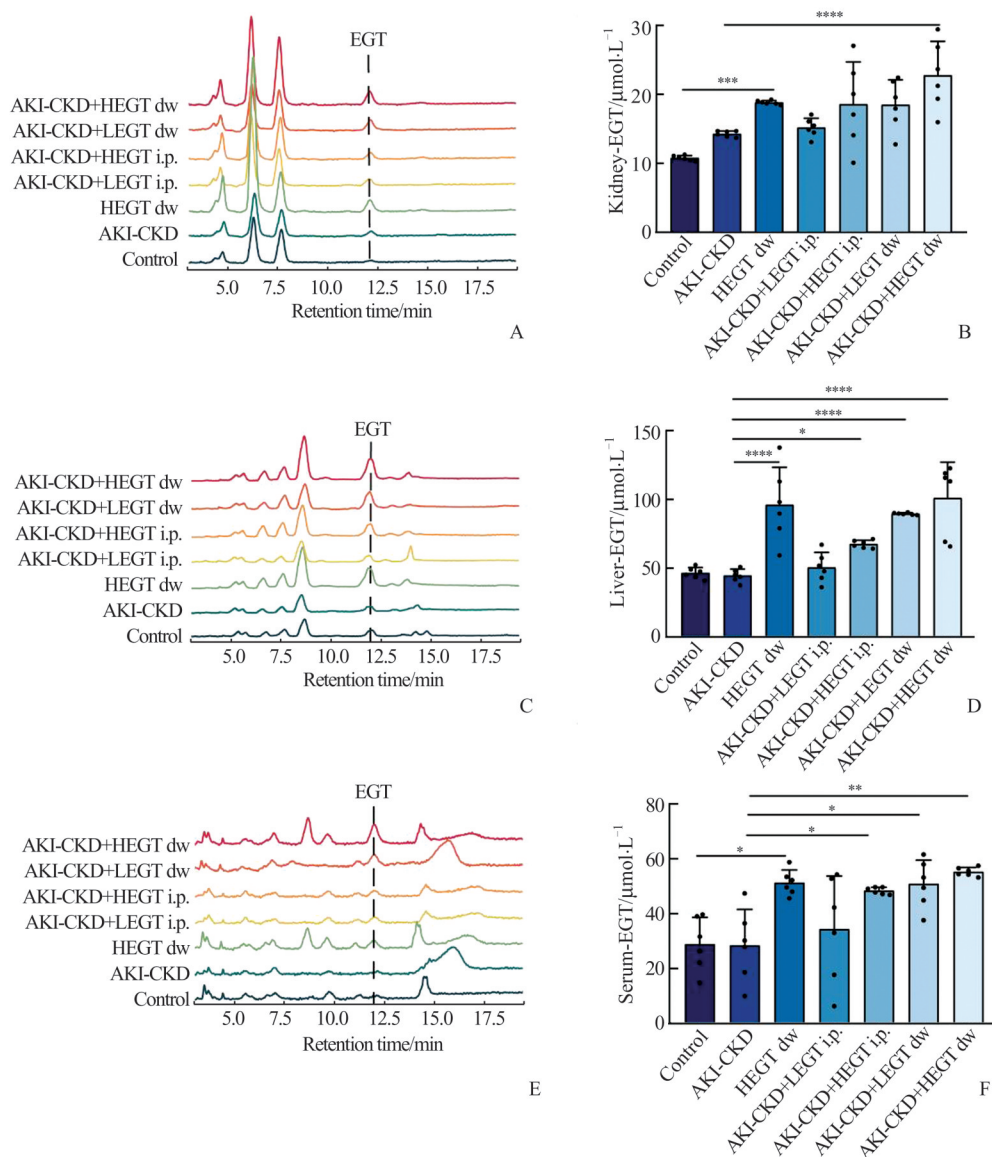
1.10 统计学分析 数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用 GraphPad Prism 8.0.1 软件进行分析。多组比较采用单因素方差分析(ANOVA)与 Tukey 校正, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGT 在 AKI-CKD 小鼠体内的分布评价 通过 HPLC 法检测各组小鼠肾脏(图 1A、1B)、肝脏(图 1C、1D)及血清(图 1E、1F)中 EGT 含量。结果显示,与对照组相比,两种给药方式下小鼠肾脏、肝脏及血清中 EGT 水平均呈剂量依赖性升高。

2.2 EGT 对 AKI-CKD 小鼠体质量及肝肾功能的影响 与对照组相比,AKI-CKD 模型组小鼠体质量(图 2A)和肾脏质量(图 2B)显著降低,而各 EGT 处理组小鼠体质量及肾脏质量下降幅度明显减小。生化指标检测显示,AKI-CKD 组 Cre(图 2C)、BUN(图 2D)、尿白蛋白/肌酐比值(ACR,图 2F)、ALT(图 2G)和 AST(图 2H)水平较对照组显著升高,但 BUA(图 2E)差异无统计学意义。所有 EGT 治疗组 Cre、BUN、BUA、ACR、ALT 和 AST 水平均显著低于 AKI-CKD 组,表明 EGT 对肾功能和肝功能具有保护作用。

2.3 EGT 改善 AKI-CKD 小鼠肾脏病理损伤 通过 HE、PAS 和 Masson 染色评估肾脏病理变化(图 3A)。HE 染色显示 AKI-CKD 组小鼠肾小球增



A. 各组肾脏组织样本的HPLC峰图; B. 各组肾脏组织中EGT浓度; C. 各组肝脏组织样本的HPLC峰图; D. 各组肝脏组织中EGT浓度; E. 各组血清样本的HPLC峰图; F. 各组血清中EGT浓度。n=6, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ 。

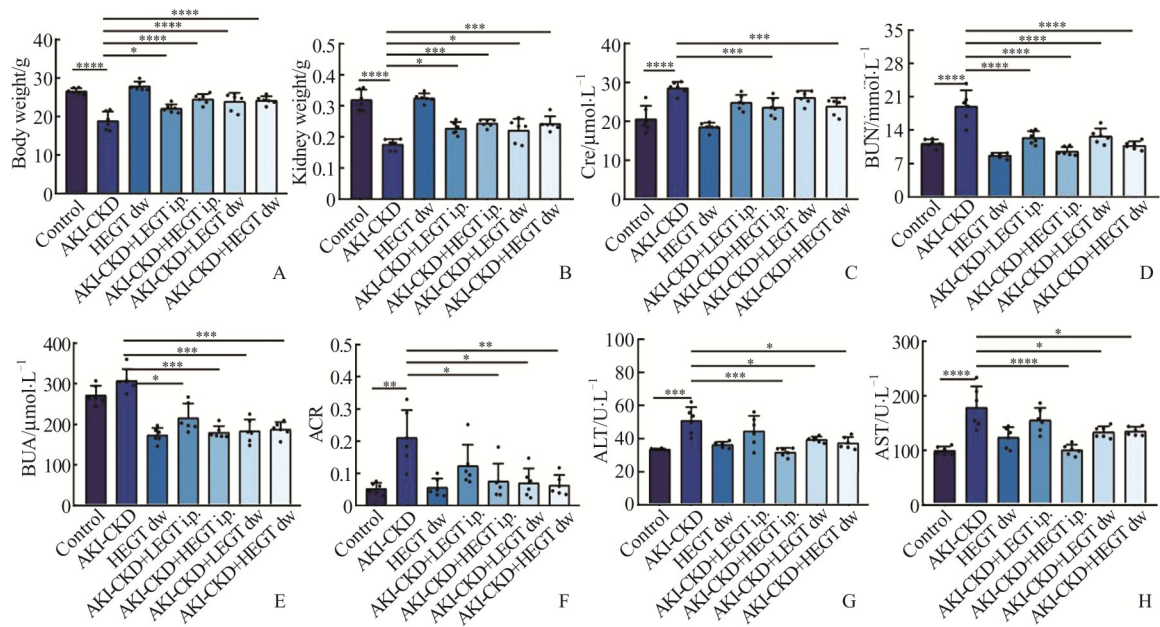
图1 EGT在AKI-CKD小鼠体内的分布评价

生、肾小管上皮损伤、结缔组织增生及多核巨细胞浸润;PAS染色可见肾小管萎缩变性和管腔扩张;Masson染色显示肾小管间质有胶原沉积。EGT治疗组上述病理改变明显减轻。进一步对肾小管损伤程度(图3B)和纤维化面积(图3C)进行病理评分,结果显示AKI-CKD组评分显著高于对照组,而EGT治疗组评分降低,表明EGT能有效缓解顺铂诱导的肾组织损伤。

2.4 EGT通过调控NRF2通路延缓AKI-CKD进程 采用DHE荧光探针检测肾组织ROS水平,与对照组相比,AKI-CKD组ROS生成量升高,荧光强度增强,EGT干预后荧光强度显著减弱(图4A)。

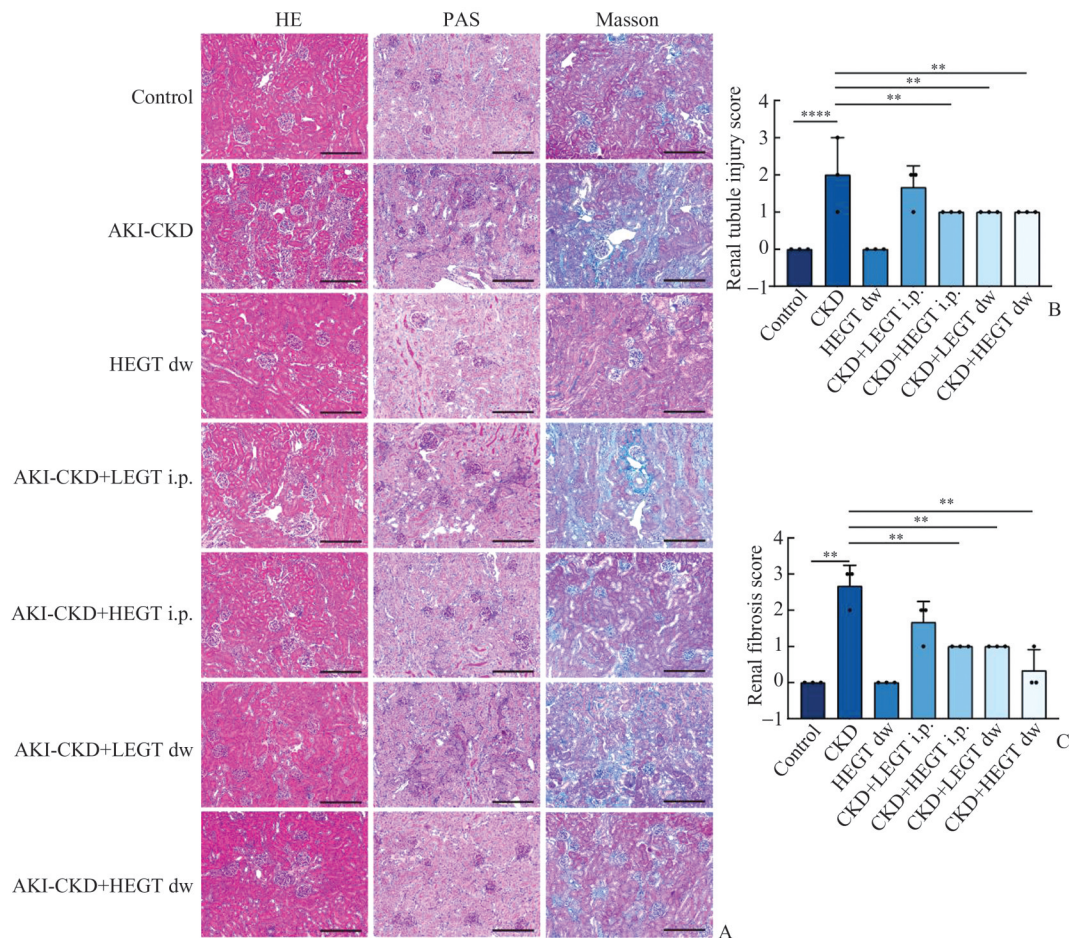
Western Blot检测显示,与对照组相比,AKI-CKD组小鼠肾组织总NRF2蛋白表达显著升高(图4B、4D),但核内NRF2无显著差异(图4C、4E)。EGT治疗后,各组细胞内NRF2表达下降而核内NRF2表达增加(图4F),提示EGT可能通过促进NRF2核转位发挥抗氧化作用。

2.5 EGT缓解氧化应激反应 检测NRF2下游抗氧化酶SOD1和CAT的蛋白表达发现,与对照组相比,AKI-CKD组肾组织中这两种蛋白表达均降低,而EGT治疗组表达显著回升(图5A~5C)。酶活性分析显示,与对照组相比,AKI-CKD组SOD和CAT活性显著降低,EGT干预后酶活性明显恢复



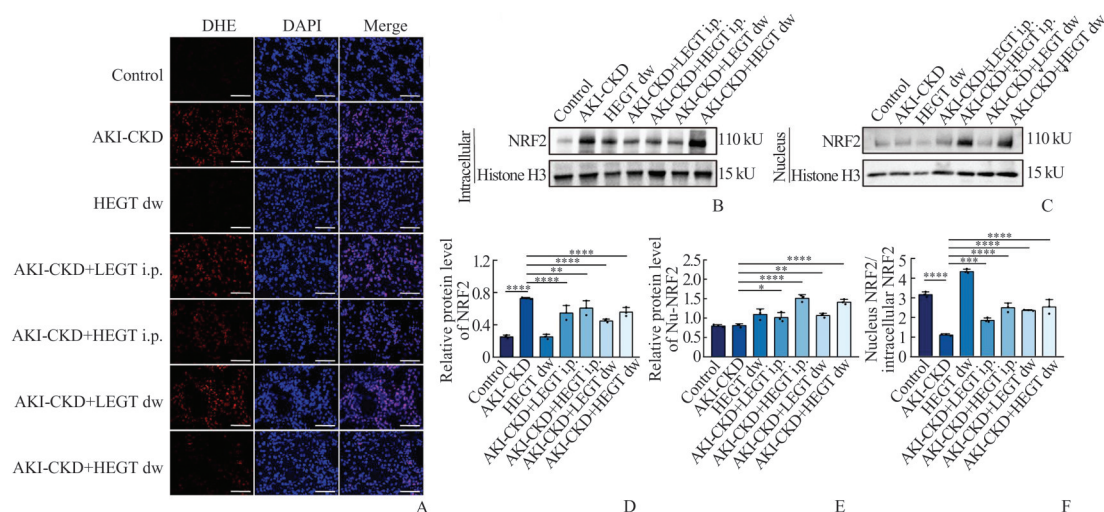
A~H. 分别为各组小鼠体重、肾脏质量及Cre、BUN、BUA、ACR、ALT、AST水平的比较。 $n=6$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ 。

图2 EGT对AKI-CKD小鼠体重、肝肾功能的影响



A. 各组小鼠肾脏病理损伤照片(HE、PAS和Masson染色,比例尺:200 μm);B. 各组的肾小管损伤评分;C. 各组的纤维化评分。 $n=3$, ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ 。

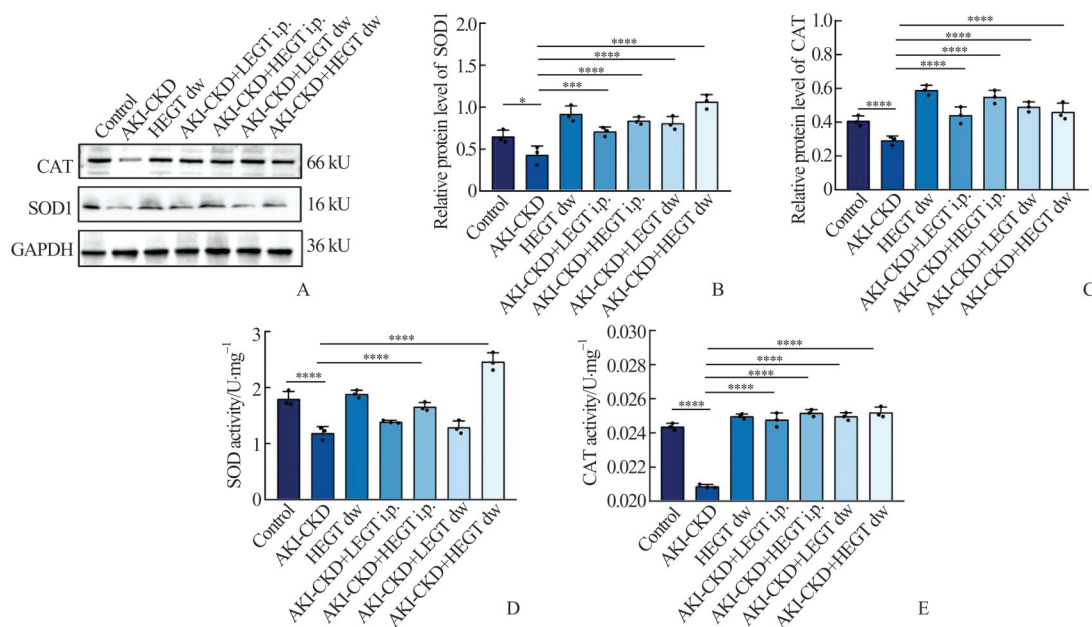
图3 EGT对AKI-CKD小鼠肾脏病理损伤的影响



A. 肾组织切片的ROS荧光染色,比例尺=50 μm ;B、C. 细胞内和细胞核NRF2的蛋白表达水平;D、E. 细胞内和细胞核NRF2的蛋白质定量分析;F. 细胞核NRF2/细胞内NRF2蛋白比值分析。 $n=3$, $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$, $^{****}P<0.0001$ 。

图4 EGT通过调节NRF2核转位缓解AKI-CKD

(图5D、5E),进一步证实EGT可通过增强抗氧化酶活性减轻氧化应激损伤。



A~C. 各组小鼠肾组织中SOD1和CAT的蛋白表达结果及数据比较;D、E. 分别为各组小鼠肾组织中SOD1和CAT酶活性。 $n=3$, $^*P<0.05$, $^{***}P<0.001$, $^{****}P<0.0001$ 。

图5 EGT缓解氧化应激反应

3 讨论

本研究探讨了麦角硫因(EGT)在急性肾损伤慢性化(AKI-CKD)进程中的肾脏保护作用及其抗氧化的潜在机制。结果显示,EGT能够显著改善顺铂诱导的AKI-CKD小鼠的肾功能损伤和肾脏病理损伤。机制研究表明,EGT可通过促进NRF2的核

转位并增强下游抗氧化酶的表达,从而有效缓解氧化应激。

氧化应激和氧化还原状态失衡已被认为是AKI-CKD进展的核心机制之一^[16]。在氧化应激过程中,活性氧(ROS)的积累会加速肾损伤的进展。低至中等浓度的氧化物参与正常的细胞生理过程,但高浓度氧化物会损伤DNA、蛋白质和脂质等细胞

组分,增加炎症因子的产生,并激活与氧化应激相关的转录因子^[17]。本研究采用重复低剂量顺铂腹腔注射构建 AKI-CKD 模型,其机制主要与氧化应激和炎症反应有关,这与临床 CKD 的发病机制高度相似,因此能够较好地模拟临床 CKD 的进展^[18-20]。实验结果显示,AKI-CKD 小鼠的 Cre、BUN、ACR、ALT 和 AST 水平显著升高,同时伴有肾小管损伤和肾间质纤维化,通过饮水或腹腔注射给予 EGT 干预后,上述指标均得到显著改善。

EGT 是一种天然强效抗氧化剂,在氧化应激相关疾病的防治中具有重要作用^[21]。它不仅能够有效清除 ROS 和活性氮(RNS),螯合 $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$ 等金属阳离子并抑制 ROS 生成,还能激活 NRF2 通路这一细胞抗氧化防御机制,从而维持氧化还原平衡^[22-23]。此外,EGT 通过 NRF2 介导的基因转录调控下游因子可能发挥关键作用。在正常情况下,NRF2 受 KEAP1 和 CUL3 蛋白的负调控,通过泛素-蛋白酶体系统降解^[24]。而在氧化应激状态下,KEAP1/CUL3 的泛素化被阻断,NRF2 得以释放并转位至细胞核,与 sMaf 蛋白形成异源二聚体,进而结合抗氧化反应元件(ARE),激活多种抗氧化酶的编码基因表达^[25]。先前研究^[26]表明,EGT 可通过激活糖尿病大鼠肾脏组织中的 NRF2 蛋白表达,发挥肾功能保护作用。然而,本研究发现,在 AKI-CKD 模型中,尽管总 NRF2 蛋白表达显著升高,但核 NRF2 水平并未相应增加,提示 NRF2 核转位障碍可能是该疾病氧化应激持续的关键机制。值得注意的是,EGT 干预后,虽然总 NRF2 蛋白水平有所降低,但 EGT 通过与相关蛋白质相互作用,显著增强了 NRF2 的核转位能力,突破了疾病状态下 NRF2 在胞质中的限制,进而激活抗氧化基因(如 SOD1 和 CAT)的表达,同时增强 SOD 和 CAT 等抗氧化酶活性,发挥抗氧化作用。多数 EGT 相关研究^[27]聚焦于糖尿病肾病或慢性肾脏病模型,本研究创新性地采用 AKI-CKD 转化模型,更真实地模拟了临床常见的急性损伤后慢性化进程。这些发现不仅揭示了 AKI-CKD 特有的氧化应激调控机制,更重要的是提出了通过改善 NRF2 核转位来打破氧化应激恶性循环的新治疗策略,为临床防治 AKI 向 CKD 转化提供了重要的理论依据

然而,本研究仍存在一些局限性。首先,虽然我们观察到 EGT 处理显著促进了 NRF2 的核转位及其下游抗氧化分子的表达,且这些变化与肾脏保护作用显著相关,但本研究未能通过 NRF2 基因敲

除或特异性抑制剂等干预手段直接证实 NRF2 激活与肾脏保护间的因果关系,这需要未来通过构建条件性敲除动物模型或采用 RNA 干扰技术进行深入研究。其次,NRF2 核转位后调控抗氧化网络的具体分子机制也有待进一步阐明。最后,在对照组和 AKI-CKD 组小鼠中均检测到少量 EGT,未来需进一步分析小鼠饮食中的 EGT 含量以明确其来源。

本研究阐明了麦角硫因的肾脏保护作用机制,证实其通过促进 NRF2 核转位减轻氧化应激反应,从而有效延缓急性肾损伤慢性化进程,为相关靶向治疗策略的开发提供了理论依据。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] KASHANI K B, AWDISHU L, BAGSHAW S M, et al. Digital health and acute kidney injury: Consensus report of the 27th Acute Disease Quality Initiative work-group[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(12): 807-818.
- [2] CHAWLA L S, EGGERS P W, STAR R A, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(1): 58-66.
- [3] GAO L, ZHONG X, JIN J, et al. Potential targeted therapy and diagnosis based on novel insight into growth factors, receptors, and downstream effectors in acute kidney injury and acute kidney injury-chronic kidney disease progression[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 9.
- [4] YU Z X, ZHOU Y, ZHANG Y Z, et al. Cell profiling of acute kidney injury to chronic kidney disease reveals novel oxidative stress characteristics in the failed repair of proximal tubule cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11617.
- [5] YANG Q, HU J J, YANG Y J, et al. Sirt6 deficiency aggravates angiotensin II-induced cholesterol accumulation and injury in podocytes[J]. *Theranostics*, 2020, 10(16): 7465-7479.
- [6] KIM H J, VAZIRI N D. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(3): F662-F671.
- [7] LI Y, FENG Y F, LIU X T, et al. Songorine promotes cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2 induction during sepsis[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101771.
- [8] MIHAI S, CODRICI E, POPESCU I D, et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney

- disease prediction, progression, and outcome[J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 2180373.
- [9] DUNI A, LIAKOPOULOS V, ROUMELIOTIS S, et al. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: Untangling Ariadne's thread [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3711.
- [10] VAN DER HOEK S A, DARBANI B, ZUGAJ K E, et al. Engineering the yeast *Saccharomyces cerevisiae* for the production of *L*-(+)-ergothioneine[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2019, 7: 262.
- [11] APPAROO Y, PHAN C W, KUPPUSAMY U R, et al. Ergothioneine and its prospects as an anti-ageing compound[J]. Exp Gerontol, 2022, 170: 111982.
- [12] YADAN J C. Matching chemical properties to molecular biological activities opens a new perspective on *L*-ergothioneine[J]. FEBS Lett, 2022, 596(10): 1299-1312.
- [13] LI C Z, SHEN Y T, HUANG L W, et al. Senolytic therapy ameliorates renal fibrosis postacute kidney injury by alleviating renal senescence[J]. FASEB J, 2021, 35(1): e21229.
- [14] STENVINKEL P, CHERTOW G M, DEVARAJAN P, et al. Chronic inflammation in chronic kidney disease progression: Role of Nrf2[J]. Kidney Int Rep, 2021, 6(7): 1775-1787.
- [15] LIN Q S, LI S, JIANG N, et al. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation[J]. Redox Biol, 2019, 26: 101254.
- [16] FRĄK W, DĄBEK B, BALCERCZYK-LIS M, et al. Role of uremic toxins, oxidative stress, and renal fibrosis in chronic kidney disease[J]. Antioxidants, 2024, 13(6): 687.
- [17] BIRBEN E, SAHINER U M, SACKESSEN C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense[J]. World Allergy Organ J, 2012, 5(1): 9-19.
- [18] ALQAHTANI N F, ALFAIFI M Y, SHATI A A, et al. Exploring the chondroitin sulfate nanogel's potential in combating nephrotoxicity induced by cisplatin and doxorubicin - An *in-vivo* study on rats[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 258(Pt 1): 128839.
- [19] ADHIKARI A, MONDAL S, CHATTERJEE T, et al. Redox nanomedicine ameliorates chronic kidney disease (CKD) by mitochondrial reconditioning in mice [J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 1013.
- [20] MAPUSKAR K A, WEN H, HOLANDA D G, et al. Persistent increase in mitochondrial superoxide mediates cisplatin-induced chronic kidney disease[J]. Redox Biol, 2019, 20: 98-106.
- [21] FU T T, SHEN L. Ergothioneine as a natural antioxidant against oxidative stress-related diseases[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 850813.
- [22] ZHAO W J, WU F, HU R, et al. The antioxidant ergothioneine alleviates cisplatin-induced hearing loss through the Nrf2 pathway[J]. Antioxid Redox Signal, 2025, 42(1/2/3): 97-114.
- [23] LI Y C, GAO J F, LIU S H, et al. Ergothioneine protects against UV-induced oxidative stress through the PI3K/AKT/Nrf2 signaling pathway[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2024, 17: 1309-1319.
- [24] SUZUKI T, TAKAHASHI J, YAMAMOTO M. Molecular basis of the KEAP1-NRF2 signaling pathway [J]. Mol Cells, 2023, 46(3): 133-141.
- [25] SOGHLI N, YOUSEFI H, NADERI T, et al. NRF2 signaling pathway: A comprehensive prognostic and gene expression profile analysis in breast cancer[J]. Pathol Res Pract, 2023, 243: 154341.
- [26] DARE A, CHANNA M L, NADAR A. *L*-ergothioneine and its combination with metformin attenuates renal dysfunction in type-2 diabetic rat model by activating Nrf2 antioxidant pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111921.
- [27] SHINOZAKI Y, FURUICHI K, TOYAMA T, et al. Impairment of the carnitine/organic cation transporter *L*-ergothioneine axis is mediated by intestinal transporter dysfunction in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2017, 92(6): 1356-1369.

(2025-04-22 收稿)

编辑 张 峻