·论著·

通络兰白饮通过激活Nrf2/HO-1/NQO1信号通路减轻肾病综合征大鼠肾纤维化

卢健明[1],杨冠琦[2],吕静[3]
(辽宁中医药大学 1.第一临床学院,沈阳 110847;2.附属医院科研处,沈阳 110033;3.附属医院肾内科,沈阳 110033)

摘要 **目的** 探究通络兰白饮能否通过激活核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)/醌氧化还原酶1(NQO1)信号通路减轻肾病综合征(NS)大鼠肾纤维化。**方法** 将SD大鼠分为正常组(Control组)、模型组(NS组)、低剂量通络兰白饮组(L-TL组)、高剂量通络兰白饮组(H-TL组)、高剂量通络兰白饮+Nrf抑制剂ML385组(H-TL+ML385组)。检测各组大鼠尿蛋白水平和血肌酐、尿素氮、白蛋白、胆固醇、甘油三酯水平;检测各组大鼠肾组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)水平;TUNEL染色检测各组大鼠肾组织中细胞凋亡情况;HE染色检测各组大鼠肾组织的病理变化;Western blotting检测各组大鼠肾组织中Nrf2/HO-1/NQO1信号通路、细胞外基质沉积相关蛋白表达水平。**结果** 与Control组比较,NS组大鼠尿蛋白,血肌酐、尿素氮、甘油三酯、胆固醇,MDA、胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白水平增高;肾组织损伤严重,细胞凋亡增加;而白蛋白,SOD,Nrf2、HO-1、NQO1蛋白水平降低($P<0.05$)。与NS组比较,L-TL组、H-TL组大鼠尿蛋白,血肌酐、尿素氮、甘油三酯、胆固醇,MDA、胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白水平降低;肾组织损伤减轻,细胞凋亡减少;而白蛋白,SOD,Nrf2、HO-1、NQO1蛋白水平增高($P<0.05$)。与H-TL组比较,H-TL+ML385组大鼠尿蛋白,血肌酐、尿素氮、甘油三酯、胆固醇,MDA、胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白水平增高;肾组织损伤严重,细胞凋亡增加,而白蛋白,SOD,Nrf2、HO-1、NQO1蛋白水平降低($P<0.05$)。**结论** 通络兰白饮可能通过激活Nrf2/HO-1/NQO1信号通路,增强NS大鼠抗氧化能力,减轻肾纤维化,从而改善肾脏的病理损伤及肾功能。

关键词 Nrf2/HO-1/NQO1信号通路;通络兰白饮;肾病综合征;大鼠;肾纤维化
中图分类号 R285.5 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)01-0020-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260105.1555.022
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.01.004

Tongluo Lanbai Yin alleviates renal fibrosis in rats with nephrotic syndrome by activating the Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway

LU Jianming[1], YANG Guanqi[2], LÜ Jing[3]
(1. The First Clinical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. Research Office, The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110033, China; 3. Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110033, China)

Abstract **Objective** To investigate whether Tongluo Lanbai Yin alleviates renal fibrosis in nephrotic syndrome (NS) rats by activating the Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway. **Methods** Sprague-Dawley rats were divided into five groups: normal control (control), nephrotic syndrome model (NS), low-dose Tongluo Lanbai Yin (L-TL), high-dose Tongluo Lanbai Yin (H-TL), and high-dose Tongluo Lanbai Yin+Nrf2 inhibitor ML385 (H-TL+ML385). Urine protein, serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), albumin (Alb), cholesterol (CHOL), and triglycerides (TG) were measured in all groups. Superoxide dismutase (SOD) activity and the malondialdehyde (MDA) levels were assessed in renal tissue. Renal cell apoptosis was detected by TUNEL staining. Renal pathology was evaluated by HE staining. The expression levels of the Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway and extracellular matrix deposition-related proteins were measured in renal tissues by Western blotting. **Results** Compared with the control group, the NS group showed increased levels of urine protein, Scr, BUN, TG, CHOL, MDA, collagen Ⅰ, fibronectin, and laminin, accompanied by severe renal tissue injury and increased apoptosis; conversely, Alb, SOD, and the Nrf2, HO-1, and NQO1 protein levels decreased ($P<0.05$). Compared with the NS group, the L-TL and H-TL groups exhibited decreased levels of urine protein, Scr, BUN, TG, CHOL, MDA, collagen Ⅰ, fibronectin, and laminin, leading to alleviated renal tissue injury, and reduced apoptosis; conversely, Alb, SOD, and the Nrf2, HO-1, and NQO1 protein levels increased ($P<0.05$). Compared with the H-TL group, the H-TL+ML385 group showed increased levels of urine protein, Scr, BUN, TG, CHOL, MDA, col-

基金项目: 辽宁省“兴辽英才计划”项目(XLYC20050060)
作者简介: 卢健明(1997-),男,医师,博士研究生.
通信作者: 吕静,E-mail:vhgnkr@163.com
收稿日期: 2025-02-21
网络出版时间: 2026-01-06 09:42:10

lagen Ⅰ, fibronectin, and laminin, as well as aggravated renal tissue injury and increased apoptosis; conversely, Alb, SOD, and the Nrf2, HO-1, and NQO1 protein levels decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Tongluo Lanbai Yin may activate the Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway to enhance antioxidant capacity in NS rats, thereby reducing renal fibrosis and improving renal pathology and function.

Keywords Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway; Tongluo Lanbai Yin; nephrotic syndrome; rat; renal fibrosis

肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）是一种常见的肾脏疾病，以大量蛋白尿、低蛋白血症、全身水肿和高脂血症为特征[1]。NS始于肾小球滤过屏障改变，血浆蛋白的通透性增加，进而肾脏纤维化，最终导致终末期肾病，严重影响患者的预后[2]。目前，NS相关病理生理机制仍不清楚[3]。核因子E2相关因子（nuclear factor E2 related factor，Nrf）2作为抗氧化反应的主要调节因子，维持细胞内的氧化还原平衡[4]。当受到氧化应激刺激时，Nrf2被激活，上调血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）、醌氧化还原酶1（quinone oxidoreductase 1，NQO1）的表达，抑制氧化应激和凋亡的发生，进而发挥保护作用[5]。有研究[6]表明，在多种肾脏疾病的动物模型中激活Nrf2具有肾脏保护作用。因此，针对Nrf2相关通路的药物对NS具有一定的治疗作用。

通络兰白饮方剂由多种中药材组成，其中黄芪、白术和太子参三药合用，旨在补脾肾之气，利水消肿，并健脾祛湿[7]；而菟丝子和枸杞子能够深入肾络，滋养肾脏，从而改善肾脏功能，恢复肾络的正常运行[8]。通过多味药材的协同作用，共同发挥补肾、益气、健脾、祛湿、化瘀等功效。本研究通过阿霉素（doxorubicin，Dox）诱导建立大鼠NS模型，探讨通络兰白饮对NS大鼠肾脏的保护作用及其机制，旨在为通络兰白饮方剂的进一步开发提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　实验动物

成年雄性SD大鼠，体质量180~220 g，购自沈阳茂华生物科技有限公司。生产许可证号为SCXK（辽）2022-0001。本研究已获得辽宁中医药大学实验动物福利伦理委员会批准（21000062124079）。

1.2　主要试剂

通络兰白饮由黄芪30 g，白术12 g，太子参20 g，菟丝子10 g，山萸肉12 g，枸杞子10 g，金樱子12 g，丹参10 g，泽兰12 g，老头草20 g，丹皮9 g，芡实15 g，桑螵蛸10 g，青风藤12 g组成，所有成分均购自辽宁中医药大学附属医院中药房，并煎煮蒸发浓缩为3.88 g/mL。Nrf抑制剂ML385（货号HY-100523）、Dox（货号HY-15142）购自美国MedChemExpress生物科技公司；尿蛋白（货号C035-2-1）、肌酐（货号C011-2-1）、尿素氮（货号C013-2-1）、白蛋白（货号A028-2-1）、胆固醇（货号A111-1-1）、甘油三酯（货号A110-1-1）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD，货号A001-3）检测试验盒购自南京建成生物工程研究所有限公司；脂质过氧化丙二醛（malondialdehyde，MDA）检测试剂盒（S0131）、抗GAPDH抗体（货号AG019）、HRP标记的山羊抗兔或山羊抗小鼠二抗（货号A0208、A0216）购自江苏贝奥泰克生物科技有限公司；抗Nrf2、HO-1抗体（货号sc-365949、sc-136960）购自美国Santa Cruz Biotechnology公司；抗NQO-1（货号ab28947）、纤连蛋白（货号ab268020）抗体购自英国abcam公司；抗胶原蛋白（货号PA1-28534）、层粘连蛋白（货号PA1-16730）抗体购自美国Invitrogen公司。

1.3　方法

1.3.1　NS模型建立及分组：SD大鼠适应性喂养3周，体重增长至280~320 g后进行NS模型诱导[9]。于造模开始的第1天和第8天在SD大鼠的尾静脉注射Dox（3 mg/kg），造模14 d后24 h尿蛋白≥100 mg/24 h的大鼠为NS模型建立成功。将NS大鼠随机分为模型组（NS组，无其他处理），低剂量通络兰白饮组（L-TL组，3.29 g/kg的通络兰白饮溶液灌胃），高剂量通络兰白饮组（H-TL组，13.14 g/kg的通络兰白饮溶液灌胃），高剂量通络兰白饮+Nrf抑制剂ML385组（H-TL+ML385组，13.14 g/kg的通络兰白饮溶液灌胃，30 mg/kg ML385溶液腹腔注射[10]），正常大鼠（Control组）对应进行尾静脉注射、灌胃、腹腔注射等量生理盐水。每组各取5只大鼠，均1次/d给药，连续28 d。

1.3.2　标本采集：末次给药结束后利用代谢笼收集各组大鼠24 h尿液标本。尿液收集完成后腹腔注射戊巴比妥钠麻醉大鼠，腹主动脉取血，离心后低温储存血清。随后处死大鼠，分离两侧肾组织，部分置于多聚甲醛中固定，部分置于-80 ℃储存。

1.3.3　尿蛋白检测：将尿液标本离心去除残渣，采用试剂盒检测尿蛋白水平。

1.3.4　白蛋白、胆固醇、甘油三酯、肌酐、尿素氮水平检测：取低温储存的血清，迅速解冻，检测血清中肌酐、尿素氮、白蛋白、胆固醇、甘油三酯水平，按照相应试剂盒说明书进行操作。

1.3.5　SOD活性和MDA水平检测：取低温冻存的肾组织，于冰上研磨，离心，取上清液，检测上清液中MDA水平和SOD活性，按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.6　肾组织病理损伤及纤维化检测：取经固定的大鼠肾组织，经脱水、石蜡包埋、切片（厚5 μm）等一系列操作后，按照HE染色试剂盒说明书进行染色处理。结束后采用中性树脂封片，并于显微镜下观察大鼠肾组织病理变化及纤维化情况。

1.3.7　肾组织中细胞凋亡的检测：取经固定的大鼠肾组织，经脱水、石蜡包埋、切片（厚5 μm）等一系列操作后进行PBS缓慢冲洗，依据TUNEL检测试剂盒说明书进行染色，于荧光显微镜下观察TUNEL阳性细胞（绿色斑点表示），并以阳性细胞相对荧光强度表示肾组织中细胞凋亡情况。相对荧光强度=实验组荧光值/空白对照组荧光值。相对荧光强度越高表明细胞凋亡数量越多。

1.3.8　Nrf2/HO-1/NQO1信号通路和细胞外基质沉积相关蛋白表达的检测：低温冻存的肾组织于冰上研磨，以预冷RIPA裂解液提取肾组织中蛋白，按照BCA法对蛋白进行定量。并于蛋白变性后，行SDS-PAGE、转膜、封闭。结束后添加对应一抗GAPDH（1 ∶ 5 000）、Nrf2（1 ∶ 1 000）、HO-1（1 ∶ 1 000）、NQO-1（1 ∶ 1 000）、胶原蛋白（1 ∶ 3 000）、纤连蛋白（1 ∶ 2 000）、层粘连蛋白（1 ∶ 2 000）于4 ℃孵育过夜。次日洗去一抗，将已制备好的二抗稀释液（1 ∶ 4 000）添加至膜表面，于抗体孵育盒中室温孵育2 h。孵育结束后洗去膜表面二抗，添加ECL发光液行曝光检测，并以ImageJ软件分析蛋白相对表达量。

1.4　统计学分析

利用SPSS 26.0软件进行统计分析，计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示，多组比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用Tukey检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　通络兰白饮对大鼠尿蛋白以及血清中白蛋白、胆固醇、甘油三酯、肌酐、尿素氮水平的影响

结果显示，与Control组比较，NS组尿蛋白，血清中肌酐、尿素氮、胆固醇、甘油三酯水平升高，而白蛋白水平降低（$P < 0.05$）。与NS组比较，L-TL组、H-TL组尿蛋白，血清中肌酐、尿素氮、胆固醇、甘油三酯水平降低，而白蛋白水平升高（$P < 0.05$）。与H-TL组比较，H-TL+ML385组尿蛋白，血清中肌酐、尿素氮、胆固醇、甘油三酯水平升高，而白蛋白水平降低（$P < 0.05$）。见表1。

2.2　通络兰白饮对大鼠肾组织中氧化应激的影响

表1　5组大鼠尿蛋白以及血清中肌酐、尿素氮、白蛋白、甘油三酯、胆固醇水平比较

Tab.1　Comparison of urine protein and serum levels of creatinine, blood urea nitrogen, albumin, triglycerides, and cholesterol of rats among five groups

Group	n	Urine protein (mg)	Serum creatinine (μmol/L)	Blood urea nitrogen (mmol/L)	Albumin (g/L)	Triglyceride (mmol/L)	Cholesterol (mmol/L)
Control	5	10.12 ± 1.11	21.34 ± 2.10	21.34 ± 2.10	33.42 ± 3.62	1.12 ± 0.12	3.61 ± 0.36
NS	5	249.89 ± 15.67[1)]	48.67 ± 4.59[1)]	48.67 ± 4.59[1)]	18.68 ± 1.90[1)]	12.53 ± 1.23[1)]	9.79 ± 0.98[1)]
L-TL	5	210.32 ± 14.20[2)]	41.01 ± 4.11[2)]	41.01 ± 4.11[2)]	22.54 ± 2.41[2)]	9.39 ± 0.84[2)]	7.34 ± 0.73[2)]
H-TL	5	121.03 ± 9.31[2),3)]	23.99 ± 2.40[2),3)]	23.99 ± 2.40[2),3)]	30.79 ± 3.08[2),3)]	4.97 ± 0.50[2),3)]	4.02 ± 0.40[2),3)]
H-TL+ML385	5	228.79 ± 12.40[4)]	45.22 ± 4.32[4)]	45.22 ± 4.32[4)]	16.67 ± 1.57[4)]	10.04 ± 1.00[4)]	8.05 ± 0.81[4)]

1) $P < 0.05$ vs. Control group; 2) $P < 0.05$ vs. NS group; 3) $P < 0.05$ vs. L-TL group; 4) $P < 0.05$ vs. H-TL group.

结果显示，与Control组比较，NS组肾组织中MDA水平增高，SOD水平降低（$P < 0.05$）；与NS组比较，L-TL组、H-TL组肾组织中MDA水平降低，SOD水平升高（$P < 0.05$）；与H-TL组比较，H-TL+ML385组肾组织中MDA水平升高，SOD水平降低（$P < 0.05$），见表2。

2.3　通络兰白饮对大鼠肾组织病理损伤及纤维化

的影响

结果显示，与Control组比较，NS组肾组织中胶原蛋白Ⅰ、纤连蛋白、层粘连蛋白水平升高，肾组织损伤严重，肾小管空泡化、大量炎症细胞浸润（$P<0.05$）；与NS组比较，L-TL组、H-TL组肾组织中胶原蛋白Ⅰ、纤连蛋白、层粘连蛋白水平降低，肾小管空泡化等组织病理损伤减轻，炎症细胞浸润减少（$P<0.05$）；与H-TL组比较，H-TL+ML385组肾组织中胶原蛋白Ⅰ、纤连蛋白、层粘连蛋白水平升高，肾小管空泡化加重，炎症细胞浸润明显（$P<0.05$）。见图1、2，表3。

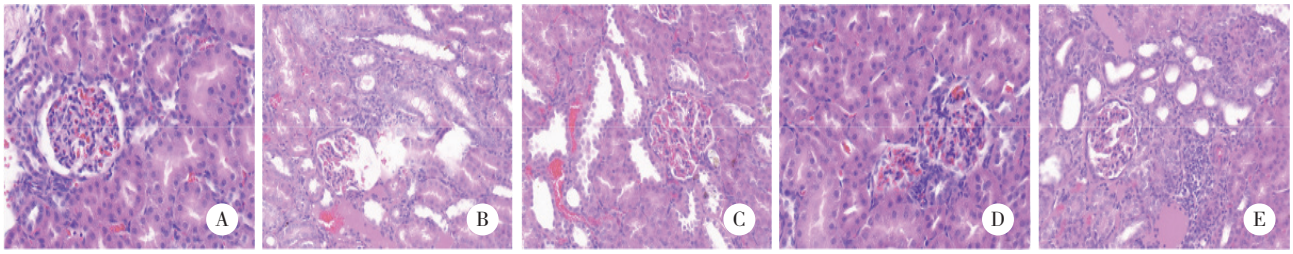
2.4　通络兰白饮对大鼠肾组织中细胞凋亡的影响

表2　5组大鼠肾组织中MDA、SOD水平比较

Tab.2　Comparison of MDA and SOD levels in renal tissue of rats among five groups

Group	n	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)
Control	5	0.75 ± 0.18	189.06 ± 12.31
NS	5	1.59 ± 0.16[1)]	94.35 ± 9.52[1)]
L-TL	5	1.31 ± 0.11[2)]	120.99 ± 10.60[2)]
H-TL	5	0.80 ± 0.10[2),3)]	176.84 ± 13.37[2),3)]
H-TL+ML385	5	1.42 ± 0.15[4)]	116.12 ± 9.16[4)]

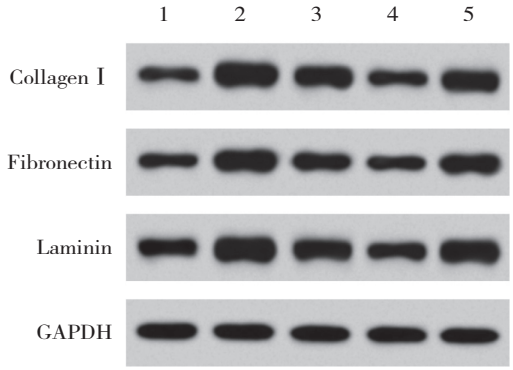
1) $P<0.05$ vs. Control group; 2) $P<0.05$ vs. NS group; 3) $P<0.05$ vs. L-TL group; 4) $P<0.05$ vs. H-TL group.



A, Control group; B, NS group; C, L-TL group; D, H-TL group; E, H-TL+ML385 group.

图1　HE染色检测5组大鼠肾组织病理损伤变化　×200

Fig.1　Pathological changes in renal tissue of rats among five groups detected by HE staining　×200



1, Control group; 2, NS group; 3, L-TL group; 4, H-TL group; 5, H-TL+ML385 group.

图2　Western blotting检测5组大鼠肾组织中细胞外基质沉积相关蛋白表达

Fig.2　Expression of extracellular matrix deposition-related proteins in renal tissue of rats among five groups by Western blotting

结果显示，与Control组（1.01 ± 0.11）比较，NS组（2.16 ± 0.22）肾组织细胞凋亡荧光强度增加（$P<0.05$）；与NS组比较，L-TL组（1.88 ± 0.19）、H-TL组（1.19 ± 0.12）肾组织细胞凋亡荧光强度减弱（$P<0.05$）；与H-TL组比较，H-TL+ML385组（1.97 ± 0.20）肾组织细胞凋亡荧光强度增加（$P<0.05$）。见图3。

2.5　通络兰白饮对大鼠肾组织中Nrf2/HO-1/NQO1信号通路相关蛋白表达的影响

与Control组比较，NS组肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达降低（$P<0.05$）；与NS组比较，L-TL组、H-TL组肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达增高（$P<0.05$）；与H-TL组比较，H-TL+ML385组肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达降低（$P<0.05$）。见表4、图4。

表3　5组大鼠肾组织中细胞外基质沉积相关蛋白表达

Tab.3　Expression of extracellular matrix deposition-related proteins in renal tissue of rats among five groups

Group	*n*	Collagen Ⅰ	Fibronectin	Laminin
Control	5	1.00 ± 0.10	0.86 ± 0.09	1.20 ± 0.14
NS	5	2.13 ± 0.22[1)]	1.75 ± 0.18[1)]	2.27 ± 0.23[1)]
L-TL	5	1.82 ± 0.18[2)]	1.46 ± 0.15[2)]	1.95 ± 0.21[2)]
H-TL	5	1.18 ± 0.13[2),3)]	0.95 ± 0.11[2),3)]	1.14 ± 0.13[2),3)]
H-TL+ML385	5	1.98 ± 0.20[4)]	1.61 ± 0.16[4)]	2.10 ± 0.20[4)]

1) $P < 0.05$ vs. Control group; 2) $P < 0.05$ vs. NS group; 3) $P < 0.05$ vs. L-TL group; 4) $P < 0.05$ vs. H-TL group.

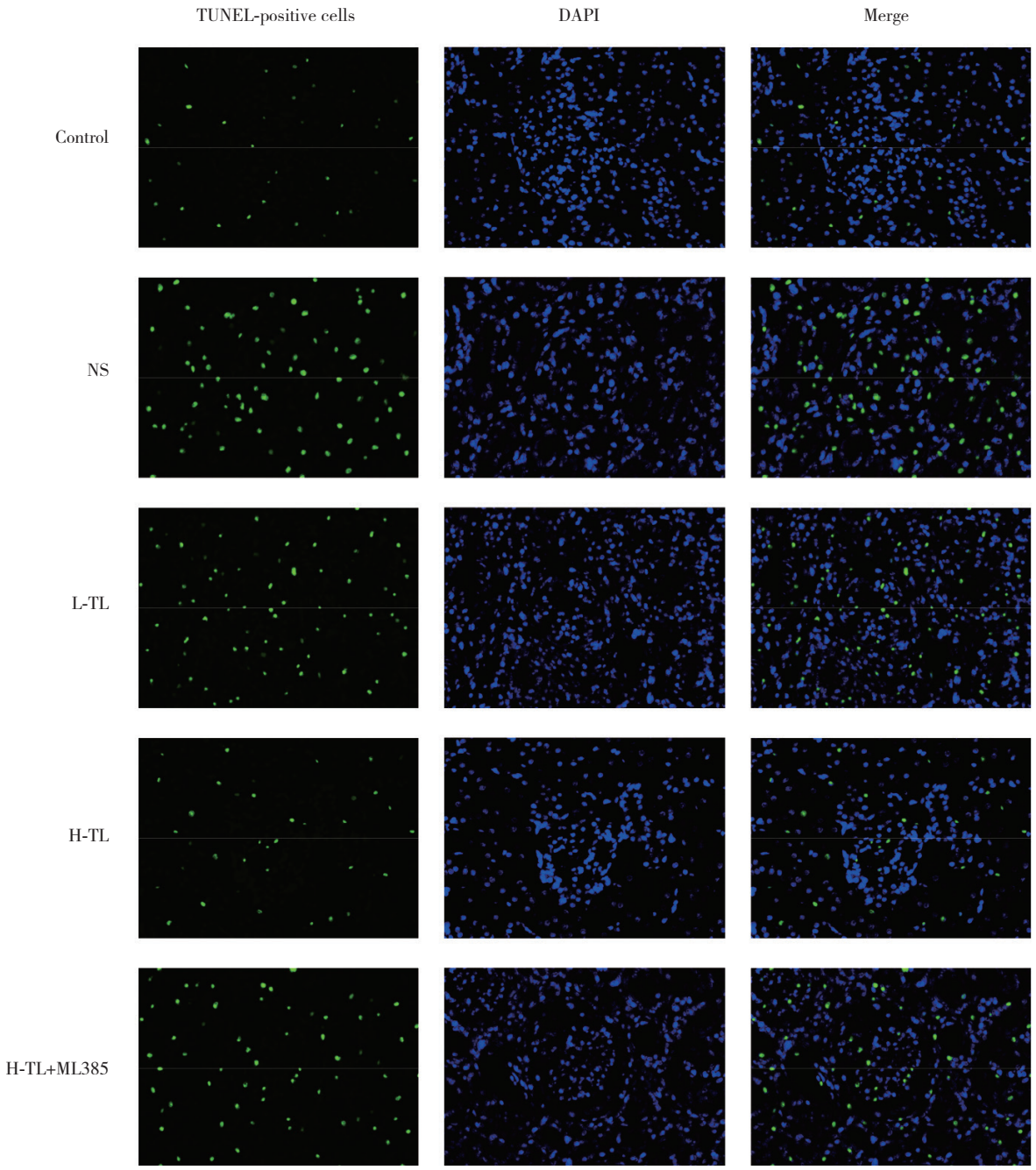


图3　TUNEL染色检测5组大鼠肾组织中细胞凋亡情况　×400

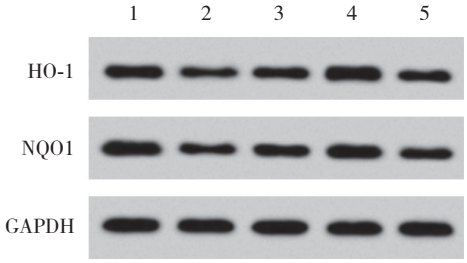
Fig.3　Apoptosis in renal tissue of rats among five groups by TUNEL staining　×400

表4　5组大鼠肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达

Tab.4　Expression of Nrf2，HO-1，and NQO1 proteins in renal tissue of rats among five groups

Group	*n*	Nrf2	HO-1	NQO1
Control	5	1.23 ± 0.13	1.01 ± 0.11	1.12 ± 0.13
NS	5	0.45 ± 0.04[1)]	0.49 ± 0.05[1)]	0.52 ± 0.06[1)]
L-TL	5	0.78 ± 0.06[2)]	0.68 ± 0.07[2)]	0.73 ± 0.08[2)]
H-TL	5	1.20 ± 0.12[2),3)]	0.98 ± 0.10[2),3)]	1.07 ± 0.11[2),3)]
H-TL+ML385	5	0.62 ± 0.06[4)]	0.58 ± 0.06[4)]	0.60 ± 0.05[4)]

1）$P < 0.05$ vs. Control group；2）$P < 0.05$ vs. NS group；3）$P < 0.05$ vs. L-TL group；4）$P < 0.05$ vs. H-TL group.



1，Control group；2，NS group；3，L-TL group；4，H-TL group；5，H-TL+ML385 group.

图4　Western blotting检测5组大鼠肾组织中Nrf2、HO-1、NQO1蛋白表达

Fig.4　Expression of Nrf2，HO-1，and NQO1 proteins in renal tissue of rats among five groups by Western blotting

3　讨论

肾纤维化是肾脏组织受到损伤后，通过纤维组织增生的方式修复损伤的结果；但细胞外基质成分的过度积累可能导致肾脏功能逐渐丧失[11]。从NS到肾纤维化进展通常是由肾组织的持续炎症和损伤驱动的，而且NS患者由于肾脏滤过膜受损，也可能增加肾脏组织损伤的风险，从而引发或加速肾纤维化的发生[12-14]。因此，NS与肾脏纤维化的发生密切相关，其机制涉及氧化应激、炎症等信号通路以及合并症的存在。

通络兰白饮是一种精心配伍的中药方剂，由黄芪、白术、太子参、菟丝子、山萸肉、枸杞子、金樱子、丹参、泽兰、老头草、丹皮、芡实、桑螵蛸、青风藤多种珍贵药材组成，每种药材都发挥着独特的作用。其中，黄芪是一种具有悠久临床应用历史的中药，作为药食用于改善和治疗各种疾病，以健脾益气。其主要成分有黄芪多糖、黄酮类化合物、皂苷类化合物、生物碱等，具有抗氧化、抗炎、免疫调节等多种药理活性[15]。代谢组学和分子对接的研究[16]表明，黄芪可以治疗Dox诱导的NS。菟丝子、枸杞子、芡实等具有补肾益精的功效[8]。此外，在各种慢性肾脏损伤中，细胞外基质的过度沉积是肾纤维化的核心病理改变[17]。本研究结果显示，通络兰白饮可以抑制氧化应激反应，减少细胞凋亡，降低细胞外基质过度沉积的相关蛋白表达，减轻肾纤维化，改善肾脏的病理损伤。因此，通络兰白饮能够增强抗氧化能力，减轻NS大鼠的肾纤维化，最终改善肾脏的病理损伤及肾功能。

当细胞或机体暴露于活性氧等有害刺激时，会触发Nrf2/HO-1/NQO1信号通路的激活。这一通路的激活有助于增加抗氧化蛋白的表达，提高细胞的抗氧化能力，从而减轻氧化应激对细胞的损伤。这一信号通路在肝/肾疾病、肿瘤、关节炎等多种疾病的发生和发展中发挥着重要作用[18-21]。众多研究[22-23]表明，通过激活Nrf2/HO-1/NQO1信号通路，能够抑制大鼠肾脏的氧化应激、炎症反应和细胞凋亡，从而减缓肾损伤。本研究结果显示，通络兰白饮能够上调Nrf2、HO-1、NQO1的表达水平，发挥抗氧化作用，减少细胞凋亡，减轻NS大鼠的肾纤维化，改善肾脏的病理损伤。进一步使用Nrf2抑制剂ML385后，Nrf2、HO-1、NQO1的表达减少，削弱了通络兰白饮的抗氧化作用，并增加了肾脏细胞的凋亡、肾纤维化及病理损伤。LU等[24]研究显示，通过增加Nrf2、HO-1、NQO1的表达，可以抑制光气诱导的大鼠肺组织中的氧化应激和炎症反应，从而改善肺泡结构及肺功能；而Nrf2抑制剂ML385可减弱上述的肺保护作用。本研究结果与以上研究类似，揭示通络兰白饮可能通过激活Nrf2/HO-1/NQO1信号通路，增强抗氧化能力，减轻NS大鼠的肾纤维化。

综上所述，通络兰白饮可能通过激活Nrf2/HO-1/

NQO1信号通路，增强抗氧化能力，减轻NS大鼠的肾纤维化，最终改善肾脏的病理损伤及肾功能。本研究为通络兰白饮在肾相关疾病中的应用提供了理论依据。然而，通络兰白饮方剂是由多种中药成分组成，其相互作用及相关机制尚未明确，仍需进行深入和全面的研究论证。

参考文献：

[1] POLITANO SA，COLBERT GB，HAMIDUZZAMAN N. Nephrotic syndrome [J]. Prim Care，2020，47 (4)：597-613. DOI：10.1016/j.pop.2020.08.002.

[2] SOARES LR，PANTOJA JUNIOR JS，JORGE LB，et al. Nephrotic syndrome in the elderly：epidemiological aspects，clinical data，and renal biopsy findings [J]. Braz J Med Biol Res，2022，55：e11861. DOI：10.1590/1414-431X2022e11861.

[3] TAN N，SUN CX，ZHU HJ，et al. Baicalin attenuates adriamycin-induced nephrotic syndrome by regulating fibrosis procession and inflammatory reaction [J]. Genes Genomics，2021，43 (9)：1011-1021. DOI：10.1007/s13258-021-01107-x.

[4] HE F，RU XL，WEN T. NRF2，a transcription factor for stress response and beyond [J]. Int J Mol Sci，2020，21 (13)：4777. DOI：10.3390/ijms21134777.

[5] WANG Y，WEI J，DENG HM，et al. The role of Nrf2 in pulmonary fibrosis：molecular mechanisms and treatment approaches [J]. Antioxidants，2022，11 (9)：1685. DOI：10.3390/antiox11091685.

[6] WANG ZY，WANG LL，LUO JC，et al. Protection against acute renal injury by naturally occurring medicines which act through Nrf2 signaling pathway [J]. J Food Biochem，2021，45 (1)：e13556. DOI：10.1111/jfbc.13556.

[7] 王柳丁，樊雪鸣，申伟，等. 张允岭从“脾肾并重”论治肌萎缩侧索硬化症经验 [J]. 中医杂志，2023，64 (20)：2067-2070. DOI：10.13288/j.11-2166/r.2023.20.004.

[8] 俞成诚，王念，关双，等. 已上市中成药治疗肾阳虚证的“病-症-药”超网络分析及核心处方发现 [J]. 中草药，2023，54 (24)：8153-8164. DOI：10.7501/j.issn.0253-2670.2023.24.020.

[9] 何丹，李强，陈少丽，等. 五苓散调控RAS对阿霉素肾病综合征大鼠肾损伤的保护作用 [J]. 中成药，2024，46 (2)：640-643. DOI：10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.049.

[10] 谢琼，杜念龙，易宏锋. 鹿茸多肽调节Nrf-2/HO-1/NF-κB信号通路减轻非酒精性脂肪肝大鼠小肠黏膜屏障损伤 [J]. 中药材，2023，46 (3)：741-746. DOI：10.13863/j.issn1001-4454.2023.03.035.

[11] HUANG RS，FU P，MA L. Kidney fibrosis：from mechanisms to therapeutic medicines [J]. Signal Transduct Target Ther，2023，8 (1)：129. DOI：10.1038/s41392-023-01379-7.

[12] PONTICELLI C，MORONI G. Nephrotic syndrome：pathophysiology and consequences [J]. J Nephrol，2023，36 (8)：2179-2190. DOI：10.1007/s40620-023-01697-7.

[13] YAMASHITA N，KRAMANN R. Mechanisms of kidney fibrosis and routes towards therapy [J]. Trends Endocrinol Metab，2024，35 (1)：31-48. DOI：10.1016/j.tem.2023.09.001.

[14] 王丽妍，关毅鸣，刁宗礼，等. 多肽apelin通过调节去乙酰化酶Sirt3表达抑制急性肾损伤向慢性肾脏转化 [J]. 中国医科大学学报，2025，54 (4)：312-317. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.04.005.

[15] ZHENG YJ，REN WY，ZHANG LN，et al. A review of the pharmacological action of Astragalus polysaccharide [J]. Front Pharmacol，2020，11：349. DOI：10.3389/fphar.2020.00349.

[16] LI AP，CUI WB，ZHAO YR，et al. Exploration of the main effective constituent and the mechanism in Astragali Radix in the treatment for doxorubicin-induced nephropathy by integrating metabolomics and molecular docking [J]. J Ethnopharmacol，2023，305：116074. DOI：10.1016/j.jep.2022.116074.

[17] TAN ZJ，SI YC，YU Y，et al. Yi-Shen-Hua-Shi granule alleviates adriamycin-induced glomerular fibrosis by suppressing the BMP2/smad signaling pathway [J]. Front Pharmacol，2022，13：917428. DOI：10.3389/fphar.2022.917428.

[18] YOUNIS NS，ABDELNABY RM，MOHAMED ME. Hepatoprotective effects of linalool against liver ischemia-reperfusion：the role of Nrf2/HO-1/NQO1 and TLR4/RAGE/NFκB pathways [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2023，27 (20)：10094-10111. DOI：10.26355/eurrev_202310_34190.

[19] LI SJ，ZHANG YY，ZHANG J，et al. Neferine exerts ferroptosis-inducing effect and antitumor effect on thyroid cancer through Nrf2/HO-1/NQO1 inhibition [J]. J Oncol，2022，2022：7933775. DOI：10.1155/2022/7933775.

[20] SHEN P，HUANG Y，BA X，et al. Si Miao San attenuates inflammation and oxidative stress in rats with CIA via the modulation of the Nrf2/ARE/PTEN pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med，2021，2021：2843623. DOI：10.1155/2021/2843623.

[21] 穆盛田，唐洁，仲宇，等. 乌司他丁对脂多糖诱导小鼠急性肾损伤的保护作用及其机制 [J]. 中国医科大学学报，2021，50 (4)：336-340. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2021.04.010.

[22] HAO Y，MIAO J，LIU WJ，et al. Formononetin protects against cisplatin-induced acute kidney injury through activation of the PPARα/Nrf2/HO-1/NQO1 pathway [J]. Int J Mol Med，2021，47 (2)：511-522. DOI：10.3892/ijmm.2020.4805.

[23] HU YJ，YAN ZP，HE Y，et al. Ameliorative effects of different doses of selenium against fluoride-triggered apoptosis and oxidative stress-mediated renal injury in rats through the activation of Nrf2/HO-1/NQO1 signaling pathway [J]. Food Chem Toxicol，2023，174：113647. DOI：10.1016/j.fct.2023.113647.

[24] LU QY，HUANG SY，ZHAO YM，et al. Sulforaphane attenuates phosgene-induced acute lung injury via the Nrf2-HO-1/NQO1 pathway [J]. J Thorac Dis，2024，16 (10)：6604-6615. DOI：10.21037/jtd-24-819.

（编辑　武玉欣）