

Nrf2 调节氧化应激在糖尿病肾病中的作用机制

尹大鹏, 郭志新

山西医科大学第二医院内分泌科, 山西 太原 030001



郭志新教授, 山西医科大学第二医院内分泌科副主任, 主任医师, 医学博士, 博士研究生导师。加拿大 UBC 访问学者。荣获山西省科技进步奖二等奖三项, 山西省科技进步奖三等奖两项, 山西省高校科技进步奖二等奖一项。先后主持省级课题 8 项, 校级课题 2 项, 发表论文 50 余篇, 其中 SCI 收录 12 篇。山西省学术技术带头人, 山西省高校 131 领军人才工程优秀中青年拔尖创新人才, 担任山西省内分泌专业委员会副主任委员, 山西省内分泌专业委员会甲状腺组副组长, 山西省专家学者协会内分泌专业委员会副主任委员, 山西省医师协会内分泌专业委员会常委, 山西省医师协会青春期健康与医学专业委员会常委。

摘要: 氧化应激参与糖尿病肾病 (DN) 的发生, 葡萄糖代谢异常会导致氧自由基的产生, 损伤肾脏固有细胞, 影响肾组织的结构和功能。同时高糖诱导的氧化应激抑制抗氧化因子核因子红系 2 相关因子 (Nrf2) 的表达, 其激活对糖尿病小鼠肾脏具有保护作用, 能够在细胞水平上改善肾损伤。但 Nrf2 参与 DN 的抗氧化机制目前仍未阐明, 因此本文将介绍 Nrf2 在细胞水平上调节氧化应激改善高糖引起的肾损伤。

关键词: 氧化应激; 核因子红系 2 相关因子; 糖尿病肾病; 足细胞; 系膜细胞; 肾小球内皮细胞; 肾小管; 铁死亡

中图分类号: R587.2 R692 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)05-0646-05

The mechanism of Nrf2 regulating oxidative stress in diabetes nephropathy

YIN Dapeng, GUO Zhixin

Department of Endocrinology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: GUO Zhixin, E-mail: zhxguo1966@163.com

Abstract: Oxidative stress participates in the occurrence of diabetic nephropathy (DN). Abnormal glucose metabolism will lead to the production of oxygen free radicals, damaging the intrinsic cells of the kidney, affecting the structure and function of renal tissue. Meanwhile, the high glucose-induced oxidative stress inhibits the expression of the antioxidant factor Nrf2, which activation has a protective effect on the kidney of diabetic mice, and can improve the kidney injury at the cellular level. However, the antioxidant mechanism of Nrf2 involved in DN remains unclear. This paper will introduce the role of Nrf2 in regulating oxidative stress at the cellular level to improve renal injury caused by high glucose.

Keywords: Oxidative stress; Nrf2; Diabetic nephropathy; Podocyte; Mesangial cells; Glomerular endothelial cells; Renal tubules; Ferroptosis

Fund program: Scientific Research Support Project for Returned Overseas Students in Shanxi Province (2020-192); Basic Research Program of Shanxi Province (General Project of Natural Science Research) (202103021224414)

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.05.002

基金项目: 山西省回国留学人员科研资助项目 (2020-192); 山西省基础研究计划项目 (自然科学研究面上项目) (202103021224414)

通信作者: 郭志新, E-mail: zhxguo1966@163.com

出版日期: 2023-05-20

糖尿病肾病(diabetes nephropathy, DN)是一种进行性的微血管并发症,是全球终末期肾病最主要的原因。DN的患病率在中国迅速增加,约40%的糖尿病患者会发生DN^[1]。DN的病理学特征是肾小球肥大、硬化,基底膜增厚,系膜细胞和系膜基质增生,肾小管上皮细胞空泡样变和纤维化,这导致持续性蛋白尿和进行性肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降,最终发展为终末期肾病。DN由多种因素驱动,其中高血糖会诱发氧化应激、慢性炎症,增加晚期糖基化终产物(AGEs)的产生,激活局部组织肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)。

1 氧化应激和核因子红系2相关因子(Nrf2)概述

氧化应激是氧化和抗氧化系统之间失衡的结果,涉及活性氧(ROS)合成、清除以及产生ROS的酶功能障碍,最终导致ROS积累。糖尿病中ROS的增加与血管收缩,血管平滑肌细胞生长、迁移,内皮功能障碍,细胞外基质蛋白的修饰和肾脏钠的重吸收增加有关^[2]。氧化应激通过肾脏代谢-血流动力学的相互作用,将高血糖与微血管并发症联系起来,在DN发病中发挥重要作用。

Nrf2是一种转录因子,是抗氧化反应的主要调节剂,保护肾脏免受氧化应激的损伤。正常情况下,Nrf2被Kelch ECH相关蛋白1(Keap1)隔离在细胞质中。发生氧化应激时,Nrf2与Keap1解离并转移到细胞核,在这里与基因启动子中的抗氧化反应元件(ARE)结合以诱导细胞保护靶基因的表达,包括NAD(P)H醌氧化还原酶-1(NQO-1),超氧化物歧化酶(SOD)和血红素加氧酶-1(HO-1),从而消除ROS以维持细胞氧化还原稳态^[3]。Nrf2介导的信号通路可以减轻细胞氧化应激和肾组织损伤的进展。

2 Nrf2介导足细胞的氧化应激

足细胞是一种终末分化的肾小球上皮细胞,相邻足细胞之间通过裂孔隔膜连接,与毛细血管内皮细胞、基膜共同构成滤过屏障。由于足细胞没有再生能力,其损伤可对肾脏产生不可逆的有害后果。足细胞对氧化应激介导的损伤非常敏感,已知阿霉素、嘌呤霉素、血管紧张素II、转化生长因子-β(TGF-β)、高葡萄糖和高级氧化蛋白产物(AOPPs),都能够增加细胞内ROS的产生,造成足细胞损伤^[4]。高糖刺激降低足细胞的活力,产生大量ROS的同时降低Nrf2的表达和转录活性,表现为Nrf2总表达量和核表达量

以及下游靶点SOD2和NQO-1的表达量降低^[3]。Nrf2激活可改善高糖刺激的足细胞氧化应激,凋亡和炎症反应,对糖尿病肾病产生有益影响。

Klotho是一种多功能蛋白,是氧化应激的调节剂,主要在肾脏中表达,和多种肾脏损伤相关^[5]。Klotho在正常足细胞中高表达,但在糖尿病小鼠足细胞中显著减少。Klotho通过激活足细胞中Nrf2及SOD2和NQO-1的表达,减轻高糖诱导的氧化应激和凋亡,并改善糖尿病小鼠蛋白尿^[3]。Klotho还通过阻断Wnt/β-catenin防止AOPPs诱导的足细胞氧化应激和功能障碍^[4]。此外,Klotho通过减轻氧化应激和炎症改善肾小管上皮细胞损伤^[3],通过减弱Wnt/β-catenin途径和RAAS减轻糖尿病小鼠肾小球内皮细胞的损伤^[6],通过抑制早期生长因子1(Egr1)/Toll样受体4(TLR4)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)降低高糖培养的系膜细胞中炎症因子和纤维化的表达^[7]。

三方基序蛋白32(TRIM32)是TRIM家族的成员,参与细胞分化、增殖、凋亡、氧化应激和炎症的调节。TRIM32表达在高糖刺激的足细胞中显著升高^[8]。TRIM32通过调节线粒体中复合物I的活性来调节ROS的产生^[9]。研究发现,抑制TRIM32通过调节蛋白激酶B(Akt)/糖原合酶激酶-3β(GSK-3β)轴增强Nrf2信号传导,缓解高糖诱导的足细胞氧化应激,减少促炎因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和核因子-κB(NF-κB)的释放,减轻足细胞凋亡,保护足细胞免受高糖诱导的损伤^[8]。

泛素特异性肽酶15(USP15)是去泛素化酶超家族的成员,介导细胞凋亡、氧化应激、炎症反应,参与疾病如慢性淋巴细胞白血病^[10]、宫颈癌^[11]和DN^[12]的发生。研究发现,抑制USP15增加了Nrf2的核转位并上调HO-1和NQO-1表达,保护足细胞免受氧化应激损伤^[12]。USP15还参与调节Nrf2的活性,USP15增强Keap1-Cul3-E3连接酶复合物的稳定性和酶活性,加速Nrf2的降解,从而抑制USP15可通过抑制Keap1的介导来增强Nrf2的激活^[13]。

Nrf2的上游调节因子AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)可介导脂肪酸氧化,其激活Nrf2信号可改善DN小鼠肾组织的脂质代谢,减轻氧化应激^[14]。Huang等^[15]发现,天麻素通过激活足细胞中AMPK/Nrf2通路减弱高糖诱导的氧化应激、细胞凋亡,减少足细胞中多蛋白炎症复合体MCP-1、NLRP3、ASC和caspase-1的表达抑制炎症,可延缓DN的进展。

3 Nrf2 介导系膜细胞和系膜基质 (ECM) 的氧化应激

高血糖不仅会产生过多的 ECM, 增加 ECM 中 AGEs 的产生, 还会加速系膜细胞增殖、肥大, 导致肾小球基底膜增厚、系膜扩张、肾小球硬化^[16]。高糖诱导 ECM 的主要成分胶原蛋白 IV、纤连蛋白和层黏连蛋白合成增加, 引起的氧化应激介导了 DN 进展中的肾脏炎症和纤维化^[17]。高糖导致系膜细胞中 ROS 过量产生, 丙二醛 (MDA) 含量升高, SOD 和过氧化氢酶 (CAT) 活性下降^[18]。研究发现, 与正常组小鼠相比, DN 组肾小球系膜区和肾小管中 Nrf2 及 HO-1 表达下降, p-GSK-3 β (调节纤维化的关键信号分子, 在细胞增殖、凋亡、迁移、调节 NF- κ B、 β -catenin 和 ECM 中发挥重要作用^[19]) 表达明显升高, 肾素 (作为相邻足细胞之间的生物标志物反映 DN 和肾滤过屏障的完整性的单一跨膜蛋白^[20]) 表达降低^[21]。研究发现 Nrf2 的激活可减弱高糖环境下的氧化应激、ECM 和系膜细胞的积累^[22]。

辣木种子 (MOS) 提取物可以激活系膜细胞中 Nrf2/HO-1 信号通路发挥抗氧化作用, 激活 GSK-3 β 发挥抗纤维化作用, 增加 DN 大鼠肾脏中肾素表达, 减少对肾小球滤过功能的损害^[21]。其增加肾素的表达也与激活 Nrf2/HO-1 信号通路有关。此外 MOS 提取物对高糖处理的系膜细胞增殖有一定的抑制作用, 可以抑制链脲佐菌素 (STZ) 和高脂饮食 (HFD) 诱导的 DN 大鼠的血清肌酐 (SCR) 和血尿素氮 (BUN) 水平, 并减少蛋白尿^[21]。咖啡酰异柠檬酸, 在高糖条件下破坏 Keap1 和 Nrf2 之间的相互作用激活系膜细胞中 Nrf2, 增强抗氧化蛋白 HO-1、NQO-1、谷胱甘肽 S 转移酶 (GST) A1 和 A2 的表达, 并通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号的失活减轻氧化应激和炎症, 从而减少 ECM 和系膜细胞的积累^[18]。因此, Nrf2 激活剂可减轻 DN 中 ECM 和系膜细胞的损伤。

4 Nrf2 介导肾小球内皮细胞 (GEC) 的氧化应激

GEC 是体内独特的血管结构之一。GEC 覆盖肾小球毛细血管管腔表面并与血液直接接触, 暴露于循环高血糖的内皮细胞特别容易受到高血糖引起的损伤, 这会改变细胞内信号传导, 导致功能障碍。GEC 的损伤和功能障碍是后续足细胞衰竭不可或缺的, GEC 表层降解和蛋白尿的发生先于足细胞足突消失, 先于肾小球对白蛋白的渗透。糖萼的变化导致 GEC 功能改变, 内皮糖萼容易受到氧化剂的影响, 在 DN 中受到损害^[23]。氧化应激介导的内皮细胞-足

细胞的串扰加剧肾小球病变, 这可能是糖尿病肾病节段性病变的基础, 研究发现线粒体 ROS 的清除可预防 GEC 损伤^[24]。

Tian 等^[25] 研究显示, 高糖培养的内皮细胞和足细胞中氧化应激水平增加, 表现为 SOD 和 CAT 降低, MDA 升高, 抗氧化因子 HO-1、NQO-1 和硫氧还原蛋白过氧化物酶-1 (Prx-1) 表达降低。使用异红皂苷元 (ISO, 二苯乙烯的一种天然衍生物) 处理可逆转这一现象。具体的机制是 ISO 激活足细胞和内皮细胞中 AMPK/Nrf2 通路发挥抗氧化作用^[25]。AMPK 可通过活化 Nrf2 介导的抗氧化信号通路, 改善肾脏脂肪毒性, 从而减弱 DN 的损伤^[26]。非诺贝特通过上调成纤维细胞生长因子 1 (FGF21) 和激活 AMPK、Nrf2 通路来减轻 1 型糖尿病诱导的 DN 小鼠肾脏氧化应激、炎症和肾功能障碍^[27]。

5 Nrf2 介导肾小管上皮细胞的氧化应激

高糖刺激的近端肾小管上皮细胞中, ROS 和黄嘌呤氧化酶 (XO) 显著增加, GSH 降低, MDA 升高, 表明氧化应激产生增加^[28-29]。同时发现, 暴露于高糖的 HK-2 细胞中, Nrf2 和 HO-1 表达降低^[29]。研究发现, Nrf2/HO-1 在糖尿病肾脏的氧化应激损伤中具有保护作用^[30]; Nrf2 是磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/Akt 的下游信号^[31]; PI3K/Akt 通路通过 Nrf2 信号 (Nrf2/Keap1/HO-1) 预防肾小管上皮细胞间充质细胞转分化 (EMT) 以此来预防肾纤维化^[32]。

胍苯哒嗪是一种血管扩张剂, 具有潜在的抗氧化和抗炎作用, 可抑制 STZ 诱导的糖尿病小鼠中的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶表达^[33], 也可激活秀丽隐杆线虫中的 Nrf2^[34]。Chang 等^[28] 发现, 胍苯哒嗪通过抑制 XO、NADPH 氧化酶和激活 Nrf2/HO-1 减少高糖刺激的近端肾小管上皮细胞中 ROS 的产生。同时, 胍苯哒嗪对 Nrf2 活化的影响可以通过多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP)/caspase-3 减少高糖诱导的近端肾小管上皮细胞凋亡。通过以上机制, 胍苯哒嗪改善 DN 小鼠肾小管腔的扩张, 降低尿酸水平和尿白蛋白与肌酐比 (UACR), 改善肾功能^[28]。伞形花酮 (UMB) 是香豆素的衍生物, 具有抗氧化、清除自由基、抗炎和抗高血糖的活性, 通过激活肾小管上皮细胞中 Nrf2/HO-1 通路发挥抗氧化作用, 减轻 ROS 和肾小管损伤标志物 β -N-葡萄糖苷酶 (β -NAG) 水平, 减轻肾小管上皮细胞损伤和间质纤维化, 同时改善糖尿病小鼠高血糖和肾功能^[29]。

然而, 一些研究发现, Nrf2 的激活会诱导肾小

管损伤,这可能与氧化还原失衡有关。和野生型小鼠相比,1型糖尿病秋田小鼠模型近端肾小管上皮细胞中氧化应激增加,并且引起 Nrf2 和其下游抗氧化基因 NQO-1 激活^[35-36]。抑制 Nrf2 可有效上调近端肾小管上皮中血管紧张素转化酶 2(ACE2)/血管紧张素 1-7 受体(MasR)并抑制血管紧张素原(AGT)/ACE 表达,改变局部肾内 RAAS 表达,从而减轻全身性高血压和肾脏损伤,而 Nrf2 激活加重肾小管间质纤维化以及 DN^[36]。因此,需要更多的研究来确定 Nrf2 激活的临界点对糖尿病肾小管损伤的研究。

6 Nrf2 介导肾小管铁死亡

Nrf2 另一重要作用是肾小管铁死亡的重要调节因子。Nrf2 能诱导并参与细胞内铁代谢,调节细胞内铁浓度和谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)的合成,以保护细胞免受铁死亡引起的氧化损伤^[37]。铁死亡是一种新型的细胞程序性死亡,参与肾小管损伤和纤维化,促进 DN 发生。铁代谢是许多病理生理过程中氧化应激和抗氧化剂之间动态相互作用的基础^[38]。铁过载破坏肾小管细胞氧化还原稳态,导致 ROS 的积累,线粒体膜电位下降,MDA 增加,发生氧化应激和铁死亡^[39]。GPX4 下调、脂质 ROS 水平的增加和酰基辅酶 A 合酶长链家族 4(ACSL4)的上调是细胞发生铁死亡的关键特征^[40]。Jin 等^[29]发现,UMB 可逆转高糖诱导下 HK-2 细胞铁含量的增加,ACSL4 增加,GPX4 减少,这被 Nrf2 敲低所阻断。揭示了 Nrf2 在抗氧化和铁死亡中的重要作用。这和之前的发现一致,马兜铃酸促进肾小管上皮细胞线粒体铁超载,导致超氧阴离子过多产生,进而抑制 Nrf2/HO-1/GPX4 抗氧化酶系统,诱导肾小管上皮细胞死亡,引起慢性肾损伤^[41]。

7 总结

DN 是糖尿病最常见的微血管并发症,其发生和细胞氧化应激、炎症、凋亡、铁死亡等机制相关。Nrf2 是调节细胞抗氧化反应的中央转录因子,高糖诱导的氧化应激可以下调 Nrf2 的表达,Nrf2 的激活通过调节多种信号通路及抗氧化基因的表达,对 DN 产生保护作用。见图 1。同时也发现 Nrf2 具有减轻糖尿病小鼠肾脏炎症反应,抑制细胞凋亡,减轻肾小管上皮细胞铁死亡的作用。因此,靶向 Nrf2 的调节改善 DN 损伤将成为有希望的治疗方法。

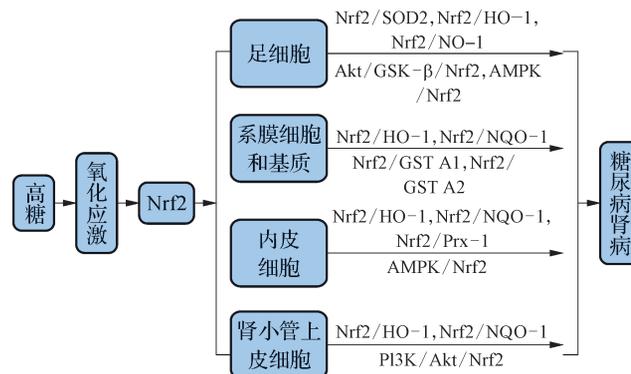


图 1 Nrf2 参与高糖诱导的肾固有细胞氧化应激

Fig. 1 Nrf2 is involved in oxidative stress of renal intrinsic cells induced by high glucose

利益冲突 无

参考文献

- Xiong YB, Zhou LL. The signaling of cellular senescence in diabetic nephropathy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7495629.
- Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(1): 49-59.
- Xing L, Guo H, Meng S, et al. Klotho ameliorates diabetic nephropathy by activating Nrf2 signaling pathway in podocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 450-456.
- Zhou LL, Chen XW, Lu MZ, et al. Wnt/ β -catenin links oxidative stress to podocyte injury and proteinuria[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(4): 830-845.
- Kuro-O M. The Klotho proteins in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(1): 27-44.
- Wang Q, Ren DJ, Li YB, et al. Klotho attenuates diabetic nephropathy in db/db mice and ameliorates high glucose-induced injury of human renal glomerular endothelial cells[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(6/7): 696-707.
- Wu C, Ma XY, Zhou Y, et al. Klotho restraining Egr1/TLR4/mTOR axis to reducing the expression of fibrosis and inflammatory cytokines in high glucose cultured rat mesangial cells[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(9): 630-640.
- Chen Z, Tian LF, Wang L, et al. TRIM32 inhibition attenuates apoptosis, oxidative stress, and inflammatory injury in podocytes induced by high glucose by modulating the Akt/GSK-3 β /Nrf2 pathway[J]. *Inflammation*, 2022, 45(3): 992-1006.
- Prajapati P, Gohel D, Shinde A, et al. TRIM32 regulates mitochondrial mediated ROS levels and sensitizes the oxidative stress induced cell death[J]. *Cell Signal*, 2020, 76: 109777.
- Nie ZY, Yao M, Yang Z, et al. De-regulated STAT5A/miR-202-5p/USP15/Caspase-6 regulatory axis suppresses CML cell apoptosis and contributes to Imatinib resistance[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 17.
- Yaginuma Y, Yoshimoto M, Tokuda A. USP15 inhibits HPV16 E6 degradation and catalytically inactive USP15 has reduced inhibitory

- activity[J]. *Acta Virol*, 2018, 62(2): 147–156.
- [12] Xu ED, Yin CY, Yi XQ, et al. Inhibition of USP15 ameliorates high-glucose-induced oxidative stress and inflammatory injury in podocytes through regulation of the Keap1/Nrf2 signaling [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(4): 765–775.
- [13] Villeneuve NF, Tian W, Wu TD, et al. USP15 negatively regulates Nrf2 through deubiquitination of Keap1 [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(1): 68–79.
- [14] Ma T, Zheng Z, Guo H, et al. 4-O-methylhonokiol ameliorates type 2 diabetes-induced nephropathy in mice likely by activation of AMPK-mediated fatty acid oxidation and Nrf2-mediated anti-oxidative stress[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 370: 93–105.
- [15] Huang LY, Shao MH, Zhu Y. Gastrodin inhibits high glucose-induced inflammation, oxidative stress and apoptosis in podocytes by activating the AMPK/Nrf2 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(2): 168.
- [16] Fu HY, Liu S, Bastacky SI, et al. Diabetic kidney diseases revisited: a new perspective for a new era[J]. *Mol Metab*, 2019, 30: 250–263.
- [17] Bhattacharjee N, Barma S, Konwar N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: an update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 8–24.
- [18] Yao HK, Zhang WT, Yang F, et al. Discovery of caffeoylisocitric acid as a Keap1-dependent Nrf2 activator and its effects in mesangial cells under high glucose [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37(1): 178–188.
- [19] Kanlaya R, Peerapen P, Nilnumkhum A, et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents TGF- β 1-induced epithelial–mesenchymal transition and fibrotic changes of renal cells via GSK-3 β / β -catenin/Snail1 and Nrf2 pathways[J]. *J Nutr Biochem*, 2020, 76: 108266.
- [20] Woznowski MP, Potthoff SA, Königshausen E, et al. Inhibition of p38 MAPK decreases hyperglycemia–induced nephrin endocytosis and attenuates albuminuria[J]. *J Mol Med*, 2022, 100(5): 781–795.
- [21] Wen Y, Liu Y, Huang Q, et al. *Moringa oleifera* Lam. seed extract protects kidney function in rats with diabetic nephropathy by increasing GSK-3 β activity and activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153856.
- [22] Yao HK, Zhang N, Zhang WT, et al. Discovery of polyposidide as a Keap1-dependent Nrf2 activator attenuating oxidative stress and accumulation of extracellular matrix in glomerular mesangial cells under high glucose[J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(24): 115833.
- [23] Amirpour-Najafabadi B, Hosseini SS, Sam-Sani P, et al. The glycolyx, a novel key in understanding of mechanism of diabetic nephropathy: a commentary [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021, 20(2): 2049–2053.
- [24] Ebefors K, Wiener RJ, Yu L, et al. Endothelin receptor-a mediates degradation of the glomerular endothelial surface layer via pathologic crosstalk between activated podocytes and glomerular endothelial cells[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(4): 957–970.
- [25] Tian H, Zheng X, Wang H. Isorhapontigenin ameliorates high glucose-induced podocyte and vascular endothelial cell injuries via mitigating oxidative stress and autophagy through the AMPK/Nrf2 pathway[J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(2): 423–436.
- [26] Li Z, Guo H, Li J, et al. Sulforaphane prevents type 2 diabetes-induced nephropathy via AMPK-mediated activation of lipid metabolic pathways and Nrf2 antioxidative function [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(18): 2469–2487.
- [27] Cheng YL, Zhang XY, Ma FZ, et al. The role of Akt2 in the protective effect of fenofibrate against diabetic nephropathy[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(4): 553–567.
- [28] Chang TT, Chiang CH, Chen C, et al. Antioxidation and Nrf2-mediated heme oxygenase-1 activation contribute to renal protective effects of hydralazine in diabetic nephropathy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113139.
- [29] Jin T, Chen C. Umbelliferone delays the progression of diabetic nephropathy by inhibiting ferroptosis through activation of the Nrf-2/HO-1 pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 163: 112892.
- [30] Yu WC, Huang RY, Chou TC. Oligo-fucoidan improves diabetes-induced renal fibrosis via activation of sirt-1, GLP-1R, and Nrf2/HO-1: an in vitro and in vivo study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3068.
- [31] Wang J, Zhu H, Huang L, et al. Nrf2 signaling attenuates epithelial-to-mesenchymal transition and renal interstitial fibrosis via PI3K/Akt signaling pathways[J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 111: 104296.
- [32] Zheng HT, Whitman SA, Wu W, et al. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 3055–3066.
- [33] Kesavan SK, Bhat S, Golegaonkar SB, et al. Proteome wide reduction in AGE modification in streptozotocin induced diabetic mice by hydralazine mediated transglycation[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2941.
- [34] Dehghan E, Zhang YQ, Saremi B, et al. Hydralazine induces stress resistance and extends *C. elegans* lifespan by activating the NRF2/SKN-1 signalling pathway[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2223.
- [35] Jiang JQ, Cai MS. Cardamonin inhibited IL-1 β induced injury by inhibition of NLRP3 inflammasome via activating Nrf2/NQO-1 signaling pathway in chondrocyte [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2021, 31(6): 794–802.
- [36] Zhao SL, Ghosh A, Lo CS, et al. Nrf2 deficiency upregulates intrarenal angiotensin-converting enzyme-2 and angiotensin 1–7 receptor expression and attenuates hypertension and nephropathy in diabetic mice[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(2): 836–852.
- [37] Song XH, Long DX. Nrf2 and ferroptosis: a new research direction for neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 267.
- [38] Imam MU, Zhang SS, Ma JF, et al. Antioxidants mediate both iron homeostasis and oxidative stress[J]. *Nutrients*, 2017, 9(7): 671.
- [39] Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K. Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(12): 118535.
- [40] Yuan H, Li X, Zhang X, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(3): 1338–1343.
- [41] Deng HF, Yue LX, Wang NN, et al. Mitochondrial iron overload-mediated inhibition of Nrf2-HO-1/GPX4 assisted ALI-induced nephrotoxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 624529.