วารสารการแพทย์แผนจีนในประเทศไทย
Thailand Journal of Traditional Chinese Medicine
泰国中医药杂志

文献综述

中医药调控铁死亡治疗糖尿病肾病的研究进展

呼之涵，唐敏，丛亿蕾，吴腾飞，郑恩弘，杨华

上海中医药大学附属龙华医院，内分泌科

摘要：糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是糖尿病严重并发症，现有疗法对延缓其进展仍存在局限。铁死亡作为铁依赖性脂质过氧化驱动的细胞死亡形式，与 DKD 密切相关，其作用机制涉及铁代谢失衡、抗氧化系统异常及脂质过氧化物积累。高糖环境加剧肾脏氧化损伤，导致谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4）下调等铁死亡相关蛋白异常表达，促进肾功能恶化。中医药凭借多成分、多靶点优势，可通过螯合铁离子、增强抗氧化酶活性、抑制脂质过氧化等途径调控铁死亡，减轻肾脏损伤。未来需结合多组学技术深入解析其作用机制，并通过临床试验验证疗效，探索中西医结合治疗新策略。

关键词：糖尿病肾病；铁死亡；中医药；氧化应激；脂质过氧化

通讯作者：杨华：yanghua@longhua.net

Received: 27 March 2026　Revised: 12 May 2026　Accepted: 28 May 2026

前言

糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是糖尿病最常见的微血管并发症之一，也是导致终末期肾病的主要原因。根据国际糖尿病联盟的统计，2021 年全球约有 5.37 亿人患有糖尿病，预计到 2045 年将增至 7.83 亿。[1] 在此背景下，约 20%—40% 的糖尿病患者合并 DKD。[2] DKD 是终末期肾病的主要原因，研究表明 30%—50% 的终末期肾病由 DKD 引起。[3] 目前治疗 DKD 主要采用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂（renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors，RAAS inhibitors），包括血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitors，ACEI）和血管紧张素 II 受体阻滞剂（angiotensin II receptor blockers，ARB）、非甾体类盐皮质激素受体激动剂、SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂等药物，[4] 但仍有大多数患者最终进展至终末期肾病，现有干预策略在延缓疾病进程方面疗效有限。[5]

铁死亡作为一种铁依赖性脂质过氧化驱动的调节性细胞死亡形式，近年来被发现参与 DKD 的发病进程。其核心机制涉及铁代谢紊乱、胱氨酸/谷氨酸逆向转运体（system Xc^-）功能抑制及谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）失活，导致脂质活性氧大量累积，最终诱导肾小管上皮细胞及足细胞死亡。[6-8] 鉴于铁死亡在 DKD 病理进程中的关键作用，本文将首先概述铁死亡的核心调控机制，进而梳理铁死亡在 DKD 中的研究进展及其关键调控靶点，最后综述中药活性成分与复方通过干预铁死亡防治 DKD 的研究现状，旨在为 DKD 的中医药防治提供新的思路与潜在干预靶点。

1. 铁死亡概述

为深入理解铁死亡在 DKD 中的作用，首先需明确其核心分子调控机制。目前公认铁死亡的发生主要由铁代谢失衡、脂质过氧化失控以及 system Xc^--GSH-GPX4 抗氧化轴功能崩溃三大环节协同驱动，此外还涉及 Nrf2、p53、FSP1-CoQ10、GCH1-BH4 等多条辅助调控通路。下文围绕这三大核心机制及主要辅助通路进行阐述。

铁死亡（ferroptosis）是 2012 年由 Dixon SJ 等[9] 首次提出的细胞死亡形式。与坏死、焦亡、自噬等形式的细胞死亡不同，铁死亡是一种与活性氧（reactive oxygen species, ROS）和铁依赖性积累相关的死亡形式，主要表现为铁稳态及脂质过氧化生成与降解的失衡。在形态学上，铁死亡细胞通常表现为线粒体皱缩、嵴减少或消失，而细胞核形态相对完整、染色质无凝集；在生化特征上，则主要表现为亚铁离子（Fe^{2+}）蓄积、脂质活性氧爆发以及 system Xc^--GSH-GPX4 抗氧化轴的抑制。[10] 目前研究表明，铁死亡的调控机制主要涉及以下几个方面：

1.1 铁代谢

在正常情况下，体内摄入的铁元素主要与转铁蛋白结合，以 Fe^{3+} 的形式存在，在细胞膜上通过转铁蛋白受体 1（transferrin receptor protein 1, TfR1）转运至细胞内。在细胞内，前列腺六次跨膜上皮抗原 3 可将三价铁还原为二价铁。还原后的铁大部分以铁蛋白的形式储存起来，而少量铁则通过二价金属离子转运蛋白 1（divalent metal transporter 1, DMT1）进入细胞质中的不稳定铁池（labile iron pool, LIP）。细胞内的铁输出主要通过膜铁转运蛋白（ferroportin, FPN）介导。在铁超载状态下，细胞质 LIP 中积累的大量 Fe^{2+} 可通过芬顿反应（fenton）提供羟自由基。进而诱发脂质过氧化反应，最终导致细胞发生铁死亡。使用铁螯合剂（去铁胺）抑制铁死亡，佐证了铁超载在铁死亡过程中的作用，表明铁死亡与体内铁代谢的稳态密切相关。铁调素可调节 FPN 表达并影响系统中的铁水平，而铁反应元素（iron-responsive elements, IREs）/铁调节蛋白 1 和 2（iron regulatory proteins, IRP1 and IRP2）在细胞水平进行铁稳态的调节。[11] 细胞对铁死亡的敏感程度受到体内铁的摄入、贮藏、利用和流出的不平衡的影响。此外，属于热休克蛋白家族的血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1, HO-1）亦可通过调节铁代谢和脂质过氧化参与铁死亡的调控。[12]

1.2 脂质过氧化

铁死亡的核心机制在于脂质过氧化物的异常堆积，其特征为铁依赖性脂质过氧化反应导致的质膜完整性破坏。含多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid, PUFAs）的甘油磷脂是铁死亡发生的关键底物。乙酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4）可催化长链多不饱和脂肪酸生成脂酰辅酶 A (acyl-CoA)，随后在溶血卵磷脂酰基转移酶 3 (lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3) 的作用下将其溶入溶血磷脂中，形成富含 PUFAs 的磷脂。[13] 研究表明，PUFAs 的过氧化过程在铁死亡中扮演着至关重要的角色。PUFAs 过氧化产生的脂质过氧化物在铁的参与下加剧氧化损伤，最终导致细胞死亡。[14] 同时，PUFAs 的代谢及其在细胞膜中的渗入可被调控，从而促进或抑制铁死亡。[14,15] 上述研究表明，铁死亡与脂质代谢密切相关，在细胞存亡中发挥重要作用。

1.3 胱氨酸/谷氨酸反向转运体/谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4 抗氧化防御系统

system Xc^- 是一种不依赖 Na^+ 的跨膜胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白体，负责将胞外胱氨酸转运至细胞内，同时将胞内谷氨酸排出胞外。胱氨酸进入细胞后被还原为半胱氨酸，后者是合成谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的限速前体。GSH 由半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸组成，是细胞内重要的抗氧化分子，在维持细胞氧化还原平衡中起重要作用。因此，system Xc^- 通过提供底物半胱氨酸，成为维持细胞内 GSH 水平的关键调控环节。GPX4 在底物 GSH 存在的条件下，

可将具有毒性的脂质过氧化物还原为无毒的脂质醇，从而将磷脂膜中的脂质过氧化物进行清除，减少 ROS 的堆积，抑制铁死亡的发生。当 system Xc^- 被抑制时，GSH 合成受阻，导致 GPX4 底物减少、酶活性受限，进而引发脂质过氧化物积累，促进铁死亡。[16] 此外 Ras 选择性致死化合物 3（Ras-selective lethal compound 3，RSL3）作为一种 GPX4 抑制剂，可通过与 GPX4 活性位点中的硒代半胱氨酸形成不可逆结合，直接抑制其酶活性，诱导铁死亡发生。[17] 综上所述，system Xc^--GSH-GPX4 抗氧化通路是调控铁死亡的关键机制之一。

1.4 其他调控机制

铁死亡机制还包括核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）通路、肿瘤抑制因子 p53、铁死亡抑制蛋白 1、辅酶 Q10 信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶途径与还原型辅酶 II 等。[18] 近年来研究进一步揭示了多条独立于 GPX4 的铁死亡防御通路：FSP1-CoQ10 通路通过 FSP1 利用 NADPH 还原 CoQ10，使其作为亲脂性自由基清除剂抑制脂质过氧化；GCH1-BH4 通路则借助四氢生物蝶呤（BH4）的抗氧化作用稳定含 PUFA 的磷脂；线粒体 DHODH 通过还原 CoQH2 在线粒体内膜抑制铁死亡。[19,20] 此外，磷脂重塑酶 MBOAT1/2 通过调控膜磷脂中 PUFA 与单不饱和脂肪酸（MUFA）的比例，影响细胞对铁死亡的敏感性。[20] 综上所述，铁死亡的发生受铁代谢、脂质过氧化及多条抗氧化信号通路的协同调控。DKD 在高糖环境下，上述机制被进一步激活或失调，加剧肾脏固有细胞的氧化损伤与死亡。图 1 概括了高糖环境下铁死亡介导 DKD 肾脏损伤的主要分子机制及关键调控节点。

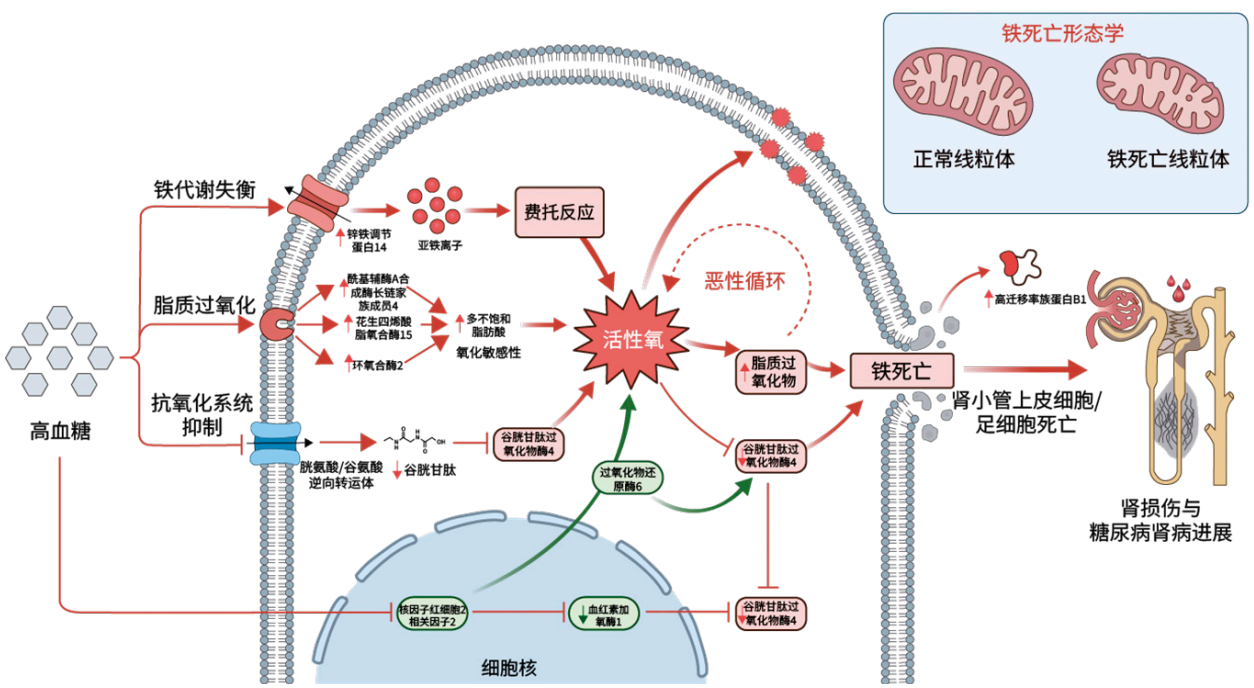


图 1 高糖环境下铁死亡介导糖尿病肾病肾脏损伤的机制示意图

2. 铁死亡在 DKD 中的研究进展

在阐明铁死亡的基本机制后，下文聚焦其在 DKD 病理进程中的具体调控靶点与通路。铁死亡与 DKD 的发生发展密切相关。Lu QY 等[7] 指出，铁死亡是 DKD 进展的关键过程，主要由铁依赖的脂质过氧化引起。Chen Y 等[21] 发现，铁死亡与 DKD 的纤维化、炎症、氧化应激及糖脂代谢紊乱等病理变化相互作用，破坏肾脏固有细胞结构和功能，促进疾病进展。DKD 的病理过程中，肾脏普遍出现铁死亡，其主要

表现为铁离子代谢紊乱、脂质过氧化物堆积以及氧化还原系统失衡。Li M 等[22] 在人类 DKD 肾组织样本中观察到铁含量增加、脂质过氧化物积累，同时 GPX4 表达减少，这些均为铁死亡的典型特征。近年来，临床证据进一步证实，肾小管 ACSL4 表达水平升高与 DKD 患者 eGFR 快速下降密切相关，提示其可作为疾病进展的潜在生物标志物。[23] 上述研究表明，铁死亡在 DKD 的发生发展中扮演重要角色，并受到多种调节因子和信号通路调控。因此，靶向抑制铁死亡可能成为 DKD 的潜在治疗策略。为此，本部分将详细综述 DKD 中铁死亡的相关调控靶点与信号通路。

2.1 核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）

核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）通过参与铁代谢、谷胱甘肽合成、抗氧化反应及脂质代谢等多个过程，发挥抑制铁死亡的作用。[18] 一方面，Nrf2 可促进抗氧化基因的表达，增加细胞抵抗氧化应激的能力。另一方面，其通过调控铁蛋白的合成与降解，维持细胞内铁稳态，从而影响铁的吸收、转运和储存，并调节细胞对铁死亡的敏感性。[24] 研究显示，伞形酮（一种香豆素衍生物）逆转了 HK-2 细胞和糖尿病小鼠肾脏组织中 Nrf2 的下调，增加抗氧化酶 HO-1 的表达，进而抑制铁死亡的发生并延缓 DKD 的进展。[25]

2.2 谷胱甘肽过氧化物酶 4（GPX4）

在铁死亡过程中，GPX4 作为一种关键的抗氧化酶，能够有效清除磷脂氢过氧化物，从而延缓铁死亡的进程。在细胞内，GPX4 凭借其催化活性，能够降低脂质过氧化物的毒性，减少过氧化物的积聚，维持膜脂质双分子层的稳态，从而抑制铁死亡的发生。研究显示，与健康对照组相比，糖尿病肾病患者肾组织中 GPX4 表达显著降低，且主要在肾小管间质中，提示 GPX4 可能是终末期肾脏病的独立预测因子。[26] 此外，在 DKD 小鼠肾脏中，ACSL4 表达增加，GPX4 表达减少，脂质过氧化物增多，铁含量升高。铁死亡诱导剂 erastin 或 RSL3 可诱导肾小管细胞发生铁死亡。[27]

2.3 环氧合酶（cyclooxygenase 2, COX-2）

COX-2 调节炎症及氧化应激相关途径，影响细胞内铁稳态。当细胞内游离铁离子水平异常升高时，会进一步加剧氧化应激反应，进而诱导细胞铁死亡的发生。研究表明，在 DKD 中，近端肾小管 COX-2 过表达可引起细胞氧化还原损伤，COX-2 因此被确定为铁死亡的潜在调控靶点。[28] 此外，使用 COX-2 抑制剂可有效降低白蛋白尿以及改善肾脏组织学损伤，同时伴随肾血管生成素 1（angiopoietin-1, Ang-1）及内皮细胞TEK酪氨酸激酶（TEK tyrosine kinase endothelial, TIE2）系统的上调。

2.4 花生四烯酸 15-脂氧合酶（recombinant arachidonate-15-lipoxygenase, ALOX15）

ALOX15 是嗜酸性粒细胞炎症的关键标志物，其活性与细胞内的铁离子水平密切相关。细胞内的不饱和脂质经其催化转化为氧化脂质中间体，进而促进铁死亡的发生、降低细胞存活率。因此，ALOX15 被认为是铁死亡的重要靶点。研究显示，与对照组相比，db/db 小鼠肾组织中 ALOX15 的 mRNA 和蛋白表达水平显著升高，该结果与在人体肾组织检测中的结果一致，提示 ALOX15 介导的铁死亡在糖尿病肾病进展中发挥重要作用。[29]

2.5 过氧化物还原酶 6（peroxiredoxin6, PRDX6）

过氧化物还原酶 6（PRDX6）具有清除过氧化脂质及过氧化氢等活性氧（ROS）的功能，在维持细胞膜完整性及抑制铁死亡方面发挥重要作用。研究显示，在高糖诱导的足细胞损伤模型中，PRDX6 的过表达显著逆转了细胞肥大现象，其分子机制涉及三个层面：① 有效降低细胞内游离铁蓄积；② 激活溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11, SLC7A11 or xCT）；③ 增强 GPX4 的生物活性。这种多靶点调控模式最终改善了足细胞在病理状态下的功能障碍。[30]

2.6 二价金属转运蛋白 ZRT/IRT 样蛋白 14（ZRT/IRT-like protein14, ZIP14）

ZIP14 作为一种重要的金属离子转运蛋白，

参与铁离子的跨膜转运，负责将铁离子由细胞外运输到细胞内。其表达水平的升高与铁的累积密切相关，可触发铁死亡进程，参与 DKD 的病理机制。[31] 在体外的 HK-2 肾小管细胞实验中，ZIP14 表达上调可显著增加细胞内的 Fe^{2+} 水平。进一步的研究发现，使用铁死亡抑制剂后，ZIP14 的表达、Fe^{2+} 浓度和脂质过氧化标志物丙二醛（MDA）的生成量均有所下降。上述结果表明，ZIP14 不仅促进铁离子的积累，而且在铁死亡的启动中发挥重要作用，提示其可能成为 DKD 治疗的潜在靶点。[31]

2.7 高迁移率族蛋白 1（high mobility group box 1 protein, HMGB1）

研究表明，相较于健康个体，DKD 患者的血清中 HMGB1 水平显著升高，且其升高程度与铁死亡的发生密切相关。进一步实验发现，敲低 HMGB1 基因能够有效抑制高糖环境下系膜细胞的铁死亡，其机制可能与激活 Nrf2 通路、抑制 TLR4/NF-κB 信号等有关，从而缓解 DKD 相关病理损伤。[32] 上述结果提示，抑制 HMGB1 的表达可能为治疗铁死亡相关 DKD 的潜在策略。

2.8 SLC7A11/GPX4 通路

在细胞铁死亡调控机制中，SLC7A11/GPX4 信号通路发挥重要作用，主要通过维持细胞内谷胱甘肽（GSH）水平和抗脂质过氧化来调控氧化还原平衡，从而抑制铁死亡发生。[33] SLC7A11 介导胱氨酸/谷氨酸逆向转运，促进胱氨酸摄取并转化为半胱氨酸，支持 GSH 合成；GSH 作为 GPX4 的辅因子，使 GPX4 催化脂质过氧化物（PL-OOH）还原为无毒脂质醇，清除有害过氧化物并减轻氧化应激。SLC7A11 和 GPX4 表达显著下调时，半胱氨酸/GSH 水平下降，导致脂质过氧化物蓄积，最终诱发铁死亡。[33,34] 在高糖刺激的 HK-2 细胞中，铁死亡标志物常呈现促铁死亡因子 ACSL4 和 TfR1 表达上调、抗铁死亡因子 GPX4、SLC7A11 及 FTH1 表达下调，导致铁过载、ROS 积累和脂质过氧化加剧。[34] 研究显示，通过激活 Nrf2 通路或药物干预上调 SLC7A11/GPX4 表达，可显著抑制 HG 诱导的 HK-2 细胞铁死亡，改善细胞存活和功能。[35] 近期研究还揭示了 C/EBPα-ACSL4 轴在 DKD 肾小管损伤中的关键作用：C/EBPα 通过转录激活 ACSL4 增强 PUFA 整合至膜磷脂，进而促进脂质过氧化与肾小管细胞铁死亡，敲除该通路可显著减轻 DKD 模型的肾损伤。[36]

综上所述，Nrf2、GPX4、COX-2 和 ALOX15 等铁死亡调控靶点与通路在 DKD 的病理过程中发挥重要作用，深入解析其调控机制将为 DKD 的治疗策略提供新的思路与干预靶点。

3. 中医药干预铁死亡防治 DKD

基于上述靶点与通路，近年来中医药调控铁死亡防治 DKD 的研究已取得一系列进展。中医认为，DKD 属于“肾消”“水肿”“虚劳”范畴，其核心病机为气阴两虚、瘀血阻络、淤阻肾络与水湿运化失调等，治以益气养阴、活血化瘀为主。近年来多项研究表明，中药活性成分及复方能够通过调控铁死亡关键靶点与通路，发挥肾脏保护作用。

3.1 中药活性成分

目前已有多种中药活性成分被证实可通过调控铁死亡改善 DKD 肾损伤（见表 1）。从作用机制来看，这些成分主要通过以下途径发挥作用：（1）上调 GPX4 等抗氧化酶表达，增强脂质过氧化物清除能力，如牡荆素（vitexin）、光甘草定（glabridin）、毛蕊异黄酮（calycosin）等；（2）激活 Nrf2/HO-1 信号通路，增强细胞整体抗氧化防御，如伞形酮（umbelliferone）、非瑟酮（fisetin）、番泻苷 A（sennoside A）、藏红花酸（crocin）等；（3）螯合游离 Fe^{2+} 或抑制铁转运蛋白表达，减少铁过载，如槲皮素（quercetin）、秋葵总黄酮（total flavonoids of okra）等；（4）调控特异性信号轴，如大黄酸（rhein）通过 RAC1/NOX1 轴抑制铁死亡与上皮间充质转化，银杏内酯 B（ginkgolide B）通过抑制 GPX4 泛素化稳定其蛋白水平。值得注意的是，多数成分兼具上述多种作用机制，体现了中药多靶点干预的特点。

表 1 调控铁死亡的中药活性成分

活性成分	中药来源	实验模型	作用机制
牡荆素 (vitexin)[37]	绿豆、金莲花、山楂叶	体内：STZ 诱导的 DKD 小鼠；体外：高糖诱导的 HK-2 细胞	促进 GPX4 表达，降低肾脏 ROS，抑制脂质过氧化
槲皮素 (quercetin)[38]	苹果、菟丝子、三七	体内：AKI 小鼠模型；体外：Erastin/RSL3 处理的 HK-2 细胞	螯合 Fe^{2+}，清除 ROS，抑制肾小管上皮细胞铁死亡
光甘草定 (glabridin)[39]	光果甘草	体内：STZ 诱导的 DKD 小鼠；体外：高糖诱导的 HK-2 细胞	促进 GPX4、SLC7A11 和 SLC3A2 的上调，降低铁浓度、MDA 并抑制 TRF1 的表达
非瑟酮 (fisetin)[40]	黄栌	体内：高脂饮食诱导的 DKD 小鼠	促进 Nrf2 核转位，调节下游抗氧化酶如 HO-1 等标志物表达，缓解氧化应激
毛蕊异黄酮 (calycosin)[41]	黄芪	体内：STZ 与高脂饮食诱导的 DKD 大鼠；体外：高糖诱导的 HK-2 细胞	促进 GSH 与 GPX4 表达，抑制乳酸脱氢酶、MDA 以及核受体辅激活蛋白 4 的表达
大黄酸 (rhein)[42]	大黄、芦荟	体内：db/db 小鼠或 STZ 诱导的 DKD 小鼠；体外：高糖诱导的 HK-2 细胞	调控 RAC1/NOX1/β-catenin 信号通路，降低 ROS、MDA、Fe^{2+} 积累及 TfR1、ACSL4 表达，抑制铁死亡并下调上皮间充质转化相关蛋白
秋葵总黄酮 (total flavonoids of okra)[43]	秋葵	体内：STZ 诱导的 DKD 大鼠；体外：高糖诱导的 HK-2 细胞	减少 ROS 生成及铁沉积，降低 MDA、Fe^{2+}、TfR1、ACSL4 水平，上调 GPX4 和 SLC7A11 表达，抑制脂质过氧化及铁死亡
伞形酮 (umbelliferone)[25]	杜仲、白芷和当归	体内：STZ 诱导的 DKD 大鼠；体外：高糖诱导的 HK-2 细胞	调控 Nrf2/HO-1 信号通路，抑制 ROS 积累，上调 GPX4、Nrf2、HO-1 表达，降低 ACSL4 水平，抑制铁死亡
银杏内酯 B (ginkgolide B)[44]	银杏叶	体内：STZ 诱导的 DKD 大鼠/小鼠；体外：高糖诱导的肾细胞	降低 GPX4 泛素化水平，上调 GPX4 和 FTH1 表达，抑制 Fe^{2+}、ROS、TfR1 及纤维化相关蛋白生成，抑制铁死亡与氧化应激
番泻苷 A (sennoside A)[45]	大黄、番泻叶	体内：STZ 诱导的 DKD 大鼠	调控 Nrf2/HO-1 信号通路，降低 COX-2 和 MDA 水平，上调 GPX4 表达及 GSH 活性，抑制铁死亡

表 1 调控铁死亡的中药活性成分（续）

活性成分	中药来源	实验模型	作用机制
藏红花酸 (crocin)[46]	藏红花	体外：高糖诱导的人肾小球系膜细胞	上调 Nrf2、GPX4、HO-1 表达，降低 ROS 积累，抑制炎症及纤维化因子表达，抑制铁死亡，减轻肾小球系膜细胞损伤
甘草酸 (glycyrrhizic acid)[47]	甘草	体外：高糖诱导的小鼠足细胞	抑制 HMGB1 和 ROS 产生，上调 GPX4 表达，抑制铁死亡，减轻高糖环境下足细胞损伤及 DKD 肾脏损伤

3.2 中药复方

中药复方在调控铁死亡治疗 DKD 方面同样展现出独特优势（见表 2）。五首复方均以益气养阴、活血化瘀为基本治法，与 DKD 气阴两虚兼血瘀的核心病机相契合。在分子机制层面，各复方主要通过调控 SLC7A11/GPX4 轴或 Nrf2/HO-1/GPX4 通路抑制铁死亡，同时兼顾减少铁沉积、降低脂质过氧化水平及改善肾脏病理结构。其中，三黄益肾胶囊的研究通过 RSL3（GPX4 抑制剂）反向验证了其作用靶点的特异性，为复方调控铁死亡提供机制证据。

表 2 调控铁死亡治疗 DKD 的中药复方

复方名称	主要组成	功效	实验模型	关键作用机制
活血地龟汤[48]	当归、熟地黄、龟板、黄芪、红花、泽兰等	养阴补气、活血祛瘀	体内：STZ 诱导的 DKD 大鼠；体外：高糖诱导的足细胞	调控肾组织细胞铁死亡，逆转铁沉积及线粒体损伤
补阳还五汤[49]	黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎等	补气、通络、活血	体内：STZ 诱导的 DKD 小鼠	降低铁负荷，提高 GSH 活性，减少 ROS 表达，调节 MDA、4-HNE、ACSL4 水平，上调 SLC7A11 和 GPX4，抑制铁死亡
三黄益肾胶囊[50]	黄芪、金针参、菟丝子、黄精等	益气养阴、活血化瘀、固精	体内：db/db 小鼠或 STZ 诱导的 DKD 小鼠；体外：RSL3（GPX4 抑制剂）反向验证	减少铁过载，激活 system Xc^--GSH-GPX4 信号通路，抑制铁死亡
益糖康[51]	黄芪、红参、白术、五味子等	健脾益气、养阴清热	体内：STZ 与高脂饮食诱导的 DKD 大鼠	下调 p53、COX-2、NOX1 表达，上调 SLC7A11、GPX4、FTH1 表达，抑制铁死亡，优化肾小管结构及肾小球形态，降低蛋白尿
参芪地黄汤[52]	黄芪、熟地黄、山药、牡丹皮、山茱萸等	益气养阴、健脾补肾	体外：高糖诱导的 HK-2 细胞	调控 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路，降低 Fe^{2+} 和 MDA 水平，增加 GSH 活性，上调 Nrf2、HO-1、xCT、GPX4 表达，抑制脂质过氧化及铁死亡，保护 HK-2 细胞

讨论

综合现有研究，铁死亡在 DKD 肾脏损伤中并非单一通路驱动，而是铁代谢紊乱、脂质过氧化失控与抗氧化防御崩溃三者交织形成的正反馈环路：高糖环境下 Fe^{2+} 经 Fenton 反应大量生成 ROS，ACSL4 活性增强为过氧化提供底物，System Xc^- 功能受损致 GSH 耗竭使 GPX4 丧失清除能力；铁超载加速脂质过氧化，其产物又干扰铁蛋白储铁功能，进一步释放游离铁。这一恶性循环在慢性高糖微环境中持续放大，最终导致肾脏固有细胞进行性丢失和纤维化。此外，ZIP14、HMGB1、PRDX6 等新靶点的发现提示铁死亡调控网络远比经典 system Xc^--GSH-GPX4 轴复杂，也为治疗干预提供了更多潜在切入点。

从中医理论看，DKD 属 "肾消" "水肿" "虚劳" "关格" "尿浊" 等范畴，基本病机为本虚标实——以气阴两虚为始动因素，渐至脾肾两虚、阴阳俱损为本；以瘀血阻络、湿浊内蕴、痰瘀互结为标，贯穿疾病始终。这一病机框架与铁死亡的分子机制存在一定的理论对应：气阴两虚、瘀血阻络作为 DKD 的核心病机，可与 SLC7A11/GPX4 抗氧化轴功能减退、铁异常沉积所致的肾脏微循环障碍及脂质过氧化失控相互呼应；阴虚燥热可致津液耗伤、内热渐生，此种 "内热灼津" 的病理状态，与高糖微环境下 ROS 持续蓄积、脂质过氧化反应放大所造成的氧化损伤，在病理意象上具有一定相似性；湿浊痰瘀互结则有形之邪胶着难化，与铁死亡晚期脂质过氧化产物大量堆积、细胞膜完整性丧失所引发的不可逆组织损伤亦相呼应。本文所述五首复方均以益气养阴、活血化瘀为基本治法，其药理效应恰覆盖铁死亡调控的多个关键环节：活血地龟汤通过减少铁沉积修复线粒体异常，[48] 补阳还五汤通过上调 SLC7A11/GPX4 改善氧化应激，[49] 三黄益肾胶囊通过调控胱氨酸/GSH 轴延缓病理进展，[50] 益糖康与参芪地黄汤分别通过抑制 p53/COX-2 和激活 Nrf2/HO-1 通路减少蛋白尿及肾纤维化。[51,52] 由此可见，黄芪等补气药多能上调 GPX4、SLC7A11 表达以重建抗氧化防御屏障，当归、丹参、红花等活血化瘀药则在减轻肾脏铁沉积、清除脂质过氧化产物、修复线粒体功能等方面表现突出，充分体现了中药复方 "异病同治" 的辨治思维与多靶点协同干预的组方优势。

在中药活性成分层面，已有较丰富的证据积累。牡荆素（vitexin）、[37] 槲皮素（quercetin）、[38,53] 光甘草定（glabridin）[39] 等通过上调 GPX4 或螯合 Fe^{2+} 抑制脂质过氧化；伞形酮（umbelliferone）、藏红花酸（crocin）、番泻苷 a（sennoside A）等侧重激活 Nrf2/HO-1 轴增强抗氧化防御；大黄酸（rhein）调控 RAC1/NOX1/β-catenin 轴，[42] 银杏内酯 B（ginkgolide B）抑制 GPX4 泛素化稳定其功能，[44] 甘草酸（glycyrrhizic acid）则拮抗 HMGB1 及 ROS，多维度减轻肾损伤。[54]

综合上述复方与单体成分的研究成果可以看出，中药通过多靶点协同作用调控铁死亡相关通路，在 DKD 中具有独特的治疗优势。然而，现有研究仍存在以下共性不足，未来可针对性地加以改进：

问题 ① 多数研究仅观察单一时间点的指标变化，缺乏铁死亡动态演变过程的追踪。

展望 → 未来可借助多组学技术（蛋白组、脂质组、代谢组）联合时序检测，刻画 DKD 进程中铁死亡的动态轨迹，为干预时机选择提供依据。

问题 ② 部分研究未设置铁死亡诱导剂（如 erastin、RSL3）或抑制剂（如 ferrostatin-1）的反向验证组（三黄益肾胶囊使用 RSL3 反向验证是较好范例），因果论证力度不足。

展望 → 未来研究应规范设计反向验证组，并结合基因敲除/敲降技术，明确中药成分与铁死亡通路的因果关联。

问题 ③ 中药成分的体内代谢转化、生物利用度及肾脏靶向性等药代动力学问题鲜有涉及，制约了临床转化。

展望 → 未来需系统开展药代动力学研究，并探索基于纳米技术的肾脏靶向递送系统，提高活性成分（如银杏内酯 B、秋葵总黄酮）在肾组织的有效浓度。

问题 ④ 现有研究多采用 db/db 小鼠或 STZ 诱导模型，与人类 DKD 长期慢性进展存在差距。

展望 → 未来需推动从临床前研究向高质量随机对照试验的过渡，探索中西医结合（如中药复方联合 SGLT2 抑制剂）治疗模式，并长期监测铁螯合或抗氧化干预的潜在副作用（如铁缺乏、免疫抑制），确保治疗安全。

综上，通过跨学科协作与技术创新，中医药在铁死亡靶向治疗 DKD 领域有望实现从基础研究到临床实践的全面突破。

结论

铁死亡是糖尿病肾病发生发展的关键病理机制，Nrf2、GPX4、SLC7A11、HMGB1、ZIP14 等关键靶点及相关信号通路在其中发挥核心调控作用。中医药可通过多靶点调控铁代谢、抗氧化系统与脂质过氧化，抑制肾脏细胞铁死亡，从而减轻肾损伤、延缓 DKD 进展。未来需进一步深化机制研究、开展高质量临床试验，推动中医药靶向铁死亡治疗 DKD 的临床转化。

致谢

本文章由上海市自然科学基金（25ZR1401334）；中西医协同慢病管理研究项目（CXZH2024057）；上海市卫生健康委员会临床研究项目（20254Y0135）共同资助。

References

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183: 109119.
2. Diabetes Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2020 edition, Part 2). Chinese Journal of Practical Internal Medicine. 2021;41(9):757-84. (in Chinese)
3. Ayinde KS, Olaoba OT, Ibrahim B, Lei D, Lu Q, Yin XX, et al. AMPK allostery: a therapeutic target for the management/treatment of diabetic nephropathy. Life Sci. 2020;261:118455.
4. Jairoun AA, Ping CC, Ibrahim B. Pharmacotherapeutic considerations and treatment patterns of antihyperglycemic agents for diabetic nephropathy: a review of the literature. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023;27(24):12058-69.
5. Tye SC, Denig P, Lambers Heerspink HJ. Precision medicine approaches for diabetic kidney disease: opportunities and challenges. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(Suppl 2): 3-9.
6. Wang H, Liu DW, Zheng B, Yang Y, Qiao YJ, Li SY, et al. Emerging role of ferroptosis in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. Int J Biol Sci. 2023;19(9):2678-94.
7. Lu QY, Yang LJ, Xiao JJ, Liu Q, Ni LH, Hu JW, et al. Empagliflozin attenuates the renal tubular ferroptosis in diabetic kidney disease through AMPK/NRF2 pathway. Free Radic Biol Med. 2023;195:89-102.
8. Ji J, Tao PY, Wang Q, Cui MM, Cao MF, Xu YZ. Emodin attenuates diabetic kidney disease by inhibiting ferroptosis via upregulating Nrf2 expression. Aging (Albany NY). 2023;15(15): 7673-88.
9. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012;149(5):1060-72.
10. Jia MT, Qin DH, Zhao CY, Chai L, Yu ZX, Wang WW, et al. Redox homeostasis maintained by GPX4 facilitates STING activation. Nat Immunol. 2020;21(7):727-35.
11. Lei PX, Bai T, Sun YL. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review. Front Physiol. 2019;10:139.

12. Chen X, Yu CH, Kang R, Tang DL. Iron metabolism in ferroptosis. Front Cell Dev Biol. 2020;8: 590226.
13. Kagan VE, Mao GW, Qu F, Friedmann Angeli JP, Doll S, St Croix C, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. Nat Chem Biol. 2017;13(1):81-90.
14. Kim JW, Lee JY, Oh M, Lee EW. An integrated view of lipid metabolism in ferroptosis revisited via lipidomic analysis. Exp Mol Med. 2023; 55(8):1620-31.
15. Ding KY, Liu CB, Li L, Yang M, Jiang N, Luo SL, et al. Acyl-CoA synthase ACSL4: an essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism. Chin Med J (Engl). 2023;136(21):2521-37.
16. Tu H, Tang LJ, Luo XJ, Ai KL, Peng J. Insights into the novel function of system Xc^- in regulated cell death. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(3):1650-62.
17. Tang DL, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. Cell Research. 2021;31:107-25.
18. Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis. Redox Biol. 2019;23:101107.
19. Wei TW, Qin Y, Lin XH, Wang XJ, Chen SY, Chen X, et al. Mapping the future: bibliometric insights into ferroptosis and diabetic nephropathy. Front Physiol. 2025;16:1516466.
20. Long ZY, Luo YF, Yu M, Wang XY, Zeng LT, Yang KL. Targeting ferroptosis: a new therapeutic opportunity for kidney diseases. Front Immunol. 2024;15:1435139.
21. Chen Y, Huang GD, Qin T, Zhang ZC, Wang HL, Xu YP, et al. Ferroptosis: a new view on the prevention and treatment of diabetic kidney disease with traditional Chinese medicine. Biomed Pharmacother. 2024;170:115952.
22. Li M, Zhao S, Liu Y, Wang Q, Chen YZ, Zhou YR. Pathological characteristics of ferroptosis in kidney tissues in type 2 diabetic patients with diabetic kidney disease. Diabetes Metab Syndr Obes. 2024;17:4105-13.
23. Shen R, Yu X, Shi CF, Fang Y, Dai CS, Zhou Y. ACSL4 predicts rapid kidney function decline in patients with diabetic kidney disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1499555.
24. Anandhan A, Dodson M, Shakya A, Chen JJ, Liu PF, Wei YY, et al. Nrf2 controls iron homeostasis and ferroptosis through HERC2 and VAMP8. Sci Adv. 2023;9(5):eade9585.
25. Jin T, Chen C. Umbelliferone delays the progression of diabetic nephropathy by inhibiting ferroptosis through activation of the Nrf-2/HO-1 pathway. Food Chem Toxicol. 2022; 163:112892.
26. Wang YH, Chang DY, Zhao MH, Chen M. Glutathione peroxidase 4 is a predictor of diabetic kidney disease progression in type 2 diabetes mellitus. Oxid Med Cell Longev. 2022; 2022:2948248.
27. Wang Y, Bi R, Quan F, Cao QH, Lin YT, Yue CX, et al. Ferroptosis involves in renal tubular cell death in diabetic nephropathy. Eur J Pharmacol. 2020;888:173574.
28. Wu ZY, Li D, Tian DY, Liu XJ, Wu ZM. Aspirin mediates protection from diabetic kidney disease by inducing ferroptosis inhibition. PLoS One. 2022;17(12):e0279010.
29. Wang X, Jiang L, Liu XQ, Huang YB, Zhu W, Zeng HX, et al. Identification of genes reveals the mechanism of cell ferroptosis in diabetic nephropathy. Front Physiol. 2022; 13:890566.
30. Zhang QJ, Hu YC, Hu JE, Ding Y, Shen YQ, Xu H, et al. Sp1-mediated upregulation of Prdx6 expression prevents podocyte injury in diabetic nephropathy via mitigation of oxidative stress and ferroptosis. Life Sci. 2021; 278:119529.
31. Wu KP, Fei LY, Wang XH, Lei Y, Yu L, Xu WQ, et al. ZIP14 is involved in iron deposition and triggers ferroptosis in diabetic nephropathy. Metallomics. 2022;14(7):mfac034.
32. Wu Y, Zhao Y, Yang HZ, Wang YJ, Chen Y. HMGB1 regulates ferroptosis through Nrf2

pathway in mesangial cells in response to high glucose. Biosci Rep. 2021;41(2):BSR20202924.
33. Kim S, Kang SW, Joo J, Han SH, Shin H, Nam BY, et al. Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions. Cell Death & Disease. 2021;12:160.
34. Huang JZ, Chen GY, Wang JL, Liu SB, Su J. Platycodin D regulates high glucose-induced ferroptosis of HK-2 cells through glutathione peroxidase 4 (GPX4). Bioengineered. 2022;13(3): 6627-37.
35. Shan XM, Chen CW, Zou DW, Gao YB, Ba YY, He JX, et al. Suppression of ferroptosis through the SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis contributes to the therapeutic action of the Tangshenning formula on diabetic renal tubular injury. Chin Med. 2024;19:151.
36. Xia ZR, Wei ZN, Li X, Liu YZ, Gu XC, Tong JH, et al. C/EBPα-mediated ACSL4-dependent ferroptosis exacerbates tubular injury in diabetic kidney disease. Cell Death Discov. 2024;10(1):448.
37. Zhang S, Zhang SX, Wang H, Chen Y. Vitexin ameliorated diabetic nephropathy via suppressing GPX4-mediated ferroptosis. Eur J Pharmacol. 2023;951:175787.
38. Wang Y, Quan F, Cao QH, Lin YT, Yue CX, Bi R, et al. Quercetin alleviates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis. J Adv Res. 2020; 28:231-43.
39. Tan HT, Chen JX, Li YC, Li YS, Zhong YC, Li GZ, et al. Glabridin, a bioactive component of licorice, ameliorates diabetic nephropathy by regulating ferroptosis and the VEGF/Akt/ERK pathways. Mol Med. 2022;28(1):58.
40. Ge CX, Xu MX, Qin YT, Gu TT, Lou DS, Li Q, et al. Fisetin supplementation prevents high fat diet-induced diabetic nephropathy by repressing insulin resistance and RIP3-regulated inflammation. Food Funct. 2019;10(5):2970-85.
41. Huang D, Shen PC, Wang C, Gao JD, Ye CY, Wu F. Calycosin plays a protective role in diabetic kidney disease through the regulation of ferroptosis. Pharm Biol. 2022;60(1):990-6.
42. Xiong D, Hu W, Han XF, Cai YH. Rhein inhibited ferroptosis and EMT to attenuate diabetic nephropathy by regulating the Rac1/NOX1/β-Catenin axis. Front Biosci (Landmark Ed). 2023;28(5):100.
43. Wang MZ, Cai YF, Fang QJ, Liu YL, Wang J, Chen JX, et al. Inhibition of ferroptosis of renal tubular cells with total flavones of *Abelmoschus manihot* alleviates diabetic tubulopathy. Anat Rec (Hoboken). 2023;306(12):3199-213.
44. Chen J, Ou ZJ, Gao TT, Yang YW, Shu AM, Xu HQ, et al. Ginkgolide B alleviates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting GPX4 ubiquitination to improve diabetic nephropathy. Biomed Pharmacother. 2022;156:113953.
45. Ding Y, Wang L. Mechanism exploration of sennoside A in treating DN based on Nrf2/HMOX-1 ferroptosis signaling pathway. Information on Traditional Chinese Medicine. 2021;38(7):36-9. (in Chinese)
46. Lu JH, Liu AJ. Crocetin inhibits high glucose-induced ferroptosis in human glomerular mesangial cells through regulating Nrf2/HO-1 pathway. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology. 2023;34(1):8-15. (in Chinese)
47. Ran Z, Wang YJ, Wang Z, Zhao TQ, Hou SZ. Glycyrrhizic acid inhibits high glucose induced extracellular matrix synthesis in mice glomerular mesangial cells by regulating TGF-β1/Smads signaling pathway. Journal of Ningxia Medical University. 2021;43(4):371-6. (in Chinese)
48. Peng ZN. To explore the mechanism of Huoxue Digui decoction in treating diabetic kidney disease based on the regulation of ferroptosis in podocyte by arachidonic acid metabolic pathway [dissertation]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine; 2022. (in Chinese)
49. Zheng LL, Guo DZ. Effect of Buyang Huanwutang on ferroptosis in diabetic kidney disease mice. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae. 2023;29(17): 34-41. (in Chinese)

50. Lv SQ, Li HJ, Zhang TY, Su XH, Sun WJ, Wang QH, et al. San-Huang-Yi-Shen capsule ameliorates diabetic nephropathy in mice through inhibiting ferroptosis. Biomed Pharmacother. 2023;165:115086.
51. Li YC. Mechanism study of Chinese herbal compound Yitangkang in preventing and treating diabetic kidney injury by regulating SLC7A11/GPX4-mediated ferroptosis [dissertation]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine; 2022. (in Chinese)
52. Wang ZB, Zou XL, Zou YX, Wang LH, Wu YT. Shenqi Dihuang decoction inhibits high-glucose induced ferroptosis of renal tubular epithelial cells via Nrf2/HO-1/GPX4 pathway. China Journal of Chinese Materia Medica. 2023; 48(19):5337-44. (in Chinese)
53. Zhang Y, Gao ZH, Liu JQ, Xu ZH. Protective effects of baicalin and quercetin on an iron-overloaded mouse: comparison of liver, kidney and heart tissues. Nat Prod Res. 2011; 25(12):1150-60.
54. Chen XY, Meng XY, He YT, Cai WW, Hou B, Qiu LY, et al. Research progress of active components of Chinese materia medica intervening ferroptosis for the treatment of diabetic nephropathy. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine. 2025;32(3):192-7. (in Chinese)

วารสารการแพทย์แผนจีนในประเทศไทย
Thailand Journal of Traditional Chinese Medicine
泰国中医药杂志

บทความปริทัศน์

ความก้าวหน้าทางการวิจัยเกี่ยวกับการใช้สมุนไพรจีนในการควบคุมภาวะ ferroptosis เพื่อการรักษาโรคไตจากเบาหวาน

ฮู จือหาน, ถัง หมิ่น, ฉง อี้เหล่ย, อู๋ เถิงเฟย, เจิ้ง เอินหง, หยาง หัว
แผนกต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม โรงพยาบาลหลงหัวในสังกัดมหาวิทยาลัยการแพทย์แผนจีนเซี่ยงไฮ้

บทคัดย่อ: โรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease) เป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรงของโรคเบาหวาน โดยแนวทางการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบันยังคงมีข้อจำกัดในการชะลอการดำเนินโรค ภาวะ ferroptosis ซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งของการตายของเซลล์ที่พึ่งพาธาตุเหล็กและขับเคลื่อนโดยกระบวนการ lipid peroxidation มีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับโรคไตจากเบาหวาน กลไกการเกิดโรคเกี่ยวข้องกับความไม่สมดุลของเมแทบอลิซึมของธาตุเหล็ก ความผิดปกติของระบบต้านอนุมูลอิสระ และการสะสมของ lipid peroxide accumulation ภาวะน้ำตาลสูงยิ่งทำให้ความเสียหายจากออกซิเดชันในไตรุนแรงขึ้น ส่งผลให้เกิดการแสดงออกผิดปกติของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ ferroptosis เช่น การลดลงของ glutathione peroxidase 4 (GPX4) และส่งเสริมให้การทำงานของไตเสื่อมลง ศาสตร์การแพทย์แผนจีนมีข้อได้เปรียบจากคุณลักษณะขององค์ประกอบหลายชนิด และเป้าหมายการออกฤทธิ์หลายระดับ จึงอาจควบคุมภาวะ ferroptosis ผ่านกลไกต่างๆ ได้แก่ iron ion chelation การเสริมฤทธิ์ของเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ และการยับยั้งกระบวนการ lipid peroxidation อันนำไปสู่การบรรเทาความเสียหายของไต ในอนาคตควรบูรณาการเทคโนโลยี multi-omics technologies เพื่อวิเคราะห์กลไกการออกฤทธิ์ให้ลึกซึ้งและเป็นระบบยิ่งขึ้น ควบคู่กับการยืนยันประสิทธิผลทางการรักษาผ่านการทดลองทางคลินิก ทั้งนี้ เพื่อพัฒนาแนวทางการรักษารูปแบบใหม่ที่ผสานศาสตร์การแพทย์แผนจีนเข้ากับการแพทย์ตะวันตกอย่างมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: โรคไตจากเบาหวาน; ภาวะ ferroptosis; ศาสตร์การแพทย์แผนจีน; ภาวะเครียดออกซิเดชัน; กระบวนการ lipid peroxidation

ผู้รับผิดชอบบทความ: หยาง หัว: yanghua@longhua.net

วารสารการแพทย์แผนจีนในประเทศไทย
Thailand Journal of Traditional Chinese Medicine
泰国中医药杂志

Review Article

Research progress on traditional Chinese medicine regulating ferroptosis in the treatment of diabetic nephropathy

Hu Zhihan, Tang Min, Cong Yilei, Wu Tengfei, Zheng Enhong, Yang Hua

Department of Endocrinology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, China

Abstract: Diabetic kidney disease (DKD) is a serious complication of diabetes mellitus, and current therapeutic approaches remain limited in delaying its progression. Ferroptosis, a form of cell death driven by iron-dependent lipid peroxidation, is closely associated with DKD. Its underlying mechanisms involve iron metabolism dysregulation, antioxidant system dysfunction, and lipid peroxide accumulation. Hyperglycemic conditions exacerbate renal oxidative damage, leading to aberrant expression of ferroptosis-related proteins such as downregulation of glutathione peroxidase 4 (GPX4), thereby promoting deterioration of renal function. Traditional Chinese medicine, with its multi-component and multi-target advantages, can modulate ferroptosis through pathways including iron ion chelation, enhancement of antioxidant enzyme activity, and inhibition of lipid peroxidation, thereby attenuating renal injury. Future research should integrate multi-omics technologies to further elucidate the underlying mechanisms of action, and validate therapeutic efficacy through clinical trials, with the aim of exploring novel strategies for integrated traditional Chinese and Western medicine treatment.

Keywords: diabetic kidney disease; ferroptosis; traditional Chinese medicine; oxidative stress; lipid peroxidation

Corresponding author: Yang Hua: yanghua@longhua.net