

丹酚酸 B 防治肾功能衰竭作用机制的研究进展

王小娇, 况刚, 廖如贤*, 张昌碧

重庆市大足区人民医院 重症医学科, 重庆 402360

摘要: 肾功能衰竭是各种慢性肾脏病的终末阶段, 可发生肾组织进行性不可逆性损伤。丹酚酸 B 是丹参中主要水溶性化合物, 能够抗肾间质纤维化、抗脂质氧化反应、抗炎反应、改善肾脏血液循环、抗细胞凋亡、抗缺血再灌注损伤、保护血管内皮细胞功能。综述了丹酚酸 B 防治肾功能衰竭的作用机制, 以为丹酚酸 B 的临床使用价值提供参考。

关键词: 丹酚酸 B; 肾功能衰竭; 肾间质纤维化; 脂质氧化反应; 炎症反应

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)11-2665-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.042

Research progress on mechanism of salvianolic acid B in prevention and treatment of renal failure

WANG Xiao-jiao, KUANG Gang, LIAO Ru-xian, ZHANG Chang-bi

Department of Intensive Care Medicine, The People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China

Abstract: Renal failure is the end stage of various chronic kidney diseases, which can cause progressive and irreversible damage to renal tissue. Salvianolic acid B is the main water-soluble compound in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, which can resist renal interstitial fibrosis, resist lipid oxidation reaction, anti-inflammatory response, improve renal blood circulation, resist apoptosis, resist ischemia-reperfusion injury, and protect vascular endothelial cell function. This paper reviews the mechanism of salvianolic acid B in preventing and treating renal failure, in order to provide reference for the clinical use value of salvianolic acid B.

Key words: salvianolic acid B; renal failure; renal interstitial fibrosis; lipid oxidation reaction; inflammatory reaction

肾功能衰竭是各种慢性肾脏病的终末阶段, 具有病情重、死亡率高特点, 严重威胁患者生命健康^[1]。我国慢性肾脏病成人的发病率约为 10%, 终末期肾脏病的发病率为 (100~130)/百万, 且呈逐年增长的趋势^[2]。肾功能衰竭可发生肾组织进行性不可逆性损伤, 造成血肌酐、尿氮素等血生化指标异常改变, 可累及内分泌、消化、循环、神经等多种系统、组织、器官异常的临床病变^[3]。肾移植、透析替代治疗是目前肾功能衰竭终末期公认的有效治疗手段, 但手术适应症严苛、价格昂贵, 限制了其临床普及推广, 术后还需长期免疫排斥治疗, 严重增加患者的经济负担^[4]。随着中药在慢性肾功能衰竭研究的深入, 其临床疗效逐渐受到广大医患的认可, 借助现今医疗技术手段加以研究, 对减轻延缓肾功能衰竭病情恶化、改善患者生活质量具有重要

意义^[5]。肾功能衰竭属于中医“虚劳”“关格”的病证范畴, 主要病机为各种肾脏病变日久不愈, 引起脾肾亏虚, 产生痰浊、瘀血、水湿等邪毒损伤肾络, 瘀毒贯穿肾功能衰竭整个病理进程, 是病情发展恶化的关键^[6]。丹参具有活血祛瘀、通经止痛、凉血消痛的功效^[7]。丹酚酸 B 是丹参中主要水溶性化合物, 能抗动脉硬化、抗炎、抗氧化应激、改善血液循环、降低组织缺血再灌注损伤等^[8]。丹酚酸 B 在慢性肾脏病的使用价值逐渐受到广大学者的关注, 在慢性肾衰竭、糖尿病肾病、肾小球肾炎、肾间质纤维化、马兜铃酸肾病等肾脏病变中具有一定防治作用。丹酚酸 B 能够抗肾间质纤维化、抗脂质氧化反应、抗炎反应、改善肾脏血液循环、抗细胞凋亡、抗缺血再灌注损伤、保护血管内皮细胞功能, 因此本文综述了丹酚酸 B 防治肾功能衰竭的作用

收稿日期: 2022-08-16

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2018ZDXM028)

作者简介: 王小娇 (1986—), 女, 重庆大足人, 主管护师, 本科, 研究方向为急危重症护理、护理管理。E-mail: wxiaojiao0808@163.com

*通信作者: 廖如贤 (1989—), 女, 重庆大足人, 主管护师, 本科, 研究方向为急危重症护理。E-mail: 424049836@qq.com

机制, 以期为丹酚酸 B 的临床使用提供参考。

1 抗肾间质纤维化

肾间质纤维化是肾功能衰竭的主要病理进程, 是导致终末期肾衰竭的重要原因, 多种肾脏病变可引起肾小管上皮细胞凋亡, 促进肾间质炎性细胞浸润和成纤维细胞增殖、分化, 提高细胞外基质生成, 加重肾间质纤维化的进程, 引起肾功能下降^[9]。Hu 等^[10]使用单侧输尿管梗阻法建立慢性肾病大鼠模型, 结果表明, 6.25、12.5、25 mg/kg 丹酚酸 B 能显著降低血清中尿素氮 (BUN)、肌酐 (CR) 和肾组织中纤维细胞生长因子 (FGF-2)、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、E-钙黏附蛋白 (E-cadherin) 和 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的蛋白表达, 其机制可能是通过抑制乙酰肝素酶 (HPSE)/多配体蛋白聚糖 1 (SDC1) 轴来抑制肾间质纤维化。He 等^[11]使用单侧肾切除术建立慢性肾纤维化大鼠模型, 结果显示, 50、100、200 mg/kg 丹酚酸 B 能降低 CR、尿素 (UREA)、三酰甘油 (TG) 和总胆固醇 (CHO) 的水平, 减轻细胞外基质中的胶原沉积, 抑制肾组织中 TGF- β_1 、纤维连接素 (FN)、 α -SMA 的表达, 提高 p62、Beclin1 和 LC3B 等自噬相关蛋白及 Sirt1 蛋白的表达, 其机制为通过激活 Sirt1 介导的自噬降低肾间质转化, 以发挥抗纤维化进程。孙兰等^[12]使用高糖建立糖尿病肾病大鼠模型, 结果显示, 1、5、10 μ mol/L 丹酚酸 B 能抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、 α -SMA 的表达, 提高 PTEN、E-cadherin 的表达, 其机制与抑制 PI3K/Akt 信号通路发挥抗纤维化作用。

2 抗脂质氧化反应

慢性肾功能衰竭患者机体中存在大量氧化自由基, 可与脂肪、核酸、蛋白质等物质发生强烈反应, 介导炎症反应、细胞凋亡、细胞纤维化的进程, 加重肾脏功能损伤^[13]。Pang 等^[14]研究使用微血管钳建立肾缺血再灌注损伤小鼠模型, 结果显示, 50、100、200 mg/kg 丹酚酸 B 能降低血清肌酐 (Scr)、BUN 及 gasdermin D (GSDMD)、caspase-1 和 IL-1 β 肾细胞凋亡相关蛋白的表达, 抑制 TXNIP 和 NLRP3 蛋白表达, 其机制为丹酚酸 B 激活 Nrf2/NLRP3 信号通路, 发挥抗氧化作用。唐桂毅等^[15]使用双侧肾动脉夹闭建立肾缺血再灌注损伤大鼠模型, 结果显示, 10 mg/kg 丹酚酸 B 能降低血清中 CR、BUN、丙二醛 (MDA)、尿蛋白的水平, 提高超氧化物歧化酶的活性, 其机制与丹酚酸 B 减轻

氧自由基损伤有关。明建松等^[16]研究使用高糖建立糖尿病肾病大鼠模型, 结果显示, 10、20 mg/kg 丹酚酸 B 能降低 24 h 尿蛋白、血糖、Scr、CHO、TG 水平, 提高肾组织中 Nrf-2、HO-1 蛋白和基因的表达, 其机制与丹酚酸 B 上调 Nrf-2、HO-1 表达以发挥抗氧化应激作用有关。

3 抗炎反应

肾功能衰竭患者存在不同程度的微炎症反应状态, 与肾功能下降密切相关, 多种细胞因子能进一步刺激血管内皮细胞分泌炎症介质, 激活凝血系统, 促使炎性渗出和氧自由基的产生, 加重肾功能损伤^[17]。Chen 等^[18]通过脂多糖间隙膜性肾病大鼠模型, 结果显示, 100 mg/kg 丹酚酸 B 能降低肾脏和人肾小球系膜细胞的白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 水平, 其机制与丹酚酸 B 机制 PI3K/Akt 通路激活来发挥抗系膜细胞炎症反应。Pei 等^[19]使用碘普罗胺建立急性肾损伤 HK-2 细胞体外模型, 结果显示, 10、50、100 μ mol/L 丹酚酸 B 能降低 Bax/Bcl-2、cleaved caspase-3 的表达, 减少活性氧诱导的线粒体膜电位, 降低 TLR4、NLRP3、ASC、Caspase-1、p-NF- κ B、IL-18、IL-1 β 和 TNF- α 的水平, 其机制与抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路发挥抗炎反应的作用。

4 改善肾脏血液循环

各种肾小球疾病、肾功能衰竭均伴有不同程度的肾脏微循环障碍, 如高黏血症、管襻异常增多或模糊不清、数目减少、肾血流灌注降低等, 血液高凝状态与肾小球病变程度密切相关^[20]。Han 等^[21]通过血管钳建立缺血再灌注损伤大鼠模型, 结果显示, 丹酚酸 B 能够抑制抑制血小板聚集, 减轻血管内皮细胞损伤, 其抑制与丹酚酸 B 改善微循环障碍有关。

5 抗细胞凋亡

细胞凋亡是慢性肾功能衰竭的主要病理进程, 肾小管上皮细胞具有再生能力, 能清除衰老、变异的细胞, 但持续的病理改变可导致肾小管上皮细胞凋亡, 引起肾小管萎缩、肾间质纤维化进程^[22]。Dong 等^[23]使用碘普罗胺建立造影剂肾损伤体外模型, 结果显示, 10、50、100 μ mol/L 丹酚酸 B 能降低活性氧自由基水平和 Bax/Bcl-2、cleaved-caspase-3、GRP78、p-eIF2 α 、p-JNK 和 CHOP 的表达, 其机制为丹酚酸 B 能够抑制内质网应激以减轻 HK-2 细胞损伤和凋亡。

6 抗缺血再灌注损伤

肾组织在缺血再灌注后可产生大量炎症介质和氧自由基,影响钙、钠通道活性,可进一步造成肾组织损伤^[24]。Pang等^[14]使用微血管钳建立急性肾损伤小鼠模型,结果显示,200、100、50 mg/kg 丹酚酸B能抑制NLR家族pyrin结构域3(NLRP3)、caspase-1、细胞焦亡相关蛋白GSDMD和IL-1 β 的表达,升高超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)的水平和降低MDA水平,抑制HK-2细胞中cl-GSDMD/GSDMD蛋白降低,其机制与丹酚酸B激活Nrf2/NLRP3通路和抑制caspase-1/GSDMD信号来发挥减轻肾缺血再灌注损伤有关。Ma等^[25]通过手术和血管夹闭建立急性肾损伤大鼠模型,结果显示,20、40 mg/kg 丹酚酸B能促使SOD、GSH、CAT活性均升高,MDA、Cr、BUN、NF- κ B、IL-1 β 、IL-6和TNF- α 降低,其机制为丹酚酸B降低炎症反应和氧化反应来减轻肾缺血再灌注损伤。

7 保护血管内皮细胞功能

大量的活性氧自由基可导致NO失活,引起血管内皮细胞功能障碍,还能促使前列腺素、内皮素等血管收缩性物质的产生,影响肾血流量和肾小球功能,促进心血管内皮重塑^[26]。Chen等^[27]使用重组人IFN- γ 诱导内皮细胞体外试验,结果显示,10 mg/kg 丹酚酸B能降低CXC趋化因子的IP-10、Mig和I-TAC、IP-10蛋白的表达,机制与丹酚酸B激活JAK-STAT1信号通路降低血管内皮损伤有关。Liu等^[28]选取大鼠微血管内皮细胞进行体外实验,结果显示,10~100 μ mol/L 丹酚酸B呈剂量相关性降低过氧化物引起的血管内皮细胞凋亡,对血管内皮细胞具有保护作用,其机制与丹酚酸B调节PI3K/Akt/Raf/MEK/ERK的激活有关。

8 结语

丹酚酸B是传统中药丹参的中主要活性成分之一,药用价值丰富,在马兜铃酸肾病、糖尿病肾病、肾间质纤维化、高血压肾病、肾病综合征的防治中具有积极作用。慢性肾衰竭是各种肾脏病变的终末阶段,丹酚酸B可能通过抗肾间质纤维化、抗脂质氧化反应、抗炎反应、改善肾脏血液循环、抗细胞凋亡、抗缺血再灌注损伤、保护血管内皮细胞功能等多种途径延缓肾功能衰竭病理。近年来有部分学者对丹酚酸B用于肾功能衰竭进行基础研究,但缺乏临床用于慢性肾功能衰竭的报道,且总体效应机制不够完善和深入,临床证据不足。基于丹酚酸

B潜在的抗肾功能衰竭效应,结合既往临床研究,今后需开展多中心、大样本的临床研究,进一步探讨丹酚酸B治疗肾功能衰竭的作用机制,为临床肾功能衰竭的治疗提供优质的循证支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(5): 269-288.
- [2] Thorsness R, Swaminathan S, Lee Y, et al. Medicaid expansion and incidence of kidney failure among nonelderly adults [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(6): 1425-1435.
- [3] Terzi F, Burtin M, Friedlander G. Using transgenic mice to analyze the mechanisms of progression of chronic renal failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(16): 144-148.
- [4] Chen T K, Knicely D H, Grams M E. Chronic kidney disease diagnosis and management: A review [J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1294-1304.
- [5] Chen H Y, Pan H C, Chen Y C, et al. Traditional Chinese medicine use is associated with lower end-stage renal disease and mortality rates among patients with diabetic nephropathy: A population-based cohort study [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 81.
- [6] Wu L, Wang Y, Liu Y, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicinal enemas for treatment of chronic renal failure: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(44): e23002.
- [7] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(3): 788-798.
- [8] Cao W, Guo X W, Zheng H Z, et al. Current progress of research on pharmacologic actions of salvianolic acid B [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(4): 316-320.
- [9] Takahashi Y, Watanabe M, Hiura K, et al. Positive correlation between renal tubular flattening and renal tubular injury/interstitial fibrosis in murine kidney disease models [J]. *J Vet Med Sci*, 2021, 83(3): 397-402.
- [10] Hu Y, Wang M, Pan Y, et al. Salvianolic acid B attenuates renal interstitial fibrosis by regulating the HPSE/SDC1 axis [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 1325-1334.
- [11] He Y, Lu R, Wu J, et al. Salvianolic acid B attenuates epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis rats through activating Sirt1-mediated autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128(8): 110241.
- [12] 孙兰, 田平平, 张帆, 等. 丹酚酸B对高糖诱导的大鼠肾小管上皮细胞转分化的影响及其机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(16): 3922-3930.

- [13] Yaribeygi H, Farrokhi F R, Rezaee R, *et al.* Oxidative stress induces renal failure: A review of possible molecular pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(4): 2990-2998.
- [14] Pang Y, Zhang P C, Lu R R, *et al.* Andrade-oliveira salvianolic acid B modulates caspase-1-mediated pyroptosis in renal ischemia-reperfusion injury via Nrf2 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 3(11): 541426.
- [15] 唐桂毅, 李靖菲, 李琳, 等. 丹酚酸 B 对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中成药*, 2012, 34(9): 1639-1643.
- [16] 明建松, 王晓雪, 袁玉华. 丹酚酸 B 对糖尿病肾病模型大鼠肾组织中 Nrf-2 和 HO-1 的影响 [J]. *天津医药*, 2018, 46(12): 1286-1290.
- [17] Winchester J F, Kellum J A, Ronco C, *et al.* Sorbents in acute renal failure and the systemic inflammatory response syndrome [J]. *Blood Purif*, 2003, 21(1): 79-84.
- [18] Chen J, Hu Q, Luo Y, *et al.* Salvianolic acid B attenuates membranous nephropathy by activating renal autophagy via microRNA-145-5p/phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 13956-13969.
- [19] Pei M X, Dong S J, Gao X Y, *et al.* Salvianolic acid B attenuates iopromide-induced renal tubular epithelial cell injury by inhibiting the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 26(2022): 8400496.
- [20] Guerri P, Ergin B, Ince C. The macro- and microcirculation of the kidney [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, 31(3): 315-329.
- [21] Han J Y, Fan J Y, Horie Y, *et al.* Ameliorating effects of compounds derived from *Salvia miltiorrhiza* root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion [J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 117(2): 280-295.
- [22] Priante G, Giancesello L, Ceol M, *et al.* Cell death in the kidney [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3598.
- [23] Dong S J, Gao X Y, Pei M X, *et al.* Effects and mechanism of salvianolic acid B on the injury of human renal tubular epithelial cells induced by iopromide [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 31(12): 761908.
- [24] Pefanis A, Ierino F L, Murphy J M, *et al.* Regulated necrosis in kidney ischemia-reperfusion injury [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(2): 291-301.
- [25] Ma Z G, Xia H Q, Cui S L, *et al.* Attenuation of renal ischemic reperfusion injury by salvianolic acid B via suppressing oxidative stress and inflammation through PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(6): e5954.
- [26] Li L, Liao J, Yuan Q, *et al.* Fibrillin-1-enriched microenvironment drives endothelial injury and vascular rarefaction in chronic kidney disease [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(5): eabc7170.
- [27] Chen S C, Lin Y L, Huang B, *et al.* Salvianolic acid B suppresses IFN- γ -induced JAK/STAT1 activation in endothelial cells [J]. *Thromb Res*, 2011, 128(6): 560-564.
- [28] Liu C L, Xie L X, Li M, *et al.* Salvianolic acid B inhibits hydrogen peroxide-induced endothelial cell apoptosis through regulating PI3K/Akt signaling [J]. *PLoS One*, 2007, 2(12): e1321.

[责任编辑 解学星]