丹参酮II_A治疗肾损伤的药理作用研究进展

杨淑茵, 张济帆, 刘迪, 左乔, 侯改灵

通辽市人民医院 药学部, 内蒙古 通辽 028000

摘要: 肾脏疾病可造成肾组织不同程度的损伤, 导致肾功能下降。丹参酮II_A是从丹参中分离得到的脂溶性二萜醌, 具有多种药理作用, 可通过减轻炎症反应, 减轻氧化应激反应, 延缓肾组织纤维化, 抑制细胞凋亡, 增强细胞自噬, 改善血液流变学, 促进有害物质外流对肾功能发挥保护作用。总结了丹参酮II_A治疗肾损伤的药理作用研究进展, 为丹参酮II_A在肾脏疾病中临床应用提供参考。

关键词: 丹参酮II_A; 肾损伤; 炎症反应; 氧化应激反应; 纤维化; 细胞凋亡; 细胞自噬; 血液流变学; 有害物质

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)06-1647-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.046

Research progress on pharmacological effects of tanshinone II_A in treatment of renal injury

YANG Shuyin, ZHANG Jifan, LIU Di, ZUO Qiao, HOU Gailing

Department of Pharmacy, Tongliao People's Hospital, Tongliao 028000, China

Abstract: Kidney disease can cause varying degrees of damage to renal tissue, leading to a decrease in renal function. Tanshinone II_A is a lipid soluble diterpenoid quinone isolated from *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, which has various pharmacological effects. Tanshinone II_A can alleviate inflammation response, reduce oxidative stress reaction, delay renal tissue fibrosis, reduce cell apoptosis, enhance cell autophagy, improve hemorheology, and promote the efflux of harmful substances, thus it play a protective role in renal function. This article summarizes the pharmacological research progress of tanshinone II_A in treatment of kidney injury, providing reference for the clinical application of tanshinone II_A in kidney diseases.

Key words: tanshinone II_A; kidney injury; inflammatory response; oxidative stress reaction; fibrosis; cell apoptosis; cell autophagy; hemorheology; harmful substance

肾脏具有尿液分泌、代谢废物排泄、调节水、电解质和酸碱平衡以及内分泌功能, 肾脏疾病是发生在肾小球、小管、间质和肾血管中的原发性或继发性疾病, 可造成肾组织不同程度的损伤, 导致肾功能下降。糖尿病肾病、肾纤维化和顺铂、万古霉素、叶酸、对乙酰氨基酚等药物引起的肾损伤的发病率、死亡率逐年增加, 已成为严重的公共卫生问题^[1]。近年来, 从中药和天然药物中提取的活性成分已成为肾脏疾病治疗药物的重要来源, 其多途径、多靶点、低毒性的优势逐渐受到广大学者的认可^[2]。丹参酮II_A是从丹参中分离得到的脂溶性二萜醌, 具有抗癌、抗氧化应激、抗炎、抗纤维化、改善血液循环、肝保护等多种药理作用, 临床广泛用于心脑血管系

统、神经系统疾病的治疗^[3]。丹参酮II_A可通过减轻炎症反应, 减轻氧化应激反应, 延缓肾组织纤维化, 抑制细胞凋亡, 增强细胞自噬, 改善血液流变学, 促进有害物质外流对肾功能发挥保护作用。本文总结了丹参酮II_A治疗肾损伤的药理作用研究进展, 为丹参酮II_A在肾脏疾病中临床应用提供参考。

1 减轻炎症反应

1.1 降低肾组织的炎性损伤

肾组织炎性损伤是导致肾功能降低的主要原因, 多种促炎因子可加重肾组织损伤, 刺激肾组织纤维化形成, 加快肾小球硬化进程^[4]。陈智阳等^[5]使用丹参酮II_A治疗盲肠结扎穿孔建立的脓毒症大鼠, 100 mg/kg 丹参酮II_A能显著减轻肾小管水肿、空泡

收稿日期: 2024-04-01

基金项目: 卫生健康发展促进项目 (KM-MXQD-002)

作者简介: 杨淑茵 (1965—), 女, 副主任药师, 本科, 研究方向为肾损伤。E-mail: 15540506761@163.com

化、炎症细胞浸润、细胞充血、纤维化的肾组织病理损伤,降低肾细胞凋亡率和血清蛋白尿、尿素氮(BUN)、Scr 的水平,减轻白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,降低脓毒症大鼠的死亡率,结果证实丹参酮II_A可通过降低炎症反应以减轻脓毒症引起的急性肾损伤。Chen 等^[6]使用丹参酮II_A治疗链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠,发现 10 mg/kg 丹参酮II_A可显著降低蛋白尿,缓解肾小球基底膜增厚、局灶性间盘基质扩张等肾组织病理学损伤,降低肾组织中 P-选择素和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1) mRNA 的表达及血清 C 反应蛋白(CRP)的水平,证实丹参酮II_A可通过减轻炎症反应以降低肾组织的炎性损伤。

1.2 调节孕烯 X 受体/核因子 κ B (PXR/NF- κ B) 信号通路减轻炎症反应

PXR 作为配体激活转录因子,可上调药物代谢酶(即 I 期氧化酶细胞色素 P450 酶)、结合酶(II 期酶,如谷胱甘肽 S-转移酶、谷胱甘肽 S-转移酶)和转运体(III 期运输吸收和 ATP 依赖性流出泵)的活性和表达,对 NF- κ B 的激活有抑制作用,可减轻肾脏组织中的炎症反应^[7]。Dou 等^[8]使用丹参酮II_A治疗顺铂诱导的急性肾损伤小鼠,发现 25 mg/kg 丹参酮II_A能降低 Scr、中性粒细胞明胶酶相关脂毒素(NGAL)和肾损伤分子-1(KIM-1)的水平,降低肾小管管状扩张、萎缩、增厚、肾小管上皮细胞的脱落等病理形态学改变,增强肾脏的动脉血流灌注量,降低肾组织中 NF- κ B p105/p50 和核因子 κ B 抑制物激酶 β (IKK β)的表达,上调了小鼠 PXR 和下游 *Cyp3a11* mRNA 表达,结果证实丹参酮II_A通过调节 PXR/NF- κ B 信号通路来减轻肾脏炎症损伤。

2 减轻氧化应激反应

2.1 降低氧化性肾损伤

氧化性肾损伤是药物、重金属等引起肾损伤的主要原因,通过增强脂质过氧化反应加重肾组织氧化应激损伤,促进肾组织细胞凋亡^[9]。魏长征等^[10]使用丹参酮II_A 磺酸钠干预镉致肾损伤大鼠,4、8 mg/kg 丹参酮II_A 磺酸钠增加大鼠的体质量,显著降低肾脏质量指数,降低血清丙二醛(MDA)、 β 2-微球蛋白、BUN、Scr 的水平,提高血清超氧化物歧化酶(SOD)水平,减轻肾皮质细胞的凋亡率,降低肾皮质 Bax 蛋白阳性率,结果证实丹参酮II_A 磺酸钠可通过抗氧化应激反应减轻重金属引起的肾损伤。席加喜等^[11]使用丹参酮II_A 磺酸钠治疗万古霉素致

肾损伤大鼠,15、30、60 μ g/kg 丹参酮II_A 磺酸钠能显著降低尿液中 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿蛋白排泄量(Upro)、KIM-1 和血清 Scr、BUN、胱抑素 C(Cys-C)的水平,提高肾组织中 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,降低 NO、MDA 的水平,减轻肾小管上皮细胞崩解、空泡变性、炎性细胞浸润、基底膜增厚等病理学改变,结果证实丹参酮II_A 磺酸钠可通过降低抗氧化应激反应以降低肾组织的氧化性损伤。

2.2 调节 Txnip/Trx1 信号通路

Txnip/Trx1 氧化还原体在调节氧化还原平衡中起着至关重要的作用,Txnip 直接与还原 Trx1 的催化活性中心结合,抑制其表达和活性,当 Txnip 和 Trx1 之间不平衡时,将促进活性氧(ROS)产生和增强氧化应激反应^[12]。Wu 等^[13]使用丹参酮II_A 干预高糖诱导肾损伤小鼠,20 mg/kg 丹参酮II_A 能降低小鼠的蛋白尿、Scr、BUN 的水平,降低肾组织的病理损伤,降低 GSDMD 蛋白的水平,减轻高糖诱导的内皮细胞凋亡,提高细胞活力,降低 ROS 和超氧阴离子的表达,下调 Txnip 的表达,同时上调 Trx1 的表达,阻止 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体的激活,结果证实丹参酮II_A 可通过调节 Txnip/Trx1 信号通路,抑制氧化应激反应,降低细胞凋亡。

2.3 激活有丝分裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 1/糖原合酶激酶-3 β (MEK/ERK1/2/GSK-3 β) 信号通路

GSK-3 β 是一种激酶,在调节线粒体中 ROS 生产方面发挥关键作用,通过 MEK/ERK1/2/GSK-3 β 信号通路可促使 GSK-3 β 磷酸化,继而提高 SOD 的活性,降低线粒体损伤,以缓解氧化应激反应引起的肾损伤^[14]。Xu 等^[15]使用丹参酮II_A 预处理低温保存的大鼠肾脏,结果发现 10、50、100 μ mol/L 丹参酮II_A 可显著降低 ROS 水平,提高 SOD 活性,抑制半胱天冬酶(Caspase)-3 激活来减少肾细胞凋亡,增加了 ERK1/2、MEK 和 GSK-3 β 的磷酸化,结果证实丹参酮II_A 通过 MEK/ERK1/2/GSK-3 β 通路降低氧化应激反应和细胞凋亡,减轻低温保存期间的肾损伤。

2.4 激活核因子红细胞 2/抗氧化反应元素(Nrf2/ARE) 信号通路

Nrf2 进入细胞核并与 ARE 结合,诱导大量抗氧化基因血红素氧合酶-1(HO-1)的转录,HO-1 是调节 ARE 的抗氧化酶,激活 Nrf2/ARE 信号通路能增

强抗氧化作用^[16]。Liang 等^[17]使用丹参酮II_A 预处理造影剂建立的肾病大鼠, 结果发现 10 mg/kg 丹参酮II_A 能降低尿肾损伤因子-1 (uKIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (sNGAL) 水平和肾脏 MDA、8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdg) 的水平, 上调 *Nrf2* 及其下游基因 *HO-1* 的表达, 结果证实丹参酮II_A 可通过激活 *Nrf2*/ARE 信号通路增强抗氧化活性, 降低肾组织损伤。

3 延缓肾组织纤维化

3.1 阻止 GSK3 β /丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路

肾纤维化是各种慢性肾脏疾病进展到终末期肾脏病过程中的主要病理变化, 也是肾功能逐渐下降的主要原因之一^[18]。GSK-3 β 是下游多种肾损伤信号的靶点, 可通过提高 MAPK 的活性, 加快肾组织中促炎细胞因子和趋化因子的产生, 促使肾成纤维细胞的增殖和活化, 加快肾纤维化进程^[19]。Jiang 等^[20]使用丹参酮II_A 干预叶酸诱发的急性肾损伤大鼠, 发现 10 mg/kg 丹参酮II_A 能显著降低大鼠肾脏的炎症细胞浸润和趋化因子表达, 提高增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达, 显著降低肾小球细胞死亡, 降低 TUNEL 阳性细胞、肾脏中 F4/80 和 Ki67 阳性细胞的增殖性巨噬细胞数量, 阻止巨噬细胞 M2 极化进程, 延缓肾脏纤维化, 结果证实丹参酮II_A 可通过阻止 GSK3 β /MAPK 信号通路激活以减轻肾纤维化, 以降低急性肾损伤。汪泉等^[21]使用丹参酮II_A 治疗腺嘌呤建立的慢性肾衰大鼠, 发现 15 mg/kg 丹参酮II_A 可显著降低尿蛋白、尿量、Scr、BUN、层黏连蛋白 (LN)、III 型前胶原 (PC-III)、IV 型胶原 (IV-C) 的水平, 提高血清 FN 的水平, 减轻肾小管囊腔缩小、空泡变性、肾小管扩张、炎性细胞浸润、肾纤维化等病理改变及病理学评分, 结果证实丹参酮II_A 可通过阻止肾间质纤维化以降低肾病理损伤。

3.2 抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK) 通路激活

PERK 通路激活可促使转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、血小板反应蛋白抑制剂 (TSP-1) 的表达, 继而促进胶原蛋白沉积和肾小球增厚, 加快肾组织纤维化进程^[22]。Xu 等^[23]使用丹参酮II_A 治疗链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠, 2、4、8 mg/kg 丹参酮II_A 呈浓度相关性降低血清 Scr、UA、BUN 的水平, 提高 SOD 的水平, 降低肾小管的厚度、胶原蛋白的形成, 下调肾组织中 TGF- β 1、TSP-1、Grp78、CHOP

蛋白和基因的表达, 结果证实丹参酮II_A 可通过抑制 PERK 通路激活以缓解肾组织纤维化、减轻肾损伤。

3.3 调节 miR-34-5p/Notch1 轴

Notch1 在维持肾小管上皮细胞的功能方面发挥着至关重要的作用, 可通过加重氧化应激进一步加剧糖尿病肾病的肾纤维化进程, miR-34-5p 可靶向调节 Notch1 的表达, 发挥改善肾纤维化作用^[24]。Zhang 等^[25]使用丹参酮II_A 干预链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠, 结果发现 5、10、25 mg/kg 丹参酮II_A 可显著降低 BUN、Scr、24 h 尿蛋白的水平, 降低肾小管上皮细胞的液泡退化、间质炎细胞的浸润和肾小管的扩张等病理形态学变化, 浓度相关性降低纤维化细胞和凋亡细胞的数量, 下调肾组织中 LC3B、P62、Beclin1 和 ATG7 的表达和 P62、ATG7、胶原蛋白 I、胶原蛋白 III、Notch1、PTEN、p-AKT 和 p-mTOR 的蛋白质表达, 显著提高 *miR-34a-5p*、*PTEN* 基因的表达, 结果证实丹参酮II_A 可调节 miR-34-5p/Notch1 轴以减轻肾纤维化进程, 降低肾损伤。

3.4 抑制 TGF- β 1、MCP-1 的表达

TGF- β 1 可以通过增强合成和抑制细胞外基质的降解来促进纤维化, 还能将纤维细胞吸引到损伤的肾脏器官中发挥作用^[26]。MCP-1 信号通路调节纤维细胞向肾脏迁移, 有助于肾纤维化进程^[27]。Jiang 等^[28]使用丹参酮II_A 干预叶酸诱发的急性肾损伤小鼠, 15 mg/kg 丹参酮II_A 能降低 Scr、BUN 的水平, 降低胶原蛋白、纤维连接蛋白纤维化细胞的沉积, 减轻肾组织纤维化进程, 抑制肾脏中的 TGF- β 1、MCP-1 表达, 结果表明丹参酮II_A 可通过抑制 TGF- β 1、MCP-1 的表达以减轻肾脏纤维化进程, 减轻肾损伤程度。

4 抑制细胞凋亡

4.1 抑制受体相互作用蛋白激酶 3/FUN14 结构域包含蛋白-1 (RIP3/FUNDC1) 信号通路激活

RIP3 可促使 FUNDC1 上 Tyr18 位点磷酸化, 抑制 FUNDC1 介导的线粒体自噬, 激活 Caspase 依赖的细胞凋亡发生, 参与细胞凋亡的进程^[29]。张舒等^[30]使用丹参酮II_A 干预脂多糖建立的脓毒症小鼠, 结果 10 mg/kg 丹参酮II_A 能减轻脓毒症引起的肾组织空泡变性、基底膜裸露、上皮细胞脱落、管腔狭窄肾组织病理损伤, 降低 Caspase-3 的表达、HK-2 细胞凋亡, 下调 RIP3、FUNDC1 的表达, 结果表明丹参酮II_A 通过抑制 RIP3/FUNDC1 信号通路激活以减轻细胞凋亡, 降低脓毒症引起的急性肾损伤。

4.2 激活 PI3K/Akt/Bcl-2 相关死亡促进因子(Bad) 信号通路

PI3K/Akt/Bad 信号通路在抑制线粒体调控的细胞凋亡中起着至关重要的作用,PI3K 可以激活磷脂酰肌醇激酶和苏氨酸特异性蛋白激酶,细胞膜中 Akt(下游分子)被激活,磷酸化的 Bad 从促进细胞凋亡的复合体中分离出来,塑造蛋白复合体,导致诱导细胞凋亡促进作用失活,以抑制细胞凋亡^[31]。Tai 等^[32]使用丹参酮II_A 干预肥胖大鼠缺血再灌注诱导肾损伤,结果显示,5、10、20 mg/kg 丹参酮II_A 降低 Scr、BUN、IL-1 β 、TNF- α 的水平,提高 SOD 的水平,减轻内髓质、外髓质和皮质的肾组织损伤程度,降低 Caspase-3 和 Caspase-9 的水平,进而降低肾组织凋亡细胞的数量,降低 Bax 水平和提高 Bcl-2 的表达,提高 ATP 和线粒体呼吸链复合酶的活性,减轻受损线粒体的数量,促使大鼠肾组织中 *Nrf1*、*PGC-1 α* 、*Drp1*、*Tfam* mRNA 水平,结果证实丹参酮II_A 可通过激活 PI3K/Akt/Bad 通路以降低肾组织的细胞凋亡,减轻缺血再灌注诱导肾损伤。

5 增强细胞自噬

细胞自噬可维持组织内细胞完整性,去除折叠错误蛋白质、受损细胞、病原体,维持正常功能,AMPK、自噬启动蛋白 1 (ULK1) 是主要的自噬标志物,活化的 AMPK 能促使 ULK1 磷酸化,参与缺血再灌注进程,阻止自噬的产生^[33]。顾晖等^[34]使用丹参酮II_A 预处理血管夹夹闭建立的缺血再灌注肾组织大鼠,结果发现,0.5 mg/kg 丹参酮II_A 能显著降低大鼠血清 IL-6、TNF- α 、BUN、Scr 的水平,降低大鼠部分肾组织肿胀、变性、肾小管扩张、肾小球坏死等病理学改变,显著抑制肾组织中 ULK1 和 AMPK 蛋白的表达,结果证实丹参酮II_A 通过抑制 AMPK/ULK1 通路以降低肾组织缺血再灌注损伤。

6 改善血液流变学

肾功能持续损伤可造成机体蛋白大量丢失,造成低蛋白血症,导致血液黏度升高和高脂血症,影响机体凝血和纤溶功能,血液流变学异常可造成不同程度的肾功能损伤,可加快肾小球硬化和尿蛋白丢失^[35]。吕波等^[36]使用丹参酮II_A 磺酸钠治疗阿霉素诱导的肾病大鼠,3.5、7.0 mg/kg 丹参酮II_A 磺酸钠能降低 24h 尿蛋白定量,降低血浆黏度和全血黏度,降低肾小球系膜基质轻度增生和肾小管的病理损伤,降低肾组织中 TGF- β 1、纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1) 的表达,结果证实丹参酮II_A 磺酸钠可

通过改善血液流变学,降低纤溶、凝血异常引起的肾损伤。

7 促进有害物质外流

过量的乙酰氨基酚和 *N*-乙酰-*p*-苯醌亚胺 (NAPQI) 有毒中间体在机体代谢后经肾脏排泄,对肾脏产生毒性,多耐药性相关蛋白 2、4 (MRP2/4) 主要促进内源性或外源性化合物从肾脏的外流出,Nrf2 可以通过与 MRP2、MRP4 启动子中的某些 ARE 结合,以增加 MRP2、MRP4 的活性,促进有害物质从肾脏中排出^[37]。Zhang 等^[38]使用丹参酮II_A 预处理乙酰氨基酚诱导的肾毒性小鼠,10、30 mg/kg 丹参酮II_A 可降低小鼠血浆中 Scr 的水平,降低肾小球萎缩等形态学改变,显著提高肾脏中 Nrf2 蛋白和 mRNA 的水平,继而提高 MRP2、MRP4 mRNA 表达,显著降低乙酰氨基酚在肾脏组织中的积累,阻止 HK-2 细胞中 Nrf2 核易位,结果证实丹参酮II_A 可通过激活 Nrf2/MRP2/4 信号通路以促进乙酰氨基酚外流,降低肾毒性。

8 结语

丹参酮II_A 可通过减轻炎症反应,减轻氧化应激反应,延缓肾组织纤维化,降低细胞凋亡,增强细胞自噬,改善血液流变学,促进有害物质外流降低肾组织损伤对肾功能发挥保护作用。在上述研究中,动物模型的类型主要侧重于糖尿病肾病、肾纤维化、急性肾损伤,而缺乏对 IgA 肾病、慢性肾小球肾炎等常见临床肾脏疾病的研究,未来有必要充分关注这一领域。尽管越来越多的临床前证据表明丹参酮II_A 对肾脏疾病的有益作用,但我国只有少数丹参酮II_A 治疗肾脏疾病相关的随机对照临床试验,临床应用参考依据的文献仍然不足,有必要进行大规模的随机临床试验,对丹参酮II_A 在人体的安全性、药理作用机制和效果有更好了解,以便获得更高水平的循证医学证据。基于丹参酮II_A 的药动学特性,通过发现良好的药物载体和有效的剂型来增加其水溶解度和生物利用度,并增加其在肾脏组织中的分布浓度和保留时间,对丹参酮II_A 的临床推广应用是有意义的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bao Y W, Yuan Y, Chen J H, et al. Kidney disease models: Tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets [J]. *Zool Res*, 2018, 39(2): 72-86.

- [2] Wang X Y, Zhao S H, Wang A N, *et al.* Meta-analysis of traditional Chinese medicine on chronic kidney disease [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2024, 24(3): 353-359.
- [3] Huang X, Deng H, Shen Q K, *et al.* Tanshinone II_A: Pharmacology, total Synthesis, and progress in structure-modifications [J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(11): 1959-1989.
- [4] Tang P M, Nikolic-Paterson D J, Lan H Y. Macrophages: Versatile players in renal inflammation and fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(3): 144-158.
- [5] 陈智阳, 黄江山, 徐燕军, 等. 丹参酮II_A减轻脓毒症大鼠急性肝肾损伤 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(13): 1578-1582.
- [6] Chen X, Wu R, Kong Y W, *et al.* Tanshinone II_A attenuates renal damage in STZ-induced diabetic rats via inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31915-31922.
- [7] Wu W, Wang X, Yu X, *et al.* Smad3 signatures in renal inflammation and fibrosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7): 2795-2806.
- [8] Dou J Y, Zhang M, Cen H, *et al.* *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen) and bioactive compound tanshinone II_A alleviates cisplatin-induced acute kidney injury through regulating PXR/NF- κ B signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 24(13): 860383.
- [9] Daenen K, Andries A, Mekahli D, *et al.* Oxidative stress in chronic kidney disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(6): 975-991.
- [10] 魏长征, 吕晓云, 宋连猛, 等. 丹参酮II_A 磺酸钠注射液对镉致肾损伤保护作用的实验研究 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(6): 984-987.
- [11] 席加喜, 张华君, 陈晓宇. 丹参酮II_A 磺酸钠注射液对万古霉素致肾损伤模型大鼠的保护作用及其机制研究 [J]. *中国药房*, 2016, 27(22): 3081-3084.
- [12] Park S J, Kim Y, Li C, *et al.* Blocking CHOP-dependent TXNIP shuttling to mitochondria attenuates albuminuria and mitigates kidney injury in nephrotic syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(35): 2116505119.
- [13] Wu Q, Guan Y B, Zhang K J, *et al.* Tanshinone II_A mediates protection from diabetes kidney disease by inhibiting oxidative stress induced pyroptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 31(6): 116667.
- [14] Liang X, Wang P, Chen B, *et al.* Glycogen synthase kinase 3 β hyperactivity in urinary exfoliated cells predicts progression of diabetic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(1): 175-192.
- [15] Xu L H, Xu Y Z, Zhu Z J, *et al.* Tanshinone II_A attenuates renal injury during hypothermic preservation via the MEK/ERK1/2/GSK-3 β pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 257.
- [16] 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.
- [17] Liang R L, Zhao Q, Jian G H, *et al.* Tanshinone II_A attenuates contrast-Induced nephropathy via Nrf2 activation in rats [J]. *Cell Physiol*, 2018, 46(6): 2616-2623.
- [18] Yuan Q, Tan R J, Liu Y. Myofibroblast in kidney fibrosis: Origin, activation, and regulation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 253-283.
- [19] Liang L L, He M F, Zhou P P, *et al.* GSK3 β : A ray of hope for the treatment of diabetic kidney disease [J]. *FASEB J*, 2024, 38(3): 23458.
- [20] Jiang C M, Zhu W, Shao Q Y, *et al.* Tanshinone II_A protects against folic acid-induced acute kidney injury [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(4): 737-753.
- [21] 汪泉, 张燕敏, 陈伟栋, 等. 丹参酮II_A 对慢性肾衰大鼠肾病理损伤及肾间质纤维化的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(20): 2609-2612.
- [22] Cao Y, Chen Z, Hu J, *et al.* Mfn2 regulates high glucose-induced MAMs dysfunction and apoptosis in podocytes via PERK pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 20(9): 769213.
- [23] Xu S J, He L J, Ding K K, *et al.* Tanshinone II_A ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy, partly by attenuating PERK pathway-induced fibrosis [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2020: 5773-5782.
- [24] Liu M, Liang K, Zhen J, *et al.* Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting Notch signaling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 413.
- [25] Zhang L Z, Yang F. Tanshinone II_A improves diabetes-induced renal fibrosis by regulating the miR-34-5p/Notch1 axis [J]. *Food Sci Nutr*, 2022, 10(11): 4019-4040.
- [26] Gifford C C, Tang J, Costello A, *et al.* Negative regulators of TGF- β 1 signaling in renal fibrosis; pathological mechanisms and novel therapeutic opportunities [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(2): 275-303.
- [27] Liu Y, Xu K, Xiang Y, *et al.* Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy [J]. *Front Immunol*, 2024, 4(14): 1303076.
- [28] Jiang C M, Shao Q Y, Jin B, *et al.* Tanshinone II_A attenuates renal fibrosis after acute kidney injury in a mouse model through inhibition of fibrocytes recruitment [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 20(15): 867140.
- [29] Wang K, Hu L, Chen J K. RIP3-deficiency attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney

- injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 617-626.
- [30] 张舒, 苏保林, 王亮亮, 等. 丹参酮II_A 通过抑制 RIP3/FUNDC1 信号通路减轻 LPS 诱导的小鼠肾小管上皮细胞凋亡 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(12): 1852-1857.
- [31] Yuan Q, Tang B, Zhang C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 182.
- [32] Tai H, Cui X Z, He J, *et al*. Renoprotective effect of tanshinone II_A against kidney injury induced by ischemia-reperfusion in obese rats [J]. *Aging*, 2022, 14(20): 8302-8320.
- [33] Tang C, Livingston M J, Liu Z, *et al*. Autophagy in kidney homeostasis and disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(9): 489-508.
- [34] 顾晖, 汤霆, 李勇, 等. 丹参酮II_A 对大鼠缺血再灌注肾组织 AMPK/ULK1 通路的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(2): 120-123.
- [35] Lutz J, Jurk K. Antiplatelet agents and anticoagulants in patients with chronic kidney disease - from pathophysiology to clinical practice [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(9): 1366-1376.
- [36] 吕波, 杨茂波, 肖洪彬. 丹参酮II_A 磺酸钠对阿霉素肾病大鼠肾损伤的干预机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(10): 2470-2472.
- [37] Zou W, Shi B, Zeng T, *et al*. Drug transporters in the kidney: Perspectives on species differences, disease status, and molecular docking [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 29(12): 746208.
- [38] Zhang X Q, Long F Y, Li R N, *et al*. Tanshinone II_A prevents acetaminophen-induced nephrotoxicity through the activation of the Nrf2-Mrp2/4 pathway in mice [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(7): 1618-1628.

[责任编辑 解学星]