

丹参治疗高血压肾病的作用机制研究进展

段晓楠, 吕 静*, 杨冠琦*

辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847

摘要: 高血压肾病已经成为导致终末期肾病的第二大原因。现代医学认为, 高血压肾病与血管内皮功能障碍、氧化应激和炎症反应密不可分, 而肾脏纤维化是其最常见的病理学特征。目前认为, 高血压肾病的关键是控制血压, 临床治疗中通常应用降压药来控制高血压肾病的发生和发展。但是, 有研究报道指出, 强化降压会减缓但不会阻止肾脏损伤的进程。因此, 寻求新的阻止肾脏损伤进程的治疗方法具有重要的临床意义。大量研究证明, 活血化瘀类中药及其制剂联合西医常规治疗更有利于提高治疗高血压肾病的有效性。丹参具有活血祛瘀而不伤证之效。诸多研究表明, 丹参及其制剂具有多种药理学作用, 其中包括调节血压、调节血脂、抑制氧化应激和炎症反应和保护血管内皮细胞及抑制纤维化。然而, 针对丹参治疗高血压肾病尚缺乏系统的阐述。从传统医学及现代医学方面系统地论述丹参治疗高血压肾病的药理学机制, 从而为更好地促进丹参及其制剂在高血压肾病的临床应用提供坚实的药理学依据。

关键词: 丹参; 高血压肾病; 氧化应激; 炎症反应; 血管内皮功能障碍

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)14-5002-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.14.034

Mechanism and research progress of *Salvia miltiorrhiza* in treatment of hypertensive nephropathy

DUAN Xiaonan, LYU Jing, YANG Guanqi

Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

Abstract: Hypertensive nephropathy has become the second major cause of end-stage kidney disease. Modern medicine believes that hypertensive nephropathy is inseparable from vascular endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammatory response, and renal fibrosis is its most common pathological feature. At present, it is believed that the key to hypertensive nephropathy is to control blood pressure. In clinical treatment, the occurrence and development of hypertensive nephropathy is usually controlled by applying antihypertensive drugs. However, some studies have pointed out that strengthening blood pressure reduction will slow down but will not prevent the process of kidney damage. Therefore, looking for new treatment has important clinical significance. In recent years, a large number of RCTs have proved that many traditional Chinese medicine injection for promoting blood circulation and removing blood stasis combined with conventional Western medicine treatment is more beneficial to improve the effectiveness of treating hypertensive nephropathy. Danshen (*Salvia miltiorrhiza* Bge.) has the effect of activating blood and removing blood stasis without hurting syndrome. Many studies have shown that *S. miltiorrhiza* and its preparations have a variety of pharmacological effects, including regulating blood pressure, regulating blood lipids, inhibiting oxidative stress and inflammatory reactions, protecting vascular endothelial cells and inhibiting fibrosis. However, there is still a lack of systematic explanation for the treatment of hypertensive kidney disease. Therefore, this article aims to systematically discuss the pharmacological mechanism of *S. miltiorrhiza* in the treatment of hypertensive nephropathy from the aspects of traditional Chinese medicine and modern medicine, so as to provide a solid pharmacological basis for better promoting the clinical application of *S. miltiorrhiza* and its preparations in hypertensive nephropathy.

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bge.; hypertensive nephropathy; oxidative stress; inflammatory response; vascular endothelial dysfunction

收稿日期: 2024-01-04

基金项目: 辽宁省科技计划联合计划基金(2023-MSLH-175)

作者简介: 段晓楠, 博士研究生, 研究方向为中医内科学肾脏病。E-mail: d18004018379@163.com

*通信作者: 吕 静, 博士生导师, 从事肾脏病的基础与中医临床研究。E-mail: evend2000@sina.com

杨冠琦, 博士, 主治医师, 从事中西医结合治疗肾脏病。E-mail: y_g_q1983@163.com

据统计,全球约有30%的人群遭受高血压的折磨,知晓率不足和控制力不佳的现状使高血压及其并发症发生频繁。同时各种循证医学证据证实,高血压已经成为导致肾脏疾病的独立危险因素之一。原发性高血压持续5~10年后,会对肾脏血管、肾小球和肾小管间质产生影响,引起小叶间和传入小动脉玻璃样变和硬化以及肾小球和肾小管间质的斑片状纤维化^[1],从而引发肾脏疾病。

目前,多个指南认为高血压肾病的治疗以严格控制血压达标为主,我国2018年高血压防治指南建议当尿蛋白<30 mg/d和尿白蛋白在30~300 mg/d或更高时,血压控制目标分别为<140/90 mmHg和<130/80 mmHg。无禁忌证下首选血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)药物降低尿蛋白延缓肾损伤。此外还有钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂以及利尿剂均可应用于高血压肾病以控制患者血压。如缬沙坦、厄贝沙坦以及新型药物沙库巴曲缬沙坦。研究表明^[2],这类药物能够改善肾小球血流动力学,恢复肾小球屏障功能,有效减少蛋白尿和延缓CKD的进展。此外还有肾交感神经治疗和压力反射激活疗法,不过此2种方法的临床有效性有待于进一步的评估与研究。中医在治疗高血压肾病中因其辨证论治的特点而具有独特优势,在临床治疗上以内治法为主,兼以穴位贴敷、灌肠等外治法。内治法不仅有中药经典方剂如天麻钩藤饮、参芪地黄汤等的应用,还有中成药制剂如加味四物颗粒、全杜仲胶囊、黄芪胶囊以及金水宝片等。此外,中药注射剂在高血压肾病的治疗中也有显著疗效,如黄芪注射液、丹参多酚酸盐以及丹参酮II_A磺酸钠注射液等。

既往研究表面,丹参及其制剂在防治心血管疾病和慢性肾脏病方面具有显著疗效,其不仅能够有效降低血压,还能够有效降低尿蛋白、血肌酐(serum creatinine, Scr);升高肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、以及血红蛋白,改善肾脏纤维化^[3-4]。但是目前针对丹参治疗高血压肾病的药理学机制缺乏系统的研究,因此,本文系统论述丹参在高血压肾病防治方面的药理学作用,为高血压肾病的防治提供更为有效的药理学依据。

1 高血压肾病的病理生理学机制

目前认为,高血压肾病是由于患者长期暴露于

高血压而导致的一种血管粥样硬化性肾病,主要以肾血管内膜增厚和管腔狭窄,肾小球硬化,间质纤维化以及小管萎缩为典型表现^[5]。高血压肾病的病理学机制主要分以下几个方面:(1)高血压作用于小血管:诱发肾脏入球小动脉的透明变性,同时高血压患者交感神经活性显著亢奋,过度激活血管紧张素系统^[6](renin-angiotensin system, RAS)、血管紧张素II(angiotensin II, AngII)^[7],长此以往,肾小球部分缺血,剩余肾单位代偿性超滤和肥大,最终形成局灶性阶段性肾小球硬化。(2)高血压作用于肾小球:研究表明,高水平的平均动脉压对肾小球的损伤具有优先靶向作用,足细胞的损伤同样与其密不可分,从而导致肾小球部分缺血继而引发肾小球滤过降低。(3)长期高血压作用于肾小管间质:研究发现,高血压患者肾间质中AngII、C3补体和巨噬细胞浸润显著升高^[8]。AngII促进M₁型巨噬细胞转化为M₂型巨噬细胞^[9],激活SMAD特异E3泛素蛋白连接酶2(Smad-specific E3 ubiquitin protein ligase 2, SMurf2)、Smad同源物7重组蛋白(recombinant mothers against decapentaplegic homolog 7, Smad7)和转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad3以触发活化的B细胞的核因子 κ -轻链增强子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)以及Rho蛋白(RhoA)/Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶(Rho-associated, coiled-coil containing kinases, ROCK)通路^[10],引起肾间质纤维化;同时AngII^[11]、补体C3^[12]均可诱导上皮向间充质转化(epithelial to mesenchymal transformation, EMT),导致肾间质纤维化。(4)遗传易感性与高血压肾损害的发生和损伤严重程度密切相关:相关研究证明,Add3基因^[13]、miR-214-3p、miRNA-433、miRNA-21、miRNA-103a-3p^[14]均被证实高血压肾脏纤维化中具有促进作用。除此之外,氧化应激、炎症及血管内皮功能障碍在高血压及高血压肾损害中起到了关键性的作用,贯穿高血压肾病的始终。

2 丹参治疗高血压肾病的物质基础

丹参是鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的根以及根茎经过干燥炮制后而成。别名鄯蝉草、奔马草等,最早被《神农本草经》列为上品^[15],丹参整体作用平和,具有活血祛瘀而不伤正气之效^[16],常有“一味丹参饮,功同四物汤”之说。中医认为,丹参具有活血祛瘀、通经止痛等功效,适用于血瘀诸证。高血压慢性病程导致的肾损

害,病机虚实夹杂,病势缓慢而持久,正如古人云:“久病必瘀”,故高血压肾病以肾络血瘀为基本病机,贯穿疾病始终,临床治疗上多以活血通络为主要治法^[17]。《神农本草经》中认为:“(丹参)破癥除瘕,止顿满,益气”。《日华子本草》记载丹参能“通利关脉”“破宿血,补新生血”。《本草正义》中认为:“《本经》所谓益气,《名医别录》所谓养血,皆言其积滞既去,而正气自伸之意,亦以通为补耳。”故丹参古往今来被广泛应用于肾络血瘀为主要病机的各种肾系病证。

现代研究发现,丹参具有抗氧化应激、抗炎、抗肿瘤、抗纤维化、抗动脉粥样硬化、降血压、调节血脂等功效,广泛应用于心脑血管疾病、癌症、肾脏疾病以及肝脏疾病中^[18]。随着现代药理研究的不断深入,提取出的丹参的主要化学成分为二萜类、三萜类、酚酸类、黄酮类以及含氮类化合物、内酯类化合物、多糖等共百余种物质,其中活性成分主要以二萜类与酚酸类化合物为主。二萜类主要包括丹参酮 I、丹参醇 A、丹参酮 II_A、丹参酮 II_B 等含有醌类结构母核及二萜类结构特征的化合物。三萜类以齐墩果酸和熊果酸的衍生物居多。酚酸类成分有以丹参素(danshensu, DSS)、丹酚酸 A(salvianolic acid A, Sal A)、丹酚酸 B(salvianolic acid B, Sal B)、原儿茶醛(protocatechuic aldehyde, PAL)等为主。其中丹参酮 II_A、丹参多酚酸和丹参素是保护肾功能的主要成分。通过以丹参为主要成分的中药组方(如大黄丹参汤)、丹参提取物(如丹参注射液)及生物活性成分的临床和基础实验证实,丹参能够通过抑制氧化应激、抗炎、抗纤维化及对血压调节等作用,广泛应用于抑制肾脏纤维化中,同时对包括高血压肾病和糖尿病肾病在内的慢性肾脏病具有较好的治疗作用。

3 丹参治疗高血压肾病的机制

3.1 抑制 RAS

高血压作为肾病的独立危险因素之一,通过调节各种相关机制控制高血压已成为目前防治高血压肾病的一条重要举措。高血压病的一个重要特征就是循环及心血管局部 RAS 的过度激活^[19],经典 RAS 成分[如 ACE、AngII、AngIII 型受体(angiotensin type 1 receptor, AT1R)]活化时,以 AngII 分泌增加为主,AngII 作用于细胞膜 AT1R,引起各种效应,包括增强血管收缩反应、促进血管壁肥厚,而促进高血压的形成和发展。同时,AngII 可调节 NF-κB

以及 AT1/2-Smad3-ERK 及细胞凋亡等通路参与肾脏纤维化的发生,从而诱发高血压肾病的发生与发展。

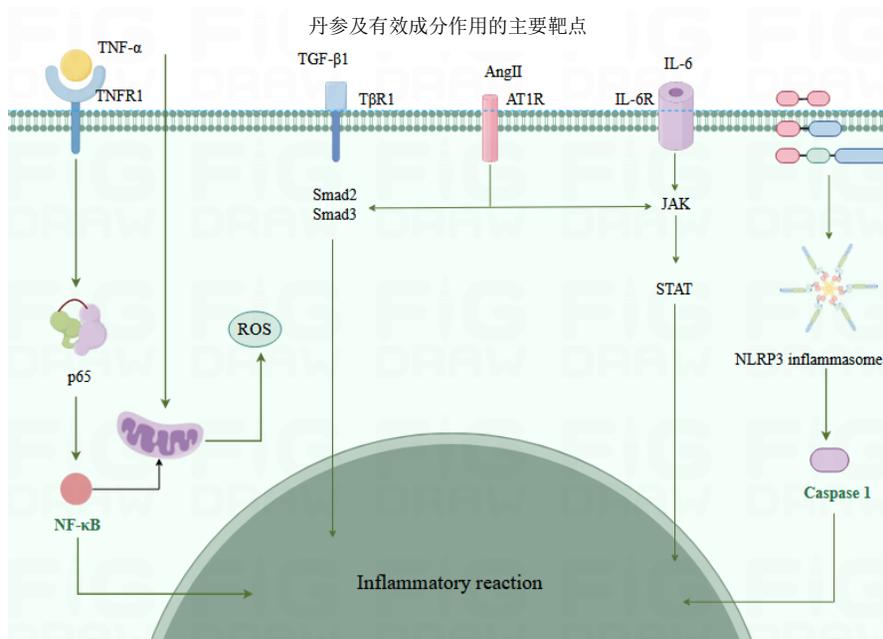
而丹参调节血压的作用也被相关研究证实。根据一项系统分析^[20],与常规治疗相比,加用丹参酮 II_A 注射液或丹参多酚酸盐注射液等活血化瘀类中药注射液能够显著降低高血压肾病的收缩压和舒张压,并在改善尿蛋白定量、Scr 等肾功能方面更具优势。同时研究发现^[21],丹参水相活性成分 DSS、Sal-A、Sal-B 和 PAL 的组合物 SABP 可以显著降低收缩压,而对舒张压不敏感。另外,丹参乙醇提取物^[22]与卡托普利具有相似的降压效果,可通过抑制高血压大鼠的 ACE 活性,升高 *Agtr1a* 和 *Nos3* 基因表达来控制血压,这也表明丹参的降压机制可能是通过抑制 RAS 系统完成的。丹酚酸 A^[23]能以压力依赖性方式扩张肠系膜动脉,其即使在 2 种 L 型钙通道激动剂 KCl 和 Bayk8644 的作用下仍可使血管松弛,还可部分恢复由 AngII 和 ET-1 所致高血压诱发的血管平滑肌损伤的舒张功能,是重要的血管舒张物质。丹参素钠^[24]通过单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)发挥改善 AngII 诱导的内皮功能障碍的作用以及抑制黏附效应的作用。此外,丹参^[25]可直接抑制 AngII 诱导的系膜细胞酪氨酸激活酶(janus kinases, JAK)/信号转导子和转录激活子(signal transducer and activator of transcription, STAT)活化,降低纤维连接蛋白(fibronectin, FN)的表达,改善 RF。但目前对于丹参调节血压的尚缺乏精细的药理学研究,有待于进一步的研究。

3.2 抗氧化应激与抗炎反应

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡并且倾向于氧化一方的一种病理状态。正常生理状态下细胞可以产生一部分活性氧参与细胞信号传导、清除病原体 and 坏死的细胞,而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化途径可以抑制活性氧在正常细胞中的大量堆积,抑制氧化应激的发生。肾脏中的活性氧主要来源于(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶^[26],当活性氧产生过量就会对细胞大分子(如 RNA、DNA、蛋白质、脂质等)产生非特异性损伤,引发细胞损伤甚至凋亡。氧化应激作为血管和肾脏炎症的始作俑者,在高血压及其高血压肾病中也起到了关键性作用^[27]。炎症在心血管和肾脏疾病的发生发展过程

中起着至关重要的作用，同时炎症反应也参与高血压肾病的全过程。NF- κ B 是炎症的中心转录因子。NF- κ B 家族通过与启动子和增强子中的 κ B 元素结合，调

控许多对肾脏疾病至关重要的炎症基因的诱导和解除。因此，抑制氧化应激和炎症反应减轻肾脏纤维化，维护肾脏功能正常的重要机制，见图 2。



本图由 Figdraw (www.figdraw.com) 绘制。
This picture is drawn by Figdraw (www.figdraw.com).

图 2 丹参抗氧化应激与抗炎反应

Fig. 2 Anti-oxidative stress and anti-inflammatory response of *S. miltiorrhiza*

相关研究已证实丹参及其活性成分对氧化应激存在抑制作用，基于 UPLC-DPPH-PAD-ESI-TOF/MS 技术初步筛选出丹参中具有抗氧化活性的成分 31 种，其中咖啡酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、丹参素抗氧化活性较好^[28]。曹春芽等^[29]发现丹参提取物在铅中毒诱发的氧化应激中可以升高 SOD、GSH-Px 水平，降低 MDA 水平，从而达到增强抗氧化防御系统的作用，同时可以降低铅中毒小鼠的尿素氮 (urea nitrogen, BUN) 以及 Scr 水平，改善肾组织损伤。此外研究表明，丹参茎叶中水提物和醇提物的丹酚酸类成分^[30]以及丹参中的多糖成分^[31]均具有抗氧化活性。丹参及其主要活性成分通过作用相关炎症通路，降低炎症因子表达，从而有效发挥抗炎作用。相关研究发现^[32]，丹参原儿茶醛可以通过抑制 MAPK 通路发挥抗炎作用。丹参提取物基于下调 Nod 样受体家族组成的多蛋白复合物样受体家族 3 (NOD-like receptor family protein 3, NLRP3) /含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 (cysteine aspartate-specific protease 1, caspase-1) 通路^[33]，发挥减轻大鼠肾脏炎症，保护肾组织的作用。丹酚酸 B 可

能通过抑制 NF- κ B 和 TGF- β 1/Smad 通路，调节肾脏组织 TGF- β 1、p-Smad2 和 p-Smad3 蛋白表达水平，进一步发挥抗炎和抗纤维化作用^[34-35]。此外，丹参成药制剂肾康注射液 (丹参、红花、黄芪、大黄) 能够通过 ACE/AngII/AT1R-TGF- β 1/Smads 通路、NF- κ B 通路、JAK/STAT 等诸多信号通路调控炎症因子、生长因子和趋化因子，其抗炎和抗纤维化作用已被证实^[36]。

3.3 调节血管活性物质

血管内皮细胞作为血管的第一道物理屏障，其通过血管舒张剂和血管收缩因子 (包括 ET-1、NO) 参与维持血管张力和通透性，抗凝和止血，Y 以及参与免疫和炎症反应^[37]。当上述血管活性物质分泌失衡就会导致血管内皮功能发生障碍。在高血压肾病早期，可以明显观察到血压升高诱发的血管内皮细胞活化，血管活性物质失衡，内皮功能障碍，长时间后内皮细胞解体，从而导致组织灌注减少及缺氧。同时，内皮功能障碍会继发补体活化、炎症、血管收缩和毛细血管舒张等一系列与肾纤维化相关的问题^[38-39]。又因肾脏为血管丰富的器官，可通过

改善血管活性物质失衡状态从而改善肾功能^[40]。

徐晓晨等^[41]发现,在常规治疗基础上加用复方丹参滴丸能够提高一氧化氮水平,降低 ET-1 含量,显著改善血管内皮功能。丹参多酚酸盐^[42]可通过抑制 ET-1、可溶性细胞间黏附分子(soluble intercellular adhesion molecule, sICAM)表达、增加 6-酮-前列环素 F1 α (6-keto Prostaglandin F1 α , 6-keto PGF1 α)含量进而减轻内皮细胞损伤,抑制内皮炎症反应,保护血管内皮细胞功能。丹酚酸 B 与隐丹参酮均可通过抑制 FGF、MMP-9、TGF- β 及 AngII 表达,升高 NO 含量,改善血管重塑^[43]。此外,丹参有效单体丹参酮 II_A^[44]可增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达,改善内皮细胞氧化应激与内质网应激,还可协同内皮祖细胞分泌体通过 PI3K/Akt 通路对血管内皮细胞的氧化损伤产生保护作用^[45],这些结果提示丹参酮 II_A可能通过保护血管内皮细胞来达到改善肾脏血管功能障碍的作用。进一步研究发现丹参酮 II_A还能抑制蛋白激酶(phosphatase of regenerating liver-3, RIP3)/FUN14 结构域蛋白 1(FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1)信号通路^[46]从而减轻肾小管上皮细胞凋亡。丹参新醌乙^[47]可抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路介导的细胞焦亡而改善内皮细胞的损伤。

3.4 维持肠道菌群稳定

近年来,认为肠道微生物群通过影响机体免疫、炎症、细胞代谢来参与高血压以及慢性肾脏病的发生发展^[48]。目前研究已经证实肠道菌群结构改变^[49]肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)^[50-51]可以增强交感神经和 RAS 活性与高血压直接相关^[52],进一步研究发现高血压与厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)失调直接相关^[53]。因此结合基因、炎症及神经-内分泌系统等多重因素,肠道微生态改变或许可以成为探索高血压复杂发病机制的新靶点。研究发现,一种新型丹参多糖(ARS)^[54]可以逆转高脂饮食诱导的肠道菌群紊乱以维持稳态。丹参乙酸镁(MLB)^[55]作为丹参的主要活性成分,可增加有益 SCFAs 产生菌及臭杆菌属丰度,还可提升肠道内与炎症因子成负相关的细菌种类,因此可以推测 MLB 改善血压是通过肠道 SCFAs 的作用以及抑制促炎细胞因子的产生来实现的。

3.5 抑制 EMT 与细胞凋亡

RF 是各种原因肾脏疾病发展终末期的共同途径以及病理基础,是一种不可逆的病理变化。上皮-间充质转化^[56]是支撑肾脏纤维化的主要机制之一。现代药理研究证实,丹参^[57-58]及其活性成分可通过多种途径调控 EMT,减轻肾脏纤维化。如丹参酮 I^[59-60]和丹参酮 II^[61]可直接下调锌指转录因子 Snail、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、FN 和波形蛋白表达,并上调 E-cadherin 表达,参与调控 EMT;隐丹参酮^[62]可抑制 TGF- β 1 及其下游 Smad3 信号磷酸化,逆转肾纤维化组织中 EMT 有关标志物的表达。丹酚酸 B^[63]可抑制 EMT 相关蛋白 FN、 α -SMA 和 TGF- β 表达,显著减少 ECM 沉积,改善肾纤维化。同样,细胞凋亡^[64]与肾脏纤维化也密切相关,细胞凋亡的调控主要与 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)家族蛋白中 Bcl-2 蛋白、Bcl-2 关联 X 蛋白(recombinant Bcl2 associated X protein, Bax)以及半胱天冬酶 3(cysteine aspartate-specific protease 3, Caspase-3)^[65]。研究证实^[66],低剂量丹参酮 II_A可保护肾脏实质细胞,减少细胞凋亡。丹参素可上调 Bcl-2 蛋白表达,下调促凋亡因子 Bax、Caspase-3 表达,抑制细胞发生凋亡,减缓肾纤维化^[67-68]。Wang 等^[69]研究显示丹参乙酸镁可通过抑制 Bax、Caspase-3 表达抗细胞凋亡从而保护肾脏。

丹参及其主要活性成分治疗高血压肾病的主要作用机制总结见表 1。

4 结语与展望

高血压肾病是导致终末期肾病的主要原因,其居于慢性肾脏病致病原因的第 2 位。目前,常规治疗高血压肾病的疗效不是很理想,促使大部分高血压肾病患者都愿意接受中西医结合治疗,采用多靶点改善和治疗高血压肾病的新途径。使用丹参中药治疗高血压肾病为大家带来了新希望。越来越多的临床与基础实验研究证明,丹参有效成分及复方制剂通过控制高血压、改善血管内皮功能、抑制氧化应激和炎症反应、改善肾脏血流以及抑制肾脏纤维化在高血压肾病的治疗中发挥了积极的作用,为高血压肾病的治疗开辟了新路径。

高血压肾病的诊断是基于慢性肾脏病和原发性高血压的合并,国内外目前仍缺乏相关针对性的研究,中西医结合对高血压肾病的临床治疗也处于探索阶段,循证数据质量较低,样本数量较少,需要

表 1 丹参及其主要活性成分治疗高血压肾病的作用机制

Table 1 Mechanism of action of *S. miltiorrhiza* and its main active ingredients in treating hypertensive nephropathy

功效	成分	机制	文献
抑制 RAS	丹参乙醇提取物	抑制 ACE 活性, 升高 <i>Agtr1a</i> 和 <i>Nos3</i> 基因表达	22
	丹酚酸 A	抑制 AngII 和 ET-1	23
	丹参素钠	激活 AMPK 改善 AngII 诱导的内皮功能障碍的作用以及抑制黏附效应	24
	丹参注射液	直接抑制 AngII 诱导的系膜细胞 JAK/STAT 活化, 降低 FN 的表达	25
抗氧化应激	丹参提取物	升高 SOD、GSH-Px 水平, 降低 MDA 水平, 增强抗氧化防御系统降低 BUN 以及 Scr 水平	29
抑制炎症反应	丹参原儿茶醛	抑制 MAPK 通路	32
	丹参提取物	下调 NLRP3/caspase-1 通路	33
	丹酚酸 B	抑制 NF-κB 和 TGF-β1/Smad 通路, 调节肾脏组织 TGF-β1、p-Smad2 和 p-Smad3 蛋白表达水平	34-35
	丹参成药制剂肾康注射液(丹参、红花、黄芪、大黄)	ACE/AngII/AT1R-TGF-β1/Smads 通路、NF-κB 通路 JAK/STAT 等诸多信号通路调控炎症因子、生长因子和趋化因子	36
调节血管活性物质	复方丹参滴丸丹参	提高 NO 水平, 降低 ET-1 含量	41
	丹参多酚酸盐	抑制 ET-1、sICAM 表达、增加 6-keto PGF1α	42
	丹酚酸 B 与隐丹参酮	抑制 FGF、MMP-9、TGF-β 及 AngII 表达, 升高 NO 含量	43
	丹参酮IIA	增加 SOD 活性、抑制 MMP 表达, 协同内皮祖细胞分泌体通过 PI3K/Akt 通路	44-45
	丹参酮IIA	抑制 RIP3/FUNDC1 信号通	46
维持肠道菌群稳定	丹参新醌乙	抑制 NF-κB/NLRP3 信号通路介导的细胞焦亡	47
	新型丹参多糖 (ARS)	逆转高脂饮食诱导的肠道菌群紊乱以维持稳态	54
	丹参乙酸镁 (MLB)	增加有益 SCFAs 产生菌及臭杆菌属丰度	55
抑制 EMT	丹参酮I和丹参酮II	直接下调 Snail、α-SMA、FN 和波形蛋白表达, 并上调 E-caderin 表达	59, 60-61
	隐丹参酮	抑制 TGF-β1 及其下游 Smad3 信号磷酸化	62
	丹酚酸 B	抑制 EMT 相关蛋白 FN、α-SMA 和 TGF-β 表达, 显著减少 ECM 沉积	63
细胞凋亡	丹参酮IIA	保护肾脏实质细胞, 减少细胞凋亡	66
	丹参素	上调 Bcl-2 蛋白表达, 下调促凋亡因子 Bax、Caspase-3 表达	67-68
	丹参乙酸镁	抑制 Bax、Caspase-3 表达	69

通过更严格的随机对照试验来确认结果。高血压肾病涉及心血管疾病合并肾脏疾病, 病理生理学机制复杂, 中医药素有多靶点, 作用广泛的优势, 但也对阐述精细的药理学机制提出了挑战。丹参从古至今广泛用于心血管及肾脏疾病的治疗中, 并取得了显著的疗效, 但具体机制尚不完全清楚。因此, 高质量循证医学证据和对丹参及其制剂更为精细和系统的研究可能是未来的研究方向, 特别是丹参对肾脏纤维化的调节作用的具体机制是最亟待解决的问题, 影响着丹参在临床更广泛的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Piskorz D. Hypertensive mediated organ damage and hypertension management. how to assess beneficial effects of antihypertensive treatments? [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27(1): 9-17.

[2] Taal M W, Brenner B M. Reno protective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists [J]. *Kidney Int*, 2000, 57 (5):1803-1817.

[3] 姚冲, 刘兵兵, 黄馥菡, 等. 丹参多酚酸盐治疗慢性肾功能衰竭有效性及安全性的系统评价 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(14): 203-208.

[4] 袁晓冬, 邓建松, 刘志高. 黄芪联合丹参川芎嗪注射液

- 对老年高血压肾病患者肾功能及炎性因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16): 3493-3495.
- [5] Simeoni M, Borrelli S, Garofalo C, *et al.* Atherosclerotic nephropathy: An updated narrative review [J]. *J Nephrol*, 2021, 34(1): 125-136.
- [6] Sata Y, Head G A, Denton K, *et al.* Role of the sympathetic nervous system and its modulation in renal hypertension [J]. *Front Med*, 2018, 5: 82.
- [7] Liu Y, Jiang Y H, Li W, *et al.* MicroRNA and mRNA analysis of angiotensin II-induced renal artery endothelial cell dysfunction [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6): 3723-3737.
- [8] Cui J, Wan J X, You D Y, *et al.* Interstitial complement C3 activation and macrophage infiltration in patients with hypertensive nephropathy [J]. *Clin Nephrol*, 2017, 88(12): 328-337.
- [9] Harwani S C. Macrophages under pressure: The role of macrophage polarization in hypertension [J]. *Transl Res*, 2018, 191: 45-63.
- [10] Liu Z, Huang X R, Chen H Y, *et al.* Deletion of angiotensin-converting enzyme-2 promotes hypertensive nephropathy by targeting Smad7 for ubiquitin degradation [J]. *Hypertension*, 2017, 70(4): 822-830.
- [11] Hu H T, Hu S, Xu S, *et al.* MiR-29b regulates Ang II-induced EMT of rat renal tubular epithelial cells via targeting PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 453-460.
- [12] Chen L, Fukuda N, Matsumoto T, *et al.* Role of complement 3 in the pathogenesis of hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(4): 255-262.
- [13] Fan F, Geurts A M, Pabbidi M R, *et al.* A mutation in γ -adducin impairs autoregulation of renal blood flow and promotes the development of kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(4): 687-700.
- [14] Liu Y, Usa K, Wang F, *et al.* MicroRNA-214-3p in the kidney contributes to the development of hypertension [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(10): 2518-2528.
- [15] 神农本草经. 森立之辑 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2016: 41.
- [16] Wei X M, Bai X J, Cao P, *et al.* Bacillus and microalgae biofertilizers improved quality and biomass of *Salvia miltiorrhiza* by altering microbial communities [J]. *Chin Herbal Med*, 2023, 15(1): 45-56.
- [17] 夏加辉, 褚庆民, 李思宁. 李思宁教授治疗高血压肾病临证经验采撷 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(6): 615-618.
- [18] 单晓晓, 洪帮振, 刘洁, 等. 丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5496-5511.
- [19] Varagic J, Frohlich E D. Local cardiac renin-angiotensin system: Hypertension and cardiac failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(11): 1435-1442.
- [20] 郑亚威, 吴力菲, 赵宇浩, 等. 活血化瘀类中药注射剂治疗高血压肾病的网状 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 4997-5007.
- [21] Zhang J, An S J, Fu J Q, *et al.* Mixed aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* reduces blood pressure through inhibition of vascular remodelling and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(1/2): 347-360.
- [22] Arredondo-Mendoza G I, Jiménez-Salas Z, Garza F J G, *et al.* Ethanolic extract of *Salvia hispanica* L. regulates blood pressure by modulating the expression of genes involved in BP-regulatory pathways [J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3875.
- [23] Lin Y K, Chen Y J, Li J Y, *et al.* Salvianolic acid A from Danhong Injection induces vasorelaxation by Regulating L-type calcium channel in isolated mouse arteries [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115431.
- [24] 邓穗晖. 丹参素钠通过激活 AMPK 改善血管紧张素 II 诱导的内皮功能障碍 [D]. 广州: 广州医科大学, 2021.
- [25] 高玉桥, 苏丹, 张汉辉. 中药干预 JAK/STAT 信号通路的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2236-2240.
- [26] Yang Q, Wu F R, Wang J N, *et al.* Nox4 in renal diseases: An update [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 124: 466-472.
- [27] Touyz R M, Rios F J, Alves-Lopes R, *et al.* Oxidative stress: A unifying paradigm in hypertension [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5): 659-670.
- [28] 张敏敏, 程素盼, 赵志国, 等. UPLC-DPPH-PAD-ESI-TOF/MS 在线联用技术快速筛选丹参中的抗氧化成分 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2908-2913.
- [29] 曹春芽, 龚明, 仇成凤, 等. 丹参提取物对铅中毒小鼠肾氧化应激的保护作用 [J]. 中成药, 2020, 42(2): 507-510.
- [30] 曾慧婷, 宿树兰, 沙秀秀, 等. 丹参茎叶提取物抗氧化活性物质基础与量效关系研究 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4688-4694.
- [31] 李兰, 景永帅, 张丹参. 4 种河北道地药材多糖成分的制备及抗氧化作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6): 469.
- [32] Wu S, Wang Q Y, Wang J Q, *et al.* Retraction Note: Protocatechuic aldehyde from *Salvia miltiorrhiza* exhibits an anti-inflammatory effect through inhibiting MAPK signalling pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 148.
- [33] 邱鹏, 倪晓娜. 基于 NLRP3/caspase-1 通路研究丹参提

- 取物对系膜增生性肾小球肾炎大鼠的保护作用 [J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(1): 62-68.
- [34] 胡琳, 叶巧玲, 庄和思, 等. 丹酚酸 B 对糖尿病肾病 db/db 小鼠肾纤维化及炎症的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(4): 1084-1092.
- [35] 王钦汶, 戴新新, 项想, 等. 丹酚酸和丹参酮干预糖尿病肾病的分子机制研究进展 [J]. 药学学报, 2019, 54(8): 1356-1363.
- [36] Zou J J, Zhou X T, Chen Y K, *et al.* A review on the efficacy and mechanism of action of Shengkang injection against chronic kidney disease [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 132: 110833.
- [37] Marchio P, Guerra-Ojedas S, Vila J M, *et al.* Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8563845.
- [38] Shang F, Wang S C, Hsu C Y, *et al.* MicroRNA-92a mediates endothelial dysfunction in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(11): 3251-3261.
- [39] Palomo M, Vera M, Martin S, *et al.* Up-regulation of HDACs a harbinger, is prevented by defibrotide [J]. *J Cellular Molecular Med*, 2020, 24(2): 1713-1723.
- [40] Dumas S J, Meta E, Borri M, *et al.* Phenotypic diversity and metabolic specialization of renal endothelial cells [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(7): 441-464.
- [41] 徐晓晨, 王全河, 靳梁羽. 复方丹参滴丸联合阿托伐他汀对冠心病 PCI 术后患者血管内皮功能和血管炎性反应的影响 [J]. 临床医学, 2024, 44(1): 114-116.
- [42] 王琳琳, 李志鹏, 郝秀轻, 等. 丹参多酚酸盐联合百令胶囊对老年糖尿病肾病患者肾功能及血管内皮功能的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(7): 836-839.
- [43] 徐斌, 王辉, 许中友. 丹酚酸 B 及隐丹参酮对自发性高血压大鼠血管重塑的影响及机制研究 [J]. 中药材, 2017, 40(11): 2681-2685.
- [44] 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.
- [45] 马露, 杨雷, 邓常清, 等. 基于 PI3K/Akt 通路研究内皮祖细胞来源外泌体协同丹参酮 II_A 对血管内皮细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(23): 1-12.
- [46] Zhang S, Su B, Wang L, *et al.* Tanshinone IIA alleviates lipopolysaccharide-induced renal tubular epithelial cell apoptosis by inhibiting RIP3/FUNDC1 signaling pathway [J]. *J South Med Univ*, 2022, 42(12): 1852-1857.
- [47] 李洪涛, 邓宇, 王添乐, 等. 丹参新醌乙减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤: 基于抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路介导的细胞焦亡 [J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(8): 1425-1431.
- [48] Jose P A, Raj D. Gut microbiota in hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(5): 403-409.
- [49] Karbach S H, Schönfelder T, Brandão I, *et al.* Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9): e003698.
- [50] Natarajan N, Hori D, Flavahan S, *et al.* Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41 [J]. *Physiol Genomics*, 2016, 48(11): 826-834.
- [51] Natarajan N, Hori D, Flavahan S, *et al.* Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41 [J]. *Physiol Genomics*, 2016, 48(11): 826-834.
- [52] Li J, Zhao F Q, Wang Y D, *et al.* Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14.
- [53] Yang T, Santisteban M M, Rodriguez V, *et al.* Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1331-1340.
- [54] Liu Z H, Ma C, Gao H W, *et al.* A polysaccharide from *salvia miltiorrhizae radix* inhibits weight gain of mice with high-fat diet via modulating intestinal bacteria [J]. *J Sci Food Agric*, 2024, 104(1): 479-487.
- [55] 王亚峰. 丹参乙酸镁改善低氧性肺动脉高压作用及机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2022: 122.
- [56] Cruz-Solbes A S, Youker K. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) and endothelial to mesenchymal transition (EndMT): Role and implications in kidney fibrosis [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2017, 60: 345-372.
- [57] Cai H D, Su S L, Li Y H, *et al.* Protective effects of *Salvia miltiorrhiza* on adenine-induced chronic renal failure by regulating the metabolic profiling and modulating the NADPH oxidase/ROS/ERK and TGF- β /Smad signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 212: 153-165.
- [58] 姜汉杰, 李婉, 王辰, 等. 丹参粉针剂对单侧输尿管结扎大鼠肾纤维化的保护作用 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(22): 2606-2611.
- [59] Wu M, Yang F, Huang D, *et al.* Tanshinone I attenuates fibrosis in fibrotic kidneys through down-regulation of inhibin beta-A [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 110.
- [60] Cao L Y, Huang B Y, Fu X G, *et al.* Effects of tanshinone IIA on the regulation of renal proximal tubular fibrosis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 4247-4252.
- [61] Zeng J Y, Bao X R. Tanshinone II_A attenuates high glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition in HK-2 cells through VDR/Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2021, 59(4):

- 259-270.
- [62] Wang W, Zhou P H, Hu W, *et al.* Cryptotanshinone hinders renal fibrosis and epithelial transdifferentiation in obstructive nephropathy by inhibiting TGF- β 1/Smad3/integrin β 1 signal [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(42): 26625-26637.
- [63] He Y, Lu R R, Wu J B, *et al.* Salvianolic acid B attenuates epithelial-mesenchymal transition in renal fibrosis rats through activating Sirt1-mediated autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110241.
- [64] Portilla D. Apoptosis, fibrosis and senescence [J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 127(1/2/3/4): 65-69.
- [65] Zhang Q F. Ulinastatin inhibits renal tubular epithelial apoptosis and interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8916-8922.
- [66] Jiang C M, Zhu W, Yan X, *et al.* Rescue therapy with Tanshinone IIA hinders transition of acute kidney injury to chronic kidney disease via targeting GSK3 β [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36698.
- [67] Guan Y, Wu X X, Duan J L, *et al.* Effects and mechanism of combination of Rhein and danshensu in the treatment of chronic kidney disease [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(7): 1381-1400.
- [68] Lin X, Zha Y, Zeng X Z, *et al.* Role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in inducing apoptosis and renal fibrosis in 5/6-nephrectomized rats [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3575-3582.
- [69] Wang M, Yang L, Yang J, *et al.* Magnesium lithospermate B attenuates renal injury in 5/6 renal ablation/infarction rats by mitochondrial pathway of apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109316.

[责任编辑 王文倩]