

· 综述 ·

丹红注射液治疗肾脏疾病的研究现状

袁思宇^{1,2} 尹智炜² 陈香美^{1,2}

肾脏具有排泄废物、维持电解质和酸碱稳态、控制血压及产生激素的作用^[1]。肾脏疾病严重影响人类的健康及生活。目前肾病科常用药物有皮质类固醇激素、质子泵抑制剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂^[2]等。西药疗效明确但使用不当易加剧肾脏损伤^[3-5]。中药在治疗病因的基础上具有多成分、多靶点、多途径的治疗优势。其中丹参类中药制剂复方丹参滴丸^[6]、丹参注射液^[7]等在防治肾脏疾病中取得了一定临床及基础研究结果。丹红注射液(Danhong Injection, DHI)近年来在肾脏疾病的治疗中应用越来越广泛。本文主要归纳 DHI 治疗肾脏相关疾病的研究现状,分析其应用特点,以期寻求不同肾脏疾病的中西医结合防治手段及方案,为 DHI 的临床应用提供进一步的理论依据及借鉴。

1 DHI 应用背景

DHI 是在中医药理论的指导下提取传统活血化瘀药丹参(*Salviae miltiorrhiza* Bge.)及红花(*Carthamus tinctorius* L.)有效成分,按照 3:1 比例组方制成的中药复方制剂。二者合用相辅相成,祛瘀生新、除邪而不伤正,共奏活血通络、祛瘀生新之功^[8],常用于治疗心脑血管疾病。2015 年版《中国药典》中收载了含丹参的成方制剂,为该药材的临床应用和药物研发提供重要依据^[9]。

1.1 DHI 的化学成分 DHI 由丹参及红花有效成分组成,丹参主要成分包括脂溶性成分丹参酮,水溶性成分丹酚酸、丹参素等,其中活性较强的为丹参酮ⅡA 及丹参素^[10]。红花主要成分包括黄酮、生物碱、聚炔、木脂素等,其中羟基红花黄色素为主要活性成分^[11]。

基金项目:国家科技支撑计划课题(No. 2015BAI12B06);国家自然科学基金资助项目(No. 8183059);国家科技重大专项(No. 2019ZX09201009)

作者单位:1. 广东药科大学中药学院(广州 510006);2. 解放军总医院肾脏病科,解放军肾脏病研究所,肾脏疾病国家重点实验室,国家慢性肾病临床医学研究中心,肾脏疾病研究北京市重点实验室(北京 100853)

通讯作者:陈香美, Tel: 010-66935462, E-mail: xmchen301@

126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191220.196

1.2 DHI 的药理作用 DHI 具有抗炎^[12]、抗氧化、抗凝血^[13]、抗细胞凋亡、保护血管内皮、抑制血小板聚集^[14]、降血脂等药理作用。常用于治疗冠心病及脑梗死等疾病^[15]。丹参酮ⅡA 抗氧化^[16]及抗纤维化^[17]可延缓糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的发生及发展;丹参素、羟基红花黄色素可分别通过抑制 NF-κB 通路激活及细胞凋亡^[18]与抗炎,保护肾功能。

2 DHI 与肾脏疾病

2.1 DHI 与 DN DN 是由于糖尿病引起的微血管并发症,持续性高血糖诱发蛋白尿、肾小球硬化和管状间质纤维化,最终引起终末期肾功能衰竭(end stage renal disease, ESRD)^[19]。目前 DN 的发病率日益上升,比 ESRD 更为普遍^[20,21]。DN 伴有持续性白蛋白尿、肾小球滤过率下降、动脉压升高等。因此,控制血压、血糖和阻断肾素-血管紧张素系统以减少微量白蛋白尿是 DN 的重要治疗策略^[22]。此外,常用调血脂类药物调节糖尿病患者的脂质代谢,减轻微炎症状态^[23]。DN 常规西医治疗方案并不能完全保护肾功能,而中药在降低 DN 患者尿蛋白、改善肾小球滤过率方面具有一定优势^[24]。因此,对于 DN 的治疗则主要集中在西药降糖调脂联合中药组方^[25]。DHI 主要从调节糖脂代谢、抗炎及抗氧化应激 3 个方面治疗 DN。

2.1.1 调节糖脂代谢 DN 患者伴有脂代谢紊乱,可促进肾损害。不仅介导肾小球损伤,在小管间质损伤中也起重要作用,影响 DN 的发生发展^[26]。此外,控制血糖也已被证明可延缓糖尿病患者尿白蛋白排泄增加和肾小球滤过率降低的发生发展。长期强化控制血糖是针对糖尿病微血管并发症尤其是 DN 的有效策略^[27]。吴芳等^[28]经网络药理学研究发现 DHI 中的丹参可能与细胞增殖、分化及凋亡相关,丹参可通过调节糖脂代谢、炎症反应及氧化应激保护肾小球滤过屏障。杨雪等^[29]研究发现, DHI 作用于脂代谢通路,改善血脂水平及 DN 肾功能和病理损伤^[30]。同时, DHI 与西药前列地尔联用可有效改善患者尿蛋白、降血脂并改善肾功能^[31-33]。

2.1.2 抗氧化应激 DN 血糖控制不佳激活氧化应激、诱导血小板活化,进而通过氧化损伤及微循环

障碍引起肾小球结构破坏、功能损伤。DHI 具有抗氧化应激作用,可清除过度生成的自由基,避免组织氧化损伤^[34]。

转化生长因子- β_1 (transforming growth factor beta1, TGF- β_1)是慢性肾脏病 (chronic kidney diseases, CKD) 的生物学标志物及主要治疗靶标, TGF- β_1 /Smads 信号通路参与 DN 众多进程^[35]。氧化应激产生大量的活性氧激活 TGF- β_1 /Smads 信号通路, 从而促进糖基化终末产物的形成,引起肾脏损伤^[36]。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 是锌依赖性内肽酶,可调节细胞外重塑,维持肾小球滤过屏障^[37]。过氧化物酶体增殖激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 可抑制 TGF- β_1 /Smad3 信号^[38], Yang X 等^[39]研究发现 DHI 作用于 PPAR γ 信号通路,减缓葡萄糖代谢,抑制 DN 进程^[40]。闵睿等^[41]发现 DHI 可能通过抑制 TGF- β_1 、促进 MMP-2 表达改善糖尿病肾功能。

2.1.3 抗炎作用 NF- κ B 是一种与炎性介质产生有关的核转录因子,其激活后可启动或增强炎症相关基因转录,调节 DN 炎症反应^[42]。DHI 抑制 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用^[43]。炎症因子 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 及 IL-6 与 DN 严重程度有关,DHI 可降低血清中 CRP、IL-6 水平,防止 DN 进一步发展^[44]。糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 参与糖代谢、细胞分化、增殖、凋亡、炎症反应等。网络药理学分析发现, GSK-3 β 可能为 DHI 发挥疗效的关键蛋白^[45], DHI 抑制 GSK-3 β 从而抑制 NF- κ B 通路,调控 DN 的炎症反应^[46],缓解 DN 的病理病变。

2.2 DHI 与高血压性肾脏损伤 持续性高血压是 CKD 的危险因素,高血压加速肾脏病理损伤,包括肾小管上皮细胞弥漫性空泡变性、刷缘脱落等。肾损伤分子-1 (kidney damage molecule, KIM-1) 指征肾脏损伤并促进肾纤维化。在早期损伤中,上皮细胞通透性增加或极性丧失、基底外侧膜表达增加,KIM-1 进入循环^[47]。DHI 可抑制 KIM-1、下调肌红蛋白缓解高血压引起的肾脏损伤,在治疗高血压性肾脏损伤具有一定临床意义。

2.3 DHI 与 CKD CKD 影响多种疾病的患病率,是加速心血管疾病和衰老的主要风险因素^[48]。蛋白尿是 CKD 的主要临床表现之一,在 CKD 的发生与进展中起重要作用。任松等^[49]经 Meta 分析发现, DHI 可改善 CKD 患者蛋白尿和肾功能。DHI 可降低肾皮质细胞 Ca^{2+} 浓度、减少肾皮质合成与释放内皮

素、提高肾脏血流灌注。同时,DHI 可清除氧自由基、稳定细胞膜、保护血管内皮、防止肾功能减退。临床研究表明 DHI 增加肾微循环、改善肾脏血流动力学异常、降低肾小球滤过压、提高滤过能力、减少尿蛋白排泄、具有多重肾保护作用,延缓甚至逆转 CKD 患者的肾损害^[50]。CKD 患者的循环细胞因子及炎症标志物水平较高。过量自由基引起氧化应激,进一步导致肾脏损伤。在 CKD 中,炎症损害血管内皮,最终导致动脉粥样硬化^[51]。肾脏一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成减少和(或)氧化应激导致 NO 缺乏,在 CKD 进程中 NO 与内皮素 (endothelin, ET) 相互拮抗、相互协调起着重要作用。DHI 可恢复 NO 与 ET 平衡,降低肾小球滤过压、提高滤过能力、减少尿蛋白排泄、延缓 CKD 发展^[52]。

2.4 DHI 与 ESRD ESRD 指各种慢性肾脏疾病的终末阶段,发病率较高。DHI 联合缬沙坦显著降低血清 TGF- β_1 、血管内皮生长因子、单核细胞趋化蛋白-1、血管紧张素 II 水平,从而降低尿蛋白、改善肾脏微循环,缓解病情发展^[53]。DHI 可上调慢性肾衰竭患者血清 α -klotho 蛋白表达,下调成纤维细胞生长因子-23 表达,改善脂代谢及肾功能^[54]。ESRD 的代谢产物若不能有效清除,则形成尿毒症。硫酸吲哚酚基 (indolyl sulfate, IS) 和对甲酚硫酸盐 (para-cresol sulfate, PCS) 是 ESRD 患者体内积累的两种蛋白性尿毒症毒素^[55]。有研究证实, DHI 可将 IS 和 PCS 从蛋白结合物中释放,从而促进透析及除去蛋白结合尿毒症毒素,缓解疾病的发展^[56]。

3 结语

DHI 由我国传统活血化瘀中药丹参经现代制药工艺提取有效成分配伍而成,具有抗炎、抗氧化、保护血管内皮、抑制血小板聚集等主要作用。DHI 已广泛应用于临床多年,现常用于治疗心脑血管疾病。本文总结揭示 DHI 具有调节糖脂代谢、抗氧化、抗炎等作用,可通过 PPAR γ 、GSK-3 β 、NO 和 α -klotho 多通路多途径调控 TGF- β_1 、NF- κ B、KIM-1、成纤维细胞生长因子-23 等多靶点保护肾功能,缓解肾脏疾病的进展。同时,在治疗 DN、ESRD 等肾脏疾病中,DHI 可与化学药物联用达到协同或促进作用。综上所述,与目前肾科常用皮质类固醇激素、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂等西药物相比,DHI 确实具有一定的疗效优势,可作为肾脏疾病临床应用的重要中药制剂之一。为保障和提高临床应用 DHI 的安全性和有效性,应根据 DHI 药效作用与药物联用特点,结合不同的肾脏疾病及不同的 CKD 进程制定科学规范的临床用药方案,进一步开展更完善的

DHI 临床研究, 优化其临床用药方案, 并为中医药防治肾脏疾病提供可行的创新性临床思路。同时, 深入探索 DHI 对肾脏疾病的作用机制、各成分的相互作用及对肾脏疾病的影响, 可能为治疗肾脏疾病的中药新药研发打开新局面。

参 考 文 献

- [1] Pozzi A, Zent R. Integrins in kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(7): 1034–1039.
- [2] 罗小明, 王治中, 孙涛. 临床常用保护肾功能药物研究进展 [J]. 中国医药科学, 2016, 6(15): 40–43.
- [3] Tam FWK, Pusey CD. Testing corticosteroids in IgA nephropathy: a continuing challenge [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(1): 158–160.
- [4] Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(12): 1897–1908.
- [5] Tomson C, Tomlinson LA. Stopping RAS inhibitors to minimize AKI: more harm than good? [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(4): 617–619.
- [6] 徐浩然, 苏建彬, 王春华. 复方丹参滴丸对早期糖尿病肾脏病患者肾损伤指标的影响 [J]. 南通大学学报(医学版), 2018, 38(4): 300–302.
- [7] 胡波, 王燕舞, 马广骏, 等. 丹参注射液联合贝那普利治疗Ⅳ期糖尿病肾病疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(23): 2519–2521, 2609.
- [8] 张翠英, 任伟光. 基于经典丹参药对“丹参–冰片”、“丹参–红花”的药动学研究探讨中药配伍增效的药动学研究策略 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(12): 2413–2419.
- [9] 任雨贺, 田静, 刘淑莹, 等. 2015 年版《中国药典》(一部)含丹参成方制剂的归类分析 [J]. 中成药, 2018, 40(12): 2770–2775.
- [10] 姜雪, 史磊. 丹参活性成分及药理作用研究进展 [J]. 药学研究, 2017, 36(3): 166–169.
- [11] 张丙云, 何蕾, 郭涛, 等. 红花化学成分的分离与鉴定 [J]. 中国药物化学杂志, 2016, 26(5): 409–412.
- [12] Liu X, Wu Z, Yang K, et al. Quantitative analysis combined with chromatographic fingerprint for comprehensive evaluation of Danhong injection using HPLC-DAD [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 76: 70–74.
- [13] 任攀, 周明学, 刘卫红, 等. 丹红注射液治疗心脑血管疾病的药理作用研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(31): 6197–6200.
- [14] 李璟然, 杨鑫, 李赛颖, 等. 丹红注射液药理作用研究进展 [J]. 北方药学, 2014, 11(6): 62–63.
- [15] Hang MY, Guo FF, Wu HW, et al. DanHong injection targets endothelin receptor type B and angiotensin II receptor type [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 103393–103409.
- [16] 王俏, 吴莘, 曹征, 等. 丹参酮ⅡA 对糖尿病肾病大鼠肾组织氧化应激的影响 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(7): 1149–1151.
- [17] 冯定浩, 李均, 徐静雅, 等. 丹参酮ⅡA 联合 DAPT 对UUO 模型大鼠肾组织 Notch/Jagged 通路相关蛋白表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(7): 826–831.
- [18] 吴燕丽, 张海燕. 丹参素对急性胰腺炎大鼠肾损伤的保护作用及对 NF-κB 信号通路的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(11): 1917–1921.
- [19] Thomas B. The Global Burden of diabetic kidney disease: time trends and gender gaps [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(4): 18.
- [20] Lavoz C, Matus YS, Orejudo M, et al. Interleukin-17A blockade reduces albuminuria and kidney injury in an accelerated model of diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(6): 1418–1432.
- [21] Carvalho CM, Gross LA, de Azevedo MJ, et al. Dietary fiber intake (supplemental or dietary pattern rich in fiber) and diabetic kidney disease: A systematic review of clinical trials [J]. *Nutrients*, 2019, doi: 10.3390/nu11020347.
- [22] Liu Y, Li H, Liu J, et al. Variations in microRNA-25 expression influence the severity of diabetic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(12): 3627–3638.
- [23] 李惊东. 阿托伐他汀联合丹红注射液对糖尿病肾病患者肾功能相关指标及肾脏纤维化的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(33): 3732–3734.
- [24] 郭传, 尹德海. 糖尿病肾病微炎症状态的中西医研究概况 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(2): 157–160.
- [25] 何嘉怡, 洪权, 陈香美. 三七及其活性成分治疗糖尿病肾病研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(7): 887–890.
- [26] 宋立群, 施海涛. 浅谈糖尿病肾病合并脂代谢紊乱的防治策略 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(3): 279–280.
- [27] Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Therapeutic considerations for antihyperglycemic agents in diabetic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(8): 2263–2274.
- [28] 吴芳, 李克明, 隆毅, 等. 丹参治疗糖尿病肾病的网络药理学研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(3): 402–409.
- [29] 杨雪, 肖祥, 李怡, 等. 丹红注射液通过脂代谢通路对糖尿病大鼠肾脏的保护作用 [J]. 重庆医学, 2019, 48(13): 2161–2166.
- [30] 井小娜. 福辛普利联合丹红注射液治疗早期糖尿病肾病的临床研究 [J]. 临床医学, 2014, 34(4): 50–51.
- [31] 李鸿燕, 张丽敏, 王永和. 丹红注射液对 2 型糖尿病肾

- [31] 病患者蛋白尿的改善 [J]. 中国处方药, 2016, 14 (6): 75-76.
- [32] 肖前峰. 前列地尔联合丹红注射液治疗 2 型糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2019, 57(2): 44-46.
- [33] 加银吉. 前列地尔联合丹红注射液治疗早期糖尿病肾病的临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18 (63): 165-170.
- [34] 东珍, 于秋红, 谷晓宁. 丹红注射液联合厄贝沙坦对糖尿病肾病患者氧化应激反应、肾功能损害的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(15): 2052-2055.
- [35] 贾会玉, 段陈方圆, 李莉, 等. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠 TGF- β_1 /Smads 信号通路的调控作用 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(5): 714-720.
- [36] 杨燕, 涂立刚, 彭志宏. 右美托咪定通过调控 TGF- β_1 /Smad 通路对糖尿病肾病大鼠肾损伤的保护作用 [J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(11): 2283-2291.
- [37] Gigliotti JC, Le TH. Ets in the kidney-unraveling the molecular mechanism underlying renal damage in salt-sensitive hypertension [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(11): 3131-3133.
- [38] Mahmoud AM, Hozayen WG, Hasan IH, et al. Umbelliferone ameliorates CCl₄-induced liver fibrosis in rats by upregulating PPAR γ and attenuating oxidative stress, inflammation and TGF-beta1/Smad3 signaling [J]. Inflammation, 2019, 42(3): 1103-1116.
- [39] Yang X, Xiao X, Wang H, et al. Renoprotective effect of danhong injection on streptozotocin-induced diabetic rats through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma mediated pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018: 3450141.
- [40] Liu M, Pan Q, Chen Y, et al. Administration of Danhong Injection to diabetic db/db mice inhibits the development of diabetic retinopathy and nephropathy [J]. Sci Rep, 2015, 5: 11219.
- [41] 闵睿. 糖尿病大鼠肾脏组织 TGF- β_1 和 MMP-2 的表达及丹红注射液的干预作用 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(3): 691-695.
- [42] 栗娜, 王战建. 丹红注射液治疗糖尿病肾病作用机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(11): 2026-2028.
- [43] Jiang X, Lv B, Li P, et al. Bioactivity-integrated UPLC/Q-TOF-MS of Danhong injection to identify NF- κ B inhibitors and anti-inflammatory targets based on endothelial cell culture and network pharmacology [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 174: 270-276.
- [44] 张晨曦, 曲建昌. 常规加丹红注射液治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. 人民军医, 2012, 55(10): 985-986.
- [45] 赵筱萍, 余韫如, 李雪, 等. 中药脑心同治药理学研究平台构建及丹红注射液脑心同治机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4905-4912.
- [46] 周谊霞, 郭永洪, 李龙, 等. GSK-3 β 抑制剂氯化锂对糖尿病肾病大鼠肾组织核因子 κ B 受体活化因子与其配体表达的影响 [J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(12): 945-950.
- [47] Coca SG, Nadkarni GN, Huang Y, et al. Plasma biomarkers and kidney function decline in early and established diabetic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(9): 2786-2793.
- [48] Devuyst O, Pattaro C. The UMOD locus: insights into the pathogenesis and prognosis of kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(3): 713-726.
- [49] 任松, 李贵森. 丹红注射液对尿蛋白和肾功能影响的 Meta 分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(9): 825-828.
- [50] 卞志翔, 顾慧益, 张玉梅, 等. 丹红注射液联合前列地尔注射液治疗慢性肾脏病疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(6): 822-825.
- [51] Walther CP, Navaneethan SD. Inflammation as a therapeutic target to improve vascular function in kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(3): 723-725.
- [52] 李佳. 丹红注射液对慢性肾脏病 2 期患者血浆内皮素和一氧化氮水平的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(9): 139-141.
- [53] 王利平, 吴刚, 廖志敏, 等. 丹红注射液联合缬沙坦对慢性肾衰竭患者的疗效及相关因子的影响 [J]. 河北医学, 2018, 24(7): 1078-1081.
- [54] 郝伟迤, 刘丹, 文婧. 丹红注射液对慢性肾衰竭血液透析患者血清 α -klotho 蛋白、脂代谢水平和动脉粥样硬化斑块的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(3): 329-333.
- [55] Velenosi TJ, Thomson BKA, Tonial NC, et al. Untargeted metabolomics reveals N, N, N-trimethyl-L-alanyl-L-proline betaine (TMAP) as a novel biomarker of kidney function [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6831.
- [56] Li J, Wang Y, Xu X, et al. Improved dialysis removal of protein-bound uremic toxins by salvianolic acids [J]. Phytomedicine, 2019, 57: 166-173.

(收稿: 2019-04-03 在线: 2020-01-03)

责任编辑: 赵芳芳