

丹参酮 II A 对顺铂所致急性肾功能衰竭大鼠的缓解作用

赵晨斐 杨子洋 李璧辰 李宇婷 毕芳芳

西安培华学院 陕西 西安 710125

摘要：目的：探讨丹参酮 II A 对顺铂所致大鼠急性肾功能衰竭的缓解作用，为进一步开发丹参酮 II A 类药物提供理论依据。方法：将健康雄性 SD 大鼠 50 只，随机平均分为对照组、模型组、24h 治疗组、48h 治疗组、72h 治疗组。对照组：腹腔注射生理盐水 7ml/kg；模型组：腹腔注射顺铂 7mg/kg；治疗组：腹腔注射顺铂 7mg/kg 后 1h 腹腔注射丹参酮 II A 磺酸钠 20mg / kg，每 24h 一次。实验结束后，观察大鼠的表现情况，检测各组大鼠尿液分析和血液分析生化指标。结果：模型组和 24h 治疗组大鼠食欲降低，饮水增加，有轻微腹泻现象，被毛杂乱发黄无光泽，精神萎靡、反应迟钝。48h 治疗组和 72h 治疗组大鼠饮食、大小便，毛色、精神改善明显，优于模型组；与对照组比较，模型组尿蛋白、肌酐和尿素氮差异显著 ($P < 0.05$)；24h 治疗组与模型组比较，尿蛋白、肌酐和尿素氮差异不显著 ($P > 0.05$)；48h 治疗组与模型组比较，尿蛋白、肌酐和尿素氮差异显著 ($P < 0.05$)；72h 治疗组与模型组比较，尿蛋白、肌酐和尿素氮差异显著 ($P < 0.05$)。结论：丹参酮 II A 对顺铂所致大鼠急性肾功能衰竭的大鼠有一定的缓解作用，但是这种缓解效果要经历一定时间以后才会显现出来。

关键词：丹参酮 II A；肌酐；尿素氮；急性肾功能衰竭

Alleviating effect of tanshinone II A on acute renal failure induced by cisplatin in rats

Chenfei Zhao, Ziyang Yang, Bichen Li, Yuting Li, Fangfang Bi

Xi'an Peihua University, Xi'an, Shaanxi, 710125

Abstract: Objective To investigate the relieving effect of Tanshinone II A on cisplatin induced acute renal failure in rats, and to provide theoretical basis for further development of Tanshinone II A drugs. Methods Fifty healthy male SD rats were randomly divided into a control group, model group, 24h treatment group, 48h treatment group, and 72h treatment group. Control group: intraperitoneal injection of normal saline 7ml/kg; Model group: intraperitoneal injection of cisplatin 7mg/kg; Treatment group: intraperitoneal injection of cisplatin 7mg/kg followed by intraperitoneal injection of tanshinone II A sodium sulfonate 20mg /kg, once every 24h. After the experiment, the performance of rats was observed, and the biochemical indexes of urine analysis and blood analysis were detected. Results The rats in the model group and the 24h treatment group had decreased appetite, increased water intake, mild diarrhea, disordered yellow and lustrous coat, lethargy, and slow reaction. The diet, urine and feces, hair color, and spirit of rats in 48h and 72h treatment groups were significantly improved, which were better than those in the model group. Compared with the control group, urine protein, creatinine, and urea nitrogen in the model group were significantly different ($P < 0.05$). There were no significant differences in urinary protein, creatinine, and urea nitrogen between 24h treatment group and the model group ($P > 0.05$). Urinary protein, creatinine, and urea nitrogen in the 48h treatment group were significantly different from the model group ($P < 0.05$). There were significant differences in urinary protein, creatinine, and urea nitrogen in the 72h treatment group compared with the model group ($P < 0.05$). Conclusion Tanshinone II A can relieve cisplatin-induced acute renal failure in rats, but the effect does not show up until a certain period.

Keywords: Tanshinone II A; Creatinine; Urea nitrogen; Acute renal failure

急性肾功能衰竭简称急肾衰，通常病程发展比较快，属临床危重症，是临床各科，尤其是内科、外科和妇产科较为常见的危重疾病。据统计，住院病人急性肾功能衰竭的发病率约为 5%，其病死率高达 50%左右^[1]。但是，人体所有脏器衰竭中，肾脏是经治疗之后能够完全恢复的器官，如果能早发现，早诊

断、及时抢救、及时治疗，肾功能可完全恢复。

顺铂在临床上是常用的抗癌药，但是具有很强的肾毒性。据统计顺铂抗癌一个疗程，会有 25%~35%的患者出现肾功能不全，而且其损害程度随疗程增加而加重，其中一部分患者会出现肾功能完全不可恢复^[2]。丹参酮 II A 为属于唇形科植物丹

参干燥根的提取物，也是丹参中最丰富、结构最具有代表性化合物，其具有抗炎、抗氧化以及抗癌作用^[3]。目前丹参酮IIA已被用于心肌梗死或心绞痛的患者，且疗效明显^[4]。基于前人的研究成果，本研究拟观察丹参酮IIA是否能够缓解顺铂所致的大鼠急性肾衰竭，为给予丹参酮IIA干预顺铂所致的急性肾损伤的发展提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物

SPF级、9周龄SD雄鼠，体重180~220g，西安培华学院中心实验室提供。

1.1.2 药物及试剂

顺铂(齐鲁制药有限公司)，丹参酮IIA 磺酸钠(上海上药第一生化药业有限公司)，大鼠尿素氮和肌酐试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制作及实验分组

SD大鼠禁水24h后分5组，每组10只SD大鼠。对照组：大鼠腹腔内注射生理盐水7ml/kg；模型组：顺铂用生理盐水配成1mg/ml溶液，大鼠腹腔注射7ml/kg；治疗组24h：腹腔注射顺铂7mg/kg后1h腹腔注射丹参酮IIA磺酸钠20mg/kg一次。治疗组48h：腹腔注射顺铂7mg/kg后1h腹腔注射丹参酮IIA磺酸钠20mg/kg二次，每24h一次。治疗组72h：腹腔注射顺铂7mg/kg后1h腹腔注射丹参酮IIA磺酸钠20mg/kg三次，每24h一次。分别观察24h、48h、72h后大鼠的表现情况，检测24h、48h、72h后各组大鼠尿蛋白、肌酐和尿素氮的水平。

1.2.2 生化指标检测

各组给药完成后，用10%水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠，取腔静脉血应用全自动生化分析仪测肌酐、尿素氮。收集尿液，测尿蛋白定量。

1.3 统计学分析

采用SPSS18.0统计软件。采用单因素方差分析，结果以“Mean±SD”表示。当P<0.05时，差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠的表现情况

对照组SD大鼠食欲和大小便正常，被毛平滑有光泽，对刺激反应敏感。模型组SD大鼠食欲降低，饮水增加，有轻微腹泻现象，被毛杂乱发黄无光泽，精神萎靡、反应迟钝。24h治疗组SD大鼠饮食、大小便，毛色、精神均有轻微改善，但与模型组差异不明显。48h治疗组SD大鼠饮食、大小便，毛色、精神改善明显，优于模型组。78h治疗组SD大鼠饮食、

大小便，毛色、精神显著改善，优于48h治疗组。

2.2 尿液分析指标

从表1得出，与对照组相比，模型组尿液中总蛋白质水平差异显著(P<0.05)。模型组与24h治疗组比较，尿液中蛋白质水平差异不显著(P>0.05)，模型组与48h和72h治疗组比较，尿液中蛋白质差异显著(P<0.05)。

表1 各组大鼠尿蛋白量的变化($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table1 The changes of urine protein in each group ($\bar{x}\pm s$, n=10)

	尿液蛋白 (mg/L)
对照组	1.00±0.25
模型组	35.63±2.89*
24h 治疗组	33.29±3.89
48h 治疗组	19.35±4.10#
72h 治疗组	13.34±2.47#

注 *与对照组比较: P<0.05; #与模型组比较 P<0.05

2.3 血液分析指标

从表2得出，与对照组相比，模型血液中肌酐、尿素氮水平差异显著(P<0.05)。模型组与24h治疗组比较，血液中肌酐、尿素氮水平差异不显著(P>0.05)，模型组与48h和72h治疗组比较，血液中肌酐、尿素氮水平差异显著(P<0.05)。

表2 各组大鼠肌酐和尿素氮水平变化($\bar{x}\pm s$, n=10)

Table 2 The changes of Scr and BUN in each group ($\bar{x}\pm s$, n=10)

	肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)
对照组	25.69±3.17	2.69±0.87
模型组	312.47±12.26*	15.36±2.66*
24h 治疗组	303.84±17.85	13.42±1.52
48h 治疗组	190.63±10.10#	8.42±1.33#
72h 治疗组	103.39±12.62#	5.82±2.47#

注 *与对照组比较: P<0.05; #与模型组比较 P<0.05

3 讨论

急性肾功能衰竭是临床危重症，发病进程非常快，可在数小时内使肾单位调节功能减退，使其不能维持体液电解质的平衡以及排泄代谢产物，从而引起高血钾，代谢性酸中毒和急性尿毒症综合征。通过检索国内外文献，发现关于丹参酮IIA治疗顺铂诱导的急性肾衰竭的研究报道很少。因此本实验用顺铂诱导建立大鼠急性肾衰竭模型，丹参酮IIA进行干预，以期丹参酮IIA靶向治疗药物开发及急性肾衰竭的临床治疗和干

预提供坚实理论基础和新的策略。

顺铂作为目前广泛应用的抗癌药物, 最常见且最严重的副作用即为急性肾功能衰竭^[5], 主要表现为血管的收缩, 肾血流量的下降, 肾小球滤过率的降低, 近端小管上皮细胞缺血、缺氧, 甚至坏死^[6]。因此相关机制和治疗策略的研究一直是生命科学领域的焦点问题。

丹参酮 II A 是从丹参中提取出来的最具代表性的有效成分, 具有广泛的药理作用。丹参酮 II A 磺酸钠是丹参酮 II A 的水溶性钠盐^[7]。现已证明丹参酮 II A 具有清除自由基、抗脂质氧化、抗血小板聚集和抗血栓形成^[8]。

本研究发现顺铂诱导急性肾功能衰竭后, 给予丹参酮 II A 后, 48h 和 72h 时可以显著改善急性肾功能衰竭大鼠各项生化指标, 而在 24h 时并未发生明显的改善, 表明丹参酮 II A 的使用可以改善急性肾功能衰竭, 但是这种改善效果要经历一定的时间以后才会显现出来。这种现象的出现可能与肾脏血流量的减少、血液黏度的增加有关。因为肾组织缺血缺氧会引起较多的氧自由基攻击生物膜系统以及引起细胞内的氧化磷酸化障碍。丹参能明显降低血清 LPO 含量, 提高血清 SOD 的活性以及减少氧自由基的产生^[9-11]。所以推测丹参酮 II A 可能是通过清除缺血缺氧时增多的氧自由基而达到缓解急性肾衰竭的作用。此外丹参酮 II A 具有降低血液黏滞性, 延缓血液凝固和抗血小板活化因子等作用^[12-13]。推测丹参酮 II A 通过上述途径改善了急性肾衰竭大鼠肾脏乃至全身的肾血流量、血液黏度进而改善了急性肾衰竭所致的临床表现。

综上所述, 丹参酮 II A 对顺铂所致大鼠急性肾功能衰竭的大鼠有一定的缓解作用, 但其具体机制有待进一步研究。

参考文献:

[1] 朱辟疆. 急性肾衰竭发病机理及治疗的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2000(04):195-199.
 [2] 李彦. 顺铂损伤肾小管上皮细胞对巨噬细胞内炎症小体激活机制的研究[D]. 南方医科大学, 2016.

[3] 张媛, 毛浩萍, 樊官伟. 丹参酮 II A 药理作用研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(01):15-19.

[4] 赵珊, 缪凤珍. 通心络胶囊联合丹参酮胶囊治疗急性心肌梗死后心绞痛的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(12):42-43.

[5] 张若冰. 橘皮素对顺铂致心脏毒性的保护作用与机制[D]. 吉林农业大学, 2021.

[6] 孙伟, 周栋. 顺铂肾损伤的发病机制及其防治的研究近况[C]. 第四届国际中西医结合肾脏病学术会议论文集汇编, 2006:405-406.

[7] 王琳. 从 Twist 表达角度探讨丹参酮 II A 磺酸钠联合顺铂对 Lewis 细胞 EMT 发生的影响[D]. 北京中医药大学, 2018.

[8] 夏平. 丹参酮肾靶向递送减轻染镉肾损伤及其机理研究[D]. 南京中医药大学, 2020.

[9] Xu W, Yang J, Wu LM. Cardioprotective effects of tanshinone II A on myocardial ischemia injury in rats[J]. *Pharmazie*, 2009, 64(5):332-336.

[10] Yang R, Liu A, Ma X, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate protects cardiomyocytes against oxidative stress-mediated apoptosis through inhibiting JNK activation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 51(4):396-401.

[11] 杨宏杰, 陈咸川, 郑敏, 等. 黄芪和丹参清除自由基能力的研究[J]. 复旦学报(自然科学版), 2003, 42(6):935-938.

[12] Strukova S. Blood coagulation-dependent inflammation, coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis. *Front Bios*, 2006, 1(11):59-80.

[13] David S. Haemostasis blood platelets and coagulation[J]. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2007, 8(5):214-216.

基金项目: 2022 年西安培华学院大学生创新创业训练计划项目“丹参酮 II A 通过 Klotho 缓解顺铂所致的大鼠急性肾功能衰竭”(PHDC2022064)