

〔文章编号〕 1007-0893(2023)10-0077-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.10.024

# 丹参注射液在保留肾单位手术中的临床疗效及作用机制

李志 张桂霞 雷锐\*

(佳木斯市中心医院, 黑龙江 佳木斯 154002)

〔摘要〕 目的: 研究丹参注射液在保留肾单位手术(NSS)中对于肾功能的保护, 肾脏缺血再灌注损伤方面的影响。方法: 选取佳木斯市中心医院 2019 年 5 月至 2021 年 7 月收治的 75 例早期肾脏肿瘤患者。按照数表法随机分为对照组 38 例和观察组 37 例, 对照组采用单纯手术治疗, 观察组采用丹参注射液联合手术治疗。比较两组患者肾动脉阻断时间差异, 手术前后血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、肾功能及 Keap1-核因子 E2 相关因子 2(Nrf2) 表达情况。结果: 两组患者血清术后 SOD 水平均低于术前, MDA 水平均高于术前, 且观察组患者术后血清 SOD 水平高于对照组, MDA 水平低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者治疗后血肌酐(Scr)均高于治疗前, 肾小球滤过率(GFR)均低于治疗前, 且观察组 Scr 低于对照组, GFR 高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者术后 Keap1 信使核糖核酸(mRNA)及 Nrf2 mRNA 表达量均低于术前, 且观察组患者术后 Keap1 mRNA 及 Nrf2 mRNA 表达量高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 丹参注射液在 NSS 中对患者肾功能可起到保护作用, 并可缓解氧化应激损伤, 其作用机制可能与调节 Keap1-Nrf2 信号通路表达有关。

〔关键词〕 早期肾脏肿瘤; 丹参注射液; 保留肾单位手术

〔中图分类号〕 R 737.11 〔文献标识码〕 B

丹参作为中药, 具有祛瘀止痛、活血通经的功效<sup>[1]</sup>。相关研究发现, 丹参提取物普遍具有抗炎、抗氧化能力, 尤其在降低心肌和中枢神经系统氧化应激损伤方面具有重要保护性作用, 目前临床上已有丹参注射液应用于临床治疗<sup>[2-3]</sup>。保留肾单位手术(nephron sparing surgery, NSS)在早期肾癌中的应用愈发广泛, 如何减少术中患侧肾脏缺血再灌注损伤成为手术难点<sup>[4]</sup>。相关研究发现, 丹参注射液在小鼠肾缺血再灌注模型中对肾功能可产生保护性作用, 但目前尚无丹参注射液在 NSS 方面的研究<sup>[5]</sup>。故本研究将丹参注射液应用于临床 NSS 中, 探讨丹参注射液对 NSS 患者的肾功能保护及抗氧化应激损伤方面的作用及对 Keap1-Nrf2 信号通路的影响, 结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取佳木斯市中心医院 2019 年 5 月至 2021 年 7 月收治的 75 例早期肾脏肿瘤患者。按照数表法随机分为对照组 38 例和观察组 37 例。其中观察组男女例数之比为 20:17, 肿瘤位置分别为左侧 17 例, 右侧 20 例, 平均

年龄( $34.1 \pm 3.2$ )岁, 肿瘤直径( $3.8 \pm 1.5$ )cm。对照组男女例数之比为 22:16, 肿瘤位置分别为左侧 21 例, 右侧 17 例, 平均年龄( $38.4 \pm 5.3$ )岁, 肿瘤直径( $3.5 \pm 1.7$ )cm。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1) 根据早期肾癌诊断标准<sup>[6]</sup>, 经影像学确诊的肿瘤直径小于 7 cm 的早期肾肿瘤患者; (2) 术前肾功能未见明显异常患者; (3) 未有明显手术禁忌症患者。

1.1.2 排除标准 (1) 术前影像学资料显示肿瘤具有局部侵犯或者远处转移且无法行 NSS 患者; (2) 术前肾功能异常或者具有明显手术禁忌证的患者。

### 1.2 方法

所有肾肿瘤患者在排除手术禁忌后, 给予 NSS 治疗, 其中 55 例行肾肿瘤部分切除术, 20 例行肾肿瘤剜除术, 上述患者均顺利行腹腔镜手术治疗, 无中转开放手术。对照组患者在手术后给予常规抗炎、止痛治疗, 观察组在对照组基础上给予丹参注射液(四川省宜宾五粮液集团宜宾制药有限责任公司, 国药准字 Z51020167), 4 mL 溶于 200 mL 5% 葡萄糖注射液后静脉滴注, 每日

〔收稿日期〕 2023-02-25

〔作者简介〕 李志, 男, 副主任医师, 主要研究方向是心血管、肾动脉介入。

〔※通信作者〕 雷锐(Tel: 18644011290)

2次, 连续2周。

### 1.3 观察指标

(1) 采集静脉血, 离心后采用酶联免疫吸附法检测血清中超氧化物歧化酶 (superoxidedismutase, SOD)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平 (所有试剂盒均购于南京建成生物有限科技公司), 比较两组患者治疗前后 SOD、MDA 水平。(2) 所有患者术前均检查血肌酐 (serum creatinine, Scr) 及患侧肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR), 术后1个月对所有患者进行 Scr、GFR 复查, 比较两组患者治疗前后肾功能变化。(3) Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) -核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 表达情况: 采集静脉血, 以 1:4 比例加入人血淋巴细胞分离

液 (购于上海尚宝生物科技有限公司), 获得单个淋巴细胞后以全血核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 提取剂提取 RNA, 再以全自动核算蛋白质定量系统分析 RNA 浓度后逆转录合成互补脱氧核糖核酸 (complementary deoxyribonucleic acid, cDNA) (试剂盒购于赛默飞科技有限公司), 对 cDNA 进行聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR), 引物见表 1。反应体系: cDNA 5 μL, 引物 (上下游)、脱氧核糖核苷三磷酸 (deoxyribonucleoside triphosphate, dNTP) 各 0.5 μL, Tage 酶 0.25 μL, 10×PCR Buffer 2.5 μL, 双蒸水 3 μL, 以无核酸酶纯水补充至 20 μL。扩增序列: 50 °C 15 s、58 °C 1 min、95 °C 15 s、58 °C 1 min, 45 个循环。扩增完成后以 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法检测各信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 相对表达量。

表 1 各引物序列

基 因	上游序列 (5'-3')	下游序列 (5'-3')
Keap1	CTGGAGGATCATACCAAGCAGG	GGATACCCTCAATGGACACCAC
Nrf2	TCAGCGACGGAAAGAGTATGA	CCACTGGTTTCTGACTGGATGT

注: Keap1 - Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1; Nrf2 -核因子 E2 相关因子 2。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 两组患者 SOD、MDA 水平比较

两组患者术后 SOD 水平均低于术前, MDA 水平均高于术前, 且观察组患者术后 SOD 水平高于对照组, MDA 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者 SOD、MDA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	<i>n</i>	时 间	SOD/U · mL <sup>-1</sup>	MDA/nmol · mL <sup>-1</sup>
对照组	38	术前	197.3 ± 11.8	7.8 ± 2.4
		术后	57.3 ± 7.8 <sup>a</sup>	25.8 ± 2.9 <sup>a</sup>
观察组	37	术前	202.7 ± 17.4	6.2 ± 3.1
		术后	127.3 ± 22.4 <sup>ab</sup>	14.7 ± 3.9 <sup>ab</sup>

注: SOD -超氧化物歧化酶; MDA -丙二醛。  
与同组术前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组术后比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者 Scr、GFR 比较

两组患者治疗后 Scr 水平均高于治疗前, GFR 均低于治疗前, 且观察组 Scr 低于对照组, GFR 高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.3 两组患者治疗前后 Keap1-Nrf2 表达情况比较

两组患者术后 Keap1 mRNA 及 Nrf2 mRNA 表达量均低于术前, 且观察组患者术后 Keap1 mRNA 及 Nrf2 mRNA

表达量高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 两组患者 Scr、GFR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	<i>n</i>	时 间	Scr/μmol · L <sup>-1</sup>	GFR/mL · min <sup>-1</sup>
对照组	38	治疗前	49.7 ± 12.6	41.9 ± 4.5
		治疗后	67.4 ± 5.7 <sup>c</sup>	30.4 ± 6.3 <sup>c</sup>
观察组	37	治疗前	52.4 ± 9.3	42.9 ± 3.8
		治疗后	59.6 ± 7.8 <sup>cd</sup>	37.4 ± 3.7 <sup>cd</sup>

注: Scr -血肌酐; GFR -肾小球滤过率。  
与同组治疗前比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后 Keap1-Nrf2 表达情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	<i>n</i>	时 间	Keap1 mRNA	Nrf2 mRNA
对照组	38	治疗前	0.88 ± 0.17	1.41 ± 0.27
		治疗后	0.48 ± 0.12 <sup>e</sup>	0.97 ± 0.19 <sup>e</sup>
观察组	37	治疗前	0.89 ± 0.15	1.39 ± 0.25
		治疗后	0.67 ± 0.13 <sup>ef</sup>	1.13 ± 0.22 <sup>ef</sup>

注: Keap1 - Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1, Nrf2 -核因子 E2 相关因子 2; mRNA -信使核糖核酸。  
与同组治疗前比较, <sup>e</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>f</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨 论

现代影像学技术的普及使早期肾癌的发现率升高, 临床资料及循证医学表明 NSS 治疗效果等同于根治性肾切除术<sup>[7]</sup>。随着 NSS 手术指征由 T1a (肿瘤直径 < 4 cm) 逐步放宽到 T1b (肿瘤直径 4 ~ 7 cm), NSS 已被临床广泛采用<sup>[8]</sup>。然而随着肿瘤直径的增大以及手术复杂难度

的增加,肾脏热缺血时间也不可避免地延长。肾缺血再灌注损伤属于急性肾损伤范畴,当前研究认为,造成肾脏缺血再灌注损伤的主要原因是肾组织内部活性氧自由基产生的氧化应激损伤<sup>[9]</sup>。研究发现活化的氧自由基可导致脂质与蛋白过氧化,破坏组织结构与细胞功能,其中脂质过氧化产物MDA在一定程度上可以作为机体氧化应激损伤的重要指标<sup>[10]</sup>。正常情况下,机体内存在完整的抗氧化系统,消除机体内不断产生的氧自由基,其中SOD是一种重要的金属抗氧化酶,通过清除机体内过多的氧自由基从而达到保护细胞免受活性氧自由基损伤的作用。作为人体内抗氧化剂成分,SOD活性可间接反映机体的抗氧化应激损伤能力<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示,两组患者术后血清SOD水平均低于术前( $P < 0.05$ ),MDA水平均高于术前,表明氧化应激损伤在手术中确实存在,两组患者治疗后Scr水平均高于治疗前,GFR均低于治疗前( $P < 0.05$ ),表明NSS过程中由肾脏缺血再灌注引起的氧化应激损伤与后期肾功能下降具有一定的相关性。

丹参是中医常用的活血化瘀药之一,其具有“活血,通心包络,治疝通”等功效。Lu等<sup>[12]</sup>通过研究发现,丹参提取物丹参酮-I在一定浓度范围内可抑制人结肠癌细胞株的增殖并诱导肿瘤细胞凋亡、坏死。陆文铨等<sup>[13]</sup>发现丹参素能够降低大鼠急性心肌缺血时心血清内肌酸激酶的表达,并认为丹参素对于心肌缺血再灌注损伤具有显著的保护性作用。本研究结果显示,观察组患者术后SOD高于对照组,MDA低于对照组,观察组Scr低于对照组,GFR高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示在NSS过程中丹参注射液可通过提高人体内SOD活性并降低MDA表达水平,从而减小肾脏缺血再灌注引起的氧化应激损伤,提高患侧肾脏的远期肾功能。

Nrf2为抗氧化应激反应的主要转录因子,主要受Keap1的调节,可激活多种抗氧化基因,Keap1-Nrf2信号通路为重要的抗氧化应激通路,有研究者在急性肾损伤体内外模型中均发现Nrf2水平升高,在使用抗氧化剂增加活性氧水平后Nrf2水平升高,降低活性氧水平后Nrf2水平降低,提示Nrf2水平与活性氧水平密切相关,Keap1-Nrf2信号通路中可通过介导细胞保护基因的表达对抗大量生成的活性氧而在缺血性肾损伤的发生发展中起重要作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示:两组患者术后Keap1 mRNA及Nrf2 mRNA表达量均低于术前,且观察组患者术后Keap1 mRNA及Nrf2 mRNA表达量高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示丹参注射液调节氧化应激损伤,保护肾功能作用可能与其可调节Keap1-Nrf2

信号通路表达有关。

综上所述,丹参注射液在NSS中对肾功能可起到保护性,并可缓解氧化应激损伤,其作用机制可能与调节Keap1-Nrf2信号通路表达有关。

#### 〔参考文献〕

- (1) 陈凌霆,张静宇,赵娅敏,等.丹参有效成分的研究进展(J).山东化工,2018,47(20):38-41.
- (2) Uiiiah R, Nadeem M, Khaliq A, et al. Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (*Salvia hispanica* L): a review (J). *J Food Sci Technol*, 2016, 53(4): 1750-1758.
- (3) 赵苑.丹参多酚酸对脑缺血的药理研究进展(J).天津药学,2018,30(6):53-57.
- (4) Jonker J, Menting P, Warlé C, et al. Preclinical evidence for the efficacy of ischemic post conditioning against renal ischemia reperfusion injury a systematic review and meta-analysis (J). *PLoS One*, 2016, 11(3): 15.
- (5) Chen G, Fu Y, Wu X. Protective effect of *Salvia miltiorrhiza* extract against renal ischemia-reperfusion-induced injury in rats (J). *Molecules*, 2012, 17(2): 1191-1202.
- (6) 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会微创学组.中国肾肿瘤腹腔镜及机器人肾部分切除术专家共识(J).泌尿外科杂志(电子版),2021,13(4):1-5,9.
- (7) Prins M, Kerkmeijer W, Pronk A, et al. Renal cell carcinoma: alternative nephron-sparing treatment options for small renal masses, a systematic review (J). *J Endourol*, 2017, 31(10): 963-975.
- (8) An Y, Ball W, Gorin A, et al. Partial vs radical nephrectomy for t1-t2 renal masses in the elderly: Comparison of complications, renal function, and oncologic outcomes (J). *Urology*, 2017, 100(34): 151-157.
- (9) 周鹏,邱雪峰,赵晓智,等. CHOP在肾脏缺血再灌注损伤中的作用(J).现代泌尿外科杂志,2017,22(12):949-952,969.
- (10) Zhou T, Chuang C, Zuo L. Molecular characterization of reactive oxygen species in myocardial ischemia-reperfusion injury (J). *Biomed Res Int*, 2015, 201(17): 864-946.
- (11) Broxton N, Culotta C. Sod enzymes and microbial pathogens: surviving the oxidative storm of infection (J). *PLoS Pathog*, 2016, 12(1): 100.
- (12) Lu M, Wang C, Wang J. Tanshinone I induces human colorectal cancer cell apoptosis: The potential roles of Aurora A-p53 and survivin-mediated signaling pathways (J). *Int J Oncol*, 2016, 49(2): 603-610.
- (13) 陆文铨,张国强,陈大贵,等.丹参素对大鼠急性心肌缺血的保护作用(J).药学实践杂志,2010,28(4):279-282.
- (14) 刘文娜,甘玉金,张璐,等.Keap1-Nrf2信号通路在急性肾损伤中作用的研究进展(J).中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(5):537-540.