隐丹参酮调节PI3K/Akt/mTOR信号通路对心肾综合征大鼠心肾功能的保护作用Δ

王　心*，鲁　华#，孔露娇，郭晓阳，马亭亭，卢　玥（邢台市人民医院肾内科，河北 邢台　054000）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）17-2096-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.17.07

摘　要　目的　探究隐丹参酮（CTS）调节磷脂酰肌醇3激酶（PI3K）/蛋白激酶B（Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路对心肾综合征（CRS）大鼠心肾功能的保护作用及机制。**方法**　采用左冠状动脉前降支结扎结合肾急性缺血再灌注损伤的方法建立大鼠CRS模型，并将模型大鼠随机分为CRS模型组（CRS组）、低剂量CTS干预组（CTS-L组）、高剂量CTS干预组（CTS-H组）和高剂量CTS+PI3K激活剂740Y-P组（CTS-H+740Y-P组），每组12只；另设12只大鼠为正常对照组（Normal组），手术但不造模。CTS-L组、CTS-H组大鼠分别灌胃30、60 mg/kg CTS，每日1次，连续14 d；CTS-H+740Y-P组除灌胃CTS 60 mg/kg外，还需腹腔注射10 mg/kg 740Y-P，每日1次，连续14 d。末次给药后，检测大鼠心功能指标[左室射血分数（LVEF）、左室收缩末期内径（LVESD）、左室舒张末期内径（LVEDD）、左室短轴缩短率（LVFS）]和肾功能指标[24 h尿蛋白、血尿素氮（BUN）、血肌酐（Scr）、脑钠肽（BNP）]水平；观察大鼠心肾组织病理学变化和纤维化情况；检测大鼠心肾组织中PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白的表达水平。**结果**　与Normal组比较，CRS组大鼠LVEF、LVFS均显著降低（$P<0.05$）；LVESD、LVEDD、24 h尿蛋白，血清BUN、Scr、BNP水平，心肾组织胶原染色面积，心肾组织中PI3K、Akt、mTOR蛋白磷酸化水平均显著升高/增大（$P<0.05$）；心肌细胞形态肥大、排列紊乱；肾小管结构紊乱、上皮细胞皱缩，存在炎症细胞浸润。与CRS组比较，CTS-L组、CTS-H组大鼠上述指标变化均显著逆转（$P<0.05$），心肾功能有所恢复，病理损伤和纤维化程度减轻。PI3K激活剂740Y-P减弱了CTS对CRS大鼠心肾功能的保护作用。**结论**　CTS可保护CRS大鼠的心肾功能，其作用机制可能与抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路有关。

关键词　隐丹参酮；PI3K/Akt/mTOR信号通路；心肾综合征；心肾功能

Protective effects of cryptotanshinone on heart and kidney function in rats with cardiorenal syndrome by regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway

WANG Xin, LU Hua, KONG Lujiao, GUO Xiaoyang, MA Tingting, LU Yue (Dept. of Nephrology, Xingtai People's Hospital, Hebei Xingtai 054000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the protective effect and mechanism of cryptotanshinone (CTS) on heart and kidney function in rats with cardiorenal syndrome (CRS) by regulating phosphoinositide kinase-3 (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. **METHODS** CRS model of rats was induced by left anterior descending coronary artery ligation combined with acute renal ischemia-reperfusion injury. Model rats were randomly divided into CRS model group (CRS group), low-dose CTS group (CTS-L), high-dose CTS group (CTS-H group), high-dose CTS+PI3K activator 740Y-P group (CTS-H+740Y-P group), with 12 rats in each group. Another 12 rats were selected as the normal control group (Normal group) and were carried out surgery without modeling. CTS-L group and CTS-H group were respectively given CTS 30 and 60 mg/kg intragastrically, once a day, for consecutive 14 d. Besides the intervention of CTS 60 mg/kg intragastrically, CTS-H+740Y-P group was given 10 mg/kg 740Y-P intraperitoneally, once a day, for 14 consecutive days. After the last medication, the levels of cardiac function [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular fraction shortening (LVFS)] and renal function [24 h urinary protein, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), brain natriuretic peptide (BNP)] were detected in rats. The pathological changes and fibrosis of the heart and kidney in rats were observed; the expressions of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in heart and renal tissue were all detected. **RESULTS** Compared with Normal group, the levels of LVEF and LVFS in rats were all decreased significantly in CRS group ($P<0.05$); the levels of LVESD, LVEDD, 24 h urinary protein, serum levels of BUN, Scr and BNP, collagen area and the phosphorylation of PI3K, Akt and mTOR protein in heart and renal tissue were all increased significantly ($P<0.05$). The morphology of myocardial cells was enlarged and disordered; the structure of renal tubules was disordered, epithelial cells were wrinkled, and there was infiltration of inflammatory cells. Compared

Δ **基金项目** 河北省2023年度医学科学研究课题计划项目（No. 20232016）

＊**第一作者** 主治医师，硕士。研究方向：各种急慢性肾病的诊治。E-mail：18310683019@163.com

通信作者 主任医师，博士。研究方向：血液净化及血管通路技术。E-mail：31612677@qq.com

with CRS group, the above indexes of rats were reversed significantly in CTS-L group and CTS-H group ($P<0.05$); heart and kidney function had been restored, and pathological damage and fibrosis had been reduced. PI3K activator 740Y-P weakened the protective effect of CTS on cardiac and renal function in CRS rats. **CONCLUSIONS** CTS can protect heart and kidney function in CRS rats, the mechanism of which may be associated with inhibiting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway.

KEYWORDS cryptotanshinone; PI3K/Akt/mTOR signaling pathway; cardiorenal syndrome; heart and kidney function

心肾综合征（cardiorenal syndrome，CRS）是由于心脏或肾脏任一脏器出现急性或慢性功能障碍而导致另一脏器病情加重，二者关系密切且形成恶性循环，共同影响正常体液平衡，从而形成的一种综合征，以难以纠正的心力衰竭或肾衰竭为主要症状[1-2]。研究发现，CRS患者的血流动力学紊乱、尿毒症毒素累积会诱发心肾纤维化甚至心肾衰竭的发生，严重威胁患者的生命健康[3]。然而，目前临床尚无治疗CRS的特效药物或手段，患者的发病率和病死率正逐年上升[4]。因此，改善CRS患者的心肾功能、抑制心肾纤维化是治疗CRS的重要策略。

隐丹参酮（cryptotanshinone，CTS）是源自中药丹参根茎中的一种二萜醌类活性单体，具有抗炎、抗癌、抗氧化、抗菌、抗肥胖等多种药理作用[5-6]。研究发现，CTS具有抗心脏、肾脏纤维化的作用，对一系列脏器损伤具有修复作用[7]。丹参酮ⅡA与CTS活性相似，研究发现，丹参酮ⅡA对CRS的疗效显著，且能降低CRS患者血浆中炎症因子水平[8]。故笔者推测CTS可能对CRS也具有改善作用。磷脂酰肌醇3激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路与细胞生长、增殖、凋亡、周期分布等过程密切相关，其异常激活可影响心血管疾病的发生发展以及肾脏损伤[9]。研究发现，抑制PI3K/Akt信号通路可改善CRS模型动物的心肾纤维化情况，增强心肾功能[10]。基于此，本研究通过建立CRS模型大鼠，以PI3K/Akt/mTOR信号通路为切入点，研究CTS对模型大鼠心肾功能的保护作用及机制，以期为CRS的临床治疗提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括V-1000型小动物呼吸机（上海玉研科学仪器有限公司），LB943型酶标仪（北京联立信生物技术有限公司），CX41-32RFL型光学显微镜（日本Olympus公司），HistoCore型组织切片机、HistoCore Arcadia型组织包埋机（德国Leica公司）等。

1.2 主要药品与试剂

CTS对照品（纯度≥98%，批号2203045）购自南京道斯夫生物科技公司；PI3K激活剂740Y-P对照品（纯度≥99%，批号HY-P0175）购自美国MedChemExpress公司；血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、血肌酐（serum creatinine，Scr）、脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）酶联免疫吸附测定（ELISA）试剂盒（批号分别为BLL100639E、BLL101057E、BLL100620E）购自上海佰利莱生物科技有限公司；24 h尿蛋白测定试剂盒、苏木精-伊红（HE）染色试剂盒、Masson染色试剂盒（批号分别为BC5655、G1120、G1340）购自北京索莱宝科技有限公司；兔源PI3K、Akt、mTOR、磷酸化PI3K（p-PI3K）、磷酸化Akt（p-Akt）、磷酸化mTOR（p-mTOR）、GAPDH抗体和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG二抗（批号分别为ab180967、ab8805、ab32028、ab138364、ab38449、ab109268、ab9485、ab6721）购自艾博抗（上海）贸易有限公司。

1.3 实验动物

本研究所用动物为SPF级健康成年SD雄性大鼠，共60只，6～8周龄，体重200～250 g，购自郑州大学实验动物中心，动物生产许可证号为SCXK（豫）2022-0001。本研究已获得本院医学伦理委员会批准（伦理批准号为2023〔091〕）。将大鼠适应性饲养7 d，饲养环境为室温20～23 ℃、相对湿度50%～60%、人工循环照明12 h。

2 方法

2.1 CRS模型的建立

将60只大鼠使用戊巴比妥钠麻醉，气管插管并连接小动物呼吸机和心电图仪；然后参考文献[11]方法沿胸骨左沿行开胸手术，并沿第3、4肋间纵向切开，在左冠状动脉前降支的起始部位，用6-0针线进行缝扎，当观察到结扎血管下左心室壁颜色变白且心电图显示ST段抬高超过0.1 mV时，进行下一步肾急性缺血再灌注损伤模型的构建；剖腹并暴露肾蒂，结扎一侧的肾血管，30 min后恢复，至此完成CRS模型的建立。当观察到肾脏在结扎肾血管后变成暗红色，而恢复血流时变为红色时，表明模型建立成功[12]。随机选取12只大鼠只进行麻醉和开关胸、腹操作，不进行任何结扎处理，并设为正常对照组（Normal组）。所有大鼠术后使用青霉素进行抗感染治疗。

2.2 分组与给药

本研究成功造模48只CRS大鼠，将其随机分为CRS模型组（CRS组）、低剂量CTS干预组（CTS-L组）、高剂量CTS干预组（CTS-H组）和高剂量CTS+PI3K激活剂740Y-P组（CTS-H+740Y-P组），每组12只。CTS-L组、CTS-H组大鼠分别灌胃30、60 mg/kg CTS（以生理盐水为溶剂，剂量参考文献[13]确定），并腹腔注射等体积生理盐水，每天1次，连续14 d；CTS-H+740Y-P组除灌胃60 mg/kg CTS外，还需腹腔注射10 mg/kg 740Y-P（以生

理盐水为溶剂，剂量参考文献[14]和预实验结果确定），每天1次，连续14 d。Normal组、CRS组大鼠每天于同一时间灌胃与腹腔注射等体积的生理盐水。

2.3 大鼠心功能检测

末次给药12 h后，行大鼠心脏超声检查。记录各组大鼠的左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左室收缩末期内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESD）、左室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD）、左室短轴缩短率（left ventricular fraction shortening，LVFS）。取3次心动周期的各指标平均值作为每只大鼠的最终心功能参数。

2.4 大鼠肾功能指标检测

末次给药后，将大鼠放入代谢笼中收集其24 h尿液。尿液离心后取上清液，按相应试剂盒说明书操作，用酶标仪检测各组大鼠24 h尿蛋白水平。麻醉大鼠，于心尖取血，将全血离心后取血清，按相应试剂盒说明书操作，以酶标仪检测各组大鼠血清BUN、Scr、BNP水平。

2.5 大鼠心脏与肾脏组织病理学变化观察

心尖取血后，各组大鼠脱颈椎处死，摘除肾脏、心脏。每组选取6只大鼠的心脏、肾脏，生理盐水冲洗后置于4%多聚甲醛中固定，再取部分进行常规的石蜡包埋、切片和HE染色，并于光学显微镜下观察大鼠心脏、肾脏组织的病理学变化。

2.6 大鼠心脏与肾脏组织纤维化观察

取“2.5”项下各组6只大鼠经固定的心脏、肾脏组织适量，进行常规的脱水、石蜡包埋、切片和Masson染色，并于光镜下观察大鼠心脏、肾脏组织的纤维化情况，使用Image Pro Plus 6.0软件分析各组大鼠心脏与肾脏组织胶原染色面积[以心脏与肾脏组织阳性染色（蓝色）区域面积占总面积的百分比表示]。

2.7 大鼠心脏、肾脏组织中PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白的表达检测

采用Western blot法检测。取每组另6只大鼠的心脏、肾脏组织，碾碎，加入RIPA裂解液提取总蛋白。以BCA法测定蛋白浓度后，进行变性处理、电泳分离，转膜，5%BSA封闭2 h；加入PI3K、Akt、mTOR、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、GAPDH一抗（稀释比例均为1∶1 000），4 ℃下孵育过夜；洗涤后，加入相应二抗（稀释比例为1∶5 000），室温下孵育2 h；采用ECL进行显色，曝光，分析目标蛋白的灰度值，并以p-PI3K与PI3K、p-Akt与Akt、p-mTOR与mTOR的灰度值比值表示PI3K、Akt、mTOR的磷酸化水平。

2.8 统计学方法

采用GraphPad Prism 7.0软件对数据进行统计分析。数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD-t检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 CTS对大鼠心功能指标的影响

与Normal组比较，CRS组大鼠LVEF、LVFS均显著降低（$P<0.05$），LVESD、LVEDD均显著升高（$P<0.05$）。与CRS组比较，CTS-L组、CTS-H组大鼠上述指标均显著逆转（$P<0.05$），且CTS-H组逆转效果更好（$P<0.05$）。与CTS-H组比较，CTS-H+740Y-P组大鼠LVEF、LVFS均显著降低（$P<0.05$），LVESD、LVEDD均显著升高（$P<0.05$）。结果见表1。

表1 各组大鼠LVEF、LVESD、LVEDD、LVFS的比较（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）

组别	LVEF/%	LVESD/mm	LVEDD/mm	LVFS/%
Normal组	82.47±7.23	2.62±0.49	3.18±0.52	45.38±4.97
CRS组	47.20±5.56[a]	5.96±0.83[a]	6.30±0.86[a]	16.84±1.92[a]
CTS-L组	62.35±6.94[b]	3.86±0.70[b]	4.74±0.93[b]	28.79±3.13[b]
CTS-H组	78.54±8.36[bc]	2.75±0.43[bc]	3.32±0.48[bc]	41.46±4.86[bc]
CTS-H+740Y-P组	59.77±6.59[d]	3.93±0.60[d]	5.04±0.67[d]	25.76±3.31[d]

a：与Normal组比较，$P<0.05$；b：与CRS组比较，$P<0.05$；c：与CTS-L组比较，$P<0.05$；d：与CTS-H组比较，$P<0.05$。

3.2 CTS对大鼠肾功能的影响

与Normal组比较，CRS组大鼠24 h尿蛋白以及血清BUN、Scr、BNP水平均显著升高（$P<0.05$）。与CRS组比较，CTS-L组、CTS-H组大鼠上述指标均显著降低（$P<0.05$），且CTS-H组较CTS-L组大鼠进一步降低（$P<0.05$）。与CTS-H组比较，CTS-H+740Y-P组大鼠24 h尿蛋白以及血清BUN、Scr、BNP水平均显著升高（$P<0.05$）。结果见表2。

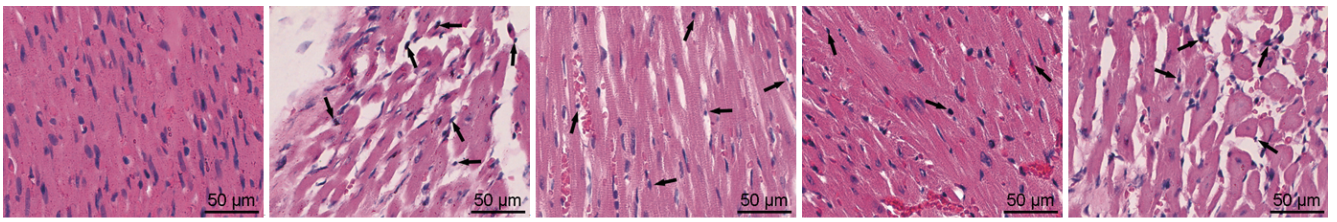
表2 各组大鼠24 h尿蛋白以及血清BUN、Scr、BNP水平的比较（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）

组别	24 h尿蛋白/mg	BUN/（mmol/L）	Scr/（μmol/L）	BNP/（pg/mL）
Normal组	3.21±0.86	2.49±0.73	36.28±3.92	104.56±9.35
CRS组	33.17±3.85[a]	18.63±2.24[a]	83.59±8.84[a]	327.10±26.48[a]
CTS-L组	21.48±2.39[b]	12.54±1.63[b]	55.62±6.17[b]	223.69±20.57[b]
CTS-H组	6.39±0.92[bc]	4.42±0.80[bc]	40.49±4.55[bc]	118.37±13.08[bc]
CTS-H+740Y-P组	17.23±2.20[d]	13.78±1.72[d]	57.71±6.11[d]	245.21±19.53[d]

a：与Normal组比较，$P<0.05$；b：与CRS组比较，$P<0.05$；c：与CTS-L组比较，$P<0.05$；d：与CTS-H组比较，$P<0.05$。

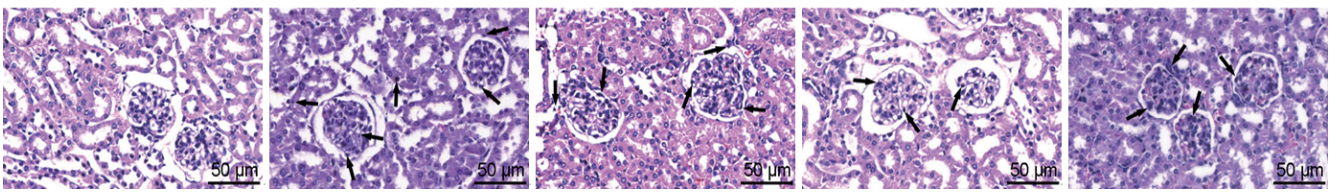
3.3 CTS对大鼠心肾组织病理学变化的影响

Normal组大鼠心肌细胞排列规整紧密、形态正常，细胞间无炎症细胞浸润和坏死区域；肾小管、肾小球的结构清晰，细胞排列整齐，无炎症细胞浸润。CRS组大鼠心肌细胞形态肥大、排列紊乱，且出现大量炎症细胞浸润；肾小管结构紊乱、上皮细胞皱缩，肾小球体积增大，出现大量炎症细胞浸润。与CRS组比较，CTS-L组、CTS-H组大鼠的心肌细胞形态和排列有所恢复，肾脏组织结构清晰，炎症细胞浸润均减轻，且CTS-H组大鼠的心肾组织病理状态恢复更为明显。与CTS-H组比较，CTS-H+740Y-P组大鼠的心肾组织病理损伤加重，炎症细胞浸润增多。结果见图1。



Normal组　CRS组　CTS-L组　CTS-H组　CTS-H+740Y-P组

A.心脏组织病理学变化



Normal组　CRS组　CTS-L组　CTS-H组　CTS-H+740Y-P组

B.肾脏组织病理学变化

注：箭头所指为炎症细胞浸润。

图1　大鼠心肾组织病理学变化显微图（HE染色）

3.4　CTS对大鼠心肾组织纤维化的影响

Normal组大鼠心肾组织的胶原染色面积较小。与Normal组比较，CRS组大鼠心肾组织胶原染色面积均显著增大（$P<0.05$）。与CRS组比较，CTS-L组、CTS-H组大鼠心肾组织胶原染色面积均显著缩小（$P<0.05$），且CTS-H组较CTS-L组大鼠进一步缩小（$P<0.05$）。与CTS-H组比较，CTS-H+740Y-P组大鼠的心肾胶原染色面积均显著增大（$P<0.05$）。结果见表3、图2。

表3　各组大鼠心肾组织胶原染色面积的比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$，%）

组别	心脏胶原面积	肾脏胶原面积
Normal组	16.21±1.32	7.36±0.96
CRS组	57.52±8.65[a]	35.23±3.20[a]
CTS-L组	43.17±4.69[b]	23.28±2.44[b]
CTS-H组	21.35±2.77[bc]	11.55±1.27[bc]
CTS-H+740Y-P组	47.86±5.02[d]	26.80±2.93[d]

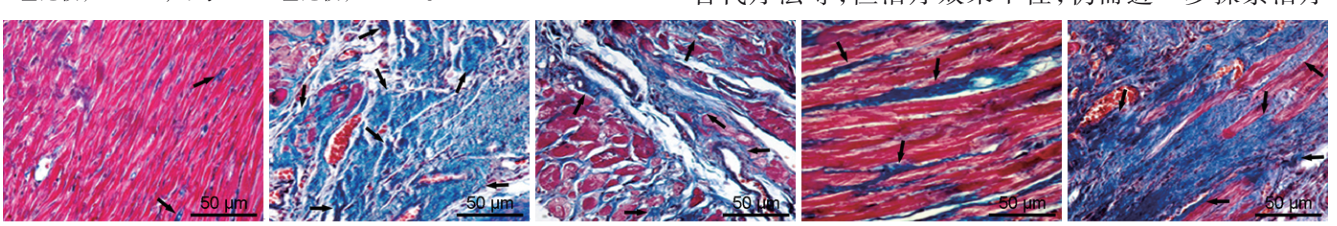
a：与Normal组比较，$P<0.05$；b：与CRS组比较，$P<0.05$；c：与CTS-L组比较，$P<0.05$；d：与CTS-H组比较，$P<0.05$。

3.5　CTS对大鼠心肾组织中PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白表达的影响

与Normal组比较，CRS组大鼠心肾组织中PI3K、Akt、mTOR蛋白磷酸化水平均显著升高（$P<0.05$）。与CRS组比较，CTS-L组、CTS-H组大鼠心肾组织中上述蛋白磷酸化水平均显著降低（$P<0.05$），且CTS-H组较CTS-L组大鼠进一步降低（$P<0.05$）。与CTS-H组比较，CTS-H+740Y-P组大鼠心肾组织中PI3K、Akt、mTOR蛋白磷酸化水平均显著升高（$P<0.05$）。结果见表4、图3。

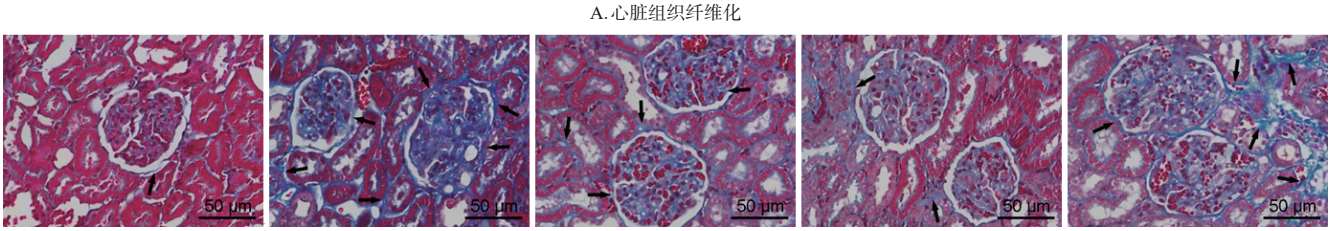
4　讨论

CRS是一种临床表现多样、病理机制复杂的疾病，患者的心脏和肾脏出现不同程度的功能性障碍且相互影响，从而导致病情加重和更多并发症产生[15]。CRS的发病机制主要涉及血流动力学变化、氧化应激、炎症反应、细胞继发性凋亡等；目前临床治疗CRS主要为肾脏替代疗法等，但治疗效果不佳，仍需进一步探索治疗



Normal组　CRS组　CTS-L组　CTS-H组　CTS-H+740Y-P组

A.心脏组织纤维化



Normal组　CRS组　CTS-L组　CTS-H组　CTS-H+740Y-P组

B.肾脏组织纤维化

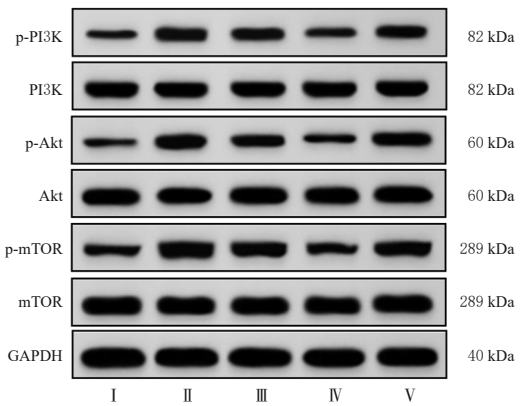
注：箭头所指为胶原区域。

图2　大鼠心肾组织纤维化显微图（Masson染色）

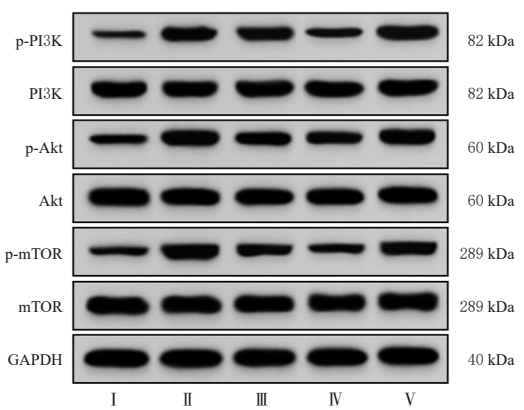
表4　各组大鼠心肾组织中PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白磷酸化水平的比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	心脏组织			肾脏组织		
	p-PI3K/PI3K	p-Akt/Akt	p-mTOR/mTOR	p-PI3K/PI3K	p-Akt/Akt	p-mTOR/mTOR
Normal组	0.32±0.03	0.24±0.02	0.29±0.03	0.21±0.02	0.33±0.03	0.26±0.03
CRS组	0.82±0.08[a]	0.86±0.09[a]	0.88±0.09[a]	0.88±0.09[a]	0.84±0.08[a]	0.89±0.09[a]
CTS-L组	0.63±0.06[b]	0.57±0.06[b]	0.64±0.06[b]	0.68±0.07[b]	0.66±0.07[b]	0.63±0.06[b]
CTS-H组	0.37±0.04[bc]	0.30±0.03[bc]	0.35±0.04[bc]	0.37±0.04[bc]	0.50±0.05[bc]	0.34±0.03[bc]
CTS-H+740Y-P组	0.67±0.07[d]	0.61±0.06[d]	0.66±0.07[d]	0.71±0.07[d]	0.80±0.08[d]	0.66±0.07[d]

a：与Normal组比较，$P<0.05$；b：与CRS组比较，$P<0.05$；c：与CTS-L组比较，$P<0.05$；d：与CTS-H组比较，$P<0.05$。



A.心脏组织中相关蛋白表达



B.肾脏组织中相关蛋白表达

Ⅰ：Normal组；Ⅱ：CRS组；Ⅲ：CTS-L组；Ⅳ：CTS-H组；Ⅴ：CTS-H+740Y-P组。

图3　大鼠心肾组织中PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白表达的电泳图

CRS的新型药物或方法[16—17]。心脏左冠状动脉前降支结扎结合肾脏急性缺血再灌注损伤能够导致心肌梗死和急性肾损伤，这种方式能够模拟不同程度的心肾损伤，是制备CRS模型的方法之一[18]。本研究采用这种方式制备了CRS模型大鼠，结果显示，CRS组大鼠的LVEF、LVFS均显著降低；LVESD、LVEDD、24 h尿蛋白，血清BUN、Scr、BNP水平，心脏与肾脏组织胶原染色面积均显著升高或增大；心肌细胞形态肥大、排列紊乱，且出现大量炎症细胞浸润；肾小管结构紊乱、上皮细胞皱缩，肾小球体积增大，也出现大量炎症细胞浸润。这说明CRS大鼠的心脏和肾脏出现功能性障碍和病理损伤，且发生了纤维化改变，提示CRS模型构建成功。

CTS是从丹参中提取分离的天然化合物，具有多种药理活性。Bai等[19]研究发现，CTS能够发挥抗炎与抗细胞凋亡活性，并抑制p38丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化和核因子κB信号转导的激活，从而减轻肾缺血再灌注损伤。Wang等[20]研究发现，CTS能够激活Janus激酶1/信号转导和转录激活子3信号通路，减轻缺血再灌注诱导的心肌损伤，抑制心肌细胞凋亡。本研究结果发现，经CTS干预后，大鼠的LVEF、LVFS均显著升高；LVESD、LVEDD、24 h尿蛋白，血清BUN、Scr、BNP水平，心脏与肾脏组织胶原染色面积均显著降低或缩小；心肾组织病理损伤减轻。这说明CTS能够改善CRS大鼠的心肾功能并降低其心肾组织纤维化程度。

PI3K/Akt/mTOR信号通路能够影响细胞的增殖、凋亡、自噬、炎症反应、氧化应激等多种生物学过程，在改善心肾功能方面具有独特的调节作用。董凤梅等[21]研究发现，鬼针草总黄酮能够显著降低自发性高血压大鼠的收缩压，并通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路激活心肌自噬，降低氧化应激水平，抑制心肌细胞凋亡，进而减轻自发性高血压大鼠的心肌纤维化。Dong等[22]研究发现，芦丁可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白的磷酸化来抑制糖尿病肾病小鼠组蛋白脱乙酰酶1的表达，从而减轻内皮-间充质转化，进而缓解糖尿病肾病。本研究结果显示，经CTS干预后，大鼠心肾组织中PI3K、Akt、mTOR蛋白的磷酸化水平均显著降低。这说明CTS可能通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路保护CRS大鼠的心肾功能。进一步采用PI3K激活剂740Y-P验证发现，该激活剂减弱了CTS对CRS大鼠心肾功能的保护作用。

综上所述，CTS可保护CRS大鼠的心肾功能，其作用机制可能与抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路有关。该研究为临床治疗CRS提供了新的思路与参考，然而CTS对CRS的保护作用可能还存在其他途径，后续仍需进行深入研究。

参考文献

[1] RICCI Z, ROMAGNOLI S, RONCO C. Cardiorenal syndrome[J]. Crit Care Clin, 2021, 37(2): 335-347.

[2] KUMAR U, WETTERSTEN N, GARIMELLA P S. Cardiorenal syndrome: pathophysiology[J]. Cardiol Clin, 2019, 37(3): 251-265.

[3] PATEL K P, KATSURADA K, ZHENG H. Cardiorenal syndrome: the role of neural connections between the heart and the kidneys[J]. Circ Res, 2022, 130(10): 1601-1617.

[4] HATAMIZADEH P. Cardiorenal syndrome: an important subject in nephrocardiology[J]. Cardiol Clin, 2021, 39(3): 455-469.

[5] WU Y H, WU Y R, LI B, et al. Cryptotanshinone: a re-

view of its pharmacology activities and molecular mechanisms[J]. Fitoterapia,2020,145:104633.

[6] LIU H B,ZHAN X Y,XU G,et al. Cryptotanshinone specifically suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against inflammasome-mediated diseases[J]. Pharmacol Res,2021,164:105384.

[7] 刘亚谊,张俊平. 隐丹参酮抗纤维化及其机制研究进展[J]. 药学实践与服务,2023,9(3):146-148,186.
LIU Y Y,ZHANG J P. Research progress of cryptotanshinone on anti-fibrosis and its mechanism[J]. J Pharm Pract Serv,2023,9(3):146-148,186.

[8] 刘文举,廖晓春,石亚萍. 丹参酮ⅡA对心肾综合征患者血浆炎症因子的调节作用[J]. 河北医学,2011(4):439-440.
LIU W J,LIAO X C,SHI Y P. The regulating action of sodium tanshinone ⅡA sulfonate on the level of serum inflammatory factor in patients with cardiorenal syndrome [J]. Hebei Med,2011(4):439-440.

[9] 桑永浩,宋立群,负捷. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨中医药治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中医药学报,2023,51(9):111-118.
SANG Y H,SONG L Q,YUN J. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic nephropathy based on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Acta Chin Med Pharmacol,2023,51(9):111-118.

[10] WANG Y Y,LIU Y Y,LI J,et al. Gualou xiebai decoction ameliorates cardiorenal syndrome type Ⅱ by regulation of PI3K/Akt/NF-κB signalling pathway[J]. Phytomedicine,2024,123:155172.

[11] 王时光,刘攀,任超,等. 黄芪甲苷对心肾综合征大鼠的肾功能保护作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(3):363-367.
WANG S G,LIU P,REN C,et al. Protective effect of astragaloside Ⅳ on renal function in rats with cardiorenal syndrome[J]. Chin J Clin Pharmacol,2023,39(3):363-367.

[12] 黄倩,林佩璜,郑丹丹,等. 桑枝多糖预防性给药对肾缺血再灌注损伤模型小鼠炎症反应的影响及机制研究[J]. 中国药房,2019,30(13):1786-1791.
HUANG Q,LIN P H,ZHENG D D,et al. Study on the effects of prophylactic administration of Ramulus Mori polysaccharides on inflammatory responses of renal ischemia reperfusion injury model mice and its mechanism[J]. China Pharm,2019,30(13):1786-1791.

[13] ZHANG Y T,LU W T,ZHANG X L,et al. Cryptotanshinone protects against pulmonary fibrosis through inhibiting Smad and STAT3 signaling pathways[J]. Pharmacol Res,2019,147:104307.

[14] 王宏君,孙星星,张润莲. 基于PI3K/Akt/NF-κB信号通路探讨升阳益胃汤对肺癌大鼠免疫力的影响[J]. 天津医药,2023,51(7):739-745.
WANG H J,SUN X X,ZHANG R L. Study on the effect of Shengyang yiwei decoction on the immune function of rats with lung cancer based on PI3K/Akt/NF-κB signal pathway[J]. Tianjin Med J,2023,51(7):739-745.

[15] MCCALLUM W,TESTANI J M. Updates in cardiorenal syndrome[J]. Med Clin North Am,2023,107(4):763-780.

[16] GALLO G,LANZA O,SAVOIA C. New insight in cardiorenal syndrome:from biomarkers to therapy[J]. Int J Mol Sci,2023,24(6):5089.

[17] JUNHO C V C,TRENTIN-SONODA M,PANICO K,et al. Cardiorenal syndrome:long road between kidney and heart[J]. Heart Fail Rev,2022,27(6):2137-2153.

[18] ZHAO Y,WANG C,HONG X,et al. Wnt/β-catenin signaling mediates both heart and kidney injury in type 2 cardiorenal syndrome[J]. Kidney Int,2019,95(4):815-829.

[19] BAI T,YANG K,QIN C,et al. Cryptotanshinone ameliorates renal ischaemia-reperfusion injury by inhibiting apoptosis and inflammatory response[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2019,125(5):420-429.

[20] WANG S S,SUN L F,ZHU Z J,et al. Cryptotanshinone alleviates myocardial ischemia and reperfusion injury in rats to mitigate ER stress-dependent apoptosis by modulating the JAK1/STAT3 axis[J]. Am J Transl Res,2022,14(7):5024-5039.

[21] 董凤梅,韩凌. 鬼针草总黄酮调控PI3K/Akt/mTOR自噬通路对高血压大鼠心肌纤维化的影响[J]. 广东医学,2023,44(6):720-728.
DONG F M,HAN L. Effects of total flavonoids of *Bidens bipinnata* L. on myocardial fibrosis in hypertensive rats by regulating autophagy pathway of PI3K/Akt/mTOR[J]. Guangdong Med J,2023,44(6):720-728.

[22] DONG R X,ZHANG X,LIU Y D,et al. Rutin alleviates EndMT by restoring autophagy through inhibiting HDAC1 via PI3K/Akt/mTOR pathway in diabetic kidney disease[J]. Phytomedicine,2023,112:154700.

（收稿日期:2024-03-21　修回日期:2024-07-24）

（编辑:唐晓莲）