

肠缺血再灌注损伤的分子机制及中药干预研究进展

李林霞, 胡玉鹏, 彭金咏^{*}(大连医科大学药学院, 辽宁 大连 116044)

摘要: 肠缺血再灌注(intestinal ischemia-reperfusion, II/R)损伤是一种常见的临床疾病, 发病率呈逐年上升趋势。II/R 除了造成肠黏膜屏障局部损伤加重胃肠道自身损伤外, 还由于内毒素吸收增加和肠道细菌移位使网状内皮系统释放大炎症介质, 引发全身炎症反应综合征, 导致远隔脏器损伤和多器官功能障碍综合征的发生。因此, 研究 II/R 损伤的发病机制并寻求有效的预防和治疗方法具有重要意义。本文从氧化应激、炎症、细胞凋亡、自噬和 miRNAs 等方面对 II/R 损伤的发生发展机制, 以及近年来中药预防和治疗 II/R 损伤的研究进展进行综述, 为临床诊治 II/R 损伤提供信息和参考。

关键词: 肠缺血再灌注损伤; 天然产物; 分子机制; 预防; 治疗

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)16-2016-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.16.018

引用本文: 李林霞, 胡玉鹏, 彭金咏. 肠缺血再灌注损伤的分子机制及中药干预研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(16): 2016-2024.

Progress of the Molecular Mechanisms and Traditional Chinese Medicines Intervention on Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury

LI Linxia, HU Yupeng, PENG Jinyong^{*}(College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

ABSTRACT: Intestinal ischemia-reperfusion (II/R) injury is a common clinical disease with the increasing incidences year by year. II/R can not only cause local damage and increase gastrointestinal injury of intestinal mucosa, but also can cause reticuloendothelial system to release a large amount of proinflammatory factors because of endotoxin absorption and intestinal bacterial translocation, which can then cause systemic inflammatory response syndrome and eventually led to multiple organ dysfunction syndrome and distant organ injury. Therefore, it is of great significance to study the pathogenesis of II/R injury and to find effective prevention and treatment methods. In this paper, the items of reactive oxygen species, inflammation, apoptosis, autophagy, and microRNAs were reviewed on the mechanisms of II/R injury, as well as the progress of traditional Chinese medicines on prevention and treatment of the disease in recent years, which will provide information and reference for clinical diagnosis of II/R injury.

KEYWORDS: intestinal ischemia-reperfusion; natural products; molecular mechanism; prevention; treatment

肠缺血再灌注(intestinal ischemia-reperfusion, II/R)损伤是临床常见的急危重症之一, 由休克、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、肠梗阻、器官移植手术、体外循环等多种应激状况引起^[1]。文献报道 II/R 损伤的死亡率高达 62.5%~85%, 且患病率以每年 1.5% 的比例增长, 相关防治投入也在不断增加^[2]。因此, 对 II/R 损伤的防治已成为现代生物医学领域热点研究课题之一。II/R 损伤致病因子多样, 机制复杂, 到目前为止仍缺乏有效的治疗手段和药物。相对于化学合成药物, 中药的不良反应较小, 可以把抗炎和抗氧化应激等多种生物学功能结合在一起,

并注重机体的整体调节, 标本兼顾。本文对近年来 II/R 损伤机制和中药干预作简要综述。

1 II/R 发病机制

II/R 发病机制比较多样, 目前尚无确切统一的说法, 有学者提出了氧自由基蓄积、脂质过氧化反应、内毒素血症、细菌移位、能量衰竭、细胞凋亡、内皮细胞损伤、组织细胞炎症介质反应等一系列学说^[3]。缺血过程中血液供应中断, 导致缺血性损伤并快速损伤代谢活性组织。而缺血组织的血流恢复即再灌注过程, 可以引发称为再灌注损伤的“二次损伤”的级联事件, 大多数的严重病理反应都在此过程中产生, 再灌注损伤对机体

基金项目: 国家自然科学基金项目(81872921); 辽宁省“兴辽英才计划”项目(XLYC1802121); 大连市科技创新基金项目(2018J128N083)

作者简介: 李林霞, 女, 硕士生 Te: 18840845386 E-mail: lilinxiai@163.com *通信作者: 彭金咏, 男, 博士, 教授 Tel: (0411)86110411 E-mail: jinyongpeng2005@163.com

的伤害要远超过缺血性损伤^[4]。

1.1 活性氧(reactive oxygen species, ROS)与 II/R

在肠缺血阶段, 肠缺氧导致三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)减少, 随着 ATP 逐步降解, 最后生成腺苷肌苷和次黄嘌呤。次黄嘌呤在正常情况下代谢生成尿酸排出, 但在缺氧情况下却在肠缺血部位大量蓄积^[5]。随着 ATP 逐渐耗竭, 胞内钙钠离子平衡发生变化, 最终引起肠道损伤。再灌注时, 氧分子重新流入并与次黄嘌呤作用产生 $O_2^{\cdot -}$ 和 H_2O_2 , 它们可以影响线粒体正常功能, 通过脂质过氧化累及细胞。而这些初始 ROS 产物便可以通过多种信号级联反应损害正常细胞^[6]。在再灌注损伤后期, 氧自由基可以显著抑制核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应原件(nuclear factor-E2-related factor 2/antioxidant response elements, Nrf2/ARE)信号通路, 使二相酶和抗氧化酶如血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)、NAD(P)H 脱氢酶 1[NAD(P)H quinone dehydrogenase 1, NQO-1]和谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(gamma-glutamylcysteine synthetase, γ -GCLC)受到抑制, 加重 II/R 损伤, 见图 1A^[7]。Wen 等^[8]的研究显示, 系统性增加血清内皮素(endothelin 1, ET-1)和血栓素 A2(thromboxane A2, TXA2)会诱导 ROS 的产生, 并激活 Janus 激酶/信号转导转录激活因子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路, 从而加剧了氧化应激诱导的肠损伤, 见图 1A。

1.2 炎症与 II/R

目前很多研究表明多种炎症介质参与了 II/R 损伤过程, 其中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)参与 II/R 早期的炎症产生。Yamamoto 等^[2]证实 II/R 造成的黏膜损伤中, 血浆 TNF- α 和 IL-1 β 含量的显著升高与血液内毒素水平增加有关, 这些变化被 IL-1 β 和 TNF 的特异性抑制剂所逆转, 证明在肠道病理损伤中 TNF- α 和 IL-1 β 起着至关重要的作用。另外, Toll 样受体 4(toll like receptor 4, TLR4)可以通过髓样分化因子 88(myeloid differentiation primary response 88, Myd88)途径激活核因子 κ B(nuclear factor Kappa B, NF- κ B)的转录, 调控下游促炎因子释放, 见图 1B^[9]。此外, 研究表明 TLR4/TNF 受体相关因子 6(TNF receptor associated factor 6, TRAF6)联合氨基末端蛋白激酶(jun N-terminal kinase, JNK)和磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)信号通路, 在 II/R 中也介导炎症反应的发生^[10]。缺血损伤后 p38

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase p38, p38MAPK)信号级联激活, 引发炎症反应和黏膜损伤, 见图 1B^[11]。

1.3 细胞凋亡与 II/R

II/R 刺激内源性 TNF- α 的产生, 它可以与肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor- α receptor, TNFR1)结合, 激活下游受体相互作用蛋白 1/受体相互作用蛋白 3-混合谱系激酶结构区域样蛋白(receptor interacting serine/threonine kinase 1/receptor interacting serine/threonine kinase 3-mixed lineage kinase domain-like protein, RIP1/RIP3-MLKL)信号通路, 触发坏死的肠上皮细胞凋亡和高迁移率族蛋白-1(high mobility group box 1, HMGB1)释放, 后者从细胞核转移到细胞质, 进一步导致功能上皮细胞的额外丢失, 从而导致黏膜屏障功能障碍, 见图 1C^[12]。II/R 促进了丝裂原活化蛋白激酶激酶 7(MAPK kinase 7, MKK7)/JNK 通路磷酸化, 选择性抑制剂可以通过抑制上述通路磷酸化来改善 II/R 损伤^[13]。研究表明, II/R 会导致内源性肝素结合性表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF)增加, 从而激活 PI3K/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 7/细胞外信号调节激酶 2(mitogen-activated protein kinase 7/extracellular signal-regulated kinase 2, MEK/ERK1/2)参与组织的修复与屏障功能的恢复, 而阻断 PI3K/Akt 会减少损伤组织的自发恢复, 见图 1C^[14]。Tan 等^[15]研究发现, II/R 作用下肠黏膜 FBXW7(F-box and WD repeat domain containing 7)表达上调, FBXW7 的表达升高会增加热休克转录因子 1(heat shock transcription factor 1, HSF1)的泛素化和降解, 可能会下调热休克蛋白家族 B 成员 1[heat shock protein family B (small) member 1, HSPB1]和热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)的表达, 从而使凋亡相关半胱氨酸肽酶 3(apoptosis-related cysteine peptidase 3, Caspase-3)和 Caspase-9 表达水平显著升高, 加速细胞凋亡, 见图 1C。

1.4 自噬与 II/R

自噬是一种在真核生物中高度保守的过程, 长寿命的蛋白质与受损的细胞器被隔离成双膜结构或自噬体, 随后与溶酶体融合并降解, 从而使其再循环以维持能量稳态^[16]。有文献报道, II/R 后, NLRP3(NLR family, pyrin domain containing 3)炎症小体被激活, 而自噬可以清除 NLRP3 炎症小体, 从而发挥抗炎作用, 见图 1D^[17]。自噬可以靶向调节 Claudin-2 的水平, 从而抑制炎症反应, 这种调节作用是通过增加跨上皮电阻和降低小溶质和离

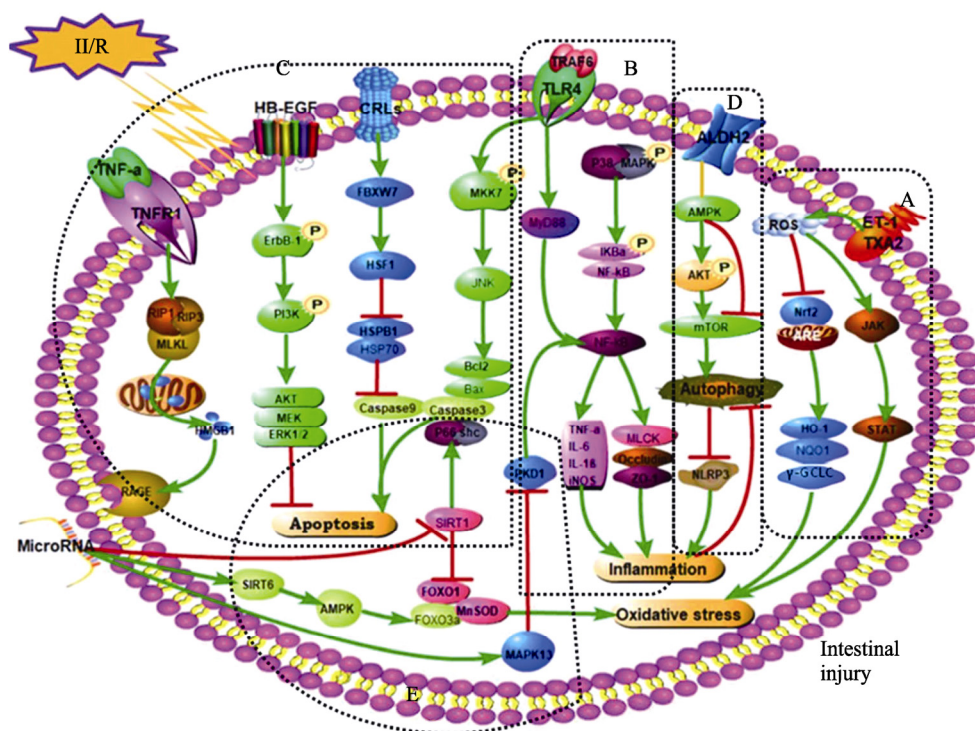


图 1 II/R 损伤发生发展的分子机制

A-概括了氧化应激在 II/R 损伤中的作用途径；B-表明了炎症相关基因在 II/R 损伤中的作用途径；C-阐明了凋亡介导的 II/R 损伤；D-与自噬相关基因在 II/R 损伤中的信号通路；E-microRNA 在 II/R 损伤中作用的信号通路。

Fig. 1 Molecular mechanism of II/R injury occurrence and development

A-summarized the pathways of oxidative stress in II/R injury; B-illustrated the pathway of inflammation-related genes in II/R injury; C-illustrated apoptosis-mediated II/R damage; D-the signaling pathway of genes related to autophagy in II/R damage; E-showed the signaling pathways that microRNA plays in II/R damage.

子的细胞旁通透性来增强肠上皮紧密连接蛋白屏障功能而实现的。同时，炎症和 $\text{TNF-}\alpha$ 都可以阻断自噬并诱导 Claudin-2 过度表达，从而导致更严重的炎症损伤^[18]。也有研究表明，在 II/R 的不同阶段，醛脱氢酶 2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 通过 AMPK/Akt/mTOR 途径对自噬起到双重调节作用，其中，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin kinase, mTOR)是调节自噬的关键因素之一，在缺血时，ALDH2 使 AMPK 活化，从而抑制 mTOR，并使细胞保护性自噬增加；再灌注时，ALDH2 抑制 AMPK，Akt 磷酸化被激活后增加了 mTOR 的表达，细胞保护性自噬受抑制，见图 1D^[19]。

1.5 microRNA 与 II/R

microRNAs 是细胞内广泛存在的内源性非蛋白编码小分子 RNA，通过靶向结合 mRNA 的 3'-非翻译区域(3'-untranslated region, 3'UTRs)导致靶基因表达下降或降解，进而参与许多生命活动的调控。根据本课题组前期的研究，miR-351-5p 可以靶向丝裂原活化蛋白激酶 13(mitogen-activated protein kinase 13, MAPK13)抑制蛋白激酶 D1

(protein kinase D1, PKD1)的活化，减少 NF- κ B 转录释放炎症因子。同时，miR-351-5p 靶向沉默调节蛋白 6(sirtuin 6, SIRT6)，进而调控下游 AMPK/叉头框蛋白 3 α (forkhead box O3 α , FOXO3 α)和 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X, Bax)等促进肠道黏膜氧化应激、炎症和细胞凋亡等一系列反应，加重 II/R 损伤，见图 1E^[20]。miR-146a 可以抑制 TLR4 和 TRAF6，抑制 NF- κ B p65 激活，进而保护肠上皮细胞和组织免受 I/R 损伤^[21]。研究表明，缺氧会减少上皮白细胞介素 1 受体相关激酶 1(interleukin 1 receptor-associated kinase 1, Irak1)中 K48 泛素化易降解部分，并加快 SUMO 特异性蛋白酶(SUMO specific peptidase 1, Senp1)介导的 Irak1 去甲基化过程。Irak1 表达水平升高会降低微生物先天免疫受体刺激的阈值，促进促炎趋化因子的分泌，从而导致 II/R 诱导的肠屏障破坏和黏膜组织损伤。诱导 miR-146a 的表达可减少肠缺血后 Irak1 蛋白积累、先天免疫高反应性和肠道组织损伤^[22]。经历 II/R 后，PP(Peyer's patches)CD4⁺T 细胞上的 PD-1 减少，PD-1 的减少抑制了 IL-10 的合成，同时增加了 miR-155 的产生，从而导致肠

道免疫抗体功能紊乱^[23]。miR-682 下调磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的表达,并激活 NF- κ B 通路,从而抑制 ROS 的产生以及炎症反应和细胞凋亡的发生^[24]。miR-21 的表达与炎症因子的分泌和 II/R 过程中肠屏障完整性相关,提示 miR-21 在调节肠屏障功能中发挥重要作用,见图 1E^[25]。miR-34a-5p 靶向 SIRT1 减少氧自由基累积并减少细胞凋亡,可能是通过 P66shc (DNA polymerase delta subunit p66/ SHC adaptor protein 1)和叉头框蛋白 1(forkhead box O1, FOXO1)途径,见图 1E^[26]。

2 II/R 损伤的中药干预

目前已有一些预防和治疗 II/R 损伤的临床药物,如腺苷、三磷酸腺苷、奥古蛋白等。这些药物虽然有一定的疗效,但容易引发胸痛、心律失常、荨麻疹、关节酸痛和低血压等不良反应。还有一些药物如维拉帕米、孟鲁斯特等也常用于治疗 II/R 损伤^[27-28],但这些药物容易引起严重的下肢浮肿、肌无力、骨质疏松、心律失常等严重不良反应。中药由于多靶点、价格低廉和不良反应小等优势,对于 II/R 损伤的预防和治疗有巨大潜力。

2.1 中药提取物

中药提取物是指经过提取分离而获得的一种或多种有效成分,由于新的现代分离技术不断投

入使用,对各种提取物的活性评价也越来越深入,很多中药提取物对 II/R 损伤有很好的治疗效果。

越桔、海条藻、黄芪、石榴、丁香罗勒、贯叶连翘和枣多糖等的提取物可以通过抑制氧化应激或发挥抗氧化活性起到对 II/R 损伤的保护作用^[29-35]。从枸杞中提取得到的枸杞多糖及佛手柑汁中的黄酮类成分均可以参与抗氧化和炎症通路的调节,从而保护组织免受 II/R 损伤^[36-37]。艾蒿中提取的有效成分能够通过抑制 iNOS (nitric oxide synthase 2)的活性而降低白细胞黏附和跨内皮渗漏,从而减轻 II/R 导致的组织损伤^[38]。三七中的有效成分以及橄榄油中的多酚可以显著改善 II/R 造成的小肠组织和黏膜的病理学损伤,这种保护作用与炎症因子的释放以及凋亡相关蛋白的水平变化有密切的联系^[39-40]。

2.2 中药活性成分

2.2.1 黄酮类 黄酮类化合物是广泛分布于植物界中的天然有机化合物,多存在于高等植物及蕨类植物中,其生物活性多种多样。黄酮类化合物基本母核为 2-苯基色原酮,在自然界中可与糖结合成苷或以游离形式存在。黄酮类天然产物化学结构式见图 2。

存在于茶、水果和蔬菜中的黄酮类化合物槲皮素,因其较强的抗氧化和抗炎活性而被广泛关注。槲皮素能够抑制 II/R 时的中性粒细胞浸润^[41],

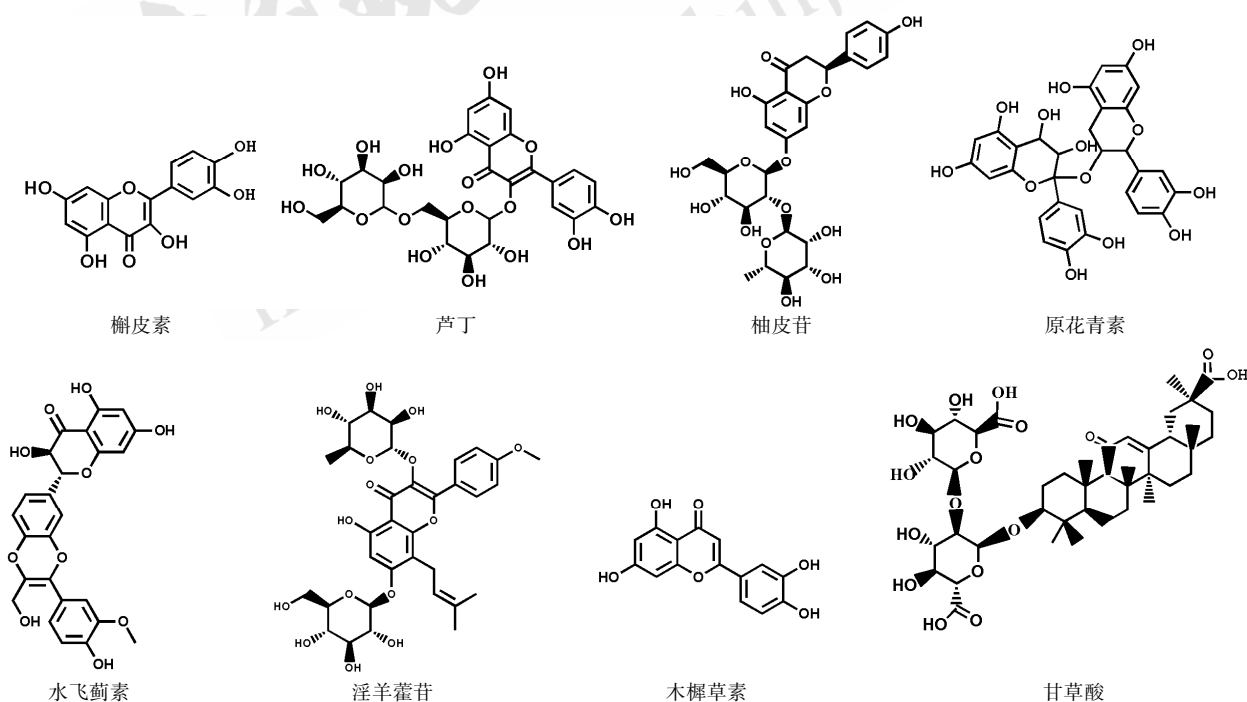


图 2 部分具有抗 II/R 损伤的黄酮类天然产物化学结构式

Fig. 2 Chemical structure of some natural flavonoids with resistance to II/R damage

此外, 槲皮素预处理可以改善空肠黏膜组织结构, 主要表现为再灌注 24 h 内肠腺明显快速再生(图 8), CD68 阳性巨噬细胞数量的显著增加可能是其发挥这种保护作用的最重要的原因^[42]。

槲皮素-3-鼠李糖苷也称芦丁, 一种黄酮醇糖苷化合物。这种天然物质具有广泛的生物化学活性。研究表明, 芦丁结合了自由基清除、黄嘌呤氧化酶抑制和链断裂等抗氧化活性, 对大鼠 II/R 损伤具有保护作用^[43]。

柚皮苷是一种柑橘类黄酮, 作为一种自由基清除剂, 它能够抑制过氧化氢引起的脂质过氧化。文献报道柚皮苷能够平衡 NOS 中 NO 的过量生产, 从而减轻氧化应激产生的肠组织损伤(图 8)^[44]。

蔬菜、水果中含量丰富的原花青素是一种生物类黄酮类化合物, 它具有强大的生物学、药理学活性和治疗功能, 包括抗肿瘤、抗炎、抗菌以及心脏保护和酶抑制活性等。文献报道, 原花青素可通过减少氧自由基、脂质过氧化、氧化和硝化应激并抑制细胞凋亡来改善 II/R 引起的肠道运动障碍及肠黏膜的损伤(图 8)^[45-46]。

水飞蓟素是从水飞蓟中获取的黄酮类化合物, 对多个脏器具有保护作用。水飞蓟素可降低炎症和氧化应激标志物水平, 并减轻回肠缺血再灌注损伤引起的肠壁组织病理学改变(图 8), 其保

护作用与其抗氧化性能有关^[47]。

淫羊藿苷是从传统植物中提取的一种黄酮类化合物, 淫羊藿苷通过激活 SIRT1 并诱导 FOXO3 去乙酰化来保护肠上皮细胞免受 II/R 损伤(图 8)^[48]。

木樨草素为 3,4,5,7-四羟黄酮化合物, 在心脏和神经保护方面具有较好的活性, 研究显示, 木樨草素可作为一种有效的类黄酮抗氧化剂来预防 II/R 损伤(图 8)^[49]。

甘草酸是甘草的主要成分, 由 1 分子甘草次酸和 2 分子葡萄糖醛酸组成。研究证明, 甘草酸预处理可以降低 II/R 诱导的 STAT3 蛋白活化, 结合回肠组织学检查表明, 甘草酸对回肠 II/R 损伤有明显的保护作用(图 8)^[50]。

2.2.2 多酚类 多酚又称多羟基酚, 广泛存在于可可、茶、咖啡、谷物和蔬菜中, 通过抗氧化、抗炎、抗纤维化和代谢调节功能, 对多种疾病产生良好的治疗效果。多酚类天然产物化学结构式见图 3。

丹酚酸 A 是从丹参的干燥根和根茎中提取的水溶性成分。研究表明丹酚酸 A 可减少 II/R 诱导的肠损伤中的 ROS、促炎细胞因子的产生, 并抑制凋亡, 丹酚酸 A 治疗 II/R 诱导的肠损伤在体内和体外均有很好的效果(图 8), 体外的治疗作用可能是通过激活 Nrf2/HO-1 信号传导途径产生^[51]。

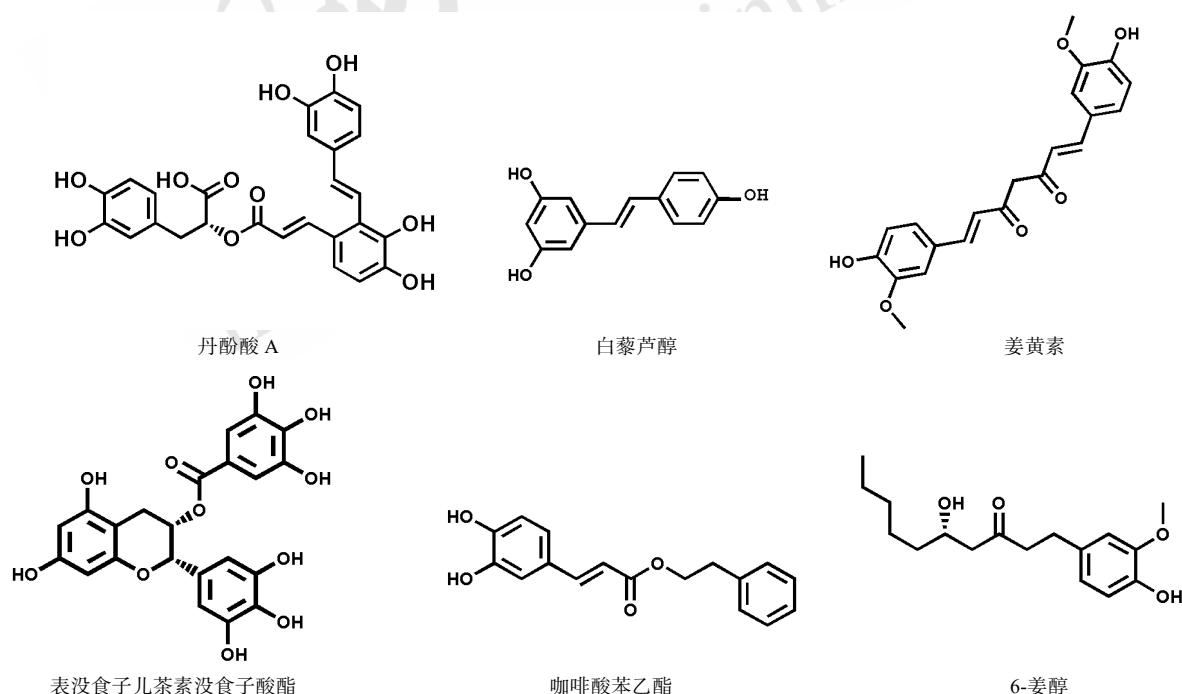


图 3 部分具有抗 II/R 损伤的多酚类天然产物化学结构式

Fig. 3 Chemical structure of natural polyphenols with resistance to II/R damage

白藜芦醇是一种天然的多酚类化合物,研究表明,白藜芦醇能够提高大鼠 II/R 损伤的总抗氧化能力,其在 II/R 损伤中起到关键作用,可能是通过激活 SIRT1-NF- κ B 途径发挥其清除自由基和抗炎作用,从而产生对肠道的保护作用^[52]。

姜黄素是从姜黄根茎中提取的生物活性成分。它被认为是一种治疗广泛疾病的化合物,如癌症、糖尿病、心血管疾病和各种传染病等。研究表明,姜黄素预处理可恢复上皮结构,促进肠道通透性恢复,增加 ZO-1(tight junction protein 1)蛋白表达,通过 TNF- α 途径部分降低 II/R 损伤^[53]。

表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)是绿茶中最丰富的多酚类物质。已被证明 EGCG 可以通过下调 E26 转录因子 1(ETS proto-oncogene 1, Ets-1)、Fos 原癌基因(Fos proto-oncogene, c-Fos)和 Jun 原癌基因(Jun proto-oncogene, c-Jun)抑制内皮细胞形态发生变化(图 8)。同时,EGCG 参与 II/R 诱导的凋亡通路,尤其是 NF- κ B、c-Jun 和 Caspase-3 的活化,从而表现出对 II/R 损伤实验模型的保护作用^[54]。

咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester, CAPE)是蜜蜂蜂胶的主要成分之一,在动物模型中被广泛用作抗氧化剂。咖啡酸苯乙酯已被证明可以保护组织免受 ROS 介导的氧化应激,并在缺血和中毒损伤中降低脂质过氧化。CAPE 因其抗炎和抗氧化活性对大鼠 II/R 损伤有一定的抑制作用^[55]。

6-姜醇是食用姜(姜属植物)中提取的一种天然酚类物质。用 6-姜醇预处理能显著降低大鼠 II/R 损伤,通过抑制 p38 蛋白磷酸化和 NF- κ B 蛋白活化,并下调肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)蛋白表达,来降低促炎因子的产生,

从而抑制炎性介质的表达,在体内和体外加快受损屏障功能的恢复^[56]。

2.2.3 皂苷类 包括甾体皂苷和三萜皂苷,甾体皂苷是一类由螺甾烷类化合物与糖结合的寡糖苷,主要分布在薯蓣科、百合科、玄参科等植物中,其治疗心脑血管疾病、降血糖、抗肿瘤和免疫调节等过程中发挥重要作用。三萜皂苷是由三萜皂苷元和糖组成,广泛分布于豆科、石竹科、五加科等植物中,具有溶血、抗炎、抗肿瘤等活性。皂苷类天然产物化学结构式见图 4。

人参皂苷 Rb1 是一种人参中提取的四环三萜皂苷,有抗衰老、中枢神经安定和改善血管内皮功能等作用。研究发现^[57],人参皂苷 Rb1 可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路显著提高 SOD 浓度,降低 MDA 水平,并抑制 IL-6 和 TNF- α 水平,发挥抗炎和抗氧化活性,保护小肠黏膜免受 II/R 损伤(图 8)。

薯蓣皂苷是一种天然的甾体皂苷,广泛存在于一些具有抗真菌、抗肿瘤、降脂活性的药用植物中,本课题组的研究发现薯蓣皂苷对脑、肝、肠、胃、肾缺血再灌注损伤均有较强的抑制作用。薯蓣皂苷能显著提高 IEC-6 细胞在缺氧复氧损伤后的生存能力,降低 ROS 的产生。在体内,薯蓣皂苷可显著降低 II/R 损伤小鼠的 MDA 和 MPO 水平,改善肠道组织病理学损伤,显著提高 T-SOD 水平。结果表明,薯蓣皂苷通过抑制氧化应激的产生,修复 II/R 诱导的肠黏膜损伤(图 8)。其中,薯蓣皂苷通过抑制反式激活反应 RNA 结合蛋白(trans-activation responsive RNA-binding protein, TRBP)表达,减少 miR-351-5p 的生成,从而调控 miR-351-5p/SIRT6 信号,使得一些氧化应激相关蛋白的表达水平发生变化,进而减弱肠黏膜氧化应激^[58]。

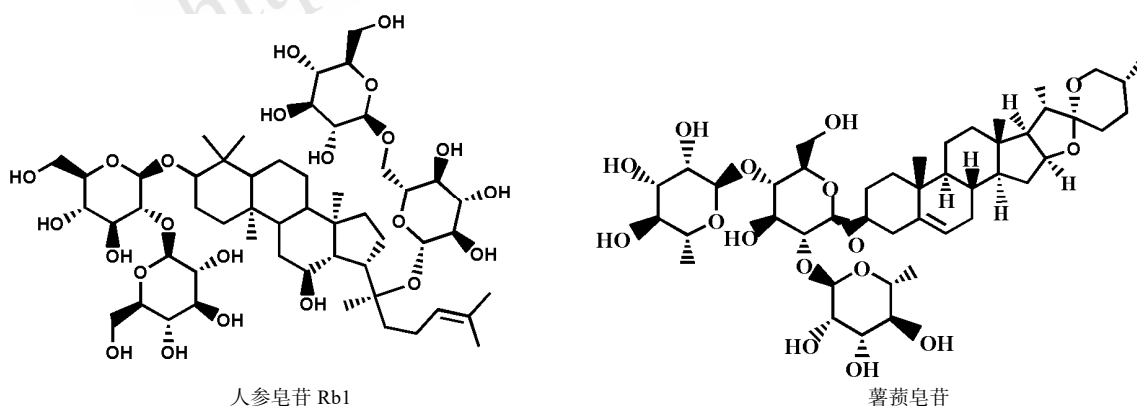


图 4 部分具有抗 II/R 损伤的皂苷类天然产物化学结构式

Fig. 4 Chemical structure of saponins natural products with resistance to II/R damage

2.2.4 生物碱类 生物碱是指存在于生物体内的一类含氮有机化合物,天然生物碱主要存在于系统发育较高级的植物中。大部分生物碱具有很强的生物活性,包括抗炎、抗肿瘤、镇痛等。生物碱类天然产物化学结构式见图 5。

白屈菜红碱是一个强大的 Ca^{2+} /phospholipid-dependent 蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)选择性拮抗剂,有广泛的生物活性,对多种肿瘤有效。白屈菜红碱通过直接的抗氧化应激和抗炎机制对 II/R 损伤产生强大的保护作用。白屈菜红碱可预防肠黏膜缺血损伤,加速 II/R 后的肠道恢复(图 8),可能是通过减少细胞凋亡发挥肠道保护作用^[59]。

胡椒碱是一种存在于黑胡椒中的生物碱,长期被用作香料和防腐剂。胡椒碱已被证明可以改变生物利用度和生物转化,并提高脂质过氧化和谷胱甘肽在肝脏和肠的有效性,已在体内试验中得到证实,胡椒碱可通过抑制或淬灭自由基和活性氧,抑制脂质过氧化,防止氧化损伤,治疗 II/R 引起的损伤(图 8)^[60]。

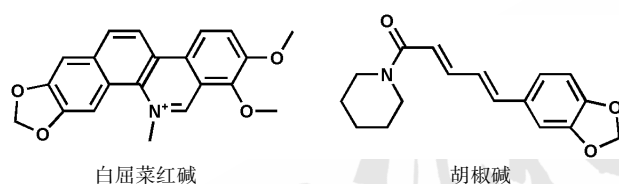


图 5 部分具有抗 II/R 损伤的生物碱类天然产物结构式
Fig. 5 Chemical structure of alkaloids natural products with resistance to II/R damage

2.2.5 醌类 醌类化合物是一类分子内包含不饱和和环二酮或者容易转变成此类结构的有机化合物。广泛分布于多种动植物和矿物中,以蒽醌类居多,在生物体内发挥多种生物活性,主要包括泻下、抗菌、抗肿瘤等作用。醌类天然产物化学结构式见图 6。

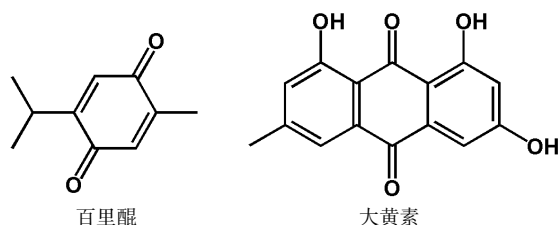


图 6 部分具有抗 II/R 损伤的醌类天然产物结构式
Fig. 6 Chemical structure of quinones natural products with resistance to II/R damage

百里醌是麝香草籽油主要生物活性成分,具有抗炎、抗凋亡等多种药理作用,可显著减少上

皮细胞凋亡数量,改善 II/R 的病理过程^[61]。

大黄素是从中药大黄中分离得到的天然蒽醌类化合物。大黄在我国长期用于急性肠梗阻的治疗,作为一种泻药,它已经被证明可以调节肠平滑肌的收缩性。研究发现大黄素可能通过抑制 NF- κ B 和低氧诱导因子-1 α 信号通路减轻脂多糖和缺氧复氧诱导的肠上皮细胞损伤(图 8)^[62]。

2.2.6 其他类 牛磺酸是细胞内含量丰富的主要 β -氨基酸,在哺乳动物细胞中含量较高,是一种内源性抗氧化剂和膜稳定剂。研究显示牛磺酸可防止肠黏膜缺血损伤,促进 II/R 后肠功能恢复(图 8)。与 Bcl-2/Bax 蛋白比率升高有关的抗凋亡作用是这种保护作用主要途径^[63]。化学结构式见图 7。

蛇床子素主要来源于中药蛇床子。具有抑菌、抗心律失常和局部麻醉等药理作用。研究发现蛇床子素可以减轻 II/R 诱导的绒毛内上皮细胞损伤(图 8),抑制氧化应激,减少嗜中性粒细胞浸润,并降低 NO 水平。同时能够通过降低 p-I κ B α 蛋白水平,抑制 NF- κ B 的核移位及下游炎症因子的释放发挥抗炎作用,进一步减轻 II/R 损伤^[64]。化学结构式见图 7。

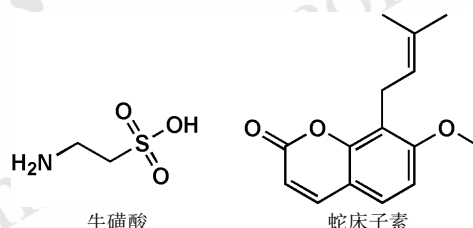


图 7 其他具有抗 II/R 损伤的天然产物结构式
Fig. 7 Chemical structure of other natural products with resistance to II/R damage

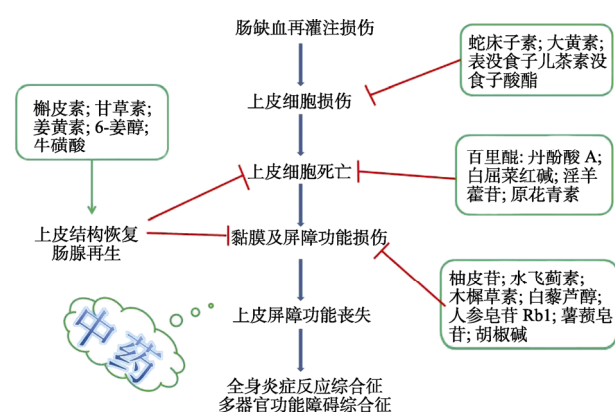


图 8 中药及单体成分在 II/R 损伤发生发展中的作用途径示意图

Fig. 8 Schematic diagram of action path of traditional Chinese medicine and its monomer components in the development of II/R damage

3 展望

天然药物对于防治 II/R 损伤具有显著的药理活性, 不良反应小且价廉易得, 得到越来越多研究者的重视。随着现代分离分析技术的发展, 从基本药效学出发探讨其疗效, 到研究其发挥作用的分子机制和作用靶点, 对于中药有着由浅入深的理解。随着蛋白质组学和基因组学技术的开发和应用, 对于寻找中药这种多靶点和多分子机制复杂调控的研究开启了突破口。相信在不久的将来, 传统中药能克服自身的缺点, 为 II/R 损伤的防治带来新的发现。

REFERENCES

- [1] GOLDSMITH J R, CHANONA E P, YADAV P N, et al. Sa1939 intestinal epithelial cell (IEC)-derived mu-opioid signaling is protective against ischemia reperfusion (I/R) induced injury [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5): 351-364.
- [2] YAMAMOTO S, TANABE M, WAKABAYASHI G, et al. The role of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β in ischemia-reperfusion injury of the rat small intestine [J]. *J Surg Res*, 2001, 99(1): 134-141.
- [3] WATANABE T, TANIGAWA T, TOMINAGA K, et al. T1299 ischemia-reperfusion injury in small intestine is mediated by toll-like receptor 2 [J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 515-526.
- [4] STALLION A, KOU T D, MILLER K A, et al. IL-10 is not protective in intestinal ischemia reperfusion injury [J]. *J Surg Res*, 2002, 105(2): 145-152.
- [5] BLUM H, SUMMERS J J, SCHNALL M D, et al. Acute intestinal ischemia studies by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *Ann Surg*, 1986, 204(1): 83-88.
- [6] IRANI K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: A review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling [J]. *Circ Res*, 2000, 87(3): 179-183.
- [7] WANG A L, NIU Q, SHI N, et al. Glutamine ameliorates intestinal ischemia-reperfusion Injury in rats by activating the Nrf2/Are signaling pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 7896-7904.
- [8] WEN S H, LI Y, LI C, et al. Ischemic postconditioning during reperfusion attenuates intestinal injury and mucosal cell apoptosis by inhibiting JAK/STAT signaling activation [J]. *Shock*, 2012, 38(4): 411-419.
- [9] VICTONI T, COELHO F R, SOARES A L, et al. Local and remote tissue injury upon intestinal ischemia and reperfusion depends on the TLR/MyD88 signaling pathway [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2010, 199(1): 35-42.
- [10] LIU S Z, HE X M, ZHANG X, et al. Ischemic preconditioning-induced SOCS-1 protects rat intestinal ischemia reperfusion injury via degradation of TRAF6 [J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(1): 105-114.
- [11] LI Y, XU B, XU M, et al. 6-Gingerol protects intestinal barrier from ischemia/reperfusion-induced damage via inhibition of p38 MAPK to NF- κ B signaling [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 119: 137-148.
- [12] WEN S H, LING Y H, YANG W J, et al. Necroptosis is a key mediator of enterocytes loss in intestinal ischaemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(3): 432-443.
- [13] SUN Y, LIAN M, LIN Y, et al. Role of p-MKK7 in myricetin-induced protection against intestinal ischemia/reperfusion injury [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 432-442.
- [14] EL-ASSAL O N, BESNER G E. HB-EGF enhances restitution after intestinal ischemia/reperfusion via PI3K/Akt and MEK/ERK1/2 activation [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(2): 609-625.
- [15] TAN W, ZHAO H, ZHANG F, et al. Inhibition of the ubiquitination of HSF1 by FBXW7 protects the intestine against ischemia-reperfusion injury [J]. *Apoptosis*, 2018, 23(11/12): 667-678.
- [16] HALE A N, LEDBETTER D J, GAWRILUK T R, et al. Autophagy: regulation and role in development [J]. *Autophagy*, 2013, 9(7): 951-972.
- [17] WANG Z S, LI Z L, FENG D C, et al. Autophagy induction ameliorates inflammatory responses in intestinal ischemia-reperfusion through inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Shock*, 2019, 52(3): 387-395.
- [18] HU C A, HOU Y, YI D, et al. Autophagy and tight junction proteins in the intestine and intestinal diseases [J]. *Anim Nutr*, 2015, 1(3): 123-127.
- [19] PANISELLO-ROSELLÓ A, LOPEZ A, FOLCH-PUY E, et al. Role of aldehyde dehydrogenase 2 in ischemia reperfusion injury: An update [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(27): 2984-2994.
- [20] HU Y, MAO Z, XU L, et al. Protective effect of dioscin against intestinal ischemia/reperfusion injury via adjusting miR-351-5p-mediated oxidative stress [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 137: 56-63.
- [21] HE X, ZHENG Y, LIU S, et al. MiR-146a protects small intestine against ischemia/reperfusion injury by down-regulating TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2476-2488.
- [22] CHASSIN C, HEMPEL C, STOCKINGER S, et al. MicroRNA-146a-mediated downregulation of IRAK1 protects mouse and human small intestine against ischemia/reperfusion injury [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(12): 1308-1319.
- [23] ZHANG X Y, GUAN S, ZHANG H F, et al. Activation of PD-1 protects intestinal immune defense through IL-10/miR-155 pathway after intestinal ischemia reperfusion [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(12): 3307-3316.
- [24] LIU Z, JIANG J, YANG Q, et al. MicroRNA-682-mediated downregulation of PTEN in intestinal epithelial cells ameliorates intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(4): 1-12.
- [25] ZHANG L, ZHANG F, HE D K, et al. MicroRNA-21 is upregulated during intestinal barrier dysfunction induced by ischemia reperfusion [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2018, 34(10): 556-563.
- [26] WANG G, YAO J, LI Z, et al. miR-34a-5p inhibition alleviates intestinal ischemia/reperfusion-induced reactive oxygen species accumulation and apoptosis via activation of SIRT1 signaling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(17): 961-973.
- [27] SAPALIDIS K, PAPAVERAMIDIS T S, GIALAMAS E, et al. The role of allopurinol's timing in the ischemia reperfusion injury of small intestine [J]. *J Emerg Trauma Shock*, 2013, 6(3): 203-208.
- [28] WU S B, ZHU X X, JIN Z H, et al. The protective role of montelukast against intestinal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Sci Rep*, 2015(5): 15787. Doi: 10.1038/srep15787.
- [29] JAKESEVIC M, XU J, AABY K, et al. Effects of bilberry (*Vaccinium myrtillus*) in combination with lactic acid bacteria on intestinal oxidative stress induced by ischemia-reperfusion in mouse [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(14): 3468-3478.
- [30] BELDA-ANTOLÍ M, PADRÓN-SANZ C, CEJALVO-LAPENA D, et al. Antioxidant potential of *Himantalia elongata* for protection against ischemia-reperfusion injury in the small bowel [J]. *Surgery*, 2017, 162(3): 577-585.
- [31] CHEN R, SHAO H, LIN S, et al. Treatment with *Astragalus membranaceus* produces antioxidative effects and attenuates

- intestinal mucosa injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2011, 39(5): 879-887.
- [32] KILIÇ E, TÜRKÖĞLU A, KELEŞ A, et al. The antioxidant effects of pomegranate extract on local and remote organs in a mesenteric ischemia and reperfusion model [J]. *Redox Rep*, 2016, 21(1): 6-13.
- [33] AKINRINMADE J F, AKINRINDE A S. Effect of oral administration of methanolic extract of *Ocimum gratissimum* on intestinal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Eur J Med Plants*, 2013, 3(4): 591-602.
- [34] OCAK T, DURAN A, ÖZYALVAÇLI G, et al. Protective effects of montelukast and *Hypericum perforatum* against intestinal ischemia-reperfusion injury in hamsters [J]. *Turk J Med Sci*, 2014, 44(3): 381-386.
- [35] WANG B. Chemical characterization and Ameliorating effect of polysaccharide from *Chinese jujube* on intestine oxidative injury by ischemia and reperfusion [J]. *Int J Biol Macromol*, 2011, 48(3): 386-391.
- [36] YANG X, BAI H, CAI W, et al. Lycium barbarum polysaccharides reduce intestinal ischemia/reperfusion injuries in rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 204(3): 166-172.
- [37] IMPELLIZZERI D, CORDARO M, CAMPOLO M, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of flavonoid-rich fraction of bergamot juice (BJe) in a mouse model of intestinal ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 203. Doi: 10.3389/fphar.2016.00203.
- [38] TIGNO X T, GUMILA E. In vivo microvascular actions of *Artemisia vulgaris* L. in a model of ischemia-reperfusion injury in the rat intestinal mesentery [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2000, 23(2/3/4): 159-165.
- [39] XU X, LI D, GAO H, et al. Protective effect of the traditional Chinese medicine Xuesaitong on intestinal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 1768-1779.
- [40] CAMPOLO M, DI PAOLA R, IMPELLIZZERI D, et al. Effects of a polyphenol present in olive oil, oleuropein aglycone, in a murine model of intestinal ischemia/reperfusion injury [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(2): 277-287.
- [41] TÓTH Š, JONECOVÁ Z, ČURGALI K, et al. Quercetin attenuates the ischemia reperfusion induced COX-2 and MPO expression in the small intestine mucosa [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 346-354.
- [42] CURGALI K, TOTH S, JONECOVA Z, et al. Quercetin protects jejunal mucosa from experimental intestinal ischemia reperfusion injury by activation of CD68 positive cells [J]. *Acta Histochem*, 2018, 120(1): 28-32.
- [43] ITAGAKI S, OIKAWA S, OGURA J, et al. Protective effects of quercetin-3-rhamnoglucoside (rutin) on ischemia-reperfusion injury in rat small intestine [J]. *Food Chem*, 2010, 118(2): 426-429.
- [44] CERKEZKAYABEKIR A, SANAL F, BAKAR E, et al. Naringin protects viscera from ischemia/reperfusion injury by regulating the nitric oxide level in a rat model [J]. *Biotech Histochem*, 2017, 92(4): 252-263.
- [45] SIZLAN A, GUVEN A, UYSAL B, et al. Proanthocyanidin protects intestine and remote organs against mesenteric ischemia/reperfusion injury [J]. *World J Surg*, 2009, 33(7): 1384-1391.
- [46] LUO L, LI Y C, DAI X Z, et al. Effects of proanthocyanidins on intestinal motility disturbance following intestinal ischemia/reperfusion [J]. *J Invest Surg*, 2016, 29(6): 335-342.
- [47] DEMIR M, AMANVERMEZ R, KAMALI POLAT A, et al. The effect of silymarin on mesenteric ischemia-reperfusion injury [J]. *Med Princ Pract*, 2014, 23(2): 140-144.
- [48] ZHANG F, HU Y, XU X, et al. Icariin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. *J Surg Res*, 2015, 194(1): 127-138.
- [49] KARAKAŞ B R, DAVRAN F, ELPEK G Ö, et al. The effects of luteolin on the intestinal ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *J Invest Surg*, 2014, 27(5): 249-255.
- [50] PAOLA R D, MENEGAZZI M, MAZZON E, et al. Protective effects of glycyrrhizin in a gut hypoxia (ischemia)-reoxygenation (reperfusion) model [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(4): 687-697.
- [51] ZU G, ZHOU T, CHE N, et al. Salvianolic acid A protects against oxidative stress and apoptosis induced by intestinal ischemia-reperfusion injury through activation of Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(6): 2320-2332.
- [52] DONG W, LI F, PAN Z, et al. Resveratrol ameliorates subacute intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. *J Surg Res*, 2013, 185(1): 182-189.
- [53] TIAN S Y, GUO R X, WEI S C, et al. Curcumin protects against the intestinal ischemia-reperfusion injury: Involvement of the tight junction protein ZO-1 and TNF- α related mechanism [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2016, 20(2): 147.
- [54] GIAKIOUSTIDIS A E, GIAKIOUSTIDIS D E, KOLIAKOU K, et al. Inhibition of intestinal ischemia/reperfusion induced apoptosis and necrosis via down-regulation of the NF- κ B, c-Jun and caspase-3 expression by epigallocatechin-3-gallate administration [J]. *Free Radic Res*, 2008, 42(2): 180-188.
- [55] YILDIZ Y, SERTER M, EK R O, et al. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(4): 738-744.
- [56] LI Y, XU B, XU M, et al. 6-Gingerol protects intestinal barrier from ischemia/reperfusion-induced damage via inhibition of p38 MAPK to NF- κ B signaling [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 119: 137-148.
- [57] JIANG Y, ZHOU Z, MENG Q T, et al. Ginsenoside Rb1 treatment attenuates pulmonary inflammatory cytokine release and tissue injury following intestinal ischemia reperfusion injury in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 843721.
- [58] HU Y, MAO Z, XU L, et al. Protective effect of dioscin against intestinal ischemia/reperfusion injury via adjusting miR-351-5p-mediated oxidative stress [J]. *Pharmacol Res*, 2018(137): 56-63.
- [59] BITTERMAN S, SHAHAR Y, POLLAK Y, et al. Effect of chelerythrine on intestinal cell turnover following intestinal ischemia-reperfusion injury in a rat model [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2016, 27(1): 36-43.
- [60] AKYILDIZ H Y, KARABACAK A, AKYÜZ M, et al. Effects of piperine in experimental intestinal ischemia reperfusion model in rats [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2013, 19(5): 387-391.
- [61] TAS U, AYAN M, SOGUT E, et al. Protective effects of thymoquinone and melatonin on intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(5): 284-289.
- [62] LEI Q, QIANG F, CHAO D, et al. Amelioration of hypoxia and LPS-induced intestinal epithelial barrier dysfunction by emodin through the suppression of the NF- κ B and HIF-1 α signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(6): 1629-1639.
- [63] BITTERMAN N, POLLAK Y, BEJAR J, et al. Effect of N-acetylserotonin on intestinal recovery following intestinal ischemia-reperfusion injury in a rat [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2015, 26(1): 47-53.
- [64] DONG W P, ZHANG Z, LIU Z J, et al. Protective effects of osthole, a natural derivative of coumarin, against intestinal ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Int J Molecul Med*, 2013, 31(6): 1367-1374.

收稿日期: 2019-09-18
(本文责编: 蔡珊珊)