

中医药治疗肠缺血再灌注损伤的研究进展

刘霞¹, 王猛², 朱鹏飞³, 杨莹莹¹, 张玉华⁴, 张云杰²

摘要: 肠缺血再灌注损伤是临床中常见的生理病理过程之一, 也常为致死性疾病的主要原因, 其发病机制尚不明确, 随着当今社会的发展, 中医中药对疾病的治疗及预防作用越来越被重视, 无论从中药及其提取物、复方、中成药或是针灸治疗方面, 对于肠缺血再灌注损伤后肠黏膜的保护作用已得到广泛认可。

关键词: 肠缺血再灌注; 中医药; 综述

中图分类号: R656.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2020)01-0173-03

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2020.01.036

缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 是手术中常见的生理和病理过程之一, 多数情况下, 缺血后再灌注可使缺血的组织器官功能得以恢复, 组织得以修复, 而部分情况下, 缺血后再灌注不仅不能使组织得以修复, 反而进一步加重组织损伤, 常为致死的主要原因, 其发病机制尚不完全清楚。肠缺血再灌注损伤机制可能与细胞凋亡、钙超载、氧自由基损伤、能量衰竭、白细胞黏附、补体激活、促炎细胞因子、一氧化氮、内皮素以及一些信号通路的激活有关。小肠是缺血再灌注损伤最敏感的器官之一。在严重感染和创伤性休克的致命疾病的发生和发展过程中, 不可避免地会发生不同程度的缺血再灌注损伤。肠缺血再灌注损伤不仅会引起肠道局部组织损伤, 还会引起网状内皮系统的反应, 导致大量细胞因子的释放, 进而诱导多发性全身功能障碍综合征的发生。在外科临床中, 肠缺血再灌注损伤可发生于多种急腹症病理过程中, 急腹症主要以急性腹痛为突出特点, 可归属于祖国医学中“腹痛”的范畴, 而中医药在急腹症治疗方面也具有独特优势, 大柴胡汤、大黄牡丹汤、大承气汤等在治疗急腹症方面均可发挥出其独特疗效。本文主要回顾了近年来中医药在肠缺血再灌注损伤治疗和研究领域的进展。

1 单味中药

1.1 黄芪 黄芪是豆科蒙古黄芩的根, 常用于治疗气虚, 腹泻, 自汗, 水肿等疾病。现代研究表明^[1], 黄芪还具有

良好的抗氧化, 保肝, 抗菌和抗炎作用。现代药理研究表明^[2], 黄芪的主要成分是黄芪多糖, 具有抗病毒, 抗肿瘤, 抗氧化, 保护肝肾, 增强免疫力的作用。罗刚建等^[3]通过实验发现, 黄芪可显著减轻 IRI 模型小肠黏膜上皮细胞的凋亡, 炎症和肠水肿, 提高小肠对缺血时间的耐受性。裴志萍等^[4]研究发现, 黄芪注射液预处理可有效缓解肠缺血再灌注大鼠肠黏膜的病理损害, 降低肠道水分含量, 改善肠道超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 活性, 降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量, 降低促炎因子含量, 增加抗炎因子含量, 减轻肠黏膜细胞凋亡, 从而在肠缺血再灌注损伤实验中实现对大鼠肠组织的保护作用。

1.2 红花 红花的别名是红花, 红蓝花, 属菊科和红花属, 具有活血, 散瘀, 止痛的作用。陈聪德等^[5]研究表明, 红花可以减少炎症性渗出, 从而抑制微循环通透性的增加, 阻断 IRI 进展的病理生理过程。它对肠黏膜的超微结构具有良好的保护作用, 可用于预防和治疗 IRI。

1.3 蛇床子 蛇床子别名野茴香, 野胡萝卜子, 它具有温肾, 燥湿等作用。近年来有研究表明, 蛇床子能够通过抑制炎症反应和氧化应激, 减轻 IRI 所致的肺损伤, 降低死亡率^[6]。

2 中药提取物

2.1 大黄素 大黄是棕榈叶大黄, 唐古特大黄或蓼科药用大黄的根茎, 具有泻下, 清热, 凉血, 解毒的作用。它常用于治疗便秘、黄疸等疾病。大黄中含有蒽类衍生物及芪类化合物, 并具有丰富的大黄素, 具有抑制中性粒细胞的活化与聚集, 减少 TNF- α 、NO 和氧自由基的生成的作用, 目前已有研究表明, 大黄素可增强肠黏膜的屏障功能, 防止肠道毒素和细菌进入血液, 减少全身炎症反应, 对肠缺血再灌注损伤有保护作用^[7]。张俏等^[8]实验研究表明, 大

基金项目: 山东省重点研发计划 (2018GSF119026); 山东省保健科技协会科学技术课题 (SDBJKT20180128)

1. 山东中医药大学中医学院 (济南 250000)
2. 山东中医药大学附属医院普外科 (济南 250014)
3. 山东中医药大学附属医院胸外科 (济南 250014)
4. 山东中医药大学 2017 级研究生 (济南 250000)

通信作者: 张云杰, E-mail: zhangyunjie1130@163.com

黄素可抑制外周血中 sTREM-1 和 TNF- α 的表达, 抑制肝细胞中 NF- κ B 的表达, 实现阻断肠缺血再灌注损伤发展的效果。

2.2 黄芩苷 黄芩苷是从黄芩根部提取的黄酮类化合物。并且具有较强的抗癌反应等生理效能。研究表明, 大鼠肠缺血再灌注过程中存在氧化应激损伤。黄芩苷可以通过激活核因子相关因子 2- 抗氧化反应元件信号通路, 诱导抗氧化酶 SOD、血红素加氧酶 1 表达, 提高机体清除氧自由基的能力, 减轻大鼠肠缺血再灌注损伤^[9]。刘希杰等^[10]研究发现, 黄芩苷减轻了 IRI 的炎症反应和细胞凋亡, 从而保护了肠黏膜屏障。

2.3 姜黄素 姜黄素是从姜黄、郁金等植物中提取的活性成分。现代研究发现, 姜黄素具有抑制炎症反应, 抗氧化, 抗风湿, 抗凝血, 降脂, 抗动脉粥样硬化, 消除自由基和抑制肿瘤生长的作用^[11]。朱蕾等^[12]研究发现, 在 IRI 过程中, 抗氧化酶含量明显降低, 而使用姜黄素预处理后, 可抑制氧化酶 MDA 和促炎症细胞因子的表达, 提高抗氧化酶的活性, 从而减少肠缺血再灌注所造成的损害。

2.4 七叶皂甙钠 七叶皂甙钠是娑罗子的活性成分之一, 并且具有抗炎和抗渗出作用。吴艳蕾等^[13]通过实验发现, 七叶皂甙钠可以抑制氧自由基, 炎性细胞因子和中性粒细胞的活化。使 p38 MAPK 的表达下调, 肠组织细胞的凋亡受到抑制, 从而减少肠缺血再灌注损伤引起的肠道损伤。

2.5 柚皮苷 柚皮苷是一种双氢黄酮类化合物, 是骨碎补、枳实、枳壳、化橘红等中药的有效成分之一, 具有抗炎, 抗病毒作用。实验研究表明^[14], 柚皮苷对肠缺血再灌注 IRI 诱导的肠损伤具有逆转作用, 可在超微结构水平上提供有限的愈合。

2.6 丹酚酸 A 丹酚酸 A (salvianolic acids, SalA) 是中药丹参中重要的活性成分之一, 临床上常用于治疗心绞痛及急性心肌梗死。SalA 是一种有效的抗氧化剂和抗凋亡剂, 可改善 IEC-6 细胞的氧化, 它抑制炎性细胞因子的释放并减少 IRI 细胞的凋亡^[15]。

2.7 薯蓣皂苷 薯蓣皂苷是山药和穿山龙的主要成分之一。薯蓣皂苷可通过调节 miR-351-5p 介导的氧化应激来保护肠缺血再灌注损伤。研究表明^[16], 薯蓣皂苷通过降低 miR-351-5p 的水平显著上调抗衰老酶 6 (Sirtuin 6, Sirt6) 的表达。薯蓣皂甙通过调节 miR-351-5p/Sirt6 信号降低氧化应激, 对 IRI 损伤有保护作用, 是治疗 IRI 损伤的有效途径之一。此外, miR-351-5p/Sirt6 可能是抗 IRI 损伤的有效药物靶点。

2.8 槲皮素 槲皮素是中药柴胡, 槐角, 旋覆花, 山楂和桑叶的有效成分之一。具有抗氧化, 清除自由基, 抗癌, 抗炎, 抗菌, 抗病毒等作用。相关实验中证明^[17], 在诱导

空肠 IRI 之前预防性应用槲皮素刺激更快的空肠黏膜修复, 并且它似乎具有免疫调节和抗炎作用。CD68 阳性巨噬细胞由于同时作为生长因子和细胞因子产生者而发挥重要作用。

2.9 三七总皂苷 三七总皂苷是从中药三七的有效成分, 具有抑制血小板聚集, 增加脑血流量的功效。可用于中风, 偏瘫, 心悸, 胸痛和脑血管疾病后遗症的辅助治疗。临床中使用的血塞通注射液的成分就是从三七中提取三七总皂苷。在相关实验中研究发现, 血塞通能有效缓解红细胞缺血再灌注损伤引起的肠屏障功能障碍。通过 TNF- α 、上调 Bcl-2、下调 caspase-3 的表达, 增加肠蠕动^[18]。

3 复方及中成药

3.1 大承气汤 大承气汤来自《伤寒论》。研究显示大承气汤对胃肠功能障碍的疗效优于单独使用西药治疗, 可有效改善胃肠功能障碍患者的临床症状, 缩短病程, 在临床应用取得了显著的疗效^[19]。高悦等^[20]实验研究发现, 大承气汤能阻断中性粒细胞的活化, 降低血浆中 IL-6 和 TNF- α 等炎症介质水平, 从而起到良好的器官保护作用。

3.2 柴芍承气汤 柴芍承气汤由大承气汤加减而来, 近年来已被用于治疗急性坏死性胰腺炎。临床研究显示, 柴芍承气汤对于重症胰腺炎的治疗效果显著, 患者病程缩短, 并且有效减少了并发症的发生^[21]。吴深宝等^[22]研究表明, 它能抑制大鼠肠道组织中半胱氨酸白三烯受体 1 (cysteinyl leukotrienes 1, CysLTR-1) 的表达, 从而减轻肠缺血再灌注损伤。CysLTR-1 的表达可能是柴芍承气汤保护肠黏膜损伤的靶点。

3.3 参附注射液 参附注射液临床用于阳气暴脱的厥脱症 (感染性、失血性、失液性休克等), 阳虚 (气虚) 所致的惊悸、怔忡、喘咳、胃疼、泄泻、痹症等疾病的治疗及辅助治疗中。由于参附注射液心力衰竭、急性心肌梗塞等急危重症的抢救与治疗上疗效显著, 参附注射液已被多个国内指南和共识推荐, 成为临床治疗急危重症必备的中成药。参附注射液对肠上皮细胞凋亡与肠黏膜缺血再灌注损伤关系的实验研究中发现, 肠上皮细胞凋亡在肠黏膜缺血再灌注损伤修复中起重要作用, 参附注射液可明显减轻肠上皮组织的病理损伤, 促进肠上皮组织的修复和再生^[23]。

4 针灸

针灸是针法和灸法的结合, 已被列入联合国非物质文化遗产名录。中医针灸具有疏通经络, 调和阴阳, 强身健体, 祛邪的功效, 在临床治疗中取得了一定的效果。

随着科学技术和医学的发展, 电针疗法在临床中应用日渐广泛, 电针就是在传统针法的基础上, 使用特定的仪器, 利用仪器所产生的电脉冲来增加针刺部位的针感, 加强针刺的作用, 针刺和电刺激的组合显著提高了临床疗

效。电针 (Electro-Acupuncture, EA) 和骨髓间充质干细胞 (Mesenchymal Stem Cell, MSC) 移植是治疗肠道疾病的有效方法。在大鼠肠缺血再灌注损伤及其机制联合作用的实验研究中, EA 预处理的大鼠各项指标明显优于未处理组大鼠, 由此表明, MSC 移植联合 EA 治疗可保护肠黏膜屏障免受 IRI 损伤^[24]。

足三里是“足阳明胃经”的主要穴位之一。位于小腿外侧, 犊鼻下 3 寸, 犊鼻与解溪连线上, 为常用的保健穴。有实验研究^[25]表明, 足三里电针可抑制肠 IRI 损伤后人核转录因子 κ B (NF- κ Bp65) 及促炎性细胞因子的产生, 其作用机制可能与胆碱能抗炎途径有关。

5 结语

中医药作为我国医学及文化瑰宝历经千年传承至今, 在当今社会、科技、文化、医学事业发展如此迅猛, 依旧无法否认中医药对疾病的预防及治疗作用。随着肠缺血再灌注损伤研究的不断深入, 无论从中药及其提取物、复方、中成药或是针灸治疗方面, 对于肠缺血再灌注损伤后肠黏膜的保护作用已得到广泛认可, 而中医药文化如同一座宝库, 仍等待我们继续探索。

参考文献:

[1] Zhang GG, Yang ZB, Wang Y, et al. Effects of Astragalus membranaceus root processed to different particle sizes on growth performance, antioxidant status, and serum metabolites of broiler chickens[J]. *Poult Sci*, 2013, 92(1): 178-183.

[2] 柏冬志, 东方, 唐文婷, 等. 黄芪多糖药理作用的研究进展 [J]. *黑龙江医药*, 2014, 27(1): 103-106.

[3] 罗刚, 健陈, 曦姚, 等. 黄芪预处理提高小鼠对肠缺血时间的耐受能力 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(11): 1760-1763.

[4] 裴志萍, 牛文革, 柴静波, 等. 黄芪预处理对大鼠肠系膜缺血再灌注损伤保护作用的研究 [J]. *中医药信息*, 2016, 33(3): 20-25.

[5] 陈聪德, 吴碎春, 陈肖鸣, 等. 红花对兔肠缺血再灌注损伤后微循环改善作用的研究 [J]. *浙江医学*, 2013, 35(4): 274-276.

[6] Mo LQ, Chen Y, Song L, et al. Osthole prevents intestinal ischemia-reperfusion-induced lung injury in a rodent model[J]. *J Surg Res*, 2014, 189(2): 285-294.

[7] Zheng YF, Liu CF, Lai WF, et al. The laxative effect of emodin is attributable to increased aquaporin 3 expression in the colon of mice and HT-29 cells[J]. *Fitoterapia*, 2014, 96: 25-32.

[8] 张俏, 孙学童, 冯秋鹏, 等. 大黄素对肠缺血再灌注损伤小鼠 TREM-1 受体及炎症介质表达的实验研究 [J]. *中华全科医学*, 2015, 13(3): 374-376, 515.

[9] 程凤春, 耿磊, 李丽, 等. 黄芩苷减轻大鼠肠缺血再灌注损伤及对 Nrf2、HO-1 表达的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(11): 1510-1517.

[10] 刘希杰, 李智慧, 李丽, 等. 黄芩苷抑制肌醇需要蛋白 1 α 过

度活化减轻肠缺血再灌注损伤 [J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(13): 1960-1967.

- [11] [11] von Websky MW, Kalff JC, Schäfer N. Current knowledge on regulation and impairment of motility after intestinal transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2015, 20(3): 303-307.
- [12] 朱蕾, 张丽. 姜黄素预处理对肠缺血-再灌注损伤的作用研究 [J]. *器官移植*, 2016, 7(1): 39-43, 60.
- [13] 王艳蕾, 吴丽, 李筠璐, 等. 七叶皂苷钠对肠缺血再灌注损伤大鼠 p38MAPK 信号通路的影响及其保护作用机制 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2014, 40(1): 60-64, 220.
- [14] Bakar E, Ulucam E, Cerkezayabekir A, et al. Investigation of the effects of naringin on intestinal ischemia reperfusion model at the ultrastructural and biochemical level[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 109: 345-350.
- [15] Zu G, Zhou TT, Che NW, 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.
- [16] Hu YP, Mao Z, Xu LN, 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.
- [17] Curgali K, Toth S, Joncovova 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.
- [18] Xu X, Li DX, 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.
- [19] 傅志泉, 朱鹏翀, 李清林, 等. 大承气汤治疗胃肠功能障碍的 Meta 分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(1): 169-172.
- [20] 高悦, 罗燕, 陈光远, 等. 大承气汤对大鼠肠缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(2): 10-12.
- [21] 范德军. 柴芍承气汤治疗重症胰腺炎合并感染临床研究 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(24): 109-110.
- [22] 吴深宝, 金忠海, 朱旭星, 等. 柴芍承气汤对大鼠肠缺血再灌注肠组织半胱氨酰白三烯受体 1 表达和病理的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(10): 2404-2406.
- [23] 王代宏, 王伟. 参附注射液对大鼠肠缺血再灌注损伤和修复的影响 [J]. *湖北科技学院学报 (医学版)*, 2014, 28(5): 369-371.
- [24] Geng YX, Chen D, Zhou J, et al. Synergistic effects of electroacupuncture and mesenchymal stem cells on intestinal ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Inflammation*, 2016, 39(4): 1414-1420.
- [25] Geng YX, Chen D, Zhou J, et al. Role of cholinergic anti-inflammatory pathway in treatment of intestinal ischemia-reperfusion injury by electroacupuncture at Zusanli[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 6471984.

(收稿: 2019-01-22 发表: 2020-02-10)