

● 文献综述 ●

引用:周娇娇,吴成挺,李果,张青萍,何业辉. 中医药干预自噬保护脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2021,37(9):191-194.

中医药干预自噬保护脑缺血再灌注损伤的研究进展

周娇娇¹,吴成挺¹,李果¹,张青萍²,何业辉¹

(1. 广西中医药大学,广西 南宁,530200;

2. 广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁,530023)

[关键词] 自噬;脑缺血再灌注损伤;中医药;综述;学术性

[中图分类号]R277.73 [文献标识码]A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.09.061

脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)主要是指脑组织功能因缺血缺氧导致受损,而恢复血液灌注会再次对脑组织造成伤害,使脑组织细胞的损伤程度进一步加重,最终导致受损部位神经细胞凋亡或坏死,及缺血区域脑组织功能失调或丧失。CIRI是危害人们身体健康的主要疾病之一,其高病死率、高致残率给患者家庭和社会带来了严重的经济负担^[1]。有研究者发现在脑缺血早期,激活自噬主要起神经细胞保护作用,而在脑缺血再灌注后期,很可能因自噬的过度激活而导致神经细胞被破坏^[2],目前越来越多的研究证明自噬具有双重作用。中医药治疗本病无论是中药单方、复方,或者是针刺穴位等均可多靶点、多途径地调控相关蛋白及信号通路,发挥修复神经元等脑组织的保护作用。本文通过整理相关文献,现就自噬在脑缺血再灌注损伤中的作用以及中医药在该领域的干预研究综述如下。

1 自噬的调控

在细胞缺血缺氧情况下,受损的蛋白质与细胞内容物被溶酶体降解,进而维持细胞正常的功能和稳态,这种保守的细胞自消化及分解代谢过程称为自噬^[3-4]。细胞自噬这一概念由 De Duve Christian^[5]在 1963 年最先提出,自噬在脑缺血损伤中的相关途径主要有 PI3K-Akt-mTOR、AMPK-mTOR 和 Beclin1-Bcl-2 等。PI3K-Akt-mTOR 是调控自噬的核心信号通路,正常情况下,磷酸肌醇-3-激酶 1(class I PI3K)在生长因子刺激下激活,使蛋白激酶 B(又称 AKT)蛋白结构改变,并发生磷酸化。AKT 下游是 Tsc1、Tsc2 和 TBC1 D7 蛋白复合物,Tsc2 可以被 p-AKT 磷酸化并与 Tsc1

分离,致雷帕霉素靶蛋白(mTOR)磷酸化,抑制自噬的启动^[6]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)在病理状态下,其第 172 位苏氨酸磷酸化并激活,从而导致 mTOR 对 ULK1 第 757 位丝氨酸磷酸化的抑制被解除,促使 ULK1 发生过度磷酸化,最终启动自噬^[7-8]。Beclin1 可以直接启动自噬,Bcl-2 具有抗凋亡的作用,可与其他蛋白结合共同诱导发生自噬,进而维持细胞的稳态和完整性。Beclin-1 与 Bcl-2 相互作用可发挥抑制过度细胞自噬的作用^[9]。

2 自噬与 CIRI 的关系

近年来越来越多国内外研究阐明自噬在脑缺血再灌注损伤中具有双向调节作用,在正常生理状态下,适度的自噬可以扫除胞内异常蛋白及受损细胞器,从而维系胞内环境的稳态,而在脑缺血缺氧等损伤的病理条件下自噬也可被激活^[9]。在脑缺血 3 h 后,PI3K-Akt 蛋白激酶的表达显著下降,12 h 后 PI3K-Akt 信号通路可以诱导高水平的神经生长因子(NGF)抑制胱冬蛋白酶,从而使缺血脑组织损伤减轻^[10]。有实验研究表明,经 PI3K-Akt-mTOR 途径的激活可以抑制神经细胞自噬,从而降低成年大鼠的脑缺血再灌注损伤^[11]。Wei H 等^[12]通过小鼠实验证实,Akt-mTOR 信号通路可介导神经元特异性常规蛋白激酶 C(cPKC) γ 抑制自噬过度发生,最终减轻了脑缺血模型小鼠神经损伤。由此可见,信号通路 PI3K-Akt-mTOR 在调控脑缺血过程中发挥着重要的脑神经细胞保护作用。另外,研究发现 AMPK 介导的自噬在缺血预处理中起神经保护作用,可见 AMPK 可作为防治缺血性脑血管病的作用靶点^[13]。因为适度自噬在脑缺血中起神经细胞保护作用,过度自噬则会加重神经

基金项目:广西壮族自治区科学基金项目(81760847);广西中医药大学研究生创新计划项目(YCXY2018030)

第一作者:周娇娇,女,2019 级硕士研究生,研究方向:脑病的中医药防治

通讯作者:张青萍,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:脑病的中医药防治,E-mail:wss1969@126.com

损伤^[14],而 Beclin-1 与 Bcl-2 相互结合可抑制自噬的过度发生,所以 Beclin-1-Bcl-2 复合物在脑缺血再灌注损伤中也可起到保护神经细胞的作用。

3 中医药干预自噬对 CIRI 的保护

脑缺血再灌注损伤在中医学中可归属于“中风”范畴,证属本虚标实,气虚血瘀、痰瘀互结是其主要病机^[15-16]。关于自噬的中医内涵,有现代医学研究者提出,自噬是中医气功功能、活血化痰的微观体现,就是促进“废物”向能量转化,以此达到阴阳平衡^[17-18]。自噬在脑缺血再灌注损伤中对神经细胞有着重要的影响,中医药不论是单方、复方或是针灸,皆可以多靶点、多途径干预自噬而利于保护及修复受损脑组织功能。

3.1 中药单方

3.1.1 人参 人参功用是大补元气、益肺补脾、益智安神等,人参皂苷是其活性成分^[19]。有研究者通过动物实验发现,人参皂苷 Rg1 能够调控 Beclin1、LC3 及 mTOR 等自噬相关蛋白,从而上调细胞自噬水平,最终发挥对脑缺血再灌注损伤神经元的保护作用^[20]。Liu YY 等^[21]研究发现,人参皂苷 F11 可能通过干预自噬相关蛋白 LC3-II、泛素等的异常集聚,进而有效地改善脑缺血再灌注损伤的程度及相关症状。

3.1.2 黄芪 黄芪主要功效为补气益卫固表等,现代药理研究表明黄芪多糖、黄芪皂苷等是其化学成分^[22]。李媛等^[23]观察黄芪甲苷对 CIRI 大鼠细胞自噬的作用,发现黄芪甲苷能使自噬激活而减轻脑缺血再灌注损伤,从而起到保护神经的作用。张怡^[24]研究发现,黄芪甲苷可通过激活 AMPK/DDIT4/mTOR 信号通路促使自噬发生,从而发挥保护神经细胞作用。史楠等^[25]研究发现,黄芪甲苷可通过调控 LC3/mTOR 信号通路来增加自噬量,从而降低脑缺血再灌注的损伤,减少脑梗死面积。

3.1.3 当归 当归的主要功用是补血活血、调经止痛,其化学成分主要有挥发油、多糖类、黄酮类等^[26]。有研究表明,当归挥发油可能通过抑制自噬来发挥保护脑缺血再灌注损伤的作用。石皓等^[27]通过实验研究观察发现,当归挥发油可激活 PI3 K/Akt/m TOR 信号通路而下调细胞自噬的表达活性,从而显著降低受损部位神经细胞损伤以达到保护神经细胞目的。朱丽娟等^[28]也发现,当归挥发油可抑制自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 II、Atg5 的表达,且能够明显提升 PC12 细胞的存活率,说明当归挥发油可能通过对自噬的抑制来降低拟缺血再灌注神经细胞的损伤。

3.1.4 红花 红花具有活血通经、散瘀止痛等功效,羟基红花黄色素 A 是其有效成分之一^[29]。龚哲等^[30]通过大鼠脑缺血再灌注模型的实验研究发现,羟基红花黄色素 A 能够动态调节脑缺血再灌注后缺血半暗带的自噬活性和干扰素 β (IFN- β) 的表达,进而降低脑缺血再灌注损伤而起神经保护作用。GUANG YANG 等^[31]研究发现,羟基红花黄色素

A 可以通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来抑制自噬的启动进而可以保护脑血管内皮细胞免受损伤。

3.2 中药复方

3.2.1 补阳还五汤 补阳还五汤主要由黄芪、桃仁、红花、川芎、赤芍、当归尾、地龙等组成,具有补气活血通络的功效。郭晓辉等^[32]实验研究发现,补阳还五汤通过调节 Beclin 1、LC3 和 P62 的表达,发挥双向调控作用,不仅可以促使细胞自噬发生,降解损伤、衰老的细胞,而且还可以抑制细胞自噬的过度发生,减少细胞凋亡和坏死,进一步达到保护神经细胞的目的。

3.2.2 加味涤痰汤 加味涤痰汤主要由胆南星、石菖蒲、橘红、枳实、半夏等组成,是由涤痰汤加减而成,具有益气祛痰、化浊开窍的功效。有研究表明加味涤痰汤可下调 LC3-II、Beclin1 的表达,抑制自噬,有效干预 CIRI 损伤后的自噬,从而起到神经细胞保护作用^[33]。

3.2.3 清热化痰方 清热化痰方主要由水牛角、生牡蛎、丹参、赤芍、川芎、地龙、石菖蒲等药物组成,清热解毒、化痰通络是其主要作用。胡跃强等^[34]研究表明,CIRI 损伤后 P62 表达显著下降,LC3 表达显著上升,细胞自噬明显增强,但过度激活的自噬可引起细胞降解而死亡。清热化痰方可能通过调节 P62/LC3 信号通路,升高 P62 的表达及降低 LC3 的表达抑制自噬的过度激活,从而达到降低脑缺血再灌注损伤以及保护神经细胞的作用。

3.2.4 龙蛭汤 龙蛭汤由水蛭、廑虫、地龙、川芎、三七、牛膝等组成,功效为祛风化痰、活血通络。研究表明,龙蛭汤可以上调大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤脑组织 LC3、Beclin-1 表达水平,增强自噬水平,促进周围血管新生,减轻神经功能损伤程度,改善脑组织缺血缺氧坏死状况,发挥脑组织的保护作用^[35]。

3.3 针刺

3.3.1 水沟 李春明等^[36]通过电针刺激 CIRI 大鼠水沟穴,可显著上调自噬相关蛋白 P62 的表达水平,对脑缺血导致的神经功能损害有一定的改善作用,此项研究说明电针刺激水沟穴可通过抑制过度的自噬激活,从而起到保护缺血再灌注损伤神经细胞的作用。

3.3.2 神庭、百会 冯晓东等^[37]对脑缺血再灌注大鼠采用电针神庭、百会,发现神庭、百会可能会使自噬相关基因 Beclin-1 表达上调而启动自噬,进而对神经元起保护作用并可以改善认知功能和病理损伤。有研究表明电针预处理大鼠百会穴能够提升 AKT 和 mTOR 蛋白磷酸化水平,而后可激活 AKT-mTOR 信号通路,致自噬启动被抑制而起到脑保护作用^[38]。另外,又有研究显示针刺百会穴还可促使 CIRI 诱导的 AMPK α 蛋白进一步表达,从而使缺血区的细胞凋亡被抑制以减轻脑缺血再灌注损伤^[39]。

3.3.3 曲池、足三里 何坚等^[40]通过电针 CIRI 大鼠曲池、足三里实验研究发现,电针曲池、足三里能够促使 PI3K 与

mTOR 蛋白表达,并可能通过启动 PI3K-mTOR 信号通路来抑制过度自噬的激活,从而降低脑缺血再灌注损伤。又有研究发现,电针曲池和足三里可促进 mTOR 的表达并抑制 ULK1 与 Beclin1 蛋白的表达,其可通过激活 mTOR-ULK1 信号通路来发挥脑保护作用^[41]。

4 小 结

综上所述,细胞自噬在脑缺血再灌注损伤中有着积极且重要的神经细胞保护作用,而中医药通过辨证论治、遣方用药选穴而发挥其多靶点、多途径、全方位的调节作用,无论是中药单方、复方或是针刺都可以通过有效的相关信号通路蛋白实现对自噬的调控作用,使自噬活性增加或抑制,从而减少神经细胞凋亡或坏死,降低脑组织缺血再灌注损伤及神经功能损伤程度,起到脑保护作用。但是目前中医药调控自噬保护脑缺血再灌注损伤的内在机制研究尚未完全明了,且缺乏大量临床实验和数据资料引证,仍需要相关医务工作人员和科研人员进一步研究探索,争取该项研究早日取得新成果,造福广大脑缺血再灌注损伤患者。

参考文献

[1] 王陇德.《中国脑卒中防治报告2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2020,17(5):272-281.

[2] 龚哲,张晓旒,李红红,等. 羟基红花黄素 A 对脑缺血再灌注后缺血半暗带自噬活性的调节作用[J]. 中国病理生理杂志,2017,33(3):449-454.

[3] WANG N, YANG L, ZHANG H, et al. MicroRNA-9a-5p alleviates ischemia injury after focal cerebral ischemia of the rat by targeting ATG5-mediated autophagy[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(1): 78-87.

[4] WANG P, SHAO BZ, DENG Z, et al. Autophagy in ischemic stroke[J]. Prog Neurobiol, 2018, 45(1): 98-117.

[5] DE DUVE CHRISTIAN. The lysosome [J]. Sci Am, 1963, 208(5):64.

[6] PEREZ-ALVAREZ M J, VILLA GONZALEZ M, BENITO-CUESTA I, et al. Role of mTORC1 controlling proteostasis after brain ischemia[J]. Front Neurosci, 2019(12):60.

[7] HWANG JY, GERTNER M, PONTARELLI F, et al. Global ischemia induces lysosomal-mediated degradation of mTOR and activation of autophagy in hippocampal neurons destined to die[J]. Cell Death Differ, 2017, 24(2):317-329.

[8] SUVOROVA I I, POSPELOV VA. AMPK/ULK1-dependent autophagy as a key mTOR regulator in the context of cell pluripotency[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(4):260.

[9] 彭拥军, 乔玉, 李忠仁, 等. 细胞自噬与脑缺血[J]. 中国医药导报, 2019, 16(22):46-49.

[10] QI Z, YAN F, SHI W, et al. AKT related autophagy contributes to the neuroprotective efficacy of hydroxysafflower yellow A against ischemic stroke in rats[J]. Transl Stroke Res, 2014(5):501-509.

[11] HUANG L, CHEN C, ZHANG X, et al. Neuroprotective effect of cur-

cumin against cerebral ischemia-reperfusion via mediating autophagy and inflammation[J]. J Mol Neurosci, 2018, 64(1):129-139.

[12] WEI H, LI Y, HAN S, et al. cPKC γ -modulated autophagy in neurons alleviates ischemic injury in brain of mice with ischemic stroke through Akt-mTOR pathway[J]. Translational Stroke Research, 2016, 7(6):497-511.

[13] TENG J, JIN TY, XI CZ, et al. Ischemic preconditioning provides neuroprotection by induction of AMP-activated protein kinase-dependent autophagy in a rat model of ischemic stroke[J]. Molecular Neurobiology, 2015, 51(1):220-229.

[14] SADOSHIMA J. The role of autophagy during ischemia/reperfusion[J]. Autophagy, 2008, 4(4):402-403.

[15] 茅晓. 王清任“气虚致中”学说及其临床应用[J]. 山西中医, 2002(1):38-39.

[16] 庞喜乐, 周流畅, 刘立瑾, 等. 从“内生五邪”探讨血管性痴呆的病因病机[J]. 江苏中医药, 2018, 50(9):13-14.

[17] 黄贵华, 纪云西, 吴大力, 等. 细胞自噬与中医气虚痰瘀关系探讨[J]. 中医杂志, 2011, 52(20):1717.

[18] 刘杰民, 纪云西, 蒋历, 等. 细胞自噬是探索中医药微观机制的新思路[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2):425.

[19] 张玉婷. 人参提取物化学成分及质量研究[D]. 北京:中国食品药品检定研究院, 2013.

[20] 李丹丹. 人参皂苷 Rg1 对局灶性脑缺血再灌注自噬及其相关基因 Beclin-1、LC3、mTOR 表达的影响[D]. 锦州:锦州医科大学, 2018.

[21] LIU YY, ZHANG TY, XUE X, et al. Pseudoginsenoside F11 attenuates cerebral ischemic injury by alleviating autophagic/lysosomal defects[J]. CNS Neurosci Ther, 2017, 23(7):567-579.

[22] 王海花, 李德成, 孙靓. 黄芪的药效成分及药理作用研究[J]. 中国处方药, 2018, 16(11):22-23.

[23] 李媛, 靳晓飞, 周晓红, 等. 黄芪甲苷对脑缺血/再灌注损伤大鼠细胞自噬的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(11):2037-2042.

[24] 张怡. 黄芪甲苷基于 AMPK/DDIT4/mTOR 信号通路调控自噬抗脑缺血再灌注损伤的研究[D]. 石家庄:河北中医学, 2019.

[25] 史楠, 张燕, 李晋峰, 等. 黄芪甲苷调控 LC3/mTOR 自噬通路在大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(22):3363-3366.

[26] 黄红泓, 覃日宏, 柳贤福. 中药当归的化学成分分析与药理作用探究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(58):127, 153.

[27] 石皓, 刘凯, 王昕, 等. 当归挥发油对 PC12 细胞缺血缺氧损伤后自噬和相关信号通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(5):445-448.

[28] 朱丽娟, 罗建云, 张安平, 等. 当归挥发油通过抑制自噬减轻拟缺血再灌注神经细胞损伤[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4):56-59.

[29] 吴晶, 杨怀镜, 周萍. 红花中 5 种成分的含量测定[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(11):82-87.

引用: 韦婷婷, 黄雪霞, 李丽容, 张鹏. 中医药治疗狼疮性肾炎的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(9): 194-196.

中医药治疗狼疮性肾炎的研究进展

韦婷婷¹, 黄雪霞², 李丽容¹, 张 鹏¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530200;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁, 530023)

[关键词] 狼疮性肾炎; 中医药治疗; 综述, 学术性

[中图分类号] R259.932.4⁺2 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.09.062

狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 累及肾脏所引起的一种免疫复合物性肾炎。SLE 好发于育龄期妇女, 男女发病比例为 1:9^[1], 约 35% 的患者在确诊时即存在肾脏损伤的临床表现。在 SLE 的病程进展中, 约有 40%~60% 的患者在发病 10 年后并发 LN, 其中 30% 的 LN 在诊断 15 年内进展为终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD)^[2]。SLE 患者 5 年生存率约为 95%, 10 年生存率约为 90%, 狼疮性肾损害作为导致 SLE 死亡相关的危险因素之一, 合并 LN 的 SLE 患者 10 年生存率可降至 83%^[3]。国外有研究表明, LN 的发病原因主要是因为免疫耐受力丧失, 自身抗体产生和免疫复合物诱导的肾内炎症, 与病毒感染、遗传易感等多种因素相关^[4]。

LN 迁延难愈、极易复发、预后欠佳, 目前西医主要以糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗为主。生物制剂的研发给 LN 的治疗带来了新的希望, 但因其大多数仍处于临床试验阶段, 作用机制及相关不良反应尚未明确, 因此临床使用受到了一定限制^[5]。糖皮质激素联合免疫抑制剂的使用明显延缓了疾病的进展, 但其使用过程中存在的毒副作用及药物撤减后病情易复发等问题, 严重影响了患者的生活质量, 给临床治疗带来了很大困难。近年来多项研究发现, 中医药治疗 LN 已显现出其增效减毒的独特优势, 为 LN 提供了新的诊治思路, 在减轻西药毒副作用的同时, 还可降低激素撤减期疾病的复发率, 提高 LN 缓解率。现将中医药治疗 LN 的研究进展综述如下。

第一作者: 韦婷婷, 女, 2019 级硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治肾脏病

通讯作者: 黄雪霞, 女, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合防治肾脏病, E-mail: huangxuexia69@163.com

- [30] 龚哲, 张晓旋, 李红红, 等. 羟基红花黄素 A 对脑缺血再灌注后缺血半暗带自噬活性的调节作用[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(3): 449-454.
- [31] GUANG YANG, NING WANG, SAI WANG SETO, et al. Hydroxysafflor yellow a protects brain microvascular endothelial cells against oxygen glucose deprivation/reoxygenation injury: Involvement of inhibiting autophagy via class I PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Brain Research Bulletin, 2018 (140): 243-257.
- [32] 郭晓辉, 卜保献, 李艳侠, 等. 补阳还五汤对脊髓缺血再灌注损伤后细胞自噬相关蛋白影响的研究[J]. 新中医, 2020, 52(7): 33-36.
- [33] 陈维达, 刘晓婷, 陈泽涛. 加味涤痰汤对脑缺血再灌注损伤大鼠脑细胞自噬的特异性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(13): 2842-2845.
- [34] 胡跃强, 陈炜, 祝美珍, 等. 清热化痰方通过调控自噬相关基因 P62/LC3 保护大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 陕西中医, 2020, 41(4): 429-433.
- [35] 邹玲. 基于细胞自噬探讨龙蛭汤促进脑缺血再灌注损伤大鼠血管新生的作用机制[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [36] 李春明, 舒适, 钱小路, 等. 电针水沟穴对脑缺血再灌注大鼠自噬相关蛋白 p62 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11): 2439-2441.
- [37] 冯晓东, 史景, 湾明月, 等. 电针神庭、百会对脑缺血再灌注大鼠认知功能及 Beclin-1 表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(1): 49-53.
- [38] WU Z, CUI S, ZOU Z. Cerebral protection by electroacupuncture pretreatment: A mechanism via autophagy involving the mTORC1 pathway [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(4): 4079-4088.
- [39] 李园园, 王明山, 时飞, 等. 电针预处理对小鼠脑缺血再灌注时海马神经元 AMPK 活性的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(1): 44-47.
- [40] 何坚, 黄紫妍, 陈伟标, 等. 电针抑制局灶性脑缺血损伤大鼠皮质细胞自噬的实验研究[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(12): 1203-1207.
- [41] LIU W, SHANG G, YANG S, et al. Electroacupuncture protects against ischemic stroke by reducing autophagosome formation and inhibiting autophagy through the mTORC1-ULK1 complex-Becclin1 pathway [J]. Int J Mol Med, 2016, 37(2): 309-318.

(收稿日期: 2020-12-08)