

· 临床报道 ·

身痛逐瘀汤加减辅助治疗下肢动脉硬化闭塞症介入术后缺血灌注损伤的研究

刘建平¹ 郑保平² 刘凤恩¹ 叶 荣¹ 段 青¹ 肖骏琦¹ 段训洪¹ 刘 潜¹

下肢动脉硬化闭塞症是我国常见病及多发病,随着微创技术的发展,介入治疗成为首选。介入治疗成功后动脉再通可出现缺血再灌注损伤,不仅影响缺血组织功能,而且还可以累及远隔器官,严重时引发多器官功能衰竭而导致患者死亡。现有研究表明,中药可有效减轻缺血再灌注损伤^[1],笔者对下肢动脉硬化闭塞症介入围手术期患者给予身痛逐瘀汤加减辅助治疗,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 诊断按照《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》中标准,参照 Fontaine 分期法:Ⅰ期为无症状期,Ⅱ期为间歇性跛行期,Ⅲ期为静息痛期,Ⅳ期为组织溃疡、坏疽期^[2]。

2 纳入标准 符合诊断标准,为 Fontaine Ⅲ、Ⅳ期患者;签署知情同意书。

3 排除标准 伴有严重心、肝、肾功能异常、凝血功能障碍,3 个月内合并急性心肌梗死的患者;术中未开通血管者。

4 一般资料 选取 2012 年 8 月—2015 年 6 月于赣南医学院第一附属医院就诊的下肢动脉硬化闭塞症患者,并经下肢动脉增强 CT 血管成像检查。共 46 例患者入组。按照随机数字表法分为两组,治疗组 25 例,对照组 21 例。两组性别、年龄、踝/肱指数(ABI)、血肌酐值比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法 两组患者术前、术后均予以控制血压及常规抗血小板治疗后,行介入治疗,主要治疗方法为球囊扩张术、支架植入术。股浅动脉近端予以球囊扩

表 1 两组患者基本情况比较

组别	性别(例)		年龄(岁)	ABI	血肌酐值($\mu\text{mol/L}$)
	男	女		($\bar{x} \pm s$)	
对照	16	5	69.3 $\pm$ 3.6	0.36 $\pm$ 0.05	43.4 $\pm$ 6.6
治疗	18	7	68.2 $\pm$ 3.5	0.37 $\pm$ 0.07	45.2 $\pm$ 5.8
$\chi^2(t)$	0.104		1.022	0.325	1.009
P	0.747		0.312	0.752	0.318

张+支架植入术,腘动脉及膝下动脉予以单纯球囊扩张治疗。两组患者术后抗血小板治疗同时予以前列地尔注射液(商品名:曼新妥,规格:2 mL/10 μg ,哈药集团生物制品有限公司,生产批号:20161151) 10 μg 加入 100 mL 生理盐水中静脉滴注,1 次/日,连用 1 周。治疗组术前 2 天开始加用身痛逐瘀汤加减治疗,基本方:秦艽 3 g 川芎 6 g 桃仁 9 g 红花 9 g 甘草 6 g 羌活 3 g 没药 6 g 当归 9 g 五灵脂(炒) 6 g 香附 3 g 牛膝 9 g 地龙 6 g。每日 1 剂,水煎服,连用 1 周。

6 观察指标 两组患者均于术前和术后 1、24、72 h 检测,血清中磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、C 反应蛋白(CRP)、心肌肌钙蛋白 I(c-TnI)含量,分别采用分光光度法、免疫比浊法、免疫荧光法进行检测。

7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较采用单样本 t 检验。治疗前后比较采用配对 t 检验;配对资料使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者术前、术后血清中 CRP、CK-MB、c-TnI 含量比较(表 2)。两组患者术后 1、24 h,CRP、CK-MB、c-TnI 均显著高于术前($P < 0.05$);术后 72 h 对照组 CRP 仍显著高于术前($P < 0.05$),治疗组差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组术后 24 h CK-MB、术后 72 h CRP 显著低于同期对照组($P < 0.05$)。

讨 论

下肢缺血及缺血再灌注损伤是临床常见的疾病,多见于血管血栓闭塞、栓塞、创伤后再通,是下肢血运

基金项目:江西省赣鄱英才“555 工程”领军人才项目(No. 赣才字[2012]1 号);江西省临床重点专科专项(No. 赣卫字[2013]10 号)赣南医学院高水平学科专项资助(No. 赣医字[2014]9 号);江西省卫生计生委中医药科研课题项目(No. 2014B02)

作者单位:1.赣南医学院第一附属医院血管外科(江西 341000);
2.赣南医学院第一附属医院中医科(江西 341000)

通讯作者:刘 潜,18807070977, E-mail:liuqiangu@126.com

DOI:10.7661/j. cjim. 20170417. 124

表 2 两组患者术前、术后血清中 CRP、CK-MB、c-TnI 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CRP(mg/L)	CK-MB(U/L)	c-TnI(ng/mL)
对照	21	术前	14.5 ± 6.1	3.80 ± 1.75	0.023 ± 0.016
		术后 1 h	39.9 ± 9.0 *	6.76 ± 1.16 *	0.085 ± 0.011 *
		术后 24 h	65.9 ± 10.1 *	8.36 ± 0.99 *	0.101 ± 0.033 *
		术后 72 h	25.2 ± 4.7 *	3.89 ± 1.21	0.024 ± 0.014
治疗	25	术前	14.8 ± 7.0	3.66 ± 1.68	0.021 ± 0.018
		术后 1 h	31.1 ± 5.6 *	5.67 ± 1.15 *	0.053 ± 0.020 *
		术后 24 h	52.1 ± 12.1 *	6.45 ± 0.98 * [△]	0.093 ± 0.021 *
		术后 72 h	15.2 ± 8.6 [△]	3.70 ± 1.07	0.020 ± 0.010

注:与本组术前比较, * $P < 0.05$;与对照组同期比较, [△] $P < 0.05$

重建后致死、致残的重要原因之一^[3]。随着血管腔内治疗技术的发展,下肢动脉硬化闭塞症患者介入术后存在这样一种过程:组织缺血时释放出大量毒素及炎症介质,致大量白细胞聚集于缺血局部,而再灌注则进一步使白细胞等炎症细胞活化,释放出大量炎症因子,造成局部组织损伤加重,并进入全身血液循环造成远隔器官如心、肺、肝、肾等的损伤。随着对缺血再灌注损伤研究的深入,人们发现其涉及的病理过程非常复杂,包括炎细胞浸润、氧自由基损伤、血管内皮功能障碍、钙超载、内质网应激等在内的多种机制,而且各因素之间还有相互的联系和影响^[4]。

身痛逐瘀汤是清代王清任活血化瘀五首方剂之一,临床常应用血瘀证的痛症,其配伍严谨,行气活血通络^[5,6]。再灌注损伤病机属于“本虚标实”。治疗上力求从整体上补其不足,兼治标实。年迈体衰以及先天禀赋不足、劳逸失调、情志所伤均可引起本虚;嗜食膏粱厚味,寒邪外袭引起气滞、血瘀,情志刺激,痰阻、寒凝阻塞脉络,均可导致标实血瘀阻滞脉络,脉络不通是组织再灌注损伤的重要中医病机^[7-9]。因此,应用活血化瘀中药是治疗组织再灌注损伤的重要手段。

发生缺血再灌注损伤时,组织受到严重损害可引起全身炎症反应,导致血浆中大量细胞因子和炎性介质被激活与释放,CRP 是第一个被认为是急性时相反应的蛋白,是反映手术应激程度的重要指标,而且其浓度的高低与组织损伤程度具有明显的相关性^[10]。本研究中,两组患者在再灌注后 1 h 即可见血浆 CRP 明显升高,并于再灌注后 24 h 达到峰值。治疗组患者血浆 CRP 虽具有同样的上升趋势,但与对照组比较受到明显抑制。结果表明,通过中药围手术期的预处理或治疗,可对急性期 CRP 的表达具有良好的调控作用,从而起到了抑制炎症过程的级联反应和巨噬细胞等细胞因子的产生,减轻微血管壁的损伤,防止炎症反

应对重要脏器损伤的作用。

下肢缺血再灌注损伤可引起心肌损伤,c-TnI 和 CK-MB 是近年研究已证实的灵敏度高、特异性强、早期诊断敏感的反映心肌损伤、坏死的血清标志物,其被称为心肌损伤的“金标准”^[11]。本研究中发现,两组患者术后 c-TnI 和 CK-MB 都出现不同程度的升高,于术后 24 h 达到峰值,并出现下降趋势。两组比较,术后 1、24 h 均出现不同升高,无明显差异,但术后 24 h 治疗组 CK-MB 下降明显快于对照组,表明身痛逐瘀汤可有效降低心肌损伤,抑制缺血再灌注损伤。

综上所述,身痛逐瘀汤可降低下肢动脉硬化闭塞症患者介入术后 CRP、c-TnI、CK-MB 含量表达,从而防治下肢缺血再灌注损伤,其有效机制可能与减轻炎症反应、抗氧化、保护血管内皮功能有关。

参 考 文 献

- [1] 王春喜,林威志,朱永德,等.中西医结合治疗动脉硬化闭塞症临床观察[J].中国中西医结合杂志,2000,20(11):828-830.
- [2] 中华医学会外科学分会血管外科学组.下肢动脉硬化闭塞症诊治指南(上)[J].中国血管外科杂志电子版,2015,95(3):145-151.
- [3] 汪涛,周业庭.急性肢体缺血再灌注损伤的研究进展[J].中华实验外科杂志,2012,29(12):2628-2632.
- [4] 张雯,宋俊科,杜冠华.缺血再灌注损伤与细胞凋亡信号转导通路[J].中国药理学杂志,2015,50(7):565-569.
- [5] 陈柏楠,尚德俊.中西医结合治疗闭塞性动脉硬化症研究概述[J].中国中西医结合杂志,1998,18(2):122-123.
- [6] 陈淑长主编.周围血管病中医研究最新全书[M].北京:中国医药科技出版社,1992:125-126.
- [7] 尚宪荣.益气活血化瘀法治疗下肢缺血再灌注损伤的临床研究[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [8] 阮洪生,刘树民.身痛逐瘀汤现代临床新用[J].中医学报,2013,28(3):435-437.
- [9] 施崇喜.身痛逐瘀汤加味治疗痹证 45 例[J].中国医药指南,2014,12(14):36-37.
- [10] 许建强,梁健球,袁满娟,等.乌司他丁对心肌缺血-再灌注损伤患者炎症抑制作用的影响[J].实用医学杂志,2014,29(20):3406-3408.
- [11] 杨菊,刘西平,沈长银,等.缺血后适应对急性心肌梗死患者临床及预后的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(6):584-587.

(收稿:2016-01-10 修回:2017-04-03)

责任编辑:李焕荣

· 综 述 ·

中医药干预溃疡性结肠炎信号转导通路机制研究

张卫平 许建明

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种反复发作的肠道慢性非特异性炎症性疾病,属于中医学的“泄泻”、“痢疾”、“肠癖”等范畴。中医药防治 UC 研究的侧重点主要集中在改善肠黏膜组织学病变、调节细胞因子及炎症介质的表达、调节细胞凋亡、影响信号转导通路、抗氧化及一氧化氮自由基、调节免疫、改善微循环、调节肠动力等方面^[1]。其中对相关信号转导通路的研究有助于了解药物干预的作用机制并有助于开发新的有效治疗药物,因而具有重要的临床意义。本文就近年来中医药干预 UC 信号转导通路机制研究的进展作一简要概述。

1 TLRs/NF- κ B 信号转导通路 这一通路在 UC 发病中有极其重要的作用,目前备受关注。

1.1 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号转导通路 UC 患者存在肠道菌群失调,在各种微生物抗原刺激下,激活体内免疫系统。Toll 样受体(TLRs)是模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)的一种,模式识别受体可通过识别病原相关分子结构(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)来激活固有免疫导致肠组织的慢性炎症反应,此过程可由 Toll 样受体 4(TLR4)介导,并利用白细胞介素-1 受体(IL-1R)下游的信号传递分子髓样分化因子 88(MyD88)进行胞内信号转导,最终导致核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)的激活,使效应细胞分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-8、IL-1 β 等细胞因子,破坏肠道免疫稳态,最终导致 UC 发生^[2,3],因而该通路在 UC 的病理生理过程中发挥关键作用,调节此通路对实验性结肠炎小鼠具有保护作用^[4,5]。

王敦方等^[6]观察了黄芩汤(黄芩、芍药、炙甘草、大枣等)对 UC 大鼠 TLR4/MyD88 通路及下游细胞因子表达的影响,结果表明黄芩汤可抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路活化,下调促炎细胞因子 NO、IL-17 和前列腺素 E₂(PGE₂)的表达。沈洪等^[7]观察了清肠化

湿方(黄连、黄芩、煨木香、炒白芍、生地榆、白芷、徐长卿、生甘草)对人结肠癌上皮细胞株(HT-29 细胞)NF- κ B、TLR4 蛋白的活化、表达以及 IL-8 含量的影响。结果表明清肠化湿方各剂量组在抑制巨噬细胞趋化、减少 NF- κ B 活化,降低 TLR-4 表达,减轻 IL-8 分泌方面,与模型对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),清肠化湿方高剂量组对巨噬细胞趋化的抑制作用与空白对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而抑制 NF- κ B 活化入核的作用高于柳氮磺胺吡啶(SASP)组($P < 0.05$)。表明清肠化湿方可明显减轻 HT-29 细胞炎症反应,抑制巨噬细胞趋化,减少 NF- κ B 活化入核、降低 TLR-4 表达,减轻 IL-8 的分泌,这可能是其治疗 UC 的作用机制之一。

李晨等^[8]观察了芍黄安肠汤(黄连、炒白芍、黄芩、槟榔、厚朴、丹参、煨木香、赤石脂、甘草)对 UC 大鼠模型 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号转导通路的干预作用。采用三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)/无水乙醇灌肠法诱导大鼠模型,将 60 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、芍黄安肠汤低、中、高剂量组(4.5, 9, 18 g/kg)、美沙拉嗪组(0.5 g/kg),每组各 10 只。造模后第 2 天,用药组分别给予相应药物连续灌胃 10 天。观察 UC 大鼠疾病活动指数(DAI)、结肠大体形态损伤以及组织学评分,采用免疫组化的方法观察大鼠肠道组织 NF- κ B 表达,RT-PCR 法检测 TLR4 和 MyD88 表达。结果发现模型组大鼠的 DAI、结肠大体形态损伤及组织学评分均显著高于正常对照组($P < 0.05$)。芍黄安肠汤各剂量组的 DAI 评分、结肠大体形态损伤评分低于模型组($P < 0.05$)。与正常组比较,其余各组大鼠 NF- κ B、TLR4 mRNA、MyD88 mRNA 表达明显增强($P < 0.05$);芍黄安肠汤各剂量组和美沙拉嗪组较模型组大鼠上述指标明显降低($P < 0.05$)。从而表明芍黄安肠汤对 UC 有较好的疗效,其作用机制可能是抑制 TLR4 的表达,影响 MyD88 引发信号转导通路下游的基因表达,从而抑制 NF- κ B 的活化,最终减轻机体炎症反应。

1.2 TLR2/I κ B- α /IL-1 β 信号转导通路 TLR2 也是通过识别 PAMPs 激活 NF- κ B,导致炎症因子(如 IL-8)表达。而激活的 NF- κ B 还可促进 TLR2 的

转录表达,形成 TLR2-NF- κ B-TLR2 的自循环。I κ B 是 NF- κ B 信号传导通路的组成成分,NF- κ B 的活性被胞质中的抑制分子 I κ B 所调控,I κ B 发生磷酸化从 NF- κ B 的复合物中解离出来,使 NF- κ B 暴露核定位点,由细胞质迅速移位至细胞核,从而与相应的 kappa B 位点结合,进而促进蛋白合成,诱导基因转录,这是激活 NF- κ B 系统的关键步骤。TLR2 还可以通过控制肠神经系统的完整性,调节肠道炎症^[9]。

陈建权等^[10]观察了泄浊解毒方(鱼腥草、败酱草、红藤、葛根、车前子、黄连、黄芩、薏苡仁、木香)对 UC 模型大鼠 TLR2/I κ B- α /IL-1 β 信号转导通路的影响。他们将大鼠随机分为正常组、模型组、SASP 组、泄浊解毒方小剂量组、泄浊解毒方大剂量组,除正常组外其余各组小鼠采用 TNBS/乙醇混合溶液灌肠复制 UC 大鼠模型,观察经药物处理后各组大鼠结肠组织 TLR2(RT-PCR 法)、I κ B- α (免疫组化法)和血清 IL-1 β (放射免疫法)的表达。结果表明泄浊解毒方可明显减少 UC 模型大鼠结肠组织 TLR2、I κ B- α 和血清 IL-1 β 的表达。其研究提示泄浊解毒方对大鼠 UC 有良好的治疗作用,其作用机制可能与调节 TLR2/I κ B- α /IL-1 β 信号转导通路有关。泄浊解毒方还可降低 UC 大鼠 TLR4 及 NF- κ B 的表达^[11]。

1.3 CD14/TLR4-NF- κ B 信号转导通路

CD14/TLR4 信号转导通路被认为是先天固有免疫呈逐级放大效应的重要通路之一,与 UC 的易感性成正相关,并可增强肠黏膜屏障功能^[12,13]。经由 CD14/TLR4 信号调控的 NF- κ B 活化在调节涉及黏膜炎症反应的基因中起核心作用。如果 CD14/TLR4-NF- κ B 信号转导通路高度激活,将会促进炎症因子如 NF- κ B p65 大量释放,加重靶器官结肠组织的损伤。黄晓燕等^[14]探讨了温肾降浊化瘀方(补骨脂、肉豆蔻、当归、吴茱萸、黄连、白术、人参、水蛭、三七、炙甘草)对 UC 小鼠结肠黏膜 CD14、TLR-4 及 NF- κ B p65 表达的影响,将 60 只清洁级 Balb/c 小鼠随机分 5 组:正常组、模型组、治疗组(温肾降浊化瘀方低、中、高剂量组);除外正常组,其余各组采用自由饮用 5% DSS 法制备 UC 模型,模型组给予等剂量生理盐水,治疗组分别给予不同剂量温肾降浊化瘀类方药提取物干预 6 周。分别应用光镜检测结肠黏膜组织形态学变化。免疫组织化学及实时荧光定量 PCR 检测结肠黏膜 CD14、TLR-4 以及 NF- κ B p65 蛋白及其 mRNA 表达变化。结果发现光镜示模型组小鼠结肠黏膜充血肿胀明显,上皮细胞脱落,伴溃疡明显,有大量中性细胞浸润;治疗组小鼠结肠黏膜充血、水肿,部分黏膜上皮脱落,未见溃疡形成;

按结肠黏膜组织损伤评分,各治疗组评分均低于模型组($P < 0.05$)。模型组 CD14、TLR-4 以及 NF- κ B p65 蛋白及其 mRNA 表达呈上升趋势,治疗组上述指标表达呈下降趋势,有统计学意义,无剂量依赖性关系。表明温肾降浊化瘀方药可能通过介导 CD14/TLR-4-NF- κ B 通路相关指标表达,发挥防治 UC 的效应。

2 DOR- β -arrestin1-Bcl-2 信号转导通路 δ 阿片受体(delta opioid receptor, DOR)是一种 G 蛋白偶联受体,活化的 DOR 信号能诱导 β -arrestin1 向细胞核内转移,从而募集组蛋白乙酰化酶 p300 至 Bcl-2 编码基因的启动子序列,促进 Bcl-2 表达和基因转录,Bcl-2 是一种细胞凋亡抑制蛋白,通过抑制 UC 肠黏膜的 CD4⁺T 细胞凋亡,使结肠黏膜内 CD4⁺T 细胞过度持续聚集,导致严重反复发作^[15]。 β -arrestin1 是细胞内骨架蛋白特定调节的细胞信号转导通路。最近的研究,在细胞培养和体内模型,证明了 β -arrestin1 在炎症反应中的重要作用。 β -arrestin1 表达缺失小鼠通过减少 IL-6 表达和增加 IL-10 和 IL-22 表达来调节肠道炎症反应^[16]。

范恒等^[17]观察了复方苦参汤(苦参、地榆、青黛、白及、甘草等)对三硝基苯磺酸 UC 模型大鼠 DOR、 β -arrestin1、Bcl-2 表达的影响。将 84 只大鼠随机分为空白对照组、模型组、美沙拉嗪组、复方苦参汤大剂量组、复方苦参汤中剂量组和复方苦参汤小剂量组,建立大鼠 UC 模型后给予美沙拉嗪组大鼠 3 mL/d 美沙拉嗪混悬液(0.5 g/L)灌胃,复方苦参汤大、中、小剂量组分别按不同含生药浓度的复方苦参汤液 3 mL/d (0.67、0.34、0.17 g/L)灌胃,对照组和模型组给予等量的生理盐水 3 mL/d 灌胃,连续灌胃 15 天后处死大鼠,采用 Real time-PCR 和免疫组织化学技术检测实验大鼠结肠组织 Bcl-2、 β -arrestin1 及 DOR mRNA 和蛋白表达变化。结果发现各组大鼠结肠组织中 Bcl-2、 β -arrestin1 和 DOR 表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,模型组大鼠结肠黏膜组织 Bcl-2、 β -arrestin1 和 DOR 表达明显升高,与模型组比较,美沙拉嗪组和复方苦参汤大、中、小剂量组的大鼠结肠黏膜组织 Bcl-2、 β -arrestin1、DOR 表达均显著下降,但美沙拉嗪组和复方苦参汤大、中、小剂量组之间比较 Bcl-2、 β -arrestin1、DOR 表达无显著差异。乌梅丸(乌梅、细辛、干姜、黄连、黄柏、当归、附子、蜀椒、桂枝、人参)也可通过抑制 DOR- β -arrestin1-Bcl-2 信号转导通路而发挥治疗作用^[18]。

3 JAK/STAT 信号转导通路 信号转导和转录活化因子(STAT)家族成员参与了多种细胞因子、生

长因子的信号转导,具有调控炎症反应、免疫反应以及调控细胞生长、分化等多种功能。STAT 经酪氨酸激酶 JAK 途径磷酸化激活后,形成二聚体并发生核移位,与特异 DNA 序列结合,调控下游靶基因转录^[19]。研究表明,STAT3 信号通路可能通过影响肠黏膜上皮细胞间紧密连接蛋白 Occludin 和 Claudin-1 的表达引起 UC 肠黏膜机械屏障损伤^[20]。姚惠香等^[21]研究显示复方甘草酸苷能有效改善小鼠实验性结肠炎的炎症活动水平,其作用机制可能与下调 NF- κ B、STAT3 信号转导通路有关。李斌等^[22]发现乌梅丸可能通过抑制结肠黏膜组织 IL-6/JAK/STAT3 信号通路的异常活化治疗 UC。甘丽萍等^[23]报道溃结灵(救必应、水蛭、白术、白芍、炙甘草)具有增加 STAT5 表达的作用。刘端勇等^[24]研究发现四神丸(肉豆蔻、补骨脂、五味子、吴茱萸、大枣)可以调节 UC 大鼠小肠派伊尔结(Payer's patch, PP)结中 T 淋巴细胞亚群(降低 CD4⁺T 淋巴细胞水平,升高 CD8⁺T 细胞水平),增加 PP 结中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平,降低 Th17 细胞水平,增加结肠组织中 STAT5a 蛋白表达,降低维甲酸相关孤儿核受体 γ t(ROR γ t)蛋白表达而发挥治疗作用。

4 Ras/MEK/ERK 信号转导通路 该通路是许多因子发挥作用的关键信号通路,而胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal regulated knase, ERK1/2)是细胞信号中传递丝裂原信号的关键激酶,ERK 通路的差异调节 Th17 和 Treg 细胞的分化^[25]。黄秋凌等^[26]观察了溃结灵对 TNBS 法 UC 大鼠模型结肠黏膜 pMEK1/2、pERK1/2 蛋白水平的影响。他们提取结肠黏膜全细胞蛋白,运用蛋白免疫印迹(Western blot)方法对 pMEK1/2 和 pERK1/2 的蛋白表达水平进行检测。结果与正常组比较,3 天时模型组 pMEK1/2、pERK1/2 蛋白相对含量略有升高,7 天时 pMEK1/2、pERK1/2 均持续增高,14 天时 pMEK1/2、pERK1/2 均明显增高。与模型组比较,3 天时溃结灵组和 SASP 组 pMEK1/2、pERK1/2 蛋白相对含量均略有增高,7 天时溃结灵组及 SASP 组 pMEK1/2、pERK1/2 均持续增高($P < 0.05$, $P < 0.01$),14 天时溃结灵组及 SASP 组均明显高于模型组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。表明溃结灵对 TNBS 法 UC 大鼠模型结肠黏膜 pMEK1/2、pERK1/2 蛋白表达有上调作用,提示 MEK/ERK 信号通路可能是溃结灵修复 UC 大鼠模型肠道损伤黏膜的途径之一。溃结灵还可增加 UC 大鼠结肠黏膜核因子 κ B 抑制蛋白(I κ B)的表达、抑制 I κ B 激酶 β (IKK β)蛋白表达,从而

抑制 NF- κ B 的活化,减轻炎症反应^[27]。

5 结语 UC 是特发性的慢性肠道炎症,其病因和发病机制涉及遗传、环境和免疫、感染等多种综合因素,目前多数学者认为 IBD 的发病机制是环境因素作用于遗传易感者,在肠道菌群的参与下,启动了难以停止的、发作与缓解交替的肠道天然免疫及获得性免疫反应,导致肠黏膜屏障损伤、溃疡经久不愈、炎性增生等病理改变。促炎转录因子 NF- κ B 的活化在 IBD 肠黏膜免疫反应紊乱中起着重要的作用,在肠道炎症中的细胞信号转导过程中扮演着重要的角色,因而目前的研究较侧重于对 NF- κ B 信号转导通路的研究^[28,29]。最新的研究表明,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)依那普利可阻断 NF- κ B 信号通路,抑制肠上皮细胞和巨噬细胞的激活,并通过下调 I κ B α 磷酸化抑制小鼠结肠炎。这些结果表明,依那普利是炎症性肠病的一个潜在的治疗药物^[30]。由此可见,深化信号转导通路的研究,深入挖掘现有药物的其他治疗作用具有重要的意义,而中医药在其中也应该扮演重要的角色,首先不仅为药物治疗 UC 提供了新的理论依据和实验数据支持,而且为开发新的有效治疗药物提供思路。而其他的药物作用靶点,如 Krüppel-like factor 10(KLF10)^[31]、(Nod)/receptor-interacting serine-threonine kinase 2(Ripk2)^[32]、Nrf2^[33]、Notch-1^[34]、WNT^[35]等都是很有价值的潜在研究指标,值得我们深入探讨。

参 考 文 献

- [1] 张卫平. 中医药治疗溃疡性结肠炎机制研究进展[J]. 中国中医急症, 2011, 20(9): 1468-1471.
- [2] 蔺晓源,刘杰民. TLR4/MyD88/NF- κ B 信号转导通路与溃疡性结肠炎[J]. 胃肠病学, 2013, 18(4): 244-246.
- [3] Jang SE, Hyam SR, Jeong JJ, et al. Penta-O-galloyl- β -D-glucose ameliorates inflammation by inhibiting MyD88/NF- κ B and MyD88/MAPK signaling pathways[J]. Br J Pharmacol, 2013, 170(5): 1078-1091.
- [4] Qin DP, Sun PN, Zhou YJ, et al. Effect of *Tripterygium wilfordii* polycoride upon inflammation and TLR4/MyD88 signaling pathway in ulcerative colitis rats model[J]. Nat Med J China, 2016, 96(18): 1444-1449.
- [5] Xu X, Zhang L, Liu Z, et al. Therapeutic efficacy of the traditional Chinese medicine Baishaoqiwu on TNBS-induced colitis is associated with down-regulation of the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. In Vivo, 2016, 30(3): 181-186.
- [6] 王敦方,王彦礼,王怡薇,等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/MyD88 通路调控作用研究[J]. 药理学学报, 2016, 51(10): 1558-1563.

- [7] 沈洪,刘智群,朱荃,等. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎 NF- κ B/Tolls 通路的影响及其机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(9): 1216-1220.
- [8] 李晨,俞媛,范尧夫,等. 苟黄安肠汤对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号转导通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 117-121.
- [9] Brun P, Giron MC, Qesari M, et al. Toll-like receptor 2 regulates intestinal inflammation by controlling integrity of the enteric nervous system[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(6): 1323-1333.
- [10] 陈建权,刘建平,荣英蕊,等. 泄浊解毒方对溃疡性结肠炎大鼠 TLR2/ I κ B- α /IL-1 β 信号转导通路的影响[J]. 江苏中医药, 2012, 44(9): 72-74.
- [11] 陈文刚,陈建权,刘建平,等. 泄浊解毒方对溃疡性结肠炎大鼠 Toll 样受体 4/核因子 - κ B 信号转导通路的影响[J]. 江苏中医药, 2012, 44(2): 67-68.
- [12] Sivaram G, Tiwari SK, Bardia A, et al. Macrophage migration inhibitory factor, Toll-like receptor 4, and CD14 polymorphisms with altered expression levels in patients with ulcerative colitis[J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(2): 201-205.
- [13] Buchheister S, Buettner M, Buchen B, et al. 971e Cd14 is a protective factor in experimental colitis by enhancing the intestinal barrier function[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): S197.
- [14] 黄晓燕,张涛,宋雅芳. 温肾降浊化瘀方对溃疡性结肠炎 CD14/TLR4-NF- κ B 通路的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(14): 1229-1233.
- [15] Fan H, Liu XX, Zhang LJ, et al. Intervention effects of QRZSLXF, a Chinese medicinal herb recipe, on the DOR- β -arrestin1-Bcl2 signal transduction pathway in a rat model of ulcerative colitis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(1): 88-97.
- [16] Lee T, Lee E, Irwin R, et al. β -arrestin-1 deficiency protects mice from experimental colitis[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(4): 1114-1123.
- [17] 范恒,张丽娟,钟敏,等. 复方苦参汤对溃疡性结肠炎 DOR- β -arrestin1-Bcl-2 信号转导通路的干预作用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(8): 647-654.
- [18] 张丽娟,陈小艳,范恒,等. 乌梅丸对结肠炎大鼠 δ 阿片受体、 β -抑制蛋白 1、Bcl-2 表达的影响[J]. 胃肠病学, 2015, 20(8): 472-476.
- [19] Zundler S, Neurath MF. Integrating immunologic signaling networks: the JAK/STAT pathway in colitis and colitis-associated cancer[J]. *Vaccines (Basel)*, 2016, 4(1): E5.
- [20] 卫江鹏,刘刚,张霆,等. 溃疡性结肠炎患者肠道机械屏障变化与 STAT3 信号通路关系的研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(1): 47-50.
- [21] 姚惠香,陈维雄,陈玮,等. 复方甘草酸苷对小鼠实验性结肠炎 NF- κ B、STAT3 信号转导通路的影响[J]. 胃肠病学, 2011, 16(2): 86-89.
- [22] 李斌,蒋宁,谷松. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎大鼠 IL-6/JAK/STAT3 信号通路及结肠黏膜病理变化的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 14-17.
- [23] 甘丽萍,王凤,龙宇,等. 溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠肠道 Treg 相关因子的调控作用[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(1): 13-18.
- [24] 刘端勇,徐荣,黄敏芳,等. 四神丸调节结肠炎大鼠 PP 结 T 细胞亚群及 Treg/Th17 间平衡的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 107-111.
- [25] Liu H, Yao S, Dann SM, et al. ERK differentially regulates Th17- and Treg-cell development and contributes to the pathogenesis of colitis[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(7): 1716-1726.
- [26] 黄秋凌,李燕舞,王汝俊. 溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 pMEK1/2、pERK1/2 蛋白水平动态变化的影响[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(1): 81-83.
- [27] 唐立海,纪艳艳,杜群,等. 溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 I κ B、IKK β 蛋白表达的作用[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 135-137.
- [28] Wang X, Liu Y, Dong H, et al. Herb-partitioned moxibustion regulates the TLR2/NF- κ B signaling pathway in a rat model of ulcerative colitis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 949065.
- [29] Zheng L, Zhang YL, Dai YC, et al. Jianpi Qingchang Decoction alleviates ulcerative colitis by inhibiting nuclear factor- κ B activation[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(7): 1180-1188.
- [30] Lee C, Chun J, Hwang SW, et al. Enalapril inhibits nuclear factor- κ B signaling in intestinal epithelial cells and peritoneal macrophages and attenuates experimental colitis in mice[J]. *Life Sci*, 2014, 95(1): 29-39.
- [31] Sagstetter M, Papadakis KA. Su1847 Krüppel-like factor (KLF)-10 links colitis to bone loss: a paradigm for inflammatory bowel disease-associated osteoporosis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): S569.
- [32] Yang S, Wang B, Humphries F, et al. Pellino3 ubiquitinates RIP2 and mediates Nod2-induced signaling and protective effects in colitis[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(9): 927-936.
- [33] Cao P. Formononetin ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in mice through induction of Nrf2 in colons[J]. *J Chin Pharmac Sci*, 2016, 25(3): 178-188.
- [34] Mathern DR, Laitman LE, Hovhannisyan Z, et al. Mouse and human Notch-1 regulate mucosal immune responses[J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(4): 995-1005.
- [35] Cosin-Roger J, Ortiz-Masiá D, Calatayud S, et al. M2 macrophages activate Wnt signaling pathway in epithelial cells: relevance in ulcerative colitis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78128.

(收稿:2014-06-19 修回:2017-03-21)

责任编辑:李焕荣

英文责编:张晶晶