

自噬在溃疡性结肠炎中的作用及中药干预研究进展

黄茂光¹, 谢胜², 王金鑫¹, 罗峰¹, 张云燕¹, 陈月莹¹, 蔡胜男¹, 黄晓燕², 黎丽群^{2*}

(1. 广西中医药大学 研究生学院, 南宁 530001;

2. 广西中医药大学 第一附属医院, 南宁 530001)

[摘要] 溃疡性结肠炎(UC)是一种病因复杂的慢性肠道炎症性疾病。该病发病机制复杂,至今尚未阐明,由多种因素共同促成。其中肠黏膜屏障损伤是UC的基本病理改变。自噬作为细胞的非损伤性应答,通过降解及重吸收等调节肠黏膜免疫、炎症、氧化应激及菌群稳态等多种过程,从而修复受损的肠黏膜屏障,在UC的发生发展中起关键作用。该病在临床上主要使用氨基水杨酸制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂等治疗,西医治疗本病起效快,短期疗效确切,但长期使用容易伴随较多不良反应,且部分药品价格昂贵,给患者带来了极大的身心痛苦与经济负担。因此,探索疗效稳定、不良反应小的新疗法刻不容缓。近年来大量研究表明,中药能够多靶点、多效应调节肠黏膜细胞自噬,修复肠黏膜屏障功能,从而遏制UC发展。众多实验显示,中药活性成分或单体、复方可通过调节细胞自噬水平改善肠黏膜免疫、炎症、氧化应激及菌群等以维持肠黏膜屏障正常功能,从而有效干预UC,为防治UC提供了新举措。但目前尚缺乏对中药调节肠黏膜细胞自噬水平防治UC的系统综述。因此,该文基于UC研究现状、自噬过程、中药治疗等,综述了自噬及其关键靶点蛋白与UC的关系,以阐明自噬在UC产生中的关键作用。同时,对近年来靶向调节细胞自噬以治疗UC的中药进行系统总结,以期UC的治疗及药物研发提供新思路。

[关键词] 自噬; 溃疡性结肠炎; 作用机制; 中药

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)04-0281-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230428 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20221223.0903.002>

[网络出版日期] 2022-12-26 10:33:22

Role of Autophagy in Ulcerative Colitis and Chinese Medicine Intervention: A Review

HUANG Maoguang¹, XIE Sheng², WANG Jinxin¹, LUO Feng¹, ZHANG Yunyan¹, CHEN Yueying¹,

CAI Shengnan¹, HUANG Xiaoyan², LI Liqun^{2*}

(1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease with complex etiology. The pathogenesis of this disease, due to a combination of factors, is complex and has not yet been elucidated. Among them, intestinal mucosal barrier damage is the basic pathological change of UC. As a non-destructive response of cells, autophagy regulates intestinal mucosal immunity, inflammation, oxidative stress, and bacterial homeostasis through degradation and reabsorption to actively repair damaged intestinal mucosal barrier, exerting a key role in the occurrence and development of UC. The disease is mainly treated clinically with aminosalicylic acid preparations, glucocorticoids, and immunosuppressants. Western medicine treatment of the disease has a fast onset of effect, and the short-term efficacy is definite, but the long-term application is easy to be accompanied by more adverse reactions. Moreover, some drugs are expensive, bringing great physical and

[收稿日期] 2022-10-13

[基金项目] 广西岐黄学者培养项目(2022015-003-01);广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA238009);广西中医药大学桂派中医药传承创新团队项目(2021B001);广西中医药大学研究生院创新课题(YCSY2022026)

[第一作者] 黄茂光,在读硕士,从事脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究,E-mail:2311316143@qq.com

[通信作者] *黎丽群,硕士,医师,从事脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究,E-mail:2215713788@qq.com

mental pain and economic burden to patients. Therefore, it is urgent to explore new therapies with stable efficacy and mild adverse effects. In recent years, a large number of studies have shown that Chinese medicine can regulate autophagy of the intestinal mucosa with multiple targets and effects and repair the intestinal mucosal barrier function, thereby inhibiting the development of UC. Many experiments have shown that the active ingredient or monomers and compound formulas of Chinese medicine can improve the immunity of the intestinal mucosa, inflammation, oxidative stress, and flora by regulating the level of autophagy to maintain the normal function of the intestinal mucosal barrier to effectively intervene in UC, providing a new measure for the prevention and treatment of UC. However, there is a lack of systematic review of Chinese medicine in regulating the level of autophagy in the intestinal mucosa for the prevention and treatment of UC. Therefore, based on the current research on UC, autophagy process, and Chinese medicine treatment, this article reviewed the relationship of autophagy and its key target proteins with UC to clarify the key role of autophagy in UC production and systematically summarized Chinese medicines targeting the regulation of autophagy to treat UC in recent years to provide new ideas for the treatment and drug development of UC.

[Keywords] autophagy; ulcerative colitis; mechanism of action; Chinese medicine

溃疡性结肠炎(UC)是一种由多原因引起的肠道功能障碍性疾病,以肠黏膜的慢性和复发性炎症为特征,通常会引起腹痛、腹泻、黏液脓血便等症状。该病全球发病率呈上升之势,严重影响人们的身心健康,加重家庭及社会负担,已经成为国际亟待解决的重要医疗问题^[1]。证据显示,自噬异常在UC的发生发展中扮演关键角色。调控自噬可能通过改善肠黏膜免疫、炎症、氧化应激及菌群稳态,以维持肠黏膜屏障正常功能,从而成为有效防治UC的关键措施^[2]。根据UC的症状特点,该病属于中医的“肠癖”“久利”“泄泻”等范畴,其病机为湿热蕴肠、气滞络瘀、脾肾亏虚。该病致病关键因素在于湿,发病之本在于脾,日久脾虚失运,则气、血、湿、热、瘀壅滞肠道,肠络损伤,化腐成脓而为本病。因此,本病中医治疗上多以清热燥湿、补益脾肾、活血化痰、逆流挽舟为法^[3]。近年来,中药通过调控肠黏膜细胞自噬治疗UC的研究备受关注,逐渐成为UC防治的新靶标^[4]。基于此认识,笔者通过查阅近年来相关文献,将自噬在UC中的作用及中药调控自噬治疗UC的相关研究进行系统综述,以期UC的治疗及药物研发提供新思路。

1 自噬的调控机制

自噬在真核细胞中广泛发生,通过溶酶体协调蛋白质、细胞器等降解,实现机体的新陈代谢,在细胞的稳态中发挥重要作用。自噬过程包括起始、成核、延伸、融合、降解等5个阶段^[5](详见增强出版附加材料)。该过程受到多种蛋白及信号通路的调节,当机体受到感染、炎症、内质网应激等因素刺激后,激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和抑制哺乳

动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)促进Unc-5样激酶(ULK)复合物以启动自噬;ULK复合物将激酶复合物招募到吞噬团组装位点(PAS)中,从而在分离膜处产生磷脂酰肌醇-3-磷酸(PI3P)以促进自噬前体形成;PI3P招募下游自噬相关基因(Atg)蛋白并形成Atg5-Atg12-Atg16L1复合物以逐渐延伸自噬前体;延伸的自噬前体通过包围目标物质而形成自噬体,自噬体成熟后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,溶酶体内的水解酶将自噬体内膜及其内容物进行降解,从而维持细胞内稳态。自噬通过降解受损或老化的细胞器、蛋白质及病原体等以及合成新的蛋白质以维持内环境平稳^[6]。自噬效应蛋白1(Beclin1)、微管相关蛋白1轻链3(LC3)、泛素结合蛋白(p62)均为自噬相关蛋白,皆可用于细胞水平的检测,其表达与自噬水平具有相关性。Beclin1是参与自噬启动的关键蛋白,可接受自噬信号及其他信号而调控自噬,并与自噬的发生呈正相关^[7]。LC3是自噬小体的标记,参与自噬小体的形成,是最重要的蛋白质分子之一。LC3主要表现为微管相关蛋白1轻链3 I(LC3 I)、微管相关蛋白1轻链3 II(LC3 II)2个亚型,LC3 I与磷脂酰乙醇胺缀合,成为LC3 II,LC3 II与自噬小体的外膜及内膜结合,从而介导自噬发生^[8]。p62被认为是自噬能力标志物之一,其通过LC3相互作用区(LIR)结构域与LC3直接结合共同介导自噬的发生,并通过选择性自噬及泛素蛋白酶体途径参与受损蛋白的降解^[9]。综上所述,自噬受到多种蛋白及信号通路的调控。过度及异常性自噬可影响细胞功能行使,导致各种病理过程的发生。

2 自噬在UC发病中的作用及相关调控通路

UC的发病机制复杂,研究表明,该病与肠黏膜细胞自噬异常密切相关^[10-11]。在正常细胞中,自噬保持在较低水平为机体提供能量,保持细胞更新,并维持机体的平衡。肠黏膜细胞自噬异常会触发肠道炎症反应、免疫反应、氧化应激、菌群失衡,同时这些因素也会加重肠黏膜屏障的损伤^[12-13]。因此,肠黏膜屏障功能受损是UC致病的关键病理机制^[14]。众多研究显示,正常的细胞自噬在维持肠黏膜屏障完整性上起关键作用^[5,14-15]。然而,自噬功能障碍会破坏肠黏膜屏障正常功能,影响肠黏膜免疫反应,炎症反应、氧化应激及菌群平衡,从而促进UC发展^[16]。因此,通过调节肠黏膜细胞自噬,能够维持肠黏膜屏障完整性,防止UC进一步恶化,可成为治疗UC潜在的治疗靶标。

多条信号通路通过调控细胞自噬参与了UC的过程,发挥着重要作用^[17-18]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)为自噬反应的核心信号,通过负反馈的方式诱发溶酶体自噬^[19]。在mTOR通路中,AMPK作为mTOR通路的负调节因子,通过抑制mTOR在不同位点磷酸化ULK1、Beclin1激活自噬^[20]。研究发现,通过AMPK/mTOR介导的自噬能够减轻UC症状^[21]。而磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)作为mTOR通路的正调节因子,当PI3K/Akt/mTOR信号通路被激活时,可能对巨噬细胞中的自噬通量和溶酶体功能造成损害,受损的自噬从而诱导巨噬细胞中的M1极化从而促进肠道炎症^[22]。此外,炎症也通过介导蛋白以激活PI3K/Akt/mTOR通路,抑制自噬的活性,加重肠道炎症。mTOR的活性受AMPK、PI3K、Akt等多个上游信号通路调控,与自噬的诱导、调控紧密相关^[23]。

核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路作为免疫及炎症反应的经典通路之一,与自噬具有密切关系。研究显示,NF- κ B通过调节脂多糖(LPS)诱导细胞自噬激活而抑制炎症反应^[24]。核转录因子- κ B p65(NF- κ B p65)亚基的敲低可以恢复自噬蛋白水平,其磷酸化则介导肠道促炎细胞因子表达增加^[25]。此外,NF- κ B的活化不仅受到其上游信号mTOR的影响,且通过降低Beclin1、LC3 II蛋白的表达水平而影响自噬产生^[26]。研究显示,在UC患者的黏膜中可以观察到过度的NF- κ B激活^[27]。NF- κ B激活通过上调多种炎症介质的表达并抑制细胞自噬,导致炎症反应的增加,从而参与UC的进展^[28]。

3 中药对自噬的干预作用

根据UC的症状特点,可归属于中医“肠澼”“久利”“泄泻”等范畴^[3]。其基本病机为湿热蕴肠、气滞络瘀、脾肾亏虚,多因外感、情志、饮食及体虚所致,气、血、湿、热、瘀壅滞肠道,肠络损伤,化腐成脓而为本病。近年来研究发现,中药在治疗UC中具有多靶点、多效应的防治优势,且疗效确切,不良反应少。当前中药通过调节细胞自噬水平改善肠黏膜免疫、炎症、氧化应激及菌群等以维持肠黏膜屏障正常功能,已成为有效防治UC的新策略^[29-31]。经总结文献发现,通过调控肠黏膜细胞自噬而治疗UC的中药可分为清热燥湿、补益脾肾及活血化瘀等。

3.1 中药活性成分或单体

3.1.1 清热燥湿类 小檗碱是黄连的主要活性成分,在抗炎、抗菌、抗肿瘤上具有良好的生物活性。CAO等^[32]研究发现,小檗碱能够增加UC模型结肠组织中LC3、Atg5和Atg7蛋白表达水平,调控mTOR水平,下调p62蛋白表达及Toll样受体4(TLR4)的mRNA逆转录表达,证实了小檗碱通过上调自噬水平,抑制结肠的TLR4/NF- κ B信号通路,减轻炎症反应,修复肠黏膜,从而有效改善UC。黄芩素是中药黄芩的主要活性成分,具有抗炎、抗菌、抗氧化等多种生物活性。RIZZO等^[33]实验研究显示,黄芩素能上调UC患者结肠上皮细胞LC3、Atg5的mRNA表达水平,揭示了黄芩素通过上调自噬水平,修复肠黏膜屏障以发挥拮抗UC的效应。黄柏碱出自中药黄柏,具有抗炎、抗氧化、止泻等多种药理作用。SU等^[34]研究发现,黄柏碱可以增加UC模型小鼠结肠组织LC3 II、LC3 I蛋白表达水平,上调结肠组织细胞磷酸化(p)-AMPK/AMPK蛋白,下调p-mTOR/mTOR蛋白,提升了肠道菌群丰度及有益菌数量,提示黄柏碱通过激活自噬,下调肠道炎症反应,恢复肠道菌群平衡,减少肠黏膜屏障损伤,为UC提供了新的治疗策略。穿心莲内酯是中药穿心莲的主要有效成分,据报道,其具有抗菌、抗病毒及神经保护等多种生物活性,多应用于UC的治疗。GUO等^[35]研究显示,UC模型小鼠结肠组织中PIK3CA/Akt1/mTOR信号活跃,穿心莲内酯通过抑制该信号,上调了UC小鼠结肠细胞线粒体自噬水平,降低含核苷酸寡聚化结构域样受体(NLR)家族PYRIN域蛋白3(NLRP3)炎症小体表达,改善了肠黏膜炎症环境,从而有效治疗UC。苦参碱来源于中药苦参,在抗菌、抗炎、抗氧化及免疫调节上具有良好的药理作用。YANG等^[36]研究发现,苦参碱能

够增加 UC 小鼠结肠组织中 LC3 II、Beclin1、PI3KC3 蛋白表达,下调 p62 蛋白表达,提示苦参碱通过上调结肠组织细胞自噬水平,恢复肠黏膜屏障正常功能,从而遏制了 UC 的进展,为苦参碱防治 UC 提供了理论依据。忍冬苷是中药金银花的主要活性成分,在抗炎上具有良好作用,多运用于 UC 的干预。LV 等^[37]研究表明,忍冬苷可上调 UC 模型小鼠结肠组织巨噬细胞中 Atg5 mRNA 转录水平,破坏炎症小体 NLRP3 组装,揭示了该方通过促进肠黏膜巨噬细胞自噬,抑制了炎症小体 NLRP3 表达,降低了肠黏膜炎症反应以发挥拮抗 UC 的作用。白翻草是清热解毒的良好中药,现代药理学研究显示,其在抗菌、抗病毒、抗炎上具有优良的作用。刘宇等^[38]研究证实白翻草可上调 UC 模型大鼠结肠组织中 p62、NF- κ B 的 mRNA 转录水平及 T 细胞含量,表明白翻草通过促进肠黏膜细胞中线粒体自噬水平,改善肠黏膜免疫功能,恢复肠黏膜正常的防御能力,从而遏制 UC 进展。苍术挥发油出自中药苍术,具有抗炎、抗病毒、抗溃疡、抑菌等多种药理作用。刘晓兰等^[39]研究发现,苍术挥发油可上调 UC 模型大鼠结肠组织中 Beclin1、p62 mRNA 转录水平和 LC3 II/I 蛋白的表达量,并下调结肠组织中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量,提示了苍术挥发油通过促进肠黏膜细胞自噬水平,改善肠黏膜炎症反应,从而恢复肠黏膜屏障正常功能以发挥遏制 UC 发展的作用。白藜芦醇是中药白藜芦主要活性成分之一,具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性。PAN 等^[40]实验研究显示,白藜芦醇可上调 UC 模型小鼠结肠组织中 Beclin1、LC3 mRNA 转录水平及蛋白表达水平,增加结肠黏膜中咬合蛋白(Occludin)、闭合蛋白-2(Claudin-2)的蛋白表达水平,并抑制模型大鼠血清中 IL-6、TNF- α 表达,表明白藜芦醇通过促进肠黏膜细胞自噬,降低肠黏膜炎症损伤,维持正常肠黏膜屏障功能以有效干预 UC。湿生扁蓿酮来自中药湿生扁蓿(又称龙胆草),具有抑菌、止泻、抗炎及抗结肠纤维化等多种生物活性。张旭东等^[41]研究表明,湿生扁蓿酮可有效下调 UC 肠纤维化模型大鼠结肠组织中 LC3、Atg16L1 蛋白表达水平,提示了湿生扁蓿酮通过降低结肠黏膜过度自噬,维持结肠黏膜上皮屏障正常功能以遏制 UC。雷公藤多苷是中药雷公藤的主要活性成分之一,在抗炎、抗肿瘤及免疫调节等方面具有良好的生物活性。王章流等^[42]实验研究证实了雷公藤多苷通过下调 UC 小鼠结肠组织中巨噬细

胞 LC3 II/I 蛋白表达水平,降低巨噬细胞自噬水平,抑制了结肠黏膜炎症反应,从而有效干预 UC。以上证据揭示,小檗碱、黄芩素、黄柏碱、穿心莲内酯、苦参碱、忍冬苷、白翻草、苍术挥发油、白藜芦醇、湿生扁蓿酮、雷公藤多苷等热燥湿类化合物通过调节细胞自噬,有效抑制肠道炎症,调节肠黏膜免疫,平衡肠道菌群,改善肠黏膜,恢复肠道正常功能,从而阻止 UC 的病理进展。

3.1.2 补益脾肾类 吴茱萸碱源于中药吴茱萸,其在抗炎、抗氧化及抗肿瘤上具有良好的生物活性。DING 等^[43]实验研究表明,吴茱萸碱能够明显上调 UC 小鼠结肠组织 LC3 II 蛋白表达水平,下调 p62 蛋白表达水平,抑制结肠组织巨噬细胞中的 NLRP3 炎症小体对白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-18(IL-18)的分泌,提示了吴茱萸碱通过上调自噬水平,抑制免疫炎症反应以改善 UC 黏膜屏障损伤。金丝桃苷源于中药菟丝子,具有抗炎、抗抑郁、抗癌及保护细胞等药理作用。于晓萍等^[44]研究发现,UC 模型小鼠结肠组织上皮细胞自噬呈低表达,通过运用低、中、高剂量金丝桃苷灌胃干预,有效促进了 Beclin1、LC3 II 蛋白表达水平,降低 p62 蛋白表达水平,抑制结肠组织上皮细胞中 IL-1 β 、TNF- α 及活性氧的过度表达,揭示了金丝桃苷通过促进细胞自噬,达到抗炎、抗氧化之效,能够有效改善肠黏膜屏障功能,从而拮抗 UC 进展。柚皮苷是中药骨碎补的主要有效成分,其在抗炎、抗氧化等具有良好的生物活性,多应用于 UC 的治疗。ZHANG 等^[45]研究显示,UC 小鼠中存在肠黏膜细胞内质网应激诱导的自噬高表达,通过运用柚皮苷能够有效的抑制直肠黏膜细胞中内质网跨膜蛋白分泌,遏制自噬体(Atg3、Atg5、Atg7、Atg12、Atg16 及 Atg16L1)复合物,降低内质网应激与细胞自噬水平,证实了柚皮苷调节细胞自噬以治疗 UC 的分子机制,为新药的研发提供了思路。以上证据表明,吴茱萸、金丝桃苷、柚皮苷等补益脾肾类化合物通过调控自噬水平,抑制肠道免疫炎症反应,减轻氧化应激,修复肠黏膜屏障以拮抗 UC。

3.1.3 活血化瘀类 姜黄素源于中药姜黄,在抗炎、抗氧化及抗肿瘤上具有良好的生物活性。杨坤等^[46]研究发现,姜黄素能够有效上调 UC 小鼠结肠组织 Beclin1 和 LC3 II/I 蛋白表达水平,抑制 p62 蛋白表达,显著降低 UC 小鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 含量,上调白细胞介素-10(IL-10)含量,并提升了 UC 小鼠结肠组织中超氧化物歧化酶(SOD)水

平,阐释了姜黄素通过上调自噬水平,有效改善氧化应激水平,调节促炎因子与抗炎因子平衡,恢复肠黏膜屏障正常功能,从而发挥治疗UC的作用。芍药苷是中药芍药的主要活性成分,其具有良好的抗炎及免疫调节活性。FAN等^[47]研究表明,芍药苷能够增加UC小鼠结肠组织LC3 II/I蛋白表达,下调p62蛋白表达及有效抑制mTOR,降低结肠组织IL-1 β 、IL-6等促炎细胞因子的mRNA转录水平,恢复乳肠道酸杆菌丰度,提示了芍药苷通过调控上皮细胞自噬水平,平衡肠道菌群,抑制过度免疫及炎症反应,积极保护肠黏膜屏障,从而有效的治疗UC。高良姜素是中药高良姜的主要有效成分,广泛用于UC防治。XUAN等^[48]研究显示,运用姜黄素干预UC小鼠,增加了UC小鼠结肠组织自噬相关蛋白(LC3、Atg5、Atg7、Atg12)的表达,促进了结肠组织中自噬体的形成,从而恢复受损的上皮屏障,证实了姜黄素调控自噬以治疗UC的分子机制。以上证据提示,姜黄素、芍药苷、高良姜素等活血化瘀类中药有效成分拮抗UC的作用机制,通过上调细胞自噬水平,维持肠道免疫,抑制炎症因子,改善氧化应激及平衡肠道菌群等以有效干预UC进展。

综上,众多中药的有效成分通过Beclin1、LC3、p62等靶点,有效调节肠黏膜细胞自噬水平,从而维持肠黏膜免疫,抑制炎症反应,降低氧化应激,保持肠道菌群稳态以恢复肠黏膜屏障正常功能,有望为广大UC患者排忧解难。中药活性成分/单体通过调控自噬治疗UC见增强出版附加材料。

3.2 中药复方

3.2.1 清热燥湿剂 白头翁汤是热毒痢疾的基础方。WANG等^[49]研究发现,白头翁汤通过抑制PI3K/Akt/mTORC1信号通路激活,降低UC模型小鼠结肠组织Beclin1、LC3 II/I蛋白表达水平及mRNA转录水平,抑制自然杀伤T细胞过度分泌白细胞介素-13(IL-13)等炎症因子,改善肠紧密连接蛋白,揭示了该方通过调节自噬改善肠黏膜免疫炎症反应,修复受损的肠黏膜屏障以有效治疗UC的分子机制。香连丸是湿热痢疾的代表方之一。韩莹等^[50]研究显示,该方能有效降低UC小鼠活性氧含量、同时增加结肠组织Beclin1、LC3 II、p62蛋白表达水平与LC3 II/I,揭示了该方通过上调细胞自噬水平,能够降低氧化应激反应,修复肠黏膜屏障损伤,从而有效治疗UC。益气解毒方是劳绍贤教授防治UC的经验方。樊冬梅等^[51]研究发现,该方可能通过下调UC小鼠结肠上皮细胞miR130a转录

水平,上调Atg16L1及LC3蛋白表达水平,从而保持肠上皮细胞自噬水平,介导了肠道内致病菌的清除,恢复受损肠黏膜屏障正常功能,从而有效改善UC症状,丰富了该方的生物学内涵。锡类散是基于清热解毒法组建的中药方。TAO等^[52]实验研究显示,锡类散通过下调UC模型大鼠结肠组织中LC3 II/I蛋白表达量及上调p62蛋白表达量,调控NLRP3炎症小体活性,抑制活性氧产生,降低肠炎症损伤,改善氧化应激,修复受损的肠黏膜屏障,以发挥治疗UC的作用,为该方治疗UC提供了理论依据。黄葵敛肠方是陈玉根教授治疗UC的经验效方。CHENG等^[53]研究表明,该方能够下调UC小鼠结肠组织Beclin1、LC3 II/I蛋白表达水平,抑制NF- κ B信号通路,揭示了黄葵敛肠汤通过减少过度的细胞自噬,改善炎症反应,修复肠黏膜屏障功能,从而有效遏制UC进展。地马煎剂是查安生教授干预UC的经验效方。王睿等^[54]研究显示,地马煎剂通过激活缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/B细胞淋巴瘤-2基因/腺病毒E1B相互作用蛋白3(BNIP3)/Beclin1通路,从而上调UC模型小鼠肠黏膜上皮细胞BNIP3、Beclin-1、LC3蛋白表达水平,促进上皮细胞线粒体自噬,改善肠黏膜屏障功能,由此发挥治疗UC的作用。

3.2.2 补益脾肾剂 痛泻要方是健脾疏肝的名方。张旭飞等^[55]实验发现,脾虚肝郁UC模型大鼠结肠组织中LC3 II、Beclin1蛋白表达水平显著升高,通过运用痛泻要方的干预,成功逆转了该趋势,提示了该方通过下调过度的细胞自噬水平,维持了肠道的稳态,恢复肠黏膜屏障正常功能,从而有效防治UC。理中汤合四神丸是补益脾肾的联合方。郝民琦等^[56]研究显示,该联合方能够抑制UC模型大鼠结肠黏膜组织Beclin1、LC3的mRNA转录水平与蛋白表达,上调LC3 II/I,阐释了理中汤合四神丸能够通过降低肠黏膜细胞过度自噬,以保护并维持肠黏膜正常功能,从而遏制UC发展。参苓白术散是“健脾渗湿”名方。游宇等^[57]实验研究显示,UC模型小鼠肠黏膜细胞缺失,通过参苓白术散低、中、高剂量组干预,能够有效抑制UC模型小鼠结肠黏膜中PI3K、mTOR、p62蛋白磷酸化,降低ULK1蛋白表达,增加Beclin1、LC3 II、LC3 I蛋白表达,从而上调了细胞自噬水平,改善受损的肠黏膜屏障,降低黏膜通透性,进而发挥拮抗UC作用。健脾清肠方是基于“扶正祛邪”组建的UC经验效方。戴彦成等^[58]研究证实,UC小鼠结肠Cajal间质细胞存在过

度自噬,运用该方通过抑制NF- κ B/TNF- α 通路可明显降低了模型小鼠结肠组织LC3 II、Beclin1蛋白表达水平,表明健脾清肠方可以有效下调结肠细胞过度自噬表达水平,恢复肠道平衡,改善黏膜屏障受损,从而起到治疗UC的作用。健脾清热活血方是张涛教授治疗UC的经验效方。张涛等^[59]通过构建UC模型小鼠,通过予低、中、高剂量健脾清热活血方干预。实验显示,中、高剂量组能够有效等下调UC小鼠结肠黏膜组织p-Akt的mRNA转录水平与蛋白表达,提示了该方可能通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,继而促进自噬,修复受损的肠黏膜,恢复了肠黏膜正常功能,从而有效阻止UC进展。

3.2.3 活血化瘀剂 复方蜥蜴散是朱西杰教授治疗UC的经验效方。王艺臻等^[60]研究发现,复方蜥蜴散能够上调UC模型大鼠结肠组织p62蛋白表达水平,明显降低LC3 II/I蛋白表达水平,揭示了该方通过维持肠黏膜细胞正常自噬水平,促进了肠黏膜修复,为UC的治疗提供了新的思路。

3.2.4 攻补兼施剂 人参败毒散是“逆流挽舟”的经典方。熊珮宇等^[61]运用人参败毒散低、中、高剂量干预UC模型小鼠,发现该方低、中、高剂量组均可上调UC模型小鼠结肠组织中AMPK mRNA转录水平,并能提升p-AMPK、p-ULK1、Occludin的蛋白表达水平及LC3 II/I,而下调p62、Claudin-2的蛋白表达水平,揭示了该方可能通过促进肠黏膜细胞自噬,改善肠紧密连接蛋白,从而修复损伤的肠黏膜屏障以有效治疗UC。

综上,中药复方富含多种生物活性成分,具有多靶点、多效应的调控肠黏膜细胞自噬水平,通过恢复免疫调节、改善炎症损伤、降低氧化应激、平衡肠道菌群等以有效的修复受损的肠黏膜屏障。由此,加深对细胞自噬的理解,有利于更好发挥中药复方在UC等难治性疾病的独特优势。中药复方通过调控自噬治疗UC见增强出版附加材料。

4 结语与展望

目前,UC的临床治疗尚有许多问题需要解决,例如增强疗效,降低不良反应及复发风险等。研究显示,许多中药有效成分或单体及中药复方具有调节细胞自噬水平遏制UC的作用,可显著提高UC临床疗效与降低复发风险,具有西医无法替代的独特优势,并逐渐成为UC防治领域的新方向和热点。故本文首先通过对自噬的产生过程,相应的靶标蛋白及其与UC的相关性进行了阐述,以阐释自噬在

UC发生发展中的关键作用。进而对调节自噬的相关中药活性成分或单体与中药复方进行归纳总结,发现了清热燥湿、补益脾肾及活血化瘀类中药或单体主要发挥促进肠黏膜细胞自噬的作用,而清热燥湿的中药复方在上调与下调细胞自噬水平上的作用相当,补益脾肾、活血化瘀的中药复方主要以降低细胞自噬水平为主,攻补兼施的中药复方则发挥提升细胞自噬作用。相同类别中药与中药复方对于自噬调控的作用有别,可能与中药有效成分的数量、药物的综合作用及干预模型处于急性或慢性阶段不同而造成的。总之,中医药对于细胞自噬的调控,在于恢复细胞内部稳态及机体平衡以维持健康状态。同时也发现了清热燥湿、补益脾肾、活血化瘀之品,与UC湿热蕴肠、脾肾亏虚、血络瘀阻的病机相符,为今后研究UC提供了一定的药材选择方向及理论依据。

虽然中药在防治UC具有多靶点、多途径等优势,但中药成分复杂,难以完全阐明其作用机制以及中药起效较慢等是其短板所在。目前,运用中药治疗UC的研究也存在许多问题,具体有以下几点:①自噬发生机制复杂,目前调节自噬治疗UC作用机制研究主要集中在LC3、Beclin1、p62及Atg等相关靶点,信号通路主要集中在mTOR、NF- κ B等相关通路,其作用靶点及相关通路有待进一步深入研究。②当前中药调节自噬防治UC的研究多集中于基础实验研究,临床观察研究缺乏,在未来仍需要大量规范、科学及多中心的临床研究,以期让中药调节自噬治疗UC实现从理论到临床的转化。③在中药调控自噬防治UC的动物实验研究多基于疾病模型进行,与中医病证结合的特点不符,因此,在未来的动物实验中应该考虑全方位、多维度病症结合的研究形式,更加科学的揭示中药干预下UC发生的生物学指标变化。

【参考文献】

- [1] DENG Z, LIU Q, WANG M, et al. GPA Peptide-induced Nur77 localization at mitochondria inhibits inflammation and oxidative stress through activating autophagy in the intestine[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, doi:10.1155/2020/4964202
- [2] RAMOS G P, PAPADAKIS K A. Mechanisms of disease: Inflammatory bowel diseases[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(1):155-165.
- [3] 张声生, 沈洪, 郑凯, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32

- (8):3585-3589.
- [4] 范淇淋,郑啸,王淑美,等. 炎症性肠病中的自噬异常与中药干预研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2019,24(4):471-480.
- [5] HAQ S, GRONDIN J, BANSKOTA S, et al. Autophagy: Roles in intestinal mucosal homeostasis and inflammation[J]. J Biomed Sci,2019,26(1):19.
- [6] DOWDELL A S, COLGAN S P. Metabolic host-microbiota interactions in autophagy and the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) [J]. Pharmaceuticals (Basel),2021,14(8):708.
- [7] TOMAIPITINCA L, PETRUNGARO S, D'ACUNZO P, et al. c-FLIP regulates autophagy by interacting with Beclin-1 and influencing its stability [J]. Cell Death Dis,2021,12(7):686.
- [8] MAEYASHIKI C, OSHIMA S, OTSUBO K, et al. HADHA, the alpha subunit of the mitochondrial trifunctional protein, is involved in long-chain fatty acid-induced autophagy in intestinal epithelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,484(3):636-641.
- [9] LIU S M, DONG Y J, LIU B. Progress of study on p62 and protein degradation pathways [J]. Acta Physiol Sin,2015,67(1):48-58.
- [10] PAN H H, ZHOU X X, MA Y Y, et al. Resveratrol alleviates intestinal mucosal barrier dysfunction in dextran sulfate sodium-induced colitis mice by enhancing autophagy [J]. World J Gastroenterol,2020,26(33):4945-4959.
- [11] FOERSTER E G, MUKHERJEE T, CABRAL-FERNANDES L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier [J]. Autophagy,2022,18(1):86-103.
- [12] KE P, SHAO B Z, XU Z Q, et al. Intestinal autophagy and its pharmacological control in inflammatory bowel disease [J]. Front Immunol,2016,doi:10.3389/fimmu.2016.00695
- [13] SHAO B Z, YAO Y, ZHAI J S, et al. The role of autophagy in inflammatory bowel disease [J]. Front Physiol,2021,doi:10.3389/fphys.2021.621132.
- [14] 吴东升,张彥,陈大光,等. 自噬在炎症性肠病肠黏膜屏障损伤中的作用[J]. 胃肠病学,2018,23(12):755-758.
- [15] WU Y, TANG L, WANG B, et al. The role of autophagy in maintaining intestinal mucosal barrier [J]. J Cell Physiol,2019,234(11):19406-19419.
- [16] LASSEN K G, XAVIER R J. Mechanisms and function of autophagy in intestinal disease [J]. Autophagy,2018,14(2):216-220.
- [17] ZHOU M, XU W, WANG J, et al. Boosting mTOR-dependent autophagy via upstream TLR4-MyD88-MAPK signalling and downstream NF- κ B pathway quenches intestinal inflammation and oxidative stress injury[J]. EBioMedicine,2018,35:345-360.
- [18] 刘占有,戴帆,王健宏,等. DUSP1通过AMPK/mTOR/ULK1信号通路介导BCG诱导的巨噬细胞自噬[J]. 免疫学杂志,2022,38(12):1013-1020,1029.
- [19] ZHOU M, XU W, WANG J, et al. Boosting mTOR-dependent autophagy via upstream TLR4-MyD88-MAPK signalling and downstream NF- κ B pathway quenches intestinal inflammation and oxidative stress injury[J]. E Bio Medicine,2018,35:345-360.
- [20] ARAB H H, AL-SHORBAGY M Y, SAAD M A. Activation of autophagy and suppression of apoptosis by dapagliflozin attenuates experimental inflammatory bowel disease in rats: Targeting AMPK/mTOR, HMGB1/RAGE and Nrf2/HO-1 pathways [J]. Chem Biol Interact,2021,doi:10.1016/j.cbi.2021.109368.
- [21] LI H, PANG B, NIE B, et al. Dioscin promotes autophagy by regulating the AMPK-mTOR pathway in ulcerative colitis [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol,2022,44(2):238-246.
- [22] LIAO Y, XU J, QIN B, et al. Advanced oxidation protein products impair autophagic flux in macrophage by inducing lysosomal dysfunction via activation of PI3K-Akt-mTOR pathway in Crohn's disease [J]. Free Radic Biol Med,2021,172:33-47.
- [23] 王晓燕,张曦文,李卫东,等. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨中医药通过活性氧介导的内质网应激调控细胞自噬和凋亡抑制结肠癌转移的研究概况[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):40-44.
- [24] WANG H, ZHANG L, LI Q, et al. Surface-layer protein produced by *Lactobacillus crispatus* JCM 2009 ameliorates lipopolysaccharide-induced inflammation through autophagy cross-talk with the NF- κ B signaling pathway [J]. Int J Biol Macromol,2021,166:633-640.
- [25] KUBOTA M, KAKIMOTO K, NAKAGAWA T, et al. Autophagy deficiency exacerbates colitis through excessive oxidative stress and MAPK signaling pathway activation [J]. PLoS One,2019,14(11):e0225066.
- [26] ZHANG Y B, LI S X, CHEN X P, et al. Autophagy is activated and might protect neurons from degeneration after traumatic brain injury [J]. Neurosci Bull,2008,24(3):143-149.

- [27] SLOWICKA K, SERRAMITO-GOMREZ I, BOADA-ROMERO E, et al. Physical and functional interaction between A20 and Atg16L1-WD40 domain in the control of intestinal homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1834.
- [28] NGUYEN H T, DALMASSO G, MULLER S, et al. Crohn's disease-associated adherent invasive *Escherichia coli* modulate levels of microRNAs in intestinal epithelial cells to reduce autophagy [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2):508-519.
- [29] 李旖旎, 张宇男, 赵璐, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨芍药汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(23):8-15.
- [30] 武永连, 陈鹏, 张加敏, 等. 溃疡性结肠炎中活性氧自由基的作用及中医药抗氧化治疗的研究进展[J]. *中国肛肠病杂志*, 2022, 42(5):75-80.
- [31] 戴悦婷, 唐志鹏. 溃疡性结肠炎肠黏膜损伤的研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(6):545-549.
- [32] CAO J, CHEN M, XU R, et al. Therapeutic mechanisms of berberine to improve the intestinal barrier function via modulating gut microbiota, TLR4/NF- κ B/MTORC pathway and autophagy in cats [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:961885.
- [33] RIZZO V, FERLAZZO N, CURRÒ M, et al. Baicalin-induced autophagy preserved LPS-stimulated intestinal cells from inflammation and alterations of paracellular permeability[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5):2315.
- [34] SU S, WANG X, XI X, et al. Phellodendrine promotes autophagy by regulating the AMPK/mTOR pathway and treats ulcerative colitis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12):5707-5720.
- [35] GUO W, SUN Y, LIU W, et al. Small molecule-driven mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inhibition is responsible for the prevention of colitis-associated cancer [J]. *Autophagy*, 2014, 10(6):972-985.
- [36] YANG J, YAO S. JNK-Bcl-2/Bcl-xL-Bax/Bak pathway mediates the crosstalk between matrine-induced autophagy and apoptosis via interplay with Beclin 1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10):25744-25758.
- [37] LV Q, XING Y, LIU J, et al. Lonicerin targets EZH2 to alleviate ulcerative colitis by autophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9):2880-2899.
- [38] 刘宇, 付赛卉, 史梦妮, 等. 翻白草调控线粒体自噬途径治疗UC的作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(15):3907-3914.
- [39] 刘晓兰, 张永忠, 张俊玲, 等. 苍术挥发油对溃疡性结肠炎大鼠的改善作用[J]. *天津医药*, 2020, 48(10):956-960.
- [40] PAN H H, ZHOU X X, MAY Y, et al. Resveratrol alleviates intestinal mucosal barrier dysfunction in dextran sulfate sodium-induced colitis mice by enhancing autophagy [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(33):4945-4959.
- [41] 张旭东, 柳娜, 景明, 等. 湿生扁蕾(口山)酮对溃疡性结肠炎肠纤维化大鼠肠上皮细胞Atg16L1、LC3表达的影响[J]. *中药材*, 2018, 41(3):720-724.
- [42] 王章流, 钟继红, 刘英超, 等. 雷公藤多苷片对溃疡性结肠炎小鼠结肠巨噬细胞自噬的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24(6):422-424.
- [43] DING W, DING Z, WANG Y, et al. Evodiamine attenuates experimental colitis injury via activating autophagy and inhibiting NLRP3 inflammasome assembly [J]. *Front Pharmacol*, 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.573870.
- [44] 于晓萍, 蔡永青, 周舒好, 等. 金丝桃苷对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用及机制研究[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(5):417-424.
- [45] ZHANG Y S, WANG F, CUI S X, et al. Natural dietary compound naringin prevents azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced chronic colorectal inflammation and carcinogenesis in mice [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(8):735-744.
- [46] 杨坤, 孟捷, 高霞, 等. 姜黄素联合阿托伐他汀对溃疡性结肠炎小鼠的保护作用及机制研究[J]. *世界中医药*, 2022, 17(2):182-186.
- [47] FAN Q, GUAN X, HOU Y, et al. Paeoniflorin modulates gut microbial production of indole-3-lactate and epithelial autophagy to alleviate colitis in mice [J]. *Phytomedicine*, 2020, doi: 10.1016/j.phymed.2020.153345.
- [48] XUAN H, OU A, HAO S, et al. Galangin protects against symptoms of dextran sodium sulfate-induced acute colitis by activating autophagy and modulating the Gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2):347.
- [49] WANG X, XU L, WANG T, et al. Pulsatilla decoction alleviates colitis by enhancing autophagy and regulating PI3K/Akt/mTORC1 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(3):108.
- [50] 韩莹, 蔡庆宇, 张岩. 香连丸对急性溃疡性结肠炎小鼠氧化应激介导的细胞自噬的影响研究[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(5):851-853, 862.
- [51] 樊冬梅, 索娜, 刘洁明, 等. 益气解毒方药干预致病

- 菌入侵后肠上皮细胞自噬基因 miR130a/Atg16L1 的表达[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(12): 1980-1987.
- [52] TAO Z, ZHOU X, ZHANG Y, et al. Xi Lei San attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in rats and TNF- α -stimulated colitis in CACO2 cells: Involvement of the NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 1610251.
- [53] CHENG X, DU J, ZHOU Q, et al. Huangkui lianhang decoction attenuates experimental colitis by inhibiting the NF- κ B pathway and autophagy [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 951558.
- [54] 王睿, 王键, 查安生, 等. 地马煎剂对溃疡性结肠炎大鼠 HIF-1 α /BNIP3/Becclin-1 通路相关蛋白及线粒体自噬水平的调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 3956-3959.
- [55] 张旭飞, 罗运凤, 高洁, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠脂质代谢及自噬的影响[J]. 中成药, 2022, 44(3): 739-746.
- [56] 郝民琦, 罗蓉, 王瑞琼, 等. 理中汤合四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠 JNK/Becclin1/Bcl-2 信号通路相关蛋白及基因表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(1): 65-72.
- [57] 游宇, 刘玉晖, 廖旺娣. 参苓白术散抗炎症性肠病作用与调节肠上皮细胞自噬的关系探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 51-56.
- [58] 戴彦成, 郑烈, 张亚利, 等. 健脾清肠方对 DSS 诱导结肠炎小鼠肠道动力学影响的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(2): 123-128.
- [59] 张涛, 马媛萍, 黄晓燕, 等. 健脾清热活血方干预 PI3K-Akt/mTOR 信号通路调控 CDK1 表达防治溃疡性结肠炎相关癌变[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(6): 1124-1128.
- [60] 王艺臻, 王佳林, 朱西杰. 基于细胞自噬蛋白 LC3、p62 研究不同微粒的复方蜥蜴散对大鼠溃疡性结肠炎的作用[J]. 中医学报, 2021, 36(6): 1246-1250.
- [61] 熊珮宇, 钟春, 张培旭, 等. 基于 AMPK/ULK1 自噬通路探讨人参败毒散对溃疡性结肠炎黏膜屏障的干预机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19): 52-59.

[责任编辑 张丰丰]