·综 述 General review·

肠缺血-再灌注损伤机制、预防和治疗

贾中芝

【摘要】 肠缺血性疾病易导致肠缺血-再灌注(I-R)损伤。肠 I-R 损伤机制涉及肠黏膜上皮细胞内线粒体损伤、自由基累积、Ca^{2+}超载,肠黏膜局部炎性反应及肠黏膜上皮细胞的凋亡等。预防措施包括缺血预处理和缺血后处理。治疗方法包括能量疗法、抗氧自由基疗法、抗白细胞黏附疗法等。了解肠 I-R 损伤机制,及时予以有效的预防和治疗措施是降低肠 I-R 损伤患者高死亡率的关键。

【关键词】 肠; 缺血–再灌注; 损伤

中图分类号:R543.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-07-0700-04

Intestinal ischemia-reperfusion injury: its mechanism, precaution and management

JIA Zhongzhi

Department of Interventional Radiology, Affiliated Changzhou Municipal No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu Province 213003, China

Corresponding author: JIA Zhongzhi, E-mail: 13616106021@163.com

【Abstract】 Intestinal ischemic disease may lead to intestinal ischemia-reperfusion (I-R) injury. The mechanism of intestinal I-R injury involves mitochondrial damage, accumulation of free radicals, overload of Ca^{2+}, local inflammatory response of intestinal mucosa, the apoptosis of intestinal mucosal epithelium, etc. The preventive measures for I-R injury include pre-treatment of ischemia and post-ischemic treatment. Therapies for I-R injury include energy therapy, anti-oxygen free radical therapy, anti-leukocyte adhesion therapy, etc. Fully understanding the mechanism of intestinal I-R injury and timely taking effective preventive and therapeutic measures are the key to reduce the high mortality rate of patients with intestinal I-R injury.(J Intervent Radiol, 2018, 27: 700-703)

【Key words】 intestinal; ischemia-reperfusion; injury

组织器官缺血后重获血供不仅不能使组织器官结构与功能得以恢复,反而可加重其损伤程度及代谢障碍,这种现象称为缺血–再灌注(I-R)损伤[1-2]。近年肠道缺血性疾病发生率逐年增高, 肠 I-R 损伤发生率也逐年增高[3-4]。为了进一步了解肠 I-R 损伤发生机制,提高对其认识,并给予及时有效的预防及治疗措施,降低死亡率,本文就其发生机制、预防及治疗作一系统综述。

1 肠 I-R 损伤发生机制

肠 I-R 损伤发生涉及多个环节,如肠黏膜上皮细胞内线粒体损伤、自由基累积、Ca^{2+}超载、肠黏膜局部炎性反应及肠黏膜上皮细胞凋亡等[5-6]。研究证实,肠 I-R 损伤最关键环节为肠黏膜上皮细胞内线粒体损伤,核心环节为肠黏膜上皮细胞内自由基连锁反应, 而最后通路则为肠黏膜上皮细胞内 Ca^{2+}超载[1,7]。

1.1 肠黏膜上皮细胞内线粒体损伤机制

I-R 可引起肠黏膜上皮细胞呼吸链自身酶复合体Ⅰ、Ⅱ活性显著下降,并产生大量活性氧自由基攻击肠黏膜上皮细胞内线粒体,使之结构和功能破坏、酶活性丧失;同时,线粒体膜屏障破坏导致大量离子内流并进入线粒体,使之肿胀,最终分解。因此,对肠黏膜上皮细胞内线粒体的保护是发挥抗肠 I-R 损伤作用的关键环节。

1.2 肠黏膜上皮细胞内自由基累积

自由基广泛存在于生物体内,机体在生理情况下不断产生氧自由基, 同时又不断将其清除掉,以

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.07.023

基金项目:国家自然科学基金(81401498)、江苏省'科教强卫工程'医学青年人才项目(QNRC2016270)、常州市科技支撑计划项目(CE20175038)、中国博士后科学基金(2018M630582)

作者单位:213003 江苏 南京医科大学附属常州市第二人民医院介入血管科

通信作者:贾中芝 E-mail:13616106021@163.com

维持机体动态平衡。肠 I-R 损伤时缺氧会导致肠黏膜上皮细胞内线粒体产生三磷酸腺苷(ATP)减少，Ca^{2+}在线粒体内积聚，破坏了线粒体基本功能，因此肠黏膜上皮细胞呼吸链功能发生障碍，同时肠黏膜上皮细胞内超氧化物歧化酶生成减少，使氧自由基生成积聚增多，而氧自由基是诱发自由基连锁反应的启动环节，其性质极不稳定，可不断地生成新的活性氧。在再灌注前数分钟内，缺血的肠黏膜上皮细胞突然获得血供及氧，将促使 ATP 合成增加，但也会加剧肠黏膜上皮细胞内 Ca^{2+}超载和中性粒细胞呼吸爆发，从而使大量氧自由基在缺血肠黏膜上皮细胞内积聚。

氧自由基对肠黏膜上皮细胞损伤的机制有：①破坏肠黏膜上皮细胞内线粒体；②对肠黏膜上皮细胞膜双层磷脂结构中脂类具氧化作用，从而改变肠黏膜上皮细胞膜流动性和通透性，并生成多种毒性物质如脂质过氧化物，直接损伤肠黏膜上皮细胞膜；③引起血小板和粒细胞在微血管中黏附、聚集，造成微循环障碍；④导致一系列复杂的生物活性分子产生一系列反应，如吞噬细胞激活及内毒素释放等。

1.3 肠黏膜上皮细胞 Ca^{2+}超载

肠黏膜上皮细胞内 Ca^{2+}超载是导致肠黏膜上皮细胞凋亡的最后通路。肠黏膜上皮细胞缺氧时导致 ATP 生成缺乏，细胞内 pH 值降低，使 Na^{+}/Ca^{2+}交换蛋白活性降低，进而使肠黏膜上皮细胞内 Na^{+}、Ca^{2+}增加，K^{+}降低，这些离子分布失衡破坏了肠黏膜上皮细胞的防御系统，使肠黏膜上皮细胞损伤加重。Ca^{2+}超载可通过数个途径加重肠黏膜上皮细胞 I-R 损伤[8]：①肠黏膜上皮细胞内外 Ca^{2+}平衡紊乱，引起并加重线粒体损伤。Ca^{2+}可抑制 ATP 合成，使之生成减少；Ca^{2+}对肠黏膜上皮细胞氧化还原反应、pH 值、渗透压、信号转导均具有重要作用。②Ca^{2+}可激活磷脂酶 A 和磷脂酶 C，使之降解为游离脂肪酸，从而释放大量花生四烯酸，导致肠黏膜上皮细胞脂质膜流动性降低，并增高肠黏膜上皮细胞膜通透性，致使肠黏膜上皮细胞肿胀；同时，花生四烯酸在环氧酶及脂氧酶作用下生成前列腺素、白三烯及自由基等活性物质并导致血管收缩，进一步造成肠组织缺血后低灌注。③Ca^{2+}增高导致活性钙调蛋白增加，Ca^{2+}与之结合将引起 5-羟色胺大量释放，从而引起血管痉挛，加重肠组织缺血与损伤。

1.4 肠黏膜局部炎性反应

炎性反应是导致肠 I-R 损伤的重要因素，肠黏膜局部大量炎性介质释放和炎性细胞产生引起机体炎性反应。炎性细胞主要是白细胞，炎性介质主要包括细胞因子、趋化因子和黏附分子等[9]。炎性细胞可阻塞微小血管，造成继发性肠组织低灌注，然后释放氧自由基和缩血管物质等使血管通透性增加，引起肠组织水肿。众多炎性介质可通过与内皮细胞粘连将其破坏，致使其凋亡，从而加重 I-R 区域肠黏膜上皮细胞损伤。

2 肠 I-R 损伤保护机制

机体在肠组织受到 I-R 损伤的同时，会调动一系列保护机制与之对抗。机体对抗肠 I-R 损伤的主要机制，一是通过蛋白激酶 B(PKB/Akt)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号转导通路[10]，二是释放抑制肠黏膜上皮细胞凋亡的相关物质。Lu 等[11]通过大鼠实验证实 Akt 参与调控细胞 I-R 损伤。Lin 等[12]研究证实 ERK 参与调控细胞 I-R 损伤，生存素(survivin)与肠黏膜上皮细胞凋亡密切相关，具有强大的抗凋亡能力，在抗凋亡中发挥重要作用。Shi[13]研究证实生存素可通过抑制半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(caspase)-9 活性抑制细胞凋亡。

诱导型一氧化氮(NO)可对抗 I-R 损伤，对 I-R 肠组织具有重要保护作用[14]。有研究显示，B 细胞淋巴瘤基因-2 通过与其它相关凋亡因子协调作用调控线粒体结构与功能稳定，从而产生抗细胞凋亡作用[15]。

3 预防措施

肠 I-R 损伤预防措施主要包括缺血预处理和缺血后处理[16-17]。缺血预处理指在肠组织缺血前提前进行一次或多次短暂重复缺血(30 s)及再灌注(30 s)，这样能提高肠组织对此后较长时间缺血的耐受性，从而减轻肠组织 I-R 损伤；缺血后处理指在肠组织缺血后、再灌注前予以几个循环短暂再灌注(30 s)和再缺血(30 s)，这样能保护缺血肠组织对 I-R 损伤的耐受性，进而起到保护作用。肠组织缺血一旦形成，缺血预处理即失去意义，而缺血后处理在治疗肠组织 I-R 损伤上正好弥补了缺血预处理不足，因此有更大的临床实际应用价值。尤其是在肠缺血发生后和开通血管前，采取缺血后处理措施可有效地降低肠组织 I-R 损伤。介入血管科医师了解此预防措施至关重要。

Yang 等[18]研究发现组织器官再灌注开始 1 min 内即可产生大量氧自由基，再灌注 4～5 min 时达到高峰，而缺血后处理是通过反复的、短暂的缺血和

再灌注交替循环降低了再灌注区域组织器官氧自由基生成底物供给,从而减少氧自由基生成,使之产生和清除趋于动态平衡。近期一项 meta 分析证实,缺血预处理可有效降低患者急性肾损伤发生率,降低死亡率[19]。也有 meta 分析发现,缺血预处理可有效改善组织对缺血的耐受力[20];缺血后处理可显著降低 I-R 损伤程度[21]。总之,目前有较多基础实验和临床研究均证实了缺血预处理和缺血后处理的临床价值。

4 治疗

肠 I-R 损伤治疗方法主要包括能量疗法、抗氧自由基疗法、抗白细胞黏附疗法等。

4.1 能量疗法

肠组织在缺血缺氧情况下,肠黏膜上皮细胞内缺乏足够 ATP 产生,其缺乏引起肠黏膜上皮细胞内代谢难以进行,导致缺氧部位肠黏膜上皮细胞凋亡。Lian 等[22]通过兔 I-R 损伤模型证实,经静脉给予 ATP 治疗可为缺血细胞提供能量,从而改善缺氧细胞能量供给及代谢,稳定缺氧细胞内外微循环,最终减轻 I-R 损伤。Meng 等[23]通过 Sprague-Dawley 大鼠模型证实,应用 ATP 可降低 I-R 损伤程度。目前虽有较多基础实验研究证实 ATP 干预 I-R 损伤的效果良好,但仍缺乏大型多中心临床实验研究证实。

4.2 抗氧自由基疗法

抗氧自由基是治疗肠黏膜上皮细胞 I-R 损伤的重要手段。目前有多种抗氧自由基物质,如三磷酸腺苷、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽、丙酮酸、甘露醇、银杏叶提取物等。Erol 等[24]通过动物实验发现,抗氧自由基可显著降低 I-R 区域细胞凋亡、坏死程度。Kezic 等[25]报道超氧化物歧化酶、谷胱甘肽等能显著降低心肌 I-R 损伤程度。

4.3 抗白细胞黏附疗法

被激活的白细胞具有一定的黏附作用,进而黏附于微小动脉内壁,导致微循环受阻,从而加重了肠黏膜上皮细胞缺血、缺氧。白细胞黏附作用与细胞黏附分子(CAM)密切相关,通过对 CAM 进行干预可有效地减轻白细胞黏附作用,减轻 I-R 损伤[26]。目前上市的白细胞趋化药物主要有血小板激活因子、抗 CDll/CDl8 单克隆抗体等,均经动物模型研究证实有助于减轻肠 I-R 损伤[27]。但尚无临床试验研究证实此类药物的疗效。

4.4 抗肠黏膜上皮细胞凋亡疗法

肠 I-R 损伤病理改变为肠黏膜上皮细胞凋亡。有研究发现,肿瘤坏死因子(TNF)-α、Fas、Fas-L、caspase-3、Bcl-2 抑制或激活与细胞凋亡密切相关[28]。Kawano 等[29]研究发现,抑制 TNF-α 表达会加重 I-R 损伤程度。Lian 等[22]发现,Fas-L、Bcl-2 表达与 I-R 损伤导致的细胞凋亡密切相关。目前抗上皮细胞凋亡药物仍处于研究开发阶段,尚无关于抗肠黏膜上皮细胞凋亡药物的研究报道。

5 结语

肠 I-R 损伤发生涉及肠黏膜上皮细胞内线粒体损伤、自由基累积、Ca^{2+}超载,肠黏膜局部炎性反应及肠黏膜上皮细胞凋亡等多个环节。预防措施包括缺血预处理和缺血后处理,尤其是缺血后处理,对减轻 I-R 损伤所致肠黏膜上皮细胞损伤具有临床可行性。治疗方法包括能量疗法、抗氧自由基疗法、抗白细胞黏附疗法等。相信随着研究的深入,在肠 I-R 损伤发生机制、预防措施及治疗方法方面必将有突破性进展。

[参 考 文 献]

[1] Katada K, Takagi T, Uchiyama K, et al. Therapeutic roles of carbon monoxide in intestinal ischemia-reperfusion injury[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(Suppl 1): 46-52.

[2] Rodriguez-Lara SQ, Cardona-Munoz EG, Ramírez-Lizardo EJ, et al. Alternative interventions to prevent oxidative damage following ischemia/reperfusion[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 7190943.

[3] Shen XF, Du JF, Zhao Y, et al. Phosphatase Wip1 as a new therapeutic target for intestinal ischemia-reperfusion injury[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10: 1591-1595.

[4] Liao YF, Zhu W, Li DP, et al. Heme oxygenase-1 and gut ischemia-reperfusion injury: a short review[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19: 3555-3561.

[5] Agrawal V, Gupta JK, Qureshi SS, et al. Role of cardiac renin angiotensin system in ischemia-reperfusion injury and preconditioning of heart[J]. Indian Heart J, 2016, 68: 856-861.

[6] Chen Z, Wu D, Li L, et al. Apelin/APJ System: A novel therapeutic target for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. DNA Cell Biol, 2016, 35: 766-775.

[7] Pac-Soo CK, Mathew H, Ma D. Ischaemic conditioning strategies reduce ischaemia/reperfusion-induced organ injury[J]. Br J Anaesth, 2015, 114: 204-216.

[8] Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury[J]. J Neurotrauma, 2000, 17: 871-890.

[9] Wang CX, Shuaib A. Involvement of inflammatory cytokines in central nervous system injury[J]. Prog Neurobiol, 2002, 67: 161-172.

[10] Zhao EY, Efendizade A, Cai L, et al. The role of Akt (protein kinase B) and protein kinase C in ischemia-reperfusion injury [J]. Neurol Res, 2016, 38: 301-308.

[11] Lu Q, Wang J, Jiang J, et al. rLj-RGD3,a novel recombinant toxin protein from Lampetra japonica, protects against cerebral reperfusion injury following middle cerebral artery occlusion involving the integrin-PI3K/Akt pathway in rats[J]. PLoS One, 2016, 11: e0165093.

[12] Lin B, Yu H, Lin Y, et al. Suppression of GRASP65 phosphorylation by tetrahydrocurcumin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury via ERK signaling[J]. Mol Med Rep, 2016, 14: 4775-4780.

[13] Shi Y. Survivin structure: crystal unclear[J]. Nat Struct Biol, 2000, 7: 620-623.

[14] Morse D, Choi AM. Heme oxygenase-1: the "emerging molecule" has arrived[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 27: 8-16.

[15] Gottlieb RA. Mitochondria and apoptosis[J]. Biol Signals Recept, 2001, 10: 147-161.

[16] Camara-Lemarroy CR. Remote ischemic preconditioning as treatment for non-ischemic gastrointestinal disorders: beyond ischemia-reperfusion injury[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 3572-3581.

[17] Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning[J]. Circ Res, 2015, 116: 674-699.

[18] Yang XM, Proctor JB, Cui L, et al. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44: 1103-1110.

[19] Zhang Y, Zhang X, Chi D, et al. Remote ischemic preconditioning for prevention of acute kidney injury in patients undergoing on-pump cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95: e3465.

[20] Salvador AF, De Aguiar RA, Lisboa FD, et al. Ischemic preconditioning and exercise performance: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Sports Physiol Perform, 2016, 11: 4-14.

[21] Jonker SJ, Menting TP, Warle MC, et al. Preclinical evidence for the efficacy of ischemic postconditioning against renal ischemia-reperfusion injury, a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11: e0150863.

[22] Lian ZX, Wang F, Fu JH, et al. ATP-induced cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury is mediated through the RISK pathway[J]. Exp Ther Med, 2016, 12: 2063-2068.

[23] Meng LM, Ma HJ, Guo H, et al. The cardioprotective effect of naringenin against ischemia-reperfusion injury through activation of ATP-sensitive potassium channel in rat[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2016, 94: 973-978.

[24] Erol B, Sari U, Amasyali AS, et al. Comparison of combined antioxidants and thymoquinone in the prevention of testis ischemia-reperfusion injury[J]. Andrology, 2017, 5: 119-124.

[25] Kezic A, Spasojevic I, Lezaic V, et al. Mitochondria-targeted antioxidants: future perspectives in kidney ischemia reperfusion injury[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 2950503.

[26] Pantazi E, Bejaoui M, Folch-Puy E, et al. Advances in treatment strategies for ischemia reperfusion injury[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17: 169-179.

[27] 吕 艺, 盛志勇, 黎君友, 等. 肠缺血再灌注大鼠小肠血管内皮细胞 ICAM-1 表达的变化及其与肠损伤的关系[J]. 中华普通外科杂志, 2000, 15: 145-147.

[28] 刘如秀, 谭 双, 吴振宇, 等. 强心复脉颗粒对兔缺血再灌注窦房结细胞凋亡及 Bax, Bcl-2, Fas-L 蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33: 76-81.

[29] Kawano K, Kim YI, Kai T, et al. Evidence that FK506 alleviates ischemia/reperfusion injury to the rat liver: in vivo demonstration for suppression of TNF-a production in response to endotoxemia [J]. Eur Surg Res, 1994, 26: 108-115.

(收稿日期:2017-07-14)
(本文编辑:边 佶)