

小肠缺血再灌注损伤的研究进展

张喜平, 封光华

张喜平, 封光华, 杭州市第一人民医院普外科 浙江省杭州市 310006
杭州市医药卫生科技计划资助项目, No. 2004BZ005
通讯作者: 封光华, 310006, 浙江省杭州市浣纱路261号, 杭州市第一人民医院普外科.
电话: 0571-87065701-11381
收稿日期: 2005-04-04 接受日期: 2005-04-09

摘要

缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是在缺血的基础上恢复血流后, 组织器官的损伤反而加重的现象, 是外科常见的一种损伤. 由于小肠为体内最大的细菌库和淋巴库, 小肠缺血再灌注除了会引起局部组织的损伤外, 更会由于细菌和毒素的释放, 移位到体循环而引起网状内皮系统发生系列反应, 甚至发生多系统器官功能不全综合征(SIRS), 故对于小肠的 I/R 损伤研究目前倍受重视. 对于小肠缺血再灌注损伤机制人们先后提出了能量衰竭、氧自由基损伤、白细胞黏附、内皮细胞损伤与递质病等一系列学说. 在近几年提出的细胞层面、基因层面和病理生理学层面上的一些新论断, 使机制的研究进一步完善和准确. 目前对于小肠缺血再灌注损伤的病理生理机制尚不清楚, 人们先后提出了一系列学说, 并针对可能的机制进行了许多研究, 提出了许多防治的方法, 有预处理法、药物治疗法、祖国传统医药疗法及一些基因、细胞层次上的疗法, 也都取得了很好的效果. 本文就小肠缺血再灌注损伤的机制、防治方法这两方面研究现状作一概述.

张喜平, 封光华. 小肠缺血再灌注损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13(11):1332-1334
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1332.asp>

0 引言

缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是在缺血的基础上恢复血流后, 组织器官的损伤反而加重的现象, 是外科常见的一种损伤. 1955年, Sewell 在结扎狗冠状动脉后发现了这一现象. 1960年, Jennings 第一次提出心肌再灌注损伤的概念. 这种损伤在各脏器严重感染、创伤、休克、脏器功能不全等疾病的病理演变过程中起了非常重要的作用. 近年来, 对于 I/R 损伤的研究比较活跃, 尤其是关于心、脑、肺、肝等脏器的 I/R 损伤的报道更是热门, 但对于小肠缺血再灌注损伤的研究起步比较晚. 1981年 Greenberg *et al* 证实猫小肠缺血 3 h 后再灌注时, 黏膜损伤更严重, 拉开了对于小肠 I/R 研究的序幕. 由于小肠为体内最大的细菌库和淋巴库, 小肠缺血再灌注除了会引起局部组织的损伤外, 更会由于细菌和毒素的释放, 移位到体循环而引起网状内皮系统发生系列反应,

甚至发生多系统器官功能不全综合征(SIRS), 故对于小肠的 I/R 损伤研究目前倍受重视. 本文就小肠缺血再灌注损伤的机制、防治方法以及模型建立方面的研究现状作一概述.

1 小肠 I/R 损伤机制

对于小肠缺血再灌注损伤机制人们先后提出了能量衰竭、氧自由基损伤、白细胞黏附、内皮细胞损伤与递质病等一系列学说. 在近几年又提出了细胞层面、基因层面和病理生理学层面上的一些新论断, 使机制的研究进一步完善和准确.

1.1 细胞层面上的研究现状 既往普遍认为组织缺血再灌注损伤后最终必将引起细胞死亡, 即坏死, 但最近研究表明, 在 I/R 损伤时除坏死外, 还存在另一种细胞死亡形式—细胞凋亡(apoptosis). 并且, 越来越多研究表明, I/R 损伤与细胞凋亡密切相关. 细胞凋亡是生物体内广泛存在的一种由细胞特定基因控制的、以细胞DNA降解为特征、无明显细胞溶解的细胞自杀过程. 多种脏器、组织历经缺血再灌注后均发现有细胞凋亡现象, 缺血再灌注期间影响细胞凋亡的因素, 如缺血、缺氧、氧自由基、细胞内钙超载、多种细胞因子等, 而细胞凋亡的调控与多种基因的调控有关, 如 Bcl-2 家族、Caspase 家族及核因子 κ B (NF- κ B) 等^[1]. Ikeda *et al*^[2] 证实细胞凋亡是小肠缺血再灌注损伤时黏膜细胞死亡的主要机制, 占死亡细胞总数的 80%, 其诱导机制包括: (1) 氧自由基直接造成细胞损伤; (2) 受损的小肠上皮及内皮细胞释放炎症递质, 加重全身炎症反应和细胞凋亡; (3) 肠黏膜屏障功能不全时, 菌群移位促进黏膜细胞凋亡.

1.2 基因层面上的研究现状 有关研究已证明, 细胞凋亡与增殖是在多种相关基因的共同调节下进行的^[3], c-Fos、PCNA 和 Bax 的表达特点显示出小肠缺血再灌注后, 白细胞、淋巴细胞和浆细胞等免疫细胞的生理功能发生改变, 并可能影响多种细胞因子的产生与作用. 赵佐庆 *et al*^[4] 也发现肠壁各层特别在肠绒毛固有层内的白细胞、淋巴细胞和浆细胞中, c-Fos、Bax、Bcl-2 和 PCNA 均有明显表达. 提示小肠 I/R 损伤与免疫细胞的凋亡相关基因的表达密切关系, 相关基因的表达可能参与了其生理活动和炎症反应过程.

1.3 病理生理学层面上的研究现状 I/R 损伤是一种复杂的病理生理改变^[5], 其产生机制、影响因素和损伤范围也较广泛. 目前认为, 除氧自由基损伤和细胞凋亡外, 再灌注过程中包括血管内皮细胞等组织细胞的炎症反应造成

的损伤已引起人们的关注. 有学者发现小肠I/R后, 其黏膜和肌层均有白细胞的聚积和炎性反应并且减弱了肌肉的收缩功能, 同时肠黏膜的屏障功能受到破坏. 如肠黏膜上皮细胞的坏死、脱落、出血及溃疡等. T淋巴细胞还能调节小肠I/R后微血管的炎症应答, 小肠内I/R损伤后伴随出现CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞的募集反应, 该反应是由内皮MAdCAM-1介导的. T淋巴细胞看上去调整了在发生I/R几小时后出现的多形核白细胞的募集反应^[6], 这对于抵抗小肠I/R损伤后出现的炎症反应有很大意义.

2 小肠I/R损伤的防治方法

目前对于小肠I/R损伤的病理生理机制尚不清楚. 人们先后提出了一系列学说, 并针对可能的机制进行了许多研究, 提出了许多防治方法, 有预处理法、药物疗法、祖国传统医药疗法及一些基因、细胞层次上的疗法, 都取得了很好的效果.

2.1 预处理疗法 用预处理来减弱I/R对小肠的损伤可以说是一个很好的方法, 近些年在这方面的研究也证实了这一方法的可靠性. 牛卫博 *et al*^[7]在研究小剂量FK506预处理对大鼠小肠I/R损伤中细胞凋亡的影响时, 建立大鼠小肠移植I/R损伤模型, FK506预处理. 结果小肠移植I/R损伤造成小肠黏膜细胞凋亡增加, 小剂量FK506预处理可有效减少I/R损伤引起的细胞凋亡, 减轻大鼠移植肠的I/R损害, 这种保护作用与热休克蛋白的合成有关. Lee *et al*^[8]发现用甘氨酸预处理热缺血再灌注损伤后的鼠小肠, 其损伤的严重度大大降低. 硒对抗自由基对心脏破坏作用被发现后, 对其他许多领域都产生了广泛的影响, Ozturk *et al*^[9]证实硒预处理可显著降低缺血再灌注所诱导的肠内损伤. Loong *et al*^[10]发现用厚朴酚预处理降低鼠小肠热缺血再灌注损伤的严重度也有良好的效果. Wu *et al*^[11]报道经缺血预适应处理的小肠能明显减弱I/R所带来的伤害. 可以说用预处理来防治小肠I/R损伤效果明显, 前景十分开阔.

2.2 药物疗法 药物疗法根据该种疾病的病理生理学特征, 从各个不同的角度提出治疗方法, 因此药物疗法是最全面, 最多元化的一种疗法. 补体系统被认为是一个引起小肠I/R损伤的重要原因, 环肽AcF-(OPdChaWR)[Ac-Phe(Orn-Pro-d-cyclohexylalanine-Trp-Arg)]是钙受体拮抗剂, 可以拮抗小鼠肠内局部I/R损伤^[12]. Arumugam *et al*^[12]研究了口服补体因子5受体拮抗剂对防治小肠I/R损伤的有效性, 实验表明在口服或静注一种C5a受体的拮抗物, 可以保护鼠I/R的损伤. 杨银辉 *et al*^[13]在研究碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)对缺血性损伤的保护作用及其分子机制时发现外源性bFGF对肠I/R损伤有保护作用, 其保护机制可能与损伤早期激活p38MAPK信号转导途径有关. 谷氨酰胺(Gln)、L-精氨酸(L-Arginine, L-Arg)和力肽等一些蛋白类物质对小肠I/R损伤也有治疗和协同作用, 其机制可能与影响*bcl-2*等一些相关基因

的表达有关^[14-15]. Ozturk *et al*^[16]发现一氧化氮的供体吗多明在减弱小肠再灌注损伤中起了很重要的作用, 其机制可能是通过降低膜NDA水平和MIS, 以及当需要补充肠内微循环血流量及组织学的损伤的时候, 调整肠内缺血后的再灌流量.

2.3 中医药疗法 临床与动物实验证实清热解毒、活血化瘀、通里攻下类中药在防治小肠I/R损伤方面有重要作用. 这类中药防治小肠I/R损伤的作用机制是减少肠腔内毒素的转运. 大黄是一种具有抗炎作用的中药, 他可以刺激肠道分泌并杀灭多种微生物, 在传统中医药中大黄素有“下瘀血, 血闭寒热, 破癥瘕积聚, 留饮宿食, 荡涤肠胃, 推新致新, 通利水谷, 调中化食, 安和五脏”的多项功能, 近年来研究发现, 其中的大黄素还可以抑制及细胞因子诱导主动脉平滑肌诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)基因表达^[17], 调节NO的释放. 李新宇 *et al*^[18]发现大黄可以显著改善小肠缺血再灌注导致的低血压状态, 并明显降低小肠缺血期和再灌注早期出现的血浆及肺组织肿瘤坏死因子(TNF)水平及肺和小肠组织的磷脂酶A2(PLA₂)的活性. 此外, 朱晓琴 *et al*^[19]报道川芎嗪可明显减轻大鼠小肠I/R损伤, 这与川芎嗪的钙拮抗作用、自由基清除作用以及抗氧化作用有关.

2.4 其他疗法 现今的一些研究表明一些人体自身因素的改变, 如传入神经元C、雌激素、组胺能神经、过高的体温等, 对于改善小肠I/R有很大意义. Pawlik *et al*^[20]报道传入神经元C对维持缺血小肠的活性具有很重要的作用, 其活性对肠系膜I/R损伤的保护起了重要作用. Yoshida *et al*^[21]也发现组胺能神经对鼠小肠黏膜I/R损伤后的细胞凋亡起到了很好的防治作用. 另外, 过高的体温对保护小肠免受I/R损伤也有十分积极的作用, 其机制可能是由于热休克蛋白的诱导^[22]. 上述新概念的提出对于我们扩大研究思路, 开发全新疗法均起到了积极的推动作用.

总之, 小肠I/R损伤作为一种外科常见疑难病, 由于其病理生理机制尚未完全清楚, 在学术界的研究和争论也很多, 希望以上有关小肠缺血再灌注的研究进展能对今后的研究起到一定的作用.

3 参考文献

- 1 王雨, 田伏洲. 缺血再灌注损伤与细胞凋亡. 中国普外基础与临床杂志 2002;9: 61-64
- 2 Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M, Koike M, Tamura J, Tong J, Nomura M, Itoh G. Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischaemia and ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium. *Gut* 1998;42:530-537
- 3 Liu X, Zhu XZ. Roles of p53, c-Myc, Bcl-2, Bax and caspases in glutamate-induced neuronal apoptosis and the possible neuroprotective mechanism of basic fibroblast growth factor. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;71:210-216
- 4 赵佐庆, 朱文侠, 张志培. 犬小肠缺血再灌注后NO和SOD的改变及免疫细胞凋亡基因的表达式. 第四军医大学学报 2003;24: 1700-1703
- 5 Bastide M, Bordet R, Pu Q, Robin E, Puisieux F, Dupuis B.

- Relationship between inward rectifier potassium current impairment and brain injury after cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:1309-1315
- 6 Shigematsu T, Wolf RE, Granger DN. T-lymphocytes modulate the microvascular and inflammatory responses to intestinal ischemia-reperfusion. *Microcirculation* 2002;9:99-109
- 7 牛卫博, 王为忠, 季刚, 陈会生, 罗兰. 小剂量 FK506 预处理对大鼠小肠移植缺血再灌注损伤中细胞凋亡的影响. 第四军医大学学报 2003;24:980-983
- 8 Lee MA, McCauley RD, Kong SE, Hall JC. Pretreatment with glycine reduces the severity of warm intestinal ischemic-reperfusion injury in the rat. *Ann Plast Surg* 2001;46:320-326
- 9 Ozturk C, Avlan D, Cinel I, Cinel L, Unlu A, Camdeviren H, Atik U, Oral U. Selenium pretreatment prevents bacterial translocation in rat intestinal ischemia/reperfusion model. *Pharmacol Res* 2002;46:171-175
- 10 Loong CC, Chiu JH, Tiao RC, Chiu YY, Wu CW, Lui WY. Pretreatment with magnolol attenuates ischemia-reperfusion injury in rat small intestine. *Transplant Proc* 2001;33:3737-3738
- 11 Wu B, Ootani A, Iwakiri R, Fujise T, Tsunada S, Toda S, Fujimoto K. Ischemic preconditioning attenuates ischemia-reperfusion-induced mucosal apoptosis by inhibiting the mitochondria-dependent pathway in rat small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G580-587
- 12 Arumugam TV, Shiels IA, Woodruff TM, Reid RC, Fairlie DP, Taylor SM. Protective effect of a new C5a receptor antagonist against ischemia-reperfusion injury in the rat small intestine. *J Surg Res* 2002;103:260-267
- 13 杨银辉, 付小兵, 孙同柱, 陈伟, 黎君友. 外源性碱性成纤维细胞生长因子对肠道缺血再灌注损伤的保护作用及机制. 中华实验外科杂志 2002;19:426-428
- 14 李孟彬, 王为忠, 李开宗, 张溪, 宋维亮, 罗兰. 力肽及精氨酸在大鼠移植肠缺血再灌注损伤治疗中的作用. 第四军医大学学报 2002;23:1566-1569
- 15 钟明安, 肖现民, 郑珊. 雌激素对青春期雌性大鼠肠缺血再灌注损伤的保护作用. 中华小儿外科杂志 2003;24:161-163
- 16 Ozturk H, Aldemir M, Dokucu AI, Yagmur Y, Kilinc N, Sahin AH. The nitric oxide donor molsidomine prevents ischemia/reperfusion injury of the adult rat small intestine. *Pediatr Surg Int* 2003;19:305-308
- 17 Matsuda H, Kageura T, Morikawa T, Toguchida I, Harima S, Yoshikawa M. Effects of stilbene constituents from rhubarb on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Bioorg Med Chem Lett* 2000;10:323-327
- 18 李新宇, 景丙文, 陈德昌, 张翔宇, 郭昌兴, 杨兴易, 陈学云. 大黄对大鼠肠缺血再灌注所致肺损伤过程中肿瘤坏死因子、一氧化氮和磷脂酶 A₂ 的影响. 中国危重病急救医学 1999;11:71
- 19 朱晓琴, 雷水生, 胡祁生. 川芎嗪对大鼠肠缺血再灌注损伤的作用及机制. 山东中医杂志 2002;21:490-492
- 20 Pawlik WW, Thor P, Sendur R, Biernat J, Koziol R, Wasowicz P. Myoelectric bowel activity in ischemia/reperfusion damage. Role of sensory neurons. *J Physiol Pharmacol* 1998;49:543-551
- 21 Yoshida T, Iwakiri R, Noda T, Okamoto K, Kojima M, Fukuyama K, Fujimoto K. Histaminergic effect on apoptosis of rat small intestinal mucosa after ischemia-reperfusion. *Dig Dis Sci* 2000;45:1138-1144
- 22 Sugiura M, Kuwabara Y, Mitani M, Sato A, Shinoda N, Kimura M, Yano M, Mitsui A, Suzuki T, Fujii Y. Effect of whole body hyperthermia on ischemia and reperfusion injury of rat intestine: real-time ATP change studied using (31)P-MRS. *Eur Surg Res* 2002;34:306-312

编辑 徐协群 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志 2005 年由月刊改为半月刊

本刊讯 中国科技期刊引证报告(2003 年版): 2002 年度世界华人消化杂志总被引频次 4151, 影响因子 1.926, 即年指标 0.424, 他引总引比 0.45, 引用刊数 173, 扩散因子 4.2, 被引半衰期 2.99, 地区分布数 26, 机构数 138, 国际论文比 0.03, 基金论文比 0.27. 2002 年度各学科影响因子较高的 3 种期刊排名: 世界华人消化杂志影响因子 1.926, 临床医学排名第 2 位. 2002 年度总被引频次较高的 20 种期刊排名: 世界华人消化杂志总被引频次 4151, 排名第 1 位. 世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,《中文核心期刊要目总览》2004 年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊, 2001 年度第一届中国百种杰出学术期刊, 2003 年度中国百种杰出学术期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录. 为适应我国消化病学专业基础与临床研究的快速发展, 从 2005 年开始, 世界华人消化杂志将由月刊改为半月刊, 大 16 开, 160 页, 每月 1, 15 日出版, 24 元/期, 全年 24 期, 邮发代号 82-262, 北京报刊发行局发行. (世界胃肠病学杂志 2004-06-15)