

川芎嗪在器官移植中防治缺血-再灌注损伤的研究进展

王树森 郑越

【摘要】 缺血-再灌注损伤(IRI)是指组织在缺血一段时间又恢复血液供应后,过量的氧自由基攻击重新获得血液供应的组织细胞。IRI发生在溶栓治疗、器官移植、烧伤等血液循环障碍时。川芎嗪是伞形科蒿木属植物川芎中的主要化学成分,具有抗血栓、抗IRI、保护心脑血管系统等药理作用。本文对近年来川芎嗪在器官移植中防治肾、肝以及心脏IRI的研究进展做一综述。

【关键词】 缺血-再灌注损伤;中药;川芎嗪;器官移植;氧自由基;药理作用

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2018)05-0015-03

川芎最初记载于《神农本草经》,至今已有几千年的应用历史。根据中药古书记载,川芎为伞形科蒿木属植物,药材取其根茎部,味辛,性温,归肝、胆、心包经,具有活血行气止痛的作用。川芎的主要化学成分包括生物碱(川芎嗪,即四甲基吡嗪)、酚类(阿魏酸)、挥发油(藁本内酯)等物质,其中川芎嗪为其主要活性物质,临床上被广泛用于治疗肾脏、肝脏、心脑血管、呼吸系统等疾病^[1]。既往研究证实,川芎嗪具有抗血栓、抗缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)、保护心脑血管系统、护肝及护肾等药理作用。本文对近年来川芎嗪在器官移植中防治IRI的研究进展做一综述,为进一步开发利用和研究川芎嗪提供参考。

1 川芎嗪防治肾缺血-再灌注损伤的研究进展

有多项研究证实川芎嗪可减轻肾IRI,进而保护肾功能。张雪霞等^[2]发现对经过川芎嗪处理的大鼠进行肾缺血-再灌注后,川芎嗪组大鼠的血尿素氮和血清肌酐均明显低于对照组。氧化应激在IRI中起到重要作用,组织缺血-再灌注会产生大量氧自由基,引起氧化应激增强。缺血组织中,因清除氧自由基的抗氧化酶类合成障碍,氧自由基对组织造成损伤,而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)能清除氧自由基进而减轻组织的IRI。

王娜等^[3]研究发现川芎嗪可提高肾组织SOD活性、降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 水平,从而减少氧自由基的生成和抑制脂质过氧化反应进而减轻肾IRI。黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)系统是缺血-再灌注时氧自由基的主要来源^[4]。罗梓垠等^[5]发现,川芎嗪可以通过抑制XO的活性,减少再灌注时氧自由基的产生,来延缓肾IRI的发展。

内皮素-1(endothelin 1, ET-1)是一种作用较强的内源性缩血管活性肽,肾缺血刺激使肾脏正常组织细胞ET-1的基因表达增强,引发肾脏血流动力学改变,进一步加重肾脏缺血。白鹭^[6]发现川芎嗪可降低患者体内血浆ET-1水平,表明川芎嗪具有减轻肾IRI的作用。

肾IRI引发的肾小管周围毛细血管内皮细胞功能障碍,进而引起内皮细胞结构及功能的改变,是IRI的病理学基础。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可作为早期肾脏缺血损伤的监测指标,周宏宇^[7]通过建立大鼠肾IRI模型,采用双抗酶联免疫吸附法测定大鼠血清中VEGF的表达水平,发现川芎嗪组血清VEGF表达水平明显低于IRI组,说明川芎嗪可抑制VEGF的表达,从而对肾脏结构和功能起到保护作用。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.05.015

基金项目:国家自然科学基金(81571555)

作者单位:075000 张家口,河北北方学院(王树森);解放军第309医院(郑越)

作者简介:王树森,女,1993年生,硕士研究生,研究方向为临床药学,Email: susyw1@126.com

通讯作者:郑越,男,1975年生,博士,副主任药师,研究方向为药理学,Email: zhengy309@126.com

2 川芎嗪防治肝缺血-再灌注损伤的研究进展

复杂肝切除术和肝移植术等外科手术均可导致急性肝IRI, 肝IRI是肝移植术后肝功能衰竭的主要潜在因素, 川芎嗪可通过多种途径减轻肝IRI^[8-13]。P-选择素是选择素家族中成员之一, 其在肝缺血-再灌注过程中可介导白细胞在组织内的黏附和浸润, 缺血-再灌注后肝组织中P-选择素明显增强, 应用P-选择素单克隆抗体可以减轻IRI。孙磊和朱永康^[9]认为川芎嗪可通过抑制肝组织中P-选择素的表达, 从而减轻肝IRI。此外, 肝IRI的发生机制与自噬、Ca²⁺、氧自由基及补体系统等多种因素密切相关^[10-11]。肝IRI时, 由于缺氧、Ca²⁺等因素的作用, 导致线粒体损伤。宋虎等^[10]认为线粒体自噬水平可直接影响肝IRI的程度。川芎嗪可以促进细胞的线粒体自噬^[14]。

氧自由基的形成是细胞损伤的主要诱因之一, 骆助林等^[11]通过大鼠实验证实, 川芎嗪可以减少肝缺血-再灌注后产生的氧自由基, 减轻氧化应激, 从而保护肝线粒体呼吸活性功能, 有效减轻肝IRI。

3 川芎嗪防治心脏缺血-再灌注损伤的研究进展

川芎嗪有助于维持机体体内一氧化氮浓度的稳定, 防止过量一氧化氮造成心肌组织损伤。川芎嗪还可抑制氧化应激反应, 从而增强心肌细胞对过量氧自由基损伤的耐受能力, 保持心肌细胞膜的完整性和保护心肌组织的正常生理功能。王策^[15]研究显示, 川芎嗪能够减弱大鼠心肌IRI的超氧化反应, 明显减少缺血-再灌注大鼠血清乳酸脱氢酶及MDA含量, 抑制心肌酶活性, 提高血清SOD活性, 减少血清C反应蛋白含量, 给予心肌细胞较好的保护功效。

心肌细胞凋亡是心肌IRI后心肌细胞损伤的重要方式。吕磊等^[16]研究发现, 川芎嗪通过升高凋亡抑制因子B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)水平, 从而减少细胞凋亡, 减轻心肌IRI, 这与Li等^[17]的研究报道结果相一致。丹参素和川芎嗪的共轭结合体能够有效破坏细胞内和线粒体的活性氧, 保护线粒体功能, 提高细胞内三磷酸腺苷水平并增强线粒体膜电位, 从而抑制离体心肌线粒体肿胀, 保护心肌细胞^[18]。川芎嗪能抑制血小板释放血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂), 调控前列环素(prostacyclin I₂, PGI₂)和TXA₂的平衡, 进而保护心肌缺血-再灌注时受损的心肌细胞^[19]。

4 小结

IRI是器官移植领域研究的热点与难点之一, 改善IRI的机制研究对提高移植器官的存活率具有重要意义。川芎嗪具有广泛的药理作用, 主要与提高组织SOD活性、降低MDA和TNF- α 水平, 抑制XO活性, 维持机体体内一氧化氮浓度的稳定等有关。目前临床上的治疗药物可使IRI的症状得到一定缓解, 但长期应用会出现诸多不良反应。

川芎嗪作为川芎的主要化学成分, 具有活血化痰、通经活络、改善微循环等作用, 在IRI的防治作用中具有良好的应用前景, 对其进一步研究, 将为川芎嗪的临床应用提供重要依据。

参考文献:

- [1] LIU C, LI Z, HUANG Z, et al. Ligustrazine enhances the hypnotic and analgesic effect of ketamine in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(5):690-696. DOI: 10.1248/bpb.b17-00869.
- [2] 张雪霞, 李毅, 周文英. 川芎嗪注射液对梗阻性黄疸肾缺血再灌注损伤大鼠肾功能及血清TNF- α 的影响[J]. *中国中医药科技*, 2016, 23(6): 677-679. ZHANG XX, LI Y, ZHOU WY. Effects of tetramethylpazine injection on renal function and serum TNF- α of obstructive jaundice rats with kidney ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2016, 23(6): 677-679.
- [3] 王娜, 许海江, 赵春玲. 川芎嗪对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[J]. *山西中医学院学报*, 2016, 17(4): 19-21. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2016.04.007. WANG N, XU HJ, ZHAO CL. Protective effect and mechanism of tetramethylpazine on renal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Shanxi Coll Tradit Chin Med*, 2016, 17(4): 19-21. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2016.04.007.
- [4] WON SJ, KIM JE, CITTOLIN-SANTOS GF, et al. Assessment at the single-cell level identifies neuronal glutathione depletion as both a cause and effect of ischemia-reperfusion oxidative stress[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(18): 7143-7152. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4826-14.2015.
- [5] 罗梓垠, 宋冬, 陈辉乐, 等. 氧化应激在兔肾缺血/再灌注损伤中的作用及川芎嗪干预[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(11): 947-950. LUO ZY, SONG D, CHEN HL, et al. Effects of oxidative stress on renal ischemia/reperfusion injury in rabbits and intervention with ligustrazine[J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol*, 2015, 16(11): 947-950.
- [6] 白鹭. 川芎嗪对慢性肾脏病患者血浆内皮素及一氧化氮的影响[J]. *河南中医*, 2018, 38(4): 638-641. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2018.01.0171. BAI L. The influence of ligustrazine on endothelin and nitric oxide of patients with chronic renal disease[J]. *Henan Tradit Chin Med*, 2018, 38(4): 638-641. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2018.01.0171.
- [7] 周宏宇. 大鼠肾缺血再灌注损伤后VEGF的表达及川芎嗪的干预作用[D]. 广西医科大学, 2017.
- [8] BHATIA-KIŠŠOVÁ I, CAMOUGRAND N. Mitophagy is not induced by mitochondrial damage but plays a role in the regulation of cellular autophagic activity[J]. *Autophagy*, 2013, 9(11): 1897-1899. DOI: 10.4161/auto.23979.
- [9] 孙磊, 朱永康. 川芎嗪大鼠肝脏/肾脏缺血再灌注损伤中P-选择素表达的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(1): 19-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2010.01.007. SUN L, ZHU YK. Effects of ligustrazine on P-selectin expression of rats with liver/kidney ischemia-reperfusion injury[J]. *J Clin Med Pract*, 2010, 14(1): 19-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2010.01.007.
- [10] 宋虎, 王振, 杜晨阳. 肝缺血再灌注损伤过程中细胞自噬的研究进展[J]. *天津医科大学学报*, 2018, 24(1): 87-90. SONG H, WANG Z, DU CY. Research progress on cell autophagy during hepatic ischemia reperfusion injury[J]. *J Tianjin Med Univ*, 2018, 24(1): 87-90.

- [11] 骆助林, 田伏洲, 汤礼军, 等. 川芎嗪预处理对大鼠肝缺血再灌注损伤能量代谢的保护作用 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2012, 43(4): 540-542, 546.
LUO ZL, TIAN FZ, TANG LJ, et al. Protective effect of ligustrazine preconditioning on hepatic energy metabolism in ischemia reperfusion injury of rat [J]. J Sichuan Univ (Med Sci Edit), 2012, 43(4): 540-542, 546.
- [12] 程颖. 机械灌注在肝移植中的应用 [J]. 器官移植, 2016, 7(5): 390-393. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.012.
CHENG Y. Application of mechanical perfusion in liver transplantation [J]. Organ Transplant, 2016, 7(5): 390-393. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.05.012.
- [13] 王清卿, 赵鑫, 陈玉超, 等. 肝脏缺血再灌注损伤机制及干预的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(6): 1225-1229. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.06.049.
WANG QQ, ZHAO X, CHEN YC, et al. Research advances in mechanisms and intervention of hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(6): 1225-1229. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.06.049.
- [14] CAO J, MIAO Q, MIAO S, et al. Tetramethylpyrazine (TMP) exerts antitumor effects by inducing apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 26(1): 212-220. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.03.028.
- [15] 王策. 川芎嗪预处理对大鼠缺血再灌注心肌氧化应激的保护作用 [J]. 中国伤残医学, 2015, 23(15): 37-38. DOI: 10.13214/j.cnki.cjotadm.2015.15.024.
WANG C. Protective effect of ligustrazine preconditioning on myocardial oxidative stress induced by ischemia reperfusion in rats [J]. Chin J Trauma Disabil Med, 2015, 23(15): 37-38. DOI: 10.13214/j.cnki.cjotadm.2015.15.024.
- [16] 吕磊, 张洁, 殷宇刚, 等. 川芎嗪减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌细胞凋亡及其机制研究 [J]. 东南国防医药, 2016, 18(4): 361-364. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2016.04.007.
LYU L, ZHANG J, YIN YG, et al. An investigation on the effects of ligustrazine in attenuating apoptosis of myocardial ischemia reperfusion injury in rats and its mechanism [J]. Mil Med J Southeast Chin, 2016, 18(4): 361-364. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2016.04.007.
- [17] LI Y, SONG P, ZHU Q, et al. Liguzinediol improved the heart function and inhibited myocardial cell apoptosis in rats with heart failure [J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(10): 1257-1264. DOI: 10.1038/aps.2014.75.
- [18] ZHANG X, LUO J, HUANG Y, et al. A novel danshensu-tetramethylpyrazine conjugate DT-018 provides cardioprotection by preserving mitochondrial function through the MEF2D/PGC-1 α pathway [J]. Curr Pharm Des, 2018, 23(39): 6062-6070. DOI: 10.2174/1381612823666170817125925.
- [19] 李寅超, 何永侠, 郜凤香, 等. 中药有效组分防治心肌缺血再灌注损伤机制研究进展 [J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(4): 501-505.
LI YC, HE YX, GAO FX, et al. Research progress on mechanism of effective components of traditional chinese medicine on prevention and treatment of myocardial ischemia reperfusion injury [J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2014, 38(4): 501-505.

(收稿日期: 2018-07-18)

(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)

(上接 364 页 from page 364)

- [15] CROZE LE, TETAZ R, ROUSTIT M, et al. Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors increases risk of de novo donor-specific antibodies [J]. Transpl Int, 2014, 27(8): 775-783. DOI: 10.1111/tri.12330.
- [16] DHAENZE T, HELTINGS N. Circulating follicular regulatory T cells in autoimmune diseases and their waning in multiple sclerosis [J]. Crit Rev Immunol, 2016, 36(6): 511-522. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.2017019850.
- [17] ZHU Y, ZOU L, LIU YC. T follicular helper cells, T follicular regulatory cells and autoimmunity [J]. Int Immunol, 2016, 28(4): 173-179. DOI: 10.1093/intimm/dxv079.
- [18] SHIPMAN L. Systemic lupus erythematosus: compromised pDC-BREG cell crosstalk [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(5): 253. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.43.
- [19] SAGE PT, SHARPE AH. T follicular regulatory cells [J]. Immunol Rev, 2016, 271(1): 246-259. DOI: 10.1111/imr.12411.
- [20] XU L, HUANG Q, WANG H, et al. The kinase mTORC1 promotes the generation and suppressive function of follicular regulatory T cells [J]. Immunity, 2017, 47(3): 538-551. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.08.011.
- [21] BORATYŃSKA M, SMOLSKA D. Inhibition of mTOR by sirolimus induces remission of post-transplant lymphoproliferative disorders [J]. Transpl Int, 2008, 21(6): 605-608. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00655.x.

(收稿日期: 2018-07-24)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)