

中药提取物对视网膜缺血再灌注损伤防治作用的研究进展

贾茜钰¹, 刘勤²

作者单位:¹(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃中医学院;
²(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃省人民医院

作者简介:贾茜钰,毕业于黑龙江中医药大学,在读硕士研究生,研究方向:眼底疾病。

通讯作者:刘勤,毕业于兰州大学医学院,眼科主任医师,甘肃省人民医院门诊部主任,硕士研究生导师,研究方向:眼底疾病、视神经疾病。summliu@126.com

收稿日期:2014-10-23 修回日期:2015-04-21

Research progress of traditional Chinese medicine extract for retinal ischemia - reperfusion injury

Qian-Yu Jia¹, Qin Liu²

¹Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Qin Liu. Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. summliu@126.com

Received: 2014-10-23 Accepted: 2015-04-21

Abstract

• Retinal ischemia - reperfusion injury (RIRI) is a common clinical disease, and the producing mechanism is still in research. Experimental and clinical research in recent years have showed that the mechanism of RIRI and oxygen free radicals, gene regulation, calcium overload, inflammatory cytokines and other factors are closely related. In this article, we summarized the current situation that the scholars at home and abroad study traditional Chinese medicine extract of prevention and treatment of RIRI.

• KEYWORDS: retinal ischemia - reperfusion injury; traditional Chinese medicine extract

Citation: Jia QY, Liu Q. Research progress of traditional Chinese medicine extract for retinal ischemia - reperfusion injury. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(5):810-812

摘要

视网膜缺血再灌注损伤 (retinal ischemia - reperfusion injury, RIRI) 是一种在临床上极其常见的疾病,其发病机制还在研究中,近年实验及临床研究发现 RIRI 的机制大多与氧自由基、基因调控、钙超载、炎症因子等因素密切相关。我们对近些年国内外学者对中药提取成分防治 RIRI 的研究进展进行综述。

关键词:视网膜缺血再灌注损伤;中药提取成分

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.5.17

引用:贾茜钰,刘勤. 中药提取物对视网膜缺血再灌注损伤防治作用的研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(5):810-812

0 引言

视网膜缺血与诸多眼部疾病的发生发展存在关联,临床上如视网膜血管栓塞性疾病、青光眼高血压状态、视网膜中央/分支动脉阻塞、早产儿视网膜病变及糖尿病视网膜病变都可引起视网膜缺血再灌注损伤 (retinal ischemia-reperfusion injury, RIRI)。

1 清除自由基和抗氧化作用

近年随着对视网膜缺血再灌注的研究,发现自由基连锁反应是造成视网膜组织损伤的核心环节^[1]。林美英等^[2]对大鼠 RIRI 造模后,对七叶皂苷钠治疗组与缺血再灌注空白模型组相比较,超氧化物歧化酶活性明显升高,而且丙二醛含量明显下降,由此数据可以得出七叶皂苷钠能有效对抗 RIRI 后所造成的氧化破坏,其作用机制可能与提高 SOD 和降低 MDA 含量有关。曾纪荣等^[3]证明,拳参提取物可通过提高 SOD 和 GSH-Px 的活性,降低丙二醛浓度,提升 ERG 幅度,故拳参提取物能够提高其抗氧化作用对眼功能起保护作用。练美莲等^[4]实验研究 RIRI 所介导的氧化反应,实验结果发现中药提取物川芎嗪具有有效稳定细胞膜的功能,尤其是稳定细胞核膜,降低脂质过氧化产物丙二醛,提高 SOD 酶活性和组织抗缺氧的能力,进而更好增强机体清除自由基的能力。张永利等^[5]研究发现野菊花注射液通过降低脂质过氧化物的产生,提高超氧化物歧化酶的活性,实验中治疗组各时点 MDA 水平均较损伤组低,而 SOD 活性均较损伤组高,因此野菊花注射液玻璃体内注射对视网膜具有保护作用。贺玲等^[6]研究葛根素对视网膜的保护作用,发现中药提取物葛根素可以提高高血压后视网膜 SOD 活性,降低丙二醛的含量,认为阐明葛根素可以减轻自由基对视网膜损伤,进而保护视功能。张然^[7]的生姜提取物的实验研究中发现,生姜提取物能减少对大鼠视网膜丙二醛和一氧化氮的含量,提高超氧化物歧化酶活性,降低视网膜损伤。

2 凋亡与基因表达

神经细胞凋亡在视网膜神经细胞缺失中起到了举足轻重的作用^[8],细胞凋亡亦是视网膜缺血再灌注的因素之一。秦梅等^[9]对大鼠视网膜缺血再灌注造模成功后使眼内保持高血压状态,通过观察三七总皂甙治疗组和空白组大鼠视网膜的病理学改变、相应原位细胞凋亡检测、免疫组织化学法检测 NF- κ B 表达的影响,研究发现三七

总皂甙通过抑制 NF- κ B 的活化方式以减轻细胞凋亡而降低 RIRI 对视网膜所造成的损伤,继而起到防护作用。张花治等^[10]通过对原花青素能够升高 RIRI 后大鼠视网膜中的 Bcl-2 蛋白表达与此同时下调 Bax 蛋白的反应,由此推测原花青素也存在抑制视网膜神经节细胞凋亡的功用,对缺血再灌注损伤后的视网膜视神经起到一定保护作用。刘莹等^[11]研究原花青素对大鼠 RIRI 中 NF- κ B 的表达具有抑制作用而对 RIR 损伤有保护作用。雷晓溪等^[12]对缺血再灌注造模后选取不同时间段的空白对照组及厚朴酚治疗组,结果表达出厚朴酚预处理治疗组能降低视网膜缺血再灌注后的细胞凋亡,实验同时证实了 Bcl-2 和 caspase-3 蛋白表达的调节参与这种保护机制,表明在 RIRI 前 24h 注射厚朴酚,可能对视网膜起保护作用,抑制神经元凋亡。李国栋等^[13]研究七叶皂甙钠通过抗炎、抗渗出、抗水肿的途径来抑制细胞内 Na⁺ 和 Ca⁺ 的内流,抑制视网膜细胞内钙超负荷等作用,抑制 caspase-3 的激活,控制细胞凋亡,加强再灌注后视网膜 ERG 的恢复,对损伤后的视网膜起到保护作用。游志鹏等^[14]研究 RIRI 后单核细胞趋化因子 1 的表达,选取空白组和葛根素治疗组,结果数据显示葛根素治疗组的单核细胞趋化因子 1 的表达明显低于再灌注组,单核细胞趋化因子 1 与缺血再灌注有着密切的关系,而葛根素可以通过抑制单核细胞趋化因子 1 的活性对损伤后的视网膜起到保护作用。朱远军等^[15]实验进一步证明葛根素还通过影响谷氨酸浓度,进而降低兴奋性氨基酸时对视网膜组织所产生毒性作用,减少神经细胞的变性和凋亡,保护了视网膜组织。游志鹏等^[16]在 β -七叶皂甙钠治疗组中得出单核细胞趋化蛋白 1 的表达低于缺血再灌注组的结论,表明 β -七叶皂甙钠能拮抗单核细胞趋化蛋白 1 在损伤后视网膜中的表达,抑制 MCP-1 对视网膜的损伤,起到对视网膜的保护作用。李晓宁等^[17]实验动物给予银杏叶提取物后,TUNEL 法提示 c-jun 双阳性细胞以及单纯 TUNEL 阳性染色细胞均减少。实验说明中药银杏叶提取物成分中存在抗凋亡的特性,而其抗凋亡机制可能与参与调控 c-jun 表达实现的,结论得出中药银杏叶提取物能够调节 c-jun 的表达,保护缺血再灌注诱导的视网膜细胞损伤。也有研究表明^[18]粉防己碱通过抑制激活半胱氨酸蛋白酶-3 和 Bcl-2 可以对小鼠视网膜神经节细胞免受缺血性损伤。Kara 等^[19]实验表明橙皮素和柚皮素可以通过抑制凋亡视网膜细胞有效保护大鼠 RIRI。

3 平衡钙离子稳态和兴奋氨基酸毒性

大量探究视网膜缺血再灌注病理生理机制的实验表明,兴奋氨基酸而引起的视网膜节细胞层和双极细胞层内的细胞元丢失和钙离子超载都是其不容忽视的原因。李静华等^[20]研究灯盏花素通过清除自由基、加强抗氧化能力、降低细胞内 Ca²⁺ 超载的多种途径来减轻 RIRI 后视网膜的中期内层水肿。赵奎卿等^[21]研究黄芪不仅可以降低视网膜内层水肿及缩小萎缩来平衡 Ca²⁺ 稳态,同时也可以减轻 nNOS 的激活和一氧化氮的生成,调节脂质过氧化反应,对大鼠视网膜缺血再灌注后损伤有保护作用。张远平等^[22]通过实验证实灯盏花素对 RIRI 起保护作用,且呈显著的量效关系,结果还发现灯盏花素在 RIRI 中可能不仅是抗氧自由基的路径,也在控制细胞钙离子内流中发挥一定作用。刘晓倩等^[23]发现白藜芦醇可能通过升高 HO-1,降低 MMP-9 及 iNOS 的表达对视网膜

神经发挥保护作用。刘金璐等^[24]对缺血再灌注损伤后第 1,2,3wk 时 RGC 密度进行计数。发现损伤后前 3wk 时 RGC 存活率为 91%,80%,52%,RIRI 后视网膜神经节细胞密度随时间延长而逐渐减少,呈负相关,而使用 CK2 抑制剂大黄素在 RIRI 过程中对视网膜神经节细胞有保护作用。赵易等^[25]研究复方樟柳碱可减轻缺血对视网膜的损害机制为节细胞线粒体肿胀程度轻,b 波明显恢复,复方樟柳碱对损伤后的视网膜有潜在的视神经保护作用。李月华等^[26]实验将银杏叶提取物与灯盏细辛从保护视网膜神经节方面的作用相比较,提示银杏叶提取物其不良反应相对小,疗效更为显著,作用机制多方面,多靶点,使用安全性强,更易推广使用。

4 抗炎与抗免疫作用

RIRI 的机制之一是过度的炎症反应,而 TNF- α 是主要的致炎因子。视网膜缺血再灌注后,TNF- α 释放更多白细胞,譬如多形核白细胞,增加白细胞-内皮细胞黏附分子的表达,加强白细胞黏附于小血管及毛细血管使其渗透性增强。活化的多形核白细胞能够释放多种炎症介质、氧自由基对缺血再灌注的视网膜造成进一步损害^[27]。游志鹏等^[28]在缺血再灌注大鼠造模 6h 后,观察大鼠视网膜组织中开始有 TNF- α 的表达,随着时间延长表达逐渐增强,当再灌注损伤 24h 时发现 TNF- α 的表达达到最高峰,继而逐渐减弱。结论表明 TNF- α 在再灌注后第 24h 表达最强,提示在此时视网膜功能受损最为严重。这与大鼠在再灌注损伤后第 24h 时 ERG a,b 波幅最低的结果相一致。实验研究表明葛根素通过抑制 TNF- α 的表达继而对 RIRI 后视网膜有保护作用。叶黄素可以减少胶质细胞增生,抑制 Müller 细胞炎症因子产生^[29],说明叶黄素对 RIRI 有抗炎作用。

5 对一氧化氮的调控

当视网膜缺血再灌注发生时,一氧化氮合成酶被多种细胞因子及炎症介质激活并产生反应,使 NO 大量产生,这也是造成 RIRI 的重要因素之一^[30]。高殿文等^[31]实验结论得出,刺五加可以控制视网膜谷氨酸升高及释放的 NO,降低了缺血再灌注后的视网膜一氧化氮(NO)含量,也就阻断了 NO 凋亡的通路,证明了中药刺五加不仅可以切断 NO 的通路,也能增强 SOD 活力、减低 MDA 含量,更有效地保护了视网膜节细胞。拳参正丁醇提取物^[32]从研究中发现其可以升高 T-NOS,另一方面保护 eNOS 活性,降低具有损伤作用的 iNOS 的活性,结果导致一氧化氮含量提高,提升视网膜细胞抗氧化能力和扩血管功能,对视网膜起保护作用。

6 展望

RIRI 在视网膜缺血性疾病中是广泛存在的,但是 RIRI 是由多种因素介导的复杂病理生理过程,如正常眼压性原发性开角型青光眼发病机制之一是缺血再灌注损伤引起视网膜节细胞凋亡,糖尿病视网膜病变中高眼压 RIRI 可致视网膜神经元变性及炎症细胞通过刺激细胞凋亡信号等,目前对其发病机制还在深入探讨研究中。近年中药提取物的多成分、多方面、多靶点在 RIRI 的治疗和保护中起到了不容小觑的作用,现多数实验证明中药提取成分如七叶皂苷钠、葛根素等可有效清除自由基和抗氧化作用,银杏叶、厚朴酚等通过抑制凋亡视网膜细胞的渠道可有效保护 RIRI 后的视网膜,黄芪、灯盏花素等可平衡钙离子稳态和兴奋氨基酸毒性保护视网膜神经

节,叶黄素、刺五加等通过抗炎抗免疫及对NO的调控作用从而对RIRI的视网膜有一定的保护作用。随着以上大量的基础实验对各种机制和中药对其作用的进一步深入研究,我们应该将实验研究的焦点聚集在一种中药提取成分的多靶点研究或多种中药联合在某个病理环节上作用的研究,对于中药提取物治疗RIRI的研究还处在上升阶段,还有很大的空间,值得进一步研究。

参考文献

- 1 吴江,李一壮,钱涛. 自由基与视网膜缺血-再灌注损伤. 眼科研究 2003;21(2):213-216
- 2 林美英,林水龙,赵晓霞,等. 七叶皂苷钠对大鼠视网膜缺血再灌注损伤SOD和MDA的影响. 中国伤残医学 2014;22(2):20-21
- 3 曾纪荣,曾庆磊,谢明红,等. 视网膜缺血再灌注损伤后拳参提取物对大鼠抗氧化作用的影响. 赣南医学院报 2011;31(3):332-333
- 4 练美莲,孙砚辉,陈苑,等. 川芎嗪液对大鼠视网膜缺血再灌注损伤模型的影响. 中药新药与研究药理 2006;17(4):260-261
- 5 张永利,张铁华,冯桂玲. 野菊花注射液玻璃体内注射对兔缺血再灌注损伤视网膜中SOD、MDA水平的影响. 山东医药 2011;51(2):27-28
- 6 贺玲,万新顺,韩丽英. 葛根素对实验性视网膜缺血-再灌注损伤后视神经的保护作用. 眼科新进展 2006;26(12):916-918
- 7 张然. 生姜提取物对大鼠视网膜缺血-再灌注损伤保护作用的实验研究. 硕士学位论文 2010
- 8 Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000;95(12):3702-3709
- 9 秦梅,陶黎明,代应辉,等. 三七总皂甙对大鼠视网膜缺血再灌注损伤的影响. 眼科研究 2007;25(11):835-838
- 10 张花治,刘莹,白丽君,等. 原花青素对缺血-再灌注损伤后大鼠视网膜Bcl-2和Bax表达的影响. 中国中医眼科杂志 2013;23(2):83-86
- 11 刘莹,张花治,白丽君,等. 原花青素对视网膜缺血再灌注损伤大鼠视网膜结构及核转录因子- κ B表达的影响. 中国中医药信息杂志 2013;20(5):32-34
- 12 雷晓溪,刘苏,鄢秀菊,等. 厚朴酚对兔视网膜缺血再灌注神经元凋亡和bcl-2、caspase-3表达的影响. 湖北民族学院学报医学版 2007;24(1):14-20
- 13 李国栋,袁援生,茶雪平,等. 七叶皂甙钠对大鼠缺血再灌注损伤后视网膜内Caspase-3表达的影响. 昆明医学院学报 2006;27(5):46-50
- 14 游志鹏,赵成. 葛根素对大鼠视网膜缺血再灌注损伤中单核细胞趋化因子1表达的影响及意义. 中国临床康复 2006;10(39):68-70

- 15 朱远军,金敏,高宗银,等. 葛根素对兔视网膜再灌注损伤中谷氨酸浓度的影响. 中国中医眼科杂志 2007;17(1):32-34
- 16 游志鹏,赵菊莲,汪昌运. β -七叶皂甙钠对大鼠视网膜缺血再灌注损伤中单核细胞趋化因子-1表达的影响. 中国现代医学杂志 2006;16(19):2925-2927
- 17 李晓宁,李旭,张晓,等. 银杏叶提取物对大鼠视网膜缺血再灌注损伤的保护作用. 中国老年学杂志 2012;32(7):1424-1426
- 18 Zhang X, Jizhang Y, Xu X, et al. Protective effects of remote ischemic conditioning against ischemia/reperfusion-induced retinal injury in rats. *Vis Neurosci* 2014;31(3):245-252
- 19 Kara S, Gencer B, Karaca T, et al. Protective effect of hesperetin and naringenin against apoptosis in ischemia/reperfusion-induced retinal injury in rats. *Scientific World J* 2014;2014:797824
- 20 李静华,张远平,赵学英,等. 灯盏花素注射液对实验性视网膜缺血再灌注损伤的保护作用. 云南中医中药杂志 2008;29(1):30-32
- 21 赵奎卿,贺经. 黄芪对大鼠视网膜缺血再灌注损伤的影响. 国际眼科杂志 2006;6(1):1042-1044
- 22 张远平,李静华,赵学英,等. 灯盏花素注射液对视网膜缺血再灌注损伤的保护作用. 眼科新进展 2008;28(6):422-424
- 23 刘晓倩. 白藜芦醇对大鼠视网膜缺血再灌注损伤的神经保护作用及保护机制. 硕士学位论文 2013
- 24 刘金璐,王春霞,宁远,等. 大鼠视网膜缺血再灌注损伤模型中大黄素对神经节细胞的影响. 中国医科大学学报 2013;42(1):4-7
- 25 赵易,陈丽娟. 复方樟柳碱对大鼠视网膜缺血再灌注损伤的保护作用. 国际眼科杂志 2010;10(12):2268-2270
- 26 李月华,徐亮,马科. 银杏叶提取物对大鼠视网膜神经节细胞的保护作用. 中国中医药信息杂志 2007;14(6):33-34
- 27 陈家伦. 胰岛素信号转导及临床意义. 国外医学内分泌学分册 2002;22(1):1-4
- 28 游志鹏,赵成. 葛根素对大鼠视网膜缺血再灌注损伤中肿瘤坏死因子- α 表达的影响及意义. 中国现代医学杂志 2007;17(3):275-278
- 29 Li SY, Fung FK, Fu ZJ, et al. Anti-inflammatory effects of lutein in retinal ischemic/hypoxic injury: *in vivo* and *in vitro* studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(10):5976-5984
- 30 张然,李平华. 一氧化氮与视网膜缺血再灌注损伤. 眼科研究 2009;27(10):935-938
- 31 高殿文,邵莉,杨飏. 刺五加对大鼠急性高血压缺血再灌注视网膜谷氨酸及一氧化氮含量的影响. 国际眼科杂志 2006;6(6):1294-1296
- 32 黄志华,李良东,黎晓,等. 拳参正丁醇提取物对视网膜缺血再灌注损伤时一氧化氮及一氧化氮合酶的影响. 时珍国医国药 2010;21(7):1591-1593