

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.20240313

基于线粒体功能障碍探讨中医药防治 炎症性肠病的研究进展

路晓培, 丁康, 谭妍妍[✉]

(南京中医药大学附属南京中医院, 江苏 南京 210001)

【摘要】炎症性肠病(IBD)是一组以慢性肠道炎症为主要特征的全球性疾病,包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC),目前病因和发病机制尚不完全清楚。线粒体是细胞中的重要器官,研究发现,线粒体膜电位下降、腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)产生减少、氧化应激加剧等现象可能促使免疫系统的异常激活,引起肠道黏膜屏障的受损,导致IBD的发生,并加速炎症进展。中药含有多种生物活性成分,具有修复线粒体功能、抑制炎症反应的潜力。因此本文基于线粒体功能对中医药防治炎症性肠病进行总结梳理,发现中医药对线粒体具有缓解氧化应激、调控线粒体自噬等作用,从而发挥抗炎、抗氧化、减轻肠黏膜损伤、延缓病情的作用,且中医药调控线粒体DNA(mtDNA)突变涉及到的炎-癌转化机制是当前的研究热点。

【关键词】线粒体;功能障碍;炎症性肠病;研究进展

【引用格式】

路晓培, 丁康, 谭妍妍. 基于线粒体功能障碍探讨中医药防治炎症性肠病的研究进展[J]. 中医药信息, 2024, 41(3): 77-84.

LU X P, DING K, TAN Y Y. Research progress of traditional Chinese medicine prevention and treatment of inflammatory bowel disease based on mitochondrial dysfunction[J]. Information on TCM, 2024, 41(3): 77-84.

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 是一组以慢性肠道炎症为主要特征的疾病^[1], 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 其症状主要有腹痛、腹泻、食欲减退、体重下降等。CD表现为透壁炎症, 可能影响胃肠壁的任何一层, 而UC是一种黏膜炎症, 仅限于结肠, 但至今其病因和发病机制尚不完全清楚。目前针对IBD的药物治疗主要包括氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂及口服小分子药物等, 由于其病机的复杂性, 目前尚未取得令人满意的治疗效果^[2]。

近年来研究发现, 线粒体功能障碍可能与IBD的

发生、发展密切相关, 其作为IBD的治疗靶点越来越受到关注。线粒体是细胞中的重要器官, 不仅是能量工厂, 还在细胞代谢、生物合成等过程中发挥着重要作用。研究表明, 线粒体膜电位下降、ATP产生减少、氧化应激加剧等现象可能促使免疫系统的异常激活, 引起肠道黏膜屏障的受损, 导致IBD的发生, 加速炎症进展^[3]。因此, 在治疗IBD中需要一种针对线粒体的有希望的治疗选择, 而中药及复方含有多种生物活性, 具有修复线粒体功能、抑制炎症反应的潜力。本文综述了线粒体在IBD中的作用, 以及中医药通过调节线粒体防治IBD的文献进行梳理, 现报道如下。

基金项目:江苏省基础研究计划自然科学基金项目(BK20221178);江苏省研究生实践创新计划项目(SJCX23-0933);宿迁市科技计划项目(自然科学基金)(K202144);江苏省中医药科技发展计划一般项目(YB2020029)

第一作者简介:路晓培(1997-), 女, 2021级中医外科学专业硕士研究生, 主要从事中医外科肛肠方向的研究工作。

✉通信作者简介:谭妍妍(1980-), 女, 副主任中医师, 主要从事中医药治疗炎症性肠病及盆底疾病的研究工作。

1 IBD中的线粒体功能异常

1.1 线粒体能量代谢障碍与IBD

线粒体是细胞中的能量产生细胞器,是细胞的动力之源,其能量代谢异常与ATP减少有关。线粒体能够通过嘌呤能受体发出信号参与炎症小体的激活,P2X7R作为嘌呤能受体的一种亚型,在ATP的加持下,可以刺激免疫细胞产生各种生物活性^[4]。

肠道上皮功能的完整性依赖于能量的维持,肠道炎症的发生被认为是肠上皮能量缺乏所致,且肠道组织中的微生物群与线粒体能量代谢是相互依赖的,肠道菌群信号传导可能会影响线粒体功能。实验表明,ATP水平降低会加剧局部炎症,使肠上皮细胞发生强烈的炎症反应,导致TNF、IL-6等炎症因子增加,反过来也损害ATP的产生,长此以往构成一个恶性循环;并且来源于肠道中的共生细菌或炎症组织中的受损细胞的ATP,可以持续激活P2X7R以增加细胞通透性并诱导细胞死亡^[4]。线粒体ATP的降低会使细菌内化增加,肠道上皮识别和杀死细菌的能力降低,体内平衡被打破,导致炎症的代谢应激。

综上所述,目前针对IBD的治疗以实现黏膜愈合为目标,可是对肠道的修复应该需要更高的能量来恢复至原始状态。因此,增加线粒体ATP的产生有望为肠上皮细胞增殖提供代谢能量,从而有效恢复屏障功能^[5-6]。

1.2 线粒体氧化应激与IBD

氧化应激(oxidative stress, OS)是机体的一种调节反应,过量的活性氧(active oxygen species, ROS)及活性氮氧化物(active nitrogen oxides, RNS)的积累打破体内稳态的平衡,会损害DNA、蛋白质和脂质等细胞分子,触发自由基反应,导致细胞氧化损伤。线粒体是细胞内ROS的主要来源,线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)介导了炎症小体NLRP3的激活,使得炎症细胞因子IL-18 β 、IL-3、IL-1 β 过量产生。

在IBD患者中的血浆、血清、呼出的空气及唾液中可检测出高浓度的氧化分子,然而其内源性抗氧化剂(还原型谷胱甘肽、 β -胡萝卜素等)减少,表明炎症状态下抵抗氧化应激的能力有限。对于IBD这种慢性炎症免疫性疾病来说,线粒体氧化应激促使ROS过度分泌,造成黏膜恶化甚则肠道通透性增加,肠道微生物运动改变,免疫细胞浸润,释放驱动IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 等炎症因子促进炎症,诱导程序性细胞死亡^[7-8]。腹泻是IBD患者标志性症状,常伴有黏液和血液,先前研究认为ROS可通过NF- κ B等信号

刺激炎症因子的产生,加剧肠道菌群失调^[9]。另外, WILSON等^[10]研究发现,氧化应激破坏紧密连接蛋白,进而导致水和离子从肠黏膜被动扩散至肠腔,发展为腹泻。过氧化氢(H₂O₂)是与创面愈合最相关的ROS,其参与止血、炎症、血管化和再上皮化的全过程,UC会吞噬大量白细胞浸润至黏膜间质,发生广泛黏膜损伤,导致ROS的产生和释放,如超氧化物和H₂O₂;并且CD患者细胞中H₂O₂浓度也显著增加,CD患者肠道受损后,ROS不断调节白细胞黏附分子表达以及诱导成纤维细胞、平滑肌和上皮细胞增殖和迁移来参与伤口愈合和组织再生,失衡的伤口愈合及再生反应会导致肠道纤维化,引起肠道狭窄^[8]。此外,大多IBD患者出现形体消瘦的肠外表现,不排除是脂质的过氧化引起肠上皮绒毛发育不全、吸收营养能力下降所致。

综上所述,线粒体氧化应激产生大量的ROS使肠道屏障受损,通透性增加,细菌等微生物自由进出肠道,且促进纤维化增生,加重炎症进展甚则肠道狭窄。这些研究表明,线粒体氧化应激可能成为UC和CD的潜在治疗靶点。

1.3 线粒体动力学(融合和裂变)失衡与IBD

线粒体通过融合和裂变实现质量控制,融合促进ATP的生成以及抑制mtDNA突变;裂变是细胞分裂、线粒体自噬以及线粒体凋亡所必需的。线粒体融合受损导致氧化磷酸化(OXPHOS)、mtDNA突变、ROS产生,致使TNF- α 、IFN- γ 等炎症因子分泌,加剧IBD病情的进展;线粒体裂变的破坏诱发线粒体自噬失调,线粒体功能受损以致能量代谢紊乱、ROS生成和释放异常、mtDNA生成异常,刺激炎症因子和炎症小体产生,激活炎症相关通路^[11]。

研究表明,肠道巨噬细胞线粒体动力学紊乱可能是IBD发生的一个重要组成部分,P110是一种通过抑制动力蛋白相关蛋白-1(dynamin-related protein 1, Drp-1)(线粒体裂变的主要介质)来减少线粒体裂变的分子,阻断DSS诱导肠炎小鼠肠道上皮细胞和巨噬细胞线粒体变化,抑制炎症、减少结肠炎并发症^[12]。有证据显示,UC患者结肠上皮细胞中的线粒体过度裂变,会损害结肠类器官中丁酸盐代谢,从而抑制干细胞增殖,表明抑制线粒体裂变可调控丁酸盐代谢,促进肠道黏膜愈合^[13]。实验证明,CD患者肠道中大肠杆菌-LF82感染,激活了Drp-1,使ROS生成增加,引起肠上皮线粒体动力学失衡,导致肠道上皮功能受损^[14]。说明抑制线粒体裂变部分恢复了大肠杆菌-LF82引起的上皮通透性增加,维护线粒体动力学功能,修复了肠道屏障。

综上所述,线粒体动力学是调节线粒体功能和肠道炎症反应的关键途径,在IBD治疗过程中如何以线粒体为靶点,改善线粒体动力学异常,规避不良反应是当下的研究方向,如可将P110作为一个有效靶点,是否能通过增加线粒体裂变和融合相关mRNA表达以及DROPI磷酸化来降低疾病的严重程度。

1.4 线粒体Ca²⁺紊乱与IBD

Ca²⁺是体内最丰富的阳离子之一,是信号传导中的第二信使,主要存在于细胞的线粒体、细胞质和内质网中,T细胞受体(T cell receptor, TCR)诱导的T细胞活化刺激内质网膜上的三磷酸肌醇受体(IP3R),导致内质网释放Ca²⁺至线粒体内,以确保线粒体内Ca²⁺浓度达到调控体内平衡的标准,一旦转移途径受损,线粒体中的Ca²⁺失调,会引发线粒体功能障碍,诱导细胞凋亡^[15]。

对于IBD患者而言,肠道黏膜屏障通过滋养肠道共生菌来维持肠道菌群的稳态,保护肠上皮免受致病菌的侵害,而肠黏膜的黏液分泌是一种依赖钙的生物过程,黏液分泌增加,导致Ca²⁺过载,黏液层通透性增加,肠道内病原体 and 细菌渗透黏液层甚则浸润到肠上皮,肠道炎症加重^[16]。体外研究表明,PKD4缺乏使得CD4 T细胞中的MAM形成减少,而MAM是内质网和线粒体之间钙转移的中心,这引起Ca²⁺内流及线粒体内Ca²⁺浓度的降低^[17]。TMX1是细胞钙的调节剂,可以增强Ca²⁺在MAM处释放,促进内质网-线粒体钙转运,刺激氧化磷酸化,参与ATP的生成,以调节氧化应激、代谢稳态、线粒体融合和裂变以及DNA损伤^[18]。此外,Ca²⁺激活的钾离子通道抑制了外周Treg细胞中的IL-10的表达,有益于IBD的治疗。

综上所述,调控线粒体钙的摄取及释放,维持线粒体内钙的平衡,防止ROS的过积及能量的过度消耗,降低线粒体功能障碍对淋巴细胞等内皮细胞的激活,减少IL-2、IL-4、IL-6、IL-17、TNF- α 和IFN- γ 等炎症因子的释放以改善病情。

1.5 mtDNA突变与IBD

人类mtDNA是一种存在于线粒体基质中的环状分子,含有37个基因,2个编码核糖体RNA、22个转移RNA和13个氧化磷酸化所必需的蛋白质^[19]。mtDNA缺乏组蛋白和相关保护系统,相比于DNA突变的程度更大,在NLRP3炎症小体活化中起到的关键作用,可以导致具有生物活性的IL-1 β 产生,而IL-1 β 和IFN- α 都破坏线粒体稳态,且由于mtDNA靠近电子传递链,容易受到氧化,也易引起DNA突变,激活致癌物^[20]。

IBD相关癌症为当下研究的热点,有学者认为,TP53和FBXW7突变似乎参与IBD相关异常增生和癌症的发展,是IBD的关键促炎因子,激活Toll样受体,通过NLRP3炎症小体和STING途径,触发MAPK和NF- κ B信号传导,损伤肠道屏障,加重炎症的进展,促进炎-癌的转化^[21]。动物实验证明,mtDNA与CD的疾病活动程度呈正相关,可以激活STING通路,触发巨噬细胞分泌IL-6、TNF- α 和IFN- β 等炎症因子,加重肠道炎症^[22]。mtDNA突变能损害氧化磷酸化和促进有氧糖酵解,加速细胞增长及随机扩增,在早期UC患者结肠黏膜组织中炎症进展迅速且高于其他疾病的癌化,且UC肠道中含有大量的大肠杆菌等微生物群,使得ROS生成增加,诱导mtDNA突变的高发生^[7]。NOD-2基因功能的丧失突变会进一步损害由DNP破坏线粒体ATP合成引起的上皮屏障功能,促使肠道黏膜防御功能丧失,上皮通透性增加,损害了巨噬细胞和潘氏细胞对肠道细菌的调控作用^[8]。

综上所述,mtDNA突变导致线粒体功能障碍,通过调节氧化应激、能量缺乏或代谢失衡,缓解IBD患者的肠道症状,并减少其并发症。

1.6 线粒体自噬与IBD

线粒体自噬是人体内适者生存的自然法则,指细胞通过特定的机制减轻氧化损伤,选择性清除和降解受损、衰老的线粒体,促进线粒体再生和循环,维持细胞稳态和防控疾病,包括微噬、伴侣介导的自噬和巨噬^[21],在调节免疫及参与炎症反应中尤为关键^[23]。线粒体自噬在肠上皮内被激活,VINCENT等^[24]认为,Nix是线粒体自噬中的关键蛋白质,Nix介导的线粒体自噬可以调节肠道炎症期间的线粒体损伤,减轻炎症反应。Parkin是一种E3泛素-蛋白连接酶,其会被积聚在受损线粒体外膜上的Pink1磷酸化以调节线粒体稳态、发挥抗氧化应激及线粒体自噬作用。实验发现,维生素D/维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)破坏可能使肠上皮愈合能力下降,损害黏膜屏障,Parkin诱导的VDR降解可通过促进VDR与p62结合的自噬-溶酶体途径而实现,因此Parkin/VDR通路在肠上皮细胞中过表达,可以保护肠黏膜屏障,减轻肠道炎症^[25-26]。

线粒体自噬失调可引起肠道细菌及其他微生物清除受损、感染易感性增加。研究发现,ATG16L1、IRGM等自噬基因缺失及溶酶体功能破坏会导致自噬介导的肠上皮细胞内细菌清除受损,引起细菌载量增加和炎症信号通路激活^[23]。自噬失调与CD的发病机制有关,CD患者发病表现为一种“跳跃性病变”,潘氏细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞浸润至口腔至肛门

消化道的任何部位,会出现标志性肉芽肿性病变。潘氏细胞位于小肠隐窝基底部,通过分泌溶菌酶、防御素、血管生成素-4(Ang-4)保护宿主免受肠道致病菌的侵害,促进肠上皮再生,潘氏细胞的缺乏被认为是肠道炎症的可能标志^[26]。高级氧化蛋白产物(AOPP)在CD组织中与溶菌酶表达呈负相关,其通过促进内质网应激、MAM形成、Ca²⁺释放、MPTP降低引起线粒体相关内质网膜形成,诱导潘氏细胞缺陷^[26]。KHALOIA等^[27]建立了TNF^{ΔARE}类器官模型,发现小鼠回肠炎中自噬相关蛋白的改变与潘氏细胞颗粒胞吐途径的破坏有关;而肠道干细胞中的Hsp60缺乏会导致线粒体功能障碍。研究显示,线粒体自噬相关蛋白Parkin和PINK1在UC患者中表达不足;CLUH是人巨噬细胞中促炎因子分泌的负调节因子,可以激活线粒体自噬控制炎症,UC患者组织中的CLUH水平显著降低,导致线粒体裂变增强,线粒体自噬抑制和溶酶体功能障碍^[28]。

综上所述,在治疗IBD过程中尝试激活线粒体自噬以抑制IBD患者的肠道炎症,免疫抑制剂、抗TNF- α 等药物,如硫嘌呤、英夫利昔单抗已被证明可以通过激活M2型巨噬细胞和NF- κ B降解来诱导自噬。虽然这些药物已广泛运用于临床,但其改变自噬的确切机制尚未完全阐明。

1.7 线粒体介导的凋亡与IBD

细胞凋亡是一种受调节的程序性细胞死亡途径,以防止对组织及生物体产生不必要的免疫反应,主要由外在途径(激活细胞膜或细胞质中的死亡受体)以及内在途径(利用线粒体的独特特征启动死亡细胞)实现^[29]。线粒体介导的凋亡是由Bcl-2家族成员调节的,线粒体在细胞凋亡过程中历经破碎、线粒体嵴重塑、电位丧失等重组,线粒体外膜透化(MOMP)被认为是线粒体细胞死亡的关键步骤,是一种单向历程。

研究表明,线粒体介导的凋亡能够通过损伤相关分子模式(DAMPs)引发炎症,可刺激BAX/BAK孔的形成和逐渐扩张,细胞色素c、SMAC和Omi等蛋白外泄,加速mtDNA的释放,激活cGAS/STING途径,抑制半胱天冬酶的活化,诱导NF- γ B途径的激活,引发I型干扰素反应,导致IL-1 β 和IL-18等促炎因子生成增加^[30]。大量证据支持,可以通过控制细菌感染调节细胞凋亡,DANNE等^[31]通过流式细胞术测定发现中性粒细胞中的Card9缺失诱导线粒体过度活化并降低糖酵解活化,mtROS生成增加,而mtROS是细胞凋亡的主要决定因素,是正常中性粒细胞的主要能量来源,最终会引起中性粒细胞过早死亡并丧失抗菌能力,损

害周围组织、加重炎症。研究表明,心磷脂可以激活巨噬细胞中的TLR4,模仿细菌LPS诱导的炎症信号传导,能促进BAX孔形成,诱导NLRP3炎症小体的激活,MOMP介导的SMAC可以触发巨噬细胞中的炎症小体活化^[32]。

综上所述,维持线粒体膜蛋白的有限释放、调控半胱天冬酶的活性、激活BAX/BAK孔、释放免疫抑制剂来创造抗炎微环境。

2 中医药调控线粒体功能防治IBD

中医学中没有关于IBD病名的记载,根据其典型临床症状,最早可以追溯至《黄帝内经》“肠澼”一词,大多医家认为其与湿热蕴肠有关。中医药在IBD的临床中已取得较为满意的治疗效果,且中医药治疗线粒体功能障碍导致的IBD的研究已成为当下的热点。

2.1 中药单体及化学成分调控线粒体功能治疗IBD

研究发现,结肠炎大鼠结肠黏膜损伤严重,具体表现为糖酵解和pH增加、ATP4a的表达下调,而三七能够增加结肠上皮ATP4a蛋白的表达,增加ATP的含量和SOD活性,逆转pH值,减轻糖酵解,促进结肠黏膜损伤的修复^[33]。线粒体氧化应激使得ROS过量分泌,激发炎症机制,引起IBD的发生,中医药对IBD的治疗在线粒体氧化应激方面颇有优势。促红细胞生成素-2(Epo2)是UC的关键调节因子,使用美洲大蠊干预DSS诱导的UC小鼠模型后,发现Epo2调控的下游蛋白GCLM、GPX1、HO-1和NQO2的表达显著增加,说明美洲大蠊提取物能够激活Epo2信号通路抑制氧化应激和炎症反应,恢复氧化还原平衡,并防止结肠炎损伤的加重^[34]。近年来,多项研究证实姜黄素、槲皮素、白藜芦醇等可以调节肠道微生物群以达到治疗IBD的目的。姜黄素可以清除肠道内超氧阴离子和脂质过氧化物,抑制线粒体内外的ROS产生,中和过多的ROS,从而提升谷胱甘肽水平,增强线粒体耦合效应,并逐渐修复了黏膜氧化还原平衡,以改善细胞凋亡,达到抗炎、抗氧化的目的;姜黄素还可以增加丁酸盐的水平,保护肠道微生物菌群平衡,增强ZO-1等紧密连接蛋白的表达,促进SOD的活性,并抑制MAPK/NF- κ B/STAT3途径诱导的细胞凋亡;此外,姜黄素通过抑制JAK7/STAT15信号通路,下调IL-21、IL-1、IL-5等促炎细胞因子的水平,以此来调节巨噬细胞的极化缓解氧化应激^[35-36]。槲皮素已被确定对Caco-2细胞具有保护作用,以防止H₂O₂增加细胞内谷胱甘肽含量诱导的氧化损伤,维持了肠道共生微生物的稳态^[36]。白藜芦醇通过诱导Tregs和抑制Th17细胞来调节肠道微生物群以消除结肠炎的发生,减少中性粒细胞对结肠

组织的浸润,降低了IL-8的水平^[36]。线粒体功能和氧化应激相关的通路在芦荟凝胶的作用过程中也发生着显著改变,具体表现为激活Nrf2,降低ROS水平,减轻线粒体功能障碍及肠上皮细胞损伤^[37]。

线粒体处于“分裂-融合”的动态平衡中,中医药能通过控制线粒体动力学平衡以治疗和延缓IBD疾病进程,对肠道发挥保护作用,但目前关于此研究的文献较少,党参含有多糖类、黄酮类、苯丙素类、生物碱等多种化学成分,具有健脾益肺、养阴生津之功。李芳等^[38]研究结果显示,党参作为治疗UC的常用药物,可下调p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、Keap1、MIRO和DRP1蛋白表达,上调Nrf2、FTH1和GPX4蛋白表达,其不仅发挥抗氧化应激作用,还具有调节线粒体动力学、促进能量代谢等作用,具体通过干预Keap1/Nrf2/GPX4、DRP1信号通路而实现。

“彝药”翻白草历史悠久,其化学结构复杂、药理活性广泛,能提高Parkin、NF- κ B等蛋白的表达以调控线粒体自噬治疗UC,然而目前应用较少^[39]。大量研究发现,甘草可以激活Nrf2的核因子,增加线粒体膜电位,降低体内ROS的含量,减少IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 等促炎因子的分泌,增加超氧化歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的含量,且通过激活Nrf2/PINK1通路促进线粒体自噬^[40]。丁酸钠是一种由肠道微生物发酵膳食纤维所产生的短链脂肪酸,有研究发现其抑制了NF- κ B的磷酸化和NLRP3炎性体的激活以改善结肠炎;并通过激活Pink1/Parkin的表达促进线粒体自噬的发生^[9]。黄蜀葵花总黄酮具有抗炎、抗氧化、调节免疫等作用,张慧翔等^[41]研究认为,黄蜀葵花总黄酮可以激活AMPK/mTOR通路调节肠道成纤维细胞自噬以抑制I型胶原蛋白生成,改善肠道纤维化,进一步证实了黄蜀葵花总黄酮具有改善CD肠道纤维化的作用。平鲐海蛇乙醇提取物可能通过减少p65磷酸化,抑制NF- κ B信号通路转导,进而激活自噬,缓解TNBS诱导的CD小鼠结肠黏膜炎症^[42]。牛蒡苷元是一种从牛蒡子果实中分离的植物雌激素,被证明可以调节ER β /TRIM21/PHB1通路而选择性地抑制线粒体介导的细胞凋亡,增加杯状细胞的数量,从而促进黏液分泌并维持IBD肠道屏障的完整性^[43]。樱花素(sakuranetin, SK)是一种甲氧基类黄酮物质,赵雅静等^[44]建立TNBS诱导的结肠炎模型小鼠发现SK能显著降低凋亡信号的激活(上调Bcl-2,下调Bax和Caspase-3),抑制TLR4/NF- κ B凋亡信号的激活,结果提示,SK能够改善CD肠道炎症和肠组织损伤,维护肠道屏障功能。

此外,鱼腥草酸钠^[45]、青藤碱^[46]、黄芪甲苷^[47]、木犀

草素^[48]等对线粒体功能均有一定的维护作用,起到降低炎症因子的形成、维持内环境稳态、减轻肠黏膜损伤和延缓病情的作用。

2.2 中药复方调控线粒体功能治疗IBD

中药复方可以整合多味中药单体的功效,从而发挥最大程度的治疗效果。葛巍等^[49]研究证实,四神丸可有效恢复Atp5g1、Atp5e、Atp1a3和Atp6v0c等mRNA的正常水平,通过调节ATP酶活性,增加ATP浓度,改善线粒体能量代谢以治疗UC,然而其具体治疗靶标尚待进一步明确。此外,中医序贯疗法可以调控线粒体质量,研究证实,无论在UC疾病的缓解期还是活动期对ATP分解酶($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP酶}$, $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP酶}$)表达水平的改善均优于美沙拉嗪,并能有效改善UC患者腹痛、腹泻、黏液脓血便等症状^[50]。

线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所,氧化应激反应会致使IBD的发生,目前中医药对调控线粒体氧化应激水平以治疗IBD有良好的作用。研究表明,白头翁汤具有改善线粒体功能、调整肠道菌群、抗炎、修复溃疡等作用,其通过抑制亮氨酸相关的mTORC1信号和减少氧化应激来减轻DSS诱导的UC动物的肠道炎症^[51]。谢家诚等^[52]观察到乌梅丸合甘草泻心汤可以通过清除氧自由基以提高结肠黏膜SOD水平,降低丙二醛(MDA)水平从而减轻结肠黏膜过氧化以调节机体免疫功能,修复肠黏膜。

线粒体“融合-裂变”动力学失衡与IBD的发生及疾病的进展有关,中药复方能够改善线粒体动力学异常而阻断疾病进展。代汝伟等^[53]建立急性UC小鼠模型,发现自拟加味白头翁汤(加入青蒿、虎杖)能改善线粒体活性,增加结肠上皮线粒体分裂蛋白Drp1的表达、激活线粒体分裂,促进自噬以减少IL-6等炎症因子,最终达到减轻UC小鼠肠道黏膜炎症的作用。有研究发现,《伤寒论》中的经典方剂葛根芩连汤通过下调白细胞介素(IL)-1 β 和丙二醛(MDA)的表达,减少了杯状细胞的丢失,减轻了肠上皮超微结构的破坏,且降低了FITC-葡聚糖的通透量,增加跨内皮电阻力,抑制IL-21、IL-17A和丙二醛(MDA)的表达,促进SOD、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)、ZO-1、IL-4、IL-10、TGF- β 的生成,说明加味葛根芩连汤是一种有效的抗炎剂,可维持线粒体动力平衡,减轻氧化应激,改善肠道炎症,修复肠屏障损伤^[54]。

线粒体可以储存钙离子,中医药能控制线粒体内钙离子浓度的动态平衡,然而目前关于中药复方靶向于线粒体钙离子的研究依据较少,未来可以进一步进行临床及实验论证。

线粒体自噬作为调控机制,作用减弱或过度自噬会导致肠道发生病理改变,且mtDNA突变会使肠上皮发生应激以致炎症持续存在,甚则发生凋亡,致使“炎-癌”转化。既往研究表明,养阴生肌散通过AMPK信号通路调控自噬以改善CD肠纤维化^[55];血竭散可能通过调控mTOR/Beclin1信号通路抑制自噬,逆转炎症小体过度活化,改善TNBS诱导克罗恩病大鼠模型肠道的炎症^[56]。此外,黄芩汤能通过促进PINK1/Parkin通路以诱导线粒体自噬,缓解氧化应激反应,进而抑制NLRP3炎症小体的活化;且动物实验发现此复方抑制了大鼠结肠上皮组织mtDNA含量,减少了TLR4、p-PI3K和p-Akt炎症信号通路的表达,降低了促炎细胞因子IL-6、IL-17和IL-23的产生,减弱了肠黏膜上皮炎症细胞浸润^[57]。线粒体是细胞凋亡的调控中心,中药复方左金丸可下调UC小鼠肠黏膜Bax、Caspase-3蛋白表达,上调Bcl-2蛋白表达,恢复肠道免疫平衡状态,从而抑制肠黏膜上皮细胞的过度凋亡,减轻黏膜损伤,促进黏膜修复,有效缓解炎症和溃疡形成^[58]。

另外,中药复方祛瘀生新方^[59]、地马煎剂^[60]等也能逆转线粒体功能障碍以修复肠道黏膜屏障,改善肠道炎症。

3 小结与展望

IBD发病机制极其复杂,尚未完全明确。线粒体功能障碍所引起的肠道炎症和屏障破坏引起广泛了关注,大多研究认为可以调节NF- κ B等信号干预氧化应激,提高肠上皮ATP,减少ROS的释放以修复肠道屏障,维持肠道菌群的稳态,减缓炎症。中医药干预线粒体功能障碍、维持线粒体质量主要集中在氧化应激、线粒体运动学(融合和裂变)、线粒体自噬、线粒体凋亡等方面,涉及到的炎-癌转化机制是当前的研究热点,然而对于mtDNA突变、钙离子紊乱研究甚少,且中药治疗机制研究尚未明确阐明。近年来,除了甘草、姜黄素、槲皮素、白藜芦醇、丁酸钠、美洲大蠊提取物等特定单体以及葛根芩连汤、黄芩汤、白头翁汤、四神丸、祛瘀生新方等中药复方的治疗,还开展了很多治疗新策略,比如纳米技术、化学修饰等,均提示以线粒体为靶标的中药单体及化学成分、中药复方能够有效修复肠黏膜屏障,改善肠道炎症,减轻病情并缓解症状。但目前的研究还存在一些不足:①缺少大量临床药效试验以及随机对照研究,动物实验的模型研究与人体存在一定的差距,药物的研发应该基于中药的基本性质进行提取;②中药复方在临床上的使用,辨证论治很难达到统一标准,仅靠实验室的研究只是机制的认识。

综上所述,基于线粒体功能障碍探究中医药治疗IBD在医学研究领域前景可观,有利于明确中药作用靶点,充分发挥中药的潜能,对临床IBD的防治以及新药物的研发有一定的指导意义。

【参考文献】

- [1] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population - based studies[J]. *Lancet*, 2017, 390(10114): 2769 - 2778.
- [2] BARBERIO B, GRACIE D J, BLACK C J, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta - analysis[J]. *Gut*, 2023, 72(2): 264 - 274.
- [3] ZHANG Y, ZHANG J, DUAN L. The role of microbiota - mitochondria crosstalk in pathogenesis and therapy of intestinal diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 186: 106530.
- [4] LIU Y, XIAO J, ZHAO X, et al. Inhibiting ATP/P2X7R signaling protects intestinal barrier in dextran sulfate sodium - induced colitis and Crohn's disease through inactivating NF - kappaB pathway in macrophages[J]. *Chin Med J*, 2023, 136(12): 1506 - 1508.
- [5] RUIZ E, PENROSE H M, HELLER S, et al. Bacterial TLR4 and NOD2 signaling linked to reduced mitochondrial energy function in active inflammatory bowel disease[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 350 - 363.
- [6] LAN A, GUERBETTE T, ANDRIAMIHAJA M, et al. Mitochondrial remodeling and energy metabolism adaptations in colonic crypts during spontaneous epithelial repair after colitis induction in mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 205: 224 - 233.
- [7] BARDELCHIKOVA A, SOLTYS J, MOJZIS J. Oxidative stress, inflammation and colorectal cancer: an overview [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(4): 901.
- [8] TIAN T, WANG Z, ZHANG J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4535194.
- [9] BIAN Z, ZHANG Q, QIN Y, et al. Sodium butyrate inhibits oxidative stress and NF-kappaB/NLRP3 activation in dextran sulfate sodium salt-induced colitis in mice with involvement of the Nrf2 signaling pathway and mitophagy[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(7): 2981-2996.
- [10] WILSON K M, RODRIGUES D R, BRIGGS W N, et al. Impact of in ovo administered pioneer colonizers on intestinal proteome on day of hatch[J]. *Poult Sci*, 2020, 99(3): 1254 - 1266.
- [11] CHEN W, ZHAO H, LI Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 333.
- [12] YAPA N, LISNYAK V, RELJIC B, et al. Mitochondrial dynamics in health and disease[J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(8): 1184 - 1204.
- [13] FU S C, QU J Y, LI L X, et al. Excessive mitochondrial fission suppresses mucosal repair by impairing butyrate metabolism in colonocytes [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2023, 30(1): 114 - 124.
- [14] MANCINI N L, RAJEEV S, JAYMETS, et al. Crohn's disease pathobiont adherent - invasive E coli disrupts epithelial mitochondrial networks with implications for gut permeability [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*,

- 2021,11(2):551–571.
- [15] SHAO F, HAN J, TIAN Z, et al. Synergistic ROS generation and directional overloading of endogenous calcium induce mitochondrial dysfunction in living cells[J]. *Biomaterials*, 2023, 301: 122284.
- [16] SONG C, CHAI Z, CHEN S, et al. Intestinal mucus components and secretion mechanisms: what we do and do not know [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(4): 681–691.
- [17] LEE H, JEON J H, LEE Y J, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 in CD4⁺ T cells ameliorates intestinal inflammation [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(2): 439–461.
- [18] XUE X, MIAO Y, WEI Z. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism: driving or counterbalancing inflammatory bowel disease? [J]. *FEBS Lett*, 2023, 597(9): 1179–1192.
- [19] JI X, GUO W, GU X, et al. Mutational profiling of mtDNA control region reveals tumor – specific evolutionary selection involved in mitochondrial dysfunction [J]. *EBioMedicine*, 2022, 80: 104058.
- [20] DECOUT A, KATZ J D, VENKATRAMAN S, et al. The cGAS – STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(9): 548–569.
- [21] BAKER K T, NACHMANSON D, KUMAR S, et al. Mitochondrial DNA mutations are associated with ulcerative colitis preneoplasia but tend to be negatively selected in cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(2): 488–498.
- [22] ZHAO F, ZHENG T, GONG W, et al. Extracellular vesicles package dsDNA to aggravate Crohn's disease by activating the STING pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 815.
- [23] WANG S, LONG H, HOU L, et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 304.
- [24] VINCENT G, NOVAK E A, SIOW V S, et al. Nix – mediated mitophagy modulates mitochondrial damage during intestinal inflammation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33(1): 1–19.
- [25] AGGELETOPOULOU I, MARANGOS M, ASSIMAKOPOULOS S F, et al. Vitamin D and microbiome: molecular interaction in inflammatory bowel disease pathogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(6): 656–668.
- [26] MA Z, WU J, WU Y, et al. Parkin increases the risk of colitis by downregulation of VDR via autophagy – lysosome degradation [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(5): 1633–1644.
- [27] KHALOIAN S, RATH E, HAMMOUDI N, et al. Mitochondrial impairment drives intestinal stem cell transition into dysfunctional Paneth cells predicting Crohn's disease recurrence [J]. *Gut*, 2020, 69(11): 1939–1951.
- [28] KHAN S, RAJ D, SAHU S, et al. CLUH functions as a negative regulator of inflammation in human macrophages and determines ulcerative colitis pathogenesis [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(11): e161096.
- [29] BOCK F J, RILEY J S. When cell death goes wrong: inflammatory outcomes of failed apoptosis and mitotic cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2): 293–303.
- [30] BOCK F J, TAIT S. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85–100.
- [31] DANNE C, MICHAUDEL C, SKERNISKYTE J, et al. CARD9 in neutrophils protects from colitis and controls mitochondrial metabolism and cell survival [J]. *Gut*, 2023, 72(6): 1081–1092.
- [32] VRINGER E, TAIT S. Mitochondria and cell death – associated inflammation [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2): 304–312.
- [33] HE W, PAN H, TAO P, et al. Panax notoginseng attenuates hypoxia – induced glycolysis in colonic mucosal epithelial cells in DSS – induced colitis [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4): 218.
- [34] WU J, ZHANG Z, WU Q, et al. Antioxidative effect of periplaneta americana extract on dextran sulfate sodium – induced ulcerative colitis through activation of the Nrf2 signal [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 949–962.
- [35] MOUZAOU S, BANERJEE S, DJERDJOURI B. Low – dose curcumin reduced TNBS – associated mucin depleted foci in mice by scavenging superoxide anion and lipid peroxides, rebalancing matrix NO synthase and aconitase activities, and recoupling mitochondria [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(4): 949–965.
- [36] LI L, PENG P, DING N, et al. Oxidative stress, inflammation, gut dysbiosis: what can polyphenols do in inflammatory bowel disease? [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(4): 967.
- [37] ZHANG D, ZHOU X, ZHANG K, et al. Glucmannan from Aloe vera gel maintains intestinal barrier integrity via mitigating anoikis mediated by Nrf2 – mitochondria axis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 235: 123803.
- [38] 李芳, 陈正君, 葛俊李, 等. 党参经 PI3K/Akt 干预溃疡性结肠炎黏膜细胞铁死亡 – 线粒体动力学失衡的机制研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(12): 3865–3877.
- [39] 刘宇, 付赛齐, 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.
- [40] KONG J, XIANG Q, SHI G, et al. Licorice protects against ulcerative colitis via the Nrf2/PINK1 – mediated mitochondrial autophagy [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(1): e757.
- [41] 张慧翔, 张丹, 钱海华, 等. 黄蜀葵花总黄酮通过激活 AMPK/mTOR 通路调控自噬改善克罗恩病肠道纤维化 [J]. *中医药信息*, 2022, 39(7): 1–10.
- [42] 程晓阳. 平颊海蛇乙醇提取物通过 NF – κ B 通路调控自噬治疗小鼠 Crohn 病的作用机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2021: 6–20.
- [43] TAO Y, QIAO S M, LYU C J, et al. Phytoestrogen arctigenin preserves the mucus barrier in inflammatory bowel diseases by inhibiting goblet cell apoptosis via the ERbeta/TRIM21/PHB1 pathway [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(8): 3248–3264.
- [44] 赵雅静, 张文静, 张诺, 等. 樱花素通过拮抗肠上皮细胞凋亡减轻小鼠克罗恩病样结肠炎与调控 TLR4 信号有关 [J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(9): 1634–1641.
- [45] CHENG T, XU C, WU D, et al. Sodium houttuynia derived from Houttuynia cordata Thunb improves intestinal malfunction via maintaining gut microflora stability in Candida albicans overgrowth aggravated ulcerative colitis [J]. *Food Funct*, 2023, 14(2): 1072–1086.
- [46] ZHOU Y, CHEN S, DAI Y, et al. Sinomenine attenuated dextran sulfate sodium-induced inflammatory responses by promoting 14 – 3 – 3theta protein and inhibiting NF – kappaB signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 116037.
- [47] ZHONG Y, LIU W, XIONG Y, et al. Astragaloside IV alleviates ulcerative colitis by regulating the balance of Th17/Treg cells [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154287.

- [48] LI B, GUO Y, JIA X, et al. Luteolin alleviates ulcerative colitis in rats via regulating immune response, oxidative stress, and metabolic profiling[J]. *Open Med*, 2023, 18(1):20230785.
- [49] 葛巍,赵海梅,李燕珍,等. 四神丸对结肠炎小鼠结肠能量代谢水平调控机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1):169–173.
- [50] 常孟然. 中医序贯疗法对溃疡性结肠炎大鼠线粒体及能量代谢的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2016:14–28.
- [51] WEI P, HE Q, LIU T, et al. Baitouweng decoction alleviates dextran sulfate sodium – induced ulcerative colitis by suppressing leucine – related mTORC1 signaling and reducing oxidative stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 304:116095.
- [52] 谢家诚,马晓聪,罗伟生. 乌梅丸合甘草泻心汤对寒热错杂型活动期溃疡性结肠炎患者的临床疗效及对免疫功能、氧化应激的影响[J]. *中药材*, 2023, 46(1):226–230.
- [53] 代汝伟,高志远,王欣,等. 自拟加味白头翁汤通过调节 Drp1/LC3 改善急性 UC 小鼠结肠上皮细胞线粒体功能的研究[J]. *中国中医急症*, 2023, 32(9):1534–1539.
- [54] WANG Y, ZHANG J, ZHANG B, et al. Modified Gegen Qinlian decoction ameliorated ulcerative colitis by attenuating inflammation and oxidative stress and enhancing intestinal barrier function *in vivo* and *in vitro*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313:116538.
- [55] 刘巧玲. 基于 AMPK/mTOR 信号通路调控自噬探讨养阴生肌散抑制克罗恩肠道纤维化的机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2022:3–10.
- [56] 洪寅雯,文科,吴本升,等. 基于 mTOR/Beclin1 通路探讨血竭散对克罗恩病大鼠结肠组织自噬和炎症小体的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2022, 41(1):65–72.
- [57] ZHENG Y, LIANG C, LI Z, et al. Study on the mechanism of Huangqin decoction on rats with ulcerative colitis of damp – heat type base on mtDNA, TLR4, p – PI3K, p – Akt protein expression and microbiota[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 295:115356.
- [58] 刘素萍,王海燕,赵海梅,等. 左金丸对 DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠滤泡辅助性 T 细胞的调控作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(3):301–306.
- [59] WU C, YANG H, HAN C, et al. Quyu Shengxin Decoction alleviates DSS – induced ulcerative colitis in mice by suppressing RIP1/RIP3/ NLRP3 signalling[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:6682233.
- [60] 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/Beclin – 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.

(收稿日期:2023–10–26)

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease Based on Mitochondrial Dysfunction

LU Xiaopei, DING Kang, TAN Yanyan[✉]

(Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210001, China)

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of global diseases characterized by chronic intestinal inflammation, including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), and its etiology and pathogenesis are still not fully clear. Mitochondria are important organelles in cells. Studies have found that the decrease of mitochondrial membrane potential, the decrease of adenine nucleoside triphosphate (ATP) production, and the intensification of oxidative stress may promote the abnormal activation of the immune system, cause damage to the intestinal mucosal barrier, lead to the occurrence of IBD, and accelerate the progression of inflammation. Traditional Chinese medicine contains a variety of bioactive ingredients, which have the potential to repair mitochondrial function and inhibit inflammatory reactions. This article summarizes and sorts out the prevention and treatment of inflammatory bowel disease using traditional Chinese medicine based on mitochondrial function. It is found that traditional Chinese medicine has the functions of alleviating oxidative stress and regulating autophagy on mitochondria, thereby exerting anti-inflammatory, antioxidant, reducing intestinal mucosal damage, and delaying disease progression. In addition, the mechanism of inflammation-cancer transformation involved in the regulation of mitochondrial DNA (mt DNA) mutation by traditional Chinese medicine is a current research focus.

【Key words】 Mitochondria; Dysfunction; Inflammatory bowel disease; Research progression