

自噬在轮状病毒性肠炎中的作用及中药干预研究进展

杨艺, 王建波, 王佑辉, 王伟*

(山东中医药大学附属医院, 济南 250014)

[摘要] 轮状病毒性肠炎(RVE)是一种常见的消化系统传染病,一般多发于婴幼儿,全球发病率居高不下,危害较大。然而目前西医仅采取补液、止泻、纠正电解质紊乱、保护胃肠道黏膜、调节肠道微生态等对症治疗方法而无特效药物,疗效相对缓慢,并且在预防RVE发病及缩短病程周期等方面存在一定缺陷。中医药治疗RVE具有多靶点、安全价廉效优等显著优势,但具体作用机制阐释不足,研究基础仍然十分薄弱。对于中药单体及其活性成分在RVE发病中的作用目前虽有一定数量的研究,但所涉及的种类仍较少,且其对自噬相关通路影响的研究缺乏大规模实验数据的支撑,实验研究及临床依据均不足。对于中药复方的相关研究则更为表浅,范围更加局限,存在诸多不可忽视的问题。自噬(autophagy)作为高度保守的生物学现象,涉及多种信号通路,其功能失调与多种病理过程有关。研究表明自噬在RVE发病中起重要作用,尤其是病毒感染初期。自噬可以通过肠黏膜屏障损伤、肠神经功能紊乱及机体免疫异常等机制,导致RVE的发生和发展。近年来大量实验研究证实,中药可通过干预自噬在循环、呼吸、消化、肿瘤、免疫等多系统疾病的治疗中发挥重要作用。同时,少量研究表明,中药单体及其活性成分、中药复方可通过干预相关信号通路调控自噬干预病毒复制,从而在RVE的发病及病情进展过程中发挥积极作用。然而目前针对中药调控自噬治疗RVE的研究较少,并且尚未有系统阐述,该文旨在通过对自噬在RVE发病中的作用及中药干预自噬治疗RVE等方面进行文献检索并加以分析,以期为中医药治疗RVE提供更多的理论和临床依据。

[关键词] 轮状病毒性肠炎; 自噬; 中药复方; 中药单体; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-0;R37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)23-0218-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211494

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210527.1441.004.html>

[网络出版日期] 2021-05-27 17:31

Role of Autophagy in Rotavirus Enteritis and Intervention with Traditional Chinese Medicine: A Review

YANG Yi, WANG Jian-bo, WANG You-hui, WANG Wei*

(Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

[Abstract] Rotavirus enteritis (RVE), a common infectious disease of the digestive system, is commonly found in infants and young children. Its incidence is high, posing great threats to human health. At present, no specific drugs are available in western medicine and the symptomatic treatments like fluid infusion, anti-diarrhea, correction of electrolyte disorder, protection of gastrointestinal mucosa, and regulation of intestinal microecology have been employed. In addition to the poor therapeutic efficacy, they do not perform well in preventing the onset of RVE and shortening the course of disease. Traditional Chinese medicine (TCM) exerts the therapeutic effect against RVE via multiple targets, without inducing obvious adverse reactions and the cost is low. The specific mechanism of action has yet to be fully explained. Although there are some studies exploring the role of Chinese medicinal monomers in the pathogenesis of RVE, the types involved are still not enough. The effects of Chinese medicinal monomers on autophagy-related pathways fail to be uncovered, which

[收稿日期] 20210314(007)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81904128);山东省博士后创新计划项目(202003069)

[第一作者] 杨艺, 硕士, 从事中医内科学脾胃病研究, E-mail: bwcx09@126.com

[通信作者] * 王伟, 博士, 副主任医师, 从事中医内科学脾胃病研究, Tel: 0531-68617289, E-mail: smiling365@163.com

is attributed to the lack of large-scale experimental data and clinical evidence. There are also many problems that cannot be ignored in the related research of Chinese medicinal compounds, taking the superficial exploration and limited scope for instance. Autophagy is a highly conserved biological phenomenon that involves a variety of signaling pathways. Its dysfunction is related to multiple pathological processes. Studies have shown that autophagy plays an important role in the pathogenesis of RVE, especially in the early stage of viral infection. Autophagy induces intestinal mucosal barrier damage, intestinal nerve dysfunction, and immune abnormality, resulting in the occurrence and development of RVE. In recent years, a large number of experimental studies have confirmed that TCM fights against circulatory, respiratory, digestive, and immune system diseases as well as tumors by intervening in autophagy. At the same time, a handful of studies have suggested that Chinese medicinal monomers and compounds regulate autophagy and interfere with viral replication by affecting related signaling pathways, thus playing a positive role in reversing the progression of RVE. However, at present, there are few studies on the regulation of autophagy by TCM in the treatment of RVE, and no systematic elaboration is available. This review aimed to summarize the role of autophagy in the pathogenesis of RVE and its intervention with TCM, in order to provide more theoretical and clinical evidence for the treatment of RVE with TCM.

[**Keywords**] rotavirus enteritis; autophagy; Chinese medicine compound; Chinese medicine monomer; Research progress

轮状病毒性肠炎(RVE)是感染轮状病毒(RV)引起的一种急性消化系统传染病,可引起恶心、呕吐、腹痛、腹泻、大便溏薄、发热等局部或全身症状^[1]。目前西医仍无特殊的治疗方法^[2]。细胞自噬(autophagy)的过程受到很多条信号通路的调控,是真核生物的生长发育中必不可少的重要过程,无论是在满足细胞自身代谢的需要还是作为诸多细胞器更新的途径,都起着不可忽视的作用。研究表明,自噬功能失调与许多病理过程有关,尤其在病毒感染过程中,发挥着双向调节作用^[3]。RV感染可激活自噬,一方面促进相关基因表达,有利于其在细胞死亡前进行有效繁殖;另一面,其诱导的自噬体无法与溶酶体融合,通过抑制自噬体成熟进而逃避自噬的抗病毒作用^[4]。因此,深入研究RV诱导宿主细胞自噬机制,对积极防治RVE具有重要意义。虽然诸多中药及单体被证实可通过调节自噬发挥治疗作用^[5],目前尚未见较系统完整地由细胞自噬角度探讨中医药治疗RVE的综述研究。因此,本文拟对自噬在RVE发病中作用及中药调控进行文献回顾与整理,以期对中医药治疗RVE提供新的思路与方法。

1 概述

1.1 RVE发病机制 RV作为一种独特的RNA病毒,由3个同心衣壳共同包绕着11段双链RNA(dsRNA)构成,其表面无包膜,是一种双链结构。构建了整个病毒颗粒的6种结构蛋白(VP)和不参与病毒结构构建而仅在感染发病过程中被制造产

生的6种非结构蛋白(NSP)共同组成了RV RNA片段编码^[6]。

RV侵入肠道后,可造成肠黏膜细胞发生不同程度的变性或坏死,从而极大减少了小肠的吸收面积;同时RV的重要结构之一NSP4不仅可以产生肠毒素,还可以合成一种需要通过钙离子发挥作用的氯化分泌物,从而导致通过钠-葡萄糖协同运输蛋白1(SGLT1)载体居中调节的水分再吸收被阻断,并且在很大程度上使刷状缘薄膜双糖酐酶的活动受到干扰^[7]。RV侵入肠道后,可使强烈的炎症反应很快被诱发,大量炎症因子随之产生,使原本脆弱的肠道黏膜受到更多刺激,由此不断加重腹泻。另外,RV可造成肠壁通透性改变,RV的NSP4可作为肠毒素进入肠壁固有层,通过肠壁固有层丰富的小动静脉及淋巴组织进入血液循环,引发肝肾损害、心肌损害、中枢神经系统损害等^[8]。

1.2 自噬相关通路

1.2.1 unc-51样激酶1(ULK1)/FUN14结构域包含蛋白-1(FUNDC1)信号通路 为丝氨酸/苏氨酸激酶的一种,ULK1在细胞内自噬体的形成中发挥至关重要的调节作用。同样,FUNDC1能够起到显著地促进细胞自噬的作用^[9]。WANG等^[10]研究发现,在ULK1的过度表达的情况下,FUNDC1将在一定程度上加速自身的活化,干扰缺氧诱导的细胞凋亡,从而能够推进细胞自噬,抑制缺氧条件下的细胞凋亡。XIAO等^[11]发现由ULK1/FUNDC1介导的通路,能有效调节线粒体的质量。

1.2.2 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路 信号通路主要有以下3部分构成,实现该通路负性调节的PI3K,负责葡萄糖代谢及细胞迁移等功能的Akt及影响转录和蛋白合成等功能的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)。由于PI3K自身结构的繁复多样,通常将其分为I型、II型、III型。而当前研究最广泛的为I型,又被称为p85。作为丝氨酸/苏氨酸激酶的一种,Akt具有多种不可替代的作用,许多种转录因子能够通过复杂的相互作用被磷酸化,通过此项工作的完成,抗凋亡基因的表达可以被其阻断或加强,由此可以促使细胞的更好地存活^[12]。多项研究表明,在凋亡蛋白的中间作用下,PI3K/Akt通路能在一定程度上控制相关细胞的凋亡,在细胞存活、迁移和生长中起着重要作用^[13-14]。并且PI3K/Akt/mTOR通路激活被广泛认为是一种基本的细胞内信号,可参与正常的细胞生理学和癌症病理学过程,激活后可以对自噬产生很大的抑制作用,并能够阻抑相关细胞的凋亡,同时也可以对细胞周期起到一定的推动延长作用。

1.2.3 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)相关信号通路 MAPK一直以来作为一种被广泛研究的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其特点是可以被各种各样繁杂的细胞外刺激激活,包括以“信使”作用著称的神经递质、能够引起机体适应性变化的细胞应激及具有多种功能的细胞因子等。其基本构成是众所周知的4个结构相似的亚家族,即c-Jun氨基末端激酶(JNK),p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK),细胞外信号调节激酶(ERK),细胞外信号调节激酶5(ERK5)。这4种MAPK亚家族在参与的信号转导通路中各司其职,如在细胞的生长和分化方面主要由ERK负责调节和控制,应激的发生和细胞凋亡主要与JNK和p38 MAPK有关^[15]。GUO等^[16]研究发现生物生长发育过程中必不可少的程序如细胞的增殖、分化、组织形成等与ERK/MAPK通路有着千丝万缕的联系。O'NEIL等^[17]研究发现p38 MAPK信号通路通过调节三四脯氨酸(TTP)的表达和控制炎症反应的强度及持续时间为耦合炎症反应的开启和关闭阶段提供了一种优雅的机制。

1.2.4 第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因诱导激酶1(PINK1)/E3泛素连接酶(Parkin)信号通路 为细胞自噬中线粒体自噬至关重要的通路之一,PINK1/Parkin一方面能够对线粒体的数量进行最大程度的调整,另一方面能够使线粒体如能量转化等诸多功能得到维持。PINK1是一种对

线粒体具有强大保护作用的蛋白激酶, Parkin是能够通过多巴胺能神经元发挥作用的蛋白。正常状态下PINK1被降解;当线粒体受到不同程度的损害时,膜电位随之下降,使本应正常降解的PINK1被遏抑并聚集在线粒体外膜,进而征召、募集相应的Parkin定位到损伤的线粒体并使其磷酸化。Parkin磷酸化后对线粒体外膜通道蛋白(VDAC)进行多聚泛素链修饰,使其与作为异常蛋白受体的p62相联结;同时p62还可以与自噬标志物微管相关蛋白轻链3(LC3)结构域相联结,进而把受到不同程度损伤的线粒体通过自噬降解祛除^[18]。DIKIC等^[19]指出PINK1-Parkin在线粒体膜电位去极化时被激活,并且PINK1介导的磷酸化和Parkin介导的泛素化在线粒体外膜上的错综繁杂的相互作用可以导致线粒体在细胞内选择性免疫泛素化的隔离自噬。

2 自噬参与RVE发病

2.1 肠黏膜屏障损伤 黏膜屏障主要由以肠黏膜上皮细胞为主的机械屏障、以肠内菌群为主的微生物屏障、以肠道淋巴组织为主的免疫屏障及以胃肠道分泌的各种化学物质为主的化学屏障组成,可保证肠道功能的正常运转并保证其他组织及器官不受肠道内有害物质的影响^[20]。肠黏膜屏障损伤是RVE发病的重要机制。WU等^[21]指出在脊椎动物中,有4种形态不同、功能各异的细胞连接发生在相邻的肠细胞之间:缝隙连接(GJs),桥粒,紧密连接(TJs)和黏附连接(AJs),而添加自噬药物抑制剂或自噬相关基因(Atg,如Atg7,Atg16L1)的缺失可抑制TJ屏障功能。此外,自噬诱导能够通过靶向紧密连接蛋白2抗体(claudin-2)的降解降低细胞旁通透性。HAQ等^[22]研究发现自噬能够调节Paneth细胞的分泌功能和杯状细胞分泌黏蛋白及上皮细胞分化的过程,从而影响肠黏膜屏障。自噬功能的异常可能导致抗菌肽分泌和细菌清除受损。自噬参与了细胞因子分泌、巨噬细胞清除病原体、抗原呈递、效应器和记忆T细胞的发育和分化及二级抗体反应等免疫功能,是肠黏膜屏障受损的一个重要因素^[23]。

2.2 肠神经功能紊乱 肠神经系统由大量埋在胃肠壁内的神经元组成,这些神经元结构和功能各不相同,但所有神经元相互合作、密切配合,共同完成肠道的各项功能,如消化液的分泌、肠道的运动、各种物质的吸收等。肠神经功能紊乱虽然并无器质性病变的发生,但可使肠道的各种功能无法正常发挥,如肠道交感神经兴奋,可以妨碍肠道的正常蠕

动,诱发肠梗阻;此外,肠道的神经元受损还可增加细菌、病毒感染的发生率。WANG等^[24]发现位于自主神经细胞和肌肉细胞的Cajal间充质细胞(ICC)的自噬的发生与细胞内钙超载密切相关,而细胞内Ca²⁺的水平能够调节肠道平滑肌的收缩。吴皓萌等^[25]研究发现自噬调节分子mTOR可影响N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)/蛋白激酶C(PKC)/ERK1/2信号通路,从而通过对中枢敏化的诱导、形成,导致内脏高敏感性的发生。然而,目前关于自噬对RVE肠神经功能系统的影响尚未见相关研究。

2.3 机体免疫异常 自噬是一种代谢和细胞内生物量及细胞器质量和数量的控制途径,然而,其是一个真正的免疫过程,能够对机体的免疫产生很大影响。自噬的过程表现为先天性免疫和适应性免疫,范围可从高度专业化的免疫效应器和调节功能(即I型免疫吞噬)到对免疫细胞的一般稳态影响(II型免疫吞噬)。研究证实,RV可通过截获自噬通路逃避宿主免疫监控及干扰免疫应答完成感染及复制^[26]。RV NSP1通过劫持Parkin关闭干扰素信号传导,进而抑制抗病毒因子产生,创造有利于自身复制的环境^[27]。Let-7g的异位表达和miR-99b的敲低可抑制自噬,降低RV复制^[28]。肠道上皮细胞自噬可以传播肠道疾病中的病毒和细菌。并且通过临床研究发现,用自噬诱导剂雷帕霉素治疗口蹄疫病毒感染的细胞,可以增加病毒感染的复制,使用3-甲基腺嘌呤或小分子干扰RNA抑制自噬途径能够减少病毒的复制^[29]。

3 中药调控自噬

中药一直以来以其双向调节、多靶点的优势在含循环、呼吸、消化、肿瘤、免疫等多系统在内的各类疾病的治疗中备受关注。同时,近年来,随着对细胞自噬研究的日益增多,人们逐渐把中药和自噬联系起来,越来越多的研究发现中药单体及其复方可通过调控自噬达到治疗疾病的目的。

JIAN等^[30]研究发现丹参提取物(丹参酮II_A),人参提取物(人参皂苷),角质山羊草提取物(淫羊藿苷)等,能够通过PI3K/自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin1),MAPK和核转录因子-κB(NF-κB)等途径干预细胞自噬,表现出抗动脉粥样硬化作用。WANG等^[31]指出白藜芦醇能够通过提高一磷酸腺苷(AMP)激酶途径介导的自噬活性从而逆转心肌重构、血管重塑,减少缺血性心脏病的发生。WANG等^[32]发现小青龙汤能够增加自噬标志物LC3 I,LC3 II和p62等的表达水平,从而通过抑制

自噬治疗慢性阻塞性肺病。WANG等^[33]研究指出香连丸能够在很大程度上使PI3K/Akt/mTOR阻抑的激活受到抑制,从而减少炎症因子的分泌,促进自噬,有助于治疗溃疡性结肠炎。ZHU等^[34]发现中药新药卡赛平能够提高LC3 II,Beclin1,p53等水平,从而激活自噬,抑制胃癌的生长速度,减慢其进展。张妮雪等^[35]通过对相关中药调控自噬治疗类风湿性关节炎进行总结发现,多种中药活性成分,如黄芪多糖、水飞蓟素、大黄素、甘草甜素等能够通过干预自噬诱导的滑膜炎症、骨破坏等途径改善类风湿性关节炎。

由此可见,中药通过对自噬的调控进而治疗疾病已经成为目前各系统疾病治疗方案中的新方向,然而对其作用的相关机制仍未有成熟而统一的结论,这需要进一步探究分析。

4 中药调控自噬治疗RVE

4.1 中药单体

4.1.1 异黄酮类 PI3K/Akt/mTOR是自噬十分重要的信号通路。葛根素(Pue)不仅能够通过PI3K/Akt/mTOR诱导细胞凋亡,同时还能够通过ERK途径过度抑制Akt和ERK的磷酸化从而调控自噬^[36],另有研究发现Pue还可以不断降低LC3 II/LC3 I的比值、减慢p62的降解进而有效地降低自噬水平^[37],从而改善RVE。甘草在临床上常作为使药起着调和药性的作用,然而不可忽视的是其具有高效的抗病毒作用。在研究三萜甘草酸(GRA,甘草的主要成分之一)抗病毒作用时,应用GRA 24 h以后,GRA诱导产生Beclin1的量高达雷帕霉素诱导产生Beclin1量的2倍以上,是Beclin1的高效诱导剂^[38]。异甘草素(ISL),同样作为甘草的主要成分之一,能够极大地增加细胞中LC3 II/LC3 I和Beclin1的表达水平,同时能够通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路激活自噬^[39]。

4.1.2 黄酮类 黄芩,其分类属于清热燥湿药,是治疗湿热泄泻必不可少的中药之一。依据现代药理学研究,具有调节炎症反应、抵御及清除细菌病毒等病原体及抑制肿瘤因子生长等作用。黄芩苷,作为黄芩中最重要的活性成分,已被证明能够降低细胞因子如肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白细胞介素(IL)-1β和IL-6水平,并且抑制表达NF-κB的合成。WANG等^[40]研究表明,黄芩苷能显著下调LC3水平,并可减少自噬空泡的产生,通过干预自噬而发挥其抗炎和诱导凋亡作用,抑制RV的复制。有研究发现,使用免疫荧光法标记时,含橙皮苷的试验

组中 LC3 信号呈阳性,并且 LC3 II 和 Beclin-1 的表达水平得到了明显降低,磷酸化(p)-mTOR, p-Akt 和 p-PI3K 的表达水平有了显著提高,对抑制过度自噬产生较大影响,这一机制可能与其抑制自噬改善 RVE 症状有关^[41]。

4.1.3 多酚类 PARK 等^[42]研究证明白藜芦醇能够直接抑制 mTOR 信号通路。白藜芦醇能够与 mTOR 的 ATP 结合囊结合(即与 ATP 竞争)来抑制 mTOR, 从而通过抑制 mTOR/ULK1 途径来诱导自噬,并且能够显著降低 NF- κ B 下游促炎因子的水平,从而改善 RVE 肠道炎症反应。

4.1.4 生物碱类 《本草》云:“黄连,肠澼腹痛下痢”。黄连是一种常用的清热燥湿药,与黄芩可共同作为治疗湿热泄泻的主要中药。MOHAMMADINEJAD 等^[43]研究证实中药黄连提取物黄连素(BBR)可能经由对腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/mTOR 通路的调控干扰自噬,显著下调自噬水平,阻止 RV 的复制。另有研究指出,BBR 可使 LC3 II 的含量增加, p62 明显减少,并有利于自噬体的形成,同时能够减少活性氧(ROS)的产生从而抑制 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症体的激活,这可能是 BBR 调控自噬治疗 RVE 的重要机制之一^[44]。

4.1.5 三萜烯类化合物 HU 等^[45]试验证明雷公藤红素(celastrol)能够通过和 Nur77 结合的方式调控自噬的过程进而阻抑肠道炎症活动。同样,研究发现,雷公藤红素能够在一定程度上使孤儿核受体 Nur77 和损伤的线粒体等发生泛素化,从而被 p62 发现识别并经由自噬清除^[46],这说明雷公藤红素可以通过对自噬的调控干预 RVE。

4.1.6 其他 紫玉苣苔 II 作为蔷薇科植物的主要活性成分,能够发挥阻抑细胞生长、诱导细胞凋亡、调控炎症反应等多种作用。研究发现,紫玉苣苔 II 可抑制 RV 的复制并通过调节 Toll 样受体 4(TLR4)/NF- κ B 途径改善腹泻,而活化的 NF- κ B 等信号通路和细胞因子也可以通过炎症反应调节自噬^[47]。

由此可见,虽然目前有关中药调控自噬的研究日益深入,但其中针对自噬相关的 RVE 的中药仍存在研究数量少、品类不足、基础薄弱等特点,需要进一步扩大对 RVE 的研究领域范围,增加对相关类别中药的研究,以期中药通过调控自噬干预 RVE 提供理论依据。

4.2 中药复方 中药复方成分复杂多样,相较于西药和中药单体而言,具备多靶性、多途径的特性,在

治疗 RVE 中疗效显著,然而目前对于中药复方通过调节自噬治疗 RVE 的研究仍较少。ZHONG 等^[48]通过多组分多靶点多途径研究葛根芩连汤治疗湿热型 RVE 的作用机制,发现节点连通性最高的前 8 个基因中的热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1(HSP90AA1)可以通过 PI3K/Akt/mTOR 通路促进自噬和抑制细胞凋亡,为治疗 RVE 提供了新思路。HE 等^[49]通过 60 例使用七味白术散 RVE 治疗后痊愈的患者结合实验研究发现,七味白术散可通过干扰 AMPK 酶阻断 tuberous sclerosis protein2(TSC2)和构架蛋白 RAPTOR 磷酸化从而干扰自噬治疗 RVE。

中药单体及复方对干预自噬的途径总结见表 1。

5 小结

中医学并无关于 RVE 的记载,临床多归为“泄泻”范畴,分为脾虚泻、寒湿泻、湿热泻等证型,其基本病机是脾虚湿盛。治疗上多采用散寒除湿止泻、清热利湿止泻及健脾止泻等法。RV 当属“温邪”范畴,根据 RVE 发病的季节性、传染性、流行性,及起病急骤、传变迅速、易化燥伤阴的发病特点,本病亦可以“温病”论治。其基本病机为“温邪蕴结于里、湿困中焦气机、脾胃升降失司”。基于温邪治病理论,如何灵活运用卫气营血及三焦辨证,是明析病机变化、传变规律和证治调护的关键。随着自噬研究的深入,多个中药单体及复方被证实可通过调节自噬途径干预 RVE 的发生发展。自噬在病毒感染发病中具有双重作用。一方面,自噬引起的固有免疫可以消除细胞内病原体,但病毒感染又会触发宿主的不完全自噬,使自噬起到前病毒或抗病毒的作用。在 RVE 急性感染中,病毒即通过对自噬相关通路的干扰,缩短感染细胞的寿命,并且能够使自身在细胞有限的生命周期内最高效地复制繁殖。目前针对自噬在 RVE 发病中的作用机制的研究仍未完全阐明,如 RVE 发病全过程中自噬异常的动态变化、自噬不同信号通路对 RVE 发病的影响。因此,深入研究 RV 诱导宿主细胞自噬机制并如何有效干预变异重组的 RV 复制,对积极防治 RVE 具有重要意义。中医药以其廉价高效、多靶点的特性在 RVE 的治疗过程中展现着不可忽视的作用。近年来针对中药单体或复方在自噬过程中的作用的研究日趋增多,但亦存在具体作用机制阐释不足,基础研究较为薄弱的弊端。今后可进一步探索中药通过多途径、多靶点干预自噬治疗轮状病毒性肠炎机制,完善中医药临床及实验研究,为更有效地治疗

表1 中药单体及复方对干预自噬的途径

Table 1 Effect of Chinese medicine monomer and compound on autophagy

类别	名称	药理特性	干预自噬的途径
中药单体	葛根素	葛根的主要活性成分,具有止泻、改善胃肠道微血流的作用	干预PI3K/Akt/mTOR通路,抑制Akt和ERK的磷酸化,降低LC3 II/LC3 I值、减慢p62的降解
	三萜甘草酸	甘草的主要活性成分之一,具有抗病毒作用	诱导Beclin1的产生
	异甘草素	甘草的主要活性成分之一,具有缓解肠道平滑肌痉挛作用	促进LC3 II, LC3 I和Beclin1的表达,抑制PI3K/Akt/mTOR通路
	黄芩苷	黄芩的主要成分,具有调节炎症反应、抵御及清除细菌病毒等病原体及抑制肿瘤因子生长等作用	抑制TNF- α , IL-1 β , IL-6, LC3, NF- κ B的表达
	橙皮苷	陈皮的主要活性成分,具有解痉作用	抑制LC3 II和Beclin1的表达,促进p-mTOR, p-Akt和p-PI3K的表达
	白藜芦醇	虎杖等多种中药提取物,具有抗病毒作用	抑制mTOR-ULK1通路,抑制NF- κ B的表达
	黄连素	黄连、黄柏等中药提取物,具有抗病毒、抗炎作用	干预AMPK/mTOR通路,促进LC3 II的表达,抑制p62的表达
	雷公藤红素	雷公藤等中药提取物,具有抗炎、抗病毒作用	使Nur77和损伤的线粒体泛素化
	紫玉苷II	山茱萸等中药提取物,具有抑制细胞生长、诱导细胞凋亡、调控炎症反应作用	干预TLR4/NF- κ B途径
中药复方	葛根芩连汤	葛根、黄连、黄芩、炙甘草组成,临床对RVE疗效明确	干预PI3K/Akt/mTOR通路
	七味白术散	人参、白茯苓、白术、藿香叶、木香、甘草、葛根组成,有效改善RVE症状	干扰AMPK酶阻断TSC2, RAPTOR磷酸化

轮状病毒性肠炎提供理论依据,真正实现温病学与病毒学的有机结合。

[参考文献]

[1] ANSARI F, PASHAZADEH F, NOUROLLAHI E, et al. A systematic review and Meta-analysis: the effectiveness of probiotics for viral gastroenteritis[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2020, 21(11):1042-1051.

[2] CRAWFORD S E, RAMANI S, TATE J E, et al. Rotavirus infection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3(1):17083.

[3] KUMA A, KOMATSU M, MIZUSHIMA N. Autophagy-monitoring and autophagy-deficient mice[J]. Autophagy, 2017, 13(10):1619-1628.

[4] TIAN G, LIANG X, CHEN D, et al. Vitamin D3 supplementation alleviates rotavirus infection in pigs and IPEC-J2 cells via regulating the autophagy signaling pathway[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 163(13):157-163.

[5] GHOSH S, MALIK Y S, KOBAYASHI N. Therapeutics and immunoprophylaxis against noroviruses and rotaviruses: the past, present, and future[J]. Curr Drug Metab, 2018, 19(3):170-191.

[6] SADIQ A, BOSTAN N, YINDA K C, et al. Rotavirus: genetics, pathogenesis and vaccine advances[J]. Rev Med Virol, 2018, 28(6):2003.

[7] BÁNYAI K, ESTES M K, MARTELLA V, et al. Viral

gastroenteritis [J]. Lancet, 2018, 392 (10142) : 175-186.

[8] ANSARI F, PASHAZADEH F, NOUROLLAHI E, et al. A systematic review and Meta-analysis: the effectiveness of probiotics for viral gastroenteritis[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2020, 21(11):1042-1051.

[9] GALLUZZI L, GREEN D R. Autophagy-independent functions of the autophagy machinery[J]. Cell, 2019, 177(7):1682-1699.

[10] WANG L, WANG P, DONG H, et al. Ulk1/FUNDC1 prevents nerve cells from hypoxia-induced apoptosis by promoting cell autophagy [J]. Neurochem Res, 2018, 43(8):1539-1548.

[11] XIAO Y, CHEN W, ZHONG Z, et al. Electroacupuncture preconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitophagy mediated by the mTORC1-ULK1-FUNDC1 pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127(31) : 110148.

[12] ZHANG Y, YAN H, XU Z, et al. Molecular basis for class side effects associated with PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2019, 15(9):767-774.

[13] YANG Q, JIANG W, HOU P. Emerging role of PI3K/AKT in tumor-related epigenetic regulation[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 59(11):112-124.

[14] SHORNING B Y, DASS M S, SMALLEY M J, et al.

- The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: at the crossroads of AR, MAPK, and Wnt signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4507.
- [15] LEE S, RAUCH J, KOLCH W. Targeting MAPK signaling in cancer: mechanisms of drug resistance and sensitivity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):1102.
- [16] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3):1997-2007.
- [17] O'NEIL J D, AMMIT A J, CLARK A R. MAPK p38 regulates inflammatory gene expression via tristetrapirolin: doing good by stealth[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 94(7):6-9.
- [18] TANAKA K. The PINK1-Parkin axis: an overview[J]. *Neurosci Res*, 2020, 159(33):9-15.
- [19] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6):349-364.
- [20] SALVO ROMERO E, ALONSO COTONER C, PARDO CAMACHO C, et al. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2015, 107(11):686-696.
- [21] WU Y, TANG L, WANG B, et al. The role of autophagy in maintaining intestinal mucosal barrier [J]. *Cell Physiol*, 2019, 234(11):19406-19419.
- [22] HAQ S, GRONDIN J, BANSKOTA S, et al. Autophagy: roles in intestinal mucosal homeostasis and inflammation[J]. *Biomed Sci*, 2019, 26(1):19.
- [23] ELSHAER D, BEGUN J. The role of barrier function, autophagy, and cytokines in maintaining intestinal homeostasis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 61(8):51-59.
- [24] WANG T, LIU K, WEN L, et al. Autophagy and gastrointestinal diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1207(31):529-556.
- [25] 吴皓萌,唐旭东,王凤云,等. 自噬对腹泻型肠易激综合征内脏高敏感性形成的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(12):6261-6264.
- [26] DAVIS KAITLIN A, PATTON JOHN T. Shutdown of interferon signaling by a viral-hijacked E3 ubiquitin ligase. [J]. *Microbial cell (Graz, Austria)*, 2017, 4(11):311-318.
- [27] ABDOLI A, ALIREZAEI M, MEHRBOD P, et al. Autophagy: the multi-purpose bridge in viral infections and host cells[J]. *Rev Med Virol*, 2018, 28(4):38-43.
- [28] MUKHOPADHYAY U, CHANDA S, PATRA U, et al. Synchronized orchestration of miR-99b and let-7g positively regulates rotavirus infection by modulating autophagy[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):455-459.
- [29] KHANDIA R, DADAR M, MUNJAL A, et al. A comprehensive review of autophagy and its various roles in infectious, non-infectious, and lifestyle diseases: current knowledge and prospects for disease prevention, novel drug design, and therapy [J]. *Cells*, 2019, 8(7):674.
- [30] JIAN X, LIU Y, ZHAO Z, et al. The role of traditional Chinese medicine in the treatment of atherosclerosis through the regulation of macrophage activity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118(9):109375.
- [31] WANG D, YU W, LIU Y, et al. Roles of Autophagy in ischemic heart diseases and the modulatory effects of Chinese herbal medicine [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(7):1401-1419.
- [32] WANG H, MAO B, CHEN C. Xiaoqinglong decoction attenuates chronic obstructive pulmonary disease in rats via inhibition of autophagy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 132(13):6705871.
- [33] WANG B, GONG Z, ZHAN J, et al. Xianglian pill suppresses inflammation and protects intestinal epithelial barrier by promoting autophagy in DSS induced ulcerative colitis mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11(1):594847.
- [34] ZHU M L, LU J X, PAN G P, et al. Traditional Chinese medicine Ka-Sai-Ping suppresses the growths of gastric cancers via induction of autophagy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56):95075-95082.
- [35] 张妮雪,苏晓慧,田雅格,等. 自噬在类风湿关节炎中的作用及中药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(6):169-175.
- [36] AHMAD B, KHAN S, LIU Y, et al. Molecular mechanisms of anticancer activities of puerarin [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12(3):79-90.
- [37] TANG H, SONG X, LING Y, et al. Puerarin attenuates myocardial hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting autophagy via the Akt signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6):3747-3754.
- [38] LACONI S, MADEDDU M A, POMPEI R. Autophagy activation and antiviral activity by a licorice triterpene [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(12):1890-1892.
- [39] SONG L, LUO Y, LI S, et al. ISL Induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma via downregulation of PI3K/AKT/mTOR pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14(8):4363-4376.
- [40] WANG C, YANG Y, SUN L, et al. Baicalin reverses

- radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by downregulating autophagy[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(9):35.
- [41] LI X, HU X, WANG J, et al. Inhibition of autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR pathway contributes to the protection of hesperidin against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4):1917-1924.
- [42] PARK D, JEONG H, LEE M N, et al. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 (3) : 21772.
- [43] MOHAMMADINEJAD R, AHMADI Z, TAVAKOL S, et al. Berberine as a potential autophagy modulator[J]. *Cell Physiol*, 2019, 10(1):28325.
- [44] LIU H, YOU L, WU J, et al. Berberine suppresses influenza virus-triggered NLRP3 inflammasome activation in macrophages by inducing mitophagy and decreasing mitochondrial ROS[J]. *Leukoc Biol*, 2020, 108(1):253-266.
- [45] HU M, LUO Q, ALITONGBIEKE G, et al. Celastrol-induced Nur77 interaction with TRAF2 alleviates inflammation by promoting mitochondrial ubiquitination and autophagy [J]. *Mol Cell*, 2017, 66 (1):141-153.
- [46] 张晓坤. 雷公藤红素通过靶向核受体 Nur77 促进损伤线粒体自噬而抑制炎症反应[J]. *科学新闻*, 2018, 11(4):84.
- [47] CHEN X, LIU L, CHEN W, et al. Ziyuglycoside II inhibits rotavirus induced diarrhea possibly via TLR4/NF- κ B pathways [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43 (6) : 932-937.
- [48] ZHONG P, SONG L, GAO M, et al. Network pharmacology-based strategy for predicting active ingredients and potential targets of gegen qinlian decoction for rotavirus enteritis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 38(13):295.
- [49] HE S T, HE F Z, WU C R. Clinical and experimental study on treatment of rotaviral enteritis with qiwei baizhu powder [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 1996, 16(3):132-135.

[责任编辑 王鑫]