

白藜芦醇在急性肾损伤中研究的进展

钱一苇¹, 刘 雷²

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院肾内科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年1月24日; 录用日期: 2022年2月15日; 发布日期: 2022年2月28日

摘 要

我国急性肾损伤的发病率仍处于逐年上升趋势。急性肾损伤是临床工作中常见的危重症疾病,近些年来,随着其发病率、死亡率的不断增加,患者的经济负担不断加重,其收到重视的程度也在上升。白藜芦醇作为一种有抗炎、抗氧化、调节免疫等作用的中药,其治疗急性肾损伤方面的研究仍相对较少,本文总结了白藜芦醇的药理作用,以及在肾损伤方面的研究进展。

关键词

白藜芦醇, 急性肾损伤, 自噬, 缺血再灌注, 炎症, 氧化应激

Research Progress of Resveratrol in Acute Kidney Injury

Yiwei Qian¹, Lei Liu²

¹Clinical Medical College, Jining Medical College, Jining Shandong

²Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Jan. 24th, 2022; accepted: Feb. 15th, 2022; published: Feb. 28th, 2022

Abstract

The incidence of acute kidney injury in China is still increasing year by year. Acute kidney injury is a common critical disease in clinical work. In recent years, with the increasing incidence and mortality of acute kidney injury, the economic burden of patients is increasing, and the degree of attention received is also increasing. Resveratrol is a kind of traditional Chinese medicine with anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects, and its research in the treatment of acute kidney injury is still relatively few. This paper summarizes the pharmacological effects of resveratrol and the research progress in kidney injury.

Keywords

Resveratrol, Acute Kidney Injury, Autophagy, Ischemia Reperfusion, Inflammation, Oxidative Stress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)是一组以肾小球滤过率(GFR)突然下降为表现的综合征, 其特征主要表现为血肌酐突然升高, 尿量减少。随着医疗水平的不断进展, AKI 已从单纯的肾脏原发疾病中发现, 进展到全身性疾病、各种原因所致的肾毒性损害等。自噬、内质网应激、缺血再灌注、炎症和氧化应激相关因素, 是 AKI 的发生与发展过程中的重要因素。根据国家、地区的发展程度不同, AKI 病因的地理分布也不尽相同。在发达国家, AKI 主要发生在重症监护室等住院病人, 且病患为老年人居多。在发展中国家, AKI 多为社区获得性疾病, 与腹泻、中毒、滥用抗生素有关[1]。AKI 是公众十分关心的公共健康问题, 有较高的发病率与死亡率, 其不良预后威胁着民众健康, 使得医疗资源大量投入。因此探寻一种新的药物治疗急性肾损伤, 一直是当前研究的热点。

白藜芦醇(反式-3,5,4-三羟基二苯乙酸, Res), 一种来源于多种可食用植物(如葡萄、虎杖、花生等)的多酚复合物, 于 1924 年首次被发现, 1974 年在葡萄属植物中找到了该物质。是植物体遇到细菌、真菌感染、机械损伤、紫外线照射时分泌急剧增加的一种抗毒素, 故也称为植物抗菌素[2]。如今人们已经在很多植物中发现了 Res, 其中葡萄、虎杖等含量较高。Res 在体内有较低的生物利用度和溶解度, 在小肠和肝脏内代谢产物的生物利用度大约为 1% [3]。主要被吸收分布于体内血流丰富的脏器, 主要以肾脏、肝脏、心脏和大脑为主。白藜芦醇具有调节血脂水平、降低低密度脂蛋白氧化、抗血小板聚集及减少心血管事件发生率等作用。除此之外, Res 还具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、调节免疫等功能, 从而因其药用价值而广泛受到关注, 并广泛应用于医药、食品、保健品等领域中。然而其作用机制尚不完全明确。本综述概括总结了近几年国内外有关白藜芦醇治疗急性肾损伤的相关研究, 希望能为以后的研究提供基础理论以及相关参考。

1.1. 白藜芦醇与自噬

自噬(autophagy)是胞浆大分子物质和细胞器在膜包裹泡中降解的生物学过程。在生理状况下, 自噬通过对蛋白质等大分子和细胞器进行降解, 可以提供合成新的蛋白质和更新细胞器所需的原料, 并实现某些细胞器的更新, 生命借此维持蛋白平衡及细胞环境稳定[4]。自噬在调控细胞生存中扮演一把双刃剑的角色。饥饿, 缺氧, 营养和生长因子缺乏, 氧化损伤, 基因毒性剂等能够诱导自噬[5]。参与这一过程的核心蛋白有 ATG5、Beclin1、P53、LC3 等。不管是体内试验还是体外试验均证实, 自噬在 AKI 的发病机制中扮演着重要的角色。Suzuki 等[6]在肾近端小管细胞株缺氧和大鼠 I/R 模型中发现, I/R 模型中有大量 LC3 和 LAMP2 阳性液泡生成并呈现时间依赖, 提示自噬被激活。随后在此基础上 Jiang M 等[7]利用 GFP-LC3 转染建立 I/R 损伤动物模型, 观察到肾皮质和外髓部自噬调控蛋白的增多可减少小管凋亡及肾功能损伤, 同时发现单独缺氧条件下 LC3-II 表达增高, 却不能形成 GFP-LC3 聚集荧光斑, 但复氧后随着 LC3-II 表达增加可观察到荧光斑点, 证实肾脏再灌注可引起近端小管自噬水平显著提高, 缺血却不

引起自噬水平变化。目前对自噬在 AKI 中的作用可能由于不同的 AKI 干预模型及所处的不同时期, 导致自噬对 AKI 的作用不确定。但目前发表过的大多数文章都认为自噬对 AKI 起到了保护作用。

而在许多研究中已经发现, 白藜芦醇有激活自噬的作用。Peng G 等发现, 白藜芦醇通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 途径, 上调自噬, 抑制细胞凋亡, 从而减轻慢性间歇性缺氧诱导的心肌肥厚, 可能与白藜芦醇对 mTOR 的抑制作用有关[8]。Dan G 等白藜芦醇通过激活 Akt/mTOR 自噬信号通路抑制蛛网膜下腔出血老鼠的神经元凋亡, 促进自噬过程, 进而改善神经功能的恢复, 从而证明了对蛛网膜下腔出血后早期脑损伤具有保护作用[9]。

1.2. 白藜芦醇与缺血再灌注、炎症反应

缺血再灌注(I/R)是导致 AKI 的主要因素, 多发生于心肺脑复苏、各种手术、创伤性休克等。及时的缺血再灌注可以有效的促进血液和氧气的再供应, 维持细胞的正常代谢, 同时去除代谢产生的潜在有害物质, 但是也会导致肾脏血管内皮细胞和肾小管上皮细胞结构和功能的破坏, 从而使得细胞与细胞的连接丧失, 产生活性氧(ROS)、细胞凋亡和坏死、炎症反应、代谢紊乱[5]。其中, 炎症在缺血再灌注的病理生理中起着重要作用。

炎症是机体对生物、化学、物理刺激的反应的一个复杂和必要的组成部分。在炎症反应的急性阶段, 血小板和粒细胞细胞被激活, 反过来产生和释放一系列可溶性介质, 刺激和调节炎症反应这。若损伤程度较轻, 急性炎症阶段可以修复损伤并启动后续的愈合过程。长期暴露于刺激和对自身分子的不当反应, 都会导致炎症进入慢性阶段。

NF- κ B 通路被认为是典型的炎症信号转导通路, 一个完整的 NF- κ B 信号通路对于缺氧/缺血引起的炎症反应十分重要, 核因子 NF- κ B 是调节生理学过程、炎症反应和细胞凋亡过程中的一种重要的转录因子[10], 同时也是治疗肾损伤的一个潜在靶点。NF- κ B 首先于 1986 年在 B 淋巴细胞中被检测到, 它能与免疫球蛋白 κ 轻链增强子的 B 位点特异结合, 并能促进 κ 链基因表达, 故命名为核转录因子 κ B。NF- κ B 受多种因素的调节, 它与免疫细胞的活化, T 和 B 淋巴细胞的发育, 应激性反应, 细胞凋亡等多种细胞活动有关, 还可反馈调节, 通过迅速合成 I κ B 终止转录。许多因素可激活核转录因子 NF- κ B, 使其从细胞质转位于细胞核。先前的研究证明了白藜芦醇通过上调 Nrf2 表达、下调 TLR4/NF- κ B 信号通路, 降低 caspase-3 活性和级联反应从而阻断炎症反应、减少氧化应激和减少细胞死亡, 从而减轻大鼠肾脏缺血再灌注损伤[11]; Lina Gu 等的研究证明白藜芦醇的保护作用主要是通过减弱 NF- κ B 信号通路、增加 Nrf2 信号通路来减轻炎症和氧化反应, 从而降低 AKI 模型小鼠 SCR、BUN 水平和炎症因子[12]。

1.3. 白藜芦醇与内质网应激

内质网是真核细胞胞浆中蛋白质合成, 折叠, 修饰, 转运的细胞器, 人体的蛋白质只有在内质网中正确折叠转运才能发挥正常生理功能。在感染、炎症、缺血/缺氧等病理状态下, 内质网处理蛋白能力下降, 造成内质网内大量未折叠蛋白聚集, 这一现象称为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。ERS 是机体的一种自我保护机制, 适度 ERS 可促进内质网功能的恢复, 过度的 ERS 可以诱导相关细胞的凋亡, 造成组织损伤[13]。现有研究发现, 内质网应激及其诱导的细胞凋亡参与了许多疾病的病理生理过程, 包括神经退行性疾病、心脏疾病、2 型糖尿病肾病等。目前普遍认为内质网应激的主要信号通路主要包括 3 条: IRE1 α -xbp1 通路, Perk 通路, ATF6 通路。内质网应激诱导的 3 条细胞信号转导通路除了阻断蛋白质合成和增加分子伴侣激活, 也通过内质网相关降解程序促进错误蛋白和未折叠蛋白的降解, 对抗内质网稳态失衡, 因而, 具有细胞损伤的保护作用。但是这种反应是否能够恢复内质网稳态, 取决于刺激的强度和持续的时间。如果刺激过强或持续过久, 这些反应不足以恢复和维持内质网稳态, 则启

动程序性死亡, 走向细胞凋亡[14]。

目前的研究表明糖尿病大鼠的 p-PERK、GRP78 的表达明显升高, 而经过白藜芦醇处理过的 DM 大鼠, 可降低内质网应激相关因素升高的水平, 并同时减少空腹血糖、尿蛋白、肾脏病理损伤等[15]。CHOP 是一种转录因子, 参与内质网应激诱导的细胞凋亡, 在内质网应激过程中上调, 并与内质网应激诱导的细胞凋亡的发生密切相关[16]。在啮齿动物中, Caspase12 特异性定位于内质网, 是内质网应激诱导凋亡的一种特异性信号[17]。RSV 治疗可通过调节 GRP78、CHOP 和 caspase12 表达水平, 从而抑制内质网应激, 进而保护肾小管细胞免受高糖诱导的凋亡[18]。Wang Nian 等人发现大鼠脓毒症时内质网应激明显激活, 通过增强肾小管上皮细胞中促炎细胞因子(TNF- α , IL-1 β 和 IL-6)的产生, 促进脓毒症 AKI 的发生, 通过给予白藜芦醇能够抑制内质网应激激活 IRE1-NF- κ B 通路引发的肾脏炎症反应改善脓毒症 AKI。

1.4. 白藜芦醇与氧化应激

氧化应激是指机体在多种内源性或外源性有害刺激下, 体内产生的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)超过了抗氧化系统的清除能力, 会导致机体生物分子如蛋白质、脂质、DNA 的氧化, 所引起的细胞或组织的病理和生理反应[19]。正常情况下机体会产生少量的 ROS, 对激活转录因子, 促进细胞增殖分化, 调节炎症免疫等。肾脏疾病中存在的氧化应激现象, 是由于抗氧化剂消耗和 ROS 产生的增加。肾脏是一个高度代谢的器官, 线粒体中富含氧化反应, 这使得肾脏容易受到 OS 的损害, 一些研究表明 OS 可以加速肾脏疾病的进展。此外, 在慢性肾脏疾病(CKD)晚期患者中, OS 增加与高血压、动脉粥样硬化、炎症和贫血等并发症相关。而肾脏由于富含丰富的线粒体的特点, 极易受到氧化应激所致的损害, 从而激活线粒体起始的内源性凋亡途径[20]。线粒体呼吸链和 NADPH 氧化酶是 ROS 的主要来源[21]。

在 AKI 发生过程中, 自噬可以通过调节 ROS 的生成的减少, 从而起到保护作用; 而先前的研究也证明 ROS 和 RNS 作为自噬调节的上游因子[22]。因此自噬与氧化应激是相互影响, 相互作用的。虽然自噬的水平会随着氧化应激的加强而升高, 但自噬只能在一定程度上维持细胞的稳态。当 ROS 的生成过多时, 自噬的保护作用也难以抵消氧化应激引起的损伤。白藜芦醇作为多酚复合物, 自身作为一种抗氧化剂, 可降低氧化应激水平; 并且可以通过改变体内非酶抗氧化系统和抗氧化酶系统成员, 例如: 激活 SIRT1 信号通路抑制 ROS 的产生、阻止 NF- κ B 信号通路激活、激活 AMPK 等, 改善机体活性氧水平[23]。Li J 等的研究证明了白藜芦醇通过 Nrf2/TLR4/NF- κ B 通路减轻大鼠肾缺血再灌注损伤诱导的细胞凋亡、下调 caspase-8、caspase-9 这两个重要的线粒体凋亡指标和 H₂O₂ 诱导的大鼠肾小管上皮细胞的炎症反应和氧化应激[24], Divya Rawat 等的研究表明白藜芦醇可以作为 SIRT1 的激动剂, 改善肝癌大鼠的肾脏的氧化应激作用[25]。

2. 结语

急性肾损伤目前仍是临床上导致病人预后差、死亡率高的一种由各种原因所致的疾病, 迫切需要更加有疗效的新型药物。目前有关白藜芦醇治疗急性肾损伤的相关研究较少, 且已有实验多为动物实验, 目前的研究成果不足以作为白藜芦醇治疗急性肾损伤开发新药的实验基础。所以针对白藜芦醇如何作用于急性肾损伤的机制, 仍需进一步深入研究。

参考文献

- [1] Cerdá, J., Bagga, A., Kher, V. and Chakravarthi, R.M. (2008) The Contrasting Characteristics of Acute Kidney Injury in Developed and Developing Countries. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 4, 138-153. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0722>

- [2] 张燕, 何芳芳, 代红军. 葡萄白藜芦醇的应用与研究进展[J]. 中外葡萄与葡萄酒, 2014(2): 54-59.
<https://doi.org/10.13414/j.cnki.zwpp.2014.02.013>
- [3] 李先宽, 李赫宇, 李帅, 宋宁宁, 侯晓东, 周文华, 崔雨禾, 马琳. 白藜芦醇研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(14): 2568-2578.
- [4] Heyman, S.N., Rosenberger, C. and Rosen, S. (2010) Experimental Ischemia-Reperfusion: Biases and Myths—The Proximal vs. Distal Hypoxic Tubular Injury Debate Revisited. *Kidney International*, 77, 9-16.
<https://doi.org/10.1038/ki.2009.347>
- [5] Klionsky, D.J., Abeliovich, H., Agostinis, P., et al. (2008) Guidelines for the Use and Interpretation of Assays for Monitoring Autophagy in Higher Eukaryotes. *Autophagy*, 4, 151-175. <https://doi.org/10.4161/auto.5338>
- [6] Guan, P., Sun, Z.M., Wang, N., et al. (2019) Resveratrol Prevents Chronic Intermittent Hypoxia-Induced Cardiac Hypertrophy by Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Life Science*, 233, Article ID: 116748.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116748>
- [7] Guo, D., Xie, J., Zhao, J., Huang, T., Guo, X. and Song, J. (2018) Resveratrol Protects Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage by Activating Autophagy and Inhibiting Apoptosis Mediated by the Akt/mTOR Pathway. *NeuroReport*, 29, 368-379. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000975>
- [8] 王晓凯, 张志成, 孙天胜. SIRT1 的生理作用及调控机制的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(24): 7315-7318.
- [9] Wu, Y., Li, X., Zhu, J.X., et al. (2011) Resveratrol-Activated AMPK/SIRT1/Autophagy in Cellular Models of Parkinson's Disease. *Neurosignals*, 19, 163-174. <https://doi.org/10.1159/000328516>
- [10] Cybulsky, A.V. (2017) Endoplasmic Reticulum Stress, the Unfolded Protein Response and Autophagy in Kidney Diseases. *Nature Reviews Nephrology*, 13, 681-696. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.129>
- [11] Markó, L., Vigolo, E., Hinze, C., et al. (2016) Tubular Epithelial NF-κB Activity Regulates Ischemic AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27, 2658-2669. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015070748>
- [12] Li, J., Li, L., Wang, S., et al. (2018) Resveratrol Alleviates Inflammatory Responses and Oxidative Stress in Rat Kidney Ischemia-Reperfusion Injury and H₂O₂-Induced NRK-52E Cells via the Nrf2/TLR4/NF-κB Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 45, 1677-1689. <https://doi.org/10.1159/000487735>
- [13] Gu, L., Liu, J., Xu, D. and Lu, Y. (2019) Polydatin Prevents LPS-Induced Acute Kidney Injury through Inhibiting Inflammatory and Oxidative Responses. *Microbial Pathogenesis*, 137, Article ID: 103688.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103688>
- [14] Krebs, J., Agellon, L.B. and Michalak, M. (2015) Ca²⁺ Homeostasis and Endoplasmic Reticulum (ER) Stress: An Integrated View of Calcium Signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 460, 114-121.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.004>
- [15] 刘春蕾, 何昆仑, 王莉莉. 基于内质网应激途径的细胞保护策略的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(4): 455-458.
- [16] Yuan, D., Liu, X.M., Fang, Z., Du, L.L., Chang, J. and Lin, S.H. (2018) Protective Effect of Resveratrol on Kidney in Rats with Diabetic Nephropathy and Its Effect on Endoplasmic Reticulum Stress. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22, 1485-1493.
- [17] Jing, G., Wang, J.J. and Zhang, S.X. (2012) ER Stress and Apoptosis: A New Mechanism for Retinal Cell Death. *Journal of Diabetes Research*, 2012, Article ID: 589589. <https://doi.org/10.1155/2012/589589>
- [18] Wang, N., Mao, L., Yang, L., et al. (2017) Resveratrol Protects against Early Polymicrobial Sepsis-Induced Acute Kidney Injury through Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress-Activated NF-κB Pathway. *Oncotarget*, 8, 36449-36461.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.16860>
- [19] Zhang, J., Dong, X.J., Ding, M.R., et al. (2020) Resveratrol Decreases High Glucose-Induced Apoptosis in Renal Tubular Cells via Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress. *Molecular Medicine Reports*, 22, 4367-4375.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11511>
- [20] 邹晓彪, 罗助荣, 黄明方. 氧化应激在急性肾损伤中的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(4): 287-290.
- [21] 皇甫冰, 高继萍, 杨霞, 王裕, 宋国华. 氧化应激与肾脏细胞凋亡[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(2): 54-60.
- [22] Filomeni, G., De Zio, D. and Cecconi, F. (2015) Oxidative Stress and Autophagy: The Clash between Damage and Metabolic Needs. *Cell Death & Differentiation*, 22, 377-388. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.150>
- [23] Scherz-Shouval, R. and Elazar, Z. (2007) ROS, Mitochondria and the Regulation of Autophagy. *Trends in Cell Biology*, 17, 422-427. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2007.07.009>
- [24] 邓艳辉, 伍飞臻, 李强, 陈文瑛. 白藜芦醇抗糖尿病肾病的分子作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1): 186-190. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2018.01.047>

- [25] Rawat, D., Shrivastava, S., Naik, R.A., Chhonker, S.K. and Koiri, R.K. (2020) SIRT1-Mediated Amelioration of Oxidative Stress in Kidney of Alcohol-Aflatoxin-B1-Induced Hepatocellular Carcinoma by Resveratrol Is Catalase Dependent and GPx Independent. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **34**, e22576.
<https://doi.org/10.1002/jbt.22576>