

中药调控水通道蛋白对肠道疾病作用的研究进展

凌 霄, 王盼盼, 李春晓, 唐进法, 李学林

(河南中医药大学第一附属医院/河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心/河南省中药临床药理学中医药重点实验室, 河南 郑州 450000)

摘要: 水通道蛋白是人体内重要的一个跨膜蛋白家族, 在多种细胞及器官中均有表达, 深度参与人体水分代谢。水通道蛋白在多类肠道疾病如结直肠癌、溃疡性结肠炎、便秘和肠易激综合征等疾病的病理过程中起到重要的调节作用。近年来, 越来越多的研究聚焦于中医药调控水通道蛋白治疗各类肠道疾病, 研究发现, 水通道蛋白做为中药治疗肠道疾病的潜在新靶点, 极具研究价值。本文对肠道疾病过程中水通道蛋白的变化及中药对其干预作用及机制进行概述, 以期对中药治疗肠道疾病作用机制研究和靶向药物研究提供新的思路。

关键词: 中药; 水通道蛋白; 肠道疾病; cAMP-PKA 信号通路; NF- κ B; Na⁺-K⁺-ATP 酶; MAPK; 微小 RNA

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)12-4055-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.024

水通道蛋白(aquaporin, AQP)是一类在人体水运输和代谢过程中起到关键作用的跨膜蛋白家族。该蛋白家族于上世纪 80 年代首次被发现, 在接下来的十几年内, 针对水通道蛋白的研究进展迅速。截至目前, 已经发现 13 个亚型, 广泛分布于消化系统、脾脏、肾脏、大肺部等多个器官, 参与水代谢转运^[1-2]。这些水通道蛋白表达丰富的脏腑恰恰是传统中医药理论中与体内津液代谢密切相关的脏腑, 这些脏腑的水通道蛋白表达异常会引起体内水的转运、代谢失常, 形成湿邪、痰饮等病理产物, 导致多种疾病。基于水通道蛋白的上述作用, 其在中医药理论中诸多与“水”“湿”相关疾病的发展及治疗中的作用受到越来越多的关注, 近年来也有诸多学者围绕中药对水通道蛋白作用展开研究。本文概述了中药调控水通道蛋白治疗肠道疾病的研究进展, 以期对中药治疗肠道疾病作用机制研究和靶向药物研究提供新的思路。

1 水通道蛋白在肠道的分布

1.1 水通道蛋白的结构 水通道蛋白是一个跨膜蛋白家族, 在体内的水运输和代谢中起着重要作用。每个 AQP 具有包含 6 个跨膜螺旋的结构。根据“沙漏模型”, AQP 单体在质膜中排列为四聚体, 4 个亚基平行排列, 在四聚体中心形成第 5 个孔^[1]。目前, 已经发现 13 种类型的 AQPs (AQP0~AQP12), 它们共享由天冬酰胺、脯氨酸、丙氨酸组成的相同特征氨基酸序列。AQPs 根据其功能特点分为 3 类, 其中 AQP0、AQP1、AQP2、AQP4、AQP5、AQP8 是特定于转运水的通道, AQP3、AQP6、AQP7、AQP9、AQP10 可渗透水、尿素、甘油, AQP11、AQP12 因与其他

AQP 具有<15% 的结构同源性也被称为超级 AQP^[2]。

1.2 肠道分布的水通道蛋白亚型及主要功能 现代医学发现, AQPs 广泛表达于脾、肺、肾和消化系统, 与水代谢密切相关, 其各类亚型在肠道分布情况详见表 1。

2 肠黏膜水通道蛋白在肠道疾病中表达改变及潜在药物调控通路

2.1 血管活性肠肽 血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)是神经递质的一种, 存在于中枢神经和肠神经系统中。VIP 功能多样, 如扩张心、脑、肝血管, 调节脑血流量, 降低肺动脉压, 降低血压, 松弛支气管平滑肌, 调节中枢体温、睡眠, 刺激催乳素释放等。在消化系统的主要作用是舒张肠道平滑肌, 并使食管下段括约肌、Oddi 括约肌、肠道平滑肌、肛门内括约肌松弛。因此 VIP 水平的变化与临床多种疾病相关, 尤其与胃肠道疾病关系密切, 是胃肠道疾病研究的重要指标^[6]。研究发现, 复方地芬诺酯造模便秘大鼠结肠组织 VIP、AQP3 表达降低, 而尾静脉注射 VIP 后, 结肠组织 VIP、AQP3 蛋白表达同步升高, 表明 VIP 可调控 AQP3 蛋白表达, 进而调节便秘大鼠肠道水液代谢^[7]。在肠易激综合征腹泻患者结肠组织中也发现 VIP 水平升高, AQPs 表达降低^[8-9]。番泻叶致泻小鼠结肠组织 VIP 表达升高, AQP8 表达降低^[10]。综上所述, 在便秘和肠易激综合征疾病过程中, VIP 是调控 AQP, 改变肠道水分代谢的潜在通路之一。

2.2 cAMP-PKA 信号通路 环磷酸腺蛋白激酶 A (cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A, cAMP-PKA) 通路是细胞内经典通路之一, 在生物系统中普遍存在, 与细

收稿日期: 2024-04-01

基金项目: 国家自然科学基金(82104726); 中国博士后 65 批面上项目(2019M652549); 地厅级河南省中医药拔尖人才培养项目(2022ZYBJ05); 河南省高校科技创新团队项目(23IRTSTHN026)

作者简介: 凌霄(1990—), 女, 博士, 副主任药师, 从事中药化学成分分析和体内过程的研究。Tel: (0371) 66245274, E-mail: tanglima@126.com

表 1 肠道 AQP 的分类和位置

AQPs	动物种类	十二指肠	空肠	回肠	盲肠	结肠	文献
AQP1	大鼠、小鼠、人、兔	有	未知	有	有	有	[3]
AQP2	大鼠、小鼠	未知	未知	未知	未知	有	[4]
AQP3	大鼠、小鼠、人、兔、猪	有	有	有	有	有	[3]
AQP4	大鼠、小鼠、人、兔、猪	有	有	有	有	有	[5]
AQP5	大鼠、小鼠、人、兔、猪、鸡、狗	有	无	未知	未知	未知	[3]
AQP6	大鼠、小鼠、人	有	有	无	无	有	[5]
AQP7	大鼠、小鼠、人	有	有	有	无	有	[5]
AQP8	大鼠、小鼠、人、猪、鸡、狗、马	有	有	有	有	有	[5]
AQP9	大鼠、人、猪、牛	有	有	有	未知	有	[5]
AQP10	人、兔、猪、鸡	有	有	有	未知	有	[5]
AQP11	小鼠、人、兔、猪	有	有	有	未知	有	[5]
AQP12	小鼠、人	未知	未知	未知	未知	未知	[5]

胞增殖、分化和离子转运等多项生理活动密切相关。采用 PKA 抑制剂 H89 和 cAMP 激活剂 forskolin 对肠易激综合征腹泻模型大鼠进行干预，结果表明，经 forskolin 干预后，AQP1、AQP3、AQP8 表达升高，表明激活 cAMP/PKA 通路可升高肠易激综合征腹泻肠黏膜 AQP1、AQP3、AQP8 表达^[11]。功能性便秘大鼠结肠组织 cAMP-PKA、AQP3 表达降低，cAMP-PKA 激动剂和抑制剂分别干预后，激动剂使 AQP3 表达升高，抑制剂干预后则表达降低^[12]。

2.3 NF-κB 蛋白 核因子-κB（nuclear factor-kapapa B，NF-κB）是蛋白家族可以选择性结合在 B 细胞 κ-轻链增强子升高控许多基因的表达。在几乎所有的动物细胞中都能发现 NF-κB，它们参与细胞对外界刺激的响应，如细胞因子、辐射、重金属、病毒等，在细胞的炎症反应、免疫应答等过程中 NF-κB 起到关键性作用。研究表明，在乙醇诱导的肠黏膜屏障功能障碍模型大鼠肠道抑制 NF-κB 可部分恢复乙醇诱导的 AQP8 mRNA 和蛋白表达的降低^[13]。当肠易激综合征腹泻模型大鼠 NF-κB 信号通路被抑制时，肠黏膜 AQP1、AQP3、AQP8 表达升高，当通路被激活时相应表达降低^[11]。上述研究表明 NF-κB 通路可调控 AQPs 表达。

2.4 Na⁺-K⁺-ATP 酶 Na⁺-K⁺-ATP 酶存在于细胞膜中，是对钠、钾离子能进行交换的主动运输的酶。该酶可以主动转运细胞内外 Na⁺和 K⁺稳定。研究表明，肠易激综合征腹泻模型大鼠结肠组织 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性升高和 AQP3、AQP4 mRNA 和蛋白表达升高，从而改善肠易激综合征腹泻大鼠腹泻症状^[14]。

2.5 丝裂原活化蛋白激酶信号 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）是一组能被不同的细胞外刺激（如细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等）激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶，在细胞的生长、分化、对环境的应激适应、炎症反应等多种细胞生理/病理过程起到重要的作用。研究表明，激活 MAPK 信号通路可升高肺部及子宫黏膜 AQP3、AQP4 蛋白表达^[15-16]。在慢传输型便秘模型大鼠中通过抑制 MAPKs 可以降低 AQP3、AQP4 表达起到治疗作用。李姿慧等^[17]对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠进行研究，发现抑制 ERK/p38 MAPK 信号通路能降低 AQP3、AQP4 mRNA 和蛋白表达。

2.6 前列腺素 E2 细胞因子 前列腺素 E2（prostaglandin E2，PGE₂）在多种组织中的产生已被证明可调节多种生理过程，包括肾脏的钠尿、血管系统的平滑肌弹性以及单核细胞和巨噬细胞对受损组织的炎症反应。研究表明，番泻苷 A 可刺激巨噬细胞分泌 PGE₂，进而降低大鼠结肠组织 AQP3 表达^[18]，便秘大鼠灌胃给予 50 mg/kg 番泻苷 5 h 后，结肠组织 AQP3 表达降低，给予非甾体抗炎药后减少 PGE₂合成，AQP3 表达恢复正常^[19]。综上所述，PEG₂ 参与调控肠道 AQPs 的表达。

2.7 微小核糖核酸 微小核糖核酸（micro ribonucleic acid，miRNAs）是一种小的单链非编码 RNA，在基因表达的转录后控制中具有重要功能^[20-22]。研究表明，肠易激综合征腹泻大鼠结肠细胞 miR-29a 表达升高，AQP3、AQP8 表达降低，而添加 miR-29a 拮抗剂后，AQP1、AQP3、AQP8 表达升高^[23-24]。Min 等^[20]收集了 20 名间质性膀胱炎患者和 16 名健康受试者的结肠样本，在溃疡性结肠炎结肠细胞中，AQP8 蛋白表达较健康结肠细胞降低 3 倍，采用生物信息学方法计算 AQP8 的候选 miRNA 靶基因，荧光素酶报告分析表明，在 AQP8 3UTR 区具有互补位点的 miR-424、miR-195、miR-330、miR-612、miR-16 可以使相对荧光素酶活性降低 10% ~ 45%。综上所述，miRNA 的表达可以调控 AQPs 的表达。

2.8 肠道疾病中其余尚未明通路的 AQPs 变化 AQPs 可以影响细胞增殖和相关的细胞功能，如迁移、侵袭、血管生成，因此水通道蛋白在肿瘤细胞的代谢中起着核心作用^[25]。研究表明，AQP3、AQP5、AQP8 均在结肠癌过程中起到重要作用。对正常结肠黏膜与散发性结肠直肠癌患者肿瘤附近的肠黏膜的基因进行比较，结果发现，导致细胞去分化，发展为肿瘤细胞的过程中失调的基因除癌基因外还包含诸多代谢和转运蛋白基因，其中就包括 AQP8^[26]。而针对结肠直肠癌中，AQP3、AQP5 的过度表达与致癌、转移及不良预后密切相关^[3]。AQPs 作为结肠癌增殖和迁移的生物标记物，以及治疗靶点和预测治疗结果的工具，具有明确的诊断和预后潜力。

3 中药对肠道疾病肠黏膜水通道蛋白调控作用

3.1 中药单体 部分中药的有效成分有调控 AQPs 的作用。

染料木苷是葛根的主要有效成分，染料木苷可以通过 cAMP/PKA/CREB 信号转导途径抑制轮状病毒的复制并升高肠道 AQP4 表达，恢复肠道细胞对液体的吸收以治疗腹泻^[27]。小檗碱是黄连的主要功效成分，小檗碱可升高番泻叶致泻小鼠肠道 AQP4 表达，也可升高人肠上皮细胞 AQP4 表达^[28]。柚皮素是枳实、枳壳的主要活性成分，300 mg/kg 柚皮素可通过升高结肠组织 AQP3 表达来防止将水从管腔吸附到血管，从而减少洛哌丁胺引起的便秘^[29]。番泻苷是番泻叶的主要功效成分，番泻苷 A 可降低结肠组织 AQP3 表达，从而抑制水从肠腔向血管侧的运输，发挥通便作用^[18]。这些中药单体均出自在传统中医药理论中与津液代谢密切相关的经典中药，其中葛根有生津止渴、升阳止泻的功效，归脾、胃、肺经；黄连可清热燥湿，归心、脾、胃、肝、胆、大肠经；番泻叶入大肠经；枳实、枳壳归脾胃经，历来是治疗积滞腹胀的常用中药。这些中药的主要功效成分对水通道蛋白均表现出调控作用，侧面证明了中医药理论中有关津液代谢部分的潜在主要靶点之一就是水通道蛋白。

3.2 单味中药 大黄可导致 AQP3、AQP4 表达降低，减少结肠对水分的吸收，增加肠道内水分。大黄蒽醌可降低腹泻大鼠结肠、肾脏和肝脏中各种 AQP 表达^[30-32]。白术可以抑制慢传输型便秘大鼠结肠的 AQP4 表达，升高 AQP3 表达^[33]。当归可以通过调节结肠 1, 4, 5-三磷酸肌醇-磷酸肌醇特异性酶-磷脂酶 C（phospholipase C-inositol 1, 4, 5-trisphosphate-calmodulin, PLC-IP3-CaM）和腺苷酸环化酶（adenylate cyclase, AC）/环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）/蛋白激酶 A（protein kinase A, PKA）信号通路降低 AQP4、AQP8 表达^[34]。赤芍可降低慢

传输型便秘小鼠结肠组织 AQP4 表达，并增加肠道水分以达到通便作用^[35]。张晓丹等^[36]研究表明，茯苓可升高结肠黏膜组织 AQP3 的表达，增强结肠黏膜对水的重吸收，改善脾虚泄泻大鼠的腹泻症状。薏苡仁能升高结肠组织 AQP3 表达，这可能是治疗脾虚湿大鼠的机制之一^[37]。车前草可升高小肠组织 AQP1 表达，增加小肠对水的吸收代谢，同时升高结肠组织 AQP4 表达，起到缓解腹泻的作用^[38]。苍术可通过降低 VIP 表达，升高肠易激综合征腹泻大鼠结肠组织 AQP3、AQP8 表达，促进水的重吸收，改善腹泻症状^[39]。香薷可以改善 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性，升高 AQP3、AQP4 表达，增强结肠对水的重吸收^[40]。蚕沙可降低“湿阻中焦”大鼠结肠 AQP3 蛋白表达^[41]。荆芥和防风可升高溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 AQP4、AQP8 表达^[42]。生品狼毒氯仿毒性部位可降低小鼠结肠 AQP1 表达，升高 AQP3、AQP4 蛋白表达，醋制后其对干扰结肠 AQP 蛋白表的作用减弱^[43]。黄连可升高溃疡性结肠炎模型大鼠肠黏膜上皮细胞 AQP3、AQP4 表达^[44]。

以上对肠道水通道蛋白具有较强调控作用的中药在中医药理论中均是调节津液的要药，在中医药传统理论指导下根据药物的归经、功效，常用于湿阻中焦、大肠湿热、脾虚泄泻等津液失调疾病的治疗。这些药物对水通道蛋白的调控作用一方面揭示了水通道蛋白是诸多调节津液代谢中药的潜在靶点，另一方面也从现代医学角度证实在传统中医药理论对诸多与水分代谢相关疾病的病因病机分析科学准确，在其理论指导下选取的中药确实通过调控水分代谢转运起到治疗疾病的作用。

中药单体、单味中药通过水通道蛋白对肠道疾病的调控作用见表 2。

表 2 中药单体、单味中药通过水通道蛋白对肠道疾病的调控作用

中药单体/单味	研究对象	对水通道蛋白影响和作用机制	文献
染料木苷	轮状病毒小鼠	通过 cAMP/PKA/CREB 通路升高 AQP4 表达	[27]
小檗碱	番泻叶致泻小鼠/人肠上皮细胞	升高 AQP4 表达	[28]
柚皮素	洛哌丁胺造模便秘小鼠	升高结肠组织 AQP3 表达	[29]
番泻苷 A	人结肠癌 HT-29 细胞和巨噬细胞衍生的 RAW264.7 细胞	通过促进 PGE ₂ 分泌降低结直肠 AQP3 表达	[18]
大黄	腹泻大鼠	降低结肠组织 AQP3、AQP4 表达	[30]
	复方地芬诺酯混悬液或洛哌丁胺造模便秘小鼠	通过 Na ⁺ -K ⁺ -ATP 通路降低结肠组织 AQP3 表达	[31]
	浓度症模型大鼠	降低结肠 AQP2、AQP8 表达	[32]
白术	洛哌丁胺造模便秘小鼠	降低结肠组织 AQP4 表,升高 AQP4 表达	[33]
当归	—	通过 PLC-IP3-CaM/AC-cAMP-PKA 降低结肠组织 AQP4、AQP8 表达	[34]
赤芍	洛哌丁胺造模便秘小鼠	降低结肠组织 AQP4 表达	[35]
茯苓	脾虚泄泻大鼠	升高结肠组织 AQP3 表达	[36]
薏苡仁	脾虚泄泻大鼠	通过 c AMP-PKA 通路升高结肠组织 AQP3 表达	[37]
车前子	脾虚泄泻大鼠	升高小肠组织 AQP1 表达和结肠组织 AQP4 表达	[38]
苍术	肠易激综合征腹泻大鼠	升高结肠组织 AQP3、AQP8 表达	[39]
香薷	—	通过 Na ⁺ -K ⁺ -ATP 通路升高结肠组织 AQP3、AQP4 表达	[40]
蚕沙	“湿阻中焦”模型大鼠	降低结肠组织 AQP3 表达	[41]
荆芥	溃疡性结肠炎模型大鼠	升高结肠组织 AQP4、AQP8 表达	[42]
防风	溃疡性结肠炎模型大鼠	升高结肠组织 AQP4、AQP8 表达	[42]
生狼毒氯仿部位	健康 ICR 小鼠	降低结肠组织 AQP1 表达,升高 AQP3、AQP8 表达,醋制后调控作用减弱	[43]
黄连	溃疡性结肠炎大鼠	升高肠黏膜上皮细胞 AQP3、AQP4 表达	[44]

3.3 中药复方 肠激宁方可通过干预 PKA/cAMP 的信号通路介导 AQP4 的膜囊泡穿梭机制, 升高 AQP4 的表达, 增强结肠对水的吸收从而改善肠易激综合征腹泻的腹泻状况^[45]。痛泻要方是治疗腹泻疾病的经典名方, 痛泻宁是痛泻要方成品制剂。研究表明, 痛泻宁颗粒可以升高 PKA、cAMP 蛋白表达, 调控 AQP4 表达, 增强水的通透性从而起到治疗腹泻的作用^[45]。复方地榆勾儿茶散可升高番泻叶致泻小鼠结肠 AQP3、AQP4 表达^[46]。久泻宁是治疗慢性结肠炎的多年经验效方, 由山药、白芍、砂仁等 9 味药物组成。动物实验表明, 久泻宁可通过调节 cAMP/PKA 通路, 升高溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 AQP4、AQP8 蛋白表达^[47]。平胃散可升高湿困脾胃证大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 mRNA 表达, 小肠末端组织 AQP2 表达和小肠终端、结肠组织、直肠组织 AQP3 蛋白表达, 降低大肠中段组织 AQP2、AQP3 表达^[48]。马旭冉等^[49]利用 TNBS 混合乙醇造模法制备了大鼠溃疡性结肠炎模型, 研究 3 种止泻名方对溃疡性结肠炎模型大鼠水通道蛋白的表达, 结果表明, 黄芩汤可升高溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 表达; 四神丸可降低结肠组织 AQP3 表达但对 AQP4 表达变化无明显作用; 痛泻要方能降低结肠组织 AQP3 表达, 对 AQP4 表达无明显作用。葛根芩连汤和白头翁汤可升高轮状病毒感染乳鼠结肠组织 AQP1 mRNA 表达, 增加结肠水分的重吸收改善腹泻症状^[50]。敦煌固本方可以通过降低肠易激综合征腹泻模型大鼠结肠 NF-κB 蛋白表达进而升高 AQP3 蛋白表达, 促进结肠水分重吸收^[51]。健脾化湿颗粒通过激活肠易激综合征腹泻模型大鼠结肠 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性升高 AQP3、AQP4 表达, 增强结肠对水的摄取能力, 治疗腹泻^[52]。藿香正气液可以通过 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性升高肠易

激综合征腹泻模型大鼠肠道 AQP4 表达, 起到止泻作用^[53]。申旭龙等^[54]发现, 基于枳术丸自创的便塞通合剂可降低慢性便秘大鼠结肠组织 AQP1、AQP4、AQP8 表达, 减少水分重吸收, 改善便秘症状。麻元通便止痛汤可降低便秘大鼠肠道组织 AQP1、AQP3、AQP4、AQP8 蛋白表达, 增加粪便的含水量^[55]。温阳益气方可降低洛哌丁胺造模的慢传属型便秘大鼠肠道 AQP3、AQP8 蛋白表达, 减少肠道水分重吸收, 起到治疗便秘的作用^[56]。养阴润肠方可升高便秘小鼠结肠 AQP3 mRNA 和蛋白表达, 促进杯状细胞肠液分泌增加, 促进排便^[57]。参苓白术散可通过 ERK/p38 MAPK 信号通路, 升高 AQP3、AQP4 蛋白表达^[17]。

上述中药复方主治疾病大多为肠易激综合征腹泻、溃疡性结肠炎、便秘等疾病。中医自古也有便秘的病名记载, 历代经典中医著作将该病的病因归纳为津液损耗、寒湿困脾^[58]; 在中医理论中, 虽无肠易激综合征腹泻和溃疡性结肠炎的病名, 但根据两者的症状表现, 中医对肠易激综合征腹泻的病因病机常归纳为外感湿邪、内伤脾胃导致津液运化失常^[59]; 溃疡性结肠炎则多因寒湿壅结肠道^[60-61]。中医治疗便秘多以润肠通便、养阴增液为主, 治疗肠易激综合征腹泻和溃疡性结肠炎等以腹泻为主的疾病多以健脾化湿、清泄湿热为主。因此, 上述中药方剂的组方多选用具有健脾、化湿、燥湿、通泻作用的中药, 而按此理论指导下形成的组方也对水通道蛋白具有显著调控作用, 表明基于中医药传统理论遣方组药疗效显著, 也符合现代医学基本原理。

中药复方通过水通道蛋白对肠道疾病的调控作用见表 3。

表 3 中药复方通过水通道蛋白对肠道疾病的调控作用

中药复方名称	药物组成	研究对象	对水通道蛋白影响	文献
肠激宁方	党参、白术、茯神、柴胡、枳壳、白芍、陈皮、防风、延胡索、木香、石榴皮、诃子、火炭母、远志、甘草	肠易激综合征腹泻模型大鼠	通过 PKA/cAMP 通路升高结肠组织 AQP4 表达	[45]
痛泻宁颗粒	白芍、青皮、薤白、白术	肠易激综合征腹泻模型大鼠	通过 PKA/cAMP 通路升高结肠组织 AQP4 表达	[45]
复方地榆勾儿茶散	地榆、多叶勾儿茶提取物	番泻叶致泻小鼠	升高小鼠结肠组织 AQP3、AQP4 表达	[46]
久泻宁	山药、马齿苋、白术、荷叶、神曲、防风、白芍、砂仁、甘草	肠易激综合征腹泻模型大鼠	通过 PKA/cAMP 通路升高结肠组织 AQP4、AQP8 表达	[47]
平胃散	苍术、厚朴、陈皮、甘草	湿困脾胃证大鼠	升高大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 mRNA 表达	[48]
黄芩汤	黄芩、甘草、白芍、大枣	溃疡性结肠炎模型大鼠	升高大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 表达	[49]
四神丸	煨肉豆蔻、盐炒补骨脂、醋五味子、制吴茱萸、大枣	溃疡性结肠炎模型大鼠	降低大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 表达	[49]
痛泻要方	陈皮、白术、白芍、防风	溃疡性结肠炎模型大鼠	降低大鼠结肠 AQP3 表达	[49]
葛根芩连汤	葛根、黄芩、黄连、甘草	轮状病毒感染乳鼠	升高 AQP1 mRNA 表达	[50]
白头翁汤	白头翁、黄连、黄柏、秦皮	轮状病毒感染乳鼠	升高 AQP1 mRNA 表达	[50]
敦煌固本方	人参、黄芪、白术、当归、陈皮、鹿茸	肠易激综合征腹泻模型大鼠	通过降低 NF-κB 通路升高大鼠结肠组织 AQP3 表达	[51]
健脾化湿颗粒	防风、砂仁、陈皮、炙黄芪、炙甘草、益智仁、炒白术、炒白芍、茯苓、乌药	肠易激综合征腹泻模型大鼠	通过激活 Na ⁺ -K ⁺ -ATP 酶升高大鼠结肠 AQP3、AQP4 表达	[52]
藿香正气液	广藿香、紫苏叶、白芷、白术(炒)、陈皮、半夏(制)、厚朴(姜制)、茯苓、桔梗、甘草、大腹皮、大枣、生姜	肠易激综合征腹泻模型大鼠	通过升高 Na ⁺ -K ⁺ -ATP 酶升高大鼠结肠组织 AQP4 表达	[53]

续表 3

中药复方名称	药物组成	研究对象	对水通道蛋白影响	文献
便秘通合剂	枳实、白术、荷叶	便秘大鼠结肠	降低大鼠结肠组织 AQP1、AQP4、AQP8 表达	[54]
麻元通便止痛汤	火麻仁、杏仁、生大黄、郁李仁、生地黄、槐花、地榆、延胡索、白芍等	便秘大鼠结肠	降低大鼠结肠组织 AQP1、AQP3、AQP4、AQP8 表达	[55]
温阳益气方	肉桂、肉苁蓉、牛膝、乌药、白术、枳实、升麻、黄芪、火麻仁、桃仁、生地黄	便秘大鼠结肠	通过 PKA 通路降低大鼠结肠组织 AQP8 表达	[56]
参苓白术散	白扁豆、白术、茯苓、甘草、桔梗、莲子、人参、砂仁、山药、薏苡仁	溃疡性结肠炎模型大鼠	通过 ERK/p38 MAPK 通路升高 AQP3、AQP4 表达	[17]
养阴润肠方	玄参、生地、麦冬、郁李仁、火麻仁、瓜蒌仁、白术、炙升麻、炒枳壳、六神曲	便秘大鼠结肠	升高 AQP3 mRNA 和蛋白表达	[58]

4 结语与展望

本文总结了中药通过调节 AQPs 治疗便秘、溃疡性结肠炎和肠易激综合征等疾病的作用机制。诸多中药单体、单味中药和中药复方均可通过 cAMP-PKA、NF-κB、Na⁺-K⁺-ATP、MAPK 等信号通路调控多个亚型 AQPs 起到治疗作用。这些中药及其组成的复方在中医药理论中均具有燥湿、利水、泻下等调节体内津液代谢作用，其对于水通道蛋白的调控作用也恰与其中医药理论体系中的认识一致，一方面验证了传统中医药理论的科学内涵，另一方面也显示出水通道蛋白可能是中医药理论中津液代谢的关键靶点。肠道水通道蛋白的深入研究已经为诸多肠道疾病的发病机制及中药潜在作用靶点提供了新的研究思路。但中药调控水通道蛋白治疗肠道疾病的研究仍存在一些不足，（1）在中医药传统理论中诸多具有祛湿、燥湿功效且归经为大肠经的中药品种数量较多，但其中许多中药尚未见其对水通道蛋白调控作用的相关研究，仍有较多中药品种及经典名方和中成药有待开展 AQPs 相关研究；（2）大部分中药调控 AQPs 的研究缺乏深层次调控机制的研究，本文中综述的中药调控 AQPs 的 33 篇文献中仅有 12 篇对进一步的调控机制开展了研究，且这些研究多集中在体内各类因子及离子通道等调控机制，对于 miRNA 等基因层面的调控机制鲜有研究报道；（3）水通道蛋白与传统中医药理论结合的研究越来越受到重视，部分学者通过对水通道蛋白的研究反映了一些中医药传统理论的学说。如梁星琛等^[62]研究发现便秘大鼠的肾脏 AQP3 表达也升高，从而加速肾脏对水分的吸收进而造成肠道水分代谢紊乱，符合中医“肾主水司二便”的理论。但整体来讲目前将水通道蛋白与传统中医药理论结合开展研究的文献报道仍偏少。这些不足之处是后续开展中药与水通道蛋白研究需要努力的方向。

参考文献：

[1] Agre P, King L S, Yasui M, *et al.* Aquaporin water channels--from atomic structure to clinical medicine[J]. *J Physiol*, 2002, 542(Pt 1): 3-16.

[2] Lv H, Li Y, Xue C Y, *et al.* Aquaporin: targets for dietary nutrients to regulate intestinal health[J]. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2022, 6(1): 167-180.

[3] Moosavi M S, Elham Y. Aquaporins 1, 3 and 5 in different

tumors, their expression, prognosis value and role as new therapeutic targets [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26 (2): 615-625.

[4] Centrone M, Ranieri M, Di Mise A, *et al.* AQP2 trafficking in health and diseases: an updated overview[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 149: 106261.

[5] Roche J V, Törnroth-Horsefield S. Aquaporin protein-protein interactions[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2255.

[6] Gonkowski S. Vasoactive intestinal polypeptide in the carotid body-a history of forty years of research. A mini review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4692.

[7] 周永学,王郁金,张红,等. 血管活性肠肽对便秘大鼠排便及结肠组织中 VIP-cAMP-PKA-AQP3 信号通路的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41 (11): 1175-1180.

[8] 赵志忠. 肠易激综合征结肠粘膜 AQP8 表达与 VIP、SS 的表达研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2008.

[9] 陈保霖. 肠病方治疗 IBS-D 湿郁肠腑证的临床疗效及对 5-HT、VIP 的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.

[10] 杨晓希,武小利,高纺,等. 不同穴位艾灸对腹泻模型小鼠腹泻指数及小肠 AQP8、VIP 及 SP 表达的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(2): 50-53.

[11] 晁冠群. 腹泻型肠易激综合征肠黏膜水通道蛋白的变化及其分子机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.

[12] 周永学,王郁金,闫曙光,等. 硝菴通结方对功能性便秘大鼠结肠组织中 VIP-cAMP-PKA-AQP3 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24): 99-104.

[13] 赵航. ROCK/NF-κB/AQP8 信号活化参与乙醇诱导肠黏膜屏障功能障碍的实验研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.

[14] 吕英超. 健脾化湿颗粒对 D-IBS 大鼠结肠的 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性及 AQPs、Occludin 的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.

[15] 陈春玲,李涛平,朱丽华. MAPKs 信号阻断剂 U0126 对油酸致急性肺损伤大鼠肺泡 II 型上皮细胞中 AQP4 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(8): 1525-1528.

[16] 马小燕,沈奇,华莹,等. MAPK 信号通路在复方丹参注射液调节人羊膜上皮细胞 AQP3 表达中的作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(6): 778-782.

[17] 李姿慧,王键,蔡荣林,等. 参苓白术散通过 ERK/p38 MAPK 信号通路干预溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 的表达[J]. 中成药, 2015, 37(9): 1883-1888.

[18] Kon R, Ikarashi N, Nagoya C, *et al.* Rheinanthrone, a metabolite of sennoside A, triggers macrophage activation to decrease aquaporin-3 expression in the colon, causing the laxative effect of rhubarb extract[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152: 190-200.

[19] 占煜, 申旭龙, 徐红, 等. 大黄对洛哌丁胺便秘模型大鼠结肠水通道蛋白 3 表达及肠动力的作用研究[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(10): 2315-2320.

[20] Min M, Peng L H, Sun G, *et al.* Aquaporin 8 expression is reduced and regulated by microRNAs in patients with ulcerative colibis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(8): 1532-1537.

[21] Gomes A, da Silva I V, Rodrigues C M P, *et al.* The emerging role of microRNAs in aquaporin regulation[J]. *Front Chem*, 2018, 6: 238.

[22] Ding S J, Liu G, Jiang H M, *et al.* MicroRNA determines the fate of intestinalepithelial cell differentiation and regulates intestinal diseases[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(7): 666-673.

[23] Chao G Q, Wang Y Y, Zhang S, *et al.* MicroRNA-29a increased the intestinal membrane permeability of colonic epithelial cells in irritable bowel syndrome rats[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 85828-85837.

[24] Zhou Q Q, Costinean S, Croce C M, *et al.* MicroRNA 29 targets nuclear factor- κ B-repressing factor and Claudin 1 to increase intestinal permeability [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 158-169.

[25] Willaert W, Mareel M, Van De Putte D, *et al.* Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(3): 405-413.

[26] Wei W, Qing L, Tao Y, *et al.* Expression of AQP5 and AQP8 in human colorectal carcinoma and their clinical significance[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 242.

[27] Huang H H, Liao D, Liang L P, *et al.* Genistein inhibits rotavirus replication and upregulates AQP4 expression in rotavirus-infected Caco-2 cells [J]. *Arch Virol*, 2015, 160(6): 1421-1433.

[28] Zhang Y G, Wang X, Sha S M, *et al.* Berberine increases the expression of NHE3 and AQP4 in sennosideA-induced diarrhoea model[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(6): 1014-1022.

[29] Yin J Q, Liang Y C, Wang D L, *et al.* Naringenin induces laxative effects by upregulating the expression levels of c-Kit and SCF, as well as those of aquaporin 3 in mice with loperamide-induced constipation [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 649-658.

[30] 包佳鹭, 赵伟, 路一璇, 等. 大黄对小鼠水通道蛋白 3、4 及血管活性肠肽的影响[J]. *动物医学进展*, 2021, 42(3): 54-58.

[31] 姜洪波, 孙莉莉, 刘伯语, 等. 大黄酸对便秘小鼠肠道传输功能和结肠肌电及结肠黏膜水通道蛋白 3 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(17): 4169-4172.

[32] 杜丽娟, 占煜, 吴至久, 等. 大黄对便秘大鼠肠动力及结肠水通道蛋白 3 表达的调节作用[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(4): 873-875.

[33] 姜亚欣. 白术内酯 I 对慢传输型便秘大鼠结肠水通道蛋白 3、4 表达的调节作用和机制[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.

[34] 杜丽东, 雒军, 吴国泰, 等. 当归对血虚便秘模型小鼠结肠水通道蛋白 4 表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(5): 103-107.

[35] 方圆之, 高杰. 白芍的通便作用及其对便秘小鼠结肠 AQP4、VIP 表达的影响[J]. *山东中医杂志*, 2017, 36(1): 62-65.

[36] 张晓丹, 黄秀深, 杨成, 等. 湿阻中焦证模型大鼠胃肠水通道蛋白 3 (AQP3) 的病理特征性表达分布谱以及平胃散干预的研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(12): 2500-2503.

[37] 王彦芳, 季旭明, 韩晓春, 等. 薏苡仁多糖不同组分对脾虚水湿不化模型大鼠结肠 VIPR1 和 AQP3 表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(2): 43-47.

[38] 王月, 彪雅宁, 储心乔, 等. 车前子对腹泻大鼠炎症因子和结肠组织 AQP4 mRNA 和蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(20): 52-58.

[39] Xie Y, Zhan X, Tu J Y, *et al.* Atractylodes oil alleviates diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by regulating intestinal inflammation and intestinal barrier *via* SCF/c-kit and MLCK/MLC2 pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 272: 113925.

[40] Zhu H M, Li L, Li S Y, *et al.* Effect of water extract from *Berberis heteropoda* Schrenk roots on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by adjusting intestinal flora [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 182-191.

[41] 王莹. 蚕沙对湿阻中焦证大鼠水通道蛋白表达的影响及机理研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.

[42] 屈映, 张书信, 傅丽元, 等. 荆芥、防风对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 AQP4 和 AQP8 表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(15): 3719-3725.

[43] 刘莲, 郁红礼, 王奎龙, 等. 狼毒醋制前后对小鼠肠道毒性及结肠水通道蛋白表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(12): 2516-2521.

[44] 王师英, 赵文樱子, 钟彩铃, 等. 黄连通过调控肠黏膜上皮细胞 AQP5 蛋白表达改善溃疡性结肠炎腹泻的机制研究[J]. *北京中医药*, 2022, 41(9): 954-958.

[45] 钟毅, 郭红, 袁珍珍. 肠激宁调控胃肠激素、AQP4 和 cAMP/PKA 通路抗肝郁脾虚证 IBS-D 大鼠腹泻机制研究[J]. *按摩与康复医学*, 2019, 10(3): 42-45.

[46] 李楠. 复方地榆钩儿茶散的止泻作用和水通道蛋白机制的初步研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2016.

[47] 李艺姝. 久泻宁调节 UC 模型大鼠水通道蛋白的机制研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.

[48] 陈继兰, 张慧慧, 黄秀深, 等. 平胃散对湿阻中焦证模型大鼠结肠 PLC-IP3/DG-CaM/PKC 信号通路的影响[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(7): 1769-1771.

[49] 马旭冉, 王彦礼, 邹迪新, 等. 3 首止泻名方治疗溃疡性结肠炎大鼠的相关机制对比分析[J]. *中国实验方剂学杂志*

志, 2020, 26(20): 1-8.

[50] 陈 涣, 龚四堂, 区文玘. 中药止泻液对乳鼠轮状病毒肠炎水通道蛋白表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(17): 3258-3261.

[51] 杜 娟, 崔红宇, 郭哲阳, 等. 敦煌固本方对 D-IBS 大鼠血清 IL-6、5-HT 水平及结肠组织 AQP3、NF- κ B 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(10): 1189-1194.

[52] 吕英超, 吴范武, 张晓峰, 等. 健脾化湿颗粒对腹泻型 IBS 模型大鼠结肠 AQP3、AQP4 的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 21(10): 3.

[53] 薛晓倩, 黄学宽, 高 宁, 等. 藿香正气液对湿阻证大鼠结肠黏膜水通道蛋白 4 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 165-169.

[54] 申旭龙, 占 煜, 任 敏, 等. 基于 AQP3 介导结肠水液代谢探讨便秘通合剂通便作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2621-2626.

[55] 谢昌营, 吴成成, 肖慧荣. 麻元通便止痛汤对慢传输型便秘大鼠肠道推进功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 154-158.

[56] 吴本升, 王晓鹏, 孙明明, 等. 基于慢传输型便秘大鼠结肠 ICC 及 AQP3 变化的温阳益气方改善便秘的作用机制探讨[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2360-2365.

[57] 蒋 峰, 周锦勇, 刘明浩, 等. 养阴润肠方对便秘小鼠结肠水通道蛋白 3/9 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 114-120.

[58] 吴宪澍, 柳越冬. 慢性功能性便秘的病因病机及针灸治疗[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(5): 43-46.

[59] 刘 倩, 毛心勇, 张 涛, 等. 从“滞”“郁”“虚”“瘀”论肠易激综合征病机特点[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(1): 96-100.

[60] 刘大铭, 王新月. 难治性溃疡性结肠炎中医病因病机探讨[J]. 中医杂志, 2011, 52(24): 2156-2157.

[61] 张安琪, 吴玉琦, 姚海强, 等. 基于肠道屏障探讨“脾主为卫”在溃疡性结肠炎发病与治疗中的作用机制[J]. 世界中医药, 2024, 19(10): 1455-1459.

[62] 梁星琛, 周永学, 张小波. 基于“肾主水司二便”探讨硝菴通结方对功能性便秘大鼠水通道蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 57-60.

NF- κ B 信号通路与糖尿病肾病的中药治疗研究进展

王世涛¹, 张钧清¹, 李颖颖¹, 柳 成¹, 张法荣^{2*}
(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250000; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250000)

摘要: 糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症之一, 也是引起终末期肾脏病的主要原因。NF- κ B 信号通路与炎症和免疫应答等相关。大量研究表明, 糖尿病肾病与 NF- κ B 信号通路之间存在着密不可分的联系, NF- κ B 信号通路可以与氧化应激、自噬、脂毒性、肾小管-间质纤维化、微小 RNA 等相互作用从而加剧或者缓解糖尿病肾病进展。中药有着抗炎、降糖、降脂、减少尿蛋白、改善肾脏功能等功效, 有研究表明, 中药可以通过调控 NF- κ B 信号通路从而减轻肾脏损伤。本文系统阐述了糖尿病肾病与 NF- κ B 信号通路之间的关系, 并对中药调控 NF- κ B 信号通路治疗糖尿病肾病进行归纳总结, 以为中医药防治糖尿病肾病领域的研究人员提供一定的帮助。

关键词: 中药; 糖尿病肾病; NF- κ B 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2024)12-4061-10

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.025

糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症之一, 以持续性的尿蛋白和肾小球滤过率下降为特征, 进而出现不可逆的肾脏损伤^[1]。糖尿病肾病是引起终末期肾脏病的主要原因, 有数据显示, 全球的 30%~50% 的糖尿病肾病患者会发展为终末期肾脏病^[2]。针对其治疗, 除了改变日常生活和饮食习惯, 西医会通过控制血糖、血压、血脂、蛋白尿等对症治疗来延缓糖尿病肾病的进展, 但很多患者病情恶化最

终进入终末期肾脏病^[1]。在糖尿病肾病中, 核因子- κ B (NF- κ B) 的过度表达会加速炎症因子的产生, 增加蛋白尿并损伤肾脏固有细胞, 加速糖尿病肾病的进展^[3]。因此, NF- κ B 信号通路是中药治疗糖尿病肾病的一个重要靶点^[4]。近年来很多研究发现, 中药能够通过调控 NF- κ B 信号通路延缓糖尿病肾病的进展, 本文就其机制研究做系统综述, 以期为其深入研究提供参考。

收稿日期: 2024-02-25
基金项目: 国家自然科学基金 (82274476)
作者简介: 王世涛 (1997—), 男, 硕士生, 从事中医肾系疾病临床与实验研究。Tel: 15903276749, E-mail: 1758982856@qq.com
*** 通信作者:** 张法荣 (1965—), 男, 博士, 主任医师, 从事中医肾系疾病临床与实验研究。Tel: 13793188027, E-mail: farongzhang@163.com