

H₂S 调节自噬保护脓毒症肠损伤信号通路的研究进展

聂静云¹ 康富贵¹ 张琛涵¹ 柴琛^{1,2} 赫曼³

¹兰州大学第一临床医学院,兰州 730000; ²苏州高新区人民医院普外科,江苏苏州 215000;

³苏州高新区人民医院麻醉科,江苏苏州 215000

通信作者:赫曼, Email: hemanlz@163.com

【摘要】 脓毒症是临床危重病患者主要死亡原因之一。肠道既是脓毒症极易受累的器官,又是脓毒症病程进展的始动器官,因此,改善肠道屏障功能是治疗脓毒症的关键。近年来研究表明,自噬参与脓毒症病理过程,通过清除受损细胞器维持线粒体功能,进而抑制炎症、氧化应激及凋亡,调节免疫、维持肠道稳态,改善脓毒症病情及预后,是脓毒症有效治疗靶点。硫化氢(H₂S)作为新型医学气体信号分子,可通过调节多个信号通路调控自噬,已成为脓毒症治疗研究的新靶点。本文对脓毒症肠损伤时 H₂S 调控自噬的信号通路调节机制进行综述。

【关键词】 脓毒症; 肠屏障损伤; 自噬; 硫化氢; 信号通路

基金项目: 甘肃省自然科学基金(17JR5RA263); 江苏省苏州高新区医疗卫生科技计划项目(2019Z003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200723-00249

Research on the signal pathway of hydrogen sulfide regulating autophagy to protect intestinal injury in sepsis

Nie Jingyun¹, Kang Fugui¹, Zhang Chenhan¹, Chai Chen^{1,2}, He Man³

¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; ²Department of General Surgery, the People's Hospital of Suzhou New District, Suzhou 215000, Jiangsu, China; ³Department of Anesthesiology, the People's Hospital of Suzhou New District, Suzhou 215000, Jiangsu, China

Corresponding author: He Man, Email: hemanlz@163.com

【Abstract】 Sepsis is one of the main causes of death in critically ill patients. The intestinal tract is not only the organ easily involved in sepsis, but also the initial organ in the progression of sepsis, so the improvement of intestinal barrier function is the key of the treatment of sepsis. In recent years, it has been found that autophagy is involved in the pathological process of sepsis, maintaining mitochondrial function by clearing damaged organelles, inhibiting inflammation, oxidative stress and apoptosis, regulating immunity, maintaining intestinal homeostasis, and improving the condition and prognosis of sepsis. It is an effective target for the treatment of sepsis. As a new type of medical gas signal molecule, hydrogen sulfide (H₂S) can regulate autophagy by regulating multiple signal pathways, which has become a new target in the treatment of sepsis. This article reviews the signal pathway regulation mechanism of H₂S regulating autophagy in septic intestinal dysfunction.

【Key words】 Sepsis; Intestinal barrier dysfunction; Autophagy; Hydrogen sulfide; Signaling pathway

Fund program: Natural Science Foundation of Gansu Province of China (17JR5RA263); Medical and Health Science and Technology Plan Project of Suzhou New District of Jiangsu Province of China (2019Z003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200723-00249

脓毒症是宿主对感染反应失调而导致危及生命的器官功能障碍,是临床危重病患者主要死亡原因之一。一项流行病学研究显示,2017年全球有4890万人患脓毒症,其中1100万患者死亡,发病率和病死率较前增加2倍^[1]。炎症反应失衡、氧化应激、线粒体功能障碍、自噬损伤、凝血异常、免疫功能障碍等机制以及核转录因子- κ B(NF- κ B)、Rho(具有GTP酶活性的小分子G蛋白)、肌球蛋白轻链激酶(MLCK)等信号通路参与脓毒症病理过程^[2]。脓毒症时肠道极易受累,受损的肠屏障诱发细菌移位使脓毒症病程进展,导致多器官功能衰竭(MOF),因此改善肠道屏障功能是治疗脓毒症的关键^[3]。近年来,随着“拯救脓毒症运动”(SSC)指南更新,抗感染、维持血流动力学稳定及免疫调节等措施虽可降低病死率,但因缺乏针对性治疗措施,病死率仍较高。

自噬通过清除受损细胞器维持线粒体功能,发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡、调节免疫功能的作用,改善肠屏障功能、维

持肠道稳态,减轻脓毒症器官损伤,可成为脓毒症有效治疗的靶点^[4]。硫化氢(H₂S)作为新型医学气体信号分子,具有抗炎、抗氧化、调节自噬抗凋亡及信号通路调节作用,通过调节多重信号通路调控自噬改善受损肠屏障,已成为脓毒症治疗的新靶点^[5-6]。现就脓毒症时 H₂S 调控自噬保护脓毒症肠屏障损伤的信号通路调节机制进行简要阐述。

1 脓毒症肠屏障损伤及自噬的保护作用

1.1 脓毒症肠屏障损伤及肠道的始动作用: 脓毒症时炎症失衡、免疫功能障碍、氧化应激、线粒体损伤、细胞凋亡、自噬损伤等病理机制使肠黏膜上皮(机械屏障)、肠道微生物菌群(生物屏障)和肠道免疫系统(免疫屏障)共同维持的肠固有屏障功能障碍。研究表明,脓毒症发生后1h肠机械屏障受损、肠道高通透性,且持续至少24h,肠上皮紧密连接复合体(TJ)断裂为主要因素。TJ与其周围的肌动蛋白-肌球蛋白环密切相关。脓毒症时炎性介质[如NF- κ B、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-1 β)等]激活

MLCK,进而磷酸化肌球蛋白轻链(MLC),导致肌动蛋白-肌球蛋白环收缩,TJ断裂、肠道通透性增加。同时,肠道微生物菌群发生失调,表现为:微生物多样性丧失、致病微生物占主导(如铜绿假单胞菌、肠球菌、金黄色葡萄球菌、克雷伯杆菌等),使现有菌群具有更强毒力,肠道生物屏障受损。肠道是人体最大免疫器官之一,含体内80%以上的淋巴细胞。其中 $\gamma\delta$ T细胞通过调节肠黏膜黏液表达和促进杯状细胞功能参与肠黏膜修复,脓毒症时其耗竭增加病死率;CD4⁺T细胞通过调节肠上皮功能和促进抗菌肽产生参与病原菌清除,脓毒症时自噬受损加速CD4⁺T细胞凋亡,导致免疫抑制、肠道免疫屏障受损。肠道既是脓毒症时极易受累的器官,也是脓毒症病程进展的始动器官,大量细菌及毒素经受损肠屏障侵入门静脉系统及肠系膜淋巴管,使肝、肺、肾等远隔器官及全身血液循环受累,最终进展为MOF^[7]。

1.2 自噬在脓毒症肠屏障损伤中的保护作用:自噬通过调节肠道各类型细胞生理功能,维持肠道稳态,保护肠道上皮、微生物菌群及免疫系统共同维持的肠固有屏障功能。自噬一方面通过促使紧密连接蛋白封闭蛋白2(Claudin-2)的溶酶体裂解而增强肠上皮紧密连接的机械屏障功能;另一方面通过调节Paneth细胞和杯状细胞等上皮特殊类型细胞的功能,促进黏液、黏蛋白及溶菌酶、 α 防御素和磷脂酶A₂等抗菌肽的分泌,增强肠上皮化学屏障功能,调节炎症和免疫反应,维持肠内稳态。此外,自噬参与调节炎症细胞因子分泌、巨噬细胞清除病原体、树突细胞抗原呈递、B细胞和T细胞发育增殖及二次抗体应答等免疫功能,保护肠免疫屏障。自噬还通过调节肠道微生物区系组成和多样性维持肠微生物平衡,保护生物屏障。自噬缺陷将导致肠道稳态失调,肠屏障功能受损^[8]。脓毒症后期自噬受抑,导致免疫细胞凋亡、免疫抑制、氧化应激、线粒体功能障碍,肠屏障损伤,最终进展为MOF^[4]。有研究表明,在盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导的脓毒症大鼠模型中,小肠黏膜上皮细胞大量坏死、绒毛缩短、炎性细胞浸润,促炎因子[TNF- α 、IL-1 β 、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、NF- κ B]过度表达,小肠细胞大量凋亡,通过给予 α -硫辛酸激活自噬[脂溶性微管相关蛋白轻链3 II/I(LC3 II/I)和自噬相关基因(ATG5、ATG7、Beclin-1)]表达升高,p62水平降低,可有效抑制小肠细胞炎症、凋亡,改善脓毒症肠损伤^[9]。另有研究者在内毒素脂多糖(LPS)诱导小鼠肠损伤实验中发现,LPS诱导后1h小肠自噬水平明显下降(电镜下观察无明显细胞器包裹的双重膜结构、Beclin-1及LC3的mRNA和蛋白表达减少、LC3 II/I降低),炎性因子大量释放,小肠病理损伤显著(小肠严重水肿、绒毛缩短、肠黏膜内大量炎性细胞浸润);给予丹参酮II A磺酸钠可以激活自噬进而抑制炎症,减轻内毒素所致肠损伤^[10]。此外,Zhang等^[11]通过构建小鼠30%总体表面积III度烧伤模型,证明了严重烧伤时小肠病理损伤显著、自噬蛋白(LC3-II、Beclin-1)表达升高、自噬小体增多、细胞凋亡显著;给予雷帕霉素可增强自噬,抑制肠上皮细胞凋亡,显著减轻小肠病理损伤;而给予自噬抑制剂(3-MA)抑制自噬,

则加重严重烧伤所致肠损伤。

2 脓毒症时H₂S调节自噬的信号通路机制

H₂S作为新型医学气体信号分子,广泛参与脓毒症炎症、免疫及器官功能的调节。此外,H₂S是肠道黏膜防御的重要介质,通过调节肠道微生物区系生物膜的形成和稳定,促进肠道内环境稳定,增强黏液屏障功能和肠上皮完整性,促进炎症消退和损伤后修复,改善肠屏障功能及脓毒症病情及预后,已成为脓毒症治疗研究的新靶向^[12]。

2.1 Rho蛋白信号通路:Rho是Ras家族的小分子G蛋白,因具有GTP酶活性,又称Rho GTP酶。丝氨酸/苏氨酸激酶(ROCK)为Rho激酶,是Rho最重要的下游效应分子。Rho在脓毒症时介导了炎症反应、免疫紊乱、氧化应激、自噬和凋亡、肠屏障损伤等病理过程。研究表明,Rho通过多种机制介导全身炎症反应^[13],包括激活NF- κ B通路使促炎因子大量释放;激活黏附分子导致肠上皮及血管内皮高通透;激活活性氧(ROS)大量释放进而靶向Rho氧化还原敏感序列形成恶性循环。此外,Rho还直接参与脓毒症肠屏障损伤及损伤后修复,一方面直接通过TJ蛋白磷酸化使TJ解体,另一方面ROCK激活MLCK导致肌球蛋白细胞骨架收缩、TJ解离^[14];Rho还通过激活局部黏着斑激酶(FAK)增加局灶粘连,抑制肠细胞迁移导致肠上皮修复受损^[15]。

自噬缺陷加剧脓毒症,改善自噬可阻止脓毒症进展。研究表明,Rho在自噬调控中起关键作用,Rho/ROCK的药剂和分子抑制可恢复自噬通量、抑制细胞凋亡,保护各器官病理理性损伤。Mleczak等^[16]通过基因敲除ROCK1和Rho激酶抑制剂H-1152证明,抑制ROCK1可增强饥饿诱导的自噬,表现为人胚胎肾脏293细胞(HEK293A)中LC3脂化及p62降解增强,自噬通量恢复;同时,与自噬小体成熟及高降解度相关的早期自噬小体和晚期自噬溶酶体体积增大。研究表明,H₂S通过抑制Rho信号通路可减轻多种疾病中的器官损伤。Nalli等^[17]证实,内外源性H₂S均通过对Rho蛋白的硫巯基修饰抑制其活性,进而抑制结肠平滑肌细胞收缩、松弛血管平滑肌,改善肠屏障,缓解多种病理状态时肠动力障碍。此外,对胱硫醚- γ -裂解酶(CSE)基因敲除可导致心肌H₂S表达下降,进而激活Rho/ROCK通路加重心肌缺血损伤;杜鹃花总黄酮(TFR)可通过CSE-H₂S途径抑制Rho/ROCK通路减轻心肌缺血损伤^[18]。

2.2 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)信号通路:PI3K是磷脂激酶家族的成员之一,在调节细胞代谢稳态、炎症、细胞凋亡、分化和迁移中发挥关键作用。PI3K分3类:I类PI3K主要作用于质膜结合受体,直接调节信号转导;II类PI3K主要调控膜运输,间接调节信号转导;III类PI3K(Vps34)主要参与自噬过程的调控。蛋白激酶B(Akt)是PI3K的主要下游效应分子,在PI3K产生的磷脂酰肌醇3-磷酸(PIP3)作用下募集到细胞膜,再由3-磷酸肌醇依赖性激酶1(PDK-1)磷酸化而激活。PI3K-Akt通过抑制炎症、氧化应激、细胞凋亡、调节自噬、维持线粒体稳态,保护脓毒症器官功能障碍。脓毒症时,激活PI3K-Akt通路使NF- κ B抑制蛋白I κ B

磷酸化受抑,阻止 I κ B 降解,抑制 NF- κ B 激活及大量炎性介质释放,同时减少 ROS 产生抑制氧化应激^[19]。PI3K-Akt 是核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)重要上游信号分子,参与氧化应激时机体氧化还原稳态的调节。氧化应激时, Nrf2 核转位需要 PI3K-Akt 激活,进而诱导下游抗氧化酶[血红素氧合酶-1(HO-1)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)]表达,维持氧化还原平衡,并促进线粒体生物发生及有丝分裂以清除受损线粒体,恢复线粒体稳态,并通过下调促凋亡因子 Bax、上调抗凋亡因子 Bcl-2 表达、抑制细胞色素 C 释放及天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)激活,抑制线粒体依赖性细胞凋亡^[20]。PI3K-Akt 是肠黏膜屏障功能的重要调节因子,不仅通过抗炎、抗氧化、抗凋亡,还通过增强肠紧密连接蛋白表达,促进肠上皮细胞迁移和增殖、重建肠上皮屏障、促进肠黏膜损伤后愈合,保护脓毒症肠屏障损伤^[21]。

研究表明, PI3K 在核心自噬机制中起至关重要的作用。Vps34 是一种激活自噬的 III 类 PI3K, 应激时 Vps34、Vps15、Beclin-1、ATG14 和 AMBRA1 自噬相关基因结合形成 III 类 PI3K 复合物,在自噬小体形成部位产生富含 PIP3 的膜结构域,是自噬小体形成所必需的,与 Unc-51 样激酶 1(ULK)复合物联合促进高效自噬过程^[22-23]。近年来研究证实,激活 PI3K 诱导自噬保护脓毒症器官损伤。Yu 等^[24]通过构建大鼠 CLP 脓毒症模型及体外 LPS 诱导 H9C2 心肌细胞损伤模型,证明了脓毒症时心肌线粒体肿胀、肌丝断裂、心肌细胞凋亡、炎症因子过表达、自噬通量受损;给予右美托咪定治疗后通过激活 PI3K-Akt 通路恢复受损自噬通量(LC3 II/I 和 Beclin-1 升高, p62 降解增加),抑制心肌细胞过度炎症及凋亡,改善受损线粒体及心功能,减轻脓毒症心肌损伤。大量研究表明, H₂S 通过激活 PI3K-Akt 通路发挥抗炎、抗氧化及抗凋亡作用从而减轻脓毒症器官损伤。Li 等^[25]通过 LPS 联合 D-氨基半乳糖诱导小鼠急性炎症性肝损伤模型发现, LPS 联合 D-氨基半乳糖显著降低 PI3K p85 蛋白磷酸化水平,肝细胞大量出血、坏死及凋亡,脂质过氧化终产物及促炎因子显著升高;而给予 H₂S 缓释供体二烯丙基硫化物(DAS)激活 PI3K-Akt 通路抗炎、抗氧化及凋亡,减轻肝损伤。Liu 等^[26]通过构建大鼠 CLP 脓毒症模型,证实了通过给予 H₂S 供体硫化钠(NaHS)激活 PI3K-Akt 通路抑制促炎因子释放及心肌细胞凋亡,降低血清心肌酶水平,减轻脓毒症心肌损伤。

2.3 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路: AMPK 是一种由催化亚基 α 及调节亚基 β 和 γ 组成的 ROCK, 是机体能量代谢的重要调节因子。能量衰竭时,大量一磷酸腺苷(AMP)或二磷酸腺苷(ADP)抑制 AMPK 磷酸酶活性,并使其上游激酶肝激酶 B1(LKB1)由细胞核转位至胞质形成三聚体复合物[LKB1/STE20-like 激酶(STRAD)/ 折叠蛋白(MO25)]而活化,进而激活 AMPK;此外,其上游激酶钙调蛋白依赖性激酶(CaMKK β)因细胞内钙离子浓度升高而活化,进而激活 AMPK,维持机体能量平衡。研究表明,继发于线粒体损伤的细胞能量衰竭是导致脓毒症 MOF 的重要原因,

AMPK 通过对过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)的丝氨酸磷酸化使其激活诱导线粒体生物发生,维持线粒体功能稳定,抑制炎症和氧化应激。此外, AMPK 通过增加细胞内氧化态烟酰胺腺嘌呤二核苷酸与还原态烟酰胺腺嘌呤二核苷酸比值(NAD⁺/NADH 比值)使其下游信号分子依赖 NAD⁺的去乙酰化酶(SIRT1)激活,活化的 SIRT1 通过去乙酰化抑制 NF- κ B,进而抑制下游促炎因子释放,发挥抗炎作用。AMPK 不仅通过抗炎、抗氧化保护肠屏障,还通过增强肠上皮分化的关键转录因子尾型同源框基因(CDX2)表达,促进顶端连接复合体紧密连接蛋白的组装和稳定,抑制 MLCK-MLC 信号通路,改善肠屏障功能^[27]。

激活 AMPK 诱导自噬,保护脓毒症肠屏障损伤。AMPK 不仅可通过直接磷酸化 ULK1 使其激活,还可通过磷酸化 Ser722 和 Ser792 残基抑制雷帕霉素哺乳动物靶蛋白复合体 1(mTORC1)间接激活 ULK1;此外, AMPK 还参与 III 类 PI3K 复合物活性调控,通过对两种蛋白复合物的联合激活诱导高效自噬过程^[22]。Wen 等^[28]通过构建大鼠小肠缺血/再灌注(I/R)损伤模型及体外 IEC-6 肠上皮细胞缺氧(H/R)实验,证明了肠 I/R 损伤后 LKB1 和 AMPK 活性降低,自噬通量受损,导致过度炎症、氧化应激及肠上皮细胞凋亡,肠屏障损伤;而给予芍药苷激活 LKB1/AMPK 信号通路,可改善受损自噬通量,进而减轻肠 I/R 损伤。研究表明, H₂S 可激活 AMPK 诱导自噬,发挥抗炎、抗氧化及抗凋亡作用,保护器官损伤^[29]。具体地, H₂S 不仅通过激活 AMPK 上游激酶(如 LKB1、CaMKK β),还通过对磷酸酶的蛋白质硫磺基化抑制其活性使 AMPK 激活。Chen 等^[30]通过老年大鼠心脏 I/R 损伤模型和体外 D-半乳糖诱导的衰老 H9C2 细胞培养实验,发现了 H₂S 激活 AMPK/雷帕霉素哺乳动物靶蛋白(mTOR)通路诱导自噬(Beclin-1、LC3II 和 ATG5 表达增加, p62 表达降低),抑制心肌细胞凋亡,改善心功能。Kundu 等^[31]通过体外高糖诱导小鼠肾小球内皮细胞(MGECs)的糖尿病肾病模型,证明了 H₂S 供体 NaHS 处理通过与 STRAD 和 MO25 形成复合体,使 LKB1 磷酸化而激活 AMPK,恢复自噬(上调自噬基因 ATG5、ATG7、ATG3),降解基质蛋白,改善糖尿病肾血管重塑。

3 小结与展望

脓毒症时肠屏障功能极易受损,而肠道是脓毒症病程进展的始动器官,最终导致 MOF,因此,寻找有效的治疗手段保护脓毒症肠损伤至关重要。通过调控自噬可抑制炎症、氧化应激及凋亡,调节免疫、线粒体功能,改善肠屏障功能,维持肠道稳态,可成为脓毒症有效治疗靶点。在脓毒症过度炎症反应阶段,自噬过度或不足会导致细胞自噬死亡,然而过早诱导自噬可加重机体炎症反应及免疫损伤,因此,调控自噬的时机及程度将成为未来研究的方向。H₂S 可通过多种信号通路调节自噬、炎症和氧化应激,外源性 H₂S 供体已证实不仅可调节自噬、抗炎、抗氧化,减轻脓毒症器官损伤,还可促进肠微生物区系生物膜形成及肠损伤后修复,增强屏障功能和上皮完整性。然而目前尚缺乏大量临床研究来评价肠

毒症时调控自噬治疗的疗效以及缺乏可用于临床的模拟内源性 H₂S 生理作用的新型 H₂S 缓释供体试剂。因此,尚需大量基础实验及临床研究以评价脓毒症患者调控自噬的治疗策略、掌握调控自噬的时机和度以及应用于临床安全且适宜的 H₂S 供体药物及剂量,这将成为脓毒症治疗的新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] 刘铭传, 李林成, 白晓智. 脓毒症病理生理及信号转导机制的研究进展 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29 (22): 3511–3514, 3520. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-186586.
Liu MC, Li LC, Bai XZ. Progress of study on pathophysiology and signal transduction pathways of sepsis [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2019, 29 (22): 3511–3514, 3520. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-186586.
- [3] 邵瑞飞, 杨艳, 郑志榕, 等. 肠道菌群和“肠-肺”轴在脓毒症中的作用 [J]. *基础医学与临床*, 2020, 40 (8): 1109–1112.
Shao RF, Yang Y, Zheng ZR, et al. Function of gut microbiota and "gut-lung" axis in sepsis [J]. *Basic Clin Med*, 2020, 40 (8): 1109–1112.
- [4] Feng Y, Liu B, Zheng X, et al. The protective role of autophagy in sepsis [J]. *Microb Pathog*, 2019, 131: 106–111. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.03.039.
- [5] 卢根林, 吴爱兵, 王宏宾. 硫化氢对肠缺血/再灌注损伤大鼠核转录因子- κ B 及下游基因表达的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (3): 265–268. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.011.
Lu GL, Wu AB, Wang HB. Influence of hydrogen sulfide on expressions of nuclear factor- κ B and downstream gene in rats with intestinal ischemia/reperfusion injury [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (3): 265–268. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.011.
- [6] 龚睿, 薛迎春, 徐颖, 等. 外源性硫化氢对家兔心肺复苏后肠黏膜屏障的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (12): 1178–1183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.015.
Gong R, Xue YC, Xu H, et al. Effects of exogenous hydrogen sulfide on intestinal function in rabbits after cardiopulmonary resuscitation [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (12): 1178–1183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.015.
- [7] Otani S, Coopersmith CM. Gut integrity in critical illness [J]. *J Intensive Care*, 2019, 7: 17. DOI: 10.1186/s40560-019-0372-6.
- [8] Haq S, Grondin J, Banskota S, et al. Autophagy: roles in intestinal mucosal homeostasis and inflammation [J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26 (1): 19. DOI: 10.1186/s12929-019-0512-2.
- [9] Jia J, Gong X, Zhao Y, et al. Autophagy enhancing contributes to the organ protective effect of alpha-lipoic acid in septic rats [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1491. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01491.
- [10] Yang XJ, Qian JX, Wei Y, et al. Tanshinone II A sodium sulfonate attenuates LPS-induced intestinal injury in mice [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 9867150. DOI: 10.1155/2018/9867150.
- [11] Zhang DY, Qiu W, Jin P, et al. Role of autophagy and its molecular mechanisms in mice intestinal tract after severe burn [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 83 (4): 716–724. DOI: 10.1097/TA.0000000000001624.
- [12] Wallace JL, Motta JP, Buret AG. Hydrogen sulfide: an agent of stability at the microbiome-mucosa interface [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 314 (2): G143–G149. DOI: 10.1152/ajpgi.00249.2017.
- [13] Karki P, Birukov KG. Rho and reactive oxygen species at crossroads of endothelial permeability and inflammation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31 (13): 1009–1022. DOI: 10.1089/ars.2019.7798.
- [14] Li Z, Gao M, Yang B, et al. Naringin attenuates MLC phosphorylation and NF- κ B activation to protect sepsis-induced intestinal injury via RhoA/ROCK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 50–58. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.163.
- [15] Cetin S, Ford HR, Sysko LR, et al. Endotoxin inhibits intestinal epithelial restitution through activation of Rho-GTPase and increased focal adhesions [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (23): 24592–24600. DOI: 10.1074/jbc.M313620200.
- [16] Mleczak A, Millar S, Tooze SA, et al. Regulation of autophagosome formation by Rho kinase [J]. *Cell Signal*, 2013, 25 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.09.010.
- [17] Nalli AD, Wang H, Bhattacharya S, et al. Inhibition of RhoA/Rho kinase pathway and smooth muscle contraction by hydrogen sulfide [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5 (5): e00343. DOI: 10.1002/prp2.343.
- [18] Jiao Y, Li YN, Chen ZW, et al. Mechanism of H₂S-mediated ROCK inhibition of total flavones of *Rhododendra* against myocardial ischemia injury [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18 (5): 3783–3792. DOI: 10.3892/etm.2019.8004.
- [19] Sun LJ, Qiao W, Xiao YJ, et al. Naringin mitigates myocardial strain and the inflammatory response in sepsis-induced myocardial dysfunction through regulation of PI3K/AKT/NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105782. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105782.
- [20] Shi J, Yu J, Zhang Y, et al. PI3K/Akt pathway-mediated HO-1 induction regulates mitochondrial quality control and attenuates endotoxin-induced acute lung injury [J]. *Lab Invest*, 2019, 99 (12): 1795–1809. DOI: 10.1038/s41374-019-0286-x.
- [21] Guo J, Xu L, Teng X, et al. MicroRNA-7-5p regulates the proliferation and migration of intestinal epithelial cells by targeting trefoil factor 3 via inhibiting the phosphoinositide 3-kinase/Akt signalling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40 (5): 1435–1443. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3120.
- [22] Tamargo-Gómez I, Mariño G. AMPK: Regulation of metabolic dynamics in the context of autophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (12): 3812. DOI: 10.3390/ijms19123812.
- [23] 肖盐, 赵旭明, 朱建良, 等. 治疗性低温通过激活 III 型 PI3K 通路增加自噬减轻大鼠心肺复苏后的脑损伤 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (1): 55–60. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.012.
Xiao Y, Zhao XM, Zhu JL, et al. Therapeutic hypothermia reduced brain damage on rats after cardiopulmonary resuscitation by activating III-type PI3K pathway to increase autophagy [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (1): 55–60. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.012.
- [24] Yu T, Liu D, Gao M, et al. Dexmedetomidine prevents septic myocardial dysfunction in rats via activation of α 7nAChR and PI3K/Akt-mediated autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109231. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109231.
- [25] Li M, Wang S, Li X, et al. Diallyl sulfide protects against lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress, inflammation and apoptosis in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 120: 500–509. DOI: 10.1016/j.fct.2018.07.053.
- [26] Liu J, Li J, Tian P, et al. H₂S attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction via a PI3K/Akt-dependent mechanism [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17 (5): 4064–4072. DOI: 10.3892/etm.2019.7440.
- [27] Meng X, Zhang Y, Botchway BOA, et al. Role of AMP activated protein kinase signaling pathway in intestinal development of mammals [J]. *Ann Anat*, 2018, 220: 51–54. DOI: 10.1016/j.aanat.2018.07.003.
- [28] Wen J, Xu B, Sun Y, et al. Paeoniflorin protects against intestinal ischemia/reperfusion by activating LKB1/AMPK and promoting autophagy [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104308. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104308.
- [29] Wang M, Tang W, Zhu YZ. An update on AMPK in hydrogen sulfide pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 810. DOI: 10.3389/fphar.2017.00810.
- [30] Chen J, Gao J, Sun W, et al. Involvement of exogenous H₂S in recovery of cardioprotection from ischemic post-conditioning via increase of autophagy in the aged hearts [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 681–692. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.200.
- [31] Kundu S, Pushpakumar S, Khundmiri SJ, et al. Hydrogen sulfide mitigates hyperglycemic remodeling via liver kinase B1-adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843 (12): 2816–2826. DOI: 10.1016/j.bbamer.2014.08.005.