

前列腺素 E₁ 对肝脏的保护作用

房 龙 赵洪川

中日友好医院消化内科

中图分类号:R575 文献标识码:A 文章编号:1001-0025(2004)04-0245-03

近年来多项基础及临床研究表明,前列腺素 E₁ (Prostaglandin E₁, PGE₁) 可作用于肝细胞膜及肝血管上的 PGE₁ 受体,通过多种机制对肝脏产生保护作用。本文就相关机制进行总结。

1 稳定肝细胞膜、线粒体膜、溶酶体膜

动物实验和临床研究均表明,PGE₁ 有稳定质膜作用,其机制包括:(1) 抗脂质过氧化: Buko 等^[1]研究,PGE₁ 对大鼠酒精性肝损伤细胞色素 P-450 系统的作用。慢性酒精中毒增加肝微粒体细胞色素 P-450、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶以及微粒体酒精氧化系统含量,从而活化了肝微粒体对 NADPH 和酒精的氧化;同时超氧化物歧化酶被抑制,脂质过氧化程度增加。PGE₁ 可明显缓解上述变化,通过减少自由基的生成起到肝保护作用。Baek 等^[2]将肝癌术后患者分为对照组和 PGE₁ 组。PGE₁ 组血清谷胱甘肽 S-转移酶、总胆红素明显降低,还原型谷胱甘肽、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、胆汁还原型谷胱甘肽显著升高。(2) 改变细胞膜流动性: 1992 年 Masaki 等研究发现,脂质过氧化可增加肝细胞膜微粘度,改变肝细胞膜流动性,而 PGE₁ 可对抗这种变化。(3) 升高肝细胞内 cAMP: 早期研究认为,PGE₁ 可激活腺苷酸环化酶,引起细胞内 cAMP 水平升高。cAMP 可抑制磷脂酶 A₂ 活性,从而稳定质膜。

2 改善肝脏微循环

Matsuura 等^[3]对大鼠离体肝脏进行灌注,分析利多卡因药代动力学。与对照组比较,去甲肾上腺素可升高利多卡因时间浓度曲线下面积,降低利多卡因清除率和清除率常数。PGE₁ 可显著改善利多卡因代谢率、清除率和清除率常数。说明 PGE₁ 可以改善肝脏微循环。研究其机理发现:(1) 直接作用于血管平滑肌,缓解肝损伤时小血管痉挛,改善肝血流。(2) 减弱血小板凝集和血小板释放反应,防止血管内凝血。(3) 调节前列环素 (Prostaglandin

I₂, PGI₂) 与血栓素 A₂ (Thromboxane A₂, TXA₂) 平衡。Hanazaki 等^[4]将 Mongrel 狗分为对照组、缺血再灌注组、PGE₁ 及缺血再灌注组。缺血再灌注组 PGI₂、TXA₂ 再灌注后 5 min 开始升高;PGE₁ + 缺血再灌注组 TXA₂ 相对明显降低,而 PGI₂ 相对升高更显著。提示 PGE₁ 不仅通过抑制 TXA₂ 的升高,而且通过增加 PGI₂ 的生成实现对缺血再灌注肝损伤的保护作用。PGE₁ 提高 PGI₂/TXA₂ 比值可能与直接抑制 TXA₂ 的生物合成有关;或通过降低血浆中脂质过氧化物含量,从而减弱其对 PGI₂ 合成酶的抑制和 TXA₂ 合成酶的激活作用。(4) 调节肝星状细胞收缩。Wang 等^[5]认为,内皮素-1 使肝星状细胞收缩,引起肝窦血管收缩。不同浓度 lipor-PGE₁ (10 ng、30 ng、50 ng/mL) 均可抑制内皮素-1 引起的肝星状细胞收缩,从而增加肝窦血流量。

3 增加肝脏供血

Iribe 等^[6]研究发现,PGE₁ 在心脏手术低温体外循环状态下对门静脉血流的影响。以硝酸甘油为对照,发现 PGE₁ 可以明显增加门静脉血流速度 (26.5 ± 7.0 cm/s vs 16.7 ± 6.4 cm/s, P < 0.05)、血流量 (851 ± 351 ml · min⁻¹ · mm⁻² vs 435 ± 226 ml · min⁻¹ · mm⁻², P < 0.05)、速度时间积分 (26.7 ± 6.9 cm vs 16.7 ± 6.5 cm, P < 0.05)。提示 PGE₁ 可以调节肝血流分布,增加肝脏的血液供应。

Nakai 等^[7]通过肝动脉持续灌注 PGE₁ 观察对犬肝血流动力学、氧代谢的影响。灌注后肝动脉阻力、窦后阻力显著降低,肝动脉血流、肝动脉压、肝脏氧供应明显升高。

4 增加能量代谢,促进蛋白质合成

1995 年,Helling 等发现缺血再灌注肝损伤时,PGE₁ 可明显增加肝脏三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 水平。再灌注 60 min、24 h ATP 分别为:PGE₁ 组 13.97 ± 1.29 μmoles/g、13.60 ± 0.91 μmoles/g;对照组 9.25 ± 0.97 μmoles/g、9.80 ± 0.85 μmoles/g。有显著性差异 (P < 0.01)。

Nakagohri 等^[8]通过³¹P-磁共振波谱学研究 PGE₁ 对大鼠肝缺血性损伤的作用,分为组(对照组)、组(解除血管夹后持续静脉灌注 PGE₁ 组)、组(修复血管后持续静

作者简介:房 龙(1976-),男,住院医师,医学硕士。

收稿日期:2003-08-04 修回日期:2003-09-03

脉灌注 PGE₁ 组)。三组 -腺嘌呤三磷酸盐/无机磷酸盐比率分别为 0.21 ± 0.11、0.47 ± 0.17、0.57 ± 0.15, 差异显著 ($P < 0.05$)。肝脏蛋白合成率分别为 3.8 ± 1.4 × 10⁻⁵ nmol · mg⁻¹ · 10 min⁻¹、8.6 ± 3.9 × 10⁻⁵ nmol · mg⁻¹ · 10 min⁻¹、8.6 ± 2.8 × 10⁻⁵ nmol · mg⁻¹ · 10 min⁻¹, 差异显著 ($P < 0.05$)。表明 PGE₁ 可增加肝脏能量代谢和蛋白质合成。

5 促进肝细胞再生

1995 年, Adachi 等研究发现, 在培养大鼠肝细胞时加入肝细胞生长因子或表皮生长因子可促进 DNA 合成, 这种作用可被环氧化酶和脂氧化酶抑制剂吲哚美辛抑制, 并具有浓度依赖性。PGE₁ 同样可以诱导增加 DNA 合成。所以认为生长因子促 DNA 合成作用与前列腺素有关。深入研究发现, 两种大小约 40 KD 的蛋白质(有丝分裂原激活蛋白激酶/抗有丝分裂原激活蛋白激酶, p42/p44) 被肝细胞生长因子或表皮生长因子酪氨酸磷酸化, 前者激活磷脂酶 A₂, 磷脂酶 A₂ 引起花生四烯酸释放、类花生酸物质增多。所以 PGE₁ 以自分泌的方式促进肝细胞增生。

6 抑制肝纤维化

1991 年 Degli 等认为, PGE₁ 通过降低多种基质蛋白和成纤维细胞因子的基因表达而达到抑制炎症反应和抗纤维化的作用。1993 年, Beno 等认为 PGE₁ 可减少 I 型胶原信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA) 水平, 并减少 I 型胶原在胆总管周围的沉积。1980 年, Baum 等发现 PGE₁ 增加细胞内 cAMP 水平, 使新合成的胶原在分泌前的降解增加, 从而降低胶原含量, 从而抑制了肝纤维化。

7 调节免疫作用

1988 年, Ogawa 等从健康 C57BL/6 小鼠分离肝细胞作为靶细胞, 从由同源性肝抗原免疫诱导形成的 C57BL/6 实验性肝炎小鼠模型脾脏中分离效应细胞。脾脏 T 细胞表现出对靶细胞的高毒性, 浓度 > 10⁻⁷ M 的 PGE₁ 可明显减低其细胞毒性, 而吲哚美辛(PGE₁ 合成抑制物) 可增加效应细胞的细胞毒作用, 表明外源性 PGE₁ 对 T 细胞介导的细胞毒作用有抑制效应。

1991 年, 牛俊奇等对 16 例慢性活动性肝炎及重症肝炎患者周围血 T 细胞亚群进行检测, 发现 CD₃⁺ 细胞基本正常, CD₄⁺ 亚群下降 ($P < 0.01$), CD₈⁺ 亚群升高 ($P < 0.01$), CD₄⁺/CD₈⁺ 比值下降。予 PGE₁ 治疗后 CD₃⁺ 细胞数目明显升高 ($P < 0.05$), CD₄⁺ 亚群上升 ($P < 0.01$), CD₈⁺ 亚群下降 ($P < 0.05$), CD₄⁺/CD₈⁺ 比值上升 ($P < 0.01$)。PGE₁ 可纠正 T 细胞亚群紊乱。

8 调节细胞因子

由活化单核吞噬细胞产生的细胞因子, 特别是肿瘤坏

死因子(tumour necrosis factor, TNF) 和白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1) 在各种肝脏疾患中的致病作用已得到广泛重视。

Muntane 等^[9]研究, TNF α 在 PGE₁ 对 D-半乳糖致肝损伤保护中所起的作用。D-半乳糖可增加肝提取物中 TNF α 浓度(0.133 ± 0.0070 pg/μg protein vs 0.116 ± 0.0005 pg/μg protein, $P < 0.05$), 提前给予 PGE₁ 使得 TNF α 浓度更高(0.230 ± 0.0033 pg/μg protein), 超过单纯给予 D-半乳糖 ($P < 0.05$)。血清中 TNF α 也有同样改变。所以 PGE₁ 对 D-半乳糖导致肝损伤的保护作用与其增加 TNF α 有关。

继续探讨 PGE₁ 对 D-半乳糖胺引起大鼠肝细胞凋亡的保护作用与 TNF α 的关系^[10]。与对照组比较, D-半乳糖胺增加了凋亡肝细胞以及处于细胞周期 S 期的细胞比例, 降低处于细胞周期 G₀、G₁ 期的细胞比例。肝脏中出现了许多凋亡小体和 DNA 片段。预先给予 PGE₁ 可明显减少凋亡肝细胞和 S 期细胞, 增加 G₀、G₁ 期细胞。相应 TNF α 分别为 18 ± 2.7 ng/ml、29 ± 2.7 ng/ml、39 ± 68 ng/ml。所以 D-半乳糖促进肝细胞进入细胞周期 S 期, 诱导细胞凋亡, 这种作用与 TNF α 增加相关。预先给予 PGE₁ 使得 TNF α 增加程度更大, 防止肝细胞凋亡及坏死。

9 抑制细胞间相互作用

Iwata 等^[11]复制肝缺血性损伤大鼠模型, 根据门静脉灌注的不同将动物分为 3 组: 非灌注组、林格氏溶液组和 PGE₁ 组。灌注后 30 min, 3 组黏附于肝窦的白细胞分别为 53.5 ± 12.4 mm²、54.8 ± 10.9 mm²、28.5 ± 8.0 mm²; 白细胞速率为 0.20 ± 0.06 mm/s、0.30 ± 0.05 mm/s、0.50 ± 0.03 mm/s; 肝窦灌注率为 75.5% ± 2.05%、80.6% ± 5.71%、98.5% ± 2.98%, PGE₁ 组与其它两组存在明显差异 ($P < 0.01$)。受损细胞在 PGE₁ 组(25.5 ± 10.8 mm²) 明显低于其他两组(60.1 ± 15.2 mm²、66.9 ± 17.8 mm², $P < 0.05$)。免疫组化显示, PGE₁ 可明显抑制肝窦表达细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)。提示 PGE₁ 通过抑制白细胞-内皮细胞相互作用来减轻肝脏缺血再灌注引起的肝脏微循环障碍。

Natori 等^[12]复制肝缺血再灌注损伤大鼠模型, 分别加入抗 ICAM-1 单克隆抗体、抗-大鼠多形核白细胞血清和 PGE₁。肝缺血再灌注时, 白细胞停滞在窦后小静脉中, 造成内皮细胞功能失调、肝细胞损伤。各组荧光透明质酸停滞率分别为 85% ± 4.7%、45.3% ± 5.2%、38% ± 8.5%、42.6% ± 6.1%, 说明 3 种物质均可缓解内皮细胞功能失调、肝细胞损伤。相对于对照组, PGE₁ 降低内皮细胞表达 ICAM-1(64.5% ± 3.8% vs 35.4% ± 2.7%, $P < 0.01$)。所以 PGE₁ 通过下调内皮细胞表达 ICAM-1 减少白细胞、内皮细胞黏附, 保护肝细胞。

Lou 等^[13]将 TNF 与人肝血管内皮细胞共同培养, 可以

增强白细胞黏附、并向血管内皮细胞移位;预先加入 PGE_1 可抑制白细胞黏附及其向血管内皮细胞移位,后者具有剂量依赖性。继续研究与之有关的黏附分子发现:对于人肝血管内皮细胞, PGE_1 下调了 TNF 诱导的内皮细胞白细胞黏附分子-1 以及血管黏附分子-1,但对细胞间黏附分子-1 无影响;对于白细胞, PGE_1 抑制 CD_{11a}/CD_{18} 以及膜结合 TNF 的表达,同时抑制 TNF 从激活的白细胞中释放。

10 其他

Kishimoto 等^[14]认为,钙激活蛋白酶与氧化应激引起的肝细胞损伤有关,实验针对细胞内钙、钙激活蛋白酶活性、钙激活蛋白酶诱导的蛋白激酶 C (protein kinase c-alpha, PKC) 的活化作用,研究 PGE_1 细胞保护作用的机制。体外培养肝细胞予 PGE_1 (10 ng/ml) 处理 30 min,然后加入叔丁基过氧化氢 (tert-butyl hydroperoxide, TBHP)。 PGE_1 处理的细胞,其释放的乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 仅为 135 ± 12 IU/L,明显低于未处理细胞 (258 ± 18 IU/L; $P < 0.05$)。加入 TBHP 后 35 min 钙激活蛋白酶和细胞内钙的升高超过了 1300 nM;而 PGE_1 可使细胞内钙的上升延迟约 30 min,同时使 PKC 下降。提示 PGE_1 通过抑制钙-钙激活蛋白酶-PKC 系列反应实现其对 TBHP 引起的肝细胞损伤的保护作用。

Cywes 等^[15]将冷冻保存的大鼠肝脏经热缺血再灌注处理,灌注液中含或不含游离血小板。灌注前予 PGE_1 预处理肝脏,发现当肝脏予不含血小板液体灌注时, PGE_1 可以明显减轻其损伤;当灌注液中加入血小板时, PGE_1 的保护作用明显降低。灌注前予 PGE_1 处理血小板,效果类似。灌注前同时预处理肝脏和血小板,可以明显降低肝损伤以及血小板黏附。用血小板抑制物多聚甲醛预处理血小板,其效果与 PGE_1 类似;以血小板激活物二磷酸腺苷预先处理血小板,尽管给予 PGE_1 干预,肝脏损伤仍然较重。说明 PGE_1 通过抑制血小板相互作用而对肝脏产生保护作用。

11 参考文献

- [1] Buko VU, Sadvnichy VV. Cytochrome P-450 and free radical generation in rat liver microsomes under the influence of prostaglandin E1 [J]. *Biochem Mol Biol Int*, 1996, 39(6): 1177-1184.
- [2] Baek Y, Nakano H, Kumada K, et al. Administration of prostaglandin E1 reduces post-operative hepatocellular damage and restores hepatic integrity in patients undergoing hepatectomy [J]. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46(27): 1836-1841.
- [3] Matsuura Y, Nishi S, Kariya N, et al. The effects of norepinephrine and prostaglandin E1 on pharmacokinetics of lidocaine in isolated perfused rat liver [J]. *Life Sci*, 2001, 23(18): 2123-2129.
- [4] Hanazaki K, Kuroda T, Kajikawa S, et al. Prostaglandin E1 reduces thromboxane A2 in hepatic ischemia-reperfusion [J]. *Hepatogastroenterology*, 2000, 47(33): 807-811.
- [5] Wang XE, Watanabe S, Oide H, et al. Hepatic stellate cell contraction is inhibited by lipo-prostaglandin E1 in vitro [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 13(Suppl): S14-S18.
- [6] Iribe G, Ohnishi Y, Hayashi Y, et al. Effect of prostaglandin E1 and nitroglycerin on portal venous flow during hypothermic extracorporeal circulation: assessment by transesophageal echography [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999, 43(5): 520-525.
- [7] Nakai T, Tanimura H, Hirokawa F, et al. Altered hepatic hemodynamics and improved liver function following intrahepatic vascular infusion of prostaglandin E1 [J]. *J Gastroenterol*, 1998, 33(3): 362-367.
- [8] Nakagohri T, Asano T, Uematsu T, et al. The effects of prostaglandin E1 and tyrosine kinase inhibitors on energy status and protein synthetic ability in hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Surg Today*, 1998, 28(5): 517-521.
- [9] Muntane J, Rodriguez FJ, Segado O, et al. TNF-alpha dependent production of inducible nitric oxide is involved in PGE(1) protection against acute liver injury [J]. *Gut*, 2000, 47(4): 553-562.
- [10] Muntane J, Montero JL, Marchal T. Effect of PGE1 on TNF-alpha status and hepatic D-galactosamine-induced apoptosis in rats [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 13(2): 197-207.
- [11] Iwata K, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Intraportal perfusion of prostaglandin E1 attenuates hepatic postischemic microcirculatory impairments in rats [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14(7): 634-641.
- [12] Natori S, Fujii Y, Kurosawa H, et al. Prostaglandin E1 protects against ischemia-reperfusion injury of the liver by inhibition of neutrophil adherence to endothelial cells [J]. *Transplantation*, 1997, 15(11): 1514-1520.
- [13] Lou J, Buhler L, Deng S, et al. Inhibition of leukocyte adherence and transendothelial migration in cultured human liver vascular endothelial cells by prostaglandin E1 [J]. *Hepatology*, 1998, 27(3): 822-828.
- [14] Kishimoto S, Sakon M, Umeshita K, et al. The inhibitory effect of prostaglandin E1 on oxidative stress-induced hepatocyte injury evaluated by calpain-mu activation [J]. *Transplantation*, 2000, 15(11): 2314-2319.
- [15] Cywes R, Harvey PR, Packham MA, et al. The influence of prostaglandin E1 on platelet adherence and injury in preserved rat liver allografts [J]. *Liver Transpl Surg*, 1996, 2(1): 23-36.