

5- 羟色胺在肠易激综合征发病机制中的作用

王娅杰, 朱晓新[△]

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

Role of serotonin in the gastrointestinal function and pathogenesis of the irritable bowel syndrome

WANG Ya- jie, ZHU Xiao- xin

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

【A Review】 The irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic functional bowel disorder, and its pathogenesis remains unclear. Serotonin is thought to be an important brain- gut axis neurotransmitter, which plays an important role in the gastrointestinal motility, sensation and secretion. Serotonin is closely associated with IBS and regarded as one of the therapeutic targets. This article reviews the related investigations in the recent years.

[关键词] 血清素; 结肠疾病, 功能性

[KEY WORDS] Serotonin; Colonic diseases, functional

[中图分类号] R363 [文献标识码] A

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种较为常见的慢性肠功能紊乱疾病,其发病率高,严重影响患者的生活质量,西方国家流行病学调查^[1]显示,人群IBS发病率可高达15%;潘国宗等^[2]调查显示,北京地区IBS的人群患病率为7.26%。IBS的病因目前尚不明确,发病机制复杂,病理表现主要与肠道动力异常、内脏高敏感性、炎症、脑肠轴和精神的异常等有关,也有学者认为其发病与神经-免疫-内分泌网络的异常密切相关。近年来,许多研究显示5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)在IBS的发病中有重要作用,而且5-HT及其受体的拮抗剂或激动剂被用于治疗IBS的各亚型,并经临床验证有确切疗效,提示5-HT与该病发病有关,本文就5-HT在IBS发病机制中的作用综述如下。

1 5-HT在胃肠道的合成、储存、释放及再摄取

5-HT又称为血清素(serotonin),1911年发现它有小肠收缩功能,因而又名肠胺。5-HT来源于一种人体必需氨基酸-色氨酸的代谢,在人体,大约95%的5-HT来源于肠道。其中90%的5-HT储存于肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EC cells)中,10%存在于肠神经系统(enteric nervous system, ENS),并且二者均可摄取色氨酸或胺前体合成5-HT。

EC细胞分泌5-HT是钙依赖性的,Ca²⁺内流通道的开放和受体介导的细胞内Ca²⁺的释放可引起5-HT的释放,此过程也可被肠粘膜的各种生理性刺激所诱导^[3]。EC细胞的活化和5-HT分泌是一种由神经及非神经受体介导的复杂的神经网络激活机制,受体在EC细胞的分泌过程中起着重要作用,其中尤以5-HT₃及5-HT₄最受关注,在人体肠粘膜的EC细胞上有此两种受体的存在。用河豚毒素阻断神经作用后,5-HT₃受体激动剂增加5-HT从EC细胞的释放,相反,5-HT₄受体激动剂能抑制5-HT的释放^[4]。

5-HT的再摄取是由一种对5-HT有高度亲和力跨膜转运蛋白所介导的,此蛋白称为5-HT转运体(serotonin transporter, SERT),在中枢及消化道均有表达,在肠道主要存在于肠道5-HT能神经元和肠上皮细胞^[5],它可将相应部位的5-HT迅速摄取从而终止其作用。

2 5-HT对肠道功能的影响

5-HT从胃肠道释放后与其特异的受体亚型结合,这些受体主要位于肠道神经元、EC细胞和肠平滑肌细胞,从而参与了许多生理过程,诸如上皮分泌、肠道运动、内脏感觉等。研究表明5-HT有7个

受体家族(5-HT_{1R}-5-HT_{7R}),且至少有15受体亚型或识别位点。在肠道已发现5-HT₁₋₄和5-HT₇受体亚型^[6]。

2.1 5-HT与胃肠道运动 在人体,肠管的运动是在中枢神经系统调节下,受肌源性神经、内在神经(ENS)和激素的调控。ENS在调节胃肠运动中起着重要作用。它是一个相对独立的神经系统,控制着胃肠道的神经肌肉功能。位于肠腺窝部位的EC细胞在化学或机械刺激下可分泌5-HT及肽类物质,这些物质以旁泌的形式作用于位于粘膜下的传入神经末梢,由此调节蠕动反射与分泌运动。

5-HT受体对胃肠运动有重要调节作用。5-HT与位于内在初级传入神经上的5-HT₄受体结合,其可兴奋上行兴奋性运动神经元导致向口端的环形肌收缩。同时兴奋下行抑制性中间神经元向背口端的肌细胞发出信号,导致其环形肌舒张,从而使食团向前移动。

Bush等^[7]研究显示,5-HT₃受体拮抗剂(alosetron)可降低体外小鼠肠管自发性移行性运动复合波(spontaneous migrating motor complexes, sMMC)的频率且呈剂量依赖性。James等^[8]运用5-HT₁₋₄受体的拮抗剂来研究5-HT受体在胃肠收缩中的作用,结果发现5-HT₂和5-HT₄可能参与了5-HT所致的收缩效应。然而对于5-HT是通过肌肉水平还是神经水平起作用并不完全清楚。运用河豚毒素后不能阻止5-HT的作用提示5-HT与神经的作用并不是必需的,然而阿托品减弱了5-HT所致的收缩,提示胆碱能通路在5-HT所致收缩中起一定作用,推测5-HT可能是通过兴奋位于胆碱能神经末梢的5-HT受体引起乙酰胆碱的释放而引起肌肉收缩。

2.2 5-HT与胃肠道感觉 EC细胞可以看作是一个“感觉换能器”,肠腔的扩张或刺激可使其释放5-HT,5-HT刺激位于内脏和迷走神经初级传入神经上的5-HT₃和5-HT₄受体来调节感觉和运动。

放射配体结合研究显示^[9],5-HT₃受体存在于外周感觉神经末梢、感觉神经元胞体和轴突膜及脊髓后角初级传入神经末梢。c-fos基因是内脏刺激之后一种早期快速反应基因,这可作为内脏伤害性感受的指标之一。Kozłowski等^[10]研究了5-HT₃受体在肠道感觉传入中的作用,证实在运用5-HT₃受体拮抗剂(alosetron)阻滞5-HT₃受体后,抑制了伤害性结肠扩张fos样免疫活性在脊髓的表达。而Monnikes等^[11]却对此存有异议,他们用另外一种5-HT₃受体拮抗剂(graniertron),结果并没有发现其降低了肠道扩张后前脑和后脑核团c-fos免疫阳性神经元的表达,故认为5-HT₃受体主要是在调节肠道的

感觉运动中发挥作用,而不是参与了伤害性感受信号从肠末端到脑核团经由脊髓通路的神经传入。

有研究表明5-HT₄受体也参与了胃肠感觉的传入。5-HT₄受体可能通过调节痛觉信号从初级神经的传播、脊神经元内的信号传递以及作用与背角突触前激活延髓下行抑制通路。Schikowski等^[12]发现在给猫静脉注射5-HT₄受体激动剂(tegaserod)后,当扩张压力大于30 mmHg时,其骶背根神经元放电减少,且呈剂量依赖性,此效应可被其拮抗剂部分逆转。故推断5-HT₄受体的激活对猫直肠内机械性感受器的激活有抑制作用。也有人研究了在健康人体tegaserod的作用^[13],结果发现缓慢的直肠扩张直至达到痛阈,逐渐抑制R III反射,到第8d,相对安慰剂对照组此抑制作用被tegaserod显著抑制($P=0.0001$),说明此激动剂降低了健康人体对直肠扩张的敏感性,且与内脏感觉信息加工有关。

2.3 5-HT与胃肠道分泌 5-HT直接作用于5-HT₄及5-HT_{1P}受体而引起肠上皮细胞的分泌,亦可作用于5-HT₃受体刺激肠道分泌。5-HT₃受体存在于肠外在传入神经,尤其是迷走神经,后者可引起恶心和肠道分泌,所以EC增多导致的5-HT释放增加可导致大便松软和频率增加^[14]。如抗肿瘤药物cisplatin可导致腹泻呕吐,其主要原因被认为是刺激肠道释放5-HT的结果,而5-HT₃受体拮抗剂可抑制这一效应,使肠道内液体吸收恢复正常^[15]。Mourad等^[16]研究发现5-HT在肠道过敏反应早期的液体分泌有一定的作用,此作用可被5-HT₂及5-HT₃受体抑制剂所逆转。因此,针对5-HT受体的拮抗剂和其它相关制剂在临床上被用来治疗严重腹泻和药物所导致吸收障碍。

5-HT所致的肠分泌还可能与产生NO的神经元激活^[17]及前列腺素(PGs)的参与有关。同时,VIP和P物质也在迷走神经介导的肠分泌过程中发挥重要作用^[18]。

3 5-HT与IBS有关的证据

一些研究结果表明肠易激综合症患者体内有5-HT改变。李兆申及其同事研究显示^[19],IBS患者肠道分泌5-HT的EC细胞数量明显增加,免疫组化染色加深,电镜下可见其分泌功能活跃,且5-HT免疫染色阳性神经元数量显著增多($P<0.05$),染色强度增强($P<0.05$)。Goates等^[20]发现IBS患者直肠粘膜存在5-HT分子缺陷,以上表明5-HT在IBS的发病中有重要作用。

4 5-HT与IBS的发病机制

4.1 5-HT-脑肠轴与IBS 在IBS的发病机制中,生物-社会-心理失常包括神经系统的紊乱、肠动

力的改变及内脏高敏感性,这些与肠道及其神经系统和脑的双向交通是分不开的,这一交通可被不同的社会心理和环境因素所调节。在脑及肠道有大量的神经递质调节胃肠道的活动,其中包括5-HT及5-HT₃和5-HT₄受体。越来越多的研究证明脑肠轴在IBS的发生发展中起着重要作用。

5-HT作为一种重要的神经递质,广泛存在于大脑及肠道,在脑肠交通中起着重要作用。5-HT及其受体在中枢神经系统中广泛分布,参与了人体许多生理活动的调节,诸如睡眠、痛觉感受与镇痛、情绪及精神活动、内分泌等。在肠道,ENS受交感和副交感神经双重神经支配,其中包含着大多数存在于中枢神经系统(central nervous system, CNS)的受体和识别部位,其中包括5-HT及其相关受体,而且还包含P物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)、降钙素相关基因肽(CGRP)、ATP等。5-HT受体参与调节胃肠运动和分泌反射的调控,也参与对内脏疼痛和不适的感知的调节。脑肠轴通过交感、副交感及肠神经系统(ENS)调节着肠道的感觉和运动。

Blomhoff等^[21]研究显示前脑的信息加工与IBS患者的内脏敏感性有关,IBS相关的和焦虑相关的前脑高反应性也许是精神疾病影响IBS患者症状严重性和病程的心理生理机制。如5-HT₃受体拮抗剂(alosetron)可使IBS患者在直乙状结肠扩张后大脑情感运动系统的局域血流减少,且此减少与IBS患者的症状改善有关系^[22]。另有研究发现,女性IBS患者脑内5-HT的合成大大高于同年龄对照组($P < 0.01$),这可能与IBS的易发人群和患者病理性的内脏疼痛加工有关^[23]。因此许多针对CNS症状的药物(如抗抑郁药及抗焦虑药)之所以对IBS也有一定的治疗作用,可能是与其对5-HT能系统的影响有关系。

4.2 5-HT-5-HT转运体与IBS SERT作为一种高选择性的转运蛋白在中枢神经系统、血小板及肠道均有表达。Yeo等^[24]研究显示SERT启动子缺失与腹泻为主型IBS(D-IBS)显著相关,SERT的基因多态性在IBS的发病机制中有着重要作用,认为其是D-IBS发病的一个促进因素,结合EC细胞增多等因素可以作为IBS诸多症状的原因。此外,Goates等^[20]还发现IBS患者肠粘膜SERT下调,提示其在IBS患者肠道内在的变化与其发病的关系。Bellini等^[25]研究显示在D-IBS患者血小板膜上SERT呈现低密度表达且其配体结合区亲和力降低($P < 0.01$),其临床症状严重度积分也较高。因为SERT所在的已知细胞上均具有相同的分子特征,故推测在肠道也存在同样的机制。照此假说,过多的5-

HT在突触间隙滞留而未被突触前SERT再摄取,与突触后特异性受体结合,从而产生一系列肠道功能变化,故症状的严重性与5-HT的摄取程度有关。

4.3 炎症-5-HT与IBS 许多研究结果证实,肠道感染是IBS的发病机制之一。王利华等^[26]对295例患过痢疾/肠炎患者进行随访,肠功能紊乱和IBS患病率分别为22.4%及8.1%,与对照组有显著差别($P < 0.01$),而且还发现此IBS患者肠粘膜内5-HT染色阳性神经纤维呈现高密度($P < 0.05$),且与肥大细胞联系紧密,提示神经免疫机制在IBS发病中的作用。

Linden等研究表明,TNBS导致大肠炎的豚鼠肠粘膜EC细胞数量明显增多($P < 0.05$),提示炎症可能导致EC细胞增生,这可能是炎性肠管5-HT释放和浓度升高的主要原因。而且在炎性肠管,SERT阻断剂的存在与否对5-HT的释放无明显差异,这可能与SERT对于炎性肠管的作用弱有关;同时还发现结肠内编码SERT的mRNA及SERT免疫阳性蛋白降低,这也是5-HT释放增多的原因之一。由于以上原因使得5-HT与其受体的相互作用增强,根据受体状态的不同产生肠动力的增强或抑制^[27]。这也许是炎症后IBS患者症状多样化的原因之一。

5 5-HT与IBS的治疗

对于IBS,目前公认有效的治疗包括调节肠道动力及内脏感觉,抗抑郁治疗及心理治疗,调节肠道菌群和相应的对症治疗等。

5-HT受体调节剂对于改善IBS患者症状有着重要作用,其药理作用包括调节肠道动力及内脏感觉。此类药物目前主要包括5-HT₃受体拮抗剂和5-HT₄受体激动剂,前者主要包括昂丹司琼(ondansetron)、格拉司琼(granisetron)、西兰司琼(cilansetron)、阿司洛琼(alosetron)等,其中阿司洛琼最具代表性,主要用于以腹泻为主的女性IBS患者,可全面改善患者症状,包括腹痛不适和肠道功能的改变,提高患者生活质量,其主要不良反应是便秘,少数情况下可导致缺血性肠炎^[28],因而临床应用受到很大限制并且必须在严密的观察下进行;后者的代表药物主要有西沙必利(cisapride)、普卢卡比利(prucalopride)、替加色罗(tegaserod)等,近年来替加色罗作为一种的5-HT₄受体部分激动剂,被认为是治疗便秘型IBS的有效药物,女性的疗效优于男性,可提高胃动力,引起蠕动反射和肠道分泌,降低胃肠敏感性,缩短结肠传递时间,长期应用不诱导耐受性,腹泻是其主要的不良反应,但随着用药时间的延长可消退^[29]。

此外,还有许多尚处于临床试验阶段的制剂如舒兰色罗(sulamserod)、哌波色罗(piboserod)等;其它

受体调节剂还有可使人类结肠平滑肌松弛的 5- HT₇ 和 5- HT_{1B/D} 受体调节剂等。

虽然 5- HT 制剂在 IBS 的治疗中对于改善症状有明确的作用,但是由于其副作用而限制了其在临床的广泛使用,中医药是我们中华民族的医学宝库,多途径、多靶点、多环节是其作用特点,而且毒副作用较低,这些使其在功能性疾病的整体调节中有着不可替代的优势,李国霞等对运用舒肝健脾法对 24 例 IBS 患者进行治疗后发现,随着腹泻症状的改善,其过高的 5- HT 水平也随之降低($P < 0.01$)^[30],随着科技的发展必将会有越来越多的相关制剂被开发利用。

6 小结

综上所述,5- HT 作为一种重要的神经递质,在 IBS 的发病机制中起着重要作用。在肠道,5- HT 主要储存于 EC 细胞及 ENS。5- HT 同样也存在于 CNS 中,而且是脑肠轴的重要递质。脑肠轴通过处于其各个层面神经-内分泌-免疫网络实现对肠道功能的双向调节,通过此双向调节,肠道及中枢的功能可发生相应改变,从而引发一系列病理生理过程,其中 5- HT 信号的改变与 IBS 患者肠道内外的症状变化有很大关系。5- HT 受体广泛分布于肠道及中枢,5- HT 及其受体结合的配体通过作用于不同的受体及其亚型介导不同的病理生理过程,其中 5- HT₃ 和 5- HT₄ 受体对肠道的功能调节尤为重要,可通过外周及中枢途径调节肠道的运动、分泌和感觉,其信号的改变可导致便秘、腹泻、或内脏敏感性的变化等。对 5- HT 在 IBS 发病机制中作用的探索可为 IBS 的治疗提供更大的前景,5- HT 及其受体的靶向药物将会是一种新的治疗 IBS 的有效途径。中药对 IBS 的治疗初现优势和特点,前景广阔,其与 5- HT 关系的研究尚有待加强。

[参 考 文 献]

[1] Muller- Lissner SA, Bollani S, Brummer RJ, et al. Epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Europe and North America[J]. *Digestion*, 2001, 64(3): 200- 204.

[2] 潘国宗,鲁素彩,柯美云,等. 北京地区肠易激综合症的流行病学研究: 一个整群、分层、随机的调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2000, 21(1): 26- 29.

[3] Lomax RB, Gallego S, Novalbos J, et al. L- type calcium channels in enterochromaffin cells from guinea pig and human duodenal crypts[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(6): 1363- 1369.

[4] Gebauer A, Merger M, Kilbinger H. Modulation by 5- HT₃ and 5- HT₄ receptors of the release of 5- hydroxytryptamine from the guinea- pig small intestine[J]. *Naunyn Schmiede-*

bergs Arch Pharmacol, 1993, 347(2): 137- 140.

[5] Gershon MD. Plasticity in serotonin control mechanism in the gut[J]. *Current Opinintion in Pharmacology*, 2003, 3(6): 600- 607.

[6] De Ponti F. Pharmacology of serotonin: What a clinician should know[J]. *Gut*, 2004, 53(10): 1520- 1535.

[7] Bush TG, Spencer NJ, Watters N, et al. Effects of alosetron on spontaneous migrating motor complexes in murine small and large bowel *in vitro*[J]. *Am J Physiol*, 2001, 281(4): G974- G983.

[8] James AN, Ryan JP, Crowell MD, et al. Regional gastric contractility alterations in a diabetic gastroparesis mouse model: effects of cholinergic and serotonergic stimulation[J]. *Am J Physiol*, 2004, 287(3): G612- G619.

[9] Costall B, Naylor RJ. 5- HT₃ receptors[J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2004, 3(1): 27- 37.

[10] Kozlowski CM, Green A, Grundy D, et al. The 5- HT₃ receptor antagonist alosetron inhibits the colorectal distention induced depressor response and spinal *c- fos* expression in the anaesthetized rat[J]. *Gut*, 2000, 46(4): 474- 480.

[11] Momikes H, Ruter J, Konig M, et al. Differential induction of *c- fos* expression in brain nuclei by noxious and non- noxious colonic distension: role of afferent *c- fibers* and 5- HT₃ receptors[J]. *Brain Res*, 2003, 966(2): 253- 264.

[12] Schikowski A, Thewissen M, Mathis C, et al. Serotonin type - 4 receptors modulate the sensitivity of intramural mechanoreceptive afferents of the cat rectum[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2002, 14(3): 221- 227.

[13] Coffin B, Farmachidi JP, Rueegg P, et al. Tegaserod, a 5- HT₄ receptor partial agonist, decreases sensitivity to rectal distension in healthy subjects [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(4): 577- 585.

[14] Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(6): 1662- 1671.

[15] Bearcroft CP, Domizio P, Mourad FH, et al. Cisplatin impairs fluid and electrolyte absorption in rat small intestine: a role for 5- hydroxytryptamine[J]. *Gut*, 1999, 44(2): 174- 179.

[16] Mourad FH, O' Donnell LJ, Ogutu E, et al. Role of 5- hydroxytryptamine in intestinal water and electrolyte movement during gut anaphylaxis[J]. *Gut*, 1995, 36(4): 553- 557.

[17] Kadowaki M, Gershon MD, Kuwahara A. Is nitric oxide involved in 5- HT- induced fluid secretion in the gut? [J]. *Behav Brain Res*, 1996, 73(1- 2): 293- 296.

[18] Wapnir RA, Teichberg S. Regulation mechanisms of intestinal secretion: implications in nutrient absorption [J]. *J Nutr Biochem*, 2002, 13(4): 190- 199.

[19] 李兆申,詹丽杏,邹多武,等. 肠易激综合征患者分泌 5- 羟色胺的肠嗜铬细胞形态及功能的变化[J]. *中华消化杂志*, 2004, 24(2): 94- 97.

[20] Coates MD, Christine R Mahoney, David R Linden, et al.

- Molecular defects in mucosal serotonin content and decrease serotonin reuptake in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(7): 1657–1664.
- [21] Blomhoff S, Spetalen S, Jacobsen MB, et al. Phobic anxiety changes the function of brain–gut axis in irritable bowel syndrome[J]. *Psychosom Med*, 2001, 63(6): 959–965.
- [22] Berman SM, Chang L, Suyenobu B, et al. Condition–specific deactivation of brain regions by 5–HT₃ receptor antagonist alosetron[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(4): 969–977.
- [23] Akio N, Yoshikata K, Michel B, et al. Sex differences of brain serotonin synthesis in patients with irritable bowel syndrome using alpha–[¹¹C] methyl–L–tryptophan, positron emission tomography and statistical parametric mapping[J]. *Can J Gastroenterol*, 2003, 17(3): 191–196.
- [24] Yeo A, Boyd P, Lumsden S, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women[J]. *Gut*, 2004, 53(10): 1452–1458.
- [25] Bellini M, Rappelli L, Blandizzi C, et al. Platelet serotonin transporter in patients with diarrhea – predominant irritable bowel syndrome both before and after treatment with alosetron[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(12): 2705–2711.
- [26] Wang LH, Fang XC, Pan GZ, et al. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis[J]. *Gut*, 2004, 53(8): 1096–1101.
- [27] Linden DR, Chen JX, Gershon MD, et al. Serotonin availability is increased in mucosa of guinea pigs with TNBS–induced colitis[J]. *Am J Physiol*, 2003, 285(1): G207–G216.
- [28] Mayer EA, Bradesi S. Alosetron and irritable bowel syndrome[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4(11): 2089–2098.
- [29] Baker DE. Tegaserod for the treatment of constipation–predominant irritable bowel syndrome[J]. *Rev Gastroenterol Disord*, 2001, 1(4): 187–198.
- [30] 李国霞, 谢建群, 陆雄, 等. 舒肝健脾法对肠易激综合征患者血清 5–HT 的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2001, 28(2): 99.

(上接第 196 页)

讨 论

本研究显示在实验性大鼠缺血再灌注心肌中 PPAR α 表达显著减少, 这种下调可能是心肌缺血及缺氧后心肌自身的一种保护效应: 生理情况下, 进入线粒体的脂酰辅酶 A 在相应的脱氢酶的作用下脱氢, 开始 β 氧化循环, 从而产生大量能量, 供给心肌需要。已知脂肪酸氧化能够增加心肌能量的产生, 但消耗大量的氧; 而葡萄糖代谢则相反。大鼠心肌缺血、缺氧时, 脂肪酸的氧化减少, 葡萄糖的氧化增加, 能够减少心肌氧耗, 增加心肌对缺血和缺氧的耐受性, 阻止凋亡, 这种能量代谢转换可能具有一定的心肌保护作用^[5]。而心肌线粒体大部分编码脂肪酸氧化酶核基因的表达是由 PPAR α 协调性地控制。心肌的这种保护作用是通过下调 PPAR α 的表达来实现的。但是, 一旦心肌灌注恢复, PPAR α 表达未及时恢复, 虽然氧供应充足, 但脂肪酸氧化未能增加, 心肌能量供应相对不足, 对缺血再灌注的心肌恢复是不利的。激动使心肌利用游离脂肪酸能力加强, 从而使心脏有充足的能量供应, 因而激活 PPAR α 可减少心肌损伤。此结果表明 PPAR α 激动剂可显著减少实验性缺血再灌注大鼠心肌梗死面积^[3], 原因之一可能与协调心肌能量代谢转换有关。近年来的研究还表明 PPAR α 上调减少实验性缺血再灌注大鼠心肌梗死面积还与其抑制 NF– κ B 这种关键的炎症因子有关。

活化的 PPAR α 能够增加与心肌细胞脂肪酸利用密切相关的 3 个主要步骤的基因表达, 包括: ①脂肪酸的转运和酯化; ②线粒体对脂肪酸的摄入; ③线粒体和过氧化物酶体的 β 氧化。因此 PPAR α 是成年心肌脂质和能量代谢的重要调控子。由于 PPAR 的下调, 脂肪酸氧化减少, 因此大鼠血液中游

离脂肪酸增多, 后者可使心梗严重程度加重, 血液最高 FFA 浓度和急性心梗的心梗面积密切相关^[6]。本实验结果也提示降低血液 FFA 可能对于减轻缺血再灌注损伤具有积极意义。

[参 考 文 献]

- [1] Costet P, Legendre C, More J, et al. Peroxisome proliferator–activated receptor alpha–isofom deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(45): 29577–29585.
- [2] Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator–activated receptors[J]. *Lancet*, 1999, 354(9173): 141–148.
- [3] Wayman NS, Hattori Y, McDonald MC, et al. Ligands of the peroxisome proliferator–activated receptors (PPAR–gamma and PPAR alpha) reduce myocardial infarct size[J]. *FASEB J*, 2002, 16(9): 1027–1040.
- [4] Nixon M. A simple and sensitive colorimetric method for the determination of long–chain free fatty acids in subcellular organelles[J]. *Anal Biochem*, 1979, 97(2): 403–409.
- [5] Razeghi P, Young ME, Abbasi S. Hypoxia *in vivo* decreases peroxisome proliferator–activated receptor– α –regulated gene expression in rat heart[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(1): 5–10.
- [6] Van Der Vusse GJ, Glatz JF, Stam HC, et al. Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart[J]. *Physiol Rev*, 1992, 72(4): 881–940.