

• 综述 •

川芎嗪对脓毒症致肝损伤保护作用的研究进展

鹿中华(综述),王锦权(审校)

(安徽医科大学附属医院急诊 ICU,安徽 合肥 230000)

【关键词】 川芎嗪; 脓毒症; 肝损伤

中图分类号:R242 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2008)04-0252-02

脓毒症引起的多器官功能障碍综合征是危重病患者死亡的主要原因之一。在脓毒症并发的多器官功能损伤中,肝脏是受累的重要器官之一。川芎嗪具有抑制机体过度的炎症反应、抗脂质过氧化、免疫调节功能和改善微循环等作用,临床上被广泛用于心、脑、肾等缺血性疾病以及神经肌肉疾病、急性坏死性胰腺炎等的治疗^[1]。现就川芎嗪对脓毒症所致肝损伤的保护作用进行综述。

1 脓毒症引起肝损伤的机制

脓毒症造成机体肝损伤的机制目前还不十分明了,多数研究认为引起肝损伤主要与以下因素有关。

1.1 炎症细胞因子过度产生:脓毒症早期,促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达明显高于抗炎细胞因子如 IL-4、IL-10,导致过度炎症反应;内毒素作用于肝脏库普弗细胞可释放大量细胞因子,通过炎症级联反应,引起肝细胞坏死或凋亡。脓毒症晚期,IL-4、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)^[2]过度释放,加重肝损伤。

1.2 氧自由基损伤:脓毒症时体内生成大量氧自由基^[3],引发膜脂质过氧化反应,使肝线粒体严重受损,诱导肝细胞凋亡或坏死;同时产生大量过氧化反应产物如丙二醛(MDA),又可引起肝细胞膜及线粒体膜完整性破坏,细胞及线粒体肿胀,溶酶体破裂,引起肝细胞损伤。

1.3 肠道细菌及内毒素移位:脓毒症时肠黏膜通透性增高,肠道细菌或内毒素通过门静脉移位至肝脏,当内毒素水平超过肝细胞清除水平时,可损害肝实质

细胞和库普弗细胞,导致肝功能障碍。

1.4 氧供需失衡:脓毒症时机体处于高代谢状态,肝脏是参与众多物质代谢的重要器官。脓毒症状态下,多种激素、神经、体液因子等可引起肝脏发生高代谢,如蛋白合成与分解均增加、糖异生增强^[4]。这使得肝脏氧耗超过氧供。此时即使肝血流量不减少,肝脏也存在相对性缺血、缺氧。同时,肝脏微血管收缩、黏附分子过度表达、吞噬细胞功能下降、分泌型细胞因子(IL-1、血小板活化因子等)产生等通过物理性阻塞和炎症性损伤加剧了肝脏微循环障碍,使肝脏缺氧加重。

1.5 能量合成障碍:早在 20 世纪 80 年代就发现,在脓毒症状态下,肝脏的能量代谢障碍发生最早,程度最严重。脓毒症早期,机体处于“高动力状态”,肝组织需氧增加,氧供相对减少,引起有氧代谢受阻、ATP 合成障碍^[5]。另外肝细胞线粒体数量减少,膜完整性被破坏,呼吸链完整性也遭受破坏,线粒体跨膜质子电化学梯度形成障碍,ATP 合成也减少。同时内毒素血症也可减弱肝线粒体呼吸效率,影响能量合成^[6]。

1.6 其他:一氧化氮(NO)的过度产生、蛋白 C 水平的急剧下降、钙超载、机体免疫功能抑制等也是脓毒症引起肝细胞损伤的重要原因。

2 川芎嗪的药理作用

川芎嗪是伞形科植物川芎的有效成分之一,属酰胺类生物碱,化学结构为 2,3,5,6-四甲基吡嗪(TMP),药理作用如下。

2.1 降低氧自由基水平:高卉等^[7]研究了川芎嗪对大鼠肠缺血/再灌注肝损伤的作用,结果发现川芎嗪治疗组肝组织中 MDA 含量明显低于对照组,超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的含量均明显高于对照组,提示川芎嗪具有促进氧自由基清除,对抗

脂质过氧化作用。

2.2 钙拮抗作用:川芎嗪的有效成分 TMP 具有钙拮抗剂的特性。肖向荣等^[8]研究了川芎嗪对大鼠缺血心肌细胞核钙转运功能的影响,发现川芎嗪保护组的心肌细胞核钙泵活性、核内钙含量及 Ca²⁺摄取率较缺血组均有显著提高,且有剂量依赖关系,表明川芎嗪可通过钙拮抗作用保护缺血性损伤的心肌细胞;在肝脏可能也存在类似的保护作用。

2.3 促进能量合成:琥珀酸脱氢酶(SDH)和细胞色素 C 氧化酶(CCO)是肝细胞线粒体内膜呼吸酶系的关键酶,其活性直接影响能量代谢中氧化磷酸化过程。研究表明川芎嗪能提高肝脏缺血/再灌注损伤时肝细胞线粒体中 SDH 和 CCO 的活性,促进能量合成。

2.4 免疫调节功能:川芎嗪具有免疫调节功能,能抑制部分细胞因子的过度表达,通过抑制大鼠脑缺血/再灌注时天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3 活性而部分抑制低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和 TNF- α 的激活;抑制脓毒症大鼠 TNF- α 和 IL-1 β 的基因表达、核转录因子- κ B (NF- κ B)活性、脓毒症早期 P-选择素表达等,减轻机体过度的炎症反应^[9]。

2.5 抗凝、保护内皮细胞:川芎嗪具有抗凝、溶栓及扩张外周血管的作用,增加血流量,降低血液黏稠度,且可以促进出血灶的吸收^[10]。可修复损伤的血管内皮细胞,抑制血管内膜的过度增生,抑制花生四烯酸引起的内皮细胞凋亡,也能够降低缺血/再灌注损伤时血浆透明质酸的含量,保护血管内皮细胞。

3 川芎嗪在脓毒症肝损伤治疗中的作用

3.1 作用于相关酶系:在脓毒症病理过程中,细菌及其毒素作用于吞噬细胞,引起“呼吸爆发”,通过增加还原型辅酶 I (NADPH)氧化酶,加速氧自由基生成;肝细胞内钙超载可激活 Ca²⁺依赖性蛋

基金项目:安徽省高校自然科学基金资助项目(KJ2007B214)

通讯作者:王锦权,教授,硕士生导师,主任医师,Email:jqwang604@163.com

作者简介:鹿中华(1983-),男(汉族),安徽省人,硕士研究生,医师。

白水解酶,加速黄嘌呤脱氢酶(XD)转变为黄嘌呤氧化酶(XO),XO催化次黄嘌呤生成黄嘌呤,进而转变为尿酸,并产生大量的氧自由基,“呼吸爆发”时释放的自由基为 O_2^- ,而嘌呤/黄嘌呤氧化酶(Xan/XO)体系和Fenton反应可分别产生 O_2^- 和 OH^- ,川芎嗪能清除这3种体系产生的活性氧自由基,降低肝组织脂质过氧化程度。川芎嗪还具有增加肝组织中SOD、GSH-Px活性、清除氧自由基、保护肝细胞的作用^[11]。

3.2 抑制钙超载:脓毒症可引起肝细胞膜和线粒体膜通透性明显增高,致使大量 Ca^{2+} 流入细胞内,进而导致线粒体内 Ca^{2+} 浓度增高,并损害其功能。川芎嗪能抑制肝细胞对 Ca^{2+} 的摄入,阻止 Ca^{2+} 的异常内流,使肝细胞内钙浓度维持在生理需要的范围内。 Ca^{2+} 依赖性蛋白水解酶是XD转变为XO过程的限速酶,川芎嗪通过阻滞钙通道,抑制XD转变为XO,保护肝细胞。川芎嗪还通过抑制平滑肌细胞 Ca^{2+} 内流,阻止细胞内 Ca^{2+} 释放^[12],解除局部血管痉挛,从而改善肝细胞缺血、缺氧。

3.3 抑制炎症反应:川芎嗪可作用于TNF- α 、NF- κ B、P-选择素等细胞因子抑制炎症反应,保护肝功能。川芎嗪能显著提高内毒素休克大鼠肝脏热休克蛋白70(HSP70)的含量,而HSP70的表达能够抑制肝TNF- α 产生及其生物学效应,减轻内毒素诱导的肝损伤,川芎嗪还可以抑制NF- κ B的活性,进而使其他炎症细胞因子释放减少。川芎嗪可抑制脓毒症早期P-选择素的表达,减少肝组织中白细胞募集、黏附、浸润,进而抑制白细胞释放氧自由基、蛋白水解酶、血管活性物质等,达到保护肝脏的目的^[13]。

3.4 促进能量合成:线粒体中大部分酶的活性有赖于线粒体膜完整性,因此线粒体膜结构的变化必然影响线粒体酶系的功能,川芎嗪可通过抑制自由基、钙超载等保护线粒体膜完整性,有助于能量合成。研究表明川芎嗪能够增加细胞色素aa3和细胞色素C的含量,提高线粒体内膜呼吸酶系关键酶SDH和CCO的活性,影响氧化磷酸化过程实现对肝脏的保护作用^[14],川芎嗪还能够抑制多元醇通路限速酶醛糖还原酶活性促进能量合成,国内也有研究证实川芎嗪联合维生素C、左旋精氨酸等能够减少肝细胞ATP的分解,增加ATP的生成,而延缓

ATP耗竭,进而加强肝细胞能量储备。

3.5 改善肝脏微循环障碍:川芎嗪具有抑制二磷酸腺苷引起的小血小板聚集,并对已聚集的小血小板有解聚作用,其机制可能与减少内源性花生四烯酸释放,调节血栓素 A_2 /前列环素(TXA $_2$ /PGI $_2$)平衡有关;川芎嗪增加红细胞表面负电荷,从而使细胞间静电排斥力增加,红细胞聚集性降低从而降低血液黏度;故川芎嗪可通过抗凝、抑制血栓形成,从而缓解肝细胞缺血、缺氧。川芎嗪可通过阻滞钙通道、维持NO/血浆内皮素平衡等机制扩张血管,增加局部血流量,提高肝脏氧供。川芎嗪通过影响血管舒缓素系统产生内皮保护作用,即由缓激肽及其受体途径升高NO,减轻肝损伤^[15]。

3.6 抑制肝细胞凋亡:川芎嗪和大黄酸联用能部分阻断由转化生长因子- β 1和三酰甘油引起的肝细胞增殖,并抑制细胞凋亡^[16]。川芎嗪干预肝细胞凋亡的可能机制是通过促进抑制凋亡基因蛋白Bcl-2的表达,下调Bax,抑制线粒体向细胞液释放细胞色素C,减弱细胞凋亡蛋白酶的活性等抑制肝细胞的凋亡。

综上所述,脓毒症极易引起肝细胞损伤,而导致肝功能障碍甚至肝功能衰竭,肝细胞受到严重损伤时,使其代谢、合成、解毒、分泌与免疫功能发生严重障碍,这些变化又反过来加剧了机体的损伤。川芎嗪具有保护肝功能的作用,希望能阻止脓毒症的进一步发展。通过研究脓毒症肝损伤机制与川芎嗪对脓毒症肝脏功能的保护作用,将对寻求治疗脓毒症的新方法和防止多器官损伤的发生发展具有重要意义。

参考文献

[1] Dang S C, Zhang J X, Qu J G, et al. Ligustrazine alleviates gastric mucosal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6(2): 213-218.
 [2] Watanabe T, Kubota S, Nagaya M, et al. The role of HMGB-1 on the development of necrosis during hepatic ischemia and hepatic ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *J Surg Res*, 2005, 124(1): 59-66.
 [3] Sakaguchi S, Furusawa S. Oxidative stress and septic shock; metabolic aspects of oxygen-derived free radicals generated in the liver during endotoxemia [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2006(2): 167-177.

[4] Albuszies G, Radermacher P, Vogt J, et al. Effect of increased cardiac output on hepatic and intestinal microcirculatory blood flow, oxygenation, and metabolism in hyperdynamic murine septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(10): 2332-2338.
 [5] Hart D W, Gore D C, Rinehart A J, et al. Sepsis-induced failure of hepatic energy metabolism [J]. *J Surg Res*, 2003, 115(1): 139-147.
 [6] Porta F, Takala J, Weikert C, et al. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function [J]. *Crit Care*, 2006, 10(4): R118.
 [7] 高卉, 万敬之, 周水生. 川芎嗪对大鼠肠缺血再灌注肝损伤的保护作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2004, 21(12): 1497.
 [8] 肖向荣, 万福生. 川芎嗪对大鼠缺血心肌细胞核钙转运异常的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2003, 8(5): 588-590.
 [9] Chang Y, Hsiao G, Chen S H, et al. Tetramethylpyrazine suppresses HIF-1 α , TNF- α , and activated caspase-3 expression in middle cerebral artery occlusion-induced brain ischemia in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(3): 327-333.
 [10] 凯杰, 孙长松, 卢永刚, 等. 川芎嗪对弥漫性轴索损伤影像学变化及预后的影响 [J]. *中国综合临床*, 2003, 19(3): 231-232.
 [11] 王万铁, 徐正祚, 林丽娜, 等. 川芎嗪抗肝缺血/再灌注损伤作用机制的实验研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9(4): 216-218.
 [12] Zhang J X, Dang S C, Qu J G, et al. Ligustrazine alleviates acute renal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(47): 7705-7709.
 [13] Zheng H, Chen X L, Han Z X, et al. Effect of Ligustrazine on liver injury after burn trauma [J]. *Burns*, 2006, 32(3): 328-334.
 [14] 孙经建, 吴孟超, 陈汉, 等. 川芎嗪对缺血再灌注肝细胞钙含量和线粒体功能的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 1998, 23(2): 133-134.
 [15] 王万铁, 林丽娜, 徐正祚, 等. 内皮细胞功能紊乱在肝缺血/再灌注损伤中的作用及川芎嗪的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2000, 12(6): 350-352.
 [16] 刘梁英, 李孝生, 万晓强. 川芎嗪和大黄酸对肝细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(3): 219-221.
 (收稿日期: 2007-12-24)
 (本文编辑: 李银平)