

血红素氧化酶和门静脉高压症

岳军忠

[关键词] 血红素氧化酶;门静脉高压症;发病机制;综述

中图分类号:R657.3, R363.2 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2002)12-0753-02

门静脉高压症(portal hypertension, PH)是一种以门静脉系统血流动力异常为特征的临床综合征,主要表现为门静脉压力的异常增高、脾大、腹水和门体侧支循环形成等。在我国,由于肝炎、血吸虫病的发病率较高,因此门静脉高压症的发病率很高,是一种常见病、多发病。

1 门静脉高压症的发病机制

目前,关于门静脉高压症的发病机制还未完全阐明,主要有背向性机制(backward flow mechanism)和前向性机制(forward flow mechanism)两种学说^[1-2]。

背向性机制学说认为,门静脉高压症是由于肝脏器质性病变导致门静脉回流受阻,或与某些“液递物质”(humoral substance)如去甲肾上腺素、血管紧张素、内皮素等的紊乱引起门静脉系统血管扩张,导致血管阻力增加而引起。

前向性机制学说认为,较大的门静脉流入量使门静脉充血是维持门静脉高压的原因。前向性机制的根据是门静脉高压症患者和动物模型存在高血流动力循环,其表现为心输出量增加、外周血管阻力降低、平均动脉压降低。引起高血流动力循环的原因很复杂,其机制还未阐明。目前认为,内脏及外周血管广泛舒张可能是各种原因引起的肝硬化或门静脉高压高血流动力循环的病理基础,其主要表现为,循环血中液递物质改变,缩血管活性物质产生增多,舒血管活性物质相对减少;血管对内源性舒血管物质反应下降等^[3]。1982年,黄萃庭等提出门静脉高压症发病的液递物质假说,认为肝功能损害使肝脏对循环血液中具有血管活性作用的液递物质的灭活能力下降,而侧枝循环的形成使大量液递物质得以绕过肝脏,使肝脏无法发挥对这些液递物质的灭活作用,因此,循环血中的液递物质浓度异常增加,并产生明显的全身系统和内脏局部的血流动力学改变^[4]。近年来,随着新的血管活性物质的不断发现,使这一理论得到完善和补充。如实验研究和临床证实,一氧化氮、内皮素、血管紧张素等液递物质

对门静脉高压症的发病有一定的作用。

2 血红素氧化酶和门静脉高压症

2.1 血红素氧化酶(heme oxygenase, HO)的特征

HO系统在细胞微粒体中将血红素氧化分解为相同摩尔数的胆绿素,并释放铁离子形成一氧化碳(CO)。HO包括两种类型,HO-1和HO-2。HO-1属于诱导型血红素氧化酶,其编码基因位于染色体22q12,分子量为30 000—33 000,是一种热休克蛋白(HSP30)。在HO-1基因的启动子区有热休克因子、活化因子蛋白-1(AP-1)、核因子κB及金属调节子等结合区。HO-1不仅对金属敏感,而且对引起各种氧化应激和其他病理条件的刺激如热休克、缺血、缺氧、中毒等均敏感。HO-2属于组成型血红素氧化酶,其编码基因位于染色体16p13.3,分子量为36 000,只有单一的皮质激素反应结合点,仅有肾上腺皮质激素可诱导。HO的作用底物血红素本质上是铁原卟啉,HO仅能辨认卟啉环,不能辨认环中的金属,因而与铁原卟啉结构相似的非生理性金属原卟啉如锌原卟啉(ZnPP)、锡原卟啉(SnPP)、铜原卟啉(CuPP)等能有效地与铁原卟啉(FePP)竞争而抑制HO的活性^[6-7]。

2.2 CO的作用机制 近年来的研究证明,CO像NO一样,也是机体内一种重要的化学气体信使,被视为是一种新的细胞信使,参与调节神经冲动传递、松弛血管平滑肌、阻止血小板聚集等^[5]。CO在肝脏血液循环及细胞功能中的作用,亦逐渐受到重视。

HO氧化分解血红素而产生的CO通过自分泌或旁分泌扩散到自身或临近的细胞中,这一过程需要环磷酸鸟苷(cGMP)介导。CO激活鸟苷酸环化酶(sGC)使GTP生成cGMP,cGMP通过抑制肌酸三磷酸(IP3)的形成,以及Ca²⁺ATP酶活化、电压依赖性Ca²⁺通道的抑制,减少平滑肌细胞中的游离Ca²⁺,而使平滑肌松弛,从而产生血管扩张的生物学效应。Wang等研究认为,CO还可通过高电导性钙离子依赖钾通道(Kca)的开放而产生血管生物学作用^[8]。

2.3 HO与门静脉高压的关系 肝脏微循环结构是由肝实质细胞与各种非实质肝细胞如肝窦内皮细胞、肝星形细胞(hepatic stellate cells, HSC)和Kupffer细胞等组成。肝窦相当于肝脏的毛细血管,有一层非连续的

作者单位:1. 100054 北京市,首都医科大学 2001 级研究生班;2. 100077 北京市,北京博爱医院普通外科。作者简介:岳军忠(1969-),男,主治医师,主要研究方向:肝胆胰疾病的外科治疗。

内皮;HSC 类似血管的外膜,具有发达的突起,通过收缩和舒张调节血流。在正常的肝脏中,HO 活性(主要是 HO-2)大约 85% 与肝细胞有关。此外,HO-2 还存在于 Kupffer 细胞、内皮细胞中。在 HSC 中,HO-1 mRNA 含量丰富。但在正常情况下,HO-1 不被诱导产生。由于 HSC 内含有大量的 sGC,因此可成为气体介质 NO 与 CO 攻击的靶细胞^[9]。

CO 对肝脏的血液循环有重要的调节作用。抑制内源性 CO,可引起肝血管阻力升高,如 1 μM ZnPP 可清除基础量的 CO,血管阻力升高 30%;而再用 1 μM CO 则可使升高的血管阻力下降,收缩的肝窦内皮细胞松弛。Panne 等研究发现,在 Sprague-Dawley 大鼠中,用 Snpp IX 抑制 HO 活性,肝动脉阻力没有改变,而门静脉阻力明显增加,故认为 CO 主要调节门静脉的张力^[10]。

在门静脉高压时,腹腔动脉扩张导致腹腔内脏高动力循环,这是门静脉高压得以维持的重要因素。许多扩血管物质如 NO、胰高血糖素、前列腺素等含量的增加可产生门静脉压力升高的效应。Fernandez 等发现,在门静脉高压症的模型小鼠中,肝细胞、Kupffer 细胞、HSC 及内脏器官中有 HO-1 mRNA 高表达现象,HO-1 蛋白量明显高于假手术组,且在 PH 小鼠的肝、脾、小肠及肠系膜等组织中的 HO 活性明显增高,血管平滑肌对缩血管因子的反应性降低,因而认为,HO-1 在门静脉高压的发病机制中有可能起重要的作用^[11,12]。Makino 等研究发现,在门静脉高压症患者中,HO 的功能活性 50% 来自 HO-1,且后者主要分布在 Kupffer 细胞周围,通过肝窦改变局部的血液动力学,因而与门静脉高压症有关^[13]。Tsuchiya 等在肝硬化模型鼠中发现,鼠肝的 HO-1 mRNA 明显增加,用 ZnPP 能引起平均动脉压升高^[14]。在国内,杨树平等发现,在肝硬化模型鼠中,血浆 CO 浓度显著增加,并与平均动脉压升高呈负相关($r = -0.67$);脾脏的 HO 活性升高 80%;小肠的 HO 活性升高 100%;肠系膜组织的 HO 活性升高 300%;但肝脏的 HO 活性没有明显的变化^[15]。

总之,HO-CO 系统与门静脉高压症的发病机制有密切关系,有待于进一步探讨和研究。

[参考文献]

- [1] Benoit JN, Womack WA, Hemaden L, et al. "Forward" and "Backward" flow mechanisms of portal hypertension. Relative contributions in the rat model of portal vein tension[J]. Gas-

troenterology, 1985, 89:1092—1096.

- [2] Benoit JN, Granger DN. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension[J]. *Sem Liver Dis*, 1986, 6:287—6298.
- [3] Arroyo V, Gins P. Arteriodilator vasodilation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 1992, 102(3):1077—1079.
- [4] 黄萃庭,杜如,冷希圣. "液递物质"在门静脉高压症中的作用[J]. *中华外科杂志*, 1982, 20:513—517.
- [5] Verma A, Hirsch DJ, Glatt CE, et al. Carbon monoxide: a putative neural messenger[J]. *Science*, 1993, 259:381—384.
- [6] Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases[J]. *Annu Pharmacol Toxicol*, 1997, 37:517—554.
- [7] Kutty RK, Kutty G, Rodriguez IR, et al. Chromosomal localization of the human heme oxygenase genes: heme oxygenase-1 (HMOX1) maps to chromosome 22q12 and heme oxygenase-2 (HMOX2) maps to chromosome 16p13.3[J]. *Genomics*, 1994, 20:531—536.
- [8] Wang R, Wang Z, Wu L. Carbon monoxide-induced vasorelaxation and the underlying mechanisms[J]. *Br J Pharmacol*, 1997, 121(5):927—934.
- [9] Sue matsu M, Wakabayashi Y, Ishimura Y. Gaseous monoxides: a new class of microvascular regulator in the liver[J]. *Cardiovascular Research*, 1996, 32(4):679—686.
- [10] Pannen BH, Bauer M. Differential regulation of hepatic arterial and portal venous vascular resistance by nitric oxide and carbon monoxide in rats[J]. *Life Sci*, 1998, 62(22):2025—2033.
- [11] Fernandez M, Bonkovsky HL. Increased heme oxygenase-1 gene expression in liver cells and splanchnic organs from portal hypertensive rats[J]. *Hepatology*, 1999, 29:1672—1679.
- [12] Fernandez M, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Increased heme oxygenase activity in splanchnic organs from portal hypertensive rats: role in modulating mesenteric vascular reactivity[J]. *J Hepatol*, 2001, 34(6):936—939.
- [13] Makino N, Sue matsu M, Sugiura Y, et al. Altered expression of heme oxygenase-1 in the livers of patients with portal hypertensive diseases[J]. *Hepatology*, 2001, 33(1):32—42.
- [14] Tsuchiya, Seki M, Naruse M, et al. A role of heme oxygenase in hyperdynamic circulation of cirrhotic rats[J]. *Hepatology*, 1998, 28:460A.
- [15] 杨树平,王吉耀,方国汀,等. 一氧化碳与肝硬化高动力循环的关系[J]. *中华消化杂志*, 2002, 7(22):401—403.

(收稿日期:2002-09-05)