

在心肌細胞利用腺病毒同時轉感染環氧化酶(COX-1)/前列腺素合成酶(PGIS)  
增加內源性前列環素 (Prostacyclin) 會惡化 Doxorubicin 引起之心肌毒性

\*# 陳錦澤    \*林恆    \*鄭志鴻    # 鄭敬楓    \*張念中

\*國立台灣大學醫學院附設醫院內科部

\*台北醫學大學心臟內科部

# 中央研究院生物醫學科學研究所

Doxorubicin 是一種廣泛使用於癌症化療上的藥物，然而其副作用會引起心肌病變，主要是造成心肌細胞凋亡。花生四稀酸 (Arachidonic acid, AA) 經環氧化酶 (COX) 及前列腺素合成酶 (PGI<sub>2</sub> synthase, PGIS) 作用形成前列環素 (Prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)。PGI<sub>2</sub> 作用機轉之一是經由與細胞膜上之 IP 受體結合，增加 cAMP 之傳導路徑，而另一條路徑則是與細胞內之細胞核受體 PPARs 結合後，啟動其下游之基因。目前已知前列環素之生理作用包括血管擴張，抑制血小板凝集、減少缺血性中風之栓塞範圍和減輕心肌缺氧再灌流之傷害。而前列環素對 Doxorubicin 引發細胞凋亡的作用仍未清楚。在本篇研究中，我們利用同時攜帶 COX-1 和 PGIS 的腺病毒感染心肌細胞產生大量 PGI<sub>2</sub>，是否對 Doxorubicin 引起之心肌細胞凋亡具有保護作用。實驗結果顯示受攜帶 COX-1/PGIS 腺病毒感染的心肌細胞會大量產生 PGI<sub>2</sub>，在 TUNEL 的檢測，PGI<sub>2</sub> 反而會使 Doxorubicin 誘發心肌細胞凋亡之作用更加惡化，細胞凋亡途徑之傳導分子包括 Cytochrome C、Caspase-3、Caspase-9、PARP 和趨細胞凋亡因子 P53 之表現均會增加，而抗細胞凋亡之因子 (如 BCL-xL) 表現減少。此外，細胞釋出之 LDH 量也會增加，顯示尚有細胞壞死伴隨發生。同樣地，合成的 PGI<sub>2</sub> 同功類似物，Berapost 對 Doxorubicin 誘發心肌細胞凋亡之作用也呈現劑量遞增效應，而使凋亡更加惡化。我們更進一步證實 PGI<sub>2</sub> 增加 Doxorubicin 的毒害作用是 PGI<sub>2</sub> 與 PPAR 結合後增強 iNOS 的表現和 NO 之產生，進而使 NO 自由基和 Doxorubicin 誘發產生之活性氧族群 (ROS) 作用產生具高毒性之過氧亞硝酸分子 (Peroxynitrite, ONOO)，因而惡化心肌細胞凋亡。使用老鼠活體實驗也與上述活體外心肌細胞實驗結果相一致。總而言之，由本實驗證實前列環素 (PGI<sub>2</sub>) 對 Doxorubicin 誘發心肌細胞凋亡不具有保護作用，反而會使細胞凋亡效應更加惡化。