

中文題目：同半胱氨酸增加內皮素產生來造成血管平滑肌細胞的增生

英文題目：Homocysteine causes vascular smooth muscle cell proliferation by increasing endothelin-1 production

作者：楊弘宇 劉如濟 林家瑋 鄭志鴻 邱文達 陳錦澤\*

服務單位：台北醫學大學－萬芳醫學中心  
台大醫院 內科部\*

前言：早在一九六六年 McCully 就發現高同半胱氨酸血症和動脈硬化及心臟血管疾病有密切關聯，近年的研究報告更確定高同半胱氨酸血症和血管粥狀硬化症的相關性。同半胱氨酸(homocysteine)是甲硫氨酸合成半胱氨酸的中間產物。同半胱氨酸造成動脈硬化的機轉雖然不是很清楚，一般認為同半胱氨酸會造成內皮細胞的損傷、抑制內皮細胞生長、促進平滑肌細胞增生及血小板凝集，使血管內壁損傷，造成血栓及血管硬化。內皮素(endothelin-1; ET-1)為目前已知具有強力促進血管收縮作用的內生性物質，而且與高血壓及心血管疾病如冠狀動脈硬化的形成有密切關聯，然而有關同半胱氨酸對於內皮素基因的表現以及造成細胞的增生，在血管平滑肌細胞上作用的相關機轉，目前仍沒有相關的文獻報告。本研究目的即在於釐清血管平滑肌細胞內源性的內皮素於同半胱氨酸所誘發細胞增生的作用中所扮演的角色，據以解釋同半胱氨酸造成高血壓及心血管疾病發生的細胞分子機制。

材料及方法：於培養的成鼠主動脈血管平滑肌細胞給予不同濃度同半胱氨酸的處理後，分析去氧核糖核酸合成的增加以及內皮素的基因表現。有關細胞內 ROS 的測定使用 DCFH-DA 螢光染劑來偵測細胞內 ROS 的變化。使用 ET-1 ELISA 試劑組分析 ET-1 蛋白質的量。運用北方墨點轉印法分析細胞中 ET-1 mRNA 含量上的變化。運用西方式點墨分析法來測知胞外調節激酶 (extracellular signal-regulated kinase ; ERK) 的磷酸化。同時觀察抗氧化劑對同半胱氨酸誘發心臟纖維細胞增生及胞外調節激酶活性的作用，以釐清細胞內氧化還原敏感路徑於同半胱氨酸誘發血管平滑肌細胞增生及內皮素基因表現過程中的重要性。

結果和結論：

1. 同半胱氨酸增加細胞增生的作用可為內皮素 A 型受體拮抗劑 BQ485 所阻斷。以北方點墨法及 ET-1 ELISA 試劑組分析 ET-1 蛋白質的量，確定同半胱氨酸會誘發內皮素的表現。
2. 抗氧化劑如 NAC 及 DPI 等可抑制同半胱氨酸所引起之細胞內活性氧族群的增加，抗氧化劑可抑制同半胱氨酸誘發細胞增生及內皮素基因表現，且抑制同半胱氨酸之增加胞外訊息調節激酶活性，胞外訊息調節激酶抑制劑 UO126 可完全抑制同半胱氨酸誘發內皮素基因的表現。

3. 本研究經由釐清內源性的內皮素於同半胱氨酸所誘發細胞增生的作用中所扮演的角色，並了解同半胱氨酸經由增加細胞內活性氧族群，進一步活化內皮素基因表現，進而影響心血管系統內生性內皮素的生合成，可以據以解釋同半胱氨酸造成高血壓及心血管疾病發生的細胞分子機制。