

· 综述 ·

辐射所致肠道损伤中环氧酶作用的研究进展

陶玉龙, 杨宏, 陶霞 (第二军医大学附属长征医院药学部, 上海 200003)

[摘要] 胃肠道对辐射高度敏感, 防治辐射所致的胃肠道组织损伤一直是放射生物学领域探究的热点。以往研究表明, 环氧酶对辐射引起的肠组织损伤有重要的保护作用。笔者就环氧酶在辐射所致肠道损伤中的作用及其机制做一综述。

[关键词] 环氧酶; 辐射损伤; 胃肠道

[中图分类号] R817 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)03-0193-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.03.001

Role of cyclooxygenases in radiation enteropathy

TAO Yulong, YANG Hong, TAO Xia (Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[Abstract] Gastrointestinal tract is one of the most sensitive organs exposed to ionizing radiation. Radiation enteropathy is a hot topic in radiobiological field. Cumulative evidences demonstrated that cyclooxygenases (COXs) might contribute substantially to attenuating intestinal damage provoked by irradiation. The role of cyclooxygenases in radiation-induced intestinal damage was reviewed in this paper.

[Key words] cyclooxygenases; radiation enteropathy; gastrointestinal tract

胃肠道对辐射高度敏感, 是放疗时的主要受损部位之一^[1]。当腹部或盆腔肿瘤患者进行放射治疗时, 肠组织会因辐射暴露而造成辐射损伤。据统计, 在一些国家, 由辐射引起的肠道病变发生率甚至超过了消化系统的高发病——炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)^[2]。因此, 辐射导致的肠道病变已成为临床迫切需要解决的难题, 受到了广泛关注^[2-4]。研究发现, 环氧酶 (cyclooxygenases, COXs) 在辐射所致肠组织损伤中发挥着重要的保护作用, 如: 抑制辐射诱导的肠上皮细胞凋亡, 促进肠腺生存等^[5, 6]。本文将对 COXs 在辐射所致肠组织病变中的作用及其机制进行综述。

1 COXs 的生理作用及表达

1.1 COXs 的生理作用 环氧酶, 亦称前列腺素内过氧化物合成酶 (prostaglandin endoperoxide H synthases, PGHSs), 是催化前列腺素类 (prostaglandins, PGs) 和血栓烷类物质 (thromboxanes, TXAs) 生物合成的关键酶^[7]。目前的理论一致认

为, 该类酶以两种同工型存在, 即 COX-1 和 COX-2。这两种酶在结构上很相似, 它们具有相似的酶活性, 可催化相同的生化反应, 继而发挥各种病理生理学功能。

1.2 COXs 的表达 COX-1 和 COX-2 在组织或细胞分布方面存在很大差异^[8]。COX-1 通常以稳定的水平表达于各种细胞。除脑组织外, COX-2 在正常组织细胞中几乎检测不到, 但是在应激条件下, 如炎症和生长因子等刺激时, 其表达水平可显著升高。

1.3 COXs 在肠组织中的表达 生理条件下, COX-1 几乎在所有组织细胞中都存在组成性表达, 对维持组织稳态具有十分重要的作用。因此, COX-1 又被称为管家酶。动物实验和临床研究显示^[9], COX-1 在正常的肠组织中就存在表达, 其酶活性对于维持肠黏膜完整性具有极其重要的作用。当使用药物, 如临床广泛应用的非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 阻断 COX-1 生物活性时, 会导致肠道发生溃疡损伤。

与 COX-1 不同的是, 在正常肠道组织中通常检测不到 COX-2 的表达, 但是炎症等刺激因素可诱导其表达^[10]。研究发现, 给予小鼠腹腔注射脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 后, 可诱导肠组织细胞表达 COX-2, 并且这些诱导表达的 COX-2 有助于减轻外界刺激引起的肠组织损伤。有趣的是, Brown

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目 (12401900704)

[作者简介] 陶玉龙, 硕士研究生. E-mail: 15000582045@163.com

[通讯作者] 陶霞, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 临床药学.

Tel: (021) 81886182; E-mail: taoxia2003@126.com

等^[11]对小鼠结肠组织进行免疫荧光染色发现,在肠腺基底部附近存在表达 COX-2 的细胞。这提示了 COXs 在辐射保护方面的作用。

2 辐射所致肠道病变与 COXs 的作用

2.1 辐射所致的机体肠道病变 肠道是一个多功能器官,在整个生命过程中,肠上皮细胞持续进行增殖更新。而大量的放射生物学研究证实,细胞的辐射敏感性与其增殖速度成正相关^[12],因此肠组织对辐射十分敏感。辐射可导致肠细胞大量凋亡以及肠上皮干细胞死亡,继而引起肠道功能障碍^[1,13]。辐射引起的肠道不良反应主要表现为恶心、呕吐和腹泻。这些病理改变会使机体内的液体和电解质流失。同时,当肠黏膜完整性被辐射破坏后,会引起肠组织重构,改变肠黏膜正常结构,影响肠道的正常生理功能。严重时,肠组织损伤修复过程中形成的纤维化会继发形成肠粘连、肠组织硬化和肠穿孔。以上这些由辐射引起的肠道综合征对人类的生命健康无疑造成了严重的威胁。

2.2 辐射所致肠道病变的机制 辐射引起的肠道病变涉及复杂的病理生理学过程,主要表现为肠上皮细胞凋亡增多和肠腺生存减少。肠上皮细胞和肠腺是维持肠道生理功能的重要组成部分。前者参与维持肠黏膜完整性;而肠道基质中的肠腺区域分布着少量的干细胞,这些干细胞是肠上皮细胞不断更新的源动力^[14]。

2.3 COXs 对辐射所致肠道病变的保护作用及其机制 近年来的研究显示,COXs 对辐射所致的肠组织损伤具有重要的保护和促进损伤修复的作用。通过 COXs 信号通路可抑制辐射引起的肠细胞凋亡,并且提高肠腺生存率^[6,15]。

Riehl 等^[15]对小鼠进行全身辐射研究发现,激活 COXs 可显著增加辐射后小鼠小肠肠腺生存率,并且这种抗辐射保护作用机制是由 COXs 催化合成的前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 产物介导的。小鼠经全身辐射 (total body irradiation, TBI) 后,给予腹腔注射 COXs 抑制剂,可检测到肠组织中 PGE₂ 水平显著降低,伴随着明显的肠腺生存减少,而 COXs 抑制剂的这种效应可被外源性 PGE₂ 类似物所抑制。采用基因敲除技术发现,小鼠肠组织中具有抗辐射保护作用的 PGE₂ 主要是由 COX-1 催化合成的。有趣的是, Houchen 等^[5]发现,辐射本身作为外源性刺激也会诱导肠腺干细胞及其子代细胞中 COX-1 表达增多,进而促进肠腺再生,提高肠腺生存率。

Ciorba 等^[6]在 Gut 杂志上发文指出,给予小鼠乳酸益生菌处理可减轻辐射导致的小鼠肠组织损伤,其机制是 COX-2 依赖的。经 12 Gy 全身辐射后,益生菌处理组小鼠肠组织病理结果显示,肠腺基底部附近上皮细胞凋亡明显减少,小肠腺生存率增加。与以往的研究结果不同的是,对辐射后小鼠空肠组织进行相关指标检测发现,益生菌处理组小鼠空肠中的 COX-2 mRNA 和 PGE₂ 水平几乎未发生改变。对小鼠空肠组织进行免疫组织化学检测发现,益生菌预处理后,小鼠肠腺基底部附近表达 COX-2 的细胞比例较绒毛部位增多。同时,Ciorba 等研究表明,这些表达 COX-2 的细胞共表达 CD29、CD44 和 CD106 分子,而这些细胞分子与文献报道的肠组织间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 表面标志物相一致^[16],说明这些表达 COX-2 的细胞为肠组织特异性的 MSCs。近年来的研究认为,肠腺附近存在的少量干细胞对维持肠组织稳态具有极其重要的作用^[14]。大量实验研究发现,COXs 催化合成的 PGE₂ 主要是通过自分泌或旁分泌的形式作用于合成部位附近组织,从而发挥局部激素样作用^[17,18],如促进组织细胞生长增殖和再生以及促进干细胞分化等功能。如此看来,Ciorba 等发现的具有抗辐射防护作用的乳酸益生菌很可能是通过刺激肠组织中表达 COX-2 的 MSCs,调节肠腺局部 PGE₂ 的生成,进而促进 MSCs 的增殖分化,减轻辐射所致的小鼠肠组织损伤。

以上结果显示,COXs 减轻辐射引起的肠道病变主要是通过 PGE₂ 介导的。PGE₂ 作为胃肠组织中储量最多的前列腺素类物质之一,需要与细胞膜上 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体结合,才能发挥其生物学效应。这种跨膜偶联蛋白由 4 个亚受体构成,包括 EP₁、EP₂、EP₃ 和 EP₄^[19]。其中,EP₂ 受体广泛表达于肠道组织中。Houchen 等^[19]采用基因敲除技术发现,与野生型小鼠相比,辐射后,EP₂^{-/-} 小鼠肠细胞凋亡明显增多,同时肠腺生存明显减少。提示 PGE₂ 减轻辐射诱导的肠组织损伤很可能是由 EP₂ 受体介导的。

3 小结与展望

虽然辐射所致组织损伤机制复杂^[2],难以明确阐明,但 COXs 在其中的作用不容忽视。综上所述,COXs 主要通过 2 个方面来减轻辐射所致的肠道损伤,如图 1 所示:①抑制辐射诱导的肠细胞凋亡,维持肠黏膜完整性;②提高肠腺生存率,促进肠组织损伤修复。COXs 的这种抗辐射保护作用很可能是由

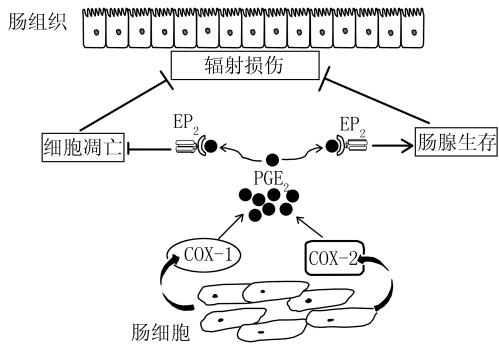


图1 环氧酶通过抑制肠细胞凋亡、促进肠腺生存减轻辐射所致肠组织损伤

其催化合成的 PGE_2 产物介导的,通过与细胞膜上 EP_2 受体结合,进而发挥抗辐射效应。然而,目前对 COXs 抗辐射保护作用的具体分子机制尚不明确,有待于进一步探究。研究 COXs 减轻辐射引起的肠组织损伤的分子机制,一方面有助于我们更深入地了解辐射所致肠道病变的机制,同时也有助于新型抗辐射防护剂的研发,具有十分重要的临床现实意义。

【参考文献】

[1] Williams JP, Brown SL, Georges GE, et al. Animal models for medical countermeasures to radiation exposure[J]. Radiat Res, 2010,173(4):557-578.

[2] Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJ. Radiation enteropathy- pathogenesis, treatment and prevention[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014,11(8):470-479.

[3] Theis VS, Sripadam R, Ramani V, et al. Chronic radiation enteritis[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010,22(1):70-83.

[4] Singh VK, Newman VL, Berg AN, et al. Animal models for acute radiation syndrome drug discovery [J]. Expert Opin Drug Discov, 2015,10(5):497-517.

[5] Houchen CW, Stenson WF, Cohn SM. Disruption of cyclooxygenase-1 gene results in an impaired response to radiation injury [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000,279(5):G858-865.

[6] Ciorba MA, Riehl TE, Rao MS, et al. Lactobacillus probiotic protects intestinal epithelium from radiation injury in a TLR-2/cyclo-oxygenase-2-dependent manner[J]. Gut, 2012,61(6):829-838.

[7] Vance DE, Vance JE. Biochemistry of lipids, lipoproteins

and membranes[M]. 5th ed. San Diego: Elsevier, 2008:332-361.

[8] Smith WL, Song I. The enzymology of prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2002,(68-69):115-128.

[9] Jackson LM, Wu KC, Mahida YR, et al. Cyclooxygenase (COX) 1 and 2 in normal, inflamed, and ulcerated human gastric mucosa[J]. Gut, 2000,47(6):762-770.

[10] Zhang Z, Andoh A, Inatomi O, et al. Interleukin-17 and lipopolysaccharides synergistically induce cyclooxygenase-2 expression in human intestinal myofibroblasts [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005,20(4):619-627.

[11] Brown SL, Riehl TE, Walker MR, et al. Myd88-dependent positioning of Ptg2-expressing stromal cells maintains colonic epithelial proliferation during injury [J]. J Clin Invest, 2007,117(1):258-269.

[12] Hall E J. Radiobiology for the radiologist [M]. 5th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:32-66.

[13] Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, et al. Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms [J]. World J Gastroenterol, 2013,19(2):185-198.

[14] Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014,15(1):19-33.

[15] Riehl T, Cohn S, Tessner T, et al. Lipopolysaccharide is radioprotective in the mouse intestine through a prostaglandin-mediated mechanism [J]. Gastroenterology, 2000,118(6):1106-1016.

[16] Walker MR, Brown SL, Riehl TE, et al. Growth factor regulation of prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (Ptgs2) expression in colonic mesenchymal stem cells [J]. J Biol Chem, 2010,285(7):5026-5039.

[17] Zhang X, Schwarz EM, Young DA, et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair [J]. J Clin Invest, 2002,109(11):1405-1415.

[18] Kurtova AV, Xiao J, Mo Q, et al. Blocking PGE_2 -induced tumour repopulation abrogates bladder cancer chemoresistance [J]. Nature, 2015,517(7533):209-213.

[19] Houchen CW, Sturmoski MA, Anant S, et al. Prosurvival and antiapoptotic effects of PGE_2 in radiation injury are mediated by EP_2 receptor in intestine [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003,284(3):G490-498.

[收稿日期] 2015-09-06 [修回日期] 2015-10-21

[本文编辑] 顾文华