靜脈麻醉藥物 2,6-雙異丙烷酚對肝細胞細胞支架的調控作用

中文摘要

2,6-雙異丙烷酚(2,6-diisopropylphenol)爲一靜脈麻醉藥物，廣泛使用於麻醉之誘導與持續。肝臟是 2,6-雙異丙烷酚的主要代謝器官，肝細胞對 2,6-雙異丙烷酚的代謝扮演重要角色。細胞支架(cytoskeleton)參與細胞形態（morphology）之維持，以及細胞運動（migration）和分化(differentiation）作用。當細胞支架受到破壞時，會影響細胞的正常功能。本研究主要在探討 2,6-雙異丙烷酚對肝細胞細胞支架的調控作用，以及當肝細胞細胞支架受到 2,6-雙異丙烷酚調控後，對肝細胞代謝酵素可能造成的影響。

本研究以肝臟 HepG2 細胞爲研究模式。當以 2,6-雙異丙烷酚 100 μM）處理 HepG2 細胞 1、6 和 24 小時，不會影響細胞之型態和存活率（viability）。但當 2,6-雙異丙烷酚處理的濃度到達 300 μM 時，則會明顯造成細胞的死亡。以螢光顯微鏡法分析肝細胞 F-actin 細胞支架發現，以臨床濃度（50 μM）的 2,6-雙異丙烷酚處理 HepG2 細胞 1 小時，並不會影響 F-actin 細胞支架的聚集。但在處理 6 和 24 小時後，2,6-雙異丙烷酚則會明顯抑制 F-actin 細胞支架的聚集。進一步以共軛焦顯微鏡分析 2,6-雙異丙烷酚對肝細胞 F-actin 的影響發現，以 50 μM 2,6-雙異丙烷酚處理肝細胞 1 小時，並不會影響 F-actin 細胞支架的聚集。但在處理 6 和 24 小時後，HepG2 細胞 F-actin 細胞支架的聚集明顯被 2,6-雙異丙烷酚所抑制。以 RT-PCR 方法分析 α-actin mRNA 發現，50 μM 2,6-雙異丙烷酚不會影響 α-actin mRNA 的表現。另一方面，以螢光顯微鏡法分析肝細胞 microtubule 細胞支架發現，以 50 μM 的 2,6-雙異丙烷酚處理 HepG2 細胞 1 小時，並不會影響 microtubule 細胞支架的聚集。但在處理 6 和 24 小時後，2,6-雙異丙烷酚會明顯抑制 microtubule 細胞支架的聚集。進一步以共顯微鏡分析 2,6-雙異丙烷酚對肝細胞 microtubule 的影響發現，50 μM 2,6-雙異丙烷酚處理 1 小時後，不會影響 microtubule 細胞支架的聚集。但在處理 6 和 24 小時後，HepG2 細胞 microtubule 細胞支架的聚集明顯被 2,6-雙異丙烷酚所抑制。

進一步分析當細胞支架受到 2,6-雙異丙烷酚干擾後，其對肝臟代謝酵素 CYP3A4 mRNA 的影響。首先以 RT-PCR 方法分析 CYP3A4 mRNA 的表現，50 μM 2,6-雙異丙烷酚會抑制 CYP3A4 mRNA 的表現，且此一抑制作用具有時間效應。進一步探討 2,6-雙異丙烷酚抑制 CYP3A4 mRNA 的機制發現，葡萄糖皮質荷爾蒙受體（glucocorticoid receptor）mRNA 和 pregnane X 受體 mRNA 的表現亦會被 2,6-雙異丙烷酚所抑制。

由本研究結果可知，2,6-雙異丙烷酚在臨床濃度（50 μM）下，能抑制肝細胞 F-actin 及 microtubule 細胞支架的聚集。而在肝細胞細胞支架受到干擾後，2,6-雙異丙烷酚會進一步抑制 CYP3A4 mRNA 的表現，且此一抑制機制是透過降低葡萄糖皮質荷爾蒙受體和 pregnane X 受體 mRNA 的表現。所以，2,6-雙異丙烷酚在臨床濃度下，會影響肝細胞細胞支架及 CYP3A4 代謝酵素的表現。