

新的肝細胞膜治療法 -

談多元不飽和磷脂膽鹼(PPC)於脂肪肝及肝纖維化的新進展

磷脂膽鹼（又稱卵磷脂）是最重要的磷脂質，磷脂膽鹼一般又被稱為卵磷脂（lecithin）。1884年法國人葛布利從蛋黃中分析出含有氮元素及磷酸基的脂質成份（佔70%），而且也是大豆磷脂質中最多的成份（佔28%）。

首先我們要先談卵磷脂在身體的重要性

根據基礎醫學的研究卵磷脂具有以下生理功能：

- 1.它們是所有生物膜（例如細胞、血球、脂蛋白與表面張力素）之基本結構與功能性的物質。
- 2.它們是細胞分化、分裂與再生時不可或缺的物质。
- 3.它們維持與促進許多生物膜結合蛋白及受體的生物活性。
- 4.它們對於一些膜酵素的活性與活化扮演決定性的角色，例如 Na-K-ATPase（與鈉、鉀進出細胞有關的酵素）、adenylate cyclase（與腎上腺素等荷爾蒙之作用有關酵素）及 lipoprotein lipase（與脂質代謝有關酵素）。
- 5.它們對運送分子通過細胞膜相當重要。
- 6.它們參與了控制細胞內與細胞膜相關的代謝過程。
- 7.它們包含的多元不飽和脂肪酸例，如亞麻油酸是具細胞保護作用的前列腺素及其它前列腺素的前驅物。
- 8.它們可當作膽鹼（choline）與脂肪酸的提供者，這些物質會影響一些神經傳導功能。
- 9.它們可在腸胃道中乳化脂肪。
- 10.它們是膽汁中重要的乳化劑。
- 11.它們共同決定紅血球與血小板的凝集。
- 12.它們可影響細胞免疫反應。

多元不飽和磷脂膽鹼（PPC） - 卵磷脂中的精華版

一般而言，由卵黃及大豆萃取出卵磷脂（又稱為磷脂膽鹼）具有一個飽和脂肪酸及一個不飽和脂肪酸（linoleic acid 亞麻油酸）。德國的學者從大豆卵磷脂，稱多元不飽和磷脂膽

鹼 (polyenyl phosphatidylcholine, 簡稱 PPC)。PPC 的主要有效成份 (約 50%) 為一種具有一對亞麻油酸之卵磷脂命名為「雙亞麻油酸磷脂膽鹼」(1,2-Dilinoleoylphosphatidylcholine, 簡稱 DLPC)。因此比其它的卵磷脂 (磷脂膽鹼) 更容易進入細胞膜內, 也更能增加細胞膜的流動性及通透性。

可惜的是, 大豆中 PPC 的含量相當少。事實上, 15 公斤的黃豆只能提煉出 1.8 公克的 PPC, 而卵黃中則幾乎不含 PPC 的成份。由於 PPC 純化的困難, 再加上 PPC 在室溫下不易穩定, 因此影響到 PPC 在臨床應用的進展。早期的 PPC 製劑純度多在 76% 以下, 而且劑型類似魚肝油的膠囊不易安定。

近年來由於萃取科技的進步, 德國 Lipoid 大藥廠製作出高純度 PPC (達 95%) 的大豆萃取物並且經由特殊的賦形劑的吸附, 高純度而安定的 PPC 製劑終於出現, 並且被應用於臨床, 作為一種細胞修復的營養補充劑。

大豆不飽和磷脂膽鹼 (PPC) 對肝細胞的影響:

由於 PPC 進入人體後以肝臟的分佈佔最大比例, 因此它對肝細胞的影響也特別明顯。以下是目前已知 PPC 對肝細胞的影響:

1. 提昇肝臟對乙醇脫氫酵素 (alcohol dehydrogenase ; ADH) 分解酒精的活性, 可以加速酒精的分解。:

酒精 (乙醇) 進入人體後首先被 ADH 氧化為乙醛 (acetaldehyde), 乙醛進一步被 ADH 氧化為乙酸 (醋酸), 乙酸最後又被 ADH 氧化分解為水份子 (H₂O) 及二氧化碳, 在醋酸形成的階段能提供絕對的能量供應體內熱量所需。因此, 我們可以說 ADH 是人體內分解酒精最重要的酵素。如果 ADH 的活性不足, 乙醛就無法進一步被氧化而蓄積在人體內, 乙醛積存於血液中過多時, 會導致血壓的上昇、呼吸抑制、噁心、頭痛等症狀。吾人喝酒時臉會發紅, 甚至形成「宿醉」, 事實上與乙醛的蓄積有密切的關係。PPC 可提高 ADH 的活性, 因此可以加速酒精的分解。

2. 抑制肝細胞內微粒體 (microsome) 之醇氧化酵素系統的功能, 減少自由基的產生:

人體肝細胞內的微粒體含有特殊的酵素稱細胞色素 p450 還原酵素來完成藥物在體內的代謝過程。微粒體 Cytochrome p-450 還原酵素中有一個族群 (特別是 cytochrome p-450 2E1 酵素) 可以將乙醛進一步氧化產生各種自由基。在慢性酒精中毒的過程中, 此酵素的活性會大大的提昇, 因而產生大量自由基傷害肝細胞並促進纖維化。PPC 不但可提昇 ADH 分解酒精的活性, 而且可以抑制 cytochrome p450 2E1 酵素的活性, 以減少自由基的產生。

3. 提高細胞內麩胱甘肽過氧化酶 (Glutathione peroxidase, 簡稱 GPX) 的活性, 消除有害的過氧化脂質。:

許多有害物質（如酒精、四氯化碳等）常在體內形成自由基（Free radicals），進一步誘發過氧化脂質（lipid peroxide）的產生。自由基及過氧化脂質會破壞細胞膜（包括肝細胞）而使整個細胞變性、甚至完全瓦解，此嚴重影響細胞的功能。GPX 在細胞內扮演著重要的防衛角色，它不僅能清除過氧化氫（H₂O₂）也能將有毒的過氧化脂質轉變為無害的一級或二級醇。PPC 可以提高肝細胞內 GPX 的活性，消除有害的過氧化脂質。與此同時，受損的肝細胞因 PPC 的補充得以完全修補，恢復肝細胞的完整。

4. 活化肝細胞內膠原蛋白分解酵素(collagenase)的功能，阻斷肝纖維化的進行，有助於防治肝纖維化：

肝臟內有一種脂肪細胞（lipocyte）會因酒精或炎症的影響使細胞內脂肪堆積而無法排出，部份的脂蛋白會與醣類逐漸結合而形成膠原蛋白纖維（collagen fiber）。此時脂細胞會逐漸轉化為伊東細胞（Ito cell）而釋放出膠原纖維蛋白。膠原纖維蛋白是以四種氨基酸的分子為主軸的醣蛋白，並以三股螺旋梯的型態交互聯結成剛硬的物質。在肝臟內膠原蛋白纖維的數量達到一定限度時會阻礙肝小葉的循環與代謝，部份肝臟會逐步壞死。如壞死區逐漸擴大，大部份肝臟細胞被膠原纖維取代則形成肝硬化。一般而言，肝臟受損初期脂肪細胞內的膠原蛋白分解酵素會短暫性微量增加。但於補充 PPC 後，此酵素的量及活性會更為增加而促進膠原蛋白纖維的分解。當膠原蛋白纖維數量減少時，肝小葉血液循環復甦，肝細胞的新陳代謝會獲得改善，肝細胞功能得以恢復正常。

PPC 不但可以促進膠原蛋白分解酵素的活性，而且可以抑制酒精或炎症物質刺激脂肪細胞轉變為伊東細胞（肝星狀細胞），減少膠原蛋白的釋放，因此，它可以防治肝纖維化的進行。正常情況下伊東細胞處於靜止狀態。當肝臟受到炎症或機械刺激等損傷時，伊東細胞被激活，其表型由靜止型轉變為激活型。激活的伊東細胞一方面通過增生和分泌細胞外基質參與肝纖維化的形成和肝內結構的重建，另一方面通過細胞收縮使肝竇內壓升高。這兩類變化最終奠定了肝纖維化、門靜脈高壓症發病的病理學基礎。

大豆多元不飽和磷脂膽鹼（PPC）的保肝作用：

- 一. 減輕各種毒性物質對肝臟的傷害
- 二. 促進肝細胞再生
- 三. 減輕酒精及非酒精性毒物引起的肝臟纖維化及肝硬化
- 四. 抑制免疫反應引起肝臟的傷害
- 五. 提高修復能力
- 六. 加速各種肝病的恢復