

Qianliehuansu
yu linchuang

7.1

前列环素与临床

责任编辑：周喜民

前列环素与临床

编译者 刘玉军

审校者 孙明堂

*

天津科学技术出版社出版

天津市赤峰道130号

天津新华印刷二厂印刷

新华书店天津发行所发行

*

开本 787×1092毫米 1/32 印张 7 字数148,000

1987年6月第1版

1987年6月第1次印刷

印数：1—3,500

书号：14212·171 定价：1.70元

ISBN 7-5308-0142-2/R·51

编译者自序

自从1976年英国Wellcome实验室的Moncada等学者发现前列环素以来,对其理化特性及生物学意义进行了大量的实验室及临床研究。该物质涉足病理生理、临床药理及治疗学等范畴,是其它前列腺素族成员所无法比拟的,因此受到各国学者的普遍关注。

前列环素和血栓素的发现使人们对一些疾病的发病机制有了新的认识,例如:前列环素和血栓素平衡是机体维持正常止血和血管内环境稳定不可缺少的基本因素,若前者不足、后者增多,易发生动脉粥样硬化症、冠心病及溃疡病等,反之若前者增多、后者减少,则出现止血机能障碍。此外,在弄清某些药理机制、指导疾病的合理治疗方面也显示一定作用,例如阿斯匹林对心肌梗死有一定疗效,但用药剂量大小对疗效影响颇大甚至出现相反结果,究其原因,原来常规剂量的阿斯匹林可抑制前列环素合成,因而导致前列环素/血栓素失衡而加重心肌梗死,故寻找一种既阻滞血栓素、又不影响前列环素合成的合理用药剂量显然可提高其治疗结果。廿碳五烯酸在治疗冠心病方面显示良好前景,现已证实该物质的作用机制是提高体内的前列环素样物质水平,减少血栓素样物质的合成释放。近年来前列环素及其类似物已作为合成制剂试用于临床,加之大量的血栓素合成酶的选择性抑制剂相继问世,使以往某些十分棘手的疾病出现令人振奋的治疗结果,

其中在体外循环、血液透析、外周血管病以及肺动脉高压症等的治疗效果尤为引人注目。

编译这本小册子的目的在于尽可能多地将国内外近年来这方面的研究进展奉献给读者。但限于编译者水平，错误之处在所难免，诚希读者批评指正。

1985年3月

目 录

第一章 导言.....	1
一、前列腺素发展简史.....	1
二、前列环素的发现.....	5
三、前列环素的生理及临床意义简述.....	6
第二章 前列环素的理化特性与代谢.....	9
一、必需脂肪酸与前列腺素合成的关系.....	9
二、花生四烯酸代谢与前列环素合成.....	10
三、前列环素的代谢.....	20
第三章 前列环素的生理效应.....	24
一、前列环素与血管内环境稳定的关系.....	24
二、前列环素的生物效应与环腺苷酸的关系.....	28
三、前列环素与血管活性物质的相互关系.....	31
四、前列环素与冠脉阻力调节.....	36
五、前列环素与心脏交感和迷走神经反射.....	39
六、前列环素与肺功能.....	44
七、前列环素与肾功能.....	49
八、前列腺素与生殖.....	57
九、前列环素是一种天然的血循环激素.....	65
第四章 血栓素的生物特性及临床意义.....	69
一、血栓素的生物合成与代谢.....	69
二、血栓素的生物合成调节.....	70

三、血栓素的生物效应	75
四、血栓素和肺机能	77
五、血栓素与血小板机能	78
六、病理条件下的血栓素合成	79
第五章 前列环素-血栓素失衡与疾病	82
一、前列环素-血栓素失衡与心血管疾病	84
二、前列环素-血栓素失衡与肺机能不全	131
三、前列环素-血栓素失衡与肾病	139
四、前列环素-血栓素失衡与癌细胞转移	145
五、白三烯的生物效应及其临床意义	158
第六章 前列环素的临床药理学及治疗意义	183
一、前列环素的临床药理学	184
二、前列环素输注的临床意义	187
三、前列环素的治疗学展望	206
第七章 前列环素类似物的实验室研究	210
一、 6β -PGI ₁	210
二、Carbacyclin	211
三、16-苯氧PGI ₂ 类似物	212
四、BW245C	213
五、Hoe892	213
六、ZK36374	215

第一章 导 言

一、前列腺素发展简史

1930年从事人工授精研究的Kurzrok和Lieb意外地发现人精液对人子宫有强烈的收缩作用，该效应在离体条件下很容易重复出来。不久，Von Euler也参与这项研究，他发现投予兔极微量的人精液可出现明显的低血压，并在前列腺发现类似的活性物质，该物质具有减压活性及平滑肌刺激效应。提纯实验表明，这种物质可溶于酸性脂溶性溶剂中，他把该物质命名为前列腺素(PG)。1945年Von Euler和Bergström在大豆脂加氧酶对亚油酸氧化作用的研究中，发现一种具有生物活性的脂加氧产物，并认为该物质可能是PG。于是Bergström决定提取PG，以确定其结构。从100公斤羊精囊中只提取到少量PG，经再纯化后发现它仍具有很强的生物活性。逆向层析技术的出现使PG提取获得成功。1958年借助于气相色谱-质谱技术确定了前列腺素E₂ (PGE₂)、前列腺素F_{2α} (PGF_{2α}) 和前列腺素D₂ (PGD₂) 的结构及特性。1964年Bergström等分别证实，体内多不饱和脂肪酸可合成PG。十八碳三烯酸(C18:3ω6)、花生四烯酸(C20:4ω6)和廿碳五烯酸(C20:5ω3)能分别合成单烯、二烯和三烯PG。

自1973到1976年短短的三年，PG的研究出现了飞跃，先后发现了花生四烯酸(AA)代谢的重要中间体——PG

内过氧化物及其两种不稳定的重要代谢产物，即血栓素 A_2 （ TXA_2 ）和前列环素（ PGI_2 ），同时提出系统的PG生物合成途径（图1-1）。

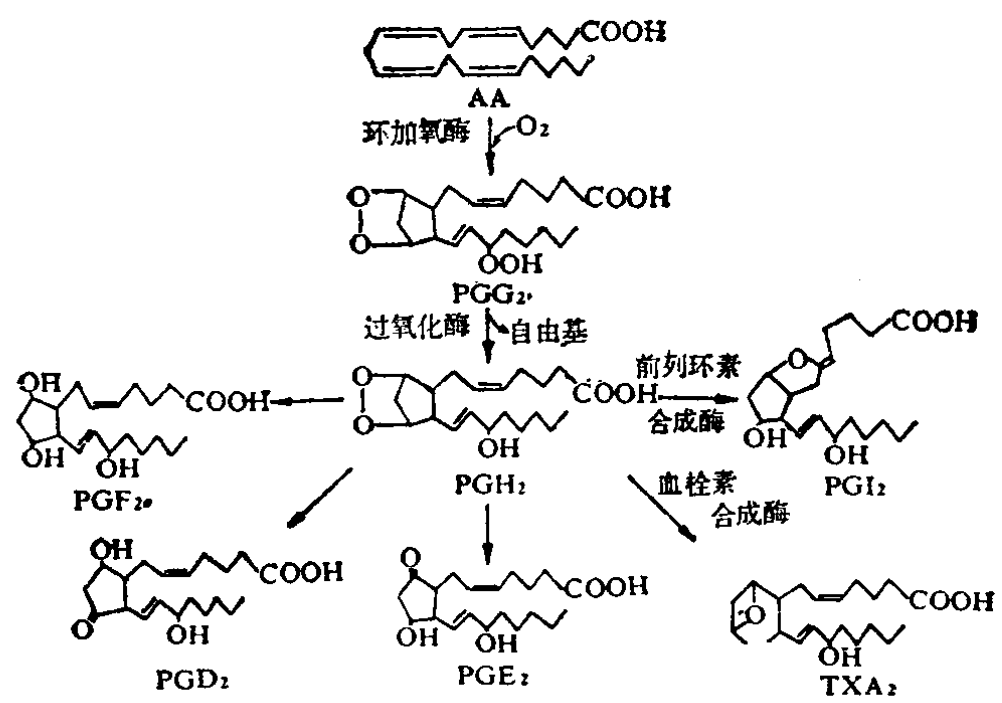


图 1-1 花生四烯酸代谢的环加氧酶途径

六十年代Vane曾用一种叫作血浴器官法的低温生物测定片，发现兔主动脉壁有一种不稳定的可使主动脉收缩的物质，后被称为兔主动脉收缩物质（RCS）。阿斯匹林及其它非甾体类药如消炎痛可阻断RCS的释放。1971年Vane证明了阿斯匹林和其它几种非甾体类药抑制环加氧酶而阻断AA转变为 PGE_2 和 $PGF_{2\alpha}$ ，这不仅解释了阿斯匹林的药理机制，也提供了研究PG的有力工具，推进了探索PG的各种生物功能的研究。在PG影响血小板聚集的实验中，发现PGD、PGE等的生物效应尚不足以解释阿斯匹林对血小板聚集的阻断作用。1975年Hamberg等证实 PGH_2 可产生 TXA_2 ，它

是迄今发现的最强有力的血小板聚集剂和血管收缩剂，并证实Vane所发现的RCS的基本成分是TXA₂。翌年，Vane和Moncada从狗主动脉微粒体的PG内过氧化物的转变产物中发现PGI₂，它是具有极强的抗血小板聚集及血管扩张效应的AA代谢产物。后来发现，许多疾病的发生发展与PGI₂-TXA₂失衡有关。

Gryglewski等曾证明，皮质类固醇可抑制胞膜磷脂释放AA，进而减少PG产生。阿斯匹林抑制环加氧酶活性而减少PG合成。但阿斯匹林无皮质类固醇的抗炎作用，故推想AA还有别的代谢途径。

1979年Borgeat和Samuelsson在兔多形核白细胞与AA的保温实验中，发现白细胞中的AA主要被5-脂加氧酶催化生成一系列含三个共轭双键的物质，并将其命名为白三烯(Leukotrienes, LT)。白三烯A₄(LTA₄)是不稳定的环氧结构的中间体，在LTA₄环氧水解酶作用下，可转化为白三烯B₄(LTB₄)或经谷胱甘肽转移酶催化变为白三烯C₄(LTC₄)，后者经γ-谷氨酰胺转移酶(γ-GT)催化转变为白三烯D₄(LTD₄)，再经半胱氨酰-甘氨酸二肽酶作用生成白三烯E₄(LTE₄)。Samuelsson提供的AA5-脂加氧酶代谢途径见图1-2。这类化合物的紫外吸收特性与强烈的支气管痉挛物质即过敏反应的慢作用物质(SRS-A)极相似。SRS-A是Feldberg等于1938年发现的一种具有支气管痉挛效应的物质。Samuelsson等研究了肥大细胞中SRS-A的生物合成，发现SRS-A是LTA₄与谷胱甘肽结合而产生的〔即白三烯C₄(LTC₄)〕。LTC₄或LTD₄均有很强的支气管收缩作用，而磷脂酶A₂抑制剂则能阻断其合成，因而提出一

种学说:体内产生的支气管收缩物质 LTC_4 和 LTD_4 可引起过敏性哮喘,皮质类固醇通过抑制磷脂酶 A_2 活性,阻滞 LT 生成,因而可预防哮喘。

PG 研究的进展,对实验室研究及临床医学都颇有价值。 TXA_2 的发现解释了血小板聚集的机理,并导致阿斯匹林用于防治血栓症。 PGI_2 的发现使人们对血小板聚集、血栓形成及动脉粥样硬化的发病机制有了新的认识,并对阿斯匹林的治疗价值和用药剂量提出了新的探索课题。另一方面,也促进了对血栓素(TX)合成酶选择性抑制剂的研究,这些抑制剂的发现可望对拯救冠心病和脑血管意外患者起重要作用。

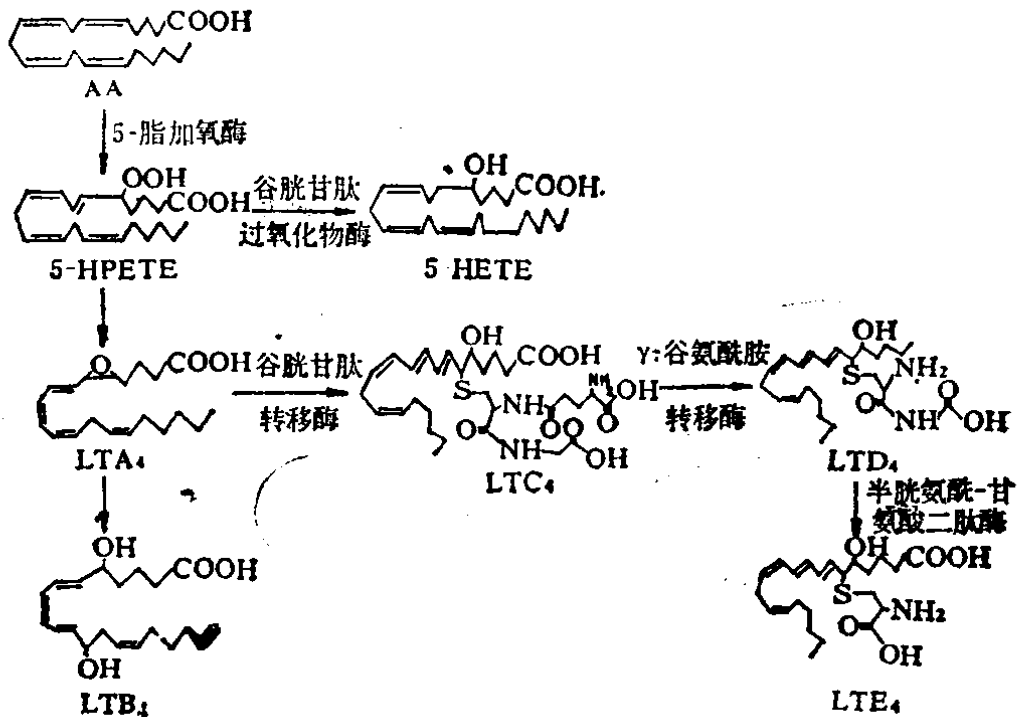


图 1-2 花生四烯酸的5-脂加氧酶代谢途径

在 PG 家族中, PGI_2 是最年轻、最有发展前途的一种化合物,它抑制血小板聚集及抗血栓形成的效果比阿斯匹林等

环加氧酶抑制剂优越得多。目前已成功地用于体外循环如血液透析、血液灌注，在外周血管病的治疗中也显示了良好的效果。近年来在癌症的治疗中发现， PGI_2 、 TXA_2 及其与二者失衡有关的血小板聚集与癌细胞的血道转移有密切关系。抗血小板聚集疗法用于防治癌细胞转移的动物实验结果已见报道，并预言 PGI_2 和 TXA_2 的选择性抑制剂在癌症治疗中将大有发展前途。

$\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 PGE_2 及 PGE_1 亦已用于临床，如 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 可诱导足月分娩； PGE_2 用于辅助流产治疗； PGE_1 用于婴儿肺动脉狭窄症等。

总之，经过半个世纪，经许多科学家及大量的实验室和临床研究证实，PG在生理病理学、药理学及临床治疗方面显示出极旺盛的生命力，并愈来愈受到重视。这不仅表现在有些PG产物（如 PGI_2 ）被认为是体内的天然激素而发挥效用，而且一些PG已成功地被人工合成，并在许多疾病治疗中显示出良好的效果。由于这方面的功绩，在PG研究领域作出卓越贡献的三位科学家荣获1982年医学诺贝尔奖，他们是：Bergström、Samuelsson和Vane。

二、前列环素的发现

1975年10月，Moncada等与Bunting等学者合作，于血管组织发现TX合成酶。他们从中受到启示，并希望就此弄清血管合成的TX是否与血小板合成的 TXA_2 起协同作用，从而对止血凝块的形成，尤其是小血管切割时的快反应收缩过程作系统的研究。但最初工作表明，血管无 TXA_2 合成能力。1976年Moncada等采用生物测定技术，并以大量的PG

内过氧化物使兔主动脉收缩，以此衡量TXA₂合成的标准。尽管未证实有TXA₂合成，但却发现PG内过氧化物前体在酶的催化下可转变成一种不知名的产物，用标准的生物测定法无法辨别。这种物质的化学性质不稳定，对兔腹腔及肠系膜动脉有松弛作用。开始，学者将此称作PGX。后来，他们将其作为血小板聚集抑制剂进行试验，取得了意想不到的结果，证实其效力比PGE₁大30~40倍，是腺苷的1,000倍。

在离体条件下，PGX可松弛血管，它是迄今发现的最强有力的抗血小板聚集剂，并具有抗血栓形成特性。该物质是血管组织AA的主要代谢产物。其化学性质不稳定，可很快转变为稳定的代谢产物6-酮-PGF_{1α}。PGX的结构已搞清，并重新命名为前列环素（PGI₂）。

三、前列环素的生理及临床意义简述

动物实验证实，当地鼠局部小剂量投给PGI₂，可抑制腺苷二磷酸（ADP）诱发的微血管血栓形成。兔全身性给药，可阻止电刺激的颈动脉形成血栓，并使出血时间延长。狗局部或全身投给PGI₂，可阻滞血栓形成，并能防止静脉输注AA引起的突然死亡。除血小板外，PGI₂可升高包括培养的人成纤维细胞、人脂影细胞及内皮细胞在内的环腺苷酸（cAMP）水平。不少学者通过实验研究指出，PGI₂是一种体内生成的可发挥多种生物效应的天然激素，但也有人持不同观点。

已表明，许多疾病的发生发展与PGI₂-TXA₂失衡有关，这包括动、静脉血栓形成、不稳定心绞痛、动脉粥样硬化、外周血管病、心肺机能衰竭、内毒素性休克、糖尿病以及癌

细胞转移等。

PGI₂已被制成稳定的冷冻干燥制剂供人们应用。健康志愿受试者静脉输注PGI₂，可出现剂量性血小板聚集抑制效应，并能驱散血循环中的血小板聚集物，扩张小动脉，升高皮温。

由于体外循环中血液与人造表面接触，故不能合成PGI₂。此时给予PGI₂，可防止因外界刺激造成的血小板减少，维持血小板的止血机能，使术后出血倾向缓解。PGI₂在各种实验模型中预防血小板损伤和血小板减少的效用已为人体实验进一步证实。

因炭柱灌血造成的暴发性肝功能衰竭患者输注PGI₂，可防止血小板计数减少及β-血小板球蛋白水平升高。治疗结果表明，PGI₂的主要优点在于它能显著提高肝功能衰竭患者的存活率。

许多学者证实，在血液透析中以PGI₂代替肝素作为抗凝剂，可防止血小板丢失及血凝。目前普遍认为，在血液透析中，PGI₂作为单一抗凝剂可安全地取代肝素，且抗凝效果在许多方面优于肝素。亦有人证实，PGI₂与肝素联合应用，可大大节省肝素用量及提高抗凝效果。

PGI₂已成功地用于一些肺动脉高压病例及先兆子痫毒血症患者的治疗。对其中一些洋地黄和利尿剂无效的充血性心功能衰竭患者，经静脉输注PGI₂之后，临床症状得到改善，如毛细管楔形压、平均动脉压、全身及肺血管阻力降低，心率加快，心指数升高。

冠心病患者经静脉输注PGI₂后，PGI₂的类似于硝酸甘油的效应显著加强，但治疗效果还有待于评价。此外PGI₂在

不稳定心绞痛患者的治疗上也表现良好效果。血栓性血小板减少性紫癜 (TTP) 患者体内 PGI_2 生成减少, 在静脉输注 PGI_2 的18天内, 可见血小板计数回升。有人观察到, 给超免疫排斥狗输注 PGI_2 , 可保护移植肾免遭排斥。8例慢性肾移植排斥患者经连续5天输注 PGI_2 (5 ng/公斤/分), 肾内的血小板消耗减少, 移植物排斥反应缓解。

由于 PGI_2 的化学性质不稳定、半寿期短, 所以必须由动、静脉输注, 且制剂必须是碱性缓冲液, 需在适宜条件下保存。另外, PGI_2 输注期间出现不同程度的副作用, 如面部潮红、头痛及烦躁等症状, 一旦停药, 症状很快消失。所以 PGI_2 的应用在一定条件下受到限制。但目前 PGI_2 在生理、药理及临床治疗的各个领域的研究仍相当活跃, 研究动向主要有二方面。一是寻找更加稳定、疗效更佳且副作用小的 PGI_2 类似物; 二是研制 TXA_2 合成酶的选择性抑制剂。可以预计, 在今后几年内, PGI_2 及其稳定类似物对许多临床疾病的治疗效果将会得到进一步肯定, 这些疾病包括: 先兆子痫毒血症、溶血性尿毒综合征、伴有移植排斥的血栓性并发症、癌细胞转移的防治、肺栓塞治疗、心脏病发作及中风等。

参 考 文 献

- (1) Moncada S, et al: Nature 263:663, 1976
- (2) Oates LA: Science 218:765, 1982
- (3) Vane J R: J Endocrinol 95:3P, 1982
- (4) Vane J R: J Roy Soc Med 76:245, 1983

第二章 前列环素的理化特性与代谢

一、必需脂肪酸与前列腺素合成的关系

必需脂肪酸(EFA)是PG合成的前身物。这项研究可追溯到本世纪二十年代,当时Berkeley在观察维生素E对大鼠生殖能力的影响时发现,膳食中维生素E与脂类含量密切相关,为了探究这一问题,他给大鼠饲以无脂肪的合成膳食,结果出现缺乏综合征,且与维生素E缺乏有明显差别。他们继续给大鼠饲不同类型的脂肪,发现可阻止缺乏综合征发生的物质是脂肪中的脂肪酸。Burr鉴于这些实验结果推论,其中起主要作用的脂肪酸是亚油酸,它可视为机体生长所不可缺少的必需脂肪酸。

直到六十年代,由于气液色谱技术的出现,才使EFA的研究逐渐深入,并证实,具有EFA活性的两种多不饱和脂肪酸是亚油酸和 α -亚麻酸。化学家们采用体外技术证实EFA可转变为AA, α -亚麻酸能转变成廿二碳六烯酸(DHA, C22:6, ω 3)。Van Dorp等采用标记技术证实EFA肯定是PG的前身物。AA经多形核白细胞氧化生成的主要产物是5-羟花生四烯酸,它是AA的脂加氧产物,其中SRS占很大比例,人们认为这种物质是超敏性与过敏反应的重要调节剂,经分离提纯,证实它们是LT的单分子物质。

一般食物富含亚油酸,而绿叶蔬菜主要含 α -亚麻酸。通常组织脂肪可反映膳食脂肪的摄取状况。体内脂肪分为两类,

即贮存脂（主要存在于脂肪组织，富含甘油三酯）和结构脂（作为胞膜结构，主要含磷脂和胆固醇）。结构脂含原始EFA及其衍生物，其中亚油酸可转变为单烯PG前身物2-同型- γ -亚麻酸、二烯PG前身物AA及三烯PG前身物廿二碳五烯酸； α -亚麻酸则转变为三烯PG前身物 廿碳五烯酸（图2-1）。

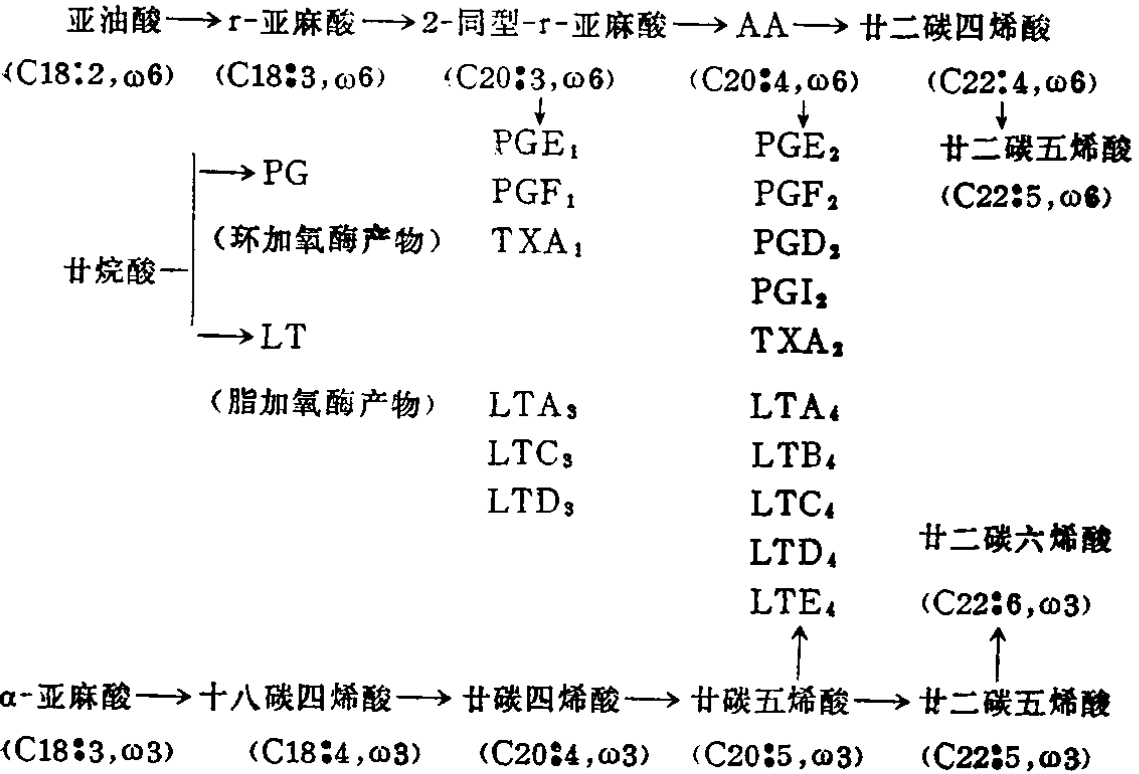


图 2 - 1 EFA与PG及LT衍生物合成的关系

二、花生四烯酸代谢与前列环素合成

(一) 磷脂酶与花生四烯酸合成

1. 磷脂酶的分布及特性 催化胞膜磷脂释放AA的酶是磷脂酶，该酶在周围化学环境改变时被激活，激活的磷脂酶具有动员磷脂释放AA的效应。动物体内的磷脂酶可分为三种，即磷脂酶A₁ (PLA₁)、磷脂酶A₂ (PLA₂)及磷脂

酶C (PLC)；植物体内含磷脂酶D (PLD)。

PLA₁和PLA₂是酶的异种群体，广泛分布于真核细胞，可分为胞膜结合型及可溶型，并能与血浆、高尔基体及线粒体膜紧密结合；其最佳催化活性需有钙离子存在，通常最佳pH值为中性。二者对不同磷脂或单一磷脂脂肪酸无水解特异性，说明它们在细胞膜的作用部位不同。PLC无胞膜结合型，其可溶型通常位于溶酶体内，最佳pH偏酸性，其催化活性不需钙离子存在。

PLA₂和PLC催化胞膜磷脂释放AA是PGI₂和TXA₂合成的限速步骤。PLC催化磷脂释放甘油二酯，后者在甘油二酯酶作用下从其C-2位上释放AA。

2. 磷脂酶抑制剂 许多化合物能抑制PLA₁和PLA₂活性。由于AA通常在磷脂甘油碳链上的β位被酯化，所以人们很重视研究抑制PLA₂的制剂，它们可分为以下三类：①直接与酶发生反应，如溴苯酰基溴；②干扰底物的结合部位，如阿的平、氯丙嗪、丙咪嗪、心得安、多胺和N-(7-硝-2, 1, 3-苯丙重氮-4基)-磷脂酰丝氨酸；③干扰钙离子的结合部位，如普鲁卡因和消炎痛。

许多抑制PLA活性的制剂亦能阻滞PLC活性，但多数抑制剂并不与酶本身直接反应，而与底物或钙离子结合。这些抑制剂包括：多胺、氯丙嗪、局部麻醉剂、EDTA、阿的平、溴苯酰基溴、心得安及地布卡因。

糖皮质激素能阻滞胞膜磷脂释放AA，作用机制尚不清楚，可能主要参与胞膜的稳定性，也有人认为与分子机制有关。糖皮质激素对AA合成酶无直接影响，却能抑制完整细胞释放AA，该激素通过抑制胞膜PLA₂活性，使胞膜磷脂