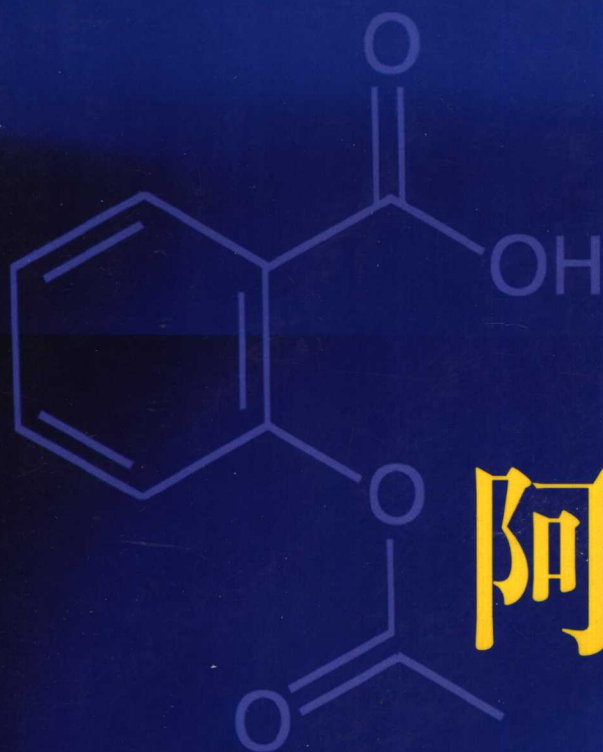




主编 辛晓峰 夏锡荣

阿司匹林 哮喘 的基础 与临床

ASIPILIN XIAOCHUAN DE JICHU YU LINCHUANG

第二军医大学出版社

阿司匹林哮喘的基础与临床

主 编 辛晓峰 夏锡荣

编 者 (以姓氏笔画为序)

齐 名 李泽卿 肖永营 苏 欣

辛晓峰 陈 冰 张希龙 姚 欣

施 毅 夏锡荣 蔡卫民

第二军医大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

阿司匹林哮喘的基础与临床/辛晓峰,夏锡荣主编. - 上海:第二军医大学出版社,2002.6
ISBN 7-81060-110-5

I. 阿… II. ①辛…②夏… III. 哮喘-诊疗 IV. R562.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 014648 号

阿司匹林哮喘的基础与临床

主 编: 辛晓峰 夏锡荣

责任编辑: 石进英 陆义群

第二军医大学出版社出版发行

(上海翔殷路 818 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

上海长阳印刷厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:10 字数:248 千字

2002 年 6 月第 1 版 2002 年 6 月第 1 次印刷

印数:1~2 500

ISBN 7-81060-110-5/R·178

定价:20.00 元

序 一

祝贺《阿司匹林哮喘的基础与临床》出版,该书为一本很有参考价值的医学专著。

支气管哮喘(哮喘病)是常见慢性、复发性呼吸道疾病,阿司匹林哮喘是其中一种独特类型。辛晓峰、夏锡荣两位教授多年从事哮喘病基础研究和临床工作,在92例哮喘中发现阿司匹林哮喘7例(7.6%)。

20世纪初以来,水杨酸乙酸酯类(包括阿司匹林)解热镇痛药被广泛使用,发现该类药物可引起严重哮喘发作,甚至造成死亡,而且停用该类药物后病情仍继续发展、恶化。患者往往先有鼻窦炎、鼻息肉史,以后出现阿司匹林不耐受性,称为阿司匹林三联症,而引起医学界广泛注意,并进行了许多研究。临床表现类似急性过敏性反应,其发病机制则可能与遗传以及花生四烯酸代谢异常,尤其白三烯代谢异常有关,其研究进展迅速。

南京军医总医院辛晓峰和夏锡荣两位教授综合国内外近年研究进展,结合个人资料和经验,全面阐述阿司匹林哮喘发病机制,明确提出诊断和治疗方法,理论结合实践,内容全面,对指导临床医师和从事研究工作者仍起很大作用,值得一读。

上海第二医科大学瑞金医院

邵伟良

教授

序 二

支气管哮喘是临床常见疾病,目前在全球范围内支气管哮喘患病率有明显增长趋势。因此,支气管哮喘防治任务十分繁重。阿斯匹林哮喘作为一种特殊类型的支气管哮喘,除了具有特殊的诱发因素外,还具有临床症状重、诊断较困难、治疗效果差、病死率高、发病机制及治疗均与阿斯匹林和(或)非甾体消炎药物(NSAIDs)有关的特点。因此,作为一种在发病机制、诊断、治疗和预后具有特殊之处的支气管哮喘,非常有必要加以专门研究。

由辛晓峰和夏锡荣两位教授主编的《阿司匹林哮喘的基础与临床》一书是在查阅大量国内外有关文献的基础上,结合自己的临床经验撰写而成。全书共分十一章,对阿斯匹林和 NSAIDs 等药物的特性、花生四烯酸的代谢、环氧化酶和 5-脂氧化酶的结构及功能调节等基础理论,以及阿斯匹林哮喘的发病机制、诊断和治疗作了系统、深入的阐述。此书内容新颖、全面、系统、基础理论与临床应用结合紧密、理论性和应用性强,它可供临床医护人员、药剂人员以及医学院校学生和研究生参阅,同时也可作为阿斯匹林哮喘患者及家属的健康咨询参考书。

该书问世必将对阿斯匹林哮喘的防治有积极推动作用,我期盼着此书问世,同时也感谢编者的辛勤劳动。

第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所

钱桂生 教授

二〇〇二年四月四日

前 言

部分支气管哮喘患者在服用阿司匹林或其他非甾体消炎药物(NSAIDs)后,数分钟至数小时内会导致哮喘的剧烈发作,对这种以阿司匹林为代表的解热镇痛消炎药的不耐受现象常称之为阿司匹林哮喘(aspirin-induced asthma)。1922年 Vidal 等首次描述了阿司匹林不耐受、哮喘与鼻息肉之间的关系。上述三者后来被称为阿司匹林三联症(aspirin triad)。阿司匹林三联症为阿司匹林哮喘的主要临床特征。阿司匹林哮喘作为一种特殊类型的哮喘,除了具有特殊的诱发因素外,还因其多为重症、糖皮质激素依赖和症状难以控制等特点,所以病死率较高。据报道,需机械通气的哮喘患者中 20% 为阿司匹林哮喘患者。因此,阿司匹林哮喘逐渐引起人们的重视。

根据美国心肺血液病研究院及世界卫生组织(NHLBI/WHO)的工作报告,全球范围内阿司匹林哮喘占哮喘患者总数的 4%~28%。日本阿司匹林哮喘研究会的资料表明,日本阿司匹林哮喘约为哮喘患者总数的 9.8%。国内目前尚无系统的流行病学资料。我们通过对 92 例哮喘患者进行吸入激发试验,发现阿司匹林哮喘患者 7 例,检出率为 7.6%。同时研究资料也表明,阿司匹林哮喘的诊断仅根据病史是明显不够的,需结合激发试验来进行诊断。对阿司匹林哮喘的发病机制,目前主要以环氧化酶(COX)假说为主,认为阿司匹林与 NSAIDs 导致阿司匹林哮喘的机制与这些药物对呼吸道 COX 的抑制作用有关。因此,在阿司匹林哮喘的治疗中,避免使用阿司匹林和 NSAIDs 药物及进行脱敏等综合治疗显得尤其重要。

正因为阿司匹林哮喘在诊断、治疗和预防等方面具有特殊之处,与所颁布的“全球哮喘防治创议”(GINA)有所不同,所以我们根据近年来国内外的有关研究资料,在本书中对阿司匹林和 NSAIDs 等药物的特性、花生四烯酸的代谢及类二十烷酸的生物学特性等基础知识,以及阿司匹林哮喘的发病机制、诊断和治疗等临床资料进行了系统的、详尽的介绍。相信本书对临床医护人员、药剂人员、科研人员和医学生们进一步认识阿司匹林哮喘会有一定帮助;同时,阿司匹林哮喘患者及其家

属通过本书也会有所收获。

由于编者水平和经验有限,加上时间仓促,书中谬误和不妥之处还敬请读者和同道指正。

辛晓峰 夏锡荣

2002年2月5日

目 录

第一章 非甾体消炎药的作用机制	(1)
第一节 非甾体消炎药的种类	(1)
第二节 环氧化酶的生物学特性	(3)
第三节 非甾体消炎药对环氧化酶的抑制作用	(5)
第二章 花生四烯酸的代谢途径	(11)
第一节 概述	(11)
第二节 环氧化酶与脂氧化酶	(11)
第三节 细胞色素 P450 与花生四烯酸代谢	(18)
第四节 异前列腺烷在人体内生物合成机制	(27)
第三章 环氧化酶和 5-脂氧化酶的结构及功能调节	(33)
第一节 花生四烯酸的代谢与前列腺素的合成	(33)
第二节 环氧化酶的结构	(35)
第三节 环氧化酶的基因表达和调控	(37)
第四节 5-脂氧化酶的结构和功能调节	(39)
第四章 白三烯与支气管哮喘	(44)
第一节 白三烯的生物合成	(44)
第二节 白三烯在支气管哮喘中的作用	(48)
第三节 抗白三烯药物在哮喘治疗中的作用	(52)
第五章 血栓素和前列腺素在支气管哮喘中的作用	(62)
第一节 前列腺素和血栓素与支气管哮喘	(62)
第二节 前列腺素和血栓素在哮喘中的生物学作用	(63)
第三节 前列腺素和血栓素合成酶抑制剂对哮喘的影响	(67)
第四节 糖皮质激素对哮喘患者类二十烷酸代谢的调节	(70)
第六章 内源性哮喘	(79)
第一节 哮喘的概念及分类	(79)
第二节 内源性哮喘的流行病学	(80)
第三节 内源性哮喘的免疫病理	(80)
第四节 内源性哮喘的病因和发病机制	(84)
第七章 阿司匹林哮喘的发病机制	(87)
第一节 阿司匹林哮喘的遗传学	(87)
第二节 气道离子转运机制与阿司匹林哮喘	(89)
第三节 阿司匹林哮喘的发病机制	(93)
第四节 阿司匹林不耐受哮喘的其他发病机制	(96)
第八章 阿司匹林哮喘的气道炎症特征	(103)
第一节 支气管哮喘的病理学特征	(103)
第二节 阿司匹林哮喘的气道炎症细胞反应	(104)

第三节	阿司匹林哮喘的气道炎症病理学变化·····	(109)
第九章	鼻息肉病与阿司匹林哮喘·····	(117)
第一节	鼻息肉病·····	(117)
第二节	鼻息肉、慢性鼻窦炎与阿司匹林哮喘·····	(125)
第三节	阿司匹林敏感病人鼻腔及气道的炎症反应·····	(127)
第四节	阿司匹林敏感病人鼻-鼻窦炎及鼻息肉病的治疗·····	(128)
第十章	阿司匹林哮喘的诊断·····	(132)
第一节	阿司匹林哮喘的流行病学·····	(132)
第二节	阿司匹林哮喘的自然史·····	(132)
第三节	阿司匹林哮喘的临床表现·····	(133)
第四节	诊断阿司匹林哮喘的激发试验·····	(134)
第十一章	阿司匹林哮喘的治疗·····	(138)
第一节	避免使用阿司匹林和 NSAIDs 类药物·····	(138)
第二节	脱敏治疗·····	(140)
第三节	白三烯受体拮抗剂和合成阻断剂的治疗·····	(145)
第四节	鼻部病变的治疗·····	(147)
第五节	其他治疗·····	(148)

第一章 非甾体消炎药的作用机制

第一节 非甾体消炎药的种类

一、非甾体消炎药的定义与种类

(一)定义

非甾体消炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是指化学结构和抗炎作用机制与糖皮质激素药物(甾体消炎药,steroidal anti-inflammatory drugs, SAIDs)不同的一类药物,具有解热、镇痛、抗炎和抗风湿作用,大多数还具有抑制血小板功能,特别是抗血小板聚集作用。

这类药物中最早用于炎症的药物是从柳树皮中提取到的水杨酸,迄今已有 100 多年历史,因其本身刺激性大,仅作外用。而其乙酰化合物——乙酰水杨酸(即阿司匹林)问世迄今刚好有 100 年历史,因其疗效显著仍为解热镇痛抗炎药物中应用最广泛的一类药物。

(二)种类

近年来,经过广泛筛选获得了许多新的 NSAIDs,其作用和用途均与阿司匹林相似,主要有以下几种:

1. 灭酸类(fenamic acids) 灭酸类为近年合成的一类邻氨基甲酸衍生物。

(1) 氟芬那酸(氟灭酸,flufenamic acid) 氟芬那酸抗炎作用较阿司匹林及羟布宗(羟保泰松)强,解热作用次之,镇痛作用较差。不良反应一般较轻。

(2) 甲芬那酸(甲灭酸,mefenamic acid) 甲芬那酸抗炎作用较氟芬那酸低,而镇痛作用较强,可加剧溃疡及哮喘,用药不宜超过 1 周,忌用于哮喘及溃疡病患者。

(3) 氯灭酸(chlofenamic acid) 氯灭酸抗炎作用比较突出,亦有解热、镇痛作用,不良反应较轻(仅偶见头晕)。

2. 芬基乙酸类

(1) 双氯灭痛(diclofenate sodium) 双氯灭痛抗炎、镇痛及解热作用较阿司匹林强 25~50 倍,与吲哚美辛(消炎痛)相当。剂量小,个体差异小,不良反应轻,吸收排泄较快,长期服用无蓄积。主要不良反应为胃肠道反应及肝、肾损害。

(2) 吲哚美辛(indomethacin) 吲哚美辛是目前最强的前列腺素(PG)合成酶抑制剂之一。其抗炎作用强于阿司匹林,同时具有较强的解热、镇痛作用。因不良反应发生率高,且较严重,不作解热、镇痛的长期应用,主要用于风湿性关节炎等抗炎治疗。

(3) 舒林酸(sulindac) 舒林酸为吲哚美辛的结构类似物,在体内代谢成活性硫醚代谢物。本药具有镇痛、抗炎及解热作用,较吲哚美辛耐受性好,较少胃肠道反应。用途同吲哚美辛。

3. 苯丙酸类(phenylpropionic acids) 苯丙酸类抗炎解热药是近年来发展应用的一种阿司匹林类似药物,消化道刺激较阿司匹林等轻,不良反应较羟布宗少。口服吸收完全,血浆蛋白结合率高达 99%。

(1) 布洛芬(ibuprofen) 布洛芬可抑制前列腺素的合成,具有镇痛、抗炎及解热作用。对血小板黏着和聚集有抑制作用。其抗炎作用与阿司匹林等效,适用于治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎等。本品 $t_{1/2}$ 为 1.9 h,每日给药 3~4 次。

(2) 萘洛芬(naprofen) 萘洛芬具有镇痛、抗炎及解热作用。本品作用时间较长(7~8 h),半衰期也长(12~15 h),每日给药 2 次即可。适应证同布洛芬。

(3) 酮洛芬(ketoprofen) 酮洛芬具有镇痛、抗炎及解热作用,治疗类风湿性关节炎、骨关节炎疗效与吲哚美辛相似,而不良反应轻。本品与阿司匹林、华法林及氢氯噻嗪合用可发生药物相互作用。

(4) 氟比洛芬(flurbiprofen) 氟比洛芬的镇痛、抗炎及解热作用较强,而不良反应发生率较高(25%~50%),但较轻,仅有 5% 病人需停药。

(5) 吡罗昔康(piroxicam) 吡罗昔康又称炎痛喜康,为新型长效非甾体消炎药,具有镇痛、抗炎及解热作用,作用机制与抑制前列腺素合成有关。其主要特点为疗效显著,用药量少,作用迅速持久。 $t_{1/2}$ 为 35~45 h,每日 1 次,24 h 有效。不良反应类似其他 NSAIDs。

二、阿司匹林的药理作用

(一)解热、镇痛、抗炎和抗风湿

传染病病原体及毒素可刺激中性粒细胞而释放内热原,后者可使中枢合成与释放前列腺素(PG)增多,PG 再作用于体温调节中枢而引起发热。阿司匹林对内热原引起的发热有解热作用,而对直接注射 PG 引起的发热则无效。因此认为,阿司匹林是通过抑制中枢 PG 的合成(抑制 PG 环加氧酶)而发挥解热作用的。这类药物只能使发热者体温下降,而对正常体温没有影响。

组织损伤或发炎时,局部产生与释放某些致痛化学物质(也是致炎物质)如缓激肽,同时产生与释放 PG。在炎症过程中,PG 的释放对炎性疼痛起到了放大作用,阿司匹林可防止炎症时 PG 的合成而起到镇痛的作用。PG 又是炎症反应的重要活性物质,如类风湿关节炎组织中发现大量 PG 存在。PG 还能与缓激肽等炎性物质产生协同作用。阿司匹林可抑制炎症反应时 PG 的合成,从而缓解炎症,但不能根治,也不能防止疾病的发展及合并症的发生。

(二)影响血栓形成

血小板在受到活化因子(如胶原、凝血酶等)作用时,产生的血栓素 A_2 (TXA₂)是血小板释放及聚集的强诱导剂。阿司匹林通过抑制 TXA₂ 的合成,从而抑制血小板聚集,引起凝血障碍,延长出血时间。小剂量(40~80 mg)阿司匹林即可用于预防心肌梗死、脑血栓及手术后血栓形成。大剂量(300 mg)阿司匹林也可抑制血管壁细胞内 PG 合成酶,使 PGI₂ 合成减少。PGI₂ 是 TXA₂ 的生理拮抗物,其合成减少可促进血栓形成,故用阿司匹林防治血栓栓塞性疾病以小剂量为宜。

(三)阿司匹林诱发哮喘

某些哮喘患者服用阿司匹林或其他解热镇痛药可诱发哮喘,称为“阿司匹林哮喘”,即使是小剂量阿司匹林(20~30 mg)口服后也可发生时间不等的、轻度或中度的支气管痉挛。近年研究认为,阿司匹林和其他 NSAIDs 诱导的哮喘直接与其在体内抑制 PG 合成的程度相关。作为一种环氧化酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂,阿司匹林可改变 PGE(一种支气管扩张剂)和 PGF_{2α}(一种支气管收缩剂)的合成。已知环加氧酶被抑制后,PG 合成受阻,更多地生成参与过敏反应和支气管收缩的白三烯(leukotrienes, LTs),导致支气管痉挛和哮喘的发生。对阿司匹林敏感的患

者往往对其他 PG 合成抑制剂有交叉过敏,其程度依次为吲哚美辛、布洛芬、甲灭酸、羟布宗。因此,这些药物及任何其他 NSAIDs 均禁用于对阿司匹林敏感的病人;反之亦然。

第二节 环氧化酶的生物学特性

一、前列腺素的合成

前列腺素(PG)是一组含氧的高度不饱和的廿碳脂肪酸,分子内还含有戊烷环。PGs 不存在任何组织中,而是在细胞受到刺激(化学或机械)后由原脂肪酸生物合成的。这种原脂肪酸来源于磷脂,在酶的作用下,从脂库内释放花生四烯酸。游离的花生四烯酸可被细胞微粒体中环氧化酶(COX)代谢成前列腺素类过氧化物(P 糖皮质激素₂,PGH₂),在生理条件下(pH 和温度)这两种物质不稳定,继续生成多种产物。如在酶作用下转化为前列环素(PGI₂)、血栓素 A₂(TXA₂)或其他 PGs(如 PGE₂,PGF_{2α},PGD₂)、羟基十七碳脂肪酸等。不同细胞可形成不同的代谢物。如血小板代谢花生四烯酸为 TXA₂,血管内皮细胞主要产生 PGI₂。PGI₂ 和 TXA₂ 的 $t_{1/2}$ 分别为 5.5 min 和 30 s,易水解成生物活性低的 6-酮-PGF_{1α} 和 TXB₂。就目前所知,环氧化酶至少存在着两种异构体:COX-1 和 COX-2。

二、前列腺素合成的抑制

约在 30 年前,Vano 在英国《自然》杂志上首先提出了阿司匹林等非甾体消炎药的作用机制,认为是通过抑制前列腺素合成而达到的。现在这一理论已被普遍接受。阿司匹林抑制作用,是通过不可逆地乙酰化前列腺素内过氧化合成酶的环氧化酶部位而起作用,而酶的过氧化部分未受影响。与阿司匹林独特的不可逆作用相反,其他 NSAIDs 如布洛芬或吲哚美辛,通过与底物花生四烯酸竞争酶的活性部位而产生对 COX 的可逆或不可逆抑制作用。

COX-1 和 COX-2 因其空间三维结构上的差异而造成功能上的不同。例如 COX-1 激活后产生前列环素,后者由内皮细胞释放具有抗血栓作用,而由消化道黏膜释放则具有细胞保护作用。也正是血小板中的 COX-1 促进血栓素 A₂ 生成,导致血小板聚集而预防出血。COX-2 受炎症刺激和其他细胞因子的诱导生成,其细胞内水平非常低,并受众多因素如细胞因子、细胞内信使和底物存在的严格调控。COX-2 的抑制与 NSAIDs 消炎作用密切相关,而许多不良反应如胃刺激和肾脏毒性则与结构酶 COX-1 的抑制关系更大些。

三、环氧化酶 COX-1 和 COX-2 的生理、病理功能

COX-1 在体内起到“管家”作用。其合成的前列腺素具有调节细胞正常功能的作用。该酶的浓度大多数时间维持稳定,且当受到激素或生长因子激活后酶的表达增长幅度较小(2~3 倍)。正常情况下,COX-2 很少见于体液细胞内,但其表达在受到诸如细菌脂多糖、佛波酯、细胞因子或生长因子的刺激后增幅巨大。然而,在某些器官内,如大脑及孕妇子宫组织中也可检出“基础”水平的 COX-1。

(一) 消化道

前列腺素预防胃黏膜糜烂和溃疡时的所谓“细胞保护”作用,主要与内源性产生的前列环素和 PGE₂ 有关,后者可减少胃酸分泌和对胃黏膜起到直接血管扩张作用。除此以外,PGs 刺激分泌黏性的液体作为消化道的保护层。在大多数物种(包括人类)中,多数具有保护作用的前列腺素是由 COX-1 合成的,但少数 COX-2 也发现在大鼠胃内表达。有趣的是,COX-2 在人结肠、直肠腺癌和人及动物结肠癌中高度表达,由此造成的前列腺素(主要为 PGE₂)合成

增加可被 NSAIDs 抑制,其中一些为 COX-2 的选择性抑制剂。流行病学研究已经发现,口服阿司匹林与结肠癌发生率下降有很大关联。另一报道发现,舒林酸可引起 PG 合成下降和腺瘤息肉变小,后者除非手术切除不然会发展为直肠癌。

小鼠 APC 基因的研究支持了 COX-2 与结肠癌有关系的假设。这些小鼠患一种类似于腺瘤息肉的疾病,其特点是肠道存在大量的息肉。然而,携带 APC 突变基因的小鼠,因 COX-2 基因缺乏而罕见肠肉息肉,说明 COX-2 涉及息肉生成和结肠癌形成。

(二) 肾脏

正常肾脏皮质产生 PGE_2 和 PEI_2 ,而肾髓质主要合成 PGE_2 。这两种前列腺素均为强血管扩张剂,而 PGE_2 另外可抑制钠和氯的重吸收。PGs 也通过加压素减少钠的重吸收,从而进一步增加尿流量。在动物疾病模型和患充血性心力衰竭、肝硬化和肾功能不全病人中,维持正常肾功能有赖于前列腺素。因此,当前列腺素合成受 NSAIDs 抑制减少时,病人就有肾脏缺血的危险。

合成前列腺素的肾脏细胞大多数含有 COX-1,但也可检出低水平的 COX-2 mRNA。小鼠肾小球培养细胞用细胞因子或生长因子诱导 COX-2 后增加了 PGI_2 和 PGE_2 的生成。肾小球细胞生成的 PGI_2 直接刺激肾素的分泌,可作为盐类重吸收的反馈控制。盐类缺乏在肾脏中可诱发 COX-2 表达的上调节。因此,正常肾脏中前列腺素的生成主要受到 COX-1 活性的调节,而发生炎症或其他刺激时的肾脏诱发 COX-2。

(三) 肺

前列腺素对大量的支气管树突和肺血管内径有作用。大多数物种(含人类)的呼吸道可被 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 TXA_2 、 PGD_2 和 PGE_2 收缩,而 PGE_2 是一种弱的支气管扩张剂。哮喘患者较健康受试者对吸入 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的支气管收缩作用的敏感度大 8 000 倍。肺部血管可被 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 和 TXA_2 收缩,缺氧可增强 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的支气管收缩作用。前列环素是一种人类和其他物种共有的强支气管扩张剂。麻醉病人进行人工呼吸时的前列环素血浓度增加了 15~20 倍。这种内源性生成的前列环素具有较好的局部支气管扩张和防止微血栓作用。炎症介质如缓激肽、组胺、5-羟色胺均可刺激人肺组织释放前列腺素。组胺经刺激 H_1 受体促使人肺组织释放 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 。哮喘患者的肺组织会释放更多的组胺,这与哮喘患者肺中具有更多的乳突状细胞有关。

呼吸道易感性是过敏性哮喘的一个特征,与呼吸道炎症相关。人们已在肺上皮细胞、呼吸道平滑肌细胞、肺内皮细胞和以 LPS 或前炎症细胞因子处理过的肺泡巨噬细胞中检测出 COX-2 mRNA 表达和蛋白合成增加,而 COX-1 没有变化。COX-2 mRNA 在受刺激的大鼠离体灌注肺中亦可少量表达,后者可被一氧化氮(NO)受体上调。有趣的是,缺氧导致 COX-2 基因诱导可被 NO 受体抑制,这也许解释了为什么吸入 NO 对降低肺动脉高压有利的原因。

炎症刺激引起前列腺素从肺的释放随各个部位不同而不同。人肺这种前列腺素的生成能被地塞米松抑制。环境污染(如汽车废气)也能诱导 COX-2 基因,增加人上皮培养细胞 COX-2 蛋白水平,导致 PGE_2 和 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 生成的增加。人肺组织还含有大量的其他主要器官生成的血栓烷合成酶,严重昏迷时能增加人肺 TXA 的生成。

由此看来,COX-2 在哮喘病人的炎症肺内呈上调,导致具有支气管扩张作用的前列腺素生成的增加,而对具有支气管收缩作用的前列腺素生成更多。

(四) 脑与中枢神经

大脑含有高浓度的 PGD_2 ,后者注射到视叶前区可诱发睡眠。 PGE_2 也广泛分布于整个大

脑,然而脑内注射 PGE_2 与 PGD_2 相反会减少睡眠。如同已发现脑内有 PGD_2 和 PGE_2 受体一样, PGD 和 PGE 合成酶也已在脑组织中检出。新生动物脑中与成年动物相比有高浓度的脑前列腺素类化合物。这些前列腺素大多由“基本的” $\text{COX}-2$ 组成,似乎对新生动物脑血流调节非常重要。

$\text{COX}-1$ 遍布脑内和神经元内,但更多见于前脑。前列腺素在这里参与了复杂的综合调节功能,如自主神经的控制和视觉处理等。脑组织和神经胶质培养细胞中的 $\text{COX}-2$ mRNA 可能在致炎(LPS 和 $\text{IL}-1$)诱导下产生。然而,已在前脑神经元未经前致炎物质刺激下检测出低水平的 $\text{COX}-2$ 免疫活性和 $\text{COX}-2$ mRNA。这些“基础”水平的 $\text{COX}-2$ 在新生动物中特别高,也许受到生理神经活性的诱导。视叶前区注射 PGE_2 可产生发热。一般认为,遍布于大脑血管内皮细胞的 LPS 或 $\text{IL}-1$ 诱导的 $\text{COX}-2$ 刺激内源性产热物质 PGE_2 生成,因此选择性 $\text{COX}-2$ 抑制剂,例如 NS-398 为较强的解热药物。

(五)妊娠与分娩

分娩时,前列腺素能诱导子宫收缩。NSAIDs 如吲哚美辛可通过抑制前列腺素生成而减少早产天数。而且,由 $\text{COX}-1$ 合成的前列腺素显然对分娩时胎儿的存活十分必要,因为大多数出生时为 $\text{COX}-1$ 缺陷纯合子小鼠的后代均不能存活。胎儿心脏、肾脏、肺、大脑和遍布子宫内的蜕膜中的 $\text{COX}-1$ 表达远远大于 $\text{COX}-2$ 表达。羊膜内基础的 $\text{COX}-1$ 也合成分泌前列腺素以维持正常妊娠。

$\text{COX}-2$ 缺乏的雌性小鼠大多数不育,由于排卵减少所产后代亦非常少。妊娠早期不同时间 $\text{COX}-1$ 和 $\text{COX}-2$ 在子宫上皮细胞内表达对卵子着床相当重要;在血管生成时对胚胎形成也重要。源于 $\text{COX}-2$ 的前列腺素在生育过程中起重要作用,因为羊膜和胚胎中 $\text{COX}-2$ mRNA 在分娩开始前后急剧地增加。糖皮质激素、EGF、 $\text{IL}-1\beta$ 和 $\text{IL}-4$ 均刺激人羊膜细胞生成 $\text{COX}-2$,而且糖皮质激素能通过诱导孕酮代谢酶而使孕酮低于维持妊娠所需水平,导致怀孕的羊早产。宫内感染导致内源因子释放,再经 $\text{COX}-2$ 上调节而增加前列腺素生成,可能最终导致早产。 $\text{COX}-2$ 选择性抑制剂减少胎内前列腺素合成,延迟早产和避免吲哚美辛的不良反应。

第三节 非甾体消炎药对环氧化酶的抑制作用

一、 $\text{COX}-1$ 和 $\text{COX}-2$ 的选择性抑制

(一)NSAIDs 与 $\text{COX}-2/\text{COX}-1$ 比值

每种 NSAIDs 对 $\text{COX}-1$ 和 $\text{COX}-2$ 的抑制强度不同,这也合理地解释了 NSAIDs 在其消炎剂量下不良反应的差异。具有较强抑制 $\text{COX}-2$ 活性的药物(即 $\text{COX}-2/\text{COX}-1$ 比值较小)在抗炎治疗时胃和肾脏不良反应较少。而吡罗昔康和吲哚美辛的 $\text{COX}-2/\text{COX}-1$ 比值较高,其胃肠道毒性亦最大。因此,流行病学研究证实, $\text{COX}-2/\text{COX}-1$ 比值与胃肠道反应之间有平行关系(图 1-1)。 $\text{COX}-2/\text{COX}-1$ 比值为在同一体系中试验的 NSAIDs 提供了有用的相对值比较。然而,相对于某一 NSAIDs 的 $\text{COX}-2/\text{COX}-1$ 比值,将根据所选物种细胞系不同而异,也可能因在不同种族中得到的不同类型细胞而变化。

(二)选择性抑制的测定

用来测量 NSAIDs 抑制 $\text{COX}-2$ 和 $\text{COX}-1$ 的 ED_{50} 值方法各异,导致 $\text{COX}-2/\text{COX}-1$

比值的变异。如吲哚美辛在动物细胞培养得出的值较高,而人微粒体酶制备液得出的值较低。业已找到一些差异的原因。如人们发现 NSAIDs 类药物若与底物同时加入人微粒体细胞酶,几类 NSAIDs(包括吲哚美辛)需用 10~20 min 才能产生完全抑制。而当药物在加底物之前与酶孵育 20 min,吲哚美辛活性更强(尤其对 COX-2),比值降至 3.5。其他导致结果变异的情况,包括介质中存在蛋白质和诱导细胞内 COX-2。Churchill 等采用人重组 COX-1 和 COX-2 制备的昆虫细胞制得的微粒体,测试了包括美洛昔康和尼美舒利在内的一系列药物,其结果见表 1-1。

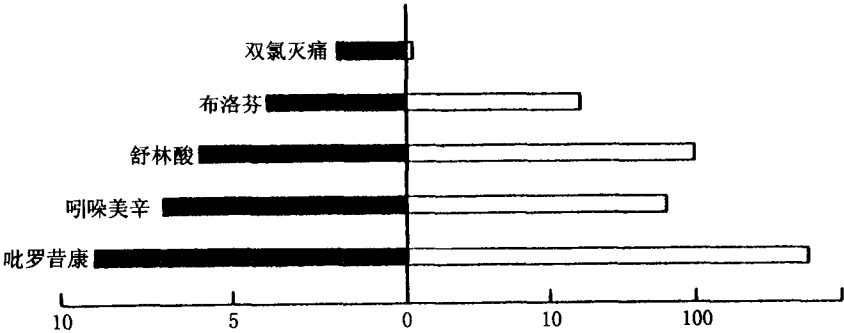


图 1-1 非甾体消炎药物的胃肠损伤及环氧化酶选择性的比较
 左边表示非甾体消炎药的胃肠道毒性;右边表示通过测定 $\mu\text{mol/L}$ NSAIDs 的 IC_{50} 值得到的 $\log \text{COX-2/COX-1}$ 活性比值

表 1-1 采用微粒体测定系统中人重组 COX-2 和 COX-1 来比较
 美洛昔康与其他 NSAIDs 选择性的比较

NSAIDs	COX-1 $\text{IC}_{50}(\mu\text{mol})$	COX-2 $\text{IC}_{50}(\mu\text{mol})$	COX-2/COX-1 比值
萘洛芬	2.7	~50	18.5
布洛芬	13.9	~80	5.8
吲哚美辛	0.10	0.35	3.5
6-MNA	>100	NA	-
双氯灭痛	0.059	0.031	0.5
尼美舒利	~50	9.4	0.2
美洛昔康	36.6	0.49	0.01

NA:300 μmol 时抑制率<20%;6-MNA: = 6-甲氧基-2-萘基乙酸

尽管有方法学上的差异,COX-2/COX-1 比值仍然大约可分为三组:①吲哚美辛、萘洛芬和吡罗昔康的比值最高。②双氯灭痛和布洛芬的比值居中。③尼美舒利、美洛昔康、MK-966 和 Celecoxib 对 COX-2 有选择性抑制作用,比值也最低。因此,迄今大多数发表的论文均假定 NSAIDs 的不良反应是由于其抑制 COX-1 引起的,而其抗炎作用与 COX-2 的抑制有关。

二、选择性 COX-2 抑制剂

(一)美洛昔康

美洛昔康(meloxicam)对 COX-2 的选择性较 COX-1 大 100 倍,近年已在世界各地上市,用于治疗风湿性关节炎和骨关节炎。美洛昔康的 COX-2/COX-1 比值在人重组酶中约

为 0.01,在豚鼠腹膜巨噬细胞中约为 0.33。美洛昔康对大鼠周围关节炎有很强的抑制作用,而该剂量对胃黏膜和肾脏内前列腺素合成仅有轻微作用。在一个有 5 000 名骨关节炎和风湿性关节炎患者参加的双盲试验中,美洛昔康 7.5 mg 和 15 mg 剂量的活性相当于标准剂量的 NSAIDs 如萘洛芬 750~1 000 mg、吡罗昔康 20 mg 和双氯灭痛缓释剂 100 mg。两种剂量下的美洛昔康较标准剂量的 NSAIDs 更少产生胃肠道不良反应($P<0.05$)。美洛昔康因胃肠道不良反应而中止治疗的现象也明显减少。美洛昔康治疗病人中胃穿孔、溃疡和出血现象较吡罗昔康、双氯灭痛或萘洛芬治疗病人更加少见,其他不良反应也明显下降($P<0.05$)。

(二)尼美舒利

尼美舒利(nimesulide)于 1974 年在比利时和美国申请专利,目前正在欧洲国家出售,用于减轻由炎症状态引起的疼痛。与其他 NSAIDs 相比尼美舒利具有特殊的药理作用,即其抑制牛精囊泡微粒体中环氧化酶的作用很弱,仅为吲哚美辛活性的 0.1%,而其减低大鼠周围关节炎和炎症水肿的剂量与吲哚美辛、双氯芬酸、吡罗昔康相类似。在治疗急性和慢性炎症的有限病例中,尼美舒利较安慰剂效果好,与已有的 NSAIDs 抗炎活性相当。流行病学研究发现,长期使用(100 mg,2 次/d)治疗炎症与安慰剂比较无更严重的胃肠道反应。由于尼美舒利对 COX-2 的抑制作用强于 COX-1 的 10~20 倍,更显示其独特的药理特性。而且,尼美舒利似乎对阿司匹林敏感的哮喘病人也是安全的。近期涉及 1 000 余名不能耐受 NSAIDs 的病人的研究证明,接受治疗剂量的尼美舒利的病人中 90~100% 无过敏反应。

(三)克雷考西

其他具有较大的 COX-2/COX-1 选择性的非甾体消炎药物正处于临床开发中。

Monsanto/Searle 公司已研制出此类药物。SC58125 等对 COX-2 体外抑制作用较 COX-1 强 400 倍。其中的克雷考西(celecoxib,SC58635)是一种对人拔牙后中等到严重疼痛有效的镇痛药。在美国进行的 25 个多中心安慰剂对照、双盲 II 期临床试验中,患膝骨关节炎的病人接受剂量为 40 mg,100 mg 或 200 mg,2 次/d,疗程为两周的克雷考西治疗。由医师和病人作出的评估表明,所有剂量的克雷考西比安慰剂有较大的临床改善,而无效停药的情况安慰剂多于克雷考西。不良反应发生率和由于不良反应撤出研究的人在安慰剂组和克雷考西治疗组相当。在一安慰剂对照、双盲 II 期试验中,患风湿性关节炎的病人以克雷考西 40 mg,200 mg,或 400 mg,2 次/d,治疗 4 周。病人早晨关节僵硬状况所有克雷考西剂量组均较安慰剂组明显改善,而关节疼痛的程度在两个克雷考西高剂量组与安慰剂组比较明显减少。服用克雷考西后未见严重不良反应或肾功能变化的报道。克雷考西目前正在关节炎病人中进行 III 期临床试验。

(四)L-475 337, L-758 115 和 MK-966

Merck-Frosst 公司研制的选择性 COX-2 抑制剂 L-475 337 抑制 COX-2 的 IC_{50} 为 20 $\mu\text{mol/L}$,但即使在 10 $\mu\text{mol/L}$ 剂量下对 COX-1 无效(COX-2/COX-1 比值为 1/500)。其减轻角叉菜胶诱发的大鼠爪水肿的 ED_{50} 为 2 mg/kg。L-475 337 口服能减轻角叉菜胶引起的大鼠爪子痛觉过敏,其 ED_{50} 值类似吡罗昔康和吲哚美辛(分别为 0.37 mg/kg 和 1.47 mg/kg)。本品在高达 30 mg/kg 剂量下不会引起胃损伤,但吡罗昔康和吲哚美辛的致溃疡作用 ED_{50} 为 14 mg/kg。本品在猴子身上用 10 mg/kg,2 次/d,共 5 d 的 ^{51}Cr 分泌测定中未发现胃肠道出血。吲哚美辛和氟比洛芬在该试验中用 5 mg/kg 1 d 即有明显的致胃肠道出血作用。而且,在足以减少大鼠胸膜腔炎症渗出液中 PGE_2 浓度的剂量下未见明显的胃损伤。

Merck-Frosst 公司报道的另外一个先导化合物为甲基磺(L-758 115),其对 COX-2 的 IC_{50} 为 $3.38 \mu\text{mol/L}$,而对 COX-1 $>100 \mu\text{mol}$,表明其 COX-2/COX-1 比值 <0.03 。在大鼠角叉菜胶诱导的炎症爪水肿模型中,L-758 115 的口服 IC_{50} 为 0.16 mg/kg ,并无任何不良胃肠道作用。Merck-Frosst 公司的另一个类似的选择性 COX-2 抑制剂 MK-966 正在进行 II b/III 期临床试验。

(五)新的 COX-2 选择性和 COX-2/5LO 双重抑制剂

一些制药公司正研制新的选择性 COX-2 抑制剂。Parke-Davis 公司正在从事对 CI-1004 的临床研究。该化合物为 COX-2 和 5-脂氧化酶(5LO)的双重抑制剂。人单剂量最高 100 mg 时耐受良好,在大鼠和猴子中亦未见胃肠毒性。该药抑制人重组 COX-2 时的 IC_{50} 为 $0.48 \mu\text{mol/L}$,对 COX-1 无明显活性。PD098120-003 为 Parke-Davis 公司的另一种 COX-2 抑制剂,对 COX-1 无作用,不会引起任何胃肠道毒性。

Roche Bioscience 公司的 RS-57067000 对 COX-1 的作用非常弱,在剂量高达 200 mg/kg 时不会造成大鼠胃糜烂。该化合物在人类重组酶的 COX-2/COX-1 比值 <0.0006 。

其他公司也在研制 COX-2/5-LO 双重抑制剂作为抗炎药物。强森公司正在评价 RWJ63556。该化合物抑制人白细胞 LTB_4 生成的 IC_{50} 为 $1.02 \mu\text{mol/L}$,在人外周白细胞中的 COX-2/COX-1 比值小于 0.18 。Procter 和 Gamble 公司已公布了 PGV20229 的数据。其在狗身上无胃肠道毒性,在 RBC-2 细胞中抑制白三烯的生物合成。PGV20229 的 COX-2/COX-1 比值为 0.03 。其中 COX-1 是在人血小板中测量,COX-2 在人单核细胞测量。这些选择性抑制剂除对风湿病人有益外,也显示出减缓肿瘤生长,预防早产,改善哮喘某些症状的作用。

三、小结

正如前面提到,缺氧和众多致炎刺激能增加肺中 COX-2 水平。COX-2 上调加上同时的 LPS 诱发的 COX-1 下调也已有报道。肺部环氧化酶生成的大多是弱的支气管扩张剂 PGE_2 ,同时也生成具有支气管收缩作用的前列腺素类 $PGF_{2\alpha}$ 和 TXA_2 。让人称奇的是,对选择性 COX-2 抑制剂尼美舒利的超过 $1\ 000$ 人的临床研究表明,其在阿司匹林敏感的哮喘病人中耐受良好。

因此,临床上为了避免阿司匹林引起的严重哮喘,以及可能出现的荨麻疹、血管神经性水肿和过敏性休克等反应,应尽量使用对 COX-2 具有高度选择性,亦即具有较小的 COX-2/COX-1 比值的抑制剂,这样在保持较多的抗炎活性的同时将对胃和肾脏的毒性降至最低。已有的非甾体消炎药中双氯灭痛和布洛芬,以及新近研究开发的美洛昔康、尼美舒利和克雷考西均显示出较好的镇痛、消炎作用,而不良反应较低或可以耐受。

(蔡卫民 陈冰)

参考文献

- 1 顾振纶,卞春甫,张银锦主编. 医学药理学. 北京:科学出版社,1996
- 2 芮耀诚主编. 现代药理学. 北京:人民军医出版社,1999
- 3 Gierse JK, McDonald JJ, Hauser SD, *et al.* A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J Biol Chem*, 1996, 271: 15810-15814