

环氧合酶、脂氧合酶 与肿瘤

主编 王兴鹏

HUANYANGHEMEI ZHIYANGHEMEI YU ZHONGLIU



第二军医大学出版社

环氧合酶、 脂氧合酶 与肿瘤

主 编 王兴鹏
副主编 徐 敏 靖大道

第二军医大学出版社

内 容 简 介

本书系统地介绍了环氧合酶和脂氧合酶的分子结构、基因型、代谢、分布和功能,并详细阐述了环氧合酶、脂氧合酶与人类肿瘤的发生、发展之间的关系,以及环氧合酶和脂氧合酶抑制剂应用于肿瘤化学预防的体内及体外研究,对目前存在的一些问题和将来可能的研究发展趋势亦作了简要介绍。内容严谨、科学、系统、实用,适合广大从事消化病学、肿瘤病学研究的各级学者参考。

图书在版编目(CIP)数据

环氧合酶、脂氧合酶与肿瘤/王兴鹏主编. —上海:第二军医大学出版社,2006.6
ISBN 7-81060-606-9

I. 环... II. 王... III. 合酶—关系—肿瘤—研究 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 047101 号

责任编辑 王 勇

环氧合酶、脂氧合酶与肿瘤

主 编 王兴鹏

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433

发行科电话/传真:021-65493093

全国各地新华书店经销

上海锦佳装璜印刷发展公司印刷

2006 年 6 月第 1 版 2006 年 6 月第 1 次印刷

开本:787×1092 1/16 印张:15 字数:373 千字

ISBN 7-81060-606-9/R·464

定价:45.00 元



王兴鹏

1987年毕业于南京医科大学获学士学位，1995年毕业于上海第二医科大学获博士学位，1996-1997和2003年先后两次获德国政府洪堡奖学金于乌尔姆（UIm）大学从事博士后研究。现任上海交通大学附属第一人民医院副院长、消化科主任、教授、博士生导师，上海市胰腺疾病重点实验室主任，上海交通大学医学院胰腺疾病研究所所长，亚太地区胰腺病委员会委员，中华消化病学会胰腺疾病学组副组长，香港大学医学院访问教授，美国《Pancreas》杂志及其他10多本杂志的编委、副主编或审稿专家。先后承担教育部“新世纪人才支持计划”、上海市“科技启明星”及跟踪课题、上海市重点课题、上海市优秀学科带头人计划、上海市教委“曙光计划”等10余项课题。先后获上海市科技进步奖等3项。已发表学术论文170多篇，主编专著6部。为我国《急性胰腺炎诊治指南》、《慢性胰腺炎诊治指南》的主要起草者。

主要参编人员(按姓氏笔画排列)

- | | |
|-----|-------------------------------------|
| 王兴鹏 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学医学院胰腺疾病研究所,教授 |
| 王继恒 | 上海第二医科大学附属仁济医院,上海市消化疾病研究所,博士 |
| 刘文忠 | 上海第二医科大学附属仁济医院,上海市消化疾病研究所,教授 |
| 刘文滨 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学医学院胰腺疾病研究所,博士后 |
| 李 克 | 上海交通大学附属第一人民医院,教授 |
| 李 博 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学泌尿外科研究所,博士 |
| 李 磊 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学医学院胰腺疾病研究所,博士 |
| 李晓艳 | 上海交通大学附属第一人民医院,硕士 |
| 张 丽 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学医学院胰腺疾病研究所,博士 |
| 周 新 | 上海交通大学附属第一人民医院,教授 |
| 房静远 | 上海第二医科大学附属仁济医院,上海市消化疾病研究所,教授 |
| 赵 崧 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学医学院胰腺疾病研究所,硕士 |
| 姚宇锋 | 上海交通大学附属第一人民医院,博士 |
| 夏术阶 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学泌尿外科研究所,教授 |
| 徐 刚 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学医学院胰腺疾病研究所,博士 |
| 徐 敏 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学医学院胰腺疾病研究所,副教授 |
| 翁玉蓉 | 上海第二医科大学附属仁济医院,上海市消化疾病研究所,博士 |
| 董 频 | 上海交通大学附属第一人民医院,教授 |
| 董育玮 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学医学院胰腺疾病研究所,硕士 |
| 韩 伟 | 上海交通大学附属第一人民医院,博士 |
| 谢传高 | 浙江大学医学院附属第二医院,硕士 |
| 楼俪泓 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学医学院胰腺疾病研究所,硕士 |
| 靖大道 | 上海交通大学附属第一人民医院,上海交通大学医学院胰腺疾病研究所,教授 |

序



近年来,众多流行病学研究显示非类固醇消炎药(NSAIDs)对肠癌、胃癌、食管癌以及许多其他器官的癌症有一定的预防作用,其主要机制可能与其抑制环氧合酶-2和脂氧合酶的表达有关。为此,环氧合酶、脂氧合酶与肿瘤发生、发展的关系引起国内外广大学者的浓厚兴趣,并对此进行了大量的临床和基础研究。从花生四烯酸的代谢、环氧合酶和脂氧合酶的结构和作用位点,以及环氧合酶和脂氧合酶对肿瘤新生血管生成及其对各种肿瘤细胞生长、转化、增殖和凋亡的影响,到各自选择性抑制剂对肿瘤发生、发展的预防研究,都取得了重大进展,为消化道肿瘤和其他器官肿瘤的预防和治疗开辟新的有效途径提供了理论依据和实验基础。

王兴鹏教授等多年来一直从事环氧合酶、脂氧合酶和胰腺癌、胃癌、大肠癌等关系的研究,取得了可喜的成绩。他们在大量的研究基础上组织一批中青年科研工作者,就各自擅长的领域进行深入浅出的阐述,撰写了这本专著,系统地介绍了环氧合酶和脂氧合酶的分子结构、基因型、代谢、分布及功能,并详细阐述了环氧合酶、脂氧合酶与人类肿瘤包括胃癌、原发性肝癌、胰腺癌、结肠与直肠癌、肺癌、皮肤癌、乳腺癌、泌尿生殖系肿瘤、头颈部肿瘤等发生、发展之间的关系,以及环氧合酶和脂氧合酶抑制剂应用于肿瘤化学预防的体内及体外研究,对目前存在的一些问题和将来可能的研究发展趋势亦作了简要介绍。

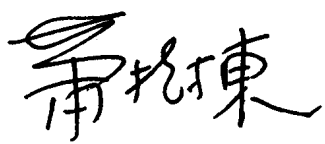
本书及时、充分地反映了环氧合酶、脂氧合酶与肿瘤关系研究的最新进展,具有严谨的科学性、系统性,又不失具体、确切和实用,适合广大

从事消化病学、肿瘤病学研究的各级学者参考。为此,我欣然为此书作序,并推荐给广大读者。

亚太地区胃肠病学会副理事长

卫生部内科消化重点实验室主任

上海市消化疾病研究所名誉所长

 教授

2006年2月

前言

非类固醇消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)作为解热镇痛药物的应用已有百年历史。近 20 年的流行病学调查发现长期服用阿司匹林等 NSAIDs 对胃癌、肠癌、食管癌等消化系肿瘤及其他一些器官肿瘤有一定的预防和治疗作用。进一步研究发现,其主要抗肿瘤机制可能与其抑制前列腺素合成的主要限速酶——环氧合酶(COX)和白三烯的合酶——脂氧合酶(LOX)有关。为此,关于 COX、LOX 与胃肠道肿瘤以及其他一些器官肿瘤发生、发展之间关系的研究成为国内外研究的热点,前列腺素以及其他一些花生四烯酸代谢产物也在人类肿瘤发展过程中的作用得到了很好的研究。众多证据表明,COX、LOX 在人类胃癌、肠癌、胰腺癌等恶性肿瘤的发生、发展过程中起重要作用;研究证实,前列腺素合成在肿瘤细胞增殖、致癌物代谢以及肿瘤转移过程中起重要作用。由 COX 同工酶-2(COX-2)催化合成的一系列复合物在胃癌、肠癌等肿瘤发生、发展过程中起主要作用,是致癌物以及肿瘤发生的增强剂;由 LOX 途径代谢的花生四烯酸产物对肿瘤细胞生长有关的信号传导通路起重要作用,干预这些途径可以抑制胃癌、肠癌、胰腺癌等肿瘤的发展过程。为此,一些选择性 COX-2 抑制剂如塞来西布(celecoxib)和 LOX 抑制剂亦应运而生,其抗肿瘤特性在体内和体外实验已初步得到证实,但是要在临床上应用于癌症化学预防仍有许多问题有待解决。为了进一步深化和推动 COX 和 LOX 与肿瘤关系的研究,我们特邀请了一批长期从

从事该领域研究的中青年学者就其各自的研究成果结合国内外的文献资料进行深入浅出的阐述,撰写了这本专著。

本书本着科学性、实用性、系统性的原则,经过一年多的努力,终于完成。全书共分 24 章,内容涉及生化基础研究、分子生物学、临床流行病学、药理学等。系统地介绍了花生四烯酸、COX 和 LOX 的分子结构、基因、代谢、分布及功能,详细阐述了 COX、LOX 与人类肿瘤(包括胃癌、原发性肝癌、胰腺癌、结肠与直肠癌、肺癌、皮肤癌、乳腺癌、泌尿生殖系肿瘤、头颈部肿瘤)发生、发展的机制,以及 COX 和 LOX 抑制剂应用于肿瘤化学预防的体内及体外研究,并对目前存在的一些问题和将来可能的研究发展趋势作简要介绍,旨在进一步探讨环氧合酶、脂氧合酶和肿瘤的关系,从而揭示某些饮食因素(如脂肪酸)促进肿瘤发生和发展的机制,并为寻找有效的化学预防和治疗开辟新的途径。

在本书的编写过程中,著名消化病学家萧树东教授给予了极大的支持和帮助,并为本书作序,使本书大为增色,在此表示衷心的感谢!

由于编者学术水平有限,加之时间仓促,而且该领域进展十分迅速,一些疏漏、不妥之处在所难免,祈请各位读者予以批评指正。

王兴鹏

2006 年 3 月

目录

1	花生四烯酸的分子结构、功能和代谢	1
1.1	花生四烯酸的分子结构和代谢	2
1.2	花生四烯酸及其代谢物的功能	4
1.3	讨论	6
2	环氧合酶的分子结构、基因型、分布和功能	8
2.1	环氧合酶的分子结构	8
2.2	环氧合酶的基因型	11
2.3	环氧合酶在体内的分布及其功能	14
2.4	讨论	14
3	脂氧合酶的分子结构、基因型、分布和功能	17
3.1	5-脂氧合酶的表达、基因型、分布和功能	17
3.2	12-脂氧合酶的表达、基因型、分布和功能	22
3.3	15-脂氧合酶的表达及功能	23
3.4	讨论	24
4	非类固醇消炎药和环氧合酶抑制剂的药理学	26
4.1	非类固醇消炎药的分类	26
4.2	选择性 COX-2 抑制剂的药理学	28
4.3	NSAIDs 和选择性 COX-2 抑制剂的比较	32
4.4	讨论	35
5	脂氧合酶抑制剂的药理学	38
5.1	5-LOX 抑制剂的药理学	38
5.2	12-LOX 抑制剂的药理学	46
5.3	讨论	47
6	脂质代谢与肿瘤概论	49
6.1	不饱和脂肪酸的种类	49
6.2	不饱和脂肪酸对肿瘤的作用概述	50

6.3	不饱和脂肪酸在肿瘤中的作用机制	51
6.4	讨论	54
7	非类固醇消炎药对肿瘤化学预防的流行病学	57
7.1	NSAIDs 与消化系肿瘤	58
7.2	NSAIDs 与其他系统肿瘤	60
7.3	讨论	61
8	环氧合酶、脂氧合酶与胃癌	64
8.1	环氧合酶与胃癌	64
8.2	脂氧合酶与胃癌	68
8.3	讨论	70
9	环氧合酶、脂氧合酶与肝癌	73
9.1	环氧合酶与肝癌	74
9.2	脂氧合酶与肝癌	76
9.3	讨论	79
10	环氧合酶、脂氧合酶与胰腺癌	83
10.1	环氧合酶与胰腺癌	83
10.2	脂氧合酶与胰腺癌	86
10.3	讨论	88
11	环氧合酶、脂氧合酶与结、直肠癌	91
11.1	环氧合酶与结、直肠癌	91
11.2	NSAIDs 在结、直肠肿瘤的化学预防治疗中的作用	96
11.3	脂氧合酶及其产物与结、直肠癌	98
11.4	讨论	100
12	环氧合酶、脂氧合酶与肺癌	104
12.1	环氧合酶与肺癌	104
12.2	脂氧合酶与肺癌	108
12.3	讨论	109
13	环氧合酶与皮肤癌	112
13.1	皮肤结构	112
13.2	环氧合酶与皮肤	113
13.3	COX 抑制剂与皮肤癌生成	115
13.4	转基因或基因敲除方法探讨体内 COX - 2 的功能	116

13.5	讨论	117
14	环氧合酶、脂氧合酶与乳腺癌	123
14.1	环氧合酶与乳腺癌	123
14.2	脂氧合酶与乳腺癌	130
14.3	讨论	132
15	环氧合酶、脂氧合酶与泌尿生殖系肿瘤	135
15.1	环氧合酶与膀胱癌	135
15.2	环氧合酶、脂氧合酶与前列腺癌	140
15.3	环氧合酶与肾癌	145
15.4	环氧合酶与其他的泌尿生殖系肿瘤	146
15.5	讨论	146
16	环氧合酶、脂氧合酶与头颈部肿瘤	149
16.1	环氧合酶与喉癌的关系	150
16.2	环氧合酶与鼻咽癌的关系	150
16.3	环氧合酶与下咽癌的关系	151
16.4	环氧合酶与口腔癌的关系	151
16.5	环氧合酶、脂氧合酶抑制剂与头颈部肿瘤的治疗	152
16.6	讨论	153
17	环氧合酶、脂氧合酶与肿瘤细胞的生长及凋亡	155
17.1	环氧合酶与肿瘤细胞的生长及凋亡	155
17.2	脂氧合酶与肿瘤细胞的生长及凋亡	157
17.3	讨论	161
18	环氧合酶、脂氧合酶与肿瘤的新生血管生成	164
18.1	血管生成	164
18.2	环氧合酶与肿瘤血管生成	166
18.3	脂氧合酶与肿瘤血管生成	170
18.4	讨论	171
19	环氧合酶、脂氧合酶与肿瘤的浸润和转移	175
19.1	与肿瘤侵袭和转移相关的分子生物学机制	175
19.2	环氧合酶在肿瘤侵袭和转移中的作用	178
19.3	脂氧合酶与肿瘤的侵袭和转移	181
19.4	讨论	182

20	非类固醇消炎药抑制肿瘤生长的非环氧合酶依赖途径	185
20.1	非环氧合酶依赖机制的证据	185
20.2	非环氧合酶依赖的靶子和机制	186
20.3	讨论	194
21	环氧合酶和脂氧合酶抑制剂对肿瘤化学预防的临床研究	198
21.1	NSAIDs 和选择性 COX - 2 抑制剂对肿瘤化学预防的临床研究	199
21.2	天然环氧合酶和脂氧合酶抑制剂对肿瘤化学预防的临床研究	202
21.3	讨论	203
22	环氧合酶和脂氧合酶抑制剂对肿瘤放射治疗和化学治疗的增敏作用	205
22.1	环氧合酶与放疗	205
22.2	环氧合酶、脂氧合酶与化疗	208
22.3	COX - 2 抑制剂联合化疗和放疗	209
22.4	讨论	210
23	环氧合酶、脂氧合酶基因的表现遗传修饰在肿瘤发生中的作用	213
23.1	DNA 甲基化和组蛋白乙酰化	213
23.2	COX - 2 的表现遗传修饰在肿瘤发生中的作用	214
23.3	5 - LOX 的表现遗传修饰的研究	216
23.4	讨论	217
24	15 - 羟基前列腺素脱氢酶、环氧合酶与恶性肿瘤	220
24.1	15 - PGDH 的结构与功能	220
24.2	15 - PGDH、COX 和恶性肿瘤发生、发展的关系	222
24.3	15 - PGDH 对肿瘤抑制作用的可能机制	225
24.4	讨论	225

1

花生四烯酸的分子结构、 功能和代谢

多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)是指含 2 个以上双键的一类长链脂肪酸。在微生物体内, PUFAs 的合成通常是以单价不饱和脂肪酸——油酸为底物, 合成途径中有 2 个主要的反应, 即碳链的增长和去饱和作用。链增长是供体(乙酰辅酶 A 或丙二酰辅酶 A)上的 2 个碳原子被引入增加碳链长度, 而亚油酸的链增长和去饱和则有 2 个不同的代谢方向, 见图 1-1^[1]:

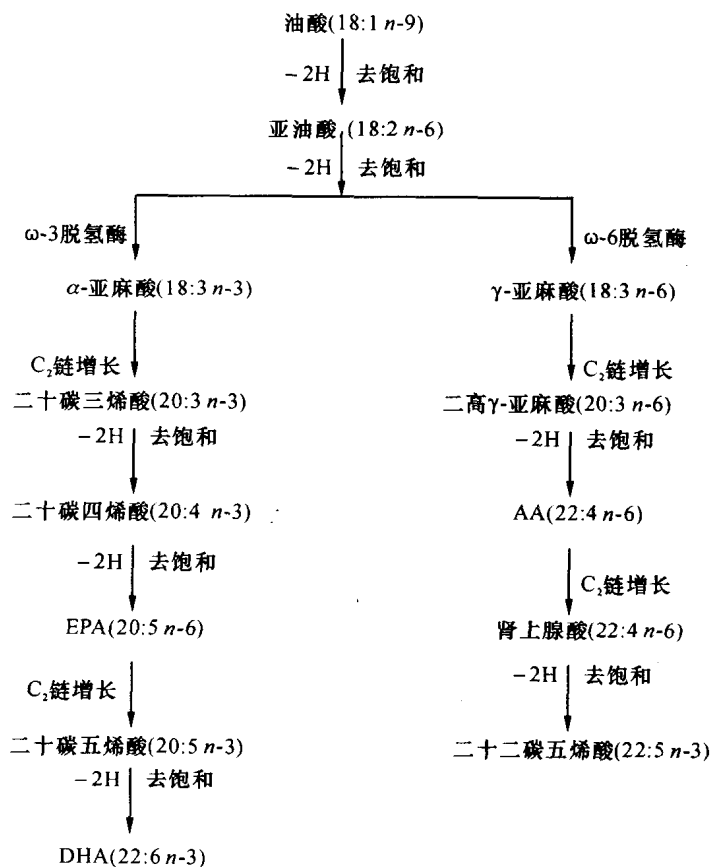


图 1-1 PUFAs 的合成途径

PUFAs 对人体健康的重要作用已为人们所广泛认识,有人也称它们为维生素 F。天然存在的 PUFAs 种类繁多,其中有 3 种显得特别重要,即亚油酸(linolic acid, LA), γ -亚麻酸(γ -linolenic acid, GLA)和花生四烯酸(arachidonic acid, AA)。因人体内不能自行合成它们,而它们对于生命活动又不可缺少,故只能从膳食中摄取,这也就是生化中“必需脂肪酸(essential fatty acid, EFA)”的概念。严格来讲,只有亚油酸才是必需脂肪酸,其他 2 种则可由亚油酸在体内转化获得,但该途径是一种转化率有限的代谢过程,必须在 $n-6$ 或 $n-3$ 脱氢酶的催化下进行,而这 2 种酶常受年龄(婴幼儿期、老年期)、肥胖、糖尿病、饮酒过量、维生素缺乏及矿物元素不足等障碍因素的影响。这些因素会降低脱氢酶的数量和活性,导致担负着维持细胞和机体组织正常功能的多不饱和脂肪酸合成受阻。因此,人们往往需要在食物中补充部分 GLA 和 AA 等 PUFAs 来满足机体正常功能的需要。

目前,关于 PUFAs 方面的研究主要集中在 GLA、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)上。有关这些内容也多见报道,而关于花生四烯酸的研究近年来也正在逐步深入。

1.1 花生四烯酸的分子结构和代谢

1.1.1 AA 的分子结构

AA 是 5, 8, 11, 14 - 二十碳四烯酸,它是哺乳动物体内最丰富,也是最活跃的一种 PUFAs。该脂肪酸含有 20 个碳原子、4 个双键,其中第一个双键起始于从甲基端起第 6 个碳原子上(图 1-2),属于 $n-6$ 系列的多不饱和脂肪酸,简记为 $20:4(n-6)$ 。

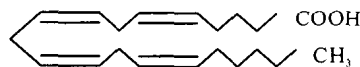


图 1-2 AA 的分子结构

1.1.2 AA 的代谢途径

AA 是多种生物活性物质的前体,在人体内由油酸转化而来。AA 在生物体内主要是以磷脂的形式存在于细胞膜上,在外界刺激因素的作用下,磷脂酶 A_2 (phospholipase A_2 , PLA_2) 降解磷脂生成游离的 AA。另一条可能的途径是磷脂通过磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 降解为乙酰基甘油(diacetyl glycerol, DG),再被二酰基甘油酯酶分解生成游离的 AA。AA 的释放受 PLA_2 和 PLC 的调节。虽然游离的 AA 在正常的生理状态下水平很低,但当细胞膜受到各种刺激,AA 便从细胞膜的磷脂池中释放出来,并转变为具有生物活性的代谢产物。目前知道至少有 3 类酶参与 AA 的代谢,形成具有生物活性的二十碳衍生物(eicosanoids),包括前列腺素(prostaglandin, PG)、白三烯(leukotrienes, LTs)、血栓烷素等。

游离 AA 在环氧合酶(cyclooxygenases, COX)的作用下,先形成不稳定的环内过氧化物(PGG_2 和 PGH_2),然后进一步形成 PG、前列环素(PGI_2)和血栓烷素 A_2 (thromboxane, TXA_2)。 PGI_2 的性质不稳定,在中性溶液中可水解成 $6-\kappa-PGE_1$,然后在肝脏中进一步代谢为 $6-\kappa-PGE_1$; TXA_2 在水溶液中不稳定,很快降解为 TXB_2 。AA 经脂氧合酶(lipoxygenases, LOX)作用生成羟基二十碳四烯酸(HETEs)、过氧化羟基二十碳四烯酸(HPETEs)、LTs 以及脂氧素(lipoxin, LX)。COX 和 LOX 都是双氧化酶,还有一类酶是单氧化酶,叫细胞色素 P450 单氧化酶(epoxygenase, EPO),它分解 AA,生成多种环氧化物

(epoxides),同时也产生 HETEs 等。其代谢途径见图 1-3:

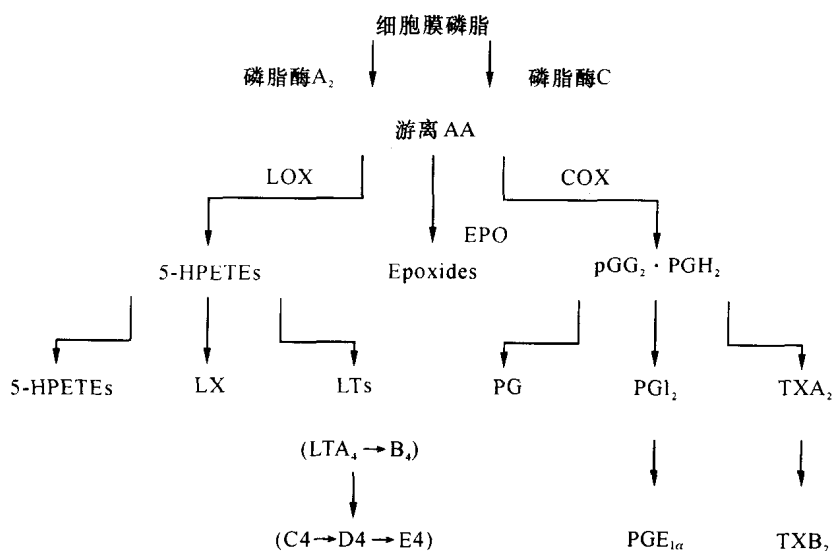


图 1-3 AA 的代谢途径

1990 年 Morrow 等^[2]发现,在氧自由基催化下 AA 可形成内过氧化中间产物,并最终生成一类结构与前列腺素类似的物质,称为异构前列腺素(iso-PGs)。

1.1.3 AA 的存在与性质

AA 广泛分布于动物的中性脂肪中,它是牛乳脂、猪脂肪、牛脂肪、血液磷脂、肝磷脂和脑磷脂含量较少的一种成分(约为 1%),同时也是肾上腺磷脂混合脂肪酸的一种主要成分(15%)。另外,AA 在油料种子的分布也比人们原先估计的要广泛一些,它是花生油的一种主要成分。Sohlek 等人从几种苔藓和蕨类植物中检测到了 AA。在日本沙丁鱼油中,也分析出一定数量的 AA 和一种二十碳五烯酸。AA 也是人体中含量最高、分布最广的一种 PUFAs,尤其是在脑和神经组织中,AA 含量一般占总 PUFAs 的 40%~50%,在神经末梢甚至高达 70%,在正常人血浆中的含量也高达 400 mg/L,而 DH- γ -亚油酸含量为 100 mg/L, GLA 仅为 25 mg/L。与其相对应的 AA 的代谢产物 PGI₂ 和 TXA₂ 也是前列腺素和血栓烷素中最主要的种类。母乳中存在着丰富的 AA,哺乳第 1 周后母乳中 AA 的含量约占类脂物总量的 0.4%。据此推算出母乳喂养婴儿每天每千克体重的 AA 摄入量为 21 mg^[3]。作为自然界生物长期进化的结果,这种现象提示 AA 对婴儿正常发育的重要性。

在真菌中,AA 主要分布于原始的几个纲中,如丝壶菌纲(Hyphochytriumycete)、壶菌纲(Hytridiomycetes)、卵菌纲(Oomycetes)以及被孢霉属(Mortierella)等^[4]。

1.1.4 利用微生物发酵生产 AA

以前 PUFAs 的自然主要来源是动植物,但这往往容易受到资源、气候、产地等外界条件的影响,且因为生长周期长、精炼成本高等限制因素,而无法满足不同社会需求。由于微生物具有生长周期短、培养条件简单、易于纯化、规模化和产业化等特点,决定了利用微生物发酵生产 PUFAs 是一条开发生产新油源的良好途径。

合成 AA 是特定被孢霉菌种的特征。近年来, Shinmen 等^[5]利用高山被孢霉、多头被孢霉的菌株发酵得到 AA,并筛选到多株 AA 高产菌。另外, Li 等还发现添加豆粉、植物油在培养基内会刺激 AA 的产生。Shinmen 发现菌丝体老化 6 d 后, AA 含量可提高 1 倍。

1.2 花生四烯酸及其代谢物的功能

1.2.1 AA 及其代谢物的生理功效

(1) 第二信使作用

细胞内产生的 AA 及其代谢产物在细胞内可发挥第二信使作用。Piomelli 等^[6]发现 AA 活性代谢物二十碳酸类是海生软体动物海兔感觉神经元突触前抑制作用的第二信使——脂质过氧化酶(lipid peroxides, LPO)代谢物,在海兔神经节细胞中能引起双向反应中的迟发成分超级化,介导由组胺等引起的效应,发挥第二信使作用。

AA 及其代谢物亦能促进或放大其他第二信使系统,如环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)。另外 PG(E_1 、 E_2 、 I_2 、 D_2)也能使腺苷酸环化酶活化,致使细胞内 cAMP 浓度增高。

细胞内形成的 AA 及其代谢物亦可释放至细胞外,作为第一信使作用于产生它们的细胞或邻近细胞,通过另外的第二信使产生效应。如在成纤维细胞,激素促进细胞内 PG 合成,而形成的 PG 则作用于细胞表面的受体,促进 cAMP 的形成。

(2) 参与造血和免疫调节

PG 对免疫活性细胞能产生 2 种截然不同的作用,即双向功能。主要表现为:对巨噬吞噬作用的促进与抑制;巨噬细胞抗肿瘤作用的抑制与恢复;对抗体产生的抑制与促进作用;对 Tc 细胞活性的抑制与增强;对 NK 细胞活性的抑制与增强。

PG 对红系造血干细胞增殖分化都有明显的促进作用。

AA 的 LPO 代谢产物(HETEs 及其前体 HPETEs 和 LTs)对免疫细胞和免疫反应有抑制作用,外源性 HPETEs 有直接损伤细胞的作用,而其在体内还抑制淋巴因子产生。 LTB_4 、 LTD_4 和 LTE_4 在浓度非常低时就可抑制免疫功能,抑制淋巴细胞对有丝分裂原刺激的反应及抗体产生。 LTB_4 可诱导抑制性 T 细胞和 NK 细胞活性增强。

(3) 对心血管系统的影响

研究表明, AA 及其代谢物能引起血管舒张,某些血管含有促红细胞生成素(erythropoietin), AA 需经 EPO 代谢后发挥作用。离体和整体实验都发现 5,6-环氧化物具有扩张血管作用。血小板中 COX 的活性很高,当血小板受胶原、血栓素等激活时,能释放二磷酸腺苷(ADP)和 5-羟色胺(5-HT),增加 TXs 合成,从而引起聚集作用。而 EPO 代谢物则能抑制血小板 COX 活性,减少 TXs 产生,从而抑制血小板聚集。这样 EPO 代谢物可能与其他抗血小板聚集因子如 PGD_2 和 PGI_2 有协同作用,而与促血小板聚集因子(ADP、5-HT、TXs)达成平衡。

TXA_2 是血小板中 AA 的一种主要代谢产物,具有促进血小板聚集和诱发血栓形成的作用。 TXA_2 能促使致密管系统中 Ca^{2+} 的游离,引起致密体收缩,并释放出 ADP 和 5-HT,使附近的血小板发生聚集。 PGI_2 是血管壁中 AA 代谢的主要产物,是一种对血小板聚集最有效的内源性抑制剂^[7]。在正常的生理状态下,循环血中 TXA_2 和 PGI_2 的水平处于相对平衡状