

第一节 前列腺素的研究进展

1933年, 美国两位医生Kurzrok和Lieb观察到, 将男人的新鲜精液涂敷于取自白兔子宫肌条上, 能引起强烈收缩或松弛的重反应。1933~1935年, 美国和瑞典有两个实验室分别用入精液和绵羊精囊的提取物作实验, 发现其中含有能使肌肉组织收缩和使血压降低的活性物质。由于最初认为此种物质存在于前列腺的酸性脂类分泌物中, 因而命名为“前列腺素”(Prostaglandin, 简称PG)。实际上, 这个词是一种错误, 因为后来知道, 这种活性物质并非来自前列腺, 而是来自精囊, 并且普遍地存在于各组织中。

1957年Bergström首次从人的精囊尿中分离出第一个结晶PGF_{1α}, 以后又结晶了PGF_{2α}, 证实了结构为最初所推论的那样, 是一种脂肪酸, 因此“前列腺素”这个名称也就一直沿用了今天。

1935年, 从肾脏的髓质中分离出第三种PGA, 并发现它有强烈的舒血管作用和利尿作用。以后, 人们又逐步发现过去未得到验证的脂肪酸化合物如肾脏的髓素(Medullin)、精囊素(Vesiglandin)、肠素(Darmstoff)、虹膜素(Irin)、月经刺激素(Menstrual stimulants)等等, 都是各种前列腺素的混合物。这些发现扩大了人们的眼界。

有关PG研究的迅速进展已将近二十年了, 积累了极为广泛的资料, 特别用PG的避孕和催产效果吸引人们很大的注意。从已有的资料看, PG在体内各组织普遍存在, 显示多方面的生理功能和病理生理的联系, 也提示了PG本身以及其类似物和衍生物做为治疗药物的可能。

最近几年对PG广泛的研究, 不仅促进了药学和临床医学的发展, 也使得对许多生理、生化基本理论问题的认识更加深化。特别是1973

年发现了PG的代谢物(Endoperoxide), 包括 PGG_2 、 PGH_2 , 因而使PG的代谢途径向前推进了一步。

1975年3月在意大利召开的PG国际会议上提出血小板凝集素 A_2 (Thromboxanes, TXA_2) 亦称血小板恶 A_2 , 引起了人们的极大兴趣。1973年12月在美国召开的PG讨论上, 报告了 PGI_2 的作用, 更加引起了对PG的研究重视, 推测它对身体各种细胞功能起着精微调节的作用, 从而也确定了PG在机体中的地位。

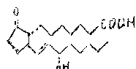
一、化学结构与分类

PG是一类20碳的多不饱和脂肪酸, 都包含有一个被称为前列腺的基本骨架。这个骨架是具有一个五碳环和二条侧链的20碳脂肪酸。

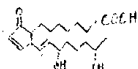
PG的分类是根据习惯命名。根据环外侧链上双键数目的多少分为三类, 分别为1、2和8个双键; 根据环上取代基和双键位置的不同又分为A、B、C、D、E、F、G、H和I等型。现已发现至少有23余种PG (图1)。

PGI 类

A 型

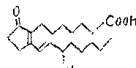
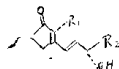


PGE₁

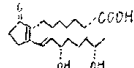


19-OH-PGA₁

B 型

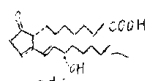


PGB₁



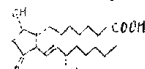
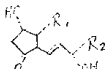
19-OH-PGB₁

C 型



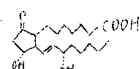
PGC₁

D 型

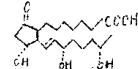


PGD₁

E 型

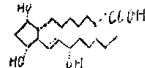


PGE₁

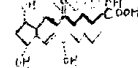


19-OH-PGE₁

F₂ 型

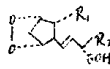


PGF_{2R}

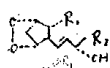


6-11-PGF_{1α}

G 型



H 型



I 型



图2

前列腺素的结构和

PGI₂

PGH

两种活性氧化物的结构

图2

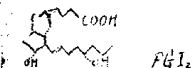
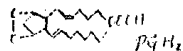
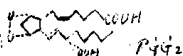
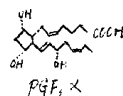
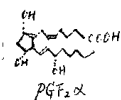
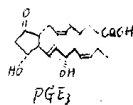
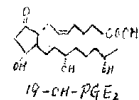
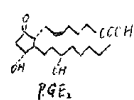
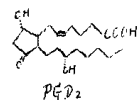
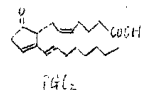
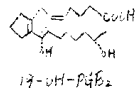
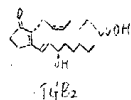
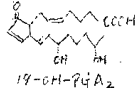
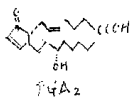
前列腺素的结构和

PGH

PGH

两种活性氧化物的结构

PG₃类



PG₃类

二、存在与分布

PG几乎存在于哺乳动物所有的重要组织与体液之中。1962年后,先后发现人的精液、雄性付性腺、子宫内膜、卵巢、脐带、胎盘、经水、羊水、脑、肺、支气管、胸腺、甲状腺、肾上腺、脊髓、迷走神经、交感神经、心肌、脾、胃粘膜、肠、肾、虹膜、血浆、血小板、脂肪及脑脊液等组织和体液中均含有PG。其中以精液中含量最为丰富,总浓度可达100~300微克/毫升;但其他组织中PG浓度一般不超过1微克/克湿组织。绵羊精液的PG含量仅次于人精液,但马、牛、狗、兔的精液中PG含量都极微。

除动物外,在兰绿藻和一些高等植物中已报导有PG。1972年曾报导在一种柳珊瑚中含有PG的异构体。

三、生物合成和代谢

人和动物的很多组织中都存在着前列腺素合成酶,其中以精囊和肺组织含量最丰富。合成酶存在于细胞的微粒体中。已证明花生四烯酸系PG的前体,在PG合成酶的作用下,经过环化和氧化,分别生成PGE和PGF(图2见16页)。

PGG_2 和 PGH_2 是“内过氧化物中间体”，它们是花生四烯酸转化为 PG 时迅速产生的不稳定中间体。 PGH_2 是 $\text{PGE}_{2\alpha}$ 、 PGE_2 和 PGD_2 的前体。

由 PGG_2 、 PGH_2 到 PGI_2 及 TXA_2 、 TXB_2 的合成代谢途径的旁路的发现，则是近半年来生物合成研究的另一个重要成果。它为凝血机理的研究和寻求新的抗凝药物开辟了一条新的途径。

PG 的代谢研究是在 1964 年合成 H 标记的 PGE_1 后开始的。 PG 在机体内代谢极快，主要是人和动物的很多组织中都存在着 PG 分解酶。 PG 代谢最早的一步是在前列腺素脱氢酶 (PGDH) 作用下，15-羟基脱氢转变为酮基。此时 PG 生物活性大部消失。 PGDH 在肺、肝中存在很多，所以 PG 在肺、肝中迅速代谢转化。

PG 代谢产物可从尿、粪中排出体外。

四、生物合成的抑制物

自从 1971 年发现阿司匹林和消炎痛是 PG 生物合成的抑制以来，至今已报导了数百种化学物质具有这种抑制作用。

现将已经证实能有效地抑制 PG 生物合成的化学物质简单分类如下：

1. 底物和中间代谢产物的类似物

不饱和脂肪酸、 PGG 和 PGH 的双环类似物、稳定的凝血素类似物。

2. 酸性的抗炎药物

水杨酸盐、消炎痛、芳基丙酸、Fenamates 及其类似物、酸性醇醚及其他。

3. 非酸性抗炎药物

4. 其它药物

抗关节炎药物、精神治疗药物、硫基药物及其衍生物、激素和某些

调节剂。

上述这些物质对PG合成路线中可能作用的部位见图3。

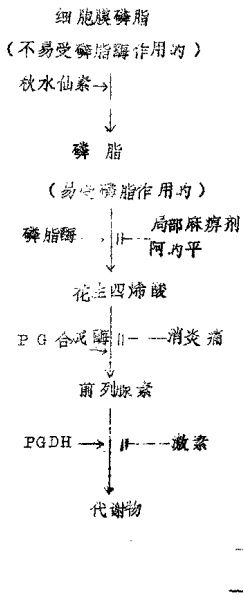


图3 前列腺素合成路线中药物的可能作用部位

五. 生物学作用

PG具有多种多样的生物学效应。这里仅就几个方面，做一简单介绍和讨论。

(一) PG与生殖系统

1. PG与松果体：大白鼠松果体内PGE和PGF的含量，随动情周期而出现周期性的消长：动情前期PG水平开始升高，动情期达到峰值，动情后期则又下降，至间情期降到最低值。

2. PG与下丘脑—垂体：外源性PGE₂和PGF_{2α}可引起大白鼠黄体生成素(LH)成倍的升高，但是黄体生成素释放激素(LRH)抗体可以防止PGE₂所引起的LH的增高。证明PG可以作用于下丘脑或更高级的中枢，引起LRH的释放。

3. PG与卵巢：PG在卵巢功能中起直接作用。已证明在人类黄体原生质膜上有PGF_{2α}的受体。卵子的成熟与释放和PG密切相关。滤泡成熟时，卵巢滤泡中PG的含量增加，如予先用消炎痛处理，则可防止此种增加，同时消除LH诱发的排卵。

PG与黄体的关系比较复杂。在亚灵长类动物，PG对体内和体外的黄体均有溶解黄体的作用。在灵长类动物，PG溶解黄体的作用与子宫内所合成的PG无关。PG对人类，并无溶解黄体作用。

4. PG与输卵管：PG对输卵管的作用与性激素有关。

排卵前雌二醇的增加能刺激PGF在输卵管中的合成，使峡部收缩而防止卵过早进入子宫。

黄体期，孕酮增强PGE₁的反应，而降低PGF_{2α}的反应，使峡部松弛，卵通过而进入子宫。

意义：利用PG抑制剂影响内源性PG的合成。控制孕卵达到子宫的时间，从而干扰着床，达到控制生育的目的。

5. PG与子宫的收缩和分娩密切相关。妊娠子宫在接近分娩时PGE有抑制作用，使之松弛，而PGF_{2α}则使之收缩。月经液中PGE₂含量较多，可能是正常行经时使子宫收缩的生理物质。对于妊娠子宫，PGE₂和PGF_{2α}都能使之收缩，这一作用曾试用于羊床早期流产，以终止妊娠。

意义：PGE₂和PGF_{2α}都曾用于妊娠中期引产和临产前催产，获得成功。在畜牧兽医的实践中，已成功地利用PG的溶黄体功能，促使畜群的同步发情和治疗奶牛的持久黄体症。

6. PG与男性生殖：人精液中含有多种PG，PGE最多（E₁ 25微克/毫升，E₂ 2.8微克/毫升，E₃ 3.5微克/毫升）。在现生育力低下之男子的精液中PGE₂水平显著降低，因此认为男性不育症与精液中PG水平的低下有关。

在畜牧业中已观察到，在绵羊冷冻精液中补加PG后，可提高羊的受胎率。

总之，PG对生殖生物学的基础理论研究及人类和动物生殖的控制均具有一定的意义。

(二) PG与神经—内分泌功能活动的关系

PG广泛分布于脑、脊髓、外周神经及脑脊液中，其中以PGE_{2α}含量最丰富。中枢神经系统可自发地释放PG。局部失血、发烧、创伤等因素或受到电与化学的刺激，均可引起中枢神经系统释放PG，神经兴奋时，还能引起肾上腺、脾和横膈膜释放PG。

在神经—内分泌传递信息的过程中，PGE可增加绝大多数组织细胞内cAMP的含量，有人认为神经递质和激素可能是先释放靶细胞的PG，PG再激活环化酶，产生cAMP，继续传递信息。

PGE 在中枢神经系统有镇静、安定作用，PGE₂ 为易化运动通路。PGE 还具有抗惊厥、抑制动物防御反射及抑制食物摄取的效应。

PG 可使体温升高。PGE 注入猫与家兔下丘脑前部，可引起发热。阿司匹林等退热药通过抑制 PG 合成酶，阻断 PG 的合成，使升高的体温降低。

近来发现脑啡肽和吗啡相似，都能增加神经母细胞的 cGMP，并拮抗由于 PGE 引起 cAMP 的增加，表明 PG 可能也参与吗啡类镇痛药和相应的内源镇痛物质的作用。

PG 在肾上腺能传递系统中起调节作用。当交感神经兴奋时，一方面释放去甲肾上腺素，以传神经冲动，使交感神经支配的器官产生效应；另一方面又释放 PGE，以抑制去甲肾上腺素的释放，这样既可使交感神经的兴奋和抑制相互抵消，使活动趋于稳定，又可防止去甲肾上腺素过度释放，使传递物质不致匮乏。

(二) PG 与心血管—肾脏

1. PG 与高血压

PGE 和 PGA 可扩张外周小动脉，使血流量增加，外周阻力下降，这种作用可能是通过直接影响血管平滑肌张力产生的，也可能是通过对抗血管紧张素和减少肾上腺素能神经末梢释放去甲肾上腺素而产生的。

对于肾脏血管，PGA 使之扩张，肾血流量增加，对肾小管的作用促进钠离子的排泄，这些可能都是外源 PG 降压的基本过程。关于肾脏髓质产生和释放的 PGA 只限于超局部作用，即增加肾血流量和促进排钠。当肾脏缺血时有两方面影响，一方面使肾素释放增多而致血压上升，而另一方面又释放 PG 以改善肾脏本身的血流供应和利钠排泄，如此进行调节，以控制肾素的释放。在正常情况下，周围血管阻力可能是由血管

本身局部释放的PG进行调节(图4)。近来发现PG对扩张血管和降低血压的作用比PGE还。

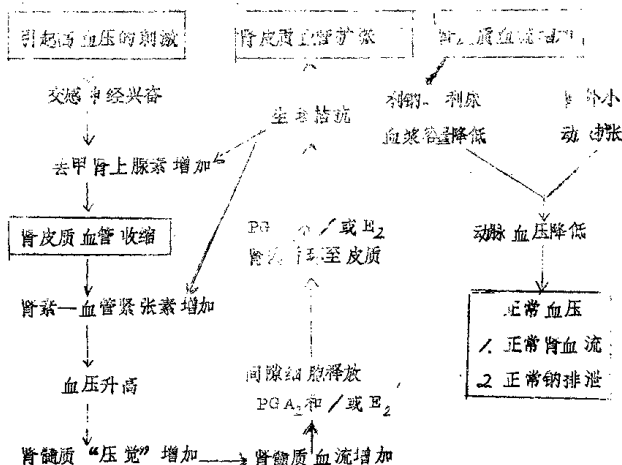


图4 肾脏PG对血压调节的可能机理

2 PG与血栓形成

PGE₁和PGD₂都能抑制血小板聚集, PGI₂的作用更为强大。

在研究血小板的PG合成时,发现TXA₂,它诱导血小板聚集和收缩血管的作用极强,能促使血栓形成。动脉血管壁内皮细胞产生PGI₂能扩张血管并抑制血小板的聚集,从而抑制血栓形成, TXA₂和PGI₂的生物活性恰恰相反,因此被认为是一项新的内环境稳定机制(图5)。

1. 血小板聚集和溶解与其CAMP含量有关，减少CAMP含量可诱导或加强其凝，增加CAMP可抑制聚集或使溶解。PGE₁、PGE₂和PGI₂是通过增加CAMP而有抑制聚集作用。

阿司匹林可防止血栓形成，它是通过抑制花生四烯酸环氧酶因而抑制TXA₂产生而实现的。但是它也妨碍了PGI₂的产生。新近的实验表明，阿司匹林对血小板环氧酶的抑制是长久的，而对血管环氧酶的抑制为时较短，因此认为每周服药一次以防止血栓形成还是合理可行的。

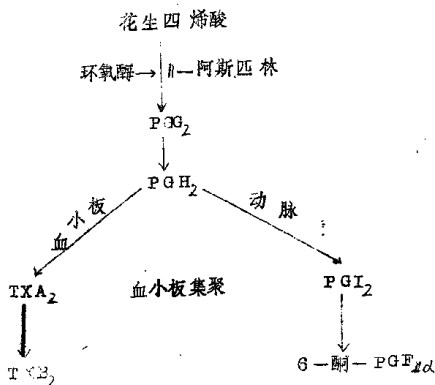


图5 TXA₂与PGI₂的关系

四 PG与消化系统

1. 对唾液： PGE₂可刺激节后交感神经而引起唾液分泌。

2. 对胃液: PGE 和 PGA 可强烈抑制食物。以肠五肽促胃液素所引起的胃液分泌, 其他还可分为: ①减少胃粘膜血流; ②抑制胃壁细胞内儿茶酚环化酶, 使 cAMP 减少, 从而抑制胃液分泌。

意义: 临床已证明 PG 可治疗胃、十二指肠溃疡。

3. 对肠平滑肌: PGE_1 和 PGE_{2d} 均能使肠平滑肌收缩, 产生腹泻。推测这种腹泻可能是由于刺激环化酶生成 cAMP 升高而引起的。

(四) PG 与呼吸系统

许多动物和人的脑实质和气管内均含有 PG 。 PGE 使支气管松弛, 而 PGF 则使支气管收缩, 二者作用相互拮抗。支气管哮喘的产生可能是由于二者之间的平衡失常所致。

PG 对平滑肌是直接通过其本身的特异性受点起作用。

近来应用 PGE_1 气雾剂治疗哮喘取得较好效果, 比及异丙肾上腺素作用强, 持续时间长, 不引起心血管的副作用。

晚近有人证明, 免疫球蛋白 E (IgE) 在支气管哮喘中具有关键的作用。其中包括促进过敏性组织胺和慢性反应物质 (SRS-A) 的释放, 引起哮喘。而 PGE 则可抑制这种释放。这说明 PGE 具有“抗变态反应”的作用。

(五) PG 与细胞功能

PG 是在膜上由不饱和脂肪酸所合成, 所以 PG 合成的量极微。活性很高, 作用迅速, 代谢也快。当激素或其它生物活性物质到达细胞时很可能 PG 就是在细胞膜酶系的作用下, 对细胞内的生理生化过程起调节作用。

曾观察到, 在有丝分裂原和抗原刺激下, 脾白细胞 PGE 的生成增加 2~10 倍。癌变的转型细胞比其他培养细胞所产生的 PG 更多。特别 PGE 的增高更为显著。

促进PG抑制细胞生长并诱导细胞分化，并且能引起出现某些正常细胞生长抑制和生长特征。PG在肿瘤组织中所起的作用是通过cAMP实现的。

PG与人类的骨质疏松和骨吸收有关。在一例肾癌患者，用消炎痛成功降低了其钙的水平。体外实验也证明了一些人类肿瘤所产生的骨溶解作用可为阿司匹林所抑制。

近来发现，巴特氏（Bar tter）综合征，血浆PG显著升高，给予消炎痛治疗，取得了满意的临床效果。

× × × × ×

PG和cAMP的研究是二十年来生物科学和医学科学广大领域中有划时代意义的进展。这两种物质，可能是对身体各种细胞功能起着精微调节作用，活动系统，有着共同的生理意义。另外，在PG理论研究基础上对许多病理过程的新的认识，对疾病的治疗提出了新的可能，目前对合成适当的临床药物，必将带来更多的成就。

参 考 文 献

1. 孙希浩: 前列腺素, 科技资料(第四军医大学编), 2: 50, 1975.
2. 孙希浩译: 前列腺素及血压的控制. 医药文摘(第四军医大学编), 1: 18, 1977.
3. 孙希浩: 内分泌学的新进展. 国内外医学发展概况(总后勤卫生部编), 1977, 24~36页.
4. 孙希浩: 内分泌学的新进展. 医药文摘(第四军医大学编), 增刊: 100, 1978.
5. 孙希浩译: 前列腺素 I_2 是一种细胞机能的新的调节因子. 医学文摘(第四军医大学编) 1: 1, 1979.
6. 孙希浩: 前列腺素 I_2 研究的进展. 白求恩医科大学学报, 2期, 1980.

(生理教研室 孙希浩)

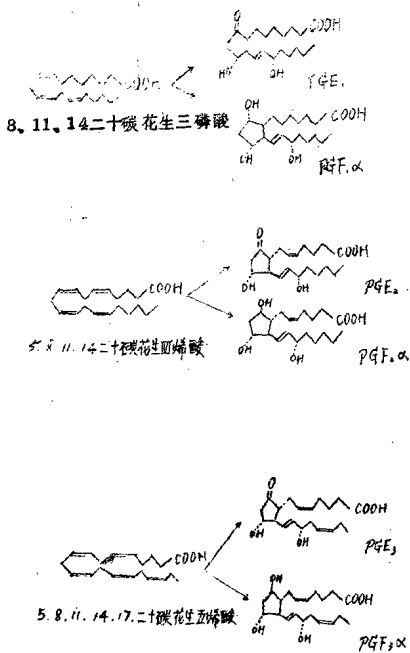


图2 PG的生物合成

第二章 放射免疫分析的基本原理和方法

放射免疫分析(Radioimmunoassay, RIA)最早是用于内分泌学领域。1959年Berson和Yalow利用放射性碘标记的胰岛素和胰岛素抗体的反应,建立了胰岛素的放射免疫分析法。其后各种分析技术迅速发展,几乎能应用于所有微分子(包括类固醇和肽类激素、前列腺素)的分析,还能用于各种蛋白质、肿瘤抗原、病毒抗原、细菌、细菌抗原、寄生虫抗原,以至一些小分子物质(如环型核苷酸等)和药物(如地西泮等)分析,应用范围还在不断扩展。

放射性同位素示踪法具有很高的灵敏度,抗原与抗体的免疫化学反应具有较高的特异性。放射免疫分析就是把这两者结合起来形成的一种微量分析技术,它兼具有高灵敏度(可测得毫微克(ng)到毫微克(fg),即 10^{-12} — 10^{-15} 克水平)和高特异性的突出优点,是迄今其他方法所不能及的。在医学和生物学工作中,常需要在含有千百种复杂有机成分的体液或组织中,分析某一含量极微的成分,这样,放射免疫分析就成为极重要的实验手段。这种方法应用范围广,样品常不需要经过特殊的处理就能作精确定量,样品用量少,操作简单易行,便于规格化和建立自动化程序,无论在实际应用或在理论研究上都是一种有价值和有发展前途的分析法。

(一) 基本原理

放射免疫分析是同位素示踪方法的一种,是同位素稀释法引伸出来的一种新技术。其原理可用下列反应表示: