

前列环素的研究进展

哺乳类动物体内由花生四烯酸经 PGG_2 和 PGH_2 形成的前列环素 (PGI_2) 具有广泛的生理作用,特别是对心血管系统和血小板功能的影响更为重要。它的化学性质不稳定 (37°C 血中 $t_{1/2} = 2\sim 3$ 分钟),很快在体内代谢成无活性的6-氧代- PGI_2 。本文就有关 PGI_2 研究的进展作简要概述。

一、 PGI_2 对心血管系统的影响

PGI_2 是血管中花生四烯酸的主要代谢产物,血管合成 PGI_2 的能力由内向外依次减弱,以内皮细胞合成能力最强。合成在细胞微粒体内进行。

PGI_2 扩张血管平滑肌的作用在某些组织中尤为显著。它是肺循环的强扩张剂,实验证明它能强烈扩张狗和猫的肺血管。升高 PGI_2 水平可以部分地对抗由低血氧、高血二氧化碳等刺激所致的血压升高,这种血压升高是由肺循环收缩引起的。给猪连续注射活的 *Pseudonones earuginosa* 引起急性呼吸衰竭时,给予 PGI_2 可以明显降低肺动脉和肺静脉阻力。

PGI_2 是冠脉扩张剂。消炎痛对抗花生四烯酸扩张冠脉的作用,就可能与它抑制花生四烯酸代谢成 PGI_2 有关。 PGI_2 对开胸狗的完整心脏,也表现有扩冠作用。某些药物,如 SG-75,对冠脉张力的作用是通过 PGI_2 产生的。Edlund 认为,腺苷和 PGI_2 都是可以在心脏形成的扩血管物质,但前者对冠脉血流量的调节作用较为重要。Gregory 认为,心包 PGI_2 可能调节血管紧张素 II 的冠脉收缩作用,它全面调节冠脉阻力的作用可能有限,但对心外膜表面大冠脉的作用则是重要的。

PGI_2 对肾血管、胸膜腔动脉血管及微循环均产生扩张作用,并促进 Na^+ 和水由肾排出。它对猫和鼠的胸主动脉则产生双向效应,低浓度扩张和高浓度收缩, Borda 等认为收缩来自 TXA_2 。 PGI_2 还可使子宫血管阻力下降,血流量增加。

PGI_2 具有广泛的血管扩张作用,因此有降压作用。的确,在静滴 PGI_2 时可见到血压下降。Uehara 认为原发性高血压病人血中 PGI_2 水平降低可能与血压升高有一定关系。但 Fabbri 发现,在静滴 PGI_2 (200 ng/kg/min) 时,对血压无明显影响。

PGI_2 作为血管张力的强效调节物质,可能与某些降压药的作用有关。Fahr 发现可乐宁、双胍肽嗪、哌啶嗪的降压作用均与原发性高血压鼠胸主动脉中 PGI_2 样活性升高有很好的相关性。硝普钠的血管扩张作用与 PGI_2 无关。Axelrod 等认为,糖皮质激素增加血管张力的作用可能是由于它抑制了内皮细胞合成 PGI_2 ,因而在 Cushing 氏病中出现血压升高,反之糖皮质激素不足则可能对降压有利。此外,缓激肽具有促进肺动脉内皮细胞中花生四烯酸向 PGI_2 转化的作用,因此认为缓激肽的血管扩张作用可能是通过 PGI_2 调节的。给兔肌注镇痛新可以提高血管紧张素 II 的升压作用,而 PGI_2 可以对抗这种作用,所以血管紧张素 II 的升压作用受 PGI_2 调节。Gregory 证明消炎痛可增强麻醉狗主动脉注射血管紧张素 II 的冠脉收缩作用。

二、 PGI_2 对血小板的影响

到目前为止, PGI_2 是已发现的血小板凝聚抑制剂中作用最强的一种。 PGI_2 对血

小板凝聚的抑制作用是PGE的30~40倍,腺苷酸的1000倍。它在很低的浓度下即可抑制ADP、胶原、花生四烯酸等诱导的血小板凝聚。其类似物HOE892也有此作用,虽然作用较弱,但口服有效,猪每日口服0.3mg/kg即可产生明显的抗血小板凝聚作用,而在此剂量下对血压无影响。性质稳定的PGI₂类似物Cabocyclin也能强烈抑制血小板凝聚。当血小板已发生凝聚时,加入少量PGI₂还可以使之解聚。它在体内抑制血小板血栓的形成,由于血管壁可产生PGI₂,为正常血管壁不发生血小板聚合物的沉积提供了有效的机制。在动脉粥样硬化部位,由于脂肪过氧化物强烈抑制PGI₂形成,血小板就容易粘附在病灶上。实验表明,局部给予较低浓度的PGI₂即可抑制ADP在仓鼠面部囊袋微循环中导致血栓的形成。PGI₂生物合成激活物Az-1355F和PGI₂类似物R-59274也可产生同样作用。

通过对血管内皮细胞的培养证明,凝血酶所致的小板凝聚和粘附,用阿司匹林处理后明显加强,与6-keto-PGI₂产生减少成平行关系,且可用外源性PGI₂对抗,这表明PGI₂在血小板凝聚方面起着重要作用。低剂量阿司匹林可延长兔皮肤凝血时间,产生抗血小板血栓作用,高剂量则两种作用均减弱。健康志愿者服用单剂(0.3g)阿司匹林后,可有效地延长凝血时间,但剂量为3.4g时,则作用不明显。在老龄志愿者上述现象不明显,因年龄增加,PGI₂合成减少。上述现象均因阿司匹林对TXA₂和PGI₂双重抑制的结果。

PGI₂对血小板数目的减少有保护作用。狗血经心肺血管旁路流通时,注入PGI₂可以使血小板数减少现象和血小板功能异常减轻,2小时后再注入PGI₂则不能阻止血小板数目的减少,但可阻止血小板释放5-羟色胺(5-HT)。猫血中血小板数目在冠状动脉前降支结扎后20分钟内下降30~35%,这一结果可被PGI₂对抗。Fabiani发现PGI₂对

血小板功能有保护作用。

OK-1518是TXA₂合成酶抑制剂。体外试验证明它对鼠主动脉的PGI₂合成无影响,体内试验可增加PGI₂合成,这可能是因抑制TXA₂合成后,前列腺素环内过氧化物血浓度提高,内皮细胞用以合成PGI₂增多,从而产生抗凝作用,Robeit报告低浓度凝血酶条件下出现的小板凝聚可以促进脐静脉内皮细胞释放PGI₂。用阿司匹林处理血小板或内皮细胞可以抑制这种释放,对此Czervionke认为不能用凝血酶作用于内皮细胞或使PGH₂从血小板转移到内皮细胞来解释,而是血小板产生了可促进PGI₂合成和释放的物质。

三、PGI₂对动脉粥样硬化和局部缺血的影响

近年来广泛的研究表明PGI₂与动脉粥样硬化有着密切的联系。在严重的动脉粥样硬化组织中发现有脂肪过氧化物,它是PGI₂合成的强效抑制剂,因此粥样硬化可能与其在病灶中的蓄积有关。D'Angels等报道,来自三名患者的血管粥样硬化灶均不能产生PGI₂,动脉粥样硬化组织合成的PGI₂也较正常动脉组织明显减少,但早期和晚期的硬化损伤组织合成PGI₂则无明显差别,这预示早期的“脂肪条纹”可能是动脉粥样硬化过程中的关键阶段。因此,探讨是否可以通过减少脂肪过氧化物的形成,而延缓动脉粥样硬化是有意义的。此外,Voss,R.通过喂饲高胆固醇食物引起兔动脉粥样硬化的研究表明,PGI₂在主动脉的粥样硬化区较完好区含量高,因此,作者认为在硬化损伤区PGI₂虽升高,但仍不足以阻止动脉损伤斑块的发展。

麻醉狗冠脉阻塞后三分钟注射PGI₂可以降低其堵塞面积。PGI₂降低氧耗、缩小梗塞面积的作用可能对治疗心肌梗塞和心绞痛有益。Hirsch认为,某些心肌缺血和梗塞发作与TXA₂有关。

PGI₂对局部缺血的肝细胞损伤具有保

护作用,在此过程中,升高的ATP和环核苷酸水平起着重要作用。PGI₂预处理肝脏或连续静注PGI₂可以提高鼠在肝局部缺血后的存活率。

四、影响PGI₂生物合成和释放的因素

众所周知,阿司匹林和消炎痛均可通过抑制前列腺素环氧化酶而抑制PGI₂合成。在体内,小剂量阿司匹林主要抑制血小板中TXA₂的合成,提高PGI₂/TXA₂比值,但大剂量时,血管内皮细胞中PGI₂的合成也被抑制;而消炎痛则以抑制血管内皮细胞合成PGI₂为主,使PGI₂/TXA₂比值下降。因此,对于心肌梗塞和心肌局部缺血,小剂量阿司匹林因提高PGI₂/TXA₂水平而产生有益作用,而消炎痛虽可提高冠状动脉对PGI₂的敏感性,但因PGI₂/TXA₂比值的下降更重要,因此产生不良影响。

脂肪过氧化物是PGI₂合成酶的强效抑制剂,如15-氢过氧化花生四烯酸(15-HPAA)可有效地抑制血管内皮细胞微粒体中PGI₂合成。VE作为游离基清除剂,可保护PGI₂合成酶免受抑制,增加PGI₂合成。Gilbert发现,链脲霉素诱发的糖尿病鼠在给予较正常需要量大100倍的VE时,明显提高主动脉所释放的PGI₂。但Pritchard发现,缺乏VE的兔,主动脉产生PGI₂却明显升高。 γ -照射可促进鼠动脉的脂肪过氧化反应,从而抑制PGI₂合成。 $Fe^{2+}-Vc$ 络合物及 Fe^{2+} 与半胱氨酸混合物可激活肺微粒体脂肪过氧化,抑制了TXA₂的合成,而对PGI₂无影响。所以,脂肪过氧化物在体内的作用取决于所在组织及刺激脂肪过氧化反应的方式。Mikhailidis通过孵育PGI₂和人血浆蛋白,发现PGI₂防止血小板凝聚的活性在脂肪酸存在时生物半衰期降低。这说明游离脂肪酸可以将PGI₂从蛋白质的结合部位上置换下来,从而影响了PGI₂在循环中的生物半衰期。

许多研究证明低密度脂蛋白可以降低

PGI₂的释放,这一作用与脂肪过氧化物有关,而高密度脂蛋白则可促进PGI₂的合成。Andersson发现一种来自纤维蛋白或纤维蛋白原的多肽,可使牛肠系膜动脉PGI₂释放增加。静注花生四烯酸可以降低体循环血压,氨基酸可加强这种作用,可见前列腺素的合成受氨基酸的影响。因而,蛋白质和氨基酸均能对PGI₂合成和释放产生影响。

在PGI₂与血管紧张素之间,一方面PGI₂可降低血管紧张素II的升压作用;另一方面血管紧张素II对体外培养的兔肺可增加PGI₂的合成和释放,血管紧张素的这种刺激作用是专特性的,因为去甲肾上腺素及麦角胺所引起的血管收缩作用对PGI₂的生成无影响。但在麻醉狗,主动脉滴注血管紧张素II(25 μ g/kg/min)可减少释入心包的PGI₂量。

Rampart在补体系统与PGI₂的关系研究报告中均指出血清补体系统激活后,补体C₅的分解产物诱发兔主动脉内皮细胞中PGI₂形成的作用与剂量有关,可能补体C₅分解产物通过刺激PGI₂的合成而调节局部血流。

此外,Mikhailidis证明亚油酸在人体内可增加PGI₂合成。Hypokalemia可刺激鼠外周血管PGI₂的产生。二甲基亚砷及其代谢产物二甲基砷可通过抑制花生四烯酸的释放或影响花生四烯酸的利用率抑制培养的主动脉内皮细胞产生PGI₂。吸烟者体内PGI₂水平降低,可能是因尼可丁抑制了PGI₂的形成,Padak等阐明由吸烟妇女所生婴儿的脐动脉PGI₂合成减少。吸含尼可丁的香烟降低PGI₂合成,可能是促使心血管疾病加速发展的原因之一。

许多研究的结果表明,糖尿病人的血管壁PGI₂合成减少。Lubawy等发现注射链脲霉素(50mg/Kg iv)导致糖尿病的雄鼠,14天后其肺的PGI₂合成减少,TXA₂不变,肺PGI₂/TXA₂比值与血浆中葡萄糖的浓度

成反比。

Jorgensen证明随年龄的增大,人的凝血时间缩短,PGI₂合成减少。大剂量阿司匹林在年龄为18~32和28~33岁的两组人可明显缩短凝血时间,而在66~70岁的一组则不能产生如此作用。

不同的生理部位和组织合成PGI₂的能力不同。由于肺可不断产生大量PGI₂,因此使动脉血中较静脉血中PGI₂水平高,因而前者具有更强的抗凝性质。Rozsa等通过生物测定表明,胃部PGI₂水平的高低顺序是:十二指肠>胃窦>胃体;在十二指肠溃疡时,十二指肠内PGI₂水平略下降,但不十分明显。

由此可见,PGI₂合成和释放受多方面因素和多种药物的影响,因此我们可寻找一些影响PGI₂的药物达到影响某种生理作用的目的。

五、有关PGI₂的作用机理

PGI₂可激活血小板的腺苷酸环化酶,升高cAMP水平,产生抗血小板凝聚作用。PGI₂也是通过cAMP影响血管平滑肌张力的。虽然前列腺素类物质可使许多组织cAMP水平提高,但使脂肪细胞cAMP水平降低。

体外试验表明,PGI₂升高鼠脑垂体前叶的cAMP水平与剂量有关,因此可以对垂体功能产生影响,但不影响cGMP水平。

在局部缺血的肝脏,PGI₂对肝细胞的

保护作用是因肝中cAMP含量升高,注射PGI₂可以阻止缺血肝中ATP和cGMP的降低,加速再氧合期间肝中ATP的储存。Sikujara的试验结果也支持这一观点。可见,PGI₂对肝细胞的保护作用与升高肝中ATP和环核苷酸有密切关系。

PGI₂升高许多细胞的cAMP水平,包括培养的人成纤维细胞,人脂肪细胞空泡和豚鼠肺匀浆,但对血小板例外。因此,在这些细胞中,PGI₂与TXA₂系统的相互作用有可能导致类似于在血小板观察到的细胞活动调节,提示PGI₂/TXA₂系统在细胞调节和前列腺素受体的确定方面具有更广泛的生理意义。

六、结束语

综上所述,由于PGI₂广泛的血管扩张作用,将对于研究原发性高血压发生及发展机理、寻找新的降血压药物及其作用机理有所帮助。动脉粥样硬化症与病灶区脂肪过氧化物的蓄积和PGI₂合成能力的下降之间的关系指示我们,是否可通过抑制过氧化反应及提高PGI₂在病灶区的含量以治疗和预防动脉粥样硬化。而PGI₂的扩冠和抗血小板凝聚作用,则可能有助于治疗心肌梗死、心绞痛和心脏局部缺血。总之,PGI₂在心血管作用方面的研究将会促进心血管生理、病理研究的迅速发展。

(参考文献41篇,略)

郭忠武综述 钱定华校 芮耀诚审

· 文摘 ·

由南天竹中分离出5-羟色胺受体拮抗剂

日本多年使用南天竹 *Nandina domestica* Thunberg的果实治疗气喘、哮喘性咳嗽、咽肿胀、子宫出血。该植物中含有多种生物碱,并发现果实的甲醇提取物对离体兔主动脉有选择性的抑制5-羟色胺诱导收缩作用。作者对果实中的5-羟色胺拮抗剂进行了分离和结构测定。

干燥南天竹果实粉末(4 kg)用甲醇(3 × 6 L)提取,室温得729克粗提物再用正丁醇抽提,将此具有药理活性的部分继续用硅胶层析分离,最后由乙酸乙酯重结晶,得到一种无色针状物质,mp. 140~

141°C, [α]_D + 102.0°, 经NMR, MS, UV测定,确定其分子式C₂₀H₂₁NO₃,也测定了结构式,证明为南天竹宁(Nantenine)。

经生物检验证明,南天竹宁可选择性地抑制离体兔主动脉对5-羟色胺诱导的收缩作用,为此可以认为南天竹具有一种5-羟色胺受体的阻断作用。

(J. Pharm. Sci. 《药科学杂志》, 73

(4): 568~570, 1984 (英文))

朱春青 苟奎斌摘 苏中武校