

前列腺素进展概述 (三)

第二军医大学训练部药理教研室 谭建权

二、PG的临床应用

十年前一些研究PG的科学家们曾预言：“在廿世纪70年代PG类化合物将成为一类具有多方面作用的、特效的灵丹妙药”。今天看来这一预言虽未实现，但已有多种制剂用于终止妊娠或引产，效果显著。经临床试用表明，PG似乎超脱了传统药理学对症治疗的一些药物作用范围，而是从病因去治疗某些疾病（表6）。

表6 PG的临床应用

制 剂	适 应 症	作 用 机 制
PGE或先体	高 血 压	抑制脂肪分解、扩张血管
PGI ₂	防止血栓形成	抑制血小板凝集
先体物质	糖 尿 病	降低血糖
PGA ₁ 或先体	胃 溃 疡	抑制胃酸分泌
PGE ₂ 或先体	不能生育的男子	使精液中PG水平提高
PG先体物质	催产、人工流产	增加子宫收缩力使黄体萎缩退化
PGE ₂ 药物	PG产生的肿瘤	减轻消化与循环系统的一些症状

(一) 终止妊娠、引产、催产：自1968

年Viariam用PG催产、引产以来，国内外许多报道一致认为有效。效果虽不如催产素好，易引起子宫过度收缩，但两者合用有协同作用。对有先兆子痫、肾病患者，PG则优于催产素，因PG无抗利尿作用。

PGE终止妊娠较电吸引术优点多，但PG适用于早期妊娠未产妇的术前宫颈扩张，因用机械扩宫颈具有危险性并并发症，采用术前羊膜腔外注射15-甲基PGF₂α得到较好效果。PGE的局部作用使用药剂量减低，因此副作用也减少。15-甲基PGF₂α羊膜腔外单次注射500~800μg或腔内单次注射5mg，成功率分别为90%和97%。注射后发生流产间隔期为13~20小时。

PG对着床后抗生育的可能性，国外曾进行大量试验，成功率不一，有的高达90%，低的仅30%。瑞典斯德哥尔摩卡络林斯卡医院妇产科正在研究脱氧16, 16二甲基-9-乙烯PGE₂及16-苯氧17, 18, 19, 20四烯PGE₂磺酰胺，效果达95%以上。由于PG价昂贵，供应不足，常影响试用计划，但PG用于中、早期妊娠中止妊娠还是大有前途（表7, 8）。

表7 PG用于流产

制 剂	用 途	给 药 途 径	剂 量	成 功 率 %	起 效 时 间 (h)
PGE ₂	早中期妊娠	羊膜外	200μg/2h	93	19
	中期妊娠	羊膜腔内	20mg, 2次/24h	100	15
	月经调节	阴道内	20mg, 2次/4h	90	-
		子宫腔内	1mg, 1次	100	-
15(S)-15 甲基PGE ₂	早中期妊娠	肌肉内	25~50μg/8h	100	18
		阴道内	50μg/8h	100	18

续表7

15(S)-15 甲基PGF ₂ α	早中期妊娠	肌肉内	250μg/2h	100	20
		阴道内	500μg/10h 或2~3.5mg栓剂	100	15
16,16二甲基 PGE ₂	早中期妊娠	阴道内	100μg/栓剂 5次/3h	100	16
16,16二甲基反 式-Δ ² -PGE ₂ 甲酯	早中期妊娠	阴道内	1000μg/栓剂 4次/3h	100	20
PGF ₂ α	早期妊娠 中期妊娠	羊膜外	3~5mg/次	94	12
		羊膜外	初次250μg 在2~4h内 500~1000μg	90	20
	月经调节	羊膜腔内	25mg, 2次/24h	95	28
		阴道内	25~50mg 1~4次/2~4h	97	—
		子宫腔内	5mg 1次	90	—

表8 PG的副作用

作者	例数	副作用
Viirim(1971)	12	恶心、激烈腹痛
坂元(1977)	25	呕吐、轻微腹痛
Caspo(1972)	22	血压变化

(二) 防止心血管疾病、肝衰竭、心肌梗塞：波兰克拉克大学格鲁格斯基等，用PG制剂滴注治疗动脉栓塞要截肢的患者，取得惊人的成绩，约保存40%病人的下肢。预防血小板粘附于人工心肺仪，对晚期肝衰竭的病人生存率提高50%。给胸痛病人注射PGE₁可防止心脏病的发作。第四届国际PG学术会议上有人报道35例早期心肌梗塞或梗塞前的心绞痛患者，并进行双盲法观察结果证实，PGE可防止心肌梗塞的发作。接受治疗的病人，中心静脉压、血小板的聚集和心律不齐的症状均有改善。

(三) 呼吸系统疾病：哮喘是呼吸系统的常见病，多与变态反应有关。过去认为过敏反应的物质为慢反应物质，现已证实这是白三烯的混合物。此外代谢产物LTD₄、LTC₄收缩支气管、使血浆渗漏、造成局部血管阻塞，引起哮喘发作的症状。PGE₂扩张支气管平滑肌的作用比异丙肾上腺素更

强，并能对抗组胺、乙酰胆碱、5-羟色胺和缓激肽引起支气管收缩作用。上海瑞金医院应用PGE₂喷雾吸入治疗5例已并发肺气肿、慢性肺原性心脏病的慢性支气管炎患者，平均每日吸入29~620μg，紫绀消失，肺部罗音减少，疗效明显。但由于PG是酸性，刺激呼吸道粘膜引起呛咳反应，部分病人难于忍受而中止治疗。

(四) 消化系统疾病：PGEs可用于溃疡病、出血性胃炎、肠炎的治疗。由于天然PGE₂易受15-羟PG脱氢酶(PGDH)破坏，而PG类似物15-甲基PGE₂不仅可抗PGDH，且抗溃疡作用强(口服后抑制胃酸分泌的作用显著)。由于只有天然物型者才有活性，因此15(R)-15-甲基PGE₂口服后，通过在胃酸性环境中大部分转变为15(S)-15-甲基PGE₂才能发挥作用。

(五) 抗病毒、抗癌、抗炎：1975年有人报道PGF₂α可抑制细胞中副流感病毒的增殖，1978年又证明PGF₂α降低细胞中单纯性疱疹病毒的发病率。1980和1981年纽约、意大利的病毒学家先后发现PG可以抗病毒，用一种Sendai病毒感染猴细胞，PGA对其有抑制作用，但对宿主也有毒性，故仍在试验中。

抗炎药是抑制环加氧酶,使游离花生四烯酸不能合成PG内过氧化物。这类化合物以Meledofevamine Acid为代表。此外鱼体抗炎药主要抑制磷脂酶A₂的活性,因而抑制了一些炎性介质的产生,这类药物以Macrocorfin为代表。

总之,PG在体内分布广、活性强、功能多而复杂,代谢极快。近年来虽对PG有些了解,尤其近年发现LTB₄及LTD₄以及PGI₂、TXA₂,使PG研究达到极盛时期,各学科均注视PG的研究成果,但目前对PG在临床应用尚未作出最后评价。随着PG理论研究的不断发展,如PG的受点、药代动力学、酶系统、合成和代谢物的研究,预计将会对许多疾病的病理过程有新的认识,PG有可能成为一类多功能有效药物。

第四节 PG合成抑制剂

1971年Vene报道阿司匹林、消炎痛或灭酸类化合物均为PG合成与释放的抑制剂。从以下实验观察到:

一、豚鼠肺匀浆培育中,当加入花生四烯酸作为合成PG的前体,以测定PGE₂、PGF₂α的释出量为PG合成指标。证明阿司匹林6.3μg/ml、消炎痛0.27μg/ml即可抑制PGE₂、PGF₂α的合成率达50%以上。

二、以花生四烯酸为前体,在人血小板孵育试验中,阿司匹林0.3μg/ml即能抑制血小板合成率达50%。

三、3例正常人口服阿司匹林600mg、消炎痛100mg,服药前测定血小板中PG含量为103~118ng,在服药1小时后PG含量降为5~20ng。应用常规剂量阿司匹林类抗炎药物的病人,测定滑囊液、精液和尿液中的PG含量减少,说明PGs合成显著地被抑制。并且临床治疗结果常与其抑制环加氧酶的能力呈平行关系。因为,环加氧酶抑制为理解阿司匹林类药物的治疗效果提供了主要依据。

四、狗脾灌注试验,在脾动脉注入Ad

时,可使脾脏收缩,重量减轻,脾静脉中有释出的大量PG,可达10~80ng/ml。但在灌注Ad后立即灌入消炎痛0.37~4μg/ml,则能使收缩的脾脏松弛,再灌注Ad则PG释放增加的反应可完全消失,脾脏也不起收缩反应。

五、由于内过氧化物的不同,其代谢产物有时往往产生相反的生物效应。因此研究选择性抑制不同催化内过氧化物异构酶的化合物会有很大的应用价值。例如近来有些人对咪唑类化合物很感兴趣,如咪乙氧苯酸(dazoxiben)优先地抑制血栓素合成酶。这类化合物在体内可能有抗血栓形成作用,选择性地减少TXA₂(它促进血小板聚集和血管收缩)的生成,但不影响前列环素PGI₂(抑制血小板聚集和扩张血管)的产生。

阿司匹林类药物应用受限制的原因之一,是它们不能抑制脂加氧酶对花生四烯酸的代谢。事实上环加氧酶的抑制能导致白三烯类生成的增加,这可能是相对地增加花生四烯酸这个底物的量为脂加氧酶所利用,这一效应在某些患者(尤其是支气管哮喘患者)服用阿司匹林类似药物后产生过敏症状中起到一定的作用。天然脂肪酸前体同类物可以作为形成PG及脂加氧酶合成产物的竞争性抑制剂。5, 8, 11, 14, 二十碳四烯酸如花生四烯酸就是其中的一种。此外在许多组织中,钙通道抑制剂如硝基吡啶(Nifedipine)或钙调素抑制剂如fluprazine都能减少各种刺激引起的花生四烯酸、前列腺素及白三烯的释放。这类药物治疗效能究竟如何尚待证实。

六、阿司匹林类药物尽管从1899年开始用于临床,至今有80余年历史。但对其止痛、退热与抗炎作用机制始终未能阐明清楚。自从发现阿司匹林类药物在体外能抑制环加氧酶,阻碍PG的合成与释放,对这类药物的作用机制才有了新的认识,而且成了研究PG广泛生理活性的重要方法。

第五节 PG的作用原理

PG广存在于机体各种组织器官与体液中,其种类繁多,生理活性极强,并表现多样性和复杂性。但含量极微, $t_{1/2}$ 很短, 1ng/ml 即能显著影响平滑肌的收缩。人们认为PG是机体许多生理功能和生化代谢过程的重要的调节剂。目前尚不能用单一机制解释PG对各种组织器官的不同作用,以及同一组织对不同PG反应的显著差异。PG大部分作用是不受肾上腺素能、胆碱能与组胺能阻滞剂和神经节阻滞剂的影响。因此PG的作用并非通过神经传递的,可能直接作用于某些靶细胞或作用于特异性的PG受体或影响机体细胞膜上腺苷酸环化酶而发挥作用。近来研究证明,机体神经与激素在传递生命活动信息时,并非是互不相干的单独活动,而是相互作用、制约、调节、协调一致地产生效应。神经与激素可通过cAMP为媒介,从而促进或抑制其它激素的合成与释放。PG不仅能影响神经递质的释放,还能直接影响腺苷酸环化酶的活性。机体组织中广泛存在cAMP和PG,这样神经递质、激素、PG与cAMP形成一个整体系统(N、H、P、C系统),密切配合,调节机体的生理与生化功能。

一、PG受体:大量证据证明机体组织器官效应上至少三至四种的PG结合的特异性膜受体部位。如PGs、血栓素类及白三烯类受体。人们对PG受体进行竞争性研究,发现各种脂肪酸和甾体比PGE的浓度大2500倍都不能与PG争夺PG结合的特异性受体部位。并认为机体不同组织器官或同一组织细胞中存在不同的PG受体。例如PG对呼吸道支气管平滑肌的作用机制说法不一,有的认为不同类型的PG与细胞膜上不同的PG受体结合产生不同的作用,PGE松弛支气管平滑肌而PGF收缩支气管平滑肌。也可能两者作用于PG受体的不同部位而出现相反的作用。近来有人提出PGE是作用于支气管平

滑肌靠近5-HTD受体附近细胞膜上的PG受体,所以观察到PGE₁松弛支气管平滑肌的作用可以被5-HT拮抗剂1-甲基麦角酸丁醇胺所拮抗。细胞膜上PG与特异的PG受体结合后,PG的羧基脂肪酸可能螯合钙离子而影响游离钙和结合钙离子浓度的平衡,从而控制细胞膜的兴奋性,产生松弛或收缩支气管平滑肌的作用。

二、PG与cAMP的关系:cAMP广存在于人与动物的一切组织细胞内(除红细胞外),其浓度受细胞膜上腺苷酸环化酶(Adenyl cyclase, AC)和磷酸二酯酶(Phosphodiesterase)的影响。已知许多激素或促激素的效应是以cAMP为介导,如肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、5-HT、组胺、PG、甲状腺素、甲状旁腺激素、胰高血糖素、促肾上腺皮质激素、甲状腺刺激素(TSH)、黑色素细胞激素(MSH)、促黄体生成激素(LSH)等在其产生效应的组织细胞均以某种方式增强或减弱AC的活力;改变cAMP的含量而产生各种生理效应。

有人提出凡符合下列三项指标的靶细胞都可看作以cAMP为第二信使。

1. 在激素或介质作用下,离体靶细胞膜上的腺苷酸环化酶能被激活或抑制,并应在产生生理效应之前完整的或破碎的靶细胞内cAMP浓度有明显的改变;

2. cAMP或与其作用相似的衍生物(如二丁酰cAMP)能对相应的靶细胞产生和介质相同的效应。

3. 激素或介质的作用能被抑制磷酸二酯酶类药物所增强如茶碱等药物。

大量证据表明,在许多情况下cAMP的作用主要通过激活蛋白激酶使靶细胞内特异性蛋白质磷酸化而实现生物效应的,并且两者往往呈平行关系。当然cAMP对靶细胞的作用是否全部通过激活蛋白激酶的问题,至今还未完全肯定。

PG对AC的影响比较复杂,在不同条件或不同部位的同一组织可有相反的作用。如PGE₁可降低完整脂肪细胞中AC的活性,但对破碎后的脂肪细胞中的则是激活AC。PGE₁能抑制甲状旁腺素对肾皮质AC的激活,而对肾髓质内层基层水平的AC表现激活作用,而抑制加压素激活肾髓质的AC。

1965年Sutherland在研究各种激素对细胞内生化代谢影响的基础上,提出著名的细胞生物化学理论即cAMP第二信使学说。但在1972年维也纳召开的国际PG学术讨论会议,认为大会的成就是发现激素活性与cAMP之间还存在PG的环节。Kuch认为激素(第一信使)到达靶细胞,激发膜受体,促使PG的合成与释放,然后影响AC改变cAMP

的浓度,激发各种细胞内酶系,从而产生放大效应。这样cAMP第二信使让位于PG, cAMP成为环化酶系统的第三信使, Ca²⁺从第三信使退位到第四信使(表9)。

三、促激素、cAMP与PG的关系:促黄体生成素(LH)、促甲状腺激素(TSH)、ACTH等促激素与细胞膜上特异受体相互作用,激活磷脂酶A₂,促进不饱和脂肪酸的释放,增加了PG的合成与释放。PG再作用PG受体激活细胞膜上AC,改变靶细胞cAMP的浓度,产生一系列的生理生化效应。故促激素信息传递的方式是:促激素→PG→AC→cAMP→生理效应。

四、诱发PG释放的物质(表10):

表10 诱发PG释放的物质

组 织	兴 奋 方 法
大 脑 室	5-HT
皮层感觉区	N刺激中枢兴奋药网状结构刺激
脊 髓	N刺激中枢兴奋药
膈N、膈肌	N刺激、生物胺类
副睾、脂肪	N刺激、生物胺类
上腹部脂肪	激 素
胃	N刺激、胃素
脾	N刺激、胶体
皮 肤	异丙肾上腺素
肠	N刺激、磷脂酶A
肝	胰高糖素
子 宫	分 娩
肾	去甲肾上腺素、缺血
甲 状 腺	髓部瘤
肺	过敏反应、酸性水解酶

结 语

一、PG是一类含有五碳环的20碳长链不饱和脂肪酸,基本结构为前列烷酸。

二、PG广存在于人和各种动物的大多数组织和体液中,以精液中含 量高,种类繁多。PG在体内代谢速度极快,大多数PG一次经肺与肝就被灭活85%以上, t_{1/2}只有一分钟左右。PGA不易被肺灭活。

三、PG具有高度生物活性,极为广泛

前列腺素	组 织 和 作 用	
	增加cAMP	减少cAMP
PG	垂体前叶	肾
	甲 状 腺	胃
	辜 丸	白色脂肪细胞(完整)
	胰 岛 素	小 脑
	心 肌	膀 胱
	膈 肌	
	子 宫	
	黄 体	
	小肠粘膜	
	肺	
	白细胞,淋巴细胞	
	血 小 板	
	骨 髓	
	乳 腺	
	肾	
	脾	
	动 脉	
红 血 球		
PGE ₂	肾 上 腺	胃
	小肠粘膜	白色脂肪细胞
	胚 胎 骨	血 小 板
	十二指肠乳头括约肌	胆囊平滑肌

的生理和药理作用,有类似“激素”作用之称,对机体各系统的生理功能起着极为重要的调节作用。并对许多疾病的发病机制与病理过程提供了新的认识。

四、PG的作用机制目前尚不能用单一机制解释的复杂的作用,PG大部分作用是不受肾上腺素抑制剂、胆碱能阻滞剂、组胺能阻滞剂、神经节阻滞剂的影响,而是直接作用于靶细胞,或作用PG受体。在不同组织器官或同一组织器官不同部位存在不同的PG受体。激素与cAMP之间发现PG为媒介,使cAMP第二信使让位于PG。

五、PG研究已近半个世纪,但近十年来才引起广泛重视,目前国内外临床试用于诱导分娩、节制生育、男子不育症、消化性溃疡、哮喘、休克、高血压、高脂血症、充血性心力衰竭等疾病,尚待深入研究。

PG与PG合成酶抑制剂的药理研究为研究天然PG生理学与病理学提出极为重要的分析工具。(全文完)

主要参考文献

- (1) 谭建权:前列腺素进展概况,第二军医大学全军内分泌专科班,1980
- (2) 王振纲:前列腺素的药理作用及其临床应用,临床药理学上册,上海科技出版社, P184~196, 1983
- (3) 上海科技消息编辑组:前列腺素研究新进展, 1978

展, 1978

- (4) 宋汉英:前列腺素,天津生理科学会,1979
- (5) 金同淳:新的抗体调节因子—前列腺素,国外医学参考资料,1979
- (6) 叶松柏:前列腺素进展,四川生理科学杂志,1979
- (7) Needleman et al: Manipulation of platelet Aggregation by PGs and their Basis for a Therapeutic Approach prostaglandins, 19: 165, 1980
- (8) Samuelsson B: Leukotrienes, The 8th International Pharmacological Congress, 1981
- (9) Goodman, et al: Pharmacological Basis of therapeutics 7th ed. p614~673, 1985
- (10) Vane. J.R.: Prostacyclin: a hormone with atherapeutic potential, J. Endocrinol, 95. p3~43, 1982
- (11) Wolfe. L.S.: Eicosanoids: Prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes and other derivatives of carbon 20 unsaturated fatty acid, J. Neurochem., 38: p1~14, 1982

维生素C进展与临床应用(一)

南京军区卫校(福州)

许景峰 魏文树 苏开仲 曹生乾

前 言

维生素C (Vitamin C, 简称VC) 是已糖醛酸的衍生物,由于具有特效的抗坏血病作用,又称为抗坏血酸(ascorbic acid)。VC是维持人体正常代谢和生理功能的必需物质,而人体内又不能自行合成,主要由食物供给。食物如新鲜蔬菜和水果等是正常人

体所需VC的主要来源。一旦机体对VC的摄入不足或消耗增加,若长时间得不到必要的补充,便可发生VC缺乏症,表现为机体对某些疾病的易感性增加,严重者则引起坏血病。

人类和其他灵长类动物体内之所以不能自行合成VC,从人类进化的观点看,大概