

白三烯与脑血管疾病

第二军医大学药学院药理教研室(上海 200433) 曾国钱 孙笃新 芮耀诚

白三烯(leukotrienes, LTs)是体内不饱和脂肪酸——花生四烯酸(AA)经5-脂氧酶途经代谢的产物,主要包括 LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 。而后二者是过敏慢反应物质(SRS-A)的主要组分。LTs是具有广泛生物活性的脂质自体活性物质,参与机体内许多病理生理反应。LTs的发现虽晚于PGs,但其研究进展很快,利用HPLC,生物测定及放射免疫测定等技术可以很快分离测定组织及细胞中微量的LTs,这些技术大大推动了对LTs的研究,本文简述LTs与脑血管病的关系。

一、脑组织中白三烯的合成

在正常生理条件下,脑组织中LTs的基础水平很低,仅有微量存在^[1]。但在病理条件下,脑组织中LTs的含量大大增加,这些病理条件包括:脑缺血、蛛网膜下腔出血、脑血管痉挛、创伤、感染、癫痫发作等^[2-4]。脑组织在体外与消炎痛或者A-23187一起孵育时,LTs含量也大大增加^[5]。脑组织中能产生LTs的部位按强弱顺序为:下丘脑 \approx 正中隆起 $>$ 丘脑 $>$ 尾状核 $>$ 延脑 \approx 海马回 $>$ 皮质 $>$ 小脑^[6]。脑血管在正常或刺激情况下也可以合成LTs^[7],白三烯主要是体内病理代谢产物,与脑血管病有密切的关系。

二、LTs与脑缺血

脑缺血时,脑内LTs水平大大提高。缺血程度与脑内LTs水平是正相关。Saito等^[8]用放射免疫分析法测得沙土鼠的前脑组织中 LTD_4 的含量为 $3.0 \pm 1.2 \text{ ng/g}$ 组织,缺血15 min后再灌注15 min测得前脑中 LTD_4 含量为 $16.3 \pm 4.7 \text{ ng/g}$ 组织,比未

缺血时高了5倍,如果再灌注的是生理盐水, LTD_4 含量比再灌注血液为低($7.0 \pm 0.9 \text{ ng/g}$ 组织),说明LTs在脑组织中的合成需要氧气的参与,动物缺血后,脑组织中其他部位的LTs含量也升高。我们用沙土鼠作为实验动物,缺血30 min,再灌注2 min,脑组织中LTs含量显著升高,由正常的 $1.3 \pm 0.3 \text{ ng/g}$ 组织升高到 $2.82 \pm 0.9 \text{ ng/g}$ 组织($P < 0.05$)^[9]。

三、LTs与蛛网膜下腔出血

蛛网膜下腔出血(SAH)时脑脊液(CSF)中的LTs含量大大增加。Paoletti等^[10]在患有SAH的病人身上测得腰和淋巴间隙的CSF中的 LTC_4 含量高于正常人,其中淋巴间隙的CSF中的 LTC_4 的浓度大大高于腰部CSF中的 LTC_4 浓度。由动脉瘤造成的SAH病人的CSF中的 LTC_4 含量比原因未明的SAH病人的CSF中的 LTC_4 含量高。在动脉瘤引起的SAH中,伴有血管痉挛的病人其CSF中的 LTC_4 含量高于没有血管痉挛的病人,原因之一可能是血管痉挛造成脑缺血,LTs合成量增加,在SAH时,不仅CSF中LTs含量增加,脑组织中LTs的含量也增加。

四、LTs与脑水肿

LTs在脑水肿的发展过程中可能起重要作用,其证据有下面三点:(1)直接将LTs注入脑实质可导致BBB通透性增加^[11];(2)花生四烯酸诱导的脑水肿能被5-脂氧酶抑制剂阻断而不被环氧酶抑制剂阻断^[11];(3)在人体脑肿瘤中LTs水平与周围组织水肿

的程度是正相关^[12]。将 LTC₄ 直接注入脑组织可致局部水肿。在脑缺血或 SAH 等病变时往往伴随脑水肿的发生, 原因之一可能就是脑组织中产生了超常量的 LTs。

五、LTs 与脑血管的相互作用

脑血管可以合成 LTs, 是脑组织中 LTs 的来源之一。基底动脉和脑微血管均可合成 LTs。我们的工作表明, 猪脑基底动脉在体外培养的条件下, 用 A-2318 刺激, 可以产生 LTs^[7], 用生物测定法测得含量为 70 ± 19 pg/100 mg 血管组织。LTs 对脑血管的作用也是多方面的。首先 LTs 是很强的脑血管收缩剂^[13]。LTs 对脑血管不仅有直接的收缩作用, 还有间接的收缩作用, 它可通过刺激 TXA₂ 的产生而发生作用。我们的工作表明: LTC₄, LTD₄ 在 10⁻⁸—10⁻⁹ M 范围内呈剂量依赖性地刺激牛脑前动脉平滑肌细胞产生 TXA₂ 及 PGI₂, 但对 TXA₂ 刺激产生作用强, 改变了 TXA₂/PGI₂ 的平衡比值^[14]。LTC₄, D₄, B₄ 还能刺激上述细胞及牛脑微血管平滑肌细胞的增殖、DNA 合成及钙内流。LTs 还能增加脑血管的通透性及血脑屏障。所以人们推测, 脑缺血/再灌注后的脑组织中的 LTs 对脑水肿及血管源性的脑缺血起重要作用。在此过程中, 白细胞和巨噬细胞在受损的组织聚集, 这二种细胞在体内是 LTs 的主要来源。

六、LTs 受体在脑组织中的分布

脑组织中 LTs 受体在脑实质及脑血管中均有分布。Goffinet 等^[15]证实, 在小鼠脑组织膜上存在 ³H-LTC₄ 特异结合部位, 其 Kd = 10.39 ± 1.97 nM, Bmax = 49.20 ± 3.80 pmol/mg prot. ³H-LTC₄ 与脑组织膜的结合具有特异性、饱和性及可逆性, 并可被 LTC₄ 及 FPL-55712 取代。Schalling 和 Chang^[16]分别在大鼠及豚鼠脑实质中发现了 ³H-LTC₄ 特异结合部位。LTs 受体在脑实质中的分布是不等的, 在大鼠中以脑干、海马回最多, 下丘脑较少。

LTs 受体在脑血管中也同样存在。Black 等^[17]用大白鼠的脑毛细血管为标本, 观察到上面存在 LTC₄ 受体, 其 Kd = 71.2 nM, Bmax = 9.6 pmol/mg 组织。这种结合具有特异性及饱和性, 且能被 LTC₄ 取代而不被 LTD₄ 及 LTB₄ 取代。

本实验室在培养的牛脑前动脉及微血管平滑肌细胞上也发现存在 ³H-LTC₄ 的特异结合部位。前者的 Kd = 39.2 ± 1.3 nM, Bmax = 19.3 ± 5.1 pmol/10⁶ 细胞。后者的 Kd = 2.00 nM, Bmax = 153.6 pmol/10⁶ 细胞。

LTs 在脑组织中主要是一种病理性的代谢产物, 对它的生理功能目前还所知甚少。人们推测 LTs 在 CNS 中起神经递质或调质的功能。它能长时间刺激小脑的 Purkinje 细胞及刺激垂体前叶黄体生成素 (LH) 的分泌^[18,19]。另外, 从 LTs 对脑血管的作用可以推测它们对于维持血管的正常张力起调节作用。

七、药物的作用

许多药物可以调节脑组织中 LTs 的水平, 这些药物包括 5-脂氧酶抑制剂及 LTs 受体拮抗剂, 它们可以降低脑组织中的 LTs 水平或拮抗脑组织中 LTs 的生物学活性, 因而对脑缺血、脑水肿、脑血管痉挛、蛛网膜下腔出血等具有保护作用。Ban 等^[20]研究证明, 黄酮类化合物可大大降低沙鼠脑组织因缺血而升高的 LTC₄, D₄ 水平(从缺血再灌注的 12.8 ± 3.9 pmol/g 脑组织降至 2.2 ± 1.3 pmol/g 脑组织)。我们发现水飞蓟宾 (200 mg/kg) 对缺血/再灌注沙鼠脑组织中 LTs 水平有显著降低作用^[9], 由不加药物的 2.8 ± 0.4 ng/g 脑组织降至加药后的 1.5 ± 0.4 ng/g 脑组织。水飞蓟宾和秦皮乙素还可降低猪脑基底动脉体外产生 LTs 的水平^[7], 且有较好的剂量依赖关系。但寻找高效低毒的这类药物仍然是一项艰巨的任务。

参 考 文 献

- [1] Wolfe LS. *J Neurochem*, 1982, 38: 1
- [2] Bazam NG. *Biochim Biophys Acta*, 1970, 218: 1
- [3] Yoshida S, et al. *Stroke*, 1980, 11: 128
- [4] Moskowitz MA, et al. *Science*, 1984, 224: 886
- [5] Dembinska-Kiec A, et al. *Eur J Pharmacol*, 1984, 99: 57
- [6] Miyamoto T, et al. *FEBS LETTERS*, 1987, 216: 123
- [7] Lin AY, et al. *Acta Pharmacol Sin*, 1989, 10: 414
- [8] Saito K, et al. *Stroke*, 1988, 19: 1395
- [9] Rui YC, et al. *Acta Pharmacol Sin*, 1990, 11: 418
- [10] Paoletti P, et al. *J Neurosurg*, 1988, 69: 488
- [11] Black KL, et al. *Ann Neurol*, 1985, 18: 349
- [12] Black, KL, et al. *Ann Neurol*, 1986, 19: 592
- [13] Rosenblum WI. *Stroke* 1985, 16: 262
- [14] Zeng GQ, et al. *Acta Pharmacol Sin*, 1990, 11: 530
- [15] Goffinet A, et al. *Eur J Pharmacol*, 1987, 140: 343
- [16] Schalling M, et al. *Eur J Pharmacol*, 1986, 122: 251
- [17] Black KL, et al. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and leukotriene Research*, 1987, 17: 508
- [18] Siggins G, et al. *Ann NY Acad Sci*, 1971, 180: 302
- [19] Hulting AL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985, 82: 3834
- [20] Ban M, et al. *Stroke*, 1989, 20: 248

血栓素 A₂ 受体拮抗剂防治心血管疾病的研究进展

第二军医大学药学院(上海 200433) 汤海峰 姜远英

血栓素 A₂ (TXA₂) 是花生四烯酸 (AA) 的重要代谢产物, 具有强烈地收缩血管和促进血小板聚集的作用。自 1975 年被发现以来, 已有许多证据表明, 它与多种疾病包括妊娠高压、休克、肿瘤转移、不稳定型心绞痛、心肌梗塞、血管移植后阻塞和雷诺氏病等都有密切的关系^[1], 特别在心肌缺血性疾病(包括不稳定型心绞痛、心肌梗塞、缺血早期心律失常、心源性猝死)中起着重要的病理作用。为对抗 TXA₂ 的病理作用, 近年来主要对 TXA₂ 合成酶抑制剂(TXSI)和 TXA₂ 受体拮抗剂(TXRA)进行了大量研究, 发现这类药对 TXA₂ 参与的各种疾病都能起到一定的治疗和缓解作用。

一、对抗 TXA₂ 病理作用的几种途径

首先研究的是环氧化酶抑制剂如阿司匹林, 它不可逆抑制环氧酶, 阻碍 TXA₂ 前体物质 PGEND(前列腺素内过氧化物—PGG₂、PGH₂)的生成, 从而使 TXA₂ 生成减少。但这类药物同时使能对抗 TXA₂ 作用的前列环素(PGI₂)生成减少, 是其最大缺点。

TXSI 克服了环氧化酶抑制剂的缺点, 同时因抑制 TXA₂ 合成酶, 使 PGEND 堆积, 能增加 PGI₂ 和 PGD₂ 的生成量, PGI₂ 和 PGD₂ 均间接发挥对抗 TXA₂ 的作用, 因此得到了广泛的研究。但 TXSI 也有缺点: (1) 堆积的 PGEND 本身可激动 TXA₂ 受体 (TXR, 又称 TXA₂/PGH₂ 受体), 发挥与 TXA₂ 相似的作用; (2) 在病变区 PGEND 可转变为 PGF_{2α}、PGE 等前列腺素,