

前列腺素类与心血管系统

J R Vane (英国, 威尔康研究所)

我们对前列腺素类在心血管系统作用的认识由于70年代凝血素 A_2 (TXA₂) 和前列腺环素 (PGI₂) 的发现而有了显著的改变。此两种化合物在化学上是不稳定的, 同其他前列腺素类一样, 分享有同一前体花生四烯酸。通过化学的或机械的扰动, 此脂肪酸从细胞膜磷脂释放出来, 然后, 通过一串联的酶代谢而成稳定的前列腺素类物质如 PGE₂、PGF₂α、TXA₂ 或 PGI₂。一方面, 血小板的花生四烯酸主要转变为凝血素 A_2 , 它是不稳定的血管收缩剂及血小板聚集物质 (半衰期为30秒)。另一方面, 血管壁内的花生四烯酸则转变为前列腺环素, 本品是不稳定的血管舒张剂及抗血小板聚集物质 (半寿期 2~3 分钟)。因此, 我们认为前列腺环素是主要防止血小板聚集物沉积在血管壁的天然物质。而且, 在生物学上前列腺环素及凝血素 A_2 体现了体内调节血小板聚集能力的自身稳定机理的两个对立面。显然, 操纵这一调节机理影响血栓及止血栓子的形成。

除血小板外, 已证实某些其他组织 (包括吞噬性白细胞) 也可生成 TXA₂。除血小板外的组织内的 TXA₂ 的作用尚不清楚。

迄今的实验表明, 前列腺环素是所有动、静脉中花生四烯酸的主要产物。从大鼠大脑分离的微血管 (主要毛细血管) 以生成前列腺环素占优势, 此外对微循环知之不多。

大血管壁合成前列腺环素的能力以内膜表面最大, 向外膜逐渐减小。取自血管壁的细胞培养更证实内皮细胞生成前列腺环素的活性最强。其他细胞包括培养的肌细胞和间质细胞 (很可能是成纤维细胞), 如心包膜及心外膜的表面那样也生成前列腺环素。由于细胞膜的任何变形可致前列腺素类释放增加, 故有理由推测, 随着心脏的每一次搏动, 心包脏层和壁层的伸展就导致前列腺环素的释放, 它可作为两层间的天然润滑剂。在这方面前列腺环素的第三种活性 (当用于减少实验性诱发胃溃疡时称做细胞保护) 可能是重要的。也有这种可能性, 任何释放的前列腺环素使心脏外表的冠状血管处于正常状态, 或许也可防止血凝块流入心包腔。

前列腺环素与功能性充血有关, 其主要证据见于胃粘膜, 前列腺素合成酶抑制剂如阿司匹林及消炎痛减少胃粘膜血流并引起糜烂。但阿司匹林样药物并不引起动物或人的正常冠脉收缩, 这表明连续产生的前列腺环素对正常心脏并不具有血管舒张活性。使人注意的是 Friedman 等观察了 9 名冠状动脉疾病患者 (8 名有心绞痛), 发现消炎痛可使血压增高, 平均为 20mmHg, 增加了心肌需氧量, 冠脉流量降低了 40%。当时患者正接受 β-阻滞剂及硝酸盐治疗而使结果变得复杂, 而此两药物皆可与消炎痛相互作用, 但他们却认为在冠状动脉疾病中内源性前列腺环素的释放为维持冠脉循环起了作用。

也有实验证明外源性前列腺环素对急性缺血性心脏有良好的作用。在实验性心肌梗塞试验中, 静脉内输入前列腺环素有抗心律不齐作用, 而且也缩小梗塞范围 (狗和猫) 以及减少溶酶体酶的释放。现今几种研究确证了 Lefer 等 (也包括 Riberio 等) 最初的观察, 他们指出结扎了狗的左冠状动脉前降枝后, 静脉输入前列腺环素经 6 个小时, 可使梗塞范围及死亡

率大大地减少。前列腺环素可导致非缺血性心肌的血流降低，而对缺血性心肌的血流则无影响，出现这种有利的作用可能是与它的“细胞保护”活性有关，而不是其抗血小板或血管扩张剂的活性。令人感兴趣的是给狗输入前列腺环素也可防止致命的内毒素休克。这种防护与心肌线粒体的结构和功能的正常有关，这与通过酶测定及电镜检查观察到内毒素血症而产生的线粒体功能降低和破坏大不相同。

另一方面冠状动脉疾患涉及血小板和凝血素 A_2 释放的作用。患者发作心绞痛后，凝血素 A_2 释放入冠状窦血内的量增加，但难以辨别这是原因还是结果，或归因于何种细胞。Hirsh等推断通过长导管穿过心脏采集血样对缺血性心脏病患者测定冠脉内凝血素 A_2 含量是可靠的方法。当然，如果凝血素 A_2 是引起心绞痛的原因，那末阿司匹林应能防止其释放及随之发生效果。

有人提出许多疾病是与前列腺环素—凝血素 A_2 系统的不平衡有关，这包括动脉和静脉栓塞、动脉粥样硬化及糖尿病。在有血栓形成趋向的疾病时，可能凝血素 A_2 含量升高或前列腺环素含量降低或二者都降低，而在某些伴有出血趋向增加的疾病则发现相反。

合成的前列腺环素是一种稳定的冷冻干燥制品（商品各为Epoprostenol, Flolan），可应用于人。当给健康志愿者静脉输注时，可产生与剂量相关的抑制血小板聚集、小动脉血管舒张、皮肤温度增高及面部潮红等作用。较快速度输注时，头痛是常见的副作用。

体外循环使血液与不能生成前列腺环素的人工表面相接触。在此过程中，人体经过炭血灌注及延长的心肺分流后，发生了血小板减少及血小板止血功能受损并造成出血的重大问题。在心肺分流之际微血栓的形成也会引起脑并发症，有时发生于分流之后。体外循环的动物模型显示了前列腺环素血小板节制作用，这一点在人体也得到证实。

对正以炭血灌注的暴发性肝衰竭患者输入前列腺环素防止了血小板计数的降低和 β -凝血球蛋白升高（与对照组比较）。Gimson等现在每日进行约200次炭血灌注以输入前列腺环素保护血小板来治疗76名暴发性肝衰竭患者。对31名病人当有Ⅲ度脑病征候时（几乎总在睡眠，但可唤醒、讲话不连贯及明显的精神混乱），即开始给予连续炭血灌注，其生存率竟达65%。另外，这一组脑水肿的发生率较那些炭血灌注开始较迟一组为低（后组已明显有Ⅳ度脑病征候；不能唤醒，但对疼痛刺激可有或无反应）。作者们认为这可能是改善生存率的主要因素。后一组的生存率为20%，因而76名患者的总生存率为38%。这些结果（特别是那些早期开始治疗的）与在标准加强护理下患者的15%生存率相比要高的多。

前列腺环素用于几个心肺分流的双盲临床试验结果已经发表。治疗组在术后头18个小时内维持了血小板的数目和功能，而且失血减少。Longmore等的试验则表明失血减半，这种降低有统计学意义。前列腺环素的节制肝素作用已被证实，且其舒张血管的作用也是无疑的；实际上这些作用对控制分流内高压或许是有益的。

对动物的观察，血液透析期间，在不用肝素的情况下，应用前列腺环素可防止血小板损失和血凝固，此点对人也得到证实。特别是前列腺环素在透析前由静脉内输注，并在透析期间输入动脉线。前列腺环素可作为唯一的抗血栓形成剂在血液透析期间安全地代替肝素，而且当抗凝血禁忌时，更有其优点。其实，Turney等在透析期间安全地用前列腺环素代替肝素已超过50例患者。

对前列腺环素治疗的评价仍处于初期，许多试验尚在进行，多数基于静脉或动脉内输注72小时。报道的试验及个别病例虽然是初步的，不过指出前列腺环素治疗是可取的。

在报道的试验中，为了减轻末梢血管疾患的缺血性疼痛及溃疡愈合，前列腺环素对病人是有益的。最初对24名患者作的前列腺环素双盲临床试验证明治疗组有显著的改善。其中12名患者于静脉输入安慰剂，历时4天，在6个月时仅有1例显示改善，此期间有3例死亡，另6例接受了外科治疗。其中15名输注前列腺环素4天的患者（平均7 ng/Kg/分，静注），1个月时10例有极大的改善，到6个月时有8例仍很明显。此时该组中有2例患者接受了外科治疗，1例死亡。Zygulska-Mach等对3例突然发生视网膜中央静脉阻塞的患者输入前列腺环素，其中有两例在头48小时内进行治疗的患者得到改善。

前列腺环素对雷诺氏现象也有明显的和长期的改善，24名患者中有21例的发作次数、时限及严重程度显著减低，病情改善持续了几周（平均9~10周），而且在输注后6个月有3名病人仍有主观的改善。疼痛减轻是显著的特点，通过手和指部温度的增高，可推测与血流增加有关。Belch等也报道了治疗5例患者有4例获得成功，另一双盲临床试验已证实持续输注前列腺环素6周或更久，对治疗雷诺氏现象有益。

Gryglewski等首先证实对腿部缺血性疾病患者输注前列腺环素有效，有10例缺血性发作患者输入本品后取得显著地改善，也包括一过性缺血性发作及出血性中风患者。用前列腺环素治疗的全体10名患者症状的迅速好转较预期的为快，有6例在输入后6个小时内即见效。1例死于两周后的第二次发作，其余9例恢复了功能迄今已6个月。

前列腺环素已成功地用于少数原发性肺动脉高压及1例子痫前期毒血症。Yui等叙述了9例对毛地黄及利尿剂治疗无效的重度充血性心力衰竭患者静脉输入前列腺环素获得疗效。平均肺毛细血管楔压、平均动脉压、体循环及肺循环血管阻力均降低，而心率、心指数及心搏指数皆增高。面部潮红是仅有的副作用。

Bergman等对冠状动脉疾病患者输注前列腺环素，其对心绞痛的急速效应非常令人鼓舞（疗效与短效硝酸盐相似），值得进一步评价。Szczeklik等发现对不稳定型心绞痛患者静注前列腺环素有效。Hall等从他们对5名冠状动脉疾病患者的研究结论说，前列腺环素可安全地直接注入病变的冠状动脉。Chierchia等发现静脉应用前列腺环素于9例变异型心绞痛，有8例对缺血发作次数、严重程度及持续时间没有作用，缓解较长只见于第9例。

血栓性血小板减少性紫癜曾报道为缺乏前列腺环素，给两名此类紫癜患者注入本品未能使循环血小板数增加；不过，FitzGerald等报道1例此种病人在输注本品的18天期间，血小板数增加，神经状态改善。他们有信心地结论说，本品对此类紫癜疗效作适当的评价是有根据的。

Mundy等研究表明给狗输入前列腺环素保护移植的肾脏不受超免疫排斥。Leithner等现已证明8例慢性肾移植排斥患者，静脉输注本品（5 ng/Kg/分）5天，结果血小板被肾的消耗较少，移植肾的功能改善。另有报道用Sack's液与本品一起冷藏狗肝保存达48小时，然后成功地进行了移植。

显然，有许多临床状态对前列腺环素治疗有反应，其治疗地位将在今后几年内给予确定。必须恰当地强调其抗血小板及血管舒张的活性，但这些暂时的性质能够说明长期疗效吗？本品也可能还有激活纤维蛋白溶解的作用。然而对细胞保护作用需要作更多的研究，例如说明梗塞范围的局限性。本品在细胞保护性质的作用已举例如前，其他尚有保护实验动物的肺免遭内毒素休克所致的损伤及保护离体灌流的猫肝免于低氧损伤。有趣的是，当从血液分离出血小板并随后洗涤时，前列腺环素确实提高其体外的生活力。正常血小板生存约10小

时，而用本品制备的血小板可保持功能达72小时。所有这些研究说明本品对细胞及组织的保藏有潜在的较广泛的治疗作用。

显然，随着今后几年内通过对前列腺环素在体内形成的研究以及本品与其同类物对许多心血管疾病的试验，我们对前列腺环素在心血管疾病的原因和治疗的知识将会极大地增加。

(参考文献59篇，略)

[Br Heart] 《英国心脏杂志》，49 (5) :405~9, 1983 (英文)]

田鄂华译 俞平校 张紫洞审

酮 康 唑

澳大利亚国家药物情报服务部

药 理 学

分类 抗真菌剂。

与其它药物的关系 酮康唑是一种与克霉唑、霉可乃除及益康唑有关的衍生物。它与现时通用的咪唑类不同之处在于口服后有效。

作用部位与途径 酮康唑的主要作用机理是通过在体内麦角甾醇生物合成中，阻断羊毛甾醇脱甲基作用，结果造成细胞膜缺陷。酮康唑不同于克霉唑和霉可乃除，它很少或不会引起克霉唑和霉可乃除所表现的杀

真菌作用的直接膜损伤。在人的成纤维细胞和真菌的混合培养物中，酮康唑在 0.01 μ g/ml 的浓度时，强烈地抑制白色念珠菌的生长，而在 100 μ g/ml 时，仅对哺乳动物细胞是有毒的。在同样低浓度时 (0.01 μ g/ml)，酮康唑完全抑制了菌丝体的形成，后者在对照培养基中是占优势的。酮康唑在非常低浓度的生长抑制效果，尤其对菌丝体形成的抑制，说明它在人体内当宿主吞噬细胞与一小群较易清除的病原体相处时具有活性。酮康唑在体外对许多生物的抗真菌活性已用琼脂稀释法确定：

生 物 (试 验 数)	酮康唑浓度 μ g/ml			累 集 抑 制 %							几 何 均 数 MIC
	0.125	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	
粗球孢子菌 (10)	20	90	100								0.23
荚膜组织胞浆菌 (9)	44	89	100								0.17
皮炎芽生菌 (12)	17	25	33	58	100						0.70
白色念珠菌 (10) **							20	40	60	100	27.86
热带念珠菌 (5)	20								40	100	13.82
絮状表皮癣菌 (9)	100										0.06
犬小孢子菌 (7)					17	50	67	100			6.35
须发癣菌 (8)		12					25	100			5.19
深红色发癣菌 (18)	6		17		22	56	78	100			7.70