

白三烯的植物神经药理

40年前人们发现在速发型变态反应时，豚鼠肺脏可释放一些引起平滑肌缓慢而有力收缩的物质，称为慢反应物质（SRS-A），以后证明这类物质是花生四烯酸（AA）经脂氧酶代谢的产物并命名为白三烯（LTs）（译者注：LTs分为LTC₄、LTD₄、LTE₄和LTB₄），具有广泛的生理和病理效应。

一、白三烯的全身作用

抗原或SRS-A引起的急性过敏反应，其特征为循环障碍（包括血压和心率变化）、过速型心律失常，心肌缺血和休克，现知这些症状均与LTs释放有关。LTs（小剂量）引起的血液动力学改变的早期效应为全身血管收缩、外周总阻力增加，并有短暂心收缩力增强，表现为升压，后者可能与增强交感神经活动有关，因在升压高峰期循环血中儿茶酚胺（CA）浓度增加。LTs在豚鼠引起的升压反应可被AA环氧酶抑制剂所阻断。血栓素A₂（TXA₂）可能起重要作用，因为选择性TXA₂合成抑制剂OKY-1581可以阻断LTs引起的升压反应，但大剂量LTs引起的血流动力学改变似与AA的环氧酶代谢产物无关。较大剂量的LTs出现的降压反应机理较复杂，其中心收缩力减弱所致的输出量减少似起重要作用；此外，可能因血浆外渗，血容量降低导致静脉回流减少，进一步使心输出量减少。外周血管对升压物质反应性降低以及交感末梢释放去甲肾上腺素减少可能也与LTs的降压反应有关。

二、白三烯与呼吸系统

现知哮喘的病理学特征为：（1）支气管收缩，（2）支气管管壁增厚，（3）粘液分泌增加，（4）支气管对收缩性刺激高敏。当敏感者吸入抗原或吸入从致敏人肺或

实验动物制得的SRS-A可以触发上述病理改变的出现。由于抗组胺药或抗胆碱药对吸入抗原引起的哮喘发作几无效，因而人们把注意力转向SRS-A的活性成分——半胱氨酸类白三烯（即LTC₄、D₄及E₄）。事实上这类物质的支气管收缩活性远较组胺为强（至少有三个级差），作用出现缓慢而持久，主要降低肺活动顺应性。LTC₄及LTD₄还可导致粘膜水肿和刺激粘液分泌。过敏原（如花粉）引起的支气管收缩，可为LT合成抑制剂U-60257所阻断，但不受抗组胺药或环氧酶抑制剂消炎痛所影响。LTs亦可由非免疫性刺激如钙离子载体（A23187）而引起释放。此外，LTD₄引起的豚鼠肺顺应性和呼吸道传导性降低，还可被预先给予环氧酶抑制剂或血栓素合成酶抑制剂所拮抗，表明LTs的上述效应至少似部分通过其他介质尤其是AA环氧酶代谢物的参与。LTs还可影响粘液的生成和清除，体内实验表明LTD₄促使人支气管粘膜释放粘液糖蛋白和分泌更多粘液。

三、白三烯的心脏效应

早期在豚鼠离体灌流心脏上，LTC₄等明显引起冠脉收缩，同时心肌收缩性降低，但在体内实验这种作用间的关系尚未阐明。离体心肌实验结果表明，LTs有直接抑制心肌的作用，但也有相反的报告。它们对冠脉的作用体内外实验果一致。LTC₄/D₄/E₄可以明显减少麻醉绵羊、狗、猪的冠脉流量，同时出现心肌缺血的心电图改变及心肌收缩力降低。冠脉内给予LT常见室性异位节律，在毁脊髓大鼠给予LT可引起心脏节律和传导系统的明显改变，最终出现Ⅱ-Ⅲ度房室传导阻滞。放射微球术证明在冠脉流

量下降前即有心脏指数及收缩力的下降。LTs收缩离体豚鼠冠脉的作用, 可被消炎痛拮抗, 但环氧酶抑制剂、TXA₂合成抑制剂及TXA₂拮抗剂均不能阻滞LTs对离体大鼠或猫的心脏效应。在离体灌流猫心钙通道阻滞剂硝苯吡啶可拮抗LTs对心脏的作用。LT拮抗剂FPL₅₅₇₁₂能有效阻滞LTs在体内外产生的心脏和冠脉效应, 但所需剂量较大。钙通道阻滞剂不能拮抗LTs引起的猪冠脉收缩作用, 但却能通过增加冠脉血流使心肌免遭损害, 用药后LT剂量必须明显增大, 才能使冠脉流量降低到心肌缺血程度。鉴于在免疫和非免疫刺激下, 心脏和冠脉释放大量SRS-A和LT样物质, 提示这类物质在体内可能严重影响冠脉和心脏功能。但其在体内产生量是否足以影响上述功能, 尚不清楚。

四、白三烯与血管平滑肌

敏感血管受到抗原攻击或在钙离子载体A₂₃₁₈₇的作用下可释放LTs, 血管内皮层并非其生成的主要部位, 因将其去除后血管组织仍含LTs。LTC₄/D₄为极强的血管活性物质。体外实验证明, LTs使多种动物和人的肺动静脉、冠脉、脑、子宫、肠系膜、肾和臀部动脉产生恒定而持久的收缩反应。但对整体血管反应性则有差别, 将LTC₄/D₄直接注入麻醉狗肠系膜血管中, 则血流量减少, 但如注入肾血管中则肾血流量增加。在大鼠和猪LTs无论是全身给药还是肾内注射, 均引起肾血管强烈的收缩。在毁脊髓大鼠内脏血管(肠系膜、肝和脾)及臀部血管(骨骼肌和皮肤)对LTD₄全身给药的敏感性较肾血管敏感得多。冠状血管对LTs特别敏感, 在所试的动物(包括羊、猪、狗等)均对LTs产生明显收缩。LTs引起血管收缩的反应在所有的受试动物(除豚鼠外)均为直接作用。SRS-A拮抗剂FPL₅₅₇₁₂能有效阻断其对冠脉和肾血管的影响。其缩血管的分子机理迄今不清楚, 在某些平滑肌

标本上似与Ca²⁺有关。环核苷酸系统cAMP/cGMP与抗原诱发的平滑肌收缩有关, 在抗原刺激下cAMP迅速降低而cGMP增高, 上述收缩效应和环核苷酸变化, 均可被LT拮抗剂FPL₅₅₇₁₂阻滞。

五、白三烯与微循环

豚鼠皮下注射LTC₄和LTD₄可剂量依赖性地引起静注伊文氏兰外渗。两者引起田鼠颊囊微循环血浆外渗的强度较在上述模型上的作用强1000倍。LTs引起微循环通透性变化, 在其它许多模型上都得以证实。该作用的主要部位为毛细血管后小静脉。LTs增加血管通透性的作用可被具有扩血管作用的PGI₂、PGE₂所增强, 但并不是通过这类PG所介导的, 因为环氧酶抑制剂不能阻断上述作用。组胺也并不参与LTs引起的血管通透性改变, 因为H₁-受体阻断剂并不能拮抗LTs的上述作用。

六、白三烯与休克

鉴于动物实验上LTC₄及D₄对呼吸、心血管及微循环的作用, 清楚地表明这类物质可以产生人体特别是下呼吸道阻塞、低血压、心律紊乱、血液浓缩和休克。由于至今尚无特殊的治疗, 所以仍以拟交感胺类(主要是肾上腺素)、抗组胺药和糖皮质激素为主。最近在豚鼠和大鼠实验中证实, LTD₄引起的休克可被一种特殊的神经肽——促甲状腺激素释放激素(TRH)所逆转, 然而其对人体的相应效应, 仍待进一步证实。引起休克的内毒素血症伴有循环血中AA环氧化酶代谢产物大量增加, 晚近发现, 此时5-脂氧化酶途径亦被激活, 环氧化酶抑制剂(如消炎痛)由于增加脂氧化酶代谢物的生成, 使肺循环通透性增加。糖皮质激素通过抑制磷脂酶释放AA机制可降低该病理过程, 产生有利影响。

七、白三烯与中枢神经系统

已证明脑缺血(特别是在再灌流情况下)神经细胞膜磷脂AA裂解增多, AA环

氧酶代谢物生成增加。脑细胞体外培养表明,LTs可由脑组织生成,但其基础水平极低,然而缺血区脑组织生成LT增多,尤其是在再灌注时,由于该类物质为脑血管强烈收缩剂,因此很可能在脑缺血时,因LTs蓄积从而阻止血液流通和促使脑水肿形成。此外,LTC₄直接注入脑间质可见到脑微循环通透性增加,提示了LTs在形成血管源性脑缺血上可能起重要作用,因此时损伤组织有白细胞和巨噬细胞聚集,促使LTs释放。

蛛网膜下腔出血引起的脑血管痉挛,阻碍了正常血液供应并使脑缺血时间延长,在卒中的发病上有重要意义。而晚近证明15-氢过氧化廿碳四烯酸(15-HPETE)对脑内基底动脉有明显和持久的痉挛作用,该物质可在卒中患者脑脊液中测得,提示了AA过氧化物在原发性脑血管意外出现后可长时间存在,至于是否LTs亦存在,尚须进一步查明。

八、白三烯拮抗剂与合成抑制剂

1. FPL-55712: 为SRS-A拮抗剂,能阻滞半胱氨酸类白三烯的体内外作用,但均需较高浓度($10^{-5}M$),如以克分

子比例计算,产生体内拮抗效应浓度较体外高1000倍,可能系该药半衰期($t_{1/2}$)极短(仅30秒左右)所致。

2. U-60257: 一种新型抑制LTs生成药物,能同时抑制谷胱甘肽S-转移酶与5-脂氧化酶。该药在体内外均能阻滞LT合成。此外,还可拮抗抗原对人体引起的呼吸紊乱,因此该药可能对哮喘或其他由LT介导的病理过程有作用。

3. SKF-88046: 仅拮抗LTD₄的间接效应(即由TXA₂介导效应),可能通过拮抗TXA₂对终末器官作用所致。

4. 抗氧化剂和其他白三烯合成抑制剂: 某些非甾体类抗炎药能相对选择性抑制AA脂氧化酶通路而对环氧化酶代谢途径则影响不大。现认为BW755c为环氧化酶/脂氧化酶混合抑制剂,同时亦是一种抗氧化剂,因此这类药物对发展选择性更高更强的LT合成抑制剂,可能具有潜在意义。

[J. Auton. Pharmac.《植物神经药理学杂志》, 5: 149, 1985(英文)]

於传斌节译 岳天立校

· 文摘 ·

感冒药可诱发青光眼发作

原发性闭角性青光眼,特别是其急性发作因与突然失明密切相关,故不仅要强调紧急处理的重要性,而且更应认真地预防。

已知青光眼急性发作的发病诱因有过劳、紧张等,其发病率在寒冷地区与冬季偏高。

本文对于用感冒药而致青光眼发作或使其恶化的3例作了介绍。

3例中的2例服用感冒药后出现症状,其它1例则表现为症状恶化,故怀疑这些感冒药或镇咳剂对青光眼发作可能涉及什么影响,于是进行了服药调查。病例1用了含有副交感神经阻断剂为主要成分的碘化异丙酰胺之感冒药,病例2、病例3的镇

咳剂中均有抑制镇咳中枢作用且有阿托品样副交感神经抑制作用的枸橼酸咳必清。

这些药物已知与阿托品一样阻断副交感神经支配的瞳孔括约肌的神经肌肉接头处,引起瞳孔散大。本文的3例由于服了上述药物而造成瞳孔散大,故推测诱发急性青光眼发作或使其恶化与口服感冒药、镇咳剂有关。因而对老年人应用植物神经系统药物(副交感神经阻断或抑制药),要重视急性闭角性青光眼的预防。

[《药局》36(4):143, 1985(日文)]

刘海友译 柳静思校