前列地尔的药理研究进展

李　勇　唐　捷

摘要　综述了近年来前列地尔(前列腺素 E1 ,PGE1) 在扩张血管、抑制血小板聚集、细胞保护等方面的作用 ,以及其在脑血管疾病、循环系统、呼吸系统、肢体血管疾病等多方面药理活性的研究近况 ,为进一步研究前列地尔提供参考。

关键词　前列地尔 ;药理作用 ;研究进展

中图分类号　R 969　　**文献标识码**　A　　**文章编号**　1672-7193(2006) 06-0079-03

前列地尔属于天然前列腺素(PG) 类物质。20 世纪 60 年代初确定前列地尔的化学结构为具有一个五碳环和 2 条侧链的二十碳脂肪酸的基本骨架。内源性前列地尔在体内分布广 ,含量少 ,一般细胞均能合成 ,在局部发挥生物学作用并迅速失活。已知有生物活性的 PG 类化合物都在 C15 有一羟基 ,C13 有一双键 ,其主要代谢途径是在 15 羟 PG 脱氢酶的催化下 ,C15 上的羟基氧化生成酮基 ,再经一系列变化形成代谢终末产物。15 羟 PG 脱氢酶广泛存在于肺、肝、肾和脂肪等组织中 ,一般认为 80 %以上前列地尔在肺灭活。以上代谢特点决定了前列地尔需静脉途径用药 ,停药后药效与不良反应均不能持久 ;从另一方面来看 ,这一特性也有助于其不良反应的尽快消除。

1　前列地尔药用特点

1.1　前列地尔对心肌梗塞、血栓、冠心病、心绞痛、动脉硬化等心血管疾病疗效优于传统心脑血管药物 ,因为前列地尔不仅有扩张血管、减轻心脏负荷的作用 ,同时有排钠、利尿、强心、改善冠状循环、保护心肌、改善微循环、稳定溶酶体膜、清除非蛋白氮保护肾脏功能、清除免疫复合物 ,抑制血小板聚集等作用 ,这些都是一般的心血管药物所缺乏的 ,尤其对老年病人的治疗更有特殊意义。

1.2　前列地尔对肝炎病的治疗特点　首先是病情越重越体现其优越性 ;二是对甲、乙、丙型肝炎都有效 ;三是可把重症肝炎的死亡率由 80 %下降到 33.33 %。与肝细胞生长素治疗的疗效相同。

1.3　前列地尔在治疗下肢动脉硬化方面体现了可免除病人手术痛苦的优越性　动脉干线的血栓闭塞性疾病是最常见的疾病之一。40 %以上发生在下肢 ,原来的基本疗法是截肢 ,而且 40 %病人手术后还重复手术。而用前列地尔治疗下肢动脉粥样硬化损害血供障 2 级时 ,疗效为 100 % ,3.4 级时为 40 %。

1.4　可用前列地尔中止早期妊娠 ,中期引产等 ,可免除或减轻手术痛苦。

1.5　本品为人体固有物质 ,对人体无毒副作用。

2　前列地尔的生理效应和主要药理作用

前列地尔有较广泛的生物学效应 ,主要包括扩张血管平滑肌、抗血小板聚集和细胞保护作用以及对妊娠子宫平滑肌的收缩作用。

2.1　扩张血管作用　前列地尔具有很强的直接舒张血管平滑肌和抑制神经末梢释放去甲肾上腺素作用 ,对肺、心、肾及全身的动脉、静脉的血管床都是有力的血管扩张剂。与前列环素(PGI2) 比较 ,前列地尔作用虽然相对较弱 ,但扩张肺循环的作用更明显 ,被称为“小循环的硝普纳”,原因可能与前列地尔主要在肺脏灭活有关。近年发现前列地尔不仅扩张正常的冠状动脉 ,还可使阻塞性血管病变的缺血心肌区域的血流增加 ,这些特点是硝酸盐类血管扩张剂所不及的。因此有利于降低肺动脉压、保护和改善病变心肌功能 ,呈现良好的血流动力学效应。

2.2　抑制血小板聚集　前列地尔是一种较温和的血小板聚集抑制剂 ,通过抑制血小板释放血栓烷 A2 (TXA2) 起作用。血小板的聚集性增高及其对血管内皮的损伤是急性心急梗死等心血管疾病的重要病理生理特征之一 ,并参与伴有肺动脉高压的充血性心力衰竭(心衰) 和体外循环后肺动脉高压的病理生理过程。在动物和临床研究中证实前列地尔有强烈的抑制血小板聚集、降低血液粘度红细胞聚集性、改善其变形能力从而改善血液流变学的作用。这些作

作者单位:南充市中心医院药剂科(四川 南充 637000)

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

用影响流体力学、有助于降低对各级血管的阻力,也有利于降低肺的阻力和肺动脉高压。

2.3 前列地尔的细胞保护作用 近10年在对细胞自身保护性调节功能的研究中认识到,细胞保护作用分为直接保护和适应性保护作用。80年代已发现前列地尔对胃粘膜有肯定的直接保护作用,局部无前列地尔存在则胃粘膜很快被酸性物质消化腐蚀。对血管内皮细胞保护作用的研究也观察到前列地尔的这一直接保护作用:Modig[1]在动物试验中对20头猪用内毒素造成心、肺血管功能衰竭的模型,试验期间以5%的清蛋白持续静脉滴注保护基础的左房压力;其中10头在内毒素造成心、肺血管衰竭后以前列地尔0.25ug/(kg·min)静滴,用药后升高的肺血管阻力(PVR)降至正常,肺内的血管外水分仅增加15%,心排血量保持试验前基础水平。动物均存活。另10头猪受内毒素作用后未用前列地尔,其肺内血管外水分增加90%,心排出量减少25%,氧递送和碱剩余显著减少,其中4头猪死亡。结果表明:前列地尔的存在除扩张血管减轻心脏内皮细胞损伤有特殊的保护功能。前列地尔使实验动物缺血心肌的肌酸激酶(CK)和细胞自溶酵素(cathepsin)D释放减少,保持CK的活力;减轻心肌细胞自溶过程,保持心肌细胞的完整性。Pissarek[2]等用核磁共振的方法证明在缺血鼠的心肌中联合灌注前列地尔加伊洛前列素(iloprost),较各自单独使用时能更大限度地保存和恢复缺血心肌中的高能磷酸键的水平,这可能是其加速缺血心肌功能正常化的机制之一。从而有利于减轻或防止肺动脉高压时对心血管的损伤。

3 临床应用进展

3.1 前列地尔治疗脑血管疾病,防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛,前列地尔具有扩张血管、抑制血小板聚集、抑制血栓烷A2形成,保护血管内皮细胞等多种生理作用,它能特异性地作用于缺血局部,明显扩张病变后狭窄的血管,改善脑组织缺氧状况。文献报道证实,以脂质微球为药物载体的静脉注射用Lipo-PGE注射液与尼莫地平联用能有效预防蛛网膜下腔出血性脑血管痉挛的发生。Lipo-PGE1组患者无脑血管痉挛发生,提示Lipo-PGE1可用于防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛。椎-基底动脉供血不足(VBI)是由椎-基底动脉系统血液循环障碍引起的症候群之一。Lipo-PGE1能增加红细胞环磷酸腺苷(cAMP)的含量,改善红细胞的变形能力而降低血液粘度,改善微循环,增加缺血区的血流量和供血供氧。前列地尔可明显改善椎-基底动脉供血不足的各种症状,对预防缺血性脑血管病的发生具有一定的临床意义。

3.2 前列地尔在循环系统中的作用

3.2.1 冠心病及心绞痛 PGE1能抑制血管平滑肌细胞的游离钙离子,抑制交感神经末梢释放去甲肾上腺素,使血管平滑肌舒张,血管扩张,外周阻力降低,冠脉血流量增加,心肌耗氧量减少,抑制血小板聚集,降低血小板黏附率,保护动脉内膜屏障,抑制血管平滑肌细胞增生,降低血脂,抑制动脉粥样化形成,因而可用于治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死、脑梗死等症。

3.2.2 心力衰竭 PGE1能显著降低充血性心力衰竭(CHF)患者的总外周阻力,增加心搏出量提高心脏指数,改善心功能。

3.2.3 高血脂症 PGE1具有高度减少血小板黏附和聚集作用,同时具有抗酶解和促进再脂化作用,使血液游离脂肪酸减少,从而降低血液黏滞度。

3.3 前列地尔对呼吸系统的作用 PGE1可使支气管平滑肌弛缓,在人的支气管平滑肌离体实验中,组胺引起的收缩可被PGE1所抑制。PGE1还可使肺血管舒张,对于调节肺循环血量以适应生理和病理的需要有重要意义。PGE1可抑制血小板聚集,扩张肺管和支气管。对肺栓塞有治疗作用。

3.3.1 肺心病 PGE1对肺部组织有相对选择性,可直接扩张肺动脉,从而降低肺动脉压和血管阻力,减轻右心负荷,改善心功能。

3.3.2 支气管哮喘 参与哮喘发生的炎性介质中最主要的是花生四烯酸的代谢物白三烯及多种前列腺素,前者在炎性分泌物的产生和直接使平滑肌痉挛等方面的强烈效应是哮喘发作的主要因素。前列地尔能在人体外周淋巴细胞中抑制白三烯B4及肺细胞中慢反应物的释放,使已收缩的支气管平滑肌扩张且能对抗多种前列腺素的支气管收缩效应,激活腺苷酸环化酶以促进细胞内环磷酸腺苷的合成,稳定肥大细胞对抗组胺引起支气管收缩。PGE1对支气管平滑肌痉挛有明显的抑制作用,从而有效地扩张支气管,降低呼吸道阻力,改善肺功能。

3.4 前列地尔在肢体血管疾病方面的作用 PGE1可抑制血管平滑肌细胞游离Ca^{++},抑制血管交感神经末梢释放去甲肾上腺素使血管平滑肌舒张,使外周阻力降低,降低血压,增大包括冠脉在内的血流量,改善末梢循环。(1)血栓闭塞性脉管炎(Buerger

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

氏病);(2)闭塞性动脉硬化症;(3) Raynaus 病及症候群(雷诺氏病);(4)振动病;(5)视网膜血管闭塞症包括视网膜中心动脉、中心静脉、分枝静脉闭塞症及糖尿病性视网膜症。

3.5　前列地尔用于外科手术　1973 年 Cardson 首次将 PGE1 用于治疗周围血管疾病。目前认为:PGE1 对周围血管疾病引起的休息时疼痛,坏疽,溃疡以及促使截肢术后皮瓣愈合有效。常用方法有(1)经静脉,短期、多次使用,每次用药 72～96h;(2)经动脉,长期使用。常用剂量为 PGE1 6.12ug/kg/分,常见的副作用为头痛、周围性水肿、发热样反应,低血压恶心等。停药后可消失,不需特殊处理。PGE1 用于体外循环保护血小板,能减少血小板破坏,减轻血小板低下症,从而减少术后出血。PGE1 还有促进血中非蛋白氮从肾脏排泄的作用。因此具有良好的保护肾功能作用。心脏外科应用 PGE1 能维持动脉导管开放,改善症状,扩大手术范围,争取手术时间。

3.6　前列地尔对消化系统的作用

3.6.1　肝炎　研究发现,PGE1 具有保护肝细胞的作用,它能稳定溶酶体和细胞膜,增加肝脏血流量,抑制有害细胞因子的释放,还能抑制活性氧的产生,对于过强的免疫损伤机制具有抑制调节作用。动物实验结果显示,PGE1 能抑制实验性肝损伤的发生发展,抑制凝血因子时间(PT)的延长,促进肝细胞的再生。有资料表明,在综合治疗的基础上加用前列地尔对慢性重症肝炎具有明显降酶、退黄、改善凝血机制,预防发生肝肾综合征等作用,可防止病情进一步恶化。肾病外源性 PGE1 通过直接或间接作用,舒张血管平滑肌,扩张肾血管;抗血小板凝集,抑制 TXA2 的合成,改善 PGI2/TXA2 的比值,调节肾血流量;减轻肾脏炎症反应。

3.6.2　急性胰腺炎　PGE1 可抑制血管平滑肌细胞的游离钙离子,抑制血管交感神经末梢释放去甲肾上腺素,使血管平滑肌舒张,明显改善胰腺微循环,从而有效地防止胰腺各种消化酶的释放,防止胃酸刺激胰腺外分泌;同时,PGE1 还能直接抑制胰腺外分泌,因而阻断了胰腺的病理过程。文献报道,前列地尔与硫酸镁联用治疗急性胰腺炎有协同作用,安全有效。

3.6.3　慢性胃炎　资料表明,用 PGE1 加阿莫西林、甲硝唑、胶体果胶铋治疗慢性胃炎(幽门螺杆菌阳性),较用阿莫西林、甲硝唑、胶体果胶铋治疗腹痛消失率提高,胃黏膜炎症消失率、病理黏膜炎症消失率及幽门螺杆菌(HP)根除均明显提高。因为 PGE1 能直接作用于血管平滑肌,扩张动、静脉血管,增加胃黏膜的血液量,有利于胃黏膜炎症的修复,PGE1 对胃黏膜有肯定的保护作用。

3.6.4　老年人消化性溃疡　PGE1 能促进消化道黏液分泌、保护消化道粘膜,改善局部血循环,促进肉芽组织增生,直接促进十二指肠内碳酸氢盐的分泌,抑制餐后血清胃泌素增加。对老年人消化道溃疡及并发有血粘度增高的心脑疾病患者,前列地尔有效率不亚于奥美拉唑和其他 H2 受体剂。

3.7　前列地尔对慢性肾功能不全的作用　PGE1 可扩张肾血管,增加肾血流量,抑制血小板在肾脏内的凝集,稳定溶酶体膜,抑制炎症反应,调节水钠平衡,产生利尿作用。

3.8　前列地尔对糖尿病并发症的作用　据报道,采用静脉和局部涂敷前列地尔的方法治疗糖尿病并发的皮肤溃疡和足趾坏疽后,降低了血液的粘滞性,使胰岛素的作用易于发挥,进而改善糖代谢并可通过全身和局部作用而达到消炎止痛,改善微循环,纠正血液高凝状态,增加组织血液供应,改善皮肤营养,促进创面组织修复的目的。于健等报道[3],用 PGE1 10Lg,qd,对 56 例糖尿病患者静脉注射,连续两个月,结果总有效率达 83.33%。PGE1 对糖尿病神经病变(DN)的双下肢麻木迟钝、疼痛、膝反射恢复等有较好疗效。钟惠菊报道[4],用 PGE1 100Lg d 静滴,治疗 DN 17 例,有效率达 100%。

3.9　前列地尔对勃起功能障碍的作用　资料显示,用前列地尔尿道栓或经尿道注射 PGE1 治疗勃起功能障碍(ED)病人均能取得较好的疗效。PGE1 是平滑肌松弛剂,可扩张动脉,增加血流入阴茎量。平滑肌的松弛和动脉扩张均可使海绵体窦隙充满血液,从而限制血液流动,不论此时,有无性刺激,都将诱导出阴茎勃起现象。

综上所述,PGE1 药理作用广泛,临床应用具有广阔前景,有待于进一步探讨。

参　考　文　献

1　Modig J, Samudelsson T, Sandin R [J]. Acta Chir Scand, 1987, 153: 165～170.

2　Pissarek M, Grunder W, Keller T, Lindenau KF, Krause EG [J]. Biomed Biochim Acta, 1989, 48: 43～50.

3　于健,苏柯. 前列腺素 E1 治疗老年糖尿病足疗效观察[J]. 临床荟萃, 2001, 16(12): 1018.

4　钟惠菊,韩秀云,方商川等. PGE1 治疗糖尿病周围神经病变的初步观察[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1995, 11(2): 115.

(收稿日期:2006-09-05)

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net