

异构前列腺素与临床氧化应激性损伤疾病

陈琳综述, 匡希斌审校

(南华大学附属第二医院心血管内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 临床诊断学; 异构前列腺素与氧化应激损伤的相关性; 综述; 异构前列腺素; 氧化应激

[摘要] 异构前列腺素是花生四烯酸的过氧化产物, 组织产生后进入循环血液, 经肾脏由尿中原形排出, 在血液或尿液中能存留较长时间, 不受体外氧化物质的影响而能较准确地反映体内氧化应激水平。其与血栓素受体: 血栓素 A_2 / 前列腺素 H_2 (TP) 类似物结合引起血管平滑肌收缩、血小板激活等生物效应, 在临床氧化应激性疾病的发生发展中起了重要的作用。而适当的生活方式或予以抗氧化物质能显著减少异构前列腺素的产生和相关疾病的发生。

[中图分类号] R44

[文献标识码] A

异构前列腺素是氧自由基攻击细胞膜脂质花生四烯酸的稳定产物, 这些异常的氧自由基是受体内非环氧化酶催化生成。异构前列腺素在氧化应激水平升高的情况下大量生成, 其形成可以被氧自由基清除剂超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和二丁基羟基甲苯 (butylated hydroxytoluene, BHT) 所抑制, 是体内脂质氧化应激反应稳定而具有特异性的标志物。而且体内是否有这些复合物的形成可通过对血浆、血清、尿液、痰液或其他组织分泌液的分析来测定, 是脂质过氧化及其相关疾病新的研究途径。

1 异构前列腺素的分子机制

异构前列腺素是一组花生四烯酸异构体衍生物, 能介导平滑肌细胞生长, 激活血小板并能诱导内皮细胞屏障功能紊乱。而 8-表氧-前列腺素 $F_{2\alpha}$ (8-iso prostaglandin $F_{2\alpha}$, 8-iso $PGF_{2\alpha}$) 是异构前列腺素中研究最多的一种, 属于不饱和二十烷脂肪酸, 存在于磷脂的 SN-2 位置上。缺氧通过两条途径激活释放花生四烯酸: ①激活磷脂酶 A_2 水解细胞膜上的磷脂; ②激活磷脂酶 C 分解三磷酸肌醇。生成的花生四烯酸在氧自由基 (oxygen free radical; ROS) 作用下一方面经过 β 裂解重组形成过氧酸—异构前列腺素, 其生成不依赖环氧化酶, 故消炎镇痛无抑制作用, 是脂质氧化的结果; 另一方面经环氧化酶生成前列腺素类物质^[1]。

由于异构前列腺素在磷脂原位形成, 具有空间占位效应, 极大的影响了膜的流动性和完整性。因此异构前列腺素形成后由磷脂酶裂解释放, 以游离或酯化的磷脂形成存在于血浆, 但 8-iso $PGF_{2\alpha}$ 在天然低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 中含量很低, 约为 $0.027 \sim 0.057 \mu\text{g/g}$, 在氧化修饰的 LDL 中游离的与酯化的 8-iso $PGF_{2\alpha}$ 含量分别为 $1.8 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ 与 $8.8 \pm 1.8 \mu\text{g/g}$, 这表明 8-iso $PGF_{2\alpha}$ 可作为脂质过氧化的一项较可靠指标^[2,3]。

2 8-表氧-前列腺素 $F_{2\alpha}$ 的体内影响

2.1 受体

异构前列腺素是血栓素受体 TXA_2/PGH_2 (TP) 类似物的配基。而且 8-iso $PGF_{2\alpha}$ 与不同靶位的受体结合产生不同的生物效应: 与平滑肌细胞上 TP 受体结合起激动效应, 促进血管平滑肌细胞中 DNA 的合成, 并引起血管平滑肌收缩。给大鼠静脉滴入 8-iso $PGF_{2\alpha}$ 后肾血流量与肾小球滤过率分别下降 40% 以上, 而全身血压未有改变, 提示 8-iso $PGF_{2\alpha}$ 能选择性增强收缩血管效应, 而且其作用比白三烯 D_4 强 10 倍以上^[3]。④与血小板上 TXA_2/PGH_2 受体结合产生拮抗血栓素的效应, 改变血小板的粘附能力, 扩大血小板对阈下浓度激活剂的反应, 8-iso $PGF_{2\alpha}$ 在 $1 \text{ nmol/L} \sim 1 \mu\text{mol/L}$ 浓度范围之内可呈剂量性的改变血小板形状, 内质网中钙离子释放, 促进肌醇磷酸的形成, 并可拮抗血栓素 A_2 类似物以及花生四烯酸诱导的血小板聚集。⑤与单核细胞的 TP 受体结合能增强组织因子的表达。与氧化型 LDL (oxidized LDL, ox-LDL) 受体结合, 使之更容易被单核/巨噬细胞吞入^[4,5]。其他如 12-epi $PGF_{2\alpha}$ 能激活 $PGF_{2\alpha}$ 受体而刺激成纤维细胞增殖^[3]。

2.2 对内皮功能的影响

一氧化氮 (nitric oxide, NO) 作为维持血管舒缩平衡的重要介质, 能够消耗脂质氧自由基从而抑制脂质过氧化发生, 保护内皮功能的完整。然而在病理性条件下, 大量的酶性或非酶性脂质过氧化产物一旦产生 (如 8-iso $PGF_{2\alpha}$) 就能直接消耗 NO 或改变 NO 合酶活性从而削弱 NO 保护性生物效应的发挥, 使得内皮损伤加重, 促进动脉粥样硬化病变^[6]。

2.3 对血小板的影响

8-表氧-前列腺素 $F_{2\alpha}$ (8-iso $PGF_{2\alpha}$) 一方面通过增加血小板中游离钙离子和肌醇磷酸盐合成, 直接促进血小板粘附血管壁; 另一方面通过抑制 NO 而激活血小板, 诱导血小板形态改变、内钙释放、聚集和粘附、活化释放大生长因子等, 使临床发生凝血性血栓事件增加^[3]。

[收稿日期] 2004-06-28

[修回日期] 2005-05-18

[作者简介] 陈琳, 硕士研究生, 研究方向为急性冠状动脉综合征。
匡希斌, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病心律失常。

2.4 对炎症化学因子的影响

一方面与炎症释放有关的化学因子如 C 反应蛋白、白细胞介素 1、8 和 10、sCD40、有丝分裂原蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 等能促进花生四烯酸转化生成异构前列腺素类物质,同时由氧化应激产生的 8-iso-PGF_{2α}能上调化学因子水平,从而促进单核细胞粘附到内皮、血小板激活、脂质沉积到滋养层细胞,两者相互促进加重血管损伤。

3 8-表氧-前列腺素 F_{2α}的临床检测

8-表氧-前列腺素 F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}) 在组织产生后进入血液,通过尿液排出体外,也可以通过与血管平滑肌细胞上的 TP 受体结合而聚集在血管壁上,但血细胞不能形成异构前列腺素。当血液成分和尿液暴露于体外时,不会改变其中异构前列腺素的含量^[8]。测定血液和尿液中 8-iso-PGF_{2α}含量,能灵敏地反映体内氧化程度以及抗氧化剂的体内作用效果,这些都是传统的硫代巴比妥酸方法所不具备的。而且使用 ELISA 测定异构前列腺素的方法与使用气相层析加质谱分析测定稀释同位素的检测方法测定的结果有正相关关系,方法简便,不需要贵重仪器,廉价,2 h 左右即有检测结果,使临床广泛开展 8-iso-PGF_{2α}检测成为可能^[8]。

4 8-表氧-前列腺素 F_{2α}与心血管疾病

4.1 冠心病

动脉粥样硬化所致冠状动脉狭窄、闭塞是冠心病最主要的病理生理变化,这种血管壁上的粥样化损伤可作为针对膜磷脂氧化发生的特异性炎症反应,而异构前列腺素则是联系氧化应激和特异性细胞激活的纽带。

对冠状动脉闭塞/再灌注动物模型及接受溶栓治疗和经皮腔内冠状动脉成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 的患者进行研究,发现再灌注后均有自由基介导损伤,集中表现为血浆内 8-iso-PGF_{2α}水平上调或尿中排泄量增加。而 8-iso-PGF_{2α}的增加使再灌注损伤生物效应得以扩大,表现为血管收缩、血小板激活、炎症因子激活和平滑肌细胞增殖等一系列再灌注损伤变化^[3]。

对冠心病患者行 PTCA 能重建缺血心肌的供血、恢复濒死心肌功能,但同时也激活了氧自由基和炎症因子的生成。比较急诊 PTCA、择期 PTCA 和诊断性冠状动脉插管的研究发现,急性心肌梗死患者接受急诊 PTCA 后,8-iso-PGF_{2α}升高的幅度最大,择期 PTCA 次之,再其次为冠状动脉造影术和诊断性导管插入术^[9]。表明在严重的缺血/再灌注中刺激产生了大量自由基和脂质过氧化应激反应,8-iso-PGF_{2α}则很好的反映了体内这一改变。而且有很多研究表明冠心病的危险因素越多,病变越严重,8-iso-PGF_{2α}的产生量越多,代表整体氧化性水平越高。近来国内的研究也发现血浆 8-iso-PGF_{2α}水平能较准确地评估冠心病患者的病情和预后。正常人血浆 8-iso-PGF_{2α}水平为 164.6 ± 130.1 ng/L,稳定型心绞痛为 572.6 ± 381.3 ng/L,是正常对照的 3.8 倍,不稳定型心绞痛为 950.5 ± 563.2 ng/L,是正常对照的 5.8 倍,而急性心肌梗死患者

可达到 2789.5 ± 1773.5 ng/L,超过正常组 17 倍。当血浆 8-iso-PGF_{2α}水平 > 1000 ng/L 时,66.7% 的不稳定型心绞痛发展为急性心肌梗死;当 8-iso-PGF_{2α} < 3000 ng/L 时,急性心肌梗死患者全部存活;而 8-iso-PGF_{2α} > 3000 ng/L 时,只有 29.4% 患者存活^[10]。

4.2 高血压病

肾素-血管紧张素的缩血管效应和促血管重塑的发现,以及血管紧张素 Ⅱ受体拮抗剂和其他降血压药物的合理运用,使高血压可以控制在期望的水平,但仍发现相当一部分高血压病患者血液中肾素-血管紧张素处于正常水平;有效的血压控制并未能完全改善患者的预后。这些问题就提示在高血压发病机制中有其他因素的参与。研究发现,氧化性损伤参与了血管紧张素 Ⅱ引起高血压的机制。高剂量的血管紧张素 Ⅱ通过肾素-血管紧张素系统改变 NO 生物利用度和花生四烯酸代谢,使血管收缩增加、舒张减弱,内皮素生成增加等;而这些变化能增加血管内皮脂质氧化性损伤,使氧化性代谢产物 8-iso-PGF_{2α}产生增加^[11]。由于大部分原发性高血压患者体内的肾素水平接近正常,阈下水平的升压物质血管紧张素 Ⅱ也能引起高血压,这时的高血压则主要考虑由氧化应激性水平上调所致。因为 Romero 等^[12]的研究发现血浆肾素水平不高时,受损细胞也能结合 NO 形成大量的过氧亚硝酸基根,促进花生四烯酸氧化形成 F₂-isoprostane,检测发现这些患者的氧化应激性水平较高,正是这种高氧化应激水平促进了正常肾素水平的患者发展为高血压。

4.3 心功能衰竭

氧化应激性损伤也参与了心衰的病理生理机制作用。以 8-iso-PGF_{2α} 100 nmol/L 单独或与 PGF_{2α} 10 nmol/L 协同作用都能引起心肌细胞肥大性改变^[13],因为其可以通过激活 p70S6 激酶 (p70S6K) 继而激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) 影响核内基因转录,导致心肌细胞肥大增生、心房钠尿肽分泌增加,尤其是 8-iso-PGF_{2α}与 PGF_{2α}协同作用时,可使心房钠尿肽分泌达 4.15 ± 0.29 mg/L,通过心房钠尿肽分泌量的增加也可间接反映心衰程度加重。

对比有症状的和无症状的心功能不全患者,发现血中的 8-iso-PGF_{2α}水平与心衰的严重程度呈正相关关系,而与左心室射血分数没有明显关联^[14]。这些研究表明氧化性损伤可能在早期心室重构和心衰进展中起了重要的作用,而与其机制可能与心肌细胞肥大重构、血浆内心房钠尿肽量增加有关,除左心室射血分数外,使用 8-iso-PGF_{2α}可以从另一方面反应心肌损伤和心功能恶化。

4.4 糖尿病心血管疾病

糖尿病并发动脉粥样硬化的发生和发展与氧自由基、脂质过氧化损伤密切相关。糖尿病能促进粥样硬化形成而诱发或加重冠心病,这是因为高血糖导致脂蛋白水平和脂蛋白组成改变,从而有可能影响了 LDL 与其受体结合^[15];糖化的 LDL 削弱了受体识别能力从而降低了 LDL 清除率;高血糖和糖化蛋白通过金属离子促进 LDL 氧化;糖基化终产物 (glycosylation end product, AGE) 产生增加。高血糖水平通过上述因素使得体内氧化应激水平增加、脂质过氧化损伤加重,促

进动脉粥样硬化发生发展^[16]。

5 对其他组织器官的影响

由于 8-iso-PGF_{2α} 的缩血管效应, 能使脑外伤和急性缺血性中风患者脑局部血流减少加重, 抗氧化物质减少导致氧自由基大量产生。8-iso-PGF_{2α} 也参与了肺组织的损伤, 在吸入高浓度氧气时加重血浆白蛋白聚集在肺血管外间隙而形成肺水肿^[17]。作为血管收缩剂的 8-iso-PGF_{2α} 还能通过氧化应激性损伤导致粘膜缺血, 肠内酯等抗氧化物质减少而加重结肠炎, 并促进中性粒细胞粘附到内皮细胞上和加重炎性渗出^[18]。慢性溃疡性结肠炎标本中可检测到大量的 8-iso-PGF_{2α}, 提示其与之有关。

6 抗氧化与生活方式

传统的阿司匹林仅能阻断环氧化酶的代谢途径, 并不能阻断氧自由基对花生四烯酸代谢的影响, 即 8-iso-PGF_{2α} 的生成。故抗氧化治疗也应受到临床重视, 特别是心血管疾病出现严重并发症时, 如心肌梗死和脑梗死时, 抗氧化治疗尤其重要。临床常用的维生素 C 和 E 能抑制超氧自由基的生成, 减少 8-iso-PGF_{2α} 和血管内皮损伤, 可减缓动脉硬化形成并有利于血管内皮修复。舒血宁片作为银杏提取物, 所含的黄酮化合物具有明显的抗氧化活性和抗自由基活性, 对冠心病预防和治疗也有重要的作用。

另外, 不同性别之间 8-iso-PGF_{2α} 的基础水平不同, 男性为 292±56 ng/g; 女性绝经期前为 164±25 ng/g, 男性明显比女性体内氧化水平高, 所以男性的心血管疾病发病率往往高于同龄女性。但女性绝经期后发病率与男性没有区别, 此时使用激素替代疗法能降低患急性冠状动脉综合症的危险性, 并减缓粥样硬化的发展。而含有异黄酮的豆类蛋白具有心血管保护作用, 因而被称为异黄酮的雌激素样效应^[19]。这些复合物与雌二醇结构类似, 能显著降低血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇以及 8-iso-PGF_{2α} 的含量而无激素副作用。含类黄酮的食物尤其是五羟黄酮可能是膜脂质和 LDL 氧化的抑制剂, 拮抗 8-iso-PGF_{2α} 在体内发挥生物效应^[20]。

7 8-表氧-前列腺素 F_{2α} 运用的展望

随着 8-iso-PGF_{2α} 在心血管疾病中作用机制的逐步阐明, 其在心血管疾病防治方面的运用将有更广阔的前景。血中 8-iso-PGF_{2α} 的检测将有助于指导冠心病的治疗, 预测病情和预后。其作为缺血再灌注损伤的有效指标, 将有可能用于监测 PTCA 后再狭窄的发生。8-iso-PGF_{2α} 作为体内氧化性损伤物质, 其拮抗剂将可能是一种新的强效抗脂质氧化剂, 能从根本上解决临床维生素类药物药效不明确的缺点。因而寻找这种抗氧化剂来降低氧化应激水平将是一个急需研究的重要课题。对于 8-iso-PGF_{2α} 的深入研究将为体内氧化与抗氧化平衡提供必要的分子生物学基础, 也必将促进我们对心血管疾病的进一步认识。

[参考文献]

- [1] Yin H, Havrilla CM, Gao L, Morrow JD, Porter NA. Mechanisms for the formation of isoprostane endoperoxides from arachidonic acid. *J Biol Chem*, 2003, **278** (19): 16 720-725
- [2] Roberts II LJ, Montine TJ, Markesbery WR, Tapper AR, Pierre Hardy, Sylvain Chemtob, et al. Formation of isoprostane-like compounds (Neuroprostanes) in Vivo from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem*, 1998, **273** (22): 13 605-612
- [3] Carlo Patrono, FitzGerald GA. Isoprostanes: Potential markers of oxidant stress in atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1997, **17** (11): 2 309-315
- [4] Weber TJ, Markillie LM. Regulation of activator protein 1 by 8-iso prostaglandin E₂ in a thromboxane A₂ receptor-dependent and independent. *Molecular Pharmacology*, 2003, **63** (5): 1 075-081
- [5] Domenico Pratico, Lawson JA, FitzGerald GA. Cyclooxygenase-dependent formation of the isoprostane, 8-epi prostaglandin F₂. *Biochemistry and Molecular Biology*, 1995, **270** (17): 9 800-808
- [6] O'Donnell VB, Freeman BA. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease. *Circ Res*, 2001, **88** (1): 12-21
- [7] Scholz H, Yndestad A, Damas JK, Waehre T, Tonstad S, Aukrust P, et al. 8-Isoprostane increases expression of interleukin 8 in human macrophages through activation of mitogen-activated protein kinases. *Cardiovascular Research*, 2003, **59** (4): 945-954
- [8] Audoly LP, Rocca B, Fabre JE, Koller BH, Thomas D, Loeb AL, et al. Cardiovascular responses to the isoprostanes iPF₂ (2α)-III and iPE₂ (2)-III are mediated via the thromboxane A₂ receptor in vivo. *Circulation*, 2000, **101** (24): 2 833-840
- [9] Reilly MP, Delanty N, Roy L, Rokach J, Callaghan PO, Crean P, Lawson JA. Increased formation of the isoprostanes iPF₂-I and 8-Epi prostaglandin F₂ in acute coronary angioplasty: evidence for oxidant stress during coronary reperfusion in humans. *Circulation*, 1997, **96** (10): 3 314-320
- [10] 严群超, 熊爱华. 8-异前列腺素 F_{2α} 在冠心病病情和预后评估中的价值. *中华心血管病杂志*, 2002, **30** (7): 402-405
- [11] Haas JA, Krier JD, Bolteman RJ, Juncos LA, Romero JC. Low-dose angiotensin II increases free isoprostane levels in plasma. *Hypertension*, 1999, **34** (4Pt2): 983-986
- [12] Romero JC, Reckelhoff JF. Oxidative stress may explain how hypertension is maintained by normal levels of angiotensin II. *Braz J Med Biol Res*, 2000, **33** (6): 653-660
- [13] Mallat Z, Philip I, Lebreton M, Chatel D, Maclouf J, Tedgui A. Elevated levels of 8-iso prostaglandin F₂ in pericardial fluid of patients with heart failure: A potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation*, 1998, **97** (16): 1 536-539
- [14] Kunapuli P, Lawson JA, Rokach JA, Meinkoth JL, FitzGerald GA. Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) and the isoprostane, 8, 12-iso isoprostane F_{2α}-III, induce cardiomyocyte hypertrophy. Differential activation of downstream signaling pathways. *J Biol Chem*, 1998, **273** (35): 22 442-452
- [15] 刘虹彬, 温进坤, 韩梅. 氧化应激与动脉粥样硬化. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (4): 360-362
- [16] 华军益, 曾智, 胥昀, 黄兆铨. 高浓度葡萄糖促脂质氧化效应及其与低密度脂蛋白诱导血管内皮细胞凋亡的协同作用. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (2): 135-138
- [17] Vacchiano CA, Tempel GE. Role of nonenzymatically generated prostanoid, 8-iso-PGF_{2α}, in pulmonary oxygen toxicity. *J Appl Physiol*, 1994, **77** (6): 2 912-917
- [18] Stucchi AF, Scott Shofer, Susan Leeman, Materne O, Beer E, McClung J, et al. NK-1 antagonist reduces colonic inflammation and oxidative stress in dextran sulfate-induced colitis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, **279** (6): G1 298-G1306
- [19] Wagner JD, Schwenke DC, Greaves KA, Zhang L, Anthony MS, Blair RM, et al. Soy protein with isoflavones, but not an isoflavone-rich supplement, improves arterial low density lipoprotein metabolism and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23** (12): 2 241-246
- [20] O'Reilly JD, Mallet AI, McAnlis GT, Young IS, Halliwell B, Sanders TA, et al. Consumption of flavonoids in onions and black tea: lack of effect on F₂-isoprostanes and autoantibodies to oxidized LDL in healthy humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2001, **73** (6): 1 040-044

(此文编辑 文玉珊)