

前列腺素进展概述

第二军医大学训练部药理教研室 谭建权

概 述

前列腺素 (Prostaglandin, PG) 的研究历史可以追溯到本世纪30年代, 直到60年代早期PG代表性化合物的分离、认识以及生物合成, 才引起广泛的兴趣。PG是自体活性物质中最普遍存在的, 几乎机体所有组织和体液中均有发现, 而且机体对各种刺激所致的反应均使PGs的产量增加。极微量就能引起几乎所有生物功能的广泛效应。目前认为非甾体类抗炎药如阿司匹林的作用机制就是抑制PG的生物合成。

1930年美国的两位妇产科专家 Kurzrok 和 Lieb 观察到, 将人的新鲜精液滴到病妇子宫肌条上, 能引起收缩或松弛的双重反应。1935年先后由英国 Goldblatt 与瑞典 Von Euler 分别报道用人精液或绵羊储精囊的提取物中, 发现有能使血管扩张、血压降低、收缩离体子宫和肠管平滑肌的活性物质。Euler 还证实这种物质为脂溶性酸, 最初认为此物质从精液中发现, 可能来自前列腺, 因而命名为“前列腺素”。PG一词实际上是误称, 以后人们逐渐认识到, PG并非来自前列腺而是储精囊, 并广存于机体所有的组织和体液中, 但PG一词仍沿用至今。

1962年瑞典的 Bergstrom 与 Samuelsson 从羊储精囊中提纯分离出两种晶体形状的前列腺素 PGE_1 和 $\text{PGF}_{1\alpha}$, 并确定了它们的化学结构, 所谓“前列腺素”实际上是这类特种结构衍生物的总称。1964年 Bergstrom 与 Van Dorp 等分别地报告以羊储精

囊作为合成PG酶系的来源, 加入花生四烯酸作为前体, 成功地获得了生物合成品 PGE_2 , 由此证明PG是一类含有20碳原子的不饱和羧酸衍生物, 中间都具有一个五碳环为特征。以后从亚麻-烯酸、三烯酸与花生四烯酸生物合成数以千计的同类化合物, 以期发现选择性更强具有临床治疗价值的化合物, 大都未能如愿。1965年从肾髓质中分离出 PGA_1 , PGA_2 与 PGA_3 , 并证明具有很强的扩张血管与排钠利尿作用。1969年在瑞士召开第四届国际药理学术讨论会, 对PG作了全面介绍和讨论。1971年在斯德哥尔摩召开PG节制生育的国际会议。1972年9月在维也纳召开了国际PG的研究会议, 专题论文报告140篇。1973年 Nugteren 与 Hamberg、Samuelsson 两个实验室各自发现脂肪酸环氧合酶 (fatty acid cyclooxygenase) 及两个化学性质极不稳定的环状内过氧化物 PGG_2 和 PGH_2 , 其生理活性比原来发现的PG强数百倍。1975年5月在意大利召开的国际会议上 Hamberg 等阐明了血栓素 A_2 (Thromboxane A_2 , TXA_2) 及其降解产物血栓素 B_2 (Thromboxane B_2 , TXB_2) 的结构与特性等问题, 引起人们对血栓形成的极大兴趣。1976年12月在美国召开的PG讨论会上 Moncada 与 Vane 等人作了有关前列环素 (Prostacyclin, PGI_2) 防止血小板聚集的报告, 使前列腺素的研究倍受人们的重视。这些发现均与凝血反应有密切关系, 特别对抑制 TXA_2 合成酶的研究, 有可能发现新的抗血栓药物 (Antithrombotic agents)。

PG新的同类化合物的不断发现,结合不同酶系途径的阐明,一条为脂肪酸环氧合酶系,另一条为脂氧合酶系(Lipoxygenase),后者使花生四烯酸转化为12-过氧化氢二十碳四烯酸(HPETE)和12-羟基二十碳四烯酸(HETE)等化合物。12-HETE是多核白细胞和肺泡巨噬细胞的趋化因子,并存在于炎性渗出液中,说明它与炎症过程中细胞浸润有密切关系。

近年Bargent与Samuelsson(1979), Murphy(1979), Coreg(1980)等发现过敏性慢反应物质(SRS-A)可能是花生四烯酸的代谢产物,这是5-脂氧加酶始动的另一条通路产物。因为,首先是从白细胞内发现,以及这些产物具有三烯结构,故总称为白三烯类(Leukotrienes, LTs)。其中最重要的一种具有趋化性质的5,12二羟基白三烯 B_4 化合物(LTB $_4$),以及与谷胱甘肽结合的5-羟基白三烯 C_4 衍生物(LTC $_4$)。后者是过敏性慢反应物质(SRS-A)的组成部分,人们确信白三烯类作为炎症反应中的介质具有极为重要的功能。

我国1970年医学科学院动物研究所开始从羊储精囊中提取PG粗制品,并进行了有关毒性与抗生育的实验研究。1972年又与上海科学院有机所协作,生物合成了PGE $_1$ 和PGE $_2$ 。同年北京药物所等单位生物合成了PGE $_2\alpha$ 的消旋体。南京药学院、苏州医学院等单位进行了药理和临床研究观察。1973年4月国内召开了第一届PG专题讨论会议,引起国内广泛的重视,从生物合成、实验研究与临床应用方面都取得了可喜的成就。

PG研究已近50年的历史,曾一度认为它在体内代谢过快,难以获得有临床治疗价值的成果。但近十几年进展较快,对PGs的提纯、分离、化构、合成以及从生理、药理、化学、生物学、畜牧等各领域均进行了广泛深入的研究。目前国内外临床试用于引产、

人工流产、节制生育、男子不育症、溃疡病、哮喘、休克、高血压、充血性心力衰竭等疾病,但不少问题尚无肯定性结论,有待深入研究。

第一节 PGs的化学结构与分类

一、PGs母体的基本结构是前列烷酸,是一族包括含有五碳环(环戊烷)和两条各含七个和八个碳原子侧链构成的20碳长链不饱和羧基脂肪酸(见图1)。

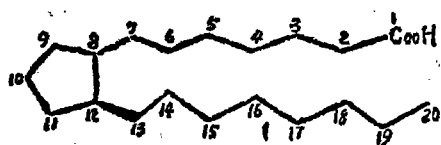


图1、PG的基本结构

二、立体化学“……”表示位于环戊烷后面的基团,而“◀”表示位于环戊烷前面的基团。

三、PGs根据五碳环上的羟基或酮基以及双键排列的位置不同,分为A、B、C、D、E、F α 、G、H和I。每型又按侧链上双键的总数目分为几种亚型,用数目字1、2或3在右下角表示(见图2)。

按环戊烷取代基立体构型,如取代基在平面以下时为 α (虚线),在平面以上时为 β (实线)。从8,11,14二十碳三烯酸衍生的标记为1;从5,8,11,14二十碳(花生四烯酸)衍生的标记为2;从5,8,11,14,17二十碳五烯酸衍生的标记为3(见图3)。

PGE、PGF α 是PGG和PGH的代谢产物,有时被称为原始的前列腺素,事实上PGA、B、C全是PGE的衍生物。血栓素TXA也是PGG和PGH的代谢产物,含有一个含氧六环,而不是前列腺素的戊环。

类别	A	B	C	D	E	F _α	G H
5碳环结构							
类别	I (Prostacyclin) 前列环素			TXA (Thromboxane) 血栓素			
内过氧产物							

图2 前列腺素按5碳环结构的分类

第二节 PGs的分布、生物合成与代谢

一、分布

PGs几乎存在于人体和哺乳类动物的各种组织器官和体液中，具有强大的、广泛的生物活性。如精液、肺、胸腺、CNS、肾、虹膜、子宫内膜、脐带、蜕膜、月经、羊水、脂肪组织、肾上腺、卵巢、胃肠、脾、甲状腺、外周神经等。尤以人和羊精液中含量高（100μg/ml）、种类多、活性强。其它组织中的PGs种类少，含量低，一般为1μg/g湿组织。

月经中主要含PGE₂和PGF_{2α}。人子宫内膜中PGs浓度随月经周期而变化，分泌期浓度最高。妊娠期羊水中含PGE₁、PGE₂、PGF_{1α}和PGF_{2α}的混合物。近来从羊水和脐带血管中也发现大量PGF_{1α}和PGF_{2α}，人和动物肺组织脂质中提取物主要为PGF_{2α}。动物脑组织中分离出PGE和PGF_{2α}。

除哺乳动物外，PG还存在于高等植物、低等海生动物，因而有人认为PGs在系统发育中可能有一个进化过程。

二、生物合成

机体大多数细胞都具有合成PGs的能力，一般都在生理效应前瞬间合成。就地释放，大多不在组织内贮存。所以PG的含量仅代表组织瞬时生理活动状态，其合成部位推测在细胞膜，而合成酶位于微粒体中。

合成PGs的种类因细胞种类而异。饱和脂肪酸是合成PGs的前体物质。一般认为细胞内游离脂肪酸很低，合成PG的脂肪酸是从细胞膜磷脂中，经磷脂酶A₂催化而来，磷脂酶A₂的催化反应是限速反应，控制着PG合成的速度。

合成PG的原料，二高γ亚麻酸（8，4，11二十碳三烯酸）、花生四烯酸（5，8，11，14二十碳四烯酸）或5，8，11，14，17二十碳五烯酸在体外试管内与含PGs合成酶的羊精囊腺、肺等组织匀浆温孵也可分别合成

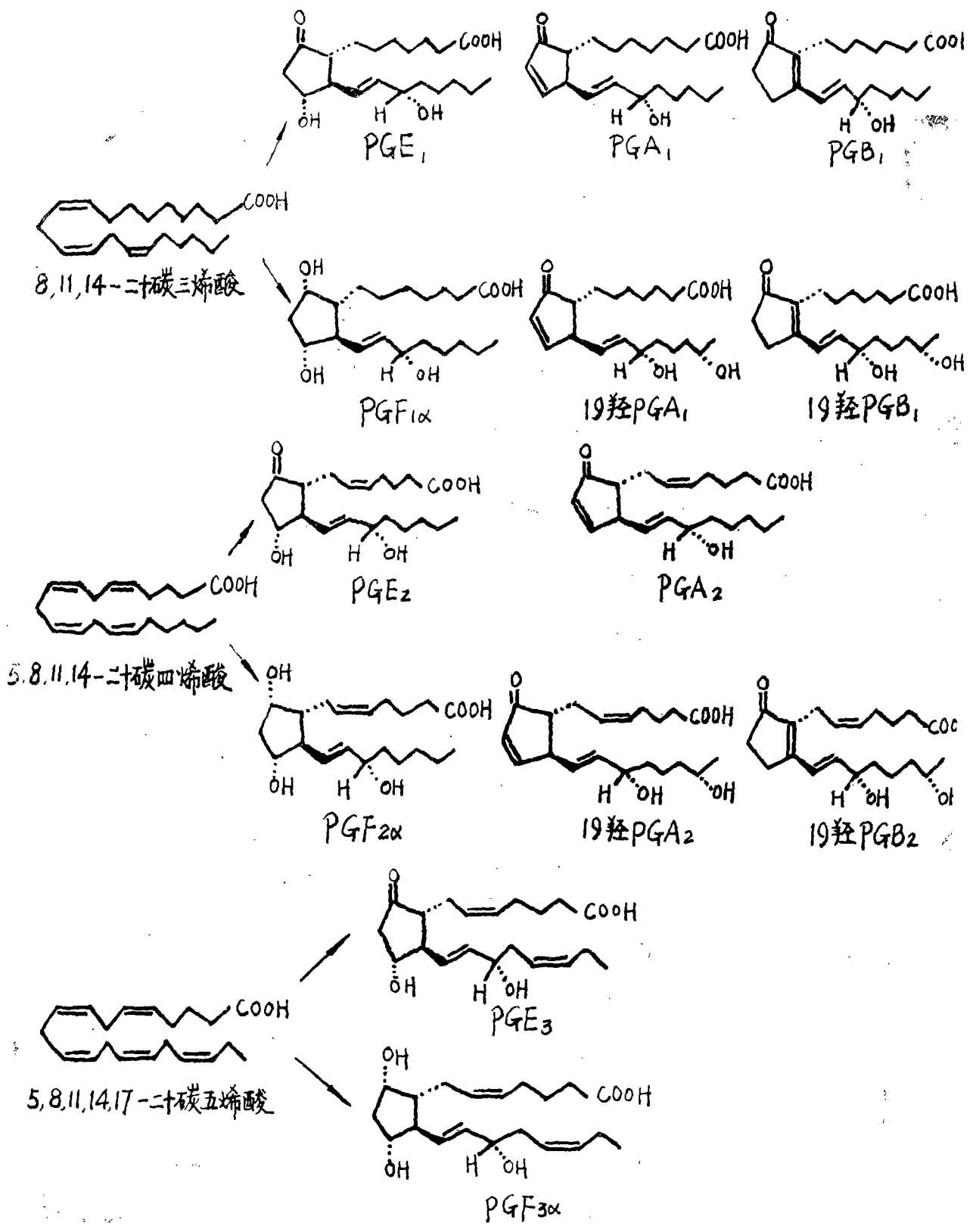


图3 PG及其前体的结构式

PGE类及其它代谢产物。

最重要合成PG的前体物质为花生四烯酸 (Arachidonic acid, AA), 它在细胞微粒体内PG合成酶的催化下, 先变成PG内过氧化物 (PGG₂和PGH₂), 然后再转变成PGE₂、PGF₂α、PGD₂、PGI₂及其它PG类物质, 如血栓素A₂和B₂。

PGE₂经脱水和异构作用尚可进一步转变成PGA₂、PGC₂和PGB₂。其中以PGE₂和PGF₂α在哺乳动物中含量最高。

花生四烯酸生物合成主要有两条途径, 第一条途径通过脂肪酸环氧合酶产生环过氧化物 (PGG和PGH), 性质极不稳定, 可自发或酶促异构变成PGE₂、PGF₂α或PGD₂。第二条途径通过脂氧合酶产生12-过氧化氢二十碳四烯酸 (12-HPETE), 最终降解产物为12-羟二十碳四烯酸 (12-HETE) 和5-过氧化氢二十碳四烯酸 (5-HPETE) 以及白三烯类, 详见图4。

三、PG的分解代谢

机体对许多PG的分解代谢和失效存在高效能的机制。例如, 人静脉注入标准的PG E₂后, 一次经肺循环后约有95%被灭活。90秒钟后约3%存留在血浆中, t_{1/2}为1分钟左右。由于肺处在静脉循环和动脉循环之间这个特殊位置上, 肺血管床构成了许多物质 (包括某些PGs) 的过滤器, 而这些物质很可能是从组织释放到静脉循环的。这些强效血管活性物质的清除, 防止了由于重复循环对心血管系统和其它器官所产生的长期效应。

从广义说来, 酶促降解反应分为两种类型。第一步反应较快, 主要被PG特异酶降解而失去六部生物活性; 第二步反应较慢, 这些代谢产物被氧化, 其氧化酶可能与一般脂肪酸的β-氧化酶和ω-氧化酶相同。这种反应的顺序进行, 可导致尿中出现代谢产物。1971年Hamberg和Samuelsson在人体内进行了研究。首先是15-羟基被PG15-

羟脱氢酶 (PGDH) 氧化变为相应的酮基。然后15酮化合物被PG Δ¹³还原酶还原为13, 14-二氢衍生物。这两步反应发生很快, 以后的氧化步骤则较慢, 包括PG侧链R₁的β氧化和R₂的ω氧化, 产生了极性很强的双羧酸, 这是PGE₂的主要代谢产物从尿中排出。

催化PG降解的酶系分布于全身, 在脾脏、肾脏、脂肪组织、肠、肝脏、睾丸和肺组织中均有它们的存在。肺、肝、肾与肠中存在β和ω氧化所需的酶。肝脏可能是侧链氧化的主要场所。

人类对TXA₂代谢的第一步是使氧桥断裂, 并进行羟化变为TXB₂。在尿中发现近20种代谢产物, 最丰富的是TXB₂经β-氧化脱去侧链R₁中二碳链形成的相应的酸。

PGI₂降解开始是在血液中自发水解成为6-酮PGF₁α, 后者在人体中的代谢步骤, 完全与PGE₂和PGF₂α相同。然而, 也有证据提示β-氧化的发生先于前列腺素15-羟脱氢酶 (PGDH) 和PG Δ¹³-还原酶的作用。

第三节 PG的药理作用与临床的试用

一、PG的药理作用

在自体活性物质中, PG及其代谢产物不仅作用广泛, 而且不同化合物在质和量也表现了显著的差异性, 本节所讨论的仅限于最重要的作用。

(一) 对心血管系统的作用

1. PG与外周血管 PGE、PGA在多种动物实验中, 表现有强大的血管扩张作用, 其强度比缓激肽弱, 而比ACh和组胺强。主要扩张小动脉、毛细血管前括约肌和毛细血管后小静脉 (特别是冠脉、肠系膜动脉和肾动脉)。降低外周阻力使BP下降。PGE₁扩张血管作用比硝酸甘油强五倍。

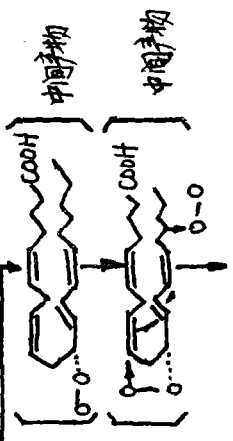
食物中必需脂肪酸

细胞中类脂的酯化脂肪酸如
细胞膜的磷脂、甘油三酯等

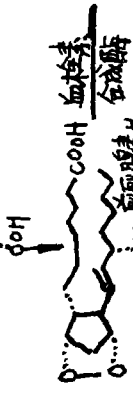
各种化学和磷脂酶A₂的激活
剂的刺激或其他酯基水解酶



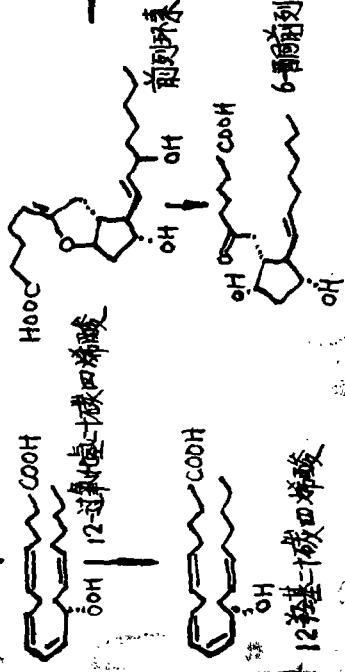
脂肪酸环氧化酶



前列腺素 G₂



前列环素合成酶



注：花生四烯酸有两条代谢途径：脂氧合酶途径产生
12-HPETE、12-HETE 和 S-HPETE 以及白三烯
另一条环氧合酶产生环过氧氧化物 (PGG₂ 和 PGH) 及
其代谢产物。依阿司匹林和布洛芬抑制环氧合酶。
两条途径被 5, 8, 11, 14-二十碳四烯酸所抑制

图 4 花生四烯酸产物的生物合成

PG扩血管机制比较复杂,因为肾上腺素能、胆碱能、组胺能和5-HT能拮抗剂都不能阻断PGE和PGA的扩血管作用。故有人认为PG主要对血管平滑肌的直接作用,也有人认为可能是通过对抗血管紧张素和减少肾上腺素能神经末梢释放去甲肾上腺素而产生的。

PGE并不扩张所有的血管,在某些部位观察到收缩反应。PGF₂α引起手的表浅静脉收缩,而PGE类则不能。不同动物大容量静脉反应是相似的。PG临床成功地用于外周血管病,使肌肉血管容量增加,消除局部缺血疼痛。

2. PG对脑血管的影响 PGF₂α是脑血管的收缩剂。人和动物在脑血管痉挛时,可见脑脊液中PGF₂α的浓度增加,所以PGF₂α的释放增加可能与脑血管痉挛有关。PGE对脑血管流量的影响尚有争论。

3. PG与高血压 给人与犬静注PGA或PGE可降低外周血管阻力,引起血压下降。并发现一些高血压病人和动物体内的PG合成减少,故认为PG与高血压发病可能有关。

据报道一名女性25岁原发性高血压患者试用静脉滴注PGA₂ 1μg/kg/分,能使血压从195/115mmHg降至165/95mmHg;总外周阻力从17.5降至12.5外周阻力单位。正常人正常血压静滴PGE₁ 50μg时并不产生降压效应,而原发性高血压、肾性高血压患者均有明显降压效应。PGA₁比PGE₁的降压作用更强。但是由于PG持效过短,需静滴极不方便,不宜长期治疗。对高血压危象、高血压脑病、恶性高血压等重危病例在其它降压药无效时,可试用PG降压。

PGI₂在人、正常大鼠与高血压大鼠的降压作用是PGE₂的5倍。静脉给予PGI₂,能扩张包括冠状血管、肾血管、肠系膜血管、骨骼肌血管以及肺循环在内的多种血管床。对离体血管平滑肌具有直接松弛作用,其降

解产物6-酮-PGF₁α效力较PGI₂至少低1000倍。PGI₂不能被肺循环灭活,故静脉给药和动脉给药其血管扩张作用是相等的。

肾皮质合成PGE₂,在高血压患者主动脉壁中PGI₂合成也增加,可能参与正常血压的调节作用。过去认为原发性高血压可能是PGE不足的假说,现应改为PGI₂产生不足所致。因PGI₂性质极不稳定,筛选其类似物是抗高血压研究的方向之一。临床试用PGA降压有一定效果,近来有一种PGE₂类似物〔16(R)-甲基-13、14-二氢PGE₂甲酯〕作为口服降压药。

4. PG与心脏 PGA、PGE、PGF在离体心脏只有微弱的强心作用,而在整体动物中所见心肌收缩力增加,心率加快,主要是外周总阻力降低后血压下降引起反射作用的结果。

PGE₁有防止心肌梗塞发作、可能在人的血管痉挛发生机制中起作用。给动物心内注射PGE₂可使心肌缺血造成的心室异位搏动恢复窦性节律。给狗静注PGE₂能有效抑制心室异位节律。故有人提出PGE有可能用于防治缺血性心脏病所致的心律失常。抗心律失常作用与扩张冠脉有关。

近来国内外临床试用阿司匹林的降低血小板凝集作用,预防心肌梗塞。但由于阿司匹林类药物具有抑制PG合成的作用,因此心肌供血不全的病人,减少了扩张冠脉的PGE的合成和释放,从而降低冠脉流量,这有可能加重心肌供血不全,故阿司匹林预防心肌梗塞的作用应慎重考虑。

(二) 对血小板的作用

1. 1971年Smith提出口服阿司匹林能抑制血小板中PG的生成,发挥抗血小板凝集作用,临床用于预防心肌梗塞。

1974年Willis证实血小板聚集是由于形成有效而不稳定的内过氧化物PGH₂、PGG₂在血栓素合成酶(主要在血小板微粒体中)作用下代谢成不稳定的血栓素A₂(TX

A_2 $t_{1/2}$ 30秒), 从血小板中释放, 具有强烈的促使血小板聚集、血栓形成和收缩血管作用。

PG对血小板有强大的多种生理作用。 PGE_1 和 PGD_2 在体外, 浓度为 $0.1\mu M$ 左右就能抑制人的血小板聚集。 PGI_2 的作用大约要30~50倍, 浓度在 $1\sim 10nM$ 时即抑制聚集。 PGI_2 由血管内皮细胞产生, 提示在体内控制血小板聚集。

PGI_2 合成酶仅在动脉血管内皮细胞微粒体中。 PGI_2 是具有强大的抗血小板凝集的物质, 但不稳定, 在体内很快被代谢为6-OXO- $F_1\alpha$ 。当血小板内 PGG_2 、 PGH_2 进入血管内皮细胞, 转化为 PGI_2 发挥抑制血小板凝集, 扩张血管, 从而抑制血栓的形成。因此, TXA_2 与 PGI_2 被认为是机体内环境在出血和血栓形成之间保持稳定的一对新的调节因子。

2. 机制 PGI_2 抑制血小板凝集作用与cAMP浓度升高有关。血小板凝集与解聚与cAMP含量有关, cAMP含量减少可诱导或加强聚集, cAMP含量增加可抑制血小板内环氧化酶活性使 TXA_2 生成减少, PGI_2 增加抑制血小板凝集或解聚。

Ad作用血小板膜上 α 受体抑制Ac, 使cAMP \downarrow 而诱导凝集。 PGE_1 抗Ad作用并使cAMP \uparrow 。 PGD_2 激活Ac使血小板cAMP \uparrow 抑制凝集。 PGI_2 抑制血小板凝集作用比 PGE_1 强30倍, 比 PGD_2 强10倍(见图5、6)。

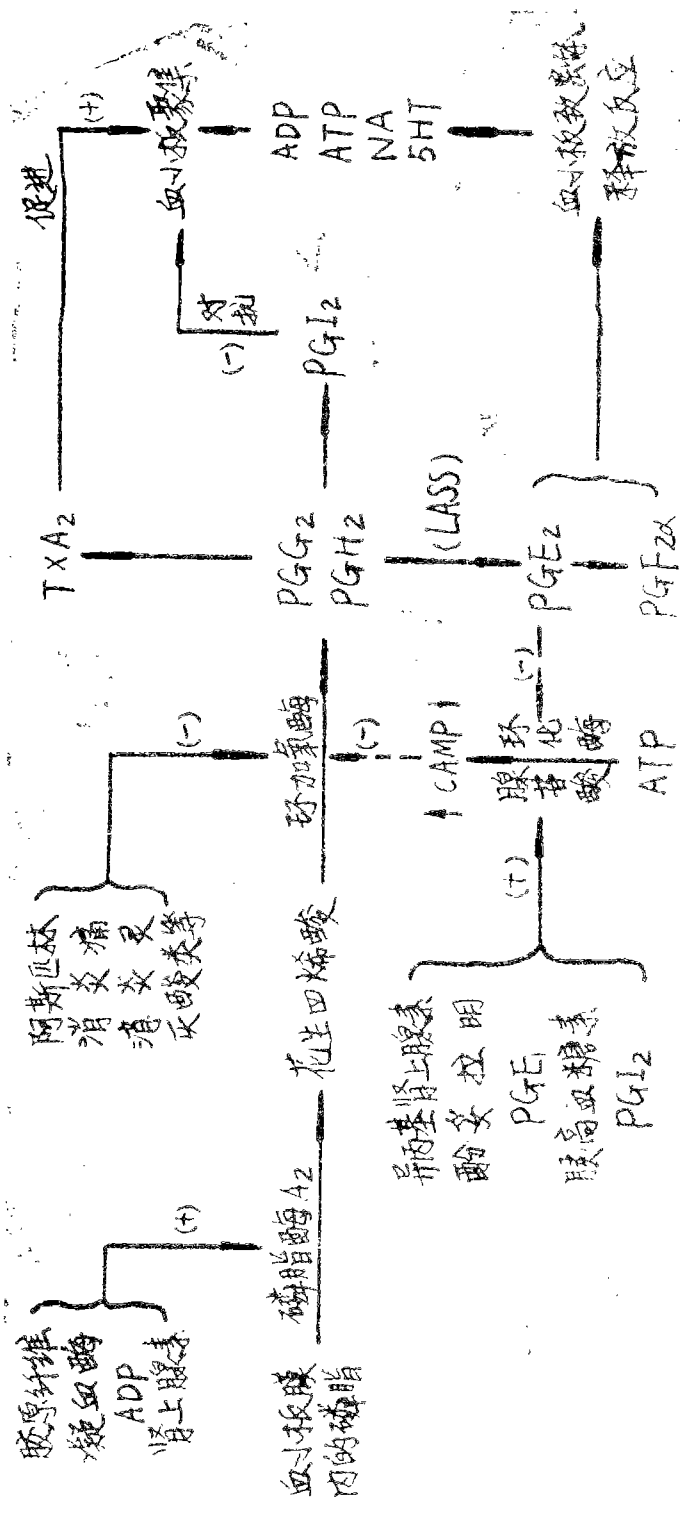
3. 与临床关系(1)目前多数学者认为 TXA_2 具有强大的促血小板凝集活性, 使血凝形成血栓, 收缩冠脉, 骤减冠脉流量, 推测 TXA_2 是产生休息时一过性心肌缺血、心肌梗塞或致死性心律失常的病因, 为冠心病的发病机制提出了新的学说。国外积极寻找 TXA_2 特异拮抗剂和合成更稳定的 PGI_2 类似物来防治心绞痛与心肌梗塞。(2)阿司匹林抑制环氧化酶, 减少 PGG_2 、 PGH_2 与

TXA_2 的产生, 用于预防心肌梗塞, 但由于 PGI_2 的产生同样减少, 所以预防心肌梗塞的价值表示怀疑。新近实验资料表明阿司匹林对血小板环氧化酶的抑制是持久的, 而对血管环氧化酶的抑制为时较短, 因此每周给药一次是可行的。另外有人提出应用抗氧化剂如维生素E保护 PGI_2 的合成, 也是血栓防治措施之一。小剂量阿司匹林能抑制血小板聚集, 而大剂量减弱这种神经抑制作用, 其机理推测血小板中的环氧化酶比动脉壁中的环氧化酶对阿司匹林更为敏感, 故采用小剂量更为适宜。

(三) 对呼吸系统的作用

1. PGE_1 和 PGE_2 在体内外对人和多种动物(猫、猴、兔、豚鼠、绵羊、猪等)的离体气管平滑肌有显著的松弛作用, 并且能对抗Ach等所致的气管收缩反应。但不同PG对不同动物的作用强度有差异, 而PGF能收缩各种动物包括人类的气管和支气管平滑肌。前列腺素内过氧化物及 TXA_2 在体外实验中能收缩豚鼠的支气管平滑肌等, 以气溶剂给药时 TXA_2 作用更强, 引起豚鼠支气管收缩。与此相反, PGI_2 则无此作用或引起轻微的支气管扩张。在人体内能拮抗其它药物引起的支气管收缩。在整体实验中, PGE_1 对麻醉豚鼠 $0.1\mu g/kg$, 而兔 $1.6\mu g/kg$, 能降低由组胺或刺激迷走神经所引起的肺气道阻力增加的作用。 PGE_1 对豚鼠的作用比 PGE_2 强二倍。两者作用不被 β 受体阻断剂心得安所拮抗。

PG对气管平滑肌作用与给药途径也有很大关系。麻醉豚鼠iv PGE_1 舒张支气管作用强度比异丙肾上腺素稍弱, 而气雾剂吸入效力比iv强20~100倍, 并比异丙肾上腺素强10~100倍。 PGE_1 气雾吸入 $100\mu g/ml$ 即可抑制支气管收缩达67%; 而异丙肾上腺素气雾吸入 $1000\mu g/ml$ 仅抑制支气管收缩达57%, 若增加异丙肾上腺素剂量即见心率明显增加的副作用。 PGE iv效差主要



促进血小板聚集
加速血栓形成
动脉粥样硬化
心肌梗塞
缺血性脑血管病
肺血栓、肺栓塞

抑制血小板聚集
防止血栓形成
能预防动脉硬化
硬化后心肌梗塞及
各种血栓性缺血性
病

图 10-11 血小板聚集和释放示意图

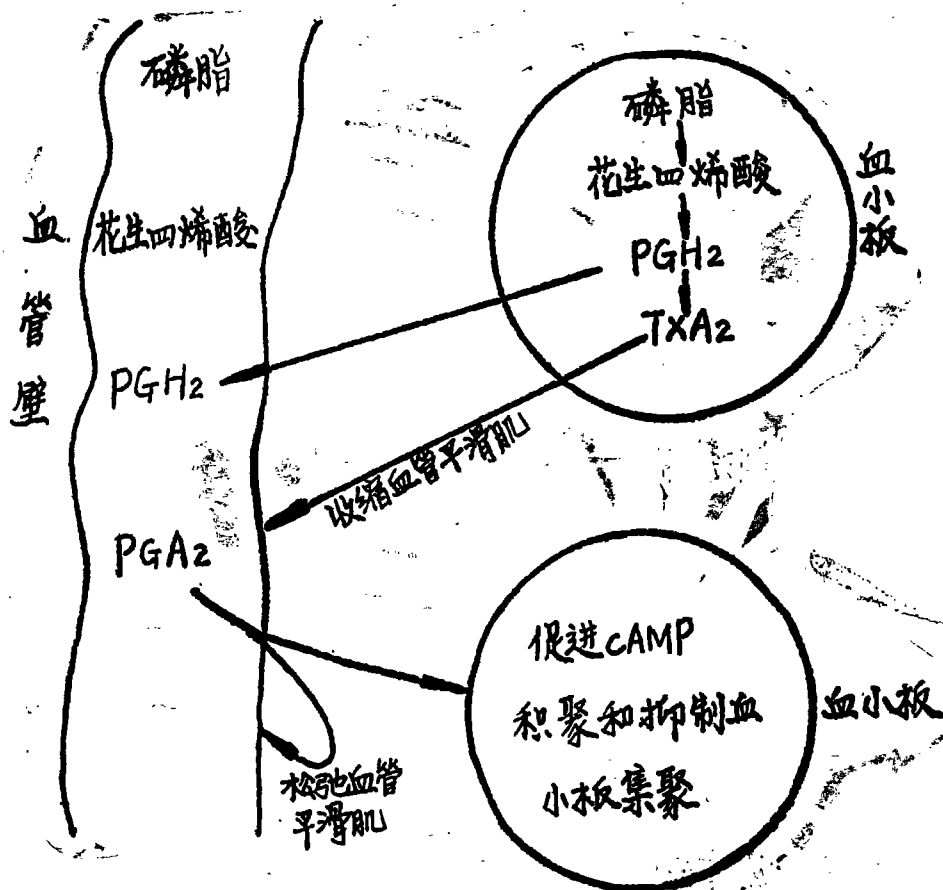


图6 PG在人血小板中的动态平衡示意图

经肝首过效应破坏70~93%，通过肺循环一次破坏90~95%（见表1）。

表1

PGE₁和PGE₂舒张支气管作用强度的比较

动物	给药途径	ED ₅₀	
		PGE ₁	PGE ₂
猫	气雾吸入	0.50μg	0.05μg
	静脉注射	3.0μg/kg	1.0μg/kg
豚鼠	气雾吸入	0.003g	0.027μg
	静脉注射	2.0μg/kg	2.0μg/kg
猴	气雾吸入	—	10.0μg
狗	气雾吸入	—	7500μg

2. PG与哮喘 有人认为PGF₂α与哮喘有关，PGF₂α毫微克剂量，即可使哮喘患者发作类似哮喘症状。哮喘患者对PGF₂α的敏感性比正常人大一万倍。动物实验，PGF₂α2.5μg/ml对离体猫、兔和豚鼠气管的收缩作用较弱，但对人离体气管仅

0.8~100毫微克/mlPGF₂α即引起明显的收缩，而这种收缩作用不被组胺能与胆碱能拮抗剂所阻滞，所以与释放组胺与兴奋胆碱能神经无关。正常情况下体内花生四烯酸在PG合成酶作用下，分别合成PGE₂和PGF₂α，两者在体内并不能互相转化，而在体

外PGE₂可以还原为PGF₂α。

有人推测哮喘病人可能由于体内PG代谢紊乱，PGE₂转变为PGF₂α的9-酮还原酶活性增强使体内部分PGE₂转化为PGF₂α，故内源性PGF₂α增加。另有报道哮喘病人血清中PGF₂α与PGE之比显著高于正常人，表明PGF₂α过高与哮喘发病机理有关。最近有人提出与哮喘发病有关的不是PGF₂α本身，而是其代谢产物15-酮基PGF₂α，不仅对支气管平滑肌作用比母

体强，可能还增强支气管平滑肌对其它致病物质的敏感性。PGE激活肺的腺苷酸环化酶引起cAMP变化，PGF₂α一般不影响cAMP的变化，但能激活鸟苷酸环化酶。有人报道PGE可在某些组织增加cGMP的含量，环核苷酸的变化将改变气管的通畅、肺血管张力以及调节过敏体质的递质释放，但目前还不能确定PG所引起环核苷酸浓度改变是否引起平滑肌张力的变化（见图7）。

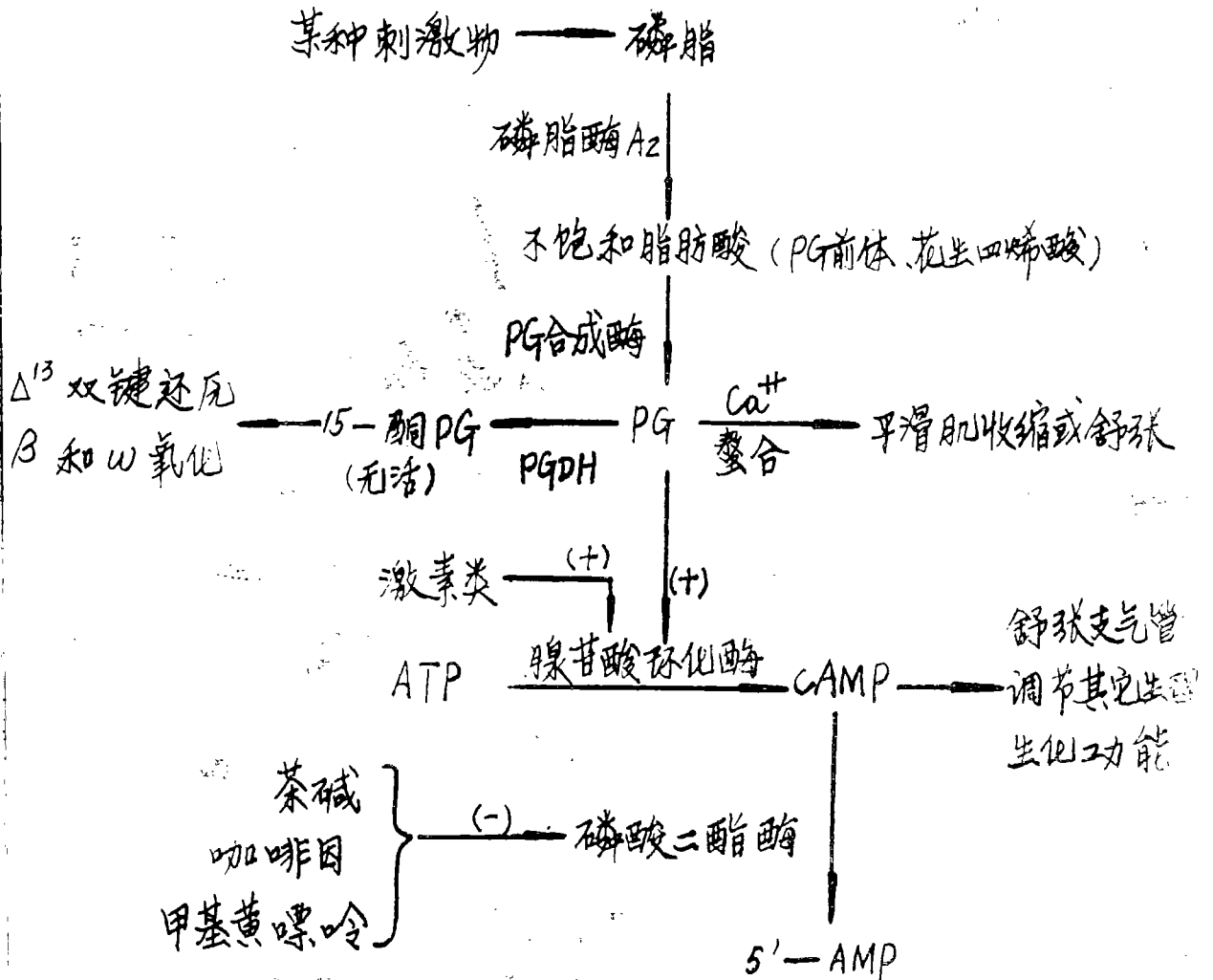


图7 PG松弛支气管平滑肌的机制

3. 上海瑞金医院曾试用国产PGE₂气雾剂治疗5例已并发肺气肿、慢性肺原性心脏病的重型慢性支气管哮喘患者，平均每日吸入29~620微克，临床表现控制哮喘发作、

紫绀消失、肺部罗音减少，获得明显疗效。但由于PG呈酸性，刺激上呼吸道粘膜引起呛咳反应，使部分病人难以忍受。（待续）