

· 药物评价 ·

三磷酸腺苷调节血管张力的双重功能 (上)

Burnstock G 和 Kennedy C (英国伦敦大学解剖、胚胎学科和神经科学中心)

本文探讨三磷酸腺苷 (ATP) 在调节血管张力方面具有双重功能的可能性: (1) 作为一种血管扩张物质, 在局部释放后通过内皮细胞上的抑制性 P_2 -嘌呤受体发挥作用; (2) 作为一种血管收缩物质, 伴随去甲肾上腺素 (NA) 从血管周围的交感神经释放后作为递质 (cotransmitter), 通过血管平滑肌上的兴奋性 P_2 -嘌呤受体发挥作用。这些功能在图 1 中予以说明。

内皮嘌呤受体

发现和分布

现已确定: ATP 及其有关的嘌呤类 (ADP、AMP 和腺苷) 与其它几种血管活性物质如乙酰胆碱 (ACh)、P 物质、缓激肽、组胺和凝血酶一样, 能通过血管内皮上的受体引起血管扩张。这是继 Furchgott 等 (1980) 之后的发现, Furchgott 等人观察到, 为使 ACh 松弛预先收缩的离体兔主动脉, 必须具备完整的内皮。这些研究指出, ACh 促使来自内皮的松弛因子 (EDRF) 的释放。由此提示: 引起内皮依赖性松弛的其它物质 (包括 ATP) 也促使释放一种 (或一些) 因子, 弥散到邻近的平滑肌细胞, 去激活这些细胞的松弛机制。这一设想为近来利用串联系统进行的研究结果所支持, 直接指出从内皮细胞释放 EDRF。

经证明 ATP 通过许多动脉和静脉的抑制性内皮嘌呤受体引起血管松弛 (表 1)。比较 ATP 和有关的嘌呤类的相对活性, 得出强度大小的顺序为 ATP = ADP > AMP = 腺

苷, 指出 ATP 是通过 P_2 -嘌呤受体发挥作用的 (图 1)。而且已证明 P_1 -嘌呤受体拮抗剂茶碱对 ATP 的内皮依赖性作用没有影响, 这也是和 ATP 在 P_2 -嘌呤受体上起作用相一致的。然而在兔耳中央动脉上, ATP 的内皮依赖性松弛作用被 8-苯茶碱对抗, 后者是 P_1 -嘌呤受体的强拮抗剂, 表明在这种组织中 ATP 可能降解为腺苷之后通过 P_1 -嘌呤受体发挥作用。

表1 嘌呤类所致内皮依赖性松弛作用的发现

血 管	动 物 种 类	ATP ADP	腺 苷 AMP
动脉			
主动脉	兔	+	0
	猪	+	+
脑基底动脉	兔	+	+
耳中央动脉	兔	+	+
冠状动脉旋支	狗	+	NT
股动脉	狗	+	0
肺小叶动脉	狗	+	NT
	大鼠	+	0
	兔	+	+
舌动脉	兔	+	+
隐动脉	狗	+	0
脾动脉	狗	+	0
静脉			
股静脉	狗	+	0
肺静脉	狗	+	0
隐静脉	狗	+	0
脾静脉	狗	+	0

注: + = 去除血管内皮后, 松弛作用消失或减弱, 0 = 去除血管内皮后, 不影响松弛作用, NT = 未做实验。

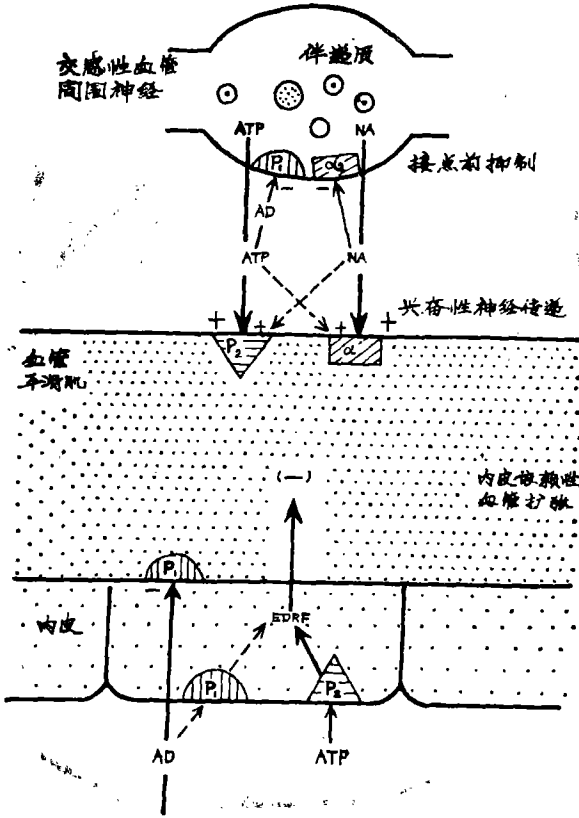


图1 嘌呤类调节血管张力的可能途径

+ = 产生兴奋性效应；- = 产生抑制性效应；
 NA = 去甲肾上腺素；AD = 腺苷， $P_1 = P_1$ -嘌呤受体， $P_2 = P_2$ -嘌呤受体， $\alpha = \alpha$ 肾上腺素受体；
 EDRF = 来自内皮的松弛因子；ATP和 α 间以及NA和 P_2 间的虚线指示NA和ATP间可能有接点后协同作用。AD和 P_1 和EDRF间的虚线指示这种途径是不常有的。

与ATP相反，在迄今研究过的许多动脉和所有的静脉上，已证明去除内皮对腺苷的松弛作用并无影响，并证明腺苷仅在少数血管上通过抑制性内皮嘌呤受体产生血管松弛作用（表1）。在许多血管上，腺苷似乎直接作用于血管平滑肌引起血管扩张（图1）。在兔耳中央动脉上腺苷引起的内皮依赖性的松弛作用被强有力的 P_1 -嘌呤受体拮抗剂8-苯茶碱对抗，表明腺苷的这种作用是通过 P_1 -嘌呤受体介导的。因此，内皮 P_2 -嘌呤受体似乎比内皮 P_1 -嘌呤受体的分布广泛。血管类型之间也有差异，因为在动脉上

看到的ATP的内皮依赖性抑制效应要比在静脉上看到的为大。

已经发现几种能抑制内皮依赖性松弛作用的化合物。阿的平和5、8、11、14-二十碳四炔酸（ETYA）在兔的主动脉和狗的冠状动脉旋支上抑制ATP（和其它血管活性物质）的这种反应。可是它们在狗的股动脉上对ATP的内皮依赖性松弛作用并无影响。患缺氧症时也抑制ATP引起的内皮依赖性松弛作用。

ATP对内皮细胞也具有效应，但似乎与血管扩张无关。在离体的猪主动脉内皮细胞上，ATP和有关的嘌呤类引起前列腺素（ PGI_2 ）的释放，其强度大小的顺序是ATP = ADP > AMP = 腺苷。然而， PGI_2 似与ATP在这种组织上引起的内皮依赖性松弛作用无关，因为当浓度一直增到 $10^{-5}M$ ， PGI_2 仍未能使得被组胺收缩的血管标本有所松弛，不管有无内皮存在。与此类似也在兔、大鼠的主动脉和兔的肺动脉的内皮细胞上证明了ATP释放 PGI_2 ；而在牛的主动脉上也证明了ADP的释放 PGI_2 。这种 PGI_2 释放的可能关联在下文讨论。

嘌呤类局部释放的可能生理功能

从内皮细胞局部释放细胞内储存的ATP，在低氧和局部缺血引起的血管扩张中能起重要作用。Beme (1963) 提出在与心肌低氧有关的充血现象中，腺苷是一种最可能的生理介质，因为证明腺苷及其降解产物在灌注的离体猫心流出液中和在冠状血管严重低氧之后的狗心冠状窦血液是一些含量最多的化合物。但可能在这些情况下，自心肌内皮细胞释放出的ATP本身，初期要比腺苷具有更大的作用。理由如下：（1）在培养的心脏内皮细胞中储存着高浓度的ATP。在这些细胞中ATP的浓度是ADP、AMP和腺苷三者总浓度的好几倍，同时也是心肌细胞中ATP浓度的三倍。（2）在灌流的豚鼠心脏上用敏感的虫荧光素-虫荧光

素酶分析法检测ATP的释放量显示：在给灌流液充 N_2 导致低氧后，冠状血管流出液中ATP的释放量增加2~7倍。然而，当在灌流液（不充 N_2 ）中加入ATP时，在静脉流出液中ATP仅能检出1%，其主要分解产物是腺苷。因此，ATP似乎在冠状血管系统内代谢得很快，可能是通过胞外酶类。故储存在细胞内的ATP在局部缺血和低氧状况下，似乎是从心肌内皮细胞释放出来，可能是随着膜通透性的改变透过细胞膜，或者在细胞受损后从细胞内弥散出来。看来在低氧时ATP能透过细胞膜。（3）ATP扩张冠状血管的作用比腺苷强。（4）甲基黄嘌呤阻滞腺苷引起的冠状血管扩张，但通常报道它对局部缺血性充血或ATP引起的冠状血管扩张几无影响。

然而在局部缺血或低氧所致的充血中，腺苷也可能起着重要而持久的作用，因为它也储存在心肌内皮细胞中并从中释放。由于证实ATP从心肌内皮细胞内释放、它对心脏血管扩张作用的强力，以及内皮 P_2 -嘌呤受体较 P_1 -嘌呤受体占优势等等，均提示在低氧后迅即发生的血管扩张，实际是由ATP引起；而腺苷（由心肌内皮细胞释放或由ATP代谢产生）则起着维持血管扩张的作用。

细胞内储存的ATP的局部释放，可能在其它血管床出现的血管氧运送降低时，对扩张也起重要作用。例如，当局部缺血性充血和低氧时，在脑组织和脑脊液内都曾检测到嘌呤核苷类；而且咖啡因（腺苷的拮抗剂）能减轻由缺氧引起的充血程度和持续时间。这些结果说明，在这些情况下，腺苷可能是脑血管血流中的介质。然而，脑动脉（不论是离体的还是在位的）对ATP的反应都较对腺苷为敏感。因此，ATP的作用在初期可能比腺苷作用大，而腺苷可能随后起维持血管扩张的作用。也有人提出，嘌呤类可能与偏头痛的头痛期有关的反应性充血的发病

机理中起一定作用。

已经测得从运动着的肌肉中流出的静脉血中的ATP和腺苷的浓度增加同时可以认为这些物质介导着运动性充血。同样，ATP和腺苷可能介导肾局部缺血和肺低氧所致的血管反应。要阐明ATP和腺苷在这些情况下维持血流量的相对作用，需要做进一步的实验研究。

在正常氧张力条件下和在血管损伤后，控制局部血管张力和控制血小板聚集的复杂生理机制中，ATP的局部释放也是其中的一个重要组成部分。ATP除通过内皮细胞嘌呤受体扩张血管外，还能：（1）引起 PGI_2 从内皮细胞释放（见上文）。 PGI_2 对血管张力具有不同效应，这取决于所研究的血管而定；此外也抑制血小板的聚集。（2）直接抑制血小板聚集。（3）ATP被外ATP酶（ecto ATP ase）分解为ADP后，同时引内皮依赖性血管扩张（见表1）和血小板聚集。血小板聚集进一步影响血管张力。在具有完整内皮层的离体血管上，血小板聚集同时引起血管收缩和血管扩张。去除内皮层则加强血管收缩而取消血管扩张。这些效应可能是由于细胞内储存的血管活性物质如5-HT和ADP从血小板释放所致。5-HT既引起内皮依赖性血管扩张，又直接引起血管收缩。与血块形成有关的凝血酶也能促使ATP从培养的内皮细胞释放，并引起内皮依赖性血管扩张。因此，ATP（和ADP）可能与这些物质和其它物质的作用有关。

上述的作用和相互作用的最终效应可能取决于血管壁结构的完整性。假若内皮细胞层是完整的，血小板聚集可能导致有足够浓度的嘌呤类和其它物质释放出来，以保证内皮依赖性血管扩张，同时促使正在形成的血块消散。但是，假若因内皮细胞层受损而血管平滑肌暴露出来，那么ATP和其它物质的直接收缩效应可能大到足以掩盖对血管的扩张作用，从而引起血管痉挛，进一步有血块形

成,或最终使流经血管的血流停止。在通常的血管障碍中会涉及这种机制。要确定上述机制的生理意义需要做进一步的实验研究。

(待续)

[Circulation Research《循环研究》, 58(3):319~330, 1986(英文)]

左 葳节译 陶静仪 翁康年校
张紫洞审

酰胺磷定(胆碱酯酶重活化剂)的水解及其稳定性

军事医学科学院毒物药物研究所 赵守孝

有机磷农药如敌敌畏、乐果等在使用时由于防护不当可引起人的中毒,这主要是有机磷化合物抑制了胆碱酯酶(ChE),使其丧失水解乙酰胆碱(Ach)的能力,以致大量Ach蓄积,造成胆碱能神经功能紊乱,产生一系列中毒症状。

有机磷化合物抑制的ChE在老化之前,ChE重活化剂能使其活性恢复,故这类药物也称为ChE复活剂或复能剂。自Wilson等合成了胆碱酯酶重活化剂碘磷定之后,世界各国相继合成了氯磷定、双磷定、双复磷等ChE重活化药,并已在临床上应用。为了提高ChE重活化药的作用,Hagedorn合成了H系醛肟类药物,该类药物为双吡啶单肟类结构。许多科学工作者研究了H系醛肟类药物对磷酰化酶的重活化作用,认为酰胺磷定(HI-6)效果好并且副作用较小。本文就酰胺磷定的水解及其稳定性综述如下。

一、酰胺磷定的水解产物

HI-6的水解产物随着溶液pH值的改变而不同。在酸性溶液中,HI-6分子中的醛肟基团水解为醛基和羟胺。在碱性溶液中,醛肟基依次水解为氰基、酰胺基和羧基,或者醛基水解为羟基和吡啶酮。Eyer等,Brown等分别研究了HI-6的水解产物后,认为HI-6的水解,除了发生在醛肟基团上外,分子结构中连接两个吡啶环的二次甲基氧桥和酰胺基也会发生水解。他们用高

效液相色谱法(HPLC)分离收集了水解产物,用解吸化学电离质谱(PCI—Ms)对其水解产物进行了鉴定,并与水解产物的标准品的高效液相色谱峰的保留时间和质谱分子量作比较,确定HI-6在pH4醋酸盐缓冲液中水解后生成的水解产物为异菸酰胺,异菸酸、4-吡啶醛、4-氰基吡啶、吡啶-2-醛、吡啶-2-醛肟。由此可以看出,HI-6的水解主要发生在三个基团上,醛肟基团、酰胺基团和二次甲基氧桥基团。目前,对HI-6水解产物的分离和鉴定还在继续进行中。

二、影响酰胺磷定稳定性的因素

1. 溶液pH值对HI-6稳定性的影响

HI-6的水解速度常数随着溶液pH值的变化而不同。该药水解速度常数的对数(lgk)与溶液pH值的关系图成一凹形曲线,在pH2的溶液中,该药的水解速度常数最小。也就是说在pH2的溶液中,HI-6最为稳定。在pH2以下的溶液中,该药水解主要受氢离子催化的影响。在pH2以上的溶液中,主要受氢氧根离子催化的影响。当溶液pH值小于1或大于4时,HI-6水解速度常数急剧增加,该药稳定性降低。Eyer等也指出,HI-6在pH2溶液中最稳定。Brown等也认为HI-6的稳定性与溶液pH值有关,当溶液pH值大于4时,导致该药快速水解。为了得到一个稳定的含HI-6的注