研究进展

异前列腺素与胎儿和新生儿疾病的相关性

许茜综述，逯军审校

摘要：异前列腺素是自由基和活性氧物质攻击细胞膜脂质花生四烯酸的稳定产物，是通过非环氧化酶催化产生的一族类似于前列腺素的外消旋化合物。它们除了是氧化应激特异性、敏感性的生物标志物外，E 和 F 环异前列腺素还具有重要的生物学功能，而且可能介导它们作为氧化应激标志物疾病的病理变化。本文将对异前列腺素形成的生化途径，和他们的生物学功能以及异前列腺素与胎儿和新生儿的临床疾病的相关性作一综述。

关键词：异前列腺素；氧化应激；胎儿和新生儿疾病

中图分类号：R722.1 **文献标识码**：B **文章编号**：1009-9727（2011）12-1546-03

Correlation of isoprostanes with fetal and neonatal diseases. XU Xi，LU Jun. （Affiliated Haikou Hospital of Zhongnan University，Haikou 570208，Hainan，P. R. China）

Abstract：Isoprostanes are prostaglandin-like bioactive molecules produced from non-enzymatic peroxidation of esterified arachidonic acid by free radicals and reactive oxygen species. In addition to being sensitive and specfic biomarkers of oxidative stress，E-and F-ring isoprostanes have important biological functions. The biochemical pathways involved in isoprostane formation，their biological function and the association between isoprostanes and fetal and neonatal clinical conditions are here reviewed.

Key words：Isoprostanes；Oxidative stress；Fetal and neonatal illness

在 20 世纪 60、70 年代，人们就发现多不饱和脂肪酸的自身氧化可形成类似前列腺素的化合物。后来 Porter 等发现这些合物是由前列腺素（PG）H 产生，但这一实验一直未在体内进行研究[1]。直到 1990 年 Morrow 发现 -20℃保存数月的血浆中这些类似前列腺素化合物含量显著增加。接着他们发现予以足量的非甾体抗炎药，完全抑制前列腺素和环氧化酶的生成后，血液和尿液中仍存在非环氧化酶催化而产生的类前列腺素化合物，故命名为异前列腺素[1]。异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，是通过非环氧化酶催化产生的，在体外和体内可形成丰富的氧化产物。

1 异前列腺素

1.1 异前列腺素的产生 花生四烯酸受到自由基的攻击会产生脂质过氧化反应。自由基可以从花生四烯酸分子上夺取一个氢原子，接着加入一个氧分子，形成 4 种过氧化自由基（Peroxyl radical），再进行内环化和另一氧分子的加入，形成四种不稳定的异前列腺素 H2 同分异构体（H2-IsoPs），最后经过还原反应生成四种 F 环的异前列腺素（F2-IsoPs）位置异构化合物，每个位置异构化合物又有 8 个异构体，所以一共有 64 种 F_2 异前列腺素。根据羟基所在碳的位置，将 4 种位置异构物分为 5，8，12 和 15 系列[7]。5、15 系列的 F_2-IsoPs 含量显著高于 8、12 系列，因为后二者能进一步氧化。而 5、15 系列 F2-IsoPs 不能进一步氧化，故其水平在体液较高[3]，其中又以 15-F_{2t}-IsoP（8-iso-PGF$_{2}\alpha$）是人体内最主要的 F_2-IsoPs 形式，也是异前列腺素最主要的成分。

H_2-IsoPs 除了能还原成 F_2-IsoPs，还可以经过重新排列形成 E 环、D 环的异前列腺素（E_2-IsoPs，D_2-IsoPs），异血栓素（IsoTXs）、异缩酮（IsoKs）。而在氧分压增高的情况下，H_2-IsoPs 能产生 IsoFs[6]。

E_2-IsoPs、D_2-IsoPs 它们分别是前列腺素 E_2（PGE）和前列腺素 D_2（PGD）的同分异构体。实验证明细胞内还原剂减少时（如谷胱甘肽），E_2-IsoP，D_2-IsoPs 增加的程度多于 F_2-IsoPs[3]。

E2-IsoPs,D2-IsoPs 并不是异前列腺素途径的终产物，它们脱水后能分别形成 A_2-IsoPs、J_2-IsoPs。因为含有环戊环，又被称为环戊烯酮。这两个异前列腺素是高活性亲电子体，容易与包含巯基的分子（如谷胱甘肽和细胞蛋白质中半胱氨酸残基）进行 Michael 加成反应，从而攻击谷胱甘肽和蛋白质大分子[4]。

Isoks 也是经过异前列腺素途径产生的，是一系列高活性无环化合物。这些化合物容易将赖氨酸残基加合到蛋白质，形成共价键蛋白质加合物，导致共价键性质改变和蛋白质功能障碍[5]。

IsoFs 也是来源于花生四烯酸的脂质过氧化反应。在动脉血氧分压增加的情况下，促进了 IsoFs 的形成，从而限制 IsoPs 产生[6]。

花生四烯酸不是唯一能被氧化生成 IsoPs 的不饱和脂肪酸。F 环异前列腺素 F_3-Isops、F_4-Isops 还可分别由过氧化的二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）形成[7]。此外 E-，D-，A- and J- 环类异前列腺素物质也可由过氧化的二十二碳六烯酸和二十碳五烯酸形成[3]。F_4-Isops 又称为 F_4-neuroprostanes，它在脑组织中含量相对较高，有望成为多种神经退行性疾病生物标志物，包括老年痴呆症[7]。

1.2 异前列腺素与氧化应激 活性氧自由基半衰期极短，使直接检测这些活性物质在细胞、组织或体液的浓度非常困难，所

作者单位：中南大学附属海口医院，海南 海口 570208

以只能检测活性氧自由基的终产物，包括蛋白质的氧化产物和脂质过氧化产物[8]。分析 DNA 氧化应激的常用指标是 8- 羟基 - 2- 脱氧鸟苷 （8OhdG）。因为在分析细胞8OhdG 时，首先要提取 DNA，而在这个过程中会引起人为氧化，所以仍然受到质疑。目前评估脂质过氧化反应最广泛的方法是用硫巴比妥酸反应物（TBARS）检测 MDA（丙二醛）的含量。但体内许多内生物质可以与硫代巴比妥（TBA）反应，从而可能产生假阳性结果。此外，MDA 受到饮食的影响[8]。

目前认为特异的、可靠的、非侵入性方法(如串联质谱法)精确检测到的异前列腺素水平是评估氧化应激疾病可靠的指标。

因 A_2/J_2- IsoPs 和 IsoKs 为高活性化合物，且其能迅速与谷胱甘肽、蛋白质结合，使得它们在体内检测受限。而 F_2- IsoPs 由于其在体液水平稳定，一般选择检测 F_2- IsoPs 来评估体内和体外的氧化应激。气相色谱质谱法（GC- MS）是目前最敏感、最可靠的检测生物体液和组织 F_2- IsoPs 水平的方法。液相色谱 - 质谱分析法（LC / MS）也可以采用，然而体液中 IsoPs 的检测极限要高于气相色谱分析方法。酶免疫测定 IsoPs 的方法也被开发出来，最大的缺点是特异性及精确度有限。尽管质谱法定量 IsoPs 是最可靠的分析方法，免疫测定法由于他们的低成本和相对易于使用，已经扩大了在这个领域的研究[2]。

研究表明，予以高氧诱导小鼠肺损伤后，发现 IsoFs（Isofurans）水平显着增加，而 IsoPs 的水平保持不变[6]。所以在氧分压增高的情况下，IsoFs 可能是更可靠的氧化应激的生物标志物。上述研究表明，当受试者暴露于高氧环境时，除了检测 IsoPs 水平，也应测量 IsoFs 水平。

在体液中，我们可以同时纯化 F_2- IsoPs 和 Isofurans，并且可以采用 GC- MS 方法同时检测它们的水平。

尿液中游离的 F_2- IsoPs 可能受肾脏产生的 Isop 影响，尽管这种情况发生机制还不清楚。实验表明 8- iso- $PGF_2α$ 主要的代谢产物 2，3- 二去甲基 - 5，6- 二氢 - 8- iso- $PGF_2α$ 是最不具有侵入性的，可以代表全身氧化应激的指标[2]。

2 异前列腺素的生物活性

除了是氧化应激的标志物，IsoPs 还具有生物活性，能介导氧化应激疾病的病理变化。

8- iso- $PGF_2α$ 是人体内最主要的 F_2- IsoPs 形式，是目前异前列腺素中研究得最多的一种。它可使血管平滑肌产生收缩效应，包括收缩肾血管、冠状动脉、脑血管、肺血管、视网膜动脉等。而且它的收缩效应也表现在其它平滑肌，如支气管，胃肠道和子宫平滑肌。此外它能刺激血管平滑肌增生和内皮素的释放。另外它还能够抑制血小板聚集。它对血管收缩和血小板聚集的作用是通过与血栓素 A_2 受体相互作用，因为这些效应可以被血栓素 A_2 受体拮抗剂阻断[3]。

在肺组织，异前列腺素对平滑肌可有不同的生物效应，表现为收缩或舒张作用。这取决于被检测的物种、组织及异前列腺素的类型。例如，在人类气道平滑肌，8- iso- $PGF_2α$ 和 8- iso- $PGF_2β$ 具有收缩作用，而 8- iso- $PGF_3α$ 则引起舒张效应。E 环前列腺素引起狗的肺静脉收缩，而气道平滑肌和肺动脉则引起舒张反应[9]。

异血栓素（Isothromboxane）的生物效应目前没有报道，可能是因为 TXA2 环很不稳定。Cyclopentenone IsoPs 是一种新型的具有神经毒性的脂质过氧化产物，能引起中枢神经系统缺血性和兴奋性毒性损伤[9]。环戊 IsoPs 在非神经组织也具有生物活性。他们通过抑制 NF- κ B 途径从而抑制脂多糖（LPS）引起炎症反应[3]。

3 异前列腺素与胎儿和新生儿疾病中的临床应用

3.1 异前列腺素与胎儿 与成人相比，新生儿血浆 8- iso- $PGF_2α$ 的水平显着升高，而且与胎龄成负相关[3]。妊娠期胎儿 IsoPs 的来源还不清楚，但越来越多的证据发现胎盘是促进 IsoPs 产生的一个重要因素。据报道脐静脉血浆 8- iso- $PGF_2α$ 值高于脐动脉，表明胎盘是 IsoP 的主要来源[10]。Carlos 将培养的人脐静脉内皮细胞暴露于含 8- iso- $PGF_2α$ 的培养液中，发现雌激素能减少 8- iso- $PGF_2α$ 在体外的形成，而孕酮能逆转雌二醇对 8- iso- $PGF_2α$ 的作用[11]，提示妊娠期胎儿 IsoPs 的产生受激素调节。

与正常妊娠相比，妊娠合并先兆子痫孕妇胎盘组织 8- iso- $PGF_2α$ 水平增加[12]。研究发现 IsoPs 可通过诱导胎盘血管收缩，从而引起先兆子痫的一些临床表现。对孕早期大鼠予以腹腔内注射血管生成抑制剂导致类似先兆子痫的病理生理改变后，发现胎盘 8- iso- $PGF_2α$ 水平升高[13]。上述研究结果证明了氧化应激参与了先兆子痫的发病机制。

Longini 等发现胎儿宫内发育迟缓的孕妇羊水 F_2- IsoPs 水平较正常生长胎儿的孕妇羊水 F_2- IsoPs 水平明显升高，而且宫内发育迟缓的风险与 F_2- IsoPs 在孕妇羊水水平是成正相关[14]。Qin 等发现胎儿窘迫的脐动脉血 8- iso- $PGF_2α$ 水平明显高于正常新生儿[15]。

3.2 异前列腺素和新生儿脑部疾病 脑室周围脑白质损伤是早产儿和足月儿最严重的后遗症之一。并可能是幸存早产儿的脑瘫和长期的神经功能障碍的原因。Inder[16]等用酶联免疫吸附试验测定血浆中 8- iso- $PGF_2α$ ，发现大脑白质损伤（PVL）的早产儿与无 PVL 的早产儿相比，8- iso- $PGF_2α$ 水平明显增高。在围产期窒息新生鼠脑组织中 8- iso- $PGF_2α$ 含量增加，而且其含量对神经行为后遗症有预测价值[17]。对早产儿进行尸检发现大脑的少突胶质细胞最容易受到氧化损伤。体外实验表明 8- iso- $PGE_2α$ 可引起浓度依赖性的少突胶质细胞死亡[18]。

除了 F 和 E 环 IsoPs 参与新生儿大脑的氧化损伤，一类新的自由基介导的氧化产物可能也参与了这一过程，称为 Neuroprostanes。它在神经元含量特别丰富，是 DHA 的脂质过氧化产物。它对神经系统功能产生的不良反应是因为它破坏了正常细胞膜的完整性[7]。

3.3 异前列腺素和新生儿肺部疾病 Goil 检测出生后 48h 内气管分泌物的 8- iso- $PGF_2α$ 水平，发现其水平与呼吸系统疾病的严重程度有关[19]。在对需要辅助通气的极低出生体重儿做随机分组对照实验发现存在支气管肺发育不良（BPD）的早产儿比无 BPD 早产儿血浆中 IsoPs 增加[16]。

与空气处理组相比，早产羔羊在出生后长期接触 100%氧气，肺组织 8-iso-PGF$_2$α 水平显着增加[20]。Ozaki[21]发现新生兔接触 80%~100%氧气环境 4d 后，8-iso-PGF$_2$α 水平也会增加，而且这些经过慢性高氧处理的新生兔予以地塞米松治疗经后 8-iso-PGF$_2$α 水平下降，表明 IsoPs 引起的慢性肺部损伤受炎症的调节。

Jankov 发现新生大鼠接触 14d 60%氧气，表现出支气管肺发育不良的组织形态学和肺动脉高压。同时也发现 IsoPs 直接参与了新生鼠慢性接触高氧引起的肺动脉高压[22]。

3.4 异前列腺素和视网膜疾病 8-iso-PGF$_2$α 及其代谢产物(2,3 - 二去甲基 - 5,6- 二氢 - 8-iso-PGF$_2$α)通过刺激神经元细胞 TXA2 引起的小猪视网膜血管收缩[23]。另外，Beauchamp 提出 8-iso-PGF$_2$α 可引起视网膜微血管细胞死亡[24]。这种细胞死亡的机制，主要是由 TXA2(血栓素受体)介导。

4 展望

鉴于异前列腺素与胎儿或新生儿多种疾病有关，直接抑制其合成或生物效应，是一个新的治疗策略。然而，其合成过程是非酶催化的，实现针对性地合成抑制是一个挑战。此外，其它异前列腺素化合物，如 Isoketals，isofurans，neuroprostanes，或非花生四烯酸衍生 IsoPs 的生物学意义及其在临床的应用价值还需要进一步研究。

参考文献：

[1] Yin H . New techniques to detect oxidative stress markers: Mass spectrometry-based methods to detect isoprostanes as the gold standard for oxidative stress in vivo [J] . BioFactors,2008,34 :109-124.

[2] Milne GL,Yin H,Brooks JD,Sanchez S,et al . Quantication of F2-isoprostanes in biological uids and tissues as a measure of oxidant stress [J] . Methods Enzymol,2007,433 :113-126.

[3] Milne GL,Yin H,Morrow JD . Human biochemistry of the isoprostane pathway [J] . J Biol Chem,2008,283 :15533-15537.

[4] Milne GL,Musiek,ES,Morrow JD . The cyclopentenone (A2/J2) isoprostanes -unique,highly reactive products of arachidonate peroxidation [J] . Antioxid . Redox Signa,2005,210-220.

[5] Bernoud-Hubac N,Alam DA,Lefils J,et al . Low concentrations of reactive gamma-ketoaldehydes prime thromboxane-dependent human platelet aggregation via p38-MAPK activation [J] . Biochim Biophys Acta .2009,1791 :307-313..

[6] Fessel JP,Jackson RL . Isofurans :novel products of lipid peroxidation that define the occurrence of oxidant injury in settings of elevated oxygen tension [J] . Antioxid. Redox Signal,2005,7 :202-209.

[7] Greco A,Minghetti L . Isoprostanes as Biomarkers and Mediators of Oxidative Injury in Infant and Adult Central Nervous System Diseases [J] . Current Neurovascular Research,2004,1 :341-354 .

[8] Dalle-Donne I,Rossi R,Colombo R,et al . Biomarkers of oxidative damage in human disease [J] . Clin Chem,2006,52 (4) :601-23.

[9] Janssen LJ . Isoprostanes :Generation,Pharmacology,and Roles in Free-radical-mediated Effects in the Lung.Pulmonary Pharmacology & Therapeutics [J] . Pulm Pharmacol Ther,2000,13 :149-155.

[10] Braekke K,Harsem NK,Staff AC . Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia [J] . Pediatr. Res,2006,60 :560-564.

[11] Hermenegildo C,Garcia-Martinez MC,Tarin JJ,et al . Estradiol reduces F2alpha -isoprostane production in cultured human endothelial cells [J] . Am J Physiol Heart Circ Physiol,2002,283 :H2644-H2649.

[12] Mandang S,Manuelpillai U,Wallace EM . Oxidative stress increases placental and endothelial cell activin A secretion [J] . J. Endocrinol,2007,192 :485-493.

[13] Nash P,Wentzel P,Lindeberg S,et al . Placental dysfunction in Suramin-treated rats-a new model for pre-eclampsia [J] . Placenta 2005,26 :410-418.

[14] Longini M,Perrone S,Kenanidis A,et al . Isoprostanes in amniotic uid :a predictive marker for fetal growth restriction in pregnancy [J] . Free Radic . Biol. Med. 38 :1537-1541,2005.

[15] Qin,Y.,Wang,C. C.,Kuhn,H.,Rathmann,J.,Pang,C. P.,Rogers,M. S. Determinants of umbilical cord arterial 8-iso-prostaglandin F2alpha concentrations. BJOG 2000,107 :973-981. [19] Inder T,Mocatta T,Darlow B,et al . Eevated free radical products in the cerebrospinal fluid of VLBW infants with cerebral white matter injury [J] . Pediatric Res,2002,52 (2) :213-218.

[16] Inder T,Mocatta E,Darlow B,et al . Elevated free radical products in the cerebrospinal fluid of VLBW infants with cerebral white matter injury. [J] . Pediatr Res,2002,52 (2) :213-218.

[17] Calamandrei G,Venerosi AP,Valanzano A,et al . Increased brain levels of F2-isoprostane are an early marker of behavioral sequels in a rat model of global perinatal asphyxia [J] . Pediatr. Res,2004,55 :85-92.

[18] Brault S,Martinez-Bermudez AK,Roberts J,et al . Cytotoxicity of the E (2) -isoprostane 15-E (2t) -IsoP on oligodendrocyte progenitors [J] . Free Radic Biol Med,2004,37 :358-366.

[19] Goil S,Truog WE,Barnes C,et al . Eight-epi-PGF2alpha :a possible marker of lipid peroxidation in term infants with severe pulmonary disease [J] . J . Pediatr. 1998,132 :349-351.

[20] Lakshminrusimha S,Russell JA,Wedgwood S,et al . Superoxide dismutase improves oxygenation and reducesoxidation in neonatal pulmonary hypertension [J] . Am. J . Respir. Crit. Care Med,2006,174 :1370-1377.

[21] Ozaki N,Beharry K,Nishihara KC,et al . Differential regulation of prostacyclin and thromboxane by dexamethasone and celecoxib during oxidative stress in newborn rabbits [J] . Prostaglandins Other Lipid Mediat,2002,70 :61-78.

[22] Jankov RP,Luo X,Cabacungan,J,et al . Endothelin-1 and O2-mediated pulmonary hypertension in neonatal rats :a role for products of lipid peroxidation [J] . Pediatr. Res,2000,48 :289-298.

[23] Lahaie I,Hardy P,Hou,X,et al . A novel mechanism for vasoconstrictor action of 8-isoprostaglandin F2 alpha on retinal vessels [J] . Am. J. Physiol,1998,274 :R1406-R1416.

[24] Beauchamp MH,Martinez-Bermudez AK,Gobeil Jr F,et al . Role of thromboxane in retinalmicrovascular degeneration in oxygen-induced retinopathy [J] . J. Appl. Physiol,2001,90 :2279-2288.

收稿日期：2011-10-29 编辑 :崔宜庆