

· 综 述 ·

腺苷及受体与临床

黄全忠¹ 综述, 凌宗秀² 审校

(1. 重庆市长寿中医院 401220; 2. 重庆医科大学附属第二医院 400010)

关键词: 腺苷; 受体; 临床; 治疗

中图分类号: Q525

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2006)20-1901-03

腺苷通过与其 A₁、A_{2A}、A_{2B} 或 A₃ 受体结合后, 具有各种心血管效应, 目前, 与临床关系密切, 特介绍如下。

1 有关腺苷的基础理论

1.1 腺苷的代谢 腺苷全称腺嘌呤核苷, 是由腺嘌呤和戊糖结合而成。腺苷既是腺嘌呤核苷酸的前体又是其代谢产物, 腺苷结合 1、2、3 个磷酸后分别称之为 AMP、ADP、ATP。腺苷的来源主要有: (1) 在能量供应减少和耗能的情况下, ATP 脱去 2 个磷酸变成 AMP。AMP 有 2 条代谢途径: 一条是在 5-核苷酸酶作用下去磷酸化变成腺苷; 另一条是通过脱氨酶变成 IMP。其中第 1 条途径为主要途径。(2) S 腺苷同型半胱氨酸水解后产生腺苷和同型半胱氨酸。(3) 腺嘌呤与 1-磷酸核糖作用, 变成腺苷和磷酸。

腺苷可在全身各处组织产生, 但产生腺苷较多的地方是血管内皮, 腺苷的半衰期极短, 仅 1s~数秒。其代谢途径为: (1) 由于腺苷与腺苷磷酸酶亲和力大于腺苷与脱氨酶的亲和力, 故大部分腺苷又通过磷酸化变成 AMP, 完成腺苷的再循环; (2) 腺苷在脱氨酶作用下, 变成次黄嘌呤核苷酸和次黄嘌呤, 最后变成尿酸, 是腺苷的最终代谢产物。

1.2 腺苷受体 腺苷受体存在于机体大多数组织细胞表面, 到目前为止已发现 4 种腺苷受体, 即腺苷 A₁、A_{2A}、A_{2B} 和 A₃ 受体^[1]。A₁ 受体主要存在于脑组织、脊髓和心脏中。心脏中的 A₁ 受体分布于心房肌、心室肌、窦房结和房室结细胞表面。腺苷及其类似物通过兴奋 A₁ 受体而抑制腺苷酸环化酶(AC)、G 蛋白和儿茶酚胺, 促进外向钾离子流而产生负性变时、变力和负性传导作用^[2]; 通过受体后信号转导机制, 即激活 G 蛋白, 进而激活磷脂酶 C (PLC), PLC 激活磷脂酰肌醇系统生成三磷酸肌醇(IP₃)和甘油二酯(DG), DG 激活相应蛋白激酶 C (PKC), 进而激活 ATP 敏感性钾通道(KATP)离子流, 使心肌产生缺血性预处理(PC)作用^[3]; 激活窦房结和房室结细胞一氧化氮合成酶, 使一氧化氮合成增加, 抑制慢反应自律性细胞的内向钙离子流而产生负性变时、负性传导作用与扩血管作用。腺苷 A₂ 受体依据其与腺苷亲和力的不同分为高亲和力的 A_{2A} 受体和低亲和力的 A_{2B} 受体。A_{2A} 受体主要分布于脑组

织中的多巴胺富集区, 其次是肾乳头、血管(主动脉和冠状动脉等)内皮细胞、血小板及多形核白细胞膜。A_{2B} 受体主要分布于消化系统。腺苷及其类似物与 A₂ 受体结合后, 可激活 AC, 使环磷酸腺苷(cAMP)形成增加, 进而扩张血管平滑肌和抑制中性粒细胞的毒性作用。腺苷 A₃ 受体广泛分布于大鼠、兔、狗、羊及人体的脾、肺、心、肾等脏器以及大脑的不同区域和炎症细胞的表面。A₃ 受体与其放射性配基结合后具有抑制 AC 增加 cAMP, 产生 PC 的作用; 同时通过百日咳毒素敏感的 G 蛋白而激活 PLC, 生成 IP₃ 和 DG, 进而激活 PKC, 亦产生 PC 作用; 腺苷兴奋 A₃ 受体后可促进肥大细胞脱颗粒, 增加肥大细胞过敏介质的释放, 如组织胺等, 因此 A₃ 受体可能是腺苷与哮喘发病机制和速发型过敏反应的桥梁, A₃ 受体可能是导致哮喘的病因; 此外, 目前还发现中枢 A₃ 受体可介导运动衰退, A₃ 受体与细胞凋亡有关, A₃ 受体通过增加超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽酶的活性, 激活细胞的抗氧化系统, 减少心肌损伤^[4]。

1.3 腺苷的生理效应 腺苷与 A₁ 受体结合后, 主要有下列生理效应: (1) 使窦房结细胞自律性减慢, 引起窦性心动缓和窦性停搏^[5]; (2) 引起房室传导阻滞, 出现 I 度房室传导阻滞^[5]; (3) 心房肌的收缩力减弱; (4) 使心脏 A₁ 受体对儿茶酚胺的反应性降低; (5) 使交感神经末梢释放去甲肾上腺素减少^[5]; (6) 使肾素分泌减少; (7) 使肾脏对钠的潴留增加; (8) 缩短心房组织的动作电位, 缩短心房不应期。腺苷与 A₂ 受体结合后主要有下列生理效应: (1) 显著的扩血管作用, 对冠状动脉和外周动脉都有明显扩张作用。腺苷与 A_{2A} 受体结合后扩血管作用强, 而与 A_{2B} 受体结合后扩血管作用弱。(2) 抑制内皮素(ET)的释放、肿瘤坏死因子(TNF-α)的产生、氧自由基的释放和血小板的集聚, 同时当腺苷聚集到一定浓度时, 可作为一种抗心律失常的介质, 降低心室颤动的发生率。腺苷与 A₃ 受体结合后有如下生理效应: (1) 扩张血管, 有 PC 作用; (2) 致哮喘的作用; (3) 引起运动减退; (4) 与细胞凋亡有关; (5) 抗氧化作用。

1.4 腺苷受体的激动剂与拮抗剂 见表 1。

表 1 腺苷受体的激动剂与拮抗剂

受体类型	激动剂	拮抗剂
A ₁ 受体	CCPA、R-PIA、AMP579(弱)	DPCPX
A ₂ 受体	AMP579、CGS21680	
A ₃ 受体	IB-MECA、CGS21680、R-PIA(弱)	8-SPT(8-硫代茶碱)及氮茶碱、黄嘌呤、FABOPX、XAC(黄嘌呤衍生物)、DPCPX(弱)

2 腺苷及受体与临床

2.1 与心肺复苏及缓慢心律失常 心肌缺血后数秒内腺苷在

缺血区组织中的含量即可上升数倍,并与 ATP 消耗和缺血范围的大小成正比。缓慢心律失常除与迷走神经张力增高所致外,与腺苷所诱导亦有关。腺苷有上述扩管和抑制窦房结、房室结等功能,引起房室传导阻滞、心脏骤停及显著增加电除颤的阈值,因而推测心脏骤停时,有腺苷机制的参与。同时,目前对心脏骤停时内分泌改变的研究结果提示,垂体加压素、ET、血管紧张素 (Ang) 及儿茶酚胺等缩血管因子在心脏骤停时浓度升高,在一定程度上有利于主动脉压升高,增加冠脉的灌注而有利于心肺复苏 (CPCR); 而扩血管因子如心钠素 (ANF)、前列腺环素 (PGI₂) 及腺苷等因其扩张血管作用,减少冠脉灌注,在心脏骤停的早期可能不利于 CPCR。氨茶碱是磷酸二酯酶抑制剂又是腺苷受体拮抗剂,在增加 cAMP 减少腺苷生成的同时,又对腺苷受体有直接拮抗作用,因此对于心脏骤停患者给予氨茶碱有可能提高复苏成功率。临床上早在 1993 年及随后 1997 和 1998 年,国外学者 Mador 和 Rerouanky^[6,7]用氨茶碱治疗肾上腺素行 CPCR 无效的心脏骤停患者,提高了其复苏成功率和存活率。2000 年国内学者孟庆义等^[8]亦用氨茶碱治疗肾上腺素无效的心脏骤停患者,其结果是相同的。同时还提示大剂量氨茶碱 (0.5 ~ 1g 之间) 的复苏效果优于 0.25g 氨茶碱注射,氨茶碱对升高血压、恢复自主呼吸都有一定作用。此外,因其半衰期比肾上腺素长,故有 CPCR 持续的时间长,反复注射氨茶碱的次数较肾上腺素少等优点。电生理研究表明氨茶碱使 R-R 间期明显缩短,窦房结恢复时间 (SNRT) 和窦房结传导时间 (SACT) 明显改善, A-H 间期有一定改善,而 H 间期及 H-V 间期无改善^[9]。因此氨茶碱对窦性心动过缓伴窦性停搏及窦房阻滞、缓慢心室性房颤、各种程度的希氏束以上阻滞以及 A-V 阻滞等均有良好疗效。Tsubokawa 等^[10]用氨茶碱 (700mg/d, 分 2 次口服,或 200 ~ 400mg/d 口服) 治疗窦性心动过缓及窦性心动过缓伴窦性停搏和窦房阻滞患者,观察 1 ~ 6 个月,发现窦性停搏消失,心率比对照组增快 36% 左右。李青等^[11]用氨茶碱 250mg 加水 250ml 静脉滴注,另加口服氨茶碱缓释片 1 片,每天 1 次。治疗病窦有效率达 80% ~ 85%。

2.2 与心脏预适应 反复短暂的心肌缺血处理可使心肌在随后较长时间的缺血中得到保护,这种现象称为缺血预处理 (PC)。这种保护作用主要体现在缩小心肌梗死范围,抗缺血再灌注心律失常,增强心脏的收缩和舒张功能,减轻心脏顿抑程度,减慢能量代谢及降低超微结构的损害等。短暂的心肌缺血可引起内源性物质如腺苷、去甲肾上腺素、缓激肽、降钙素基因相关肽等的释放,这些物质与其相应的受体结合,经过磷脂酰肌醇信号转导系统,使细胞内 IP₃ 和 DG 升高。DG 使 PKC 激活,PKC 从细胞浆移位到细胞膜上,使 ATP 敏感 K⁺ 通道开放,产生 PC 的急性期 (第 1 窗口) 保护作用。PKC 也可移位到细胞核上,诱导热休克蛋白和内源性抗氧化酶 (SOD、CAT 等) 的合成,产生 PC 延迟期 (第 2 窗口) 的保护作用。

使用外源性化学物质如上述的腺苷及受体 A₁、A₂ 和 A₃ 受体激动剂、缓激肽及其 B₂ 受体激动剂、ATP 敏感性钾通道开放剂、转化酶抑制剂或内毒素衍化物单磷酸酯 A 等,也能模拟缺血性 PC 早期和延迟期的心肌保护作用,即心肌药理性预适应。国内外众多作者用上述药物做了试验,如用去甲肾上腺素与腺苷联合应用预调心肌,腺苷与卡托普利联合对心肌缺血再灌注的保护作用。用 A₁ 受体激动剂 CCPA、R-PIA 在犬和兔身上观察到了 PC 作用^[12,13],而用 A₁ 受体拮抗剂 DPCPX

可消除这种作用^[12,13]。也有用 A₃ 受体激动剂 IB-MECA 在人和兔身上可产生缺血性 PC 作用^[14],而且研究还发现 A₁ 受体激动剂有延迟期保护作用,并可长达 10d 之久^[15]。

2.3 测定冠脉储备 冠状动脉造影曾被认为是诊断冠心病的金指标,但随着技术和认识的提高,人们已逐渐认识到冠脉造影的局限性,冠脉造影只能显示冠脉解剖结构影像的异常,而不能评价异常冠脉引起的功能变化。随着冠脉血流储备概念的提出及测量方法和技术的进步,人们对冠脉的生理及病理改变有了更清楚的认识,冠脉储备 (CFR) 是评价冠状动脉病变严重程度和预后的重要指标。目前多数作者认为正常人 CFR 在 3 ~ 5 之间,如 CFR 低,则提示心肌处于相对缺血的地位,有实验表明 49 例冠脉储备低的患者仅 17 例在心电图上表现为 ST 段压低,可见 CFR 在诊断上的重要性^[16]。冠脉储备为冠脉最大扩张时冠脉血流量与静息时冠脉流量之比。通过实验显示,腺苷较之硝酸甘油对冠脉流速的影响更大,因硝酸甘油主要扩张心外膜冠状动脉以及血管直径 > 100μm 的小动脉,可引起心外膜冠状动脉直径的显著增大;而腺苷主要扩张直径 < 100μm 的细小动脉,而此细小动脉占整个血管阻力的 75%,故可用腺苷作为 CFR 的测定物质。

2.4 药物激发显像 药物激发显像是心血管激发试验中重要的一种方法。激发显像是通过激发试验将潜在的心肌缺血用一定的显像方法暴露出来。激发显像对于测定隐性冠心病、评价心脏功能、测定药物疗效、估测患者预后具有重要意义^[16]。激发方法主要有运动激发和药物激发两种。与运动激发相比,药物激发具有适应范围广 (亦适合于不能完成运动试验者)、显示图像清晰 (对显示影响小) 等优点。显示方法目前较多采用超声心动图显示,这是因为轻度心肌缺血体表心电图上尚未表现出来时,超声心动图即可表现为心肌节段性收缩功能障碍。

静脉注射腺苷促使心肌缺血的机制与窃流有关。由于窃流使正常冠脉灌注区过度灌注,而病变冠脉灌注区灌注减少,从而诱发心肌缺血。目前知道在心肌内至少存在两种窃流: (1) 垂直窃流,即狭窄冠脉近端扩张,冠脉狭窄远端压力降低,产生内膜下心肌缺血; (2) 水平窃流,即正常冠脉扩张大于狭窄冠脉扩张,狭窄冠脉流量减少。

与其他药物激发显像相比,腺苷激发显像优点是药物起效快,一旦发生不良反应持续时间短。腺苷激发超声心动图显像对 > 75% 冠脉狭窄诊断的敏感性为 40% ~ 91%,特异性为 87% ~ 100%。

3 腺苷在心律失常诊断和治疗上的应用

3.1 治疗室上性心动过速 绝大多数室上性心动过速需通过房室结的传导作为一条折返通路 (2 个旁道形成的折返环除外)。快速静脉推注腺苷可引起房室传导阻滞,从而迅速终止室上速。如在导管室做好右室起搏保护的情况下推注腺苷治疗室上速更为安全。首先一次快速静脉推注腺苷 6mg, 1 ~ 2min 内室上速未终止,再快速静脉推注腺苷 12mg,必要时再重复 1 次,少数情况下静脉推注腺苷 3mg 即有效,或需静脉推注腺苷 18mg^[16]。

3.2 快速性心律失常的诊断

3.2.1 鉴别有无旁道 伴有房内传导阻滞的旁道与单纯束支传导阻滞有时较难鉴别 (均呈 P-R 间期正常, QRS 增宽)。静脉推注腺苷后前者无变化,后者出现一度 AVB。有时心脏电生理检查和射频消融时较难鉴别房室结双径路引起的房室结折返和有旁道参与的房室折返。这时静脉推注腺苷后以较快心

率做右室起搏。前者心房节律与窦性节律同步,后者心房节律与心室节律同步。偶见报道腺苷亦可阻滞旁道,值得注意。

3.2.2 QRS 波正常的心动过速的鉴别 QRS 波正常的快速性心律失常可为室上速、房扑、房颤。室上速的原因可为自律性增高、折返和触发活动引起。静脉推注腺苷有助于对这些情况作鉴别。如心房率无明显变化而心室率显著变慢提示为折返引起的室上速、房扑或房颤。如室上速终止,而终止前最后一个波为 QRS 波,提示为窦房折返、自律性增高或触发活动引起的室上速。房室结双径路引起的室上速在室上速终止前最后一个波一般为逆 P 波(因腺苷一般先阻滞前传的慢径)。经旁道逆传的室上速在室上速终止前最后一个波为逆 P 波,而显性预激在室上速终止前最后一个波为 QRS 波。

3.2.3 呈宽 QRS 波的心动过速 可为室性心动过速、室上性心动过速伴束支传导阻滞。静脉注射腺苷有助于对上述情况作出鉴别。如心室率无明显变化,提示为折返激动引起的室速。如心动过速终止,提示:(1)窦房结折返、自律性增高或触发性室上速等伴束支传导阻滞;(2)自律性增高或触发引起的室速(作用弱)。如心房率无变化而心室率显著减慢,提示房扑或折返性室上速伴束支传导阻滞。

3.3 病态窦房结综合征 其发病机制除与窦房结、房室结及心脏传导系统本身病变和迷走神经张力增高外,还有腺苷所诱导的病窦,故可静脉滴注或口服氨茶碱治疗。

3.4 腺苷引起的心脏不良反应 (1)窦性心动过缓,窦性停搏;(2)低血压;(3)房性早搏、房颤、室上速复发,偶可引起尖端扭转型室速。心外不良反应为面部潮红、气急、胸痛、支气管痉挛等。这些不良反应尤在腺苷快速推注时更为常见,值得注意。

参考文献:

- [1] Fiebhdw BB, Abbraochio MP, Burrstock G, et al. Nomenclature and classification of purine ceptoes[J]. Pharmacol Rev, 1994, 46:143
- [2] Blardiuelli L, Isenber G. Isolated artrial myocytes: adenosine and acetylcholine increase potassium conductance[J]. Pharmacol Rev, 1994, 46:143
- [3] Shryock JC, Belardinelli L. Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology and pharmacology[J]. Am J Cardiol, 1997, 79:2
- [4] Vera R, Geoffrey B. Receptors for purines and pyrimidines

[J]. Pharmacol Rev, 1998, 50:413

- [5] Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, et al. Beneficial effects of intracoronary adenosine as adjunct to primary angioplasty in acute MI[J]. Circulation, 2000, 101:2154
- [6] Mador TJ, Gibson P. Adenosine receptor antagonism in refractory asystolic cardiac arrest: results of a human pilot study [J]. Resuscitation, 1997, 37:35
- [7] Perouansky M, Shamir M, Hershkowitz E, et al. Successful resuscitation using aminophylline in refractory cardiac arrest with asystole[J]. Resuscitation, 1998, 38:39
- [8] 孟庆义, 杜捷夫, 沈洪. 腺苷受体拮抗剂氨茶碱在肾上腺素无效心脏停搏患者中的应用[J]. 军医进修学院学报, 2000, 21(3):202
- [9] 王丽凤, 郑廷松. 腺苷在心血管疾病中的应用[J]. 中华现代临床医学杂志, 2005, 15(3):1518
- [10] Tsubokawa A, Ueda K, Sakamoto H. Effect of intraaortic nicorandil administration on preventing no-reflow/slow flow phenomenon during rotational atherectomy[J]. Circulation, 2002, 66(12):1119
- [11] 李青, 陈丽英, 郑强荪. 氨茶碱治疗病态窦房结综合征的疗效分析[J]. 心血管康复医学杂志, 2004, 13(4):369
- [12] Kudo M, Wang Y, Xu M, et al. Adenosine A₁ receptor mediates late preconditioning via activation of PKC-delta signaling pathway[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 283(1):296
- [13] 李小鹰, 郑华光, 刘玲, 等. 腺苷 A₁ 受体激动剂对兔血一氧化氮水平及急性心肌梗死范围的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 1996, 12(4):313
- [14] Zhao T, Xi L, Chelliah J, et al. Inducible nitric oxide synthase mediates delayed myocardial protection induced by activation of adenosine A₁ receptors: evidence from gene knockout mice[J]. Circulation, 2000, 102:902
- [15] Lu K, Otani H, Nakao Y, et al. Protein Kinase C isoform dependent myocardial protection by ischemic preconditioning and potassium cardioplegia [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 121(1):137
- [16] 黄振华, 徐济民. 腺苷与心血管疾病[J]. 国外医学内科学分册, 1999, 26(3):100

· 综 述 ·

卵巢癌的化疗进展

刘亚敏 综述, 孙江川, 常漱芳 审校
(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

关键词: 卵巢肿瘤; 辅助化疗; 给药途径

中图分类号: R737.31; R730.53

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2006)20-1903-03

卵巢组织复杂是全身各脏器肿瘤类型最多的部位。现今卵巢恶性肿瘤的发病率已跃居妇科肿瘤发病率的首位。由于卵巢位于女性盆腔的深部不易扪及和查出, 等患者自觉就医时, 大多数已不是早期。致使 5 年生存率仍然较低, 徘徊在

25%~30%, 严重危害女性健康。

1 卵巢癌的辅助化疗

手术是卵巢癌首选的治疗方法。早期卵巢癌患者一般行根治术, 是否应行术后化疗, 学术界一直在争论。在国际卵巢