

- [25] 袁保东,郑春兰,肖勇,等. 血沉及高敏 C 一反应蛋白判定肺结核病情活动的价值[J]. 武汉大学学报:医学版,2008,29(4):524-527.
- [26] 黄承乐. 血清超敏 C 反应蛋白检测在评价肺结核临床疗效中的价值[J]. 中国医药导报,2011,8,(26),100-101.
- [27] 张淑兰,温怀凯,陈向阳,等. 结核杆菌感染 C 一反应蛋白检测的临床意义[J]. 浙江预防医学,2010,22(6):12-13.
- [28] 王宝林. D-二聚体、脑钠肽、C 反应蛋白对肺栓塞的诊断价值[J].

中国医药指南,2011,9(32):20-21.

- [29] 辛国志,何碧玉,梁裕豪. 急性肺栓塞近期预后评估与血清 C 反应蛋白的相关性研究[J]. 中国医药指南,2012,10(36):187-188.
- [30] 赵静. C 反应蛋白和肺功能的测定在哮喘急性发作期中的临床意义[J]. 中国现代药物应用,2012,6(4):66-67.

(收稿日期:2013-12-11)

• 综 述 •

白三烯的研究进展与临床意义

严能兵¹综述,罗 鸿²审校

(湖北文理学院附属医院/襄阳市中心医院:1. 医学检验部;2. 耳鼻喉科,湖北襄阳 441021)

关键词:白三烯; 白三烯拮抗剂; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.06.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)06-0721-03

白三烯是一类具有高度生物活性的炎症介质,是从花生四烯酸脂氧代谢过程中得到的具有共轭三烯结构的二十碳不饱和酸,白三烯主要由炎症细胞合成,其受体广泛富含于炎症细胞颗粒和其他组织中,作为重要的炎症介质,在气道炎症中起着效应物质的作用,促进平滑肌痉挛和血管扩张。白三烯及白三烯受体拮抗剂的研究,对于免疫以及发炎、过敏的治疗都有重要意义。现将近年来国内外有关对白三烯的生物学特性、测定方法及白三烯与疾病的临床意义的研究进展综述如下。

1 白三烯的生物学特性

1.1 白三烯的分类及命名 白三烯是花生四烯酸经脂氧化酶等一系列催化反应途径生成,按取代基性质不同分为六类,因白三烯 C₄ (LTC₄)、白三烯 D₄ (LTD₄)、白三烯 E₄ (LTE₄) 在 C-6 上均含有半胱氨酰基所以又被为半胱氨酰白三烯(Cys-LTs)。

1.2 白三烯的来源与合成 内源性的白三烯主要由炎症细胞合成。白三烯 B₄ (LTB₄) 主要由中性粒细胞产生;LTC₄ 由肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞产生,而单核细胞、巨噬细胞通过脂氧代谢途径既产生 LTB₄ 又产生 LTC₄。在肝脏,库普弗细胞、肥大细胞和内皮细胞可产生白三烯,而且在肝内 LTC₄ 经 LTD₄ 代谢为 LTE₄。LTA₄ 为不稳定的环氧化物,它不仅作为细胞内中间代谢产物,还被内皮细胞、上皮细胞等细胞摄取,进一步合成 LTB₄ 或 LTC₄。

1.3 白三烯的生理特性 白三烯是一类具有高度生物活性的炎症介质,在体内含量虽微,但却具有很高的生理活性。LTB₄ 是重要的白细胞活化物质,刺激白细胞的趋化、聚集、释放氧自由基及溶酶体酶,可增加血管壁通透性,刺激支气管粘液分泌。LTC₄ 和 LTD₄ 能增高气道阻力和血管通透性,但对鼻痒和喷嚏的作用很小,诱发鼻溢的能力较组胺小。CysLTs 能改善与气道有关的神经通路的活性,显著增强平滑肌对血管的收缩反应。LTD₄ 能增强组胺诱生的支气管收缩,也是有力的刺激和神经肽诱生物。

1.4 白三烯的受体 受体是能发生特殊生物学效应的一类蛋白质,能特异识别细胞膜上或细胞内生物活性分子并与之结合。白三烯受体按靶细胞不同分 2 种:一是由 LTB₄ 激活的 BLT 受体,一是由 CysLTs 激活的 CysLTR 受体。BLT 受体包括 BLT1 和 BLT2 两种亚型。BLT1 受体是高亲和力受体,

在白细胞尤其是中性粒细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞上表达,其主要功能是参与白细胞尤其是中性粒细胞的趋化过程。BLT2 受体在白细胞、脾、肝、小肠有高水平表达,为低亲和力受体,目前认为 BLT2 受体的功能可能与 T 细胞免疫有关。CysLTR 受体在哮喘、心血管调节和神经内分泌调节等方面均具有重要的生物学功能。根据其对抗经典拮抗剂(如孟鲁斯特等)的敏感性不同可分为 CysLT1 受体和 CysLT2 受体,敏感者定义为 CysLT1 受体,不敏感者定义为 CysLT2 受体。CysLTs 参与哮喘发病过程的生物学活性主要通过 CysLT1 受体介导。CysLT1 受体主要表现在肺平滑肌细胞,肺间质巨噬细胞和脾脏,已经研究阐明其作用在气道炎症和哮喘的病因很多,另一方面,CysLT2 在心脏,大脑和肾上腺存在受体^[1]。

1.5 白三烯的代谢 白三烯在血中的半衰期很短,约几秒钟至 1 min,并很快从胆汁和尿中排出。LTB₄ 在体内主要通过羟基化、羧化及 β 氧化来灭活,仅有不到 1% 的降解产物排出体外。CysLTs 可以在细胞外经髓过氧化物酶作用形成硫氧化物,或被肝、肾细胞摄取后进行 W-氧化、W 末端 β 氧化作用来降解。LTE₄ 还可发生 N-乙酰化。肝细胞内的半胱氨酰依赖 ATP 的主动转运系统排泌到肝小管。

2 白三烯的测定

白三烯可在变态反应患者的血液、支气管肺泡灌洗液和尿液中测出。通常检测血清标本中 LTB₄、LTC₄ 水平,LTE₄ 可从尿液中测定。目前应用双抗体夹心酶联免疫分析法可测定标本中 LTB₄ 或 LTC₄ 水平。如测定 LTB₄ 的原理是血清中的 LTB₄ 与生物素化的抗 LTB₄ 单抗结合且生物素化的抗 LTB₄ 单抗上的生物素与酶标板上 Streptavidin 结合;加入辣根过氧化物酶标记的抗 LTB₄,它将与 LTB₄ 结合而形成免疫复合物。加入 TMB 显色。LTB₄ 的浓度与 OD(450 nm)成正比。测定 LTC₄ 的原理是用纯化的抗体包被微孔板,制成固相抗体,往包被单抗的微孔中依次加入 LTC₄、生物素化的抗人 LTC₄ 受体,HRP 标记的亲合素,经过彻底洗涤后用底物显色,LTC₄ 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的 LTC₄ 呈正相关。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度,计算样品浓度。尿 LTE₄ 测定采用竞争抑制法。尿 LTE₄ 测量是一个敏感的和非侵入性的方法,用尿 LTE₄ 浓度作为预测的易感性与白三

烯受体拮抗剂治疗哮喘疗效观察和判断预后潜力。

3 白三烯的临床意义

3.1 白三烯与支气管哮喘 国内外资料^[2-5]均显示,无论在发作期还是缓解期,哮喘患者体内 CysLTs 水平均较健康对照组高,且与哮喘严重程度有一定的相关性,在一定程度上反映气道炎症严重程度。病毒上呼吸道感染是哮喘性发作的常见诱因,大多数哮喘发作与病毒感染尤其是鼻病毒有关。病毒感染能够增强机体对过敏原的过敏反应,局部 LTC₄ 水平升高,增加气道炎症和气道高反应性,促使哮喘发作或加重喘息,白三烯水平测定对哮喘的疗效观察及预后等有一定的临床价值。测定尿 LTE₄ 水平的变化,可以作为哮喘诱发因素如空气污染和敏感病毒感染等的生物标志物^[5]。

3.2 白三烯与毛细支气管炎 毛细支气管炎是婴幼儿常见下呼吸道感染疾病,大多由病毒感染引起,呼吸道合胞病毒(RSV)、流感病毒和腺病毒最为常见,发病机制与哮喘相似,年龄小于 24 个月的呼吸道合胞病毒和鼻病毒毛细支气管炎住院患者在 15~18 岁发生哮喘的风险增加^[6],目前研究显示,CysLTs 是 RSV 感染毛细支气管炎发病过程中的重要炎性介质,呼吸道合胞病毒下呼吸道感染疾病与白三烯的激活途径有关^[7]。Dimvon-Yaneva 等^[8]发现,RSV 感染婴幼儿尿 LTE₄ 水平和鼻黏膜分泌物中 LTC₄ 的水平分别高于正常对照组。项红霞等^[9]临床研究也发现 RSV 毛细支气管炎患儿尿 LTE₄ 增高,与肺功能指标呈负相关,认为尿 LTE₄ 浓度可作为临床诊治的非创伤性炎症指标。Zedan 等^[10]用孟鲁司特评估每日 1 次治疗急性病毒性细支气管炎患者的临床进展和细胞因子的效果,实验分为孟鲁司特治疗组和安慰剂治疗组,发现孟鲁司特治疗组患者的住院时间明显低于安慰剂组,孟鲁司特可降低急性病毒性细支气管炎患者白三烯水平,在急性病毒性细支气管炎的抗炎机制中起重要作用。付群^[11]检测 40 例慢性阻塞性肺病患者 COPD 及 20 例健康志愿者的临床表现评分、肺功能、血清 α 1-抗胰蛋白酶(α 1-AT)和 LTB₄ 水平,COPD 组 LTB₄ 与临床表现评分呈正相关,与肺功能 1 秒钟用力呼气容积(FEV₁)呈负相关,认为 COPD 患者气道炎症持续存在,LTB₄ 与气道炎症程度呈正相关。

3.3 白三烯与肺炎 胡茗^[12]用竞争酶联免疫吸附测定法检测住院确诊为肺炎支原体(MP)肺炎患儿 60 例和正常儿童 30 例尿中 LTE₄ 浓度,发现肺炎支原体感染组尿 LTE₄ 的水平显著高于正常对照组,LTE₄ 在肺炎支原体感染的发病机制可能为,MP 感染可以提高气道炎症反应和 Th₂ 类细胞因子反应,诱导嗜酸粒细胞活化、增殖,向气道聚集、释放嗜酸细胞阳离子蛋白等炎症介质,使气道炎症进一步加剧,气道上皮细胞及平滑肌受损,神经末梢暴露及敏感性增高。作为变应原使机体致敏,气道高反应性形成,继而诱发和加重哮喘症状^[13]。

3.4 白三烯与过敏性鼻炎 过敏性鼻炎是一种有多种促炎细胞(包括肥大细胞,嗜碱细胞,T 细胞和嗜酸细胞)和炎性介质参与的变态反应性疾病。罗鸿等^[14]对类固醇抵抗性变应性鼻炎患者的鼻分泌物研究显示,变应性鼻炎患者组鼻分泌物及血浆的 LTD₄ 水平均显著高于正常对照组;鼻分泌物的 LTD₄ 水平与中性粒细胞、IL-5 水平呈显著正相关,认为类固醇抵抗性变应性鼻炎患者 LTD₄ 水平增高,白三烯参与气道炎症过程,CysLT 的分泌也与过敏性鼻炎的症状严重程度相关。Graudenz 等^[15]通过突然的温度变化观察到过敏性鼻炎患者气道炎症细胞、LTC₄、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白等均较对照组明显升高。白三烯对过敏性鼻炎的炎症细胞有刺激作用,并与过敏性

鼻炎的临床表现相关。Gratziou 等^[16]研究用鼻类固醇治疗季节性过敏性鼻炎(SAR),实验测量 11 名单纯 SAR 患者、12 名不伴哮喘的 SAR 患者和 16 名健康受试者呼出气冷凝液中 8-异前列腺素和 LTB₄ 水平,两组患者组 8-异前列腺素和 LTB₄ 水平均显著高于健康受试者组,经类固醇治疗后,LTB₄ 水平显著下降,说明鼻内类固醇治疗对 SAR 具有调节作用。

3.5 白三烯与急性肺损伤 金益梅等^[17]用 ELISA 法分别检测肺损伤患儿血浆中急性期及恢复期血浆血小板活化因子(PAF)的水平以及尿液中 LTE₄ 的变化,与同期健康体检儿童对照,发现急性肺损伤患儿 LTE₄ 水平急性期较恢复期和正常对照组高,差异有统计学意义,表明 PAF 和 LTE₄ 参与了急性肺损伤的发病过程,可作为肺损伤急性期指标之一,反映其病情变化及预后。

3.6 白三烯与动脉粥样硬化 关于动脉粥样硬化病发病机制,有多种学说,包括脂质浸润学说、血栓形成学说、平滑肌细胞克隆学说等。近年多数学者支持“内皮损伤反应学说”,认为慢性炎症反应是动脉粥样硬化病变的主要机制。白三烯作为一类脂源性炎症介质亦参与动脉粥样硬化的形成,在动脉粥样硬化形成中是一种强效的刺激炎症的介质^[18],是动脉粥样硬化的独立致病因素之一^[19],CysLTs 参与了冠心病的发生^[20],是冠心病的非传统危险因素^[21]。白三烯在动脉粥样斑块组织中异常表达^[22]。白三烯在动脉粥样斑块组织尤其是复杂的晚期斑块和软斑块处表达异常丰富。通过促进单核细胞向内皮细胞黏附和迁移、并向巨噬细胞与泡沫细胞转化、促进血管平滑肌细胞的增殖、激活淋巴细胞以及刺激冠状动脉的收缩等多种途径,参与动脉粥样硬化的发生与发展。在一些动脉粥样硬化动物模型中,针对炎症多个环节的抗炎治疗都取得一定的疗效,李丽芳^[23]取正常雄性 SD 大鼠分为正常对照组(普通饲料喂养)、动脉粥样硬化组(高脂饲料喂养)、孟鲁司特钠 3 mg 组,检测 18 周末血清 LTB₄、LTC₄ 含量,结果动脉粥样硬化组 LTB₄、LTC₄ 含量较正常对照组升高;孟鲁司特钠 3 mg 组 LTC₄ 含量较动脉粥样硬化组降低,结论 LTB₄、LTC₄ 参与动脉粥样硬化的损伤,孟鲁司特钠能降低 LTC₄ 含量,减轻动脉粥样硬化损伤作用。吴超能等^[24]、李劲松^[21]实验发现,急性冠状动脉综合征(ACS)患者血浆 LTB₄ 水平显著高于健康对照人群,提示 LTB₄ 可能作为一类重要的炎性递质参与了 ACS;而且急性心肌梗死(AMI)患者显著高于不稳定型心绞痛(UAP)患者、ACS 组较稳定型心绞痛组(SAP)升高更明显差异有统计学意义,更提示 LTB₄ 水平与冠状动脉病变范围、程度有关。

3.7 白三烯与皮炎 董海玲^[25]用酶联免疫吸附法检测经临床和组织病理确诊为玫瑰糠疹(PR)患者 30 例和 10 例健康志愿者血清 LTB₄ 水平,发现玫瑰糠疹患者组血清 LTB₄ 水平升高,提示 LTB₄ 可能参与了 PR 的发生或发展,它的作用可能是通过趋化白细胞向炎症部位聚集并诱导白细胞脱颗粒和产生超氧离子直接造成组织损伤,使白细胞黏附于血管内皮细胞,引起白细胞依赖性的血管通透性增加,与其他致炎因素共同导致了 PR 的发生、发展。

3.8 白三烯与川崎病 胡雨生等^[26]用竞争性酶免法检测确诊为典型川崎病患儿 68 例和 55 例正常儿童尿中 LTE₄ 浓度,同时对川崎病急性期患儿分为有冠状动脉损害组(8 例)和无冠状动脉损害组(60 例)。结果川崎病患儿治疗前尿 LTE₄ 均高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),川崎病合并冠状动脉损害组尿 LTE₄ 明显高于无冠状动脉损害组,差异有

统计学意义($P < 0.05$),所有川崎病患儿治疗前后比较,LTE4 均明显降低。认为尿 LTE4 可作为临床监测指标,可以考虑通过早期应用白三烯受体拮抗剂干预来达到预防合并冠状动脉病变发生、促进冠状动脉损伤修复的目的。

3.9 白三烯与肿瘤 张瑛等^[27]用免疫组织化学方法观察肿瘤细胞中 LTB₄ 受体的表达,发现与正常皮肤相比,LTB₄ 受体在鳞状细胞癌、基底细胞癌中的表达上调,提示 LTB₄ 受体参与了表皮细胞的异常增殖,在临床试验中证实 LTB₄ 受体拮抗剂具有抗癌效应,说明 LTB₄ 及其受体在许多肿瘤的发生、发展中可能发挥着重要作用。凌元仁等^[28]用免疫组化方法检测 CysLT₁、CysLT₂ 受体在 48 例人脑胶质瘤和 3 例正常脑组织中的表达。CysLT₁ 受体和 CysLT₂ 受体在颅内恶性胶质瘤中均诱导表达增强,并且表达强度(免疫活性指数)均与肿瘤恶性程度呈正相关。

4 小 结

白三烯是一种强有力的诱导剂和细胞趋附剂,具有趋化炎性细胞到炎症部位的功能,是参与机体感染免疫和自身免疫的关键细胞因子。白三烯通过与白三烯受体结合发挥趋化作用,导致炎症反应,参与文中多种疾病病理过程,通过检测白三烯可用于相关疾病的病情监测,同时为开展白三烯受体拮抗剂在相关疾病治疗中使用提供理论依据,可以为相关疾病的防治和治疗开辟新途径。

参考文献

[1] Singh RK, Gupta S, Dastidar S, et al. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics[J]. *Pharmacology*, 2010, 85(6): 336-349.

[2] Hernández-Alvidrez E, Alba-Reyes G, Muñoz-Cedillo BC, et al. Passive smoking induces leukotriene production in children: influence of asthma[J]. *J Asthma*, 2013, 50(4): 347-353.

[3] Green SA, Malice MP, Tanaka W, et al. Increase in urinary leukotriene LTE₄ levels in acute asthma: correlation with airflow limitation[J]. *Thorax*, 2004, 59(2): 100-104.

[4] 谭丽兰, 孙萍, 胡新菊. 肺炎支原体肺炎和支气管哮喘患儿尿白三烯 E₄、血清白细胞介素 4 水平的变化及其意义[J]. *南昌大学学报: 医学版*, 2010, 50(10): 70-73.

[5] Rabinovitch N. Urinary leukotriene E₄ as a biomarker of exposure, susceptibility and risk in asthma[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2012, 32(3): 433-445.

[6] Ruotsalainen M, Hyvärinen MK, Piippo-Savolainen E, et al. Adolescent asthma after rhinovirus and respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(7): 633-639.

[7] Han J, Jia Y, Takeda K, et al. Montelukast during primary infection prevents airway hyperresponsiveness and inflammation after reinfection with respiratory syncytial virus[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(4): 455-463.

[8] Dimova-Yaneva D, Russell D, Main M, et al. Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(4): 555-558.

[9] 项红霞, 赵德育. 呼吸道合胞病毒毛细支气管炎患儿尿白三烯测定及临床意义[J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(1): 33-35.

[10] Zedan M, Gamil N, El-Assmy M, et al. Montelukast as an episodic modifier for acute viral bronchiolitis: a randomized trial[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2010, 31(2): 147-153.

[11] 付群. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 α 1-抗胰蛋白酶和白三烯变化的临床意义[J]. *山东医药*, 2008, 48(13): 38-39.

[12] 胡茗. 肺炎支原体肺炎患儿尿白三烯水平肺功能的变化及顺尔宁的影响[J]. *河北医学*, 2008, 14(12): 1387-1389.

[13] Hassan J, Irwin F, Dooley S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a pediatric population; analysis of soluble immune markers as risk factors for asthma[J]. *Hum Immunol*, 2008, 69(12): 851-855.

[14] 罗鸿, 余晔, 沈莹, 等. 类固醇抵抗性变应性鼻炎患者鼻分泌物和血浆中白三烯 D₄ 的变化及白三烯受体拮抗剂对其的影响[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 25(8): 342-346.

[15] Graudenz GS, Landgraf RG, Jancar S, et al. The role of allergic rhinitis in nasal responses to sudden temperature changes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(5): 1126-1132.

[16] Gratziau C, Rovina N, Makris M, et al. Breath markers of oxidative stress and airway inflammation in Seasonal Allergic Rhinitis[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2009, 21(4): 949-957.

[17] 金益梅, 李昌崇, 何时军, 等. 急性肺损伤患儿血浆血小板活化因子和尿白三烯 E₄ 水平变化及其临床意义[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(1): 44-46.

[18] Lefebvre B, Pépin JL, Baguet JP, et al. Leukotriene B₄: early mediator of atherosclerosis in obstructive sleep apnoea? [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32(1): 113-120.

[19] Bäck M. Inflammatory signaling through leukotriene receptors in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2008, 10(3): 244-251.

[20] Pauletto G, Bergonzi P, Triveneto Epilepsy Study Group. Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice[J]. *Seizure*, 2006, 15(3): 150-155.

[21] 李劲松. 冠心病患者血浆内脏脂肪素、抵抗素、白三烯-B₄ 水平及其在急性冠脉综合征易损斑块病变中的意义[D]. 昆明: 昆明医学院, 2010.

[22] Spanbroek R, Grabner R, Lotzer K, et al. Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(3): 1238-1243.

[23] 李丽芳, 姜清茹, 李桂忠, 等. 孟鲁司特对动脉粥样硬化大鼠白三烯的影响及意义[J]. *宁夏医科大学学报*, 2011, 33(5): 431-434.

[24] 吴超能, 唐礼江, 江建军, 等. 急性冠状动脉综合征患者血浆白三烯 B₄ 和基质金属蛋白酶-9 的水平变化及意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2007, 23(3): 167-169.

[25] 董海玲. 白三烯 B₄、5-羟色胺和白介素-1 β 在玫瑰糠疹中的表达及意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.

[26] 胡雨生, 季伟, 徐巧岚, 等. 川崎病患儿尿白三烯 E₄ 测定及其临床意义分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(3): 212-213.

[27] 张瑛, 郝飞. 白三烯 B₄ 及其受体与肿瘤的关系[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2009, 2(1): 28-30.

[28] 凌元仁, 陈高, 金涌, 等. 半胱氨酰白三烯受体 1 在人脑胶质瘤中的表达及意义[J]. *临床神经外科杂志*, 2013, 10(3): 159-161.