

新型弹性蛋白酶抑制剂——西维来司钠的神经保护作用

马铁军¹,高宗科¹,王毅¹,王东平¹ 综述 周其全² 审校

1. 解放军第537医院,陕西省宝鸡市 721006

2. 第三军医大学高原军事医学系高原疾病教研室,重庆市 400038

摘要:西维来司钠是新型人工合成的中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂,它在神经保护方面的研究是一个新的领域。研究表明,西维来司钠能够选择性的抑制中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)的释放,抑制炎症细胞浸润和中性粒细胞活化,减少炎症介质的释放,以各种途径参与颅脑以及脊髓损伤有的神经保护作用,具有良好的临床应用前景。本文将对其生物活性和神经保护作用方面的研究作一综述。

关键词:西维来司钠;中性粒细胞弹性蛋白酶;神经保护

西维来司钠(sivelestat sodium hydrate, ONO-5046,商品名 Elaspol)是日本小野药品工业公司(Ono)开发的全球首个治疗伴有全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的急性肺损伤的药物,于2002年6月在日本正式上市。目前大量研究主要集中在西维来司钠对肺损伤的保护作用,其通过抑制弹性蛋白酶,能够有效改善急性肺损伤患者的呼吸功能^[1,2]。有最新研究表明,中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)可作为神经保护作用的新靶点^[3]。西维来司钠作为NE抑制剂,能选择性地抑制NE释放,以及其较好的抗炎性反应作用,显示出一定的神经保护作用。

1 西维来司钠的生物合成

西维来司钠化学名N-[2-[4-(2,2-二甲基丙酰基)苯磺酰氨基]苯酰基]氨基乙酸钠盐四水合物。文献报道西维来司钠的合成路线有两条。其一是以新戊酰氯为原料,经酯化、酰氯化,与N-(2-氨基苯甲酰基)甘氨酸苄酯缩合,脱苄基,最后与氢氧化钠成盐得西维来司钠。李伟等^[4]对于N-(2-氨基苯甲酰基)甘氨酸苄酯的制备,采用对2-甲苯磺酸、甘氨酸、苯甲醇为原料,经酯化、酰胺化、还原制得;黄伟等^[5]则以甘氨酸苄酯对甲苯磺酸盐为起始原料,经酰胺化、还原制得。另一条路线采用N-(2-氨基苯甲酰基)甘氨酸与4-(2,2-二甲基丙酰氧基)苯磺酰氯直接缩合后成钠盐制得西维来司钠。

2 西维来司钠的生物功能

2.1 对弹性蛋白酶的抑制作用

NE抑制剂包括内源性和人工合成两类,西维来司钠属于人工合成NE抑制剂,它可以抑制多种动物的弹性蛋白酶活性,对人、猫、兔、大鼠、小鼠的蛋白酶抑制常数分别为46、125、8、32、29和34 nmol/L^[6]。机体内存在大量的内源性NE抑制剂,主要是丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族,其多存在于细胞基质中,且为大分子物质,难以通过组织间隙发挥作用。内源性抑制剂对氧自由基敏感,容易被中性粒细胞释放出的活性氧降解,因此很难充分抑制弹性蛋白酶活性,到达病变区域发挥作用^[7]。与内源性NE抑制剂相比,西维来司钠相对分子量较小,为528.51。其能够充分的渗透到组织和细胞内,且不受氧自由基的影响,可在局部位置有效抑制弹性蛋白酶的活性。

2.2 减轻炎症反应

西维来司钠能够调节炎症细胞因子和趋化因子的释放,抑制炎症细胞的活化。且其分子量较小,可以渗透到炎症区域有效发挥作用。Sakashita等^[8]在研究脂多糖、内毒素和机械通气诱导的实验性肺损伤模型中显示,西维来司钠可以减少中性粒细胞的聚集和细胞因子(包括TNF、IL-6、巨噬细胞炎症蛋白2)的产生,减少炎症出血和蛋白渗出,降低组织早期的炎症反应。同时,西维来司钠能够降低高迁移率族蛋白(high mobility group box 1, HMGB1)的表达, HMGB1主要增强脓毒血症的炎症反应,且

收稿日期:2011-02-10;修回日期:2011-05-03

作者简介:马铁军(1986-),男,主要从事医学实验工作。

通讯作者:周其全,教授。

具有细胞因子活性,被认为是晚期的炎症介质。因此,西维来司钠对降低 HMGB1 的活性作用也显示出其对晚期炎症反应的抑制作用^[9]。西维来司钠还可以降低 IL-8 和丝状肌动蛋白(filamentous actin, F-actin)的表达,增加中性粒细胞的可变形性,减少中性粒细胞在毛细血管床的滞留,降低中性粒细胞介导的炎症反应^[10]。研究显示,NE 可上调内皮细胞一白细胞黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分-1(ICAM-1)及 IL-8 的表达,促进中性粒细胞与内皮细胞间的黏附,进而向组织浸润,释放炎症介质。同时 NE 可以上调 α -肿瘤坏死因子(TNF- α),TNF- α 的增加可促进 IL-6 的合成和分泌,使炎症反应增强。西维来司钠通过对 NE 明显的抑制作用,可显著抑制 TNF- α 、ICAM-1、细胞因子诱导中性粒细胞化学趋化因子(cytokine-induced neutrophil chemoattractant, CINC)、髓过氧化物酶的表达,减少中性粒细胞趋化、游走和聚集,降低微血管渗透性和炎性反应^[11]。但同时有研究显示,西维来司钠通过抑制 NF- κ B(Nuclear factor- κ B)激活,减轻脂多糖诱导的微血管炎症反应。而此路径并不依赖于其抑制 NE 活性,这说明西维来司钠可以通过抑制 NE 以外的其他途径发挥抑制炎症反应的作用^[12]。

2.3 抑制肿瘤发生

目前,西维来司钠于肿瘤方面的研究尚少。Wada 等^[13]体外研究证明,西维来司钠显著减少 NE 介导的表皮生长因子受体磷酸化和细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2)的激活,阻碍促有丝分裂信号转导通路,完全阻滞胃癌 TMK-1 细胞株释放转化生长因子 α ,抑制癌细胞的生长。另外,NE 能够促进肿瘤细胞增殖、扩散及转移,与肿瘤的发生、发展以及预后密切相关^[14]。西维来司钠可以通过抑制 NE 来阻滞肿瘤细胞的增殖,也有研究显示西维来司钠可以不依赖抑制 NE 活性,延缓肿瘤的生长。因此,关于西维来司钠的肿瘤抑制作用,有待进一步研究。

2.4 抑制粘液的分泌

西维来司钠能够抑制粘液的分泌,Hiroko 等^[15]在研究臭氧暴露下介导的食管杯状细胞粘液分泌过多的实验模型,给予西维来司钠能够明显抑制食管细胞的粘液分泌。但这种抑制只表现于杯状细胞在臭氧暴露下开始,以及之后 5 h 内,而 5 h 之

后的抑制作用表现的明显不足。西维来司钠抑制粘液的分泌的研究尚少,其机制也仅停留在西维来司钠对中性粒细胞活化和 NE 释放的抑制作用相关。

3 西维来司钠的神经保护作用

3.1 西维来司钠对颅脑损伤的神经保护作用

中枢神经系统的很多疾病都伴随着损伤局部及其周围组织的炎症反应,包括脑缺血、脑出血、脑组织炎症反应等。炎症作为一种对脑损伤的应答反应,其中 NE 发挥了重要作用。NE 在脑损伤中的作用较少报道,目前研究表明其参与颅脑损伤的机制主要表现在破坏血脑屏障,增加血管壁通透性:颅脑损伤后的缺血/缺氧可使脑微血管内皮细胞受损,血管通透性增加,进而使大量中性粒细胞黏附于血管内皮细胞,随后穿越血管内皮,在趋化因子的作用下,向损伤区募集,释放出大量 NE。NE 除直接破坏受损周围组织的神经细胞外,还可损伤血管内皮细胞、水解脑微血管内皮细胞外基质,从而破坏血脑屏障,增加脑微血管的通透性,加重脑水肿。西维来司钠对 NE 的抑制作用具有一定的中枢神经保护作用。西维来司钠的中枢神经保护作用国外报道较少,主要集中于国内学者的研究。刘全等^[16]研究西维来司钠对大鼠脑出血的神经保护作用实验中显示,西维来司钠发挥保护作用主要通过其对 TNF- α 的抑制,同时也可能通过抗氧化应激,减轻炎症反应,降低血脑屏障通透性多种途径保护大鼠脑出血后脑组织。李曼霞等^[17]在研究西维来司钠在离体星形胶质细胞缺血性损伤中的作用,发现 NE 是脑缺血再灌注损伤的一个致病因素,NE 抑制剂西维来司钠对星形胶质细胞具有较好的保护作用。我们在研究西维来司钠对高原颅脑损伤的保护作用中发现,高原颅脑损伤后,NE 浓度明显升高,且高于同等情况下的平原颅脑损伤。给予西维来司钠治疗,能充分降低 NE 浓度,显示出明显的神经保护作用^[18]。

3.2 西维来司钠对脊髓损伤的保护作用

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的神经学损害可分为两种,即原发性损伤和继发性损伤。前者包括机械压迫、出血、电解质从受损细胞中外溢等,后者包括水肿、炎症反应、局部缺血、生长因子、细胞因子、再灌注等对脊髓产生的损害作用。在 SCI 继发损伤中,控制炎症反应是促进神经结构和功能恢复的重点研究领域^[19]。西维来司钠的

NE 抑制作用以及抗炎作用,对脊髓损伤也有较明显的神经保护作用。研究显示,SCI 后随之血管内皮细胞以及血管周围粒细胞开始活化表达 CINC-1, CINC-1 的自分泌或旁分泌进一步促进周围中性粒细胞的活化,如此恶性循环促使大量中性粒细胞活化,其释放 NE 和氧自由基对神经元造成严重损伤。西维来司钠能够抑制中性粒细胞活化、减少血管内皮细胞损伤,以及阻断 CINC-1 及其 m-RNA 的表达,降低神经元损伤、促进神经功能恢复^[20]。另外, Iwamoto 等^[21]在研究局部缺血所致的脊髓损伤中,较以往研究相比加大了西维来司钠的用量,结果显示其能够减少运动神经元损伤的同时,也可以降低神经元的凋亡。关于西维来司钠降低 SCI 神经元凋亡的神经保护作用, Yamauchi 等^[22]认为,半胱氨酸天冬酶-3 (caspase-3) 的激活是神经元凋亡的必要途径,西维来司钠能够抑 caspase-3 的激活达到抑制神经元凋亡作用。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是神经元生长的正性相关因子,能够促进神经元的生长、分化和再生,以及促进神经递质的合成、释放。磷酸化细胞外信号调节激酶 (phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, p-ERK) 是传递丝裂原信号的信号转导蛋白,调节、促进细胞的增殖、分化和存活。西维来司钠抑制 caspase-3 活化的同时,还能够延长 BDNF 和 p-ERK 的活性。因此,其通过促进神经元再生和抑制神经元凋亡,实现 SCI 的神经保护作用。

4 西维来司钠临床应用前景

西维来司钠作为 NE 一种特异性的抑制剂,2002 年以急性肺损伤为治疗适应症在日本上市,主要通过选择性抑制弹性蛋白酶活性发挥作用,是目前作用于弹性蛋白酶途径唯一临床应用的药物,并且在治疗急性肺损伤中显示出明显的保护作用。西维来司钠成功应用于临床,显示了其毒性低、使用安全的特点,也为其应用于其它疾病的治疗打下了良好的基础。目前,西维来司钠于神经保护作用方面的研究是一个新领域。因此,其在治疗神经损伤将可能有广阔的前景。另外,西维来司钠作为唯一应用临床的弹性蛋白酶抑制剂,对其他与弹性蛋白酶有关的损伤性疾病都将有一定的保护作用。

参 考 文 献

[1] Inoue Y, Seiyama A, Tanaka H, et al. Protective effects of

a selective neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) on lipopolysaccharide-induced acute dysfunction of the pulmonary microcirculation. *Crit Care Med*, 2005, 33: 1814-1822.

- [2] Ryugo M, Sawa Y, Takano H, et al. Effect of a polymorphonuclear elastase inhibitor (sivelestat sodium) on acute lung injury after cardiopulmonary bypass findings of a double-blind randomized study. *Surg Today*, 2006, 36(4): 321-326.
- [3] 增凡新,董志,傅洁民.中性粒细胞弹性蛋白酶—神经保护作用的新靶点. *中国药理学通报*, 2006, 22(7): 784-787.
- [4] 李伟,卞红平,宁奇.西维来司钠的合成. *化学世界*, 2004, 45(1): 29-32.
- [5] 黄伟,吴雪松,岑均达.西维来司钠的合成. *中国医药工业杂*, 2003, 34(8): 369-371.
- [6] Kawabata K, Suzuki M, Sugitani M, et al. ONO-5046, a novel inhibitor of human neutrophil elastase. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 177(2): 814-820.
- [7] Lee WL, Downey GP. Leukocyte elastase: physiological functions and role in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(5): 896-904.
- [8] Sakashita A, Nishimura Y, Nishiuma T, et al. Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) attenuates subsequent ventilator-induced lung injury in mice. *Eur J Pharmacol*, 2007, 571(1): 62-71.
- [9] Hagiwara S, Iwasaka H, Togo K, et al. A neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, reduces lung injury following endotoxin-induced shock in rats by inhibiting HMGB1. *Inflammation*, 2008, 31(4): 227-234.
- [10] Matsuzaki K, Hiramatsu Y, Homma S, et al. Sivelestat reduces inflammatory mediators and preserves neutrophil deformability during simulated extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(2): 611-617.
- [11] Okajima K, Harada N, Uchiba M, et al. Neutrophil elastase contributes to the development of ischemia-reperfusion-induced liver injury by decreasing endothelial production of prostacyclin in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(6): G1116-G1123.
- [12] Hagiwara S, Iwasaka H, Hidaka S, et al. Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) reduces the levels of inflammatory mediators by inhibiting NF- κ B. *Inflamm Res*, 2009, 58(4): 198-203.
- [13] Wada Y, Yoshida K, Hihara I, et al. Sivelestat, a specific neutrophil elastase inhibitor suppresses the growth of gastric carcinoma cells by preventing the release of transforming growth factor- α . *Cancer Sci*, 2006, 97(10): 1037-1043.
- [14] Sato T, Takahashi S, Mizumoto T, et al. Neutrophil elastase and cancer. *Surg Oncol*, 2006, 15(4): 217-222.
- [15] Hiroko N, Hisamichi A, Koichiro M, et al. Neutrophil elas-

- tase inhibitor, ONO-5046 suppresses OZO-induced airway mucus hypersecretion in guinea pigs. *Eur J Pharmac*, 2000, 390 (1, 2): 197-202.
- [16] 刘全. 西维来司钠对大鼠脑出血保护作用研究. 重庆医科大学硕士生毕业论文, 2005.
- [17] 李曼霞, 董志. 西维来司钠在离体星形胶质细胞缺血性损伤中的作用研究. *解放军药学学报*, 2008, 24 (3): 195-198.
- [18] 马铁军, 周其全. 西维来司钠对高原颅脑损伤大鼠中性粒细胞弹性蛋白酶的影响及神经损伤的保护作用. *创伤外科杂志*, 2010, 12 (1): 56-59.
- [19] Donnelly DJ, Popovich PG. Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. *Exp Neurol*, 2008, 209 (2): 378-388.
- [20] Tonai T, Shiba K, Taketani YJ, et al. A neutrophil elastase inhibitor (ONO-5046) reduces neurologic damage after spinal cord injury in rats. *Neurochem*, 2001, 78 (5): 1064-1072.
- [21] Iwamoto S, Higashi A, Ueno T, et al. Protective effect of sivelestat sodium hydrate (ONO-5046) on ischemic spinal cord injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009, 8 (6): 606-609.
- [22] Yamauchi T, Sawa Y, Sakurai M, et al. ONO-5046 attenuation of delayed motor neuron death and effect on the induction of brain-derived neurotrophic factor, phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, and caspase3 after spinal cord ischemia in rabbits. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131 (3): 644-650.

桥小脑角乙状窦后入路的研究进展

洪文明 综述 程宏伟 审校

安徽医科大学第一附属医院 神经外科, 安徽 合肥 230022

摘 要: 桥小脑角区 (cerebellopontine angle, CPA) 是颅内肿瘤好发部位, 该区肿瘤一直是神经外科治疗难点之一。经乙状窦后入路因显露范围广泛, 适合于各种大小的肿瘤, 其全切率高, 而为众多神经外科医师所采用。而近年来随着内镜、神经导航及神经电生理技术的应用, 以及锁孔手术方式的发展, 经乙状窦后入路已成为治疗该区肿瘤的理想手术方式之一。本文就目前经乙状窦后入路手术治疗桥小脑角区肿瘤的手术方式情况做一综述。

关键词: 桥小脑角; 治疗; 经乙状窦后入路; 内镜; 锁孔

桥小脑角区是小脑、脑桥和延髓与颞骨岩部 (内耳门) 之间的三角立体区域, 是颅内肿瘤高发部位, 常见的有听神经瘤、三叉神经瘤、脑膜瘤、胆脂瘤、血管母细胞瘤等。该区位置深在, 且重要结构众多, 一直是神经外科治疗的难点之一。手术治疗主要有枕下乙状窦后入路 (retrosigmoid craniotomy, RSC)、经颅中窝入路 (middle fossa craniotomy, MFC)、经迷路入路 (translabyrinthine craniotomy, TLC) 三种手术入路; 其中经乙状窦后入路因显露范围广泛, 适合于各种大小的肿瘤, 其全切率高, 且可以根据显露的需要打开内听道, 便于早期从

内听道内辨认面听神经, 而为众多神经外科医师所采用^[1]。近年来, 随着显微技术、内窥镜、神经电生理监测及神经导航等技术的发展, 经乙状窦后入路已成为治疗 CPA 肿瘤的理想手术方式^[2], 可使周围正常组织得到最大程度保护、功能得到最大保留的基础上肿瘤做到尽量全切。现就经乙状窦后入路治疗桥小脑角区病变手术方式的进展作如下综述。

1 常规开颅经枕下乙状窦后入路

常规开颅经枕下乙状窦后入路是目前发展成熟的治疗 CPA 肿瘤的手术方式。特别是在听神经

基金项目: 安徽省首批科技攻关计划 (计划编号: 08010302192)

收稿日期: 2010-02-19; 修回日期: 2011-06-13

作者简介: 洪文明 (1986-), 男, 安徽医科大学七年制本硕连读研究生, 主要从事颅底肿瘤显微外科。

通讯作者: 程宏伟 (1974-), 男, 主任医师, 医学博士, 研究方向: 显微神经外科、颅底神经外科。