

# 给“脸盲”的产后出血救命药“指路”

● 本报记者 王昊昊

产后出血是严重威胁孕产妇生命健康的疾病，约占孕产妇死亡原因的18%，而宫缩乏力性产后出血约占产后出血的70%至80%。

前列腺素之一 PGF<sub>2</sub>α 是能够促进子宫收缩、增强胃肠蠕动、收缩支气管平滑肌、扩张血管的生理活性不饱和脂肪酸。其作用靶点前列腺素 F<sub>2</sub>α 受体(以下简称 FP 受体)作为产后出血的治疗靶点一直备受关注。FP 受体的激动剂卡前列素氨丁三醇(以下简称卡前列素)已广泛应用于临床产后出血的治疗，尤其是难治性产后出血。

然而，卡前列素在治疗产后出血时会因“脸盲”而“走错路”——通过激动 EP3 受体导致血压升高和发热等副作用。中南大学湘雅医院产科教授张卫社团队与清华大学药学院教授刘翔宇团队合作，发现了卡前列素“走错路”的原因，有望帮助研究人员研发出副作用更小的靶向 FP 受体的产后出血治疗药物。

近日，该成果在线发表于《自然-通讯》。

## “脸盲”的产后出血救命药

产妇分娩不仅要忍受疼痛等级最高的分娩痛，还有可能危及母婴的生命。产后出血就是危险因素之一。

新生儿娩出后 24 小时内，经阴道分娩产妇出血量大于等于 500 毫升、剖宫产术分娩产妇出血量大于等于 1000 毫升，或失血后伴有低血容量的症状、

体征时，可诊断为产后出血。

“产妇分娩时，医生一般会用缩宫素等药物预防产后出血。但真正发生产后出血时，缩宫素会出现受体饱和性。这就像高峰期的地铁挤满了人，多一个人也容不下，因此就算给再多的缩宫素也不会奏效。”张卫社表示，缩宫素找不到自己的“座位”，只能呈游离状态，起不到促进子宫收缩的作用。

如果缩宫素止不住血，就轮到产后出血二线药物卡前列素上场了，它能起到强烈刺激子宫的作用。“卡前列素促进子宫收缩的能力很强，经常用来治疗难治性产后出血。如果它也不奏效，就要采用手术等有创方式进行止血。因此卡前列素可谓难治性产后出血的‘守护神’。”张卫社说。

卡前列素虽能力很强，但也有缺点，临床应用中可引起孕产妇血压升高、发热等副作用，这限制了它在并发高血压以及伴有宫内感染的孕产妇中的应用。

为何会产生副作用？这得从其运作原理上找答案。“卡前列素就像一把钥匙，能够‘打开’FP 受体，从而结合细胞内的 G 蛋白进行下游效应转导，如同多米诺骨牌一样一级转导一级，最终引起子宫平滑肌细胞的收缩。”湘雅医院博士研究生吕秀清说。

刘翔宇介绍，研究团队经过文献调研发现，卡前列素除了激动 FP 受体外，还可以激动 EP3 受体，后者是导致血压升高和发热等副作用的关键。“它

就像可以同时开两把锁的钥匙，但这又不能怪它‘脸盲’，因为 FP 受体和 EP3 受体同是一个家族，都属于前列腺素受体家族，它俩太像了。”

## 努力给卡前列素“指路”

既然卡前列素在治疗产后出血时会因“走错路”导致其他副作用，那有没有不“脸盲”且能专一激活 FP 受体的药物呢？

答案是有的，但它无法应用于产后出血的治疗。“拉坦前列素是目前只能‘打开’FP 受体一把锁的‘钥匙’，但在临床上是用来治疗青光眼的药物，其溶解性及清除率决定了拉坦前列素不适合治疗产后出血。”张卫社表示。

研究团队解决了 FP 受体纯化过程中遇到的重重困难，如 FP 受体蛋白产量问题、稳定性问题、复合物稳定性问题等，最终解析了卡前列素和拉坦前列素与 FP 受体结合的高分辨率蛋白结构，观察和分析了卡前列素和拉坦前列素如何识别 FP 受体，并解释了拉坦前列素为什么只能激动 FP 受体。

原来，卡前列素分子本身可以分为 3 个部分，分别是 α 链、五元环 F 环、ω 链。它们和受体形成了 3 个亚口袋。其中，α 链主要通过极性作用与受体的残基相互作用，F 环主要与受体残基形成氢键网络来维持卡前列素与受体的相互作用，而 ω 链主要与受体的残基形成一个疏水口袋。



图片来源：摄图网

比对比分析了 FP 受体、EP3 受体和其他 EP 家族后，这些受体中 6.42 位的氨基酸引起了研究人员的注意。他们发现，FP 受体和 EP3 受体在这个位置都是色氨酸，而其他 EP 家族在相同的位置是丝氨酸，经过一系列研究验证，证实该位置的氨基酸是导致卡前列素“脸盲”的原因。

而拉坦前列素则“聪明”一些，在 6.51 的位置 FP 受体是苯丙氨酸，而 EP3 受体是亮氨酸，它靠着自己的苯环与 FP 受体的 6.51 位置的氨基酸苯丙氨酸相互作用，来确定识别的受体是 FP 受体而不是 EP3 受体。

“我们希望通过这些研究给卡前列素‘指路’。”张卫社表示，该成果有助于帮助化学家了解在卡前列素的哪些地方进行修饰或改造，同时不影响新的分子与 FP 受体的结合，使得新分子与 FP 受体结合更专一，从而研发出新一代副作用更小、靶向 FP 受体的产后出血治疗药物。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-023-43922-8>

# 研究揭示调控纳米颗粒内吞新机制

本报讯 近日，北京大学第三医院教授李子健团队在 *Nano Letters* 杂志在线发表了一项最新研究成果，揭示了调控纳米颗粒内吞的新机制。

纳米颗粒是成像、诊断、治疗和药物递送等领域极具发展前景的工具。许多纳米颗粒需要进入细胞内才能发挥其生物学作用。纳米颗粒主要以内吞的方式进入细胞内，其中 clathrin 途径被认为是介导纳米颗粒内吞最重要

的途径之一。但目前关于 clathrin 介导纳米颗粒内吞的调控机制尚不清楚。

为此，李子健团队基于量子点在诸多纳米颗粒中具有独特的荧光属性，便于细胞内吞研究观察的特性，选择量子点作为代表性的纳米颗粒，研究纳米颗粒内吞途径的调控。研究发现接头蛋白 HIP-55 在量子点启动 clathrin 途径后被招募到 clathrin 囊泡表面，与 clathrin 相互作用。之后 HIP-55 与 F-actin 细胞骨架结合，

协调 clathrin 与 F-actin 细胞骨架之间的力学作用，从而促进量子点内吞。

随后，研究人员利用小动物活体成像、组织成像的方法以及透射电镜结合元素分析等方法，证明 HIP-55 在体内调控量子点内吞。

“HIP-55 依赖的纳米材料调控机制为纳米颗粒内吞机制提供了新理论，也为纳米药物研发提供了新思路。”李子健说。

据悉，李子健为本论文的通讯作者，北京大学第三医院博士研究生关开行和已毕业的硕士研究生刘凯为论文的第一作者。该论文工作得到科技部国家重点研发计划项目、国家自然科学基金和中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目的资助支持。

(张思玮)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.3c03074>