

## ·药物与临床·

## 赛庚啉对心血管作用的研究进展

吴新荣

(广州军区广州总医院药局 广州 510010)

赛庚啉(Cyproheptadine, Cyp)为一经典的抗 5-羟色胺和抗组织胺药,其主要作用是既阻断组胺  $H_1$  受体,又拮抗 5-羟色胺(5-HT) $S_2$  受体,并有轻度的抗胆碱和中枢抑制作用。长期以来临床上一直主要用于治疗皮肤粘膜的过敏性疾病和预防偏头痛。近年来又发现并报导了许多新用途,如治疗某些内分泌疾病,成人呼吸窘迫综合症及抗炎、解热和镇痛作用。尤为显著的是近年又认为 Cyp 是非选择性钙内流阻滞剂,可影响心脏电生理特性,对多种氧自由基具有明显的清除作用,具有抗休克、抗心律失常作用,并对异丙肾上腺素诱发的整体大鼠心肌损伤及心脏缺血/再灌注损伤均有明显的保护作用。这些研究对于开发 Cyp 的新用途具有很大的意义。本文就近几年来所报道的 Cyp 在心脏细胞的作用的研究情况作一综述。

## 一、Cyp 对心脏电生理特性的影响

经对豚鼠心脏乳头状肌按等比级数累积给药, Cyp 浓度 2-32mol/L 后对乳头状肌收缩性及动作电位分别进行测定,结果表明 Cyp 有明显的负性肌力作用,浴液钙浓度增高则作用减弱。高  $K^+$  除极使乳头状肌  $Na^+$  通道失活,而异丙肾上腺素增加  $Ca^{2+}$  跨膜内流而恢复收缩, Cyp 对该收缩的抑制作用更强,频率依赖性正阶梯现象主要由于细胞外  $Ca^{2+}$  内流增加,也可能与静息时肌浆网钙漏有关, Cyp 明显取消或翻转正阶梯现象。这些作用与维拉帕米基本相似,受体结合实验证明 Cyp 对  $\beta$  受体亲和力极低,因此其对心肌收缩性的影响可能主要与钙拮抗作用有关。

Cyp 对豚鼠乳头状肌动作电位(AP)的作用主要是缩短动作电位时程(APD),包括  $APD_{20}$ ,  $APD_{50}$ , 和  $APD_{90}$ , 已知 AP 慢相复极主要是  $Ca^{2+}$  内流,3 相快复极主要和  $K^+$  外流相关,改变  $[Ca^{2+}]$ 。明显影响 Cyp 缩短 APD 的作用,特别是在高  $[Ca^{2+}]$ 。时其作用较低  $[Ca^{2+}]$ 。时显著减弱,因此 Cyp 缩短 APD 可能与抑制心肌钙跨膜转运有关,这与在兔窦房结电压钳实验证明 Cyp 降低  $I_{si}$  一致<sup>[1]</sup>。另有用全细胞记录式膜片钳技术研究 Cyp 对豚鼠心室肌细胞  $I_{Ca}$  的影响,发现 Cyp 对心室肌 AP 的主要作用是缩短 APD,其作用强度与细胞外钙浓度呈负相关,设想 Cyp 在心肌细胞可能主要是降低钙的跨膜转运<sup>[2]</sup>。证明 Cyp 对心室肌细胞慢钙电流( $I_{Ca}$ )确有显著的降低作用,与对兔窦房结的电压钳研究报道结果一致,其降低  $I_{Ca}$  的作用随着药物浓度增加而增加,  $IC_{50}$  值为  $1.98\mu mol \cdot L^{-1}$ 。Cyp 对豚鼠乳头状肌抑制高  $K^+$  除极后异丙基肾上腺素恢复收缩的  $IC_{50}$  值显著高于维拉帕米,这说明 Cyp 对钙通道的阻滞作用似较经典钙拮抗剂为弱。

影响动作电位时程可能主要有两种离子机制即  $I_{Ca}$  和  $I_k$ , Cyp 明显抑制  $I_{Ca}$  应是其缩短 APD 的重要因素,实验也观察到 Cyp 在较低浓度时可增加外向电流,且钾通道阻滞剂对其有明显拮抗作用,这提示 Cyp 有增加钾电流作用,这可能是使 APD 缩短的另一因素。该实验观察分析了在膜电位 -80mV 跃升到 -40mV 电位时瞬时快内向电流,应主要为  $I_{Na}$ , Cyp 对该电流无明显影响,这与

Cyp对乳头状肌 APD 和  $V_{max}$  无明显影响的结果一致,表明 Cyp 对快钠内流的跨膜转运影响较小,但钠窗流是钠通道在坪台相激活的钠电流,该电流降低则 APD 缩短,该实验是在  $-40mV$  控制电压失活快钠电流的条件下以  $0mV$  指令电压时记录的  $I_{si}$  除主要为  $I_{Ca}$  外可能尚有钠窗流。

## 二、Cyp 的抗休克作用

近年来的研究表明,休克时神经-体液因素,尤其是体液因素,是造成微循环障碍的主要原因。其中 5-HT、组胺是两个重要的致休克因子。Cyp 具有很强的抗 5-HT 与抗组胺作用,可有效地对抗休克时组胺升高引起的毛细血管扩张和通透性增加,对抗 5-HT 所致的微静脉收缩和毛细血管通透性增加,并能抑制 5-HT 诱发的血小板聚集以及防止休克肺的发生,消除微循环障碍,促使休克好转。

有实验给家兔静脉输注 Cyp 后, BP 先有短期的下降,脉压差加大,中心静脉血压回升,肠系膜小血管口径增宽,组织灌流改善,水肿消退,表明赛庚啶可阻滞 5-HT<sub>2</sub> 受体,使小血管扩张,血压可有短暂下降;同时拮抗组胺 H<sub>1</sub> 受体,对抗因组胺升高引起的毛细血管扩张和通透性增加,并解除 5-HT 所致的微静脉收缩和渗出增多,抑制 5-HT 诱发的血小板聚集和休克肺发生,使静脉淤血减轻,回心血量增加。随着微循环的逐步改善,器官功能渐次恢复,最终血压则明显回升 ( $P < 0.01$ ),并稳定在较高的水平上。而且,动物的呼吸频率减慢,幅度减小,提示呼吸功能的改善<sup>[3,4]</sup>。这项研究结果表明,Cyp 确有一定的抗休克作用。近来随着病理学研究的进展,又发现血栓素 TXA<sub>2</sub> 也是一种重要的休克因子,而 PGI<sub>2</sub> 是一种血管“保护激素”,TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 可在体内迅速代谢为无活性的 TXB<sub>2</sub> 和 6-酮基 PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ,检测 TXB<sub>2</sub> 和 6-酮基 PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  含量可直接反映 TXA<sub>2</sub> 和 6-酮基 PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  水平的改变。Cyp 是 5-HT<sub>2</sub> 和组胺

H<sub>1</sub> 受体阻滞剂,是非选择性钙通道阻断剂,可阻断 S<sub>2</sub> 受体和 Ca<sup>2+</sup> 流入血小板减少 TXA<sub>2</sub> 的释放,抑制血小板聚集,从而使 TXB<sub>2</sub> 浓度下降。实验结果表明 Cyp 可显著地降低出血性休克兔的血浆 TXB<sub>2</sub> 水平 ( $P < 0.05$ ),但 6-酮前列腺素 F<sub>1 $\alpha$</sub>  升高不明显 ( $P > 0.05$ ),表明 Cyp 只影响 TXB<sub>2</sub> 的含量,Cyp 致血浆血栓素 B<sub>2</sub> 水平下降是其抗休克作用机制之一<sup>[5]</sup>。

## 三、Cyp 对心肌损伤的保护作用

许多钙离子通道阻断剂都对心肌缺血具有保护作用,因近年来发现 Cyp 是一种较强的 Ca<sup>2+</sup> 通道阻滞剂,故有许多实验来证明 Cyp 对心肌缺血的保护作用。

大剂量的 Iso 可诱导动物产生心肌梗塞样损伤,主要表现为细胞内 Ca<sup>2+</sup> 堆积。组织酶(如 CK 等)大量释出,脂肪分解产物 FFA 增多及细胞坏死等,Iso 的这一损伤作用主要与其促进 Ca<sup>2+</sup> 内流有关,有资料表明,心肌缺血时儿茶酚胺可在缺血区大量蓄积,而其代谢过程可产生氧自由基。Iso 能使整体大鼠心电图 ST 段明显抬高,血清 CK 活性和 FFA 含量显著增加以及心肌组织 SOD 和 GSH-Px 活性明显降低。提示 Iso 诱发的心肌损伤不仅与其促进 Ca<sup>2+</sup> 内流有关,而且也可能涉及氧自由基的参与<sup>[9]</sup>。事实上,在多种动物心肌缺血损伤模型中已观察到有氧自由基的生成<sup>[7]</sup>。

Cyp 具有较强的 Ca<sup>2+</sup> 通道阻滞作用。对羟自由基( $\cdot OH$ )和大鼠嗜中性粒细胞介导的超氧阴离子氧自由基均有较强的清除作用。Cyp 能有效地对抗 Iso 的这一损伤作用, Ca<sup>2+</sup> 通道阻滞剂维拉帕米也有相类似的作用,这就提示了 Cyp 对 Iso 所致心肌损伤的保护作用可能主要与其抑制细胞 Ca<sup>2+</sup> 内流和抗氧自由基作用有关。

大鼠离体心脏缺钙/复钙损伤(钙反常)时主要表现为复钙灌流时心肌细胞内酶(CPK, LDH)和蛋白质的大量漏出,及心肌组

织抗氧自由基酶(SOD, GSH-Px)活性明显降低<sup>[10]</sup>。这个结果提示心脏钙反常时所导致的心肌损伤主要发生在复钙期。

现已证明,氧自由基在心肌缺血、心脏缺血/再灌注及缺钙/复钙损伤过程中起着极其重要的作用,而心肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷则是最终导致细胞坏死的共同途径。钙调蛋白拮抗剂对心脏钙反常有明显的保护作用。Cyp 具有明显的抗钙调蛋白作用和清除氧自由基作用,能有效地抑制心脏钙反常时细胞内酶和蛋白的漏出,并对心肌组织抗氧自由基酶活性有显著的保护作用。提示 Cyp 对心脏钙反常的保护作用可能与其抑制细胞  $\text{Ca}^{2+}$  内流、清除氧自由基、保护心肌组织抗氧自由基酶活性及抗钙调蛋白等作用有关<sup>[10]</sup>。

具有较强  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻滞作用的 Cyp 能有效地抑制心脏缺血/再灌注时心律失常及心脏停搏的发生,抑制心肌组织脂质过氧化产物的生成。表明 Cyp 对心脏缺血再灌注损伤的保护作用可能与其对心脏钙反常的保护作用机制相同<sup>[11]</sup>。

#### 四、Cyp 对氧自由基的清除作用及其它

有人用同位素标记的方法证明 [<sup>3</sup>H]- $\alpha$ -cis-硫氮草酮受体存在于心肌细胞膜上,因此 [<sup>3</sup>H]- $\alpha$ -cis-硫氮草酮能以一种特异和可饱和的方式与离体大鼠心肌细胞膜结合,并且证明 Cyp 能完全抑制这种结合,其  $k_i$  值为  $5.5\mu\text{md/L}$ ,提示 Cyp 对心肌细胞的钙通道阻滞作用可能与其作用于心肌细胞膜 [<sup>3</sup>H]- $\alpha$ -cis-硫氮草酮受体有关<sup>[6]</sup>。

另有研究报道了 Cyp 对 Fenton 反应产生的羟自由基(hydroxyl free radicals  $\cdot\text{OH}$ )和大鼠腹腔多形核白细胞(polymorphonuclear leukocytes, PMNs)介导的超氧阴离子自由基(super oxide anion,  $\text{O}_2^-$ )的清除作用<sup>[7]</sup>。

氧自由基尤其是  $\cdot\text{OH}$  是导致缺血/再灌注等心肌损伤的关键因素,而 PMNs 则是心肌损伤过程中产生氧自由基的重要来源,氧自由基导致心肌损伤的重要方式之一就是与

心肌细胞的膜成分发生脂质过氧化,进而诱发一系列损伤过程,Cyp 能明显保护多种心肌损伤模型的抗氧自由基酶(如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等)活性,并能明显抑制自氧化及自由基发生系统(FRGS)诱导离体大鼠心、肝、脑等组织及心肌线粒体膜的脂质过氧化作用,且对 FRGS 诱导脂质过氧化作用的抑制效应更为明显。Cyp 对 Fenton 反应产生的  $\cdot\text{OH}$  具有显著的清除作用。这就提示 Cyp 的抗心肌损伤及抑制脂质过氧化作用可能与其清除氧自由基作用密切相关。

大量文献报道,维生素 E、苯甲酸、吩噻嗪类、及喹啉类等带有酚羟基或苯环的化合物均有明显的清除氧自由基作用。Cyp 为哌啶类衍生物,其化学结构类似于吩噻嗪类化合物,提示其清除氧自由基作用可能与其带有多个苯环基团有关<sup>[7]</sup>。

还有实验为进一步阐明 Cyp 抗心肌损伤作用的可能机制提供了实验依据。他们观察到 Cyp 对正常犬心肌线粒体膜  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性和  $\text{Ca}^{2+}$  摄取功能均有较强的抑制作用。心肌肌质网的  $\text{Ca}^{2+}$  摄取过程是由其膜  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶所介导的。Cyp 对心肌肌质网膜  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性的抑制强度与其对肌质网  $\text{Ca}^{2+}$  摄取过程的抑制强度并不平行,对这一结果的可能解释是:在观察药物对肌质网  $\text{Ca}^{2+}$  摄取过程的影响时,其反应液中加入有草酸根阴离子。一般认为,草酸根阴离子是被动地、随主动转运的  $\text{Ca}^{2+}$  跨膜进入肌质网微囊,并在其中形成  $\text{Ca}^{2+}$  盐结晶,从而促进  $\text{Ca}^{2+}$  的摄取。因此,不能排除如下可能性:即在草酸根阴离子存在时,Cyp 对肌质网  $\text{Ca}^{2+}$  摄取过程的抑制作用较单纯由肌质网膜  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶介导的  $\text{Ca}^{2+}$  摄取过程的抑制作用更敏感。

赛庚啶对正常犬心肌线粒体膜  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性及  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  摄取功能均有较强的抑制作用,其  $\text{IC}_{50}$  分别为  $8.35 \times 10^{-4}$

mol/L 和  $3.42 \times 10^{-5}$  mol/L。Cyp 对正常犬心肌肌质网膜  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性及  $\text{Ca}^{2+}$  摄取功能的抑制作用很弱或较弱。该药的这一选择性抑制作用在心肌缺血、缺血/再灌注或缺钙/复钙损伤等病理情况下具有重要作用,即它通过抑制心肌细胞线粒体的  $\text{Ca}^{2+}$  摄取过程,一方面可减少心肌损伤时储备能量的耗竭,另一方面又可避免心肌线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷,从而维持线粒体的正常产能功能;而对肌质网相对较弱的抑制效应则有利于充分发挥后者在调节细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度中的作用,从而减少或避免心肌损伤时细胞  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷的发生<sup>[8]</sup>。

以上实验从各个角度提示了 Cyp 这一老药在心血管方面新作用的可能机理,为发掘这一药物的潜力创造了良好的条件。

#### 参考文献

- [1]任世兰,于龙顺,等. 赛庚啉对豚鼠乳头状肌的收缩性与动作电位的影响. 中国药理学与毒理学杂志,1991;5(2):118~20
- [2]刘忠武,任世半,唐明,等. 赛庚啉对豚鼠心室肌细胞钙电流的影响. 中国药理学与毒理学杂志,1993;7(2):122~5
- [3]张庆柱,凌秀珍,等. 赛庚啉抗家兔失血性休克的研究. 济宁医学院学报,1991;14(1):18~21
- [4]Zhang QZ, Ling XZ. Anti-shock effect of Cyproheptadine in rabbit. Acta Pharmacologica Sinica, 1992;13(2):113~5
- [5]Zhang QZ, Wang Q, Zhang CF. Effects of Cyproheptadine on  $\text{TXB}_2$  and 6-Keto-PGF<sub>12</sub> plasma levels in rabbits with hemorrhagic Shock. Acta Pharmacologica Sinica, 1994;15(3):226~8
- [6]HB Xin, BH Zhang, YW Liu. Effects of Cyproheptadine on [<sup>3</sup>H]-D-Cis-diltiazem binding sites in cardiac sarcolemmal membranes of rats. Acta Pharmaceutica Sinica, 1994;29(9):641~6
- [7]辛洪波,张宝恒. 赛庚啉对氧自由基的清除作用. 中国药学报,1993;28(3):161~5
- [8]辛洪波,张宝恒. 赛庚啉对离体犬心肌肌质网  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性和  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  摄取功能的影响. 药理学报,1993;28(2):92~6
- [9]辛洪波,张宝恒,等. 赛庚啉对异丙肾上腺素诱发整体大鼠心肌损伤的保护作用. 中国药理学与毒理学杂志,1993;7(3):176~9
- [10]辛洪波,张宝恒,沈华杰. 赛庚啉对离体大鼠心脏缺钙/复钙损伤(钙反常)的保护作用. 药理学报,1992;27(11):806~11
- [11]辛洪波,张宝恒,沈华杰. 赛庚啉对离体大鼠心肌再灌注损伤的保护作用. 中国药理学报,1994;15(3):253~7

## 浅谈升白细胞中药的有效成分

刘小宇 张欣荣 罗国军\* 车文良\*

(第二军医大学基础部化学教研室 上海 200433)

白细胞减少症是当今临床常见的一种慢性病,对癌症病人进行放疗和化疗或由于病毒感染,脾功能亢进等都能引起白细胞减少。长期以来,人们在研究有效低毒的升高白细胞药物时,越来越重视中药的作用。中药具有多效,双相调节和副作用小的特点,不但能促进机体免疫功能,改善骨髓造血功能,还能减轻化疗药物的毒副作用,同时也有抗肿瘤

转移和对放疗及化疗的增效作用。目前,国内就升高白细胞(以下简称升白)的中药进行了大量的研究报道,但大多数只针对中药的品种,对升白中药的有效成分,尽管也有一些研究,却未见有详细综合的阐述。本文查阅了十余年来有关这方面的研究报道,将中草药中具有升白作用的有效成分总结概述如下。

### 一、小檗胺

小檗胺是存在于小檗属植物中的一种双

\* 第二军医大学军医 94 级学员