

## · 药物评价 ·

## 新型强心药的研究近况和展望

第二军医大学药理学教研室

缪朝玉综述 顾科民审校

充血性心力衰竭的药理学治疗集中在两点,即加强心肌收缩力和降低心脏前、后负荷(降低血管阻力和减少循环血量)。如果一个强心药有中等度的加强心肌收缩力同时降低心脏前、后负荷就有很好的药理学前景<sup>(1)</sup>。目前常用的强心药有严重的缺点,如洋地黄类治疗宽度窄、容易中毒<sup>(2)</sup>;儿茶酚胺类加快心率,增加氧耗,口服无效,有耐药性,不宜长期应用。这就促使寻找和研究新型的强心药,包括强心甙类和儿茶酚胺类的改构品、动植物提取的一些毒性物质如黄海葵素A(AP-A)、人工合成的选择性磷酸二酯酶抑制剂等。改构品虽可减少或降低原有缺点并取得不少进展,但仍不够理想<sup>(3)</sup>。AP-A是从腔肠动物黄海葵中提取的多肽,是强大的心脏兴奋剂,作用机制至少与延长快钠通道开放、增加Na<sup>+</sup>内流有关,试用于心衰治疗<sup>(4)</sup>,但有谓可致心律失常和强烈的神经电生理作用不良反应从而限制治疗应用。目前最受重视的是选择性磷酸二酯酶抑制剂和增强肌钙蛋白对钙亲和力的药物。这些药物如氨利酮(Amrinone)、米利酮(Milrinone)、磺甲唑(Sulmazole)、异甲唑(Isomazole)、Fenoximone、匹罗昔酮(Piroximone)、匹莫苯(Pimobendan)、Imazodan(CI-914)等。它们的治疗指数较大,口服有效,兼有正性肌力作用和扩血管作用,已试用于心衰疾患,似有良好的前景,故本文主要综述上述二类药物的研究近况和展望,兼及强心药正性肌力作用机制(生化基础)的研究进

展。

## 强心药正性肌力作用的生化基础

心肌激活的基本过程为<sup>(5)</sup>: (1) Ca<sup>2+</sup>传送到收缩蛋白附近; (2) Ca<sup>2+</sup>与细丝上的肌钙蛋白(Troponin C, TnC)结合,形成“Ca<sup>2+</sup>-TnC复合体”; (3) Ca<sup>2+</sup>-TnC的结合引起调节蛋白分子重新排列,使原肌球蛋白掩盖着的肌动蛋白微丝上的作用位置暴露,与肌球蛋白横桥末端的作用点结合,导致肌动蛋白微丝向内滑动产生收缩。

Ca<sup>2+</sup>在触发和调节心肌收缩的激活中起着关键性的作用。使[Ca<sup>2+</sup>]升高和/或TnC对Ca<sup>2+</sup>的亲合力增加都能促进Ca<sup>2+</sup>-TnC结合,从而增加心肌收缩力。TnC附近的[Ca<sup>2+</sup>]可通过三条途径升高: (1) Ca<sup>2+</sup>通过慢钙通道和Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交换(Na<sup>+</sup>依赖性Ca<sup>2+</sup>内流, Sodium-dependent Ca<sup>2+</sup> influx)从细胞外流入细胞内; (2)肌质网和肌纤维膜组分的细胞内贮存Ca<sup>2+</sup>释放(线粒体可能不是心肌Ca<sup>2+</sup>的来源<sup>(6)</sup>); (3)降低Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交换Na<sup>+</sup>依赖性Ca<sup>2+</sup>外流,或降低Mg<sup>2+</sup>-Ca<sup>2+</sup> ATP酶活性从而限制细胞内Ca<sup>2+</sup>外流。此外,改变TnC对Ca<sup>2+</sup>的亲合力可调节Ca<sup>2+</sup>控制心肌收缩力的产生和心肌肌球蛋白ATP酶的活性的有效程度。例如,cAMP和cAMP依赖性蛋白激酶催化肌钙蛋白I磷酸化可使TnC对Ca<sup>2+</sup>的亲合力下降<sup>(7)</sup>,磷蛋白磷酸酯合成酶(Phosphoprotein Phosphatases)可使磷酸化蛋白去磷酸化<sup>(8)</sup>,可能增加TnC对

$\text{Ca}^{2+}$ 的亲合力。由于增强 $\text{Ca}^{2+}$ -TnC的结合反应导致正性肌力作用,因此,增加底物 $\text{Ca}^{2+}$ 的浓度和/或增强肌钙蛋白TnC对 $\text{Ca}^{2+}$ 的亲合力,都是强心药作用的基本生化机制。

据晚近研究,细胞信息跨膜传递方式除比较熟悉的cAMP信息传递系统外,还有磷脂酰肌醇传递系统<sup>(9)</sup>。Putney<sup>(10)</sup>提出从磷脂酰肌醇代谢产生的磷脂酸可作为 $\text{Ca}^{2+}$ 载体增加细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,但是磷脂酸的浓度不能紧随细胞激活而足够快地提高来动员 $\text{Ca}^{2+}$ 。倒是激动剂诱发下磷脂酰肌醇二磷酸( $\text{PIP}_2$ )分解而得的肌醇三磷酸( $\text{IP}_3$ )和甘油二酯(DG),前者促进内贮 $\text{Ca}^{2+}$ 的动员,后者激活蛋白激酶C(PKC), $\text{Ca}^{2+}$ 的动员和PKC的激活介导激动剂的反应。 $\text{IP}_3$ 使内贮 $\text{Ca}^{2+}$ 释放在肝脏、胰腺、心脏已得到证实。

强心药作用的可能途径可总结为<sup>(11)</sup>:

1. 增加 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,又分为:(1)增加细胞内cAMP水平。或激活腺苷酸环化酶,或抑制磷酸二酯酶。(2)不通过cAMP而激活钙通道。或为 $\alpha$ -受体激动剂,或为 $\text{Ca}^{2+}$ 通道激活剂。(3)增加细胞内 $\text{Na}^+$ 量。或抑制 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP酶,或激活 $\text{Na}^+$ 通道。(4)直接抑制 $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ 交换。(5)抑制 $\text{K}^+$ 通道。

2. 增加收缩蛋白对 $\text{Ca}^{2+}$ 的敏感性。

### 磷酸二酯酶抑制剂(PDE抑制剂)

1960年Sutherland提出cAMP作为第二信使介导细胞对多种激素和神经递质反应的理论,促进了PDE抑制剂(通过抑制cAMP分解而强心)的研究。咖啡因、茶碱和氨茶碱是文献中最早叙述的PDE抑制剂。罂粟碱、IBMX也属此类,称为第一代PDE抑制剂。但它们作为治疗剂缺乏选择性(故也称为非选择性PDE抑制剂)和足够的治疗强度,因此几乎不能作为强心药使用于临床。70年代Thompson<sup>(12)</sup>等人的工作对进

一步研究PDE抑制剂有着重要的影响,他们证实细胞不止存在单一的PDE而存在几种分子形式的PDE。根据其底物特异性、对钙调蛋白的反应等分类,心肌细胞中有三种PDE:(1)PDE I,也叫钙调蛋白依赖性PDE,低 $K_m$ ,对cAMP和cGMP有同样亲合力,受钙调蛋白的促进;(2)PDE II,高 $K_m$ ,对cAMP和cGMP有同样亲合力,不受钙调蛋白促进;(3)PDE III,低 $K_m$ ,仅对cAMP有特异性亲合力,不受钙调蛋白促进。并且证实不同类型的PDE可被不同的药物选择性地抑制,从而出现了第二代PDE抑制剂(也叫选择性PDE抑制剂):作用强PDE I抑制剂如氯丙嗪、三氟啦嗪、硝苯吡啶;PDE II抑制剂中还没一种真正的选择性PDE II抑制剂,但潘生丁、AR-L57和AR-L115BS(Sulmazole)对心脏PDE II的抑制作用比对PDE I和PDE III强;PDE III抑制剂有Amrinone、Milrinone、Fenoximone、Piroximone、CI-914、CI-930等。目前选择性PDE III抑制剂受到极大关注。它比非选择性PDE抑制剂为优:付作用少。Bristol等提出CI-914、CI-930、Amrinone、Milrinone、Fenoximone对PDE III的抑制与这些药物在完整机体上所呈现的强心作用有密切的关系。许多研究表明这类强心药是通过选择性抑制PDE III,使cAMP特异升高而致强心作用(cAMP与其细胞内受体蛋白激酶结合,使蛋白激酶从无活性的催化亚基调节亚基四聚体解离出有活性的催化亚基,后者催化心肌细胞内某些特殊蛋白磷酸化如使肌膜上关键性蛋白磷酸化可使细胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 经慢钙通道内流,直接和间接地提高胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,增强心肌收缩力<sup>(13)</sup>。

Amrinone是吡啶酮类化合物,是选择性PDE抑制剂中最先进行临床评价的药物<sup>(21)</sup>,有较突出的强心作用,选择性地抑制PDE III使细胞内cAMP水平升高可能是

其强心的主要机制,但一些实验表明其正性肌力先于cAMP的升高<sup>(14)</sup>,使cAMP升高的浓度高于产生强心作用的浓度,因此想到是否还经其它途径产生强心作用。实验证明其确可直接促进细胞钙内流。Amrinone兼有扩血管作用,口服有效,无耐药性,有较好的变力变时分离作用,较少致心律失常,对强心甙不能奏效的顽固性心衰也有效,这些较传统强心药为优。但临床试用已发现有可逆性血小板减少,消化系统症状(食欲减退、恶心、呕吐),肝功能异常等不良反应。因此,此药在美国仅批准其短期静脉注射用于严重心衰、常规疗法无效的病例,而一般不采用口服长期疗法。

Milrinone<sup>(14)</sup>为Amrinone的同型物,作用机理相似,但强心作用强度为Amrinone的10~20倍。至今尚未观察到Amrinone样的不良反应,因此药应用时间短尚须继续观察,还在Ⅲ期临床试验中。

Fenoximone和Piroximone<sup>(15)</sup>是咪唑啉酮类化合物,其作用机理和对心衰的疗效与Amrinone相似,Piroximone的效价比Fenoximone高5~10倍,都在Ⅲ期临床试验中。

CI-914 (Imazodan) 和 CI-930 是咪唑啉酮类化合物,选择性抑制PDEⅢ<sup>(16)</sup>,有强心和扩血管作用。试用于难治性充血性心力衰竭患者<sup>(17)</sup>,初步证明,静脉注射和口服均能改善心脏功能和病情,进一步的研究和试用尚需进行。

#### 增强收缩蛋白对钙敏感性的药物(钙增敏剂)

收缩蛋白对钙敏感性增强也可使心肌收缩力增强。研究这一强心机制的实验方法有二:一是生物发光蛋白水母素(Aequorin)法测定心肌细胞内Ca<sup>2+</sup>信号;二是化学“去皮”心肌纤维法(Skinned muscle fibers)测定收缩蛋白对Ca<sup>2+</sup>的反应强度。目前还没有已知的强心药是单独通过提高TnC对

Ca<sup>2+</sup>的亲合力而致强心的,但是有几种新型强心药如Sulmazole<sup>(18)</sup>,Pimobendan、UD-CG212、DP I 201-106、APP201-533等是部分通过这种机制发挥强心作用的。

Sulmazole<sup>(19)</sup>是咪唑吡啉衍生物,具有与Amrinone相似的血液动力学作用。它的作用机制很复杂。它是PDE抑制剂,但抑制PDEⅢ的浓度要显著高于产生正性肌力的浓度,不能使豚鼠心室肌的cAMP水平提高<sup>(20)</sup>。这些以及类似的实验提示单用PDEⅢ抑制来解释其强心机制是不够的,而目前已提到有人认为Sulmazole主要抑制心脏PDEⅡ。Solar和Ruegg<sup>(18)</sup>最早提出Sulmazole的一新的强心机制:肌丝对Ca<sup>2+</sup>敏感性的提高。立体异构物(+)-和(-)-Sulmazole在体内的强心作用与PDE抑制和Ca<sup>2+</sup>增敏作用的关系支持这种强心机制确能提高心肌收缩性。Van Meel等<sup>(21)</sup>证实(+)-和(-)-异构体有同等强度的扩血管作用,并且这种作用与PDE抑制程度有很好的相关性。另一方面,只有(+)-异构体有显著的强心作用,(-)-异构体只有弱的强心作用和不明显的钙增敏作用。

这种机制的重要意义在于并非要直接或间接地增加细胞内游离Ca<sup>2+</sup>浓度才可强心。当钙增敏剂存在的情况下,生理浓度的游离Ca<sup>2+</sup>就可产生较强的张力。另外,实验表明并非所有的心衰都有细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度下降,在这种情况下使用增加Ca<sup>2+</sup>浓度的强心药可能致心律失常,且有Ca<sup>2+</sup>超负荷致心肌坏死的危险性。使用提高cAMP的药物也有致节律失常的危险,因此似乎使用提高TnC对Ca<sup>2+</sup>的亲合力的药物来恢复心肌收缩功能是合适的

由于Sulmazole有Amrinone样不良反应,重度心衰患者静脉注射3天,可见严重消化道障碍和轻度血小板减少,此外,有人曾在动物实验中发现其诱致肝癌而认为对人体有致癌可能性,国外已停止临床试用。因此

Sulmazole 的  $\text{Ca}^{2+}$  增敏作用的临床意义尚未作长期的评估。但仍不失为一个研究新强心机制和寻找新强心药的有用工具和基础药物。

Iscmazole 是 Sulmazole 的同型物, 选择性抑制 PDE III, 文献报道也有  $\text{Ca}^{2+}$  增敏作用<sup>(22)</sup>, 有较 Sulmazole 强 10 余倍的强心作用。由于有效剂量减少, 其不良反应可能较 Sulmazole 轻。

DP I 201-106 不是 PDE 抑制剂, 与已知强心化合物在许多方面不同。它的活性谱是正性肌力作用, 负性频率作用, 动作电位延长和冠状血管扩张。它能增加 TnC 对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲合力, 但其主要强心机制可能是钠通道开放的延长。此外, 它还具有抗心律失常作用。目前此药处于临床试验阶段。

另一有希望的钙增敏剂是 Pimobendan (UD-CG115), 它在体内很快代谢成为 UD-CG212, 这种代谢物在体内和体外都较母体物活性强。Pimobendan 和 UD-CG212 的  $\text{Ca}^{2+}$  增敏作用已在狗和豚鼠化学“去皮”心肌纤维上证实。在人的乳头肌制备上的初期实验<sup>(23)</sup>也证明 UD-CG212 在  $10^{-9}$  M 低浓度时就增强人心肌纤维对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲合力。用分离纯化的 TnC 做实验<sup>(24)</sup>提示在这两种化合物存在时能增加  $\text{Ca}^{2+}$ -TnC 的结合。Pimobendan 和 UD-CG212 都不是单纯的钙增敏剂, 它们都有选择性 PDE III 抑制作用<sup>(25)</sup>。Pimobendan 已在临床试用。

## 展 望

多数强心药包括新型强心药 PDE III 抑制剂通过细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  升高、cAMP 水平升高发挥强心作用, 根据 cAMP 升高致心律失常、 $\text{Ca}^{2+}$  超负荷致心律失常和使心肌损伤的假说, 长期应用这些强心药必定影响心肌功能。另外, PDE 抑制剂强心作用依赖于心脏内源性 cAMP 的生成, 而心衰时因为心脏神经末梢去甲肾上腺素贮库的降低心脏 cA-

MP 的合成是受抑的, 这也是 PDE 抑制剂的局限性。因此通过细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  升高、cAMP 升高来强心的途径不是最合适的。倒是应该重视单纯通过增强收缩蛋白对钙敏感性这条强心途径, 至少有以下优点: (1) 不会因为 cAMP 升高致心律失常; (2) 不会因为 cAMP 升高, Troponin I 磷酸化致 TnC 对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲合力下降, 产生可能的负性肌力; (3) 可避免  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷而致心律失常、细胞损伤; (4) 心功能不全并不一定由于心肌细胞内激活  $\text{Ca}^{2+}$  浓度下降而致, 可能存在收缩蛋白对  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性下降 (如缺  $\text{O}_2$ , 酸中毒时), 因此心衰时通过升高 TnC 对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲合力来恢复收缩力是符合要求的。但至今没有一种单纯的钙增敏剂, 因此这个领域的研究应集中在: (1) 寻找单纯的钙增敏剂和竞争性拮抗剂, 后者帮助阐明钙增敏的强心作用; (2) 钙增敏剂在治疗充血性心衰上的临床意义。

## 参 考 文 献

1. Evans DB, et al. *Pharmacol Ther* 16: 303, 1982
2. McHaffie D, et al. *J Med* 47: 401, 1978
3. 吕富华. 《药理学进展 (1983—1985)》. 人民出版社, 129, 1985
4. Seriabine A, et al. *J Cardiovasc pharmacol* 1: 571, 1979
5. Katz AM. *Physiology of the heart*. New York: Raven Press 107, 1977
6. Carafoli E. *Membrane transport of calcium*. New York: Academic Press, 109, 1982
7. Robertson SP, et al. *J Biol Chem* 257: 260, 1982
8. Tada M, et al. *J Cyclic Nuc Res* 1: 329, 1975
9. 肖殿模. 国外医学 (生理, 病理科学与临床分册) 3: 152, 1987
10. Putney JW Jr, et al. *Nature* 284: 345, 1980

11. Wetzel B, et al. J Cyclic Nuc Res 1 : 329, 1975
12. Thompson WJ, et al. Biochemistry 10 : 811, 1971
13. Evans DB. J Cardiovasc pharmacol 8 (Suppl. 9) : S22, 1986
14. Alousi AA, et al. Circulation 73 (Suppl. III) : III-10, 1986
15. Maskin CS, et al. AM J Cardiol 60 : 63c, 1987
16. Weishaar RE, et al. J Med Chem 28 : 537, 1985
17. Jafri SM, et al. Am J Cardiol 57 : 254, 1986
18. Solaro RJ, et al. Circ Res 51 : 290, 1982
19. Thormann J, et al. Arzneimittel-Forsch/ Drug Res 31 : 273, 1981
20. Ahn HS, et al. Biochem Pharmacol 35 : 1113, 1986
21. Van Meel JC, et al. Biochem Pharmacol 37 : 213, 1988
22. Lues I, et al. Eur J Pharmacol 146 : 145, 1988
23. Fritsche R, et al. Br J Pharmacol 89 : 751, 1986
24. Jaquet K, et al. Biochem Biophys Res Commun 145 : 1390, 1987
25. Scholz H. Circulation 73 (Suppl. III) : III-99, 1986

## · 文摘 ·

### 泪液污染眼药滴瓶

陆定奕译 张紫洞校

从一名患获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)病人的眼泪中分离到人体免疫缺陷病毒(HIV)一事,已经引起人们对眼科操作过程中会带来病毒传播危险的忧虑。

有人已进行了一项研究来测定在眼科门诊部滴眼瓶在常规使用期间是否会被泪液所污染。

把标准型滴眼瓶内装丁氧普鲁卡因发给眼科门诊部并要求医务人员来测量眼压,于泪囊内先滴1%荧光素后再滴丁氧普鲁卡因溶液。这与正常的方法过程恰恰相反。被邀请的医务人员亦不知道正在进行一项研究。门诊结束收集八个滴瓶并检查荧光素污染的情况。

结果发现八瓶中的六瓶已被污染,并且最常使用的瓶子污染更严重。

本研究指出“这个结果的实际重要性说明了即使病人无明显的外部眼疾,仍然在他们的眼泪中有细菌。共生的细菌存在于结膜囊中,滴剂瓶就会出现细菌污染,因此要应用防腐剂。污染的眼药溶液也曾引起重要的疾病的传播,如同在亚拉巴马腺病毒8型传染的流行”。

研究人员指出,人体免疫缺陷病毒已经从患艾滋病病人的眼泪中分离出,但尚未有证据证明人体免疫缺陷病毒会通过接触泪水而被传播。他们认为“唾液内含有免疫缺陷病毒的一种类似接触,它未必可能发生感染。”但是人体免疫缺陷病毒通过唾液传播却还没有记载。

[ AJP《澳大利亚药学杂志》, 69(4), 249, 1988(英文) ]