

# 钙增敏剂 MCF154治疗心衰分子作用机制的研究进展

瞿发林<sup>1</sup>, 蔡灵芝<sup>2</sup>, 蒋勤<sup>1</sup>, 宋琰<sup>2</sup>, 吴秋业<sup>2</sup> (1. 中国人民解放军第102医院, 江苏常州 213003; 2. 第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433)

**摘要** 钙增敏剂是一种新型的治疗心力衰竭的药物, 其中MCF154是其中疗效最好的, 在临床试验中表现出很好的发展前景。本文主要从肌钙蛋白亚单位的角度对MCF154的作用机制做综述。

**关键词** 钙增敏剂; 心力衰竭; MCF154 肌钙蛋白; 分子机理

中图分类号: R931.71 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)02-0084-04

心力衰竭是一种复杂的综合症, 引起它的发病机制很多, 主要表现为对心肌收缩力的损伤。因此, 传统的治疗心衰的方法一般采用正性肌力药来提高衰竭心脏的变力状态来达到治疗效果。根据当前Blinks<sup>[1]</sup>所报道的分类, 再联系兴奋收缩偶联作用, 可以把引起收缩性的机制分为三类: ①“上游”机制, 它是一种通过提高细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度, 主要通过cAMP介导或cAMP依赖机制来发挥作用的。②“中央”机制, 它是通过改变肌钙蛋白C对 $Ca^{2+}$ 的亲合力来发挥作用的。③“下游”机制, 它是通过影响收缩系统对 $Ca^{2+}$ 的应答性来起作用的。

大多数的正性肌力药, 比如强心苷类 (cardiac glycosides)、儿茶酚胺类 (catecholamines) 和环磷酸腺苷依赖性磷酸二酯酶抑制剂 (cAMP-dependent PDE inhibitors), 都可以用上游机制来解释治疗机理<sup>[2-5]</sup>。近年来, 大家开始把注意力转向中央和下游机制, 如某些钙增敏剂。MCF154是高效且理想的钙增敏剂中的一种, 它不仅具备了钙增敏剂的优点, 同时克服了会引起潜在性负性频率作用这样的钙增敏剂的不足。自1987年以来, 就发现它有多个方面的生物活性, 如抗心力衰竭、抗休克、抗血小板聚集、扩张血管等。在日本, MCF154作为新型强心药已经进入临床试验。在本综述中, 将着重从肌钙蛋白亚单位的角度阐述MCF154的分子机理。

## 1 化学结构和性状

MCF154是一种具有 $Ca^{2+}$ 增敏活性的吡嗪酮类衍生物, 它的化学名称为6-[4-(4'-吡啶基)氨基苯基]-4,5-二氢-3-(H)吡嗪酮盐酸盐。化学结构式见图1。

MCF154是一种白色或微黄色结晶性粉末, 分子量为356.81, 极易溶于热水, 溶于水和甲醇, 微溶于乙醇和冰乙酸, 熔点大于320℃。

## 2 传统正性肌力药与钙增敏剂

传统的正性肌力药大多是通过抑制cAMP的降解或促进cAMP的产生来增加肌浆 $Ca^{2+}$ 浓度。在动作电位期间, cAMP的增加诱导 $Ca^{2+}$ 离子通道, 但是随着 $Ca^{2+}$ 数量的增加可能诱发心率失常, 甚至导致心衰病人的猝死。从20世纪80年代到90年代, 通过对米力农 (milrinone)、依诺西酮 (enoximone)、维斯纳利酮 (vesnarinone) 和扎莫特罗 (xamoterol) 4种药物大范围的临床试验表明, 这些cAMP依赖性药物对那些慢性心衰病人并不能起到延长生命的作用。相反的, 血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACE) 如赖诺普利 (lisinopril)、雷米普利 (ramipril) 等和 $\beta$ 肾上腺素能抑制剂 ( $\beta$ -adrenergic antagonists), 如卡维地洛 (carvedilol)、美托洛尔 (metoprolol) 等被证实能减少慢性心衰病人的死亡风险。但是用ACE抑制剂和 $\beta$ 肾上腺素能抑制剂在慢性心力衰竭病人5年存活率的统计中, 男性和女性分别仅占25%和38%, 并且他们中大多数依然会出现心力衰竭的各种症状<sup>[6]</sup>。

钙增敏剂是现在比较有前景的治疗心力衰竭的理想药物, 它可以提高收缩蛋白对 $Ca^{2+}$ 的敏感性的。与仅仅提高进入心肌细胞的 $Ca^{2+}$ 流的传统正性肌力药不同, 在理论上钙增敏剂能够在不引起细胞内 $Ca^{2+}$ 超载情况下提高心肌的收缩力, 所以它不会引起钙超载而产生的心律失常、细胞损伤和心率增加; 由于没有转运胞内 $Ca^{2+}$ 所需要消耗的能量, 减少了心肌耗氧量; 而且在某些病理生理学情况下治疗效果更佳, 如酸中毒、心肌顿挫、心力衰竭等。

## 3 MCF154活性的作用机制

**3.1 心肌激活效应** 从图1中我们可以看到, 在MCF154匹莫苯 (pimobendan) 和左西孟旦 (levosimendan) 中都有氨基苯基吡嗪酮的结构, 在EMD57033中也含有类似的结构成分, 只是吡嗪酮

环上的 C 原子被 S 原子取代了。但是化学结构上

的相似性并不代表它们作用的机制也是相似的。

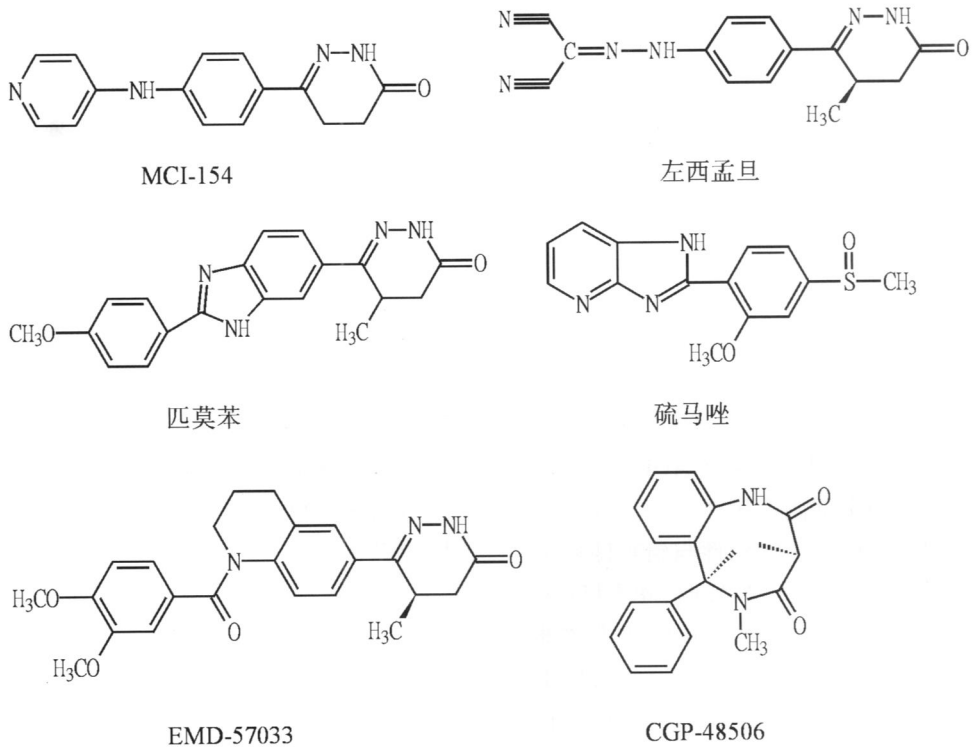


图 1 部分钙增敏剂的化学结构

目前, 根据对  $Ca^{2+}$  敏感性调节程度的不同, 我们把钙增敏剂分为三类: 第 1 类是增加肌钙蛋白 C 对  $Ca^{2+}$  的亲合力, 也就是上面所说的“中央机制”, 例如匹莫苄和硫马唑 (sulmazole), 它们能够刺激肌钙蛋白 C 与  $Ca^{2+}$  的结合, 从而使结合有肌钙蛋白 C 的  $Ca^{2+}$  数目增加; 第 2 类是通过“下游机制”, 直接作用于细肌丝, 通过调节细肌丝- $Ca^{2+}$  复合物来促进肌动蛋白的作用, 改变钙结合信息的传递, 但并不影响肌钙蛋白 C 与  $Ca^{2+}$  的结合, 这类药物有左西孟旦和 MCF154 象  $Ca^{2+}$  所起的作用一样, 这类药物可以与肌钙蛋白 C 的氨基端结合来使收缩蛋白的结构发生改变。最后一类是通过另外一种形式的“下游机制”, 就是直接作用于连接肌动蛋白和肌浆球蛋白的横桥, 这类型的药物有 EMD 57033 和 CGP 48506<sup>[7, 8]</sup>。

在早期研究中, 人们发现 MCF154 能够刺激肌钙蛋白 C 与  $Ca^{2+}$  的结合, 因此把它归入第一类, 但后来的实验研究表明只有高浓度的药物 ( $10^{-4}M$ ) 才能产生这种现象, 而且 MCF154 对肌钙蛋白 C 的碳端和氨基端都没有什么亲和性, 不过在与肌钙蛋白 T 和 肌钙蛋白 I 形成复合物后, 能够增加  $Ca^{2+}$  对肌钙蛋白 C 的亲合力, 其有效浓度只要在  $10^{-6}$  和  $10^{-5}$  之间<sup>[9]</sup>。以上研究表明 MCF154 并不直接与肌钙蛋白 C 发生作用, 而只作用于肌钙蛋白其它亚单

位, 所以我们把它归入第 2 类更为恰当。进一步的研究还发现<sup>[10]</sup>, 如果用骨骼肌的肌钙蛋白 I 代替心肌的肌钙蛋白 I, MCF154 的  $Ca^{2+}$  增敏作用就会消失, 由此证明 MCF154 只对心肌的肌钙蛋白 I 相互作用。后来的发现也支持了这个结论, 研究发现在心肌肌钙蛋白 I 的氨基端有一个大约 30 个氨基酸的延长部分, 这在骨骼肌的肌钙蛋白 I 中是没有的, 而在这延长部分的 22 和 23 号位置为 cAMP 依赖性蛋白激酶的酶底物, 这部分的磷酸化对药物和肌钙蛋白 I 结合再与肌钙蛋白 C 相互作用起到非常重要的作用<sup>[11]</sup>。MCF154 就是通过激活心肌细胞中细肌丝来提高肌动-肌球蛋白的相互作用, 也不同于 EMD 57033 和 CGP 48506 直接作用于横桥, 是一种新型的钙离子增敏剂的存在。

众所周知, 心脏如果缺血或缺氧就会使心肌收缩力迅速并且显著的降低。研究者们认为引起这一现象的原因是无机磷酸盐和 细胞内酸中毒的积蓄, 因为它们能降低收缩蛋白与横桥作用的  $Ca^{2+}$  的敏感性。通过取自豚鼠和狗的心脏离体纤维束实验表明<sup>[12, 13]</sup>, MCF154 也能够阻止由此所引起的  $Ca^{2+}$  敏感性的降低。而米力农即使浓度达到  $3 \times 10^{-4}M$  (此剂量几乎能够完全抑制 PDE 的活性), 也不能抑制心肌收缩力的不断减小。匹莫苄和硫马唑对酸中毒所引起的心肌收缩力减小的治疗效果也明显的低

于 MCF154

在对正常和缺血的豚鼠心脏实验中, MCF154 ( $10^{-8} \sim 10^{-5} \text{M}$ ) 都可以增加其收缩力, 并且不增加钙离子浓度, 在狗心脏的实验中用更低浓度的 MCF154 就可得到相似结果, 而更高浓度的 MCF154 可以增加心肌收缩力和延长  $\text{Ca}^{2+}$  过渡态<sup>[14-16]</sup>。这些研究结果都表明 MCF154 是一种膜通透性复合物, 能提高  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性。

**3.2 cAMP 依赖性机制效应** MCF154 不是一种纯粹的  $\text{Ca}^{2+}$  增敏剂, 跟其它许多钙增敏剂一样, 对 cAMP 依赖性 PDE 具有抑制作用。MCF154 的化学结构和电性效应方面与 cAMP 有一定的相似性, 可以选择性地抑制磷酸二酯酶 (PDE) III, 抑制 cAMP 的水解, 提高细胞内 cAMP 水平, 降低 ADP 浓度, 从而产生强心和血小板聚集抑制作用。

研究表明, MCF154 所产生的活性与给药浓度密切相关。实验表明, 当浓度低于  $10^{-4} \text{M}$  时, MCF154 并不能提高 cAMP 水平。只有大于  $10^{-4} \text{M}$  的浓度才能提高 cAMP 水平。用犬和豚鼠心脏的实验中, MCF154 对 PDE-III 抑制活性的  $\text{IC}_{50}$  分别为  $9.25 \times 10^{-5}$  和  $1.01 \times 10^{-5} \text{M}$ <sup>[14-17]</sup>。而且, MCF154 的正心肌力作用不会被卡巴胆碱所抑制, 卡巴胆碱被报道具有抑制 cAMP 介导的收缩活性<sup>[18]</sup>。但当 MCF154 的浓度在  $10^{-5} \text{M}$  以下, 它主要表现为  $\text{Ca}^{2+}$  增敏作用。

**3.3 调节收缩性的其它机制** MCF154 不仅能够在不引起细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载情况下提高心肌的收缩力, 研究表明它也存在其他方式对心肌收缩性的调节。有实验表明, 当 MCF154 的浓度大于  $10^{-6}$  时, 对心房细胞中的  $\text{K}_r$  有选择性抑制作用, 治疗中可以提高患有心肌疾病实验动物的生存率; 当浓度在  $10^{-7} \sim 10^{-6} \text{M}$  时, 可以通过肌质网来刺激  $\text{Ca}^{2+}$  摄取。这些研究部分解释了在用没有引起舒张期功能障碍的离体豚鼠右心房实验中 MCF154 有负性频率作用<sup>[19]</sup>。也有研究表明, 当浓度在  $10^{-7}$  和  $10^{-5} \text{M}$  之间时, MCF154 并不和  $\alpha$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$  肾上腺素能受体 (adrenergic receptors)、血管紧张素 (angiotensin) III 受体或  $\text{Ca}^{2+}$  通道结合<sup>[10]</sup>。有研究者报道, MCF154 对从鼠脑中分离得到的  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATP}$  酶的活性没有影响<sup>[20]</sup>, 这不同于传统强心药洋地黄。

#### 4 结果和展望

MCF154 是一种很有潜力的作为长期治疗心衰的药物, 它能够克服洋地黄等药物在治疗慢性心衰中所出现的缺陷, 不会产生由于  $\text{Ca}^{2+}$  超载而出现的的心肌功能的损害。而且从多种心衰模型实验也发现 MCF154 不仅能有效的起到  $\text{Ca}^{2+}$  增敏作用, 而且不

会引起心肌舒张期的功能障碍。

研究表明 MCF154 的类似物左西孟旦也能很好的延长心衰病人的生存期, 所以接下来在制药研究中可以试着合成一系列 MCF154 的类似物, 通过化合物筛选, 在比较相互活性的同时可以进一步探讨药物作用的机制, 同时也可以发现药效更好、副作用更少的新药。

#### 参考文献:

- [1] Blinks JR, Endoh M. Modification of myofibrillar responsiveness to  $\text{Ca}^{2+}$  as an inotropic mechanism [J]. *Circulation*, 1986, 73 (Suppl III): III-85-III-98.
- [2] 白玉国, 赵秀丽, 张爱琴. 洋地黄强心苷类药物治疗充血性心力衰竭的研究进展 [J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(3): 165
- [3] 王虎军, 李新芳. 强心苷类中毒致多器官功能衰竭 [J]. *临床误诊误治*, 2000, 13(5): 392
- [4] 朱士芳. 非甾体类强心药的药理与临床进展 [J]. *山西医学教育*, 2005, 1: 49
- [5] Packer M, Carver R, Rodeheffer RJ, *et al*. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325: 1468
- [6] Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22 (Suppl A): 6A.
- [7] 朱彬, 王正荣. 肌球蛋白-肌动蛋白的相互作用及其在心脏病发病机制中的研究进展 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14 (1): 56
- [8] 王腾, 王礼琛, 董颖. 哒嗪酮类化合物的药用研究近况 [J]. *药学进展*, 2006, 30(6): 246
- [9] Liao R, Gwathmey JK. Effects of MCF154 and caffeine on  $\text{Ca}^{2+}$ -regulated interactions between troponin subunits from bovine heart [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 37: 398
- [10] Kitada Y. MCF154: A second generation  $\text{Ca}^{2+}$  sensitizer that does not impair relaxation: a novel approach to the treatment of heart failure [J]. *Cardiovascular Drug Reviews*, 2000, 18: 271.
- [11] Solano RJ, Van Eyk JA. Altered interactions among thin filament proteins modulate cardiac function [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1996, 28: 217.
- [12] Kitada Y. MCF154, a cardiac  $\text{Ca}^{2+}$  sensitizer reverses the depression in maximal  $\text{Ca}^{2+}$ -activated force by inorganic phosphate and acetic acid in skinned fiber of guinea pig heart [J]. *Cardiovasc Drug Ther*, 1997, 11: 611
- [13] Kitada Y, Abe Y, Narimatsu A, *et al*. MCF154: a novel cardiotonic agent reverses the acetic acid-induced decrease in responses of cardiac myofibrils to  $\text{Ca}^{2+}$ : Comparison with sildanazole and pinobendan [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, 257: 812
- [14] Abe Y, Ishii R, Onishi K, *et al*. Calcium sensitization in perfused beating guinea pig heart by a positive inotropic agent MCF154 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 276: 433
- [15] Abe Y, Sekio K, Ishizu R, *et al*. Restoration of ischemic contractile failure of indo-1 loaded guinea pig heart by a calcium sensitizer MCF154 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 279: 47

(下转第 105 页)

过 10%，在以后 6 h 中只略微下降，微粒也增加许多，而在 0.9% 氯化钠注射液中较稳定，微粒增加也最少；配伍液 pH 均碱性较高 (pH 9.7~10.4)，要防止药液外漏而引起血管静脉炎和局部疼痛。实验结果提示临床，药物应现配现用，以免含量下降，避光与不避光对照结果无显著差异，提示临床输液时不必避光操作。最佳的使用方法为在 25℃ 阿昔洛韦浓度为 2.5 mg/mL 的 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 中配好后即刻使用<sup>[7]</sup>。

**3.2 pH 值的影响** 按注射用阿昔洛韦说明书配液，先加入注射用水 10 mL 使其溶解，再用适量的 0.9% 氯化钠注射液或 5% 葡萄糖注射液稀释，新鲜配制的药液 pH 值约为 11 (10.5~11.6)<sup>[22]</sup>，呈碱性。文献<sup>[18]</sup>报道在输液管中发生的配伍不稳定的药物，均与其结构中含酚羟基或醛羟基在碱性环境中不稳定有关。因此，建议临床输液时，应重视输液管内发生的配伍稳定性问题，在阿昔洛韦与上述药物串联滴注时需用一定量的 0.9% 氯化钠注射液冲洗输液管，避免造成药物浪费和引起不必要的医疗纠纷。

**3.3 重视药品说明书的学习** 文献<sup>[23]</sup>未按药品说明书配液要求，直接用 5% 葡萄糖 10 mL 加入阿昔洛韦瓶内摇匀时，出现白色絮状浑浊。重新更换 0.9% 氯化钠注射液 10 mL 注入阿昔洛韦瓶内摇匀，药物完全溶解且澄清透明。说明临床一线护理人员缺乏必要的药剂学知识，对药品说明书的重要性重视不足，应加强学习，必要时与药剂专业人员多加强沟通。临床药学工作人员应加强药物配伍方面知识的宣传和指导工作，体现临床药师的价值，倡导药师指导下，医师、药师、护理人员共同参与的静脉药物配制中心系统配药新模式，确保临床用药安全。

参考文献:

[1] 吴 钦. 抗病毒药物的临床应用 [J]. 天津药学, 2000, 12(1): 19  
 [2] 陈 瑶, 赵 银, 赵玉兰, 等. 阿昔洛韦在 4 种输液中的稳定性考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(5): 308  
 [3] 朱艳华. 阿昔洛韦钠在 11 中注射液中的配伍稳定性考察

[J]. 中国药学杂志, 201, 36(5): 299.  
 [4] 范津玲, 陈晓丽. 阿昔洛韦与 6 种输液配伍的稳定性 [J]. 天津药学, 2001, 13(4): 26  
 [5] 商国美, 杨继明. 阿昔洛韦与 8 种输液的配伍观察 [J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(12): 561  
 [6] 王 娟, 梁健健, 潘春予, 等. 阿昔洛韦与不同输液配伍的稳定性 [J]. 广东药学院学报, 2003, 19(3): 227.  
 [7] 闫惠琴, 马 力. 用正交法考察阿昔洛韦在输液中的稳定性 [J]. 中国医院药学杂志, 1999, 8(3): 176.  
 [8] 李竟庄, 丁 玮, 地力拜尔· 奥斯满江. 阿昔洛韦与头孢噻肟钠配伍稳定性的考察 [J]. 新疆医科大学学报, 2002, 25(1): 90.  
 [9] 商国美, 俞 佳, 方顺干, 等. 注射用阿昔洛韦与头孢拉定配伍的稳定性考察 [J]. 医药导报, 2003, 22(4): 272  
 [10] 许海棠. 阿昔洛韦与妥布霉素在生理盐水中配伍的稳定性 [J]. 右江民族医学院学报, 2000, (6): 946  
 [11] 莫遗盛. 克林霉素磷酸酯注射液与阿昔洛韦注射液配伍稳定性的观察 [J]. 右江民族医学院学报, 2000(2): 279  
 [12] 吴 芳, 刘新宇, 路 伟, 等. 阿昔洛韦与甲硝唑注射液配伍的稳定性 [J]. 中国临床药学杂志, 1998, 7(6): 301.  
 [13] 许海棠. 阿昔洛韦与替硝唑葡萄糖注射液配伍稳定性考察 [J]. 西北药学杂志, 2000, 15(2): 92  
 [14] 戚双双, 蒋硕民, 孙巨友. 奥硝唑氯化钠注射液与阿昔洛韦配伍的稳定性考察 [J]. 中国药业, 2006, 15(13): 48.  
 [15] 刘雪丽, 王晓璐. 阿昔洛韦与盐酸左旋氧氟沙星注射液配伍稳定性的试验研究 [J]. 齐鲁药事, 2006, 25(2): 109  
 [16] 陈春玲, 朱 华, 贾玲昌, 等. 洛美沙星注射液与注射用阿昔洛韦配伍稳定性考察 [J]. 实用药物与临床, 2006, 9(3): 134  
 [17] 杨继章, 刘瑞琴, 杨树民, 等. 注射用加替沙星与注射用阿昔洛韦配伍的稳定性考察及其红外光谱分析 [J]. 中国药房, 2006, 17(14): 1101  
 [18] 王丽蓉. 阿昔洛韦在输液管中与其它药物的配伍变化 [J]. 中国药事, 2004, 18(6): 390  
 [19] 那 娜, 王 岩. 阿昔洛韦与盐酸吡硫醇之间存在配伍禁忌 [J]. 解放军护理杂志, 2005, 22(7): 25.  
 [20] 李 娟, 张碧玫. 阿昔洛韦与西咪替丁在氯化钠注射液中的配伍稳定性 [J]. 天津药学, 2003, 15(4): 19  
 [21] 张碧玫, 李 娟. 阿昔洛韦与 3 种注射液配伍稳定性试验 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(4): 373.  
 [22] 徐 翔. 注射药物相容性手册 (1) 抗菌药物分册 [M]. 杭州: 西冷印社出版社, 2005, 2  
 [23] 袁丽芳, 荣培仙. 阿昔洛韦与葡萄糖之间存在配伍禁忌 [J]. 护理实践与研究, 2005, 2(2): 64

收稿日期: 2007-04-04

(上接第 86 页)

[16] Endoh M. Characteristics of regulation of intracellular calcium mobilization and sensitivity by beta-adrenoceptor and muscarinic agonists and a novel inotropic agent MCF-154 in canine ventricular myocardium. In recent advances in Ca<sup>2+</sup> channels and antagonists [J]. Elsevier NY: Pergamon Press, 1990, 51  
 [17] Kitada Y, Abe Y, Narimatsu A. Positive inotropic agents that augment Ca<sup>2+</sup> sensitivity and inhibit phosphodiesterase III [J]. Jpn J Pharmacol 1991, 55: 43

[18] 孟华千, 崔香丽, 陈还珍, 等. 高浓度氨甲酰胆碱与去甲肾上腺素对心室肌细胞 L 型钙电流的联合作用 [J]. 山西医科大学学报, 2005, 36(1): 5  
 [19] Albert JA, Adams HR. Inotropic and chronotropic profile of MCF-154. Comparison with isoproterenol and mazodan in guinea pig heart preparation [J]. J Cardiovasc Pharmacol 1990, 16: 59  
 [20] 张 骁, 束梅英, 张 韬. 新型钙增敏剂的研究进展 [J]. 中国制药信息, 2006, 22(2): 7.

收稿日期: 2007-01-18