

• 综述 •

莨菪类药疗法的新概念

宁波微循环莨菪类药研究所 杨国栋

江西光学仪器总厂职工医院 姚新民

莨菪类药原属抗胆碱药,亦称托品类药,包括近百种天然植物药和化学合成药。其中,阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱和樟柳碱最为常用。鉴于这类药中不少品种为中草药,我国采用中西医结合的研究方法发现了许多新的药理作用,远远超过抗胆碱类药作用范围,在适应症、用法和用量方面也已突破传统治疗方法。因此,在1979年宁波召开的专题讨论会上,将这类药定名为莨菪类药,其治疗方法简称为莨菪疗法,目前已为多数学者接受和采用。

一、历史回顾

天然植物莨菪类药如天仙子、洋金花等的应用在我国历史悠久。2000多年前《神农本草经》上记载了莨菪子的药用。相传东汉华佗的麻沸散中也含有曼陀罗(洋金花)。洋金花的描述见于李时珍的《本草纲目》。归纳古医籍资料,莨菪和洋金花有止痛、定喘、祛风等多种功能,主治30多种病证。

数百年前,欧洲开始应用茄科植物颠茄。1831年Mein等从颠茄根皮中分离出纯阿托品。1867年Bezold等发现阿托品有抑制迷走神经作用,此后的研究使之成为经典的副交感神经阻断剂。近代研究旨在改造化学结构,合成大量新药和探索受体作用机理,但仍停留于传统的临床用法。

纯莨菪类药研究在我国起步较晚。50年代末,钱潮、倪寿河等先后应用阿托品疗法抢救中毒性菌痢、山莨菪碱治疗暴发型流脑,东莨菪碱治疗乙脑呼吸衰竭。随后,洋金花用于中药麻醉剂……,奠定了莨菪疗法的基础。60年代从青海山莨菪植物中分离出两个新的生物碱,即山莨菪碱(其人工合成品为654-2)和樟柳碱。1979年,我国成立了莨菪类药研究学会,各地相继开展了莨菪类药的多层次、多角度的研究和推广应用。近几年每年均有近百篇相关论文发表。

二、治疗学的药理基础

莨菪类药的抗胆碱作用表现在对平滑肌的影响、扩瞳作用,减少唾液分泌,抗震颤,对回避性条件反射和脑电活动的影响,对抗或缓解有机磷中毒症状,提高有机磷化合物的LD₅₀等。莨菪类药与乙酰胆碱(ACh)竞争毒蕈碱(M)受体。它一方面占据突触前膜M受体,促使ACh释放,另一方面又阻断效应器上

M受体,使ACh迅速被胆碱酯酶(AChE)水解。在家兔SMAO休克模型上,证明东莨菪碱还能明显提高ChE的活力,有效阻断休克的迷走效应⁽¹⁾。根据M兴奋剂和钙通道阻断剂对克隆NIE-115(小鼠神经母细胞瘤细胞,具有M受体)的作用研究,提示M受体的激动是由细胞膜对钙离子通透性改变而介导的,即钙通道和钙依赖性钾通道参与M受体介导的膜反应⁽²⁾。

大剂量阿托品有阻断 α 受体作用,用放射配基结合置换研究表明,它置换突触后膜 α_1 受体配基比突触前膜 α_2 受体的能力强200倍。高浓度阿托品可非特异地阻断“胺泵”,直接影响酪胺进入囊泡置换去甲肾上腺素,导致交感神经递质释放减少。大剂量莨菪类药已超过特异性受体阻断作用的范围,对血管平滑肌有直接作用,影响平滑肌收缩必需的钙离子内流⁽³⁾。

莨菪类药调节植物神经功能作用与机体病理状态(“交感相”或“迷走相”)和药物剂量有关。它既作用于兴奋的M受体,也作用于兴奋的 α 受体,不同于 α 阻滞剂单纯的扩张血管作用,有益于机体代偿功能。在内毒素休克的家兔中发现,血管阻力降低的兔,用山莨菪碱后阻力增加;血管阻力增高的兔,用药后血管阻力降低。我们在失血性休克家兔中亦证明,莨菪类药对交感神经电活动呈现两类不同的规律性反应。大剂量莨菪类药常有中枢兴奋作用,但东莨菪碱由于对大脑皮质有抑制作用,而无兴奋抽搐之虞,故临床多用于呼吸衰竭。

莨菪类药对多种介质和体液因子有抑制作用。它明显抑制肾上腺素、5-羟色胺和组胺处理引起的家兔血管条收缩。体外测定肥大细胞组胺释放率,发现山莨菪碱和益气活血中药均促进肥大细胞释放组胺并成剂量反应关系。进一步研究发现莨菪类药具有抗组胺受体的作用。在体内释放的组胺是否通过负反馈作用抑制它进一步释放,有待进一步研究。莨菪类药影响细胞介质花生四烯酸的代谢,已有系列研究。首先发现山莨菪碱能抑制血栓素(TXA₂)合成。随后在内毒素休克狗中证明,它可使升高的前列环素显著降低且伴有血压回升⁽⁴⁾。当刺激胆碱神经时,人肺可释放相当量的前列环素(PGI₂)入血循环,而这种效应可被阿托品所阻断⁽⁵⁾。新近发现人体休克时,内毒素和神经介

质会引起体内白三烯和前列腺素释放显著增加,山莨菪碱可减少白三烯和前列腺素的释放⁽⁶⁾。推测山莨菪碱抑制花生四烯酸代谢作用部位是在其前体,可能抑制了磷脂从细胞膜上的游离。在体外循环心内直视手术患者中应用山莨菪碱后,血浆TXB₂浓度显著降低,PGI₂/TXB₂、血小板cAMP含量和血小板计数显著升高,减少体外循环微血栓的发生⁽⁷⁾。在SMAO休克模型,证明山莨菪碱明显降低血浆心肌抑制因子和肠因子的活性⁽⁸⁾。

莨菪类药具有调节免疫和保护吞噬细胞功能,抑制补体激活,中性粒细胞(PMN)聚集和介质释放作用。大鼠肌肉注射山莨菪碱后,外周血白细胞计数明显增加,抑制PMN趋化性并随剂量增加而增强。PMN吞噬酵母多糖可致 β -葡萄糖醛酸酶(β -g)大量释放,PMN预先和山莨菪碱温育可抑制 β -g释放,明显抑制TXA₂和PGI₂的合成增加⁽⁹⁾。在暴发型流脑患儿中,经用山莨菪碱治疗,血中降低的补体含量逐渐恢复,PHA、SD-SK皮试也随疾病康复而恢复正常。

三、莨菪类药作为微循环疏通剂

微循环是人体最小功能单位,从微观上影响器官功能,脏器疾病多有微血管和微血流的功能和结构异常。50年代末,钱潮借助眼底小血管检测配合阿托品疗法;60年代祝寿河等借助甲皱微循环连续观察,配合山莨菪碱治疗暴发型流脑,并提出急性微循环障碍的发病学理论。近几年,不少学者借助微血管自律运动和红细胞变形性等研究微循环药物,证明莨菪类药是一类改善微循环障碍的有效疏通剂,可加快流速,改善流态,提高流量,改善血液的病理性分布。

莨菪类药对大循环的作用可间接影响微循环,如增加心肌营养性血流量,改善心肌收缩力,增强左心室功能,对抗某些心律失常等。莨菪类药对微循环的直接作用可归纳为:(1)调节微血管的管径,明显解除微动脉和前毛细血管括约肌的痉挛或闭锁,开放微循环的前闸门,增加灌注。减轻因白细胞嵌塞毛细血管或微静脉痉挛和白细胞附壁造成的微循环后阻力升高,开放后闸门,疏通微循环瘀血。(2)降低血粘度,解除红细胞和血小板聚集,增加红细胞变形能力,改善微循环流态。(3)增强微血管自律运动。(4)减轻微血管内皮细胞损伤,减少微血管内血液的渗漏。

在家兔中发现,山莨菪碱能明显降低全血粘度和红细胞过滤指数,过滤指数越小,表示红细胞变形性愈好,而山莨菪碱对此作用强度和持续时间均较川芎为优⁽¹⁰⁾。在体外采用流变镜电子计算机电子磁板测

量正常人红细胞长短轴比值,作为红细胞变形性指标。结果证明,山莨菪碱明显增强红细胞变形性。丹参注射液和川芎嗪注射剂作用程度近似,但比山莨菪碱稍弱⁽¹¹⁾。动态观察不麻醉金黄地鼠皮肤和骨骼肌的微动脉,发现山莨菪碱和樟柳碱能激活、增加微动脉自律运动,增加微循环的灌注⁽¹²⁾。

四、莨菪类药的细胞保护作用

生物膜是物质、能量和信息的总传递和变换场所。膜的相态决定膜的流动性,并与重要生理功能密切相关。用差示扫描量热法证明,莨菪类药能改变人工膜相变行为。膜流动性随药物浓度增加而增加,对酸性磷脂膜的作用强于中性磷脂膜;进一步研究证明山莨菪碱能促进和加强含有酸性磷脂膜的钙离子通透性。影响膜相变的强弱顺序依次为山莨菪碱、阿托品、东莨菪碱、樟柳碱⁽¹³⁾。

莨菪类药的细胞保护(cytoprotection)作用,表现在提高细胞对缺血、缺氧和有害因子的耐受性,稳定细胞膜方面。电镜观察发现,在细胞损伤因子作用下,莨菪类药可使质膜保持相对完整性,如肝、肾细胞溶酶体、线粒体的结构用药组比对照组损伤减轻。在SMAO休克模型上,肠内局部用山莨菪碱(药物不吸收入血)可保护小肠粘膜细胞,其作用不是通过改善微循环,而是抑制缺血小肠溶酶体酶的释放。细胞内镁主要在线粒体,休克时肝细胞内镁含量减少,血浆镁持续升高,其浓度与休克恶化情况呈直线关系。山莨菪碱可降低血浆镁的升高幅度,使细胞内镁含量回升,休克改善,提示莨菪类药物对细胞器质膜的保护作用⁽⁸⁾。

河豚毒素是一种细胞毒素,实验证明河豚中毒小鼠血浆cAMP和cGMP均明显增高,采用调微Ⅱ号(含东莨菪碱和阿托品)预防给药,两种环核苷酸均明显降低,达基本正常水平,小鼠存活。在晚期休克患者中也有类似情况。我们进一步用调微Ⅱ号对家兔红细胞膜和心肌细胞膜的Na⁺-K⁺-ATP酶研究,用药后酶活性与对照组及实验前比较有明显增加。在高血压患者中,口服调微Ⅰ号(冠脉苏,莨菪浸膏片类似物)后,基础状态和激发态的红细胞膜Ca⁺⁺-Mg⁺⁺-ATP酶活性均显著提高,舒张压降低。上述实验提示莨菪类药改变生物膜活性⁽¹⁴⁾。我们在“渗透性休克”(反映早期红细胞溶解,与膜结构断裂直接相关)研究中发现东莨菪碱、樟柳碱和阿托品在一定程度上使红细胞溶血时间延长,显示对红细胞膜的保护作用。

细胞保护作用机理在于阻断钙离子内流,减轻细胞内钙积聚和抑制细胞膜的脂质过氧化。在大鼠异丙

基肾上腺心肌损伤模型上,证明山莨菪碱具有明显的钙拮抗作用⁽¹⁵⁾。对失血性家兔给予山莨菪碱预防,可降低血浆过氧化脂质浓度⁽¹⁶⁾。亦有人证明能抑制内毒素引起的脂质过氧化。新近初步试验显示,山莨菪碱能增强红细胞抗氧化损伤作用。在大白鼠左冠脉结扎再通的再灌性损伤伴心律失常模型上初步证明,山莨菪碱和超氧化物歧化酶一样,具有清除自由基的作用,预防性给药可降低心律失常的发生率⁽¹⁷⁾。糖皮质激素已是公认的膜稳定剂,不少实验研究证明莨菪类药也具有糖皮质激素样的膜稳定作用。它对摘除肾上腺的大鼠有保护作用,减轻外周血嗜酸性细胞的增加和血糖降低,升高血浆皮质酮的含量⁽¹⁸⁾。

五、莨菪疗法现状

由于莨菪类药的多种药理作用,扩大了其适应症。统计近30年的文献资料,以莨菪疗法为主的病症已达100余种,并大多数疗效较好。近几年莨菪疗法多用于微循环障碍和细胞损伤性疾病,如多种急性中毒、多器官衰竭、溶血性贫血、慢性再生障碍性贫血、癫痫、重型肝炎、糖尿病肢体坏死等。在许多危重病急救中,莨菪类药已作为基础常规用药之一。

莨菪疗法一般都突破了常规药量,具体实施要遵循下述原则:(1)“莨菪化”(与阿托品化同义)。“化”的实质是微循环活跃,M和 α 受体阻断,并有特定的临床表现和微循环改变。“化”是一个显效标志,不应理解为莨菪类药中毒。(2)剂量个体化:因病种、病情、病程和个体差异,莨菪类药用量相差很大。一般小儿、肾阳虚者、全身性疾病、MSOF、病情危重、疾病急性发作或进展极期,用量偏大,静脉给药间隔宜短。(3)观察中使用:用药时机、剂量和方法的把握要有临床经验,既要达到最佳疗效又要一般副反应少,避免特殊不良反应和过量用药中毒,要置莨菪疗法于严密监测之中。

参考文献

- 1.王一德,等。东莨菪碱、异搏停对休克家兔影响的实验研究。中国急救医学 1986; 6(3):3。
- 2.Hedlund B, et al. Muscarinic receptors activate calcium channels and calcium dependent potassium channels in NIE-115 neuroblastoma cells. Pharmacology & Toxicology 1987; 60(2):156。
- 3.刘元斌,等。阿托品对基底动脉、肠系膜动脉和门静脉条的作用。中国药理学报 1987; 8(3):224。
- 4.肖发模,等。内毒素休克狗血浆6-酮前列腺素 $F_{2\alpha}$ 含量的动态观察。中国医学科学院学报 1985; 7(1):50。
- 5.Brandt R, et al. Release of prostacyclin from the

- human pulmonary vascular bed in response to cholinergic stimulation. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1984; 325:69。
- 6.Tian-li Yue, et al. Effects of anisodamine on the metabolism of arachidonic acid by rat pleural neutrophils. Acta Pharm Sin 1988; 23:727。
- 7.黄源,等。体外循环应用山莨菪碱后血浆 TXB_2 、6-酮- $PGF_{2\alpha}$ 、血小板cAMP的变化。中华医学杂志 1988; 68(12):669。
- 8.苏静怡。山莨菪碱抗休克作用机制的研究进展。生理学进展 1986; 16(4):317。
- 9.陈祥银,等。山莨菪碱对中性粒细胞的影响。中国医学科学院学报 1988; 10(4):240。
- 10.罗光,等。川芎嗪和山莨菪碱对兔全血粘度及红细胞变形性影响。中华医学杂志 1987; 67(11):607。
- 11.Zi-fen Qian, et al. Effects of three Chinese medicinal herbs on erythrocyte deformability. Clin Hemorheology 1987; 7:773。
- 12.修瑞娟,等。微血管自律运动的研究。中华医学杂志 1985; 65(4):203。
- 13.王苏民,等。莨菪类药物对人工膜相变行为的影响。中国药理学报 1986; 7(2):114。
- 14.杨国栋,等。中西医结合研究会微循环专业委员会学术交流会议纪要。中西医结合杂志 1987; 7(8):509。
- 15.唐朝枢,等。山莨菪碱的钙拮抗作用。北京医学院学报 1985; 17(3):165。
- 16.李长青,等。山莨菪碱对失血性休克家兔血浆过氧化脂质浓度的影响。中华医学杂志 1988; 68(3):165。
- 17.尤家骝,等。大白鼠心脏再灌流引起心律失常的实验治疗。湖南医学院学报 1986; 11(1):11。
- 18.陈祥银,等。山莨菪碱可能具有肾上腺皮质激素样作用。中国医学科学院学报 1985; 7(5):348。

河北省巨鹿县民办痔瘻专科学校招生

由刘恒均创办的巨鹿县民办痔瘻专科学校,5年来已举办学习班38期。该校以对痔瘻等肛肠疾患独特的医疗技术受到了国内外学者的欢迎,曾多次受到省、地、县有关部门的表扬和奖励。该校现继续招生,主要学习内痔、外痔、混合痔、肛裂、肛肠周围脓肿、肛痿、直肠息肉、脱肛8种病的治疗技术,方法简便、患者痛苦小,无并发症及后遗症,95%以上的患者可以免做手术。该校与学员签订教学合同,保证教会。凡欲参加者,可先与该校联系,经批准后方可入学。联系地址:河北省巨鹿县城内贸易街刘氏痔瘻医院。邮政编码:055250。联系人:刘华格。