

· 综述 ·

正性肌力作用的单味中药实验研究近况

赵 卫

近年来,对单味正性肌力中药的研究方兴未艾,按其作用机制大致可分为 4 类。I 类:如附子、枳实、毛冬青,其提取物可增加心肌细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的水平或抑制 cAMP 的降解,以增加心肌收缩力;II 类:如黄花夹竹桃、黄杨,所含的甙类或生物碱可抑制心肌细胞膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性,增加细胞内 Na^+ 浓度,通过 $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交换,使得胞内 Ca^{2+} 浓度提高;III 类:如生姜、牛黄,所含的强心成分可调节心肌细胞内的 Ca^{2+} 浓度。通过增加肌浆网内钙泵活性或与心肌细胞膜磷脂相互作用,保持胞内 Ca^{2+} 内环境的稳定性,进而增加心肌收缩力;IV 类:如人参、黄芪、黄连,其强心成分可通过上述途径中的两种作用途径来增加心肌收缩力。现综述如下。

1 I 类 增加心肌细胞内 cAMP 水平中药

1.1 附子 为毛茛科植物乌头子根的加工品,其强心成分为消旋去甲乌药碱(dl-demethylcoclaurine,DMC)。韩慧婉等观察 DMC 对培养心肌细胞搏动的影响,发现 10^{-5} 及 10^{-4}mol/L 的 DMC 和硫酸异丙肾上腺素(ISO)均能显著增加心肌细胞的搏动,并为 β 受体阻滞剂心得静(PIN)所对抗^[1]。冯亦璞发现 DMC 及 ISO 均能增加小鼠心肌 cAMP 水平;两者合用时,能加强小剂量 ISO 的作用,而拮抗大剂量 ISO 所引起的最大效应,说明两药作用在同一受体,ISO 为 β 受体完全性激动剂,DMC 属 β 受体部分激动剂^[2]。

1.2 枳实 为芸香科柑桔属植物酸橙的幼果。离体蛙心灌流实验表明,枳实煎剂可使心脏收缩力增强、振幅增大;但浓度过大(超过 20%),则呈抑制作用。贾鸿钧等报道,枳实及其有效成分对羟福林、N-甲基酪胺(N-methyltyramine,MT)可显著增加离体猫心脏乳头肌的收缩力,以 MT 的效应最强,枳实注射液次之,对羟福林最弱^[3]。陈修等发现这三者对兔心室内压变化速率(dp/dt)、共同最高等容收缩压(CPIP)及心肌收缩成分的缩短速率(Vce)也有显著增强作用,而且该强心作用可被 β 受体阻滞剂——心得舒所阻滞。说明枳实的强心机制与兴奋 β 受体有关^[4]。而 β 受体兴奋剂可通过 G 蛋白耦联,激活腺苷酸环化酶(AC),使心肌细胞内 cAMP 升高^[5]。

1.3 毛冬青 为冬青科冬青属植物。近年从毛冬青叶中提炼并半合成出一种五环三萜类化合物——毛冬青甲素(IlexoninA,IA),证实具有正性肌力作用。陈朝凤等报道,IA 可增强离体豚鼠心房肌的收缩力,并呈明显的量效关系。加药后 5 min 出现正性肌力效应,20~25 min 达高峰^[6]。冯方利用整体猫心脏实验发现,IA 能增强心脏收缩力,增加心输出量,升高左心室内压^[7]。欧明等观察 IA 对心衰兔模型心肌膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的活性的影响后指出,IA 的正性肌力作用可能不是通过心肌细胞膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶这一途径实现的^[8]。贾可亮等采用核素⁴⁵Ca 示踪法观察 IA 对兔心肌细胞钙离子内外流的影响,结果表明,IA(10^{-5}mol/L)可明显促进心肌细胞钙离子内流,这种促进作用可被钙离子拮抗剂硝苯吡啶抑制,但不被 β 受体阻滞剂普萘洛尔及 α 受体阻滞剂酚妥拉明抑制。测定心肌组织的放射性钙释放速率还发现,IA 可促进心肌细胞的钙离子外流,提示 IA 的正性肌力作用可能是由于加快心肌细胞钙的转运速率所致^[9]。随后,欧明等又测定了 IA($10\mu\text{mol/L}$)作用 2 min 后的兔心肌组织 cAMP 和环磷酸鸟苷(cGMP)的含量,结果发现 cAMP 及 cGMP 水平均明显升高($P<0.01\sim0.001$),指出心肌内 cAMP 含量的增加促进心肌细胞钙离子内外交流,这可能是 IA 的正性肌力作用机制所在^[8]。

2 II 类 抑制心肌细胞膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性中药

2.1 黄花夹竹桃 强心成分为黄夹甙,其中含黄夹次甙乙(neriifolin)约 50%,黄夹次甙甲(perur-oxide)约 26%。高世嘉等研究了从国产黄花夹竹桃提取的次甙甲和次甙乙的强心与毒性作用,发现次甙甲和次甙乙均能使猫急性心衰模型的心功能显著改善:中心静脉压(CVP)、左室舒张末期压(LVEDP)下降,而左室收缩压(LVSP)、左室压上升最大速率(LV dp/dt_{max})及血压(BP)回升($P<0.001\sim0.05$),治疗安全范围以次甙甲较大。离体豚鼠左心房条实验也证实次甙甲和次甙乙可使心房肌条张力增加,峰值分别较对照组增加(51±8)%、(58±11)%^[10]。潘彬等对夹竹桃甙的强心机制进行了研究,发现夹竹桃甙对 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶呈混合性抑制($1\mu\text{mol/L}$ 时达最

大抑制,抑制率为96%),且这种抑制几乎不受ATP浓度的影响。据此推测夹竹桃的强心作用可能是通过抑制 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性,造成心肌细胞内 Na^+ 浓度升高,后者促进细胞内 Ca^{2+} 升高,从而使心肌收缩力加强⁽¹¹⁾。

2.2 黄杨 强心成分为黄杨碱D,是从小叶黄杨木质中提取的生物碱,化学结构为 $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{ON}_2$ 。胡式冷等报道黄杨碱D对豚鼠左心室乳头肌和在位犬心均表现出强心作用;王学斌等也证实黄杨碱D确能改善心衰患者的心脏功能,明显增加每搏排血量 and 心输出量。其强心作用的机理与抑制心肌细胞膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性有关,与洋地黄强心甙相类似,但结构式上有异,无内酯环⁽¹²⁾。

3 III类 调节心肌细胞内的钙离子浓度中药

3.1 生姜 日本大泉康报道,生姜具有显著的强心作用,其有效成分为6-生姜醇(Gingerol)。 10^{-6} mol/L以上浓度的Gingerol可显著增大豚鼠离体左心房肌的收缩力($P < 0.01$),其 ED_{50} 值为 4×10^{-6} mol/L。强心作用不为心得安、利血平、河豚毒素、扑尔敏等影响,但可被ryanodine(一种杀虫剂)完全抑制。Gingerol不影响心肌细胞的活动电位和内向电流,利用钙离子选择电极观察Gingerol对心肌片断肌浆网的 Ca^{2+} 摄取速率的影响,发现Gingerol(3×10^{-5} mol/L)可显著增强肌浆网钙泵的活性,其 ED_{50} 值为 4×10^{-6} mol/L。Gingerol($3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-5}$ mol/L)可激活心肌肌浆网 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$ 酶的活性,并呈浓度依赖性;但 3×10^{-5} mol/L的Gingerol却对影响心肌收缩的重要酶如 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶、肌纤凝蛋白-ATP酶、肌原纤维-ATP酶、cAMP-磷酸二酯酶(PDE)几乎无作用。另外,对离体豚鼠左心房肌组织的cAMP含量也无影响。因此,认为Gingerol的强心机制是通过直接提高心肌肌浆网的钙泵活性,来增大游离 Ca^{2+} 的浓度⁽¹³⁾。

3.2 牛黄 为牛干燥的胆结石,其强心成分为牛磺酸(taurine,氨基乙磺酸)。taurine是存在于哺乳动物体内的一种低分子有机化合物,为含硫氨基酸,占心肌组织中游离氨基酸的50%以上,心衰时心肌内含量增高。Azuma等报道慢性心衰患者使用牛磺酸有效。Schaffer认为牛磺酸具有心肌收缩力调节作用(低 Ca^{2+} 环境下正性肌力作用,高 Ca^{2+} 环境下负性肌力作用),抗心律失常作用以及抑制 Ca^{2+} 过负荷引起的心肌损伤等作用⁽¹⁴⁾。康毅等也报道,在低 Ca^{2+} 克-亨氏培养液中, $10 \sim 40$ mmol/L的牛磺酸能使 ^{45}Ca 内流增加,而在高钙和正常培养液中,

能使 ^{45}Ca 内流减少,提示牛磺酸对大鼠离体左心室肌 ^{45}Ca 内流有双向调节作用。关于其机理,有人认为,牛磺酸能与心肌细胞膜磷脂相互作用,具有稳定细胞膜的作用。低 Ca^{2+} 时,牛磺酸能延缓细胞内丢失 Ca^{2+} ,提高细胞膜 Ca^{2+} 结合位点活性,促进与 Ca^{2+} 的结合;而高 Ca^{2+} 时,牛磺酸能减弱 Ca^{2+} 结合位点活性⁽¹⁵⁾。而且,牛磺酸还可能具有增加心肌收缩蛋白对 Ca^{2+} 的敏感性的作用。因此,牛磺酸能够纠正衰竭的心肌细胞内异常的 Ca^{2+} 动态,作为一种具有正性肌力作用的慢性心衰治疗药物,值得进一步研究⁽¹⁴⁾。

4 IV类 通过以上作用中的两种作用途径来增加心肌收缩力的中药

4.1 人参 为五加科植物人参的干燥根。人参的化学成分很复杂,目前报道较多的具有正性肌力作用的成分为人参皂甙。有关人参强心作用机理的研究,王本祥、徐胜民均认为人参皂甙可抑制心肌细胞膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶,抑制率达45.9%^(16, 17);近年来也有研究认为,人参的强心作用还与心肌的环核苷酸酶代谢有关。裴印权等发现,人参可使培养心肌细胞的cAMP含量增加;人参地上部分总皂甙能使蟾蜍心肌的cAMP含量增加,cGMP含量显著减少,使cAMP/cGMP比值显著升高⁽¹⁸⁾。潘文军等给小鼠连续灌服人参茎叶皂甙(GSL),结果发现小剂量的GSL使心肌细胞的cAMP含量增加,而大剂量无显著影响。GSL对小鼠心肌组织中的cGMP含量几乎无影响,但无论是大剂量,还是小剂量,GSL均能使小鼠心肌的cAMP/cGMP比值提高⁽¹⁹⁾。因此,初步认为人参的强心作用,可能与抑制膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性及提高心肌cAMP/cGMP比值有关。

4.2 黄芪 为豆科植物黄芪的根。王奇玲等报道,黄芪皂甙(AMS)50~200 $\mu\text{g/ml}$ 对离体工作鼠心脏有正性肌力作用,并呈浓度依赖性增强。30 $\mu\text{g/ml}$ 则呈负性肌力作用。高浓度的AMS与毒毛旋花子甙K作用相似。AMS 500 $\mu\text{g/ml}$ 可使培养鼠心肌细胞静息电位减少9.3 mV,与心肌细胞静息电位中约有10 mV来自 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的报道完全吻合。据此指出AMS有强心甙样作用,可能是通过作用于 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶而实现其改变心肌收缩力的效果⁽²⁰⁾。秦腊梅等报道,黄芪对实验鼠心肌 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性并无明显抑制作用,但能抑制磷酸二酯酶活性,其作用强度呈明显的剂量依赖性关系。PDE是cAMP的水解酶,PDE被抑制后,cAMP分解减少,浓度升高(实验组为 6.58 ± 0.58 pmol/

ng 湿组织, 生理盐水对照组为 0.28 ± 0.24 pmol/mg 湿组织, $P < 0.01$)。心肌中 cAMP 浓度升高, 介导钙离子内流增加, 此即黄芪的强心机制⁽²¹⁾。出现上述两种结果, 可能是由于所用的黄芪制剂不同所致, 但也说明黄芪存在着两种作用途径而产生正性肌力作用。

4.3 黄连 为毛茛科植物黄连的干燥根茎。从黄连的根茎中提取的一种季胺化合物黄连素, 经离体动物心脏研究及整体动物实验, 均显示其有正性肌力作用。汪永孝等报道, 黄连素能兴奋豚鼠离体右心房肌和乳头肌, 在 $0.1 \sim 300 \mu\text{mol/L}$ 范围内呈剂量依赖性正性肌力作用⁽²²⁾。张群英等给麻醉豚鼠恒速静脉注射 0.1% 黄连素, 发现豚鼠心率(HR)减慢, 左心室内压(LVP)及收缩压(SBP)、舒张压(DBP)增高, LVP 上升和下降变化速率($LV \pm dP/dt_{\max}$)加快; 而对心衰豚鼠, 黄连素也能减慢 HR, 增加 $LV \pm dP/dt_{\max}$, 并恢复降低的 SBP、DBP 和 LVP⁽²³⁾。智光等采用³H 标志蛋白结合法测定心衰狗使用黄连素后血浆、红细胞、心肌组织的 cAMP 含量, 发现用药后三者的 cAMP 浓度均显著增加($P < 0.05$), 而且红细胞和心肌组织 cAMP 的变化与心功能变化相关。据此认为黄连素可能是通过增加心肌细胞内 cAMP 浓度, 并由 cAMP 介导钙离子内流, 从而使心肌收缩力增强⁽²⁴⁾。近年, 通过电压钳制术研究发现, 黄连素对延迟激活钾离子流有显著抑制作用, 表明黄连素还可能通过阻止钾离子外流, 延长动作电位时程, 使慢通道开放时间延长而增加内向钙离子流, 从而增加心肌收缩力⁽²⁵⁾。

综上所述, 正性肌力药物在心衰治疗中占有非常重要的地位。目前, 有关正性肌力中药的报道很多, 但不少中药因为有效成分及作用机理不详, 而仅仅局限于实验阶段, 未能运用于临床。所以, 有必要对正性肌力中药的有效成分及作用机理作进一步的研究, 以发现新型的正性肌力药物, 这将对丰富中医药治疗心衰的内容和手段有益。

参 考 文 献

1. 韩慧婉, 王家珍, 孙福立, 等. 去甲乌药碱对培养心肌细胞搏动的影响. 中国药理学报 1981; 2(2): 111.
2. 冯亦璞, 张 远, 战洪生, 等. 去甲乌药碱对小鼠血浆 cAMP 的影响. 中国药理学报 1981; 2(2): 114.
3. 王裕生. 中药药理与应用. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 737—738.
4. 陈 修, 刘立英, 邓汉武, 等. 枳实及其有效成分 N-甲基酪胺对心血管受体作用的研究. 药学学报 1981; 16(4): 253.
5. 戴国柱. 充血性心力衰竭的心肌细胞异常和治疗决策的选择. 中华心血管病杂志 1991; 19(2): 115.
6. 陈朝凤, 陈洁文. 毛冬青甲素对豚鼠心肌收缩力及家兔主动脉条收缩张力的作用. 广州中医学院学报 1989; 6(4): 223.
7. 冯 方, 罗 潜. 毛冬青甲素对心脏功能和血流动力学的作用. 暨南大学理医学报 1986; (2): 17.
8. 周金黄. 中药药理与临床研究进展. 第1版. 北京: 中国科学技术出版社, 1992: 66—68.
9. 贾可亮, 林炳臻, 陈芝喜, 等. 毛冬青甲素对兔心肌钙离子内外流影响. 广州中医学院学报 1991; 8(1): 14.
10. 高世嘉, 曾贵云. 黄花夹竹桃次武甲和次武乙的强心作用与毒性. 药学学报 1983; 18(8): 572.
11. 潘 彬, 陈锐群, 潘德济, 等. 夹竹桃武对 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶抑制的动力学研究. 上海医科大学学报 1990; 17(6): 413.
12. 陶纪值. 中药强心药——黄杨碱 D. 陕西新医药 1984; 13(7): 60.
13. 大泉康. 新タイプの強心薬. 日本药理学杂志 1992; 100: 259.
14. 东纯一. 新しい強心薬と将来の展望. 内科 1993; 71(5): 907.
15. 阴 健. 中药现代研究与临床应用. 第1版. 北京: 学苑出版社, 1994: 161—163.
16. 王本祥. 人参研究. 第1版. 天津: 天津出版社, 1985: 2.
17. 徐胜民, 廖家桢, 赵悦如, 等. 人参强心作用的临床及实验研究. 北京中医学院学报 1986; 9(3): 28.
18. 裴印权, 温淑荣, 王晓阳, 等. 人参地上部分总皂甙的强心作用研究. 北京医科大学学报 1986; 18(2): 140.
19. 潘文军, 张宝凤, 吴春福, 等. 人参茎叶皂甙对正常和利血平化小鼠心肌 cAMP 和 cGMP 含量的影响. 沈阳药学院学报 1984; 1(3): 219.
20. 王奇玲, 李云义, 齐 辉, 等. 黄芪皂甙对离体工作心脏的肌力作用及其可能机制. 中国中药杂志 1992; 17(9): 557.
21. 秦腊梅, 阎艳芳, 牛福玲, 等. 党参、黄芪补益心气作用的研究. 中药药理与临床 1987; 3(3): 31.
22. 汪永孝, 姚秀娟, 谭月华. 小檗碱对豚鼠离体心肌生理特性的影响. 中国药理学报 1987; 8(3): 217.
23. 张群英, 刘 桦, 严 琰, 等. 盐酸小檗碱对豚鼠血流动力学的影响. 铁道医学 1987; 6: 337.
24. 智 光, 黄大显, 杨兴生. 黄连素治疗心功能衰竭的实验和临床观察. 中华内科杂志 1991; 30(9): 581.
25. 黄伟民, 徐尚忠, 徐有秋. 黄连素抗心律失常机理——电压钳制术观察延迟激活钾离子流的变化. 中华心血管病杂志 1992; 5: 310.

(收稿: 1994-12-30 修回: 1995-04-11)