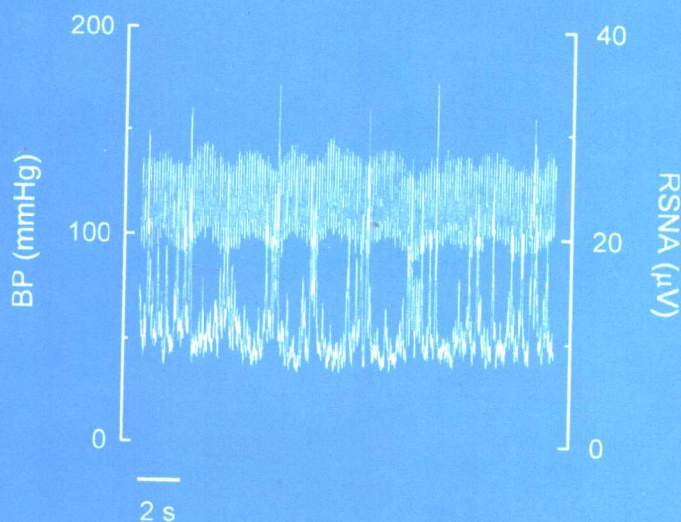


药理学进展

(1999)

金正均 王永铭 苏定冯 主编



科学出版社

药理学进展

(1999)

金正均 王永铭 苏定冯 主编

科学出版社

1999

内 容 简 介

本书介绍了近几年来国内外药理学研究的新进展。内容涉及药理学的各个领域,包括神经药理学、心血管药理学、肿瘤化疗、免疫药理学、临床药理学和毒理学等。从药物作用的分子机制到临床应用均有论述,颇有一定的深度和广度。

本书可供从事药理学及其相邻学科的科研、教学人员学习参考。

药 理 学 进 展

(1999)

金正均 王永铭 苏定冯 主编

责任编辑 许贻刚 肖 宏

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

江苏省句容市排印厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1999年10月第一版 开本:787×1092 1/16

1999年10月第一次印刷 印张:18 1/4

印数:1—2 050 字数:425 000

ISBN 7-03-007904-3/R·500

定价:31.00元

前 言

《药理学进展(1997)》主要由上海市的几位药理学专家编写而成,内容涉及药理学的各个领域。该书出版后,受到药理学界同行的一致好评。在同道们的鼓励下,《药理学进展》每年出版一本。《药理学进展(1998)》的作者已扩展到全国各地。70%以上的文章选自第六届全国心血管药理学术交流大会(北京·1997.8)和全国生化药理学术会议(珠海·1997.11)的大会报告。文章以心血管药理居多,但也包含了数学药理、分子生物学技术(转基因动物等)和中药的血清药理研究方法等内容。新药研制与市场经济以及药物经济学也有所反映。《药理学进展(1999)》的内容更为丰富,她汇集了三个会议的部分精彩报告:第八届全国神经药理学术会议(上海·1998.12);第六届全国免疫药理学术会议(广州·1998.12)和第二届面向21世纪新药研究开发与临床评价研讨会(北京·1998)。此外,今年是建国50周年,我们特别组织了建国以来的药理学、心血管药理学和神经药理学的回顾性和总结性文章。又有四位院士为本书撰文,为本书增添许多光彩。

《药理学进展》是中国的药理学进展,她不但要紧跟国际潮流,站在药理学前沿,她还应具有中国特色。许多文章不只是单纯的文献综述,而是其本人(中国学者)多年工作的总结,其中不少工作,在国际上领先一步,这是其一;我国地大物博,植物资源丰富,且又有几千年传统医学基础,以青蒿素(本书有述及)为代表的植物资源新药开发将为人作出巨大贡献,这是其二。

我们真诚地希望《药理学进展》能为我国的基础药理学研究推波助澜,能对我国的新药开发事业有所裨益,能为我国的药理学教育事业增添活力,希望能使您对她爱不释手,希望她能成为您的良师益友。

非常感谢诸多作者为本书所作的贡献,非常感谢肖宏和沈甫明同志为本书的编务校对等工作所作的努力。

编 者

一九九九年五月十八日

目 录

欢庆建国五十周年之际瞻望——我国药理学在新世纪的进展	金荫昌 (1)
我国心血管药理事业的新近进展——庆祝建国 50 周年	陈维洲 (6)
我国神经药理学的新近进展——庆祝建国 50 周年	金国章 金昔陆 金文桥 (31)
吸毒的医学防治对策	秦伯益 (43)
阿片受体分子生物学研究最新进展	池志强 (58)
颅通汀 (rotundine) 的镇痛作用机制与多巴胺受体——中药延胡索研究的系统 论谈	金国章 胡江元 (64)
基因治疗的进展	顾健人 (74)
PC12 细胞中糖皮质激素快速作用的信号转导途径	邱 俭 姜淑杰 陈宜张 (84)
青蒿素类药物的研究进展	李 英 (90)
肿瘤新生血管生成抑制剂的研究进展	萧 东 蒋 超 袁胜涛 丁 健 (99)
转基因动物及其在毒理学研究中的应用	印木泉 (112)
新药研制与市场经济 (1999)	周白华 丁光生 (123)
血小板在缺血性心脏病中的作用: 敌人还是朋友	J. L. MEHTA B. C. YANG (140)
高同型半胱氨酸与心血管疾病的关系及其治疗	李学军 (148)
褪黑激素在延缓衰老中可能发挥重要作用	魏 伟 沈玉先 徐叔云 (157)
黏膜耐受及其应用前景	丁长海 徐叔云 (163)
新型肝损伤动物模型的研究	徐 强 (177)
毒代动力学与新药安全性评价研究	邓中平 钱蓓丽 (182)
神经胶质细胞在退行性神经病变中的作用	赵红卫 李晓玉 (189)
衰老与免疫的细胞分子生物学研究进展	张洪泉 李电东 李晓玉 (201)
内皮素及其受体拮抗剂与心脑血管疾病的研究进展	王银叶 李长龄 (211)
肝癌发生中细胞凋亡及一些药物作用的研究进展	章雄文 胥 彬 (219)
维甲酸诱导软骨细胞分化作用的研究进展	马仲才 胥 彬 (225)
毒蕈碱样乙酰胆碱受体的分子药理学研究进展	徐江平 童国明 刘传绩 (232)
NMDA 受体-通道 MK-801 结合位点的生化药理研究	王晓东 胡国渊 (242)
反义技术和圈套技术在高血压基因治疗研究中的应用	缪朝玉 陶 霞 苏定冯 (254)
心血管生理性指标的谱分析	程 勇 苏定冯 (261)
Caspase 和细胞凋亡	陈 力 楚正绪 苏定冯 (270)
端粒酶——肿瘤治疗的新靶点	张树辉 陶 霞 苏定冯 (278)
新药介绍 (I)——左氧氟沙星	关 英 沈甫明 苏定冯 (286)

欢庆建国五十周年之际瞻望

——我国药理学在新世纪的进展

金荫昌

(中国协和医科大学)

(中国医学科学院)

1998年11月30日—12月2日中国药理学会和中国神经科学会及上海市药理与毒理学会联合召开第八届神经药理专业学术会议,成功地展示了我国神经药理进展和水平(见大会《论文汇编》及《药理学进展(1998)》)。

神经药理学是药理学的一枝,药理学又是生物科学的一个重要组成部分。这次会议展出和交流的论文充分地显示了这种关系。《进展》的编辑组拟于50年国庆庆典之际将本届会议中部分论文综述作为基础之一,集成一册有特征的《中国药理学进展(1999)》是一明智之举,它将促进学者返顾过去,而更重要的是激励未来。

在瞻望新世纪药理学进展的时候自然会联想到本世纪内这门学科是怎样成长发展,甚至还要追溯古时人类是如何发掘药物和理解药物作用的历史。我在张德昌主编的《医学药理学》(1998,北京医科大学中国协和医科大学联合出版社)书中写了一章“药理学发展简史及展望”。写时参考了一些有关史籍和文集,包括50年代以来历年编辑出版的《药理学进展》。因此在这章书里陈述了不少古今中外发现、应用、探索和研究药物的历史回顾,从而体会人类自古以来是如何为保护生存、抗御疾患而奋斗而进步的,其奋斗和进步的方式和程度又是随着东西方各民族聚居的习俗有所不同,也因地区的天然环境以及中世纪以后不同的社会环境各异而出现了显著的差别。但是,从“医药同源”的基本点来看,则是大同小异了。例如埃及的《草纸文》、印度的《寿命吠陀》和我国的《山海经》、《扁鹊方书》、《神农本草经》都表明有史以来药物占了医治病痛的主要地位。中文“药”字属“草”部,英文“drug”、希腊文“drogen”意思是“干草”,表明早期人类是取“草”为药,我国有神农尝百草的典故,说明医者献身的精神。

我国有史的早期数千年里出现了不少名医,有如华佗、张仲景,乃至孙思邈、李时珍等,他们遗留下来的著作也和千年前西欧医药著作有相似之处,表明他们当时同样处于不同地域的奴隶制度以及封建王朝的统治之下思路受到阻碍、技术也未能发展,因此早期医药学者对药物的作用只能揣摩诠释,使这时著作停留在本草阶段。东西方的医药学者就是在这几千年里用自己的文字记录、分析早期人类实践生活中的经验,将其写成书文,流传后世。这是使有关药物的知识形成系统的始初阶段;先哲们的功劳流传了千百年、乃至今日。其中,中国医药学发展较早,在公元前7世纪,还是春秋战国时期,由于诸侯称霸、出现诸子百家、开放言路,因而文化、思想、科学技术、也包括医药学,都得到发展。这种情况尤似后来的西欧文艺复兴、技术革命,但比文艺复兴早约千年。尽管其中曾经经过秦始皇暴政的摧残,医药传统仍为人们保护保存下来,到汉、晋盛世又重新得到了发展,广为流传,不仅为国内外华人信奉、采用,而且普遍到东西方许多国家,推崇为“汉医”“汉药”,加

以称赞和认同。

我国医药学在中世纪与外国交流也表现在从西域国家输入一些名贵药品,例如乳香、没药、血竭、犀角等不少品种列入中药系统。

西欧文艺复兴和技术革命首先开发了物理、化学、人体解剖学及生理学,使欧洲医药学发生了变革,产生了以 Oswald Rudolph Buchheim 及 Schmiedeberg 为创始人的近代药理学。这时代发展的特征是:①生理学和化学构成药理学发展的基础,生理学家用生理学方法研究化学家从植物中提出成分的效用和毒性,成为先驱药理学家。②创建药理学科、设教授,例如 Schmiedeberg 便是爱沙尼亚生理学家 Buchheim 于 1840 年在自己家里设实验室所教的学生。Schmiedeberg 于 1872 年成为法国 Strasbourg 的药理学教授。③在实验研究的同时培养学生,后来分赴欧美各国建立又一代药理学系。例如 John Jacob Abel 到美国后建立约翰霍普金斯医学院药理学系,培养出更多著名的药理学家,并做出肾上腺素研究成果。④举世闻名的中国药理学家陈克恢(K. K. Chen)就学 Abel 教授门下,于本世纪 20 年代回国,在北京协和医学院(现为中国协和医科大学)的药理系研究中药麻黄发现了麻黄素,惊动了全世界医药界。他和同代的中国药理学家由此奠定了研究中草药方法和技术途径的基础。陈克恢对麻黄和许多中药的研究成果不仅在当时是举世空前的,而且为后来的拟交感神经药理研究开辟了道路,对现代药理学的形成过程产生了重大的影响,故有“中国药理学之父”的称号。现在纵观我国几位老一辈药理学家们的自述史话《治学之道》(王志均、韩济生主编,北京医科大学,中国协和医科大学联合出版社 1992 第一版),有如业已作古的朱恒璧和赵承嘏以及现仍健在年过古稀的学者叙述了他们对中药的探讨和研究都曾深受陈克恢业迹的启迪和影响。⑤20 年代拟副交感神经药理的研究还标志着从 Schmiedeberg 创始的实验药理学发展为现代药理学的转折,使之在本世纪后半叶迅速成为生物医学科学中一门主要的基础科学,在理论上和实践中显示出它在基础生物医学、临床医学和药学之间桥梁作用的特点,具备了分子药理学的发展条件。

生理学和化学仍然是分子药理学发展的主要支柱,例如在 30 年代早期,英国生理学家 Sir Henry H. Dale 研究麦角的毒素而发现其中阻滞交感神经的成分,又从毒蕈中发现毒蕈碱的拟副交感神经作用;我国的张锡钧(生理学家)用化学方法从各种动物不同的器官组织里提取出乙酰胆碱(ACh),并证明了它是交感神经节前的递质,为奠定神经“化学传递学说”提供了物质基础和证明。这一重大成果正如我国药理学界前辈朱恒璧曾说过的,是药理学从描述性定性研究向精确的定量科学的迈进。

19 世纪末,英国生理学家 J. N. Langley 从研究阿托品和匹罗卡品拮抗作用的结果提出“接受物质(receptive substance)”概念,本世纪 30 年代 A. J. Clark 运用定量药理学概念和方法,通过研究神经介质和药物作用的结果,推广和发展了 Langley 和 P. Ehrlich 所倡导的至今已有百余年历史的“受点学说”(receptor theory)。他的经典著作《药物对细胞的作用方式》(The Mode of Action of Drugs on Cells)奠定了受点学说的基石。

本世纪的前 50 年里,世界经历了两次该诅咒的野蛮战争,人类文明和文化经受无比摧残,科学技术的进步、医药科学的发展都受到很大影响。我国国土受日本帝国主义军队残暴的侵袭和践踏;以后在蒋介石挑起的内战中,我国原有的薄弱的药理学基础和其他科学一样地深受其害。关于现代药理学早期发展的知识、如受点学说和化学治疗学发展历程的知识还是外籍教授介绍和 50 年代早期归国留学生传授的。

正如《治学之道》书中几位老辈药理学家自述的体会:在建国初期,国家在多年战祸之后百废待举,党和国家领导特别重视面临工农兵健康的实际问题,倡导培养医药学教学和科研人才。50年代初即开始在有条件的医学院校举办药理学师资训练班和组建研究室,教学与科研并重。那时培养出来的一代又一代专业人才中现在还有很多人在各自工作的专业岗位上起着骨干和领先作用,在我国药理学各专业学科做出了出色的成绩。

1961年,我国一些老、中、青年药理、药物和临床学者聚集在北京举行了第一届药理学专业学术讨论会,既检讨和交流我国在建国前后所做的研究工作,也介绍了国外主要的进展方向。会议主题是《寻找新药的理论基础和临床实际》。我在大会上报告了“药理作用机制的研究对于寻找新药的指导意义”;宋振玉报告“药物代谢的研究对寻找新药的指导意义”;王序(已故)报告了“化学结构与药理作用关系的研究对寻找新药的指导意义”;周廷冲(已故)报告了“对药物作用机制学说的一些看法”。这四个报告的内容都涉及药物分子与生物大分子之间反应的理论,如受点学说(亦称受体学说)、酶反应学说、量子学说。研究途径除生理学和形态学(宏观及微观)之外,更显得数学、物理学和化学与药理学之间有着密切的关系。

这次会议关于中药研究的几个报告也得到会众非常的重视,进行了热烈的讨论,取得的认识形成了我国研究中药药理的不断的高潮。几十年来用现代药理学的理论和研究技术、方法取得了全世界瞩目的成果,使中药药理研究的进展成为本世纪现代药理学的又一个特点。

50年代在各国药物生产逐渐恢复元气之后,大量合成化合物和天然成分的药理研究对于 A. J. Clark 的受体占领学说形成了一大冲击,使亲和力(affinity)概念不足以解释所有的药理现象;于是出现 1954 年 E. J. Ariens 提出的内在活性(intrinsic activity)概念,用以表明生物活性物质分子的另一属性,以及 1955 年 R. P. Stevensen 推出“效力”的类似概念,使原先的受点学说得到了充实,能解释活性分子之间的协同和拮抗作用、或既协同又拮抗的作用。大量合成化合物和天然成分的药理研究一方面促进原有药理理论的充实与完善,另一方面又大大地丰富了临床治疗用药的“宝库”;新药充斥市场,形成所谓五六十年代新药的“爆炸性发现”,既有包含第二次世界大战时期偶然发现的青霉素之类的抗生素类、激素类被称为“神奇药物”,也不慎流行了像“反应停(thalidomide)那么样的致畸毒物。如此严重问题的出现,使后代加强了对新药申报的药理和毒性的审核和严格批准的规章,以免严重祸患。

从 50 年代到 70 年代末我国在药理学教学、科研及其在医药生产上的实际应用已有了很大发展,药理学的队伍空前壮大,从解放前的几十人发展到两千多人(《药理学进展》, 1979;人民卫生出版社)。我们在医药的理论和实际的许多方面的进展中汲取了西方学者的宝贵知识和经验,也注意他们的痛苦教训,免蹈覆辙。从这段经历看来,主要的进展部分是源于大家都重视发掘祖国医药学的宝藏,研究曾经长久应用过的中草药;药理学家和植物化学家、合成药物化学家、生物化学家、微生物学家、寄生虫学家、以及生理和病理学家密切的合作,从中草药成分和合成化合物中选出不少作用于神经系统,心血管和血液系统,以及抗肿瘤、抗菌和抗寄生虫的有效药物,在国内药厂生产价格低廉,同样取得效果,因而节省进口药物所需的外汇。药理学的进展,通过发展药物生产而取得经济效益,显而易见。70 年代末,十年动乱平息后,社会趋于稳定,药理学各分支和边缘学科都有所发

展,加强了学术交流活动。首先是在1978年10月—11月,药理学工作者先后在青岛和上海参加了中国生理科学会第15届全国学术会议和中国药学会学术讨论会;两会上宣读的论文反映了大量研究工作的成绩;还集中地讨论了“受体学说”和分子药理学理论,以及与中西医结合有关的问题。(见《药理学进展》1978;周金黄等编辑,上海科技出版社出版)。

1979年9月在成都举行了一次空前的药理学术会议,并成立了中国药理学会(Chinese Pharmacological Society)。会上报告的综述和研究论文涵盖着几乎所有的药理学分支和边缘交叉学科的重要内容,因此分别成立专业委员会,各自根据需要,单独或联合举行学术会议。例如神经药理专业委员会于1980年成立,并在黄山召开了第一届神经药理学术会议。这次全国性盛会为我国神经药理学的发展揭开了新的一章(见《药理学进展》(1980);“神经药理分册”,金荫昌、金国章、徐叔云编辑;人民卫生出版社、安徽科学技术出版社出版。)同年成立的心血管药理专业委员会也召开了全国第一届心血管药理学专业学术会议;嗣后,中国药理学会各专业成立了委员会,并分别举行学术会议,活动内容显示我国药理学这些专业都已发展到一个较高水平,在理论上和实际中均可与世界齐驱。

神经系统药理学专业和心血管系统专业都举行过很多届学术会议,会议内容均显示出较高的水平。神经药理专业已于去年召开了第八届全国学术会议,我仍与前数届相似未能如愿与会,深以为憾。但能收到大会论文汇编和综述组成的《药理学进展(1998)》(金正均等主编,科学出版社出版)。虽仅粗读,已见学术水平大有提高,并感到其理论和实验技术水平的深邃,如不深究则难以理解得深透了。

综观半个世纪以来我国药理学进步如此迅速;首先应归因于建国之初国家领导重视培养医药学教学科研人才。至70年代末,从事药理学教学科研和药物生产工作的队伍较之解放以前已经空前壮大。究其原因,社会稳定、思想解放是主要因素。最近20年来药理学的进展也和其他科学一样,已有突飞猛进之势。首先应归功于邓小平同志倡导改革开放,发展经济,社会更加稳定;“科教兴国”进一步激励着科学家们奋发前进。第八届神经药理学术会议展示着我国近几代药理学老、中、青学者奋力协作取得的成绩,为迎接21世纪我国药理学的进展作好了思想和实际的准备,形成了在21世纪大踏步前进的大好势头。我相信保持着这样的大好势头,将能促成下世纪的突飞猛进,保持这个势头的中坚将是中青年,但老年人并不只是摇旗呐喊,而要提供自己成功的经验和失败的教训,提供有益的思路更为宝贵。

于20世纪末瞻望新世纪药理学的进展,首先会想到保守的一面,即世人无论在东方或是西方,都仍将在很大程度上同远祖一样,依靠医药抗御疾患和保存生命,因此必将付出极大的努力以寻找更多、更有效、针对性更强的药物。可喜的是我国在本世纪后半叶即汲取日渐提高的西方医药的理论和技術,各个专业的进步程度已经达到与西方并驾齐驱的水平;加之我国同时还发掘发展祖国医药宝藏,中医药受到同等重视,得到发展程度有时还超过西医药。是故我在张德昌主编的《医学药理学》的“瞻望21世纪的药理学”一节中重点地点出了“分子药理学的延伸”和“中药药理研究与现代药理学”,作为要点。

过去在分析“受体学说”的百年历程时,我得到的一个重要体会就是它经历了许多新发现、新概念的冲击,又有许多生物医学科学家先后发展新技术、有了新发现,从而又提出新概念,如此循环积累起来的理论已经成为现代药理学作为生物医学、药学和临床医学之

间桥梁的基石。我在读过第八届全国神经药理学会专业会议论文汇编和《药理学进展》,就看到了我国药理学在 20 世纪的发展的力量和势头,并且还具有我国传统医药的理论和实践的丰富经验的优势。

循此势头前进,我国药理学各专业都将取得优良的成绩、达到优越的水平。从这届神经药理学术会议已可感到一股春风,它给我们带来了准备迎接我国药理科学下世纪第一个春天的信息。

上星期收到金国章教授的专著《脑内多巴胺的生物医学》(1998,上海科技教育出版社出版)。一再翻阅,认为这本书的内容表现了我在前面提到过瞻望 21 世纪药理科学发展的两个重点的结合:它是金国章教授在这个结合点上同他的年轻同事们一起 30 多年执着研究的成果,是及时抓住新发现、新概念和新技术而又作出更多的创新,取得有关多巴胺的作用机理和有关中草药实际应用于中枢神经系统几个重头疾病实际治疗价值的硕硕成果。

我有幸曾有机会初读他们的研究论文和有关著作,有时还和金国章教授进行讨论,从中体会到他在每一步前进中都表现有活跃新颖的思路,使他们能从自己科研结果和文献报道中抓住新事物助益于进一步的思考。我认为这是值得我们学习,共同把我国药理科学事业推进到 21 世纪的要点。也许我们应该说:他们的足迹是我们前进的一块模板;不仅是我们的,也是世界研究中国传统医药的模板。

我国心血管药理事业的新近进展

——庆祝建国 50 周年

陈维洲

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

50 年代至 60 年代中期,我国心血管药理的专业研究单位和人员屈指可数,心血管药理研究人员正处在壮大和成长过程。当时治疗心血管疾病的植物药和合成新药的研究已在逐步开展。60 年代中期至 70 年代末期,受到众所周知的政治运动干扰,心血管疾病被视为城市老爷病使研究工作全面停顿,刊物停办而缺乏交流,整个心血管药理事业与其他药理专业一样停滞不前,直到 1978 年召开全国科技大会,恢复了科学研究工作。在以后的改革开放 20 年中,心血管药理科研事业获得了新的发展机遇。除原有心血管药物研究机构纷纷恢复研究工作外,不断有新的研究单位加入,研究队伍迅速增长,新的研究成果屡有报道,成绩喜人。现回顾 50 年(1949—1999)来我国心血管药理事业发展用少量篇幅难以表达全面、总是挂一漏万,只能从心血管药理的研究进展和心血管药理学会的工作来展示我国心血管药理事业的历程。鼓励我们在下个世纪取得更辉煌的成绩。

一、心血管药理研究进展

(一) 作用于离子通道的活性物质及抗心律失常药

(1) 三七(*Panax notoginseng*)^[1-18]

三七是我国特有的中药材,近年研究结果表明三七总皂甙(PNS)具有扩张血管、降低血压和减慢心率,并保护心、脑缺血/再灌注引起细胞损伤和抗心律失常作用而受到关注。应用微电极和电压钳制术研究 PNS 对膜离子通道的作用,结果表明 PNS 可缩短心肌细胞动作电位(AP)2 相平台期,降低慢反应 AP 振幅,缩短 APD,延长 ERP,减弱收缩力和降低慢内向电流(I_{sa})。发现三七皂甙中 Rb_1 可阻滞 Ca^{2+} 通道,而 Rg_1 则无此作用。也发现它可抑制培养心肌细胞对 ^{45}Ca 的摄取,提示 PNS 对 Ca^{2+} 通道有阻滞作用,其机制可能与激活 Na^+ , K^+ -ATPase 有关。最近报道 PNS 能明显抑制 α 受体触发犬肠系膜动脉及大隐静脉的收缩反应及 Ca^{2+} 内流,但对高 K^+ 引起的 Ca^{2+} 内流无影响,也不影响 Ca^{2+} 释放及受体亲和力,提示 PNS 具有特异性阻断受体操纵 Ca^{2+} 通道的特性,对电位依赖性 Ca^{2+} 通道无明显作用。

现已证明 PNS 中也含人参(*Panax ginseng*)的有效成分人参二醇组(Rb_1 , Rb_2 , Rb_3 等)皂甙及人参三醇组(Rg_1 , Rg_2 等)皂甙,因此对各组分及各单体的药理作了深入研究。用细胞斑片钳法研究人参二醇组(PDS)和人参三醇组(PTS)的单细胞电生理作用,结果显示对培养乳鼠心肌细胞膜上 L, T, B 三型中 B 型 Ca^{2+} 通道有阻滞作用,使 Ca^{2+} 通道的开放时间缩短与开放概率减少。将两组皂甙的单体分别试验,结果表明 Rb_1 , Rb_2 , Rb_3 ,

Rc, Rg₁, Rg₂, Re, Rh₁ 均有减小 AP 的各项参数, 作用最强的 Rg₂ 与尼莫地平(1.25 μg·ml⁻¹)的作用相似。Rd, Rf, Ro 对细胞电活动无作用, 提示 PTS 的 Ca²⁺ 通道阻滞作用比 PDS 强, 是其所属单体综合作用的结果。在羊心浦氏纤维标本证明 PTS 对快内向电流(I_{Na})无明显作用, 而对慢内向电流(I_{si})有抑制, 对延迟整流电流(I_x)的峰值也有抑制, 揭示 PTS 对 Ca²⁺ 和 K⁺ 通道均有阻滞作用。

PNS 及其 Rb₁, Rg₁ 可明显缩小在体大鼠心肌梗面积, 减少离体大鼠低灌—复灌引起心肌 CPK 释放, 保护 SOD 活性和减少 MDA 生成。在麻醉开胸犬观察 Rg₁ 对单相动作电位及室颤阈值的变化, 发现 Rg₁ 可延长心室不应期及复极化时间, 提高室颤阈值。

也证明 PTS 可对抗心肌缺血再灌注所致心律失常, 降低室颤发生率, 缩小心肌梗死范围, 它的减轻缺血心肌损伤和抗心律失常与保护心肌 SOD 活性和抑制 MDA 的产生有关。

(2) 异喹啉类生物碱的研究

1. 粉防己碱(tetrandrine, Tet)^[19-32]

粉防己(*Stephania tetrandra* S. Moore)为防己科植物, 其主要有效成分为粉防己碱, 经现代药理学研究结果表明 Tet 在许多动物模型包括麻醉猫、犬、豚鼠、清醒的正常大鼠和高血压大鼠均具有明显的降压作用, 较其他双苄基异喹啉衍生物为最强。还发现它能对抗哇巴因、乌头碱、Ca²⁺ 及氯仿—肾上腺素诱发动物心律失常。Tet 有明显的负性肌力作用, 出现兴奋—收缩脱耦联现象。在降低收缩力的同时, 对窦房结的自律性也有明显的抑制作用。Tet 可降低结扎犬冠状动脉左降支引起的缺血性梗塞面积, 并能保护异丙肾上腺素所致心肌缺血及坏死, 可能是通过其阻 Ca²⁺ 内流而对心肌发挥保护作用。实验还发现 Tet 可对抗哇巴因引起猪冠脉挛缩, 因强心甙可促进 Na⁺—Ca²⁺ 交换而增加 Ca²⁺ 内流, 从而收缩冠脉, 提示 Tet 具有阻滞 Ca²⁺ 内流的作用。应用细胞内微电极记录离体豚鼠右心室乳头肌细胞动作电位与收缩张力, Tet 有明显抑制收缩力并缩短动作电位时程, 但不影响静息电位及动作电位振幅。也提示 Tet 具有慢通道钙内流的阻滞作用。

最近有报道用标准微电极法研究 Tet 对 K⁺ 除极离体豚鼠心肌 V_{max} 的作用, 发现 Tet 以浓度依赖性抑制静息 V_{max}, 对频率依赖性的抑制更明显, 使第 2 相恢复延长。与硝苯地平(Nif)、维拉帕米(Ver)和地尔硫草(Dil)比较结果, 上述作用与 Dil 相似, 表明 Tet 可以频率依赖性和频率非依赖性两种方式抑制 Ca²⁺ 通道, 以前者为主。Tet 能明显抑制离体大鼠心脏 Ca²⁺ 反常时心肌蛋白释出, 减少无 Ca²⁺ 灌流时心肌 Ca²⁺ 丢失和 Na⁺ 蓄积, 也可减少心肌中 Mg²⁺、K⁺ 和微量元素下降, Ver 也有类似作用。此作用可能与其稳定细胞膜, 抑制 Ca²⁺ 内流有关。大鼠主动脉环标本, 用高 K⁺ 液和 α 受体激动剂引起血管收缩, 试验 Tet 和 Nif, 结果两者均可抑制 K⁺ 引起收缩, 但 Tet 不如 Nif 的作用为强而持久。然而 Tet 可抑制 α 激动剂和外 Ca²⁺ 引起的收缩, Nif 无此抑制作用。结果证明 Tet 不是一个像 Nif 选择性电压操纵 Ca²⁺ 通道阻滞剂。在同一大鼠的门静脉和乳头状肌的抑制作用, 评价 Ver 和 Tet 对血管和心肌抑制的选择性, 结果表明 Ver 对心肌和血管缺乏选择性抑制, Tet 的血管选择性远小于 Ver, 说明较易抑制心肌的收缩, 它既不同于 Ver, 也不同于具有血管选择性的 Nif, 可能对乳头肌的 Ca²⁺ 通道有阻滞外, 对 Na⁺ 通道也有阻滞作用。分离豚鼠心室肌单细胞记录 L 型钙通道电流, 证明 Tet 以浓度依赖性地阻滞钙电流, 其结合部位在苯并噻嗪受体上。也证明 Tet 对 T 型钙通道亦有阻滞作用。

2. 小檗碱(berberine, Ber)^[33-43]

Ber 能显著缩小大鼠冠脉结扎后心肌梗塞范围,降低血清游离脂肪酸;可抑制程控刺激诱发犬快速性心律失常,还可预防梗塞后心肌缺血所致心室颤动,降低药物、电刺激、心肌缺血/再灌注诱发室速和室颤的发生率。离体心肌电生理研究表明,Ber 降低自律性,减慢 $V_{\max}$,延长 APD 和 ERP,并可抑制缺 O_2 再给 O_2 诱发的迟后除极。应用电压钳制术发现 Ber 对豚鼠乳头肌 I_{si} 呈先增加后减少的双相作用,在用药初期促进细胞外 Ca^{2+} 内流, I_{si} 幅度增大,随时间延长, I_{si} 幅度变小, Ca^{2+} 内流减少,也发现低 Ca^{2+} 时可促进 Ca^{2+} 内流,而高 Ca^{2+} 时降低 Ca^{2+} 内流的双相调节作用。进一步证明 Ber 对 L-和 T-型钙通道均有阻滞作用。也发现低 Ca^{2+} 时可促进 Ca^{2+} 内流,而高 Ca^{2+} 时降低 Ca^{2+} 内流的双相调节作用。Ber 对兔窦房结和房室结细胞的 APA, $V_{\max}$,最大除极电位及自搏频率均有抑制,但可延长 APD₅₀, APD₉₀ 和 ERP,它的负性频率作用与心肌 M, β 和 H_2 受体无关,也不是阻滞 Ca^{2+} 内流,而是与抑制调节窦房结组织自发除极的 I_f 有关。新近报道,用膜片钳全细胞记录豚鼠心肌细胞动作电位,发现 Ber 明显延长 APD,抑制内向整流 K^+ 电流及延迟整流 K^+ 电流,提示 Ber 的抗心律失常作用与 K^+ 通道的阻滞也有关。Ber 应用于临床对多种原因引起的心律失常都有较好的疗效,复发率低,副作用轻微。对一些难治性室速、室早尤其是成对早搏、R on T 型早搏等总有效率达 60% 以上。Ber 口服吸收差,限制其广泛应用。

3. 蝙蝠葛碱(dauricine, Dau)^[44-55]

Dau 是从中药北豆根中提取的双苄基异喹啉类生物碱。实验证明对多种心律失常模型如哇巴因、乌头碱、氟仿-肾上腺素、电致颤、结扎冠脉及再复灌诱发心律失常均有预防和治疗作用。电生理研究结果表明对心肌动作电位 $V_{\max}$ 、APA 有抑制作用,并可延长功能不应期,降低自律性和兴奋性。膜片钳技术证明 Dau 具有抑制心肌 L 型钙电流,抑制延迟整流 K^+ 电流及内向整流 K^+ 电流和抑制 Na^+ 电流,提示 Dau 对 Ca^{2+} , Na^+ 和 K^+ 离子转运过程均有抑制,是其抗心律失常的作用机制。

研究证明 Dau 使麻醉犬心肌梗死诱发室性异位心律、室速及室颤发生率明显减少,抑制心肌梗死区(IZ)和非梗死区(NZ)浦氏纤维和心肌的 APA, $V_{\max}$,最大舒张电位,延长 APD₉₀ 和 ERP,使 IZ 和 NZ 的 APD 不匀一性减小,且抑制 IZ 心肌 $V_{\max}$ 的作用强于其对 NZ 的作用,可能促使单向阻滞为双向阻滞。Dau 也可延长猫结扎冠脉引起缺血心肌单向 AP 的 APD₅₀, APD₉₀ 及功能不应期,并降低缺血中心区、边缘区和非缺血区功能性不应期离散度,是其治疗房性和室性心律失常的基础。它还有很强阻滞旁路前向传导的作用,因此对预激综合征并发房颤有效。由于 Dau 具有抗 Ca^{2+} 作用,可松弛血管平滑肌而降低血压,扩张冠脉增加冠脉流量;负性肌力作用而降低心肌耗氧量,因此对实验性心肌缺血亦有保护作用。此外还具有抗动脉粥样硬化、抗血小板聚集、抗平滑肌细胞增殖等作用。这对冠心病或高血压并发心律失常的患者使用是有益的。Dau 已在临床试用于心律失常有良好的效果,且副反应小,安全度大,是有良好发展前景的一个新药。

4. 莲心碱(liensinine, Lien)^[56-61]和甲基莲心碱(neferine, Nef)^[62-71]

从睡莲科莲属植物种子胚芽中提取的一种双苄基四氢异喹啉类生物碱。从中提取可结晶的莲心碱和非结晶碱 Nn-9,具有降低血压作用。其后又发现有抗实验性心律失常作

用,它可依浓度降低乳头状肌收缩力、APA、 $V_{\max}$ 和延长 APD,且对 $V_{\max}$ 有频率依赖性。对高 K^+ 诱发的慢反应 AP, Lien 也可降低 APA, $V_{\max}$ 和收缩力,并可对抗乙酰胆碱缩短 APD 的作用,提示它对 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 跨膜转运有非特异性阻滞作用。最近报道, Lien 10—100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可浓度依赖性降低兔窦房结起搏细胞慢反应 AP 的 APA, $V_{\max}$, 延长窦性周长,并可拮抗 L 型 Ca^{2+} 通道激动剂 Bay K8644 增大起搏细胞及高 K^+ 诱发的豚鼠慢反应 AP 的 APA 和 $V_{\max}$,也可抑制犬浦氏纤维慢内向电流(I_{si}),证明 Lien 具有抗 Ca^{2+} 作用。在麻醉大鼠也观察到 Lien 有与维拉帕米相似的抑制血流动力学的作用和抑制左房收缩力和右房频率。

另一生物碱甲基莲心碱对清醒、麻醉大鼠,正常血压、肾性高血压、DOCA 盐型和 SHR 大鼠均有明显降低血压的作用。也具有抗实验性心律失常作用。为进一步探讨 Nef 的抗心律失常的作用机制,在培养乳鼠心肌细胞研究结果表明, Nef 对 APA, $V_{\max}$ 及 MDP 均有抑制,也可使兔窦房结跨膜电位 APA 和 $V_{\max}$ 减低,提示对心肌慢 Na^+ 和/或 Ca^{2+} 内流有抑制作用。Nef 对仔猪浦肯野纤维跨膜电位作用,是先抑制 $V_{\max}$,后延长 APD_{90} , 缩短 APD_{50} ,表明 Nef 最先抑制 Na^+ 内流,加大剂量才抑制 K^+ 和 Ca^{2+} 的转运。以上结果说明 Nef 的抗心律失常作用与非特异性抑制心肌 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 跨膜转运有关。

Nef 可明显延长兔窦房传导时间和增大窦房结功能恢复时间,表明它对窦房传导功能有明显抑制;也可使兔希氏束图 A-H, H-V 延长, V 波增宽, ECG 的 P-R 间期延长,这些作用与奎尼丁相似,可能对室上性快速型心律失常有良好效果。最近有报道 Nef 还具有抗 α_1 肾上腺素受体及抗内 Ca^{2+} 释放作用,以及清除 O_2^- 和 $\cdot OH$ 自由基作用。进一步采用外源性氧自由基致离体大鼠心脏、兔胸主动脉及大鼠冠脉血管内皮功能损伤,而应用 Nef 后均有明显的保护作用,可能通过清除自由基和影响内皮细胞的舒血管物质如 PGI_2 及 NO 代谢有关。

Nef 还抑制多种诱导剂诱导兔血小板聚集;且可抑制血小板 $[Ca^{2+}]_i$ 的升高,表明它抑制血小板聚集的作用与抑制血小板外钙内流和内钙释放的双重作用有关。

5. 苄基四氢巴马汀(benzyltetrahydropalmatine, BTHP)^[72-77]

药理研究发现四氢巴马汀有降压、抗心肌缺血及降低缺血再灌注诱发心律失常的发生率,并抑制心室肌的迟后除极及触发活动。发现苄基四氢巴马汀(BTHP)也有延长豚鼠心肌细胞 APD,阻滞羊浦肯野氏纤维延迟整流 K^+ 电流,大剂量可阻滞犬浦肯野氏纤维慢内向电流,提示 BTHP 对 K^+ 通道有阻滞作用。BTHP 可依浓度增强豚鼠左心房收缩力,延长功能性不应期,增强正阶梯现象。用 K^+ 通道开放剂莱马卡林和己吡氰胍作对照试验,发现与 BTHP 的作用相反,减弱收缩力,缩短功能性不应期,抑制正阶梯现象。但 BTHP 和 K^+ 通道开放剂均可对抗肾上腺素诱发自律性及减慢右心房自搏频率。又 BTHP 可使 ACh 和组胺致气管收缩的量-效曲线左移,而 K^+ 通道开放剂使量-效曲线右移,进一步提示 BTHP 具有 K^+ 通道阻滞剂的特性。有报道用膜片钳技术研究豚鼠心房肌单细胞,发现 BTHP 可显著地延长心房肌 APD,特异地抑制延迟外向 K^+ 电流和外向尾电流,证明 BTHP 是一 K^+ 通道阻滞剂。实验还发现高浓度 BTHP 亦能抑制高 K^+ 去极化诱发的慢反应的 APA 和 $V_{\max}$,缩短 APD_{50} ,还减弱乳头状肌的收缩力,提示 BTHP 在高剂量时还具有 Ca^{2+} 拮抗作用。

6. 小檗胺(berbamine)^[78-84]

小檗胺也是双苄基异喹啉类生物碱,实验已证明它具有抗心肌缺血,抗心律失常及抗氧化等作用。电生理的研究发现小檗胺能抑制心肌慢反应 AP 的 APA 和 2 相斜率。也有抑制人的心房肌自发节律和 4 相除极斜率,与 Ver 作用相似。新近报道,运用荧光 Ca^{2+} 指示剂 Fura-2 结合计算机图像分析技术,进行单个离体心肌细胞的动态观察,结果表明小檗胺能减少胞内游离 Ca^{2+} 的浓度;并抑制高 K^+ 去极化时心肌细胞膜 Ca^{2+} 通道开放及细胞外高 Ca^{2+} 所致胞内 Ca^{2+} 浓度的增加。在血管平滑肌标本证明小檗胺对电压操纵和受体操纵的 Ca^{2+} 通道均有抑制。

(3) 常咯啉(changrolin)^[85-93]

常咯啉系由中药常山(*Dichroa febrifua* Lour)分离出的常山乙素进行结构改造而得。化学名为 4-[3', 5'-双[(N-吡咯烷基)甲基]-4'-羟苯胺基]喹唑啉。常咯啉经由静脉或胃肠道给药,对多种实验性心律失常动物模型包括乌头碱、氯化钡、哇巴因和缺血性等引起的室性心律失常,以及乙酰胆碱引起的房颤均有显著的效果,较奎尼丁为优。常咯啉对心肌的电生理作用,研究结果表明对心肌细胞膜电位无影响,但对动作电位 O 相上升振幅和速度降低,2 相复极化速率增大,持续时间缩短,而有效不应期相对延长。还可抑制哇巴因和乌头碱引起的自发活动。成年分离豚鼠心室肌单细胞的电生理研究结果表明,常咯啉可作用于开放和/或失活态的 Na^+ 通道,对 V_{max} 作用的起效速率较慢,属慢型抗心律失常药。进一步采用电压钳等技术证明常咯啉对其他离子如 K^+ , Ca^{2+} 通道亦有阻滞作用。

常咯啉口服吸收良好,肌肉注射吸收也相当完全,它的分布以肝及胃肠道分布最多,肾次之,心和脾较少,脑中最少。经临床验证对多种病因引起室性早搏、室性心动速等心律失常均有良好效果。主要的不良反应是皮肤色泽改变,连续服用一个月以上部分病人才出现,但停药后可自行消失。改用静脉注射小剂量推注和连续滴注治疗多种病因心律失常包括心脏外科手术后引发阵发性室上性心动过速或室性心动过速伴心室颤动均有明显效果,且起效较快,又无严重心血管系统不良反应。短程治疗不致发生皮肤色泽变化不良反应,是一种安全有效的新型结构的抗心律失常药。

(4) 关附甲素(guan fu - base A, GFA)^[94-98]

关白附子为黄花乌头的块根,从中提取的关附甲素属 C_{20} 二萜生物碱。GFA 对多种实验性心律失常如乌头碱型、哇巴因型、缺血性及 CaCl_2 诱发心律失常均有预防和治疗作用;对乙酰胆碱诱发犬房颤模型也有抑制作用,提示它对房性和室性心律失常均有一定的效果。

记录豚鼠窦房结电图,观察到 GFA 具依浓度减慢窦性频率;低 Ca^{2+} 增强 GFA 的负性频率作用,高 K^+ 则减弱。它的减慢窦性频率作用与 β 和 M 受体无关,是直接作用于窦房结,证明是一新型结构的“特殊减慢心率剂”。GFA 抑制豚鼠左房收缩力,不能翻转正阶梯现象对静息后增强作用明显减弱,提示 GFA 的负性肌力作用除抑制外 Ca^{2+} 内流,还可能与减少细胞内 Ca^{2+} 释放有关。

GFA 在减慢心率的同时,对心肌收缩性、心输出量和心搏量均无明显影响,这对临床静脉用药很有利。小剂量 GFA 使豚鼠心肌细胞的 APD 延长,大剂量反而缩短,对 V_{max} 的抑制有明显频率依赖性,对窦房结慢反应电活动有明显抑制;在低 O_2 高 K^+ 低 pH 条件

下,使乳头状肌快 Na^+ 通道部分失活,而 GFA 仍抑制 AP 的 APA 和 $V_{\max}$,ERP 相对延长;用高 K^+ 失活快 Na^+ 通道出现的慢反应 AP,GFA 也抑制 APA 和 $V_{\max}$,延长 ERP,提示对慢内向 Ca^{2+} 流也有一定抑制作用。最近发现,GFA 对豚鼠心室肌细胞内向整流 K^+ 电流无明显作用,但对延迟整流 K^+ 电流有明显抑制作用,提示 GFA 的抗心律失常作用与抑制 K^+ 通道也有关。以上结果显示 GFA 的抗心律失常的作用机制可能是通过阻滞心肌细胞的 Na^+ , Ca^{2+} 和 K^+ 离子流,降低心肌细胞兴奋性,延长 ERP 和提高致颤阈值而实现的。该药已在临床进行 II 期抗心律失常药效试验。

(5) 白花前胡(*Praeruptorin*)^[99-112]

白花前胡的水醇提取物能防治氯化钡和冠状动脉结扎诱发的大鼠心律失常,进而从中药白花前胡中提取出有效成分前胡甲素(Pra-A)和丙素(Pra-C)。经研究发现前胡甲素对豚鼠单一心室肌细胞 I_{Ca} 峰值变小,具有剂量依赖性和频率依赖性,给药前后 I_{Ca} 的翻转电位均为 +60mV,提示 Pra-A 对 Ca^{2+} 通道有阻滞作用。Pra-A 以剂量依赖性增加单细胞迟发性外向钾电流,能促进 K^+ 通道开放,提示 Pra-A 对离子通道的作用,可能是白花前胡抗心律失常作用机制之一。

前胡丙素具有降低肾性高血压大鼠血压;扩张血管,抑制心肌收缩力及改善肥厚性心脏病人的心肌顺应性的作用。在离体缺血再灌注工作心脏,Pra-C 能改善收缩和舒张性能,并能促进冠脉流出量、心输出量和心率的恢复,改善心脏工作效率,减少心肌线粒体 Ca^{2+} 含量,表明 Pra-C 对心肌缺血再灌注的血流动力学变化有改善作用,与 Nif 的作用相似。Pra-C 也可提高左室肥厚大鼠心脏收缩及舒张功能,改善心肌顺应性。用 Fura/AM 方法观察 Pra-C 对培养大鼠心室肌细胞内游离 Ca^{2+} 的量,结果显示 Pra-C 可明显抑制 CaCl_2 ,高 K^+ 和 Bay K8644 引起 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加,但对哇巴因引起 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加无抑制;也发现成年大鼠肥厚心肌细胞静息钙高于正常细胞,Pra-C 可抑制 KCl 及去甲肾上腺素引起 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 升高。提示 Pra-C 降低心肌细胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的作用与抑制电压依赖性 Ca^{2+} 通道有关。也证明 Pra-C 对完整心肌产生的负性肌力作用可能与其部分抑制兴奋收缩偶联过程中的 Ca^{2+} 内流有关。

(6) 钩藤碱(rhynchophylline)^[113-116]和异钩藤碱(isorhynchophylline)^[117]

钩藤碱具有抑制心肌收缩性,减少心肌耗氧和降压作用;也有抗血小板聚集和血栓形成。近来有报道用膜片钳全细胞记录法研究了钩藤碱对大鼠和豚鼠心肌细胞离子通道的作用,发现钩藤碱明显抑制 Ver 敏感的 L 型 Ca^{2+} 通道,减少 Ca^{2+} 内流,但不改变最大激活时的膜电位水平以及激活常数,提示钩藤碱为非电压依赖性抑制 Ca^{2+} 通道。新近又发现钩藤碱(30 $\mu\text{mol/L}$)减少大鼠的心肌细胞瞬时外向 K^+ 电流(I_{A})和豚鼠心肌细胞的延迟整流 K^+ 电流(I_{K}),对内向整流 K^+ 通道无影响,提示钩藤碱的抗心律失常作用,除阻滞 Ca^{2+} 通道外与抑制 K^+ 通道也有关。从钩藤总碱中分出另一生物碱异钩藤碱能依剂量性减慢心率,延长窦房结恢复时间和抑制房室传导。

(7) 环常绿黄杨碱 D 和环原黄杨星 A^[118-121]

从小叶黄杨中提取环常绿黄杨碱 D(cyclovirobuxine D, CVB-D)和环原黄杨星 A(cycloprotobuxine A, CPB-A)。药理试验结果表明胺碘酮、CVB-D 和 CPB-A 在等毒性剂量下的抗心律失常的作用相近,但 CPB-A 的治疗指数是 CVB-D 的 1.8 倍,胺碘酮 1.2 倍。

电生理研究结果显示三者均延长 APD 和 ERP,对 APA 和 RP 无明显影响,属Ⅲ类抗心律失常药。在相同浓度时,CPB-A 延长 APD 和 ERP 较 CVB-D 和胺碘酮的作用为强。CPB-A 可降低哇巴因所致豚鼠心肌振荡后电位(DAP)幅度,阻止触发活动产生,可能是抗心律失常作用机制之一。同步记录 AP 和 FC,发现 CVB-D 和 CPB-A 还增强收缩力,可能是由于促进心肌细胞外 Ca^{2+} 跨膜内流或增强胞内 Ca^{2+} 释放所致。

(8) 去甲乌药碱(higenamine, demethylococlaurine)^[122-125]

日本产附子中含有去甲乌药碱,中国产附子中未曾发现,由于含量甚微,为此通过全合成而发展为治疗缓慢性心律失常。经药理研究证明去甲乌药碱对培养乳鼠心肌细胞的搏动频率明显增加,并能对抗自发性心肌细胞团的节律失常;对离体蟾蜍心脏的收缩增加,搏出量增加。对家兔在位心脏的收缩振幅增加;对麻醉和清醒狗心脏血流动力学的血压下降、心率加速、冠脉血流量明显增加,对股动脉血流量改变不明显;对戊脉安和烟碱引起的小鼠缓慢性心律失常模型,去甲乌药碱注入后即可恢复为正常窦性心律,对由甲醛损伤窦房结功能,去甲乌药碱亦有恢复的效果。去甲乌药碱的作用机制与 β 受体激动剂异丙肾上腺素有相似之处,它们增加心率、加强心肌收缩力均可被 β 受体阻滞剂所阻滞,并能增加血浆 cAMP 和激活红细胞膜上的腺苷环化酶的活性,但不及异丙肾上腺素的内在活性,故去甲乌药碱是 β 受体部分激动剂,而对 α 受体的亲和力大于异丙肾上腺素,结果表明去甲乌药碱除通过激活 β 受体外,阻滞 α_1 受体也可能起一定作用。临床试验结果表明,能改善病人房室传导阻滞和窦房结功能,适用于缓慢性心律失常和低排血量的心脏病患者。

(9) 烟酰胺(nicotinamide)及其衍生物^[126-130]

已证明烟酰胺具有正性频率作用,临床上可用于治疗心动过缓的患者。用心房条和电压钳技术研究结果表明,它的正性肌力效应可为 Ver、 MnCl_2 、Nif 和普萘洛尔非竞争性抑制,也观察到烟酰胺可增加 I_{sa} 值,提示它确能促进 Ca^{2+} 内流,作用位点与普萘洛尔和 Ca^{2+} 拮抗剂均不相同。烟酰胺是吡啶类化合物,从中又发现 2[对(二甲氨基)苯乙烯]碘化甲基吡啶(DSPM),对兔有负性频率、负性传导和负性肌力作用,对室内传导无影响,它可降低兔窦房结优势起搏细胞 Sp_4 、 V_{max} 和 APA,延长 SCL 和 APD_{90} ,能完全对抗烟酰胺的正性频率,部份拮抗异丙肾上腺素的正性频率作用,并使房室结不应期延长,证明 DSPM 为一 Ca^{2+} 通道阻滞剂,通过房室结细胞慢通道发挥作用。

(二) 抗心肌缺血药

(1) 丹参(*Salvia miltiorrhiza*)^[131-142]

丹参系唇形科鼠尾草属植物(*Salvia miltiorrhiza* Bunge)的根,是“活血化瘀”常用中药。70 年代将丹参注射液用来治疗心脑血管疾病有良好效果,至今仍为一种常用药在临床使用。丹参注射液经现代药理学的研究结果表明:可增加冠脉流量,保护急性心肌缺血缺氧所致心肌损伤,其作用机制是维持细胞膜的完整性,增加缺血区边缘的毛细血管,有利于侧支循环建立,加快损伤细胞的修复;还具有改善微循环,抗血小板聚集和血栓形成,并能改善血液流变学。清除自由基包括超氧阴离子和羟自由基对心肌细胞的损伤;能促进牛主动脉内皮细胞分泌组织型纤溶酶原激活物,提高 PGI_2 含量,降低 PAI 的活性,从而提高机体抗凝和纤溶活性,维持血管内血流畅通。丹参注射液中的水溶性成分有丹酚酸 A,丹酚酸 B 和丹罗酚酸(rosmarinic acid)是中药抗氧化剂,尤以丹酚酸 A 的抗氧化活性为