

中国中西医结合研究会
微循环专业委员会第一届学术交流会
资 料

Materials of the 1st National Symposium
On the Development of Microcirculation
and Hyoscyamus Researches
Society of Microcirculation Research,
Chinese Association of the Integration
of Traditional and Western Medicine



中国 宁波

一九八七年三月

言

国外对微循环的研究已有30多年历史。有关微循环的生理研究已达相当水平，但对解决微循环障碍的手段一直没有找到。我国的科研工作者，经过20多年的实践和研究，发现并证实了莨菪类药是解决微循环障碍的比较好的手段，也是我国在这一领域研究的优势。在钱潮、祝寿河老一辈专家的开拓下，多年来，经过有志于微循环与莨菪类药研究的人员的长期艰苦努力，在这方面已取得了可喜的成绩。

经国家科协批准，我会——中国微循环与莨菪类药研究学会，正式改名为——中国中西医结合研究会微循环专业委员会。并于1987年3月在宁波召开成立大会，同时举行更名后的首届学术交流会。这次首届交流会，实际上也是我会的第五次全国学术交流会。学会更名以后，将继续与广大会员一起互相交流信息，共同协作科研，在微循环与莨菪类药相结合的研究方面，进行更为深入、更为广泛的研究。

这次会议共收到论文574篇。可以看出，无论在基础研究，还是在临床研究，都较前几届大会有了可喜的进展。经过反复审定，对部分文章进行了删节和文字加工工作，并与中国中西医结合研究会秘书处负责同志商定，汇编成本资料。希望通过本资料，对微循环与莨菪类药研究有所促进。

中国中西医结合研究会
微循环专业委员会

1987年3月

I 类 论 文 目 录

一、基础部分

- 1、莨菪类药研究进展……………宁波市微循环与莨菪类药研究所 杨国栋等 (1)
- 2、莨菪类药物对人工膜相变行为的影响……………中国科学院生物物理所 王苏民等 (5)
- 3、 ^{31}P —核磁共振波谱研究山莨菪碱对磷脂酰乙醇胺脂质体多形性的影响
……………中国科学院生物物理所 黄 芬等 (7)
- 4、山莨菪碱与人工膜相互作用的激光拉曼光谱研究
……………中国科学院生物物理所 孙永泰等 (10)
- 5、山莨菪碱促进心磷脂脂质体形成六角形 II 结构
……………中国科学院生物物理所 黄 芬等 (14)
- 6、山莨菪碱与神经鞘磷脂脂质体的相互作用
……………中国科学院生物物理所 何 琦等 (17)
- 7、山莨菪碱及川芎嗪预防大鼠肺水肿的实验研究 (一)
- 8、山莨菪碱及川芎嗪预防大鼠肺水肿的实验研究 (二)
- 9、山莨菪碱及川芎嗪预防大鼠肺水肿的实验研究 (三)
……………中国医学科学院基础所 戴顺龄等 (22)
- 10、家兔麻疹活疫苗肝损伤模型的建立及山莨菪碱防治效果的实验研究
……………北京友谊医院 任世光等 (37)
- 11、樟柳碱对电刺激膈区引起海马乙酰胆碱 (Ach) 释放的影响
……………中国医学科学院药物所 陈先瑜等 (42)
- 12、几个新合成化合物的抗胆碱作用……………军事医学科学院 林永锻等 (45)
- 13、山莨菪碱治疗 DIC 机理探讨的实验研究……………解放军 301 医院 张 澍等 (51)
- 14、不同剂量的东莨菪碱对呼吸中枢受抑制的家兔的治疗效应
……………解放军总医院 黄念秋等 (63)
- 15、山莨菪碱抗溃疡作用的实验研究……………成都军区成都总医院 蔡有章等 (72)
- 16、东莨菪碱、异搏停对休克家兔迷走神经活动和能量代谢影响的实验研究
……………南京医学院外总教研室 刘中民等 (75)
- 17、失血性与内毒素性休克家兔血浆纤维连接蛋白 (Fibronectin) 含量的动态变化
……………上海医科大学病生室 金惠铭等 (86)
- 18、山莨菪碱对家兔在常氧和低氧条件下肺循环的影响
……………昆明医学院生理室 范亚兰等 (89)

- 19、莨菪类药(调微1号)对细胞膜钙泵活性影响的研究
.....宁波市微循环与莨菪类药研究所 杨国栋等 (99)
- 20、山莨菪碱对磷脂脂质体膜Ca通透性的影响
.....中国科学院生物物理所 谢静平等 (103)
- 21、山莨菪碱对肌质Ca泵活力和转运功能的影响
.....中国科学院生物物理所 谢静平等 (103)
- 22、山莨菪碱与磷脂脂质体的相互作用
.....中国科学院生物物理所 王苏民等 (104)
- 23、电子自旋共振波谱研究山莨菪碱对二棕榈酰磷脂酸脂质体流动性的影响
.....中国科学院生物物理所 黄芬等 (107)
- 24、电子自旋共振波谱及荧光偏振技术研究山莨菪碱对磷脂脂质体流动性的影响
.....中国科学院生物物理所 黄芬等 (111)
- 25、激光拉曼光谱探讨山莨菪碱与膜脂的相互作用
.....中国科学院生物物理所 何建平 (115)
- 26、山莨菪碱对重组于脂质体的大鼠突触膜(Na^+ , $^+\text{K}^+$) - ATP酶活性的影响
.....中国科学院生物物理所 何琦等 (115)
- 27、差示扫描量热法研究莨菪类药物对磷脂脂质体流动性的影响
.....中国科学院生物物理研究所 王苏民等 (116)
- 28、莨菪类药(调微1号)治疗原发性高血压的临床和实验研究
.....宁波市微循环与莨菪类药研究所 杨国栋等 (117)
- 29、莨菪类药(调微1号)生物代谢的实验研究.....江苏省苏州市三院 吴鑫荪 (121)
- 30、莨菪类药(调微1号)残留量排空时值测定.....苏州市三院 吴鑫荪 (125)
- 31、调微Ⅱ号对家兔红细胞膜Na—K—ATP酶及Ca—Mg—ATP酶活性的影响
.....宁波市微循环与莨菪类药研究所 洪方耀等 (127)
- 32、莨菪类药对家兔心肌细胞膜Na—K—ATP酶活性的影响
.....宁波市微循环与莨菪类药研究所 洪方耀等 (130)
- 33、莨菪碱药物预防肠粘连实验研究.....徐州市三院 马祖泰等 (133)
- 34、发病、治疗学的新认识.....宁波市微循环与莨菪类药研究所 杨国栋等 (137)
- 35、东莨菪碱对实验性兔烧伤血液流变学的影响
.....解放军九一医院烧伤科 张向清等 (151)
- 36、山莨菪碱二对差向异构体的合成和分离
.....中国医学科学院药物研究所 谢晶曦等 (154)
- 37、654—2对角叉菜胶所致大鼠脚爪水肿的影响
.....中国医学科学院基础医学研究所 陈祥银等 (156)
- 38、654—2对吸入二氧化硫(SO_2)所致呼吸道血管通透性增高的影响
.....中国医学科学院基础医学研究所 陈祥银等 (157)
- 39、654—2等对肥大细胞中组胺释放的影响
.....中国医学科学院基础医学研究所 陈祥银等 (158)

- 40、654—2对内毒素休克大鼠肝溶酶体膜的保护作用及对白细胞聚集的抑制作用
.....中国医学科学院基础医学研究所 陈祥银等 (159)
- 41、两种莨菪类去水化合物的药理作用.....宁夏医学院药理教研室 彭建中 (160)
- 42、血清甘—胆酸放射免疫分析法对“调微II号”治疗家兔急性肝损害的实验研究
.....江西医学院核医学教研室 蔡锡麟等 (161)
- 43、山莨菪碱对感染性休克过程中花生四烯酸代谢的影响
.....中国协和医科大学 肖殿模等 (165)
- 44、山莨菪碱对急性失血小鼠肝肾组织乳酸含量影响的初步观察
.....上海医科大学 金惠铭 (168)
- 45、山莨菪碱对内毒素休克狗肾血流、肾功能及细胞代谢的影响
.....上海医科大学传染病教研室 袁 曼等 (169)
- 46、山莨菪碱对内毒素休克犬血清 β -葡萄糖醛酸苷酶活力的影响
.....上海医科大学儿科 沈惟堂等 (172)
- 47、内毒素休克发病机理的实验研究.....上海医科大学 童华华等 (174)
- 48、感染性休克的血液生化、血液流变学和甲皱微循环改变
.....上海医科大学传染病教研组 袁 曼等 (178)
- 49、驻极体对小鼠皮肤微循环的影响.....第二军医大学病生室 钟纪根等 (184)
- 50、皮肤微循环的临床研究及其应用.....湖北医学院附一院 曾昭炜 (189)
- 51、颅高压与脑软膜微循环的研究.....湖北医学院附一院 曾昭炜等 (204)
- 52、丹参素对微循环障碍和血浆乳酸含量影响的实验研究
.....上海医科大学病活室 金惠铭等 (207)
- 53、缺氧伴高碳酸血症大鼠脑微血管通透性改变与纤维连接蛋白的关系
.....上海医科大学 陈达信等 (212)
- 54、脑血瘀症患者微循环改变特点临床分析.....辽宁本溪市中心医院 周耀群等 (215)
- 55、甲皱微循环对妊高症预后意义的探讨.....湖北省妇幼保健院 谭永玲 (220)
- 56、健康新生儿甲皱微循环动态观察的研究.....武汉市五院儿科 辛淑华等 (224)
- 57、156例80岁以上老年人甲皱微循环观察.....山东荣军医院 王振法 (229)
- 58、施瓦茨曼现象的微循环障碍及人类相关疾病.....北京友谊医院 任世光 (234)
- 59、感染性休克微循环变化的实验研究和临床观察
.....上海医科大学传染病教研组 童华华 (237)
- 60、山莨菪碱碱 (654—2) 抗休克作用机制的研究进展
.....北京医科大学病生教研室 苏静怡 (243)
- 61、山莨菪碱 (654—2) 的钙拮抗作用
.....北京医科大学病生教研室 唐朝枢等 (250)
- 62、山莨菪碱对E. Coli内毒素与小鼠离体灌流心脏及分离的肝细胞结合的抑制作用
.....北京医科大学病生教研室 唐朝枢等 (254)
- 63、莨菪类药对夏花草鱼浸泡免疫的增效作用
.....浙江省淡水水产研究所 张念慈等 (259)

- 64、应用莨菪类药促鱼类生长试验……………福州市郊区水产技术推广站 赵建培 (264)
- 65、晚血肝硬变病理过程球结膜及肠系膜微循环同步对比观察的动物实验研究
……………湖北中医学院附属医院肝胶水研究组 徐 泽等 (266)
- 66、颅内占位性病变与球结膜微循环关系的初步探讨
……………上海第二医科大学瑞金医院神经外科 张天锡等 (271)

二、临 床 部 分

- 1、心脏微血管的分布和走行……………北京部队总医院 张俊杰等 (277)
- 2、莨菪类药——调微1号改善心肌缺血的探讨……………武汉市八院 刘晓凌等 (283)
- 3、莨菪类药(调微1号)治疗高血粘度16例疗效观察
……………徐州市建筑工人医院 苏 沛 (286)
- 4、山莨菪碱对内毒素休克狗心血管活动的效应
……………上海医科大学生理学教研室 姚泰等 (288)
- 5、莨菪类后(调微1号)治疗缺血性心脏病疗效观察
……………福建省金鸡山疗养院 陈文肖第 (293)
- 6、654—2对平阳霉素所致肺纤维化的影响
……………中国医学科学院基础所 陈祥银等 (301)
- 7、654—2对油酸所致急性肺损伤的影响
……………中国医学科学院基础所 陈祥银等 (302)
- 8、山莨菪碱对慢阻肺患者的肺功能、经皮血氧分压及微循环血流速度的影响
……………解放军总医院 高山培等 (303)
- 9、以卡那霉素加山莨菪碱静滴为主联合化疗治疗复治肺结核50例临床疗效分析
……………海军413医院 程修山 (308)
- 10、重度窒息新生儿复苏术中应用莨菪类药11例初步报告
……………福建省建阳地区医院 陈 忠等 (311)
- 11、东莨菪碱治疗结核性渗出性胸膜炎的疗效观察
……………四川省叙永县人民医院 廖 强等 (312)
- 12、莨菪类药物综合治疗出血坏死性肠炎的临床观察
……………江西省上饶地区医院 夏学德等 (315)
- 13、莨菪浸膏片等治疗消化性溃疡疗效对比观察……………解放军155医院 高堂忠 (318)
- 14、莨菪类药治疗再生障碍性贫血的研究概况……………学会秘书处 (320)
- 15、654—2, 654—2 + 康力龙, 654—2康力与PHA结合治疗268例再生障碍性贫血的临床
观察及实验研究……………河南省再障协作组 (322)
- 16、654—2对大鼠血浆、肝、肾CAMP和CGMP含量的影响
……………河南医科大学 李玉堂等 (327)
- 17、654—2对小鼠造血微环境及造血干细胞的影响
……………河南医科大学 吕淑芳等 (329)

- 18、654-2对骨髓造血细胞及外周血细胞生成的影响
.....空军天津医院 林宏岳等 (333)
- 19、654-2对小鼠尺骨骨髓微循环及股骨造血的影响
.....空军天津医院 邢东芬等 (337)
- 20、山莨菪碱治疗再障甲皱微循环变化.....郑州骨科医院 邢秀芳等 (342)
- 21、山莨菪碱和左旋咪唑联合治疗原发性血小板减少性紫癜疗效分析及实验研究
.....空军天津医院 邢东芬等 (345)
- 22、山莨菪碱治疗糖尿病合并肢端坏疽.....空军总医院糖尿病研究中心 李仕明等 (350)
- 23、山莨菪碱可能有糖皮质激素样作用.....中国医学科学院基础所 陈祥银等 (359)
- 24、休克型流脑及实验性大肠杆菌内毒素休克的研究.....北京友谊医院 祝寿河等 (360)
- 25、山莨菪碱在暴发型流脑综合治疗中的作用及机理的探讨
.....北京友谊医院 祝寿河等 (364)
- 26、小剂量654-2治疗儿童重型乙脑的体会.....江西省第一附院 欧阳信忠 (369)
- 27、莨菪类药治疗重症肝炎22例.....新乡市传染病院 王进义等 (372)
- 28、山莨菪碱治疗脑血栓形成的临床观察
.....化工部十一化建公司职工医院内科 孙 淦等 (376)
- 29、动、静脉注射莨菪类药治疗癫痫416例临床总结
.....山西省平陆县癫痫病医院 赵占民 (379)
- 30、“冻伤灵膏”治疗冻疮的多中心双盲对比及实验研究
.....成都军区总医院 崔极贵等 (385)
- 31、莨菪类药治疗成人晚期感染性休克的研究
.....上海医科大学传染病学教研室 袁 曼等 (390)
- 32、山莨菪碱治疗感染性休克的临床及实验研究——对微循环、细胞代谢及心、肾功能的影响.....上海医科大学 袁 曼等 (394)
- 33、654-2治疗隐匿型肾炎的体会.....解放军254医院 冯淑英等 (404)
- 34、以莨菪类药为主“利尿三步曲”临床疗效观察
.....宁波微循环与莨菪类药研究所 杨国栋等 (406)
- 35、东莨菪碱佐治新生儿硬肿症.....新乡市妇幼保健院 王崇信等 (409)
- 36、莨菪类药治疗妊娠中毒症275例总结.....妊毒症协作组 陈德毅等 (411)
- 37、复方阿托品膜剂局部贴敷治疗宫颈糜烂90例临床观察
.....江苏新沂县医院 刘德芳 (415)
- 38、莨菪类药物治妊娠高血压综合征.....妊高协作组 杨国栋等执笔 (418)
- 39、东莨菪碱治疗212例输血输液反应的疗效观察
.....安徽淮北市矿工总医院 史杏英 (422)

莨菪类药研究进展

宁波市微循环与莨菪类药研究所 杨国栋

江西光学仪器厂医院 姚新民

目前, 莨菪类药(山莨菪碱、东莨菪碱、樟柳碱、阿托品等)的研究, 已引起学术界广泛关注。业已证明, 它具有多种非M受体阻滞作用, 尤其是改善循环、调节神经体液和保护生物膜等作用, 赋予药物新概念。它临床新用涉及多种病症, 疗效好。近几年在中国微循环与莨菪类药研究会指导下, 我国莨菪类药研究生机勃勃, 在1979~1983年, 相继召开四次全国性学术交流会, 大会收到论文1127篇。在1983~1985三年间, 省级以上公开发行人学杂志上发表有关论文165篇(其中临床疗效观察85篇, 药理实验研究60篇)。现就近三年研究进展结合我们的工作^①, 简要讨论如下:

一、莨菪类药与微循环

莨菪类药及其衍生物作为一类生物碱早已成为研究胆碱能系统的工具。当发现它能解除小血管痉挛后, 我国许多学者就开始采用它作为微循环研究的工具。微循环与莨菪类药相结合的研究是方法与手段的结合, 是生理与药理的结合, 是基础与临床的结合。两者相结合, 使当今微循环研究具有中国特色, 广泛应用于临床, 并跻身于世界先进行列。与此同时建立了微循环障碍发病学及其相关疾病的莨菪类药治疗学。

影响微循环因素有四方面: 血液的量和质; 微循环的前后负荷(即左心和动脉, 右心和静脉); 血管和淋巴管; 血管周围的结构。莨菪类药是微循环疏通剂, 它改善微循环不是单纯扩血管, 而在多环节、多部位上改善流态、增加流速、增大流量。初步证明, 莨菪类药在微循环方面作用有: ①调节微血管管径, 能解除血管痉挛, 亦能使降低了阻力的血管保持一定张力, 显示双相调节作用; ②减轻血管内皮细胞损伤, 减少血液渗出; ③改善血液流态, 降低全血比粘度, 使聚集或附壁的血细胞解聚; ④增强微血管的自律运动^②。

修瑞娟应用当代最新技术, 观察和分析了动物皮肤小室微动脉自律运动。证明血流速度和血流量的变化与微动脉自律运动成正比。山莨菪碱能增强微动脉的自律运动。注药后微血管自律运动振幅立即增高, 频率加快, 血流速度和流量明显上升^③。

我们曾采用急性肺水肿的动物模型, 测定肺水肿系数和胸部基础阻抗等项指标, 证明调微Ⅱ号(含东莨菪碱和阿托品)具有预防肺水肿作用^④。在空气栓塞引起的肺循环损伤模型上, 山莨菪碱可以明显减少肺淋巴流量, 提示肺静脉和肺微血管压力降低。在微血管透性增加条件下, 压力的轻微增减, 可显著影响肺血管内水份渗出^⑤。

血液病理性分布是微循环的异常开放和关闭。如感染性休克病人, 大量血液淤积于下肢骨骼肌微循环中, 造成有效血量减少, 原因在支配骨骼肌胆碱能舒血管纤维兴奋。肖殿模

等报告狗内毒素休克时股动脉血流量显著增加, 血浆CGMP增加(提示胆碱能纤维激活)。给山莨菪碱后, 骨骼肌扩张的血管减弱, 血浆CGMP减少。纠正病理分布, 保证内脏供血^①。

心功能也关系到微循环的前后负荷。我们应用放射性核素⁸⁶Kr测定莨菪类药对小鼠心肌营养性血流量的影响。证明调微Ⅱ号增加流量优于潘生丁($P < 0.01$)。对实验性心肌梗塞能明显缩小范围, 减少心电图异常变化。对实验诱制冠脉痉挛有扩冠、抗心律失常和纠正血液动力学紊乱作用^②。韩氏的实验亦证明, 山莨菪碱能缩小大鼠实验性心肌梗塞范围, 并促进梗塞后左室心肌收缩性的恢复^③。

二、莨菪类药调节神经体液作用

第二信使概念随着研究深入逐渐在完善, 业已证明, Ca^{++} 发挥激素效应与环核苷酸有密切关系。CAMP生成后往往通过细胞内 Ca^{++} 浓度而发挥激素效应。细胞内CGMP是在细胞内 Ca^{++} 浓度升高后激活鸟苷酸环化酶而生成。前列腺素能增加大多数组织内CAMP含量。 Ca^{++} 、CAMP、CGMP彼此为相互制约, 相互影响的一个功能调节的整体。环核苷酸在疾病中的意义是居于其广泛生理效应, 其代谢异常涉及多种疾病, 揭示了疾病发生发展的分子机理, 药物作用的分子原理。已知环核苷酸浓度受植物神经控制。交感神经释放去甲肾上腺素作用于细胞, 引起CAMP水平升高, 副交感神经释放乙酰胆碱使CGMP含量增高。祝寿河等采用山莨菪碱治疗暴发性流脑, 病死率降至8.7%。证明莨菪类药作用在于直接阻断M胆碱能受体, 间接阻断 α 肾上腺素能受体, 既能对抗乙酰胆碱引起的平滑肌痉挛, 又对抗去甲肾上腺素引起的微动脉痉挛^④。进一步研究表明莨菪类药能使增高的环核苷酸浓度下降, 调整CAMP/CGMP比率。我们在莨菪类药治愈河豚鱼中毒启示下, 观察了河豚中毒小鼠血浆CAMP及CGMP含量, 两者均明显增高, 前者幅度更大。用调微Ⅱ号预防的动物环核苷酸含量基本保持正常水平^{⑤⑥}。

近年, 发现莨菪类药与细胞花生四烯酸代谢物有关, 继山莨菪碱抑制血栓素合成报告后, 肖殿模等发现山莨菪碱可使内毒素休克狗增高的前列环素显著下降, 血压明显回升, 认为可能与循环功能好转, 改善缺血有关。但Braudi等报告, 刺激胆碱能神经可使人肺释放相当量的前列环素到循环中, 而这种效应可被阿托品阻断^⑦。

我们在原发性高血压患者口服调微Ⅰ号(一种莨菪类药天然生物碱), 测定服药前后红细胞 Ca^{++} - Na^{++} -ATP酶活性变化, 发现服药后基础状态和激发状态的酶活性均显著提高, 增强了细胞钙泵活性加速了钙离子转运出细胞。唐朝枢等在大鼠异丙基肾上腺素心肌损伤模型, 发现山莨菪碱具有明显钙拮抗作用。异丙肾上腺素致心肌坏死主要是细胞外 Ca^{++} 大量进入和积聚于心肌细胞内。在高钾去极化的豚鼠回肠上, 山莨菪碱也显著抑制其对 Ca^{++} 的收缩反应^⑧。

三、莨菪类药的生物膜作用

随着休克研究的微观深入, 苏静怡等发现山莨菪碱抗休克作用不是通过扩张血管增加血流量, 而在于保护细胞, 提高对缺血缺氧的耐受性, 稳定细胞膜^⑨。生物膜是物质、能量、信息的总传递和变换场所。细胞膜是生物膜系统中最为复杂, 功能最多样化的一种, 是

细胞活动的关键调节单位。膜脂一般呈异相，膜的相态决定膜的流动性，与重要生理功能相关。王苏民等用差示扫描热法，比较莨菪类药物对磷脂膜相变行为的影响，证明能改善膜脂相态，膜的流动性随药物浓度而增加，对酸性磷脂膜的作用比中性磷脂膜要强得多。不同药物作用强弱顺序依次为山莨菪碱>阿托品>东莨菪碱>樟柳碱^②。

莨菪类药物能保护溶酶体膜。血浆溶酶体酶，如葡萄糖醛酸苷酶(B-g)、组织蛋白酶D的活性随休克发展逐步升高，山莨菪碱和地塞米松一样可明显降低其活性，离体实验证明它明显抑制胰腺组织匀浆蛋白水解作用，减少毒性多肽的产生。在SMAO休克模型上，肠内局部应用山莨菪碱，药物不吸收入血，证明对小肠粘膜细胞保护作用是抑制缺血小肠溶酶体释放，减弱肠因子作用。在鼠失血性休克模型上也证明山莨菪碱有稳定肝细胞溶酶体的作用^③。在内毒素对多形核白细胞(PMN)的溶酶体释放影响实验，证明PMN中 β -g释放与内毒素激活补体有关，不同剂量的乙酰胆碱与PMN温育，不影响 β -g释放，但乙酰胆碱能明显增加酵母多糖所致 β -g释放，山莨菪碱可明显减弱上述作用^④。

莨菪类药物能保护线粒体膜。细胞内镁大部分分布于线粒体中，休克时肝细胞内镁含量减少，血浆镁持续升高，浓度与休克恶化呈直线相关。在休克低血压期给予山莨菪碱，血浆镁离子升高幅度较小，肝线粒体镁含量比未经山莨菪碱处理的休克组高。电镜观察亦证明，莨菪类药物可使肾细胞线粒体结构较完整，损伤减轻^⑤。

“渗透休克”可反映早期红细胞溶血速率，与膜结构破裂直接关联。我们采用上述方法研究，证明东莨菪碱樟柳碱和阿托品均一定程度使红细胞溶血时间延长，对细胞膜具有保护作用。在细胞损伤及死亡过程中，钙离子在细胞内积聚是重要环节，它可通过多种机理破坏细胞。Proctor等证明 Ca^{++} 通道阻滞剂可减轻休克期间细胞ATP的消耗，并促进细胞ATP水平的恢复。莨菪类药物钙拮抗作用可能是保护细胞的重要机理之一。

莨菪类药物膜作用的认识，摆脱微循环作为药物作用的最小层次的约束，有益于解释莨菪类药物多种药理作用的机理。也是我们提示“信息—效应—能量”发病学观点的基础^{⑥⑦}。膜作用为莨菪类药物从医学延伸到生物学(如农、畜、鱼等)提供了理论基础。短短几年，莨菪类药物已试用于水稻增产，草鱼出血病防治，商品猪瘦肉率的提高，并显示经济效益。

四、莨菪类药物临床应用现状

莨菪类药物的临床新用已涉及多系统近百种病症。莨菪类药物上述多种药理作用是临床治疗多种病症或病症的某一阶段的基础，即治疗学上的共性，如改善微循环，保护细胞膜，莨菪类药物临床疗效不排除配合其它特殊治疗和综合治疗，合理的配伍常加强疗效。如抗痨药配伍山莨菪碱可使结核性胸水消退加快，山莨菪碱配伍扩容、纠酸等综合抗休克，疗效提高。莨菪类不是万金油，有适应症也有禁忌症。剂量常要个体化，而不易掌握。近三年，学会组织大范围协作，按全国统一诊断和疗效判断标准，制订统一实施方案，临床观察了再生障碍性贫血(简称再障)、重症肝炎和冠心病等疗效，结合实验研究阐明机理，已获初步结果。

慢性再障392例，单用山莨菪碱203例，近期有效率42.4%，35例随访一年以上，有效率56.6%；用山莨菪碱和康力龙二联109例，有效率76.2%；用山莨菪碱、康力龙和植物血凝

素三联80例,有效率94%。联合用药后康力龙对肝的损害减少。推荐剂量山莨菪碱 静滴30~40mg/日,晚上加用口服。多项基础研究证明在于改善骨髓微环境。

重症肝炎(包括急性和亚急性)病情凶险,至今各地病死率徘徊在80%。协作组共报告重症肝炎700例,以莨菪类药为主综合疗法病死率50%,其中亚急性疗效更好。用药后上消化道出血,肝肾综合征、脑水肿等并发症明显减少。同期综合治疗(对照组)病死率仍在75%以上。早期使用可明显减少转率(由普通型转为重型)。基础研究提示,莨菪类药治疗重症肝炎基础在于改善微循环,调整免疫功能。电镜观察证实山莨菪碱能减轻肝细胞损害,降低血清GPT,增高血清前蛋白。

调微I号(商品名冠脉苏)治疗冠心病157例,疗程1~3个月,用量3~6片/次,一日三次,显效41.3%,有效43.1%。分别疗效:心绞痛108例,显效42.59%,有效44.45%;胸闷57例,显效33.33%,有效56.14%;心电图有ST-T改善110例,显效45.46%,有效32.73%;观察运动耐受试验41例,显效43.9%有效39.03%。病人用药后甲皱微循环管袢口径和数目,血流速度,均有明显改善。临床上同时发现对高脂血症病人(197例),用调微I号后能降血脂,甘油三脂下降为显著。

上饶地区医院研究的阿托品膜,定位性强,副作用小,可完全吸收。临床协作证明能促进多种创面愈合,如慢性宫颈炎,冻疮,下肢溃疡等,疗效好,也已通过鉴定。

主要参考文献

- (1) 杨国栋,等 科研成果评议书1983
- (2) 杨国栋,等 中华内科杂志1985; 24(3): 171
- (3) 修瑞娟,等 中华医学杂志1985; 65(3): 129
- (4) 饶纬华,等 中华医学杂志1985; 65(7): 389
- (5) 肖殿模,等 中国医学科学院学报1983; 5(3): 202
- (6) 韩启德,等 病理生理学报1985; 1(2): 13
- (7) 祝寿河,等 中华医学杂志1983; 63(5): 257
- (8) 杨国栋,等 中国急救医学1984; 4(4): 32
- (9) 肖殿模,等 中国医学科学报1985; 7(1): 50
- (10) 唐朝枢,等 北京医学院学报1985; 17(3): 165
- (11) 苏静怡,生理科学进展1985; 16(4): 317
- (12) 王苏民,等 中国药理学报1986; 7(2): 114
- (13) 陈祥银,等 中国医学科学院学报1985; 7(4): 304
- (14) Proctdr HJ et al. Circ Shock 1984; 14(2): 107
- (15) 杨国栋 医学与哲学1984; 5(10): 13

莨菪类药物对人工膜相变行为的影响

中国科学院生物物理研究所 王苏民、傅亚珍、李跃贞

中国科学院化学研究所 胡粹青

提要 用差示扫描量热法比较了山莨菪碱、樟柳碱、东莨菪碱及阿托品四种莨菪类药物对酸性磷脂DPPA膜相变行为的影响。膜的流动性随药物的浓度而增加,对酸性磷脂膜的作用均比对中性磷脂膜的要强得多,并在不同程度上出现分相现象。药物作用的强弱顺序为:山莨菪碱>阿托品>东莨菪碱>樟柳碱,与中性磷脂DPFC的结果一致。

关键词 山莨菪碱; 樟柳碱; 东莨菪碱; 阿托品; 磷脂脂质体; 相变; 差示扫描量热法; 相分; 膜流动性

生物膜主要由类脂与蛋白质所组成,并以类脂双分子层为基本骨架。膜脂一般呈异相,膜的相态决定膜的流动性,与膜的重要生理功能关系密切。药物与细胞作用时首先须通过细胞膜,但以往对药物作用的探讨主要着重研究其与膜上专一蛋白受体的作用,忽视了药物与膜脂相互作用的研究。本文用DSC研究了山莨菪碱、樟柳碱、东莨菪碱和阿托品对DPPA膜相变行为的影响,旨在对药物作用的分子机制进行探讨,并为筛选新药寻找途径。

材料与方法

二棕榈酰磷脂酸(dipalmitoyl phosphatidic acid, DPPA)美国Sigma产品。Hepes(N-2-羧乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸),瑞士Fluka产品。山莨菪碱(anisodamine)、樟柳碱(anisodine)、东莨菪碱、阿托品,成都制药一厂产品,经进一步纯化。

脂质体制备 磷脂和药物分别溶解,按所需mol%混合,真空干燥成薄层,放置过夜,以Hepes液悬浮,超声振荡10min,浓缩至适当浓度。另以不加药物的纯磷脂脂质体悬液为对照。操作见前文^①。

差示扫描量热测定 perkin-Elmer DSC-2B型差示扫描量热计,辅以内冷却器Ⅱ,温度均经标定。升温速率5 K/min,量程4.2mJ/s, N₂氛,采用密封式样品盘,以空盘作参考,相变温度T_m以峰顶温度表示。每一实验采用两批样品,每批样品重复扫描两次。

结果与讨论

阿托品、东莨菪碱、樟柳碱均使DPPA脂质体的晶相-液晶相相变温度降低,即流动性增加(图1),与前文报道的山莨菪碱作用于DPPA脂质体的结果极为相似。膜的流动性均与药物浓度成正比。随着药物浓度的增加,虽峰形变宽,峰的对称性降低,但峰面积未见明显变化,表明其机制与作用中性磷脂二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPFC)脂质体相似,同属“触发机理”,即药物分子主要与膜脂双层两侧类脂分子的极性头部相互作用,从而影响

膜的相变温度与流动性。但药物对 DPPA 脂质体的作用比 对 DPPC 脂质体的作用强得多, 表现在:

相变温度 T_m 降低多 莨菪类药物对 DPPC 脂质体相变温度的影响, 以山莨菪碱作用最大。在山莨菪碱浓度为 30 mol% 时仅使 DPPC 的相变温度降低 10 $^{\circ}$, 而使 DPPA 膜原峰的相变温度下降 10 $^{\circ}$ 左右^②。阿托品、东莨菪碱、樟柳碱对 DPPA 膜的作用与山莨菪碱一样比 对 DPPC 膜的作用强得多。这是因为 DPPA 系酸性磷脂, 带有负电荷, 而 DPPC 属中性磷脂, 药物与磷脂分子的极性头部作用, 故与 DPPA 的作用必然比 DPPC 的强。上述结果有力地支持莨菪类药物与磷脂脂质体的作用为触发机理。

出现分相现象 四种莨菪类药物与 DPPC 膜作用仅使相变温度稍有下降, 相变协同性仍保持良好, 无分相现象。但与 DPPA 脂质体作用则相变峰形变宽, 对称性降低, 并均在不同程度上出现分相现象, 即在 DSC 热曲线上呈现两个相变峰, 表示其相互作用较强。药物的加入使原 DPPA 相变峰峰温逐渐降低, 并随药量的增加, 低温部分有新峰出现, 此低温峰系药物与 DPPA 结合后的相变峰。山莨菪碱、阿托品与 DPPA 膜结合后的新峰峰温均为 310 K 左右。药物浓度继续增加, 可看到低温峰面积逐渐增加, 高温峰面积随之相应减少, 山莨菪碱为 50 mol% 时, 高温峰已完全消失, 仅存单一的低温峰, 表示 DPPA 分子全部与药物结合。

比较上述四种莨菪类药物对 DPPA 膜的作用, 可看到药物分子结构的空位位置以及极性基团的影响。当山莨菪碱、阿托品、东莨菪碱的加入浓度分别为 10, 30, 50 mol% 时, 出现分相现象, 表明这四种药物对 DPPA 作用强弱是有差别的, 其顺序为山莨菪碱 > 阿托品 > 东莨菪碱 > 樟柳碱, 与和 DPPC 膜作用的强弱次序一致。山莨菪碱与阿托品的作用较东莨菪碱、樟柳碱为强, 可能由于后两者的分子上均具有三元杂环, 空间位阻大, 影响其扩散至膜层及与脂双层表面极性基团的紧密作用。山莨菪碱与膜的作用强于阿托品, 可能是因为它分子上多一较活泼的极性基团——仲羟基。但东莨菪碱与樟柳碱相比, 后者的分子上虽也多一极性基团, 然而与膜的作用却弱于前者, 可能是由于樟柳碱分子上多的是一叔羟基, 而叔羟基上的氢原子不如仲羟基上的活泼, 其对膜极性作用的加强尚不足以补偿多一极性基团所引起的位阻影响。

相变假说^{③④}认为药物通过改变膜的相态, 影响膜蛋白的构象, 是药物对生物膜作用的可能的重方式。用差示扫描量热法可研究麻醉药对膜相变行为的影响^{⑤-⑧}, 对抗肿瘤药等也已开始进行探索^{⑨-⑪}。我们的结果表明莨菪类药物确能改变膜脂相态, 并有助于其药理探讨。

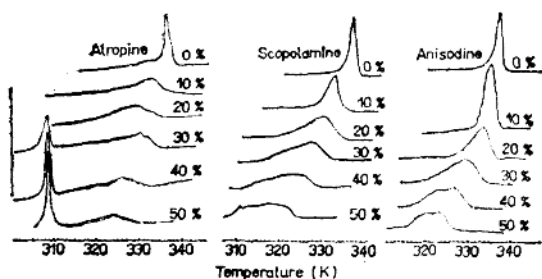


Fig 1. Differential scanning calorimetry (DSC) curves after 3 henbene drugs 0-50 mol% on the gel to liquid-crystalline transition of dipalmitoyl phosphatidic acid (DPPA) liposomes. Heating rate = 5 K/min; range setting = 4.2 mJ/s; N₂ atmosphere.

参 考 文 献

- 1 王苏民、胡粹青、黄 芬、傅亚珍、章正廉、董仁杰。科学通报 1983; 28: 60
- 2 王苏民、胡粹青、黄 芬、傅亚珍、章正廉、董仁杰。同上1983; 28: 878
- 3 Trudell JR, Anesthesiology 1977; 46: 5
- 4 Lee AG, Nature 1976; 262: 545
- 5 Papahadjopoulos D, Jacobson K, Poste G, Shepherd G, Biochim Biophys Acta 1975; 394: 504
- 6 Bach D, Raz A, Goldman R, Ibid 1976; 436: 889
- 7 Jain MK, Wu NM, J Membr Biol 1977; 34: 157
- 8 Frenzel J, Arnold K, Nuhn P, Biochim Biophys Acta 1978; 507: 185
- 9 Goldman R, Facchinette T, Raz A, Bach D, Shinitzky M, Ibid 1978; 512: 254
- 10 Rudolph LJ, Stamp D, Ibid 1979; 586: 137
- 11 Goormaghtigh E, Chatelain P, Caspers J, Ruysschaert JM, Ibid 1980; 597: 1

^{31}P —核磁共振波谱研究山莨菪碱 对磷脂酰乙醇胺脂质体多形性的影响

中国科学院生物物理研究所 黄 芬 王苏民

生物膜上类脂分子具有适应多种相的能力,膜类脂除主要形成脂双层结构外,在一定条件下,还能形成非双层类脂结构,其中包括六角形(H_{11})结构,这种现象称为膜类脂的多形性。这种六角形结构(H_{11})与生物膜的某些生理功能有关,如细胞融合、跨膜运送等等。影响生物膜上类脂分子从脂双层转变为六角形(H_{11})结构的因素很多,如温度、类脂组成、 PH 、二价阳离子以及药物等^{①②}。本文用 ^{31}P -NMR(核磁共振波谱)技术,研究中药有效成份山莨菪碱对卵黄磷脂酰乙醇胺形成六角形(H_{11})的影响,山莨菪碱可促进卵黄磷脂酰乙醇胺脂质体从脂双层向六角形(H_{11})结构转变。

材 料 和 方 法

卵黄磷脂酰乙醇胺系英国BDH与Koche Light产品,未经进一步提纯。山莨菪碱溴氢酸盐为成都第一制药厂产品,Tris系英国BDH产品,重水为北京化工厂生产。

脂质体制备: 25毫克卵黄PE(磷脂酰乙醇胺)(氯仿溶液)置小烧杯中抽干成膜,在真空干燥器中放冰箱内过夜除去残余溶剂。干燥磷脂加入Tris-HCl缓冲液(10mM, PH 7.0,

含重水80%)使磷脂重悬,磷脂最终浓度为20毫克/毫升,45℃超声10分钟(H 66025-P 超声清洗器,10—15KHz,250氏形成脂质体。山莨菪碱与卵黄PE混合脂质体(60:70克分子%)除将山莨菪碱水溶液加至PE中混匀制膜外,其余操作同上。

^{31}P -NMR谱用Varian XL-200型傅里叶变换式核磁共振波谱仪测定,80MHz,谱线累加2200次,90°脉冲,脉冲间隔时间10微秒,扫宽8KHz,脉冲延迟时间2秒。10mm管测试。

二、结果与讨论

^{31}P -NMR技术是研究生物膜类脂分子从脂双层转变为六角形(H_{11})结构最有效的方法,实验证明^①,含不饱和脂肪酰链的PE脂质体在低温时为脂双层排列,从 ^{31}P -NMR谱上可观察到宽的不对称峰形,即高场峰,低场肩的典型峰,当温度上升至超过PE相变温度10℃左右时,则可从 ^{31}P -NMR谱上看到高场肩,低场峰的六角形(H_{11})图形。我们用卵黄PE脂质体,分别在22℃、30℃、45℃与60℃时测定其 ^{31}P -NMR谱,亦可观察到类似谱形(图1),这种由脂双层转变为六角形(H_{11})结构直接受温度的影响。

从含30克分子%山莨菪碱的卵黄PE脂质体的 ^{31}P -NMR谱上可观察到20℃时卵黄PE已开始从双层向六角形(H_{11})转变,峰形顶端劈裂,随着温度上升,低场肩逐渐消失而转变为高场肩的谱形。从图2可观察到含山莨菪碱卵黄PE脂质体从脂双层转变为六角形(H_{11})的过程,与卵黄PE比较谱形有明显变化。这说明山莨菪碱在室温时就能促进卵黄PE脂质体从

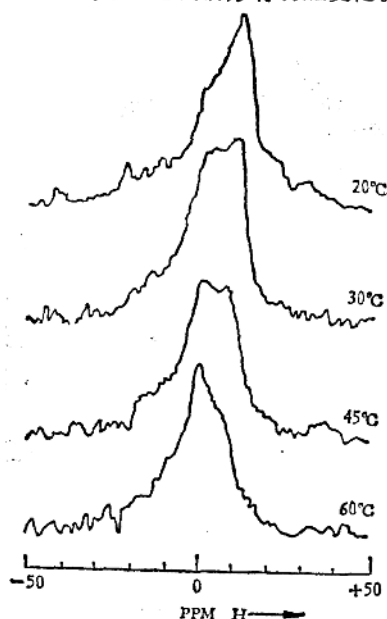


图1 卵黄PE脂质体的80 MHz ^{31}P -NMR谱

谱宽8 KHz, 90°脉冲,脉冲间隔时间10微秒,样品20毫克/毫升,于10 mm管测试,累加2200次

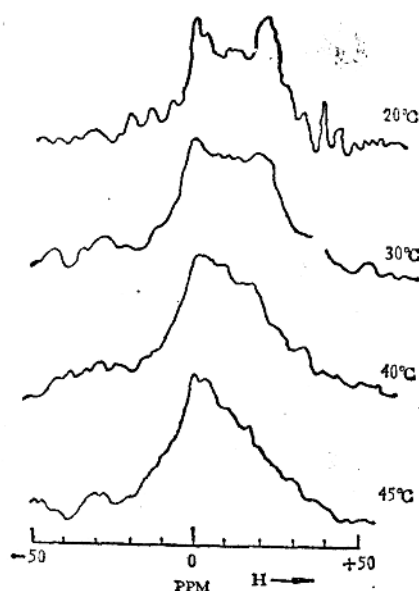


图2 卵黄PE脂质体(含山莨菪碱30克分子%)的80 MHz ^{31}P -NMR谱

谱宽8 KHz, 90°脉冲,脉冲间隔时间10微秒,卵黄PE脂质体(含30克分子%山莨菪碱)20毫克/毫升于10 mm样品管测试,累加2200次

脂双层结构向六角形 (H_{II}) 结构转变。这种现象与某些多肽抗菌素加入人工合成含不饱和脂酰链的PE脂质体内也能促进PE形成六角形 (H_{II}) 结构相似^②。

生物膜上含有多种类脂, 这些类脂分子的生理功能尚不清楚, 膜类脂分子除主要形成脂双层结构外还有非双层类脂相存在, 是近几年来一个新的发现, 引起不少人的兴趣, Verkleij 以及 Cullis 等曾进行了不少工作, 同时还研究了各种因素对各种类脂形成六角形 (H_{II}) 的影响。山莨菪碱对胆碱能神经功能有抑制作用, 能改善微循环, 治疗中毒性休克, 对有机磷中毒有显著解毒作用。我国在临床上应用广泛, 但药物作用机理尚不清楚。我们曾用差示扫描量热法等手段研究山莨菪碱对 DPPC (二棕榈酰磷脂酰胆碱)、DPPA (二棕榈酰磷脂酸) 脂质体的影响。山莨菪碱均能增加上述人工膜的流动性^③。我们的实验中又发现山莨菪碱能促进卵黄PE脂质体形成六角形 (H_{II}), 这种现象是一个有兴趣的问题。据文献报道, Ca^{2+} 可诱发 DPG (心磷脂)、PS (磷脂酰丝氨酸) 以及 PG (磷脂酰甘油) 脂质体从脂双层转变为六角形 (H_{II})^④。短杆菌肽能促使人工合成含不饱和脂肪酸PE脂质体形成六角形 (H_{II})^⑤。山莨菪碱是作用于中枢神经的药物, 它在室温就能开始促进PE向六角形 (H_{II}) 结构转变, 可能是使PE的分子形状由脂双层结构的圆柱形转变为椎形分子, 即六角形 (H_{II}) 结构, 从而产生药效。进一步的研究正在进行中。

参 考 文 献

- [1] Cullis, P. R. and De Kruijff, B., *Biochim. Biophys. Acta*, 559(1979), 399—420.
- [2] De Kruijff, B., Cullis, P. R. and Verkleij, A. J., *Trends Biochem. Sci*, 5 (1980), 79—83.
- [3] Verkleij, A. J., De Maagd, R., Leunissen-Bijvelt, J. and De Kruijff, B., *Biochim. Biophys. Acta*, 684(1982), 255—262.
- [4] Cullis, P. R. and De Kruijff, B., *Biochim. Biophys. Acta*, 313(1978), 31—42.
- [5] Van Echteld, C. J. A., Van Stigt, R., De Kruijff, B., Leunissen-Bijvelt, A. J. and De Gier, J., *Biochim. Biophys. Acta*, 648(1981), 289—291.
- [6] 王苏民等, 科学通报, 28 (1983), 1: 60—62.

山莨菪碱与人工膜相互作用的激光拉曼光谱研究

中国科学院生物物理研究所, 孙永泰 王苏民

山莨菪碱是我国首先自莨菪类植物分离、提纯并应用于临床的新药,它对胆碱能神经功能有抑制作用,能改善微循环,治疗中毒性休克。它的药理作用目前正在进一步研究。一般认为,药物作用的途径必须通过细胞膜进而对细胞发生作用。研究生物膜的结构与功能常用脂质体作为模型。因此,研究山莨菪碱和脂质体的相互作用,将有助于了解药物作用于生物膜的分子机理。拉曼光谱可以得到分子振动的详细信息。同时,它是检测膜脂相变和环境微扰的有用技术。膜脂的构象变化主要反映在C—H伸缩振动($2800-3100\text{cm}^{-1}$)和C—C伸缩振动($1000-1200\text{cm}^{-1}$)模式上^①。

用差示扫描量热法,电子自旋共振波谱法等技术研究山莨菪碱和人工膜的相互作用已有报道^{②③},本文用激光拉曼光谱技术研究药物与二棕榈酰磷脂酰胆碱脂质体的相互作用。除观察了上述两频率范围的变化外,发现药物与胆碱基团的作用是明显的。

一、材料和方 法

山莨菪碱氢溴酸盐,成都第一制药厂产品。二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC),美国Sigma公司产品。

脂质体制备:磷脂浓度为 100mg/ml ,药物按克分子比加入,在略高于DPPC的相变温度下超声振荡而成。体系呈微白色乳状,在整个实验过程中不发生沉淀。

拉曼光谱由Jy T-800三单色器光谱仪获得,激光波长 $5145\text{\AA}$,功率 400mw ,狭缝宽 $600-800\mu$,灵敏度 3×10^3 光子计数满标度,时间常数1秒,扫描速度1波数/秒。频率准确度 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 。

谱仪配置Nicolet 1180计算机作信号平均,重复扫描4—8次。实验至少重复三次,取平均值。

二、结 果

1. $2800-3100\text{cm}^{-1}$ 范围 此范围两个最显著的谱带是 2883cm^{-1} 和 2847cm^{-1} ,前者属于反对称甲基C—H伸缩振动模式,后者属于对称次甲基C—H伸缩振动模式,并与 CH_2 剪式振动的倍音的费米共振有关。两峰强度比的变化主要是由于碳氢链中扭曲式异构体的形成及