

文章编号:1002-4026(2007)03-0061-04

# 环磷酸腺苷的临床应用进展

党立,王希敏,韩利文,王雪,侯海荣

(山东省科学院生物研究所,山东 济南 250014)

**摘要:**环磷酸腺苷(cAMP)是机体内的重要物质,被称为细胞第二信使。药理试验表明,外源性环磷酸腺苷具有舒张平滑肌、扩张血管、改善肝功能、促进神经再生、改善心肌缺氧等多种药理作用。本文介绍了近几年环磷酸腺苷临床治疗心血管疾病、甲亢、神经系统疾病、肝胆疾病和呼吸系统疾病的应用进展。

**关键词:**环磷酸腺苷;临床;进展

**中图分类号:**R541.6 **文献标识码:**A

## Progresses on the Clinical Application of cAMP

DANGLi, WANG Xi-min; HAN Li-wen, WANG Xue, HOU Hai-rong

(Institute of Biology, Shandong Academy of Sciences, Jinan 250014, China)

**Abstract:** Cyclic Adenosine-3',5'-Monophosphate(cAMP) is an important compound in organism, and it is known as the "second messenger" in the cell. Many experiments have shown that cAMP has multiple pharmacological actions such as relaxing smooth muscle, expanding blood vessel, improving liver function and promoting nerve regeneration. The paper reviews the clinical advances of cAMP in treating cardiovascular disease, hyperthyreosis, nervous system disease, hepatopathy, cholic disease and the disease of respiratory system.

**Key words:** cAMP; clinical; progress

环磷酸腺苷(Cyclic Adenosine-3',5'-Monophosphate,简称cAMP)是核苷酸的衍生物,它是人体内具有传递含氮激素作用的重要物质。当含氮激素从某一细胞分泌后随体液运行到靶细胞,作用于细胞膜上的特异受体时,激活细胞膜内的腺苷环化酶,此酶在 $Mg^{2+}$ 或 $Ca^{2+}$ 存在的条件下,使细胞中的三磷酸腺苷(ATP)转化为cAMP,再由cAMP激活蛋白质激酶,由蛋白质激酶再激活多种酶系而起强大的生理效应。故称含氮激素为第一信使,cAMP为第二信使。

cAMP广泛存在于各种细胞中,对细胞的功能和代谢起着重要的调节作用。药理试验表明,外源性cAMP具有舒张平滑肌、扩张血管、改善肝功能、促进神经再生、抑制皮肤外层细胞分裂和转化异常细胞的功能,可促进呼吸链氧化酶的活性、改善心肌缺氧等。现将近几年外源性环磷酸腺苷的临床应用综述如下:

### 1 治疗心血管疾病

环磷酸腺苷(cAMP)为核苷酸衍生物,是细胞内参与调节物质代谢等生物学功能的重要物质,具有营养心

收稿日期:2007-03-18

作者简介:党立(1972-),女,助理研究员,主要从事天然活性物质研究。E-mail:yinyang@keylab.net

肌、正性肌力、舒张血管、抗心律失常等作用。cAMP 作为生命信息传递的第二信使,可使细胞膜上  $\text{ATP}\cdot\text{Ca}^{2+}$  复合物中的  $\text{Ca}^{2+}$  释放,以改变细胞膜的功能;还可使肌浆网内的  $\text{Ca}^{2+}$  进入肌纤维,从而增强心肌收缩力,增加心排出量,并扩张冠状动脉。临床观察表明外源性环磷酸腺苷(cAMP)进入体内可直接或间接激活一系列蛋白激酶,增加磷酸化酶的作用,在缺氧时可使糖原分解以供应能量,从而促使呼吸链氧化酶的活化,改善心肌缺氧;抑制自由基的产生,防止缺血再灌注损伤;提高血中 cAMP 的浓度,从而减轻缺血后的炎性反应,改善缺血导致的毛细血管通透性改变。

### 1.1 用于充血性心力衰竭(CHF)

充血性心力衰竭(CHF)是老年人死亡的主要原因之一,主要因心脏收缩功能障碍引起心排血量减少,其表现为左室扩大、左室 LVEDd 增大、LVEF 降低等。研究表明环磷酸腺苷对慢性充血性心力衰竭急性发作期、急性加重期都有明显治疗作用。将 65 例慢性充血性心力衰竭急性发作期(CHF NYHA ~ 级)住院患者分为环磷腺苷治疗组(33 例)和对照组(32 例),治疗 2 周后,两组总有效率分别为 87.9% 和 75.0%,具有显著差异( $P < 0.05$ )。认为环磷腺苷对治疗各种原因引起的 CHF 急性加重期疗效显著,对心衰引起的各种症状体征有明显改善,且未见明显不良反应,是治疗各种原因所致 CHF 急性发作期的安全有效的辅助药物<sup>[1,2]</sup>。92 例 CHF 患者按入院先后顺序随机被分为治疗组及对照组(各 46 例),治疗组在常规治疗基础上采用环磷酸腺苷静脉滴注 1 次/d,疗程 7~10d,结果两组心功能总有效率分别为 84.78% 和 65.22%,有显著性差异( $P < 0.05$ )。超声心动图各项指标改善也有显著性差异( $P < 0.05$ ),认为环磷酸腺苷治疗充血性心力衰竭疗效确切、安全,无明显毒副作用<sup>[3]</sup>。

### 1.2 用于缺血性心脏病患者围术期

冠脉搭桥手术中维持血流动力学平稳,保持心肌氧供耗平衡是非常重要的。陶星等<sup>[4]</sup>将不停跳冠状动脉搭桥手术的 24 例患者(术前经冠状动脉造影均确诊为 3 支病变)随机分为实验组(A 组)和对照组(B),手术开始进胸之前先记录给药前基础值,进胸后 A 组单次静脉注射环磷酸腺苷 80 mg,随后用微量泵以  $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  的速度持续静脉滴注至手术结束。B 组用生理盐水代替环磷酸腺苷,给药方法相同。结果发现使用 cAMP 后与使用前相比患者的 CI 和 SVI 有显著增加,与对照组比较也有显著性差异,表明 cAMP 可增加心肌收缩能力,增强心脏的泵血功能。与此同时,cAMP 还降低了 SVRI 和 PVRI,使左、右心室的后负荷都减小,减轻了心脏的射血阻力。另外,cAMP 组的 PAWP 与用药前和对照组相比降低也较显著,间接表明左心室前负荷也同时减轻。说明 cAMP 可通过增强心肌收缩、降低心脏的前后负荷,从而改善心脏的泵血功能。手术本身以及某些药物可以使  $\beta$ -AR-cAMP 系统下调,从而降低受体对激动剂的反应性,引起第二信使的含量降低及生理作用减弱,不利于正常心功能的维持,这就为术中补充外源性的 cAMP 提供了理论依据。易斌等<sup>[5]</sup>对 86 例存在心肌缺血或 ECG 证实有 ST 段下降的腹部外科手术病人进行观察研究,结果术中对照组出现明显的 ST 段下降和 RPP 升高,与环磷酸腺苷组有显著性的差异( $P < 0.05$ )。环磷酸腺苷组的术后心肌酶指标的升高程度较对照组为低,在 CK、CKMB 两个酶上有显著性差异( $P < 0.05$ )。薛广星等<sup>[6]</sup>的研究结果也证明了在胃大部切除术中应用环磷腺苷对心肌缺血的良好防治作用。

### 1.3 治疗病毒性心肌炎

刘华君等<sup>[7]</sup>对 60 例急性病毒性心肌炎患儿进行了治疗观察,治疗 1 个月后治疗组(环磷腺苷+大剂量维生素 C+极化液)和对照组(大剂量维生素 C+极化液)的心电图、CK-MB 恢复正常的有效率相比较,有显著性差异( $P < 0.05$ ),而 TnT 转阴率无显著性差异( $P > 0.05$ ),总有效率明显高于对照组。所以认为环磷腺苷对治疗小儿急性病毒性心肌炎有一定疗效,值得在儿科临床推广应用。

### 1.4 纠正心律失常

窦性心动过缓是老年人常见的心律失常,影响老年人的生活质量,临床上常用阿托品、麻黄碱、异丙肾上腺素等药物治疗,但往往效果不确切,且有明显的副反应,甚至可导致严重的后果。王顺银等<sup>[8]</sup>采用环磷酸腺苷与生脉注射液联合应用,临床观察其对窦性心动过缓病人的治疗效果。治疗组 68 例应用环磷酸腺苷及

生脉注射液,而对照组 66 例应用三磷酸腺苷,每天静注 1 次,连续 2 周,结果两组在临床症状改善、心电图、24hDGG 方面均有显著性差异;生活质量的定量评分和定性观察均有显著性差异。认为环磷酸腺苷与生脉注射液连用治疗老年人各种病因所致的窦性心动过缓有明显疗效,既安全,副反应又小。试验表明其近期疗效较好,远期疗效有待进一步观察。

## 2 治疗甲亢

甲亢病人由于心肌缺氧,有明显的心慌症状,并且因为甲状腺激素刺激心肌的 TRB 受体,导致心率加快,心动过速,还刺激细胞膜的 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP 酶,消耗大量 ATP,从而促进线粒体的氧化磷酸化反应,导致氧耗和产热增加,从而出现乏力症状。王蕾等<sup>[9]</sup>对 172 例甲亢患者每日静脉滴注 cAMP 120mg,14 天后 cAMP 治疗组心慌、乏力症状明显改善。环磷酸腺苷能够增加细胞浆钙离子浓度,并能够改善细胞的缺氧状态,这可能是环磷酸腺苷改善乏力和心慌症状的主要原因。由于环磷酸腺苷并不影响甲状腺激素对 TR 的作用,因此对于心动过速的影响并不大。同样,由于 cAMP 对于甲状腺激素的合成和释放没有影响,因此并不影响 TSH、FT3、FT4 的恢复速度。

## 3 治疗神经系统疾病

作为最重要的胞内信使之一环磷酸腺苷通过细胞信号传导,在体内多种生物化学反应包括创伤修复中起着重要作用。有研究报道环磷酸腺苷能促进神经元突起生长,神经元胞内环磷酸腺苷的水平与神经元的突起生长能力密切相关<sup>[3]</sup>。通过观察在大鼠脊髓损伤修复实验中,在体内给予 cAMP 能诱导大鼠脊髓损伤后神经再生。在大脑运动皮层和在脊髓损伤局部给予,都能诱导明显的脊髓神经轴突再生,在蛛网膜下腔连续给予可以减轻脊髓神经纤维病变,导致脊髓损伤区极少量皮质脊髓束纤维存在,可能有利于脊髓损伤的修复<sup>[10]</sup>。近年来的研究表明,环磷酸腺苷能模拟神经生长因子促进神经生长、存活和分化的作用。通过靶肌肉注射环磷酸腺苷,部分环磷酸腺苷被吸收进入血液作用于脊髓神经元,另一部分可能使肌细胞内环磷酸腺苷浓度增高,再通过神经肌肉接头,达到神经损伤区而发挥神经再生作用。另外,靶肌肉注射环磷酸腺苷可以对靶肌肉发挥局部营养作用,能有效防止靶肌肉的萎缩,保持神经运动终板活性,利于神经再生后的功能恢复。但环磷酸腺苷对周围神经再生的作用机制尚不清楚,有待进一步研究<sup>[11]</sup>。

## 4 治疗肝胆疾病

慢性淤胆型肝炎突出的临床表现是肝内胆汁淤积,其黄疸持续时间较长且不易消退,常导致肝功能的进一步恶化。临床采用 cAMP 联合 FDP 治疗慢性淤胆型肝炎,发现在促进肝功能恢复的同时可显著促进黄疸的消退、消除或改善肝内胆汁淤积。其作用机理可能为:使用 cAMP 提高了血浆和肝细胞内 cAMP 的含量,从而提高胆汁流量,增加胆汁的排泄;FDP 能够促进肝细胞内 ATP 的合成改善肝细胞的缺氧与恢复其功能,还能促进肝细胞内钾离子、钠离子的交换,对细胞内钠离子的滞留有明显改善作用,从而促进肝细胞水肿消退,胆小管压迫淤胆现象亦随之改善,从而胆汁流畅,黄疸消退。由于两药的退黄机制不同,合用效果良好,且无不良反应<sup>[12]</sup>。

## 5 治疗呼吸系统疾病

支气管哮喘发作主要是由于支气管平滑肌痉挛所致,引起支气管哮喘的原因很多,但一般认为与免疫学异常和自主神经功能紊乱有关。目前认为这两类病因在分子水平上都与 cAMP/cGMP 比值减少有关。细胞内 cAMP/cGMP 比值对支气管平滑肌的张力有直接作用,任何能增高 cAMP/cGMP 比值的介质或物质均可使支气管舒张,反之则使其收缩。临床观察表明 cAMP 有改善心肌缺氧,扩张冠脉,增强心肌收缩力,增加心脏排血量等作用,无明显不良反应,适用于合并有心力衰竭的患儿<sup>[13]</sup>。刘红等<sup>[14]</sup>报道在常规治疗的基础上加

用cAMP(美心力)治疗慢性喘息型支气管炎32例,对照组33例,治疗组疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ )。作者分析认为慢性喘息型支气管炎的病理生理机制为支气管痉挛与各种炎症细胞特别是肥大细胞、嗜酸性粒细胞等释放炎症介质及细胞因子有关。同时也与呼吸道平滑肌细胞上 $\beta_2$ 受体兴奋障碍或迷走神经过度兴奋有关。长期大剂量使用 $\beta_2$ 受体激动剂会引起平滑肌细胞氧化损伤或插入细胞膜双层磷脂结构等方式使得 $\beta_2$ 受体数目下调和功能障碍,细胞内cAMP生成不足。本组使用的美心力其有效成份cAMP有较强的细胞穿透力,直接提高了细胞内cAMP的浓度,使游离 $Ca^{2+}$ 减少,支气管扩张,起到平喘作用。因此,在常规治疗无效时可试用环磷腺苷。

综上所述,cAMP在临床上可用于多种疾病的治疗,并且未发现有明显的副作用,具有较高的临床应用价值,其具体作用机制和使用方法有待于进行深入研究。

### 参考文献:

- [1] 韩灵芝,代学武.环磷腺苷在慢性充血性心力衰竭急性发作期的辅助治疗作用[J].基层医学论坛,2005,9(11):987-988.
- [2] 回皓升,梁高燕,吴铿.环磷腺苷治疗慢性充血性心力衰竭急性加重期的临床疗效研究[J].医师进修杂志,2005,28(4):32-33.
- [3] 陆玉丽,何孟国,任南沙,等.环磷酸腺苷注射治疗充血性心力衰竭的临床观察[J].心血管康复杂志,2006,15(1):49-50.
- [4] 陶星,田鸣,槐庆元.注射用环磷酸腺苷对冠脉搭桥手术患者围术期血流动力学的影响[J].中华医学杂志,2006,86(12):859-861.
- [5] 易斌,曹剑,唐小平,等.环磷酸腺苷与术中心肌缺血的研究[J].重庆医学,2002,31(6):475-477.
- [6] 薛广星,刘松峰.环磷腺苷防治胃大部切除术中心肌缺血的效果观察[J].实用诊断与治疗杂志,2005,19(10):739-740.
- [7] 刘华君,许红波,汤雪晴,等.环磷腺苷治疗小儿急性病毒性心肌炎的疗效观察[J].四川医学,2006,27(5):535-536.
- [8] 汪顺银,熊华峰,张耿新.生脉注射液联用环磷酸腺苷对老年窦性心动过缓病人心率及生活质量的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(3):204-205.
- [9] 王蕾,孙中安,张莹,等.环磷腺苷(cAMP)在甲状腺机能亢进患者的应用[J].社区医学杂志,2006,4(1):74-75.
- [10] 陈向荣,游思维,金大地.环磷酸腺苷在大鼠脊髓背侧半切损伤修复中的作用[J].中华外科杂志,2005,43(8):517-521.
- [11] 冯亚高,洪光祥.靶肌肉注射环磷酸腺苷对周围神经再生的作用.中国临床康复[J].2006,10(30):107-109.
- [12] 詹雨林,李国航,杨志援.环磷酸腺苷联合果糖二磷酸钠治疗慢性淤胆型肝炎的疗效观察[J].青海医药杂志,2001,31(6):10-11.
- [13] WINGETT D,NIHLSON CP.Divergence in NK cell and cyclic AMP regulation of T cell CD40L expression in asthmatic subjects[J].Journal of Leukocyte Biology,2003,74(4):0741-5400.
- [14] 刘红.环磷腺苷治疗慢性喘息型支气管炎疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2004,14(5):290-291.