

## 内源性类洋地黄物质的临床研究进展

第三军医大学附属第三医院 徐有奇综述 袁立功 谭天秩\*审

**提要:**用洋地黄药物时应定期监测血中浓度,防止过量出现中毒反应。近年来发现机体内存在一种洋地黄物质,因其含量波动较大,所以在监测时应引起重视。本文简介类洋地黄物质的生理变异及与某些疾病的关系。

自从william withering发现洋地黄以来,已有200年历史〔1〕。近年来证实洋地黄是通过体内特异性洋地黄受体而起作用的。

1961年,De Wardener等用大鼠交叉灌注实验发现,扩张供血鼠的血容量可引起受血鼠明显的利尿利钠反应。用扩张血容量大鼠的血去灌注离体肾脏,亦可引起同样的反应。因此提出扩张大鼠的血容量可促进体内一种利钠因子的释放〔2〕。以后的许多学者证实并发现这种利钠因子具有类似洋地黄的作用〔3~4〕,可抑制钠钾ATP酶,在放射免疫测定中与地高辛抗体有交叉反应,称这种利钠因子为内源性类洋地黄因子(Endogenous digitalis like factor)。类洋地黄因子可由不同组织提取,该物质具有很强的利尿和强心作用,它与疾病的关系已日益受到医务工作者的重视。本文就内源性类洋地黄物质的临床研究进展作概要介绍。

### 一、内源性类洋地黄物质

目前对内源性类洋地黄物质虽然作了大量研究,但对其化学本质仍不十分清楚。Gruber等认为类洋地黄物质是一种生物活性多肽,对热稳定,可与荧光胺反应〔5〕。De Wardener等证明它能为胃蛋白酶、胰凝乳蛋白和羧基肽酶水解失活〔6〕。但Labella等则认为它是类固醇的衍生物〔4〕。wilkins等报告,血浆和尿经分馏后获具有抑制Na<sup>+</sup>/

K<sup>+</sup>-ATP酶作用的两种因子,一种为高分子因子,分子量为30 000,另一种为低分子因子,分子量小于500,前者活性不如后者,可能是后者的前体物,两者均对热酸稳定〔7〕。Kelly认为类洋地黄物质具有下列特点: 1. 分子量小; 2. 耐酸和蛋白水解酶; 3. 抑制Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶活性; 4. 取代<sup>3</sup>H哇巴因结合酶; 5. 与高滴度的多克隆和单克隆地高辛特异抗体有交叉反应,因此可用放射免疫法(RIA)进行检测〔8〕。Gastendatternad-ez用RIA测定大鼠摄入高钠后内源性类洋地黄物质在组织的分布见表1〔9〕。

表1 内源性类洋地黄物质在大鼠体内分布

组 织	动物数	类洋地黄物质pmol/g
肾上腺	4	1.29 ± 0.185
脑	4	0.35 ± 0.015
心	4	0.26 ± 0.045
肾	4	0.11 ± 0.015
肝	4	0.28 ± 0.050
肺	4	0.19 ± 0.035
骨骼肌	4	0.15 ± 0.035

Gonick等从高血容量的大鼠血浆中提取到一种小分子因子,这种因子可抑制Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶,使蛙皮肤和蟾蜍膀胱的Na<sup>+</sup>转运受抑制。Gruber等从扩容的犬血浆中提取到一种小分子因子,这种因子在体外可抑制猪脑的Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶,并能与两种不同的地高辛抗体发生交叉反应〔7〕。

\* 华西医科大学附一院

## 二、内源性类洋地黄物质 在临床上的研究

类洋地黄物质不仅存在于正常人血清、新生儿血清、孕妇羊水、脐血和胎盘匀浆中，而且发现在一些疾病中出现变化。

### 1. 妊娠妇女血清中类洋地黄物质

Graves等选择51例妊娠7~9月的妇女和10名年龄相近的健康非妊娠妇女，用四种地高辛放射免疫方法检测血清地高辛免疫活性水平，全部受试者均未接受过地高辛或其他强心甙的治疗，结果见表2。

表2 血清地高辛免疫活性物质 (ng/mL)

方法	妊娠妇女n=51	未孕妇女n=10	P值
A	0.27±0.05	0.05±0.03	<0.001
B	0.28±0.07	0.01±0.02	<0.001
C	0.01±0.01	0.00±0.0	>0.2
D	0.15±0.06	0.00±0.0	<0.001

研究结果表明妊娠7~9月妇女血清内存在一种内源性地高辛样免疫活性物质，还检测了6名妇女分娩前和剖腹产后24小时的血清，结果显示产后这种物质迅速减少，产后24小时测不出，推测在血内的半减期不超过6小时。因此，强调在测定妊娠妇女血中地高辛浓度以指导临床用药时，必须考虑到这种内源性地高辛免疫活性物质所造成的干扰<sup>[10]</sup>。

Gusdon等报告在先兆子痫妇女血清地高辛免疫活性物质见表3。结果表明未妊娠妇女血清地高辛免疫活性物质为61.00±3.32pg/mL，三期先兆子痫增至142.38±14.8pg/mL<sup>[11]</sup>。

### 2. 婴儿、胎儿血清和脐血中类洋地黄物质

1983年，Pudek报告用放射免疫法测定25个胎儿血清和脐血中地高辛放射免疫活性物质水平为0.3~4.1ng/mL，平均值为1.4

表3 妊娠和未妊娠妇女血清地高辛免疫活性物质 (pg/mL)

组别	人次	地高辛免疫活性物质
未妊娠妇女	6	61.00±3.32
三期妊娠临床健康	10	76.33±3.28
三期妊娠先兆子痫	10	142.38±14.8
子痫后临床健康	2	58, 65
子痫后分娩前	3	59, 62, 68

±0.8ng/mL，并观察4个胎儿出生后15天地高辛免疫活性物质的变化，四个胎儿出生后4至6天出现最高值，而地高辛免疫活性物质水平最高者却在体重最轻的婴儿。作者同时用脱氢表雄烯酮观察肾上腺皮质与地高辛免疫活性物质的关系，结果发现在婴儿中二者水平无相关性<sup>[12]</sup>。

Koren等报告用放射免疫法测定30个未接受地高辛的新生儿，血清地高辛免疫活性物质为0.17到1.64mol/L，平均0.64±0.27mol/L，发现新生儿年龄与地高辛免疫活性物质水平呈负相关。作者观察了婴儿与母亲地高辛免疫活性物质的浓度，结果母亲为0.34mol/L±0.09mol/L，婴儿为0.15mol/L±0.08mol/L<sup>[13]</sup>。

Valdes测定135个新生儿血清和羊水中地高辛免疫活性物质，结果血清浓度为0.25ng/mL，羊水为0.27ng/mL<sup>[14]</sup>。

### 3. 肾功能与血清类洋地黄物质

Graves报告用放射免疫法测定肾功能受损病人血清中类洋地黄物质为1ng/mL，并观察到血清类洋地黄水平与肾功能损害程度无关<sup>[15]</sup>。

Kelly报告中等度肾衰病人血清类洋地黄物质水平平均为18.6±2.6pg/mL，正常人为7.2±2.5pg/mL，同时观察22个慢性肾功能不全病人血液透析前后的变化，透析前为8.7±1.4pg/mL，透析后增至11.2±2.7pg/mL，其中一例93岁妇女透析前36pg/mL，透析后超过50pg/mL<sup>[16]</sup>。Partt报告

60例急性和慢性肾衰病人血清最低值为0.2ng/mL<sup>[17]</sup>。

Edmodson等观察到肾衰病人白细胞上对强心甙敏感的Na<sup>+</sup>外流减少,而经常规的血透后,这种异常得到改善,提示在尿毒症病人血清中有一种可透析的小分子物质影响了Na<sup>+</sup>转运。Grave报告54例慢性肾衰病人中,63%病人的地高辛试验为假阳性<sup>[7]</sup>。

血容量增多的人和动物,其血清或尿的提取液中发现含有一种甚至多种类洋地黄活性物质,如伴有钠盐潴留尿毒症病人(血量增多),发现尿中含有一排钠因子,但在失钠性肾病人尿中没有。有证据表明,尿毒症病人血清中的Na<sup>+</sup>泵抑制因子含量升高,这种物质应该具有类似洋地黄产生的利尿钠效应,可用抑制肾小管Na<sup>+</sup>泵的作用来解释<sup>[18]</sup>。

#### 4. 高血压与类洋地黄物质

近年来的研究发现类洋地黄物质与高血压有一定关系。正常人和高血压患者血中均有类洋地黄物质,其含量与血压呈正相关。高血压患者血清中的含量远比正常人高。大量的动物实验表明,脑对于调节利钠物质的活性起着关键作用。在用大鼠作试验中,破坏下丘脑紧靠第三脑室的前腹侧区,Na<sup>+</sup>转运抑制因子的分泌消失,接着细胞外液量增加。人类罕见的基础血压升高综合症,通常与下丘脑这一区域的损伤有关,可能是因为洋地黄物质分泌减少的结果。Haddy等认为容量扩张性高血压可能由一种缓慢的未知循环因子以类似强心甙的作用抑制心血管细胞钠泵引起<sup>[19]</sup>。有人将一组健康自愿者的饮食由低钠过渡到高钠,采用敏感的细胞化学法测定,证明了循环Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶抑制物的血清水平增加25倍<sup>[7]</sup>。De Wardener完整地提出原发性高血压发病机制是体液性钠泵抑制致病的假说。一些实验证明了原发性高血压患者中存在着抑制钠泵的可能为内源

性类洋地黄物质<sup>[20]</sup>。有作者报告高血压患者主动脉、肠系膜动脉平滑肌细胞内钠离子浓度较正常人高。类洋地黄物质具有收缩血管效应,将高血压患者的血浆与离体动脉孵化可引起血管收缩反应<sup>[21]</sup>。

最近,上海高血压研究所,北京医科大学和我们的研究表明,在原发性高血压、心房纤颤患者血清中内源性类洋地黄物质均增高。其机制目前尚不了解,可能是它抑制Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶的活性使血管平滑肌细胞内钙离子外流减少,浓度增高,从而提高了血管平滑肌对加压物质的敏感性<sup>[22~24]</sup>。1985年,Nanji发现在阻塞性黄疸、转移性肝癌、酒精性肝硬化、胰腺癌、脂肪肝、原因不明的肝实质病及转移肝癌患者血清内源性类洋地黄物质增高<sup>[25]</sup>。所以,研究内源性类洋地黄物质对心血管及某些疾病的发病机制和指导合理治疗有较大的意义。

#### 参 考 文 献

1. Wilkins MR; Trends Pharm Sci 1985, 6: 286
2. De Wardener HE; Clin Sci Mol Med 1977, 53:1
3. De Wardener HE, et al; Clin Sci 1982, 63:45
4. LaBella FS; Trends Pharm Sci 1982, 3: 354
5. Gruber KA, et al; Nature 1980, 287: 743
6. De Wardener HE, et al; Quart J Exp Physiol 1982, 67:371
7. Wilkins WR, et al; Trends Pharm Sci 1985, 7:286
8. Kelly RA, et al; J Biol Chem 1985, 260:11396
9. Casteneda-Iternandez G; Clin Sci 1984, 66:225
10. Graves SW, et al; J Clin Endocrinol Metab 1984, 4:748

治疗在许多方面不同于诊断上的研究：(1)接受剂量的病人要安置在减少对周围病人和工作人员照射的专用个人房间内。(2)处理病人技术上的各种方法类似于接受<sup>131</sup>I治疗的甲状腺癌的患者。(3)病人接受 $\leq 1.11 \times 10^6$ Bq后方可进行显像。(4)连续监测病人的甲状腺和骨髓。(5)护理人员充分熟悉辐射安全防护以保证做好病人管理。

### 毒 性

用放射性标记鼠单克隆抗体的大量积累的鉴定资料表明副作用甚少，注入小鼠蛋白能刺激产生人抗鼠的抗体(HAMA)反应，尽管这与副作用无关，但重复剂量能引起变态反应，从单纯皮疹和发烧到寒战、呼吸困难甚至为过敏症。我们的经验是病人经免疫反应后接受第二次抗体剂量，反应就较温和并易于处理。

然而，一个突出问题就是抗体清除加快而妨碍对肿瘤的靶作用。这些反应在首次注入MoAb时罕见，但重复应用时，危险增加。我们发现经静脉注射全IgG的39例病人中18例并发HAMA，而接受Fab单次剂量的10例病人中无1例出现免疫反应，我们的对策是在第二次抗体注入之前先做皮试。具有某些与循环细胞起反应的抗体如T101,当大剂

量MoAb快速静注时常可见到过敏样反应，发生的血清病报告不多。

### 小 结

单克隆抗体用于放射免疫闪烁显像仍然处于早期阶段，世界上许多中心正努力研制临床上有用的抗体。国家卫生研究院研究小组最近的努力目标是寻找抗体最佳传输途径，评价的各种参数：(1)全IgG或片段。(2)同位素的选择。(3)标记方法的选择。(4)给药途径(静脉注射，皮下注射，动脉注射，腹腔注射和淋巴管注射)。(5)鼠MoAb或人MoAb。(6)二维显像或SPCE-T。

一旦这些试验成功并为核医学所采用，许多步骤可省去。对于从事单克隆抗体显像的技术人员仍然要求很强的责任心和广博的专门知识。例如：(1)注入方法(即静脉注入或腹腔注入)有不同程度的难度且比其它常规放射性核素研究费时。(2)反应的可能性很大，及时识出并处理这些问题很重要。(3)显像本身，尤其作为一种放射性标记抗体计划治疗，重要区域(感兴趣区)需用电子计算机分析并开展计算剂量的定量方法。

[J Nucl Med Technol 1987; 15(2):90~4  
(英文)王荣福节译 谭天秩校]

(上接第39页)

11. Gusdon JP, et al; Am J Obstetrics Gynecol 1984, 150:83	101:567
12. Pudek MR, et al; N Engl J Med 1983, 308:904	18. Hamlgren JM, et al; Trends Neuroscins 1984, 9:703
13. Koren G, et al; Clin Pharmacol Ther 1984; 36:759	19. Haddy F, et al; Clin Exp Hypertensi 1978, 1:295
14. Valdes R, et al; J Pediat 1983, 102:947	20. Gruber KA, et al; Hypertension 1982, 4:348
15. Graves SW, et al; Ann Intern Med 1983, 99:604	21. De Wardener HE, et al; Medicine 1983, 62:310
16. Kelly RA, et al; Kidney Int 1986, 5:723	22. 李迪元等; 上海医学 1987, 7:399
17. Gault MH, et al; Ann Int Med 1984,	23. 徐东等; 北京医科大学学报 1987,4:276
	24. 徐有奇等; 放射免疫学杂志1988,1~6:13
	25. Nanji AA, et al; Br Med J 1985,290:432