

一些精神药物对人红细胞膜低渗稳定性和膜膨胀的影响

宋廷生 陈勇 陈捷 严和骏 夏钰夷 (上海市精神卫生研究所, 上海 200030)

蔡能 夏毓芬 (上海市精神病防治总院, 上海 200030)

提要 有临床镇静作用的 8 种精神药物在 100

nM-100 μ M 时提高人 rbc 膜抗低渗破裂强度; 使完整 rbc 临界溶血时相对细胞体积(V_r)增加, V_r 改变程度和抗膜低渗破裂强度平行, 并和临床镇静作用大致相

1983年8月8日收稿 1984年8月23日修回

符。3种单胺类和4种氨基酸类神经递质及5种中枢神经兴奋药则呈促膜低渗破裂效应，后者之强度和治儿童多动症的药物临床效应有关。

关键词 趋精神药物；兴奋剂；神经调节剂；氨基酸；渗透脆性；血细胞比容；红细胞

精神药物临床镇静作用之表达是多途径的。有人推测氯丙嗪(CPZ)的镇静作用可能和细胞膜脂溶性假说有关⁽¹⁻³⁾。但迄今的报道仅以CPZ为例，对临床上具有镇静作用的精神药物是否都有如此膜效应，值得探讨。为此我们采用红细胞(rbc)定量模型^(3,4)，观察了一些精神药物对细胞膜渗透稳定性和膜膨胀的影响，及其与已知的临床镇静作用的关系。

材 料 和 方 法

用rbc低渗休克法⁽⁵⁾(稍作修改)测定各精神药物对人rbc膜渗透性脆性的影响。正常人血液由上海市中心血站供给。每一药物浓度为三重重复，完成每一药物的剂量反应曲线至少用6人血液重复。

用微量血细胞容积法^(6,7)测定在不同低渗条件下精神药物(10 μM)处理后的人完整rbc体积膨胀变化，同时测定细胞的相对溶血率。我们改用药物和rbc预保温10 min以及提高反应系统中rbc量(最终含压积rbc为3.75%)法，结果比非药物预保温法⁽⁸⁾明显。完整rbc的体积于2170 × g离心20 min后稳定并读数。每一低渗压测点(NaCl浓度)三重重复，共用6名正常人血液重复。

实验在4月-10月进行。于12月份再次重复中枢神经兴奋剂实验，结果趋势同夏秋季，但rbc对兴奋剂的反应强度低于夏秋季。

氯丙咪嗪(CIPM)和哌醋甲酯(MPD)系CIBA-GEIGY产品，DL-去甲肾上腺素(NA)系Serva产品，DL-5-羟色氨酸(5-HTP)系Fluka AG产品，DL-5-羟色胺(5-HT)系LTD产品。泰尔登(CPX)、奋乃静(PPZ)、CPZ、氯氮平(CZP)、异丙嗪(PMZ)、舒必利(SPR)、

阿米替林(ATL)、多虑平(DP)、氟哌啶醇(HPD)、苯丙胺(APM)、匹莫林(PML)、咖啡因(CF)、二甲氨基乙醇(DN)、优降灵、碳酸锂、溴化钾等试药均为国产。丙氨酸(Ala)、丝氨酸(Ser)、α-氨基丁酸(α-B)为DL型，多巴胺(DA)、甘氨酸(Gly)、谷氨酸(Glu)、天门冬氨酸(Asp)、γ-氨基丁酸(GABA)、苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、L-多巴(L-dopa)、色氨酸(Try)、组氨酸(His)、苏氨酸(Thr)、缬氨酸(Val)等均为L型。试药均溶于乙醇(ET)中。预试表明，反应系统中含0.4% ET不影响rbc膜脆性。所试药物，若对rbc膜渗透稳定性作用微弱者(p>0.05)，测定数据不再列出。

结 果

精神药物对rbc膜低渗稳定性的影响 表1所示，所试抗精神病药在100 nM-100 μM时都提高了rbc膜抗低渗渗透破裂强度。4种吩噻嗪类药在100 μM时导致rbc膜急剧崩解。抗膜低渗破裂强度若以抗低渗溶血达到8%时(p<0.05)的药物浓度表示依次是：CPX(65 nM)、PPZ(100 nM)、CZP(675 nM)、CPZ(950 nM)、HPD(3.5 μM)、PMZ(10.5 μM)。临床上镇静作用不明显的SPR，对rbc膜低渗稳定性无作用。

抗抑郁药中，临床上有轻度镇静作用的ATL和DP，在10 μM以上时起抗膜低渗破裂作用。有精神激活作用的CIPM，在100 pM以上时反呈促膜低渗破裂作用，且随药物浓度增高作用减弱。单胺氧化酶抑制剂优降灵无效。

离子型镇静剂溴化钾和抗兴奋躁动的碳酸锂对膜低渗稳定性无作用。

和神经安定剂的作用相反，5种临床上使用的中枢神经兴奋药都呈促膜低渗破裂作用(p<0.05-0.01)。其强度依次为：APM>MPD>PML>CF>DN(表2)。

单胺类中枢神经递质中，只有NA表现为较强的促膜低渗破裂作用。DA和5-HT次之(表2)。它们的前体物质；Phe、Tyr、L-dopa；

符。3种单胺类和4种氨基酸类神经递质及5种中枢神经兴奋药则呈促膜低渗破裂效应，后者之强度和治儿童多动症的药物临床效应有关。

关键词 趋精神药物；兴奋剂；神经调节剂；氨基酸；渗透脆性；血细胞比容；红细胞

精神药物临床镇静作用之表达是多途径的。有人推测氯丙嗪(CPZ)的镇静作用可能和细胞膜脂溶性假说有关⁽¹⁻³⁾。但迄今的报道仅以CPZ为例，对临床上具有镇静作用的精神药物是否都有如此膜效应，值得探讨。为此我们采用红细胞(rbc)定量模型^(3,4)，观察了一些精神药物对细胞膜渗透稳定性和膜膨胀的影响，及其与已知的临床镇静作用的关系。

材 料 和 方 法

用rbc低渗休克法⁽⁵⁾(稍作修改)测定各精神药物对人rbc膜渗透性脆性的影响。正常人血液由上海市中心血站供给。每一药物浓度为三重，完成每一药物的剂量反应曲线至少用6人血液重复。

用微量血细胞容积法^(6,7)测定在不同低渗条件下精神药物(10 μ M)处理后的人完整rbc体积膨胀变化，同时测定细胞的相对溶血率。我们改用药物和rbc预保温10min以及提高反应系统中rbc量(最终含压积rbc为3.75%)法，结果比非药物预保温法⁽⁸⁾明显。完整rbc的体积于2170 \times g离心20min后稳定并读数。每一低渗压测点(NaCl浓度)三重，共用6名正常人血液重复。

实验在4月-10月进行。于12月份再次重复中枢神经兴奋剂实验，结果趋势同夏秋季，但rbc对兴奋剂的反应强度低于夏秋季。

氯丙咪嗪(CIPM)和哌醋甲酯(MPD)系CIBA-GEIGY产品，DL-去甲肾上腺素(NA)系Serva产品，DL-5-羟色氨酸(5-HTP)系Fluka AG产品，DL-5-羟色胺(5-HT)系LTD产品。泰尔登(CPX)、奋乃静(PPZ)、CPZ、氯氮平(CZP)、异丙嗪(PMZ)、舒必利(SPR)、

阿米替林(ATL)、多虑平(DP)、氟哌啶醇(HPD)、苯丙胺(APM)、匹莫林(PML)、咖啡因(CF)、二甲氨基乙醇(DN)、优降灵、碳酸锂、溴化钾等试药均为国产。丙氨酸(Ala)、丝氨酸(Ser)、 α -氨基丁酸(α -B)为DL型，多巴胺(DA)、甘氨酸(Gly)、谷氨酸(Glu)、天门冬氨酸(Asp)、 γ -氨基丁酸(GABA)、苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、L-多巴(L-dopa)、色氨酸(Try)、组氨酸(His)、苏氨酸(Thr)、缬氨酸(Val)等均为L型。试药均溶于乙醇(ET)中。预试表明，反应系统中含0.4%ET不影响rbc膜脆性。所试药物，若对rbc膜渗透稳定性作用微弱者($p>0.05$)，测定数据不再列出。

结 果

精神药物对rbc膜低渗稳定性的影响 表1所示，所试抗精神病药在100nM-100 μ M时都提高了rbc膜抗低渗渗透破裂强度。4种吩噻嗪类药在100 μ M时导致rbc膜急剧崩解。抗膜低渗破裂强度若以抗低渗溶血达到8%时($p<0.05$)的药物浓度表示依次是：CPX(65nM)、PPZ(100nM)、CZP(675nM)、CPZ(950nM)、HPD(3.5 μ M)、PMZ(10.5 μ M)。临床上镇静作用不明显的SPR，对rbc膜低渗稳定性无作用。

抗抑郁药中，临床上有轻度镇静作用的ATL和DP，在10 μ M以上时起抗膜低渗破裂作用。有精神激活作用的CIPM，在100pM以上时反呈促膜低渗破裂作用，且随药物浓度增高作用减弱。单胺氧化酶抑制剂优降灵无效。

离子型镇静剂溴化钾和抗兴奋躁动的碳酸锂对膜低渗稳定性无作用。

和神经安定剂的作用相反，5种临床上使用的中枢神经兴奋药都呈促膜低渗破裂作用($p<0.05-0.01$)。其强度依次为：APM>MPD>PML>CF>DN(表2)。

单胺类中枢神经递质中，只有NA表现为较强的促膜低渗破裂作用。DA和5-HT次之(表2)，它们的前体物质；Phe、Tyr、L-dopa；

Tab 1. Relative hemolysis (%) of human rbc in 0.35% NaCl under the influences of amitriptyline (ATL), chlorimipramine (CIPM), chlorprothixene (CPX), chlorpromazine (CPZ), clozapine (CZP), doxepin (DP), haloperidol (HPD), promethazine (PMZ), perphenazine (PPZ), and sulpiride (SPR). 6 normal persons. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	100 pM	10 nM	100 nM	1 μ M	10 μ M	100 μ M
ATL	100*	100*	100*	100*	91 \pm 7**	81 \pm 8***
CIPM	108 \pm 6**	115 \pm 5***	115 \pm 6***	111 \pm 8**	103 \pm 8*	196 \pm 40***
CPX	100*	100*	86 \pm 6***	74 \pm 5***	58 \pm 7***	192 \pm 27***
CPZ	100*	100*	100*	91 \pm 4***	75 \pm 4***	214 \pm 23***
CZP	100*	100*	100*	87 \pm 4***	82 \pm 5***	75 \pm 9***
DP	100*	100*	100*	100*	92 \pm 8**	84 \pm 6***
HPD	100*	100*	100*	95 \pm 5*	83 \pm 7***	78 \pm 6***
PMZ	100*	100*	100*	96 \pm 4*	92 \pm 3***	105 \pm 2**
PPZ	100*	97 \pm 5*	92 \pm 5**	83 \pm 8***	66 \pm 6***	132 \pm 20***
SPR	100*	100*	100*	102 \pm 2*	103 \pm 2*	103 \pm 4*

Try 和 5-HTP 仅呈微弱的促膜低渗破裂作用 ($p > 0.05$).

Ala 和 Gly 具有比较强的促膜低渗破裂作用。Glu 和 Asp 的作用次之。GABA、 α -B、His、Ser、Thr 和 Val 呈微弱的促膜低渗破裂

作用 ($p > 0.05$).

所试中枢兴奋药和神经递质都呈微量剂和反应饱和性特点。

精神药物诱导完整 rbc 体积膨胀 结果列于表 3。所试 7 种精神药物 (10 μ M) 使完整 rbc

Tab 2. Effects of some CNS stimulants, bioamines and amino acid neurotransmitters on osmotic fragility of human rbc (relative hemolysis, %) in 0.35% NaCl. 6 normal persons. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	1 pM	100 pM	10 nM	100 nM	1 μ M	10 μ M
Ala	108 \pm 4***	110 \pm 5***	112 \pm 7***	117 \pm 8***	116 \pm 6***	105 \pm 5***
APM	127 \pm 9***	131 \pm 7***	130 \pm 7***	121 \pm 6***	124 \pm 7***	118 \pm 9***
Asp	103 \pm 3*	104 \pm 5*	108 \pm 5**	109 \pm 4***	109 \pm 5***	108 \pm 4***
CF			106 \pm 2**	107 \pm 3***	112 \pm 7***	108 \pm 6***
CIPM		108 \pm 6**	115 \pm 5***	115 \pm 6***	111 \pm 8**	103 \pm 8*
DA	103 \pm 3*	104 \pm 4**	105 \pm 2***	109 \pm 3***	110 \pm 2***	112 \pm 6***
DN	105 \pm 6*	107 \pm 6**	108 \pm 5**	108 \pm 6**	108 \pm 6**	108 \pm 4***
Glu	106 \pm 3***	108 \pm 3***	110 \pm 3***	113 \pm 5***	110 \pm 5***	113 \pm 6***
Gly	104 \pm 3**	105 \pm 3***	107 \pm 3***	113 \pm 6***	115 \pm 7***	107 \pm 3***
5-HT	102 \pm 2*	105 \pm 2**	108 \pm 3***	110 \pm 4***	112 \pm 4***	111 \pm 5***
MPD	109 \pm 7**	120 \pm 8***	120 \pm 9***	121 \pm 9***	126 \pm 9***	123 \pm 11***
NA	115 \pm 9***	112 \pm 9***	122 \pm 9***	122 \pm 9***	124 \pm 9***	110 \pm 9***
PML	110 \pm 3***	111 \pm 2***	112 \pm 2***	115 \pm 4***	116 \pm 3***	115 \pm 4***

Ala; alanine; APM; amphetamine; Asp; aspartic acid; CF; caffeine; CIPM; chlorimipramine; DA; dopamine; DN; deanol; Glu; glutamic acid; Gly; glycine; 5-HT; serotonin; MPD; methylphenidate; NA; noradrenaline; PML; pemoline,

Tab 3. Effects of $10 \mu\text{M}$ of psychotropic drugs on critical hemolysis relative volume (V_r) of human rbc. 6 normal persons. $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	NaCl (%)	Shifted NaCl (%)	Relative cell volume (%)	Relative hemolysis (%)
Ethanol	0.450 ± 0.000	-----	100.0	100
ATL	0.425 ± 0.000	0.025	$103.0 \pm 0.4^{***}$	$91 \pm 8^{**}$
CPX	0.417 ± 0.013	0.033	$108.9 \pm 2.2^{***}$	$58 \pm 11^{***}$
CPZ	0.417 ± 0.013	0.033	$108.3 \pm 0.4^{***}$	$59 \pm 13^{***}$
CZP	0.417 ± 0.013	0.033	$107.4 \pm 2.0^{***}$	$72 \pm 15^{***}$
HPD	0.417 ± 0.013	0.033	$106.5 \pm 0.7^{***}$	$80 \pm 11^{***}$
PMZ	0.425 ± 0.000	0.025	$103.9 \pm 1.4^{***}$	$85 \pm 13^{**}$
PPZ	0.417 ± 0.013	0.033	$110.8 \pm 1.6^{***}$	$52 \pm 14^{***}$

临界溶血时相对细胞体积(V_r)增加 3-11%。 V_r 所对应的临界溶血时的 NaCl 浓度降低 0.25-0.33 g/l。这表明药物处理提高了 rbc 耐受低渗压的能力。药物引起的 V_r 变化程度和临界溶血时的抗膜低渗破裂强度是平行的。在同一药物浓度($10 \mu\text{M}$)不同细胞外液低渗压条件下,各精神药物的抗膜低渗破裂作用强度随细胞外液 NaCl 浓度降低而更明显(图 1)。在 0.35% NaCl 浓度条件下,这 7 种精神药物在 1-100 nM 低浓度时无作用。

讨 论

精神药物掺入细胞使低渗膨胀的完整 rbc 体积增加,虽包括细胞内胶体分子的吸水膨胀,但主要是细胞膜膨胀^(2,3)。同时,药物提高细

胞对低渗压的耐受力,从而显示出抗膜低渗破裂效应。其强度和临床上周知的镇静作用强弱大致相符⁽¹⁰⁾,但与抗精神病作用并不一致。PPZ 抗膜低渗破裂作用比 CPZ 强,但临床镇静作用不及 CPZ,可能是 PPZ 的临床使用剂量较低之故。CPZ 对神经细胞膜和 rbc 膜的膜/缓冲液之分配系数相近;并且使细胞膜膨胀和增强 rbc 抗低渗破裂强度,和对神经细胞作用的浓度也是基本相同的⁽¹¹⁻¹³⁾。神经安定剂(如 HPD)对轴突直径细小(约 0.1 μm)的多巴胺能神经元的麻醉性阻断比起对中枢其他神经元更强⁽⁸⁾。所以,我们认为精神药物的临床镇静作用的表达虽有多种途径,但细胞膜脂质层的 Meyer-Overton 现象所导致的镇静作用,看来也是重要途径之一。

离子型化合物一般不能主动透过膜脂质层,故对细胞膜渗透稳定性似乎不应有多大影响,本文所试溴化钾、碳酸锂以及大部分氨基酸亦是佐证。Ala 和 Gly 与一些膜磷脂的极性磷酸基头部侧链有结构相似性。它们对膜渗透性脆性的影响,可能与结构相似性作用有关。

中枢神经兴奋药,其药理作用是阻抑突触膜对递质的回收,临床上用以治疗儿童多动症。这类药物的临床效应强度⁽⁹⁾和促膜低渗破裂作用强度是平行的。

细胞膜渗透性脆性变化,可视为膜一系列理化特性变化的综合性反映指标。中枢神经兴

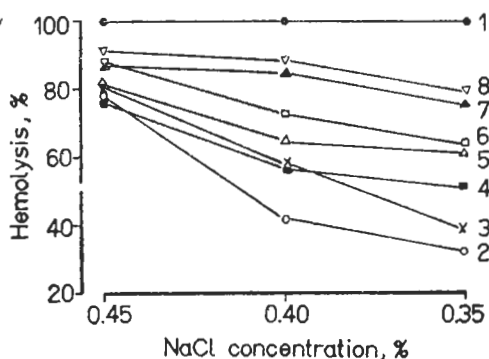


Fig 1. Relative hemolysis (%) induced by psychotropic drugs. 1. Ethanol, 2. PPZ, 3. CPX, 4. CPZ, 5. CZP, 6. HPD, 7. PMZ, 8. ATL.

奋剂、单胺类和氨基酸类神经递质在 rbc 膜渗透稳定性上所表现出来的与神经安定剂完全相反的效应，提示两类药物使细胞膜置于两种相反的膜态：抗膜低渗破裂-膜置阻滞态；促膜低渗破裂-膜置激奋态。膜置阻滞态看来和精神镇静有关，而膜置激奋态是否与精神兴奋有关，则取决于它们在脑内各部位神经通路系统中所起的生理效应。

参 考 文 献

1 Roth S, Seeman P. *Biochim Biophys Acta* 1972;

255 : 207

2 Kwant WO, Sceman P. *Ibid* 1969; 183 : 530

3 Sceman P, Kwant WO. *Ibid* 1969; 183 : 512

4 Seeman P. *Biochem Pharmacol* 1966; 15 : 1632

5 Seeman P. *Ibid* 1966; 15 : 1753

6 Seeman P, Kwant WO, Sauks T, Agrent W. *Biochim Biophys Acta* 1969; 183 : 490

7 Guest GM, Wing M. *J Clin Invest* 1940; 21 : 257

8 Seeman P, Lee T. *Science* 1975; 188 : 1217

9 Blau S. *J Clin Psychiat* 1978; 39 : 766

10 Pödingner W. *Compendium of psychopharmacotherapy*. 2nd ed. Basle: Hoffmann-La Roche & Co, 1972 : 70-90

Acta Pharmacologica Sinica

1985 Mar; 6 (1) : 19-24

EFFECTS OF SOME PSYCHOTROPIC DRUGS ON OSMOTIC STABILITY AND MEMBRANE EXPANSION OF HUMAN ERYTHROCYTE MEMBRANE

SONG Ting-sheng, CHEN Yong, CHEN Jie, YAN He-qin, XIA Zheng-yi

(Shanghai Inst of Mental Health, Shanghai 200030)

CAI Neng, XIA Yu-fen (Shanghai Psychiatric Hospital, Shanghai 200030)

ABSTRACT The effect of some psychotropic drugs, CNS stimulants, central bioamines and amino acid neurotransmitters, and their precursors on osmotic stabilization of human rbc was studied by the methods of osmotic shock and hematocrit tube.

1. The tested psychotropic drugs showed high potency against hypotonic rupture of human rbc at 100 nM-100 μ M: CPX>PPZ>CZP>CPZ>HPD>PMZ>ATL>DP. The phenothiazines, in contrast to non-phenothiazines, accelerated hypotonic rupture of rbc at 100 μ M.

Antidepressants were classified into 3 types: 1) hemolysis protector-ATL and DP; 2) hemolysis promotor-CIPM; and 3) non effect on hemolysis-pargyline and lithium carbonate. The potencies were parallel to their psychomotor inhibiting or stimulating effect.

The potencies of protection were correlated with the clinical sedative activity. SPR (clini-

cally without sedative effect) was devoid of the protective effect against hemolysis

2. All tested drugs (10 μ M) induced approximately 3-11% increase of the critical hemolysis relative cell volume (V_r), which was the highest value of the osmotic swelling curve. The concentrations of NaCl corresponding to V_r decreased 25-33 mg/100 ml in the presence of tested psychotropic drugs. The tested drugs did not affect the volume of rbc in 0.5-0.9% NaCl. The potencies of inducing increased cell membrane expansion of intact rbc were consistent with those against hypotonic rupture.

3. All tested agonists, monoamines and amino acid neurotransmitters, in contrast to the anti-hemolytic effect of antipsychotics, showed promoting effect on hypotonic rupture of rbc with more sensitive response (10 nM-1 μ M) and saturation.

The potencies of promoting hemolysis by

agonists had positive correlation with clinical efficacy of drug for treating minimal brain dysfunction (MBD) in following order: APM > MPD > PML > CF > DN.

Among the bioamines and amino acid neurotransmitters only NA, Ala and Gly had strong effects of promoting hemolysis. DA, 5-HT, Glu and Asp had mild effects. The mono-

amine precursors (Phe, Tyr, L-dopa; Try, and 5-HTP) and other amino acids (GABA, α -B, His, Ser, Thr, Val) had no effect on osmotic stabilization of rbc.

KEY WORDS psychotropic drugs; analeptics; neuroregulators; amino acids; osmotic fragility; hematocrit; erythrocytes

* * * * *