

托烷司琼在止吐外作用的最新研究进展

于 迪 龚兴瑞 张雨飞 张 冰 徐思源 蒙 臣 李 清

摘 要 托烷司琼是一种高效、高选择性 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)₃ 受体拮抗剂,它通过阻断 5-HT₃ 受体发挥传统的止吐作用,成为目前临床预防和治疗术后恶心、呕吐的常用药物。近年来,大量研究发现托烷司琼除在胃肠道功能具有良好作用外,对神经系统疾病和其他脏器损伤也具有一定的保护作用。现对托烷司琼在各器官系统中的作用和机制的最新研究进展进行综述,并探讨其临床应用可能和价值。

关键词 托烷司琼 神经保护 脏器保护 作用和机制

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.09.040

托烷司琼(tropisetron)是一种外周神经元和中枢神经系统 5-HT₃ 受体的高效、高选择性拮抗药,在预防早期术后疼痛刺激引起的恶心、呕吐中效果优于昂丹司琼^[1,2]。有研究表明,除药物治疗的止吐作用,托烷司琼还可通过介导多重受体机制发挥抗炎、抗衰老、抗肿瘤等疗效。托烷司琼不仅作为 5-HT₃ 受体拮抗剂,也是一种 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR)部分激动剂,并且托烷司琼也被认为是一种新型的钙调磷酸酶(calcieneurin, CN)/活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)信号通路上的低分子量抑制剂^[3]。就此本文针对托烷司琼近年来在止吐外作用进行如下综述。

一、托烷司琼对神经系统损伤的保护作用

1. 托烷司琼对神经炎性反应的保护作用:研究发现,小胶质细胞与神经炎性反应密切相关,在小鼠大脑皮质发现托烷司琼通过 5-HT 受体与 SP/NK1R 信号通路发生相互作用,抑制脂多糖(LPS)介导的神经元炎性反应,显著降低 LPS 刺激小鼠大脑皮质的小胶质细胞数量增多,并下调 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的基因转录与蛋白表达,起到神经保护作用^[4]。Aminzadeh^[5]研究发现,托烷司琼通过抑制 p38 MAPK 通路降低 PC12 细胞中炎症因子浓度,同时减少 caspase-3 凋亡蛋白表达从而减轻海马神经炎性反

应,而这一效应与完全或部分激活 $\alpha 7$ nAChR 有关。

2. 托烷司琼对神经退行性病变的保护作用:阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种与年龄相关的神经退行性疾病,严重影响患者认知功能。 $\alpha 7$ nAChR 被认为是治疗阿尔茨海默病等神经疾病的可行靶点,有研究表明 AD 的发病机制与大脑中胆碱能神经元和烟碱型乙酰胆碱受体的缺失有关,而使用 $\alpha 7$ nAChR 激动剂托烷司琼可与淀粉样蛋白胞外结构域结合,促进记忆的改善^[6]。Callahan 等^[7]在实验中发现,使用低浓度纳摩尔托烷司琼可诱导电流的增加,随之使用高浓度托烷司琼(0.1~10.0mg/kg)可改善大鼠对新物体的识别能力。最新研究进展发现,脑老化最终导致神经退行性疾病,沉默信息调节因子 1(silence information regulator 1, SIRT1)是延缓衰老所致神经功能障碍和神经退行性疾病的长寿因子,而托烷司琼可提高 SIRT1 基因在衰老小鼠脑中的表达,进而促进 SIRT1 蛋白的翻译,对线粒体氧化应激、炎症介质释放与细胞凋亡起到有效的抑制作用^[8]。

3. 托烷司琼对精神分裂症的改善:5-HT₃ 受体在精神疾病的生理病理中具有重要意义,在治疗精神分裂症、强迫症、抑郁症和药物滥用等方面发挥重要作用。5-HT₃ 受体拮抗剂在精神疾病中应用广泛,具有较好的疗效和较少的不良反应。在动物实验中, $\alpha 7$ nAChR 部分激动剂托烷司琼联合应用改善了利培酮或喹硫平在精神分裂症治疗中大鼠认知功能的表现,证实了托烷司琼可能作为精神分裂症的辅助用药^[9]。而激活 $\alpha 7$ nAChR 可使听觉 P50 缺陷与认知表现得到改善,在一项双盲、安慰剂对照的临床研究中,将 40 例使用利培酮治疗的慢性精神分裂症患者随机分为托烷司琼组或安慰剂组,结果发现利培酮与托烷

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81700082);湖北省自然科学基金资助项目(2019CFB411)

作者单位:442000 十堰市太和医院麻醉科、湖北医药学院麻醉研究所(于迪、张雨飞、张冰、徐思源、蒙臣、李清);200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心麻醉科(龚兴瑞)

通讯作者:李清,主任医师,教授,电子邮箱:liqing8801@163.com

司琼联合使用改善患者慢性稳定型精神分裂症症状,并且无其他不良反应^[10]。

4. 托烷司琼对强迫症与抑郁症的影响:强迫症(obsessive compulsive disorder, OCD)是一种精神疾病,主要由于强迫性思维引起不适、恐惧或焦虑的重复行为^[11]。多巴胺能系统是影响强迫症的神经递质系统之一,托烷司琼可抑制多巴胺能神经元活性,对强迫症严重程度有着积极影响^[12,13]。在临床治疗强迫症方面发现托烷司琼联合氯伏沙明与单独使用氯伏沙明比较作用效果更好,联合应用托烷司琼治疗后患者 Y-BOCS 评分显著降低^[14]。抑郁症一般是指重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD),也是一种常见的精神疾病,研究发现青春社会隔离引起雄性小鼠的抑郁样行为,这与线粒体功能的破坏和皮质区域一氧化氮的过量产生有关。使用托烷司琼可减轻诱导型一氧化氮合酶对线粒体活性的损伤,逆转了社会隔离对雄性小鼠的负面行为影响^[15]。

5. 托烷司琼对药物成瘾的戒断作用:研究表明,5-HT₃受体拮抗剂在调节尼古丁药物成瘾中发挥戒断作用,可归因于5-HT₃受体拮抗剂对5-HT₃受体的直接阻断作用,也可归因于对尼古丁成瘾下游的间接调控机制。而研究表明托烷司琼优于其他5-HT₃受体拮抗剂的原因可能是由于托烷司琼无论在受体水平如 $\alpha 7nAChR$ 和PPAR- γ ,还是在下游信号通路水平如p38 MAPK和NF- κB ,都具有许多相关调控和作用靶点^[16]。Zhou等^[17]模仿人类吸毒者不断增加药物摄入量的特征,利用接受递增给药方案训练大鼠,评估了给予递增剂量可卡因后观察大鼠寻药动机,发现托烷司琼恢复了对强迫性可卡因寻求的控制,这一现象与 $\alpha 7nAChR$ 和5-HT₃受体双重作用相关,也为缓解药物成瘾提供了潜在的治疗靶点。

二、托烷司琼对心肌损伤的保护作用

1. 托烷司琼对心肌肥大的保护作用:在预防压力负荷诱发心肌肥大的保护作用中,托烷司琼在对血流动力学不产生影响的情况下,通过抑制交感神经过度兴奋,恢复 β 肾上腺素能受体的敏感度,降低心肌肥大小鼠血浆中去甲肾上腺素水平,对心肌肥大具有抑制作用^[18]。而Asadi等^[19]则认为在高糖诱导的H9c2心肌细胞肥大过程中,托烷司琼主要通过阻断CN/NEAT信号通路对心肌细胞肥大起到明显的改善作用,而5-HT₃受体似乎并不参与其机制。

2. 托烷司琼对脓毒症心肌病的保护作用:脓毒症是一种全身炎症反应综合征,50%的脓毒症患者表现

为心肌损害。近年来,脓毒症合并心功能不全患者的病死率从20%~30%显著上升到70%~90%,治疗脓毒症导致的心肌损伤也逐渐成为热点^[20]。交感神经系统的过度激活被认为是导致心肌损伤恶化机制之一。Liu等^[21]在实验中建立脓毒症模型,观察到脓毒症大鼠IL-6、CK-MB、IgE和sST2表达增加,研究发现IgE和sST2被视为心功能损害指标和脓毒症预后的一种新生标志物,托烷司琼处理后可通过减轻迷走神经传出,降低炎症因子水平与IgE、sST2表达,从而达到心肌保护作用。托烷司琼通过调节免疫改善了脓毒症引起的心功能障碍、减慢大鼠心率并延长心房和心室动作电位时间,进而降低病死率。

三、托烷司琼对肺损伤保护的作用

5-HT是一种常见的炎性介质,会引起过敏性气道炎症疾病,可导致支气管高反应性、支气管收缩与哮喘等。据报道,产前烟草暴露使幼鼠的支气管肺C纤维(bronchopulmonary C-fibers, PCFs)致敏并延长PCFs介导的呼吸暂停,5-HT通过作用于PCFs中的5-HT₃受体引起呼吸暂停,是导致婴儿猝死综合征的发病机制之一^[22]。将大鼠麻醉后在右心房注射5-HT,观察5-HT对肺迷走神经传入的影响,发现5-HT具有强烈的刺激作用,通过激活5-HT₃受体产生气道超敏反应,大鼠发生呼吸急促,甚至呼吸暂停,并伴有低血压和心动过缓。5-HT₃受体拮抗剂托烷司琼预处理可完全阻断5-HT诱导的肺迷走神经传入兴奋和呼吸急促,有助于改善肺部炎症反应^[23]。同样,静脉注射5-HT可以引起麻醉中豚鼠气道阻力增加,引起一过性支气管收缩,而这种收缩可被托烷司琼通过阻断5-HT受体达到保护作用^[24]。

四、托烷司琼对肝损伤的保护作用

越来越多的证据证实糖尿病与肝毒性密切相关,糖尿病引起的氧化应激反应是导致肝损伤的主要机制,抗氧化治疗逐渐被认为是降低糖尿病并发症风险的一种治疗策略。在链脲佐菌素诱导的糖尿病模型实验中,托烷司琼降低糖尿病大鼠血浆中MDA水平,增加SOD含量,改善了糖尿病大鼠血浆中的氧化应激反应^[25]。研究发现,大麻素受体(cannabinoid receptor, CB)1广泛表达于中枢神经系统和外周组织,CB1受体的下调伴随着内源性大麻素水平的升高,从而导致氧化应激、炎症反应,进一步激活caspase-3凋亡蛋白表达,而托烷司琼治疗的糖尿病大鼠肝脏CB1受体的mRNA和蛋白表达显著增加,改善糖尿

病动物的肝功能损伤^[26]。

五、托烷司琼的其他作用

近期有研究表明,托烷司琼在抗癌与镇痛方面也起到一定作用,托烷司琼在小鼠肺癌实验模型中可以抑制肿瘤生长,托烷司琼处理后使小鼠血清 IL-4、肺癌肿瘤组织中 Ki-67 增殖标志物水平明显低于对照组,并减小小鼠肿瘤体积^[27]。在以往文献中关于镇痛方面已有大量报道,但最新研究发现,甘氨酸受体(glycine receptors, GlyRS)调控许多生理过程如在运动、呼吸中必不可少。而在病理状态中常表现为介导过度兴奋、癫痫和慢性疼痛等。研究指出,在慢性疼痛的行为表现中, $\alpha 3$ GlyRs 作为 GlyRS 一种常见亚基是慢性疼痛的镇痛药理靶点,低微摩尔范围内托烷司琼单独应用于表达 $\alpha 3$ GlyRs 的细胞并未引起电流的变化,而大于 $1\mu\text{mol/L}$ 浓度的托烷司琼对 $\alpha 3$ GlyRs 活性有明显的抑制作用,进而产生镇痛作用^[28]。

六、展望

综上所述,托烷司琼除止吐作用外,在脏器保护中也具有广泛应用,其作用机制主要是通过多重受体与信号通路参与调节炎症反应、氧化应激和细胞凋亡。在精神分裂症、心肌损伤与肺损伤中托烷司琼可通过抑制 5-HT₃ 受体与 CN/NFAT 通路减轻神经兴奋和炎症反应;在神经退行性病变中,托烷司琼可选择性激活 $\alpha 7$ nAChR,介导胆碱能抗炎通路调节免疫系统,亦可通过促进对 SIRT1 蛋白的翻译,延缓衰老所致神经功能障碍;在慢性疼痛病理模型中,托烷司琼可抑制甘氨酸受体活性发挥明显的镇痛作用。除其以上受体与通路外,新的研究发现托烷司琼可调节 SP/NK1R 信号通路起到减轻神经炎症反应作用,并且在糖尿病引起的肝损伤中,通过上调 CB1 受体改善肝功能障碍。

随着社会的进步,人类的不良行为习惯导致神经系统疾病与其他脏器损伤的发生率越来越高,并且大量的并发症也使患者的生活质量低下,精神饱受折磨,现有的临床治疗措施也不足以完全有效地控制疾病发展,因此此类患者的临床治疗依然是目前的研究热点。阿尔兹海默病、精神分裂症、糖尿病并发症和心肌病等临床应用前景广泛,可为临床治疗提供新的治疗思路与指导方案。但仍存在一些不足,研究多为动物与细胞基础实验,临床治疗应以人类疾病为主要研究对象。托烷司琼虽已是上市多年的药物,但在其他疾病治疗中还缺乏证据支持,需要严格遵守药物临床试验流程,方可用于临床治疗。希望在不久的将来,

托烷司琼能够在脏器保护中发挥积极作用。

参考文献

- 王薇. 托烷司琼的药理作用及联合用药情况[J]. 医药前沿, 2018, 8(30): 40-41
- 王刚, 段春宇. 托烷司琼与昂丹司琼对胸部肿瘤患者全身麻醉术后恶心呕吐的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(3): 421-423
- Stegemann A, Böhm M. Tropisetron via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor suppresses tumor necrosis factor- α -mediated cell responses of human keratinocytes[J]. Exp Dermatol, 2019, 28(3): 276-282
- Yu Y, Zhu W, Liang Q, et al. Tropisetron attenuates lipopolysaccharide induced neuroinflammation by inhibiting NF- κ B and SP/NK1R signaling pathway[J]. J Neuroimmunol, 2018, 320: 80-86
- Aminzadeh A. Protective effect of tropisetron on high glucose induced apoptosis and oxidative stress in PC12 cells: roles of JNK, P38 MAPKs, and mitochondria pathway[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3): 819-826
- Bertrand D, Lee CH, Flood D, et al. Therapeutic potential of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors[J]. Pharmacol Rev, 2015, 67(4): 1025-1073
- Callahan PM, Bertrand D, Bertrand S, et al. Tropisetron sensitizes $\alpha 7$ containing nicotinic receptors to low levels of acetylcholine in vitro and improves memory-related task performance in young and aged animals[J]. Neuropharmacology, 2017, 117: 422-433
- Mirshafa A, Mohammadi H, Shokrzadeh M, et al. Tropisetron protects against brain aging via attenuating oxidative stress, apoptosis and inflammation: the role of SIRT1 signaling[J]. Life Sci, 2020, 248: 117452
- Poddar I, Callahan PM, Hernandez CM, et al. Tropisetron enhances recognition memory in rats chronically treated with risperidone or quetiapine[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 151: 180-187
- Noroozian M, Ghasemi S, Hosseini SM, et al. A placebo-controlled study of tropisetron added to risperidone for the treatment of negative symptoms in chronic and stable schizophrenia[J]. Psychopharmacology, 2013, 228(4): 595-602
- Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-compulsive disorder advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA, 2017, 317(13): 1358-1367
- Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, et al. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 2017, 81(1): 9-20
- Rodd ZA, Gryszowka VE, Toalston JE, et al. The reinforcing actions of a serotonin-3 receptor agonist within the ventral tegmental area: evidence for subregional and genetic differences and involvement of dopamine neurons[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 321(3): 1003-1012
- Shalbafan M, Malekpour F, Tadayon Najafabadi B, et al. Fluvoxamine combination therapy with tropisetron for obsessive-compulsive disorder patients: a placebo-controlled, randomized clinical trial[J]. J Psychopharmacol, 2019, 33(11): 1407-1414

(转第 168 页)

- ischemia/reperfusion damage and links ER stress and oxidative stress signaling pathways in the heart[J]. *Circulat Res*, 2017, 120(5): 862 – 875
- 8 Chang KH, Chen WL, Wu YR, *et al.* Aqueous extract of *Gardenia jasminoides* targeting oxidative stress to reduce polyQ aggregation in cell models of spinocerebellar ataxia 3 [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 81: 166 – 175
 - 9 Zhao L, Gu Q, Xiang L, *et al.* Curcumin inhibits apoptosis by modulating Bax/Bcl-2 expression and alleviates oxidative stress in testes of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 1099 – 1105
 - 10 苏华, 谢睿彬, 罗高湖, 等. 蜕皮甾酮减轻心肌细胞氧化应激损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(12): 2222 – 2227
 - 11 Shan M, Yu S, Yan H, *et al.* A review on the phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of geniposide, a natural product[J]. *Molecules*, 2017, 22(10): 1 – 29
 - 12 Luo X, Lin B, Gao YG, *et al.* Genipin attenuates mitochondrial-dependent apoptosis, endoplasmic reticulum stress, and inflammation via the PI₃K/AKT pathway in acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76(26): 105842
 - 13 Tao Z, Ming HZ, Wen MX, *et al.* Iridoids with genipin stem nucleus inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress by blocking the NF- κ B pathway in polycystic ovary syndrome [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(5): 1855 – 1865
 - 14 Shanmugam MK, Shen H, Tang FR, *et al.* Potential role of genipin in cancer therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 6(133): 195 – 200
 - 15 谢祥军, 吴菲菲, 王圣明, 等. 京尼平通过线粒体动力学缓解氧化应激诱导的 Neuro-2a 细胞凋亡 [J]. *神经解剖学杂志*, 2018, 34(3): 320 – 326
 - 16 师岩, 徐晶, 程昊, 等. 京尼平抑制高糖诱导的大鼠心肌 H9c2 细胞氧化应激及凋亡损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(2): 224 – 230
 - 17 Yang W, Wu F, Luo T, *et al.* CCAAT/enhancer binding protein homologous protein knockdown alleviates hypoxia-induced myocardial injury in rat cardiomyocytes exposed to high glucose [J]. *Exp Therapeut Med*, 2018, 15(5): 4213 – 4222
 - 18 Wang R, MoYung KC, Zhao YJ, *et al.* A Mechanism for the temporal potentiation of genipin to the cytotoxicity of cisplatin in colon cancer cells [J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(7): 507 – 516
 - 19 Kim BR, Jeong YA, Na YJ, *et al.* Genipin suppresses colorectal cancer cells by inhibiting the sonic Hedgehog pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101952 – 101964
 - 20 Shumin C, Wei X, Yunfeng L, *et al.* Genipin alleviates vascular hyperpermeability following hemorrhagic shock by up-regulation of SIRT3/autophagy [J]. *Cell Death Discovery*, 2018, 4(52): 1 – 10
 - 21 蔡智慧, 吴琼, 王晋, 等. 栀子苷联合美满霉素拮抗 PC12 细胞凋亡的作用 [J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(4): 441 – 446
- (收稿日期: 2019-09-01)
(修回日期: 2019-11-14)
-
- (接第 183 页)
- 15 Haj – Mirzaian A, Amiri S, Amini – Khoei H, *et al.* Attenuation of oxidative and nitrosative stress in cortical area associates with antidepressant-like effects of tropisetron in male mice following social isolation stress [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 124: 150 – 163
 - 16 Zulkifli MH, Viswenaden P, Jasamai M, *et al.* Potential roles of 5-HT₃ receptor (5-HT₃R) antagonists in modulating the effects of nicotine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108630
 - 17 Zhou YQ, Zhang LY, Yu ZP, *et al.* Tropisetron facilitates footshock suppression of compulsive cocaine seeking [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(9): 574 – 584
 - 18 武刚, 程璐. 5-羟色胺受体拮抗剂在预防压力过载诱导的小鼠心肌肥大中的作用 [J]. *重庆医科大学学报*, 2013, 38(9): 1027 – 1031
 - 19 Asadi F, Razmi A, Dehpour AR, *et al.* Tropisetron inhibits high glucose-induced calcineurin/NFAT hypertrophic pathway in H9c2 myocardial cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(4): 485 – 493
 - 20 Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, *et al.* Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(9): 1400 – 1426
 - 21 Liu Z, Zeng Z, Wu C, *et al.* Tropisetron inhibits sepsis by repressing hyperinflammation and regulating the cardiac action potential in rat models [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 380 – 388
 - 22 Zhao L, Gao X, Zhuang J, *et al.* Prolongation of bronchopulmonary C-fiber-mediated apnea by prenatal nicotinic exposure in rat pups: role of 5-HT receptors [J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 10731 – 10741
 - 23 Hsu CC, Ruan T, Lee LY, *et al.* Stimulatory effect of 5-hydroxytryptamine (5-HT) on rat capsaicin-sensitive lung vagal sensory neurons via activation of 5-HT₃ receptors [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 642
 - 24 Arreola – Ramírez JL, Vargas MH, Manjarrez – Gutiérrez G, *et al.* Modifications of plasma 5-HT concentrations during the allergic bronchoconstriction in guinea pigs [J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39(7): 269 – 274
 - 25 Gholizadeh – Ghaleh Aziz S, Naderi R, Khalaji N, *et al.* Tropisetron ameliorates oxidative stress in type-1 diabetic experimental rats [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 4(2): 102 – 107
 - 26 Amini M, Saboory E, Pourheydar B, *et al.* Involvement of endocannabinoid system, inflammation and apoptosis in diabetes induced liver injury: role of 5-HT₃ receptor antagonist [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79: 106158
 - 27 Rashidi M, Bazi A, Shiran MR, *et al.* Tropisetron attenuates tumor growth and progression in an experimental model of mouse lung cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1610 – 1622
 - 28 San Martín VP, Burgos CF, Marileo AM, *et al.* Inhibitory actions of tropeines on the α 3 glycine receptor function [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 331
- (收稿日期: 2020-04-20)
(修回日期: 2020-04-30)