

长春酰胺 Vindesine (Eldisine; Lilly) 澳大利亚。粉针剂 5 mg/安瓿。细胞抑制剂，是长春碱的半合成衍生物，适用于急性白血病、骨髓白血病、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤、鳃裂癌（不同于小细胞损害）。禁用于患有严重细菌感染、药物诱导

的粒细胞减少或血小板减少的患者，副作用有神经系统反应、胃肠道反应和血液系统反应。

[Drug Information 《药物情报》，July-September, 16228, 1984 (英文)]

朱为敏译 郑绳一校

血管舒张药的临床药理学

RFW MouIds (澳大利亚, 墨尔本皇家医院临床药理和治疗科主任)

血管舒张药用于医疗已有100多年的历史。最初，其应用只是依据经验观察，近20年来由于对许多药物临床药理学的深入了解，才使这类药在各种疾病的治疗应用中更趋合理。

不同的血管舒张药的作用主要取决于如下三个因素：(1) 药物对血管平滑肌收缩作用的机理；(2) 药物动力学，这决定药物在其作用部位的浓度及浓度随时间的变化；(3) 在不同血管床（正常的和病态的）各种影响静止时血管紧张度的各种因素。前两种因素虽然在我们的知识中仍有重要的空白，但一般说比较理解。第三个因素复杂的多，特别是涉及不同疾病状态（如充血性心力衰竭和高血压）的各种因素。不幸的是我们知识中的那些空白仍然导致了在各种临床条件下应用各种血管舒张药中的一定程度的经验主义。

血管平滑肌收缩的控制

了解血管舒张药作用机理的核心是对血管平滑肌收缩控制的详尽知识。在组织水平上，可设想交感神经象管弦乐队指挥那样调节着血管张力度（见图1）。交感神经冲动从神经末梢囊泡释放去甲肾上腺素(NE)，弥散通过突触间隙进入血管平滑肌，激动突触后 α -受体。在多数血管中的突触后 α -受体是 α_1 -亚型，但越来越多的证据表明，在某些

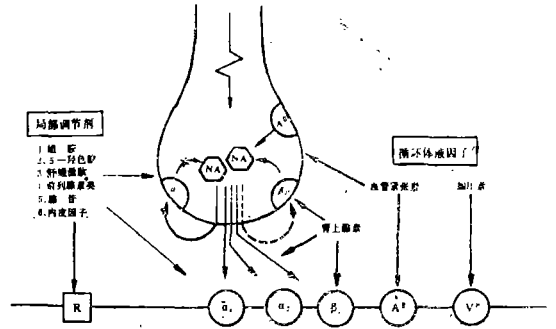


图1 血管交感神经末梢效应模式图

血管也存在突触后 α_2 -受体。递质(NE)对突触前 α_2 -受体也有负反馈作用， α_2 -受体存在于神经末梢，抑制NE的释放。递质对突触前 β_2 -受体也起正反馈作用，但在人血管中目前尚缺少确凿的证据。

静止的交感神经张力受多种其它因素的影响。循环中的体液因子，如血管紧张素、肾上腺素、和加压素可作用于突触前受体，调节突触后 α_1 -受体的效应，或作用于其细胞膜上的突触后受体。所有局部释放的血管活性物质如组胺、5-羟色胺、舒缓激肽及新近报道的内皮松弛因子等都可强烈影响血管张力。在细胞水平， Ca^{2+} 在血管平滑肌收缩机理中起核心作用（见图2）。当细胞膜受体（ α_1 -受体）受刺激时，即发生一系列的反应。 Ca^{2+} 通过由受体操纵也可能由

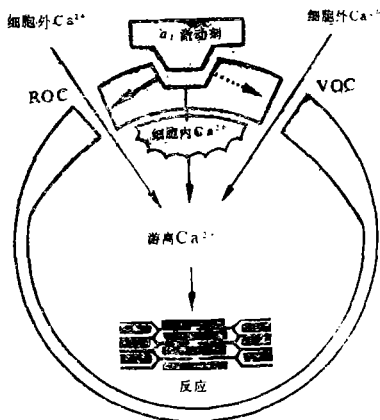


图2 血管平滑肌细胞效应模式图

注：ROC为受体操纵通道 VOC为电位操纵通道

电位操纵细胞膜钙通道进入细胞内。再经一系列反应，主要涉及细胞内信使如磷酸酰肌醇的分解产物，也可能膜结合酶如激酶C，钙从细胞内贮库释放，该贮库与细胞膜或肌浆网和线粒体等结构有关。影响细胞内钙浓度的不同途径所涉及的程度不同，它取决于被活化的不同受体。细胞内游离钙浓度的增加是激活肌球蛋白的最终共同途径，但进一步一系列的反应，其中最重要的是钙与调钙素(Calmodulin)结合，接着开始调节肌动蛋白与肌球蛋白的相互作用。血管舒张药可影响上述任何环节。血管张力的局部调节可引起反射性神经活动变化。因而对这类药的反应难以预测，不同个体间病态可改变上述反应中的任一环节。

有机硝酸酯类

历史和作用机理 这类药物作为血管舒张药治疗心绞痛已有100多年，但对其作用机理了解却甚少。据知这类药影响与受体活化有关的偶联机理，是使平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度增加，但它们不抑制通过细胞膜VOC的 Ca^{2+} 通道。有人设想有机硝酸酯分子的活性部分是硝酸根上，在硝酸酯到达作用部位之前，从母体分子中除去硝酸根离子可使其分子失活。

药物动力学 硝酸酯类是应用动力学和机体处理药物的知识来指导临床用药及给药

方式的典型例子。基本问题是要传送恰当浓度的药物达到其作用部位。这类药在许多组织中，尤其在肝迅速以硝酸根离子形式被代谢。硝酸甘油的代谢发生在首次通过肝脏时，因此如果口服给药，全然无效。这种经验的观察曾导致首先采用舌下给药。甚至舌下给药的半衰期也只有几分钟，但这几分钟已足够发挥其著名的短期抗心绞痛的作用。

硝酸甘油的代谢特性已导致了其它多种剂型的发展。它可以连续输注，而输注速度由它对心血管的作用而定。多数医生现在也熟悉经皮吸收的剂型。不论是软膏、乳膏或皮肤贴膏的发展，都是为了使剂型中的硝酸甘油缓慢经皮被皮肤血管吸收。这样在药物通过肝脏灭活之前，药物就可以低浓度到达外周血管。但随着应用的增加，已有报道血管较长时间接触低浓度的药物可产生耐受性。在长效硝酸酯类中临床上最常用的是硝酸异山梨醇，它经肝代谢却不象硝酸甘油那样迅速。但其代谢仍相当快和完全，因而口服低剂量相对无效；口服大剂量时经肝不完全代谢，可呈现某些系统的作用。然而，由于肝灭活作用相当快，这种作用仍是短暂的。硝酸异山梨醇的最初代谢产物是单硝酸异山梨醇，后者有其自身的药理活性，经肝代谢远不及母体硝酸酯快，硝酸异山梨醇的长效作用可能是这种代谢产物所引起的。

临床应用 如上所述这类药的临床应用很大程度上是依据经验的，只在最近才尝试把药理作用作为与血管张力有关的决定因素。在实验中已发现硝酸酯扩张容量静脉比扩张阻力小动脉的作用强。一般认为在多数临床情况下，是其静脉扩张作用减轻心脏的前负荷，这是抗心绞痛有效的原因。但在某些情况下，正有冠状动脉收缩或痉挛存在时，通过直接扩张冠状脉管系统也可产生抗心绞痛作用。

胍酞嗪

历史与作用机理 胍酞嗪的临床应用是

治疗学上“摇摆”性质的典型例子。使用该药的早期热情随着对其副作用的认识而迅速减弱，特别是心悸和剧烈头痛，以及伴随的药源性全身红斑狼疮。随着 β -受体阻断药的出现，再次恢复了应用胍酞嗪的兴趣，这是由于认识到心血管的副作用在很大程度上能为 β -阻断药所减轻，并且胍酞嗪的降压作用能被 β -阻断药所加强，从而使用剂量降低，这就较少可能引起狼疮综合征。但该药应用的复活近来再度削弱，因为低剂量的胍酞嗪仍可引起狼疮综合征，特别是在某些慢乙酰化者的妇女。

胍酞嗪的作用机理是直接减弱血管平滑肌收缩，这种作用与通过细胞膜VOC的 Ca^{2+} 通道无关。有些证据表明，它可阻止平滑肌细胞内结合钙的释放。胍酞嗪作用的最主要特征是对某些类型动脉平滑肌的专一作用。它可能是最专一的动脉扩张药，几乎不产生静脉扩张作用，即使有也极弱。这种特性使胍酞嗪的临床应用范围不同于其它血管舒张药，这也使其体外研究较为困难。

药物动力学 胍酞嗪的动力学比较复杂，尚未完全阐明。母体药物与丙酮酸盐和乙酸盐形成腺复合物，并从血浆迅速消除。关于这种腺复合物的药理活性及其在体内的可逆性尚不完全清楚。此外，胍酞嗪代谢快速、广泛，主要通过乙酰化作用。乙酰化酶具有二态性，因此一个人不是慢乙酰化者就是快乙酰化者。口服胍酞嗪后，首次通过肝脏即大部分被代谢，但慢乙酰化病人的这种过程没有快乙酰化病人的完全。后者对胍酞嗪的副作用较少，但疗效也差。

临床应用 胍酞嗪主要与 β -受体阻断药伍用，作为二线或三线抗高血压药。也可单独注射给药，治疗急性严重高血压，特别在子痫前期。胍酞嗪是降低充血性心力衰竭后负荷的血管舒张药之一，当然此时不与 β -阻断药伍用。应注意在无充血性心力衰竭的缺血性心脏病病人中，给胍酞嗪常引起二种使

心绞痛恶化的反射性心搏过速。Kincaid-Smith 教授最近提出胍酞嗪引起狼疮的问题。通常给胍酞嗪100mg/天或以上的妇女应测定其乙酰化状态，对慢乙酰化病人应换用其它药物治疗。

α -肾上腺受体拮抗剂

呱唑嗪的历史与作用 大约10年前呱唑嗪首次研制成功时，曾设想它是一种直接的血管舒张药，其作用机理被认为是抑制cAMP的裂解，导致细胞内钙浓度降低，从而出现平滑肌松弛。然而，很快表明它对血管平滑肌的收缩有特殊的作用。已知对 α_1 -受体有专一的阻断作用，现通常用呱唑嗪的阻断作用来确定 α_1 -肾上腺受体。

由于呱唑嗪对 α_1 -受体的特殊作用，它的药理学形象不同于老的非专一的拮抗剂，如酚妥拉明和酚苄明。呱唑嗪不阻断突触前 α_2 -受体，因此抑制神经递质释放的负反馈不受影响。酚妥拉明和酚苄明的 α_2 -阻断作用能增强神经递质释放，便于压倒突触后阻断作用。又由于呱唑嗪不阻断突触后 α_2 -受体，也不是所有交感神经传递都受阻断，故它的副作用（体位性低血压）没有老的交感神经阻断药（胍乙啶和异嗜呱）那样大。正如一般新药的情况一样，呱唑嗪研制后，随之又出现几种同类药（曲马唑嗪trimazosin和doxazosin），这在澳大利亚尚未用于临床。

药物动力学 呱唑嗪口服吸收良好，半衰期仅2~4小时。与许多抗高血压一样，在其血浆浓度降低水平后其降压作用仍持续存在。因此，可每天给药两次。短期给药已证实呱唑嗪血浆含量与降压效应的关系，但在长期给药时未能维持这种关系。虽然呱唑嗪经肝和肾排泄，但在肝病或肾损害时通常不需调整药量。

临床应用 呱唑嗪被广泛用作抗高血压药和治疗充血性心力衰竭。其舒张血管作用可能是引起“首次剂量现象”的原因，但此

现象已表明与剂量有关，并且从低剂量开始治疗是少见的。哌唑嗪除了可产生体位性低血压（尤其老人）的问题外，很少有其它副作用。

钙通道阻滞剂

历史与药理学 尽管钙通道阻滞剂的原型——异搏定的应用已约20年，但仅最近才开始把它的血管舒张作用用于临床。这可能是由于异搏定对心肌及其传导组织的钙通道的主要作用掩盖了它的血管舒张作用。更新的硝苯吡啶对血管平滑肌的钙通道具有较强的作用。Naylor详尽地评述了这些药的药理学。就血管舒张药的作用而论，这些药似乎是平滑肌细胞膜VOC的特异性阻滞剂。因此并不奇怪，这些药物的全面血管舒张作用与硝酸酯、胍啶嗪、哌唑嗪的作用不同，后者通过不同机理起作用。

药物动力学 异搏定口服吸收良好，经肝迅速而广泛被代谢。半衰期仅2~4小时，首次经肝时大部被代谢掉。因之不同病人口服的需要量差异很大，还与其它药物有相互作用，以改变肝脏的代谢或血流。硝苯吡啶的半衰期比异搏定稍长，也由肝广泛代谢。由于首过代谢作用，口服给药的效应不稳定，因而偶尔也采取舌下给药，以保证更迅速更完全地进入血液循环。

临床应用 钙通道阻滞剂的血管舒张作用主要用于心绞痛的治疗，尽管在高血压治疗方面的应用可能增加。这类药起初是用于治疗以冠状动脉痉挛为主的心绞痛病人，但现已知它具有更广泛的抗心绞痛作用。应注意硝苯吡啶的血管舒张作用比异搏定更强，在极少数病人中可引起反射性心搏过速，这可导致异常的心绞痛恶化。

其它的血管舒张药

二氮嗪主要是一种动脉扩张药，其作用机理可能与胍啶嗪类似。它的长期副作用是

高血糖和多毛症，实际上妨碍了长期治疗。但当高血压需经静脉给药时，二氮嗪偶尔仍是有用的。

血管紧张素转化酶抑制剂严格讲不是血管舒张药，因为它们抑制血管紧张素的形成。因此，只有在血管舒张素引起血管张力改变时，它们才起血管舒张药的作用，其作用是通过促进突触前血管紧张素受体来调节交感神经张力，或通过增加突触后 α -受体介导的反应来实现的。

硝普钠与硝酸酯类的作用方式类似，半衰期也较短，它的代谢快，只能由静脉输注。在长期给药时，氰化物毒性限制其应用，其优点不比硝酸甘油多。

长压定和哌克昔林（心舒宁）是强力血管舒张药的典型，如果不是由于严重的副作用，可能会更广泛的应用。长压定引起明显的动脉扩张，其主要副作用是液体潴留和多毛症。哌克昔林可能在细胞水平阻止 Ca^{2+} 通过VOC，但这一点尚未证实。它的半衰期极长，对缺乏与羟化反应有关酶的病人可能代谢更慢，这种酶对异喹啉及类似物起羟化反应。只有少部分病人可能有哌克昔林长期副作用的危险，如肝炎和外周神经病的病人。如能容易地鉴别这些人，哌克昔林的应用可能会增加。

结 论

血管舒张药是一组不同类型并具有许多不同临床用途的药物。以往在很大程度上凭经验用药，随着对其作用机理、药物动力学及控制健康和病人血管紧张度因子相互作用的认识的不断深入，将来可能会更合理地使用这些药物。

[Med J Aust《澳大利亚医学杂志》，142(7): 398, 1985 (英文)]

李春德译 阎敬初校