

钙 拮 抗 剂

第二军医大学药理学系药理教研室

芮耀诚综述 岳天立审校

钙拮抗剂 (Calcium antagonists) 也称钙通道拮抗剂 (Calcium channel antagonists)、钙进入阻滞剂 (Calcium-entry blockers), 是近二十年来心血管药理的重要进展之一, 不仅对治疗心绞痛、心律失常、高血压以及心肌梗塞等具有重要价值, 同时了解心血管病理生理也有重要意义。

1962年Hass和Hartfelder报告冠状血管扩张剂——异搏定具有负性肌力和频率作用, 因而有别于经典的血管扩张剂如硝酸甘油等。此作用一开始被认为是冠状血管扩张和阻滞心肌 β -受体。尔后 Fleckenstein (1967) 指出, 这些药物的作用机理与 β -阻滞无关, 而与抑制 Ca^{2+} 进入细胞从而抑制兴奋—收缩耦联有关。Fleckenstein称这类药物为 Ca^{2+} 拮抗剂⁽¹⁾。

虽然这些药物被称为钙拮抗剂, 它们并不直接对抗 Ca^{2+} 的作用, 而是抑制 Ca^{2+} 进入细胞或抑制 Ca^{2+} 从细胞内贮存部位的动用。因而称为钙通道拮抗剂似更确切。

一、钙离子与钙通道

Ca^{2+} 广泛参与了调节不同类型细胞的重要生理功能。自从Ringer发现了 Ca^{2+} 对维持心肌收缩力的重要作用以来已一百多年, 但是 Ca^{2+} 的信使功能仅在近年来才得以进一步了解。

心肌细胞安静时游离 Ca^{2+} 浓度约100 nM, 当细胞去极化膜电位达-40 mV左右时, 对 Ca^{2+} 选择性高的慢通道开放, Ca^{2+} 进入细胞。由于慢通道是由膜电位改变而激活

的, 也称为电位敏感性通道 (Potential Sensitive Channels, PSC), 细胞外流入的 Ca^{2+} 不足于激活收缩蛋白, 但能触发肌浆网 Ca^{2+} 释放, 使 Ca^{2+} 浓度超过 10^{-6} M并结合到向宁蛋白C, 引起心肌收缩。当 Ca^{2+} 停止流入及肌浆中 Ca^{2+} 主动转运回肌浆网时肌肉松弛。

与心肌情况相似, 血管平滑肌的收缩—舒张也取决于细胞内游离 Ca^{2+} 浓度的升高和降低^(2,3,10)。血管平滑肌与心肌细胞有三个重要区别: 首先, 血管平滑肌除含有电位依赖性的 Ca^{2+} 通道外, 还含有可被诸如去甲肾上腺素等激素或药物激活的钙通道, 称为受体激活的钙通道 (Receptor-Operated Channel, ROC), 它的开放与膜电位无关。有关的受体可能是5-HT受体、 α_1 -受体以及最近提出的血管壁上的突触后 α_2 -受体, 后者在心肌还未发现。其次, 血管平滑肌收缩所需的 Ca^{2+} 绝大部分来自细胞外。第三个差别是收缩机理, Adelstein等(1980)强调肌凝蛋白轻链激酶 (myosin light chain kinase, MLCK) 的作用。MLCK的激活使肌凝蛋白轻链磷酸化从而使肌凝蛋白ATP酶可与薄的肌纤蛋白丝相互作用产生收缩。钙调蛋白在激活血管平滑肌的肌凝蛋白轻链激酶中起重要作用^(3,4)。

钙调蛋白 (Calmodulin, CaM) 是一种小的球形蛋白, 由148个氨基酸组成, 广泛存在于生物界。从不同的生物和组织分离的CaM, 其氨基酸组成都非常相似, 而且基本性质和功能也非常一致。CaM调节细胞

内多种酶的广泛程度是其它蛋白或酶不能比拟的。如环核苷酸磷酸二酯酶、腺苷酸环化酶、磷脂酶A₂、糖元合成激酶、肌凝蛋白轻链激酶等酶的激活均与CaM有关,此外平滑肌收缩、激素和神经递质的释放、磷脂裂解、细胞增殖等均与CaM有关^(5,6,7)。

许多非平滑肌细胞如胰岛细胞、垂体细胞、肾上腺髓质细胞和肥大细胞等含有类似于平滑肌的收缩蛋白,这些蛋白在分泌过程中起重要作用。兴奋期间Ca²⁺的流入和激活收缩蛋白对细胞分泌是必要的。然而这些细胞的钙通道不象心肌和血管平滑肌那样具有特征性。

二、钙拮抗剂的作用及作用机理

钙拮抗剂是一类具有不同化学结构的物质,它们的作用和应用也有较大差别。按其药理作用可分为四类。一类为异搏定(Verapamil)及其类似物tiapamil,gallopamil以及硫氮罩酮(Diltiazem),具有延长房室结传导及有效不应期的作用。第二类包括硝苯吡啶(nifedipine)和其它二氢吡啶类,这些药物在采用一般剂量达到的体内浓度时没有电生理作用,具有强的外周血管扩张效应,对不同血管有一定选择性。第三类是flunarizine和cinnarizine(哌嗪衍生物),体内、外实验均表明为强的外周血管扩张剂,而对心脏的钙阻滞作用很小。第四类为心舒宁(perhexiline)、lidoflazine和bepridil,具有更广的药理作用。它们阻滞心脏和/或外周血管钙流入,同时还有抑制心脏快通道及其它电生理作用⁽⁸⁾。

目前临床应用的主要为异搏定、硝苯吡啶、硫氮罩酮和心可定,其它尚在研究或试用中,可以预料几年之后会有更多提供临床使用。

二氢吡啶类阻滞剂如硝苯吡啶以高亲和力结合到电位敏感的通道,抑制Ca²⁺通过慢通道流入。相反,异搏定和硫氮罩酮以较低亲和力结合到钙通道相同部位。这种结合

使通道处于失活状态的时间延长,因而Ca²⁺流入降低⁽⁴⁾。

这些药物也抑制血管平滑肌上受体依赖的钙流入。近来研究证明在相同种属的不同血管及不同种属类似部位血管之间,控制血管收缩力的机理有很大的非均一性。提示不同钙拮抗剂对动物的许多血管床有不同作用。可以预料有可能得到对某些部位血管床有选择性作用的钙拮抗剂。如nimodipine对脑血管有选择性,因而此药对治疗脑血管异常如偏头痛预防有特殊价值。它在治疗剂量时对其它血管没有作用⁽³⁾。

钙拮抗剂阻断PSC比阻滞ROC所需浓度低,即对PSC选择性大于ROC⁽⁴⁾。在血管平滑肌,有些证据表明钙拮抗剂抑制钙调蛋白使平滑肌舒张。但问题是能否在治疗浓度即作用于CaM。

钙拮抗剂对冠状血管的扩张作用最明显,通常在产生负性肌力作用所需剂量的1/3~1/10时即有明显扩冠作用,而且扩张大的心外膜血管包括侧支和吻合支,而95%以上冠状动脉阻塞正发生在这些部位。因而对变异型心绞痛和其它冠状动脉收缩改善最明显。⁽⁹⁾

不同钙拮抗剂对心血管功能的影响

	硝苯吡啶	异搏定	硫氮罩酮
心率	↑	↓	↓↓
房室结传导	0	↓↓↓	↓↓
收缩力	0	↓↓	↓
血管扩张	↑↑↑	↑↑	↑
舒张充盈	↑	↑↑	0

三、钙拮抗剂的临床应用

钙拮抗剂应用类似β-受体阻滞剂,其不同于β-阻滞剂的特点是能缓解冠状动脉痉挛和使外周小动脉舒张。除硫氮罩酮引起轻度心动过缓外,一般很少或不引起心率的较大改变。其主要临床应用有:

慢性稳定型心绞痛和变异型心绞痛

这些药物缓解稳定型心绞痛的机理是多因素的，包括扩张冠脉增加供氧及改善心内膜下灌注；降低外周阻力，使心肌氧耗降低。异搏定降低心肌收缩力及心率可能与它的抗心绞痛作用有关。这些药物都能缓解冠脉痉挛，主要由于扩张冠脉及外周血管而使氧耗降低。

硝酸甘油、长效硝酸酯类、 β -阻滞剂和钙拮抗剂都用于治疗慢性稳定型心绞痛。迄今已有的资料尚不能明确肯定在治疗中那一个更好。钙拮抗剂与硝酸酯类联合治疗比单用时更有效。当禁用 β -阻滞剂时，如哮喘、阻塞性肺病、窦房结或房室结病或 β -阻滞剂有中枢不良反应时，钙拮抗剂为首选。在稳定型心绞痛、心衰、病窦综合症或房室结传导紊乱病人，硝苯吡啶是优先的钙拮抗剂。因为它不抑制心肌收缩力也不影响房室结功能。而异搏定和 β -阻滞剂合用可抑制心收缩力，窦房结自律性和房室传导，对左室功能紊乱或窦房结、房室结功能紊乱病人是危险的。

变异型心绞痛由冠状动脉痉挛引起，疼痛几乎完全发生在休息时，这些病人大多数是冠状动脉粥样硬化加上痉挛，此外可发生传导紊乱（II~III度）以及室性再灌流性心律失常。心电图常表明为缺血。心肌梗塞和突然死亡并非少见。此种病人的冠状动脉对一些刺激反应常常加重并且胞浆 Ca^{2+} 浓度增加。钙拮抗剂、硝酸甘油治疗变异型心绞痛均有效。当预防应用时，钙拮抗剂优于硝酸甘油。但近来的研究未能证明硝苯吡啶降低急性早期心肌梗塞病人的梗塞面积。有报道二组急性心肌梗塞病人采用异搏定与安慰剂治疗，其6个月的死亡率和重梗塞率没有明显差别。

心律失常

钙拮抗剂的抗心律失常作用是由于其直接电生理作用。实验资料表明，钙拮抗剂在病理组织内抑制慢反应，可以消除由于折返

及自律性改变引起的心律失常。异搏定是治疗折返性室上性心动过速的首选药。硝苯吡啶在实验动物中曾发现有作用，而对病人似乎没有直接抗心律失常作用。对硫氮萘酮的抗心律失常作用未作很多研究，但其对房室传导的电生理作用类似异搏定。

高血压

所有的钙拮抗剂均为动脉扩张剂，因此都可用于治疗高血压。此方面硝苯吡啶作用最强而不良反应最小。口服或舌下给药能迅速降低严重高血压患者的收缩压和舒张压，故对于高血压急症，口服硝苯吡啶可能是替换静注氯苯甲噻二嗪或硝普钠的一种有价值的方法。

硝苯吡啶或异搏定对慢性高血压患者均有效。因此钙拮抗剂可能对治疗轻症高血压伴有冠心病或心室功能损害或二者皆有者有用。抗高血压作用的机理不明，可能与减低突触后 α_2 -受体所保持的血管张力有关。目前硝苯吡啶虽然仍为治疗高血压的三线药，但有些国家已开始用作二线甚至一线药。

充血性心力衰竭

硝苯吡啶具有强的降低后负荷的作用，在不同类型的左室衰竭包括缺血性心脏病的肺水肿是有价值的。但与其它血管扩张剂一样，对主动脉狭窄者是禁忌的。

与胍苯哒嗪相比硝苯吡啶的主要优点是没有引起红斑狼疮的危险。与哌唑嗪相比不产生心动过速。异搏定对心衰通常是禁忌的(1,3,4,11,12)。

缺血性心肌的保护

心肌细胞内 Ca^{2+} 过量可导致心肌纤维损害甚至坏死。 Ca^{2+} 超负荷可使钙依赖的细胞内ATP酶过量激活，导致线粒体损害，表现为肿胀、空泡和呼吸、磷酸化能力丧失。钙拮抗剂能阻止大量跨膜 Ca^{2+} 内流，保护心肌结构和功能的完整性。在心肌缺氧和缺血的情况下，肌浆网膜结构的改变导致过量 Ca^{2+} 急骤摄入，为心肌坏死的早期指征。

钙拮抗剂能延长缺血或缺氧心肌的存活时间,近来有人提出可作为心脏外科时心脏麻醉液(Cardioplegic solutions)的辅助剂^(9,12)。

四、治疗前景

五十多年来病理学强调动脉脂质特别是胆固醇在动脉粥样硬化病因学中的决定作用,而对伴随的钙质沉积认为是第二重要的因素。但在发现钙超负荷为心肌坏死的主要原因后,动脉壁 Ca^{2+} 蓄积为不可忽视的因素已无怀疑。实验表明给大鼠Vit.D₃或二氢速甾醇(AT₁₀)在几天内引起血管的改变非常类似于人monckberg's型钙化的动脉硬化,钙质沉积特别影响平滑肌和弹性纤维,电镜显示矿物质化的弹性纤维,钙超负荷的线粒体,此外,动脉内膜严重受损,壁微血栓形成。口服或皮下注射一些钙拮抗剂保护动脉壁免受VitD₃引起的钙质沉积。

血管钙质沉积是衰老的结果。人动脉硬化过程反映在钙量逐渐蓄积,而镁量变化不明显。糖尿病和重度吸烟者动脉钙负荷明显加速。钙拮抗剂可延迟钙依赖的动脉硬化过程,可能作为抗动脉硬化药物,此方面的应用必将为心血管研究最吸引人的课题之一⁽¹⁰⁾。

钙拮抗剂在其它方面的应用可能性包括雷诺氏症、偏头痛预防、肺性高血压、主动脉瓣闭锁不全、心脏搭桥手术、外周血管病、脑缺血、心肌肥厚,此外非血管性疾病包括哮喘、食道运动紊乱、痛经和早产⁽³⁾。

寻找新的更有效的钙拮抗剂为今后基础和临床的一个新的研究方向,纯化和分离 Ca^{2+} 通道蛋白并能结合基因工程技术搞清

其组成,将会从根本上改变目前许多治疗概念,钙通道药理学研究已给高血压、冠心病等许多疾患的病因学以新的启示,预计不久将会有新的突破。

主要参考文献

- [1] Antonaccio MJ: Cardiovascular Pharmacology. 2ed. New York Raven Press. 415~452, 1984
- [2] Janis RA, et al: J. Med. Chemistry. 26(6): 775, 1983
- [3] Schneck DW: Rational Drug Therapy, 19(5): 1, 1985
- [4] Opie LH: Pharmac. Ther, 25: 271, 1984
- [5] 刘景生等: 生理科学进展, 16(2): 130, 1985
- [6] Cauvin C: Ann. Rew. Pharmacol. Toxicol, 23: 373, 1983
- [7] Godfraind T: Advances in Pharmacology and Therapeutics II. vol. 3 Cardio-Renal and Cell Pharmacology. New York. Pergamon Press, P. 83-138, 1982
- [8] Katz A: Am. J. Cardiology, 55(3): 2B, 214B, 1985
- [9] Fleckenstein-Grün G et al: Trends in Pharmacological Science 5(7): 283, 1984
- [10] Goodman and Gillman: The Pharmacological basis of Therapeutics, 7th, New York, Macmillan Publishing Co., P. 815, 1985
- [11] Schwartz A. et al: Am. J. Cardiology, 55(7): 3C, 1985
- [12] Zsoter TT. et al: Drugs, 25(2): 93, 1983

头孢贝新(Cephabacine): 来自细菌的新头孢烯抗生素

Heinrich Koch (奥地利, 维也纳大学药物化学研究所)

头孢菌素抗生素的活性核是一个典型的肽核(7-氨基头孢霉烷酸), 类似于青霉

素族的6-氨基青霉烷酸。抗生素的这两类基团的相似作用在于抑制转肽酶, 阻止细菌