

ANTONACCIO MJ 著

321328

临床心血管药物进展

郭继鸿 戴政德 徐成斌 刘一玮主译 张天民 主校

湖北省科技情报研究所

ADVANCED OF CLINIC CARDIOVASCULAR DRUGS

ANTONACCIO MJ 著

临床心血管药物进展

郭继鸿 戴政德 徐成斌 刘一玮 主译

张天民 主校

湖北省科学技术情报研究所

前 言

当今，心血管疾病研究取得了极为显著的进展。与之相应，治疗心血管疾病药物的开发与应用也给人以日新月异之感；新的药物相继涌现，老的药物不少又有了新用途。无疑，药理学知识的更新是临床医师素质自我提高的一个重要方面。

Antonaccio M J 所著的《心血管药理学》，内容十分接近临床药理学专著。第一版问世后，反响巨大。作者在增添了近几年的新进展后，1984年由纽约Raven出版社出版了第二版。该书资料崭新，内容丰富，对心血管疾病的临床用药和研究极有参考价值。因此，我们邀请从事心血管疾病研究的有关教授和医师，将该书中与临床联系密切的八个章节译出，编成《临床心血管药物进展》，供读者参考。

担任本书翻译工作的有同济医科大学心血管疾病研究所、北京医科大学人民医院、武汉市二医院、武汉市五医院等单位的临床心血管专业医师。其中由郭继鸿、戴政德、徐成斌、刘一玮主译；施美娟、王长松、李允德、胡贤恕、徐淑文、杨顺裕、王厚眷参加翻译。由武汉冶金医学专科学校校长张天民担任主校；毛焕元、叶文丘、陆再英、周培恩教授和副教授参加校对。这些同志为本书的编译出版付出了辛勤的劳动，在此，我们表示衷心的感谢。

由于我们编辑水平有限，加上译校时间紧迫，书中不免有欠妥、甚至谬误之处，我们热望广大读者指正。

湖北省科学技术情报研究所编辑部

一九八五年九月于武汉

目 录

第一章 抗高血压药物	(1)
利尿剂.....	(2)
影响肾素—血管紧张素系统药物.....	(3)
干扰交感神经系统药物.....	(4)
肾上腺素能神经元阻滞剂.....	(8)
α —肾上腺受体拮抗剂.....	(9)
β —肾上腺受体拮抗剂.....	(10)
直接作用于平滑肌的松弛剂.....	(13)
进展中新的抗高血压药物.....	(16)
第二章 心绞痛和慢性充血性心力衰竭, 病理生理和治疗	(19)
心绞痛.....	(19)
心绞痛病理生理的历史性回顾.....	(19)
控制心肌氧耗.....	(20)
调节心肌氧供.....	(21)
心绞痛的药物治疗.....	(22)
充血性心力衰竭.....	(27)
病理生理.....	(28)
基本病变.....	(29)
心肌产能和耗能.....	(29)
兴奋—收缩耦联.....	(29)
β 受体的活性.....	(29)
自主神经系统.....	(30)
细胞外液的蓄积.....	(30)
严重充血性心力衰竭的内科疗法.....	(30)
第三章 抗心律失常药物	(36)
正常的心脏动作电位.....	(36)
心律失常形成机理.....	(37)
异位冲动形成所致的节律障碍.....	(37)
异常传导所致的节律障碍.....	(39)
治疗室性心律失常药物的电生理学.....	(40)
第 I 类药物的作用.....	(40)
第 II 类药物的作用.....	(41)

第Ⅲ类药物的作用·····	(42)
第Ⅳ类药物的作用·····	(43)
室上性快速型心律失常治疗的药理学基础·····	(43)
经房室结折返的阵发性房性心动过速·····	(45)
伴有 WPW综合症的室上性快速型心律失常·····	(47)
抗心律失常药物的药理学·····	(51)
研究中的新的抗心律失常药物·····	(86)
第四章 钙拮抗剂 ·····	(92)
钙对心脏的影响·····	(92)
心脏的电生理学·····	(93)
超负荷钙对心脏的有害作用·····	(95)
钙拮抗剂的作用机理·····	(95)
钙拮抗剂的药理学·····	(97)
钙拮抗剂血流动力学效应的比较·····	(106)
钙拮抗剂、 β 阻滞剂和硝酸盐的血流动力学作用的比较·····	(107)
钙拮抗剂的治疗应用·····	(107)
第五章 前列腺素对心血管的作用 ·····	(111)
前列腺素对全身血管的作用·····	(112)
前列腺素对血管反应的影响·····	(114)
前列腺素对肺的影响·····	(115)
第六章 血小板及血小板凝聚抑制剂 ·····	(119)
血小板形态学·····	(119)
血小板及血管壁的生化组成·····	(120)
血小板在血液凝固及止血中的作用·····	(121)
血小板在血栓形成中的作用·····	(121)
动脉粥样硬化的血栓形成学说·····	(122)
血小板释放反应·····	(123)
血小板凝聚中cAMP及胞浆 Ca^{2+} 的作用·····	(123)
产生血小板凝聚的方法·····	(124)
体内实验性血栓·····	(125)
TXA_2 及 PGI_2 对血栓调节的作用·····	(126)
血小板凝聚抑制剂的药理学·····	(127)
血小板凝聚抑制剂的临床研究·····	(134)
第七章 前列环素—血栓素在止血中的相互作用 ·····	(137)
前列环素·····	(138)
血栓素 A_2 ·····	(140)
前列环素和血栓素 A_2 的相互作用·····	(141)
饮食对血栓素及前列环素合成的影响·····	(143)

花生四烯酸代谢抑制剂的作用.....	(144)
前列腺素及其类似物的临床潜力.....	(145)
第八章 治疗循环性休克的药理学基础	(147)
休克的定义及病因分析.....	(147)
休克的细胞学结果.....	(150)
溶酶体水解酶—休克时心肌抑制因子系统.....	(152)
其它毒性因子.....	(155)
循环性休克的治疗学.....	(156)
拟交感神经作用的药物.....	(156)
α 和 β 肾上腺素能阻滞剂.....	(158)
胰高血糖素.....	(159)
强心甙.....	(160)
血管紧张素—血管加压药及类似药物.....	(161)
皮质类固醇.....	(161)
前列腺素.....	(165)
蛋白酶抑制剂.....	(166)
其它各种药物.....	(167)
血管紧张素抑制剂和拮抗剂.....	(168)
鸦片制剂拮抗剂.....	(169)

第一章 抗高血压药物

近二十年来，高血压的治疗取得了显著进展。这些进展可能是由于生产了新的、高效的抗高血压药物所取得的。但这些新的高效抗高血压药的产生不是由于对原发性高血压的发病原因有更多的了解，相反我们对其病因或多种病因的认识仍十分贫乏。抗高血压药的发现修正了血压控制的生理机制，在某些情况下，新的药物使我们原先不了解的心血管调节机理

有了认识，如控制去甲肾上腺素在突触前释放。

抗高血压药根据其作用机理，可分为以下几类：(a)利尿剂；(b)干扰肾素-血管紧张素系统药；(c)干扰交感神经控制动脉血压的药；(d)平滑肌松弛剂。

因本章篇幅所限，不能对全部抗高血压药物进行充分的概括。抗高血压药作用的主要部位见图1，其主要机理见表1。

表 1

抗高血压药物主要作用机制

	交感神经控制					抑制肾 素-血 管紧张 素系统	扩张血管	缓冲神 经增强
	激活中 枢 α - 受体	阻滞 神 经节	减少 NE 释放	阻滞 α - 肾上腺受 体	阻滞 β - 肾上腺受 体			
甲巯丙脯酸			×			×		
藜芦硷								×
甲基多巴	×		×					×
可乐宁	×		×					×
胍法新	×		×					
胍那苄	×		×					
三甲硫酚(阿方那特)		×						
利血平			×					
胍乙啶			×					
哌唑嗪				×				
吲哚拉明				×				
心得安	×				×	×		×
柳苄心安				×	×			
硝普钠							×	
氯苯甲噻二嗪							×	
敏乐定							×	
肼苯哒嗪							×	
硝苯吡啶							×	

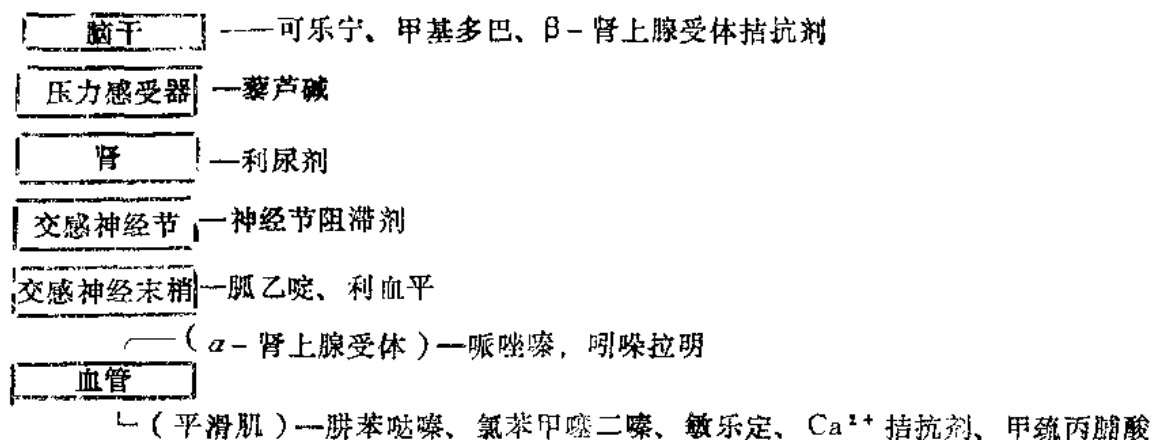


图1 抗高血压药物的主要作用部位

利尿剂

利尿剂常用于高血压的初始治疗,但更强的利尿剂并不意味着有较强的抗高血压疗效。袂利尿剂(主要作用于亨利氏袢升支的利尿剂)的利尿效用比噻嗪类大,但抗高血压作用较弱。因此治疗高血压时推荐使用噻嗪类利尿剂而较少使用袂利尿剂。表2列举了有些噻嗪类利尿剂和有关化合物的属名、化学结构以及剂量。他们主要的药理学差异牵涉其作用的时限,多噻嗪、甲噻嗪和氯噻酮的作用时间最长,可超过24小时。作用时间较长的原因,系与血浆蛋白结合较强和/或亲脂性较大有关,结果肾小管重吸收较多。所有已知的利尿剂都使血浆肾素活性增加,从而增加血管紧张素Ⅰ和醛固酮的形成,并因此限制了利尿剂的抗高血压效应。现已证明,联合应用利尿剂和降低血浆肾素活性(如甲基多巴、可乐宁)的抗高血压药的方法是合理的。

多数利尿剂通过抑制肾小管重吸收离子和水,而不是增加肾小球滤过率起作用。利尿剂作用于肾小管至少有四个部位:近曲小管、亨利氏袢升支、远曲小管的下段和上段。利尿剂作用部位有其临床意义,因为若同时使用二种作用部位不同的利尿剂,其钠利尿效应(Saluretic effects)很可能是相加的。同样,某

一病人对这一种利尿剂无治疗反应,而对作用于肾小管不同部位的另一种利尿剂可能产生疗效。虽然已经发现利尿剂能抑制某些肾脏酶,但利尿剂抑制肾小管钠和氯的转运的生化机理仍不清楚。醋唑磺胺的钠利尿效应认为是抑制碳酸酐酶的结果。噻嗪类利尿剂也抑制碳酸酐酶,但在体外抑制此酶的活性与体内的钠利尿效应并不相关。速尿、利尿酸和汞利尿剂在体外抑制依赖Na⁺-K⁺的ATP酶,但抑制ATP酶的活性和钠利尿剂的活性的相互关系还不清楚。噻嗪类在体外抑制糖酵解作用,在狗的主动脉内,发现氯噻嗪能抑制葡萄糖的利用。

许多研究者指出,前列腺素可以介导或调节利尿剂的肾脏效应。一些利尿剂可抑制9-酮还原酶(9KR)或15-羟前列腺素脱氢酶,因此可望提高前列腺素的可用性。消炎痛或其它环氧合酶抑制剂降低但并不抵消钠利尿剂的作用。前列腺素的利尿的药理作用也可能与其抗高血压活性有关。消炎痛降低新利尿剂MK-447的急性抗高血压作用。利尿剂的抗高血压活性首先在人类发现,随后在各种动物模型上得到证实。其开始引起血浆容量降低,继而减少血管内Na⁺含量,这大概是利尿剂抗高血压作用的机理。据Friedman等的研究,钠池

或“纯Na⁺泵活性”(Net Na⁺ Pumping activity)增加,很可能导致血管平滑肌细胞肥大和血管收缩。Blaustein认为,细胞内Na⁺可以增加血管平滑肌细胞的Ca²⁺内流,减少Ca²⁺外流,从而引起血管收缩和动脉压升高。

噻嗪类利尿剂的主要副作用有低钾血症、高尿酸血症和葡萄糖耐量曲线趋向糖尿病型。袢利尿剂速尿、利尿酸和布美他尼(Bumetanide)产生同样的副作用,但可能比噻嗪类产生更严重的电解质失衡和脱水。袢利尿剂还可引起可逆性听觉丧失。有报告接受利尿剂治疗患者,血清脂质浓度(主要是β-脂蛋白)升高。

50%以上的高血压患者,不能期望单用利尿剂治疗使其血压下降,但联合应用利尿剂和

干扰肾素—血管紧张素系统或交感神经系统药物对高达80%的患者有疗效。

表2 治疗高血压的常用噻嗪类和噻嗪样利尿剂

属名	剂量/日(毫克)
氢氯噻嗪 (Hydrochlorothiazide)	25~200
氯噻嗪 (Chlorothiazide)	500~2000
多噻嗪 (Polythiazide)	1~4
甲噻嗪 (Methyclothiazide)	2.5~10
氯噻酮 (Chlorthalidone)	25~50或每2天100
美托拉宗 (Metolazone)	5~10

注:结构式略(译者)

影响肾素—血管紧张素系统药物

【甲硫丙脯酸】

在过去八十年内许多研究者提出,肾素—血管紧张素系统在高血压的发病和调节动脉压中的作用,但试图以血管紧张素Ⅱ形成抑制剂或在血管受体处以血管紧张素Ⅱ的竞争性拮抗剂来控制高血压,直到目前才获成功。壬肽抗压力素(Teniprotide)是能降低人体动脉压的第一个转换酶抑制剂。它仅能静脉给药,最早问世的口服有效转换酶抑制剂是甲硫丙脯酸(Captopril),它能与转化酶在血管紧张素Ⅰ上的作用部位竞争性结合,发挥转化酶抑制作用。

由于血管紧张素转换酶与激肽酶Ⅱ(KininaseⅡ)血管活性相同,后者能控制缓激肽(bradykinin)的降解,故甲硫丙脯酸能增强缓激肽的血管扩张作用,可以想象,增强缓激肽作用是甲硫丙脯酸抗高血压作用的机理。但Textor等的观点与此相反,他们发现将血管紧张素Ⅱ持续输入鼠体,甚至缓激肽的反应增加了10倍时,还是阻滞了甲硫丙脯酸的抗高血压效用。此外,治疗剂量甲硫丙脯酸并不升高人体血浆缓激肽。一些学者认为缓激肽引起前列腺素形成和释放增加,起到甲硫丙脯酸部分抗高血压

作用。然而,这种见解并未得到其它在自发性高血压大鼠的研究的支持。

在动物和人体内,甲硫丙脯酸抑制血管紧张素Ⅰ的加压效应,但不改变或可增强血管紧张素Ⅱ的加压作用。该药对血压正常动物的动脉压的影响,取决于钠盐平衡状态,即对钠耗竭的动物的作用比钠充足的动物为大。在试验性肾素依赖性肾性高血压大鼠(双肾肾性高血压大鼠),甲硫丙脯酸立即出现抗高血压作用,但在单肾者,即钳住一侧肾动脉引起的高血压,要治疗数天后才能取得显著疗效。

甲硫丙脯酸能有效地降低自发性高血压大鼠的动脉压。据新近Amtonaccio和Kerwin的报告,提供了有关甲硫丙脯酸在低肾素高血压动物模型的作用机理的线索。在这些研究中,以甲硫丙脯酸进行急性和慢性治疗,均能选择性地减低加压反应,但并不降低由交感神经传出刺激引起的心脏反应。甲硫丙脯酸的阻抑效应,可以静注血管紧张素Ⅱ加消炎痛而逆转,但肾切除术不能使之逆转。从而认为甲硫丙脯酸引起的减低加压反应和降低血压水平是血管紧张素Ⅱ在血管交感神经元连结前部位促发去

甲肾上腺素释放减少的结果。

在各种研究中显示, 甲硫丙脯酸的抗高血压效应伴有总外周血管阻力降低, 对心输出量无影响或可增加。高血压病者外周血管阻力的减低, 随甲硫丙脯酸的长期治疗而增强。甲硫丙脯酸始终降低血管阻力。该药通常使动物和人体血浆肾素活性增加, 此增加似乎是由于在近肾小球装置(juxtaglomerular apparatus)处消除了 Ang II 血管紧张素 II 的抑制作用的负反馈机制和肾素释放的结果。由于甲硫丙脯酸抑制人体和动物血管紧张素 I 转换成血管紧张素 II , 故它减低醛固酮水平。此外, 在缺钠的大鼠和狗, 甲硫丙脯酸使水钠排泄增加。

该药引起动脉压下降的同时, 不伴有反射性心动过速, 此认为是由于甲硫丙脯酸消除了

血管紧张素 II 引起的交感神经传递, 从而阻抑了反射性心动过速。但也可能通过增强缓激肽的作用或增加前列腺素释放, 引起反射性迷走神经兴奋的结果。

研究表明, 甲硫丙脯酸的日剂量为 $25 \sim 1000$ 毫克, 除原发性醛固酮增多症外, 对人类大多数各型高血压有效。甚至对伴有肾功能衰竭的高血压患者也是有效的。副作用包括发热、斑丘疹、皮肤搔痒、味觉异常、蛋白尿以及偶有白细胞减少。在治疗头三个月内, 约有 0.5% 患者出现白细胞减少。

口服甲硫丙脯酸吸收快而充分, 口服一剂 ^{14}C -甲硫丙脯酸后, 48小时内 75% 的放射性活性物从尿排出。其代谢产物包括二硫化物、内源性巯基化合物(如半胱氨酸)。

干扰交感神经系统药物

这类药物可作用于下列部位, 减低交感神经张力: (a)传入通道, 提高外周感受器对加压刺激的敏感性; (b)中枢神经系统, 抑制交感神经活性, 继而调节动脉压; (c)交感神经节, 减低冲动传导; (d)交感神经末梢, 减少去甲肾上腺素的释放; (e)血管 α -肾上腺受体, 阻滞去甲肾上腺素的血管收缩效应; (f)心脏 β -肾上腺受体, 阻断交感刺激对心脏的兴奋作用。

【藜芦硷】

藜芦硷(Veratrum Alkaloids)增加外周压力或张力感受器的敏感性, 并加速传入感受器内激动的传递, 从而导致交感神经张力减低和迷走神经张力增高。因恶心和呕吐使其在治疗高血压中已废弃不用。试图分离藜芦硷的催吐作用和抗高血压效应未能取得成功, 其原因可能是由于调解抗高血压和催吐作用的感受器相似。其它副作用有胸背下窘迫、视力模糊、神智错乱和心律失常。静注给药可产生严重低血压和心动过缓, 一般是因迷走神经张力过高所致, 用阿托品可以对抗。

口服吸收差, 下列非口服制剂: 绿藜安(Cryptenamine), 原藜芦硷A和B有一致的抗高血压疗效。在高血压急症, 如妊娠毒血

症, 当其它毒性较小的抗高血压药不能产生满意疗效时, 仍然有理由应用非口服藜芦硷制剂。

【甲基多巴】

甲基多巴的化学名称为L- α -3,4-双羟苯丙氨酸, 其右旋异构体无抗高血压活性。

多数学者认为, 甲基多巴通过降低交感神经张力使高血压患者的动脉压下降, 但确切的机理, 还是一个争论的课题。最初, Sourkes报告, 认为甲基多巴的抗高血压活性是由于抑制芳香氨基酸脱羧酶的结果(图2)。但在甲基多巴显示抗高血压作用后不久, 即明显表现其抑制脱羧酶的作用和它的抗高血压活性并没有量的联系。尽管甲基多巴使体内多种组织的去甲肾上腺素量减少, 但这不象是由于脱羧酶被抑制的结果, 因为多巴胺水平恢复到正常后数天, 去甲肾上腺素库仍然是空虚的。

随后提出了甲基多巴抗高血压作用机理的另一个“假递质”(false-transmitter)学说, 它的根据是甲基多巴在体内和体外可以形成 α -甲基多巴胺和 α -甲基去甲肾上腺素。在交感神经末梢内形成的 α -甲基去甲肾上腺素被认为是作为假递质取代去甲肾上腺素。据推测, α -甲基去甲肾上腺素是一种较弱

的血管收缩剂，因此，它代替去甲肾上腺素将导致交感神经张力减低，以致使高血压患者动脉压下降。反对这一学说的资料包括：在猫和大鼠实验中发现去甲肾上腺素和 α -甲基去甲肾上腺素的加压强度相等，降压作用时程与甲基多巴的去甲肾上腺素替换作用之间也没有关系。

Holtz等还提出了另一种学说， α -甲基多巴胺是一种比较弱的 α -肾上腺受体兴奋剂，主要在肝脏由甲基多巴合成，然后经血流送至 α -肾上腺受体，与该处的内源性去甲肾上腺素竞争，结果使交感神经张力减低。此外， α -甲基多巴胺与 β -羟苯基乙醛形成一种缩合物， β -羟苯基乙醛可由酪氨酸经单胺氧化酶的氧化脱氨作用后生成。所形成的缩合物称3-甲基-3'-脱氧四氢罂粟林，是一种有效的 β -肾上腺素能兴奋剂，可以介导甲基多巴的抗高血压作用。但这一学说得到承认之前还需进一步的实验证实。

新近较流行的学说是认为甲基多巴作用的部位涉及到中枢神经系统。这种观点首先由Hennings提出。据观察，将甲基多巴缓慢注入猫的椎动脉，结果动脉压和脑部去甲肾上腺素水平逐渐下降，而心脏去甲肾上腺素水平保持不变，即使经椎内给予甲基多巴右旋异构体也不产生降压效应。Hennings进一步研究表明，甲基多巴对鼠的降压作用被中枢的（而不是被

外周的）脱羧酶抑制剂所抑制。上述资料提示，甲基多巴降压的作用部位很可能在中枢，而 α -甲基去甲肾上腺素可能介导甲基多巴的抗高血压效应。

甲基多巴降低高血压动物的动脉压，给自发性高血压的Okamoto-Aoki特种大鼠30毫克/公斤体重或较大剂量的甲基多巴口服，可有效地降低血压，对血压正常的动物，则只在很大剂量时才产生低血压。甲基多巴的抗高血压作用伴有外周血管阻力下降、动静脉扩张以及血浆肾素活性减低。

口服给药，可吸收26~74%不等，血浆高峰浓度在口服后3~6小时出现，口服剂量的80~90%在48小时内清除。尿中主要代谢产物为单氧硫化物和3-甲氧基甲基多巴。甲基多巴的消除有二个时相，第一时相和第二时相的半衰期分别为2小时和7~16小时。

甲基多巴可用于治疗轻度、中度和重度高血压。对轻症高血压仅用于对噻嗪类利尿剂无效的患者；对中度高血压病人，往往与噻嗪类利尿剂合用；严重高血压者，单用此药可能不能控制动脉压，而需要加用肾上腺素能神经阻滞剂（如胍乙啶）。

副作用有：镇静作用、肝中毒、Coombs试验阳性、发热以及皮肤过敏反应。有两组报告停用甲基多巴后出现高血压“反跳”现象。

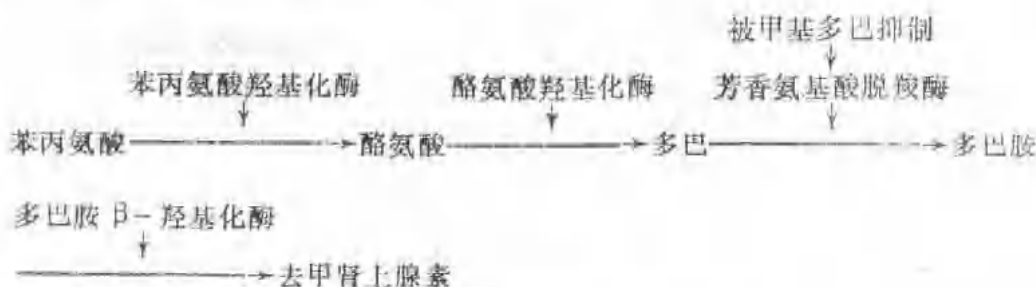


图2 去甲肾上腺素的生物合成

【可乐宁】

化学名称为盐酸2-(2,6-双氯苯氨基)

-2-咪唑，是一种 α -肾上腺素能受体兴奋剂，故预计可产生血管收缩升和高动脉压。

该药在人体的抗高血压活性是在评价消除鼻充血时发现的,其作用机理引起了不少研究者的兴趣。在解释可乐宁抗高血压作用机制时,导致建立植物神经药理学上一个新概念:即通过递质本身或具有类似递质效应的药物释放递质的“反馈抑制”(feedback inhibition)。就交感神经末梢递质——去甲肾上腺素来说,它通过刺激突触前 α -肾上腺受体(也称 α_2 -肾上腺受体)抑制去甲肾上腺素本身的释放。突触前 α -肾上腺受体可首先被育亨碱(Yohimbine)阻滞,而突触后肾上腺受体(α_1)首先被哌唑嗪阻滞。现已发现,可乐宁可首先刺激突触前 α -肾上腺受体,从而抑制递质的释放。并认为可乐宁抗高血压活性的部位主要在中枢,它与中枢肾上腺素受体相互作用引起交感神经张力减低。然而,其抗高血压效应主要是由于刺激中枢突触前肾上腺受体抑或突触后肾上腺受体还有争议。

可乐宁除减低交感神经张力外,可使迷走神经反射增强。例如,血管收缩可引起心率减慢和反射性血管扩张。迷走神经张力的增加,在可乐宁抗高血压作用中很可能起了有益的作用。

由于可乐宁的抗高血压作用机理复杂,因此其血流动力学影响也复杂,并取决于给药剂量、途径和速度。大剂量快速静注(30毫克/公斤),可引起初始动脉压和外周血管阻力升高,心输出量减低。加压时相过后,动脉压趋向下降,外周血管阻力回复甚至低于对照水平。心输出量也恢复到对照水平而动脉压仍然降低。

可乐宁降低狗的心输出量。开始总外周血管阻力增加,但当血压下降时即回到对照值。

本药具有镇静作用,为其 α -肾上腺受体刺激活性所致。同样,也有镇痛以及拮抗吗啡的停药反应。可乐宁可使血压下降,这种作用大概是经中枢介导引起。

可乐宁能使血糖升高,认为是刺激胰腺 β 细胞上的 α -肾上腺受体,使胰岛素释放减少所引起。可乐宁抑制大鼠分泌后叶加压素(Vasopressin),从而产生利尿作用。可乐

宁减少唾液和胃液的分泌量和酸度。

无论在动物或人类,可乐宁降解为相同的代谢产物,但程度不一样。狗的降解作用最大。最重要的代谢产物是p-羟可乐宁和双氯苯胍。口服后几乎完全吸收,血中浓度一小时内达最高峰。主要经尿排泄,口服剂量在72小时内被排出。在人类半衰期为7~13小时。

可乐宁治疗轻至重度高血压有效,也可成功地与利尿剂或哌唑嗪并用。主要的不良作用为停止治疗后出现停药反应,如动脉压突然上升、神经质、激动、头痛以及心率加快。其它作用于中枢的抗高血压药(如甲基多巴)也可出现停药反应,但可乐宁发生停药反应较多。其它副作用有:口干、嗜睡、镇静及偶发性直立性低血压。剂量宜根据病者治疗反应加以调整,一般主张从0.1毫克开始,每日总量不应超过1毫克,虽然对人曾给过高达2.4毫克/日的剂量。

【胍法新】

胍法新(Guanfacine)化学名称为N-咪基-2-(2,6-双氯苯基)盐酸醋酰胺。其抗高血压作用机理在某些方面类似可乐宁。它兴奋中枢 α -肾上腺受体而抑制交感神经张力。此外,与可乐宁相似,干扰交感神经末梢释放去甲肾上腺素以及增强迷走神经反射。上述作用被 α -肾上腺受体介导而被 α -肾上腺受体拮抗剂拮抗。

胍法新在量和质上与可乐宁不同。前者的效力比后者为低。在人体内,需要高7~10倍的剂量才能产生和可乐宁相同的抗高血压作用。等值的抗高血压剂量时,胍法新对动物的镇静作用较不显著。此药作用于中枢神经系统的部位有别于可乐宁,将后者置于猫的延髓腹侧可降低动脉压,但在同样试验条件下,胍法新却无效应。在大鼠脑组织内,可乐宁可减慢多巴胺的周转速率(turnover rate),而胍法新没有这种影响。

口服给药吸收快而完全,半衰期21小时,是可乐宁的二倍。无首次通过效应的证据,口服

生物利用度为100%。80%的药物经尿排出。在人体，大鼠和狗体内的基本代谢产物是葡萄糖醛酸化合物和3-羟胍法新硫酸盐以及胍法新的氧化硫醇尿酸衍化物。

已发表的有关胍法新广泛的临床研究资料结果表明，对治疗中度和重度高血压疗效和可乐宁相当。主要副作用有偶发“停药综合征”、口干、镇静、直立性低血压及便秘。长期治疗可使副作用发生率减少。

【胍那苄】

胍那苄(Guanabenz)属名为2,6-双氯苯亚甲基氨基胍醋酸盐。如同可乐宁和胍法新，胍那苄也是一个作用于中枢 α -肾上腺受体兴奋剂。该药降低交感神经活性和中枢去甲肾上腺素周转，能在大鼠大脑皮层内结合部位替换可乐宁。

与可乐宁不同的是胍那苄对压力感受器无影响。据Baum等报告，给动物静注胍那苄后产生的加压作用，不易被 α -肾上腺受体拮抗剂所对抗。因此，这种急性加压效应的机理可能与可乐宁不同。Roller认为，胍那苄的加压作用可能与胍乙啶相似，即可能涉及到胍那苄被摄入神经原的储存部位，并从这些部位替换去甲肾上腺素。此药能降低各种高血压模型的动脉压：肾性高血压、DOCA性高血压、大鼠的自发性高血压以及狗的肾性高血压。广泛的临床研究已经证实单用本品或与噻嗪类利尿剂并用治疗原发性高血压确有功效。使用该药不产生任何水钠潴留作用是其重要的优点。胍那苄和可乐宁、甲基多巴一样，可降低大鼠或人体血浆肾素活性。临床应用每日总量高达64毫克，每次量高达16毫克，但理想治疗方案尚未确定。最常见的副作用有口干、镇静、头晕、软弱和疲倦。有一个报告胍那苄产生“停药综合征”，表现为神经质、心悸、出汗及失眠。

【神经节阻滞剂】

神经节阻滞剂的副作用有：抑制胃液和唾液分泌、阳萎、体位性低血压以及抑制血管运动反射。鉴于可以应用其它副作用小的抗高血

压药，故不再推荐神经节阻滞剂用于治疗高血压，且此药已基本从市场上消失。应用神经节阻滞剂的其余重要指征是“控制性低血压”，以减少手术时出血，此乃使心输出量减少及动脉压降低所致。此外，神经节阻滞剂能降低血管张力而有利于血管手术的进行。

对于“控制性低血压”的首选神经节阻滞剂是阿方那特，该药作用时间短，主要经静脉注入给药。它除神经节阻滞作用外，还有释放组织胺的效应，直接扩张血管作用，以及神经肌肉阻滞作用。

【利血平】

从萝芙木蛇根草中提出的生物碱——利血平，仍在广泛的特别是与其它抗高血压药合用治疗高血压。它使肾上腺素能神经元、多巴胺能神经元和血清素能神经元(Serotonergic)释放的递质耗竭。外周交感神经末梢去甲肾上腺素耗竭被认为是利血平抗高血压作用的主要原因。中枢神经系统神经元所含的单胺耗竭也可能有助于抗高血压作用。利血平通过抑制单胺贮存而使其耗尽，即单胺本身不可逆地附着在贮存颗粒膜上的载体部位。

利血平能降低血压正常动物的动脉压，但对高血压动物更能有效地降低血压。利血平的抗高血压作用较慢，肠外给药后2~3小时才见效，最大作用在12~18小时。心输出量和外周血管阻力往往减低，长时间服药后心输出量则恢复到服药前水平，但外周阻力仍然低下。

利血平有明显的镇静和安定作用，这种抑制反应是该药的主要副作用。一次剂量利血平可引起释放ACTH，重复给药使垂体ACTH耗竭，并消除应激刺激(Stressful Stimuli)使ACTH的释放。利血平也能抑制甲状腺素、促性腺激素和卵巢雌激素的释放。但利血平使催乳激素释放增加，显然是因为多巴胺的释放被抑制的结果。催乳激素释放增加引起人们怀疑利血平的摄取与妇女乳腺癌可能有联系，但进一步的研究并未证实利血平的致癌活性。

口服后吸收良好，血浆最高浓度在2~3小时达到。³H-利血平血浆浓度随二个生物半衰期（4.5和271小时）下降。主要代谢产物甲基利血平砒（Methylreserpate）和三甲氧基苯甲酸，均是水解分离产物。后者形成葡萄糖醛酸化和硫酸结合物。动物试验研究表明，利血平的代谢产物主要经尿排出。在人体，给³H-利血平后，大部分放射活性从粪便排出。

利血平用于治疗原发性高血压，以与噻嗪类利尿剂联合应用更好。这种联合用药对几乎所有轻症高血压和大多数中度高血压病者有效。但因其副作用严重地限制了利血平的应用，它可产生抑郁、阳痿、体重增加、体液滞留、胃溃疡、胃肠道出血、腹泻及鼻充血。利血平引起的精神抑郁可用三环抗抑郁剂拮抗。

肾上腺素能神经元阻滞剂

肾上腺素能神经元阻滞剂作用于交感神经末端，阻抑递质释放，但不抑制递质与感受器的相互作用。对副交感神经末梢，仅产生轻度一过性递质释放阻滞作用；因此，大多不伴有阻滞副交感神经系统的副作用。最早并且最广泛应用的肾上腺素能神经元阻滞剂为胍乙啶，其它药理学方面相类似的药物有：苄胍（bethanidine）、异喹胍（Guanisoquin）、异哇胍（胍啉啶、debrisoquine）及胍乙宁（Guanacline）。

【胍乙啶】

胍乙啶（Guanethidine）抑制神经末梢释放和摄取去甲肾上腺素，结果交感神经末梢去甲肾上腺素储备耗竭。血管收缩神经不能对直立位产生反射性代偿，因此，对该药的低压反应大多是直立性的。

胍乙啶被肾上腺素能神经元摄取，并如同去甲肾上腺素一样的过程和同样的颗粒被贮藏，随后，经神经刺激将药物从颗粒中释放出来。因此，胍乙啶同样可以作为一种假递质而起作用，该药能产生暂时拟交感效应，这往往是在静脉注射后出现，这一作用因从肾上腺素能神经末梢释放出儿茶酚胺所致。胍乙啶也作用于血管平滑肌而直接扩张血管，并能在先以利血平治疗后的动物上得到证实。利血平可使胍乙啶一般的正性肌力作用转变为负性肌力

作用。在神经肌肉联结处，胍乙啶发挥类似d-筒箭毒砒（d-tubocurarine）的联结后阻滞作用。胍乙啶对骨骼肌受直接刺激发生的收缩效应也有延迟的抑制作用。这种延迟作用与急性箭毒样作用不同，这可能是偶尔在应用胍乙啶治疗的患者出现肌肉软弱的原因。

在人体胍乙啶可迅速减慢心率，降低心输出量，但对外周血管影响很小或无作用。长期治疗导致外周血管阻力和心率下降，对心输出量很小或没有影响。

本药排泄缓慢，口服一剂后72小时，在尿中发现36%，静注后则为72%。现已确定有二种代谢产物——2-乙基胍和胍乙啶-N-氧化物。两者均有抗高血压活性，但在动物体内只为胍乙啶效力的1/30。据McMartin等报告，给患者服用同位素标记的胍乙啶后，90%放射活性认为是胍乙啶及其二种代谢产物。

胍乙啶适用于治疗重度高血压，开始剂量12.5~25毫克，每日一次，然后缓慢增加到每日150毫克甚至400毫克。副作用有：直立性低血压（可引起头晕或昏厥）、水钠潴留、不能射精（只能勃起）、腹泻、腮腺区触痛、肌肉软弱。它的抗高血压作用，能被三环抗抑郁剂安非他明（Amphetamine）或麻黄素所拮抗。

α —肾上腺受体拮抗剂

试图应用较老的 α -肾上腺受体拮抗剂，如酚苄胺(Phenoxybenzamine)或酚妥拉明(Phentolamine)治疗高血压，已令人失望。由于反射性交感神经活性增加所致的心动过速和迅速产生耐受性限制了这些药物的作用。联合采用 α 和 β 拮抗剂治疗高血压，已取得不同程度的成功。随着哌唑嗪和吲哚拉明的发现，人们用 α -肾上腺受体拮抗剂治疗高血压又有了兴趣。这些药物是选择性突触后 α -肾上腺受体拮抗剂。较老的 α -肾上腺受体拮抗剂的抗高血压效用不佳可能是由于这些药物具有突触前作用，因为阻滞突触前 α -肾上腺受体将会引起交感神经末梢释放大量的去甲肾上腺素，从而对抗其抗高血压作用。

【哌唑嗪】

哌唑嗪的抗高血压活性是在研究新的血管扩张剂时发现的。早期药理学研究显示，哌唑嗪具有 α -肾上腺受体拮抗剂活性，但不伴有心动过速。对突触后肾上腺受体的选择性是在兔的肺动脉、刺毁脑脊髓的大鼠及离体大鼠输精管上观察到的，对狗的心脏交感神经末梢哌唑嗪也抑制突触前肾上腺受体。与酚妥拉明不同，哌唑嗪不能拮抗5-羟色胺(5-HT)的血管收缩作用，但能降低麻醉狗的外周血管阻力，增加心输出量和左心室最大dp/dt。

哌唑嗪使原发性高血压的心输出量增加或不变。它扩张动静脉，并认为静脉池的扩张先于动脉扩张。与甲基多巴、可乐宁等其它抗高血压药物不同，即使长期使用哌唑嗪治疗，外周血管阻力始终降低。对高血压患者的血浆肾素活性使之下降或不变。

哌唑嗪经口服吸收良好，迅速分布于各组织及广泛地被代谢。估计人体内血浆半衰期为

2.4小时，主要代谢产物为6-O-去甲基哌唑嗪和7-O-去甲基哌唑嗪，这些代谢产物以葡萄糖醛酸化物结合物排出。

临床对比研究表明，哌唑嗪3.5~7.5毫克/日与甲基多巴750毫克/日或心得安120~160毫克/日的抗高血压活性作用相当。哌唑嗪与噻嗪类利尿剂或 β -肾上腺受体拮抗剂合用效果颇为满意。

主要副作用是“首剂现象”伴有晕厥的严重低血压，这是由于选择性阻滞了内脏交感神经活性所致。低钠饮食病人(100毫克分子)似乎更能发生首剂现象。若首次剂量0.5~1毫克，于睡前服用，则大多能避免晕厥的发生，并推荐这种初始剂量持续三周，随后逐渐增加剂量。其它副作用有尿频，抗胆碱能作用及心绞痛发作频繁。

【吲哚拉明】

吲哚拉明化学名称为3-[2-(4-苯氨基哌啶)-乙基]吲哚，是治疗高血压的一种有效的突触后 α_1 -肾上腺受体拮抗剂，能降低麻醉动物的动脉压和心率。对离体兔的主动脉，吲哚拉明是一强效的 PA_2 值为7.4的 α_1 拮抗剂(PA_2 是用以表示竞争性对抗药物效价的拮抗参数—译者注)。对豚鼠的回肠也是一强效的 H_1 受体拮抗剂， PA_2 值为8.2。该药除外周 α_1 -肾上腺受体拮抗作用外，还具有中枢抗高血压作用成份。静注5毫克/公斤吲哚拉明，可记录到内脏、心脏及肾脏神经的自发性活性降低。

本药治疗原发性高血压的临床研究证明，每日20~150毫克可以显示其抗高血压活性，而镇静是主要的副作用。

—肾上腺受体拮抗剂

β -肾上腺受体拮抗剂治疗高血压现已完全得到公认,甚至推荐作为第一阶梯治疗用药,主要的原因是副作用较少,特别是很少发生直立性低血压和性功能障碍。单独应用 β -肾上腺受体拮抗剂,对大多数患者的动脉压,并不能使之满意降低,但与利尿剂联合应用,则可控制80%以上病人的动脉压。已知 β -肾上腺受体拮抗剂能对抗噻嗪类利尿剂的某些副作用,如血浆肾素活性增加和低钾血症,而这些对抗作用是联合疗法的额外受益。

β -肾上腺受体拮抗剂的抗高血压作用机理还有争议。现已提出, β -肾上腺受体拮抗剂通过各种不同机理降低动脉压:经中枢引起交感神经活性下降、心输出量减低、压力感受器的重建、肾素释放减少、抑制外周交感神经末梢突触前交感性传递、交感神经节内酶活性降低或血管舒缓活性的恢复。中枢作用导致的交感神经张力减低和/或外周交感神经末梢的突触前抑制作用,更象是 β -肾上腺受体拮抗剂抗高血压作用的机制。

新近Tackett等证明:心得安使脑脊液内去甲肾上腺素产生剂量依赖性增加,经脑池内注射酚妥拉明可拮抗心得安引起的低血压。他们认为,心得安及其它 β -肾上腺受体拮抗剂使中枢释放去甲肾上腺素,其抗高血压效应是通过中枢 α -肾上腺受体刺激的调节,从而使交感神经张力减低所产生。

目前,在世界各国销售的或处于动物和临床不同阶段研究的 β -肾上腺受体拮抗剂约有100种。本章的范围不允许对所有这些药物进行全面的评论。因此,讨论将限于在美国批准销售的 β -肾上腺受体拮抗剂及几个药理学方面有所不同的药物。

各个 β -肾上腺受体拮抗剂在药效、心脏选择性、内源性拟交感活性(ISA)、膜稳定作用(MSA)、亲脂性、作用时间、组织分布

和代谢诸方面互不相同。 β -肾上腺受体至少有两种类型:心脏 β_1 受体和血管 β_2 受体。非选择性 β -拮抗剂,和选择性 β_1 拮抗剂均有抗高血压作用。而选择性 β_2 拮抗剂,例如丁氧胺(butoxamine)没有抗高血压活性。

表3概括了下面将要讨论的各个 β -肾上腺受体拮抗剂之间的药理学差别,“有”和“无”代表相对的判断,也指治疗剂量或略高于治疗剂量时的活性。

【心得安】

心得安的化学名称为:1-异丙氨基-3-(萘氧基)-2-丙醇盐酸盐,是最广泛应用的 β 拮抗剂。市场销售的是二种异构体的外消旋混合物。 β -肾上腺受体拮抗活性存在于(+)-异构体中。

心得安无内源拟交感活性,对 β_1 -肾上腺受体和 β_2 -肾上腺受体的作用没有选择性,心得安的 β_2 -肾上腺受体拮抗活性引起支气管张力增加,这对哮喘患者是有临床意义的。因此,在支气管哮喘病人禁用心得安和其它非 β_1 选择性拮抗剂。

静脉注射心得安于动物或人体后,使心率、心输出量、平均动脉压和左室功下降,也降低左室最大dp/dt。心肌纤维缩短速率及冠状动脉、肾脏和内脏血流。长期口服心得安,可保持其引起的心率减慢,但外周血管阻力起初升高,随后下降。心得安使血浆肾素活性始终减低,但血浆肾素活性的减低是否决定心得安的抗高血压活性至今还有争论。

心得安可产生膜稳定作用,这种作用是非特异性的,并由此引起局部麻醉和心脏抑制作用。但产生膜稳定作用的药物浓度,超过出现 β -肾上腺受体阻滞活性的药物浓度。

心得安经人体胃肠道吸收快而完全,口服后90~120分钟血浆浓度达峰值。半衰期约

表3 β -肾上腺受体拮抗剂的特性

属名	β_1 (心脏) 选择性	内源性拟 交感活性(ISA)	膜稳定 作用(MSA)
心得安 (Propranolol)	无	无	有
美多心安 (Metoprolol)	有	无	无
纳多洛尔 (Nadolol)	无	无	无
心得静 (Pindolol)	无	有	弱
噻吗心安 (Timolol)	无	无	弱
醋丁心安 (Acebutolol)	有	有	有
柳苯心安 (Labetalol)	无	弱	有

33.9小时。在人体内的代谢途径与狗或大鼠体内代谢途径相似。已经证明心得安的代谢产物有16种，其中主要的代谢产物是N-脱异丙基心得安、4-羟心得安和羧基醋酸。

心得安治疗高血压的平均剂量为100~320毫克/天，分四次服用。若疗效不满意，则加用噻嗪类利尿剂或血管扩张剂。已发现一种缓慢释放的心得安制剂，每日给药一次，可控制动脉压。

本品的副作用（心动过缓、房室传导阻滞和心力衰竭）取决于交感神经张力，即交感神经活性高的病者，副作用较重。在支气管哮喘病人，心得安可引起严重支气管痉挛。心得安能增强 α -肾上腺素能血管收缩作用，从而导致肢端发凉或雷诺氏现象。该药可使低血糖加重，引起疲劳、胃肠功能失调、鲜明的梦境和幻觉等。

【美多心安】

本品是美国经批准应用于临床的第二个 β -肾上腺受体拮抗剂。与心得安不同主要在于对 β -肾上腺受体有相对的选择性和没有膜稳定性作用。由于美多心安对 β_1 -肾上腺受体的选择性的结果，以致对支气管平滑肌的作用比较小。而作为一种 β_1 -肾上腺受体拮抗剂，美多心安的效用与心得安相等。心得安增强肾上

腺素加压效应的程度比美多心安为大，这是因为后者相对的不能阻滞血管平滑肌上的 β_2 -肾上腺受体。上述二种药物的差别在临床上也得到了证实。美多心安能降低皮肤的温度，但降低的程度比心得安要小。二者一个重要差别是，接受心得安治疗的病人，对伴动脉压明显升高和心动过缓的血管性低血糖症有反应。而应用美多心安时则见不到这种作用。在糖尿病人，从用心得安改用美多心安可改善对葡萄糖的耐受性。不像非选择性 β 拮抗剂，美多心安不能延长对胰岛素的低血糖反应的时间。作为游离脂肪酸（FFA）释放抑制剂，美多心安的效用比心得安为小。减低健康人进行体力负荷的能力，美多心安的作用小于心得安，这可能是由于前者使骨骼肌血流量减低较少有关。

人类、狗或大鼠，口服美多心安吸收完全。但人类的生物利用度比狗和大鼠要高，若和膳食一起给药，生物利用度可达70%。在人体和狗体内的半衰期分别为3~4小时和1.5小时。美多心安大部被代谢，主要的代谢途径包括O-脱甲基化继以氧化、氧化脱氨基化和脂肪羟化。其某些代谢产物具有 β_1 -肾上腺受体拮抗活性，但比美多心安的效力要小。

美多心安在人体的抗高血压效用，至少同非选择性 β -肾上腺受体拮抗剂一样。美多心