

抗高血压药物

潘文远 著

山东科学技术出版社

抗 高 血 压 药 物

嵇汝运 著

江苏工业学院图书馆
藏书章

山东科学技术出版社

鲁新登字 05 号

抗高血压药物

嵇汝运 著

*

山东科学技术出版社出版
(济南市玉函路 邮政编码 250002)

山东省新华书店发行
山东新华印刷厂潍坊厂印刷

*

787×1092 毫米 16 开本 12.75 印张 4 插页 275 千字
1995 年 10 月第 1 版 1995 年 10 月第 1 次印刷
印数: 1—1000

ISBN 7—5331—1571—6

R·4 61 定价 29.50 元

山东省泰山科技专著出版基金会

名誉会长 赵志浩 宋木文 陆懋曾 伍 杰

卢鸣谷 董凤基 宋法棠

会 长 陈光林 石洪印

副 会 长 宋桂植 何宗贵 吕可英 车吉心

孙肇琨 王为珍 (常务副会长)

秘 书 长 王为珍 (兼)

副秘书长 尹兆长

理 事 (以姓氏笔画为序)

王为珍 王凤起 尹兆长 刘韶明

李道生 李德泉 张传礼 陈 刚

蒋玉凤

评审委员会 (以姓氏笔画为序)

卢良恕 吴阶平 杨 乐 何祚庥

罗沛霖 高景德 唐敖庆 蔡景峰

戴念慈

山东省泰山科技专著出版基金会
赞助单位

山东省财政厅

山东省出版总社

山东省科学技术委员会

山东科学技术出版社

山东泰山酿酒饮料集团总公司

董事长兼总经理张传礼

山东金泰集团股份有限公司

董事长兼总裁刘黎明

我们的希望

进行现代化建设必须依靠科学技术。作为科学技术载体的专著，正肩负着这一伟大的历史使命。科技专著面向社会，广泛传播科学技术知识，培养专业人才，推动科学技术进步，对促进我国现代化建设具有重大意义。它所产生的巨大社会效益和潜在的经济效益是难以估量的。

基于这种使命感，自 1988 年起，山东科学技术出版社设“泰山科技专著出版基金”，成立科技专著评审委员会，在国内广泛征求科技专著，每年补贴出版一批经评选的科技著作。这一创举已在社会上引起了很大反响。

1992 年，在山东省委、省政府的支持下，在原“泰山科技专著出版基金”的基础上，由山东省出版总社、山东省科学技术委员会和山东科学技术出版社共同成立了“山东省泰山科技专著出版基金会”，并得到企业界的热情赞助，为资助学术专著的出版提供了更加可靠的保证。

但是，设基金补助科技专著出版毕竟是一件新生事物，也是出版事业的一项改革。它不仅需要在实践中不断总结经验，逐步予以完善；同时，也需要社会上有关方面的大力扶植，以及学术界和广大读者的热情支持。

我们希望，通过这一工作，高水平的科技专著能够及早问世，充分显示它们的价值，发挥科学技术作为生产力的作用，不断推动社会主义现代化建设的发展。愿基金会支持出版的著作如泰山一样，耸立于当代学术之林。

泰山科技专著评审委员会

1992 年 12 月

前言

经过 40 余年的努力，我国已经建立了完整的医药生产体系。当今绝大多数药品都已能自制，基本上满足了人民医疗保健的需要。可是，国产的化学药物，基本上都是仿制国外研究成功的品种。许多国家，包括日本、意大利、韩国等在二战后一段时期，也是走的仿制道路，力量增大后，才放弃仿制。自巴黎公约对参加国有了保护知识产权的限制后，关贸总协定也有类似规定，中美知识产权谈判前也已达成协议，因此我国于 1993 年开始实施药品专利法。今后国外开发的新药在我国登记后，将保护其专利权，国内势难再予仿制，这样，若干年后由于不能仿制陆续出现的新药，医药工业的产品便难以升级换代。医疗卫生缺乏新产品，也将影响人民体质。因此，当前的对策必须逐步实现由仿制转轨为创制自己独特的新药，使产品精益求精。

回顾国外开发新药的过程，20 世纪 50 年代常以一个有一定药理活性的先导化合物作为基础，变换其化学结构，大量合成并试验有关化合物，从中筛选出有开发价值的新药。在这过程中投入的人力物力十分可观，往往从近万个化合物中才获得一个新药值得生产上市并应用。进入 80 年代以后，应用各种邻近学科的现代知识和灵敏技术，开始探索合理化设计新药的路子，以便减少盲目性，新药设计的水平也随之提高。如：药物的效用是由于与酶作用的结果，本久已被认识，但只在近代生命科学发展后，才阐明了一些酶的三维结构，于是可根据这一结构线索，设计新的抑制物质，展现药理活性，几经改革，终于使新药出现。又如：受体的概念提出已经百年，当时只是模糊的假说。近年一些受体已经或正在分离，有的依赖基因工程技术阐明了构成氨基酸的顺序，并通过能量计算以推测其构象，根据受体的机理以及对配体结构的要求，为新药探索与设计开拓了途径，这些积累的知识，值得国内探索新药时作为参考。

心血管疾病是中外各国发病最多、死亡率最高的疾病中的一种，而高血压病则是中、老年者常见的疾病，也是导致冠状动脉心脏病的一种因素，因而是医药工作者研究的热点。研究降低血压药时，要善于探究机体调节血压的各种机制，以及与之有关的多种酶与神经受体的功能，然后针对这类机制设计抑制拮抗的化合物，找出了有药理活性的化合物后，又逐步加以完善，终于发展为有实用医疗价值的药物。这种思想方法与发展过程很值得国内同行探索新药所借鉴，在此加以系统评述，想必对医药工作者是有用处的。

根据过去的经验，将已经问世的有效药物作为蓝本，然后改造其局部结构，探索化学类型相似的物质，这对找到高效新药的几率较高。近几年国外某个制药公司一旦发现了一种优良新药，紧接着其他许多公司竞相研制其类似化合物，迅速便出现了一批作用类似而性质更优良的新药。例如抑制胃酸分泌的组胺 H_2 受体拮抗剂、对革兰氏阴性和阳性菌都有抑制作用的氟喹诺酮类抗感染药，可以说是近年药物研究与发展中热闹的市

场。这种方法，可不受原药的专利权限制，人们戏称为“me too”药物，是省力而有效的途径。因此，抓住新药发展中出现的药理活性化合物，即使仅在动物试验中呈现活性的实验药物，或尚有某些缺点或副作用的化合物，其化学结构或药理性质仍足为新的探索的起点。因此，本书将通过各种机制研究出现的一些有苗头的化合物，作一一列述，并概述其构效关系。

这样，本书叙述的内容，虽限于降低血压的药物（也必然附带说明升高血压的药物），却着眼于为国内创制新药搜集分析有参考价值的资料。在编写本书的日日夜夜，笔者憧憬着 21 世纪我国医药工业生产的创制新药前景，正像在 20 世纪生产仿制新药一样兴旺昌盛！

承蒙山东科学技术出版社泰山基金的资助，本书才有出版的可能。作者谨表衷心的感谢。

嵇汝运

1993 年 11 月

于中国科学院上海药物研究所

目 录

第一章 绪论	1
第一节 血压和高血压	1
第二节 机体对血压的调节	3
第三节 降低与升高血压的药物	4
第四节 高血压动物模型	6
第二章 肾上腺素神经机理	8
第一节 儿茶酚胺的生物合成	8
第二节 肾上腺素神经递质的储存、释放与摄取	9
第三节 交感神经伪递质	11
第四节 儿茶酚胺的代谢	11
第五节 肾上腺素受体	12
第六节 升高血压的拟交感胺	17
第三章 干扰神经递质储存与释放的降压药物	20
第一节 利血平	20
第二节 胍乙啶	22
第三节 胍乙啶类似结构药物	23
第四节 溴苄铵	25
第四章 肾上腺素 α 受体阻滞药	27
第一节 哌唑嗪	27
第二节 吲哚拉明	30
第三节 其他 α_1 受体阻滞药	31
第五章 肾上腺素 β 受体阻滞药	35
第一节 β 受体阻滞药的化学结构	35
第二节 β 受体阻滞药的合成	37
第三节 β 受体阻滞药的药理作用	38
第四节 β 受体阻滞药对高血压治疗的应用	41
第五节 β 受体阻滞药的降压机理	44
第六节 同时阻滞 α 与 β 受体的降压药物	45
第七节 塞利洛尔	50
第六章 通过中枢肾上腺素神经降低血压的药物	55
第一节 可乐定	55
第二节 胍那苄	61

第三节	中枢咪唑啉受体及其激动剂	62
第四节	甲多巴	64
第五节	藜芦生物碱	67
第六节	单胺氧化酶抑制剂	68
第七章	作用于其他单胺神经药物	71
第一节	5-羟色胺神经	71
第二节	多巴胺神经	73
第三节	胆碱神经	75
第四节	γ -氨基丁酸神经	75
第八章	直接作用于血管平滑肌药物	79
第一节	胍屈嗪	79
第二节	双屈嗪	81
第三节	恩屈嗪	81
第四节	普齐地洛	82
第五节	奥屈嗪与丙屈嗪	83
第六节	硝普钠	84
第九章	钙通道阻滞剂	87
第一节	细胞内钙离子浓度与血压变化	87
第二节	维拉帕米	88
第三节	硝苯啶	90
第四节	硝苯啶的结构变异	93
第五节	钙通道激动剂	98
第六节	地尔硫革	100
第七节	非特异性钙通道阻滞剂	101
第十章	钾通道开放剂	106
第一节	色卡林	106
第二节	吡那地尔	108
第三节	尼可地尔	110
第四节	米诺地尔	110
第五节	二氮嗪	111
第十一章	利尿降压药	114
第一节	水、钠排泄与高血压	114
第二节	氯噻嗪和氢氯噻嗪	115
第三节	氯噻酮类化合物	117
第四节	羧酸类利尿药	119
第五节	留钾利尿药	120
第六节	利尿药的降压原理	122
第七节	利尿药的利弊	122

第十二章 血管紧张素及其拮抗剂·····	125
第一节 肾素·····	125
第二节 血管紧张素的升高血压作用·····	126
第三节 肾素、血管紧张素系统对血压的调节·····	127
第四节 肾素抑制剂·····	128
第五节 卡托普利·····	131
第六节 卡托普利的结构修饰·····	133
第七节 伊那普利·····	136
第八节 伊那普利的结构改造·····	137
第九节 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂·····	141
第十三章 心房利钠因子·····	149
第一节 心房利钠因子的发现和功能·····	149
第二节 各种心房利钠多肽·····	150
第三节 α -人心房利钠肽·····	150
第十四章 前列腺素对血压的效应·····	153
第一节 前列腺素E的降压作用·····	153
第二节 前列腺素E的结构改造·····	155
第三节 升高血压的前列腺素类化合物·····	157
第四节 前列环素·····	159
第十五章 中草药中的降低血压成分·····	163
第一节 生物碱·····	163
第二节 黄酮·····	168
第三节 其他降压成分·····	170
索引·····	174

第一章 绪 论

第一节 血压和高血压

在生命活动过程,血液永恒地在全身流动着,其流动的推进力来自心脏的跳动。血液沿着两条循环路线流动,其一是肺循环,使用过的血液流回肺脏,以便与吸入的氧结合;其二是全身循环,心脏将已与氧结合的血液输送到机体各组织。心脏位于这两条循回路线的中央,其作用相当于是一个泵。当心脏收缩时,左心室抽取约75ml饱和着氧的血液,送到主动脉,血液到达主动脉的最高压力称为收缩压。如果泵出的血液体积更大,即意味着心输出量增加。血液迅速射入劲直的主动脉,便会产生更高的收缩压。心脏在每次收缩以后又转为松弛,称为舒张,这时左心房将肺部流来的已经充满氧的血液,又送至左心室待运,此时主动脉的压力已经降低,血压降低的速率与收缩压以及流向小动脉的阻力有关。在再度收缩以前,主动脉的血压保持在较低水平,收缩以前的最低血压称为舒张压。在连接血管的交感神经纤维放电时,动脉壁的肌肉随着收缩,血管的直径便减小,血液在血管内流动所受的阻力因而也增加。外周阻力血管收缩,导致总外周阻力增加,这意味着血液在这血管系统以一定速率流动时,必须有更高的动脉血压来推动。心脏为了维持正常的血流,就必须做更大的功。心脏调节血压,正是为了保持足够的压力,使血液能流动到全身组织,其中也包括比心脏部位更高的组织。

高血压是最常见的心血管疾病,其主要症状为全身动脉血压升高。血压正常的人,其收缩压约在16kPa(120mmHg),舒张压在10~11.3kPa(75~85mmHg),舒张压如超过12kPa(90mmHg),不论收缩压多少,都看作是高血压。收缩压往往随年龄增长而升高,舒张压如在10.7kPa(80mmHg)以上,年龄在39岁以下的人其收缩压超过18.7kPa(140mmHg)、40~49岁超过20kPa(150mmHg)、50~59岁超过21.3kPa(160mmHg)、60岁以上超过22.7kPa(170mmHg)的,也作为高血压。在高血压患者中,又因血压增高幅度的不同而加以分型:血压在18.7/12.0~12.7kPa(140/90~95mmHg)者,为边缘性高血压;在18.7~21.3/12.7~13.9kPa(140~160/95~104mmHg)者,为轻型高血压,这两部分患者约占患者总人数的3/4。收缩压在18.7kPa(140mmHg)以上,舒张压在14.0~16.0kPa(105~120mmHg),为中型高血压;收缩压在18.7kPa(140mmHg),舒张压在16kPa(120mmHg)汞柱以上者,为重型高血压。

根据高血压病的起病方式与病程进展,可区分为缓进型和急进型两种(李进禧,1991)。绝大多数患者属于前者。缓进型高血压病患者的病程进展缓慢,可达数十年之久,部分患者可多年不呈现症状,因而又称良性高血压病。早期仅在疲劳、工作紧张、情绪波动时血压暂时升高,也可出现头痛、头晕、头胀、心悸、耳鸣、眼花、失眠、烦躁等症状,但症状并不与血压升高的幅度相并行。然而随着病情的发展,血压明显而持久地升高,则可

出现心、脑、肾等脏器损害,并出现相应症状。按脏器受损又可将缓进型高血压病分为三期(陈灏珠,1991):一期仅有血压升高,临床无心、脑、肾并发症;二期出现左心室肥大,眼底动脉变窄,蛋白尿或血肌酐增高;三期出现左心衰竭,脑血管意外,眼底出血,肾功能衰竭。急进型高血压病又称恶性高血压,往往在中、青年中多见,血压急骤升高,也可从缓进型转化而来。临床表现多产生视网膜病变和进展性肾功能恶化,血压可升达舒张压17.3kPa(130mmHg)以上,患者感觉头晕、头痛、视力减退、乏力。恶性高血压病可出现心力衰竭或高血压脑病,并可因非可逆性肾功能衰竭和尿毒症而导致死亡。

有些疾病可导致血压升高,如主动脉缩窄、肾动脉疾病、肾上腺疾病、肾盂肾炎、甲状腺亢进等,这类高血压称继发性高血压,只要其欠损或疾病得到矫治,血压也会随之降低。可是,高血压患者中约有85%,属于原发性高血压,意指其病因不明,无论探查其肾脏、内分泌或神经,都说不出高血压的病因。治疗方法,只好设法将血压降低,加以控制,虽足缓解症状,显然尚非根治之计。

欧美工业国家的成人中,约有10%~20%列为高血压。我国高血压的发病率虽较欧美国家为低,但据1979年普查350万人的结果(吕长清等,1980),估计全国约有2500~3000万人患有高血压。发病率随地区、饮食、环境、劳动方式等不同而有所不同。华北、东北多数地区属多发或较多发区,西南及两广多属低发区。城市高血压发病率高于农村,城市人口一般自35岁以后发病率开始升高,但农村要迟10年左右。拉萨市区发病率为17.76%,北京市区10.56%,郊区8.57%,上海市区8.30%,郊区2.21%,江苏农村3.01%,广东农村1.93%,而四川凉山彝族仅0.34%(Liu,1984)。同一地区,同一民族,劳动方式不同,发病率也有差异(吴天一,1984)。新疆哈萨克族牧民发病率为13.91%,而该地半农半牧同族人民仅6.74%。内蒙古的蒙族牧民发病率达11.49%,而该地汉族牧民为6.50%,因为汉族人移居该地区虽从事牧业,饮食习惯仍以谷物及蔬菜为主,与蒙族人民以肉、奶食为主不同。西南地区少数民族地处偏僻,食盐量少,体力劳动强而脑力劳动较少,精神应激较轻,高血压发病率也较低。总之,我国高血压发病率近年有上升的趋势,例如上海市1958年普查发病率为6.96%,1973年为8.33%,1979年为13.5%(包括边缘性高血压)。

高血压是老年性疾病,血压随着年龄的增长而升高是普遍现象,但常见的原发性高血压,可能在幼年时期已经起始,经青春期而到成年期,最终在中年时期在临床上才表现为高血压。脑力劳动者,高血压症状的发生更早于一般人群。男性中,血压随着年龄而升高的幅度大于女性(赵光胜等,1983)。

高血压不但影响劳动与生活,并且也是引起心血管疾病与脑血管疾病死亡的重要原因之一(沈家麒等,1982)。缺血性卒中患者虽比脑卒中更多,但脑卒中死亡率更高。血压升高是使心血管受损的基本因素之一,无论从收缩压或舒张压看,病死率均随血压的升高而增加。高血压是充血性心力衰竭和动脉粥样硬化的主要原因。高舒张压比高收缩压对卒中的发生更起主要作用,因为高舒张压意味着总外周阻力的增高,加重心脏和动脉系统的负荷,加速胆固醇在血管壁的沉积,而脂质和脂蛋白水平升高在高血压患者中尤为多见。另一方面,大幅度血压波动和很高的收缩压足以促使硬化的动脉或脑动脉瘤破裂,导致脑出血。在一项为时12年对840名老年高血压患者用药物降压与不用药物降压的对

照比较中(Ameby et al, 1985), 显示积极用药治疗的一组致死性心肌梗塞、严重充血性心力衰竭以及中风的发作均明显减少, 从而因心脏病而死亡的例数也较对照为低。此外, 高血压患者其糖尿病和碳水化合物耐受不良的发病率也较高, 尿酸增高的发生率也是这样。

第二节 机体对血压的调节

根据生理性的适应, 机体有着各种功能以升高或降低血压, 从而将血压控制在一定水平。控制功能如失去平衡, 便导致血压过高或过低。血压由血流量(即心输出量)与血管的阻力来决定。心输出量等于心搏的速率(心率)以及每搏的喷出量(心搏量)的乘积。血管的阻力取决于小动脉血管的内腔直径以及血液的黏度, 其中直径尤为重要。阻力与血管内腔半径的4次方成反比。这样, 心搏量、心率、外周血管阻力中任何一项升高, 血压就会升高。高血压患者的心输出量与外周血管阻力已经发生变化, 其中血管阻力(Mulvany, 1991)增高是主要矛盾。血管壁变厚并内腔变窄不但对高血压的维持有影响, 并且在血压开始升高时, 也起着加重作用。

脏腑神经的传出部分有着交感与副交感两种体系。这两体系的机能互相对立但又互相配合, 共同支配着脏腑器官的活动, 例如交感神经兴奋则心跳加快、血管收缩、血压升高、支气管舒张、胃肠运动抑制; 副交感神经兴奋则心跳减慢、血管舒张、血压降低、支气管收缩、胃肠运动增强。交感和副交感神经交替兴奋或抑制, 足以增强或减弱所支配器官的反应, 调节机体的活动。这样, 血压的恒定, 一定程度上有赖于这两神经体系的调节, 而交感神经过度亢进, 则可使血压偏高。环境因素或外界刺激可促使交感神经兴奋。强烈并反复的精神紧张及情绪波动, 可使调节血管的中枢产生兴奋灶, 激活交感神经, 导致心输出量增加, 全身小动脉痉挛, 血压升高。早期血压仅随着外界的刺激而产生波动, 久之便恒定在较高的水平。血管阻力增加以后, 静脉回流至心脏的血量也减少, 结果心输出量也相应减少, 此时早期的心输出量增加就不再能觉察了。

肾上腺也可释放儿茶酚胺, 主要是肾上腺素与去甲肾上腺素, 后者释至血流中, 乃促使血管收缩, 外周血管阻力增大。肾上腺髓质的功能性变化可导使释放过量的儿茶酚胺, 乃使血压升高, 这升高往往是阵发性的。儿茶酚胺过量释放还促使脸色苍白、多汗、糖尿、加快代谢速率、增加心输出量。

肾素、血管紧张素、醛固酮系统是调节并维持血压的一种激素系统。当血压趋低时, 肾脏便分泌肾素。它是一种酶, 能催化使产生血管紧张素 I, 后者在血浆内转化为血管紧张素 II。它一方面强烈地收缩动脉血管, 一方面又促使分泌醛固酮, 后者促使体内水、钠潴留, 从而使血容扩大。另一方面血压升高并钠离子浓度增加, 又反馈地抑制肾素的分泌, 避免血压过高, 这样可将血压维持在一定限度。许多肾脏疾病可导致高血压, 其中包括急性与慢性肾炎、肾盂肾炎等。将动物的肾动脉缩窄, 肾脏缺血便促使肾素分泌增加, 产生过量血管紧张素, 血压乃升高。遗传性高血压大鼠的肾脏移植到正常血压的大鼠, 后者的血压因乃升高。血管紧张素以外, 其他激素如垂体激素、激肽、前列腺素等也影响血压。这些物质分泌的失常及功能的欠损都会导致血压改变。原发性高血压患者的尿检查, 会发现激肽释放酶量较低。激肽本有舒缓血管作用, 减少后血压就升高。吡啶美辛

(又称消炎痛, indometacin)等药能抑制前列腺素的产生,也会引起血压升高。

醛固酮是一种甾体物质,其分泌可增加钾离子的排泄,并潴留钠离子,导致低血钾与高血钠。血压正常的人,肾脏有效地排泄钠离子,以维持血管内正常的血流量以及组织的灌注。血容量增加,心输出量也随着增加,动脉血压便升高,但机体有着反射性压力调节,其中动脉血压是影响肾脏对水、盐排泄速率的主要因素之一。当动脉血压增高 20% 左右时,排尿可增加一倍,于是体液容量不断减少,直至压力恢复正常。动脉血压偏低时,肾脏便潴留水、盐,使体液增多,直至血压回升。这调节功能本可保持血压的恒定,但高血压患者的肾脏排泄水和电解质的能力降低(张崇德, 1983),在正常血压下水与钠会潴留,必须在较高血压时才能将钠离子排泄,血压不达到较高水平,血容量将扩大,乃导致心输出量的增加。钠潴留与心输出量增加反过来又改变小动脉的血流动力学,损坏细胞壁,逐渐使小动脉的直径变窄(Boyd et al, 1981),乃使动脉血压升高。血压正常的大鼠与遗传性高血压大鼠对食物中盐的敏感性是不同的,人类对食物中钠离子与钾离子的敏感性也因遗传而各异。高血压患者以及有家属高血压史的正常血压者,对钠离子的转运与常人有所不同之处,其细胞内钠离子的含量也较高。近年发现心房能分泌多肽物质如心钠肽,促进水与盐的排泄,这种激素的分泌失常,自将影响血压。

祖国医学也认为脏腑阴阳失调,制约关系失常,导致高血压病的发生和发展。有的医务工作者主张从肝论治高血压(邵惠民, 1990),其中肝阳上亢为高血压的一种类型,但非唯一类型,因为高血压不一定是肝阳上亢(周次清, 1984)。

高血压病的根本治疗,必须先经基础研究阐明机体的各项调节制约的机理,从而找出并矫正失调的器官或系统的方法。可是,目前的知识水平,还不能做到这点。当前的方法,仅在模拟机体的不同调节血压功能的系统的升压与降压机理,人为地创制一些药物,以改变失常的血压。这种做法,难以达到根治的目的,但将血压控制在一定水平,不但劳动力得以恢复,并且减少或延缓并发症,也将有助于益寿延年,因此仍可看作为近代医药学上的一大进展。

第三节 降低与升高血压的药物

治疗高血压病药物,正是根据机体调节血压的机理,人为地创制一些药物,作用于调节血压的环节,以达到调整血压的目的。降低血压的合成药物,开始于神经节阻滞药,这类药物阻滞脏腑神经节前到节后纤维的传递,其中交感神经传递受到阻滞,便促使血管舒张,血压下降;可是,同时副交感神经也受到阻滞,于是又产生许多副作用,这样患者就难以接受。因此,早年临床应用神经节阻滞药时,只限于严重的高血压患者,为免于早日死亡,才宁愿接受这类药物治疗。到现在,除了咪噻芬(trimethapran)在麻醉和治疗夹层动脉瘤时仍有应用外,其他神经节阻滞药已基本上不用于高血压的治疗了。早年出版的书刊论述高血压药物时,对鉴于神经节阻滞药开始了降压药物的创制,曾作过详尽的阐述,目前这类药物的应用既已过时,近年来这方面也少有新进展(Rann, 1990),因此本书就略去了。

50 年代到 60 年代初,噻嗪类利尿药以及肾上腺素神经阻滞剂问世,副作用较神经节

阻滞药少,非严重的高血压患者,也能耐受治疗。利尿药的初期作用是促使肾脏排去水、钠,减少循环血容量和心输出量。肾上腺素神经阻滞剂被神经元摄取到神经末梢,取代储存于颗粒体内的神经递质,还干扰神经冲动时递质的释放,其中利血平更将中枢与交感神经元内的儿茶酚胺耗竭。60年代中各种肾上腺素神经 β 受体阻滞剂大量涌现,许多轻型高血压患者多应用这类药物,对少数患者不能奏效的,再加上舒张血管药物,也可满意地降压。以后又发现以可乐定为代表的 α_2 受体激动剂,对肾上腺素神经突触前 α 受体有兴奋作用,抑制递质的释放,从而减弱神经冲动的传递。它作用于中枢神经,导致外周交感神经功能的降低。到70年代,又发展了钙通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、特异性的肾上腺素神经突触后 α 受体阻滞剂,以及同时阻滞 α 受体与 β 受体的药物。各类药物各有特色,乃使医师有自由度选择药物,治疗的途径日益宽广。以后各章中将对各类药物按其作用机理分别叙述。

各种类型的降压药物一方面都有其特色,另一方面又各有缺点。利尿药是最广用的药物,治疗高血压初期往往应用该类药物,但过去给药剂量似嫌过大。利尿药有着较广的降压功效,价格低廉,又易为患者所接受,可是,近年总结长期用药的大量病例,发现在降压同时,利尿药还可使血内总胆固醇和甘油三酯水平升高。胆固醇增加对于动脉硬化的潜在危险,足以抵消血压降低的有益功效,这样就难以达到防止冠心病的保护目的,并且,利尿药促使电解质的代谢改变,使钾、镁、氯等离子浓度反常(Morgan et al, 1984),特别导致低血钾与糖代谢异常,有产生心律失常或猝死的危险。普萘洛尔(又称心得安)是常用的药物,长期服用不仅使血内甘油三酯升高,并且总胆固醇和低密度及极低密度脂蛋白升高,而高密度脂蛋白降低。血脂异常在诱发冠心病方面有重要影响,尤其低密度脂蛋白富含胆固醇,沉积血管壁,会促发冠心病,而高密度脂蛋白本可将组织内胆固醇转运入肝脏,因此其含量高低,适与冠心病的发作呈负相关的关系。这样,尽管已有多种类型降压药,仍有必要继续寻找毒副反应低的有效新药,了解各类降压药的作用机理与构效关系,将有助于新药探索。

不同的药物,适用于不同类型的患者。对于年龄较轻的患者,初病时血压不稳定,心排出量有增加,但总外周血管阻力尚未升高。心率有加速,血浆肾素有增高,循环的去甲肾上腺素水平也有升高,提示交感活动增加,可能应用肾上腺素神经 β 受体阻滞剂更为对症。在血压持久升高后,心输出量重又回降,血管阻力逐渐升高,动脉与静脉血管收缩,使血管内容积逐渐缩小,但肾素、血管紧张素、醛固酮系统仍保持正常。老年患者心输出量减低,左心室肥大,肾脏可能硬化,血管阻力继续升高,血管内容积更缩小,血浆肾素活力降低,血浆儿茶酚胺水平升高,可能舒张血管的药物包括 α 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、钙通道阻滞剂等更为合用(Messerli, 1984)。对于血容量扩大的患者,利尿药更为合用。对于心输出量增大的患者,肾上腺素受体拮抗剂更为有效。对于血管收缩的患者,直接扩张血管的药物,包括钙通道阻滞剂更加对症。

除了前述降低血压药物以外,休克患者或手术时需要的却是升高血压,收缩血管,因此,模拟机体的升压机理,改造内源升压物质的化学结构,也发展了一些升高血压的药物,不过,升压药物的应用范围既不及降压药,升压药物的研究规模与进展也远不如降压药物,因此本书中大量的篇幅用于降压药物的近年进展。然而,从作用机理说来,升压与降

压药物实属源出于一。

第四节 高血压动物模型

在千万个合成的与天然的新化合物中筛选抗高血压药物,是用实验方法将动物产生高血压作为模型,然后试验药物对其产生的降压效应,经精选的药物才过渡到临床试验。患者的高血压是多因素造成的,而动物的实验性高血压经某一特殊处理,只能反映孤立的现象。经常采用的动物模型,主要有下列四种:

1. 自发性高血压大鼠

Okamoto - Aoki 株大鼠在长大后自发地产生高血压,其所以产生高血压,可能由于遗传上的缺陷。这种动物模型可能与原发性高血压患者最为接近,对于作用在交感神经的降压药物最为灵敏,但对利尿药及肾上腺素 β 受体阻滞剂的降压效应不很灵敏。

2. 肾型高血压

Goldblatt 首先发现将狗的肾动脉收缩,可产生慢性高血压。应用这原理,已将大鼠、狗、兔等动物造成肾型高血压模型。在这类型中,双肾型动物系将一侧肾脏的动脉夹住或扎住,另侧肾脏仍保留;单肾型指将一侧肾脏的动脉结扎缩窄,而将另侧肾脏截除。血管紧张素拮抗剂与肾上腺素 β 受体阻滞剂对这动物模型灵敏。

3. 盐与脱氧皮质甾酮型

大鼠或狗饲以过量食盐,可导致高血压,更给以醋酸脱氧皮质甾酮等甾体,使水、钠潴留,使过量的食盐不致排去,高血压能稳定地保持,乃成高血压动物模型。进食过量食盐的人所发生的血管变化,与这动物模型相似,但口服肾上腺素 β 受体阻滞剂,对这模型并不灵敏。

4. 神经型

动物经受神经上的刺激后,产生的高血压可维持一段时间,因此可用以试验药物。肾上腺素 β 受体阻滞剂的降压效应对这模型也可显现。

参 考 文 献

- 李进禧 .1991. 新医学,22:565
陈源珠 .1991. 新医学,22:563
吕长清等 .1980. 中华心血管病杂志,8:165
沈家麒等 .1982. 中华心血管病杂志,10:165
邵惠民 .1990. 浙江中医学院学报,14(6):17
吴天一.汪师贞 .1984. 中华心血管病杂志,12:1
张崇德 .1983. 中华医学杂志,63:49
周次清 .1984. 山东中医学院学报,8(2):33
赵光胜等 .1983. 上海第二医学院学报,3:1
Ameby A, et al.1985, Lancet, 1:1349
Boyd GW and Yong AC.1981. Clin Exp Pharmacol Physiol, 8:469