

## 降压药的研究进展(上)

上海医药工业研究院 项月芳·潘成新\*\*郑绳一\*\*

### 一、前 言

高血压病是一种常见病、多发病,是引起心血管系统疾病死亡的一个主要因素。据统计,我国总的发病率占人口比例的2~12%,国外的发病率也是相当高的,如美国高血压总数可达3000~4000万人……。因此在过去的三十年中,国内外对降压药进行大规模的寻找工作。1948年神经节阻滞剂进入高血压临床,开创了高血压的化学药物治疗,相继又有肾上腺素能神经阻滞剂利血平和血管扩张剂肼苯哒嗪研制成功,使高血压药物治疗更趋有效,利尿降压药是五十年代末期上市的,六十年代初期胍乙啶、甲基多巴先后研制成功,后期 $\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂开始应用于高血压治疗,与此同时中枢降压药可乐宁也上市了。至此,在短短的十几年中已形成几类不同药理作用的抗高血压药。七十年代降血压药的研究仍方兴未艾,上市的新药有周围血管扩张性的降压药氯甲苯噻嗪以及突触后 $\alpha$ -阻滞剂哌唑嗪等等,这期间 $\beta$ -阻滞剂正兴旺发达,在高血压治疗中的应用日益增多。八十年代初血管紧张素转化酶抑制剂甲巯丙脯酸用于临床,有力证明它是一个相当成功的降压药,由此可见,近三十年是高血压治疗药物发展的光辉灿烂的时期(图1)至今降压药的品种已达200种左右,过筛化合物则以万计。

现有的一些药物虽然已经可以控制高血压症状,但仍缺少疗效高而不良反应轻微的理想降压药。现用的药物的副反应仍令人担心,有些药物的副反应在相当早期就明显地表现出来,如 $\beta$ -阻滞剂的支气管痉挛、心力衰竭,甲巯丙脯酸的皮疹和味觉丧失,可乐宁的口干、嗜睡(镇静)等等,由此可见,寻找更理想的降压药仍是现代药物研究中的重大课题,事实上也是目前药物研究中最活跃领域之一。

本文试图阐述近年来降压药研究进展和今后发展的主要方向。

### 二、中枢降压药

以可乐宁为代表的中枢降压药是延脑血管运动中枢的 $\alpha_2$ 受体的激动剂。此类药物的作用是减少神经冲动的传递,降低外周交感神经的紧张度,使血管舒张,血压降低,同时也降低血浆肾素活性。

可乐宁类以及 $\alpha$ -甲基多巴等中枢降压药,其降压作用强,疗效确切,受到药理学家的重视,它们自六十年代就应用于临床,但多年的实践发现此类药有镇静、口干等副反应,使它们的临床应用受到了限制。经大量的研究认为,与镇静和口干等副作用有关的 $\alpha$ 受体可能位

·研究生    \*\*指导教师

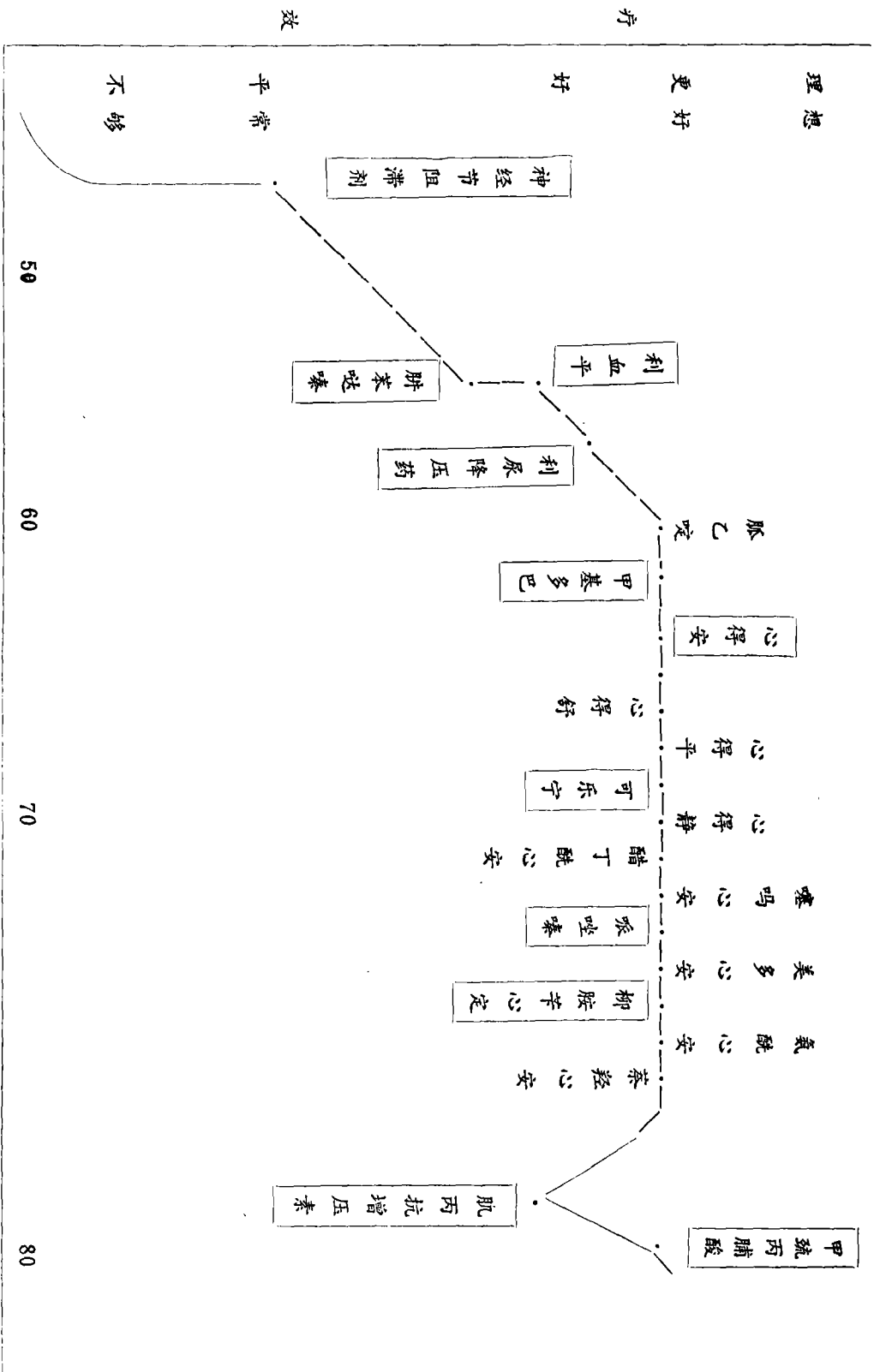


图1 三十年来降压药发展状况

于突触前，而与降压有关的 $\alpha$ 受体位于突触后。

鉴于可乐宁良好的降压性能以及为了将其镇静、口干等副反应与降压作用分离开来，近十余年来进行了大量构效关系的研究，已合成了约800个可乐宁的衍生物，十余种结构类似物，有的已成为商品在临床上试用，如甲氯压定、氯压胍、氯氧压定、氯酰胍、噻甲压啉等，但它们的降压作用及副作用类似可乐宁（表1），尚无重大突破。这是因为它们象可乐宁一样，不仅兴奋突触后的 $\alpha$ 受体，也兴奋了突触前的 $\alpha$ 受体。

已报道芳基四氢吡咯并咪唑啉类化合物其降压作用与镇静作用可以分离。如表2所示ICI101187、ICI106270和ICI110802的降压强度大约是可乐宁的1/4~1/5，而在睡眠时间实验中的镇静强度分别是可乐宁的1/10、1/33和无镇静作用，在大鼠运动实验中镇静强度分别是可乐宁的1/10、1/13和1/21。这三个化合物对突触后 $\alpha$ -受体强度与可乐宁相似或无明显差别。在兴奋突触前 $\alpha$ -受体的强度方面，除ICI101187外，另外两化合物则比可乐宁小得多（分别是1/3.4和1/4.1），它们两个镇静作用也最小。

综上所述，选择性地作用于中枢突触后 $\alpha$ 受体的激动剂是中枢降压药的研究方向。

表1 可乐宁类似物的降压性能和副作用的比较

名称	降压活性 (可乐宁 = 1)	镇静副作用 (可乐宁 = 1)	口 干 (可乐宁 = 1)	首次上市 年 份
可乐宁				
Clonidine	1	1	1	66
甲氯压啉				
Tclonidine	0.1	0.7	0.7	78
氯压胍				
Guanabenz	0.2	0.8	0.9	79
氯氧压啉				
Lofexidine	0.2	0.3	0.8	78
氯酰胍				
Guanfacine	0.2	0.1	1	80
噻甲压啉				
Tiamendine	0.4	0.6	0.7	/

表2 一些 $\alpha$ 受体激动剂的降压、镇静强度与突触前后受体活性

名称	降压活性 麻醉大鼠血压 下降ED <sub>20</sub> (r/kg)	镇静活性 小鼠相对睡眠时间 (可乐宁 = 1)	小鼠活性 下降ED <sub>50</sub> (r/kg)
可乐宁			
Clonidine	1.2	1	15.3
ICI101187	5.1	0.1	15.3
ICI106270	5.5	0.03	237.3
ICI110802	5.4	0.0	312.3

(未完待续)