

没有统计学明显差异。此点是采用以0.05为可信限的对相同样品含量的均数差进行双尾t试验来确定的。

三、讨 论

在Respbid和Theo-Dur两组中所分析的生物利用度参数之间,我们未能发现任何明显不同,应用Respbid和Theo-Dur治疗和连续静注氨茶碱治疗所测得的血清浓度如此接近,这是出乎我们意料之外。口服给药所得的这些可比较的血浆浓度仅有60~67%峰谷波动。如果波动低于100%,对于用茶碱治疗每12小时剂量给药是可取的,这表明用持久性释放茶碱制剂口服给药治疗患有阻塞性呼吸道疾病患者,在维持茶碱治疗水平上可获得与静注氨茶碱同样效果。鉴于茶碱治疗早期从静注改为口服可能获得极有意义的经济节约,因此还值得做进一步的深入研究。

一些重要的排除对象必需加以重申,据以往记载,茶碱清除率已有改变的病人要予以排除,本实验研究对象是不吸烟的成年人。因此本结论不适用于儿童和吸烟者,因为他们代谢快,似乎需要更多的给药次数。患者服用某些药物或患有某些疾病已知为干扰茶碱清除率患者也被排除,因此本结论可能不适用于这些范畴的病人。其他研究也提出,食物及胃的pH值可影响Respbid的吸收,但在同样条件下可不干扰Theo-Dur的吸收。由于本实验期间患者是禁食的,而且未接受干扰胃酸的药物,因此这些因素对于本实验结果可能不会有什么影响。

[J Clin Pharmacol 《临床药理学杂志》, 25 (6) : 444~447, 1985 (英文)]

唐美娟译 孙时和校 张紫洞审

钙拮抗剂的药理和临床应用

二军大军医系81年级
训练部药理教研室
长海医院心血管内科

陈 融综述
廖锡麟 审阅
章国华

钙拮抗剂作为特异性药物的概念是由Fleckenstein在1969年首先提出来的。这类制剂通过阻断钙离子内流、抑制钙离子作为细胞内信息的基本作用,影响心肌、血管平滑肌、腺体以及其它组织的兴奋收缩偶联、分泌和代谢等生理活动。这类药物已广泛用于临床治疗各种类型的心绞痛、心律失常、高血压、各型心肌病、心功能不全、偏头痛、食道功能紊乱症和雷诺氏综合征等。本文通过当前对钙离子内流发生的电生理特性和病理意义的认识,讨论钙内流阻滞剂(即钙拮抗剂)的药理作用以及在治疗心律失常、心绞痛、心肌梗塞、高血压、心肌病和血管性疾病中的适应症、效果和可能的机制。

一、钙拮抗剂的分类

钙拮抗剂是一类化学结构有很大差异的化合物,它的作用也是多种多样。按化学结构可分为四类,即罂粟碱类衍生物、二氢吡啶衍生物、哌嗪衍生物和苯并噻嗪衍生物,各类的代表药列表1。在临床上,根据这类药物对心脏和外周血管作用的选择性不同进行分类(见表2)。

二、钙拮抗剂的药理作用

1. 钙离子内流的生理病理意义

真核细胞在静息状态时,必须维持钙的平衡状态,即细胞外游离钙($\sim 1 \sim 2$ mM),细胞内游离钙($\sim 0.1 \mu$ M),这种状态是依靠一套完善的钙转运系统来完成的。细胞外 Ca^{2+} 的内流是通过两条途径,

表1 钙拮抗剂的分类

类 型	制 剂
罂粟碱衍生物	Verapamil (异搏定)
	Gallopamil (胺榕戊腈)
	Tiapamil (噻烷丙胺)
二氢吡啶衍生物	Nifedipine (硝苯吡啶)
	Nitrendipine (硝苯乙吡啶)
	Niludipine (硝基吡双酯)
	Nisoldipine (硝吡丁甲酯)
	Nimodipine (硝苯吡酯)
	Nicardipine (硝吡胺甲酯)
哌嗪衍生物	Lidofazine (利多氟嗪)
	Cinnarizine (脑益嗪)
	Flunarizine (氟苯桂嗪)
苯并噻嗪衍生物	Diltiazem (硫氮革酮)

表2 钙拮抗剂的临床分类

类 型	制 剂
1. 对心肌电生理和血管作用的钙拮抗剂	Verapamil (异搏定)
	Gallopamil (胺榕戊腈)
	Diltiazem (硫氮革酮)
	Tiapamil (噻烷丙胺)
2. 对血管有显著作用的钙拮抗剂	Nifedipine (硝苯吡啶)
	Nitrendipine (硝苯乙吡啶)
	Nisoldipine (硝吡丁甲酯)
	Nimodipine (硝苯吡酯)
	Niludipine (硝基吡双酯)
	Felodipine (非洛地平)
3. 选择性血管作用的钙拮抗剂	Cinnarizine (脑益嗪)
	Flunarizine (氟苯桂嗪)
4. 复杂的药理作用的钙拮抗剂	Bepriidil (双苯吡乙胺)
	Lidoflazine (利多氟嗪)
	Perhexiline (环己哌啶)

① $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换：当细胞内 Na^+ 增加时， Ca^{2+} 可通过 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换载体进入细胞内，这是一种电生性的交换，由3个 Na^+ 与1个 Ca^{2+} 进行交换。② Ca^{2+} 通道：钙通道开放受两种机制控制，一是电压操纵的通道，二是受体操纵的通道， β 受体、 α 受体、M受体对此通道都有调节作用。细胞内钙的外流也通过两条途径，一是钙泵，二是 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换。此外，心肌细胞膜上的细胞

糖萼和磷脂在控制钙转运中也起重要作用。细胞内钙的稳定还依赖于肌质网、线粒体的钙转运。肌质网的钙转运：一是 Ca^{2+} 诱导的钙释放，释放的 Ca^{2+} 参与兴奋收缩耦联；二是钙泵，由 $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ ATP酶来完成，这种酶能在心肌舒张时逆浓度地将 Ca^{2+} 聚积到肌质网里。线粒体的 Ca^{2+} 转运：一方面线粒体内的钙水平可调节线粒体酶的活性，另一方面线粒体作为一个长期的钙缓冲器，在维持细胞内钙稳定中发挥着作用。细胞内钙稳定性起到维护细胞结构与功能稳定性的作用，如果干扰了这种机制，就可能导致细胞损伤。近几年的实验证明，细胞 Ca^{2+} 超负荷是引起细胞损伤的重要因素。

2. 钙拮抗剂的作用机制

钙拮抗剂作用的基本机制是在动作电位期间抑制钙离子经细胞膜的内流，虽然人们普遍认为这类药物主要是阻止钙离子通过电位依赖性通道，而且是有一定的剂量决定性，但是可能在病变的组织中，钙离子不一定必须经慢通道内流，例如可以通过细胞膜局灶性不连接处内流或经其它途经内流。在这种情况下，钙拮抗剂的保护作用则不是阻断慢钙通道，而是作用于细胞内部位，至于在细胞内作用的机理和精确定位正在研究之中。有人提出可能是抑制线粒体钙的摄取，维持ATP的水平。总之钙拮抗剂的选择性抑制作用表现为：（1）不同机制的激活作用（如：钙内流和钙释放），（2）不同的刺激激活不同类型的钙通道（如：受体操纵和/或电压操纵的通道）；（3）区分不同组织的钙通道（如：心肌和平滑肌）；（4）区分不同的血管平滑肌的钙通道（如：冠状动脉和颈动脉）。这些剂量依赖的、电机械解离的结果，最终会引起肌肉组织的药理作用。

3. 钙拮抗剂的药理作用

钙拮抗剂最明确的药理作用，也是最有特征性的作用是松弛平滑肌，这种作用的功

效与剂量有关,且取决于一定环境下特异血管床。钙拮抗剂对冠状动脉有明显的扩张作用和直接抑制心肌细胞收缩力的作用。对窦房结,房室结、浦顷野纤维和心室组织都有作用(表3)。

表3 三种主要钙拮抗剂
实验室和临床电生理作用比较

电生理作用	异搏定	硝苯吡啶	硫氮草酮
1.抑制心脏慢通道(在体外)	+++	+++	+++
2.松弛平滑肌(在体外)	+++	+++	++
(在体内)	+++	+++	++
3.非特异抗交感作用	+	0	+
4.心脏的作用			
分离的心脏	↓+++	↓+++	↓+
完整的器官和人	↑↓	↑	↓
5.房室传导			
分离的心脏	↓+++	↓+++	↓+++
完整的器官和人	↓+++	Oto ↓	↓+++
6.临床电生理特性			
R-R 间期	↑↓	↓	↑↓
PR	↑	0	↑
心房ERP(有效不应期)	0	0	0
房室结ERP	↓↓	±	↑
心室ERP	0	0	0
窦结恢复时间	在病窦中延长	0	在病窦中延长

三、钙拮抗剂的临床应用

钙拮抗剂主要用于治疗心血管系统的疾病,对心绞痛、高血压、心律失常都有显著的疗效。此外,钙拮抗剂对气管——支气管系统、胃肠道平滑肌以及其他组织,包括嗜铬性组织、胰腺β细胞和其它内分泌细胞以及肥大细胞均有作用。

(一) 心律失常

慢通道内流促进某些心脏和血管组织细胞的正常电位和收缩活动的形成,调停对某些心律失常的异常电反应,故钙拮抗剂具有抗心律失常作用。其中主要是异搏定类。

1. 室上性心律失常

异搏定能有效地终止阵发性室上性心动

过速、减慢心房颤动和心房扑动的心室率。异搏定的抗心律失常作用是通过两种方式,直接作用于慢通道,包括窦房结、房室交接区和其他类型的心肌纤维;间接通过改善心肌灌流或减少氧耗而缓解缺血引起的心律失常。虽然异搏定的直接作用是减慢窦房结频率,但临床上应用时常常由它所引起的低电压或心肌收缩减弱可反射性地使心率加速,最好和β-阻滞剂合用。

2. 室性心律失常

室性心律失常发生机制有多种,包括正常和异常浦顷野纤维的自律性增高,巨折返(束支折返)、微折返、单向阻滞及缓慢传导除极心肌中的自律性异常以及触发自律性等。除极心肌中的自律性异常只有单向阻滞和缓慢传导有可能涉及慢通道,故异搏定仅对这部分室性心律失常有效。

异搏定的作用受植物神经因素影响,刺激交感神经可抵消异搏定对房室交接区的抑制。

异搏定在治疗心律失常时,有减弱心肌收缩力的副作用,则可由小剂量钙逆转,消除异搏定对房室交接区和窦房结的作用则需要大剂量钙。因此用小剂量钙能抵消异搏定的负性收缩效应,却又不影响其抗心律失常作用。

(二) 心肌缺血性疾病

1. 钙离子与心肌缺血之间的相互作用

冠状动脉血流减少,有时伴有心肌氧耗量增加,致使心肌缺血,使细胞ATP贮存减少,ATP减少可影响肌膜内外 $Na^+—K^+$ 离子交换,使细胞内 Na^+ 增多, $Na^+—Ca^{2+}$ 交换增加;ATP减少也使肌浆网摄取钙离子以及钙离子外运减少,这样细胞内钙离子增多,以致线粒体内钙离子过量,从而抑制ATP产生,形成恶性循环。又钙离子依赖的ATP激酶的激活增加,ATP消耗,肌膜磷脂酶和蛋白酶的激活导致细胞完整性的破坏(图1)。

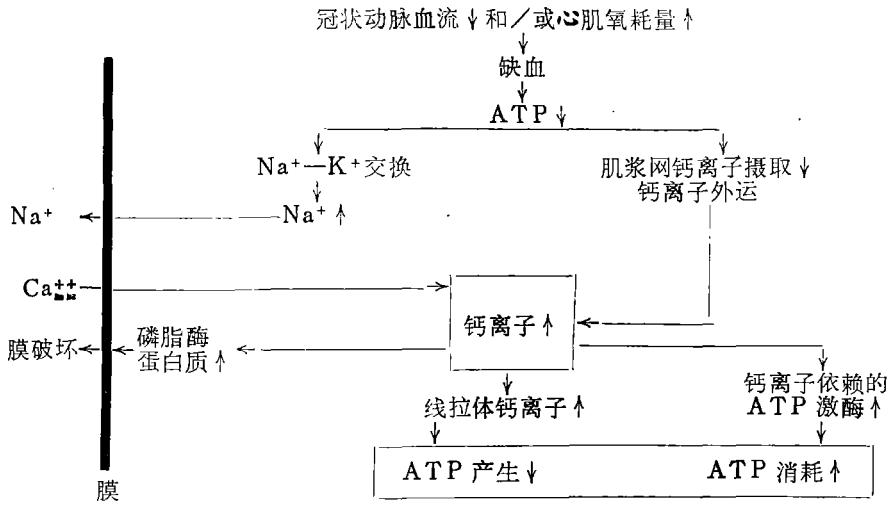


图1 钙离子与心肌缺血之间的相互作用

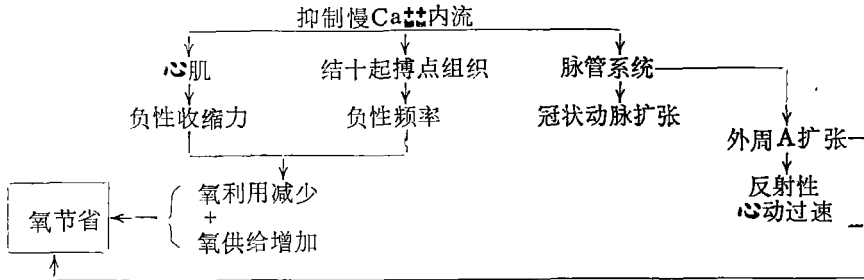


图2 钙拮抗剂对缺血心脏功能的影响

2. 钙拮抗剂对缺血心脏功能的影响

钙拮抗剂通过抑制 Ca^{2+} 内流,使冠脉扩张、心肌收缩力减弱、频率减慢,改善心肌供氧和耗氧的失衡状态,恢复心脏功能(图2)。

3. 心绞痛

心绞痛发作的病理基础是各种诱因导致的心肌细胞缺血、缺氧。从图2可看出,钙拮抗剂可增加心肌 O_2 的供应、减少 O_2 的利用,从而改善心肌缺血状况,故可用于治疗各型心绞痛。对于血管痉挛性心绞痛主要是选择性扩张冠状动脉,解除痉挛,降低和消除静息心绞痛的发作。对于稳定型心绞痛,钙拮抗剂主要是通过改善心肌氧供不平衡,达到治疗目的。在严重冠状动脉阻塞患者,心动过速导致心肌缺血,肌浆钙离子增加,

从而使心肌弛张不完全,心室顺应性降低。

钙拮抗剂阻止钙离子内流,使肌浆钙离子恢复正常,从而增加心肌的舒张期松弛,降低左室舒张末期压,可缓解肺充血症状,通过改善心内膜下的灌流而解除心动过速诱发的心绞痛。

钙拮抗剂在治疗心绞痛时,主要的副作用是由其扩血管作用和负性肌力作用所致。常见的有:头痛、低血压、面部发红,左室功能失调、心率减慢、房室传导阻滞以及轻度的胃肠道症状恶心、腹胀等。在治疗中,合并用 β -受体阻滞剂可以减轻不良作用。

4. 心肌梗塞

人类心肌梗塞的发病机理是复杂的,至今尚未完全清楚。仅有一小部分是由冠状动脉痉挛发病的,对此钙拮抗剂可通过清除冠

状动脉痉挛，减缓心肌梗塞的发生和发展。异搏定能使心肌梗塞的范围缩小，可能的机理是：（1）阻止钙离子进入细胞，从而减慢缺血的进程；（2）扩张侧枝循环血管，改善缺血心肌的灌注；（3）扩张体循环血管，减少心肌氧需量；（4）降低心率和心肌收缩力，减少心肌耗能量。然而大量心肌梗塞的动物模型实验表明，在心肌缺血发生之后，给予异搏定显然是有益的，但在缺血早期再灌注的情况下，是否能延迟心肌细胞死亡尚不能肯定，不过作者提出，降低心肌梗塞的范围最好是给予患者长期基础用药。

（三）高血压

钙拮抗剂是一种有效的动脉扩张剂，不同于其它扩血管药，它能扩张动脉、降低血压，还能扩张冠状动脉，加速心室舒张，改善心内膜下灌注。

1980年Garay和Canessa两个研究小组分别发现原发性高血压存在细胞膜 Na^+ - K^+ 协同转运和 Na^+ - Li^+ 对向转运异常，导致细胞钠升高，并通过提高细胞钙引起高血压，故细胞游离 Ca^{2+} 增高是原发性高血压发病机理的最后环节。Postnow在动物实验中已证实，异搏定能降低高血压大鼠的组织对 Ca^{2+} 的摄取。

硝苯吡啶类钙拮抗剂适用于各型高血压病人，尤其是血压水平高需要尽快降压的病人，如硝苯乙吡啶是一种新的拮抗剂。对血管平滑肌钙通道的抑制有较强的选择性，对血管的亲合力比心肌肌浆网大10倍，故有较强的扩血管作用，使升高的血压下降，心率不增加，对心功能无不良影响，仅少数病人于用药早期有轻度头痛和面部发热的副作用。

（四）充血性心力衰竭

钙拮抗剂有扩张体循环血管的效应，因而在左心衰时可作为减低后负荷药物来使用。能使体循环血管阻力、主动脉和肺动脉血管压力、左室壁张力、收缩末期和舒张末

期容量下降，心排出量增加。硝苯吡啶舌下含服可治疗急性肺水肿，特别是在高血压和主动脉瓣或二尖瓣反流以及充血性心肌病患者。由于钙拮抗剂能扩张冠脉、降低心肌张力，改善心肌缺血，因此考虑对于心肌缺血或/和心脏弛张功能受限所致的心衰较为满意。

（五）肥厚性心肌病

肥厚性心肌病的形态学变化主要是心肌细胞的退行性变，而心肌细胞 Ca^{2+} 的超负荷则可能是心肌细胞退行性变的一个常见和具有决定性作用的因素。如局部的缺血、低氧、各种毒物等因素所致的肌肉组织营养不良或遗传缺陷所致的肌纤维缺损、浆膜通透性改变； Ca^{2+} 内流增加，胞浆内 Ca^{2+} 增加，以致心肌强烈收缩而舒张不全；心肌细胞纤维变性、坏死，以致左室流出道梗阻，主要表现为心脏收缩功能减弱和舒张功能受限。钙拮抗剂的作用是通过阻滞慢通道，影响 Ca^{2+} 转运，纠正心肌细胞 Ca^{2+} 超负荷状态，产生负性肌力作用，使心肌肥厚减轻，耗氧减少，改善心脏舒张功能和减轻左室流出道梗阻，提高运动耐量；扩张冠脉，阻止血小板聚集，改善心肌供血而使能量供求平衡，从而防止心肌病变继续发展和促进恢复。以往治疗肥厚性心肌病主要用 β -受体阻滞剂，虽然它对改善症状常是有效的，但不是对所有患者均有益，许多患者不能耐受这类药物的副作用而停药。在这些患者中，用钙拮抗剂治疗能提高运动耐受力，改善自觉症状。

（六）雷诺氏现象

雷诺氏现象主要表现为严重疼痛、功能障碍和肢端坏疽，特别是在有血管性疼痛的患者。它的病理特点是复杂的，然而在大多数病例中，血管痉挛是导致肢端缺血的主要因素，钙拮抗剂具有扩张动脉，增加外周血管的血流量，被用于雷诺氏现象的治疗具有良好的效果。小剂量的异搏定效果不佳，但

是硫氮萘酮短期治疗, 对许多雷诺氏现象的缓解有显著的作用, 且副作用不常见。但是有关作用的部位、量效关系以及长期治疗等问题尚待进一步的临床研究。

结 语

钙拮抗剂是主要作用于心血管系统的一类结构多样、作用机制复杂的药物。它的临床效应是由直接作用和通过自身调整反射平衡表现出来的。虽然钙拮抗剂已广泛运用于临床的多种疾病, 但是有关其分子水平的作

用机制尚不十分清楚, 致使现有的各类制剂缺乏一定的特异性, 副作用较多。因此, 目前进一步的工作是从分子水平探讨钙拮抗剂对各类组织、器官的病理生理作用机制, 确定其作用的精确细胞内定位, 以便发展新的药物, 具有对特异细胞类型的高选择性, 调整不同组织、器官的功能, 这对控制临床多种疾病会有更好的治疗效果。

(参考文献26篇略)

β -内酰胺抗生素的联合应用

Barriere SL (美国, 加利福尼亚大学洛杉矶医学中心药局和传染病科)

临床上常常采取两种或两种以上的抗生素联合给药方式, 以扩大抗菌谱和防止细菌产生耐药性。在治疗严重感染和免疫功能缺陷病人时, 联合用药的协同作用尤其重要。 β -内酰胺抗生素联用时的协同作用已在革兰氏阴性细菌感染特别是嗜中性粒细胞减少病人的治疗中得到证实。对于绿脓杆菌引起的非嗜中性粒细胞减少的严重感染患者, 由于药物协同作用的缘故, 治愈率也得到了显著的提高。临床通常是将几种作用机制不同的药物联用。如 β -内酰胺类(包括青霉素类、头孢菌素类及相关的药物)与氨基糖甙类联用。其可能的作用机制为: ①其中的某一种药物抑制了 β -内酰胺酶, 其它的发挥抗菌作用; ②几种药物作用部位虽不同但类似, 结果对细菌细胞壁可产生连续性或累加性的抑制作用。

β -内酰胺抗生素联用具有一定的协同杀菌作用而无氨基糖甙类那样的肾脏毒性及第八对颅神经损害等优点。目前临床曾用来治疗某些严重感染。本文仅对近年来 β -内酰胺抗生素联用时体内外抗菌活性、药代动力学的相互影响及临床应用等方面的报道作一概述。

体外抗菌活性 β -内酰胺抗生素主要用于抗革兰氏阳性细菌如B族链球菌、肠球菌和葡萄球菌等, 而对革兰氏阴性细菌几乎没有作用。B族链球菌和肠杆菌属(如大肠杆菌)是新生儿脓毒症和脑膜炎的主要致病菌, 可考虑羧羟酰胺菌素(Moxalactam)与氨苄青霉素联用, 以增大抗菌谱。

第三代头孢菌素对葡萄球菌的作用较弱, 应考虑与其它抗生素联用以增强抗菌活性。特别是在治疗嗜中性粒细胞减少病人的感染时更应考虑联用。已进行联用试验的有头孢氨噻肟(Cefotaxime, CTX)与氧咪苄青霉素(Azlocillin), CTX与磺唑氨苄青霉素(Mezlocillin, MZPC), 羧羟酰胺菌素与MZPC, 头孢哌酮(Cefoperazone, CPZ)与氧哌嗪青霉素(Piperacillin, PIPC)。这些药物联用对大约50%的金葡菌分离菌株有协同抗菌作用。头孢去甲噻肟(Ceftizoxime, CZX)与MZPC或CTX与氧咪苄青霉素联用对肠球菌有协同作用; 但羧羟酰胺菌素与MZPC联用则无协同作用, 这可能与羧羟酰胺菌素本身的抗菌作用弱有关。肠道革兰氏阴性细菌通常对 β -内酰胺抗生素极为敏感。若