

钙拮抗剂对心血管系统的 作用机理与临床应用

(综述)

附属第一医院内科 黄元伟

钙拮抗剂为近10余年来心血管药物治疗中最重要的进展之一。此类药物治疗冠心病、高血压病、心肌病的价值已逐渐被肯定,新的药物还在不断发展中。

1 钙拮抗剂对心血管功能的作用机理

1.1 钙的作用^[1] 心肌和血管平滑肌中有两种主要收缩蛋白,即肌动蛋白(细肌丝)和肌凝蛋白(粗肌丝),一切肌肉的收缩或松弛都是肌凝蛋白上的肌桥与肌动蛋白的结合、分离的反复过程。心肌细胞在松弛状态时,肌浆中的钙离子浓度较细胞外钙离子浓度低(1:10000)。心肌细胞激动时肌浆中钙离子显著增多,并与调节蛋白——肌钙蛋白结合。此过程(在ATP存在下)使肌凝蛋白肌桥与肌动蛋白之间相互作用与靠近,肌桥向肌节中央偏移,将细肌丝内拉,导致心肌缩短,肌浆中钙离子减少时,则上述过程逆转引起心肌松弛。

血管平滑肌的收缩,虽然也是由这两种收缩蛋白的相互作用引起,但其收缩机理不同,首先是钙调素(calmodulin)与钙离子结合后活化,钙离子钙调素复合物再激活肌凝蛋白激酶,后者再使肌凝蛋白的轻链磷酸化,而促发肌动蛋白与肌凝蛋白间的相互作用,平滑肌收缩。血管平滑肌无肌钙蛋白,心肌无调钙素。

1.2 肌浆钙的调节^[1] 至少有七种机制参与调节:

1.2.1 心肌激动时,钙离子顺着其浓度梯

度跨肌膜向内流动,即通过慢钙通道(电压依赖性受体启动的通道)的电生性慢内向电流向内流动。

1.2.2 心肌的每次激动-收缩过程都有少量钙离子流入细胞内,因此必然有某些机制能将钙离子转运到细胞外而回复静息状态,目前已知有一双向性钠-钙交换系统把钙离子逆浓度梯度外运。

1.2.3 肌膜上的钙ATP酶在有能量供应时能把钙离子泵出细胞外。

1.2.4 在肌浆网的膜上,钙离子激活的镁ATP酶(又称钙泵)在有能量供应时能将钙离子转运至肌浆网内。肌浆网中的一种蛋白质-磷酸受磷蛋白(phosphalamban)被环磷腺苷磷酸化时(β -肾上腺素能受体激活的结果),能使肌浆网对钙的摄取增加,这可以解释为何儿茶酚胺能加快心肌收缩与弛张的速度。

1.2.5 线粒体也可摄取或释放钙离子。

1.2.6 多种通道蛋白(ionophore)也能影响钙离子的跨膜流动。

1.2.7 钙调素、肌钙蛋白C、肌凝蛋白磷酸化酶轻链也能调节肌浆钙。

1.3 钙通道^[1] 肌膜是一种由双层磷脂分子组成的离子不透性脂膜,在脂膜上嵌有大分子蛋白,它能选择性地允许离子通过,称为通道,当心肌细胞膜除极到-35~-45mV时慢通道开放,允许Ca⁺⁺与Na⁺通过,但以Ca⁺⁺为主。Ca⁺⁺的缓慢流入为维

持动作电位曲线2相的重要因素。这些通道为“电压依赖性”通道，通道内有电压传感器，决定通道的开放或关闭。另一种为“受体启动”通道，如心肌的 β_1 受体激动时细胞中cAMP水平增高，使ATP中的磷酸盐与该通道中的一种蛋白相结合，形成磷酸脂结合键，然后使这些受体启动性通道开放，钙离子内流。又如血管平滑肌的 α_1 受体激动时导致肌膜内层磷脂酰肌醇（phosphatidylinositol）的降解，Jacobs^[2]认为此过程与钙的内流及释入肌浆有关，但确切机制尚不清楚。

1.4 钙拮抗剂的药理作用^[3~5]

1.4.1 选择性阻滞慢通道：多数钙拮抗剂是通过阻滞心肌的电压依赖性通道发挥作用的，而它们阻滞心肌受体启动性通道所需要的浓度较高，临床应用中一般达不到这样高的浓度。钙拮抗剂对钙通道作用的机制可能为：①阻滞通道的闸门；②使通道变形；③在外闸与钙竞争。钙拮抗剂在细胞内也有作用，它抑制兴奋-收缩偶联中 Ca^{++} 的利用性，作用部位有肌膜、肌浆网、线粒体等，抑制 Ca^{++} 从各离子池中释放。血管平滑肌的收缩主要由突触后 α_1 受体兴奋引起。此种受体的兴奋也是钙依赖性的，故钙拮抗剂可使血管扩张。

钙拮抗剂分子结构的多样性表明，心肌细胞膜的钙通道对钙拮抗剂的受体（有人也称它为领点domain）^[6]也是多样性的，目前认为有三种类型：①二氢吡啶类受体：硝苯吡啶、尼莫地平、尼群地平等类物质为此受体的拮抗剂；②苯烷胺类受体：异搏定、异搏静（tiapmil）等作用于此受体；③硫苯草受体：硫氮草酮等作用于此受体。由于作用的受体不同，故临床效应也有差异。

此外，不同组织器官的受体对同一种钙拮抗剂的亲和力和离解常数(Kd)亦不相同，这似可解释不同组织对钙拮抗剂的敏感性不同，如小动脉血管平滑肌对硝苯吡啶的敏感性比静脉血管床高得多，故硝苯吡啶主要使

动脉扩张。冠脉血管床对钙拮抗剂特别敏感。

1.4.2 心血管作用^[3]：三种常用钙拮抗剂药效动力学比较见附表。

附表 三种常用钙拮抗剂的心血管作用比较

	硝苯吡啶	异搏定	硫氮草酮
血管扩张作用			
冠状动脉	↑↑↑↑	↑↑	↑↑
周围血管	↑↑↑↑	↑↑	↑↑
心脏作用			
心 率	↑	0/↓	0/↓
A-H间期	0	↑↑	↑
QTc及HV间期	0	0	0
心排量	↑↑	↓↑	↑/0
左室舒张末压	↓	↓/0	↓/0

由上表可知，异搏定与硫氮草酮两者对心脏的作用与对血管平滑肌的作用大致相等，此类钙拮抗剂除扩张血管外，并有减弱心肌收缩力，使心率减慢和房室传导阻滞的作用。而硝苯吡啶对血管平滑肌的作用远大于它对心脏的作用，临床使用小剂量该类钙拮抗剂对心脏的影响极小，可以看作为强力扩血管剂。以上作用的差异乃因钙拮抗剂的作用是以其对心脏作用为一方，和以反射性交感作用为另一方相互作用的结果。硝苯吡啶因扩张血管作用强，可通过反射性交感神经兴奋，增强心肌收缩，加速心率和房室传导。且硝苯吡啶无抗交感作用，而另两药有抗交感作用。

2 钙拮抗剂的实验研究与临床应用

2.1 冠心病

2.1.1 对实验性动脉粥样硬化的作用 在任何细胞膜损伤的情况下，钙离子自然地由细胞外进入细胞内，引起各种不良反应而损伤细胞，钙尚可激活一些酶而阻碍细胞功能。故有理由设想，减少细胞内钙流入可能有利于减轻动脉粥样硬化的程度。Parmley报道^[6]，给硝苯吡啶的兔在高脂饮食后，主动脉发生硬化灶者占17%，而对照组有40%，且实验组主动脉组织中胆固醇含量也下降。

但两组的血浆胆固醇和血压无多大差别。异搏定实验亦见相似的效果。但这些药物对人体动脉粥样硬化是否也有类似作用,尚有待研究。

2.1.2 心绞痛:钙拮抗剂对冠脉痉挛性(prinzmetal)心绞痛的治疗效应现已肯定。冠脉痉挛也是不稳定性(静息性)心绞痛、梗塞后早期心绞痛、及劳力性心绞痛的发病因素,钙拮抗剂因能扩张冠脉血管,增加冠脉血流,故对上述各种心绞痛均有疗效。对劳力型心绞痛的治疗机制除增加冠脉血流量外,它还通过减轻后负荷及降低心肌收缩力及心率(异搏定)而减低心肌需氧量。Antman^[7]用硝苯吡啶治疗127例心绞痛患者,剂量40~160mg(平均64mg/日),疗程平均9个月,结果心绞痛发作次数显著减少,平均由16次/周减至2次/周,63%患者心绞痛得到完全控制,仅2例发作次数增加,9例无效。法国大学医院对293例各种心绞痛患者给予硫氮草酮治疗^[8],60~360mg/日,多数为180mg/日,疗程为1年,结果82.5%的劳力性心绞痛,68.2%的难治性心绞痛,88.2%的变异性心绞痛,64.5%的不稳定心绞痛治疗有效。钙拮抗剂与硝酸盐合用使疗效加强。国内北京、上海、南京等大医院用硫氮草酮90~180mg/日治疗心绞痛,疗程一个月,症状有效率为81%~94%,对不稳定型心绞痛显效率76%;以硝苯吡啶30~80mg/日治疗心绞痛的有效率为80~90%^[4]。

2.1.3 急性心肌梗塞:钙拮抗剂能缩小实验动物冠状动脉结扎后的梗塞面积;亦有报道可能使人类心肌梗塞的范围缩小^[9]。其机理为①阻滞钙离子进入细胞,从而对缺血一再灌注心肌有保护作用,因缺血后及再灌注时心肌细胞内钙离子的堆积,可致心肌细胞死亡,及舒缩功能异常。②扩张侧枝循环血管。③扩张体循环血管,减少心肌需氧量。

2.2 高血压在自发性高血压大白鼠的血管中Ca⁺⁺含量增高,提示钙拮抗剂可能是比其它血管扩张药更为合理的抗高血压治疗药,

钙拮抗剂治疗高血压的特点是降低动脉压,并且疗效与治疗前血压的高度直接相关,血压愈高,降压效应愈大。Guazzi^[10]报告重度高血压(包括三名高血压脑病)患者口服或舌下含用硝苯吡啶后动脉压显著下降。Krikler^[10]报告严重高血压危象合并肾功能衰竭患者,静脉注射异搏定是一种安全有效的治疗方法。国内报道^[4]硝苯吡啶治疗高血压(30~60mg/日)短期(1月)及中期(2~4年)的疗效分别为82%及92.9%,与利尿剂、心得安、甲基多巴合用可加强疗效。1~2期高血压患者给硫氮草酮(90~180mg/日)治疗2月,有效率为90%。此两药对老年患者及妊娠有关高血压尤为适宜,无副作用。

2.3 心肌病叙利亚大鼠遗传性心肌病伴心肌摄取Ca⁺⁺增多,人类肥厚性心肌病也有可能与心肌肌浆钙增多有关。国内诸骏仁等报道^[11]11例肥厚性心肌病用硫氮草酮30mg,3次/日,治疗6月,症状及舒缩功能均有改善。国外还有报道该药使某些患者流出道压力阶差减低。黄大显等报道^[12]15例充血性心肌病对常规治疗无效,但加用硫氮草酮120~240mg/日,疗程1~6月,结果75%患者心悸、气短、乏力等症状改善。VCG表明EF、SV、CI都有明显增高,提示本药作用主要在于降低后负荷。据此,心力衰竭患者也可用钙拮抗剂(异搏定除外)治疗。

2.4 心律失常:钙拮抗剂治疗心律失常的作用主要是通过阻碍钙离子的活动。对房室结性心律失常,由慢通道激活而引起心房自发性冲动,及二尖瓣脱垂(由儿茶酚胺诱发的二尖瓣纤维后除极)所致的心律失常疗效较佳,尚能治疗由洋地黄中毒引起的心律失常^[1]。抗心律失常效应最好的是异搏定,硫氮草酮次之,硝苯吡啶较差。国外早在60年代已有报道用异搏定治疗室上性心动过速取得明显疗效。国内刘忠铭报道118例室上性心动过速,用异搏定静注,82.3%转为窦性心律;确诊为折返性室上速者12例中,11例转

为窦性心律，室上速伴WPW32例中，30例（93.8%）得到控制^[4]。龚兰生报道1例扭转型室速，用异丙肾上腺素、硫酸镁治疗无效，后静注异搏定6mg转为窦性心律^[4]。钱学贤等^[13]用异搏定治疗53例心律失常，分口服组23例，用药4~8周，终止发作8例，早搏减少75~90%者7例，静注组30例，均为室上速，全部有效。总之，异搏定对房性和房室结性心律失常（尤其是心动过速）有良好的疗效。异搏定对室性心律失常疗效差，但多形性室早或室性心动过速在其他药物治疗无效时，有时可获意外效果，也有人认为可作首选药物。硫氮革酮治疗心律失常的临床经验尚不多，硝苯吡啶则由于其药理作用的不同，不用于抗心律失常。

3 钙拮抗剂的副作用和联合用药的禁忌

钙拮抗剂可能有头晕、头痛、脸红、心率增快或减慢、乏力、胃部不适、腹泻、便秘、过敏、踝部水肿、GPT升高等副作用。硫氮革酮或异搏定口服剂量较大，还可加重心力衰竭，偶可发生窦性停搏或房室阻滞（甚至高度阻滞）。静脉注射异搏定副作用较

多，有低血压、心动过缓、窦性停搏、无尿、房室阻滞。钙拮抗剂有时可引起首剂反应（低血压、心动过缓）。突然停药后有反跳现象（高血压、心绞痛），均需注意。重度心力衰竭，房室阻滞，病态窦房结综合症禁忌应用。房颤伴WPW忌用。

参 考 文 献

1. Braunwald E. N Engl J Med 1982, 307 (26): 1618
2. Jacobs K H, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4 (Suppl I): S62
3. 诸骏仁. 中华内科杂志 1985, 24 (11): 693
4. 邢耕, 等. 中华内科杂志 1986, 25(10): 577
5. 陈修. 中华内科杂志 1986, 25 (10): 626
6. Parmley WW, et al. Am J Cardiol 1985, 55 (3): 165 B
7. Antman E, et al. N Engl J Med 1980, 302 (23): 1269
8. Kilborn, et al. Diltiazem Hakone Symposium Japan, 1978: 158
9. Guazzi M, et al. Clin Pharmacol Ther 1977, 22 (5): 528
10. Krikler D M and Spurrell R A Postgrad Med J 1974 50 (584): 447
10. 诸骏仁, 等. 中华内科杂志 1986, 25 (10): 584
12. 黄大显, 等. 中华内科杂志 1986, 25(10): 587
13. 钱学贤. 中华内科杂志 1979, 18 (5): 359 (1988年2月27日收稿, 同年7月20日修回)

（紧接第123页）杆菌能通过多种途径传播和感染，且具有较强的毒力和对抗菌药物的广泛耐药性，给临床治疗带来一定困难。本文对152株绿脓杆菌所进行19种抗菌药物体外敏感试验的结果，该菌对多粘菌素B、丁胺卡那霉素的敏感性高达100%，故仍可作为治疗绿脓杆菌感染的首选药物，其次对妥布霉素、新霉素的敏感性亦高。尤其自儿童患者分离的菌株对庆大霉素、磺胺等药物的敏感性较成人组分离的菌株为高，此可能与上述两组患者分离的菌株型别（含R因子）不同有关，或因成人在其日常生活中经常接触抗菌药物后，逐渐产生耐药性有关。鉴于菌株型别繁多，在绿脓杆菌感染的临床治疗中，对分离的菌株进行药敏试验是必要的。

（本实验承蒙王世鹏教授慨赠绿脓杆菌诊断血清，附属第一医院袁祖行技师，附属第二医院孙常省主任大力协助收集菌株，谨此一并致谢！）

参 考 文 献

1. Bergan T. Acand J Infect Dis 1981; 29 (suppl): 7
2. Cross A S, et al. J Infect Dis 1980; 142 (4): 538
3. Lanyi B, et al. Serological Typing of Pseudomonas Aeruginosa Method in Microbiology. Vol 10, London: Academic Press, 1978: 93~168
4. 王世鹏, 等. 中华微生物学和免疫学杂志 1988; 8 (4): 223
5. 李仲兴, 等主编. 临床细菌学. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 356~364
6. 本间逊, 等. 绿脓杆菌及其感染. 东京: 文光堂 1975: 297~308
7. Акатолева Н С. жмэн 1976: 2: 51
8. 王世鹏, 等. 中华微生物学和免疫学杂志 1982; 2 (1): 22
9. 王世鹏, 等. 中华微生物学和免疫学杂志 1987: 7 (2): 125
10. 晏碧君, 等. 中华医学检验杂志 1986: 8 (1): 1
11. 李建南, 等. 医院感染 1988: 2(L): 36
12. 张雅萍综述. 解放军医学情报 1988: 2(3): 113 (1988年9月7日收稿, 1989年1月20日修回)