

降压药物的研究进展(下)

上海医药工业研究院 项月芳* 潘成新** 郑绳一**

三、影响肾上腺素能神经的药物

一般认为肾上腺素能神经系统功能亢进对高血压的发病起重要作用。影响肾上腺素能神经系统不同部位神经介质对兴奋的传递能使血管松弛,血压下降。神经节阻滞剂同时影响交感和副交感的通路,在目前高血压治疗中已无地位。肾上腺素能神经阻滞剂在目前临床上仍占一定的地位,但近年无显著的发展。近年来发展较快的是肾上腺素能受体阻滞剂。

肾上腺素能受体阻滞剂

(一) β -肾上腺素能受体阻滞剂 (β -阻滞剂)

自1958年发现第一个 β -肾上腺素能受体阻滞剂——二氯异丙肾上腺素以及1964年发现心得安有降压作用后,这类药发展很快,至今已有23种商品上市,23种进入临床试验,60种尚处于实验研究之中。临床实践已肯定 β -阻滞剂对高血压的疗效,在高血压治疗中应用广泛,已被作为基础的降压药使用。 β -阻滞剂的降压作用应用于临床是抗高血压药物近十余年来的重大进展。

β -阻滞剂降压机理尚未最终阐明,可能是通过多种机制而发挥降压作用。主要有:

- (1) 阻滞中枢的 β -受体,使外周交感神经的活性减弱;
- (2) 阻滞肾脏的 β -受体,干涉肾素——血管紧张素——醛固酮系统;
- (3) 促进具有血管扩张的前列腺素的释放;
- (4) 阻滞突触前的 β -受体,致使交感末梢去甲肾上腺素的释放减少;
- (5) 阻滞心脏的 β_1 -受体,使心输出量减少。这些机制对于某些病人可能是其中一种机制起主要作用,如对于高肾素患者主要降低血浆肾素水平,对于其它患者则可能其它机制起作用。

β -阻滞剂的降压特点为同时降低舒张压和收缩压,大致可以使收缩压下降15~20%,舒张压下降10~15%,较少产生体位性低血压,起效比较慢。目前上市的23种品种中, β -阻滞作用强的是心得静(Pindolol)、噻吗心安(Timolol)、Nadolol、戊丁心安(Penbutolol)。 β -阻滞剂的显著优点是与其它降压药相比不良反应轻微,但由于其药理作用也可产生一些副反应,如引起支气管哮喘、房室传导阻滞、周围血管阻力增加等等。为了避免一些副反应,在过去的一个时间里,寻找心脏选择性的 β_1 -受体阻滞剂是一个重大的课题,在这方面进行了大量研究工作,取得了一定的进展。从表3列的心脏选择性的 β -阻滞剂的结构式明显看出,心脏选择性的 β -阻滞剂结构有其特殊性,即它们都有芳氧丙醇胺

• 研究生 • • 指导教师

的结构,苯环的对位都有取代基,对位有烷酰胺基或酰胺烷基的结构就有比较理想的心脏选择性。此结构的特殊性的发现有助于发展心脏选择性 β -阻滞剂。尚在研究中的品种很多,如Bometolol、Bevartolol等。

表3 心脏选择性 β -阻滞剂

药名	β -阻滞效价值 (心得安 = 1)	脂溶性	首次上市 年份
心得宁 (Practolol)	0.3	低	64 (现已淘汰)
美多心安 (Metoprolol)	1.0	中	75
氨酰心安 (Atenolol)	1.0	低	77
醋丁酰心安 (Acebutalol)	0.3	低	73
Diacebutalol	0.3	低	临床研究
Cetirralol	0.5	中	81年 (在澳大利亚上市)
Betaxalol	4		临床研究

柳胺苄心胺(Labetolol)的研制成功是 β -受体阻滞剂中的一个进展,它是兼具有 α -受体阻滞作用的 β -受体阻滞剂,其 α -受体阻滞作用可拮抗 β -阻滞作用所引起周围血管阻力增加,同时其 β 受体阻滞作用可阻抑 α -受体阻滞作用所引起心动过速。现已肯定它在高血压治疗的效果,已广泛应用。

表4 兼有 α 受体阻滞作用的 β -阻滞剂

药名	半衰期 (口服小时)	临床疗效
Prizidilol	6	血管扩张性的 β -阻滞剂,血管扩张作用 = $\frac{1}{3}$ 胍苯哒嗪, β -受体阻滞作用 = 1/10 心得安
Bucidalol	12	兼有弱 α -受体阻滞作用或血管扩张作用的 β -阻滞剂,血管扩张作用是Diazoxide的38倍。
Medrexalol	13	兼有 α 阻滞作用的长效 β -阻滞剂。 β 阻滞作用 = 心得安
Primidalol	7	兼血管扩张作用的 β -阻滞剂
Sulfinalol	10	兼 α -阻滞作用的 β -阻滞剂 (心脏选择性)
MK-761	5-6	兼有血管扩张作用的 β -阻滞剂

至今临床研究的兼有血管扩张或 α 受体阻滞作用的 β -阻滞剂的品种较多,表4显示临床研究的主要品种。

显然, β -受体阻滞剂的研究方向,一方面寻找心脏选择性的 β -阻滞剂,另一方面是寻找兼有 α -受体阻滞作用或血管扩张作用的 β -阻滞剂。

(二) α -肾上腺素能受体阻滞剂 (α -阻滞剂)

近年来对 α -受体阻滞剂的研究取得了突破,先后研制成高血压病临床实用的哌唑嗪(Prazosin)与吲哝胺(Indoramin)两种药物,它们对突触前的 α_2 -受体无阻滞作用而选择性阻滞了突触后 α_1 -受体,使血管的紧张度减弱,外周阻力降低,血压下降。这就避免了较早发现的无选择性 α -阻滞剂(酚妥拉明、酚苄胺等)产生的心动过速和血浆肾素升高等现象。

哌唑嗪是第一个应用于高血压临床的 α -受体阻滞剂,它生效快,降压作用强,是至今被广泛应用的重要二线降压药。吲哝胺也进入了高血压的临床,降压有效,并不影响心率,但它同时有中枢抑制作用,如镇静、忧郁等。表5表明了此二药的临床疗效。

表5 α_1 -受体阻滞剂

药名	半衰期 (口服小时)	降压疗效	副反应
哌唑嗪 (Prazosin)	2~3	单服降压效率40~75%与噻嗪类和 β -阻滞剂合用降压效率80%。	首感晕厥症,体位性低血压。
吲哝胺 (Indoramin)	5.5	与噻嗪类合用效率达80%。	镇静、忧郁、口干

哌唑嗪的不足之处是作用时间短,可产生首感晕厥效应和体位性低血压,显然,寻找作用时间长、副反应少的选择性的 α_1 -受体阻滞剂又是一研究的方向。目前哌唑嗪衍生物的研究颇有希望(如表6所示)。此外尚在研究的有UK18596和吲哝胺的衍生物。

表6 哌唑嗪衍生物研究状况

药品	半衰期 (口服小时)	疗效	副反应
Trimazosin	4~5	降压作用<哌唑嗪	无心动过速、首感作用、体位性低血压减少。已进入第三期临床试验。
Tiodozosin	8.5	降低血压作用近似哌唑嗪,有较小直接扩张血管作用。	同上
Daxazosin	11	有良好的降压作用。	无首感效应和体位性低血压。

近年出现兼有其它药理性质的 α_1 阻滞剂,这可能是研究的另一趋向。如1979年西德上市的Urapidil,其周围血管的 α_1 受体阻滞作用象哌唑嗪,同时兼有可乐宁样中枢 α_2 受体激动作用,在临床上本品有良好的降压作用。另一具有双重药理性质的药物是英国Draco公司研究的D2343,它是兼有 β_2 -受体兴奋作用的 α_1 -阻滞剂,目前本药正在进一步研究之中。

显然, α -受体阻滞剂发展方向是寻找长效、副反应少的 α_1 -受体选择阻滞剂,同时寻找兼有其它药理性质的 α_1 -阻滞剂。

四、肾素—血管紧张素—醛固酮系统拮抗剂

现已确证,原发性高血压与肾素—血管紧张素—醛固酮(RAA)系统密切相关,也有证据说明血压与血管舒缓素—激肽—前列腺素(KKP)系统有关(如图2所示)。一般高血压患者周围血管中的增压物质—血管紧张素II(AII)、血管紧张素III(AIII)增多,降压物质—缓激肽、前列腺素减少。

影响肾素—血管紧张素—醛固酮系统的药物寻找是近十年来抗高血压药物研究的主

要方向之一,为了干扰这系统,曾探讨过不同途径,现已发现有下列三类药:

(1) 肾素抑制剂:1972年发现一五肽化合物Pepstatin(一种真菌来源的酶抑制剂),它能充当肾素的假底物与肾素结合,从而减少A I的产生,使A II、A III增压物质降低。这有意义的发现导致合成了一些Pepstatin的衍生物和一些多肽化合物,对这些化合物进行了高血压临床前的试验,目

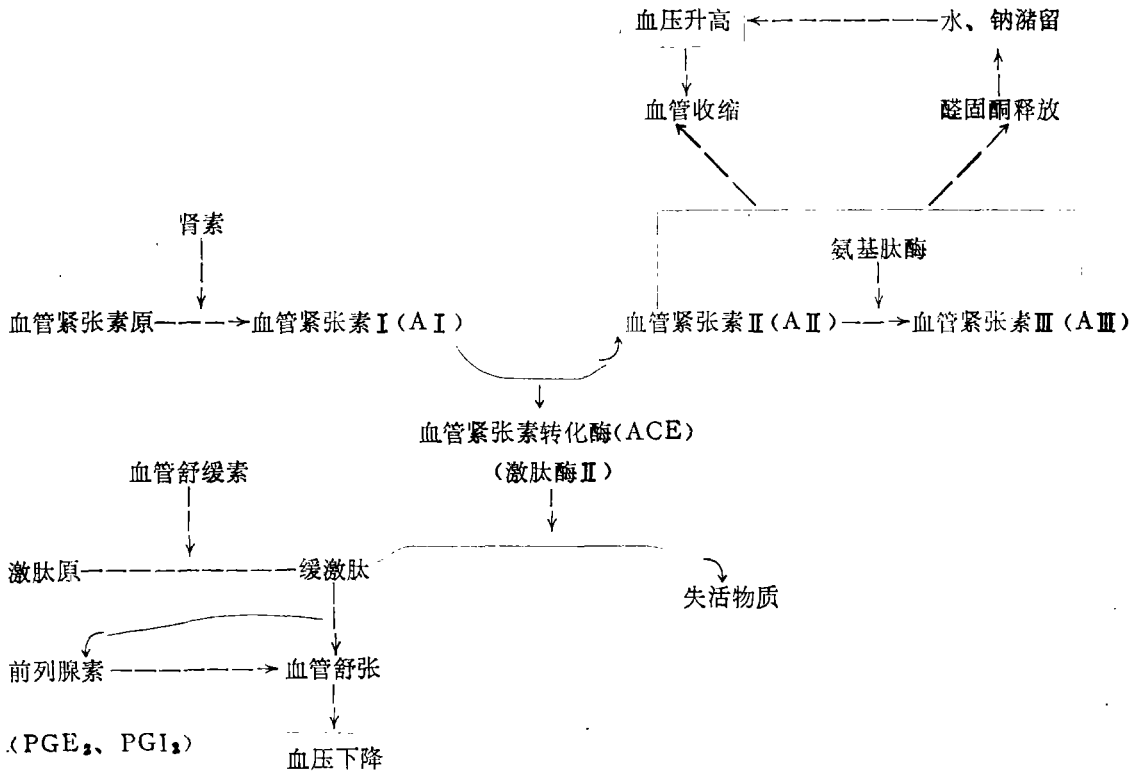


图2 血压与RAA系统、KKP系统的关系

前还很难估计它的发展。

(2) 血管紧张素 II 受体的竞争性拮抗剂：用无活性或弱活性的 A II 的类似物如肌丙抗增压素 (Saralasin, P-113) 来竞争 A II 受体，但在临床的实践中发现本品是部分选择性竞争 A II 受体，对高肾素性高血压有效，对肾素正常和低肾素的患者反而有升压作用，这就限制了它的临床应用，加之其口服无效，近几年象肌丙抗增压素样的 A II 受体的抑制剂未见有何发展，由于其诊断有效，国外已于 1979 年批准上市。

(3) 血管紧张素 I 转化酶抑制剂：用血管紧张素转化酶 (ACE) 特异性的抑制剂既能拮抗肾素—血管紧张素—醛固酮系统，又能促进血管舒缓素—激肽—前列腺素系统，使周围血管中增压物质—A II、A III 减少，降压物质—缓激肽、前列腺素增多，致使血压降低。因而也不难想象转化酶抑制剂是较理想的降压剂。

早在 1965 年，Ferreira 报导了由南美蛇毒中分离的粗品混合多肽具有缓激肽增效作用。三年后又发现其有阻止血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II 的作用，其后由此蛇毒中分离出 7 个具有此双重药理作用的多肽化合物，并经合成制得，SQ20881 (Tepretide 壬肽抗压素) 就是其中之一，经动物和临床试验表明，本药能降低 A II 的血浓度，尚能增加缓激肽的血浓度，对各种高血压都有降压作用，尽管本药口服无效，却揭开了寻找口服 ACE 抑制剂序幕。

经药理学家对 ACE 结构研究结果，设计了 ACE 抑制剂 Captopril (SQ14225, 甲巯丙脯酸)，本品是以 A I 相似的方式与 ACE 活性部位结合 (图 4)：

(a) 它的巯基与 ACE 的锌离子相互作用；

(b) 其末端的羧基与 ACE 的正性部位结合；

(c) 酰胺基的羰基与 ACE 形成氢键；

(d) 脯氨酸的四氢吡咯环和甲基侧链以某种未知的方式与 ACE 结合。

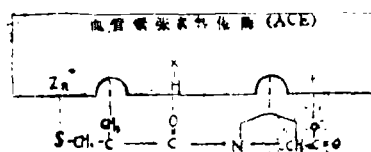


图 4

对甲巯丙脯酸进行了大量的临床研究，临床事实有力证明它对绝大多数高血压病例有效，无论是肾性高血压、原发性高血压或不同肾素水平的高血压。它是第一个口服有效的血管紧张素转化酶抑制剂类的降压药，特点是起效快，作用比较强，且不产生体位性低血压，也不增加心率。由于本品能降低心脏的前负荷和后负荷，初步肯定了它治疗心力衰竭的效果，81 年 2 月甲巯丙脯酸已正式批准商品在西德、美国上市。本药与利尿剂或在某些状况下与 β -阻滞剂并用，疗效更佳。国内对血管紧张素转化酶抑制剂也很重视，现已试制出甲巯丙脯酸，并已进入临床研究。

然而本品也有一些不足之处，首先是作用时间比较短，为了维持它的作用时间，不得不加大剂量，随着个体差异，因此剂量波动比较大；常见的副反应是过敏性的皮疹 (约占治疗患者 14%) 和味觉障碍 (约占 6%)，严重皮疹致使发热，虽用减少剂量或持续服药方法能减轻副反应，偶见也有严重皮疹致使不得不停止使用此药。

研究认为，甲巯丙脯酸的皮疹等副反应与其结构中的巯基有关，因而设想用弱的锌离子螯合基团代替甲巯丙脯酸的巯基，Enalapril (MK-421) 和它的母酸 MK-422 就是这类化合物中的二个。

经实验发现 MK-422 降压效果比 Enalapril 强好多倍，是一个非常强的 ACE 抑制剂，但它难被肠胃道吸收，而 Enalapril 肠胃道吸收良好，是继甲巯丙脯酸后的口服有效 ACE 抑制剂。本品口服剂量小 (每

天2.5~40毫克，而甲巯丙脯酸每天75~300毫克），作用时间长，至少维持24小时，降压作用强，约是甲巯丙脯酸的8.5倍。到目前为止，本药仅偶见有白细胞减少现象，出现率是千分之三，从副作用情况看来也是有希

望的。这一发现表明，不含巯基的Enalapril比甲巯丙脯酸的毒性小得多，目前Enalapril正进入第三期临床研究，它将于1983年进行“新药申请”登记，看来它有较强大的生命力。

五、直接扩张小动脉血管的降压药

(一) 小动脉扩张剂

目前临床应用的小动脉扩张性降压药主要有肼苯哒嗪 (Hydralazine)、敏乐啉 (Minoxidil)、氯甲苯噻嗪 (Diazoxide) 和硝普钠 (Nitroprusside Sodium) 等等，在目前高血压病治疗中，这类药与 β -阻滞剂合用占一定的地位。

本类药的特点是直接作用于小动脉平滑肌，使其松弛、血管扩张，外周阻力降低、血压下降。由于它对交感神经系统无阻断作用，相反地通过刺激主动脉弓和颈动脉窦的压力感受器反射地兴奋交感神经以及刺激了RAA系统，使心率加快，心输出量增加，肾素活性增高，水钠潴留等，使其应用曾受到限制。但近年来由于 β -阻滞剂的应用，使这类药的应用又广泛起来了。

肼苯哒嗪是临床应用30多年的血管扩张剂，常用于中度高血压的治疗，但由于在大剂量长期应用时不良反应严重，在过去一个相当长时间未见其衍生物和类似物的发展。继其后发展的血管扩张性的降压药有敏乐啉和氯甲苯二噻嗪，虽然比肼苯哒嗪起效快、作用时间长、降压作用好，但也具有严重的副反应，如敏乐啉产生讨厌的多毛症、浮肿、严重水钠潴留现象，氯甲苯二噻嗪产生严重水钠潴留，抑制胰岛素分泌致使血糖增高等等。

鉴于敏乐啉和氯甲苯噻嗪的严重副反应，近几年又兴起从肼苯哒嗪的衍生物中发

展新药，如Indralazine、Budralazine、Cardralazine、Prorildazine，它们的共同特点是心率增快等副反应显著降低，看来它们之中有可能成为扩张血管性的降压新药。

在高血压危象的药物治方面，氯甲苯二噻嗪与硝普钠的临床静脉滴注是一个很大的突破，它们降压疗效恒定可靠，作用时间短，易于掌握，比较安全。

硝普钠由于同时能扩张小动脉和小静脉，降低心脏的前负荷与后负荷，对于慢性充血性的心力衰竭，具有重要的临床意义。

(二) 钙拮抗剂

近年钙离子慢通道阻滞剂（钙拮抗剂）用于高血压临床，这是高血压药物研究的新进展。它们能特异性抑制心肌和平滑肌细胞外钙离子穿过细胞膜，减少了钙离子引起的兴奋——收缩偶联，使全身性血管扩张，外周阻力减少，血压下降。

硝苯吡啶 (Nifedipine)、异搏定 (Verapamil)、硫氮卓酮 (Diltiazem) 是目前临床应用有降压作用的钙拮抗剂。表7显示它们在临床的疗效。

硝苯吡啶扩张血管作用强，已广泛应用于高血压临床。本品起效快，作用强，特别适用于严重高血压，可作高血压危象的首选药，对轻度和中度高血压也有效。目前国际上已正式批准本品作降压药使用于临床。

近年试制了硝苯吡啶的一些类同物和间

表7 一些钙拮抗剂的临床状况

药 品	降压起效时间	半衰期 (口服/小时)	主要副反应	口服剂量 (天)	我国是否生产
硝苯吡啶 (Nifedipine)	20分钟	4~5	心率加快	每日3~4次 20~40mg/次	✓
异搏定 (Verapamil)	20分钟	4~6	恶心、呕吐、便秘、心悸等。		✓
硫氮草酮 (Diltiazem)	30分钟	4~6	副反应少 略有胃肠道功能障碍	每日三次 30~60mg/次	

硝基衍生物，有的已进入临床的研究阶段。例如，Niludipine降压作用比硝苯吡啶弱，但作用隐定而持久，半衰期为6~7小时。Nicardipine于1981年在日本上市，它是一个有效的脑血管扩张剂，同时它也有良好的降压作用。又发现Nitredipine、Felodipine的降压作用维持的时间均比硝基吡啶长。

象硝苯吡啶样对血管扩张效应强的钙拮抗剂乃是降压药研究的新动向，还应针对硝苯吡啶作用强、药效时间短的弱点，试制一种缓释片，慢慢释放其扩张血管作用，使之成为轻、中度高血压和作高血压危象缓解后维持治疗的有效药物，便于病人长期服用。硝苯吡啶的类同物和间硝基的衍生物似很有发展前途。硫氮草酮应用于高血压临床的副反应少，且不增加心率并有轻度的利尿作用，这对临床的治疗有很重要的意义，因此此药可能成为有前途的降压药。国内应积极研究和生产。

钙拮抗剂应用于高血压临床，无论从药理学上和临床治疗上都是降压药研究的一个重大进展。使用钙拮抗剂作用于小动脉平滑肌从而降低周围血管阻力，使血压下降，同时不影响心脏或静脉回流，也不造成重要器官组织灌注不足现象，因此比β-肾上腺素受体阻滞剂更有发展前途。估计此类药的研

究将持续发展。

六、利尿降压药

利尿降压药是降压药的重要组成部分，对轻度的原发性高血压，单用苯噻嗪类利尿剂可使30~40%的患者血压下降。通常多与其它降压药合用，是至今广泛用作为基础降压药。

临床应用广泛的利尿降压药是苯噻嗪类，这类药的品种也较多，常用的有双氢氯噻嗪(Hydrochlorothiazide)、甲氯噻嗪(Methylchlorothiazide)、苄氟甲噻嗪(Bendroflumethiazide)、环戊噻嗪(Cyclopenthiazide)等等，降压效果无明显区别，但由于作用强度不同，在剂量上有很大差异。此类药降压机理是由于排钠利尿作用。使血容量和心排出量恢复到治疗前水平，仍持续有降压作用，可能是与其直接作用于血管平滑肌有关。

近年噻嗪类的利尿降压药未见有何重大的发展。

非噻嗪类的利尿降压药有一定的发展，其降压的原理同噻嗪类，目前研究甚多的是速尿类药物和利尿酸类似物及醛固酮的拮抗剂，如表8所示。

表 8 年近发展的利尿性降压药疗效

	名 称	疗 效
速 尿 类 药 物	吲满速尿 Indpamide	低剂量时有良好的降压作用和轻度利尿作用, 是一个长效的利尿降压药。
	利多速尿 Xipamide	较速尿温和、持久, 每日口服一次, 每次 20—40 毫克, 对原发性高血压良好疗效。
	氯唑速尿 Azosemide	作用比速尿强 5 倍, 有排尿酸作用, 降压作用明显。
	吡咯速尿 Piretanide	作用比速尿强 2—7 倍, 有降压作用。
	氯唑啉胺 Muzolamine	活性和利尿酸相仿, 但有长效作用, 对水肿和高血压的慢性肾衰竭的病人有明显利尿降压作用。
利尿 酸似 酸物	凯伦酸钾 (Conrenoate Potassium)	对原发性高血压和水肿病人有效, 为一种短期使用较安全的降压药。
	梅伦酸钾 (Mexcenoate Potassium)	作用强度为安体舒通的 2.4~4.5 倍。

上述四种速尿类药物都是临床肯定的利尿降压药, 氯唑啉胺也有希望。由此可见, 利尿降压药还是有一定发展前途的。

结 论

1、中枢降压药的研究方向是将其降压作用与镇静、口干等副反应分离开来。芳基四氢吡咯并咪唑啉化合物的研究, 显示了这些药理作用分离的可能性和进展。目前看来, 寻找选择性中枢突触后的 α 受体的激动剂是中枢降压药研究的方向。

2、影响肾上腺素能神经发展较快的是

肾上腺素能 α 受体阻滞剂和 β 受体阻滞剂。从降压的角度出发, β -阻滞剂的研究方向, 一方面是寻找心脏选择的 β -阻滞剂, 另一方面是寻找兼有 α -受体阻滞作用或血管扩张作用的 β -阻滞剂。选择性的突触后的 α_1 受体阻滞剂 (象哌唑嗪样的) 应用高血压临床是高血压药研究中的一大突破。目前哌唑嗪衍生物的研究颇有希望, 它的副作用比哌唑嗪少, 作用时间较后者长。 α 受体阻滞剂研究的另一倾向是寻找兼有其它药理性质的 α -阻滞剂。

3、血管紧张素转化酶抑制剂是一类主要作用于肾素—血管紧张素—醛固酮系统, 同时也影响血管舒张素—激肽—前列腺素系统, 从而产生降压效果的新型降压药。此类药物的研制与应用是继中枢降压药可乐宁、 β -受体阻滞剂心得安以及 α -受体阻滞剂哌唑嗪之后, 降压药药理与临床应用中的又一个进展。甲巯丙脯酸是第一个口服有效的血管紧张素转化酶抑制剂。无巯基结构的 Enalapril (MK-421) 的毒性比甲巯丙脯酸小得多, 降压作用强, 势将成为有强大生命力的品种。此类药物尚在发展和形成的早期, 预测在今后若干年中, 有可能取得更大的发展。

4、钙拮抗剂能特异性地抑制心肌和平滑肌细胞外钙离子穿过细胞膜, 阻滞平滑肌兴奋—收缩偶联, 使周围血管阻力下降, 血压下降。此类药物应用于高血压治疗是钙拮抗剂临床应用的重要进展。钙拮抗剂降压的同时不影响心脏或静脉回流, 也不造成重要器官组织灌注不足的现象, 因此比 β -肾上腺素能受体阻滞剂和其它降压药更有发展前途。

5、利尿降压药是降压药的重要组成部分, 噻嗪类至今乃是广泛应用的基础降压药。估计此类药在今后相当长的时间内仍保持它在降压药中的基础地位。速尿类的药物, 利尿酸类似物及醛固酮的拮抗剂近年颇有发展, 但它在利尿降压药中仍处次要地位。

新型抗抑郁药—氟戊肼胺

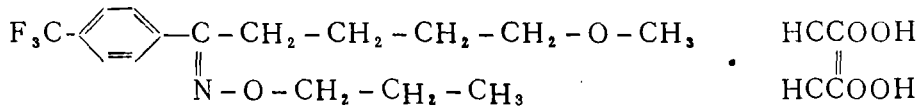
抑郁症是一种以情绪低落、思维迟缓和意志减退为主要表现的精神病，好发于青年人，病因不清。家族调查提示有遗传倾向，神经生理研究认为与间脑的功能障碍有关。50年代发现利血平耗竭脑内单胺类神经递质可引起动物抑郁及镇静反应后，对神经递质代谢异常进行了深入研究，并指出5-羟色胺(5-HT)及儿茶酚胺的含量、胆碱能—肾上腺素能的功能状态与精神状态有密切联系。目前认为，抑郁症患者的5-HT及儿茶酚胺含量低、胆碱能的兴奋性增强，而躁狂症则是5-HT和ACh含量降低，儿茶酚胺的含量增加。

抗抑郁药目前主要有两大类，一类是单胺氧化酶抑制剂，另一类是三环类抗抑郁剂。单胺氧化酶通过抑制单胺氧化酶的活性，阻止单胺类递质降解，从而使神经突触间隙有更多的递质。三环类药物主要通过抑制突触部位对NA和5-HT的摄取，使突触间隙

的递质浓度增高，它对NA摄取的抑制大于对5-HT摄取的抑制，它还有抗胆碱能作用和 α -受体阻滞作用。单胺氧化酶抑制剂因疗效低，毒性大，现已少用。三环类抗抑郁剂为当前应用的主要药物，它对抑郁症的有效率达60~80%，但此类药物的副作用比较多，特别是心脏毒性作用。

为了扩大抑郁症的治疗范围，除寻找新的三环类药物外，另一个积极的趋向是寻找非三环结构的新型抗抑郁药。氟戊肼胺(Fluvoxamine)被认为是新型抗抑郁药中最有希望的一种药物。1982年6月在以色列耶路撒冷举行的第十三次国际神经—精神药理会议上，对氟戊肼胺的药理、毒理和临床应用进行了专题讨论。

药理学研究：氟戊肼胺是芳烷酮类的2-氨基基肼醚(2-Aminoethylloximethers)系列化合物中的一种，其马来酸盐的结构为：



这类化合物对神经元的再摄取NA和5-HT均有抑制活性，但两种摄取过程的相对活性则有很大的结构特异性。氟戊肼胺选择性地抑制5-HT再摄取，而对NA的再摄取几无作用。Claassen等以下列实验证实氟戊肼胺的主要作用是抑制摄取5-HT。

用〔 ^3H 〕标记的5-HT研究鼠脑神经突触小体对5-HT的摄取特性时，发现氟戊肼胺或丙咪嗪和氯丙咪嗪对摄取过程都有竞争性抑制作用，给药30分钟后都有明显的作用，作用时间可保持相当长，上述三种药物中以氟戊肼胺作用最强。体内试验中对鼠脑神经突触小体的研究亦表现氟戊肼胺对

NA摄取过程甚微。

已知酪氨酸衍生物H75/12(4-甲基- α -乙基-m-酪氨酸)和H77/77(4,2-二甲基-m-酪氨酸)对脑组织中的5-HT具有显著耗竭作用。动物实验中在给予H75/12和H77/77之前先给予氟戊肼胺，可以有效地抑制它们对5-HT的耗竭作用，同丙咪嗪和去甲丙咪嗪相比较，氟戊肼胺的作用要大得多。但氟戊肼胺不能阻断H77/77和H75/12对NA的耗竭作用，丙咪嗪以及特别是甲丙咪嗪在这方面要有效得多。

血小板可用作神经末梢储存、释放和摄取5-HT的实验模型。氟戊肼胺对血小板

摄取5-HT具有抑制作用，经与三环类药物比较最强。

以上事实清楚地说明氟戊肼胺对5-HT摄取具有显著的抑制活性，而对NA摄取的抑制作用很弱。此外，氟戊肼胺在抗利血平作用方面几无活性，在拮抗四苯嗪诱发的小鼠睑下垂方面比其它三环类抗抑郁药弱9~130倍。氟戊肼胺可消除利血平诱发的小鼠低温，但所需剂量则比三环类药物高得多。

氟戊肼胺和三环类抗抑郁药在临床上都具有抗抑郁作用，但上述事实表明两者的作用机理不同。三环类药物虽然有抑制摄取5-HT的作用，但抑制摄取NA的作用更强，且有抗胆碱作用，而氟戊肼胺的抗抑郁作用主要是抑制5-HT的摄取，它缺乏中枢或外周的抗胆碱作用。

药代动力学及代谢途径：氟戊肼胺口服后吸收很快，于4~6小时达最高血药浓度，半衰期15小时左右，血浆蛋白结合率为77%，口服75mg后峰值为2.3~21.6ng/ml。

定量的药物——脑电图方法除用于确定脑电图变化的类型外，在确定抗抑郁剂的药代动力学和药效学之间的关系上亦有价值。根据这一方法发现氟戊肼胺的镇静作用远较丙咪嗪弱，它们的最大效应出现时间与血药最高浓度的时间相一致。

氟戊肼胺的代谢已在人和动物中进行过研究，用¹⁴C标记的氟戊肼胺并通过高压液相色谱法和薄层色谱法确定了尿中的代谢产物。用气相色谱法测定血浆中的浓度。氟戊肼胺有二条主要代谢途径：一条是除去甲氧基后，氧化成羧酸，这是尿中的主要代谢产物；另一重要途径是由氧化脱氨基作用经醇形成羧酸，并有少量相应的肼类形成，此代谢产物可能进一步氧化分解。

人口服氟戊肼胺后，可从尿中检出九种代谢产物，它们占尿中排泄产物的85%。研

究其中两种主要代谢产物对5-HT和NA摄取过程的抑制作用，结果表明它们对NA摄取过程均无作用，而羧酸代谢物对5-HT摄取过程则表现微弱的作用，可以认为氟戊肼胺的抗抑郁作用是由于母体化合物的作用。

Roos对三环类抗抑郁药的心血管效应作了较详细的介绍，并与本品进行比较。三环类药物对心脏有较明显的影响，部分病人可出现心率加快、体位性低血压、心室间的传导时间和QT间隔稍有延长。但病人有严重的心脏病时，可导致心脏传导阻滞、室性心律失常和心室收缩力下降等，这些副作用与三环类药物的抗胆碱作用及奎尼丁样作用有关。氟戊肼胺除有时引起心率减慢外（无临床症状），对心脏无不良影响。

现将三环类药物和氟戊肼胺的药理性质比较如下：

特 性	三环类 药 物	氟 戊 肼 胺
抗胆碱能活性	+	0
NA再摄取的抑制	+	0
5-HT再摄取的抑制	+ / -	+
α-肾上腺素能受体阻滞作用	+	0
奎尼丁样作用	+	0

从上表可以看出，氟戊肼胺的主要药理特性为抑制5-HT摄取，而三环类药物除对5-HT摄取有抑制作用外，还对NA摄取、胆碱能活性等有较显著的影响。这两类药物在副作用上的差异与其不同的药理特性密切相关。

临床试用：Guelfi用氟戊肼胺治疗151例的早期抑制症，每日最大剂量为300mg，同时以丙咪嗪进行对照，后者每日最大剂量为200mg，经四周治疗，两组病人都取得了满意的效果，氟戊肼胺组有67.2%的患者，丙咪嗪组有62.1%的患者得到了改善。Wilde等用双盲随机化研究，比较氟戊肼胺和氯丙咪嗪的治疗效果，一项研究是每日单次

给药, 氟戊肟胺的剂量为100~300mg, 氯丙咪嗪为50~150mg, 治疗43例门诊病人。另一项研究的用药方案是氟戊肟胺和氯丙咪嗪两者每日100~300mg, 分三次服, 治疗30例住院病人。治疗四周后, 每日一次者氟戊肟胺的平均有效率为61.4%、氯丙咪嗪为65.3%。每日三次者氟戊肟胺的平均有效率为72.9%、氯丙咪嗪组为62.1%。Itil等的双盲安慰剂对照研究为22例服氟戊肟胺, 每日平均剂量101mg, 25例服丙咪嗪, 每日平均剂量127mg, 22例使用安慰剂。治疗28天后, 用Hamilton等级标准和临床综合效果标准进行衡量, 氟戊肟胺和丙咪嗪的疗效同安慰剂相比, 都有统计学上显著的改善。

上述几项临床观察都证实氟戊肟胺对治疗抑郁症有良好的效果, 其疗效与目前治疗抑郁症的主要药物丙咪嗪及氯丙咪嗪不相上下, 而其优点是耐受性好, 副作用少, 比较安全, 有可能成为治疗抑郁症的主要药物之一。当然以上所述的仅是初步的科研和临床资料, 详细的治疗效果尚有待进一步探讨。

[British J. of Clinical Pharmacology 《英国临床药理学杂志》 Volume 15, Supplement 3, 1983 (英文)]

倪立节译 钱定华 芮耀诚审阅

· 药物互相作用文摘 ·

哌唑嗪与心得舒

哌唑嗪是一种有效的抗高血压药, 通常具有较好的耐受性。但该药偶尔出现一个问题, 即可观察到首次剂量后效应增强。据认为, 当本品与 β -阻断剂合用后, 这种首次剂量现象发生更频繁。现已研究了这种可能性。

将高血压病人分为三组进行研究, 一组仅应用一次, 一组连续应用哌唑嗪, 第三组是哌唑嗪与心得舒联合应用。

结果发现, 连续单用哌唑嗪组及与心得舒联合用药组的病人, 在治疗期间可见血压下降。哌唑嗪首次低剂量(0.5mg)所引起的血压下降, 比连续治疗两周后达到稳态时所用同等剂量哌唑嗪产生的效应更为显著。6例应用心得舒的病人中有3例在给予哌唑嗪(0.5mg)时发生首次剂量症状, 血压显著下降。

作者的结论是“哌唑嗪剂量的抗高血压效应似

乎更为显著, 若与 β -阻断剂(心得舒)合用, 有时发生急剧性变化”。认为给已用 β -阻断剂的病人应用哌唑嗪时, 起初最好用较通常0.5mg更小的剂量, 尤其是对那些应避免血压显著下降的病人。并应告诫此类病人因首次剂量效应所带来的危险, 避免联合用药。

这种相互作用的机理虽已研究, 但仍不清楚。可以肯定, 两种药物对其吸收、分布和排泄均无相互影响, 因而这种相互作用与药物动力学改变无关。值得注意的是, 当持续应用哌唑嗪治疗的病人, 应用心得舒首次剂量时, 血压并不发生十分明显的下降。

[AJP 《澳大利亚药理学杂志》, 64 (759): 422, 1983 (英文)]

苏开仲译 戴诗文校