

第二十一章 第二节 钙拮抗药的作用与临床应用  
药师资格考试 PDF 转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

[https://www.100test.com/kao\\_ti2020/565/2021\\_2022\\_\\_E7\\_AC\\_AC\\_E4\\_BA\\_8C\\_E5\\_8D\\_81\\_E4\\_c23\\_565236.htm](https://www.100test.com/kao_ti2020/565/2021_2022__E7_AC_AC_E4_BA_8C_E5_8D_81_E4_c23_565236.htm) 一、药理作用

鉴于Ca<sup>2+</sup>对细胞多种生化、生理反应的影响，理论上预计钙拮抗药应有广泛的药理作用。然现有的钙拮抗药却主要作用于心血管系统而对其他组织细胞影响较小，这可能与心血管系统细胞膜上L型钙通道密度较高有关。钙拮抗药由于阻滞Ca<sup>2+</sup>的内流，使细胞内Ca<sup>2+</sup>量减少，从而引起各种作用。1.对心肌的作用（1）负性肌力作用：钙拮抗药使心肌细胞内Ca<sup>2+</sup>量减少，因而呈现负性肌力作用。它可在不影响兴奋除极的情况下，明显降低心肌收缩性，这就是兴奋-收缩脱耦联

（excitation-contraction decoupling）。钙拮抗药还能舒张血管降低血压，继而使整体动物中交感神经活性反射性增高，抵消部分负性肌力作用。硝苯地平的这一作用明显，可能超过其负性肌力作用而表现为轻微的正性肌力作用。收缩性减弱可使心氧耗量相应减少，又由于血管舒张，使心后负荷降低，耗氧量也将进一步减少。（2）负性频率和负性传导作用：窦房结和房室结等慢反应细胞的0相除极和4相缓慢除极都是Ca<sup>2+</sup>内流所引起的，所以它们的传导速度和自律性就由Ca<sup>2+</sup>内流所决定，因此钙拮抗药能减慢房室结的传导速度，延长其有效不应期，可使折返激动消失，用于治疗阵发性室上性心动过速。钙拮抗药对窦房结则能降低自律性，从而减慢心率。这种负性频率作用在整体动物中也可被交感神经活性的反射性增高所部分抵消，所以钙拮抗药治疗窦性心动过速的疗效欠佳，硝苯地平更差。（3）心肌缺血时的保护作用：缺

血时，心细胞的能量代谢出现障碍，渐趋耗竭，使心细胞各项功能衰退。由于钠泵、钙泵抑制及钙的被动转运加强，乃使细胞内钙积储，形成“钙超负荷”，最终引起细胞坏死。钙拮抗药可减少细胞内钙量，避免细胞坏死，起到保护作用。

2.对血管的作用血管平滑肌细胞的收缩也受细胞内Ca<sup>2+</sup>量的调控，其细胞内Ca<sup>2+</sup>量主要来自经钙通道而内流者。细胞内Ca<sup>2+</sup>量多，将通过钙调蛋白激活肌凝蛋白轻链激酶（MLCK），后者催化肌凝蛋白轻链的磷酸化，继而触发肌纤、肌凝蛋白的相互作用而引起收缩。钙拮抗药阻滞Ca<sup>2+</sup>的内流，能明显舒张血管，主要舒张动脉，对静脉影响较小。动脉中又以冠状血管较为敏感，能舒张大的输送血管和小的阻力血管，增加冠脉流量及侧枝循环量，治疗心绞痛有效。脑血管也较敏感，尼莫地平和氟桂嗪舒张脑血管作用较强，能增加脑血流量。钙拮抗药也舒张外周血管，解其痉挛，可用于治疗外周血管痉挛性疾病如雷诺病

3.对其他平滑肌的作用在其他平滑肌中，钙拮抗药对支气管平滑肌的松弛作用较为明显，较大剂量也能松弛胃肠道、输尿管及子宫平滑肌。钙拮抗药治疗或防止哮喘有效，此时，除松弛支气管平滑肌外，还能减少组胺的释放和白三烯D<sub>4</sub>的合成，又有减少粘液分泌的作用。

4.改善组织血流的作用钙拮抗药通过对血小板和红细胞的影响而改善组织血流。（1）抑制血小板聚集：Ca<sup>2+</sup>促使血小板第一时相的可逆性聚集和第二时相的不可逆性聚集。因此钙拮抗药能抑制血小板聚集。（2）增加红细胞变形能力，降低血液滞度：正常时红细胞有良好的变形能力，能缩短其直径而顺利通过毛细血管，保持正常血液粘滞度。当红细胞内Ca<sup>2+</sup>增多，其变形能力降低，血粘滞度增高，易引起组织

血流障碍。钙拮抗药减少红细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 量，即能降低血粘滞度。

5.其他作用

(1) 抗动脉粥样硬化作用：钙拮抗药能防止实验性动脉粥样硬化的发生，这一作用与多种效应有关，如减少细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 的超负荷；抑制血小板聚集；减少血管痉挛收缩或舒张血管；抑制血管壁肥厚增殖，特别是对血管平滑肌细胞的增殖。

(2) 抑制内分泌腺的作用：较大剂量的钙拮抗药能抑制多种内分泌功能，如脑垂体后叶分泌催产素、加压素；垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素、促性腺激素、促甲状腺激素；胰素及醛固酮的分泌。此外，还能抑制交感神经末梢对去甲肾上腺素的释放，表现出微弱的非特异性抗交感作用。

二、作用方式

各类钙拮抗药作用略有差异，各有侧重面，不能用统一的构效关系或一种机制来解释其作用。兹介绍与作用方式有关的几个问题。

1.钙通道的三种功能状态

电压门控性钙通道受电压调控，在不同电压影响下，通道发生构象变化而表现出不同功能状态。一般设想它有双重门控系统即激活门与失活门，并有三种功能状态即静息态，开放态和失活态（图21-3）。静息态时通道关闭， $\text{Ca}^{2+}$ 不能通过，通道的激活门关闭而失活门打开，此时，通道小孔被激活门所闭。细胞兴奋除极时通道转为开放态， $\text{Ca}^{2+}$ 内流，此时，激活门开放，失活门由开放而缓慢趋于关闭，通道小孔开放。随后是失活态，通道关闭， $\text{Ca}^{2+}$ 不能通过，此时，失活门关闭，激活门由开放而趋于关闭，小孔为失活门所闭。失活是恢复过程，经静息态为下次除极后的开放作好准备。一般，钙拮抗药与静息态的亲合性较低，而对其他状态作用较显著，如维拉帕米作用于开放态，地尔硫卓作用于失活态，硝苯地平则主要作用于失活态。

2.频率依赖性

电压门控钙通道的功能

和药物对它的作用深受电压的影响，这称“电压依赖性”。此外，药物的作用还呈“频率或使用依赖性”，即通道开放愈频繁，药物的阻滞作用愈强。这样，药物对高频除极的细胞更为有效，治疗频率较高的室上性心动过速就远比治疗频率较低的室性心动过速更为有效。各类钙拮抗药的“频率依赖性”程度不一，维拉帕米和地尔硫有明显的“频率依赖性”，而硝苯地平则无。

3.受体间的相互影响 三类钙拮抗药的受体，即它们在钙通道  $\alpha_1$ 亚单位的结合部位已如前述。这几类受体在钙通道中又相互作用而影响各自对钙拮抗药的亲和力，例如，二氢吡啶受体或地尔硫受体各被药物占领后，都会提高另一方对药物的亲和力。又如维拉帕米受体被占领后，就会减弱另二类受体对药物的亲和力。反之，另二类受体被占领，也将减弱维帕米受体对药的亲和力。钙通道中药物受体的发现可提示钙拮抗药的作用不是简单的药物分子阻塞通道，而是经通道蛋白构象改变而发生的。又提示体内可能有内源性激动物或阻滞物存在，调控着钙通道。

三、药物体内过程钙拮抗药化学结构各异，其体内过程既有差异也有共性。三种重要药物口服吸收都较完全，蛋白结合率高，代谢较多。硝苯地平生物利用度高，维拉帕米利用度低，因其首关消除效应较强。维拉帕米在肝中先经N-脱甲基成去甲维拉帕米，仍有拮抗钙作用，后经O-脱甲基及链解裂而失去活性。地尔硫先脱乙酰基成有活性的代谢产物，后继续代谢成失效物。兹将三种重要钙拮抗药的药代动力学参数列表于下。

表21-3 三种钙拮抗药的药物代谢动力学参数

维拉帕米	硝苯地平	地尔硫
口服吸收率 (%)	gt.90	lt.30
达峰效时间 (分)	lt.30	iv 5
口服 (小时)	3~5	1~2
治疗血药浓度 (ng/ml)	0.5	

) 30 ~ 300 25 ~ 100 50 ~ 200 蛋白结合率 (%) 90 90 85 消  
除t<sub>1/2</sub> (小时) 8 5 5 代谢部位及产物 肝.有活性代谢物 肝.无效  
代谢物 肝.有活性代谢物 首关消除效应 (%) 85 20 ~ 30 90 分  
布容积 (L/kg) 6.1 1.3 5.3 排泄 (%) 消化道 15 10 60 肾 70 90

30 四、临床应用钙拮抗药的临床应用主要是防治心血管系统疾病，近年也试用于其他系统疾病。1.心绞痛 钙拮抗药对各型心绞痛都有不同程度的疗效。(1)变异型心绞痛：常在休息时如夜间或早晨发作，由冠状动脉痉挛所引起。钙拮抗药是治疗的首选药物，三种主要药物都能收到良好效果，三者疗效基本相等。(2)稳定型(劳累型)心绞痛：常见于冠状动脉粥样硬化患者，休息时并无症状，此时心血液供求关系是平衡的。劳累时心做功增加，血液供不应求，导致心绞痛发作。钙拮抗药通过舒张冠脉，减慢心率，降低血压及心收缩性而发挥治疗效果。维拉帕米的负性肌力、频率作用较显，地尔硫降低血压、减慢心率较强，二药都可应用。硝苯地平降低后负荷较明显，其反射性加快心率的作用可能诱发心绞痛，幸长期给药时未见此不良反应。(3)不稳定型心绞痛：较为严重，昼夜都可发作，由动脉粥样硬化斑块形成或破裂及冠脉张力增高所引起。维拉帕米和地尔硫疗效较好，硝苯地平宜与 $\beta$ -受体阻断药合用。2.心律失常钙拮抗药治疗室上性心动过速及后除极触发活动所致的心律失常有良好效果。三类钙拮抗药减慢心率的作用程度有差异。维拉帕米和地尔硫减慢心率作用较明显。硝苯地平较差，甚至反射性加速心率，因此它不用于治疗心律失常。对阵发性室上性心动过速，静脉注射维拉帕米或地尔硫可迅速中止发作，口服则可预防发作。二药对房室结的减慢传导和延长不应期的作用可

以取消折返激动，使由折返所引起的阵发性室上性心动过速有90%以上转复为窦性节律，合用 $\beta$ -受体阻断药还可维持此效。房颤时静脉注射二药能抑制房室传导而减少冲动下达心室，控制心室频率；并使少数新发病者转复为窦性节律。地尔硫合用地高辛控制房颤时的心室频率效果最好。

3.高血压 高血压时血管平滑肌细胞的 $Ca^{2+}$ 内流有所增加，因此钙拮抗药治疗有效。三类钙拮抗药都可应用。硝苯地平控制严重高血压效果较好，用药中并不伴发显著的反射性心动过速，也不引起体位性低血压。长期应用后，全身外周阻力下降30%~40%，肺循环阻力也下降。后一作用特别适合于并发心性哮喘的高血压危象患者。维拉帕米和地尔硫治疗轻、中度高血压有效，可以单用，也可与其他抗高血压药合用。单用时可使40%~45%原发性高血压患者的血压得到控制，对老年人疗效较好。二药常能增加心、脑、肾血流量，改善其功能，也适于治疗并发外周动脉阻塞性疾病的高血压。静脉注射可治疗高血压危象。

4.肥厚性心肌病 肥厚性心肌病时，心肌细胞内 $Ca^{2+}$ 量超负荷，因此钙拮抗药治疗有效。它能改进舒张功能。维拉帕米疗效较好，还能减轻左心室流出道狭窄。

。"#F8F8F8" 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 [www.100test.com](http://www.100test.com)