

离子通道概论及 钙通道阻滞药



第十七章

离子通道概论及钙通道阻滞药

01

一、离子通道概论

02

二、作用于离子通道的药物

03

三、钙通道阻滞药

第十七章 离子通道概论及钙通道阻滞药

重点难点

重点

1. 钙通道阻滞药代表药物名称。
2. 钙通道阻滞药的药理作用、临床应用、不良反应及用药监护。

难点

钙通道阻滞药的药理作用和临床应用。



第一节 离子通道概论

离子通道（ion channels）是细胞膜中的跨膜蛋白质分子，在脂质双分子层膜上构成具有高度选择性的亲水性孔道，对某些离子能选择通透，其功能是细胞生物电活动的基础。



第一节 离子通道概论

一、离子通道的特性

1. 离子选择性：

某一种离子只能通过与其相应的通道跨膜扩散。

2. 门控特性：

离子通道一般都具有相应的闸门，通道闸门的开启和关闭过程称为**门控**（gating）。



第一节 离子通道概论

二、离子通道的分类

- 1.电压门控离子通道（ voltage gated channels ）：即膜电压变化激活的离子通道。
- 2.配体门控离子通道（ ligand gated channels ）：由递质与通道蛋白分子上的结合位点相结合而开启。



第二节 作用于离子通道的药物

一、作用于钠通道的药物

作用于钠通道的药物主要是钠通道阻滞药，临床常用的有局部麻醉药，抗癫痫药和Ⅰ类抗心律失常药。临床上使用的Ⅰ类抗心律失常药为一类重要的作用于钠通道的抗心律失常药。



第二节 作用于离子通道的药物

二、作用于钾通道的药物

(一) 钾通道阻滞药 (potassium channel blockers, PCBs)

1. 选择性PCBs：主要有蜂毒明肽 (apamin) 可抑制平滑肌细胞、神经瘤细胞和肝细胞膜上的低电导钙激活的钾通道；北非蝎毒素 (charybdotoxin, CTX)、树眼镜蛇毒素 (dendrotoxin, DTX)，可选择性阻滞瞬间外向钾电流。
2. 非选择性PCBs：主要是四乙基铵 (tetraethylammonium, TEA) 和4-氨基吡啶 (4-aminopyridine, 4-AP)。
3. 磺酰脲类降糖药，如格列本脲 (glibenclamide) 选择性阻滞ATP敏感的钾通道。
4. 新III类抗心律失常药：如索他洛尔阻滞心肌钾通道，延长动作电位时程。



第二节 作用于离子通道的药物

(二) 钾通道开放药

钾通道开放药 (potassium channel openers, PCOs) 是选择性作用于钾通道, 增加细胞膜对钾离子的通透性, 促进钾离子外流的一类药物。目前合成的钾通道开放药 (PCOs) 都是作用于KATP通道的, 如克罗卡林 (cromakalim)。PCOs目前临床已用于高血压、心绞痛和心肌梗死等的治疗。



第三节 钙通道阻滞药

钙通道阻滞药（calcium channel blockers），又称钙拮抗药（calcium antagonists）是一类选择性阻滞钙通道，抑制细胞外 Ca^{2+} 内流，降低细胞内 Ca^{2+} 浓度的药物。



钙离子的主要生理作用

- (1) 心脏起搏
- (2) 心肌、血管平滑肌、骨骼肌等处的兴奋—收缩偶联
- (3) 神经递质的释放
- (4) 腺体分泌
- (5) 基因的表达

一、分类

根据药物对钙通道的
选择性分类

选择性

苯烷胺类，如维拉帕米

二氢吡啶类，如硝苯地平

苯并噻氮草类：地尔硫草

非选择性

主要有普尼拉明、氟桂利嗪等



二、体内过程

吸收

口服易吸收，首关消除明显，生物利用度较低

分布

分布广泛

代谢

肝代谢

排泄

肾排泄

三、药理作用

(一) 对心脏的作用

1. 负性肌力作用: 抑制兴奋—收缩偶联, 明显降低心肌收缩性, 扩张血管, 使心脏后负荷降低, 心肌耗氧量
2. 负性频率作用: 降低窦房结的自律性, 减慢心率。
3. 负性传导作用: 减慢房室结的传导速度, 延长有效不应期, 可消除折返激动,
4. 对缺血心肌的保护作用: 抑制 Ca^{2+} 内流, 减轻“钙超载”, 保护心肌细胞。

是此类药物治疗室上性心律失常的理论基础。





三、药理作用

(二) 对平滑肌的作用

1. 血管平滑肌：

冠脉：舒张大的输送血管和小的阻力血管，解除冠脉痉挛，
增加冠脉流量和侧支循环，使缺血区血流量增加。

脑血管：扩张脑血管，增加脑血流量，改善脑组织的缺血缺氧现象。

外周血管：扩张，解除外周血管痉挛。

2. 其他：支气管>胃肠,尿道,子宫



三、药理作用

（三）抗动脉粥样硬化（AS）的作用

机制：①减轻“钙超载”所致的动脉壁损伤。

②抑制平滑肌增殖和动脉基质蛋白合成，增加血管壁顺应性。

③抑制脂质过氧化，保护内皮细胞。

④硝苯地平使细胞内cAMP增加，提高溶酶体和胆固醇的水解活性，有助于动脉壁脂蛋白的代谢，从而降低细胞内胆固醇水平。



三、药理作用

（四）对红细胞的影响

通过抑制 Ca^{2+} 内流，增强红细胞的变形能力和稳定性，降低血液黏滞度。

（五）对血小板活化的抑制作用

钙通道阻滞药通过：①抑制 Ca^{2+} 内流，从而阻止血小板的聚集与活性产物的合成和释放；
②促进膜磷脂的合成，稳定血小板膜。

（六）对肾脏的影响

①扩张肾入球小动脉和出球小动脉，有效地降低肾血管阻力，增加肾血流量及肾小球滤过率，因而有不同程度的排钠利尿作用。

②抑制肾脏肥厚，特别是抑制肾小球系膜的增生，改善肾微循环。



**钙通道阻滞药对肾脏的保护作用
在高血压病和心功能不全伴有肾
功能障碍的治疗中具有重要意义。**



四、临床应用

可用于轻、中、重度高血压及高血压危象的治疗。

对高血压合并冠心病心肌缺血、外周血管病、哮喘及慢阻肺患者尤其适用。

(一) 高血压

高血压合并冠心病：**宜选硝苯地平**。

高血压伴脑血管病：**宜选尼莫地平**。

高血压伴快速性心律失常：**宜选维拉帕米**。

严重高血压：二氢吡啶类（硝苯地平，尼卡地平等）。

四、临床应用

(二) 心绞痛 { 变异性: 硝苯地平首选
稳定性: 均可
不稳定性: 维拉帕米、地尔硫草较好

(三) 心律失常 维拉帕米、地尔硫草对阵发性室上性心动过速及由后除极所致心律失常有效。

(四) 脑血管疾病 尼莫地平、氟桂嗪等对短暂性脑缺血、脑栓塞及脑血管痉挛, 以及预防和治疗蛛网膜下腔出血所致的脑血管痉挛疗效较好, 可减少神经后遗症及病死率。



五、不良反应及用药监护

不良反应

{ 一般：颜面潮红，头痛，眩晕，恶心，便秘。
严重：低血压，心动过缓，房室传阻。