

菲律宾、印度尼西亚、马来西亚、斯里兰卡和泰国等的首都，那就无需疟疾预防措施。

## 参考文献(4篇，略)

[Pharmacy international《国际药学》，2(8): II, 1981(英文)]

张 钧译 张紫洞校

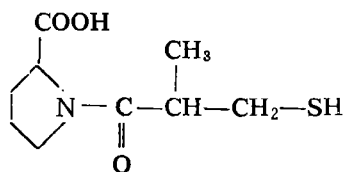
# 甲巯丙脯酸：血管紧张素转化酶抑制剂

Heinrich Koch (奥地利，维也纳大学药物化学研究所室主任)

肾素—血管紧张素系统在高血压发病机理中的复杂情况，现已为人们充分认识。从肾脏释放的肾素首先与血浆球蛋白成分(血管紧张素原)作用，产生血管紧张素 I (A I)，一种无活性的十肽化合物。后者主要在肺部，又经血管紧张素转化酶(ACE)的作用，转化为八肽血管紧张素 II (A II)，这是迄今所知最强效的内源性升压物质。血管紧张素 II 刺激肾上腺皮质分泌醛固酮，后者是一种引起钠和液体潴留并升高血压的类固醇激素。显然，业已受损的肾脏不能适当地调节这些相互联系的机制，而形成的高血压又进一步损伤肾脏，导致肾血管机能不全的继续加重的恶性循环。

甲巯丙脯酸(Captopril)这种新颖的药物，是以 ACE 的活性部分分子相似为基础而合理设计的结果。它是一种在体内、体外对 ACE 具有强效、特效的抑制剂，并被认为类似于 A I 的内源性物质，与 ACE 的活性部位结合，因而阻断了酶的作用，中断上述的恶性循环。按照这假设的作用机理，本品在治疗临床高血压和心力衰竭中代表了一种全新的治疗原则。

本品化学名为 N[(2S)-3-巯基-2-甲基丙酰基]-L-脯氨酸，从前采用代号为 SQ-14225，直到最近商品名称为‘Capoten’和‘Lopirin’。美国 Squibb 药厂研制的甲巯丙脯酸经口服用完全有效。对数种动物进行体内、体外的多次药理和生化研究，证实本品具有抗高血压作用。



除原发性醛固酮增多症外，本品对大多数类型的人类高血压有效。若伴用利尿剂治疗或限制饮食中钠的摄入，可获得更佳的降压效果。临床试验是在高肾素的、正常的和低肾素的病人以及在患有难治的或者不能耐受常规抗高血压治疗的高血压患者中进行的。治疗持续时间为一年或一年以上。剂量范围每天在 25~1000mg 之间，最佳维持剂量约为每天 100mg。

试验结果表明,大多数病人可得到适当的血压控制,但其中的一些人则需加用一种利尿剂才能达到完全的治疗效果。

对于患有慢性心力衰竭的病人,而用洋地黄甙类和利尿剂又难以奏效时,使用相当剂量的本品(25~100mg)就可引起动脉血压的降低、心率减慢、肺楔压(pulmonary wedge pressure)下降和全身血管阻力减小,然而心指数增高。对于那些长期治疗的病人,亦能保持有利的血液动力学的变化。

本品在人类高血压中,对钠和水排泄的作用是变动的,调查报告表明有增加、减少或不变的。钾的排泄和血浆浓度在多数病例中仍无改变。

虽然大多数病人对本品耐受良好,不过有些麻烦的副作用已见报道,例如皮疹或瘙痒,有时出现发热、粒细胞缺乏症、蛋白尿、味觉障碍以及胃功能下降等。本品在人类治疗中的最终地位主要取决于对其副作用报道的进一步澄清。

对健康志愿者经口服用<sup>35</sup>S标记的本品单次剂量100mg之后,研究该药物的处置(disposition)表明,在24小时的尿中,放射性的组成是58%的未变化的母体化合物,2%的甲硫丙脯酸二硫化物和40%的未确定的极性代谢产物。本品在血液中的平均生物利用度参数: $T_{max} = 0.95$ 小时,  $C_{max} = 0.85\mu\text{g/ml}$ ,  $AUC_{0-\infty} = 1.2\mu\text{g} \times \text{hml}^{-1}$ 。

总之,甲硫丙脯酸对多数类型的高血压,不失为一种有效的抗高血压药物。它对患有充血性心力衰竭的病人已产生值得鼓舞的改善。其主要的作用机理似乎是ACE的抑制。本品不是一种血管扩张剂,它对交感或副交感神经功能没有作用,不会干扰任何一种试验性的受体兴奋剂对受体的激活,也不会进入大脑。虽然ACE的抑制作用,对该药物怎样发挥它的心血管作用看来是一种简单而清楚的解释,但是实际上这种抑制的效果是复杂而令人惊奇的,而且还没有完全了解。不过,甲硫丙脯酸应当认为是一种新增的令人兴奋的治疗药物,而且将来会继续产生许多有益的结果。

## 参考文献(4篇,略)

[Pharmacy International《国际药学》,2(8):164,1981(英文)]

陈盛新译 张紫洞校