

# 第五节 NO供体药物

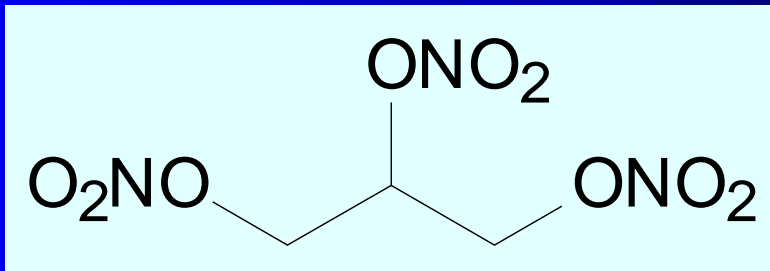
NO Donor Drugs

# NO供体药物

- 一氧化氮（NO）是一种重要的执行信使作用的分子
  - 八十年代中期发现确定

# 硝酸甘油的作用机制

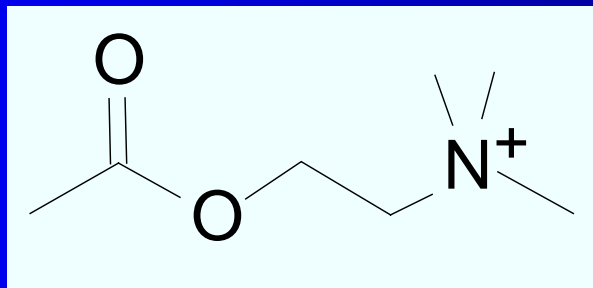
- 分解出一氧化氮 (NO)
- 扩张气管平滑肌
- 推测：
  - 许多内源性物质通过NO起作用
  - (穆拉德, 1977)



# 内皮舒张因子

- **乙酰胆碱**有时收缩血管，有时扩张血管？
  - --菲奇特戈猜想
- 在内皮完整的情况下，乙酰胆碱能扩张血管
- 未知的信号分子
  - 称内皮舒张因子（EDRF）

（菲奇特戈，1980）



# NO 即 内皮舒张因子

- NO ，是一种活性很强的物质，可以有效地扩张血管降低血压
  - （伊格纳罗，1986）

# NO的作用

- 18000篇论文研究NO（1993--1998）
- 在血管内皮细胞中存在一氧化氮合成酶（NOS）
- NO的重要性
  - 糖尿病、高血压、癌症、毒瘾、中风、肠炎、学习障碍、休克、晒伤、厌食...

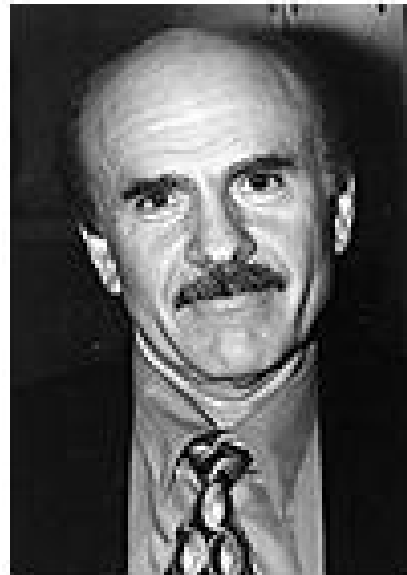


## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998

"for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system"



**Robert F.  
Furchgott**

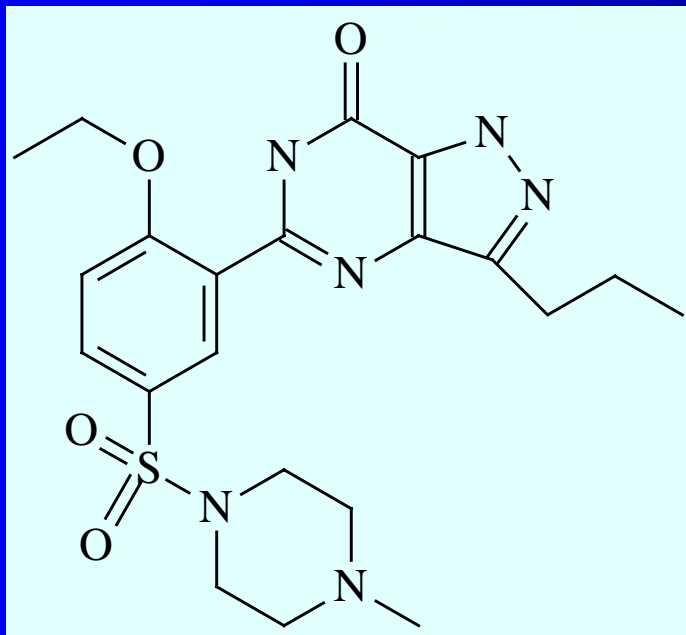


**Louis J. Ignarro**



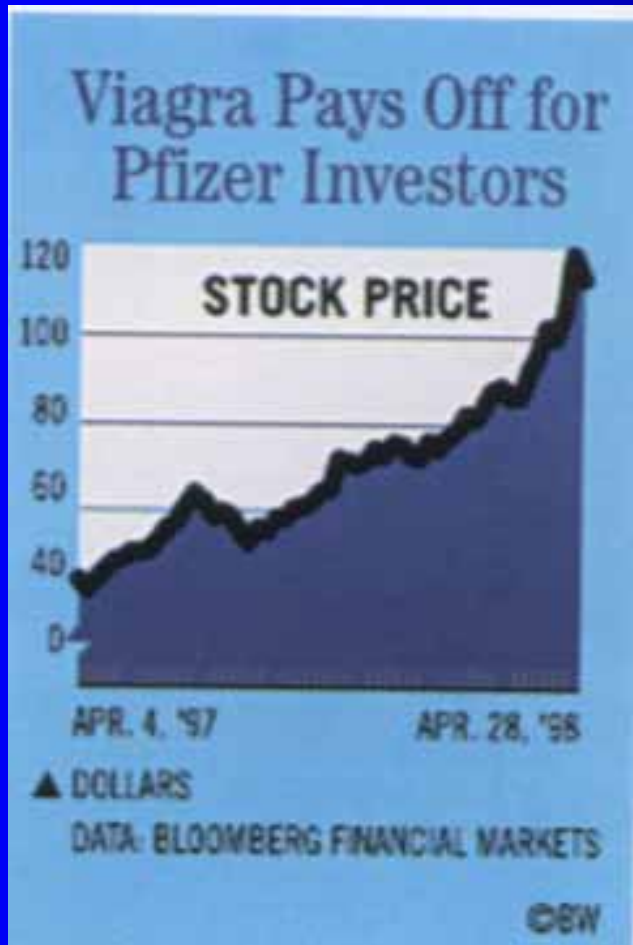
**Ferid Murad**

# VIAGRA





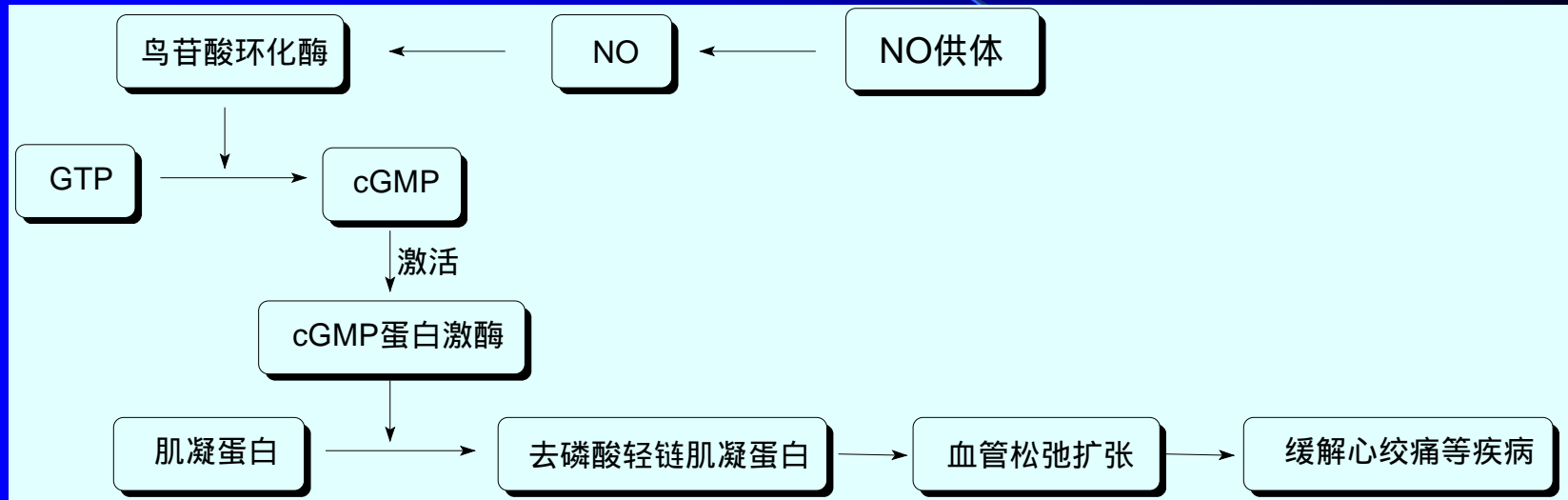
# 创新与制药



不断地发现，  
开发新药，并把  
他们商业化，这  
就是辉瑞赖以生  
存发展的生命之  
泉

威廉.斯蒂尔  
辉瑞执行总裁

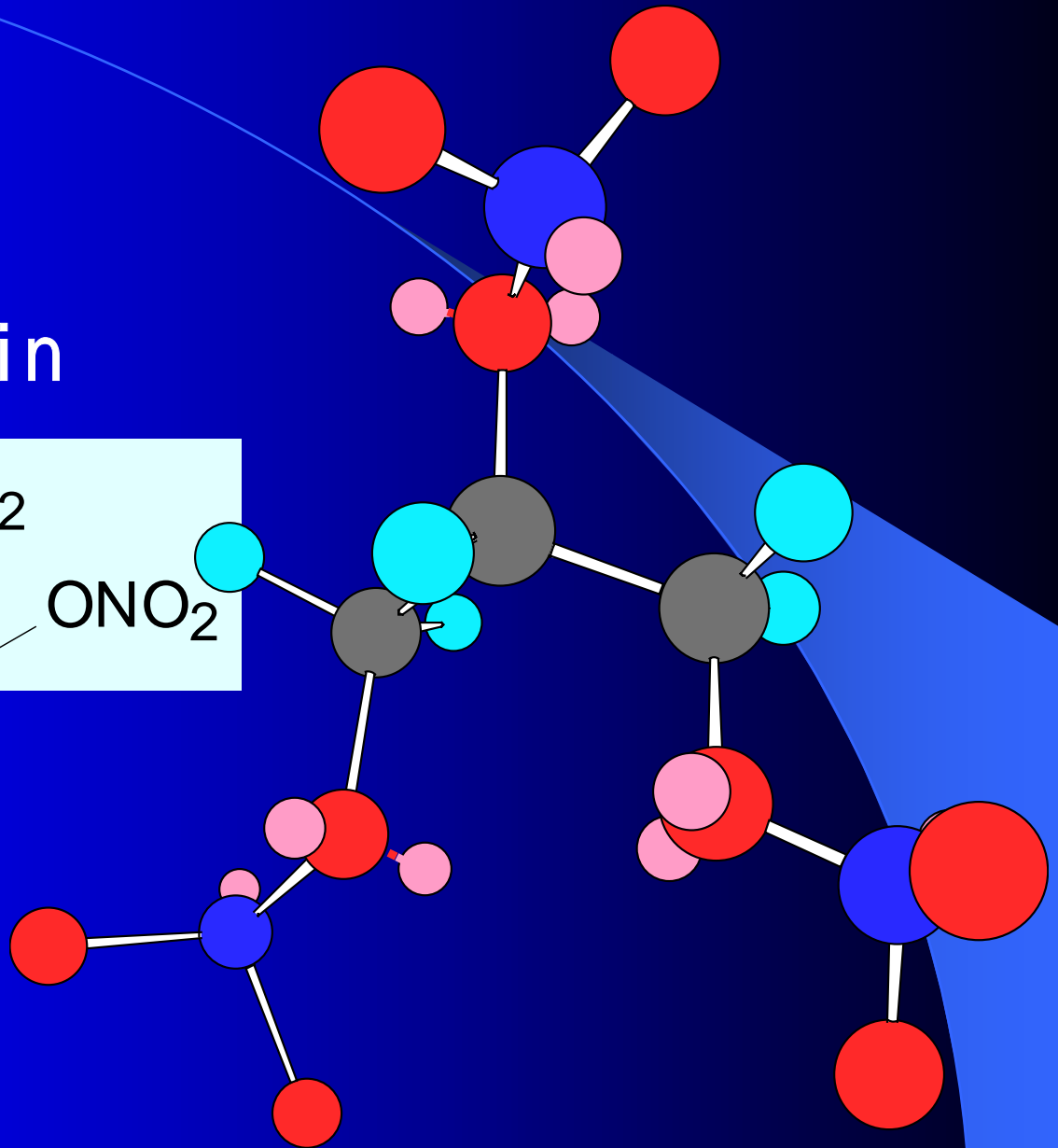
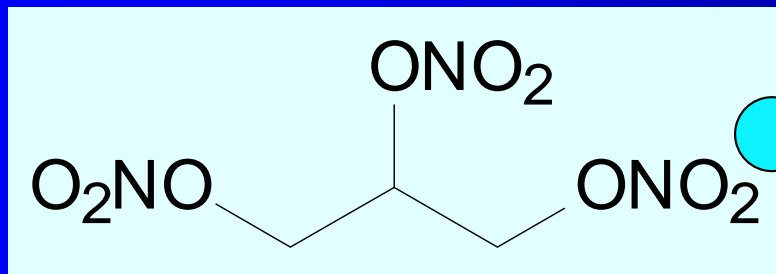
# NO供体药作用机制



- NO供体药物在一定条件下释放得到外源性NO分子
- 为治疗心绞痛的主要药物

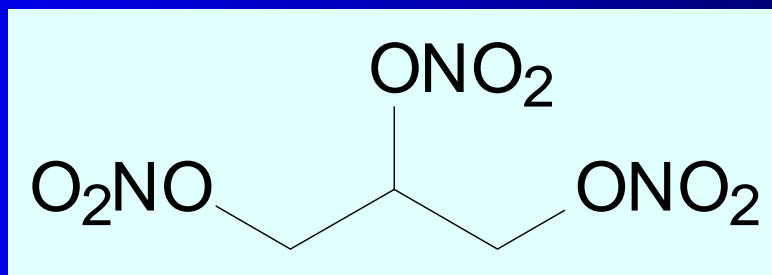
# 硝酸甘油

- Nitroglycerin



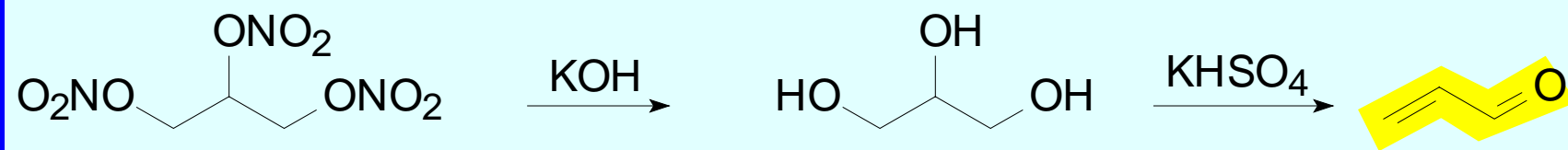
# 理化性质

- 在中性和弱酸性条件下相对稳定
- 在碱性条件下迅速水解
  - 其产物分别为醇、烯类化合物和醛

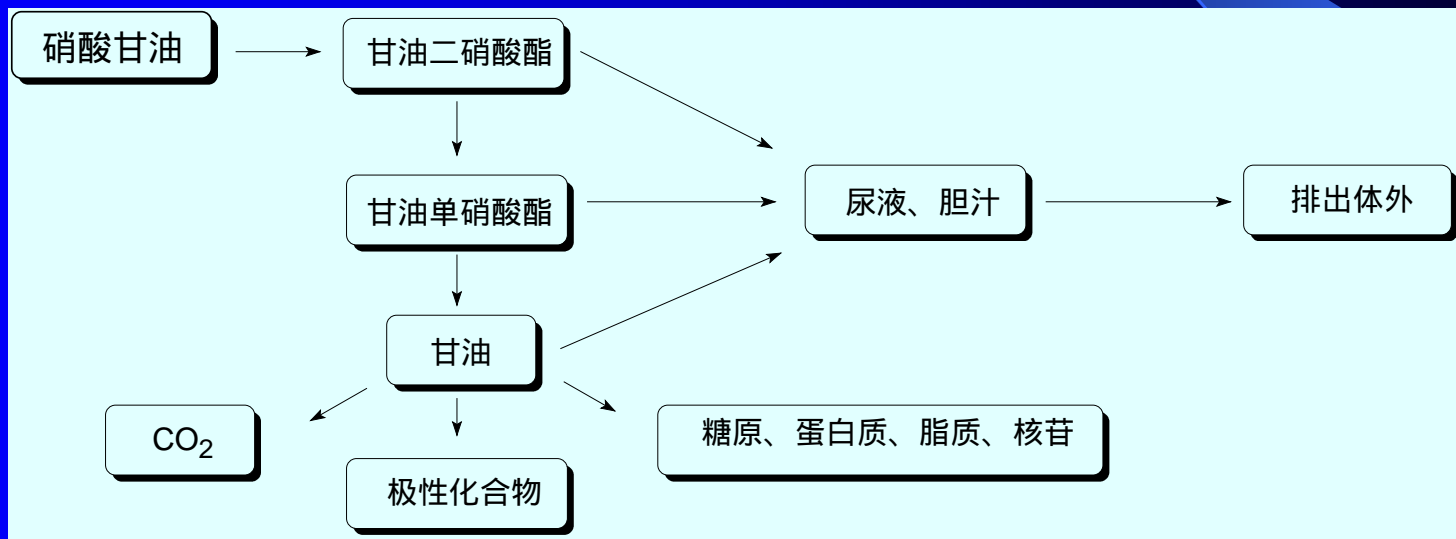


# 鉴定反应

- 加入KOH试液加热生成**甘油**，加入硫酸氢钾加热生成恶臭的**丙烯醛**气体

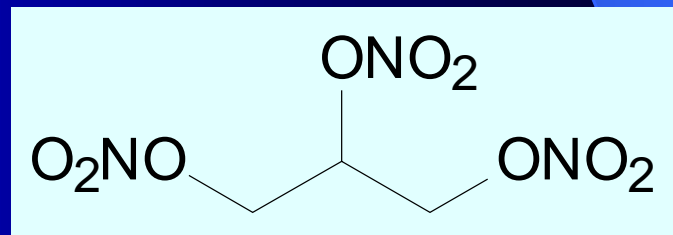


# 体内代谢



# 临床应用

- 治疗心绞痛
- 也能治疗哮喘、胃肠道痉挛
  - 但这种情况并不多见
  - 能引起偏头痛
- 药物代谢动力学特点
  - 吸收快，起效快

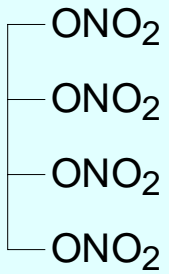


# 有机硝酸酯类

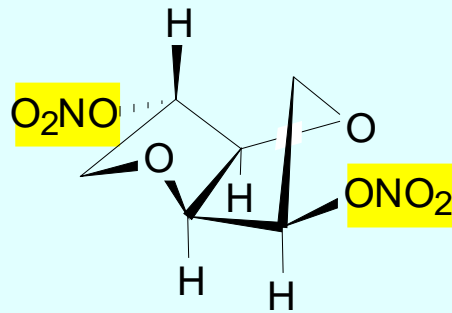
- 经典的血管扩张剂
  - 包括有机硝酸酯类和有机亚硝酸酯类
  - 亚硝酸硫醇酯等
- 早在1867年，亚硝酸异戊酯先引入临床
- 需吸入给药，副作用较大



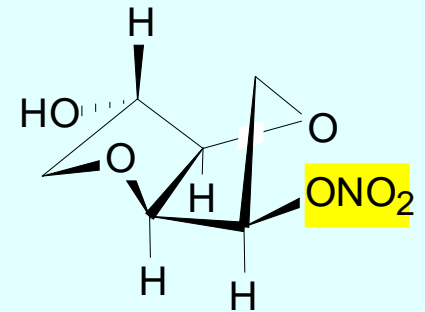
# 其他甘油酯药物



Erythritol Tertanitrate



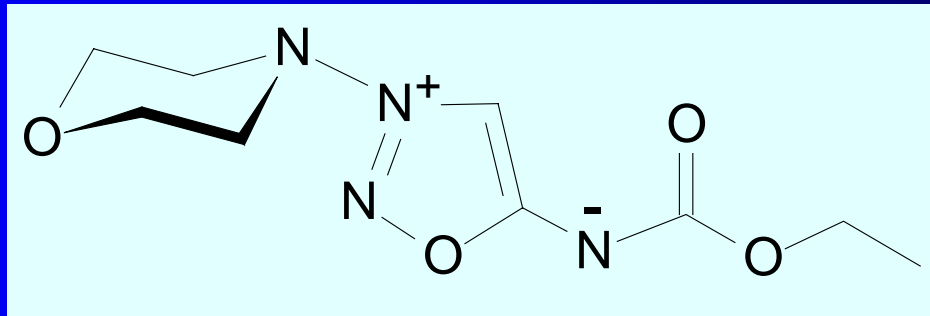
Isosorbide Dinitrate



Isosorbide Mononitrate

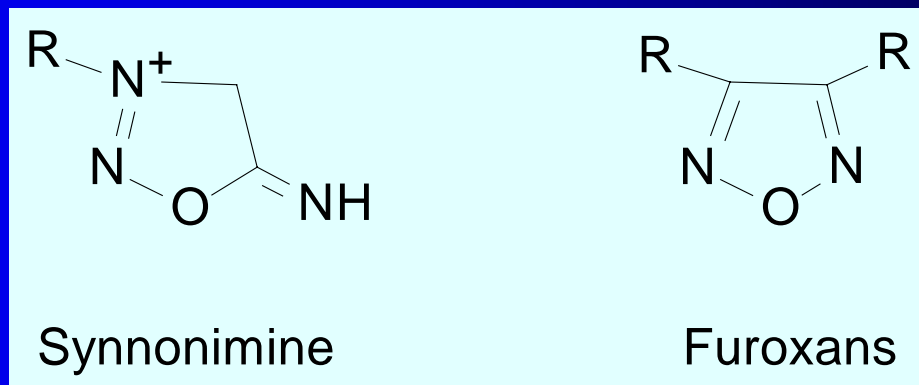
# 吗多明

- Molstdomine



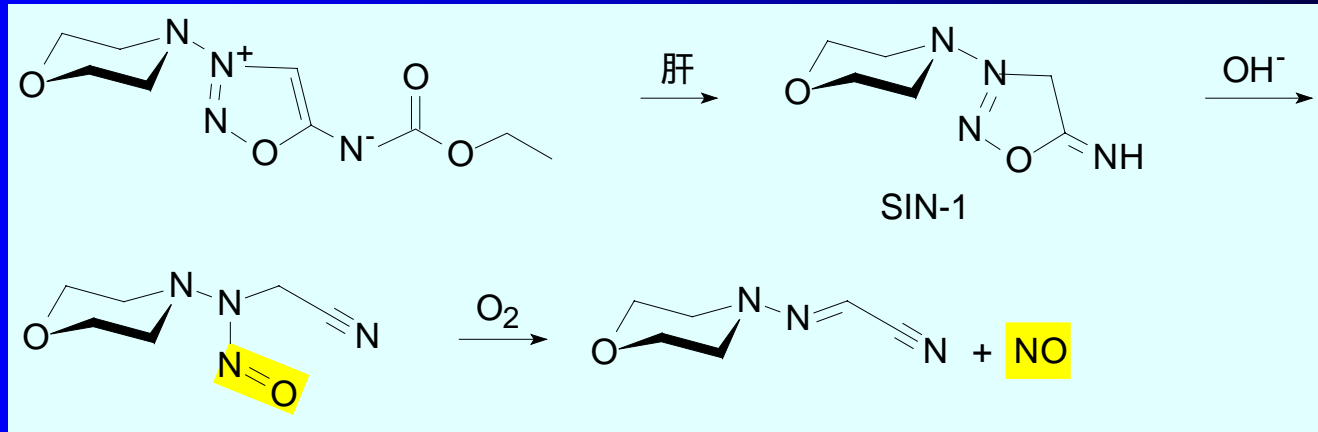
# 结构特点

- Molst domine的化学结构为
  - 斯德酮亚胺 (sydnimine)
  - 1, 2, 3-恶二唑的衍生物



# 体内代谢

- 在肝脏内代谢生成SIN-1
- 然后经碱催化与分子氧反应
- 自发释放出NO分子

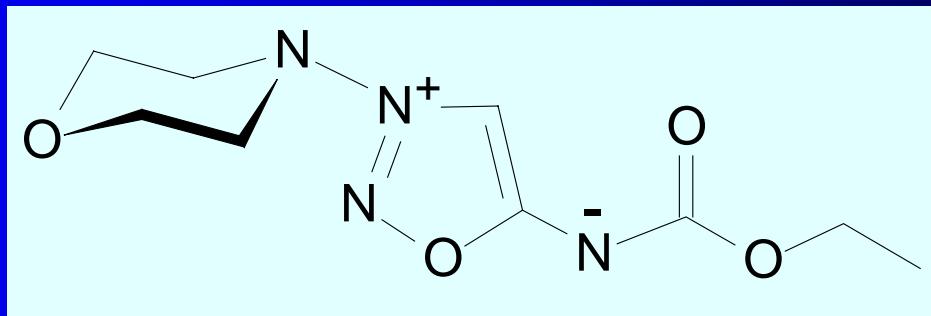


# 作用

- Molstdomine具 扩张血管 作用
  - 能轻度降低血压，减少心脏血流量，减轻心脏负荷
  - 扩张冠状动脉改善心肌血液循环，增加运动耐受量
  - 作用迅速且持久
- 舌下给药后2~4min即可起效
- 持续有效时间为6~7hr，
- 疗效可靠，首过效应较低

# 作用

- 比Nitroglycerin作用优越
  - 无头痛、眩晕等中枢副作用
- Molstomine还有抗血小板聚集的作用
  - 可预防血栓的形成



# 硝普钠

- Sodium Nitroprusside
  - 为络合物，容易水解
  - 释放出NO



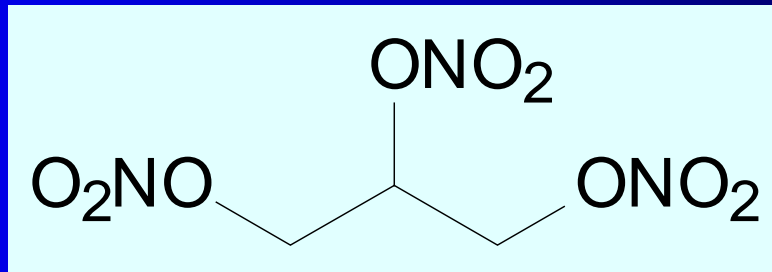


金雀花



# 主要学习内容

- 重点药物
  - 硝酸甘油
- NO供体药物的作用机制



- 谢谢！