

降钙素基因相关肽与偏头痛三叉神经血管系统机制的关系

刘顶鼎, 郭建生* (湖南中医药大学, 长沙 410208)

摘要: 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是目前已知的体内作用最强的内源性舒血管活性肽。近年来 CGRP 已成为国内外偏头痛治疗领域的研究热点, 大量文献显示其在偏头痛三叉神经血管系统(trigeminal vascular system, TGVS)中发挥重要作用, 甚至有的研究者认为抑制 CGRP 的释放和 CGRP 受体的活性是偏头痛治疗的关键切入点。由此, 本文通过综述国内外关于 CGRP 及偏头痛三叉神经血管系统机制文献, 以期能阐明偏头痛发作中 CGRP 的作用, 为基于 CGRP 的已有治疗药物和新的偏头痛治疗药物提供理论支持。

关键词: 偏头痛; CGRP; 三叉神经血管系统

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)03-0381-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.030

Correlation Between Calcitonin Gene-related Peptide and Trigeminal Vascular System in Migraine

LIU Dingding, GUO Jiansheng* (Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

ABSTRACT: Calcitonin gene related peptide(Calcitonin gene-related peptide, CGRP) is currently known as the strongest endogenous active peptide of diastolic blood vessels in the body. In recent years, CGRP has become a hot research topic in the field of treating migraine at home and abroad. A large number of literature shows that the trigeminal vascular system(TGVS) plays an important role in migraine. Even some researchers pointed that inhibiting the release of CGRP and the activity of CGRP receptor is the key point of migraine treatment. In order to clarify the role of CGRP in migraine attack and to provide theoretical support for existing drugs and developing new migraine drug treatment, the paper reviews the domestic and foreign literature about CGRP and mechanism of migraine trigeminal vascular system.

KEY WORDS: migraine; calcitonin gene-related peptide; trigeminal vascular system

偏头痛(migraine, MIG)是一种临床常见的神经血管紊乱性疾病, 具有反复发作的特点。临床主要表现为单侧或双侧额部、颞部或半侧头部的搏动性疼痛, 常持续 4~72 h, 有时伴有恶心、呕吐、畏光等症状。偏头痛年患病率女性为 3.3%~32.6%, 男性为 0.7%~16.1%^[1]。世界卫生组织已将重度偏头痛列为最致残的慢性疾病, 类同于痴呆、四肢瘫痪和严重精神病^[2]。因此, 深入研究偏头痛的发病机制, 制定防治策略, 意义重大。

1 偏头痛发病机制

偏头痛是一种多因素疾病, 其病因十分复杂, 发病机制迄今尚未完全清楚, 可能与遗传、内分泌、血管因素、神经递质、免疫等相关。主要存在以下几种学说: 血管源学说^[3], 神经源学说^[4], 三叉神经血管反射学说^[5-6], 皮层扩散性抑制

(cortical spreading depression, CSD)学说^[7-9], 遗传因素致痛假说^[10-12], 脑的兴奋性假说^[13], 多种生化因素致痛假说^[14-16]及免疫因素^[17]等。但目前很多学者质疑血管因素在偏头痛发生过程中的因果问题, 认为偏头痛不主要是血管因素^[18], 因此随着多年来的深入研究, 血管学说已基本被淘汰。

至今较为公认和完善的偏头痛发病机制学说是 CSD 学说和三叉神经血管反射学说, 即: 当机体受到各种体内内外诱发因素刺激时, 皮层及脑干的偏头痛启动点被触发, 引起 CSD, 出现先兆; CSD 向下激活三叉神经血管系统, 此系统涉及脑膜血管异常扩张、血管活性肽释放引起神经源性炎症以及中枢致敏, 这些伤害性刺激沿着痛觉传导系统逐级上传到中枢产生头痛感觉, 其中神经源性炎症是关键环节^[7,19]。

基金项目: 湖南省高校创新平台开发基金项目(11K048); 湖南省研究生科研创新项目(CX2013B329)

作者简介: 刘顶鼎, 女, 博士生 Tel: (0731)88458239

E-mail: 249000559@qq.com

*通信作者: 郭建生, 男, 硕士, 教授, 博导

Tel:

(0731)88458239 E-mail: gjs7878@163.com

2 偏头痛中的降钙素基因相关肽

降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是迄今已知最强大的血管舒张肽,在疼痛感觉和调控中也有重要作用。近年来大量研究证实,它在神经性炎症、偏头痛、热伤害、休克、怀孕和更年期、高血压、心力衰竭(作为一种心脏保护剂)中已显示其生理的和(或)病理的作用^[20]。其在偏头痛的三叉神经血管系统激活后三叉神经末梢释放出来的神经血管活性肽中,发挥最为重要的作用。

一般认为,在偏头痛中,CGRP受体基本上包括以下3个部分:①1个G蛋白偶联受体,即降钙素受体样受体(calcitonin receptor-like receptor,简称CRLR或CLR),是基本的受体蛋白;②1个辅助蛋白,即受体活性修饰蛋白1(receptor activity-modifying protein 1,简称RAMP1);③1个胞内蛋白,即受体成分蛋白(receptor component protein,简称RCP),共3个功能蛋白分子一起组成的1个功能完整的CGRP受体蛋白^[21]。在延髓三叉神经脊束核水平,CGRP及其受体CLR和RAMP1主要分布于TNC背外侧的浅层,即延髓或高颈髓(C1-C2)背角I、II板层,其分布在形态上形成所谓的“肾小球样结构”^[22]。

多项临床研究证实,在偏头痛的发作中,随着血浆中CGRP水平增高,偏头痛的强度和持续时间均与血浆CGRP水平呈正相关^[23];静脉给予偏头痛患者CGRP,可以诱发其偏头痛样头痛发作^[24];Goadsby等^[25]发现在偏头痛发作时,患者颈外静脉中CGRP含量增加,但肘静脉中无明显增加,说明偏头痛发作时颅内CGRP的释放增加。动物研究发现,三叉神经活化释放的CGRP可引起脑及脑膜血管扩张、肥大细胞释放炎症介质、颅内血管伤害性信息传递至中枢^[26]。

3 偏头痛三叉神经血管系统

三叉神经血管系统主要由硬脑膜、颅内动脉、静脉窦、血管周围的三叉神经纤维、三叉神经节(trigeminal ganglion, TG)、三叉神经脊束核尾(trigeminal nucleus caudalis, TNC)、高颈髓(C1-C2)背侧核、中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)、中脑导水管周围灰质(peduncular grey, PAG)、皮层、丘脑、下丘脑等部位组成,其中TNC和C1-C2背侧核统称为三叉神经颈髓复合体(trigeminocervical complex, TCC)^[27]。

在偏头痛中,三叉神经血管系统激活后,三叉神经末梢释放出多种具有促炎作用、血管活性作用及致痛作用的神经递质,主要有CGRP、P物质(substance P, SP)、5-羟色胺(5-HT)、神经激肽A(neurokinin A, NKA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)等^[7],递质作用于周围的靶细胞,如肥大细胞、免疫细胞和血管平滑肌细胞,导致细胞外胺类、花生四烯酸代谢产物、肽类及离子水平升高,这些物质又可反射性增加包括CGRP在内的血管活性肽的合成与释放,从而引发恶性循环^[28],共同作用引起局部组织一系列后续的炎症反应,以硬脑膜血管扩张(neurogenic dural vasodilatation, NDV)、血浆蛋白外渗(plasma protein extravasation, PPE)、血小板活化及肥大细胞脱颗粒为主要病理特征^[26,29-30]。但认为血浆蛋白外渗似乎不是偏头痛产生和三叉神经血管系统激活的关键机制,仅属附带现象^[30]。

在三叉神经血管系统的激活中,颅内疼痛敏感组织主要为脑膜及脑膜血管,当血管周围的三叉神经末梢受刺激后,将这些伤害性刺激信息通过传入纤维传至支配头痛的二级神经元TCC区引起中枢致敏,伤害性刺激接着传至丘脑的三级神经元,最后传到额叶、岛叶及扣带回产生头痛感觉;另外,TCC区激活的神经元同时发出的冲动传到延髓的呕吐中枢引起恶心、呕吐症状^[7,31]。同时,研究证实CGRP及其受体广泛分布于三叉神经血管系统,在PAG、DRN、TCC、TG、血管周围的三叉神经末梢、硬脑膜动脉上均有丰富的表达^[31-33]。

4 CGRP与偏头痛三叉神经血管系统

最初人们由于CGRP具有血管扩张作用,并发现CGRP及其受体在颅脑血管有广泛分布,单纯的认为CGRP在偏头痛发生机制中的作用主要是与其扩张颅脑血管有关。但随着研究的深入,才进一步发现CGRP扩张颅脑血管的作用只是其参与了偏头痛发生机制中的一小部分,并不能完全代表其在偏头痛发生机制中的所有作用^[18]。目前,研究者比较一致地认为,CGRP在偏头痛发生机制中的作用集中体现在CGRP与三叉神经血管系统的相互作用中或CGRP对三叉神经血管系统的激活上,其中神经源性炎症则是这一机制中的核心内容;而CGRP扩张颅脑血管的作用正是这一核心机制中的组成成分之一^[15]。

目前知道, CGRP 在三叉神经血管系统——包括①高颈髓和脑干三叉神经脊束尾核、②三叉神经节、③三叉神经配布于上颌部及脑膜特别是硬脑膜等处的末梢分支上的广泛分布均与偏头痛的发生密切相关^[34]。

CGRP 通过活化 CGRP 受体介导脑血管的扩张以及致敏伤害感受器, 在偏头痛的病理生理学中起着重要的作用。具体地, CGRP 可能在三叉神经血管系统如下几个水平的作用位点上直接参与偏头痛的发生机制: ①脑内和颅脑外血管水平(特别是硬脑膜血管): 当三叉神经节或感觉神经兴奋, 释放 CGRP, 直接扩张颅内外血管及促进感觉神经传导, 同时活化 CGRP 受体产生血管舒张。研究表明, CGRP 与其受体在硬脑膜血管上的结合可被选择性 CGRP 受体拮抗剂(olcegepant 和 telcegepant)所阻断^[35-36]。②硬脑膜中肥大细胞水平: 硬脑膜肥大细胞上存在明确的 CGRP 受体, 当脑膜肥大细胞活化和脱颗粒时会释放许多神经及血管活性物质, 如缓激肽、组胺、前列腺素、TNF- α 、血管内皮生长因子、5-HT 等。释放的这些炎症介质及致炎因子可在感觉神经元中产生正反馈循环, 从而触发 CGRP 的持续释放。体外培养三叉神经感觉神经元发现, 培养过程中加入炎症因素(如低 pH 值、缓激肽、5-HT、前列腺素 E₂、组胺), 可诱导 CGRP 的持续高水平分泌^[34,37-38]; 同时研究显示, 偏头痛的发病率在过敏体质及患有哮喘的患者中更高, 这提示神经源性炎症活化的 CGRP 受体能激活硬脑膜的肥大细胞释放炎症因子和炎症性介质, 从而促进偏头痛的发生^[39]。③脑干下端(特别是延髓)和高颈髓中的三叉神经脊束尾核(TNC)水平: TNC 内包括集成伤害感受性并致敏伤害感受器的二级神经元, 在此, CGRP 可与 TNC 内的神经元——即三叉神经传入通路上的二级神经元之上的突触后 CGRP 受体结合, 进而激活 TNC 内的二级神经元, 其结果是将由外周传入的痛觉信号在此处放大后并加速传入大脑皮质感觉中枢, 最终使头痛的感觉以更快的速度和更强的强度得以产生^[40]。④三叉神经节水平: 在三叉神经节中, 卫星胶质细胞与神经元胞体密切相关, 它发挥类似中枢神经系统胶质细胞的作用, 影响三叉神经节局部微环境。卫星胶质细胞中含有功能性 CGRP 受体, CGRP 与其结合可以触发卫星胶质细胞释放促炎性细胞因子。体外培养卫星胶质细胞发现,

CGRP 可以引发炎症基因表达的变化^[41]。CGRP 作用于卫星胶质细胞可以发挥促使感觉神经元激活或致敏的作用^[42-43], 进一步促进 CGRP 的合成与释放, 产生正反馈循环, 维持和提高炎症状态以及神经敏感。

5 CGRP 受体拮抗剂在偏头痛中的应用

CGRP 在偏头痛三叉神经血管机制中的释放为 CGRP 受体拮抗剂用于治疗偏头痛提供了有力的理论基础。

大量的动物实验及大型 I 期临床研究都表明 CGRP 受体拮抗剂 olcegepant(BIBN-4096BS) 和 telcegepant(MK-0974) 是目前明确的抗偏头痛药物^[44-45]。CGRP 受体拮抗剂的出现预示着偏头痛药物治疗新里程碑的出现, 同时也预示着偏头痛的药物治疗将由此进入一个崭新的时代——即所谓的“后曲坦时代”。

与曲坦类药物相比, CGRP 受体拮抗剂的主要优点就是没有血管收缩作用, 它可以阻断具有强烈血管扩张作用的受体, 在理论上可能会引起外周和大脑血管收缩的危险, 尤其是对 CGRP 有高亲和力的位点, 但实验中并未发现。不幸的是, olcegepant 尽管在 II 期临床试验中对偏头痛有效, 但因其只能静脉给药的缺点而未对其进一步研究。而 telcegepant 虽在 III 期临床试验中对偏头痛显示了积极的效果, 但因其可能具有较大的肝毒而临床试验被终止^[46]。

目前正在研发的 CGRP 受体拮抗剂有 BMS-927711^[47]、CNS-penetrant^[48]、MK-8825^[49]、BMS-742413^[50]等, 均不同程度地显示了对偏头痛具有积极的治疗作用。

6 讨论

近年来 CGRP 成为偏头痛治疗领域的研究热点, 由于 CGRP 在偏头痛三叉神经血管系统内多个部位具有重要的调节细胞活性功能, 因此, 有学者认为抑制 CGRP 的释放和 CGRP 受体的活性是偏头痛治疗的关键切入点。由此拮抗 CGRP 在神经源性炎症中的作用将在防治偏头痛方面具有积极而重要的意义。换言之, 抑制三叉神经血管系统上 CGRP 的释放和 CGRP 受体的活性将是实现抑制神经源性炎症的重要途径。这为将来开发新的防治偏头痛的方法(包括药物和非药物治疗如针灸)提供了新的思路和线索。在此基础上, 一系列全新的、并可能在不远的将来即可正式用于临

床进行防治偏头痛的药物，也许正是基于这一机制研究之上的突破性成果。

REFERENCES

- [1] MANZONI G C, STOVNER L J. Epidemiology of headache [J]. *Handb Clin Neurol*, 2010(97): 3-22.
- [2] MENKEN M, MUNSAT T L, TOOLE J F. The global burden of disease study: implications for neurology [J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(3): 418-420.
- [3] SKYHØJ OLSEN T. Migraine with and without aura: the same disease due to cerebral vasospasm of different intensity. A hypothesis based on CBF studies during migraine [J]. *Headache*, 1990, 30(5): 269-272.
- [4] MARTINS I P. Migraine [J]. *Acta Med Port*, 2009, 22(5): 589-598.
- [5] ANDREOU A P, SHIELDS K G, GOADSBY P J. GABA and valproate modulate trigeminovascular nociceptive transmission in the thalamus [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(2): 314-323.
- [6] WEIR G A, CADER M Z. New directions in migraine [J]. *BMC Med*, 2011(9): 116.
- [7] PIETROBON D, STRIESSNIG J. Neurobiology of migraine [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(5): 386-398.
- [8] CHARLES A. Does cortical spreading depression initiate a migraine attack? Maybe not... [J]. *Headache*, 2010, 50(4): 731-733.
- [9] COSTA C, TOZZI A, RAINERO I, et al. Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents [J]. *J Headache Pain*, 2013(14): 62. Doi: 10.1186/1129-2377-14-62.
- [10] VANMOLKOT K R, TERWINDT G M, FRANTS R R, et al. A gene for a new monogenic neurovascular migraine syndrome: a next step in unravelling molecular pathways formigraine? [J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(5): 471-473.
- [11] VAN DEN MAAGDENBERG A M, HAAN J, TERWINDT G M, et al. Migraine: gene mutations and functional consequences [J]. *Curt Opin Neurol*, 2007, 20(3): 299-305.
- [12] LUO D, DAI D W, DAI Y M. Recent research progress of migraine genes [J]. *Med Recap(医学综述)*, 2013, 19(13): 2324-2327.
- [13] CUTRER F M, SORENSEN A G, WEISSKOFF R M, et al. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura [J]. *Ann Neurol*, 1998, 43(1): 25-31.
- [14] BUZZI M G, MOSKOWITZ M A. The pathophysiology of migraine: year 2005 [J]. *J Headache Pain*, 2005, 6(3): 105-111.
- [15] RADDANT A C, RUSSO A F. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13: e36. Doi: 10.1017/S1462399411002067.
- [16] CHARBIT A R, AKERMAN S, GOADSBY P J. Comparison of the effects of central and peripheral dopamine receptor activation on evoked firing in the trigeminocervical complex [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(2): 752-763.
- [17] SINK K S, WALKER D L, YANG Y, et al. Calcitonin gene-related peptide in the bed nucleus of the stria terminalis produces an anxiety-like pattern of behavior and increases neural activation in anxiety-related structures [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(5): 1802-1810.
- [18] CHARLES A. Migraine is not primarily a vascular disorder [J]. *Cephalalgia*, 2012, 32(5): 431-432.
- [19] HARGREAVES R J, SHEPHEARD S L. Pathophysiology of migraine-new insights [J]. *Can J Neurol Sci*, 1999, 26(3): 12-19.
- [20] DOGGRELL S A. Migraine and beyond: cardiovascular therapeutic potential for CGRP modulators [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(6): 1131-1138.
- [21] GOHARKHAY N, LU J, FELIX J C, et al. Expression of calcitonin gene-related peptide-receptor component protein (CGRP-RCP) in human myometrium in differing physiological states and following misoprostol administration [J]. *Am J Perinatol*, 2007, 24(8): 497-500.
- [22] EDVINSSON L, EFTEKHARI S, SALVATORE C A, et al. Cerebellar distribution of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components calcitonin receptor-like receptor (CLR) and receptor activity modifying protein 1 (RAMP1) in rat [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46(1): 333-339.
- [23] HAN T H, BLANCHARD R L, PALCZA J, et al. The dose proportionality of telcagepant after administration of single oral and intravenous doses in healthy adult subjects [J]. *Arch Drug Inf*, 2010, 3(4): 55-62.
- [24] LASSEN L H, HADERSLEV P A, JACOBSEN V B, et al. CGRP may play a causative role in migraine [J]. *Cephalalgia*, 2002, 22(1): 54-61.
- [25] GOADSBY P J, EDVINSSON L, EKMAN R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache [J]. *Ann Neurol*, 1990, 28(2): 183-187.
- [26] WILLIAMSON D J, HARGREAVES R J. Neurogenic inflammation in the context of migraine [J]. *Microsc Res Tech*, 2001, 53(3): 167-178.
- [27] GOADSBY P J, CHARBIT A R, ANDREOU A P, et al. Neurobiology of migraine [J]. *Neuroscience*, 2009, 161(2): 327-341.
- [28] AMRUTKAR D V, PLOUG K B, HAY-SCHMIDT A, et al. mRNA expression of 5-hydroxytryptamine 1B, 1D, and 1F receptors and their role in controlling the release of calcitonin gene-related peptide in the rat trigeminovascular system [J]. *Pain*, 2012, 153(4): 830-838.
- [29] GEPPETTI P, CAPONE J G, TREVISANI M, et al. CGRP and migraine: neurogenic inflammation revisited [J]. *J Headache Pain*, 2005, 6(2): 61-70.
- [30] PEROULKA S J. Neurogenic inflammation and migraine: implications for the therapeutics [J]. *Mol Interv*, 2005, 5(5): 304-311.
- [31] TEPPER S J, STILLMAN M J. Clinical and preclinical rationale for CGRP-receptor antagonists in the treatment of migraine [J]. *Headache*, 2008, 48(8): 1259-1268.
- [32] MA Q P, HILL R, SIRINATHSINGHI D. Colocalization of CGRP with 5-HT1B/1D receptors and substance P in trigeminal ganglion neurons in rats [J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 13(11): 2099-2104.
- [33] LENNERZ J K, RUHLE V, CEPPA E P, et al. Calcitonin receptor-like receptor(CLR), receptor activity-modifying protein 1(RAMP 1), and calcitonin gene-related peptide(CGRP) immunoreactivity in the rat trigeminovascular system: differences between peripheral and central CGRP receptor distribution [J]. *J Comp Neurol*, 2008, 507(3): 1277-1299.
- [34] MESSLINGER K, FISCHER M J, LENNERZ J K. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine [J]. *Keio J Med*, 2011, 60(3): 82-89.
- [35] EDVINSSON L, CHAN K Y, EFTEKHARI S, et al. Effect of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist telcagepant in human cranial arteries [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(10): 1233-1240.
- [36] HIRSCH S, CORRADINI L, JUST S, et al. The CGRP

- receptor antagonist BIBN4096BS peripherally alleviates inflammatory pain in rats [J]. *Pain*, 2013, 154(5): 700-707.
- [37] BURSTEIN R, COLLINS B, JAKUBOWSKI M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(1): 19-26.
- [38] DURHAM P L, RUSSO A F. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(9): 3423-3429.
- [39] THEOHARIDES T C, DONELAN J, KANDERE-GRZYBOWSKA K, et al. The role of mast cells in migraine pathophysiology [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 49(1): 65-76.
- [40] VILLALON C M, OLESEN J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 124(3): 309-323.
- [41] VAUSE C V, DURHAM P L. Calcitonin gene-related peptide differentially regulates gene and protein expression in trigeminal glia cells: findings from array analysis [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 473(3): 163-167.
- [42] THALAKOTI S, PATIL V V, DAMODARAM S, et al. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology [J]. *Headache*, 2007, 47(7): 1008-1023.
- [43] CAPUANO A, DE CORATO A, LISI L, et al. Proinflammatory-activated trigeminal satellite cells promote neuronal sensitization: relevance for migraine pathology [J]. *Mol Pain*, 2009, 5: 43.
- [44] YAO G, YU T, HAN X, et al. Therapeutic effects and safety of olcegepant and telcagepant for migraine: A meta-analysis [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(10): 938-947.
- [45] HO T W, CONNOR K M, ZHANG Y, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention [J]. *Neurology*, 2014, 83(11): 958-966.
- [46] NEGORO K. Triptans and calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2012, 52(11): 971-972.
- [47] LUO G, CHEN L, CONWAY C M, et al. Discovery of (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate(BMS-927711): an oral calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist in clinical trials for treating migraine [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(23): 11644-11651.
- [48] JOSHI P, ANDERSON C, BINCH H, et al. Identification of potent CNS-penetrant thiazolidinones as novel CGRP receptor antagonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(3): 845-849.
- [49] GRECO R, MANQIONE A, SIANI F, et al. Effects of CGRP receptor antagonism in nitroglycerin-induced hyperalgesia [J]. *Cephalalgia*, 2013, 34(8): 594-604.
- [50] CHATURVEDULA P V, MERCER S E, PIN S S, et al. Discovery of (R)-N-(3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-(4-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-oxopropan-2-yl)-4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxamide(BMS-742413): a potent human CGRP antagonist with superior safety profile for the treatment of migraine through intranasal delivery [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(11): 3157-3161.

收稿日期: 2014-09-24

钙离子拮抗剂类降压药的临床应用及不良反应

王宇, 徐颖颖, 张相彩, 郑韧, 朱圣婷, 王怀冲(杭州市红十字会医院药剂科, 杭州 310006)

摘要: 目的 对钙离子拮抗剂在临床中的临床应用及不良反应做系统的分析, 总结钙离子拮抗剂在临床中的应用及注意事项, 为药师在临床用药监测中提供了理论支持。方法 通过查阅文献的方式, 系统学习钙离子拮抗剂的临床应用及不良反应。结果 钙离子拮抗剂广泛应用于心血管等多种疾病, 其不良反应有心律失常、低血压、房室传导阻滞、心力衰竭、牙龈增生、外周水肿、便秘等。药物使用应关注其常见和罕见的不良反应, 促进合理用药。结论 药物在使用过程中, 不仅要注重药物的药理作用及临床疗效, 最好在使用之前就预见药物的不良反应, 能做到及时防治, 最大地发挥药物疗效。

关键词: 钙离子拮抗剂; 降压; 临床应用; 不良反应; 心血管系统

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)03-0385-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.031

Calcium Channel Blockers of Clinical Application and Adverse Reactions

WANG Yu, XU Yingying, ZHANG Xiangcai, ZHENG Ren, ZHU Shenting, WANG Huaichong(Department of Pharmacy, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To understand the calcium channel blockers in clinical application and precautions for pharmacists to provide a theoretical support for clinical drug monitoring by reviewing calcium channel blockers in clinical

作者简介: 王宇, 男, 硕士, 药师

Tel: 13758137404

E-mail: wangyuyjk@163.com