



30-2

药理学新论丛书

心血管药理学新论

◎ 主编 顾振纶 戴德哉



人民卫生出版社

药 理 学 新 论 丛 书

心血管药理学新论

◎ 主 编 顾振纶 戴德哉



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

心血管药理学新论/顾振纶等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2004. 6

(药理学新论丛书)

ISBN 7-117-06111-1

I. 心… II. 顾… III. 心脏血管疾病 - 药物 - 药
理学 - 研究 IV. R972

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 040005 号

药 理 学 新 论 丛 书

心血管药理学新论

主 编: 顾振纶 戴德哉

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 13.125

字 数: 309 千字

版 次: 2004 年 6 月第 1 版 2004 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06111-1/R·6112

定 价: 22.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编者名单

编委（以姓氏笔画为序）

卞 卡	王怀良	孙子林	阮长耿
李元建	李学军	江明性	李胜男
汪 海	李晓辉	姚伟星	杨宝峰
姚明辉	顾振纶	梅其炳	谢梅林
戴德哉			

作者（以姓氏笔画为序）

王永庆	龙超良	李宇华	李宝馨
张 峰	李淑慧	汪慧菁	周宇宏
姚秀娟	周智红	武 煜	高 敏
黄志江	董宁征	魏 琼	

《药理学新论丛书》编委会

主任委员 张洪泉

副主任委员 卞如濂 朱兴族

委员 (以姓氏笔画为序)

卞如濂 李晓玉 李 俊 朱兴族
孙瑞元 张永祥 张洪泉 罗质璞
郑青山 胥 彬 顾振纶 唐法娣
戴德哉 魏 伟

《药理学新论丛书》编写说明

药理学在医学与药学发展中起着重要作用,与人类社会的实际需要有着紧密的联系。人们对药理学重要作用的认识越来越深刻,无论药学,还是基础医学、临床医学,都越来越需要药理学。药品研制单位开发新药需要药理学;临床医生提高医疗水平,正确用药需要药理学;药品监督管理部门加强药品管理需要药理学;各方面的迫切需要赋予了药理学旺盛的生命力与迅猛发展的动力。近年来,药理学的进展很快,不论理论研究还是新药研究、临床用药研究等都有很大的进步,每年都有大量新的理论、新的知识出现。为了及时反映药理学方面这些新的理论和知识,多年来我们就有编撰《药理学新论丛书》的愿望,将药理学各分支的进展情况汇集成册,献给药理学同道与临床学科关心药理学进展的同志作为参考,帮助大家了解药理学发展的前沿与趋势。经过组织与协商,我们邀请了国内多年从事药理学研究的老、中、青专家,组成了《药理学新论丛书》编委会,经过 2003 年一年的努力,完成了九个分册的编写任务,具体品种书目如下:

- | | | |
|-------------|---------|----|
| 1. 肿瘤药理学新论 | 胥 彬 | 主编 |
| 2. 免疫药理学新论 | 李晓玉 李 俊 | 主编 |
| 3. 心血管药理学新论 | 顾振纶 戴德哉 | 主编 |
| 4. 数学药理学新论 | 孙瑞元 郑青山 | 主编 |

- | | | |
|-------------|---------|----|
| 5. 临床药理学新论 | 魏 伟 | 主编 |
| 6. 中药药理学新论 | 张永祥 | 主编 |
| 7. 神经药理学新论 | 朱兴族 罗质璞 | 主编 |
| 8. 抗衰老药理学新论 | 张洪泉 | 主编 |
| 9. 呼吸药理学新论 | 卞如濂 唐法娣 | 主编 |

我们衷心希望《丛书》的出版会带给读者新的理论、新的知识、新的讯息。并请提出宝贵意见。本《丛书》的出版工作得到了人民卫生出版社药学分社的大力支持和帮助,为此表示衷心感谢。

张洪泉 卞如濂 朱兴族

二〇〇四年三月

序

21 世纪是生物医学的世纪,随着人类基因组学和蛋白质组学研究的不断深入,生命机体的奥秘逐步揭晓,当代医学将实现一次崭新的历史性的飞跃。作为基础医学一个重要分支的心血管药理学,自上世纪以来就有长足的发展,特别是近 10 余年以来,药理学家正在从分子水平寻找防治心血管疾病的新靶点。

《心血管药理学新论》正是在这样的背景下,由国内外 14 个院校的专家教授,分别从受体、离子通道、酶、多肽、活性分子及疾病多靶点等水平,阐述了心血管疾病药物的新靶点,并对作用于这些靶点的药物及其作用机制的最新进展,作了综述。有关这些靶点的激动剂或拮抗剂,尽管有的已为临床常用,有的正在临床试验,有的还在实验室工作阶段,但都显露出了临床治疗价值或具有临床应用的前景。

撰写这些文章的专家教授,都是在科研、教学和医疗工作的第一线,对他们编写的专题都有自己独特的见解,因此,深信这本《新论》对从事心血管疾病研究工作的科研、教学和临床工作者将会有很好的参考价值。

苏州大学医学院名誉院长
中国工程院 院士

陈长耿

2003 年 12 月, 苏州

目 录

第一章	阮长耿 董宁征	
血小板 GP II b/ III a 受体拮抗剂在心血管疾病中的 应用		1
第二章	李宇华 李学军	
醛固酮受体拮抗剂研究进展		18
第三章	汪慧菁 姚明辉	
β 受体阻断剂研究进展		50
第四章	李淑慧 李晚辉	
AT ₁ 受体拮抗剂研究进展		69
第五章	梅其炳 张 峰 姚秀娟	
嘌呤与嘧啶受体及其心血管药理研究的进展		90
第六章	戴德哉 王永庆	
内皮素受体拮抗剂和内皮素转换酶抑制剂的机制 及进展		113
第七章	戴德哉 黄志江	
Ⅲ类抗心律失常药, 离子通道机制, 现状及进展		139
第八章	汪 海 高 敏 龙超良	
ATP 敏感性钾通道结构、功能与配体的研究进展		166

第九章	杨宝峰 李宝馨 周宇宏	199
影响离子通道的中药		
第十章	谢梅林 顾振纶	322
HMG-CoA 还原酶抑制剂、钙通道阻滞剂防治动脉粥样硬化的进展		
第十一章	顾振纶 武煜	243
基质金属蛋白酶与心血管疾病的研究进展		
第十二章	李元建 周智红	267
血管活性肽研究进展		
第十三章	李胜男	293
缓激肽及缓激肽受体阻断剂的研究进展		
第十四章	卡 卡	317
一氧化氮信息系统与心血管疾病的预防和治疗		
第十五章	姚伟星 江明性	341
治疗充血性心力衰竭的新靶点及药物进展		
第十六章	王怀良	363
肺动脉高压的研究进展及治疗现状		
第十七章	孙子林 魏 琼	387
糖尿病血管病变的发病机制及其治疗靶点新进展		

第一章

血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂在心血管疾病中的应用

摘 要

血小板在血栓形成,特别是在动脉血栓形成过程中起着重要作用,其表面的糖蛋白 II b/III a 是血小板聚集最终共同途径的关键要素,因而阻断血小板膜 GP II b/III a 受体是治疗与预防血栓性疾病的重要环节。GP II b/III a 受体拮抗剂可分三类,即非肽类、肽类和单克隆抗体,其中被 FDA 批准的三种静脉注射型的拮抗剂,经大规模的临床实验证实在急性冠状动脉疾病中是有效的,特别是进行 PCI 术的患者,但口服型 GP II b/III a 拮抗剂对冠状动脉疾病无预防作用。

心血管疾病严重威胁人类的健康,是人类致死、致残的重要原因。血栓形成是心血管疾病发生和发展的重要病理机制,而血小板在血栓形成,特别是在动脉血栓形成过程中起着重要作用。

第一节 血小板的生理功能

在正常血液循环过程中,血小板处于静止状态;而当受到生理或病理刺激因子作用时,血小板发生活化,伸出伪足并释放胞内颗粒内含物,参与生理性止血和病理性血栓形成。

血栓形成过程中,首先是血管壁收缩,使局部血液流动变慢或减少,血液中的血小板在 vonWillebrand 因子存在下粘附于受损血管处暴露的内皮下组织。随后,粘附的血小板被内皮下组织或局部形成的凝血酶所激活,发生释放反应和花生四烯酸代谢,由前者分泌释放的 ADP 和后者形成的血栓烷 A_2 (TXA_2) 都可以引起血小板的聚集。血小板聚集是由血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体 (GP IIb/IIIa) 所调节,纤维蛋白原与活化的 GP IIb/IIIa 受体结合,在相邻的血小板之间形成横桥,形成了血栓的骨架,这是血小板聚集的关键。这一系列粘附、聚集和释放反应,是正常血小板止血作用的主要机制。

血小板的粘附、聚集和活化反应是通过血小板膜糖蛋白的功能而实现的。目前进行深度研究的有下列四类血小板膜糖蛋白(图 1-1):

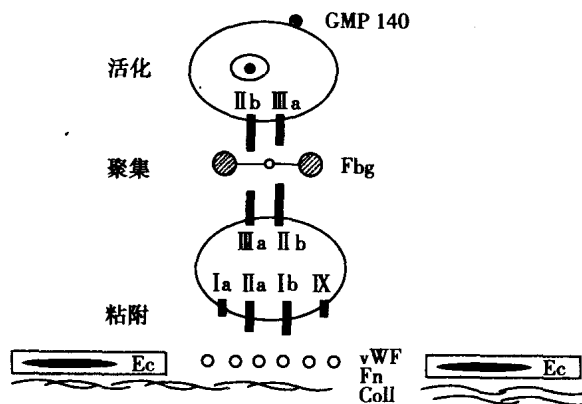


图 1-1 血小板膜糖蛋白与血小板的粘附、聚集和活化反应

(Fbg:纤维蛋白原; Fn:纤维连接蛋白;
Coll:胶原; Ec:内皮细胞)

1. 糖蛋白(GP)Ib/IX 作为粘附蛋白 vWF 受体参与血小板粘附于受损血管壁的反应。

2. GPIa/IIa 作为胶原蛋白受体亦参与血小板的粘附反

应。

3. GPIIb/IIIa 作为粘附蛋白纤维蛋白原 (Fbg) 的受体在血小板聚集和血栓形成中起重要作用。

4. GMP-140 (亦称 P-Selectin) 在血小板活化后暴露在血小板膜表面, 并作为 PSGL-1 的受体参与血小板粘附白细胞的反应。

GP Ib-IX-V 复合物是由 4 个亚单位组成: GP Ib α (CD42b), GP Ib β (CD42c), GP IX (CD42a), 以及 GPV (CD42d)。它们是由不同的基因编码, 二分子 GP Ib-IX 与一分子 GPV 结合组成复合物。血小板在内皮损伤后暴露于富含 vWF 的内皮下网络的过程中, GP Ib-IX-V 复合物的作用主要是在高剪切力的情况下, 通过其 GP Ib α 的 N 末端与 vWF 结合, 使血小板粘附于血管壁。

GPIa/IIa 和 GPIIb/IIIa 均为整合素 (integrin) 家族成员。整合素在血细胞相互之间, 以及血细胞与血管内皮细胞之间的反应中起着重要作用。整合素分子由 $\alpha\beta$ 异二聚体通过非共价键组成。迄今已确定了 18 种 α 亚单位和 8 种 β 亚单位, 组成 20 种以上的整合素。整合素通常以 β 亚单位分组, 血小板的整合素主要属于 β_1 和 β_3 整合素 (表 1-1), 故 GPIa/IIa 和 GPIIb/IIIa 亦称为 $\alpha_2\beta_1$ 和 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 整合素。

表 1-1 血小板整合素

整合素分类	CD 分类	主要配体
$\alpha_2\beta_1$ (GPIa/IIa)	CD49b/CD29	胶原
$\alpha_5\beta_1$	CD49e/CD29	纤维连接蛋白
$\alpha_6\beta_1$ (GPIc/IIa)	CD49f/CD29	层素 (laminin)
$\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIb/IIIa)	CD41/CD61	纤维蛋白原
$\alpha_V\beta_3$	CD51/CD61	玻璃粘接蛋白

$\alpha_{IIb}\beta_3$ 整合素是活化血小板表面表达量最大的糖蛋白。

静止血小板表面约有 50 000 分子 $\alpha_{IIb}\beta_3$, 活化后血小板表面的 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 可增加到 80 000 个分子。而只有活化血小板表面的发生构型改变的 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 分子才能与其配体纤维蛋白原结合, 促进活化血小板的聚集, 导致血栓形成。

整合素 $\alpha_2\beta_1$ (GP I a/II a) 和血小板糖蛋白 VI (GPVI) 是血小板表面的两类主要的胶原受体, 它们在血小板粘附活化过程中的作用是: $\alpha_2\beta_1$ 主要参与粘附, 而 GPVI 主要参与血小板粘附后的信号转导和血小板活化, 最近的研究说明 GPVI 在血小板粘附的起始阶段起重要作用。

第二节 抗血小板药

溶栓治疗是治疗血栓性疾病的重要措施, 能明显提高心肌梗死及其他血栓性疾病病人的存活率, 但溶栓治疗后仍有约 30% 的病入的血栓不能溶解, 或灌注后再发生血管闭塞。增加纤溶药物的剂量并不能相应提高溶栓效果, 反而增加出血的危险性。造成这种情况的原因有多种, 主要是由于溶栓的同时可激活凝血因子和血小板。因此人们试图在溶栓的同时抑制凝血或血小板的活性, 以期获得更有效的溶栓效果。

抗血小板药物已经作为治疗血栓性疾病的有效手段在临床广泛应用。最常用的一类抗血小板药物就是阿司匹林, 它是通过抑制血小板花生四烯酸的代谢, 阻断血栓烷 A_2 的产生, 而具有抗血小板聚集功能的作用。第二类抗血小板药物是血小板 ADP 受体拮抗剂, 如抵克力得 (Ticlid, TP), 它们能阻断 ADP 诱导血小板聚集、活化的功能。然而, 血小板还可以通过胶原受体、凝血酶受体以及非花生四烯酸代谢途径“活化”、“聚集”而形成血栓。因此, 这两类药物都不能完全

阻断血小板血栓的形成。第三类也是最有效的抗血小板药物是 GP II b / III a 拮抗剂,因为不管通过何种受体,何种代谢途径,最后必须通过 GP II b / III a 复合物的纤维蛋白原受体,血小板才能发生“聚集”而形成血栓。这三类抗血小板药物的作用机制参见图 1-2。

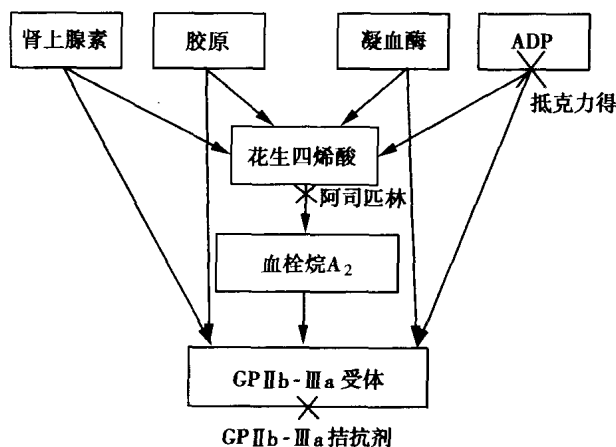


图 1-2 抗血小板药物的作用机制

第三节 GP II b / III a 受体拮抗剂在心血管疾病中的应用

一、GP II b / III a 受体的结构和功能

GP II b / III a 是血小板膜上含量最多的膜糖蛋白,由 GP II b / GP III a 以 1:1 的复合物形式存在(50 000 ~ 80 000 个/血小板),其中 GP II b 由 α 重链和 β 轻链以二硫键相连而成,这二个亚单位由一个原蛋白经蛋白酶水解而成。血小板 α 颗粒膜也含有 GP II b / III a,活化后血小板表面 GP II b / III a

分子数可增加 25% ~ 50%。正常血循环中,血小板不能与血浆中的纤维蛋白原结合而不发生聚集。当血管受损时,如动脉粥样硬化斑块、内皮的损伤,内皮下基质的暴露出胶原、纤维结合蛋白、层粘连蛋白和 vWF。这些物质被粘附受体识别,特别是 GPIIb/IX-V, GPIIb 和 $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_3$ 和 $\alpha_6\beta_1$ 整合素,配体识别促使血小板相互吸引并铺展开。细胞粘附配体或内环境中的可溶性激活剂如凝血酶、ADP、内皮素等使血小板活化。血小板活化的标志是 GPIIb/IIIa 构型改变,从静止形式转变为活化状态。活化的血小板作为受体,通过 GPIIb/IIIa 与纤维蛋白原、与 vWF 的相互作用使血小板聚集。配体和 GPIIb/IIIa 结合是血栓形成的主要过程。GPIIb/IIIa 同样可以识别其他的一些配体,包括纤维连接蛋白(Fn)、血栓海绵蛋白(TSP)、CD40L 和玻璃连接蛋白(Vn)。这些粘附蛋白配体都有特定的氨基酸序列即精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD),纤维蛋白原上除 RGD 外,还有另一个识别受体部位即 γ 链 C 端 12 肽,这是人工合成的 RGD 肽或 C 端 12 肽类似物能直接结合 GPIIb/IIIa 竞争抑制粘附蛋白与 GPIIb/IIIa 结合的分子基础。

在正常循环中的血小板不能与血浆纤维蛋白原结合,只有当血小板被活化时才能与纤维蛋白原结合,介导血小板聚集。这一控制功能对于机体保持正常血流,只在必要时发挥止血功能有重要意义。这一控制功能是通过控制 GPIIb/IIIa 的功能状态实现的。未活化血小板的 GPIIb/IIIa 有一定的空间构型,在血小板活化时此构型发生改变,暴露了 GPIIb/IIIa 上的纤维蛋白原识别部位并与纤维蛋白原结合。GPIIb/IIIa 与纤维蛋白原结合导致纤维蛋白原构型发生改变,后者能直接与静息的血小板上的 GPIIb/IIIa 相互作用。此外,纤维蛋白原与 GPIIb/IIIa 的结合可引起跨膜信息传递,导致血小板的进一步活化和释放。这些正反馈作用加速了血小板血

栓的形成。可见 GP II b / III a 参与了血小板的聚集,如果能阻断纤维蛋白原等配体与其结合就能抑制血栓的形成。

二、GP II b / III a 受体拮抗剂的分类

20 世纪 80 年代报道了大量的抗血小板单克隆抗体,它们通过阻断血小板 GP II b / III a 与纤维蛋白原结合而抑制血小板聚集。在此基础上,近年来,已发展了一系列的抗 GP II b / III a 药物,通过大量临床观察,显示出这是一类十分有效的血小板抑制药物。

这类药物可以分为非肽类、肽类和单克隆抗体制剂。非肽类: Lamifiban (R044 9996) (拉米非班)、Tirofiban (3K-0383) (替罗非班); 合成肽类: Eptifibatide (Integrelin 埃替巴肽, MK-852); Abciximab (阿昔单抗, 7E3) 为抗 GP II b / III a 的单克隆抗体。其中 Abciximab、Eptifibatide 和 Tirofiban 是美国 FDA 批准的三种静脉注射型 GP II b / III a 拮抗剂,在急性冠状动脉疾病中已被证明是有效的。

表 1-2 GP II b / III a 受体拮抗剂

单克隆抗体	Abciximab (Reopro, c7E3)
合成多肽	Eptifibatide (MK-852, Integrelin)
多肽衍生物	Tirofiban (MK-0383), Lamifiban (R044-9966)

在 GP II b / III a 拮抗剂中,最成功的抗血小板药物是抗 GP II b / III a 的单抗 7E3 (商品名为 Reopro)。7E3 对 GP II b / III a 的封闭作用与剂量相关,只要阻断约 80% 的 GP II b / III a 位点,就能完全抑制血小板的聚集反应。EPIC 临床试验证明,7E3 应用于进行“经皮穿刺冠状动脉成形术 (PTCA)”的急性心肌梗死患者,取得满意的疗效。

阿昔单抗 阿昔单抗是一种人—鼠嵌合的 GP II b / III a 单克隆抗体 7E3 的 Fab 片段,分子量为 47 600。它的抗血小