

心血管药理学进展

主编

陈维洲 陈修

韩启德 苏定冯

人民卫生出版社

心血管药理学进展

(1994~1995年)

主 编

陈维洲 陈 修 韩启德 苏定冯

者

江苏工业学院图书馆

(以文章前后顺序)

藏 书 章

陈维洲	韩启德	王
芮耀诚	曾国钱	孙笃新
曾贵云	金满文	饶曼人
林曙光	陈鲁源	汪 钟
王怀良	白庆哲	朱学良

人 民 卫 生 出 版 社

(京)新登字081号

图书在版编目(CIP)数据

心血管药理学进展/陈维洲等主编.-北京:人民卫生出版社,1995

ISBN 7-117-02258-2

I.心… II.陈… III.心血管疾病-药理学-研究-学术会议,中国-文集 IV.R972

中国版本图书馆CIP数据核字(95)第05947号

心血管药理学进展

陈维洲 等 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

三河市宏达印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 1/32 印张 插页 204千字

1995年6月第1版 1995年6月第1版第1次印刷

印数:00 001—3 000

ISBN 7-117-02258-2/R·2259 定价:10.30元

前 言

1994年10月在上海召开的中国药理学学会第五届心血管药理学术会议上，有16位专家应邀作了专题报告。这些专家在各自的领域中长期坚持研究，具有较深造诣，他们结合自己的研究成果或体会作的综述，概括了国内外心血管药理近年来的主要进展，不啻为大家提供了大量信息和知识，而且对我们确定今后的研究方向和内容具有一定指导意义。鉴此，我们因广大心血管药理工作者的要求，请专家将其报告内容作了整理和适当的修改，编成本书《心血管药理学进展》，以飨读者。

80年代中期以来，分子生物学技术的飞速发展与广泛应用，使生命科学进入了一个崭新的阶段，以知识爆炸来形容这一阶段的特点是毫无夸张的。心血管药理学也不例外，从本书编入的文章可以看到，由于对受体、信号转导途径及生物学效应直接有关物质的深入了解，对心血管药物作用机理的认识大多数已进至分子水平；由于对心血管生命科学和各类心血管疾病发病机理的认识不断深入，为新药的研究与开发提供了有益的新思路，对各类药物的临床使用原则与评价也已上升至一个新的台阶；甚至有可能并已开始根据分子药理学知识来指导新药的研制，并采用分子生物学技术来筛选药物。我们必须顺应学科发展这一总的趋势，积极创造条件，加强分子药理学研究，尤其是在基因水平的研究。可以这么说，如果我们不在这方面迅速改变目前的落后状况，我们与国际先进水平的差距还将继续扩大。但与此同时，也应根据自己的具体情况与客观条件，确定切实可行的发展方向

与研究课题，防止在分子生物学研究方面低水平的重复。

祖国医学是一伟大宝库，中草药研究是我国心血管药理学的一大特色。中草药中不乏有效治疗心血管疾病的药物，但对中草药治病必须研究提高，使之现代化。长期以来，我国科学工作者已从中草药中提纯出不少具有明确药理作用的单体化合物，至今能成为有效临床药物的却寥寥无几。但是，这样的单体化合物为我们发展新药提供了非常有用的线索，只要我们对这些化合物进行结构改造，采用现代先进的药理学方法来指导这种改构，并研究改构化合物的药理作用，我们就有可能得到结构全新的理想药物。因此可以说中草药为我们提供了新药的雏型，这种雏型的提供避免了许多无谓的摸索，大大缩短了我们研制新药的途径，提高了成功的机率，这是中草药研究的伟大意义所在，也是我国药理工作者得天独厚的有利条件。那些悲观失望，无所作为，甚至鄙视中草药研究的观点是错误的。我们只有加强中草药的研究，才能创建具有中国特色的心血管药理学，并以此在世界心血管药理研究领域占领重要的一席之地。

本书尽量包含心血管药理研究中的各项重要内容，但既属《进展》，我们又力图发扬各位作者的特长，以保持特色，因此就很难保证内容的全面与完整。此外，由于组稿仓促，编写人员水平有限，文中也不免出现不少纰漏与错误，敬请读者指正。

编者

于1994年岁末

目 录

血管内皮细胞药理与内源性心血管保护物质的研 究进展与展望·····陈 修·····	(1)
五年来我国心血管药理研究概况·····陈维洲·····	(19)
肾上腺素受体研究进展·····韩启德·····	(46)
离子通道药理学与抗心律失常药·····王晓良·····	(77)
脑缺血病理生理及生化机制研究进展····· ·····冯亦璞·····	(90)
体内一些活性物质引起脑血管细胞损伤及药物保 护作用·····芮耀诚、曾国钱、孙笃新·····	(102)
抗高血压药物研究进展·····苏定冯·····	(116)
抗高血压药物治疗的评价及对靶器官的作用····· ·····曾贵云·····	(130)
血管紧张素Ⅱ受体和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂····· ·····金满文·····	(148)
高血压左室肥厚细胞信号转导异常与药物作用····· ·····饶曼人·····	(175)
预缺血处理的心肌保护效应及机理····· ·····戴德哉·····	(196)
抗心肌缺血药物的临床药理学研究现状····· ·····林曙光 陈鲁源·····	(213)
n-3多不饱和脂肪酸对动脉粥样硬化的作用····· ·····汪 钟·····	(226)
收缩蛋白对Ca ²⁺ 的敏感性与钙增敏剂的研究·····	

.....	范礼理.....	(251)
缺氧性肺血管收缩的调节机制及治疗肺动脉高压		
药物的展望.....	王怀良 白庆哲.....	(263)
新的长效钙拮抗剂——Lacidipine		
.....	朱学良.....	(279)

血管内皮细胞药理与内源性心血管 保护物质的研究进展与展望

陈 修

(湖南医科大学药理教研室)

一、血管内皮细胞药理

血管内皮细胞 (EC) 有代谢功能,能生产许多血管活性物质,从小分子的组胺、内皮细胞松弛因子 (EDRF/NO) 到前列腺素 (PGs),到大分子的多肽类如内皮素 (ET)。其中 EDRF/NO 与 ET 近年进展尤速,简介如下:

(一) EDRF/NO 方面^(1~6)

1. NO 作为非肾上腺素能非胆碱能神经 (NANC) 递质与作为信号转导 (Signal transduction) 的理论发展前沿: 阴茎海绵体⁽⁷⁾脑血管^(8,9)等过去未找到神经递质的血管,现有实验证据表明是以 NO 为递质的“一氧化氮能神经”(Nit-riergic 或称 Nitrogen oxidergic nerve) 支配^(10,11)。这一新理论对脑血管病与阳痿症的药物治疗提供了新思路⁽¹²⁾。但作为第一个气体递质,它在细胞内的代谢与转换过程还不全清楚。现已知在血管内皮细胞中 L-精氨酸生成 NO 与瓜氨酸 (Citrulline) 后,后者能转换成 L-精氨酸,被循环利用⁽¹³⁾。初步在猪脑血管神经实验有相似结果⁽¹⁴⁾。

2. NO 作为自由基,其氧化还原作用,与其兼有细胞保

护与细胞损伤的作用机理有关^[15]。NO 与超氧阴离子反应产生过氧化亚硝基 (Peroxyxynitrite) 有扩血管作用但也有细胞毒作用。减少 NO 或超氧阴离子可减毒, 有其药理学与毒理学意义^[16, 18a]。

3. 阐明硝基扩血管药(Nitro-vasodilators), 例如了解硝酸甘油等的扩血管机理与其释放 NO 有关, 促进了研制新 NO 释放剂 (NO Donor) 的新品种与新剂型。NO 与亲核基团 (Nucleophile) 的加合物即 NONOates, 例如 NO 与二乙胺 (Diethylamine) 生成的 DEA/NO, NO 与异丙胺 (Isopropylamine) 生成的 IPA/NO, NO 与精胺 (Spermine) 生成的 SPER/NO 等都有良好的稳定性与水溶性, 可释放 NO 产生舒张血管作用^[17, 18]。正在研制有组织选择性的药物, 可望有优于传统的硝基扩血管药出现, 有应用于冠心病与阳痿症治疗^[7]等的前景。

4. 选择性 NO 合成酶 (NOS) 抑制剂的研制与应用展望, 非选择性 NOS 抑制剂例如 L-硝基精氨酸 (Nitro-L-arginine) 等同时抑制了诱导型 NOS (Inducible NOS, iNOS) 与结构型 NOS (Constitutive NOS) (cNOS); 即既抑制巨噬细胞的 iNOS 生产 NO, 有利于消除巨噬细胞诱导生成 NO 的扩血管因素而恢复中毒性休克血压, 也可对抗用细胞因子 (Cytokines) 提高免疫机能时诱导生成 NO 时降压的副作用; 但却同时又抑制了血管内皮细胞的 cNOS 生产 NO, 致使血管收缩, 减少心输出量与器官灌注量, 对休克恢复不利^[19, 20]。选择性抑制 iNOS 的药, 则可无后一不良作用。国外药厂与研究单位正竞相研制氨基胍 (Aminoguanidine) 与 Canavanine。据报道对 iNOS 有选择性抑制, 而 Niminoethyl-ornithine 选择性抑制中性白血球的

iNOS^[20]。预计会有多种选择性 NOS 抑制剂新产品,对脑神经疾病^[3]等都可能有效或提供新思路。近有报道美蓝作为 NOS 抑制剂与鸟苷酸环化酶 (Guanylate cyclase) 抑制剂对实验性家兔内毒素休克有升血压作用^[21],为老药找到新用途。

5. NO 底物 L-精氨酸能舒张血管,预防家兔动脉粥样硬化,保护内皮细胞依赖性舒张功能^[22],并恢复高血压病人的血管舒张功能。正常血管不缺 L-精氨酸底物,动脉硬化时可能因自由基释放增加使 NO 失活过快,通过正反馈使 NO 的生成增多,致使 L-精氨酸底物缺乏^[2],故补充 L-精氨酸可能有利于冠心病与动脉粥样硬化的防治。心脏移植手术后病人常有冠脉血管内皮细胞功能障碍,影响心功能。静脉输入 L-精氨酸能改善冠脉血管内皮细胞依赖性舒张功能^[23]。

6. NO 吸入治疗肺动脉高压与成人呼吸窘迫综合征 (ARDS) 等初试成功^[24],并认为 NO 对肺血管有选择性,因大循环血中微量 Hb 使 NO 失效^[25],故而全身降压作用很弱。但对左心功能不全病人能增加左室舒张末期压 (LVEDP),提示会减弱心肌收缩力。

7. NO 释放作为心血管病的诊断应用 试验 ACh 诱导的血管舒张作用减弱 (在上肢血管也有表现) 是动脉粥样硬化、高血脂、糖尿病等疾病最先出现 (先于临床症状) 的指征,展望今后如能用非侵入法作此试验,可作为动脉粥样硬化等病的诊断方法或治疗效果与预后指标之一^[26]。

8. 内源性 NOS 抑制剂 二甲基精氨酸 [N-N-(Asymmetrical)-dimethyl-arginine, ADMA] 为精氨酸在体内的甲基化产物,慢性肾衰病人血中 ADMA 增高,认为是排泄受

阻所致。近报道高血脂家兔血中 ADMA 也增高,且伴有 MDA 增高,而肾排泄功能正常,故认为高血脂所致,ADMA 可作为动脉粥样硬化促成因素^[27]。

9. 植物成分释放 NO 的研究 人参皂甙能激活培养的牛主动脉内皮细胞 NOS,释放 NO 舒张家兔血管^[28]与家兔阴茎海绵体,并能加强电刺激引起的家兔阴茎海绵体舒张^[29],后一发现可解析传统中医处方中的人参壮阳作用。厚朴提出物 Magnolol 有舒张内皮依赖性大鼠主动脉作用^[30]。中草药内皮细胞药理的研究展望:寻找激活 cNOS 增加 NO 释放药,降低 NO 耐受性药,减慢 NO 失活延长 NO 作用药等方面均有待研究,可望在中药研究中有新发现。

(二) 内皮素 (Endothelins, ET) 方面^[31~33]

1. ET_A 与 ET_B 受体拮抗剂 ET 已发现 ET-1, ET-2, ET-3 几种,其受体有 ET_A, ET_B 与 ET_C。ET_A 受体分布于心房与血管平滑肌中,激动时使血管收缩,对 ET-1 与 ET-2 亲和力大。ET_B 受体分布于肺、脑、肾与血管内皮细胞中,可使支气管收缩,通过释放 EDRF 则松弛血管。ET_B 与 ET-1, 2, 3 亲和力无选择性,ET_A 受体选择性拮抗剂有肽类 BQ-123, FR139317,有治疗肾衰防治冠脉与脑血管痉挛与高血压的可能性。因可兼有降压与对抗 ET 的血管增生作用,可兼有防肾衰与心肌梗塞作用。PD14283 则为非选择性的。ET_B 拮抗剂有 BQ788,可对抗支气管收缩。非肽类 ET_A 受体拮抗剂有 50-235 (Myriceron caffeoyl 酯类) 及其类似物 97-139 (作用比 50-235 大 50 倍,与肽类 BQ-123 相近),蒽醌衍化物 WS009 与二酚乙醚 TAN-1415 等。近报道有药效基团与电脑筛选法发现某些磺胺药如磺胺异噁唑 (Sulfisoxazole) 和磺胺甲基异噁唑 (Sulfamethoxazole) 等

有 ET_A 受体选择性拮抗作用，其临床意义值得研究。

2. ET 转化酶 (ECE) 抑制剂的可能发展与应用 ECE 可能为 Metalloprotease 等，可被 Phosphoramidon (EC 抑制剂) 抑制。为此，可通过药物抑制内源性 ECE 活性而降低 ET，发挥治疗作用。

二、抗动脉粥样硬化药理

(一) 动脉粥样硬化病因发病学新进展 对研究抗动脉粥样硬化药新途径的启示^[34]

传统的抗动脉粥样硬化主药为降胆固醇药。现知氧化的低密度脂蛋白 (Ox -LDL) 为含胆固醇成分中致动脉粥样硬化作用最强者^[34]，因而防止 LDL 氧化成为开发抗动脉粥样硬化药的新途径。又因 Ox -LDL 等因素诱生粘连分子 (Adhesion molecule, AM)，它能促进血小板与白细胞等粘附于内皮细胞上，促成动脉粥样硬化，因而用基因疗法消除 AM 也成为研制抗动脉粥样硬化药新途径，这一分子生物学技术的新应用引人注目。

1. 抗氧化剂阻止 LDL 氧化在防治动脉硬化的应用前景 Vit E 及其水溶同系物 MDL74270，丙丁酚 (Probu-col) 及其同系物 MDL29,3111，胡萝卜乙素 (Beta-carotene)，Butylhydroxytoluene，绿茶所含多酚与桑色素 (Morin) 等均显示有抑制 LDL 氧化或抗动脉粥样硬化作用^[35,36]。胡萝卜乙素与 Vit C、E，降低动脉粥样硬化与冠心病危险因素的作用已观察出有效苗头。哈佛大学医师健康研究不久会有结论。

2. ACE 抑制剂保护血管内皮细胞抗动脉粥样硬化的研究与应用展望^[37~40]

1) 保护兔主动脉与肺动脉内皮细胞对抗自由基损伤^[41,42], 防止内皮细胞损伤时 ACh 舒张肺血管作用反转为收缩^[43]。

2) 抗动脉粥样硬化: 多种动物模型多种 ACE 抑制剂有抗动脉粥样硬化作用^[37,44]。

3) 作用机理:

*抑制缓激肽失活, 促 NO 释放^[45], 促前列环素生成^[41]

*与抑制血管紧张素 II 生成似乎无关^[46]

*抗自由基抗脂质过氧化作用^[47,48]

3. 单克隆抗体与 Vit E 抗粘连, 防止血管栓塞与动脉粥样硬化^[49,50] Ox-LDL 能诱生粘连分子(AM), 包括血管细胞 AM (Vascular Cell AM; VCAM-1, VCAM-2), 细胞间 AM (Inter cellular AM, ICAM), Selectins 等。AM 能促进血细胞粘附于内皮细胞上, 与动脉粥样硬化发病早期有关。用 VCAM, ICAM, Selectin 的单克隆抗体可防治动脉粥样硬化的发展。近报道 Vit E 有抗血小板粘连作用, 400 I. U./天能减低血小板粘连能力的 75%。这一作用据说与其抗氧化作用无关, 而是“膜稳定”作用所致。据报道 Vit E 能预防脑梗塞再发, 正试用于血管栓塞疾病。不久会有总结报道^[51]。

4. 基因治疗对血管成形术后再堵塞的研究^[52~54] 血管成形术后, 原癌基因与生长因子参与血管平滑肌增生过程, 致使血管重新堵塞。用特异性反意义寡核苷酸 (Antisense Oligonucleotides) 可对抗相应的原促癌基因 c-myb, 或血小板衍生的生长因子 (PDGF B) 所致血管平滑肌增生与再堵塞, 有着临床研究应用的前景。

(二) 动脉粥样硬化与高脂血症引致血管痉挛的防治研

究^[55,66]

1. 抗自由基制剂, 如脂质体结合的 SOD, 通过消除超氧阴离子, 有恢复高血脂所致血管内皮依赖性舒张功能降低的作用^[67]。

2. 提供 L-精氨酸能促进 EDRF/NO 合成与释放^[22,68], 从而改善动脉粥样硬化与高脂血症引致的血管收缩或痉挛。

3. 防治 Ox-LDL 的细胞毒研究 槲皮素 (Quercetin) 与芦丁防止 Ox-LDL 对体外培养的淋巴样细胞毒性^[69]。

4. 防治 Ox-LDL 释放 ET 的研究 Ox-LDL 促进 ET 的 mRNA 基因表达, 生产 ET 收缩血管。能抑制 Ox-LDL 释放 ET 的药物可望阻止动脉粥样硬化与高脂血症引起的血管收缩或痉挛。

5. 防治动脉粥样硬化与高脂血症引致血管内皮细胞信号转导障碍的研究 动脉粥样硬化早期血管内皮细胞的 G 蛋白受抑制, 只对受体传递的信息障碍, 使 NO 释放受抑制, 动脉粥样硬化晚期则非受体中介的释放也受抑制^[66]。

三、内源性心血管保护物质

已知前列环素为药物诱生的内源性心血管保护物质^[60,61]。此外, 从 ACE 抑制剂保护心血管的启发, 近年研究了缓激肽的心血管保护作用。另外从心肌缺血损伤预适应 (Preconditioning) 保护心肌损伤机理研究发现腺苷 (Adenosine) 等通过激活蛋白激酶 C (PKC) 产生心肌保护作用。并且分为“急性效应” (通过激活 PKC), 与“延缓效应”。前者通过激活 PKC^[62~65], 后者通过活化或诱生热休克蛋白 (Heat shock protein, HSP), 产生保护心血管作用^[66]。

(一) 缓激肽^[67~68]

缓激肽激活 B_2 激肽受体产生 NO 与前列环素, 发生细胞保护作用, 是 ACE 抑制剂产生心血管作用的一个重要方面^[46, 89, 70]。但是有些作用可能与 B_2 受体无关。例如家兔主动脉无 B_2 受体^[64], ACE 抑制剂可不通过此途径起作用^[39, 40]。可能是通过激活 B_1 激肽受体起类似作用。

(二) 心肌缺血损伤预适应 (Preconditioning) 保护心肌损伤机理的研究

发现心肌缺血损伤预适应是通过释放腺苷 (Adenosine) 而产生心肌保护作用^[71]。

1. 腺苷的心肌保护作用是由腺苷受体 $1(A_1)$ 与偶联的 G_i 蛋白介导(可被白喉内毒素阻断), 激活 PKC, 使保护心肌损伤的酶磷酸化而起作用。在人心和狗心可能激活 K_{ATP} 通道而产生保护作用^[72, 73, 74]。

2. 腺苷调节物 Acadesine (AICA-riboside) 与口服有效物 PG-1468 能升高心肌中腺苷浓度^[75], 有可能应用于临床。

3. A_1 腺苷受体激动剂 PIA[(N-phenyl-2R-isopropyl)adenosine]与 $PD_{128, 289}$ 等也有心肌保护作用^[76]。

4. 双嘧达莫(潘生丁)阻止腺苷摄取, 有抗室上性心律失常作用的新发现^[77]。

5. 腺苷抑制心肌释放 $ET^{[78]}$ 。作为“生命的信号”, “心肌保护剂与治疗药”受到重视^[79, 80]。

(三) 药理性心肌缺血损伤预适应^[82, 84]

不但腺苷通过 A_1 受体与偶联的 G_i 蛋白介导, 激活 PKC, 产生心肌缺血损伤预适应, 保护心肌损伤。多种能通过受体激活 G_i 蛋白的药物如苯肾上腺素 (α_1 受体), 缓激肽 (B_2 受体), 血管紧张素 II (A_{II} 受体), 直接激活 G_i 蛋

白的 Phorbol ester 等静脉灌注都有心肌缺血损伤预适这样的保护心肌缺血损伤的作用。这些发现为用药物防治心肌缺血损伤开辟了新路。

(四) 热休克蛋白 (Heat shock protein, HSP) 在应激时诱生与其保护心血管作用^[81,82]

1. 缺血缺氧, 高血压, 心肌肥大, 自由基与氧化剂等均诱生心肌内 HSP。

2. 应激诱生血管内 HSP, 其分子量为 70Kd 的 HSP₇₀, 其保护心血管作用, 随年龄增长而减少^[83]。

3. 饮食中缺铜可减少心血管组织中的 HSP 量^[84]。

4. HSP 介导 PGA₂ 的抗血管增生作用: PGA₂ 的抗血管增生作用是通过诱导 HSP₇₀ 基因表达产生 HSP₇₀ 所致^[85]

5. 外源性 HSP 增加体外培养的正常与动脉粥样硬化猴动脉细胞的应激存活率^[86]。

6. 单核细胞含 HSP 有抗过氧化氢伤害的“自身保护作用”^[87]。

7. 外源性药物化学物质通过影响 HSP 的保护作用 Bi-fenmelane 对脑缺血的保护作用^[88]。

8. HSP₅₅ 抗体作为动脉粥样硬化的诊断: 动脉粥样硬化时诱生的 HSP₅₅ 能生成 HSP₅₅ 抗体, 出现早, 可能作为动脉粥样硬化的早期诊断^[89]。

结束语: 从上述血管内皮细胞药理, 抗动脉粥样硬化药理与内源性心血管保护物质的某些研究进展可见, 研究心血管内在的生理活性物质与病理规律, 对药理研究提供了有价值的新思路, 并可在寻找防治心血管病新药途径方面得到有益的启示。我们应当重视这些新进展并从中吸取经验, 加以借鉴, 提高我们研究心血管药特别是研究中药的水平, 加快

我们的心血管药理研究步伐。

参 考 文 献

1. Furchgott RF. The discovery of endothelium-dependent relaxation *Circulation* 1993; 87 (Suppl V) : V3-V8
2. Wennmalm A. Endothelial nitric oxide and cardiovascular diseases. *J Intern Med* 1994; 235:317-327
3. Dinerman JL, et al. Molecular mechanisms of nitric oxide regulation-potential relevance to cardiovascular diseases. *Circ Res* 1993; 73:217-222
4. Schmidt HHHW, et al. The nitric oxide and cGMP signal transduction system-regulation and mechanism of action. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1178:153-175
5. Anggard E. Nitric oxide, mediator, murderer and medicine. *Lancet* 1994; 343:1199-1206
6. Lowenstein CJ, et al. Nitric oxide: a physiologic messenger *Ann Intern Med* 1994; 120:227-237
7. Raifer J, et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New Engl J Med* 1992; 326:90-96
8. Faraci FM, Brain JE Jr. Nitric oxide and cerebral circulation. *Stroke* 1994; 25:692-703
9. Chen FY, Lee T J-F. Role of nitric oxide in neurogenic vasodilation of porcine cerebral artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265:339-345
10. Lee T J-F, Sarwinski S. Nitric oxidergic neurogenic vasodilation in the porcine basilar artery,