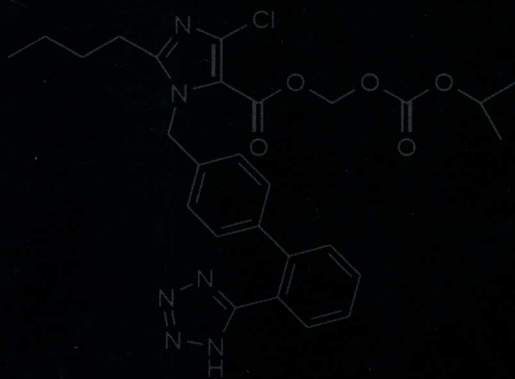


· 第3版 ·

心脑血管药理学

主 编 缪朝玉

名誉主编 苏定冯



科学出版社

心脑血管药理学

第3版

主 编 缪朝玉

名誉主编 苏定冯

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书不仅包含了心脑血管药理学领域近30年来的重要发现和进展,也展现了编者的研究成果和经验体会。这些内容对从事心脑血管疾病工作的临床医生和研究人员更新及完善心脑血管药理学知识有参考价值,对相关领域的研究人员进行科研选题和创新性思维也有所帮助。

本书主要作为从事心脑血管疾病和药物等方面工作的研究人员和医务人员的参考书,也可以用作医药院校研究生的教材。

图书在版编目(CIP)数据

心脑血管药理学 / 缪朝玉主编. —3版. —北京:科学出版社, 2019.3
ISBN 978-7-03-060677-8

I. ①心… II. ①缪… III. ①心脑血管疾病—临床药学—药理学
IV. ①R972

中国版本图书馆CIP数据核字(2019)第038188号

责任编辑:马晓伟 沈红芬 / 责任校对:杨 赛

责任印制:肖 兴 / 封面设计:龙 岩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京画中画印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001年10月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2019年3月第 三 版 印张:49 1/4

2019年3月第三次印刷 字数:1 180 000

定价:198.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《心脑血管药理学》编写人员

主 编 缪朝玉

名誉主编 苏定冯

编 者 (按姓氏笔画排序)

丁忠仁 复旦大学

于剑光 海军军医大学

王 培 海军军医大学

王伟平 中国医学科学院北京协和医学院

王怀良 中国医科大学

王晓良 中国医学科学院北京协和医学院

石刚刚 汕头大学

史 懿 复旦大学附属中山医院

吕延杰 哈尔滨医科大学

刘 雅 陆军军医大学

刘培庆 中山大学

许超千 哈尔滨医科大学

孙 玉 山东大学

苏定冯 海军军医大学

李 佳 中国科学院上海药物研究所

李子健 北京大学第三医院

李冬洁 同济大学附属第十人民医院

李志勇 海军军医大学

李学军 北京大学

李卓明 中山大学

李贵荣 汕头大学

李晓辉 陆军军医大学

李静雅	中国科学院上海药物研究所
杨国源	上海交通大学
杨宝学	北京大学
宋 晓	北京大学第三医院
张 荣	哈尔滨医科大学
张 艳	复旦大学
张幼怡	北京大学第三医院
张岫美	山东大学
张艳美	汕头大学
张赛龙	海军军医大学
周家国	中山大学
周盘婷	上海交通大学
段胜仲	上海交通大学医学院附属第九人民医院
秦 川	上海交通大学
顾斯萌	北京大学
徐添颖	海军军医大学
高艳琴	复旦大学
韩 峰	南京医科大学
程明和	海军军医大学
路 静	中山大学
缪朝玉	海军军医大学
潘佳吉	上海交通大学
薄 斌	上海交通大学

第1版序言

——兼谈科研选题创新问题

我国心血管药理学近年发展迅速,从事心血管药理学的专业人员与研究生人数均居药理学各专业之首。历年投稿与发表的心血管药理学论文,据《中国药理学与毒理学杂志》统计,也为药理学各专业之冠,但是研究水平与论文质量还有待提高^[1]。这一现状要求我们从基础做起,特别要重视研究生的培养教育。为打好研究生的专业基础,教材建设是首要的。第二军医大学苏定冯教授有鉴于此,特组织国内专家编写了这本可供研究生用的心血管药理学教材。这对我国研究生教育与心血管药理学的发展是一个重要的贡献与促进。

综观本书内容,首先反映出心血管药理学研究生的专业需要,不少章节的内容是其他心血管药理学参考书上所没有的,如实验设计和科研成果的表达、高血压动物模型与高血压药研究方法、血压和心率的频谱分析、血压波动性等章。为适应研究生开阔思路的需要,本书有许多心血管药理学研究前沿的新颖专题,如高血压的基因治疗、心血管疾病的一氧化氮合酶基因治疗、基因芯片在心血管研究中的应用、跨膜信息传递系统的分子机制、细胞凋亡与心血管疾病、嘌呤与嘧啶受体的心血管药理、同型半胱氨酸与心血管疾病、一氧化氮、糜酶及其抑制剂、心肌缺血预适应等章。这些内容不仅对研究生了解最新的研究动向有帮助,而且对研究生的科研选题也有启发。本书的其他章节内容属于心血管药理学经典内容,近年也有许多新进展,对加强研究生的基础理论与启发研究生创新思维均有帮助。尤其重要的是本书的作者大都是我国从事心血管药理学或相关学科研究有成就、指导研究生有经验的专家,其中有著名的院士与资深的教授,也有具有丰富实践经验与学术有成的中青年博士专家。本书内容不仅反映出国内外的最新进展,也包涵有作者自己的研究成果与经验体会。从本书内容看,本书不仅是心血管药理学研究生的好教材,对心血管生理学与病理生理学以及心血管病临床研究生也是很好的参考书。而且由于本书选题涵盖面广、内容分量适中、简明扼要,也是一本高质量的心血管药理学参考书,对心血管病的临床医师充实与更新心血管药物药理知识也有参考价值。

本书主编苏定冯教授嘱我在此序言中谈谈科研选题创新问题,我们在这方面经验不多,倒有些教训,愿以己管见引起国内药学界对科研选题如何创新问题的重视与讨论。科学研究的灵魂是创新,创新必须有新思路。国外期刊对新的学术思路很重视。*Cardiovascular Research* 从2001年起增辟了“新思路”(agrowth of ideas)专栏。该杂志在为开辟这一专栏写的评论中很形象而又深刻地描写了科学工作者的时弊^[2]:“独腿”瘸行,迷恋实验技术,挖洞自埋,目光短浅而无远见卓识,缺乏历史意识,废弃祖先。正是“不识庐山真面目,只缘身在此山中”。但是“独腿”不能捷足先登,故提出应发挥“另一腿”的作用:要开阔视野,充分了解心血管医学的发展史,用今日的知识透视过去,认识新思路与引向新发

现是如何产生的。定出有新意的课题，两条腿并用，然后“提腿射门”！

提高研究工作的创新性，要从研究的选题思路开始。科研选题要新颖，起点要高。这就要求我们及时了解国际与国内研究的现状与前沿，密切追踪本专业的文献，特别注意吸取新思路与新概念，沿着新观点与新思路提出假设，我概括为顺向外展（unidirectional extrapolation）。例如，我们注意到 Ignarro 等确定一氧化氮（NO）是阴茎勃起的神经递质的新理论^[3]，同时我们发现人参皂苷及其成分 Rg1 能促进血管内皮细胞合成 NO，由此推论人参皂苷可能通过促进 NO 的合成来舒张阴茎海绵体。离体实验结果证实了这一假设^[4]，为人参的壮阳作用提供了理论解释。随后多个实验室证实了这一结果，而且发现多种中草药植物成分有促进 NO 的合成/释放的作用。

由于学科之间的理论关联与交叉性日益密切，要创新也要注意从其他有关的生命科学文献中找出新观点与新理论。例如细胞凋亡（apoptosis）也称为程序性细胞死亡的新概念来源于病理学。首先发现细胞凋亡的形态学不同于细胞死亡。随后发现它在器官发育与某些病理过程中有重要作用，成为近年生物医学研究的热门课题。我国旅美心血管药理学家岳天立与马新亮等把细胞凋亡有内源性促进因素存在这一新理论外展到心血管药理学，发现用小分子合成物 SB203580 来抑制促进细胞凋亡的 p38 丝裂原（mitogen）激活的蛋白激酶（p38MAKP），可以抑制心血管的细胞凋亡，进而减轻有细胞凋亡参与的心肌缺血再灌注损伤，使细胞凋亡成为开发研究心血管药的新靶点^[5,6]。由上可见沿着首创性新观点顺其方向外展选题可以创新，起点越高，创新的成果越大。

另一使研究工作有首创性的选题思路暂名之为逆向外展（reverse extrapolation），即以一定线索为依据，对传统的理论观点提出疑问，向相反的方向推论，结果可能有开创新领域的新发现。1998 年诺贝尔奖获得者之一 Furchgott 发现内皮依赖性舒张因子（EDRF）的经历可视为逆向外展的例子。20 世纪 80 年代以前，只知道乙酰胆碱（ACh）作用于血管平滑肌的 M 受体引起血管收缩，但是 Furchgott 发现 ACh 有时舒张血管。他设想 ACh 可能促使血管内皮细胞生成一种舒张因子，在制备离体血管时，如果损伤了内皮细胞，ACh 只表现出作用于平滑肌引起血管收缩。他巧妙地设计了用血管“三明治”等方法证实血管内皮细胞产生舒张因子的假设，随后的研究证明 EDRF 主要是 NO^[7]。这一首创性发现，从心血管药理学开始，带动了整个医学与生命科学的发展。Vanhoutte 等在 EDRF 的启发下，根据一些观察，从 EDRF 再逆向推论提出血管内皮细胞也生成内皮收缩因子（EDCF）。这符合中医阴阳并存的理论。1988 年，日本药理学家 Masaki 与其研究生 Yanagisawa 等从血管内皮细胞提取了有强大收缩血管作用的内皮素（endothelin）^[8]，证实了 Vanhoutte 的逆向推论。仅仅十几年时间，现已克隆出内皮素的 AB 两型受体，且已有将内皮素受体拮抗剂 bosentan 试用于临床治疗高血压、肺动脉高压与心力衰竭等病症，并取得初步阳性结果^[9]。

逆向外展对科研首创性的重要性还可以从心肌缺血再灌注损伤与心肌缺血预适应的例子得到证明。20 世纪 70 年代发现心肌较长时间缺血造成一定损伤后再灌注供血时，不但不能减轻损伤，反而加重损伤。这种意外的损伤称为心肌缺血再灌注损伤，成为 20 世纪 70 年代及以后的心血管研究热点之一。1986 年，Murry 等用逆向思维试验心肌对缺血

的耐受性问题,发现当心肌短时间(5分钟)反复缺血后再灌注时,能减轻随后较长时间缺血造成的心肌梗死,提出心肌缺血预适应保护心肌损伤的新理论,即短时缺血可建立心肌对缺血性损伤的耐受性^[10],成为近年心血管以及相关研究的另一热点。我们从20世纪70年代末研究心肌缺血再灌注损伤的药物保护作用,也曾发现人参皂苷与血管紧张素转化酶抑制剂对心脑的此种损伤有保护作用^[11,12]。为建立此模型,也曾经观察到缺血15~20分钟后再灌注不加重缺血性损伤。但未试验短时多次缺血结果如何,主要是缺乏心脏对缺血能否建立耐受性问题的思路,这决非设备条件限制,因为研究心肌缺血再灌注损伤与研究心肌缺血预适应保护作用所需的设备条件完全一样,差别只是缺血时间长短不同。因此我们未能有更大的创新,原因在于没有逆向外展的思路;缺乏对生命规律的联想与类比思维,即生命有其脆弱性,例如大量病菌可致命,长时间缺血可使心肌死亡;但是生命有适应力才能生存,正如小量病菌可以刺激机体产生抗体与免疫力,短时间多次缺血可以使心肌产生耐缺血能力,甚至耐受其他损伤的能力。

提高创新能力不仅要有好的选题思路,还要有活跃的科学思维能力。在研究进行中,遇到意外的结果时,要跳出原有的设计与假设,重新思考。壮阳药伟哥(viagra;西那非尔,sildenafil)的发现是很有启发性的。西那非尔是甲基哌嗪衍生物,是磷酸二酯酶(PDE)抑制剂。原先作为抗心肌缺血药研究,动物实验效果不佳。后来了解到它抑制的PDE是第5亚型(PDE5),主要分布于阴茎海绵体,认识到NO为阴茎勃起的神经介质^[3],而NO是通过激活鸟苷酸环化酶产生cGMP舒张阴茎海绵体,使阴茎勃起的;而PDE5是使阴茎局部的cGMP失活,抑制阴茎勃起。西那非尔选择性抑制此酶,正可以保护cGMP免于失活,促进阴茎勃起。辉瑞制药厂随即改变西那非尔的研究方向,终于研制出壮阳药伟哥^[13]。

最后,简单谈谈对心血管药理学科选题方向的想法。人的基因图谱已经完成,这一划时代的进展为解决与人类遗传有关的肿瘤、心血管病等的病因以及研制新药、发展基因治疗等提供了极大的推动力^[14]。心血管基因药理学无疑是21世纪发展的大方向之一^[15,16]。用细胞与分子生物学方法及电脑技术形成的生物信息学(bioinformatics)研究心血管系统的基因多态型(例如已有不少报道血管紧张素转化酶的多态型)与心血管病发病学和药物疗效的关系有重要的理论与应用意义。研究心血管生理与药理学的信号转导对阐明药物作用机制与开发新药也极为重要。生命过程是极为复杂奥妙的,近年心血管药物的重大发展例如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、内皮素受体拮抗剂等,与正在临床观察治疗充血性心力衰竭的血管肽酶抑制剂omapatrilat^[17],以及细胞凋亡、心肌缺血预适应等,正在作为开发心血管药物的新途径,无一不是受到对心血管的生理过程了解的启发。引起人们注意的具有强大心血管作用与潜在的药用价值的肾上腺髓质素(adrenomedullin)^[18]与硬骨鱼紧张肽Ⅱ(urotensinⅡ)均为参与生理与病理过程的活性物质。注意,研究发现内源性活性物质的心血管药理学应是本学科研究的另一主攻方向。中草药是我国的宝库,中草药研究也是我国的传统优势。洋地黄类是世界上第一个研究应用成功的治疗心力衰竭的植物药,也是我国心血管药理学前辈吕富华教授开创的心血管药理学的主要研究成果。近几十年我国心血管药理学研究的主要成就在中草药,近年中草药的应用与研究日益引起国际上的重视,Katzung主编的世界药理学权威教科书之一——Basic

and *Clinical Pharmacology* 2001 年出版的第 8 版, 新增加了一章植物药草药与营养补助品的药理, 重点介绍了人参、银杏叶、大蒜等的心血管药理作用^[19]。美国国家卫生研究院 (NIH) 1998 年成立了辅助药品与备选医药学国家中心 (National Center for Complementary and Alternative Medicine, NCCAM)。研究经费由 1998 年的 1950 万美元, 增加到 2000 年的 6830 万美元, 2 年增加了 3 倍多, 今年预计将增加到 1 亿美元^[20]。我们应当坚持中草药方面的选题, 加倍努力, 用生命科学的新观点、新理论与中医经验理论结合, 用基因图谱、蛋白质图谱及细胞分子生物学、色谱学等新技术研究, 将微观与宏观研究相结合, 把细胞分子生物学与离体、整体实验方法联成一体, 分工协作进行研究, 以期取得突破性新成果。

陈 修

2001 年 3 月 16 日

参 考 文 献

- [1] 陈维洲. 我国心血管药理事业的新近进展//金正均等. 药理学进展. 北京: 科学出版社, 1999. 6~30
- [2] Weber KT. Uncover. Discover and the growth of ideas. *Cardiovas Res*, 2000, 48: 361
- [3] Ignarro LJ. Nitric oxide as the physiological mediator of penile erection. *J Natl Institute Health*, 1992, 4: 59
- [4] Chen X, Lee TJ. Ginsenosides induce NO-mediated relaxation of the corpus cavernosum of the rabbit. *FASEBJ*, 1993, 7, A4446, 全文见 *Brit J Pharmacol*, 1995, 115: 15
- [5] Ma XL, Kumar S, Gao F, et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase decreases cardiomyocyte apoptosis and improves cardiac function after myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation*, 1999, 99: 1685~1691
- [6] Yue TL, Ohlstein EH, Ruffolo RR, et al. Apoptosis: a potential target for discovering novel therapies for cardiovascular diseases. *Curr Opin Chem Biol*, 1999, 3: 474~480
- [7] Furchgott RF. The discovery of endothelium-dependent relaxation. *Circulation* 1993, 87 (Suppl V): V3
- [8] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, 332: 411
- [9] Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet*, 1999, 353: 133
- [10] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA, et al. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74: 1124
- [11] Fang YX, Shen N, Chen X. Beneficial changes in prostacyclin and thromboxane A₂ by ginsenosides in myocardial infarction and reperfusion injury of dogs. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1986, 7: 226~230
- [12] Li K, Chen X. Protective effect of captopril and enalapril on myocardial ischemia and reperfusion damage of rat. *J Mol Cell Cardiol*, 1987, 19: 909~915
- [13] Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an oral active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 1996, 8: 47
- [14] Durham NP, Hall AS. Genes and the heart: a quest for new therapeutic strategies. *Yeast*, 2000, 17: 16
- [15] March R. Pharmacogenomics: the genomics of drug response. *Mol Med Today*, 1999, 5: 195
- [16] Rubin EM, Tall A. Perspective for vascular genomics. *Nature*, 2000, 407: 265
- [17] McClean DR, Ikram H, H Garlick A, et al. The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohormonal effects of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 479
- [18] Nishikimi T, Nagata S, Sasaki T, et al. The active molecular form of plasma adrenomedullin is extracted in the pulmonary circulation in patients with mitral stenosis: possible role of adrenomedullin in pulmonary hypertension. *Clin Sci*, 2001, 100: 61
- [19] Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 8th ed. New York: Lange Medical Books, 2001, 1088~1103
- [20] NCCAM, Five year strategy. 见 <http://nccam.nih.gov/nccam/strategic/>

第3版前言

《心血管药理学》第1版于2001年出版,当时由于研究生教学缺乏相应的教材,本书的出版填补了这个空白,满足了心血管药理学高层次人才培养的需要。国内许多大学,凡设有“心血管药理学”这门课程的,多以本书为教材。本书经修订于2010年再版,第2版除了作为医学院校研究生的教材,还作为心血管专业医师、药师和研究人员的参考书,深受广大读者好评。然而,至今8年过去,心血管药理学研究有了很大的发展,本书的再次修订迫在眉睫。

本书第3版在各位编者的辛勤劳动下历经2年完成,内容上主要从以下方面做了调整:一是书名变化,从《心血管药理学》改为《心脑血管药理学》,为本书增加许多脑血管疾病及防治相关内容所需,也是为了更好地与国家自然科学基金委员会学科专业分类相一致。二是编者及参编单位范围扩大,由原先以第二军医大学(现为“海军军医大学”)编者为主,少量邀请其他单位专家,扩大到目前17家单位的编者群体,集中了全国范围的心脑血管药理学专家。三是内容覆盖面的扩展,使本书成为全面反映现代心脑血管药理学最新成就的专著兼教材,体现在内容编排上有很大的更新,特别是对新靶标、新药物、新技术研发历程与展望的介绍,对于当前国家重大新药创制具有借鉴和指导意义,对科研选题和创新性思维具有启发作用。

本书第3版包括五大部分内容:①第一章,凝练了心脑血管药理学的若干研究前沿;②第二章至第十二章,涵盖了相关重要生理系统、生命现象、分子靶标的心脑血管药理学,包括动脉压力感受性反射系统、肾上腺素受体、离子通道、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、一氧化氮系统、内皮素系统、5-羟色胺、氧化/硝化应激、免疫炎症反应、细胞凋亡/自噬、缺血适应与心脑血管药理;③第十三章至第二十三章,分述各种心脑血管疾病的治疗药物药理学,包括利尿药、抗高血压药、抗心律失常药、抗心肌缺血药、治疗心力衰竭的药物、治疗肺动脉高压的药物、治疗脑卒中的药物、抗休克药、调血脂药与抗动脉粥样硬化药、抗血栓药、抗糖尿病药;④第二十四章和第二十五章,介绍了心脑血管疾病新型治疗模式的研究,分别为基因治疗和细胞治疗的生物药研究;⑤第二十六章至第二十八章,介绍了新兴技术在心脑血管药理学研究中的应用,包括系统生物学和网络药理学技术、影像学技术及心脑血管药效学研究和评价关键技术。

本书可供从事心脑血管疾病、心脑血管药物等方面工作的研究人员和医务工作者参考,同时仍然可作为医药院校研究生的教材,适用的范围更广,发挥的作用更大,希望本书能够得到学术界的肯定及广大读者的喜欢。陈修教授曾为本书第1版作序,该序言写得很好,我们全文保留,不再求新的序言。

感谢本书全体编者在繁忙的工作中撰写书稿;感谢周文霞、高召兵、李文林、蔡国

君、刘爱军、张征等专家及其他相关编者对本书有关章节的认真审阅；感谢张赛龙和孙畅讲师为本书所做的编务和协助工作；最后，感谢以下基金对本书的支持：①国家自然科学基金重点项目（81730098、81130061、81230083、30730106）；②国家杰出青年科学基金（30525045）；③国家教育部创新团队项目；④国家“重大新药创制”科技重大专项（2009ZX09303-002）；⑤国家“973”计划项目（2009CB521900）。

缪朝玉 苏定冯

2018年10月8日于上海

目 录

第一章 心脑血管药理学的研究前沿	1
第二章 动脉压力感受性反射系统	14
第一节 动脉压力感受性反射的结构	14
第二节 动脉压力感受性反射功能测定	16
第三节 影响动脉压力感受性反射功能的因素	19
第四节 动脉压力感受性反射系统在心血管疾病中的重要意义	21
第三章 肾上腺素受体与 β 肾上腺素受体阻断剂	25
第一节 肾上腺素受体的分型	26
第二节 肾上腺素受体结构与信号转导	32
第三节 心血管系统肾上腺素受体亚型及其生理意义	36
第四节 肾上腺素受体与高血压和心力衰竭	40
第五节 β 肾上腺素受体阻断剂的作用机制、药理学特性和临床应用	50
第四章 心血管系统离子通道药理学	67
第一节 细胞电生理及膜离子通道	67
第二节 离子通道的分型、结构-功能关系及生理调节机制	71
第三节 离子通道的结构生物学	90
第四节 作用于心血管系统的主要离子通道药物及发展趋势	94
第五章 肾素-血管紧张素-醛固酮系统及其抑制药	102
第一节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统	103
第二节 血管紧张素转化酶抑制药	116
第三节 血管紧张素 1 型受体阻断药	132
第四节 盐皮质激素受体拮抗药	139
第五节 肾素抑制药	141
第六节 血管紧张素 1 型受体阻断和中性内肽酶抑制双靶标药	146
第七节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统及其调节剂的研究动态与展望	149
第六章 一氧化氮系统及相关药物	156
第一节 一氧化氮的生物化学	157
第二节 环鸟苷酸依赖的信号转导途径	159
第三节 非环鸟苷酸依赖的信号转导途径	165
第四节 一氧化氮的其他信号转导途径	170
第五节 一氧化氮系统相关药物	170
第七章 内皮素系统药理学	178
第一节 内皮素的发现	178

第二节	内皮素和角蛙毒素	179
第三节	内皮素受体结构、分布和功能	182
第四节	内皮素和内皮素受体的生物学效应	183
第五节	内皮素受体激动剂和拮抗剂的临床应用	189
第六节	内皮素药物的临床应用和展望	191
第八章	5-羟色胺的心脑血管药理	197
第一节	5-羟色胺的生物化学	197
第二节	5-羟色胺受体	199
第三节	5-羟色胺的心脑血管功能	202
第四节	5-羟色胺与心脑血管疾病	204
第五节	5-羟色胺受体激动剂和拮抗剂	206
第九章	氧化/硝化应激与心脑血管药理	213
第一节	氧化/硝化应激概述	213
第二节	氧化/硝化应激与心脑血管疾病	224
第三节	氧化/硝化应激分子事件的可视化研究	234
第四节	基于氧化/硝化应激的疾病治疗与药物研究	235
第十章	免疫炎症反应与心脑血管药理	247
第一节	概述	247
第二节	动脉粥样硬化的免疫炎症机制	249
第三节	高血压的免疫炎症机制	253
第四节	缺血性脑卒中的免疫炎症机制	258
第五节	慢性心力衰竭的免疫炎症机制	262
第六节	心血管疾病的抗炎抗免疫治疗	265
第七节	IL-1 β 单克隆抗体治疗心肌梗死的临床疗效、意义和启示	270
第十一章	细胞凋亡/自噬与心脑血管药理	272
第一节	细胞凋亡与心脑血管疾病	273
第二节	细胞自噬与心脑血管疾病	281
第三节	细胞凋亡和自噬在心脑血管药理学中的潜在意义	290
第十二章	缺血适应与心脑血管药理	296
第一节	缺血适应概述	296
第二节	缺血适应的模型	299
第三节	缺血适应的机制	301
第四节	远端适应	311
第五节	缺血适应的临床应用前景	313
第十三章	利尿药	316
第一节	利尿药的生理学与药理学基础	317
第二节	碳酸酐酶抑制药	321
第三节	噻嗪类利尿药	323
第四节	袢利尿药	327

第五节 保钾利尿药	332
第六节 渗透性利尿药	335
第七节 利尿药与心脑血管疾病	338
第八节 新型利尿药的研究动态与展望	343
第十四章 抗高血压药	352
第一节 概述	352
第二节 利尿药	358
第三节 肾素-血管紧张素系统抑制药	362
第四节 钙通道阻滞药	371
第五节 肾上腺素受体阻断药	374
第六节 交感神经抑制药	379
第七节 血管扩张药	385
第八节 抗高血压药应用中需注意的问题	388
第十五章 抗心律失常药	399
第一节 心律失常的电生理基础	399
第二节 抗心律失常药物的分类	407
第三节 常用抗心律失常药	410
第四节 心律失常的合理用药	424
第五节 心房颤动治疗原则与抗心房颤动新药研究	425
第六节 心律失常的非药物治疗	427
第十六章 抗心肌缺血药	429
第一节 心肌缺血的病理生理特点	429
第二节 抗心肌缺血药	431
第三节 心肌缺血的合理用药及联合用药	442
第四节 心肌缺血再灌注的病理生理特点	444
第五节 抗心肌缺血再灌注损伤药	449
第十七章 治疗心力衰竭的药物	457
第一节 概述	457
第二节 洋地黄类正性肌力药	465
第三节 利尿药	469
第四节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制药	472
第五节 β 受体阻断药	481
第六节 血管扩张药	485
第七节 非苷类正性肌力药	486
第八节 基于心肌能量代谢调控的心力衰竭治疗策略	487
第十八章 治疗肺动脉高压的药物	491
第一节 肺循环解剖与生理学特点	491
第二节 肺动脉高压概述	493
第三节 肺动脉高压的治疗及抗肺动脉高压药物	496

第十九章 治疗脑卒中的药物	505
第一节 急性缺血性脑卒中的 tPA 溶栓治疗	506
第二节 预防脑卒中复发的药物	515
第三节 脑卒中的神经保护剂和干细胞治疗研究	519
第二十章 抗休克药	537
第一节 概述	537
第二节 休克的液体复苏	539
第三节 血管活性药物	540
第四节 休克的激素治疗	545
第五节 休克的代谢治疗	546
第六节 其他抗休克药物	547
第二十一章 调血脂药与抗动脉粥样硬化药	549
第一节 动脉粥样硬化的发生机制	549
第二节 调血脂药	554
第三节 抗氧化性抗动脉粥样硬化药	566
第四节 多烯脂肪酸类抗动脉粥样硬化药	569
第五节 黏多糖和多糖类抗动脉粥样硬化药	571
第六节 抗动脉粥样硬化中药	572
第二十二章 抗血栓药	575
第一节 血液凝固的机制	575
第二节 抗血小板药	580
第三节 抗凝药	593
第四节 纤维蛋白溶解药	603
第二十三章 抗糖尿病药	607
第一节 胰岛素	608
第二节 促胰岛素分泌药物	614
第三节 双胍类药物及对心血管疾病的保护作用	618
第四节 PPAR γ 与心血管疾病	620
第五节 α -糖苷酶抑制剂	623
第六节 胰高血糖素样肽-1 与 2 型糖尿病	625
第七节 钠-葡萄糖共转运蛋白抑制剂	631
第二十四章 心脑血管疾病的基因治疗研究	640
第一节 基因治疗基本概念	640
第二节 基因治疗载体	644
第三节 高血压的基因治疗研究	651
第四节 其他心脑血管疾病的基因治疗研究	660
第二十五章 心脑血管疾病的细胞治疗研究	668
第一节 细胞治疗的细胞来源	668
第二节 细胞治疗的机制	672

第三节	细胞治疗应用的方法	676
第四节	心脑血管疾病的细胞治疗	678
第五节	细胞治疗的未来和展望	683
第二十六章	系统生物学、网络药理学和心血管药物研究	690
第一节	系统生物学、网络药理学及其相关方法在药物发现中的应用	690
第二节	系统生物学和网络药理学方法在心血管药物研究中的应用	694
第二十七章	影像学技术在心脑血管研究中的应用	704
第一节	常规血管影像学技术	704
第二节	组织病理学技术	712
第三节	激光散斑	720
第四节	同步辐射	728
第二十八章	心脑血管药效学研究和评价关键技术	741
第一节	心脑血管药效学概述	741
第二节	高血压动物模型	741
第三节	动物血压测量	750
第四节	抗高血压药物研究	760

第一章

心脑血管药理学的研究前沿

缪朝玉* 苏定冯 张赛龙 段胜仲 李子健 张幼怡 吕延杰 许超千
张 荣 韩 峰 高艳琴 周家国

随着分子生物学、细胞生物学、影像学和计算机等技术的高速发展, 药理学研究, 特别是心脑血管药理学研究, 取得了很大的进展, 为心脑血管疾病的防治提供了理论基础。本章针对近年来大家关注的热点, 在此对心脑血管药理学研究前沿进行总结, 以供参考。

一、肾素-血管紧张素系统及其抑制药的研究前沿

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 是机体重要而复杂的体液调节系统。血管紧张素转化酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 抑制药于 1981 年首次上市。血管紧张素 1 型受体 (AT_1 受体) 阻断药于 1995 年首次上市。目前这两类药物已有数十个品种, 是防治多种心脑血管疾病的重要药物, 应用广泛。ACE 抑制药与 AT_1 受体阻断药在治疗高血压、心力衰竭和糖尿病肾病方面的成功, 不仅是近代心血管药物治疗学的重大进步, 也在理论上证实了 RAS 在心血管病的病理过程中的关键作用^[1]。近年, RAS 及其抑制药又取得重要进展, 概括为 3 方面。

一是 RAS 的新发现^[1-7]。除全身循环 RAS, 尚有局部组织 RAS, 而且细胞内 RAS 的新概念已逐步形成, 提出兼有细胞内外 RAS 抑制作用的药物将具有更好的治疗作用^[2]。血管紧张素 (angiotensin, Ang) II 生成除肾素、ACE 途径, 还发现有非肾素、非 ACE 途径; Ang II 降解除氨肽酶途径, 还发现有 ACE2 途径^[3]。氨肽酶途径生成的 Ang IV 作用于 AT_4 受体, 该受体被认为是胰岛素调节的氨肽酶 (insulin-regulated aminopeptidase, IRAP)^[4]。已提出 ACE2 途径生成的 Ang1-7 有多种候选受体, 包括 Mas 受体、 AT_2 受体、MrgD 受体^[5]。特别是, 与经典的 ACE/Ang II/ AT_1 轴的有害作用相抗衡, 新发现的 ACE2/Ang1-7/Mas 轴被证明具有有益作用^[1,2]。而且人们惊奇地发现, 作为活性酶的肾素和原认为无活性的肾素原可通过特异性的受体, 即肾素和肾素原受体 (renin and prorenin receptor, RPR) 发挥作用^[6]。对 AT_1 受体的调节机制也有新的发现^[1,7], 如 Ang II 非依赖性 AT_1 受体激活途径的发现、G 蛋白非依赖性 AT_1 受体调节途径的发现等。上述这些 RAS 新组分、新功能、新调节的不断发现, 为心血管治疗学的精细化发展提供了新的机遇和挑战。

* 通讯作者: 缪朝玉, E-mail: cymiao@smmu.edu.cn