

中国药理学学会 编

药理学进展

心血管药理分册

53

3:2

人民卫生出版社



药理学进展 (1980)

心血管药理分册

中国药理学会 编
心血管药理学委员会

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京通县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 9 $\frac{1}{4}$ 印张 201千字

1981年11月第1版第1次印刷

印数：1—8,500

统一书号：24048·4051 定价：0.96元

前 言

一九八〇年十一月召开的全国第一届心血管药理学专业学术会议标志着我国心血管药理学的发展已进入向较高专业化水平发展的新阶段。在这次会议上进行了十六个专题报告，介绍了国内外近年来在强心药、抗心肌缺血药、抗心律失常药、抗高血压药、抗动脉粥样硬化药以及活血化瘀药和前列环素对心血管系统作用的进展。这些报告介绍了许多新理论、新观点和新成果。中国药理学学会理事长周金黄教授在会上作了“我国心血管药理学的发展与展望”的报告，提出了有益的建议。这些报告对从事心血管药理学以及心血管病的基础学科和临床工作都有启发，特编成本书，以供有关同志参考。我们还把这次会议收到的 207 篇论文中重点是会议上宣读和交流的 140 篇论文分四个专题加以综合介绍。从这些介绍中可以看出我国近年来心血管药理研究的进展概况。这次会议对心血管药理研究方法作了重点交流讨论，通过总结国内外经验，对现有研究方法作了评价，初步草拟了筛选抗心肌缺血药、抗心律失常药、抗高血压药和抗动脉粥样硬化药四个规程。这些规程虽不完善，但相信它对提高我国筛选心血管药物水平会有促进作用，也收入本书以供试用参考。由于编辑时间匆促和水平有限，本书还存在一些缺点和问题，欢迎批评指正。

在全国第一届心血管药理学专业学术会议上成立了心血管药理学委员会，作为中国药理学学会的一个专业学术组织。编审本书就是这个委员会诞生后的第一项工作。我们谨以这

本书献给全国心血管药理和临床等有关学科的同事们，祝愿心血管药理委员会在推动学术交流方面发挥积极作用，为实现“四化”作出贡献！

本书得到人民卫生出版社的大力支持，得以及时出版，谨致谢意。

编者

1981年元月

目 录

对我国心血管药理学的展望·····	周金黄(1)
强心药研究的近况与展望·····	吕富华(9)
心血管药理的一些进展·····	丁光生(21)
高血压病理模型和药物研究·····	曾贵云(36)
抗心肌缺血药的药理研究·····	江文德(58)
中枢神经系统、心肌耗氧量在抗心肌缺血药 研究中的意义·····	饶曼人(73)
从纠正心肌代谢紊乱寻找抗心肌缺血药的途 径·····	陈 修(90)
实验性心肌缺血的方法·····	周远鹏(104)
抗心律失常药物研究的进展·····	陈维洲(115)
抗心律失常药的筛选方法及其评价·····	张宝恒(136)
心肌钾电流特点及药物对其影响·····	周承明(158)
动脉粥样硬化与脂质以及降血脂药研究进 展·····	后德辉(173)
抗动脉粥样硬化药的研究进展·····	吴葆杰(186)
心肌细胞培养在药理学研究中的应用·····	李连达(208)
前列环素对心血管系统的作用·····	蔺桂芬(225)
国内心血管药理研究进展概况 ·····	江文德、陈维洲、曾贵云、后德辉、李连达(237)
抗心肌缺血药筛选规程·····	饶曼人、陈修整理(257)
抗心律失常药筛选规程·····	张宝恒整理(263)
抗高血压药筛选规程·····	曾贵云整理(270)

抗动脉粥样硬化药物筛选规程

.....刘超然整理(274)

全国第一届心血管药理学专业学术会议开幕

词(摘要).....叶雨文(281)

全国第一届心血管药理学专业学术会议闭幕

词(摘要).....吕富华(283)

对我国心血管药理学的展望

周 金 黄

(中国军事医学科学院)

全国药理学会第一届心血管药理学专业学术会议于1980年11月在长沙召开，对我国药理学的发展是很有意义的创举。

从这次大会的专题报告和研究论文摘要的内容来看，我们药理学学术会议的学术水平正在迅速提高，研究思路宽阔，成绩很显著；其中有一些研究工作是相当深入的，我们的研究手段逐渐摆脱了许多年来的落后状态，缩小了与国际水平的差距。我们对中药的药理作用的研究已普遍开展，这反映了中国药理学发展的特色。

我想借此机会对我国心血管药理学的展望做一初步探讨，并请同志们指正。

一、实验药理学与临床药理学的连贯性

药理学是医学的基础学科之一，是基础医学与临床医学相衔接，相互促进的重要桥梁学科。我们祖国医学的长期发展史就显示了这种医药之间的极为密切的关系。中医学与中药学的发展有赖于发扬这种优良传统是其形成中医药理论体系的重要因素之一。中医对中药的认识都是从临床治疗的长期丰富实践中总结出来的，成为《本草学》或中药学。但是，中药学还不能看做是中医的药理学，因为药理学是以实

验研究为基础的，而这正是现代中医药学急需充实的内容。这次会议有相当数量的关于中药对心血管系统的实验药理学报告，丰富了会议的学术内容，使我们对中医中药的药理作用加深了认识，发扬了中西药并重的科学态度，为大会增加了光彩。

在西方医学的近代发展过程中，由于自然科学发展极为迅速，而且又向专业化发展，微观研究的深入使基础医学各科逐渐脱离了临床医学。实验药理学也和其它基础医学一样，有它自己的特点、研究思路与实验方法。但是，不能否认：药理学作为一门理论与应用相结合的基础医学的学科必须加强与临床医学的配合，共同为加快病人恢复健康，提高治愈率以及寻找并研究更好的新药，从而提高临床疗效与治疗水平的总目标而努力。

因此，在发展我国实验药理学的基础上，积极开展我国临床药理学的教学与科研也是一项迫切的任务。在这次大会上，丁光生教授指出近年来在美国开展临床药理学专业的课程及具体计划，以及美国临床药理学的任务与要求，这对我们中国药理学界来说是有参考意义的。我们必须按照中国的实际来开展这项工作。我们心血管药理学是一支初具规模的、有一定数量和专业的专业队伍，这对于开展临床心血管药理学研究，条件是比较成熟的。大会分组报告也有一定数量的临床药理学论文。特别值得提出的是，实验性高血压药理学与临床高血压的药物研究在会上都有报告，起到相互促进的作用。但是现在心血管药理学的实验研究是占优势的（这是必要的），临床药效评价做得不多。我们希望在临床教学医院多开展有效药物的临床药效评价的研究，我们实验室的成果不断向临床药理学与治疗学输送过去，有来有往，以

提高医疗水平。

二、心血管药理学与神经药理学的相关性

近年来在国外出现了所谓“生物医学”(Biomedicine)。这一新的学术思想或概念反映了医学科学是生物科学的一特殊领域；它不断地受到分子生物学、遗传工程生物学、免疫生物学等新兴学科的冲击与促进，使基础医学各学科都在不断地向专、尖的高度发展，猛速前进。这势头成为推动与创建基础医学若干新的学科分支的巨大动力。这就势必使心血管药理学还要继续分化，形成若干新的分支。

但是，我们还应当看到事物发展的另一面：药理学各专业之间的紧密相互调节使整体活动维持平衡的特点。是否可以这样说：心血管药理学与神经药理学是当前药理学（特别是我国药理学）的相当突出的专业分支，受到生物医学与临床医学的重视。这两个专业研究进展较快，治疗有效的中药西药也多。当然在今后发展过程中会有许多药将被淘汰的，但是总的趋向是乐观的。因此，全国药理学会今年（1980年）在黄山、长沙先后召开神经药理学与心血管药理学的专业学术会议。这是符合国内外，特别是我们国内实际需要而举行的药理学专业性质的学术会议。

为什么心血管药理学与神经精神药理学能受到如此重视呢？我以为这是适应我国临床医学与人民卫生保健事业的需要。过去流行的许多危害人民健康和生命的传染病现在基本上得到控制，有些病已基本消灭了。现在人民的寿命都延长了。因此，老年人多了，老年病人也多了。老年医学已成为现在国际上一门新兴的医学专科，有它自己的书刊与学术活动等。所以老年人心血管药理学与神经精神药理学在今后将

受到更大的重视，并且会继续发展成为新兴的生物医学的重要研究课题。

我自己就深有感觉，老年人的功能与器官都在逐渐“老化”或衰退。在老年人病中，心血管病与神经精神病的发病率也是与年龄俱增的。心血管系统功能与器官老化不仅使心血管病成为老年人常见病与多发病，而且是引起老年人神经精神功能的老化，特别是大脑精神活动的衰退的重要因素。从这个观点出发，心血管病的药理学、病理生理学、临床医学都会加速发展。

我想强调一下，心血管药理学与神经药理学之间的密切联系。生物医学的发展使我们从微观医学看到整体医学相互之间的紧密相关性。分子药理学、细胞药理学、免疫药理学等所研究的内容都不能脱离生物整体各系统之间的相互调节。同样，心血管生理学与神经生理学就是保证维持整体的内外环境统一性的基本环节。心血管药理学与神经药理学在调节这些基本环节上是不可分割的。

这次会议有不少报告反映了这个事实。例如，从正面讲有论文叙述中枢神经系统特别是精神因素对抗心肌缺血与心肌耗氧量的问题。从另一面也有论文表明体外培养的心肌细胞能生长、繁殖，有自律性和收缩与舒张活动，对药物也有“低级反应”（收缩力的强弱与频率）。但由于它没有神经末梢的调节，它只能是“一堆心肌肉”，或一团活的心肌细胞群，而不能像完整心脏有多种多样的调节反应。近年来国外研究深入到在大脑、丘脑、脑干、延脑、脊髓各部位调节与控制心血管反射的特定神经核及其反射通路^[1]。

以经过长期临床研究治疗充血性心力衰竭的强心甙类药物为例，吕富华教授指出^[2]：70年代末期开始认识到洋地

黄强心甙的药理治疗作用并不是完全来自它对心肌收缩力的正性肌力作用，还有通过神经反射作用而实现它减少心脏负荷的因素。强心甙作用于下丘脑而利尿，此外它还加强中枢神经反射而抑制交感神经功能。

反之， β 肾上腺素受体阻滞药心得安的治疗作用也不完全是由于对心脏及外周其他 β 受体的作用，近来也发现它对中枢神经有安定作用，以调节心血管功能。

在中药研究中，现有相当多的具有对神经活动有影响的中药成分对心血管功能有明显作用。人参、黄芪等在中医理论上是补气药。在动物实验研究中，早就发现它具有兴奋与抑制中枢神经活动的作用。这种对神经功能的双向调节作用受到比较普遍的重视。新近的研究证明，人参总皂甙（人参有效成分）对心血管有明显作用，能缩小心肌梗塞范围^[3]。人参对心肌的作用是否与中枢或外周神经功能有关，有待研究。黄芪在早期动物实验中已证明有降压作用。现在发现似与 GABA (γ -氨基酪酸) 有某种相似之处^[4]。这些研究报告以及会议中其他相当数量的药物研究均涉及到作用于心血管功能与神经功能的密切相关性。

因此，我们应当加深探讨心血管系统药理学与神经系统药理学的相互调节作用，特别是中枢神经系统药理活性对心血管药理反应的影响。

近年对高血压病的研究，可以看到其发病机理是多方面的，神经精神因素是重要的一环。实验药理学也证明多种不同作用的药物合并应用可以起到协同降压和调节血压在相应的水平之内。中枢神经性降压药氯压定就是其中的一个。

中医治冠心病的理论基础是“气行血行，气滞血瘀，气为血帅”，表明气血相关性。血代表循环系统即心血管系

统。气的本质，各家议论甚多，分歧不少。我个人认为：中医的“气”的概念主要是以神经精神活动包括内分泌为主。因此，中医治疗冠心病的基本方剂总有补气药或行气药与活血药。这又表示从总的思路而言，心血（循环）与神气（神经内分泌）是相辅相成的，互相保证其功能的，协调一致的。这正是中医气血理论的反映。广言之，中医的“气”包括更广，但就本文涉及的问题而言，可以概括为神经内分泌系统为主以调节全身活动，包括心血管活动。从整体医学而言，国外叫“综合性系统医学”（System Medicine），心血管药理学与神经药理学是互相调节身体内外统一性的基础。

三、中药研究是我国心血管 药理学研究的重点

我国有丰富的药物资源。除合成药（所谓的西药）外，中医药治疗心血管病获得了相当良好的效果。这就为我们药理学提供了许多有效的中药或值得研究的中药。从这次会议的论文摘要汇编就可看出，无论是抗心肌缺血药，抗心律失常药，抗高血压药以及抗动脉粥样硬化药，对已知有效药做了较为深入的研究，并初步发现一些有效的药物或粗提成分。

我想要强调的是：如何在这丰富药源中加深研究的问题。无论从临床药理学角度还是从实验药理学的研究而言，现在存在一个主要困难不是缺少有效药，而是没有严格的药物质量标准。证明一个中药方剂对心血管病有效，这肯定是有成绩的。证明一个中药在心血管功能某一方面有一定的药理作用，这也是值得重视的。但是不能停步不前。在临床药效的评价上，在实验药理作用研究上，都要求有相对稳定的

标准药作为对照，以鉴别与评议药效的强弱、久暂等等。在动物实验中，要求药物可以提出相对稳定的成分或剂型，做出药理作用的剂量与效应关系（量效曲线，Dose-Response Curve）。在初步发现有效时，可以不要求药理效应的定量反应，做出定性药理实验是第一步。但是，我们应当从定性药理学走向定量药理学。欧洲早期药理学家都是这样走过来的；许多著名药理学家为定量药理学的建立和发展贡献了自己的精力，使实验药理学在本世纪内迅速成长，达到定量药理学的高度。

我们除了研究心血管病的实验方法或心血管病理模型外，特别需要加强中药有效成分的提取，逐步纯化，使其标准和规格保持稳定为首要条件，否则就无从比较其效应，有时也难以重复自己的结果。

在这一点上，我们应当承认，这不是药理学家能单独完成的工作。我们要争取植物化学家的合作，互相尊重，互相协作，共同制订药物提取物的规格标准。我希望如果有粗提物如总黄酮，或总皂甙，或总生物碱等等，可以把制剂的药物含量用这些成分表示之。如苦参注射液可用其总生物碱或总黄酮以若干 mg/ml 表示之。如有纯品，当然用纯品表示，例如，川芎注射液就可以川芎嗪若干 mg/ml 表示之。如果是粗提物，也可以粗提物 A 或 B 若干 mg/ml 表示之。我以为现在药理学工作者与制药厂的药化人员有共同责任放弃现在常用的表示药物含量方式：“相当生药 g/ml”（或 g/片）。

我深信，我们会把心血管药理学研究从生药制品发展到直接定量的精制品水平。现在已有一些药物制剂达到这个水平。我们有责任推广这个水平。

综上所述，可以归纳如下三点：

一、实验药理学与临床药理学是有连贯性的药理学专业领域。从事实验药理学者应主动配合临床医学，开展临床药理学。我国心血管药理学现在具备条件这样做，故应积极推动心血管临床药理学。

二、心血管药理学与神经药理学是国际上与国内药理学发展较快、成果较多的药理专业分支，队伍不断成长。它们之间的分工是为了加强相互协调，保证整体功能的统一性。在局部系统研究中可以看到心血管药理反应在很大程度上受各级神经反射与内分泌激素的调节与控制作用。在这方面有待深入研究。

三、在中药药理作用与效价评议中，目前并不存在有效中药多少的问题。我国药源丰富，已发现许多有效药物供临床研究。当前主要困难为缺乏有效药物的质量标准 and 规格。我们应力求与植物化学家协作，与生产单位共同制订适当的有效成分含量的标准。建议放弃用“相当于生药一克”的表达方式，以促进提高药品质量和药理研究的水平。心血管药理学是可以从粗定量逐步走向精确定量的水平。

我们是一个伟大的国家，国际交流日益频繁。国际药理学界对中国药理学寄以良好的期望。我国医药卫生界更要求我们加倍努力，把心血管药理学和其他药理学分支推向新的高潮。

参 考 文 献

1. *Fed Proc* 39(8):2495, 1980
2. 吕富华：药理学进展（1979），人民卫生出版社，1980
3. 陈修等：湖南医学院学报 5(3):233, 1980
4. 郭兆贵等：中医杂志 21(5):73, 1980

强心药研究的近况与展望

吕 富 华

(武汉医学院药理教研室)

一、强心药的概念

强心药指加强心肌收缩力的药物。很多药物具有加强心肌收缩力的作用。但多由于正性肌力作用的选择性不高^{〔1〕}或正性肌力作用微弱以及药物代谢动力学方面的问题而不能用于临床。到本世纪的前一个年代为止，只有强心甙类、儿茶酚胺类和胰高血糖素具有不同程度的临床实用的地位^{〔2〕}。

强心甙为治疗心力衰竭，尤其充血性心力衰竭所不可缺少的。但治疗宽度狭窄、容易中毒。其正性肌力作用也常感不够强大，通过改变强心甙的结构可获得一些治疗宽度较大的正性肌力作用更强的药物^{〔3〕}。

儿茶酚胺类作用复杂，虽有强大的正性肌力作用，但对心率、传导、自律性及血管平滑肌亦有强大的作用，又增加氧耗。通过改变儿茶酚胺的结构可以获得一些选择性较高的强心药。

胰高血糖素和嘌呤体（如氨茶碱）的正性肌力作用微弱，尤其前者^{〔4〕}，都只能作心力衰竭的辅助治疗药。

体外实验证明：心肌收缩力与胞外钙离子浓度直接相关，钙离子浓度上升则心肌收缩力增强，下降则减弱。钙离子的正性肌力作用的原理虽与强心甙相似，但钙离子尚对心

肌的其它基本特性有作用。心肌病损或缺氧时，快反应细胞可变为慢反应细胞，成为异位节律点。而后者的去极化是靠钙离子的内流的，故钙离子可引起心律失常^{〔4,5〕}。钙离子又可引起后发放和震荡^{〔6〕}。钙离子不能代替强心甙治疗心力衰竭，因(1)效力时间太短；(2)钙离子过多时有许多其它危险性。除少数见于全身麻醉和心脏外科手术中的心血管紧急情况，可静脉注射以短时加强心肌收缩外，罕用^{〔7〕}。

可以说，到七十年代为止，最重要的强心药还是强心甙，在心力衰竭，尤其是充血性心力衰竭的治疗中还没有任何药可以代替，更不要说超过强心甙了。今后强心药研究方向为寻找比现用的强心甙更好的，主要是治疗宽度较大的正性肌力作用更强的强心药。

二、强心药的不同作用原理

强心药加强心肌收缩力的原理，似乎都与其影响钙离子的转运有关^{〔8〕}，当然方式有所不同。但一些植物来源的强心药，如鞣蕊花素^{〔9〕}；动物来源的强心药，如黄海葵素A^{〔10〕}等都似乎并不如此。看来把强心药的作用原理都局限于钙离子转运的影响下，将有碍于放开眼界向更多可能的作用原理方面寻找更新的更好的强心药。

确知通过增加心肌细胞内钙离子浓度而强心者，有两类：

(一) 通过提高 cAMP 的浓度而增加心肌细胞内钙离子浓度。

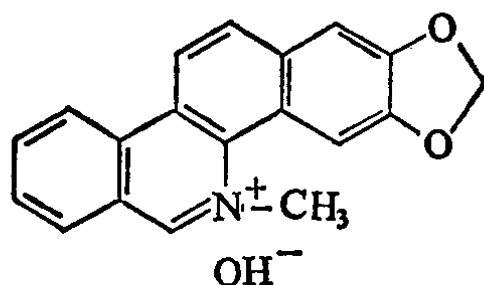
(二) 通过其它方式而增加心肌细胞内钙离子浓度。

前者中有促进 cAMP 的形成和抑制 cAMP 的破坏两个亚类。前一个亚类中有 β 受体激动剂（儿茶酚胺类、乙磺

丙嗪^{〔11〕}、去甲乌药碱^{〔12〕})和胰高血糖素、右旋甲状腺素。后一个亚类中有嘌呤体(如氨茶碱)和BDPU^{〔13〕}。

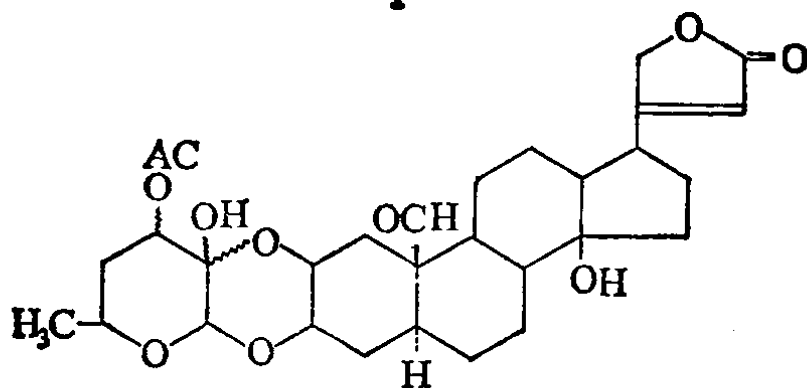
通过其它方式而增加心肌细胞内钙离子浓度者有:

1. 通过(或伴有)细胞膜钠钾激活ATP酶的抑制,阻滞钠离子的外流以提高胞内钠离子的浓度,从而提高胞内钙离子的浓度者有:强心甙,蟾毒类及其配基,甾体双胍脲(Steroidal bisguanyhydrozones)^{〔14,15〕},格木碱(Cassaine)^{〔1〕},利尿酸^{〔16〕};咪唑(Imidazole)可能亦属此类,因已证明其与cAMP无关,而作用依赖于胞外钙离子浓度,与强心甙相似^{〔17〕};氟化物(F⁻),阿霉素,血根硷(Sanguinarine)(I);铷(Rb⁺)离子,铊(Tl⁺)离子。



血根碱 (Sanguinarine)

I



Asclepin

II