

心血管药理学

〔美〕 M. J. 安多纳西奥 编 金有豫 孙骏奇 主译



R972
ADN

~~020011~~
020011

·94894

心血管药理学

〔美〕 M.J. 安多纳西奥 编

金有豫 孙骏奇 主译

审 译 小 组

孙骏奇 吕式琪 金有豫

译 校 者

刘法库 孙颂三 孙骏奇 吕式琪

张慧芸 金有豫 孟娟如 袁盛榕

董忠田 蔺桂芬



人 民 卫 生 出 版 社

FCP2/23

Cardiovascular Pharmacology

Second Edition

Editor

Michael J. Antonaccio

Raven Press·New York 1984

心血管药理学

〔美〕 M.J. 安多纳西奥 编

金有豫 孙骏奇 主译

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京顺义北方印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092 毫米16开本 33¹/₂印张 4插页 790千字

1987年9月第1版 1987年9月第1版第1次印刷

印数: 00,001—5,700

ISBN 7-117-00435-5/R·436 定价: 7.55元

统一书号: 14048·5484

〔科技新书目 148—86〕

序 言

编写第一版《心血管药理学》曾试图满足作为一本含有对毕业生和研究工作者都有益的心血管药理学基本知识的独特参考书的需要。第一版的成功清楚地显示出这种需要，因此我们打算在第一版的基础上扩充编写成第二版。

我们保留了第一版的大部分原有章节并使之反映最新成就。另一些则被适当地分开，这样就足以纳入一些已变得十分重要的论题。例如，本版中就以一些全新的章节阐述有关高血压的血管病理生理学、抗高血压药、钙拮抗剂及肾素释放的调控等论题。关于神经递质释放的突触前调节的新资料，其重要性已需要单独讨论，而在1977年该研究领域还处于发展初期。

诚如第一卷那样，希望本卷将有益于志在开拓基本知识的新、老心血管药理学科研工作者、临床医师和教师。

M. J. 安多纳西奥

8K-9K

191172/87.12.4/7.55元

第一版序言

近年来,在心血管系统的研究和影响心血管系统的药物的研究方面发生了明显和惊人的变化。几类全新的药物,如对于最终形成血管紧张素Ⅰ的肾素酶系统过程中的某些步骤有选择性抑制的药物,在最近才被发现并用作分析和临床工作的工具。一些诸如上述的药物掀起了对于肾素-血管紧张素系统(特别是与高血压的关系)生理学和药理学兴趣的复兴,并且导致发现可能的新激素,如血管紧张素Ⅱ。

近来公众强调高血压病是不可疏忽的、危险的流行病,早期和有效地采用降压药治疗在降低发病率和死亡率方面很重要,这种观点对于探索高血压的原因和治疗方面起到新的促进作用。它转过来又引起更新、更好的抗高血压药物的发现并且更加强调涉及正常血压自身稳态的一些特殊生理系统的重要性。在最近中枢神经系统才被牵涉到外周性心血管系统疾病发病的作用中去,几乎每天都有关于新的、令人鼓舞的发现的报道。前列腺素、其新发现的内过氧化物中间产物以及它们在循环功能中的重要作用等新领域已经提供了很有价值的资料,并且对于这些化合物在正常状态及病理状态中所起的重要作用提出了许多问题。肾脏已再次成为非常重要的研究器官,并且再次强调它在维持正常心血管调节所必需的特有离子、激素环境中所起的首要作用。对心肌以及一些影响心肌的循环参数的研究在近几年中发展得很快,在治疗心律失常、心肌梗塞、心绞痛以及休克等新药方面积累和形成的知识确实也压倒一切。

这样,就显然需要一本便于查找这种资料来源的书籍。更显然的是尚缺乏一本独特的阐述心血管药理学基本知识的参考书。因此本书力图提供心血管药理学一些重要领域的梗概。而且试图以逻辑总合的方式来完成:对心血管药理学各个方面的相互关系的论证以及对方法的转述,通过它使表面上并不相同的各个方面成为组成天然的和总合的整体的全部。因此,本书适合于还未掌握所需要的丰富参考资料来源或逻辑表达的资料的生物学科毕业生作为一本参考书。本书的每一章都提供为理解某特殊领域中较新和较复杂的进展所必需的背景资料。其内容范围可从基础生理学到理论药理学以及从基本的诊断方法到谨慎的推论,这样,本书既提供了范围广泛的资料,又提供了过去、现在、未来的历史性情景。本书中广泛采用总结性表格和图解,对教学工作将十分有益。

我们希望本书的受益者不仅限于学生。虽然未把它设计成提供某些特殊领域的完尽无遗资料的书籍,但本书内容的广度和深度对于立志开拓基本知识的新、老心血管药理学科研工作者、临床医师和教师将是会有价值的。

(略)

M. J. 安多纳西奥

目 录

序言	1
第一版序言	2
第1章 控制循环机能调节的基本原理	3
第2章 肾脏的生理和药理	28
第3章 肾素释放的调节及药物对它的影响	52
第4章 血管紧张素-转化酶和肾素抑制剂	90
第5章 中枢递质的生理、药理及其对循环的影响	115
第6章 突触前受体和心血管系统：药理学和治疗学的关联	143
第7章 高血压病的血管变化	156
第8章 抗高血压药	181
第9章 心绞痛与慢性充血性心力衰竭的病理生理和治疗	205
第10章 抗心律失常药	226
第11章 钙拮抗剂	295
第12章 前列腺素的心血管作用	319
第13章 血小板和血小板聚集抑制剂	334
第14章 前列环素-血栓素在止血方面的相互作用	368
第15章 循环性休克治疗的药理学基础	381
中文索引	412
英文索引	423
参考文献	436

序 言

编写第一版《心血管药理学》曾试图满足作为一本含有对毕业生和研究工作者都有益的心血管药理学基本知识的独特参考书的需要。第一版的成功清楚地显示出这种需要，因此我们打算在第一版的基础上扩充编写成第二版。

我们保留了第一版的大部分原有章节并使之反映最新成就。另一些则被适当地分开，这样就足以纳入一些已变得十分重要的论题。例如，本版中就以一些全新的章节阐述有关高血压的血管病理生理学、抗高血压药、钙拮抗剂及肾素释放的调控等论题。关于神经递质释放的突触前调节的新资料，其重要性已需要单独讨论，而在1977年该研究领域还处于发展初期。

诚如第一卷那样，希望本卷将有益于志在开拓基本知识的新、老心血管药理学科工作者、临床医师和教师。

M. J. 安多纳西奥

8k-9k

191172/87.12.4/7.55元

第一版序言

近年来,在心血管系统的研究和影响心血管系统的药物的研究方面发生了明显和惊人的变化。几类全新的药物,如对于最终形成血管紧张素Ⅰ的肾素酶系统过程中的某些步骤有选择性抑制的药物,在最近才被发现并用作分析和临床工作的工具。一些诸如上述的药物掀起了对于肾素-血管紧张素系统(特别是与高血压的关系)生理学和药理学兴趣的复兴,并且导致发现可能的新激素,如血管紧张素Ⅲ。

近来公众强调高血压病是不可疏忽的、危险的流行病,早期和有效地采用降压药治疗在降低发病率和死亡率方面很重要,这种观点对于探索高血压的原因和治疗方面起到新的促进作用。它转过来又引起更新、更好的抗高血压药物的发现并且更加强调涉及正常血压自身稳态的一些特殊生理系统的重要性。在最近中枢神经系统才被牵涉到外周性心血管系统疾病发病的作用中去,几乎每天都有关于新的、令人鼓舞的发现的报道。前列腺素、其新发现的内过氧化物中间产物以及它们在循环功能中的重要作用等新领域已经提供了很有价值的资料,并且对于这些化合物在正常状态及病理状态中所起的重要作用提出了许多问题。肾脏已再次成为非常重要的研究器官,并且再次强调它在维持正常心血管调节所必需的特有离子、激素环境中所起的首要作用。对心肌以及一些影响心肌的循环参数的研究在近几年中发展得很快,在治疗心律失常、心肌梗塞、心绞痛以及休克等新药方面积累和形成的知识确实也压倒一切。

这样,就显然需要一本便于查找这种资料来源的书籍。更显然的是尚缺乏一本独特的阐述心血管药理学基本知识的参考书。因此本书力图提供心血管药理学一些重要领域的梗概。而且试图以逻辑总合的方式来完成:对心血管药理学各个方面的相互关系的论证以及对方法的转述,通过它使表面上并不相同的各个方面成为组成天然的和总合的整体的全部。因此,本书适合于还未掌握所需要的丰富参考资料来源或逻辑表达的资料的生物学科毕业生作为一本参考书。本书的每一章都提供为理解某特殊领域中较新和较复杂的进展所必需的背景资料。其内容范围可从基础生理学到理论药理学以及从基本的诊断方法到谨慎的推论,这样,本书既提供了范围广泛的资料,又提供了过去、现在、未来的历史性情景。本书中广泛采用总结性表格和图解,对教学工作将十分有益。

我们希望本书的受益者不仅限于学生。虽然未把它设计成提供某些特殊领域的完尽无遗资料的书籍,但本书内容的广度和深度对于立志开拓基本知识的新、老心血管药理学科研工作者、临床医师和教师将是会有价值的。

(略)

M. J. 安多纳西奥

第1章 控制循环机能调节的基本原理

植物(自主)神经系统

植物神经系统在心血管机能的调节上起主要作用。尽管此系统并非生命之必需,但是,它确能使器官对各种变化的需要作出迅速而有效的反应。缺乏植物神经系统,尽管在安静时心血管机能仍可维持正常,但对应激状态的全面适应能力却会严重地受到损害。

植物神经系统由两大类神经所组成:副交感和交感神经^[1,2]。植物神经传出纤维起源于中脑和下丘脑的植物神经“中枢”(即核或较散在的细胞团)。这些区域相互紧密地联系着,并进一步接受来自传入神经和更高一级的脑组织以及小脑的兴奋性和抑制性传入冲动。节前纤维发自于脑干或脊髓并在神经节内形成突触或更换神经元(图1-1)。这

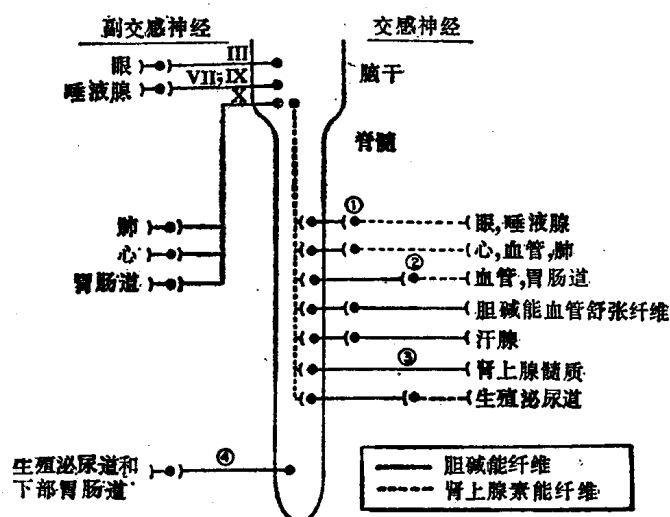


图1-1 植物神经传出纤维的图解

各种传出纤维全部以图解形式表示。罗马数字表示颅神经。① 椎旁交感链神经节的突触。② 更远的神经节的突触(如腹腔、肠系膜上、下神经节)。③ 内脏神经的节前纤维。④ 骶部副交感的传出纤维。

些结构含有支配靶器官的节后纤维的细胞体。植物神经纤维的激活导致末梢化学物质(递质、介质)的释放。递质与靶细胞膜上的敏感部位(受体)相结合,从而始动一系列复杂的过程,最终引出效应。很多器官(例如内脏)是由植物神经系统这两类神经所支配。这两类神经,或以直接方式,或以改变对方递质释放的方式,产生相互对抗的作用。另一些组织,如大多数血管,则主要由交感纤维所支配。某些细胞既接受交感神经又接受副交感神经的支配(例如窦房结)。某些器官如虹膜,也由这两类神经支配,但交感纤维支配辐射肌,而副交感纤维则支配环状肌。在静息状态时,单个的植物神经可能处于静止状态或以比较低的频率发放冲动。器官的活动可通过兴奋系统不断增高的“张力”(即触发速率)和(或)通过降低抑制系统的活动来始动或增强。传入纤维的细胞体位于脊

神经节或颅神经的感觉神经节内。

副交感神经系统

节前纤维起自于中脑、延髓和脊髓的骶部（图1-1）^{〔1〕}。第三、七、九和第十对颅神经含有从脑干发出的纤维。脊髓骶部发出的节前纤维构成骨盆神经，并且支配膀胱、性器官以及肠管的末端部分。副交感神经的节前纤维在它所支配的靶器官附近的神经节内形成突触。因此，节后纤维比较短。在激活时，节前纤维和节后纤维的末梢都释放乙酰胆碱（ACh）。

胆碱通过一种主动过程被转运到神经末梢内^{〔2〕}。在胆碱乙酰转移酶的催化下合成ACh，然后ACh被贮存在神经末梢内的相互分离的囊泡中。此酶在核外合成并通过微管，沿着轴突输送到末梢。神经末梢经常不断地释放少量ACh。神经激活时，则引起神经细胞膜通透性的明显改变，这是由于离子内流（主要是钠和钙）和去极化的结果^{〔3〕}。这些变化引起ACh囊泡趋向神经膜并与之融合，释出其内容物（胞裂外排）。被释放的ACh与靶细胞上ACh受体相结合（参阅下文）。游离的ACh迅速地被乙酰胆碱酯酶降解。该酶存在于突触后膜上，在某些组织中，也位于突触前膜处。

胆碱能传递过程具有高度的效率。持续的刺激并不减少组织中ACh的含量。ACh释放过程受到许多因素的调节，在很大程度上依赖于钙的内流并可被神经传递抑制剂（河豚毒素）或阻止钙内流的药物所抑制。几种物质，包括吗啡、脑啡肽类、前列腺素类、肉毒杆菌毒素和ATP，可减少ACh以胞裂外排方式的释放。必胆碱通过阻断ACh的膜转运系统而抑制ACh的合成。

交感神经系统

解剖学

主要发自延髓的，也有来自下丘脑的下行束直接或经过中间神经元支配位于脊髓胸腰段（C₈到L₂₋₃）中间偏内侧柱的节前神经元的细胞体。节前有髓纤维经前根、白支行走并且在椎旁交感链中形成突触或穿过交感链而在更外周的神经节中更换神经元^{〔1,2〕}。前者由与脊椎平行的、自颈上神经节至腰部的22对神经节所组成。各个节段含有下行和上行的传出、传入纤维。灰支将节后纤维从交感链传至脊神经。节前纤维不在椎旁交感链中形成突触，而通常是在腹部那些更多的外周神经节（即腹腔、肠系膜上、肠系膜下以及肾主动脉神经节）中形成突触。有些纤维则在更远的靠近它所支配的器官（例如生殖泌尿道、直肠）的神经节中形成突触。分布到肾上腺髓质的纤维在行程中并不形成突触。大多数交感节后纤维的末梢释放去甲肾上腺素（NE, noradrenaline），因此被称为“肾上腺素能神经纤维”或“去甲肾上腺素能神经纤维”^{〔4-7〕}。这些纤维在它所支配的器官形成广泛的末梢神经丛。在末梢神经网上，周期性地出现一些膨体。某些交感纤维释放ACh（例如支配汗腺的交感纤维和支配骨骼肌的舒血管纤维）。交感性胆碱能舒血管通路起源于皮质和下丘脑。

肾上腺素能递质的合成、贮存和释放机制

NE的合成、贮存和释放是在末梢纤维的膨体内发生的^{〔2,5〕}。这些组织含有线粒体和儿茶酚胺能囊泡（图1-2）。这些囊泡在细胞体内形成，并且被输送至末梢。

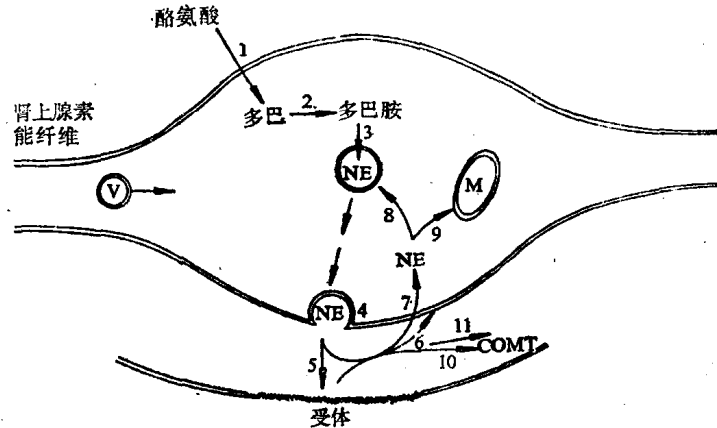


图1-2 肾上腺素能传递过程示意图

图示交感神经纤维末梢上的一个膨体和效应细胞。酪氨酸通过轴浆膜被转运到胞浆内并被酪氨酸羟化酶羟化形成多巴(DOPA,1)。然后,DOPA被多巴脱羧酶脱羧形成多巴胺(2)。多巴胺被转运到囊泡(V)内,在囊泡中,多巴胺被多巴胺 β -羟化酶羟化形成去甲肾上腺素(NE,3)。囊泡在细胞体内合成并向末梢转运。NE部分与ATP和色素颗粒蛋白结合贮存在囊泡内。一次动作电位导致膨体内内容物的外排而进入突触间隙(4)。然后,被释放的NE可激活效应细胞上的 α -和 β -肾上腺素受体(5)。所释放的NE也通过激活突触前膜上的 α -受体,参与负反馈环而引起释放过程的抑制(6)。通过“摄取1”过程,NE又返回到纤维内(7)。然后,细胞内游离的NE被转运到囊泡内(8)或被线粒体(M)代谢(9)。突触间隙的NE易于被儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT,10)所代谢或从突触区域向外弥散(11)。

NE的酶促合成过程始动于酪氨酸羟化作用而生成3,4-二羟苯丙氨酸(DOPA,多巴),它们在膨体的轴浆内进行^[2,5-9]。这一反应由以蝶啶为辅因子的酪氨酸羟化酶所催化,并成为合成过程中的限速步骤。DOPA经脱羧形成多巴胺,然后多巴胺被转运到囊泡中,再经 β -羟化生成NE。多巴胺 β -羟化酶(DBH),一种含铜的酶,催化多巴胺生成NE。部分NE与ATP和嗜铬颗粒蛋白形成复合物贮存于囊泡中,而且也以较疏松的结合形式存在于囊泡和胞浆中。更新率的研究证明,新合成的NE进入游动库,并在神经兴奋时优先被释放出来。

囊泡摄取儿茶酚胺是一种需要ATP和镁的主动转运过程^[10]。NE能够高度集中在这些结构中,从而保护其不受降解酶的破坏。利血平、丁苯喹啉和心可定等一些物质能抑制囊泡的这种摄取机制,因而阻碍NE的贮存。

传导的动作电位引起钠和钙流入肾上腺素能神经末梢。例如胆碱能神经末梢,钙促进囊泡朝神经鞘移动,促进囊泡膜与神经鞘融合,并促进囊泡内容物(NE、ATP、DBH和嗜铬颗粒蛋白)排到细胞外空隙^[2,7]。植物神经纤维能释放一种以上的递质(如胺和肽)^[11]。

释放出来的NE对其本身的释放存在着负反馈^[7,12,13]。突触前膜的 α_2 受体(参看下文)调节这种抑制作用(图1-2)。当交感神经以低频率发放冲动时,这个调节过程大概是适于生理性的。然而,也有持不同意见的^[14]。 β 受体-传递的易化机制也存在于突触前膜^[7,12]。它的生理学作用尚未确定,但它可能是被循环中的肾上腺素激活的。血管紧张素Ⅰ(AⅠ)也能促进NE释放^[7,15]。一些其它物质,包括ACh、多巴胺、前列腺素E族、5-羟色胺(5-HT),腺苷和阿片肽类也减少NE的释放。它们对肾上腺素能传递的调节的影响更多是推测性的。然而迷走神经释放的ACh可抑制心脏对交感兴奋的各种反应,这大概是通过一种突触前机制^[6,7]和突触后生理性的对抗作用所致。

与动作电位引起NE释放的情况相反,酪胺及其类似物释放NE最可能是通过从胞浆池中把NE置换出来,而不是通过胞裂外排的方式^[2,5]。这些物质引起NE释放的同时,并不伴随着DBH、ATP和嗜铬颗粒蛋白一起释放。再者,该过程并不依赖于细胞外钙的存在。

肾上腺素能的传递机制是非常有效的。交感神经长时间的生理性或电的激动并不降低组织NE的水平^[9]。更新率的增加,连同对已释放的递质的高效的再摄取过程和NE合成的加速,维持着组织中的浓度。酪氨酸羟化酶易受胞浆中游离的NE的反馈抑制^[9]。神经激动可部分地通过减弱这种反馈机制而加速NE的合成。更长时间地增强交感能的活动可导致额外数量的酶的合成^[9,17,18]。

影响交感传递总效能的主要因素是对释放的递质的再摄取机制。轴索胞浆膜的主动再摄取过程称为“摄取-1”,它转运NE,从细胞外间隙返回到神经末梢^[10]。这种载体需要能量,是与Na-K-ATP酶相连接,并且显示其立体特异性。然而除了NE以外,其它酚性苯乙胺类(例如间羟胺、 α -甲基去甲肾上腺素、 α -甲基肾上腺素,酪胺和去甲对羟福林)虽然转运速率较慢,但也能经神经膜转运。有几类化合物可抑制摄取-1。这些化合物包括缺乏酚羟基的苯乙胺类(例如苯丙胺)以及化构上不同的物质,如哇巴因、可卡因、丙咪嗪和胍乙啶。轴索胞浆膜转运系统的抑制剂也减弱那些能增加进入神经末梢内并随后引起NE释放的作用剂(即间接作用的拟交感胺,如酪胺)的作用。6-羟多巴胺也是这种膜泵的一种基质(底物),摄取后引起肾上腺素能纤维毁坏。

与正常状态相反,在膜泵阻断后,持续的交感激动迅速地导致组织贮存的NE的耗竭。另一方面,泵的失效可以导致交感神经兴奋及注入的NE效应的增强和延长。

NE也可被平滑肌、心脏、腺组织及其它器官中的神经元外部位所摄取(摄取-2)^[10]。这种贮存NE机制的能力超过了摄取-1;然而,它对于NE和肾上腺素的亲和力更为有限。因此,在较低浓度时,摄取-1占优势。通过第二个过程摄取的胺类迅速地被代谢。摄取-2能被诸如酚苄胺和间甲肾上腺素等药物所阻断。

某些药物能抑制动作电位所引起的NE释放。胍乙啶和溴苄胺都能迅速地减少NE释放,这可能是通过不同的机制实现的^[10]。除此以外,胍乙啶可产生持久的组织贮存的NE的耗竭,这大概是通过阻断轴索胞浆膜和阻断囊泡的两种摄取机制。与摄取-1具有亲和力的物质,如苯丙胺,可迅速反转胍乙啶始初短暂的潜在抑制作用^[20]。胍乙啶从它的抑制部位中置换出来则可能使传递过程恢复。这些释放抑制剂的效能可随神经激动的频率而有所不同。

某些物质可作为“假递质”而影响传递过程。例如 α -甲基多巴在转化为 α -甲基去甲肾上腺素后可被混入贮存囊泡中,同样也被生理性兴奋所释放^[10]。酪胺 β -羟化后所生成的去甲对羟福林,以及胍乙啶能以类似的方式释放。终末器官对假递质的反应可能低于正常,并可能导致低反应性,就如去甲对羟福林那样。

NE的组织贮存的减少或耗竭可改变器官对交感神经激动时的反应。利血平通过抑制囊泡的膜泵减少神经末梢中NE的含量^[10]。没有进入囊泡的NE易遭到降解酶的作用。然而,为了抑制传递,必须大大地减少组织中NE总的含量。例如用利血平后,器官对神经兴奋的反应的恢复比NE组织贮存的恢复更快。

正如早先讨论的那样,已释放的NE的再摄取是终止对交感神经激活的反应的主要过

程。NE通过两个主要途径被代谢^[7]。细胞外的NE由儿茶酚-氧位-甲基转移酶进行氧位甲基化而灭活。单胺氧化酶也迅速地灭活NE;这种酶主要存在于神经末梢的线粒体内并参与对游离的NE水平的调节。NE也可以从突触部位向循环中扩散。

植物神经节

节前纤维的激活引起节后神经元一系列复杂的效应。可从植物神经节记录到一个始初快速的负电位(兴奋性突触后电位, EPSP), 一个正电位(抑制性突触后电位, IP-SP), 一个迟发负电位和一个迟-迟发负电位^[21-23]。ACh, 神经节中主要的兴奋性递质, 分别通过激活烟碱和毒蕈碱受体而引起始初快速的EPSP和迟发的EPSP(见下文)。IPSP的本质还不清楚, 它既可单突触地由ACh所引起, 又可由ACh导致的多巴胺或NE从中间神经元的释放所引起^[22, 23]。在适当的情况下, 外源性多巴胺和NE可使节后膜超极化。神经节前兴奋可提高神经节内环磷腺苷(cAMP)水平。肽可介导迟-迟 EPSP^[24]。

肾上腺髓质

在肾上腺髓质中儿茶酚胺的合成过程遵循较早所描述的路线。胞浆中的NE最终经苯乙醇胺-N-甲基转移酶甲基化生成肾上腺素。节前神经的激动可引起ACh释放, 嗜铬细胞去极化, 钙内流和贮存颗粒内容物释放, 如儿茶酚胺(主要是肾上腺素)、ATP、嗜铬颗粒蛋白、脑啡肽^[24]。虽然肾上腺素能显著地影响很多器官系统, 但是肾上腺髓质的精确生理作用仍不清楚。

受 体

生物活性物质(递质、激素、某些药物)与被称作“受体”的特殊的蛋白质相互作用, 引起各种各样的生物物理的、生物化学的和最终是生理学的效应^[25-27]。已鉴定了三个种类的受体: (a) 位于神经、肌肉和腺体胞浆膜外表面的、可被胺类和肽类所激活的受体; 化学上, 这些受体是与脂类相连的糖蛋白; (b) 位于细胞内可溶部分的类固醇受体; (c) 位于细胞核内的受体(例如对于甲状腺激素者)。在某些情况下, 激动剂-受体复合物(例如肽类、胰岛素、生长激素、催乳激素以及低密度脂蛋白)通过胞饮作用进入细胞, 以在细胞内形成囊泡^[25-28]。

配基与受体是通过高度特异的结合过程相互作用, 引起受体或邻近部位的结构或电荷分布的改变。它们进而依次引起膜通透性的改变、酶的构型的改变或与酶联结的调节亚单位的改变。在量上, 激动剂与膜受体的结合取决于受体存在的数目及它们的亲和力状态。三磷酸鸟苷(GTP)和钠明显地减弱几类激动剂(β 肾上腺素能受体激动剂、阿片剂)的结合。GTP使这些受体由高亲和力状态变为低亲和力状态。相反, GTP则不改变拮抗剂的结合。

生理效应随占领受体的数目而变化。然而, 激活相当少部分的膜受体通常可引起最大的生理反应。

受体的数目和亲和力易受负反馈的影响而导致去敏化(向下调节)或超敏化(向上调节)。向下调节可能涉及到受体合成的减少。不是所有的激动剂-受体相互作用都发生向下调节(例如A I引起的醛固酮释放)。结合能够以降低剩余受体的亲和力(负性协

作性)的方式改变受体的构型。利用胺类、肽类和类固醇类作为激动剂,已鉴定了大量受体系统。它们包括NE、肾上腺素、多巴胺、ACh、5-HT、组胺、腺苷、AI、加压素、缩宫素、 γ -氨基丁酸、脑啡肽、P物质、甘氨酸、麸氨酸盐等受体^[25~30]。

拮抗剂通过与受体上激动剂结合部位的结合,或通过与其邻近部位(紧密相联的空间位点)的结合抑制激动剂的作用。竞争性阻断是可克服的,如果增加激动剂的浓度,就能打破这种竞争性的阻断,从而获得通常的器官效应,即剂量-反应曲线右移,而获得的最大反应仍然不变。非竞争性阻断涉及到与受体的共价结合。最大反应被抑制,并且活性的恢复需要有新的受体的合成。

胆碱受体

乙酰胆碱是两种主要类型受体的激动剂。这些受体原先是根据它们与生物碱中毒蕈碱和烟碱反应的相似性,而分类为“毒蕈碱型”或“烟碱型”受体的。骨骼肌的和绝大多数节后神经元细胞体上的以及无髓鞘的细胞纤维上的胆碱受体能对烟碱起反应而被认为是“烟碱型受体”。相反,由节后胆碱能纤维分布的,如平滑肌和腺体上的受体,称为“毒蕈碱型受体”(表1-1)。神经节和骨骼肌上的烟碱受体可分别被竞争性阻滞剂如六烃

表1-1 对植物神经递质产生的器官效应^a

器官	肾上腺素能递质	胆碱能递质
心脏		
窦房结	频率+ (β)	频率—
房室结	自律性+ (β)	自律性—
	传导+ (∞)	传导—
希-浦氏系统	自律性+ (β)	
心房	收缩力+ (β)	收缩力—
心室	收缩力+ (β)	收缩力—
血管		
骨骼肌	收缩 (α)	舒张
	舒张 (β)	
皮肤	收缩 (α)	轻度舒张
肾脏、肠	收缩 (α)	舒张
	轻度舒张 (β)	
肠	活动度和张力—	活动度和张力
膀胱		
逼尿肌	松弛 (β)	收缩
三角区和括约肌	收缩 (α)	松弛
子宫	松弛 (β)	
	收缩 (α)	
眼睛		
辐射肌	收缩 (α)	
括约肌		收缩
泪腺		分泌
唾液腺	粘性分泌 (α)	水样分泌
汗腺		分泌
代谢	糖原分解, 脂肪分解+	

a. “+”表示增高或增强。“—”表示减少或减慢。 α 和 β 系指传递反应的肾上腺素能受体的类型。血管的收缩效应是由 α 受体介导的,而舒张效应是由 β 受体介导的。肾上腺素由于其 β -效应占优势,故通常降低骨骼肌血管的阻力。去甲肾上腺素对血管的 β 受体呈现较弱的作用。因此,交感兴奋通常引起收缩。子宫反应的变异性很大,且取决于月经周期的各阶段等等。不论激活 α 受体还是 β 受体都引起小肠活动度和张力的降低。参与代谢反应的受体类型存在着种属差异。

季铵和 α -筒箭毒碱所抑制。阿托品是一个毒蕈碱受体阻滞剂的例子(表1-2)。

胆碱受体激活可引起细胞膜改变, 这些改变最终导致种种效应, 如窦房结细胞的超极化或神经节(如前所示)和肠平滑肌的去极化。生物化学上, 毒蕈碱受体(例在心脏上的)可能与腺苷酸环化酶呈负偶联, 并间接地与鸟苷酸环化酶联结, 引起环-磷鸟苷(cGMP)浓度的提高。

表1-2 受体的激动剂和拮抗剂

受体	激动剂	拮抗剂
肾上腺素能		
α_1	去甲肾上腺素, 苯肾上腺素 萘胺唑啉	哌唑嗪, 柯楠次碱
α_2	去甲肾上腺素, 氯压胍, 可乐定	萝芙辛(Rauwolfscine)
β_1	去甲肾上腺素, 异丙肾上腺素	美多心安, 氨酰心安
β_2	去甲肾上腺素, 异丙肾上腺素 间羟舒喘宁	心得安(非选择性)
多巴胺 ₁	多巴胺, 氮四氢萘	紫堇碱, 溴麦角环肽
多巴胺 ₂	多巴胺, 阿朴吗啡	氟哌啶醇, S-硫苯酰胺
5-羟色胺 ₁	5-羟色胺	甲基麦角酰胺
5-羟色胺 ₂	5-羟色胺	开坦色林(Ketanserin)
胆碱能- 毒蕈碱能	乙酰胆碱	阿托品
胆碱能- 烟碱能	乙酰胆碱	四乙铵 六羟季铵, 箭毒
组胺 ₁	组胺 2-甲基组胺	新安替根
组胺 ₂	组胺 4-甲基胺 地麻普利(Dimaprit)	甲腈咪胺
血管紧张素 I	血管紧张素 I	肌丙抗增压素

肾上腺素受体

Ahlquist根据器官对各种拟交感胺的质和量的反应, 推断出有 α 和 β 两种不同的受体存在^[38]。已通过结合和应用适当的拮抗剂鉴定了这些受体的亚型(α_1 , α_2 , β_1 , β_2)。

α_1 和 α_2 肾上腺素受体都使动脉血管收缩。 α_1 阻断剂选择性地减弱交感神经兴奋的缩血管反应, 而非肠道应用的NE对 α_2 阻断剂最敏感, 从上述现象提出了这样的假设: 神经元释放的NE主要到达接头后部位的 α_1 受体, 然而, 循环的NE却激活 α_1 和 α_2 受体^[12, 34]。肾上腺素能、胆碱能和色胺能神经末梢上的 α_2 受体的激活可抑制这些递质的释放^[7, 12]。肠管运动的肾上腺素能抑制, 部分是由于减少胆碱能纤维释放ACh来介导的。

NE和苯肾上腺素是 α_1 受体的强激动剂。而哌唑嗪和柯楠次碱可相对地选择性地阻断 α_2 受体(表1-2); α_2 受体可被去甲肾上腺素和氯压胍所激活, 而被萝芙辛(Rauwolfscine)所阻断。

已观察到 α 肾上腺素受体激活所致的许多生物物理及生物化学的结果, 包括抑制某些器官(如血小板)的腺苷酸环化酶, 提高脑的cAMP, 以及与鸟苷酸环化酶间接的耦

合^[12,31]。已证明 α 受体的激活增加磷脂酰肌醇的分解^[35]。 α_2 兴奋可能特异地增加血管平滑肌的钙内流。

β_1 肾上腺素受体激活可引起心率和收缩力的增加和肠管张力的松弛^[37]。 β_2 受体兴奋可引起血管舒张和支气管及子宫松弛(表1-1)。心得安阻断此两种受体,而美多心安和氨酰心安则相对有选择地阻断 β_1 受体(表1-2)。

肾上腺素受体可受到反馈现象(这种反馈现象为受体普遍具有的特征)的支配,如向上和向下调节以及与其它系统的相互作用(例如 α_2 受体兴奋可降低 β 受体的亲和力)^[25~28]。在器官之间和器官之内受体的密度可有很大的差别。在心脏内,左心房的受体密度最大,其次是右心房及左、右心室^[38]。

β 受体激活所产生的生物化学影响已得到广泛地研究^[25~27]。 β 受体(一种鸟嘌呤核苷酸的调节蛋白)与腺苷酸环化酶呈一种复合物存在于细胞膜。激动剂与 β 受体的结合引起构型变化,这一变化可促使把结合在调节蛋白上的二磷酸鸟苷(GDP)换成GTP。调节蛋白-GTP复合物与酶的无活性催化亚单位相结合,形成能催化ATP转变为cAMP的有活性的复合物。这后一复合物可促进一些蛋白激酶的调节亚单位从它们的催化亚单位上解离出来,从而激活了这些蛋白激酶。接着,这些蛋白激酶使各种蛋白质磷酸化,就导致一些特殊酶的活化或失活。磷酸二酯酶可降解cAMP,并因此而参与对组织cAMP水平的调节。

GTP可降低 β 受体以及其他与腺嘌呤-环化酶耦合的受体对其激动剂的亲和力。

多巴胺

已确定了起源于脑干的上行多巴胺能通路^[6]。向外周注射的多巴胺,通过激活 β 和 α 肾上腺素受体分别兴奋心脏和收缩血管。此外,它能激活位于肾和肠系膜血管床上、能引起血管扩张的独特的受体^[39]。如前所述,多巴胺受体的激活可抑制NE释放和神经节传递。

多巴胺受体已按是否与腺苷酸环化酶耦合而进行分类。 DA_1 受体能与腺苷酸环化酶耦合,而 DA_2 受体则否。其激动剂和拮抗剂列于表1-2^[39~42]。肾和肠系膜的受体与 DA_1 亚型相似,但它们与腺苷酸环化酶是否耦联仍不清楚。

其它内源性物质与心血管系统及植物神经系统的相互作用

A I (以后还将讨论)能使肾上腺髓质释放肾上腺素,兴奋植物神经节及各种器官的壁内神经,并且当交感神经兴奋时增加NE释放^[7,16,43,44]。

前列腺素族的一些成员,特别是E族,通过某些器官的突触前作用而抑制交感神经释放NE^[7,45~47]。然而,在某些情况下,它们可增强平滑肌对于包括NE、ACh和5-HT在内的各种激动剂的反应,而在平时则可减弱这些效应^[34~36]。前列腺素可能在交感神经末梢起生理性调节作用,因为在适当的情况下,前列腺素合成抑制剂可增加器官对交感神经兴奋的反应。也曾有报告前列腺素抑制心脏对迷走神经兴奋的反应^[45]。

在脑和脊髓及肠道中有含5-HT的神经元和神经束。5-HT通过直接作用既能收缩又能舒张血管,并且它可增加其它激动剂的加压效应。由于交感张力抑制而引起的血管舒张作用也能出现。5-HT受体也可再分类为5-HT₁和5-HT₂。(表1-2)^[48,49]。前者与腺

苷酸环化酶耦联。

贮存于肥大细胞和血小板内的组胺可被一些药物（包括化合物48/80，吗啡和箭毒）引起释放。组胺发挥多种作用，包括肾上腺释放肾上腺素，神经节兴奋及各种平滑肌细胞的收缩或松弛。 H_2 受体的激活可引起胃分泌和心脏兴奋。血管含有 H_1 受体和 H_2 受体。为了完全地抑制组胺的扩张血管作用，必须阻断这两种受体。

嘌呤能神经

已经证明肠内有非肾上腺素能抑制系统^[50]。该系统激活可引起平滑肌细胞的超极化和松弛。这些神经元的胞体起源于肠肌Auerbach丛，并至少在肠道的某些部分受迷走神经节前纤维控制。实验证据表明ATP作为抑制性递质起作用。

外周循环

组织灌注是循环的主要任务。心脏产生推进血液流灌所有外周血管所需要的力而且必须为机体提供为适应多样而迅速的变化所需要的足够输出量。

血管平滑肌的特性

血管平滑肌细胞具有兴奋性细胞的普遍典型的特性。它们的胞浆膜含有几种特殊离子通道和许多主动转运系统。这些是引起离子浓度差及跨膜电位差（50~70mV，膜内为负电位）的原因。构型或通道内电荷分布的变化形成调节离子流的“闸门”机制。通道开放的数目和它们的动力学受膜电压、递质、激素、环核苷酸和药物的影响^[50~55]。

也已证明几种类型的平滑肌中膜电现象与机械活动之间的联系^[51, 52]。在一些离体的血管，包括肠系膜动脉和静脉及门静脉，可发生自发的节律性电活动及其关联的收缩。缓慢的波群呈现为膜电位，而且类似于动作电位的尖峰是由这些慢波的波峰产生。已从甲鱼主动脉和腔静脉观察到长的动作电位时程（达30秒之久）。在许多离体标本中，如家兔的门静脉，电活动起源于起搏点区域，然后传播到整个组织。血管收缩物质通常可引起去极化，并且始动或增加波峰发生组织的动作电位频率。

某些组织似乎是以逐级去极化的方式而不是以产生波峰的方式来应答兴奋性刺激。已证明NE可引起大鼠尾动脉、猫基底动脉和兔肺动脉的去极化及收缩效应^[57~59]。罂粟碱和异丙肾上腺素具有相反作用（超极化和舒张）^[60]。由于抑制Na-K-ATP酶所致的对肌膜钠泵的抑制可引起去极化。

血管平滑肌的收缩机制带有许多与骨骼肌和心肌的收缩机制的相似性^[55, 56, 62~66]。它们全都含有重要的蛋白质肌球蛋白和肌动蛋白。但这两种细丝的排列并不像平滑肌那样规则，因而没有清晰的横纹。肌球蛋白由两个“重”链和两对“轻”链构成。含“轻”链的肌球蛋白分子向肌动蛋白细丝延伸形成横桥。此横桥也具有镁依赖的ATP酶和与肌动蛋白结合的部位。

当血管平滑肌的收缩过程始动时，钙结合到钙调节蛋白上。然后，钙-钙调节蛋白复合物与无活性的肌球蛋白轻链激酶的催化亚单位结合，并激活之。该酶使肌球蛋白轻链磷酸化，而使肌动蛋白激活肌球蛋白横桥上的镁依赖性的ATP酶。随之发生ATP水解，由于横桥构型的改变和肌球蛋白和肌动蛋白细丝的相对移动，而引起肌张力的发展。