

肾素-血管紧张素系统 与现代医学

ANG原 $\xrightarrow{\text{Renin}}$ ANG I

ANG I $\xrightarrow{\text{ACE}}$ ANG II

赵世民 林志光等 主编

山东大学出版社

肾素-血管紧张素系统与现代医学

赵世民 林志光 张秀华
崔一魁 张杰敏



山东大学出版社

1995·济南

鲁新登字 09 号

肾素-血管紧张素系统与现代医学

赵世民 等 主编

*

山东大学出版社出版发行

山东安丘一中印刷厂印刷

*

850×1168 毫米 大 32 11 印张 285 千字

1995 年 9 月第 1 版 1995 年 9 月第 1 次印刷

印数 1—4000 册

ISBN7—5607—1536—2

R·141 定价:15.00 元

内 容 提 要

本书是论述肾素-血管紧张素系统的基础知识与临床关系的专著,较详细地阐述了肾素-血管紧张素系统的基础知识及其在疾病的病理生理学和治疗学方面的作用。全书共分八章,主要阐述了肾素-血管紧张素系统的基础知识、肾素-血管紧张素系统与疾病的病理生理、血管紧张素转换酶抑制剂和转换酶抑制剂的临床应用。本书资料翔实,内容丰富,可供广大医务人员在教学和临床工作中参考。

主编

赵世民 林志光 张秀华 崔一魁 张杰敏

副主编 (依姓氏笔划为序)

亓 伟 王光忠 王兆玉 刘金祥 刘晓霞 张进广
张建新 张庆文 张月兴 孟庆义 武维恒 姜智敏
赵焕强 袁交其

编委 (依姓氏笔划为序)

亓 伟 王 颀 王福运 王光忠 王韶光 王贤广
王兆玉 刘金祥 刘晓霞 陈 富 李 斌 张进广
张杰敏 张建新 张庆文 张秀华 张向新 张月兴
林志光 孟庆义 武维恒 胡 静 姜智敏 赵常乐
赵焕强 赵世民 赵旭光 徐 敏 袁交其 崔一魁
董玉香

前 言

肾素-血管紧张素-醛固酮系统是人体内的一个重要调节系统。对于机体生理功能及疾病病理生理过程有着极重要的影响。尤其是局部的肾素-血管紧张素系统,对于许多疾病的病理过程,有极为重要的作用,如心血管疾病中高血压、心室肥大、心力衰竭及冠心病等。因此,对其进行干预,可有效地控制疾病的发展,并且能逆转其病理改变。血管紧张素转换酶抑制剂的出现,为实现这一目的提供了有效的手段。因而,血管紧张素转换酶抑制剂的出现,是心血管药物治疗的里程碑。愈来愈多的研究证实其在心血管疾病及其他疾病治疗中的重要性和优越性,并且是其他药物所不能替代的。总之,肾素-血管紧张素系统,不但是机体重要的生理调节系统,而且在病理情况下又成为影响许多疾病病理过程的重要因素。

有鉴于此,我们编写了《肾素-血管紧张素系统与现代医学》一书,将肾素-血管紧张素系统的基础知识及临床方面的有关内容整理成书,其目的是希望广大医务人员对肾素-血管紧张素系统的基础与临床有一了解,并且能为临床服务。本书分为四大部分,共有八章,第一部分为肾素-血管紧张素系统的基础知识,由第一章:肾素-血管紧张素系统的组成,第二章:肾素分泌及血管紧张素原生物合成的调节,第三章:肾素-血管紧张素系统的生理功能,第四章:肾素-血管紧张素系统与有关医学问题等组成;第二部分即第五章:肾素-血管紧张素系统与疾病的病理生理;第三部分为血管紧张素转换酶抑制剂,由第六章,血管紧张素转换酶抑制剂,第八章:转换酶抑制剂的副作用、与其他药物的相互作用组成;第四部分即第七章血管紧张素转换酶抑制剂的临床应用。

编著此书的信念始于1988年,7年来我们虽然收集了大量资料,但由于基础与临床研究进展较快,故书中许多内容仍不尽人意,深感遗憾。本书的出版中得到山东大学出版社和有关方面的大力支持,在此深表感谢。

由于我们水平有限,书中肯定存在许多缺点与不足,敬请广大读者批评指正。

编 者
1995年4月

目 录

第一章 肾素-血管紧张素系统的组成	1
第一节 肾素	2
第二节 血管紧张素原	3
一、血管紧张素原的生物化学	3
二、血管紧张素原的分子生物学	5
第三节 血管紧张素 I	8
第四节 血管紧张素转换酶	8
第五节 血管紧张素 II 和 III	9
附 血管紧张素受体	10
第二章 肾素分泌及血管紧张素原生物合成的调节	16
第一节 肾素分泌的调节	16
一、肾内机制	16
二、神经机制	19
三、体液机制	20
第二节 血管紧张素原生物合成的调节	22
一、雌激素	22
二、雄激素	22
三、ANG I	23
四、糖皮质激素	23
第三章 肾素-血管紧张素系统的生理功能	25
第一节 概述	25
第二节 循环系统肾素-血管紧张素系统的生理功能	25
一、肾素-血管紧张素的生理功能	26
二、血管紧张素转换酶的功能	28

第三节 心脏的肾素-血管紧张素系统	32
一、心脏内肾素-血管紧张素系统存在的证据	32
二、心脏内肾素-血管紧张素系统的功能	35
三、心肌细胞内肾素-血管紧张素系统的调控	39
第四节 血管的肾素-血管紧张素系统	39
一、血管内存在肾素-血管紧张素系统的证据	39
二、血管内肾素-血管紧张素系统的功能	40
第五节 脑内的肾素-血管紧张素系统	42
一、脑内存在肾素-血管紧张素系统的证据	42
二、脑内肾素-血管紧张素系统的生理作用	43
第六节 肾脏的肾素-血管紧张素系统	47
一、肾脏内肾素-血管紧张素系统存在的证据	47
二、肾内肾素-血管紧张素系统的生理功能	48
第七节 子宫、性腺的肾素-血管紧张素系统	49
一、子宫	49
二、卵巢	51
三、睾丸	53
第八节 循环肾素-血管紧张素系统与局部肾素-血管 紧张素系统的关系	54
第九节 无活性肾素	56
一、来源、特性及生物合成	57
二、血浆中无活性肾素的活化	58
三、无活性肾素的释放	59
四、无活性肾素的体内激活及临床意义	60
第十节 肾素、血管紧张素的测定	62
一、血浆肾素活性的测定	62
二、血管紧张素Ⅰ直接放射免疫测定	66
三、血管紧张素转化酶	68
第四章 肾素-血管紧张素系统与有关医学问题	77
第一节 肾素-血管紧张素系统与心钠素	77

一、心钠素概述	77
二、肾素-血管紧张素-醛固酮系统与心钠素关系的研究	78
三、心钠素抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的机制	81
四、心钠素与肾素-血管紧张素-醛固酮系统相互关系的意义	83
第二节 肾素-血管紧张素系统与血管内皮细胞	84
一、血管内皮细胞概述	84
二、内皮细胞与肾素-血管紧张素系统	88
第三节 肾素-血管紧张素系统与血液动力学	89
一、肾素-血管紧张素系统与血压的调节	89
二、肾素-血管紧张素系统与心脏功能的调节	91
三、肾素-血管紧张素系统与心血管功能的稳态	94
第四节 肾素-血管紧张素系统与醛固酮	95
一、概述	95
二、醛固酮	95
三、肾素-血管紧张素-醛固酮系统	102
第五节 心钠素、肾素-血管紧张素系统和交感神经的 相互关系	103
第五章 肾素-血管紧张素系统与疾病的病理生理	105
第一节 高血压病	105
一、概述	105
二、发病原因	106
三、发病机制	107
四、肾素-血管紧张素系统在高血压病发病中的作用	116
五、肾素-血管紧张素系统在高血压病诊断中的应用	131
六、非调节型高血压病	134
七、血管平滑肌的增生与肥厚	138
八、高血压病的研究进展	144
第二节 心室肥厚	148
一、概念	148
二、心肌的生长与发育	149

三、正常心肌的结构	150
四、病因	151
五、发病机制	154
六、心室肥厚的危险	163
七、减轻左室肥厚的益处	166
第三节 充血性心力衰竭	166
一、概述	166
二、病因及诱因	167
三、CHF 的神经体液机制	169
四、肾素-血管紧张素-醛固酮系统在 CHF 发病中的作用	172
第四节 冠心病	175
一、概述	175
二、冠心病的病理生理	175
三、肾素-血管紧张素系统在冠心病发病中的作用	176
四、左室重构	179
第五节 肺心病	186
一、概述	186
二、病因	186
三、发病机制	187
四、肾素-血管紧张素-醛固酮系统在肺心病发病中的作用	188
第六节 其他心脏病	192
一、扩张型心脏病	192
二、心脏手术	193
第七节 呼吸系统疾病	194
一、概述	194
二、ACE 在肺部疾病时的变化	194
第八节 肝硬化腹水	197
一、概述	197
二、肾素-血管紧张素-醛固酮系统在肝硬化腹水形成中的作用	198
第九节 肾脏疾病	199

一、概述	199
二、肾素-血管紧张素系统对肾脏的主要生理作用	199
三、糖尿病肾病	201
四、肾功能衰竭	204
五、肾血管性高血压	206
第十节 内分泌系统疾病	207
一、甲状腺疾病	207
二、糖尿病	208
第十一节 妊娠高血压综合征	210
一、概述	210
二、妊娠时 ACE 活性的影响	211
三、ACE 在妊高征病人体内的变化	211
四、肾素-血管紧张素系统在妊高征发病机制中的作用	212
第十二节 多系统脏器衰竭	214
第十三节 其他疾病	215
第六章 血管紧张素转化酶抑制剂	222
第一节 概述	222
一、历史	222
二、分类	223
三、肾素-血管紧张素系统抑制剂	224
第二节 血管紧张素转换酶抑制剂的作用机制	225
一、减少血管紧张素 I 的生成	225
二、对激肽释放酶-激肽系统的影响	226
三、影响体内前列腺素的代谢	227
四、影响交感神经介导的缩血管作用	228
五、压力反射增强	229
六、增强副交感神经的活性	229
七、抑制血管加压素	229
八、对于血脂的影响	229
九、其他机理及作用	230

第三节 常用的血管紧张素转换酶抑制剂.....	230
一、卡托普利.....	230
二、依那普利.....	240
三、其他.....	246
附 血管紧张素Ⅰ受体拮抗剂.....	248
第七章 血管紧张素转换酶抑制剂的临床应用.....	253
第一节 高血压病.....	253
一、概述.....	253
二、转换酶抑制剂在高血压中的应用.....	253
三、治疗剂量及应用注意的问题.....	257
四、高血压病的胰岛素抵抗与转换酶抑制剂.....	259
五、高血压病的治疗进展.....	262
第二节 心室肥厚.....	267
一、概述.....	267
二、血管紧张素转换酶抑制剂对左室肥厚的作用.....	268
三、应用时应注意的问题.....	271
四、其他药物对左室肥厚的作用.....	271
第三节 心力衰竭.....	271
一、概述.....	271
二、血管紧张素转换酶抑制剂在心力衰竭中的治疗作用.....	272
三、应用时的剂量及应注意的问题.....	275
四、充血性心力衰竭药物治疗的新进展.....	278
五、药物治疗充血性心力衰竭的新观点.....	279
第四节 冠心病.....	284
一、概述.....	284
二、转换酶抑制剂在急性心肌梗塞治疗中的应用.....	285
三、转换酶抑制剂对缺血-再灌注损伤的保护作用.....	288
四、转换酶抑制剂对缺血性心肌的保护作用.....	289
五、转换酶抑制剂对心绞痛的作用.....	291
六、对于急性心肌梗塞后左室结构的影响.....	292

七、转换酶抑制剂治疗急性心肌梗塞的几个著名的协作研究·····	294
八、急性心肌梗塞时应用转换酶抑制剂存在的问题·····	298
九、用法及应注意事项·····	299
第五节 肺动脉高压与肺心病·····	300
一、概述·····	300
二、转换酶抑制剂在肺动脉高压与肺心病治疗中的作用·····	300
第六节 休克·····	302
一、概述·····	302
二、转换酶抑制剂在休克治疗中的作用·····	302
第七节 肾脏疾病·····	303
一、糖尿病肾病·····	303
二、肾小球疾病·····	306
第八节 糖尿病·····	308
一、临床研究·····	308
二、作用机制·····	309
第九节 抗自由基作用·····	310
第十节 ACEI 其他作用·····	310
一、防治 PTCA 术后再狭窄·····	310
二、肝硬化腹水·····	311
三、特发性水肿·····	311
四、类风湿性关节炎·····	312
五、升高高密度脂蛋白胆固醇·····	312
六、银屑病·····	313
七、原发性甲旁亢·····	313
八、雷诺氏病·····	313
九、血管性硬皮病·····	313
十、脑血管痉挛和偏头痛·····	313
十一、嗜铬细胞瘤·····	313
十二、Bartter's 综合征和泌肾素瘤·····	314

第八章 血管紧张素转换酶抑制剂的副作用、与其他药物的相

相互作用	318
第一节 副作用	318
一、皮肤反应	318
二、黄疸	319
三、剧咳	319
四、呼吸困难	321
五、血管神经性水肿	322
六、上消化道出血	323
七、体位性低血压	324
八、可逆性肾功能不全	325
九、头痛、头晕	326
十、粒细胞减少	326
十一、高血钾	327
十二、精神症状	329
十三、其他副作用	329
第二节 与其他药物的相互作用	331
一、与地戈辛合用	331
二、与利尿剂合用	332
三、与 β 受体阻滞剂合用	333
四、与钙通道阻滞剂合用	333
五、与哌唑嗪合用	333
六、与甲氟吡酮合用	334
七、与多巴胺合用	334
八、与长压定合用	334
九、与间羟异丁肾上腺素合用	334
十、与消炎痛合用	335
十一、与抗酸剂合用	335
十二、与其他药物合用	335

第一章 肾素-血管紧张素系统的组成

肾素-血管紧张素系统(Renig—angiotensin system, RAS)是由一系列激素及相应的酶所组成。在血液或组织中产生的生化级联反应,通过周分泌(Hemocrine)、自分泌(Autocrine)、旁分泌(Paracrine)和胞内分泌(intracrine)对血容量及外周阻力的控制来调节人体和血压、水、电解质的平衡,以维持机体内环境的稳定。这个生化级联反应的启动是由于动脉血压降低时,球旁器的近球细胞(Juxtaglomerular Cell)感受到入球小动脉内压力及血流的变化,从而使近球细胞浆肾素释放入血液循环,开始了一系列的生化级联反应。(图 1—1)。

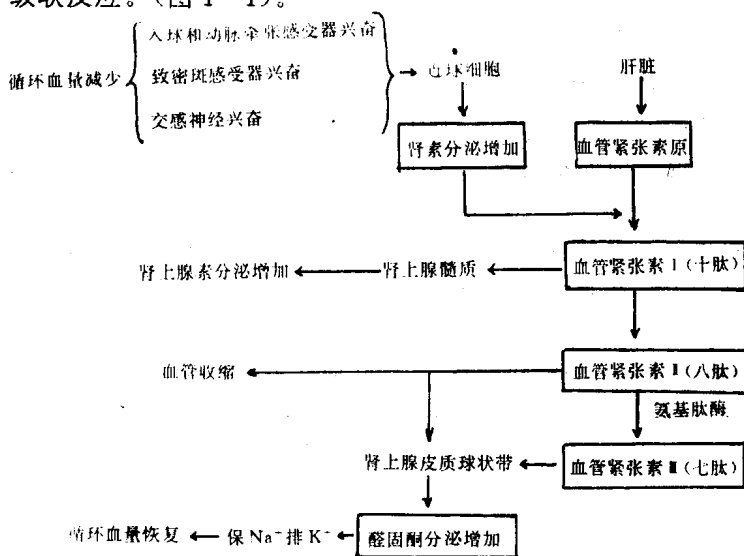


图 1—1 肾素-血管紧张素系统示意图

第一节 肾 素

肾素(Renin)因首先在肾脏中提取而得名。它是一个天冬氨酸基蛋白水解酶,分子量约为 40000,含有两个羧基和游离-SH 基,特异作用在血管紧张素原的 14 肽末端的两个亮氨酸的连接肽键,生成 10 肽的血管紧张素 I(Angiotensin I, ANGI),它来源于肾脏,由入球小动脉的近球细胞(JG 细胞)合成、贮存和释放。肾素前体或称无活性肾素是由前肾素原经过蛋白酶水解后变成肾素前体,再经过激活酶的作用切掉 43 个氨基酸生成肾素,一般认为无活性肾素转化为有活性肾素时可能是 RAS 启动的钥匙。无活性肾素除肾脏有其基因表达外,在卵巢膜、垂体及肾上腺都有无活性肾素基因表达。无活性肾素在酸性、长期低温或酶的作用下均能转化为有活性的肾素。

肾素的半衰期在人是 42~120min,肝脏是肾素失活的主要部位。静脉内灌流肾素,经 15~20S 的潜伏期后,血压增高,血压升高是逐渐的,可以延续 30min 或更长一些,此取决于所注射的肾素量。在短时间内反复注射肾素,血压增高逐渐减少,这一现象叫肾素快速免疫法。

肾素的分泌与球旁体颗粒细胞的颗粒多少有较密切的关系。颗粒细胞内颗粒多,肾素分泌增加。反之则分泌减少。肾缺血,长期缺 O_2 , 缺 Na^+ 、低钠血症,实验性腹水、妊娠以及肾上腺功能不足,使颗粒细胞内的颗粒增多,故使肾素分泌增多。相反,钠负荷、动脉血压增高,过量输血引起的体液扩容,则颗粒细胞内的颗粒减少或消失,因而肾素分泌减少。

(张建新)