

CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY

心血管药理学

第二版

人 民 卫 生 出 版 社

主 编 陈 修 陈维洲 曾贵云

心血管药理学

(第二版)

陈 修 陈维洲 曾贵云 主编

吕富华 江明性 主审

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

心血管药理学/陈修 等主编. —2 版. —北京: 人卫生出版社, 1996

ISBN 7-117-02497-6

I. 心… I. 陈… III. 心脏血管疾病-药物-药理学 IV. R972

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (96) 第 17537 号

心血管药理学

(第二版)

陈 修 陈维洲 曾贵云 主编

人民卫生出版社出版发行
(100050 北京市崇文区天坛西里 10 号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店经销

787×1092 16 开本 44 $\frac{1}{2}$ 印张 1037 千字

1989 年 6 月第 1 版 1997 年 8 月第 2 版第 4 次印刷
印数: 13 221—15 220

ISBN 7-117-02497-6/R·2498 定价: 82.00 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

作者名单

(按章顺序)

陈修	湖南医科大学	长沙	(邮编 410078)
韩启德	北京医科大学血管医学研究所	北京	(邮编 100083)
张凤鸾	同济大学	上海	(邮编 200092)
郑秀凤	浙江医科大学	杭州	(邮编 310006)
王晓良	中国医学科学院药物研究所	北京	(邮编 100050)
金有豫	首都医科大学	北京	(邮编 100054)
方云祥	湖南医科大学	长沙	(邮编 410078)
芮耀诚	第二军医大学	上海	(邮编 200433)
曾国钱	第二军医大学	上海	(邮编 200433)
李凯	湖南医科大学	长沙	(邮编 410078)
曾贵云	中国医学科学院药物研究所	北京	(邮编 100050)
冯亦璞	中国医学科学院药物研究所	北京	(邮编 100050)
陈维洲	中国科学院上海药物研究所	上海	(邮编 200031)
苏定冯	第二军医大学	上海	(邮编 200433)
缪朝玉	第二军医大学	上海	(邮编 200433)
金满文	同济医科大学	武汉	(邮编 430030)
方达超	同济医科大学	武汉	(邮编 430030)
王振华	湖南医科大学	长沙	(邮编 410078)
刘立英	湖南医科大学	长沙	(邮编 410078)
钱家庆	同济医科大学	武汉	(邮编 430030)
胡崇家	同济医科大学	武汉	(邮编 430030)
刘力生	中国医学科学院阜外医院 心血管病研究所	北京	(邮编 100000)
陈一岳	广东药学院	广州	(邮编 510089)
吕富华	同济医科大学	武汉	(邮编 430030)
江明性	同济医科大学	武汉	(邮编 430030)
姚伟星	同济医科大学	武汉	(邮编 430030)
饶曼人	南京医科大学	南京	(邮编 210005)
林曙光	广东省心血管病研究所	广州	(邮编 510089)

陈灏珠	上海医科大学中山医院	上 海	(邮编 200032)
程 瑛	上海医科大学中山医院	上 海	(邮编 200032)
李文汉	哈尔滨医科大学	哈 尔 滨	(邮编 150086)
李柏岩	哈尔滨医科大学	哈 尔 滨	(邮编 150086)
刘超然	昆明医学院	昆 明	(邮编 650000)
吴葆杰	山东医科大学	济 南	(邮编 250012)
徐理纳	中国医学科学院药物研究所	北 京	(邮编 100050)
刘天培	南京医科大学	南 京	(邮编 210005)
李 端	上海医科大学	上 海	(邮编 200032)
江文德	上海医科大学	上 海	(邮编 200032)
段大跃	中山医科大学	广 州	(邮编 510089)
陈鲁原	广东省心血管病研究所	广 州	(邮编 510089)
彭司源	天津药物研究院	天 津	(邮编 300000)

第二版序

心血管疾病日益增多,其病情严重,是人类病死的第一原因,因而其发病与治疗也受到医药界和全社会的格外关注。加以经济发展,人口老龄化,老年人患心血管疾病又多,乃使问题更趋尖锐。心血管药理学就随此而兴起,并迅速发展。近30年来有 β 肾上腺素受体阻滞剂、钙拮抗剂、血管紧张素I转化酶抑制剂等药物问世,它们应用广泛,疗效确实,取得令人瞩目的效益,已是心血管药理发展中的里程碑。其他各类心血管药物也不断被研制开发上市,为药理学及药物治疗学作出新的贡献。

1989年陈修教授主编《心血管药理学》出版后,深受读者欢迎,推动了我国心血管医学的进展。时逾七载,这方面的新理论、新概念、新技术和新药物不断出现,广大读者已亟需一本汇集有关知识的新书以满足理论和实践上的需要。为此陈修、陈维洲、曾贵云三位教授于1994年秋冬开始筹划第二版《心血管药理学》,确定章节内容及分工,并于1995年11月在杭州召开定稿会。我们有幸先读初稿,阅后深感书稿内容广泛、完整、充实、新颖,章节安排从理论到实际,循序渐进,紧密相联,书写文字流畅易懂,是一本高质量的参考书。

全书的科学性和实用性均强,理论部分有许多新章节,介绍了有关分子生物学的进展资料。在深度方面,增加了心血管受体、信号转导系统、细胞因子、肾素-血管紧张素系统、膜离子通道、血管内皮细胞药理等。各论部分介绍了各类药物的新概念、新技术和应用前景。在广度方面,包括心脏药物(心衰、心律失常、心肌缺血药)、高血压、脑血管药、调血脂药、抗凝抗血小板及溶栓药等。在浩如烟海的文库中精炼综合成章,诚属难得。

本书编写人员有老一代和中青年药理学家及临床学家,他们都结合个人科研、教学、医疗的心得经验撰写成文,反映了我国心血管药理学的新水平,值得庆贺。相信本书出版后,将为广大读者所欢迎,必能推动我国心血管药理的教学、科研、新药研究开发及医疗工作的建设和发展,我们乐为之序。

吕富华 江明性

1996年春

第二版前言

心血管药理学一书自 1989 年出版以来,受到同行与读者们的热情鼓励。在过去的七年中,心血管药理学有很大的进展。随着生命科学与分子生物学的发展,促使心血管药理学与有关生命科学互相渗透,新理论新概念不断出现;例如,G 蛋白的研究促进了对心血管系统信号转导的认识;而血管内皮细胞舒张因子的发现,又推动了有关生命科学的发展。由于制药工业与药理学研究的密切配合,促进了心血管新药的大量涌现。致使本书原有的许多内容变得陈旧。加以我国近年的经济发展,人均寿命延长,老龄人群心血管病和脑血管病增多,对心血管药物的需求日益增加。为适应我国医药学和防治心血管病的迫切需要,有必要对心血管药理学一书进行修订。

本书再版修订的目标是全面更新内容,并着重于理论的深化与结合临床两方面。在提高理论方面,增加了六章新内容:心血管膜离子通道、肾上腺素受体、细胞因子与心血管疾病、血管内皮细胞药理学、5-羟色胺受体及其拮抗剂、基因治疗在心血管病的应用等。为适应脑血管病在我国发病率逐年增高的现实情况,对脑循环与影响脑血管的药物进行了重点充实与评价,其他有关章节也注意联系脑血管病的药物治疗。此外,把原有的环磷酸腺苷与心血管药理学一章结合新的理论改为心血管系统的信号转导。在提高本书的临床的实用性方面,将抗高血压药、抗心律失常及利尿药等章分为基础理论与临床两部分。除了原有的心血管病专家陈灏珠与程瑛教授外,新邀请刘力生与王振华等著名的心血管病专家担任抗高血压药与利尿药的临床应用的撰写。为了研制开发与验证新药的需要,特增加了心血管药的临床试验与评价一章。其他各章也都作了较大的内容更新。书末附录的心血管新药一览表,列出了 1989 到 1995 年世界首次上市的或正在进行 III 期临床的 106 种心血管新药足以反映心血管新药的最新进展,这对临床应用与我国研制开发新药的新品种也有参考价值。本书的篇幅在人民卫生出版社的大力支持下也已扩充到近 90 万字,使本书从深度到广度得以崭新的面貌出现在读者面前。但是我们仍然要求保持本书原有的特点:简明扼要、实用、易懂。

为了提高本书的水平,除继续邀请我国杰出的老一辈心血管药理学家吕富华教授与江明性教授担任主审外,邀请为本书第一版作出突出贡献的陈维洲与曾贵云教授参加主编工作。此外,特邀请杰出中青年专家:韩启德、冯亦璞、苏定冯、芮耀诚、李端、王晓良、金满文、彭司源等教授、研究员撰写他们在学术上有贡献的内容,为本书增色不少。

为了吸收近年国内外心血管与脑血管药理学的新进展,除了收集近年期刊资料外我

们还重点参阅了 1994 年出版的心血管药理学与治疗学巨著: Singh BN, Dzau VJ, Vanhoutte PM, Woosley RL (eds) Cardiovascular Pharmacology and therapeutics, 和 1995 年出版的 Opie HL (ed) Drugs for the Heart, 4th ed. 为了节约篇幅, 文献引用以 1989 年以后的为主。读者如需了解以前的文献, 请参阅本书第一版的有关章后的文献。

为了便于读者查阅各章缩写字的全文与中文译名, 本版书后集中了全书的缩写字。书中药名及重要的关键字的中英文索引, 均由博士研究生金祝秋与段朝君完成。

我们感谢吕富华教授与江明性教授对本书的审阅, 提高了书稿的质量。我们感谢北京医科大学副校长韩启德教授对本书再版过程中的许多关照与支持, 他并审阅了本书有关心血管离子通道、受体与信号转导等有关的各章内容。我们感谢北京医科大学苏静怡教授对细胞因子一章的审阅, 湖南医科大学萧献忠博士对抗休克药一章的审阅, 牛喜林博士对前列腺素与白三烯一章的修订, 李忠民老师的电脑打字与校对工作。

尽管本书再版水平有较大的提高, 但是由于时间和我们的水平所限, 存在的缺点与不当之处恳请广大读者与同道指正。

陈 修 陈维洲 曾贵云

1996 年 2 月

内 容 简 介

本书是一部全面反映现代心血管药理学的最新成就的专著。第一版出版后,深受广大读者的好评。第二版内容作了全面更新,在理论深化和临床应用两方面有很大提高。本书由原有的 25 位作者与新增聘的 16 位我国杰出的心血管病临床与药理专家结合各自的经验撰写而成,新增加的六章内容,如心血管膜离子通道、血管内皮细胞药理学肾上腺素受体、心血管病的基因治疗等,介绍了近年细胞与分子生物学在心血管药理学应用的新成果。为加强临床应用,在抗高血压药、抗心律失常药及利尿药等章分为基础理论与临床两部分。新邀请著名的心血管病专家担任临床应用的撰写。根据现实需要,新版对防治脑血管病的药物作了重点论述与评价。书末附录的心血管新药一览表,列出了 1989 到 1995 年世界首次上市的或正在进行临床研究的 106 种心血管新药,对临床应用与研制开发新药都有参考价值。该书文字简明扼要,分类编排系统,资料新颖,适合临床医师、医药院校教师与研究生,和医药科研单位专业人员参考使用。

目 录

第一章 心血管功能的神经体液调节与受体	(1)
第一节 概述.....	(1)
第二节 心血管功能的神经调节.....	(3)
第三节 心血管功能的体液调节.....	(6)
第四节 心血管受体	(11)
第二章 心血管的信号转导系统	(27)
第一节 细胞膜受体的分类	(28)
第二节 G 蛋白的信号转导	(28)
第三节 G 蛋白-效应蛋白的信号转导	(30)
第四节 第二信使的转导机制	(32)
第五节 G 蛋白对心血管系统的生理性调节	(37)
第六节 G 蛋白对心血管疾病的影响	(38)
第三章 心血管系统离子通道药理学	(42)
第一节 细胞电生理及膜离子通道	(43)
第二节 心血管系统离子通道亚型及生理学意义	(47)
第三节 离子通道的结构—功能关系及其调节机制	(51)
第四节 心血管系统常用的离子通道药物及发展趋势	(56)
第四章 肾上腺素受体	(63)
第一节 肾上腺素受体 (AR) 的分类.....	(63)
第二节 AR 结构与功能的关系	(68)
第三节 AR 的调节	(71)
第四节 AR 各亚型之间的交互作用	(72)
第五章 前列腺素与白三烯的心血管药理	(80)
第一节 前列腺素的生物化学	(81)
第二节 前列腺素的心血管药理作用	(84)

第三节	PGI ₂ 、TXA ₂ 平衡与疾病	(89)
第四节	前列腺素类药物的应用	(93)
第五节	白三烯的生物合成及受体效应	(97)
第六节	白三烯与心血管疾病及白三烯对抗药	(99)
第六章	细胞因子与心血管疾病	(103)
第一节	细胞因子概述	(104)
第二节	细胞因子与中毒性休克	(109)
第三节	细胞因子与动脉粥样硬化	(111)
第四节	细胞因子与充血性心力衰竭	(115)
第五节	细胞因子与缺血再灌注损伤	(117)
第七章	血管内皮细胞药理学	(122)
第一节	血管内皮细胞的基本特性	(122)
第二节	血管内皮细胞的舒张血管因子	(124)
第三节	血管内皮细胞的收缩血管因子	(131)
第四节	心内膜内皮细胞与血管内皮细胞对心肌功能的影响	(136)
第八章	脑循环与防治脑血管疾病的药物	(141)
第一节	脑循环的特点	(141)
第二节	脑缺血的病理生理学	(142)
第三节	防治脑血管疾病的药物	(144)
第九章	β 肾上腺素受体阻滞剂	(166)
第一节	β 受体阻滞剂的分类和药理学特点	(167)
第二节	β 受体阻滞剂的构效关系	(169)
第三节	β 受体阻滞剂对循环系统和脂质代谢的作用	(171)
第四节	β 受体阻滞剂的药代动力学	(175)
第五节	β 受体阻滞剂的不良反应	(177)
第六节	β 受体阻滞剂与其他药物的相互作用	(179)
第七节	各种 β 受体阻滞剂的药理学特点	(180)
第十章	5-羟色胺的心血管药理	(197)
第一节	5-羟色胺的生物化学	(198)
第二节	5-羟色胺受体	(199)
第三节	5-羟色胺的心血管生理与药理	(202)
第四节	5-羟色胺与心血管疾病	(204)
第五节	5-羟色胺受体激动剂和拮抗剂	(206)

第十一章 钙通道阻滞剂	(213)
第一节 钙通道阻滞剂的发展简史.....	(214)
第二节 钙通道阻滞剂的分类.....	(214)
第三节 钙通道阻滞剂的药理作用.....	(216)
第四节 钙通道阻滞剂的作用机制.....	(222)
第五节 临床常用的钙通道阻滞剂.....	(224)
第六节 钙通道阻滞剂的临床应用.....	(232)
第十二章 肾素-血管紧张素系统及其抑制剂	(239)
第一节 肾素-血管紧张素系统 (RAS) 及其功能	(239)
第二节 肾素抑制剂与抗血管紧张素原的基因治疗.....	(248)
第三节 血管紧张素转化酶抑制剂.....	(250)
第四节 血管紧张素 II 受体拮抗剂	(260)
第十三章 利尿药	(270)
第一节 利尿药作用的生理生化基础.....	(270)
第二节 利尿药的基础药理学.....	(276)
第三节 利尿药的临床应用.....	(288)
第十四章 抗高血压药 (药理部分)	(302)
第一节 概论.....	(302)
第二节 利尿药.....	(306)
第三节 交感神经抑制药.....	(308)
第四节 转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂	(319)
第五节 钙拮抗剂.....	(325)
第六节 血管舒张药.....	(327)
第七节 抗高血压药对脂质代谢的影响.....	(332)
第八节 抗高血压药逆转左室肥厚.....	(334)
抗高血压药 (临床应用部分)	(337)
第十五章 强心药概述	(346)
第一节 心肌收缩与心力衰竭.....	(346)
第二节 强心药研究的发展概况.....	(350)
第三节 强心药物的研究前沿与发展趋向.....	(356)
第十六章 治疗充血性心力衰竭药	(360)
第一节 概说.....	(361)
第二节 强心甙.....	(367)
第三节 利尿药治疗 CHF	(381)

第四节	非甾类正性肌力作用药·····	(381)
第五节	血管扩张药治疗 CHF ·····	(384)
第六节	血管紧张素 I 转化酶 (ACE) 抑制剂·····	(385)
第十七章	抗心肌缺血药·····	(397)
第一节	冠脉循环的解剖生理特点与心肌耗氧量·····	(397)
第二节	心肌缺血的病理生理·····	(400)
第三节	心脏抗缺血的自身保护·····	(403)
第四节	硝基血管扩张药·····	(404)
第五节	抗心肌缺血药·····	(406)
第十八章	抗心律失常药 (药理部分) ·····	(422)
第一节	正常心脏电生理学·····	(422)
第二节	心律失常的发生机制·····	(427)
第三节	抗心律失常药物的作用原理及分类·····	(430)
第四节	各类抗心律失常药物药效学及药动学特点·····	(432)
	抗心律失常药 (临床应用部分) ·····	(440)
第五节	治疗快速心律失常药·····	(440)
第六节	治疗缓慢心律失常药·····	(463)
第七节	抗心律失常药物的选用·····	(464)
第八节	抗心律失常药物的联合应用·····	(467)
第九节	抗心律失常药物的致心律失常作用·····	(468)
第十九章	抗休克药物·····	(473)
第一节	休克的基本理论·····	(473)
第二节	抗休克药·····	(479)
第三节	休克的药物治疗·····	(493)
第二十章	动脉粥样硬化的饮食防治·····	(497)
第一节	影响总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的饮食因素 ·····	(498)
第二节	影响甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇的饮食因素·····	(502)
第三节	影响低密度脂蛋白氧化的饮食因素·····	(503)
第四节	饮食因素对其他危险因素的影响·····	(505)
第五节	与血液凝固有关的饮食因素·····	(506)
第六节	饮食防治动脉粥样硬化的原则与方法·····	(509)
第二十一章	调血脂药与抗动脉粥样硬化药·····	(514)
第一节	调血脂性抗动脉粥样硬化药·····	(515)

第二节	抗氧化性抗动脉粥样硬化药·····	(529)
第三节	多烯脂肪酸类抗动脉粥样硬化药·····	(533)
第四节	粘多糖和多糖类抗动脉粥样硬化药·····	(537)
第五节	抗动脉粥样硬化中草药·····	(538)
第六节	抗动脉粥样硬化药物的新趋向·····	(540)
第七节	抗动脉粥样硬化药的合理应用·····	(542)
第二十二章	抗血栓药·····	(547)
第一节	血栓形成机理·····	(547)
第二节	抗血小板药·····	(551)
第三节	抗凝血药·····	(563)
第四节	溶血栓药·····	(570)
第二十三章	老年人心血管系统的改变与心血管药物应用问题·····	(580)
第一节	年老过程中心血管系统结构与功能的变化·····	(580)
第二节	年老对心血管药物的药代动力学影响·····	(581)
第三节	年老对心脑血管药物的药效动力学影响·····	(583)
第四节	老年用药时药物不良反应及相互作用·····	(585)
第五节	老年人心血管药物应用中的一些实际问题·····	(587)
第二十四章	心血管药物的药代动力学·····	(595)
第一节	药代动力学概念·····	(595)
第二节	治疗药物监测·····	(597)
第三节	药代动力学参数·····	(599)
第四节	药代动力学参数表·····	(604)
第二十五章	心血管药物的临床试验设计与评价·····	(612)
第一节	心血管药物的临床试验设计·····	(612)
第二节	新药临床试验·····	(619)
第三节	心血管药物的临床试验评价·····	(621)
第二十六章	基因治疗理论与在心血管疾病中的应用前景·····	(630)
第一节	概述·····	(630)
第二节	基因治疗的基本理论与方法·····	(632)
第三节	心血管疾病基因治疗常用技术简介·····	(633)
第四节	基因治疗在心血管疾病中的应用·····	(637)
第五节	心血管疾病基因治疗临床应用的现状与展望·····	(639)
附录	心血管新药一览表·····	(642)

英文缩写中文译名一览表..... (670)

中文药名与关键词索引|..... (674)

英文索引|..... (686)

第一章 心血管功能的神经体液调节与受体

湖南医科大学 陈 修

北京医科大学 韩启德

同 济 大 学 张凤鸾

第一节 概述.....	1
第二节 心血管功能的神经调节.....	3
一、神经系统对心血管功能的反射性调节.....	3
二、神经系统对心脏功能的调节.....	5
三、神经系统对血管功能的调节.....	5
第三节 心血管功能的体液调节.....	6
一、全身性体液调节.....	6
二、局部性体液调节.....	9
第四节 心血管受体	11
一、中枢神经有关心血管的受体	11
二、突触前膜的心血管受体	14
三、突触后膜的心血管受体	18
四、心血管受体学说的实用意义	23

第一节 概 述^[1~3]

心血管系统为适应机体各个器官供血每一瞬间的恒定需要，对复杂多变的内外环境变化具有高度的适应能力。这种适应能力是通过神经与体液调节来实现的。一般而言，神经调节反应快而短，体液调节反应慢而长。虽然心脏有自律性，离体心脏与人工移植的心脏无神经支配仍能按其固有的节律自动搏动，但人体内移植的心脏已失去随情绪而产生的心跳变化。神经系统还能通过影响体液来调节心血管活动，例如情绪激动时交感神经兴奋，除通过神经末梢释放去甲肾上腺素收缩血管外，也能引起肾上腺髓质释放肾上腺素，加强心血管的兴奋作用；甚至引起肾上腺皮质释放类固醇类激素影响水盐代谢等。由此可见，神经因素与体液因素对心血管活动的调节是密切配合的，失去任何一方面的调节都会影响正常心血管功能。

在神经调节因素中，大脑皮层是最高中枢，主宰情绪变化对心血管活动的影响。其下有下丘脑、中脑和延髓等各级心血管神经元。来自外周的神经冲动引起心血管反应有

多级神经元参与,通过中枢的整合产生协调反应。由于延髓含有心血管中枢的基本神经元,是心血管活动的基本中枢,延髓损伤导致心血管功能严重障碍,血压不能维持,故称为“延髓心血管中枢”。心血管中枢在延髓的腹外侧部,主要是孤束核(Tractus nucleus solitarius, TNS),它是心血管反射性调节的入口和整合中心^[4]。邻近有心交感中枢与心迷走中枢与之联系。传入神经冲动经过整合作用,通过传出神经(交感神经与副交感神经等)释放不同的递质到效应器,调节心血管功能。传出神经也可作用于肾脏和肾上腺,激活肾素血管紧张素系统(RAS),产生血管紧张素 II (Ang II),改变心脏与血管活动;同时产生醛固酮,影响钾、钠离子转运和血容量,间接改变心血管功能。神经体液联合调节心血管活动的另一实例是神经反射与压力因素可因改变右心房压力而影响心房释放心钠肽(atrial-natriuretic peptide, ANP),产生利尿与舒张血管作用。由此可见对心血管活动的神经调节与体液调节是紧密联系的。不仅经孤束核整合了的传出神经冲动可引起体液变化,而且孤束核也是神经-体液整合的重要部位^[4]。这是因为在孤束核的中央和中缝部位的血脑屏障有缺损,故血循环中的物质可在此与脑组织细胞直接接触进行物质交换。加以传入神经在孤束核汇聚,以及孤束核存在高密度的突触与神经递质的多样性,使孤束核不仅是神经反射的整合中枢而且也是神经体液整合的中枢。这一部位含有乙酰胆碱(ACh)、5-HT、 γ -氨基丁酸(GABA)、P物质、神经肽(NPY)等多种信息物质,它们可能是心血管中枢复杂多变的起神经调节作用的神经递质。

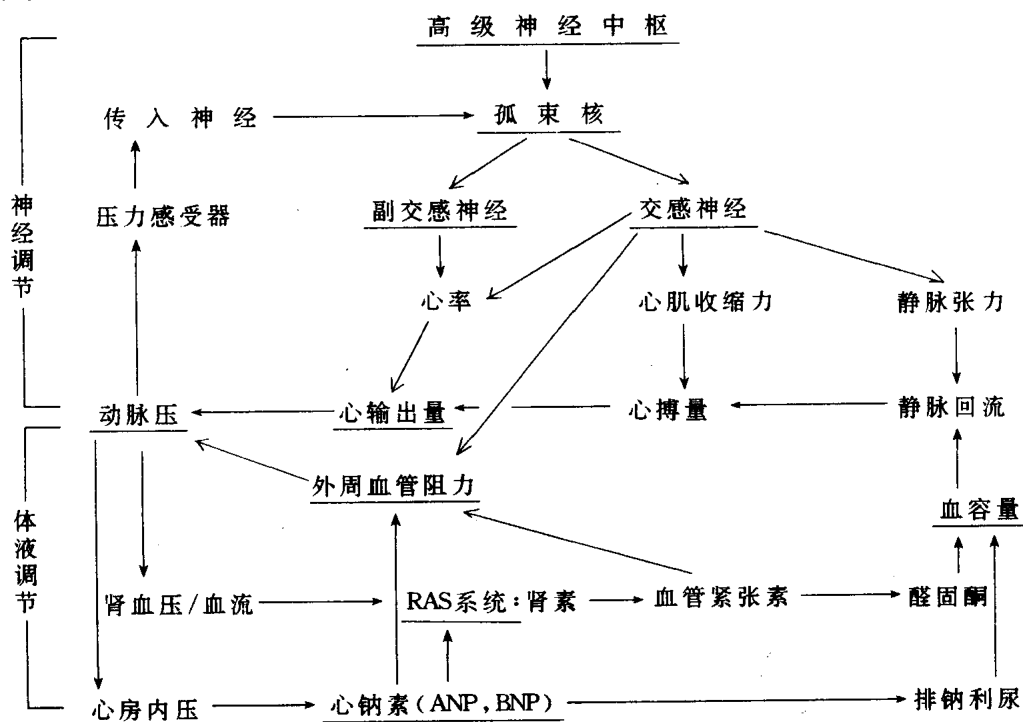


图1-1 神经与体液调控心血管功能示意图

图上半部为神经调节,下半部为体液调节。两种调节机制主要通过动脉压变化互相联系,互相影响。

心血管功能的神经体液性调节有其重要的生理与病理意义,例如交感神经兴奋时,除直接通过传出神经收缩血管升高血压外,同时激活效应器为 β 受体的球旁细胞,促进肾素