

2004 药理学进展

2004

药理学进展

主编 苏定冯 缪朝玉 王永铭



人民卫生出版社

2004

药理学进展

名誉主编 林志彬 张均田 金正均

主 编 苏定冯 缪朝玉 王永铭

编 者 (按姓氏笔画排列)

丁 健	文允鎰	王士雯	王怀良	王京杭	王 爽
王菊英	申丽红	关永源	吕华瑞	刘建国	朱大年
朱兴族	朱桂荣	苏定冯	陈国林	何 明	何 秋
宋明柯	余佳红	吴春福	吴葆杰	张吉翔	张均田
张岫美	张 蕊	李卫东	李 泱	李学军	李美红
李金鸣	杨宝峰	杨春光	杨静玉	沈甫明	连其深
陈 磊	周兆丽	周宏灏	林志彬	姜海燕	胡国渊
徐立平	铁 璐	袁伯俊	高山红	高 尔	曹琦珍
章新华	焦军东	彭思颖	舒 鹤	韩 婷	缪泽鸿
缪朝玉	潘家祜	潘 燕			

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

2004 药理学进展/苏定冯等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2004. 8

ISBN 7-117-06327-0

I. 2… II. 苏… III. 药理学-研究-进展-
中国-2004 IV. R96-12

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 077338 号

2004

药 理 学 进 展

主 编: 苏定冯 缪朝玉 王永铭

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京人卫印刷厂(天运)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 20. 25

字 数: 473 千字

版 次: 2004 年 9 月第 1 版 2004 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06327-0/R·6328

定 价: 42.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

《药理学进展(2004)》在各位作者和出版社编辑的共同努力下,及时地与广大读者见面了。前几年《药理学进展》的内容以学术会议的大会邀请报告为主,而今年本书的内容与往年不同,大部分是自由撰稿;此外,与往年的差别还表现在编排上。《药理学进展(2004)》基本上按收稿时间排列。以后均以此为基础,必要时仅做微小的调整。

《药理学进展(2004)》刊出的文章有 35 篇,涉及了药理学及其相关学科的方方面面,可谓内容丰富、精彩。苏定冯等的“血压波动性的研究”是他们 20 年研究工作的总结。该项工作于 2003 年获得了上海市科技进步一等奖。该文根据报奖资料修改,因此在书写格式上与一般的综述文章不同。文允镒教授的课题组从红细胞中提取出一种内源性的降压因子,做了大量的研究工作。我们刊登这两篇文章的目的有二:一是强调药理学的基础研究和创新性研究。希望我们大家一起重视基础研究,同时注意多在国际刊物上发表高质量的研究文章,尽快缩短我国与欧美国家药理学研究的差距,以实际行动迎接 2006 年的第 15 届世界药理学大会在北京召开。二是希望有更多的实验室将自己多年工作的结果加以总结,发表在《药理学进展》上,促进交流。

感谢各位作者的努力,感谢出版社的支持,感谢各位读者对本书的兴趣。

主 编

2004 年 7 月于上海

目 录

血压波动性的研究——从昨天到明天	苏定冯 缪朝玉	1
一种新的红细胞源性降压因子的研究进展	文允镒	10
心血管活动的神经调节	朱大年	20
分子电生理学——一门新兴的前沿学科	李泱 王士雯	37
脑缺血损伤的内源性保护机制	朱桂荣 潘家祐	46
5-HT 与肺动脉平滑肌细胞的有丝分裂	高山红 王怀良	56
高血压与胰岛素抵抗的研究进展	韩婷 苏定冯	65
再灌注心律失常及其药物治疗	王京杭 刘建国 沈甫明	72
5-羟色胺受体与抗偏头痛药物的进展	何秋 王怀良	78
基质金属蛋白酶抑制剂抗动脉粥样硬化的研究	吴葆杰 张岫美	84
保肝降酶中药的研究进展	姜海燕 张岫美 王菊英	93
偏头痛的谷氨酸/N-甲基-D-天门冬氨酸受体机制	周兆丽 王怀良	102
靶向 p53 通路的肿瘤治疗新策略	吕华瑞 缪泽鸿 丁健	108
抗高血压药物的联合应用	徐立平 苏定冯	120
5-HT _{1B} 受体介导的 ERK MAPK 信号转导通路		
高压的关系	王爽 王怀良	129
I 型糖尿病基因治疗研究进展	彭思颖 李卫东	136
肿瘤新生血管生成及其调节	曹琦珍 林志彬	142
帕金森病病变机制及治疗药物研究进展	朱兴族	153
多器官功能障碍综合征的炎性反应机制和抗炎治疗研究进展	高尔 张蕊	163
血液性质异常与肿瘤转移	潘燕 李学军	173
心肌 M ₃ 受体研究进展	杨宝峰 焦军东	182
血管平滑肌细胞 Cl ⁻ 通道研究进展	关永源	193
糖尿病及其并发症的 CGRP 和 COX 机制	陈磊 李金鸣 王怀良	203
缺氧诱导因子 1	李美红 缪泽鸿 丁健	211
同型半胱氨酸引起的内皮功能损伤	缪朝玉 苏定冯	221
RNA 干扰技术及其在药物研究中应用与前景	何明 张吉翔	232
中枢神经元 M 通道——神经和精神药物的新作用靶点	宋明柯 胡国渊	245
食欲抑制药诱导肺动脉高压中的 5-HT 转载体机制	杨春光 章新华 王怀良	254

蛇床子的化学成分及药理作用研究进展	连其深	262
ABR 功能与心肌梗死预后的预测及改善	舒鹤 苏定冯	270
成年神经发生与中枢疾病的治疗	申丽红 张均田	278
组胺相关领域的研究进展	陈国林 周宏灏	284
Ⅱ型糖尿病的蛋白质组学研究	铁璐 李学军	297
内源性睡眠诱导物质油酰胺研究进展	杨静玉 吴春福	305
安评技术指导原则修改浅议	袁伯俊 余佳红	313

血压波动性的研究——从昨天到明天

苏定冯 缪朝玉

(第二军医大学药理学教研室 上海 200433)

原发性高血压发生率高,约占成人的 10%~20%。其并发症可致死或致残。研究高血压不能不对血压本身进行深入透彻的研究。早在 18 世纪,人们就已经意识到血压不是恒定的,而是在一定范围内波动的。由于技术上的限制,对血压的波动情况缺乏深入的了解。1969 年,英国人 Bevan 等首次运用动脉内插管技术对人的血压进行了连续监测。从此,人们对血压的自发性波动有所了解。并且在 20 世纪 80 年代初逐渐形成了血压波动性(blood pressure variability, BPV)的概念。BPV 的高低反映血压波动的程度。1987 年国际高血压联盟主席意大利学者 Mancia 的实验室报告了 BPV 与高血压病人的靶器官损伤有关。这项报告所显示的 BPV 的临床意义,促使更多的学者对 BPV 研究感兴趣^[1,2]。

但是,动脉内插管技术属创伤性研究,这使人体的 BPV 研究受到一定的限制。至于用动物来研究 BPV,难度很大。这是因为 BPV 的研究需要动物在清醒状态下连续长时间地记录血压,这有赖于一项先进技术:计算机化清醒大鼠血压连续监测技术。我们切入 BPV 的研究早在 1982 年,在大鼠上研究 BPV 和动脉压力感受性反射(arterial baroreflex, ABR)功能^[3,4]。当时能从事大鼠 BPV 研究的实验室全世界只有三四家。1988 年,我们在上海建立了计算机化清醒大鼠血压连续监测技术,并立即开始了 BPV 的研究^[5-8]。

在 20 世纪 80 年代末期和 90 年代初期,我们除改进和完善上述技术外,还主要研究了 BPV 的神经体液调控机制^[8-10]。从 1993 年开始,我们将重点放在研究 BPV 与高血压靶器官损伤的关系上。近几年来,我们研究了药物降低 BPV 与器官损伤的关系。最终,我们提出了高血压治疗的新概念^[2,11]。

这个项目先后得到的资助有:国家自然科学基金面上项目 6 项、国家自然科学基金重点项目 1 项、国家教委资助年轻优秀教师基金 1 项和上海市科学技术发展基金 2 项。本项目于 1992 年获军队科技进步二等奖,2003 年获上海市科技进步一等奖。本文主要介绍本实验室完成有关血压波动性的研究工作。

一、生理学研究 and 建立新方法

所谓生理学研究主要研究 BPV 的生理调控机制。国外的研究和我们早期的研究均显示高血压病人和高血压动物在血压水平升高的同时往往伴有 BPV 升高,故人们推测 BPV 的调控机制类似于血压水平的调控机制。研究表明,BPV 与血压水平的调控机制是不完全相同的,两者是可以分离的。这可由我们以下几点发现加以证明^[2,10]:①酮色林(ketanserin)在不降低血压的剂量下就能明显地降低 BPV;②去窦弓神经(sinoaortic denervation, SAD)后血压水平不高而 BPV 显著升高;③在急性实验中胫屈嗪降低血压而升

高 BPV;④神经节阻断药氯异吡啶胺降低血压而升高 BPV。对于 BPV 的生理调控机制,我们从神经机制、体液机制和血管机制三方面进行了研究。

1. 神经机制 我们着重研究了 ABR 对 BPV 的调节、ABR 反射弧中枢部位孤束核内去甲肾上腺素、5-羟色胺(5-HT)、内皮素(ET)等血管活性物质的作用、作用机制及其相互作用。我们发现孤束核内微注射 ET-1 可完全抑制 ABR 功能,而这种作用是由 ET_A受体介导的^[12]。对脑内的 5-HT 受体进行了许多研究。用脑薄片技术研究发现,孤束核内 5-HT₂受体与 α 受体存在相互抑制关系,5-HT₂受体被阻断后, α_2 受体被激活,ABR 功能增强^[13,14]。用放射性配基^[3H]8-OH-DPAT 结合实验显示,SHR 延髓、海马和下丘脑的 5-HT_{1A}受体的结合位点显著高于 WKY 大鼠^[15]。此外,我们还研究了 3 种常用麻醉药对 ABR 功能的影响。结果显示乌拉坦和戊巴比妥钠对 ABR 功能有显著抑制作用,而 α -氯醛糖对 ABR 的功能只有轻度而短暂的抑制作用^[16]。最近,我们还详细地研究了麻醉后 ABR 功能恢复情况。结果发现,ABR 功能的恢复晚于血压和意识的恢复。在 α -氯醛糖,乌拉坦,戊巴比妥钠以及安定和氯胺酮的合用等四种麻醉方法中,乌拉坦对 ABR 功能抑制最严重,恢复最慢^[17]。

2. 体液机制 我们重点研究了肾素血管紧张素系统(RAS)与 BPV 的关系。结果发现氯沙坦不影响 WKY 的血压但降低其 BPV,氯沙坦降低 SHR 的血压但不降低 BPV。神经节阻断药氯异吡啶胺降低 SHR 和 WKY 的血压而升高 BPV。在 SHR 上,氯异吡啶胺引起的 BPV 升高可被氯沙坦拮抗,也可被同时灌输的血管紧张素 II 所加强。这些结果表明,血管紧张素 II 受体对 BPV 的调节作用被交感神经掩盖,在交感神经节被阻断后,BPV 的增高确实与 RAS 的激活有关^[10]。

3. 血管机制 我们重点研究了腺苷对 BPV 的影响及作用机制,发现腺苷能明显地降低 SAD 大鼠的 BPV。CPCA 是腺苷 A₂受体激动剂,它与腺苷一样能降低 BPV;而 CPA 是 A₁受体激动剂,它不影响 BPV。进一步的研究表明,CPCA 和腺苷对 BPV 的作用能被 CSC 或茶碱阻断。CSC 是特异性的 A_{2A}受体阻断剂,而茶碱是腺苷的非特异性阻断剂。这些结果说明腺苷对 BPV 的作用是由 A_{2A}受体介导的^[18]。为了解腺苷受体激活后是否通过开放 ATP 敏感的钾通道(K_{ATP})而起作用,我们研究了 K_{ATP}抑制剂格列苯脲对 BPV 的影响。出于我们的意料,格列苯脲本身也能降低 BPV。随后的研究发现,作用于血管平滑肌的 K_{ATP}阻断剂或开放剂都能降低 BPV,而与心肌的 K_{ATP}无关。这些新发现表明:血管平滑肌 K_{ATP}的完全开放或关闭均能使 SAD 大鼠的 BPV 降低。由此可见 SAD 后血压不稳定需要 K_{ATP}处于功能状态。我们据此提出了一个假设,即血管平滑肌 K_{ATP}的增敏是 SAD 大鼠血压不稳定的原因。在正常情况下,血压的稳定性由 ABR 来调控。SAD 后,ABR 功能受破坏,机体以血管平滑肌 K_{ATP}增敏来代偿,来调控血压。这种调控是不及时的,滞后的,因而导致血压的不稳定。我们近期的研究发现,SAD 大鼠血管平滑肌 K_{ATP}通道的成分之一 kir_{6.2}的表达明显增加,这是血管平滑肌 K_{ATP}增敏的分子基础。围绕上述假设,一系列的工作正在进行。这一假设的证明将彻底阐明 SAD 后血压不稳定的机制,这是自从观察到 SAD 动物 BPV 增高的三十多年来一直未能阐明的非常有趣的问题。此外,我们试图在 SHR 上证明以下公式:BPV=C×K_{ATP}敏感性/ABR-BP。这里 C 为常数,公式意味着 BPV 与 K_{ATP}的敏感性成正比,而与 ABR-BP 成反比。现在我们正在用 100 只 SHR 求 C。

4. 建立新技术 在 20 世纪 80 年代初期,能开展大鼠 BPV 研究的实验室不多。该研究有赖于一项具有划时代意义的新技术,即计算机化清醒自由活动大鼠血流动力学监测技术。80 年代后期我们建立了这项新技术,并结合国情和我们实验室的实际情况,对该项技术从插管方法、给药方法到计算机软件均进行了不断的改进。改进后的这项技术具备下述优点:①动物不麻醉,不制动,处于清醒自由活动状态,避免了麻醉和应激带来的干扰;②连续不间断地取样,能得到每一心动周期的数据,十分精确;③可长期记录,记录 24 小时或 48 小时;④全部计算机化;⑤造胃痿给药取代灌胃给药,避免了给药操作对实验结果的影响;⑥经股动脉至腹主动脉插管取代剖腹直接腹主动脉插管,使实验成功率从原来的 60%左右提高到 80%以上,同时大大降低了实验费用^[5,6,20]。这项技术的应用,对血压研究来说是革命性的。但技术难度较大,推广不易,至今能开展此项工作的在国内仅我们一家。该项技术是本项目的基础技术。本教研室在 1988 年建立了第一套,2002 年扩建到 12 套,加快了研究进度。

5. 构思新方法 研究 BPV 离不开对 ABR 的研究。因为 ABR 是稳定血压的最重要的机制。20 世纪 80 年代采用 Smyth 法测定清醒大鼠 ABR 功能。基本原理为静注一个升压药(去氧肾上腺素或血管紧张素 II),引起心率减慢,亦即心动间期(heart period, HP)延长。以血压和 HP 作直线相关,其斜率即为 ABR 的功能指标,文献上称为压力感受性反射的敏感性(baroreflex sensitivity, BRS)。我们将它称作 ABR 对心率(或心动间期)的控制(ABR-HP)。临床上和清醒动物实验均用此法。按理,ABR 功能差,BPV 会增大,反之亦然。但令人百思不得其解的是在人或动物均未能证明 ABR-HP 和 BPV 的相关性^[4]。因此,我们假设目前所用的方法只反映 ABR 功能的一部分,而不能反映 ABR 对血压的控制。根据这一假设,我们构思了一种新方法用以测定 ABR 对血压的控制(ABR-BP)^[21-23]。其原理是机体对升压药将起升压反应,如果将 ABR 反射弧切断,则升压反应加强。比较反射弧切断前后机体对同一剂量升压药升压反应的差别即代表 ABR-BP。反射弧的切断可用外科手术的方法切断传入神经、用电生理的方法损毁中枢孤束核、用药理学的方法阻断传出神经,我们选用了阻断传出神经的药理学方法。升压反应用曲线下面积的方法来测量。利用这一新方法,我们首次证实了 ABR-BP 与 BPV 之间的线性关系,解开了多年来的不解之谜^[21]。此外,我们还详细地研究了 ABR-BP 的昼夜节律,研究了高血压、应激、麻醉和药物对 ABR-BP 的影响等。发现 ABR-BP 存在明显的昼夜节律,表现为白天高,晚间低,最高点为 15:00,而最低点为 3:00^[21]。已知高血压病人或动物的 ABR-HP 受损,但对 ABR-BP 则无法了解。国外有人根据 ABR 对交感神经放电的控制无改变这一现象来推测 ABR-BP 在高血压时是正常的。我们的研究使这一悬案有了明确的结论:高血压时 ABR-BP 也明显受损^[22,23]。

二、病理学研究和培育新模型

1. 血压不稳定导致器官损伤的直接证据 1987 年意大利学者报道了 BPV 与高血压病人靶器官损伤有关,这使 BPV 的研究具有病理学意义^[1]。然而,临床研究有一定的局限性。如靶器官损伤只能依靠间接指标(心电图、眼底观察等)来判定。我们采用自发性高血压大鼠(SHR)作为研究对象,直接取动物器官作分析,克服了临床研究中采用间接

指标判定靶器官损伤的局限性。用计算机化清醒自由活动大鼠血流动力学监测技术,研究了 BPV 与靶器官损伤的关系。在较大样本($n=50$)的 SHR 中,我们首次报道了 BPV 与靶器官损伤的关系最为密切(相关系数达 0.6 以上)。血压水平与靶器官损伤虽然也相关,但相关系数只有 0.3 左右^[2,24,25]。

2. 单纯血压不稳定也可导致器官损伤 以上证明 BPV 与靶器官损伤的关系是在高血压背景下进行的。进而,我们以 SAD 大鼠作为研究对象,用计算机化清醒大鼠血压连续监测技术和形态学计算机图像定量测定法研究了单纯性 BPV 增高是否能引起器官损伤。因为 SAD 后,动物的血压变得不稳定,即 BPV 增高,而 24h 的平均血压并不增高,因此,SAD 被视作单纯 BPV 增高的动物模型。从我们所得到的大量研究结果中发现,单纯性 BPV 增高也可导致器官损伤。例如 SAD 可导致心肌肥厚,血管重构,肾损伤等^[26-33]。与高血压引起的器官损伤比较发现,BPV 增高以引起主动脉肥厚为主要特征,而血压升高以左心室肥厚为特征^[33,34]。2002 年发表在国际高血压联盟主办的高血压杂志(*Journal of Hypertension*, JH)上的这篇文章^[33]受到国外同行的强烈关注,JH 编辑部聘请专家为该文配发了长达 5 页的评论文章。

3. 血压不稳定导致器官损伤的机制研究 由于 Mancia 的临床研究和我们的大量实验室工作,血压不稳定(即 BPV 增高)导致器官损伤目前已成定论。但是,血压不稳定如何导致器官损伤,其机制尚未见报道。根据我们实验室的工作积累,我们提出了四大机制^[35-39]:①BPV 增高的直接损伤作用表现为对组织的灌注时高时低,并造成血管内皮细胞的损伤。我们的研究发现,SAD 动物的血管平滑肌的内皮细胞功能确实下降,同时,形态学检查也见到内皮细胞损伤^[2,35];②体液调节系统被激活,其中 RAS 最为重要。我们的研究发现 SAD 大鼠血中血管紧张素 II 浓度正常,但主动脉、心、肾等组织中有升高趋势。用 RT-PCR 技术研究发现,SAD 后 16 周左心室和主动脉的 AT_1 受体的 mRNA 上调^[36];③心肌细胞凋亡增加。我们的研究发现,SAD 大鼠心肌细胞凋亡指数明显增加,与调节凋亡有关的蛋白及其基因的表达发生改变,如 bcl-2 降低,Fas,Fas-L,Bax 增高。这些改变从 SAD 后 4 周到 32 周持续存在^[37,38];④炎症反应。我们发现 SAD 大鼠的血浆和组织中一些与炎症有关的因子增高,如 TNF、 TXB_2 、IL-1 等。用吲哚美辛治疗,使这些炎症因子下降,同时能部分地阻止 SAD 后的器官损伤^[39]。以上四大机制并非相互平行,而是并联与串联的混合。

4. ABR 功能预测高血压的器官损伤 在我们工作的早期,只是把 ABR 作为 BPV 的调控机制来研究。近年来,我们发现,ABR 的功能与 SHR 的器官损伤密切相关。而且其相关性不依赖血压水平或 BPV,是一个独立的影响因素。ABR 功能与器官损伤的相关系数高达 -0.65。这一新发现于 1999 年发表在美国生理学杂志(*American Journal of Physiology*, AJP)上^[22]。随后的研究表明,ABR 功能与总的器官损伤有关,特别是与肾脏损伤关系最密切^[40]。

5. 自发性动脉压力感受性反射功能缺陷大鼠的培育 随着医学科学的发展,使得许多疾病或综合征有其相应的动物病理模型。而研究 BPV 增高或 ABR 功能低下,目前所使用的是用外科手术的方法 SAD,造成 ABR 功能损害。很明显,SAD 无法成为研究 BPV 或 ABR 功能低下的理想的动物模型。而所谓理想的动物模型应该是一种类似于 SHR 的自发性 ABR 功能低下的动物(大鼠)模型。我们将这种大鼠命名为自发性 ABR

功能缺陷大鼠(arterial baroreflex-deficient rat,简称 ABR-DR)^[41]。如果 ABR-DR 培育成功,我们就可以用这种动物研究 ABR 在各种心血管疾病中的重要作用;研究能够改善 ABR 功能的药物;并进一步研究决定 ABR 功能的基因组。我们从 2000 年夏天开始,启动了 ABR-DR 的培育工作。我们从 SHR 和 SD (sprague-dawley)大鼠的杂交子代开始筛选。因为 SHR 的 ABR 功能低下,大部分受高血压影响,还有部分来自于遗传因素。我们要将其中的遗传部分选出来。ABR-DR 应该是血压正常而 ABR 功能减退的动物。经过反复预试,上述困难在本实验室已经解决。于 2001 年初繁殖出了第一代 ABR-DR。现已经进入第 9 代的培育。该项工作难度大,一般实验室无法完成,以至于在全世界范围至今没有一株 ABR-DR,而类似于 SHR 的高血压动物模型则有近 10 种。该项工作的难度在于 ABR 功能测定要在清醒自由活动大鼠上进行,该实验本身难度较大(国内至今仅本实验室开展此项工作),测定完成之后还要使动物成活并繁殖后代。而且,要在大批量的动物中筛选出 ABR 功能缺陷者,工作量很大。有关工作已申请国家发明专利。

三、药理学研究和提出新概念

防止高血压的器官损伤是目前抗高血压治疗目标。但是,对于大部分抗高血压药物而言,虽然他们能有效地降压,但不一定能有效地保护靶器官免受损伤。如何防止靶器官损伤,仍然是一个难题。近十年来,我们研究了各种抗高血压药物对 BPV 的影响,研究了药物降低 BPV 与器官损伤的关系,并提出了高血压治疗的新概念,即要确切降压、稳定血压和阻断 RAS 的三要素理论,从而保护靶器官免受损伤,力图完善事关国计民生的高血压治疗问题^[11]。

1. 抗高血压药物对 BPV 的影响 Ketanserin 是一个新型抗高血压药,具有 5-HT₂受体阻断作用和轻度的 α_1 受体阻断作用。我们首次证实它能降低 SHR 的 BPV^[42]。在随后的一系列研究中,发现它对 BPV 的影响主要是中枢作用,阻断 5-HT₂受体,而与 α_1 受体关系不大^[43]。这种中枢作用可能发生在孤束核水平,这由脑薄片的工作得到提示^[13,14]。由于上述作用,Ketanserin 可使 ABR 功能增强,从而降低 BPV。我们的许多研究结果提示:以下几类化合物有可能成为能稳定血压的抗高血压药物:①5-HT₂受体阻断剂;②AT₁受体阻断剂;③长效钙离子拮抗剂;④腺苷 A_{2A}受体激动剂;⑤内皮素 ET_A受体拮抗剂^[44-50]。

2. 抗高血压药物对 BPV 和器官损伤的影响 给成年 SHR 用抗高血压药物治疗 4 个月,然后在清醒状态下记录 24 小时的血压,计算 BPV,并测量 ABR 功能。然后取动物的各主要器官做病理学检查,做出器官损伤的评分。这是研究药物降低 BPV 与器官保护作用关系的最佳研究方法,在病人身上无法进行类似的研究。动物上仅有的几项研究均由本实验室完成。①尼群地平长期治疗降低 SHR 的 BPV,减轻器官损伤。与此相反,肼屈嗪虽然降低血压的程度与尼群地平相仿,但它不降低 BPV(在某些急性实验中甚至增高 BPV),对器官损伤无保护作用^[51];②Ketanserin 降低 SHR 的 BPV,明显地改善器官损伤^[44];③尼群地平与阿替洛尔联用,具有明显的器官保护作用,这种作用与其降低 BPV 密切相关^[50];④氨氯地平与阿替洛尔在降低 SHR 的血压和 BPV 上有明显的协同作用,在器官保护方面也有非常明显的协同作用^[52];⑤坎地沙坦能显著地降低 SAD 大鼠的

BPV,具有明显的器官保护作用^[45,46]。这些结果进一步加深了我们对血压不稳定在器官损伤中的重要性的认识。同时,这个结果也将导致我们对抗高血压药物要有一个重新的评价。

3. 高血压治疗的新概念 根据我们的研究结果和全球三十多年抗高血压药物治疗的经验,我们提出了高血压治疗三要素的新概念。这三要素是:①确切降压。我们国家几项临床研究表明,血压每降低 9/4mmHg(0.299kPa),可使脑卒中减少 36%,冠心病减少 3%,人群总的主要心血管事件减少 34%。因此,血压降低的效益是明显的。②稳定血压。前面的研究工作已明确 BPV 增高可导致器官损伤。而研究的几个抗高血压药物的器官保护作用与 BPV 的降低有关,因此在抗高血压治疗中应强调稳定血压。③阻断 RAS。一些大规模的临床研究表明,各类抗高血压药物中,明确对靶器官有保护作用的为 ACEI。因为血管紧张素 II 与靶器官损伤有关,故阻断 RAS 中任何一个环节均应有保护作用。并且我们发现 RAS 也参与了血压不稳定引起的器官损伤。高血压治疗的新概念由我们首次提出,三大要素中的关键是稳定血压。至于把稳定血压作为治疗靶点,我们在 1996 年的两次国际会议上提出过,在 1996 年的国家自然科学基金的题目中也有体现。该基金题目是“血压不稳定引起的器官损伤及其药物干预”。我们在 2001 年系统地阐述了这一观点^[2,11]。如何稳定血压,根据我们的研究结果可归纳为以下 3 点:①提倡使用长效抗高血压药物。为避免药源性血压不稳定,我们提倡使用长效抗高血压药物。在不得不使用短效药物时,我们建议一片药多次分服以取代维持治疗中的每天一片顿服。我们最近完成的一项研究为上述建议提供了实验依据。SHR 分为 4 组,一组对照,另 3 组用短效钙拮抗剂硝苯地平治疗 10 周。治疗分 3 种不同的方式:灌胃(一次性给药)、药物混在食料中(随意不规则给药)和皮下埋藏微泵(连续不间断给药)。结果表明 3 种给药方式中,降压作用相仿。微泵组的 BPV 最低,灌胃组动物的 BPV 最高,食料组居中。靶器官损伤的改善以微泵组为最佳,食料组次之,灌胃组最差^[53];②提倡联合用药。联合用药,特别是药动学不完全一致的两种或多种药物联用可明显地增强稳定血压的效应。如尼群地平和阿替洛尔合用^[50],氨氯地平和阿替洛尔合用^[52],复方氢氯噻嗪^[40]等,均能非常明显地降低 BPV。在这一理论的指导下,我们研制了尼群地平和阿替洛尔的复方制剂^[50,54],现已取得临床批文,并已实施转让;③研究本身能稳定血压的抗高血压药物。前已述及,如 ketanserin 等^[44]。我们对这三种措施的评价是以联合用药为最佳方案。长效药物往往价格昂贵,而本身能稳定血压的药物目前尚缺乏研究,这些药物可能有中枢性副作用。

本文所引用的参考文献除第一篇文章外,均为作者本人的工作。参加本项目的研究生和合作者有数十名,他们做出了重大贡献。此外,感谢国家自然科学基金等基金的资助。

参 考 文 献

1. Parati, G, Pomidossi, G, Albini, F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5 : 93-98
2. Su DF, Miao CY. Blood pressure variability and organ damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28 :

709-715

3. Su DF, Cerutti C, Barres C, et al. Blood pressure and baroreflex sensitivity in conscious hypertensive rats of Lyon strain. *Am J Physiol* 1986;251: H1111-1117
4. Su DF, Cerutti C, Barres C, et al. Arterial baroreflex control of heart period is not related to blood pressure variability in conscious hypertensive and normotensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19: 767-775
5. 程勇, 张洪, 苏定冯. 计算机化清醒自由活动大鼠血流动力学测定技术. *中国药理学通报* 1990;6(6): 392-394
6. 张洪, 苏定冯, 程勇. 清醒自由活动血流动力学微机监测分析系统. *中华物理医学杂志* 1991;13(4): 236-239
7. 苏定冯, 程勇, 张洪. 清醒大鼠血压波动性研究方法. *中国应用生理学杂志* 1992;8(2): 159-160
8. 苏定冯, 程勇. 血压波动性的神经体液调控. *生理科学进展* 1991;22(3): 271-272
9. 谢京儿, 吴比学, 苏定冯. 去减压神经对大鼠体内加压素及内啡肽含量的影响. *第二军医大学学报* 1992;13(5): 439-442
10. 王涤松, 尚长浩, 张黎明, 等. 血管紧张素受体-1 在清醒大鼠血压波动性调节中的作用. *第二军医大学学报* 1997;18(4): 342-345
11. 苏定冯, 缪朝玉. 高血压的治疗: 老话题、新概念. *高血压杂志* 2001;9: 4-7
12. Dai SM, Shan ZZ, Miao CY, et al. Hemodynamic responses to endothelin-1 and endothelin antagonists microinjected into the nucleus tractus solitarius in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30(4): 475-480
13. 杨军, 段晓萍, 包军, 等. 孤束核神经元肾上腺素能受体与 5-羟色胺能受体的关系. *第二军医大学学报* 1993;14(4): 356-359
14. 杨军, 包军, 苏定冯. 5-羟色胺与去甲肾上腺素对髓片孤束核单位放电的影响. *中国药理学报* 1992; 13(1): 42-44
15. 周静, 刘垣升, 唐仲进, 等. 自发性高血压大鼠不同脑区 5-HT_{1A} 受体的结合特征. *第二军医大学学报* 1995;16(4): 318-321
16. 戴生明, 单琤琤, 刘建国, 等. α -氯醛糖、乌拉坦和戊巴比妥钠对大鼠压力反射的影响. *中国药理学通报* 1998;14(4): 345-347
17. Yi-Ming W, Shu H, Miao CY, et al. Asynchronism of the recovery of baroreflex sensitivity, blood pressure, and consciousness from anesthesia in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43: 1-7
18. Shen FM, Su DF. The effect of adenosine on blood pressure variability in sinoaortic denervated rat is mediated by adenosine A_{2A}-receptor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36: 681-686
19. 沈甫明, 苏定冯. K_{ATP} 在腺苷降低去窦弓神经大鼠血压波动性中的作用. *第二军医大学学报* 2000;21 (10): 938-940
20. Su DF, Xu LP, Miao CY, et al. Two useful methods for evaluating antihypertensive drugs in conscious freely moving rats. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25: 148-151
21. Su DF, Chen L, Kong XB, et al. Determination of arterial baroreflex-blood pressure control in conscious rats. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23: 103-109
22. Shan ZZ, Dai SM, Su DF. Relationship between baroreceptor reflex function and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999;277: H1200-1206
23. 孔宪波, 程勇, 苏定冯. 酮舍林对清醒高血压大鼠动脉压力感受性反射血压控制的影响. *中国药理学报* 1992;13(6): 517-520
24. 张黎明, 程勇, 刘建华, 等. 老年自发性高血压大鼠的血压波动性与靶器官损伤. *高血压杂志* 1996;4 (1): 7-10

25. 张黎明,刘建华,程勇,等. 自发性高血压大鼠靶器官损伤的定量评估. 中国药理学通报 1997;13(1): 88-90
26. Miao CY, Tao X, Gong K, et al. Arterial remodeling in chronic sinoaortic-denervated rats. J Cardiovasc Pharmacol 2001;37: 6-15
27. Shan ZZ, Dai SM, Su DF. Arterial baroreflex deficit induced organ damage in sinoaortic denervated rats. J Cardiovas Pharmacol 2001;38(3): 427-437
28. 缪朝玉,戴官荣,吴比学,等. 去窦弓神经对大鼠离体胸主动脉松缩功能的影响. 第二军医大学学报 1994;15(1): 38-41
29. 龚侃,刘建国,程勇,等. 血压波动性增高引起的器官损伤. 第二军医大学学报 1997;18(5): 462-465
30. 陶霞,缪朝玉,杨友才,等. 去窦弓神经大鼠的心肌组织重构. 第二军医大学学报 1998;19(3): 219-221
31. 陶霞,缪朝玉,诸敏娟,等. 去窦弓神经大鼠的肾脏组织结构改变. 高血压杂志 1998;6(4): 298-302
32. 陶霞,缪朝玉,陈红,等. 去窦弓神经引起的大鼠胸主动脉重构. 中国药理学通报 2001;17: 44-47
33. Miao CY, Su DF. The importance of blood pressure variability in rat aortic and ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation. J Hypertens 2002;20: 1865-1872
34. Miao CY, Yuan WJ, Su DF. Comparative study of sinoaortic denervated rats and spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens 2003;16: 585-591
35. 单琰琰,戴生明,苏定冯. 去窦弓神经大鼠体内血管舒/缩功能的测定. 中国药理学通报 2002;18(1): 67-72
36. Miao CY, Zhang LM, Yuan WJ, Su DF. Angiotensin II and AT₁ receptor in hypertrophied ventricles and aortas of sinoaortic-denervated rats. Acta Pharmacol Sin 2003;24: 812-8
37. Tao X, Zhang SH, Chu ZX, et al. Apoptosis is involved in the cardiac damage induced by sinoaortic denervation in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 2003;30: 362-368
38. Tao X, Zhang SH, Shen FM, Su DF. A high-level apoptosis is persistent in myocardiocyte of sinoaortic denervated rats. J Hypertens 2004;22: 557-563
39. Zhang C, Chen H, Xie HH, Shu H, Yuan WJ, Su DF. Inflammation is involved in the organ damages induced by sinoaortic denervation in rats. J Hypertens 2003;21: 2141-2148
40. Lu ZA, Xie HH, Xu LP, et al. Restoration of arterial baroreflex function contributes to organ protection in spontaneously hypertensive rats treated with long-term hydrochlorothiazide mixture. Clin Exp Pharmacol Physiol;2003;30(1-2): 49-54
41. Su DF, Miao CY. Arterial baroreflex function in conscious rats. Acta Pharmacol Sin 2002;23(8): 673-679
42. Cheng Y, Kong XB, Su DF. Effects of ketanserin on blood pressure variability in conscious spontaneously hypertensive rats. Acta Pharmacol Sin 1992;13(3): 235-238
43. Miao CY, Xie HH, Yu H, et al. Ketanserin stabilizes blood pressure in conscious spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 2003;30(3): 189-193
44. Du WM, Miao CY, Liu JG, et al. Effects of long-term treatment with ketanserin on blood pressure variability and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol 2003;41: 233-239
45. Xie HH, Miao CY, Liu JG, et al. Effects of long-term treatment with candesartan on organ damages in sinoaortic denervated rats. J Cardiovasc Pharmacol 2003;41: 325-331
46. Miao CY, Xie HH, Wang JJ, et al. Candesartan inhibits sinoaortic denervation-induced cardiovascular hypertrophy in rats. Acta Pharmacol Sin 2002;23(8): 713-720

47. Su DF, Yang YC, Xie JE. Effects of ketanserin on blood pressure and heart rate in sinoaortic denervated rats. *Eur J Pharmacol* 1992;214 : 89-91
48. Guan Y, Miao CY, Su DF. Effects of six antihypertensive drugs on blood pressure and hypothalamic GABA content in spontaneously hypertensive rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15 : 221-226
49. 刘建国, 龚侃, 程勇, 等. 改变血压波动性对靶器官损伤的影响. *第二军医大学学报* 1998;19(6) : 515-518
50. Xie HH, Miao CY, Liu JG, et al. Importance of blood pressure variability in the organ protection in spontaneously hypertensive rats treated with combination of nitrendipine and atenolol. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23 : 1199-1204
51. Liu JG, Xu LP, Chu ZX, et al. Contribution of blood pressure variability to the effect of nitrendipine on end-organ damage in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2003;21 : 1961-1967
52. Xu LP, Miao CY, Shen FM, Jiang YY, Su DF. Synergism of atenolol and amlodipine on lowering and stabilizing blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18 : 33-38
53. 许风棉, 沈甫明, 刘建国, 等. 硝苯地平三种给药方式对 SHR 血压波动性的影响. *第二军医大学学报* 2001;22 : 94-95
54. 缪朝玉, 朱铨英, 杨友才, 等. 阿替洛尔和尼群地平单用或合用对三种高血压模型大鼠的降压作用. *中国药理学报* 1992;13(5) : 448-451

一种新的红细胞源性降压因子的研究进展

文允镒

(中国医学科学院基础医学研究所, 中国协和
医科大学基础医学院 北京 100005)

一、概 述

1990 年笔者首次从人的红细胞中提取了一种新的降压因子, 我们将其命名为红细胞源降压因子(erythrocyte-derived depressing factor, EDDF)^[1-4]。已有的工作表明, EDDF 不同于体内迄今已知的血管活性物质, 它很可能是一种新的内源性血压调节剂。EDDF 不仅具有明显的降压作用, 而且可以明显改善高血压大鼠、老年大鼠及伴有高血压的糖尿病大鼠的心血管功能异常。我们认为 EDDF 的产生可能是机体对抗血压升高的一种生理反应, 它有可能成为一种新型的有效降压药物, 为高血压的防治开辟一条新途径。笔者实验室已对其提取、纯化、药效和毒性、理化特性、存在与分布、给药途径及其降压机制等方面进行了系列研究。目前我们已基本上确证了其结构。

本文简要综述 EDDF 的研究进展, 着重介绍其作用机制以及对血管的保护功能。以进一步揭示血压调节的机制。

二、EDDF 的降压作用及其特点

EDDF 对高血压大鼠, 包括自发性高血压大鼠(spontaneous hypertension rat, SHR)、卒中易感型自发性高血压大鼠(stroke spontaneous hypertension rat, SHRsp)、肾性高血压大鼠(renal hypertension rat, RHR)及伴有高血压的糖尿病大鼠均具有明显的降压作用^[1-4, 5]。对大鼠的急性降压实验表明, 一次静脉注射 0.01~0.1g/kg 半纯品便可引起明显的降压反应。降压过程的特点是起效快, 恢复快, 降压幅度大。0.1g/kg 半纯品可使大鼠血压下降 50% 左右, 降压呈显著的剂量依赖性。慢性降压实验表明, 腹腔一次注射 EDDF 可明显降低 SHRsp 和 RHR 的血压, 平均降压幅度可达 40mmHg(5.32kPa) 左右。对 SHRsp, 在注射后的第 4 天血压仍维持在较低的水平, 至第 5 天才恢复至原水平; RHR 在注射 EDDF 后 0.5h 开始降压, 至一天左右恢复到原水平^[1, 4]。作为临床的高血压一线用药, 口服为最佳用药途径。我们对 RHR 和 SHR 的研究表明, 口服 EDDF 的降压效果也很好^[6]。

三、EDDF 对心功能的影响

EDDF 不仅具有显著的降压效应,对 SHR 的心脏也有很好的保护作用。它可以显著降低 SHR 在体心脏的左室收缩压(LVESP)、左室舒张压(LVEDP)及左室收缩和舒张最大变化速率(LVdp/dt max),并可显著降低心率。提示 EDDF 对在体心脏具有负性变时变力作用。EDDF 也能明显降低 SHR 离体心脏的收缩强度及静息张力,对心率和冠状动脉血流量无明显影响^[7]。其对在体心脏心率的影响,可能不是对心脏直接作用的结果。最近我们还观察到 EDDF 可以很好调节 SHR 心肌的收缩功能,并证明这种作用是非内皮依赖的^[8]。为了揭示 EDDF 对心脏的保护作用机制,我们应用膜片钳的实验表明 EDDF 可以明显抑制来源于心肌胚胎细胞膜上的 Ca^{2+} 通道,激活 Na^{+} 通道(未发表资料)。在 SHR,EDDF 能明显降低心肌细胞 EDDF Ca^{2+} 水平,我们还观察到在 SHR 及钙超载大鼠(一种研究人类增龄过程中血管老化机制的很好模型)EDDF 可以显著提高心肌肌质网(SR) Ca^{2+} 的释放速率和摄取速率及 Ca^{2+} -ATPase 的活性。但 EDDF 对心肌细胞核的 Ca^{2+} -ATPase 的活性和 Ca^{2+} 的摄取速率均未见明显影响(待发表资料)。上述结果提示 EDDF 对心脏的作用机制可能与它通过多种途径改善心肌的 Ca^{2+} 钙转运,包括抑制 Ca^{2+} 内流,促进胞浆 Ca^{2+} 的摄取,激活肌质网 Ca^{2+} -ATPase 活性密切相关。

四、EDDF 非常安全,属低毒类

对 EDDF 的急性毒性实验表明它非常安全、毒性很小。大鼠口饲 EDDF,1500mg/kg,连续观察 14d,至观察期满,无一只动物死亡,未观察到任何毒性反应症状。动物一般情况良好,大体解剖未见异常。病理切片表明,此剂量对大鼠肝脏、心肌及肾功能无明显影响。对大鼠 21 项血清学指标检查,未发现阳性变化。Ames 实验表明其无致突变作用。以上结果表明 EDDF 属极低毒类^[9]。EDDF 一个突出特点在于它是正常人体内存在的一种内源性降压物质,且在体内含量较高,因而推测其毒性作用应当很小。

五、EDDF 的存在和分布

EDDF 的存在无种属特异性,它普遍存在于人、猪、大鼠、狗、兔等哺乳动物体内,但其分布具有组织特异性,即它主要分布在红细胞中,在心、脑、肝、肾等组织中含量极少^[6,10]。我们发现,在正常动物或/和正常人的红细胞中,EDDF 的活性明显高于高血压动物或/和高血压病人红细胞中同样提取物的活性,提示 EDDF 的减少可能是高血压发病的一个重要原因。

由于人红细胞来源有限,为了拓宽 EDDF 的来源,本实验室最近从猪的红细胞中用同样方法提取了 EDDF 的半纯品,并从器官、细胞和分子水平对人及猪源性 EDDF(分别简称为 p-EDDF 及 h-EDDF)进行了比较。结果发现 p-EDDF 及 h-EDDF 的降压作用及舒血管特性、抑制血管平滑肌细胞(VSMCs)增殖和 DNA 合成等方面的作用非常类似。这不仅为解决 EDDF 的来源提供了理论依据,也进一步证明了 EDDF 的分布无种属特异