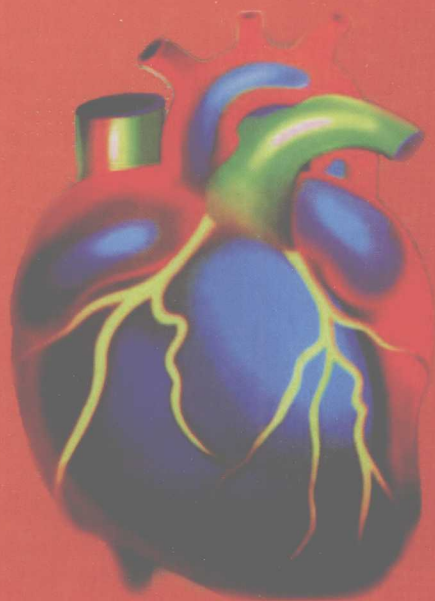


心血管药理学

第二版

苏定冯 主编
缪朝玉



科学出版社

www.sciencep.com

心血管药理学

第二版



主编 王健
副主编 王健

人民卫生出版社

心血管药理学

第二版

苏定冯 缪朝玉 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书不仅包含了心血管药理学领域近 20 年来的重要发明、发现和进展,也展现了作者本人的研究成果和经验体会。这些内容对从事心血管疾病工作的临床医生和研究人员更新及完善心血管药理学知识有参考价值,对相关领域的研究生进行科研选题和启发创新性思维也会有所帮助。

本书主要作为从事心血管系统疾病和药物等方面工作的研究人员和医务人员的参考书,也可以用做相关专业的研究生教材。

图书在版编目(CIP)数据

心血管药理学 / 苏定冯, 缪朝玉主编. —2 版. —北京: 科学出版社, 2010

ISBN 978-7-03-026553-1

I. ①心… II. ①苏… ②缪… III. ①心脏血管疾病—药物—药理学
IV. ①R972

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 016278 号

策划编辑: 沈红芬 吴茵杰 / 责任编辑: 王 红 / 责任校对: 刘小梅
责任印制: 刘士平 / 封面设计: 黄 超

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001 年 10 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2010 年 2 月第 二 版 印张: 30 插页: 1

2010 年 2 月第二次印刷 字数: 709 000

印数: 4001—6 000

定价: 120.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《心血管药理学》（第二版）编写人员

主 编 苏定冯 缪朝玉

编 者 （按姓氏汉语拼音排序）

陈 红	韩启德	何 明	李 玲
李 瑶	李冬洁	李学军	李元建
林作伦	刘 霞	罗 丹	罗健东
缪朝玉	芮耀诚	沈甫明	苏定冯
陶 霞	王 娟	徐 炎	徐添颖
张婧婕	张秀花	张幼怡	周小明

第一版序言

——兼谈科研选题创新问题

我国心血管药理学近年发展迅速,从事心血管药理学的专业人员与研究生人数均居药理学科各专业之首。历年投稿与发表的心血管药理学论文,据《中国药理学与毒理学杂志》统计,也为药理学各专业之冠,但是研究水平与论文质量还有待提高^[1]。这一现状要求我们从基础做起,特别要重视研究生的培养教育。为打好研究生的专业基础,教材建设是首要的。第二军医大学苏定冯教授有鉴于此,特组织国内专家编写了这本可供研究生用的心血管药理学教材。这对我国研究生教育与心血管药理学的发展是一个重要的贡献与促进。

综观本书内容,首先反映出心血管药理学研究生的专业需要,不少章节的内容是其他心血管药理学参考书上所没有的,如实验设计和科研成果的表达、高血压动物模型与高血压药研究方法、血压和心率的频谱分析、血压波动性等章。为适应研究生开阔思路的需要,本书有许多心血管药理学研究前沿的新颖专题,如高血压的基因治疗、心血管疾病的一氧化氮合酶基因治疗、基因芯片在心血管研究中的应用、跨膜信息传递系统的分子机制、细胞凋亡与心血管疾病、嘌呤与嘧啶受体的心血管药理、同型半胱氨酸与心血管疾病、一氧化氮、糜酶及其抑制剂、心肌缺血预适应等章。这些内容不仅对研究生了解最新的研究动向有帮助,而且对研究生的科研选题也有启发。本书的其他章节内容属于心血管药理学经典内容,近年也有许多新进展,对加强研究生的基础理论与启发研究生创新思维均有帮助。尤其重要的是本书的作者大都是我国从事心血管药理学或相关学科研究有成就、指导研究生有经验的专家,其中有著名的院士与资深的教授,也有具有丰富实践经验与学术有成的中青年博士专家。本书内容不仅反映出国内外的最新进展,也包涵有作者自己的研究成果与经验体会。从本书内容看,本书不仅是心血管药理学研究生的好教材,对心血管生理学与病理生理学以及心血管病临床研究生也是很好的参考书。而且由于本书选题涵盖面广、内容分量适中、简明扼要,也是一本高质量的心血管药理学参考书,对心血管病的临床医师充实与更新心血管药物药理知识也有参考价值。

本书主编苏定冯教授嘱我在此序言中谈谈科研选题创新问题,我们在这方面经验不多,倒有些教训,愿以己管见引起国内药学界对科研选题如何创新问题的重视与讨论。科学研究的灵魂是创新,创新必须有新思路。国外期刊对新的学术思路很重视。《Cardiovascular Research》从2001年起增辟了“新思路”(a growth of ideas)专栏。该杂志在为开辟这一专栏写的评论中很形象而又深刻地描写了科学工作者的时弊^[2]:“独腿”瘸行,迷恋实验技术,挖洞自埋,目光短浅而无远见卓识,缺乏历史意识,废弃祖先。正是“不识庐山真面目,只缘身在此山中”。但是“独腿”不能捷足先登,故提出应发挥“另一腿”的作用:要开阔视野,充分了解心血管医学的发展史,用今日的知识透视过去,认识新思路与引向

新发现是如何产生的。定出有新意的课题，两条腿并用，然后“提腿射门”！

提高研究工作的创新性，要从研究的选题思路开始。科研选题要新颖，起点要高。这就要求我们及时了解国际与国内研究的现状与前沿，密切追踪本专业的文献，特别注意吸取新思路与新概念，沿着新观点与新思路提出假设，我概括为顺向外展（unidirectional extrapolation）。例如，我们注意到 Ignarro 等确定一氧化氮（NO）是阴茎勃起的神经递质的新理论^[3]，同时我们发现人参皂苷及其成分 Rgl 能促进血管内皮细胞合成 NO，由此推论人参皂苷可能通过促进 NO 的合成来舒张阴茎海绵体。离体实验结果证实了这一假设^[4]，为人参的壮阳作用提供了理论解释。随后多个实验室证实了这一结果，而且发现多种中草药植物成分有促进 NO 的合成/释放的作用。

由于学科之间的理论关联与交叉性日益密切，要创新也要注意从其他有关的生命科学文献中找出新观点与新理论。例如细胞凋亡（apoptosis）也称为程序性细胞死亡的新概念来源于病理学。首先发现细胞凋亡的形态学不同于细胞死亡。随后发现它在器官发育与某些病理过程中有重要作用，成为近年生物医学研究的热门课题。我国旅美心血管药理学家岳天立与马新亮等把细胞凋亡有内源性促进因素存在这一新理论外展到心血管药理学，发现用小分子合成物 SB203580 来抑制促进细胞凋亡的 p38 丝裂原（mitogen）激活的蛋白激酶（p38 MAKp），可以抑制心血管的细胞凋亡，进而减轻有细胞凋亡参与的心肌缺血再灌注损伤，使细胞凋亡成为开发研究心血管药的新靶点^[5,6]。由上可见沿着首创新性新观点顺其方向外展选题可以创新，起点越高，创新的成果越大。

另一使研究工作有首创性的选题思路暂名之为逆向外展（reverse extrapolation），即以一定线索为依据，对传统的理论观点提出疑问，向相反的方向推论，结果可能有开创新领域的新发现。1998 年诺贝尔奖获得者之一 Furchgott 发现内皮依赖性舒张因子（EDRF）的经历可视为逆向外展的例子。20 世纪 80 年代以前，只知道乙酰胆碱（ACh）作用于血管平滑肌的 M 受体引起血管收缩，但是 Furchgott 发现 ACh 有时舒张血管。他设想 ACh 可能促使血管内皮细胞生成一种舒张因子，在制备离体血管时，如果损伤了内皮细胞，ACh 只表现出作用于平滑肌引起血管收缩。他巧妙地设计了用血管“三明治”等方法证实血管内皮细胞产生舒张因子的假设，随后的研究证明 EDRF 主要是 NO^[7]。这一首创新性发现，从心血管药理学开始，带动了整个医学与生命科学的发展。Vanhoutte 等在 EDRF 的启发下，根据一些观察，从 EDRF 再逆向推论提出血管内皮细胞也生成内皮收缩因子（EDCF）。这符合中医阴阳并存的理论。1988 年，日本药理学家 Masaki 与其研究生 Yanagisawa 等从血管内皮细胞提取了有强大收缩血管作用的内皮素（endothelin）^[8]，证实了 Vanhoutte 的逆向推论。仅仅十几年时间，现已克隆出内皮素的 AB 两型受体，且已有将内皮素受体拮抗剂 bosentan 试用于临床治疗高血压、肺动脉高压与心力衰竭等病症，并取得初步阳性结果^[9]。

逆向外展对科研首创性的重要性还可以从心肌缺血再灌注损伤与心肌缺血预适应的例子得到证明。20 世纪 70 年代发现心肌较长时间缺血造成一定损伤后再灌注供血时，不但不能减轻损伤，反而加重损伤。这种意外的损伤称为心肌缺血再灌注损伤，成为 20 世纪 70 年代及以后的心血管研究热点之一。1986 年，Murry 等用逆向思维试验心肌对缺血的耐受性问题，发现当心肌短时间（5 分钟）反复缺血后再灌注时，能减轻随后较长时间缺血造成的心肌梗死，提出心肌缺血预适应保护心肌损伤的新理论，即短时缺血可建立心肌

对缺血性损伤的耐受性^[10],成为近年心血管以及相关研究的另一热点。我们从20世纪70年代末研究心肌缺血再灌注损伤的药物保护作用,也曾发现人参皂苷与血管紧张素转化酶抑制剂对心脑血管的此种损伤有保护作用^[11,12]。为建立此模型,也曾经观察到缺血15~20分钟后再灌注不加重缺血性损伤。但未试验短时多次缺血结果如何,主要是缺乏心脏对缺血能否建立耐受性问题的思路,这决非设备条件限制,因为研究心肌缺血再灌注损伤与研究心肌缺血预适应保护作用所需的设备条件完全一样,差别只是缺血时间长短不同。因此我们未能有更大的创新,原因在于没有逆向外展的思路;缺乏对生命规律的联想与类比思维,即生命有其脆弱性,例如大量病菌可致命,长时间缺血可使心肌死亡;但是生命有适应力才能生存,正如小量病菌可以刺激机体产生抗体与免疫力,短时间多次缺血可以使心肌产生耐缺血能力,甚至耐受其他损伤的能力。

提高创新能力不仅要有好的选题思路,还要有活跃的科学思维能力。在研究进行中,遇到意外的结果时,要跳出原有的设计与假设,重新思考。壮阳药伟哥(viagra;西那非尔,sildenafil)的发现是很有启发性的。西那非尔是甲基哌嗪衍生物,是磷酸二酯酶(PDE)抑制剂。原先作为抗心肌缺血药研究,动物实验效果不佳。后来了解到它抑制的PDE是第5亚型(PDE5),主要分布于阴茎海绵体,认识到NO为阴茎勃起的神经介质^[3],而NO是通过激活鸟苷酸环化酶产生cGMP舒张阴茎海绵体,使阴茎勃起的;而PDE5是使阴茎局部的cGMP失活,抑制阴茎勃起。西那非尔选择性抑制此酶,正可以保护cGMP免于失活,促进阴茎勃起。辉瑞制药厂随即改变西那非尔的研究方向,终于研制出壮阳药伟哥^[13]。

最后,简单谈谈对心血管药理学科选题方向的想法。人的基因图谱已经完成,这一划时代的进展为解决与人类遗传有关的肿瘤、心血管病等的病因以及研制新药、发展基因治疗等提供了极大的推动力^[14]。心血管基因药理学无疑是21世纪发展的大方向之一^[15,16]。用细胞与分子生物学方法及电脑技术形成的生物信息学(bioinformatics)研究心血管系统的基因多态型(例如已有不少报道血管紧张素转化酶的多态型)与心血管病发病学和药物疗效的关系有重要的理论与应用意义。研究心血管生理与药理学的信号转导对阐明药物作用机制与开发新药也极为重要。生命过程是极为复杂奥妙的,近年心血管药物的重大发展例如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、内皮素受体拮抗剂等,与正在临床观察治疗充血性心力衰竭的血管肽酶抑制剂omapatrilat^[17],以及细胞凋亡、心肌缺血预适应等,正在作为开发心血管药物的新途径,无一不是受到对心血管的生理过程了解的启发。引起人们注意的具有强大心血管作用与潜在的药用价值的肾上腺髓质素(adrenomedullin)^[18]与硬骨鱼紧张肽Ⅱ(urotensinⅡ)均为参与生理与病理过程的活性物质。注意,研究发现内源性活性物质的心血管药理学应是本学科研究的另一主攻方向。中草药是我国的宝库,中草药研究也是我国的传统优势。洋地黄类是世界上第一个研究应用成功的治疗心力衰竭的植物药,也是我国心血管药理学前辈吕富华教授开创的心血管药理学的主要研究成果。近几十年我国心血管药理学研究的主要成就在中草药,近年中草药的应用与研究日益引起国际上的重视,Katzung主编的世界药理学权威教科书之一——《Basic and Clinical Pharmacology》2001年出版的第8版,新增加了一章植物药草药与营养补助品的药理,重点介绍了人参、银杏叶、大蒜等的心血管药理作用^[19]。美国国家卫生研究院(NIH)1998年成立了辅助药品与备选医药学国家中心(National Center for

Complementary and Alternative Medicine, NCCAM)。研究经费由 1998 年的 1950 万美元, 增加到 2000 年的 6830 万美元, 2 年增加了 3 倍多, 今年预计将增加到 1 亿美元^[20]。我们应当坚持中草药方面的选题, 加倍努力, 用生命科学的新观点、新理论与中医经验理论结合, 用基因图谱、蛋白质图谱及细胞分子生物学、色谱学等新技术研究, 将微观与宏观研究相结合, 把细胞分子生物学与离体、整体实验方法联成一体, 分工协作进行研究, 以期取得突破性新成果。

陈 修

2001 年 3 月 16 日

参 考 文 献

- [1] 陈维洲. 我国心血管药理事业的新近进展. 见: 金正均等主编. 药理学进展. 北京: 科学出版社, 1999. 6~30
- [2] Weber KT. Uncover, discover and the growth of ideas. *Cardiovas Res*, 2000, 48: 361
- [3] Ignarro LJ. Nitric oxide as the physiological mediator of penile erection. *J Natl Institute Health*, 1992, 4: 59
- [4] Chen X, Lee TJ. Ginsenosides induce NO-mediated relaxation of the corpus cavernosum of the rabbit. *FASEB J*, 1993, 7, A4446, 全文见 *Brit J Pharmacol*, 1995, 115: 15
- [5] Ma XL, Kumar S, Gao F, et al. Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase decreases cardiomyocyte apoptosis and improves cardiac function after myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation*, 1999, 99: 1685~1691
- [6] Yue TL, Ohlstein EH, Ruffolo RR, et al. Apoptosis: a potential target for discovering novel therapies for cardiovascular diseases. *Curr Opin Chem Biol*, 1999, 3: 474~480
- [7] Furchgott RF. The discovery of endothelium-dependent relaxation. *Circulation* 1993, 87 (Suppl V): V3
- [8] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, 332: 411
- [9] Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet*, 1999, 353: 133
- [10] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA, et al. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74: 1124
- [11] Fang YX, Shen N, Chen X. Beneficial changes in prostacyclin and thromboxane A₂ by ginsenosides in myocardial infarction and reperfusion injury of dogs. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1986, 7: 226~230
- [12] Li K, Chen X. Protective effect of captopril and enalapril on myocardial ischemia and reperfusion damage of rat. *J Mol Cell Cardiol*, 1987, 19: 909~915
- [13] Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an oral active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 1996, 8: 47
- [14] Durham NP, Hall AS. Genes and the heart: a quest for new therapeutic strategies. *Yeast*, 2000, 17: 16
- [15] March R. Pharmacogenomics: the genomics of drug response. *Mol Med Today*, 1999, 5: 195
- [16] Rubin EM, Tall A. Perspective for vascular genomics. *Nature*, 2000, 407: 265
- [17] McClean DR, Ikram H, H Garlick A, et al. The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohor-

- monal effects of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 479
- [18] Nishikimi T, Nagata S, Sasaki T, et al. The active molecular form of plasma adrenomedullin is extracted in the pulmonary circulation in patients with mitral stenosis: possible role of adrenomedullin in pulmonary hypertension. Clin Sci, 2001, 100: 61
- [19] Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 8th ed. New York: Lange Medical Books, 2001, 1088~1103
- [20] NCCAM, Five year strategy. 见 [http: //nccam. nih. gov/nccam/strategic/](http://nccam.nih.gov/nccam/strategic/)

前 言

第一版《心血管药理学》于2001年出版，至今已有八年。当时，由于研究生教学缺乏相应的教材，本书的出版填补了这个空白，满足了心血管药理学高层次人才培养的需要。国内的许多大学，凡设有心血管药理学这门课程的，多以本书为教材。此外，作为参考书，也很受中青年医生和从事心血管疾病研究的专业人士的欢迎。本书最大的优点是特色鲜明，许多内容是在其他教科书或参考书中看不到的。交流中，我们听到了许多赞许和表扬。然而，八年过去，心血管药理学研究有了很大的发展，本书的再版迫在眉睫。

《心血管药理学》第二版在以下几方面作了调整：一是彻底删除了本科教材里含有的内容，如抗高血压药、抗心律失常药、抗慢性心功能不全药等，使之更高级、更前沿。二是减少了一些公共的、非心血管药理学特有的内容，如跨膜信息传递等，使之更专业。三是把本书从教材的属性转变为专著，在内容和编排上均有所变更，可供从事心血管系统疾病、心血管系统药物等方面研究的人员和医务工作者参考。同时，本书仍然适合作为研究生的教材，适用的范围更广、发挥的作用更大。书名没有变，虽然我们也曾考虑过用《心血管药理学前沿》或《高级心血管药理学》。“前沿”和“高级”（advanced）虽然没有用于书名，但在本书的内容里却有充分的体现。陈修教授曾为本书的第一版作序。该序言写得很好，我们全文保留，不再求新的序言。

《心血管药理学》第二版得到以下基金资助：①国家“973”计划项目（2009CB521900）；②国家杰出青年科学基金（30525045）；③国家自然科学基金重点项目（30730106）；④国家重大新药创制科技重大专项（2009ZX09303—002）。

张偲瑜讲师、刘冲讲师为本书校稿付出了辛勤的劳动，在此一并表示感谢。

苏定冯 缪朝玉

2009年12月28日于上海

目 录

第一章	肾上腺素受体	1
第二章	心血管系统离子通道药理学	20
第三章	高血压动物模型	39
第四章	动物血压测量	50
第五章	抗高血压药物研究	63
第六章	高血压的基因治疗研究	76
第七章	动脉压力感受性反射与心血管疾病	101
第八章	血压波动性与高血压的防治	111
第九章	一氧化氮的信号转导通路	121
第十章	腺苷受体	143
第十一章	心肌缺血预适应	155
第十二章	细胞凋亡与心血管疾病	169
第十三章	5-羟色胺的心血管药理	182
第十四章	高同型半胱氨酸血症与心血管疾病	200
第十五章	心血管疾病与糖代谢紊乱	215
第十六章	治疗缺血性脑血管病药	233
第十七章	氧化应激与抗氧化剂	249
第十八章	肾素-血管紧张素系统的新靶标 ACE2 及其新药发现	273
第十九章	糜酶及其抑制剂	281
第二十章	炎症与心血管疾病	295
第二十一章	心血管疾病与遗传	318
第二十二章	基因芯片技术在心血管研究中的应用	356
第二十三章	蛋白质组学在心血管研究中的应用	397
第二十四章	RNA 干扰以及 miRNA 技术在心血管研究中的应用	409
第二十五章	多靶点药物治疗与多靶点药物研究进展	432
第二十六章	科研创新、科研选题和设计	447
第二十七章	科研成果的表达	458
彩图		

第一章

肾上腺素受体

肾上腺素受体(adrenergic receptors)是一类膜表面糖蛋白,属于G蛋白偶联受体。它的内源性激动剂为去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和肾上腺素(epinephrine, Epi),分别由交感神经末梢及肾上腺髓质释放。肾上腺素受体通过识别并选择性地与儿茶酚胺类物质特异性结合,引起胞内信号转导通路的激活,从而引起一系列生物反应。交感-儿茶酚胺系统对维持心脏生理功能及血压稳态具有非常重要的作用。此外,这些受体及与其相连的胞内效应器的改变还可以导致心血管疾病的发生,如高血压、心绞痛、心律失常、心力衰竭等。

在所有与G蛋白偶联的膜表面受体中,肾上腺素受体是目前相对了解最清楚的一种,因而它又可作为研究G蛋白偶联受体家族的一个理想模型。本章主要从肾上腺素受体的进化、分型、构效关系、调节、各亚型之间的交互作用及其在心血管系统的分布与功能等几个方面作一简要介绍。

第一节 肾上腺素受体的进化与历史

一、肾上腺素受体的生物进化

随着物种的起源与进化,肾上腺素受体有一个从无到有、从少到多、从简单到复杂的进化趋势。肾上腺素受体在生物进化过程中最先出现的是 β 肾上腺素受体,此后才出现 α 肾上腺素受体。不同物种的比较研究表明,原生动物和原核生物中根本没有肾上腺素受体,真菌中如酵母菌也没有肾上腺素受体表达。到腔肠动物门开始表达肾上腺素受体。Awad EW 和 Anctil M 发现,海洋三色紫罗兰 *Renilla koellikeri* 细胞膜标本中存在着与腺苷酸环化酶相偶联的 β_1 、 β_2 肾上腺素受体样物质,其腺苷酸环化酶可被多种 β 肾上腺素受体激动剂激活。现已清楚,交感神经、血循环中的儿茶酚胺类物质及肾上腺素受体激动剂可通过激活 β 肾上腺素受体而加快心律、增强心肌收缩力及自动节律性等。可见, β 肾

上腺素受体的早期发生对于生物更好地适应外界环境起着重要的作用。 α_1 肾上腺素受体和 α_2 肾上腺素受体较 β 肾上腺素受体出现得晚, 在头索类动物分化以后才广泛分布于各种更高级的物种中。事实上, α_1 肾上腺素受体和 α_2 肾上腺素受体的出现, 是对 β 肾上腺素受体的补充, 有助于中枢神经系统及血循环中儿茶酚胺类物质对机体的进一步精细调节。北京大学药理学研究室曾对大鼠心脏、血管组织中的 α_1 肾上腺素受体三种亚型作了一系列的研究。以大鼠心脏中的三种 α_1 肾上腺素受体亚型与 β 肾上腺素受体的交互作用为例, α_1 肾上腺素受体的激动能抑制 β 肾上腺素受体介导的正性变力效应, 而且不同亚型受体的调节方向不同。这充分证实 α_1 肾上腺素受体与 β 肾上腺素受体相互作用, 共同参与对机体的调节。肾上腺素受体亚型的多样化分化是伴随着大脑神经系统的发育而进行的, 这提示肾上腺素受体各亚型的进一步分化很有可能是对高级神经系统的精细调节功能不断趋于完善的一种适应。

二、肾上腺素受体的研究历史^[1]

肾上腺素受体作为一个古老的受体已有 100 多年的研究历史。David B Bylund 曾总结为四个阶段: 生物化学时代(biochemical era, 1901~1960)、生理学时代(physiological era, 1961~1984)、药理学时代(pharmacological era, 1976~1993)和分子生物学时代(molecular era, 1987~)。每个时代都有新的实验技术的应用, 从而带来对肾上腺素受体的新认识。

(一) 生物化学时代(1901~1960)

这个时期主要是分离出了一系列化学小分子, 如内源性肾上腺素受体的配体肾上腺素、去甲肾上腺素和信号分子环磷酸腺苷(cAMP)等。1901 年 Abel 首次在肾上腺髓质中分离出了肾上腺素, 这也是第一个分离出来的激素。但是在此期间, 最重要的贡献之一是 1948 年 Ahlquist 提出的肾上腺素受体分为 α 和 β 两型的概念。他观察到子宫、瞳孔和心脏等对儿茶酚胺的不同反应, 首次报道了异丙基肾上腺素可以引起平滑肌舒张, 去甲肾上腺素可以引起平滑肌收缩。根据这些现象, 他提出这些儿茶酚胺可以作用于两种不同的受体, 并命名为 α 和 β 肾上腺素受体。因此, 在此阶段对受体的分类是依据受体的药理特性和介导的功能来定义的。这一概念为后来两个时代的研究奠定了非常重要的基础。

(二) 生理学时代(1961~1984)

这个时期的研究主要集中在利用离体组织实验, 观察肾上腺素受体的生理功能。根据 β 肾上腺素受体激动剂异丙基肾上腺素的分子结构, 1964 年 Black 和他的合作者们成功地合成了 β 肾上腺素受体拮抗剂——普萘洛尔, 成为第一个应用于临床的肾上腺素受体拮抗剂。他们利用离体心脏灌流装置(langendorff)观察到豚鼠心脏不依赖于心率的异丙基肾上腺素引起的收缩效应。随后, 根据对一系列激动剂的不同反应性, Lands 等将 β 肾上腺素受体进一步分为 β_1 和 β_2 两种亚型。但是, 显然这两种亚型受体还不能解释所有生理效应。到了 20 世纪 80 年代早期, Arch 等报道在大鼠棕色脂肪组织存在一种非 β_1 又非 β_2 的 β 肾上腺素受体, 提出了非经典 β 肾上腺素受体亚型的概念。至于 α 肾上腺素受体的分

型,最初是根据他们的解剖位置,Langer 将其分为神经突触后 1 亚型和神经突触前 2 亚型。

(三) 药理学时代(1976~1993)

这个时期最为重要的新技术是受体的放射配体结合试验(radioligand binding assay)。在 20 世纪 70 年代中期,Snyder 和 Lefkowitz 等学者先后应用放射性核素氚和碘标记的肾上腺素受体配体,成功地检测了火鸡红细胞和大鼠、猴脑的 β 肾上腺素受体,大鼠脑和子宫的 α 肾上腺素受体。特别是负压过滤技术的应用,使放射配体结合实验成为肾上腺素受体和其他 G 蛋白偶联受体研究中非常简便和有效的实验手段。这个实验技术使评价受体与药物的亲和性、检测受体的表达数量和亚细胞定位以及观察在某些特定条件下受体的调节和特性变化等都成为了可能。由于放射配体结合实验的应用能够准确测定受体与配体的亲和性,根据与配体亲和性的差别,肾上腺素受体被进一步分为不同亚型。 β 肾上腺素受体被分为 β_1 和 β_2 两种亚型, α 肾上腺素受体被分为 α_1 和 α_2 两种亚型。到了 20 世纪 80 年代中期,根据在放射配体结合实验中 α 肾上腺素受体显示的对拮抗剂 WB 4101、CEC、酚妥拉明等不同的亲和性,进一步被分为 α_{1A} 和 α_{1B} 。尽管这项技术最初是用于检测组织和细胞的粗质膜的受体,随着技术的发展和使用范围的拓宽,已经广泛应用于完整细胞、组织切片,甚至整体动物。

(四) 分子生物学时代(1987~)

20 世纪 80 年代中期,分子生物学技术的应用给受体研究带来了迅猛发展。通过克隆各种肾上腺素受体亚型,进一步证实了受体亚型的存在,也证实和发展了药理学的受体亚型分类方案。经过多个实验室的努力,最终确定了肾上腺素受体的分型和亚型,即分为 β 、 α_1 和 α_2 三型;每一型又分为至少三种亚型,每一种亚型都得到了基因克隆和染色体定位。基因的突变技术和转基因鼠技术,使我们对受体的药理学性质和生物学功能有了更好的理解。

近年来,人们对生命科学的研究策略发生了变化,高通量手段的发展也使人们能够实现多个数据,甚至是海量数据的同时采集,使我们能够去探究受体之间的交互作用,揭示受体后信号转导的复杂调控网络,尝试用复杂系统的理论去阐述生命现象。对肾上腺素受体的研究和认识究竟应该总结为什么时代,现在下结论还为时过早,也许是遗传学时代,也许是组学时代,也许是系统学时代。随着科学的发展,时间将会告诉我们。

第二节 肾上腺素受体的分型

目前认为受体的分型有三条标准:①受体对特异性配体(包括拮抗剂和激动剂)的亲和性;②受体激动后的信号转导途径和生物学效应;③受体的基因结构和在染色体上的定位。根据以上标准,肾上腺素受体可分为 α_1 、 α_2 和 β 三型,它们的主要药理与信号转导特征如表 1-1 所示。各型受体还可分为至少三种亚型。

表 1-1 α_1 、 α_2 与 β 肾上腺素受体的药理与信号转导特征

	激动剂特征		拮抗剂特征		信号转导特征		
	亲和性序列	选择性激动剂	亲和性序列	选择性拮抗剂	G 蛋白	G 蛋白偶联的酶	第二信使
α_1 -AR	Epi = NE $\geq$ PE > Iso	PE, 甲氧明 西拉唑啉	Praz $\gg$ Yoh	BE2254 Praz	$G_{q/11}$	PLC	DAG $\uparrow$ IP ₃ $\uparrow$
α_2 -AR	Epi > NE $\geq$ PE > Iso	BHT933, UK14304 BHT920	Yoh $\gg$ Praz	Yoh, Rauw 咪唑克生	Gi	AC	cAMP $\downarrow$
β -AR	Iso > Epi; NE > PE	Iso		普萘洛尔 阿普洛尔	Gs Gi	AC	cAMP $\uparrow$

注: AR. 肾上腺素受体; Epi. 肾上腺素; NE. 去甲肾上腺素; PE. 去氧肾上腺素; Iso. 异丙基肾上腺素; Praz. 哌唑啉; Yoh. 育亨宾; Rauw. 异育亨宾碱; PLC. 磷脂酶 C; AC. 腺苷酸环化酶; DAG. 二酰基甘油; IP₃. 三磷酸肌醇; cAMP. 环磷酸腺苷。

一、 α_1 肾上腺素受体亚型

自 20 世纪 70 年代末就不断有学者发现, 不同组织中的 α_1 -AR 在药理特性上有所不同。最初的结果大多是在 α_1 -AR 激动剂对血管平滑肌收缩反应实验中得到的, 发现 α_1 -AR 与同一激动剂的亲和性不同。还有研究显示, α_1 -AR 激动剂中的咪唑类药物和苯乙醇胺类药物所激发的 α_1 -AR 不同, 且在快速减敏中没有交叉。但由于激动剂实验结果往往受到受体储备、内在活性、相对效率与微环境等诸多因素的影响, 难以得出肯定的结论。Morrow 与 Greese 等^[2]于 1986 年用³H-哌唑啉作为放射性配体, 显示拮抗剂 WB 4101 和酚妥拉明与大鼠大脑皮质中的 α_1 -AR 有高、低亲和性两种结合位点, 并假设它们为 α_1 -AR 的两种亚型, 分别称之为 α_{1A} 与 α_{1B} 。1987 年 Han 等^[3,4]除进一步显示这两种结合位点对其他几种 α_1 -AR 拮抗剂(包括可逆与不可逆拮抗剂)的结合有选择性外, 还证明它们在信号转导和生物学效应上存在显著的差别, 从而全面证实了 α_{1A} 与 α_{1B} 两种 α_1 -AR 亚型的存在。

此后各国学者相继证实了这些发现, 并进一步发现一些选择性作用于 α_{1A} 与 α_{1B} 亚型的拮抗剂与激动剂。概括起来, α_{1A} 与 α_{1B} 的药理特性及信号转导特征主要存在三方面的差别。①与氯乙基可乐定(chlorethylclonidine, CEC)的反应: 尽管 α_{1A} -AR 与 α_{1B} -AR 均能与 CEC 结合, 亲和性也无显著差别, 但仅 α_{1B} -AR 可与 CEC 发生烷化反应从而被不可逆阻断; ②与选择性拮抗剂和激动剂的亲和性: 与拮抗剂 WB 4101、酚妥拉明、benoxathian、5-methyl-urapidil(5-MU)、(+)-niguldipine 等和激动剂甲氧明、部分激动剂 oxymetazoline 等的亲和性 α_{1A} -AR 均显著高于 α_{1B} -AR, 仅 spiperon 的亲和性为 α_{1B} -AR 高于 α_{1A} -AR; ③细胞内信号转导机制: α_{1A} -AR 激动后引起的生物学效应依赖于细胞外 Ca^{2+} 的存在, 而 α_{1B} -AR 至少效应的启动并不依赖细胞外 Ca^{2+} 的进入。虽然两种亚型受体激动时都引起肌醇磷脂的水解, 但生成磷酸肌醇的种类、生成途径与时相等都有明显差别。这些

现象提示, α_{1B} -AR 激动后细胞内游离 Ca^{2+} 增高的机制与传统认识一致, 即通过 G 蛋白与磷脂酶 C(phospholipase C, PLC) 激活, 产生三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP_3) 增加, 继而动员细胞内储存 Ca^{2+} 释放, 而 α_{1A} -AR 激动时可能通过 G 蛋白激活后直接引起 Ca^{2+} 通道的改变而使细胞外 Ca^{2+} 进入细胞^[5]。

直到 1988 年, 从仓鼠输精管平滑肌细胞 DDT₁MF-2 中克隆出 α_{1B} -AR 基因, 并定位于第 5 对染色体上, 推断出其氨基酸序列由 515 个氨基酸残基组成。1990 年, 又从牛脑组织中得到一种新的 α_1 -AR cDNA 克隆, 位于第 8 对染色体, 编码 446 个氨基酸, 其跨膜区氨基酸序列有 72% 与 α_{1B} -AR 相同。该受体在 COS7 细胞表达后, 与 WB4101、酚妥拉明和羟甲唑啉等的亲和性显著高于 α_{1B} -AR, 而与 α_{1A} -AR 相近, 但却又能被 CEC 不可逆性阻断, 因而既不同于 α_{1A} -AR, 又不同于 α_{1B} -AR, 被称为 α_{1C} -AR。1991 年 Lomasney 在大鼠脑中克隆到一种新的 α_1 -AR cDNA, 位于第 20 对染色体上, 编码 560 个氨基酸, 其中跨膜区氨基酸序列有 73% 与 α_{1B} -AR 相同, 其 mRNA 的组织分布与 α_{1A} -AR 相似, 经在哺乳动物细胞中表达后, 其与 WB4101 和酚妥拉明有较高的亲和性, 因而宣称克隆到了 α_{1A} -AR。Perez 等于同年也从大鼠的大脑海马回中克隆到一种 α_1 -AR 的 cDNA, 它的碱基序列与 Lomasney 报道的克隆只差两个碱基对, 但该受体在 COS7 细胞表达后, 与 WB4101 及 5-MU 的亲和性虽略高于 α_{1B} -AR, 却显著低于 α_{1A} -AR 和已克隆的 α_{1C} -AR, 尤其是对 (+)niguldipine 的亲和性甚至比 α_{1B} -AR 还低, 而且可部分地被 CEC 不可逆阻断, 因而他们认为这是第四种 α_1 -AR 亚型, 称之为 α_{1D} -AR。1989 年 Lomasney 等^[28]撰文同意 Perez 等的观点, 承认他们克隆到的 α_1 -AR 并非 α_{1A} 亚型, 而为第四种亚型; 同时他们认为该受体与 α_{1A} -AR 有不少相同之处, 故建议称之为 $\alpha_{1A/D}$ -AR。随后, 人、大鼠和犬的 α_{1B} -AR, 人和大鼠的 α_{1C} -AR 以及人的 α_{1D} -AR 也相继得到克隆。大鼠的 α_{1C} -AR cDNA 于 1993 年被克隆, 与牛的 α_{1C} -AR 呈 93% 同源性, 其药理特性及在大鼠组织的分布均与药理学分类中的 α_{1A} 亚型相似。

在上述工作的基础上, 1995 年国际药理联合会受体命名与药物分类委员会作出最后决定, 将 α_1 肾上腺素受体分成 α_{1A} 、 α_{1B} 与 α_{1D} 三种亚型。以前命名的 α_{1C} 亚型被取消, 包括其克隆也被称作 α_{1A} 克隆。 α_1 肾上腺素受体亚型的确立对新型 α_1 肾上腺素受体拮抗剂的研制与应用具有重大意义^[6]。药理学研究提示, 可能存在 α_{1L} 亚型, 其对哌唑嗪亲和性较低, 但后来的研究提示它可能为 α_{1A} 的一种特殊构象。因此, 有学者提出了“一种基因, 两个受体”的理论^[7]。

关于 α_1 肾上腺素受体三种亚型在分子结构、基因染色体定位以及药理学特性方面的差别可归纳为表 1-2。

表 1-2 α_1 肾上腺素受体亚型的基因定位及药理学特征

	α_{1A}	α_{1B}	α_{1D}
氨基酸残基数	h466 r466	h519 r515	h572 r561 m562
基因染色体定位(人)	8	5	20
亲和性序列			
激动剂			