

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

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.....	(213)
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)

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

释放,可导致 Ang II 生成增加,使血管进一步收缩,血压进一步升高。前一作用较快而短,但继发的体液因素作用较久,适应生理需要。在出血性休克时,因减压反射抑制,交感神经张力升高,肾血流减少,通过肾小管的 Na^+ 减少,入球小动脉的致密斑被激活,通过球旁细胞释放肾素,引起一系列代偿性收缩血管与增加血容量的效应。

对心血管活动的传入信号,例如压力或化学感受器传入的信号,经神经中枢的调控与整合作用后,其传出冲动由植物神经系统传递(图 1-1),故交感神经与迷走神经发挥心血管中枢传出信号的共同通路作用。交感神经与迷走神经对心脏有双重支配,并且发挥相反与相成的互相制约作用,保持神经调节的高度灵活统一性。

植物神经系统的传出性功能是通过其神经末梢释放化学递质作用于受体来实现的。根据其释放化学递质的不同,植物神经可分为以去甲肾上腺素为递质的肾上腺素能神经与以乙酰胆碱为递质的胆碱能神经两大类。同一递质在不同部位的神经末梢释放,作用于不同的心血管受体时,产生不同的心血管效应,构成了神经-递质-受体-效应的复杂关系。近年发现过去称为“非肾上腺素非胆碱能神经”(NANC)的舒张脑血管与阴茎海绵体及某些消化道、呼吸道平滑肌的神经递质是一氧化氮(NO),故称为一氧化氮神经(nitroergic nerve, nitric oxidergic nerve)^[5,6]。参见表 1-1。

表 1-1 植物神经的心血管受体激动效应^[1~3]

效应器	肾上腺素能神经		胆碱能神经		一氧化氮神经
	受体	效应	受体	效应	效应
心脏	窦房结	β_1 (主)		心率 $\uparrow$	—
		α_1		心率 $\uparrow$ (?)	
	心房	β_1 (主)		收缩 $\uparrow$	—
		β_2		收缩 $\downarrow$	—
	房室结	β_1		传导 $\uparrow$	—
	房室束与浦氏纤维	β_1		传导 $\uparrow$	—
心室		β_1 (主)		快收缩、自律性 $\uparrow$	—
		α_1		慢收缩 $\uparrow$	—
		β_2			—
动脉	冠脉	α_1		收缩 $\uparrow$	—
		β_2		舒张	—
	脑	α_1		收缩 $\uparrow$	舒张
	皮肤粘膜	α_1		收缩 $\uparrow$	—
	骨骼肌	β_2 (主)		舒张	—
		α_1		收缩 $\uparrow$	—
内脏		α_1 (主)		收缩 $\uparrow$	—
		β_2		舒张	—
	阴茎	α_1		收缩 $\uparrow$	舒张
	唾腺、大肠、生殖器	α_1		收缩 $\uparrow$	舒张
	内皮细胞	—		—	舒张
	静脉	α_1		收缩 $\uparrow$	舒张
		β_2		舒张	释放 EDRF

第二节 心血管功能的神经调节

一、神经系统对心血管功能的反射性调节^[1~3]

植物神经系统经常通过各种神经反射来实现其调节心血管功能的作用。主要的心血

管反射有以下几种。

(一) 压力感受器反射 (baroreceptor reflex)

在颈动脉窦和主动脉弓血管壁的外膜下有压力感受性神经末梢,称为“压力感受器”(Baroreceptor)。当血压突然升高时,机械性的牵张力激动压力感受器,发出抑制性冲动,通过窦神经等传入位于延髓的孤束核,然后通过抑制交感神经的心血管活动和加强迷走神经对心脏的调节,降低血压,减慢心率,称为减压反射。这样使血压不致上升过高。反之,当血压突然下降时,动脉压力感受器的牵张力下降,传入神经的抑制性冲动减少,通过孤束核减弱副交感神经的抑制,加强交感神经的兴奋性,导致血压上升,心率加快。这些对血压的反馈性神经调节作用,收效迅速,是保持血压稳定的重要因素。有人把狗的压力感受器神经完全破坏,连续记录血压,发现即使在十分安静的条件下,血压波动也十分剧烈,在 5.95~24.0 kPa (45~180 mmHg) 之间。而压力感受器反射正常的狗血压则稳定在 13.6 (100 mmHg) 左右。压力感受性反射不但有生理意义,而且有病理学和药理学意义。切断狗的双侧窦神经后,因取消了减压反射,可形成实验性高血压。许多药物对血压的影响受到压力感受性反射的影响。高血压病人的压力感受性反射的基点可能升高,使病人血压稳定在高水平。 β 受体阻滞剂等降压药可能降低此反射基点使接近正常,有利于高血压治疗。这种升高或降低反射基点的变化称为重新调定(resetting)。压力感受器与化学感受器反射的传入中枢第一神经元在孤束核,通过接受多种化学递质的激动发挥心血管调控作用。主要可能的化学递质有生物胺类:多巴胺、去甲肾上腺素、组胺、乙酰胆碱等;氨基酸类:谷氨酸(Glu)、甘氨酸等;神经肽类:升压素、血管紧张素、缓激肽、神经肽Y等;其中谷氨酸可能为基本递质。在传入神经进入TNS的神经冲动作用下,突触前膜的电压依赖性钙通道开放, Ca^{2+} 内流,促使胞内Glu释放。Glu作用于突触后膜的海人草酸(kainate)等受体,此受体不属于N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,激发快速的兴奋性突触后电位(EPSP)升高,引发迷走神经兴奋,造成心率减慢血压降低的减压反射。

(二) 容量感受器反射 (volume receptor reflex)

心房、心室和肺血管中神经末梢有对血容量变化敏感的压力感受器,也称为机械感受器。当心房、心室或肺血管中压力升高时,或因血容量增大而使牵张性机械刺激增加时,这些感受器被激动,通过传入抑制性冲动到心血管中枢,使交感张力降低,迷走张力升高,使骨骼肌和肾血管舒张,血流量增加,从而减少回心血量。此外还能通过反射抑制肾素和抗利尿激素释放,促进心房释放心钠素(ANP),两者的共同结果是排钠利尿以减少血容量,保持正常回心血量。另有心肺感受器的传入冲动可通过兴奋交感和抑制迷走神经引起心率加快,以利于加速排水减低心肺压力。

(三) 化学感受器反射 (chemoreceptor reflex)

在颈总动脉分叉处的颈动脉体和主动脉外的主动脉体,对血液的化学成分变化敏感,称为化学感受器。当血中的 CO_2 分压过高, H^+ 浓度过高时,这些化学感受器发出冲动通过窦神经和迷走神经传入中枢,引起呼吸加深加快,也引起心血管反应。其直接的心血管反应是心率减慢,心输出量减少,冠状动脉舒张,骨骼肌和内脏血管收缩,肾上腺分泌增加。在呼吸反射的干扰下,上述心血管反应代之以呼吸变化引起的心血管反射,一般表现为心率加快,心输出量增加,心脑血管血流量增加,内脏血流量减少。平时因血中 CO_2

和 O_2 变化不大, 这一反射对心血管功能的调节作用不明显。只在缺氧、酸中毒情况下, 才发生作用。氰化物、烟碱、苯乙双胍、洛贝林等许多物质能兴奋化学感受器产生呼吸兴奋和心血管反应。

二、神经系统对心脏功能的调节

心脏受左右两侧迷走神经支配, 包括心房、窦房结、房室结和心室传导系统。过去认为迷走神经不支配心室肌, 现有证据说明心室肌也有迷走神经分布, 只是分布的数量远较心房肌少, 故迷走神经兴奋时, 心室收缩仅受轻度抑制。右侧迷走神经主要支配窦房结, 左侧迷走神经主要支配房室交界区。迷走神经兴奋时窦房结与传导受抑制。其主要机理是通过释放乙酰胆碱, 增加膜对 K^+ 的通透性, 引起细胞内 K^+ 外流, 导致膜电位负值增大, 产生超极化; 舒张期除极速率减慢。交感神经支配心脏的各个部分, 包括心室肌。两侧交感神经分布不对称。右侧交感神经主要支配窦房结和心房, 兴奋时加快心率, 对心肌收缩力和心输出量增加不多; 左侧交感神经主要支配房室交界区和左心室, 兴奋时增加心脏泵血功能, 对心率影响不大。

副交感与交感神经对心脏的双重支配有利于保持心脏功能平衡与稳定, 以适应环境变化的需要。例如心率减慢, 可由迷走神经兴奋, 也可由于交感神经张力减弱。同理, 心率加快可由交感神经兴奋, 也可由副交感神经抑制引起。在生理情况下, 迷走神经对心脏的抑制作用较强, 但这一作用随年龄增长而减弱, 故阿托品阻滞心脏 M 受体加快心率的作用对青年人比老年人明显。

三、神经系统对血管功能的调节^[1~4]

血管收缩的神经调节, 是从延髓或更高的血管运动中枢传出冲动, 经交感神经节后纤维释放去甲肾上腺素作用于血管平滑肌 α 受体的结果。人体的多数血管只受交感神经缩血管纤维支配。在安静状态下, 此神经持续发放低频率冲动, 保持血管紧张性。当交感神经张力减弱时, 血管收缩减弱, 表现为舒张; 反之则血管收缩。少数部位的血管如骨骼肌、汗腺、大肠、唾液腺和生殖器的血管也由副交感神经支配, 可产生舒张反应。

除交感与副交感神经对心血管系统影响外, Burnstock 提出嘌呤能神经系统的概念, 即在肾上腺素能与胆碱能神经外还有以释放 ATP 为递质的嘌呤能神经系统, 已有不少证据表明 ATP 参与局部血流调节, 特别是心、脑、血管扩张。

如上所述, 过去称为非肾上腺素能非胆碱能神经 (NANC) 支配并舒张脑血管^[6]与阴茎海绵体^[7]的神经, 近年实验资料表明其递质是一氧化氮 (NO), 并将此神经称为一氧化氮神经, NO 的前体是 L-精氨酸, 在 Ca^{2+} 与钙调蛋白等的存在下, 经过 NO 合成酶合成 NO 与瓜氨酸 (见第 7 章第 2 节)。近有资料证明脑血管神经末梢内的瓜氨酸又可经尿素循环恢复为 L-精氨酸, 重复利用^[8]。这就符合在正常情况下神经递质不致因底物缺乏而影响神经传递功能。

血管舒张的神经调节, 较血管收缩复杂。一方面交感中枢抑制可引起血管舒张; 另一方面交感神经兴奋时, 引起骨骼肌内分布以 β 受体为主的血管和胆碱能节后纤维支配的血管舒张。此外副交感神经兴奋时, 它所支配的颌下腺血管和生殖器官血管舒张。近年有人证明支配汗腺的交感神经除释放乙酰胆碱外, 还释放由 28 个氨基酸组成的“血管

活性肠肽”(vasoactive intestinal polypeptide),舒张血管,打破了认为一种神经只释放一种递质的传统观念。其他大部分内脏血管无副交感神经支配,故不受其调节。

不同部位的血管受交感神经支配和调节的程度不同。一般认为神经支配程度与该部位血管功能相适应。例如交感神经支配动脉比静脉多,支配皮肤血管最丰富,骨骼肌血管次之,脑血管最少。心与脑等重要器官供血受交感神经调节较少,而有其自身的调节能力,多为代谢或局部体液因素(自分泌或旁分泌)调节。甚至同一血管的不同部位神经支配的密度不同,例如兔耳根部比外周部位动脉的神经末梢密度高两倍。且血管反应也较敏捷。

不同种属动物的不同部位和大小不同血管的神经支配也有差异。例如主动脉等大的弹性血管在大鼠很少为神经支配,而在豚鼠则较多。通常这类血管的神经末梢离血管平滑肌较远,故对神经反应较慢且弱,而受儿茶酚胺等体液因素影响较大。阻力血管(小动脉)比容量血管(小血管)的神经支配多,而且神经末梢距收缩的肌层也较大血管近,故神经反应较快而强。但某些含平滑肌成分多的静脉如门静脉、肠系膜静脉和肾静脉的交感神经支配也较丰富,对交感神经兴奋的反应也较明显。

植物神经对冠状血管的作用主要通过影响血压(即灌注压)和心肌代谢实现的。例如交感兴奋或注射其递质去甲肾上腺素,能升高血压,增强心肌收缩力并加速心肌代谢,导致扩血管物质如腺苷的生成,增加冠脉血流量。交感与副交感神经对冠脉的直接作用文献报告不一,通常为上述血压和代谢变化所掩盖,且不同动物反应敏感性不同。例如狗冠脉对去甲肾上腺素的反应为舒张,而人和猴是收缩,且人比猴的收缩反应更敏感。乙酰胆碱对冠状血管的直接作用是通过激动血管平滑肌的M受体使之收缩。但此收缩作用在正常血管被其释放的内皮松弛因子的舒张作用所掩盖。在动脉粥样硬化时因内皮细胞损伤则表现出收缩作用。这可能与冠心病病人的冠脉易发生痉挛有关。

第三节 心血管功能的体液调节

心血管功能的体液调节按其作用范围,大体可分为全身性激素调节与局部性激素调节两类。但这种分类不是绝对的,因近年研究表明有些被认为属于全身调节作用的,如儿茶酚胺类与血管紧张素兼有局部调节作用。反之,有些局部作用类激素,如内啡肽在血流中也存在,可能兼有全身作用。在局部类激素又可根据其作用部位分为自分泌(autoocrine)与旁分泌(paracrine)两类。例如Ang II经血管内皮细胞产生后作用于自身细胞诱生内皮素为自分泌,作用于邻近的血管平滑肌细胞引起血管收缩则为旁分泌。

一、全身性体液调节

许多激素或神经递质不易被破坏。可随血液抵达全身各器官组织,调节心血管功能,重要的有以下几种:

(一) 儿茶酚胺类 (catecholamines)^[1,2]

体内存在的儿茶酚胺类,包括肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)。多巴胺是去甲肾上腺素的前体,是中枢神经系统的重要神经递质,在外周循环中作用甚微。循环中的肾上腺素和去甲肾上腺素主要来自肾上腺髓质。当刺激支配肾上腺的交感神经时,肾上腺素大量释放(占80%),伴有少量去甲肾上腺素(占20%)。当交

感神经兴奋时,肾上腺素神经末梢释放出的去甲肾上腺素,与受体发生作用后,绝大部分被突触前膜重新摄取,只有一小部分被酶失活或进入血循环。血循环中的肾上腺素与去甲肾上腺素的作用与兴奋交感神经的心血管效应相似,但作用较长。它们对心血管的作用性质与强度取决于靶器官的 α 与 β 受体的分布。例如皮肤和内脏效果主要是 α 受体,故肾上腺素主要引起该处血管收缩;骨骼肌和肝脏血管主要分布 β 受体,故小剂量肾上腺素主要引起血管扩张。

循环中儿茶酚胺不能透过血脑屏障进入中枢神经。作为中枢递质,儿茶酚胺在中枢内合成并发挥调节心血管功能的重要作用。孤束核是心血管内感受器传入中枢的入口,对心血管功能起重要的调节作用^[4]。去甲肾上腺素、肾上腺素与多巴胺均存在于孤束核内,注射去甲肾上腺素入孤束核内引起血压降低与心率减慢等迷走神经兴奋样反应;注入多巴胺则相反,血压升高,心率加快。向脑室内注入肾上腺素,引起降压反应,有人认为肾上腺素可能是延髓内降压系统的递质。儿茶酚胺中枢血管作用的受体机理见本章第四节。

(二) 血管紧张素 (angiotensin, Ang)^[9]

血管紧张素是一类缩血管作用很强的多肽。肾脏近球细胞分泌的肾素,裂解血管紧张素原(一种 α_2 球蛋白)产生十肽的Ang I。经过血管紧张素转化酶作用Ang I变为八肽的Ang II,进而被氨基肽酶水解为Ang III。Ang II的缩血管活性最强,兼有刺激肾上腺髓质球状带促进醛固酮合成和释放的作用。Ang I和Ang III的缩血管作用甚弱,但前者刺激肾上腺髓质释放肾上腺素作用较强;后者刺激肾上腺皮质释放醛固酮作用较强。Ang除通过直接收缩血管和间接通过释放肾上腺素升高血压外,也通过醛固酮增加水钠潴留和血容量促进血压持续升高,在调节血压中发挥重要作用。

血流中的Ang II可进入脑组织作用于中枢,例如作用于第四脑室的极后区,增加缩血管中枢的紧张性,增高外周血管阻力,升高血压。故有人认为血流中的少量Ang II对维持交感中枢的缩血管作用有重要意义。有资料表明中枢的Ang II参与自发性高血压大鼠(SHR)的高血压发展。在孤束核中Ang II水平及其受体的表达均高于一般大鼠^[4]。Ang II除在血流中起全身作用外,在许多组织如脑、肾、肾上腺、血管内存在相对独立的局部RAS,对局部组织血流发挥调节作用。有实验表明肾素和血管紧张素也存在于肾外的许多组织内,如脑、血管壁、肾上腺、子宫等。在牵张培养的离体心肌细胞时能引起Ang II释放,并导致心肌细胞肥大。还有其他的证据说明局部组织中的RAS系统独立于肾脏和血流^[9,10],可能作为局部类激素或神经调质(neuromodulator)起作用。但近年来有人引用另外一些实验资料:在切除肾脏动物的心脏与血管内的肾素mRNA消失。故认为心血管的肾素均来自肾脏^[11]。这一争论有待进一步的实验判明。RAS的生理、病理和药理学意义详见第12章第1节。

(三) 加压素 (vasopressin)^[1]

精氨酸加压素(arginine-vasopressin)在下丘脑合成,贮存于垂体后叶,经常少量释放入血循环中。过去对加压素的抗利尿作用研究较多,因在小剂量即能增加水的重吸收,故又称抗利尿激素。加压素对心血管功能特别是对血压调节起重要作用。它与儿茶酚胺类、RAS共同保持血压稳定性。因其心血管作用需较高浓度,故其生理意义似乎不大,但有重要的病理意义。在失血时,加压素释放增加,现在认为这是血压恢复的主要因素之

一。有资料表明在用拮抗剂后,加压素对失血性休克的加压作用消失,并认为加压素对失血性休克的恢复比 RAS 和交感神经更重要。加压素不能通过增强 RAS 而升血压,内源性加压素的药理意义在于:许多药物(如 α 受体阻滞剂酚妥拉明、 β 激动剂和神经节阻滞剂等)降血压后,能引起加压素释放增加,对降血压起正反馈性的制约作用,防止血压过度下降。在去氧皮质酮(DOCA)造成的高血压大鼠,血中加压素增高,静脉注射加压素的特异性拮抗剂 d-五甲缧精加压素可使血压降低,表明这种高血压与血中过多的加压素收缩血管有关。而在自发性高血压大鼠的脑内,加压素则降低。对这一现象的解释是:加压素在海马和下丘脑作为降压因素能产生降血压作用。它的减少,使脑内升压因素占优势,导致高血压。但加压素的中枢作用复杂,在孤束核则起升压作用,故认为在不同中枢部位激活升压或降压通路而产生升压或降压作用。此外在加压素对外周阻力血管收缩产生升高血压的同时,在中枢能加强压力感受器反射即减压反射,导致心率减慢和心输出量减少。这可解释小剂量加压素虽增高外周血管阻力,但不升高动脉血压,有利于组织止血。

(四) 阿片肽类 (opioid peptides)^[1]

阿片肽类(内啡肽和脑啡肽)原来只确认其中枢作用,后来发现在血流中也存在,且在心脏中也有阿片受体,故认为它不仅作为中枢递质起局部作用,也作为循环中激素调节心血管功能。近年资料表明人和动物休克时都有内源性阿片肽类释放并参与血压降低的病理过程。阿片受体拮抗剂纳洛酮可反转各种休克(内毒素性、出血性、创伤性等)的低血压并延长生命,故有抗休克的治疗意义(详见第 19 章)。实验表明动物失血性休克时垂体释放大量 β -内啡肽,进而刺激肾上腺释放大量脑啡肽。犬的肾上腺静脉血中脑啡肽浓度增高 10 倍,说明休克时血中脑啡肽增加,主要来源于肾上腺。这些脑啡肽通过血流作用于延脑的疑核和孤束核产生降压和减慢心率作用。阿片肽对其他中枢的心血管作用与外源性脑啡肽的作用与上述作用相反,是升高血压。脑室内注射小量阿片受体拮抗剂则降低血压。给清醒正常大鼠和高血压大鼠侧脑室内注射阿片受体拮抗剂 Diprenorphin 后,血压均下降,但高血压大鼠降低比正常者更显著。阿片肽类对心血管功能的调节作用的病理意义较明确,但其生理意义未明。

(五) 心钠素 (atrial natriuretic factor, 简称 ANF)^[2]

近年研究发现心脏不仅是一个泵血器官,而且也是一个内分泌器官。在心房肌细胞中存在一类有激素样作用的肽类物质,称为心房肽(atriopeptides)。因其有排钠利尿作用,又称心钠肽(atrial natriuretic peptide, 简称 ANP)。从人的心房分离出的心钠素(α -ANP)由 28 个氨基酸组成,现已分离鉴定出 I、II、III 等多种心钠素,由 21~33 个氨基酸组成。人心房内含心钠素量为 0.2~0.8 pmol/mg 蛋白。其中以右心房中最多,左心房中次之,房间隔中最少,心室内未测出。正常人血浆中含心钠素 15~60 pg/ml。充血性心力衰竭、慢性肾衰与原发醛固酮增多症时血浆中的 ANP 增高。影响 ANP 合成与释放的主要因素是心房肌张力与血容量。ANP 的活性与人的 α -心钠素和心钠素 III 最强,心钠素 I 最弱,心钠素 II 居中。ANP 在体内很快失活,半衰期仅 150 秒。ANP 不仅有病理意义,也为研制新的利尿降压药开辟了新途径。充血性心力衰竭病人用 ANP 后,增加心输出量、降低外周血管阻力、排钠利尿、改善心衰症状。但因半衰期短,且必须注射给药,应用不便。近年研究 ANP 的转化酶抑制剂 phosphoramidon 可延长 ANP 的半

衰期,可望用于心衰与高血压的治疗。

二、局部性体液调节

组织细胞活动过程中,可释放某些心血管活性物质调节心血管功能。因为这些物质都在局部失活,进入血流的浓度很低,不能起全身性调节作用,故又称局部类激素或自身活性物质 (autocoids)。重要的局部类激素有以下几种:

(一) 前列腺素 (prostaglandins, PGs)

前列腺素是一类 20 碳脂肪酸物质,广泛存在于体内各种组织内。一般在局部组织生成并失活,有的流经肺时被失活,不起全身性调节心血管作用。前列腺素大多有直接舒张血管作用。并通过抗血小板作用影响心血管病理过程 (详见第 5 章)。PGE 等能作用于突触前膜受体起负反馈作用。抑制交感递质的释放 (详见本章第 4 节之 2)。

(二) 激肽类 (kinins)^[12~14]

激肽类有强烈的舒血管作用。常见的缓激肽 (bradykinin, BK) 与赖氨酸缓激肽 (kallidin)。两者均由激肽释放酶 (kallikrein) 作用于激肽原 (kininogen) 即 α_2 球蛋白生成的。激肽原有高分子类与低分子类两种。血浆中的激肽释放酶作用于高分子类的激肽原产生缓激肽。组织、腺体和肾脏中的激肽释放酶作用于低分子类的激肽原产生赖氨酸缓激肽。后者经氨基肽酶又可转为缓激肽。这两种激肽在血浆中很快被激肽酶 II (即血管紧张素转化酶, ACE) 代谢失活,生物半衰期只有 15 秒钟。经肺组织循环一次 80%~90% 被血浆内皮细胞的 ACE 代谢失活。缓激肽也可被激肽酶 I 脱去第九位的精氨酸成为去 9 位精氨酸-BK (des-Arg⁹-BK), 为 B₁ 受体的激动剂, 见图 1-2。

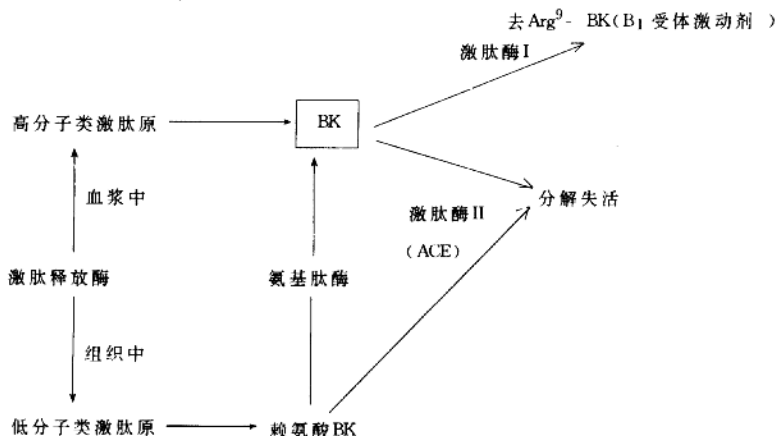


图 1-2 激肽的生成和分解代谢示意图^[13]

激肽类通过作用于激肽 I 受体 (B₁) 与激肽 2 受体 (B₂) 起作用。缓激肽主要激活 B₂ 受体起作用。而且缓激肽的大多数作用是由 B₂ 受体介导的。BK 经激肽酶 I 产生的去 9 位精氨酸-BK 则为 B₁ 受体激动剂。激肽类有强烈的舒张血管作用,在某些血管如心、肾、肠、骨骼肌等作用强度为组胺的十倍,人静脉注射,可引起颜面潮红,骨骼肌、内脏、脑和各种腺体血管扩张,使血压下降,反射性加快心率。缓激肽能增加血管通透性,使血浆