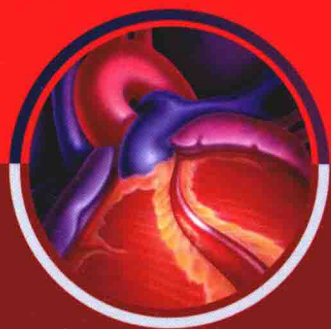


主 编 李艳芳 师树田

受体激动剂与阻滞剂 在心血管病的临床应用



SHOUTI JIDONGJI YU ZUZHIJI
ZAI XINXUEGUANBING DE
LINCHUANG YINGYONG



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

受体激动剂与阻滞剂 在心血管病的临床应用

SHOUTI JIDONGJI YU ZUZHIJI

ZAI XINXUEGUANBING DE LINCHUANG YINGYONG

主 编 李艳芳 师树田

编 者 (以姓氏笔画为序)

师树田 李艳芳 宋俊迎

陈萌萌 胡亦新 高夏青

郭彦青 曹晓菁 彭余波

蒋志丽



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

受体激动剂与阻滞剂在心血管病的临床应用/李艳芳,师树田主编. —北京:人民军医出版社,2014.10

ISBN 978-7-5091-7886-7

I. ①受… II. ①李… ②师… III. ①心脏血管疾病—用药法 IV. ①R540.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 224759 号

策划编辑:于哲 文字编辑:卢紫晔 伦踪启 责任审读:王三荣

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8052

网址:www.pmmp.com.cn

印、装:三河市春园印刷有限公司

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:7.125 字数:169千字

版、印次:2014年10月第1版第1次印刷

印数:0001—4500

定价:27.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

受体激动剂和阻滞剂是治疗心血管疾病的主要临床用药。本书分为 16 章,编者从受体的基本概念、心血管相关受体分布、功能等讲起,详细阐述了 14 类临床常用心血管受体激动剂和阻滞剂的药理作用、临床应用、用法用量、不良反应等内容。本书内容实用、条理清晰,并包含该领域最新进展情况,可供相关专业的临床医师和医学生参考阅读。

前 言

心脏和血管是生命的源泉,随着人们生活水平的提高,迅速增加的心血管疾病已成为当今威胁人类健康的头号杀手。积极治疗心血管疾病,提高人类的健康水平、降低病死率成为摆在我们面前的重要任务。

心脏和血管存在着以肾上腺素能受体和血管紧张素受体为主的多种受体,包括胆碱能受体、多巴胺受体、血小板相关受体等。受体激动剂和阻滞剂已成为治疗心血管疾病的主要临床用药,在心血管领域有着重要地位。本书介绍了心血管相关受体的分布、功能、药理学特点和研究进展等。书中每个章节较详细地描述了临床常用心血管受体激动剂和阻滞剂的药理作用、临床应用、用法用量等内容,旨在为相关专业的临床医师和医学生提供用药指导,在心血管系统疾病受体相关的基础研究及实际临床用药之间搭建起一座桥梁。

编 者

目 录

第 1 章 受体概述	(1)
第 2 章 心血管受体简介与生理功能	(4)
第一节 肾上腺素受体的分类及药理学特性	(4)
一、肾上腺素受体的分类	(4)
二、 β -AR 的功能	(5)
三、心脏 β -AR 亚型之间的交互作用	(5)
四、 β -AR 阻滞剂的分类及特点	(6)
五、 β -AR 阻滞剂阻断 β_2 -AR 的利与弊	(7)
六、 α_1 -AR 的功能与作用特点	(7)
七、 α_2 -AR 的功能与作用特点	(9)
第二节 血管紧张素受体的分类及药理学特性	(12)
一、ATR 的分型	(12)
二、ATR 介导 Ang II 在心血管系统的信号传递及作用特点	(14)
第三节 心血管的其他受体	(15)
第 3 章 α -肾上腺素受体激动剂和阻滞剂	(18)
第一节 α -肾上腺素受体的分类及生理效应	(18)
第二节 α -肾上腺素受体激动剂	(20)
一、选择性 α_1 -AR 激动剂	(20)
二、选择性 α_2 -AR 激动剂	(22)
第三节 α -肾上腺素受体阻滞剂	(24)
一、 α_1 -AR, α_2 -AR 阻滞剂	(24)
二、选择性 α_1 -AR 阻滞剂	(26)
三、选择性 α_2 -AR 阻滞剂	(28)
第 4 章 β 肾上腺素受体激动剂和阻滞剂	(30)

第一节 β 肾上腺素受体的分类及生理效应	(30)
一、 β 肾上腺素受体的分类	(30)
二、 β 肾上腺素受体的生理效应	(33)
第二节 β 肾上腺素受体激动剂	(37)
一、肾上腺素受体激动剂的构效关系及分类	(37)
二、 β_1 -AR, β_2 -AR 激动剂	(38)
三、 β_1 -AR 激动剂	(40)
第三节 β 肾上腺素受体阻滞剂	(42)
一、 β 肾上腺素受体阻滞剂的分类和药理学特点	(42)
二、 β 肾上腺素受体阻滞剂的药动学	(45)
三、 β 肾上腺素受体阻滞剂的临床应用与不良反应	(48)
四、各种 β 肾上腺素受体阻滞剂的药理学特点	(58)
第 5 章 兼具 α 和 β 作用的肾上腺素受体激动剂和阻滞剂	(74)
第一节 兼具 α 和 β 作用的肾上腺素受体激动剂	(74)
第二节 兼具 α 和 β 作用的肾上腺素受体阻滞剂	(81)
第 6 章 肾素血管紧张素醛固酮系统相关受体阻滞剂	(90)
第一节 肾素血管紧张素醛固酮系统	(90)
一、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的构成与基本功能	(90)
二、肾素-血管紧张素-醛固酮系统对心血管的作用	(91)
第二节 血管紧张素 I 转化酶抑制剂	(92)
一、血管紧张素 I 转化酶抑制剂的分类	(92)
二、基本药理作用	(92)
三、临床应用	(93)
四、主要的血管紧张素转化酶抑制剂	(94)
第三节 血管紧张素 II 受体阻滞剂	(97)
一、血管紧张素 II 受体	(97)
二、血管紧张素 II 受体阻滞剂	(97)

三、血管紧张素Ⅱ的1型受体阻滞剂	(98)
四、AT ₁ R阻滞剂	(101)
第四节 醛固酮受体阻滞剂	(104)
一、醛固酮与盐皮质激素受体	(104)
二、醛固酮受体阻滞剂	(105)
三、主要的醛固酮受体阻滞剂	(106)
第7章 腺苷受体激动剂和阻滞剂	(111)
第一节 腺苷受体的分类和生理效应	(111)
第二节 腺苷受体激动剂	(112)
一、腺苷受体激动剂的分类	(112)
二、腺苷受体对心血管系统的作用	(112)
三、腺苷的药动学	(112)
四、腺苷的临床应用与不良反应	(112)
第三节 腺苷受体阻滞剂	(115)
一、腺苷受体阻滞剂的分类	(115)
二、腺苷受体阻滞剂对心血管系统的作用	(115)
三、腺苷受体阻滞剂的药动学	(115)
四、腺苷受体阻滞剂的临床应用与不良反应	(116)
五、各种腺苷受体阻滞剂的药理学特点	(116)
第8章 胆碱受体激动剂和阻滞剂	(119)
第一节 胆碱受体的分类和生理效应	(119)
第二节 胆碱受体激动剂	(120)
一、胆碱受体激动剂的分类	(120)
二、胆碱受体激动剂对心血管系统的作用	(120)
三、胆碱受体激动剂的临床应用	(121)
四、各种胆碱受体激动剂的药理学特点	(121)
第三节 胆碱受体阻滞剂	(122)
一、胆碱受体阻滞剂的分类和药理学特点	(122)
二、胆碱受体阻滞剂对心血管系统的作用	(122)

三、胆碱受体阻滞剂的临床应用与不良反应	(123)
四、各种胆碱受体阻滞剂的药理学特点	(124)
第 9 章 内皮素受体阻滞剂	(127)
第一节 内皮素受体的分类及生理效应	(127)
第二节 内皮素受体阻滞剂	(128)
一、内皮素受体阻滞剂的分类	(128)
二、内皮素受体阻滞剂对心血管系统的作用	(129)
三、内皮素受体阻滞剂的临床应用与不良反应	(129)
四、各种内皮素受体阻滞剂的药理学特点	(130)
第 10 章 血管加压素受体阻滞剂	(136)
第一节 血管加压素受体的分类及生理效应	(136)
第二节 血管加压素受体阻滞剂	(137)
一、血管加压素受体阻滞剂的分类	(137)
二、血管加压素受体阻滞剂对心血管系统的作用	(138)
三、血管加压素受体阻滞剂的临床应用	(138)
四、AVP 受体阻滞剂与其他药物的相互作用	(139)
五、各种血管加压素受体阻滞剂的药理学特点	(139)
第 11 章 多巴胺受体激动剂	(146)
第一节 多巴胺受体的分类及生理效应	(146)
第二节 多巴胺受体激动剂	(147)
一、多巴胺受体激动剂的分类	(147)
二、作用于心血管系统的多巴胺受体激动剂的药理学 特点及临床应用	(148)
第 12 章 血小板相关受体阻滞剂	(157)
第一节 概述	(157)
一、血小板的生理功能	(157)
二、血小板 GP II b/III a 受体	(158)
三、血小板 P2Y ₁₂ 受体	(159)
四、花生四烯酸途径和 TXA ₂ 受体	(160)

五、血小板蛋白酶激活受体	(161)
六、其他抗血小板相关药物	(162)
第二节 GP II b/III a 受体阻滞剂	(163)
一、GP II b/III a 受体阻滞剂的分类	(165)
二、GP II b/III a 受体阻滞剂的药理学特点及临床应用	(165)
第三节 P2Y ₁₂ 受体阻滞剂	(170)
一、P2Y ₁₂ 受体阻滞剂的分类	(172)
二、P2Y ₁₂ 受体阻滞剂的药理学特点及临床应用	(172)
第四节 TXA ₂ 抑制剂	(180)
一、TXA ₂ 抑制剂的分类	(181)
二、阿司匹林的药理学特点及临床应用	(181)
第 13 章 组胺受体阻滞剂	(188)
第一节 组胺受体的分类及生理效应	(188)
第二节 组胺受体阻滞剂的分类和药理学特点	(189)
一、H ₁ 受体阻滞剂的药理学特点	(189)
二、H ₂ 受体阻滞剂的药理学特点	(191)
三、H ₃ 受体阻滞剂的药理学特点	(192)
四、H ₄ 受体阻滞剂的药理学特点	(193)
第三节 组胺受体及其阻滞剂对心血管系统的影响	(193)
一、组胺受体对心脏的影响	(193)
二、组胺受体及其阻滞剂与心律失常	(194)
第 14 章 咪唑啉受体及其激动剂	(197)
第一节 咪唑啉受体分布及生理效应	(197)
第二节 咪唑啉受体激动剂	(198)
一、咪唑啉受体激动剂的分类及药理学特点	(198)
二、咪唑啉受体及其激动剂对心血管系统的作用	(200)
三、常用咪唑啉受体激动剂	(201)
第 15 章 5-羟色胺受体激动剂及阻滞剂	(205)

第一节 5-羟色胺及 5-羟色胺受体	(205)
第二节 5-羟色胺受体激动剂及阻滞剂	(206)
第 16 章 神经肽 Y 受体阻滞剂	(211)
一、神经肽 Y 受体的分布及生理学功能	(211)
二、神经肽 Y 受体与心血管疾病的关系	(212)
三、神经肽 Y 受体阻滞剂的分类	(213)
四、各种神经肽 Y 受体阻滞剂的药理学特性	(214)

第 1 章 受体概述

受体的概念已有百年历史,但直到 20 世纪 60 年代仍然没有被科学界广泛接受。千百年来,人们一直利用植物和其他天然物抽提制成药物用于缓解疼痛和治疗疾病,但对于这些药物如何发挥作用却所知甚少。如亚硝酸盐、阿托品、洋地黄、麻黄碱、可卡因、吗啡、毒扁豆碱、奎宁和水杨酸等,本是源于古代的一些药物,但因作用机制不明,成为后人探索药物与靶向受体结合在体内发挥作用的重要内容。

100 多年前,J. N Langley 发现箭毒能显著对抗烟碱的收缩效应,据此认为,药物可能和细胞中某种特殊物质相结合而发挥生物学效应,是箭毒与这种特殊物质结合阻断了烟碱的作用。当时,这种特殊物质被称为接收物质(receptive substance)。20 世纪 60 年代,放射性核素技术开始用于研究受体,放射配基结合分析实验方法(radioligand binding assay, RBA)的建立,使受体研究进入了新的历史时期。此后,人们开始接触到受体分子,为受体亲和力与受体数量的定量研究提供了既可靠又灵敏的研究方法,并对受体分子进行纯化,认为受体是有特定结构的蛋白质分子,为从分子水平上研究配体与受体的相互作用打下了基础。20 世纪 70 年代,Sutherland 发现环核苷酸(cAMP 或 cGMP)在激素与细胞反应的效应之间发挥了信使作用,因而提出了第二信使学说,阐明了神经递质和激素通过与受体结合,引发信号转导机制并引起细胞功能变化。随后的分子生物学技术进一步推动了受体研究,通过 DNA 分子克隆技术阐明了受体蛋白质的一级结构,通过基因同源性研究找到了许多过去用其他方法难以发现的受体及其亚型;为研究受体结构与功能的关系提供了重要的理论依

据。后来,结构生物学的发展进一步推动了受体研究,通过结构生物学获得了受体蛋白的三维结构特点,并阐明了受体-配体相互作用的本质。

受体是细胞膜或细胞内一些能与生物活性物质(神经递质、激素、药物、毒素等)相互作用的蛋白质,也可以称为接受者,其特点为,具有特定的结构域,能特异性地识别和结合那些与自己具有一定互补性的相应的活性物质,生物活性物质可称之为配体,或来访者,指能与受体特异性结合的物质。配体又分为内源性配体和外源性配体。内源性配体指存在于体内、能与受体结合的多种生理功能调节物质。受体都有其相应的内源性配体,如神经递质、激素、生物活性物质等;外源性配体指能与受体特异性结合的各种药物等外来物质。受体与配体的结合具有高亲和性,结合后形成的复合物可将生物活性物质携带的信息传递给效应器,进而引起生物学效应。配体往往行使第一信使的角色,多数情况下不进入细胞,其与细胞表面的特异性受体结合后,通过改变受体构型,进而激活细胞内的信号转导,只有少数亲脂性配体可进入细胞内,与细胞内或核内的受体结合,激活信号转导。受体具有立体异构性、饱和性、可逆性、高亲和力和竞争性五大特征。①饱和性:受体数量有限,其结合配体的能力也有限,因此受体具有饱和性。当某种药物达到一定浓度后,其效应不会随浓度增加而继续增加,即药物作用的最大效应。②特异性:受体对其配体有高度识别能力,对配体的化学结构和立体结构也具有很高的专一性,受体只能与其特定的配体结合,才能产生特定的生理效应。同一化合物的不同光学异构体与受体的亲和力具有很大的差异。③可逆性:配体与受体的结合是化学性的,需要两者的构象互补和相互吸引力。绝大多数配体与受体结合是通过分子间的吸引力如范德华力、离子键、氢键等,这种结合具有可逆性,即受体与配体所形成的复合物可以解离,也可被另一种特异性配体所置换。只有少数受体和配体是通过共价键结合,这种结合很难逆转。④

高亲和力:灵敏性高的受体能识别其周围环境中很少量的配体,低浓度的配体就能与受体结合,继而产生生物学效应。受体与配体的结合力越高,其特异性就越强。⑤竞争性:如果受体已与某种配体结合,当加入另一种高浓度的受体阻滞剂后,可将已结合的配体置换出来,即属于竞争作用。

(李艳芳 北京安贞医院急诊中心)

第 2 章 心血管受体简介与生理功能

第一节 肾上腺素受体的分类及药理学特性

一、肾上腺素受体的分类

根据对特异性配基的亲性和,信号转导机制及生物学效应和基因结构的不同,将心血管的肾上腺素受体(AR)分为 α_1 , α_2 和 β 三大类。每一大类又有其各自的亚型。 α_1 -AR 分为 α_{1A} , α_{1B} 和 α_{1D} 3 种亚型, α_2 受体分为 α_{2A} , α_{2B} 和 α_{2C} 3 种亚型, β -AR 分为 β_1 , β_2 和 β_3 3 种亚型。 α_1 -AR 存在于突触后膜、血管平滑肌、心肌、瞳孔开大肌、肝细胞、膀胱括约肌、子宫平滑肌等。 α_2 -AR 主要存在于肾上腺素能神经末梢前膜,激动时抑制神经末梢释放去甲肾上腺素,某些组织的突触后膜也有 α_2 -AR,如血管、胰岛细胞等。 β_1 -AR 主要分布于心脏(约占心脏 β -AR 的 3/4)、肾和脂肪组织; β_2 -AR 分布于心脏(约占心脏 β -AR 的 1/4)、动脉、静脉、冠状血管平滑肌、支气管平滑肌、胃肠道平滑肌、膀胱逼尿肌、眼睫状肌、子宫平滑肌、胰腺、骨骼肌、交感神经节后神经元的突触前膜、肾以及淋巴细胞; β_3 -AR 主要分布在棕色和白色脂肪组织,鼠的胃肠道、肝、胰腺、比目鱼肌、心脏等也有分布。心肌细胞膜上存在着 β_1 , β_2 , β_3 , α_{1A} , α_{1B} 和 α_{1D} -AR 亚型。传统认为,儿茶酚胺对心肌的正性变力效应主要是通过 β -AR 引起的,20 世纪 90 年代的研究进一步发现 α_{1A} 和 α_{1B} 两种亚型分别激动时均可介导心脏的正性变力效应。在心脏 α_1 -和 β -AR 共同调节的正性变力效应中, β -AR 的作用占 75%, α_1 -AR 的作用占 25%,同时激动 β -AR 和 α_1 -AR 会

使 α_1 -AR 的正性变力效应降低大约 50%, β -AR 的正性变力效应降低 20%~25%。

二、 β -AR 的功能

β_1 -AR 对心脏表现为正性变力、正性变时、传导加速,心排量增加,收缩期和舒张期缩短,兴奋性增强;可促进肾小球旁细胞分泌肾素;还可促进糖原分解,升高血糖。 β_2 -AR 使小动脉、小静脉和冠状血管舒张,支气管平滑肌、胃肠道平滑肌、膀胱逼尿肌和眼睫状肌舒张,子宫平滑肌松弛,刺激胰岛的 B 细胞使胰岛素分泌增加,促进肝糖原和肌糖原分解,促进肾小球旁细胞分泌肾素,抑制肥大细胞释放组胺。 β_3 -AR 主要参与机体能量代谢和产热的调节,增加白色脂肪组织的脂解作用和棕色脂肪组织的热生成作用,降低脂肪贮积,松弛胃肠道平滑肌,刺激骨骼肌乳酸盐形成,抑制糖原合成。还可刺激胰岛素分泌、产生抗抑郁样活性,引起低血钾等。

三、心脏 β -AR 亚型之间的交互作用

选择性 β -AR 阻滞剂在治疗高血压、心绞痛和心力衰竭等疾病中都表现出较好的疗效,它们可使 β -AR 上调、 β -AR 介导的正性变力作用增强。 β -AR 阻滞剂对 β -AR 的调节具有亚型选择性,但有研究表明,长期服用选择性 β_1 -AR 阻滞剂对结合于腺苷酸环化酶的其他受体有交互调节作用,例如使 β_2 -AR 对肾上腺素的敏感性增加,而 β_1 -AR 的敏感性不变。长期服用 β_1 -AR 阻滞剂阿替洛尔使 β_1 -AR 与 β_2 -AR 同样上调, β_1 -AR 与 β_2 -AR 介导的正性变力效应均增强。健康志愿者服用选择性 β_1 -AR 阻滞剂比索洛尔 2 周后, β_1 -AR 的敏感性没有变化(踏车运动试验),而 β_2 -AR 激动剂 salbutamol 诱发心动过速的剂量从对照组的 $2.9\mu\text{g}/\text{kg}$ 减少到 $1.9\mu\text{g}/\text{kg}$,但舒张压没有变化,说明 β_1 -AR 阻滞剂增加了 β_2 -AR 的敏感性,但只是心脏的 β_2 -AR,而不是周围血管的 β_2 -AR。

四、 β -AR 阻滞剂的分类及特点

根据对 β_1 -AR 的选择性和有无内在拟交感活性分为如下 5 类。

1A 类:无内在拟交感活性的非选择性 β -AR 阻滞剂,包括普萘洛尔:特点为脂溶性较高,可通过血-脑脊液屏障阻断突触前膜的 β_2 -AR,减少 NA 的释放;噻吗洛尔:药理作用与普萘洛尔相似,阻断 β -AR 的作用较普萘洛尔强 5~10 倍,但对心脏的抑制作用较普萘洛尔轻,主要作用为减少眼睛房水的生成,降低眼内压,治疗青光眼;索他洛尔:阻断 β -AR 的作用强度仅是普萘洛尔的 1/3,但可阻滞钾通道,以浓度依赖方式显著延长心脏动作电位时间,延长有效不应期,终止折返激动,因而也被划分为Ⅲ类抗心律失常药物,但延长 Q-T 间期,偶可导致尖端扭转型室性心动过速。限制了它在临床的广泛应用。

1B 类:有内在拟交感活性的非选择性 β -AR 阻滞剂(吲哚洛尔、阿普洛尔、氧烯洛尔),目前国内无此类药物。

2A 类:无内在拟交感活性的 β_1 -AR 阻滞剂,其中的阿替洛尔、美托洛尔和比索洛尔是目前临床上最常应用的 3 种 β -AR 阻滞剂,各自的特点,见表 2-1。

表 2-1 2A 类药物的特点

	半衰期 (h)	脂溶性	代谢途径	β_1 选择性	是否可经 透析清除	阻断突触 前膜 β_2
阿替洛尔	6~8	低	肾	高	能	不能
美托洛尔	3~7	高	肝	高	不能	不能
比索洛尔	10~14	中	肾、肝各 占 50%	最高	能	不能