

第1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数量，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，也包含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、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

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 Rg1 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 MAPK),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我国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年增加至原来的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//金正均等. 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 NIH Res*, 1992, 4: 59~62
- [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 *Br J Pharmacol*, 1995, 115: 15~18
- [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 Jr 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~V8
- [8] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, 332: 411~415
- [9] Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet*, 1999, 353: 133~138
- [10] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986, 74: 1124~1136
- [11] Fang YX, Shen N, Chen X. Beneficial changes in prostacyclin and thromboxane A₂ induced by ginsenosides in myocardial infarction and reperfusion injury in dogs. *Acta Pharmacol Sin*, 1986, 7: 226~230
- [12] Li K, Chen X. Protective effects 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 orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 1996, 8: 47~52
- [14] Durham NP, Hall AS. Genes and the heart: a quest for new therapeutic strategies. *Mol Med Today*, 1999, 5: 195~197
- [15] March R. Pharmacogenomics: the genomics of drug response. *Yeast*, 2000, 17: 16~21
- [16] Rubin EM, Tall A. Perspectives for vascular genomics. *Nature*, 2000, 407: 265~269
- [17] McClean DR, Ikram H, Garlick AH, et al. The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohormonal effects of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 479~486
- [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 (Lond)*, 2001, 100: 61~66
- [19] Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 8th ed. New York: Lange Medical Books, 2001: 1088~1103
- [20] NCCAM, Five year strategy. <http://nccam.nih.gov/nccam/strategic/>

第4版前言

本书第1版至第3版在全国范围内广泛使用,获广大读者一致好评。第1版《心血管药理学》由苏定冯担任主编、缪朝玉担任副主编,于2001年出版,作为21世纪高等医学院校研究生教材,填补了当时研究生心血管药理学教学教材的空白,满足了该领域高层次人才培养需求。第2版由苏定冯、缪朝玉共同主编,于2010年出版,虽去除了教材字样、具专著属性,但仍被众多单位(含我校)选作研究生教材。

第3版更名为《心脑血管药理学》,由缪朝玉担任主编、苏定冯担任名誉主编,于2019年出版,兼具专著与研究生教材双重属性。此次改版主要有三方面变化:其一,书名新增“脑”字,既充实了脑血管疾病及其防治相关内容,也使其与国家自然科学基金委的学科专业分类相契合;其二,编者及参编单位范围显著拓展,从原先以第二军医大学/海军军医大学编者为主、少量邀请其他单位专家,发展为涵盖17家单位的编者团队,汇聚了全国心脑血管药理学领域的专家力量;其三,内容体系更为全面系统,全书共五大部分28章,涵盖心脑血管药理学研究前沿1章,重要生理系统、生命现象、分子靶标相关的心脑血管药理学11章,各类心脑血管疾病治疗药物药理学11章,心脑血管疾病新型治疗模式研究2章,以及新兴技术在心脑血管药理学研究中的应用3章。书稿篇幅也从第1版的60万字、第2版的70万字增至第3版的118万字。该书市场反响良好,于2022年售罄,亟待加印与再版发行。鉴于近年来心脑血管药理学领域取得诸多新进展,我们决定开展修订再版工作。第4版编写启动会于2023年11月27日在第六届东方药理论坛期间顺利召开,参编单位达28家。在各方共同努力下,第4版即将问世。新版本对各章节内容均进行了实时更新,并新增1章关于非编码微RNA的内容,全面呈现了现代心脑血管药理学的新成果,融入了近年涌现的新技术、新靶标、新机制及新药物,涉及人工智能药物研究、基因/细胞等先进治疗药品。

近25年间,本书各版得到了中国药理学学会心血管药理专业委员会多届主任委员的鼎力支持,这些主任委员包括陈修教授、陈维洲教授、韩启德院士、苏定冯教授、关永源教授、李学军教授、杨宝峰院士、缪朝玉教授、吕延杰教授及周家国教授,他们参加编写或担任编委,陈修教授还曾为本书首版撰写序言,该序言写得很好,具有现实意义,故本书予以全文保留,以此表达对陈修教授的深切缅怀。

在此,诚挚感谢第4版全体编委及编者为完成本书所付出的辛勤劳动,感谢海军军医大学精品教材立项培育项目对本书的支持。同时感谢以下科研基金的支持:国家自然科学基金重点项目(82030110、82330117、81730098、81130061);国家杰出青年科学基金(30525045);教育部创新团队项目;重大新药创制、创新药物研发国家科技重大专项(2009ZX09303-002、2025ZD1802004);国家973计划项目(2009CB521900)。

书中不妥之处,恳请读者指正。

缪朝玉

海军军医大学·上海

2025年11月28日

第 1 版前言

编一本研究生教材《心血管药理学》的想法由来已久。开课期间，特别是在给学生复印讲稿时，或手捧一大堆书给学生指定参考书时，这种想法尤其强烈。但是，课程结束后，编教材的事又被置于脑后。直至去年扬州会议期间，与出版社签了合同，此想法才算得以兑现。

心血管药理学是药理学的最大分支，心血管药理专业委员会是中国药理学会最大的专业委员会。专业委员会的前几任主任委员陈修教授、陈维洲教授和韩启德院士对此项工作非常支持。除了参与编写以外，陈修教授还为本书作序。我们邀请了全国知名的心血管药理学专家参与编写，编写的内容大多与编者本人工作有关，使得本书具有较高的学术水平。

作为教材，本书兼顾了经典的心血管药理学内容。作为 21 世纪的教材，心血管药理学研究领域的前沿课题在本书中有充分的反映。考虑到研究生是本书的主要读者，他们是科研工作的初入门者，本书也包含了如何进行科研设计，如何表达科研结果等启蒙性质的内容。我们还特别请陈修教授在序言中谈了一些科研思维的经验教训。此外，本书的部分章节是以往的教科书或专著中从未出现过的，供研究生参考学习。

一方面由于时间匆忙，另一方面考虑到这是一本研究生教材，与本科教材不一样，我们不想对作者限制太大，因此本书各章节内容的多与少、深与浅、简与繁、难与易均未作统一要求。各章节的格式也不完全一致。在使用过程中，我们衷心地希望各位老师与各位同学对本书提出意见或建议。

最后，感谢各位作者为本书所做的努力，感谢出版社的编辑同志为本书付出的辛勤劳动，感谢第二军医大学研究生院对本书的支持。

苏定冯

2001 年 9 月 8 日于上海

目 录

第一章 心脑血管药理学研究前沿	1
第二章 动脉压力感受性反射系统	16
第一节 动脉压力感受性反射的结构	16
第二节 动脉压力感受性反射功能测定	18
第三节 影响动脉压力感受性反射功能的因素	21
第四节 动脉压力感受性反射系统在心血管疾病中的重要意义	24
第三章 肾上腺素受体与 β 肾上腺素受体阻断药	28
第一节 肾上腺素受体的分型	29
第二节 肾上腺素受体结构与信号转导	36
第三节 心血管系统肾上腺素受体亚型及其生理意义	43
第四节 肾上腺素受体与心血管疾病	47
第五节 β 肾上腺素受体阻断剂的作用机制、药理学特性和临床应用	60
第四章 心血管系统离子通道药理学	82
第一节 细胞电生理及膜离子通道	82
第二节 离子通道的分型、结构-功能关系及生理调节机制	86
第三节 离子通道的结构生物学	105
第四节 作用于心血管系统的主要离子通道药物及发展趋势	110
第五章 肾素-血管紧张素-醛固酮系统及其抑制药	119
第一节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统	120
第二节 血管紧张素转化酶抑制药	135
第三节 血管紧张素 1 型受体阻断药	150
第四节 盐皮质激素受体拮抗药	158
第五节 肾素抑制药	160
第六节 血管紧张素受体中性内肽酶双靶标抑制药	165
第七节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统及其调节剂的研究动态与展望	168
第六章 非编码微 RNA 与心血管药理	176
第一节 非编码微 RNA 概述	176
第二节 非编码微 RNA 作用机制	177
第三节 非编码微 RNA 与心血管系统疾病	179
第四节 非编码微 RNA 研究应用现状及展望	194
第七章 一氧化氮系统及相关药物	209
第一节 一氧化氮的生物化学	210

第二节	环鸟苷酸依赖的信号转导途径·····	212
第三节	非环鸟苷酸依赖的信号转导途径·····	218
第四节	一氧化氮的其他信号转导途径·····	223
第五节	一氧化氮系统相关药物·····	224
第八章	内皮素系统药理学·····	231
第一节	内皮素的发现·····	231
第二节	内皮素和 sarafotoxin ·····	232
第三节	内皮素受体结构、分布和功能·····	235
第四节	内皮素在生理和病理状态中的作用·····	236
第五节	药理学研究内皮素和内皮素受体的生物学效应·····	238
第六节	内皮素受体激动剂和拮抗剂的临床应用·····	243
第七节	内皮素药物的临床应用和展望·····	246
第九章	5-羟色胺的心脑血管药理·····	255
第一节	5-羟色胺的生物化学·····	255
第二节	5-羟色胺受体·····	257
第三节	5-羟色胺的心脑血管功能·····	260
第四节	5-羟色胺与心脑血管疾病·····	263
第五节	5-羟色胺受体激动剂和拮抗剂·····	265
第十章	氧化/硝化应激与心脑血管药理·····	274
第一节	氧化/硝化应激概述·····	274
第二节	氧化/硝化应激与心脑血管疾病·····	285
第三节	氧化/硝化应激分子事件的可视化研究·····	295
第四节	基于氧化/硝化应激的疾病治疗与药物研究·····	296
第十一章	免疫炎症反应与心脑血管药理·····	310
第一节	概述·····	310
第二节	动脉粥样硬化的免疫炎症机制·····	312
第三节	高血压的免疫炎症机制·····	317
第四节	缺血性脑卒中的免疫炎症机制·····	323
第五节	慢性心力衰竭的免疫炎症机制·····	328
第六节	心血管疾病的抗炎抗免疫治疗·····	332
第七节	基于 IL-1 β 治疗心血管疾病的临床疗效、意义和启示·····	337
第十二章	细胞凋亡/自噬与心脑血管药理·····	342
第一节	细胞凋亡在心脑血管疾病中的作用及机制·····	343
第二节	细胞自噬与心脑血管疾病·····	351
第三节	细胞凋亡和自噬在心脑血管药理学中的潜在意义·····	360
第十三章	缺血适应与心脑血管药理·····	366
第一节	缺血适应概述·····	366
第二节	缺血适应的模型·····	369
第三节	缺血适应的机制·····	371

第四节 远端适应	382
第五节 缺血适应的临床应用	384
第十四章 利尿药	388
第一节 利尿药的生理学与药理学基础	389
第二节 碳酸酐酶抑制药	393
第三节 钠钾二氯共转运体抑制药	395
第四节 钠氯共转运体抑制药	400
第五节 醛固酮受体阻断药	404
第六节 上皮钠通道阻滞药	406
第七节 精氨酸加压素受体阻断药	407
第八节 渗透性利尿药	408
第九节 利尿药与心脑血管疾病	410
第十节 新型利尿药的研究动态与展望	416
第十五章 抗高血压药	425
第一节 概述	425
第二节 利尿药	433
第三节 肾素-血管紧张素系统抑制药	437
第四节 钙通道阻滞药	447
第五节 肾上腺素受体阻断药	450
第六节 交感神经抑制药	455
第七节 血管扩张药	461
第八节 抗高血压药应用中需注意的问题	465
第十六章 抗心律失常药	476
第一节 心律失常的电生理基础	476
第二节 抗心律失常药物的分类	484
第三节 常用抗心律失常药	486
第四节 心律失常的非药物治疗	501
第五节 心律失常的合理用药	501
第十七章 抗心肌缺血药	504
第一节 心肌缺血的病理生理特点	504
第二节 心肌缺血的治疗	506
第三节 心肌缺血的合理用药及联合用药	518
第四节 心肌缺血再灌注的病理生理特点	519
第五节 心肌缺血再灌注损伤的治疗	524
第十八章 治疗心力衰竭的药物	533
第一节 概述	533
第二节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制药	541
第三节 β 受体阻断药	549
第四节 利尿药	552

第五节	洋地黄类正性肌力药·····	554
第六节	非强心苷类正性肌力药·····	559
第七节	其他治疗心力衰竭的药物·····	561
第八节	基于心肌能量代谢调控的心衰治疗策略·····	565
第九节	基于心肌炎症调控的心衰治疗策略·····	567
第十九章	治疗肺动脉高压的药物·····	570
第一节	肺循环解剖学与生理学特点·····	570
第二节	肺动脉高压概述·····	573
第三节	治疗肺动脉高压的方法和药物·····	581
第四节	治疗肺动脉高压药物的合理应用·····	588
第五节	治疗肺动脉高压药物的研究进展与展望·····	592
第二十章	治疗脑卒中的药物·····	600
第一节	急性缺血性脑卒中的 tPA 类药物溶栓治疗·····	602
第二节	急性缺血性脑卒中治疗的其他溶栓药·····	612
第三节	预防脑卒中复发的药物·····	613
第四节	脑卒中的神经保护剂研究·····	618
第五节	脑卒中的干细胞和类器官治疗研究·····	624
第二十一章	抗休克药·····	643
第一节	概述·····	643
第二节	休克的液体复苏·····	644
第三节	血管活性药物·····	646
第四节	休克的激素治疗·····	652
第五节	其他抗休克药物·····	653
第二十二章	调血脂药与抗动脉粥样硬化药·····	655
第一节	动脉粥样硬化·····	655
第二节	调血脂药·····	662
第三节	抗氧化性抗动脉粥样硬化药·····	677
第四节	多烯脂肪酸类抗动脉粥样硬化药·····	680
第五节	黏多糖和多糖类抗动脉粥样硬化药·····	682
第六节	抗动脉粥样硬化中药·····	683
第二十三章	抗血栓药·····	685
第一节	血液凝固的机制·····	685
第二节	抗血小板药·····	690
第三节	抗凝药·····	703
第四节	纤维蛋白溶解药·····	713
第二十四章	治疗糖尿病的药物·····	718
第一节	胰岛素·····	719
第二节	促胰岛素分泌药物·····	728
第三节	双胍类药物及对心血管疾病的保护作用·····	732

第四节	PPAR γ 与心血管疾病	735
第五节	α -糖苷酶抑制剂	738
第六节	胰高血糖素样肽-1 与 2 型糖尿病	741
第七节	钠-葡萄糖共转运蛋白抑制剂	748
第二十五章	心脑血管疾病的基因治疗	764
第一节	基因治疗基本概念	764
第二节	基因治疗载体	768
第三节	高血压的基因治疗	775
第四节	高血脂的基因治疗	785
第五节	缺血性疾病的基因治疗	787
第六节	心力衰竭和心律失常的基因治疗	789
第二十六章	心脑血管疾病的细胞治疗研究	798
第一节	心血管疾病细胞治疗的细胞来源	798
第二节	心血管疾病的细胞治疗研究	803
第三节	脑血管疾病的细胞治疗研究	808
第四节	细胞治疗的机制	811
第五节	细胞治疗应用的方法	815
第六节	细胞治疗的未来和展望	818
第二十七章	系统生物学、网络药理学和人工智能与心血管疾病的药物研究	827
第一节	计算机技术和网络药理学及其相关方法在靶点确认和药物发现中的 应用	827
第二节	系统生物学、网络药理学和人工智能方法在心血管疾病药物研究中的 应用	832
第三节	问题与展望	839
第二十八章	影像学技术在心脑血管疾病药物研究中的应用	844
第一节	磁共振成像技术	844
第二节	组织病理学技术	864
第三节	激光散斑	870
第二十九章	心脑血管药效学研究关键技术	883
第一节	心脑血管药效学概述	883
第二节	高血压动物模型	884
第三节	动物血压测量	894
第四节	抗高血压药物研究	905

第一章

心脑血管药理学研究前沿

缪朝玉* 张赛龙 苏定冯 段胜仲 张幼怡 肖 晗 李子健 沈甫明
吕延杰 许超千 张 荣 韩 峰 高艳琴 周家国

随着生物医药新兴技术的高速发展,心脑血管药理学研究取得了重要进展,为心脑血管疾病的防治提供了理论基础。本章针对近年来大家关注的热点、进展,对心脑血管药理学研究前沿进行总结,以供参考。

一、肾素-血管紧张素系统及其药物的研究前沿

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 是机体重要而复杂的体液调节系统。血管紧张素转化酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 抑制药于 1981 年首次上市。血管紧张素 1 型受体 (AT_1 受体) 阻断药于 1995 年首次上市。目前这两类药物已有数十个品种,是防治多种心脑血管疾病的重要药物,应用广泛。ACE 抑制药和 AT_1 受体阻断药在治疗高血压、心力衰竭和糖尿病肾病方面的成功,不仅是近代心血管药物治疗学的重大进步,也在理论上证实了 RAS 在心血管疾病的病理过程中的关键作用^[1]。重要进展概况如下。

1. RAS 的新发现^[1-6] 除全身循环 RAS,尚有局部组织 RAS,而且细胞内 RAS 的新概念已逐步形成,提示兼有细胞内外 RAS 抑制作用的药物将具有更好的治疗作用,也提示所有分泌蛋白研究需要兼顾内分泌/旁分泌/自分泌和细胞内生物学功能。血管紧张素 (angiotensin, Ang) 类生物活性肽不断被发现,除经典的 Ang II,还有 Ang1-7、Ang III、Ang IV、Ang1-9、Alamandine、AngA、Ang3-7、Ang1-12 等。Ang II 生成除肾素、ACE 途径,还发现有糜酶等非肾素、非 ACE 途径; Ang II 代谢除氨肽酶途径,还发现有 ACE2 等途径。已提出 ACE2 途径生成的 Ang1-7 有多种候选受体,包括 Mas 受体、 AT_2 受体、MrgD 受体。与经典的 ACE/Ang II/ AT_1 轴的有害作用相抗衡,ACE2/Ang1-7/Mas 轴已被证明具有有益作用。 AT_2 受体功能也更加清楚,具有保护作用。氨肽酶途径生成的 Ang IV 作用于 AT_4 受体,该受体被证明是胰岛素调节的氨肽酶 (insulin-regulated aminopeptidase, IRAP),可发挥保护作用。而且研究者惊奇地发现,作为活性酶的肾素和原认为无活性的肾素原可通过特异性受体,即肾素 (原) 受体 [(pro) renin receptor, PRR] 对机体产生损害作用。对 AT_1 受体的调节机制也有新的发现,如 Ang II 非依赖性 AT_1 受体激活途径、G 蛋白非依赖

* 通讯作者: 缪朝玉, 海军军医大学, E-mail: cymiao@smmu.edu.cn

性 AT₁ 受体调节途径、受体二聚体互作途径（同二聚体互作、异二聚体互作）等。上述这些 RAS 新组分、新功能、新调节的不断发现，为心血管治疗学的精细化发展提供了新的机遇和挑战。

2. RAS 新品种、新类型药物^[1-3, 7-10] ACE 抑制药至少有 18 种，AT₁ 受体阻断药至少有 10 种，新品种与各自首创药（first-in-class）卡托普利、氯沙坦比较，有共同的基本药理学作用，但在药动学或作用效能等方面均有新的特点或超越。RAS 新类型首创药的研发瓶颈也有所突破，如肾素抑制药阿利吉仑、血管紧张素受体中性内肽酶双靶标抑制药（angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI）沙库巴曲缬沙坦先后成功上市。

ARNI^[1-3, 7, 8]：双靶/多靶药物研发是心脑血管疾病治疗所需，尤其在高血压治疗中极力推荐，已在联合治疗、单片复方药物治疗中取得成效。但是，单分子双靶/多靶药物研发经历多次失败（见第五章），直到 2015 年才首次成功上市，即首个 AT₁ 受体阻断和中性内肽酶抑制双靶标单分子药沙库巴曲缬沙坦，其获批用于治疗心力衰竭。该药治疗心力衰竭在降低死亡率、住院率和改善症状方面优于 ACE 抑制药，不良反应轻而少。我国于 2017 年批准引进该药治疗心力衰竭，2021 年又批准其用于治疗高血压。我国原创 AT₁ 受体阻断药阿利沙坦酯于 2013 年应用于临床治疗高血压，基于阿利沙坦酯研发的第 2 个 ARNI 类双靶标药物沙库巴曲阿利沙坦于 2025 年获批上市，用于治疗高血压。

肾素抑制药^[1-3, 9, 10]：1898 年发现肾素，2007 年首个肾素抑制药阿利吉仑被批准用于治疗高血压，历经 109 年的漫长过程，其间克服了种种困难，包括在转基因大鼠上建立人类 RAS，克服了肾素种属特异性所带来的药效学研究困难；阐明肾素晶体结构，实现了基于结构的设计而获得长效、强效的阿利吉仑；发明“synthon”方法，解决了阿利吉仑合成难和贵、无法量产的问题。目前认为，阿利吉仑是治疗高血压的一种有效药物。值得关注的是，肾素一直被认为是 RAS 中最经典而合乎逻辑的药物靶标，但是其首个抑制药研发上市之困难及迄今 10 余年的临床用药之经验，依然提示肾素（原）是一个极富挑战和谜团的药物靶标（见第五章），需要考虑：肾素抑制药虽然可抑制肾素（原）酶活性引起的病理作用，却不能阻断其反应性引起的肾素（原）水平异常升高通过 PRR 受体信号转导途径所致的损害作用，也不能阻断非肾素酶途径产生 Ang1-12、Ang II 等的损害作用。在 RAS 源头可能需要双重或多重抑制（肾素抑制、非肾素酶抑制、PRR 阻断）才会取得更好的效果。这些有待深入研究阐明。

3. 研发中的 RAS 新药^[1, 3-5, 8, 11] 新型 ACE 抑制药：ACE 有两个活性中心，C 端选择性 ACE 抑制剂 LisW 等可减少 Ang II 生成而不造成缓激肽堆积，有望成为新一代 ACE 抑制药以提高安全性；N 端选择性 ACE 抑制剂可使 Ac-SDKP 四肽免于降解，有望发展抗纤维化新药；虽然非选择性 ACE 抑制-中性内肽酶抑制双靶药因为安全性问题而停止研发，但 C 端选择性 ACE 抑制-中性内肽酶抑制双靶药有可能创制更强的“超级 ACE 抑制药”。靶向血管紧张素原的反义寡核苷酸和小干扰 RNA，已进入临床试验，这些基因治疗药物可发挥超长效作用，每月或每 6 个月用药一次即可维持疗效，从而改变当前每日用药模式，克服不能坚持用药难题。重组人 ACE2 蛋白临床试验用于肺动脉高压和 COVID-19。非肽类、口服有效、特异性 AT₂ 受体激活剂 C21 临床试验用于特发性肺纤维化和 COVID-19。脑选择性氨肽酶 A 抑制剂 firibastat 阻止中枢 Ang III 生成对 AT₁ 受体的激活，临床研究显示其有望成为新型中枢性抗高血压药，用于超重高血压患者。Mas 受体和利钠肽受体-A 双靶激活剂 NPA7

动物实验显示出急性和慢性治疗作用（降压，利钠利尿，改善心功能，防止心肌肥大、凋亡和纤维化），将进入临床研究。总之，RAS 新药研发正在快速扩展，有望诞生新的治疗手段，使得药物更有效、更安全、给药频次更低、脑选择性更佳、心脑血管保护作用更强。

二、醛固酮-盐皮质激素受体轴及其抑制药的研究前沿

Ang II 促进醛固酮合成和释放，进而醛固酮激活细胞内受体，即盐皮质激素受体（mineralocorticoid receptor, MR）发挥生物学功能，由此可将醛固酮-MR 轴看成是 RAS 的延伸，称之为肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）^[1]。但是，醛固酮-MR 轴并不是单纯的 RAS 延伸，醛固酮合成和释放还有钾、促肾上腺皮质激素、排钠等促进因素^[12]，MR 还有可的松、小 GTP 酶 rac1 等内源性配体，以及存在转录水平激活、配体非依赖性激活、快速非基因组效应（与膜受体如 EGFR、PDGFR、GRER1 互作调控等）^[12, 13]。由此可见，醛固酮-MR 轴具有独特作用，而且醛固酮功能与 MR 功能也不能画等号^[12-14]。

几乎都是在 80 多年前研究者们同时期认识到醛固酮可以保钠排钾以维持血容量稳态，而过量可导致高血压及肾脏、血管、心脏等多器官炎症和纤维化^[12, 15]，但是，直到最近 30 年这些病理意义才得到重新认识并被开展广泛而深入的研究，更新了醛固酮-MR 轴心脑血管病理学意义的概念。除了肾脏，MR 还广泛分布于心脑血管等各种细胞，采用心肌细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞、肾上皮细胞等各种细胞特异性 MR 敲除小鼠，在各种病理条件下的研究，揭示了 MR 信号转导在病理性重构/肥厚、凋亡、组织纤维化和炎症中的重要意义^[12, 15]。采用免疫炎症细胞如巨噬细胞、T 细胞等特异性 MR 敲除小鼠进行研究，进一步发现免疫介导的炎症和纤维化过程可最终导致器官功能损伤，解读了这些免疫细胞中的 MR 如何影响血压、心血管重构、脑缺血损伤及肾脏损害，为这些心脑血管疾病的治疗提供了新的思路^[2, 12, 15-18]。目前数据显示，醛固酮升高伴血浆肾素活性降低可发生在 20% 难治性高血压患者、15% 轻中度高血压患者及 10% 健康人群中^[14]。而且，醛固酮/MR 功能失调还发生在各种其他慢性病，如心力衰竭、慢性肾病、糖尿病、代谢性疾病^[14]。顺便指出，MR 除了上述有害的一面，也有有益的一面，有证据表明，血管 MR 在应对低血压反应（出血或脓毒症）时可通过促进炎症、伤口愈合、血管收缩，提高存活率，发挥有益作用^[13]。上述研究进展，使我们明确认识到醛固酮升高可导致高血压、心血管和肾脏损伤及衰竭，因此提出两个靶标的药物研发和优化策略。

新型 MR 拮抗药上市^[2, 12, 14, 15, 19]：近年 MR 拮抗药的临床地位大大提高，主要因为这类药物对难治性高血压和心力衰竭的追加治疗取得明确疗效，以及大量研究对醛固酮-MR 轴的心脑血管病理学意义的理论更新，目前在这类药物中螺内酯和依普利酮是治疗心力衰竭和高血压的常用药。然而，毒副作用限制了这些甾体类 MR 拮抗药在临床上的使用量和使用范围。从 1959 年非选择性 MR 拮抗药螺内酯应用，到 2002 年选择性 MR 拮抗药依普利酮上市，该类药物研发已取得进步，但尚存在作用强度弱、药物肾脏分布高出心脏分布几倍、易导致高血钾和肾脏损害不良反应等缺点，限制了其临床应用。因此，提出发展新型非甾体类、作用强度高、改善组织选择性的 MR 拮抗药，使得药物分布在心血管与肾脏的比例提高，从而降低高血钾和肾脏损害发生率。最近，新型非甾体类 MR 拮抗药非奈利

酮于 2021 年在美国获批用于糖尿病肾病,以降低其肾功能下降、终末期肾病、心肌梗死、心力衰竭、心血管死亡的风险;艾沙利酮于 2019 年在日本获批用于高血压;临床试验研发中尚有 *apararenone* 等多种。这些新型非甾体类 MR 拮抗药可克服甾体类 MR 拮抗药的不足,提升治疗获益/风险比,特别是可降低高血钾发生率。非奈利酮治疗糖尿病肾病,是 MR 拮抗药这类药物新的适应证。新型非甾体类 MR 拮抗药治疗心脑血管疾病的其他新适应证也在拓展研究。

醛固酮合酶抑制剂研发中^[1, 11, 12, 14, 20]:醛固酮升高是致病因素,因此抑制醛固酮合成是合理的研发策略;另外,醛固酮有基因组和非基因组效应,后者不能被 MR 拮抗药所阻断,也需要研发醛固酮合成抑制药。靶标为醛固酮合成最后一步酶,即醛固酮合酶。目前,醛固酮合酶抑制剂 (aldosterone synthase inhibitor, ASI) 正在研发中,LCI699 因为缺乏足够酶选择性作用,在完成 II 期临床试验后已停止研发,进一步研发需要克服对酶的选择性抑制问题,这项工作具有挑战性,因为盐皮质激素醛固酮合酶 (CYP11B2) 与糖皮质激素可的松合酶 (CYP11B1) 的氨基酸同源性高达 95%。通过不懈努力,当前新研发的 ASI 在体内外试验显示出对 CYP11B2 有高选择性,在大剂量范围内可有效降低人体醛固酮产生而不影响可的松合成。临床试验显示 ASI 可降低无法控制的高血压患者的血压,不升高血钾;也能降低慢性肾病的尿白蛋白。目前临床试验研究较深入的 ASI 降压药物包括 *lorundrostat* 和 *baxdrostat*^[11]。

三、肾上腺素受体及其拮抗药的研究前沿

肾上腺素受体是介导儿茶酚胺作用的一类 G 蛋白偶联受体 (GPCR),分为 α 受体和 β 受体。儿茶酚胺与肾上腺素受体结合介导交感神经系统的激活,几乎支配全身所有脏器,调节心肌、平滑肌和腺体等的活动,在重大病理过程 (如心力衰竭等) 中也发挥重要代偿作用。但是,在多种病理情况下,甚至身心遭到重大创伤等情况下,交感神经系统会发生过度兴奋,使体内儿茶酚胺大量释放,心血管系统的肾上腺素受体过度激动,进而导致一系列的病理效应。因此, β 受体阻断药 (β 受体拮抗药) 成了临床上治疗多种心血管疾病的常用药。以卡维地洛为代表的受体阻断药成功用于慢性心力衰竭,是继 ACE 抑制药和 AT_1 受体阻断药后,心力衰竭药物治疗上的又一重大进展^[21]。这一发现推翻了近半个世纪将心力衰竭视为 β 受体阻断药禁忌证的传统观念。近年来,不仅在 β 受体阻断药的临床应用上取得了关键突破,而且在肾上腺素受体信号转导、结构解析、药物设计理念和技术等方面,也取得了重要进展。

肾上腺素受体经典的信号通路是通过与 G 蛋白偶联向下游传递信号,引发生物学效应。然而,随着技术的发展和研究的深入,人们发现肾上腺素受体介导的信号通路不仅有经典的 G 蛋白信号通路,还有非经典信号通路^[22]。 β -arrestin 能够独立于 G 蛋白介导新的肾上腺素受体信号通路,相对于经典 G 蛋白通路, β -arrestin 介导的信号称为偏向激活 (biased activation)。研究还发现肾上腺素受体不仅可以激活自身经典的下游信号分子,还可以快速激活催化受体,如受体型酪氨酸激酶 (RTK) 进行信号转导,这一过程被称为转激活 (transactivation)^[23]。另外肾上腺素受体还可以通过同源聚化或与其他受体进行异源聚化传递与单体状态不同的信号等。这些不同信号转导模式的发现完全改变了传统的“肾上腺素受

体-G 蛋白”的线性信号转导概念，建立了肾上腺素受体信号的网络转导模式。

近年来，各种新技术不断应用到受体研究中。例如，活细胞单分子荧光成像和追踪、单分子荧光共振能量转移（single-molecule fluorescence resonance energy transfer, smFRET）等技术，已经能够在活细胞单分子水平观察受体及其下游分子的动力学参数，为实时动态表征肾上腺素受体的信号转导过程提供了技术支持^[24]。另外，X 射线晶体学和冷冻电镜等相关技术方法的发展，使得研究人员能成功解析 GPCR 受体膜蛋白这一复杂结构。Brian Kobilka 研究小组于 2007 年和 2011 年先后首次解析出 β_2 肾上腺素受体与配体结合，以及 β_2 肾上腺素受体与下游效应分子结合的活性构象，这一发现提供了肾上腺素受体导致不同信号转导的结构基础。在成功解析 β_2 肾上腺素受体结构之后，GPCR 结构的解析工作取得了迅猛发展。截至 2023 年底，共有 180 个 GPCR 结构已解析出来，其中包括 GPCR 与各种不同配体结合或与不同信号转导分子偶联时的 1000 种不同构象^[25]。除了通过实验解析结构外，计算机预测模型（如 AlphaFold）能够对那些尚未通过实验解析结构的 600 多种 GPCR 进行结构建模。结构解析主要提供的是静态结构，然而受体是高度动态的，且不同构象介导不同信号通路，这也是偏向激动剂发挥作用的结构基础。近年来核磁共振光谱学和定点自旋标记电子顺磁共振（electron paramagnetic resonance, EPR）光谱学两种方法脱颖而出，可以通过标记受体特定残基，表征受体的结构差异和构象动态改变^[26, 27]。这些技术的飞速进展，必将加深人们对于肾上腺素受体信号转导的认识，推动揭示其更深层次的分子机制，为药物设计提供更坚实的理论基础^[28]。

基于人们对肾上腺素受体复杂信号转导网络的认识逐渐加深，目前的药物设计理念已由仅针对受体本身的传统药物设计理念转变为针对受体下游信号通路的新理念。基于这一新理念，科学家们提出了如下三个概念：①偏向配体，即特异性地激动肾上腺素受体下游 G 蛋白通路或 β -arrestin 通路的配体^[29]；②别构配体，即通过特异性干预 GPCR 的某一别构位点达到特异性干预某一效应的药物^[30]；③功能选择性药物，即高度选择性地激动某一或某些信号通路及其下游效应的药物^[31]。此外，高通量药物设计筛选技术的发展为以上药物设计新理念的实施提供了保障和可行性。基于肾上腺素受体结构进行的分子对接技术可用于评估受体活性/非活性结合位点状态，进行药物设计和计算机虚拟筛选，发现结合受体的新先导化合物；高通量筛选系统是发现更高选择性药物的强有力手段^[32]。虽然更好的肾上腺素受体阻断药应该具备何种特性依然是领域内需要解决的问题，但依托于上述这些技术和平台，高效低毒的肾上腺素受体靶向药物的设计筛选得以快速推进。

总之，对肾上腺素受体信号转导理论的深入理解推动了药物设计理念的极大进步，得益于当前的技术高度发展，药物设计和筛选进入了高效的年代，这为未来研发出能够特异性激动有益信号通路、阻断有害信号通路的药物奠定了坚实的基础，为精准医疗的发展带来了全新的机遇。

四、胆碱能抗炎通路的研究前沿

乙酰胆碱（acetylcholine, ACh）为经典的神经递质，能够与之发生特异性结合的受体称为胆碱能受体（cholinergic receptor）。根据药理学特性，胆碱能受体可分成两类，即毒蕈碱受体（muscarinic ACh receptor, mAChR）和烟碱受体（nicotinic ACh receptor, nAChR）。

nAChR 是离子通道型受体, 由 1 个同源或异源的五聚体组成, 可包含 $\alpha 1 \sim \alpha 10$ 、 $\beta 1 \sim \beta 4$ 、 γ 、 δ 和 ϵ 等亚单位。烟碱型 $\alpha 7$ 乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nAChR) 则由 5 个同源 $\alpha 7$ 亚单位组成^[33]。nAChR 参与的胆碱能系统的组成包括胆碱乙酰转移酶、ACh、nAChR、胆碱酯酶、高亲和力的胆碱重摄取系统等^[34]。通常所指的胆碱能抗炎通路为由 $\alpha 7$ nAChR 介导的迷走神经参与的抗炎通路, 故又称为尼古丁抗炎通路或迷走神经抗炎通路。

胆碱能抗炎通路的主要内容: 迷走神经释放的递质 ACh 与巨噬细胞表面的 $\alpha 7$ nAChR 结合时, 能够使细胞膜 $\alpha 7$ nAChR 激活, 抑制由感染、损伤、休克和缺血等因素引起的促炎性细胞因子 (如 TNF- α 、IL-1 β 等) 的合成和释放, 从而发挥减轻组织和 (或) 器官炎症损伤的作用^[33]。研究表明, 在内毒素血症大鼠模型中, 刺激迷走神经可以减少巨噬细胞 TNF- α 的释放和降低死亡率^[35]; 进一步研究发现在迷走神经介导的这一抗炎症损伤作用过程中, $\alpha 7$ nAChR 具有重要作用^[36]; 在 Fas 蛋白诱导的急性重型肝炎模型中, 肝脏迷走神经切除小鼠的死亡率显著升高, $\alpha 7$ nAChR 选择性激动剂 PNU-282987 处理可以显著降低由迷走神经切除所致的高死亡率和减少肝细胞凋亡, 该作用由肝脏库普弗细胞 (Kupffer cell) $\alpha 7$ nAChR 介导^[37]; 在小鼠胰腺炎模型中, 迷走神经切除和使用 $\alpha 7$ nAChR 选择性拮抗剂甲基牛鞭碱均导致胰腺炎严重程度增加, 应用选择性激动剂则具有改善作用^[38]。研究发现, 山莨菪碱的抗感染性休克作用与 $\alpha 7$ nAChR 相关^[39]; 激活 $\alpha 7$ nAChR 经抑制 NF- κ B 信号通路减轻高血压小鼠的炎症反应和终末器官损伤^[40], 经 NAD⁺-SIRT1 通路抑制 Ang II 诱导的血管平滑肌细胞过度氧化应激而延缓其衰老^[41], 可减轻血管炎症抑制血管损伤后的新生内膜增生^[42], 经抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 介导的血管平滑肌细胞焦亡延缓小鼠腹主动脉瘤的发生发展^[43]。研究还发现: 在缺血再灌注致肝脏损伤小鼠中, 迷走神经通过激活肝脏库普弗细胞 $\alpha 7$ nAChR 减轻肝细胞损伤^[44]; 激活 $\alpha 7$ nAChR 能够抑制肝细胞坏死性凋亡和 STING 信号通路, 减轻感染所致的小鼠急性肝损伤^[45]。综上所述, 迷走神经介导的胆碱能抗炎通路在急、慢性炎症过程中均具有重要的调节作用, 迷走神经递质 ACh 或者选择性激动剂激活 $\alpha 7$ nAChR 均可以显著改善炎症过程。

除神经元释放的递质 ACh 可以激活胆碱能系统外, 许多非神经细胞也具备合成、释放 ACh 的能力, 并经过自分泌或者旁分泌的途径激活细胞膜 nAChR, 该通路被称为非神经胆碱能通路。激活后具有多种细胞功能, 包括影响细胞增殖、分化和迁移, 以及改变离子通道和水通道等的状态。因此, 非神经胆碱能通路功能下降涉及多种疾病的病因学, 包括某些炎症性疾病^[46-48]。遗憾的是, 与在迷走神经抗炎通路中积累的大量研究资料相比, 对 $\alpha 7$ nAChR 在非神经胆碱能通路是否也具有同样的抗炎症损伤作用还知之甚少。

简言之, 胆碱能通路可分为神经和非神经胆碱能通路两大类。神经胆碱能通路对于炎症损伤具有重要的调节作用; 非神经胆碱能通路具有多种细胞调节功能, 并涉及炎症损伤。因此, 调节胆碱能抗炎通路的功能具有重要意义, 从药理学角度而言, $\alpha 7$ nAChR 是一个治疗感染、休克和损伤等多因素所致炎症反应的重要潜在靶标。

五、干细胞与心脑血管药理学的研究前沿

干细胞 (stem cell) 是一类具有无限自我更新和多分化潜能的细胞, 具有自动归巢和免疫原性低的特性。根据其所处的发育阶段分为胚胎干细胞 (embryonic stem cell) 和成体

干细胞 (somatic stem cell)。根据发育潜能分为全能干细胞 (totipotent stem cell)、多能干细胞 (pluripotent stem cell) 和专能干细胞 (multipotent stem cell)。根据来源可分为机体自然生成的干细胞和诱导性干细胞。干细胞的形成、增殖、动员、归巢、分化和功能均与其所处的微环境密切相关。

干细胞治疗是再生医学的一个重要分支,其目标是通过刺激和调节内源性干细胞群或补充细胞库增强机体修复机制,实现组织稳态和再生^[49]。干细胞在体内和体外特定的环境中分化成治疗所需的特定功能细胞和新生血管是干细胞治疗的关键。干细胞本身也是一种功能细胞,具有分泌多种细胞因子、调节因子、生长因子等功能。另外,干细胞具有更强的产生、释放外泌体的功能。不同干细胞来源的外泌体携带不同的生物学活性物质,可产生不同的生物学效应,对心血管疾病有重要的调控作用^[50-52],旁分泌功能是干细胞治疗疾病的主要机制之一。

心脑血管疾病治疗用的干细胞包括以下几种。

1. 专能干细胞 (multipotent stem cell) 主要包括来源于不同组织的间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC)、脂肪组织来源干细胞、内皮干细胞、神经干细胞、少突胶质前体细胞等,骨髓干细胞在白血病的治疗中取得巨大成功,是最早和最成功应用的干细胞。这些不同类型的专能干细胞对心脑血管等相关疾病展现出良好的治疗效果和广泛的应用前景,包括对缺血性心脑血管疾病的临床应用^[49]。

2. 多能干细胞 (pluripotent stem cell, PSC) 包括胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC) 和诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC)。

ESC 是早期胚胎或原始性腺中分离出来的一类细胞,具有自我更新和多向分化的特性,能被诱导分化为机体几乎所有的细胞类型。用于研究和治疗的 ESC 主要是来自囊胚的全能干细胞,在心脑血管等疾病的治疗中发挥重要的作用^[53]。

iPSC 是采用导入外源基因或小分子化合物的方法使体细胞重编程去分化为多能干细胞。iPSC 在形态学、增殖能力、表面抗原、表观遗传学、基因表达谱和染色质状态方面类似于 ESC,具有自我更新能力和多能性。另外, iPSC 的应用不存在伦理学问题,来自于自体细胞制备的 iPSC 不会产生免疫排斥反应。随着 iPSC 技术的成熟和应用,可以预见, iPSC 将为人类疾病的治疗带来广阔的前景^[54]。

干细胞治疗可分为个体化治疗和非个体化治疗,用于前者的干细胞来源于接受治疗的患者,不需要考虑排斥反应和伦理问题;用于后者的干细胞可批量生产,但输入异体后可能出现排斥反应,接受干细胞的机体对 ESC 和 iPSC 的排斥反应小于对成体干细胞的反应。

目前,提高干细胞治疗疗效的手段包括:①提高移植细胞的存活率和增殖率,修复替代原有的损伤坏死的细胞;②提高细胞的旁分泌作用,更加有效地影响周围组织细胞;③增加干细胞的靶向性,使其有效富集在治疗区域。

干细胞的治疗途径包括动静脉输注、局部组织注射和干细胞动员。静脉输注的优点是不损伤组织,但输入的细胞很难定向分布于特定的靶器官,在慢性疾病如神经系统退行性病变、糖尿病、慢性肝脏和肾脏疾病等中应用较为成功。动脉输注的优点是器官特异性强,可与血管疏通、血管支架放置等手术合并进行,缺点是容易在局部形成干细胞栓。局部组织注射的优点是定位性强,但由于干细胞的迁移距离较短,需要多点注射。干细胞动员是通过注射集落刺激因子等促进自身生成和释放干细胞,特异性不强,取决于自身干细胞再

生和释放能力。

安全性、有效性和靶向性是干细胞应用的瓶颈问题，这些问题的解决将为心脑血管疾病诊断、治疗、药物研发和器官移植等带来革命性变化。随着干细胞分化、临床应用等难题的解决，细胞治疗有望成为未来心脑血管疾病治疗的重要手段。

六、miRNA 与心脑血管药理学的研究前沿

非编码微 RNA (microRNA, miRNA) 的发现是 20 世纪末至 21 世纪初最伟大的科学发现之一。随着 miRNA 研究的不断拓展和深化, miRNA 对心血管系统疾病的调控作用研究成为发展最为迅速的研究领域之一。

2005 年,《自然》(*Nature*) 发表了第 1 篇关于 miRNA 与心血管系统关系的论文, 认为 miRNA 参与心脏发育^[55]。2006 年, Olson 团队发现 miR-195 在心肌肥厚和心力衰竭病理过程中具有重要调节作用^[56]。2007 年,《自然医学》(*Nat Med*) 先后发表 2 篇重要论文, 杨宝峰教授团队首次揭示了 miR-1 在心电生理及心律失常方面的作用^[57], 而 Condorelli 实验室发现 miR-133 通过调节肥厚相关基因参与抗心肌肥厚作用^[58]。同年,《科学》(*Science*) 发表论文, 发现心肌特异性 miR-208 在应激反应中对心脏重构、心肌肥厚及纤维化起着重要作用^[59]。随后, 又发现另一个心肌特异性的 miRNA——miR-499^[60]。2024 年, 诺贝尔生理学或医学奖授予科学家维克托·安布罗斯 (Victor Ambros) 和加里·鲁夫昆 (Gary Ruvkun), 表彰他们发现了 miRNA 及其在转录后基因调控中的作用, miRNA 揭示了一种新的基因调控原理, 这一原理对于多细胞生物来说至关重要。关于药物对 miRNA 表达的调节, 研究发现尼古丁可抑制 miR-133 和 miR-590 的表达而诱发心房颤动^[61]; 丹参酮 (tanshinone) II A 能够通过抑制 miR-1 表达而保护心脏免受猝死的威胁^[62]; 普萘洛尔可通过下调 miR-1 减轻心肌梗死损伤^[63]; 同样, 用于治疗稳定型心绞痛的伊伐布雷定 (ivabradine) 也可通过调节 miR-1 和 miR-133 来保护心肌^[64]。循环中 miRNA 可作为疾病诊断/预后标志物。有研究发现血浆 miR-1 水平升高可作为急性心肌梗死的生物标志物^[65]; 心肌特异性 miR-208a、miR-208b 和 miR-499-5p 是冠心病发生的有效标志物^[66, 67]。

目前, miRNA 的研究已进入应用研发阶段。miRNA 干扰技术 (miRNA interference, miRNAi) 包括 miRNA 功能增强技术和 miRNA 功能抑制技术, 已广泛应用于 miRNA 的基础研究, 成为 miRNA 相关药物研发不可或缺的策略和途径。从 2008 年至今, 已有近 20 个基于 miRNA 的新药进入了实质性的研发阶段, 其中有的处于临床前研发阶段, 有的则已经进入临床试验^[68, 69], 尤其是用于抗丙型肝炎病毒的锁核苷酸 miR-122 反义抑制物 miravirsen, 目前已经进入 II a 期临床试验; 治疗原发性肝癌的 miR-34 类似物也已于 2013 年进入 I 期临床试验。在心脏领域, 临床前试验验证了 LNA-antimiR-208 (代号 MGN-9103) 对心脏的保护作用, 而且 LNA-antimiR-208 还对心脏代谢性疾病有治疗作用。此外, LNA-antimiR-33 的功效也得到了验证, 抑制 miR-33 有望进入 I 期临床试验, 未来可能用于治疗动脉粥样硬化^[70]。基于 miRNA 的新药研发将为心脑血管疾病防治提供新疗法。

miRNA 研究不断取得突破进展, 其研究成果更是获得诺贝尔生理学或医学奖的肯定^[71], 这必将极大地推动人们对 miRNA 的研究热情, 并且对 miRNA 认知产生更深远的影响。

七、氧化/硝化应激与心脑血管药理学研究前沿

在持续性的内源性或外源性危险因素刺激下,生物体内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)与活性氮(reactive nitrogen species, RNS)持续增加,导致氧化系统和抗氧化系统的平衡失调,引起机体的蛋白、脂质、核酸等遭受氧化/硝化应激损伤,触发心脑血管疾病^[72]。这些活性物质主要由细胞内和细胞外的 NAD(P)H 氧化酶、线粒体内的氧化酶、黄嘌呤氧化酶、脱偶联一氧化氮合酶、脂加氧酶、环加氧酶、髓过氧化物酶等酶活化产生,或者由金属如铁和铜等非酶通路激活产生^[73]。

氧化/硝化应激可直接引起细胞膜脂质过氧化、细胞内蛋白质和酶类变性、核酸 DNA 损伤等,最终导致细胞死亡、组织损伤;此外,ROS 和 RNS 还可以作为重要的细胞内信使,对钙离子信号传递、蛋白质磷酸化过程及转录因子等均有不同的作用,通过活化众多信号转导通路,间接导致组织损伤^[74]。

氧化/硝化应激是心血管疾病发生发展的重要病理生理学基础。氧化/硝化应激主要通过氧化低密度脂蛋白作用、促进局部炎症反应、诱导血管相关基因的改变和参与影响信号转导途径等多方面参与动脉粥样硬化的发生发展过程^[75]。自由基生成增多和细胞内钙超载是心肌缺血再灌注损伤的主要机制。而且体内外试验结果表明,无论是心血管活性物质还是压力超负荷诱导的心肌肥厚都涉及氧化还原信号通路的活化^[76]。近年来研究显示,高血压时氧化应激明显增强,而运用抗氧化剂或抑制 NAD(P)H 氧化酶生成 ROS 的药物治疗时可降低甚至防止高血压模型血压的升高,表明氧化应激与高血压密切相关^[77]。研究表明,在急性和慢性心力衰竭动物模型及心力衰竭患者中都有心肌细胞 ROS/RNS 过量生成,可以氧化/硝化修饰参与兴奋-收缩偶联的蛋白质,导致能量代谢障碍,加速心脏重塑和心肌功能障碍^[78]。

氧化/硝化应激与众多中枢神经系统疾病相关,如缺血性脑病、血管性痴呆等。其通过多条途径介导神经血管单元损伤,包括直接的细胞成分损伤、血脑屏障破坏、炎症反应及细胞信号转导途径的激活等。氧化/硝化应激参与了缺血性脑血管病由病理始动直至预后恢复的整个病理过程,与炎症反应的交互作用导致血管内皮损伤,激活脑缺血后线粒体损伤通路,参与兴奋性氨基酸诱发的细胞凋亡损伤级联反应等^[79,80]。此外,氧化应激可使神经元 NO 产生增多,进一步生成 ONOO⁻损伤神经元,从而导致认知功能障碍^[81]。

氧化/硝化应激在各种心脑血管疾病中发挥了重要作用,因此以氧化/硝化应激及其相关信号通路为靶标的治疗策略,为防治心脑血管疾病提供了新的思路。在后续基础及临床研究中尚有一些关键性科学问题需要解决,如氧化/硝化应激在不同心脑血管疾病病理过程中激活的各类特异性分子事件;氧化/硝化应激引起病理损伤区域各细胞组分间复杂内在偶联规律等。期望通过对复杂信号转导网络的深入解析,包括抗氧化/硝化应激在内的多靶标联合干预,为临床治疗心脑血管疾病提供重要解决方案^[82]。

八、远端缺血适应与心脑血管药理学研究前沿

德国哲学家 Friedrich Nietzsche 有句名言“Whatever does not kill me makes me stronger”(“凡杀不死我的,终将使我更强大”)。在心脑血管缺血再灌注损伤研究中发现,低“剂量”、

亚细胞致死的缺血再灌注反而能够使心脑等器官表现出缺血再灌注耐受,即缺血适应(ischemic conditioning)效益。基于此,1993年研究者提出远端适应(remote conditioning)的构想,并通过在心脏的不同区域相继进行缺血再灌注证明其构想成立^[83]。时至今日,远端缺血适应(remote ischemic conditioning, RIC)已发展成心脑血管研究领域中的一个庞大分支。远端缺血适应被定义为对远端器官(如手臂或腿)的缺血性刺激,可保护远处的重要器官免受更广泛的缺血损伤。根据远端缺血适应和被保护器官发生缺血再灌注的时间关系,远端缺血适应被分类为缺血预适应(ischemic pre-conditioning, IPrC)、缺血中适应(ischemic per-conditioning, IPeC)、缺血后适应(ischemic post-conditioning, IPoC)^[84]。

远端缺血适应由最初的侵入性操作发展为今日的非侵入性操作,利用充气袖带在四肢充放气阻断/开放血液流通,使得远端缺血适应临床转化更具有可行性。较之药物等治疗手段,远端缺血适应在心脑血管疾病治疗中具有更为廉价、操作门槛低、内源性保护、副作用小等多种优势。目前远端缺血适应研究已在小、中、大型动物模型中开展,且均有阳性结果产生。心血管方面,2007年《柳叶刀》(*Lancet*)杂志报道,冠状动脉旁路移植术(冠状动脉搭桥术)前利用充气袖带给予右臂3轮5min缺血—5min再灌注循环预适应,与对照组相比,术后6h、12h、24h、48h血清中肌钙蛋白T浓度均显著降低,而有证据表明血清中肌钙蛋白T升高与预后差呈正相关^[85]。2013年《柳叶刀》杂志报道,对329例患者的研究发现,上肢远端缺血适应可以降低血清中肌钙蛋白浓度,改善短期预后(全因死亡率、主要不良心脏事件和脑血管事件)^[86]。然而,远端缺血预适应的Ⅱ期临床试验CRIPES、Ⅲ期临床试验RIPHeart和ERICCA均未得出阳性结果^[87, 88]。临床试验失败的原因是多方面的,并发症、药物、麻醉均能影响适应效果,对远端缺血预适应的深层机制挖掘和临床试验方案的优化是未来工作的重中之重。脑血管方面,单中心临床研究发现,远端缺血适应对急性脑梗死、动脉狭窄、小血管病均有效果^[89-91]。随着远端缺血预适应(RIPC)研究的不断深入和临床应用及推广,国内外学者均研发了不同类型的RIPC自动化治疗设备,从而保证了RIPC治疗的标准化、一致性和便捷性,此类设备的出现也进一步拓宽了RIPC的研究和应用领域。远端缺血适应对慢性脑缺血损伤的保护研究在2017年已作为我国“十三五”重点研发项目立项,并且,2021年我国出台了《远隔缺血适应防治缺血性脑血管病中国专家共识》,结合我国脑血管病防治特点,给出了针对不同类型缺血性脑血管病的预适应临床应用指导性建议^[92]。远端缺血调节作为一种创新的脑卒中治疗方法具有巨大的潜力。

远端缺血适应的深层机制是其临床转化的根基。虽然关于远端缺血适应的研究众多,但目前其作用机制仍不十分清晰,被认可的有体液途径、神经途径、免疫途径和缺血耐受相关分子^[93-95]。目前已发现与远端缺血适应有关的分子途径有很多,由于生命活动本身的复杂性,这些途径相互影响,共同参与作用,且在不同适应情况下参与比重不同,这些情况需在未来研究中加以考虑。

九、炎症与心脑血管药理学的研究前沿

心脑血管疾病已成为全世界人群的主要死因。近40年来,针对心脑血管疾病的发病机制、药物研发和治疗手段(如介入治疗)等方面的研究均取得了很大进展,但心脑血管