

洋地黄的药理 及其临床应用

YANGDIHUANGDEYAO LIJIDILINCHUANGYINGYONG

吉林人民出版社

洋地黄的药理及其临床应用

陈尔昌 编著

*

吉林人民出版社出版

吉林省新华书店发行

通辽新华印刷厂印刷

*

787×1092毫米 32开本 $8\frac{5}{8}$ 印张 187,000字

1979年7月第1版 1979年7月第1次印刷

印数：1—27,900册

书号：14091·62 定价：0.60元

引 言

本文所称洋地黄系指广义的强心甙而言，即指任何一种对心脏具有典型正性肌力作用和电生理效应的类固醇或类固醇糖甙化合物。目前已知含强心甙的化合物有 300 多种，绝大多数来自植物；个别来自动物（如蟾酥）。常用制剂是从洋地黄、毒毛旋花、海葱及冰凉花（侧金盏花）等植物中提取的。古代有人曾将含有强心甙植物的提取物作箭毒用。海葱是古代埃及的有名药物，约于公元前1,500年即有记载。侧金盏花最早记载于我国宋朝范成大撰写的《桂海虞衡志》（1175）。我国劳动人民很早以前已将蟾酥引为药用。近代已知蟾酥内含有高浓度的肾上腺素，有收缩粘膜血管的作用，但远在这些化学成分被发现以前，我国已用它为局部止血药。宋朝寇宗奭著《本草衍义》中论及蟾酥能治齿龈出血及牙痛。以后，日本人石津利作及上远野与作两氏证明它有类似洋地黄的作用。西方国家过去采用蟾蜍皮的粉末治疗水肿，以后渐被洋地黄取代。

洋地黄早于1250年威尔斯的医学书籍中即有记载。1542年 Fuscus 给洋地黄植物命名为“*Digitalis purpurea*”（“紫色的指状花”，也即通称的“紫花洋地黄”），其花的形状酷似指状，色是紫的。在很长时期内，因为不了解其药性，所以滥用于治疗诸如癫痫、皮肤溃疡和创伤等一些无关疾

病。

直到18世纪, William Withering在医治一名老年妇女浮肿病过程中,因当时各种治疗措施无效,而对一种秘方中的洋地黄引起了重视。开初Withering氏仅应用于少许病例,效果并不理想。以后,在给一名英国贵族治疗浮肿时,又作了一次尝试,终于获得了杰出的成就。Withering氏根据其十年间应用洋地黄的经验,于1785年发表了《洋地黄和其治疗用途》("An Account of the Foxglove and some of it's Medical use")的著名论文。文中对水肿及其它疾病均有具体的描述,注意到了洋地黄的明显利尿作用,但并未把它和该药对心脏作用联系起来,但他已认识到心脏是受影响的。他叙述了洋地黄中毒的某些症状和体征,并警告洋地黄过量的危险性。Withering的工作开创了洋地黄治疗的新纪元。但对这一药物的作用方式还是模糊不清的,还停留在经验范畴内。

无独有偶,在Withering经典著作发表前的二十年,即在我国清乾隆乙酉年(1765),赵学敏在其所著《本草纲目拾遗》中引用了王安采氏药方,提出万年青(近代已从中提取万年青强心甙,证实有洋地黄类作用)可治中满壅胀,黄疸心疼,哮喘咳嗽等。这是我国劳动人民同疾病做斗争的丰富经验的总结,是强心甙应用史上绚丽的一页。

与Withering同时代的Ferriar于1799年首先提出,洋地黄的基本性能是对心脏的作用,而将其利尿作用列于次要地位。Kinglake(1801)指出,用洋地黄后脉搏力量增强。这是第一次认识到洋地黄化的心脏可使心搏量增加。

尽管有Withering的经典著作和其后一些有关文章的发表,但直到十九世纪末,洋地黄还一直被滥用于治疗许多疾

患，且常用中毒量。

二十世纪初，由于 Cushny, Mackenzie, Lewis 等人的工作，才注意到洋地黄是治疗心房纤颤的特效药物。1910年，Wenckebach 强调洋地黄在治疗心律规整的心脏失代偿中的价值，开拓了洋地黄治疗充血性心力衰竭的基础，从而洋地黄类药物被誉之为“心血管疾病治疗剂之王”。

尽管洋地黄的应用历史很长，应用很广（据有些国家统计，其销售量占最常用药物的第四位）。但由于其作用机理复杂，药效作用强，治疗宽度窄（即治疗剂量接近中毒剂量），个体差异性大等等，所以，又是最难驾驭的一类药物。因此，应用得当，确可起到“起死回生”的作用，使垂危病人转危为安。但应用不妥，则反可促使病人中毒甚或死亡。事实上，洋地黄中毒的发生率和死亡率仍一直很高。因此，有些医生在洋地黄类药物面前望而生畏，当病人需用时却不敢给药，贻误治疗时机。亦有少数医生，对药物作用机理和毒副反应缺乏了解，盲目地或刻板地投药，造成病人中毒，而尚不以为然。

近十多年来，随着生物物理、生物化学的进展，同位素标记法、放射自显影技术、放射免疫测定法、电子显微镜等新技术的应用，在洋地黄作用的分子水平和药物动力学等研究上都有很大进展，对传统的“洋地黄化”概念提出了异议。在洋地黄中毒的诊断和治疗上亦开拓了新的局面……总之，基础理论的研究成果已为临床合理用药提供了依据。但是直到今天，在洋地黄的研究领域中，还存在许多问题，有待基础医学和临床医学工作者进一步探索^[1,90,328]。

对于这样重要的药物，国外有过《洋地黄》的专著问世。而国内尚无该类书籍出版。为了满足临床医师医疗工作中的

迫切需要，作者参阅了国内外有关洋地黄的代表性文献，并结合自身工作经验从基础理论到临床应用，进行了系统全面的阐述，并着重介绍了最新成就和进展。对于文献中的不同见解，则尽可能参照有关材料和个人体会加以说明，以便于读者取舍。

本书内容上照顾到了普及与提高的需要。可供内、外、妇、儿科医师和赤脚医生临诊参考之用。并可供医药院校高年级学生、心脏病科研究生以及药学工作者参考阅读。

在编写过程中，得到了吉林医大各级领导的关怀、鼓励和支持，同志们热情帮助，使本书能预期写成，谨作为向全国科学大会的献礼。

由于作者水平有限，时间仓促，不当之处在所难免，希望同志们批评指正。

编 者

目 录

引 言

第一章 心肌超微结构及其收缩过程	(1)
一、心脏功能的一般概况	(1)
二、正常心肌结构	(3)
三、心肌的收缩过程	(8)
(一)心肌细胞的生物电现象	(8)
(二)兴奋——收缩偶联	(17)
第二章 洋地黄的药理作用	(22)
一、对心脏的作用	(22)
(一)正性收缩能作用	(22)
(二)洋地黄对心肌电生理特性的影响	(33)
二、对植物神经系统的效应	(43)
三、对血管的作用	(45)
四、对肾脏的作用	(49)
第三章 强心甙来源、结构与活性的相互关系	(51)
第四章 药物动力学和生物利用度	(58)
第五章 洋地黄的制剂选择和给药方法	(65)
一、临床采用的制剂	(65)
(一)洋地黄	(65)
(二)洋地黄毒甙	(67)
(三)地高辛	(68)
(四)西地兰(毛花甙丙)	(69)
(五)毒毛旋花子甙K(毒毛甙K)	(69)
(六)毒毛旋花子甙G(哇巴因)	(70)

(七)强心灵(黄夹甙)	(70)
(八)冰凉花(福寿草, 侧金盏花).....	(71)
(九)铃兰毒甙	(72)
二、制剂的选择.....	(72)
三、给药方法.....	(74)
(一)洋地黄化的概念	(74)
(二)全效量	(76)
(三)维持量	(77)
(四)“每日维持量疗法”	(79)
第六章 应用洋地黄的注意事项.....	(84)
第七章 洋地黄的治疗指征.....	(92)
一、充血性心力衰竭	(92)
二、室上性快速型心律失常	(94)
三、洋地黄的禁忌症	(96)
四、在若干病变及特殊情况下的应用问题	(97)
(一)二尖瓣狭窄	(97)
(二)室性心律失常.....	(97)
(三)预激综合征	(98)
(四)房室传导阻滞.....	(99)
(五)病态窦房结综合症	(101)
(六)心肌病	(101)
(七)克山病	(102)
(八)急性心肌梗塞.....	(103)
(九)心绞痛	(113)
(十)高血压性心脏病	(114)
(十一)肺源性心脏病	(114)
(十二)休克	(116)
(十三)预防性用药.....	(117)
(十四)洋地黄与电击复律	(119)

第八章 洋地黄中毒的表现.....	(123)
一、洋地黄中毒的机理	(123)
二、洋地黄中毒的发生率	(124)
三、洋地黄中毒的临床表现	(124)
(一)一般毒性反应.....	(126)
(二)心脏毒性反应.....	(128)
(三)心脏正常的病人发生洋地黄中毒.....	(137)
四、洋地黄中毒的心肌形态学改变.....	(140)
第九章 洋地黄中毒的诊断.....	(142)
一、判定洋地黄中毒的有关试验.....	(143)
(一)刺激迷走神经的方法.....	(143)
(二)快速洋地黄激发试验.....	(144)
(三)钾盐治疗试验.....	(145)
二、实验室检查.....	(146)
(一)血浆或血清中强心甙浓度的测定.....	(146)
(二)强心甙血浆(或血清)浓度与临床联系	(154)
(三)唾液电解质的测定	(158)
第十章 洋地黄中毒的治疗.....	(161)
一、钾盐	(165)
二、苯妥英钠	(166)
三、利多卡因	(169)
四、慢心律	(170)
五、普鲁卡因酰胺和奎尼丁	(172)
六、 β 受体阻滞剂	(172)
七、溴苄胺	(174)
八、酚妥拉明	(175)
九、胰高糖素	(175)
十、茚满丙二胺.....	(176)
十一、Diphenidol	(177)

十二、利眠宁	(177)
十三、阿托品	(178)
十四、消胆胺	(178)
十五、依地酸钠.....	(179)
十六、内酯	(180)
十七、镁	(180)
十八、生脉散	(182)
十九、高张碳酸氢钠和氯化钠	(182)
二十、腹膜透析.....	(182)
二十一、心脏复律和电起搏.....	(183)
二十二、洋地黄特异性抗体.....	(185)
第十一章 我国强心甙研制的状况.....	(187)
一、冰凉花(福寿草)	(187)
二、黄夹甙	(194)
三、海杧果甙	(197)
四、羊角拗甙	(198)
五、罗布麻	(200)
六、北五加皮.....	(201)
七、牛角瓜甙	(201)
八、铃兰毒甙.....	(202)
九、万年青	(204)
十、须瓣开口箭	(205)
十一、蟾酥	(206)
十二、附子	(207)
附录.....	(208)
一、钾与洋地黄.....	(208)
二、洋地黄制剂的生物检定.....	(225)
参考文献.....	(228)

第一章 心肌超微结构 及其收缩过程

一、心脏功能的一般概况

血液循环是在心血管系统内进行的，是机体最重要的生理机能之一。它在完成机体内的物质运输、保证机体组织的新陈代谢、维持机体内环境理化因素相对恒定等方面，起着极其重要的作用。二千年前，祖国医学的经典著作中，就多次提到朴素的循环概念，如“心生血，……在体为脉，在脏为心”；“心者生之本……其充在血脉”；“心之合脉也，其荣色也”；“诸血者，皆属于心……足受血而能步，掌受血而能握，指受血而能摄”；“心主脉”；“经脉流行不止，环周不休”（以上《素问》）。《难经》二十三难也曾说到：“经脉者，行血气，通阴阳，以荣于身者也。……如环无端，转相灌溉”。

一般情况下，当脑组织血流停止5~6分钟，肝及肾缺血10~20分钟，就会发生机能和结构的严重损害，甚至危及生命。而血液循环的中心一环是心脏。

心脏主要由心肌组织和从心肌分化的特殊传导组织所构成。这些组织的主要生理特性有兴奋性、自律性、传导性、不应性和收缩性。前四种性能是以生物电为基础，亦称电生理特性，表现为心脏内兴奋的发生与传布。收缩性是肌组织的特性，以收缩蛋白的作用为基础，表现为心脏的收缩和舒

张，以推动血液循环。从动物种系进化过程中，人的心脏具备了极为良好的适应代偿机能和巨大的储备力。我们可用心排出量作为衡量心脏工作能力的指标。正常人的心排出量，在不同生理状况下可有很大变动。如剧烈运动时，心排出量为安静时的 6~10 倍。心脏在神经、体液调节下适应机体需要而提高心排出量的能力，称“心力储备”。此外，Sarnoff 及其同事对完整心脏本身所具有的显著适应变化情况的能力（这种能力不受神经支配），称为“顺势调节反应”（Homeometric response）〔329〕。

心排出量，主要取决于心肌收缩力、静脉回流量和心跳频率。

心肌收缩力 心肌收缩力是决定每搏心输出量的主要因素。从跳动心脏的高速电影中显示心室各部分并非同时收缩。两心室流入道的收缩先于流出道，这就产生了心室收缩时的一种蠕动作用（Peristaltic action），明显提高了心室的机械效能，以利于驱动血液射入主动脉和肺动脉〔329〕。但应注意的是，每次收缩时两心室并未将其容纳的血液全部射入动脉。通常每次收缩终了时，心室内尚有 100 毫升或更多的“余血”。故当心肌收缩力增强时，随着每搏心输出量的增加，则“余血”相应减少，心室内血液排空得更趋完全。

心跳频率 每分心排出量是每搏心输出量和心率的乘积。如果每搏输出量不变，则每分心排出量在一定限度内随心率增加而增加。但心率过速，则由于每次心舒期心室充盈不足，而使每搏输出量减少。倘若每分钟射血次数的增多不足以补偿每搏输出量的减少，则心排出量反而减少、动脉血压下降，导致循环衰竭。人体保持有效输出量的最高心率约为

180次/分。反之,若心动过缓,即便每搏输出量可能增加,但因心率过低,心排出量也将大大减少,导致阿一斯氏综合征。

Mozes氏对人的心脏有过风趣而又形象的描绘。他说:

“你的心脏比你可想像的还要强劲和有力,它产生的能量几乎令人难以置信。倘若把心脏一小时所产生的能量加以利用,那么这一能量可把150磅体重的人从地面抬举到三层楼的屋顶上。若将心脏70年间所用的力使于一瞬间,则可将战舰抬出水面14英尺”〔2〕。

二、正常心肌结构

心肌细胞(心肌纤维)呈圆柱形、有分支,并相互连接成网。过去认为它是一种合胞体,现由电镜观察证明,它具有单个细胞结构。心肌纤维的直径平均约为 12μ (固定标本)。其最表层为一层薄膜,叫细胞膜(肌膜),与肌纤维方向垂直的为闰盘。现证明闰盘即心肌细胞的境界。细胞核为卵圆形,位于细胞的中央。每个细胞通常只有一个核,但偶尔也有两个核。细胞浆(肌浆)中含有许多肌原纤维以及线粒体、溶酶体、高尔基体等等。

肌膜(肉膜Sarcolemma) 由外层基底膜与内层浆膜构成。基底膜厚约 $500\text{\AA}$,为一层电子密度较低的细丝状物质,含粘多糖成分。近年来对基底膜的功能引起了广泛的注意。由于它含有大量的负电荷,使基底膜具有选择性地结聚大量正离子(包括 Ca^{+})的能力〔331〕。浆膜厚约 $60\sim 90\text{\AA}$,具有酶活性,能选择性地透过某些离子,浆膜与细胞浆相连接。基底膜与浆膜之间有 $100\sim 200\text{\AA}$ 的透明带。在Z线处,肌膜呈凹陷嵌入细胞内部(图1-1)形成横管系统〔439〕。

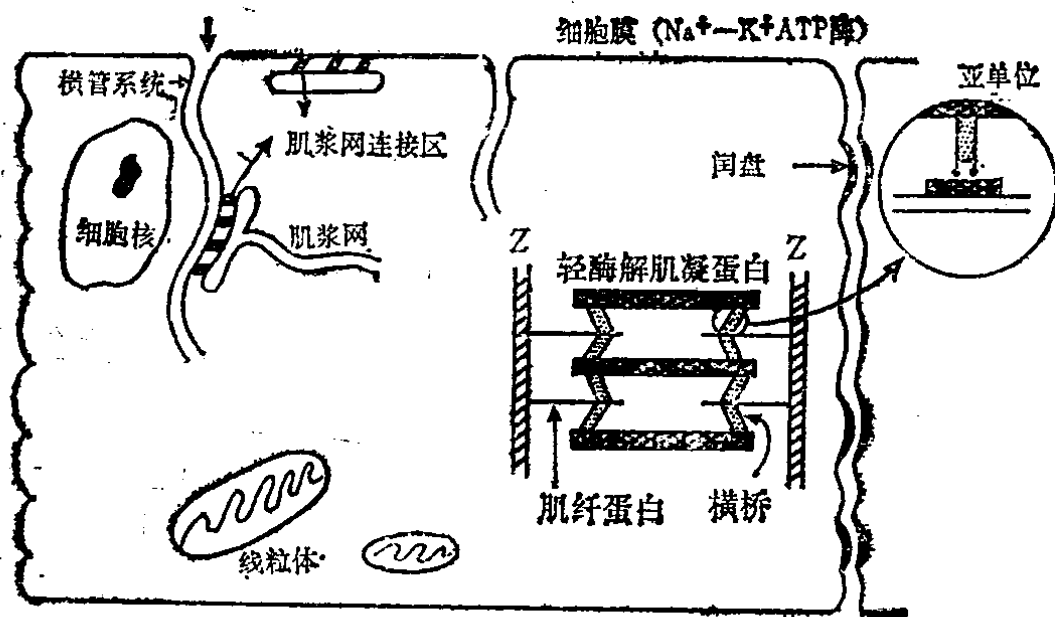


图1-1 心肌细胞图解

↓ 示肌膜呈凹陷嵌入细胞内部,形成横管系统

横管系统* (T系统 Transverse system) 与细胞外液相通, 其内充填与细胞外环境同样离子浓度的液体, 与收缩蛋白密切接触^[10]。

T系统的功能, 由形态学研究中可得出以下的推论: 首先, 这些小管的嵌入使细胞单位容积中可利用的表面积大量增加, 有利于加速去极化电流的扩布传导、细胞内外离子的交换、信息的传递和对细胞外底物的摄取。其次, 表面积的扩大有利于各种酶的植入, 有利于将物质积聚到含粘多糖的基底膜上^[331]。某些强心药物就是通过T系统进入细胞而迅速发挥作用的。

肌浆网 (Sarcoplasmic reticulum) 亦即肌管网 (Sa-

*横管系统曾被认为是肌浆网的一部分^[20,435]。但目前认为它是肌膜嵌入的一个独立系统, 不属于肌浆网^[436,439]。

rcotubular network)又称纵管系统(Longitudinal tubular system), 为细胞内一些弯曲而复杂的管道, 围绕着

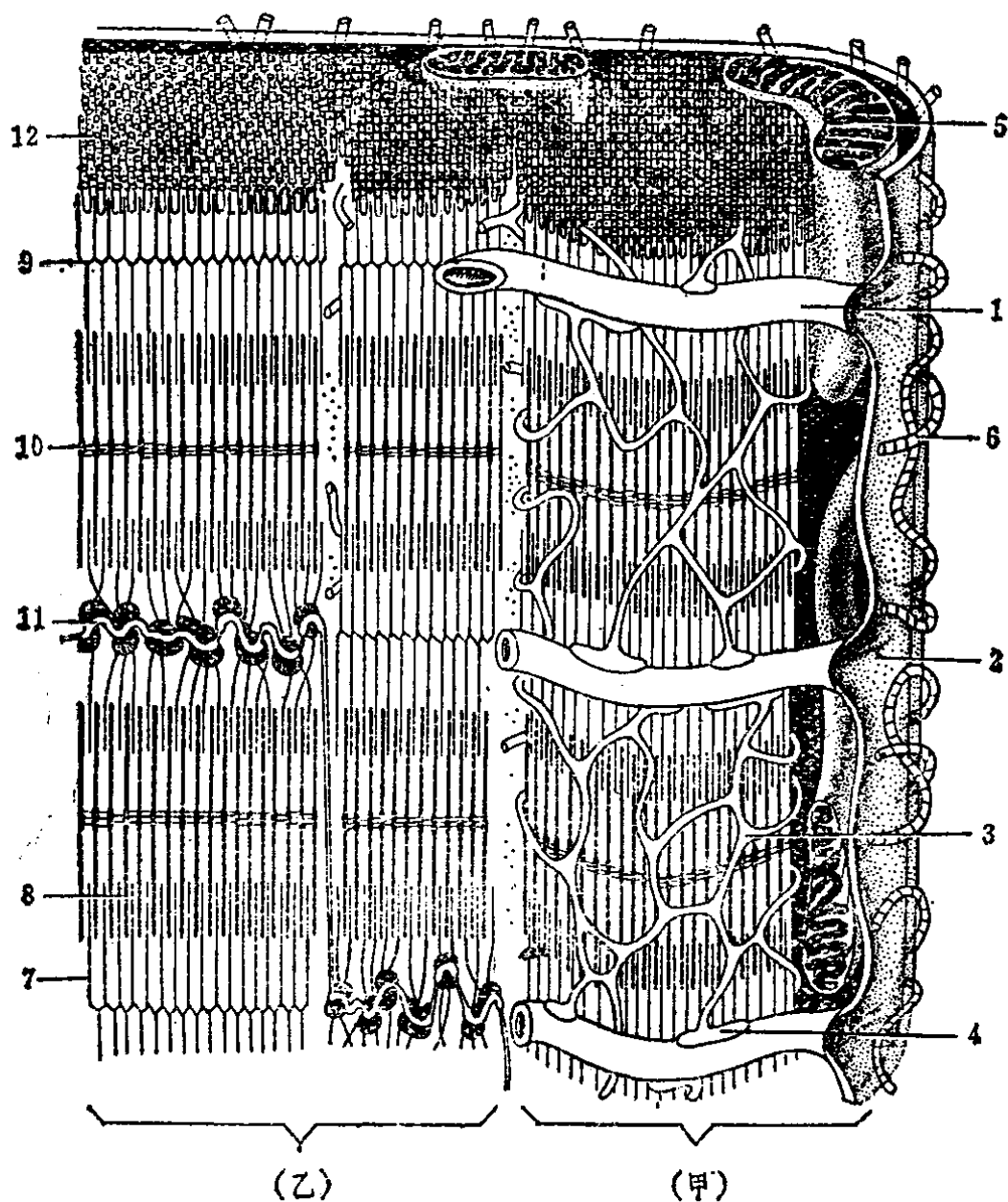


图1-2 心肌纤维膜系统结构示意图
(甲)显示膜系统的结构; (乙)显示肌原纤维结构

- 1.横管系统 2.肌纤维膜 3.肌浆网 4.肌浆网终池 5.线粒体
6.结缔组织纤维 7.肌纤蛋白 8.肌凝蛋白 9.Z 线 10.中板 11.闰盘
12.肌丝束(肌原纤维)

肌原纤维，是一种特殊类型的滑面内质网，其内腔与细胞外间隙隔开，末端膨大处形成终池(Terminal cisterna)，为细胞摄取、贮藏和释放钙的重要场所，又称钙池。肌浆网和横管互不相通，但有紧密接触。根据 Page 等的形态测量，心肌细胞的肌浆网最低估计占细胞容积的 $3.5 \pm .02\%$ ，而横管系统仅占细胞容积的 $1.0 \pm 0.1\%$ 〔439〕。诚然，形态测量是在固定标本中获得的，可能有误差。若以重量表示，则肌浆网约为6.8毫克/克心肌湿重。〔331〕

闰盘(Intercalated disk) 在电镜下可见到胞浆(Cytoplasm)和细胞膜共同组成的特殊结构区域，是相邻两个细胞终端连接处的标记，也即细胞间的界限。该处电阻小，有利于去极化电流通过闰盘而在细胞间扩布，对协调心肌收缩起很重要的作用，使心肌细胞成为机能性合胞体(functional syncytium)〔3,7〕。图1—2为心肌纤维膜系统结构示意图〔3,4〕。

线粒体 位于肌原纤维之间，是心肌细胞能量代谢的中心。心肌线粒体为一个杆状体，长约 $1-2\mu$ ，宽 0.5μ ，由二层膜包绕。内膜有很多突起或折叠，伸入到线粒体基质，形成线粒体脊(Cristae)。心肌细胞的线粒体脊大而多，它含有生物氧化的各种酶系统，三羧循环、氧化磷酸化等全都在线粒体内进行。只有糖的酵解过程在肌浆中进行。许多资料还证明，心肌线粒体在调节细胞浆的 Ca^{++} 浓度方面也起重要作用〔11〕。

肌原纤维 为心肌的收缩结构，位于肌浆中。每个心肌细胞(心肌纤维)内有许多(约300~700根)肌原纤维。它们具有横纹结构。光学显微镜下，这些横纹主要由折光系数较高的暗带(A带)和折光系数较低的明带(I带)互相交替排列而成。肌原纤维被Z线横截为若干肌节(Sarcomere)。肌

节是心肌收缩的基本单位。两端以Z线为界,其两侧是I带,中间是A带。A带两侧区较暗称S带,中间区较明亮,叫H带, H带正中600~700 Å的暗窄线叫M线。图 1-3 是一个肌节的图解;图 1-4 表示参与收缩的收缩蛋白和调解蛋白及亚单位的图解。

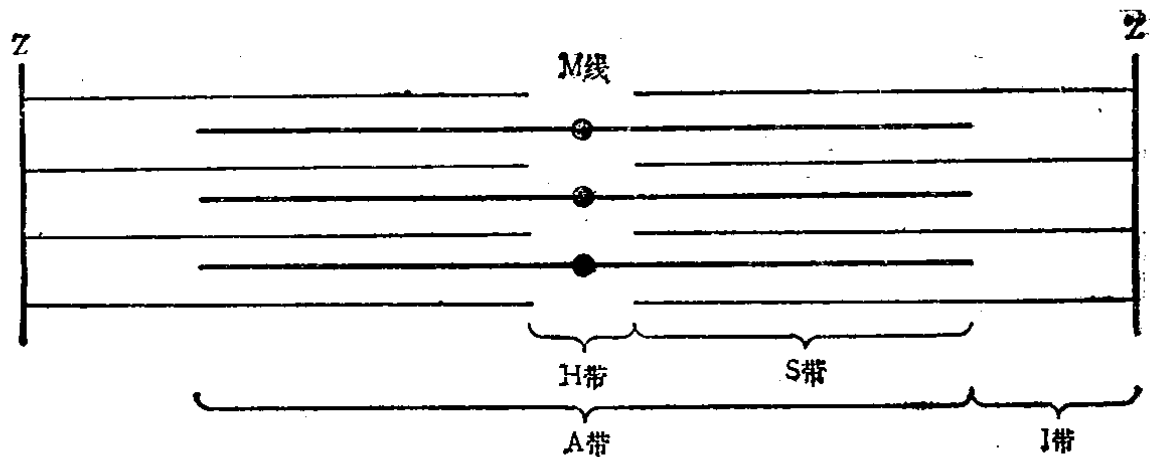


图 1-3 一个肌节的图解

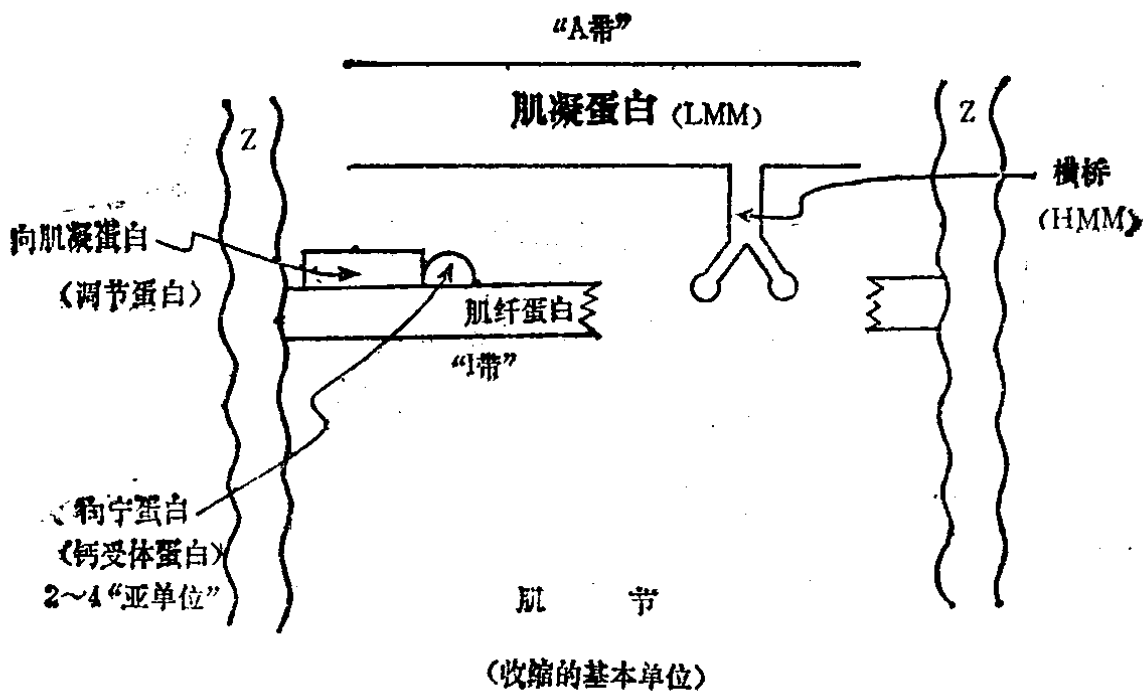


图 1-4 参与收缩的收缩蛋白和调节蛋白及亚单位的图解