

钙拮抗剂 的临床应用

王礼振 李莲桂 朱彭鸾 编

中国医药科技出版社

钙拮抗剂的临床应用

王礼振 李莲桂 朱彭鸾 编

中国医药科技出版社

钙拮抗剂的临床应用

王礼振 李莲桂 朱彭鸾 编

*

中国医药科技出版社 出版

(北京西直门外北礼士路甲38号)

河北保定市振兴包装印刷厂 印刷

新华书店北京发行所 发行

*

开本 $787 \times 1092 \text{mm}^{1/32}$ 印张 $3 \frac{7}{8}$

字数 83 千字 印数 1—7 000

1988年6月第1版 1988年6月第1次印刷

ISBN 7-5067-0012-3/R · 0013

科技新书目: 173-141

定价: 1.30元

前 言

近年来,钙拮抗剂的药理学和临床应用研究受到世界各国普遍重视,并已取得重大进展,因目前还没有这方面的专著,为满足广大医务工作者的需要,我们根据国内外最新资料,结合个人点滴体会,编成此书,抛砖引玉,期望对钙拮抗剂的临床应用研究有所促进。因水平所限,力不从心,望读者指教。

本书共19章,着重临床应用。第一编钙拮抗剂的药理学,简单介绍钙拮抗剂的作用机制、分类、药理作用和药 物 动 力 学,共5章。第二编钙拮抗剂的临床应用,介绍其在心血管系统、呼吸系统、消化系统等方面的临床应用情况和常用钙拮抗剂的副作用及应用注意事项,共14章。因钙拮抗剂的研究正在飞速发展,希望本书的某些观点和结论,随着临床研究的开展,不断获得更新。

本书初稿承蒙河北医学院都本洁教授审阅指导,特此致谢。

编 者

1986.10

目 录

第一编 钙拮抗剂的药理学	(1)
第一章 绪论.....	(1)
第二章 钙拮抗剂的作用机制.....	(3)
第三章 钙拮抗剂的结构和分类.....	(13)
第四章 钙拮抗剂的药理作用.....	(19)
第五章 钙拮抗剂的药物动力学.....	(25)
第二编 钙拮抗剂的临床应用	(34)
第六章 心绞痛.....	(34)
第七章 高血压和动脉硬化.....	(41)
第八章 心律失常.....	(56)
第九章 充血性心力衰竭.....	(67)
第十章 原发性心肌病.....	(70)
第十一章 急性心肌梗塞和心脏手术.....	(75)
第十二章 急性脑血管疾病.....	(80)
第十三章 雷诺氏病.....	(85)
第十四章 原发性肺动脉高压.....	(88)
第十五章 支气管哮喘.....	(90)
第十六章 食管贲门失弛缓症.....	(92)
第十七章 餐后迟发综合征和功能性低血糖症.....	(93)
第十八章 钙拮抗剂与抗癌药物联合应用.....	(95)
第十九章 常用钙拮抗剂的副作用及临床应用注意 事项.....	(99)

0106573-88/11/29 - 1.30元

第一编

钙拮抗剂的药理学

第一章 绪 论

1960年, Lindener发现, 将冠状动脉扩张药双苯丙胺 (pr-enylamine) 加入狗心肺制备标本的灌流液可抑制心脏做功。不久, Hass和 Härtfelder 报告, 另一个冠状动脉扩张药异搏停 (verapamil), 对猫和兔的离体心肌标本具有负性肌力作用。当时, 这两种药物都是新出现的冠状动脉扩张药, 它们所表现的心肌抑制作用显然不同于典型的冠状动脉扩张药。典型冠状动脉扩张药硝酸甘油和罂粟碱都是强有力的平滑肌松弛剂, 但没有心肌抑制作用。因为双苯丙胺和异搏停具有负性变力性作用和负性变时性作用, 这些作用与儿茶酚胺的作用恰恰相反。所以当时认为这两种新药可能是肾上腺素能阻滞剂。1967年, Fleckenstein等认识到双苯丙胺和异搏停的作用不同于 β 受体阻滞剂, 他们发现, 这两种药虽然抑制心肌收缩力, 但不改变单向动作电位的高度和形状, 认为它们是兴奋-收缩偶联脱结合剂, 其作用机制是抑制钙离子 (Ca^{++}) 进入心肌细胞, 将之命名为钙拮抗剂 (Ca^{++} -antagonists)。此后, 很多学者便将能够抵消钙的作用, 并因而对心肌产生负性变力性作用的物质称作钙拮抗剂。根据这个定义, 先后发现了多种

结构完全不同的钙拮抗剂。1970年, Fleckenstein指出, 钙拮抗剂的作用是可逆性地封闭存在哺乳动物心肌细胞膜上的特异性钙通道。

上述关于钙拮抗剂的定义中, 对于这类药物的作用方式没有明确说明。所谓拮抗剂, 应有其相应的受体, 应能找到相应受体的促进剂, 拮抗剂和促进剂之间应有相应的关系。这些在钙拮抗剂的定义中均未阐明。因此, 最近有些学者又不主张应用钙拮抗剂这一名称, 而主张应用慢通道抑制剂 (slow channel inhibitors) 或钙入口阻滞剂 (calcium entry blockers) 等名称。但因这类药物并不能完全阻止 Ca^{++} 进入细胞内, 而且通过慢通道的离子也不完全是 Ca^{++} , 也可有一定数量的钠离子(Na^+)。如异搏停就能抑制该通道对 Na^+ 的运转能力(Kass和Tsien, 1975)。所以, 后两个名称也不一定合适。本书仍采用前一名称。

钙拮抗剂的出现为心血管疾病的治疗开辟了一个新的领域。钙拮抗剂在治疗心绞痛, 高血压和心律失常方面已经成为不可缺少的武器, 对其他多种内科疾病的治疗也取得了很大成绩。1980年, Henry概括了钙拮抗剂在治疗心血管疾病方面的10种用途: (1) 血管痉挛性心绞痛(变异型心绞痛); (2) 各种类型的心绞痛; (3) 心律失常; (4) 高血压; (5) 左心室衰竭(血管扩张疗法); (6) 急性心肌梗塞; (7) 保护心脏(心脏手术); (8) 心肌病; (9) 脑血管痉挛; (10) 其他血管痉挛综合征^[1]。现在, 关于钙拮抗剂的临床应用研究几乎深入到内科的各个系统, 在治疗哮喘、食管贲门失弛缓症、餐后迟发综合征等方面已经取得了初步成效。作为一位内科医生, 特别是心血管科医生, 必须了解钙拮抗剂的药理作用及临床应用知识。

第二章 钙拮抗剂的作用机制

有关的电生理学概念

为便于讨论钙拮抗剂如何选择性地阻断细胞膜上的钙通道，需要介绍几个有关的电生理学概念。

以心肌细胞为例。每一心肌细胞都有一层浆膜，细胞内各种离子的浓度与细胞周围组织间液大有不同。这些离子梯度是心肌细胞静息和活动时浆膜内外电位差的基础。

静息时，心肌细胞处于极化状态，细胞内较细胞外负60~90毫伏，这种静息电位的基础是细胞内外钾分布不均。细胞内的钾浓度远高于细胞外。因此，在浓度梯度作用下，钾离子从细胞内向细胞外扩散，细胞内则留下未配对的负电荷。细胞内部的负电性同浓度梯度的推动力相平衡，形成静息电位。因细胞膜对钠钙等离子通透性很低，虽然细胞外的钠离子和钙离子浓度高于细胞内，但静息状态下不能依靠浓度梯度内流。细胞从静息状态到激活状态首先从去极化开始，去极化到阈值时，发生一系列复杂变化，形成动作电位。动作电位的起始，钠通透性增高，因而钠离子在浓度梯度和电位梯度的推动下进入细胞内，细胞内的极化状态迅速消除并逆转。这便是动作电位的超射相（0相）。钠电流激发去极化，故又激活多种离子电流，包括外向电流和内向电流。在浦氏纤维动作电位升支终止后，立即有短暂的氯电流。这是一个外向电流。在低速驱动的浦氏纤维上，动作电位升支后常见一切迹（1相），就是氯电

流造成的。此后的平台相(2相)则主要是因为内向钙电流的出现。缓慢的内向钙电流(也包括较小的缓慢内向钠电流)使平台相得以持续,而同时出现的外向钾电流使平台相趋于终止。最后,由于内向电流减弱和外向电流增强使平台相过渡到快速复极相(3相)。产生动作电位所需的离子通量,与有关离子的细胞内浓度相比是相当小的。因此,单一动作电位并不引起离子浓度的可测性变化。但如果这些离子不回到原来的环境中去,则离子浓度最终肯定要发生变化。因此,兴奋后的恢复,则涉及上述离子的反方向运动。这要靠消耗代谢能来完成。

以上提到,在静息状态下,细胞膜对钠、钙等离子的通透性很小,那么在动作电位期间这些离子通过怎样的机制进入细胞内呢?研究认为,心肌细胞的细胞膜上具有若干离子通道(ionic channels)也称水孔(aquaporins),离子可以通过这些孔道进出肌细胞浆膜。离子通道的开放以全或无的形式出现,即:或完全开放,或完全关闭。这些通道的开放或关闭是由通道结构的变化控制的。通道结构的变化称作闸门机制(gating mechanisms)当闸门结构(一些大分子)负有电荷时,它的变化便能产生微小的非离子电流,称作闸门电流(gating currents)。闸门机制对细胞膜上的电场和化学动因(如神经传递介质和药物)是敏感的。离子通道主要有两种类型,即电压依赖性通道和受体依赖性通道。动作电位的超射相归因于快速钠通道的短暂性开放,而平台相归因于慢通道的开放。通过慢通道的电流主要是钙离子携带的,但在某些特殊细胞也有钠离子的参与。某些正常心脏组织(窦房结和房室结的心肌细胞)和部分除极的具有收缩功能的心肌细胞,其动作电位没有快速超射相,它们的除极主要通过慢通道(“慢反应”)。

Coraboeut提出,快通道和慢通道分别由位于通道上的两种不同闸门机制控制(Hodgkin-Huxley模式)。外闸门起激活作用,内闸门起失活作用。静息状态时,起激活作用的外闸门关闭,起失活作用的内闸门开放。除极开始,外闸门开放(“激活”),内闸门同时处于暂时性开放状态,因而离子得以通过其通道流入细胞内。但随后内闸门便关闭,使离子电流中断(“失活”)。此后有一恢复期,在此期间外闸门关闭而内闸门重新开放。此期又称“失活状态恢复期”(recovery from inactivation)、“再激活期”(reactivation)或“复原期”(restoration)。在恢复期内,重复除极只能引出微小的反应。这一现象被解释为在恢复期内并非所有的内闸门均已重新开放。

在浦顷野纤维内至少可以分出4种不同的除极外向离子电流,但主要是钾(K^+)电流。钾电流有激活闸门控制,但没有独立的失活机制,这一点与快通道和慢通道不同。

支持膜小孔理论的一个主要证据是有些药物可选择性地抑制特异性通道。河豚毒素和局部麻醉剂(如利多卡因)对快通道有抑制作用,而对慢通道无明显影响。但河豚毒素和局部麻醉剂的作用机制有本质区别。有证据表明,河豚毒素和与阳离子有关的化合物的作用机制,是其本身插入快通道的外口,物理性地阻滞通过该通道的离子流。河豚毒素不影响该通道的深部,闸门机构(闸门电流)不变。但局部麻醉剂利多卡因则是从细胞膜的内面阻滞钠通道,限制闸门电荷的移动,减小该电流的动力学参数。这些作用表现为最大除极速率(激活)减小和钠电导(再激活)恢复延缓。但利多卡因对狗的浦顷野纤维并不止一个作用点,而且其作用也可能不限于对快速钠通道。更为特殊的是:该药可增大浦顷野纤维的钾电导。还有一个特

点：局部麻醉剂的作用与刺激速率有关，即在一般安静状态下对钠通道的阻滞作用小，但经过一段快速除极练习过程之后，则显著增大。因为局麻药不是专门作用于快速钠通道，而且河豚毒素和局部麻醉剂都不是单纯通过电生理学机制发挥作用，所以不大可能将这些药物划归“钠拮抗剂”一类

钙拮抗剂的作用机制

一、对钙通道的选择性作用

钙拮抗剂的作用机制主要是选择性地抑制心肌和平滑肌细胞膜上的慢通道，从而阻滞细胞膜对钙离子的转运，使冠状动脉和周围血管扩张。

最先发现能够阻滞缓慢内向钙电流而不影响快速除极的物质是二价金属阳离子。如锰 (Mn^{++})、镍 (Ni^{++})、钴 (Co^{++})。这些物质并不能作为临床药物，但不少研究钙拮抗剂作用机制的论文都提到这些物质，这里作些简单介绍。

这些物质的基本作用机制也是阻滞细胞膜上的慢通道，即阻滞细胞膜上的缓慢内向钙电流。所谓缓慢内向钙电流，是指钙离子携带正电荷经细胞膜上的慢通道进入细胞内。因为这种钙内流增加细胞内的正电荷，故称为生电性(electrogenic)钙内流。钙进入细胞内的方式，除生电性钙内流外，还有电中性(electroneutral)钙内流。电中性钙内流是通过配对交换机制(coupled exchange mechanism)完成的。配对交换机制是2个钠离子与1个钙离子进行交换(Na^+/Ca^{++} 交换)。这种交换是电中性的，进入细胞内的钙离子所携带的电荷与从细胞内交换出的钠离子所携带的电荷正好相等。因此用电生理学方法不能测知。 Na^+/Ca^{++} 交换机制为细胞收缩装置提供活化钙离子起重要作用。钙离子也是金属2价阳离子， Mn^{++} 、 Ni^{++} 、

Co^{++} 等金属2价阳离子可替代位于细胞表面、参与 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ 交换的钙离子，使钙不能交换到细胞内。

近年来发现了一大批能够阻滞慢通道的药物，如硝苯吡啶及其他二氢吡啶类化合物、异搏停和甲氧基异搏停、硫氮革酮、双苯吡乙胺 (bepiridil)。这些药物的基本作用机制是阻滞构成动作电位的经膜内向离子流，主要是通过慢通道的 Ca^{++} 内流。

Kaufmann等应用电压固定法研究硝苯吡啶对猫乳头肌膜电流的影响。药物浓度在 10^{-7}M 至 10^{-5}M 时，不影响快速内向钠电流，但抑制缓慢内向钙电流，并与剂量呈正相关。该药对缓慢内向电流的动力学参数（激活速率和失流速率）无明显影响，也不延长恢复期（慢反应后的不应期）。该药可同时增强后期的外向钾电流。动作电位的频率在6~60次/分时，上述作用不受影响。Kohlhardt和Fleckenstein等的实验研究也证实硝苯吡啶不影响缓慢内向电流的失活速率，也不延长恢复期。这说明硝苯吡啶不具有局部麻醉剂的特性，它可抑制缓慢内向钙电流而不改变慢通道的动力学控制机制（闸门机制）。硝苯吡啶对慢通道的作用类似河豚毒素对快通道的作用，推测硝苯吡啶可抑制某些慢通道的激活，而不影响其时间依赖性闸门机制。

用离体心肌标本研究异搏停和甲氧基异搏停(D600)的生理作用，当动作电位的频率在15次/分时，这两个药的右旋异构体 ($9 \times 10^{-6}\text{M}$) 能抑制单向动作电位的最大上升速率，动作电位的频率在90次/分时，此作用明显增强。相同剂量的右旋异构体对平台相和动作电位的整体形状仅有中等作用。而左旋异构体 ($9 \times 10^{-6}\text{M}$) 以频率相关方式抑制动作电位平台相。这说明异搏停和甲氧基异搏停的右旋异构体有阻滞快通道的活性，而其左旋异构体主要阻滞慢通道。所以，这两个药的消旋

混合物中，右旋异构体主要抑制心肌的兴奋性，而其心肌抑制作用主要由左旋异构体所致。

用电压固定法研究左旋异搏停对离体猫乳头肌的作用表明，该药在 $3 \times 10^{-7} \text{M}$ 和 $2.2 \times 10^{-7} \text{M}$ 时，以频率相关方式抑制缓慢内向电流。同样，消旋甲氧基异搏停($10^{-7} \sim 10^{-6} \text{M}$)也能抑制猫心室肌的缓慢内向电流。延长标本浸置药液的时间，异搏停和甲氧基异搏停的作用均可明显增强，因此，这两种药物的作用与动作电位频率和暴露于含该药物环境的时间呈相关关系。与硝苯吡啶不同的是：异搏停和甲氧基异搏停可改变内向电流的动力学参数，可延缓激活期和恢复期，特别是后者。这一发现对于解释该药终止折返型心动过速的作用有重要意义。

利用电压固定法研究还发现，左旋异搏停和消旋甲氧基异搏停可减弱后期的外向 K^+ 电流。但在个别情况下也可能使外向 K^+ 电流增强。钙拮抗剂对外向电流的作用机制还不清楚。

总之，消旋异搏停和消旋甲氧基异搏停的作用相当复杂：

(1) 其作用是两种具有不同电药学特性的光学异构体的总作用；(2) 其作用强度与动作电位的频率和标本置于该药液内的时间有明显相关关系；(3) 除抑制缓慢内向电流外，还改变动力学参数，影响后期的外向电流和快速内向电流（高浓度时）。在某些方面，异搏停对慢通道的作用类似利多卡因对快通道的作用。异搏停和利多卡因都影响时间相关性闸门机制，并明显延长通道的恢复期（再激活时间）。

硫氮草酮 $2.2 \times 10^{-6} \text{M}$ 可降低狗蒲顷野纤维单向动作电位平台相的高度及缩短动作电位时程，也可降低心室肌动作电位平台相的高度，并以同样倍数抑制心肌收缩力。高浓度($2.2 \times$

10^{-5}M) 可减小单向动作电位的最大上升速率, 说明硫氮萘酮在低浓度时可阻滞慢通道, 但高浓度时可阻滞快通道。

异搏停、硝苯吡啶、硫氮萘酮都能阻滞缓慢内向电流, 并与剂量呈正相关, 但同样浓度时, 对快速钠电流无明显影响。从而确定了这类药物对心肌慢通道的选择性作用。在阻滞慢通道的浓度下, 无论心房、心室、还是蒲顷野纤维, 这些药物对动作电位的超射速度无影响, 对时间相关性不应期也无明显作用。由于这些药物对慢通道的作用, 其结果: (1) 兴奋收缩偶联呈现脱偶联现象, 因此, 心肌等长收缩力减弱。这是此类药物的主要作用之一。(2) 加速动作电位的复极过程。此作用虽然轻微, 但肯定有。这可能是由于这类药物对钾电导的继发性作用所致。

钙拮抗剂对平滑肌的敏感性也很高, 其作用机制是否也是阻滞与膜电位有关的钙通道, 阻滞钙离子进入细胞内呢? Thoren和Haeusler将兔的离体肺动脉置于含有氯化钾 50mM 和氯化钙 ($^{45}\text{CaCl}_2$) 2.2mM 的环境中, 分别加入各种血管扩张剂, 观察它们对 Ca^{++} 进入细胞的抑制作用。一小时后用 1mM 的三氯化镧 (LaCl_3) 溶液冲洗, 然后测定与组织结合的放射性钙的放射活性, 作为进入细胞内钙的指数之一。结果异搏停、Roll-1781和罂粟碱可阻抑 ^{45}Ca 内流, 其血管扩张作用可用抑制 Ca^{++} 进入细胞内解释; 而硝酸甘油, 二氮嗪和硝普钠则不能阻抑 ^{45}Ca 内流或作用甚微。所以, 它们的血管扩张作用不能用抑制 Ca^{++} 内流解释。今井昭一用狗的冠状动脉和肺动脉进行实验, 观察硝苯吡啶对 Ca^{++} 在平滑肌除极过程中进入细胞内的抑制作用, 以含镧溶液冲洗后湿组织重量的变化来计算进入细胞内的 Ca^{++} 量 (见附表)。从表中可以看出, 在不含钾硝苯吡啶 ($3 \times 10^{-8}\text{M}$) 溶液中的冠状动脉组织摄取的钙最

少。在不同浓度含钾硝苯吡啶溶液中的肺动脉组织均比无硝苯吡啶的含钾溶液中的肺动脉组织摄取的钙少；同时可以看出，肺动脉组织摄钙减少与硝苯吡啶的剂量相关。

血管收缩时，为收缩激动提供活化钙离子的途径有两条：第一条途径是通过浆膜通道的电压依赖性 or 受体依赖性钙内流。这是最重要的途径。以冠状动脉平滑肌为例，电刺激、细胞外液高钾、快速牵拉、心肌糖甙类或冠状动脉收缩促进剂如乙酰胆碱、5-羟色胺、组织胺、去甲肾上腺素（先应用 β 受

表 硝苯吡啶对钙进入细胞的抑制作用

	冠状动脉每克湿组织增加的钙		肺动脉每克湿组织增加的钙	
	nM	%	nM	%
对 照	254.5±27.1		292.2±29.7	
PGF ₂ , 10 ⁻⁵ M	283.4±34.9	+1.7	356.8±44.9	+22.0
硝苯吡啶 3×10 ⁻⁸ M	223.7±55.3	-12.1		
K ⁺ 128mM	428.8±70.4	+68.5	802.0±85.6	174.2
K ⁺ +硝苯吡啶3×10 ⁻⁸ M	293.0±33	+15.1	639.3±87.1	+118.6
K ⁺ +硝苯吡啶3×10 ⁻⁷ M			509.2±59.0	+74.1
K ⁺ +硝苯吡啶3×10 ⁻⁶ M			359.9±46.5	+23.0

体阻滞剂后），都能使膜通道开放。钙拮抗剂可直接阻滞电压依赖性通道或受体依赖性通道。第二条途径是通过非电压机制使细胞内贮存部位的钙释放出来。

在大的冠状动脉和体循环阻力血管，收缩张力的产生主要是由于通过电压依赖性通道经膜钙内流。钙拮抗剂对这条经膜

提供钙离子的途径敏感性较高。因此，钙拮抗剂具有较强的血管扩张作用和缓解血管痉挛的作用。

那么，钙拮抗剂对第二条提供活化钙离子的途径有无作用？早在1972年，Nayler和Szeto提出，异搏停和甲氧基异搏停这些药物脂溶性很强，容易进入细胞内，可能有细胞内作用点。1980年，Nayler证明了硝苯吡啶可阻抑缺血后再灌注兔心脏心肌线粒体中的钙积聚。1983年，Matlin等报告硫氮萘酮可抑制心肌线粒体Na-Ca交换^[2]。最近，Schwartz等(1985年)引用Lathro和Matlib未发表的资料提出，双苯吡乙胺(Bepri-dil，一种新的钙拮抗剂)有细胞内作用点，在心肌缺血时，它比其他钙拮抗剂更能防止心肌线粒体肿胀，提高细胞内无机磷酸盐浓度^[6]。从这些资料看，钙拮抗剂对第二条提供活化钙离子的途径也有一定作用。

Fleckenstein^[4]认为，钙拮抗剂不能直接阻止钙从细胞内贮存部位释放。细胞内贮存钙的部位释放钙以后，需要通过细胞膜补充钙；而较大浓度的钙拮抗剂可影响细胞内的贮钙部位的钙补充。因此，钙拮抗剂对第二条提供活化钙离子途径的作用是间接的。

有人提出^[5]，在病态组织，钙离子并非必须通过慢通道进入细胞，而可能通过细胞膜的不连续点或其他途径进入细胞内。然而，钙拮抗剂对这些非正常通道究竟有无阻滞作用，还缺乏进一步研究。

钙拮抗剂对心肌和各种不同血管的平滑肌具有选择性作用。这可能是因为：（1）存在不同的活化机制，如细胞外的钙离子内流和细胞内某些贮钙结构释放钙离子；（2）不同的刺激活化不同的钙通道，如受体依赖性通道或电压依赖性通道；（3）不同组织（如心肌和平滑肌）的钙通道有差别；

(4) 不同血管(如冠状动脉和颈动脉)的钙通道有差别。由于这些原因,钙拮抗剂对不同肌肉组织的电机械偶联可产生不同影响,因而出現不同的药理作用。

二、对钠通道和钾通道的作用

除阻滞钠通道的作用以外,在较高浓度时,有些钙拮抗剂还有阻滞钠通道和阻滞钾通道的作用。在常用钙拮抗剂中,异搏停和硫氮萘酮对钠通道的阻滞作用较强,特别是后者。1977年,名田利用土拨鼠心房肌进行实验,发现硫氮萘酮阻滞钠通道的浓度与阻滞钙通道的浓度无明显差异^[2]。最近出現的长效钙拮抗剂双苯吡乙胺具有更明显的钠通道阻滞作用。钙拮抗剂对钠通道的阻滞作用与其抗心律失常作用密切相关^[5]。

心肌动作电位后期的外向电流主要是钾电流。细胞内钙浓度可影响细胞膜的钾电导。实验证明,细胞内 Ca^{++} 浓度增高可使绵羊蒲顶野纤维的外向电流增大。钙拮抗剂能够阻滞 Ca^{++} 进入细胞内,降低细胞内的 Ca^{++} 浓度,因而也可减小动作电位后期的外向钾电流。但钙拮抗剂对外向钾电流的作用机制并非如此简单,在个别实验中也曾发现增强外向钾电流的现象^{[1][2][5]}。关于钙拮抗剂对钾通道的作用,目前缺乏更深入的研究,而其对钾通道的作用是比较次要的。

小 结

钙离子通过细胞膜进入细胞内的机制主要有三种:(1)顺浓度梯度被动弥散。静息状态心肌细胞内 Ca^{++} 浓度不超过 10^{-7} M,而细胞外液可达 10^{-3} M,当然可能被动向细胞内弥散。但静息状态细胞膜对 Ca^{++} 的通透性很低,这种被动弥散是有限的。(2)配对交换机制。钙离子可通过与钠或其他阳离子的交换进