
心脏生理 药理与临床

俞德章 著

浙江大学出版社

心脏生理药理与临床

俞德章 著

浙江大学出版社

1991

内容简介

本书目的在于叙述心脏的生理功能，从而阐明有关药物作用的机制及其应用原理，使基础理论与临床实践密切结合，以期提高理论水平和医疗效果。因此本书着重于系统阐明心脏的生理功能及其药物作用和应用的原理或机制，使生理、药理与临床医疗三者之间前后贯通和相互联系。在内容方面，特别对近四十年来发展较快的心脏电生理介绍较多。

本书可供有关心脏的医疗工作者（包括心电学者）、各级医药院校或普通院校专业设置的教师与学生（包括研究生）以及科研人员的参考，亦可用于继续教育。

心脏生理药理与临床

俞德章 著

责任编辑：冯稼芬 朱谨准

浙江大学出版社出版

浙江医科大学印刷厂印刷

浙江省新华书店发行

开本：850×1168毫米 1/32 印张：11.5 字数：281千字

1991年3月第1版

1991年3月第1次印刷

印数 0001—5000

ISBN 7-308-00664-6/R·019

定价：平装 4.50元 精装 6.90元

前 言

本书以心脏的生理功能为基础，从而阐明有关药物作用的机制及其应用的原理，以期使理论与实践之间能有较为密切的联系。

本书有下列特点：（1）内容叙述着重于阐明与临床实际应用有关的原理或机制；（2）内容多少以文献资料的数量为依据，对发展较快的心脏电生理内容介绍较多；（3）各章之间尽量保持前后贯通和相互联系；（4）资料主要采用学术期刊的综合性评论，以汇集不同观点；（5）程序安排基本符合医药院校统一教材，以利国内读者查阅；（6）编排应用标题层次较多，使具体内容之间的关系得以明确区分；（7）文字体裁力求简单明瞭和通俗易懂，以利于不同读者的应用。

资料累积从1960年初开始到1990年夏为止，连续共约三十年。但在本书内所介绍的参考文献则仅限于八十年代，计约430篇，分别列于各章之后，以供参阅。

本书可供有关心脏方面的临床医疗工作者（包括心电学者）、各级医药院校或普通院校专业设置的教学工作者和学习人员（包括研究生）以及科研工作者参考，亦可供继续教育应用。

本书内容虽以国内外文献为依据，但因本人才疏学浅而又能力有限，缺点或错误定属很多，尚祈读者善自选择并予纠正。

本书出版有赖于浙江医科大学各位领导特别是校长郑树教授的大力支持和生理教研室同事们的真诚协助与艰苦努力方得完

成，特此衷心表示深切感谢。

俞德章

1990年8月26日于杭州

目 录

第一章 心脏的兴奋功能	(1)
第一节 心脏电生理的研究方法	(1)
第二节 心脏跨膜电位	(5)
一、心脏跨膜电位的组成	二、心脏跨膜电位的类型
三、心脏各类组织的跨膜电位	四、心脏跨膜电位与心电图
第三节 心脏离子电流	(23)
一、离子电流的概念	二、钠电流
三、钙电流	四、其他离子电流
第四节 心脏离子转运	(55)
一、钠-钾转运	二、钙转运
第五节 心脏电生理特性	(65)
一、兴奋性	二、自律性
三、传导性	
第六节 兴奋在心脏内的传导	(98)
一、兴奋在细胞间的传导	二、兴奋在心脏内的传导过程
第二章 心脏的收缩功能	(115)
第一节 心肌收缩	(115)
一、心肌收缩的有关成份	二、心肌收缩与钙离子
三、心肌收缩和舒张过程	四、心肌的兴奋与收缩
五、心肌收缩的特点	六、心肌收缩的力学
第二节 心脏工作性能	(125)
一、心脏工作性能的决定因素	二、心脏工作性能的检查方法
第三节 心动周期	(137)
一、心率	二、心动周期的程序
三、心室的射血和充盈过程	四、心房压力变化
第四节 心输出量	(141)
一、心输出量的概念	二、影响心输出量的因素
三、心力贮备	四、心脏作功
五、心脏按摩	

第五节	心音	(150)
	一、第一心音 二、第二心音 三、第三心音 四、第四心音 五、心音听诊的原理	
第六节	体育锻炼对心脏的影响	(157)
	一、心脏器质性增加 二、心脏功能性提高	
第三章	心脏调节	(162)
第一节	心率调节	(162)
	一、植物性神经调节 二、高级中枢调节 三、反射性调节	
第二节	心脏工作性能调节	(169)
	一、内在性调节 二、外来性调节	
第四章	离子对心脏的影响	(178)
第一节	钾	(178)
	一、高钾 二、低钾	
第二节	钙	(185)
	一、高钙 二、低钙	
第三节	钠	(192)
	一、高钠 二、低钠	
第四节	镁	(195)
	一、高镁 二、低镁	
第五章	心律失常的形成原理	(200)
第一节	兴奋产生异常的心律失常	(201)
	一、自律性异常 二、触发性活动	
第二节	兴奋传导异常的心律失常	(207)
	一、传导阻滞 二、兴奋折返	
第三节	兴奋产生和传导异常的心律失常	(216)
	一、并行心律 二、复极化延长的心律失常	
第四节	心律失常形成原理的检测	(218)
	一、电起搏法 二、心表勘测法	
第六章	抗心律失常药	(221)
第一节	抗心律失常药概述	(221)

一、抗心律失常药的作用	二、抗心律失常药的致心律失常作用	三、抗心律失常药的分类
第二节 I类：钠通道阻断药	(230)	
一、IA类：钠通道激活阻断药	二、IB类：钠通道失活阻断药	三、IC类：钠通道激活阻断药
第三节 II类：β受体阻断药	(247)	
一、心得安	二、吲哚心安	三、氨酰心安
第四节 III类：复极化延长药	(251)	
一、溴苄胺	二、乙胺碘呋酮	三、甲磺胺心定
第五节 IV类：钙通道阻断药	(262)	
一、心脏电生理作用	二、抗心律失常原理	三、抗心律失常应用
第七章 抗心力衰竭药	(272)	
第一节 强心药	(272)	
一、强心甙	二、肾上腺素受体激动药	三、磷酸二酯酶抑制药
第二节 血管舒张药	(287)	
一、直接血管舒张药	二、 α 受体阻断药	三、钙通道阻断药
四、血管紧张素转换酶抑制药		
第三节 利尿药	(297)	
一、利尿药的作用	二、利尿药的抗心力衰竭应用	
第八章 抗心绞痛药	(307)	
第一节 硝酸酯类	(308)	
一、常用药物	二、血管舒张作用	三、抗心绞痛原理
四、抗心绞痛应用	五、不良反应	六、体内过程
第二节 β受体阻断药	(313)	
一、抗心绞痛原理	二、抗心绞痛应用	三、不良反应
第三节 钙通道阻断药	(315)	
一、抗心绞痛原理	二、抗心绞痛应用	
第九章 钙通道阻断药	(322)	

第一节	钙内流的心血管作用	(323)
一、	心脏作用	二、血管作用
第二节	钙通道阻断药概述	(326)
一、	钙通道阻断药的种类	二、钙通道阻断药的特性
第三节	钙通道阻断药的心血管作用	(329)
一、	心脏作用	二、血管作用
第四节	钙通道阻断药的临床应用	(330)
一、	心血管疾病	二、其他疾病
第十章	肾上腺素受体作用药	(336)
第一节	肾上腺素受体	(336)
一、	肾上腺素受体的类型	二、肾上腺素受体的作用
三、	肾上腺素受体的调节	四、心脏肾上腺素受体
第二节	肾上腺素受体作用药	(344)
一、	肾上腺素受体激动药	二、肾上腺素受体阻断药

第一章 心脏的兴奋功能

心脏的兴奋功能与其他可兴奋组织相类似，是细胞膜的生物电现象，属于心脏电生理学 (cardiac electrophysiology) 范畴。心脏的兴奋功能包括兴奋的理化本质，亦即以跨膜离子活动为基础的电位变化，以及兴奋所表现的特性和产生的效应。心脏兴奋功能异常可形成心律失常 (cardiac arrhythmias)，并由于兴奋与收缩相耦联而可影响收缩功能和血液循环。心脏的电衰竭 (electrical failure) 和泵衰竭 (pump failure) 可导致心性猝死，是威胁人类生命的重要问题之一。在医学领域中，心脏电生理的研究主要在于阐明心脏兴奋功能的基本概念，并用以探索心律失常的发生机制及其防治原理。

第一节 心脏电生理的研究方法

心脏电生理的研究可在完整机体的身体表面或从特殊部位对心脏进行观察，其所描记的电位变化称为心电图 (electrogram)，如心电图、希氏束电图、窦房结电图等。研究亦可在原位心脏、离体组织或单个细胞的膜内外进行观察，其所描记的电位变化称为跨膜电位 (transmembrane potential, TMP)，属于心脏细胞电生理学 (cardiac cellular electrophysiology)。最初，Kölliker和Müller(1855)发现将蛙神经-肌肉标本的神经一端放在其心脏表面时，随着每次心跳而出现肌肉收缩。其后，在麻醉开胸犬中，将膈神经放在暴露的心脏表面，当每次心跳时膈肌也随着出现收缩，均证明心脏有电流产生。本世纪初，Einthoven(1903)应用灵敏电流计在身体表面描记完整心脏的电活动，以观察心脏的兴奋功能，称为心电图。数十年来，心电图的

应用广泛而发展迅速，已成为一种专门学科，有重要的理论和实践意义。特别是在临床上，由于其使用方便，已成为检查心脏兴奋功能的最有效方法。近二十年来，由于心脏导管电极的应用，得以在心脏内或食道中描记心脏特殊部位的电活动，有助于进一步分析。

在本书中，主要介绍以跨膜电位为基础的细胞电生理内容，用以阐明基础理论。心脏细胞电生理的发展有赖于神经电生理的研究，其中以Hodgkin和Huxley的实验结果及其所提供的学说影响最大。心脏细胞电生理的研究主要应用下列方法。

一、细胞内微电极技术

对心脏细胞跨膜电位的研究比神经纤维更难。在神经研究中常用的枪乌贼神经轴突其直径可达 $1000\mu\text{m}$ ，而心脏细胞则远较细小。例如牛的浦肯野纤维虽然较粗，其直径亦仅约 $70\mu\text{m}$ ，人体或犬的心室肌纤维直径约 $15\mu\text{m}$ ，而房室结的结区细胞则直径仅约 $3\mu\text{m}$ 。凌宁和Gerard(1949)设计一种超微电极作为细胞内微电极。电极系用毛细玻璃管拉成，尖端外径可达 $0.5\mu\text{m}$ 以下，在其内盛有导电溶液(氯化钾)，通过金属丝与示波器连接。电极可由微操纵器使其尖端进入细胞内作为探测电极，另一电极放置在细胞外邻近探测电极的部位作为参考电极。应用此技术可以描记和测量心脏细胞的跨膜电位，称为细胞内微电极技术(intracellular microelectrode technique)，亦称标准微电极技术。Weidmann等(1949)首先应用此法在离体浦肯野纤维组织中描记心细胞的跨膜电位，包括安静状态时的静息电位和刺激时所产生的动作电位。Woodbury等(1950)在蛙的原位活动心脏中，描记心室肌细胞的跨膜电位，此法能在心脏的结构和功能完整的情况下观察细胞电活动，但是稳定性较差，为其最大缺点。应

用细胞内微电极技术在离体组织中观察细胞电活动，不仅稳定性较高，而且易于控制其环境，可在其灌流液内改变各种因素或加入药物试剂，以进行分析研究，此法应用最为广泛，并已成为心脏细胞电生理奠定基础。由于发展迅速，仅隔十年便已有专书出版问世(Hoffman B F and Cranefield P F: Electrophysiology of the heart, 1960)。迄今此法应用已遍及各个方面，例如在各种心脏细胞，不同动物和人体心脏，正常情况与病理状态，以及环境改变和药物作用等影响。细胞内微电极技术可认为是心脏细胞电生理研究的最基本方法。

二、电压钳制技术

在一小段心脏组织中，应用细胞内微电极，一方面通入外加电流使跨膜电位固定在一定水平，同时观察跨膜电流的变化。这种电流系由离子活动所形成，亦即离子电流。离子电流随着电位水平和时间进程而改变。至于离子的性质，则可通过细胞外液中的离子成分变动或用同位素离子观察而加以判断，因此可以测量离子电流的性质、程度和动态。这种方法称为电压钳制术(voltage clamp technique)，可用以测量跨膜电位形成基础的离子电流，使心脏细胞电生理的研究更加深入，进入一个新的阶段。

Hodgkin和Huxley(1949)在枪乌贼神经巨大轴突中应用电压钳制术进行一系列实验，对神经纤维的跨膜离子电流作定性、定量和动态分析，并以这些结果来阐明神经兴奋过程中跨膜电位的形成原理，从而提出H-H方程(Hodgkin-Huxley equation)。但在心脏中，直到六十年代中叶并无类似进展。Deck等(1964)开始应用电压钳制术于心脏组织，然而进展缓慢。这主要是由于技术上的困难较大，而且离子电流也更为复杂所造成。McAllister、Noble和Tsien(1975)以浦肯野纤维电活动

过程的离子电流为例，根据已有的电压钳制术研究结果加以镶嵌总结而重新组织，称为MNT模型。Noble (1984) 在其重要评论中，根据电压钳制术的进展以及单个细胞和小片膜钳制术的初步研究结果加以总结，又有重要更正。因此，在心脏细胞电生理的研究中，电压钳制术尚在不断进展之中，今后将继续发挥作用。

三、单个细胞技术

Powell (1980) 应用心脏的单个细胞进行电生理研究，称单个细胞技术 (single cell technique)。心细胞较大者可用切割法，较小的可用酶分离法如胶原酶 (collagenase) 或胰蛋白酶处理。在游离的单个心细胞中，可用细胞内微电极技术以观察跨膜电位，也可进行单个细胞电压钳制术或小片膜钳制术以观察离子电流。单个细胞与多细胞组织相比较，可避免邻接细胞之间的干扰和细胞间隙离子浓度变化的影响，单细胞的电压钳制作用快速而均匀，并可进行细胞内注射以观察其效应。但原来存在于多细胞组织中的心脏细胞，在分离以后应与正常情况有所不同。

四、细胞膜小片钳制术

Hamill (1981) 在单个心细胞中，进行细胞膜的小片钳制术 (patch clamp technique)。此法系将加热抛光的微吸管电极尖端由负压紧密吸附在小片膜上，进行电压钳制研究。研究可在单个细胞上或从细胞撕下的小片膜中进行。应用此法可以记录细胞膜上单个通道 (或数个通道) 的离子电流活动情况。单个离子通道及其离子电流活动规律的深入瞭解，使跨膜电位的形成机理阐明更为确切，对心脏细胞电生理的进展有新阶段性的影响。

五十年代开始以来，心脏细胞电生理的发展使心脏的兴奋功

能得以在电位变化和离子活动的物理化学基础上加以阐明。在生物和医学科学中，细胞和亚细胞水平的研究是深入瞭解基本原理的必经之路。但是心脏细胞电生理的研究由于技术上困难较多，尚处在初步阶段。目前对心脏兴奋功能的基本原理的瞭解还不够充分，心律失常的形成机制亦远未能认识。因此，临床实践中抗心律失常药的应用基本上仍处于经验疗法阶段，与合理疗法尚有较大距离，有待于继续深入研究。

第二节 心脏跨膜电位

心脏跨膜电位包括安静时的静息电位和兴奋时的动作电位，但较神经和骨骼肌更为复杂，具有显著特点，并在各种心细胞有所不同。现以心室肌细胞的跨膜电位为例，以阐明其组成部分及其形成原理。

一、心脏跨膜电位的组成

(一) 静息电位

哺乳类和人体心室肌细胞在安静状态时，膜内电位较膜外为负，约 -90mV ($-80\sim-90\text{mV}$)，并保持相对稳定，称为静息电位。在此期间，带电离子分别集中在膜的内外两侧，形成外正内负的极化状态 (polarization)。静息电位的大小以细胞内电位的负度来表示。

1. 静息电位的形成原理 静息电位是几种离子电流共同活动所形成的一种稳态电位 (steady state potential)。

(1) 钾外向背景电流：钾外向背景电流 (I_{k_1}) 是形成静息电位的主要离子电流。 I_{k_1} 是电位-依从性 (voltage-dependent) 而非时间-依从性 (time-dependent) 的，或称即时激活性外向电流，是一种渗漏电流 (I_l)。在安静状态时，心细胞膜的通透性较低，较小的水合 K^+ 离子 (直径 3.96\AA) 易于通过，而较

大的水合离子 Na^+ (5.12 \AA) 和 Ca^{2+} (9.0 \AA) 则不易通过。细胞膜通过以能量为基础的 Na-K 泵转运, 使细胞内 K^+ 浓度远比细胞外为高。以猫心室肌为例, 细胞内 K^+ 浓度约为 151 mM , 细胞外 K^+ 浓度约为 4.8 mM , 膜内外 K^+ 浓差的比值约为 $30:1$ 。跨膜 K^+ 浓差所形成的化学梯度推动 K^+ 由钾(K_1)通道外流, 而形成钾外向背景电流。由于细胞内 K^+ 带着正电弥散外流, 而负离子主要为蛋白质和磷酸基团则不能随同外流, 因此膜内电位下降趋向于负而膜外电位上升趋向于正。如此形成的跨膜电梯度及其形成的静电势有拮抗 K^+ 外流的作用。当跨膜的电梯度和 K^+ 浓梯度两种拮抗作用相等, 达到电-化平衡状态时, 净的 K^+ 外流终止, 跨膜电位保持在相对稳定的水平, 亦即静息电位。这种由于跨膜 K^+ 浓差所形成的电位差称 K^+ 平衡电位(E_k)。

钾平衡电位是一种浓差电位, 主要决定于膜两侧的 K^+ 浓差。无机离子在水溶液中由于浓度分布不均所形成的浓差电位可按Nernst公式计算。例如, 猫心室肌细胞在 37°C 时的钾平衡电位可计算如下:

$$E_k = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[\text{K}^+]_o}{[\text{K}^+]_i}$$

式中 R 是克分子气体常数(每度 C 为 8.315 焦耳), T 是绝对温度(273°C), Z 是离子价(K^+ 的离子价为 1), F 是法拉第常数(96500 库伦), \ln 是自然对数($=2.303 \times \log_{10}$)。

$$\begin{aligned} E_k &= \frac{8.315 \times 310}{96500} \times 2.303 \log \frac{4.8}{151} \\ &= 0.0267 \times 2.303 \log 0.031 (\text{V}) \\ &= 61.5 \log 0.031 = 61.5 \times (-1.51) = -92.9 (\text{mV}) \end{aligned}$$

但静息电位的实际测量值往往比上述计算值小约 $-2 \sim -7 \text{ mV}$ 。表示静息电位并非单纯的钾平衡电位, 尚有其他离子电流参与, 并与细胞内的钾活度(K^+ activity) (a_k) 较钾浓度为

低有关。但静息电位主要是以跨膜钾浓差所形成的钾平衡电位为基础，因此细胞外钾浓度改变对其有决定性影响。当细胞外钾浓度增高时，由于跨膜钾浓差降低可使静息电位减小，亦即膜部分去极化，称为钾去极化作用。

(2) 钠内向背景电流：在安静状态时，心细胞膜的 Na^+ 通透远比 K^+ 为低（约为 K^+ 的 $1/50$ ）。但细胞外钠浓度较高而细胞内则电位较负，跨膜电化梯度都有推动 Na^+ 弥散内流的作用，形成一种弱小而持续的钠电流，称钠内向背景电流（ $I_{\text{Na}, b}$ ）。钠内向背景电流是非电位和非时间-依从性的一种渗漏电流，并无激活和失活机制。心细胞在安静状态时的钠内流已由同位素 ^{24}Na 实验证明。 Na^+ 带着正电内流使膜内电位增高，有去极化作用。钠内向背景电流使钾外向背景电流所形成的静息电位负度减小。若细胞外钠由胆碱取代，则可由于钠内向背景电流消失而使静息电位稍稍增大。应用河豚毒（tetrodotoxin, TTX）阻断钠通道亦可使静息电位增大约 $-5 \sim -7\text{mV}$ 。

(3) 生电性钠-钾泵外向电流：在心脏细胞膜的 $\text{Na}-\text{K}$ 泵转运中， Na^+ 的外运超过 K^+ 的内运，其比值为 $3:2$ ，即每次转运净泵出一个 Na^+ ，形成一种钠外向电流，称为生电性钠-钾泵外向电流，常称泵电流（ I_p ）。这种外向电流有复极化作用，使静息电位增大。在安静状态时， $\text{Na}-\text{K}$ 泵转运较低，所产生泵电流较小，一般不超过 -10mV 。当连续快速兴奋时，由于 $\text{Na}-\text{K}$ 转运增强，所产生的泵电流也随着增大，可达 -30mV 或以上，使静息电位显著增大而形成膜的超极化（hyperpolarization）。因此， $\text{Na}-\text{K}$ 泵转运不但是产生跨膜 $\text{Na}-\text{K}$ 梯度而形成跨膜电位的根本基础，而且也是直接形成静息电位的因素之一。 $\text{Na}-\text{K}$ 转运有赖于能量供应，当心肌缺血、缺氧或代谢障碍时，由于能量缺乏，可因 K^+ 梯度降低和泵电流减小而使静息电位减小，并与心律失常的发生有密切关系。洋地黄类强心甙选择性抑

制Na-K ATP酶及其离子转运功能，也有类似的作用。

2. 静息电位的生理意义 静息电位所造成的跨膜电位梯度和离子通道备用状态，可由于激活而产生动作电位或兴奋。因此，静息电位可认为是一种潜能，其所发放的动能表现为动作电位，亦即静息电位是动作电位或兴奋的基础。静息电位的大小可以影响动作电位和兴奋功能的质量。当静息电位减小时，动作电位的去极化幅度和速度降低而产生量变，甚至可使快反应电位转变为慢反应电位而产生质变。代谢障碍而致能量缺乏时，静息电位减小，动作电位和兴奋功能也随着减退或消失。

(二) 动作电位

1. 动作电位的变化过程 兴奋时，跨膜电位发生一系列变化，称为动作电位。心脏的动作电位包括去极化和复极化过程，根据Coraboeuf和Weidmann的命名可分为五个时相或分期。现以心室肌的快反应动作电位为例，以说明变化过程和形成原理。

(1) 去极化过程(0期)：当心室肌在扩布传导而来的动作电位作用下，膜迅速部分去极化达到阈电位(threshold potential, V_{th} ，在心室肌约为 -70mV)时，钠通道激活开放。细胞外钠浓度远比细胞内为高，而细胞内电位则远比细胞外为负。例如在猫心室肌细胞，细胞外钠浓度约为 150mM ，细胞内约为 7mM ，膜内外的钠浓度比值为 $1:20$ 。此外，在膜迅速部分去极化开始时的起点电位(“take-off” potential, TOP)，亦即静息电位，在膜内约为 -90mV 。跨膜钠浓度和电位梯度都有推动细胞外 Na^+ 内流的作用。当钠通道激活开放时， Na^+ 带着正电，顺着电-化梯度迅速内流，形成快钠内向电流($I_{\text{Na}, f}$)，亦称钠电流(I_{Na^+})。 Na^+ 快速内流使膜内电位急剧上升，膜迅速去极化。当膜内外电位相等，达到零电位后，跨膜电梯度消失，亦即吸引 Na^+ 内流的静电势不复存在。但由于跨膜钠液梯度较大， Na^+ 仍可继续内流，使膜内电位进一步上升，由负