

术出版社



钙拮抗剂及其临床应用

钙拮抗剂及其临床应用

金春辉

张晓雪 编著

周杰



甘肃科学技术出版社

责任编辑：王季瑜

封面设计：刘惠星

钙拮抗剂及其临床应用

金春辉 张晓雪 周 杰 编著

甘肃科学技术出版社出版

（兰州第一新村81号）

甘肃省新华书店发行 兰州新华印刷厂印刷

开本787×1092毫米 1/32 印张3.25 字数64,000

1988年12月第1版 1988年12月第1次印刷

印数：1—1,500

ISBN7-5424-0127-0/R·39 定价 1.05元

前 言

钙拮抗剂是近二十年来心血管药物研究的一大突破。本书从基础理论入手，深入浅出地阐述了钙离子在心肌、血管平滑肌收缩耦联中的生理作用、钙离子超负荷对心肌细胞的损害，以及钙拮抗剂对心肌的保护和作用机制。同时，较为详尽地阐述了钙拮抗剂在冠心病、高血压、心肌病、支气管哮喘、脑血管疾病等十余种疾病中的广泛应用。

本书资料新颖、重在应用，不仅可供内科医师应用钙拮抗剂的参考书，对医学院校学生学习心脏生理，也是一本浅显明瞭的参考书。

本书编写过程中，承蒙洪惠民、裴正学二位主任医师的支持，在此致以衷心的感谢。限于水平，不妥之处，敬请读者批评指正。

编 者

一九八八年元月于兰州

引 言

近二十年来，内科医师一直使用一组新型的药物，治疗心血管疾病、呼吸系统疾病和脑血管疾病。这组药物最初广泛使用的名词有“钙离子拮抗剂”或“钙离子阻滞剂”，然而这些药物既不能拮抗，也不能阻断钙离子的细胞功能，这种术语从科学的角度而言是不恰当的。这些药物在心肌细胞内，显现出抑制慢通道的作用。但这些药物作用的这种机制，在其它组织如血管平滑肌中是不充足的。因而，“慢通道阻滞剂”的命名也是不确切的。这些药物可呈现出减少额外钙离子进入的效应，并与缺血心肌的再灌注有关，似乎使用一个更为广泛的术语“钙离子进入阻滞剂”更为合适。因为这样可以更精确地表达目前已弄清的作用机制，因而当描述其机制时，这一术语更适合于分类。但为了方便，本书仍采用“钙拮抗剂”一词。

这类药物的发展是近二十年来心血管药物研究的一大突破，不但有着重大的实用价值，而且对研究钙离子和钙通道等生物医学的基本问题有极大的促进作用。目前，临床上常用的钙拮抗剂有硝苯吡啶、异搏停、硫氮革酮等。该药主要用于冠状动脉疾病的治疗。它们对缓解心绞痛很有效，它们通过扩张冠状动脉而增加心肌的氧供；又可以通过降低心肌

收缩力而减少心肌的氧耗，从两个方面有利于心肌氧的供求关系。其中有些药物对于抑制和终止室上性阵发性心动过速，控制房颤、房扑的心室率很有效；目前应用这类药物控制高血压也日益受到重视。此外，尚用于大脑血管功能不全、特发性肥厚性心肌病、哮喘、早产、痛经、缺血心肌的保护、肠痉挛、周围血管疾病(包括雷诺氏现象和偏头痛)，因此这是一组值得引起内科医师重视的药物。这些药物在上述疾病中发挥作用的机制，是因为钙离子作为信使联系着兴奋(或刺激)与各种组织的功能。而钙拮抗剂干扰了钙离子的这一作用，从而在上述疾病中发挥了治疗作用。本书初步讨论了该类药物的机理和分类，并就其广泛的临床应用作了较为详尽的讨论。

目 录

一、钙拮抗剂的作用机理	(1)
〈一〉心肌组织的微细结构.....	(1)
〈二〉心肌的动作电位.....	(11)
〈三〉心肌兴奋—收缩耦联.....	(14)
〈四〉钙通道与缓慢内向电流.....	(19)
〈五〉血管平滑肌的兴奋—收缩耦联.....	(22)
〈六〉心肌缺血与钙离子超负荷以及钙拮抗剂对 心肌的保护.....	(24)
二、钙拮抗剂的药理学	(28)
〈一〉钙拮抗剂的作用部位和机制.....	(28)
〈二〉钙拮抗剂的分类.....	(30)
〈三〉常用钙拮抗剂的比较电生理学、药效学和 药动学.....	(31)
1. 比较电生理学.....	(32)
2. 比较血液动力学.....	(35)
3. 钙拮抗剂对冠状血流的效应.....	(39)
4. 钙拮抗剂的比较药物动力学.....	(43)

〈四〉常用钙拮抗剂…………… (43)

1. 硝苯吡啶 (Nifedipine) …………… (43)
2. 异搏停 (Verapamil) …………… (45)
3. 硫氮革酮 (Diltiazem) …………… (50)
4. 苄丙啉 (Bepridil) …………… (51)
5. 心舒宁 (双环己呱啉 Perhexiline) …………… (53)
6. 其它…………… (53)

三、钙拮抗剂的临床应用…………… (57)

〈一〉冠心病…………… (57)

1. 变异型心绞痛…………… (59)
2. 稳定型心绞痛…………… (62)
3. 急性心肌梗塞…………… (65)

〈二〉肥厚性心肌病…………… (67)

〈三〉心律失常…………… (69)

〈四〉体循环高血压…………… (73)

〈五〉肺动脉高压…………… (84)

〈六〉充血性心力衰竭…………… (86)

〈七〉心肺脑复苏…………… (87)

〈八〉支气管哮喘…………… (88)

〈九〉雷诺氏病…………… (90)

〈十〉脑血管疾病…………… (91)

四、参考资料…………… (95)

一、钙拮抗剂的作用机理

〈一〉心肌组织的微细结构

心肌收缩，是心肌细胞兴奋引起的一系列离子变动的结果。钙离子是心肌细胞由电兴奋到机械收缩的耦联者。要了解钙离子在心肌兴奋——收缩耦联中的作用，首先应对心肌组织的超微结构和心肌收缩与舒张的分子机制作必要的了解。

心肌细胞根据其机能的不同，分为三类。①执行起搏功能的窦房结细胞。②担负动作电位，即电冲动在心肌内快速传导的浦氏纤维，房室交界区的细胞则执行房室交结区间冲动的传导。③最主要的是专司收缩心房和心室的工作细胞。

工作心肌的超微结构，如图1所示。心肌细胞外被肌膜，此外尚有两套独特的细胞内膜系统，即横管系统（T系统）和肌浆网。肌浆内含有大量的肌原纤维和线粒体。

收缩蛋白就是规则列阵的粗肌丝（从左边看其横切面）。肌节的A带代表粗肌丝和两端伸入的细肌丝互相重叠的区域。肌节的I带是只有细肌丝的区域。细肌丝始于Z线伸向肌节的中央，而Z线则将每个I带分为两半。肌浆网是一种包围收缩蛋白的膜网系统，它包括肌节中央的肌小管网，以及与T管、肌膜联接的肌膜小池。横管系统（T系统）内部所衬

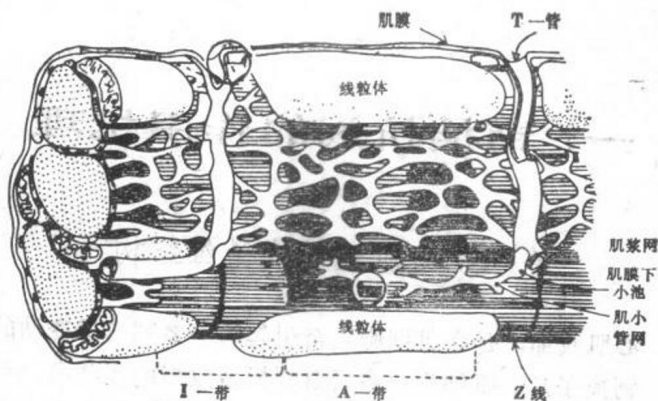


图1 工作心肌细胞的超微结构

的膜乃是肌膜的继续，因而使细胞外空间延伸入心肌细胞之内部。线粒体示于肌节的中央，左边为其横切面。

肌膜：心肌外面的被膜。共分三层，内层为质膜，中层为富含酸性粘多糖的基底膜，外层为胶原组成的致密网。在细胞膜脂质双层中镶嵌着蛋白分子，形成了供离子通透的通道。各种离子经过细胞膜，向内和向外移动，都经过各自的特殊通道。在肌膜上含有负责细胞内外 Na^+ 、 K^+ 转运的酶蛋白。即三磷酸腺苷酸或ATP酶。此酶受那些逆着浓度梯度而转运的离子浓度以及其它因素的调节。它的活性须依赖 Na^+ 、 K^+ 来激活。其被钠激活的一面在肌膜的内表面，被钾激活的一面在肌膜的外表面。由于这种“极性”， Na^+ 可以逆着浓度梯度被携带到细胞内，因此又称为 Na^+-K^+ 泵。

横管系统 (T—系统)：是由肌膜折入细胞内而成。哺乳动物的心肌中，此系统沿着Z线进入肌节。横管中的液体现已能直接分析，其中的溶液与细胞外液相似，钠的浓度高，钾的浓度低。心肌的横管系统横贯或者绕行于相邻的肌节之间，这一横管系统对细胞外空间是自由开放的。T系统的膜与肌膜共同起着屏障作用，T系统的功能主要是为细胞深层的结构运输营养物和废物，并向细胞内迅速地传递动作电位。同时，也具有运输 Ca^{2+} 、 Na^{+} 等阳离子的作用及通过T系统膜上可能存在的AMP而影响心肌活动。

肌浆网：肌浆网属于细胞的内膜系统，位于肌浆内。紧紧包绕着每一条肌原纤维。它由两个不同的膜系统组成。一是粗面肌浆网，表面附着核糖体，占肌浆网的少部分，其主要功能是蛋白质的合成。一是光面肌浆网，占肌浆网的大部分，其主要功能是摄取、贮存和释放 Ca^{2+} ，对调节心肌的收缩和舒张起重要作用。

光面肌浆网与 Ca^{2+} 运转有关的成分为：① Ca^{2+} — Mg^{2+} —ATP酶：是一种脂蛋白。其主要功能是从肌浆（肌原纤维）中吸取 Ca^{2+} 到肌浆网的贮钙蛋白。②贮钙蛋白：位于肌浆网膜内侧。这种蛋白质的 Ca^{2+} 结合容量非常高，而对 Ca^{2+} 的亲合性却非常低。它的这一特性有益于把 Ca^{2+} — Mg^{2+} —ATP酶作用下由肌浆摄取到膜内侧来的 Ca^{2+} 贮存起来，而当向膜外释放 Ca^{2+} 时，由于对 Ca^{2+} 的亲合性低， Ca^{2+} 又能迅速与蛋白解离，使肌浆内 Ca^{2+} 浓度迅速升高。③磷酸受纳蛋白：是一种赖cAMP磷酸化的底物蛋白质。在cAMP—蛋白激酶系统催化下，接受1分子磷酸链而活化，因此称为磷酸受纳蛋白。随着这种蛋白质的磷酸化， Ca^{2+} — Mg^{2+} —

ATP酶活性升高，因此 Ca^{2+} 摄取增加。

肌浆网与肌膜及横管（T）系统交叉处形成一种扁平膨大的囊状结构，称之为“终末贮池”。终末贮池与其相邻结构（肌膜或T系统），形成的复合结构叫做二联管结构。肌浆网膜与肌膜或T系统接触，相互既不融合也不密接，而是在两膜间有一狭窄空隙，其中有电子致密的物质叫做“足突”，这种结构在心肌收缩的起始过程中可能起重要作用。在足突的两膜间存在规则排列的颗粒，可能是离子通道。

线粒体：心肌内线粒体极为丰富，比骨骼肌线粒体含量大3—4倍。心肌内的线粒体见于核两端的肌浆内或成行排列于肌原纤维和细胞周边部分。这样的分布有利于将线粒体产生的高能磷酸键转运到肌原纤维而被利用。线粒体呈长方形，结构复杂，含有许多与氧化磷酸化有关的酶。其主要功能与有氧氧化生成代谢有关，糖、脂类和氨基酸都能在线粒体内被氧化成水和二氧化碳，而放出能量ATP，为心肌收缩活动提供了直接能源。

细胞核：位于心肌细胞的中央。其结构和功能与一般细胞相同。成人心肌细胞已丧失有丝分裂的能力，因而心肌细胞数目固定不变。

肌原纤维：肌原纤维是心肌细胞收缩系统的基本结构单位。约占细胞容积的48%左右。肌原纤维被肌浆网所包绕。

同哺乳动物的骨骼肌一样，工作心肌的肌原纤维是有横纹的，表现为明暗横带特征性交替图案。通过交叉的偏振光片来观察，染色较暗的带被光线照亮，就是说他们能够使偏振光旋转，因而具有双折射性。双折射带具有各向异性，所以名之为A带。A带旋转偏振光的能力，说明它们具有高度

秩序的平行排列的大分子。染色较淡的带具有较弱的双折射性，因其属于各向同性，又名之为I带。每一个I带被一个无定形的横隔，即Z线或Z膜所分割。在A带的中央有一条致密的M线。

Z线把肌原纤维分割成小节，谓之“肌节”，肌节就是两条相邻的Z线所包括的区域，它包括一个A带和相邻的两个I带。构成横纹肌的基本单位（图2）。

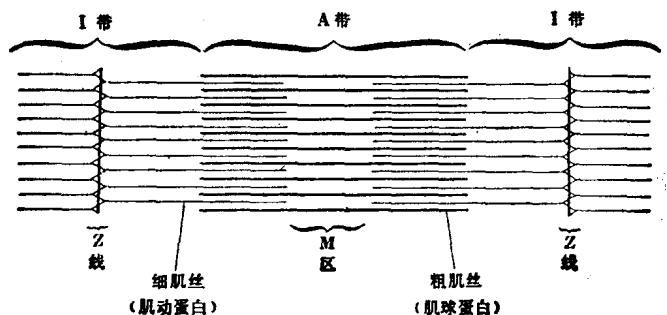


图2 肌节的模式图

五十年代中期肌节电镜研究，揭示了肌节的纤维结构的本质，提出了肌节收缩滑行的肌丝模型。它证明了肌节中央的A带是由粗肌丝构成，也含有伸向A带中央的细肌丝的末端。I带则只能看到排列不整齐的细肌丝。A带中央的粗肌丝被六角形排列的辐射状的微肌丝连接起来，构成A带中央致密的M线。

在收缩时细肌丝被牵向肌节的中央，也就是说收缩时细肌丝沿着粗肌丝，向肌节的中央滑行。在细肌丝的长度并不发生变化的情况下，造成I带缩短，这就是肌肉收缩的滑行理

论。

那么细肌丝在什么作用下完成这种滑行运动呢？现已确定这一运动是在横桥的作用下完成的。横桥是粗肌丝的突起，可与邻近细胞丝连接。横桥的运动将细肌丝牵向肌节的中央，造成肌节缩短，肌肉收缩。

横桥在肌肉收缩过程中，又是怎样完成这一运动的呢？为此尚需进一步了解构成粗、细肌丝的收缩蛋白的结构和功能。

粗肌丝都是由收缩蛋白组织而成的，粗肌丝主要由肌球蛋白，贯穿A带全长。细肌丝大部分由肌动蛋白组成，此外还包括调节蛋白，即原肌动蛋白和肌钙蛋白。其构成如表1所示。

表1：蛋白成分

粗肌丝	肌球蛋白		
细肌丝	肌动蛋白		
	调节蛋白	—原肌球蛋白	
		—肌钙蛋白	
			—肌钙蛋白I
			—肌钙蛋白C
			—肌钙蛋白T

肌球蛋白：肌球蛋白是粗肌丝的主要成份。每条粗肌丝约含300—400个分子的肌球蛋白。肌球蛋白是大而长的不对称分子，长约1500 Å，直径为15—20 Å，分子量约为48万。一端为丝状，又叫尾部。这是一种由两股 α -螺旋肽链绞成一起构成的刚性结构，维持了肌丝的刚性。每个 α -螺旋来源于肌球蛋白分子的两个重亚单位。肌球蛋白的另一端为球

状，为一成对的结构，是该蛋白质生物活性所在地。胰蛋白酶可以将肌球蛋白水解为二部分：较轻的部分称为轻酶解肌球蛋白，是它的丝状部分；另一较重的部分称为重酶解肌球蛋白，是肌球蛋白中具有ATP酶活性的部分。如果再用木瓜蛋白酶水解重酶解肌球蛋白，又可分为肌球蛋白的头部S—1并去掉一小段尾部。头部S—1部分包含有肌球蛋白的轻亚单位（图3）。

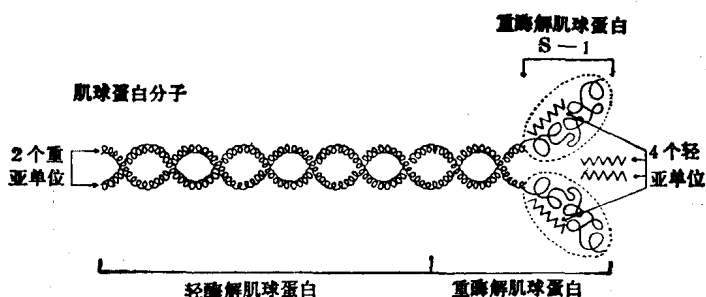


图3 肌球蛋白分子

肌球蛋白是一个细长分子，有头部（右）和尾部（左）。尾部由2条 α -螺旋链互相缠绕而成，一直延伸到分子的头部（成对的球形）。头部包括4个轻亚单位。在下方箭头处酶解，产生轻和重酶解肌球蛋白。若在上方箭头处酶解，产生重酶解肌球蛋白S—1。

肌球蛋白的球形头部，有二个重要的生物化学性质。一是它的ATP酶的活性。肌球蛋白能够水解ATP的聚磷酸链，释放化学能和末端磷酸。二是具有与肌动蛋白的结 合 的 能 力。两个肌球蛋白尾对尾地反向排列，尾部在中央，头部在

两端，再边对边地平行聚合成刚性骨架。肌球蛋白的头部从骨架伸出，构成横桥，这样构成一长约 $100\text{ }\mu\text{m}$ 的粗肌丝。

肌动蛋白：为细肌丝的主要组成成份(约占60%)。肌动蛋白的大小仅为肌球蛋白的十分之一，分子量为42,000，略呈卵形，平均直径为 $55\text{ }\mu\text{m}$ 。离体的肌动蛋白存在形式在水中或低浓度溶液中呈单个球状，即球状肌动蛋白(G—actin)。在其头面部有与肌球蛋白结合的活性点，可以和肌球蛋白头部结合成肌动球蛋白。在活体肌肉组织中的肌动蛋白并不以单体形式存在，而是以纤维状的肌动蛋白(F—actin)聚合体存在于肌节中，构成细肌丝的“骨架”(图4)。

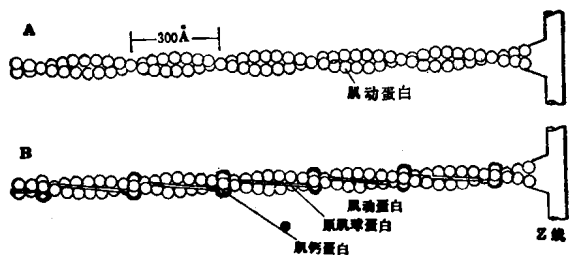
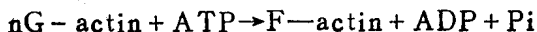


图4 肌节的细肌丝

A：排列成双股螺旋的纤维状肌动蛋白与Z线相连接。

B：纤维状肌动蛋白与Z线相接，并有肌钙蛋白——原肌球蛋白位于螺旋沟中。

它们相互缠绕形成两条链状绳索或螺旋。这种转变是在 Mg^{2+} 、ATP、 Ca^{2+} 和 K^{+} 存在的条件下发生，它是一种聚合过程，在发生这种聚合时，ATP即水解为ADP和 P_i 。



排列成双股螺旋的纤维状的肌动蛋白与Z线或Z膜相接的情形如图4所示。

原肌球蛋白：原肌球蛋白含有两个肽链，其构形如盘状螺旋，两个肽链间由一个二硫链相连。每条链的分子量为34,000，结果原肌球蛋白分子量为68,000，长约410 Å。

细肌丝中两条肌动蛋白绞在一起形成两道纵行的沟，原肌球蛋白就位于一条沟内，共同构成细肌丝。

位于肌动蛋白沟中的原肌球蛋白，每一个可以遮蔽或抑制7个球状肌动蛋白的结合点，从而使肌动蛋白和肌球蛋白的结合点不能接触，不能形成肌动球蛋白（图5）。原肌球蛋白除了遮盖了肌动蛋白和肌球蛋白的结合点外，还增加了细肌丝的结构刚性。

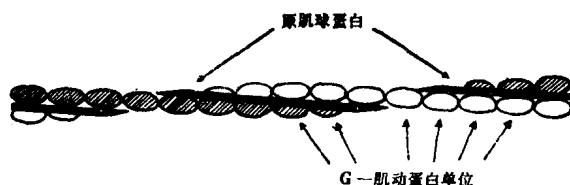


图5 在细肌丝中原肌球蛋白和肌动蛋白在一起，它位于两股G—肌动蛋白单体所形成的“沟”中。

肌钙蛋白：肌原纤维的四种蛋白质中，最后一种为肌钙蛋白复合体。它是由三种亚单位，即三种蛋白质以1:1:1的分子比例组成的。肌钙蛋白分子量为76,000（图6）。

这种复合体的三种蛋白质分别为肌钙蛋白I（TnI），肌钙蛋白T（TnT），肌钙蛋白C（TnC）。