

心力衰竭的扩血管治疗

基础与临床医学



R540.5
XHM.c.1

015247

93229

心力衰竭的扩血管治疗

基础与临床医学的联系

(美) Cohn JN 主编

夏辉明 田国光 等译

金 颀 校



内蒙古医学院

内蒙古科学技术情报研究所

一九八四年五月

**心力衰竭的扩血管治疗
基础与临床医学的联系**

(美) Cohn JN 主编

夏辉明 田国光 等译

金 颖 校

内蒙古医学院

内蒙古科学技术情报研究所

内部限额发行

呼和浩特市郊区印刷厂承印

开本: 787×1092 1/32

印张 28 印数 1~5,000

工本费 1.27元

译者的话

血管扩张剂对心力衰竭的治疗，是近年来的一大进展，国内文献虽有不少报导，但尚无专著系统论述。美国《心血管疾病进展》杂志（*Progress in Cardiovascular Diseases*）1982年第24卷3—6期及第25卷第1期共5期，以“血管扩张剂”为题，由Cohn JN教授主编，邀请著名学者，连续发表了13篇综述，从生理学、药理学、病理生理学及临床治疗学等不同角度，深刻系统地论述了血管扩张药物的基础研究及其治疗心力衰竭的最新进展。我们将这组论文全部译出，对各篇顺序适当调整，汇编成册，定名为《心力衰竭的扩血管治疗—基础与临床医学的联系》。

本书由夏辉明、田国光主译，金韻主校。

夏辉明译第三、四、五、六、八、十、十一章，并分别与刘志跃、徐文娟合第十二、十三章。田国光译第七、九章，并与陈明、刘树谦合译第一、二章。除陈惟昌参与第三章校阅外，全部译文由金颀校阅。此外，陈惟昌对第四、五章，夏辉明对第一、二、七、九章也提出一些修改意见。

本书出版过程中，科研处舍英处长及刘兴旺、秦林金、郭绍文等同志给与很大帮助，谨致谢意！

本书涉及面较广，有些译名国内尚未统一，加之译者水平有限，不妥之处，希读者指正。由于国内外患者体质情况不尽相同，书中有些药物用量不一定适合我国患者，仅供参考。

译者于内蒙古医学院

1983.12.

目 录

导论	心脏和外周循环的结合.....	(1)
第一章	从分子水平探讨血管张力的调节.....	(3)
第二章	心脏的收缩性能及心脏与循环的功能衔接	(51)
第三章	血管血流动力学阻抗测定.....	(95)
第四章	左室后负荷和主动脉输入阻抗: 动脉血流 的影响.....	(129)
第五章	心血管疾病时的主动脉输入阻抗.....	(151)
第六章	脑血流的局部调节.....	(173)
第七章	冠状血管张力的局部调节.....	(206)
第八章	冠状血管对血管扩张药的反应.....	(238)
第九章	血管扩张剂对体循环动静脉的不同作用以 及对心脏的继发性影响.....	(262)
第十章	充血性心力衰竭时血管运动张力的改变	(294)
第十一章	决定血管扩张剂反应的生理学和药理学因 素: 慢性心力衰竭合理药物治疗的理论 基础.....	(332)
第十二章	充血性心力衰竭时血管扩张治疗的急性 血液动力学反应.....	(360)
第十三章	慢性左室衰竭时长期血管扩张剂治疗的 效果.....	(413)

血管扩张剂专题讨论

导论：心脏和外周循环的结合

Cohn JN (医学博士、客座编辑)

在判断和治疗心脏功能异常方面，我们探讨的重点大致在十年前开始发生重大改变。那时我们开始认识到，左室泵功能与外周循环的血管运动状态有密切关系，血管扩张剂也象变力性药物一样，有时能有效地改善左室功能。因此，在过去十年间，探讨的重点由对难以捉摸的、肌肉所特有的所谓“收缩性”进行定量研究，转移到研究血管阻力、阻抗、顺应性的变化对心脏功能的影响方面。

既然开始认识到把心脏和血管看作是一个功能单位的重要性，我们就得了解控制外周循环的各种因素，就得寻求可用来测量能影响心脏功能的各种周围血管现象的一些方法。这样一来，对心脏感兴趣的生理学者便逐渐开始对外周循环产生兴趣，而对外周循环感兴趣的生理学者也逐渐开始对心脏产生兴趣。这一新时期代表着一种了不起的变化。在此以前，横膈似乎是心脏研究和外周循环研究不可逾越的障碍。

这次专题讨论，旨在对整个这一重要时期心血管研究方面所取得的成果做一广泛全面的综述。希望这次专题讨论

能提供对如下一些问题的了解：平滑肌功能及其神经体液控制；血管加于心脏的阻抗的测定方法；左室对这种阻抗变化的反应方式；心力衰竭时循环变化的可能方式；各种不同的血管扩张药物及其对体循环和局部循环的影响方式；心力衰竭患者对这些药物的血液动力学反应和功能反应。这样的专题讨论在十年前是不可能举行的，这样的专题讨论也是对生理学、药理学和治疗学方面一个迅速进展领域的一次检验。显然仍有许多工作有待继续进行。

我们在理解泵功能方面的这些探讨，虽属初步阶段，但早已对心脏疾病的临床处理产生巨大影响。具有血管扩张作用的各种老药和新药，正被广泛地应用于与原来用途不同的目的。人们之所以积极使用这些药物，其部分原因是目前在治疗严重心脏病患者时已广泛地采用血液动力学监测仪。这些药物立竿见影的急性血液动力学影响，给应用它们治疗泵衰竭的医生以深刻印象。此外，这一令人振奋的新治疗学领域，在美国比在欧洲获得更迅速发展，而欧洲在药物发展的许多其他近代领域中一直是处于领先地位的。

还有许多问题有待探索。诸如：用某种临床上可以应用的方法测量各种外周血管现象，能否使人对各种不同因素在影响心衰时的循环调节方面的作用问题产生新的理解？这类测定能否提供一种既能用来监测心脏病人，又能测知患者对血管扩张药的需求和反应的有效手段？能否根据血管张力变化机制使血管扩张治疗个体化？改变外周血管功能，是否可引起与左室功能降低有关的各种恶性循环，而在心力衰竭的自然病史中起有一定作用？血管扩张药能否预防心力衰竭的发展，能否影响其自然病史？

目前正在开展大范围的研究，来检验用血管扩张剂治疗心力衰竭患者的长期疗效。检验一些新药的短期疗效的研究也在进行。在这些研究取得结果之前，应用这些药物对心力衰竭进行慢性治疗，仍必须是试验性的。尽管如此，对心脏和外周循环的这种新的重视，已重新激起研究血管现象的热潮。这种研究的最终结果，必然会扩大对循环功能的了解，改善对心脏病患者的治疗。

Prog Cardiovasc Dis, 24(3): 189~190, 1981

夏辉明译 金颀校

第一章 从分子水平探讨血管张力的调节

Webb RC, Bohr DF

血管张力，即血管壁平滑肌持续收缩状态，是血管赖以执行其生理功能，进行药理反应以及发生病理变化的一种过程。最近为了解调节血管张力的分子机制而进行的研究工作正在迅速取得进展。1980年美国生理学会出版的686页的“生理学手册”第二卷第二章（血管平滑肌）对这一问题的研究工作做了全面综述。

本文应使那些希望有一份较精炼的资料汇编的人感到满

意。文章还描述了‘手册’出版一年多以来发现的关于这个难题的一些新资料。

从最广泛意义上说，探索这个难题就是要圆满解决两个全然不同的问题，这两个问题都与钙有关。第一个问题是要讨论钙在调节收缩蛋白方面的作用；第二个问题是要研究细胞膜在调节肌浆钙浓度方面的功能。

收缩成分的结构与化学

过去十几年中，关于参与平滑肌收缩过程的各种结构成分，在看法上基本是一致的。这些成分包括三种类型的肌丝以及致密体和附着斑。当离体平滑肌收缩时，发现细胞表面有紧密相隔的小空泡形成，並有一些小的未变形区域。松弛时空泡即消失。有人认为，这些未变形区是产力单位在质膜上的附着地点。超微结构可显示出质膜上的一些致密区，这些区域可能是肌丝的附着点。这些附着点就是“附着斑”。多少有点类似的、叫做“致密体”的结构分散在整个肌浆里，有人认为这些结构是细胞内收缩肌丝的附着点。整个肌浆里有一个由一些10nm（居中的）肌丝形成的网，人们认为这些肌丝在细胞的结构或骨架的完整性方面起一定作用。这些肌丝是由一种55,000道尔顿蛋白，即骨骼蛋白(skeleton)组成的。血管平滑肌的实际收缩装置，是由粗肌丝(14.5mm)和细肌丝(6.4mm)组成的。有详细有力的证据支持这样一个假说：力是以和目前典型的横纹肌滑动肌丝模型相似的方式产生的。粗细肌丝之间分子关系的模型图如图1所示。在模型中，粗细肌丝均无长度改变，但他们通过两种肌

丝之间产生的力以往往往能使细胞长度缩短的方式互相换着滑动。

平滑肌肌丝的几何排列与横纹肌相比有两点明显不同。第一点，在平滑肌中细肌丝和粗肌丝数目的比大约是15:1，而横纹肌中为2:1；第二点差别是平滑肌中粗细肌丝的排列不那么规则。当肌肉松弛时，肌丝似乎与细胞的长轴相平行；而随着细胞的缩短，肌丝的排列往往变得越来越倾斜。当细胞最大限度缩短时，细胞轴和肌丝间的角度可达到 25° — 40° 。本文在下列章节中将广泛评论收缩蛋白的化学性能。

肌浆球蛋白

每根粗肌丝由200多个肌浆球蛋白分子组成。这些分子是具有球形末端的一些纤维结构。肌浆球蛋白分子经适当酶处理后可分成两部分：重酶解肌浆球蛋白和轻酶解肌浆球蛋白。轻酶解肌浆球蛋白是一种纤维蛋白，它与其它类似分子一起排列在一个鞘内而形成粗肌丝。重酶解肌浆球蛋白可组成从粗肌丝中突出来的横桥。从肌浆球蛋白分子在其机能活动时的表现来看，好象是在这两个成分之间有一条可弯曲的铰链。分子的纤维部分可以传递重酶解肌浆球蛋白所产生的力。重酶解肌浆球蛋白可进一步分成S—2纤维节段和S—1球形节段（图1）。后者是该分子发挥作用的场所，它包括肌动蛋白的附着处和酶为释放收缩所需的游离能量而水解三磷酸腺苷的部位。作为S—1球形节段成分的两个肌浆球蛋白轻链，参与这一分子的功能。正如下文将讨论的那样，

20,000道尔顿轻链的磷酸化在收缩过程的启动中起着重要作用,另一条17,000道尔顿轻链的功能尚不十分清楚。血管平滑肌肌浆球蛋白轻链和骨骼肌肌浆球蛋白轻链的化学性质和生理功能有着明显的不同。

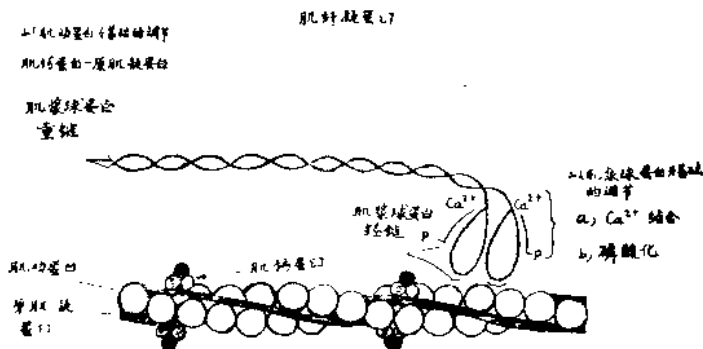


图 1—1 肌浆球蛋白和肌动蛋白之间关系的示意图。图中显示肌纤凝蛋白ATP酶激活过程的三个调节系统的各个组成部分。1) 细肌丝调节系统, 其中三个肌钙蛋白分子加上原肌凝蛋白共同作用, 对游离的离子钙的增加起反应, 使肌动蛋白激活肌浆蛋白分子中球形部分的肌浆球蛋白ATP酶。2) 通过钙与肌浆球蛋白直接结合, 肌动蛋白激活肌浆球蛋白ATP酶。3) 20,000道尔顿肌浆球蛋白轻链的磷酸化解除对肌纤凝蛋白ATP酶的抑制作用。图中没有显示第二个细肌丝调节系统, 即包括与肌动蛋白结合的平滑肌紧张素分子的那个调节系统。

肌动蛋白

肌动蛋白是细肌丝的主要成分，存在于所有哺乳动物的细胞中。肌动蛋白虽来自不同来源，但其化学成分几乎没有什么区别。构成细肌丝的纤维肌动蛋白，是由两股42,000道尔顿球形肌动蛋白分子构成的。肌动蛋白在收缩过程中的两个机能作用是：1) 传送肌浆球蛋白分子横桥运转所产生的力；2) 激活肌浆球蛋白的ATP酶，为收缩释放游离能量。

原肌凝蛋白

原肌凝蛋白和肌动蛋白一样，在所有类型的肌肉内都是一种相当均匀的分子。其分子量约为70,000道尔顿，它是细肌丝里紧密附着于肌动蛋白分子上的 α 螺旋。此外，原肌凝蛋白与肌动蛋白分子的比(大约1:3)在所有类型的肌肉中都是类似的。就细肌丝来说，横纹肌和平滑肌之间的主要不同点是横纹肌的细肌丝含有易于提取的肌钙蛋白，而平滑肌的细肌丝中没有。有些调节系统，例如平滑肌调节素(Leitonin)可能与平滑肌的肌动蛋白和原肌凝蛋白有关，不过这一问题尚有争论。

在骨骼肌中，肌钙蛋白-原肌凝蛋白系统是收缩活动的主要蛋白调节器。在肌肉静息时，这一系统可以抑制肌动蛋白激活肌浆球蛋白的ATP酶。肌浆中含有足够浓度的游离钙离子时，这种抑制作用便可消失。现在认为平滑肌中的原肌凝蛋白似乎没有这种抑制作用。相反，原肌凝蛋白似乎可以增强由肌动蛋白激活的平滑肌的ATP酶活性。

肌浆球蛋白与肌动蛋白的关系

ATP的水解是肌肉收缩所需能量的来源。在完好的肌肉

中，这种ATP酶活性是由肌动蛋白所激活的肌浆球蛋白分子的S-1节段产生的。决定ATP酶活性速率和能量释放的是肌浆球蛋白分子，而不是肌动蛋白。Barany证明，在不同肌肉中，最大缩短速率与该肌中由肌动蛋白激活的肌浆球蛋白的ATP酶有直接关系。血管平滑肌的这一缩短速率大约是骨骼肌缩短速率的1%，这反映出这两种肌肉的ATP酶活性速率有明显的不同。另一方面，动脉肌肉的产力能力，若有的活，就是大于骨骼肌的产力能力。一般认为收缩速度是肌纤维凝蛋白ATP酶活性的函数，因而也是肌浆球蛋白横桥运转速度的函数。而收缩力则被认为是肌浆球蛋白横桥和细肌丝之间同时起作用的各种产力关系总数的函数。结构与生化研究表明，血管平滑肌细肌丝与粗肌丝的比例比骨骼肌的大得多（血管平滑肌为15：1，而骨骼肌则为2：1）。尽管平滑肌的肌浆球蛋白比骨骼肌的少，但这一显著的比例差却可导致较多产力部位可同时活动的物理排列。甚至在平滑肌中，肌动蛋白与肌浆球蛋白在重量上的比例也有差别。从各种动脉肌肉中提取出来的肌动蛋白与肌浆球蛋白的平均重量比例为2.6，非动脉肌肉的这种比例为1.5。

本文未叙述肌浆球蛋白和肌动蛋白之间的关系是如何引起产力的，未叙述这种基本机制并不是由于我们的疏忽，这只是反映最近的文献中没有这方面的材料。

收缩蛋白活性的调节

当用甘油提取方法破坏控制肌浆钙浓度的膜结构时，收缩活动便直接依赖于肌肉环境中存在的钙了。1964年Filo等

人发现，用甘油处理过的骨骼肌和血管平滑肌都具有同样的对钙的依赖性（见图2）。据当时的解释，这两种钙反应曲线相同，说明钙改变收缩蛋白活性的分子机制在两种肌肉中是相同的。后来的研究表明这一结论显然是错误的。现已弄清，钙改变收缩活动的分子机制在不同类型的肌肉有着很大的不同。但是，还有一点值得注意的是，尽管钙调节过程的进展有很大不同，但对钙的敏感性（浓度反应曲线）却始终是一样的。

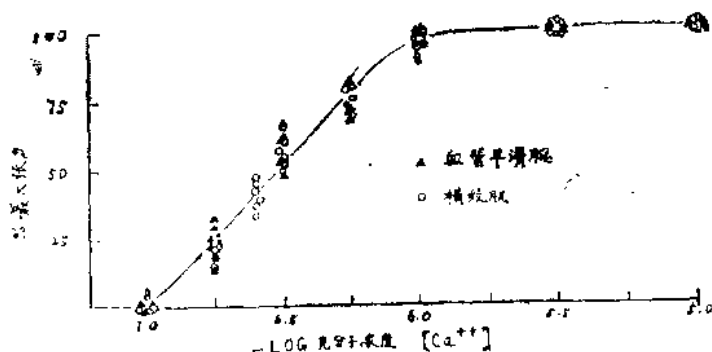


图1—2 游离钙浓度对用甘油处理的腰肌（横纹肌）和血管平滑肌纤维产生的张力的影响。条件：温度 20°C ， KCl 150mM ；组氨酸缓冲剂（ pH 6.6 ） 20mM ， ATP 和镁 5mM ， EGTA 4mM 。游离钙浓度随钙与 EGTA 的比例改变而变化。这两个肌肉标本收缩所需的钙大致一样。

调节收缩蛋白活性的机制，通常是通过监测钙对 ATP 酶活动的作用或钙对肌纤凝蛋白过分沉淀的作用来确定。这些调节机制如图3所示。它们可广义地分为存在于细肌丝中的

调节机制（由肌动蛋白连接的）或存在于粗肌丝（由肌浆球蛋白连接的）中的调节机制，本文在以后的章节中将比较详细地加以描述。1965年Ebashi和Kodama首先发现哺乳动物骨骼肌中的细肌丝调节系统，5年后Kendrick-Jones等人发现软体动物的肌肉收缩受粗肌丝系统调节。当时已

钙对肌肉收缩蛋白ATP酶（ATPase）的调节系统

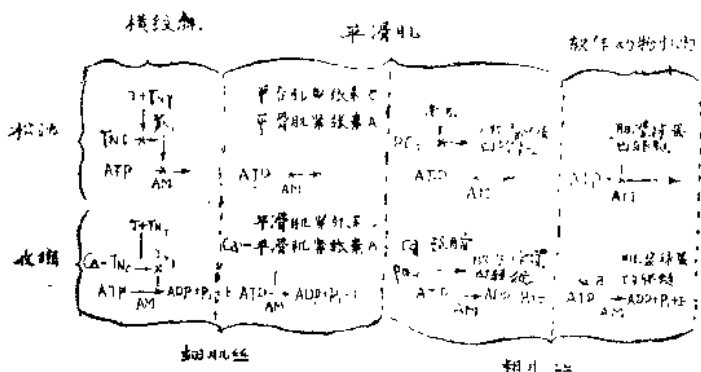


图1—3 肌肉收缩的细肌丝和粗肌丝调节系统。每一系统都是通过完全不同的钙敏感性调节机制而起动的。都需要同样浓度的激活剂钙。文中已对每一系统进行了讨论，更详细的描述可见有关的参考文献。图中，T为原肌凝蛋白，Tn为肌钙蛋白。在由三个成分组成的肌钙蛋白分子中，与原肌凝蛋白相连者，用Tnt表示；与钙结合者，用Tnc表示；ATP酶抑制成分，用Tni表示。箭头上的黑×表示过程已阻断。

知,不论骨骼肌还是软体动物肌肉的原始肌纤凝蛋白,在无钙条件下都是无活性的,但加入钙就可激活。据Ebashi观察,在无钙条件下如将纯肌动蛋白加入骨骼肌的原始肌纤凝蛋白中,这种本来无活性的肌纤凝蛋白便被激活。但有人发现,不能激活骨骼肌中原始肌纤凝蛋白的纯肌浆球蛋白,却能激活软体动物的原始肌纤凝蛋白。这种技术被广泛地用来确定各种类型肌纤凝蛋白的调节系统是存在于细肌丝(肌动蛋白)中,还是存在于粗肌丝(肌浆球蛋白)中。这种技术原理见表1。

肌钙蛋白和原肌凝蛋白的调节作用 (图3)

对细肌丝调节系统的研究,进展缓慢而又充满争论。尽管本世纪40年代里 Heilbrunn和 Kamada 等曾确定钙显然参与兴奋-收缩的偶联,但钙赖以产生作用的机制在50年代尚未弄清,因为当时关心此题目的研究人员把主要注意力集中在对Marsh-Bendall舒张因素的研究上了。甚至在60年代初期,人们对于钙作为结合剂的突出作用仍持怀疑态度,认为尽管钙对甘油处理的纤维或天然肌纤凝蛋白之类的粗糙系统是有用的,但由纯肌动蛋白和纯肌浆球蛋白结合制成的复制肌纤凝蛋白的激活却不需要它。他们的论点是,如果钙不是激活这种纯系统所必需的物质,那么它可能也不是在原位参与激活收缩蛋白的主要因素。60年代中期Ebashi和他的同事们发现这一系统中被忽略的环节是肌钙蛋白-原肌凝蛋白系统。在完整的静息肌肉和天然肌纤凝蛋白的提取物中,肌纤凝蛋白的ATP酶活性在正常情况下可为肌钙蛋白和原肌凝蛋白复合的协同影响所抑制。肌钙蛋白-原肌凝蛋白系统的这种抑制作用,在钙与一种肌钙蛋白(TN-C)结合时,即被