



# 内科临床 新进展

中华医学会河南分会内科学会 主编

中国医药科技出版社

## 前 言

高速发展的当代科学技术，促进医学科学飞速进步，新理论、新技术、新方法与日俱增。国外专家测算，人类知识增长的速度，目前达到大约每三年就增加一倍。作为掌握运用医学科学技术为人民服务的临床医务人员，必须及时了解医学科学技术发展，不断吸收新知识，掌握新技术，经常进行知识更新，才能跟上当代医学科学发展步子，更有成效的保障人民身体健康。

为给内科临床医师提供知识更新机会，中华医学会河南分会最近举办了内科临床新进展讲座，邀请我省内科各专业学术带头人，比较系统的讲授了近年来内科领域的新进展；还针对内科临床医师知识结构之不足，讲授了医学科研设计、医学论文撰写和常用医学统计学等方面的知识，受到听讲者热情欢迎。

应内科临床医师的要求，为了扩大新知识辐射效益，促进学术交流，在授课专家学者积极支持与大力协助下，我们将讲课稿编辑成册，定名为《内科临床新进展》，由中国医药科技出版社正式出版，供广大内科临床医师参阅。在编辑出版此书时，特意选入我国著名心血管疾病专家方圻教授的《冠心病的治疗》一文，以飨读者。

由于我们编辑水平所限，书中错误与疏漏在所难免，恳祈读者指正，不胜感激。

编 者

1990年3月

# 目 录

1. 冠心病研究的某些进展.....河南医科大学教授	张延荣 ( 1 )
2. 冠心病的治疗.....北京协和医科大学教授	方 圻 ( 6 )
3. 充血性心力衰竭治疗的进展 .....河南医科大学教授	阎西彪 ( 16 )
4. 危重心律失常的诊断及治疗 .....河南省人民医院教授、主任医师	周炎林等 ( 21 )
5. 心脏瓣膜病的急诊表现及处理 .....河南医科大学教授	阎西彪 ( 28 )
6. 白血病诱导分化治疗的研究 .....河南医科大学教授	席雨人 ( 32 )
7. 肺部疾病研究的新进展.....河南医科大学教授	张 任 ( 36 )
8. 肺心病并发肺部感染的治疗 .....河南省人民医院教授、主任医师	周炎林等 ( 42 )
9. 支气管哮喘临床近况.....河南医科大学教授	张 任 ( 50 )
10. 肾小球疾病的病理与临床 .....河南医科大学教授	刘钟明 ( 57 )
11. 临床免疫学的一些进展 .....河南省医学科学研究所教授	蔡访勤 ( 62 )
12. 内分泌学某些进展 .....河南医科大学教授	欧阳安 ( 68 )
13. 糖尿病病因和诊治的进展 .....河南医科大学教授	王伯欧 ( 80 )
14. 免疫缺陷病的感染问题 .....河南省医学科学研究所教授	蔡访勤 ( 84 )
15. 感染性疾病临床类型的新观念 .....河南医科大学教授	王好礼 ( 95 )
16. 消化道癌的某些进展 .....河南医科大学教授	段芳龄 ( 103 )
17. 脑垂体前叶肿瘤 .....河南医科大学教授	王伯欧 ( 116 )
18. 恶性肿瘤的化学治疗 .....河南医科大学教授	王瑞林 ( 122 )

19. 神经病学进展	河南医科大学教授	李振三 ( 142 )
20. 精神病学临床进展	洛阳市第二精神病医院主任医师	李 蕴 ( 149 )
21. 核医学的发展	河南医科大学副教授	陈建章 ( 166 )
22. 如何进行医学临床科研选题	河南医科大学教授	魏太星 ( 168 )
23. 医学实验设计在临床科研中的应用	河南卫生职工学院教授	王德玄 ( 172 )
24. 常用医学统计学处理方法	河南医科大学教授	郑 戈 ( 177 )
25. 怎样撰写医学科研论文	河南中医学院教授	李晏龄 ( 186 )

# 冠心病研究的某些进展

河南医科大学教授 张延荣

## 一、一般概况

冠心病是冠状动脉粥样硬化性心脏病的简称，欧美一些国家多称谓缺血性心脏病。是指冠状动脉粥样硬化导致心肌缺血、缺氧所引起的心脏病，为动脉粥样硬化引起器官最常见的一种病变，威胁人们的健康亦最大。冠心病在技术发达国家最常见。世界各国发病最高的是芬兰，其次是欧美及日本。由于对流行病学的研究及一级预防的关注，各国发病率有了改变。我国冠心病发病率较欧、美为低，但近年来逐渐有升高趋势。原因可能为：1.人口平均寿命的延长，2.过高的食盐摄入，3.人民生活水平的提高所致饮食结构的改变，如动物脂肪及胆固醇摄入量增加，4.吸烟，5.环境、社会心理因素以及人们的生活方式、行为活动以及缺乏足够的体力活动与体育锻炼等有关。值得临床工作者关注。

## 二、动脉粥样硬化的可逆性问题

动脉粥样硬化是一种有动态变化的疾病。虽其进度可快、可慢，但大多数倾向于病变逐渐进展或突然加重。从人群尸检资料亦说明，随着年龄的增长冠脉的厚度逐渐增加，特别在40岁以后。世界卫生组织资料说明，死于冠心病者，其冠脉内腔的60%以上为突起的条纹或粥样硬化斑块所占，但也不是每位老人均有明显的冠心病。

对动脉粥样硬化的认识虽已有100余年历史，但对其发生机制与防治仍是当前医学界极为关注的问题。近年来对动脉粥样硬化发生机制提出了以下学说：动脉内膜损伤学说、血小板与凝血机制以及脂质代谢紊乱等有关。

动脉粥样硬化与高脂血症有关，在基础研究及临床所见均已证实。近年来对血脂的研究已涉及脂蛋白和载脂蛋白（APO）的研究。当血浆脂质超过正常高限时称高脂血症。正常人血液中含胆固醇 $4.7\sim 6\text{mmol/L}$ （ $180\sim 230\text{mg}\%$ ）、甘油三酯 $0.34\sim 1.58\text{mmol/L}$ （ $30\sim 140\text{mg}\%$ ），其中一项或二项增高就称高脂血症。这些脂质都不溶于水，但与血浆蛋白结合成为水溶性脂蛋白才能运转全身，故高脂血症常能反映高脂蛋白血症。各种脂蛋白中包括乳糜微粒（CM）含甘油三酯90—95%、极低密度脂蛋白（VLDL）含甘油三酯50%或称前 $\beta$ -脂蛋白，低密度脂蛋白（LDL）或称 $\beta$ -脂蛋白含胆固醇最多50—75%，高密度脂蛋白（HDL）或称 $\alpha$ -脂蛋白含原蛋白50%以及一些游离脂肪酸。CM是运输外源性甘油三酯，由于其分子较大不易进入动脉壁，一般认为无致动脉粥样硬化作用。VLDL是运输肝细胞合成的内源性甘油三酯到周围组织细胞。当VLDL中的甘油三酯脂解后，其余小部分被肝细胞清除，大部分转变为LDL，目前认为VLDL可能有轻度致动脉粥样硬化作用。LDL受体作用，在冠心病患者发现有LDL受体缺乏或减少的倾向，致使血中LDL浓度升高，LDL升高能加速脂质从肝脏运转到周围组织中去，如血管平滑肌及内皮细胞而沉积，促进动脉粥样硬化的发展。而HDL主要是清除周围组织胆固醇，将其运输到肝脏进行代谢，保护了周围组织，起到对抗动脉粥样硬化作用。

与动脉粥样硬化关系最密切的是高LDL血症、高胆固醇血症和低HDL血症。

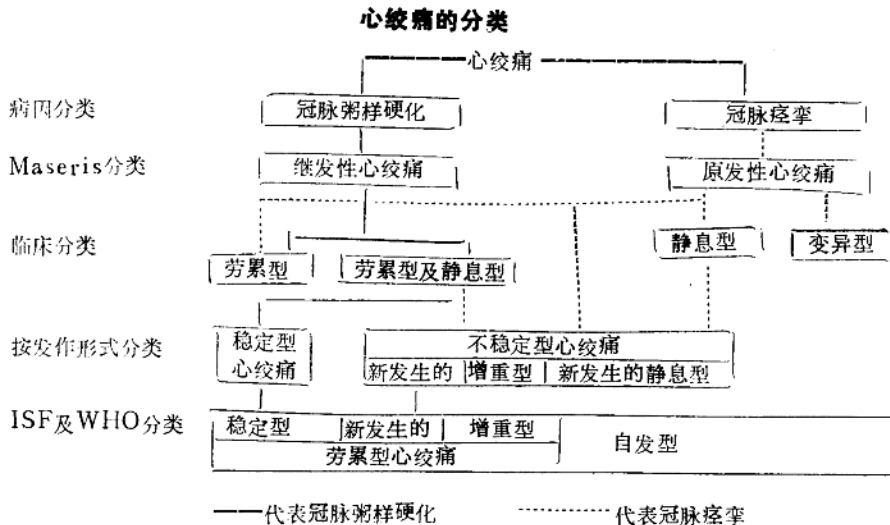
载脂蛋白是脂蛋白的重要组成部分，其能调节脂蛋白代谢及在血液的水平。已知APO有A、B、C、D、E、F、G7种，大部分APO有数种遗传异构体，其中APOB的升高、APO A的降低、APO C的缺乏和E的升高与动脉粥样硬化形成有关。

防治动脉粥样硬化的关键问题是关于其可逆性问题。近年来不少国内外学者提出动脉粥样硬化的可逆性。动物实验证明，猴子经过一段时间喂饲高胆固醇饮食所产生的实验性动脉粥样硬化，停止高胆固醇饮食几个月后，组织学检查与病变部位定量分析均证明原有病变已逐渐消退。经过时间的推移，消退的程度亦越明显。

关于人类动脉粥样硬化消退问题的研究有一定困难。1977年曾有Blankhorn、Brandt等对人的股动脉粥样硬化进行一系列研究。由饮食调整及药物治疗，动脉粥样硬化的病变有所消退。1979年Kuo曾进行了7年的积极治疗与严密观察，经一系列冠脉造影观察冠脉狭窄有所稳定，个别病人的冠脉粥样硬化有所消退。总之从近几年来观察到有效的控制高脂血症可阻止动脉粥样硬化病变的进展，甚之可使病变消退。但在治疗组与对照组两组的死亡率是近似的。发生这个问题的原因有相应数目的另外问题发生在治疗组，有胆道疾病及某些肿瘤的发生增加。究竟它们之间的关系及原因为何，尚须进行深入探讨。控制高脂血症主要依靠调整饮食、减轻体重、不吸烟及增加体力活动等，如效果不够理想再考虑应用降脂药物，有学者认为此项治疗应视为辅助治疗。新型血脂调节剂有Lovastatin能降低血清胆固醇、甘油三酯及LDL受体向上调节因之可使LDL降低。诺衡Lopid能使VLDL、LDL降低及HDL升高，疗效如何尚待临床观察。

### 三、心绞痛的现代概念

1. 心绞痛的分类：心绞痛是一组临床症状的名称，主要包括由于心肌缺血、缺氧所引起的暂时性缺血性胸痛，为氧供及氧需失去平衡。心肌缺血的原因有冠脉痉挛及冠脉粥样硬化。



## 2. 无症状性心肌缺血

无症状性心肌缺血是指解剖上有明显的冠脉病变而患者无心绞痛或类似的症状如气短或心律失常而心电图有心肌缺血的证据。

无症状性心肌缺血常见的有以下几种类型：Ⅰ型为完全无症状。Ⅱ型以往有心肌梗塞病史现在无症状。Ⅲ型患者有心绞痛发作，亦有某种程度的无痛性发作。

诊断主要依靠静息心电图、心电图（放射核素）运动试验、冠脉造影或24小时动态心电图记录发现ST段压低、抬高或T波倒置。ST压低 $\geq 0.1\text{mV}$ 。缺血性ST段压低的分布和频率反映心率、血压和儿茶酚胺水平的昼夜之间的变化。发作多密集于上午6—10时，多数缺血发作持续时间不超过10分钟。

这组病人可引起猝死或发生心肌梗塞，有报道25—50%的猝死者生前无心脏病史，有25%的急性心肌梗塞是无症状的。无痛的原因可能由于心绞痛报警系统缺陷。有症状及无症状的患者预后相似。治疗亦应同有症状者一样对待。因之无症状的心肌缺血，医生不应当认为无临床重要性而轻易忽视。

## 四、心电图

诊断冠心病一般要依靠详细的病史及正确的体格检查，再辅以实验室检查才能作出冠心病的正确诊断。

心电图迄今仍是诊断冠心病的最基本方法之一。心电图检查对AMI的诊断意义较大，约80%可用心电图确诊。而陈旧性心肌梗塞只有30—50%。对心绞痛只有25—50%的阳性改变。当疑病人患有冠心病而休息心电图正常，可对病人进行负荷试验，如双倍二级梯运动试验、骑自行车或走活动平板的方法以增加患者的运动量，以及心电图24小时动态监护以提高诊断。

1. 胸前多导联心电图标测：为了提高心肌梗塞检出率，近年来采用胸前多导联心电图标测，为在胸前放置35（5×7）或49（7×7）或更多的电极导联。如采用35个标测点进行标测，五个横列分别在第2—6肋间水平，七个纵列分别经过胸骨右缘、胸骨左缘、左腋中线和后两者间等距离的四点。横列和纵列的35个交叉点即为标测点。可分别记录各导联的心电图不仅可发现常规导联难以发现的小灶性或特殊部位如正后壁、高侧壁及右室梗塞等，且可根据各导联ST段抬高之总和（ $\leq \text{ST}$ ）作为心肌损伤的指数（ST段抬高超过1mm数）以反映心肌损伤范围。NQ：异常Q波的总导联数（Q波 $\geq 0.04$ 秒、深度 $> 1/4R$ ）。 $\leq Q$ 各导联Q波深度之总和作为Q波指数以及R波降低幅度等以判判心肌梗塞的范围和面积具有定量价值、并有利于估计病情及预后。

### 2. 几种易漏诊的心肌梗塞

（1）急性心内膜下心肌梗塞（无Q波心肌梗塞或非穿壁性心肌梗塞）：指梗塞范围涉及室壁心内膜 $1/3$ — $2/3$ ，为根据心电图上有无病理性Q波来区分为穿壁或非穿壁性心肌梗塞。诊断依据：①急性缺血性胸痛时间持续15—20分钟；②心电图不出现病理性Q波，有ST、T波改变，如ST段水平压低，T波倒置或ST段压低及T波倒置呈进行性演变。1979年Madigan提出，如ST段压低持续48小时以上。③血清酶学升高则可诊断。

无Q波心肌梗塞的梗塞范围通常较有Q波心肌梗塞范围为小，再梗塞的发生率、死亡率、猝死发生率较Q波心肌梗塞患者高，因而，对无Q波心肌梗塞患者在梗塞后早期

应进行全面评价,包括心功能测定,负荷试验,以检出高危因子患者进行药物治疗,必要时进行冠脉腔内成形术或旁路手术有可能改善预后。

### (2) 心房梗塞

临床上常易漏诊,但患者心房内血栓形成发生率高易合并肺栓塞及体循环栓塞,有时会导致心房破裂,故其诊断有临床意义,其心电图特点有:①P波宽,有报告P波前有所谓心房q波。

②P—R段或P—Q段抬高或压低为损伤电流表现。Ⅰ、Ⅱ、avF、V<sub>1</sub>、2导联P—R段压低>0.5mm;V<sub>5</sub>、6、AVL导联P—R段抬高>0.5mm。

③常伴有房性心律失常如房扑、房颤或房内传导阻滞及交界性心律。不论何时只要AMI时合并房性心律失常应怀疑并发心房梗塞。AMI尸检发现7—17%有心房梗塞常并发于左室梗塞。右房较左房多见。

### (3) 右室梗塞

1974年Cohn等提出了右室梗塞综合征的诊断条件:有右心功能不全、中心静脉压、右房和右室充盈压增高而肺动脉压正常、低血压或休克而无左室功能不全。Erhart等提出V<sub>4R</sub>或CR<sub>4R</sub>(右侧第五肋间锁骨中线导联)ST段抬高>1mm对大面积的右室梗塞有诊断意义,但需排除前间壁心肌梗塞。亦有报道除V<sub>4R</sub>外V<sub>1</sub>、V<sub>3R</sub>—V<sub>6R</sub>任何一导联如有ST段抬高在诊断右室梗塞均有价值。Sugiyama应用体表心电图标测发现右胸前导联大部分呈负性电位,认为是由于右室电势缺失,对诊断有帮助。Candell—Rierb等应用血源动力学监测、放射性闪烁图及超声心动图观察V<sub>4R</sub>的ST段抬高对右室梗塞的价值较大。ST段抬高持续时间一般为2—3天。发病晚期入院者检出率较少。1/3下壁梗塞波及右室。

MR导联:右锁骨中线与肋线交叉点。

ME导联:左右锁骨中线与肋缘连线和胸骨正中线的交点,若呈现QS、W或rS型亦常提示有右室梗塞,因为这些导联常为RS型或R型。

## 五、超声心动图

目前已由一维发展到二维三维系统。电子计算机技术和彩色多普勒技术已引入二维超声心动图。不仅使图像清晰易辨,对病变的灵敏度也大为提高。不但能了解冠心病心脏结构的动态变化,如乳头肌部分断裂、室间隔穿孔、腱索断裂、乳头肌功能不全以及室壁瘤等。尚能反映心脏的功能状态如节段性室壁运动障碍来判断心肌供血不足的部位。病变部位心肌收缩力减弱或消失,而正常部位的心肌收缩力则代偿性增强,故出现节段性运动异常;收缩力减弱、丧失或呈矛盾运动,亦可直接观察冠脉有无狭窄。

## 六、动心电图在冠心病诊断及治疗上的应用

1.协助冠心病诊断:动心电图监测冠心病患者的ST、T改变与冠脉造影、多级运动试验有良好的相关性。在动心电图监测冠心病患者日常生活中缺血性ST压低68—84%是无症状的,因之对卧位型心绞痛、变异型心绞痛、可疑冠心病及无症状型心肌缺血等诊断帮助较大。亦可观察24小时的心率变化及心律失常,估计其严重性与猝死的关系。

2.冠心病治疗的监测:通过病人的生活日记及相应的ST、T的改变,可以找到患者心绞痛发作的诱因以求尽量避免。抗心绞痛药物治疗前后作动心电图监测,以了解心绞痛



发作以及无症状性型心肌缺血的ST、T改变的程度以评价药物疗效。

3. 动态心电图记录方式有三种

(1) 连续记录：即全部记录下24小时心电图资料。

(2) 间断记录或触发记录：是由病人手工触发或自动时间触发后才开始记录。

(3) 实时分析或事件记录：实时事件记录仪包括一微处理机，可在记录的同时分析，并可将先编程序储存心电图资料。

### 七、心导管检查及心血管造影

心源性休克、不稳定型心绞痛、AMI病人准备用链激酶或尿激酶作冠脉内滴注或准备作冠脉腔内成形术，可在主动脉内气囊反搏术的辅助下进行冠脉造影以便紧急冠脉血管重建术。静脉用尿激酶、链激酶无效者。评价冠脉腔内成形术或搭桥术的疗效者。冠脉血管造影常能证明冠脉狭窄病变。供应梗塞区心肌的冠状动脉完全梗塞或高度狭窄。但亦有近10—20%40岁以下的心肌梗塞病人冠状动脉正常。

**气囊漂浮导管：**1970年美国Swan与Ganz二人利用尖端带有气囊的心导管进行心导管检查。漂浮导管的临床应用如测定AMI患者的左室充盈压及心脏指数提供了方便，从而进一步反映左心室功能。漂浮导管为一三腔导管和一金属导线，近端开口于导管的顶端，供测量肺动脉压、肺毛细血管楔嵌压(PWP)及采取血标本用。导管的近侧开口用以注射液体入右房进行热稀释法测定心输出量、右房压及中心静脉压，输液给药以及采血标本。在靠近导管尖端的气囊内有第三个开口，气囊内可充1.25—1.5ml空气，充气后便于导管循血流向前推进，一旦导管达于肺动脉内就能测定PWP。金属导线终止于导管尖端近侧3.5—4.0厘米处热敏电阻，近端可连接心输出量测量仪。通过热敏电阻可连续测肺动脉内血流温度以及用热稀释法测定心输出量。近年来，SWan—Ganz导管又有新的发展，在多腔导管的体部加上一排电极，使能感知和以适当的低电流起搏右心房上部并可作心腔内心电图。

AMI测量血流动力学的指征有：(1)低血压，(2)窦性心动过速，(3)严重左心衰拟扩血管药物的应用，(4)疑有室间隔穿孔或急性二尖瓣关闭不全。(5)疑有右室梗塞。

左室充盈压升高，心排出量降低。AMI病人有心源性休克左室充盈压 $> 2.67\text{KPa}$  (20mmHg)，即使心脏指数 $< 1.8\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ，个别病人有室间隔穿孔右心室血标本血氧含量明显增高仍能区别二尖瓣反流与室间隔穿孔。

PWP最佳范围为2.0—2.67Kpa (15—20mmHg)，如病人有低血压而PWP $< 1.33\text{Kpa}$  (10mmHg)应补液。 $> 2.67\text{Kpa}$  (20mmHg)则应利尿。目前公认PWP以维持在 $< 2.40\text{Kpa}$  (18mmHg)为佳。PWP是监测左心功能的可靠和敏感的指标，

# 冠心病的治疗

北京协和医科大学教授 方 圻

## 心 绞 痛

心绞痛的药物治疗和其他心脏血管疾病一样，患者除了服用药物来减轻心绞痛的发作频度和烈度外，都应遵循整体的治疗原则，它们是：

(1) 合理的膳食与营养，限制高脂肪和高胆固醇的食物，控制体重在标准范围内。

(2) 适量的、坚持不懈的体育锻炼。

(3) 积极治疗高血压、糖尿病和高胆固醇血症。

(4) 戒除吸烟。

### 一、治疗心绞痛的药物

临床上用于治疗心绞痛的药物有三大类，这就是：(1) 硝酸酯类，(2)  $\beta$ 受体阻滞剂，(3) 钙离子拮抗剂。

(一) 硝酸酯类——硝酸酯虽然具有扩张血管的作用，但是实验证明应用硝酸酯后冠状动脉的血流量并无明显增加，不足以解释为什么会使心绞痛的发作得以缓解。现在较一致的看法是：硝酸酯制剂使容积血管（小静脉）扩张，有效地降低了心脏的前负荷，同时也在一定程度上扩张阻力血管（小动脉）使周围循环阻力降低，从而减轻了后负荷，前、后负荷的降低使心肌的需氧量减少，从而使心绞痛缓解。

硝酸酯类的制剂很多，见表一：

表一：硝酸酯类制剂

药 名	开始作用时间	作用时间	用 法
硝酸甘油	1~3'	30'	0.6mg PRN
亚硝酸异戊酯	30~60'	15~20'	0.12~0.18ml PRN(吸入)
硝酸戊四醇酯 (Peritrate)	1小时	4~5小时	10~20mg每日 3~4次
硝酸异山梨醇 (Isosorbide dinitrate)	含舌下2~3' 口服30'	2~3小时 4~5小时	每次5mg 5~10mg每日 3~4次
硝酸甘油贴剂	1小时	24小时	5~10mg每日一贴

快速作用的硝酸酯是用于心绞痛急性发作时，它们起效快，作用持续的时间较短。

硝酸甘油是久经考验的药品，功效显著，但如短期内重复使用，需要注意血压的变化，防止血压过低。亚硝酸异戊酯吸入的作用迅速，解除心绞痛的效果也很高，但是它容易使血压下降过猛，反而不利于冠状动脉的供血，现在国内、外多已废弃不用，但是国内广泛生产的“保健盒”内不少仍有这种制剂，严格说起来，它不宜交付病人自己使用。硝酸异山梨醇含于舌下也能收到迅速缓解心绞痛的效应，持续作用的时间也较硝酸甘油为长，但效果似不如硝酸甘油。

长效的硝酸酯制剂，推出较早的是硝酸戊四醇酯和硝赤醇，较晚些时期才推出硝酸异山梨醇，这几种制剂中，研究较多、进行较严格对照、有较大系列的病例资料的首推硝酸异山梨醇，这些资料有说服力地证明它对心绞痛有预防和减少发作，提高运动耐受力的作用。因此，在同类的制剂中硝酸异山梨醇的使用最为广泛。

硝酸酯制剂长期使用是否可产生“耐药性”而需要不断增加剂量，或间歇使用呢？研究证明硝酸异山梨醇长期服用没有耐药的问题。短效的硝酸酯如硝酸甘油片若使用非常频繁，有人认为可以产生耐药现象，即使用的剂量愈来愈大，而停用一个时期，效力又再恢复。基于这种现象，有人认为连续地贴用硝酸甘油贴剂并不可取，只宜短期使用。

(二)  $\beta$ 受体阻滞剂—— $\beta$ 受体阻滞剂是十分有效的抗心绞痛药物，它的作用机理主要是：

- (1) 减慢心率，从而减少心肌的耗氧量，
- (2) 阻断交感神经对心肌的作用，从而使心肌的收缩性减低，心肌耗氧量减少。
- (3) 心肌缺血时体内儿茶酚胺释放增加，血中游离脂肪酸量增高，使心肌耗氧量加多， $\beta$ 受体阻滞剂可作用于脂肪水解酶，抑制游离脂肪酸的形成。

虽然 $\beta$ 受体阻滞剂能使左室容量增大，排血时间延长，相对地增加了心肌耗氧量，但总的效果是心肌耗氧量明显降低，使心绞痛的发作减少、减轻。

$\beta$ 受体阻滞剂的品种很多，分类也较复杂，但是从临床应用考虑，主要应当知道它是否有选择性，即是否主要作用于 $\beta_1$ 受体，还是它没有选择性，除阻滞 $\beta_1$ 受体外，同时也阻滞 $\beta_2$ 受体。由于 $\beta_2$ 受体有舒张血管和支气管作用，使用无选择性的 $\beta$ 受体阻滞剂要特别注意病人是否有支气管喘息、慢性支气管炎等病。当然，所谓“选择性”也是相对性的，它还和作用的剂量有关，超常规剂量用药，仍可出现对 $\beta$ 受体的阻滞作用。

临床上应用的 $\beta$ 受体阻滞剂虽然很多，但是常用的还是心得安（普萘洛尔（Propylolol）和胺酰心安（Atenolol）两种，表二列出它们的主要特点和药代动力学。

由于胺酰心安具有 $\beta_1$ 选择性，而且服用次数可较少，大多数每日一次即可，因而它的应用率日益增多。

$\beta$ 受体阻滞剂的主要禁忌征是：(1) 支气管病变，(2) 心动过缓，(3) 房室传导阻滞和(4) 较重的心功能不全。

表二：心得安、胺酰心安的特性比较

	心得安	胺酰心安
选择性	无	$\beta_1$ 选择性
内在拟交感作用	无	无
吸收率%	>90	—
生物利用度%	30	40
$\beta$ 阻滞时有效血浓度(mg/ml)	50~100	200~500
消除半衰期(小时)	3—6	6—9
蓄积	肝病、肾病	肾病
常用量(mg/次)	10~20/3~4	25~50/1~2

### (三) 钙拮抗剂

钙拮抗剂是过去十余年来在心血管药物中的巨大发展。1969年Fleckenstein在鉴定维拉帕米(异搏停)、硝苯吡啶等类药物的作用机制中,肯定了它们可以抑制心肌兴奋——收缩偶联的作用,提出了“钙拮抗剂”的概念,以后十几年中各种“钙拮抗剂”问世,不下五十余种,同时对钙离子的运转,钙通道、钙的作用、钙拮抗剂——有时也称钙通道阻断剂——的作用和差异等方面,有了更广阔和深入的研究。

1、钙离子的跨膜运转和钙通道——对心脏及血管系统,钙离子主要参与三方面的调节作用,它们是:(1)心肌细胞的收缩性,(2)窦房结及房室结的功能,和(3)血管,尤其是小动脉平滑肌的张力。心肌细胞内在舒张期,其钙离子浓度约为 $10^{-1}M$ ,细胞外的钙离子浓度约为 $10^{-3}M$ ,当心肌细胞兴奋时钙离子由细胞外流入细胞内,并触发肌浆网内贮存的钙离子释放,参予心肌的收缩。

钙离子的内流需要通过“钙通道”,这是属于慢通道的一种。钙通道大约不是一种,但在心脏、血管细胞膜上的钙通道主要是“电压依赖通道”,它受膜电位控制,大约跨膜电位上升到 $-40mV$ 时,该通道即开启,并缓慢地使细胞膜外的钙 $^{++}$ 流入细胞内,心肌细胞动作电位的平台期,即主要由钙 $^{++}$ 内流参与而形成的。除了“电压依赖通道”外,还有“受体启动通道”,分别对去甲肾上腺素、组织胺、5羟色胺等物质反应并激活通道引起 $Ca^{++}$ 内流,但这类钙通道在心脏、血管的钙离子内流中不起主导作用。钙激活的钙—三磷酸腺苷酶,利用ATP分解的能量逆离子浓度梯度将钙 $^{++}$ 由细胞内泵出膜外,完成钙 $^{++}$ 的运转。

2、钙通道阻滞剂的主要作用及其机制——钙拮抗剂的作用不尽相同,它的确切机理也不完全清楚,从对心脏、血管的作用而言,主要有以下几方面:

(1)作用于心肌细胞,抑制 $Ca^{++}$ 的内流, $Ca^{++}$ 同心肌中肌钙蛋白的结合即减少,使心肌收缩力减弱。对心肌来讲, $Ca^{++}$ 内流使细胞内的 $Ca^{++}$ 浓度增大是主要的机制,

而较少依赖肌浆网内的Ca<sup>++</sup>释放，这点和骨骼肌不同。心肌收缩力的减弱，使心肌耗氧量减少，心绞痛发作减少。各种不同的制剂对心肌收缩力抑制的强弱有明显差异。

(2) 作用于血管平滑肌和对心肌细胞的作用一致，钙拮抗剂抑制血管平滑肌的兴奋——收缩偶联，使血管平滑肌的张力减低，血管舒张。冠状动脉、肾动脉、脑动脉以及外周动脉均可有不同程度的扩张。不同的制剂对不同部位的动脉作用强弱有差异可为临床使用提供选择。

(3) 作用于窦房结和房室结——窦房结和房室结的电活动是属于慢通道组织，即它们的除极是依赖钙离子由慢通道进入细胞内，触发激动。钙拮抗剂可以影响窦房结的功能，对窦房结功能正常者一般影响不大，但对功能有障碍者，可出现窦缓、窦性停搏等。钙拮抗剂可影响房室结的功能，使传导减慢。这是钙拮抗剂作为抗心律失常药物的药理作用基础。

(4) 某些制剂具有抑制血小板聚集的作用，如硫氮革酮，尼莫地平。

(5) 交感神经释放递质时，需有Ca<sup>++</sup>进入神经末梢，某些钙拮抗剂如硫氮革酮能抑制递质释放。

3、几种常用的钙拮抗剂的比较——临床上最常用的钙拮抗剂有三种，即异搏停、硝苯啶和硫氮革酮。

(1) 三种制剂的药代动力学主要指标如表三：

表三： 钙拮抗剂药代动力学

	异搏停	硝苯啶	硫氮革酮
口服吸收率%	90	90	>90
生物利用度%	10-20		20-40
起作用时间	1-2小时	10'	<15'
作用持续时间	4-5小时	4-5小时	4-5小时
半衰期	3-7小时	4小时	3-4小时
剂量(每次mg/	40-80/	10-20/	30-60/
每日次数)	3-4次	3-4次	3-4次

(2) 三种钙离子拮抗剂的心血管作用比较见表四：

概括的讲，异搏停和硫氮革酮对心脏和血管平滑肌的作用大致相等，它们能减弱心肌的收缩力。异搏停对窦房结和房室结的功能有较明显的抑制作用。硝苯啶对血管平滑肌的作用比心脏强。

新的钙拮抗剂尼莫地平(Nimodipine)也是属于硝苯啶一类的二氢吡啶类制剂，它能透过血脑屏障，对脑血管有特别明显的作用，临床上用于脑缺血性病、偏头痛等病有很高的疗效，国内即将有产品供应。

## 二、心绞痛药物治疗的方案

表四：钙拮抗剂心血管药理作用比较

	异搏定	硝苯啶	硫氮革酮
冠状动脉阻力	↓↓	↓↓↓↓	↓↓
周围血管阻力	↓↓	↓↓↓↓	↓↓
心排血量	↓/↑	↑↑	↑/↓
血压	↓	↓↓	0
心率	↓	↑↑	↓
心室收缩力	↓	0	↓/0
A—H间期延长	++	+	0
房室传导时间	++	0	+/0

心绞痛以其发作的诱因可以分为“劳力型”即在体力活动时出现，和“非劳力型”即在静止状态下出现。前者多由于需氧量的增加，而后者则多由于冠状血管的收缩、痉挛减少了心肌的供血。以发作的稳定度来分，则可以分为慢性稳定型心绞痛，即发作频度、重度波动不大，和不稳定型心绞痛，即近期内心绞痛的发作次数明显增多，烈度明显加重，如为劳力型的则活动量明显减小，还常伴有心电图上供血不足的表现更加明显。这种情况多属于冠状动脉内的病变有了变化，如血栓的形成，粥样斑块的出血等，使管腔进一步狭窄了。初次发作的心绞痛，一般也按不稳定型心绞痛处理。还有一种称为“变异型心绞痛”的，心绞痛发生在休息时，发作时的心电图ST段常抬高，这种心绞痛的冠状动脉病变常不是很重，狭窄不是很厉害，心绞痛发作的基本原因，是冠状动脉发生痉挛。

(一)慢性稳定型心绞痛的治疗——三类抗心绞痛的药物中，硝酸酯和钙拮抗剂都可以做为第一线的药物，两种制剂的疗效也不相上下。由于硝酸酯类的历史较长，不少人习惯上仍先投予硝酸异山梨醇，常规剂量是5—10mg，每日三次。不少人初用此药时有头胀、头痛的副作用，可先由更小的剂量开始，如能耐受，则使用全量。有人认为5mg/次的剂量过小，以10mg/次为宜，这可以根据用药效果来调整。头部胀痛的副作用，经过短期服用后绝大多数病人均能适应。

钙拮抗剂也可以做为第一线的药物，多选用硝苯啶或硫氮革酮。对合并有心动过缓的病人，或合并有高血压者，宜首先选用硝苯啶。对有心动功能不全者，不宜选用异搏停。一般说来异搏停的抗心绞痛的效果比另两种制剂为低，需要用较大的剂量才能收效。对合并有室上性心律失常者，则可以优先使用异搏停。

在使用硝酸酯或钙拮抗剂单一药物治疗，而且剂量已增加到相当大但疗效不够满意时，可以合并使用以上两类药物，它们对制止心绞痛的发作有协同作用。

在单独使用硝酸酯疗效不满意时，也可合并用β受体阻断剂。钙拮抗剂与β受体阻滞剂合并使用时，应注意对心率、窦房结功能过度抑制的问题。异搏停应禁止和β受体阻滞剂联合应用。

(二) 不稳定型心绞痛的治疗方案——这包括初次发生的心绞痛病人。对已有心绞痛病史而且已服有一种或以上的抗心绞痛药物者，应增加抗心绞痛药物的品种和剂量。根据病情使用两类甚或三类药物联合治疗。剂量也可以根据病情予以加大。例如硝酸异山梨醇可以增大到每日60—80mg，硝苯啶增至80mg/日，硫氮草酮增至240mg—360mg/日。

较重的不稳定型心绞痛有发展成急性心肌梗塞的危险性；除了使用以上抗心绞痛药物治疗外，不少人主张给予抗血小板功能的治疗，较简便的方案是服用阿司匹林每日0.15克。对于发生频而重的所谓“梗塞前综合征”者，还可以给予肝素治疗1—2周。

(三) 变异型心绞痛——上面已讲过，它的基本发病机制是冠状动脉痉挛。大多数主张使用钙拮抗剂做为首选药物，硝苯啶或硫氮草酮均可，剂量应较大。近年的研究指出，血栓素(TXA<sub>2</sub>)等因子是使动脉痉挛的重要因素之一，因此小剂量的阿司匹林治疗是合理的。

Kimura还报告了硫氮草酮和硝苯啶联合治疗变异型心绞痛的良好疗效。这提出了一个问题，即同是钙拮抗剂是否可以联合使用呢？研究提示，它们作用于钙通道的位点可能不同，硝苯啶在钙通道的外侧，而异搏停则在其内侧，硫氮草酮的位点与硝苯啶的位点相联结，硝苯啶与其位点结合后可以增强硫氮草酮与其相应位点的结合率，反之亦然。而异搏停则抑制硝苯啶与其位点结合。

## 急性心肌梗塞

急性心肌梗塞的治疗原则是使病人尽量减少心机的需氧量，以尽可能多地使存活的心肌保存下来，预防和积极治疗并发症。

### 一、一般治疗

(1) 吸氧。在急性心肌梗塞的早期，动脉氧分压常偏低，吸氧将有助于提高动脉分压及组织中的氧供应。

(2) 镇痛及镇静剂的使用。为了减轻疼痛并保持病人的安静，可给予吗啡5mg或哌替丁50~100mg肌肉注射。吗啡的缺点是致恶心、呕吐的副作用较大，哌替丁的这类反应虽较小，但镇痛镇静的作用则不如吗啡。疼痛不剧烈而烦躁不安、精神紧张者可肌注安定。

(3) 止吐剂。对有较重恶心、呕吐者，可给予异丙嗪12.5~25mg肌肉注射，或胃复安。

### 二、心律失常的预防

对是否常规使用抗心律失常药物，如利多卡因静脉滴注，有不同的意见。大系列的观察认为，常规应用利多卡因或奎尼丁能减少猝死的发生率的证据不够充分。一般的做法是，在有条件进行心电图监测的情况，可不给予防性的抗心律失常药物，根据心律失常出现的情况再予以治疗。一些急救站主张在病人由发病地点向医院运送的途中，给予利多卡因静脉点滴或肌注150~300mg。

### 三、抗凝治疗

多数人认为，急性期给予肝素或华法林等，并不能防止心肌梗塞范围的扩大或动脉性栓塞。国外由于肺栓塞的发生率较高，有人主张在急性心肌梗塞的第一周给予小剂量肝素，如75 mg皮下注射，每日二次，用以减少下肢静脉的血栓形成，降低肺动脉栓塞的发病率。

### 四、急性心肌梗塞的溶栓疗法

早在1979年Rentrop报告了应用链激酶溶解新近形成的血栓来治疗急性心肌梗塞的病人。在八十年代初期的试用阶段中，许多医学中心应用链激酶冠状动脉内注射治疗急性心肌梗塞，多数的报告认为这种治疗可以在大部分病人中使已栓塞的冠状动脉再通。由于每组报告的病例数大都较少，死亡率的降低并不太明显。到了八十年代中期及其以后，则出现了一些多中心协作的大系列的研究报告，治疗的方法多采用大剂量的链激酶静脉短程给药，治疗的效果较早期的报告有了明显的提高。近三、四年来，新的溶栓剂——组织型纤维蛋白溶解酶原激活剂用于临床，特别是应用生物工程学技术生产的rTPA于1987年用于临床以来，进一步地提高了疗效，减少了严重并发症的发生率，使溶栓疗法成为急性心肌梗塞重要的治疗方法之一。

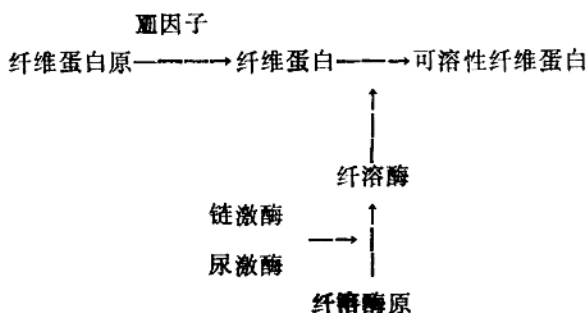
(一)急性心肌梗塞溶栓疗法的理论根据。应用溶栓疗法治疗急性心肌梗塞首先要解决的问题是：急性心肌梗塞是否由于冠状动脉内血栓形成所引起的？在本世纪初即提出一些论据说明冠状动脉内血栓形成是发生急性心肌梗塞的原因。但是，这个问题一直存在着争议。突出的是在一些由于急性心肌梗塞死亡的尸检中，冠状动脉完全血栓堵塞的发生率并不太高。有人甚至提出冠状动脉内的血栓不是导致心肌梗塞的原因，而是发生于急性心肌梗塞之后，亦即继发的。直到Dewood 1980年发表了他们对急性心肌梗塞病人冠状动脉造影的研究，大家才取得了一致的看法，即在绝大多数透壁性急性心肌梗塞的病人，冠状动脉内存在着新鲜的血栓，而且是形成急性心肌梗塞的原因。

Dewood对322例患有急性心肌梗塞的病人进行冠状动脉造影，并对部分的病人做了紧急的冠状动脉旁路手术。在发病不足四小时的126例病人中，87%与梗塞部位相应的冠状动脉是完全阻塞的，其中59例做了紧急的冠状动脉旁路手术，88%证实了造影的发现。82例发病在4~6小时内的，冠状动脉完全梗塞率是85%。57例发病在6~12小时的，梗塞率为68%。另有57例发病在12~24小时的，梗塞率为65%。这项研究表明：在透壁性急性心肌梗塞约90%的病人，在相应的冠状动脉内有血栓形成，另有少数病人心肌梗塞的发生可能和动脉痉挛有关。随着时间的推移，一部分病人的血栓发生溶解，动脉血流再度恢复，这种理论就成为溶栓疗法的基础。

(二)溶栓剂治疗急性心肌梗塞的机理。如图一所示，血栓形成后其纤维蛋白在纤维蛋白溶解酶的作用下，成为可溶性纤维蛋白，然后再溶解。不同的纤溶制剂，其作用机制有所不同。



图一 纤溶酶制剂的溶纤机制



(1) 链激酶——它是从丙组β溶血性链球菌培养液中分离出来的，它先与一分子纤溶酶原结合成复合物，再将游离的纤溶酶原转变为纤溶酶。链激酶具有弱抗原性，由于人体易受链球菌感染产生多种抗体，故可以出现过敏反应。

(2) 尿激酶——从肾组织培养液或人的新鲜尿液中提取出来。它是直接作用于纤溶酶原，生成纤溶酶，尿激酶不具有抗原性，无过敏反应。

(3) 组织型纤溶酶原激活剂——TPA存在于血液、血管壁和某些组织中，但含量很少，起不到溶解纤维蛋白的作用。以后从黑色素瘤细胞培养液中分离出TPA来并用于实验研究和临床。TPA对纤溶酶原的亲合力在缺乏纤维蛋白时很弱，而当有血栓形成时，TPA与纤维蛋白形成复合体，纤溶酶原对此复合体有高度的亲和力，并且通过纤维蛋白表面的环状纤维桥使纤溶酶原激活转变为纤溶酶。TPA的溶栓特点是，它主要在有新鲜的血栓表面起作用，因而引起全身性的出血机会少。TPA不具有抗原性，没有过敏反映，它的半衰期也较短，有利于某些溶栓疗法失败者及时进行冠状动脉旁路手术或冠状动脉扩张术。

用组织培养法生产的TPA数量有限，现已成功地在黑色素瘤细胞株中鉴定出携带TPA的基因，并通过DNA重组技术，在大肠杆菌中进行表达，大量生产TPA，叫做rTPA。

(4) 酰基化纤溶酶原—链激酶复合体——将纤溶酶酰基化再与链激酶结合形成复合体称为APSAC。它的特点是在血浆中并不具有溶解蛋白的活性，也不被血浆中的X<sub>2</sub>抗纤溶酶所中和，但该复合体遇到血栓时，即与纤维蛋白结合，自动的脱去酰基并恢复了活性使纤溶酶原转变为纤溶酶。

表五： 溶栓疗法的临床效果(住院期间)

	对照组	治疗组	P值
病人数	264	269	
重度心衰	12	10	
心源性休克	24	13	0.05
心力衰竭(康复期)	53	37	0.05