

XIN ZANG YAO LI XUE

心脏药理学

黄永楷 潘敬运 译



广东科技出版社

14436

心脏药理学

【美】R. Douglas Wilkerson 著

黄永楷 潘敬运 译

陈俊秀 侯慧存 潘启超 校

广东科技出版社

心脏药理学

〔美〕R. Douglas Wilkerson 著

黄永楷 潘敬运 译

陈俊秀 侯慧存 潘启超 校

广东科技出版社出版、发行

广东省新华书店经销

韶关新华印刷厂印刷

787×1092毫米 32开本 13.375印张 290,000字

1988年5月第1版 1988年5月第1次印刷

印数1——4,500册

ISBN 7-5359-0134-4/R·17

定价2.60元

译 者 的 话

心脏病是一类相当常见的疾病。在各种心脏病治疗中, 药物治疗占有极重要的地位, 由于用于治疗心脏病的药物众多, 如果使用不合理, 不但不能取得疗效, 而且往往带来危险, 甚至贻误生命。因此, 在运用药物治疗心脏病时, 不仅要有丰富的临床知识, 而且要有较扎实的药物作用的理论基础。为此, 出版一本较系统、较全面的心脏药理学是必要的。

由美国心脏病学家编写的《心脏药理学》既能阐明药物作用的原理, 又能从临床角度评价药物的优缺点和使用的注意问题, 是国外有关心脏药理学专著中较好者。鉴于目前国内有关这方面的专著不多, 故把它译出介绍给我国医务工作者。

本书的特点如下:

1. 内容全面、丰富, 涉及心脏药理学各领域, 不仅有基础理论, 亦有临床药理、用药介绍, 理论联系实际。

2. 众所周知, 心脏药理学的内容丰富、繁杂, 作者从浩瀚的材料中取出其精华部分, 并把它的内容作恰当的剪裁, 叙述深入浅出, 对初学者亦不难阅读。

3. 本书的作者是从事心脏药理学及心脏病学领域工作的有名望的专家, 本书是他们的经验之谈, 特别是对某些疑难病例的治疗经验, 很有参考价值。

本书对高年级医学生、年青医生及药理工作者有很大的参考价值, 对心血管专业医生及药理工作者亦有所裨益。

本书出版过程中得到中山医科大学期刊编辑部副主任关勋

添同志的鼎力支持，在此表示衷心的感谢。

鉴于译者水平有限，书中错误之处在所难免，殷切祈望读者及同道们指正。

译者

1986.4.29.

原 书 前 言

本书旨在把心脏病治疗的基础知识与临床实践联系起来。它分为四篇，着重阐明心功能的内在调节和神经调节；药物对心收缩性和心输出量的调整作用；心律失常的发生和控制以及药物对心肌的氧供和氧需的影响。本书的特点是，在后三篇中，每一篇都有一章讨论在研究该心功能特殊方面所应用的最新技术以及药物作用所引起的改变。再者，每一章都把基础和临床材料融为一体。因此，本书无论对实验室工作者或对临床医生都有应用价值。虽然目前尚未有一本专著能包罗万象地将药物作用于心脏这样复杂的课题加以讨论，并能适用于所有的人，但对那些对心血管医学领域感兴趣的人来说，本书是很有价值的。本书最大的长处毫无疑问是，一群卓有成就的学者参与编写。其中一些学者的名字已广为人知，另一些是在心脏药理学、生理学和心脏病学等领域中正在崛起的青年科学家和临床工作者。

我要感谢帮助本书出版的所有的人，特别要感谢俄亥俄州医学院的药理系和治疗系的秘书们，感谢她们对本书许多章节的耐心而细致的打印和复印。还特别要感谢我的妻子Dottie在编辑本书索引中所给予的巨大帮助。

R. Douglas Wilkerson

潘敬运 黄永楷 译

侯慧存 校

目 录

第一篇 心肌功能的内在调节和神经调节

第一章 心肌收缩性的调节	3
一、收缩性的定义	3
二、心肌收缩性的神经调节	8
三、心肌收缩性的体液调节	16
四、自身调节	19
第二章 神经系统作为影响心血管功能的药物作用的 重要部位	24
一、引言	24
二、正性肌力药	25
三、抗心律失常药	32
四、抗高血压药	36
五、抗心绞痛药	44
六、发展新的更好的治疗心血管疾病药物要以神经系统为 研究对象	45

第二篇 心肌功能的药理学调节

第三章 药物引起心肌收缩性改变的评价	53
一、引言	53
二、心肌收缩性指标的基本概念	54
三、从心室收缩期等容相得到的指标	62
四、从心室收缩期射血相得到的指标	67
五、Walton-Brodie 应变弓	69
六、总结	72

第四章 环状核苷酸与心功能.....	74
一、cAMP	74
二、cGMP	78
三、磷酸二酯酶	81
四、缺氧和缺血对心脏环核苷酸含量的影响	85
五、环核苷酸与冠脉血管的功能	86
六、环核苷酸和心肌代谢	88
第五章 Na^+ 、 K^+ -ATP酶的活性与强心甙的作用	93
一、引言	93
二、酶的性质	94
三、强心甙作用机制的学说	97
四、洋地黄毒性和 Na^+ 、 K^+ -ATP酶活性	110
五、结论	110
第六章 洋地黄甙对心肌功能的作用	112
一、引言	112
二、洋地黄甙的肌力作用	114
三、洋地黄甙对心脏电生理的作用	118
四、洋地黄甙的毒性	121
五、研究正性肌力作用药物的新方向	122
第七章 洋地黄甙的临床药理学	124
一、引言	124
二、洋地黄甙的药物代谢动力学	124
三、洋地黄甙的血清浓度	135
四、药物的相互作用	139
五、洋地黄中毒	141
第八章 心力衰竭使用血管扩张药的生理和药理基础.....	143
一、引言	143
二、血管扩张药的作用机制	143
三、减少后负荷或阻抗	144

四、静脉扩张	152
五、改善节段性心肌缺血	152
六、左心室顺应性	153
七、心力衰竭的病理生理	154
八、血管扩张药的分类	156
九、血管扩张药的血流动力学作用	159
十、心力衰竭时血管扩张药的临床应用	166
十一、总结	192

第三篇 心律失常的发生与控制

第九章 对有潜在抗心律失常作用的药物的电生理

评价	197
----------	-----

一、引言	197
二、仪器	197
三、离体组织	204
四、膜电位	208
五、药物及化学物质对心肌膜电位的影响	213

第十章 心肌细胞的电生理特性和心律失常的病因

一、引言	218
二、心肌细胞的静息电位	218
三、心肌细胞的动作电位	225
四、疾病对心肌细胞电生理特性的影响	237
五、心律失常的病因学	242

第十一章 抗心律失常药

一、引言	261
二、奎尼丁、普鲁卡因胺及异丙吡胺	262
三、N-乙酰普鲁卡因胺	266
四、利多卡因、托卡因与慢心利	267
五、苯妥英钠	271
六、心得安	274

七、戊脉安	278
八、溴苄胺	281
九、茚满丙二胺	282
十、乙胺碘呋酮	284
十一、结语	285
第十二章 抗心律失常药的临床药理学	287
一、引言	287
二、抗心律失常药的药物代谢动力学	290
三、抗心律失常治疗的指征与终点	299
四、电生理研究在确定抗心律失常药疗效中的地位	313
五、抗心律失常药的血浓度	315
六、小结	317

第四篇 心肌氧供与氧需的药理学调节

第十三章 心肌代谢	321
一、引言	321
二、糖利用的调控	322
三、脂肪酸代谢的调控	329
四、葡萄糖和脂肪酸利用的相互作用	335
五、心脏工作对底物利用的影响	336
六、缺氧对底物利用的影响	337
七、儿茶酚胺类药物对底物利用的影响	340
八、胰岛素对心肌底物利用的影响	342
九、小结	343

第十四章 作用于冠脉血流与心肌氧耗的药物评价	345
一、实验模型的选择	345
二、测定冠脉血流的方法	348
三、侧支血流的测定	362
四、心肌氧耗的测定	366

第十五章 β受体阻断药在心绞痛及心肌梗塞中的应用	369
--	------------

一、 β 受体阻断药用于缺血性心脏病的理论基础	369
二、 β 受体阻断药对冠脉血流的作用	370
三、 β 受体阻断药对血液的作用	371
四、 β 受体阻断药在心绞痛上的应用	373
五、非选择性的 β 受体阻断药(第一类)	374
六、心脏选择性作用的 β 受体阻断药	379
七、兼有 α 受体阻断的非选择性 β 受体阻断药	380
八、肾上腺素受体阻断药的比较	380
九、 β 受体阻断药与其他抗心绞痛药的合用	383
十、在心绞痛病人上撤去 β 受体阻断药	385
十一、心绞痛病人的 β 受体阻断药的剂量调整	387
十二、 β 受体阻断药在心绞痛治疗上的价值	389
十三、 β 受体阻断药在心肌梗塞上的应用	390
十四、结论	394
第十六章 用药物改善心肌梗塞面积：测定梗塞	
面积的方法及其对监护病人的应用	395
一、边缘带	395
二、测定损伤范围的技术	398
三、决定缺血心肌结局的因素	406
四、处理潜在的有害事件	407
五、无合并症病人的处理	410
六、总结：简言之应小心谨慎	413

第一篇 心肌功能的内在 调节和神经调节

第一章 心肌收缩性的调节

心肌收缩性的调节所涉及的生理知识范围很广。由于有许多章节谈及各别的调节机制，因此，在有限的篇幅里，我们只能作扼要的介绍。在这里将提出理论上的定义，以便有利于讨论收缩性调节所涉及的各种因素。

本章将从三个方面阐明心肌收缩性的调节。首先，在有关收缩性神经调节这一节里，将评论交感和副交感植物性神经系统的作用，它们的神经递质以及生理感受器反射(压力感受器和化学感受器)的影响；其次，体液因素，如肾上腺素和皮质醇在调节心功能中所起的重要作用，并将提出描述这些因素与心功能相互作用的一个模式；最后，将讨论内在自身调节机制。这些机制在控制心脏对后负荷增加(Anrep效应)和心率增加(Bowditch效应)反应中所起的作用。

一、收缩性的定义

从1918年Starling提出“心定律”以来，对评价和测定心功能产生了浓厚的兴趣，并花费了很大的力气来研究。经典的Starling定律宣称：心肌收缩时，产生的能量随心肌初长的增加

而增加。一些与初长改变无关的因素，亦可以改变心肌的力产生。虽然许多因素已被确定，但是，似乎它们全是通过改变肌纤蛋白和肌凝蛋白之间的功能上的相互作用而起作用的。这就导致研究者去寻找一个共同的指标来评价在特定的时刻，这些分子的功能状态，即所谓“收缩性”。困难在于寻找这样一个指标，能把由于初长改变的作用与“收缩状态”有关的改变区分开来。

收缩性的指标可能对某个心脏的绝对收缩状态或仅对收缩性的改变是敏感的。后者的测定比前者更简单。我们目前所有评论收缩性的方法，均涉及测定一个或一个以上的心肌机械特性。根据Sonnenblick的意见，必须考虑四个主要参数。这些

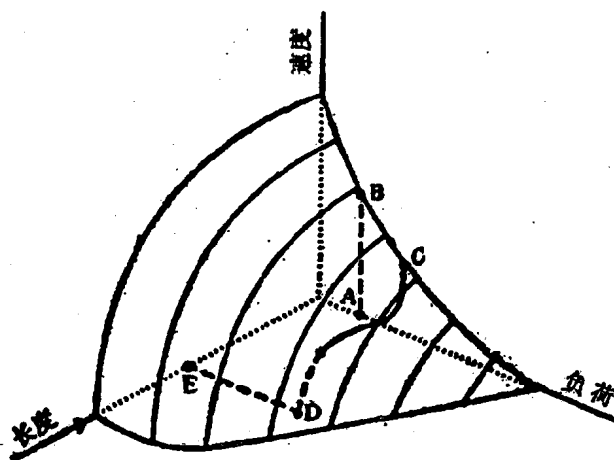


图1-1 肌肉速度-长度-负荷的变量之间的关系构成一个三维面 在三维面上，可跟踪心动周期的顺序。收缩期在A点开始，等容收缩的速度增加到B点，从B点，收缩速度下降，而力继续形成。射血在C点开始，继续沿着平面，终止在D。从D到E的途径代表等容舒张。

参数包括收缩力，收缩速度，肌肉长度和在激活期间这些变数的时间过程。总之，正如图 1-1 所示，速度、长度(或容积)和负荷(或压力)之间的各个关系，构成一个平面。收缩成分的激活从A点开始，A点代表舒张期终结。

等容压力的发生从激活状态的峰值B点持续到射血开始的C点。在C点，主动脉瓣开放。心动周期的心室射血期继续到D点。在D点，主动脉瓣关闭，心室容积最小。最后，从D到E发生等容积舒张。离子和化学环境的任何变化都将改变肌凝蛋白和肌纤蛋白之间的相互作用，从而导致收缩性改变。收缩性这一变化将改变速度-长度、速度-负荷之间的关系，以及长度-负荷关系，这样就形成了新的平面。

虽然，收缩性平面的三维表示，似乎是测定收缩性的精巧方法。但是，无论在临床上或动物实验上，目前都不可能获得构成这样平面所有的必需的数据。然而，这些曲线的某些部分幸而包含有关收缩状态的资料，这使它们得以作为实验室可测定的指标。

最早的实用收缩性指标之一，就是试图描述搏出量或心输出量与心室容积之间的关系。这种方法的优点是，搏出量为收缩状态的函数。由于初长的影响在曲线上是确定的，因此，曲线有任何移动，就应代表收缩性的改变。可惜，搏出量和心输出量并不仅是收缩状态和心室充盈的函数，因为它们受心率和后负荷所影响。因为搏出量和后负荷成反比，因此，Sarnoff认为，收缩性的较好指标应当从搏功演变而来(搏出量 $\times$ 后负荷)。搏出量与后负荷的乘积对任何肌力状态来说都相对恒定，较少受心率影响，而对肌力性药物或冠脉缺血所引起的收缩性改变则起反应。不过，Sarnoff所描述的心室功能曲线同样对后负荷变化敏感。虽然已认识到了这种后负荷的依从性，

但心室功能曲线仍广泛被接受作为收缩性的指标。

另一个被广泛采用的指标是，收缩成分的最大缩短速度—— $V_{\text{最大}}$ ，通常用肌肉长度变化的最大速率来评价，并由速度-负荷曲线外推至负荷为0时的截距来计算(图1-1)。虽然， $V_{\text{最大}}$ 对心脏的肌力状态的变化敏感，且在有限的初长范围内，相对不依从于前负荷，但用 $V_{\text{最大}}$ 作为心肌收缩性指标仍有争论，这是由于假定了 $V_{\text{最大}}$ 、心室几何学和速度-负荷数据的外推，不依从前负荷。尽管有这些局限性， $V_{\text{最大}}$ 仍是被广泛接受的心肌收缩性指标。

收缩性还有另一个被普遍接受的与速度有关的指标，即压力发生的变化速率—— dp/dt 。同样，在 dp/dt 应用上，存在几何学上的局限性。在等容心脏制备或在射血收缩时的等容收缩期，应用这一指标最为有用。 dp/dt 亦依从于前负荷、后负荷和心率。尽管有这些缺点， dp/dt 仍被广泛应用于测定收缩性的相对改变。

三维图解的压力-容量平面，提供了另一个收缩性变化的定量指标。等容峰值的压力代表了在固定肌力状态下，心室能发生的最大压力。因此，压力-容积曲线(图1-2)是一个功能曲线，它表明心脏产生压力的能力。收缩性的变化，改变了收缩期和舒张期的压力-容积曲线的斜率，并将之提高。从图中可见收缩性的增加，使收缩期压力-容积曲线从A移至B。舒张期的压力-容积曲线的水平则下降。曾证明，射血心脏的收缩性可用同一的压力-容积平面作指标。在主动脉瓣关闭时，心室压力与容积的瞬时比值最大，称为 $E_{\text{最大}}$ 。图1-2所画的是理想的射血环。在生理范围内，收缩期压力-容积曲线的斜率是恒定的。因此，曲线上任何一点均代表相同的 $E_{\text{最大}}$ 。由于前负荷和后负荷的变化不改变曲线A上的收缩期终点。因