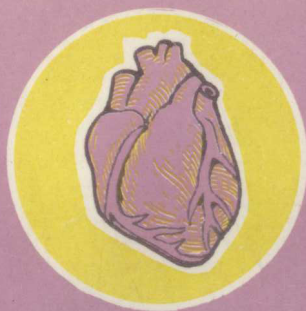




心脏内分泌学基础 与临床应用

CARDIOENDOCRINOLOGY BASIS
AND CLINICAL PRACTICE

● 冯经义 ● 孙爱励
主编

中国科学技术出版社



内分泌学基础 与临床应用

主编 王卫平 副主编 王宇明 王宇 王宇 王宇

主审 王宇明 副主审 王宇 王宇 王宇



中国医药出版社

心脏内分泌学基础 与临床应用

冯经义 孙爱励 主编

内 容 提 要

长期以来,人们一直认为心脏仅是推动血液流动的动力器官。近年来,大量研究工作证实,心脏还是重要的内分泌器官,产生和分泌多种重要的生物活性物质。这些物质对机体的生理、病理和药理作用,是不容忽视的新领域。

本书参考国内外近期资料,结合编者多年来的研究工作编写而成。对心脏内分泌激素,尤其是其重要代表心钠素的基础和临床研究进行了全面论述。主要包括心脏内分泌激素的形态学、化学及其测定、体内代谢动力学、生理学、药理学、病理学和临床应用等。该书图文并茂,并附有大量参考文献,可供从事心、肾和内分泌的基础、临床、教学、医药和研究工作者参考。

(京)新登字175号

心脏内分泌学基础与临床应用

冯经义 孙爱励 主编

责任编辑:高秀英

李振刚

封面设计:杨惠民

*

中国科学技术出版社出版(北京海淀区白石桥路32号)

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

河北医学院印刷厂印刷

*

开本:787×1092 毫米 1/32 印张:8.75 字数:189千字

1993年3月第1版 1993年3月第1次印刷

印数:1—2000册 定价:6.50元

ISBN 7-5046-0944-7/R·177

引 言

长期以来，人们一直认为心脏是血液循环的组成部分，是推动血液流动的动力器官，或称为泵器官；认为心脏只是在推动血液循环中起机械动力作用。

生理学中有两个古典生理现象，即心房-肾反射和胸腔大静脉-肾反射。当血量过多时，心房和静脉扩张，引起利尿；相反，当循环血量减少时，尿量减少，从而调节血循环量，使循环血量处于相对稳定的状态。过去认为这种现象的产生是因为在心脏内存在容量感受器，当血循环量增加或减少时，反射地引起抗利尿激素或醛固酮水平在体内改变的结果。

1956年Kisch利用电子显微镜技术，研究豚鼠的心脏，发现心房肌细胞中存在许多电子致密颗粒，而心室肌细胞中不存在，他称这些颗粒为“微体”（Microsome）。1959年Bompiani研究了大鼠的右心房肌，他将这些颗粒称为“致密体”（Corpus dense），推测这些结构与兴奋传导有关。1964年Jamieson和Palade报告了关于特殊的心房颗粒的形态学特征，首先采用“心房特殊颗粒”（Atrial Specific Granules, ASG）这个名词。他们断定心房肌纤维“产生并储存大量颗粒，这些颗粒可能具有分泌特性”（“form and store a population of granules presumable secretory in nature”）。Wardener等许多

学者通过不同途径寻找被公认的利尿钠激素 (Natriuretic Hormone, NH), 但遗憾的是, 未能及时地发现利尿钠物质是来源于心房肌分泌颗粒。

1981年De Bold等发表了具有决定性的研究结果, 证实哺乳动物的心房肌中, 确实存在利尿钠因子, 并认为心房利尿钠因子 (Atrial Natriuretic Factor, ANF) 是很强的内源性利尿钠物质。除此之外, 还发现心房提取物可降低血压, 其降压作用的时程与其利尿作用有密切关系。De Bold等后来发现不同动物, 包括人在内的 心房肌中均有 ANF 存在。

自从上述物质发现以来, ANF 的研究进展迅猛, 在短短的几年中, 不但证实 ANF 的化学性质是肽或肽类, 并对它进行了纯化、序列分析和合成; 而且采用现代的 cDNA 单克隆技术确定其结构基因和完整的 ANF 前激素原 (pre pro hormone) 或称心房肽原 (Atriopeptigin)。对提取或合成的 ANF 的生理、病理和药理作用也进行了广泛而深入的研究。1986年5月在美国纽约召开了第一次世界性关于心房活性肽的会议。1987年11月在加拿大蒙特利尔举行了心房利尿钠因子临床应用会议。1988年1月在美国克罗拉多召开国际性心房利尿钠因子会议。从而使 ANF 的研究更加深入, 并引起了世界医学界的广泛重视。

1984年国内开始了心房利尿钠因子的研究, 北京医科大学汤健教授是我国该学科领域的开创者。他及其同事于1984年在国外医学期刊——《调节肽》(Regulatory Peptide) 首次发表了题为 “Depressor and natriuretic activities of several atriopeptins” 论文。1985年10月在河北省会

石家庄召开了全国首届心肺内分泌学术讨论会。会议编印了我国第一集《心肺内分泌学论文集》。1988年4月在河北省唐山召开了全国第二届心肺内分泌学术会议。会上汤健教授做了“三年来我国心肺内分泌学的发展和展望”的报告，会议收到174篇论文，编辑了第二集《心肺内分泌学论文集》。1991年7月在北京召开了全国第三届心肺内分泌学术研讨会。会议收到论文138篇，研究范围涉及十几种激素和活性物质，可喜的是已逐渐开展了细胞生物学和分子生物学的工作，并由中国科学技术出版社出版了《心肺内分泌学》一书。

“心脏内分泌”这一新兴的学科，正在成为内分泌领域中一个独特的分支。本书参考了国内外大量宝贵的研究文献并结合我们自己的研究工作编著而成。由于作者水平所限，书中难免出现错误和不足之处，祈望读者指正。

我们自1984年开展心钠素（ANF）研究工作以来，得到卫生部科教司、河北省卫生厅科教处的大力支持，河北医学院解剖学教研室傅志良教授对书中神经解剖名词进行审校，期刊编辑部许元生同志对本书的编著工作给予大力支持和帮助，在此一并表示衷心的感谢。

编著者

1992.7.1

目 录

引言	(1)
第一章 心脏内分泌的形态学基础	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 心肌的组织形态学	(2)
第三节 心脏内分泌形态学研究方法	(10)
第二章 心脏内分泌激素的化学性质与活性关系	(17)
第一节 心钠素的化学结构及其前体	(17)
第二节 心钠素的化学结构与其生物活性的 关系	(22)
第三节 α -人心钠素的人工合成	(24)
第三章 心脏内分泌激素的测定方法	(32)
第一节 心钠素的微量测定	(32)
第二节 放射免疫测定法	(34)
第三节 放射受体测定法	(52)
第四节 正常成人血浆ANF 水平	(60)
第四章 心脏内分泌激素的体内分布	(64)
第一节 心脏内的分布	(64)
第二节 肺及腔静脉内的分布	(67)
第三节 神经系统内的分布	(68)
第四节 脑脊液中的分布	(71)
第五节 内分泌器官内的分布	(71)
第六节 消化腺体内的分布	(73)

第七节	肝及骨髓内的分布·····	(73)
第八节	眼组织中的分布·····	(74)
第九节	血浆中的心钠素·····	(74)
第五章	影响心脏内分泌激素释放的因素·····	(82)
第一节	种属、年龄和性别·····	(82)
第二节	物理因素的影响·····	(84)
第三节	血液动力学因素·····	(92)
第四节	钠负荷与渗透压·····	(94)
第五节	神经与激素调节·····	(98)
第六节	其他影响因素·····	(102)
第六章	心脏内分泌激素的储存和生物转化·····	(108)
第一节	心钠素的储存·····	(108)
第二节	心钠素的体内生物转化·····	(110)
第七章	心脏内分泌激素的受体·····	(116)
第一节	受体的分布及其特性·····	(116)
第二节	受体的调节·····	(121)
第三节	受体的变异·····	(124)
第四节	受体作用机制·····	(125)
第八章	心脏内分泌激素的基因表达与调节·····	(132)
第一节	心钠素的基因表达·····	(132)
第二节	心钠素的合成·····	(133)
第三节	心钠素基因表达的调节·····	(133)
第九章	心脏中新的生物活性物质·····	(138)
第一节	神经递质·····	(138)
第二节	最新提取的活性多肽·····	(142)
第三节	其他肽类物质·····	(145)

第十章 心脏内分泌激素与传出神经功能	(148)
第一节 肾上腺素能神经与心钠素	(148)
第二节 胆碱能神经与心钠素	(154)
第三节 神经反射与心钠素	(155)
第十一章 心脏内分泌激素与心血管功能	(157)
第一节 对心脏功能的影响	(157)
第二节 对血管功能的影响	(163)
第三节 心钠素调节血压机制	(170)
第十二章 心脏内分泌激素与肾脏功能	(180)
第一节 对肾血流量的影响	(181)
第二节 对肾小球滤过率的影响	(184)
第三节 对肾小球滤过压的影响	(187)
第四节 对肾小管重吸收的影响	(189)
第五节 对肾集合管的作用	(190)
第六节 对肾乳突的作用	(192)
第十三章 心脏内分泌激素的其他作用	(197)
第一节 心钠素与 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 互转运	(197)
第二节 调节水和电解质平衡	(198)
第三节 对血小板聚集和血糖的影响	(200)
第四节 心钠素与血管内皮细胞活性物质	(201)
第十四章 心脏内分泌激素与药物作用	(206)
第一节 镇痛药	(206)
第二节 解热镇痛药	(207)
第三节 拟肾上腺素及其拮抗药	(208)
第四节 多巴胺能及其拮抗剂	(210)
第五节 中枢性肾上腺素能激动剂	(211)

第六节	血管扩张药	(212)
第七节	强心药	(213)
第八节	钙激动剂及其拮抗剂	(214)
第九节	利尿药	(215)
第十节	肾上腺皮质激素	(217)
第十一节	加压素	(220)
第十二节	甲状腺激素	(221)
第十三节	垂体前叶激素	(222)
第十四节	胰岛素和高血糖素	(223)
第十五节	血管紧张素及其转换酶抑制剂	(224)
第十六节	免疫抑制剂	(225)
第十七节	牛磺酸	(226)
第十五章	心脏内分泌激素与疾病	(232)
第一节	高血压病	(232)
第二节	心力衰竭	(237)
第三节	心肌梗塞	(242)
第四节	心动过速和心律失常	(245)
第五节	心绞痛	(246)
第六节	肺部疾病	(248)
第七节	肾脏疾病	(248)
第八节	肝硬化	(250)
第九节	妊娠高血压和先兆子痫	(253)
第十节	甲状腺疾病	(254)
第十一节	糖尿病	(255)
第十二节	原发性醛固酮增多症	(256)
第十三节	Bartter、Gordon、Addison 和	

Cushing氏综合征.....	(256)
第十四节 缺氧.....	(258)
第十五节 休克.....	(259)
第十六节 急性闭角型青光眼.....	(260)
第十六章 心脏内分泌激素的临床应用	(265)
结语	(269)
附录 英文缩写索引	(271)

第一章 心脏内分泌的形态学基础

第一节 概 述

近年来发现,心脏不仅是血液循环的动力器官,而且还具有内分泌功能。心肌内可能存在着多种具有生理活性的物质,如心钠素(Atrial Natriuretic Factor, ANF)、抗心律失常肽、阿片肽、速激肽、内源性类洋地黄物质等。其中研究较为系统而深入的当属ANF,目前已确认ANF存在于心房肌细胞内,它能促进尿量,增加尿钠排泄,扩张血管,降低血压。

1956年Kisch 在研究中发现豚鼠心房肌细胞内存在着许多电子致密颗粒,在心室肌内并不存在,他把这些颗粒称之为“微体”(Microsome)。

1964年, Jamieson和Balade研究了多种哺乳动物心房肌内的颗粒,对其形态特点作了详细描述,并首先使用“心房特殊颗粒”这一名称。它不仅存在于哺乳动物,在爬行类、两栖类、鸟类、圆口类动物的心房肌内也存在着类似的心房颗粒,某些动物,如鱼类,心室肌内也有这种颗粒。

从60年代到70年代间,有关特殊颗粒性质及机能意义的研究主要局限在组织化学和超微结构形态方面。

1981年De Bold做了一项具有开拓意义的试验,他们把大鼠心房组织做成匀浆进行粗提,给大鼠静脉注射后,出现

强大的利钠利尿效应。而心室提取物则无此效应。此后，De Bold利用组织分离技术制备出心房特殊颗粒组份，其提取物的利钠利尿活性显著高于心房肌中其他部分的提取物。从而证实粗制心房提取物所具有的生理活性与特殊颗粒有关。

此后，美国、加拿大、日本、西德等国家的科学家，分别从人、大鼠、猪、家兔等心房肌内提取了分子量不同的多肽，大部分提取物都有相似的利钠利尿生物活性，并证明反应物存在于心房特殊颗粒内，称之为ANF。

第二节 心肌的组织形态学

一、心室肌的组织形态学

心肌属横纹肌，但与骨骼肌有许多不同之处，即心肌常有分叉与相邻肌纤维相互连接，细胞借特殊的连接面，靠闰盘而端对端地连接；心肌细胞核位于细胞的中央，而不是紧靠肌纤维膜下方。

在光学显微镜下，心肌细胞的胞浆丰富，可见纵纹，是因肌原纤维被纵列的线粒体分隔成束所形成的，且可见与横纹肌相似的横纹。肌原纤维从位于中央的胞核绕过，形成一个富含肌浆的梭形肌浆区(肌浆带)，胞核一端可见高尔基氏复合体，尤以心房肌丰富而发达，心肌中的糖元颗粒较骨骼肌丰富。年老的动物及老年人的胞核两端及肌浆中常可见脂褐素沉积。应用铁-苏木素或磷钨酸-苏木素染色可显示出闰盘。

在电子显微镜下，心室肌纤维长约 $100\sim 150\mu\text{m}$ 、宽

10~20 μm ，核1~2个，椭圆形，肌浆内有大量肌原纤维束，含有粗细两种肌丝。纵切面亦如骨骼肌一样分成A带（暗带）、I带（明带），A带中心有一着色淡的窄区，称H带，H带正中有一条深线称M线，I带中心有一条致密的粗线称Z线，两个相邻Z线之间的一段肌原纤维为一个肌节，是心肌、骨骼肌的功能和形态的基本单位，即收缩单位。每个肌节包括1/2I带+A带+1/2I带。在A带中有平行排列的粗肌丝；细肌丝则自Z线开始，经I带插入A带，终止于H带的外侧，所以H带内无细肌丝。A带中兼有粗细两种肌丝，I带中仅有细肌丝，而无粗肌丝，故A带暗，I带明亮。肌丝排列规则，横切面上，肌丝呈六角点阵，在A带中各细肌丝对称地处于三条粗肌丝中；各粗肌丝对称地处于六条细肌丝中，形成两套六角形的规则排列（图1-1）。

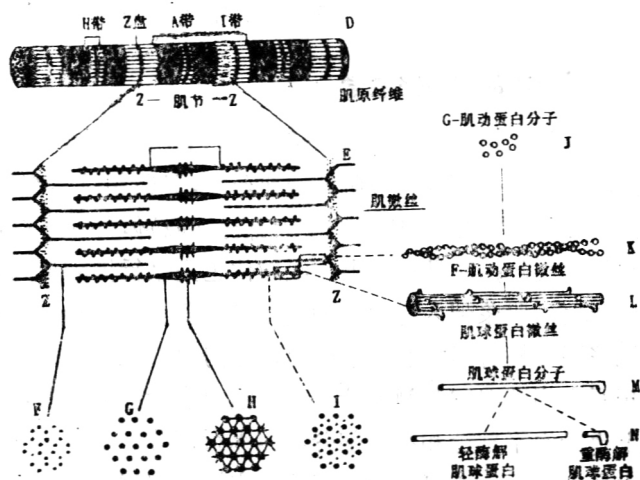


图1-1 心肌肌原纤维

心肌的肌浆网即肌浆内的滑面内质网，不如骨骼肌发达，肌浆网纵向地分布于每条肌原纤维周围，故称纵管。在Z线处，基膜及其外面的基板一起内陷，形成一条与肌原纤维垂直、并沿Z线横贯肌纤维的细管称为横管，或T管。心肌的横管不如骨骼肌多，但较粗，也不象骨骼肌那样，总是在横管两侧形成对称的终池（称三联体），而是沿横管形成大小不一、排列无规律的囊池。在切面上常见横管一侧伴有囊池，也可在两侧各有一个囊池，也可能一个囊池也没有，过去称为二联体，现多称为偶合体。

相邻的心肌纤维端端相接，在质膜连接处形成闰盘，纵切面上呈阶梯形，可分为水平部分和纵行部分。水平部分恰位于Z线并与Z线平行。该处连接有三种类型，一种相当于桥粒；另一种相当于中间连接，称为粘合膜；第三种是点状的缝隙。连接处电阻最低，利于心肌兴奋的传导。

二、心房的组织形态学

心房的纤维较心室肌纤维短而细，其结构与心室肌大致相似，但有以下特点：心房肌纤维肌丝少，肌浆相对丰富，在横切面上，细胞核和线粒体占据了大部分。线粒体外形多样，可有细长的突起；在纵切面上，线粒体也是纵行排列成行，细胞核两端的肌浆带内有发达的高尔基氏复合体及粗面内质网，肌浆网和横管不如心室肌明显，心房肌细胞往往不分支，相互之间端端和侧侧连接。心房肌也有阶梯形闰盘，纵切面上也分水平部分和纵行部分，但纵行部分并不是垂直走行，大多为斜行。心房肌与心室肌的主要区别就在于肌浆内有大量特殊颗粒（详见下文），但并非所有的心房肌细胞都

含有特殊颗粒。含有特殊颗粒的心房肌细胞可能有内分泌作用；不含特殊颗粒的还不能肯定其功能，是一般的心肌工作细胞，还是兼有传导功能的细胞，尚待进一步研究（图1-2）。

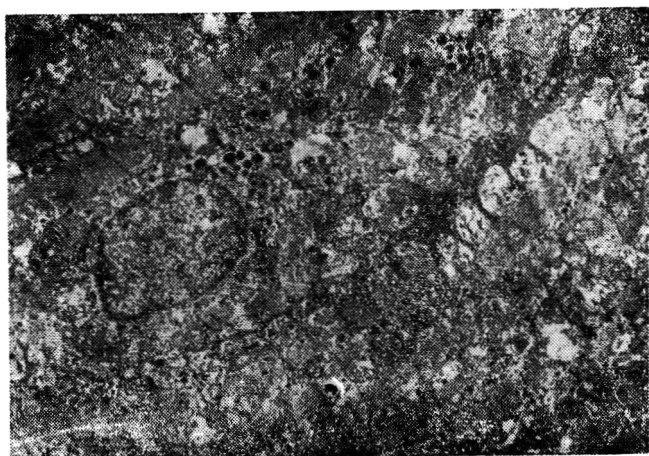


图1-2 心房肌细胞的电镜形态×3000

三、含特殊颗粒的心房肌细胞

（一）特殊颗粒的生化性质

自从形态学上发现了特殊颗粒以来，人们一直注意其生化性质及功能意义。Okamoto(1969年)曾认为用去甲肾上腺素及左旋多巴胺可刺激颗粒形成。Kuhn等(1975年)发现这些颗粒不摄取 ^3H -多巴胺、 ^3H -去甲肾上腺素或5-羟多巴胺不产生儿茶酚胺的荧光特性(Otsuka 1969年, Cantin等 1979年)，经化学分析也不含有儿茶酚胺(Bogusch 1976年)，经组织化学染色也提示不含有复杂的碳水