

◎ 主 审 黄 峻

◎ 主 编 周 蕾 白 玲

心率

——心血管病防治新靶点

XINLÜ——XINXUEGUANBING
FANGZHI XINBADIAN



人民軍醫出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

014035547

R54
19

心率——心血管病防治新靶点

XINLÜ——XINXUEGUANBING FANGZHI
XINBADIAN

主 审 黄 峻

主 编 周 蕾 白 玲



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



北航

C1722783

R54
19

图书在版编目 (CIP) 数据

心率: 心血管病防治新靶点 / 周蕾, 白玲主编. —北京: 人民军医出版社, 2014. 4

ISBN 978-7-5091-7372-5

I. ①心… II. ①周… ②白… III. ①心率-心脏血管疾病-诊疗 IV. ①R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 049710 号

策划编辑: 秦速励 文字编辑: 杨 静 袁朝阳 责任审读: 王三荣

出版发行: 人民军医出版社 经销: 新华书店

通信地址: 北京市100036信箱188分箱 邮编: 100036

质量反馈电话: (010)51927290; (010)51927283

邮购电话: (010)51927252

策划编辑电话: (010)51927300-8032

网址: www.pmmp.com.cn

印刷: 北京天宇星印刷厂 装订: 京兰装订有限公司

开本: 889mm × 1194mm 1/32

印张: 8.25 字数: 185 千字

版、印次: 2014年4月第1版第1次印刷

印数: 0001—6000

定价: 45.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

SUMMARY

内容提要

为何心率快慢与寿命长短密切相关？心率究竟是不是心血管病的影响因素长期悬而未决，本书从心率基础和流行病学研究、心率的控制和相关药物的临床应用等方面回答了这个问题。重点介绍慢性心力衰竭、冠心病和高血压病等疾病与心率管理的关系，并首先系统论述新药物伊伐布雷定在心率控制方面的独特优势，提出心率——心血管病防治新靶点学说。本书观点新颖，证据丰润，适合内科医师，尤其适合心血管病科医师阅读。

编委会名单

主 审 黄 峻

主 编 周 蕾 白 玲

副主编 黄峥嵘 赵 欣 单宏丽

编 者 (以姓氏汉语拼音为序)

白 玲 (西安交通大学医学院第一附属医院)

陈晓栋 (南京医科大学第一附属医院)

范力宏 (西安交通大学医学院第一附属医院)

顾 凯 (南京医科大学第一附属医院)

黄 峻 (南京医科大学第一附属医院)

黄峥嵘 (厦门大学第一附属医院)

霍建华 (西安交通大学医学院第一附属医院)

刘 凡 (厦门大学医学院)

刘 平 (西安交通大学医学院第一附属医院)

单宏丽 (哈尔滨医科大学)

吴红平 (南京医科大学第一附属医院)

张 莹 (哈尔滨医科大学)

张紫冠 (厦门大学第一附属医院)

赵 欣 (苏州大学第一附属医院)

赵 卓 (山东大学)

周 蕾 (南京医科大学第一附属医院)

INTRODUCTION

序

我一直对心率的研究有着浓厚的兴趣。年轻时听到的一些说法也激起我深深的思考。譬如动物尤其哺乳动物的寿命与心率有关，每分钟心跳接近 200 次的大鼠，平均寿命仅 1 年左右，而心跳仅 20 ~ 30 次的鲸鱼，寿命至少数十年。据说人的一生心跳次数是固定的，约 10 亿次，故心率较慢的人寿命会比较长。

前几年伊伐布雷定的问世，使我感到兴奋；2008 年 BEUTIFUL 试验颁布又令我激动；2 年后一个更加让人激情澎湃的事情出现了——SHIFT 试验结果发表。这让我感到心率和心血管疾病相关性这个争论了数十年的问题，终于初见端倪。

心率究竟是不是心血管病的影响因素？流行病学研究是明确的：Framingham 研究长达 36 年的前瞻性观察表明，静息心率快的人较之心率较慢的人冠心病及各种心血管事件甚至死亡的风险显著增高。临床研究的结果也是清楚的：对 Syst-Europe、CIBIS II、TNT 等经典研究所做的亚组分析，评估基础心率和患者预后包括死亡的关系，同样情况下心率较慢的患者病死率较低，心血管事件发生率也较低。这些研究对象有冠心病、高血压和心力衰竭。

心率加快可以引起心血管疾病吗？对此恐怕无人会质疑。最典型的例子是引起心动过速型心肌病，快速心率不仅可导致心肌肥大、心脏扩大，最终甚至发生心力衰竭和死亡。心率快往往是交感神经兴奋性增高的表现，而在各种心血管疾病如冠心病、高血压、心力衰竭等疾病的发生和发展，以及各种心血管疾病事件的出现之中，神经内分泌的过度激活起了重要作用，其中最主要的是交感神经系统和 RAAS 系统的过度兴奋。而且交感神经的激活出现在 RAAS 激活之前。近几年受到关注的应激性心肌病，就是由于交感神经的过度兴奋和激活。

那么，为什么仍不能对快速心率是否为心血管疾病的危险因素下个结论呢？主要是由于缺乏直接的、前瞻性干预研究的证据。此种研究和证据迟迟未得，又归结于缺少一种单纯降低心率的药物。伊伐布雷定

正是这样的一种药物，应用该药物所做的临床研究 BEUTIFUL 试验和 SHIFT 试验分别证实，在标准治疗下加用该药能使心率减慢，冠心病或心力衰竭患者可以显著获益。这样的结果不仅表明伊伐布雷定治疗冠心病和心力衰竭有效，同时也证实减慢心率的治疗是卓有成效的，其临床意义重大。由此，一个清晰的信息已传达出来：控制心率将成为未来心血管疾病治疗的一个新靶标。

当然，事情尚未完全解决。我们还缺少对单纯高血压患者的干预研究证据，缺少在普通人群中干预心率，预防心血管疾病的有益证据。这些研究在目前情况下难以进行，甚至完全不可能进行，但我相信年轻的学者们会有足够的智慧做深入的研究和探索，这条道路也许仍很漫长，但今天我们至少已能看到前面的曙光。

因此，我觉得编写这样一本关于心率和心血管疾病关系的专著十分必要，很有意义。本书篇幅不大，但已包含了基础和临床方面迄今研究的主要成果和资料。后者更是覆盖了各种主要的心血管疾病，信息量大，又富有知识性和趣味性，还具有一定的实用性。相信从事该领域工作的相关人员均能从中获益，临床医师也可以借鉴这些研究成果，更加关注心率，更好地治疗心血管疾病。我更期待本书可激发起年轻学者的好奇心和对心率研究的兴趣，并从此开始探索之旅，这样，我国的心率研究就会后继有人，并有可能跻身于国际先进之列。

我要感谢本书的主编周蕾教授和白玲教授，感谢十多位编者，他们都是从事心血管疾病基础和临床研究的中青年学者，在忙碌的工作之余精心撰写。本书是大家努力的结晶，统观全书，其布局合理、文字通达、要言不烦，具有较强可读性。当然，读者也会发现，部分内容有点重复，也有彼此意见相左，作为一本集体之作，这种情况并不奇怪，为了保持各部分的完整性，即便稍有重复，也不宜割舍；至于各人的观点有所差异，正是学术著作的特点，可以提供来自不同视角和层面的意见。读者从百花齐放中更能感受到赏心悦目，可以自行采撷，各取所需，花蜜都是甜的。

南京医科大学第一附属医院

黄 峻

2013 年 12 月 4 日

CONTENTS

目录

第1章 基础和流行病学研究	1
第一节 心率的生理调节	1
一、心率的生理调节机制	1
(一) 支配心脏的传出神经	1
(二) 体液调节	5
二、减慢心率的益处	7
第二节 心率增快导致冠心病的病理生理机制	14
一、心率增快与剪切力	14
(一) 剪切力大小	16
(二) 剪切力频率	17
(三) 剪切力方向	18
(四) 剪切力发生时期	19
二、心率增快与内皮细胞功能障碍	19
三、心率增快和循环炎症因子	20
四、心率增快与动脉粥样硬化	22
五、心率增快与血管重塑	22
六、心率增快与冠心病的相关性循证医学证据	23
(一) 心率增快与冠心病的相关动物实验	23
(二) 心率增快与冠心病的相关临床研究进展	24
第三节 心率增快导致高血压的病理生理机制	25

一、心率增快与高血压并存	25
二、心率增快是高血压患者的一个预测因素	26
三、高血压患者的静息心率具有预测价值	28
(一) 临界高血压	28
(二) 未治疗的高血压	28
(三) 接受治疗的高血压	29
四、高静息心率对高血压患者的危害	31
五、高静息心率是高血压发生与发展的风险	32
六、高静息心率与高血压发病机制	34
七、高血压的高血流动力学状态——横断面研究	35
八、从高血流动力学状态过度到高血压	37
第四节 心率增快导致慢性心力衰竭的病理生理机制	41
一、心力衰竭时心率增快的机制	42
二、心率增快导致慢性心力衰竭的病理生理	44
(一) 心率对心力衰竭血流动力学的影响	45
(二) 心率对心力衰竭神经内分泌的影响	49
(三) 心率对心力衰竭心肌重塑的影响	53
第五节 心率增快是心血管疾病的独立危险因素	58
一、流行病学证据	58
二、动物研究和病理生理机制	65
三、人群干预治疗有效	72
参考文献	73
第2章 心率的控制	77
第一节 心率的非药物控制	77
一、生活方式干预	78
(一) 去除诱因	78
(二) 饮食结构的改变	78
(三) 心理状态的调节	79
(四) 长期规律的运动	79

二、心率控制的其他方法	81
(一) 治疗基础疾病及原发病	81
(二) 射频消融	82
(三) 其他研究进展	85
第二节 心率的药物控制	87
一、 β 受体阻滞药	87
(一) β 受体阻滞药的作用机制	87
(二) β 受体阻滞药的分类	89
(三) β 受体阻滞药的药代动力学特点	90
(四) β 受体阻滞药的适应证	91
(五) β 受体阻滞药的不良反应和禁忌证	103
(六) β 受体阻滞药相关的临床研究	104
二、非二氢吡啶类钙离子拮抗药	106
三、 I_f 通道抑制药	107
(一) 伊伐布雷定抑制 I_f 通道的作用机制	108
(二) 伊伐布雷定的药理学作用	120
参考文献	132
第3章 伊伐布雷定的临床应用	136
第一节 伊伐布雷定临床应用的循证依据	136
一、INITIATIVE 研究解读	136
二、ASSOCIATE 研究解读	141
三、BEAUTIFUL 研究解读	146
(一) BEAUTIFUL 研究的设计	147
(二) BEAUTIFUL 研究的统计	148
(三) BEAUTIFUL 研究的结果	149
(四) BEAUTIFUL 结果解读及临床意义	155
四、SHIFT 研究解读	161
(一) SHIFT 研究方案	162
(二) SHIFT 研究统计学分析	164
(三) SHIFT 研究结果	165
(四) SHIFT 研究解读	182

第二节 心率控制的新靶点.....	189
一、慢性心力衰竭的心率管理	189
(一) 心率与心力衰竭的关系	189
(二) 心力衰竭患者的心率控制.....	193
二、冠心病的心率管理.....	212
(一) 概述	212
(二) 心率和冠心病的关系	213
(三) 冠心病的心率管理	220
三、高血压的心率管理.....	228
(一) 心率与高血压的关系	229
(二) 高血压病和自主神经功能.....	233
(三) 高血压患者心率的控制	237
参考文献.....	250

CHAPTER

第1章

基础和流行病学研究

第一节 心率的生理调节

心率是最容易获得的生理指标之一，大多数人的静息心率为 $60 \sim 80/\text{min}$ ，偶尔可以超过 $100/\text{min}$ ；一些训练有素的运动员的静息心率甚至可以慢至 $30/\text{min}$ ，剧烈运动后的心率可达 $150 \sim 170/\text{min}$ 。那么，人体是如何调节心率的变化的？心率的快慢对人类的寿命有影响吗？

一、心率的生理调节机制

（一）支配心脏的传出神经

支配心脏的传出神经为交感神经系统的心交感神经和副交感神经系统中的心迷走神经。前者使心脏活动增强，后者使心脏活动抑制。

1. 心交感神经 心交感神经的节前神经元位于脊髓胸段第 $1 \sim 5$ 的中间外侧柱，在星状神经节、颈上及颈中神经节更换神经元。节后纤维在心脏附近形成心脏神经丛，支配心脏各个部分，包括窦房结、房室交界、房室束以及心房肌和心室肌。两侧心交感神

经在心脏上的分布有所差别。支配窦房结的交感纤维主要来自右侧心交感神经；支配房室交界的交感纤维主要来自左侧心交感神经；交感神经对心房肌的支配密度比心室肌高 2~4 倍；对心室外膜区的支配密度高于心室内膜区支配密度。交感神经节后纤维的分支有大量结节状曲张体，与心肌细胞形成接头联系，曲张体内含有大量囊泡。心交感神经节前神经元为胆碱能神经元，其末梢释放的递质为乙酰胆碱。乙酰胆碱与节后神经元细胞膜上的胆碱能 N 受体结合，引起节后神经元兴奋。节后神经元为肾上腺素能神经元，其末梢释放的递质为去甲肾上腺素，它主要与心肌细胞膜上的 β_1 受体结合，激活腺苷酸环化酶，促进三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）转化为环磷酸腺苷（cyclic Adenosine monophosphate, cAMP），使细胞内 cAMP 增多，通过 cAMP 第二信使系数使离子通蛋白磷酸化，心肌细胞膜上的钙通道激活。心交感神经兴奋时可引起以下改变。

（1）心率增快——正性变时作用：主要是因为去甲肾上腺素能增强自律性细胞的跨膜内向电流 I_f ，使 4 期自动除极速度加快。

（2）房室交界处房室传导加速——正性变传导作用：能使慢反应细胞 0 期 Ca^{2+} 内流加强加速，动作电位的 0 期上升速度和幅度均增加，因而房室交界处兴奋传导速度加快。

（3）增强心房肌和心室肌的收缩能力——正性变力作用：由于细胞膜和肌浆网对 Ca^{2+} 的通透性增高，心肌细胞动作电位 2 期 Ca^{2+} 内流量及肌浆网对 Ca^{2+} 释放量增加，使肌浆中 Ca^{2+} 增多，心肌张力发展速度增快，射血速度也加快。去甲肾上腺素还能促进糖原分解，提供心肌活动所需能量，故使心肌收缩能力增强。去甲肾上腺素可降低肌钙蛋白去 Ca^{2+} 的亲和力，肌浆网钙泵对肌浆中的 Ca^{2+} 的回缩加速，刺激 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换，使细胞内的 Ca^{2+} 外排加快，有

利于粗、细肌丝的分离,加速舒张过程。另外,由于兴奋传导加速,使心肌的收缩活动更加同步,也能增强心肌收缩能力。由于交感神经兴奋能使心脏更快更完全的射血,搏出量增加,收缩压明显升高,同时由于心率增快,故每分钟排血量也明显增加。交感神经的正性变力作用可同时出现在左、右心室。

心交感神经主要通过 β 肾上腺素能受体实现对心肌的效应。心肌细胞膜上也有 α 肾上腺素能受体,心肌的 α 肾上腺素能受体被激活后,对心率的影响不大,主要引起正性变力效应,使心肌收缩张力增加,但室内压上升和下降的速度并无明显加快,故心脏的收缩期延长。心肌 α 肾上腺素能受体的生理功能尚不完全明了,有学者认为,当 β 肾上腺素能受体功能受损(例如长期使用 β 肾上腺素能受体拮抗药)时,心肌 α 肾上腺素能受体可继续对交感神经和儿茶酚胺起反应。

2. 心迷走神经 心迷走神经的节前神经元位于延髓的迷走神经背核和疑核区域,在不同的动物有种系差异。节前纤维下行进入心脏,与心内神经节的细胞发生突触联系,节后纤维支配窦房结、心房肌、房室交界、房室束及其分支,心室肌只有少量迷走神经纤维支配。右侧心迷走神经主要影响窦房结的活动,左侧心迷走神经主要影响房室传导功能。

心迷走神经的节前神经元和节后神经元均属于胆碱能神经元,其轴突末梢释放的神经递质为乙酰胆碱。当迷走神经兴奋时,节后纤维末梢释放的递质乙酰胆碱与心肌细胞膜上的M胆碱能受体结合,M受体被激活后转而激活G蛋白,G蛋白一方面调制 K^+ 通道,增强 K^+ 外流,使心肌细胞膜处于超极化状态,抑制细胞的活动;另一方面可抑制腺苷酸环化酶的活性,降低细胞膜内cAMP的浓度,调制钙通道,使钙通道关闭,细胞内 Ca^{2+} 浓度降低。心迷走神经

兴奋时可引起以下改变。

(1) 心率减慢——负性变时作用：由于窦房结起搏细胞复极过程中 K^+ 外流增加，引起最大复极电位的绝对值增大。4 期 K^+ 外流增加，使 4 期自动除极速度减慢。这两个因素都能使窦房结的自律性降低，心率减慢。

(2) 兴奋在房室交界的传导速度减慢——负性变传导作用：由于房室交界处慢反应细胞的钙通道受抑制，动作电位 0 期 Ca^{2+} 的内流量减少，0 期除极速度和幅度均下降，因而兴奋传导速度减慢，甚至可出现房室传导阻滞。

(3) 心肌收缩能力减弱——负性变力作用：乙酰胆碱使 K^+ 外流增强，3 期复极加强，平台期缩短，动作电位期间进入细胞膜内的 Ca^{2+} 减少。乙酰胆碱还能直接抑制钙通道， Ca^{2+} 内流减少，因而心肌收缩能力减弱。

上述可知，心交感神经和心迷走神经对心脏活动的调节是相互拮抗的。但当两者对心脏发生作用时，其作用强度并不相等。在动物实验中，如果同时刺激迷走神经和心交感神经，常出现心率减慢效应。如果将这两种神经的作用都阻断后，则心率增快。在多数情况下，心迷走神经的作用比心交感神经的作用强。引起这一现象的机制很复杂，其原因之一是交感神经和副交感神经纤维末梢之间有相互作用。在交感神经末梢的接头前膜上存在 M 型胆碱能受体，在迷走神经末梢的接头膜上有 α 肾上腺素能受体，迷走神经末梢释放的乙酰胆碱可作用于交感神经末梢的 M 型胆碱能受体，使交感神经末梢释放的递质减少；交感神经末梢释放的去甲肾上腺素也可作用于迷走神经末梢的 α 肾上腺素能受体，使迷走神经释放的递质减少。因此，交感和副交感神经可通过这种突触前调制的机制，互相影响神经末梢递质的释放量，从而可使

二者的活动相互调节一致。

除了交感神经和心迷走神经对心脏有双重支配外，心脏中还有肽能神经元，其末梢可释放神经肽 Y、血管活性肠肽、降钙素基因相关肽、阿片肽等肽类递质。某些肽类递质可与单胺或乙酰胆碱等共存于同一个神经元内。当神经兴奋时，肽类递质可与单胺或乙酰胆碱一起被释放，共同作用调节效应器的活动。

（二）体液调节

心率的除受神经调节外，还受体液调节。所谓体液调节，即血液和组织液中的某些体液化学物质对心率的调节作用。有些体液因素是由内分泌细胞分泌的激素，由血液运到全身，广泛作用于血管系统；有些体液因素是在组织中形成的，主要作用于局部的血管平滑肌，对局部组织的血流量起调节作用。体液调节在心率的变化中也起了一定的作用。

1. 肾上腺素和去甲肾上腺素 血液循环中的肾上腺素和去甲肾上腺素，主要来自肾上腺素的分泌，少量去甲肾上腺素来自于交感神经末梢的释放。肾上腺素和去甲肾上腺素在化学结构上都含有儿茶酚胺的结构，统称为儿茶酚胺。肾上腺髓质释放的儿茶酚胺中，肾上腺素约占 80%，去甲肾上腺素约占 20%。

肾上腺素和去甲肾上腺素对心血管活动的影响，是通过与相应的受体结合而实现的。心肌细胞膜上的肾上腺素能受体主要是 β_1 受体，在皮肤、肾、胃肠道等器官的血管平滑肌中主要有 α 受体，骨骼肌和肝的血管以 β_2 受体为主。 α 受体兴奋可使血管收缩； β 受体兴奋可使血管舒张、心率加快、心肌收缩能力增强。血液循环中的肾上腺素和去甲肾上腺素对心脏和血管的作用有许多共同点，但又有差别，主要是因为它们与肾上腺素能受体的结合能力不同：去

甲肾上腺素主要激活 α 受体, 对 β 受体的作用较小; 肾上腺素既能激活 α 受体, 又能激活 β 受体, 但对 α 受体的作用不如去甲肾上腺素的强, 对 β 受体的作用则远比去甲肾上腺素的强。对心肌的作用: 肾上腺素和去甲肾上腺素都能激活心肌细胞膜上的 β 受体, 引起心率加快, 兴奋传导速度增快, 心肌收缩能力增强, 心排血量增大。由于肾上腺素对心脏的作用比去甲肾上腺素的作用强得多, 故在临床上可将肾上腺素作为强心药使用。在完整机体内注射去甲肾上腺素后, 由于血压明显升高, 可通过压力感受性反射使心率减慢, 掩盖了去甲肾上腺素对心脏的直接效应。

2. 肾素 - 血管紧张素系统 肾素是肾小球入球小动脉壁的近球细胞合成和分泌的一种蛋白酶, 多种因素可引起肾素的释放。肾素可使血浆中的血管紧张素原水解而生成一个十肽, 称为血管紧张素 I。血管紧张素 I 经过肺循环时, 可在血管紧张素转化酶的作用下转变成一种八肽, 即血管紧张素 II。血管紧张素 II 在氨基肽酶的作用下再脱去一个氨基酸残基, 成为一种七肽, 即血管紧张素 III, 这整个系统称为 RAS。

血管紧张素 I 的生理作用不很明显, 它的主要作用是形成血管紧张素 II。血管紧张素 I 也可刺激肾上腺髓质释放肾上腺素和去甲肾上腺素。血管紧张素 II 是肾素 - 血管紧张素系统中对心血管活动直接发生作用的物质, 血管紧张素 II 的作用主要有:

(1) 使全身微动脉收缩, 外周阻力增大。使静脉收缩, 回心血量增多, 心排血量增加, 两方面的共同作用使动脉血压升高。

(2) 促使肾上腺皮质球状带释放醛固酮, 后者可促进肾远曲小管和集合管对 Na^+ 的重吸收, 有保钠、保水作用, 从而增加细胞外液量, 并使血压升高。由于肾素、血管紧张素和醛固酮之间有密切的功能联系, 因此早年就有人提出了肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系