第一章　心血管药物的作用机制

围手术期影响心血管调控的因素诸多。任何手术本身就是一种应激，可兴奋肾上腺素能系统，而麻醉及水与电解质失衡等都必将进一步影响围手术期心血管系统的稳定。因此，有时需要应用心血管药物给予处理。

选择适当的药物时，首先应该了解心血管活性药物作用的生理基础。本章概述自主神经系统及其受体的功能，以及心血管药物作用的可能位点——心血管信号系统（表 1-1）。

表 1-1　自主神经中系统的调控水平和心血管药物作用的位点

自主神经活动部位	生理性控制	药物的影响
中枢神经兴奋	围手术期应激、AII 使其增强；睡眠、大脑抑制、麻醉使其减弱	镇静剂、抗抑郁剂、麻醉药、ACE 抑制剂使其减弱
血管舒缩中枢	受控于中枢神经兴奋和外周压力感受反射；血管舒、缩中枢间相互作用	血管迅速扩张可引起反射性肾上腺素-血管紧张素系统兴奋
自主神经节	取决于血管舒缩中枢的放电频率；释放 Ach	神经节阻滞剂（如咪噻吩）与 Ach 竞争；阿托品因其渗透性弱无效

需要全本请访问 www.ertongbook.com

续表

自主神经活动部位	生理性控制	药物的影响
神经传递	AⅡ和 E 使其增强 Ach（M_2）腺苷、NO 使其减弱	三环类抗抑郁剂和单胺氧化酶抑制剂（MAOIS）的作用位点
胆碱能受体	副交感神经	阿托品阻滞
β-肾上腺能受体	交感活性的，NE，E	β-受体激动剂或拮抗剂
α-肾上腺能受体	NE	α-受体激动剂或拮抗剂
心肌兴奋收缩耦联	β-肾上腺素能，钙通道开放程度，细胞内游离钙	β-受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、实验中阻滞肌浆网上释放钙通道可使其减弱
心肌收缩周期	细胞内游离钙、肌钙蛋白亚单位对钙的敏感性、cAMP	洋地黄、钙离子增敏剂、PDE抑制剂等使 cAMP 增高的药物
血管平滑肌（VSM）收缩	钙摄取；AⅡ、ET 和 α_1-肾上腺受体兴奋引起 IP_3 释放钙	苯肾上腺素、大剂量的 E、NE、AII
VSM 舒张	钙离子摄取抑制；IP_3 释放减少；cAMP 和 cGMP 抑制收缩	钙离子拮抗剂，硝酸甘油或硝普钠使 cGMP 增加；ACE 抑制剂、α_1-受体或 ET 阻滞剂使 IP_3 下降 β_2-受体激动剂或腺苷使 cAMP 增加

注：AII 血管紧张素 II；NE 去甲肾上腺素；E 肾上腺素；M 毒蕈碱；Ach 乙酰胆碱；ACE 血管紧张素转换酶；IP_3 三磷酸激醇；ET 内皮素；PDE 磷酸二酯酶

第一节　自主神经系统

机体可在不同的水平上调控心血管系统，包括自主神经系统和周围神经。调控循环的主要信息从中枢神经系统发

出，沿着自主神经通路到达心脏，这一调控功能独立于意识性神经系统。自主神经系统分两部分，它们有着相反的功能。一是交感或肾上腺素能神经系统，它是指在兴奋状态下（如清醒、运动锻炼或围手术期应激等）能释放兴奋性信使——肾上腺素和去甲肾上腺素。二是副交感神经系统，它是伴随着交感神经系统起作用，释放的递质是乙酰胆碱。这一系统又可称为胆碱能或迷走神经系统，其在睡眠或麻醉状态下活性增高。

一、肾上腺素能与胆碱能神经系统的作用

每一个系统都有一特定的兴奋频率从延髓血管舒缩中枢沿着神经通路下传到受控器官效应细胞附近的终末神经元(或膨体)。交感神经节前纤维终止于交感神经节,并通过突触与交感神经节后纤维胞体相联系。乙酰胆碱是该突触间隙的信使，从而使兴奋不断地沿节后纤维传到末梢的膨体。此处为自主神经的第一信使，其主要是去甲肾上腺素、肾上腺素和乙酰胆碱，它们通过最后一个突触间隙到达心肌细胞或血管平滑肌细胞外膜上的受体。

就交感神经系统而言，左、右两侧星状神经节系交感神经节，其发出节后纤维支配心脏（图 1-1)。右星状神经节向窦房结和房室结释放去甲肾上腺素；左星状神经节向左室释放去甲肾上腺素。此外，节前交感神经纤维从脊髓侧索发出后再下行，到达肾上腺髓质。这些纤维在突触释放的乙酰胆碱与髓质细胞受体结合，而髓质细胞就相当于该系统中的节后细胞，释放肾上腺素进入血循环，作用于心脏的各个部分。这些被兴奋的心脏受体是 β-肾上腺素能受体。因此，交

感神经系统兴奋通过上述机制使房室结与传导系统的电冲动传导速率增加而引起心率加快，同时心肌收缩力增强。

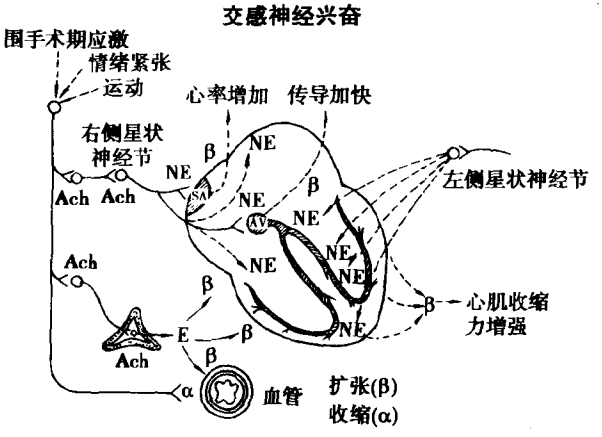


图 1-1 交感神经兴奋对心脏影响的机制
交感神经兴奋可通过：(1) 右侧星状神经节，增加窦房结和房室结区域去甲肾上腺素的释放；(2) 左侧星状神经节，增加左心室区域去甲肾上腺素的释放；(3) 肾上腺髓质，释放肾上腺素至心脏各个部位。上述释放的去甲肾上腺素或肾上腺素均作用于心脏 β-肾上腺素能受体，引起心率增加、电冲动通过房室结和传导系统的传导速度加快，同时心肌收缩力增强

副交感神经系统的神经节距其效应器官相当近，有的甚至就位于效应器官内部，所以其节后纤维亦相当短。在心脏，节后副交感纤维主要分布在窦房结和房室结，亦有部分分布在心房或心室（图 1-2）。该系统释放的递质是乙酰胆碱，其通过作用于 M 受体，对心脏有抑制作用。副交感神经作用于心脏的主要部位是窦房结，其对心率的影响与交感神经正相反，即降低心率。副交感神经还有相对较弱的抑制房

室结作用和轻度的抑制心脏收缩力作用。运动员的副交感神经活性增加，从而心率减慢。训练过度者的房室结可被抑制，结果阻断神经冲动从窦房结传至心室肌，即房室传导阻滞。

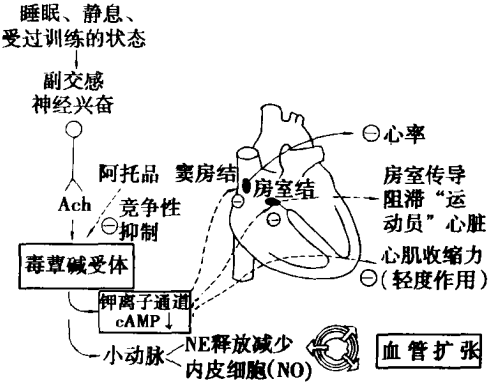


图 1-2　副交感神经或胆碱能神经兴奋对心脏的影响

副交感神经兴奋通过其递质一乙酰胆碱作用于毒蕈碱受体，对心脏具有抑制作用。副交感神经对心脏作用的主要部位是窦房结，可引起心率减慢。副交感神经对心脏的其他影响包括较弱的房室结抑制作用以及轻度的心肌收缩力抑制作用。受过训练的运动员副交感神经的活性增高，其心率减慢。训练过度者可出现房室结抑制，使窦房结发出的冲动不能传至心室，即所谓房室传导阻滞

二、交感纤维末梢去甲肾上腺素的释放及其神经调制

在交感肾上腺反应中，去甲肾上腺素从末梢膨体释放。这些膨体是位于交感神经系统神经元的微小终末梢内。在这

需要全本请访问 www.ertongbook.com

些膨体内，去甲肾上腺素是由多巴与多巴胺合成而来，其最初来源于自循环中摄取的酪氨酸。这一合成过程只在交感神经末梢发生，而不会在普通的心肌细胞内。合成的去甲肾上腺素贮存于末梢的小颗粒或小囊泡中，一旦交感神经冲动到达并兴奋末梢时则释放。因此，在兴奋或训练时中枢兴奋增强，传出的交感神经冲动增加，从而末梢释放去甲肾上腺素的数量增加。释放的大部分去甲肾上腺素被末梢的膨体再摄取，或再进入贮藏小泡中或被代谢。只有一小部分去甲肾上

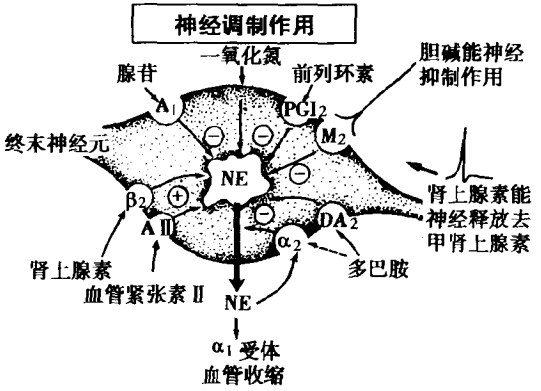


图 1-3 动脉血管的神经调制作用

自末梢神经元贮存小颗粒中释放到突触间隙的去甲肾上腺素，通过作用于突触后的 α_1-受体而发挥强大的血管收缩效应。另外，兴奋突触前膜 α_2-受体对去甲肾上腺素的释放具有负反馈作用，即可抑制去甲肾上腺素的过量释放。副交感胆碱能神经兴奋可释放乙酰胆碱，后者与毒蕈碱（M_2）受体结合可抑制去甲肾上腺素释放，从而具有间接的血管扩张作用。循环中的肾上腺素可兴奋血管 β_2-受体，使血管扩张。血管紧张素Ⅱ（AⅡ）是在肾脏释放的肾素刺激下形成的，其主要通过抑制去甲肾上腺素的释放及直接作用于小动脉受体亦具有强大的血管收缩作用

腺素与血管特异性 α-肾上腺素能受体结合，其余的去甲肾上腺素则进入血液循环。因此，兴奋、应激或运动状态下血液中去甲肾上腺素水平增加。

一定强度的交感神经刺激下，交感终末神经元释放去甲肾上腺素，而一些称为神经调制物的药物可增加或减少去甲肾上腺素释放量（图 1-3）。这个过程称为神经调制。负性的神经调制物可降低去甲肾上腺素的释放，包括运动时产生的局部信使腺苷、NO. 夜晚，副交感神经张力增高时，突触前 M 受体可减弱去甲肾上腺素的释放。从药理学上的观点看，多巴胺是一重要的负性调制物，其主要作用于突触前 DA_2 受体，其次作用于突触前 α_2-受体。

正性神经调制物可促使去甲肾上腺素释放，从而有助于维持血压，其中最强效的正性神经调制物是血管紧张素 II (AII). 血压下降时，肾脏释放肾素，肾素可使循环中的血管紧张素原转变为血管紧张素 I，后者最终形成循环中的 AII，从而加强血管收缩，使血压回升。 AII 也可直接作用于血管平滑肌胞膜上的 AII 受体（AT_1）而发挥血管收缩作用。

三、AII 的肾上腺素能易化作用

AII 除了促进神经末梢释放去甲肾上腺素以外，还通过多种途径易化肾上腺素能作用（图 1-4）。因此，AII 最主要的效应是强烈的血管收缩作用和交感易化作用。在长期应用血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂治疗的过程中，传至心血管平滑肌的交感冲动减少。

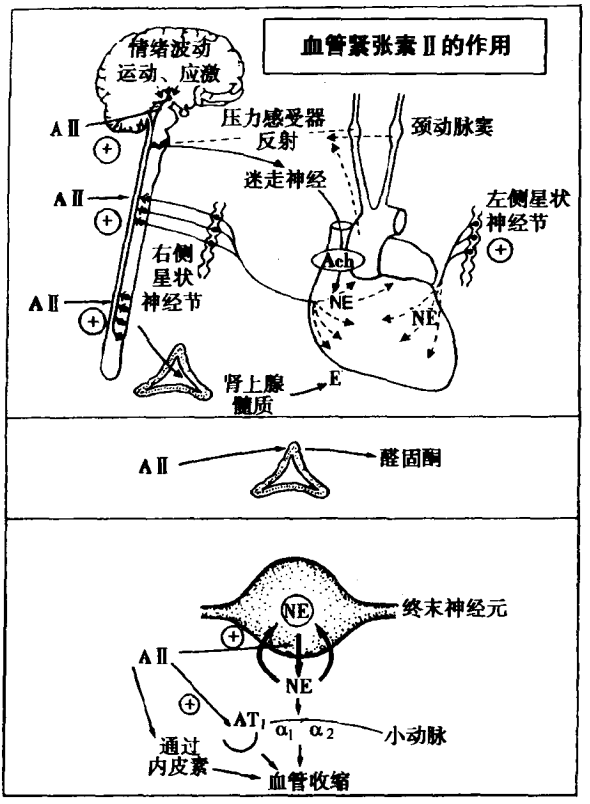


图 1-4　血管紧张素Ⅱ的作用

血管紧张素Ⅱ的作用是多方面的，包括兴奋中枢、促进神经节传递、促进肾上腺髓质释放醛固酮、促进终末交感性膨体释放去甲肾上腺素并抑制其再摄取、以及直接兴奋血管上的血管紧张素Ⅱ（AT_1）受体。血管紧张素Ⅱ还可促使内皮细胞释放具有血管收缩作用的内皮素。因此，血管紧张素Ⅱ的主要净作用是强大的血管收缩作用和交感神经易化作用

第二节　收缩性心肌细胞的受体和信号系统

根据儿茶酚胺所诱发的心血管反应特性，可将肾上腺素能受体分成两大类。增强心肌收缩性和加快心率的受体称为β-受体；增加小动脉血管张力的受体称为 α-受体。总的来说，乙酰胆碱作用于胆碱能受体所产生的效应与肾上腺素能受体的兴奋作用正相反。例如，兴奋 β-肾上腺素能受体可加快心率，而兴奋胆碱能受体可减慢心率。胆碱能受体也称为毒蕈碱受体。

一、交感神经兴奋效应

交感神经兴奋可激活 β-受体和 α-受体（表 1-2）。当仅刺激支配心脏的交感神经，而不影响支配外周血管的交感神经时，则 β-肾上腺素能受体的兴奋效应为主，主要表现为心率增快，左室压增高和左室收缩活性指数增加。突然血压升高是由于更多的心排出量射入同样大小的血管床所致。运动时，心脏这种 β-受体兴奋的同时伴有复杂的外周作用，α-肾上腺素能的血管收缩作用往往被 β-肾上腺素能作用及局部代谢产物自主调节性血管舒张作用所减弱。

表 1-2　α-和 β-肾上腺素能受体兴奋时的心血管效应

	α-介导	β-介导
电生理效应	±	传导↑、起搏↑、心率↑
心肌作功	±	收缩性↑、每搏量↑、心排出量↑、收缩压↑

续表

	α-介导	β-介导
心肌代谢	±	O_2 摄取↑、ATP 利用↑
冠状小动脉	（α_1 和 α_2-介导）不同程度的收缩	直接舒张↑、（代谢性）间接舒张↑
外周小动脉	收缩↑、SVR↑、BP↑	中度舒张、SVR↓、舒张压可能下降

二、细胞内信号系统

细胞内信号系统可解释交感与副交感神经兴奋对心率、心肌收缩力和小动脉张力的作用正相反。这些信号将受体占领与生物功能变化（如心率、心肌收缩性、血管收缩或舒张）联系起来（图 1-5）。心肌细胞膜上的 β-肾上腺素能受体被占领后，一种超家族性蛋白质－兴奋型 G 蛋白（Gs）可激活膜结合酶－腺苷酸环化酶，该酶将 ATP 转换成第二信使 cAMP。cAMP 激活蛋白激酶 A（PKA），使钙通道磷酸化，结果增加钙通道的开放以促进钙离子进入心肌细胞内。随后肌浆网储备钙的释放增加，使细胞内游离钙进一步升高，心肌收缩力增强。

副交感神经兴奋则产生相反的效应（图 1-5）。神经递质乙酰胆碱占领 M_2 受体后，与抑制型 G 蛋白（Gi）相互作用，后者可降低腺苷酸环化酶的活性。结果 cAMP 生成减少，从而产生一系列与 β-肾上腺素能受体兴奋相反的作用，最终心肌收缩性下降。乙酰胆碱对心室肌作用可能不如预想的那么明显，因为①心室肌内 M 受体相对少；②心室肌的

抑制作用可能只有β-肾上腺素能受体预先兴奋而使腺苷酸环化酶活性增加时才明显。因此，胆碱能活性能阻抑心肌肾上腺素能兴奋过度。副交感神经系统也有第二信使，即cGMP，它是由乙酰胆碱与鸟苷酸环化酶相互作用而形成的。一般认为，cGMP对心脏的作用与cAMP正相反。值得注意的是，cGMP在NO信号系统中亦充当第二信使。

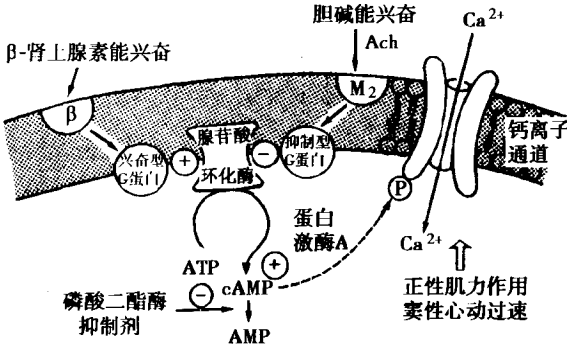


图 1-5　心肌细胞肾上腺素能受体与胆碱能受体及其信号系统

心肌细胞膜上有一肾上腺素能受体和胆碱能毒蕈碱（M_2）受体。β-肾上腺素能受体通过激活的兴奋型G蛋白（G_S）与腺苷酸环化酶相耦联。随后cAMP的形成可激活蛋白激酶A（PKA），使钙离子通道磷酸化，结果增加钙离子通道的开放以促进钙离子进入心肌细胞内。乙酰胆碱相关性抑制型G蛋白（G_i）的抑制性亚单位可降低腺苷酸环化酶的活性。磷酸二酯酶（PDE）可降解cAMP，所以PDE抑制剂具有拟交感神经活性

三、受体的脱敏感、脱耦联及下调

激动剂分子持续刺激其受体后，受体的反应往往丧失。这种复杂现象的机制并不清楚。脱敏感指是受体反应性降

需要全本请访问 www.ertongbook.com

低，其包括三个过程。首先是效应器官上受体分子的脱耦联。其次是适应，即受体失去其表面连接物，受体本身进入细胞内侧。这些适应性受体可能保留在细胞内或被重新嵌入细胞膜，也可能就在细胞内被降解。受体降解可解释受体下调现象。临床上可见持续刺激 β-肾上腺素能受体后其反应性丧失，如连续数小时滴注多巴酚丁胺时。这种现象最好称为药物耐受。

第三节　窦房结起搏活性

窦房结自主起搏是一个复杂的过程，至少依赖四种离子流（图 1-6），它们形成了一套安全机制以防止窦性停搏。

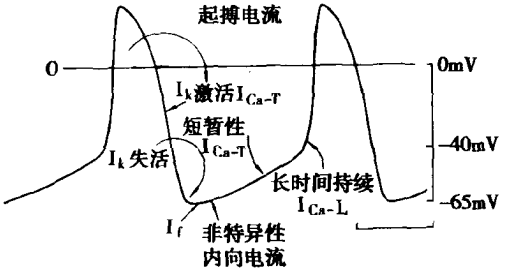


图 1-6　窦房结的起搏电流

窦房结有四种可能不同的起搏电流。完全去极化可激活复极化性钾离子电流 I_K；随着电压的降低，该电流失活并衰减。同时，开始出现一种称为 I_b的非特异性背景内向电流（图中未注明），可能还有 I_f（为超极化诱发的内向电流）。此后电压达到激活短暂性内向钙离子电流 I_{Ca-T}的范围。最后，电压达到激活动作电位的阈电位水平；从而出现快速去极化，即典型的窦房结动作电位上升支，该上升支与长时间持续钙离子通道的 I_{Ca-L}有关

一、 β-肾上腺素能神经兴奋对窦房结起搏活性的影响

在窦房结起搏细胞的四种电流中，至少两种对肾上腺素能神经兴奋有反应。β-肾上腺素能神经兴奋可引起心率增快，其机制至少部分是由于第二信使 cAMP 生成增加，从而使自主起搏频率增加(图 1-7)。此外，β-肾上腺素能神经兴奋下窦房结起搏细胞内向电流 I_f 亦加大，该电流亦见于普肯耶纤维。

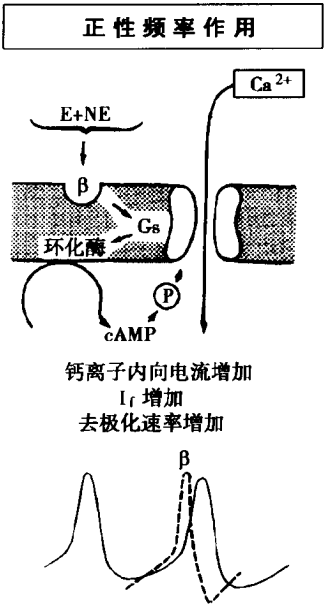


图 1-7　肾上腺素能正性频率作用的机制

肾上腺素和去甲肾上腺素可兴奋窦房结 β-肾上腺素能受体，增加钙离子电流与 I_f 电流，结果去极化更快，产生窦性心动过速

二、胆碱能神经兴奋对窦房结起搏活性的影响

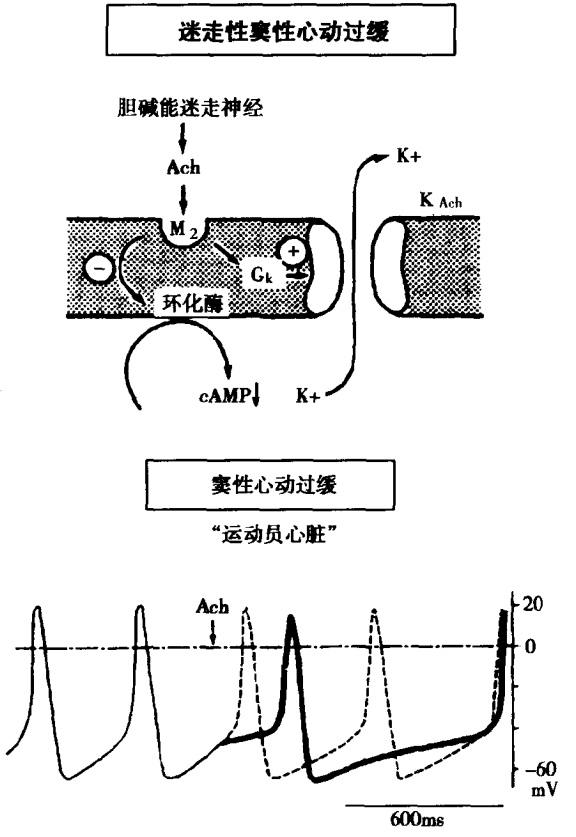


图 1-8 胆碱能性窦性心动过缓的机制

窦房结起搏细胞毒蕈碱受体（M_2亚型）兴奋：一可抑制腺苷环化酶；二可激活 G_k 蛋白，从而开放 Ach 敏感性钾离子通道。结果钾离子外流增加，产生超极化，使该细胞膜电位达到产生自发性去极化的阈值的时间延长，表现为窦性心动过缓

胆碱能神经兴奋可减慢起搏频率，其机制至少有四种，其中两种与 cAMP 生成减少有关。第一，神经节前的 M_2 受体兴奋的神经调制作用可减少去甲肾上腺素的释放。第二，神经节后的 M_2 受体兴奋可以通过降低 Gs 活性和增加 Gi 活性来降低腺苷酸环化酶活性，从而使 cAMP 生成减少。第三，M_2 受体兴奋后，可通过另一种 G 蛋白（Gk 蛋白）开放一种特殊类型的钾通道——乙酰胆碱敏感性钾通道（K_{Ach}），使钾离子外流增加，从而窦房结细胞膜外正电荷较大，而膜内负电荷较大，即超极化状态（图 1-8）。在这一超极化状态下，细胞内负电荷较大，内向的钾离子流以及其他起搏电流使膜电位达到自主去极化和起搏放电的阈电位水平就需要更多的时间，结果窦房结起搏活性下降。第四，NO信号系统在其中也可能起作用。胆碱能 M_2-受体兴奋可引起 NO 生成，后者可促进 cGMP 的形成。

上述机制中，前两种主要是减弱 β-肾上腺素能受体兴奋引起心率加快的程度，而后两种机制与交感神经活性无关。例如，夜晚迷走神经张力高而交感神经张力低时出现的心率明显减慢，这可能是后两种与 cAMP 无关机制发挥的作用。

第四节　血管调控

小动脉直径在外周血管阻力的调控中起到特别重要的作用，而外周血管阻力是心脏作功所需克服的后负荷的主要因素。外周血管阻力也是形成血压重要因素。

通过血管收缩剂或血管扩张剂可调控外周血管阻力。大多数血管收缩剂是通过作用于 α_1-肾上腺素能受体、AⅡ 的

AT_2 受体及内皮素受体，促使三磷酸肌醇（IP_3）释放，以增加细胞内钙离子浓度而发挥血管收缩的作用，如高浓度多巴胺、去甲肾上腺素、AⅡ、内皮素等；大多数血管扩张剂是通过 NO 或作用于 β_2-肾上腺素能受体、多巴胺 DA_2 受体及腺苷 A_2 受体，增加 cGMP 和（或）cAMP 水平，从而发挥抑制血管平滑肌收缩的作用，如 NO、血中的肾上腺素、多巴胺、腺苷等（图 1-9）。

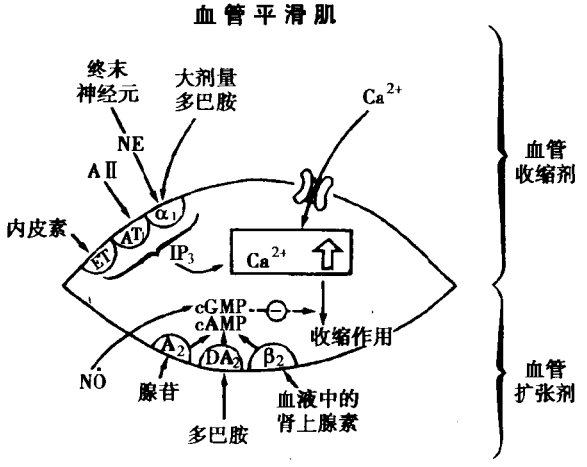


图 1-9　血管收缩剂与血管扩张剂对血管平滑肌的作用
大多数血管收缩剂通过释放三磷酸肌醇（IP_3），从而增加胞浆内的钙离子来发挥其作用。大多数血管扩张剂通过增加细胞内 cAMP 或 cGMP 的水平，从而抑制血管平滑肌的收缩机制来发挥其作用。
图中 ET 为血管内皮素受体，AT_2 为血管紧张素Ⅱ受体，A_2 为腺苷受体 2 亚型，DA_2 为多巴胺受体亚型 2

当然，不能简单地认为这种调控是交感神经系统和副交

感神经系统的相反作用。 α_1-肾上腺素能受体兴奋可引起血管收缩，但是 μ_2-肾上腺素能受体兴奋通过增加血管平滑肌细胞内 cAMP 却引起血管扩张。血管平滑肌细胞内 cAMP 增加可直接抑制该组织细胞内可收缩性蛋白，结果血管扩张，而不是血管收缩。去甲肾上腺素可能通过兴奋 α_1-肾上腺素能受体使血管收缩，亦可通过 μ_2-肾上腺素能受体而起到血管扩张剂作用。可以推测，神经末梢释放的去甲肾上腺素更易于与 α_1-肾上腺素能受体结合，而循环中的去甲肾上腺素更易与 β_2-肾上腺素能受体结合。循环中的肾上腺素只有血管舒张作用。

交感神经兴奋对不同血管床及心血管系统的影响非常复杂。在血管平滑肌，去甲肾上腺素与 α_1-受体结合后的血管收缩作用可被同时进入循环中的肾上腺素作用减弱，如运动时循环中的肾上腺素可兴奋具有血管扩张作用的 β_2-受体。肾上腺素可兴奋内脏小动脉的 α_1-肾上腺素能受体而引起血管收缩，结果使血液从非肌肉组织分布到肌肉组织。去甲肾上腺素也可兴奋具有血管扩张作用的 β_2-受体，但是其总的作用是使血管收缩，可能的原因有①解剖上 α_1-受体比 μ_2-受体距释放去甲肾上腺素的神经末梢更近； ②α_1-受体在数量或活性上比具有血管舒张作用的 β_2-受体要多或高。当然，交感神经兴奋对小动脉的影响也存在个体差异。高血压和易于患高血压的人，去甲肾上腺素总的作用是以血管收缩为主。而正常人运动时，μ_2-受体兴奋引起血管舒张作用可削弱血管收缩作用。研究显示，阻滞上述 α_1-受体与 β_2-受体情况下，运动时只有活动的肌肉血流量增加，而那些未活动的肌肉血流量下降。因此，运动的肌肉所产生的具有血管扩张

需要全本请访问 www.ertongbook.com