

SimHeart

虚拟实验室中离体心脏的生理及药理学实验

目录

1. 虚拟实验室..... 2

1.1 开机画面 .....2

1.2 活性物质准备（Drugs） .....3

1.3 Langendorff 心脏实验（Experiment） .....4

1.4 数据分析（Analysis） .....6

2. 实验室实验 ..... 8

2.1 制备药物稀释液（Drugs） .....8

2.2 记录心肌收缩（Experiments） .....9

2.2.1 肾上腺素和乙酰胆碱作用下的心肌收缩 .....9

2.2.2 肾上腺素的剂量（浓度）-反应曲线.....10

2.2.3 肾上腺素 β 受体阻断剂普萘洛尔（心得安）对肾上腺素剂量-反应曲线的影响（竞争性抑制） .....10

2.2.4 Ca<sup>2+</sup> 通道阻断剂维拉帕米（异搏定）对肾上腺素剂量-反应曲线的影响（非竞争性抑制） .....10

2.2.5 强心苷，g-斯托芬汀（哇巴因）的作用 .....10

3. 生理学和药理学基础 ..... 10

3.1 心脏自律性.....11

3.2 影响心脏活动性的因素..... 错误!未定义书签。

3.3 自主神经系统的作用：功能性拮抗.....11

3.4 受体激动剂和抑制剂：竞争性抑制.....12

3.5 钙通道阻断剂：非竞争性抑制 .....13

3.6 强心苷.....13

## 1. 虚拟实验室

SimHeart 是一款逼真的模拟程序，可用于学习生理神经递质和特定的心脏活性药物对心脏活动的影响。本程序为医学、生物学、动物学或其他相关领域的学生提供了不必使用动物标本（通常是大鼠或豚鼠）就可以对离体灌流心脏上进行的经典实验进行考察的可能性。这种虚拟方式模拟了经典的所谓 Langendorff 模型，并允许进行实验，以加深对这一非常重要的医学领域的理论知识的理解。

在程序的主要部分，除了灌流液之外，还可以应用各种心脏活性物质，并记录心脏收缩的变化。在实验过程中，可以切换到分析（Analysis）状态并从特定部分选择记录结果，将它们以 jpg 文件格式保存在硬盘，并将其记录在实验手册中。

在这个版本的程序中，我们提供了适度稀释的化学物质，以进行实验。此外，还有一个化学实验室（Drugs），可以利用这个实验室获取类似于市售药物产品的虚拟药物，并制备所需的稀释液。

### 1.1 开机画面

启动程序时，可以看到屏幕显示如图 1 所示。可以选择进入化学实验室（Drugs）制备药物稀释液，或者进入动物实验室开始在离体心脏上操作实验（Experiment）。

请注意，在当前版本的程序中，这两个部分尚未相互链接。在两个部分相互切换的时候需要存储数据，否则数据会有丢失。屏幕会有提示信息。

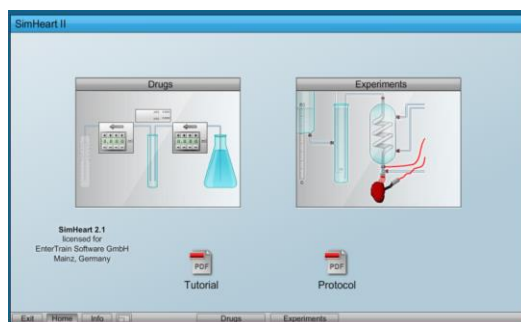


图 1：开机画面（和软件不太一样），你可以选择进入 Drugs 或 Experiments 实验室，也可以先打开并阅读实验教程（Tutorial）和/或实验手册（Protocol）

可以从实验教程指南（Tutorials）或实验手册（Protocol）中打开 PDF 文件（或 DOC 版本）；这些文件位于 SimHeart 文件夹的 Files 子目录。在 Videos 文件夹，可以找到一个带有德语和英语注释的视频文件。

批注 [P1]: Not seen

在显示页面的左下角，有一个显示程序许可证（license）的文本（另行给出了）。它将表明该程序是一个非授权的“演示”版本，或是由指定的许可证持有机构注册的。在这里给出的示例中，它是生产公司的名称。此许可证文本将反复出现在程序的每个部分中，显示在不同的位置。

批注 [P2]: Not quite the same as my version

在显示屏的最底部，有一组控制开关，它出现在程序的所有部分--在“实验 Experiment”中有一个额外的按钮可以切换到“分析 Analysis”。控制栏包含切换到“药物 Drugs”和“实验 Experiment”程序部分的按钮。

在控制栏的左边，点击“退出 Exit”按钮可以关闭 SimHeart 程序。这个按钮旁边有一个“Home”按钮，可以点击这个按钮返回程序主页面。单击 Info 按钮可以显示程序及其开发人员的一些附加信息。

批注 [P3]: Start?

程序以全屏显示模式打开，分辨率经过优化可以使 Experiment 中所示图形实现无闪烁显示。这意味着，根据屏幕分辨率设置，SimHeart 窗口可以以非全屏模式打开，并有一个蓝色背景。控制栏右侧的双矩形按钮可以用来切换屏幕设置并进行调整。单击“屏幕设置 screen setting”按钮可选择全屏设置，选择 SimHeart 窗口则将显示为全屏。这里也可以返回到初始显示设置。和通常情况一样，点击 Esc 键也可以离开全屏模式并切换到经典的窗口显示。

批注 [P4]: Not seen

## 1.2 活性物质的制备 (Drugs)

实验准备最重要步骤之一是制备待试药物的稀释液。

进入“药物 Drug”程序部分（或实验室），即可准备自己的待试药物溶液。这个实验室里，试管架上有贴着标签的试管，每根试管都标上了所需的药物浓度（从  $10^{-2}$  到  $10^{-5}$  M）（见图 2）。每种药物所需稀释溶液的数量各不相同，某些情况下是单一浓度。

单击鼠标，可以从试管架右侧的列表中选择待试药物（如图 2 所示为肾上腺素（epinephrine，有时标签上也写成 adrenaline）。或者点击试管架上的箭头来选取药物。一旦选择了某种药物，屏幕左侧将出现这种药物的市售小瓶包装。包装上标有药物名称、分子量和溶液浓度。这是开始制备一系列药物稀释液所需的信息。有关药物的其他信息见下文。

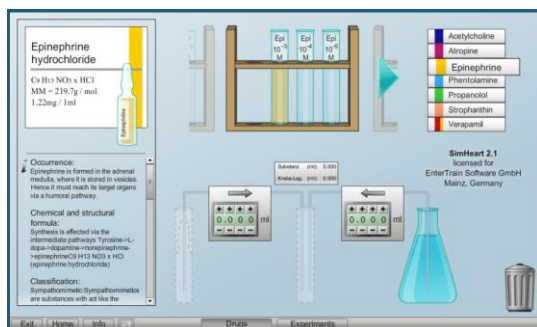


图 2: Drug 实验室中药物稀释液的制备。

为了将安瓿中的“母液”稀释至所需浓度，需使用 Krebs 溶液（生理盐水）。为了稀释溶液，可以点击鼠标，将有相应标记的试管从试管架上向下拖至两个选择面板之间的标定位置，左侧选择面板为母液的量，右侧选择面板为所需添加的 Krebs 液的数量。点击装有“母液”的安瓿瓶，将其拖到选择面板左侧的标记位置。选择面板右边的烧瓶装有 Krebs 液。

使用面板中的按钮，可以选择安瓿瓶中药物的体积和 Krebs 溶液的体积

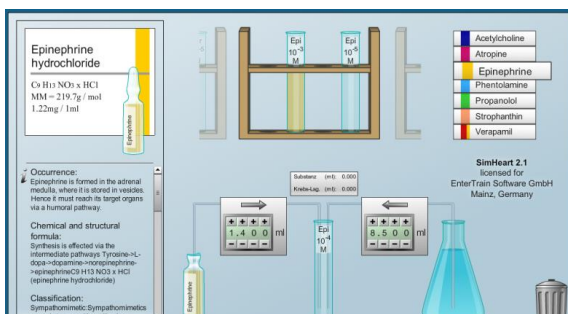


图 3: 在 Drug 实验室用 Krebs 溶液对安瓿瓶中的溶液进行稀释

(ml)，这些溶液将被加入试管中，以获得试管标签上所示的浓度。通过点击选择面板上方的相应箭头，将所选溶液体积加入到试管中。当试管充满时，会显示试管中药物和 Krebs 溶液的体积。溶液配置完成后，单击试管将其放回试管架。如果溶液不正确，你会看到一个失败信号。然后，将试管放入右下方的废物箱。可以重新来过，用一个新的试管代替被你处理掉的试管。

建议先取用最高浓度药物的试管。这个试管及其稀释后的溶液可用于进行一系列的逐步稀释，由此这个试管可取代安瓿瓶“母液”，并提供一定体积的溶液由 Krebs 溶液进行稀释，从而生成稀释系列中的下一个。

如何获得正确的稀释液，即如何计算加入到试管中的母液和 Krebs 溶液的关系，在本教程第 2 部分（实验室实验 Laboratory Experiments）第 2.1 节“制备药物稀释液（Drugs）”中有更多说明。

### 1.3 Langendorff 心脏标本实验 (Experiments)

在所谓的 Langendorff 装置（图 4）中，对带有主动脉的离体心脏进行灌流，用含氧和温控的 Krebs 溶液以逆行的方式（关闭主动脉瓣）对冠状动脉进行持续灌流，并从静脉系统切口处冲洗出来。

通过由恒温器（架子左侧的装置）控制的热交换器，灌流液的温度保持在  $37^{\circ}\text{C}$ 。在平均流量为 **10 ml/min**（由流量计监测）的情况下，对灌流系统储液罐（屏幕左侧）的静水压进行设置。使用肺动脉球囊导管（通过肺丛静脉引入）、机-电换能器和 Statham 放大器（固定设置为 **1 mV / 2 mm Hg**）测量左心室等容压力变化，并由描笔记录仪（底部）进行记录。

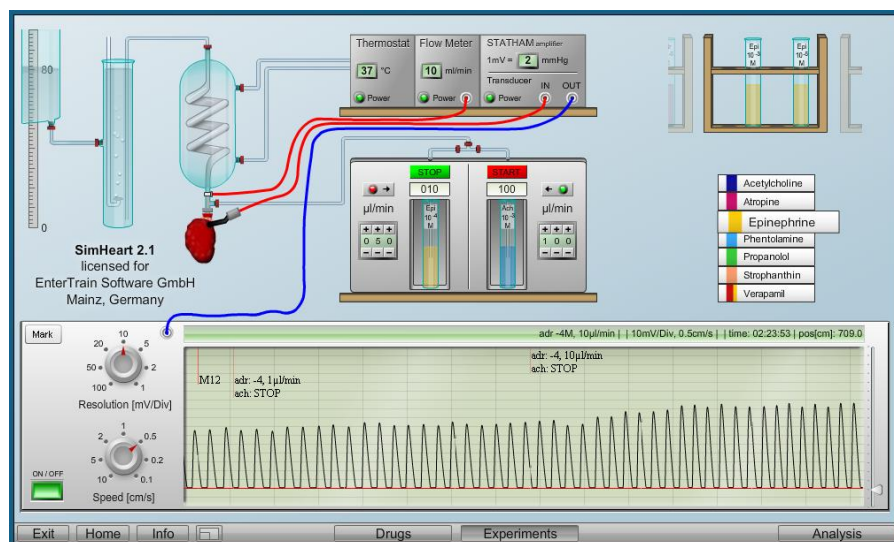


图 4：实验室 Langendorff 心脏标本实验。

要将待试药物添加到灌流液中，请单击并将试管架中的试管拖进描笔记录仪上方的两个**注射泵**之一。制备稀释液时，在不同的试管架之间进行选择和切换的方式与在“药物 Drug”实验室中相同；单击药物列表或沿着试管架滚动。两个注射泵可同时应用两种不同的药物。如需更换所用的药物溶液，首先点击连接到灌流系统的试管并将其拖出，然后用下一个被选用的溶液试管替换。

选择开关用于设置**所需药物溶液**的流速。按带箭头的按钮确认所设定的值。这将防止任何误操作。可以在进行中的实验中更改设置值，然后激活箭头按钮。

按下红色的 **START** 按钮，药物溶液供应给灌流液。按钮然后变成绿色并显示 **STOP**。按下这个绿色按钮停止灌流。

请注意，药物灌流设为  $\mu\text{l}/\text{min}$ ，而灌流液的流速则是  $10\text{ ml}/\text{min}$ 。

在**记录仪**上，旋钮开关“**分辨率 Resolution**”和“**速度 Speed**”可分别用于设置记录迹线的分辨率和走纸速度，记录纸上垂直方向的单位格子（Div）代表了**分辨率**，水平方向上记录纸上标记的以  $\text{cm}$  为单位的间隔则表示**走纸速度**（如屏幕显示所示）。在持续几个小时的实验中，可能随时会进行数据分析，这时我们可以使用 **ON/OFF** 键，随时终止或重启记录，以免记录中混入很多无用数据。点击“**标记 Mark**”按钮，可以在记录纸上进行标记，并可用于某些分析（见下文）。记录纸右侧的光标可用于调整记录迹线的**基线**。

每次实验操作或设置更改都会**自动记录为文档栏**中的文本（在记录仪的上方）。这不仅包括应用药物和记录迹线设置的详细信息，还包括**实验开始的时间**、实验持续时间以及实验中记录笔的当前位置（cm）。

批注 [P5]: Not seen

在计算心脏内药物浓度时，必须注意，实验中的药物浓度是根据其在试管中的摩尔浓度记录的。通过从药物和灌流液的相对流速中得到的稀释因子，可以计算所施加的药物在心脏内的浓度。例如图 4 中，10  $\mu\text{l}/\text{min}$  的药物从含有  $10^{-3} \text{ M}$  肾上腺素的试管流入流速为 10  $\text{ml}/\text{min}$  的灌注溶液，得到  $10^3$  的稀释系数（10  $\mu\text{l}/\text{min}$  / 10  $\text{ml}/\text{min}$ ），肾上腺素在心脏组织中的浓度因此为  $10^{-6} \text{ M}$ 。

1.4 数据分析 (Analysis)

点击“分析 Analysis”按钮，可以打开“生理学 Physiology”实验室的分析部分，点击“实验 Experiment”按钮可以返回。如此，可以在实验和分析之间自由切换，同时实验可以不间断地进行。当分析部分打开时，部分实验记录依然可见，以便你仍然可以保持对当前心脏收缩变化的跟踪。

在显示屏的下半部分，可以看到**记录纸**以及右侧的当前记录的一部分。切换到“分析 Analysis”时，会跳到记录纸的末尾，然后从那里使用光标箭头，可以在记录纸中快速浏览，也可以按住鼠标光标将记录纸进行移动。

单击左上角的“标记 Mark”按钮，可以切换到在“实验 Experiments”中所做的标记或记录中断时记录纸的位置。在记录纸上方的横栏中，可以找到与记录显示部分相关的走纸速度、分辨率以及所用药物的所有必要信息。因此，通过使用记录标记，可以获得完整的记录文档。

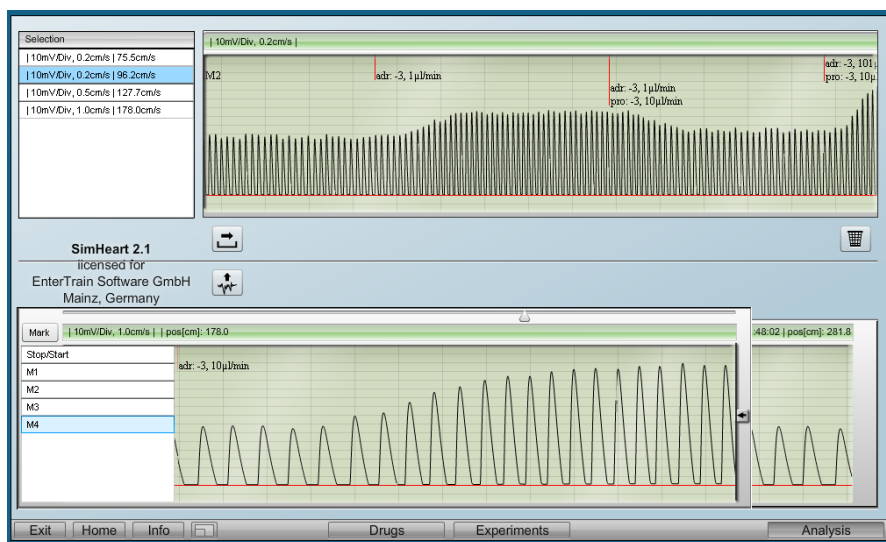


图 5：在程序的“分析 Analysis”部分中查看和存储记录。

通过单击向上箭头的按钮，可以将选定的记录片段放置在**暂存**区中。如果不需要完整显示的记录数据，可以使用右侧的光标来标记感兴趣的记录信号。

可以检查临时存储中收集的记录，并通过单击“**废物箱 (waste-bin)**”按钮删除任何部分。使用**右向箭头**，可以将部分记录数据移动到硬盘上，并将其存储为 jpg 文件，以便在实验报告中使用的。

批注 [P6]: Not quite the same as my version

批注 [P7]: Delete?

批注 [P8]: Save?

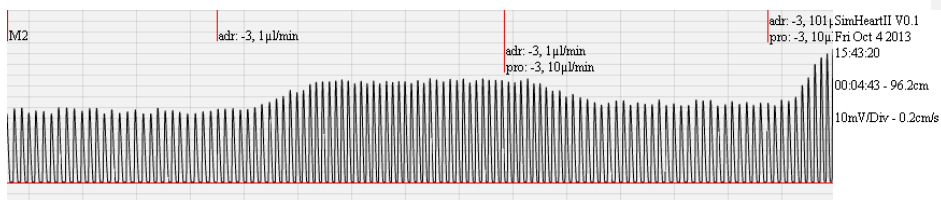


图 6：记录纸上选定部分的曲线及其实验文档的示例。

2. 实验室实验

2.1 制备药物稀释液 (Drugs)

为了制备“药物 Drug”实验室中药物的稀释液，需要确定瓶装药物的浓度和经 Krebs 灌流液稀释的药物之间的浓度关系。所有需要的信息都在实验室的安瓿瓶上。它们也列在下表中，以便在实验教程中所设计的实验开始之前进行必要的计算。

在实验手册（第一部分）中相应的位置输入计算结果。你的计算是否正确，将在实验课开始时在“药物 Drug”实验室得到检验。

安瓿瓶药物信息

药物	分子式	分子量 (g/mol)	质量浓度 (mg/mL)	所需摩尔浓度 M (mol/L)
乙酰胆碱 (氯化物)	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>2</sub> .Cl	181.7	10	10 <sup>-2</sup> to 10 <sup>-5</sup> M
阿托品 (硫酸盐)	(C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	676.8	0.5	10 <sup>-4</sup> and 10 <sup>-5</sup> M
肾上腺素 (盐酸盐)	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> .HCl	219.7	1.22	10 <sup>-3</sup> to 10 <sup>-5</sup> M
酚妥拉明 (甲烷磺酸盐)	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O.CH <sub>3</sub> HSO <sub>3</sub>	377.5	10.0	10 <sup>-3</sup> M
心得安 (盐酸盐)	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> .HCl	295.8	1.0	10 <sup>-3</sup> M
异搏定 (盐酸盐)	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> .HCl	491.1	2.5	10 <sup>-3</sup> M
g-斯托芬汀 (哇巴因)	C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> O <sub>12</sub>	584.7	2.5	10 <sup>-5</sup>

制备所需药物稀释液的计算说明

安瓿瓶上有**质量浓度**（克/溶液体积）信息。但是，决定特定化学物质效力的是其分子浓度（分子数/溶液体积）。不同物质在相同的质量浓度下，具有不同的分子浓度，因为它们的**分子量**（g/mol）不同。而**分子浓度**（g/mol）则可以根据分子量由质量浓度计算得到，并表达为溶液的**摩尔浓度**（M），如试管上标示的。

批注 [P9]: mol/L?

要制备具有一定摩尔浓度的溶液，首先需要知道安瓿中母液的摩尔浓度，然后计算稀释系数。

下面以乙酰胆碱为例，介绍药物稀释液的计算方法。



1. 计算安瓿溶液的摩尔浓度 (mol/L)，即 **M**，方法是将质量浓度 (g/L) 除上表中列出的分子量 (g/mol)，这个分子量在“药物 (Drugs)”实验室的药物包装上也有。

$$\frac{\text{质量浓度 (mg/mL = g/L)}}{\text{分子量 (g/mol)}} = \text{摩尔浓度 (mol/L)}$$

对于乙酰胆碱的情况：

$$\frac{10 \text{ g/L}}{181.7 \text{ g/mol}} = 5.5 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$$

2. 为了确定达到所需摩尔浓度而使用 Krebs 溶液对安瓿溶液的稀释量，首先通过将所需摩尔浓度除上安瓿瓶母液的摩尔浓度来计算**稀释系数**：

$$\frac{\text{所需摩尔浓度 (mol/L)}}{\text{安瓿母液浓度 (mol/L)}} = \text{稀释系数}$$

对于  $10^{-2}$  M 的乙酰胆碱：

$$\frac{10^{-2} \text{ mol/L}}{5.5 \times 10^{-2} \text{ mol/L}} = 0.182 \quad \Rightarrow \quad \frac{0.182}{1 - 0.182} = \frac{0.182}{0.818}$$

.....换言之，将 **0.182 份安瓿母液稀释到 1 份的最终体积**，比如说，以 0.182 ml 安瓿母液添加 0.818 ml 稀释液，得到  $10^{-2}$  M 乙酰胆碱的最终浓度。

因此，如果所需稀释液的最终体积为 5 ml，则应将 0.91 ml ( $= 5 \times 0.182 \text{ ml}$ ) 安瓿母液添加到 4.09 ml ( $5 \times 0.818 \text{ ml}$ ) Krebs 溶液中，即  $0.91 \text{ ml} + 4.09 \text{ ml} = 5 \text{ ml } 10^{-2} \text{ M}$  乙酰胆碱溶液。

如果需要制备一系列摩尔浓度相差一个数量级的溶液，比如乙酰胆碱溶液，建议首先制备最高浓度的溶液。对于下一个较低浓度的溶液，只需一步一步地将前一个溶液的 1 份体积用 9 份体积的 Krebs 溶液进行稀释即可 (1:10 稀释)。

## 2.2 记录心脏收缩 (Experiments)

### 2.2.1 肾上腺素和乙酰胆碱作用下的心脏收缩

你应该熟悉 Langendorff 实验，特别是有关药物使用以及记录设置。然后，可以开始进行记录和计算，以测量使用肾上腺素和乙酰胆碱（每种药物都有两种不同的浓度）对心脏收缩强度和心率的影响（有关更多详细信息，请参见实验方案）。

### 2.2.2 肾上腺素的剂量（浓度）-反应曲线

现在，基于不同浓度肾上腺素作用下的心脏收缩力（最大压力）的系统的、定量的测量，可以绘制肾上腺素的**剂量-反应曲线**。通常的形式是将心脏收缩力的增加与肾上腺素的浓度（以 10 倍为一个单位）的关系绘出。

### 2.2.3 肾上腺素 $\beta$ 受体阻断剂普萘洛尔（心得安）对肾上腺素剂量-反应曲线的影响（竞争性抑制）

为了了解竞争性抑制的特点，首先使用“ $\beta$  阻断剂”心得安，然后重复肾上腺素剂量增加效果的记录。通过将本实验的数据输入到绘制第一个肾上腺素剂量-反应曲线的相同坐标上，可以直接比较这两条曲线，并且能够看出由  $\beta$  阻断剂引起的**竞争性抑制对肾上腺素剂量-反应曲线的影响**。

### 2.2.4 $\text{Ca}^{2+}$ 通道阻断剂维拉帕米（异搏定）对肾上腺素剂量-反应曲线的影响（非竞争性抑制）

为了观察非竞争性抑制的特性，可以在对照条件下、以及在使用最高浓度肾上腺素的情况下，在灌流液里加入  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻断剂。通过在显示第一个肾上腺素剂量-反应曲线的坐标上输入反应数据，可以直接看到**竞争性抑制和非竞争性抑制效果之间的差异**。

### 2.2.5 强心苷，g-斯托芬汀（哇巴因）对心肌的影响

下面的实验展示了 g-斯托芬汀（哇巴因）导致的**心肌收缩力增强**的效果。这种效果在用异搏定处理心脏标本后最为明显。也有可能出现 g-斯托芬汀作用下的**心律失常**，这种情况也可以出现在没有异搏定的情况下，在心脏正常跳动或心跳加快的情况下（如在使用肾上腺素之后）。

## 3. 生理学和药理学基础

**学习目标：**通过在虚拟实验室中的实验，学习如何应用具有生理意义的信号物质来改变心脏的活动，以及如何通过药物的使用改变它们的活动。你应该能够根据细胞过程（膜受体、离子通道、离子泵和跨膜离子交换过程的激活或阻断/抑制）来解释虚拟实验中观察到的效应。

**临床意义：**心脏疾病的治疗是日常临床实践中最常见的活动之一。心脏疾病的临床特点差异很大，病因也不同。为了了解心脏药物的作用方式，需要了解控制心脏活动的生理过程以及这些过程如何受到不同药物的影响。实验中将使用具有生理意义的递质，并测试被广泛使用的心脏药物的效果。这里使用的虚拟实验室模仿了经典的心脏实验模型，即所谓的“Langendorff 心脏”。这个模型和你将要进行的实验代表了在开发新的心脏药物时用于筛选心脏活性药物的标准程序。

**所需背景知识（简要）：**心脏的自律性和自主神经系统对心脏的控制；心脏的自主激活模式；心内脉冲传递；心肌脉冲传导系统；心率和心肌力的调节（ $\text{Ca}^{2+}$ 效应）；若干系统对心脏的影响：（i）交感和副交感神经系统，（ii）肾上腺素，（iii）去甲肾上腺素，（iv）肾上腺素受体，（v）胆碱受体，

(vi)  $\beta$  和  $\alpha$  肾上腺素受体, (vii) 乙酰胆碱, (viii) 受体激动剂和拮抗剂, (ix)  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻断剂, (x) 强心苷, (xi) 功能拮抗、竞争性和非竞争性抑制。

#### 预习思考题:

1. 绘制心室肌动作电位的波形、胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的相关变化和收缩的关系 (收缩引起的压力随时间变化的大致数值)。
2. 心肌胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的升高或降低所涉及的具体过程是什么?
3. 交感神经和副交感神经系统如何影响心脏?
4. 控制心脏活动的递质是什么?
5. 哪些膜受体、离子通道和第二信使参与了心肌活动的调节?
6. 实验中使用的药物通过什么机制起作用?
7. 在体和离体条件下, 心脏活性药物对心脏的影响有无差异?
8. 典型的剂量-反应曲线的形式是怎样的, 如何产生?
9. “竞争性抑制”的含义是什么? 举例说明。

### 3.1 心脏自律性

心脏窦房结和房室结中存在着特殊的细胞, 它们的细胞膜电位不是恒定的。在这些**自律性 (或起搏) 中心**, 一旦达到膜的完全复极化, 就会产生自发的舒张期去极化并触发动作电位。这个动作电位通过**心脏传导系统**传递, 在心肌细胞间传播 (这些细胞通过**缝隙连接**形成**功能性合胞体**), 并扩散至所有心肌, 引起心脏的同步化收缩。

在这些实验中, 你可以研究特定的心脏活性物质是如何改变心脏收缩的。

### 3.2 影响心脏活动性的因素

心脏必须通过改变收缩力来适应循环系统不断变化的需求, 例如在运动中。可以对心脏活动的 5 个特征进行调节, 以实现心功能的调节: 收缩力的强度 (**变力作用**), 起搏中心动作电位 (脉冲) 形成的频率 (**变时作用**), 心肌脉冲传导速率 (**变传导作用**), 心肌的可兴奋性 (**变兴奋作用**), 以及心肌松弛的速率 (**lusitropie**)。在这些实验中, 主要测量各种心脏活性物质的变力和变时作用。

生理条件下, 心脏活动主要通过自主神经系统来控制。当交感神经系统被激活时, 会引起所谓促动反应, 包括心脏活动增强 (这是身体活动性增加状态的一部分), 而副交感神经系统的活动则与所谓的促养反应的开始以及心脏活动的降低有关 (这是伴随心脏活动需求减少的一种恢复状态)。

### 3.3 自主神经系统的作用; 功能性拮抗

心脏有丰富的交感 (肾上腺素) 和副交感 (迷走, 胆碱能) 神经支配, 它们各自的主要神经递质分别为去甲肾上腺素 (NA) 和乙酰胆碱 (ACh)。此外, 肾上腺素是一种重要的心脏活动激素, 它由肾上腺 (髓质) 产生并释放, 通过循环到达心脏。这些心脏活性递质通过与心肌细胞膜上的受体结合而起作用, 从而对心脏收缩频率、心肌脉冲传导速率、收缩力、以及心脏兴奋性等方面进行控制。

和许多平滑肌器官一样，心脏中存在肾上腺素能和胆碱能系统之间的功能性拮抗。因此，NA（以及肾上腺素）和ACh发挥相反的作用。

心脏的ACh受体是**毒蕈碱**型的，主要存在于心房的起搏中心。因此，它们主要参与心率的控制，副交感神经活动的增加导致心率的降低，而交感神经活动的增加则通过**肾上腺素受体**增加心率并产生额外的变时作用。

最常用的Langendorff标本使用大鼠的离体心脏，这个虚拟实验中模拟的就是这种标本。然而，需要注意的是，在大鼠和豚鼠，ACh引起心脏收缩力的适度减弱，而在人体，并没有观察到刺激毒蕈碱受体导致的直接负性变力效应。通过激活 **$\beta_1$ 肾上腺素受体**可以对心肌产生正性变力作用。

在心脏内，有非常特异性的受体，具有不同的功能和重要的分布差异。尤其是 $\alpha$ 和 $\beta$ 肾上腺素受体在心肌和血管平滑肌上的不同分布和作用，由于它们对心脏和外周血管分别具有选择性的调节，因此具有重要的生理和药理意义。

你应该知道，一个信号递质或药物可能作用于不同的受体分子，并激活不同的第二信使通路，从而产生完全不同的生物效应。例如，交感神经系统通过NA的作用，可以通过激活 $\beta_1$ 肾上腺素受体，增加心脏的收缩力，也可以通过激活 $\alpha_1$ 受体，降低肠道平滑肌的收缩力（可以在SimHeart和SimVessel中进行比较）。

进行这些实验时，你还应该意识到，**在体**心脏受到自主神经系统的持续影响，而在**离体**标本上，则不存在交感神经和副交感神经的影响。

### 3.4 受体激动剂和拮抗剂：竞争性抑制

对于受体介导的作用，除了生理性神经递质或激素物质之外，还有其他物质（药物）可用于药理学实验，它们与受体结合，从而与生理性物质形成与受体结合的竞争。两种分子所结合的受体的相对比例取决于各自分子对受体的亲和力。如果药物与生理物质具有相同的受体介导作用，则称其为**激动剂**。如果药物分子只占据受体，而不引起受体介导的作用，那么它只是阻断受体对生理物质（或激动剂）的利用，因此被称为**拮抗剂**。

对于各种不同受体亚型而言，其激动剂和拮抗剂药物往往比相应的生理激动剂更具有特异性。例如，**烟碱**和**毒蕈碱**亚型的ACh受体，分别由它们对尼古丁和毒蕈碱等药物的选择性结合来定义。

拮抗剂类药物是特别有用的药理学工具，因为它们可以用来特异性地抑制生理性激动剂的作用。对于烟碱受体，其拮抗剂是**箭毒**，也称为印度箭毒。日常临床中，箭毒衍生药物常用作肌肉松弛剂，因为它们竞争性地抑制ACh在神经肌接头部位的作用。

ACh的另一种拮抗剂是**阿托品**，它能选择性地与毒蕈碱受体（比如位于心肌细胞上的受体）相结合。作为经典毒性物质，**颠茄**有着悠久的历史，其具有扩张瞳孔的作用。瞳孔大小的控制是交感神经和副交感神经系统生理拮抗的典型例子；副交感神经系统的瞳孔收缩作用可以为阿托品阻断。

和胆碱能受体一样，**肾上腺素受体**可以被特定的药物所拮抗。**酚妥拉明**作为  $\alpha$  肾上腺素受体拮抗剂，在心脏几乎没有作用。但是它作用于血管平滑肌细胞和肠壁平滑肌细胞上的  $\alpha$  肾上腺素受体（见“SimVessel”）。相比之下，**心得安**是一种肾上腺素  $\beta$  受体阻断剂，对心脏有强效作用，是重要的心脏药物。它作用于  $\beta$  肾上腺素受体，阻断 NE 和肾上腺素的作用，因而直接影响心肌收缩力，并可以降低血压，缓解心动过速。在 1965 年，第一种  $\beta$  受体阻断剂问世，如今它们是使用最广的心脏处方药之一。

### 3.5 钙通道阻断剂：非竞争性抑制

钙作为第二信使介导肾上腺素受体或胆碱受体的活动，也是介导肌肉细胞电-机耦合的关键因素。在电-机耦合中，决定心肌收缩强度的是胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度，而胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度则是由胞内钙库释放的  $\text{Ca}^{2+}$  量以及由胞外内流的  $\text{Ca}^{2+}$  量共同决定的。**钙通道阻断剂**或**钙拮抗剂**，如**异搏定**，对心脏疾病具有广泛的治疗作用。它们可以降低心脏收缩力（从而降低血压），也可以使过高的心率有所下降。

$\beta$  受体阻断剂和  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻断剂对心脏具有不同的作用，这些作用又依赖于心脏的状态。 $\beta$  受体阻断剂可降低刺激诱导的交感神经 NA 和肾上腺产生的肾上腺素的作用，而  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻滞剂的作用与交感神经支配无关，因此对生理递质 NA 和肾上腺素的作用是非竞争性的。

特别值得注意的是， $\text{Ca}^{2+}$  通道参与了所有肌细胞的电-机耦合，尽管它们的调节机制可能不同。这就解释了为什么  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻断剂药物并非对心肌具有选择性作用，而是也能够作用于血管平滑肌，导致包括冠状动脉在内的外周血管舒张。因此， $\text{Ca}^{2+}$  通道阻断剂药物经常被用来降低高血压。

### 3.6 强心苷

另一组重要的心脏活性药物是洋地黄苷，包括 g-斯托芬汀（或哇巴因）。这些药物是一组重要的心脏活性药物，因为它们少数能够在心力衰竭情况下增加心脏力量的药物。

强心苷类药物主要作用于细胞膜，因为它们主要抑制普遍存在的  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  泵。然而，在特定的治疗剂量下，可以在不影响其他细胞（特别是神经细胞）生物特性的情况下，导致心脏收缩强度的增加。

这种剂量依赖的特异性可以由心肌细胞上存在的强心苷受体来解释。然而，由于强心苷类药物的**治疗指数**很低，所以必须慎用。它们的治疗效果基本上仅限于心力衰竭，而同时有诱发心律失常的风险。

它们的作用机制相当清楚。哇巴因抑制  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  泵，降低  $\text{Na}^+$  的跨膜梯度，从而间接降低  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  的跨膜交换，增加胞内  $\text{Ca}^{2+}$ ，从而增强心肌收缩力。由此产生的胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  增加导致肌肉收缩程度的增加。

这组药物之所以不能广泛使用不是因为它们对胞内  $\text{Ca}^{2+}$  有影响，而是由于它们的主要作用是抑制  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  泵。这种膜蛋白以 3:2 的比例交换  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$ ，因此是生电的，并有助于维持膜电位所需要的离子浓度梯度。抑制  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  泵可导致膜去极化，从而在心脏引起心律失常。