

电 生 理 讲 义

上 册

苏 州 医 学 院

一 九 八 五 年 二 月

# 目 录

## 上 册

神经兴奋的离子基础.....	1
容积导体基本原理.....	1 7
外周神经的电活动.....	3 3
诱发电位.....	5 4
心肌细胞的电生理.....	7 1
肌电图.....	1 0 5
脑电图.....	1 2 1
希氏束电图.....	1 5 6

## 神经兴奋的离子基础

神经组织的电现象，早在18世纪末叶就已经开始研究了，但在19世纪40~80年代方才获得发展。由于电流计的发明，Du Bois-Reymond于1848年终于发现了神经活动期间存在着负波动，即神经的动作电流。至于这种生物电现象的产生机制，他还不清楚。关于这个问题，他的两个学生Julius Bernstein和Ludimar Hermann各自提了截然不同的理论并且，后来由Hodgkin学派在Bernstein所提出的理论基础上发展成了离子学说；由Hасоhоb学派在Hermann所提出的理论基础上发展成了变质学说。由于离子学说得到了大量事实的支持，并能较圆满地解释一般生物电现象产生的机制，所以它为绝大多数学者所接受。离子学说的出现，推动了神经电生理学的理论研究，迄今为止还有许多更深入的问题仍在继续探讨之中。例如，生物膜对多种离子的选择性通透性是怎样决定的？究竟通过什么机制，能够使得进入膜内的 $\text{Na}^+$ 与流出的 $\text{K}^+$ 流回到原来状态？这些流动过程中的能量来源又是什么？等等问题，都成了近代研究的主要内容的一部分。

### 一、离子的浓度分布

轴突膜同其他可兴奋膜一样，其主要的生理特性，与细胞内液和细胞外液之间在成分上的分布差异有关。轴浆和轴突膜外的细胞间隙液之间虽有相似之处，但其差异却更为显著，与神经兴奋有关的主要离子在膜内、外的浓度分布如表1所示。

表1. 神经膜内外主要离子的浓度

	膜内浓度 (mM)			膜外浓度 (mM)		
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
枪乌贼轴突	49	410	40	440	22	560
乌贼轴突	43	360	-	450	17	540
蟹轴突	52	410	26	510	12	540
猫运动神经充胞体	约15	150	9	150	5.5	125

在神经和肌肉，通常细胞内的 K<sup>+</sup> 浓度比细胞外高 20-100 倍，而细胞外的 Na<sup>+</sup> 浓度比细胞内高 5-15 倍，Cl<sup>-</sup> 的浓度分布则大致与 K<sup>+</sup> 的分布呈相反的关系，即细胞外比细胞内高 20-100 倍。

### 二. 离子的平衡电位

不带电分子平衡的条件，只要膜内外浓度达到相等即可，因为这时内向通量与外向通量的代数和或净通量等于零。但是要造成离子平衡，则不仅取决于膜两侧的浓度差，而且还取决于电场力的影响。所以对于某一种离子，只要加上适当的跨膜电位，它的任何内浓度都可以与任何外浓度相平衡。这种使某种离子内外向通量平衡的跨膜电位，即为该离子的平衡电位。离子的平衡电位与膜内外离子浓度比值呈正比的关系，用著名的 Nernst 公式可以计算出各种离子的平衡电位。以 K<sup>+</sup> 为例， $E_K = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$ ，在 37°C 时， $[K^+]_o / [K^+]_i$  如果是 1/30，那么  $E_K = -90 \text{ mV}$ ，这就是说，必须有一个膜内负膜外正的 90 mV 电位差，才能平衡  $[K^+]_o / [K^+]_i$  为 1/30 所造成的外向通量。因此，对于任何一种离子，在其平衡电位时，膜两侧的电化梯度为零，即电化学势（电势能和浓度势能的代数和）为零。

### 三. 离子的电化梯度

离子的电化梯度是指能够产生该离子净离子流的电位, 所以也称驱动电位 (driving potential)。它的大小可以根据当时膜内外的电位和该离子的浓度分布来获知。例如, 在静息状态, 对于正常的神经膜来说, 膜内外的电位差即静息膜电位约为  $-70\text{ mV}$  (外正内负)。膜内比膜外  $\text{K}^+$  浓度约高 30 倍, 根据 Nernst 公式计算,  $E_{\text{K}}$  约为  $-90\text{ mV}$  (外正内负), 也就是说静息膜电位要达到外正内负  $90\text{ mV}$  时, 才足以阻止钾离子钾外流而使得膜内外  $\text{K}^+$  浓度比值为 30/1 时净通量为零, 即此时  $\text{K}^+$  的电化梯度为零。但正常的静息膜电位是  $-70\text{ mV}$ , 与  $E_{\text{K}} - 90\text{ mV}$  相比还差  $20\text{ mV}$  外正内负的电位未平衡膜内外  $\text{K}^+$  浓度比值为 30/1 造成的外流量。因此在  $-70\text{ mV}$  的膜电位时, 对于  $\text{K}^+$  来说, 在膜的内外两侧有  $20\text{ mV}$  产生净外向通量的电化梯度。简而言之, 对于某离子的电化梯度, 就是该离子的平衡电位与当时实际膜电位之差距。

从离子流量方面来说, 在静息膜电位为  $-70\text{ mV}$  时, 如果膜内外  $\text{K}^+$  浓度各为 150 及 5 毫克分子, 即浓度比为 30/1 的话, 那么这种浓度比已接近于扩散平衡所要求的 2 倍, 就是说此时将有 2 倍于向内扩散的  $\text{K}^+$  量向外扩散。同样道理, 静息膜电位为  $-70\text{ mV}$  时, 如果膜内外  $\text{Na}^+$  浓度比为 1/10,  $E_{\text{Na}} = +60\text{ mV}$ , 那么此时将有大约 150 倍于向外扩散的  $\text{Na}^+$  量向内扩散。

怎样来保持离子扩散不平衡情况下的膜内外离子浓度相对恒定和静息膜电位相对恒定的呢? 靠的是  $\text{Na}^+$  泵的主动转运来抵消这种扩散的不平衡和维持静息膜电位的相对恒定 (见图 1)。  $\text{Na}^+$  泵本质上是一种镶嵌在膜上的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  依赖式 ATP 酶, 现已能够提纯。其主要底物是 ATP, 细胞内的  $\text{Na}^+$  和细胞外的  $\text{K}^+$  是它的附加底物。如果膜电位从它的稳定状态值 (静息膜

电位)上发生移位时,扩散性离子流量就不平衡,而趋向于使原来的稳定状态得到恢复。

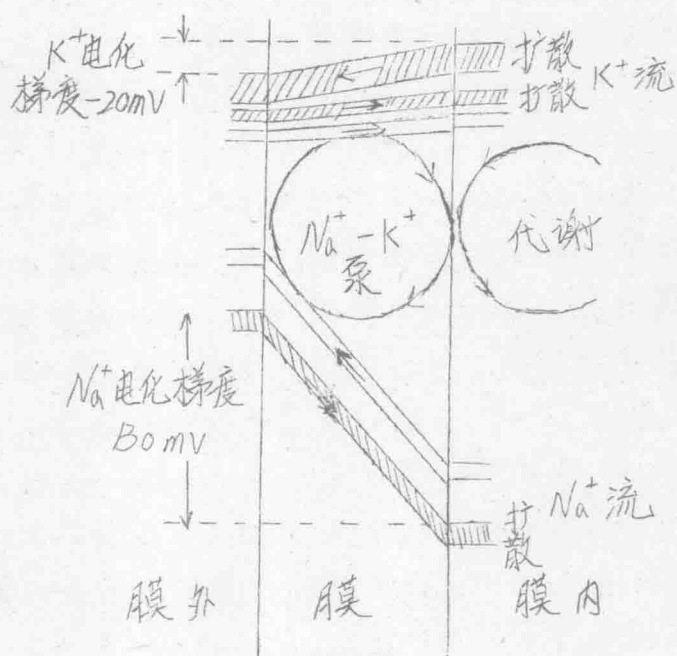


图1. 在静息状态下经过表面膜的  $K^+$ 、 $Na^+$  流示意图。穿过膜的通道斜度代表电化梯度。通道宽度代表离子流量的大小。 $Na^+$  向外扩散量远小于向内扩散量,所以未画出另一  $Na^+$  向外扩散的通道。

根据图,可看到,由于静息电位要比  $E_K$  少  $20mV$ ,  $K^+$  即受此  $20mV$  的电化梯度被推向膜外,  $K^+$  的通道向外倾斜,被动性  $K^+$  流出超过被动性  $K^+$  流入。这些被动性  $K^+$  流动的差值为  $Na^+-K^+$  泵的主动性  $K^+$  转运所抵销。在  $K^+$  流中,主动转运的部分较少。相反,  $Na^+$  流出膜实际上几乎都是通过  $Na^+-K^+$  泵完成的。静息电位与  $E_{Na}$  相距很大,即  $Na^+$  的电化梯度很大,如图所示为  $130mV$ ,所以  $Na^+$  的通道向内倾斜陡峭。

由于有如此大的电化梯度，故对被动性  $\text{Na}^+$  流入有巨大的推动作用，而被动性  $\text{Na}^+$  流出是极少的，可忽略不计。 $\text{Na}^+$  被动性流入与主动性流出基本上相平衡。总的来说， $\text{Na}^+$  通道的宽度远较  $\text{K}^+$  通道为窄，纵使  $\text{Na}^+$  有较大的电化梯度，但通过膜流动的  $\text{Na}^+$  量仍较  $\text{K}^+$  为少。这表明与  $\text{K}^+$  相比  $\text{Na}^+$  的膜电导小。

#### 四. 离子的电导

离子电导是衡量膜通透性的一个尺度。所谓通透性的大小，一般可理解为某一物质通过膜的难易程度。如果所涉及的物质是带电的离子，那么膜对它的通透性就可根据在一定的电位下通过膜的离子电流大小来量度之。就是说如果在实验中能保持膜电位固定不变，那么膜电流的改变就只反映膜电阻或它的倒数膜电导 (conductance) 的变化。因此根据欧姆定律，用有关离子的电化梯度 (使该离子产生净离子流的驱动力) 去除离子电流就可得到该离子的电导了，即  $g_i = \frac{I_i}{E_m - E_i}$ 。静息时各种离子的电导是不同的， $\text{K}^+$  电导远比  $\text{Na}^+$  电导为大 ( $g_{\text{K}} : g_{\text{Na}} = 20 \sim 100 : 1$ )，但在兴奋时可倒转过来， $\text{Na}^+$  电导反而远远超过  $\text{K}^+$  电导，约为其 20 倍左右。

#### 五. 静息电位的离子基础

##### (一) 静息电位与 $\text{K}^+$

1902年，Bernstein 根据当时所发现的一些生物电现象提出设想，认为如果带正电的  $\text{K}^+$  由于膜内高浓度而向膜外扩散，负离子被阻于膜内，那么这一过程将使膜两侧出现电位差，当这种  $\text{K}^+$  外流造成的电位差或电场力达到某一数值时，它将阻止  $\text{K}^+$  的进一步净外流，于是膜两侧的电位差不再增加，达到平衡，因此认为生物组织在没有刺激或未兴奋时，本身就有生物电存在。如果膜在安静时只对  $\text{K}^+$  有通透性，那么在达到平衡时膜两侧所保持

的电位差，即  $K^+$  的平衡电位，可根据 Nernst 公式算出。但是在 Bernstein 的时代，还不可能对细胞的跨膜静息电位进行直接测量，对于膜内真正的  $K^+$  浓度也还是一个未知数。一直过了近四十年才用直接的方法作了验证。在 1939 年，Hodgkin 和 Huxley 第一次用微电极插入枪乌贼 (Squid) 的巨大神经轴突内进行了静息电位的细胞内测量。从而才有可能把测得的静息电位和理论上的  $K^+$  平衡电位加以比较。许多实验都发现静息电位值接近但恒小于  $K^+$  平衡电位 (表 2)，并且这种偏离随着细胞外  $K^+$  浓度的降低而加大。关于造成这一现象的原因，根据用一种大而不为膜通透的阳离子 (如胆碱) 代替溶液中的  $Na^+$  进行实验，观察到即使在细胞外低  $K^+$  浓度的情况下，

表 2 静息电位的实测值与理论值

组 织	静息电位 (mV)	
	实测值	理论值
枪乌贼轴突	61	74
乌贼轴突	62	77
蟹轴突	82	89
蛙缝匠肌	88	98

实测的静息电位与理论值也很一致，这说明要精确，膜不仅允许  $K^+$  通过，而且也能让少量  $Na^+$  通过，细胞外高浓度的  $Na^+$  缓慢流入细胞内而使膜内负值变小，所以出现了静息电位恒小于理论值  $E_K$ 。另外，上述实验乃在离体标本上进行的，从理论上计算时，都是假定此标本对离子的通透性处于稳定状态。但实际上，离体标本即使保存比较接近于生理状态的条件下，也不可能是处于稳定状态，膜对  $K^+$ 、 $Na^+$  和  $Cl^-$  的通透性都



不能完全忽视。为此，Hodgkin 和 Katz 用 Goldman 所提出的足场学说 (Constant field theory) 来推演静息电位值。

$$E = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o}$$

总之，目前人们大体上公认  $K^+$  是决定静息电位的主要离子，但不是唯一的离子。这一原则一般可应用于多数组织的细胞膜，但也有例外，如蛙骨骼肌的静息电位就是主要由  $Cl^-$  的扩散决定的。

如果静息电位主要是由  $K^+$  扩散造成的，那么人为地改变它在膜内外的浓度差，就可以改变静息电位的数值，这也可由 Goldman 公式算出。Curtis 等改变浸浴巨大纤维的人工海水中的  $K^+$  浓度，发现细胞外高  $K^+$  时静息电位的变化和预期值接近，但在低  $K^+$  时比预期值小得多，两者偏离增大，他们对这种现象的解释为膜外低  $K^+$  时降低了膜对  $K^+$  的相对通透性，这样由 Goldman 公式所计算的静息电位值就应小于通透性未变时的数值。

### (二) 静息电位和 $Na^+$ 泵

在安静情况下， $Na^+$  持续流入细胞，相应地必然造成  $K^+$  流出细胞，这一事实引起深远后果，不可能以扩散方式重建安静时膜的电荷平衡，不可能保持细胞内离子浓度恒定。如果除被动性离子流动之外，别无其他过程参与，则细胞逐渐获得  $Na^+$  而丧失  $K^+$ 。细胞内  $K^+$  浓度的下降将会引起  $E_K$  降低，从而静息电位也降低。通常情况下，静息电位差不多正好能够抵消膜外高浓度  $Cl^-$  的内移趋势，而不出现  $Cl^-$  的跨膜净移动，如果静息电位降低，则必然造成  $Cl^-$  内移，引起细胞内  $Cl^-$  浓度升高，而细胞内蛋白

带负离子是不能离开细胞的，随着  $Cl^-$  的内移，细胞内总阴离子数增加，从而使总离子数也增加，结果渗透压升高水份进入细胞，使得细胞内  $K^+$  浓度进一步降低和膜电位进一步下降。正因为  $Na^+$  泵的活动引起  $Na^+$ 、 $K^+$  的主动转运，所以才切断了这一恶性循环，保证了静息电位的稳定。

另外，近年来发现  $Na^+$  泵的活动还可影响静息电位的数值。 $Na^+$  泵在通常情况下，同一时间内泵出的  $Na^+$  和泵入的  $K^+$  数目相近，因而不影响膜两侧的电位数值，所以这种  $Na^+$  泵可称之为电中性泵；当  $Na^+$  泵活动增强时，二者比例会发生改变，泵出的  $Na^+$  可以明显地超过泵入的  $K^+$ ， $Na^+$  对  $K^+$  偶联比率可变动于 1 至 4 之间，由此形成的外向泵电流 ( $I_{pump}$ ) 将使膜超极化， $Na^+$  泵活动由电中性变为生电性 (electrogenic)。考虑到这一因素，Moreton 提出了计算静息电位理论值的如下公式：

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o + (RT I_{pump}/F)}{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i + (RT I_{pump}/F)}$$

在正常安静组织中，生电性  $Na^+$  泵对静息电位的形成作用甚小，但在纤维连续兴奋造成膜内  $Na^+$  蓄积的情况下， $Na^+$  泵活动加强，可影响静息电位达 10mV 以上。一般所谓的强直后超极化 (posttetanic hyperpolarization) 就是由于生电性  $Na^+$  泵的作用所造成。

## 六. 动作电位的离子基础

### (一) 动作电位与 $Na^+$

按照 Bernstein 的解释，动作电位的产生只是由于兴奋部位膜的选择性通透能力的暂时丧失，由此造成的各种

离子的无选择性通透，必将使膜两侧的电位差趋近于零。但 Hodgkin 等用巨大神经轴突测出，兴奋时膜内电位不仅由安静时的负值变到零，而且还上升到  $20 \sim 40 \text{ mV}$  的水平，出现超射 (overshoot)。这显然用膜学说是无法解释的。为解决这一矛盾，Hodgkin 和 Katz 在 1949 年提出了“钠学说”，推测膜在兴奋时，不是出现对各种离子的无选择性通透，而是  $P_{\text{Na}}$  变得大大超过了  $P_{\text{K}}$  和  $P_{\text{Cl}}$ ，这时由于膜外  $\text{Na}^+$  的快速内流，使膜两侧的电位差改变到近于  $\text{Na}^+$  的平衡电位。为了证明这个假说，他们用蔗糖、葡萄糖或氯化胆碱代替海水中的  $\text{NaCl}$ ，观察兴奋时膜内电位的超射值是否与  $\text{Na}^+$  平衡电位改变的预期值一致。实验结果是肯定的。不久，Keynes (1951) 又用  $^{22}\text{Na}$  作实验测出每次神经冲动时，在每平方厘米的膜上大约有 3.5 微微克分子的  $\text{Na}^+$  进入膜内。估计这个量只不过使巨大神经轴突液中  $\text{Na}^+$  浓度上升约 8 万分之一，但这已足以使膜内电位达到超射值的水平。

兴奋时，膜对  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  的通透性，由静息时的  $1:0.04:0.45$  转变为  $1:20:0.45$ 。由于  $\text{Na}^+$  通透性的突然升高，并大大地超过了  $\text{K}^+$  通透性，使  $\text{Na}^+$  快速内流，引起动作电位的上升支。从理论上讲，其超射值应该等于  $\text{Na}^+$  平衡电位，但实测结果，动作电位的超射值常较理论上的  $E_{\text{Na}}$  略低 (图 2)。构成这一现象的原因有二，其一是  $\text{Na}^+$  电导升高持续时间不够长，膜电位还来不及完全转变至  $E_{\text{Na}}$ ；其二是膜的去极化除了使  $\text{Na}^+$  电导升高之外，稍迟一莫  $\text{K}^+$  电导也出现升高，因此动作电位超射值实係  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  两种离子电导变化所决定的，而它们所产生的膜电位变化方向是相反的，所以造成了

实测的超射值小于  $E_{Na}$ 。

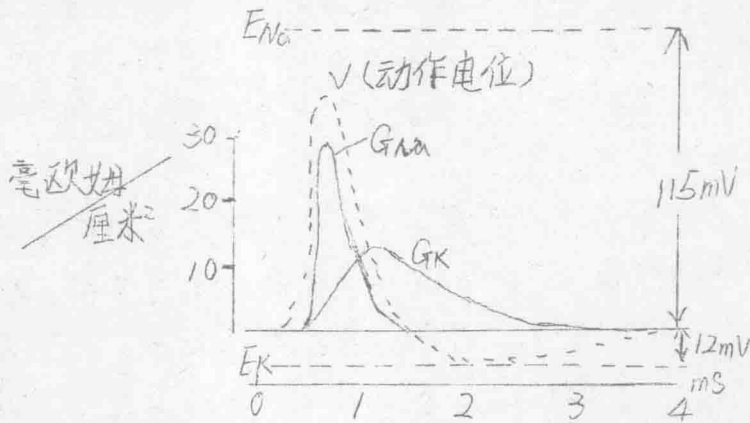


图2 动作电位期间膜的电导变化

当受到刺激而使膜去极化达到阈电位水平时， $Na^+$  电导可突然迅速增高，引起  $Na^+$  快速内流，这促使去极化进一步加剧，使  $Na^+$  电导更大，造成  $Na^+$  继续内流（不过  $Na^+$  流量是在逐步减少中）。出现  $Na^+$  电导再生性增高的过程（图3）。直至去极化使膜电位下降到锋电位的顶峰时，由

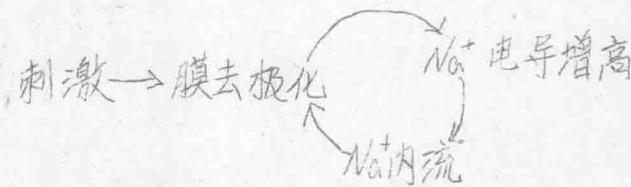


图3.  $Na^+$  电导的再生性增高过程

于  $Na^+$  电导迅速下降并很快进入失活状态，而  $K^+$  电导在增高并很快超过了  $Na^+$  电导，于是  $K^+$  又向膜外被动扩散，构成动作电位的下降支。一般来说，去极化程度越大， $Na^+$  电导及  $K^+$  电导的峰值以及达到峰值的速度也越大，但是

它们有一个最大值，达到此值后，进一步的去极化并不能使它们再增大。 $K^+$ 电导与 $Na^+$ 电导不同，它没有失活现象，只是在膜复极过程中 $K^+$ 电导逐渐下降，直到膜电位恢复到原初的静息电位时，这时候 $K^+$ 电导恢复到正常， $Na^+$ 电导的失活状态也解除。

总之，如同细胞内的高 $K^+$ 是产生静息电位的先决条件，而细胞外的高 $Na^+$ ，对动作电位是必不可少的。动作电位的上升支就是由于膜对 $Na^+$ 电导突然增高， $Na^+$ 大量内流所造成的，其超射值的大小决定于 $E_{Na}$ 。至于下降支则主要与随后的 $K^+$ 电导增高有关。

### (二) 动作电位和 $Na^+$ 泵

细胞每产生一次动作电位，必然有一部分 $Na^+$ 及 $K^+$ 顺着电化梯度分别流向细胞内及细胞外，但是由于离子的移动受到各该离子平衡电位的限制，它们实际进出量是很小的。一次神经冲动， $Na^+$ 内流的量只能使膜内 $Na^+$ 浓度增加8万分之一，逸出的 $K^+$ 量也类似这个数值。这就是说，即使神经连续多次产生兴奋，短时间内也不大能明显地改变膜内高 $K^+$ 和膜外高 $Na^+$ 的状态，而只要这种不平衡离子分布还能维持，新的动作电位就有可能产生。因此，对于动作电位，即使是连续多次的冲动，也只要被动的 $Na^+$ 、 $K^+$ 打散就能完成，而无需 $Na^+$ 泵的活动。但是，究其根本， $Na^+$ 、 $K^+$ 被动打散赖以实现的电化梯度，必须 $Na^+$ 、 $K^+$ 在膜两侧存在着不均匀的分布才能建立。而这种 $Na^+$ 、 $K^+$ 在膜两侧的不均匀分布，正是依靠 $Na^+$ 泵的活动来达到的。所以说，动作电位只是使用了 $Na^+$ 泵事先为之储备的 $Na^+$ 、 $K^+$ 浓度势能罢了。况且，实际上 $Na^+$ 泵对膜内 $Na^+$ 增多很敏感，膜内 $Na^+$ 的轻微增多，就能促进

$\text{Na}^+$  泵活动，因此在每次冲动后的静息期内，都有  $\text{Na}^+$  泵活动一定程度的增强，将兴奋时进入的  $\text{Na}^+$  泵出及逸出的  $\text{K}^+$  泵入，以促使恢复到兴奋前原有的离子分布状态。

综上所述，我们可以清楚地看到，由于  $\text{Na}^+$  泵所造成的细胞内外  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  的特殊分布，是神经等可兴奋组织能够产生兴奋的基础，由于在不同情况下  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  电导的差异和改变所造成的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  各自顺着电化梯度的移动，是产生各种形式生物电活动的根据。

### 七. 离子电导改变的实质

通过静息电位和动作电位离子基础的讨论可以知道，不论是静息电位的维持或动作电位去极相和复极相的出现，关键都在于  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$  电导的差异和改变。那么决定  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$  电导的基础和引起电导改变的因素是什么呢？在 60 年代和 70 年代，发现和肯定了  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$  等离子电导是在轴突膜上的一些散在而稀少的位点上出现的，并表明这些位点的实质是镶嵌在膜上的某些特殊蛋白质通道，从而取代了具有弥散性离子通透性的均质膜的概念。这是 60 年代和 70 年代在这方面最为惊人的进展之一。通道对离子有选择性通透能力，并且通道机械状态的迅速改变可决定离子电导的大小。因此，如同离子电导可作为膜通透性的一个尺度一样，在目前，通道的概念已成为描述通透性时的一个最常用的概念。河豚毒 (tetrodotoxin)、甲藻毒 (Saxitoxin) 可单独阻断膜对  $\text{Na}^+$  的通道，但不影响  $\text{K}^+$  的通透，而四乙基铵 (tetraethylammonium) 则可单独阻断  $\text{K}^+$  通道。这为分离不同的离子电流提供了方便的手段，并提示  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  等离子的通透性是由相互独立的通道来决定的。由于用同位素标记的河豚毒和甲藻毒的研究，表明它们和  $\text{Na}^+$  通道蛋白质分子是作 1:1 结合的，因此借此可标出  $\text{Na}^+$  通道

数目。例如，海鲱鱼 (garfish) 嗅神经无髓鞘，表面积/体积的比值高，每平方微米只有 2.5 个  $\text{Na}^+$  通道，枪乌贼轴突上为 500 个/微米<sup>2</sup>。在密度上的这种巨大差异，据认为可能与神经纤维的直径有关，如海鲱鱼嗅神经直径仅 0.2  $\mu\text{m}$ ，而枪乌贼轴突直径达 500 ~ 900  $\mu\text{m}$ 。在有髓鞘的神经纤维上，通道几乎全存在于 Ranvier's 结处，可以达到 10000 个/微米<sup>2</sup>，而若间区基本上不存在。只是如果一旦患上脱髓鞘病，通道的分布则会分散开来。

河豚毒和甲藻毒可相互干扰对方的结合，两者又只共同具有一个肽基，因而曾推测，肽基可阻塞  $\text{Na}^+$  通道外口（据 Hille 推测在最狭处大小相当于  $3 \times 5 \text{ \AA}$  的矩形横切面），这两种毒素在轴突内没有活性，因而又推测  $\text{Na}^+$  通道外口可能与内口是不同的。这一推测的补充证据是引起  $\text{Na}^+$  通过部分开放的蛙毒素 (Batrachotoxin) 看来只作用于膜表面的内侧，四乙基铵对  $\text{K}^+$  通道的阻断，一般也是由膜的内侧发挥作用的。

如果把计算所得的  $\text{Na}^+$  通道数目与膜在兴奋时内流的  $\text{Na}^+$  总墩相比，则可看到兴奋时通过每一  $\text{Na}^+$  通道的  $\text{Na}^+$  墩可达每秒  $10^6$  个，这个墩数几乎和  $\text{Na}^+$  在一般水溶液中运动时的速率相当。因此有理由设想，在膜对  $\text{Na}^+$  通透性增加时，一定是在  $\text{Na}^+$  通道蛋白质分子结构内部出现了某种水相孔洞，这正是把这类蛋白质称为“通道” (Channel) 而不应用载体机制来解释离子通透性改变的根据。

离子电导的改变实质上是离子通道机能状态的改变。那么又是什么因素决定着离子通道机能状态的呢？Hodgkin 等在电压固定实验中观察到，当把枪乌贼巨大神经轴突的膜电位由静息时的 -65 mV 突然固定到 -130 mV 时，不引起离子电流的改变；但如果将膜电位向去极化方向改变，例如将它固定于零电

位附近的水平时，则将引起膜电流的明显改变(图4)。

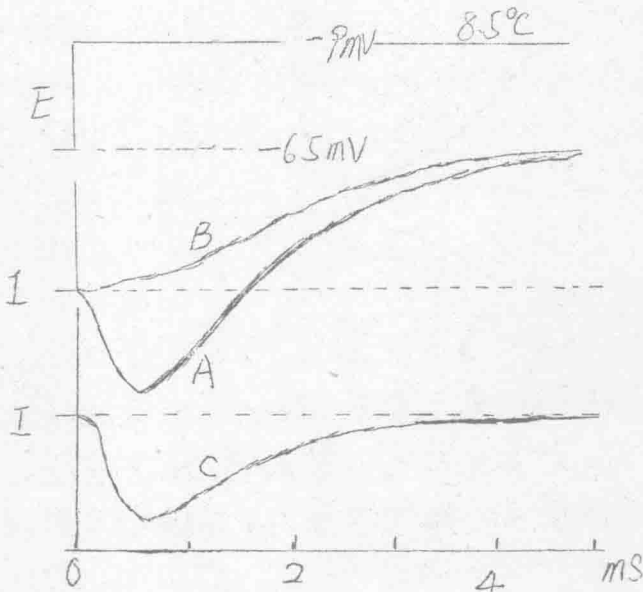


图4. 电压固定实验中，将巨大神经纤维的膜电位由原来的  $-65\text{mV}$  突然上升并固定于  $-90\text{mV}$  的水平时，膜的离子电流的变化情况

- 先出现一明显的持续  $1-2\text{ms}$  的内向电流，而后被一明显的外向电流所取代
- 以氯化胆碱置换海水中  $\text{NaCl}$  时的情况，不出现内向电流。这外向电流相当于复极时的  $I_K$ ，用示踪同位素法也证明这是  $I_K$
- A - B 所得，是  $I_{\text{Na}}$ 。

然后，如果把膜当作一个欧姆电阻，则从所获的  $\text{K}^+$  电流及  $\text{Na}^+$  电流，分别根据  $G_K = \frac{I_K}{E - E_K}$  以及  $G_{\text{Na}} = \frac{I_{\text{Na}}}{E - E_{\text{Na}}}$ ，就可以知道  $\text{Na}^+$  电导及  $\text{K}^+$  电导的变化情况(图5)。



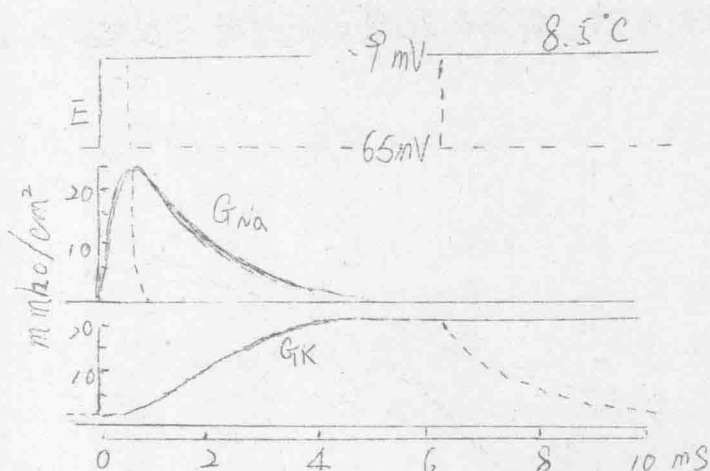


图5. 由图4中  $I_{Na}$  及  $I_K$  的变化情况计算出的  $G_{Na}$  及  $G_K$  的变化情况 (虚线表示膜的固定电压去除的时间以及由此引起的膜电导的恢复情况。

从图5说明了  $G_{Na}$  和  $G_K$  随时间变化的情况, 它们在纤维安静时都很低; 当膜电位突然除极到某一水平时,  $G_{Na}$  在一个短的潜伏期后迅速上升达到顶点, 但这时除极虽然仍继续存在,  $G_{Na}$  却又迅速下降。  $G_{Na}$  的这种迅速上升和下降是兴奋时膜通透性改变的重要特性之一; 前者称为激活 (activation), 后者称为失活 (inactivation)。  $G_K$  的上升出现较晚, 变化率也较小, 不表现失活, 即增高的  $G_K$  稳定于某一增高的数值, 直至除极取消后才以指数曲线的形式下降到原初水平。当电压固定于不同程度的除极水平时,  $G_{Na}$  和  $G_K$  变化的幅度和速度也有不同, 这就清楚地表明神经纤维膜的离子电导是随着膜电位的改变而改变的, 也就是说是由膜电位决定着离子通道的机能状态。这种由膜电位决定的离子通道称为电压依赖性通道。设想这种通道在膜两侧电场力改变的影响之下, 其分子结构内部的某些带电基团或电偶极矩 (有可能是电离了的羧基或磷酸基)