

心肌细胞离子通道和 通道病

◆ 编著 刘泰燧



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

第2版(910)目録索引

北京——首都医科大学图书馆藏

人民卫生出版社, 2008. 10

ISBN 7-117-08073-8

心肌细胞离子通道和 通道病

◆ 编著 刘泰槿

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

心肌细胞离子通道和通道病/刘泰榭编著. —北京:
人民卫生出版社, 2006. 10

ISBN 7-117-08073-6

I. 心... II. 刘... III. 心脏—离子通道—研究
IV. R541

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 120711 号

心肌细胞离子通道和通道病

编 著: 刘泰榭

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 11

字 数: 253 千字

版 次: 2006 年 10 月第 1 版 2006 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-08073-6/R·8074

定 价: 21.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前言

心电图的发现与研究,至今已有 100 年历史,心肌细胞动作电位的研究至今也有 50 年,心肌离子通道的研究开始于最近 20 年,而心脏通道病的发现与研究才 10 年。心肌细胞电生理学研究进展非常快,令人目不暇接,3、4 年前写的书,转眼就变得陈旧。这也就是为什么总是对自己已经出版的书不能满意的原因,也就是要写本书的目的。

本书侧重近年来的研究进展,同时照顾历史发展,使它成为一个完整的体系,而不是综述。以心肌细胞离子通道为主线,首先介绍每个通道的基本活动特点,这是叙述已有的结论。然后重点介绍近年来的重要发现和进展,以及由此而导出的新概念,从而提示当前和今后的研究方向。

由于基因组学的研究进展,使通道病的发现与研究成为可能;而通道病的发现,进一步提示通道的结构和功能的关系,从而促进了对通道结构中以往所忽略部分的深入研究;这也正是本书所关注之处。

因此,本书不在于专门介绍通道病的临床表现与治疗,而是介绍它们的发病原理:分子结构的改变,离子流的变化,从而导致心律失常发生的机制。

由于研究进展之快,文章报道之多,写作的内容取舍,难免有所疏漏或不当,若蒙读者指正,实感幸甚。

刘泰燧于北大燕园

2006 年 8 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 心肌细胞离子流和离子通道研究的简史	1
一、功能研究时期	1
二、结构研究时期	3
三、后基因组时期	5
第二节 通道病的发现及研究	5
第二章 心律失常的发生机制概述	7
第一节 心律失常的折返机制	7
第二节 触发性活动	9
一、早后去极化	9
二、迟后去极化	10
第三章 钠离子通道	11
第一节 钠通道的分子结构	12
一、钠通道的 α 亚单位	12
二、钠通道的 β 亚单位	14
第二节 钠通道的电生理学特性	14
一、钠通道门控电流	15
二、心肌细胞钠离子流	15
三、心肌细胞钠离子流的不完全失活与晚电流	18
四、钠离子流的失活机制	18
五、钠通道C-端和通道其他部位的重要功能	23
六、毒素与药物对钠离子流的影响	25
第三节 钠通道病:基因突变导致的严重心律失常	26
一、长QT综合征-3型	27
二、Brugada综合征	27
三、孤立性(或进行性)心脏传导障碍	29
四、病态窦房结综合征	30
第四章 钙离子通道	34
第一节 钙通道的分子结构	34
第二节 心肌细胞L型钙通道电流的电生理学特性	37
一、L型钙通道的门控电流	37
二、L型钙通道的全细胞电流和单通道电流	37
三、钙通道 $Ca_v1.2$ 失活的机制	41
四、 β 肾上腺素能受体激动剂,乙酰胆碱	

(或 G 蛋白) 对 L 型钙通道活动的调节作用	44
五、L 型钙通道的阻断剂和激动剂	45
第三节 T 型钙通道	46
第四节 心肌细胞钙通道病	48
第五章 钾离子通道与钾离子流	51
第一节 钾通道的分子结构及电生理学特性	51
第二节 延迟整流钾电流	56
一、缓慢延迟整流电流	56
二、快速延迟整流电流	58
三、超速延迟整流电流	62
第三节 瞬时外向电流	64
一、快成分瞬时外向电流的电生理学特性	65
二、慢成分瞬时外向电流的电生理学特性	66
三、瞬时外向电流的阻断剂	66
第四节 双孔钾通道家族	69
一、心肌细胞的双孔钾通道 $K_{2p}2.1$ 通道电流	70
二、心肌细胞的双孔钾通道 $K_{2p}3.1$ 通道电流	72
第五节 心肌细胞的内向整流家族	73
一、内向整流钾电流	74
二、乙酰胆碱依赖性钾电流	77
三、ATP 敏感性钾电流	78
四、钙激活的钾电流	80
第六节 心肌细胞钾通道病	82
一、长 QT 综合征	82
二、短 QT 综合征	86
第六章 超极化激活的阳离子通道与离子流	96
第一节 超极化激活的阳离子通道或超极化激活的环核苷酸-门控阳离子通道的分子结构	97
第二节 超极化激活的阳离子流的电生理学特性	98
一、超极化激活的阳离子流的全细胞电流	98
二、超极化激活的阳离子流的神经递质调节	99
三、超极化激活的阳离子流的阻断剂	101
四、超极化激活的阳离子流的单通道电流特性	101
第三节 窦房结细胞超极化激活的阳离子流通道的分子构成	102
一、HCN 的 β 亚单位	102
二、超极化激活的阳离子流通道是异源四聚体	102
三、S3 和 S4 链接对超极化激活的阳离子流的重要性	105

第四节	超极化激活的环核苷酸-门控阳离子通道突变时所出现的心律异常	105
第七章	非选择性阳离子通道及离子流	110
第一节	非选择性阳离子通道的分子结构和离子流	111
第二节	背景非选择性阳离子流	112
第三节	牵张激活的非选择性阳离子通道	114
第四节	细胞内、外无钙离子激活的非选择性阳离子通道	117
第五节	细胞内钙离子激活的非选择性阳离子通道	119
第六节	胰岛素激活的非特异性阳离子通道	120
第八章	心肌细胞的氯通道	124
第一节	电压依赖性氯通道家族及其在心肌细胞上的电活动	124
一、	电压依赖性氯通道-CIC-3 通道电流: 肿胀激活的氯离子流	126
二、	电压依赖性氯通道-CIC-2 通道电流: 内向整流氯离子流	128
第二节	囊性纤维变性膜电导调节体氯通道离子流	130
第三节	钙依赖性氯通道电流	131
第四节	氯离子流的阻断剂	136
第五节	细胞膜上的氯离子流在生理学和临床上的意义	136
第九章	钠钙交换体及钠钙交换电流	140
第一节	钠钙交换体的分子结构	141
第二节	钠钙交换电流的电生理学特性	143
第三节	钠钙交换电流在心肌细胞动作电位中的意义	147
第四节	锚蛋白 B 的作用及 LQT-4	149
第五节	钠钙交换电流的阻断剂及其作用	150
第十章	2 相折返与心肌细胞的触发性活动	153
第一节	2 相折返	153
一、	心肌细胞的电不均一性和 2 相折返	153
二、	2 相折返是 Brugada 综合征的电生理学机制	155
第二节	心肌细胞的触发性活动	157
一、	心肌细胞的早后去极化	157
二、	心肌细胞的迟后去极化	162

第一章

绪 论

心脏的活动表现为两个方面:心脏的泵血功能和节律性活动。从物理性质而论,前者属于力学活动,而后者属于电学活动。因此,对心脏的基础研究分为两大方面:心脏力学和心脏电学。由于研究的不断深入,由整体心脏器官水平进入细胞水平,即由整个心脏的力学和电学研究进入心肌细胞的力学和电学研究:心肌力学和心肌电学。

在整体器官水平的电学研究方面,就是以心电图为主要的手段。在 100 多年的临床工作中,心电图的工作有了巨大发展,出现了各种心电图,在临床诊断上起了不可替代的作用。然而,对心电图的形成机制,归根到底是起源于心肌细胞的电活动。因此,在这种临床巨大要求的推动下,心肌细胞电生理学的研究,在解决了研究方法上的困难后,出现了飞速发展。

第一节 心肌细胞离子流和离子通道研究的简史

在离子通道的研究历史中,由于它的结构属于分子水平,它就不能像以往的研究那样,先对其形态结构有所了解,然后进行功能研究。对它的研究,只能是对功能的研究在前,以推测其可能的结构。因此,对通道存在的设想,首先只能是个假说。然后,在其他学科,例如细胞生物学和分子生物学等,发展到一定水平以后才能得到解决。

一、功能研究时期

(一) 动作电位的研究

心肌细胞电生理学的真正开始时期是 1949~1950 年,即距今 50 多年前^[1]。有两个因素促成了这一学科领域的开始。1948 年凌宁和 Gerard 在芝加哥大学创造出拉制尖端直径小于 $0.5\mu\text{m}$ 的玻璃微电极。由于这种尖端极细的微电极插入细胞内时,不会损伤细胞膜,因而可以记录到准确的膜电位。当时他们用这种微电极,记录了骨骼肌细胞的静息电位。这就为进行各种细胞内电位记录提供了条件。第二个因素是英国剑桥大学的 Hodgkin 和 Huxley 以他们对枪乌贼巨大神经轴突的研究,而闻名于世。后来他们由于创造了电压钳制技术,而得了诺贝尔生理学奖。Hodgkin 得知凌宁的工作,亲自到芝加哥

访问了凌云,并将拉制微电极的技术带回英国。

1949年同时有两个科研组开始了心肌细胞内动作电位的记录。Weidmann(瑞士)和Corbeouf(法国)在英国 Hodgkin 实验室用微电极方法观察了各种细胞的电活动,最后他们集中对狗心脏浦肯野细胞动作电位进行了研究。与此同时,凌云的学生 Woodbury 在限制活动的蛙的心脏上,记录了心肌细胞的静息电位和动作电位。自此,心肌细胞电生理学的研究就正式开始了。

50年代是心肌细胞电生理学研究的开创和发展时期。Woodbury 的学生遍布美国各地。同时 Hoffman 在美国纽约州立大学独自建立了实验室。后来成了美国心肌电生理学研究的一个中心。在美国,Hoffman 的学生成为后来美洲各有名的心肌细胞电生理学实验室的组织者。

在英国,除了 Weidmann 在 Hodgkin 实验室开创了心肌细胞电生理学的研究外,后来又有两个重要实验室,一个是由 Vaughan Williams 在牛津大学建立的,另一个是由 Hutter 在格拉斯哥建立的。

在法国,Coraboeuf 从英国回来后建立的实验室,成了法国心肌细胞电生理学的研究中心。他本人曾在英国和瑞士先后两次与 Weidmann 学习共事。

在德国(当时西德)Trautwein 创立了自己的心肌电生理学实验室,后来发展成欧洲最有影响的研究室。另一个实验室的创始人是 Antoni。他完全根据文献报道,独自建立自己的研究室。

在日本,入泽(Irisawa)是日本心肌电生理学的奠基人。Woodbury 在50年代作为原子能委员会的成员到日本工作,将心肌电生理学的研究技术教给了入泽。日本的心肌电生理学家大多是入泽的门徒。另外,Matuda 于1953年到纽约,在 Hoffman 实验室工作以后,也将实验技术带回日本。

总之,20世纪50年代是心肌电生理学研究的创立与开展的时期,其方法是基于用标准微电极记录细胞内动作电位。对心肌细胞动作电位的研究,很快就扩展到世界很多国家。此时期的主要成果是详细地研究了动作电位的特性,如区别快反应动作电位与慢反应动作电位,节律细胞与工作细胞,动作电位的有效不应期以及全或无的复极,弄清了心脏各部位细胞动作电位的特点,并计算出它们的传导速度,以及各种因素对动作电位的影响等。其中最重要的是用离子学说解释了动作电位的发生机制,特别是在心肌细胞的钾离子、钠离子电导的变化等方面进行了大量工作。可以说对心肌细胞动作电位的研究已经相当全面。

就在上世纪50年代初,英国 Hodgkin 和 Huxley 建立了电压钳制技术,并在巨大神经轴突上测得了离子流。他们的工作对动作电位发生的离子机制提出了令人信服的解释。他们提出了离子通道的概念。尽管当时无法证明细胞膜上离子通道的存在,但是它是一种唯一合理的设想。

(二) 离子流的研究

心肌细胞的动作电位,虽然与神经元的动作电位有些差别,但其离子流的机制总的来说应当是一致的。因此,在心肌细胞上用相似的方法来测定离子流是必然的趋势。然而由于技术上的困难,在相当一段时期内难以解决。Trautwein (1964)^[2]第一次用双电极电压钳制技术在狗浦肯野细胞上记录出了离子流。以后,在欧洲四个著名实验室迅速地开展了离子流的研究工作(德国 Trautwein;英国 Noble;比利时 Isenberg;和法国 Coraboeuf)。可以说从

60年代中期到80年代,有关心肌细胞离子流的研究工作主要集中在欧洲进行。

在此期间,发现并阐明了心肌细胞各主要离子流(如 I_{Na} , I_{Si} , I_{K1} , I_K , I_{To} , I_{Ti} , I_{Na-Ca} , I_{pump} 等,后面章节会有详细介绍)的基本特性,为心肌细胞电生理学奠定了在离子流水平上的框架。值得提出的是以 I_{Ca} 为主要电流的 I_{ti} 的发现。这是在神经元上所不具备,而在此以前不为人知的离子流。由于该离子流是形成动作电位平台期的主要内向电流,对于维持心肌细胞的长平台期和不应期起关键作用;同时由于钙离子的内流而使细胞内钙离子浓度增高,从而导致细胞的一系列变化,这就带动了对钙离子流及其阻断剂研究的热潮。与此同时,也有力地促进了对细胞内钙离子浓度测定的研究。这一时期可以称为钙离子流热潮时期。作为抗心律失常药的钙离子流阻断剂,在此时期大量出现,而对细胞内钙离子重要作用的认识也是从此开始,并在后来成为一个重要的研究领域。与细胞内钙离子浓度增高有关的钠钙交换电流及作为洋地黄中毒机制(迟后去极化)的细胞内钙依赖性 I_{ti} 也得到了深入地研究,这是用心肌细胞电生理学方法研究心律失常发生机制的开端。

离子流研究的进一步发展,提出了如何揭示单个离子通道的活动的问题。德国生理学家 Neher 和 Sakmann 1976 年^[3]首次报道了在单个蛙骨骼肌纤维上,用他们独创的膜片钳制技术,记录到单通道电流。后来,经过他们对该技术的改进(Hamill 等,1981 年)^[4],使该技术可用于各种细胞的离子流研究。他们因此获得了 1991 年诺贝尔生理学奖。这是在离子流与离子通道活动研究中所得到的第二个诺贝尔奖,也可以从中看出这方面研究的重要性。

80年代是心肌细胞电生理学研究的深入时期。单个心肌细胞分离的成功,以及这种技术的推广,为在单个心肌细胞上进行研究提供了条件。膜片钳制技术与双电极电压钳制技术的不同处,就在于前者要在单个细胞上进行,而后者是在多细胞标本上进行的。在单个细胞上的研究,排除了在多细胞标本中,由于细胞间液在电压钳制过程中离子浓度改变而出现的人工伪差,从而纠正了过去的错误,例如 I_{K2} 。

从 1981 年开始,心肌细胞单通道电流的研究工作,使心肌细胞离子流和离子通道的研究进入一个新阶段。在完整细胞的一小片膜上,或将细胞上的一小片细胞膜吸下来,进行膜片钳制,以观察单个离子通道开放和关闭的规律,这就大为加深了对离子流和离子通道活动的理解。修正了早期对离子流闸门(激活与失活)活动的认识,证实了一些以往只能从理论上进行的推测。更为重要的是,在应用这种技术后,不断地发现了一些新的离子流和离子通道。这是多细胞标本上不可能做到的。第一个报道的单通道离子流的工作是在 1981 年,在培养的心肌细胞上,记录了由钙激活的内向离子流 I_{ti} ^[5]。

随着膜片钳制技术的广泛应用,心肌细胞离子通道的研究得到了迅速发展。在上世纪 80 年代到 90 年代后期的这段时间内,心肌细胞膜上已发现的离子流及载体电流有以下各种: I_{Na} 、 $I_{Ca(T,L)}$ 、 I_{K1} 、 $I_{K(R,S,UR)}$ 、 I_{to} 、 I_{KAch} 、 I_{KATP} 、 I_{KP} 、 I_{KNa} 、 I_{KCl} 、 I_F 、 I_{Cl} 、 I_{Na-Ca} 、 I_{pump} 和 I_J 等。

上世纪 90 年代可以说是心肌电生理学的钾离子流的热潮时期。由于发现了诸多过去不知道的各种钾离子流,而且钾通道的激动剂和阻断剂有促进或抗心律失常作用,这就成为了阐明某种心律失常发生的机制或寻找某种抗心律失常药的重要途径。

二、结构研究时期

随着分子生物学研究的发展,1984 年第一个离子通道钠通道的分子结构被确定下

来^[6]。在 1987 年钾通道(Shaker)在果蝇上克隆出来^[7],接着 1988 年在骨骼肌上纯化并克隆出 L 型钙通道^[8]。在以后的时间里各种离子通道的家族(系统树)陆续完成,并不断有新成员加入,使各家族内的关系日益完善。

随着离子通道结构的明晰,有些离子通道的进化关系也就明确起来。例如,钾通道是个最古老的离子通道,进化上出现最早,结构也最简单。而钙通道就出现稍晚,在结构上比钾通道复杂:是将四个单独的钾通道亚单位连在一起,成为一个亚单位。钠通道出现更晚一些,结构上与钙通道很相似^[9]。(图 1-1)

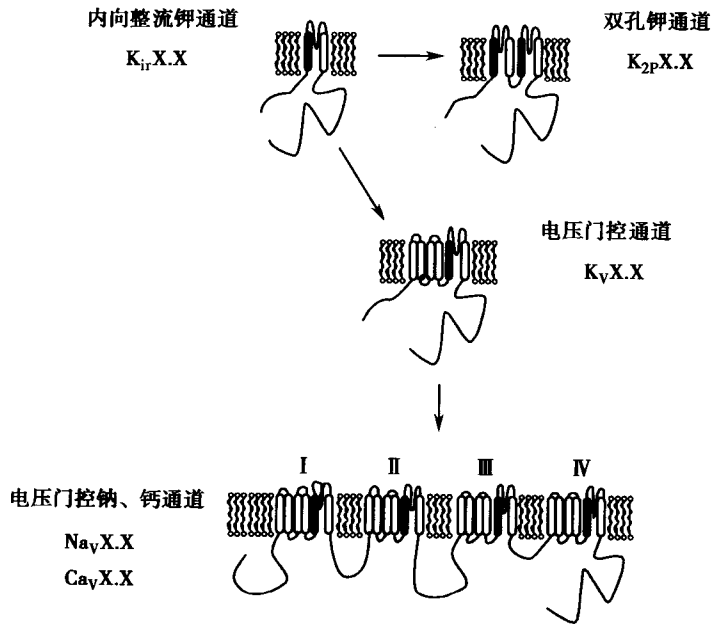


图 1-1 钾通道与钙通道和钠通道的进化关系

既然对各种主要离子通道或载体的结构已基本阐明,研究各分子结构中,执行各种功能的氨基酸残基或基序(motif)就是必然的课题。这个时期的特点是将通道的分子结构研究和膜片钳制技术的功能研究结合起来,不断阐明执行各种功能的结构部位。例如,在结构相对简单的钾通道上,就确定了该通道上的与主要功能有关的结构部位和基序。再例如,对电压敏感部位的确定。电压敏感器,是在膜电位变化时发生改变的结构,它位于第四个跨膜螺旋。而对离子的过滤器和通过的孔道口,则位于第五和第六跨膜螺旋之间的连接,称之为 P 环。这些也都适用于钠通道和钙通道。

人们更可以改变离子通道的有关结构,甚至敲除某一有关通道的基因来观察其后果。这样就发现了与主要功能相关的结构部位,以及加深了对这个通道功能重要性的认识。例如,去掉钠通道第三和第四结构域之间的联系,钠通道就不能失活,说明主管失活的部位就在这个区域。这种研究,大大丰富了人们对通道各个部位及有关功能的了解,并不断找出以往所不了解的功能部位和有关基序,从而进一步深化对其功能的理解。例如,过去被人们忽视的钠通道和钙通道的长链 C 端,近年来就发现了一些极为重要的功能,而成为研究的热点。

另一个重要发现是除了形成孔道的上述结构外,还发现了附加的功能单位。因此,除了主要的结构称之为 α 亚单位外,还有 β 亚单位,甚至还有 γ 和 δ 亚单位。这些亚单位都是从分子结构的研究中发现的,因此,它们的功能研究,就与前述相反,是从结构到功能的研究。这是只有把它们的结构研究清楚以后才能进行的。也就是说,这是在以前的任何时期都不可能做的工作。不少离子通道的 β 亚单位起着重要的辅助作用,没有它们,通道的功能就不正常。当它们结构异常(突变)时,就可能产生严重的心律失常。

在人们对生理条件下,各种离子通道正常活动理解的基础上,就可以研究在各种病理情况下(如心肌肥厚,心房纤颤等),心肌细胞膜上的各种离子通道活动所起的作用。结果发现,在病理条件下某些通道不仅功能发生改变,而且结构也可能发生变化,这就是分子结构的重组(remodeling)。这又是一个新的研究领域。

三、后基因组时期

由于人类基因组研究不断发展,各种离子通道的编码基因和它们在染色体上的定位,就必然是研究的课题。而寻找由基因突变引起的通道分子结构异常,所导致的心律失常的发生机制,就成为解决临床上遗传性心脏猝死的关键。

1995年Curran等人首次阐明了导致长QT综合征发生的离子通道编码基因的突变^[10,11]。以后在遗传性病人家族中,查找有关基因突变的工作,就大量出现,成为临床与基础研究结合的典型例子。由于心肌细胞离子通道分子结构的改变,导致该通道离子流的变化,从而出现功能异常,这就有了心肌细胞通道病(cardiac channelopathy)命名的出现^[12]。这也就阐明了以往机制不明的遗传性严重心律失常的病因。

第二节 通道病的发现及研究

心肌细胞通道病的研究,是当前临床上研究心脏猝死的热门领域,各国都在积极进行,我国也不例外。刘文玲等人报道了中国人遗传性长QT综合征KCNQ1和KCNH2的突变^[13]。

在通道病的研究中,也发现了过去所不了解的通道结构中,某些氨基酸残基或基序的功能。这就进一步为通道结构和功能的研究提供了线索。事实上,有大量的研究就是这样进行的,并取得重大结果。2000年以后,有关的临床和基础性研究大量出现,涌现出了更多的报道^[14~20]。

对于心肌细胞上的各种离子通道,到目前为止,基本上已经明确了各个家族的系统关系^[21](图1-2)。这对我们全面了解和掌握各种通道

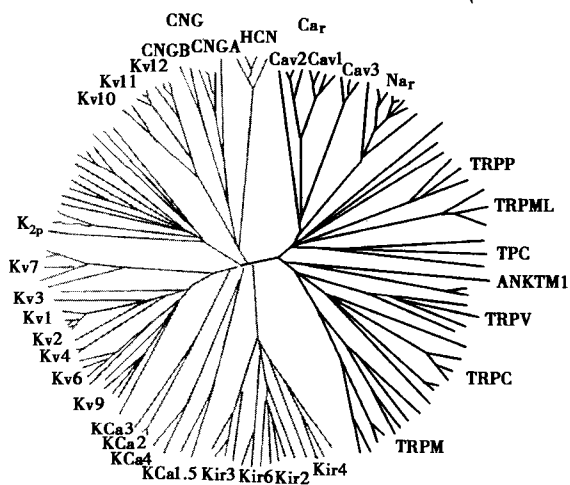


图 1-2 心肌细胞上的各种离子通道及其家系

有重要的意义。

总之,对于心肌细胞离子通道的直接研究,虽然时间不长,然而在通道病对心脏性猝死发生的重要意义推动下,开展得极其迅速。它已经成为一个研究的重要领域,而备受世人关注。

参 考 文 献

1. Weidmann S: The microelectrode and the heart 1950-1970. In Kao FF, Koizum K, Vassalle M(eds); Research in Physiology. Aulo Gaggi Publisher, Bologna. 1971, pp. 3-25.
2. Deck KA, Kern R, Trautwein W. Voltage clamp technique in mammalian cardiac fibres. Pflug Arch Ges Physiol Menschen Tiere, 1964, 280 : 50-62.
3. Neher E, Sakmann B. Single channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. Nature, 1976, 260 : 779-802.
4. Hamill OP, Marty E, Neher E. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflug Arch, 1981, 391 : 85-100.
5. Colquhoun D, Neher E, Reuter H. Inward current channels activated by intracellular Ca in cultured cardiac cells. Nature, 1981, 294(5843) : 752-754.
6. Noda M, Shimizu S, Tanabe T. Primary structure of *Electrophorus electricus* sodium channel deduced from cDNA sequence. Nature, 1984, 312(5990) : 121-127.
7. Kamb A, Iverson LE, Tanouye MA. Molecular characterization of *Shaker*, a *Drosophila* gene that encodes a potassium channel. Cell, 1987, 50 : 405-414.
8. Campbell KP, Leung AT, Sharp AH. The biochemistry and molecular biology of the dihydropyridine-sensitive calcium channel. Trends Neurosci, 1988, 11 : 425-430.
9. Roden DM, Balser JR, George AL Jr et al. Cardiac ion channels. Annu Rev Physiol, 2002, 64 : 431-475.
10. Curran ME, Splawski I, Timothy KW. A molecular basis for cardiac arrhythmia; HERG mutations cause long QT syndrome. Cell, 1995, 80(5) : 795-803.
11. Wang Q, Shen J, Splawski I. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. Cell, 1995, 80(5) : 805-811.
12. Marban E. Cardiac channelopathies. Nature, 2002, 415(6868) : 213-218.
13. Liu W, Yang J, Hu D. KCNQ1 and KCNH2 mutations in Chinese patients with long QT syndrome. Human Mutation, 2002, 20 : 475-476.
14. Jentsch TJ, Hubner CA, Furmann JC. Ion channels : Function unravelled by dysfunction. Nature Cell Biol, 2004, 6 : 1039-1047.
15. Roden DM. Human genomics and its impact on arrhythmias. Trends Cardiovasc Med, 2004, 14:112-116.
16. Kass RS. The channelopathies; novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. J Clin Invest, 2005, 115 : 1986-1989
17. Dai DZ, Yu F. Ion channelopathy and hyperphosphorylation contributing to cardiac arrhythmias. Acta Pharmacologica Sinica, 2005 (8) : 918-925.
18. Moss AJ, Kass RS. Long QT syndrome; from channels to cardiac arrhythmias. J Clin Invest, 2005, 115(8) : 2018-2024.
19. Shah M, Akar FG. Molecular Basis of Arrhythmias. Circulation, 2005, 112 : 2517-2529.
20. Roberts R; Genomics and cardiac arrhythmias. J Am Coll Cardiol 2006, 47 : 9-21
21. Yu FH, Yarov-Yarovoy V, Gutman GA et al. Overview of Molecular Relationships in the Voltage-Gated Ion Channel Superfamily. Pharmacol Rev, 2005, 57(4) : 387-395.

第二章

心律失常的发生机制概述

心肌细胞通道病主要表现为严重的心律失常。因此,在介绍各种通道异常所导致的心律失常之前,简单对心律失常发生机制进行概述是必要的。不同的通道突变,导致的心律失常的机制和性质是不同的,故这里只是介绍一般的概念,只涉及内向电流、外向电流和起搏电流等,而不涉及任何具体离子通道和离子流,本书后续章节会详细介绍。

心律失常的发生机制分为节律发生的异常和兴奋传播异常。这里主要介绍心肌细胞的折返机制和触发性活动,前者属于兴奋传播异常,后者属于节律发生异常。

第一节 心律失常的折返机制

虽然这是一个最普通的概念,但是还是需要介绍一下。以便在后面说明问题时更为清楚。上世纪50年代就已经明确,心肌细胞的动作电位存在着较长的不应期。在有效不应期内,任何刺激都不能引起可传播的动作电位发生。因而不应期的延长,就具有抗心律失常作用。许多抗心律失常药物,就是这样筛选出来的。

然而,在动作电位的有效不应期内,并非对所有刺激均无反应。在较强的刺激下,动作电位平台期上可以产生局部反应,出现小而短时的复极波,即平台上出现小的凹陷,然后很快就恢复到平台水平。这对动作电位的传播没有影响。

当刺激强度加大时,凹陷加深。当凹陷加深到一定程度时(约达 -60mV),动作电位立即中止而出现复极。这种现象叫做全或无复极。这种现象长期以来只是一种理论上的现象,并没有发现它有什么功能上的重要意义。然而近年来发现,狗的三层心室肌中,有一层心肌细胞的动作电位,在某种情况下,可以出现全或无复极,从而导致严重的心律失常^[1]。这种心律失常的发生机制就属于一种折返。

折返机制是由于兴奋传导异常而引起心律失常的最常见原因之一,因而一直为人们所重视。其基本概念是兴奋波在某一局部做循迴运动,因而不断传出异常冲动,使心脏搏

动处于这种异常冲动控制之下。但要形成这种循环运动的环路,需要一定的条件。这种条件就是,在一个环路中有一处存在单向阻滞区,在此区内,从另一方向来的冲动传导缓慢,但可以通过。这样就形成冲动的折返运动。这种折返,可以在浦肯野细胞的模型上得到实验验证。图 2-1 就是最初设想的基本模式。

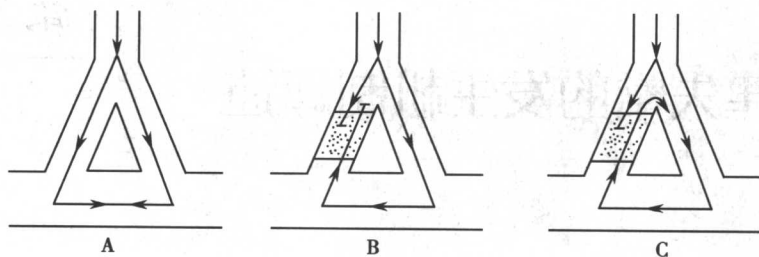


图 2-1 形成折返回路示意图

但后来发现,既使没有环路,在一个浦肯野细胞上,也可以呈现类似的额外冲动^[2]。条件是在该纤维上有一段兴奋性的抑制区。当冲动通过该抑制区时,动作电位幅度下降,传导速度大为延缓。在冲动通过该区后,动作电位幅度又恢复正常。一旦冲动达到正常区后,正常的动作电位可向两个方向传导。一个是继续向前传,另一个则可向抑制区回传。回传的冲动通过抑制区,就传回到另一端的正常区,引起一次额外反应。这种现象称为反折(reflection)(图 2-2)。

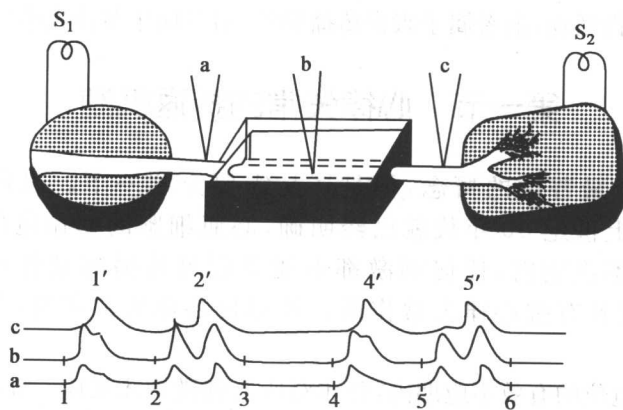


图 2-2 由于存在兴奋抑制区而出现的反折现象

Rozanski 等人^[3]在猫和狗心室肌标本上,用相似的方法,得到了两种类型的反折。I 型反折是由于冲动通过抑制区时,传导延缓的时间较短(约为 30~60ms),因而向回传时,兴奋波落在原来动作电位的 3 期早期,这样在动作电位的复极相出现了一个额外的峰(图 2-3)。

II 型反折是出现在冲动通过抑制区时,传导延缓时间较长(大于 90ms),因此,在向回传时,出现一个独立的去极化波(图 2-4)。

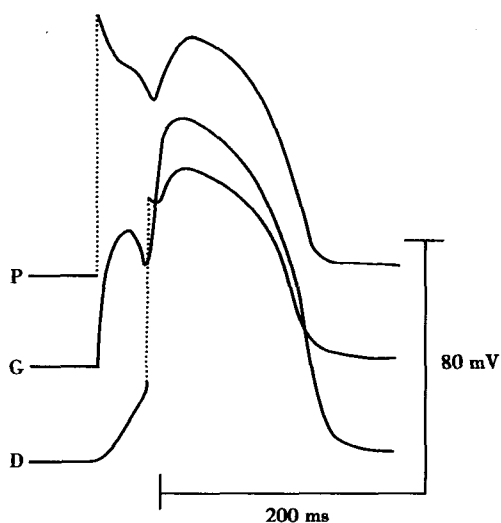


图 2-3 狗心室肌上的 I 型反折

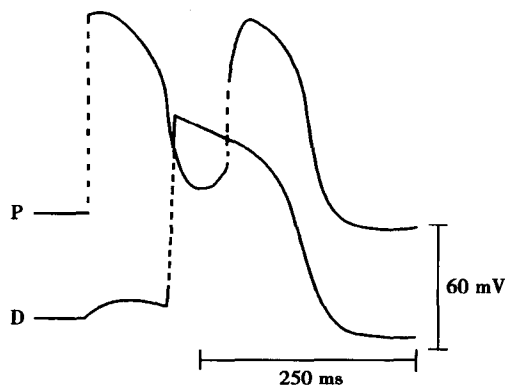


图 2-4 猫心室乳头肌的 II 型反折

第二节 触发性活动

心肌细胞的触发性活动是属于冲动发生的异常。它是由动作电位所触发而形成。如果没有一个去极化电位的存在,则该活动就不能发生。因此,它是在一个动作电位的中途或其后发生的单个或多个去极化波。Cranefield 最早对触发性活动给予了明确定义^[4],并分别系统地介绍了早后去极化(early afterdepolarization, EAD)和迟后去极化(delayed afterdepolarization, DAD)在当时的研究情况。

一、早后去极化

EAD 是在一个动作电位尚未完全复极时,即在该动作电位的平台期,又出现了新的去极化波(图 2-5),因此被称为早后去极化。由于 EAD 波一旦出现后,它可以传播,从而可以产生快速心律失常。

由于长 QT 综合征的发生机制就是基于 EAD,因此这种触发性活动受到极大重视。后来发现,在其他情况下,例如严重心力衰竭时,也可出现 EAD,并导致死亡。

EAD 的发生,概括来说是由于心肌细胞内向电流的异常增强或外向电流的减弱,或者同时发生所致。这些因素都能使动作电位时程过度

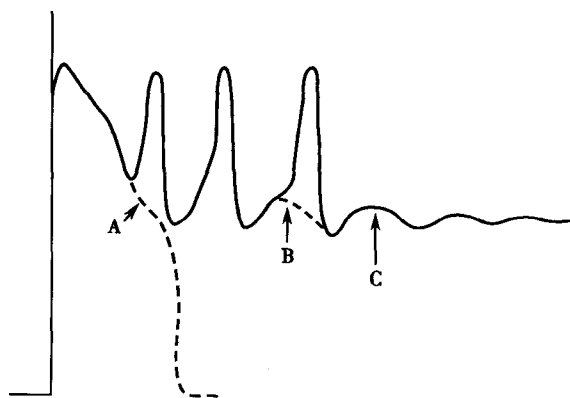


图 2-5 狗浦肯野细胞 EAD 示意图

延长。动作电位的适度延长,可以防止心律失常的发生,但是过度延长,却能导致 EAD 的发生。这也就是某些抗心律失常药的副作用所在。

二、迟后去极化

DAD 的发现较早,它主要见于洋地黄中毒。它发生在动作电位完成以后,是后续的一种电位(图 2-6)。这种电位也可形成可传播的动作电位。这种触发活动的发生机制,是由于细胞内钙离子浓度异常增高所致。但是所涉及的离子通道,却不止一个。

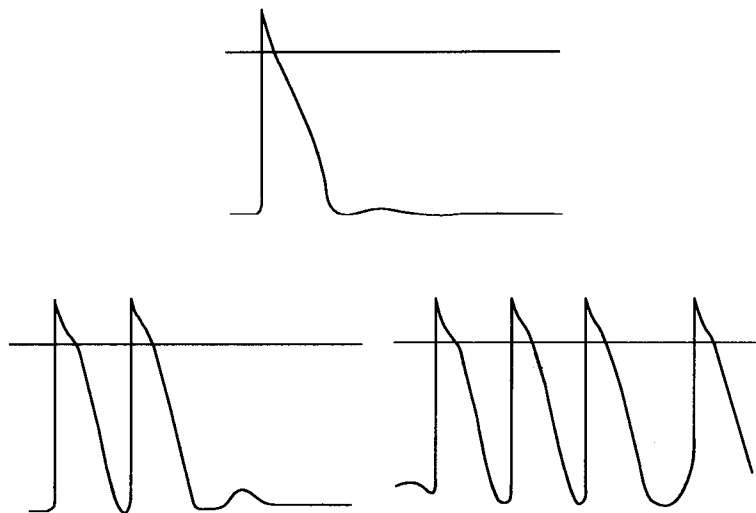


图 2-6 低 K^+ 时豚鼠心室肌细胞 DAD 的发生

总之,心律失常的发生机制,不外乎冲动的发生异常和传导异常。但是,仔细分析起来,其机制并不简单。一般说来,每个离子流的改变,都会影响动作电位的形状,从而具有抗心律失常或致心律失常的作用。离子通道病的表现,就是基于这些机制。

参 考 文 献

1. Krishnan SC, Antzelevitch C. Sodium channel block produces opposite electrophysiological effects in canine ventricular epicardium and endocardium. *Circ Res*, 1991, 69 : 277-291.
2. Wit AL, Hoffman BF, Cranefield BP. Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system. 1. Return extrasystole in canine Purkinje fibers. *Circ Res*, 1972, 30 : 1-10.
3. Rozanski GJ, Jalif J, Moe GK. Reflected reentry in non-homogeneous ventricular muscle as a mechanism of cardiac arrhythmias. *Circulation*, 1984, 69 : 163-173.
4. Cranefield PF. Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. *Circ Res*, 1977, 41 : 415-423.