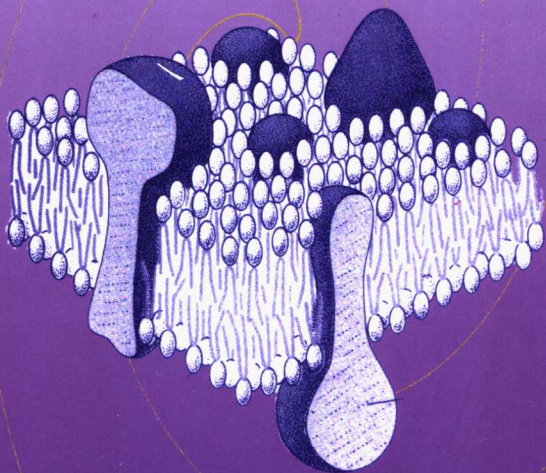


心肌细胞电生理学

——离子通道，离子载体和离子流

刘泰樵 编著

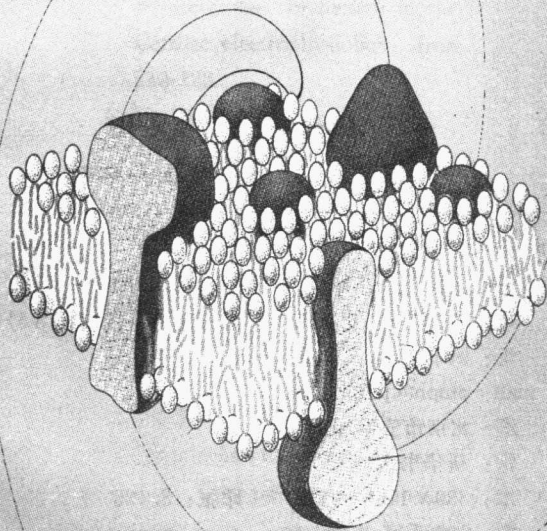


人民卫生出版社

心肌细胞电生理学

——离子通道，离子载体和离子流

刘泰樾 编著



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

心肌细胞电生理学——离子通道, 离子载体和离子流/
刘泰榑编著. —北京: 人民卫生出版社, 2005. 2

ISBN 7-117-06548-6

I. 心... II. 刘... III. 心肌-细胞-电生理学
IV. R331. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 137814 号

心肌细胞电生理学

——离子通道, 离子载体和离子流

编 著: 刘泰榑

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 8.125

字 数: 199 千字

版 次: 2005 年 1 月第 1 版 2005 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06548-6/R·6549

定 价: 18.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序 言

心脏电学的领域，包括两个方面：临床心脏电生理学和心脏细胞电生理学。前者包含以临床心电图为核心的各种心脏电生理学的研究与检测，而后者是以各种心肌细胞为对象的基础电生理学研究。概括说来，前者是心脏的整体性和局部多细胞性研究，而后者是在单个细胞水平或亚细胞水平上的观察。显而易见，两者有密切的联系，因为整体心脏的电学活动是基于所有单个心肌细胞电活动的综合。虽然如此，由于心脏结构复杂，心肌细胞的排列和走向的极端复杂性，就构成了心电图中的心房波和心室波与心房肌和心室肌的动作电位之间，难以简单对比。然而由于研究工作的进展，这种困难就日渐缩小。

心肌细胞的离子通道和离子流（包括离子载体及载体电流），是心肌细胞电生理学的主要内容，它的研究进展非常迅速，特别是与分子生物学的研究相结合，可以说是突飞猛进。如今，离开对心肌细胞电生理学，特别是对其离子通道和离子流的理解，就很难读懂现代心脏生理学，药理学，以及某些心脏病的发病机制及治疗的著作。而心脏药理学的很多章节，如果离开这些内容，就难以成为现代的药理学。由此可见，这一领域的重要性。

目前，在国外，心肌细胞电生理学的著作，日益增多，而在国内，则寥寥无几，而为临床医生所读的著作，更是缺如。过去因教学需要，本人曾为研究生教学先后出版两册著作，但

是它们不适合于临床医生阅读。近年来应临床朋友之请，做此尝试，希望能抛砖引玉，使我国在这个方面的著作增多起来。

既然是为了这个目的，本书的写作，就是以不甚熟悉这个领域的临床医生为对象，从基础知识谈起，从本学科的历史谈起。了解学科的历史发展，有助于理解当前认识的来龙去脉，就可以去掉许多“神秘感”。复习基础知识，就基本上可以读懂当前研究方法的原理，以及由此而得到的结果和结论。在此基础上，还尽可能介绍目前研究的重要进展，以期能与当前的临床研究的进展相结合。为此，本书的写作不在于详细介绍各个章节的系统文献，而是简单介绍历史性工作，有关重要结论的研究证据和当前研究的重要成果。对于不熟悉本领域的读者来说，只读研究结论，当然比较容易，但往往想象中的结论与具体实验有很大差距。因此，文中，尽可能引用原始工作的图表，以期能够得到明确的印象，从而得到确切的认识，在今后的工作中，对有关实验研究的报道，就可以有清楚的了解和判断。对于文献的引用，也就采取重视两头，省略中间的办法，但是对近年的重要的研究却给予充分关注。

对于关心和督促本书的写作以及提供各种帮助的朋友们，在这里表示衷心的感谢。由于水平所限，缺点错误在所难免，也希望读者和朋友们给予指正。

刘泰樞

2003年2月

目 录

第一章 概论	1
心肌细胞电生理学的发展简史	2
第二章 心肌细胞的静息电位	10
第一节 细胞内外的离子浓度差	11
第二节 细胞膜内外的离子浓度差所形成的电位差	13
第三节 静息电位的生理学意义	16
第三章 心肌细胞的动作电位	17
第一节 心肌细胞动作电位的特点	18
第二节 心肌细胞动作电位的发生	19
第三节 心动周期中心肌细胞兴奋性的变化	20
第四节 心脏各部位心肌细胞的动作电位	25
第五节 心肌细胞动作电位与心电图的关系	27
第四章 离子通道与离子流	30
第一节 心肌细胞动作电位的形成	30
第二节 细胞膜上的离子通道特性	32
第三节 电压钳制技术的原理	35
第四节 离子流基本参数的测定	39
第五节 膜片钳制技术	46
第五章 心肌细胞的钠通道与钠离子流	53

第一节	钠通道的分子结构	54
第二节	钠通道的电生理学特性	57
第六章	心肌细胞的钙通道与钙离子流	72
第一节	钙通道的分子结构	73
第二节	心肌细胞的 L-型钙通道	75
第三节	心肌细胞的 T-型钙通道	83
第七章	心肌细胞的钾通道与各种钾离子流	88
第一节	钾通道的分子结构	88
第二节	心肌细胞的各种钾离子流	91
第八章	心肌细胞的氯通道	118
第一节	氯通道的分子结构	119
第二节	心肌细胞氯通道的电生理学特性	122
第九章	超极化激活的阳离子通道与离子流	134
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	136
第二节	I_f 的特性	136
第三节	I_f 的单通道电流特性	141
第四节	窦房结细胞的起搏机制问题	143
第十章	钠钙交换电流	149
第一节	钠钙交换体的分子结构	150
第二节	I_{Na-Ca} 的电生理学特性	153
第三节	I_{Na-Ca} 在心肌细胞动作电位中的意义	158
第十一章	钠钾泵电流	165

第一节	钠钾泵的分子结构	166
第二节	泵电流的电生理学特性	169
第十二章	心肌细胞的间隙连接 (gap junction)	179
第一节	间隙连接的显微结构	180
第二节	间隙连接的分子结构	184
第三节	间隙连接通道的电生理学特性	186
第四节	间隙连接半通道活动的研究	189
第十三章	心肌细胞的非特异性阳离子通道	196
第一节	牵张激活的非特异性阳离子通道	196
第二节	细胞外无钙 (二价阳离子) 诱发的 非特异性阳离子通道	198
第三节	其他因素诱发的非特异性阳离子通道	202
第十四章	各类心肌细胞的动作电位和离子流	204
第一节	心室肌细胞动作电位和离子流	205
第二节	其他各种心肌细胞的动作电位和离子流	213
第十五章	心肌细胞的触发性活动及其发生机制	217
第一节	心肌细胞的早后去极化	218
第二节	心肌细胞的迟后去极化	228
第十六章	折返, 心肌的各向异性以及心肌细胞间 的电不均一性	238
第一节	折返与反折	238
第二节	心肌细胞的电不均一性和 2 相折返	244
第三节	2 相折返是 Brugada 综合征的电生理学 机制	247

第一章

概 论

Einthoven 创立的心电图 (1903) 已经 100 年, 目前它已是应用心脏电学检查心脏某些疾患的不可缺少的常规手段, 而在对所有的心律失常来说, 它是 (包括由它引申而发展起来的各种方法) 惟一可靠的诊断手段。每个医生, 特别是心脏科 (cardiology) 的医生, 如果不熟悉心电图的诊断, 是不可想象的。

心电图学的发展, 已经由经验性诊断发展成为有系统理论支持的科学, 并不断扩大其深度和广度。这个由以往单纯的用于临床诊断的检查方法, 已经形成一门包括基础研究 (心肌细胞电生理学) 和临床应用研究的各种电学检查的新的学科——心脏电学 (electrocardiology)。它在国内外, 作为相应的科学期刊, 早已问世, 这就足以说明它的进展及发展趋势。

作为心脏电学的重要组成部分的心肌细胞电生理学, 它的真正进展, 只有 50 余年的历史 (开创于 1949/1950), 它是属于基础理论学科。然而, 它的发展, 却受到由临床上提出来的问题的强有力地推动。它的研究成果很快就得到临床医学的应用, 并作为指导临床实践的理论依据。因此, 心肌细胞电生理学的研究, 从来就是国际心脏会议的重要内容之一。如果说, 以往临床医生可以不管心肌细胞电生理学的进展, 只要有心电图的诊断就可以进行诊疗的话, 目前, 则对某些心律失常的发生, 抗心律失常药物的选择, 以及对药源性心律失常的理解等

等，离开一定的心肌细胞电生理学的基础知识，就无法掌握；而对于任何有关方面的进展，则难以理解，因而成为进一步深入提高的一大障碍。这也是为什么在较大的医院心内科，纷纷酝酿和筹建心肌细胞电生理学研究室的主要原因。

作为一个基础学科，它涉及一些理化，特别是电学的基本知识。一般的临床医生，多年不接触这些领域，多少有些生疏。这往往是阻碍他们探求心肌细胞电生理学的一个重要障碍。甚至读起有关文献时，有一定的厌烦心理。因此，也就不求甚解，而往往只记得一些有关离子通道的术语及其对某些临床现象的解释。就目前的学术状况而论，这已经是很不够的了，而对掌握今后工作的进展，势必发生更大的困难。多数资深医生早已认识这一点，并积极准备，或已经筹建自己的心肌细胞电生理学实验室。这一趋势，在国内已日益明显。

为了对这一领域有个基本而全面的理解，首先对这个学科的发展历史要有个大致的了解，这就可以解除对这个学科的神秘感，对掌握该领域的知识具备信心，进而对其今后发展有个明确的认识，这对临床工作是有极大裨益的。

心肌细胞电生理学的发展简史

心肌细胞的活动表现为两个方面：力学变化和电学变化。前者与心脏的泵血功能有关，而后者与心脏的节律活动有关，即兴奋在心脏内的发生与传播。心肌细胞的电生理学就是研究心肌细胞在正常与异常情况下的兴奋发生与传播机制。作为整个细胞的兴奋表现，就是动作电位。在心肌细胞兴奋时，其细胞膜内外的电位发生变化，由于是在活动时发生的，所以称之为动作电位。而在不活动时相对平静的电位称之为静息单位。

对动作电位的观察，可以追溯到 19 世纪末。1875 年 Lipmann 发明了毛细管电位计。其方法是在毛细管内充以水银，

当毛细管两端有电位变化时，水银的表面就上下变动。记录下这种波动就表明其电位的变化。Burdon-Sanderson 和 Page (1879, 1883)^[1]就是利用这种简单的设备，记录出蛙和龟的心肌动作电位。他们把一个电极放置在蛙（或龟）的心室表面，将另一个电极放在已经损伤的心尖部位。损伤的部位由于完整的细胞膜受到破坏，这个部位就代表细胞内。因此，一个电极在完整的细胞外，另一个在受损而暴露的细胞内，就记录出活动时的动作电位，以及不活动时的静息单位。这与现代用微电极记录出的动作电位，在图形上非常近似（图 1-1）。

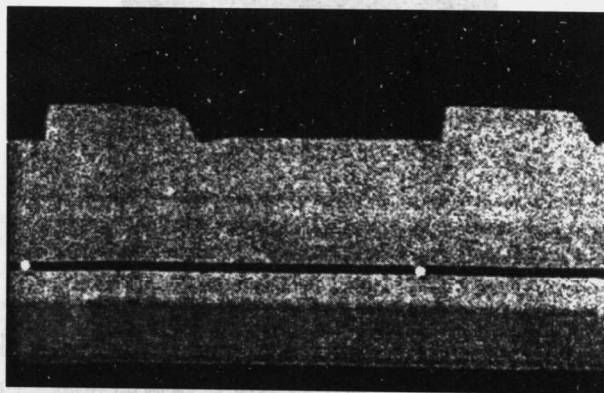


图 1-1 用毛细管电位计记录的蛙心肌动作电位
记录中的横线，在中断处为 5 秒标记，也是刺激标记

Einthoven 1903 年用悬线电流计首次记录出心电图。Goldenberg 和 Rothberger 在 1938 年^[2]用该电流计记录出狗蒲氏纤维的动作电位（自发性电活动图 1-2）。其方法也是采用一个电极放在完整表面，另一个放在损伤处。

由于记录到的电位图形复杂，在当时条件下，不可能得出满意的解释。一直到细胞内微电极记录法出现后，才打开研究心肌细胞电活动的大门。

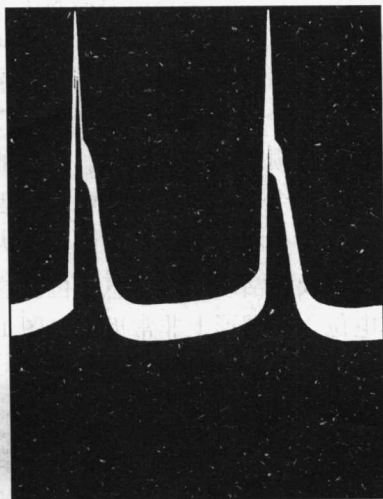


图 1-2 用悬线电流计记录的狗“伪腱”
自发动作电位

一、用标准微电极进行细胞内记录时期

心肌细胞电生理学的真正开始时期是 1949/1950，即距今 50 年前^[3]。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 微米的玻璃微电极。由于这种极细尖端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宁，并将拉制微电极的技术带回英国。

1949年同时有两个实验室开始了心肌细胞内动作电位的记录。Weidmann (瑞士) 和 Corbeouf (法国) 在 Hodgkin 实验室用微电极方法观察了各种细胞的电活动, 最后他们集中对狗蒲氏纤维动作电位进行研究。与此同时, 凌宁的学生 Woodbury 在限制活动的蛙心脏上, 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。1950年 Fuortes 从剑桥大学带来了 Hodgkin 实验室的经验, Cranefield 也加入到这个实验室。从此, Hoffman 实验室就成了美国心肌电生理学的一个中心。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 Glasgow 建立的。

在法国, Coraboeuf 从英国回来后建立的实验室, 成为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 (当时联邦德国) 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, 就将心肌电生理学的研究技术教给了入泽。后来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, 50 年代是心肌电生理学研究的创立与开展时期, 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及全或无复极, 弄清了心脏各部位的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等。其中更重要的是用离子学说解释动作电位的发生机制, 特别是在心肌细胞的 K^+ , Na^+ 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。

这一时期的代表著作, 或总结性著作就是 Hoffman 和 Cranefield 所著 “Electrophysiology of the heart” (1960)。无怪在一个相当长的时期内, 人们称这本书为心肌电生理学的 ‘圣经’, 并为当时的研究论文广为引用。

二、电压钳制技术时期

由 Hodgkin 和 Huxley 建立的电压钳制技术, 测得了巨大神经轴突上的离子流, 并对动作电位发生的离子机制提出了令人信服的解释。因此, 在心肌细胞上用相似的方法来测定离子流就是必然的趋势。然而由于技术上的困难, 在相当一段时期内难以解决。Trautwein (1964) 第一次用双电极电压钳制技术在狗蒲氏纤维上记录出离子流。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 年代中到 80 年代, 有关心肌细胞离子流的研究工作集中在欧洲进行。

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) 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_{Sr} 的发现。这是在神经纤维上所不具备，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和不应期起关键作用；同时由于 Ca^{2+} 的内流而使细胞内 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 的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 Ca^{2+} 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 Ca -依赖性 I_{Ti} 也得到了深入地研究，这可以作为用心肌细胞电生理学研究中心律失常发生机制的开端。

Noble 所著 “Initiation of the heart beat” 2nd ed. 1979, 可以说是这一时期的代表著作。

三、膜片钳制技术时期

离子流研究的进一步发展，就提出了如何揭露单个离子通道的活动的问题。德国生理学家 Neher 和 Sakmann (1976)^[4] 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)^[5]，该技术可用于各种细胞的离子流研究。他们的成就获得了 (1991 年) 生理学诺贝尔奖。这是在离子流与离子通道研究中所得到的第二个诺贝尔奖，也可以从中看到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，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, 如 I_{K2} 。

心肌细胞的单通道的研究工作, 从 1981 年开始, 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, 或将细胞的一小片膜吸下来, 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。

用膜片钳制技术对心肌细胞离子通道的研究, 在 80 年代几乎由欧洲上述各著名实验室所垄断。只是到了 80 年代后期与 90 年代, 美国科学家逐渐取得优势。当这种研究, 结合了分子生物学对离子通道的研究以后, 对于离子通道以及离子载体的分子结构及其功能得到了广泛而深入的研究, 并取得了极其丰硕的成果^[6]。

目前在心肌细胞膜上已知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} , $I_{K(Ach)}$, $I_{K(ATP)}$, I_{KP} , $I_{K(Na)}$, $I_{K(Ca)}$, I_F , I_{Cl} , I_{Na-Ca} , I_{pump} , 和 I_J 等。

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引发, 或抗心律失常作用, 这就成为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。

由于分子生物学研究的进展, 对各种主要离子通道或载体的结构已基本阐明, 并且结合膜片钳制技术的功能研究, 就为进一步的研究开辟了一个新的前景。人们可以改变离子通道的有关结构, 甚至剔除某一有关基因来观察其后果。这样就发现

了与主要功能有关的结构部位, 以及对这个通道或载体的功能重要性的理解。

此外, 在各种病理情况下 (如心肌肥厚, 心房纤颤等), 心肌细胞膜上的离子通道或间隙连接的重组 (Re-modeling) 等, 则是当前对离子通道或载体在病理条件下的改变及其作用的研究重点。这是一个结合临床研究的热点, 已经受到国际和国内学者的广泛重视。

总之, 心肌细胞电生理学经 50 余年的发展, 不仅已成为一个成熟的学科, 而且正以空前的速度在深入发展。它在基础理论上的重大意义和在指导临床的实践意义都在与日俱增。

参 考 文 献

1. Burdon-Sanderson J, Page FJN. On the time-relation of the excitatory process in the ventricle of the heart of the frog. *J Physiol*, 1879/80, 2 : 384-435.
2. Goldenberg M, Rothberger CJ. Ueber das Elektrogramm der spezifischen Herzmuskulatur. *Pflueg Arch*, 1936, 237 : 295-306.
3. 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.
4. Neher E, Sakmann B. Single channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature*, 1976, 260 : 779-802.
5. Hamill OP, Marty E, Neher E, et al. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflueg Arch*, 1981, 391 : 85-100.
6. 刘泰燧. 心肌细胞电生理学. 北京: 北京大学出版社, 2000.