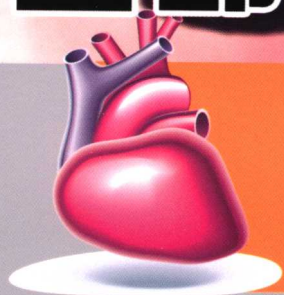


刘泰槿 编著

心脏各部电生理学



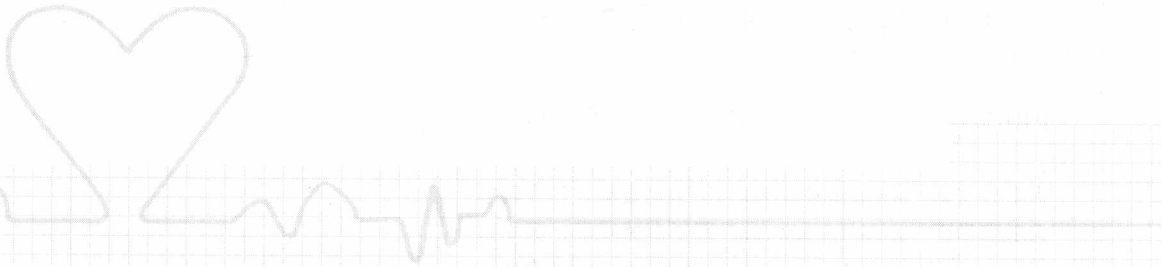
研究进展



人民卫生出版社

R 331.3
20131

阅 览



心脏各部电生理学 研究进展



刘泰槌 编著



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

心脏各部电生理学研究进展/刘泰槿编著. —北京:人民卫生出版社, 2013. 2

ISBN 978-7-117-16703-1

I. ①心… II. ①刘… III. ①心脏-电生理学-研究进展 IV. ①R331.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 280926 号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询, 在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

心脏各部电生理学研究进展

编 著: 刘泰槿

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 12

字 数: 292 千字

版 次: 2013 年 2 月第 1 版 2013 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16703-1/R · 16704

定 价: 73.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



前言

心脏电活动的观察起源于心电图。在临床上心电图的应用已经有一百多年的历史,而且还在不断发展着。由于探究心电图的发生,于是就有了对心肌细胞动作电位的研究。这也有五十多年的历史。接着就是对离子通道以及编码这些通道的基因研究。到目前为止,对这个领域的探索已经很深入了。对微观事物的研究越深入,对宏观(整体)的理解就越全面,整体就不再是个黑匣子。

以往的心肌细胞电生理学,除了早期的对动作电位研究以外,大部分著作和教材是以离子通道和离子流为主。而离子通道和离子流的观察又是以心室肌细胞为主要对象。这个趋势是必然的,因为心室肌是最重要的研究领域。然而,由于临床工作,特别是心律失常研究的不断发展,心脏其他部位的电学活动,也日益显得重要,并且也积累了大量资料。已经有必要将已经得到深入的离子通道知识回到心脏各部的细胞上来,也就是要对心脏整体要有个较全面的理解。可惜,到目前为止,还没有见到相关的著作。

本书的目的就是以心脏各部为对象,讨论各部分的心肌细胞的电活动(动作电位)特点及其离子通道在细胞膜上的分布。就是在同一个部位,如心房肌或心室肌,它们之间也不完全相同。以往所称心房肌或心室肌,只是取其中任何一个部位的细胞作为对象。其实,其他部位,即使相距不远,有时也有明显差异。这种差异叫做不均一性(heterogeneity)。这已经是近年来人们所关注的课题,因为它是同一组织的细胞间功能离散度(dispersion)的基础。它是当今心脏临床电生理学关心的重点。对同一组织的细胞间电生理学差异的研究就成为了本书的重要内容。

应当说,这方面的资料还不够完整。对于有的部位,迄今研究很少。这就是本书写作上的最大困难。然而,事情总得有个开头。写出来的书,虽然有些形神不全,但也只得如此,这有待于今后的研究发展,而重要的目的是引起注意,并希望能抛砖引玉。

本书是2012年《心肌细胞离子通道和通道病研究进展》的续篇,对离子通道特性有兴趣的读者可以参考以往的内容,本书基本不再重复。

这是一种新的尝试,缺点肯定不少。如果能得到读者的指正,则不胜感激。

刘泰燧于北大燕园

目 录

第一章 绪论	1
第二章 心房肌细胞的电活动与离子通道	7
第一节 心房肌细胞动作电位	8
第二节 心房肌细胞的离子通道	12
一、乙酰胆碱依赖性钾通道 $I_{K(ACh)}$ (Kir3.1/Kir3.4 离子通道)	12
二、超速延迟整流电流 (I_{Kur})	14
三、钙激活的钾通道 SK	16
四、非选择性阳离子通道 (TRP channel)	17
第三节 心房肌细胞的 Ca^{2+} 调控	20
第四节 心房纤颤导致离子通道重构	24
一、外向离子流的变化	24
二、内向离子流的变化	26
三、AF 时细胞内钙调控的变化	28
第五节 遗传性心房纤颤——通道病	34
一、单通道基因突变导致的遗传学心房纤颤	34
二、基因突变导致心房纤颤的实验性研究	42
第三章 肺静脉肌袖与腔静脉肌袖	53
第一节 肺静脉肌袖与腔静脉肌袖的解剖及细胞的胚胎来源	54
第二节 肺静脉肌袖细胞的电生理学特点	56
第三节 腔静脉肌袖细胞的电生理学特性	62
第四章 窦房结	69
第一节 窦房结与周围心肌细胞的功能联系	70
第二节 窦房结细胞的离子通道分布	75
第三节 HCN 的复合体	85
一、KCNE	85
二、小窝蛋白-3 (Cav-3)	87
第四节 窦房结细胞起搏活动的双(偶联)时钟机制	88
第五节 窦房结细胞的通道病	91
一、HCN 突变导致的通道病	91
二、病态性窦房结综合征 (SSS)	93

第五章 房室结	103
第一节 房室结的两种传导途径	106
第二节 房室结细胞的离子通道	109
一、离子通道的表达	109
二、房室结细胞的电活动	114
第三节 房室结细胞的通道病	121
第六章 浦氏纤维	125
第一节 浦氏纤维细胞的离子通道	130
第二节 浦氏纤维细胞的钙调控	134
第三节 浦氏纤维细胞的电活动	141
第四节 浦氏纤维细胞的通道病	144
第五节 浦氏纤维细胞通道病的实验性研究	145
一、 $\text{Na}_v1.5\text{-}\Delta\text{KPQ}$	146
二、 RyR2 突变导致 DAD 的发生	147
第七章 心室肌	155
第一节 左心室	155
一、外向离子流在三层细胞上的分布	155
二、内向离子流在三层细胞上的分布	158
三、缝隙连接蛋白(Cx43)在三层细胞上的表达	161
四、 Na-K 泵在三层细胞上的分布	161
五、钠钙交换电流在三层细胞上的分布	163
六、三层细胞的细胞内钙调控	164
第二节 右心室	170
第三节 右心室流出道	172
第四节 心室肌细胞离子通道病	177
一、LQT	177
二、SQT	178
三、BrS	178
四、CPVT	179

此后,就进入了离子流和离子通道研究时代。在此期间几乎对所有心肌细胞上常见的离子流和离子通道以及转运体进行了深入的研究。到了20世纪90年代末,由于基因组的研究工作逐渐开展,离子通道的研究进入了后基因组时期。逐步阐明了几乎所有编码离子通道和转运体的基因,并为进一步揭露心肌细胞通道病的遗传机制,打开了一个崭新的领域^[6]。这就为绝大多数以往原因不明的原发性心律失常,找到了致病的原因,对心律失常发生的机制,也有了深入的了解,并对一些重要离子通道分子结构中的重要氨基酸残基和基序的作用有了理解。

至此,对心肌细胞电活动的理解应当说足够深入了。然而仔细看来,对离子流和离子通道的这些研究,以心室肌细胞为对象占大多数。因此,对心室肌电活动的理解,远比对心脏其他部位的心肌细胞深入得多。这当然有其发展的原因。在临床上严重的心律失常在心室肌的发病率较多,其他的疾病如心肌梗死或心力衰竭也以心室肌为最常见,所以用心室肌为研究对象,是理所当然的。

在迄今为止的心肌细胞电生理学著作中,几乎都是以各种离子通道为主要内容,即以离子通道的家族为纲,进行叙述。当然就是以心室肌细胞上的离子通道为主,因为心室肌细胞上的离子通道分布较广泛,研究也比较深入。

然而,到目前为止,对其他部位心肌细胞的了解,就显得肤浅,甚至不够系统。也就是出现了很不平衡的情况。但是由于临床病例的不断涌现,其他部位的心肌细胞活动异常也要求解决。因此也不断推动研究的进展。对这些部位的研究以心房肌的进展最快,这是因为有些疾病,例如心房纤颤,虽然不像室颤那样严重,但也是很常见的心律失常。其次,就是窦房结,再次就是浦氏纤维和房室结。应当说的是,对这些部位心肌细胞电活动的了解,不够深入,甚至是了解得不够完整。近年来由于临床上消融技术的开展,发现了肺静脉肌袖和腔静脉肌袖是心房纤颤发生的重要发源处,而心室流出道则是许多室性心律失常发生的起始处。在临床治疗上报告很多,但是对该部位心肌细胞活动的了解则很少。

这样就出现了对这个心脏活动的了解很不均衡的现象。可是到目前为止,较全面的介绍心脏各部心肌细胞电学活动的著作,还没有见到。应将已有的工作进展,整理并系统化,虽然并不十分成熟,但是已经应当提到日程了。

要了解心脏各部位心肌细胞电活动的不同,首先是确定离子通道和转运体分布的差异。因为就是它们决定电活动的特点。然而,它们的分布却与它们的胚胎来源有关。所以就应该了解这些心肌细胞来源的差异。这也有助于理解它们的功能特点。从进化的角度来说,在种族发生(系统发生)上,它们就是有不同的。

当然,在哺乳动物的胚胎发育(个体发生)上,也重复着系统发生的轨迹(图1-1)^[7]。

尽管胚胎的原始心管就很复杂,但可以分为流入道、心房、房室管、心室和流出道等部位,最后发育成为四腔的心脏。近年来,人们从细胞的谱系,研究心脏各部心肌细胞的来源。采用的方法是利用各种转录因素,如Tbx1、Pitx2、Tcf21等等作为标记,观察各部分细胞的来源。研究取得了很大进展。但是,由于标记物的表达在各部分细胞不免重叠,也就出现了不同的设想和分歧。因此,名称上也很不一致。这是在研究的开创时期不可避免的。

已有的名称包括第一心野(first heart field)、第二心野(second heart field)、前心野(anterior heart field)和继发心野(secondary heart field)等等^[8]。

第一心野是指最早形成原始心管的中胚层细胞。第二心野是含有后来加在心管动脉极

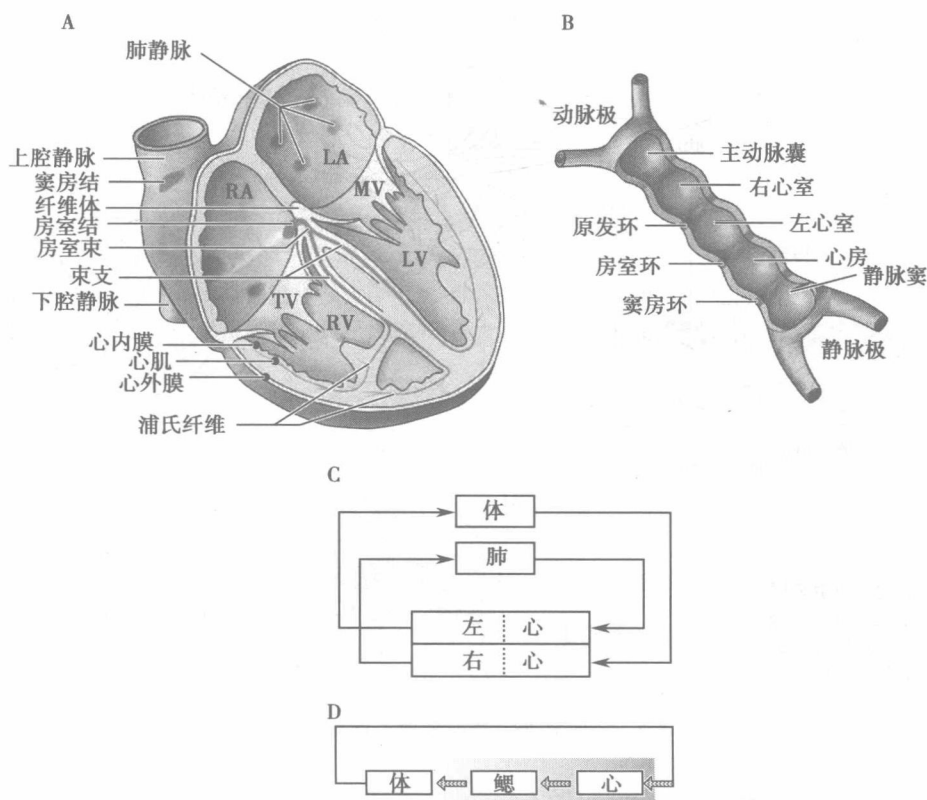


图 1-1 人心脏的个体发育和系统发育

A:成年人的心脏;B:胚胎时期的管状心脏;C:哺乳动物的大小循环示意图;D:鱼类的循环示意图

和静脉极的心肌前期细胞(progenitor)。前心野是指含有右心室及其流出道的前期细胞区域。继发心野是指内脏中胚层形成流出道心肌细胞和动脉主干平滑肌的区域。

但是由于前心野和继发心野在部位上往往有很大重叠,所以有人把它们放在一起称为前心野/继发心野。

最近有人将以上的诸心野概括为两个心野:第一和第二心野。即将形成原始心管(后来形成左心室)的区域称为第一心野,将后来陆续加入而形成右心室、流出道和心房等前期细胞区域,称为第二心野^[9](图 1-2)。

不管怎样划分,也都各有其道理和意义。不过人们要切实了解它们的含义,对心脏各部心肌细胞的胚胎来源有比较清楚的概念,这是很有意义的。它们的胚胎来源不同,在细胞上离子通道和转运体分布的差异,就可以理解了。从这个角度来理解各种心律失常发生的机制,也就更深入一些。

至于各种离子通道和离子流的细节,在其他的著作中已经有详细的介绍^[10~12],在本书中一般不再重复,除非在某个细胞上它们有重要意义。应当说明的是,各种离子通道和转运体的分子结构和功能特性是非常重要的,是本书各部分的基础。所以也可以说,本书是在已有离子通道最新进展基础上进行讨论的。对于通道病和在病理条件下离子通道的重构,也按照这个原则处理。

本书的重点就集中在心脏各个部分心肌细胞的特点。在每个部分中,心肌细胞也不是

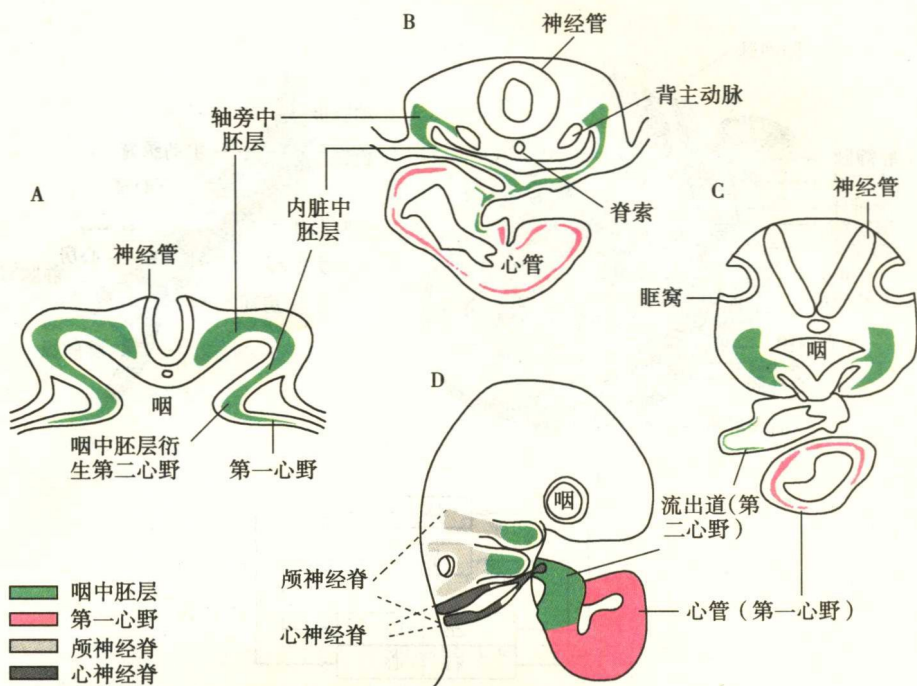


图 1-2 心脏胚胎发育时形成心肌细胞的心野

都一样的。这种不一致,不均一就叫做不均一性,或异质性(heterogeneity)。因为异质性的命名不够通俗,所以本书采用不均一性这个词。近年来有关不均一的研究越来越多。不能把心房肌(或心室肌)看成都是一样的。强调心房内(或心室内)不同部位的差异是重要的。虽然在总的离子通道的种类上,可能基本相同,但是在数量上就会有明显的差异,这就形成动作电位的形状不完全相同。心房肌(或心室肌)动作电位,特别是动作电位时程的不同,称为动作电位时程离散度。这种离散度的过大,是心律失常发生的重要因素之一,也是人们非常关注的一个问题。其实,同一类细胞之间的功能差异,都属于功能离散度的范围,被人们所注意,并成为近年来较为活跃的领域之一,因此也促进了对不均一性的研究。应当说明的是,在这个方面的工作依然还是处于开始阶段,还需要不断深入。

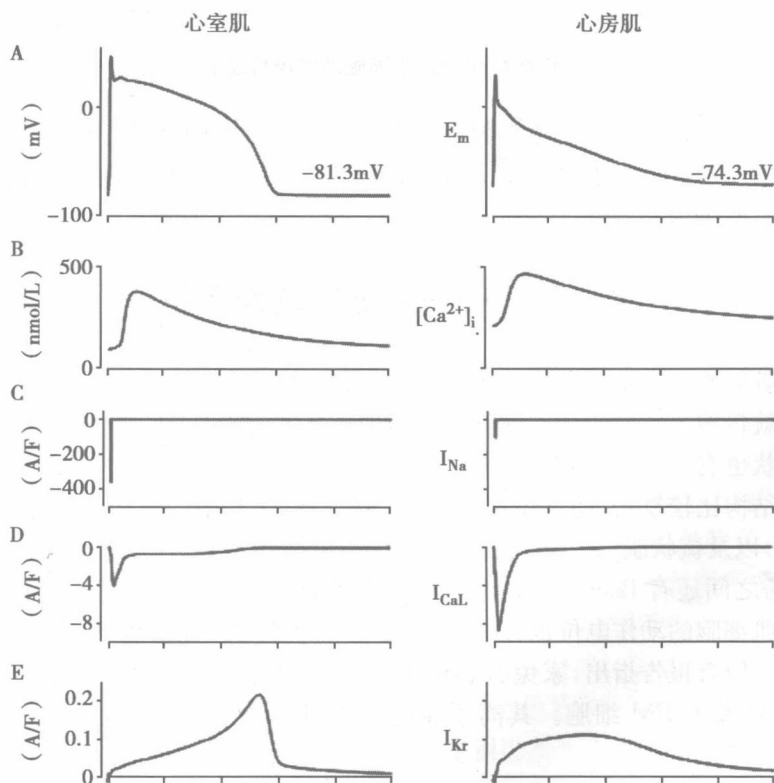
参 考 文 献

1. Weidmann S. The microelectrode and the heart 1950-1970//Kao FF, Koizum K, Vassalle M. Research in Physiology. Bologna: Aulo Gaggi, 1971:3-25.
2. Hoffman BF, Cranefield PF. Electrophysiology of the heart. New York: McGraw-Hill Book Company, 1960.
3. Noble D. The initiation of the heartbeat. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press, 1979.
4. Neher E, Sakmannn 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. Keating M, Atkinson D, Dunn C, et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the Long QT syndrome, and the Harvey *ras-1* gene. Science, 1991, 252: 704-706.

7. Moorman ANF, Christoffls VM. Cardiac chamber formation: development, gene, and evolution. *Physiol Rev*, 2003, 83: 1223-1267.
8. Dyer LA, Kirby ML. The role of secondary heart field in cardiac development. *Dev Biol*, 2009, 336: 137-144.
9. Tzahor E, Evans SM. Pharyngeal mesoderm development during embryogenesis: implications for both heart and head myogenesis. *Cardiovas Res*, 2011, 91: 196-202.
10. 刘泰燧. 心肌细胞电生理学: 离子通道, 离子载体和离子流. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
11. 刘泰燧. 心肌细胞离子通道复合体与心律失常. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
12. 刘泰燧. 心肌细胞离子通道和通道病研究进展. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.

心房肌细胞的电活动与离子通道

心房是接受静脉系统的回心血液并暂时容纳血液的器官,在心动周期中,它首先收缩并将其中的血液排到心室。在正常情况下,它的腔内压力变化不大,因此心房肌的厚度和结构远比心室肌简单。在心电图上表现为比较小的 P 波。然而心房肌细胞的电学活动,即动作电位,却一点不比心室肌简单。只是由于离子通道种类和数量上的分布不同,它们与心室肌细胞的动作电位有些差异。不同动物的心脏,心房肌和心室肌细胞动作电位都会有所不同,不过总的来说,大体相似。以人心脏为例,如图 2-1 所示^[1]。



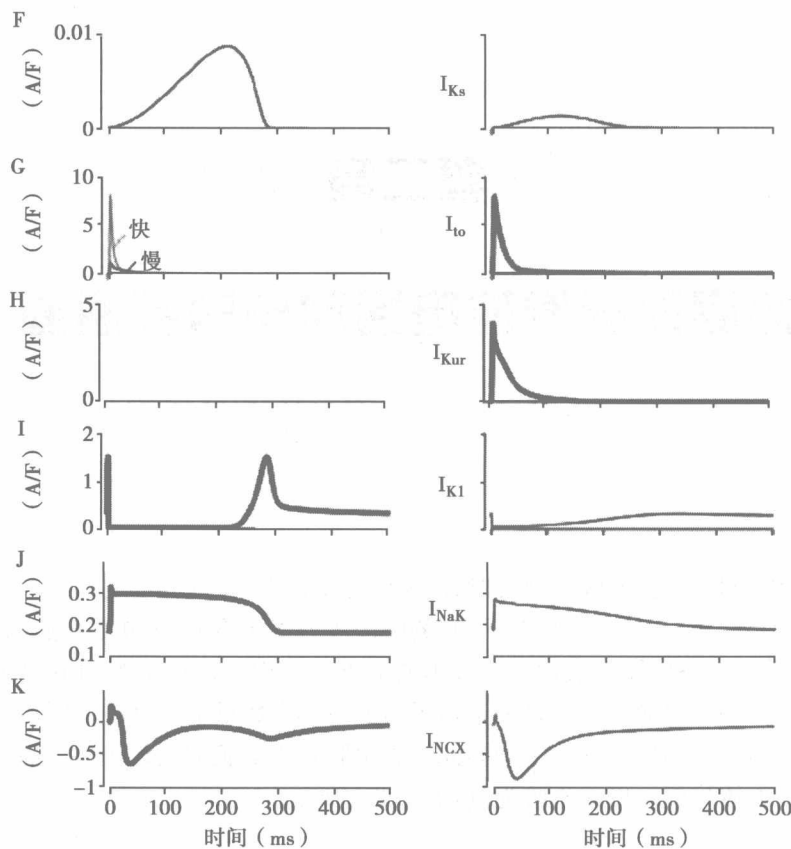


图 2-1 人心房肌和心室肌细胞动作电位及其离子流

在心房肌细胞上除了离子通道在数量分布上与心室肌不同之外,有些离子通道是心室肌细胞所没有的,或是很少的,如 I_{Kur} 、 $I_{K(ACh)}$ 和 $SK2$ 。所有这些就构成心房肌细胞的动作电位的形状与心室肌细胞不同。

第一节 心房肌细胞动作电位

与同一心脏的心室肌细胞动作电位相比,心房肌细胞的动作电位时程较短。因此它的有效不应期也就较短。然而心房肌细胞在心房内也并非完全一致,它们在心房内不同部位的动作电位形状也有一些差异(图 2-2)^[2]。

右心房的结构比较复杂,而且还有窦房结(SAN)位于其中。窦房结附近的界嵴(crista terminalis, CT)以及梳状肌(pectinate muscle, PM)也都和左心房肌在外观上明显不同。此外,在左右心房之间还有 Bachmann 束(BB)。这些部位不只是在位置外观上特殊,而且这些部位的心房肌细胞的动作电位也有些差异,尽管单个细胞在显微镜下,彼此之间在细胞形态上无甚差别。但有报告指出,家兔右心房中,CT 细胞的容积比 PM 细胞明显较大,其动作电位时程明显大于 PM 细胞。其离子流的主要差别,是 CT 细胞的 I_{T0} 明显小于 PM 细胞^[3]。

在对犬右心房分离的单个心肌细胞的研究表明,CT 细胞容积也大于其他部位心房肌

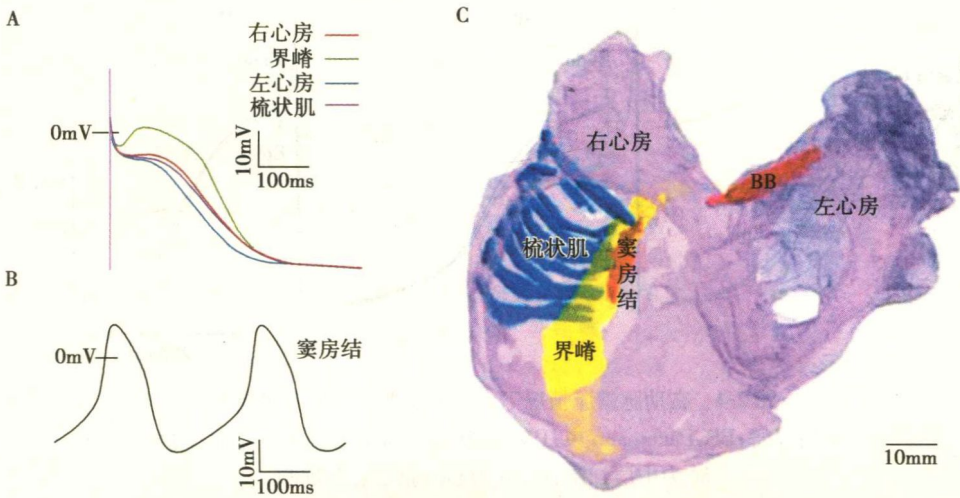


图 2-2 人心房各部心肌细胞的动作电位

A: 心房各部心肌细胞的动作电位; B: 窦房结细胞的动作电位; C: 心房各部的解剖图。

BB: Bachmann's Bundle

细胞。右心房各部位心房肌细胞的动作电位也有明显区别(图 2-3)^[4]。

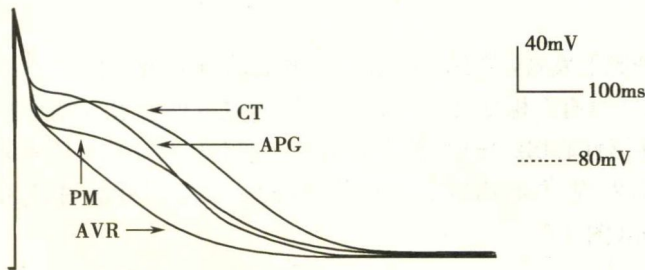


图 2-3 犬右心房各部位心肌细胞的动作电位

CT: 界嵴; PM: 梳状肌; APG: 心耳; AVR: 房室环

右心房心肌细胞中, CT 细胞动作电位时程最长, 而房室环(AVR)附近的细胞 APD 最短。离子流的研究表明。CT 细胞的 I_{Ca-L} 密度最大, 而 AVR 细胞最小。APG 细胞的 I_{To} 最小, 而 AVR 的 I_{Kr} 最小。其他如 I_{K1} 、 I_{Ks} 、 I_{Kur} 等在各部位细胞上没有明显差别。

有意思的是在犬右心房灌流的研究(图 2-4)。在多细胞标本上, 各部位心房肌细胞的动作电位的差别缩小^[5]。这可能是由于细胞间存在缝隙连接(gap junction)而互相通透, 细胞之间电阻很低, 由于电紧张电位使细胞间的差异变小。值得注意的是除了 CT 部位心房肌细胞外, 其他部位的心房肌心内膜和心外膜下的心肌细胞动作电位差别甚微。

应当注意的是无论是实验动物还是人类心房, 左心房肌细胞的动作电位比右心房要短。这个特点在临床上有重要意义^[6]。由于动作电位时程(APD)短, 有效不应期就较短, 这就较容易产生折返。所以在实验室和临床上发现, 左房是最易于产生房性心律失常的发源地^[7]。因此, 深入研究两心房心肌细胞动作电位的差别以及它们的离子通道(包括转运体)分布的差异, 就成为人们关注的焦点之一。

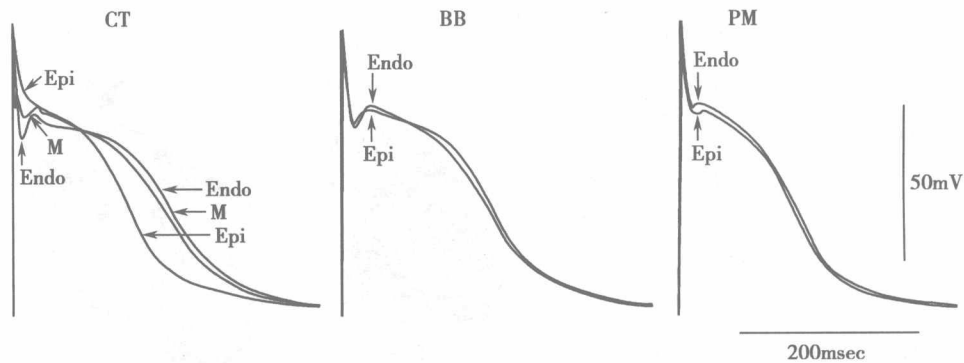


图 2-4 在动脉灌流情况下犬右心房肌动作电位的差异

CT:界嵴;BB; Bachmann 束;PM:梳状肌;Epi 为心外膜下心肌细胞;
M 为中层细胞;Endo 为心内膜下心肌细胞

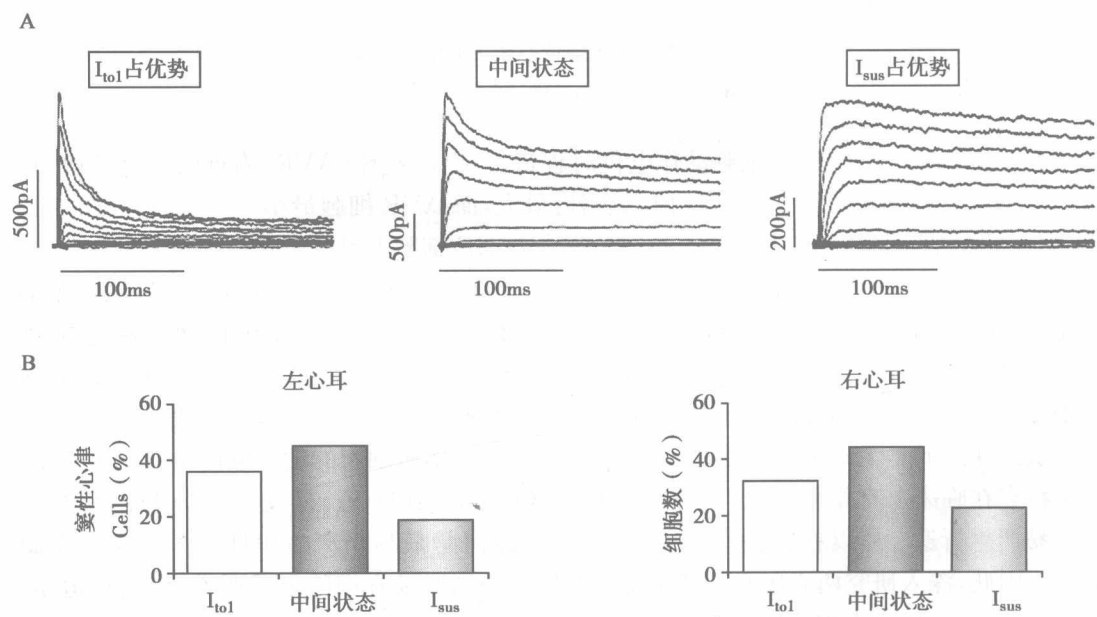
在对犬心房肌细胞的观察中发现,左心房肌细胞的 APD 明显短于右心房肌细胞,而左心房肌细胞的 I_{Kf} 电流密度大于右心房肌细胞。而其他离子流未见明显差异^[8]。

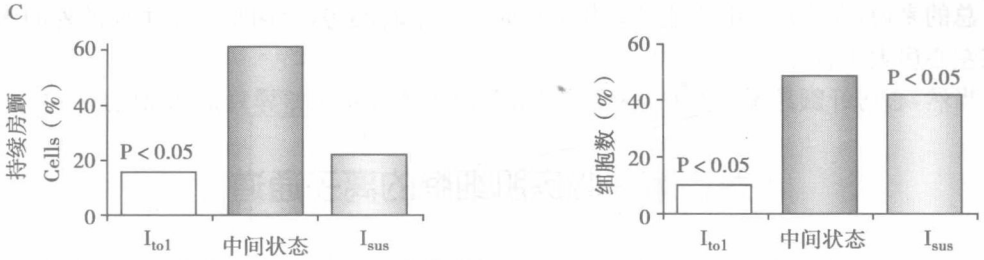
在分离的小鼠心房肌上的观察表明^[9],左心房肌细胞的动作电位时程明显短于右心房肌。进一步的研究发现左心房心肌细胞的 I_{to} 和 I_{K1} 都明显大于右心房肌细胞,而 I_{Ca} 则无差别。

另外,在羊心房肌上发现 $Kir3.1/Kir3.4 [I_{K(ACh)}]$ 在左心房肌细胞多于右心房肌细胞^[10]。

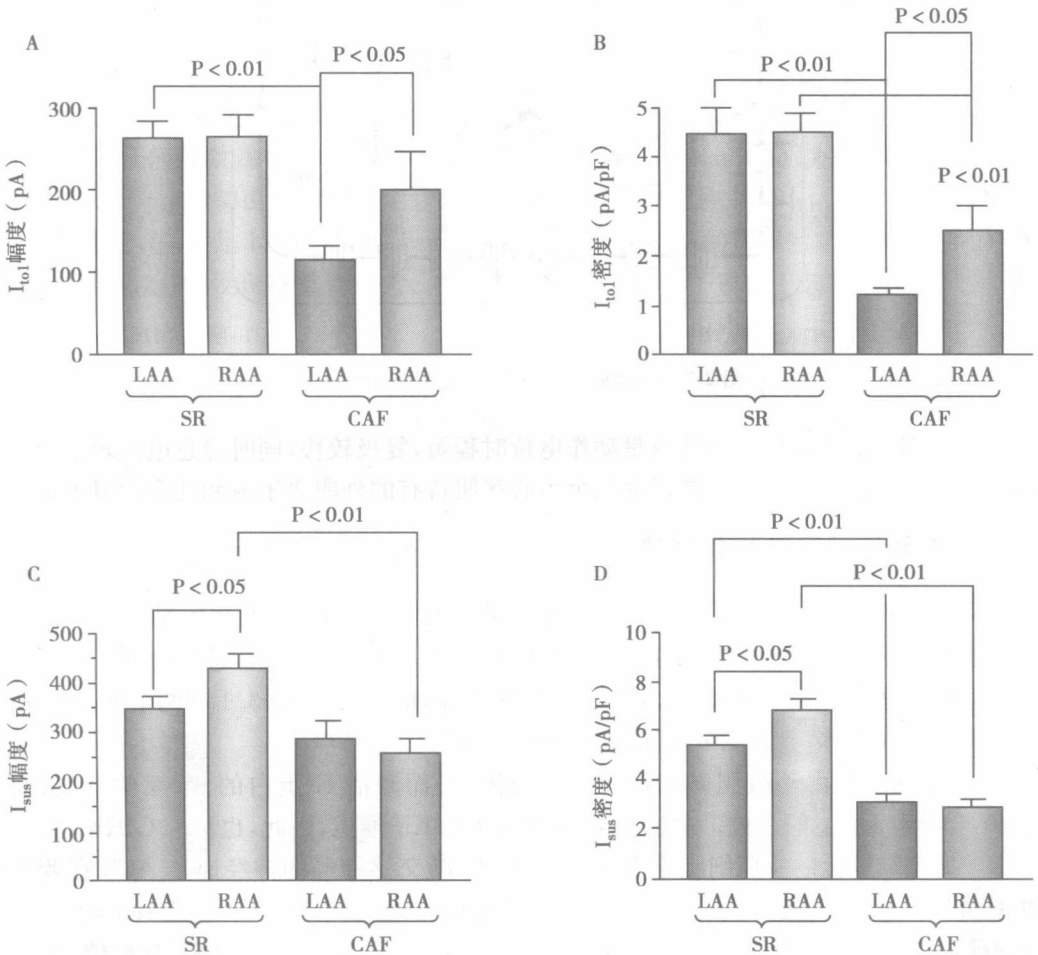
在人的心房肌细胞上发现,左右心房肌细胞电活动可分为 3 种类型:①动作电位 1 相明显;②1 相复极较小;③没有 1 相复极。在窦性心律时,这 3 种类型的细胞在两个心房的分布没有明显差异。但是在慢性心房纤颤时,两个心房肌细胞电活动变化有所不同(图 2-5)^[11]。

在进一步分析时发现,左心房以 I_{to} 为优势的细胞,在心房纤颤时, I_{to} 的幅度和密度均比右心房细胞降低明显(图 2-6)。



图 2-5 人左右心房肌细胞的 I_{to} 和 I_{sus}

A: 在人心房肌细胞上记录到 3 种电活动类型。一种是以 I_{to} 为优势, 动作电位 1 相复极明显; 第二种为中间型, 1 相复极较小; 第三种几乎没有 1 相复极。它们的外向电流表现为 I_{to} 逐渐减小。B: 在窦性心律 (SR) 时左右心房 3 种类型的分布没有明显差异。C: 在慢性心房纤颤时, 左心房 I_{to} 优势细胞减少, 中间类型细胞增多。有心房 I_{to} 优势细胞减少, 没有 1 相复极的细胞增多。 I_{to} : 瞬时外向钾电流; I_{sus} : 持续外向钾电流

图 2-6 在窦性心律和慢性心房纤颤时左右心房肌细胞 I_{to} 的变化

A: I_{to} 幅度的变化; B: I_{to} 密度的变化; C: I_{sus} 幅度的变化; D: I_{sus} 密度的变化

SR: 窦性心律; CAF: 持续性心房纤颤; LAA: 左心耳; RAA: 右心耳

总的来说,左心房心肌细胞的动作电位时程短于右心房,原因是由于主要的外向 K^+ 电流在左心房大于右心房^[12]。

当然,心房纤颤易源于左心房有许多原因,离子流分布的差异只是其原因之一^[6]。

第二节 心房肌细胞的离子通道

在本章一开始就介绍了心房肌细胞与心室肌细胞在动作电位及有关离子流的差别。自然,有很多离子通道是它们共同都具有的。但是也有一些是心房肌细胞所特有的或占优势的。这里要讨论的是分布在心房肌细胞上的这些离子通道(图 2-7)^[13]。

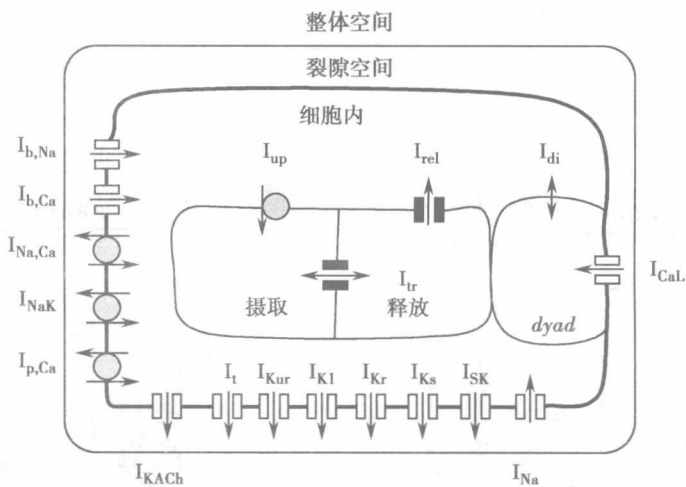


图 2-7 心房肌细胞的离子通道分布示意图

心房肌细胞的动作电位的特点是动作电位时程短,复极较快,同时静息电位较小(较正)即内向背景电流较大。这里主要讨论几个为心房肌特有的外向离子流和几个背景电流。

一、乙酰胆碱依赖性钾通道 $I_{K(ACh)}$ (Kir3.1/Kir3.4 离子通道)

$I_{K(ACh)}$ 只在窦房结、心房肌及房室结细胞上最为明显。因此,只在房室结以上的细胞才对乙酰胆碱(ACh)发生明显的反应,引起明显的 K^+ 外向电流。 $I_{K(ACh)}$ 通道的分子结构是属于 Kir 家族。是由 Kir3.1 和 Kir3.4 形成的异多聚体,即由两个 Kir3.1 和两个 Kir3.4 所构成。它们也是四聚体,具有 Kir 家族的电生理学特性。

$I_{K(ACh)}$ 的活动是由乙酰胆碱作用于 M2 受体,进而激活 G 蛋白的 $\beta\gamma$ 亚单位,从而与 $I_{K(ACh)}$ 结合导致 $I_{K(ACh)}$ 的开放。通过 G 蛋白才激活的 Kir 通道,因此,也称为 GIRK。

由于房室结以上的心肌细胞含有 $I_{K(ACh)}$,因此,副交感神经的神经递质 ACh 在调节室上性活动时具有重要作用。除了乙酰胆碱以外,其他递质,如生长抑素(somatostatin)、 μ -鸦片肽、 α_2 -肾上腺能激动剂以及腺苷等,都可以通过有关受体,激动 G 蛋白的 $\beta\gamma$ 亚单位,而激活 $I_{K(ACh)}$,使之开放。

由于抑制 $I_{K(ACh)}$ 对治疗心房纤颤有重要意义,最近,有报道表明,使用对电位变化敏感的荧光染料方法,筛选出了对 $I_{K(ACh)}$ 有抑制作用的阻断剂(图 2-8)^[14]。