

心肌电生理学



刘泰樵 编著

内 容 提 要

本书着重介绍心肌电生理学的发展历史、经典性实验以及当前的进展情况，对一些较复杂的实验，如电压钳制及膜片钳制试验的原理与实例进行了较详细的阐述。全书包括八章，以介绍基本理论及主要实验为主，并结合心肌电生理学的原理介绍有关临床心律失常的发生及治疗的研究工作。

本书可供综合大学生理专业及医学院校师生和有关科研工作者阅读参考。

心 肌 电 生 理 学

刘泰穉 编著

责任编辑：邝宇宽

•

北京大学出版社出版

（北京大学校内）

北京大学印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

•

787×1092毫米 32开本 5印张 110千字

1988年7月第一版 1988年7月第一次印刷

印数：00001—3000册

ISBN 7-301-00310-2/Q-008

定价：1.60元

前 言

心肌电生理学是一门较为新兴的生理学领域。虽然从19世纪末就已经开始有人进行了研究，但真正的开端，应当从本世纪50年代初使用微电极进行细胞内记录动作电位时算起。到目前已经35年，虽然时间不长，但研究工作的进展却相当快，以致成为一个独立的领域。

从基本理论角度来看，心肌作为一种可兴奋细胞，具有和其他细胞相同的特性。但是由于心肌细胞活动的复杂性，又使它具有许多与其它可兴奋细胞不同的特征。例如，就目前所知，心肌细胞膜上的离子通道及离子流是可兴奋细胞中成分最为复杂的。因此，深入研究心肌细胞的电学特性，对全面认识可兴奋膜的特点是非常重要的。

从实践的意义来看，对心脏的活动，特别是对兴奋的产生及传播的了解，在临床上有重要的指导意义。例如对心律失常发生的认识以及治疗原则的确定、抗心律失常药物的作用机制及其临床选用等，都离不开心肌电生理学的研究。

尽管从理论上和实践上来说，心肌电生理学都是很重要的，而且研究工作的进展也相当快，但是理想的参考书却非常少、尤其中文的专著就更少了。本书编写的目的是从基本理论出发，力图能系统地对心肌细胞电学活动的各个方面进行阐述，并尽可能将有关的最新进展反映出来。由于科研工作进展很快，争论意见自然很多，本书不打算对文献进行综述，只是将有关的资料加以整理，为初学者以及对这一领域有兴趣的生理学工作者及医务人员提供学习和研究的线索。

目 录

第一章	绪论——心肌电生理学发展简史·····	(1)
第二章	心肌细胞的静息电位·····	(8)
一、	细胞内外的离子浓度差·····	(9)
二、	由细胞膜内外的离子浓度差所形成的	
一		

第六章	心肌细胞的兴奋性	(96)
一、	静息状态下心肌细胞的兴奋性.....	(96)
二、	心动周期中, 心肌细胞兴奋性的变化.....	(98)
第七章	兴奋在心肌细胞间的传播	(105)
一、	兴奋在心肌细胞间的正常传播.....	(106)
二、	兴奋在心肌上传播的异常.....	(113)
第八章	心肌细胞的节律性活动	(122)
一、	心肌细胞节律性活动的起源与分化.....	(122)
二、	起搏细胞电学活动的特性.....	(129)
三、	起搏细胞间的关系.....	(134)
四、	起搏电位的离子基础.....	(138)
五、	心肌异常节律活动的发生.....	(141)

第一章 绪论——心肌电生理学发展简史

心脏作为血液循环的动力器官，时刻在进行有节律的搏动，以推动血液在周身流动。由于其功能的重要，即使暂时停搏，也会对生命产生严重威胁。通常将心脏停搏作为临床死亡的特征。若以70岁作为人的平均寿命来计算，假如心率每分钟60次，那么一生心搏总数就超过20亿次，这需要多么完善的结构和精细的功能才能达到上述的要求。由于心脏功能如此重要，尤其是在许多国家，包括我国在内，心血管疾病占人口致死率的首位，研究心脏的活动，自然就成为医学及有关学科的重要课题之一。

作为一个肌肉性器官，心脏活动以机械做功为主，但这种做功是以满足机体时时刻刻的需要为前提的，因之心脏的活动必须是一种有节律地持续不断的活动。节律性兴奋的发生及其传播就是控制心脏持续做功的指令活动和信息传递。这种信息的发生及传播，在心脏中主要是以电学活动形式表现出来。到目前为止，对心肌细胞进行电生理学研究，是探讨心脏兴奋的发生及其传播的最主要手段。

近年来，有关神经和骨骼肌等可兴奋细胞电生理学研究的进展，对心肌细胞电活动的研究起了巨大的推动作用。与此同时，临床研究，特别是有关心律失常的研究，也进一步对心肌电生理学提出了更多和更深入的理论要求。因之，心肌电生理学近30年来研究成果日新月异，发展速度之快，

原
书
缺
页

原
书
缺
页

胞,得到了靜息电位及动作电位。在英国,瑞士学者Weidmann和从法国来的Coraboeuf在Hodgkin的实验室用微电极在狗的“伪腱”上记录了细胞内电活动。从此,心肌的电生理学研究开始了它的新纪元。

50年代是心肌电生理学研究的推广和发展时期。在美国,Woodbury的学生遍布各地。同时Hoffman在纽约州立大学,独自建立起自己的实验室。1950年Fuortes从剑桥大学带着英国的经验到了Hoffman实验室,Cranefield和Suckling分别从威斯康星和新西兰来到Hoffman实验室,从而壮大了力量。此后,Hoffman实验室就成了心肌电生理学研究的一个中心。

在英国,Weidmann在Hodgkin实验室建立了一个心肌电生理学基地。后来又有两个重要的实验室,一是由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的实验室成了法国心肌电生理学的研究中心。他曾在英国和瑞士先后两次与Weidmann学习共事。

在西德,心肌电生理学研究主要由Trautwein所开创。他曾间接向Weidmann学习。德国的第二大学派的创始人Antoni则完全在参考文献基础上,独自建立起自己的实验室。

在日本,Woodbury曾于50年代初期,作为原子能委员会的统计员到日本工作,同时,将心肌电生理学研究技术带给Irisawa。另外,Matsuda于1953年到纽约,在Hoffman实验室工作以后,将实验技术带回日本。

总之，在50年代，心肌电生理学的研究扩展到世界许多国家。主要的成果是弄清了心脏各部分组织的细胞内动作电位的特点，各种因素对这种电学活动的影响，并用离子学说进行解释，特别是在心肌细胞膜对钾、钠等离子电导的变化方面进行了大量工作。在方法学上，Alexander和Nastuk的微电极拉制器，以及Woodbury的浮置微电极方法都起了重要作用。这一时期的代表著作就是Hoffman和Cranefield合著的“Electrophysiology of the Heart”（1960）。他们系统地总结了这一时期的工作，成为研究心脏电生理学的必读之书。

60年代到70年代末期是心肌电生理学研究的发育时期。由于基本解决了在心肌细胞上使用电压钳制技术（Trautwein, 1964），因之，可以直接在心肌细胞上对各种离子流进行测定，从而发现了极为复杂的心肌细胞膜的离子流。例如快速 Na^+ 内流的特性及钠通道阻断剂的使用；以 Ca^{2+} 内流为主的慢内向电流，并在此基础上不断找到各种有效的阻滞剂，以及发现心肌细胞在复极过程中各种复杂的外向电流和影响因素。Noble所著“Initiation of the Heart Beat”（第2版，1979）可作为这一时期的代表著作。

80年代是心肌电生理学研究的深入时期。分离心肌细胞技术的广泛应用，使过去在多细胞标本上进行电压钳制所得到的结果得到进一步的检验。排除了由于细胞间液在电压钳制过程中离子浓度发生改变而出现的人工伪差。这典型地表现在Purkinje纤维上 I_{k_2} 的研究上。在多细胞Purkinje纤维标本上，由电压钳制实验所得到的 I_{k_2} ，在一个相当长时间内被看做是与Purkinje纤维的起搏活动有关的电流。但在窦房结

原
书
缺
页

原
书
缺
页

第二章 心肌细胞的静息电位

心肌细胞膜，与其他可兴奋膜一样，具双层脂分子结构。双层脂分子的疏水部分排列在膜的内部，而亲水部分则分布在膜外的两侧：即膜与组织液相接的一侧，以及膜与细胞质相接的另外一侧。在双层脂分子所构成的膜上，镶嵌着较大的蛋白质分子，贯通着整个膜（图2.1）。由于膜内脂质疏水性质，使膜内外亲水性物质不能自由通过。但由于有蛋白质分子镶在其中，一些离子在某种条件下，可以通过设想由这些蛋白质所形成的通道，而穿过细胞膜。正因为不少离子不能自由通过细胞膜，所以生活细胞可借助某种机制产生并维持膜内外的离子浓度差。各种离子在细胞内外分布的差异，是形成细胞静息电位的基础。

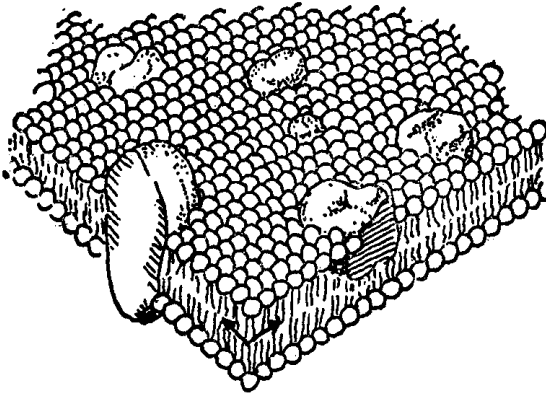


图2.1 细胞膜双脂质层结构示意图

一、细胞内外的离子浓度差

心肌细胞外液的各离子浓度一般认为与血浆相似，即 Na^+ 浓度 ($[\text{Na}^+]_o$) 约为 145mmol/l , $[\text{Cl}^-]_o$ 约为 120mmol/l , $[\text{K}^+]_o$ 约为 4mmol/l , 游离 $[\text{Ca}^{2+}]_o$ 约为 2mmol/l 。但是，细胞内液的各离子浓度与细胞外液相差很大： $[\text{Na}^+]_i$ 约为 15mmol/l 或更少, $[\text{K}^+]_i$ 约为 150mmol/l , $[\text{Cl}^-]_i$ 约为 6mmol/l 。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 在心肌细胞处于不同状态时是不同的。在细胞静息时, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 少于 10^{-4}mmol/l , 而当细胞收缩时, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 可达 10^{-2} — 10^{-1}mmol/l 。整个细胞内 Ca^{2+} 含量还要大, 总量约为 2mmol/kg , 但大部分 Ca^{2+} 是与其他分子结合, 或处于细胞隔室 (compartment) 之内, 而不呈游离状态。

上述数字, 只能作为一般推算的依据, 但严格说来是不够确切的。首先, 细胞外液虽然可用血浆浓度来表示, 但并非所有细胞都紧靠毛细血管, 因之与血浆有差别。细胞外液, 更确切地说应当是细胞间隙的液体。这部分液体成分, 由于技术上的困难, 目前尚难以直接测定。特别是因为心肌细胞不断处在活动之中, 膜内外离子不断交换, 更由于细胞间隙容积很小, 就更易于受到上述活动的影响。因而直接测得细胞间隙液各离子浓度, 是很有意义的。

再来看看细胞内液离子浓度的测定。以往是用化学方法测定一块组织的各离子浓度, 进而推算细胞内离子浓度。但整个细胞并非均一结构, 每个细胞均含有很多隔室, 各隔室中成分都不同, 统一计算总量不能代表细胞质中各种游离离子的浓度, 因之也是不准确的。近年来, 由于离子敏感电极

原
书
缺
页

原
书
缺
页

表2.2 心肌细胞内外离子浓度及其平衡电位

离子	细胞外浓度[i] _o mmol/l	细胞内浓度[i] _i mmo/l	$\frac{[i]_o}{[i]_i}$	E _i mV
Na ⁺	145	15	9.7	+60
K ⁺	4	150	0.027	-94
Cl ⁻	120	5	24	-83
Ca ²⁺	2	10 ⁻⁴	2×10 ⁴	+129

若用表 2.2 内数值直接代入进行计算，则膜电位的值距所测得之值相差甚远。其主要原因是由于膜对各种离子的通透性不同所致。

在枪乌贼巨大轴突的研究中，Goldman-Hodgkin-Katz 在 Nernst 方程式基础上进行了改进。把各种离子在膜上的通透性(P)计算在内，则膜电位就非常近似于实测的值。所改进的方程式称为 Goldman-Hodgkin-katz 方程式

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

在稳定状态下，Cl⁻在膜内外的分布是被动的，即完全依赖于膜电位。所以，在计算膜电位时，可将Cl⁻浓度忽略不计。这一方程式可进一步改为

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

因为在恒温动物中，T 为体温，即37° + °K，所以上式可简化为