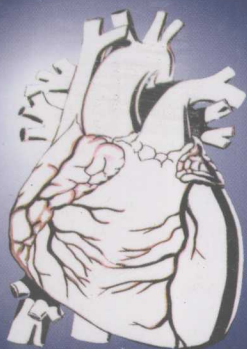


心血管病基础 与临床研究进展

李广平/主编

XINXUEGUAN
BING JICHU
YU LINCHUANG
YANJIU
JINZHAN



本书介绍了**心血管病**最新的研究进
展**基础**与**临床**有机地结合在一起



中国医药科技出版社

主要内容

本书共分10章，主要介绍心血管系统的基本知识，包括心脏的解剖、生理、病理、诊断、治疗和预防。本书可作为医学专业及相关专业的教材，也可供从事心血管疾病的临床医生、研究人员和管理人员参考。

心血管病基础与临床研究进展

主编：李广平

中国医药科技出版社，北京

ISBN 7-5030-2000-0

主编：李广平

中国医药科技出版社，北京

主编：李广平

主编：李广平

中国医药科技出版社
北京市东城区东直门内大街165号
100027
电话：010-64612422
010-64612423
010-64612424
010-64612425
010-64612426
010-64612427
010-64612428
010-64612429
010-64612430
010-64612431
010-64612432
010-64612433
010-64612434
010-64612435
010-64612436
010-64612437
010-64612438
010-64612439
010-64612440
010-64612441
010-64612442
010-64612443
010-64612444
010-64612445
010-64612446
010-64612447
010-64612448
010-64612449
010-64612450
010-64612451
010-64612452
010-64612453
010-64612454
010-64612455
010-64612456
010-64612457
010-64612458
010-64612459
010-64612460
010-64612461
010-64612462
010-64612463
010-64612464
010-64612465
010-64612466
010-64612467
010-64612468
010-64612469
010-64612470
010-64612471
010-64612472
010-64612473
010-64612474
010-64612475
010-64612476
010-64612477
010-64612478
010-64612479
010-64612480
010-64612481
010-64612482
010-64612483
010-64612484
010-64612485
010-64612486
010-64612487
010-64612488
010-64612489
010-64612490
010-64612491
010-64612492
010-64612493
010-64612494
010-64612495
010-64612496
010-64612497
010-64612498
010-64612499
010-64612500

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书从基础研究到临床实践全方位地介绍了心血管病的研究进展。全书共七章,分别是心血管病基础研究进展、冠心病研究进展、高血压研究进展、心律失常研究进展、心力衰竭研究进展、心血管病影像学研究进展、心血管病相关疾病研究进展,内容包括了国内外最新的研究进展及编者自身的研究和经验。全书内容丰富、全面,供广大心内科医师及从事心血管研究的人员参考、使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

心血管病基础与临床研究进展/李广平主编. —北京:中国医药科技出版社,2009.1
ISBN 978-7-5067-3792-0

I. 心... II. 李... III. 心脏血管疾病—研究 IV. R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 200611 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 程 明

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938

网址 www.cspyp.cn

规格 787×1092mm^{1/16}

印张 25 3/4

字数 565 千字

印数 1—6000

版次 2009 年 1 月第 1 版

印次 2009 年 1 月第 1 次印刷

印刷 北京昌平百善印刷厂印刷

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-3792-0

定价 106.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

序

Preface

心血管疾病的防治工作是目前我国以及全世界医学基础研究的热点。近年来,心血管临床诊断与治疗技术迅猛发展,不但使得医学模式发生了重大的改变,也促使临床医生改变了对疾病的认识,改善了治疗效果。传统的以临床经验或机制为基础的临床研究和治疗模式由于大规模的临床药物与非药物治疗试验的结果已逐渐被循证医学模式变得更完善,并最终所取代。随着临床试验证据的不断出现,临床防治指南的内容和治疗观念也发生着变化,所以要求临床医生学习工作指南,并贯彻指南、遵循循证医学的研究结果是很必要的。

近年来,无论在冠心病还是心律失常等诸多方面的诊断与治疗进展都非常快,尤其是介入诊断与治疗方面,在很大程度上改变了传统的内科药物治疗的方式,是具有划时代意义的进步。但是,对介入治疗的评价和完善仍需时日,还应该更加理性地看待介入治疗所带来的临床结果,从介入治疗所带来的终点事件的改善和长期预后来评估介入治疗的效果。应当指出,目前药物治疗仍然是心脏病治疗的主要治疗手段。此外,应该重视临床流行病学和预防医学的研究,这对于疾病的防治是十分重要的。疾病的防治也应该成为临床医生的重要工作内容。总结近代所取得的成就并用图书的形式去指导未来的工作是很有必要的。

本书作者李广平教授等多位专家都是活跃在临床一线的、有丰富经验的医生,也有一些年富力强的青年学者参加写作。可贵的是他们都同时具有临床及实验研究的能力。这些专家把他们的多年研究经验及临床经验,结合世界先进的成就汇集成书。这本书的内容从基础研究到临床实践比较系统地介绍了心血管防治的最新进展,有理论也有临床实践,内容十分丰富,必将为读者喜爱,并能从中有所收获,特作序。



2008年08月24日于澳大利亚
堪培拉

前 言

foreword

心血管疾病的临床基础研究突飞猛进,近20年来发生了革命性的变化,不论是发病机制,还是疾病的基因学研究,其取得的成果,改变了临床医生过去对疾病的认识。例如关于动脉粥样硬化斑块发生和形成机制的研究,急性冠脉综合征发病机制的研究,以及一些基因相关的心律失常方面的研究,从本质上更新了传统的概念。

大规模临床药物治疗试验的结果,冲击着人们对传统治疗方式的认识,使临床医生从通过药物作用机制进行临床治疗的模式,转变为由临床药物作用机制结合临床治疗试验结果的循证医学模式。尤其是近年来公布的一些有关高血压降压治疗的临床试验,有关血脂异常的调脂治疗临床试验,使临床治疗学的观念发生了变化。大规模的药物临床治疗试验提供了临床药物治疗的重要信息,使得临床医生更加注意从降低临床事件和降低死亡方面重新审视心血管药物的临床效果。由于循证医学证据的不断涌现,不断更新着疾病的防治指南。

冠状动脉疾病的介入治疗已经成为重要的临床治疗手段,我国参加和主持完成有关冠状动脉介入治疗的大规模临床试验,丰富了人们对介入治疗的认识。有关介入治疗的认识,越来越趋于理性化,使介入医生更多地从临床试验的结果思考介入与非介入治疗的利弊问题,重新看待药物洗脱支架的临床应用效果,特别是远期冠状动脉内皮化延迟和血栓形成的问题。对溶栓适应证的认识也发生了变化,对不稳定型心绞痛和非ST段抬高的心肌梗死溶栓治疗明确了抗凝治疗和介入治疗的指征。新的支架植入技术,如Crush技术以及相应改良的支架植入技术,不同血管病变的治疗决策和治疗方式的临床试验,为临床介入治疗的进步起到了重要作用。冠状动脉血管内超声的应用,使临床介入医生对血管病变有了更深入的理解,对临床介入治疗的决策具有重要的参考意义。外周血管疾病、先天性心血管疾病和心脏瓣膜病的介入治疗也取得了很好的临床效果。

有关心律失常诊断和治疗的进展改变了心律失常的治疗结局,以心动过速射频消融为代表的心律失常治疗方法,可以使众多的心律失常得以根治,这是心律失常治疗划时代意义的里程碑。随后,心房颤动的射频消融术治疗也取得了长足的进展,射频消融作为某些类型心房颤动的一线治疗成为众多专家的共识。但是,心房颤动的消融治疗还有很长的路要走。心律失常的其他非药物治疗方法,如植入式电复律除颤器(ICD)、心室同步化治疗(CRT)和心室同步化电复律除颤器(CRT-D)等的临床应用,在治疗心力衰竭和挽救病人生命,降低死亡率等方面发挥了积极作用。人工心脏起搏器在治疗缓慢性心律失常方

面已经相当成熟，挽救了病人的生命。有关胺碘酮的临床试验确立了胺碘酮在心律失常治疗中的重要地位。

临床流行病学和预防医学越来越受到临床医生的关注。来自我国的有关高血压、高脂血症、糖尿病与糖代谢异常、心房颤动和心脏性猝死等方面的临床数据，为我们提供了较为翔实的资料。临床医生更多地关注预防医学，中国医师协会心血管内科医师分会公布了戒烟宣言，提倡健康文明的生活方式，普及疾病防治的基本知识，加强脑血管病的一级预防，降低心脑血管疾病的总体风险，已经成为临床医生的重要工作内容。

本书作者们总结了近年来国内外心血管病和相关疾病最新的基础和临床研究进展，结合自身的一些研究和经验，编写了这本书。内容尽可能从基础研究到临床实践多方位地介绍心血管领域近年来的发展，相信读者会从中有所获益。但是，本书也难免有些不全面，甚至可能有些错误之处，在此恳请广大读者批评指正。

李广平

2008年8月12日于天津医科大学第二医院

目 录

Contents

第一章 心血管病基础研究进展

1

- 一、胰岛素抵抗状态下内皮功能障碍的机制 (1)
- 二、心肌缺血/再灌注过程中主要的离子通道电流 (8)
- 三、缺血预适应与心肌细胞内钙离子的变化 (18)
- 四、促红细胞生成素与心肌缺血再灌注损伤 (23)
- 五、 α B-晶体蛋白对心肌细胞保护作用的研究现状 (28)
- 六、关于血管紧张素-(1-7)的作用及其机制的探讨 (34)
- 七、TLR4与动脉粥样硬化关系的研究新进展 (38)
- 八、巨噬细胞在组织修复中作用的研究进展 (43)
- 九、基质金属蛋白酶的研究进展 (48)
- 十、转化生长因子 β 与动脉粥样硬化斑块的稳定性 (51)
- 十一、热休克蛋白与粥样硬化斑块的易损性 (56)
- 十二、连接蛋白和动脉粥样硬化 (60)

第二章 冠心病研究进展

65

- 一、急性心肌梗死后神经内分泌标志物的研究进展 (65)
- 二、细胞因子在急性冠脉综合征发病机制中的作用 (69)
- 三、直接PTCA及支架植入与溶栓治疗急性心肌梗死的疗效比较 (73)
- 四、干细胞治疗急性心肌梗死的研究现状 (85)
- 五、骨髓干细胞移植再生心肌的再质疑 (87)
- 六、急性心肌梗死再灌注治疗后心肌灌注的评价及其与临床预后的关系 (92)
- 七、急性心房心肌梗死 (96)
- 八、不稳定型心绞痛介入治疗进展及费用效果分析 (101)
- 九、心电图对急性下壁心肌梗死相关动脉的预测价值 (107)
- 十、冠状动脉介入治疗临床试验结果的启示 (109)
- 十一、血管紧张素转换酶抑制剂对缺血性心脏病的治疗进展 (116)
- 十二、脑钠肽在心血管疾病中的应用 (121)
- 十三、远端保护装置在冠心病介入治疗中的应用 (125)
- 十四、在冠脉分叉病变的介入治疗中应重视实际临床预后 (128)
- 十五、非ST段抬高急性冠脉综合征诊疗策略新进展 (131)
- 十六、冠脉无复流现象的研究进展 (136)
- 十七、药物洗脱支架在冠脉分叉病变介入治疗中的应用现状 (141)

十八、心脏 X 综合征的过去、现状和展望	(146)
十九、低分子量肝素在经皮冠脉介入治疗中的应用	(150)
二十、复方丹参滴丸在冠心病治疗中的作用	(154)

第三章 高血压研究进展 160

一、钙离子拮抗剂在抗高血压治疗中的应用	(160)
二、由高血压指南看高血压诊断和治疗中的一些问题	(167)
三、 β 受体阻滞剂在抗高血压治疗中的应用	(175)
四、从高血压指南看钙通道阻滞剂的应用 ——从临床试验到临床实践	(180)
五、氧化应激与高血压血管内皮损伤	(185)

第四章 心律失常研究进展 190

一、短 Q-T 间期综合征	(190)
二、L 型钙通道与心房重构	(194)
三、缺血预适应抗心律失常作用的电生理机制	(197)
四、心房颤动的心房重构	(202)
五、Kv1.5 钾通道与心房颤动	(209)
六、抗心律失常药物对起搏阈值的影响	(213)
七、抗心律失常药物对除颤阈值的影响	(217)
八、心律失常普遍存在的电生理现象：心脏电学顿抑	(221)
九、心律失常性猝死	(224)
十、致心律失常性右室心肌病	(240)
十一、心房颤动诊断与治疗的最新进展	(243)
十二、Ximelagatran 在心房颤动抗凝治疗中作用的研究进展	(250)
十三、内皮功能损伤在心房颤动左房血栓形成中的作用	(253)
十四、心房颤动的抗炎治疗	(258)
十五、左房扩大与心房颤动关系的研究进展	(261)
十六、心房颤动起搏治疗的临床试验与研究现状	(266)
十七、干细胞源性心肌细胞与心律失常	(273)
十八、心房颤动药物治疗新进展	(277)
十九、恶性室性心律失常的药物治疗现状	(283)

第五章 心力衰竭研究进展 289

一、慢性心力衰竭型 Ryanodine 受体过度磷酸化机制 ——慢性心力衰竭的新分子机制	(289)
二、 Ca^{2+} 与 Ryanodine 受体在心肌收缩中作用的研究现状	(294)
三、脑钠肽在心衰诊断中的价值	(299)
四、左西孟旦在急性失代偿心力衰竭治疗中的应用进展	(304)

五、SERCA 与心力衰竭的基因治疗	(308)
六、他汀类药物多效性及在心力衰竭中的应用	(312)
七、内源性促红细胞生成素与慢性心力衰竭	(315)
八、2 型糖尿病心力衰竭及其 ACE 抑制剂和 β 受体阻滞剂的治疗价值	(320)
九、超声心动图在心脏再同步化治疗中的作用	(323)

第六章 心血管病影像学研究进展

329

一、脉冲组织多普勒成像技术对急性心肌梗死后不同治疗的评估	(329)
二、实时三维超声心动图技术及其临床应用	(334)
三、超声心动图组织多普勒成像技术在冠心病评估中的应用	(339)
四、心肌应变及应变率成像技术在心脏病诊断中的价值	(347)
五、多普勒组织成像技术在评价急性心肌梗死右心室功能中的应用	(352)
六、颈动脉超声在心血管疾病中的应用	(358)
七、心肌声学造影	(363)

第七章 心血管病相关疾病研究进展

370

一、代谢综合征与心血管疾病相关的危险因素及防治策略	(370)
二、脂联素与代谢综合征及心血管疾病	(374)
三、肺栓塞的诊断及进展探讨	(378)
四、下肢深静脉血栓的诊治进展	(382)
五、晚期糖基化终产物在糖尿病血管并发症中的作用机制	(385)
六、他汀类药物非调脂作用及在心血管疾病中的应用	(390)
七、他汀类药物对强化调脂治疗的意义	(394)
八、无创动脉弹性指标与心血管疾病	(397)

心血管病基础研究进展

一、胰岛素抵抗状态下内皮功能障碍的机制

1988 年美国学者 Reaven 注意到一些危险因素如糖耐量异常包括高血糖、肥胖、血脂异常、高血压等常常聚集在某一患者身上,他将这种现象称为 X 综合征,并将其视为心血管疾病的多重危险因素^[1]。这些异常的共同基础为胰岛素抵抗,表现为血浆胰岛素浓度代偿性升高(高胰岛素血症),因此这一综合征又称为胰岛素抵抗综合征。胰岛素抵抗的定义为效应器官对胰岛素生理作用的反应减弱,这既包括胰岛素对糖、脂、蛋白质代谢的调节作用减弱,也包括血管内皮细胞对胰岛素的反应降低^[2]。

胰岛素抵抗与内皮功能障碍密切相关,在胰岛素抵抗性疾病谱中甚至在还未发生临床表现的初期,就已普遍存在内皮功能障碍^[3~4]。内皮功能障碍的定义为由于内皮细胞产生的 NO 生物活性下降而造成的缩血管物质和舒血管物质失衡的状态,表现为胆碱能类激动剂及胰岛素介导的内皮依赖性血管舒张功能受损^[3~5]。内皮细胞既是血管的屏障结构,又是一重要的自分泌或旁分泌器官,它通过分泌血管活性物质调节血管的张力及血管壁与循环物质和血细胞之间的相互作用;内皮细胞分泌的主要的扩血管物质是 NO,NO 具有强大的心血管保护作用,如扩张血管,抑制平滑肌的增殖和迁移,抗血小板聚集及血栓形成,抑制单核细胞的黏附等;而血管紧张素 II 则是内皮细胞分泌的强有力的缩血管物质,通过促进一些细胞因子的分泌如细胞内黏附分子-1 和血管细胞黏附分子而促进单核细胞对内皮细胞的黏附作用,并且能够促进血小板聚集和血栓形成,以及刺激平滑肌增殖和迁移而引起血管重塑^[4,6]。因此,二者之间的平衡在血管张力调节和正常血管结构与功能的维持中具有重要作用。

胰岛素抵抗状态下的内皮功能障碍,与高血压、冠状动脉粥样硬化等心血管疾病以及糖尿病的发生密切相关^[3~5]。内皮功能障碍可能引起或加速粥样硬化的发生,具有粥样硬化危险因素患者冠状动脉造影尚未发现明显病变时,就已存在内皮功能受损;并且对 150 例接受冠状动脉造影患者的前瞻性研究表明,冠状动脉内皮功能障碍患者,心血管事件发生率明显升高^[4,7]。临床试验表明,两种不同的药物他汀类及血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物在改善高危患者内皮功能的同时,降低了心血管疾病的死亡、延缓了冠心病的进展及防止了糖尿病的发生^[8~9]。降糖药物二甲双胍在改善高果糖喂养大鼠胰岛素敏感性和内皮功能的同时也防止了高血压的发生^[10]。随着经济水平的迅速提高,心血管疾病已成为威胁人类生命和健康的“头号杀手”,因此,对胰岛素抵抗状态下内皮功能障碍机制的研究,具有重要的临床意义,将为心血管疾病的治疗和预防提供新的策略。

目前,胰岛素抵抗状态下发生内皮功能障碍的具体机制尚不十分清楚,但普遍认为 NO

生物活性降低在内皮功能障碍的发生中有重要作用^[4,5]。NO 的化学性质很活泼,半衰期极短,只有数秒钟,在释放后很容易被 O_2^- 及血红蛋白灭活,因此血中 NO 的生物活性既取决于它的生成也取决于它的灭活速度^[11]。本文将以胰岛素抵抗状态下 NO 的生成和灭活两个方面为核心对内皮功能障碍的发生作一综述。

(一) 一氧化氮的生成

一氧化氮是一种气体小分子,在 1992 年由《Science》宣布为心血管系统一个极为重要的信号分子^[12]。NO 具有强大的心血管保护作用,由内皮细胞表达的内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)产生的 NO 对维持整体血管结构的健康具有重要作用^[3,4,6]。内皮细胞一氧化氮的生成主要取决于三个因素:内皮型一氧化氮合成酶(eNOS),底物即 L-精氨酸以及辅助因子四氢生物喋呤(BH_4),三者缺一不可^[12~13]。

1. eNOS 与 NO 的生成

NOS 家族是在 1989 年发现的,在 1991~1994 年间先后发现它的三种异构体:nNOS(神经型)、eNOS 和 iNOS(诱生型),其氨基酸结构有 50% 的同源性,由不同的基因编码,前两者为钙离子依赖性,后者的激活不需要钙离子^[12~13]。eNOS 主要位于血管的内皮层:采用共聚焦显微镜及 eNOS 特异性抗体对猪冠状动脉及培养的 HUVECs 研究表明,eNOS 位于内皮细胞膜表面及细胞核周区域;此外,应用免疫荧光技术对 Zucker Obese 大鼠基底动脉的研究显示,eNOS 定位于血管内皮细胞及血管周围的轴突^[13,14]。eNOS 为二聚体结构,单体没有催化活性,分为 C-末端的还原酶区域及 N-末端的氧化酶区域,C-末端结合有 NADPH、FMN、FAD,N-末端结合有血红素、 BH_4 及 L-精氨酸,两个区域间有钙调素结合的位点^[13]。eNOS 属细胞色素 p450 还原酶样酶类,催化黄素介导的从供体 NADPH 向血红素辅基的电子传递,并需要结合在血红素辅基附近的 BH_4 作为辅助因子将电子传递至 L-精氨酸的胍基而生成 NO^[5,13]。每生成 1mol NO 需要消耗 1mol L-精氨酸(L-Arg)与 2mol 分子氧,此外还生成 2mol 水及 1mol L-胍氨酸^[13]。

内皮 NO 生成的多少主要取决于 eNOS 的活性。eNOS 可以为多种因素所激活,如胰岛素、低氧、剪切力、乙酰胆碱、溶血卵磷脂以及细胞因子等^[15]。胰岛素信号对于维持正常的内皮功能是一必需的一氧化氮产生的刺激因素:①内皮细胞具有胰岛素受体,胰岛素能够刺激体外培养的人脐静脉内皮细胞 NO 产生增加^[16];②在体实验表明胰岛素具有生理性的剂量依赖性扩张血管作用,且这种作用与糖代谢密不可分,该扩血管作用是由内皮细胞释放一氧化氮(NO)介导,可以被一氧化氮合成酶(NOS)抑制剂所阻断^[3,17];③胰岛素受体底物-1(IRS-1)缺陷的转基因小鼠表现出内皮依赖性血管舒张功能受损^[18];④Zucker Obese 大鼠胰岛素在血管的信号转导途径存在多重缺陷,在胰岛素抵抗的患者及大鼠模型中,胰岛素介导的内皮依赖性舒张功能受损^[3,6,19,20];⑤高果糖喂养的胰岛素抵抗大鼠 eNOS 蛋白表达及活性均显著降低^[21~22]。

在靶组织,胰岛素主要激活两条信号转导途径来发挥作用,磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-Kinase)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径;前者主要与胰岛素的代谢作用有关,也同样促进 eNOS 的活性而增加 NO 产生;后者与胰岛素的促生长作用有关,调节细胞的增殖与迁移和一些细胞因子的表达^[4]。胰岛素与内皮细胞表面的胰岛素受体(IR)结合后引发一系列的级联反应:胰岛素与其特异性受体结合后,激活该受体内在的酪氨酸激酶活性而使受体的 β 亚基自身磷酸化

以及胰岛素受体底物-1 (IRS-1)、胰岛素受体底物-2 (IRS-2) 酪氨酸磷酸化; 磷酸化后的 IRS-1 或 IRS-2 与 PI3-Kinase 的 p85 调节亚基的 SH2 结构域结合, 二者之间的相互作用激活该酶的 p110 催化亚基; 活化后的 PI3-K 促进 Akt 的丝氨酸磷酸化而将其激活, 引起 eNOS 的 1177 位丝氨酸磷酸化而激活该酶, 从而促进 NO 的产生; NO 作为胰岛素的信号分子发挥心血管保护作用; 其中 IR/IRS / PI3-K/Akt 为胰岛素激活糖代谢与一氧化氮产生的共用途^[6,4,23,24]。PI3-K 途径的活性对 eNOS 激活和 NO 产生具有关键作用。有研究表明, 体外培养的人脐静脉内皮细胞与 PI3-K 催化活性不可逆的抑制剂 Wortmannin 预孵育, 可以抑制胰岛素诱导的内皮细胞 NO 产生^[16]; 抑制 PI3-K/Akt 途径或 eNOS 蛋白 Akt 作用点的突变 (1177 位丝氨酸) 削弱了 eNOS 的磷酸化及激活^[23]; 在过度表达 PI3-K 或 Akt 抑制性突变体的人脐静脉内皮细胞中, 胰岛素刺激的 NO 产生几乎被完全抑制^[26]; 乙酰胆碱/ Ca^{2+} -钙调素/eNOS 是内皮细胞产生 NO 的经典激活途径, 而 PI3-K/Akt 途径激活 eNOS 是不依赖于 Ca^{2+} -钙调素的^[27], 但抑制 PI3-K 活性, 乙酰胆碱诱导的 SD 大鼠基底动脉的扩张作用明显减弱^[28]。

在胰岛素抵抗状态下, PI3-K 途径活性受损, 而 MAPK 途径未受影响: 有研究表明肥胖及 2 型糖尿病患者肌肉组织的 PI3-K 活性降低^[29]; 在胰岛素刺激下, Zucker Obese 大鼠主动脉的 PI3-K 及其下游的 Akt 磷酸化程度显著降低^[30]。此外, 在胰岛素抵抗状态下, 可能存在肾素-血管紧张素系统的激活, 因为胰岛素能够刺激肾脏肾素^[31]及血管平滑肌血管紧张素原 mRNA 表达^[32]; 并且有研究表明高果糖喂养的胰岛素抵抗 SD 大鼠 AT_1 受体表达上调^[33]; 而血管紧张素 II 可以通过激活 Rho A 等一些分子 G 蛋白、使 IRS-1 丝氨酸残基磷酸化抑制 IRS-1 与 PI3-Kinase 的相互作用以及促进活性氧产生等作用而干扰 PI3-Ke 途径, 从而抑制 NO 的产生^[34,35]。

因此, 在胰岛素抵抗状态下 PI3-Kinase 途径的活性受损在内皮功能障碍的发生中可能具有重要的作用。但也有不一致的报道: 高蔗糖饮食诱导的胰岛素抵抗大鼠 PI3-K 活性不但没有降低反而升高^[36]。因此, PI3-K 活性在胰岛素抵抗内皮功能障碍中的作用尚需进一步研究。

2. BH_4 与 NO 的生成

BH_4 是 eNOS 重要的辅因子, 在 NO 合成过程中的重要性已被确认。eNOS 每一个单体的氧化酶区域均结合有一分子 BH_4 , 应用电子顺磁共振光谱技术的体外实验研究表, BH_4 将电子提供给位于氧化酶区域的铁-二氧复合物并使之稳定从而启动 L-精氨酸的氧化过程, 而自己则形成质子化三氢生物喋呤阳离子自由基 (BH_3, H^+) 并随后被 eNOS 黄素辅基传递来的电子所降解; 在胰岛素抵抗状态下, 由于过多的活性氧产生导致 BH_4 耗竭, 黄素辅基的电子传递与 L-精氨酸的氧化解耦联, 铁-二氧复合物解离, 电子被传递给氧分子而使超氧阴离子在氧化酶区域产生, 并不是生成 NO^[5,4,37]。

动物实验及临床观察也为 BH_4 在稳定 eNOS 中的作用提供了证据。单一高果糖喂养的胰岛素抵抗大鼠, 主动脉中的 BH_4 (高压液相法) 水平显著下降, 口服补充 BH_4 组, 血浆及主动脉的 BH_4 含量明显升高, 与单一高果糖喂养大鼠相比 eNOS 活性升高两倍而内皮的超氧阴离子下降 70%, 并伴有主动脉舒张功能的改善^[38]; 另一关于高果糖喂养的胰岛素抵抗大鼠的研究表明, 高果糖喂养大鼠的主动脉中 BH_4 含量明显低于对照组, 而其氧化形式 BH_2 显著升高, 离体主动脉条针对钙离子载体诱发的 NO 产生明显减少, 而超氧阴离子产生显著增多, 乙酰胆碱诱导的血管舒张功能受损, 这些异常的反应可以被与 BH_4 预孵育所逆转^[39];

而在临床研究中动脉输入 BH_4 能够改善高胆固醇血症患者及长期吸烟者的内皮功能^[40~41]。

因此, BH_4 在 eNOS 催化 NO 生成过程中具有决定电子流向的作用, 其水平的降低在胰岛素抵抗状态下内皮功能障碍的发生中占有一定地位。

3. 底物 L-精氨酸与 NO 的生成

L-精氨酸是 eNOS 的底物, 当精氨酸浓度减低时, NADPH 的电子被传递给氧而生成超氧阴离子^[5,42]。从理论上讲, 不大可能发生 L-精氨酸的缺乏, 因为细胞内精氨酸的浓度大约是几百微摩尔, 而 NOS 反应的 K_m 只有 $5\mu\text{mol}$ 左右, 并且增加精氨酸的浓度最多只能提高 1% 的 NOS 活力, 不大可能产生明显的 NO 产量增加; 但补充外源性 L-精氨酸, 确实能够促进 NO 的产生并且产生降低血压, 抑制巨噬细胞黏附等生物学效应^[13,43,44]。这种现象被称为精氨酸自相矛盾^[42]。对这种现象的解释是, 在某些疾病情况下如高血压、高胆固醇血症, 体内 L-精氨酸基础水平低, 细胞内水平发生变化, 或体内存在内源性 NOS 抑制剂 ADMA^[13,42]; 研究表明, ADMA 水平与胰岛素抵抗相关, 在胰岛素抵抗患者中显著升高; 与 ADMA 升高相关的内皮功能障碍可以通过给予 L-精氨酸所逆转^[45]。还有一种解释是, 大量的 L-精氨酸可能均被隐藏在 NOS 无法触及的细胞内的储存库中, 而某些研究表明内皮细胞的 eNOS 主要位于核周区域, 有一小部分位于细胞膜的陷窝结构内, 该结构同样含有精氨酸载体可以将细胞外的精氨酸转运至 eNOS^[46]。

虽然补充 L-精氨酸确实可以增加 NO 的生成, 并产生一定的有益的生物学效应, 但不能改善胰岛素抵抗, 这可能与 L-精氨酸进入胰岛 B 细胞加强其除极而促进胰岛素分泌有关^[43]。因此, L-精氨酸在改善胰岛素抵抗状态下内皮功能障碍中的价值还有待研究。

(二) 一氧化氮的灭活

活性氧 (ROS) 是指氧分子及其在需氧细胞中产生的衍生物; 许多活性氧含有未配对电子, 属于自由基如 O_2^- , 氢氧基 ($\text{OH}\cdot$), $\text{NO}\cdot$, 脂质自由基 (LO 和 $\text{LOO}\cdot$); 其他的 ROS 如过氧化氢 (H_2O_2), 超氧亚硝酸盐 (ONOO^-), 次氯酸 (HOCl), 本质上并不是自由基但也具有氧化作用。过多的活性氧产生, 当超过内源性抗氧化系统的能力时, 会引起一些生物大分子的氧化, 如 DNA、蛋白质、糖类以及脂类等, 导致病理状态, 这种情况被称为氧化应激; 氧化应激与多种心血管疾病有关, 如高胆固醇血症、粥样硬化、糖尿病、高血压、心衰等^[5,47~49]。在胰岛素抵抗状态下, 活性氧产生增多^[5,33,20]。

超氧阴离子是活性氧家族中的重要成员, 常是氧自由基链式反应的起点, 氧化能力非常强, 能够迅速灭活 NO 生成亚硝酸盐阴离子 (ONOO^-), 这种反应速度是 SOD 清除 O_2^- 速度的 3 倍, 并且 ONOO^- 也是一种强氧化物质, 能够造成细胞的进一步损伤^[5]。目前认为在糖尿病及相关的心血管疾病中, NO 被 ROS 降解或灭活而不是 NO 本身产生减少在内皮依赖性舒张功能受损中起首要作用^[50]。

1. 超氧阴离子的来源

体内多种酶体系均可以产生超氧阴离子, 如 NAD (P) H 氧化酶, 黄嘌呤氧化酶, 过氧化物酶, 环氧化酶以及解耦联的 eNOS 等, 但目前认为 NAD (P) H 氧化酶和解耦联的 eNOS 是超氧阴离子的主要来源^[5, 33, 49]。

NAD (P) H 氧化酶由 $\text{p}22^{\text{phox}}$ 、 $\text{gp}91^{\text{phox}}$ 、 $\text{p}67^{\text{phox}}$ 、 $\text{p}47^{\text{phox}}$ 、细胞色素 b558 和 rac 组成, $\text{p}22^{\text{phox}}$ 是该酶活性所必需的^[51]。内皮细胞和平滑肌均可产生超氧阴离子^[52~53], 但内皮细胞含有所有 NAD (P) H 氧化酶的组成成分, 而在平滑肌中仅发现 $\text{p}22^{\text{phox}}$ ^[49], 并且动物实验

研究表明,去除内膜的高果糖喂养胰岛素抵抗大鼠主动脉超氧阴离子产生明显减少^[33],这说明内皮细胞是胰岛素抵抗状态下超氧阴离子的主要来源。

血管紧张素Ⅱ是内皮细胞分泌的强有力的缩血管物质,是 NO 生物学效应的主要拮抗物,同时它也是强氧化剂,能够激活 NAD(P)H 氧化酶而促进超氧阴离子的产生,且这种作用是通过 AT₁ 受体介导的并依赖于 ERK-MAPK 的激活,可以被 AT₁ 受体拮抗剂及 ERK 抑制剂所阻断^[33,35,54,55]。有动物实验研究表明,在胰岛素抵抗状态下,血管紧张素Ⅱ作用于 AT₁ 受体激活 NAD(P)H 氧化酶是胰岛素抵抗状态下超氧阴离子的主要来源之一^[33]。

在胰岛素抵抗状态下,代偿性高胰岛素血症也与氧化应激有关:培养的大鼠主动脉平滑肌与高浓度的胰岛素(100nmol/L)孵育 48h 后,超氧阴离子产生明显增多,这种氧化应激可以被抗氧化剂硫辛酸所抑制^[52];对 Zucker Obese 与 Lean Zucker 大鼠的离体冠状动脉实验研究表明^[20],胰岛素同时具有扩血管与缩血管效应,生理情况下,缩血管效应被掩盖,而表现胰岛素抵抗的 Obese Zucker 大鼠,在给予 NOS 抑制剂后,胰岛素诱发出显著的缩血管效应,可以被 SOD 及 NADPH 氧化酶抑制剂所消除。因此,高胰岛素血症可以诱发氧化应激并由此引起血管收缩,与 NADPH 氧化酶激活有关。

在正常情况下,eNOS 以 BH₄ 为辅助因子催化 L-精氨酸和分子氧生成 NO;当 L-精氨酸和 BH₄ 缺乏时,eNOS 能够生成 O₂⁻ 和 H₂O₂,这种现象被称为 NOS 反应的解耦联^[5,56]。由于 eNOS 既能催化 NO 的生成,同时也能生成超氧阴离子,所以血管内皮能否有效地释放 NO 取决于二者的相对浓度^[57],而 BH₄ 及 L-精氨酸是 eNOS 功能正常与否的关键因素。

2. 超氧阴离子的灭活

机体内主要的抗氧化剂是 SOD 和谷胱甘肽。超氧阴离子氧化能力非常强,能够迅速灭活 NO 生成亚硝酸盐阴离子(ONOO⁻),在生理情况下,体内的抗氧化机制尽量最小化这种反应,使 NO 与 O₂⁻ 之间保持着一种很脆弱的平衡关系^[5]。内皮功能的正常与否依赖于 NO 的生物活性,在胰岛素抵抗状态下,超氧阴离子产生增加,加速 NO 的灭活,而将这种平衡打破,导致内皮功能障碍,表现为内皮依赖性舒张功能受损^[20,33,35]。

综上所述,在胰岛素抵抗状态下,胰岛素信号转导途径异常所致的 eNOS 活性减低、BH₄ 及 L-精氨酸缺乏引起的 eNOS 功能异常以及 RAS 和高胰岛素血症诱发的超氧阴离子产生增多,均与 NO 生物活性减低有关。NO 的生物活性减低是内皮功能障碍的重要原因,并导致内皮细胞的心血管保护作用的减弱,从而促进高血压、冠状动脉粥样硬化等心血管疾病以及糖尿病的发生^[3~6,48]。内皮细胞作为血液与血管壁之间的屏障,由于其所处的特殊解剖位置,是各种心血管疾病危险因素的首要攻击靶点,直接关系到血管结构与功能,并且在胰岛素抵抗还未发生临床表现的初期,就已存在内皮功能障碍^[4]。因此,及早采取改善内皮功能、增强 NO 生物活性的治疗措施将有助于预防或减低心血管疾病的发生。有研究表明^[4],四氢生物喋呤、L-精氨酸以及维生素 C 和维生素 E 均能够改善内皮功能,降糖药二甲双胍及罗格列酮(过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 配体)在改善胰岛素敏感性的同时也改善了内皮功能,并且罗格列酮还能够恢复 PI3-K 和 MAPK 途径的平衡。但这些药物的治疗是否能够降低心血管终点事件的发生,这还需要大规模的临床观察来证实。

(曹路 黄体钢)

参考文献

- [1] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988, 37: 1595-1607.

- [2] Laakso M. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 2002, 2: S9 – S11.
- [3] Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin Action in the Vasculature Physiology and Pathophysiology. *J Vasc Res*, 2001, 38: 415 – 422.
- [4] Hsueh WA, Quinones MJ. Role of Endothelial Dysfunction in insulin Resistance. *Am J Cardiol*, 2003, 92: 10J – 17J.
- [5] Cai H, Harrison DG. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circ Res*, 2000, 87: 840 – 844.
- [6] Baron AD. Vascular Reactivity. *Am J Cardiol*, 1999, 84: 25J – 27J.
- [7] Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano S, et al. Long – term follow – up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*, 2000, 101: 948 – 954.
- [8] Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2001, 103: 357 – 362.
- [9] The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Effects of an angiotensin – converting – enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high – risk patients. *N Engl J Med*, 2000, 342: 145 – 153.
- [10] Verma S, Yao L, Dumont A, et al. Metformin treatment corrects vascular insulin resistance in hypertension. *J Hypertension*, 2000, 18: 1445 – 1450.
- [11] Raij L. Workshop: hypertension and cardiovascular risk factors: role of the angiotensin II – nitric oxide interaction. *Hypertension*, 2001, 37: 767 – 773.
- [12] Hayden MR, Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyper – glycaemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. *Cardiovasc Diabetol*, 2003, 2: 2 – 10.
- [13] Andrew PJ, Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res*, 1999, 43: 521 – 531.
- [14] Karagiannis J, Reid JJ, Darby I, et al. Impaired nitric oxide function in the basilar artery of the Obese Zucker rat. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 42: 497 – 505.
- [15] Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, et al. Regulation of Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells and in Vivo. *Circulation*, 2000, 101: 676 – 681.
- [16] Zeng G, Quon MJ. Insulin – stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. *J Clin invest*, 1996, 98: 894 – 898.
- [17] Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2002, 16: 92 – 102.
- [18] Abe H, Yamada N, Kamata K, et al. Hypertension, hypertriglyceridemia, and impaired endothelium – dependent vascular relaxation in mice lacking insulin receptor substrate – 1. *J Clin invest*, 1998, 101: 1784 – 1788.
- [19] Jiang ZY, Lin Y – W, Clemont A, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of Obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin invest*, 1999, 104: 447 – 457.
- [20] Katakam PV, Tulbert CD, Snipes JA, et al. Impaired insulin – Induced vasodilation in small coronary arteries of Zucker Obese rats is mediated by reactive oxygen species. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288: H854 – H860.
- [21] Roberto Miatello, Norma Risler, Claudia Castro, et al. Aortic Smooth Muscle Cell Proliferation and Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity in Fructose – Fed Rats. *Am J Hypertens*, 2001, 14: 1135 – 1141.
- [22] Plante GE, Perreault M, Lanthier, et al. Reduction of endothelial NOS and bradykinin – Induced extra – vasation of macromolecules in skeletal muscle of the fructose – fed rat model. *Cardiovasc Res*, 2003, 59: 963 – 970.
- [23] Zecchin HG, Bezerra RM, CarvalheIRA JB, et al. Insulin signalling pathways in aorta and muscle from two animal models of insulin resistance the Obese middle – aged and the spontaneously hypertensive rats. *Diabeto-*

logia, 2003, 46: 479 - 491.

- [24] Hyakukoku M, Higashiura K, Ura N, et al. Tissue - Specific impairment of insulin Signaling in Vasculature and Skeletal Muscle of Fructose - Fed Rats. *Hypertens Res*, 2003, 26: 169 - 176.
- [25] Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt - dependent phosphor - ylation. *Nature*, 1999, 399: 601 - 605.
- [26] Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, et al. Roles for insulin receptor, PI3 - kinase, and Akt in insulin - signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*, 2000, 101: 1539 - 1545.
- [27] Hartell NA, Archer HE, Bailey CJ, et al. insulin - stimulated endothelial nitric oxide release is calcium independent and mediated via protein kinase B. *Biochemical Pharmacology*, 2005, 69: 781 - 790.
- [28] Kitayama J, Kitazono T, Ibayashi S, et al. Role of Phosphatidylinositol 3 - Kinase in Acetylcholine - Induced Dilatation of Rat Basilar Artery. *Stroke*, 2000, 31: 2487 - 2493.
- [29] Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. insulin resistance differentially affects the Pi 3 - kinase - and MAP kinase - mediated signaling in human muscle. *J. Clin. invest*, 2000, 105: 311 - 320.
- [30] Jiang ZY, Lin Y - W, Clemont A, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of Obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin invest*, 1999, 104: 447 - 457.
- [31] Cassis LA. Downregulation of the renin - angiotensin system in stre - ptotocin - diabetic rats. *Am J Physiol*, 1992, 262: E105 - E109.
- [32] Takagawa Y, Berger ME, Hori MT, et al. insulin - Mediated Growth in Aortic Smooth Muscle and the Vascular Renin - Angiotensin System. *Am J Hypertens*, 2001, 14: 811 - 817.
- [33] Shinozaki K, Ayajiki K, Nishio Y, et al. Evidence for a causal role of the renin - angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance. *Hypertension*, 2004, 43: 255 - 262.
- [34] Andreozzi F, Laratta E, Sciacqua A, et al. Angiotensin ii impairs the insulin Signaling Pathway Promoting Production of Nitric Oxide by inducing Phosphorylation of insulin Receptor Substrate - 1 on Ser312 and Ser616 in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Circ Res*, 2004, 94: 1211 - 1218.
- [35] Sowers JR. insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004, 286: H1597 - H1602.
- [36] Pagliassotti MJ, Kang J, Thresher JS, et al. Elevated basal Pi 3 - kinase activity and reduced insulin signaling in sucrose - Induced hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 282: E170 - E176.
- [37] Alp NJ, Channon KM. Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by Tetrahydrobiopterin in Vascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 413 - 442.
- [38] Shinozaki K, Nishio Y, Okamura T, et al. Oral Administration of Tetrahydrobiopterin Prevents Endothelial Dysfunction and Vascular Oxidative Stress in the Aortas of insulin - Resistant Rats. *Circ Res*, 2000, 87: 566 - 573.
- [39] Shinozaki K, Kashiwagi A, Nishio Y, et al. Abnormal Biopterin Metabolism is a Major Cause of impaired Endothelium - Dependent Relaxation Through Nitric Oxide/O₂ - imbalance in insulin - Resistant Rat Aorta. *Diabetes*, 1999, 48: 2437 - 2445.
- [40] Stroes E, Kastelein J, Cosentino F, et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin invest*, 1997, 99: 41 - 46.
- [41] Heitzer T, Brockhoff C, Mayer B, et al. Tetrahydrobiopterin improves endothelial - independent vasodilation in chronic smokers; evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase. *Circ Res*, 2000, 86: E36 - E41.
- [42] Preli RB, Klein KP, Herrington DM. Vascular effects of dietary L - arginine supplementation. *Atherosclerosis*, 2002, 162: 1 - 15.
- [43] Kawano T, Nomura M, Nisikado A, et al. Supplementation of L - arginine improves hypertension and lipid metabolism but not insulin resistance in diabetic rats. *Life Sciences*, 2003, 73: 3017 - 3026.

- [44] Kurz S, Harrison DG. Insulin and the Arginine Paradox. *J. Clin. Invest*, 1997, 99: 369 – 370.
- [45] Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*, 2002, 287: 1420 – 1426.
- [46] Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methyl – larginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res*, 1999, 43: 542 – 548.
- [47] IL Williams¹, SB Wheatcroft, AM Shah. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in Obese humans. *International Journal of Obesity*, 2002, 26: 754 – 764.
- [48] Naseem KM. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol Aspects Med*, 2005, 26: 33 – 65.
- [49] Kojda G, Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: patho – physiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res*, 1999, 43: 562 – 571.
- [50] Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med*, 2002, 20: 346 – 348.
- [51] Hsich E, Segal BH, Pagano PJ, et al. Vascular effects following homozygous disruption of p47 (phox): An essential component of NADPH oxidase. *Circulation*, 2000, 101: 1234 – 1236.
- [52] Midaoui AE, de Champlain J. Effects of glucose and insulin on the development of oxidative stress and hypertension in animal models of type 1 and type 2 diabetes. *J Hypertens*, 2005, 23: 581 – 588.
- [53] inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High Glucose Level and Free Fatty Acid Stimulate Reactive Oxygen Species Production Through Protein Kinase C – Dependent Activation of NAD (P) H Oxidase in Cultured Vascular Cells. *Diabetes*, 2000, 49: 1939 – 1945.
- [54] Laplante MA, Wu R, El Midaoui A, et al. NAD (P) H oxidase activation by angiotensin II is dependent on p42/44 ERK – MAPK pathway activation in rat' s vascular smooth muscle cells. *J Hypertens*, 2003, 21: 927 – 936.
- [55] Bobik A. Intracellular signalling pathways regulating vascular NAD (P) H oxidase and hypertension: an opportunity for development of novel antihypertensive agents? *J Hypertens*, 2003, 21: 859 – 861.
- [56] Tarpey MM. Sepiapterin Treatment in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 1519 – 1521.
- [57] Shinozaki K, Kashiwagi A, Masada M, et al. Stress and Vascular Responses; Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in the insulin – Resistant State. *J Pharmacol Sci*, 2003, 91: 187 – 191.

二、心肌缺血/再灌注过程中主要的离子通道电流

心脏电生理学的进展使心血管病理、药理学研究不断深入。电压钳技术的出现, 尤其是近十年在其基础上膜片钳技术的成熟和推广, 使心肌细胞膜离子通道活动特性的分析成为现实。膜片钳技术逐渐成为心血管药理学 (特别是抗心律失常药) 研究不可缺少的工具。随着缺血性心脏病即冠心病防治的需要, 特别是心肌缺血预适应 (ischemic preconditioning, IP, 即预先反复短暂的缺血 – 再灌注可延缓或减轻之后持续缺血造成的心肌损伤和坏死) 现象日益受到重视, 人们对缺血 – 再灌注对心肌的损伤和保护机制的研究也广泛而深入地开展起来, 膜离子通道的研究是其中一个重点。

膜片钳技术的离子通道电流记录方式大体分细胞贴附模式 (cell – attached)、内面向外模式 (inside – out)、外面向外模式 (outside – out) 和全细胞模式 (whole – cell) 四种, 前三种为单通道记录, 而全细胞记录最为常用, 是细胞膜通道总电流的记录, 可了解某一类通道的总体变化和生理功能, 且对细胞的损伤远小于电压钳, 因而应用广泛^[1]。