

神经系统离子通道病

张黎明 主编



科学出版社
www.sciencep.com

神经系统离子通道病

张黎明 主编

科学出版社

北京



内 容 简 介

本书共二十七章,分为基础知识和临床医学两部分。基础知识部分(前三篇)以简练、通俗的文字介绍了离子通道的生理学、分子生物学、药理学以及研究方法,并概括了离子通道与人类发育和疾病的总体关系。本部分是临床医学部分的准备和铺垫,旨在使临床医学工作者掌握离子通道研究的基础理论知识、思路和方法,使基础研究人员建立起理论和临床之间的思维桥梁。临床医学部分(后六篇)是本书的重点,该部分划分章节时主要以病变累及神经系统的部位为依据,按照国内读者的阅读习惯,以疾病的发病机制、分类、临床表现、实验室检查、诊断和鉴别诊断为主线,对目前已知的各种神经系统离子通道病进行了详细的介绍。由于神经系统离子通道病尚属神经科学研究领域的新兴学科,国内还缺乏对此类疾病的系统介绍,因此,作者在介绍每种疾病之前特意加入了该病的研究发展历史,在文末又概括总结了该病目前在国际上的研究方向和趋势,为对相关研究感兴趣的读者提供了研究方向和中肯的意见。本书编者始终本着严谨、实用、科学的态度,力争为读者呈现一部反映当前国内外离子通道病领域研究成果的专著。

本书可作为神经系统疾病临床和基础工作者拓宽思路、拓展研究方向的专业参考书籍。

图书在版编目(CIP)数据

神经系统离子通道病 / 张黎明主编. —北京:科学出版社,2008

ISBN 978-7-03-021589-5

I. 神… II. 张… III. 神经系统疾病-离子通道-诊疗 IV. R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 047412 号

策划编辑:黄 敏 / 责任编辑:向小峰 / 责任校对:鲁 素

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008年7月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2008年7月第一次印刷 印张:29 3/4 彩插:1

印数:1—2 000 字数:707 000

定价:98.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(科印))



《神经系统离子通道病》编写人员

主 编	张黎明				
副主编	于桂春	张守信			
编 委	(以姓氏笔画为序)				
	于桂春	王 勋	王潇然	代大伟	
	代亚美	刘 彬	孙林琳	李春梅	
	谷东方	张守信	张 艳	张黎明	
	周珊珊	侯晓华	姜宏俭	姚丽芬	
	董 齐	慕经纬	潘永惠		
主编助理	孙林琳				
制 图	慕经纬				

序

德国生物物理学家 Erwin Neher 和细胞生理学家 Bert Sakmann 由于发明了膜片钳技术获得 1991 年诺贝尔生理学/医学奖。他们的贡献之一是证实了英国生物物理学家 Alan Hodgkin 和 Andrew Huxley 早在 20 世纪 50 年代就提出的存在离子通道的假说。其实, Erwin Neher 和 Bert Sakmann 于 1981 年就完成了膜片钳技术的研发,并开始应用于心脏病、癫痫、神经和肌肉疾病的研究以及新药的研发。膜片钳记录技术奠定了现代电生理学的研究基础,由于它的问世,使数以万计的研究者得以进一步探索通道蛋白工作的原理。

张黎明博士和我就是这数以万计研究者行列中的两个。十多年前,我们曾在加拿大蒙特利尔大学从事膜片钳电生理研究。他在神经科学系读博士,而我在心脏病研究所做博士后。他到美国之后,师从美国科学院院士、美国和加拿大脑研究机构主席、美国神经科学会前主席 E. G. Jones 教授,做博士后研究,仍旧做神经膜片钳研究。后来,我们相继回到祖国继续从事我们的事业。

张黎明博士是位敬业者,本书是他与他的同事参阅国内外文献及总结自己多年临床实践经验后编纂的国内第一部系统阐述与神经系统离子通道病相关的离子通道工作原理、研究方法及离子通道相关疾病的临床专著。本书涵盖了神经系统离子通道相关疾病的最新、最前沿的问题;对某些与离子通道相关疾病的离子机制阐述尤为详尽;对目前尚存在争议的问题也有说明。

神经科学是一门发展中的科学,其发展空间广阔。尤其在本学科疾病病因和发病机制的研究中,随着神经电生理技术的快速发展,对神经系统疾病的认识已经进入了离子通道水平。许多病因和发病机制不明的疾病,人们已经试图从离子通道水平对其进行重新认识。

本书谨供神经内、外科及其他相关学科的各级医师、研究生、医学生和从事神经电生理及离子通道研究工作的读者在深入研究和临床实践中参考。

希望本书的出版会给读者带来关于神经系统疾病甘露般的新知识,也希望从事该领域工作的学者不断创新,继续为广大读者提供更多、更新颖的前沿作品。



2007 年 11 月于哈尔滨医科大学

前 言

人类几乎在认识每一种疾病的过程中,都经历了漫长的历程。神经系统疾病也不例外,一些发作性疾病从被发现以来,人们就一直在探索其发病机制。诚然,医学的发展主要取决于现代科技的进步,尤其是新型仪器设备的研发。例如,电子显微镜的问世,使人类早在20世纪60年代就认识了线粒体疾病。同样,膜片钳技术的研发,又帮助人类逐渐认识了位于细胞膜上的各种离子通道,并发现膜通道的结构、分布和调节等功能异常可以导致多种系统疾病,即所谓的离子通道病。在神经系统研究领域,1976年Neher和Sakmann在Hodgkin和Huxley的研究基础上研发了膜片钳技术,发现神经和肌肉细胞膜上存在控制离子出入的通道,一旦这些通道功能障碍或异常就可能导致疾病。从Hodgkin和Huxley预言细胞膜上存在离子通道到Neher和Sakmann应用膜片钳技术第一次记录到单通道离子电流,大约经历了20余年的时间。后来,人们把膜片钳与分子生物学技术及晶体结构学结合起来,逐渐揭开了某些神经系统疾病是由于膜通道发生变化的病理生理学秘密。最早被证实的神经系统离子通道病可能是门控通道引起的遗传性肌肉病、非萎缩性肌强直和家族性周期性瘫痪。不久又发现通道病也累及肌肉以外的神经系统,如发作性共济失调Ⅰ型是由于钾通道基因突变所致。现在人们已经明了中枢和周围神经系统的可兴奋细胞主要依赖膜离子通道实现其基本功能,一旦其通道功能紊乱,必然导致神经系统疾病。而这种疾病的发生既可以是先天的,也可以是后天获得的。现在,很多神经科常见病都被证实属于离子通道病,如某些类型的癫痫、偏头痛、肌无力、共济失调和视神经脊髓炎等。

膜离子通道功能障碍,对于临床神经科学而言,仍然属于崭新的概念。尽管对“离子通道病”这一概念可能还存在争议,然而,鉴于近20年来有关离子通道基础理论和临床方面的进展,我和我的同事们经过大量文献的检索以及多年来临床和膜片钳研究的实践经历编写了这本《神经系统离子通道病》。书中就目前神经系统疾病中属于离子通道功能障碍的疾病,从基础理论到临床实践都进行了详细的阐述,尤其是近年来国内外同行关于离子通道病研究的最新进展都被翔实地反映在本书中。但愿本书能为广大读者提供所需的帮助,使读者从中获取关于离子通道方面有益的知识。

本书以基础与临床相结合为特色,基础部分就有关疾病离子通道的生理学、药理学和分子生物学等基础科学为读者进行了详尽的描述;而临床部分具体叙述各种神经系统离子通道病的发病机制、临床表现及治疗原则。对本书所涉及的一些疾病,如视神经脊髓炎,从病理生理学方面进行了与以往的发病机制学说完全不同的综述,同时该病的国际临床诊断标准也有所更新,并且强调了它与多发性硬化的主要鉴别特点。另外,恶性高热作为一种由麻醉剂触发的遗传性肌纤维兰尼碱(ryanodine)受体通道疾病,由于常发生在手术室,因此神经科医生很难看到此病,我们亦进行了详细的论述,以使读者更完整地掌握离子通道病。一些特发性癫痫也是如此,人们很难在神经病学教科书里读到有关它们的详尽内容,而本书都一一做了详细的描述。还有像发作性运动障碍、发作性共济失调、过度惊跳症等疾病也不常

出现在神经病学教科书中,但本书均做了详尽的叙述。而对大家都比较熟悉的疾病,如重症肌无力、偏头痛、周期性瘫痪等,本书也从离子通道病的崭新角度做了详尽的阐述。另外,影响离子通道功能的相关生物毒素可直接威胁人类生命,但同时也是离子通道基础研究中的重要工具和新药开发的母体,也在本书得到了较为全面的描述,相关章节不但为科学地利用这些毒素提供了有用的基础理论,而且也为某些毒素中毒的抢救及治疗提供了科学依据。对多发性硬化这样的疾病,虽然还没有明确它是通道病,然而,某些证据已经提示它的发病机制可能与离子通道密切相关,我们则把它列为潜在的离子通道病加以叙述。

鉴于目前该领域的迅速发展以及神经组织对于膜离子通道的绝对依赖性,为了普及膜离子通道的知识,使缺乏膜片钳常识的广大学生和临床工作者以及从事与离子通道相关研究的科技工作者了解离子通道的工作原理和疾病的病理生理学,我们编写了这本专著,目的是使广大读者了解前沿神经病学进展动态,以便更好地服务于神经科临床。

由于编者水平有限,本书难免存在一些错误,望读者指正,以便本书再版时进一步完善。

张黎明

2008年5月

目 录

序 前言

第一篇 离子通道的基础科学

- 第一章 离子通道的生理学..... (3)
- 第二章 离子通道的分子生物学 (14)
- 第三章 离子通道的药理学 (26)

第二篇 离子通道功能的研究方法

- 第四章 应用膜片钳技术测定离体细胞离子通道功能 (45)
- 第五章 离子通道电生理功能的体内研究 (71)

第三篇 通道的基因表达、分布及其与疾病和正常发育的关系

- 第六章 离子通道病基础:离子通道基因表达的可塑性..... (83)
- 第七章 离子通道功能异常与疼痛 (98)
- 第八章 离子通道的分布及基因表达与脱髓鞘疾病..... (116)

第四篇 遗传性神经肌肉离子通道病

- 第九章 氯通道与钠通道肌强直..... (135)
- 第十章 家族性周期性瘫痪..... (151)
- 第十一章 兰尼碱受体相关疾病..... (164)
- 第十二章 恶性高热..... (186)
- 第十三章 乙酰胆碱受体通道病和其他先天性肌无力综合征 (202)

第五篇 获得性神经肌肉离子通道病

- 第十四章 重症肌无力和 Lambert-Eaton 综合征 (221)
- 第十五章 自身免疫性神经性肌强直..... (237)

第六篇 中枢神经系统离子通道病

- 第十六章 视神经脊髓炎..... (247)
- 第十七章 偏头痛..... (265)
- 第十八章 癫痫..... (290)
- 第十九章 发作性共济失调..... (331)

第二十章 发作性运动障碍·····	(339)
第二十一章 过度惊跳症·····	(358)

第七篇 海洋生物毒素中毒

第二十二章 雪卡毒素中毒·····	(373)
第二十三章 河豚毒素中毒·····	(390)
第二十四章 作用靶点位于电压门控钠通道的海洋毒素·····	(400)

第八篇 神经外科疾病与离子通道

第二十五章 垂体腺瘤·····	(415)
第二十六章 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛·····	(431)

第九篇 潜在的离子通道病

第二十七章 多发性硬化·····	(447)
------------------	-------

第一篇 离子通道的基础科学

离子的跨膜转运是神经、肌肉及其他可兴奋组织具有兴奋性、产生生物电并进行信号传递的基础,实现这些功能依赖细胞膜上的跨膜蛋白——离子通道。离子通道是沟通细胞膜两侧离子的水相孔道,具有三个基本特征:首先,允许某种离子通过,并且通过的速率很高,可达 10^8 个/秒,这个速率比转换率最活跃的酶还要快几个数量级;其次,离子通道有高度的选择性,只允许特定的一种或几种离子通过,例如在膜静息状态下,神经细胞上的离子通道对 K^+ 的通透性比 Na^+ 大100倍,而兴奋时,对 Na^+ 的通透性又比 K^+ 大10~20倍;再次,通道的开放或关闭可以通过不同信号进行控制,即门控作用。在不同因素的作用下,通道可表现为三种状态:激活(activation),是指在外界因素作用下,通道允许离子顺浓度差通过,相当于通道的开放;失活(inactivation),是与关闭不同的状态,钠通道在失活状态时关闭,即使外来刺激也不能使其重新开放,这段时间相当于细胞兴奋周期中的绝对不应期;关闭(备用状态),是指通道遇到适当刺激即可开放的状态,相当于兴奋周期中通道经不应期恢复到静息电位时钠通道所处的状态。通道的激活、失活及关闭都有其特定条件,这些条件使通道蛋白质分子构象发生变化,从而表现出不同的功能状态。有些离子通道始终处于开放状态,离子可随时进出细胞,并不受外界信号的明显影响,这种通道称为非门控性通道,如在静息状态下,神经和肌肉细胞静息电位的产生,是由于细胞膜上的离子通道允许 K^+ 自由进出从而达到 K^+ 的平衡电位,此种钾通道即属于非门控性通道。大多数离子通道在静息状态下处于关闭状态,只有受到外界的电压、化学或机械信号的影响时,才被激活转变为开放状态,这些通道分别被称为电压门控性通道、化学门控性通道和机械门控性通道。

第一章 离子通道的生理学

人体内含有大量液体,总称体液。按体液所在部位,可将其分为细胞内液(intracellular fluid, ICF)和细胞外液(extracellular fluid, ECF)2部分。55%体液存在于细胞内,称为细胞内液;其余的在细胞外,称为细胞外液。细胞外液又分为血浆、组织间液、淋巴液和脑脊液等。一般把所有细胞外液看做一个整体,因为它既是细胞直接生活的液体环境,同时又是细胞与外环境进行物质交换的媒介。细胞内液也含有各种各样的亚成分,它是细胞内各种生物化学反应得以进行的场所,可以把细胞统一看做盛装体液的囊袋。把细胞内液和细胞外液分隔开的是细胞膜,也叫做细胞的质膜。质膜是磷脂双分子层,其间嵌有蛋白质分子,如离子通道、受体等。细胞外液含有大量的 Na^+ 、 Cl^- 及少量的 K^+ ;相反,在细胞内液中 Na^+ 、 Cl^- 较少,但 K^+ 的含量很高(表 1-1-1)。这种差别被质膜内存在的控制机制所维持并调整,因此质膜作为一个选择性渗透的屏障,允许一些物质通过,但不允许另一些物质通过。

表 1-1-1 哺乳类动物典型细胞内液及外液的基本成分

成分	膜内浓度(mmol/L)	膜外浓度(mmol/L)	能否通过质膜
K^+	125	5	是
Na^+	12	120	否
Cl^-	5	125	是
A^-	108	0	否
H_2O	55000	55000	是

一、平衡电位:Nernst 方程

当两种或两种以上离子顺浓度梯度移动时即产生扩散电位(图 1-1-1),细胞膜内外 K^+ 浓度差及位于其上的非门控通道对 K^+ 的选择性通透是静息电位产生的基础。离子的平衡状态是离子穿过屏障时发生净扩散的一种短暂稳态,在该情况下,只有 Na^+ 浓度和 Cl^- 浓度在两个间隔内相同时,才能达到平衡(图 1-1-1)。此时,没有浓度梯度,即化学力,支持的 Na^+ 或 Cl^- 通过膜的净扩散,化学力和电场力相等,也就没有跨膜电位的产生。在什么条件下,平衡时才能建立起稳态的电位? 图 1-1-2 所示的实验除屏障只对 Cl^- 选择性通过,而对 Na^+ 不能通过外,其他所有条件均与图 1-1-1 相同。该情况下,除了 Na^+ 通过屏障的“移动率”有效地降低为 0 外,其他与扩散电位情况类似。 Cl^- 将顺浓度梯度从间隔 1 到间隔 2,但是没有正电荷伴随它们移动,因此负电荷将快速地在间隔 2 积聚。这样,电压表将记录到跨屏障电位,侧 2 与侧 1 相比将呈负的。因为只有 Cl^- 能穿过屏障,当间隔 2 驱使 Cl^- 外流的电场力等于间隔 1 驱使 Cl^- 外流的电场力时,通过屏障的 Cl^- 净移动停止,达到平衡。一旦达到平衡,两个间隔内的 Cl^- 浓度将不发生改变,也无电位的变化。因此,一种离子穿过细

胞膜的移动取决于两个因素：该离子穿过膜的浓度梯度和跨膜电位差。

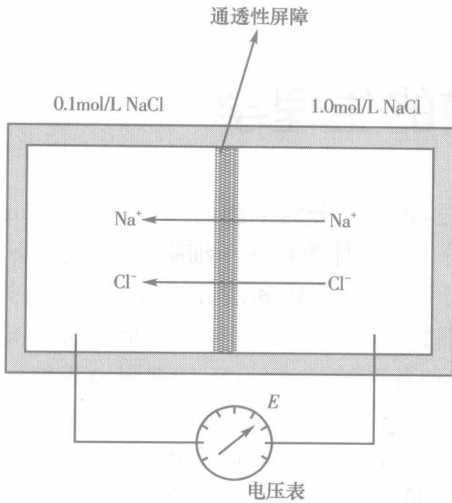


图 1-1-1 测量扩散电位的装置

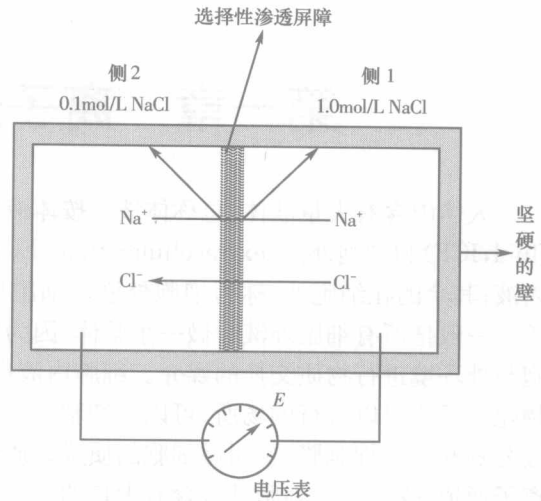


图 1-1-2 测量平衡电位的装置

在离子平衡时，其电位可通过 Nernst 方程计算：

$$E_{Cl} = (RT/ZF) \ln([Cl^-]_1/[Cl^-]_2) \quad \text{(方程 1-1-1)}$$

在此方程中， E_{Cl} 是在平衡电位时侧 1 和侧 2 之间的电压差值， R 是气体常数 ($8.31J/^\circ C$)， T 是绝对温度， Z 是离子的价数 (Cl^- 是 -1 价)， F 是法拉第常数 ($96500C$)，“ \ln ”是自然对数，而 $[Cl^-]_1$ 和 $[Cl^-]_2$ 分别表示在间隔 1 和 2 的 Cl^- 浓度。通过方程获得的电位值称为离子平衡电位或 Nernst 电位。例如在图 1-1-2 中，可渗透的离子是 Cl^- ，跨屏障电位 (E_{Cl}) 被称为氯平衡电位。如果这个屏障允许 Na^+ 通过，而不是 Cl^- ，产生的电位 (E_{Na}) 将称为钠平衡电位。Nernst 方程 1 次仅适用于 1 种离子，而且该离子必须能穿过屏障。

在生物学，通常用方程的简化形式：

$$E_{Cl} = (58mV/Z) \log([Cl^-]_1/[Cl^-]_2) \quad \text{(方程 1-1-2)}$$

该简化式来源于把自然对数转化为底数 10 的对数，评价 RT/F 在标准室温 ($20^\circ C$)，并以 mV 来表示结果。从简化的 Nernst 方程，可见 E_{Cl} 在图 1-1-2 是 $-58mV$ ，即从侧 1 到侧 2 穿过屏障时，会发生 $58mV$ 的电位变化，而侧 2 与侧 1 相比呈负相。这种状态可能因为 Cl^- 存在，而且负电荷积聚在侧 2。如果屏障可选择地渗透 Na^+ 而非 Cl^- ，则跨屏障电压即钠平衡电位 $E_{Na} = +58mV$ 。

二、钠、钾、氯的平衡电位

如果细胞膜对 Na^+ 的通透性不是 0，那么细胞在静息电位时应该有很少量的 Na^+ 进入细胞，同时钠泵会将渗入细胞内的 Na^+ 泵出。此情形的发生有两种原因：第一，每个粒子的电场力与其化学力相比要强的多，因此极少量 Na^+ 缓慢内移对细胞内部 Na^+ 浓度影响不大，甚至可忽略不计，但却能引起膜电位的较大变化。因为钠泵只对细胞内 Na^+ 浓度的较大变化产生反应，而对非常小的浓度变化（即便是伴有较大的膜电位变化）均无法察觉并作

出反应。第二,尽管 Na^+ 的渗入最终都是由钠泵泵出,但 Na^+ 被泵出的同时伴有 K^+ 的进入,因此,净阳离子的细胞内转移与 Na^+ 的渗透有关。

将 Nernst 方程应用于典型哺乳动物细胞内、外液的 Na^+ 、 K^+ 和 Cl^- 浓度计算表明,膜电位不可能使 3 种离子同时达到平衡电位。正如 Nernst 方程计算的那样, $E_{\text{K}} = E_{\text{Cl}} = -80\text{mV}$ 。如果 $[\text{Na}^+]_o = 120\text{mmol/L}$, $[\text{Na}^+]_i = 12\text{mmol/L}$, 那么 $E_{\text{Na}} = +58\text{mV}$ 。膜电位 E_m 不能同时等于 -80mV 和 $+58\text{mV}$, 实际值只能是二者之一。如果膜对 Na^+ 的通透性为 0, E_m 值将完全由 E_{K} 和 E_{Cl} 值决定, 并且等于 -80mV 。反之, 如果 Cl^- 和 K^+ 的通透性是 0, E_m 值将仅由 Na^+ 来决定, E_{Na} 值为 $+58\text{mV}$ 。由于 3 种离子的通透性均不可能为零, 因此 Na^+ 作用强时 $E_m = +58\text{mV}$, 而 K^+ 和 Cl^- 作用强时 $E_m = -80\text{mV}$ 。

对 E_m 起决定作用的两个因素: ①离子浓度决定离子的平衡电位; ②相关离子的通透性决定特定离子对 E_m 值所起的作用。

三、质膜中的离子通道

膜对特定离子的通透性可通过离子穿过膜的难易程度来判定。如果离子不能通过膜上的脂蛋白穿过膜, 那么它们必须通过水性小孔或通道穿过膜。因此, 膜对离子的通透性是由膜上的离子小孔或通道的性质来决定的, 也就是由膜本身的特性来决定的。膜对特定离子总的通透性取决于允许该离子通过的通道总数。

不是所有的通道都允许离子自由穿过。一些通道只允许阳离子通过, 而另一些只允许阴离子进出。某些阳离子通道允许 K^+ 通过但不允许 Na^+ 通过, 反之亦然。因此, 膜对不同离子具有高度选择的通透性, 主要取决于膜上每一种离子通道的数目和状态。

四、膜电位和离子通透性

真正的膜电位值取决于竞争离子的相对通透性, 图 1-1-3 表明该细胞模型对 K^+ 的通透性比 Na^+ 强, 也就是许多通道允许 K^+ 通过膜, 但仅有少量通道允许 Na^+ 通过。当仪器接通时, 人为地控制细胞的静息膜电位至 E_{K} , 即 $E_m = E_{\text{K}} = -80\text{mV}$, 当仪器关闭时 E_m 将发生什么样的变化呢?

为了回答这个问题, 必须记住一条重要的原则: 如果膜电位不等于离子的平衡电位, 那么离子将通过膜移动迫使 E_m 朝着离子平衡电位的方向进行。图 1-1-4 的例子说明了在 E_m 变化时, K^+ 是如何通过细胞膜进行移动的。在这个例子中, 当仪器接通细胞产生膜电位时, 首先发现 E_m 向 E_{K} 方向位移, 当 $E_m = E_{\text{K}}$ 时电场力驱动 K^+ 进入细胞内与化学力迫使 K^+ 移出细胞外的动能达到平衡。

在时间 = a 时, 由于细胞内负电位突然降低, 细胞的膜电位绝对值降低, 驱动 K^+ 进入细胞的电场力下降, 这种使细胞膜内电位向负值减少的方向变化称为膜的除极。随后电场力减弱, 化学力相对增强, 将出现 K^+ 向细胞外净移动。这种移动可使 E_m 返回至 E_{K} 。因为正电荷外移, 使细胞内更负。

在时间 = b 时, 突然使 E_m 比 E_{K} 更负, 即膜超极化。此时电场力较化学力更强, 将出现 K^+ 进入细胞内的净移动。这种流入使细胞内正电荷增多而引起 E_m 向 E_{K} 移动。

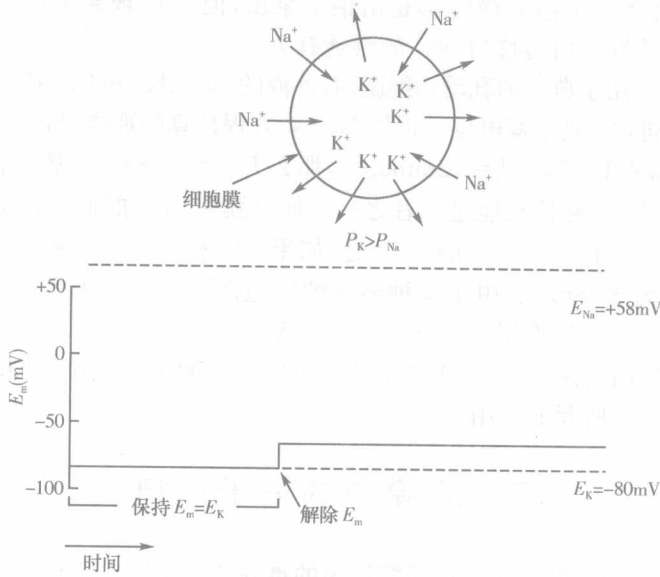


图 1-1-3 细胞膜在静息电位下 K^+ 比 Na^+ 通透性更强

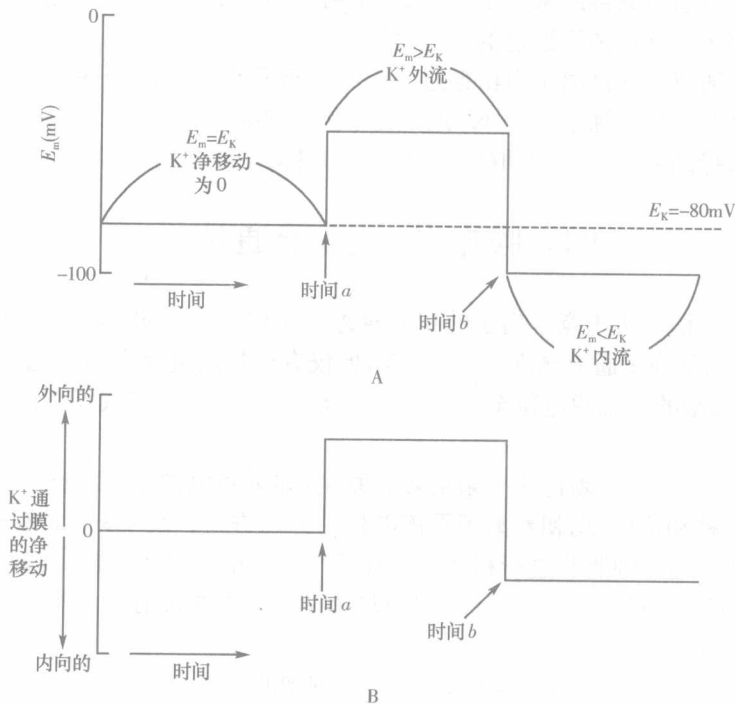


图 1-1-4 膜电位改变对 K^+ 跨膜移动的影响

在图 1-1-5 的例子中,当 Na^+ 在平衡电位为 $+58 \text{ mV}$ 时进入细胞内,则细胞内阳离子增加。当迫使 E_m 维持在 E_{K} 水平,那么 Na^+ 流入将使膜电位向正的方向移动(向 E_{Na} 移动)。然而,若 E_m 向 E_{Na} 移动,它将不再与 E_{K} 相等。结果 K^+ 将移出细胞,造成 K^+ 化学力与电场

力的失衡。于是,在 K^+ 外流驱使 E_m 向 E_K 变化和 Na^+ 内流驱使 E_m 向 E_{Na} 变化之间发生竞争。因为 K^+ 通透性比 Na^+ 强, K^+ 的快速外移可抵消 Na^+ 缓慢内移的作用。这种情况下,达到 Na^+ 进入细胞与 K^+ 离开细胞之间的平衡,使得电位接近 E_K 。

当细胞膜对 Na^+ 的通透性明显超过对 K^+ 的通透性,即 Na^+ 比 K^+ 有更多的通道时,先使 $E_m = E_K = -80mV$, 于是 E_m 表现本身的值。钠在 $E_{Na} = +58mV$ 时,则沿着它的电和浓度梯度进入细胞内。由于阳离子聚集的结果引起细胞膜除极,此时 K^+ 不能通过细胞膜外移,因此 Na^+ 内流不能与 K^+ 外流产生平衡。这样, E_m 将更加远离 E_K , 从而更加接近于 E_{Na} 稳态值。这些膜电位数值主要是由通透离子的相对通透性来决定。如果细胞膜对某种离子具有高通透性,那么该离子能迅速远离平衡电位, E_m 将更加接近于该离子的平衡电位。

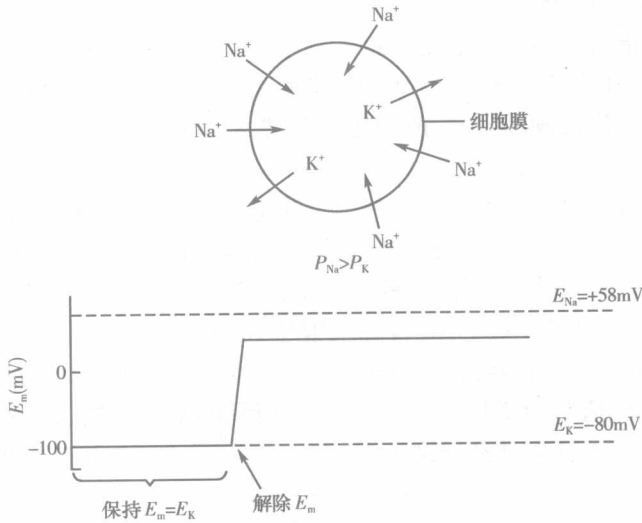


图 1-1-5 细胞膜对 Na^+ 比 K^+ 更易通透的静息膜电位

五、Goldman 方程

上文集中讨论了膜电位和相关离子通透性之间的定量关系,下面将介绍 Goldman 方程,也称为常数-电场方程,它既可以反映 E_m 与离子浓度的定量关系,也可以反映 E_m 与离子通透性之间的定量关系。如果某一细胞膜对 K^+ 、 Na^+ 和 Cl^- 均可通透,Goldman 方程可写为:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K [K^+]_o + P_{Na} [Na^+]_o + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_o} \right) \quad (\text{方程 1-1-3})$$

这个方程与 Nernst 方程相比,能同时解释所有可通透离子的作用。值得注意的是,方程右边每种离子的浓度是根据它的通透性(P)进行换算的。如果细胞膜对 K^+ 具有高通透性,方程右边的 K^+ 将起决定作用, E_m 将接近 Nernst 方程的结果。如果 P_{Na} 和 P_{Cl} 为 0,正如希望的那样惟一具有通透性的离子是 K^+ ,Goldman 方程将简化为 K^+ 的 Nernst 方程,而 E_m 将精确地等于 E_K 。

因为测量相对离子通透性比绝对通透性更容易,Goldman 方程常写成另一种形式:

$$E_m = 58mV \log \left(\frac{[K^+]_o + b[Na^+]_o + c[Cl^-]_i}{[K^+]_i + b[Na^+]_i + c[Cl^-]_o} \right) \quad (\text{方程 1-1-4})$$

在这种情况下,通透性表达的是膜对 K^+ 的相对通透性。因此, $b = P_{Na}/P_K, c = P_{Cl}/P_K$ 。在室温下对 RT/F 进行评价,将自然 \log 转换成 \log 并以 mV 表示结果。

对于大多数神经细胞, Cl^- 对静息膜电位的影响是不明显的, Goldman 方程可删掉右边的 Cl^- ,从而可以进一步简化。这时 Goldman 方程变成:

$$E_m = 58mV \log([K^+]_o + b[Na^+]_o / [K^+]_i + b[Na^+]_i) \quad (\text{方程 1-1-5})$$

方程的这种形式最常应用于神经生理学。在神经细胞中, Na^+ 与 K^+ 通透性的比率 (b) 常近似于 0.02,虽然有时它可以从一个细胞移动到另一个细胞,但是 P_K 大约比 P_{Na} 高 50 倍。根据方程 1-1-5,当细胞 $[K^+]_i = 125mmol/L, [K^+]_o = 5mmol/L, [Na^+]_i = 12mmol/L, [Na^+]_o = 120mmol/L$ 以及 $b = 0.02$,那么 E_m 将大约为 $-71mV$ 。对同一个细胞而言,如果 b 是 1.0 (即 $P_{Na} = P_K$), E_m 将是多少呢?

Goldman 方程指出所期望的定量。如果 P_K 比 P_{Na} 高 50 倍,期望 E_m 更接近于 E_K 而不是 E_{Na} 。事实上,方程 1-1-5 显示 $E_m = -71mV$,非常接近 $E_K (-80mV)$ 而不是 $E_{Na} (+58mV)$ 。 E_m 和 E_K 两者间的差值反映了 Na^+ 携带正电荷进入细胞稳定内流,并维持从 E_K 开始的除极。

在细胞外液中,通过 K^+ 浓度的改变和测定膜电位变化来检测 Goldman 方程在活细胞的应用。如果膜电位仅取决于 K^+ 通过细胞膜的分布, b 在方程 1-1-5 中为 0, E_m 将由 K^+ 的平衡电位表示。在这种情形下,用测定膜电位相对应 $\log [K^+]_o$ 。可绘制一条截距为 $58mV$ 的直线。这条直线是根据 Nernst 方程计算细胞外 K^+ 不同浓度值而得出的 E_m 绘制曲线(图 1-1-6 虚线所示)。观察一条神经纤维外部 K^+ 5 个不同浓度所绘制的曲线(图 1-1-6 实线所示),并实际测得 E_m 的值与期望从 Nernst 方程中得到的不同。这条曲线是根据方程 1-1-5 绘制的。因此,该项实验证实神经纤维膜电位真正的值是由 K^+ 和 Na^+ 共同决定的。

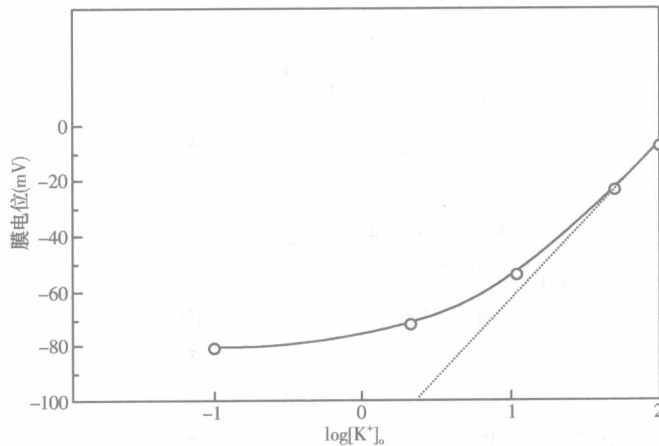


图 1-1-6 八目鳗脊髓内轴突的静息膜电位与外部 K^+ 浓度之间的关系

○表示在 5 个不同 $[K^+]_o$ 值分别测得膜电位数值;虚线表示 Nernst 方程计算出 K^+ 平衡电位;
实线表示 Goldman 方程计算出的适合八目鳗神经系统内、外部的 Na^+, K^+ 浓度

早在 1949 年, Hodgkin 和 Katz 通过实验首次证实了 Na^+ 在活体细胞静息膜电位中所起的作用。如果 P_{Cl}/P_K 可以忽略,那么方程 1-1-5 近似于方程 1-1-4 是合情合理的。如果认