

研 究 生 教 学 用 书

心血管 生理学与临床

朱妙章 袁文俊 吴博威 臧伟进 朱大年 主编

Cardiovascular Physiology: Basic Science and Clinical Relevance



高等教育出版社
Higher Education Press

研究生教学用书

心血管生理学与临床

朱妙章 袁文俊 吴博威 臧伟进 朱大年 主 编



高等教育出版社
Higher Education Press

内容简介

本书为心血管生理学专业及相关学科的研究生教材,全书分三篇,第一篇主要介绍心血管生理学的基本理论,也介绍了心血管经典理论的新内容,第二篇是心血管生理学研究前沿的专题,有新理论和新观点,极大地丰富了心血管生理学的内容,这些专题可以扩展研究生、教师和医师的思路,加深对心血管疾病发病机制和防治知识的理解,启发其科学研究的思路。第三篇是心血管生理学的实验技术和方法,考虑到研究生是本书的主要读者之一,他们是科研工作的主力军,但对心血管生理学的实验方法还不太熟悉,许多研究生苦于寻找实验技术与方法的书刊资料,尤其是近年来,众多先进的研究手段不断问世与发展,为研究心血管生理学提供了新的武器与工具。学习和掌握这些技术与方法,对选择合适的科研手段与科研设计有重要帮助。因此,本教材对拓宽硕士、博士生在心血管生理学领域中的知识有重要作用,学习心血管生理学的理论和新进展,加深对本专业理论的理解,为进一步钻研与攻读本专业打下坚实的基础。《心血管生理学与临床》既可以作为研究生教材,对从事基础医学和临床医学工作者也有较大参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

心血管生理学与临床/朱妙章等主编. —北京:高等教育出版社, 2004. 3

ISBN 7-04-013796-8

I. 心… II. 朱… III. 心血管系统-人体生理学
IV. R331.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 123544 号

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100011
总 机 010-82028899

购书热线 010-64054588
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>

经 销 新华书店北京发行所
印 刷 涿州市星河印刷厂

开 本 850×1168 1/16
印 张 44
字 数 1 340 000
插 页 1

版 次 2004 年 3 月第 1 版
印 次 2004 年 3 月第 1 次印刷
定 价 69.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

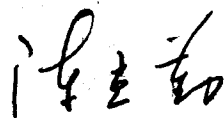
版权所有 侵权必究

序

生理学是生物学和医学科学中一门重要的分支学科，而心血管生理又是这一学科中最受重视和最活跃的研究领域之一。这不仅是因为心血管系统在调节机体正常功能活动和维持内环境稳态中的重要性，同时也是研究运动生理、特殊环境生理等应用生理学和临床心血管疾病发病机制与治疗的重要基础。

20 世纪 60 年代以来，由于科学技术的迅速发展，特别是与生理学相关的一些边缘学科的兴起，学科之间的相互渗透以及新技术的应用，生理学研究已由整体、器官、组织进入到细胞和分子水平。在心血管生理学研究中，使我们洞悉到心脏和血管在完成血液循环功能过程中其本身的微观变化，从而对心血管活动机制的了解更为深入，同时也大大丰富了心血管生理学。因此，在当前科学日新月异、知识不断更新的信息时代，对我国广大心血管科学工作者而言，一本内容丰富，与时俱进的心血管生理学教材是非常需要的。由朱妙章教授主编的《心血管生理学与临床》适时出版，正好符合了这一需求。

本书的特点是既有心血管生理学的基本理论及其新进展，又有心血管生理学中重要问题研究前沿的专论和心血管生理学的实验技术方法，内容丰富新颖。当然，心血管生理学研究生是本书的主要读者，他们有了此书，在学习和工作中可以得心应手，但同时对广大生理学和其他学科的心血管基础研究工作者，教师和临床工作者也都具有重要参考价值。应该认为这是一本内容全面、新颖实用的心血管生理学教材。我深信这本书将成为我国心血管科学工作者的良师益友，并希望它能在促进我国心血管科学的发展中发挥良好的作用，故乐为之序。



2003 年 8 月

顾问:	陈孟勤	臧益民	何瑞荣	赵荣瑞	文允镒	唐朝枢														
主审:	臧益民																			
主编:	朱妙章	袁文俊	吴博威	臧伟进	朱大年															
副主编:	裴建明	蓝庭剑	钮伟真	刘远谋	余承高	姜春玲	曾晓荣	王庭槐	高峰	周士胜										
	叶本兰	朱忠良	朱国庆	梅其炳	罗晓星	周晓东	潘真	王海昌	张玉顺	熊利泽										
	陈绍洋																			
助编:	吕顺艳	周京军																		
编委:	沈行良	黎海蒂	周祖玉	卢建	杨黄恬	严晓红	李志超	陈世民	齐永芬	刘慧荣										
	崔香丽	金学隆	郭文怡	何争	李金玲	张晓东	吕顺艳	周京军	于军	吕军										
特邀编委:	赵志青	马新亮	魏启明																	
参编单位:	第四军医大学			中国协和医科大学			北京大学医学部													
	复旦大学上海医学院			第二军医大学			山西医科大学													
	西安交通大学医学院			首都医科大学			上海第二医科大学													
	四川大学华西医学中心			第三军医大学			中国科学院上海生命科学院													
	华中科技大学同济医学院			中山大学医学院			武汉大学医学院													
	大连医科大学			南京医科大学			天津医科大学													
	四川泸州医学院			海南医学院			哈尔滨医科大学													
	厦门大学医学院			兰州医学院			美国 Jefferson 大学													
	美国 Emory 大学			美国 Maryland 大学																
编者 (按姓氏笔画排序)																				
于军	于晓江	马恒	马新亮	王庭槐	王海昌	王跃民	王琼	支建明	文允镒	卢建										
叶本兰	付兆军	毕辉	吕军	吕顺艳	朱大年	朱肖星	朱忠良	朱国庆	朱妙章	朱萧玲										
齐永芬	刘书勤	刘东霞	刘军	刘远谋	刘萍	刘慧荣	孙长生	孙纪元	孙强	孙新										
李伟杰	李红梅	李志超	李明凯	李金玲	李雪	李嘉	李寰	李霞	严晓红	吴博威										
何争	余承高	汪长华	沈行良	张玉顺	张业	张庆红	张春虹	张晓东	张晓春	张峰										
张海锋	张强	陈世民	陈迈	陈乐	陈宝莹	陈定章	陈绍洋	陈孟勤	陈莉娜	陈景藻										
范谦	林丽	林茂樟	杨黄恬	罗晓星	金学隆	金振晓	周士胜	周兆年	周京军	周祖玉										
周晓东	孟华	赵玉峰	赵正航	赵志刚	赵志青	赵荣瑞	胡玉珍	胡良俾	胡浩	钟延清										
钮伟真	姜春玲	袁文俊	袁铭	贾元红	贾国良	倪江	徐明	钱学贤	高峰	高瞻										
郭文怡	郭海涛	唐朝枢	梅其炳	崔香丽	董明清	曾晓荣	蓝庭剑	赖小刚	臧伟进	臧益民										
裴兆辉	裴建明	熊利泽	潘真	黎海蒂	魏启明															

前言

随着生命科学和医学的发展,心血管生理学与分子生物学、生物医学工程等学科的相互渗透,心血管系统中内分泌物质和离子通道不断发现,受体的克隆、相关基因的表达和基因芯片等技术的应用,对信号转导和细胞因子作用的认识不断深化,心血管生理学研究从整体、离体器官水平不断向细胞和分子水平深入。科学发展日新月异,新信息不断涌现,概念不断更新,出现了许多新理论、新观点、新技术和新方法,科学的发展使各学科之间的联系与交叉日益密切,心血管生理学出现了许多新的生长点,极大地丰富了心血管生理学。

我国何瑞荣教授首次于1987年主编了《心血管生理学》,臧益民和朱妙章教授于1993年主编了《临床心血管生理学及其进展》,在心血管基础和临床医学中起了良好作用,但内容已需更新。在近10年中,国内没有同类的研究生教材,因此,很需要出版心血管生理学的研究生教材,适当统一国内心血管生理学的教学内容,这是加强研究生教学的基本手段,有利于建设研究生培养质量的基准平台,促进全国研究生教育整体水平的提高。我们在开设20多年心血管生理学课程的基础上,组织了全国23所大学及科学院共同编写“心血管生理学与临床”,有56位专家、教授共同参与编写,还有3位在美国工作的中国学者加盟。他们在心血管生理学领域中耕耘多年,作出了杰出成就,在指导和培养博士生、硕士生方面有丰富的经验,其中有德高望重、曾担任两届中国生理学会理事长的陈孟勤教授,有973项目首席科学家唐朝枢教授,有著名生理学家臧益民和赵荣瑞教授,有造诣资深的文允镛教授、林茂樟教授,兰庭剑教授、余承高教授、吴博威教授、袁文俊教授和倪江教授等,有学术建树的卢建、朱大年、刘远谋、臧伟进、潘真、梅其炳、钮伟真、姜春铃、高峰、周士胜、罗晓星、曾晓荣、朱忠良、李志超、裴建明、叶本兰、杨黄恬、朱国庆、王海昌、郭文怡、张玉顺和何争等中青年教授、学者,他们都是科研课题的牵头人,本专业学科的带头人,从事前沿课题的研究者,是科研成果的创造者。编者们都有坚实的基础理论,丰富的实践经验,他们在阅读了大量文献后,进行精选和提炼,深入浅出地编写了本教材,每篇文章都反映了编者的辛勤劳动和丰富的医、教、研经验。同时,感谢在百忙中冒着酷暑审修本书的臧益民教授。

在组织本书的编写过程中,得到陈孟勤教授、臧益民教授、何瑞荣教授、吴博威教授、袁文俊教授、兰庭剑教授、余承高教授、钮伟真教授、曾晓荣教授、高峰教授和裴建明教授等就编写本书的内容、要求和目录提出许多宝贵意见,为保证本书的质量起到重要作用。

心血管生理学是生理学中最大和最重要的分支,国内从事心血管生理学教学与科研的队伍最为庞大,且心血管生理学与临床关系最为密切,它是心血管病医学的重要基础课,掌握心血管的生理功能和机制是学习心血管病学入门的门槛;心血管生理学的理论与技术方法的进步,都会相应地推动心血管相关学科的发展。在基础医学中,心血管生理、心血管病理生理和药理学的研究生与教师都需要有坚实的心血管生理学基础理论;在临床医学中,心血管内外科、麻醉科、老年病科、妇产科和小儿科的医师也同样需要较多的心血管生理学知识,拓宽不同学科硕士生和医师的心血管生理学基础知识,可扩展其视野,增加对心血管病发病机制的认识,可提高诊治水平和科研水平,启发科研中的思路。因此,学习和掌握心血管生理学的基本理论、进展和实验方法,为进一步钻研心血管病的防治理论打下厚实的基础,使研究生能及时了解国内外心血管生理学研究现状与前沿课题,掌握新理论、新概念、新观点和新技术,为科研选题提供依据。本书既是一本心血管生理学的硕士生教材,也是相关学科博士生选修课的教材,同时又是促进心血管学科发展的专著之一,适合于从事基础医学和临床医学工作者提高和进修之用。

考虑到多种专业和不同层次人才对心血管生理学专业知识的要求,本书编写分三篇内容,第一篇是

经典的心血管生理学的基础理论及新进展。第二篇是心血管生理学专题,在基本理论基础上,介绍心血管生理学的新进展和新观点并紧密结合临床,反映了国内外心血管生理学研究领域的前沿和热点。第三篇是心血管生理学实验技术与方法。使本教材既有理论又有技术,希望研究生能沿着新进展和新理论展开来,从中悟到科研课题的设计与研究思路。考虑到这是一本研究生教材,因此,邀请孙长生教授就“如何撰写医学科研论文”奉献给大家,为初踏科研大门的研究生撰写论文时参考。

本书内容涵盖面广,不同作者在不同题目中有些内容存在重复描述,我们已做了必要的删减和修改,但有些地方考虑到其内容的完整性,或者对同一内容从不同角度阐述,体现了不同作者的风格,在篇幅不大的情况下予以保留。因文章的作者多,虽然给作者有详细的编写要求,但各章内容的深浅、多少、难易不一,完全按规定内容与字数有一定困难,只能做到基本统一,又考虑是研究生教材,与本科生教材不同,不宜限制太多,统得过死,对同一内容也允许其有不同的看法与表达;这对研究生培养是有利的,可促进研究生努力去阅读文献,寻求正确答案。

本书的编写过程中,得到了我校研究生院的支持与指导,也得到我室裴建明主任、周士胜和高峰教授的支持,高峰教授审修了英文目录,尤其是吕顺艳和周京军两位讲师的大力支持,他们自始至终协助主编作了大量琐碎的工作,张庆红、段玉斌、于军、赵玉峰和钟延清讲师,毕辉、郭海涛、裴兆辉、马恒和孟华博士,张海锋、徐明、李嘉、陈艳明、槐勇、霍建华、杨俊和赖小刚硕士,贾元红助教,胡玉珍和王跃民高级实验师等协助了打印、校对、绘图等大量工作,在本书出版之际,向他们表示最诚挚的谢意。最后,感谢高等教育出版社领导和王莉副编审的支持,并向为本书出版付出辛勤劳动的席雁、李卫青、吴文信、史新薇、存怡等同志表示深深的敬意。

本书的出版是全体作者和同仁共同努力的结果,是集体智慧的结晶,但书中难免存在缺点和错误,恳切希望各校同事在使用过程中,多提宝贵意见,以便再版时改正,使其逐渐完善和成熟。

朱妙章

2003年8月

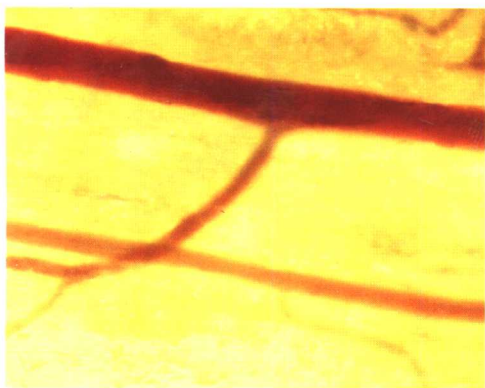
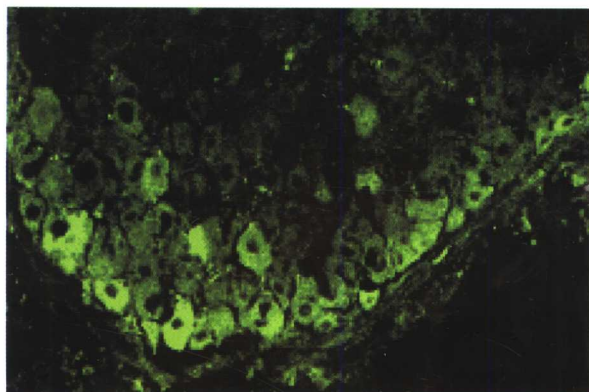


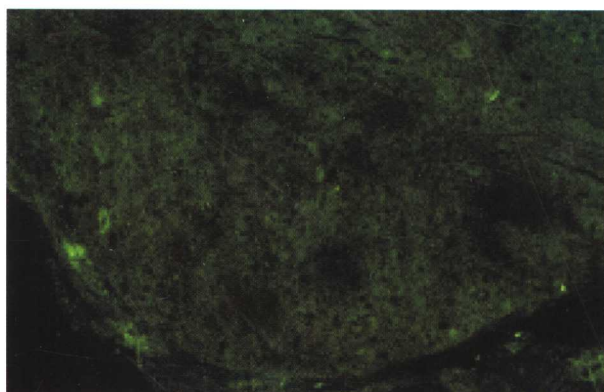
图 44-1 家兔肠系膜微循环



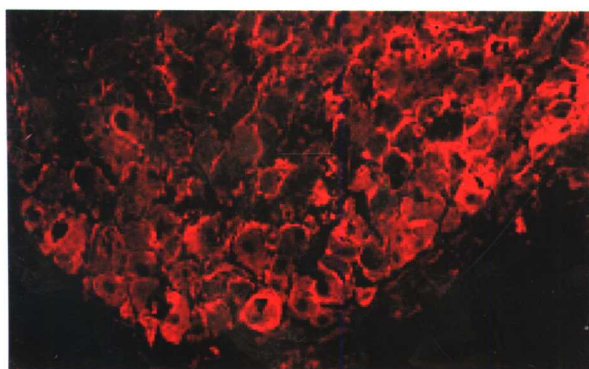
图 44-2 家兔空肠粘膜循环



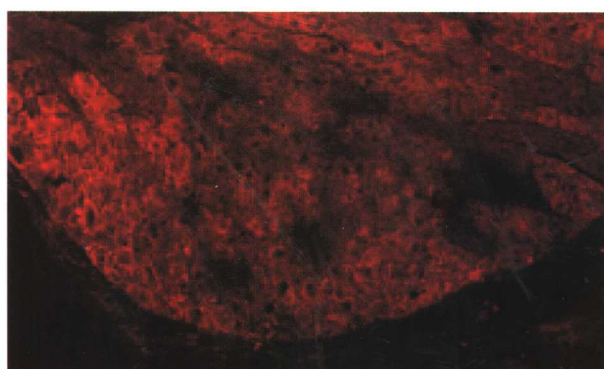
a. 酪氨酸羟化酶在神经节细胞中的分布



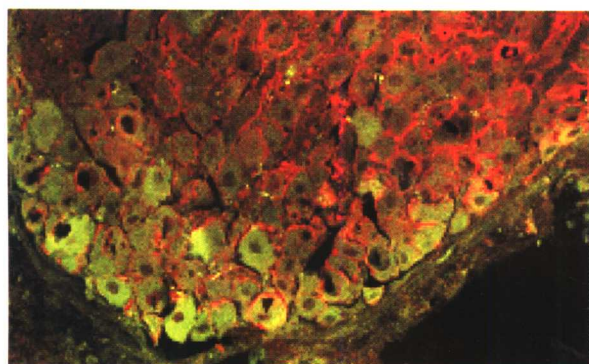
d. 6-羟基多巴胺预处理后对神经节细胞中酪氨酸羟化酶分布的影响



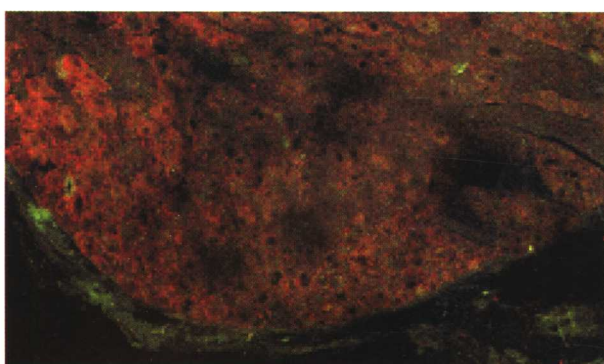
b. 组胺在神经节细胞中的分布



e. 6-羟基多巴胺预处理后对神经节细胞中组胺分布的影响



c. 酪氨酸羟化酶和组胺在同一神经节细胞中共存



f. 6-羟基多巴胺预处理后对神经节细胞中酪氨酸羟化酶和组胺在同一神经节细胞中分布的影响

图 33-3 酪氨酸羟化酶和组胺在豚鼠颈上神经节中共存分布, 以及 6-羟基多巴胺预处理后对神经节细胞中酪氨酸羟化酶和组胺分布的影响

目 录

第 1 篇 心血管生理学的基本理论及进展

第 1 章 心肌细胞膜离子通道及膜电流	3
第 2 章 心脏起搏原理及其调控	13
第 3 章 心脏的电生理学及心肌特性	20
第 4 章 心肌、血管的受体及其进展	36
第 5 章 心血管多巴胺受体的特性及其意义	46
第 6 章 心血管系统中信号转导与临床	55
第 7 章 心排出量及其调节	65
第 8 章 动脉血压的调节	73
第 9 章 血流动力学	83
第 10 章 心肌力学活动及其调控	89
第 11 章 心脏的收缩、舒张功能及其评定	99
第 12 章 心血管活动的神经调节	105
第 13 章 心血管活动的体液调节	118
第 14 章 冠状动脉循环的特点、调节及其与临床的联系	130
第 15 章 心脏的内分泌功能研究进展	138
第 16 章 血管平滑肌的功能及其调节	152
第 17 章 血管内皮的功能与调节	162
第 18 章 心脏受体的免疫学研究	169
第 19 章 心肌细胞的兴奋-收缩耦联及变力性调节	178
第 20 章 心肌代谢和心肌的能量供应	184
第 21 章 心血管的老年性改变	192

第 2 篇 心血管生理学专题

第 22 章 血管活动的个性	203
第 23 章 几种新的血管活性物质	211
第 24 章 心血管组织内肾素-血管紧张素系统	224
第 25 章 心肌细胞和血管平滑肌细胞收缩调控机制的比较	229
第 26 章 钙平衡及其机制	234
第 27 章 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 异常的电生理学效应	242
第 28 章 心肌钠/钙交换体	253
第 29 章 心肌 Na^+/H^+ 交换体	259
第 30 章 心血管系统的气体信号分子	263
第 31 章 一氧化氮——心血管系统中的信号分子	271
第 32 章 离子通道与血管张力	282
第 33 章 组胺可能是一种新的外周交感神经递质——形态与功能实验的证据	288
第 34 章 心肌缺血和缺血/再灌注心肌损伤	293
第 35 章 缺血和心力衰竭时心肌细胞的电生理变化及其特点	303

第 36 章	腺苷和乙酰胆碱对心脏作用及其机制	309
第 37 章	心肌昏晕、心肌冬眠的机制与临床	316
第 38 章	心肌缺血预适应及其机制	324
第 39 章	热休克蛋白在心血管系统中的作用	331
第 40 章	细胞粘附分子与心血管疾病	338
第 41 章	肺循环和肺动脉高压的血管机制	344
第 42 章	脑的血液循环和脑血管病的病理生理	353
第 43 章	肾血液循环的功能与血流量灌注不足时的肾脏反应	366
第 44 章	微循环	379
第 45 章	低氧对心血管功能的影响及其机制	383
第 46 章	心律失常的发生机制	392
第 47 章	M 细胞、跨室壁离散度与心律失常的关系	402
第 48 章	血管成形术再狭窄的发病机制	407
第 49 章	高血压的病理生理学基础	422
第 50 章	先天性心脏病的病理生理与介入治疗	432
第 51 章	成体干细胞在心血管系统疾病中的应用	439
第 52 章	内皮素与心血管活动	445
第 53 章	钠尿肽的研究进展	451
第 54 章	雌激素对心血管系统的保护作用及其机制	460
第 55 章	基因敲除法在研究雌激素心血管保护作用中的应用	465
第 56 章	肾上腺髓质素的作用及临床意义	469
第 57 章	降钙素基因相关肽的作用及临床意义	482
第 58 章	阿片肽及其受体对心血管的调节作用	488
第 59 章	胰岛素对缺血心肌的保护作用及机制	497
第 60 章	应激对心血管系统的影响	503
第 61 章	心脏氯离子通道	515
第 62 章	次声对心血管系统的影响	521

第 3 篇 心血管生理学实验技术与方法

第 63 章	电生理实验技术与方法	527
第 64 章	非电生理的实验技术与方法	572
第 65 章	有关心血管疾病动物模型的制作	626
医学科研论文的写作		659
关键词		667
缩略语		672
附录		672
附录 1	常用缩写词	672
附录 2	常用单位换算表	672
附录 3	常用试剂配制表	672
附录 4	常用实验动物饲养管理	672
附录 5	常用实验动物解剖图	672
附录 6	常用实验动物实验方法	672
附录 7	常用实验动物实验结果	672
附录 8	常用实验动物实验讨论	672
附录 9	常用实验动物实验结论	672
附录 10	常用实验动物实验参考文献	672
附录 11	常用实验动物实验附录	672
附录 12	常用实验动物实验附录	672
附录 13	常用实验动物实验附录	672
附录 14	常用实验动物实验附录	672
附录 15	常用实验动物实验附录	672
附录 16	常用实验动物实验附录	672
附录 17	常用实验动物实验附录	672
附录 18	常用实验动物实验附录	672
附录 19	常用实验动物实验附录	672
附录 20	常用实验动物实验附录	672

Contents

Episode 1 Basic Theory and Progress of Cardiovascular Physiology

Chapter 1	Cardiac ion channels and transmembrane currents	3
Chapter 2	Mechanism and regulation of cardiac pacemaking	13
Chapter 3	Electrophysiology and its characteristics of myocardium	20
Chapter 4	Receptors in cardiovascular system	36
Chapter 5	Dopamine receptors in cardiovascular system	46
Chapter 6	Signal transduction in cardiovascular system and its clinic implication	55
Chapter 7	Cardiac output and its regulation	65
Chapter 8	Regulation of arterial blood pressure	73
Chapter 9	Hemodynamics	83
Chapter 10	Cardiac mechanics and its regulation	89
Chapter 11	Cardiac contractile and relaxant performance and its assessment	99
Chapter 12	Nervous regulation of cardiovascular activities	105
Chapter 13	Humoral regulation of circulation	118
Chapter 14	Characteristics, regulation and clinic relationship of coronary circulation	130
Chapter 15	Advances in endocrinal function of the cardiovascular system	138
Chapter 16	The function and regulation of vascular smooth muscle	152
Chapter 17	Function of vascular endothelium and its regulation	162
Chapter 18	Immunological study of cardiac receptors	169
Chapter 19	Excitation-contraction coupling in cardiac myocytes: mechanisms and inotropic implications	178
Chapter 20	Myocardial metabolism and energy supply	184
Chapter 21	Senile changes of cardiovascular	192

Episode 2 Special Topics

Chapter 22	Individuality of activities of blood vessels	203
Chapter 23	Several new vasoactive substances	211
Chapter 24	Cardiovascular local renin-angiotensin system	224
Chapter 25	Comparison of the contractile modulation mechanism of myocardial and smooth muscle cells	229
Chapter 26	Calcium homeostasis and its underlying mechanism	234
Chapter 27	Electrophysiological effects of K^+ , Na^+ , Ca^{2+} and Mg^{2+}	242
Chapter 28	Cardiac sodium/calcium exchangers	253
Chapter 29	Cardiac sodium/hydrogen exchanger	259
Chapter 30	Gas signal molecules of cardiovascular system	263
Chapter 31	Nitric oxide: a signaling molecule in cardiovascular system	271

Chapter 32	Ion channels and vascular tone	282
Chapter 33	Histamine is a potential sympathetic neurotransmitter: Morphological and functional evidence	288
Chapter 34	Myocardial ischemia and ischemia/reperfusion injury	293
Chapter 35	Electrophysiological changes of cardiac myocytes during ischemia and heart failure	303
Chapter 36	Effects and the underlying mechanisms of adenosine and acetylcholine on heart	309
Chapter 37	Mechanisms of myocardial stunning and hibernation	316
Chapter 38	Myocardial ischemic preconditioning and its mechanism	324
Chapter 39	Heat shock proteins in cardiovascular biology and diseases	331
Chapter 40	Cell adhesion molecule and cardiovascular diseases	338
Chapter 41	Pulmonary circulation and vascular mechanisms of pulmonary hypertension	344
Chapter 42	Cerebral circulation and pathophysiology of cerebrovascular diseases	353
Chapter 43	Function of renal circulation and renal adaptive responses to underperfusion	366
Chapter 44	Microcirculation	379
Chapter 45	Effects and mechanism of hypoxia on cardiovascular function	383
Chapter 46	Mechanism of cardiac arrhythmia	392
Chapter 47	Relationship among midmyocardium cells, transventricular gradient and arrhythmia	402
Chapter 48	Mechanism of restenosis after angioplasty	407
Chapter 49	Pathophysiology of hypertension	422
Chapter 50	Pathophysiology and interventional therapy of congenital heart diseases	432
Chapter 51	Application of adult stem cell in cardiovascular diseases	439
Chapter 52	Cardiovascular biology of endothelin	445
Chapter 53	Natriuretic peptides	451
Chapter 54	Protective effect of estrogen on cardiovascular system and related mechanism	460
Chapter 55	Application of gene knockout technology in study of estrogen's cardiovascular protective effect	465
Chapter 56	A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin	469
Chapter 57	Role of calcitonin gene-related peptide and its clinical relevance	482
Chapter 58	Role of opioid peptide and opioid receptor in cardiovascular system	488
Chapter 59	Cardioprotective effect of insulin and its mechanism of action	497
Chapter 60	Effects of stress on cardiovascular system	503
Chapter 61	Cardiac chloride channel	515
Chapter 62	Effects of infrasound on heart and vessels	521
Episode 3 Experimental and Animal Model Preparation in Cardiovascular Study		
Chapter 63	Experimental methods on cardiac electrophysiological study	527
Chapter 64	Assays and general cardiovascular experiments	572
Chapter 65	Animal models preparations	626
On writing of medical papers		659
Key Words		667
Abbreviation		672

第 1 篇

心血管生理学的基本理论及进展

第1章 心肌细胞膜离子通道及膜电流

要点：本文从生物进化的角度，介绍通道蛋白的演化过程，从原祖蛋白单体一直发展到 K^+ 通道、 Ca^{2+} 通道和较晚出现的 Na^+ 通道。简要说明心脏离子通道亚单位的组成、结构域、孔道、门控及通道亚型等概念。重点说明 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 通道的特性、功能和相关的结构。对种类繁多的 K^+ 通道，虽然从进化角度分为具有 6 个跨膜片段的结构域（包括环核苷调控的 K^+ 通道）和仅具两个片段的结构域两类，但本文按动作电位过程中各类 K^+ 通道的功能不同，对心脏 K^+ 通道的描述分为外开性整流和内开性整流两类。前者包括瞬时外向钾流（ I_{to1} ）、延迟整流钾电流（ I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{Kur} ）、脂质激活的 K^+ 通道电流（ I_{KAA} ）、钙激活的复极 K^+ 通道电流（ I_{K-Ca} 和 I_{to2} ），后者内开性整流 K^+ 通道包括电压调控的内开性整流 K^+ 通道电流（ I_{K1} ）、ATP 抑制的 K^+ 通道电流（ I_{K-ATP} ）、乙酰胆碱激活的 K^+ 通道电流（ I_{K-ACh} ）。此外还对 Cl^- 通道、离子泵及转运电流的功能做了简单介绍。

一、细胞膜离子通道概述

离子通道是指细胞膜上的特殊蛋白质，含有一个水相孔道（pore）。当其开放时，有选择地允许离子经脂质双分子膜从高浓度相向低浓度相扩散。心肌细胞膜上大部分离子通道为电压依赖性，但有些通道也受各种神经递质及细胞内信使经磷酸化作用来调控。药物和疾病亦可影响通道的活动。因此了解通道的结构不仅能使我们更深入地了解通道为什么会开放或关闭，也能使我们了解在健康和疾病时，通道是如何被调控的。

离子通道虽然种类甚多，但可能都来自同一祖先的蛋白家系。原祖可能是蛋白单体，其结构域类似图 1-1。

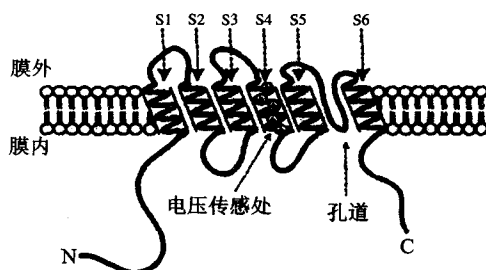


图 1-1 两种类型离子通道的结构域

Na^+ 、 Ca^{2+} 和大部分 K^+ 通道含有这样的结构域，每个结构域由 6 个跨膜的 α 螺旋片段组成

在这原始蛋白基因的复制和变异过程中形成了两大类门控通道。一类是环核苷酸门控通道（cyclic nucleotide-gated channels），包括由 cAMP 及 cGMP 激活的非电压依赖性通道及电压依赖性的 K^+ 通道。这类通道的共同特点是结构域间为非共价键的结合。另一类如 Ca^{2+} 通道，其基因在复制和变异过程中仍保持蛋白四聚体经肽链连接的结构。以后，在寒武纪初，多细胞生物迅速发展时，这种四聚体样结构便进化成 Na^+ 通道，借此而产生可迅速传布的大的动作电位，而不像 Ca^{2+} 通道那样仅产生慢反应动作电位。因此， Na^+ 通道只出现在多细胞生命体上是不足为奇的，因为多细胞生物需要机体不同部位间信息的迅速传递。通道蛋白的演化见图 1-2（Arnold M. Katz, 2001）。

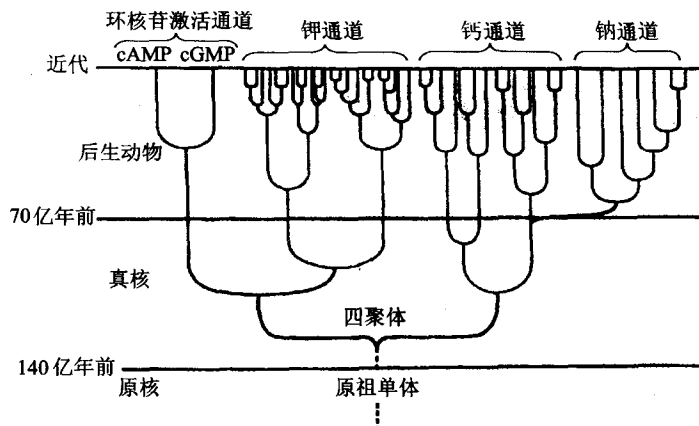


图1-2 通道蛋白的演化

在太古末或寒武纪前，原核细胞向真核细胞进化时，原祖的单体蛋白可能发展成非共价键连接的多聚体结构域，产生环核苷酸门控通道、 K^+ 通道（图左），亦可演化成四聚体结构的 Ca^{2+} 通道蛋白（图右）。后来，在前寒武纪，当复杂的原生动门类迅速发展时， Ca^{2+} 通道进化为四聚体的 Na^+ 通道。大量的 K^+ 通道亚型也与早期进化有关。 Na^+ 通道的亚型最少，表明其是最后进化的

心脏电压依赖性门控通道有数个亚单位组成，分别称之为 α_1 、 α_2 、 β 、 γ 和 δ 亚单位等。一些亚单位还含有糖基分支，突向细胞膜表面。对不同通道 α 亚单位的结构和功能目前了解较多，但对其他亚单位的功能还不很清楚。

电压依赖性离子通道是由含四聚体的 α 或 α_1 亚单位来组成。 Na^+ 通道与 Ca^{2+} 通道相似，每个亚单位由4个结构域组成，结构域间由肽链连接。大部分 K^+ 通道亦为四聚体，但其结构与 Na^+ 通道、 Ca^{2+} 通道不同，四聚体间并非由共价键连接。无论是 Ca^{2+} 通道、 Na^+ 通道或大部分 K^+ 通道的结构域都含有6个跨膜的 α 螺旋，命名为 S1~S6，有些 K^+ 通道蛋白的相对分子质量小，每个结构域只含有2个跨膜的片段（图1-3）。

对于通道亚单位，如 β 、 γ 及 δ 的功能知道不多，它们可能与通道功能的调控有关。但并非所有的离子通道均有亚单位，例如功能性的 Na^+ 通道，可能就不含亚单位，或者仅有1个或2个 β 亚单位。 Ca^{2+} 通道中 β_2 亚单位的磷酸化（PKA 激活）可促进该通道开放概率的增加。一种以往称之为 *mink* 的 K^+ 通道，曾被认为是形成小型 K^+ 通道（mini potassium）的蛋白，目前知道它是 *KvLQT1* 编码的亚基，改名为 I_{Ks} ，其一旦发生突变，就可能形成临床上的家族性长 QT 综合征（familial long-QT syndromes）（William F. Ganong, 2001）。

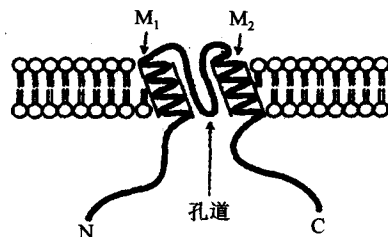
通道蛋白的结构是由基因决定的。每类通道的基因都有命名。如心肌 Na^+ 通道蛋白的分类为 α_5 ，其基因名为 *SCN5A*，位于第3对染色体短臂的第21带区（3P21）。L型 Ca^{2+} 通道在心脏属 α_{1c} ，基因名为 *CACLNIA1*，其染色体定位为 12pter-p13.2。

下面就心脏离子通道的结构和功能作分类介绍。

二、快 Na^+ 通道

心脏 Na^+ 通道蛋白有2000余个氨基酸残基组成。形成离子孔道及门控结构的 α 亚单位是由4个结构域组成，见图1-4。

连接各结构域的肽链及整个蛋白的N端和C端均位于膜的胞浆侧。每个结构域含6个跨膜 α 螺旋（S1~S6）。S5、S6段及连接二者的肽链组成水相孔道壁，而S1、S2和S3片段连接通道及细胞膜的脂

图1-3 内源性整流 K^+ 通道的结构域，仅含2个跨膜片段 M_1 和 M_2

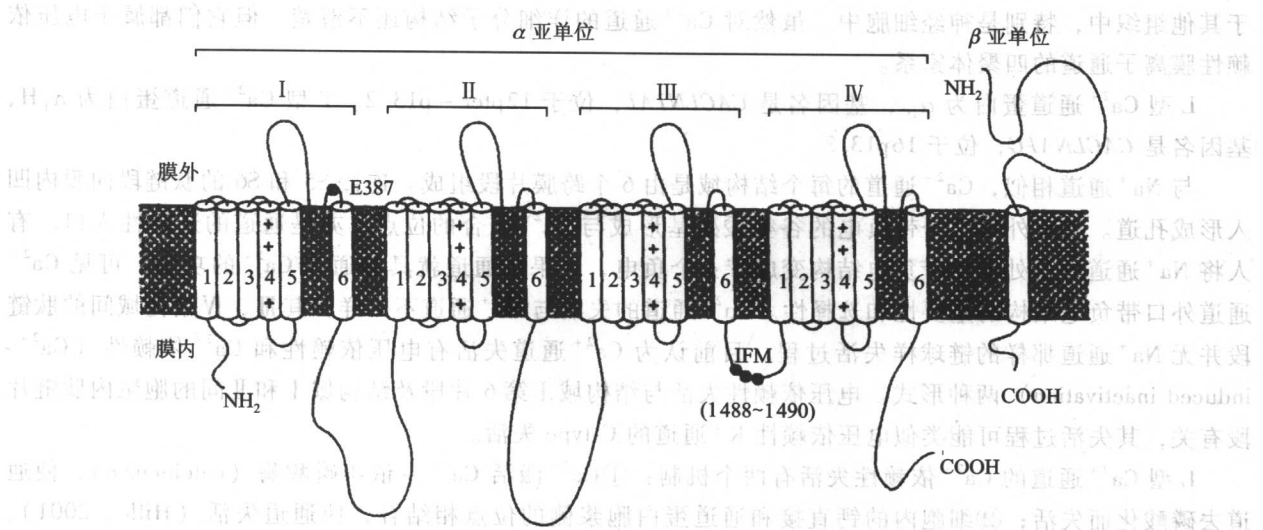


图 1-4 电位依赖性钠通道

Na^+ 通道由 α 亚单位和 β 亚单位组成。 α 亚单位含 4 个结构域 (I, II, III, IV),

每个结构域有 6 个跨膜片段。E387 是与 TTX 相结合的位点。IFM 是失活门中的相关氨基酸残基

质, S4 片段为通道的电压感受器, 又称之为 m 门, 含有带正电的精氨酸和赖氨酸残基。其在跨膜除极电位的影响下, 可使通道开放。通道的失活或关闭是由膜内称之为失活颗粒 (inactivation particles) 的肽段来完成, 它能从膜内侧阻断孔道内孔。在 Na^+ 通道, 失活颗粒相当于 h 门, 是由胞浆面的连接结构域 III 的 S6 片段和结构域 IV 的 S1 片段间的肽链环组成, 见图 1-5。失活门的结构曾被描述为链-球形式 (chain-and-ball), 即链条末端的球部在膜电位变化的影响下, 由膜内侧阻断孔道口 (Antz *et al.* 1997)。通道失活高度依赖于通道内口和失活颗粒之间的结构吻合。 Na^+ 通道的失活有快、慢两种过程, 从几毫秒到数百毫秒。快失活的过程与链球状结构

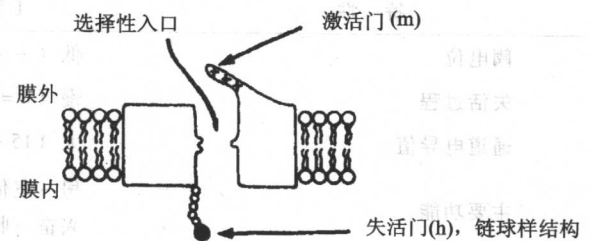


图 1-5 钠通道激活门和失活门的模式结构

有关。当人工合成的肽链段取代失活门处的链球状氨基酸序列时, 不能使通道快失活, 但 Na^+ 通道仍呈现有慢失活的过程。慢失活的过程还不清楚, 有人采用定点诱变 S5 和 S6 片段位于孔道内侧口的氨基酸, 能破坏慢失活的过程。因此推测, 慢失活是通道内口构型变化造成通道关闭而引起的。

心脏 Na^+ 通道的激活电位阈值在 $-50 \sim -65 \text{ mV}$ 之间。单通道电导值约为 $7 \sim 20 \text{ pS}$, 平均开放时间为 1 ms 左右。浦肯野细胞所含 Na^+ 通道的密度很高, 约为 $260 \text{ 个}/\mu\text{m}^2$, 因此其除极电流很大。心室肌平均最高钠电流密度为 0.125 mA/PF 。这种巨大的快速 Na^+ 内流, 是心肌快反应动作电位 0 期除极速度快、幅度高的主要原因。

Na^+ 通道的 α 亚单位有与河豚毒素 (TTX) 结合的位点, 大部分 I 类抗心律失常药物也和通道这个位置的孔部处相结合。 Na^+ 通道蛋白多肽键第 387 位为谷氨酸残基, 位于通道外口处, 带负电, 这是其和 TTX 相结合的位点 (图 1-4)。心肌细胞不如神经细胞那样对 TTX 敏感。据认为, 这与其肽键第 385 是半胱氨酸而不是神经细胞的酪氨酸有关 (Frances, 2000)。有关 Na^+ 通道的功能已在其他教科书 (生理学, 第 5 版, 人民卫生出版社, 2000) 中有详细介绍, 这里不再复述。

三、 Ca^{2+} 通道

心血管系统含有具有不同功能的 L 型和 T 型 Ca^{2+} 通道。至于 N、P、Q、R 型 Ca^{2+} 通道, 它们存在