

中文翻译版

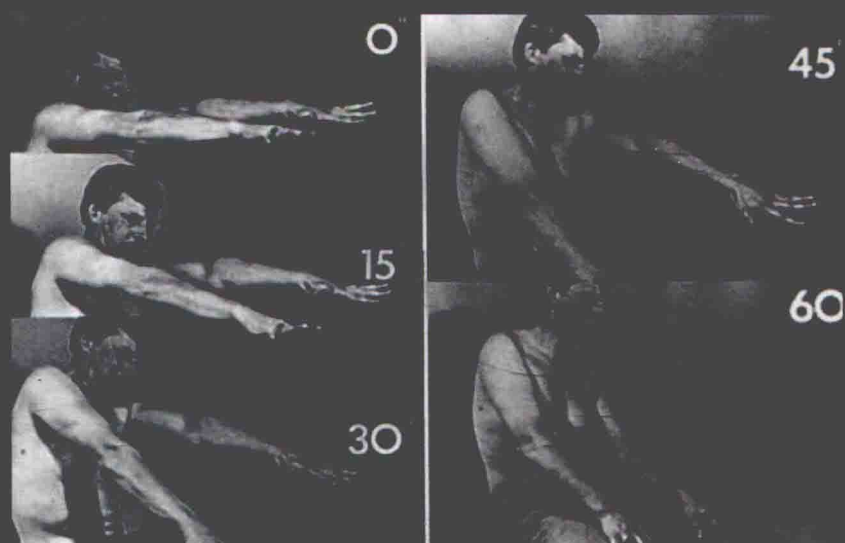
重症肌无力与相关疾病

原书第2版

Myasthenia Gravis and Related Disorders

Henry J. Kaminski 主编

张旭 主译



中文翻译版

重症肌无力与相关疾病

Myasthenia Gravis and Related Disorders

原书第2版

主	编	Henry J. Kaminski
主	译	张 旭
译	者	李 佳 温州医科大学附属第一医院
		滕银燕 温州医科大学附属第一医院
		任王芳 宁波市医疗中心李惠利医院
		徐朝伟 金华市中心医院
		杨德壕 温州医科大学附属第一医院
		叶莉萍 烟台市毓璜顶医院
		张 旭 温州医科大学附属第一医院

科学出版社

北京

图字：01-2016-4966 号

内 容 简 介

本书是 Kaminski 教授主编的 *Myasthenia Gravis and Related Disorders* 第2版,内容涵盖了重症肌无力的病因学、发病机制、流行病学、临床表现、分型及其相关诊断治疗,另外也介绍了需与重症肌无力相鉴别的疾病如 Lambert-Eaton 综合征、获得性神经性肌强直、先天性肌无力综合征等的发病机制、临床表现、诊断和治疗。

这是学习肌无力综合征非常难得的一本书籍,它为研究神经免疫学尤其是重症肌无力的学生、年轻医生及神经免疫学方向的专科医生提供了一份有关此病完整的发生、进展史,同时也为临床医师提供了强有力的临床诊治方案。

图书在版编目(CIP)数据

重症肌无力与相关疾病:原书第2版/(美)卡明斯基(Henry J. Kaminski)主编;张旭主译.—北京:科学出版社,2017.1

书名原文:Myasthenia Gravis and Related Disorders

ISBN 978-7-03-049447-4

I. 重… II. ①卡… ②张… III. 重症肌无力—诊疗 IV. R746.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第171014号

责任编辑:杨卫华 戚东桂/责任校对:赵桂芬

责任印制:肖 兴/封面设计:陈 敬

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

Translation from English language edition:
Myasthenia Gravis and Related Disorders
edited by Henry J. Kaminsky
Copyright © 2003 Springer Science+Business Media New York
Originally published by Humana Press Inc. in 2003
All Rights Reserved

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

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017年1月第一版 开本:787×1092 1/16

2017年1月第一次印刷 印张:18 1/2

字数:396 000

定价:118.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

Contributors

- MARK A. AGIUS, MD • Department of Neurology, University of California, Davis, CA
- RICHARD J. BAROHN, MD • Department of Neurology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS
- DAVID BEESON, PhD • Neurosciences Group, Weatherall Institute of Molecular Medicine, The John Racliffe and Oxford University, Oxford, UK
- MICHAEL BENATAR, MBChB, DPhil • Department of Neurology, Emory University, Atlanta, GA
- WEN-YU CHUANG, MD • Department of Pathology, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan
- BIANCA M. CONTI-FINE, MD • Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, University of Minnesota, St. Paul, MN
- ROBERT B. DAROFF, MD • Case Western Reserve University and University Hospitals of Cleveland, Cleveland, OH
- BRENDA DIETHELM-OKITA • Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, University of Minnesota, St. Paul, MN
- J. AMERICO FERNANDES FILHO, MD • Department of Neurological Sciences, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE
- JAMES M. GILCHRIST, MD • Department of Clinical Neuroscience, Brown Medical School, Providence, RI
- CHARLES M. HARPER, JR., MD • Department of Neurology, Mayo Clinic Foundation, Rochester, MN
- IAN HART, PhD, FRCP • Department of Neurological Science, Walton Centre for Neurology and Neurosurgery, Liverpool, UK
- JAMES F. HOWARD, MD • Department of Neurology, The University of North Carolina, Chapel Hill, NC
- ALFRED JARETZKI, III, MD • Department of Surgery, Columbia Presbyterian Medical Center and Columbia University, New York, NY
- HENRY J. KAMINSKI, MD • Department of Neurology & Psychiatry, Saint Louis University, St. Louis, MO
- BASHAR KATIRJI, MD, FACP • Department of Neurology, Case Western Reserve University and University Hospitals of Cleveland, Cleveland, OH
- JAN B.M. KUKS, MD • Department of Neurology, University Hospital Groningen, Groningen, The Netherlands
- JEREMIAH W. LANFORD, MD • Department of Neurology, University of Virginia, Charlottesville, VA
- VANDA A. LENNON, MD, PhD • Departments of Neurology and Immunology, Mayo Clinic Foundation, Rochester, MN
- JON M. LINDSTROM, PhD • Department of Neuroscience, Medical School of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA
- ALEXANDER MARX, MD • Institute of Pathology, University Medical Center Mannheim and University of Heidelberg, Mannheim, Germany
- MONICA MILANI • Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, University of Minnesota, St. Paul, MN

- LARRY L. MULLINS, PhD • Department of Pediatrics, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK
- NORMA OSTLIE, MS • Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, University of Minnesota, St. Paul, MN
- ROBERT H. PAUL, PhD • Department of Psychology, University of Missouri, St. Louis, MO
- LAWRENCE H. PHILLIPS, II MD • Department of Neurology, University of Virginia, Charlottesville, VA
- DAVID P. RICHMAN, MD • Department of Neurology, University of California, Davis, CA
- ROBERT L. RUFF, MD, PhD • Neurology Service, Louis Stokes Veterans Affairs Medical Center; Departments of Neurology and Neurosciences, Case Western Reserve University Cleveland, OH
- JOSHUA R. SONETT, MD • Department of Surgery, Columbia Presbyterian Medical Center and Columbia University, New York, NY
- PHILIPP STRÖBEL, MD • Institute of Pathology, University Medical Center Mannheim and University of Heidelberg, Mannheim, Germany
- JOSE I. SUAREZ, MD • Departments of Neurology and Neurosurgery, Baylor College of Medicine, Houston, TX
- ANGELA VINCENT, MB, FRCPath • Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital and Oxford University, Oxford, UK
- EROBOGHENE E. UBOGU, MD • Department of Neurology, Baylor College of Medicine, Houston, TX
- WEI WANG, MD, PhD • Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, University of Minnesota, St. Paul, MN
- GIL I. WOLFE, MD • Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX

译者前言

重症肌无力，在临床神经科医生眼中它是神经肌肉接头病变的代表；在基础免疫研究者眼中它又是打开自身免疫病机制的钥匙。我曾以高访学者的身份在荷兰马斯特利赫特研究神经免疫学，由于我的神经科临床工作背景，多次随同导师 Marc De Baets 教授赴欧洲一些其他的神经免疫研究中心授课。在与欧洲许多神经免疫学同行尤其是从事重症肌无力的研究人员交流中，得知 Henry J. Kaminski 教授编写的 *Myasthenia Gravis and Related Disorders* 常常被神经科医生所称道，并且成为必读教程，因为这本书对于提高神经科住院医师甚至许多高年资神经科主治医师对有关神经肌肉接头病的认识有较高的参考价值。

本书有两方面特色：①简明又全面：全书分基础和临床两部分，它阐述了影响神经肌肉接头功能大部分疾病的经典研究和存在的问题；②深入又浅出：基础部分用大量生理学、病理学和分子生物学的研究结果，帮助临床医生深层次地理解神经肌肉接头疾病；临床部分对神经肌肉接头疾病作相应的专题综述，使临床神经科医生有豁然轻松的似曾相识感。它使基础与临床相互渗透又协调统一。本书既是基础研究过渡到临床实践的桥梁，又是临床实践深植于基础研究的土壤，两者可谓遥相呼应。

我在译校过程中认真研读、仔细推敲，对重症肌无力及相关神经肌肉接头疾病理解有一种令人酣畅的感觉。认为本书对于各级神经科及相关学科的医生学习重症肌无力及相关神经肌肉接头疾病确实具有较高的参考价值。

最后我要感谢参加本书翻译工作的各位译者，以及本书校对中给予极大帮助的翁益云医师，他们在繁忙的临床医疗与实验研究之余，用智慧、汗水和辛勤劳动努力使本书准确表达原著内容和风格。然而译事有三难：“信、达、雅”，尽管我们尽了很大的努力，但限于水平，不免还有诸多不完美之处，敬请各位专家同道指正。

张 旭

2016年8月

原书前言

《重症肌无力与相关疾病》第2版的编写目的与第1版一致，都是为了给临床医生及研究者提供一个理解重症肌无力的途径。尽管第1版才刚刚发行（2003年），但是近几年的新进展迫切地需要一个新版本的出现。基础科学继续精炼乙酰胆碱受体结构及改善调节重症肌无力免疫异常的机制，但对于免疫异常最初的触发机制的识别似乎还很遥远。因为患者抱怨诊断延误、治疗的并发症及对治疗的低反应性，因此MG在识别和治疗方面仍然是一个具有一定挑战性的疾病。肌肉特异性激酶相关性MG已经在临床上被确诊，且其特异性致病抗体也得到了相当范围的支持。作为先天性肌无力的病因，新的基因突变已经被发现。一些新的治疗学方面的进展已经发生，这些也都将在第2版中讨论。自从第1版发行以来，依据最新的免疫抑制治疗法观点，胸腺切除术是否有益于治疗一直是一个有争议的话题，这个争议目前已经激励衍生出一个以美国国立卫生研究所（NIH）基金为基础的临床试验。保罗·罗伯特及其同事已经扩大了关于MG最具挑战性方面的原有讨论，他们影响到了病人的心理学方面。这个关于MG患者心理学方面的章节在关于MG的文章中一般会被忽略掉。《重症肌无力与相关疾病》的第2版已经补充了一些章节，重点在于讨论MG患者严格的临床评估及MG的流行病学和遗传学。

临床表现或者病理生理学方面与MG相关的是兰伯特-伊顿（Lambert-Eaton）综合征、先天性肌无力和中毒性神经肌肉接头疾病。由于在自身免疫病理学上与MG相似，且偶尔与MG共发病，因此神经性肌强直专门在一个章节中被讨论。而这些疾病逐渐在分子水平被定义。当我们想要说兰伯特-伊顿综合征时，我们不会简单地说“肌无力”。这样做是考虑到万代兰-列侬及已故的爱德华-兰伯特，他们两人比较喜欢这个术语。

关于治疗方面，第2版将继续保留作者们的“个体化”治疗观念。MG研究的一个挑战是其临床过程的罕见性、多变性，以及异质性特点，比如：胸腺瘤相关的、年龄相关的差异，以及临床表型（眼肌型、延髓型或者全身型）。因此，大型的临床研究几乎没有，且强有力的证据亦是匮乏的，而专家的意见基本是治疗推荐的核

心部分。个人观点在胸腺切除、眼肌型重症肌无力及治疗章节中都是非常明显的。

感谢所有的作者及编著者，感谢 Humana 出版社（Humana Press）让本书的出版成为了事实。同时感谢国家眼科研究所（the National Eye Institute）、国立神经疾病与卒中研究所（the National Institute of Neurological Disorders and Stroke）。美国重症肌无力基金会支持本研究，对本书也给予了很大的贡献。也感谢肌营养不良协会对于神经肌肉研究的支持。而我的患者们，给予的更多，我将无以回报，谢谢你们。

我将这本书献给一位小男孩 Adam 及他的妈妈 Linda Kusner，因为他们，才有了这一切美好的事情。

Henry J. Kaminski, MD

目 录

第 1 章 神经肌肉接头生理学和病理生理学	1
1 引言	1
2 运动神经纤维的特性	1
3 突触间隙	5
4 突触后膜的特性	7
5 神经肌肉传递的安全系数	8
第 2 章 乙酰胆碱受体的结构	13
1 引言	13
2 AChRs 的大小和形状	14
3 AChR 亚单位的结构	16
4 AChR 亚型的亚单位组成	18
5 ACh 结合位点	20
6 阳离子通道及其门控	21
7 抗原结构和主要免疫原区 (MIR)	22
8 MG 中 AChR 自身免疫反应的诱导	24
9 MG 和 EAMG 中神经肌肉接头传递被削弱的自身免疫机制	25
10 先天性肌无力综合征中 AChR 突变的影响	26
11 神经 AChR 亚型及其功能	28
12 神经 AChRs 的自身免疫性损害	29
13 人类神经 AChR 突变的影响	30
第 3 章 重症肌无力的免疫发病机制	40
1 引言	40
2 MG 和 EAMG 中的抗 AChR Ab	40
3 MG 和 EAMG 中抗 AChR Ab 的识别表位	42
4 MG 中的抗 AChR CD4 ⁺ 辅助性 T 细胞	44
5 MG 中的抗 AChR CD4 ⁺ T 细胞 TCR V β 和 V α 的应用	48
6 MG 和 EAMG 中不同 CD4 ⁺ 亚群分泌的细胞因子的作用	49
7 MG 和 EAMG 中的 CD8 ⁺ 细胞	52

8 MG 患者的胸腺	53
9 MG 的致病机制	55
第 4 章 重症肌无力的流行病学和遗传学	66
1 引言	66
2 流行病学问题和重症肌无力	66
3 候选基因	70
第 5 章 重症肌无力的临床表现和流行病学	74
1 定义和分类	74
2 临床表现	75
3 流行病学	83
第 6 章 眼肌型重症肌无力	89
1 引言	89
2 流行病学	89
3 重症肌无力眼肌受累的基础	89
4 临床表现	90
5 诊断试验	91
6 全身型重症肌无力的进展	93
7 治疗	94
第 7 章 胸腺瘤相关的副肿瘤重症肌无力	99
1 引言	99
2 MG 的胸腺病理组织学	100
3 血清阳性 MG 的致病概念	101
第 8 章 神经肌肉接头疾病的电诊断学	112
1 引言	112
2 神经肌肉传递的基本概念	112
3 神经肌肉接头疾病的电诊断学	113
4 神经肌肉接头疾病的神经肌肉缺陷调查结果	122
5 其他神经肌肉疾病的神经肌肉缺损	129
第 9 章 自身抗体检测在神经肌肉传递及相关自身免疫性疾病诊断和管理中的应用	132
1 引言	132
2 针对 NMJ 和相关分子的抗体谱	132
3 自身抗体介导的疾病中自身抗体的致病作用	133
4 自身免疫性重症肌无力的疾病表现	133
5 AChR 抗体的异质性和病理作用	134
6 胸腺瘤与自身免疫性重症肌无力	136
7 不伴有可检测胸腺瘤的晚发型重症肌无力	137

8 抗体在重症肌无力患者诊断和治疗中的作用	137
9 血清阴性重症肌无力	138
10. Lambert-Eaton 综合征和小脑性共济失调	139
11 获得性神经性肌强直	140
12 僵人综合征	142
13 结论	142
第 10 章 重症肌无力的治疗	146
1 引言	146
2 患者的教育程度及评估	147
3 治疗	148
4 特殊的临床状况	156
第 11 章 重症肌无力危象的神经重症监护	163
1 引言	163
2 病理生理学	163
3 处理	166
第 12 章 非胸腺瘤 MG 的胸腺切除术	171
1 引言	171
2 全胸腺切除术已被定义	171
3 胸腺的解剖结构	172
4 外科胸腺切除潜在的手术技巧	173
5 分析 MG 胸腺切除术时的问题	178
6 胸腺切除术的结果	179
7 胸腺切除术的适应证	182
8 胸腺切除技术的选择	183
9 再手术	184
10 胸腺切除术: 时机和技术	185
11 胸腺瘤手术	186
12 围手术期管理	186
13 医院的发病率和死亡率	187
14 研究成果	188
15 推荐	189
16 后记	189
第 13 章 Lambert-Eaton 综合征	195
1 引言	195
2 历史	195
3 发病机制	196

4	流行病学	199
5	临床表现	200
6	诊断	202
7	治疗	205
第 14 章	获得性神经性肌强直	211
1	引言	211
2	NMT 和相关综合征的临床特征	211
3	血清和脑脊液检测	213
4	NMT 患者运动轴突兴奋性的生理基础	214
5	VGKC 抗体	215
6	其他疾病中的 VGKC 抗体	217
7	NMT 的中枢神经系统异常	217
8	NMT 的治疗	219
第 15 章	先天性肌无力综合征	223
1	引言	223
2	分子遗传分类	223
3	诊断方法	224
4	突触前型先天性肌无力综合征	225
5	突触型先天性肌无力综合征	226
6	突触后型先天性肌无力综合征	227
7	乙酰胆碱受体动力学异常	228
8	影响 AChR 聚集和突触结构的基因突变	231
第 16 章	中毒性神经肌肉传递障碍性疾病	238
1	引言	238
2	神经毒性的药理学	239
3	生物神经毒素	243
4	职业神经毒素	249
第 17 章	重症肌无力对情绪、认知功能和生活质量的影响	261
1	引言	261
2	心理健康状况对疾病的影响	261
3	MG 对患者心理和社会健康的影响	263
4	重症肌无力患者的认知和心理疲劳	266
5	重症肌无力患者中支持心理健康的因素	268
6	总结	271
第 18 章	重症肌无力：分类和检测标准	274
1	引言	274

2	重症肌无力的临床分类	274
3	重症肌无力的定量评分	275
4	重症肌无力的徒手肌力测试	277
5	肌无力的肌肉评分	278
6	重症肌无力的日常生活评定	279
7	疲劳试验	280
8	MGFA 的治疗状况	280
9	MGFA 介入后状态	280

第 1 章

神经肌肉接头生理学和病理生理学

Eroboghene E. Ubogu and Robert L. Ruff

1. 引言

本章写作的目的在于增加读者对以下 5 种因素的理解：①神经肌肉接头 (neuromuscular junction, NMJ) 的结构；②乙酰胆碱囊泡从神经末梢释放的触发机制；③突触后膜上两种离子通道 (Na^+ 和乙酰胆碱受体) 对神经末梢上的化学信号转换成肌肉纤维上可传播的动作电位过程的作用；④神经肌肉传递的安全系数及神经肌肉接头的特性对此安全系数的贡献；⑤疾病通过何种机制损害神经肌肉传递的安全系数，从而导致神经肌肉传递功能的衰竭。

2 运动神经纤维的特性

骨骼肌纤维是由脊髓前角的大运动神经元支配的^[1]。每一个前角细胞产生一个单一的大的有髓运动神经纤维或者轴突。动作电位沿着运动轴突呈跳跃性传导，也就是说动作电位从一个郎飞结跳跃到另一个郎飞结，而在节间区域基本不存在任何电流。轴突通过以下两方面优化该跳跃传导：

(1) 轴突上两个郎飞结之间的区域由施万细胞产生的髓鞘绝缘层覆盖；髓鞘则通过增加有效的跨膜电阻和降低轴突及细胞外间隙的电容而减少节间区域的电流损耗^[2, 3]。

(2) 郎飞结处存在高浓度的可以产生动作电位去极化电流的 Na^+ 通道。脊椎动物的郎飞结中 Na^+ 通道的浓度约为 2000 个 / 微米^{2[2, 4]}。高浓度的 Na^+ 通道降低了产生一个动作电位的阈值^[4, 5]。除此之外，郎飞结处基本没有 K^+ 通道^[5]。由于外向的 K^+ 通道电流可以对抗 Na^+ 通道的去极化电流，因此郎飞结处 K^+ 通道的缺乏可以将这种动作电位的抑制最小化，从而使动作电位沿轴突快速地传播，速度 $> 50\text{m/s}$ 。

2.1 末梢运动神经纤维的特性

每一个运动神经纤维的远端都会再分出 20 ~ 100 个更纤细的纤维。在成熟哺乳动

物肌肉中，每一个运动神经纤维的末梢均支配一个含有神经末梢（称之为斑块形态）的单一肌纤维。然而，两栖动物、爬行动物和某些哺乳动物的肌肉（眼外肌、鼓张肌、镫骨肌、一些喉部肌肉和舌肌）^[6,7]可能含有与多突触联系的纤维，而这些神经肌肉接头处含有 en grappe 突触（每一个 en grappe 突触终板直径为 10 ~ 16 μm ，而斑块终板直径为 50 μm ）^[3, 8~10]。这种由单独的运动神经轴束支配的肌纤维称为运动单位。这种运动神经小分支长达 100 μm ，且是无髓鞘的^[3]。

无髓终端运动神经分支包含延迟整流和内向整流的 K^+ 通道及 Na^+ 通道^[5, 11]。因此，终端神经纤维动作电位的波幅和持续时间是由 K^+ 通道及 Na^+ 通道控制的。这种神经末梢内 Na^+ 通道的缺乏以及 K^+ 通道的持续存在可以防止动作电位沿着末梢神经分支反复传递。神经性肌强直，又称 Isaac 综合征，就是一种神经肌肉传递障碍性疾病，在这种病理状态下，在神经末梢上一个动作电位沿着运动神经持续下传，从而产生了重复的运动电位^[12]。很多情况下，神经性肌强直是由于机体产生了抗干扰神经末梢延迟性 K^+ 通道的自身抗体^[12]。神经性肌强直揭示了神经末梢延迟性 K^+ 通道调节神经端膜的兴奋性^[13]。

2.2 神经末梢

乙酰胆碱（ACh）储存在神经末梢的囊泡内（图 1-1 和图 1-2）^[3, 14]。含有 ACh 的囊泡在囊泡释放位点附近对齐排列，此神经末梢内的囊泡释放位点称为活性区域，囊泡和突触前膜在此相融合^[3]。释放位点位于突触后肌膜上两个二次突触皱褶顶部之间的裂隙中^[3, 15, 16]。递质的释放需要钙离子的内流，负责 ACh 释放的 Ca^{2+} 通道为 P/Q 型^[17]。然而，N-型 Ca^{2+} 通道也有可能出现在哺乳动物运动神经末梢上^[18~20]。触发 ACh 释放的 Ca^{2+} 通道呈双排平行线样排列在活性区域，每排大约 5 个 Ca^{2+} 通道，单排之间间隔 20nm，双排之间间隔 60nm^[21, 22]。

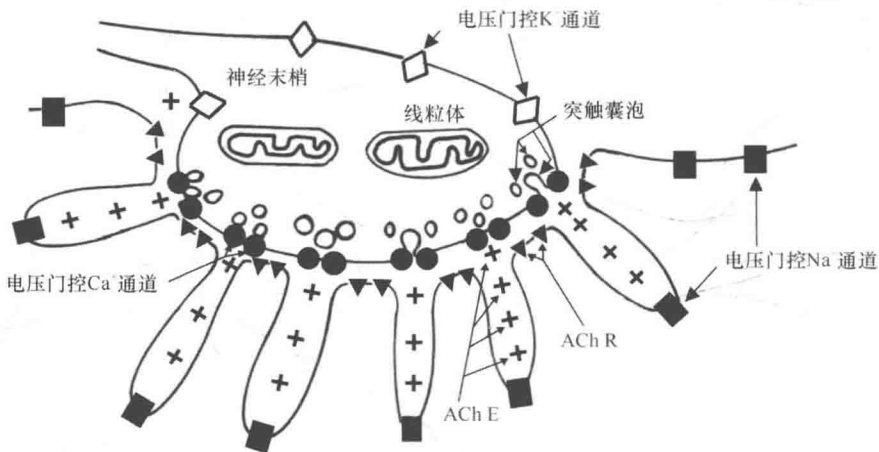


图 1-1 神经肌肉接头示意图

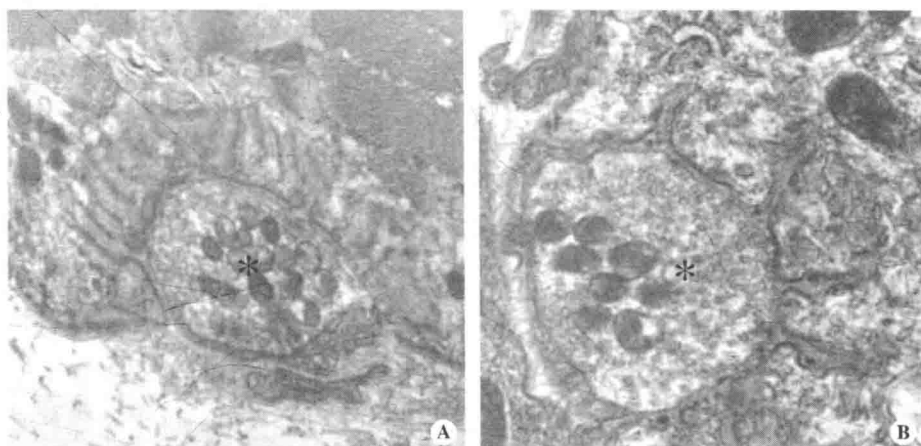


图 1-2 正常小鼠的膈肌神经肌肉接头 (A) 和实验性重症肌无力小鼠的膈肌神经肌肉接头 (B) 的电镜照片

星号标记为神经终端。注意神经末端中的小圆形结构，这是突触小泡。在 B 中，有突触褶皱的缺失，并且在突触间隙中，我们可以发现一些球状物，这可能是脱落的接头处褶皱（由 Dr. Henry Kaminski 惠赠）

2.2.1 Ca^{2+} 通道在递质释放中的作用

活性区域的高浓度 Ca^{2+} 通道可以使发生囊泡融合的神末梢区 Ca^{2+} 浓度快速上升到 $100 \sim 1000 \mu\text{M}$ ^[15, 16]。一次正常的神经末梢的动作电位不能完全激活神经末梢的 Ca^{2+} 通道，因为 Ca^{2+} 通道的完全激活需要动作电位持续时间 $> 1.3 \text{ms}$ ^[19]，而一个正常的动作电位的持续时间 $< 1 \text{ms}$ 。但是可以通过四乙基铵 (TEA) 或二氨基吡啶 (3, 4-DAP) 阻滞延迟性 K^+ 通道，从而延长 Ca^{2+} 通道动作电位的持续时间及增加 ACh 的释放^[19, 23, 24]。在 Lambert-Eaton 综合征 (LES) 中，由于产生了针对神经末梢 Ca^{2+} 通道的自身抗体，从而降低了 Ca^{2+} 的复原，导致疾病的发生^[25~31]。3, 4-DAP 通过增加 Ca^{2+} 通道的激活时间而改善 LES 中神经肌肉的传递，导致 Ca^{2+} 的内流增加，这可以部分地代偿 Ca^{2+} 通道的缺乏^[32]。

突触囊泡与突触前神经末梢膜的接近可以通过静电引力将其面对面地分开，因为神经末梢膜和囊泡膜有相似的表面极性。 Ca^{2+} 可能与膜表面结合，中和膜表面的负电荷，因此去除了膜融合的抑制^[33]。 Ca^{2+} 也可能打开 Ca^{2+} 活化的阳离子通道，并且阳离子的内流也可能降低囊泡膜和神经末梢膜表面的负电荷^[34]。 Ca^{2+} 还可以触发大分子的构象变化，使得囊泡从骨架上分离，由此积极触发膜融合^[35]。 Ca^{2+} 内流还可以触发包括突触在内的蛋白质的磷酸化^[36, 37]。另外， Ca^{2+} 还起到修饰 synexin 及 SNAP 家族膜蛋白的作用^[38]。

2.2.2 突触囊泡的融合

囊泡的融合是一个复杂的过程，涉及囊泡及神经末梢质膜上多种蛋白质的构象变化。尽管诱发囊泡内容物释放的精确序列还未被完全阐明，但是，在过去十年，涉及这个过程的一些分子机制已经被弄清楚，并且诱发囊泡释放的事件也正在被继续探讨、定义^[39~41]。目前已有的概念提示：在融合前，囊泡需要先经历一个被称为“对接/靠边”的过程，这个过程可以将囊泡带到神经末梢端膜附近；然后，囊泡再经历一个启动过程，

使其具有感应 Ca^{2+} 信号的能力。

在对接之前, syntaxin-1 与 munc18-1 结合, synaptobrevin 与一种突触囊泡蛋白即 synaptophysin 结合。这些蛋白的相互作用抑制了对接复合物的形成。在对接过程中, munc18-1 从 syntaxin-1 上分离, synaptophysin 从 synaptobrevin 上分离, 这些变化使得突触核心复合物形成。其中, syntaxin-1 和突触囊泡相关蛋白 25 或 sNAP 25 在质膜上, 而 synaptobrevin 在囊泡膜上。这三种蛋白质被认为形成对接复合物, 它们是 SNARE 蛋白, 其特点是具有由 70 个氨基酸残基组成的 SNARE 模体^[10]。N-乙基马来酰亚胺敏感因子 (NSF) 和 α -可溶性 NSF 黏着蛋白结合后与对接蛋白共同形成一个融合复合物。NSF 是一种 ATP 酶, 可以交联多个核心复合物形成一个网络, ATP 的水解可以导致囊泡与突触前膜的半融合。ATP 的水解似乎发生在 Ca^{2+} 内流之前。位于突触囊泡膜上的 synaptotagmin 可能作为 Ca^{2+} 的传感器而起作用。虽然 Ca^{2+} 与 synaptotagmin 的结合能力比较弱, 但是 synaptotagmin 与磷脂膜一旦相结合, 就会显著增加 Ca^{2+} 的这种结合能力^[10]。

关于突触如何触发突触囊泡内容物迅速排出目前仍不清楚。突触的细胞质包括两个与 Ca^{2+} 高同源性的区域以及一个蛋白激酶的磷脂结合区域。synaptotagmin 可能结合于膜磷脂和 syntaxin。 Ca^{2+} 与 synaptotagmin 的结合可以改变突触与膜脂的交联作用及 syntaxin 的转化, 使膜可以充分融合。同时, Ca^{2+} 与膜表面相结合也中和了膜表面的负电荷, 从而去除了一个抑制膜融合的因素^[33]。胞吐作用是很低效的, 平均每 3 ~ 10 个 Ca^{2+} 脉冲才出现一次胞吐, 而这只是众多待释放的融合囊泡之一。

囊泡内容物释放到突触间隙后, 突触囊泡膜通过 3 个过程再循环利用^[42, 43]。其中之一涉及突触囊泡膜与细胞膜的完全融合, 随后通过网格蛋白依赖机制回收膜元件。在囊泡再摄取之后, 网格蛋白小泡褪去“外衣”, 然后转移到神经末梢的内部。突触囊泡膜与内涵体及新的内涵体囊泡芽融合。新的囊泡通过主动转运积累新的 ACh 和其他物质, 然后通过扩散或者一个细胞骨架运输过程转运到活跃区。多个突触囊泡相关蛋白均是肉毒杆菌毒素蛋白水解裂解的目标。

突触囊泡膜的再回收也可以通过更快速的方法进行。“kiss-and-run”机制涉及融合的囊泡膜的内吞, 囊泡独立于内涵体而被回收。“kiss-and-stay”机制涉及一个融合孔的短暂开放和关闭, 以及邻近活性区域的再回收。这些快速回收机制在中枢神经系统高度活跃的神经末梢中被研究过, 结果显示可能还不如在大多数神经肌肉接头中突出。眼运动神经元的神经电活动是高效率的, “kiss-and-run”机制可能对该接头的功能发挥着尤其重要的作用^[10]。

存在于神经末梢的丰富的线粒体除了产生促进突触释放、递质合成、离子转运、ACh 加载到突触小泡的能量外, 在缓冲细胞内 Ca^{2+} 方面也起到非常重要的作用^[10, 40, 44]。在动作电位反复放电过程中, 细胞质 Ca^{2+} 浓度会有一快速升高, 随后是一相对缓慢升高。在刺激的整个持续时间内, 阻断线粒体 Ca^{2+} 摄取可以导致细胞内 Ca^{2+} 浓度迅速增加^[45~47]。强直后的易化, 即高频刺激后突触传递的增强, 是由持续数分钟的缓慢的 Ca^{2+} 释放介导的^[48]。