

抗心律失常

临床药理学

林曙光 编著

陈灏珠 审

KANG XIN LU SHI CHANG
LIN CHUANG YAO LI XUE

东高等教育出版社

抗心律失常临床药理学

Part 2 / 100

抗心律失常临床药理学

林曙光 编著

陈灏珠 审

广东高等教育出版社

抗心律失常临床药理学

林曙光 编著

广东高等教育出版社出版

广东省新华书店经销

广东南海系列印刷公司印刷

787×1092毫米16开本 15.62印张 320千字

1989年8月第1版 1989年8月第1次印刷

印数1—2,500册

ISBN 7—5361—0300—X/R·23 定价: 3.50元



序

心律失常是极为常见的临床综合病症，它常发生于患心脏病的病人，也见于患其他系统疾病的病人，甚至还见于无任何器质性疾病的健康者，可以说，任何人一生中几乎没有不发生心律失常的。因此，它不但是心脏科医师天天要处理的病症，也是内科、儿科、外科、妇产科以及其他各科医师常要遇到并需解决的问题。

心律失常本身是一项病理生理的诊断。古代我国医学家通过切脉而近代西方医学家则通过听诊来作出诊断。自本世纪初发明了心电图机后，心律失常的诊断取得了划时代的进步，心电图检查成为临床诊断心律失常的最可靠方法。近30多年来随着心脏病学的发展，对心律失常的研究又有长足的进步。通过对心脏解剖学和生理学的研究来阐明心律失常的发病机理，特别是在细胞水平和分子水平上进行的心肌细胞电生理研究取得了许多成果，为治疗心律失常提供了基础理论根据。遥测心电图、动态心电图、食管内心电图、心腔内心电图、房室束电图、窦房结电图等测定在临床上的应用，使心律失常的诊断水平得到进一步提高。以几个导联的体表心电图和几种心腔内心电图同步记录，配合程序起搏刺激诱发或终止心律失常的心脏电生理检查，不但使心律失常的诊断水平再上一层楼，还有助于了解其发生和消除机理，从而提供可选择的最有效的治疗措施。在治疗方面也从传统的药物治疗和机械刺激迷走神经疗法发展到电复律、电起搏、电消融、冷冻消融、激光消融等一些物理因子疗法以及外科手术治疗。即从对症治疗发展到针对病因或发病机理的治疗。

虽然治疗心律失常的方法已经多样化，但使用药物仍然是治疗心律失常中最方便和最常用的方法。近年来抗心律失常药物的研究也迅速发展，与传统药物结构近似或完全不同的新药不断推出，并且趋向根据它们对心肌细胞不同的电生理作用而不是传统的药理作用而重新进行分类；参考它们在心脏电生理检查中是否能防止特定的心律失常发作而选择应用；依照它们的药物动力学和药效学特点来制定用药方案。总之从过去按经验用药发展到更合理的科学用药，从而使疗效大大提高。

广东高等教育出版社出版，广东省心血管病研究所林曙光副研究员编写的《抗心律失常临床药理学》一书，是作者多年来累积的经验，结合当代国内外文献资料，对抗心律失常药物的临床药理进行广泛而深入介绍的新作。书中阐述了心脏的基础电生理学、心律失常的电生理学发病机制、抗心律失常药物的作用原理和分类、较常用的抗心律失常药物、抗心律失常治疗中常遇到的一些问题等五个方面的内容。取材新颖，内容丰富，阐述由浅入深、从基础到临床，注意介绍心律失常的诊断和药物治疗方面新概念和新思维，对各种药物的临床药物动力学和临床药效学尤多讨论。这些特点与一般药理学教科书有所不同，能引导读者从经验用药转到更为合理的科学用药轨道上来，期望取得更好的疗效。

遵出版社和作者之囑校閱全書，深感值得向心臟科、內科和兒科醫師推薦，特為作序。

陳灝珠 1988年8月22日于
上海醫科大學附屬中山醫院
上海市心血管病研究所

等

目 录

第一章 正常心脏电生理学	(1)
前言.....	(1)
第一节 解剖学基础.....	(2)
第二节 静息膜电位的形成.....	(3)
第三节 动作电位的形成.....	(4)
第四节 自律性产生机制.....	(7)
第五节 心肌细胞离子通道及其离子流研究现状.....	(10)
第六节 心肌细胞电生理特性.....	(14)
一、心肌细胞的兴奋性.....	(14)
二、心肌细胞的自律性.....	(16)
三、心肌细胞的传导性.....	(17)
第七节 离子和植物神经对心肌电生理特性的影响.....	(20)
一、钾离子.....	(20)
二、钙离子.....	(21)
三、钠离子.....	(21)
四、迷走神经.....	(22)
五、交感神经.....	(22)
第二章 心律失常的电生理学机制	(24)
第一节 冲动形成异常.....	(24)
一、自律性异常.....	(24)
1、正常自律机制改变.....	(24)
2、异常自律机制形成.....	(26)
二、触发活动.....	(27)
1、早期后除极.....	(27)
2、迟发后除极.....	(29)
第二节 冲动传导异常——折返机制.....	(32)
第三节 并行心律.....	(37)
第四节 心肌缺血对心肌电生理的影响.....	(38)
一、急性缺血期.....	(38)
二、慢性缺血期.....	(41)
第三章 抗心律失常药物的作用原理及分类	(42)
第一节 抗心律失常药物的作用原理.....	(42)

一、历史发展	(42)
二、选择性抑制及受体调节学说	(43)
三、小 结	(45)
第二节 抗心律失常药物分类及其特点	(45)
一、各种分类法简介	(45)
1、临床应用分类法	(45)
2、膜反应性效应分类法	(46)
3、选择性抑制分类法	(47)
4、Vaughan Williams氏分类法	(48)
二、Vaughan Williams分类中各类药物作用特点	(50)
1、膜稳定剂	(50)
2、 β 阻滞剂	(53)
3、复极抑制剂	(62)
4、钙拮抗剂	(63)
第四章 常用抗心律失常药物介绍	(67)
一、奎尼丁	(67)
二、普鲁卡因胺	(74)
三、丙吡胺	(80)
四、吡哌醇	(84)
五、阿吗灵 (附: 丙阿吗灵)	(87)
六、常咯啉	(90)
七、利多卡因	(91)
八、美西律	(97)
九、妥卡胺	(102)
十、苯妥英	(104)
十一、乙吗噻啉	(110)
十二、茚丙胺	(112)
十三、氟卡胺	(115)
十四、英卡胺	(118)
十五、氯卡胺	(122)
十六、普罗帕酮	(125)
十七、环苯唑啉	(128)
十八、普奈洛尔	(131)
十九、纳多洛尔	(138)
二十、噻吗洛尔	(140)
二十一、美托洛尔	(141)
二十二、阿替洛尔	(143)

三十三、醋丁洛尔	(144)
三十四、吲哚洛尔	(146)
三十五、氧烯洛尔	(147)
三十六、丙烯洛尔	(148)
三十七、艾司洛尔(附: 氟拉洛尔)	(149)
三十八、胺碘酮	(151)
三十九、溴苄胺	(157)
四十、索他洛尔	(162)
四十一、维拉帕米	(164)
三十二、地尔硫草	(170)
三十三、苄丙洛	(172)
三十四、地高辛(附洋地黄毒甙、西地兰、毒毛旋花子甙K)	(175)
三十五、钾制剂	(184)
三十六、镁制剂	(190)
第五章 心律失常治疗学中的某些特殊问题	(197)
第一节 抗心律失常药物的致心律失常作用	(197)
一、药物致心律失常的发生率	(197)
二、药物致心律失常的类型及诊断	(198)
三、药物致心律失常的机制	(200)
1、冲动传导异常	(200)
2、冲动形成异常	(201)
四、致心律失常的发生原因和诱因	(201)
1、药物剂量与血浆药物浓度过高	(201)
2、特异质反应	(202)
3、电解质紊乱	(202)
4、植物神经系统活动影响	(202)
5、血流动力学影响	(203)
五、药物致心律失常的处理	(203)
第二节 充血性心力衰竭与心律失常	(204)
一、心力衰竭中心律失常的发生率及对预后的影响	(205)
二、心力衰竭中心律失常的产生机制	(205)
1、机械因素	(205)
2、缺血	(206)
3、室壁运动异常	(206)
4、疤痕组织	(206)
5、电解质紊乱	(206)
6、儿茶酚胺及肾素水平升高	(207)

7、药物的毒副反应	(207)
三、心力衰竭时抗心律失常药物的药理学效应	(207)
1、药物动力学改变特点	(207)
2、血流动力学效应	(208)
3、致心律失常作用	(209)
四、充血性心力衰竭时心律失常临床治疗现状	(210)
第三节 未发现器质性心脏病心律失常处理	(211)
一、发病情况及其类型	(212)
二、发病机制	(213)
三、诊断和鉴别	(213)
四、预后和治疗	(214)
五、小结	(214)
第四节 抗心律失常药物的相互作用及联合用药	(215)
一、药动学相互作用	(215)
1、地高辛	(215)
2、膜稳定剂	(216)
3、 β 阻滞剂	(216)
4、胺碘酮	(217)
5、钙拮抗剂	(217)
二、药效学相互作用	(217)
1、膜稳定剂	(217)
2、 β 阻滞剂	(218)
3、复极抑制剂	(218)
4、钙拮抗剂	(218)
三、联合用药选择	(219)
1、室上性心律失常的治疗	(219)
2、室性心律失常的治疗	(219)
四、小结	(221)
第五节 临床常见心律失常处理原则	(221)
一、窦房结功能不全	(221)
二、房性心律失常	(222)
三、房室结性心律失常及室上性心动过速	(224)
四、预激综合症	(225)
五、室性心律失常	(226)
1、室性早搏	(227)
2、室性心动过速	(228)
(1) 持续性室性心动过速	(228)

(2) 非持续性室性心动过速	(228)
(8) 尖端扭转性室性心动过速	(229)
3、心室纤颤及扑动	(229)
附录	
一、抗心律失常药名索引 (中文)	(231)
二、抗心律失常药名索引 (英文)	(233)
三、参考文献	(237)
后记	(240)

第一章 正常心脏电生理学

前 言

心脏是一个由心肌组织构成并有瓣膜结构的空腔器官，是血液循环的动力装置。它最主要的生理作用，就是保证血液在全身进行循环流动。为了实现心脏的泵血功能，它必须不断地按顺序地协调地作收缩舒张交替进行的活动。心脏的收缩是由于它有一些自动产生节律性兴奋的细胞和组织，发动了初始兴奋，然后这个兴奋立即沿着特殊传导系统和心房心室心肌细胞之间迅速传播，引起心脏所有心肌细胞按一定时间次序发生兴奋和收缩。可以看出，心脏的每一次泵血活动，是心脏一次自动兴奋、兴奋传导并引起所有心肌细胞收缩这一连串相互联系的结果，这一兴奋——传导——收缩过程周而复始的连续进行，保证了血液得以在全身不断循环。

上述这一过程涉及到心脏的二个主要生理作用，一是心肌力学，即血流动力学。另一个是心肌的生物电现象，即心肌电生理学。本章主要讨论后者，为进一步阐明心律失常的机制及其治疗学和药理学打下基础。

关于细胞电现象的产生机制，可追溯到1902年Bernstein提出的膜学说，他用细胞表面膜两侧带电离子的分布和运动来说明生物电现象，为理解生物电产生机制开创了正确的途径。但在当时和以后的一段时期，人们还不能直接测量单一细胞的电变化，因此膜学说长期未能得到实验证实。直到本世纪四十年代，Hodgkin等开始利用枪乌贼的巨大神经轴突进行了一系列有意义的实验，不仅对经典膜学说关于静息电位产生机制的假说予以证实，而且对动作电位的产生提出了新的解释和论证。可以认为，目前关于静息电位和动作电位产生的最一般原理已得到阐明，即细胞各种生物电现象的表现，主要是由于某些带电离子在细胞膜两侧的不均衡分布，以及膜在不同情况下对这些离子的通透性发生改变所造成。与神经组织及骨骼肌相比较，心肌细胞的生物电现象变化在波形上和形成机制上要复杂得多。生物电活动复杂性，是心肌兴奋性和传导性具有明显特征的基础。不但如此，就心脏本身而言，上述不同类型的心肌细胞的跨膜电位(transmembrane potential)变化，不仅幅度和持续时间各不相同，而且波形和形成的离子基础也有一定的差别。各类心肌细胞电活动的不一致性，以及各自不同的特征，是它们所起作用不同的原因之一，也是心脏兴奋的产生以及兴奋向整个心脏传播过程中表现出特殊规律的原因。

第一节 解剖学基础

组成心肌的细胞并非只有一种类型，它们在组织学、电生理学及功能上各有特点，根据这些特点，大致可将其分为二类。一类为工作细胞，即普通心肌细胞，包括心房肌及心室肌。它们含有丰富的肌原纤维，主要起机械收缩作用。在正常情况下，工作细胞并不能自动地产生节律，故又称为非自律细胞。但它具有兴奋性及传导性。另一类为自律细胞，指的是一类特殊分化的心肌细胞，包括P细胞和浦肯野细胞（purkinje cells）等，它们具有自动产生节律的能力，也具有兴奋性和传导性。但是它们含肌原纤维甚少或完全缺如，故收缩功能已基本丧失。这些特殊分化的细胞同时组成了特殊的传导系统，整个系统包括窦房结、心房传导束、房室交界区（简称房室结）、房室束（His bundle）和浦氏纤维。

窦房结是Keith和Flack于1907年发现，位于右心房和上腔静脉连接处，主要含有P细胞和过渡细胞。P细胞是自律细胞，位于窦房结中心部分；过渡细胞位于周边部分，不具有自律性，其作用是将P细胞自动产生的兴奋向外传播到心房肌和心房传导束。它接受交感神经及副交感神经支配，副交感神经占优势。供应窦房结的动脉在人群中占55%来源于右冠状动脉，45%来源于左冠状动脉。

心房传导束是James于1963年提出，但至今仍未能得到组织学上的证实。尽管如此，细胞电生理学和外科手术的研究及其对钾离子敏感性的差异均证实它的存在。心房传导束分为结间束和房间束。结间束是连接窦房结和房室交界区的特殊心肌纤维构成的细束，共有三条，称前结间束（Bachmann氏束）、中结间束（Wenckebach氏束）和后结间束（Thorel氏束）。前结间束分出另一个分，连到左心房，称房间束。据认为心房传导束含有浦肯野细胞，具有较低的自律性，但传导性较高。但晚近亦有不少学者认为它们只含有普通心房细胞，而这种细胞同时起着工作细胞和特殊细胞的作用。结间束的作用是将窦房结的兴奋传播到房室交界区，房间束则将兴奋由右心房传到左心房。

房室交界区简称房室结，是1906年日本学者田原氏首先发现，它是心房和心室之间的特殊传导组织，是心房兴奋传入心室的通道。85~90%人的房室结血管来源于右冠状动脉，其余者可能来源于左旋支。其神经支配亦以副交感神经为主。房室交界区主要包括以下三部分：

房结区——位于心房和结区之间，主要由过渡细胞组成，具有传导性和自律性。

结区——相当于光学显微镜所见的房室结，由结区细胞组成，具有传导性。是否有自律性目前有争论。

结希区——位于结区和希氏束之间，主要由浦肯野细胞组成，具有传导性和自律性。

房室束（又称希氏束）及其分支，房室束为1893年His首先发现，它行走于室间隔内，在室间隔膜部开始分为左右两支，右束支较细，沿途分支广，分布于右心室；左束支呈带状，分支多，一般分为前（上）及后（下）两支，部分人尚可分出中隔支，但亦有人呈网状多支分出，分布于左心室。房室束主要含浦肯野细胞。

浦氏纤维网是左右束支的最后分支，由于分支很多，形成网状，密布于左右心室的心内膜下，并垂直向外膜伸延，再与普通心室肌细胞相连接。房室束及其末梢浦氏纤维网的作用

用,是将心房传来的兴奋迅速传播到整个心室,房室束及浦氏纤维简称希浦系统,整个希浦系统均由浦肯野细胞构成。

第二节 静息膜电位的形成

静息膜电位(resting membrane potential)又称静息电位,它是指细胞在安静时所呈现的细胞外正内负的电位差状态,这种状态又被称为细胞处于极化状态(polarization)。它的形成主要是由于细胞内高 K^+ 和静息时膜主要对 K^+ 有通透性这一点造成的。正如Bernstein所指出,细胞内外钾离子的不均分布和安静时细胞膜主要对 K^+ 有通透性,是细胞保持内负外正电位的极化状态的基础。我们都知道,所有生物细胞正常时细胞内 K^+ 浓度总是超过细胞外 K^+ 浓度很多,而细胞外 Na^+ 浓度总是超过细胞内 Na^+ 浓度很多(见表1)。在这种情况下, K^+ 必然有一个向膜外被动扩散的趋势,而 Na^+ 有向内扩散的趋势。一般膜在静息时只对 K^+ 有通透性,故存在着 K^+ 的外向扩散。与此同时,膜内主要带负电的蛋白离子是不能透出细胞膜的,于是 K^+ 的外移将使膜内电位变负而膜外电位变正。要注意的一点是, K^+ 的这种扩散并不能无限制地进行,以至达到膜两侧 K^+ 浓度相等的程度。最先透出膜的 K^+ 所产生的内负外正的电场,将对 K^+ 的继续透出起阻碍作用。因此,当 K^+ 外移开始时,使 K^+ 外移的膜两侧的浓度势能差大于当时阻碍 K^+ 透出的电势能差,于是仍有 K^+ 的净外移。但 K^+ 移出越多,膜两侧阻止 K^+ 外移的电场力将越大,最后会很快达到一个平衡点。这时膜两侧浓度势差和电势差方向相反而大小相等,二者的代数和即膜两侧的电化学势将为零。于是膜上不再有 K^+ 的净移动,而膜两侧由于已外移的 K^+ (只占膜内原有 K^+ 的极小部分)所造成的电位差,也稳定于某一数值不变,此电位差称为 K^+ 的平衡电位(equilibrium potential)。不难看出, K^+ 平衡电位的大小是由细胞膜两侧的浓度差所决定的,它的精确数值可根据物理化学上著名的Nernst公式(1889年)算出:

$$E_k = \frac{RT}{ZF} \cdot \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \quad (1)$$

式中 E_k 即 K^+ 平衡电位, R 是气体常数, T 是绝对温度, Z 是离子价, F 是法拉第常数;式中只有 $[K^+]_o$ 和 $[K^+]_i$ 是变数,分别代表膜外和膜内的 K^+ 浓度。因此,如果把各常数的值代入,室温以 27°C 计算,再把自然对数转换成常用对数,则式(1)可解出如下:

$$\begin{aligned} E_k &= \frac{8.31 \times (273 + 27)}{1 \times 96,500} \times 2.3 \lg \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \quad (\text{V}) \\ &= 0.0594 \lg \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \quad (\text{V}) \\ &= 59.4 \lg \frac{4}{150} \quad (\text{mV}) \\ &= -94 \quad (\text{mV}) \end{aligned}$$

实际上静息电位的绝对值通常要较 K^+ 平衡电位的理论值为小,这是由于膜在安静时并非绝对只对 K^+ 有通透性,而对 Na^+ 也有较小的通透性。正常时 Na^+ 在膜外的浓度高于膜内,而 Na^+ 的移入膜内将抵消一部分 K^+ 外移所造成的膜内负电位。当然,膜在安静时对 Na^+ 的通

透性只有K⁺通透性的大约1/100~1/50,因而静息电位仍主要由K⁺的外移所决定,但数值上稍低于K⁺平衡电位。此时如采用Goldman—Hodgkin—Katz常数场等式(constant field equation)(2),可更精确地计算膜电位:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_o + P_{Na}/P_K [Na^+]_o + \dots}{[K^+]_i + P_{Na}/P_K [Na^+]_i + \dots} \quad (2)$$

这里, E_m指跨膜电位, P_{Na}/P_K为细胞膜对Na⁺、K⁺通透常数的比值,在心肌细胞,此值均为0.01~0.05。[Na⁺]_o及[Na⁺]_i分别为细胞外、内Na⁺浓度。……为可能存在的其他离子。根据公式(2),任何能使安静时膜对Na⁺通透性有所增大的因素,将使静息电位更加偏离K⁺的平衡电位,即造成膜的除极化(depolarization),而任何能使K⁺通透性增大的因素,将使静息电位更接近于K⁺平衡电位,使膜复极化(repolarization)或超极化(hyperpolarization)。另外,安静时膜对Cl⁻也有一定的通透性,但通常由K⁺外移所形成的静息电位,差不多正好能抵消膜外高浓度Cl⁻的内移趋势,故一般不出现Cl⁻的跨膜净移动。Ca²⁺对静息膜电位亦有一些影响,这些影响可能是间接的,通过多方面产生的。例如,细胞内Ca²⁺增加可增强K⁺的通透性;当细胞外Ca²⁺增加时,通过Ca²⁺—Na⁺交换(一个Ca²⁺可交换2~3个Na⁺)使细胞对Na⁺吸收增加,从而使静息电位变小(偏向正值)。这在某些病理情况下如使用洋地黄时较明显,也可成为致心律失常的原因之一。

表1 心肌离子浓度

	细胞外	细胞内	比率(外/内)	平衡电位
Na ⁺	140mM	30mM	4.6	+41mv
K ⁺	4 mM	150mM	0.027	-94mv
Cl ⁻	104mM	30mM	3.5	-33mv
Ca ²⁺	2 mM	10 ⁻⁴ -M	2 × 10 ⁵	+132mv

细胞的极化状态常处于一个动态平衡状态,不同类型的细胞其静息电位亦有差别。特别是在自律细胞中,静息电位更是处于一个不断改变的过程,其动作电位第4相的最大负电位(或称最大舒张电位)即相当于静息电位。

第三节 动作电位的形成

由于心肌细胞具有兴奋性(或称应激性),即具有在受到刺激时产生兴奋的能力。细胞电位的除极化及其复极化过程形成了动作电位(action potential)。以心室肌细胞为例,整个动作电位可以分成5个时相(简称相,见图1),通常分别用0、1、2、3、4等数字来表示。现将心室肌细胞静息电位和动作电位各个时相跨膜电位的变化及其形成机制分别叙述如下。

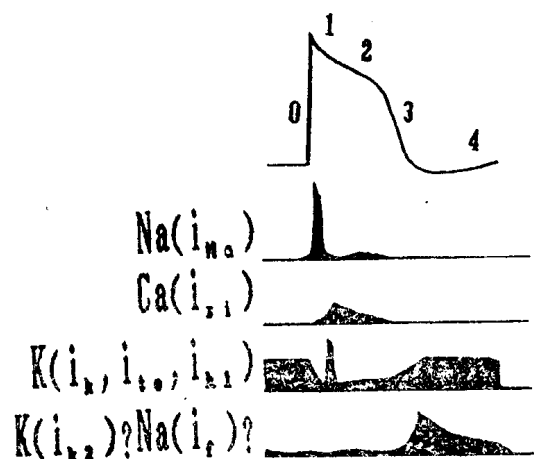


图1、浦氏纤维动作电位不同时相及其主要离子流。

一、除极（去极）过程

0相——在适宜的外来刺激作用下，心室肌细胞发生兴奋，细胞膜内电位由静息状态下的 -90mV 迅速上升到 $+30\text{mV}$ 左右，即肌膜两侧原有的极化状态被消除并呈极化倒转，构成动作电位的升支。除极相很短暂，仅占 $1\sim 2\text{ms}$ ，而除极幅度很大，为 120mV ；可见，心室肌细胞的除极速度很快，膜电位的最大变化速度可达 $800\sim 1000\text{V/s}$ 。

二、复极过程

1相——当心室肌细胞除极达顶峰之后，就立即开始复极，复极过程是分阶段进行的。在复极初期（1相），仅出现部分复极，膜内电位由 $+30\text{mV}$ 迅速下降到 0mV 左右，故1相又称为快速复极初期，占时约 10ms 。0相除极和1相复极这两个时相中膜电位的变化速度都很快，记录图形上很锋利，故习惯上常把这两部分合称为峰电位。

2相——当1相复极时膜内电位达到 0mV 左右之后，复极过程就变得非常缓慢，膜内电位下降速度大为减慢，基本上停滞于 0mV 左右，细胞膜两侧呈等电位状态，记录图形比较平坦，故复极2相又称为平台期。平台期持续约 $100\sim 150\text{ms}$ ，是整个动作电位持续时间长的主要原因，也是心室肌细胞以及其他心肌细胞动作电位区别于骨骼肌和神经纤维的主要特征。

3相——2相复极过程中，随着时间的进展，膜内电位以极慢的速度由 0mV 逐渐下降，延续为3相复极，2相和3相之间没有明显的界限。在3相，细胞膜复极速度加快，膜内电位由 0mV 左右较快地下降到 -90mV ，完成复极化过程，故3相又称为快速复极末期，占时约 $100\sim 150\text{ms}$ 。

4相——4相是膜复极完毕、膜电位恢复后的时期。在心室肌细胞或其他非自律细胞，4相时膜电位稳定于静息电位水平，因此，4相又称为静息期。

心肌细胞生物电的形成机制非常复杂，它不但包括钠、钾离子的移动，还包括氯离子和钙离子的移动。

肌膜对 Na^+ 通透性增高以及由此而出现的 Na^+ 快速内流，是心室细胞0相形成的原因。进一步对整个除极过程进行分析就可以看到，与骨骼肌一样，在外来刺激作用下，首先引起 Na^+ 通道的部分开放和少量 Na^+ 内流，造成肌膜部分除极化，膜电位绝对值下降；而当膜电位由静息水平（膜内 -90mV ）除极化到阈电位水平（膜内 -70mV ）时，膜上 Na^+ 通道被激活而开放，出现再生性 Na^+ 内流（即少量 Na^+ 内流可刺激更多的 Na^+ 内流，故又称为 Na^+ 内流的正反馈机制。），于是 Na^+ 顺其浓度梯度和电位梯度由膜外快速进入膜内，进一步使膜除极化，使膜内电位向正电性转化。需要指出的是，决定0相除极的 Na^+ 通道是一种快通道，它不但激活、开放的速度很快，而且失活也快，一旦膜除极化到一定程度， Na^+ 通道就迅速失活而关闭，中止 Na^+ 的继续内流。 Na^+ 通道激活快，肌膜 Na^+ 通透性的爆发性增高，是心室肌细胞0相除极速度极快，动作电位升支非常陡峭的原因（见表2）。正因为如此，从电生理特性上将心室肌细胞（以及具有同样特征的心肌细胞）称为快反应细胞（包括心房肌和心室肌细胞及第4节中提及的快反应自律细胞），其动作电位称为快反应电位，以区别于慢反应细胞和慢反应电位；而后的0相除极机制亦有别于前者（见第4节）。

对于复极1相的机制,传统的理论认为当快 Na^+ 通道关闭, Na^+ 内流终止的同时,肌膜对 Cl^- 的通透性增高, Cl^- 由膜外进入膜内,膜内电位因此降低。 Cl^- 通道的活动是电压依从性的,当膜电位达到0mv时, Cl^- 通道的通透性较快地下降, Cl^- 内流也就随之中止。但是晚近的研究则认为造成复极1相的电流主要并不是由 Cl^- 内流引起,而主要是由于一种快速 K^+ 的外向电流所引起。这种电流称 i_{to} (或称 i_{Kr} 或 $i_{\text{K}(c)}$),受 Ca^{2+} 内流及 K^+ 外流本身所激活。而 Cl^- 内流只作为背景电流在其中起很小的作用。

平台期形成的离子基础比较复杂。在骨骼肌细胞,静息状态下通透性较高的 K^+ 通道,在除极相中其通透性没有发生明显改变;在 Na^+ 内流迅速回降、除极相结束的同时,这种 K^+ 通道的通透性迅速增高, K^+ 外流加速,膜迅速复极化,因此不出现所谓平台期。然而,在心室肌细胞除极过程中, K^+ 外流明显下降,而且除极相结束时, K^+ 外流并不能立即恢复到静息状态下的那种高水平,它只是极其缓慢地、部分地恢复。实际这时 K^+ 缓慢外流即是 K^+ 背景电流(i_{K})。另一方面,已经证明,心肌细胞膜上有一种慢 Ca^{2+} 通道,在除极化过程中膜电位除极化到-40mv时被激活,因此,在平台期有一种缓慢的 Ca^{2+} 内流(i_{sl})存在。 Ca^{2+} 的内流倾向于使膜除极化。与此同时,又有上述少量的 K^+ 外流倾向于使膜复极化。在平台期早期, Ca^{2+} 的内流和 K^+ 的外流所负载跨膜正电荷量是互相平衡的。因此,膜电位实际上稳定于1相复极所达到的0电位水平。随着时间推移, Ca^{2+} 通道逐渐失活, K^+ 外流逐渐增加,出膜的净正电荷量逐渐增加,膜内电位缓慢地下降,形成平台期晚期。由上可以看出,平台期的形成主要是 Ca^{2+} 和 K^+ 这两种正离子跨膜扩散的综合结果。肌膜上具有 Ca^{2+} 通道,是心室肌细胞和其他心肌细胞的主要特征,是心肌细胞动作电位之所以出现平台期的主要原因。这种 Ca^{2+} 通道,又称为慢通道,它激活和失活的速度很慢,在激活状态下通透性也不很高。此外,它不但对 Ca^{2+} 有通透性,同时允许 Na^+ 通过;可以认为,平台期正电荷的内流,不是单纯由 Ca^{2+} ,而是由 Ca^{2+} 和 Na^+ 两种离子负载的;可见,慢通道的专一性不如快 Na^+ 通道那么高。它对某些理化因素的敏感性和反应性不同于快通道;例如,它能够被维拉帕米和 Mn^{2+} 所阻断,而对于可以阻断快通道的河豚毒以及细胞膜的持续低极化状态(膜内电位-50mv左右)却不敏感。此外,其他离子(Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+})的背景电流、离子泵、钠的窗流(Na^+ window current)、迟钾电流(i_{K})等也被认为参与了平台期的形成。

动作电位第3相,主要由于 Ca^{2+} 通道完全失活,此时另一种外向电流 i_{t} (或称 i_{Kt})被激活。激活电压大约于0mv直至-40mv,持续时间约为500ms。 i_{t} 主要是 K^+ 所携带, K^+ 较快地外流,使膜电位较快地回复到静息水平,完成复极。

在4相内,心室肌细胞膜电位基本上稳定于静息电位水平。但是,离子的跨膜转运仍然在活跃地进行。因为,只有把动作电位期间进入细胞内的 Na^+ 和 Ca^{2+} 排出去,把外流出去的 K^+ 摄取回来,才能恢复细胞内外离子的正常浓度梯度,保持心肌细胞的正常兴奋能力。这种离子转运是逆着浓度梯度进行的主动转运过程。象在骨骼肌一样,通过肌膜上 Na^+K^+ 泵的作用,将 Na^+ 的外运和 K^+ 的内运互相耦联起来形成 Na^+K^+ 交换,同时实现 Na^+ 和 K^+ 的主动转运。关于主动转运 Ca^{2+} 的钙泵及其转运机制,还没有完全弄清楚。目前大多数作者认为, Ca^{2+} 的逆浓度梯度的外运与 Na^+ 顺浓度梯度的内流相耦合进行,形成 $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$ 交

换。 Ca^{2+} 的这种主动转运是由 Na^{+} 的内向性浓度梯度提供能量的，由于 Na^{+} 内向性浓度梯度的维持是依靠 $\text{Na}^{+}\text{K}^{+}$ 泵而实现的，因此，从根本上看， Ca^{2+} 主动转运也是由 $\text{Na}^{+}\text{K}^{+}$ 泵提供能量的。 Ca^{2+} 转运的这种特点可以解释肌膜两侧 Na^{+} 浓度梯度的改变为什么影响 Ca^{2+} 转运。例如，细胞内 Na^{+} 浓度增加（导致内向性浓度梯度减小）时， Ca^{2+} 的外运也相应减少，细胞内 Ca^{2+} 将因此而有所增加。在4相开始后，膜的上述主动转运机能加强，细胞内外离子浓度梯度得以恢复。目前看来，这种转运过程引起跨膜交换的电荷量大致相等（即泵出2个 Na^{+} 换入1个 Ca^{2+} ）。因此，膜电位不受影响而能保持稳定。

心脏不同细胞的膜电位均有不同，这是由于不同的离子流所造成的，这些差异如表2及图2。

表2 哺乳类动物心脏不同部位细胞电生理学特点

单位	窦房结	心房肌	房室结	浦氏纤维	心室肌
静息电位 mv	-50~-60	-80~-90	-60~-70	-90~-95	-80~-90
动作电位幅度 mv	60~70	110~120	70~80	120	110~120
超射 mv	0~10	30	5~15	30	30
时程 msec	100~300	100~300	100~300	300~500	250~300
最大速率 v/sec	1~10	100~200	5~15	500~700	100~200
传导速度 m/sec	<0.05	0.3~0.4	0.1	2~8	0.3~0.4
纤维直径 μ	5~10	10~15	5~10	100	20~16

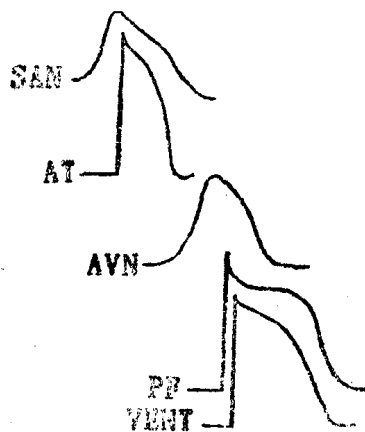


图2 不同部位心肌动作电位表现

SAN 窦房结，
AT 心房细胞，
AVN 房室结，
PF 浦氏纤维，
VENT 心室肌细胞。

第四节 自律性产生机制

如前所述，在心脏细胞中有一类特殊分化了的细胞，具有自动产生节律的作用，称为自律细胞。根据其动作电位0相去极化的速度及超射幅度，又可将其分为快反应自律细胞及慢反应自律细胞。前者包括心房传导组织、房室束及浦氏纤维，后者包括窦房结及房室结。快及慢反应细胞的特性见表3。