

离子通道

主编 = 贾宏钧 王钟林 杨期东

心脑血管疾病

基础与临床

ION CHANNELS AND CARDIO-CEREBROVASCULAR DISEASES
BASIC SCIENCE AND CLINICAL PRACTICE



人民卫生出版社

离子 通道与心脑血管疾病

——基础与临床

主编 贾宏钧 王钟林 杨期东

主审 陈 修 王纪佐

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

离子通道与心脑血管疾病：基础与临床/贾宏钧等主编.
北京：人民卫生出版社，2001

ISBN 7-117-04217-6

I. 离... II. 贾... III. ①心脏血管疾病-电生理学-诊断②脑血管疾病-电生理学-诊断 IV. R540.4②
R743.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 00455 号

离子通道与心脑血管疾病
——基础与临床

主 编：贾宏钧 等

出版发行：人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址：(100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址：<http://www.pmph.com>

E-mail：pmph@pmph.com

印 刷：北京隆华印刷厂

经 销：新华书店

开 本：787×1092 1/16 **印张：**43.75 **插页** 4

字 数：928 千字

版 次：2001 年 5 月第 1 版 2001 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

印 数：00 001—3 000

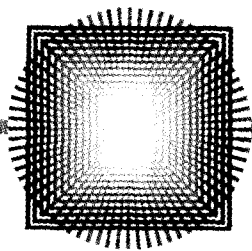
标准书号：ISBN 7-117-04217-6/R·4218

定 价：78.00 元

著作权所有，请勿擅自用本书制作各类出版物，违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

2A+16/OP



作者名单

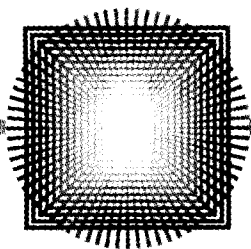
(按章顺序)

- | | | |
|-----|----|------------------------------|
| 吴博威 | 太原 | 山西医科大学生理学教研室 |
| 贾宏钧 | 长沙 | 湖南医科大学药理学教研室 |
| 刘立英 | 长沙 | 湖南医科大学药理学教研室 |
| 王晓良 | 北京 | 中国医学科学院·中国协和医科大学
药物研究所药理室 |
| 马晓红 | 北京 | 中国医学科学院·中国协和医科大学
药物研究所药理室 |
| 任亚军 | 北京 | 中国医学科学院·中国协和医科大学
药物研究所药理室 |
| 张 晋 | 北京 | 中国医学科学院·中国协和医科大学
药物研究所药理室 |
| 王怀良 | 沈阳 | 中国医科大学临床药理学教研室 |
| 常天辉 | 沈阳 | 中国医科大学临床药理学教研室 |
| 戴德哉 | 南京 | 中国药科大学药理学研究室 |
| 王友群 | 南京 | 中国药科大学药理学研究室 |
| 彭道泉 | 长沙 | 湖南医科大学附属第二医院心血管
内科学教研室 |
| 赵延恕 | 长沙 | 湖南医科大学附属第二医院心血管
内科学教研室 |
| 李元建 | 长沙 | 湖南医科大学药理学教研室 |
| 蒲晓群 | 长沙 | 湖南医科大学附属湘雅医院心血管
内科学教研室 |
| 邵春丽 | 武汉 | 同济医科大学药理学教研室 |
| 金满文 | 武汉 | 同济医科大学药理学教研室 |
| 郑昭芬 | 长沙 | 湖南医科大学附属湘雅医院心血管 |



内科学教研室

方云祥	长沙	湖南医科大学药理学教研室
王钟林	长沙	湖南医科大学附属第二医院心血管内科学教研室
李毅夫	长沙	湖南医科大学附属第二医院心血管内科学教研室
杨期东	长沙	湖南医科大学附属湘雅医院神经内科学教研室
种兆忠	北京	中国医学科学院·中国协和医科大学药物研究所药理室
冯亦璞	北京	中国医学科学院·中国协和医科大学药物研究所药理室
谷文萍	长沙	湖南医科大学附属湘雅医院神经内科学教研室
刘运海	长沙	湖南医科大学附属湘雅医院神经内科学教研室
许宏伟	长沙	湖南医科大学附属湘雅医院神经内科学教研室
彭 蓉	成都	华西医科大学附属第一医院神经内科教研室
袁光固	成都	华西医科大学附属第一医院神经内科教研室
金丽娟	长沙	湖南医科大学附属湘雅医院神经内科学教研室



序

膜离子通道的正常结构与功能是维持生命过程的基础。而且，膜离子通道的基因变异及功能障碍与许多疾病有关。近些年来，通过对离子通道的分子生物学、遗传学、病理生理学与临床学的研究，发现有些先天性与后天获得性疾病是离子通道基因缺陷与功能改变的结果，称为离子通道病 (Ion channelopathies)，包括钾通道病、钠通道病、钙通道病、氯通道病等。其中有些发生在心脑血管系统，如先天性长 QT 综合征就与钠通道和钾通道结构变异有关。不仅如此，随着研究离子通道的技术方法的进步，特别是分子克隆技术与膜片钳技术的发展与应用，发现许多疾病虽不属于离子通道病，但在其发病学的某一环节或某一阶段与离子通道功能障碍有关，而且许多药物通过纠正某种离子通道的功能异常而发挥作用。而且发现许多药物防治心血管病是通过作用于离子通道起效的。抗心律失常药与钙拮抗剂是突出的代表。离子通道在研制新的心血管药物中也十分重要。例如钾通道开放剂的研究为抗高血压药物增加了吡那地尔 (Pinacidil) 与克罗卡林 (Cromakalim) 等新药。

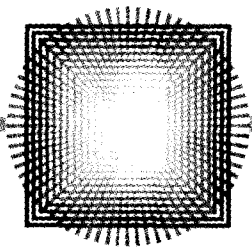
尽管离子通道与心脑血管病的关系十分重要，心脑血管离子通道的研究是当前医学生物学的热门之一；心脑血管病的研究更是热中之热。在国外离子通道的著作虽有不少，但是由于专业性太强，非专业人员难以理解。在国内外心血管病的专著很多，但是迄今还未看到把离子通道与心血管疾病联系在一起的专著问世，这是出版工作的一大缺陷。贾宏钧、王钟林与杨期东三位教授有鉴于此，组织主编了这本《离子通道与心脑血管疾病—基础与临床》专著，是非常及时非常

需要的。贾宏钧教授在国内与美国研究心脑血管离子通道多年，成果卓著，发表了许多有关论文并曾获得有关科研成果奖。他悉心勤奋钻研，系统收集了国内外有关资料。王钟林与杨期东两位教授分别在心血管病与脑血管病的临床研究颇多贡献，临床经验与论著均甚丰富，他们勤奋钻研基础理论追踪有关文献进展尤其难得。

本书的特点是系统全面、新颖实用，理论联系实际，基础与临床结合，全面介绍了离子通道及其与有关心脑血管病的病因、病理与治疗各方面的关系。本书的作者多是国内有关中青年专家，有的是国内研究离子通道的杰出专家，他们结合文献总结各自的基础或临床研究的成果与经验体会写成本书。文字力求深入浅出通俗易懂，必能有助于非离子通道专业人员对心脑血管病与离子通道关系的理解。对有关专业人员也应有所启发。在新世纪到来之际，喜读本书，故乐为之序。

陈 修

2000 年 2 月



前言

ION CHANNELS AND CARDIO-CEREBROVASCULAR DISEASES BASIC SCIENCE AND CLINICAL PRACTICE

离子通道研究，自从引进分子生物学方法以来，使我们对机体生命活动的认识有了飞跃的发展，特别是在心脑血管的生理、病理、药理、病因、治疗和预防等方面有了更为深入进展，得到了许多重要的启示，积累了大量的资料。为此，我们组织编写了《离子通道与心脑血管疾病—基础与临床》一书，供对这方面有兴趣的人参考。在新旧世纪交替之年，本书得以问世，我们感到莫大的欣慰。如果本书能够给这方面的同人在知识更新或科学攀登上有所启迪与帮助，我们将感到极大的鼓舞。

全书在简要地介绍了离子通道研究方法，离子通道的特性、分类、生理、病理及其调节与药理的基础上，系统的阐述了与离子通道有关的心脑血管疾病的病因、病理和治疗。本书本着理论联系实际、新颖实用的原则，用简洁而通俗易懂的语言和文图并茂的方法，介绍了 20 世纪末国内外对这方面的认识、概念与最新成就。在疾病章节中虽然诸如分类、检查和诊断等方面与离子通道没有联系，但为了保证其系统性与实用性也作了必要的叙述。

为了提高本书的质量和如实地反映目前这一领域的水平，邀请了杰出的老一辈有关专家：湖南医科大学心血管药理学陈修教授和天津医科大学附属第一医院脑血管病学王纪佐教授担任主审。此外，特聘请了专门从事离子通道研究的杰出专家审阅了有关章节，如山西医科大学生理学乔健天教授审阅第一章“离子通道研究技术概要”和第七章“心肌细胞电生理”，中国科学院上海生理研究所徐科教授审阅第二章“细胞膜离子通道”，同济医科大学药理学江明性教授审阅第十二

章“充血性心力衰竭（基础部分）”，同济医科大学药理学姚伟星教授审阅第八章“心律失常（基础部分）”，湖南医科大学遗传药理研究所周宏灏教授审阅第六章“离子通道与疾病”，湖南医科大学附属湘雅医院心血管病内科学王振华教授审阅第十章“冠状动脉粥样硬化心脏病（临床部分）”与第十三章“充血性心力衰竭（临床部分）”，在此，特向他们致以衷心的感谢。更要感谢陈修教授对本书的命题、编写提纲、内容和要求等都作了许多具体的指导与帮助。还要感谢黄远飞技师为本书绘制部分插图和化学结构。

本书系综合离子通道基本理论与心脑血管疾病临床的新著作，目前国内外还没有这类书作为借鉴，给我们的编写工作带来一定难度。尽管我们作了最大努力以求作得更好，但由于水平有限，缺点和不当之处在所难免，诚挚地期盼读者和同道批评指正。

贾宏钧 王钟林 杨期东

2000年4月

目 录

第一篇 离子通道概论

第一章 离子通道研究技术概要	(3)
第一节 离子通道研究简史	(3)
第二节 电压钳技术	(6)
第三节 膜片钳技术	(9)
第四节 通道电流的分析	(13)
第五节 生物化学和分子生物学方法在通道研究中的 应用	(20)
第二章 细胞膜离子通道	(24)
第一节 离子通道的特征与分类	(25)
第二节 离子通道的分子结构与门控机制	(36)
第三节 离子通道的生理功能	(44)
第四节 离子通道的调节和药物作用动力学	(56)
第三章 作用于钙通道的药物	(72)
第一节 钙通道阻滞剂的分类	(73)
第二节 钙通道阻滞剂的作用机制	(74)
第三节 钙通道阻滞剂的药理作用	(79)
第四节 钙通道阻滞剂的临床应用	(83)
第五节 临床常用的钙通道阻滞剂	(87)
第六节 钙通道激活剂	(95)
第四章 作用于钠通道的药物	(100)
第一节 药物作用的通道结构基础	(100)
第二节 作用于钠通道的药物	(101)
第三节 作用于钠通道药物研究的新进展	(113)
第五章 作用于钾通道的药物	(119)

第一节 钾通道开放药	(119)
第二节 钾通道阻滞药	(124)
第六章 离子通道与疾病	(132)
第一节 离子通道病	(133)
第二节 疾病中的离子通道	(145)

第二篇 离子通道与心血管病

第七章 心肌细胞电生理	(153)
第一节 心肌细胞的静息电位及其形成机制	(153)
第二节 心肌细胞动作电位及其产生机制	(156)
第三节 心肌细胞的分类	(160)
第四节 心肌细胞的电生理特性	(161)
第五节 离子对心肌电生理特性的影响	(174)
第八章 心律失常（基础部分）	(178)
第一节 心律失常发生机制	(179)
第二节 药源性心律失常	(191)
第三节 抗心律失常药物分类及作用	(197)
第九章 心律失常（临床部分）	(216)
第一节 心律失常的病因、临床表现及诊断	(216)
第二节 心律失常的治疗	(243)
第十章 冠状动脉粥样硬化心脏病（基础部分）	(269)
第一节 冠脉循环的解剖与生理特点	(270)
第二节 缺血及梗死心肌的细胞电生理	(276)
第三节 心肌缺血与梗死时的离子流	(280)
第四节 心肌缺血脂质代谢产物对离子通道的影响	(285)
第五节 心肌梗死后的早期、24h 和恢复期电活动	(290)
第六节 心肌缺血预适应与离子通道	(298)
第七节 冠状动脉粥样硬化心脏病治疗的药理学基础	(301)
第十一章 冠状动脉粥样硬化心脏病（临床部分）	(312)
第一节 病因及危险因素	(313)
第二节 发病机制	(320)

第三节	临床表现与诊断	(323)
第四节	治疗与预防	(335)
第十二章	充血性心力衰竭（基础部分）	(357)
第一节	心肌收缩和舒张功能与离子通道和离子转运	(358)
第二节	心肌肥厚和心衰时离子通道和离子转运的变化	(360)
第三节	CHF 治疗的药理学概要	(375)
第十三章	充血性心力衰竭（临床部分）	(391)
第一节	充血性心力衰竭的病因与诱发因素	(392)
第二节	充血性心力衰竭的病理生理	(395)
第三节	充血性心力衰竭的临床表现	(399)
第四节	临床心功能检查	(401)
第五节	充血性心力衰竭的诊断与心功能分级	(408)
第六节	慢性充血性心力衰竭的治疗	(411)
第七节	急性左心衰竭	(422)
第八节	急性心肌梗死泵衰竭	(424)
第十四章	高血压（基础部分）	(429)
第一节	血压的调节	(430)
第二节	抗高血压药物的分类	(437)
第三节	利尿药	(438)
第四节	交感神经抑制药	(442)
第五节	血管紧张素转化酶抑制剂	(455)
第六节	血管紧张素 II 受体阻断剂	(461)
第七节	钙通道阻滞剂	(462)
第八节	血管扩张药	(466)
第十五章	高血压（临床部分）	(474)
第一节	高血压病的流行病学和基因研究	(474)
第二节	高血压的诊断、分类与临床病理学	(481)
第三节	高血压的治疗	(491)
第四节	高血压的预防	(516)

第三篇 离子通道与脑血管病

第十六章	脑血管的病理生理	(521)
-------------	-----------------------	--------------

第一节	脑血管的解剖特点	(521)
第二节	脑血管的血流动力学	(524)
第三节	离子通道在脑血流量调节中的作用	(529)
第十七章	脑缺血治疗的药理学	(533)
第一节	钙通道阻滞剂	(534)
第二节	钠通道阻滞剂	(538)
第三节	兴奋性氨基酸受体拮抗剂	(542)
第四节	溶栓药	(547)
第五节	抗凝血药	(548)
第六节	抗血小板药	(549)
第七节	治疗脑血管病后遗症的药物	(551)
第十八章	脑缺血	(557)
第一节	脑缺血与离子通道	(557)
第二节	缺血性脑血管病的分类、病因、诊断和治疗	(572)
第十九章	蛛网膜下腔出血	(613)
第一节	概述	(613)
第二节	蛛网膜下腔出血的病理生理	(614)
第三节	蛛网膜下腔出血与离子通道	(615)
第四节	蛛网膜下腔出血的病因和诊断	(617)
第五节	蛛网膜下腔出血的治疗	(621)
第二十章	血管性痴呆	(625)
第一节	血管性痴呆的病理生理	(626)
第二节	离子通道与脑血管性痴呆	(628)
第三节	血管性痴呆的分类、病因和诊断	(630)
第四节	血管性痴呆的治疗	(634)
第二十一章	偏头痛	(639)
第一节	偏头痛的病理生理	(640)
第二节	偏头痛与离子通道	(644)
第三节	偏头痛药理学	(647)
第四节	偏头痛的诊断与治疗	(654)

附 录

英文缩写中文译名	(663)
中文索引	(672)
英文索引	(683)

第一篇

离子通道概论

第一节	离子通道研究简史	9
第二节	电压钳技术	9
第三节	膜片钳技术	9
一、	膜片钳的工作原理	9
二、	电极与标本的制备	9
三、	膜片钳记录的四种基本模式	10
四、	膜片钳的其它记录模式	12
第四节	通道电流的分析	13
一、	宏膜电流的分析	13
二、	单通道电流的分析	18
第五节	生物化学和分子生物学方法在通道研究中的应用	20

第一节 离子通道研究简史^[1-5]

1955年, Hodgkin 和 Keens 在研究神经轴突膜对钾离子通透性时发现, 放射性钾跨轴突膜的运动很像是通过许多狭窄孔洞的运动, 并提出了“通道”(channel)的概念, 但是早在离子通道的概念提出之前, 人们已经在研究细胞膜对离子的通透性, 因此, 可以认为离子通道的研究最初是从膜通透性的研究开始的。1902年, Bernstein提出了细胞生物电产生的膜学说。他认为, 活组织细胞在静息状态下细胞膜只对钾有通透性, 由于带正电荷的钾扩散到膜外, 相应的负电荷仍留在膜内, 因而出现膜两侧外正内负的极化状态, 表现为静息电位(resting potential); 动作电位(action potential, AP)的出现则是由于膜对其它离子通透性一过性地升高, 导致膜两侧电位差瞬间消失。此后, 人们一直用各种方法来证实这一假说。1936年, Young描述了头足类软体动物枪乌贼