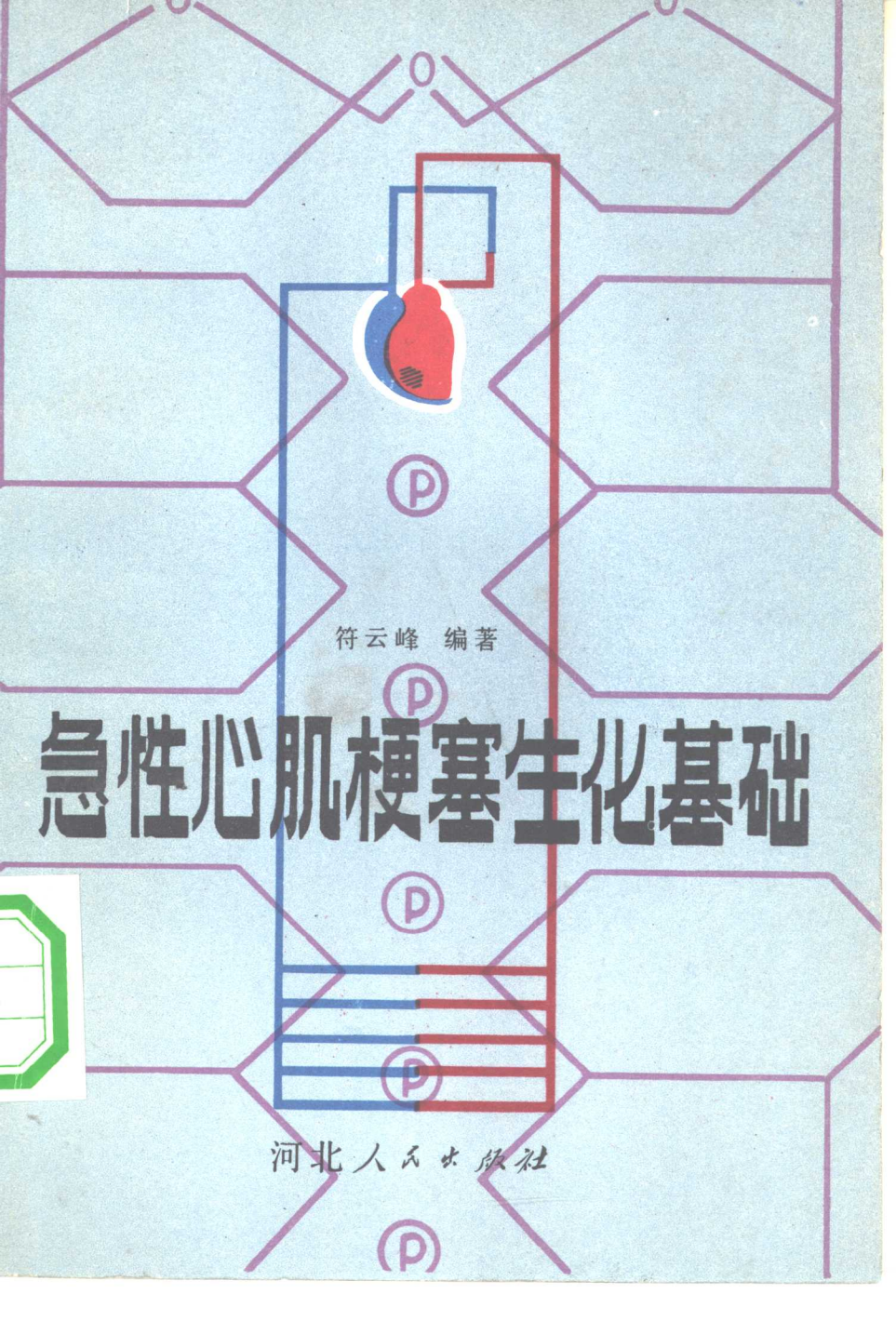




符云峰 编著

急性心肌梗塞生化基础

河北人民出版社

急性心肌梗塞生化基础

符云峰 编著

河北人民出版社

一九八一年·石家庄

急性心肌梗塞生化基础

符云峰 编著

河北人民出版社出版 (石家庄市北马路19号)

河北新华印刷二厂印刷 河北省新华书店发行

·787×1092毫米 1/32 8 1/4 印张 167,000 字 印数:1—6,000 1981年5月第1版
1981年5月第1次印刷 统一书号:14086·119 定价:0.70 元

前 言

心肌梗塞是威胁人类健康的常见心脏血管疾病，在我国也已成为主要死亡病种之一。因此，心肌梗塞的防治是当代医学研究的重要课题之一。

提高心肌梗塞防治水平，关键在于对心肌的结构、功能和代谢要有基本的了解，在此基础上寻求心肌梗塞时保持心肌生存和防止心肌进一步损伤的有效方法。

本书力求把心肌微细结构、生化、病理生理方面的研究成果与心肌梗塞临床联系起来，把正常及缺血时的心肌生物化学作为中心内容，介绍心脏细胞内的能量产生、转运和利用，以及心肌细胞兴奋性和收缩性等错综复杂的分子生物学调节及效应机制的研究成果，并将其运用到临床实践中去，以降低冠心病（包括心肌梗塞）发病率，提高心肌梗塞治愈率和梗塞后的劳动能力。

本书所用图表，多系摘引自国外书刊，因作为一般示意资料，故未注明来源。

在编写过程中得到河北省医学科学院基础部生化研究室及同位素实验室同志们的协助，承蒙河北医学院何瑞荣副教授审阅原稿并提供宝贵意见，谨此致谢。限于作者水平，书中难免有谬误之处，恳请读者不吝指正。

符云峰

一九八〇年三月

目 录

第一部分	正常心肌细胞分子生物学及生物化学	(1)
第一章	正常心肌组织的微细结构、化学组成及其功能	(1)
第一节	心肌组织的微细结构及其功能	(1)
第二节	心肌组织的化学组成及其功能	(17)
第二章	心肌收缩与舒张的分子机制	(21)
第一节	心肌收缩蛋白质	(21)
第二节	心肌收缩的滑行理论	(29)
第三章	心肌兴奋—收缩偶联原理	(30)
第一节	心肌动作电位	(31)
第二节	钙离子在心肌兴奋—收缩偶联中的作用	(34)
第三节	心肌钙转运的调节	(36)
第四节	环状腺苷酸与心肌收缩性	(43)
第四章	心肌代谢总论	(51)
第一节	心肌力能学概述	(51)
第二节	底物转运	(54)
第三节	收缩期和舒张期心肌代谢的一些特点	(58)
第五章	糖酵解	(63)
第一节	糖酵解途径	(64)

第二节	糖酵解的调节	(66)
第六章	脂肪酸代谢	(78)
第一节	血浆脂质水解与摄取	(79)
第二节	脂肪酸活化	(81)
第三节	甘油三酯体内平衡	(82)
第四节	酯化作用	(83)
第五节	脂解作用	(85)
第六节	脂酰基转移与肉毒碱功能	(86)
第七节	β -氧化作用	(88)
第八节	乙酰基转移和移位	(92)
第九节	脂肪酸代谢的整合调节	(92)
第七章	三羧酸循环与氧化生能过程	(95)
第一节	三羧酸循环	(95)
第二节	三羧酸循环的调节	(98)
第三节	胞浆NADH氧化途径	(102)
第四节	电子传递链和氧化磷酸化	(107)
第五节	能量平衡	(111)
第二部分	急性心肌梗塞生化基础	(119)
第八章	内分泌激素、脂质与动脉粥样硬化发 病的关系	(119)
第一节	血浆脂蛋白代谢	(119)
第二节	高脂血症的形成及分型	(126)
第三节	高 β -脂蛋白血症在动脉粥样硬化发生中的作用	(129)

第四节	高密度脂蛋白与动脉粥样硬化形成之间的关系	(134)
第五节	血管壁代谢紊乱在动脉粥样硬化形成中的作用	(135)
第六节	激素对动脉粥样硬化形成的影响	(137)
第九章	神经—体液及其它因素在心肌梗塞 发病中的作用	(142)
第一节	交感—肾上腺素能系统与心肌梗塞	(143)
第二节	急性心肌梗塞并发心律失常的代谢反应因素	(147)
第三节	急性心肌梗塞并发心泵衰竭的代谢原因	(160)
第四节	血液流变学特性与急性心肌梗塞	(162)
第五节	冠状动脉血栓形成与急性心肌梗塞	(166)
第十章	心肌急性缺血时的微细结构变化	(170)
第一节	急性缺血损害	(170)
第二节	不可逆性损害的发生机制	(173)
第三节	急性缺血对细胞结构的影响	(174)
第四节	钙与心肌细胞死亡	(177)
第五节	溶酶体与心肌细胞损害	(178)
第十一章	缺血性心肌代谢	(184)
第一节	概述	(184)
第二节	无氧糖酵解	(187)
第三节	脂肪酸氧化障碍	(201)
第四节	氧化磷酸化解偶和能量转运失常	(209)
第五节	细胞内氢离子浓度增加	(212)

第三部分	急性心肌梗塞的酶学诊断及代谢	
	防治原理	(214)
第十二章	急性心肌梗塞的酶学诊断	(214)
第一节	血清谷—草转氨酶	(215)
第二节	血清乳酸脱氢酶及其同功酶	(217)
第三节	α —羟丁酸脱氢酶	(220)
第四节	肌酸磷酸激酶及其同功酶	(221)
第五节	血清酶活性测定的敏感性和特异性	(232)
第十三章	急性心肌梗塞的治疗和预防	(236)
第一节	心肌梗塞代谢疗法	(236)
第二节	并发症的治疗	(246)
第三节	心肌梗塞的预防	(249)
第四节	心肌梗塞防治中的现有问题	(256)

第一部分 正常心肌细胞分子生物学及生物化学

第一章 正常心肌组织的微细结构、化学组成及其功能

第一节 心肌组织的微细结构及其功能

心肌的主要功能是执行不断的、有节律的收缩与舒张活动。心脏舒张时，接纳由静脉回流的血液；收缩时将接纳的血液排到动脉中去，因而将心脏喻之谓“血泵”。心肌收缩时泵出血液所需要的“力”，是由作为心肌细胞主要结构的肌原纤维产生的。而心肌细胞微细结构是肌原纤维收缩力产生的形态学基础。

心肌细胞主要指收缩细胞而言。左心室细胞长50~100微米，直径10~20微米。右心室细胞较小，心房细胞比右心室细胞还小。这些细胞最显著的特点是由肌丝排列形成的横纹状。每一细胞由肌膜、核、肌浆组成。在肌浆中含有大量肌原纤维、线粒体及小量的肌浆网及肌膜内陷而成的横管(T)系统(图1—1)。细胞两端与相邻心肌细胞的一端肌膜密切连接，形成犬牙交错的闰盘(图1—2)。闰盘主要由两层相

距200~300埃（Å）互相平行的肌膜构成。肌原纤维的细肌丝延伸至此。该接合部主要由磷脂蛋白构成，电阻极低，在传递兴奋时局部电流容易通过此处，迅速扩布到整个心肌，使心肌细胞同时发生收缩。

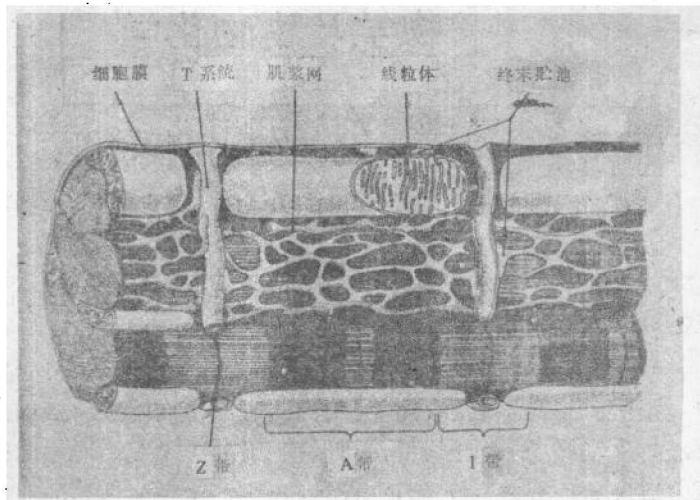


图 1—1 心肌微细结构

肌原纤维外环绕稀疏的肌浆网，横管粗大、与肌浆网连接形成的终末贮池窄小而菲薄，线粒体密集、体积大而肥厚。

一、细胞核

位于心肌细胞的中央，其结构和功能与一般细胞相同。成年人心肌细胞已丧失有丝分裂能力，因而心肌细胞数目固定不变，病理情况下的心肌肥厚乃是细胞体积（直径及长度）胀大所致，心肌坏死之后没有新生的细胞补充，而只能由瘢痕组织代替。



图 1—2 心肌纤维纵切面，显示心肌细胞
接合部闰盘（箭头指向）。

Mf：肌原纤维 M：线粒体 G：糖元

二、肌原纤维

肌原纤维在肌浆内大量密集呈纵向排列，纵贯整个心肌细胞。肌原纤维是心肌细胞收缩系统的基本结构单位。按细胞容积计算，肌原纤维占细胞容积的48%左右。肌原纤维被一层薄壁的膜网所包绕，这个网状结构称为肌浆网(图 1—1)。由无定形的横隔（Z膜或Z线）把肌原纤维分割成小节，谓之“肌节”。肌节是心肌收缩和舒张的最小单位。静息情况下的心肌，每一肌节长约2.2微米，最大收缩时为1.5微米，即缩短30%。最长伸展时可达3.5微米。肌节的基本结构，是由肌球蛋白形成的粗肌丝和肌动蛋白形成的细肌丝规则排列而

成。粗肌丝由M线桥固定在中间,细肌丝的一端连在Z膜上,亦即在一个肌节内有细肌丝与粗肌丝呈指间交错而存在。当收缩和舒张使肌节长度改变时,仅仅是细肌丝向着粗肌丝滑动,它们本身长度(1.0微米)固定不变。在生理状态下收缩时,细肌丝甚至与粗肌丝完全重叠,Z带与粗肌丝相接触而失却I带。当舒张时,Z带与粗肌丝相距约0.35微米。心肌的细肌丝比骨骼肌细肌丝稍长。在光学显微镜下可见肌原纤维被许多较宽的暗带(A带)和较窄的明带(I带)相间组成的横纹。每段I带被一薄的Z盘平分,横切面显示为一条较暗的Z线;在A带的中央也有一薄的隔膜称为M线。M线的两侧为狭窄的明带称为H区。明带与暗带是由相邻的许多粗、细肌丝平行规则排列形成的。暗带主要由粗肌丝形成,其中H区是单纯由粗肌丝组成的区域,H区两侧的暗带是由粗肌丝和滑入粗肌丝之间的细肌丝重合而成的。在生理长度下的肌节,细肌丝几乎延伸到A带的中央。在横切面上,A带由六角形排列的粗肌丝构成,每一根粗肌丝被六条细肌丝包围着,细肌丝多位于每三根粗肌丝的中央。在I带,只能看到细肌丝(图1—3)。肌丝均由蛋白质组成,但所含蛋白质结构不同,屈光性不同。在偏光镜下粗肌丝呈双折射现象,故显暗带;细肌丝呈单折射现象,而显明带。

三、肌浆网

心肌细胞肌浆网(图1—1)不如骨骼肌细胞肌浆网发达,只占细胞容积1%。它是由许多纵行交叉的闭合的膜性小管系统组成的网状结构,紧紧包绕在肌原纤维外面。它由两个形态不同的膜系统组成。一是粗面肌浆网,其表面附着

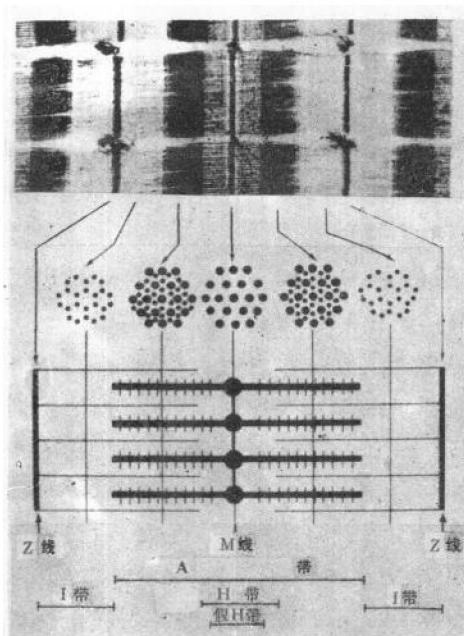


图 1—3 肌原纤维结构

粗肌丝相互联结构成M线，假H区带粗肌丝无横桥，H区带无细肌丝，I区带无粗肌丝，A区带包涵粗肌丝和细肌丝，Z线是由于细肌丝相互联结形成。

核糖体，占肌浆网的小部分。可能与其它细胞的内质网一样，这种粗面肌浆网的主要功能是蛋白质合成。大部分肌浆网缺乏核糖体，因而其表面是光滑的，这种光面肌浆网的主要功能是控制心肌细胞内离子，特别是 Ca^{+} 的转运。一般所涉及的主要是光面肌浆网，故以下简称肌浆网。肌浆网与肌膜及

横管 (T) 系统接触之处形成一种扁平膨大的囊状结构, 称之为“终末贮池”(Terminal cisternum)。终末贮池与其相邻结构 (肌膜或 T 系统) 形成的复合结构叫做二联管结构。肌浆网膜与肌膜或 T 系统接触, 相互既不融合也不密接, 而是在两膜间有一狭窄空隙, 其中有电子致密的物质叫做“足突”(foot processes), 这种结构在心脏收缩的起始过程中可能起重要作用。在足突的两膜间存在规则排列的颗粒, 可能是离子通道, 许多离子由此自由通过。

肌浆网的功能主要是负责摄取、贮存和释放 Ca^{2+} , 对调节心肌的收缩和舒张起重要作用。应用表面活性剂 (去垢剂), 将膜溶解, 利用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳等技术, 分离膜的组成成分, 研究膜的结构和功能, 确定了以下成分与 Ca^{2+} 转运有关:

(一) Ca^{2+} — Mg^{2+} —ATP 酶: 是一种脂蛋白, 是肌浆网膜蛋白的主要成分, 分子量 100,000, 占膜蛋白 2/3。此种 ATP 酶是直径约 80~90 埃的球状蛋白质, 埋藏在膜壁脂质中。它的功能主要是负责 Ca^{2+} 转运, 从肌浆 (肌原纤维) 中吸收 Ca^{2+} 到肌浆网贮 Ca^{2+} 蛋白。从肌浆网膜分离纯化的这种酶, 用磷脂酶 C 处理后便失去转运 Ca^{2+} 的功能。纯制的 Ca^{2+} — Mg^{2+} —ATP 酶含有 40 M 磷脂/1 M 酶制品。磷脂含量与酶活性有关, 当将磷脂含量减低至 5 M/1 M 酶制品时, 则酶失去活性; 当磷脂含量从 30 M 增至 60 M 时, 则酶活性明显增长。磷脂对于酶活性的关系在于催化与酶活性有密切关系的组氨酸残基。

(二) 贮钙蛋白 (Calsequestrin): 居于肌浆网膜内侧, 占

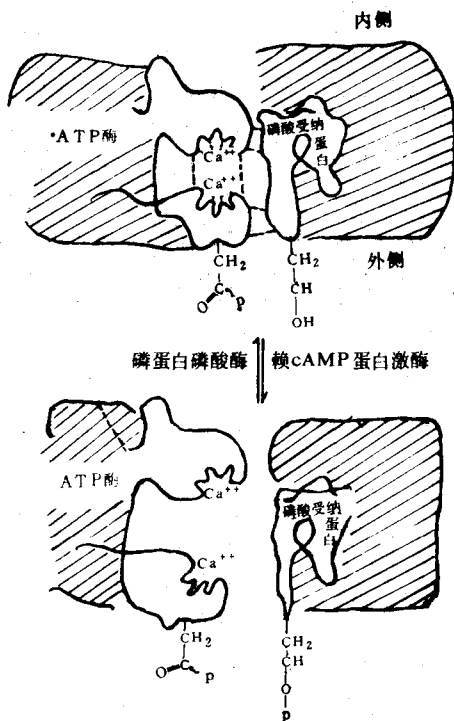


图 1—4 磷酸受纳蛋白磷酸化刺激心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶活化的可能机制。

上图：磷酸受纳蛋白失磷酸型，与 Ca^{2+} -ATP 酶相互反应，在膜 Ca^{2+} 结合位点之间互相牵制；

下图：磷酸受纳蛋白磷酸化，与 Ca^{2+} -ATP 酶反应性降低，膜 Ca^{2+} 结合位点相互分离， Ca^{2+} -ATP 酶对 Ca^{2+} 敏感性提高，在 Ca^{2+} 浓度低的情况下加速 Ca^{2+} 的摄取速率。

膜蛋白15%，分子量报告不一，大致在50,000左右。这种蛋白质的 Ca^{2+} 结合容量非常高，这一点与其对 Ca^{2+} 的亲合性非常低相一致。它的功能可能是把在 Ca^{2+} —ATP 酶作用下由肌浆摄取到膜内侧来的 Ca^{2+} 贮存起来。由于与 Ca^{2+} 亲合性低，当向膜外释放 Ca^{2+} 时， Ca^{2+} 能迅速与该蛋白解离。

(三) 磷酸受纳蛋白(Phospholamban)：是位于肌浆网膜内侧的一种小分子磷蛋白，是一种赖cAMP磷酸化的底物蛋白质，占膜蛋白7%，分子量22,000。在cAMP——蛋白激酶系统催化下，接受1分子磷酸键而活化，因此称为磷酸受纳蛋白或磷酸受纳体(Phosphate receiver)。它是心肌中许多磷酸受纳蛋白质之一。随着这种蛋白质的磷酸化， Ca^{2+} — Mg^{2+} —ATP 酶活性提高，因之 Ca^{2+} 摄取增加(图1—4)。而且， Ca^{2+} 摄取速率与这种蛋白磷酸化的程度具有良好的线性关系。磷酸受纳蛋白与 Ca^{2+} —ATP 酶蛋白的化学计量比率约为1：1，即1克分子磷酸受纳蛋白吸收1克分子磷酸。磷酸受纳蛋白磷酸化的程度似乎并不改变 Ca^{2+} —ATP 酶的化学计量学比例关系，亦即 $\text{Ca}:\text{P}=2:1$ 。磷酸受纳蛋白磷酸化的状况控制 Ca^{2+} 转运速率，由于磷酸受纳蛋白能调整 Ca^{2+} 的转运速率，从而能够增强或者降低 Ca^{2+} 的效应。因此把“磷酸受纳蛋白”视为 Ca^{2+} —ATP 酶的调整因子。

四、肌膜及横管(T)系统

心肌细胞外面的被膜叫肌膜，共分三层。最内层是质膜，中间是含有丰富酸性粘多糖的基底膜，最外层是由胶原组成的致密网。细胞内外空间以肌膜为界。但是，一部分细胞外空间通过横管(T)系统被裹入细胞之内。横管(T)系统

乃是肌膜在Z线处折入细胞内而形成。与Z线平行，横贯或绕行于相邻肌节之间（见图1—1）的这一管道系统，对细胞外空间是自由开放的。心肌的T系统直径明显大于骨骼肌的T系统，而且心肌T系统通过肌膜向细胞外空间的开口明显可见。肌膜和T系统的膜起着屏障作用，使细胞内外液成分保持一定的差别。

T系统的功能主要是运输营养物和废物，向细胞内传导兴奋。同时，也具有运输 Ca^{+} 、 Na^{+} 等阳离子的作用及通过T系统膜上可能存在的cAMP而影响心肌活动。

五、线粒体

心肌含有丰富的线粒体，占细胞容积的34%左右，比骨骼肌线粒体含量大3—4倍。线粒体所占心肌细胞的容积如此之大与心肌能量利用率高有关。线粒体的功能主要与有氧化生能代谢有关。它紧靠肌原纤维存在（图1—5）。这样的布局有利于将高能磷酸键转运到肌原纤维而被利用，故有“发电厂”之称。线粒体具有复杂的结构，由内外两层膜包围而成，每一层膜的厚度为5—7nm（图1—6）。其内膜皱褶所形成的嵴比骨骼肌的粗大，数量多。典型的心肌线粒体容积为 $0.55\mu\text{m}^3$ ，每 $1\mu\text{m}^3$ 线粒体容积有 $89\mu\text{m}^2$ 线粒体内膜。线粒体的外膜、内膜（包括嵴）、膜间空隙及基质中均含有很多酶类，其中大部分酶类与生物氧化有关（表1—1），在膜内侧面（M面）含有许多与氧化磷酸化有关的酶（图1—7）。线粒体内膜返折包围形成的内膜空间中含有基质，与三羧酸循环有关的一系列脱氢酶和脂肪酸 β 氧化酶体系就存在于其中。在心脏，绝大部分（90%以上）辅酶A存在于线粒体，