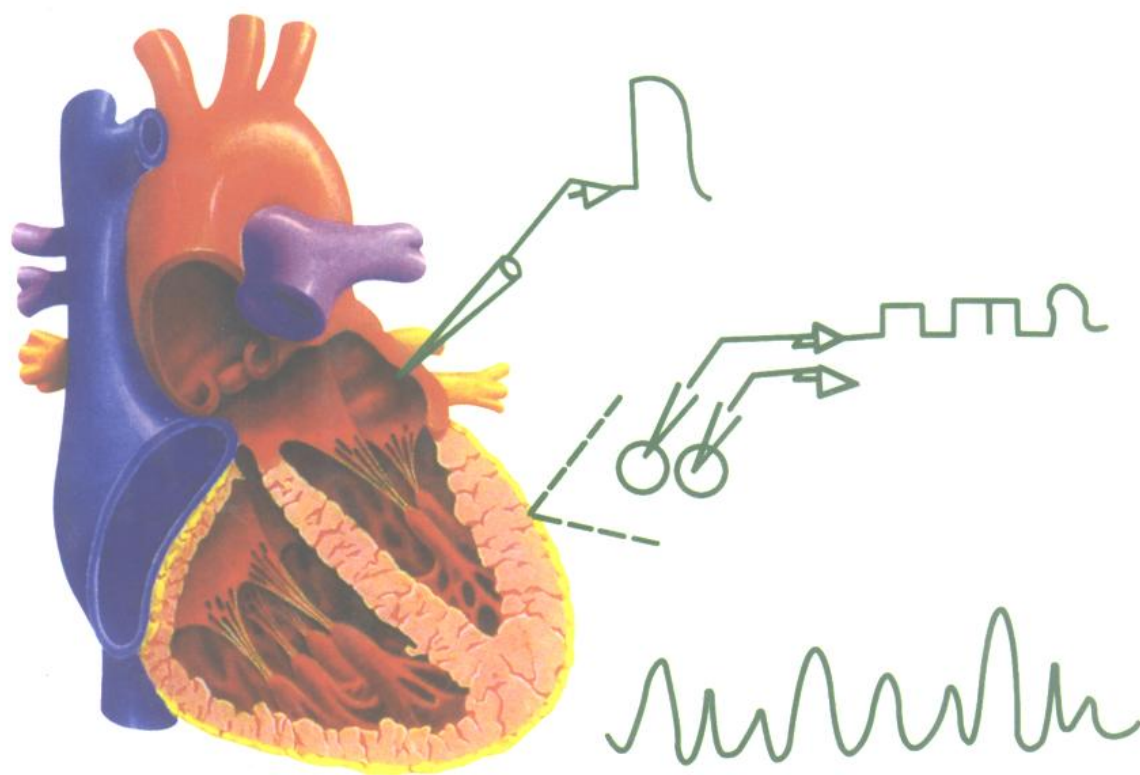


NEW CONCEPT ELECTROCARDIOGRAM

新概念心电图

主编 郭继鸿



北京医科大学出版社

110735

新概念心电图

NEW CONCEPT ELECTROCARDIOGRAM

主 编 郭继鸿

北京医科大学出版社

XIN GAINIAN XIN DIANTU

图书在版编目 (CIP) 数据

新概念心电图/郭继鸿主编. - 北京: 北京医科大学出版社, 2000

ISBN 7-81071-108-3/R·108

I.新... II.郭... III.心电图 IV.R540.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 06055 号

2000/5

北京医科大学出版社出版发行

(100083 北京学院路 38 号 北京医科大学院内)

责任编辑: 王凤廷

责任校对: 潘 慧

责任印制: 郭桂兰

山东莱芜印刷厂印刷 新华书店经销

* * *

开本: 880×1230 1/16 印张: 13 字数: 327 千字

2000 年 5 月第 1 版 2000 年 5 月山东第 1 次印刷 印数: 1-3000 册

定价: 39.00 元

《新概念心电图》编写人员名单

主 编 郭继鸿

作 者 (以姓氏笔划为序)

马向荣	中国人民解放军第 466 医院
王思让	中国人民解放军总医院
方 全	中国协和医科大学北京协和医院
曲秀芬	哈尔滨医科大学第一附属医院
纪桂英	中国人民解放军空军医学研究所
武留信	中国人民解放军空军医学研究所
吴 宁	中国协和医科大学北京协和医院
吴 杰	同济医科大学附属同济医院
吴 祥	浙江医科大学附属二院
陈志坚	同济医科大学心血管病研究所
陈灏珠	上海医科大学附属中山医院
杨延宗	大连医科大学第一附属医院
杨钧国	同济医科大学心血管病研究所
林志湖	大连医科大学第一附属医院
金 华	北京公安医院
张文博	山东滨州医学院附属医院
赵 峰	中卫瑞德医疗科技发展中心
徐有秋	上海第二医科大学
郭继鸿	北京医科大学人民医院
黄永麟	哈尔滨医科大学第一附属医院
黄 芸	同济医科大学心血管病研究所
黄定九	上海医科大学附属仁济医院
曹艳杰	第四军医大学西京医院
程何祥	第四军医大学西京医院
鲁 端	浙江医科大学附属邵逸夫医院
崔兰凤	山东滨州医学院附属医院

前 言

自 1887 年 Waller 描记出人类第一份心电图至今已整整 112 年了。心电图技术的问世极大地提高了心脏生理学的研究水平，提高了心血管病的诊断能力，甚至使整个临床医学都随之发生了改观。为此，对心电图的创立和发展做出巨大贡献的 Einthoven 荣获 1924 年诺贝尔医学奖。

在心电图的百年发展史中，1942 年，导联系统最终完善为至今沿用的 12 导联系统；1960 年，动态心电图（Holter）技术开始用于临床，使体表心电图对心肌缺血和心律失常的诊断能力大为提高；1968 年 Scherlag 创立的希氏束电图导管记录的方法和 1971 年 Wellens 完善的心脏程序刺激方法为现代心脏电生理学的发展奠定了基石；1982 年和 1986 年先后开展的快速心律失常的直流电消融术、射频消融术揭开了心律失常治疗的新纪元。

心脏电生理学近年来日新月异的发展，使心电学领域的知识呈爆炸性扩充和积累，使很多传统的观点发生了根本性的转变。这种形势下，临床医师和心电图工作者必须在心电学方面进行较大范围的、有一定深度的知识更新，才能使心电图检查方法更好地辅助临床工作。为此，我们选择了近年来已发表的较为重要的文章汇集成《新概念心电图》一书，奉献给医学同道。应当说明《新概念心电图》不是新概念心电图学，因为这些文章是各自独立的、非系统性的论述。但也不同于心电图新概念，因为作者的目的并不是单纯想使读者了解几个新的名词、新的概念，而更希望读者在浏览这些抛砖引玉的文章以后，能够引发对心电图更深层次的理解，形成一个宏观的全新概念，进而拓宽心电图的应用空间，使其发挥更大的潜能，更好地为临床医学服务。

郭 继 鸿

1999 年 12 月于北京

目 录

人心肌细胞电生理研究进展	(1)
心肌 M 细胞的电生理特性和临床意义	(4)
心肌细胞跨膜离子流和心律失常治疗药物的选用	(9)
心电图临床与自动分析的标准化问题	(16)
心律失常心电图梯形图解法	(21)
特发性窦性心动过速	(33)
窦房折返性心动过速	(37)
特发性心室颤动	(46)
二联律法则与长短周期现象	(51)
蝉联现象	(54)
裂隙现象	(63)
混沌现象	(68)
钩拢现象	(70)
2 相折返及其临床意义	(75)
Coumel 定律	(78)
T 波电交替与恶性室性心律失常	(83)
Brugada 综合征	(89)
预激伴发的快慢综合征	(93)
U 波的现状	(97)
Epsilon 波	(108)
Osborn 波	(112)
心肌各向异性与折返性心律失常	(121)
心电图相关概念 副房室结与假腱索	(129)
心电图诊断心肌梗塞的一些新概念	(130)
心肌缺血阈	(138)
体表心电图对急性心肌梗塞后室壁瘤形成的诊断价值	(139)
QT 离散度及临床应用	(141)
心率变异性的临床应用评价	(144)
心室复极时间变异性	(149)
P 波离散度	(152)

不明原因晕厥的直立倾斜试验.....	(158)
立体心电图对各种心肌病特异性诊断原理.....	(162)
心房颤动的药物治疗.....	(168)
胺碘酮的临床应用.....	(174)
心电图学史.....	(178)
心电图先驱 Waller	(178)
心电图之父 Einthoven	(179)
一代心电图学宗师 Wenckebach	(180)
心电图的 Lewis 时代	(182)
特殊传导系统的发现.....	(185)
房室结与窦房结的发现.....	(188)
预激综合征.....	(191)
阿斯综合征.....	(196)

人心肌细胞电生理学研究进展

人心肌细胞电生理学研究,始于60年代初。70年代曾有不少关于人心肌标本电生理研究报道,初步观察认为,它们和哺乳类动物的心肌相似,因而这方面的研究逐渐减少。80年代以来,随着膜片钳技术的广泛应用,哺乳类动物心肌细胞电生理学研究迅猛发展,不仅研究了细胞膜,也研究了细胞器如肌浆网和线粒体的膜,发现的离子通道数目不下半百,克隆通道也已有十余种。但是,与此同时人们也发现膜离子通道存在着动物种属差异、年龄差异以及心脏不同区域的差异等。因此,从哺乳类动物心肌研究得到的电生理学知识能否直接引伸应用到人类尚存在疑问。这促使心肌电生理学家们再度重视对人心肌细胞电生理学的研究。

进行人心肌细胞电生理研究,一是标本难得,二是分离人游离单个心肌细胞在技术上存在困难。人心脏结缔组织丰富,病理心脏尤然,用酶分解时往往结缔组织尚未消化掉而心肌细胞已死亡,分离成功率很低,这大大影响了对人心肌细胞离子流的研究。心脏外科和心脏移植手术的开展提供了人心肌标本的来源;Powell和Beuckelmann改进了人心肌游离单细胞分离技术,各国学者又在此基础上作了进一步的改进,成功地获得了质量较好的细胞,促进了研究工作,因此在90年代人心肌细胞电生理学特别是离子流的研究又迅猛发展。1997年笔者在西欧任客座教授期间,曾参加人心肌细胞电生理学研究,现将近年来人心肌细胞电生理学研究主要进展作一回顾,以飨读者。

一、人心房肌细胞电生理学研究进展

心房肌细胞除了存在内向整流钾流(I_{K1})通道外,还存在着乙酰胆碱依赖性钾流(I_{K-ACh})通道,后者在没有外源性乙酰胆碱条件下,呈现自发性开放。对兔和豚鼠心房肌细胞的研究,使Noma等认为心房肌细胞的静息电位发生原理与心室肌细胞不同,不是由 I_{K1} 产生,而是由 I_{K-ACh} 产生。Heidbühel等对人心房肌细胞的慎密研究表明,在没有乙酰胆碱存在的条件下, I_{K1} 通道的平均膜片电流幅值约为0.21 pA,而 I_{K-ACh} 通道仅为0.001 pA,两者存在差异显著,说明人心房肌细胞静息电位的发生原理和心室肌相同,主要由 I_{K1} 产生。但是,当加入乙酰胆碱达 10^{-5} mol/L时, I_{K-ACh} 的平均膜片电流幅值可以增加至0.42 pA,这说明人心房肌细胞的静息电位在很大程度上受迷走神经及其递质乙酰胆碱的调控。

人心房肌细胞动作电位0期除极由快钠流(I_{Na})内流引起,其动力学特征和其他哺乳类动物心房肌 I_{Na} 相似。 I_{Na} 通道能被河豚毒(TTX)所阻断,从TTX阻断作用的剂量-反应曲线看出,人心房肌细胞存在着对TTX亲和力高低不同的两种结合部位,前者仅存在于心房而不存在于心室。利多卡因对人心房肌和心室肌细胞 I_{Na} 通道的阻滞作用基本相同,因此它对室性心律失常的疗效佳于房性心律失常的原理有待进一步研究。

人心房肌细胞动作电位复极过程形态不一,这主要是由于不同细胞的瞬时外向钾流(I_{to})和延迟整流钾流(I_K)两者的幅值相对比例大小不同而引起。1型细胞 I_{to} 和 I_K 都显著,动作电位复

极的1期、2期(平台)都显著;2型细胞 I_{to} 不显著而 I_K 显著,其动作电位1期不明显而2期明显;3型细胞 I_{to} 显著而 I_K 不显著,动作电位表现为1期明显而平台不明显,整个动作电位形态似三角形。人心房肌细胞的钾流除了上述几种外,还有心室肌细胞不存在的持续外向钾流(I_{so})和超速延迟整流钾流(I_{Kur}),这可能是心房肌细胞动作电位时程较短的原因。

人心房肌细胞钾流存在着年龄差异,也因疾病而发生变化。对比20例儿童和8例成人心房肌钾流,发现 I_{K1} 和 I_{so} 电流密度无年龄差别,而 I_{to} 则有明显年龄区别,表现为1/3儿童心房肌记录不到 I_{to} ,而成人心房肌都可以记录到;成人心房肌 I_{to} 电流密度比儿童高一倍而复活的动力学比儿童快两倍。

人心房肌细胞不存在T型钙通道。L型钙流(I_{Ca-L})在动作电位的形成中十分重要。 I_{Ca-L} 电流密度和动力学特征和心室肌相似。 I_{Ca-L} 电流受年龄和疾病的影响。对17例儿童和12例成人的对比研究指出,儿童心房肌细胞 I_{Ca-L} 的失活比成人快两倍,这也许是儿童心房肌细胞动作电位时程较短的原因。人心房肌 I_{Ca-L} 的失活分为钙依赖性和电压依赖性两种成分,在钙依赖性失活中,肌浆网的释放钙在早期失活中更重要。心房扩大和心力衰竭时,心房肌细胞电容增大, I_{Ca-L} 电流密度显著降低,仅及正常值1/6,其减弱程度大于 I_K 的减弱,所以动作电位平台水平降低、幅值也降低。儿茶酚胺和5-羟色胺对心力衰竭心房肌细胞 I_{Ca-L} 的增强作用减弱。因此,对正常心房肌细胞 I_{Ca-L} 的研究结果应慎用于病理心房。

正常人心房工作肌细胞不呈现自律活动,病理心房肌细胞的异常自律活动有快、慢两种节律,以周长2s为分界。慢节律可以用咖啡因或增加细胞内 Ca^{2+} 浓度的办法使之加快,地尔硫草可使其节律减慢,提示它由 I_{Ca-L} 引起。肌浆网 Ca^{2+} 释放抑制剂Ryanodine可以使快节律变慢,提示快节律的发生和细胞内 Ca^{2+} 浓度周期性变化有关。

二、人心室肌细胞电生理学研究进展

和心房肌相比,人心室肌细胞电生理学研究工作开展较晚,尤其离子流的研究,大多从90年代开始。

人正常心室肌细胞静息电位约为-80mV,由 I_{K1} 产生。人心室肌细胞 I_{K1} 电流比心房肌大3倍,失活速率比其慢两倍。虽然有报道认为人心室肌细胞也存在 I_{K-ACh} 通道,但大多数学者认为它在心室肌细胞并不重要。

慢性缺血人心室肌细胞除极,静息电位约为-70mV。在低钾条件下(1.35 mmol/L),正常人心室肌细胞呈正常的超极化反应,而慢性缺血心室肌细胞呈现反常的除极,并出现结细胞样异常自律活动,这是由于慢性缺血心肌对钾的通透性降低所致。实验表明,心力衰竭心室肌 I_{K1} 幅值降低,仅及正常值70%左右,导致静息电位除极及动作电位终末复极延长。

Antzelevitch早在1991年就提出心室不同区域心肌细胞电生理性质不同,称之为异质性(heterogeneity)。晚近发现,即使同属人心内膜下心室肌细胞,动作电位形态也不尽相同。在他收录的17个细胞中,动作电位形态大致可分三型。A型(9/17例)1期不显著而2期(平台)显著;B型(6/17例)1期显著而2期不显著;C型(2/17例)1期2期都显著,呈“典型”的心室肌细胞动作电位图形。慢性缺血心室肌细胞动作电位幅值降低,平台消失,呈三角形图形。肾上腺

素 $1.5 \times 10^{-6} \text{mol/L}$ 使正常人心室肌细胞动作电位平台抬高,动作电位时程延长,而对慢性缺血人心室肌细胞作用不明显。

人心室肌细胞动作电位0期除极由 I_{Na} 内流引起,其通道密度、动力学特征和心房肌及其他哺乳类动物心室肌相似。人心室肌 I_{Na} 通道的年龄差异和笔者早年在大鼠心室肌细胞观察到的结果基本相同。对22例不同病种70个人心室肌细胞的研究表明, I_{Na} 并不因不同病种和有无心力衰竭而有明显差异。

在钙流方面,由于T型钙流最早报道于豚鼠心室肌细胞,故早在1991年Beuckelmann就在人心室肌细胞加以研究。在12例心力衰竭患者心室肌细胞中,将保持电位(EH)维持在 -90mV ,在指令电位(EC)为 -80mV 到 -50mV 范围内,记录不到T型钙流。1997年笔者在3例心力衰竭患者心室肌细胞用更负的保持电位,也记录不到T型钙流。人心室肌细胞 I_{Ca-L} 的电流密度、电流电压曲线等特征和心房肌以及其他哺乳类心室肌细胞很相似,例如异丙肾上腺素增加 I_{Ca-L} 幅值的作用强度,在人心室肌和大鼠心室肌细胞相似。但是人心室肌细胞 I_{Ca-L} 的复活速率远较动物为慢,大鼠为 $400 \sim 700 \text{ms}$,犬 $30 \sim 120 \text{ms}$,而人需要 $2 \sim 4 \text{s}$,所以心动过速时,心排出量的减少不仅由于心室充盈不足,也由于 I_{Ca-L} 内流减少所致。

在钾流方面,除了上文已述及的 I_{K1} 以外,人心室肌细胞研究得较多的是 I_{to} 。人心室肌细胞存在着很大的对4-氨基吡啶敏感的 I_{to} ,在22个心脏中,几乎每个都能记录到,其复活速率远快于动物,时间常数仅为犬的 $1/2$,兔的 $1/10$ 。人心室肌 I_{to} 的最大幅值为 $9.0 \pm 1.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$,远大于 I_{Ca-L} 的最大幅值 $3.8 \pm 1.2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。 I_{to} 易于受心力衰竭及心肌病变的影响。据报道,心衰心室肌细胞的 I_{to} 由上述最大幅值降低到 $5.8 \pm 0.6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ($n = 15, P < 0.01$)。正常心室左室间隔心内膜下心室肌细胞不论浅层或深层都可以记录到 I_{to} ,在室间隔肥厚时,浅层($< 3 \text{mm}$ 厚度)心内膜下心室肌细胞记录不到 I_{to} ,而在深层($3 \sim 6 \text{mm}$ 厚度) I_{to} 仍存在。这种变化可能是心力衰竭心室肌细胞动作电位时程延长的原因。至于 I_K ,早期的研究认为它可能不存在于人心室肌细胞,通过细胞分离技术的改进,目前认为它不仅存在,还可以分为 I_{Kn} 和 I_{Ks} 两个成分。

综上所述,可见对人心肌细胞电生理活动的研究,还在初始阶段,仅仅研究了几种离子通道。但是,已经可以看出,人心肌细胞膜离子通道的活动,有其自己的规律,不能简单地把动物实验结果,直接引伸到人类。特别应该指出的是,心肌细胞膜离子通道的活动在病理状态下可以发生很大的变化,因此,在用生理实验条件下获得的实验结果来解释病理状态下的表现时更需要谨慎。

(上海第二医科大学 徐有秋)

心肌 M 细胞的电生理特性和临床意义

M 细胞 (midmyocardial cells) 是指位于心室肌中层一组独特的细胞亚群, 近年来被发现其与其他部位的心室肌细胞有着完全不同的电生理特性, 因而受到众多学者的关注。自从 1991 年 Sicouri 和 Antzelevitch 首次发现犬心室内具有特殊生理特性的 M 细胞后, Drouin 等又于 1993 年报告了人体心室内存在 M 细胞的证据。一个研究 M 细胞的热潮正在悄然掀起。

一、M 细胞的发现和电生理特性

多年来, 人们一直认为从心室内膜细胞研究所得的资料可代表整个心室肌细胞, 故对心肌细胞的电生理和药理研究都集中在两种类型的细胞——心室肌细胞和浦肯野纤维 (传导组织细胞)。直到近十年左右, 许多研究者逐步揭示了心内膜细胞 (包含内膜下层心肌细胞) 和心外膜细胞 (包含外膜下层心肌细胞) 有着不同的动作电位形态、离子流、缺血耐受性和药理反应等。Sicouri 和 Antzelevitch 为了定量估价不同特性的心内膜细胞和心外膜细胞以及确定整个心室壁心肌的不同层次, 首次在研究中发现了犬心室深外膜下层有一组不同于心内膜细胞和心外膜细胞的细胞亚群。由于其位于心室壁中部, 故命名为 M 细胞。其后, Drouin 等于 1993 年在 3 例患有囊肿性纤维化病 (cystic fibrosis) 而经受心肺移植的病人和 1 例正常供体的心脏研究中, 发现了具有相同电生理特性的 M 细胞。从而提出了心室壁细胞异质性 (heterogeneity) 的概念, 认为心室壁含有至少 4 种不同类型的心肌细胞: 心内膜细胞、心外膜细胞、M 细胞和浦肯野细胞。

至今, 应用标准微电极、膜片钳压术 (patch-clamp) 和程序刺激法 (programmed stimulation) 对动物和人体心室肌细胞的体外分离和体内标本 (vivo and vitro) 的研究, 发现 M 细胞具有以下电生理特征:

1. 动作电位曲线的外形

(1) M 细胞的动作电位曲线呈尖峰圆顶形 (spike and dome morphology), 尤以右心室 M 细胞为甚, 貌似心外膜细胞, 而心内膜细胞未呈尖峰圆顶形。

(2) 0 位相最大上升速率 ($V_{\max}$) 较心外膜细胞和心内膜细胞为快, Antzelevitch 等报告在程序刺激基础周期 (BCL) 2000ms 时, 心外膜细胞、M 细胞和心内膜细胞的 $V_{\max}$ 分别为 182V/s、565V/s 和 195V/s, $P < 0.01$ 。

(3) 1、2 位相间的切迹较心内膜细胞明显, 而与心外膜细胞相似。

(4) 动作电位时限 (APD) 较心外膜细胞和心内膜细胞为长。Sicouri 等报告在 BCL2000ms 时, 心外膜细胞、M 细胞和心内膜细胞的 APD 分别为 $209.2 \pm 41\text{ms}$ 、 $363.3 \pm 22\text{ms}$ 和 $205.2 \pm 11\text{ms}$, $P < 0.01$ 。

(5) 静息电位 (RP) 负值较心外膜细胞和心内膜细胞要大。Sicouri 等报告心外膜细胞、M 细胞和心内膜细胞的 RP 分别为 $-86.6 \pm 4.4\text{mV}$ 和 $-90.6 \pm 3.3\text{mV}$ 和 $-87.2 \pm 3.7\text{mV}$, $P < 0.05$ 。因而, 与心外膜细胞和心内膜细胞相比较, M 细胞的传导性较强 (传导速度快)、不应性较强 (有效不应期长) 和兴奋性较低 (膜电位与阈电位的差距较大)。

2. 显著的 APD - 频率关系

心室肌细胞的 APD 随着 BCL 增加和频率减慢而延长, 且 M 细胞的 APD 在慢频率时的延长幅度显著大于心外膜细胞和心内膜细胞。Sicouri 等报道, 在基础状态时, 当 BCL 从 300ms 分级递增至 5000ms 时, 心外膜细胞的 APD 从 $157.8 \pm 22\text{ms}$ 渐增至 $215.1 \pm 42\text{ms}$, 心内膜细胞的 APD 从 $160.1 \pm 8\text{ms}$ 渐增至 $203.7 \pm 8\text{ms}$, M 细胞的 APD 从 $183.3 \pm 13\text{ms}$ 渐增至 $430.8 \pm 33\text{ms}$, 其 APD $P < 0.05$ 及增加幅度 $P < 0.01$ 。这种 M 细胞显著的 APD - 频率关系使心率缓慢时心室肌细胞的复极时限和不应期发生进行性的离散度增大, 可引起长 QTU 间期和致心律失常作用。

3. 与浦肯野细胞的异同点

M 细胞与浦氏细胞的相同点是均具有尖峰圆顶形的动作电位曲线、较快的 $V_{\max}$ 和较显著的 APD - 频率关系。但是其与浦氏细胞的主要电生理差异在于无 4 相自动去极化, 即使在儿茶酚胺和 (或) 细胞外低钾 (低 $[K^+]_o$) 时也是同样。Sicouri 等报道 M 细胞在低 $[K^+]_o$ ($0.5 \sim 2.0 \text{ mmol/L}$) 或正肾上腺素 ($10^{-6} \sim 10^{-5} \text{ mol/L}$) 和不同 $[K^+]_o$ ($2.0 \sim 4.0 \text{ mmol/L}$) 时, 均未见 4 相自动去极化现象, 说明 M 细胞在正常情况下无自律性。M 细胞的传导速度介于浦氏细胞 ($1 \sim 4 \text{ m/s}$) 和普通心室肌细胞 ($0.4 \sim 0.6 \text{ m/s}$) 之间。

二、M 细胞的形态学特点

M 细胞约占心室总体细胞的 30% ~ 40%, 他们存在于心室游离壁的深外膜下心肌、中层心肌以及深内膜下心肌, 包括室间隔、乳头肌和肌小梁。人体左室 M 细胞区距心外膜表面 $1 \sim 5 \text{ mm}$, 距心内膜表面 $5 \sim 7 \text{ mm}$ 。犬心 M 细胞区距左室心外膜表面 $1.5 \sim 5.2 \text{ mm}$, 距右室心外膜表面 $1.2 \sim 2.3 \text{ mm}$ 。在中等缓慢频率刺激时, 从心外膜细胞和 M 细胞的记录中可见一个明显的动作电位过渡区, 这可能与心外膜层细胞的排列较垂直于 M 区细胞相关。而 M 细胞与心内膜细胞之间的动作电位过渡区有较多的渐行性。这种有过渡行为的心肌细胞称为过渡细胞或移行细胞 (transitional cells)。他们贯穿于 M 区与心内、外膜区之间, 尤其与心内膜区之间有较宽的区域。

应用跟踪微电极穿入记录方法和形态学的检查, 发现 M 细胞具有心室肌工作细胞的 T 管 (transverse tubule), 又称为横小管, 为肌细胞表面的细胞膜向细胞内凹入的小管状结构, 相当于间膜 (Z 线) 的部位, 横穿于肌丝区之间, 并开口于细胞的表面, 这种结构与心肌细胞的收缩性和传导性有关。同时, M 细胞又具有壁内传导细胞 (intramural conduction cells) 的某些超微结构特点, 其外形较为瘦长, 但与浦肯野细胞不同。Sommer 和 Scher 等分别在对犬等动物的传导系统的研究中发现浦氏细胞穿入心内膜的范围不超过 $2 \sim 3 \text{ mm}$, 在心室肌中层的超微结构检查中未发现浦氏细胞。心室传导系统的终末部分是通过复杂的浦氏纤维网与心肌细胞相连接, 至今尚未发现浦氏纤维与深外膜下 M 细胞之间有任何形态学等方面的联系。因此, 这种既具有心室肌细胞、又具有传导细胞形态学特点的 M 细胞是心室壁内一组独特的细胞亚群。

三、M 细胞电生理特性的离子流基础

影响心室肌细胞复极的有 3 种主要的 K^+ 流: 瞬间外向 K^+ 流 (I_{to} , transient outward current)、延迟整流 K^+ 流 (I_K , delayed rectifier current) 和内向整流 K^+ 流 (I_{K1} , inward rectifier current)。M 细胞的 K^+ 流有如下特点:

1. 较优势的 I_{to1}

I_{to} 呈电压依赖性和部分 Ca^{2+} 依赖性, 其由快慢两种成分组成:

(1) 慢成分 (I_{to1}) 是以 250 ~ 600ms 的时间常数 (τ) 复原和可被 4-氨基吡啶 (4-aminopyridine, 简称 4-AP, 1 ~ 5mmol/L) 阻断。

(2) 快成分 (I_{to2}) 是以 40 ~ 85ms 的 τ 复原和可被 4-AP 减弱, 并被 ryanodine 和 Ca^{2+} 的替代物 Sr^{2+} 或 Mn^{2+} 阻断。M 细胞的 I_{to1} 与心外膜细胞相似, 均明显地大于心内膜细胞。Liu 等报道在试验电位 +70mV 时, 心外膜、M 区和心内膜细胞的 I_{to1} 振幅分别是 4203 ± 2370 、 3638 ± 1135 和 714 ± 286 pA, I_{to1} 标准密度分别是 29.0 ± 13.7 、 32.8 ± 11.6 和 5.59 ± 3.19 pA/pF。前两者的 I_{to1} 振幅和 I_{to1} 标准密度均与后者差异有显著性 ($P < 0.01$)。M 细胞的 I_{to1} 再激活时间曲线亦比心外膜和心内膜细胞缓慢, 心外膜细胞的 τ 与心内膜细胞相似, 其快慢成分的 τ 分别为 42 ± 23 和 343 ± 206 ms。而 M 细胞再激活的快、慢成分的 τ 分别为 57 ± 35 和 456 ± 212 ms。此外, 三种细胞的 I_{to1} 失活时间曲线无明显差异。目前认为 I_{to1} 在三种细胞中的差异与心外膜和 M 细胞动作电位呈尖峰圆顶形以及心内膜细胞未呈尖峰圆顶形相关。

2. 较弱的 I_{Ks}

I_K 又称外向整流 K^+ 流, 其作用与 I_{K1} 相反, 在心肌平台期终末未开放, 其主要由 I_{Kr} 和 I_{Ks} 组成。 I_{Kr} 有较快速的激活动力学、较负向的阈电位以及对 III 类抗心律失常药物 (如 E4 301) 有较高的敏感性, 故又称快速激活 I_K 或药物敏感性 I_K 。 I_{Ks} 有较慢速的激活动力学、较正相的阈电位以及对 III 类抗心律失常药物不敏感, 故又称为慢速激活 I_K 或药物不敏感性 I_K 。M 细胞的 I_{Kr} 与心外膜和心内膜细胞相似, 而 I_{Ks} 较心外膜和心内膜细胞明显减弱。有人报道心室肌细胞在复极至 -20mV 时, 心外膜、M 区和心内膜细胞 I_{Ks} 密度分别是 1.99 ± 0.30 、 0.92 ± 0.14 和 1.83 ± 0.18 pA/pF, M 细胞与其他细胞相比, $P < 0.05$ 。而三种细胞的 I_{Kr} 无明显差异。这种 I_{Ks} 的差异与 M 细胞具有明显的 APD - 频率关系相关。

3. 相似的 I_{K1}

M 细胞的 I_{K1} 与心外膜和心内膜细胞相似。Liu 等报道在心外膜、M 区和心内膜区记录的离子流 - 电压关系时, 都显示了 N 型图形和一个明显的负向斜坡 - 导电区 (slope - conductance region)。在稳态离子流被 10mmol/L 的 Cs^+ 阻滞时, I_{K1} 的振幅在心外膜、M 区和心内膜细胞分别是 392 ± 86 、 289 ± 65 和 348 ± 115 pA。在 6mmol/L 或无 $[K^+]_o$ 时测量稳态 I_{K1} , 在三个区也获得了相似的水平。说明 M 细胞的 I_{K1} 无特异性。

4. 其他离子流

M 细胞的 V_{max} 几乎两倍于心外膜和心内膜细胞, 提示在动作电位 0 位相时, M 细胞的 Na^+ 流强度较大。此外, M 细胞显著的 APD - 频率关系的机理是十分复杂的, 除了与较弱的 I_{Ks} 明显相关外, 还涉及 Ca^{2+} 内向流、 $Na^+ - K^+$ 泵流、 $Na^+ - Ca^{2+}$ 外向流和缓慢失活 Na^+ 流或 Na^+ “窗” 流的相互作用等。Furukawa 和 Kimura 等最近分别报道心外膜与心内膜细胞的 ATP 调节 K^+ 通道和内向 I_{Ca} 有一定差异, 而 M 细胞的上述离子流特点尚需进一步研究。

四、M 细胞的心电图作用

1. M 细胞可能是产生 U 波和获得性长 QT 间期综合征的起源

U 波的起源长期来一直是众说纷纭, 至今认为有以下可能: ①由心室肌某些部位 (如室间

隔、乳头肌、基底部等)较迟复极所致;②是浦肯野纤维网生物电活动在体表的反映;③是心室肌动作电位的后电位或后除极;④是舒张早期快速充盈期心室肌的伸张后电位,即机械电反馈作用;⑤是心室第二次除极的体表表现。但自具有独特电生理特性的 M 细胞被发现后,许多学者均认为 M 细胞产生 U 波起源的可能性最大,其理由是:①M 细胞的 APD 明显地长于其他心肌细胞,与心电图出现 U 波的时间相匹配;②M 细胞有显著的 APD - 频率关系,在缓慢心率时,其 APD 不按比例地明显延长,与缓慢心率时观察到优势的 U 波相一致;③在作心肌细胞的机械刺激和药理试验时,发现心电图 T 波峰与心外膜细胞的动作电位复极相一致, T 波末与心内膜细胞的复极相一致,而由缓慢刺激或药物(sotalol)引起的 QTU 间期的延长超出了心外膜和心内膜细胞的复极期,仅与 M 细胞的复极相一致;④M 细胞约占心室总体细胞的 30% ~ 40%,其复极时产生的电活动足以在心电图上产生相应的波形(如 U 波);而浦肯野纤维的数量较少,其产生的复极电流太弱,不足以在体表心电图上形成波形。此外,在没有浦肯野纤维的蛙类动物仍可记录到 U 波,以及单纯右束支传导阻滞者的 U 波与正常人无明显差异,而右束支传导阻滞伴右室肥大者的 U 波与正常人有较大差异。均说明 U 波的产生可能与浦肯野纤维关系不大。鉴于同样的理由, M 细胞显著的 APD - 频率关系与获得性长 QT 间期综合征相关。

U 波的异常是心肌受损较为特异的心电图表现,最常见的原因是高血压病、冠心病、主动脉瓣病、二尖瓣病以及钾离子等电解质异常。这些病变都严重地影响心室肌细胞的舒缩功能和电离子环境。故进一步阐明 U 波的起源有着重要的临床意义。

2. M 细胞在 J 波产生中的作用

J 波是 QRS 终末部的低振幅小波,又称 Osborn 波,其在低温和高钙等情况时易于出现。Litovsky 和 Sridharan 等曾分别报道在低温和高钙时心外膜细胞和 M 细胞动作电位的尖峰圆顶形和 1、2 相之间的切迹变得更为明显,与心电图 J 点上升和出现明显的 J 波相一致,而心内膜细胞的动作电位仅有轻度改变。提示不同心肌细胞在复极早期产生的心室差力(ventricular gradient)可能对 J 波的出现起一定作用。

3. M 细胞与心律失常的密切关系

Antzelevitch 和 Sicouri 指出, M 细胞在心律失常的产生中起一个病理生理的作用。

(1) M 细胞的 APD 较长,尤其在心率缓慢时, APD 呈不按比例的明显延长,易引起心室肌复极和不应期的离散,导致壁内折返和折返性心律失常。

(2) M 细胞较长的 APD 使其有产生后除极的倾向,这种倾向在能延长 APD 的药物等因素作用下更易显著地表现出来,从而诱发早期后除极(EAD)、延迟后除极(DAD)和触发激动,以致产生室性异位搏动和室性心动过速(尤易诱发扭转型室速)。而心外膜和心内膜细胞在延长 APD 的药物作用下未发生 EAD 和 DAD。

(3) 其他 M 细胞与心外膜细胞一样,对心室肌的超常期传导起作用。同时,它们又往往是缺血性和再灌注心律失常的异位起搏点和(或)折返激动的始动部位。在没有器质性心脏病的患者发生的特发性室性心动过速,其异位兴奋灶亦常位于 M 细胞区和心外膜区。上述现象的确切机制均有待进一步阐明。

五、M 细胞是多种药物作用的靶点

1. 抑制 I_K 和 I_{to} 的药物

如奎尼丁、红霉素、索他洛尔、E4031、4-AP、Cesium、Amiloride 等。该类药物能延长 M 细胞的 APD，并诱发 EAD 及触发激动，这种作用在低 $[K^+]_o$ 时增强，而对心外膜和心内膜细胞无类似作用。如 Sicouri 等报道在 4mmol/L $[K^+]_o$ 时，接触 1 μ g/ml 奎尼丁的 5 个 M 细胞标本中有 3 个诱发了 EAD，有 2 个出现 EAD 诱发的触发激动 ($BCL \geq 2500ms$)，当 $[K^+]_o$ 降至 2mmol/L 时，所有 5 个 M 细胞标本均观察到 EAD 诱发触发激动。而 5 个心外膜细胞和 5 个心内膜细胞标本无论在正常或低 $[K^+]_o$ 时接触奎尼丁，无 1 例观察到 EAD 和触发激动。

2. 增强 I_{Ca} 和产生 DAD 药物

如 BayK 8644、正肾上腺素、乙酰毒毛旋花子甙等，该类药物能使 M 细胞诱发明显的 DAD 和触发激动，而对心外膜细胞和心内膜细胞无类似作用。Antzelevitch 等报道，在 10 μ mol/L 正肾上腺素和 10 $^{-7}$ g/ml 乙酰毒毛旋花子甙时，使 M 细胞标本诱发了显著的 DAD 和触发激动 ($BCL = 500ms$)，而心外膜细胞和心内膜细胞无明显的 DAD 和触发激动（心外膜细胞有低振幅 DAD）。

3. 延缓 I_{Na} 失活的药物

如 ATX II 等能引起 M 细胞 APD 的明显延长和诱发 EAD 或 DAD，而对心外膜细胞和心内膜细胞无类似作用。

M 细胞之所以成为上述药物的作用靶点，是与其电生理特点和离子流基础密切相关，其中较弱的 I_{Ks} 可能有着较为重要的作用。近年来，许多学者发现心外膜细胞和心内膜细胞对多种药物也有着完全不同的反应，如胆碱能和肾上腺素能拮抗剂（乙酰胆碱等）、钙通道阻滞剂（维拉帕米、硝苯地平等）、钠通道阻滞剂（奎尼丁、氟卡尼等）以及某些保钾性利尿剂（阿米洛利）等。鉴于心外膜细胞、M 细胞和心内膜细胞对药物的上述不同反应，为合理地选用抗心律失常等药物和介入性治疗提供了新的见解。

（浙江医科大学附属邵逸夫医院 鲁 端）

心肌细胞跨膜离子流和心律失常 治疗药物的选用

一、心肌细胞跨膜离子流和心律失常的发生机理

用膜片钳技术(patch clamp techniques)记录细胞膜离子单通道电流由 Neher 和 Sakmann 于 1976 年首先报告。它的基本方法与经典的微电极技术相似,但它记录的是多种跨膜离子流,按方法的不同可作全细胞记录或单通道记录。近 20 年来这一技术得到了广泛的应用,推进了细胞和分子生物学的发展,心电生理深入的研究也离不开它。

心肌细胞膜电位靠膜内外离子浓度差维持,内向离子流造成心肌细胞除极、外向离子流造成心肌细胞复极。通过膜片钳技术证实的有内向和外向离子流(图 1, 2)。

1. 内向离子流

(1) I_{Na} 为钠流,通道活性呈电压依赖,房、室和浦肯野细胞的激动传布有赖于 I_{Na} 驱动的动作电位,在窦房和房室结细胞中一般无此电流。

(2) $I_{Na-\beta}$ 为背景钠流,通道活性呈非电压依赖,存在于窦房结细胞,可能与起搏自律性有关。

(3) I_{Ca-L} 为 L 型钙流,它是窦房结和房室结细胞的除极电流,也构成房、室和浦肯野细胞的平台期电流,它激发肌浆网上罗纳丹(ryanodine)敏感性钙通道,释放 Ca^{2+} ,起正性肌力作用,L 型钙通道是钙拮抗剂作用的靶点,它的活性受多种神经介质调节。

(4) I_{Ca-T} 为 T 型钙流,通道活性呈电压依赖,激活电压介于 I_{Na} 和 I_{Ca-L} 之间,心室细胞中无 I_{Ca-T} ,它是窦房结和浦肯野细胞的 4 相除极电流,它可能是心房异常自律性的基础。

(5) I_f 为起搏电流,在窦房结、房室结和浦肯野细胞过极化时激活的非特异性阳离子通道电流,通常为钠携带。

(6) I_{Ns} 为非特异性阳离子通道电流,由钙激活的钠流,有助于产生延迟后除极电位。

2. 外向离子流

(1) I_{K1} 为内向整流性钾流,提供心肌细胞钾的平衡电位,除极时通道关闭,表现整流性质。

(2) I_K 为延迟整流性钾流,通道活性呈电压依赖,在平台期通道开始开放,在到达静息膜电位后通道关闭,构成复极的主要电流,包括了缓慢激活电流 I_{Ks} 、快速激活电流 I_{Kr} 和超速激活电流 I_{Kur} 。

(3) I_{to} 为短暂外向电流,即除极到顶峰时的瞬间钾流,形成动作电位 1 相和切迹,然后很快就失活。

(4) I_{K-ACh} 为由 M_2 受体激活,经 GTF 介导促使钾通道开放的乙酰胆碱激活电流,在除极

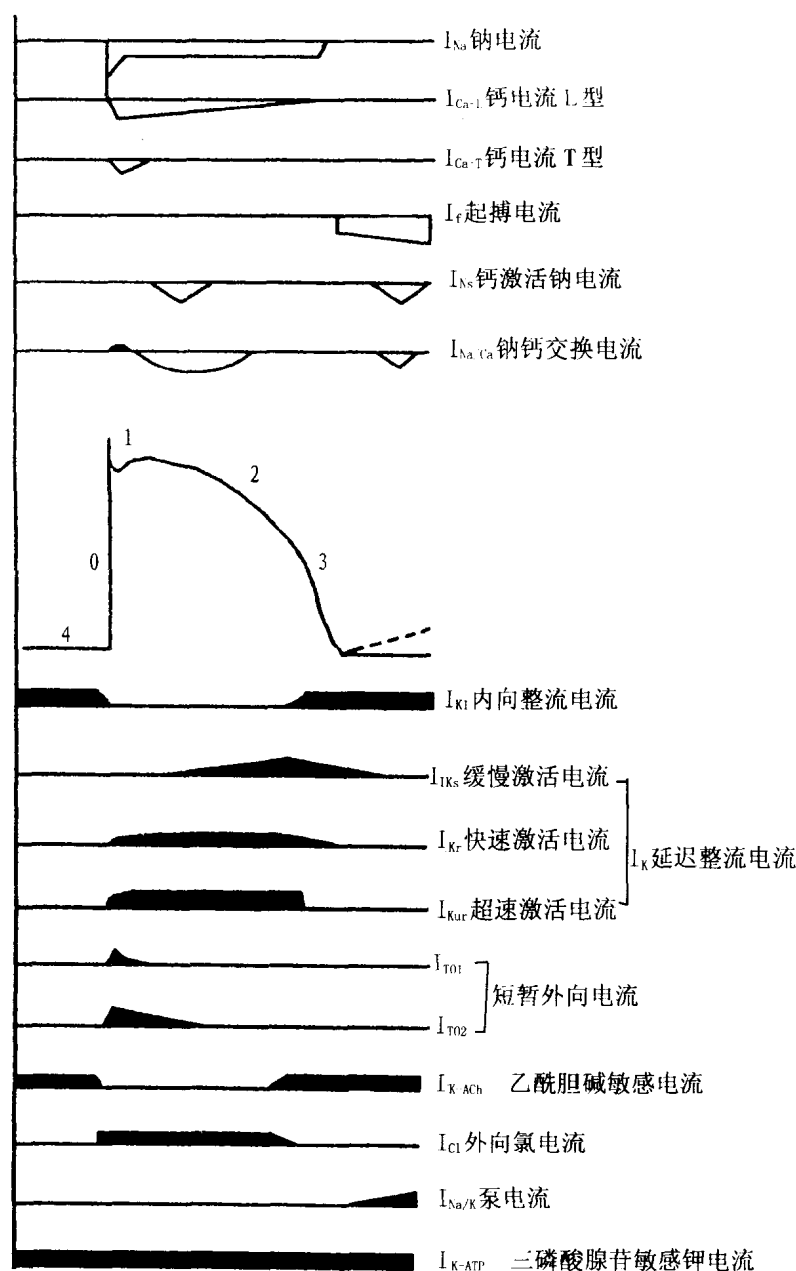


图1 心房、心室和浦肯野细胞跨膜离子电流示意图

图中为动作电位曲线，标示了0、1、2、3、4位相，此曲线以上各行为内向离子流（白色）、其下各行为外向离子流（黑色）的出没时间

时关闭，它是窦房结、房室结和心房肌细胞的一个重要电流，有助于形成过极化而激发 I_f 。

(5) I_{K-Ado} 为腺苷经嘌呤受体 (A_1) 激活的一种钾流，它的作用与 I_{K-ACh} 相似。

(6) I_{K-ATP} 为代谢调节的钾流，当心肌缺氧，细胞内 ATP 减少时激活该通道开放，保持缺氧心肌的复极。

(7) I_{Cl} 为氯流， β 受体激活时加强它的活性，有助于复极。

(8) I_{K-Ca} 为钙激活钾流，需要在细胞内钙升高时才能激活该钾通道。此外还有钠-钾泵、钠-钙交换等对细胞膜复极过程也有影响。