

离子通道药理学

主编 杨宝峰



人民卫生出版社

离子通道药理学

主 编 杨宝峰

副主编 李宝馨 李玉荣 徐长庆

主 审 王志国

编 委 (按姓氏笔画为序)

王 玲 艾 静 乔国芬 刘 艳 孙宏丽
朱大岭 何树庄 张 妍 李玉荣 李学军
李宝馨 杨世杰 杨宝峰 陈建国 单宏丽
周宇宏 林道红 徐长庆 龚冬梅 焦军东
董德利

编 者 (以姓氏笔画为序)

王丽娜 王晨光 王 赫 白云龙 刘 颖
许超千 张向光 曲丽辉 张 力 张伟华
李 弘 谷东方 岳 朋 金宏波 高军卫
崔兰巍 潘振伟

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

离子通道药理学/杨宝峰主编. —北京:
人民卫生出版社, 2005. 3

ISBN 7-117-06634-2

I. 离… II. 杨… III. 离子通道 - 药理学
IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 005653 号

离子通道药理学

主 编: 杨 宝 峰

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: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 27.5

字 数: 627 千字

版 次: 2005 年 2 月第 1 版 2005 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7 - 117 - 06634 - 2/R · 6635

定 价: 53.00 元

版权所有, 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)

前 言

膜离子通道的活动是细胞生物电活动的基础,研究膜离子通道的通透机制及各种离子通透性的变化对阐明细胞生物电现象和其它生命现象的机制具有重要的理论意义和应用价值。膜离子通道的基因变异及功能障碍又与许多疾病有关,近年来提出的离子通道病(ion channelopathies),即为某些先天性与获得性疾病是离子通道基因缺陷与功能改变的结果。长期以来,人们一直在研究和探讨离子通道与疾病关系以及药物对通道作用和调控,并做了大量工作。20世纪50年代,Hodgkin等采用电压钳制技术对乌贼巨大神经轴突的离子电流和钠、钾离子通透性进行了广泛研究。20世纪70年代初,Keynes等测量了闸门电流,确认了钠通道门控过程与通道组分中带电成分运动的依从性。1976年德国马普生物物理化学研究所的Neher和Sakmann首次在细胞上用双电极钳制膜电位的同时,记录到Ach激活的离子单通道电流,从而产生了膜片钳技术。膜片钳技术的应用及分子生物学方法的引进,为人们从分子水平上了解生物膜离子单通道的门控动力学特征及通透性、选择性等膜信息,提供了最直接的手段。这一技术的兴起和应用,使我们对机体生命活动的认识进入了一个崭新的阶段,特别是在心、脑血管的生理、病理、药理、治疗和预防等方面有了更为全面、深入的认识和发展。

在国外已有多部有关离子通道的著作,在国内有关此方面的书籍较少,且系统阐述离子通道与药理学关系的专著迄今未见,为了弥补这一缺陷,也为了读者的需要,我们组织编写了《离子通道药理学》一书。全书以全面、深入、精辟为指导思想及特色,系统地阐述了每类离子通道的研究简史、生理功能与特性、结构与门控机制、研究方法以及通道的激动剂和阻滞剂等。在此基础上着重介绍了离子通道的生理、病理及与疾病的关系,并以离子通道为靶点,简述了作用于离子通道药物的药理作用、临床应用、应用注意事项和最新研究进展。在本书中特别提出了药物作用于离子通道的“最佳靶点学说”,这一学说的提出对于完善和深刻理解药物对离子通道的作用机制及某些不良反应的产生机制具有重要价值。

为了保障本书的质量和反映当前这一领域的水平,参与编写的著者主要是哈尔滨医科大学、北京大学医学院、华中科技大学同济医学院及吉林大学等较长期从事离子通道研究的专家学者和博士。同时我们特邀加拿大蒙特利尔心脏研究所的王志国教授作为本书的主审,王志国多年来一直从事有关离子通道药理学方面的研究,为本书的顺利出版发行做了重要贡献。

本书借鉴国内外教材,力争做到内容新颖、实用性强,并采用图文并茂的形式,使该书通俗易懂。

编 者

2004年10月

目 录

第一篇 概 论

第一章 生物膜结构及离子通道	3
第一节 生物膜的分子结构及物质转运功能	3
一、生物膜的分子结构.....	3
二、生物膜的物质转运功能.....	4
第二节 离子通道	8
一、离子通道的概念及特征.....	8
二、离子通道的基本结构.....	9
三、离子通道的分类.....	14
四、离子通道的生理功能.....	19
第二章 离子通道的研究方法	22
第一节 生物电研究简史	22
第二节 电压钳技术	23
一、电压钳技术的基本原理.....	24
二、电压钳技术的应用实例.....	25
第三节 膜片钳技术	27
一、膜片钳技术的基本原理.....	27
二、膜片钳记录的模式.....	28
三、膜片钳实验系统的组建.....	31
四、膜片钳实验方法.....	32
第四节 与膜片钳技术相结合的其它研究方法	38
一、重组 DNA 克隆与膜片钳相结合方法.....	38
二、激光扫描共聚焦与膜片钳相结合方法.....	38
三、单细胞 RT-PCR 与膜片钳相结合方法.....	39
第三章 离子通道与药理学	42
第一节 药物作用的靶点——离子通道	42
第二节 药物作用于离子通道的一般机制	42
第四章 离子通道病	44

第一节 钠通道病	44
一、骨骼肌钠通道疾病	44
二、心脏疾病	47
第二节 钾通道病	48
一、Andersen's 综合征	48
二、神经性耳聋	48
三、阵发性共济失调	49
第三节 钙通道病	50
一、低钾性周期性麻痹	50
二、家族性偏瘫型偏头痛	50
三、发作性共济失调 II 型	50
四、脊髓小脑共济失调 VI 型	50
五、中央轴空症	51
第四节 氯通道病	51
一、ClC-1 的突变引起肌强直	51
二、ClC-K 与人类 Bartter's 综合征	52
三、ClC-5 的突变引起 Dent's 病	52
第二篇 钠通道及作用于钠通道的药物	
第一章 钠通道研究简史	57
第二章 钠通道的特性、分类和生理功能	59
第一节 离子通道的基本特性、结构、分类和生理功能	59
一、离子通道的基本特性	59
二、离子通道的基本结构	60
三、离子通道的分类	60
四、离子通道的生理功能	61
第二节 钠离子通道的特性、分类、生理功能及电生理特点	62
一、电压门控性钠通道的特性	62
二、电压门控性钠通道的分类	62
三、电压门控性钠通道的生理功能	66
四、电压门控性钠通道的电生理特点	68
第三节 非电压门控性钠离子通道	72
第三章 钠通道分子结构、门控机制及其调节	77
第一节 电压门控性离子通道的基本分子结构	77
第二节 钠通道的分子结构	78
一、钠通道的 α 亚单位结构	80
二、钠通道的 β 亚单位	81

第三节 钠通道的门控机制及其调节	83
一、离子通道的门控机制	83
二、电压门控性钠通道的门控机制	84
第四章 钠通道激动剂、阻滞剂	88
第一节 概述	88
第二节 钠通道阻滞剂	89
一、河豚毒素	90
二、蛤蚌毒素和芋螺毒素	91
第三节 钠通道激动剂	91
第五章 钠通道的病理、生理及与疾病关系	93
第一节 钠离子通道疾病概述	93
第二节 心肌钠通道疾病	95
一、概述	95
二、几种重要的遗传性心肌钠通道疾病	97
第三节 骨骼肌钠通道疾病	104
一、概述	104
二、几种主要的骨骼肌钠通道病	109
第四节 神经系统钠通道疾病	113
一、概述	113
二、钠通道与癫痫	116
三、钠通道与疼痛	119
第六章 作用于中枢和外周神经系统钠通道的药物	127
第一节 抗癫痫药	128
一、苯妥英钠	129
二、卡马西平	130
三、苯巴比妥	130
四、丙戊酸	131
五、拉莫三嗪	131
六、氟桂利嗪	131
七、托吡酯	132
八、唑尼沙胺	132
九、加巴喷丁	132
第二节 局部麻醉药	133
一、利多卡因	133
二、普鲁卡因	133
第三节 全麻药	134

第四节 钠通道研究中常用的调节剂·····	135
一、钠通道阻滞剂·····	135
二、钠通道失活态阻滞剂·····	136
三、钠通道激活剂·····	137
第五节 中药有效成分对钠通道的作用·····	138
第六节 应用于脑缺血治疗的钠通道调节剂·····	138
第七章 作用于心血管系统钠通道的药物 ·····	143
第一节 作用于心血管系统的钠通道阻滞药·····	143
一、I a类钠通道阻滞药·····	143
二、I b类钠通道阻滞药·····	144
三、I c类钠通道阻滞药·····	145
第二节 作用于心血管系统的钠通道激活药·····	146
第三篇 钙通道及作用于钙通道的药物	
第一章 钙通道研究简史 ·····	151
第二章 钙通道分类、生理功能与特性 ·····	155
第一节 钙通道的分类·····	155
一、细胞外钙内流通过的钙通道·····	155
二、内钙释放通过的钙通道·····	158
第二节 电压门控钙通道的生理功能·····	158
第三节 钙通道特性·····	161
一、细胞外钙内流通过的钙通道·····	161
二、内钙释放通过的钙通道·····	162
第三章 钙通道分子结构、门控机制及其调节 ·····	164
第一节 钙通道分子结构·····	164
一、细胞外钙内流通过的钙通道·····	164
二、内钙释放通过的钙通道·····	168
第二节 钙通道的门控机制·····	169
一、细胞外钙内流通过的钙通道·····	169
二、内钙释放通过的钙通道·····	173
第三节 钙通道的调节·····	175
第四章 钙通道激动剂、阻滞剂 ·····	184
第一节 电压门控钙通道·····	184
一、激动剂·····	184
二、阻滞剂·····	185

第二节 钙库调控性钙通道	188
一、激动剂	188
二、阻滞剂	188
第三节 三磷酸肌醇受体/钙通道	189
第四节 Ryanodine 受体/钙通道	189
第五章 钙通道的病理、生理及其与疾病的关系	191
第一节 电压门控性钙通道	191
一、钙通道与人类遗传病	191
二、钙通道与癫痫	194
第二节 钙库调控性钙通道	196
第三节 三磷酸肌醇受体/钙通道	197
第四节 Ryanodine 受体/钙通道	197
第六章 作用于 L 型钙通道的药物	201
第一节 概述	201
一、临床分类	201
二、钙通道阻滞药的药理作用	201
三、作用方式	203
四、药物体内过程	205
五、临床应用	205
第二节 临床常用的钙通道阻滞药	207
一、二氢吡啶类	207
二、维拉帕米类	211
三、地尔硫革类	213
四、氟苯桂嗪类	214
五、其它	215
第七章 作用于 N,T-型钙通道的药物	217
第一节 N-型钙通道	217
一、研究简史	217
二、N 型钙通道的调控	217
三、N 型钙通道与疾病	218
四、作用于 N 型钙通道的药物	219
第二节 T-型钙通道	220
一、研究简史	220
二、分布及生理功能	221
三、分型及特性	221
四、T 型钙通道的调节	223

五、T型钙通道与疾病	223
六、作用于T型钙通道的药物	225
第四篇 钾通道及作用于钾通道的药物	
概述	232
第一章 瞬时外向钾通道及作用其药物	235
第一节 瞬时外向钾通道的特性及生理功能	235
一、瞬时外向钾通道的特性	235
二、瞬时外向钾通道的生理作用	237
第二节 瞬时外向钾通道的分类及分布	238
一、分类	238
二、瞬时外向钾通道电流在心脏的分布	239
第三节 瞬时外向钾通道的分子结构及调控	241
一、瞬时外向钾通道的分子结构	241
二、瞬时外向钾通道的调控	242
第四节 瞬时外向钾通道与疾病的关系	244
第五节 调控瞬时外向钾通道的离子及药物	245
第二章 延迟外向整流钾通道及作用其药物	248
第一节 延迟外向整流钾通道的研究简史	248
第二节 延迟外向整流钾通道结构与门控机制	249
一、延迟外向整流钾通道分子结构	249
二、延迟外向整流钾通道动力学	249
第三节 延迟外向整流钾通道生理功能与特性	251
一、延迟外向整流钾通道生理功能	251
二、延迟外向整流钾通道特性	251
第四节 延迟外向整流钾通道电生理测定方法	252
一、延迟外向整流钾通道电流的全细胞膜片钳测定方法	252
二、表达在蛙卵细胞中的 HERG、KvLQT1 电流双电极电压钳测定方法	252
第五节 延迟外向整流钾通道激动剂、阻滞剂	253
第六节 延迟外向整流钾通道病理、生理改变及与疾病关系	254
第七节 作用于延迟外向整流钾通道的药物	255
第三章 内向整流钾通道及作用其药物	260
第一节 内向整流钾通道的发展简史	260
第二节 内向整流钾通道的生理功能及特性	260
一、内向整流钾通道生理作用	260
二、内向整流钾通道特性	261

三、内向整流钾通道心脏分布特性·····	263
第三节 内向整流钾通道研究技术·····	263
一、内向整流钾通道电流的全细胞电流记录·····	263
二、内向整流钾通道电流的分子生物学研究·····	263
第四节 内向整流钾通道的调控·····	267
第五节 内向整流钾通道与疾病的关系·····	268
第六节 调控内向整流钾通道的离子及药物·····	270
第七节 调节内向整流钾通道的药理学应用前景·····	272
第四章 钙激活钾通道及作用其药物 ·····	274
第一节 概述·····	274
第二节 血管平滑肌钙激活钾通道及其调节机制·····	275
一、高电导钙敏感性钾通道的结构特征·····	275
二、钙激活钾通道的生理功能及意义·····	276
三、钙激活钾通道的调节·····	278
四、钙激活钾通道与疾病的关系·····	278
第五章 ATP 敏感钾通道及作用其药物 ·····	282
第一节 ATP 敏感钾通道的分子生物学特征·····	282
第二节 ATP 敏感钾通道生理功能与特性·····	284
第三节 ATP 敏感钾通道功能的调节·····	286
第四节 通道的病理、生理及其与疾病的关系·····	289
一、通道的生理功能·····	289
二、与 ATP 敏感钾通道有关的疾病·····	291
第五节 作用于离子通道的药物·····	292
第六章 乙酰胆碱激活钾通道及作用其药物 ·····	295
第一节 乙酰胆碱激活钾通道研究简史·····	295
第二节 乙酰胆碱激活钾通道分类、生理功能与特性·····	295
第三节 乙酰胆碱激活钾通道的分子结构和门控机制及其调节·····	296
第四节 乙酰胆碱激活钾通道激动剂、阻滞剂·····	299
第五节 作用于乙酰胆碱激活钾通道的药物·····	301
第六节 乙酰胆碱激活钾通道与临床的关系·····	301
第七章 超速延迟整流钾通道和起搏电流 ·····	305
第一节 超速延迟整流钾通道·····	305
一、超速延迟整流钾通道的分子学基础·····	305
二、超速延迟整流钾通道的药理学特性·····	306
三、超速延迟整流钾通道阻滞的临床作用·····	307

四、超速延迟整流钾通道的调节·····	307
第二节 起搏电流·····	308
一、起搏电流的发现·····	308
二、起搏电流的生理功能及其分布·····	308
三、起搏电流通道的结构·····	309
四、起搏电流特性·····	309
五、起搏电流的调控·····	310

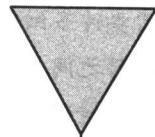
第五篇 氯离子通道及其它通道

第一章 氯离子通道及作用其药物·····	315
第一节 电压依赖性氯通道·····	317
一、分子结构·····	318
二、功能作用·····	320
三、生物学特性·····	321
四、药理学特性·····	322
第二节 囊性纤维化跨膜转导体·····	322
一、分子结构·····	322
二、功能作用·····	323
三、生物学特性·····	324
四、药理学特性·····	324
第三节 容量调节性氯通道·····	326
一、分子结构·····	326
二、功能作用·····	327
三、生物学特性·····	328
四、药理学特性·····	330
第四节 钙激活的氯通道·····	330
一、分子结构·····	330
二、功能作用·····	331
三、生物学特性·····	331
四、药理学特性·····	332
第二章 水通道·····	334
第一节 体内水的转运和水通道的发现·····	334
第二节 水通道的分类·····	335
第三节 水通道的分子结构及生化特性·····	337
第四节 水通道的分布·····	339
一、水通道在血细胞的分布·····	339
二、水通道在肾脏的分布·····	339
三、水通道在呼吸道的分布·····	341

四、水通道在消化道的分布·····	342
五、水通道在唾液腺的分布·····	342
六、水通道在脑的分布·····	342
七、水通道在眼的分布·····	343
八、水通道在其它组织的分布·····	343
第五节 水通道与疾病·····	343
第六节 水通道的调节·····	345
一、限水对水通道的调节·····	345
二、精氨酸加压素对水通道的调节·····	345
三、水通道蛋白的泛素化调节·····	346
第七节 作用于水通道的药物研究·····	347
一、汞制剂·····	347
二、四乙铵·····	348
三、锂制剂·····	348
四、秋水仙碱·····	349
五、碳酸酐酶抑制剂·····	349
六、乙醇、乙腈·····	349
七、其它药物·····	349
第三章 H^+ -门控性阳离子通道·····	352
第一节 概述·····	352
第二节 通道的分子结构与生理特性·····	354
一、分子结构·····	354
二、生理特性·····	354
第三节 通道的功能·····	355
一、感受细胞外 H^+ 的变化·····	355
二、神经元“退变素”样作用·····	355
三、参与痛觉的形成·····	356
四、参与轻触觉的形成·····	356
五、参与突触传递可塑性和学习记忆活动·····	356
第四节 通道的药理学意义·····	357
第六篇 离子通道与疾病关系及作用其药物	
第一章 心律失常与离子通道·····	361
第一节 心脏的电生理学基础·····	361
一、心肌细胞的分类·····	361
二、静息电位的形成·····	362
三、心肌细胞动作电位的产生机制·····	363
四、心肌细胞的电生理特性·····	364

第二节 心律失常的发生机制·····	367
一、心律失常发生的几个基本机制·····	367
二、心律失常发生的离子通道靶点学说·····	369
三、心律失常发生的分子机制·····	369
第三节 药源性心律失常·····	372
一、药物致心律失常的类型及机制·····	372
二、具有致心律失常作用的药物·····	373
第四节 心律失常的治疗·····	374
一、心律失常的治疗方法·····	374
二、抗心律失常药物·····	374
三、快速型心律失常的药物治疗原则·····	378
第二章 冠状动脉硬化心脏病与离子通道·····	380
第一节 缺血及梗死心肌的细胞电生理·····	380
一、缺血及梗死心肌的细胞电生理变化·····	380
二、心肌缺血与梗死时的离子流·····	382
三、缺血和梗死存活细胞的电解质异常·····	383
四、缺血时 ATP 敏感性钾通道的激活·····	383
五、缺血时细胞内游离镁的增加·····	384
六、缺血时细胞内游离 Ca^{2+} 的增加·····	384
第二节 冠状动脉粥样硬化心脏病治疗的药理学基础·····	384
一、硝酸酯和亚硝酸酯类·····	385
二、钙通道阻滞药·····	386
三、 β -受体阻滞药·····	387
四、ATP 敏感钾通道开放药·····	387
第三章 心力衰竭与离子通道·····	389
第一节 与心肌收缩、舒张有关的离子通道及离子转运·····	389
第二节 心肌肥厚和心衰时离子通道和离子转运的变化·····	390
一、动作电位时程的变化·····	390
二、钙通道的变化·····	391
三、与钙平衡相关的蛋白变化·····	392
四、钾通道的变化·····	393
第三节 心衰治疗的药理学概要·····	393
一、强心苷类·····	394
二、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂·····	394
三、利尿药·····	394
四、 β 受体阻滞药·····	394
五、其它治疗 CHF 的药物·····	395

第四章 高血压与离子通道	396
第一节 高血压及血压的调节	396
一、概述.....	396
二、血压的调节.....	396
第二节 与血压调节相关的离子通道	398
一、钙通道.....	398
二、钾通道.....	399
三、氯通道.....	399
四、非选择性阳离子通道.....	400
第三节 作用于离子通道的抗高血压药	400
一、钙通道阻滞药.....	401
二、钾通道开放药.....	401
第五章 脑缺血与离子通道	403
第一节 脑缺血	403
第二节 钙及钙通道与脑缺血	404
一、正常钙平衡.....	404
二、钙超载.....	404
三、钙超载与细胞损伤.....	405
四、作用于钙和钙通道的药物在脑缺血中的应用.....	406
第三节 钠、钾通道与脑缺血	408
一、钠通道阻滞药.....	408
二、钾通道开放药.....	409
第四节 离子通道与缺血耐受	409
一、缺血性预适应与缺血耐受.....	409
二、Ca ²⁺ 及Ca ²⁺ 通道与缺血耐受.....	410
三、钾通道与缺血耐受.....	410
中文索引	412
英文索引	417



第一篇

概论

离子通道药理学

第二版

细胞是生物体功能和结构的基本单位，是生命现象的基础，生物体的各种生命活动需要许多细胞相互配合、共同参与下才能实现。因此，在细胞间及细胞浆与细胞器之间，必然存在着彼此相互联系的结构及功能单元，它们担负着传递信息、维持稳态及调节生命活动的重要功能。离子通道即是生物膜上完成上述功能的基本单元之一。随着生物物理学及分子生物学的迅速发展，膜片钳、分子克隆及基因突变等新技术不断问世，使人们对正常情况下离子通道活动的规律、病理时的改变以及药物作用离子机制等方面的认识更加深入，为揭示生命现象的机制迈出了可喜的一步。

本篇主要介绍离子通道概念、分类、研究方法，以及离子通道与疾病和药理学的关系等内容。