

李 澈◎主编

窦房结 DOUFANGJIE

北京医科大学出版社

窦房结

主编 李澈

北京医科大学出版社

DOUFANGJIE

图书在版编目(CIP)数据

窦房结/李澈主编. — 北京:北京医科大学出版社,
2001.6

ISBN 7-81071-199-7

I. 窦... II. 李... III. 窦房结 IV. R322.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 23927 号

北京医科大学出版社出版发行

(100083 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内)

责任编辑:安林

责任校对:何力

责任印制:张京生

北京北医印刷厂印刷 新华书店经销

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:15 插页:8 字数:380 千字

2001 年 8 月第 1 版 2001 年 8 月第 1 次印刷 印数:1—3000 册

定价:35.00 元

版权所有 不得翻印

致 谢

**本书的出版得到李嘉诚人才基金会
和汕头大学医学院的资助,特致谢忱。**

编著者名单

主编 李 澈 汕头大学医学院

编者(按撰稿章节顺序排列)

刘泰槌	北京大学生命科学学院	教授
宋一璇	汕头大学医学院	教授
郭志坤	河南新乡医学院	教授
张银花	英国 Bristol 大学心血管研究中心	博士
李 澈	汕头大学医学院	教授
徐有秋	上海第二医科大学	教授
蔡毓英	南京医科大学	教授
高修仁	中山医科大学	教授
姚伟星	同济医科大学	教授

导 言

心脏的搏动一直为人们所关注,古今中外概无例外。将心脏搏动与否作为生与死的界线,把心脏搏动停止作为临床死亡的标志就是证明。在古代,人们注意大脑活动之前,首先观察的是心脏活动,并认为它具有身体的最高的功能。

心脏不断的节律性搏动,早为人们所关注。17 世纪 Willis 设想神经进入心脏而引起搏动,其机制一如骨骼肌的兴奋。18 世纪, Haller 则认为心脏是自发搏动的。这种神经源学说与肌源学说的争论,持续很长时间。Stannius(1852 年)分步结扎青蛙的静脉窦与心房的交界处、心房与心室的交界处,证明静脉窦是青蛙心脏的起搏点。直到 20 世纪,很多事实证明,特别是对胚胎心脏的发生及其出现搏动的观察,说明早在神经进入心脏之前,自发搏动即已开始。Hall 在大鼠 11 天胚胎心脏上,观察到自发搏动,此时尚无神经进入心脏。所有脊椎动物以及很多无脊椎动物心脏的节律性搏动是肌源性的。但某些无脊椎动物,如鲎,蟹,龙虾,蜘蛛等,其心脏的节律性活动是由神经冲动所引起(参见刘泰桢 1998)。

有关高等动物,特别是哺乳动物心脏自动节律活动的发源地问题,20 世纪初(1907 年) Keith 和 Flack 首次报道,在哺乳动物的上腔静脉和右心房的交界处发现了后来称之为窦房结的特殊解剖结构。当时称之为 Keith-Flack 结。用电生理学方法确定窦房结是心脏的起搏部位、具有特殊起搏功能的首先是 Lewis。他用当时最先进的方法,将一对电极放在狗心房壁上,记录心搏时的动作电位。用移动电极的方法,找到负性变化最早出现的区域,即窦房结区。稍后 Bozler 用吸附电极方法,记录到细胞单向动作电位,并得到了窦房结区域的缓慢舒张期去极化现象。这些工作在当时是难能可贵的。然而由于方法学的限制,所得到的结果,难以深入。此后窦房结作为正常哺乳动物心脏自发的节律性搏动的发源地和自我激活的特性,普遍受到学者们的关注,对它深感兴趣。成为生物学和医学的焦点问题之一。

1956 年 West 首先用微电极方法记录到家兔窦房结细胞典型的起搏细胞动作电位,表现为舒张期去极化以及随后而来的较为缓慢的动作电位上升支。Trautwein 和 Uchizono(1963)进一步将起搏细胞的动作电位与其细胞的超微结构结合起来进行研究。至此,对窦房结从细胞水平上确定了其起搏细胞的活动特性。60 年代电压钳制技术在心肌细胞上的应用,使心肌细胞离子流的研究工作前进了一步。然而由于技术上的困难,窦房结细胞自动起搏的研究进展比较迟缓。70 年代初,临床上发现并开展了对病态窦房结综合征的研究,这促进对人窦房结的病理性研究。在 70 年代末至 80 年代 Noma, Difrancesco D. 等一批电生理学家报道和强调心脏自律细胞(浦肯野纤维和窦房结起搏细胞)存在“超极化激活的内向离子电流(又名 I_f 离子电流)”,指出这种离子流在起搏活动中的重要性。窦房结的自动起搏问题进一步为人们所关注。但由于技术方法上的困难,进展并不快,有关窦房结自动起搏的机制一直存在不同的意见和争论,正是这些争论不断推动学术发展。20 世纪 90 年代以来,有关神经细胞的超极化激活的内向阳离子通道的研究有很大的进步。1998 年科学家用分子生物学方法,克隆了有自发电活动的神经元的“超极化激活的内向离子流通道”。接着克隆了窦房结细胞的“超极化激活的内向离子流通道(I_f 通道)”。分析这一族通道的氨基酸组成和分子结构和动力学特点,从而将有关窦房结细胞的起搏活动的研究推进到分子生物学水平,为进一步揭示窦房结自动起

搏机制的研究开辟新的方向。

有关窦房结尤其是人窦房结细胞的结构特点和自动起搏的机制,至今仍未完全阐明。窦房结的解剖组织学、窦房结起搏细胞的自动节律性起搏机制,超微心电图的发展,以及与病态窦房结综合征、窦房结内折返传导相关的药理学和临床研究,不但在当前,而且在今后相当长的一段时期,依然是医学、生物学的重要研究课题。

(刘泰槌, 李 激)

参考文献

1. Haller A: Dr. Albert Haller's Physiology: Being a course of lecture upon the visceral anatomy and vital economy of human bodies. Vol 1. London, 1754.
2. Patten BM, Kramer TC: The initiation of contraction in the embryonic chick heart. *Am J Anat* 1933, 53: 349-375.
3. Hall EK: Intrinsic contractility in the embryonic rat heart. *Anat Rec* 1951, 111: 381-399.
4. Hall EK: Further experiments on intrinsic contractility of the embryonic rat heart. *Anat Rec* 1854, 118: 175-184.
5. 刘泰槌. 心肌电生理学. 北京大学出版社, 1988, 122-124 页.
6. Keith A, Flack M: The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the mammalian heart. *J. Anat.* 1907, 41: 172-189.
7. Lewis T: The mechanism and graphic registration of the heart beat. 3rd edition. London, Shaw and Sons, Ltd, 1925.
8. Bozler E: The initiation of impulses in cardiac muscle. *Am. J. Physiol.* 1943, 138: 273-282.
9. West TC: Ultramicroelectrode recording from the cardiac pacemaker. *J Pharmacol Exp Ther* 1955, 115: 283-290.
10. Trautwein W, Uchizono K: Electron microscopic and electrophysiologic study of the pacemaker in sinoatrial node of the rabbit heart. *Zellforsch Mikrask Anat* 1963, 61: 96-109.
11. Frueham CT, Obeid AI, Smylyan H, Eich RH: Sick sinus syndrome: One year's experience. *Circulation* 1970, 41-42(Suppl. III): 154.
12. Schillman CL, Rubenstein JJ, Yirchak RM, DeSanatis RW: The "Sick-sinus" syndrome: Clinical spectrum. *Circulation* 1970, 41-42(Suppl. III): 42.
13. Noma A, Irisawa H: Membrane currents in the rabbit sinoatrial node cell as studied by the double microelectrode method. *Pfluegers Arch.* 1976, 366: 45-52.
14. DiFrancesco D: Characterization of single pacemaker channels in cardiac sino-atrial node cells. *Nature* 1986, 324: 470-473.
15. Pape H-C: Queer current and pacemaker: The hyperpolarization-activated cation current in neuron. *Ann. Rev. Physiol.* 1996, 58: 395-426.
16. Clapham DE. Not so funny any more: Pacing channels are cloned. *Neuron.* 1998, 21: 5-7.
17. Ludwig A, Xianggang Zong, et al. A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels. *Nature* 1998, 393: 587-591.
18. Santoro B, Liu DT et al. Identification of a gene encoding a hyperpolarization-activated pacemaker channel of brain. *Cell.* 1998, 93: 717-729.
19. Ludwig A, Zong X, et al. Two pacemaker channels from human with profoundly different activation kinetics. *EMBO J.* 1999, 18: 2323-2329.
20. Ishii TM, Takano M, et al. Molecular characterization of the hyperpolarization-activated cation channel in rabbit heart sinoatrial node. *J Biol. Chem.* 1999, 274: 12835-12839.

目 录

导言	(Ⅲ)
第 1 章 窦房结的解剖学	(1)
1.1 人窦房结的位置、形态和结构	(1)
1.2 人窦房结的血液供应	(3)
1.3 人窦房结的神经支配	(4)
1.4 人窦房结的年龄变化	(5)
1.5 人与动物窦房结的比较	(6)
1.6 人窦房结的取材和检查方法	(6)
第 2 章 窦房结的组织学和发生	(9)
2.1 窦房结的组织学	(9)
2.2 窦房结的内分泌作用	(18)
2.3 窦房结的组织化学	(18)
2.4 窦房结与细胞凋亡	(19)
2.5 窦房结的发生	(20)
2.6 窦房结的增龄变化	(21)
2.7 心肌细胞的培养方法和特点	(24)
第 3 章 窦房结起搏细胞和其他心肌细胞的受体	(36)
3.1 概述	(36)
3.2 肾上腺素受体	(40)
3.3 乙酰胆碱 M_2 受体	(49)
3.4 腺苷受体	(52)
3.5 血管紧张素 II 受体	(57)
3.6 甲状腺激素受体	(60)
第 4 章 心肌细胞膜上的离子通道	(69)
4.1 钠通道	(69)
4.2 钙通道	(73)
4.3 钾通道和钾离子流	(79)
4.4 超极化激活的离子流 (I_f)	(88)
4.5 氯通道	(93)
4.6 钠钙交换电流 (I_{NaCa})	(97)
4.7 钠钾泵电流 (I_{pump})	(102)
第 5 章 窦房结的自动起搏机制和兴奋在窦房结内的传导	(118)
5.1 窦房结起搏细胞的膜电位和膜电流	(118)
5.2 起搏细胞的自动起搏原理	(121)

5.3	窦房结内细胞的不均一性和兴奋的传导	(134)
5.4	特殊的起搏活动 — 早后去极化和延迟去极化	(142)
第 6 章	心率的控制	(146)
6.1	影响窦房结起搏细胞自发电活动频率的因素	(146)
6.2	整体心率的控制	(147)
6.3	心率变异性与交感、副交感的紧张性活动	(152)
第 7 章	窦房结电图	(157)
7.1	基础研究	(157)
7.2	腔内窦房结电图	(159)
7.3	超微心电图	(161)
第 8 章	病态窦房结综合征	(183)
8.1	病因与病理	(183)
8.2	临床特点	(184)
8.3	临床检查方法	(186)
8.4	窦房结功能检查	(188)
8.5	SSS 的临床诊断	(193)
8.6	治疗	(194)
第 9 章	窦房结内折返性心动过速	(197)
9.1	窦房结内折返性心动过速的电生理学基础	(197)
9.2	窦房结折返性心动过速的临床特征	(198)
9.3	窦房结折返性心动过速的诊断	(200)
9.4	窦房结折返性心动过速的药物治疗	(203)
9.5	窦房结折返性心动过速的射频治疗	(204)
第 10 章	影响窦房结起搏活动的药物	(210)
10.1	概述	(210)
10.2	影响人窦房结肾上腺素受体的药物	(211)
10.3	影响人窦房结胆碱受体的药物	(215)
10.4	钙通道阻滞剂(钙拮抗药)	(220)
10.5	心动过缓剂 Zatebradine(UL-F549)	(224)
10.6	钾通道阻滞药	(224)
10.7	强心苷类药物	(225)
10.8	腺苷 Adenosine	(226)

第 1 章 窦房结的解剖学

窦房结(sino-atrial node, SAN)是心脏的起搏点,正常节律性冲动的发源地。属于心脏传导系的重要组成部分。其解剖位置比较隐蔽,也比较小,但在心脏的活动中占有特殊的地位,是古今中外学者注意的焦点之一。1906 年 Keith 和 Flack 首先在哺乳动物心脏的上腔静脉与右心房交界处发现了窦房结。他们在 1907 年发表论文,报告观察到窦房结内部有一些原始的肌原纤维与交感神经和副交感神经密切相连,还有特殊的动脉供应。1921 年 Lewis 和 Oppenheimer、Wybauw 等先后分别确认窦房结,明确指出窦房结是心脏跳动的起搏点。

1.1 人窦房结的位置、形态和结构

1.1.1 位置和形态

人类心脏窦房结位于上腔静脉根部,腔静脉窦与右心房、右心耳相连接的界沟内,心外膜与心内膜之间,其长轴几乎与界沟的走向一致(见图 1.1-1)。窦房结分头、体、尾三部分,头部靠近右心耳嵴顶部,尾部远离右心耳嵴,朝向下腔静脉。通常是头和尾部细而体部稍微膨大呈现类新月形或梭形。也有的头、体部粗大,尾部变细呈胡萝卜形,或头、体部粗大,尾部细长的蝌蚪形。骑跨型的窦房结呈马蹄形,过长的窦房结呈带形,分叉或其他形状不易见。头部比较贴近心外膜下,离心外膜下不足 1mm 并分布于肌肉层,体部略为膨大,主要分布于肌层;尾部比较靠近内膜下层,即体部和尾部逐渐向心内膜移行(见图 1.1-2)。有的人窦房结尾部直达心内膜下。因此,凡是累及右心房壁三层结构中任何一层的损伤和疾病,均可引起窦房结的病变,发生心律失常。若以右心耳嵴顶为界,区分窦房结的位置,人窦房结的位置大体有三种类型(图 1.1-3):①寻常型:即位于腔静脉窦与右心房相连的界沟内,而且全部位于右心耳嵴的右侧,窦房结头部距右心耳嵴约 1~4 mm,中国汉人的窦房结 90% 属于这种类型。②骑跨型:窦房结骑跨在右心耳嵴上,头部位于右心耳嵴顶的左侧,体、尾部位于其右侧。汉人约占 4%~10%,欧洲人属于这一类型的比例比汉人多一些。③左位型:窦房结全部位于右心耳嵴的左侧,这种类型汉人很少见。窦房结的位置还因个体不同存在一些变异。

窦房结的切面呈灰白色,质地致密,边缘不整齐,常见结内有一沿长轴纵向行走的血管,这

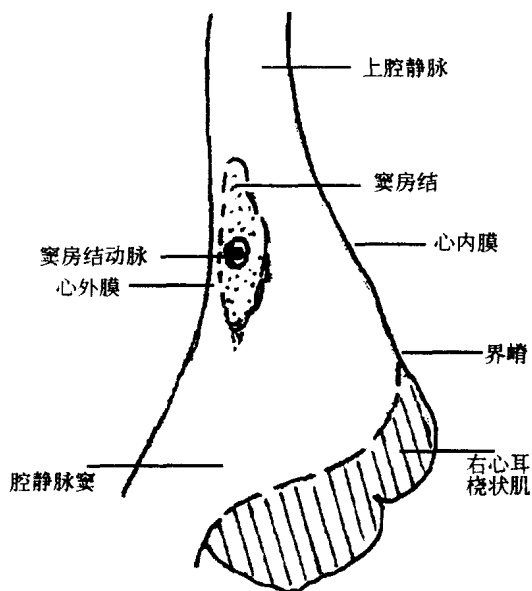


图 1.1-1 人心脏窦房结的位置
B, 上腔静脉和右心房纵切面示窦房结位置

是窦房结中央动脉(见图 1.1-4)。在不同个体,窦房结大小(体积)的差异很大,最大者可比最小者大 0.5~1 倍,其大小与心脏的大小成正比。成人窦房结的大小一般为 10~25mm(长)×3~5mm(宽)×1~2mm(厚)。我国汉人 21~40 岁的窦房结纵切面最大,为 11.21~11.41mm。

1.1.2 窦房结的内部构造

窦房结由主质和间质两大部分构成。主质主要指窦房结内的心肌细胞部分。窦房结内的心肌细胞有特殊心肌细胞和普通心肌细胞两种。特殊心肌细胞指 P 细胞(形态学上又称结细胞,生理学上常称为“起搏细胞”)、移行细胞(又称过渡细胞或 T 细胞);普通心肌细胞是心房肌细胞。有些人认为窦房结内还有浦肯野纤维,它们在发育过程中由较原始的心肌细胞分化而成。P 细胞和移行细胞特化为传导系的重要部分。间质部分包括各种非心肌细胞和细胞之间的结缔组织纤维、血管、神经纤维等(这里的“间质”与一般的专指细胞之间的物质的间质概念略有不同,除了细胞之间的物质之外,还包含各种非心肌细胞成分)。尽管主质是窦房结的主要部分,但间质也占有相当大的比重,间质的比重随年龄和种属变化。主质镶嵌在间质上,两者交织在一起。主质细胞常常被结缔组织纤维成分分割成群、成束(见图 1.1-5)。

人窦房结内主质细胞的分布,有两种观点。一种观点认为,中央区基本是 P 细胞,周边区基本是心房肌细胞,在中央区与周边区之间有一个以移行细胞为主的地带。另一种观点是中央区以 P 细胞和移行细胞居多,也有少量心房肌细胞;周边区以心房肌细胞为主,也有少量 P 细胞和移行细胞,无明显的过渡区。无论如何,P 细胞主要集中在结的中央区,窦房结动脉周围;心房肌细胞主要位于窦房结的周边部位。移行细胞兼有 P 细胞和心房肌细胞的若干形态和功能特点。

P 细胞有多种形状,HE 染色和 Masson 染色的 P 细胞往往呈短梭形或圆柱形,或短杆形,略有弯曲。人 P 细胞纵径一般 8~15 μm ,横径 4~10 μm 。细胞核呈棒状,核染色质致密,核横径几乎与细胞横径一致,占据细胞 1/3 以上的体积。在光镜下观察 HE 染色切片,P 细胞胞浆肌原纤维很少,横纹不清楚,其着色呈淡红色,与周围成深红色胞浆、横纹清晰的心房肌细胞成对照,故有 Pale(淡)细胞之称。但是如果用 Betty,Masson 三色染色,P 细胞能见到少量肌原纤维,且横纹能清楚看到(见图 1.1-6)。在同一标本可观察到大小不等的 P 细胞。大 P 细胞可以比小 P 细胞约大 1 倍,核大深染。P 细胞在窦房结中可单个存在,也有三、五个或 10 几个细胞聚集一起,几个 P 细胞连接一起酷似合胞体细胞。有时可见束状 P 细胞呈大或小波浪状行走,不要误认为病理性变化。心房肌细胞呈长梭形或长杆形,纵径 20~40 μm ,横径 10~20 μm 。细胞质有丰富的肌原纤维和清晰可见的横纹,HE 染色成深红色。心房肌细胞核通常只占细胞体积 1/3 以下。移行细胞的形态处于 P 细胞和心房肌细胞之间,因而有移行细胞和过渡细胞(transitional cell)之称,移行细胞有多种形态,有长梭形、分支形及蜘蛛样形等,有些横纹,染色比心房肌淡(见图 1.1-7)。P 细胞-移行细胞-心房肌细胞常常连接成为一个单元,其走向与窦房结长轴一致,发生和传导起搏电冲动。

窦房结的间质包括非主质细胞(主要有成纤维细胞、纤维细胞、脂肪细胞、组织细胞、肥大细胞、淋巴细胞、神经节细胞、神经胶质细胞等)、结缔组织纤维(I 型、III 型胶原纤维、弹力纤维)、神经纤维、脉管(动脉、静脉和淋巴管)等。I、III 型胶原纤维和弹力纤维呈细的网状结构,围绕着 P 细胞、移行细胞分布,将这些细胞分隔成细胞群和束。因此,窦房结的形态与心房肌有明显不同。两者间有一个过渡移行带,但不是截然划分开。窦房结的心外膜侧边缘部与心

外膜深部的弹力纤维和脂肪细胞层接壤,成人常有少量脂肪浸润。分布于窦房结间质中常见的是肥大细胞。此种细胞在 HE 染色切片中观察不到,用甲苯胺蓝染色见肥大细胞形态多样、大小不一,有圆形、纤维形、马蹄形、毛虫形及不规则形,胞浆呈紫红色、大小较一致的颗粒状,个别细胞胞膜结构消失,颗粒释放到细胞外,肥大细胞多位于血管或神经附近,也有散在分布于结细胞间的(肥大细胞见图 1.1-8)。已有报道,肥大细胞合成和释放的组胺、前列腺素 D_2 ,可使血管扩张、血管壁通透性增加,改善局部的血液供应与营养。窦房结内的肥大细胞数量、形态多样都远比其周围心房肌多,其数量与年龄分布无关,但与血管、神经关系密切,可见它对窦房结的血液供应和更好地发挥其神经体液调节功能起着重要作用。组织细胞在 HE 染色切片中易见,其特点是细胞多呈椭圆形,长径约 $7.5\mu\text{m}$,核多偏位,胞浆嗜弱碱性可见颗粒,PAS 染色呈红色。此外,正常人的窦房结内结细胞间可有少量淋巴细胞散在或聚集成堆。

1.1.3 窦房结的 P 细胞和移行细胞的超微结构

P 细胞(结细胞) 透射电镜下观察,P 细胞常集成群、成束,平行排列,细胞外有一层基板,成束 P 细胞外也有基板包绕,2~3 个小束构成大束。P 细胞胞膜内有肌膜下池(subsarcolemmal cisterna),与细胞外相通低倍电镜下 P 细胞占窦房结细胞的大多数,细胞大小不等,纵(斜)切面呈短梭形,横切面呈椭圆形(图 1.1-9 细胞),横径 $4\sim 10\mu\text{m}$ 。有的 P 细胞互相紧靠,基板完整。有的两个 P 细胞间有类闰盘样结构,呈桥粒、带样致密物质或缝隙连接,桥粒密集,粒间有间隔。细胞与基板之间以半桥粒或粘着小带相连接。细胞核位中央,大而圆或长形,可见核仁。胞浆丰富,肌浆网不发达,无 T 管系统,细胞浆内细胞器稀疏,线粒体相对较多,分布于核周或肌丝之间;肌丝束短且稀少,排列不规则,走向各异,在纵切肌丝束中未见完整肌节形成,仅有少量 Z 线,M 线缺如。溶酶体和糖原少量,偶见含有圆球形心钠素颗粒的细胞,颗粒直径约 $0.3\sim 0.4\mu\text{m}$,外有被膜包绕,密度较均匀(见图 1.1-10 窦房结细胞内的心钠素颗粒);这与比它大而又无被膜包绕的溶酶体颗粒有所不同。退变的 P 细胞,其核膜完整,异染色质略增多,边集,胞膜完整,胞浆密度高,内含有少量线粒体、溶酶体、囊泡、粗面内质网和少数菱形类结晶物。粗面内质网上有多聚核糖体,有脱粒现象(见图 1.1-11 退变的 P 细胞),该细胞可能是个早期凋亡细胞。

移行细胞(T 细胞) 移行细胞较 P 细胞大,横径为 $11\sim 21\mu\text{m}$,纵切呈长带状或分支状。核不规则,表面有褶皱。胞浆膜有规则性缩陷,下凹处为肌原纤维 Z 线位置。肌丝束较 P 细胞多,成束平行排列,肌节完整,Z 线和 M 线清楚(见图 1.1-12 移行细胞)。胞浆内有大量线粒体,嵴多而密。细胞间以类闰盘连接。P 细胞与移行细胞之间存在很少量的中间形式细胞(即一个细胞部分结构似 P 细胞,部分结构似移行细胞),如胞体呈短梭形,边缘部肌节不完整,似 P 细胞,但中央部肌原纤维有肌节形成,似移行细胞,也有相反者。

1.2 人窦房结的血液供应

供给窦房结营养的中央动脉(又称窦房结支、简称结动脉)是一支终动脉,来自于冠状动脉(起自右冠状动脉约占 $58.7\% \pm 1.22\%$,发自左冠状动脉旋支约占 $38.5\% \pm 1.21\%$,双冠状动脉都发出占 $28\% \pm 0.41\%$)发出的第一支动脉。中央动脉粗大,肉眼可见,多为单个从窦房结的一端进入,在结内呈波浪状穿行,纵贯窦房结后,由结节的另一端出来,也有 2 个动脉或更多者;从窦房结的两端进入结内分支吻合成网者少。中央动脉在窦房结内位中央、偏向一侧

或居结旁,由含弹力板的内膜、中膜和外膜构成,但管壁结构与一般动脉不同,动脉中膜纵行肌少、缺乏连续性或缺如,由胶原纤维、弹力纤维构成的外膜很厚,其内布有从动脉周围伸插入的结细胞及神经(图 1.2-1);结动脉被 P 细胞沿动脉成层排列、包裹;该种构筑与窦房结具有神经、体液调节功能相一致,适应人体生理、病理变化的需要。中央动脉管壁随年龄增长而逐渐增厚,而内径大小与年龄关系不大,仅与个体差异有关。动脉入窦房结内分出许多小动脉和毛细血管,中央动脉无并行静脉,只有小静脉。毛细血管沿着结细胞并列走行,形成一个密布窦房结的毛细血管网。由于供应窦房结血液的动脉是冠状动脉的第一分支,血管粗大,吻合支多,毛细血管丰富,临床病理不易见到冠状动脉粥样硬化性心脏病患有心肌梗死者伴发窦房结梗死。

结内血管丰富,遍布窦房结,结细胞群环绕毛细血管,细胞巢外层细胞与血管紧靠,常见一薄层成纤维细胞的板状突起插入二者之间(见图 1.3-3)。这种构筑的机能意义有待深入研究。

1.3 人窦房结的神经支配

心脏窦房结的神经支配远比其他周围的心房肌或心室肌丰富。窦房结的神经包括有传入神经和传出神经两种。传入神经纤维有痛觉传入神经纤维、压力感受和化学感受神经纤维等感觉神经纤维,其神经终末为有被囊的感觉神经末梢,分布在结细胞的表面,能感受压力变化、牵拉、血氧分压、 CO_2 分压和某些化学物质浓度的变化。这些传入神经纤维的胞体位于心脏局部神经节和胸上部的脊神经节内,并有传入纤维传向中枢。

传出神经纤维有交感神经和副交感神经,交感神经节后末梢含去甲肾上腺素等递质,称肾上腺素能神经纤维。副交感神经节后纤维末梢含乙酰胆碱等递质,称胆碱能神经纤维。有些研究者认为可能还有肽能神经。交感和副交感神经纤维或是单条或是成束、粗细不等广泛分布于窦房结内、外(见图 1.3-1),但神经节(副交感神经节)则多在结旁、结周,聚集在窦房结附近的心外膜下,窦房结内部极少见成群的节细胞,仅有单个神经节细胞散在结的周边部。儿童神经节多,神经节内的神经细胞也多,一个神经节可有 20~30 个节细胞;老年人则反之。神经节内既有交感神经、感觉神经和多肽类递质,副交感神经也在神经节处换元;即中枢神经系统起源的副交感神经的节前纤维由心内神经节细胞发出轴突到窦房结,神经节还接受交感神经的节后纤维,以及神经节还含有发出到中枢感觉核和心内、外神经节的感觉神经元,构成一个参与心脏的中枢和局部反射调节的机构。Singh 等人发现人的心内神经节全部位于心房,而较大的神经节分布在窦房结周围,提示窦房结及其神经支配参与心血管系统功能调节中起着极其重要作用。位于心外膜侧的神经束(从窦房结周围神经节发出的节后副交感神经纤维和交感神经链神经节发出的节后交感神经纤维)进入结内,分出许多大小不一的神经或神经束,与结细胞束平行纵向走行,可见单条神经与 P 细胞伴行。与此同时并插入至结动脉及其分支并行,动脉外膜也有神经分布。用免疫组织化学方法,显示出窦房结内有大量含突触素(synaptophysin, SYN)的神经末梢,这些神经末梢位于结细胞表面、沿细胞长轴排列呈连续或不连续的串珠样线状(见图 1.3-2),围绕着结细胞走行,以 P 细胞表面最多,结内血管周围含量也相当丰富。据观察神经末梢终板见有简单膨大、板样膨大及纵行网状等三种,但其与结细胞的连接方式及机能意义尚不清楚。神经常与毛细血管伴行。结细胞间有无鞘神经纤维末梢走行,两者间也夹着一薄层成纤维细胞板状突起,神经末梢与 P 细胞、成纤维细胞的板状突、

血管三者紧密相邻(见图 1.3-3),但未见神经与 P 细胞有直接接触的特殊结构。轴突末梢外有薄层许旺氏细胞胞质包绕,外边有基板覆盖,内有线粒体和小泡。

心脏有肽能纤维和肽类递质的概念是 80 年代以来提出的,大量研究发现心脏有近十种肽类物质,如 P 物质(Substance, SP)、神经肽 Y(Neuropeptide Y, NPY)、生长抑素(Somatostatin, SOM)、血管活性肠肽(Vasoactive intestinal peptide, VIP)、降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)和神经降压肽(Neurotensin, NT)等,这些肽类可以交感和副交感纤维的经典递质共存,从而丰富了交感、副交感神经经典递质调节心脏的观念。有些研究者认为:心脏除了受交感神经、副交感神经支配外,还可能存在着非肾上腺素能、非乙酰胆碱能的肽能纤维。研究表明:①窦房结内有神经肽 Y、血管活性肠肽、降钙素基因相关肽、缓激肽和 P 物质等肽类物质,但数量不一。成人窦房结内神经肽 Y 和血管活性肠肽含量丰富,其他三种肽类比较少,除 P 物质存在于感觉神经、副交感神经纤维内终末的大致密核心囊泡内外,神经肽 Y、血管活性肠肽、降钙素基因相关肽等肽类递质主要储存于窦房结的交感、副交感神经纤维或结旁、结周的神经元中。已知 VIP 和 NPY 与交感、副交感神经的经典递质共存。降钙素基因相关肽也可围绕免疫反应阴性的神经节细胞分布。如果存在独立的肽能神经纤维,这些纤维很可能与交感神经纤维、副交感神经纤维或感觉神经纤维在一起,如 SP-IR、CGRP-IR 神经纤维存在于传入感觉神经中,但降钙素基因相关肽能纤维是属传入还是传出神经尚未完全清楚。②肽类神经递质存在增龄性变化,如神经肽 Y 递质,成人窦房结神经肽 Y 神经丰富,新生儿的窦房结少。作者在采用免疫组织化学染色的窦房结组织切片中,观察到结内有含 P 物质(见图 1.3-4)、生长抑素、血管活性肠肽(见图 1.3-5)等神经递质阳性肽能神经纤维,多分布在结动脉及其周围的神经内,结细胞间少,窦房结外神经节也有 SP-IR 神经节细胞及神经纤维。上述神经递质阳性物呈串珠线状。此外,我们在免疫组织化学染色标本中,还见到窦房结有时出现抗心钠素(Atrial natriuretic peptide, ANP)免疫阳性结细胞,阳性物呈颗粒状、均匀地分布于结细胞的胞浆内,表明心脏窦房结具有内分泌功能,参与调节水、钠代谢。

1.4 人窦房结的年龄变化

窦房结的增龄性变化十分显著,表现为:①窦房结的体积、细胞的增龄性变化。在 20 岁前,窦房结及其结细胞体积随年龄增长而变大,40 岁以后窦房结体积逐渐变小,但有的结细胞体积变大,推测可能是功能代偿的一种形态学表现。②结细胞和间质的增龄变化。婴儿窦房结结细胞密集,间质极少(见图 1.4-1A)。③胶原纤维的变化。婴儿和儿童窦房结内的纤维,以Ⅲ型胶原纤维和弹力纤维为主,Ⅰ型胶原纤维少见图 1.4-2A,脂肪无或很少。以后随着年龄增长,间质的含量逐渐增多,结细胞减少。20~40 岁时,窦房结的脂肪组织、纤维组织可占 10%左右,40 岁以后Ⅰ型胶原纤维、脂肪组织明显增多,Ⅲ型胶原纤维减少(见图 1.4-2B),结细胞逐渐少。70 岁以上,这些间质可占 SAN 的 50%,结细胞明显少见图 1.4-1B。弹力纤维自出生后至老始终在逐渐增多。④窦房结周围心肌的增龄变化。随着年龄增长结周连接心肌减少。随着脂肪组织从窦房结外向结周浸润,结周心肌硬化逐渐加重,结周移行连接心肌逐渐减少,传导功能低下;⑤神经组织的增龄变化。随着年龄增长神经组织减少。人幼儿时期窦房结内、外神经组织丰富,壮、中年后神经节及神经节细胞数量逐渐减少,脂肪浸润神经、神经节呈退行性变。在神经末梢的突触小泡内,分布着参与神经递质运输、释放和回收的突触素,一岁以前较少,一岁以后明显增多,1~20 岁年龄组达到最多,其后随年龄增长而减少,70

岁以后降到最低。因此有理由推测,窦房结中突触素的增龄性变化可能与窦房结主、间质的增龄性变化有关,而窦房结的增龄性退行性变,是导致老年人病态窦房结综合征较多的原故。

1.5 人与动物窦房结的比较

人与动物的窦房结有较明显的差别:无论在位置、中央动脉的位置和走向、结内细胞的分布模式、结细胞的数量等方面都有所不同。

据观察灵长动物、有蹄动物与啮齿动物的窦房结位置、形态略有不同。猴与人相似,狗、兔、鼠窦房结大多偏于界嵴的静脉窦侧。兔的窦房结位置靠后,下端可延伸至下腔静脉入口处,外形呈枣核形,结内P细胞、T细胞分别集聚,P细胞多聚集在结的上部,T细胞在其下部。狗的窦房结组织是夹在两层心房肌之间,鼠窦房结的组织结构疏松,猪的结组织结细胞少而结缔组织远比人窦房结多。电生理研究中用得较多的是兔窦房结标本。将分别在有关部分介绍。

1.6 人窦房结的取材法和检查方法

1.6.1 传统的窦房结检查方法

窦房结的取材、检查方法报导不少,但大多数都采用 Hudson 或 Daveis 的检查方法。20 世纪 60 年代初 Hudson(1963)提出了一个对窦房结的检查方法:从右心房后方剪开,切取上腔静脉及相邻右心房部分,展平呈扇面状,以右心耳嵴为中心,将组织块纵切(对窦房结的长轴作垂直切,即横切)为数块,依次编号、包埋,每一块做切片、染色,确定哪一块内含有窦房结,然后将其组织块作连续切片,达数百张。后来 Daveis(1971)在此基础上作了些改进,从后方剪开上腔静脉和右心房,连同右心耳一道取下一块长方形组织,用大头针钉平,将整个窦房环(上腔静脉与心房连合部)切成数条纵行组织块,4~6 块(见图 1.6-1),再取其有窦房结动脉横断面的依次编号、制片。

2.6.2 作者的窦房结检查方法

总结前人的窦房结检查方法,归纳出对窦房结的检查法:主要是对窦房结的长轴作纵切(纵切法)或横切(横切法)不同,斜切法极少用。鉴于横切法取组织块多,制作、观察切片多,工作量大,不适用于临床病理和法医病理的常规使用,直接影响着我们对窦房结的认识和研究。我们根据窦房结的长径是横径的 3~4 倍,横切法比纵切法取块多、切片和观察的数量也多的事实。从而提出一种简便、准确,可供常规使用的纵切法。方法如下:①窦房结的解剖法:于大血管进出心包处切断血管,取出心脏。在静脉窦的后壁沿上、下腔静脉通道走向剪开。然后以剪刀在界沟左下方,与其平行相距 1~1.5cm 处剪开,越过右心耳嵴直至其背后(见图 1.6-2),取下一块含有上腔静脉、下腔静脉、静脉窦及右心房、右心耳的上半部组织,固定于 10% 福尔马林中 24h。②窦房结的取材法:取上述组织块沿右心耳嵴顶向上腔静脉切第一刀(见图 1.6-3),然后翻过来在其心内膜侧面切,以界嵴底部与右心房连接处为中线,与其平行两侧距 2~2.5mm 处切两刀,第四刀与第一刀距 3cm 处切(见图 1.6-4)。取下一块长条状组织,如取两块组织可沿窦房结长轴纵切平分为两块。切取的组织块脱水,石蜡包埋,将组织块的上面

(即靠近上腔静脉的一面)向下埋,作 5μ 厚的连续切片,开始时每40片取一片,取2~4片以后,每20片取一片。如取两块,将两块组织的相对面向下埋,每20片取一片。此法的优点是:取材准确、块少,切片数量少,工作量大为减少;在一张切片上可观察到窦房结的全貌及其周围组织,易于识别、定位;标本内的窦房结细胞-特殊心肌纤维是纵行方向、宏观清楚,可更好地观察、辨别窦房结的病理变化。

(汕头大学医学院 宋一璇)

参考文献

1. James TN. Anatomy of the human sinus node. *Anat Rec*. 1961,141(1): 109-139.
2. Davies MJ, Anderson RH, et al. The conduction system of the heart. Butterworth, London 1983, 9-215.
3. 张朝佑 主编. 人体解剖学. 第2版, 上册, 北京, 人民卫生出版社, 1998, 711-716, 727-732.
4. 郭志坤 主编. 心脏组织学图谱. 郑州, 河南科学技术出版社, 1995, 30-45.
5. 龙怡道, 姚陆远等. 病态窦房结综合征. 南昌, 江西科学技术出版社, 1989, 7-82.
6. Tharp MD. The interaction between mast cells and endothelial cells. *J Invest Dermatol*, 1987, 93(3): 107s.
7. 王明屹 王泰龄等. 肥大细胞在高血压大鼠心肌纤维化中的作用. *中华病理学杂志*, 1998, 27(3): 182-184
8. Li QY, Razuahmad A, et al. The relationship of mast cells and their secreted products to the volume of fibrosis in posttransplant heart. *Transplantation*, 1992, 53: 1047-1051
9. 宋一璇, 傅展钟等. 心肌炎侵及心传导系统病理学观察. *中国法医学杂志*, 1992, 7(4): 193-195.
10. 宋一璇, 姚青松等. 心包膜炎侵犯心传导系统致死两例观察. *中国法医学杂志*, 1993, 8(1): 38-39.
11. Lu Y, James TN, et al. Cardiac conduction system in the chicken: Gross anatomy plus light and electron microscopy. *Anat Rec*, 1993, 236(3): 493-510.
12. Maziere AM, Van Ginneken AC, et al. Spatial and functional relationship between myocytes and fibroblasts in the rabbit sinoatrial node. *J Mol Cell Cardiol*, 1992, 24(6): 567-577.
13. James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. *Circulation*, 1994, 90(1): 556-575.
14. James TN, Sherf L, et al. Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog. *Circulation*, 1966, 34(1): 139-163.
15. 赵根然, 凌风东等. 大鼠窦房结光镜和电镜观察. *西安医科大学学报*, 1991, 12(4): 297-299.
16. 赵根然, 杨月鲜等. 狗窦房结位置形态和亚微结构. *中华心血管病杂志*, 1989, 17(6): 357.
17. 陈金典, 杨月鲜等. 新生儿窦房结的亚微形态观察. *中华医学杂志*, 1988; 68(6): 348-349.
18. 张朝佑, 袁桂琴等. 成人窦房结的亚显微构造. *解剖学报*, 1980, 11(4): 412-417.
19. Anderson KR, Yen Ho S, et al. Location and vascular supply of sinus node in human heart. *Br Heart J*, 1979, 41(1): 28-32.
20. 朱清於, 吴在东等. 心肌梗塞传导系统的改变. *中华病理学杂志*, 1990, 19(1): 29-31.
21. Singh S, Johnson PI, et al. Topography of cardiac ganglia In the adult human heart. *J Thorac cardiavasc Surg*, 1996, 112(4): 943-945.
22. Wiedemann B, Franke WW. Identification and Localization of synaptophysin, an integral membrane glycoprotein of Mr 38,000 characteristic of presynaptic vesicles. *Cell*, 1985, 41(3): 1017-1028.
23. 张炎, 凌风东. 窦房结应用基础研究进展. *解剖科学进展*, 1998, 4(2): 104-110.
24. 吴光明, 于彦铮. 心脏的肽能神经支配. *神经解剖学杂志*, 1995, 11(1): 75-80.
25. 李玉明, 段树仪等. 心内神经节的研究进展. *解剖学杂志*, 1998, 21(6): 564-567.
26. 宋一璇, 姚青松等. 人窦房结中突触素增龄性变化的定量研究. *神经解剖学杂志*, 2000, 16(1): 37-39.

27. Lev M. Aging changes in the human sinoatrial node. *J Gerontol.* 1954,9:1-9.
28. 罗斌,宋一璇等. 106例正常人窦房结图像分析. *中山医科大学学报*,1995,16(4):14-18.
29. 宋一璇,姚青松等. 230例汉人心窦房结间质年龄变化统计分析. *法医学杂志*,1996,12(1):4-6.
30. 罗斌,宋一璇等. 窦房结主、间质形态学改变与年龄的相关研究. *中华心血管杂志*,1995,23(4):288-291.
31. Davies MJ, Pomerance A, et al. Quantitative study of aging change in the sinoatrial node and internode tracts. *Br Heart J*, 1972, 34(2): 150-152.
32. Shiraishi I, Takamatsu T, et al. Quantitative histological analysis of the human sinoatrial node during growth and aging. *Circulation*, 1992, 85(6):2176-2184.
33. YiXuan Song, Jiazhen Zhu, et al. A modified method for examining the Cardiac Conduction system. *Forensic Sci Intern*, 1997,86:135-138.
34. Hudson REB. The human conduction system and its examination *J Clin Path*, 1963,16(5):492-498.
35. Charton I and Williams R. Cardiac conducting tissue a simplified technique for examination of the SA and AV nodes. *Am J Forensic Med And Pathol*, 1990, 11(3) 213-218.
36. 赵以诚,姚凤升等. 心传导系统病理检查方法的改进及其在法医尸检中的意义. *法医学杂志*,1988,4(1):37-38.
37. Verheijck EE, Wessels A, et al. Distribution of atrial and nodal cells within the rabbit sinoatrial node. Models of sinoatrial-node transition. *Circulation* 1997 97(16):1623-1631