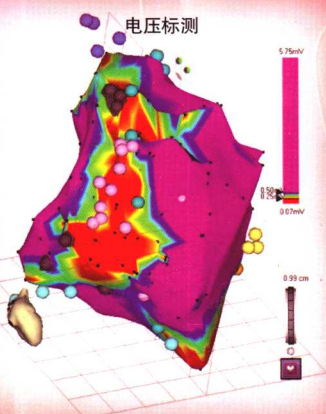
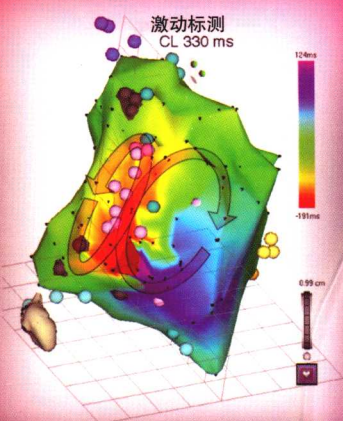


(第2版)

临床心律失常与电生理学

——《Braunwald 心脏病学》姊妹卷

CLINICAL
ARRHYTHMOLOGY and
ELECTROPHYSIOLOGY
A Companion to Braunwald's Heart Disease



原著: ZIAD F. ISSA
JOHN M. MILLER
DOUGLAS P. ZIPES

主译: 吴永全 张树龙

Clinical Arrhythmology and Electrophysiology

A Companion to Braunwald's Heart Disease

临床心律失常与电生理学

——《Braunwald 心脏病学》姊妹卷

(第2版)

原 著 Ziad F. Issa
John M. Miller
Douglas P. Zipes

主 译 吴永全 张树龙

主 审 郭继鸿 马长生

译 者 (按姓名汉语拼音排序)

董瑞庆 首都医科大学附属北京友谊医院
方 宏 上海同济大学附属同济医院
郭继鸿 北京大学人民医院
李卫萍 首都医科大学附属北京友谊医院
刘明江 四川省人民医院
刘 彤 天津医科大学第二医院
刘 旋 上海同济大学附属同济医院
马长生 首都医科大学附属北京安贞医院
马文英 首都医科大学附属北京友谊医院
彭 晖 首都医科大学附属北京友谊医院
任 斐 大连医科大学附属第一医院

沈絮华 首都医科大学附属北京友谊医院
孙志军 首都医科大学附属北京友谊医院
谭 琛 北京军区总医院
陶海龙 郑州大学第一附属医院
王泽峰 首都医科大学附属北京友谊医院
吴永全 首都医科大学附属北京友谊医院
张海涛 大连医科大学附属第一医院
张鹤萍 首都医科大学附属北京友谊医院
张树龙 大连医科大学附属第一医院
赵 灿 首都医科大学附属北京友谊医院
赵树梅 首都医科大学附属北京友谊医院

学术秘书 王泽峰

北京大学医学出版社

LINCHUANG XINLVSHICHANG YU DIANSHENGLIXUE——《BRAUNWALD XINZANGBINGXUE》ZIMEIJUAN
图书在版编目 (CIP) 数据

临床心律失常与电生理学:《Braunwald 心脏病学》
姊妹卷: 原著第 2 版/ (美) 伊萨, (美) 米勒, (美) 宰
普斯原著; 吴永全, 张树龙译. —北京: 北京大学医
学出版社, 2014. 9

书名原文: Clinical Arrhythmology and
Electrophysiology: a Companion to Braunwald's
Heart Disease, 2nd edition
ISBN 978-7-5659-0915-3

I. ①临… II. ①伊… ②米… ③宰… ④吴… ⑤张…
III. ①心律失常②心脏—电生理学 IV. ①R541.7
②R331.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 173943 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2013-8641

Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease, 2nd ed.
Ziad F. Issa, John M. Miller, Douglas P. Zipes
ISBN-13: 978-1-4557-1274-8
ISBN-10: 1455712744

Copyright © 2012, 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.
Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
Copyright © 2014 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Peking University Medical Press. All rights reserved.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road

#08-01 Winsland House I

Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200

Fax: (65) 6733-1817

First Published 2014

2014 年初版

Published in China by Peking University Medical Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR, Macao SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社与 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国境内 (不包括香港及澳门特别行政区和台湾) 合作出版。本版仅限在中国境内 (不包括香港及澳门特别行政区和台湾) 出版及标价销售。未经许可之出口, 视为违反著作权法, 将受法律之制裁。

临床心律失常与电生理学——《Braunwald 心脏病学》姊妹卷 (第 2 版)

主 译: 吴永全 张树龙

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部: 010-82802230; 图书邮购: 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 高 瑾 黄 越 刘陶陶 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 50.75 彩插: 16 字数: 1672 千字

版 次: 2014 年 9 月第 1 版 2014 年 9 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0915-3

定 价: 268.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

注 意

这一领域的知识和临床实践在不断进步。由于新的研究与临床经验不断扩展着我们的知识，有必要在研究、专业实践和治疗方面做出适当的改变。

实践者和研究者在评价和使用本书提供的信息、方法、资料和经验的时候，必须将其建立在其自身经验和知识的基础上。在应用这些信息或方法时，读者必须注意确保自身和他人的安全，包括其所负责的患者的安全。

建议读者核对每种药品的生产厂家所提供的最新产品信息，确认药物的推荐剂量、服用方法、持续时间及禁忌证。根据自己的经验和患者的病情对每一位患者做出诊断，决定服药剂量和最佳治疗方法，并注意用药安全是主治医生的责任。

不论是出版商、著作者、合著者还是编辑，对于因本出版物引起的任何个人或财产的损伤和（或）损失，均不承担任何责任。

RS41.7

6038

Clinical Arrhythmology and Electrophysiology

A Companion to Braunwald's Heart Disease

临床心律失常与电生理学

——《Braunwald 心脏病学》姊妹卷

(第2版)



B0010281



吴永全简介



主任医师、教授、博士生导师。中国生物医学工程学会心律学分会委员，中华医学会心电生理和起搏分会青年委员，中国心电信息学会常委，中国心律学联盟常委，北京市心律失常联盟副主席，北京市政协委员。

1990年毕业于同济医科大学，获学士学位。1998年获北京医科大学心血管内科博士学位。1995年开始从事心律失常介入工作，1999年开始指导全国三十余家医院开展心律失常及其他介入治疗，独立和指导他人完成各类射频消融、心脏起搏、埋藏式心脏复律除颤器（ICD）与心脏再同步治疗/除颤器（CRT/D）植入近万例。在复杂房性、室性心律失常的治疗方面有丰富经验。

承担并完成各种国家级、卫生部、教育部及北京市科学技术委员会等课题十余项。获卫生部及北京市人才奖4项。发表论文八十余篇，其中科学引文索引（SCI）收录近二十篇，主编及主译著作15部。

张树龙简介



男，1967 年出生，生理学博士，教授，硕士研究生导师，心血管检查科主任。发表 SCI 论文 10 篇，在国内杂志发表科研论文二百余篇，作为主要完成人获得辽宁省科技进步奖 6 项，获得国家科技进步奖 1 项，获得大连市科技进步奖 3 项，获得北京市科技进步奖 1 项，承担国家自然科学基金两项，担任大连医学会心脏起搏与心电生理分会候任主任委员，辽宁省医学会心脏起搏与心电生理分会常委，中华医学会心电生理和起搏分会青年委员，中国心律学会青年委员，中国心电学会委员，中国心电信息学会常委，《Chinese Medical Journal》《中国心脏起搏与心电生理杂志》《中华医师杂志》等审稿人，《心电图杂志》《创伤与急危重病医学杂志》编委，《江苏实用心电学杂志》副主编。

中文版序

《Braunwald 心脏病学》是一部心血管领域的经典巨著，自 1980 年第一次出版，一直哺育着全世界包括中国的心血管专业医生，为世界心血管事业的发展做出了巨大贡献，被称为心血管病学的“圣经”。近些年，随着资讯的丰富和科技的进步，心血管病学不断向纵深发展，技术不断更新，单纯一部综合性著作已无法满足亚专业发展需求，需要不同领域更为丰富、深入的著作，来指导我们的临床实践。为此，自 2000 年以后，《Braunwald 心脏病学》姊妹卷陆续出版。《临床心律失常与电生理学》作为《Braunwald 心脏病学》在心电生理方面的姊妹卷，第一版于 2009 年出版，自发行之日起，得到心律失常与电生理相关专业人士的一致好评，成为心律失常专业医生常备的参考书。中译本在国内亦受到大家的喜爱。在读者要求下，第 2 版于今年得以出版，在第 1 版的基础上，第 2 版内容更加丰富多彩，充分体现了三维电生理时代，高级标测与导航尤其是复杂心律失常标测与消融等方面的进展，值得一读。

过去的三十年是心血管疾病理论与实践快速发展的年代，也是国内心血管事业不断进步、紧跟国际先进步伐的年代；期间，心电生理与心律失常方面取得了突出的成就，这与我们几代心脏病专家及专业医生

的辛勤努力与无私奉献是分不开的。目前，心血管各种技术的发展趋于成熟，逐渐进入平台期，各种技术需要细化与沉淀，对我们医生也提出了更高的要求，需要我们不仅会应用这些技术，更要懂得如何合理用好这些技术，有所为、有所不为。这就要求我们医生不但要有精湛的技术，还需有仁心仁术，始终以患者为中心，视患者如我们的亲人，如此，方为医学大家。

心脏电生理学不仅是一门技术，更是一门丰富多彩的科学；一名合格的电生理学专家不仅要知其然，尚要知其所以然。通过学习，充分了解心电生理知识，包括与心律失常相关的离子通道、分子遗传知识，以及产生心律失常的复杂电生理机制，只有这样才能知道对一种心律失常尤其是复杂心律失常，采取何种策略最为恰当。《临床心律失常与电生理学》一书对心律失常与电生理相关知识进行了系统、深入浅出的介绍，从基础到临床，从机制到标测再到消融，内容丰富而实用；既包括经典的心电生理知识，亦充分体现出三维标测时代复杂心律失常标测与消融的进展。相信此译著在中国的出版，会对国内相关专业的医生及致力于从事心律失常与心电生理工作的人员有很大帮助。

田林

2014 年 8 月 8 日

中文版前言

《临床心律失常与电生理学——Braunwald 心脏病学姊妹卷（第1版）》自问世以来，以其深入而浅出，丰富而精练，基础与临床共存，传承与创新相续，实践与理论并重的风格，备受心律失常与心电生理专业人士的青睐，成为相关专业人士案头常备的参考书。

五年前有幸作为主译，将该著作介绍给中国读者，译著出版后反响强烈，许多读者向我和出版社反馈这是一本不可多得的好书。记得三年前应邀在国内某著名专业心血管学府主办的学术会议上进行讲座时，一青年才俊拿该译著来和我探讨心电生理问题，我发现他对该书进行了全面反复的研读，书中满布标示、下划线及阅读注释、心得等，让我感动。他告诉我，他们电生理室所有致力于从事心电生理的专业人士，包括来自全国的进修医师几乎人手一本这本“黄皮书”（第1版译著为黄色封面）。这让我倍感欣慰，感觉我们译者近一年的辛苦值得，也坚定了我接受出版社之邀主译第2版的信心。

中国的心电生理工作始于20世纪60年代的起搏治疗、20世纪70年代的希氏束电位记录，历经了20世纪80年代的电生理检查和有创电生理检查，至20世纪90年代初期赶上射频消融治疗快速心律失常的大潮，自此，紧跟上了国际心律失常及电生理发展的

步伐，并实现部分超越。2000年前心房颤动导管消融的兴起，带动了心电生理及导管消融的一场革命，从二维电生理时代向三维时代迈进。不同的诊断、标测及消融技术不断出现，为包括心房颤动以及复杂房性、室性心动过速的消融带来了新的曙光。

第2版在第1版基础上，更加体现了近些年心电生理与心律失常机制上的进展与技术上的进步。新增章节包括：基础部分，对心电活动的分子机制和离子通道作了清晰的阐述；临床电生理部分，突出介绍了近几年进展较快的高级标测与导航系统，对复杂器质性心脏病及结构性心脏病合并心律失常的消融进行了详细的探讨，而原有的章节均有进一步修改，加入新的认识与进展，读之收益更大，相信读者一定不会失望。

第2版译稿仍由一批战斗在一线的中青年电生理专家翻译。鉴于我们的水平有限，一定有错译与翻译不当之处，诚望同道不吝指正。

此书出版，要感谢各位译者及其家人的支持，同时也感谢编辑们的努力。

夫仁者，己欲立而立人，己欲达而达人。希望通过此译著在中国的传播，能使更多的电生理专业及相关领域医生受益，从而惠及广大的心律失常患者。

吴永全

2014年7月于北京友谊医院

原著序

心律失常广泛存在于不同人群，可产生不同的后果，从轻微症状到危及生命。心脏性猝死和长期致残是心律失常所产生的最常见严重并发症之一。

《Braunwald 心脏病学》(*Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*) 包括了非常精彩的心律失常章节，主要由该领域最富智慧、德高望重的临床学家 Douglas Zipes 编写。然而，即便是在这部多达两千余页的巨著中，对许多问题亦不可能作详细探讨。基于此，编辑和我决定委托相关人员编写该书的姊妹卷。我们非常荣幸能邀请到 Zipes 来负责编写《临床心律失常与电生理学》这本书。同时，Zipes 又邀请到两位富有学识的医生，Ziad F. Issa 和 John M. Miller，来共同完成这一著作。

《临床心律失常与电生理学》的第 2 版高度概括，所应用的图、表数量几乎是上一版的 1.5 倍。未曾改变的是，全书内容质量非常高，表述精确、明晰，具有权威性；其次，内容新，体现了最新进展；再次，写作风格和表达全文贯穿一致而又互不重复。可以说，本书

随着这一重要的心脏病分支领域的发展而不断完善。

本书开始 7 章包括心脏电活动的分子机制、心脏离子通道、心律失常的电生理机制、电生理检查、传统心腔内标测技术、新型标测及导航技术、消融能量来源，对该领域作了精辟的介绍。接下来的 24 章分论各种心律失常，每章前所列提纲的结构框架相似。自此，跟随作者的思路，从心律失常基础的理解到临床识别、自然病程，然后到处理，脉络清晰。后面部分很快从主要关注药物为基础的治疗向以器械为基础的治疗转变（尽管很多患者同时接受器械与药物治疗）。书中对这些治疗（包括消融治疗）在各类心律失常中的应用都作了清晰的阐述。最后一章讨论了心律失常导管消融并发症。

我们非常荣幸能将《临床心律失常和电生理学》包括在《Braunwald 心脏病学》姊妹卷之中。我们充满信心，更希望证明该书对于心脏病学家、内科专家、研究者及正在接受相关培训的人员是一本真正有价值的书。

Eugene Braunwald, MD

Peter Libby, MD

Robert Bonow, MD

Douglas Mann, MD

原著前言

读者对本著作的第1版热烈的反应鼓舞了我们，因此针对出版于2009年的第1版著作进行了更新和修改。近年来，心律失常和心脏电生理领域中的内容进展迅速，无论是基础的机制研究，还是新的射频消融的技术、标测、图像处理以及射频消融能量来源的进展均突飞猛进，而且近年来一些新的临床疾病，例如：短QT间期综合征和J波综合征也已获得重大突破，因此我们增加了新的关于上述疾病的章节，以及分子机制、离子通道的标测与导航和充血性心脏疾病相关的心律失常章节。为了更加清楚，我们将特发性室性心动过速分为腺苷敏感型和维拉帕米敏感型室性心动过速，并撰写了新的章节进一步阐述了心外膜室性心动过速和不同心肌病室性心动过速。对原先的章节也进行了更新，根据最新的信息进行了更改和扩充。

本书第1版，由我们三人完成，第2版仍然由我们三人完成，这样我们更能采取一种综合连贯的方式，就某一问题进行阐述、整合、协作并相互借鉴，从而避免赘述和相互矛盾。在过去的几年里，我们亲身经历了众多心律失常和电生理的变迁，因此更加精确地阐述了上述变化的优势，并将使读者受益，这就像旅游著作的作者已经入住了一个独一无二的酒店或者正在享受特殊的美食大餐。我们已经掌握了第一手的实践经验，并将我们的经验传授给广大的读者。此外，读者可根据自身的兴趣选择深入探讨更多的基础机制和更好的有创性操作，也可选择仅仅阅读了解。我们希望该著作可以适合不同层次的学者，从心律失常的初学者至有一定经验的专家，使读者可以不再需要困难地分析心电图或者猜测离子通道的机制，希望读者喜欢这本书。

Ziad F. Issa
John M. Miller
Douglas P. Zipes

目 录

第1章

心脏电活动的分子机制 1

第2章

心脏离子通道 11

第3章

心律失常的电生理机制 41

第4章

电生理检查 69

第5章

传统心腔内标测技术 103

第6章

新型标测及导航技术 123

第7章

消融能量来源 159

第8章

窦房结功能障碍 184

第9章

房室传导异常 197

第10章

室内传导异常 219

第11章

局灶性房性心动过速 239

第12章

典型心房扑动 269

第13章

大折返性房性心动过速（非典型心房扑动） 292

第14章

先天性心脏病的房性快速性心律失常 315

第15章

心房颤动 325

第16章

不适当窦性心动过速 423

第17章

房室结折返性心动过速 430

第18章

房室折返性心动过速 464

第19章

预激的变异 526

第20章

阵发性室上性心动过速的处理方法 540

第21章

宽 QRS 波心动过速的鉴别诊断 563

第22章

心肌梗死后持续性单形性室性心动过速 579

第23章

腺苷敏感型（流出道）室性心动过速 636

第24章

维拉帕米敏感型（分支性）室性心动过速 664

第25章

非缺血性扩张型心肌病的室性心动过速 672

第26章

束支折返性室性心动过速 681

第27章

心外膜室性心动过速 689

第28章

肥厚型心肌病的室性心律失常 700

第29章

致心律失常性右心室发育不良的室性心动过速 708

第30章

先天性心脏病的室性心律失常 725

第31章

遗传性离子通道病的室性心律失常 730

第32章

心律失常导管消融并发症 776

索引 792

第 1 章

心脏电活动的分子机制

离子平衡	1
跨膜电位	1
心脏动作电位	2
快反应动作电位	3
慢反应动作电位	6
兴奋性	7
不应性	8
传导性	8
兴奋-收缩耦联	9
参考文献	10

离子平衡

细胞膜的脂质双分子层具有疏水性,离子等水溶性物质无法自由通过。因此,当离子通过细胞膜时,需要一种被称为离子通道的跨膜蛋白作为其跨膜亲水性路径(即孔隙)。一旦存在一个可用的亲水孔隙,离子就可以依靠两股跨膜力量即电梯度(电压差)和化学梯度(浓度差)进行移动。化学梯度促使离子从高浓度侧流向低浓度的一侧。电梯度促使离子向相反方向移动[即阳离子(正电荷)移向阴离子,而阴离子(负电荷)移向阳离子]。由于化学梯度和电梯度相互对抗,净离子运动方向取决于化学梯度和电梯度相对占优势的一方(即净电化学梯度),所以,离子往往自发地从电化学浓度较高的一侧移动到较低的一侧。^[1-3]

离子通过化学梯度从细胞膜一侧移向另一侧,导致膜的一侧积聚了过多的电荷,这就产生了电梯度,也就阻碍了离子继续同向移动。当跨膜电梯度的驱动力变得大小相等、方向相反,正好抵消所产生的化学梯度时,便形成了离子的电化学平衡,此时,离子的净跨膜通量(或电流)是零。该电位称为离子的平衡电位(E_{ion})(逆转电位或 Nernst 电位)。 E_{ion} 取决于离子膜两侧的浓度和温度,正如电池可以衡量离子浓度差而生成的电压。在膜电压相比于该离子的逆转电位偏正时,离子被动向外移动,相反,相比于该通道的 Nernst 电位偏负时(也称为跨膜电位, E_m),离子被动外向移动。^[1,3]

当多个离子按照其自身的电化学梯度通过细胞膜时,每个离子的 E_m 都趋向于各自的 E_{ion} 。在任何时候,每种离子所达到的 E_{ion} 都取决于当时细胞膜该离子的通透性。细胞膜转运某种离子的数量越多,该离子的 E_m 达到 E_{ion} 的能力越大。因此, E_m 是平均所有能够通过细胞膜的离子的 E_{ion} 所得,可以权衡通过细胞膜的单一离子相对于总离子的电导率。^[1-2]

跨膜电位

离子在通过所有活组织细胞膜,包括心肌细胞膜时都具有不同的浓度。细胞膜外存在较多的阳离子,而细胞膜内存在较多的阴离子,细胞膜内外形成电荷差(即电压差),这就叫作跨膜电位(E_m),简称膜电位。细胞膜出现 E_m 称作被极化。^[2]

当兴奋细胞和不可兴奋细胞处于基线状态(即不传导电信号), E_m 在一个相对稳定的状态,称为静息电位。通过细胞膜表面的离子通道和离子泵的相互作用,细胞内外形成不同的离子浓度,导致所有的细胞静息电位都是负值(即相对于细胞外液,细胞质带负电)。^[2]

当一个离子通道开放,离子流通过细胞膜而产生电流(I)。电流通过膜阻抗(R)影响 E_m ,膜阻抗(R)是 E_m 和电流的比值,如欧姆定律所示: $E=I \times R$ 或 $R=E/I$ 。细胞膜通过阻止跨膜电荷的移动而产生膜阻抗,因此细胞膜的作用就像是一个电阻器。传导性代表了带电离子通过细胞膜的能力,某种离子通过细胞膜数量越多,意味着细胞膜传导该离子的

能力越强。细胞膜电导率(g)为膜阻抗(R)的倒数: $g=1/R$ 。^[1]

由于细胞膜的脂质分子层非常薄,膜一侧聚集的带电离子形成电势,能够推动带相反电荷的离子移向膜的另一侧。因此,细胞膜是作为电容器发挥作用的。这是因为细胞膜非常薄,尽管通过细胞膜的绝对膜电位差很小,却能产生巨大的电势梯度。所以很小的 E_m 变化能够产生很大的电势梯度改变,使得膜蛋白分子重新排列,例如那些嵌入细胞膜内可以打开或关闭离子通道的蛋白。细胞膜的电容固定不变,不受膜上嵌入蛋白的影响。相反膜阻抗是多变的,而且取决于嵌入细胞膜内的离子通道的电导。^[2-3]

Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Cl^- 是主要的带电物质,它们通过心肌细胞膜时产生电流并形成激动和信号。某种离子跨膜产生的电流大小取决于细胞膜对于该离子的电导率(g_{ion})以及跨膜的电势差。电势差代表电势处于没有净离子流通(即 E_{ion})以及实际 E_m : $电流 = g_{ion} \times (E_m - E_{ion})$ 。^[1,4]

通常,向内部的电流增加了细胞内部的正电荷[即造成 E_m 去极化(更少的负电荷)],并且能够使带有正电荷的离子(最常见的是 Na^+ 或 Ca^{2+})进入细胞或者使带有负电荷的离子(如 Cl^-)移出细胞。向外部的电流增加了细胞内的负电荷[即使 E_m 超极化(变得更负)],并且使阴离子进入细胞内部或阳离子(最常见的 K^+)移出细胞。^[3]

离子通道的开放和关闭能够引起静息状态 E_m 发生改变,如果膜内侧电压升高(负电荷减少)称为去极化,如果膜内侧电压变得更低称为超极化。细胞膜去极化或复极化时的主要离子流都是由被动跨膜产生的(即离子不需要消耗能量来降低其本身的电化学梯度),发生在跨膜离子通道。一次足够强度的去极化可以使可兴奋细胞出现一个一过性的全或无现象,称为动作电位。即 E_m 发生迅速、显著的电位变化。^[1]

静息 E_m 和如动作电位这样的动态电压改变,都是由细胞膜对 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Cl^- 等离子通透性的特定性变化引起的,这种变化源于各种离子通道、离子转运和离子交换等功能的协调改变。^[3]

心脏动作电位

在生理电活动方面, E_m 是持续作用的。每一刻都有携带不同电荷的离子通过多个离子通道而产生的电流穿过细胞膜。这些作用的代数和称为净跨膜

电流。^[1]

心脏动作电位反映了向内的和向外的电流平衡。当一个去极化刺激(通常是相邻细胞电流)使心肌细胞从静息 E_m 突然到达临界值(阈值),细胞膜和离子传导性能急剧改变,出现多种离子进入和移出细胞膜等一系列变化,从而产生动作电位。照这样,电刺激通过相邻细胞进行传导。^[2]

与骨骼肌依靠神经元传导不同,心肌是通过电偶联使极化波从一个细胞传递到另一个细胞的。心脏通过处于静息电位区域的去极化产生电流而兴奋。与带电离子通过细胞膜产生的离子流不同,心脏的电流是由进出细胞膜表面的电子产生的。^[2-3]降低细胞内膜表面的负电荷,也就降低了细胞外膜的正电荷。带有电荷的电子通过移动而产生电流。当兴奋刺激引起静息 E_m 负电荷减少并且超过阈值水平(心房、心室心肌的工作细胞大概是一65mV), Na^+ 通道开放,并且允许 Na^+ 内流(I_{Na}),造成静息 E_m 快速达到正电势范围内。这就触发了一系列连续的选择性的离子通道开放和关闭。在特定的跨膜电压下,被动运动的离子(由此产生电流)的方向和数量,由细胞内外离子浓度比例以及离子的平衡电位所决定。随着离子由高浓度至低浓度移动,净通量也逐渐增加。^[3]

阈电位是能够使足够数量的 Na^+ 通道(或设定节点细胞的 Ca^{2+} 通道)开放的最小 E_m ,它可以顺序开启所需的离子通道从而产生可扩布的动作电位。强度小的(阈下)去极化刺激只能依据刺激的强度使细胞膜局部去极化。这是因为没有足够数量的 Na^+ 通道开放,不能产生足够强度的去极化电流而无法激活相邻的静息细胞(即不足以再次产生动作电位)。另一方面,足够强度的刺激造成的细胞膜 Na^+ 内流可以增加细胞膜的去极化,使得细胞膜对 Na^+ 的通透性增大,让更多的 Na^+ 内流,当细胞膜内有足够数量的 Na^+ 而达到阈电位,就可以产生可扩布动作电位。通过这种方式,随后的去极化范围并不依赖初始的去极化刺激,即使更大强度的刺激也不会产生更大的动作电位,是一个全或无的反应结果。^[2]

动作电位的电变化遵循相对固定的时间和电位关系,不同类型的细胞间有所差别。对于神经细胞而言,整个动作电位只需要几毫秒,而心脏动作电位却持续数百毫秒。动作电位的过程可分为5个阶段(0~4相)。4相是静息 E_m ,它代表细胞处于无刺激状态时的膜电位。

在动作电位过程中,细胞膜电压的波动范围是一94~+30mV(图1-1)。细胞膜外部的 K^+ 的逆转电位(E_K)约是一94mV,在动作电位产生过程中, K^+

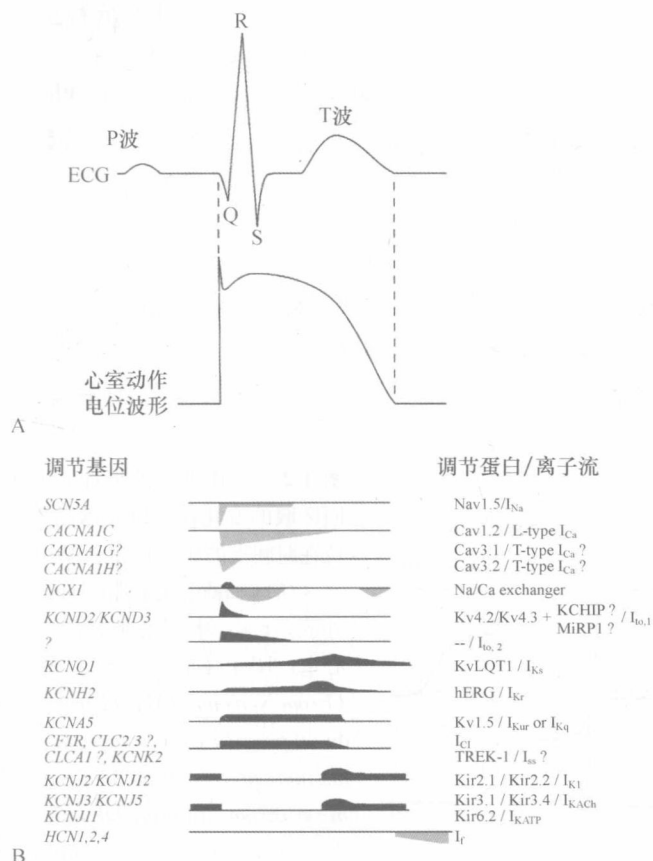


图 1-1 A. 以心室动作电位 (AP) 为基础, 描述一个标准心电图 (ECG) 踪迹; **B.** 产生动作电位的不同离子流 (详见正文), 影响动作电位的产生及展示假定编码基因。去极化电流为浅色, 复极电流为深色。(From Saenena JB, Vrints CJ: *Molecular aspects of the congenital and acquired long QT syndrome: clinical implications.* J Mol Cell Cardiol 44: 633-646, 2007.)

被动移出细胞。另一方面, 由于心脏 Ca^{2+} 通道的逆转电位 (E_{Ca}) 是 +64mV, 所以, Ca^{2+} 被动运动进入细胞。^[5]

心房、心室肌细胞和希氏束-浦肯野纤维的动作电位的快速上升支是通过快速内流的 I_{Na} 介导的, 这样的电位称为快反应动作电位。相反, 窦房结、房室 (AV) 结和多类病变组织动作电位的上升支很慢, 是通过主要由 L 型电压门控 Ca^{2+} 慢通道 (I_{CaL}) 介导的, 而不是快速内流的 I_{Na} (图 1-2)。这样的电位称为慢反应动作电位。^[2,5]

快反应动作电位

4 相: 静息膜电位

在舒张期, 心房和心室肌细胞的电位保持稳定。

这种静息 E_m 是由不同跨膜离子的浓度和细胞膜对各种离子的选择通透性 (电导) 形成的。通过离子泵和离子交换保持细胞膜内外 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Cl^- 的高浓度差 (表 1-1)。

正常情况下, 静息状态下的细胞膜对 K^+ 的通透性最大, 相对来说对其他离子不具有通透性。静息状态下的细胞膜对 K^+ 的通透性最大 (g_K 是 g_{Na} 的 100 倍), 是由于在静息状态下, 大量的 K^+ 通道开放, 而 Na^+ 和 Ca^{2+} 通道通常是关闭的。因此, K^+ 在形成静息 E_m 中的作用最大。所以静息 E_m 几乎总是接近 K^+ 的逆转电位 (E_m 近似 E_K)。实际上静息 E_m 比 E_K 少些负电荷, 因为细胞膜还对其他离子也有少量的通透性。^[2]

正常情况下, 通过内向整流的 K^+ (Kir) 通道构成的 K^+ 外向电流 (I_{K1}) 来维持心房、心室肌细胞和希氏束-浦肯野纤维的静息电位接近 E_K 。^[6-7] 当膜去极化时, Kir 通道允许 K^+ 离子流优先进入细胞, 膜去极化时 K^+ 外流的电压依从性急剧下降 (即减少外流)。这样, I_{K1} 能校正 K^+ 流以免超过 E_m 的限定范围 (见第 2 章有关校正概念的详细讨论); 在 E_m 处于负电状态下, I_{K1} 电导率远大于其他任何电流, 因此, 静息 E_m 更接近 K^+ 的逆转电位 (E_K)。 I_{K1} 密度在心室肌比在心房肌更大, 这可以防止心室肌细胞受起搏点活动影响。相反, 在窦房结和房室结细胞内几乎没有 I_{K1} , 所以相较于心房和心室肌细胞有更大的舒张期去极化电位 (表 1-2)。^[2]

Kir 流的独特性能是依靠细胞外 K^+ 浓度的整合方式。特别是细胞外 K^+ 增多, I_{K1} 流-电压转化几乎平行于 E_K , 并出现交叉现象。这种现象的重要性在于正电位交叉后, 反而升高了细胞外 K^+ 的浓度, 增加了 K^+ 的传导。^[6-8]

静息 E_m 也由 Na^+ - K^+ -腺苷三磷酸 (ATP) 酶 (Na^+ - K^+ 泵) 调控, 它可以调节通过细胞膜的 Na^+ 和 K^+ 的浓度梯度。在生理情况下, Na^+ - K^+ 泵逆向化学梯度, 运输 2 个 K^+ 进入细胞, 同时逆电化学梯度, 运输 3 个 Na^+ 移出细胞, 此过程消耗 1 个 ATP 分子。由于离子运动的化学计量不是 1:1, 所以, Na^+ - K^+ 泵引起的净电流是正电荷移出细胞 (即外向电流)。心率越快, Na^+ - K^+ 泵维持相同离子浓度差的比例增加的也就越大。这样在每一次去极化时, 能够平衡细胞内获得的 Na^+ 和损失的 K^+ 。

虽然 Ca^{2+} 对维持静息 E_m 没有直接作用 (由于在超极化时, Ca^{2+} 电压门控通道是关闭的), 但细胞内 Ca^{2+} 浓度的变化可以影响其他的细胞膜电导值。细胞

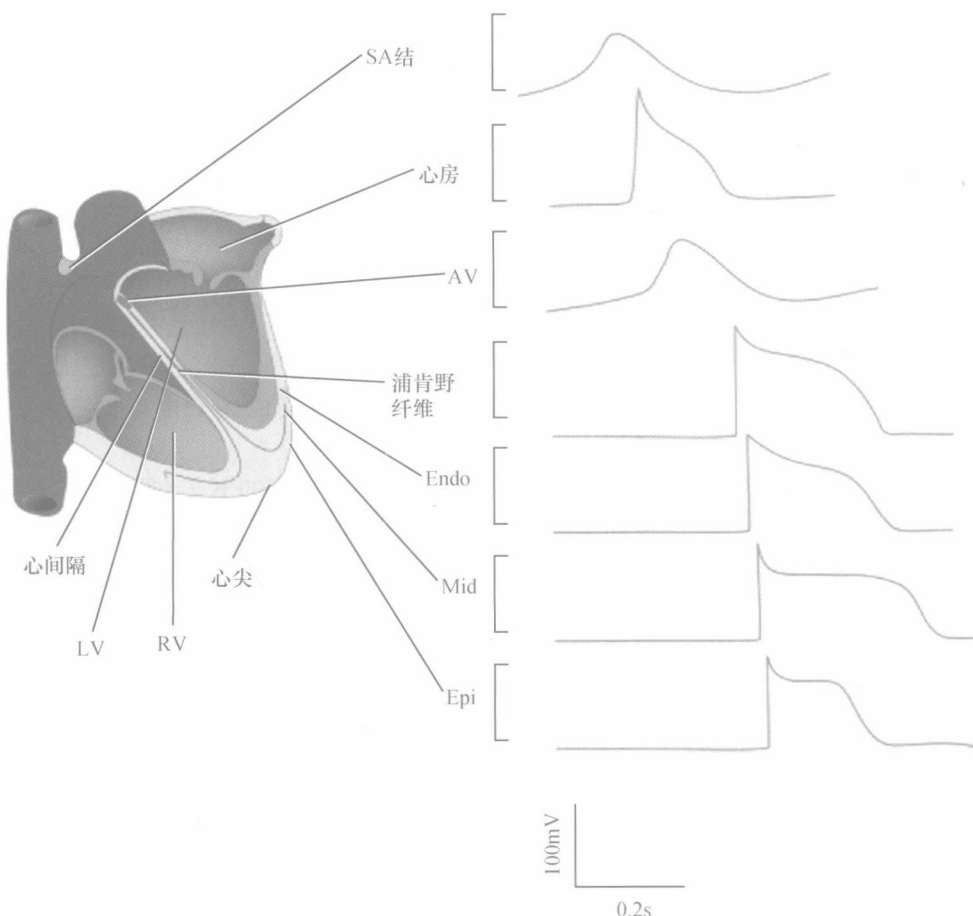


图 1-2 动作电位波形在心脏不同区域的变化, 用以表示动作电位在时间上的顺序扩布。AV: 房室(结); endo: 心内膜; epi: 心外膜; mid: 中层心肌; LV: 左心室; RV: 右心室; SA: 窦房。(From Nerbonne JM: *Heterogeneous expression of repolarizing potassium currents in the mammalian myocardium*. In Zipes DP, Jalife J, editors: *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*, ed 5, Philadelphia, 2009, Saunders, pp 293-305.)

表 1-1 心肌细胞内、细胞外的离子浓度和平衡电位

离子	细胞外浓度 (mmol/L)	细胞内浓度 (mmol/L)	平衡电位 (mV)
Na ⁺	135~145	10	+70
K ⁺	3.5~5.0	155	-94
Ca ²⁺	2	0.0001	+132

内 Ca²⁺ 水平增加能够促使 Na⁺-Ca²⁺ 交换 (I_{Na-Ca}), 3 个 Na⁺ 离子交换 1 个 Ca²⁺ 离子, 移动方向取决于细胞膜内外 Na⁺、Ca²⁺ 的浓度以及 E_m。在静息 E_m 和 Ca²⁺ 自发释放情况下, Na⁺-Ca²⁺ 交换会引起净 Na⁺ 内流, 可能引起细胞膜去极化。^[3]

0 相: 上升支-快速去极化

邻近心肌细胞的电激动使心肌细胞兴奋, 静息 E_m (约 -85mV) 去极化, Na⁺ 通道从静止 (关闭) 状态开放, 大量 Na⁺ 流顺着电化学梯度快速进入细胞内 (内向 I_{Na})。细胞膜 Na⁺ 电导率增加, 被激动的细胞膜不再只具有 K⁺ 电极 (即只对 K⁺ 具有渗透性), 而是更接近 Na⁺ 电极, 细胞膜电位也接近于 Na⁺ 的 E_{ion} (E_{Na}, 表 1-1)。一旦一个兴奋刺激使 E_m 去极化超过阈电位 (-65mV), 可激活 Na⁺ 通道。被激活的 Na⁺ 通道不依靠初始去极化刺激, 产生的 Na⁺ 内流可以使细胞膜继续去极化。细胞膜对 Na⁺ 电导率增加,

表 1-2 心脏动作电位的区域差异

性能	窦房结	心房肌细胞	房室结细胞	浦肯野纤维	心室肌细胞
静息电位 (mV)	-50~-60	-80~-90	-60~-70	-90~-95	-80~-90
动作电位振幅 (mV)	60~70	110~120	70~80	120	110~120
动作电位持续时间 (ms)	100~300	100~300	100~300	300~500	200~300

也就允许更多的 Na^+ 进入细胞。^[2,9]

正常情况, Na^+ 通道的激活是一过性的, 激活的同时快速失活(通道关闭)。但是失活相较于激活稍微延迟, 所以在 Na^+ 通道关闭前, 动作电位 0 相仍旧会短暂(小于 1ms)的开放传导 I_{Na} 。另外, Na^+ 内流增加了细胞内部的正电荷, Na^+ 内流的驱动力随之降低。当达到 E_{Na} 时, Na^+ 不再进入细胞内。^[9]

0 相发生去极化的速度是整个动作电位电压变化中最大的, 用 dV/dt_{max} 表示, 这是一个评估 Na^+ 进入细胞内比例以及数量的近似值, 并且可以确定动作电位的传导速率。^[2]

I_{CaL} 的阈电位在 $-30 \sim -40\text{mV}$ 。虽然 I_{CaL} 通常在 0 相被快 I_{Na} 诱导的再次去极化激活, 但是 I_{CaL} 比 I_{Na} 的峰值小得多。 I_{CaL} 的振幅并不接近动作电位峰值, 是因为 I_{CaL} 的时间依赖性以及 I_{CaL} 的驱动力不足 ($E_m - E_{\text{Ca}}$)。因此, 直到 0 相结束、快 I_{Na} 失活期间, I_{CaL} 对动作电位产生起到的作用都很小。因此, I_{CaL} 主要影响心房肌、心室肌和希氏束-浦肯野纤维动作电位的平台期。另一方面, I_{CaL} 在慢反应动作电位上升支中有着重要作用, 尤其是去极化细胞的快 Na^+ 通道已经失活的时候。^[2]

1 相: 早期复极化

0 相过后进入 1 相(早期复极化), 一定程度上, 由于 I_{Na} 失活以及相伴激活的一些外向电流, 使得细胞膜快速复极并且几乎瞬间达到 0mV(早期切迹)。短暂外向 K^+ 流 (I_{to}) 主要构成动作电位 1 相。去极化使 I_{to} 迅速激活(小于 10ms), 然后很快失活 [I_{to} 的快速部分 ($I_{\text{to,f}}$) 是 $25 \sim 80\text{ms}$, 缓慢部分 ($I_{\text{to,s}}$) 是 $80 \sim 200\text{ms}$]。内向 K^+ 流通过 I_{to} 通道使细胞膜部分复极, 这就形成了动作电位的快速复极(1 相)以及平台期的初始高度(2 相, 图 1-1)。此外, 通过 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换的 Na^+ 外流或许对早期复极起到了相反的作用。^[3,6,10]

2 相: 平台期

2 相(平台期)在去极化的内向电流 (I_{CaL} 和内部少量剩余的 I_{NaL}) 与复极的外向电流 [超速 (I_{Kur})、快 (I_{Kr}) 和慢 (I_{Ks}) 激活延迟外向整合电流, 图 1-1] 之间, 体现了一个完美的平衡。2 相是动作电位时程最长的阶段, 持续几十毫秒(心房肌)到数百毫秒(浦肯野纤维和心室肌)。平台期是可兴奋细胞所特有的阶段, 此时 Ca^{2+} 进入细胞。这个阶段最能清楚地区分心肌动作电位与骨骼肌细胞、神经细胞的短时程动作电位。^[2]

I_{CaL} 通过细胞膜去极化被激活, 而形成动作电位的平台期, 是平台期时程长短的主要因素。 I_{CaL} 也把细胞膜去极化和心肌收缩联系在一起。当细胞膜去极化电位在 $-40 \sim 0\text{mV}$ 时, L 型 Ca^{2+} 通道被激活; 膜电位在 $0 \sim +10\text{mV}$ 时, I_{CaL} 出现峰值; $+60 \sim +70\text{mV}$ 时出现反向峰值, 呈现一个钟形电流-电压关系曲线。^[3]

Na^+ 通道在平台期的形成中也起到了一定作用。在动作电位 0 相后, 某些因素导致一些 Na^+ 通道没有失活, 或者延长开放时间, 或者再次开放数百毫秒, 产生了少量的内向 I_{Na} (小于 I_{Na} 峰值的 1%)。 I_{CaL} 连同这种持久的或“延迟”的 I_{Na} (I_{NaL}), 共同形成动作电位的平台期。^[3,11-12]

I_{Kr} 和 I_{Ks} 可以被去极化电位激活。在细胞膜去极化时, I_{Kr} 激活相对快些(几十毫秒), K^+ 顺着电化学梯度向外扩散, 但是电压门控的失活相对也快些。因此, 只有有限数量的通道仍旧处于开放状态, 大部分处于不传导的失活状态。快电压门控通道失活并限制带有正电荷的外向电流, 以便维持动作电位的平台期, 用来控制细胞收缩并且防止提前激动。然而, 在复极化平台期的后段, 正电压变小, 通道很快从失活中恢复, 这个过程增加了动作电位 2 相、3 相的 I_{Kr} 振幅, 在动作电位最后的快速下降期前产生了最大的外向电流。^[6,12-13]

I_{Ks} 比 I_{Kr} 大约多 10 倍, 也作用于平台期。当细胞膜去极化电位超过 -30mV 并在平台期逐渐增加时, I_{Ks} 被激活, 因为 I_{Ks} 的激活过程非常缓慢, 比其他的 K^+ 流都要慢, 所以只有足够久的细胞膜去极化才能达到恒定的 I_{Ks} 振幅。因此, I_{Ks} 是形成平台期复极化净电流的通道中最后一个起作用的, 尤其是持续时间较长的动作电位。重要的是, 尽管 I_{Ks} 激活相比动作电位时程较慢, 但它失活也缓慢。心率增加, I_{Ks} 也增加, 因为 I_{Ks} 通道在缩短的心脏舒张期失活是缓慢而不完全的。这使得 I_{Ks} 在快速连续的去极化时大量累积, 用以调整更快速的复极化过程。因此, I_{Ks} 对于缩短心脏动作电位时程起着决定性作用。^[6,12,14]

I_{Kur} 只存在于人的心房中而心室没有, 所以它是心房复极化时主要的延迟整合电流。^[3,12] 在 2 相, $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 按照前向模式进行交换, 同时 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵也形成微弱的电流。

重要的是, 在平台期, 细胞膜对所有离子的电导率都降至低水平。因此, 在产生相同的 E_m 改变时接近平台期相比于静息电位只需少量的电流变化。特别是, 尽管在动作电位正向期(0 相、1 相和 2 相), K^+ 存在巨大的电化学驱动力, 但因为在平台期 I_{Kr} 和