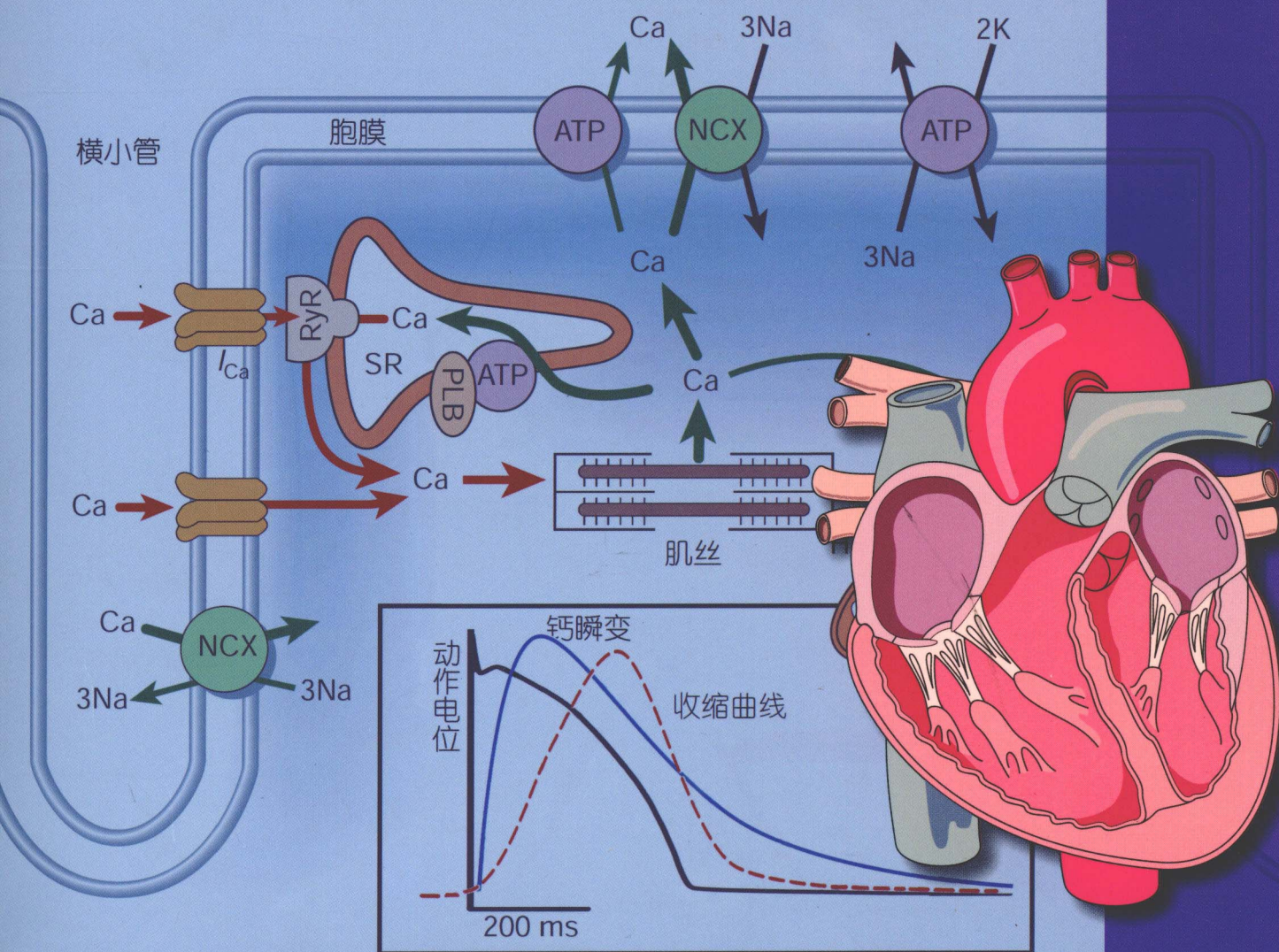


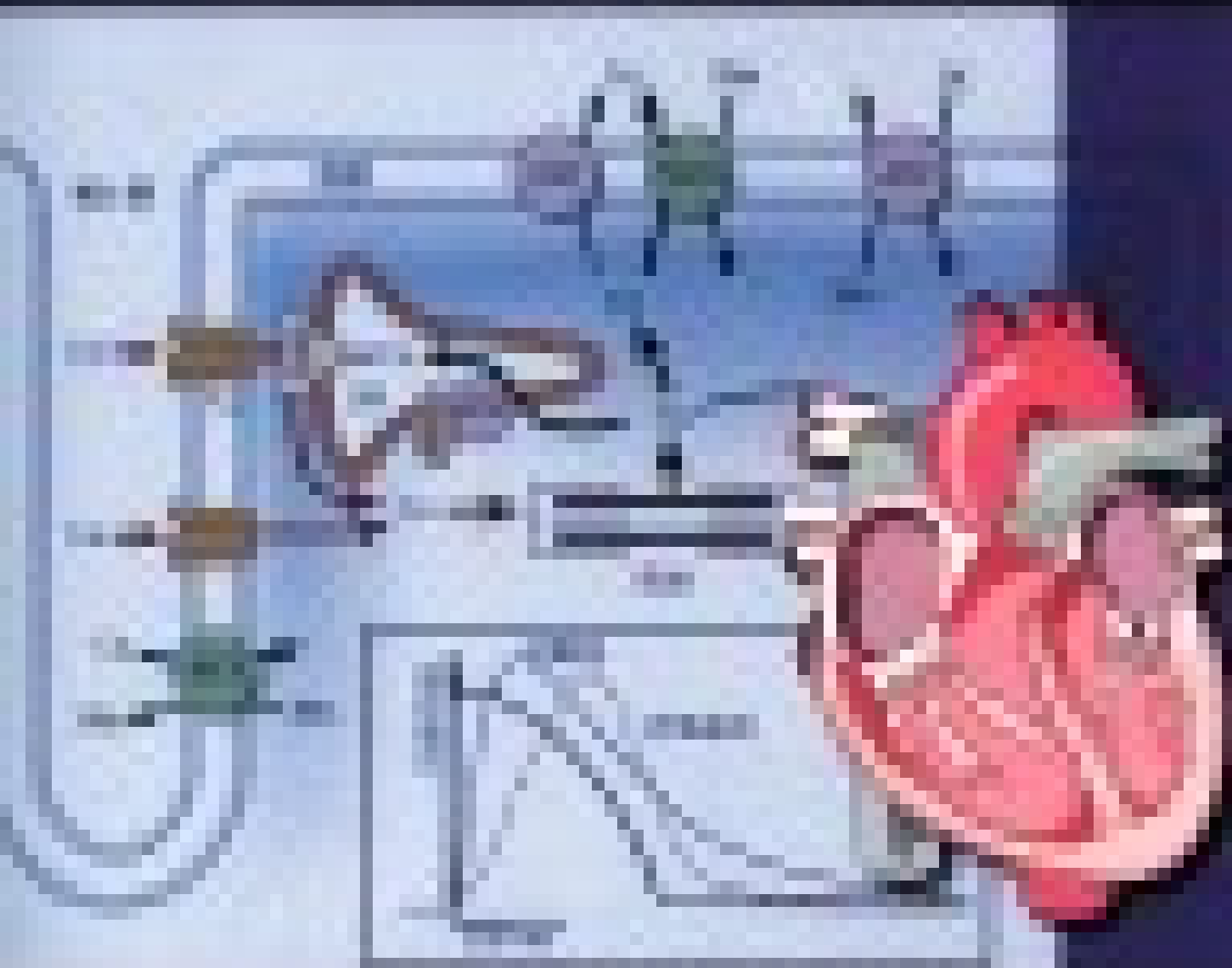
心血管 生理学基础与临床

第2版



主编 朱妙章 唐朝枢 袁文俊
吴博威 臧伟进 朱大年

心血管 生理学基础与临床



主编 王 健 副主编 王 健 王 健
主审 王 健 王 健 王 健

研究生教学用书

心血管生理学基础与临床

Xinxueguan Shenglixue Jichu yu Linchuang

第 2 版

主 编

朱妙章 唐朝枢 袁文俊 吴博威 臧伟进 朱大年



高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

内容简介

本书为心血管生理学专业及相关学科的研究生教材,共分为两篇,第一篇主要介绍心血管生理学的基本理论和心血管经典理论的新内容(如离子通道和电流、受体及信号转导、多巴胺受体的特性、心肌舒缩的调控、血管平滑肌的表型转换、血管内皮功能与调节、受体的免疫学和心血管内分泌功能的研究进展等)。第二篇是心血管生理学研究前沿的专题,这些专题可以扩展研究生、教师、医师的知识,加深对心血管疾病发病机制和防治知识的理解,提供防治心血管病的对策,启发其科学研究的思路。因此,本教材对拓宽硕士生、博士生在心血管生理学领域中的知识有重要作用,扩展、启发其研究思路,对心血管药理学、病理生理学、航空航天生理学、心血管病诊断学和心血管病学的研究生来说,学习和掌握心血管生理学的理论和新进展,加深对本专业理论的理解,为进一步钻研与攻读本专业打下坚实的基础。本书既可以作为心血管基础医学与临床医学研究生教材,对从事基础医学、生命科学和临床医学的工作者也有较大参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

心血管生理学基础与临床/朱妙章,唐朝枢,袁文俊
等主编. —2版. —北京:高等教育出版社,2011.1

ISBN 978-7-04-030263-9

I. ① 心… II. ① 朱…② 唐…③ 袁… III. ① 心血管系统-人体生理学-研究生-教材 IV. ① R331.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 215553 号

策划编辑 安琪 责任编辑 薛玥 封面设计 张楠
责任绘图 尹莉 版式设计 余杨 责任校对 杨凤玲
责任印制 朱学忠

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100120

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 涿州市京南印刷厂

开 本 889×1194 1/16
印 张 42.75
字 数 1340 000

购书热线 010-58581118
咨询电话 400-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landracom.com>
<http://www.landracom.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2004 年 3 月第 1 版
2011 年 1 月第 2 版
印 次 2011 年 1 月第 1 次印刷
定 价 113.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 30263-00

顾问: 陈孟勤 臧益民 何瑞荣 赵荣瑞 文允鎰

主编: 朱妙章 唐朝枢 袁文俊 吴博威 臧伟进 朱大年

副主编: 裴建明 蓝庭剑 钮伟真 余承高 姜春玲 曾晓荣 管又飞 唐发宽 王文清

王海昌 王会平 周士胜 夏 强 高峰 朱国庆 张玉顺 熊利泽 陈绍洋

梅其炳 罗晓星 郭文怡 何 争 陶 凌 卢 建 杨黄恬 李志超 余志斌

刘慧荣 于 军 叶本兰 李红梅 曹 丰 李 雪 孟 华

助编: 张海锋 朱肖星 冯 娜

编委: 王庭槐 海春旭 周祖玉 王跃民 严晓红 周京军 刘远谋 郭海涛 张海锋

朱肖星 刘 军 齐永芬 张 峰 袁 铭 董明清 林 丽 张庆红 郭 军

董 玲 朱萧玲 徐 琳 王海燕

特邀编委: 马新亮 赵志青 高 歌 魏启明

参编单位:

第四军医大学	中国协和医科大学	北京大学医学部
复旦大学上海医学院	浙江大学医学院	西安交通大学医学院
解放军总医院	上海交大医学院	四川大学华西医学中心
中国科学院上海生命科学院	华中科技大学同济医学院	中山大学医学院
武汉大学医学院	第二军医大学	山西医科大学
首都医科大学	哈尔滨医科大学	大连医科大学
南京医科大学	大连大学医学院	厦门大学医学院
四川泸州医学院	海南医学院	兰州医学院
汕头大学医学院	空军总医院	总参总医院
广州军区总医院	解放军 323 医院	解放军 216 医院
解放军 202 医院	美国 Jefferson 大学	美国 Mercer 大学
美国 Illinois 大学		

编者:

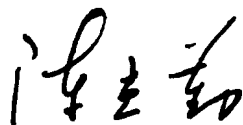
于 军	马 峰	马新亮	马坚妹	尹 涛	支建明	文允鎰	王 琼	王文清	王玉堂
王会平	王志华	王庭槐	王晓樑	王海昌	王海燕	王跃民	卢 建	叶本兰	任安经
刘 军	刘 越	刘 磊	刘远谋	刘慧荣	吕 军	吕顺艳	孙 强	孙 蕾	冯 娜
成革胜	朱大年	朱妙章	朱肖星	朱国庆	朱忠良	朱萧玲	齐永芬	严晓红	何 争
何功浩	余志斌	余承高	吴博威	张 业	张 峰	曹 丰	张玉顺	张庆红	张晓东
张海锋	张海滨	张殿新	李 妍	李 决	李 雪	李 霞	李伟杰	李红梅	李志超
李金玲	李 嘉	杨黄恬	沈行良	苏 慧	陈 乐	陈 迈	陈世民	陈孟勤	陈宝莹
陈绍洋	周 筠	周士胜	周兆年	周京军	周祖玉	孟 华	孟静茹	林 丽	林 琨
林茂樟	罗晓星	范 谦	金振晓	姜春玲	胡 静	赵正杭	赵志青	赵荣瑞	赵焕新
钮伟真	倪 江	唐发宽	唐朝枢	夏 强	徐 琳	海春旭	秦达念	袁 铭	袁文俊
郭 军	郭文怡	郭海涛	钱令波	陶 凌	高 歌	高 瞻	高峰	高曙光	崔香丽
梅其炳	彭利静	韩雪峰	曾晓荣	焦向英	董 玲	董明清	廉 坤	蓝庭剑	赖小刚
熊利泽	臧伟进	臧益民	裴建明	潘 真	季乐乐				

序

生理学是生物学和医学科学中一门重要的分支学科,而心血管生理又是这一学科中最受重视和最活跃的研究领域之一。这不仅是因为心血管系统在调节机体正常功能活动和维持内环境稳态中的重要性,同时也是研究运动生理、特殊环境生理等应用生理学和临床心血管疾病发病机制与治疗的重要基础。

20 世纪 60 年代以来,由于科学技术的迅速发展,特别是与生理学相关的一些边缘学科的兴起,学科之间的相互渗透以及新技术的应用,生理学研究已由整体、器官、组织进入到细胞和分子水平。在心血管生理学的研究中,使我们洞悉到心脏和血管在完成血液循环功能过程中其本身的微观变化,从而对心血管活动机制了解更为深入,同时也大大丰富了心血管生理学。因此,在当前科学日新月异、知识不断更新的信息时代,对我国广大心血管科学工作者而言,一本内容丰富,与时俱进的心血管生理学教材是非常需要的。由朱妙章教授等主编的第 2 版《心血管生理学基础与临床》适时出版,正好符合了这一需求。

本书分为两篇,它的特点是既有心血管生理学的基本理论及其新进展,又有心血管生理学中重要问题研究前沿的专论,内容丰富和新颖。当然,心血管生理学研究生是本书的主要读者,他们有了此书,在学习和工作中可以得心应手,但同时广大生理学和其他学科的心血管基础研究工作者,教师和临床工作者也都具有重要参考价值。应该认为这是一本内容全面、新颖、实用的心血管生理学研究生教材。我深信这本书将成为我国心血管科学工作者的良师益友,并希望它能在促进我国心血管科学的发展中发挥良好的作用,故乐为之序。



2010 年 5 月

第 2 版前言

《心血管生理学与临床》于 2004 年出版以来,深受广大医学界与医学高等教育界读者的欢迎,被不少高等医科院校选作心血管生理学及相关专业的研究生教材,这是对我们全体编者的支持与鼓励。科学发展日新月异,新的理论、新知识层出不穷,新陈代谢、吐故纳新是一切生命的源泉,时代在前进,科学在发展,紧跟研究前沿,不断更新知识,心血管生理学也需要更新内容。目前正规出版的研究生教材还不多,这与日益壮大的研究生队伍和临床医师的继续教育极不协调。为加强高层次人才和研究生的培养,充实高层人才培养的基本条件和手段,建立研究生培养质量的基准平台,促进研究教育整体水平的提高。承蒙高等教育出版社的大力支持,我们组织了全国 34 所高等学校、科学院和医院的学者编写第二版心血管生理学教材,编者结合自己的研究方向,选择撰写自己最熟悉的内容,以保持本书的科学性和先进性。

目前,国内外心血管生理学的发展迅速,出现了许多新的研究成果;我国高等医学教育改革和研究生教学也出现新的势头。基于上述情况,我们认为,应该结合本教材使用的情况作一次局部修订和补充。这次修订努力做到:① 启发性:阐述科学规律的揭示历程和探索思路,使研究生完成从知其然到知其所以然的转变,培养创造性思维;② 新颖性:尽量反映各领域的新进展,反映本人的研究成果和经验;③ 实用性:贴近研究生水平,符合研究生的培养目标,对研究生有参考和实用价值。教材在贯彻科学性、适用性、系统性、先进性和思想性的基础上,注重形成和培养研究生的科学思维方法,启发研究生在理解、分析和思考所遇到的心血管生理学问题时,开阔视野,提高自学和钻研业务的本领,有助于培养研究生独立分析和解决问题的能力。

本书第一版分为三篇内容,分别是心血管生理学的基本理论及进展、心血管生理学专题和心血管生理学的实验技术和方法。限于篇幅和字增数,第三篇的内容独立成书,经新闻出版署批准为国家“十一五”规划重点图书,修改、补充、扩增至 50 万字,书名为《心血管肾脏生理学实验技术方法及其进展》,由第四军医大学出版社出版。第一、二篇各章内容由原编写者修改和补充,也有许多年轻有为的专家参加,并增加了如下新的章节内容:心脏自主神经调节及迷走神经对缺血心肌的保护作用、四种新的调节心血管功能稳态的活性多肽、心肌缺血后处理的保护作用及机制、低氧诱导因子-1(HIF-1)与心肌缺血性疾病、雌激素受体 α 、 β 和心血管系统、 RyR_2 受体与心律失常、肌质网 Ca^{2+} 释放通道的调节与心脏病、自由基在心血管生理功能及氧化应激损伤中的作用、硫氧还蛋白的作用及其与人类疾病的关系、糖尿病性血管病与氧化应激、脂联素及其临床应用展望、脂质过氧化物增殖物激活受体与心血管病理生理、心血管疾病的分子及细胞治疗的分子影像研究、促血管生成中药在缺血性心脏病中的应用及研究进展、中医药对心血管系统影响及机制的研究进展利钾尿肽的生理学效应及意义、核因子- κB 激活在房颤发生中的作用和前列腺素 E_2 及其受体参与的信号转导机制和在水盐代谢、高血压疾病中的作用等。

编者在掌握翔实的文献资料和科研经验积累基础上,深入浅出,精心编写,将心血管生理理论和临床密切结合,因此,第 2 版书名改为“心血管生理学基础与临床”,这样更符合本书的内容,各学校可根据学时选择相关章节讲授,部分内容可供研究生自学或选学。期望本书为心血管基础医学和临床研究生和医师奠定宽厚的知识基础,有了坚实的心血管生理学理论知识,有利于从事心血管病基础学科工作者扩展科研思路,加深对心血管病机制的理解,提高心血管病的诊治和科研水平。

生理学是研究功能、机制及其调节的学科,是一门重要的基础医学课程,对学习药理、病理生理和临床医学等课程都非常有用。它与临床的关系最为密切,众所周知,在研究生入学考试的西医综合中有生理学的内容,国内、外的医师资格考试中,生理学是必考的课程,这从一个侧面说明生理学的重要性,在 20 世纪诺贝尔生理学或医学奖中,有近一半是生理学的研究成果。诺贝尔奖的名称和获奖数量,也说明生理学的重要性。

心血管生理学是生理学中最重要的分支之一,它与临床的关系更为密切,学习和掌握心血管生理学的基础理论,有利于提高自己的专业理论水平,对相近专业的研究生来说,可以拓宽知识面,为以后的深造与发展创造条件。科学的进步在不断完善心血管生理学的理论,我们书中介绍的理论知识基本上是经过深思熟虑的,但不能说都是绝对正确的,因为有些认识还在深化,有些理论还在发展中,要鼓励研究生向老师提问题,击中要害的问题往往是许多科学发现的起点。学贵有疑,怀疑是科学创新的开始。教师在授课过程中,给学生留下思考、分析、判断、辨别、回味和探索的问题,培养学生的批判性思维能力和创新能力。决定科技进步的是人的分析能力、好奇心、判断力、观察力和想象力,这是人脑最重要的功能和素质。

总的来看,第2版比第1版在内容上更充实,删去了部分重复的内容,增加了新内容。有部分章节涉及其内容的完整性,或者对同一内容从不同角度阐述,体现了不同作者的风格,在篇幅不大的情况下,适当删修后予以保留。考虑到研究生教材与本科生教材不同,对同一内容也允许其有不同的看法与表达,这对研究生培养是有利的,可促进研究生阅读文献,努力寻求正确答案。

实验技术和方法是科研的重要手段,它为研究生命的奥秘提供了工具,科研内容千差万别,但都是应用实验技术或方法去证明假说或科研的设想,从结果中找出规律性的东西。心血管、肾生理学实验技术方法及其进展是“心血管生理学基础与临床”的姐妹篇,希望这两本书能为心血管专业研究生完成学业提供帮助。在科学实验中要仔细观察,对结果要认真分析和思考,对新异的变化和意外结果要用不同常人的思维方式,充分发挥想象力,大胆用实验去求证和探索,即使失败也不放弃。失败是成功之母,它是成功的垫脚石,成功存在于多次失败的坚持过程中。

科学在不断地发展与进步,书中阐述的观点在今天看来是正确的,再过若干年后部分观点会变成过时的内容,因此,我希望研究生能树立终身学习的观念,要多读书,多掌握文献资料,才能瞄准科学前沿,找准科研的切入点,在分析实验结果时,要考虑影响结果的因素,不能视表面的现象为因果关系,得出结论要多论证,要辨伪存真,缜密论证,保证结论的科学性。科学家和知识分子储存于大脑中的信息越丰富,萦绕于头脑中的理念和经验越多,辩证思维的逻辑性就越强,评判力就越高,这样,科研创新能力才能不断提高。

第2版经过两年的努力顺利问世,是众多教授和学者共同努力的结果,是集体智慧的结晶,也是全体同仁精诚合作的硕果。在编写中,编者查阅了大量资料,不断完善和丰富稿件的内容,在主观上尽己之能,经过多次修改并和部分编者交流,到今年四月书稿交出版社时,似乎觉得松了一口气,但事实是书稿在撰写,统稿过程中,不时发现错漏,因此,出书也是提心吊胆的过程,书中肯定有不当、不足、不确、不尽如人意,甚至错误之处,希望老师、研究生在使用过程中,教、学双方评论和指正,恳切期盼各校同事在使用过程中,多提宝贵意见,及时反馈错漏,以便有再版机会时能得以纠正,使本书逐渐完善和成熟。

本书的编写过程中,得到了四医大研究生院的支持与指导,也得到我室裴建明主任和高峰教授的帮助,高峰教授审修了英文目录,张海峰博士、朱肖星博士和冯娜助教也鼎力相助。他们自始至终协助主编作了大量琐碎的工作,在本书出版之际,向他(她)们表示最诚挚的感谢!

朱妙章

2010年5月

目 录

第一篇 心血管生理学的基本理论及进展

第1章 心肌细胞膜离子通道及膜电流.....	3	第13章 心血管活动的体液调节	123
第2章 心脏起搏及其调控	14	第14章 冠脉循环的特点、调节及其与临	
第3章 心脏的电生理学及心肌特性	22	床的联系	132
第4章 心肌、血管的受体及其进展.....	38	第15章 心脏的内分泌功能研究进展	140
第5章 心血管多巴胺受体的特性及其意义 ...	47	第16章 血管平滑肌的表型转换及其功能	
第6章 心血管系统中信号转导与临床	56	调节	160
第7章 心排量及其调节	65	第17章 血管内皮的功能与调节	169
第8章 动脉血压的调节	73	第18章 心血管系统G-蛋白受体自身抗	
第9章 血流动力学	82	体的病理生理学意义	177
第10章 心肌力学活动及其调控.....	87	第19章 心肌细胞的兴奋-收缩偶联.....	186
第11章 心脏的收缩、舒张功能及其评定	97	第20章 心肌代谢和心肌的能量供应	191
第12章 心血管活动的神经调节	104	第21章 心血管的老年性改变	198

第二篇 心血管生理学专题

第22章 血管活动的个性	209	及其特点	323
第23章 四种新的调节心血管功能稳态的		第36章 腺苷和乙酰胆碱对心脏作用及其	
活性多肽	217	机制	329
第24章 心血管组织内肾素-血管紧张素		第37章 心肌昏晕、心肌冬眠的机制与	
系统	235	临床	337
第25章 心脏自主神经调节及迷走神经对		第38章 心肌缺血预适应及其机制	344
缺血心肌的保护作用	241	第39章 缺血后处理的保护保护作用	352
第26章 钙平衡及其机制	248	第40章 细胞黏附分子与心血管疾病	362
第27章 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 异常的电生		第41章 肺循环和肺动脉高压的血管	
理学效应	257	机制	369
第28章 心肌钠/钙交换体.....	268	第42章 脑的血液循环与脑血管疾病	378
第29章 心肌钠/氢交换体.....	274	第43章 肾血液循环的功能与血流量灌	
第30章 心血管系统的气体信号分子	281	注不足时的肾反应	397
第31章 一氧化氮——心血管系统中的信号		第44章 低氧诱导因子-1(HIF-1)与心肌	
分子	289	缺血性疾病	409
第32章 离子通道与血管张力	302	第45章 低氧对心血管功能的影响及	
第33章 血管平滑肌细胞与心肌细胞收缩调		机制	416
控的比较	308	第46章 心律失常的发生机制	425
第34章 心肌缺血和缺血/再灌注心肌		第47章 M细胞、跨室壁离散度与心律失常的	
损伤	314	关系	435
第35章 缺血和心衰时心肌细胞电生理变化		第48章 血管成形术再狭窄的发生机制	440

第 49 章	高血压的病理生理学基础	457	第 64 章	组胺是一种新发现的交感神经递质	580
第 50 章	心脏病并发肺动脉高压的诊断和评估	468	第 65 章	自由基在心血管系统生理功能及氧化应激损伤中的作用	586
第 51 章	成体干细胞在心血管系统疾病中的应用	474	第 66 章	硫氧还蛋白的生物学特性及其临床意义	597
第 52 章	内皮素与心血管活动	481	第 67 章	糖尿病性血管病与氧化应激	604
第 53 章	钠肽家族的生理作用、临床意义及研究进展	487	第 68 章	脂联素及其临床应用展望	612
第 54 章	雌激素对心血管系统的保护作用及其机制	502	第 69 章	脂质过氧化物体增殖物激活受体与心血管病理生理	621
第 55 章	雌激素受体 α 、 β 和心血管系统	507	第 70 章	心血管疾病分子及细胞治疗的分子影像研究	629
第 56 章	肾上腺髓质素的作用及临床意义	514	第 71 章	促血管生成中药在缺血性心脏病中的应用及进展	637
第 57 章	降钙素基因相关肽的作用及临床意义	524	第 72 章	中医药对心血管系统影响及机制的研究进展	642
第 58 章	阿片肽及其受体对心血管的调节作用	531	第 73 章	核因子- κ B(NF- κ B)介导的信号通道在心房纤颤分子机制中的作用	648
第 59 章	胰岛素对缺血心肌的保护作用及机制	539	第 74 章	利钾尿肽的生理学效应和病理生理学意义	657
第 60 章	应激对心血管系统的影响	546	第 75 章	前列腺素 E_2 及其受体参与的信号转导机制和在水盐代谢、高血压疾病中的作用	662
第 61 章	心脏氯离子通道	558			
第 62 章	RyR ₂ 受体与心律失常	564			
第 63 章	横纹肌肌质网 Ca^{2+} 释放通道的调节	571			

Contents

Cardiovascular Physiology

Chapter 1	Cardiac ion channels and transmembrane currents	3	Chapter17	Function of vascular endothelium and its regulation	160
Chapter 2	Mechanism and regulation of cardiac pacemaking	14	Chapter18	Pathophysiological significances of anti-G-proteincoupled receptors autoantibodies in cardiovascular system	169
Chapter 3	Electrophysiology and its characteristics of myocardium	22	Chapter19	Excitation-contraction coupling in cardiac myocytes; its mechanisms and inotropic implications	177
Chapter 4	Receptors in cardiovascular system	38	Chapter20	Myocardial metabolism and energy supply	186
Chapter 5	Dopamine receptors in cardiovascular system	47	Chapter21	Cardiovascular senile change	191
Chapter 6	Signal transduction in cardiovascular system and its clinic implication	56	Chapter22	Individuality of activities of blood vessels	198
Chapter 7	Cardiac output and its regulation	65	Chapter23	Four new vasoactive substances	209
Chapter 8	Regulation of arterial blood pressure	73	Chapter24	Cardiovascular local renin-angiotensin system	217
Chapter 9	Hemodynamics	82	Chapter25	Autonomic nervous system control of cardiac functions and vagal protection of ischemic myocardium	235
Chapter10	Cardiac mechanics and its regulation	87	Chapter26	Calcium homeostasis and its underlying mechanism	241
Chapter11	Cardiac contractile and relaxant performance and its assessment	97	Chapter27	Electrophysiological effects of K^+ , Na^+ , Ca^{2+} and Mg^{2+} abnormal levels	248
Chapter12	Nervous regulation of cardiovascular activities	104	Chapter28	Cardiac sodium /calcium exchanger	257
Chapter13	Humoral regulation of circulation	123	Chapter29	Cardiac sodium /hydrogen exchanger	268
Chapter14	Characteristics, regulation and clinic relationship of coronary circulation	132	Chapter30	Gas signal molecules of cardiovascular	274
Chapter15	Progress in research of endocrine function of heart and vessel	140			
Chapter16	The function and regulation of vascular				

	system	281		cells, transventricular gradient and arrhythmia	435
Chapter31	Nitric oxide-a signaling molecule in cardiovascular system	289	Chapter48	Mechanism of restenosis after angioplasty	440
Chapter32	Ion channels and vascular tone	302	Chapter49	Pathophysiology of hypertension	457
Chapter33	Comparison of the contractile modulation mechanism of myocardial and smooth muscle cells	308	Chapter50	Assessment of pulmonary artery hypertension caused by congenital heart disease and its clinical significance	468
Chapter34	Myocardial ischemia /reperfusion injury	314	Chapter51	Application of adult stem cell in cardiovascular diseases	474
Chapter35	Electrophysiological changes of cardiac myocytes during ischemia and heart failure	323	Chapter52	Cardiovascular biology of endothelin	481
Chapter36	Effects and underlying mechanisms of adenosine and acetylcholine on heart	329	Chapter53	Physiological effects and clinical implications of natriuretic peptides	487
Chapter37	Mechanism of myocardial stunning and hibernation	337	Chapter54	Protective effect of estrogen on cardiovascular system and related mechanism	502
Chapter38	Myocardial ischemic preconditioning and its mechanism	344	Chapter55	Role of estrogen α/β receptors in the cardiovascular system	507
Chapter39	Cardioprotective effects of ischemic postconditioning	352	Chapter56	A review of the biological properties and clinical implications of Adrenomedullin	514
Chapter40	Cell adhesion molecule and cardiovascular diseases	362	Chapter57	Role of calcitonin gene-related peptide and its clinical relevance	524
Chapter41	Pulmonary circulation and vascular mechanisms of pulmonary hypertension	369	Chapter58	Role of opioid peptide and opioid receptor in cardiovascular system	531
Chapter42	Cerebral blood circulation and pathophysiology of cerebrovascular diseases	378	Chapter59	Cardioprotective effect of insulin and its mechanism of action	539
Chapter43	Function of renal circulation and renal adaptive responses to underperfusion	397	Chapter60	Effects of stress on cardiovascular system	546
Chapter44	Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and myocardial ischemic disease	409	Chapter61	Cardiac chloride channel	558
Chapter45	Effects and mechanism of hypoxia on cardiovascular function	416	Chapter62	Ryanodine receptor 2 and arrhythmia	564
Chapter46	Mechanism of cardiac arrhythmia	425	Chapter63	Regulators of RyR Ca^{2+} release channels in striated muscle	571
Chapter47	Relationship among midmyocardium		Chapter64	Histamine is a potential sympathetic neurotransmitter; Morphological and functional evidence	580

Chapter65	The roles of free radicals and oxidative stress damage in cardiovascular physiological functions	586	Chapter71	Research progress and application of traditional chinese medicine on angiogenesis in ischemic heart disease	637
Chapter66	Role of thioredoxin and its relationship with human diseases	597	Chapter72	Research progress of traditional chinese medicine and it's role in cardiovascular system	642
Chapter67	the Relationship between Diabetic Vascular Diseases and Oxidative Stress	604	Chapter73	The activation of NF- κ B in the pathogenesis of atrial fibrillation	648
Chapter68	Adiponectin and the prospect of its clinical application	612	Chapter74	Physiological effects and pathophysiological significance of kaliuretic peptides	657
Chapter69	Role of peroxisome proliferators-activated receptors in the cardiovascular system	621	Chapter75	The role of prostaglandin E ₂ (PGE ₂) in regulating water and sodium homeostasis and blood pressure	662
Chapter70	Molecular imaging research of gene and cell therapy for cardiovascular disease	629			

第一篇 心血管生理学的基本理论及进展

第 1 章 心肌细胞膜离子通道及膜电流

■ 要点: 本文从生物进化的角度, 介绍通道蛋白的演化过程, 从原祖蛋白单体一直发展到 K^+ 通道、 Ca^{2+} 通道和较晚出现的 Na^+ 通道。简要说明心脏离子通道亚单位的组成、结构域、孔道、门控及通道亚型等概念。重点说明 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 通道的特性、功能和相关的结构。对种类繁多的 K^+ 通道, 虽然从进化角度分为具有 6 个跨膜片段的结构域(包括环核苷调控的 K^+ 通道)和仅具 2 个片段的结构域两类, 但本文按动作电位过程中各类 K^+ 通道的功能不同, 对心脏 K^+ 通道的描述分为外性整流和内性整流两类。前者包括瞬时外向钾流(I_{to1})、延迟整流 K^+ 电流(I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{Kur})、脂质激活的 K^+ 通道电流(I_{KAA})、钙激活的复极 K^+ 通道电流(I_{KCa} 和 I_{to2}); 内性整流 K^+ 通道包括电压调控的内性整流 K^+ 通道电流(I_{K1})、ATP 抑制的 K^+ 通道电流(I_{KATP})、乙酰胆碱激活的 K^+ 通道电流(I_{KACh})。此外还对 Cl^- 通道、离子泵及转运电流的功能作了简单介绍。

一、细胞膜离子通道概述

离子通道是指细胞膜上的特殊蛋白质, 含有一个水相孔道(pore)。当其开放时, 有选择性地允许离子经脂质双分子膜从高浓度相向低浓度相扩散。心肌细胞膜上大部分离子通道为电压依赖性, 但有些通道也受各种神经递质及细胞内信使经磷酸化作用来调控。药物和疾病亦可影响通道的活动。因此, 了解通道的结构不仅能使我们更深入地了解通道为什么会开放或关闭, 也能使我们了解在健康和疾病时, 通道是如何被调控的。

离子通道虽然种类很多, 但可能都来自同一祖先的蛋白家系。原祖可能是蛋白单体, 其结构域类似图 1-1。

在这原始蛋白基因的复制和变异过程中形成了两大类门控通道。一类是环核苷酸门控通道(cyclic nucleotide-gated channels), 包括由 cAMP 及 cGMP 激活的非电压依赖性通道及电压依赖性的 K^+ 通道。这类通道的共同特点是结构域间以非共价键结合。另一类如 Ca^{2+} 通道, 其基因在复制和变异过程中仍保持蛋白四聚体经肽链连接的结构。在寒武纪初, 多细胞生物迅速发展时, 这种四聚体样结构便进化成 Na^+ 通道, 借此而产生可迅速传布的大的动作电位, 而不像 Ca^{2+} 通道那样仅产生慢反应动作电位。因此, Na^+ 通道只出现在多细胞生命体上是不足为奇的, 因为多细胞生物需要机体不同部位间信息的迅速传递。通道蛋白的演化见图 1-2(Arnold M. Katz, 2001)。

心脏电压依赖性门控通道有数个亚单位组成, 分别称之为 α_1 、 α_2 、 β 、 γ 和 δ 亚单位等。一些亚单位还含有糖基分支, 突向细胞膜表面。对不同通道 α 亚单位的结构和功能目前了解较多, 但对其他亚单位的功能还不很清楚。

电压依赖性离子通道是由含四聚体的 α 或 α_1 亚单位来组成。 Na^+ 通道与 Ca^{2+} 通道相似, 每个亚单位由 4 个结构域组成, 结构域间由肽链连接。大部分 K^+ 通道亦为四聚体, 但其结构与 Na^+ 通道、 Ca^{2+} 通道不同, 四聚体间并非有共价键连接。无论是 Ca^{2+} 通道、 Na^+ 通道或大部分 K^+ 通道的结构域都含有 6 个跨膜的 α 螺旋, 命名为 S1~S6, 有些 K^+ 通道蛋白的相对分子质量小, 每个结构域只含有 2 个跨膜的片段(图 1-3)。

其他亚单位, 如 β 、 γ 及 δ 等亚单位, 形成了离子通道的辅助结构, 它们参与调控离子通道的功能特性。例如, β_2 亚单位发生磷酸化(PKA 激活)后, Ca^{2+} 通道的开放概率显著增加; 一种以往称为 mink 的 K^+ 通道,

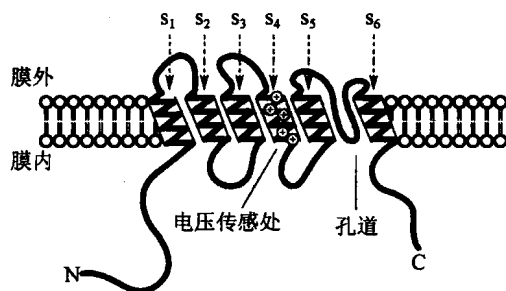


图 1-1 两种类型离子通道的结构域
 Na^+ 、 Ca^{2+} 和大部分 K^+ 通道含有这样的结构域,
每个结构域由 6 个跨膜的 α 螺旋片段组成

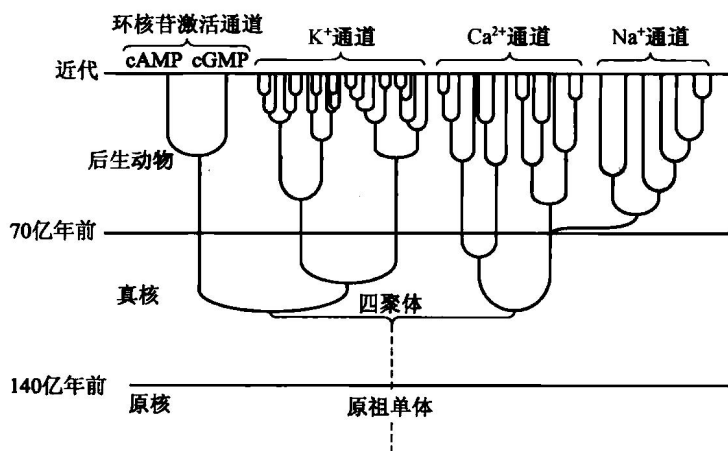


图 1-2 通道蛋白的演化

在太古末或寒武纪前,原核细胞向真核细胞进化时,原核的单体蛋白可能发展成非共价键连接的多聚体结构域,产生环核苷门控通道、K⁺通道,亦可演化成四聚体结构的Ca²⁺通道蛋白。后来,在前寒武纪,当复杂的原生动植物门迅速发展时,Ca²⁺通道进化为四聚体的Na⁺通道。大量的K⁺通道亚型也与早期进化有关。Na⁺通道的亚型最少,表明其是最后进化的。

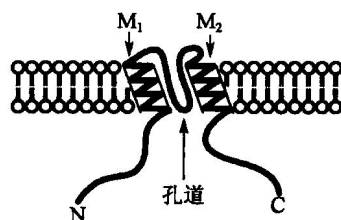


图 1-3 内入性整流 K⁺ 通道的结构域, 仅含 2 个跨膜片段 M₁ 和 M₂

曾被认为是小型 K⁺ 通道 (mini potassium) 蛋白, 目前证实, 它为一单次跨膜结构, 作为辅助亚单位与 KCNQ1(KvLQT1) 共同形成的 K⁺ 通道, 是心肌 I_{Ks} 的分子基础。其一旦发生突变, 就可能形成临床上的家族性长 QT 综合征 (familial long-QT syndrome) (William F. Ganong, 2001)。并非所有的离子通道均有亚单位, 例如, 功能性的 Na⁺ 通道, 可能就不含亚单位, 或者仅有 1 个或 2 个 β 亚单位。

下面就心脏离子通道的结构和功能分类介绍。

二、快 Na⁺ 通道

心脏 Na⁺ 通道蛋白由 2 000 余个氨基酸残基组成。形成离子孔道及门控结构的 α 亚单位是由 4 个结构域组成, 见图 1-4。

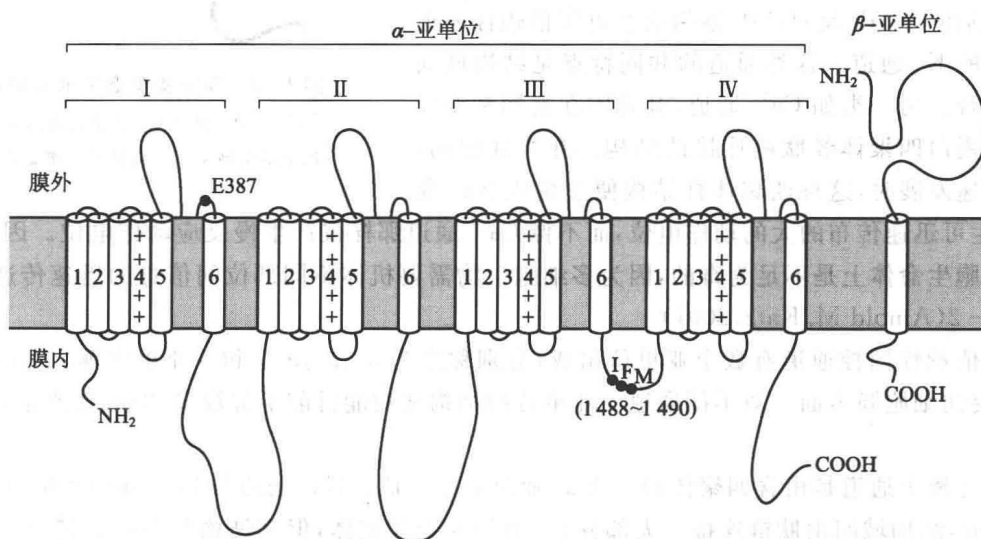


图 1-4 电位依赖性 Na⁺ 通道

Na⁺ 通道由 α 亚单位和 β 亚单位组成。 α 亚单位含 4 个结构域 (I, II, III, IV), 每个结构域有 6 个跨膜片段。E387 是与 TTX 相结合的位点。IFM 是失活门中的相关氨基酸残基