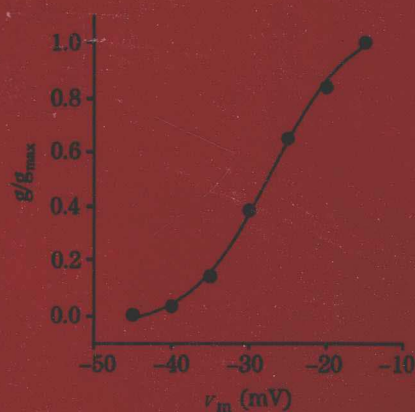
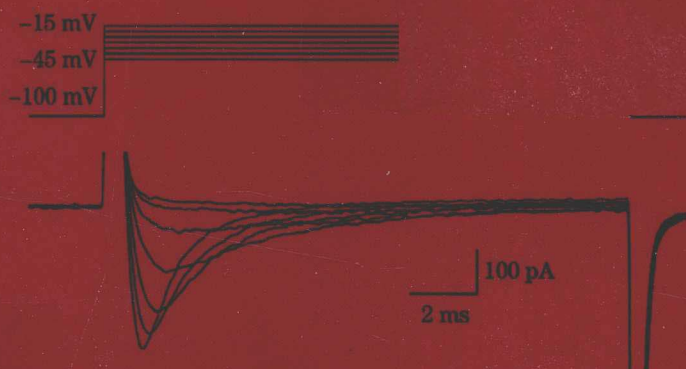


心脏离子通道病

——从基础到临床

主编 吴 钢 李卫华 黄 鹤



科学出版社

www.sciencepress.com

心脏离子通道病 ——从基础到临床

主 编 吴 钢 李卫华 黄 鹤

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书旨在介绍近期心脏离子通道病的研究成果。基础篇重点介绍了离子通道的主要研究方法——膜片钳技术,详细介绍了各种心脏离子通道,如钠离子通道、钾离子通道、钙离子通道、氯离子通道、钠-钙交换体、非选择性阳离子通道的基因及根据基因分型后各种亚型的电生理学特性。临床篇则介绍了临床检测心脏离子通道病的常用手段,对临床常见离子通道病如长QT间期综合征、Brugada综合征、儿茶酚胺介导的多形性室速、短QT间期综合征、心房颤动及病态窦房结综合征、心脏传导阻滞的分子遗传学及分型、临床表现、诊断、治疗进行了详细阐述。

本书可供心内科医师、心血管专业基础研究人员、相关药物研发人员参考阅读。

图书在版编目(CIP)数据

心脏离子通道病:从基础到临床 / 吴钢,李卫华,黄鹤主编. —北京:科学出版社,2010

ISBN 978-7-03-029300-8

I. 心… II. ①吴… ②李… ③黄 III. 心脏离子通道—研究 IV. R541

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第204692号

策划编辑:向小峰 / 责任编辑:向小峰 / 责任校对:张怡君
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年11月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2010年11月第一次印刷 印张:17 1/2

印数:1—1 500 字数:408 000

定价:78.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《心脏离子通道病——从基础到临床》

编写人员

主 编 吴 钢 李卫华 黄 鹤
副主编 谢 强 涂 欣 夏云龙 姚 艳 钱 进
编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 俊 湖北省十堰市人民医院心内科
程 冕 华中科技大学同济医学院附属同济医院干部病房
程 翔 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科
程 颖 中国医科大学附属第一医院心内科
董颖雪 大连医科大学附属第一医院心内科
贺王伟 厦门大学附属第一医院心内科
胡莉华 中国人民解放军第二炮兵总医院心内科
黄 鹤 武汉大学人民医院心内科
黄峥嵘 厦门大学附属第一医院心内科
金立军 湖北省荆州市第一医院心内科
李卫华 厦门大学附属第一医院心内科
梁兆光 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科
刘金秋 大连医科大学附属第一医院心内科
刘振伟 军事医学科学院毒物药物研究所
彭 彬 湖南省郴州市人民医院心内科
钱 进 湖北省随州市中心医院心内科
冉玉琴 北京世纪坛医院干部心血管科
石立松 华中科技大学生命科学与技术学院
唐艳红 武汉大学人民医院心内科
涂 欣 华中科技大学生命科学与技术学院
汪 樊 华中科技大学生命科学与技术学院
王 丹 华中科技大学生命科学与技术学院
王如兴 江苏省无锡市人民医院心内科
王越岭 武汉大学人民医院心内科
吴 钢 武汉大学人民医院心内科
夏云龙 大连医科大学附属第一医院心内科
谢 强 厦门大学附属第一医院心内科
谢双伦 中山大学附属第二医院心内科
熊 欣 华中科技大学生命科学与技术学院
杨沙宁 湖北省荆州市第一医院心内科
姚 维 湖北省随州市中心医院心内科
姚 艳 首都医科大学附属北京安贞医院心内科
张荣峰 大连医科大学附属第一医院心内科
张紫冠 厦门大学附属第一医院心内科
邹 祎 广东省江门市人民医院心内科
黄峥嵘


学术秘书

序

自1903年荷兰生理学家爱因妥芬(W. Einthoven)发明弦式电流计并第一次记录人类心电活动以来的一个多世纪间,众多的生物学家、生理学家及医学科学家展开了对人类自身心电活动与心律规律之间关系的前赴后继的研究。研究提示,生命的基本单元是细胞,而人体大约由50万亿个细胞所组成,这些直径为 $5\sim 50\mu\text{m}$ 的单个细胞间的分隔就是依赖其极薄的细胞膜进行的。细胞间与细胞内信号转导的重要途径是通过镶嵌在细胞膜上的称为“离子通道”的蛋白分子所进行。德国科学家E. Neher和B. Sakmann发明了膜片钳技术,又使得人类第一次记录到了单通道电活动,证实了通道内的离子流的流向、流态、流速影响并决定着心律与心电活动。此便完成了从宏观到微观研究人类自身心电活动规律的两个端极的方法学认识,其研究成果均获诺贝尔奖。而近些年的分子生物学研究提示,离子通道的蛋白分子构件极其复杂,其中任何一个微观环节出现异常即可引发常态下不可见/可见性疾病,此称“离子通道病”。近期研究也初步证实,离子通道的基因型与临床表型间存在着复杂的多变量关系,内、外因素均可影响其变量。因此,加强对离子通道病的基础与临床研究具有重要的理论与实践意义。

然迄今为止,关于心脏离子通道病的专著乏见。有鉴于此,国内几位中青年医师在荟萃国内外相关研究成果的基础上,结合自己的基础与临床研究认识,写就《心脏离子通道病——从基础到临床》一书。细读书稿校样,但见字里行间无不闪烁着集成亮点,折射出相关研究之辉煌。其文笔之流畅,内容之新颖,均令我啧啧称赞。我赞美科学家们的坚韧不拔与睿智勤勉,赞美学科间的交叉互融与成果丰硕;赞美人类对未知的不断探索与知识积累,但我更赞美的是中青年科学研究者对前沿科学的兴趣与追求,这是推进人类文明的希望,世界是属于他们的,科学的未来也是属于他们的,他们必将获得丰硕的未来科学成果。

我乐于为中青年的作品作序,因为细读他们的作品便是一次重要的学习与理论升华过程。

武汉大学人民医院 
二〇一〇年秋于珞珈山

序 二

心脏离子通道病是近三十年来心血管领域的研究热点,离子通道电流密度、通道动力学、通道基因表达异常在许多心血管疾病中扮演重要角色,大部分心律失常系由离子通道本身的变化或者调控离子通道的某些因子异常所导致。既往,许多学者通过流行病学调查和家系分析,发现许多心律失常的发生成家族聚集性,带有明显的家族遗传特性,提示这些疾病可能与基因异常有关。随着分子遗传学、膜片钳技术、蛋白质化学等技术在心血管领域的广泛应用,对各种心脏离子通道的研究逐步深入,钾离子通道、钠离子通道、钙离子通道、氯离子通道等多种离子通道的基因被克隆出来,各种亚型的基因不断被明确,基本上形成了较为完整的基因树。同时,与心律失常相关的许多突变基因被发现,其中研究最多的是长QT间期综合征、Brugada综合征、儿茶酚胺介导的多形性室速、家族性心房颤动、病态窦房结综合征、心脏传导阻滞等。对心脏离子通道的研究,已经将心脏疾病的研究深入到极其微观的境界,对突变基因的发现揭示了遗传性心律失常的机制。这些都体现了人类对事物本质的不懈探索,对自然真理的孜孜追求。

国内的一批中青年学者长期专注于研究心律失常的机制及其治疗,对于心脏离子通道病的研究,他们是参与者、推动者,是这个领域的中坚力量。我曾多次和他们交流,询问他们的研究现状,了解他们的思想,对他们在这个领域默默耕耘、辛勤付出感到欣慰,也对他们时时闪现的学术灵感表示欣赏。现在,以武汉大学吴钢博士为主的几位青年学者将自己研究所得,综合目前心脏离子通道的最新研究进展整理成书,并出版发行,确是一件令人快意的事情。该书从基础和临床两个方面着眼,对心脏离子通道的基因分型、电生理学特性及各种遗传性心律失常的分子基础、临床诊断与治疗均进行了较为全面的阐述,是该领域一本不可多得的专著。我深信,该书将对未来的研究有积极的促进作用,也希望此书能吸引更多年轻学者从事心脏离子通道病的研究。

Qing Kenneth Wang 

二〇一〇年九月于美国克利夫兰

前 言

离子通道是细胞膜和细胞器上的一类特殊亲水性蛋白质微孔道,是神经、肌肉细胞电活动的物质基础。在心肌细胞上,最主要的离子通道包括钾离子通道、钠离子通道、钙离子通道、氯离子通道、钠-钙交换体、非选择性阳离子通道等,这些通道的有序开放、闭合、相互影响形成了细胞的动作电位,使心脏传导系统能够正常发出和传导冲动,心肌细胞正常舒缩。同时,还起着调节 pH、容量及渗透压的作用,并与免疫反应及细胞迁移、增殖、分化及凋亡密切相关。深入认识离子通道的结构和功能,是深入认识心脏的结构和功能不可或缺的一环。膜片钳技术和分子生物学是研究离子通道最重要的两项技术。前者使我们可以排除通道之间的相互影响,从整体深入局部,对某种通道的功能进行细致研究;后者则可以使我们从微观的角度研究通道的结构,如通道蛋白质的构成甚至基因序列。随着这两项技术的发展,现在对离子通道的研究已经深入到分子水平,不仅明确了许多离子通道的电生理特征、通道动力学特性,还明确了其分子结构,克隆了相应离子通道的 cDNA,使得阐明离子通道结构与功能的关系、基因突变与疾病的关系成为现实。

心脏性猝死是原因最复杂、最难防治的疾病之一,其中 88% 是由恶性心律失常导致,遗传性心律失常则是导致中青年猝死的主要原因。人们很早就发现长 QT 间期综合征是一种可遗传的、易于导致室性心律失常的疾病;1992 年, Burugada 兄弟又描述了一种特殊的疾病,年轻人发生特发性室速,或在睡梦中猝死,发病呈家族聚集性。对这些家族性原发心电疾病的初步研究都将目标汇聚到了心肌细胞离子通道上。1995 年,王擎教授和 Keating 等确定了长 QT 间期综合征与心脏离子通道基因突变直接相关,开始了心律失常基因机制研究的新纪元。1998 年,王擎教授发现首个 Brugada 综合征的基因 SCN5A,这种突变基因导致心肌细胞钠离子通道异常,从而诱发室速甚至室颤。此后,越来越多的致病基因被发现,遗传性心律失常的神秘面纱正逐步被揭开。近十余年,这方面研究最为深入的是长 QT 间期综合征、Brugada 综合征、儿茶酚胺介导的多形性室速、短 QT 间期综合征、心房颤动、病态窦房结综合征、心脏传导异常等。这些疾病的共同特点是由于某种离子通道的亚型发生基因突变所致,所以也统称为心脏离子通道病。目前,由于研究者众,所涉及的内容极其繁杂,关于心脏离子通道病的文献浩如烟海,但综合性的专著甚少,对此感兴趣的初学者很难在短期内对离子通道病有一个全面、系统的了解。鉴于此,我们组织国内的中青年学者,根据目前对心脏离子通道病的研究成果,结合自己的研究经验,编写

了此书。

本书力图把离子通道病的基础研究和临床防治有机结合起来,对心脏各种离子通道的研究和遗传性心律失常的研究梳理出一个清晰的脉络。所以,全书分为基础篇和临床篇。在基础篇,由于分子克隆的专著甚多,所以本书对研究方法主要介绍了膜片钳技术,对心脏的主要离子通道如钾离子通道、钠离子通道、钙离子通道、氯离子通道、钠-钙交换体、非选择性阳离子通道等做了详细介绍,使读者可以了解心脏离子通道的正常结构、电生理特性和基因类型。在临床篇,则重点介绍常见的离子通道病,不但从分子角度介绍其病因,也从临床角度介绍其防治方法。

值此书成稿之际,得到武汉大学人民医院黄从新教授和美国克利夫兰医院王擎教授两位学界泰斗亲为作序,我们备受鼓舞,深表感谢。

由于心脏离子通道病的研究发展迅速,虽然笔者尽量为大家呈现学科最新内容,仍难免有些不足和谬误,希望读者不吝指教。

武汉大学人民医院心内科 吴 钢
厦门大学附属第一医院心内科 李卫华
武汉大学人民医院心内科 黄 鹤

2010年10月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 心脏离子通道病的研究历史及意义	(1)
第二节 心肌细胞离子流和动作电位	(6)
第三节 心律失常的机制概述	(10)

上篇 基础篇

第二章 膜片钳技术及其应用	(15)
第一节 膜片钳技术基本概念	(15)
第二节 膜片钳技术实验方法	(23)
第三章 钠离子通道	(60)
第一节 钠离子通道的基因及分型	(60)
第二节 钠离子通道的电生理学特性	(65)
第三节 钠离子通道的门控机制及其调节	(71)
第四章 钾离子通道	(76)
第一节 钾离子通道的基因分型、失活机制及分子结构	(77)
第二节 心脏不同钾离子通道的特性	(81)
第五章 钙离子通道	(119)
第一节 钙离子通道的基因及分型	(119)
第二节 钙离子通道的电生理学特性	(122)
第六章 氯离子通道	(132)
第一节 氯离子通道的基因及分型	(132)
第二节 常用的氯离子通道阻滞剂药理学性质	(136)
第三节 心脏中氯离子通道的生理特性及临床作用	(136)
第七章 钠-钙交换体	(139)
第一节 钠-钙交换体基因及分型	(139)
第二节 钠-钙交换体的电生理学特性	(144)
第八章 非特异性阳离子通道	(153)

下篇 临床篇

第九章 心脏离子通道病的临床检测	(177)
第十章 长QT间期综合征	(192)
第一节 长QT间期综合征的分子遗传学及分型	(192)
第二节 长QT间期综合征的临床表现	(198)
第三节 长QT间期综合征的临床诊断标准	(204)

第四节	长 QT 间期综合征的治疗·····	(208)
第五节	获得性长 QT 间期综合征·····	(210)
第十一章	Brugada 综合征 ·····	(217)
第一节	概述·····	(217)
第二节	Brugada 综合征的分子遗传学和分型·····	(218)
第三节	Brugada 综合征的细胞电生理学·····	(222)
第四节	Brugada 综合征的临床特征及诊断·····	(224)
第五节	Brugada 综合征的危险分层和预后·····	(230)
第六节	Brugada 综合征的治疗·····	(233)
第十二章	儿茶酚胺介导的多形性室速 ·····	(236)
第一节	CPVT 的分子遗传学和电生理学基础·····	(236)
第二节	CPVT 的临床表现·····	(238)
第三节	CPVT 的诊断和鉴别诊断·····	(239)
第四节	CPVT 的治疗·····	(240)
第十三章	短 QT 间期综合征 ·····	(242)
第一节	概述·····	(242)
第二节	短 QT 间期综合征的分子遗传学和电生理机制·····	(243)
第三节	短 QT 间期综合征的临床表现·····	(246)
第四节	短 QT 间期综合征的诊断和鉴别诊断·····	(248)
第五节	短 QT 间期综合征的治疗·····	(250)
第十四章	心房颤动 ·····	(254)
第一节	心房颤动的遗传倾向性·····	(254)
第二节	心房颤动的基因组学·····	(255)
第三节	心房颤动的基因治疗·····	(261)
第四节	小结·····	(262)
第十五章	其他心脏离子通道疾病 ·····	(264)
第一节	病态窦房结综合征·····	(264)
第二节	心脏传导阻滞·····	(266)

第一章 绪 论

第一节 心脏离子通道病的研究历史及意义

1995年,Keating 研究组确定了长 QT 间期综合征(long QT syndrome,LQTS)与心脏离子通道基因突变有关,从此揭开了心律失常基因机制研究的新时代。2002年1月,《Nature》杂志刊登了“心脏离子通道病”一文,较系统地介绍了心脏离子通道分子缺陷在心律失常发生发展中的作用和地位。2004年5月,《Nature Medicine》杂志发表了“心脏离子通道病:基因的缺陷”一文,对心脏离子通道病的分子机制进行了详细阐述。随着研究的深入,越来越多的心律失常被证实与基因缺陷有关,其中多数为心脏离子通道基因异常,少数为非离子通道基因异常。目前心脏离子通道病正日益受到国际心脏病学界的高度关注。编码心肌离子通道的基因改变会导致遗传性心律失常,严重的情况甚至导致猝死。研究离子通道病有助于理解心律失常的分子机制,并为心律失常的治疗提供新的策略,包括药物靶向治疗和基因疗法。目前,离子通道病的范畴不仅包括 DNA 序列改变引起的遗传性心脏疾病,还包括转录及翻译水平的改变所致的离子通道蛋白的表达异常。

一、心肌细胞动作电位及离子通道

心脏在每一个心动周期中通过舒张和收缩将血液运输给人体的各个组织和器官。心脏的跳动是有节律的,人一生心跳大约 30 亿次。心脏有节律的跳动依赖于细胞膜表面的离子适当的运动。心肌细胞的跨膜电活动在波形和形成机制上很复杂,不同的动作电位波形与离子通道之间的差异比较明显。心肌属于快反应细胞,根据电位变化曲线和形成机制,可以将快反应细胞动作电位分为五期:即 0、1、2、3、4 期。0 期属于除极过程,主要由钠离子的快速内流形成,心肌钠通道具有使细胞除极和传播电活动功能。钠通道的激活可导致 Na^+ 快速内流、细胞除极。钠通道的激活是电压依赖性的,当膜电位在 -60mV 左右除极,可以最大程度地激活钠通道。1 期是在 0 期除极之后出现的快速而短暂的复极期,近年来研究发现主要由短暂外向钾电流(transient outward potassium, I_{to})介导。 I_{to} 是一种电压和时间-依从性外向性钾电流。它包含有两种成分: I_{to1} 及 I_{to2} 。它们的发生机制有所不同,前者是 4-AP 敏感性电流,不能被钙通道阻滞剂阻断;后者是 Ca^{2+} -依赖性电流,主要由氯离子介导。 I_{to} 对动作电位的 1 相复极起到重要的作用,它的有无及强弱对动作电位的形状有重要关系。2 期又称平台期,此期是由于外向电流和内向电流共同作用的结果,主要有 I_{Ca} 、 I_{to} 、 I_{K1} 、 I_K 。钙离子电流在快反应电位细胞电位中,是继钠电流之后的第二个内向电流,构成快反应电位的平台期。在慢反应细胞中,钙电流是动作电位激活电流。钙电流维持较长时间的除极水平,从而为其他电流(钾电流、氯电流、钠钙交换电流等)提供合适的电位条件。因此钙电流在心肌细胞的电活动中起到很重要的作用。目前已经发现心肌细胞膜上存在两种

钙通道:即 L-型钙通道及 T-型通道,其中 T-型通道在心脏中主要分布窦房结、房室结细胞,主要参与 4 期除极的跨膜钙转运,维持细胞的自律性。L-型钙通道属于高电位激活通道,是细胞兴奋时钙内流的最主要的途径,参与动作电位的形成,触发肌浆网钙离子释放。3 期是复极加速期,主要因钙通道失活,钾电流逐渐增强所致。 I_K 是一种电位和时间依从性的外向电流,广泛存在于各种组织中,以心肌细胞最为显著。其作用是参与平台期的形成,并且对 3 期快速复极有触发作用。 I_K 在心脏不同部位存在明显的差异, β 受体激动剂通过 cAMP 磷酸化途径增强 I_K ,这种作用不依赖于细胞内钙离子。4 期是静息期,虽然膜电位基本上稳定在静息电位水平,但此期离子转运依然很活跃,主要有 I_{K1} 、 Na^+-K^+ 泵转运、 Na^+-Ca^{2+} 、 Ca^{2+} 主动转运。 I_{K1} 的激活为电压依从性,该通道无独特的失活机制,具有内向性整流的特性,即只允许钾电流内流和一定程度的钾外流。当膜电位负于静息电位时,表现为钾内流,当膜除极到 $-60\sim-40mV$ 时则为外流。在动作电位复极 2 期, I_{K1} 被激活,此时跨膜电位负值较小,内向整流作用强, I_{K1} 弱,随着内向慢电流的衰减和外向钾电流的持续,跨膜电位负值逐渐增大, I_{K1} 的内向整流作用减小, I_{K1} 开始增大,使复极快速进行,致使跨膜电位恢复到静息膜电位。 I_{K1} 的内向整流性使其在心肌电活动中起重要作用。首先, I_{K1} 在钾平衡电位附近仍有开放的特性,使其在维持静息电位及其对细胞外钾敏感方面发挥主导作用;其次,由于除极时 I_{K1} 明显减小,因而有利于维持平台期;复极末期,多数通道失活, I_{K1} 开始激活,成为外向电流的主要成分,有利于快速复极,抑制早期后除极。因此 I_{K1} 是形成静息电位外向背景电流和参与 2、3 期复极重要的离子电流。

二、心脏离子通道病

离子通道的异常所致的离子通道病是一类重要的心脏疾病。离子通道病使患者容易发生心律失常,心率太慢(心动过缓)或心率太快(心动过速)会导致循环衰竭,甚至死亡。心律失常的发生率难以准确估计,保守估计美国每年有几百万人发生心律失常,其中每年约有 250 000 个患者发生猝死,这意味着美国每年需要植入 250 000 多个起搏器和大约 60 000 个 ICD,经济支出巨大,在世界范围内这种情况更加严重。离子通道病包括遗传性离子通道病和获得性离子通道病。根据对动作电位的影响,离子通道病又可分为由复极异常或钠通道异常(除极异常)引起的离子通道病。

三、复极异常所致的离子通道病

异常的、不均一的复极导致室性心律失常是一些离子通道病的特征。动作电位时程的延长导致 QT 间期延长会加剧本存在的心肌复极不稳定性。长 QT 间期综合征是复极异常疾病的典型代表,由 QT 间期延长引起的复极不稳定性易导致室性心动过速,很多患者初表现为心源性猝死。长 QT 间期综合征可以是遗传性,亦可以是获得性的。

通常所说的长 QT 间期综合征是遗传性的,可为常染色体显性遗传,称为 Romano-Ward 综合征,也可为常染色体隐性遗传,称为 Jervell 和 Langè-Nielsen 综合征(JLNs),后者 QT 间期延长并存神经性耳聋。目前将长 QT 间期综合征分为 12 个亚型:LQT1 和 LQT5 为缓慢延迟整流钾电流(I_{Ks})异常;LQT2 和 LQT6 为快速延迟整流钾电流(I_{Kr})异

常;LQT3 为钠电流(I_{Na})异常;LQT4 为锚蛋白异常,不属于膜离子通道;LQT7 是 Anderson 综合征的心脏表现,由 KCNJ2 基因(编码 I_{K1} 电流)突变引起;LQT8 是 L-型钙离子通道基因($Ca_v1.2$)突变所致的多器官异常及心律失常综合征(Timothy 综合征)。长 QT 间期综合征共同的心电图表现为 QT 间期延长,QTc 男性 $\geq 0.47s$,女性 $\geq 0.48s$ 。T 波形态复杂多变,LQT1 为宽大 T 波,LQT2 为低振幅顿挫 T 波,而 LQT3 为晚发高尖 T 波。LQT4 和 LQT7 的特点是双相 T 波或 U 波。LQTs 发病年龄较早,晕厥、突发致命性室性心律失常是其共同特征,表现为“尖端扭转性室性心动过速”(torsades des pointes, Tdp)。LQTs 发病于生命早期,JLN 综合征发病最早,多在 10 岁前,LQT1 绝大多数在 20 岁以前,LQT2 和 LQT3 大多数在 30 岁以前发病,女性患者可在生命后期发作。诱发因素在 LQT1 多为运动(尤其是游泳),LQT2 多为情绪激动(如恐惧、紧张、声音刺激等),而 LQT3 多在安静时(如睡眠)时发作。12%的患者以猝死为首发症状,68%的猝死者无前期症状。临床表现轻重不一,可见猝死、仅有晕厥、仅有 QTc 延长或临界值或者无任何症状。异常基因外显率仅为 25%,猝死患者尸体解剖阴性。

四、钠通道功能异常与心律失常

在人类心肌细胞上钠离子通道的密度最大,在人类心肌细胞上分布可达 100 万个以上。高密度分布的钠离子通道对形成动作电位的快速除极(0 期)有重要意义。如果钠离子通道的数量减少或活动降低,以至不能形成正常的 0 期除极电位,就会影响后续离子通道的活动,而产生动作电位异常,导致心律失常的发生。另外,钠离子通道活动降低可直接导致 0 期除极速率减慢,使得动作电位的传导速度减慢,严重时可导致传导阻滞。目前研究表明,Brugada 综合征、LQT3 综合征、进行性心脏传导障碍(progressive cardiac conduction defect, PECD)、病态窦房结综合征等多种原发性心脏疾病与心脏钠离子通道有关。Brugada 综合征是钠通道功能异常导致离子通道病的典型代表。

Brugada 综合征(BrS)自 1992 年作为一个独立的病种报道以来已经历了 18 年。在这 18 年中,BrS 从最初我们感到陌生的名词到今天医学领域世界性的研究热点,在病因、发病机制、诊断、危险分层、防治等方面有了很大的进展,同时也存在一些有争议的方面。流行病学方面,由于目前对 BrS 的遗传基础的认识仍然不甚清楚,阻碍了普通人群中 BrS 流行病学的评估,并且由于 BrS 心电图的间歇性、易变性和隐匿性,很难对普通人群中 BrS 的发病率进行估计。不同种族、不同地区以及不同人群 BrS 的发病率有较大的差异,泰国男性 BrS 的发病率大约为 5/10 000,主要发生在 30~40 岁的青壮年男性,是 BrS 流行地区仅次于交通事故导致猝死的第二位死因,而欧洲和美国的发生率明显要低得多,BrS 的发病率及外显率在亚洲特别是东南亚比较高,原因不明,最近的研究结果显示可能与亚洲人特异的单核苷酸多态性有关。近年来,我国的研究人员也加强了对 BrS 流行病学的研究,研究表明我国 BrS 的发生率较高,这些研究受试人群主要在华东和华南地区,因此有必要做进一步的流行病学调查摸清我国 BrS 的发生率。Brugada 综合征的病因方面,目前认为 BrS 是一种单基因遗传病,属常染色体不完全显性遗传。理论上,只要是影响动作电位平台期外向电流,如短暂外向钾电流、ATP 敏感性钾电流(I_{KATP})、氯电流(I_{Cl})和内向电流,如快钠电流(I_{Na}),L-钙电流(I_{Ca})等都可能成为候选基因,但遗憾的是目前只有 SCN5A 基因(编码钠通道 α 亚

基,位于染色体 3p21)是唯一被公认的候选基因,其外显率只有 10%~30%。几个研究和荟萃分析的结果显示:SCN5A 测序结果还不能作为判断 BrS 危险分层的指标之一。因此,就 BrS 而言,从基因到临床还有很长一段路要走。同样,由于 SCN5A 基因外显率较低,导致 BrS 基因型和表现型的不一致,表现出遗传异质性,而且 BrS 家系一般较小,目前发现的病例还不够多,有关 BrS 基因方面的研究还不到 14 年,这些都限制了基因测序在 BrS 中的临床应用价值。尽管如此,从基因水平上诊断、治疗和预防 BrS 仍然是医学工作者追求的理想目标。有鉴于此,我们应该更加重视和加强 BrS 的遗传学研究。在 Brugada 综合症的病理生理机制方面,关于 BrS 产生的细胞电生理机制目前还存在争议:一部分人的观点认为 BrS 心电图的产生与右心室流出道游离壁的传导延迟有关,而另一部分人认为是右心室外膜心肌由于动作电位穹隆丢失导致提早复极所致(2 相折返)。净内向电流的减少是目前解释 BrS 病理生理机制两个主要假说的基础。两种假说作用的最后途径是相同的:外膜和内膜心肌的电压梯度驱动电紧张性电流引起 ST 段抬高和基于跨壁 2 相折返所致的心律失常。一种假说把电压梯度归因于右室游离壁的传导延迟,从而导致心外膜下心肌和心内膜下心肌激发的不同步。另一种假说认为电压梯度是由于右室外膜心肌动作电位早期复极所致。钠电流的减少在动作电位 1 期引起短暂外向钾电流快速复极,以致电压超出了 L-型钙通道激活所需的电压范围。L-型钙通道不能激活导致动作电位 2 相平台的消失。心内膜下心肌短暂外向钾电流的密度远小于心外膜下心肌短暂外向钾电流的密度,结果导致这两个区域动作电位时程的不一致,从而产生电压梯度。关于 Brugada 综合症的诊断,2002 年欧洲心脏病学会(ESC)发表 BrS 诊断标准的共识性建议以前,文献中 BrS 入选标准均为 $V_1 \sim V_3$ 导联 ST 抬高 $\geq 0.1mV$ 。2002 年和 2005 年 ESC 发表 BrS 诊断标准的共识性建议,两个共识性建议都以右胸导联($V_1 \sim V_3$)至少两个导联 ST 段呈下斜行抬高 $\geq 2mm$ 为心电图诊断标准,II、III 型心电图不能诊断 BrS。右胸导联的位置是影响 BrS 诊断阳性率的因素之一。一些研究者发现当在高一肋间描记时,更多的 BrS 患者表现出下斜型心电图。最近的资料表明在高一肋间和正常标准位置描记到下斜型心电图具有相似的预后价值。这种方法的缺点是没有做大规模的前瞻性研究,从而排除正常对照组的假阳性结果。一些病例报道在某些有症状性室性心动过速,排除了电解质紊乱、发热和心肌缺血等因素的患者的下壁导联上 ST 段呈下斜型抬高。在一个家系中,下壁和右胸导联都有 ST 段抬高,同时检测到 SCN5A 基因突变。到目前为止,还不能确定下壁导联 ST 段呈下斜型抬高是否是 BrS 的变异。如果情况果真如此,目前还没有资料阐明这种变异的预后价值。在 Brugada 综合症的危险分层方面,由于 BrS 是一种遗传性疾病,BrS 患者一生都处于发生心脏事件的危险之中。但通常情况下,患者在心脏事件发作间期就如同正常人一样,而且一般来说发作间期可长可短,长的间期可达数年,因此,ICD 植入后可能对患者的生活质量产生不利的影响(如频繁不适当放电、电极断裂等)。为此,准确分辨出可能发生心脏事件的高危患者显得尤为重要,这部分高危患者才需要这种侵入性的治疗手段。目前比较一致的观点认为曾经发生过心脏骤停的 BrS 患者需植入 ICD,但这部分患者只占少数,大部分患者要么无症状要么因晕厥而就诊,对这部分患者需要仔细评价其发生心脏事件的风险,从而决定是否需要作为一级预防而预先植入 ICD。但目前对这部分患者的危险分层存在分歧。两个大的观察 BrS 患者自然发生情况下的临床随机对照试验的结果显示:有晕厥史加上自发 I 型心电图改变的患者发生心脏事件的危险是无症状、心电图激发试验阳性患者的 6 倍。只有自发 I 型心电图

改变的患者处于中等度危险；而只有晕厥史不能作为独立的危险因子，这部分患者连同沉默的基因携带者处于低危水平。但美国和欧洲的两个大的临床试验显示有晕厥史患者发生心脏事件的危险度相对较高。心腔内电生理检查(EPS)能否作为 BrS 患者危险分层的指标一直是争论的焦点，一部分人支持 EPS 可以作为 BrS 患者危险分层的指标，另一部分人认为 EPS 作为危险因子作用有限，且重复性差，一些影响因素被提出来解释这种分歧的原因。正在美国和意大利进行的两个前瞻性的研究可望解决这种分歧。近年来，一些新的非侵入的参数(检查方法)被提出来作为 BrS 危险分层的指标，但这些指标还需做大规模的临床试验和长期的随访。关于 Brugada 综合征的治疗，到目前为止，植入心脏复律除颤器(ICD)是 BrS 唯一有效的治疗手段。但由于 ICD 价格昂贵，存在引起器械植入并发症的可能。因此积极寻找有效药物防治 BrS 仍然是研究者追求的目标。特异的 I_{to} 阻断剂被认为是治疗 BrS 患者的理想的药物作用靶点，遗憾的是目前还未开发出类似的药物。奎尼丁是短暂外向钾电流的非特异性阻滞剂，已经建议在 BrS 患者使用。目前已获得的临床资料表明奎尼丁可阻止 76% 的 BrS 患者 EPS 诱发的室性心律失常，并可以长期预防自发心律失常的发生。尽管最终的疗效有待证实，奎尼丁可以作为高危人群的辅助治疗，减少患者 ICD 放电次数。异丙肾上腺素能使抬高的 ST 段恢复，据报道静脉应用小剂量异丙肾上腺素可抑制 BrS 电风暴。此外，如果电风暴不能控制可试用口服奎尼丁治疗。

五、获得性离子通道病

遗传性离子通道病有助于我们了解更为常见的获得性离子通道病的病理生理机制。心力衰竭是获得性离子通道病的代表。心衰的危害性很大，不管心衰的病因如何(如冠心病、高血压或病毒感染等)，最终的结局是心脏扩大，收缩力下降，患者表现为活动耐量减低或呼吸困难。尽管从字面上理解泵衰竭是心衰死亡的主要原因，事实上，大多数的心衰患者死于心律失常。实际上，心衰是一种常见的获得性 QT 延长综合征。心衰的心肌细胞动作电位时程延长，异常的复极很容易产生。在人类，心衰时动作电位时程的延长反映了两类钾离子通道的下调： I_{to1} 和 I_{K1} 。 I_{to1} 的下调主要发生在转录水平。短时间内这些钾通道的下调是代偿性的：在一个心动周期中，除极增强意味着有更多的时间进行兴奋-收缩偶联，这样可以缓解心排血量的减少。然而，长期的钾通道下调会导致失代偿，容易导致后除极、不均一复极和室性心动过速，细胞内钙超载和生电性的 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体上调更容易导致心律失常。

六、离子通道病的治疗

过去 20 多年对遗传性离子通道病的研究使我们更加深刻理解心律失常的细胞和分子机制。尽管离子通道病可导致窦房结疾病、心房静止、房颤和传导异常等缓慢性心律失常，但室性心动过速或心源性猝死是离子通道病更严重的表现形式。对容易发生室性心动过速和心源性猝死的高危离子通道病患者现在唯一有效的防治措施是植入 ICD。然而，药物在离子通道病的防治也正在发挥越来越大的作用，药物治疗可以作为 ICD 的辅助治疗以减少 ICD 的放电次数。同样，对那些拒绝或没有条件植入 ICD 的患者以及年轻的患者，药物治疗显得尤为重要。

七、心脏离子通道病研究展望

随着细胞分子生物学和细胞电生理学的快速发展以及对遗传性心脏离子通道病基因的发现,人们将可能从根本上阐明包括获得性离子通道病在内的心律失常的发生机制,并实现心律失常治疗策略的转变。但是离子通道病研究目前仍处于起步阶段,还有许多心肌细胞离子流和心肌细胞离子通道等待发现和诠释。因此传统的抗心律失常药乃是许多离子通道病及心律失常的首选治疗方案。抗心律失常药物的最大副作用就是致心律失常作用,这也是其难以跨越的界限。最近几年一些新的治疗理念、药物及治疗方法的出现,给抗心律失常的治疗带来了新的希望。如人工心脏起搏器、埋藏式自动心脏转复除颤器和导管消融术的技术的更加完善和成熟。干细胞移植治疗心律失常是近年来研究的热点,但心律失常的干细胞治疗目前仅局限于体外细胞水平和动物实验研究水平,许多研究仅仅是概念性的,干细胞治疗心律失常存在亟待解决的理论和技术问题。基因治疗是将外源基因或核酸导入人体细胞,调控或改变基因表达产物,干扰、阻断疾病的进程;修补有缺陷的基因,或以正常基因矫正,替代缺陷基因以达到治疗的目的,基因研究的长足进展,为心律失常的基因治疗提供了可能。虽然大多数研究只是离体细胞或动物实验,其结果却令人鼓舞,正成为心律失常基础研究的新亮点。虽然基因治疗还有漫长的道路需要走,但是越来越多的心脏离子对于获得通道病分子缺陷的揭开,已经开启了未来的希望之门。

第二节 心肌细胞离子流和动作电位

心肌细胞膜是由头端的极性和亲水性、尾端的非极性和厌水性的双层磷脂分子所组成的高阻抗绝缘膜。细胞膜上的离子通道,是一种特殊结构,是生物电产生的基础。离子通道是细胞膜上的一种蛋白结构,其功能是选择性的让部分离子进出细胞。细胞膜具有选择通透性,每一种通道只允许一种或数种离子通过。这种选择性决定了细胞膜内外各种离子浓度有差别,如细胞膜内钠、氯、钙离子浓度远高于细胞膜外,而钾离子浓度远较膜外低。离子流能否跨膜转运取决于离子通道的状态及通透性的高低。离子通道的状态分为关闭或静息状态、开放或激活状态,以及关闭或失活状态。除离子通道外还有离子泵、受体、细胞浆内第二信使可影响细胞膜的电生理特性。

心肌细胞膜上的离子通道有两大类:电压依赖性通道和受体依赖性通道。前者的开闭由细胞膜的电位水平决定,而后者则由细胞膜受体通过第二信使调控。在动作电位的发生机制中电压依赖性通道起主要作用。心肌细胞静息时膜内外存在电位差,呈极化状态,即膜内为负,膜外为正,称为静息电位。当细胞兴奋时一系列的离子流跨膜转运导致这种极化状态的改变称为除极,当膜电位又恢复至静息膜电位水平时称为细胞的复极。在除极和复极的过程中一系列的电位变化称为动作电位。动作电位可经细胞传布,不同部位的心肌细胞产生的动作电位的形态、振幅、时程各异。根据动作电位的特征可将心肌细胞分为快反应细胞和慢反应细胞,前者包括心房、心室肌和浦肯野细胞;后者包括窦房结和房室结的结区细胞。快反应细胞的动作电位振幅大、时程长、除极迅速、复极缓慢、传导兴奋的速度快;慢反应细胞动作电位振幅小、时程短、除极缓慢、复极更慢、传导兴奋的速度慢。

离子通道具有三个最重要性质:通透性、选择性及门控机制。离子通道是以该通道允许通透的主要离子命名的,门控机制则调节着该离子的流动过程。

根据离子通道的选择性分为钠通道、钾通道、钙通道和氯通道,而不同的离子通道又能进一步分为若干亚型。细胞膜离子通道根据其门控机制又可以分为三类:电压依赖性通道、配体门控性通道以及机械敏感性通道。①电压依赖性通道:开启和关闭状态取决于膜电位的电压。钠、钾、钙、氯通道都属于电压依赖性通道。②配体门控性通道:开启和关闭取决于各种递质与通道上受体的结合状态。例如乙酰胆碱受体通道,该通道的递质为乙酰胆碱,其与特异性受体结合时则通道开放,解离时则关闭。③机械敏感性通道:由细胞膜表面的应张力变化控制通道的开放与关闭状态。

离子通道的功能:容许合适的离子从通道通过,完成顺离子浓度梯度的跨膜运动;通道蛋白能与其他膜蛋白或细胞内成分发生联系,从而决定细胞的兴奋性、不应性和传导性;通道激活时可使细胞内钙浓度增加,进而引起细胞除极、骨骼肌和心肌细胞的收缩、腺体分泌等一系列生理效应。

膜离子通道结构复杂,种类繁多,与心电密切相关的有 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 通道。 K^+ 通道结构最简单,但种类最多,维持心肌细胞膜电位的为内向整流性钾通道(Kir),恢复动作电位到静息状态的复极电流为电压门控钾通道(K_v)。在生物进化中最早出现的通道是钾通道,进化以后才有钙通道和钠通道的形成。由单细胞生物向多细胞过渡,才有钠通道的形成,因为只有钠通道才能实现多细胞间电信号快速传递,因此钠通道结构最完整、最复杂,而且亚型最少。心肌细胞间通过闰盘连接。

下面将分别对常见的几种离子通道做一个简要的介绍。

1. 钠离子通道 人类心脏 Na^+ 通道是由一个 α 亚基和 β_1 、 β_2 亚基共同构成的。心肌细胞 Na^+ 通道的主要功能如下:①产生足够强大的内向电流,使相邻心肌细胞除极并达到阈电位,使心脏兴奋快速扩播。②使其他电压依赖性通道开放,如 Ca^{2+} 通道和 K^+ 通道开放。③ Na^+ 通道是 I 类抗心律失常药物的作用靶点。钠电流是参与动作电位的第一个离子流,当心肌细胞的跨膜电压达 $-70 \sim -60\text{mV}$ 时,钠通道激活并开放,在除极的初始时钠离子快速进入细胞内,形成动作电位的 0 相除极,随后钠通道失活而关闭。第一次失活的时间短于 1ms,关闭极快,形成快钠电流;第二次失活较慢,约在 4s,形成慢钠电流,其持续到动作电位的末期。快钠电流参与心肌细胞动作电位 0 相除极,慢钠电流参与心肌细胞的整个动作电位的发生。

2. 钙离子通道 心脏细胞膜上有两种钙离子通道,分别为 L 型和 T 型。

(1) L 型 Ca^{2+} 通道:L 型 Ca^{2+} 通道是由 α_1 和 α_2 、 β 、 γ 亚基及 δ 亚单位共同构成的。细胞膜除极引起 L 型 Ca^{2+} 通道 $I_{\text{Ca(L)}}$ 开放, Ca^{2+} 内流,并触发肌浆网释放 Ca^{2+} ,为心肌细胞兴奋-收缩偶联中调节心肌收缩力的一个关键环节,受肾上腺素能神经的调节。 $I_{\text{Ca(L)}}$ 是动作电位平台期的主要内向电流,增加 $I_{\text{Ca(L)}}$ 可延长 APD,并提高平台期电位水平。L 型 Ca^{2+} 通道受到交感、副交感神经、低氧等多因素的调节。

(2) T 型 Ca^{2+} 通道:T 型 Ca^{2+} 通道 $I_{\text{Ca(T)}}$ 主要分布在窦房结和房室结,在血管平滑肌细胞、内分泌细胞、脑细胞上有较高的密度。 $I_{\text{Ca(T)}}$ 的主要生理功能是形成自律细胞的起搏电流。

3. 钾离子通道 钾通道的亚型很多,作用比较复杂,分为延迟整流钾通道、瞬时外向钾通道、内向整流钾通道、三磷酸腺苷敏感钾通道(K_{ATP})和乙酰胆碱敏感性钾通道(K_{ACh})5 大