

临床心电生理学和心脏起搏

(*Clinical Cardiac Electrophysiology
and Cardiac pacing*)

陈 新 孙瑞龙 王方正 主编

编 者

余培桢	王锦志	张奎俊	李一石
胡绳俊	诸永康	马 坚	万立礼
田瑞国	王玉山	兰 玲	华 伟
冯展斌	尹彦琳	路黎明	朱克平
鲁志民	关 越	王 莉	李 晶

图片摄制 李武奎

人 民 卫 生 出 版 社

目 录

序

前言

第 1 章	心律失常的电生理机制·····	孙瑞龙·····	1
第 2 章	无创技术评定心律失常·····	陈新 万立礼 王玉山·····	44
第 3 章	临床心电生理检查·····	陈新 田瑞国·····	129
第 4 章	常见的一些电生理现象·····	孙瑞龙 鲁志民·····	202
第 5 章	正常和异常的窦房结功能·····	李一石 李昂·····	252
第 6 章	房室传导阻滞·····	陈新 胡绳俊·····	293
第 7 章	室上性心动过速·····	孙瑞龙 冯展斌·····	342
第 8 章	预激综合征·····	孙瑞龙 张奎俊·····	395
第 9 章	室性心动过速·····	陈新 马坚 张奎俊·····	477
第 10 章	心室晚电位·····	陈新 路黎明 华伟·····	625
第 11 章	心脏性猝死·····	陈新 王锦志·····	660
第 12 章	房室结参与的窄 QRS 心动过速的导管消融 ·····	孙瑞龙 王方正 张奎俊 兰玲 陈新·····	695
第 13 章	房性快速心律失常的射频消融治疗 ·····	王方正 马坚 张奎俊 田瑞国 陈新·····	738
第 14 章	心脏起搏概论·····	陈新 诸永康·····	757
第 15 章	心脏起搏的血液动力学·····	李一石 华伟·····	790
第 16 章	临时性心脏起搏·····	张奎俊 王方正·····	801
第 17 章	永久性心脏起搏器植入技术·····	王方正 田瑞国·····	815
第 18 章	起搏器的程序控制·····	孙瑞龙 朱克平·····	832
第 19 章	起搏心电图·····	陈新 王玉山·····	860
第 20 章	双腔起搏·····	王方正 关越·····	902

第 21 章	频率适应性起搏	陈新 余培桢 马坚	929
第 22 章	抗心动过速起搏	孙瑞龙 尹彦琳	952
第 23 章	儿童永久心脏起搏	王方正 张奎俊	997
第 24 章	心脏起搏并发症	王方正 王锦志	1008
第 25 章	心脏起搏患者的随诊	王方正 王莉 冯展斌	1023
第 26 章	植入型心律转复除颤器	王方正	1035
第 27 章	起搏器的干扰和故障	孙瑞龙 余培桢	1056
附录一 附录二	植入埋藏型起搏器工作规程	孙瑞龙	1092
临床心电生理检查	工作规程	孙瑞龙	1096
英汉名词对照			1103

第 1 章

心律失常的电生理机制

心脏的主要功能是泵血以维持周身血液循环。泵血的过程牵涉两种类型的生理活动，其一是心肌的兴奋 (excitation)，其二是心肌的收缩 (contraction)。前者引发后者，称为兴奋-收缩偶联 (excitation contraction coupling)。心肌的兴奋是电学活动，包括细胞膜的除极-复极周期性规律，形成心电周期。心肌的收缩是机械活动，包括肌纤维的收缩-舒张周期性规律，形成心动周期。兴奋与收缩的偶联，以钙为信使 (messenger)。可以说心脏的周期性节律是由心肌电活动的生理功能所主宰的。正常的心脏电生理功能使心脏保持正常的心律，心律失常本质上是心电活动的异常所引起的。研究心脏电活动的生理-病理规律的科学，称为心电生理学。临床工作中要提高对心律失常的诊断及防治水平，有必要深入理解心律失常的电生理机制。

心电生理学在 20 世纪后叶有很大进展，其基础理论研究已深入到亚细胞水平。这些研究工作针对可兴奋组织（例如神经、肌肉等）细胞膜内外的理化活动。早在 1882 年，Ringer 观察了各种离子对保持蛙心兴奋性的作用。1888 年 Nernst 研究离子通透渗透膜形成渗透电位的电-化学机理，提出 Nernst 公式。1902 年 Bernstein 推测心肌细胞膜的静息电位，是由于钾离子 (K^+) 通透性高所形成，而兴奋则由于其它离子通透性升高所致。1949 年发展了细胞内微电极技术，微电极是用毛细玻璃管制成的，其尖端直径可达 $0.5\mu m$ 以下，人类心肌细胞的直径约 $15\mu m$ ，用微推进器操作，把微电极尖端刺入细胞内，作为探查电极；另置一电极于细胞外环境中作参考电极，可以测量跨膜电位 (transmembrane potential)，Weidmann 等首先用以描记浦肯野纤维的静息膜电位 (resting membrane potential; RMP) 和动作电位 (action potential; AP)，Hodgkin 和 Huxley 等用以研究乌贼巨大神经轴的兴奋活动。细胞内微电极记录配合以电压钳制技术，使膜电位固定在某一水平，观察跨膜电流的变化，这种电流系由离子活动所形成，称为离子电流 (ionic current; I)。离子电流随着电位水平和时间进程而改变，通过测量细胞外液中离子成分的变动，可研究离子电流的性质和动态。1952 年 Hodgkin 和 Huxley 对神经纤维的实验研究，阐明神经兴奋过程中跨膜电位的原理及其动态变化，对了解心肌细胞的兴奋过程提供了丰富知识。1964 年 Deck 应用于心肌电位测量。1975 年 McAllister、Noble 等对此进行了进一步研究。1980 年 Powell 对游离的单个细胞进行研究。1984 年 Hamill 发展了在单个细胞中对小片细胞膜的钳制技术 (patch clamp technique)，此方法可研究细

胞膜上单个通道的离子电流活动情况,使细胞电生理研究更加深入,知识日渐更新。临床医学中,在传统的体表心电图基础上,发展了以希氏束电图为代表的局部心电图描记技术和心脏程序刺激(起搏)技术,使心电生理学的临床应用取得很大进展。

正常心肌细胞的电生理活动

心电来源于心肌细胞膜的除极和复极活动。心肌细胞由细胞膜包围,分隔内环境与外环境。细胞内有细胞核、线粒体、横管、纵管系统、微肌丝等结构(图 1-1)。

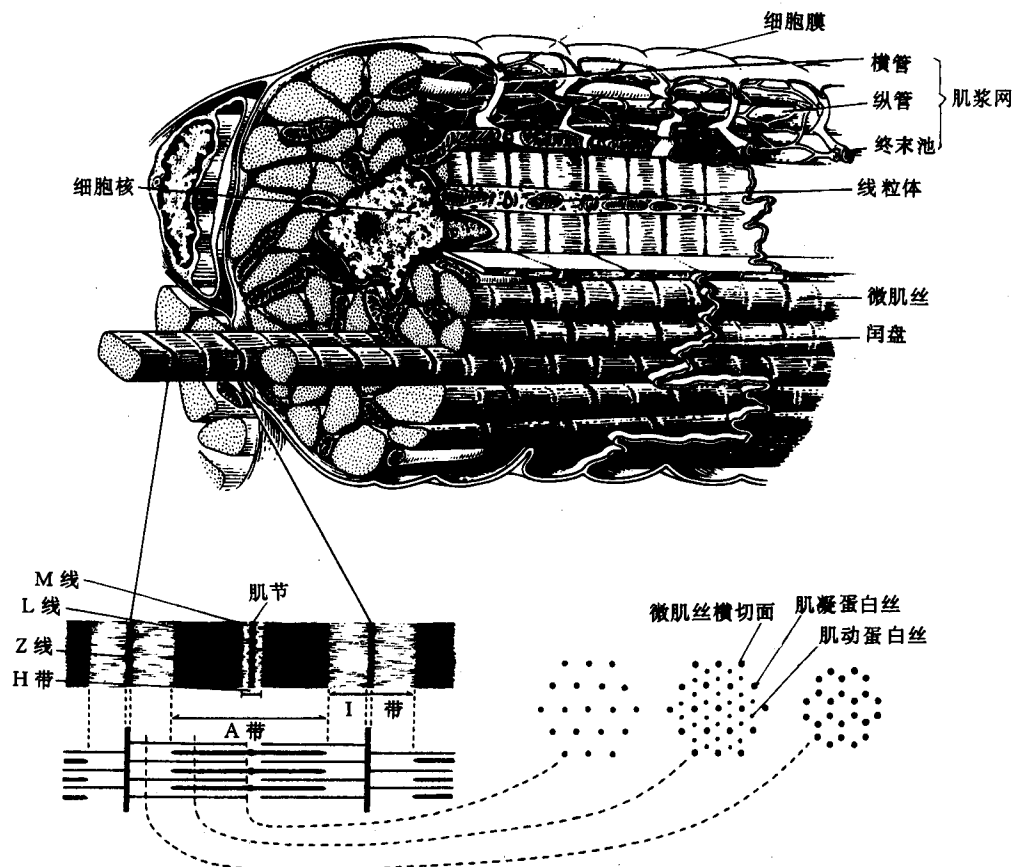


图 1-1 心肌纤维、肌节、微肌丝、肌浆网、线粒体等结构示意图

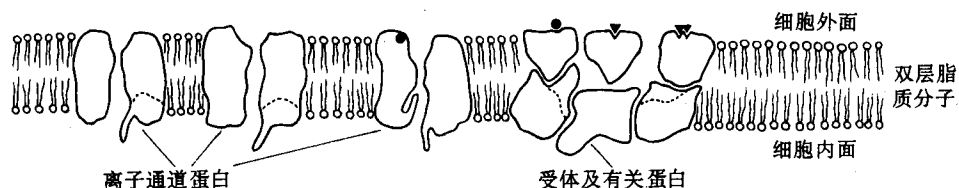


图 1-2 心肌细胞膜结构示意图

细胞膜有两层脂质分子整齐排列,厚度约 $1 \times 10^{-8} \text{m}$,脂质分子有亲水端和疏水端,外层脂质分子的亲水端指向细胞外环境,内层脂质分子的亲水端指向细胞内环境,两层脂

质分子的疏水端对靠。脂膜上镶嵌着蛋白分子,是具有离子通道、受体、离子交换泵、酶等功能的物质(图1-2)。肌原纤维形成肌节,在肌节端线,细胞膜内陷延伸,垂直于肌纤维长轴,形成横管。纵管系统平行于肌纤维长轴,呈网状交织,称为肌浆网,为钙的贮存库。线粒体分布于肌原纤维之间,为合成三磷酸腺苷(ATP)的工厂。微肌丝由收缩蛋白组成。

一、心肌细胞膜的极化与跨膜电位

心肌细胞膜具有极性,即细胞膜内外具有不同的电位,保持一定电位差,称为跨膜电位(transmembrane potential),跨膜电位差的形成,是由于各种离子的运转,离子运转产生离子电流(ionic current; I)。离子电流具有一定的性质、方向、大小和速度,主要决定于细胞膜的离子电导,(相当于通透性,以细胞膜对离子电流的电阻的倒数计量,单位为姆欧)和离子的跨膜电-化学梯度。离子的运转方式有:

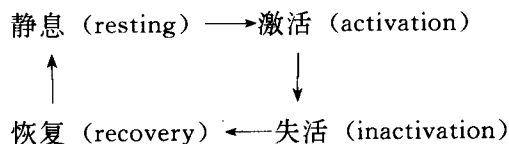
(一) **跨膜通透** 这要经过离子通道,顺着浓度差移动,属于被动性运转,通透性的大小,由通道控制。通道系细胞膜双层脂质分子间镶嵌的蛋白分子组成,具有选择性滤器,以选择可以通过的离子,通道受阀门(gate)的控制,以决定通道的开放与关闭。通道的启闭类别有:

1. 电压依从性(voltage-dependent)及/或时间依从性(time-dependent):电压依从性指通道的启闭活动受跨膜电位控制,时间依从性指通道的启闭活动随着时间的推移而改变。

2. 受体操作性(receptor-operated):指通道的活动与某种特殊受体有关,受体激动时,引起通道激活开放。

3. 渗漏通道:指并无电压依从性和时间依从性启闭,在整个心电周期中均保持一定的开放状态,离子根据电-化学梯度持续弥散,形成渗漏电流,亦称背景电流(background current; Ib)。

通道在启闭活动中,根据其阀门活动,可有下列几种状态的推移:



(二) **离子运转** 不经过通道,逆着离子的浓度差而运转,这属于主动性运转,需要能量,或称离子泵。

离子电流的方向,以阳离子的流动方向为指向,阳离子从细胞外流入细胞内形成内向电流(inward current),使跨膜电位差的负值减小,正值增加,对细胞膜起除极作用。阳离子从细胞内流向细胞外形成外向电流(outward current),使跨膜电位差的负值增大,正值减小,对细胞膜起复极作用。

二、静息膜电位的形成原理

心肌细胞膜呈静息状态时,细胞膜内电位与细胞膜外电位相比,细胞膜外为正电位,细胞膜内为负电位,这时的跨膜电位差称为静息膜电位。静息膜电位的形成,系由于细

胞膜内外几种离子的浓度分布不同，而细胞膜对于几种离子的通透性不同所致。以心室肌为例，三种主要阳离子在细胞内外的浓度分布如表 1-1：

表 1-1 三种阳离子细胞内外的分布

	细胞外	细胞内
钾离子 (K ⁺)	4.0mmol	150mmol
钠离子 (Na ⁺)	150mmol	9.3mmol
钙离子 (Ca ²⁺)	2mmol	10 ⁻⁴ mmol

维持这些离子的细胞内外浓度，有赖于离子的主动运转。心肌细胞在静息状态时，细胞膜对钾离子的通透性甚高，而对其它离子的通透性甚低。由于细胞内外离子浓度不同，就要产生被动性运转，主要是钾离子从细胞内向细胞外通透，而钠离子和钙离子从细胞外向细胞内通透甚微。钾离子外移受两种相反的力量支配，其一是化学梯度，即从浓度高处（细胞内）向浓度低处（细胞外）转移。其二是电力梯度。细胞内钾离子（带正电荷）移至细胞外，使细胞外电位增高。细胞内带负电荷的离子不能相应地移出细胞（由于通透性低），滞留于细胞内，使细胞内电位低于细胞外，细胞膜内外遂形成电位差。这个电位差的梯度，正电位在细胞外，拒斥更多的钾离子外移。当这两种相反的作用力相等时，就形成稳态的平衡电位。心肌细胞膜的静息膜电位是钾离子的平衡电位。

援用生物-物理学原理，跨膜钾离子浓度形成的化学电位：

$$\Delta Me(K^+) = RT \cdot l_n \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

式中 R=克分子气体常数=8315 焦耳/每度绝对温度；T=绝对温度，摄氏 0°=绝对温度 273°；l_n=以自然数 e 为底数的对数；[K⁺]_i=细胞内钾离子浓度；[K⁺]_o=细胞外钾离子浓度。

跨膜钾离子造成的电位梯度：

$$\Delta Me(K^+) = ZFE$$

式中 Z=原子价，钾的原子价=1；F=法拉弟常数=96500 库伦；E=电场强度。
上述两者达到电-化学平衡时：

$$\Delta Me(K^+) = \Delta Mc(K^+)$$

即

$$ZFE = RT \cdot l_n \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

$$E_k = \frac{RT}{ZF} l_n \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

此即 Nernst 公式。

在 37℃, $[K^+]_o = 4.0\text{mmol}$, $[K^+]_i = 150\text{mmol}$ 的生理条件下, $E_K = -96.8\text{mV}$

用细胞内微电极技术测得心房肌、心室肌、浦肯野纤维的静息膜电位为 $-80 \sim -90\text{mV}$, 与上述数值甚为接近, 一方面说明上述关于跨膜电位形成的理论认识基本上是正确的, 静止膜电位主要是钾离子的通透电位。另一方面, 实测值比 Nernst 公式计算值要稍高一点 (负值小一点), 这是由于形成静止膜电位的离子基础, 并不是百分之百地由钾离子决定, 其他离子通透性虽小, 也有一点作用, 按照 Goldman-Hodgkin-Katz 公式, 把钠离子和氯离子的浓度及其通透性的作用加入其中, 静息膜电位应为:

$$V_r = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K^+]_o}{P_K [K^+]_i} + \frac{P_{Na} [Na^+]_o}{P_{Na} [Na^+]_i} + \frac{P_{Cl} [Cl^-]_o}{P_{Cl} [Cl^-]_i}$$

其中 P 为通透性因素, 静止状态时, 钾离子的通透性甚高, $P_K = 1$, 钠离子、氯离子的通透性甚低, P 数值非常小, 按此公式计算结果, 与实测值更加接近。

维持静止膜电位的离子电流成分有: ①钾外向背景电流 (I_{K_1}), 它是电压-依从性的, 起稳定静止膜电位的作用。②钠内向背景电流 (I_{Na_b}), 它并无电压或时间依从性, 由于细胞外钠离子浓度高于细胞内, 故有内向被动运转, 但此时细胞膜对钠离子的通透性甚低, 故只形成一种弱小而持续的渗漏电流, 它的效果是使膜电位的负值减小一点。③生电性钠-钾泵电流 (I_p), 细胞内外钠离子、钾离子的浓度差别, 靠钠-钾交换泵保持。它利用三磷酸腺苷的能量, 逆着离子的浓度差运转, 属于主动性运转。交换过程, 把 3 个钠离子泵出细胞外, 把两个钾离子泵入细胞内, 因此有生电性, 形成外向电流, 其效果是使膜电位负值增大一点。

三、动作电位 (action potential)

心肌细胞膜的极化状态不是永远静止的, 它周期性地除极 (失去极化状态) 和复极 (恢复极化状态) 活动, 在每一个活动周期中, 细胞膜电位发生一系列变化, 称为动作电位。用细胞内微电极可记录这动作电位曲线。在一次正常的窦性搏动中, 各处心肌细胞的动作电位曲线如图 1-3。以浦肯野纤维为例, 动作电位曲线包括下列几个时相, 每个时相都有离子运转机理 (图 1-4)。

(一) 0 相 细胞膜受刺激, 局部膜电位发生变化, 当负值减小到 $-60 \sim -70\text{mV}$ (阈电位) 时, 钠通道被激活开放, 细胞膜对钠离子的通透性骤然增加, 由于细胞内外钠离子浓度差和跨膜电位差的特征都促使钠离子从细胞外向细胞内运转, 故钠离子内流非常迅速, 形成“快钠内向电流” (I_{Na}), 使细胞内电位迅速上升, 膜电位曲线迅速上移, 形成 0 相。达到 0 电位后, 还继续上移, 以至达 $+20 \sim +30\text{mV}$ 水平, 形成超射现象, 使细胞膜呈极化逆转状态, 即细胞膜

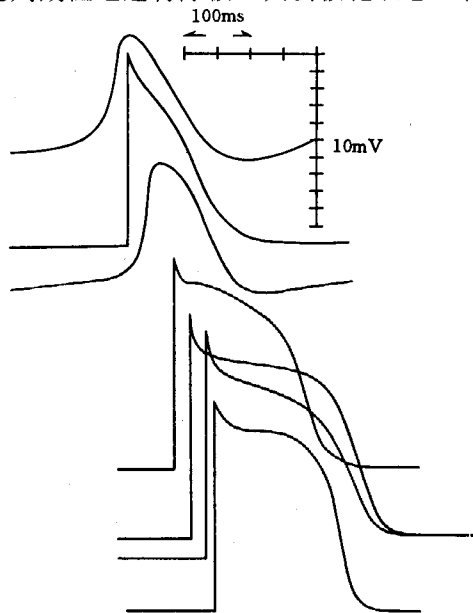


图 1-3 各部心肌动作电位曲线示意图
(由上至下: 窦房结、心房肌、房室结、希氏束、浦肯野纤维、心内膜下心肌、心外膜下心肌)

内反而为正电位。这个过程历时仅 1~2ms，上升速度很快。当跨膜电位上移至 -50mV，钠通道失活，快钠内流停止，而钙通道则被激活，细胞外钙离子从钙通道内流，形成一慢电流 (I_{si})，其影响要到 2 相时才显示出来。

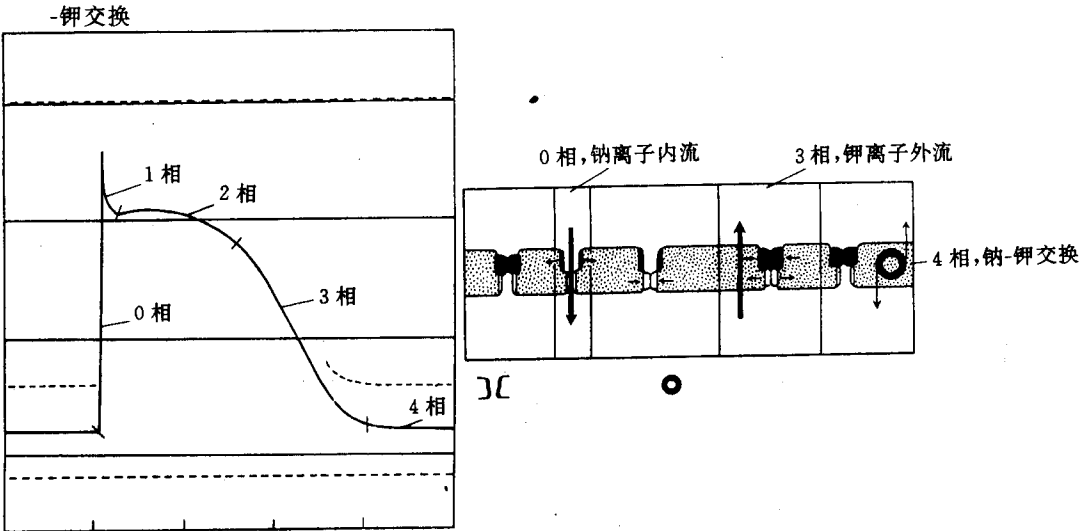


图 1-4 快反应纤维（浦肯野纤维）动作电位曲线的时相示意图

钠通道对钠离子有高度选择性，控制钠通道的阀门有开阀（m）和关阀（h），开阀为激活阀，位于钠通道的较外部位；关阀为失活阀，位于钠通道的较内部位。阀门活动是电压和时间依从性的。在备用状态时（静止状态），开阀（m）处于关闭位置，关阀（h）处于开放位置。激活状态是开阀（m）开放。膜电位达 -70mV 时，开阀（m）开始开放；约达 -40mV 时，半数钠通道的开阀开放；约达 -20mV 时，全部钠通道的开阀开放。开阀的激活非常快速，其激活时间常数 < 1ms，即在 1ms 之内全部钠通道的开阀激活开放。0 相钠通道接近于全部开放的时间约有 1ms，形成快钠内向电流 (I_{Na})，关阀（h）关闭使钠通道失活。钠通道的关阀（h）失活稍慢，在跨膜电位为 -80~-90mV 时，全部关阀处于开放位置，约达 -70mV 时，半数钠通道的关阀关闭；约达 -50mV 时，几乎全部钠通道的关阀关闭。失活关闭的时间常数大部分约为 4~5ms。由于开阀开放快速而关阀关闭较慢，使钠通道约有 1ms 时间开阀和关阀接近全部开放。但有一小部分失活关闭非常缓慢，少量钠离子继续内流，形成缓慢的晚期钠电流，包括窗钠电流（window sodium current），产生在膜电位约为 -15~-60mV 之间。钠通道的恢复过程是解除其失活状态，恢复到备用状态。在复极过程中，大部分开阀（m）迅速关闭，关阀（h）开放稍慢，当复极约达 -60mV 时，关阀开始部分开放。关阀开放以前，钠通道不能再激活，相当于有效不应期。复极达 -80~-90mV 时，关阀全部开放（图 1-5）。

0 相电位的幅度和速度决定于钠通道的开放数量、细胞膜内外钠离子的浓度差和细胞膜内外的电位差。钠通道开放数量减少、细胞外钠

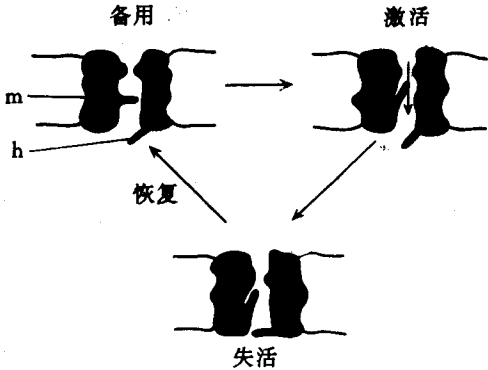


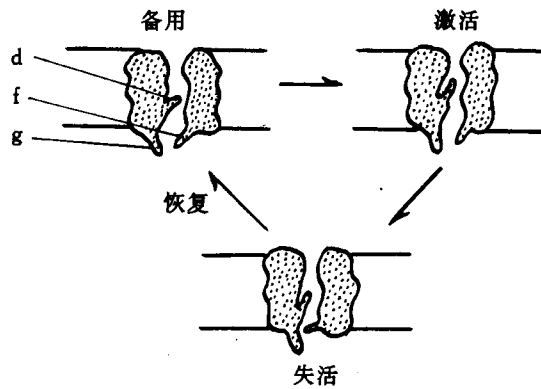
图 1-5 钠通道激活失活过程示意图

离子浓度降低、跨膜电位的负值减小时,均可使0相的幅度和速度降低。心肌细胞0相的幅度和速度越低,它对冲动的传导性越差。

其实在0相的后期还有钙电流成分在内。总的说来,钙电流是慢电流(I_{si}),但也有快成分。钙电流由钙离子携带,从钙通道内流,钙通道的开放始于0相,但在0相动作电位中,辨认不出钙电流。

钙通道亦称慢通道,其离子选择性低于钠通道,它除了主要供钙离子通过外,也可有少量钠离子通过。钙离子内流形成慢电流。钙通道的控制有电压和时间依从性和受体操作性机制。

1. 电压和时间依从性钙通道阀门活动随跨膜电位而变化,并需一定时间,其开阀(d)为激活阀,关阀(f)为失活阀。在备用状态时,开阀关闭、关阀开放。跨膜电位除极达约 -40mV 时,开阀(d)开始激活开放;膜电位达约 -20mV 时,半数钙通道的开阀开放;膜电位达约 $+10\text{mV}$ 时,全部钙通道的开阀开放。钙通道的开阀(d)激活缓慢,时间常数约 40ms 。钙通道的关阀(f)在跨膜电位负值大于 -60mV 时全部开放;跨膜电位负值小于 -60mV 时开始关闭;跨膜电位达约 -25mV 时,半数钙通道的关阀关闭;跨膜电位约达 $+10\text{mV}$ 时,全部钙通道的关阀关闭,钙通道失活。钙通道的失活更为缓慢,时间常数约 $100\sim 400\text{ms}$ 。恢复过程中,开阀回归到关闭位置,关阀回归到开放位置(图1-6)。



2. 受体操作性钙通道受体液因素 图1-6 电压依从性钙通道激活、失活过程示意图 控制,当激动剂作用于受体,通过生化反应,使阀门开放,容许细胞外钙离子内流。在心脏细胞中,受体作用和电压依从性互相联系。受体操作的阀门称g阀,位于钙通道的内侧,它是磷酸化依从性的阀门。未经磷酸化时,阀门关闭,钙通道不能被跨膜电位的改变所激活。激动剂作用于受体,结合后激活细胞膜内侧面的腺苷酸环化酶(adenyl cyclase; AC)产生环单磷酸腺苷(cAMP),后者激活蛋白激酶(protein kinase),后者的催化亚基催化g阀磷酸化,磷酸化的g阀开放,使钙通道成为具有电压依从性活动功能。所以这种通道的电压依从性激活,有赖于受体激动。g阀的关闭,称为脱磷酸化失活。当细胞内钙浓度增高时,激活钙依从性磷酸蛋白磷酸酶(calcium dependent phosphoprotein phosphatase),使g阀脱磷酸而关闭,通道失活。这种失活的解除,有赖于细胞内钙浓度降低,g阀再磷酸化(图1-7)

综上,钙通道的失活机制,可有:①电压依从性失活(由跨膜电位决定);②钙依从性失活(细胞内钙浓度增高,可使钙通道失活);③脱磷酸化失活(受体操作阀门关闭)。

电压依从性钙通道有两种不同的亚型。一种称为短暂型(T),激活和失活较快。另一种称为持久型(L),激活和失活缓慢。两种亚型形成不同的钙电流。

在动作电位的0相跨膜电位上移至约 -40mV 时,T型钙通道激活,钙离子迅速内流,形成快钙电流($I_{Ca,T}$),它在 $2\sim 5\text{ms}$ 内达最高峰。它的失活过程亦较快速,失活时间

常数约 10~20ms。这一快钙电流恰与 0 相与 1 相重叠，在动作电位曲线上被埋没而不能分别显现。快速内流的钙离子使细胞内钙离子骤然增高，触发肌浆网内贮存的钙释放到细胞浆内，形成钙引致性钙释放 (calcium induced Ca^{2+} release)，使细胞浆内离子浓度更加增高，启动心肌收缩，这就是兴奋-收缩偶联。

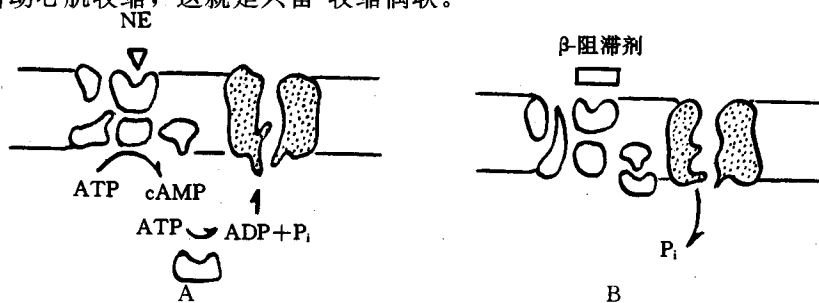


图 1-7 受体操作性钙通道活动示意图

A. 示去甲肾上腺素作用于 β 受体，使 g 阀开放； B. 示 β 受体阻滞剂阻断 β 受体，使 g 阀关闭
NE: 去甲肾上腺素; P_i : 磷酸根

(二) 1 相 动作电位 0 相升达峰值后，膜电位较迅速地下降，形成一个尖峰，历时约 10ms，此为复极的早期快速阶段，称为 1 相。形成 1 相的离子电流基础是短暂外向电流 (transient outward current; I_{to})，它是一种钾电流。当快钙电流使细胞内钙离子骤然增高时，不但触发钙引致性钙释放，而且还引致钙激活性钾电流 (calcium activated potassium current; I_{to})，这种钾通道的激活和失活都快速，当跨膜电位上移到约 -20mV 时激活，激活时间短暂，仅约 5~10ms，失活时间常数约 50~80ms，它存在时间较短，在动作电位的其他时相内都处于失活状态。有时可见浦肯野纤维、心室肌纤维动作电位曲线的 1 相和 2 相之间有一下凹的切迹，这是由于短暂外向电流迅速减退而钙电流继续内流所形成。

(三) 2 相 动作电位的 2 相，复极进行缓慢、时间延长，呈平台状，跨膜电位保持在 0 电位附近，历时约 100ms。2 相有多种离子电流参予，膜电位之所以能保持平台状，是因为内向电流和外向电流的电学影响大致平衡，其中以慢电流与延缓性钾电流为最重要。

缓慢内向电流有三个成分，它们是 $I_{si.1}$ 、 $I_{si.2}$ 和 $I_{si.3}$ 。 $I_{si.1}$ 就是快钙电流 $I_{Ca.f}$ ，它融合在 0 相和 1 相之中已于前述，与 2 相的关系很小。

$I_{si.2}$ 亦称交换性钙电流 ($I_{Ca.Na}$)，它由细胞内钙离子激活， $I_{Ca.f}$ 所形成的细胞内钙离子增高，激活细胞膜的钠-钙交换机制。在钠-钙交换过程中，每次内运 3 个钠离子而外运 1 个钙离子 (不经过通道)，形成一弱小的内向电流。

$I_{si.3}$ 亦称慢钙电流 ($I_{Ca.s}$)，它由钙通道内流，其激活和失活都很缓慢，激活电位比快钙电流的激活电位的负值更大，上升速度慢，峰值低，持续相对稳定状态后逐渐衰减，失活时间常数约 400ms。它与平台的形成与心肌收缩的持久有关。

延缓性钾电流 (delayed potassium current; I_K) 是钾离子外流所形成，具有电压和时间依从性，细胞内钙离子浓度增高也能激活它，因此也属于钙激活性钾电流。激活阀门在跨膜电位约 -55mV 时开始开放，达约 -20mV 时半数开放，达约 +20mV 时全部开放，激活时间常数约 500ms。 $I_{Ca.f}$ (内向性电流) 和 I_K (外向性电流) 相互平衡，是形成 2 相平台的主要因素。钙内流逐渐减少和钾外流的持续，使膜电位逐渐下移 (缓慢复极)，下移到一定程度即转入 3 相。

在 2 相期间, 还有一些离子电流有活动, 但并不起主要影响。其中内向性的电流有: ①稳态钠电流 (亦称“窗电流”), 这时大部分钠通道失活, 还有一小部分尚未完全失活, 有小量钠离子内流。这种稳态钠电流具有电压依从性, 而无时间依从性, 产生在跨膜电位为 $-60 \sim -15\text{mV}$ 之间。②钠内向背景电流 ($I_{\text{Na,b}}$), 有一小部分钠通道总是在开放状态, 形成钠离子持续稳定地渗漏内流。外向性的电流有: ①钾外向背景电流 (I_{K_1}), 但此时 I_{K_1} 较小。②生电性钠-钾交换泵电流 (I_p), 此时 I_p 并非最活跃的时候。

(四) 3 相 在这个时相内, 复极显著增快, 是复极的晚期快速阶段, 主要离子电流为钾外向背景电流 (I_{K_1})。

I_{K_1} 通道的激活阈是电压依从性的, 失活却由内向整流规律 (inward-going rectification) 所控制。内向整流现象是心肌细胞所特有, 其产生机制尚不了解。内向整流作用使细胞膜对内向电流比外向电流更易通过, 使细胞膜的钾电导与其推动力呈反变关系。当细胞内电位负值减小、细胞外钾离子浓度降低时, 钾离子的跨膜电-化梯度增大, 钾离子理应大量外流, 但内向整流规律却使之不易外流, 钾外向背景电流甚小。当细胞内电位负值增大时, 钾离子的跨膜电-化梯度减小, 钾离子理应外流减少, 但由于内向整流作用减小, 钾离子却外流增多, 钾外向背景电流增大。

此外, I_{K_1} 通道也受细胞内钙离子调节, 所以它也是一种钙激活性钾电流。

在 2 相时 I_{K_1} 被激活, 此时跨膜电位负值较小, 内向整流作用强, I_{K_1} 甚小。随着内向慢电流的衰减和缓慢钾外流的持续 (I_{K}), 跨膜电位负值逐渐增大, 至 -20mV 以后, 内向整流作用减小, I_{K_1} 开始增大, 使复极快速进行, 跨膜电位达 $-40 \sim -60\text{mV}$ 后, I_{K_1} 显著增大, 一直到使跨膜电位恢复到静息膜电位或最大舒张期电位 (maximum diastolic potential; MDP) 水平, 形成动作电位曲线的 3 相, 历时约 $100 \sim 150\text{ms}$ 。动作电位曲线从 0 相除极开始到 3 相复极完成, 称为动作电位时间 (action potential duration; APD)。

在 3 相中, 钠-钾交换泵的运转加强, 产生的钠外向性泵电流 (I_p), 也有加速复极的作用。

(五) 4 相 动作电位曲线的 4 相称为电舒张期。没有自律性的心肌细胞, 4 相的跨膜电位就是静息膜电位, 保持平稳。具有自律功能的心肌细胞, 4 相的跨膜电位, 于恢复到静息电位水平后, 又缓慢上升, 称为 4 相自动除极, 4 相的膜电位称为舒张电位, 其最大负值称为最大舒张电位 (maximum diastolic potential)。

4 相跨膜离子电流的情况, 已于静息膜电位一节中阐述。细胞在除极复极过程中, 有钠离子和钙离子进入细胞内, 钾离子移至细胞外, 这些都是被动运转, 经过运转, 各离子的浓度有所变更, 为了调整至正常浓度, 细胞膜进行主动运转。

恢复细胞内外钠离子和钾离子的生理浓度靠钠-钾交换泵, 它把细胞内钠离子运至细胞外, 把细胞外钾离子运至细胞内, 两者偶合在一起。这样的运转是逆着离子浓度差的, 所以属于主动运转, 需要能量。钠-钾交换泵运转在心电周期中不断进行着, 每次动作电位完成后, 运转活动增强, 以加速离子梯度的恢复。钠-钾交换由一种以镁离子 (Mg^{2+}) 为辅助因子的酶进行, 称为镁依从性钠、钾激活 ATP 酶 (Mg dependent Na, K activated ATPase), 该酶存在于心肌细胞的表面膜, 通过水解 ATP, 释放高能磷酸键, 提供运转的能量。钠-钾运转酶可被细胞外钾离子浓度增高和细胞内钠离子浓度增高所激活。该酶除可与钠离子和钾离子结合外, 还对洋地黄类有高度选择性和亲和性 (即有洋地黄受

体)。钠-钾运转酶蛋白由一对 α 亚基和一对 β 亚基所组成，排列成 $\beta\alpha\alpha\beta$ 四联体，在每个四联体的细胞外侧，有一个强心苷结合点， α 亚基和 α 亚基界面之间，有 3 个 Na^+ 结合点，2 个 α 亚基和 β 亚基界面之间，共有 2 个 K^+ 结合点，四联体的细胞内侧有一个 ATP 结合点。现对钠-钾运转过程的假设如下：钠离子激活运转酶，引起细胞内侧 ATP 结合点水解 ATP，释放高能磷酸键，酶蛋白磷酸化而发生构型改变。 α 和 α 的界面暴露于细胞内，3 个钠离子与其结合点相结合； α 和 β 的界面暴露于细胞外，2 个钾离子与其结合点相结合。钾离子结合使蛋白酶脱磷酸化，构型又改变， α 与 α 的界面暴露于细胞外， α 和 β 的界面暴露于细胞内。钠离子从结合点分离，移至细胞外，钾离子从结合点分离，移至细胞内，完成钠-钾交换运转。交换过程中排出 3 个钠离子，摄入 2 个钾离子，形成外向电流，即泵电流 (I_p) (图 1-8)。

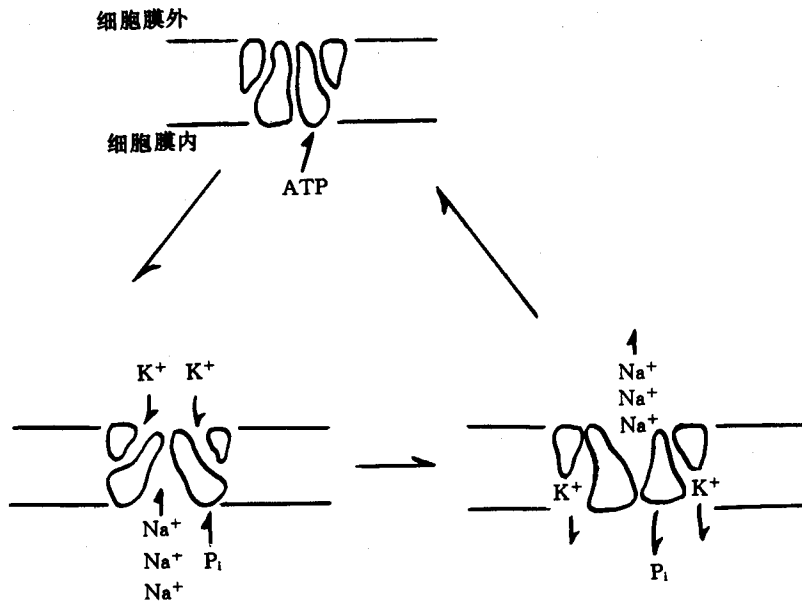


图 1-8 钠-钾交换过程示意图

钠-钾交换依靠 ATP 提供能量，当细胞代谢障碍、ATP 减少时，钠-钾交换功能降低。肾上腺素能 β_2 受体激动时激活腺苷环化酶，产生 cAMP，cAMP 激活 Na, K-ATP 酶，促进钠-钾交换功能。强心苷与酶蛋白结合，则抑制钠-钾交换功能。(图 1-9)。

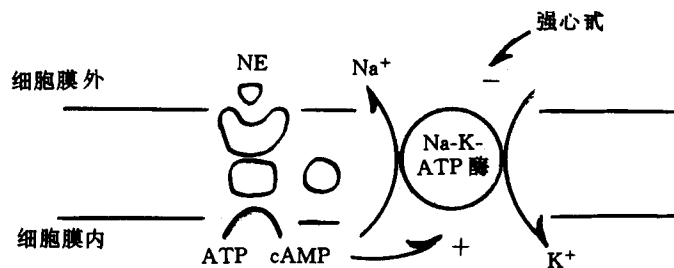


图 1-9 β 受体激活剂和强心甙对钠-钾交换的影响示意图

为了调整细胞内的钙离子浓度，钙离子的主动运转有两种方式：钠-钙交换与钙泵。运转的部位有两处：细胞膜与肌浆网。

心肌细胞膜的钙运转主要是钠-钙交换方式。它通过细胞膜的特殊载体进行，称为交换弥散载体 (exchange diffusion carrier; EDC)，载体可与钠或钙离子结合，单纯的载体不能跨膜移动，但与钠离子或钙离子结合后，则可跨膜移动。其交换过程设想如下：载体在膜外侧与钠离子结合，然后移入膜内侧，在膜内侧与钠离子分开，使钠离子进入细胞内；载体在膜内侧与钙离子结合，然后移至膜外侧，在膜外侧与钙离子分开，使钙离子移至细胞外，完成钠-钙交换过程 (图 1-10)。

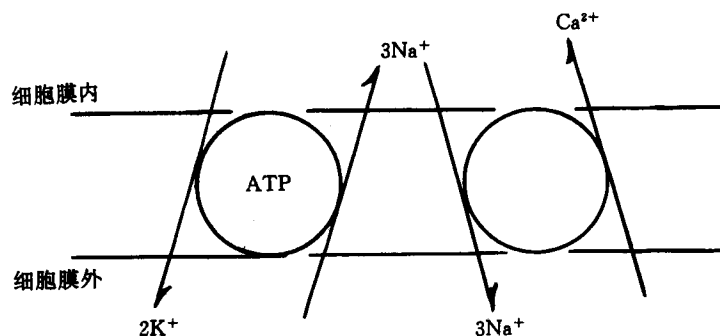


图 1-10 钠-钾交换过程示意图

钠-钙交换过程也是生电性的，每次交换，外运 3 个钠离子，内运一个钙离子，形成钠内向电流，称为钠-钙交换电流 ($I_{Na, Ca}$)。钠-钙交换过程并不直接消耗能量，能量消耗在钠-钾交换过程中，故细胞膜的钠-钾交换和钠-钙交换有密切联系。

钠-钙交换的方向又是可逆性的，随细胞膜内外的钠离子和钙离子浓度的改变而转化。当细胞内钠离子浓度增高时，通过钠-钙逆向交换使钙离子内运，起加强心肌收缩的作用。例如当心肌兴奋频率增高时，细胞内钠离子积聚，钠-钙反向交换，既有利于调整钠离子浓度，也有助于增加心肌收缩功能。又如强心苷抑制 Na, K ATP 酶和钠-钾交换，使细胞内钠浓度增高，通过反向钠-钙交换，钙离子进入细胞内，产生强心作用。

钙泵运转钙离子，并不取交换方式。细胞膜的钙泵运转并不是主要的。钙泵是一种以镁依从性钙激活 ATP 酶 (Mg dependent Ca activated ATPase)，激活过程还与调钙素 (calmodulin) 有关，在细胞膜内侧，钙离子与调钙素结合，形成复合体，复合体与 ATP 酶结合，催化 ATP 酶产生能量，导致钙离子被泵出细胞。

肌浆网是细胞内钙的贮存库，肌浆网的钙运转对心肌的兴奋-收缩偶联有重要意义。细胞膜除极时，快钙电流引起钙引致性钙释放，贮存在肌浆网内的钙离子释放到细胞浆内，产生心肌收缩，随后细胞浆内钙离子又回到肌浆网内贮存，产生心肌舒张。肌浆网膜对钙离子的主动运转，以钙泵为主要方式。肌浆网膜内也有镁依从性钙激活 ATP 酶，能将细胞浆内的游离钙主动运转进入肌浆网内贮存。此酶有两种状态 E_1 和 E_2 ，都可与高能磷酸键结合，形成磷酸化酶。cAMP 和调钙素促进磷酸化过程。磷酸化 E_1 对钙亲和性高，磷酸化 E_2 对钙亲和性低。肌浆网钙泵的运转过程中，膜外侧酶 (E_1) 与钙离子及 ATP

结合，形成复合物 $Ca_o E_1 ATP$ ($E_1 \begin{smallmatrix} 2Ca_o \\ \swarrow \\ ATP \end{smallmatrix}$)，ATP 水解使 E_1 磷酸化，形成 $E_1 \begin{smallmatrix} 2Ca_o \\ \swarrow \\ P \end{smallmatrix}$ ，发生构型改变，形成 $E_2 \begin{smallmatrix} 2Ca_i \\ \swarrow \\ P \end{smallmatrix}$ ，从膜外侧移向膜内侧，它与钙的亲和性降低，把钙 (Ca_i)

释放至膜内侧（肌浆网内），剩下的 E_2P 在镁离子的参与下水解，脱磷酸化成为 E_2 ，构型改变为 E_1 并移至膜外侧，完成钙泵运转，整个过程假设如图 1-11。

有些浦肯野纤维（快反应电位）具有自律性活动，4 相电位并不保持恒定，它缓慢上移，一直达到阈电位水平，引发另一次动作电位。这种 4 相电位缓慢上升的现象，称为舒张期自动除极（spontaneous diastolic depolarization 或 phase 4 spontaneous depolarization）。舒张期自动除极的原理是由于起搏电流（ I_f ）。它是一种电压和时间依从性的钠离子内向电流，由细胞膜的复极化激活，激活过程缓慢，在膜电位复极至约 $-50mV$ 时开始激活，约达 $-100mV$ 时完全激活，并随时间推进而增大，它与一些背景电流、泵电流平衡后，总的效果是随着时间的前进而膜电位逐渐上移。

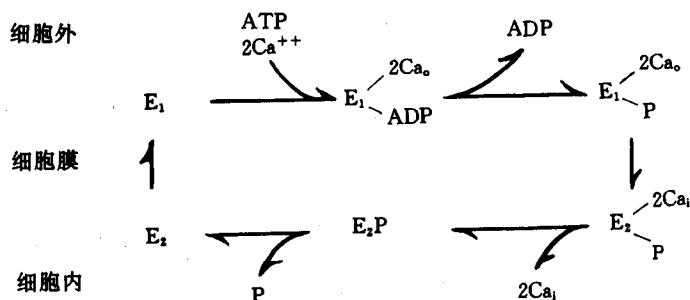


图 1-11 肌浆网钙泵运转过程示意图

还有一些上述没有提到的离子电流，在一定的生理-病理情况下可能出现。

乙酰胆碱激活性钾电流（acetyl choline activated potassium current; $I_{K, ACh}$ ）是一种非时间依从性外向钾电流。乙酰胆碱作用于心肌细胞膜的 M_2 型胆碱受体，激活一种特殊的钾通道，产生钾外向电流，它使静止膜电位的负值增大，对心肌的兴奋性和自律性有抑制作用。

ATP 敏感性钾电流（ATP sensitive potassium current; $I_{K, ATP}$ ）是受细胞内 ATP 调节的钾外向电流，细胞内 ATP 对这种特殊的钾通道有抑制作用，在病理状态下，例如缺血、缺氧或代谢障碍时，由于 ATP 的产生减少，激活这种通道，促进钾离子外流，使复极加速、动作电位时间缩短、不应期缩短、舒张期电位负值减小，成为致心律失常的因素。

钠激活性钾电流（sodium activated potassium current; $I_{K, Na}$ ）是一种由细胞内钠离子激活的钾外向电流，当细胞内钠离子浓度增高到 $20\sim 30mmol$ 时，这种钾通道被激活开放，形成钾外向电流，在病理情况下，钠-钾交换泵功能降低，激活这种电流，参予致心律失常的因素。

四、快反应电位与慢反应电位

上述以浦肯野纤维为代表的动作电位曲线，属于快反应电位，具有快反应电位的心肌纤维，称为快反应纤维。心房、心室的普通心肌和传导系统的传导纤维，都具有快反应电位特征，属于快反应纤维。

心房肌、心室肌的动作电位曲线，与体表心电图 P 波、QRS-ST-T 波群之间的对应关系见图 1-12。

P 波对应心房肌动作电位的 1 相。QRS 波对应心室肌动作电位曲线的 1 相，ST 段对

应心室肌动作电位曲线的 2 相,T 波对应心室肌动作电位曲线的 3 相,T-P 段对应心室肌动作电位曲线的 4 相。但体表心电图的 P 波和 QRS 波是由心房肌和心室肌整体激动过程(含有心房内、心室内激动传播过程)形成的电场在体表的反映,并非某个单独细胞的动作电位的反映。

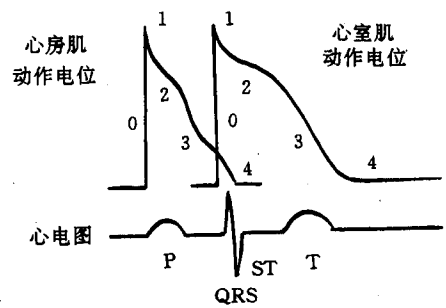


图 1-12 心房肌动作电位曲线与心电图 P 波
的对应关系,以及心室肌动作电位曲线
与心电图 QRS-T 波的对应关系

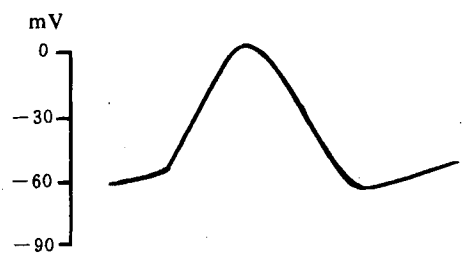


图 1-13 慢反应动作电位曲线

慢反应电位以窦房结细胞的动作电位曲线为代表,其形态与快反应电位的不同表现在:①最大舒张期电位的负值比后者小 20mV 以上,这是由于 K_1 通道数量较少之故。② 0 相上升速度缓慢,这是由于舒张期电位负值小,没有快钠电流参与,只有钙电流作为除极电流,其激活和失活过程都较缓慢。③ 0 相电位幅度较低,峰值略超过 0 电位水平线,没有明显的超射现象和 1 相尖峰。④ 2 相的平台形状不明显,2、3 相界限不清,复极由于钙离子内流减少、钾离子外流增多。⑤ 4 相具有舒张期自动除极活动,其前部 2/3 阶段系由于延缓性钾电流 (I_K) 的衰减,后 1/3 由于慢钙电流,整个过程中钙和钠的内向背景电流是加速自动除极的因素。自动除极达到其激活阈电位时,由钙电流的快成分 ($I_{Ca,f}$) 开始 0 相除极(图 1-13)。

快反应电位与慢反应电位的电生理特征对比如表 1-2:

表 1-2 快反应与慢反应电位特征

电生理特性	快反应电位	慢反应电位
激活与失活	快	慢
离子活动	钠	钙
阻滞剂	河豚毒素	异搏定
激活阈值	-60~-70mV	-40~-50mV
静止膜电位	-80~-90mV	-50~-70mV
传导速度	0.5~3m/s	0.01~0.1m/s
超射	+20~+30mV	0~+10mV
0 相最大除极速度	100~1000V/s	1~10V/s
动作电位幅度	100~130mV	35~75mV
对刺激的反应	全或无规律	非全或无规律
应激性的恢复	较快,随着复极而恢复	较慢,延续到复极完毕之后
与心肌类型的关系	普通心肌与传导纤维	窦房结、房室结的结细胞

在正常情况下,心房肌、心室肌、房室束-浦肯野纤维系统的动作电位是快反应电位,故属于快反应纤维。窦房结和房室结的结细胞的动作电位是慢反应电位,故属于慢反应纤维。快反应纤维的动作电位实际上包括快电流和慢电流两个成分,而慢反应纤维的动作电位则仅有慢电流。从两种动作电位曲线的形态和本质特点,不难明了,慢反应纤维

的传导性差(0相上升速度和幅度小)而自律性高(有4相自动除极)。电生理研究发现,在某些病理情况下,例如心肌梗塞、缺血、缺氧、电解质紊乱、酸碱平衡失调、心肌变性、药物中毒、代谢障碍等,细胞膜的功能受到影响,不能保持正常的膜电位水平。当膜电位的负值只能达到 -60mV 时,快通道失去活性而慢通道仍能被激活,本来是快反应纤维,这时可转变为慢反应纤维,这种转变使心肌纤维的自律性增高、传导性降低,导致异位冲动形成、冲动传导障碍和折返现象,成为发生心律失常的内在基础。

五、心肌兴奋-收缩偶联

司收缩的普通心肌,含有丰富的肌原纤维(myofibril),直径约为 $1\mu\text{m}$ 。肌原纤维以Z线为端界,组成肌小节(sarcomere),肌小节的长度约为 $2\sim 3\mu\text{m}$ 。肌原纤维由微肌丝(myofilament)组成,微肌丝是收缩蛋白,分粗细两种。粗微肌丝由肌凝蛋白(myosin)组成,位于肌小节中部。每个肌凝蛋白分子由2条重链、2对轻链共6个亚基组成。约200~300个肌凝蛋白组成一条粗微肌丝。整个肌凝蛋白分子的构型呈杆状主体和球状头部,头部向主体的垂直方向延伸而形成横桥,横桥与肌纤蛋白(细微肌丝)相互作用,使细丝向粗丝滑行。轻链具有ATP酶作用,被激活后分解ATP提供能量。细微肌丝由肌纤蛋白(actin)组成,肌纤蛋白分子呈球形,相互聚合成双股螺旋干状细丝。细微肌丝从肌节两端Z线插入肌节中,位于粗微肌丝之间。粗微肌丝和细微肌丝相间排列,有的部位粗、细微肌丝重叠排列,有的地方只有粗微肌丝排列,有的地方只有细微肌丝排列,使整个心肌细胞在光学显微镜下呈现暗淡相间的横纹。计有:①Z线:肌节之端线。②M线:在肌节之中心,亦呈较深的暗线,为粗微肌丝的节结状突起所构成。③H区:位于M线两旁,呈较浅淡的区域,只有粗微肌丝排列。④I带:位于Z线两旁,亦呈较浅淡的区域,只有细微肌丝排列。⑤A带:位于I带与H区之间,较I和H区深暗,有粗微肌丝与细微肌丝相间排列。在Z线处,细胞膜内陷形成横管,故细胞膜的电学活动,可传递至横管而深入细胞内部。横管腔内为细胞外液,通过横管也可进行细胞内外离子运转,唯横管膜的通道数量和密度没有细胞膜大。细胞内平行于肌纤维的纵轴方向,有网状的纵管系统,组成肌浆网。纵管与横管相靠近处,略呈囊状扩张,称为终末池。肌浆网-终末池是细胞内钙贮存和运转的主要部位。肌纤维之间有很多线粒体,线粒体也是膜结构,有外层膜与内层膜,内层膜褶折呈嵴状。线粒体内合成ATP,是生成能量的场所。线粒体内也贮存钙,但释放缓慢,只起细胞内钙的缓冲贮库作用,而不参与触发心肌收缩的活动(图1-14A、B)。

心肌的收缩活动,除了上述收缩蛋白参与外,还有调节蛋白参与。调节蛋白有:①原肌凝蛋白(tropomyosin),其分子呈长条形,位于肌纤蛋白两股螺旋之间,并行排列,处在肌纤蛋白与肌凝蛋白的横桥之间,阻碍两者的相互作用。②肌钙蛋白(troponin),呈球形,位于肌纤蛋白双股的一定位置,每隔7个肌纤蛋白,配有一个肌钙蛋白。肌钙蛋白是由3个亚基组成的复合体,这三个亚基是:①肌钙蛋白T(TnT),它与原肌凝蛋白有亲和性,使肌钙蛋白结合于原肌凝蛋白。②肌钙蛋白I(TnI),它使原肌凝蛋白阻碍肌纤蛋白与肌凝蛋白的横桥之间结合。③肌钙蛋白C(TnC),它与钙离子有亲和性,当细胞内钙离子浓度增高时,TnC与钙离子结合,使肌钙蛋白的构型改变,消除肌纤蛋白与肌凝蛋白的横桥之间的阻碍,肌纤蛋白与肌凝蛋白的横桥得以结合而滑行。