

# 心脏电活动的 工程分析及相关技术

▶ 主 编 张 虹



科学出版社

# 心脏电活动的工程分析 及相关技术

主 编 张 虹

编 者 张 虹 郭 萍 林显丰



科学出版社

北 京

## 内 容 简 介

本书从细胞离子通道到组织和器官的多物理尺度上介绍了心脏电活动产生的机制、数学建模及并行计算的理论和方法。通过列举的定量研究实例介绍了电活动工程分析当中需要掌握的电生理特性及研究手段,以及与模型仿真互为补充和印证的心脏光学标测实验技术。另外,还介绍了离子通道和体表的电活动测量方法及电治疗技术,以使读者全面地了解心脏电活动从微观到宏观的研究方法和相关的研究及治疗手段。

本书可供生物医学工程、计算机科学与技术、电气与电子工程、数学与应用数学、基础医学等相关专业的高年级本科生和研究生使用,也可供从事虚拟心脏研究的科研和工程技术人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

心脏电活动的工程分析及相关技术 / 张虹主编. —北京: 科学出版社, 2019.2

ISBN 978-7-03-059928-5

I. ①心… II. ①张… III. ①人体-心脏-电生理学-研究 IV. ①R331.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 271553 号

责任编辑: 陈若菲 戚东桂 / 责任校对: 张小霞

责任印制: 徐晓晨 / 封面设计: 龙 岩

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>

北京中石油彩色印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2019 年 2 月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2019 年 2 月第一次印刷 印张: 12 1/2

字数: 244 000

定价: 80.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

# 前 言

随着生命科学和计算机技术的快速发展，虚拟技术已逐渐延伸至医学领域。作为最重要的动态器官，虚拟心脏的研究正成为生物医学工程领域中具有挑战性的热点课题。

虚拟心脏是一个基于计算机的“有血、有肉”的心脏，它利用计算机建模并通过人机交互来实现从亚细胞、细胞到组织、器官的各层次结构，各种复杂生理、病理和药理过程的仿真实验，从而帮助人们提高对心脏功能和内在机制的认识。同时还可以提供一种快速、有效且精确的环境来模拟真实心脏的生命活动，从而在辅助临床诊断、治疗和外科手术、加速新药的开发等领域发挥巨大的作用。

虚拟心脏涵盖心脏流体力学、结构力学、心电机械和虚拟组织等多种模型，涉及多个学科和领域，需要大量工程技术人员参与研发。而作为最基本和最重要的生命现象之一，心脏的电活动是虚拟心脏构建中最重要的一环。基于细胞离子通道的心脏电生理活动的建模和仿真，不仅有助于建立虚拟心脏，而且在心律失常发生机制和药物作用的研究，以及心电诊断和治疗方法的改善等方面也可以发挥积极的作用。但是，心脏的电活动在生理和病理条件下往往表现出多样性和复杂性，从事该方面研究的工程技术人员不仅需要具备不同工程学科间的交叉知识，而且需要掌握大量的生物医学，尤其是电生理学方面的理论和技术。

本书以心脏的电活动为主要研究对象，从亚细胞的离子通道至器官的多物理尺度，系统性地总结并介绍了心脏定量电生理研究中涉及的一些基本概念、理论和技术方法，电生理模型的种类、构成和数值解算，以及一些重要的电生理知识、电生理特性及测量方法，以期帮助涉足虚拟心脏建模和定量电生理研究领域的读者能够快速入门，尽快上手。另外，本书还详细地介绍了模型解算的加速运算技术及其在求解模型时的编程和效率评价方法，以及同仿真研究互为补充和印证的光学标测实验技术与临床上常用的电治疗技术，使读者能够更加全面地了解心脏电活动从微观到宏观的研究和治疗方法及多种技术手段，了解其中可能涉及的主

要问题。

本书的部分工作得到了国家自然科学基金（81271661）和陕西省自然科学基金（2016JM8069）的资助。在此对最初研究工作的发起和组织者黄谔焯教授和张镇西教授表示衷心的感谢，同时对课题组杨琳教授、金印彬和杨昭等老师在研究中的贡献一并表示衷心的感谢。

限于时间和水平，书中不足之处恳请读者批评指正。

编 者

2018年6月于西安交通大学

# 目 录

第 1 章 心脏的生物电活动基础	1
1.1 心脏的解剖结构和功能	1
1.2 心肌细胞电活动的产生	2
1.3 心肌细胞的分类和电活动特点	8
1.4 离子通道电活动的测量	13
1.5 心脏电活动的体外记录	15
第 2 章 细胞离子通道的动力学模型及定量分析	27
2.1 心脏电活动模型的分类	27
2.2 细胞膜和胞质的等效电路	29
2.3 Hodgkin-Huxley 方程	30
2.4 心肌细胞的电生理模型	32
2.5 离子通道动力学模型的解算	40
2.6 单细胞电生理特性的定量分析	42
第 3 章 动作电位的传导模型及其加速解算技术	55
3.1 动作电位的传导	55
3.2 单域模型的数值解算	58
3.3 模型的加速解算技术	61
第 4 章 心脏器官级电生理模型及虚拟心脏	80
4.1 心脏电生理的建模及仿真	80
4.2 基于 GPU 的仿真软件的设计	92
4.3 虚拟心脏	98
第 5 章 室性电活动紊乱和窦房结自律性的定量分析	104
5.1 电流源与电流池	104
5.2 电折返	107
5.3 后除极与触发激动	118
5.4 心律失常	122

5.5 窦房结细胞的自律性·····	130
<b>第6章 心肌膜电位的光学标测技术</b> ·····	<b>141</b>
6.1 实验架构·····	141
6.2 心脏的制备·····	145
6.3 光学标测实验的数据分析·····	149
6.4 光学标测下的心室颤动·····	154
6.5 单细胞的光学标测·····	158
<b>第7章 心律失常的电治疗技术</b> ·····	<b>164</b>
7.1 心脏起搏治疗·····	164
7.2 植入式心律转复除颤器治疗·····	177
7.3 导管消融治疗心律失常·····	187

# 第 1 章 心脏的生物电活动基础

## 1.1 心脏的解剖结构和功能

心脏是脊椎动物最重要的一个身体器官，是循环系统的动力来源。其主要的功能是通过自身节律性的收缩和舒张活动推动血液循环，为器官和组织提供氧和各种营养物质，如水、无机盐、葡萄糖、蛋白质、各种水溶性维生素等，同时带走二氧化碳、尿素和尿酸等细胞代谢的最终产物，使细胞能够维持正常的功能。

如图 1.1.1 所示，心脏是一个中空的肌性器官，内部分为 4 个腔，上部为左心房和右心房，下部为左心室和右心室<sup>[1]</sup>。心房与心房间、心室与心室间分别由房间隔和室间隔分隔，因此互不相通。心房与心室之间则通过瓣膜分隔，如右心房和右心室间通过三尖瓣、左心房和左心室间通过二尖瓣的作用使血液只能由心房流入心室，而不能倒流。在心脏周期性的舒缩过程中，瓣膜有序开闭，产生心音。

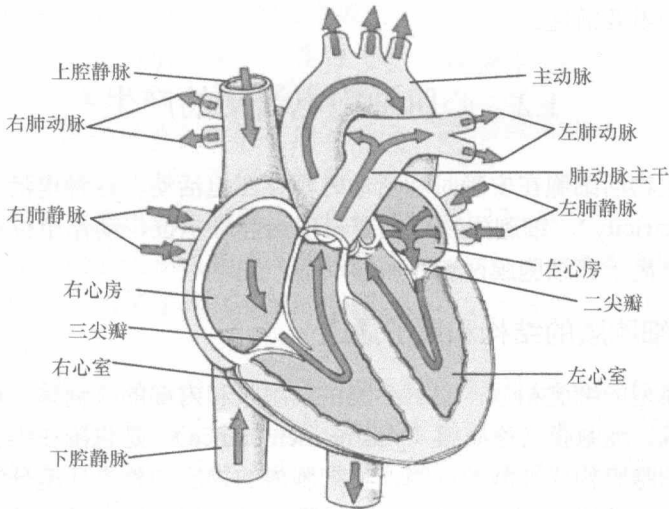


图 1.1.1 心脏的解剖结构及血流示意图

4 个腔室分别与不同的血管相通，左心房连通肺静脉，右心房连通上、下腔静脉，左心室与主动脉连通，右心室与肺动脉连通。因此，左半心主要分布的是

动脉血，右半心主要为静脉血。根据血液流动路径的不同，血液循环分为体循环和肺循环。体循环时经过氧合的血液由左心室进入主动脉，之后流经身体的各级动脉、毛细血管、各级静脉，最后由上、下腔静脉流回右心房，可见体循环将动脉血变成了含氧低的静脉血。肺循环时血液经过右心室流入肺动脉，经肺部的毛细血管网获得充足的氧分后再由肺静脉流回左心房，可见肺循环将血液由静脉血变成了动脉血。

因此，心脏由左、右两个心泵组成，右心将血液泵入肺循环，左心将血液泵入体循环。心房收缩力较弱，帮助血液由心房流入心室，起初级泵作用；心室收缩力较强，是心脏泵血的主要动力源。由于左心室负责将血液输送到全身各个器官，需要的动力大，因此在心脏的四个腔室中左心室的心壁最厚。另外，心脏表面也分布有不少的冠状动脉，这使心脏本身也可得到充分的氧分供给。

心脏一次收缩 (systole) 和舒张 (diastole) 构成的一个机械活动周期称为心动周期 (cardiac cycle)。心动周期持续时间与心率有关。通常将每分钟心脏搏动的次数称为心率 (heart rate, HR)。正常成年人安静状态下的心率为 60~100 次/分。临床上将安静时心率超过 100 次/分称为心动过速 (tachycardia)，安静时心率低于 60 次/分称为心动过缓 (bradycardia)。

综上所述，心脏主要起到一个泵血的作用，通过其有序、有节律地收缩与舒张，不断将心脏中的血液压出，同时将静脉中的血液纳入心脏。心脏的这种节律性收缩和舒张是由心肌细胞的自发性节律兴奋触发的，细胞的生物电活动是其心动周期产生的重要前提。

## 1.2 心肌细胞电活动的产生

人体及生物活细胞在安静时和活动时都存在电活动，这种电活动称为生物电现象 (bioelectricity)。细胞生物电主要表现为静息电位、动作电位和局部电位等形式，由带电离子在细胞膜两侧跨膜移动而产生<sup>[2]</sup>。

### 1.2.1 细胞膜的结构和离子通道

与其他类型的细胞相似，心肌细胞由细胞膜和内部的核糖体、内质网、线粒体等物质组成。细胞膜又称质膜 (plasma membrane)，是包围在细胞质外面的一层生物膜。细胞膜构成细胞的屏障，将细胞内的物质和外界环境分隔，使细胞具有相对稳定的内环境。如图 1.2.1 所示，磷脂双分子层和嵌入其中的蛋白质是构成细胞膜的主要成分。细胞膜有多种生理功能，如物质交换、细胞识别、分泌、排泄、免疫等。其中，与周围环境进行物质交换是细胞膜的重要生理功能。活细胞要想不停地进行新陈代谢，必须不断地与周围环境进行物质交换，而物质交换必然要通过细胞膜来完成。

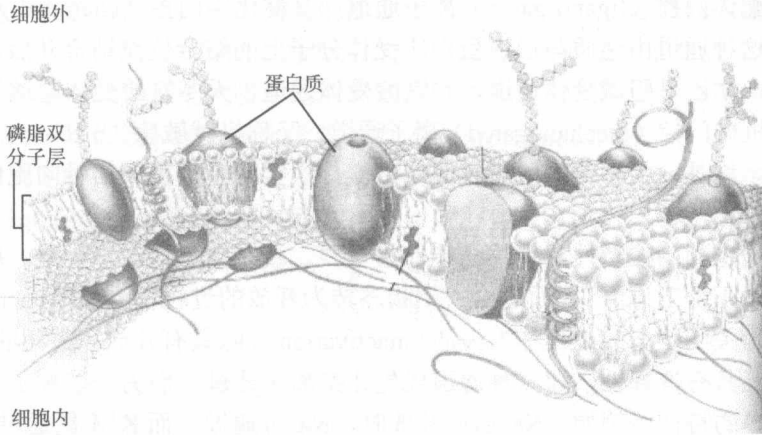


图 1.2.1 细胞膜结构示意图

细胞膜两侧存在的一些脂溶性物质,如苯、醇及氧气、二氧化碳、氮气等主要借助简单扩散 (simple diffusion) 的方式完成物质的运输。这些物质从高浓度向低浓度通过膜脂双层,不需要消耗细胞本身的代谢能,也无须专一的膜蛋白分子协助。

此外,细胞膜内外还存在众多的带电离子,如图 1.2.2 所示,细胞外的正离子主要为  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$ ,负离子主要是  $\text{Cl}^-$ 。细胞内的正离子主要是  $\text{K}^+$ 。这些离子尽管在膜的两侧有浓度差,但需借助细胞膜上由蛋白质围成的离子通道 (ion channel) 才能迅速穿膜转运。离子通道由镶嵌在膜上的跨膜蛋白质构成,其中心具有亲水性的微孔道,对离子具有高度的亲和力,可选择性地允许适当电荷的离子瞬间、大量的通过。

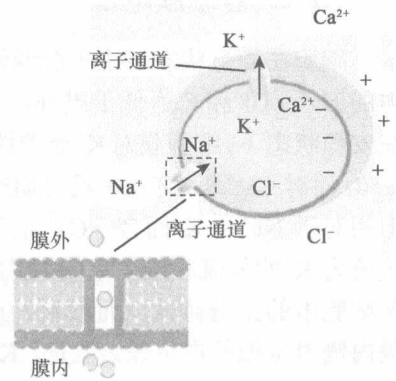


图 1.2.2 细胞膜内外离子分布及离子通道示意图

可选择性地允许适当电荷的离子瞬间、大量的通过。

离子通道主要有两种类型,即非门控的渗漏通道和门控通道 (gated channel)。前者总是开放的,允许某离子顺其浓度梯度进行扩散,后者则具有开关特性,只有在通道打开时才允许离子通过。根据门控 (gating) 机制,可将门控通道进一步划分为三种类型。

(1) 电压门控 (voltage gated) 离子通道,又称电压依赖 (voltage dependent) 或电压敏感 (voltage sensitive) 离子通道。这种通道因膜电位的变化而开启和关闭,通常以最容易通过的离子来命名,如  $\text{K}^+$ 通道、 $\text{Na}^+$ 通道、 $\text{Ca}^{2+}$ 通道、 $\text{Cl}^-$ 通道,各型又可进一步细分为若干个亚型。

(2) 配体门控 (ligand gated) 离子通道, 又称化学门控 (chemical gated) 离子通道。这种通道由递质与通道蛋白质受体分子上的结合位点结合开启, 以递质受体命名, 如乙酰胆碱受体通道、谷氨酸受体通道、天冬氨酸受体通道等。

(3) 机械门控 (mechanogated) 离子通道, 又称机械敏感 (mechanosensitive) 离子通道。这是一类感受细胞膜表面应力变化, 实现胞外机械信号向胞内转导的通道。

离子通道的门控特性对生物功能非常重要。没有离子通道, 神经、肌肉、心脏等就无法正常工作。门控通道由关闭状态转为开放的过程称为激活 (activation), 由开放转为关闭状态的过程称为失活 (inactivation)。除具有开放和关闭的特性外, 门控通道还具有选择性, 即一种通道优先让某离子通过, 而另一些离子不容易通过该种通道的特性。例如,  $\text{Na}^+$  通道开放时,  $\text{Na}^+$  可通过, 而  $\text{K}^+$  不能通过。

通道开放引起的带电离子跨膜移动可形成跨膜电流, 即离子电流。移位的带电离子在膜两侧聚集会造成跨膜电位的改变。

### 1.2.2 静息膜电位

细胞在静息状态下由于膜两侧的离子呈不均衡分布, 膜内的  $\text{K}^+$  高于膜外, 膜内的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  和  $\text{Ca}^{2+}$  低于膜外, 于是胞内形成高钾、低钠、低氯和低钙的环境。在安静状态下, 细胞膜对  $\text{K}^+$  通透性大, 对  $\text{Na}^+$  通透性很小, 仅为  $\text{K}^+$  通透性的  $1/100 \sim 1/50$ , 而对  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Cl}^-$  几乎没有通透性。而且尽管细胞膜两侧的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度差别很大, 但相对于  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  而言,  $\text{Ca}^{2+}$  的浓度非常低。因此, 细胞在静息状态下主要的离子流为  $\text{K}^+$  的外流和极少量的  $\text{Na}^+$  内流。于是, 离子外流导致了正电荷的向外转移, 使细胞内的正电荷减少而细胞外正电荷增多, 从而形成细胞膜外侧电位高而细胞膜内侧电位低的电位差。但是,  $\text{K}^+$  外流并不能无限制地进行下去, 随着  $\text{K}^+$  顺浓度梯度方向的外流, 它所形成的内负外正的电场力会阻止带正电荷的  $\text{K}^+$  继续外流。当浓度差形成的促使  $\text{K}^+$  外流的扩散力与阻止  $\text{K}^+$  外流的电场力达到平衡时,  $\text{K}^+$  的净通过量等于零, 细胞膜电位将维持在一个稳定的水平。此时, 细胞膜内外两侧的电位差称为跨膜静息电位, 简称静息电位 (resting potential, RP)。如果将测量电极插入细胞内而将参照电极置于细胞外液中, 细胞内相对于细胞外则会呈现出负电位。

可见细胞膜两侧带电离子的不对等分布和细胞膜对各离子通透性的不同是形成静息电位的基本原因。细胞膜上钠-钾泵 (sodium-potassium pump) 的存在造成了细胞膜两侧  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  的不对等。钠-钾泵是普遍存在于哺乳动物细胞膜上的一种离子泵, 简称钠泵 (sodium pump)。钠泵每分解 1 分子的 ATP, 可将 3 个  $\text{Na}^+$  移出胞外, 同时将 2 个  $\text{K}^+$  移入胞内。由于细胞膜上钠泵的持续活动, 使膜内外的离子分布出现明显差异。例如, 对心肌细胞而言, 胞质中的  $\text{K}^+$  浓度约为细胞外液中的 30 倍, 而细胞外液中的  $\text{Na}^+$  浓度为胞质中的 10 倍左右。这种浓度的差异是细

胞生物电产生的前提。此外，钠泵的活动相当于把一个净正电荷移出胞外，结果使膜内电位的负值增大。因此，钠泵活动在一定程度上也参与了静息电位的形成。

综上所述，静息时细胞膜两侧离子浓度差和跨膜电位差是离子跨膜扩散的两个驱动力，其代数和称为电化学驱动力（electrochemical driving force）。当电化学驱动力为零时，膜两侧的电位差便稳定下来，此时的跨膜电位称为该离子的平衡电位（equilibrium potential），可用 Nernst 方程式计算：

$$E_x = \frac{RT}{ZF} \log \frac{[X^+]_o}{[X^+]_i}$$

其中， $E_x$  为待求离子的平衡电位，单位为 mV。 $R$  为摩尔气体常数； $T$  为绝对温度； $F$  为法拉第常数，单位为 C/mol； $Z$  为离子的化合价。 $[X^+]_o$  和  $[X^+]_i$  分别为膜外和膜内的离子浓度。当哺乳动物的体温为 37°C 时，平衡电位可简化为下式：

$$E_x = \frac{61}{Z} \log \frac{[X^+]_o}{[X^+]_i}$$

多数哺乳动物细胞的  $K^+$  平衡电位为 -100 ~ -90 mV， $Na^+$  的平衡电位为 +50 ~ +70 mV。由于  $K^+$  电流是静息电位形成的主要原因，因此，细胞的静息电位接近于  $K^+$  的平衡电位。

根据静息电位的形成机制，可见影响静息电位水平的因素主要包括以下几方面。

(1) 细胞膜外  $K^+$  浓度：细胞膜外与细胞膜内  $K^+$  浓度的差异决定其平衡电位，因而细胞膜外  $K^+$  浓度的改变会显著影响  $K^+$  的平衡电位和静息电位。

(2) 膜对  $K^+$  和  $Na^+$  的相对通透性：如果膜对  $K^+$  的通透性增强，静息电位将更趋向于  $K^+$  的平衡电位  $E_K$ ；反之，若对  $Na^+$  的通透性增强，静息电位则由于更趋向于  $E_{Na}$  而呈减小的态势。

(3) 钠-钾泵活动的水平：钠泵增强，其生电效应增强，膜内电位的负值加大；相反，钠泵受到抑制时可使静息电位减小。

细胞在静息状态下，膜外电位为正，膜内电位为负的状态称为极化（polarization）。如果膜内外电位差增大，即静息电位的数值向膜内负值加大的方向变化时，称为超极化（hyperpolarization）。相反，如果膜内外电位差减小，即膜内电位向负值减小的方向变化，则称为去极化或除极（depolarization）。如果细胞先发生除极或超极化，然后再向静息时膜内所处的负值恢复，则称为复极化（repolarization）。

### 1.2.3 动作电位

静息电位时如果给细胞施加一个有效的刺激（stimulus），其膜电位会发生迅速的波动，这种膜电位的波动称为动作电位（action potential, AP）。动作电位的

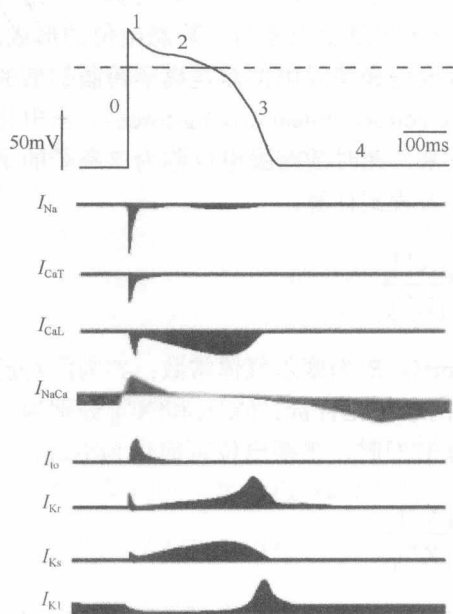


图 1.2.3 心室肌细胞动作电位及部分跨膜电流

$I_{Na}$ , 快速  $Na^+$  通道电流;  $I_{CaT}$ , T 型  $Ca^{2+}$  通道电流;  $I_{CaL}$ , L 型  $Ca^{2+}$  通道电流;  $I_{NaCa}$ ,  $Na^+-Ca^{2+}$  交换电流;  $I_{to}$ , 瞬时外向型  $K^+$  电流;  $I_{Kr}$ , 快激活延迟整流  $K^+$  通道电流;  $I_{Ks}$ , 慢激活延迟整流  $K^+$  通道电流;  $I_{K1}$ , 内向整流  $K^+$  电流

$Na^+$  顺其浓度梯度和电位梯度由膜外快速进入膜内, 产生一个内向的离子电流 (箭头所示)。  $Na^+$  的激活使其通透性增加 500~5000 倍, 大大超过了膜对  $K^+$  的通透性, 因此  $Na^+$  的内流超过了  $K^+$  的外流, 使膜进一步除极, 膜内电位向正电性转化。膜

产生是离子通过细胞膜上门控的离子通道进行跨膜移动的结果<sup>[3]</sup>。

图 1.2.3 是一个心室肌细胞的动作电位, 历经除极和复极化两个重要的阶段, 可细分为 5 个主要的时期。

(1) 除极 0 期: 细胞兴奋, 膜内电位由静息电位值  $-90mV$  迅速上升到  $+40mV$  左右。该期为心肌的除极期, 构成动作电位的上升支, 其正电位部分称为超射 (overshot)。电位变化幅度可达  $130mV$ , 历时仅  $1\sim 2ms$ , 电位上升速率可达  $200\sim 400V/s$ 。

心肌细胞电压门控  $Na^+$  通道的激活 (activated) 是动作电位除极期产生的主要原因。  $Na^+$  通道是一个典型的电压门控通道, 在外来刺激的作用下, 构成其离子通道的蛋白会呈现不同的构象, 表现出不同的功能状态。如图 1.2.4 所示, 外来刺激首先引起部分电压门控通道开放和少量  $Na^+$  内流, 造成细胞膜部分除极; 当膜电位由膜内  $-90mV$  的静息水平除极到膜内约  $-70mV$  时, 由于  $Na^+$  通道开放,

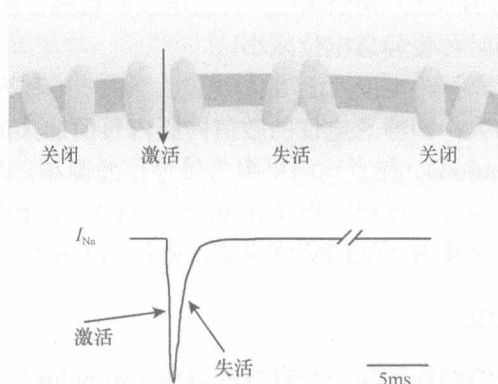


图 1.2.4  $Na^+$  通道的不同构象及  $Na^+$  电流 ( $I_{Na}$ )

的极化又促使膜电位的进一步升高和  $\text{Na}^+$ 通道开放概率的进一步增大, 于是  $\text{Na}^+$ 通道就以正反馈的方式被迅速激活而开放, 从而形成一个幅度较大的内向型电流。此后,  $\text{Na}^+$ 通道进入失活 (inactivated) 状态, 电流消失。此时即使再给细胞施加一个电刺激,  $\text{Na}^+$ 通道也将不能被激活。只有等到细胞再次复极化到静息状态, 即  $\text{Na}^+$ 通道关闭 (close) 的情况下, 该通道才能再次被激活并开放。

可见, 心肌细胞的  $\text{Na}^+$ 通道在动作电位产生期间经历了从静息时的关闭状态到激活导致的开放, 然后进入失活, 最后再次回到静息时关闭的状态, 如图 1.2.5 所示。另外, 通道的开放也并不是瞬间完成的, 通常需要历经一定时间。因此,  $\text{Na}^+$ 通道属于电压和时间依赖型。心肌细胞绝大多数的离子通道都属于此种类型。

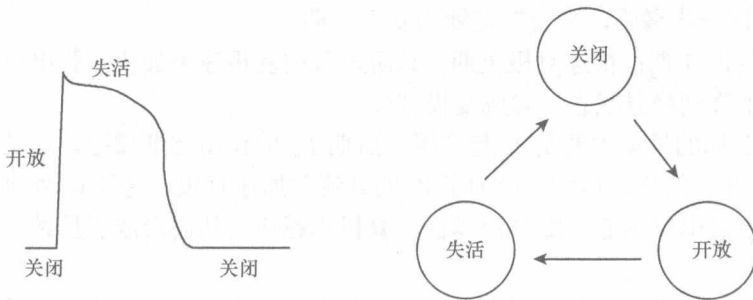


图 1.2.5 动作电位期间  $\text{Na}^+$ 通道的状态变化

此外, 在 0 期除极过程中还激活了两个电压门控  $\text{Ca}^{2+}$ 通道, 即除极至  $-70\text{mV}$  时激活的 T 型  $\text{Ca}^{2+}$ 通道电流 (T-type calcium current,  $I_{\text{CaT}}$ ) 和除极至  $-40\text{mV}$  时激活的 L 型  $\text{Ca}^{2+}$ 通道电流 (L-type calcium current,  $I_{\text{CaL}}$ )。这两个内向  $\text{Ca}^{2+}$ 电流也参与 0 期后段的形成, 但由于激活相对缓慢, 对 0 期除极的贡献很小。

(2) 复极 1 期: 快速复极初期。该阶段膜电位从  $+40\text{mV}$  迅速下降到  $0\text{mV}$  左右, 耗时约  $10\text{ms}$ 。与除极 0 期快速的膜电位变化共同形成了动作电位的峰值。

复极 1 期是  $\text{Na}^+$ 通道的失活和瞬时外向  $\text{K}^+$ 通道激活的结果。如前所述,  $\text{Na}^+$ 通道是一种快通道, 激活、开放的速度很快, 而且激活后很快失活。 $\text{Na}^+$ 通道的失活会终止  $\text{Na}^+$ 的继续内流。在  $\text{Na}^+$ 通道失活的同时, 瞬时外向型  $\text{K}^+$ 通道被激活, 产生一个瞬时外向型电流 (transient outward current,  $I_{\text{to}}$ ), 使膜电位朝着复极化方向变化。

(3) 复极 2 期: 1 期复极到接近零电位时便进入复极 2 期, 即平台期。该阶段膜电位变化缓慢, 持续时间长, 这种特点的出现是由于平台期外向电流与内向电流达到平衡, 过膜净电流为 0, 使膜电位稳定在快速复极 1 期的终末状态。平台期内向电流主要有缓慢的  $\text{Ca}^{2+}$ 电流 ( $I_{\text{CaL}}$ ) 和  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ 交换电流 ( $I_{\text{NaCa}}$ )。其中最重要的是  $I_{\text{CaL}}$ , 它失活缓慢, 在整个平台期持续存在。 $I_{\text{NaCa}}$  在平台期是内向电

流,参与平台期的持续并增加平台期的高度。平台期外向电流包括内向整流  $K^+$  电流 (inward rectifying potassium current,  $I_{K1}$ ), 延迟整流  $K^+$  电流 (delayed rectifier potassium current,  $I_K$ )。  $I_{K1}$  对平台期的贡献不大, 是因为其明显的内向整流作用使它在平台期的电导很小。  $I_K$  是平台期主要的外向电流。它有两个成分: 快激活延迟整流  $K^+$  通道电流 ( $I_{Kr}$ ) 和慢激活延迟整流  $K^+$  通道电流 ( $I_{Ks}$ )。前者激活迅速, 内向整流明显, 后者激活慢, 但电流幅度较大。

在平台初期, 外向电流和内向电流处于相对平衡状态。随后, 内向  $Ca^{2+}$  电流逐渐减弱, 外向  $K^+$  电流逐渐增强, 导致膜电位缓慢地向膜内负电性转化。随着时间推移,  $Ca^{2+}$  通道逐渐失活,  $K^+$  外流逐渐增加, 造成出膜的净正电荷量逐渐增加, 膜内电位逐渐下降, 形成平台晚期。此后,  $Ca^{2+}$  通道完全失活, 内向离子流终止, 外向  $K^+$  流进一步增强, 平台期延续为复极 3 期。

(4) 复极 3 期: 快速复极末期。该阶段膜的复极速率加快, 膜电位由平台末期较快地下降到静息状态, 完成复极过程。

复极 3 期的早期主要是  $I_K$  起作用, 后期  $I_{K1}$  的作用逐渐增强。这是由于膜的复极使  $I_{K1}$  开放的概率增大, 增加了  $K^+$  的外流并加速复极, 这种  $K^+$  外流具有再生性特征, 膜内电位越低,  $K^+$  外流越快, 复极也越快, 从而形成正反馈, 直至完全复极。

(5) 静息期或舒张期 (4 期): 该阶段膜电位基本处于静息水平, 且对心室肌细胞而言, 若是无外界刺激, 膜电位将处于稳定状态。

虽然静息期心室肌细胞膜电位基本稳定, 但仍存在离子的跨膜转运。动作电位期间  $Na^+$  和  $Ca^{2+}$  进入细胞内,  $K^+$  流出细胞, 因此, 只有从细胞内排出多余的  $Na^+$  和  $Ca^{2+}$ , 并摄入  $K^+$  才能恢复细胞内外离子的正常浓度梯度。这种离子转运是逆浓度梯度进行的主动转运过程, 如前所述, 主要是通过细胞膜上钠-钾泵的作用, 将  $Na^+$  的外运和  $K^+$  的内运互相偶联形成  $Na^+-K^+$  转运, 由此产生钠-钾泵电流 ( $I_{NaK}$ )。  $Ca^{2+}$  的主动转运机制目前尚不十分清楚。但研究显示,  $Ca^{2+}$  的逆浓度梯度外运是与  $Na^+$  的顺浓度内流相耦合的, 形成  $Na^+-Ca^{2+}$  交换。  $Ca^{2+}$  的这种主动转运由  $Na^+$  的内向性浓度梯度提供能量。由于  $Na^+$  内向性浓度梯度的维持是依靠钠-钾泵实现的, 因此,  $Ca^{2+}$  主动转运也由钠-钾泵提供能量。在动作电位 4 期开始后, 膜的上述主动转运功能加强, 细胞内外离子浓度梯度得以恢复。由于此时转运过程引起的跨膜交换电荷量基本相等, 而使膜电位不受影响维持基本稳定。

### 1.3 心肌细胞的分类和电活动特点

心肌细胞按不同的方式可分为不同的类型。无论何种分类方法, 兴奋性、自律性和传导性都是心肌细胞的主要电生理特性。

### 1.3.1 心肌细胞的分类

心肌细胞 (cardiac myocyte) 按生理功能分为两类, 一类是构成心房和心室壁的普通心肌细胞, 细胞内含排列有序的丰富肌原纤维, 具有兴奋性 (excitability)、传导性 (conductivity) 和收缩性 (contractility), 执行收缩功能, 称为工作心肌 (working cardiac muscle); 另一类是具有自动节律性 (autorhythmicity) 或起搏功能 (pacemaker) 的心肌细胞, 在没有外来刺激的情况下, 会自发地发出节律性兴奋冲动, 它们也具有兴奋性和传导性, 但是细胞内肌原纤维稀少且排列不规则, 故收缩性很弱, 这类细胞的主要功能是产生和传播兴奋, 控制心脏活动的节律。自动节律性细胞包括窦房结、房室交界区、房室束、左右束支和浦肯野纤维 (Purkinje fiber), 其自律性依次递减, 构成心脏的电传导系统 (electrical conduction system of the heart)。

按细胞动作电位除极的快慢可将心肌细胞分为快反应细胞和慢反应细胞两类。快反应细胞包括心房的肌细胞、心室的肌细胞和希-普细胞。其动作电位 0 相除极由钠电流介导, 由于  $\text{Na}^+$  通道激活速度快, 又有再生性的正反馈出现, 造成此类细胞 0 期除极速度快, 动作电位上升支非常陡峭。慢反应细胞包括窦房结和房室结细胞, 其动作电位 0 相除极由  $I_{\text{CaL}}$  介导, 速度慢、振幅小。而且慢反应细胞因无  $I_{\text{K1}}$  控制静息膜电位, 使静息电位不稳定、易除极。图 1.3.1 分别为心房细胞和窦房结细胞的动作电位。可见, 心房细胞与心室细胞类似, 其除极速率快, 都属于快反应细胞。但心房细胞的动作电位时程较短, 主要是心房肌细胞膜对  $\text{K}^+$  的通透性较大所致。此外, 由图 1.3.1 可见窦房结细胞的动作电位与心室肌相比, 0 期除极幅度小, 没有复极 1 期和 2 期, 由 0 期直接过渡到 3 期, 4 期静息电位不稳定, 且具有缓慢、自动除极的特点, 因此, 窦房结细胞构成了心脏的主要起搏点。

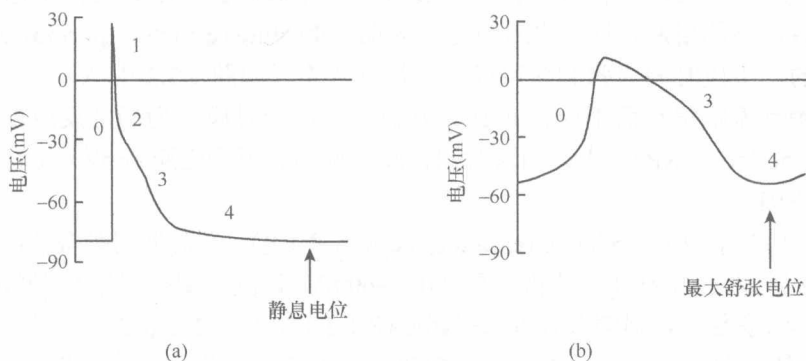


图 1.3.1 心房细胞 (a) 和窦房结细胞 (b) 的动作电位

### 1.3.2 细胞的兴奋性

兴奋性 (excitability) 是指心肌细胞受刺激后产生动作电位的能力。生理实验中常用电脉冲作为人工刺激。刺激强度、持续时间和强度-时间变化率是刺激的三个主要参量。在刺激的持续时间及强度对时间的变化率不变的情况下, 能使细胞产生动作电位的最小刺激强度称为阈强度 (threshold intensity) 或阈值 (threshold value)。相当于阈强度的刺激称为阈刺激 (threshold stimulus), 大于或小于阈强度的刺激分别称为阈上刺激和阈下刺激。有效刺激是指能使细胞产生动作电位的阈刺激或阈上刺激。

心肌细胞兴奋性的高低通常用刺激阈值来衡量, 所需的阈值越低表示兴奋性越高。对快反应细胞来说, 形成动作电位的关键是  $\text{Na}^+$  通道的激活。当刺激引起膜除极达到一个临界值后, 电压门控的  $\text{Na}^+$  通道因大量开放而触发动作电位, 该膜电位临界值称为阈电位 (threshold potential, TP)。

心肌兴奋性主要取决于静息膜电位的大小及阈电位水平。静息膜电位绝对值减小, 阈电位水平下降均能提高心肌兴奋性, 其中阈电位水平是最重要的。决定阈电位的主要因素是  $\text{Na}^+$  通道的功能状态。虽然  $\text{Na}^+$  通道在关闭状态和失活状态都是不导通的, 但它们对兴奋性的影响却是截然相反的。关闭状态的通道越多, 兴奋性越高; 而失活状态通道所占的比例越大, 细胞就越不容易兴奋。因此, 心肌细胞在一次兴奋后, 由于  $\text{Na}^+$  通道的失活会暂时丧失兴奋性。随着复极过程的进行, 失活状态的  $\text{Na}^+$  通道逐步进入关闭状态, 即复活过程, 细胞的兴奋性又会逐渐恢复。因此, 心肌细胞兴奋性的最大特点是在一次兴奋之后有较长的不应期 (refractory period), 并随着心动周期时间长短改变, 其不应期也会发生变化。

图 1.3.2 为心室肌细胞膜电位水平与兴奋性的关系。根据复极过程中膜电位的变化, 将兴奋性分类如下。

(1) 绝对不应期和有效不应期: 心肌开始除极后在一段时间内用远高于阈值的刺激也不能引起反应, 称为绝对不应期 (absolute refractory period, ARP)。在其后的一小段时间内强刺激可以产生局部兴奋 (如图 1.3.2 中 A), 但因除极速度极慢且振幅很小而不能扩布到邻近细胞, 这一时段称为局部反应期 (local response period, LRP)。上述两段时间合起来称为有效不应期 (effective refractory period, ERP)。

(2) 相对不应期 (relative refractory period, RRP): 在此期间兴奋性由低逐渐恢复至正常, 相当于动作电位恢复至  $-80 \sim -60\text{mV}$ 。该段时期有部分  $\text{Na}^+$  通道复活, 兴奋性逐渐恢复, 较强刺激有可能引起如图 1.3.2 中 B、C 所示的动作电位。

(3) 超常期 (supranormal period, SNP): 为相对不应期之后, 相当于从  $-80\text{mV}$  到复极完毕的一段时间。此期间  $\text{Na}^+$  通道已近乎全部复活而进入关闭状态, 用稍低于阈值的刺激也能激发如图 1.3.2 中 D 所示的动作电位。