

心脏不均一电生理机理与电药理学和毒理学的关系

李贵荣^{1*}, 陈一岳²

(1. 香港大学医学院心血管病研究所, 香港; 2. 广东医药学院药理学系, 广东 广州 510224)

摘要 随着电生理技术的发展和运用, 人们对心脏电活动的特性有了较深入的认识. 心脏的电活动是不均一的, 这种不均一的电生理特性存在于起搏和传导细胞之间, 心房与心室之间, 以及心室内膜、壁中层、外膜细胞之间. 不均一的心脏电活动是基于内在离子通道在各部位的分布和表达的不同. 本文综述了有关心脏不均一电活动特性及其内在生物学基础方面的文献, 并涉及到有关通道与心脏病理生理学、药理学和毒理学的关系.

关键词 心脏; 心脏电生理; 不均一性; 离子通道; 心脏电药理

中图分类号: Q617

文献标识码: A

文章编号: 1000-300X(2001)02-0095-10

心脏的电活动是不均一的, 不均一电活动的基础与细胞跨膜离子通道类型、密度及分布的不同紧密相关^[1]. 此文综述心脏电活动的不均一性及其离子基础, 以及与心脏病理生理、电药理和毒理学的关系.

1 心脏电活动的不均一性

心脏不同部位的电生理特性是不同的. 就起搏和传导系统而言, 从窦房结、房室结到希氏束和浦肯野纤维的动作电位 4 相缓慢自动除极的坡度逐渐变小, 窦房结和房室结动作电位幅度和除极速率最慢. 心室肌动作电位时程比心房肌长, 而浦肯野纤维动作电位时程最长. 可能正是由于这种不均一电生

理特性本身维持着心脏正常自律性、传导性、不应性等生理功能^[2].

近 10 多年来, 人们发现哺乳动物心室肌本身的电生理特性也是不均一的^[3]. 由 Antzelevitch 领导的研究中心对犬心室肌电生理特性进行了详尽的研究, 最初发现心室内膜下和外膜下细胞动作电位形态不同, 内膜下细胞动作电位没有明显的 1 相, 而外膜下细胞的动作电位有明显的 1 相, 且 1 相与平台间有凹陷, 即“spike and dome”(尖峰和凹穹). 后来发现心室壁中层细胞动作电位形态又不同于内膜和外膜下细胞动作电位, 心室壁中层细胞动作电位有明显的 spike and dome 动作电位时程显著比内膜和外膜下细胞长, 而且动作电位 0 相除极速率比内膜和外膜下的细胞快, 称之为 M 细胞(midmyocardial cell). M 细胞的电生理特性与浦肯野纤维细胞相似(0 相除极速率快和较长的动作电位时程), 然而在细胞形态学上与心内膜和外膜下细胞无区别^[4-7]. 目前认为 M 细胞与心电图的“U”波形成有关. 另外, M 细胞有其独特的药理反应特性^[4-7]. 更值得提出的是, 这种不均一的电生理特性在人心室肌得到了证实, M 细胞也存在于人左右心室肌^[8,9].

2 心脏电活动的离子基础

电压钳和膜片钳技术的迅速发展, 使人们对心脏不均一电生理特性的离子基础有了比较清楚的认识. 目前在哺乳动物心脏细胞发现的主要离子通道有: Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 和 Cl^- 通道. 当通道开放时, 化学离子依其电-化学梯度经通道进出细胞产生内向或外向电流. 离子通道有两种特性: ①电压和时间依赖性的激活与失活; ②无电压和时间依赖性激活与失活. 现将心脏不同离子通道的特性、分布、功能, 以及特异性通道阻滞剂或激活剂分述如下.

2.1 起搏电流(I_f)

I_f 是以超极化电压首先在浦肯野纤维记录到的一种电压和时间依赖性电流, 因其奇妙(funny)特性

收稿日期 2000-11-27 接受日期 2001-02-02

作者简介 李贵荣(1953-), 男, 博士, 研究助理教授, 主要研究领域为心脏电生理学、电药理学和毒理学; 陈一岳(1942-), 男, 博士, 教授, 主要研究领域为心血管药理学和毒理学.

* 联系作者. Tel: 852 2819 9262, Fax: 852 2855 9730,

E-mail: grli@hkucc.hku.hk

而得名,认为与其动作电位 4 相自动除极化有关,后来在窦房结、房室结以及浦肯野纤维单细胞都发现有这种电流。携带这种电流的通道蛋白 hHCN2 和 hHCN4 已被克隆出并在 HEK-293 细胞系得到表达。该通道可通透 Na^+ 和 K^+ , 故而认为 I_f 是一种 Na^+/K^+ 混合电流^[10]。这类通道不仅存在于心脏起搏传导系统,也存在于中枢神经系统。

2.2 Na^+ 通道电流 (I_{Na})

细胞除极时 Na^+ 通道开放, Na^+ 流入细胞形成 I_{Na} 。 I_{Na} 存在于心房肌、希氏束及其束支、浦肯野纤维和心室肌细胞,但在浦肯野纤维密度最高^[11]。 I_{Na} 在这些细胞参与兴奋,动作电位 0 相形成和动作电位传导。在无其他电流影响的情况下, Na^+ 通道在细胞除极至 $-70 \sim -60 \text{ mV}$ 时被激活。通道在迅速开放后很快开始失活,大约 20 ms 通道完成全失活。河豚毒和利多卡因是其特异性阻滞剂。在窦房结和房室结 I_{Na} 通道表达很少^[12,13]。

Na^+ 通道不仅可通透 Na^+ , 也通透 Li^+ , 但很少通透 K^+ (9%) 和 Cs^+ (2%)^[14]。该通道可被二价离子不同程度地阻滞: $\text{Cd}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Ba}^{2+}$ 。三价离子 La^{3+} 和 Gd^{3+} 也可阻滞 Na^+ 通道^[12,15,16]。在分子水平, Na^+ 通道由 1 个 α -亚单位和 2 个 β -亚单位组成。 α -亚单位足以表现 Na^+ 通道的活性, α -亚单位由 6 个跨膜片段构成,包括与激活有关的电压敏感点、快速失活闸门等。两个 β -亚单位起着调节、加速通道失活的作用^[13,17]。

另外要提到的是缓慢失活的 Na^+ 通道,这种慢 Na^+ 通道与快 Na^+ 通道同时激活,但失活相当慢,其电流在正常情况下很小^[12,18]。有实验证明这种慢 Na^+ 通道存在于兔、犬浦肯野纤维^[19,20]以及大鼠心室肌细胞^[21]。在家族遗传性 LQT3 (long-QT interval) 综合征病人心肌,类似这种慢 Na^+ 通道的激活,认为由于 Na^+ 通道缺乏 KPQ 片段而引起 I_{Na} 失活减慢,是 LQT3 综合征的机理^[21]。慢 Na^+ 通道对河豚毒也敏感,黄海葵肽 A (anthopleurin-A) 和 ATX-II 是其特异性激活剂。

2.3 Ca^{2+} 通道电流 (I_{Ca})

Ca^{2+} 通道的开放引起细胞外 Ca^{2+} 进入细胞形成 I_{Ca} 。在心脏细胞有两种 I_{Ca} , 一种在 $-70 \sim -55 \text{ mV}$ 激活, 电流较小, 失活较快, 称为 T 型 I_{Ca} (即瞬时性 Ca^{2+} 电流 $I_{\text{Ca-T}}$)。另一种在 $-40 \sim -35 \text{ mV}$ 激活, 电流较大, 失活较慢, 称为 L 型 I_{Ca} ($I_{\text{Ca-L}}$)。 $I_{\text{Ca-T}}/I_{\text{Ca-L}}$ 的比率

在浦肯野纤维和窦房结细胞最高 (0.2 ~ 0.6), 在心房和心室肌细胞最低 (0.15 ~ 0.25)^[22,23]。

2.3.1 $I_{\text{Ca-L}}$

$I_{\text{Ca-L}}$ 是窦房结和房室结细胞动作电位除极化的主要离子流。在工作肌细胞, Ca^{2+} 通过 Ca^{2+} 通道进入细胞, 触发肌浆网 (Ca^{2+} 库) 内的 Ca^{2+} 释放, 参与收缩过程, 完成收缩功能。另外 $I_{\text{Ca-L}}$ 在维持动作电位平台期起重要的作用。 $I_{\text{Ca-L}}$ 通道除通透 Ca^{2+} 外, 也可通透二价离子 Ba^{2+} 。 $I_{\text{Ca-L}}$ 的特异性阻滞剂是二氢吡啶类化合物 (如硝苯地平), 激活剂是 BayK-8644。 $I_{\text{Ca-L}}$ 通道可被二价或三价离子阻滞^[24], 例如 Mg^{2+} , Mn^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} 和 La^{3+} 。分子生物学研究已知 $I_{\text{Ca-L}}$ 通道的分子结构是由 4 个亚单位组成, 即 2 个 α 亚单位 (α_1 和 α_2), 1 个 β 亚单位和 1 个 δ 亚单位组成。2 个 α 亚单位足以表达 $I_{\text{Ca-L}}$ 通道的功能, 然而 α 亚单位的功能受 β 亚单位的调节^[25]。

2.3.2 $I_{\text{Ca-T}}$

$I_{\text{Ca-T}}$ 存在于窦房结细胞、心房肌细胞、房室结细胞、浦肯野纤维细胞和鸡胚胎心室肌细胞^[22,23]。 $I_{\text{Ca-T}}$ 在这些细胞自动除极过程中起一定作用, 也影响心肌细胞的分化和生长^[26]。然而, $I_{\text{Ca-T}}$ 并未在人心肌细胞发现^[27]。与 $I_{\text{Ca-L}}$ 通道一样, $I_{\text{Ca-T}}$ 通道也可通透二价离子 Ba^{2+} , 低浓度 Ni^{2+} ($50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 可阻滞 $I_{\text{Ca-T}}$ 。 $I_{\text{Ca-T}}$ 通道已被克隆出并得到表达^[12]。

2.4 K^+ 通道电流 (I_{K})

由于 K^+ 平衡电位在较负水平, 心脏所有 K^+ 通道在除极激活时都产生外向电流, 在促进细胞复极化以及在稳定细胞膜电位方面起着重要的作用。 K^+ 通道电流可概括分为: ①内向整流 K^+ 电流 (inward rectifier K^+ current, I_{K1}); ②电压激活的 K^+ 电流, 包括瞬时外向 K^+ 电流 (transient outward K^+ current, I_{to1}) 和延迟整流钾电流 (delayed rectifier K^+ current, I_{K}), 这类通道又包括超快激活的延迟整流 K^+ 电流 (ultra-rapid delayed rectifier K^+ current, I_{Kur}) 和快、慢延迟整流 K^+ 电流 (rapid and slow component of delayed rectifier K^+ current, I_{Kr} and I_{Ks}), 以及具内向整流的瞬时外向 K^+ 电流 (transient outward K^+ current with inward rectification, I_{toir}); ③底物激活的 K^+ 电流, 包括乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 激活的 K^+ 电流 (I_{KACh}), ATP 敏感的 K^+ 电流 (ATP sensitive K^+ current, I_{KATP})。在生理情况下, I_{K1} 和电压激活的 K^+ 通

道电流在维持正常动作电位形态方面起着重要的作用。

2.4.1 I_{K1}

I_{K1} 是心脏最早被描述的电流之一,被认为是决定工作心肌细胞膜静息电位的主要离子电流,在动作电位3相快速复极化过程中也起着重要作用^[28]。 I_{K1} 的密度一般在心室肌细胞和浦肯野纤维最高,在心房较低^[29],在窦房结细胞少有表达^[30]。细胞除极到较正电位时外向电流趋于0,称之为内向整流(即外向 K^+ 电流幅度不随除极膜电位增加而增大,反而随膜电位增加而减小)。在动作电位复极3相,通道被复极化方向的电位激活,外向 K^+ 电流加大,促进细胞复极到静息电位水平。虽然有报道推测 I_{K1} 具有内在闸门特性^[31],但分子生物学研究发现这种内向整流性 K^+ 通道缺乏电压敏感点,因而 I_{K1} 通道被认为是背景 K^+ 通道^[32]。 I_{K1} 通道对 K^+ 选择性很高,依赖于细胞外 K^+ 的存在,可被 Ba^{2+} 阻滞,此外,细胞内外的 Cs^+ 和 Rb^+ 也可阻滞 I_{K1} 通道。

2.4.2 快速激活的 K^+ 通道电流

细胞除极后,有3种不同的 K^+ 通道电流被快速激活,包括 I_{toir} 、 I_{to1} 和 I_{Kur} 。

I_{toir} 是最近在犬和豚鼠心肌细胞发现的具内向整流的瞬时外向 K^+ 电流,也存在于其他种属的心肌^[33]。 I_{toir} 被除极电压很快激活,激活后迅速失活,依赖于细胞外 K^+ 的存在,可被低浓度 Ba^{2+} 阻滞。但对 I_{to1} 通道阻滞剂4-氨基吡啶(4-aminopyridine,4-AP)不敏感,电流激活不依赖于细胞内 Ca^{2+} ,因而不同于经典的 I_{to1} 和 I_{to2} ($I_{Cl,Ca}$)。与其他 K^+ 电流相比, I_{toir} 是电压激活最早的 K^+ 通道,当细胞除极化到正于膜电位(K^+ 平衡电位)时被激活,因而比 I_{Na} 先激活。由于其与 I_{Na} 方向相反,可能是决定细胞兴奋性的重要因素之一^[33,34]。

I_{to1} 是经典的瞬时外向 K^+ 电流,除豚鼠外, I_{to1} 通道在大多数动物心房和心室均有表达。这种 K^+ 通道在细胞除极到-30 mV开始激活开放,使 K^+ 外流,开放后又迅速失活,因产生的电流是瞬时外向 K^+ 电流,与动作电位 spike and dome 形成有关^[35]。4-AP是其特异阻滞剂。

I_{Kur} 是一种超快激活的延迟整流 K^+ 电流,激活快而失活慢或几乎无失活,存在于人心房^[36]、犬心房^[37]、大鼠心房^[38]以及小鼠心室肌^[39]。电流在-40 mV开始激活,该电流主要是促进动作电位复

极,低浓度的4-AP可阻滞 I_{Kur} 通道^[36,37]。一般认为克隆的 $Kv1.5$ 通道与人心房 I_{Kur} 相同^[40]。

2.4.3 I_K

I_K 最先由Noble和Tsier^[41]在羊浦肯野纤维记录到并认为是参与动作电位复极的 K^+ 电流。后来,Sanguinetti等^[42,43]在豚鼠心肌细胞根据电流的动力学、整流性,以及对阻滞剂的敏感性将 I_K 分为 I_{Kr} 和 I_{Ks} 。 I_{Kr} 表现出电压依赖性激活和失活特性,而 I_{Ks} 只有激活过程。后来相继发现这两种 K^+ 电流也存在于犬心房^[44]和心室^[45]细胞,兔心房^[46]和心室^[47]细胞,大鼠心室^[48],以及人心房^[49]和心室肌^[50]细胞。而在猫^[51]和雪貂^[52]心室肌细胞,兔心窦房结细胞只发现 I_{Kr} 存在^[53],而豚鼠心窦房结细胞似乎只有 I_{Ks} ^[54]。

I_{Kr} 有电压依赖性激活和失活特性,可被Ⅲ类抗心律失常药E-4031和多非利特(dofetilide)选择性阻滞, La^{3+} 和 Co^{2+} 对此也有不同程度的阻滞作用^[55,56]。克隆的 K^+ 通道HERG表达出的电流认为是 I_{Kr} ^[57]。

I_{Ks} 只有时间依赖性的激活过程而无任何失活趋势,对Ⅲ类抗心律失常药不敏感。 I_{Ks} 比 I_{Kr} 对 K^+ 选择性差,因而其翻转电位较 I_{Kr} 为正^[42,43]。目前认为Chromol 293B是 I_{Ks} 特异性的阻滞剂^[58],较高浓度的 La^{3+} 和 Co^{2+} 也可阻滞 I_{Ks} ^[55,56]。克隆的基因minK及KvLQT1共同表达产生的电流具有 I_{Ks} 的特性^[59]。

2.4.4 底物激活的 K^+ 通道

I_{KACH} 和 I_{KATP} 是心脏主要与底物有关的 K^+ 通道电流。

I_{KACH} 是ACh激动心脏 M_2 受体而激活的 K^+ 通道电流, M_2 受体通过膜内G蛋白直接与 K^+ 通道偶联,特点是可被百日咳毒素(pertussis toxin)抑制。认为 K^+ 通道的激活是由于G蛋白的 $\beta\gamma$ -亚单位与 K^+ 通道的结合,这在心肌细胞^[60]和克隆的通道^[61]得到了证实。 I_{KACH} 通道主要在窦房结细胞表达,对 K^+ 选择性很高,通道的激活可使心率减慢。该通道也存在于心房,房室结,浦肯野纤维和心室肌。已经发现 I_{KACH} 存在于雪貂^[62],大鼠^[63],豚鼠^[64],犬^[65]和人^[66]的心肌细胞。但是,并非所有种属的心脏有 I_{KACH} 通道的表达。在细胞水平, I_{KACH} 有内向整流的特点^[64]。 I_{KACH} 通道有显著的去敏感(desensitization)现象^[67],而其他与 M_2 受体偶联的通道,如 I_{Ca-L} 、 I_f

和 I_{Ks} 则很少发生去敏感现象^[62, 67, 68]。Cs⁺ 和 Ba²⁺ 对 I_{KACH} 通道有一定的抑制作用。两种具内向整流性的克隆的通道 Kir3.1 和 Kir3.4 结合表达认为是 I_{KACH} 通道^[69, 70]，用 M₂ 受体和前二者共同表达产生的活性与 I_{KACH} 相同^[71]。

I_{KATP} 通道的激活有赖于细胞内 ATP 浓度的降低，因此 ATP 是 I_{KATP} 通道的阻滞剂。 I_{KATP} 通道最早在心脏发现^[72]，现在已知广泛存在于其他类型的细胞^[73]。 I_{KATP} 通道在不同种属包括人的心脏都有表达^[74, 75]。当细胞内 ATP 浓度降低到一定水平， I_{KATP} 通道即激活开放，对 K⁺ 高度选择性地通透。缺血时， I_{KATP} 通道的激活起着保护心肌的作用。这种作用表现在以下方面：缩短动作电时程，降低兴奋性，恢复膜电位到接近 K⁺ 平衡电位水平，防止细胞内 K⁺ 进一步丢失。此外， I_{KATP} 通道的激活似乎对心肌再缺血也起着保护作用，即缺血预适应 (preconditioning)。 I_{KATP} 也具有内向整流的特性^[64]。克隆的通道 Kir6.2 认为与 I_{KATP} 通道类似。典型的 I_{KATP} 通道开放剂是吡那地尔 (pinacidil)，阻滞剂是格列本脲 (glibenclamide)。此外，一些阳离子对 I_{KATP} 通道有不同程度阻滞作用^[76]，如 Zn²⁺、Cd²⁺、Co²⁺、Ba²⁺、Ca²⁺、Na⁺ 和 H⁺。

值得提出的是，腺苷 (adenosine) 激动其受体后，可同时使 I_{KACH} 通道和 I_{KATP} 通道开放^[64]，这种反应可能在心肌缺血时参与心肌保护作用。

2.5 Cl⁻ 电流 (I_{Cl})

目前在心脏发现的 I_{Cl} 主要有 3 类，它们是 Ca²⁺ 激活的 Cl⁻ 通道电流 ($I_{Cl, Ca}$)、蛋白激酶 A (PKA) 或蛋白激酶 C (PKC) 激活的 Cl⁻ 通道电流 ($I_{Cl, PKA}$ 或 $I_{Cl, PKC}$)、细胞牵拉或肿胀激活的 Cl⁻ 通道电流 ($I_{Cl, vol}$ 或 $I_{Cl, swell}$)。此外还有细胞外 ATP 激活的 Cl⁻ 通道电流 ($I_{Cl, ATP}$)。除 $I_{Cl, PKA}$ 外，所有的 I_{Cl} 可被二硫 1, 2-二苯乙炔 (disulfonic stilbene) 化合物 DIDS (4, 4'-diisothiocyanostilbene-2, 2'-disulfonic acid) 和 SITS (4-acetamido-4'-isothiocyanostilbene-2, 2'-disulfonic acid) 以及 9-AC (9-aminoacridine) 阻滞，而 $I_{Cl, PKA}$ 可被 DNDS (4, 4'-dinitrostilbene-2, 2'-disulfonic) 阻滞。所有 I_{Cl} 都有不同程度的外向整流特性。由于细胞 Cl⁻ 的平衡电位正于静息电位，Cl⁻ 通道的激活引起静息电位减小，加速动作电位早期复极^[77]。目前克隆、表达的 Cl⁻ 通道有 CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) 和 CIC-3，它们分别是 $I_{Cl, PKA}$ 通道^[78, 79] 和 $I_{Cl, vol}$ 通道^[80]。

2.5.1 $I_{Cl, Ca}$

$I_{Cl, Ca}$ 又被称为瞬时外向 Cl⁻ 电流 (I_{to2})。该通道的激活依赖于细胞内 Ca²⁺ 浓度，因而有赖 Ca²⁺ 进入细胞触发细胞内 Ca²⁺ 释放。故在 -30 mV 时通道开放，使细胞外 Cl⁻ 进入细胞内，形成外向 $I_{Cl, Ca}$ 。其电流-电压曲线为钟形。SITS 和 DIDS 是其阻滞剂， $I_{Cl, Ca}$ 存在于兔浦肯野纤维^[81]，心房和心室细胞^[82, 83]，犬心肌细胞^[84] 及雪貂心室肌细胞^[85]。目前在人心肌细胞还没有发现 $I_{Cl, Ca}$ 的存在^[86]。

2.5.2 $I_{Cl, PKA}$ 和 $I_{Cl, PKC}$

β 受体激动可激活 $I_{Cl, PKA}$ 通道，通道激活的生物化学过程认为是 PKA 使 CFTR 蛋白磷酸化。 β 受体和 H 受体通过 cAMP 与 PKA 呈正偶联反应^[87, 88]，而 M₂ 受体和内皮素 A 受体与 PKA 为负性偶联反应^[89, 90]。NO 合酶系统与 $I_{Cl, PKA}$ 通道的激活无关^[91]。 $I_{Cl, PKA}$ 通道对离子的通透性为 Br⁻ > Cl⁻ > I⁻，该通道存在于豚鼠、猫和兔心室肌细胞，在心房细胞及其他种属心肌细胞少有报道。虽然有报道认为人心房有 CFTR 基因表达，但很难记录到功能性电流 $I_{Cl, PKA}$ ^[12, 86]。PKC 在豚鼠和猫心室肌细胞直接激活 $I_{Cl, PKC}$ 通道，目前认为 PKA 和 PKC 激活的是同一通道电流。因为二者的效果无相加作用，并被相同的化合物，即 9-AC 和 DNDS 阻滞，而不受 DIDS 和 SITS 的影响^[92, 93]。

2.5.3 $I_{Cl, vol}$

实验发现，将细胞暴露到低渗环境或通过封接电极给予正压使细胞肿胀或膨胀可激活一种携带 Cl⁻ 的通道，即 $I_{Cl, vol}$ 通道^[86, 94]。 $I_{Cl, vol}$ 通道对离子的通透性为 I⁻ > NO₃⁻ > Br⁻ > Cl⁻ > 天冬氨酸离子^[95]。认为细胞膜的牵拉激活酪氨酸激酶使 $I_{Cl, vol}$ 通道磷酸化而使通道开放。 $I_{Cl, vol}$ 存在于兔^[94]、犬^[96]、人^[86] 心房肌细胞、豚鼠心室肌细胞^[97] 以及培养的鸡胚细胞^[98]。克隆的通道 CIC-3 被认为是 $I_{Cl, vol}$ 通道^[80]。

除以上所述通道电流外，还有细胞牵拉诱发的非选择性阳离子通道电流，Na⁺-Ca²⁺ 交换电流和 Na⁺-K⁺ 泵电流在心脏电活动中也起着一定作用，不在此赘述。洋地黄中毒时心律失常的发生，与 Na⁺-K⁺ 泵电流的抑制和 Na⁺-Ca²⁺ 电流增加有直接关系^[99]。

3 心脏不均一电生理特性的相关离子通道

目前认为与心脏不均一的电生理特性直接有关

的离子通道有以下几种,主要是与通道的表达以及分布不同有关,简述如下。

I_f 通道:主要存在于心脏起搏传导系统,通道开放使动作电位4相自动除极而诱发自动节律,在负责收缩功能的心房肌和心室肌少有表达,在窦房结高密度表达决定着心脏节律的控制。

I_{Na} 通道:存在于心房肌,希氏束,浦肯野纤维以及心室肌细胞膜,开放时 Na^+ 快速内流,与这些细胞的兴奋性,快速除极化和兴奋传导有关。因此,心房肌,希氏束,浦肯野纤维以及心室肌细胞被称为快反应细胞。在窦房结和房室结 I_{Na} 通道少有表达, I_{Ca} 是其缓慢除极化电流,因而窦房结和房室结细胞被称为慢反应细胞。房室结的慢反应特性是保证生理性传导延迟的基础。

I_{Ca} 通道:广泛存在于所有心肌细胞膜。直接参与窦房结和房室结0相除极化,心房和心室肌的收缩,维持心房肌和心室肌动作电位时程,因心室肌 I_{Ca} 密度比心房肌高,故心室肌动作电位时程比心房肌长。在心率增加时,临床观察到的心电图Q-T间期减小,与在细胞水平 I_{Ca} 频率依赖性失活而引起的动作电位时程缩短有关^[100]。

I_{K1} 通道:促进心肌4相复极化并维持静息膜电位。心房细胞 I_{K1} 密度比心室细胞低,因此,心房肌细胞静息膜电位比心室肌细胞小。

I_{to1} 通道:参与动作电位1相快速复极化,分布于所有心肌细胞膜,但其密度在不同部位有差别。在心室壁,从心内膜到心外膜, I_{to1} 密度逐渐增加,引起从心脏内膜到外膜动作电位1相逐渐明显,所以心内膜和心外膜细胞动作电位形态截然不同,心外膜细胞动作电位有明显的“spike and dome”,而心内膜细胞则没有^[8,35]。

I_{Ks} 通道:在心脏不同部位都有表达,是心肌重要的复极化电流。心室肌中层细胞 I_{Ks} 密度比内膜和外膜细胞低,认为是心室肌中层M细胞动作电位较长的原因之一^[45]。

4 离子通道与心脏病理生理学,药理学和毒理学

4.1 心脏病理生理学

心脏疾病都会引起心肌细胞离子通道病理性变

化,从而改变心肌不均一电生理特性的平衡,诱发心律失常。现已证明,在扩张性心肌病,心肌缺血,心肌肥厚,慢性充血性心衰等, I_{Ca} , I_{to1} , I_{K1} 和 I_{Ks} 都有不同程度的减小。这些电流的变化直接与其诱发心律失常相关。因此,致死的直接原因多是心律失常的发生,而不是这些疾病本身。我们最近发现,在慢性充血性心衰犬模型细胞,原来心室壁不均一的电生理特性(即M细胞较长的动作电位时程)变小。这是由于心衰细胞 I_{to1} , I_{K1} 和 I_{Ks} 密度降低,而使心室内膜和外膜下细胞动作电位时程显著延长^[101],可能是慢性充血性心衰心律失常发生的部分机理,心室肌细胞动作电位时程延长易发生早后除极和触发活动,与来自于人的结果一致^[102]。诚然,心脏离子通道表达的异常同样引起心脏电活动的紊乱。如家族遗传性LQT综合征的危险,目前认为是 I_{Kr} 通道(HERG)表达不足(LQT1)或 I_{Na} 通道失活减慢(LQT3),引起心肌细胞复极延缓而使动作电位时程过长,易于触发致死性心律失常。

4.2 心脏电药理学

目前临床所用的抗心律失常药多数通过抑制特定离子电流而消除异常电活动,发挥其抗心律失常的效用,如I a类抗心律失常药奎尼丁非特异性地抑制心肌 I_{Na} , I_{to1} , I_{K1} , I_{Ks} 和 I_{Ca} ,I b类抗心律失常药利多卡因选择性地抑制 I_{Na} ,III类抗心律失常药多非利特选择性地抑制心肌细胞 I_{Kr} 等。在研究和分析一个新的化合物对心脏电生理作用时,重要的是要弄清它是影响哪一种或哪些离子通道。

4.3 心脏毒理学

现已发现有些心血管药物或非心血管药物具有一定的心脏毒性,可诱发致命性的室性心律失常,经分析研究发现这些药物多是延长心室细胞的动作电位(尤其是M细胞)而引起获得性LQT综合征^[103]。LQT是早后除极和异常触发性电活动的基础,早后除极和触发性异常电活动又是室性早搏和过速的细胞机理。所谓抗心律失常药的致心律失常作用,就是这些药物过度延长M细胞动作电位时程之故,如奎尼丁,氟非铵(clofilium)和索他洛尔(sotalol)等。另外一些非心血管药物如抗组胺药,抗精神病药,抗生素(如红霉素)等也可诱发心律失常。这是由于这些药物多抑制 I_{Kr} 通道而引起LQT综合征^[103]。因此,目前美国食品与药物管理局(FDA)审批新药时,药物的心脏毒理学是一项重要指标。

5 结语

心脏正常电活动是不均一性的,这种不均一的电生理特性与离子通道的部位分布和(或)密度差异有关,了解这种不均一电生理特性的机理,有助于心脏病理生理学、药理学和毒理学的教学和研究,并给临床抗心律失常药物的应用提供理论根据。

6 参考文献:

- [1] Roden DM , George AL Jr. Structure and function of cardiac sodium and potassium channels[J]. *Am J Physiol* , 1997 , **273** (2 Pt 2) :H511 - H525.
- [2] Nerbonne JM. Molecular basis of functional voltage-gated K^+ channel diversity in the mammalian myocardium[J]. *J Physiol* , 2000 , **525** (Pt 2) :285 - 298.
- [3] Furukawa T , Myerburg RJ , Furukawa N , Bassett AL , Kimura S. Differences in transient outward currents of feline endocardial and epicardial myocytes[J]. *Circ Res* , 1990 , **67** (5) :1287 - 1291.
- [4] Sicouri S , Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell[J]. *Circ Res* , 1991 , **68** (6) :1729 - 1741.
- [5] Antzelevitch C , Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves triggered activity and torsade de pointes[J]. *J Am Coll Cardiol* , 1994 , **23** (1) :259 - 277.
- [6] Antzelevitch C , Sicouri S , Litovsky SH , Lukas A , Krishnan SC , Di-Diego JM , et al. Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial endocardial , and M cells[J]. *Circ Res* , 1991 , **69** (6) :1427 - 1449.
- [7] Antzelevitch C , Yan GX , Shimizu W. Transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenicity : the Brugada syndrome versus the long QT syndrome[J]. *J Electrocardiol* , 1999 , **32** (Suppl) :158 - 165.
- [8] Li GR , Feng J , Yue L , Carrier M. Transmural heterogeneity of action potential and I_{to1} in myocytes isolated from the human right ventricle[J]. *Am J Physiol* , 1998 , **275** (2 Pt 2) :H369 - H377.
- [9] Drouin E , Charpentier F , Gauthier C , Laurent K , Lemarec H. Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart : evidence for presence of M cells[J]. *J Am Coll Cardiol* , 1995 , **26** (1) :185 - 192.
- [10] Ludwig A , Zong X , Stieber J , Hullin R , Hofmann F , Biel M. Two pacemaker channels from human heart with profoundly different activation kinetics[J]. *EMBO J* , 1999 , **18** (9) :2323 - 2329.
- [11] Li GR , Baumgarten CM. Regional difference of sodium current in rabbit cardiac myocytes[J]. *Biophys J* , 2001 , in press
- [12] Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia : from channels to arrhythmias[J]. *Physiol Rev* , 1999 , **79** (3) :917 - 1017.
- [13] Fozzard HA , Hanck DA. Structure and function of voltage-dependent sodium channels : comparison of brain II and cardiac isoforms[J]. *Physiol Rev* , 1996 , **76** (3) :887 - 926.
- [14] Sheets MF , Scanley BE , Hanck DA , Makielski JC , Fozzard HA. Open sodium channel properties of single canine cardiac Purkinje cells[J]. *Biophys J* , 1987 , **52** (1) :13 - 22.
- [15] Frelin C , Cognard C , Vigne P , Lazdunski M. Tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant Na^+ channels differ in their sensitivity to Cd^{2+} and Zn^{2+} [J]. *Eur J Pharmacol* , 1986 , **122** (2) :245 - 250.
- [16] Li GR , Baumgarten CM. Modulation of cardiac Na^+ current by gadolinium , a blocker of stretch-induced arrhythmia[J]. *Am J Physiol* , 2001 , **280** (1) :H272 - H279.
- [17] Makielski JC , Limberis JT , Chang SY , Fan Z , Kyle JW. Coexpression of β_1 with cardiac sodium channel α_1 subunits in oocytes decreases lidocaine block[J]. *Mol Pharmacol* , 1996 , **49** (1) :30 - 39.
- [18] Patlak JB , Ortiz M. Slow currents through single sodium channels of the adult rat heart[J]. *J Gen Physiol* , 1985 , **86** (1) :89 - 104.
- [19] Carmeliet E. Slow inactivation of the sodium current in rabbit cardiac Purkinje fibres[J]. *Pflugers Arch* , 1987 , **408** (1) :18 - 26.
- [20] Gintant GA , Dwyer NB , Cohen IS. Slow inactivation of a tetrodotoxin-sensitive current in canine cardiac Purkinje fibers[J]. *Biophys J* , 1984 , **45** (3) :509 - 512.
- [21] Saint DA , Ju YK , Gage PW. A persistent sodium current in rat ventricular myocytes[J]. *J Physiol (Lond)* , 1992 , **453** :219 - 231.
- [22] Bean BP. Two kinds of calcium channels in canine atrial cells. Differences in kinetics selectivity and pharmacology [J]. *J Gen Physiol* , 1985 , **86** (1) :1 - 30.
- [23] Meissner G , Henderson JS. Rapid calcium release from cardiac sarcoplasmic reticulum vesicles is dependent on Ca^{2+} and is modulated by Mg^{2+} , adenine nucleotide and

- calmodulin[J]. *J Biol Chem* , 1987 , **262** (7) : 3065 - 3073 .
- [24] Tsien RW , Hess P , McCleskey EW , Rosenberg RL . Calcium channels : mechanisms of selectivity permeation , and block[J]. *Annu Rev Biophys Biophys Chem* , 1987 , **16** : 265 - 290 .
- [25] De-Leon M , Wang Y , Jones L , Perez-Reyes E , Wei X , Soong TW , *et al* . Essential Ca^{2+} -binding motif for Ca^{2+} -sensitive inactivation of L-type Ca^{2+} channels[J]. *Science* , 1995 , **270** (5241) : 1502 - 1506 .
- [26] Hermesmeyer K , Mishra S , Miyagawa K , Minshall R . Physiologic and pathophysiologic relevance of T-type calcium channels : potential indications for T-type calcium antagonists[J]. *Clin Ther* , 1997 , **19** (Suppl A) : 18 - 26 .
- [27] Li GR , Nattel S . Properties of human atrial I_{Ca} at physiological temperatures and relevance to action potential[J]. *Am J Physiol* , 1997 , **272** (1 Pt 2) : H227 - H235 .
- [28] Shimoni Y , Clark RB , Giles WR . Role of an inwardly rectifying potassium current in rabbit ventricular action potential[J]. *J Physiol (Lond)* , 1992 , **448** : 709 - 727 .
- [29] Heidbuchel H , Vereecke J , Carmeliet E . Different K^+ channels in human atrial cells[J]. *Pflugers Arch* , 1989 , **414** (Suppl 1) : S171 - S172 .
- [30] Irisawa H , Brown HF , Giles W . Cardiac pacemaking in the sinoatrial node[J]. *Physiol Rev* , 1993 , **73** (1) : 197 - 227 .
- [31] Kurachi Y . Voltage-dependent activation of the inward-rectifier potassium channel in the ventricular cell membrane of guinea-pig heart[J]. *J Physiol (Lond)* , 1985 , **366** : 365 - 385 .
- [32] Shieh RC , John SA , Lee JK , Weiss JN . Inward rectification of the I_{RK1} channel expressed in *Xenopus* oocytes : effects of intracellular pH reveal an intrinsic gating mechanism[J]. *J Physiol (Lond)* , 1996 , **492** (Pt 2) : 363 - 376 .
- [33] Li GR , Sun H , Nattel S . Characterization of a transient outward K^+ current with inward rectification in canine ventricular myocytes[J]. *Am J Physiol* , 1998 , **274** (Pt 1) : C577 - C585 .
- [34] Li GR , Yang B , Sun H , Baumgarten CM . Existence of a transient outward K^+ current in guinea pig cardiac myocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* , 2000 , **279** (1) : H130 - H138 .
- [35] Liu DW , Gintant GA , Antzelevitch C . Ionic bases for electrophysiological distinctions among epicardial , midmyocardial , and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle[J]. *Circ Res* , 1993 , **72** (3) : 671 - 687 .
- [36] Li GR , Feng J , Wang Z , Fermini B , Nattel S . Adrenergic modulation of ultrarapid delayed rectifier K^+ current in human atrial myocytes[J]. *Circ Res* , 1996 , **78** (5) : 903 - 915 .
- [37] Yue L , Feng J , Li GR , Nattel S . Characterization of an ultrarapid delayed rectifier potassium channel involved in canine atrial repolarization[J]. *J Physiol (Lond)* , 1996 , **496** (Pt 3) : 647 - 662 .
- [38] Boyle WA , Nerbonne JM . Two functionally distinct 4-aminopyridine-sensitive outward K^+ currents in rat atrial myocytes[J]. *J Gen Physiol* , 1992 , **100** (6) : 1041 - 1067 .
- [39] Fiset C , Clark RB , Larsen TS , Giles WR . A rapidly activating sustained K^+ current modulates repolarization and excitation-contraction coupling in adult mouse ventricle[J]. *J Physiol (Lond)* , 1997 , **504** (Pt 3) : 557 - 563 .
- [40] Fedida D , Wible B , Wang Z , Fermini B , Faust F , Nattel S , *et al* . Identity of a novel delayed rectifier current from human heart with a cloned K^+ channel current[J]. *Circ Res* , 1993 , **73** (1) : 210 - 216 .
- [41] Noble D , Tsien RW . Outward membrane currents activated in the plateau range of potentials in cardiac Purkinje fibres[J]. *J Physiol (Lond)* , 1969 , **200** (1) : 205 - 231 .
- [42] Sanguinetti MC , Jurkiewicz NK . Delayed rectifier outward K^+ current is composed of two currents in guinea pig atrial cells[J]. *Am J Physiol* , 1991 , **260** (2 Pt 2) : H393 - H399 .
- [43] Jurkiewicz NK , Sanguinetti MC . Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent . Specific block of rapidly activating delayed rectifier K^+ current by dofetilide[J]. *Circ Res* , 1993 , **72** (1) : 75 - 83 .
- [44] Yue L , Feng J , Li GR , Nattel S . Transient outward and delayed rectifier currents in canine atrium : properties and role of isolation method[J]. *Am J Physiol* , 1996 , **270** (6 Pt 2) : H2157 - H2168 .
- [45] Liu DW , Antzelevitch C . Characteristics of the delayed rectifier current (I_{Kr} and I_{Ks}) in canine ventricular epicardial , midmyocardial , and endocardial myocytes . A weaker I_{Ks} contributes to the longer action potential of the M cell[J]. *Circ Res* , 1995 , **76** (3) : 351 - 365 .
- [46] Muraki K , Imaizumi Y , Watanabe M , Habuchi Y , Giles WR . Delayed rectifier K^+ current in rabbit atrial myocytes[J]. *Am J Physiol* , 1995 , **269** (2 Pt 2) : H524 - H532 .
- [47] Salata JJ , Jurkiewicz NK , Jow B , Folander K , Guinasso PJ Jr , Raynor B , *et al* . I_{K} of rabbit ventricle is composed of two currents : evidence for I_{Ks} [J]. *Am J Physiol* , 1996 , **271** (6 Pt 2) : H2477 - H2489 .

- [48] Chadwick CC , Ezrin AM , O' Connor B , Volberg WA , Smith DI , Wedge KJ , *et al.* Identification of a specific radioligand for the cardiac rapidly activating delayed rectifier K⁺ channel [J]. *Circ Res* , 1993 , **72** (3) :707 – 714 .
- [49] Wang Z , Fermini B , Nattel S. Rapid and slow components of delayed rectifier current in human atrial myocytes [J]. *Cardiovasc Res* , 1994 , **28** (10) :1540 – 1546 .
- [50] Li GR , Feng J , Yue L , Carrier M , Nattel S. Evidence for two components of delayed rectifier K⁺ current in human ventricular myocytes [J]. *Circ Res* , 1996 , **78** (4) :689 – 696 .
- [51] Follmer CH , Lodge NJ , Cullinan CA , Colaysky TJ. Modulation of the delayed rectifier I_K by cadmium in cat ventricular myocytes [J]. *Am J Physiol* , 1992 , **262** (1 Pt 1) :C75 – C83 .
- [52] Liu S , Rasmusson RL , Campbell DL , Wang S , Strauss HC. Activation and inactivation kinetics of an E-4031-sensitive current from single ferret atrial myocytes [J]. *Biophys J* , 1996 , **70** (6) :2704 – 2715 .
- [53] Ito H , Ono K. A rapidly activating delayed rectifier K⁺ channel in rabbit sinoatrial node cell [J]. *Am J Physiol* , 1995 , **269** (2 Pt 2) :H443 – H452 .
- [54] Anumonwo JM , Freeman LC , Kwok WM , Kass KS. Delayed rectification in single cells isolated from guinea pig sinoatrial node [J]. *Am J Physiol* , 1992 , **262** (3 Pt 2) :H921 – H925 .
- [55] Sanguinetti MC , Jurkiewicz NK. Lanthanum blocks a specific component of I_K and screens membrane surface charge in cardiac cells [J]. *Am J Physiol* , 1990 , **259** (6 Pt 2) :H1881 – H1889 .
- [56] Fan Z , Hiraoka M. Depression of delayed outward K⁺ current by Co²⁺ in guinea pig ventricular myocytes [J]. *Am J Physiol* , 1991 , **261** (1 Pt 1) :C23 – C31 .
- [57] Spector PS , Curran ME , Zou A , Keating MT , Sanguinetti MC. Fast inactivation causes rectification of the I_{Kr} channel [J]. *J Gen Physiol* , 1996 , **107** (5) :611 – 619 .
- [58] Bosch RF , Gaspo R , Busch AE , Lang HJ , Li GR , Nattel S. Effects of the chromanol 293B , a selective blocker of the slow , component of the delayed rectifier K⁺ current , on repolarization in human and guinea pig ventricular myocytes [J]. *Cardiovasc Res* , 1998 , **38** (2) :441 – 450 .
- [59] Sanguinetti MC , Curran ME , Zou A , Shen J , Spector PS , Atkinson DL , *et al.* Coassembly of K_vLQT1 and minK (I_{SK}) proteins to form cardiac I_{Ks} potassium channel [J]. *Nature* , 1996 , **384** (6604) :80 – 83 .
- [60] Yamada M , Ho YK , Lee RH , Kontanill K , Takahashill K , Katadall T , Kurachi Y. Muscarinic K⁺ channels are activated by β-subunits and inhibited by the GDP-bound form of α-subunit of transducin [J]. *Biochem Biophys Res Commun* , 1994 , **200** (3) :1484 – 1490 .
- [61] Reuveny E , Slesinger PA , Inglese J , Morales JM , Iniguez-Lluhi JA , Lefkowitz RJ , *et al.* Activation of the cloned muscarinic potassium channel by G protein βγ subunit [J]. *Nature* , 1994 , **370** (6485) :143 – 146 .
- [62] Boyett MR , Kirby MS , Orchard CH , Roberts A. The negative inotropic effect of acetylcholine on ferret ventricular myocardium [J]. *J Physiol (Lond)* , 1988 , **404** :613 – 635 .
- [63] McMorn SO , Harrison SM , Zang WJ , Yu XJ , Boyett MR. A direct negative inotropic effect of acetylcholine on rat ventricular myocytes [J]. *Am J Physiol* , 1993 , **265** (4 Pt 2) :H1393 – H1400 .
- [64] Li GR , Feng J , Shrier A , Nattel S. Contribution of ATP-sensitive potassium channels to the electrophysiological effects of adenosine in guinea-pig atrial cells [J]. *J Physiol (Lond)* , 1995 , **484** (Pt 3) :629 – 642 .
- [65] Yang ZK , Boyett MR , Janvier NC , McMorn SO , Shui Z , Karim F. Regional differences in the negative inotropic effect of acetylcholine within the canine ventricle [J]. *J Physiol (Lond)* , 1996 , **492** (Pt 3) :789 – 806 .
- [66] Koumi S , Wasserstrom JA. Acetylcholine-sensitive muscarinic K⁺ channels in mammalian ventricular myocytes [J]. *Am J Physiol* , 1994 , **266** (5 Pt 2) :H1812 – H1821 .
- [67] Carmeliet E , Mubagwa K. Desensitization of the acetylcholine-induced increase of potassium conductance in rabbit cardiac Purkinje fibres [J]. *J Physiol (Lond)* , 1986 , **371** :239 – 255 .
- [68] Honjo H , Kodama I , Zang WJ , Boyett MR. Desensitization to acetylcholine in single sinoatrial node cells isolated from rabbit heart [J]. *Am J Physiol* , 1992 , **263** (6 Pt 2) :H1779 – H1789 .
- [69] Chan KW , Sui JL , Vivaudou M , Logothetis DE. Control of channel activity through a unique amino acid residue of a G protein-gated inwardly rectifying K⁺ channel subunit [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 1996 , **93** (24) :14193 – 14198 .
- [70] Kubo Y , Baldwin TJ , Jan YN , Jan LY. Primary structure and functional expression of a mouse inward rectifier potassium channel [J]. *Nature* , 1993 , **362** (6416) :127 – 133 .
- [71] Kraoivinsky G , Gordon EA , Wickman K , Velimirovic B , Krapivinsky L , Clapham DE. The G-protein-gated atrial K⁺ channel I_{KACH} is a heteromultimer of two inwardly rectifying K⁺-channel proteins [J]. *Nature* , 1995 , **374** (6518) :135 – 141 .

- [72] Noma A. ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle [J]. *Nature* , 1983 , **305** (5930) :147 - 148 .
- [73] Isomoto S , Kurachi Y. Function regulation , pharmacology , and molecular structure of ATP-sensitive K^+ channels in the cardiovascular system [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol* , 1997 , **8** (12) :1431 - 1446 .
- [74] Babenko AP , Samoilov VO , Kazantseva ST , Shevchenko YL. ATP-sensitive K^+ -channels in the human adult ventricular cardiomyocytes membrane [J]. *FEBS Lett* , 1992 , **313** (2) :148 - 150 .
- [75] Hu K , Duan D , Li GR , Nattel S. Protein kinase C activates ATP-sensitive K^+ current in human and rabbit ventricular myocytes [J]. *Circ Res* , 1996 , **78** (3) :492 - 498 .
- [76] Kwok WM , Kass RS. Block of cardiac ATP-sensitive K^+ channels by external divalent cations is modulated by intracellular ATP. Evidence for allosteric regulation of the channel protein [J]. *J Gen Physiol* , 1993 , **102** (4) :693 - 712 .
- [77] Du XY , Sorota S. Cardiac swelling-induced chloride current depolarizes canine atrial myocytes [J]. *Am J Physiol* , 1997 , **272** (4 Pt 2) :H1904 - H1916 .
- [78] Hart P , Warth JD , Levesque PC , Collier ML , Geary Y , Horowitz B , et al. Cystic fibrosis gene encodes a cAMP-dependent chloride channel in heart [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 1996 , **93** (13) :6343 - 6348 .
- [79] Hume JR , Horowitz B. A plethora of cardiac chloride conductances : molecular diversity or a related gene family [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol* , 1995 , **6** (4) :325 - 331 .
- [80] Duan D , Winter C , Cowley S , Hume JR , Horowitz B. Molecular identification of a volume-regulated chloride channel [J]. *Nature* , 1997 , **390** (6658) :417 - 421 .
- [81] Sipido KR , Callewaert G , Carmeliet E. [Ca^{2+}] Transients and [Ca^{2+}]-dependent chloride current in single Purkinje cells from rabbit heart [J]. *J Physiol (Lond)* , 1993 , **468** :641 - 667 .
- [82] Li GR , Feng J , Wang Z , Fermini B , Nattel S. Comparative mechanisms of 4-aminopyridine-resistant I_{to} in human and rabbit atrial myocytes [J]. *Am J Physiol* , 1995 , **269** (2 Pt 2) :H463 - H472 .
- [83] Zygmunt AC , Gibbons WR. Calcium-activated chloride current in rabbit ventricular myocytes [J]. *Circ Res* , 1991 , **68** (2) :424 - 437 .
- [84] Zygmunt AC. Intracellular calcium activates a chloride current in canine ventricular myocytes [J]. *Am J Physiol* , 1994 , **267** (Pt 2) :H1984 - H1995 .
- [85] Trafford AW , Diaz ME , Eisner DA. Ca-activated chloride current and Na-Ca exchange have different timecourses during sarcoplasmic reticulum Ca release in ferret ventricular myocytes [J]. *Pflugers Arch* , 1998 , **435** (5) :743 - 745 .
- [86] Li GR , Feng J , Wang Z , Nattel S. Transmembrane chloride currents in human atrial myocytes [J]. *Am J Physiol* , 1996 , **270** (2 Pt 1) :C500 - C507 .
- [87] Harvey RD , Clark CD , Hume JR. Chloride current in mammalian cardiac myocytes. Novel mechanism for autonomic regulation of action potential duration and resting membrane potential [J]. *J Gen Physiol* , 1990 , **95** (8) :1077 - 1102 .
- [88] Hwang TC , Horie M , Nairn AC , Gadsby DC. Role of GTP-binding proteins in the regulation of mammalian cardiac chloride conductance [J]. *J Gen Physiol* , 1992 , **99** (4) :465 - 489 .
- [89] Tareen FM , Ono K , Noma A , Ehara T. β -Adrenergic and muscarinic regulation of the chloride current in guinea-pig ventricular cell [J]. *J Physiol (Lond)* , 1991 , **440** :225 - 241 .
- [90] James AF , Xie LH , Fujitani Y , Hayashi S , Horie M. Inhibition of the cardiac protein kinase A-dependent chloride conductance by endothelin-1 [J]. *Nature* , 1994 , **370** (6487) :297 - 300 .
- [91] Zakharov SI , Pieramici S , Kumar GK , Prabhakar NR , Harvey RD. Nitric oxide synthase activity in guinea pig ventricular myocytes is not involved in muscarinic inhibition of cAMP-regulated ion channel [J]. *Circ Res* , 1996 , **78** (5) :925 - 935 .
- [92] Collier ML , Hume JR. Unitary chloride channels activated by protein kinase C in guinea pig ventricular myocytes [J]. *Circ Res* , 1995 , **76** (2) :317 - 324 .
- [93] Zhang K , Barrington PL , Martin RL , Ten-Eick RE. Protein kinase-dependent Cl currents in feline ventricular myocytes [J]. *Circ Res* , 1994 , **75** (1) :133 - 143 .
- [94] Hagiwara N , Masuda H , Shoda M , Irisawa H. Stretch-activated anion currents of rabbit cardiac myocytes [J]. *J Physiol (Lond)* , 1992 , **456** :285 - 302 .
- [95] Vandenberg JJ , Yoshida A , Kirk K , Powell T. Swelling-activated and isoprenaline-activated chloride currents in guinea pig cardiac myocytes have distinct electrophysiology and pharmacology [J]. *J Gen Physiol* , 1994 , **104** (6) :997 - 1017 .
- [96] Sorota S. Swelling-induced chloride-sensitive current in canine atrial cells revealed by whole-cell patch-clamp method [J]. *Circ Res* , 1992 , **70** (4) :679 - 687 .
- [97] Shuba LM , Ogura T , McDonald TF. Kinetic evidence distinguishing volume-sensitive chloride current from other

- types in guinea-pig ventricular myocytes[J]. *J Physiol* (Lond), 1996 , **491**(Pt 1) : 69 – 80.
- [98] Zhang J , Rasmusson RL , Hall SK , Lieberman M. A chloride current associated with swelling of cultured chick heart cell[J]. *J Physiol* (Lond) , 1993 , **472** : 801 – 820.
- [99] Ferrier GR. Digitalis toxicity[A]. In : Dangman KH , Miura DS , eds. *Electrophysiology and Pharmacology of Heart. A Clinical Guide* [M]. New York : Marcel Dekker , 1991 . 277 – 299.
- [100] Li GR , Yang B , Feng J , Bosch RF , Carrier M , Nattel S. Transmembrane I_{Ca} contributes to rate-dependent changes of action potentials in human ventricular myocytes[J]. *Am J Physiol* , 1999 , **276**(1 Pt 2) : H98 – H106.
- [101] Li GR , Sun H , Nattel S. Action potential and ionic remodelling in a dog model of heart failure[J]. *PACE* , 1998 , (4) 349.
- [102] Li GR , Sun H , Nattel S. Ionic mechanism of the action potential prolongation in failing human ventricular cells [J]. *PACE* , 1998 , (4) 350.
- [103] Haverkamp W , Breithardt G , Camm AJ , Janse MJ , Rosen MR , Antzelevitch C , *et al.* The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs : clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology[J]. *Cardiovasc Res* , 2000 , **47**(2) 219 – 233.

Mechanisms of heterogeneous electrophysiology in heart and the relation to electropharmacology and toxicology

LI Gui-Rong¹ , CHEN Yi-Yue²

(1. *Institute of Cardiovascular Science and Medicine , the University of Hong Kong , Hong Kong ;*

2. Faculty of Pharmacy , Guangdong College of Pharmacy , Guangzhou 510224 , China)

Abstract : It is believed that cardiac electrophysiological properties are not homogeneous , and the heterogeneity exists between pacemaker and conduction cells , atrial and ventricular cells , and among endocardium , midmyocardium , and epicardium of the transmural ventricular wall. The heterogeneous electrophysiology is related to the differential distribution and expression of trans-

membrane ionic channels. The present review involves literatures regarding the intrinsic biological basis of cardiac heterogeneous electrophysiology.

Key words : heart ; cardiac electrophysiology , heterogeneity ; ion channels ; cardiac electropharmacology

(本文编辑 董立春)