

# 心室肌兴奋时细胞膜去极化过程产生的机理和缺血后变化的原因问题

范世藩

(中国科学院上海生理研究所)

冠状动脉粥样硬化后心肌供血不足,这就引起了通常所称的冠心病。冠心病发病后可能出现的病理变化之一是心律失常。严重的心律失常可以导致患者突然死亡。冠心病引起心律失常的原因之一是缺血心室肌动作电位去极化过程发生改变,特别是最大去极化速率( $\dot{V}_{\max}$ )下降,从而引起心室出现隐匿传导或折返兴奋等异常电活动。动作电位去极化过程是细胞膜对某些离子通透性改变的结果。本文将从动作电位去极化过程发生的机理来看心室肌细胞缺血后,动作电位去极化过程发生变化的可能原因。由于我们对动作电位去极化过程发生机理的了解,大多以神经纤维,特别是乌鲗大神经纤维为实验材料,因此本文先介绍神经纤维动作电位去极化过程发生机理方面的研究工作进展,然后着重介绍心室肌细胞动作电位去极化过程中细胞膜离子通透性改变的特点,最后再讨论缺血后的情况。

## 一、神经纤维动作电位去极化过程中细胞膜对有关离子通透性改变的基础

五十年代初,利用电压钳制(voltage clamp)技术,在乌鲗大神经纤维上肯定了动作电位去极化过程是细胞膜对钠离子通透性增加的结果。细胞膜去极化时,钠电导有快速的,然而却是短暂的增加。实验中测得的,细胞膜去极化

后钠电导的改变可以用式(1)来表示:

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h \quad (1)$$

式中  $\bar{g}_{Na}$  代表钠电导可能达到的最大值。 $m$  是一个无量纲的量,  $0 < m < 1$ , 假定它代表某种使钠电导增加的过程( $m$  过程)出现的几率。 $h$  是另一个相似的变数,假定它代表某种使钠电导减少的过程( $h$  过程)不出现的几率。假定  $m$  和  $h$  都可以用一次反应方程来表示:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (2)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (3)$$

式中  $\alpha$  和  $\beta$  可以看作是反应向前和向后进行的速率系数,它们随膜电位的数值而变,但不随时间变化。而且  $m$  过程和  $h$  过程是两个独立进行的过程。细胞膜去极化后,它对钾离子的通透性也有改变。对钾离子通透性的改变,与动作电位复极化有重要关系。用四乙胺离子或铯离子可以阻断细胞膜去极化后穿过膜的钾离子流而不影响钠离子流,河豚毒素可以阻断细胞膜去极化后的钠离子流而不影响钾离子流。由于钾离子流和钠离子流可以分别阻断,因而产生了钠离子和钾离子穿过细胞膜各自有其沟道(channels)的概念。

### 1. 细胞膜钠沟道的性质

用几何尺寸不同的各种离子取代溶液中的钠离子,测量细胞膜去极化早期离子电流的变化,从离子电流方向逆转的膜电位数值和恒电

场方程,可以计算出这些离子穿过细胞膜钠沟道的相对通透性。再从不同离子通透性的相对大小,可以推测钠沟道应该具有的性质。一些有机离子和钠离子通透性的相对大小为钠:羟胺:联胺:胺:甲脍:胍:羟基胍:氨基胍=1:0.94:0.59:0.16:0.14:0.13:0.12:0.06。而甲胺、四甲胺、四乙胺和胆碱等离子则几乎完全不能穿过钠沟道。这个结果首先排除了钠沟道大到足以容许呈水合状态的离子自由通过。因为,如果钠沟道可以容许水合离子自由通过,那么,胺、甲胺、二甲胺、胍等离子的通透性应该都不比钠离子的小。如果离子是以非水合状态穿过钠沟道的,通透性的大小决定于非水合离子的尺寸,这种看法虽然能解释上列从羟胺到氨基胍各种有机离子的相对通透性大小,但无法解释为什么和羟胺( $\text{OHNH}_3^+$ )、联胺( $\text{NH}_2\text{NH}_3^+$ )很相似的甲胺( $\text{CH}_3\text{NH}_3^+$ )离子却不能穿过钠沟道。后者和前两者的差别只在于后者带有一 $\text{CH}_3$ 基团而前两者带有一 $\text{OH}$ 或一 $\text{NH}_2$ 基团,一 $\text{OH}$ 和一 $\text{NH}_2$ 基团是很好的氢键供体,可以和含氧基团形成 $\text{OH} \cdots \text{O}$ 和 $\text{NH} \cdots \text{O}$ ,而一 $\text{CH}_3$ 基团却不能作为氢键的供体。如果构成钠沟道的分子中有氧原子可以作为氢键的受体,那么,带有一 $\text{OH}$ 或一 $\text{NH}_2$ 基团的分子的有效尺寸就会缩小。这样,胺基和羟基的有效直径将只相当于3.0埃而甲基却为3.8埃。因此,如果假定钠沟道截面积的尺寸大致为 $3 \times 5$ 埃,在它的内表面有氧原子,就可以解释钠沟道为什么容许某些有机离子通过而不容许另一些有机离子通过。又因为负离子都不能穿过钠沟道,还需要假定沟道壁上带有负电荷。不过即使有了上述一些假设,还不能解释不同的碱金属离子通过钠沟道的通透性的巨大差别。在碱金属离子中,除铯离子外,按其几何尺寸来看,应该都可以穿过截面积为 $3 \times 5$ 埃的沟道。可是,铷离子和铯离子一样,也几乎完全不能穿过钠沟道。

在研究离子交换平衡时,人们曾提出一种静电模型。在这个模型中,假定正离子和结合点以及正离子和水之间的库仑吸力决定了正离子

由水移到结合点的自由能变化。计算结果,自由能的变化和正离子的半径以及结合点的电性质(包括电荷、偶极矩以及离子和结合点间可能的最小距离)有关。当场强度或偶极子强度改变时,五种碱金属离子的结合次序将随之改变。一共有十一种可能的次序。实际测得的,五种碱金属离子穿过钠沟道通透性大小的次序和它们与强场强度结合点结合的顺序一样。对于上面提到的一些可以穿过钠沟道的有机离子来说,如果只考虑库伦力,那么,这些离子的正场强度大小的顺序,也正好和它们穿过钠沟道通透性大小的顺序相同。事实上,从溶液的pH值降至5.2时钠离子通透性降低一半来看,有理由假定钠沟道含有强场强度的负离子。虽然按场强度理论预测的顺序和这些离子穿过钠沟道通透性大小的顺序相同,可是两者之间如何联系起来还不清楚。场强度理论处理的是平衡结合,而通透性则是一个动力学问题,它所要求的是速率理论。

利用不同方法,例如用可以完全阻塞钠沟道的分子完全阻塞沟道需要的量,可以估计在不同的神经纤维中,钠沟道在膜上的密度约在 $10$ 至 $10^2$ 个/(微米) $^2$ 之间,由此可以估计单个钠沟道的电导约为 $(1-10) \times 10^{-11}$ 姆欧。

## 2. 细胞膜钠沟道的启闭

细胞膜的钠电导是膜电位和时间的函数。对兴奋过程的深入了解,需要知道膜电位如何控制钠沟道的启闭。

用不同的金属离子或有机离子取代溶液中的钠离子,在细胞膜去极化时,钠沟道启闭过程变化不大。因此,前些年提出来的,溶液中特定的一价正离子在局部积聚或离散控制钠沟道启闭的看法,看来是不正确的。改变细胞内外环境的pH值所得结果说明,认为细胞膜外表面氢离子的积聚使钠沟道开放的假定也是不能成立的。还曾有不少人提出过一种假设,认为在膜的电场的影响下,钙离子的运动和钠沟道的启闭有关。当膜处于静息状态时,在膜电场的吸引下,钙离子堵住钠沟道的入口,膜去极化时,电场减弱,钙离子离开钠沟道的入口,按照这种

假设, 细胞膜静止时的钙离子流应该比膜去极化时为大。可是实验结果却显示, 钠沟道开放时, 穿过它的钙离子流不仅不减少, 反有增加。

早在五十年代初, 人们已经提出过, 决定沟道启闭的结构可能是带电荷的或是具有偶极矩的分子。在电场作用下, 这些分子的分布或朝向的变化控制着沟道的启闭。按照这种设想, 在细胞膜去极化时, 我们应该可以观察到由此引起的位移电流。近年来, 在排除细胞膜的离子电流和膜电容充放电引起的线性电容电流的条件下, 确实测到了在细胞膜去极化时, 还有一部分非线性位移电流发生。这部分非线性位移电流有以下一些性质: (1) 去极化前膜电位大体上在正常值时, 去极化电流通电时和断电时电荷移动的量相等, 方向相反, 强烈提示这部分电流是由膜上的电荷移动而来。(2) 细胞膜去极化后, 在钠电流可被察觉以前, 这部分电流已经出现。(3) 细胞内用氯化锌灌注, 膜去极化时的钠电流减小, 这部分电流也减小。两者减小的比例相同, 恢复也平行。根据这些性质来看, 这部分电流被认为是和控制钠沟道开放有关的电流, 并称之为“门电流”。随之, 有人提出形象化的设想。在每个钠沟道入口处周围有四个偶极子, 其中三个偶极子各带一对电荷, 另一个偶极子带三对电荷。在钠沟道关闭时, 前面三个偶极子的正电荷面对沟道入口, 阻止钠离子进入沟道。在细胞膜去极化时, 这三个偶极子的负电荷转向面对沟道入口处 ( $m$  过程), 钠离子得以进入沟道, 钠沟道的失活过程 ( $h$  过程) 则是带三对电荷的那个偶极子由原来以负电荷面向沟道入口转为以正电荷面对沟道入口。

上述设想并没有提供关于钠沟道启闭的动力学过程的资料, 如沟道的启闭是否是全或无的。十年前已经有人注意到, 在条件不变的情况下, 穿过神经轴突膜的电流, 不断有微小的起伏。可以预计, 开放的钠沟道数目的起伏, 在电流起伏中会起作用, 而且其起伏频率和沟道启闭的动力学有关。如果钠沟道的启闭, 是由三个相同的, 但又互相独立的亚单位(如前面提到过

的偶极子)和另一个不相同的亚单位所控制, 每个亚单位都只有两个具有统计学意义的状态, 这两个状态的转变符合式(2)、(3)的要求, 那么, 在达到稳态后, 由此产生的电流起伏的频谱应符合下式:

$$S_{Na}(f) = \frac{4I^2}{Mh} \left\{ (1-h)L(\tau_h, f) + \sum_{b=1}^3 \binom{3}{b} \left( \frac{1-m}{m} \right)^b L(\tau_m/b, f) \right\} \quad (4)$$

式(4)可以分为

$$S_h(f) = \frac{4I^2}{Mh} (1-h)L(\tau_h, f) \quad (5)$$

和

$$S_m(f) = \frac{4I^2}{Mh} \sum_{b=1}^3 \binom{3}{b} \left( \frac{1-m}{m} \right)^b L(\tau_m/b, f) \quad (6)$$

式(5)和(6)分别表示与  $h$  过程和  $m$  过程有关的过程起伏所引起的结果。在式(4)至(6)中,  $I$  代表穿过膜的平均总电流,  $M$  代表膜上沟道的数目,  $L(\tau, f)$  是具  $\tau/[1 + (2\pi\tau f)^2]$  形式的洛伦兹函数。按式(6), 由  $m$  过程引起的电流方差为

$$(\sigma_i^2)_m = \int_0^\infty S_m(f) df = (1-m^3)iI \quad (7)$$

如果沟道只以两种状态存在, 一种是具有电流  $i$  的状态, 出现的几率为  $P$ , 另一种是没有电流的状态, 出现的几率是  $1-P$ , 那么, 由二项式定理, 电流的方差应为

$$\sigma_i^2 = (1-P)iI \quad (8)$$

式(7)和式(8)的形式相同。

如果沟道开放有几种中间状态, 例如, 和  $m$  过程有关的三个亚单位可以分别独立改变状态。有一个亚单位处于它的“关闭”状态时, 沟道的电导就减为在这个亚单位处于“开放”状态时的  $\kappa$  倍 ( $0 < \kappa < 1$ )。假定和  $h$  过程有关的亚单位只有两种状态, 那么, 沟道就有可能处于四种状态, 它们的电导分别为  $\nu$ 、 $\kappa\nu$ 、 $\kappa^2\nu$  和  $\kappa^3\nu$ 。按上述两种不同设想计算出来的电流方差之比  $r$  将为

$$r = \frac{m^3(1-m^3)}{(m+m\kappa-\kappa)^3-m^6} \quad (9)$$

只要  $\kappa > 0.05$ , 实验结果和按第一种假设计算出来的结果之间就会出现较大的差异。从实际测定的结果来看,  $\kappa$  值不大于 0.03, 也就是说, 钠沟道的开放过程基本上是全或无的。

其次, 再考虑  $h$  过程是不是全或无的。式 (6) 可以重写为

$$i = S_m(0) / \left\{ 4m^3 I \sum_{b=1}^1 \binom{3}{b} \times \left( \frac{1-m}{m} \right)^b L(\tau_m/b, f) \right\} \quad (10)$$

式中  $i$  为通过单个开放的钠沟道的电流。如果和  $h$  过程有关的亚单位的工作方式是分级的, 那么, 当这个亚单位开放程度加大时, 单个钠沟道的电导应该增加。用一些毒素作用于轴突外用 20 mM 碘酸盐作用于轴突内, 使  $h$  过程减慢,  $S_{Na}(f)$  的频谱起伏和单个沟道的电导都没有明显变化, 指示钠沟道失活过程也是全或无的。

至于  $m$  过程和  $h$  过程是否有耦联的问题, 毒素和水解蛋白酶制剂可以严重影响  $h$  过程而基本上不影响  $m$  过程, 提示与这两个过程有关的结构是分开的。可是, 直到目前为止, 人们还没有找到过相应于控制  $h$  过程的“门电流”。而已经发现的门电流和细胞膜钠电流消失的时程大体上是平行的, 因而  $m$  和  $h$  两个过程, 在功能上不像是互相独立的。

## 二、心肌动作电位去极化过程中细胞膜对有关离子通透性的改变

心肌细胞动作电位的形状和神经纤维的有不同, 在开始一个很快的, 由负转为正的膜电位去极化过程稍有恢复后, 出现一个持续时间较长的去极化状态, 然后才再是较慢的复极化过程。按照目前的了解, 和心肌去极化过程相关的内向膜电流主要包含两个组份; 很快出

现的内向电流 ( $I_{Na}$ ) 和出现较慢, 量也较小的第二个组份 ( $I_s$ )。

### 1. $I_{Na}$

这个组份和在神经纤维中观察到的钠电流很相似。它的数值和溶液中的钠离子的浓度有关, 随着钠离子浓度降低而减小。在正常钠离子浓度下, 电流密度和从神经纤维中测得的数量级相同 (约为 1 毫安/厘米<sup>2</sup>)。电流方向逆转的膜电位值与溶液中钠离子浓度的关系和按 Nernst 方程计算的相同。它被河豚毒素阻遏。它的激活和失活的动力学过程和神经中的  $m$ 、 $h$  动力学过程很相似。可以推断, 这个组份是由钠离子的流动而来。

$I_{Na}$  的大小, 和膜电位在去极化前的水平有关。去极化前膜电位的数值大, 去极化后  $I_{Na}$  的最大值也大。在细胞膜兴奋时,  $\dot{V}_{max}$  同样也和动作电位出现前膜电位的水平有关, 膜电位愈大,  $\dot{V}_{max}$  也愈大。

### 2. $I_s$

$I_s$  在细胞膜去极化后约 5 至 10 毫秒达到它的最大值, 然后以半衰期约为 50 毫秒的时程减小, 它的最大值比  $I_{Na}$  要小得多。在膜电位为 -50 至 +50 毫伏间时, 只有 1 至 10 微安/厘米<sup>2</sup>,  $I_s$  对河豚毒素不敏感, 但是对溶液中钙离子浓度  $[Ca^{++}]_o$  的改变很敏感。虽然  $I_s$  对  $[Ca^{++}]_o$  的改变敏感, 可是  $[Ca^{++}]_o$  改变时,  $I_s$  由内向变为外向的逆转膜电位  $V_R$  的改变, 和 Nernst 方程要求的不一樣。如果取溶液中钙离子的活度系数  $\alpha$  为 0.33, 那么, 当  $\alpha[Ca^{++}]_o$  为  $6 \times 10^{-4} M$ , 细胞内  $\alpha[Ca^{++}]_i$  为  $10^{-7} M$  时, 钙电位  $V_{Ca}$  应为 +115 毫伏。实际上测得的  $V_R$  远小于这个数值。如果溶液中的钠离子和钾离子也参与  $I_s$  的形成, 假定钙、钠和钾离子通过形成  $I_s$  的沟道的通透性之比为 1:0.01:0.01, 那么, 按照恒电场方程计算出来的  $V_R$  值和实际测得的数值相符。按照这个通透性比值, 可以按下式计算由钙、钠和钾离子携带的电流各自所占比例:

$$i_x = A^2 P_x \frac{(V_m - V') F^2}{RT}$$

$$\begin{aligned} & \cdot \{\alpha[x]_i \exp(2V'F/RT) \\ & - \alpha[x]_0 \exp\{-2(V_m - V')F/RT\}\} / \\ & \{1 - \exp[-2(V_m - V')F/RT]\} \quad (11) \end{aligned}$$

式中  $x$  分别代表钙、钠或钾。 $A$  为离子价。 $P_x$  为相应离子的通透性。 $V_m$  为膜电位。 $V'$  为膜电位改变后的值。 $F$ 、 $R$  和  $T$  为通常的热力学常数和绝对温度。当溶液中钠、钾和钙离子的浓度分别为 149.3、5.4 和 1.8 mM 时,  $i_{Ca}:i_{Na}:i_K$  应为 53:27:20。由于细胞内的钾离子浓度比细胞外高, 由钾离子携带的电流是外向的。因此, 在内向电流中, 由钙离子携带的约占 2/3。假定这部分内向电流的动力学也是由激活和失活两个过程控制, 从膜电位改变和电流改变的关系可以求得它的稳态激活系数  $d_\infty$  和稳态失活系数  $f_\infty$  分别为

$$d_\infty = 1/[1 + \exp\{-(V_m - V_{0.5d})/k_d\}] \quad (12)$$

和

$$f_\infty = 1/[1 + \exp\{(V_m - V_{0.5f})/k_f\}] \quad (13)$$

式中  $V_{0.5d}$  是  $I_s$  为最大值一半时的膜电位, 其值为 -23.5 毫伏,  $k_d$  为斜率因子, 其值为 7 毫伏。 $V_{0.5f}$  和  $k_f$  的意义分别与  $V_{0.5d}$  和  $k_d$  相类似, 它们的数值分别为 -20 毫伏和 -7 毫伏。

### 三、心肌缺血后动作电位

#### $\dot{V}_{max}$ 改变的可能原因的探讨

心肌缺血后膜电位下降,  $\dot{V}_{max}$  减小。人们早已知道, 心肌膜电位下降,  $\dot{V}_{max}$  就减小。但是, 从反应性曲线来看, 心肌缺血后  $\dot{V}_{max}$  的减小, 不能完全用膜电位的下降来解释。图 1 中的三角和曲线  $A$  表示的是用氯化钾使心肌去极化得到的结果。圆圈、圆点和曲线  $B$  表示的是心肌缺血后得到的结果。圆圈和圆点表示的数据来自两组不同工作者的报告, 结果一致。曲线  $A$  和  $B$  之间有明显差别。心肌因外液高钾而去极化, 膜电位降低 15% 后  $\dot{V}_{max}$  还没有明显变化, 可是心肌膜电位因缺血下降 15% 后,  $\dot{V}_{max}$  已下降达 50%。小方块和曲线  $C$  是心肌一次兴奋后膜电位恢复到不同程度

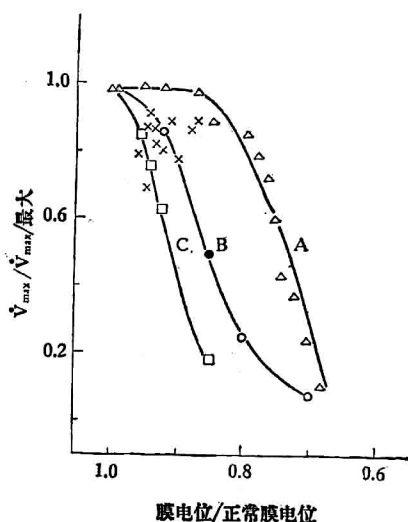


图 1 在不同条件下, 膜电位和动作电位最大去极化速率 ( $\dot{V}_{max}$ ) 间的关系

时引起第二次动作电位的结果。曲线  $B$  和曲线  $C$  比较接近。虽然作图 1 时所依据的几组数据得自不同工作者的报告, 不能据此作出定量的判断, 但是从两组工作者的报告中得到的缺血后膜电位和  $\dot{V}_{max}$  的关系互相符合, 根据这些结果作出定性的判断应该还是可以的。

$\dot{V}_{max}$  的大小和细胞膜钠电流的大小  $I_{Na}$  直接相关。 $I_{Na}$  的大小可以用下式表示:

$$I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na}) \quad (14)$$

式中各符号的意义同前。由式 (14), 钠沟道开放的动力学、钠沟道失活后从失活过程恢复的动力学和  $V_{Na}$  的改变都会引起  $I_{Na}$  的改变。

在位心脏血流阻断 20 分钟, 心肌纤维的膜电位已下降, 动作电位振幅变小, 但是从非缺血心脏取得的离体心室内传导纤维, 缺氧几小时后动作电位还变化不大, 提示缺血心肌电反应的变化, 不单是缺氧的结果。心肌缺血后无氧酵解活动迅速增加, 造成细胞内乳酸浓度增加。与之同时, 心肌细胞失去钾离子, 获得钠离子, 胞内 pH 值下降。对于对膜电位的影响而言, 细胞内失钾和细胞外钾离子浓度升高的效果相同, 在 pH 值下降后, 青蛙心房肌动作电位过程中, 内向钠电流和钙电流都减小。仅仅提高溶液中的乳酸浓度, 控制 pH 值不变, 心室肌的膜电位和  $\dot{V}_{max}$  也都减小 (图 1 中用  $\times$  表示



的数据)。心肌细胞获得钠离子,  $V_{Na}$  将随之而改变。因此看来, 在心肌缺血后的那些变化中, 除因细胞失钾引起的膜电位改变外, 其它变化也都会在  $\dot{V}_{max}$  下降中起作用, 问题是它们可能通过什么环节起作用和它们各自所起作用的相对重要性如何。从已有的实验资料, 我们还不能对这两个问题作出明确的判断。下面将对可能的探索方法作一些讨论。

### 1. 细胞内钠离子浓度改变的影响问题

仅仅细胞内钠离子浓度升高就可以使  $\dot{V}_{max}$  明显降低。但是细胞内钠离子浓度升高同时将激发钠泵, 使其活动增加, 而钠泵活动是可以使膜电位升高的, 膜电位升高又将使  $\dot{V}_{max}$  增大。因此, 要探索心肌细胞缺血后细胞内钠离子浓度升高究竟对  $\dot{V}_{max}$  的影响有多大, 就需要了解: ① 阻断钠泵的工作后测定细胞内外钠离子浓度之比与  $\dot{V}_{max}$  的关系; ② 增加心搏频率, 在钠泵活动增加的情况下, 测定细胞内外钠离子浓度之比与  $\dot{V}_{max}$  的关系; ③ 心肌缺血后细胞内外钠离子浓度之比的变化和钠泵的工作情况。

### 2. 细胞内 pH 值和乳酸浓度改变的影响问题

如果  $m$  和  $h$  过程的确是受带电荷的或是具有偶极矩的分子的分布或朝向的变化所控制, 细胞内 pH 值和乳酸浓度的改变都有可能影响这两个过程。

(1) 关于  $m$  过程是否受影响的问题 按照从乌鲷大神经纤维得到的结果,  $m$  过程对  $\dot{V}_{max}$  起决定性作用。对于正常的心室传导纤维, 控制  $m$  过程的两个变数  $\alpha_m$  和  $\beta_m$  可以分别表示如下:

$$\alpha_m = \frac{(V + V_{0.5m})}{\{1 - \exp[-0.1(V + V_{0.5m})]\}} \quad (15)$$

$$\beta_m = 40 \exp[-0.056(V - \bar{V}')] \quad (16)$$

式中  $\bar{V}'$  是一个和膜的性质有关的参数。其它符号的意义同上。在  $V$  不变的情况下,  $V_{0.5m}$  的增减将使  $\alpha_m$  值减小或增加, 并从而影响  $m$  的数值。由式 (2), 在稳态时

$$m_{\infty} = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} \quad (17)$$

由式 (17) 可知  $m_{\infty}$  是  $V_{0.5m}$  的单调函数。测定心肌缺血后  $m_{\infty}$  和  $V$  的关系可以求得  $V_{0.5m}$ 。再进一步, 由式 (4), 细胞膜去极化后, 单个钠沟道运送的电流为

$$i = S_{Na}(0)/4m^3I\{f\}_{f=0} \quad (18)$$

式中  $S_{Na}(0)$  表示  $f = 0$  时  $S_{Na}(f)$  的值,  $\{f\}_{f=0}$  表示  $f = 0$  时式 (4) 中  $\{f\}$  内的因子。由式 (18) 得到  $i$  后, 可以由下式求得单个钠沟道的电导  $\gamma$

$$\gamma(V=0) = \pi_{Na} \frac{F[Na]_0}{V_{Na}} [1 - \exp(-V_{Na}F/RT)] \quad (19)$$

式中  $\pi_{Na}$  为单个钠沟道的通透性。假定穿过膜的瞬时电流可以用恒电场方程描述

$$\pi_{Na} = \frac{i_{Na}}{[Na]_0} \frac{VF^2}{RT} \frac{1 - \exp[(V - V_{Na})F/RT]}{1 - \exp(VF/RT)} \quad (20)$$

分析细胞内 pH 值、乳酸浓度等对  $\gamma$  的影响, 我们有可能推断一些缺血后  $m$  过程变化的规律和变化的可能的机理。

(2) 关于  $h$  过程的消退是否受影响的问题 心肌细胞膜电位低于 -80 毫伏后,  $h$  过程的消退是比较慢的。如果缺血使这个过程的消退进一步减慢, 那么, 当心脏有节律地重复活动时, 后一次动作电位有可能还受前一次动作电位遗留下来的影响, 因而使  $\dot{V}_{max}$  减小。从图 1 中曲线 B 和 C 比较接近来看, 存在这种情况的可能性是很大的。观察缺血心肌纤维收缩频率和  $\dot{V}_{max}$  的关系, 将会有助于这个问题的解答。

## 四、结 语

心室肌缺血后动作电位最大去极化速率下降。细胞内 pH 值下降、钠离子和乳酸浓度增加等因素都可能通过影响细胞膜钠沟道开放的动力学、钠沟道失活后从失活过程恢复的动力学和钠离子平衡电位对动作电位最大去极化速

(下转第 11 页)

10,000 转/分离心 30 分钟去除杂质。上清液以 40,000 转/分 (100,000g) 离心 2 小时。弃去上清液, 加入 0.1 毫升 pH 7.2, 0.05 M 磷酸缓冲液, 摇匀, 溶液滴入碳膜铜网上, 用 pH 7, 2% 磷钨酸负染, 然后进行电镜观察。

## 结 果 和 讨 论

经对 30 多个沟水、河水、井水和自来水等样品, 分别用 IAHA 法, RPHA 法和放射免疫扩散自显影法检测 HB<sub>s</sub>Ag, 发现自来水、深井水和大部分河水、沟水是阴性, 但是有些沟水和相对静止的河水出现阳性(见封三图 1、2)。

对阳性样品和阴性样品分别进行电镜观察, 阳性样品可见到直径 22 毫微米左右的球形颗粒(见封三图 3), 阴性样品未见到类似的颗粒。

某些沟水和相对静止的河水样品, 从它们的免疫原性和形态来看与人血清中 HB<sub>s</sub>Ag 相同, 可以认为这些 HB<sub>s</sub>Ag 阳性水源中很可能有乙型肝炎病毒污染, 但由于无法进行感染试验, 尚难定论。

对这些 HB<sub>s</sub>Ag 阳性和阴性采水点周围的人群进行 HB<sub>s</sub>Ag 检测, 有些阳性水源周围人群携带 HB<sub>s</sub>Ag 者明显地高于阴性水源周围的人群, 有的竟高达 43.29% (29 人/67 人), 这从侧

面说明 HB<sub>s</sub>Ag 阳性水源中很可能有乙型肝炎病毒污染; 同时也提示存在通过水源传播乙型肝炎的可能性。

某肝癌高发地区的肝癌流行病学调查, 发现水质污染情况和肝癌发病率呈正相关, 肝癌病人的 HB<sub>s</sub>Ag 阳性率明显地高于自然人群, 肝炎病人转为肝癌的相对危险性比正常人约高 10 倍。故通过改造水源, 消除水中可能存在的乙型肝炎病毒, 有可能降低肝癌发病率。

关于水源中 HB<sub>s</sub>Ag 的来源问题, 有二种解释: 一种可能是乙型肝炎病人和乙型肝炎病毒携带者的分泌物污染河、沟水, 是一过性的。另一种可能则认为除了分泌物污染河、沟水以外, 水中可能有乙型肝炎病毒的寄生物, 并进行繁殖。P. Mahoney 等曾报道从蚬中检测到 HB<sub>s</sub>Ag<sup>[3]</sup>。这二种可能性都有待证实。

上述工作提示在乙型肝炎流行区水源很可能是一种传染源。

## 参 考 文 献

- [1] Hollinger, F. B. et al.: *J. Immunol.*, 8, 67, 1975.
- [2] 张先杨等: 本刊, 1974 年, 第 2 期, 第 36 页。
- [3] Mahoney, P. et al.: *Science*, 183, 80, 1974.

[本文于 1977 年 5 月 3 日收到]

(上接第 17 页)

率起影响。文中讨论了在这方面进行探索的可能方法。

## 主 要 参 考 文 献

- Armstrong, C. M. et al.: *J. Gen. Physiol.*, 62, 375, 1973; 63, 533, 1974; *Quart. Rev. Biophys.*, 7, 179, 1975.
- Conti, F. et al.: *J. Physiol.*, 248, 45, 1975; 262, 699, 729, 1976.
- Friedman, P. L. et al.: *Cir. Res.*, 33, 597, 1973.
- Hagiwara, S. et al.: *J. Gen. Physiol.*, 40, 851, 1957; *J. Physiol.*, 148, 161, 1959.
- Hill, T. L. et al.: *Biophys. J.*, 12, 948, 1972.

- Hille, B. *Nature*, 210, 1220, 1966; *J. Gen. Physiol.*, 51, 221, 1968; 58, 599, 59, 637, 1972.
- Keynes, R. D. et al.: *J. Physiol.*, 239, 393, 1974; *Ciba Foundation Symp.*, 31, 191, 1975.
- Lazzara, R. et al.: *Cir. Res.*, 33, 722, 1973; 35, 391, 1974.
- Reuter, H. et al.: *J. Physiol.*, 207, 165, 1970; 240, 703, 1974; 264, 17, 1977; *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 26, 1, 1973.
- Trautwein, W. et al.: *Pflüger's Arch. Ges. Physiol.*, 260, 40, 1954; 280, 63, 1964; 292, 255, 1966; 295, 213, 1967; 323, 204, 1971.
- Wissner, S. B.: *J. Electrocardiol.*, 7, 17, 1974.

[本文于 1977 年 9 月 29 日收到]