

# SimMuscle

## 离体青蛙肌肉虚拟生理实验

### 目录

目的1	
所需背景知识 .....	2
预习题 .....	3
<b>1. 虚拟实验室</b> .....	4
悬挂装置和力-电转换器 .....	5
刺激装置 .....	错误!未定义书签。
示波器 .....	6
<b>2. 实验</b> .....	7
刺激依赖的肌肉收缩 .....	错误!未定义书签。
成对刺激的叠加 .....	8
强直收缩 .....	错误!未定义书签。
骨骼肌的被动拉伸-力曲线 .....	9
肌疲劳 .....	9
<b>3. 关于真实实验和虚拟实验的说明</b> .....	10
神经-肌肉标本的测量 .....	10
肌肉预拉伸 .....	11
肌疲劳 .....	12
肌形变 .....	12
肌肉的超强刺激 .....	12
单次收缩与强直收缩 .....	13
等长收缩和等张收缩 .....	13
标本的生理多样性 .....	13
<b>4. 生理学基础</b> .....	14
肌动蛋白-肌球蛋白的横桥周期 .....	14
动作电位和 $\text{Ca}^{2+}$ - 控制肌肉收缩 .....	15
单次收缩和强直收缩的叠加 .....	16
肌肉预拉伸效应 .....	17
肌疲劳 .....	18

## 目标

你在这节实验课上所做的大部分记录都会产生一些图表，这些图表在生理学教科书上也有。你在记录心肌收缩时也会产生类似的图表。这些图表中的内容，如等长和等张收缩的最大值等，往往不容易理解。然而，一旦你通过自己的实验生成了这些图表，就会觉得它们并不难理解。

通过正确的生理学实验和对结果的适当记录，你应该了解宏观观察是如何反映潜在的生理情况和解剖学条件的；这也是日常临床实践中经常应用的原则。

本实验课操作所需的所有背景知识在教科书中都有详细描述，而在这里，你只需要在理论和实验观察之间建立正确的联系。

## 背景知识

形态/功能组织：肌纤维、肌原纤维、肌节、细丝。

电-机械耦联：动作电位、雷诺定受体和二氢吡啶受体、钙离子（ $\text{Ca}^{2+}$ ）的作用、肌动蛋白-肌球蛋白交联循环、ATP 的作用。

神经支配：运动终板，运动单位，肌纤维募集。

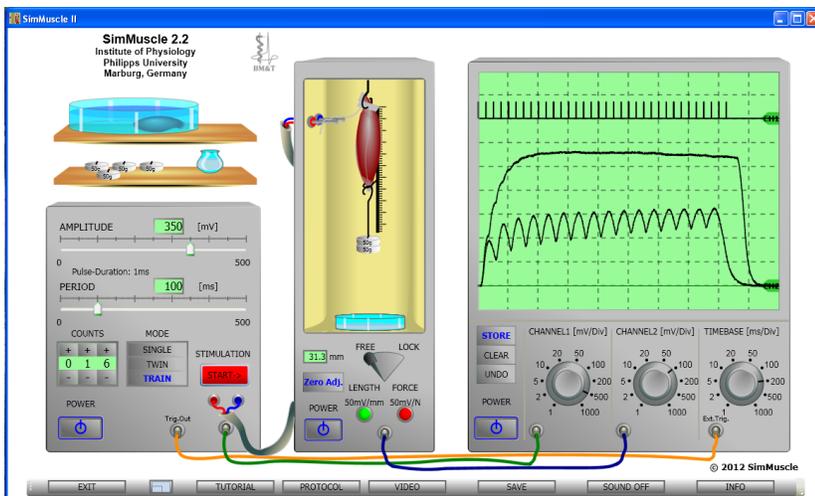
力学：肌肉收缩的形式，肌电叠加和强直收缩，肌肉预拉伸效应，等长和等张收缩最大值，肌疲劳。

## 预习题

- Q: 1. 用日常生活中的例子解释以下术语：等张收缩、等长收缩和辅助性收缩；肌肉收缩的支持和停止。
- Q: 2. 描述骨骼肌收缩装置的解剖和功能结构。
- Q: 3. 描述肌肉收缩的基本分子机制。
- Q: 4. 为什么肌肉的力量会随着不同程度的预拉伸而改变？
- Q: 5. 等长曲线（最大强直收缩时的肌肉力量与相对肌肉长度的关系曲线）与肌节长度之间的关系是什么？
- Q: 6. 描述从神经动作电位到肌肉动作电位的终板突触传递过程。
- Q: 7. 描述从肌肉动作电位到肌肉收缩的电-机械耦联。
- Q: 8. 画出肌肉动作电位、所产生的（单次）肌肉收缩与细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平之间的大致时间依赖关系。
- Q: 9. 请说出肌肉终板中的神经递质及其目标受体，以及可以阻止神经-肌肉传导的物质。
- Q: 10. 请列举两个生理上控制肌肉力量的因素。（在实验过程中，哪些刺激参数与这些因素相对应？）
- Q: 11. 能量底物（ATP、磷酸肌酸）的下降对收缩过程有什么影响？
- Q: 12. 解释骨骼肌生理性强直收缩的细胞过程，并解释为什么在心肌中不会出现这种情况。

## 1. 虚拟实验室

“SimMuscle” 虚拟实验室所包含的设施，以简化但相当逼真的形式出现，以便你实施实验。实验室的一边，有一个双通道的记忆示波器，用以显示刺激和肌肉收缩。实验室的另一边，有一些刺激装置。在中间，有一个悬挂装置，用于悬挂神经-肌肉标本。这个装置包括一个集成的机-电转换器，用于从肌肉力量和肌肉长度变化中产生电势。



实验室有两件神经-肌肉标本。尽管在这个虚拟实验室里你不用进行组织分离的操作，但你可以观看此类操作的视频；你可以通过实验室显示屏下方的信息栏中的 VIDEO 播放这个视频。也可以通过这个信息栏阅读本手册（“教程（TUTORIAL）”）和实验报告手册（“实验手册（PROTOCOL）”）。你可以在实验手册上记录测量值和刺激装置的设置，并绘制反应曲线。另外，你也可以将数据输入到虚拟实验室的 Excel 表格中，通过这种方式获得自动生成的反应曲线。

### 悬挂装置和机-电转换器

标本需要放在悬挂装置上；你可以点击置于培养皿内培养液中的标本，然后用鼠标将标本拖到悬挂装置上。标本的两端固定在上方的一根小梁和下方的一个可移动的圆环上。标本中的神经置于两个刺激电极上，后者通过两条电线连接到刺激器上。

活动圆环的位置指示了肌肉长度的变化，例如在肌肉上悬挂重物后肌肉长度的变化，这个变化将在转换器上显示。为了在肌肉上挂上砝码，可以单击砝码并将其拖到标本上，将砝码上的钩子挂在圆环上。然后你可以根据需要增加砝码。随着砝码的增加，肌肉会拉伸，但同样重量导致的拉伸程度会随着砝码的增加而减少（见练习 4）。

悬挂装置的转换器将力和长度变化的机械参数转换为电位变化，通过双电缆（蓝色）传输到示波器。转换系数设为 50 mV/N（力）和 50 mV/mm（长度变化）。

使用转换器上的拨动开关（“锁定 Lock”或“可动 Free”），单击鼠标来设置测量的是力还是肌肉长度（设置同时由绿灯指示）：在“锁定 Lock”状态下，圆环的位置是固定的，刺激时肌肉的长度宏观上没有变化，刺激会引起等长收缩；在“可动 Free”状态下，肌肉可以自由运动，刺激后会发​​生等张收缩。

如果“零位调节 ZERO ADJ”开关（蓝色）被激活，则肌肉张力或长度将被记为“零”。如果这个开关没有被激活，那么，随着每一次的砝码添加或移除，新的基线值都会被记录，示波器上的基线也会有相应的位移。这个设置可以用来推导肌肉的被动拉伸关系。

### 刺激装置

刺激装置提供固定持续时间（1 ms）的电压脉冲。**脉冲强度**（“幅度 AMPLITUDE”）可以通过上滑块来设置，而下滑块（“间隔 INTERVAL”）则通过脉冲时间间隔来设置**脉冲频率**，根据需要多个脉冲传送到肌肉。“模式”开关允许选择**单脉冲**（“单 SINGLE”）、**双脉冲**（“双 DOUBLE”）或**系列脉冲**（“串 TRAIN”）。对于系列脉冲，需要选择“**脉冲个数 NUMBER OF PULSES**”。所有设置都选定之后，按红色按钮（“开始 START”）产生刺激（STIMULATION）。

刺激通过双电缆线输送到标本，当脉冲到达电极时，神经被激活。刺激还通过绿色电缆向示波器的 CH 1 发送平行信号。另一根电缆（黄色）则将刺激装置的“Trig.Out”与示波器的“Ext.Sig”相连接，并向示波器提供一个触发信号，使其仅在对标本进行刺激时进行记录。

### 示波器

为了在示波器上获得良好的记录信号，需要进行适当的标尺范围设置。可以通过使用旋钮“通道 CHANNEL 1”（mV/Div）和“通道 CHANNEL 2”（mV/Div）分

别对刺激信号和肌肉收缩信号的放大倍率进行设置。两个通道的时间间隔是相同的，通过旋钮“时基 TIMEBASE”（ms/Div）对其进行设置，比如说，设为 20 ms/Div，这样，示波器屏幕上的 10 个小格应的时间为 200 ms。每个通道的零线都会有明确的标示，并且可以使用鼠标进行移动。

建议将通道 2 的基线调至屏幕底部，因为肌张力和长度变化（缩短）在屏幕上都显示为向上的变化，只有被动拉伸-力曲线除外。通道 1 携带刺激信息，并在显示屏上部显示脉冲的时间间隔和一系列脉冲的持续时间。

通常情况下，当一组记录开始时，示波器会将前一组记录从显示屏上删除。但是，通过启动“存储 STORE”开关，可以防止这种情况的发生，并在屏幕上显示一系列的记录。通过激活“清除 CLEAR”开关，屏幕上的记录将全部被删除，不再显示。通过“撤消 UNDO”开关，可以将上一次的记录从显示屏上删除，以更正设置并重新运行。

## 2. 实验

原则上，这些实验可以按任何顺序进行。然而，这里所安排的是为了逐一揭示一些特定的方面。在第一组实验中，可以考察单次收缩的强度和刺激强度之间的函数关系。然后，可以演示双刺激叠加作用下肌肉收缩总和的时间依赖性，以及序列刺激作用下强直收缩的形成。第二组实验记录骨骼肌的被动拉伸和力之间的曲线关系，然后从中确定并绘制等长和等张最大值的曲线，就像传统教科书中呈现的那样。最后，可以考察肌肉疲劳的影响。

### 肌肉收缩的刺激依赖性

如前所述，单次骨骼肌收缩的强度在很大程度上取决于参与收缩的肌纤维的数量，而后者又取决于达到激活阈值的神经元的数量；换句话说，收缩的强度取决于激活的运动单位的数量。在固定的刺激持续时间（1 ms）下，单次肌肉收缩的强度完全取决于刺激的强度。

基于此类实验提供的经验，当肌肉受到 50 或 100 g（1-2 个砝码）的预拉伸时，可以获得可重复的最强收缩。测量应该从小幅（约 50 mV）刺激开始，然后以大约 50 mV 的步长增加，直到可以在示波器上看到肌肉收缩为止。然后逐级降低刺激，以便准确地检测到最小阈值（第一个可见的收缩）。当刺激强度增加时收缩没有进一步增加时，便为上阈值。应该注意到，标本的刺激依赖性收缩的下限和上限是很难精确测定的。应该在适当的中等刺激值下进行记录，并对数据进行外延以获得与阈值的上下限相应的数据点。可以根据数据绘制标本的刺激强度-收缩强度曲线。这个曲线应包括低于阈值（未能引起可见收缩的刺激）和高于饱和或上限阈值（未能引起任何可见收缩强度增加的刺激）的值。还应该在实验记录中包括有代表性的单次收缩的作图。

### 双刺激的叠加

当连续两个刺激信号之间的时间间隔很短，且第二个刺激在前一次收缩恢复之前到达，则两次收缩将会有重叠（叠加）。这可以通过选择双刺激（将模式开关设置为“成对刺激 TWIN”）来演示，并观察在两个刺激之间的时间间隔（INTERVAL）设置为不同的值所引起的收缩。开始记录时的时间间隔应设置为大于单次肌肉收缩的持续时间，即 200 到 300 ms，然后逐步减少间隔。尝试确定能观察到最大叠加的刺激间隔。在实验记录中记下独立的单次收缩以及大约为最大叠加值一半大小的情况。在“存储 STORE”模式下，可以选择适当的时间和幅度设置。

## 强直收缩

生理上，骨骼肌收缩的主要形式是强直收缩。在体情况下，运动单位中的肌肉纤维并非由单个动作电位激活，而是由长时间的动作电位连续发放激活的，这些动作电位诱发叠加的单个收缩（见 **0 叠加**），从而在骨骼肌形成或多或少的单次平滑收缩。在下面的内容中，你的目标在于生成从单个收缩，通过叠加的过渡阶段，到平滑强直收缩的记录。刺激脉冲应固定在一个水平上，引起相同的超最大限度的收缩，但可以随不同的脉冲频率而调整。可以使用等张或等长条件。你的文档应该包含一个不完整的一个完整的强直收缩（可能发生在 **10 Hz** 和 **20 Hz**），以及一系列独立完整的单个收缩（可能发生在 **4 Hz** 或 **5 Hz**）的记录，最好是在示波器同一屏上显示这三个记录（可以使用存储 **STORE** 模式）。必须注意的是，增益设置应该允许强直性刺激引起的肌肉力量或长度变化达到单次肌肉收缩的三倍左右。合适的时间坐标设置为 **200 ms/Div**，其相应的全屏扫描时间为 **2 s**。应选择脉冲刺激的数量，以便整个序列都能得到显示。对于 **2 s** 和 **5 Hz**，这将是 **10** 个脉冲。为了使肌肉松弛仍然清晰可见，刺激的总持续时间应缩短约 **20%**（在本例中，刺激总数应减少 **2** 次，为 **8** 次）。频率每增加一倍，可以将脉冲数相应地增加一倍，例如分别在 **10** 和 **20 Hz** 下施加 **16** 和 **32** 个脉冲。

## 骨骼肌的被动拉伸-力曲线

由于其弹性特性，肌肉在被拉伸时会改变长度。但与理想弹簧不同，其长度的变化与拉伸力不成正比。你可以通过在没有受刺激（被动）的肌肉标本上增加砝码的数量，并记录长度的变化来展示这个关系。

这个操作可以直接在示波器上完成。将刺激强度设为 **0 mV**，并将通道 **CH 2** 基线移至示波器最上端。在不激活零位调整（**Zero Adj**）的情况下，增加砝码会引起 **CH 2** 基线的移动，并且该移动直接与肌肉长度的变化有关，可用于绘制拉伸-力曲线。

在表 **4**（见实验手册）中输入重力  $F_p$  [N] 和固有被动长度变化  $\Delta L_p$  [mm]。然后在不同的预拉伸条件下，测量单次肌肉收缩时的作用力  $\Delta F_a$  [n] 和长度变化  $\Delta L_a$  [mm]，并在表中输入相应的值。

通过主动收缩力和长度的变化，就可以开始绘制图 **4**。横坐标上零点标志着初始长度。它与坐标系的零点不同，因为你必须考虑肌肉缩短，也就是负的  $\Delta L$  值。

图中所绘制的被动收缩的拉伸-力曲线是相同的。为了绘制经典的等长曲线和等张最大值，需要在被动值的基础上，加上主动力的变化（等长最大值）或减去主动肌肉缩短值（等张最大值）。等长和等张最大值的结果值可以输入到表格的相应列中。应该在图中加以指示，以便达到清晰的效果（你可以在生理学教科书中寻找例子），比如标明不同的曲线。

## 肌疲劳

本实验的目的是直接比较正常肌肉和疲劳肌肉的收缩曲线。这种对比在自由悬吊的肌肉中最为明显（等张收缩）。同样地，你应该对肌肉进行预拉伸（用一个或两个砝码），因为这能最好地反映骨骼肌的正常生理状态。然后，通过在肌肉上增加更多的砝码，很快就能导致肌疲劳。

肌疲劳可以通过不同的方式得到显示。可以比较长时间强直刺激引起疲劳前后的单次收缩。示波器应设置为  $50 \text{ mV/Div}$  和  $50 \text{ ms/Div}$ ，以便显示较长的单次肌肉收缩曲线。此外，可以在示波器上检测在强直性收缩时肌疲劳产生的过程；但这种情况下你必须降低灵敏度（ $200 \text{ mV/Div}$ ），并放缓时间扫描速度。当以  $50 \text{ Hz}$  的频率施加 200 个脉冲时（总时间为  $200 \times 20 \text{ ms} = 4000 \text{ ms}$ ），需要  $500 \text{ ms/Div}$  的设置才能在显示器上观察到全部的收缩活动（显示时间跨度为  $5000 \text{ ms}$ ）。

在强直刺激过程中，可以通过单次收缩的渐进性变化（特别是收缩和松弛速度的显著降低）观察到收缩力的下降。这些变化，包括收缩幅度的降低，也可以通过对一长串脉冲刺激的连续记录来展示。这应该持续一段时间（设置为  $200 \text{ ms}$ ），始于独立的单次收缩，随着肌疲劳在大约 50 个脉冲后开始出现，这些独立的收缩幅度变小时间变长，并开始相互重叠。在  $50 \text{ ms/Div}$  的时间设置下，可以选择 2 个肌肉收缩曲线并将其叠加，从而显示肌肉疲劳的效果。

### 3. 关于真实实验和虚拟实验的说明

#### 神经-肌肉标本的测量

为了记录骨骼肌的收缩（特别是在用电刺激导致肌肉收缩时），出于实际的原因，神经-肌肉标本是首选。这通常是通过刺激向肌肉提供输出的神经来实现的。原则上，可以直接向肌肉施行电刺激，例如，在肌肉周围放置环形电极。然而，这会需要比较大的刺激强度，以确保最内侧的肌纤维被激活，但是这会使得最接近电极的肌肉纤维受到损伤。另外，由于电极的位置会随着肌肉的每次运动而移动，因此不能保证反应的重复性。

在准备神经-肌肉标本时，应确保股骨残端的保留，这样可以通过这块骨头将标本固定到悬吊装置上，从而避免损伤肌肉或神经。特别重要的是，神经相对比较纤细，因此，允许其所有神经纤维（甚至 $\alpha$ 运动神经元的粗纤维）被一个微小而不会伤及它的电流激活。这样，神经就可以宽松地置于悬挂标本的上方，并与刺激电极接触，而不会干扰肌肉的位置或影响收缩。因此，间接电刺激允许目标组织（肌肉）在激活过程中不受物理上的阻碍。值得注意的是，与其他涉及神经和肌肉的生理实验相比，这里记录的是机械参数，而不是电参数，它们的反应时间过程要长得多。

#### 肌肉预拉伸

重要的是要记住，在体骨骼肌的一个特点是，在被动状态下，它是预拉伸的。这意味着，在与身体分离的状态下，骨骼肌会处于收缩状态并需要通过外加的砝码来进行预拉伸，以便在力的作用下表现出适当的生理性收缩。可以在离体肌肉上进行测试，以确定最佳预拉伸范围，并生成等长和等张最大值曲线。经验表明，对于爪蛙的分离腓肠肌，使用 50 或 100 g 的砝码产生的预拉伸可提供生理长度，并允许肌肉表现出正常的收缩范围。

#### 肌疲劳

由于缺乏血液供应和正常水平的营养供应，分离的骨骼肌疲劳的发生比在体的要快得多，而且一旦疲劳发生就不能完全恢复。为了获得可重复的和具有生理意义的结果，在离体肌肉上进行的实验必须具有系统性，并且应该避免不必要的重复性收缩和长时间的强直性收缩。虽然存在短期疲劳，这种情况下肌肉可能在几分钟内恢复，但通常仍有一些疲劳残留。可以将标本暂时放回培养皿，使标本在一定程度上恢复。在虚拟实验室中，将标本放回到培养皿中，相当于立即完全恢复，从而保证实验结果的可比性。

## 肌形变

骨骼肌并非理想的弹性力学结构，其也有塑性成分。这可能导致肌肉在过度和长时间收缩后无法恢复到原来的初始长度。这种变形也影响了实验结果的可重复性。在这个虚拟实验室里，计算机模拟中没有考虑这些塑性效应。这是因为肌肉变形不是一种生理现象，而是用分离标本来模拟实际情况时出现的假象。因此，在真正的分离蛙肌标本中，例如在推导出等长和等张最大值曲线的实验中，需要确保肌肉不会因太长时间和使用太多砝码而拉伤。

## 肌肉的超强刺激

除了在实验 1（见实验手册）中，你应该始终应用超过最大限度的刺激，这意味着刺激的强度高于你在第一个实验中确定的最大阈值。这在实际情况下是很重要的，以确保刺激总是能引起类似的反应，因为微小的变化，如神经变得干燥等，将对刺激条件形成轻微的影响，在刺激小于最大刺激时，这个影响比较大。

## 单次收缩与强直收缩

在生理学教科书中，在测量单个肌细胞的强直性收缩时，都会显示等长和等张最大值曲线。对于学生实验来说，单个肌细胞的制备过于困难和耗时。在单细胞实验中疲劳的发生，较之于分离的完整肌肉标本，要慢得多。这是由于在分离的细胞中比在分离的完整肌肉标本中更容易获得营养物质，原因在于营养物质在分离细胞中的扩散路径要短得多。因此，分离的细胞更容易发生强直性收缩。相比之下，在分离的完整肌肉标本中，为了避免过度疲劳，最好进行单次收缩而不是强直收缩。

## 等长收缩和等张收缩

在大多数实验中，无论是等长收缩还是等张收缩都无关紧要，只有实验 00 例外，它旨在证明等长和等张最大值的产生。然而，为了达到示范的目的，等张测量在显示肌肉收缩方面具有优势。

## 标本的生理多样性

就像在所有生物标本中普遍存在的，爪蛙腓肠肌的不同标本在其反应行为方面存在差异。这是由于解剖和生理特征的差异（如肌肉大小）所导致的生物特性的差异。此外，实验方面的变化，例如，样品在测量装置中的位置、传感器和刺激电极的位置等，也会对反应的测量值产生关键影响。分离标本中变异性的另一个来源是标本的质量。例如，如果在神经周围留下大量结缔组织，则较之于暴露良好的神经会需要更大的刺激电流。然而，太过于暴露神经可能导致神经损伤以及降低部分运动单位的效率，并使得收缩小于通常的最大收缩。

## 4. 生理学基础

为了成功并有效地完成实验课，需要掌握骨骼肌的基本生理学知识，这些知识应该是从生理学课本和/或课程中学到的。以下是你应该熟知的肌肉生理学的一些具体方面，虽然你可能还没有完全理解它们与肌肉收缩过程的特殊相关性。

### 肌动蛋白-肌球蛋白的横桥周期

肌肉细胞的收缩并非由于单个分子的缩短，而是取决于分子之间的相对滑动。这是所有类型肌肉收缩的一般原理，涉及到细丝分子、肌动蛋白和肌球蛋白之间的相互滑动。这缩短了肌节的长度，而肌节是位于 Z-盘之间的肌细胞的解剖亚单位。肌动蛋白和肌球蛋白的滑动由  $\text{Ca}^{2+}$ -依赖的过程启动。钙与肌动蛋白细丝上的一个位点结合，导致肌动蛋白分子中的构象改变，暴露出一个与相邻肌球蛋白头部结合的位点。当肌球蛋白与肌动蛋白结合时，一个 ATP 分子分解成 ADP 和无机磷酸盐，并提供用于驱动肌球蛋白头部转动的能量。这导致在另一个 ATP 分子与肌球蛋白结合之前，肌球蛋白和肌动蛋白的相对移动，并导致肌球蛋白的进一步构象变化以及自肌动蛋白的解离。在持续存在的  $\text{Ca}^{2+}$  作用下，肌球蛋白再次与肌动蛋白结合，这个横桥周期得以继续。对于单个肌球蛋白，这一过程如图 1 所示；涉及的肌球蛋白越多，宏观上肌肉收缩的过程就越容易观察到。

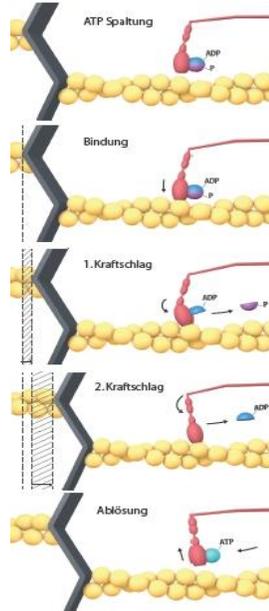
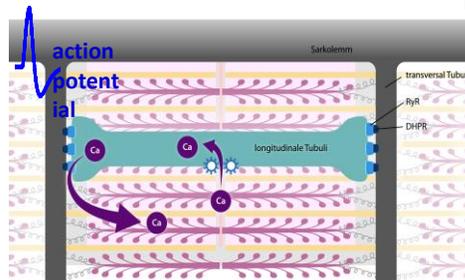


图 1：肌动蛋白-肌球蛋白横桥周期，通过单个肌动蛋白的运动来说明。可以在 [www. virtual-physiology.de](http://www.virtual-physiology.de) 上找到动画。

### 动作电位和 $\text{Ca}^{2+}$ - 控制肌肉收缩

骨骼肌收缩是由跨肌细胞膜的动作电位诱发的，而动作电位又是在运动终板中，由到达运动终板的  $\alpha$  运动神经元的动作电位所诱发的。

运动终板是一种特殊的突触结构，与其他突触不同，到达那里的每一个突触前动作电位都可以在突触后诱发一个动作电位。在这里进行的实验中，可以观察到，一个非常短暂的刺激，一个肯定不会超过一个突触前动作电位的刺激，就足以引起肌肉的单次收缩。



**图 2：骨骼肌收缩的控制。**当肌肉动作电位到达横管（T 管）时，电压依赖的  $\text{Ca}^{2+}$  通道（二氢吡啶受体，位于 T 管膜的间隔处）被激活，继而在纵行系统（肌浆网）的终池中，相邻的  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的  $\text{Ca}^{2+}$  通道（ryanodine 受体）被打开。随着  $\text{Ca}^{2+}$  的内流及其在胞浆中的积累， $\text{Ca}^{2+}$  与肌球蛋白头部与肌动蛋白结合位点的肌钙蛋白 C 结合，从而开始横桥周期。同时， $\text{Ca}^{2+}$  由  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶泵回肌浆网。

肌肉收缩的时间跨度明显长于动作电位的时间跨度。例如，持续 1-2 ms 的动作电位可导致持续 100-200 ms 的肌肉收缩。这是因为肌动蛋白-肌球蛋白横桥周期并不直接与肌膜的动作电位相耦合，而是通过动作电位诱导的胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加间接耦合。

肌纤维膜动作电位是由作为肌细胞膜（肌膜）内陷而穿透肌纤维的 T 管膜沿肌纤维长度传递的。细胞内接近于肌膜的结构（肌浆网），储存大量的  $\text{Ca}^{2+}$ 。通过激活位于肌膜和肌浆网之间形成分子桥的特定蛋白质（二氢吡啶受体/ryanodine 受体），肌膜上的动作电位使胞外  $\text{Ca}^{2+}$  进入肌细胞，而胞内储存的  $\text{Ca}^{2+}$  从肌浆网释放到胞浆中。肌肉胞浆中需要高浓度的  $\text{Ca}^{2+}$  ( $10^{-7}$  mol/L) 来激活横桥周期。随着胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的增加，将  $\text{Ca}^{2+}$  泵回肌浆网的过程被激活，导致胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度降低。控制这些  $\text{Ca}^{2+}$  跨越肌浆网的流动并产生一个胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  增加的“波”的过程比动作电位的持续时间需要更长的时间。而且，肌动蛋白-肌球蛋白滑动和肌肉收缩舒张的机械过程比肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  释放和重吸收的过程需要更多的时间。单一动作电位诱导的肌肉收缩和舒张所需的时间主要在于由肌丝的弹性和周围流体形成的机械阻力的综合作用引起的延迟。这可以看作类似于汽车上的减震器的反应；对于施加在汽车两侧的短暂但强大的压力，减震器使其返回到其原始位置而避免过摆，但会有一个可检测的延迟。

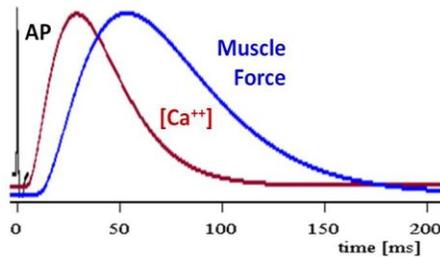


图 3: 肌肉动作电位、胞内  $\text{Ca}^{2+}$  和单次肌肉收缩引起的肌肉收缩增加的不同时间尺度。肌肉收缩所需时间明显长于触发收缩的动作电位，这主要是由于细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  积累和  $\text{Ca}^{2+}$  的逆向泵运的时滞所致。肌肉收缩也会因横桥周期和肌肉纤维的机械特性（其弹性和周围流体的阻尼效应）而减慢。

必须认识到，可以观察到和测量到的肌肉力量或肌肉长度的变化，和肌电图中显示的并不一样。肌电图测量的是实际的肌肉动作电位，是个电学参数，而不是力或长度变化，后者是力学参数。

### 单次收缩和强直收缩的叠加

短暂的动作电位和较长的肌肉收缩持续时间的差异是从单次收缩发展成强直收缩的基础。动作电位之间的时间间隔可以比单次肌肉收缩的持续时间短得多。如果在之前被诱发的肌肉收缩消退之前，第二个动作就已经到达，则会在第一次收缩的基础上增加第二次肌肉收缩。如果在短时间内出现多个动作电位，单次收缩会叠加形成强直收缩，而单次收缩则不能被检测到。

重复动作电位产生的肌肉力量与动作电位的频率不成正比，原因有以下几点：(i) 肌纤维弹性阻力的增加，(ii)  $\text{Ca}^{2+}$  释放和重吸收之间的平衡，(iii) 所有的  $\text{Ca}^{2+}$  结合位点最终都将饱和，并且 (iv) 横桥周期速率将达到最大值，超过此值不可能再有增加。强直性收缩的力量通常不会达到单次肌肉收缩力量的 3 倍以上。对于整个肌肉力量的增加，更为重要的是运动单位的募集。在生理条件下，相对较低的动作电位频率可能通过不同神经支

配的若干运动单位的重叠运动导致强直肌肉收缩。这在分离的肌肉标本中不能被观察到，因为在这种情况下，动作电位是由外部刺激诱发的。

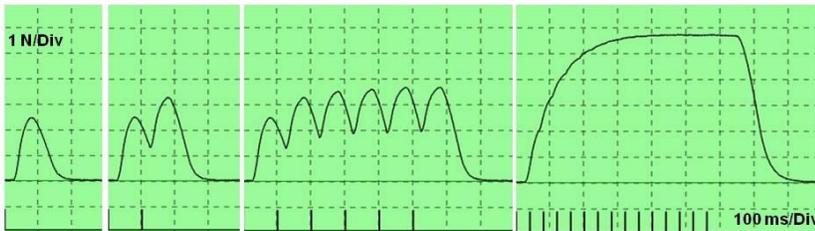


图 4：单次肌肉收缩；2 次和 6 次肌肉收缩的不完全叠加；完全（平滑）强直收缩。

这里需要指出的是，心肌不会发生强直收缩。这个很容易通过心肌收缩事件的持续时间来解释。心肌动作电位持续时间为 300-400 毫秒（ms），比心肌收缩持续时间还要长。因此，当心肌动作电位结束时，心肌收缩已经结束。因此，即便第二个动作电位立即到达，第二个收缩也不会叠加到先前的收缩之上。因此，心肌收缩的叠加并不是受阻于生理学教科书上经常写的那种类于骨骼肌中的不应期。此外，由于动作电位持续时间与单次收缩的时间关系不同，骨骼肌的动作电位有一个不应期。（关于心脏骤停期间持续但不协调的心肌收缩的发生，见“SimHeart”）。

### 肌肉预拉伸效应

肌肉的收缩强度很大程度上取决于预拉伸的程度，但预拉伸对收缩强度的影响因肌肉类型而异。在分离的骨骼肌中，很容易观察到预拉伸的作用。当骨骼肌与肌腱分离时，可以清晰地看到它变短了。就像在这个实验课中将看到的那样，如果分离的骨骼肌通过加上一个砝码来拉伸，它可以恢复到在体状态下的长度，并且获得的收缩强度也接近于在体状态下的收缩强度。

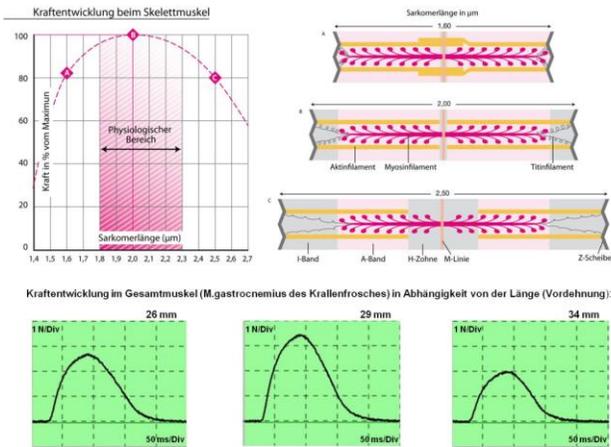


图 6 (图中全是德语)：骨骼肌纤维力量的产生与肌节长度的关系 (左上)。最大的力设为 100%。在生理条件下，肌肉收缩发生在最大力附近的狭小范围内。右上方中图是适度预拉伸条件下肌动蛋白-肌球蛋白相互作用可达到最佳程度；顶图是完全未拉伸的肌肉中肌动蛋白的重叠；下图则是在严重过度伸展状态下，部分肌球蛋白的头部无法接触到肌动蛋白结合部位。下面的图显示了在不同程度的预应变条件下分离的整条肌肉的相应记录 (来自 SimMuscle 实验室)。

Without pre-stretching, the actin filaments overlap and prevent myosin from binding or may even cause **contractions in the wrong direction**. 这与骨骼肌的拉伸有很大关系，后者允许肌球蛋白和肌动蛋白的最大重叠，而最佳拉伸允许每个肌球蛋白的头部都能接触到肌动蛋白上的结合部位。同时，拉伸肌肉会增加肌球蛋白-肌动蛋白相互作用的  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性。在没有预拉伸的情况下，肌动蛋白重叠，阻止肌球蛋白的结合，甚至可能导致**错误方向的收缩**。肌肉的过度拉伸则会减少肌球蛋白头部与肌动蛋白的接触。

在此需要注意的是，在体情况下发生的这种现象，在骨骼肌、心肌和平滑肌之间是不同的 (也可参见 SimHeart 和 SimVessel)。在正常的基础状态下，骨骼肌在未受刺激的预拉伸状态下提供了最大的肌力，而心肌和平滑肌在其基础状态下也具有相当大的潜在肌力储备。当心肌在心腔充盈过程中被拉伸时，心肌的强度会增加 (Frank-Starling 机制)，而肠道平滑肌和血管平滑肌只有在它们因腔内压力增加而被拉伸时才会变得活跃。

### 肌疲劳

长时间剧烈运动后的肌疲劳是一种常见现象。肌疲劳的发生涉及几个因素。在现实生活中，心理因素在剧烈运动中的作用使得“疲劳”的感觉早于肌疲劳的真正发生。当然，对于分

离的骨骼肌来说，这个因素可以忽略不计。然而，肌疲劳在分离的骨骼肌中的发生比在体骨骼肌中来得更快。这是因为缺乏血供，因而缺乏足够的能量供应和代谢废物的充分清除。

可以对一块分离的肌肉是新鲜的还是处于疲劳状态的进行鉴别。通常情况下，在分离的骨骼肌，肌疲劳在 100 次刺激诱导的强直收缩后发生。比较 100 次强直性收缩前后的记录，可以发现肌肉收缩的形式明显不同（图 3）。不仅是肌肉力量的下降，而且是一个更为持续的收缩，这通常在肌力的明显下降之前就已经发生。虽然导致肌疲劳的原因还不清楚，但胞内 ATP 水平的降低显然是一个重要的促成因素。ATP 不仅对于横桥周期（将肌球蛋白头部从肌动蛋白结合部位解离开来以及诱导肌球蛋白头部“弯曲”）是必须的，而且对于将  $\text{Ca}^{2+}$  泵回肌浆网也是必须的。这两个过程的减慢都会使得肌肉收缩变缓，因而运动会变得缓慢且不精确。那些仍然与肌动蛋白结合的肌球蛋白头部将无法促进肌肉收缩，因此导致肌肉力量的丧失。在 ATP 完全缺乏的情况下，所有的肌球蛋白头部都会固定在肌动蛋白的结合位点上。这是在尸体的面部肌肉中可以看到的表情固化。骨骼肌 ATP 缺乏也可能导致肌肉痉挛。

批注 [P1]: ?

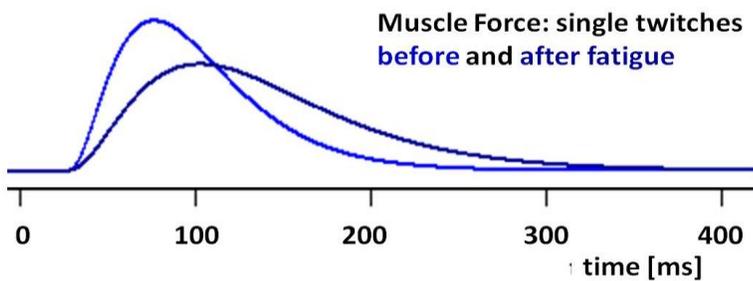


图 5: 肌疲劳发生前后分离骨骼肌的单次收缩 (图序)

还有其他几个导致肌疲劳的可能因素，包括胞内 ADP 和无机磷酸盐水平的升高，这与 ATP 水平的降低直接相关；还有肌肉组织 pH 值的降低。特别是无机磷酸盐水平的升高，不仅影响横桥周期，而且可能减缓  $\text{Ca}^{2+}$  重吸收的速率。然而，这些影响的潜在机制尚不清楚。