

心肌内向整流钾电流的调控因素及相关心律失常

霍照美^{1,2} 田龙海² 杨龙^{1,2}

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州省人民医院心内科, 贵州 贵阳 550002)

【摘要】 心肌内向整流钾电流(I_{K1})由内向整流钾通道(Kir 通道)家族成员 Kir2.1 通道介导。细胞膜电位静息水平时 Kir2.1 通道处于开放状态, K^+ 外流增加;而当膜去极化时,Kir2.1 通道的通透性降低, K^+ 外流减少。 I_{K1} 是形成心肌细胞静息膜电位的主要成分,在多种心律失常中发挥重要的作用。现就 I_{K1} 的调控及其相关心律失常做一综述。

【关键词】 内向整流钾电流;离子通道;心律失常

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.014

Regulatory Factors and Related Arrhythmias of Inward Rectifier Potassium Current

HUO Zhaomei^{1,2}, TIAN Longhai², YANG Long^{1,2}

(1. *Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China*; 2. *Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China*)

【Abstract】 Myocardial inward rectifier potassium current (I_{K1}) is mediated by Kir2.1 channel, a member of inward rectifier potassium channel (Kir channel) family. When the cell membrane potential at the resting level, Kir2.1 channel was open and K^+ outflow increased. However, the permeability of Kir2.1 channel decreases with cell membrane depolarization, resulting in the decrease of K^+ outflow. I_{K1} is the main component of resting potential of cardiomyocytes, and plays an important role in arrhythmias. The purpose of this paper is to review the research progress about both the regulation and related arrhythmias of I_{K1} .

【Key words】 Inward rectifier potassium current; Ion channel; Arrhythmia

心肌细胞的电活动是心脏兴奋性、自律性、传导性和收缩性的基础,由细胞的跨膜电位决定,包括静息电位和动作电位的形成^[1-2]。在心肌工作细胞中,静息电位被称为 K^+ 平衡电位,主要由 K^+ 外流形成细胞膜内带负电、膜外带正电的电位平衡^[1]。参与 K^+ 外流的离子通道众多,内向整流钾通道(inward rectifier potassium channel, Kir 通道)是其中重要的成员^[1]。

Kir 通道有 7 个亚家族(Kir1.x~7.x),分布于多种组织和器官^[3]。在心肌细胞膜上,主要存在三种 Kir 通道:经典 Kir 通道、ATP-敏感性钾通道和乙酰胆碱敏感性钾通道^[3]。此三种 Kir 通道中,经典 Kir 通道属于 Kir2.x 亚家族,在心肌中分布的主要为 Kir2.1 亚型,具有强大的内向整流特性,主导心肌细胞内向整流钾电流(inward rectifier potassium current, I_{K1})^[4]。

在心肌细胞静息电位水平时 Kir2.1 通道处于开放状态, K^+ 外流;而当膜去极化时,Kir2.1 通道的通透

性降低, K^+ 外流减少。Kir 通道对 K^+ 的通透性因膜的去极化而降低的现象称为内向整流特性^[5]。 I_{K1} 的内向整流特性在心肌工作细胞动作电位复极末期的作用至关重要,是影响动作电位时程(action potential duration, APD)的重要离子通道。 I_{K1} 增大或减小,是短 QT 综合征和 Andersen-Tawil 综合征患者易出现恶性室性心律失常的主要原因^[6-8]。了解 Kir2.1 通道的功能和调节因素,对于理解其相关心律失常的机制和针对性治疗具有重要意义。

1 Kir 通道的构成

Kir 通道的构成皆是由四个互不相连的孔道构成蛋白亚基单体组成,Kir2.1 通道的孔道构成蛋白即为 Kir2.1 亚基。每个亚基中有 M1 和 M2 两个跨膜结构域,其 α 螺旋与 P 区连接构成通道的核心^[9];M1 与 M2 之间的膜外连接链向通道孔内延伸,形成内孔环链,称为 H5 环; α 螺旋的构象变化通过影响 H5 环控制对 K^+ 的通透性^[10]。G 蛋白耦联受体激活的 Kir3.x

基金项目:贵州省科学技术厅临床研究中心项目(黔科合平台人才[(2017)5405]);贵州省人民医院青年基金(GZSYQN[2019]19)

通信作者:杨龙, E-mail: yanglong1001@163.com

通道和经典的 Kir2.x 通道之间的比较表明, M2 α 螺旋构象改变有助于 Kir 通道开放^[11]。

Kir 通道的门控机制是由通道的细胞内结构域交替扩张和收缩变化决定。K⁺ 通过跨膜腔通道前有一个完整的水化膜, 阻碍其通过腔隙; 采用原子分子动力学方法模拟 K⁺ 沿着跨膜腔与细胞质之间的途径转运, 结果发现, 完全水合的 K⁺ 无法通过狭窄的 Kir 通道孔隙, 每个 K⁺ 在通过 Kir 通道时都会暂时失去其水化膜中的部分水分子^[12]。通过 Kir 分子结构分析, 带负电荷的 microRNA-1 (microRNA 家族成员, 主要在心脏中表达, 且特异性表达于心肌细胞, 在心肌细胞的多种病理状态下可通过转录调节多种离子通道表达和心肌电活动来参与心律失常的发生) 可通过与 Kir2.1 通道细胞外带正电的结构域结合, 阻止离子通道构象变化, 从而阻断 Kir2.1 通道^[13]。

2 I_{K1} 的调控

2.1 Mg^{2+} 和多胺对 I_{K1} 的影响

早期研究^[14]表明, Kir 通道的内向整流是由于细胞内 Mg^{2+} 和多胺与通道孔内结构相互作用的结果; Mg^{2+} 和多胺与 Kir 通道的跨膜结构域和细胞质结构域的残基结合, 阻止 K⁺ 通过。多胺存在于细胞内, 以电压依赖性方式与 Kir 通道空隙可逆性结合, 其对 Kir 通道的阻滞及解除过程缓慢, 形成去极化过程中 I_{K1} 外向电流随时间而减少的现象; 在超极化过程中, Mg^{2+} 对 Kir 通道的阻滞快速解除和多胺对 Kir 通道的阻滞缓慢解除, 使 I_{K1} 增大表现出时间依赖性^[15]。 Mg^{2+} 和多胺对 Kir 通道输出的电流大小至关重要, 改变 Mg^{2+} 和多胺与 Kir 通道之间的亲和力可显著影响 Kir 通道活性^[16]。 Mg^{2+} 和多胺对 Kir 通道 M2 α 螺旋结构和通道的细胞质结构域残基的亲和力决定了 I_{K1} 内向整流的程度。后来的研究^[17]表明, 内向整流特性可能是由于 Mg^{2+} 电压依赖性和多胺浓度依赖性的方式阻塞通道而形成。氟卡尼与 Kir 通道中半胱氨酸残基结合从而减少多胺对通道的亲和力, 可增大 I_{K1} ^[15]。Kir2.1-M301K 突变(位于 Kir2.1 基因 301 位点的蛋氨酸突变为赖氨酸), 不仅破坏细胞内多胺/ Mg^{2+} 对离子通道亚基的作用^[18], 也解除了 microRNA-1 对 Kir 通道的抑制作用, 使 I_{K1} 增大而出现短 QT 综合征^[19] 和心房颤动(房颤)^[18]。以上研究发现提示, 对多胺结合位点调控的药物可能成为治疗 Kir 通道相关心律失常的方法。

2.2 Na^+ 对 I_{K1} 的影响

细胞外 Na^+ 和 Ca^{2+} 浓度增加皆可减弱 I_{K1} 的外向钾电流, 其机制可能为细胞膜的表面静电效应^[20]。快钠通道电流(fast sodium channel current, I_{Na}) 和 I_{K1} 之间

也有着密切的关联。在心肌损伤的动物和细胞模型中, 观察到编码快钠通道的 $Na_v1.5$ 和 Kir2.1 蛋白表达的同步下调, 伴随着 I_{Na} 和 I_{K1} 的减小, 二者共同接受肝源性成纤维细胞生长因子 21 的调控^[21]。在 Brugada 综合征 SCN5A 基因缺陷细胞模型研究中发现, 在没有明显改变 Kir2.1/2.2 通道的情况下, 内质网 $Na_v1.5$ 通道转运功能缺陷能显著减小 I_{K1} 电流密度; 并且, 高尔基体 $Na_v1.5$ 突变致 Na^+ 转运功能缺陷明显影响 Kir2.1/2.2 通道功能, 在内质网 $Na_v1.5$ 通道转运功能缺陷的基础上增加了对 I_{K1} 的抑制作用, 该研究结果提示 Na^+ 的转运能增大 I_{K1} 电流密度^[22]。 I_{K1} 增加同样可增大 I_{Na} , Kir2.1 对 $Na_v1.5$ 密度的正向调节依赖于 Kir2.1 特殊的 PDZ 结构域(一种蛋白质中的肽结合区域, 名称来源于最早发现含有此结构的 3 个蛋白质: 突触后致密蛋白-95、果蝇肿瘤抑制因子和紧密连接蛋白), 而在 $Na_v1.5$ 通道的 N 末端内部存在一个类似 PDZ 绑定域的结构, 在 $Na_v1.5$ -Kir2.x 相互作用中起着关键作用^[23]。

2.3 Ca^{2+} 对 I_{K1} 的影响

Ca^{2+} 对 I_{K1} 的影响存在两面性。如前文所述, 细胞外 Ca^{2+} 浓度增加可能通过细胞膜的表面静电效应机制减小 I_{K1} , 且 K⁺ 外流减少^[20]。在兔心力衰竭模型中, 心肌细胞 Ca^{2+} /钙调素依赖性蛋白激酶 II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 的激活可诱导 Kir2.1 mRNA 表达下调和 I_{K1} 减小^[24-25]。但另有研究^[26]显示, 细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高可通过激活 CaMK II 增大 I_{K1} , 缩短 APD; 给予 CaMK II 抑制剂干预可抑制该效应。虽然细胞内 Ca^{2+} 的显著增加可导致心律失常, 但 Ca^{2+} 诱导的 I_{K1} 增大可使心室复极缩短和复极储备能力增强, 这可能是一种内源性负反馈, 可减弱 Ca^{2+} 增加的致心律失常作用^[26-27]。

2.4 肾上腺素能受体激活对 I_{K1} 的影响

长期的肾上腺素能受体激活可导致心脏重构, 包括心脏结构、功能和心电学的重构, 后者包括离子通道的重构。肾上腺素能活性增强可通过激活蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 而使 I_{K1} 减小^[28]。Koumi 等^[29]通过在豚鼠心室肌细胞中的研究表明, 异丙肾上腺素通过激活肾上腺素能受体, 使下游信号蛋白激酶 A 介导 I_{K1} 通道磷酸化, 从而使 I_{K1} 减小。对 KCNJ2 基因突变杂合体小鼠的研究^[30]发现, 心室肌细胞肾上腺素能依赖的 I_{K1} 在复极末期缺失, 给予肾上腺素和异丙肾上腺素刺激, 易诱发出动作电位 3 期早期后除极和多形性室性心动过速。

2.5 肾素-血管紧张素系统对 I_{K1} 的影响

在 TG1306/1R 转基因小鼠[该小鼠心肌组织中心

脏特异性血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 含量显著增加] 的研究^[31] 中发现, 心室肌 Kir2.1 和 Kir2.2 的 mRNA 表达下调, 心室肌细胞 I_{K1} 电流密度减小, 心电图表现出 QT 间期延长。大鼠心房肌细胞中, 百日咳毒素可通过激活 G 蛋白受体, 抑制 Ang II 对 I_{K1} 的抑制作用^[32]。也有研究得出不一致的结果, Alvin 等^[33] 报道, 在动静脉分流导致的心脏容量负荷增加的大鼠动物模型中, Ang II 可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶使心室肌细胞 I_{K1} 增大。

2.6 磷脂酰肌醇 4,5-双磷酸对 I_{K1} 的影响

磷脂酰肌醇 4,5-双磷酸 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2) 是 Kir2.x 通道的主要激动剂。PIP2 通过促进 Kir 通道 M2 结构域发生构象变化而使通道开放, 并能稳定已处于开放状态的结构域^[34]。硫化氢通过降低 PIP2 与通道结合的敏感性而抑制 Kir2 和 Kir3 通道功能^[35]。在一些 Kir 通道基因突变的疾病 (如 Andersen 综合征和 Bartter 综合征) 中发现, Kir 通道与 PIP2 相互作用减弱, I_{K1} 减小, 导致细胞膜兴奋性升高, 对刺激的敏感性增加, 发生室性心律失常的风险增大^[36]。卡维地洛也可通过干扰 PIP2 与通道相互作用来抑制 Kir2.3 通道功能^[37]。阴离子脂质可通过辅助作用促进 PIP2 与 Kir 通道结合位点之间结合更加紧密, 使 Kir 通道的功能增强^[34,38]。奎尼丁能干扰 Kir2.x 通道与 PIP2 的相互作用而影响通道的稳定性^[39]。

2.7 Ryanodine 受体和 I_{K1}

2 型 Ryanodine 受体 (type 2 ryanodine receptor, RyR2) 是心肌细胞肌质网上的钙释放通道。心力衰竭时心肌细胞 RyR2 对 Ca^{2+} 释放的敏感性增加^[40]。Myles 等^[41] 在兔离体灌注心脏模型研究中发现, 当 RyR2 敏感性增加并伴有 I_{K1} 减小时, 易诱发出局灶性室性期前收缩和室性心动过速; 而仅有 RyR2 敏感性增加或 I_{K1} 减小时, 室性心律失常的诱发成功率明显降低; 因此认为, RyR2 敏感性增加和 I_{K1} 减小可能是通过二者协同作用促进局灶性室性心律失常的发生。

2.8 牵张刺激对 I_{K1} 的影响

牵张刺激可致大鼠肥大心室肌细胞 I_{K1} 电流密度增大, APD 缩短^[42], 与 Ang II 诱导的肥大心室肌细胞 I_{K1} 电流密度减小^[31-32] 作用相反。目前尚不清楚此两种致肥大因子作用对 I_{K1} 电流密度影响相反的机制。

2.9 糖原合成酶激酶 3 β 对 Kir2.1 通道表达的调控

有研究^[43] 发现, 在大鼠心肌梗死模型中, 心室肌 Kir2.1 mRNA 和蛋白的表达下调, 给予糖原合成酶激酶 3 β 特异性抑制剂 SB216763 干预明显上调心肌梗死时 Kir2.1 mRNA 和蛋白的表达; 并且, SB216763 可

消除缺氧条件下 H9c2 细胞中 Kir2.1 mRNA 和蛋白表达的下调, 说明糖原合成酶激酶 3 β 具有调控 Kir2.1 通道表达的作用。但该研究未检测 I_{K1} , 不能反映 Kir2.1 通道功能的变化。

3 外源性因素对 I_{K1} 的影响

3.1 氨茶碱对 I_{K1} 的影响

氨茶碱是临床常用的支气管解痉药物和治疗缓慢心律失常药物, 治疗期间存在致心律失常的风险。茶碱可增强心房自律性和传导性, 从而增加房颤和房性心动过速的发生。Ramalho 等^[44] 研究发现, 氨茶碱对 I_{K1} 通道功能具有双重效应, 即同一浓度的氨茶碱对单个大鼠心室肌细胞 I_{K1} 既有抑制作用也有激活作用, 其机制尚不明确, 推测可能是氨茶碱先直接作用于 Kir2.x 的同源四聚体亚基, 继之间接作用于 Kir2.x 的异源四聚体亚基而产生的不同效果。

3.2 乙醇对 I_{K1} 的影响

乙醇对 I_{K1} 的影响有浓度依赖性, 给予大鼠右心室心肌细胞 0.8 mmol/L 乙醇刺激, I_{K1} 明显减小; 当乙醇浓度 ≥ 20 mmol/L 时, I_{K1} 会明显增大^[45]。Bébarová 等^[46] 在大鼠和豚鼠的心房肌细胞发现, 乙醇 (浓度 8 ~ 20 mmol/L) 对乙酰胆碱敏感性延迟整流钾电流 (I_{KAch}) 的影响也有双重效应: 即对于基础 I_{KAch} 较小的细胞, 乙醇刺激能增大 I_{KAch} ; 而对于基础 I_{KAch} 较大的细胞, 乙醇刺激则减小 I_{KAch} 。

3.3 扎考比利对 I_{K1} 的作用

扎考比利 (zacopride) 是一个选择性的 I_{K1} 激动剂, 通过增强 I_{K1} 可缓解缺血和缺氧诱导的大鼠心室肌细胞静息电位去极化, 从而可防治急性心肌缺血诱发的室性心律失常^[47]。近期研究^[48] 发现, 在大鼠心肌缺血再灌注模型中, 扎考比利通过上调 Kir2.1 蛋白表达、增大 I_{K1} 、维持静息电位和缩短 APD, 能显著减轻钙超载和氧化应激引起的再灌注心律失常。

3.4 新型抗心律失常药 VU0468554

在小鼠心房肌细胞中, 增强 G 蛋白门控 Kir 通道活性与室上性心律失常 (包括房颤) 的发病机制有关; VU0468554 能有效地抑制心脏 G 蛋白门控 Kir 通道, 可能对于房颤的治疗有一定疗效^[49]。

4 I_{K1} 与心律失常

4.1 房颤

在国内一个房颤家系中发现, Kir2.1 通道的编码基因 KCNJ2 的 93 位 (V93I) 缬氨酸-异亮氨酸突变。对 V93I 突变体的功能分析表明, Kir2.1 通道的活性增加, 认为 Kir2.1 V93I 突变可能通过增加 Kir2.1 通道的活性来启动和/或维持房颤^[50]。在房颤患者的右心房肌细胞的研究^[51] 中发现, I_{K1} 电流密度在超极化状态

显著增加。短 QT 综合征 3 型是编码 Kir2.1 通道的 KCNJ2 基因突变,使 I_{K1} 增大,APD 缩短,导致房颤的发生,这为靶向药物及Ⅲ类抗心律失常药治疗房颤提供了有力证据^[52]。在马的房颤模型中发现,与 I_{K1} 同属心肌 Kir 通道电流的 I_{KAch} 也与房颤有关。给予 I_{KAch} 抑制剂 XAF-1407 能有效延长马的心房有效不应期,显著降低房颤的发生率,提高房颤的转复成功率^[53]。

4.2 室性心律失常

在苯肾上腺素诱导的肥大乳鼠心室肌细胞中,发现 I_{K1} 电流密度减小,APD 延长,复极末期易损期延长,通过沉默心室肌细胞的钙调神经磷酸酶 A β 亚基基因,可显著抑制苯肾上腺素诱导的上述效应^[54]。KCNJ2 突变导致的短 QT,表现为 I_{K1} 电流密度增大,容易诱发恶性心律失常^[6,8]。在 KCNJ2 突变杂合体小鼠模型中,易诱发多形性室性心动过速^[30]。在 Andersen-Tawil 综合征中,KCNJ2 突变导致 I_{K1} 电流密度减小,QT 间期延长,而氟卡尼通过增加 Kir2.1 通道表达使心室肌细胞 I_{K1} 增大,对 Andersen-Tawil 综合征有一定疗效^[55-56]。但也有研究^[57]表明,通过转基因技术构建 Kir2.1 表达下调和表达上调模型,前者 I_{K1} 减小,后者 I_{K1} 增大;在 Kir2.1 表达上调小鼠中更容易诱发出室性心律失常,而在 Kir2.1 表达下调的小鼠中,动作电位去极化的离散度显著减小,降低了室性心律失常的诱发成功率,提示心肌细胞中的 Kir2.1 通道阻断也可能是一种潜在的抗心律失常方法。

5 结语与展望

I_{K1} 在静息膜电位和动作电位复极末期起着关键作用,其变化对动作电位的影响显著。Kir2.1 通道表达无论是上调或是下调(对应 I_{K1} 增大或减小),均可诱发心律失常。 I_{K1} 及 Kir2.1 通道相关的调控因素众多。目前,部分心脏疾病中已探明 Kir2.1 分子水平的表达和 I_{K1} 的电流变化,并对部分改变导致的心律失常疾病有了一定的针对性治疗。但在不同疾病、同一疾病不同状态下 Kir2.1 通道结构和功能变化及其致病机制仍有诸多未明,需更深入的研究。

参考文献

- [1] Sircan AK, Şengül Ayan S. Quantitative roles of ion channel dynamics on ventricular action potential[J]. Channels(Austin), 2021, 15(1): 465-482.
- [2] Bernardi J, Aromolaran KA, Zhu H, et al. Circadian mechanisms: cardiac ion channel remodeling and arrhythmias[J]. Front Physiol, 2020, 11: 611860.
- [3] Abraham MR, Jahangir A, Alekseev AE, et al. Channelopathies of inwardly rectifying potassium channels[J]. FASEB J, 1999, 13(14): 1901-1910.
- [4] Zaritsky JJ, Eckman DM, Wellman GC, et al. Targeted disruption of Kir2.1 and Kir2.2 genes reveals the essential role of the inwardly rectifying K(+) current in K(+)-mediated vasodilation[J]. Circ Res, 2000, 87(2): 160-166.
- [5] Anumonwo JM, Lopatin AN. Cardiac strong inward rectifier potassium channels[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 48(1): 45-54.
- [6] le Tanno P, Folacci M, Revilloud J, et al. Characterization of loss-of-function KCNJ2 mutations in atypical Andersen Tawil syndrome[J]. Front Genet, 2021, 12: 773177.
- [7] Reilly L, Eckhardt LL. Cardiac potassium inward rectifier Kir2: review of structure, regulation, pharmacology, and arrhythmogenesis[J]. Heart Rhythm, 2021, 18(8): 1423-1434.
- [8] Du C, Rasmuson RL, Bett GC, et al. Investigation of the effects of the short QT syndrome D172N Kir2.1 mutation on ventricular action potential profile using dynamic clamp[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 794620.
- [9] Ketchum KA, Joiner WJ, Sellers AJ, et al. A new family of outwardly rectifying potassium channel proteins with two pore domains in tandem[J]. Nature, 1995, 376(6542): 690-695.
- [10] Clarke OB, Caputo AT, Hill AP, et al. Domain reorientation and rotation of an intracellular assembly regulate conduction in Kir potassium channels[J]. Cell, 2010, 141(6): 1018-1029.
- [11] Whorton MR, MacKinnon R. Crystal structure of the mammalian GIRK2 K⁺ channel and gating regulation by G proteins, PIP2, and sodium[J]. Cell, 2011, 147(1): 199-208.
- [12] Black KA, He S, Jin R, et al. A constricted opening in Kir channels does not impede potassium conduction[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3024.
- [13] Fagnen C, Bannwarth L, Oubella I, et al. New structural insights into Kir channel gating from molecular simulations, HDX-MS and functional studies[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8392.
- [14] Lopatin AN, Makhina EN, Nichols CG. Potassium channel block by cytoplasmic polyamines as the mechanism of intrinsic rectification[J]. Nature, 1994, 372(6504): 366-369.
- [15] Caballero R, Dolz-Gaitón P, Gómez R, et al. Flecaïnide increases Kir2.1 currents by interacting with cysteine 311, decreasing the polyamine-induced rectification[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(35): 15631-15636.
- [16] Huang CW, Kuo CC. A synergistic blocking effect of Mg²⁺ and spermine on the inward rectifier K⁺ (Kir2.1) channel pore[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21493.
- [17] Nichols CG, Lee SJ. Polyamines and potassium channels: a 25-year romance[J]. J Biol Chem, 2018, 293(48): 18779-18788.
- [18] Hasegawa K, Ohno S, Ashihara T, et al. A novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open IKs channels[J]. Heart Rhythm, 2014, 11(1): 67-75.
- [19] Hattori T, Makiyama T, Akao M, et al. A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents[J]. Cardiovasc Res, 2012, 93(4): 666-673.
- [20] Chang HK, Lee JR, Liu TA, et al. The extracellular K⁺ concentration dependence of outward currents through Kir2.1 channels is regulated by extracellular Na⁺ and Ca²⁺[J]. J Biol Chem, 2010, 285(30): 23115-23125.
- [21] Li J, Li Y, Liu Y, et al. Fibroblast growth factor 21 ameliorates Nav1.5 and Kir2.1 channel dysregulation in human AC16 cardiomyocytes[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 715466.
- [22] Pérez-Hernández M, Matamoros M, Alfayate S, et al. Brugada syndrome trafficking-defective Nav1.5 channels can trap cardiac Kir2.1/2.2 channels[J]. JCI Insight, 2018, 3(18): e96291.
- [23] Matamoros M, Pérez-Hernández M, Guerrero-Serna G, et al. Nav1.5 N-terminal domain binding to α 1-syntrophin increases membrane density of human Kir2.1, Kir2.2 and Nav1.5 channels[J]. Cardiovasc Res, 2016, 110(2): 279-290.
- [24] Hegyi B, Bossuyt J, Ginsburg KS, et al. Altered repolarization reserve in failing rabbit ventricular myocytes: calcium and β -adrenergic effects on delayed- and inward-rectifier potassium currents[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2018, 11(2): e005852.
- [25] Wagner S, Hacker E, Grandi E, et al. Ca/calmodulin kinase II differentially modulates potassium currents[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009, 2(3): 285-294.
- [26] Nagy N, Acsai K, Kormos A, et al. [Ca²⁺]i-induced augmentation of the inward rectifier potassium current (IK1) in canine and human ventricular myocardium[J]. Pflugers Arch, 2013, 465(11): 1621-1635.
- [27] Ma K, Ma G, Guo Z, et al. Regulatory mechanism of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the occurrence and development of ventricular

- arrhythmia (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6):656.
- [28] Trum M, Islam M, Lebek S, et al. Inhibition of cardiac potassium currents by oxidation-activated protein kinase A contributes to early afterdepolarizations in the heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(6):H1347-H1357.
- [29] Koumi S, Wasserstrom JA, Ten Eick RE. Beta-adrenergic and cholinergic modulation of inward rectifier K⁺ channel function and phosphorylation in guinea-pig ventricle [J]. *J Physiol*, 1995, 486(Pt 3):661-678.
- [30] Reilly L, Alvarado FJ, Lang D, et al. Genetic loss of I_{K1} causes adrenergic-induced phase 3 early afterdepolarizations and polymorphic and bidirectional ventricular tachycardia [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(9):e008638.
- [31] Domenighetti AA, Boixel C, Cefai D, et al. Chronic angiotensin II stimulation in the heart produces an acquired long QT syndrome associated with IK1 potassium current downregulation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(1):63-70.
- [32] Sonoyama K, Ninomiya H, Igawa O, et al. Inhibition of inward rectifier K⁺ currents by angiotensin II in rat atrial myocytes: lack of effects in cells from spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertens Res*, 2006, 29(11):923-934.
- [33] Alvin ZV, Laurence GG, Coleman BR, et al. Regulation of the instantaneous inward rectifier and the delayed outward rectifier potassium channels by Captopril and Angiotensin II via the Phosphoinositide-3 kinase pathway in volume-overload-induced hypertrophied cardiac myocytes [J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(7):BR165-BR1172.
- [34] Winterstein LM, Kukovetz K, Hansen UP, et al. Distinct lipid bilayer compositions have general and protein-specific effects on K⁺ channel function [J]. *J Gen Physiol*, 2021, 153(2):e202012731.
- [35] Ha J, Xu Y, Kawano T, et al. Hydrogen sulfide inhibits Kir2 and Kir3 channels by decreasing sensitivity to the phospholipid phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate (PIP₂) [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(10):3546-3561.
- [36] Lopes CM, Zhang H, Rohacs T, et al. Alterations in conserved Kir channel-PIP2 interactions underlie channelopathies [J]. *Neuron*, 2002, 34(6):933-944.
- [37] Ferrer T, Ponce-Balbuena D, López-Izquierdo A, et al. Carvedilol inhibits Kir2.3 channels by interference with PIP₂-channel interaction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(1-2):72-77.
- [38] Jin R, He S, Black KA, et al. Ion currents through Kir potassium channels are gated by anionic lipids [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):490.
- [39] Koepple C, Scherer D, Seyler C, et al. Dual mechanism for inhibition of inwardly rectifying Kir2.x channels by quinidine involving direct pore block and PIP₂-interference [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 361(2):209-218.
- [40] Dridi H, Kushnir A, Zalk R, et al. Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: a unifying mechanism and therapeutic target [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11):732-747.
- [41] Myles RC, Wang L, Bers DM, et al. Decreased inward rectifying K⁺ current and increased ryanodine receptor sensitivity synergistically contribute to sustained focal arrhythmia in the intact rabbit heart [J]. *J Physiol*, 2015, 593(6):1479-1493.
- [42] 胥亚楠, 杨龙, 杨天和, 等. 牵张刺激对乳大鼠心房肌细胞瞬时外向钾电流和内向整流钾电流的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(8):1489-1492.
- [43] Chang C, Wang SH, Xu LN, et al. Glycogen synthase kinase 3 beta inhibitor SB216763 improves Kir2.1 expression after myocardial infarction in rats [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2022, 63(2):239-248.
- [44] Ramalho N, Švecová O, Kula R, et al. Aminophylline at clinically relevant concentrations affects inward rectifier potassium current in a dual way [J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474(3):303-313.
- [45] Bebarova M, Matejovic P, Pasek M, et al. Dual effect of ethanol on inward rectifier potassium current IK1 in rat ventricular myocytes [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2014, 65(4):497-509.
- [46] Běbarová M, Matejović P, Pásek M, et al. Effect of ethanol at clinically relevant concentrations on atrial inward rectifier potassium current sensitive to acetylcholine [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2016, 389(10):1049-1058.
- [47] Zhai XW, Zhang L, Guo YF, et al. The IK1/Kir2.1 channel agonist zacopride prevents and cures acute ischemic arrhythmias in the rat [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177600.
- [48] Liu Q, Sun J, Zhang L, et al. The agonist of inward rectifier potassium channel (I_{K1}) attenuates rat reperfusion arrhythmias linked to CaMK II signaling [J]. *Int Heart J*, 2021, 62(6):1348-1357.
- [49] Anderson A, Vo BN, de Velasco E, et al. Characterization of VU0468554, a new selective inhibitor of cardiac G protein-gated inwardly rectifying K⁺ channels [J]. *Mol Pharmacol*, 2021, 100(6):540-547.
- [50] Xia M, Jin Q, Bendahhou S, et al. A Kir2.1 gain-of-function mutation underlies familial atrial fibrillation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332(4):1012-1019.
- [51] 薛玉梅, 吴书林, 邓春玉, 等. 心房颤动患者内向整流性钾电流及 Kir2.1 mRNA 表达水平的研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2005, 21(4):707-710.
- [52] Whittaker DG, Ni H, El Harchi A, et al. Atrial arrhythmogenicity of KCNJ2 mutations in short QT syndrome: insights from virtual human atria [J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(6):e1005593.
- [53] Fenner MF, Carstensen H, Dalgas Nissen S, et al. Effect of selective I_{K,ACh} inhibition by XAF-1407 in an equine model of tachypacing-induced persistent atrial fibrillation [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(16):3778-3794.
- [54] 扶泽南, 杨龙, 夏桂玲, 等. 钙调神经磷酸酶 Aβ 基因沉默的乳鼠肥大心室肌细胞内向整流钾电流和动作电位的变化 [J]. *山东医药*, 2018, 58(43):31-34.
- [55] Sato A, Takano T, Chinushi M, et al. Usefulness of the intravenous flecainide challenge test before oral flecainide treatment in a patient with Andersen-Tawil syndrome [J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 177(16):3778-3794.
- [56] Sachdeva S, Gupta SK, Naik N. Every face tells a story-unravelling a case of bidirectional ventricular tachycardia [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2020, 20(5):199-202.
- [57] Piao L, Li J, McLerie M, et al. Transgenic upregulation of IK1 in the mouse heart is proarrhythmic [J]. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102(5):416-428.

收稿日期:2022-02-27

(上接第 639 页)

- [26] Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(16):1554-1568.
- [27] Adam RD, Coriu D, Jercan A, et al. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4):2380-2396.
- [28] Palladini G, Milani P, Foli A, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis [J]. *Blood*, 2017, 129(15):2120-2123.
- [29] Hegenbart U, Bochtler T, Benner A, et al. Lenalidomide/melphalan/dexamethasone in newly diagnosed patients with immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a prospective phase 2 study with long-term follow up [J]. *Haematologica*, 2017, 102(8):1424-1431.
- [30] Sancharawala V. Role of high-dose melphalan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in AL amyloidosis [J]. *Am J Blood Res*, 2012, 2(1):9-17.
- [31] Hanna M. Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(1):50-57.
- [32] Alexander KM, Singh A, Falk RH. Novel pharmacotherapies for cardiac amyloidosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 180:129-138.

收稿日期:2022-01-22