

· 论著 ·

β_1 肾上腺素受体自身抗体激活对心室空间电生理特性的影响及其干预研究

杨娜¹ 汤宝鹏¹ 孙华鑫² 喜林强¹ 商鲁翔³ 王倩辉¹ 迪拉热·太外库力¹ 宋洁¹ 周贤惠¹

(1. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心起搏电生理科 新疆心电生理与心脏重塑重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031; 3. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)心内科 山东省医药卫生心律失常重点实验室, 山东 济南 250014)

【摘要】目的 室性心律失常的发生与 β_1 肾上腺素受体自身抗体(β_1 AAbs)有关。本研究旨在探讨 β_1 AAbs 对大鼠心室空间电生理特性的作用及干预效果。**方法** 将 30 只 6~8 周龄雄性 SD 大鼠(体重 180~220 g)随机分为 3 组(每组 $n=10$): 对照组、 β_1 AAbs 组和比索洛尔组。在 0、2、4、6 周经背部多点注射 β_1 肾上腺素受体第二细胞外环抗原肽建立主动免疫室性心律失常易感模型。测定不同时间节点的血清 β_1 AAbs 水平验证模型。在心室不同区域测量电生理参数心室有效不应期、有效不应期离散度、传导速度和传导异质性。马松染色检测心室组织不同区域的纤维化水平。**结果** 与对照组相比, β_1 AAbs 组与比索洛尔组自第 2~8 周 β_1 AAbs 水平显著增高($P<0.05$)。与对照组和比索洛尔组相比, β_1 AAbs 组的心率显著增加, RR 间期、QT 间期和 QTc 间期明显缩短($P<0.05$); 不同区域心室有效不应期均明显缩短, 有效不应期离散度显著增加($P<0.05$), 不同区域传导速度减慢、传导异质性增加($P<0.05$), 不同部位胶原容积百分比明显升高($P<0.05$), 以上参数改变在中间部最为明显, 均可被比索洛尔逆转($P<0.05$)。**结论** β_1 AAbs 可增加心室空间电生理特性改变, 其潜在机制可能与不同区域纤维化程度有关, 比索洛尔具有潜在治疗价值。

【关键词】 β_1 肾上腺素受体自身抗体; 室性心律失常; 空间电生理特性; 纤维化; 比索洛尔

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.07.017

The Effect of β_1 -Adrenergic Receptor Autoantibodies Activation on Electrophysiological Properties of Ventricular Space and Its Intervention

YANG Na¹, TANG Baopeng¹, SUN Huaxin², XI Linqiang¹, SHANG Luxiang³, WANG Qianhui¹, Dilare·Taiwaikuli¹, SONG Jie¹, ZHOU Xianhui¹

(1. Department of Pacing Electrophysiology, Cardiac Centre, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Key Laboratory of Cardiac Electrophysiology and Cardiac Remodeling, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China; 3. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Province Thousand Buddhas Hospital), Shandong Provincial Key Laboratory of Medical and Health Arrhythmias, Jinan 250014, Shandong, China)

【Abstract】Objective The occurrence of ventricular arrhythmias has been associated with the β_1 -adrenergic receptor autoantibodies (β_1 AAbs). The aim of this study was to investigate the role of β_1 AAbs on the electrophysiological properties of rat ventricular space and its intervention. **Methods** Thirty male SD rats aged 6 to 8 weeks (weighing 180 to 220 g) were randomly divided into 3 groups ($n=10$): control group, β_1 AAbs group and bisoprolol group. Active immunisation ventricular arrhythmia susceptibility model was established by multi-point injection of β_1 -adrenergic receptor second extracellular loop antigenic peptide via the back at 0, 2, 4 and 6 weeks. Serum β_1 AAbs levels at different time points were measured to validate the model. The electrophysiological parameters ventricular effective refractory period, effective refractory period dispersion, conduction velocity and conduction heterogeneity were measured in different regions of the ventricle. Masson staining was used to detect fibrosis levels in different regions of ventricular tissue. **Results** The level of β_1 AAbs increased

基金项目: 国家自然科学基金(82100343, 82260065, 82260064, 82060069); 代谢紊乱相关心血管疾病预防北京市重点实验室基金(DXWL2022-04); 新疆维吾尔自治区研究生科研创新项目资助(XJ2023G168)

通信作者: 周贤惠, E-mail: zhouxianhui@163.com

significantly from week 2 to week 8 in the β_1 AAbs group and the bisoprolol group compared with the control group ($P < 0.05$). Compared with the control and bisoprolol groups, the β_1 AAbs group showed a significant increase in heart rate and a significant shortening of RR, QT and QTc intervals ($P < 0.05$); a significant decrease in ventricular effective refractory period in different regions, a significant increase in effective refractory period dispersion ($P < 0.05$), a decrease in conduction velocity in different regions and an increase in conduction heterogeneity ($P < 0.05$), and a significant increase in the percentage of collagen volume in different sites ($P < 0.05$), and the above parameter changes were most pronounced in the middle section, all of which could be reversed by bisoprolol ($P < 0.05$). **Conclusion** β_1 AAbs can increase the electrophysiological properties of ventricular space changes, the underlying mechanism may be related to the degree of fibrosis in different regions, and bisoprolol has potential therapeutic value.

【Keywords】 β_1 -adrenergic receptor autoantibodies; Ventricular arrhythmia; Spatial electrophysiological properties; Fibrosis; Bisoprolol

室性心律失常 (ventricular arrhythmia, VA) 是一组不同类型的心律失常, 包括室性期前收缩、室性心动过速、心室扑动和心室颤动^[1-2]。VA 被认为是导致 75% ~ 80% 心脏性猝死的原因^[3]。VA 的确切病理生理学机制尚未完全阐明。既往研究^[4-6]表明, 纤维化、自主神经活动异常、电生理改变、钙稳态失衡、氧化应激增加、线粒体功能障碍等导致心室结构重塑和电重塑, 从而导致 VA。近年来大量研究^[7-9]认为自身免疫是 VA 一种新的致病机制。在自身免疫过程中, 自身反应性 B 细胞生成自身抗体, 其中 β_1 肾上腺素受体自身抗体 (β_1 -adrenergic receptor autoantibodies, β_1 AAbs) 在 VA 的发生发展中起重要作用^[10]。 β_1 AAbs 作为循环性致病因子在心脏中具有广泛的致心律失常效应。尽管先前较多研究报告了 β_1 AAbs 在 VA 中的作用, 但其对空间电生理性质的影响仍然未知, 本研究拟通过在体电生理和微电极阵列等技术来明确 β_1 AAbs 在心室空间电生理特性中的作用及其的干预效果。

1 材料和方法

1.1 动物及分组

本研究方案通过新疆医科大学动物伦理审查委员会批准 (IACUC-20170420-03)。新疆医科大学动物中心提供 30 只 6 ~ 8 周雄性 SD 大鼠 (180 ~ 220 g), 无病原体环境、20 °C、12 h 光/12 h 暗周期饲养, 1 周适应期后开始实验。采用随机数字法将 30 只 SD 大鼠随机分为 3 组 (每组 $n = 10$): 对照组、 β_1 AAbs 组和比索洛尔组。免疫时间节点如图 1A 所示。使用 β_1 肾上腺素受体 (β_1 -adrenergic receptor, β_1 -AR) 第二细胞外环 (the second extracellular loop of β_1 AR, β_1 AR-ECII) 抗原肽 (保守氨基酸序列¹⁹⁷ HWWRAESDEARRCYNDPKCCDFVTNR²²³, 北京博奥森生物技术有限公司) 建立主动免疫 VA 易感模型。首次用 0.16 mL 完全弗式佐剂和生理盐水溶解 0.32 mg 多肽干粉, 采用微量背部多点注射。之后每 2 周用不完全弗式佐剂和生理盐水溶解相同剂量的多肽干粉, 重复注射 3 次。对照组注射等体积佐剂和生理盐水, 但不含 β_1 AR-EC II^[11-13]。比索洛尔组的大鼠

在主动免疫 8 周后给予比索洛尔 [1 mg/(kg·d)] 灌胃 2 周。在不同时间节点通过内眦取约 3 mL 血, 分离血清保存在 -80 °C 冰箱中备用。

1.2 血清 β_1 AAbs 水平测定

根据 β_1 AAbs 的酶联免疫吸附测定试剂盒 (北京博奥森生物技术有限公司) 说明书测定 3 组大鼠不同时间节点的血清 β_1 AAbs 水平, 在波长为 450 nm 处测定每孔的光密度值。

1.3 体表心电图记录

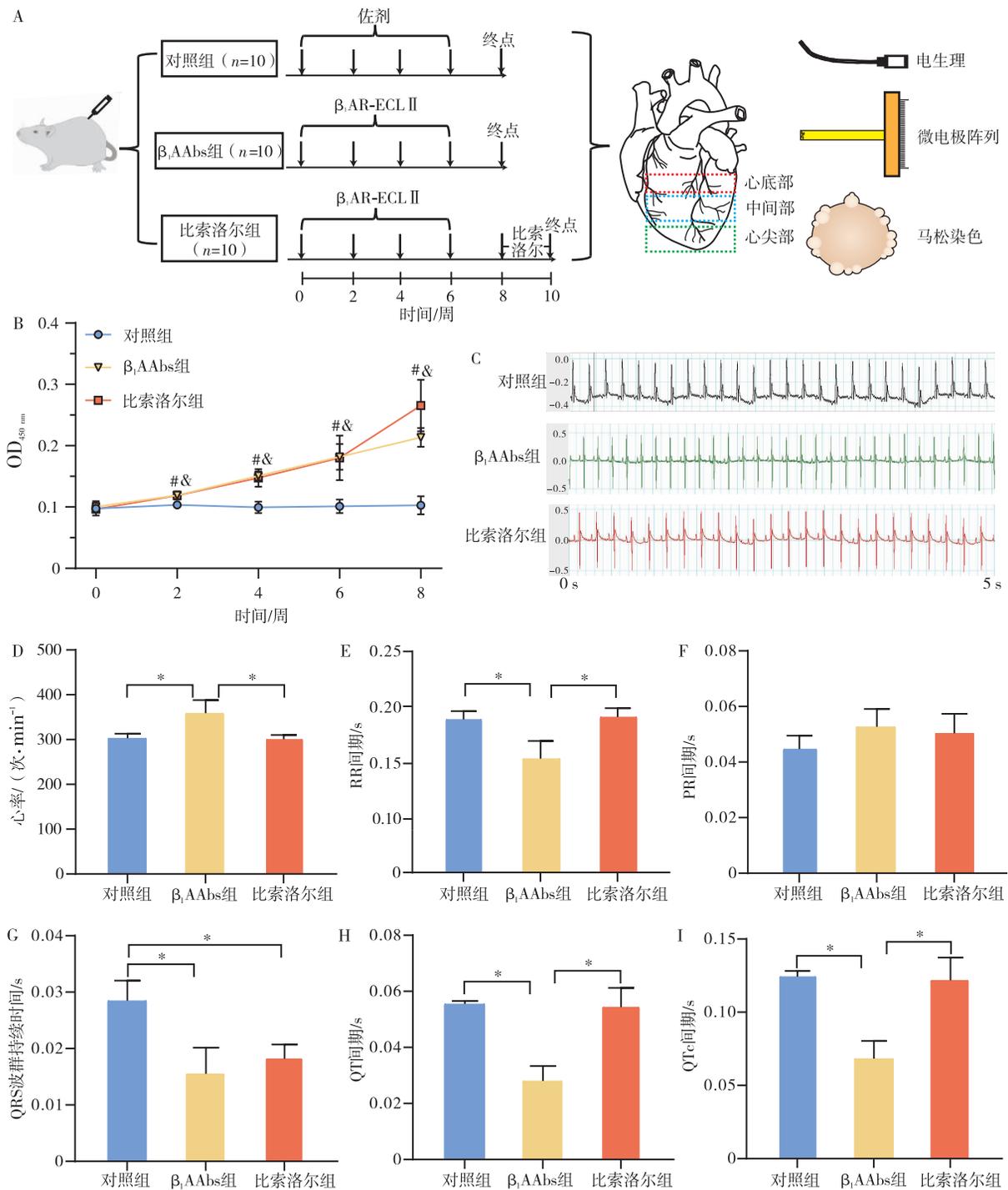
分别在 8、10 周时使用 PowerLab 心电生理记录仪 (澳大利亚埃德) 收集 3 组大鼠的体表心电图。使用 3% 异氟烷 (氧流量为 1 L/min) 麻醉, 连接肢体导联。每只大鼠连续记录到 30 s 稳定且无干扰的心电图后方可停止记录。使用 LabChart 8 软件分析平均心率、RR 间期、PR 间期、QRS 波群时间、QT 间期、QTc 间期 (按心率校正的 QT 间期) 等心电图参数。

1.4 在体微电极阵列检测

腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉大鼠后, 剃除颈部和胸部毛发, 进行气管插管, 保持呼吸机 (成都泰盟科技有限公司) 通气。充分暴露心脏, 如图 1A 所示, 左心室分为三个区域: 心底部、中间部和心尖部。将柔性微电极阵列芯片贴在不同部位表面, 记录心室外膜的传导图, 使用 Cardio2D+ 软件 (德国罗伊特林根) 进行分析。根据连续记录 10 s 的传导速度 (conduction velocity, CV) 计算传导异质性指数, 计算公式为 $(P_{95} - P_5)/P_{50}$, P_{95} 、 P_5 、 P_{50} 分别代表传导速度的第 95 百分位值、第 5 百分位值和第 50 百分位值^[11]。

1.5 在体多导电生理检查

在体微电极阵列检测完毕后, 大鼠转移至多导电生理检查操作台, 使用 Lead-7000 设备检测心室有效不应期 (ventricular effective refractory period, VERP)。充分暴露心脏, 将 4 F 十极标测电极 (美国美敦力) 放置于左心室不同部位表面。VERP 采用 S1-S2 程序性刺激方案, 即 8 个基本的 S1 刺激 (S1S1 间隔为 150 ms, 脉宽为 0.5 ms), 随后是一个高级 S2 刺激 (初始起搏长度为 100 ms, 递减 5 ms), 直到 S2 不能捕获去极化。



注:A为实验流程图;B为不同时间节点的血清 β_1 AAbs的光密度值;C为典型心电图;D~I为心电图参数(心率、RR间期、PR间期、QRS波群持续时间、QT间期和QTc间期)统计图。OD,光密度值;*表示 $P < 0.05$ 。

图1 β_1 AAbs水平对心电图参数的影响

1.6 马松染色检测

在体多导电生理检查结束后,心室组织用4%细胞组织固定液固定,按心底部、中间部和心尖部切分后,分别进行脱水、脱蜡、包埋、切片(每张5 μm)。使用马松三色染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)检测心室肌纤维化。使用光学显微镜(德国徕卡)观察,

镜下胶原纤维呈蓝色,肌纤维呈红色。使用Image J软件计算分析图片中胶原容积百分比评估纤维化水平,胶原容积百分比 = 胶原蛋白面积/总面积 $\times 100\%$ [14]。

1.7 统计分析

在Excel 2021中输入实验数据,使用SPSS 26.0进行统计分析,使用GraphPad Prism 9软件绘制统计

图表。符合正态分布的计量资料用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用单因素 ANOVA, 方差齐用 Bonferroni 校正, 方差不齐用 Tamhane's T2 检验, 时间序列数据用重复测量 ANOVA, Mauchly 球形检验不成立则用 Greenhouse-Geisser 校正; 同一时间点 3 组数据差异用单因素 ANOVA, 事后分析用最小显著性差异法。 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 β_1 AAbs 水平对心电图参数的影响

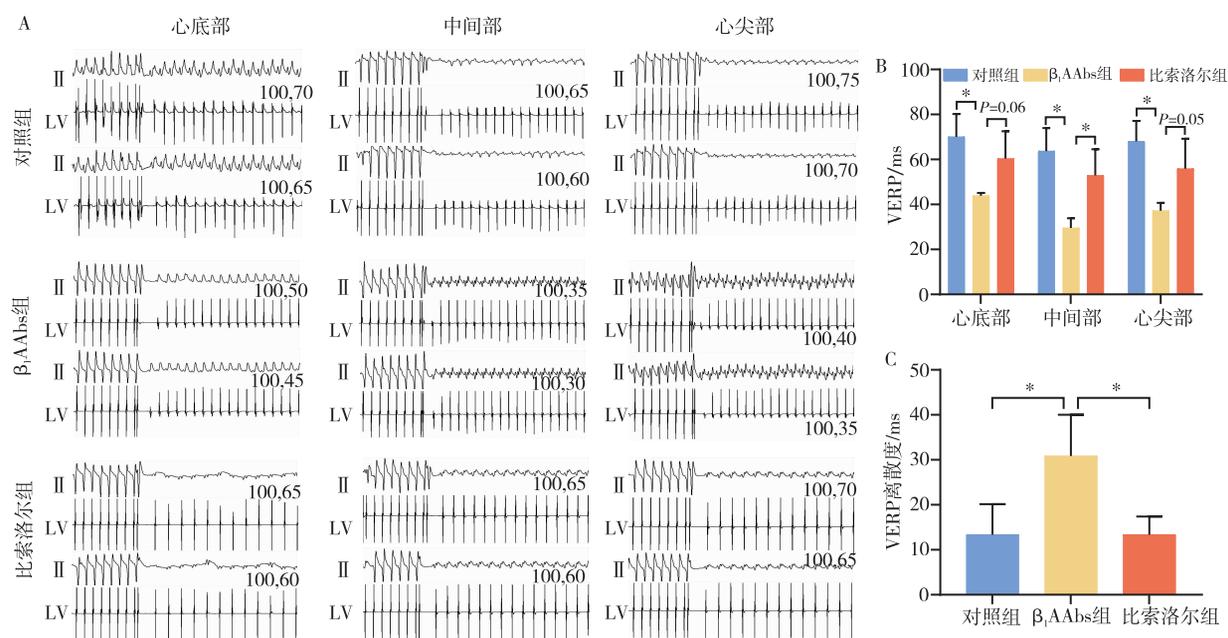
如图 1B 所示, 测量不同时间节点的血清 β_1 AAbs 水平。在第 0 周, 3 组大鼠之间无显著差异 ($P > 0.05$)。第 2 ~ 8 周, β_1 AAbs 组和比索洛尔组的 β_1 AAbs 水平出现了显著上升 ($P < 0.05$), 并且每一个时间点上, β_1 AAbs 组和比索洛尔组的 β_1 AAbs 水平都显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

典型心电图如图 1C 所示。与对照组相比,

β_1 AAbs 组的心率显著增加, RR 间期、QT 间期和 QTc 间期均呈现明显缩短 (P 均 < 0.05), 比索洛尔处理后发生逆转。此外, β_1 AAbs 组 QRS 波群持续时间缩短 ($P < 0.05$), 比索洛尔干预无明显改善, 且 3 组间的 PR 间期未发现明显差异, 见图 1D ~ I。

2.2 β_1 AAbs 水平对心室不同区域有效不应期的影响

通过左心室不同区域 VERP 研究心室的电生理特性, 图 2A 为 VERP 典型图。如图 2B 所示, 与对照组相比, β_1 AAbs 组的不同部位 VERP 均明显缩短 (P 均 < 0.05), 比索洛尔治疗后均明显逆转。为明确 β_1 AAbs 对心室不同区域的影响, VERP 离散度用于量化空间异质性。结果表明, 与对照组相比, β_1 AAbs 组的 VERP 离散度显著增加 ($P < 0.05$, 图 2C), 比索洛尔治疗后恢复。



注: A 为 3 组大鼠在左心室不同区域的 VERP 测量图; B 为左心室不同区域 VERP 统计图; C 为 VERP 离散度统计图。

* 表示 $P < 0.05$ 。

图 2 β_1 AAbs 对心室不同区域 VERP 的影响

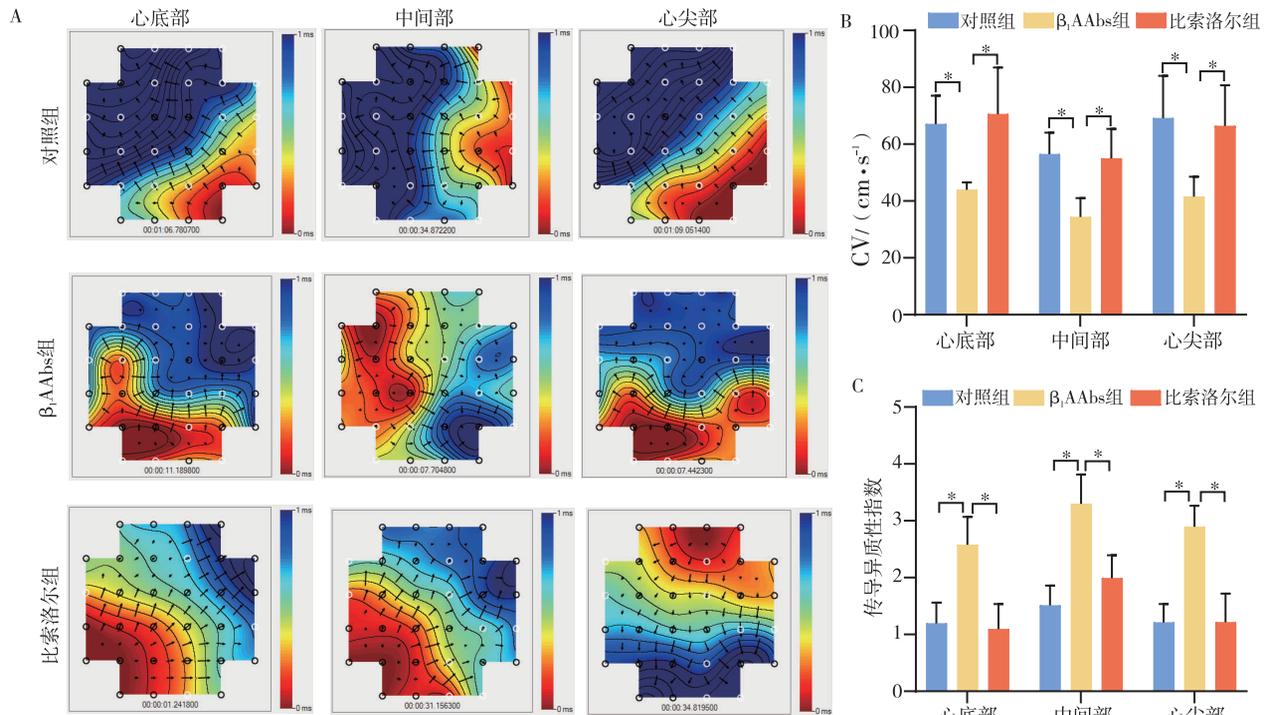
2.3 β_1 AAbs 水平对心室不同区域传导特性的影响

在左心室不同区域使用在体微电极阵列评估传导特性。如图 3A 所示, 热图显示对照组所有区域的左心室电传导均匀, 并有序地向周围组织扩散。而 β_1 AAbs 组左心室传导紊乱并存在异常传导位置, 比索洛尔组则逆转以上改变, 在中间部更加显著。如图 3B 所示, 与对照组相比, β_1 AAbs 组在各部位的 CV 均出现显著减慢 ($P < 0.05$), 比索洛尔组的 CV 恢复。此外, 如图 3C 所示, 与对照组相比, β_1 AAbs 组各区域的

传导异质性指数显著增加 ($P < 0.05$), 比索洛尔治疗后该变化得到逆转。并且 CV 和传导异质性的改变在中间部区域表现得更为突出。

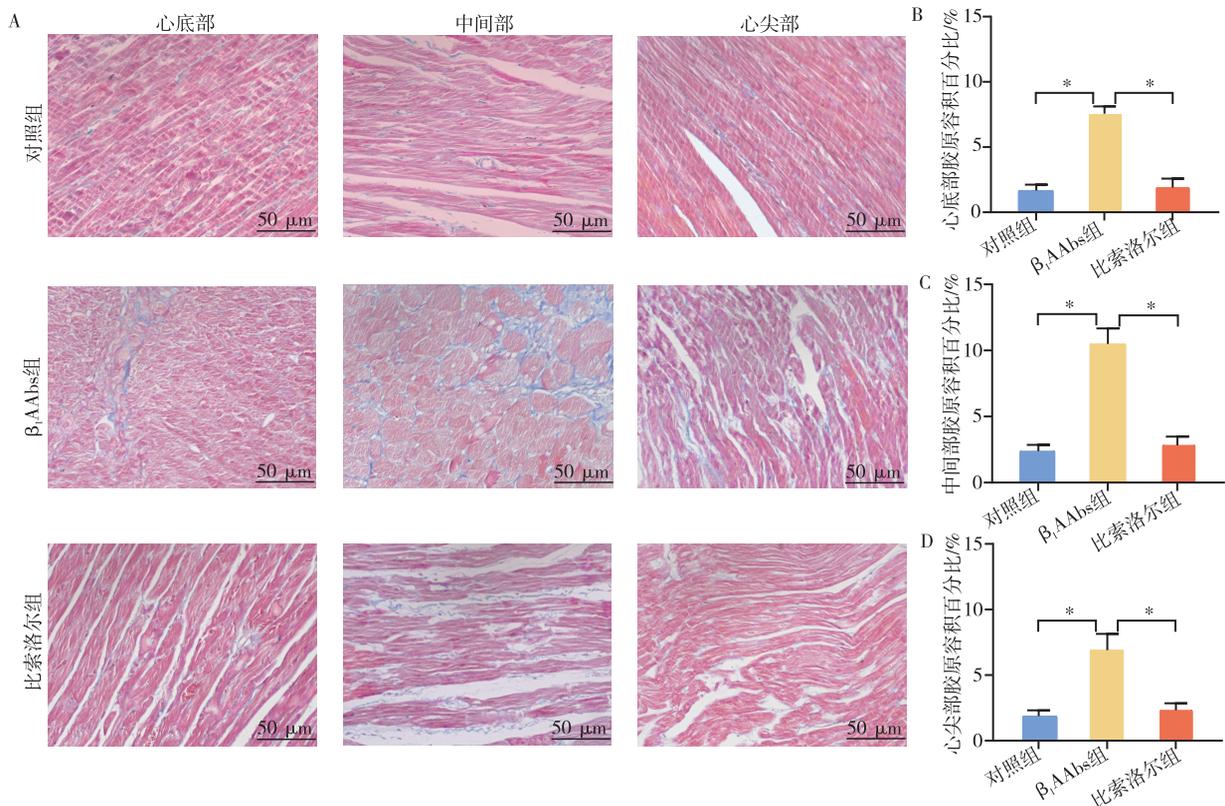
2.4 β_1 AAbs 诱导心室不同区域纤维化

图 4A 是 3 组不同区域左心室组织的马松染色典型图片。与对照组相比, β_1 AAbs 组的心室组织在心底部、中间部和心尖部的胶原容积百分比均明显升高 ($P < 0.05$), 在中间部更明显。而给予比索洛尔治疗后, 有效逆转了纤维化的变化 (图 4B ~ 4D)。



注:A 为在体微阵列电极记录的左心室不同区域的代表性等时图;B 为左心室不同区域的 CV 定量图;图 C 为左心室不同区域的传导异质性统计图。* 表示 $P < 0.05$ 。

图 3 β₁AAbs 对心室不同区域传导特性的影响



注:A 为左心室不同区域的马松染色典型图;B ~ D 为左心室不同区域的胶原容积百分比统计图。* 表示 $P < 0.05$ 。

图 4 β₁AAbs 诱导心室不同区域纤维化

3 讨论

原发性 VA 患者中的阳性检出率为 64.2%, 具有功能性活性, 并且通过刺激 β₁AR 介导其正性变时反 β₁AR 调控心肌收缩能力和心脏功能, β₁AAbs 在

应^[15]。早期临床研究^[16]表明在原发性或由恰加斯心脏病或特发性扩张型心肌病引起 VA 患者中,75% 的患者可检测出 β_1 AAbs, β_1 AAbs 与 VA 之间存在临床相关。而在特发性扩张型心肌病患者中检出的 β_1 AAbs, 可产生类似于激动剂的作用, 进而引起 VA, 导致猝死^[17]。重要的是与健康人群相比, VA 患者的血清 β_1 AAbs 水平上调^[18]。通过动态心电图监测发现, 在 β_1 AAbs 阳性患者中出现 VA 的患者数量是 β_1 AAbs 阴性患者的两倍^[19]。部分基础研究^[20-21] 表明 β_1 AAbs 的出现及水平升高诱导心室、房室电紊乱和增加 VA 诱发率。与之相同, 本团队通过长程心电图表明高水平 β_1 AAbs 导致心率增加和自发性 VA, 并且 VERP 和 VA 诱发率增加^[13]。

QT 间期和 QTc 间期变化是动作电位时程 (action potential duration, APD) 的重要指标^[22]。QT 间期缩短会增加心室复极的分散性, 更易导致 VA。大量研究表明 β_1 AAbs 可导致心电图参数发生变化。 β_1 AAbs 在起搏条件下可增快心率、缩短 QT 间期, 并可逆缩短心室微皱褶细胞 APD^[23]。将电极放置于离体心脏的心底部、中间部和心尖部, β_1 AAbs 缩短了 RR 间期、QT 间期及 QTc 间期^[21]。然而, 使用抗体阳性的慢性恰加斯心脏病患者血清灌注离体兔心脏时, 心电图结果表明 RR 间期、QT 间期缩短和 QTc 间期显著延长^[19]。单克隆 β_1 -AR mAb 排除非特异性抗体影响后的心电图提示 QTc 间期缩短^[24]。 β_1 AAbs 长期被动免疫大鼠的心电图中 QTc 间期延长^[18]。而本研究主动免疫构建 VA 易感模型, 体表心电图提示 β_1 AAbs 水平升高导致心率增加, RR 间期、QRS 波群持续时间、QT 间期和 QTc 间期缩短, 考虑 QT 间期及 QTc 间期的差异可能与造模方式、心电图测量、心脏在体和离体差异及神经体液因素有关。需注意的是, 在体心电图参数与记录时动物的神经和意识状态有关, 潜在的神经体液因素或自主神经活性改变可间接影响这些心电图参数, 因此本研究在解释和推广心电图结果时需谨慎。

β_1 AAbs 剂量依赖性增加快速激活的延迟整流钾电流, 降低缓慢激活的延迟整流钾电流, 并增加了 L 型钙电流, 高剂量 β_1 AAbs 引起快速激活的延迟整流钾电流增加是 APD 显著缩短的原因, APD 缩短引起复极化异常诱发 VA^[25]。此外, 使用含有 β_1 AAbs 的特发性扩张型心肌病患者血清处理兔原代心室肌细胞可导致细胞平台期和 APD 缩短^[17]。结合本研究的血清 β_1 AAb 水平与心电图结果, 提示 β_1 AAbs 可能是通过缩短心室肌细胞 APD 而发挥致心律失常作用。

VA 的常见机制包括折返和触发活动, 其中 APD 的区域弥散或 CV 传导阻滞导致折返^[4]。心室的

APD、ERP 和 CV 等电生理特征的局部异质性在单向阻滞和折返的发生中起着重要作用^[26]。在假设心脏基质均匀传导的前提下, 利用非侵入性心电图建立参数化电生理模型, 以精确定量模拟分析心脏电活动。心室不同区域的 CV 不均匀受肌纤维方向、纤维化、心肌细胞间隙连接密度等因素影响^[27]。既往心室电生理实验中将左心室划分为心底部、中间部和心尖部^[28-29]。ERP 离散度是折返和颤动易感性的关键因素, 组织 ERP 的区域异质性取决于个体心肌细胞 APD 和 CV 差异^[30]。本研究提示左心室中间部的 β_1 AAbs 诱导 VERP 缩短、ERP 离散度增加、CV 减缓和传导异质性增加更明显。因此本研究首次补充了 β_1 AAbs 诱导电生理特性的空间异质性, 表明循环 β_1 AAbs 在心肌中的作用是广泛的。

心室电重塑与心肌纤维化相关, 可引起 VA^[31]。心肌纤维化损害心肌电完整性, 延缓电信号传导, 减慢心室 CV^[32]。心肌纤维化破坏心肌结构并改变心室区域的电生理特性, 减慢 CV 和通过传导和复极化的不均匀区域触发折返性 VA^[33]。心脏结构异质性增加单向传导阻滞和折返性心动过速可能, 纤维化影响 ERP 和 CV 可在 VA 中起重要作用^[34]。本研究表明 β_1 AAbs 诱导整个左心室心肌纤维化, 尤以中间部显著, 提示纤维化程度或成为 β_1 AAbs 诱导 ERP 及 CV 区域性改变的原因。

β_1 受体阻滞剂 (如阿替洛尔) 能完全阻断离体兔心脏上 β_1 AR 的肾上腺素能效应^[21]。本团队之前的研究^[13] 表明美托洛尔能降低 β_1 AAbs 诱导的 VERP 和 VA 诱发率。比索洛尔是一种对心脏具有高度亲和力和选择性的 β_1 受体阻滞剂^[35]。有研究^[36] 表明延长 APD 和 ERP 的药物可降低 VA 易感性。本研究结果表明 β_1 AAbs 诱导的心室不同区域 ERP 缩短及 CV 减慢, 而比索洛尔可逆转以上改变, 其潜在机制可能是通过改善 β_1 AAbs 诱导的心室空间电生理特性改变, 从而发挥治疗作用。

本研究局限性包括仅通过心外膜测定电生理参数, 无法反映跨壁特性, 因此结果外推存在限制, 且所有结果来自体内实验, 未进行离体电标测。本研究仅关注左心室的电生理特性, 未关注右心室相关参数, 无法明确在 β_1 AAbs 作用下左右心室之间是否存在电生理性质的差异。尽管如此, 本研究表明 β_1 AAbs 对心脏整体影响是其致心律失常的重要特点之一。鉴于自身抗体可在循环中检出, 本研究为提升临床实践中自身抗体阳性 VA 患者的认识提供了实验证据, 未来还需更多临床预后研究证实不同自身抗体水平的心律失常患者的临床风险。

综上所述,本研究首次证明 β_1 AAbs 水平增高可能通过心室不同区域纤维化程度介导心室空间电生理特性改变,而比索洛尔可有效逆转纤维化及电生理的空间异质性。

参 考 文 献

- [1] Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHR/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias[J]. *Europace*, 2019, 21(8):1143-1144.
- [2] 曹克将,陈柯萍,陈明龙,等. 2020 室性心律失常中国专家共识(2016 共识升级版)[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2020, 34(3):189-253.
- [3] Załęska-Kocięcka M, Wojdyńska Z, Kalisz M, et al. Epicardial fat and ventricular arrhythmias[J]. *Heart Rhythm*, 2024, 21(2):206-212.
- [4] Lu YY, Chen YC, Lin YK, et al. Electrical and structural insights into right ventricular outflow tract arrhythmogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14):11795.
- [5] Bhaskaran A, de Silva K, Kumar S. Contemporary updates on ventricular arrhythmias: from mechanisms to management[J]. *Intern Med J*, 2023, 53(6):892-906.
- [6] Adameova A, Shah AK, Dhalla NS. Role of oxidative stress in the genesis of ventricular arrhythmias[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4200.
- [7] Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, et al. Anti-Ro/SSA antibodies and the autoimmune long-QT syndrome[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:730161.
- [8] Qu YS, Lazzarini PE, Capecci PL, et al. Autoimmune calcium channelopathies and cardiac electrical abnormalities[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6:54.
- [9] Maguy A, Tardif JC, Busseuil D, et al. Autoantibody signature in cardiac arrest[J]. *Circulation*, 2020, 141(22):1764-1774.
- [10] Lee HC, Huang KT, Wang XL, et al. Autoantibodies and cardiac arrhythmias[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(11):1788-1795.
- [11] Shang L, Zhang L, Shao M, et al. Elevated β_1 -adrenergic receptor autoantibody levels increase atrial fibrillation susceptibility by promoting atrial fibrosis[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:76.
- [12] Sun H, Song J, Li K, et al. Increased β_1 -adrenergic receptor antibody confers a vulnerable substrate for atrial fibrillation via mediating Ca^{2+} mishandling and atrial fibrosis in active immunization rabbit models[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(2):195-217.
- [13] 宋洁,孙华鑫,张小雪,等. 桥粒重塑参与 β_1 肾上腺素能受体自身抗体诱导的室性心律失常[J]. *中华心律失常学杂志*, 2023, 27(1):71-78.
- [14] Luo Y, Zhang Y, Han X, et al. Akkermansia muciniphila prevents cold-related atrial fibrillation in rats by modulation of TMAO induced cardiac pyroptosis[J]. *EBioMedicine*, 2022, 82:104087.
- [15] Brisinda D, Sorbo AR, Venuti A, et al. Anti- β -adrenoceptors autoimmunity causing 'idiopathic' arrhythmias and cardiomyopathy[J]. *Circ J*, 2012, 76(6):1345-1353.
- [16] Chiale PA, Ferrari I, Mahler E, et al. Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction[J]. *Circulation*, 2001, 103(13):1765-1771.
- [17] del Corso C, de Carvalho AC, Martino HF, et al. Sera from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy decrease ICa in cardiomyocytes isolated from rabbits[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(5):H1928-H1936.
- [18] Zuo L, Du Y, Ma J, et al. Pro-arrhythmic action of autoantibodies against the second extracellular loop of β_1 -adrenoceptor and its underlying molecular mechanisms[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 198:251-258.
- [19] Maciel L, Pedrosa RC, Campos de Carvalho AC, et al. Ventricular arrhythmias are related to the presence of autoantibodies with adrenergic activity in chronic chagasic patients with preserved left ventricular function[J]. *J Card Fail*, 2012, 18(5):423-431.
- [20] Bacova BS, Radosinska J, Wallukat G, et al. Suppression of β_1 -adrenoceptor autoantibodies is involved in the antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids in male and female hypertensive rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2):526.
- [21] Jiménez MAV, Nascimento JHM, Monnerat G, et al. Autoantibodies with beta-adrenergic activity from chronic chagasic patients induce cardiac arrhythmias and early afterdepolarization in a drug-induced LQT2 rabbit hearts[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 240:354-359.
- [22] Xue G, Yang X, Zhan G, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin decreases ventricular arrhythmia susceptibility by alleviating electrophysiological remodeling post-myocardial-infarction in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:988408.
- [23] Medei EH, Nascimento JH, Pedrosa RC, et al. Antibodies with beta-adrenergic activity from chronic chagasic patients modulate the QT interval and M cell action potential duration[J]. *Europace*, 2008, 10(7):868-876.
- [24] Zhao YH, Huang HX, Liu P, et al. β_1 -adrenoceptor autoantibodies increase the susceptibility to ventricular arrhythmias involving abnormal repolarization in guinea-pigs[J]. *Exp Physiol*, 2017, 102(1):25-33.
- [25] Zhao Y, Huang H, Du Y, et al. β_1 -adrenoceptor autoantibodies affect action potential duration and delayed rectifier potassium currents in guinea pigs[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 15(1):1-9.
- [26] Mendonca Costa C, Gemmill P, Elliott MK, et al. Determining anatomical and electrophysiological detail requirements for computational ventricular models of porcine myocardial infarction[J]. *Comput Biol Med*, 2022, 141:105061.
- [27] Lee AWC, Nguyen UC, Razeghi O, et al. A rule-based method for predicting the electrical activation of the heart with cardiac resynchronization therapy from non-invasive clinical data[J]. *Med Image Anal*, 2019, 57:197-213.
- [28] Yang T, Pogwizd SM, Walcott GP, et al. Noninvasive activation imaging of ventricular arrhythmias by spatial gradient sparse in frequency domain-application to mapping reentrant ventricular tachycardia[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2019, 38(2):525-539.
- [29] Wang Z, Li S, Lai H, et al. Interaction between endothelin-1 and left stellate ganglion activation: a potential mechanism of malignant ventricular arrhythmia during myocardial ischemia[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:6508328.
- [30] Zhou L, Solhjoo S, Millare B, et al. Effects of regional mitochondrial depolarization on electrical propagation: implications for arrhythmogenesis[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(1):143-151.
- [31] Luo X, Yu W, Liu Z, et al. Ageing increases cardiac electrical remodelling in rats and mice via NOX4/ROS/CaMK II-mediated calcium signalling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:8538296.
- [32] Cui Z, Ni NC, Wu J, et al. Polypyrrole-chitosan conductive biomaterial synchronizes cardiomyocyte contraction and improves myocardial electrical impulse propagation[J]. *Theranostics*, 2018, 8(10):2752-2764.
- [33] Huang SY, Chen YC, Kao YH, et al. Calcium dysregulation increases right ventricular outflow tract arrhythmogenesis in rabbit model of chronic kidney disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(24):11264-11277.
- [34] Zhang DM, Navarra R, Yin T, et al. Cardiac radiotherapy induces electrical conduction reprogramming in the absence of transmural fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):5558.
- [35] Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study[J]. *BMC Med*, 2017, 15(1):18.
- [36] Ye T, Zhang C, Wu G, et al. Pinocembrin decreases ventricular fibrillation susceptibility in a rat model of depression[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:547966.

收稿日期:2024-03-19