

晚钠电流与舒张性心力衰竭

许少华^{1,2} 张曼^{1,2} 综述 张进^{1,2} 王礼琳^{1,2} 审校

(1. 昆明理工大学附属医院, 云南 昆明 650032; 2. 昆明理工大学医学院, 云南 昆明 650550)

【摘要】近年来,临床有越来越多心力衰竭患者伴左室射血分数正常,这使舒张性心力衰竭迅速演变成一个临床重要的独立病症,引起人们的广泛关注。晚钠电流的异常增强会引起心肌细胞内的钙离子超载,从而导致心脏的舒张功能出现障碍。现就舒张性心力衰竭和晚钠电流之间的关系做一综述。

【关键词】心血管病学;晚钠电流;舒张性心力衰竭

【中图分类号】R541.6

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Late Sodium Current and Diastolic Heart Failure

XU Shaohua^{1,2}, ZHANG Man^{1,2}, ZHANG Jin^{1,2}, WANG Lili^{1,2}

(1. Kunming University of Science and Technology Affiliated Hospital, Kunming 650032, Yunnan, China;

2. Medical College of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan, China)

【Abstract】In recent years, more and more patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. This makes the diastolic heart failure quickly evolved into an important independent clinical symptoms and aroused people's wide attention. Late sodium current cause myocardial intracellular calcium overload, causing problems to the diastolic function of the heart. In the study, we review the relationship between the late sodium current and diastolic heart failure.

【Key words】Cardiovascular diseases; Late sodium current; Diastolic heart failure

近年来,伴射血分数正常心力衰竭(HFpEF)越来越受到人们的重视,已经被认作是一种重要的健康问题。全部心力衰竭患者中,有一半的患者为舒张性心力衰竭(diastolic heart failure, DHF),射血分数 > 45%,发病率和病死率与收缩性心力衰竭(systolic heart failure, SHF)相当^[1]。在典型的心力衰竭患者中,由单一心脏舒张功能异常引起的心力衰竭发生率已达 20% ~ 40%^[2]。临床上 DHF 病例逐年增多,甚至急性左心衰竭和肺水肿患者中也有 1/4 是左室射血分数正常。因此, DHF 正逐渐演变成一种重要的独立病症。近几年,晚钠电流(late sodium current, I_{NaL})被发现在 DHF 动物模型中明显升高^[3]。且已证实, I_{NaL} 的异常增强会引起心肌细胞内的 Ca^{2+} 超载,从而引发心脏的舒张功能障碍。因此, I_{NaL} 也许可能成为预防和治疗 DHF, 缓解心脏舒张功能的新靶点,并值得我们去研究它的电生理学特性及发生机制。

1 I_{NaL}

心肌细胞中的钠电流可分为瞬时钠电流(I_{NaT})和 I_{NaL} 。心肌细胞发生除极时,钠通道开放,此时的 Na^+ 快速内流而形成峰钠电流(I_{NaT}),也就是在动作电位上形成了一个“棘形”的峰。但 Na^+ 通道开放几毫秒后迅速失活而关闭,在复极的平台期遗留一个持续数百毫秒的很小的内向电流,称为 I_{NaL} 。

1.1 I_{NaL} 的形成机制

I_{NaL} 属于电压依赖式钠通道电流。电压依赖式钠通道由 α 、 β_1 和 β_2 等亚单位构成,其中主要结构 α 由 4 个功能区呈环形排列构成, Na^+ 通过功能区的亲水性孔道进入细胞,功能区的跨膜片段间包含由氨基酸链构成发卡样结构,这种结构被认为是产生持续性钠电流的关键结构^[4-6]。有研究表明^[7],成年犬心肌细胞 SCN5A (Nav1.5) 是 I_{NaL} 的重要贡献成分。

早期研究表明,遗传性心律失常长 QT 综合征第

基金项目:国家自然科学基金项目(81360039);云南省心律失常诊治研究中心研究基金项目(2014NS260, 2014NS259)

作者简介:许少华(1988—),在读硕士,主要从事心肌细胞电生理、移植免疫学研究。Email:huashao412@163.com

通信作者:张进(1976—),住院医师,主要从事心肌电生理研究。Email:zhangjinxy@sina.com

三型(LQT3)由心肌细胞离子通道基因突变引起,其机制可能为 SCN5A 基因突变导致 α 亚单位功能下调, α 亚单位和 β 亚单位在心脏中的相互作用被破坏,其结果是引起 I_{NaL} 的异常增强和恶性心律失常。但最近的研究发现,对于河豚毒素(TTX)敏感仅是先前认为由 SCN5A 编码的 I_{NaL} 中的部分,另一部分对于 TTX 不敏感^[8],这提示 I_{NaL} 可能存在两种成分,其中另一种成分,则可能是曾经在神经系统发现的由 SCN10A 基因编码的 Nav1.8 钠电流,现在发现在人类心脏也存在^[5-6],可能与多种心律失常的发生有关^[9-10]。

1.2 I_{NaL} 的特性

缓慢散在开放方式和丛状爆发性开放方式是晚钠通道的主要表现方式^[11]。由基因 SCN5A 异源性表达的钠通道 α 亚基,相似于与亚基共同构成并产生与正常人类心肌细胞晚钠通道的开放方式与表达通道。

心肌细胞 I_{NaL} 的特性包括以下几点:(1) I_{NaL} 的振幅比其相邻的 I_{NaT} 小,是 I_{NaT} 幅度的 1% ~ 3%^[12]。(2) 持续时间长,呈现缓慢的时间依赖性失活,是 I_{NaL} 的另一个重要特征。失活时间常数为 600 ms,有些实验可达到几秒,在平台期持续开放,而且无电压依赖性失活。(3) 在较低电位被激活。 -70 mV 开始激活, -50 mV 时 50% 激活。另外,此电流也能在正电位被观察到。(4) I_{NaL} 对钠通道阻滞剂比 I_{NaT} 更为敏感。用 $0.1 \mu\text{mol}$ 的 TTX 即可阻断 I_{NaL} ,而 I_{NaT} 在此浓度几乎不受影响。

1.3 影响 I_{NaL} 的因素

在病理情况下,钠通道快速开放后会增强其不完全失活性,使 I_{NaL} 比生理条件下增强 5 倍,可想而知,这种持续性电流的异常增强所导致的心肌细胞内的 Na^+ 积累远远超过了 I_{NaT} 。这也许就是导致在心力衰竭患者心肌细胞内的 Na^+ 浓度比正常人高 $6 \sim 8 \text{ mmol/L}$ 的原因^[13]。

引起 I_{NaL} 增强的病理学因素包括:(1) 在缺血缺氧时, I_{NaL} 幅度升高,心肌细胞内 Na^+ 浓度增加,进而导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高。有文献报道,心室肌细胞的 I_{NaL} 增大是由于缺氧引起,而加入一氧化氮聚合酶抑制剂(L-硝基精氨酸甲酯)或还原剂(1,4-三硫代苏糖醇)后,可使增大的 I_{NaL} 明显减小。说明由心肌产生较多的一氧化氮通过氧化细胞膜上钠通道蛋白可能是 I_{NaL} 在缺氧条件下增大的机制^[14]。此外,心肌缺血时,溶血磷脂酰胆碱可快速聚集在心肌细胞明显降低 I_{NaT} ,增加晚钠通道同步开放,增加持续性的 I_{NaL} ^[15]。(2) 遗传性 LQT3 型 SCN5A 基因突变会使 Na^+ 通道失活延迟, I_{NaL} 升高,延长动作电位时程,QT 间期延长会

在心电图表现出来,易诱发早后除极和严重的室性心律失常如尖端扭转型室性心动过速。(3) 病理条件下离子通道发生重构。既往和最近多项研究表明,心力衰竭时 SCN5A 编码的核心成分 α 亚单位在转录后水平减少,而 β_1 亚单位不变,相对高表达的 β_1 亚单位可能通过对 α 亚单位的正向调节作用引起衰竭心肌中 I_{NaL} 异常升高^[16]。Mishra 等^[17] 最近的研究表明,在犬衰竭心肌中 I_{NaL} 异常增强,导致 I_{NaL} 增强的机制可能是心肌中 α 亚单位减少而 β_1 亚单位相对增多。相反,人为用 β_1 亚单位反义寡核苷酸沉默 β_1 亚单位使 β_1 亚单位对 α 亚单位的正调控减弱而导致 I_{NaL} 的显著减少。以上这些研究结果都表明衰竭心肌中 SCN5A 编码的核心成分 α 亚单位水平在转录后减少,进而引起 α 亚单位和 β_1 亚单位的比例失调, β_1 亚单位对 α 亚单位的正向调节作用增强而导致 I_{NaL} 异常升高;但是目前还不清楚衰竭心肌中 SCN5A 编码的 α 亚单位在转录后水平下降的具体机制。

2 I_{NaL} 与 DHF

在 DHF 的发生发展过程中会有显著的心电活动和舒张功能异常。 I_{NaL} 异常升高可以大大增加心肌细胞内 Na^+ 的浓度,虽然超载的 Na^+ 不能直接导致心脏的舒张性功能障碍,但是它们将会通过 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换体(NCX)来引发细胞内的钙超载。一般来说,NCX 可以用三个 Na^+ 和一个 Ca^{2+} 交换,交换方向分为正向和反向。正向模式下,NCX 将 Ca^{2+} 交换出细胞来实现。而反向模式下,NCX 通过与细胞膜上 Na^+ 的交换将 Ca^{2+} 转运到细胞内。然而,心肌细胞内 Na^+ 的积累和动作电位时程的延长将会导致心肌缺氧,并促进 NCX 的反向模式,导致细胞内 Ca^{2+} 的超载。最终导致心肌活化作用增强而使心脏的舒张功能恶化^[18]。而最新一项兔子动物实验发现,蛋白激酶 C 和 Ca^{2+} -钙调蛋白激活蛋白激酶 II (CaMK II) 将会调节由 I_{NaL} 引起的 NCX 的反向模式^[19]。

另外,正常心脏舒张期细胞内 Ca^{2+} 因大部分被肌浆网重新摄取或经正向 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换外流而降低。但是,心力衰竭时因肌质网钙泵功能降低会导致心脏舒张功能障碍, Na^+ 利用 I_{NaL} 失活缓慢的特点进入心肌细胞,这样就减少了 Ca^{2+} 外流的推动力,并且帮助 Ca^{2+} 通过 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换活动进入心肌细胞,导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高。甚至导致肌动蛋白在舒张期互动次数增多,从而使心脏收缩,导致舒张性功能障碍。心室舒张的程度决定于 I_{NaL} 的大小,而 I_{NaL} 的大小与心肌细胞内特殊的信号机制有关。细胞内钙升高通过 CaMK II 所引起的钠通道磷酸化也可改变通道的失活

过程和增强 I_{NaL} , 并对 Ca^{2+} 内流产生正反馈作用, 增强 NCX 活动, 但是此结果可能进一步恶化衰竭心脏细胞的钙调控, 影响心电活动和收缩-舒张功能^[20-21]。在转基因小鼠中, 由于 CAMK II δC 过表达引起的舒张性功能障碍有效地抑制了 I_{NaL} 的逆转^[22]。然而还有学者认为, 靠抑制 CAMK II 只能改善心脏的收缩功能, 而对舒张功能没什么影响^[23]。这暗示 CAMK II 依赖的 Na^+ 通道磷酸化有可能被 CAMK II 调节的其他分子的磷酸化平衡抵消, 这些分子对细胞内 Ca^{2+} 平衡有一定影响^[24]。因此一定程度阻断晚钠通道对减少动作电位平台期钙负荷、改善心脏功能具有重要的作用。

近几年, 国内外学者在 I_{NaL} 的异常升高是否是导致心脏舒张性障碍的重要因素的问题上, 做了大量的实验与讨论。有人发现在舒张性功能障碍的病理条件下, 心肌细胞内 I_{NaL} 的强度是正常生理条件下心肌细胞内的 5 倍。并且这个结论分别在患有心力衰竭的人和犬的体外心肌细胞中以及 DHF 小鼠模型中得到了证实; 但目前就 I_{NaL} 诱发心脏舒张性功能障碍的机制研究还不完善。有关单一钠通道研究表明: 功能性的改变, 例如两种钠通道开放方式的缓慢将会导致 I_{NaL} 的增强。另外, 又有人发现 Na^+ 通道的同型性表达和功能性调节在舒张性功能障碍时表现异常。这就说明了 I_{NaL} 在病理条件下, 以频率依赖性的方式导致 Ca^{2+} 超载, 最终导致心室功能障碍和心律失常的发生^[25]。

3 I_{NaL} 抑制剂

常见的 I_{NaL} 抑制剂有利多卡因、胺碘酮、TTX、奎尼丁、美西律和雷诺嗪。几种药物对 I_{NaL} 的选择性、敏感性和作用机制均有差异。另外, 在缺氧状态下, 抗氧化类药物可能对 I_{NaL} 还有一定的抑制作用, 例如谷胱甘肽。近期国外学者^[26]在对兔心室肌体外细胞水平和器官水平的试验研究中又发现 GS967, GS967 是一种 I_{NaL} 高选择性抑制剂, 可抑制 I_{NaL} 的增强, 能让动作电位时程得到维持, 并能有效防止室性心律失常的发生, 甚至比雷诺嗪更加有效; 但目前研究最多的依然是新型的心血管治疗药物——雷诺嗪。

在以上所提到的几种 I_{NaL} 抑制剂中, 雷诺嗪对抑制 I_{NaL} 具有较高的选择性。由于阻断 I_{NaT} 具有致传导减慢或传导阻滞等致心律失常作用, 而雷诺嗪可高选择性阻断 I_{NaL} 而对 I_{NaT} 影响很小, 因此近年来, 抗心绞痛药物雷诺嗪以其对 I_{NaL} 的高度选择性, 成为研究者们研究重点。

I_{NaL} 在晚期心力衰竭患者的心肌细胞中异常升高, 引起细胞内的 Na^+ 浓度升高和 Ca^{2+} 超载, 而导致了舒

张期功能障碍。通过雷诺嗪抑制 I_{NaL} , 细胞内 Na^+ 积累会减少^[27]。因此, 雷诺嗪被寄希望于能够促进 Ca^{2+} 的排出, 通过 NCX 从而改善舒张期的收缩和舒张功能。有研究者通过犬的心力衰竭模型证明了雷诺嗪可改善心脏舒张功能。雷诺嗪主要作用于失活态, 随着刺激频率的加快和通道结合率上升, 会加强阻滞作用, 所以雷诺嗪存在频率依赖性和使用依赖性^[28]。同时, 在缺血受损时雷诺嗪能抑制 I_{NaL} 是通过降低 Ca^{2+} 的浓度来完成的, 随后间接使氧气排放减少, 保护生物机能, 线粒体膜通道孔打开延迟, 限制了细胞色素 C 的减少, 从而减少了细胞的坏死和凋亡^[29]。另外, 也有文献报道雷诺嗪可提高冠心病患者心脏的舒张功能^[30]。新近, 国外研究者做大量实验与调查发现: 雷诺嗪改善血流动力学指标, 但没有改善松弛参数^[31]。

4 结束语

I_{NaL} 参与心肌电生理活动, 间接引发心肌的舒张性功能障碍和其他心脏疾病, 越来越成为 DHF 的预防和治疗的新靶点, 从这个角度出发, 可以在临床预防、治疗和药物开发等方面做出更多的设想和研究。目前正在进行的临床试验 RALI-DHF (ranolazine for the treatment of diastolic heart failure), 是以雷诺嗪治疗射血分数正常的 DHF 患者, 它的结果将告诉大家是否真的可从雷诺嗪治疗中使得 HFpEF 患者获益, 进而使心室舒张功能得到改善^[32]。

[参 考 文 献]

- [1] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(3): 251-259.
- [2] Kitzman DW. Heart failure with normal systolic function[J]. *Clin Geriatr Med*, 2000, 16(3): 489-512.
- [3] Trenor B, Cardona K, Gomez JF, et al. Simulation and mechanistic investigation of the arrhythmogenic role of the late sodium current in human[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32659.
- [4] Denac H, Mevissen M, Scholtysik G. Structure, function and pharmacology of voltage-gated sodium channels[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2000, 62(6): 453-479.
- [5] Schwarz N, Hahn A, Bast T, et al. Mutations in the sodium channel gene SCN2A cause neonatal epilepsy with late-onset episodic ataxia[J]. *J Neurol*, 2015, 1(1): 1-2.
- [6] Todt H, Dudley SC Jr, Kyle JW, et al. Ultra-slow inactivation in mu1 Na^+ channels is produced by a structural rearrangement of the outer vestibule[J]. *Biophys J*, 1999, 76(3): 1335-1345.
- [7] Maltsev VA, Kyle JW, Mishra S, et al. Molecular identity of the late sodium current in adult dog cardiomyocytes identified by Nav1.5 antisense inhibition[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(2): H667-676.
- [8] Yang T, Atack TC, Stroud DM, et al. Blocking SCN10A channels in heart reduces late sodium current and is antiarrhythmic[J]. *Circ Res*, 2012, 111(3):

- 322-332.
- [9] Korneyev D, El-Bizri N, Hirakawa R, et al. Contribution of the late sodium current to intracellular sodium and calcium overload in rabbit ventricular myocytes treated by anemone toxin[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 37(62): 27-32.
 - [10] London B. Whither art thou, SCN10A, and what art thou doing? [J]. *Circ Res*, 2012, 111(3): 268-270.
 - [11] Noble D, Noble PJ. Late sodium current in the pathophysiology of cardiovascular disease: consequences of sodium-calcium overload[J]. *Heart*, 2006, 92(suppl 4): iv1-iv5.
 - [12] Holm H, Gudbjartsson DF, Armar DO, et al. Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(2): 117-122.
 - [13] Maier LS. New treatment options for late Na current, arrhythmias, and diastolic dysfunction[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9(3): 183-191.
 - [14] Ju YK, Saint DA, Gage PW. Hypoxia increases persistent sodium current in rat ventricular myocytes[J]. *J Physiol*, 1996, 497(2): 337-347.
 - [15] Chen Y, Yu FH, Surmeier DJ, et al. Neuromodulation of Na⁺ channel slow inactivation via cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C[J]. *Neuron*, 2006, 49(3): 409-420.
 - [16] Moreno JD, Clancy CE. Pathophysiology of the cardiac late Na current and its potential as a drug target[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(3): 608-619.
 - [17] Mishra S, Undrovinas NA, Maltsev VA, et al. Post-transcriptional silencing of SCN1B and SCN2B genes modulates late sodium current in cardiac myocytes from normal dogs and dogs with chronic heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4): H1596-1605.
 - [18] Bai Y, Morgan EE, Giovannucci DR, et al. Different roles of the cardiac Na⁺/Ca²⁺-exchanger in ouabain-induced inotropy, cell signaling, and hypertrophy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(3): H427-435.
 - [19] Wu Y, Wang L, Ma J, et al. Protein kinase C and Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase II mediate the enlarged reverse INCX induced by ouabain-increased late sodium current in rabbit ventricular myocytes[J]. *Exp Physiol*, 2015, 100(4): 399-409.
 - [20] Wagner S, Dybkova N, Rasenack EC, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II regulates cardiac Na⁺ channels[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(12): 3127-3138.
 - [21] Zhang XQ, Yamada S, Barry WH. Ranolazine inhibits an oxidative stress-induced increase in myocyte sodium and calcium loading during simulated-demand ischemia[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 51(5): 443-449.
 - [22] Sossalla S, Maurer U, Schotola H, et al. Diastolic dysfunction and arrhythmias caused by overexpression of CaMK II δ C can be reversed by inhibition of late Na⁺ current[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(2): 263-272.
 - [23] Sossalla S, Fluschnik N, Schotola H, et al. Inhibition of elevated Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II improves contractility in human failing myocardium[J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1150-1161.
 - [24] Anderson ME, Brown JH, Bers DM. CaMK II in myocardial hypertrophy and heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4): 468-473.
 - [25] Pourrier M, Williams S, McAfee D, et al. CrossTalk proposal: the late sodium current is an important player in the development of diastolic heart failure[J]. *J Physiol*, 2014, 592(3): 411-414.
 - [26] Belardinelli L, Liu G, Smith-Maxwell C, et al. A novel, potent, and selective inhibitor of cardiac late sodium current suppresses experimental arrhythmias[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(1): 23-32.
 - [27] Sossalla S, Kallmeyer B, Wagner S, et al. Altered Na⁺-currents in atrial fibrillation; effects of ranolazine on arrhythmias and contractility in human atrial myocardium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(21): 2330-2342.
 - [28] Sicouri S, Glass A, Belardinelli L, et al. Antiarrhythmic effects of ranolazine in canine pulmonary vein sleeve preparations[J]. *Europace*, 2008, 5(7): 1019-1026.
 - [29] Adakkak M, Camara AK, Heisner JS, et al. Ranolazine reduces Ca²⁺ overload and oxidative stress and improves mitochondrial integrity to protect against ischemia reperfusion injury in isolated hearts[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 64(4): 381-392.
 - [30] Figueredo VM, Pressman GS, Romero-Corral A, et al. Improvement in left ventricular systolic and diastolic performance during ranolazine treatment in patients with stable angina[J]. *Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2011, 16(2): 168-172.
 - [31] Maier LS, Layug B, Karwowska-Prokopczuk E, et al. RAnoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(2): 115-122.
 - [32] Jacobshagen C, Belardinelli L, Hasenfuss G, et al. Ranolazine for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction: background, aims, and design of the RALI-DHF study[J]. *Clin Cardiol*, 2011, 34(7): 426-432.

收稿日期: 2015-12-02 修回日期: 2016-01-20

更正启事

本刊 2016 年第 37 卷第 1 期第 42 ~ 45 页《慢性心力衰竭治疗新进展——LCZ696》一文中的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)缩略语作者误写,应为:RAAS,特此更正。

《心血管病学进展》编辑部