

Ca_v1.2 在心律失常中作用的研究进展

娄奇¹ 李为民²

(1. 哈尔滨医科大学研究生院, 哈尔滨 黑龙江 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院 心内科, 哈尔滨 黑龙江 150001)

【摘要】心律失常的发生机制复杂, 且临床上应用于治疗心律失常的药物治疗效果不佳。近年来很多研究发现 L 型钙通道的异常与心律失常密切相关。Ca_v1.2 为心肌中 L 型钙离子通道的主要亚型, 近期研究发现 Ca_v1.2 蛋白及 mRNA 表达异常与心律失常的发生发展密切相关, 并且 Ca_v1.2 相关的治疗心律失常的药物在心律失常中治疗效果显著, 因此 Ca_v1.2 有望作为治疗心律失常的新靶点。现重点介绍通过干预 Ca_v1.2 治疗心房颤动、长 QT 间期综合征以及 Brugada 综合征等心律失常的最新研究进展。

【关键词】L 型钙通道; Ca_v1.2; 心律失常

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.020

Ca_v1.2 in Arrhythmias

LOU Qi¹, LI Weimin²

(1. Graduate School of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】The pathogenesis of arrhythmia is complex and the therapeutic effect of drug for arrhythmia is not well. In recent years, many studies have found that abnormal L-type calcium channels are closely related to the occurrence and development of a variety of arrhythmias. Ca_v1.2 is the main subtype of L-type calcium channel in myocardium. Recent studies have found that abnormal expression of Ca_v1.2 is closely related to the occurrence and development of a variety of arrhythmias, and drugs related to Ca_v1.2 for arrhythmia have significant therapeutic effects. Therefore, Ca_v1.2 is expected to be a new target for arrhythmia's treatment. This article focuses on the latest research progress in intervening Ca_v1.2 for atrial fibrillation, long QT interval syndrome and Brugada syndrome.

【Key words】L-type calcium channel; Ca_v1.2; Arrhythmias

Ca_v1.2 可以影响心肌细胞内外钙离子电流、动作电位时程以及有效不应期, 从而导致肌质网钙离子的释放障碍, Ca_v1.2 参与心肌的兴奋收缩偶联和其他重要的电生理活动。有近期研究表明, Ca_v1.2 结构及功能的异常与心肌细胞的电重构及心律失常的发生发展密切相关。因此, 影响 Ca_v1.2 的表达是一种有前景的策略, 可以用于防治心律失常。

1 L 型钙通道 Ca_v1.2 的电生理功能

1.1 L 型钙通道 Ca_v1.2 的结构

钙离子通过钙通道进入心肌细胞, 从而影响心肌细胞的收缩功能。心肌细胞膜表面表达的钙通道有 L 型钙通道、T 型钙通道、N 型钙通道、P/Q 型

钙通道和 R 型钙通道, 目前研究表明, L 型钙通道对心律失常的作用较其他型钙通道更为显著。L 型钙离子通道是钙流入心肌细胞的主要途径, 主要用于动作电位的平台期, 研究证实 L 型钙电流 (I_{CaL}) 减少使 2 相平台期缩短及动作电位时程缩短, 从而促进心律失常的发生^[1-2]。L 型钙通道又可分为 Ca_v1.1、Ca_v1.2、Ca_v1.3 和 Ca_v1.4 四种亚型, 而心肌细胞膜表面主要表达 Ca_v1.2 亚型^[3], L 型钙通道独特的病理生理作用也依赖于其 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 β 、 δ 等亚单位的组成, 其中 $\alpha 1$ 为功能性亚单位, 研究表明, $\alpha 1$ 与电压依赖性钙通道的开放和离子通道的选择性有关^[1], 心肌细胞中高表达编码 $\alpha 1$ 亚基的 $\alpha 1c$ ^[1]。Ca_v1.2 ($\alpha 1c$) 在触发钙离子释放及动作电位 2 相平台期的形成过程

基金项目: 哈尔滨高层次人才基金 (2013SYYRCYJ06)

通讯作者: 李为民, E-mail: liweimin_2009@163.com

中发挥着重要的作用。

1.2 $\text{Ca}_v1.2$ 在心肌兴奋收缩偶联中的作用

$\text{Ca}_v1.2$ 在动作电位的形成及触发心肌兴奋收缩过程中发挥着重要的作用。L 型钙通道 $\text{Ca}_v1.2$ 广泛分布于心肌细胞膜上, 当动作电位达到 2 相平台期膜电位时, 分布于心肌细胞膜上的钙通道开放, 继而钙离子内流, 这种钙离子诱导的钙离子释放会激活肌质网的兰尼碱受体, 导致心肌细胞内钙离子大量增加, 从而触发心肌细胞收缩^[4]。

1.3 $\text{Ca}_v1.2$ 表达及功能的调控

研究表明, 非编码 RNA 与 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达相关。HOTAIR 是一种长链非编码 RNA, 可影响 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达。临床试验研究表明, HOTAIR 可以调节人心肌细胞中 $\text{Ca}_v1.2$ 通道蛋白的表达。HOTAIR 过表达可降低 $\text{Ca}_v1.2$ 通道蛋白及 mRNA 的表达; 而 HOTAIR 的敲除可增强人心肌细胞中 $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白及 mRNA 的表达^[5]。以上研究提示了非编码 RNA 可调控 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达。cGMP-蛋白激酶 G 信号通路可促进 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达。环核苷酸 cAMP 和 cGMP 在调节心脏功能上发挥着重要的作用, cGMP 通过作用于 $\text{Ca}_v1.2$ 来调节心肌的收缩。小鼠实验显示, 使用磷酸化抗原表位特异性抗体识别蛋白激酶 G 磷酸化的 $\text{Ca}_v1.2$ 残基, 从而证明了蛋白激酶 G 在心肌细胞中磷酸化 $\text{Ca}_v1.2$ 残基从而对其进行调控, 并且蛋白激酶 G 的激活可抑制 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达^[6]。cAMP-PKA 信号通路也可促进 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达。PKA 可以直接作用于 $\text{Ca}_v1.2$, 从而促进其表达。实验研究显示, 在外源表达 $\text{Ca}_v1.2$ 的细胞中注入活性的 PKA 后 $\text{Ca}_v1.2$ 通道的活性增加^[7]。cAMP-PKA 信号通路对 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达起促进作用。cAMP-PKA 信号通路增强 $\text{Ca}_v1.2$ 通道活性, 其机制在于 $\text{Ca}_v1.2$ 具有近端和远端 c-末端调控域, 分别为 PCRD 和 DCRD, 在控制条件下二者相互作用。如 cAMP-PKA 信号通路被 β 肾上腺素能激动剂激活后, PCRD 调控域中的 Ser1700 被磷酸化, 导致 PCRD-DCRD 分离, 从而导致 $\text{Ca}_v1.2$ 通道活性增强^[8]。细胞实验研究显示, 心脏 $\text{Ca}_v1.2$ 通道的交感神经调节依赖于 β 肾上腺素能受体介导的 Gsa 信号通路及 PKA 的激活^[9]。许多激素和载体通过激活 G 蛋白偶联受体和第二信使来调节 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达。PKC 可以促进心肌细胞膜上 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达来促进钙电流的增强。研究表明, PKC 的激活可以上调 HL-1 中 $\alpha1$ c 蛋白的表达, 但是 PKC 增强 $\text{Ca}_v1.2$ 电流的具体机制尚不清楚^[10]。钙调神经磷酸酶可降低 $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白及 $\text{Ca}_v1.2$ mRNA 的表达。钙调神经磷酸酶可迅速地被心肌细胞内的钙超载所激活^[11], 它可使

磷酸化的 NFATc3/c4 去磷酸化, 使之成为 NFATc3/c4, NFATc3/c4 可以使 $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白及 $\text{Ca}_v1.2$ mRNA 表达的降低, 从而引起 $\text{Ca}_v1.2$ 表达降低以及动作电位时程的缩短^[11]。三磷酸腺苷 (ATP) 可促进 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达。 $\text{Ca}_v1.2$ 的激活需要钙调蛋白 (CaM) 和 ATP 的共同参与, 实验研究表明 CaM 和 ATP 动态地与 $\text{Ca}_v1.2$ 通道相互作用从而对 $\text{Ca}_v1.2$ 进行调控。进一步研究显示, ATP 增强 $\text{Ca}_v1.2$ 通道活性的机制, 一种与抑制 $\text{Ca}_v1.2$ 通道的去磷酸化有关, 另一种可能的机制是 ATP 通过 CaM 的重新启动而维持 $\text{Ca}_v1.2$ 通道构象, 以及 ATP 可以防止 $\text{Ca}_v1.2$ 通道退化^[12]。

1.4 $\text{Ca}_v1.2$ 相关致心律失常的机制

$\text{Ca}_v1.2$ mRNA 下调及 $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白表达降低, $\text{Ca}_v1.2$ 钙内流减少, 同时引发内向整流钾电流 (乙酰胆碱依赖性电流) 的增强, 引起动作电位时程的缩短以及不应期的缩短, 促进心肌细胞电重构及心律失常的发生。同时, $\text{Ca}_v1.2$ 失活及 mRNA 表达降低也引起钙离子内流发生改变, 增加舒张期肌质网钙离子的释放, 以及触发延迟后去极化, 从而促进心肌细胞电重构及心律失常的发生发展^[11,13]。

2 $\text{Ca}_v1.2$ 表达异常的心律失常表现

2.1 心房颤动

I_{CaL} 的减少引起动作电位时程和有效不应期缩短, 动作电位时程缩短引起离散度的改变, 从而促进心房颤动的发生发展。心房颤动过程中动作电位缩短的主要机制是 I_{CaL} 的减少, I_{CaL} 中最重要的为 $\text{Ca}_v1.2$ 型钙电流, 而 $\text{Ca}_v1.2$ 型钙电流主要受 $\text{Ca}_v1.2$ 通道蛋白表达调控的影响, 这说明 $\text{Ca}_v1.2$ 表达异常可促进心房颤动的发生。一项离体人心房肌细胞的研究发现, 心房颤动患者表现出明显的 I_{CaL} 下调, 研究进一步发现, 具有心房颤动倾向患者的心房肌细胞中, I_{CaL} 明显降低^[14], 以上研究说明 $\text{Ca}_v1.2$ 钙通道蛋白的表达与心房颤动的发生发展密切相关。而且另一项离体人心房肌细胞的研究发现, 心房颤动期间 CACNA1C ($\text{Ca}_v1.2$ 基因) 转录水平均有所下降^[14], 进一步说明 $\text{Ca}_v1.2$ 表达异常与心房颤动的发生发展密切相关。

2.2 Timothy 综合征

研究表明, $\text{Ca}_v1.2$ 与长 QT 间期密切相关。长 QT 综合征 8 型患者体内 $\text{Ca}_v1.2$ 基因突变导致钙通道失活, 引起钙离子内流增加, 引起动作电位时程延长及 QT 间期的延长, 最终引起长 QT 间期综合征的发生。长 QT 综合征 8 型即 Timothy 综合征 (TS), 它是一种常染色体显性的多系统疾病, 可导致先天性心脏病、指 / 趾畸形、免疫缺陷、认知异常和自闭症谱系障碍。TS 患者常

因致命的以长 QT 间期为特征的心律失常而发生心源性猝死^[15-16]。研究发现,在 TS 转基因的小鼠心肌细胞中 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达异常^[15],再次证实了 $\text{Ca}_v1.2$ 与 TS 等先天性离子通道性心脏疾病关系密切。

2.3 Brugada 综合征

研究表明,编码 L 型钙离子通道的 CACNA1C 发生了基因突变,从而引起 $\text{Ca}_v1.2$ 的基因突变,导致 Brugada 综合征的发生。Brugada 综合征是一种猝死风险极高的遗传性心律失常疾病,Brugada 综合征最显著的心电图特征是右束支传导阻滞和右前区导联 ($V_1 \sim V_3$ 导联) ST 段呈穹窿形抬高。然而,大多数患者仍然完全没有症状,一旦发展到有症状时可发生多形性室性心动过速/心室颤动继发晕厥^[17-18]。目前研究表明钙离子通道的异常与 Brugada 综合征密切相关。

3 $\text{Ca}_v1.2$ 表达异常与心律失常的治疗

3.1 心房颤动

他汀类药物通过作用于 $\text{Ca}_v1.2$ 治疗心房颤动。一项心房颤动家兔的模型研究显示,其心房有效不应期缩短且 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达显著降低,给予阿托伐他汀治疗后,上述改变有所改善^[19]。2 型糖尿病可引起心房颤动等多种心血管病,研究发现 2 型糖尿病大鼠心脏结构重构,且研究显示瑞舒伐他汀能够改善糖尿病大鼠的心房电重构及结构重构,与未治疗组相比,瑞舒伐他汀一定程度上缓解了糖尿病大鼠 $\text{Ca}_v1.2$ 表达的下调,并显著阻止了 I_{CaL} 的下调^[20]。以上研究表明 $\text{Ca}_v1.2$ 表达异常可导致心房颤动发生,而瑞舒伐他汀通过调控 $\text{Ca}_v1.2$ 延缓心房颤动病情恶化^[20]。研究表明,中药红景天可通过作用于 $\text{Ca}_v1.2$ 延缓心脏疾病恶化,心房颤动合并心力衰竭的家兔经红景天治疗后,左心房中 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达显著上调^[21],而且研究显示红景天可逆转兔心房电重构,减轻心房纤维化,抑制心房颤动。红景天有益的电生理作用可能与 $\text{Ca}_v1.2$ 的上调有关^[21]。以往的研究发现自噬为多种心脏疾病治疗的靶点。目前研究发现,持续性心房颤动患者的心房和心房快速起搏家兔模型中的自噬显著被激活,而且关键的自噬相关基因 7 (ATG7) 在心房颤动患者和快速起搏家兔中显著上调^[22],以上研究提示,自噬在心房颤动的进程中起促进作用。家兔实验研究显示,ATG7 敲除或应用自噬抑制剂氯喹可延长心房颤动所导致的缩短的心房有效不应期,并降低家兔快速起搏引起心房颤动的易感性^[22],说明自噬可以作为心房颤动的治疗靶点。进一步研究发现, $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白在起搏家兔模型中表达显著下调,ATG7 敲除后 $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白的表达上升,而 ATG7 的过表达上调自噬,明显地降低了起搏家兔

模型中 $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白的表达,缩短了动作电位时程、减少了 I_{CaL} 的密度,促进了心房电重构^[22]。有研究发现自噬抑制剂氯喹也可治疗心房颤动,它可有效地降低自噬引起的心房颤动易损性,抑制自噬引起的 $\text{Ca}_v1.2$ 的降解^[22]。以上说明 $\text{Ca}_v1.2$ 可以作为自噬及氯喹调节心房颤动心房电重构的靶点。地高辛是一种抑制房室传导的正性肌力药,因此临床上可应用于心房颤动患者心室率的控制。研究发现,给予小鼠分别口服不同剂量地高辛一周后,与对照组小鼠相比,口服地高辛组 $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白表达呈剂量依赖性显著增加。与安慰剂组相比,地高辛预处理组小鼠血清地高辛水平随剂量的增加而升高。但需要注意的是,地高辛在血清水平正常的治疗情况下也可发生毒性作用^[23],因此应用地高辛时需密切观察。曲尼司特可改善心室纤维化、延长心房有效不应期、上调 $\text{Ca}_v1.2$ mRNA 的表达,从而抑制心房颤动的发生发展。研究发现,心房颤动组犬与空白对照组犬相比, $\text{Ca}_v1.2$ mRNA 明显下降,治疗组犬中,其下调被抑制,治疗组的心房间质纤维化可被曲尼司特抑制^[24],以上说明曲尼司特可以通过作用于 $\text{Ca}_v1.2$ 治疗心房颤动,但是其剂量是基于犬模型确定的,其数值远高于人类的临床剂量^[24],因此需要大量临床研究来确定曲尼司特的治疗剂量。他汀类药物、红景天、自噬抑制剂氯喹、地高辛、曲尼司特等对心房颤动的治疗效果显著,其具体机制仍需进一步研究。

3.2 TS

TS 是一种由于 L 型钙离子通道蛋白基因突变所导致的多器官异常及心律失常综合征。钙通道阻滞剂硝苯地平可治疗 $\text{Ca}_v1.2$ 突变引起的 TS。家兔实验研究发现,硝苯地平使 TS 突变的 L 型钙通道动力学正常化,同时,研究发现其通过作用于 $\text{Ca}_v1.2$,减少钙离子内流,有效治疗 TS^[25]。Song 等^[26] 研究表明通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (cyclin dependent kinase-5, CDK5) 调节 $\text{Ca}_v1.2$,从而治疗 TS。细胞实验研究发现,CDK5 显性负性突变的 TS 心肌细胞表现出显著增强 $\text{Ca}_v1.2$ 的电压依赖性失活,CDK5 显性负性突变的表达显著缩短了起搏动作电位持续时间并抑制 TS 心肌细胞中的异常自发动作电位。CDK5 过表达显著延迟 $\text{Ca}_v1.2$ 的电压依赖性失活。进一步探索 CDK5 对 TS 心肌细胞抑制作用的信号通路发现,主要是通过突变 $\text{Ca}_v1.2$ 通道的过量钙流入导致细胞外调节蛋白激酶活性的增加,进而引起 p35 (CDK5 的激活因子) 表达的增加,CDK5 的过度活化,显著延迟突变体 $\text{Ca}_v1.2$ 通道的失活^[26]。钙通道阻滞剂及

CDK5 均可通过 $\text{Ca}_v1.2$ 发挥其治疗 TS 的作用。

3.3 Brugada 综合征

异丙肾上腺素可用于治疗 Brugada 综合征。有研究表明,异丙肾上腺素可增强心肌细胞的 L 型钙通道,从而发挥其治疗 Brugada 综合征的作用^[27]。在心肌细胞膜表面表达的 L 型钙通道为 $\text{Ca}_v1.2$ 钙通道,说明异丙肾上腺素通过增强 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达来治疗 Brugada 综合征。临床研究发现 Brugada 综合征患者给予静脉注射异丙肾上腺素后,未见自发性或诱发的室性期前收缩等心律失常的出现^[28]。以上研究说明异丙肾上腺素对 Brugada 综合征的治疗有效,其机制与增强 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达密切相关。磷酸二酯酶抑制剂西洛他唑也可用于治疗 Brugada 综合征。有研究发现,西洛他唑可通过增加心肌细胞 cAMP 水平及 I_{CaL} ,使动作电位平台期正常化,从而治疗 Brugada 综合征^[27,29]。犬实验研究显示,西洛他唑可改善 Brugada 综合征的复极化缺陷,使动作电位时间恢复正常,并消除所有心律失常活动,而去除西洛他唑后,Brugada 综合征的表型迅速重现^[29]。心肌细胞 I_{CaL} 的增加有赖于 L 型钙通道蛋白 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达增加,因此以上研究说明西洛他唑治疗 Brugada 综合征与增强 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达密切相关。稳心颗粒可有效治疗 Brugada 综合征。有研究显示,稳心颗粒通过增加心外膜钙离子内流,重新平衡心外膜动作电位的早期电活动来治疗 Brugada 综合征。稳心颗粒还可促进肾上腺素的释放而增加 I_{CaL} ,从而治疗 Brugada 综合征。心肌细胞 I_{CaL} 的增加归因于 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达增加,因此以上研究表明稳心颗粒治疗 Brugada 综合征得益于 $\text{Ca}_v1.2$ 的表达增加。但稳心颗粒是一种复杂的植物提取物混合物,很难通过实验暴露剂量估算临床剂量或达到血浆药物治疗浓度的剂量^[30]。异丙肾上腺素、西洛他唑、稳心颗粒对 Brugada 综合征治疗均有效,但其具体机制都需要进一步研究。

4 总结与展望

$\text{Ca}_v1.2$ 表达异常可引起多种心律失常的发生,影响 $\text{Ca}_v1.2$ 表达的机制有很多,抑制 $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白表达降低或者适当增加 $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白表达正成为治疗和预防心律失常较为有前景的新机制。临床上可通过作用于 $\text{Ca}_v1.2$ 蛋白而治疗心律失常的药物有很多,但都缺乏大量临床证据,因此,需要进一步研究,以明确这些药物通过作用于 $\text{Ca}_v1.2$ 治疗心律失常的具体机制以及研发新型的通过作用于 $\text{Ca}_v1.2$ 有效治疗心律失常的药物,基于调控 $\text{Ca}_v1.2$ 为靶点的心律失常的治疗有望成为一种新的治疗方法。

参考文献

- [1] Treinys R, Jurevicius J. L-type Ca^{2+} channels in the heart: structure and regulation[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2008, 44(7): 491-499.
- [2] Liu X, Shi S, Yang H, et al. The activation of N-methyl-D-aspartate receptors downregulates transient outward potassium and L-type calcium currents in rat models of depression[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 313(2): C187-C196.
- [3] Hu Z, Liang MC, Soong TW. Alternative splicing of L-type $\text{Ca}_v1.2$ calcium channels: implications in cardiovascular diseases[J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(12): pii: E344.
- [4] Wilson D, Ermentrout B, Nemeš J, et al. A model of cardiac ryanodine receptor gating predicts experimental Ca^{2+} -dynamics and Ca^{2+} -triggered arrhythmia in the long QT syndrome[J]. *Chaos*, 2017, 27(9): 093940.
- [5] Tan WL, Xu M, Liu Z, et al. HOTAIR inhibited intracellular Ca^{2+} via regulation of $\text{Ca}_v1.2$ channel in human cardiomyocytes[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2015, 61(3): 79-83.
- [6] Yang L, Liu G, Zakharov SI, et al. Protein kinase G phosphorylates $\text{Ca}_v1.2$ α 1 and β 2 subunits[J]. *Circ Res*, 2007, 101(5): 465-474.
- [7] Qian H, Patriarchi T, Price JL, et al. Phosphorylation of Ser1928 mediates the enhanced activity of the L-type Ca^{2+} channel $\text{Ca}_v1.2$ by the β 2-adrenergic receptor in neurons[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(463): pii: eaaf9659.
- [8] Lyu L, Gao Q, Xu J, et al. A new interaction between proximal and distal C-terminus of $\text{Ca}_v1.2$ channels[J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 133(4): 240-246.
- [9] Shuja Z, Colecraft HM. Regulation of microdomain voltage-gated L-type calcium channels in cardiac health and disease[J]. *Curr Opin Physiol*, 2018, 2: 13-18.
- [10] Raifman TK, Kumar P, Haase H, et al. Protein kinase C enhances plasma membrane expression of cardiac L-type calcium channel, $\text{Ca}_v1.2$ [J]. *Channels (Austin)*, 2017, 11(6): 604-615.
- [11] Qi XY, Yeh YH, Xiao L, et al. Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current[J]. *Circ Res*, 2008, 103(8): 845-854.
- [12] Minobe E, Mori MX, Kameyama M. Calmodulin and ATP support activity of the $\text{Ca}_v1.2$ channel through dynamic interactions with the channel[J]. *J Physiol*, 2017, 595(8): 2465-2477.
- [13] Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management[J]. *Circulation*, 2011, 124(20): 2264-2274.
- [14] Dinanian S, Boixel C, Juin C, et al. Downregulation of the calcium current in human right atrial myocytes from patients in sinus rhythm but with a high risk of atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(9): 1190-1197.
- [15] Drum BM, Dixon RE, Yuan C, et al. Cellular mechanisms of ventricular arrhythmias in a mouse model of Timothy syndrome (long QT syndrome 8)[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 66: 63-71.
- [16] Dufendach KA, Timothy K, Ackerman MJ, et al. Clinical Outcomes and Modes of Death in Timothy Syndrome: A Multicenter International Study of a Rare Disorder[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(4): 459-466.
- [17] Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2012[J]. *Circ J*, 2012, 76(7): 1563-1571.
- [18] Brugada R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, et al. Brugada syndrome[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2014, 10(1): 25-28.
- [19] Yang Q, Qi X, Dang Y, et al. Effects of atorvastatin on atrial remodeling in a rabbit model of atrial fibrillation produced by rapid atrial pacing[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16(1): 142.
- [20] Pan Y, Li B, Wang J, et al. Rosuvastatin alleviates type 2 diabetic atrial structural and calcium channel remodeling[J]. *J Cardiovasc*

- Pharmacol, 2016, 67(1):57-67.
- [21] Liu SH, Hsiao YW, Chong E, et al. Rhodiola inhibits atrial arrhythmogenesis in a heart failure model[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(9):1093-1101.
- [22] Yuan Y, Zhao J, Gong Y, et al. Autophagy exacerbates electrical remodeling in atrial fibrillation by ubiquitin-dependent degradation of L-type calcium channel[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9):873.
- [23] Farghaly HSM, Ashry IEM, Hareedy MS. High doses of digoxin increase the myocardial nuclear factor- κ B and CaV1.2 channels in healthy mice. A possible mechanism of digitalis toxicity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105:533-539.
- [24] Nakatani Y, Nishida K, Sakabe M, et al. Tranilast prevents atrial remodeling and development of atrial fibrillation in a canine model of atrial tachycardia and left ventricular dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(5):582-588.
- [25] Sheng X, Nakada T, Kobayashi M, et al. Two mechanistically distinct effects of dihydropyridine nifedipine on CaV1.2 L-type Ca^{2+} channels revealed by Timothy syndrome mutation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 685(1-3):15-23.
- [26] Song L, Park SE, Isseroff Y, et al. Inhibition of CDK5 alleviates the cardiac phenotypes in Timothy syndrome[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(1):50-57.
- [27] Brodie OT, Michowitz Y, Belhassen B. Pharmacological therapy in Brugada syndrome[J]. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2018, 7(2):135-142.
- [28] Saha SA, Krishnan K, Madias C, et al. Combined right ventricular outflow tract epicardial and endocardial late potential ablation for treatment of Brugada storm: a case report and review of the literature[J]. *Cardiol Ther*, 2016, 5(2):229-243.
- [29] Liszt T, Konec I, Antzelevitch C. Cellular mechanisms underlying the effects of milrinone and cilostazol to suppress arrhythmogenesis associated with Brugada syndrome[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(11):1720-1727.
- [30] Minoura Y, Panama BK, Nesterenko VV, et al. Effect of Wenxin Keli and quinidine to suppress arrhythmogenesis in an experimental model of Brugada syndrome[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(7):1054-1062.

收稿日期: 2019-03-21

无创血流动力学评价在心力衰竭中的应用进展

熊卓超 陈康玉 严激

(安徽医科大学附属省立医院心内科, 安徽 合肥 230000)

【摘要】心力衰竭患者可出现不同程度的血流动力学紊乱, 有创监测手段准确度高, 但有一定局限, 难以推广普及。无创监测方法操作简便, 几乎无并发症, 临床应用前景更加广阔。目前研究较多的无创监测方法包括超声心动图技术、外周血管测定法和阻抗法。超声新技术发展势头良好, 但受操作者技术影响较大; 外周血管测定法能够测定某一时点的血流动力学参数, 但不能持续监测, 且不同原理设备测量结果的准确性差异较大。阻抗法分为胸腔阻抗法和全身阻抗法, 能够进行持续性监测, 但其准确性与稳定性仍需要进一步研究。更准确、更稳定和可穿戴的持续无创血流动力学监测是未来发展方向。

【关键词】无创血流动力学; 心力衰竭; 阻抗法; 外周血管测定

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.06.021

Application Progress of Noninvasive Hemodynamic Evaluation in Heart Failure

XIONG Zhuochao, CHEN Kangyu, YAN Ji

(Department of Cardiology, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230000, Anhui, China)

【Abstract】Patients with heart failure may have varying degrees of hemodynamic disorders. Although with high accuracy, invasive monitoring methods are difficult to popularize because of certain limitations. The noninvasive monitoring methods which are simple to operate, have few complications and a broad clinical application prospect. At present, many non-invasive monitoring methods are studied, such as echocardiography, peripheral blood vessel assay and impedance. The development of new ultrasonic technology has a