

神经元型钠通道在室性心律失常发生机制中的作用

梁砚菁¹ 李晶洁^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150080; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150080)

【摘要】室性心律失常是导致心脏性猝死最重要的原因,其发生机制与心肌细胞离子电流紊乱有密切关系。近期研究发现,神经元型钠通道也表达于心脏,是介导晚钠电流的重要通道,可通过以下机制触发室性心律失常:(1)神经元型钠通道活性异常增高引起内向电流增大,破坏动作电位平台期电位平衡,直接引起细胞膜去极化,发生早后除极。(2)神经元型钠通道与钙调控蛋白在 T 管微域内共定位,其介导的 Na^+ 内流通过增强钙调控蛋白功能引起舒张期 Ca^{2+} 释放,发生迟后除极。(3)晚钠电流具有速率依赖性和分布异质性,可增大复极离散,构成功能性折返的发生基质。现就神经元型钠通道在室性心律失常发生中的作用做一综述。

【关键词】神经元型钠通道;晚钠电流;室性心律失常

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.012

Role of Neuronal Sodium Channels in Development of Ventricular Arrhythmias

LIANG Yanru¹, LI Jingjie^{1,2}

(1. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150080, Heilongjiang, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150080, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Ventricular arrhythmias are the most important cause of sudden cardiac death, whose mechanism is closely related to the disturbance of ion current in ventricular myocytes. Recent studies found that neuronal sodium channels are also expressed in heart and considered the important channels for late sodium current. Neuronal sodium channels can trigger ventricular arrhythmias through the following mechanisms: (1) The abnormally activated neuronal sodium channels cause larger inward current which destroy the potential balance of action potential platform period and directly depolarized cardiomyocyte membrane, causing early afterdepolarization. (2) Neuronal sodium channels co-locate with calcium regulatory proteins in the T-tube microdomain, and enhance the function of calcium regulatory protein by generating excess inward Na^+ , leading to the release of diastolic Ca^{2+} and occurrence of delayed afterdepolarization. (3) The intrinsic property of late sodium current, namely rate dependence and distribution heterogeneity, may increase the dispersion of repolarization and form the occurrence matrix of functional reentry. The role of neuronal sodium channels in the development of ventricular arrhythmias is discussed in this review.

【Key words】 Neuronal sodium channel; Late sodium current; Ventricular arrhythmias

中国心脏性猝死年总人数居世界之首,各类心血管病导致心脏性猝死的过程中,最后几乎都经致命性心律失常引发猝死,其中快速性室性心律失常(ventricular arrhythmias, VA)约占 81.2%,因此防治 VA 成为心血管领域的一项重要目标^[1]。心肌细胞离子通道表达和电生理活性的改变引起离子电流紊乱,通过异常激动的发生和传导,增加心室电不稳定性,构成 VA 发生的基质,成为心脏生物学家重点关注的研究领域。

1 神经元型钠通道在心肌细胞的表达、分布和功能

1.1 神经元型钠通道的表达

心脏最主要的电压门控钠通道亚型是由 *SCN5A* 编码的 $\text{Na}_{\text{v}1.5}$ α 亚基,它是决定心肌细胞 Na^+ 电流生理学和药理学性质最重要的因素,因特异性表达于心脏, $\text{Na}_{\text{v}1.5}$ 也称为心脏型钠通道^[2]。而神经元型钠通道(neuronal sodium channel, nNa_{v})因最初发现于神经元而得名,近期研究发现,心肌细胞中也存在 nNa_{v} 表达^[3-5],这类 α 亚基主要包括分别由 *SCN1A*、*SCN2A*、

SCN3A、*SCN4A* 和 *SCN8A* 编码的 $\text{Na}_{\text{v}1.1}$ 、 $\text{Na}_{\text{v}1.2}$ 、 $\text{Na}_{\text{v}1.3}$ 、 $\text{Na}_{\text{v}1.4}$ 和 $\text{Na}_{\text{v}1.6}$ ，这些通道产生的内向电流只占 Na^+ 电流的一小部分^[2]，在生理情况下对心肌细胞电生理性质影响较小。

1.2 神经元型钠通道的分布决定其功能

对电压门控钠通道定位的研究发现， $\text{Na}_{\text{v}1.5}$ 主要分布于细胞表面，以闰盘处密度最高，负责动作电位的传播，在 T 管系统表达缺如； nNa_{v} 特异性定位于 T 管，参与 T 管电位的形成和变化^[6-7]。T 管最为人知的电生理功能是富集离子通道和调节蛋白，作为信号中枢控制心脏收缩舒张功能和电生理^[8]。 Ca^{2+} 循环异常是各种心律失常触发机制的扳机点，而心肌细胞内 99% 以上的 Ca^{2+} 循环过程由 T 管膜和肌质网 (sarcoplasmic reticulum, SR) 上的 Ca^{2+} 通道负责^[9]。T 管膜富含 L 型钙通道 (L-type calcium channel, LTCC)，并与 SR 上的兰尼碱受体 (ryanodine receptor 2, RyR_2) 偶联，形成距离 15 nm 的二联体结构。在 T 管膜去极化过程中，LTCC 激活介导的少量 Ca^{2+} 内流触发 RyR_2 释放大量的 Ca^{2+} ，产生细胞内钙瞬变。T 管膜上表达的钠钙交换体 (Na^+ - Ca^{2+} exchanger, NCX) 正向模式可介导 1 个 Ca^{2+} 出胞、3 个 Na^+ 入胞，反向模式可介导 3 个 Na^+ 出胞、1 个 Ca^{2+} 入胞，其开放模式取决于细胞内外离子浓度差，以调节离子平衡。近期研究发现， nNa_{v} 与 LTCC、 RyR_2 和 NCX 在 T 管局部 40 nm 的范围内共定位，形成 Ca^{2+} 循环调控复合体^[10] (图 1)。在儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速小鼠模型中，药物介导的 nNa_{v} 开放活性增高引起 Na^+ 超载，通过 NCX 和 RyR_2 的相继激活触发后除极，最终诱导恶性 VA 的发生。相反，抑制 nNa_{v} 活性则可减少舒张期 SR 自发释放 Ca^{2+} ，抑制 VA 的发生^[5]。因此，由于 nNa_{v} 在心肌细胞中的特殊定位，其表达、开放活性及介导的离子电流与 T 管局部 Ca^{2+} 通道及调控蛋白的活性密切相关^[11]。

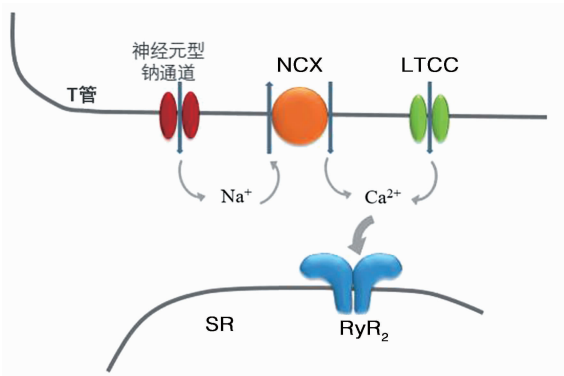


图 1 神经元型钠通道与钙调控蛋白共定位

2 神经元型钠通道与晚钠电流

2.1 晚钠电流的定义

心肌细胞 Na^+ 电流由短暂和持续的两部分组成，即“峰钠电流” (peak sodium current, I_{NaP}) 和“晚钠电流” (late sodium current, I_{NaL})。在动作电位 0 期，心肌细胞膜去极化过程中， Na^+ 通道瞬时开放，介导大量 Na^+ 内流形成锋电位，这部分 Na^+ 电流称为 I_{NaP} 。随后 Na^+ 通道快速失活，在动作电位 2 和 3 期仅少量通道持续开放，形成微小而持续的内向电流，称为 I_{NaL} ^[12]。在生理条件下， I_{NaL} 相比 I_{NaP} 非常少，约为 0.5%，但持续数百毫秒^[13]，对 Na^+ 负载的作用超过 I_{NaP} ，足以影响动作电位平台期时程^[14] (图 2)。

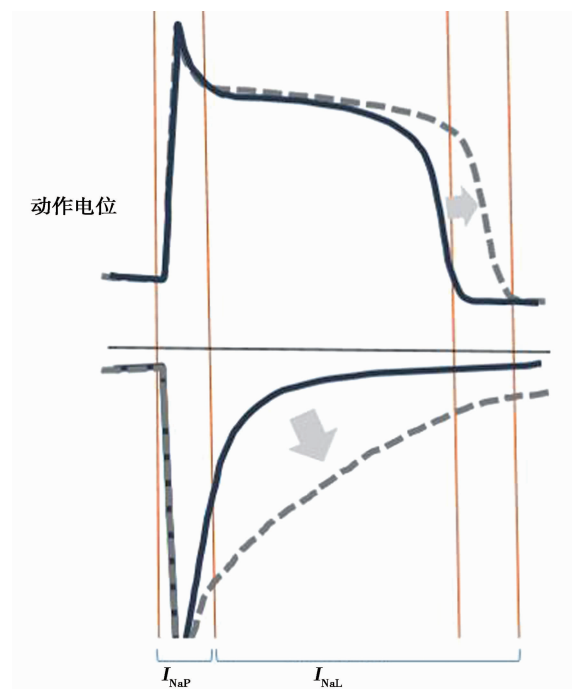


图 2 晚钠电流与动作电位时程的对应关系

2.2 神经元型钠通道是介导晚钠电流形成的重要通道

尽管 I_{NaL} 作为影响心肌细胞复极的重要成分得到了深入研究，但其形成机制仍不明确。传统观点认为， I_{NaL} 产生于 $\text{Na}_{\text{v}1.5}$ 失活功能的异常^[15]。 $\text{Na}_{\text{v}1.5}$ 通道 α 亚基第三跨膜区域和第四跨膜区域之间连接链的疏水性氨基酸结构与 S4-S5 连接链结合可介导通道快速失活，疏水性氨基端结构附近氨基酸的电荷变化即可影响通道从激活到失活状态的转变。此外无数种拓扑学突变都可导致 $\text{Na}_{\text{v}1.5}$ 丧失失活功能，造成 I_{NaL} 异常增大，例如长 QT 综合征 3 型即是 *SCN5A* 突变引起的 I_{NaL} 增大^[16]。对 I_{NaL} 形成通道的进一步研究发现，心室肌细胞的 I_{NaL} 约半数由 nNa_{v} 介导产生，在生理条件下， nNa_{v} 的活性也对 I_{NaL} 幅值产生重要影响^[17-18]。在心力

衰竭模型中, $n\text{Na}_v$ 表达上调^[17], 并成为介导 I_{NaL} 的重要组成部分^[19], 且心力衰竭时 NCX 逆向转运功能的增强^[20]也印证了 I_{NaL} 增高引起的 Na^+ 超载, 致心律失常性 SR 释放 Ca^{2+} 很有可能是由 Na^+ 驱动的 Ca^{2+} 内流引起。

3 神经元型钠通道与 I_{NaL} 诱发 VA 的机制

3.1 早后除极

早后除极 (early afterdepolarization, EAD) 发生于动作电位 2 和 3 期, 是由于 LTCC 再活化或 SR 自发释放 Ca^{2+} , 通过 NCX 的钠钙交换作用介导净电荷内流, 引起细胞膜除极^[21-22]。在平台期及以后, Na^+ 电流小于其他电流, 动作电位的形状和时程由 Ca^{2+} 电流、NCX 电流和 K^+ 电流决定。近期研究发现, 动作电位 2 和 3 期的 I_{NaL} 幅度几乎与 K^+ 电流相同^[23]。进一步的电生理学实验证明, I_{NaL} 不仅可通过增加胞内 Na^+ 浓度引起 Ca^{2+} 超载和降低复极储备, 为 EAD 的触发提供基质; 当持续增加时, 也可破坏平台期离子流之间的动态平衡, 直接引起膜除极导致 EAD^[24]。

3.2 迟后除极

迟后除极发生于动作电位 4 期, 多发生于 RyR_2 活性增高引起的 SR 自发释放 Ca^{2+} 。 $n\text{Na}_v$ 与 LTCC、 RyR_2 、NCX 在 T 管局部 40 nm 的范围内共定位, 形成 Ca^{2+} 循环调控复合体^[10]。在儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速小鼠模型中, $n\text{Na}_v$ 高表达或药理学激活时, I_{NaL} 异常增高, 引起细胞微域内 Na^+ 超载和膜电位变化, 激活共定位的 NCX 介导反向钠钙转运, 与再活化的 LTCC 共同诱发 Ca^{2+} 超载, 激活 RyR_2 大量释放 Ca^{2+} 触发迟后除极^[25]。

3.3 折返

心肌细胞的动作电位时程 (action potential duration, APD) 具有速率依赖性, 表现为代表复极的 2 和 3 期长短与心率呈反比。通过离体心肌细胞的研究证实这种速率依赖性是由 I_{NaL} 引起。快心率时, I_{NaL} 的幅值减小, 导致 APD 缩短; 慢心率时, I_{NaL} 的幅值增大, 导致 APD 延长^[26]。此外, I_{NaL} 具有空间分布异质性, 左室最高, 右室次之, 两心房较少^[27]; 在跨壁分布上, 则是心肌中层 M 细胞和浦肯野纤维最多, 心内膜次之, 心外膜较少^[28-29]。在心动过缓时, I_{NaL} 增大, APD 延长, 由于 I_{NaL} 的速率依赖性, 心脏复极离散度增大, 形成功能性折返的发生基础^[27]。

4 结语与展望

大量研究表明, 由于 $n\text{Na}_v$ 特异表达于 T 管, 与 Ca^{2+} 调控蛋白共定位, 其介导的 I_{NaL} 既影响生理状态下的 Ca^{2+} 调控过程, 也在病理条件下通过多种机制导致 VA 形成。非选择性 I_{NaL} 抑制剂由于作用广泛, 致心律失常的副作用不容小觑, 而选择性阻断 $n\text{Na}_v$ 作用精

准, 抑制有效, 且在生理状态下不影响细胞正常的电生理活动^[30], 不失为治疗 VA 的理想靶点。

参考文献

- [1] 郭继鸿. 中国心脏性猝死现状与防治[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(5): 323-326.
- [2] Westenbroek RE, Bischoff S, Fu Y, et al. Localization of sodium channel subtypes in mouse ventricular myocytes using quantitative immunocytochemistry[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 64: 69-78.
- [3] Maier LS. Some 'brain' in the heart: a novel microdomain with neuronal Na channels responsible for arrhythmias? [J]. Cardiovasc Res, 2015, 106(1): 4-5.
- [4] Biet M, Morin N, Lessard-Beaudoin M, et al. Prolongation of action potential duration and QT interval during epilepsy linked to increased contribution of neuronal sodium channels to cardiac late Na^+ current: potential mechanism for sudden death in epilepsy[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8(4): 912-920.
- [5] Radwanski PB, Brunello L, Veeraraghavan R, et al. Neuronal Na^+ channel blockade suppresses arrhythmogenic diastolic Ca^{2+} release[J]. Cardiovasc Res, 2015, 106(1): 143-152.
- [6] Brette F, Orchard CH. Density and sub-cellular distribution of cardiac and neuronal sodium channel isoforms in rat ventricular myocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 348(3): 1163-1166.
- [7] Maier SK, Westenbroek RE, McCormick KA, et al. Distinct subcellular localization of different sodium channel alpha and beta subunits in single ventricular myocytes from mouse heart[J]. Circulation, 2004, 109(11): 1421-1427.
- [8] Hong T, Shaw RM. Cardiac T-tubule microanatomy and function[J]. Physiol Rev, 2017, 97(1): 227-252.
- [9] Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling [J]. Nature, 2002, 415(6868): 198-205.
- [10] Radwanski PB, Ho HT, Veeraraghavan R, et al. Neuronal Na^+ channels are integral components of pro-arrhythmic $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ signaling nanodomain that promotes cardiac arrhythmias during beta-adrenergic stimulation[J]. JACC Basic Transl Sci, 2016, 1(4): 251-266.
- [11] Noujaim SF, Kaur K, Milstein M, et al. A null mutation of the neuronal sodium channel NaV1.6 disrupts action potential propagation and excitation-contraction coupling in the mouse heart[J]. FASEB J, 2012, 26(1): 63-72.
- [12] Makielski JC. Late sodium current: a mechanism for angina, heart failure, and arrhythmia[J]. Trends Cardiovasc Med, 2016, 26(2): 115-122.
- [13] Maltsev VA, Undrovinas AI. A multi-modal composition of the late Na^+ current in human ventricular cardiomyocytes [J]. Cardiovasc Res, 2006, 69(1): 116-127.
- [14] Makielski JC, Farley AL. Na^+ current in human ventricle: implications for sodium loading and homeostasis[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006, 17 Suppl 1: S15-S20.
- [15] Liu M, Yang KC, Dudley SC Jr. Cardiac sodium channel mutations: why so many phenotypes? [J]. Curr Top Membr, 2016, 78: 513-559.
- [16] Fredj S, Lindegger N, Sampson KJ, et al. Altered Na^+ channels promote pause-induced spontaneous diastolic activity in long QT syndrome type 3 myocytes[J]. Circ Res, 2006, 99(11): 1225-1232.
- [17] Mishra S, Reznikov V, Maltsev VA, et al. Contribution of sodium channel neuronal isoform Nav1.1 to late sodium current in ventricular myocytes from failing hearts[J]. J Physiol, 2015, 593(6): 1409-1427.
- [18] Biet M, Barajas-Martinez H, Ton AT, et al. About half of the late sodium current in cardiac myocytes from dog ventricle is due to non-cardiac-type Na^+ channels [J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 53(5): 593-598.
- [19] Xi Y, Wu G, Yang L, et al. Increased late sodium currents are related to transcription of neuronal isoforms in a pressure-overload model [J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(8): 749-757.
- [20] Pogwizd SM, Bers DM. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in heart failure: contractile dysfunction and arrhythmogenesis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2002, 976: 454-465.

- [21] Guo D, Zhao X, Wu Y, et al. L-type calcium current reactivation contributes to arrhythmogenesis associated with action potential triangulation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(2):196-203.
- [22] Sato D, Xie LH, Sovari AA, et al. Synchronization of chaotic early afterdepolarizations in the genesis of cardiac arrhythmias[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(9):2983-2988.
- [23] Horvath B, Banyasz T, Jian Z, et al. Dynamics of the late Na^+ current during cardiac action potential and its contribution to afterdepolarizations[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 64:59-68.
- [24] Sato D, Clancy CE, Bers DM. Dynamics of sodium current mediated early afterdepolarizations[J]. *Heliyon*, 2017, 3(9):e00388.
- [25] Jones DC, Gong JQX, Sobie EA. A privileged role for neuronal Na^+ channels in regulating ventricular $[\text{Ca}^{2+}]$ and arrhythmias[J]. *J Gen Physiol*, 2018, 150(7):901-905.
- [26] Guo D, Lian J, Liu T, et al. Contribution of late sodium current ($\text{I}(\text{Na-L})$) to rate adaptation of ventricular repolarization and reverse use-dependence of QT-prolonging agents[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(5):762-769.
- [27] Qi D, Yang Z, Robinson VM, et al. Heterogeneous distribution of $\text{I}(\text{Na-L})$ determines interregional differences in rate adaptation of repolarization[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(6):1295-1303.
- [28] Li W, Yu Y, Hou JW, et al. Larger rate dependence of late sodium current in cardiac Purkinje cells: a potential link to arrhythmogenesis[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(3):422-431.
- [29] Zygmunt AC, Eddlestone GT, Thomas GP, et al. Larger late sodium conductance in M cells contributes to electrical heterogeneity in canine ventricle[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(2):H689-H697.
- [30] Brette F, Orchard CH. No apparent requirement for neuronal sodium channels in excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes[J]. *Circ Res*, 2006, 98(5):667-674.

收稿日期:2019-06-28

心肌梗死后左心室壁瘤相关室性心律失常的形成机制与治疗进展

刘磊 杨震

(宁夏医科大学总医院心内科, 宁夏 银川 750000)

【摘要】左心室壁瘤是大面积急性透壁心肌梗死后的机械并发症,常因改变左心室正常解剖结构而促进折返环通路的形成,诱发反复性和难治性的室性心律失常,导致心脏性猝死。近年来研究提示参与心肌梗死后左心室壁瘤相关室性心律失常的形成机制众多,左心室壁瘤除导致机械性心室壁和心脏传导系统的改变外,还涉及离子通道、细胞外基质、缝隙连接通道和交感神经重构等多种因素,故而单纯内科药物保守治疗和传统手术的效果欠佳。非体外循环下冠状动脉旁路移植术加室壁瘤成形术并联合双极射频消融是近年来针对该类患者的新治疗方法,较以往的治疗方式具有明显的优势。现对心肌梗死后左心室壁瘤相关室性心律失常的形成机制与治疗进展做简要综述。

【关键词】左心室壁瘤;室性心律失常;机制;治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.013

Mechanism and Progress in Treatment of Post-infarction Left Ventricular Aneurysm with Ventricular Arrhythmias

LIU Lei, YANG Zhen

(Department of Cardiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, Ningxia, China)

【Abstract】 Left ventricular aneurysm is one of the mechanical complications secondary to massive acute myocardial infarction. Left ventricular aneurysm can lead to the changes of the anatomic structure of left ventricle, facilitating the formation of reentrant circuit, which provide the substrate for recurrent and intractable ventricular arrhythmias and consequently lead to sudden cardiac death. Recent researches demonstrated that the mechanisms of ventricular arrhythmias related to post-infarction left ventricular aneurysm are complicated and multifactorial. In addition to the changes of both ventricular structure and cardiac conduction system, many other factors are involved, such as ion channels, extracellular matrix, gap junction and sympathetic nerve system. Therefore, the effects of medicines and conventional surgery are