

Nox5 在心血管疾病中的作用

李丹 徐蔓 唐其柱

(武汉大学人民医院心血管内科, 湖北 武汉 430060)

【摘要】大量数据表明,活性氧和氧化还原信号在心血管疾病的发生发展中起到重要作用。而活性氧可由 NADPH 氧化酶 (Nox) 生成。Nox 包括有 Nox1、Nox2、Nox3、Nox4、Nox5 以及 Duox1 和 Duox2,其中 Nox1、Nox2 和 Nox4 在心血管疾病的发生发展中研究较多,而 Nox5 由于未知原因在啮齿动物的进化过程消失,导致对 Nox5 的研究以及其作用知之甚少。在之前的研究中,未见 Nox5 的相关详细报道,但近来有新的研究表明, Nox5 参与多种心血管疾病的发生。

【关键词】NADPH 氧化酶 5;氧化应激;心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.12.019

Role of Nox5 in Cardiovascular Diseases

LI Dan, XU Man, TANG Qizhu

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】A lot of researches show that reactive oxygen species and redox signals are crucially involved in the occurrence and development of cardiovascular diseases. And the reactive oxygen species can be generated by NADPH oxidases (Noxs). Noxs include Nox1, Nox2, Nox3, Nox4, Nox5, Duox1 and Duox2. Among them, Nox1, Nox2 and Nox4 have been studied in the occurrence and development of cardiovascular diseases, while Nox5 has disappeared in the evolutionary process of rodents due to unknown reasons, leading to little knowledge of Nox5 and its effects. In previous studies, no detailed reports about Nox5 have been seen, yet recent studies have shown that Nox5 is involved in a variety of cardiovascular diseases.

【Key words】NADPH oxidase 5; Oxidative stress; Cardiovascular diseases

氧化应激是导致心血管疾病相关的病理生理过程的核心机制^[1]。在心血管系统内,氧化应激的发生是高血压、动脉粥样硬化以及心脏肥大等疾病发生的常见病理生理基础,伴随这些疾病的发生,通常会有促活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成相关酶的过表达^[2]。其中 NADPH 氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, Nox) 家族的一个或多个成员表达上调,可作为氧化应激与这些疾病发生之间相关性的强有力证据^[2]。Nox 是一种跨膜蛋白,它通过将电子从 NADPH 转移到分子氧中,促进生成 ROS,包括超氧化物、过氧化氢和羟自由基^[3]。鉴于 Nox 是一系列以生成 ROS 为主要功能的蛋白质,将根据已有报道,以之前报道较少的 Nox5 为主要线索,详细阐述 Nox5 在心血管疾病中的作用。

1 概述

Nox5 蛋白在人微血管内皮细胞和血管平滑肌细

胞的内质网及核周区表达,当胞质 Ca^{2+} 浓度升高时, Nox5 构象发生改变进而被激活^[4-5]。 Ca^{2+} 和氧化还原依赖的信号参与心脏和血管的收缩并影响其功能,因此受 Ca^{2+} 调节的 Nox5 所诱导的 ROS 产生可能与这些系统特别相关。有研究将 Nox5 定义为一种促进收缩的 Nox 亚型,可影响血管平滑肌细胞的分子收缩机制, Nox5 调节表达 Nox5 小鼠的血管收缩^[6]。内皮细胞 Nox5 的激活增加导致细胞增殖和毛细血管样结构的形成,这在动脉粥样硬化和血管生成中很重要^[7]。此外,血管 Nox5 与血压之间的关系似乎呈一种年龄依赖性现象,因为有研究发现,在 16~20 周的小鼠中,血管平滑肌细胞中特异性表达人类 Nox5,血压未升高,而在 30~35 周的小鼠中,血压显著升高^[6]。盐敏感性遗传流行病学网络的研究结果表明,中国人群中氮氧化物相关基因的常见变异与饮食钠干预的血压反应有关^[8]。在体外研究中,单核细胞和单核细胞来源的巨

基金项目:国家自然科学基金(81530012);湖北省自然科学基金(2019CFB179)

通信作者:唐其柱, E-mail: qztang@whu.edu.cn; 徐蔓, E-mail: xuman987@whu.edu.cn

噬细胞在暴露于干扰素或氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)浓度增加的情况下,可导致动脉粥样硬化的形成,进一步诱导 Nox5 表达和 ROS 生成的剂量依赖性增加^[9]。然而,并非所有的血管炎症和重构模型都与 Nox5 有关,一项有关动脉粥样硬化的灵长类动物模型的研究证明,是 Nox2 而非 Nox5 参与了血管损伤^[10]。

2 Nox5 在心血管疾病中的作用

在人体内, Nox5 是产生 ROS 的主要 Nox 异构体^[11], 可被血管紧张素 II、内皮素-1、肿瘤坏死因子- α 和血小板衍生生长因子激活, 在氧化还原信号中发挥重要作用^[11-12], 并与血管平滑肌细胞迁移、增殖、血管生成、炎症和收缩有关^[11]。人体研究表明, 动脉粥样硬化、高血压、心肌梗死和主动脉瘤中血管 Nox5 的表达增加^[11], 而这些疾病均可造成心力衰竭, 导致不良预后。

2.1 高血压

高血压的发生涉及许多病理过程, 包括内皮功能障碍、血管重塑、血管过度收缩、动脉钙化、免疫细胞激活以及炎症等。这些过程的共同之处是由于过量的 Nox 产生的 ROS 导致氧化应激的发生, 进而降低了一氧化氮的生物利用度以及抗氧化能力^[13]。在高血压中, ROS 产生酶(包括新 Nox—Nox5)的失调导致氧化应激, 通过激活转录因子, 刺激有丝分裂信号通路和调节细胞周期进程等多个过程, 导致血管损伤^[14]。原发性高血压患者肾脏 Nox5 表达和活性增加, 表明 Nox5 可能是高血压患者肾脏氧化应激的主要原因^[15]。Holterman 等^[16]和 Jha 等^[17]的研究结果显示, 肾脏和内皮中表达人 Nox5 的小鼠血压升高, 这表明 Nox5 对血压的升高有潜在影响。有研究显示, 在正常血压和高血压患者的离体肾近端小管中的 Nox 亚型中, Nox5 蛋白表达的变化是所有亚型中最高的, 且高血压患者细胞中 Nox5 蛋白的表达是正常血压患者细胞中 Nox5 蛋白表达的 5 倍。同样, Nox5 的基因表达量要高出 3~4 倍。高血压患者近端肾小管上皮细胞中的 Nox5 基因沉默导致 ROS 生成显著减弱。Nox5 可能通过肾小球中 Nox5 的表达在高血压的发生发展中发挥一定作用。研究发现, 足突细胞中表达人 Nox5 的转基因小鼠发生高血压^[11]。最近一项寻找新的血压相关基因的研究强调了这一观点的临床相关性。在一项对 475 000 例人进行的全基因组关联研究(GWAS)中, Nox5 被鉴定为一个重要的血压相关基因, 特别是与收缩压相关的基因。因此, 日后的研究可对高血压患者进行全面的 Nox5 表型分析, 以更好地阐明 Nox5 作为心血管疾病病理生理因子的潜在重要性^[18]。

2.2 动脉粥样硬化

Nox5 表达和 ROS 生成的多少与动脉粥样硬化的严重程度相关^[19]。在人类血管中存在的 Nox 亚型中, Nox5 似乎是生成 ROS 的主要氧化酶^[18]。ROS 可将低密度脂蛋白氧化成 ox-LDL 并在内皮下沉积, 以促进粥样斑块的形成。同时 ROS 还可促进平滑肌细胞迁移、增殖和凋亡, 进而引起冠状动脉内皮功能障碍^[20]。Guzik 等^[19]在心脏移植术后有冠心病和无冠心病患者的冠状动脉中的研究发现, 相较于无病变的血管, 有动脉粥样硬化的患者冠状动脉中 Nox5 mRNA 和蛋白质的表达增加, 早期病变的内皮细胞和血管平滑肌中主要表达 Nox5, 各种 Nox5 亚型介导内皮细胞和平滑肌细胞增殖^[21]。此外, Nox5 在人单核细胞中组成性表达, 且有助于单核细胞来源的巨噬细胞中 ROS 的形成, γ 干扰素和 ox-LDL 诱导 Nox5 蛋白表达, 并定位于人颈动脉粥样硬化斑块富含巨噬细胞的区域^[22]。Manea 等^[23]在研究富含脂质的动脉粥样硬化区域发现有广泛的 Nox5 染色, 并在体外试验证明 γ 干扰素和 ox-LDL 引起的离子钙升高与 Nox5 在巨噬细胞的表达增加相关, 这可能是 Nox5 在动脉粥样硬化中活化的机制之一。对猪的冠状动脉研究表明, Nox5 在调节钙激活性中电导钾离子通道的上调中起重要作用, 这似乎对冠状动脉平滑肌细胞表型的调节、收缩和动脉粥样硬化的进展起重要作用^[24]。此外, Zhang 等^[25]的研究用 Nox5 或对照腺病毒转染小鼠主动脉内皮发现, Nox5 可直接激活内皮一氧化氮合酶, 可被认为是对增加的超氧化物产生的代偿反应, 导致过氧亚硝酸盐的生成增加, 最终导致内皮功能障碍^[26]。

2.3 心肌梗死

心肌梗死与心力衰竭的发生密切相关。中重度的心肌梗死可导致慢性心肌重构, 最终导致心脏扩张、间质纤维化、收缩功能障碍及致死性心律失常。心肌梗死后即刻发生急性炎症反应, 在此过程中, 心肌组织中浸润了大量中性粒细胞、单核/巨噬细胞以及淋巴细胞^[3]。从急性心肌梗死患者的离体心脏中得到的心外膜冠状动脉的内皮和平滑肌细胞中发现了 Nox5 的表达^[19]。并且在慢性期梗死的肉芽组织的血管中发现了 Nox5, Nox5 的过表达诱导了人真皮微血管内皮细胞的增殖和毛细血管样结构的形成^[27], 表明 Nox5 在血管生成过程中发挥了作用。此外, 坏死心肌细胞中也检测到 Nox5 表达增加, 并在慢性期梗死的肉芽组织旁发现了 Nox5 阳性的心肌细胞, 以上研究发现 Nox5 参与心肌梗死的病理生理过程^[22]。除表达增加外, 随着梗死年龄的增加, 在心肌细胞内不同的亚细胞位置也可检测到 Nox5, 正常的对照心脏中, Nox5 定位

于胞质和质膜,而在梗死的的心脏中,随着梗死年龄的增加, Nox5 定位于胞质、质膜、横纹和间盘。以上关于 Nox5 不同的细胞和亚细胞定位提示了 Nox5 在梗死心脏中的多种作用^[22]。

2.4 主动脉瘤

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)多发生在 65 岁以上的成年人中,是导致心血管疾病死亡的重要原因^[28]。AAA 的机制很复杂,包括金属蛋白酶活性增加、血管炎症、机械应力增加以及血管壁中 ROS 的生成增加^[29]。许多分子和细胞过程参与了与衰老、动脉粥样硬化、高血压和动脉瘤形成有关的血管重塑,如细胞增殖、炎症和纤维化,这些过程可能涉及 Nox5 依赖的机制^[7,29]。近来有研究指出,氧化应激可在大多已知的 AAA 机制之间建立联系。ROS 的产生是由于对血管壁的机械应力或细胞因子引起的。AAA 的关键特征之一是血管壁重塑与 ROS 的大量生成有关。由于 Nox 在人腹主动脉瘤的超氧阴离子产生过程中起主要作用,有研究表明,与非 AAA 患者的主动脉相比, Nox 同源物 Nox2 和 Nox5 的表达增加,而 Nox4 mRNA 表达减少,表明基于 Nox2 和 Nox5 的 NADPH 可能是人 AAA 氧化应激的主要原因^[29]。

2.5 室间隔缺损

室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)是先天性心脏病中最常见的类型。而先天性心脏病是由胚胎心脏和血管系统的异常引起的。在中国,每年约有 10 万名新生儿出生时患有先天性心脏病。室间隔的胚胎发育涉及各种细胞增殖、分化和凋亡过程之间的平衡。Nox5 是一个高表达的胚胎基因,可能参与了这一过程。DNA 甲基化在胚胎发育、哺乳动物正常发育、细胞分化和染色体整合等过程中起着重要作用,是哺乳动物,尤其是人类的主要表观遗传修饰^[30]。研究发现, Nox5 启动子甲基化在 VSD 的心肌组织中发生频率更高,并且 Nox5 甲基化与其 mRNA 表达下降呈正相关。VSD 心肌组织中 Nox5 启动子的高甲基化导致该基因的转录沉默,进一步导致 ROS 产生减少。ROS 作为一种信号物质,可刺激哺乳动物细胞增殖。因此 Nox5 基因沉默导致 ROS 减少,是 VSD 和正常胎儿 Nox5 失活的重要机制。

3 总结和展望

综上所述, Nox5 在高血压、动脉粥样硬化和心肌梗死等心血管疾病中发挥了重要作用。目前有两个重要的研究发现对于心血管疾病的治疗与预后有重要意义:一是全基因组关联研究证明 Nox5 是一个新的血压相关基因;二是 Nox5 参与先天性心脏病 VSD 的发生发展。前者为日后对高血压患者进行全面的 Nox5 表

型分析提供了理论依据,并有利于高血压靶向药物的研发;后者为 VSD 的治疗提供了新思路,并为 Nox5 与其他先天性心脏病之间的关系提供了科研方向。目前对 Nox5 的研究仍处于初级阶段,需更深入的研究以明确 Nox5 在心肌细胞中的具体作用机制,随着技术及研究的进一步发展,未来针对 Nox5 的靶向治疗将为心血管疾病治疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] Peleli M, Flacker P, Zhuge Z, et al. Renal denervation attenuates hypertension and renal dysfunction in a model of cardiovascular and renal disease, which is associated with reduced NADPH and xanthine oxidase activity[J]. *Redox Biol*, 2017, 13:522-527.
- [2] Ritchie RH, Drummond GR, Sobey CG, et al. The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 116:57-69.
- [3] 林春, 李涛, 吴柱国. NADPH 氧化酶在心血管疾病中的作用[J]. *海南医学*, 2018, 29(23):3376-3379.
- [4] Ahmarani L, Avedanian L, Al-Khoury J, et al. Whole-cell and nuclear NADPH oxidases levels and distribution in human endocardial endothelial, vascular smooth muscle, and vascular endothelial cells[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91(1):71-79.
- [5] Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1):245-313.
- [6] Montezano AC, de Lucca CL, Persson P, et al. NADPH oxidase 5 is a pro-contractile Nox isoform and a point of cross-talk for calcium and redox signaling-implications in vascular function[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(12):e009388.
- [7] Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 70(4):660-667.
- [8] Han X, Hu Z, Chen J, et al. Associations between genetic variants of NADPH oxidase-related genes and blood pressure responses to dietary sodium intervention: the GenSalt Study[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(4):427-434.
- [9] Manea SA, Antonescu ML, Fenyo IM, et al. Epigenetic regulation of vascular NADPH oxidase expression and reactive oxygen species production by histone deacetylase-dependent mechanisms in experimental diabetes[J]. *Redox Biol*, 2018, 16:332-343.
- [10] Stanic B, Pandey D, Fulton DJ, et al. Increased epidermal growth factor-like ligands are associated with elevated vascular nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in a primate model of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(10):2452-2460.
- [11] Jha JC, Watson A, Mathew G, et al. The emerging role of NADPH oxidase NOX5 in vascular disease[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2017, 131(10):981-990.
- [12] Montezano AC, Burger D, Paravicini TM, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced oxidase 5(Nox5) regulation by angiotensin II and endothelin-1 is mediated via calcium/calmodulin-dependent, rac-1-independent pathways in human endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2010, 106(8):1363-1373.
- [13] Touyz RM, Anagnostopoulou A, Camargo LL, et al. Vascular biology of superoxide-generating NADPH oxidase 5-implications in hypertension and cardiovascular disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(7):1027-1040.
- [14] Montezano AC, Tsiropoulou S, Dulak-Lis M, et al. Redox signaling, Nox5 and vascular remodeling in hypertension[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(5):425-433.
- [15] Holterman CE, Thibodeau JF, Kennedy CR. NADPH oxidase 5 and renal disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(1):81-87.
- [16] Holterman CE, Thibodeau JF, Towaij C, et al. Nephropathy and elevated BP in mice with podocyte-specific NADPH oxidase 5 expression[J]. *J Am Soc*

- Nephrol, 2014, 25(4):784-797.
- [17] Jha JC, Banal C, Okabe J, et al. NADPH oxidase Nox5 accelerates renal injury in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2017, 66(10):2691-2703.
- [18] Touyz RM, Anagnostopoulou A, Camargo LL, et al. Vascular biology of superoxide-generating NADPH oxidase 5-implications in hypertension and cardiovascular disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(7):1027-1040.
- [19] Guzik TJ, Chen W, Gongora MC, et al. Calcium-dependent NOX5 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase contributes to vascular oxidative stress in human coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(22):1803-1809.
- [20] Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease[J]. *Circ Res*, 2000, 86(5):494-501.
- [21] Banfi B, Tirone F, Durussel I, et al. Mechanism of Ca^{2+} activation of the NADPH oxidase 5 (NOX5) [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18):18583-18591.
- [22] Hahn NE, Meischl C, Kawahara T, et al. NOX5 expression is increased in intramyocardial blood vessels and cardiomyocytes after acute myocardial infarction in humans[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(6):2222-2229.
- [23] Manea A, Manea SA, Gan AM, et al. Human monocytes and macrophages express NADPH oxidase 5; a potential source of reactive oxygen species in atherosclerosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(1):172-179.
- [24] Gole HK, Tharp DL, Bowles DK. Upregulation of intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels (KCNN4) in porcine coronary smooth muscle requires NADPH oxidase 5 (NOX5) [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105337.
- [25] Zhang Q, Malik P, Pandey D, et al. Paradoxical activation of endothelial nitric oxide synthase by NADPH oxidase[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(9):1627-1633.
- [26] Schulz E, Munzel T. NOX5, a new “radical” player in human atherosclerosis? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(22):1810-1812.
- [27] BelAiba RS, Djordjevic T, Petry A, et al. NOX5 variants are functionally active in endothelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42(4):446-459.
- [28] Siu KL, Li Q, Zhang Y, et al. NOX isoforms in the development of abdominal aortic aneurysm[J]. *Redox Biol*, 2017, 11:118-125.
- [29] Guzik B, Sagan A, Ludew D, et al. Mechanisms of oxidative stress in human aortic aneurysms—association with clinical risk factors for atherosclerosis and disease severity[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3):2389-2396.
- [30] Zhu C, Yu ZB, Chen XH, et al. DNA hypermethylation of the NOX5 gene in fetal ventricular septal defect[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(5):1011-1015.

收稿日期:2019-12-30

(上接第 1293 页)

- [15] Varma N, Sogaard P, Bax JJ, et al. Interaction of left ventricular size and sex on outcome of cardiac resynchronization therapy among patients with a narrow QRS duration in the EchoCRT trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(11):e009592.
- [16] Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(9):1252-1257.
- [17] Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(15):1239-1246.
- [18] Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(45):3999-4008.
- [19] Khazanie P, Greiner MA, Al-Khatib SM, et al. Comparative effectiveness of cardiac resynchronization therapy among patients with heart failure and atrial fibrillation: findings from the National Cardiovascular Data Registry's Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(6):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002324 e002324.
- [20] St John Sutton M, Plappert T, Adamson PB, et al. Left ventricular reverse remodeling with biventricular versus right ventricular pacing in patients with atrioventricular block and heart failure in the BLOCK HF trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3):510-518.
- [21] Curtis AB, Worley SJ, Chung ES, et al. Improvement in clinical outcomes with biventricular versus right ventricular pacing; the BLOCK HF study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(18):2148-2157.
- [22] Funck RC, Mueller HH, Lunati M, et al. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace) [J]. *Europace*, 2014, 16(3):354-362.
- [23] Kolek MJ, Dresen WF, Wells QS, et al. Use of an antibacterial envelope is associated with reduced cardiac implantable electronic device infections in high-risk patients[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013, 36(3):354-361.
- [24] Leclercq C, Burri H, Curnis A, et al. Cardiac resynchronization therapy non-responder to responder conversion rate in the more response to cardiac resynchronization therapy with MultiPoint Pacing (MORE-CRT MPP) study: results from Phase I [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(35):2979-2987.
- [25] Schiedat F, Schöne D, Aweimer A, et al. Multipoint left ventricular pacing with large anatomical separation improves reverse remodeling and response to cardiac resynchronization therapy in responders and non-responders to conventional biventricular pacing[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(2):183-193.
- [26] 胡威, 苏芳菊, 张卫泽. 左室四极导线在心脏再同步化治疗中的应用进展[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(3):268-271.
- [27] Barra S, Providência R, Duehmke R, et al. Cause-of-death analysis in patients with cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator: a systematic review and proportional meta-analysis[J]. *Europace*, 2018, 20(3):481-491.
- [28] Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a multicenter experience[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3):413-420.
- [29] Wu S, Su L, Vijayaraman P, et al. Left bundle branch pacing for cardiac resynchronization therapy: non-randomized on treatment comparison with His bundle pacing and biventricular pacing[J]. *Can J Cardiol*, 2020, S0828-282X(20)30439-6.

收稿日期:2020-06-08