

低强度耳屏迷走神经刺激通过减轻心房内质网 应激缓解长程起搏诱导的心房颤动

韩亚凡¹ 汤宝鹏¹ 王菲菲¹ 孙华鑫¹ 李瑶² 桑婉玥¹ 王璐¹ 杨杭¹ 周贤惠¹ 芦颜美¹ 张玲¹ 李耀东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. 成都市第四人民医院心身医学中心, 四川 成都 610000)

【摘要】目的 探讨低强度耳屏迷走神经刺激(ta-VNS)在长程起搏诱导的心房颤动(Af)犬模型中的作用及潜在机制。**方法** 18只成年健康Beagle犬随机分为3组:假手术组、Af组和Af+ta-VNS组。所有犬均植入右心房快速起搏器,除假手术组不起搏外其余组给予600次/min参数起搏,持续4周。Af+ta-VNS组于4周后给予ta-VNS直至第8周末,其余组给予假刺激。所有实验犬分别于基线期、4周末、8周末采集静脉血检测血清乙酰胆碱、肾上腺素及去甲肾上腺素浓度;评估左/右心房内径和左室射血分数;检测心房有效不应期、Af易损窗、Af诱发率及Af平均持续时间等电生理指标。实验结束后取心房组织行TUNEL染色并检测GRP78、PERK、p-PERK、eIF2 α 、p-eIF2 α 、CHOP等内质网应激相关蛋白表达水平。**结果** 血清学检测显示Af+ta-VNS组血清乙酰胆碱水平升高,肾上腺素及去甲肾上腺素水平降低($P<0.05$)。在电生理检测显示,ta-VNS可有效降低Af模型犬的Af易损窗、Af诱发率及Af持续时间并恢复心房有效不应期($P<0.05$);同时ta-VNS可有效缩小左/右心房内径、降低心率并恢复射血分数($P<0.05$)。分子生物学检测显示,Af+ta-VNS组可有效减少心房肌细胞凋亡,并降低GRP78、PERK、p-PERK、eIF2 α 、p-eIF2 α 、CHOP等内质网应激相关蛋白表达水平($P<0.05$)。**结论** ta-VNS可通过抑制内质网应激及心肌细胞凋亡,减轻长程起搏诱导的心房重塑。

【关键词】 心房颤动;迷走神经刺激;自主神经;内质网应激;凋亡

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.020

Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Relieves Long-Term Pacing-Induced Atrial Fibrillation by Reducing Atrial Endoplasmic Reticulum Stress

HAN Yafan¹, TANG Baopeng¹, WANG Feifei¹, SUN Huaxin¹, LI Yao², SANG Wanyue¹, WANG Lu¹, YANG Hang¹, ZHOU Xianhui¹, LU Yanmei¹, ZHANG Ling¹, LI Yaodong¹

(1. Department of Pacing and Electrophysiology, Department of Cardiac Electrophysiology and Remodeling, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. Center of Psychosomatic Medicine, The Fourth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect and potential mechanism of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation(ta-VNS) on long-term pacing-induced atrial fibrillation(Af) in dog models. **Methods** Eighteen healthy adult Beagle dogs were randomly divided into three groups: sham-operated group, Af group and Af+ta-VNS group. All dogs were implanted with rapid pacemakers in the right atrium. Except the sham-operated group, the other groups were given 600 beats/min pacing for 4 weeks. The Af+ta-VNS group was given ta-VNS after 4 weeks until the end of 8th week, while the other groups were given sham stimulation. Venous blood was collected from all experimental dogs at the baseline period, the end of the 4th week and the end of the 8th week to detect the concentration of serum acetylcholine, epinephrine and norepinephrine. Left/right atrial diameters and left ventricular ejection fraction were evaluated. Electrophysiological indexes such as the atrial effective refractory period, vulnerable window of Af, induction rate of Af and average duration of Af were detected. At the end of the experiment, the atrial tissue was taken for TUNEL staining and the expression levels of endoplasmic reticulum stress(ERS) related proteins such as GRP78, PERK, p-PERK, eIF2 α , p-eIF2 α and CHOP were detected. **Results** Serological examination showed that the serum acetylcholine level increased and the serum epinephrine and norepinephrine levels decreased in Af+ta-VNS group ($P<0.05$). In vivo electrophysiological examination showed that ta-VNS could effectively reduce vulnerable window of Af, Af induction rate, duration of Af and restore atrial effective refractory period in dogs with Af ($P<0.05$). At the same time, ta-VNS can effectively reduce the left/right atrial diameter, reduce heart rate and restore ejection fraction ($P<0.05$). Molecular biological analysis showed that Af+ta-VNS could effectively

基金项目:国家自然科学基金(81873487);新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01E22);新疆维吾尔自治区重点研发计划(2022B03023)

通信作者:李耀东, E-mail: boylyd@163.com

reduce the apoptosis of atrial myocytes and the expression of GRP78, PERK, p-PERK, eIF2 α , p-eIF2 α , CHOP and other ERS related proteins ($P < 0.05$). **Conclusion** ta-VNS can reduce long-term pacing-induced Af by inhibiting ERS and cardiomyocyte apoptosis.

【Key words】 Atrial fibrillation; Vagus nerve stimulation; Autonomic nerve; Endoplasmic reticulum stress; Apoptosis

心房颤动 (atrial fibrillation, Af) 作为临床中最常见的快速室上性心律失常, 可导致心力衰竭或体循环栓塞等多种并发症, 具有较高的死亡率^[1-2]。既往研究^[3-5]表明, 氧化应激、钙超载和自主神经紊乱等均与 Af 密切相关, 可导致心房肌结构重构和电重构, 对 Af 的发生和发展具有重要的维持作用。内质网作为调节蛋白质稳态和维持细胞正常功能的细胞器, 参与钙稳态、蛋白质合成与折叠等多种细胞过程^[6]。由于炎症、氧化应激和缺血等内在或外在因素致使内质网稳态失衡, 诱发内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)^[7-8], 长期或过度的 ERS 将促进 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 和胱天蛋白酶-12 等促凋亡因子激活, 诱导细胞凋亡, 参与 Af 和室性心动过速等多种心律失常疾病的进展^[9-11]。本课题组前期研究证实, 低强度耳屏迷走神经刺激 (transcutaneous auricular vagal nerve stimulation, ta-VNS) 具有增加心室电稳定性并减轻心室间质纤维化的作用^[12]; 亦可通过平衡胸腔内自主神经活动, 减少心脏交感神经过度支配, 发挥抗室性心律失常作用^[13]; 课题组近期研究并报道了 ta-VNS 对阻塞性睡眠呼吸暂停所导致的 Af 也具有显著的保护作用, 其机制为 ta-VNS 通过改善交感神经兴奋和心房肌细胞凋亡等降低 Af 易感性^[14]。然而 ta-VNS 对长期起搏介导的 Af 中 ERS 的调节作用及潜在机制并无研究报道。

1 材料与方法

1.1 动物与分组

本研究遵从《美国国立卫生研究院实验动物研究指南》, 并得到新疆医科大学第一附属医院动物实验医学伦理委员会审批通过 (批号: IACUC201902-K05)。由新疆医科大学动物实验中心提供 18 只健康 Beagle 犬, 年龄 3~5 岁, 体重 8~10 kg, 采用随机数字法分为 3 组 (每组 6 只): 假手术组、Af 组和 Af + ta-VNS 组。所有犬植入起搏器, 其中假手术组不起搏, Af 组与 Af + ta-VNS 组起搏频率设为 600 次/min, 持续 4 周。Af + ta-VNS 组于 4 周后给予 ta-VNS 直至 8 周末, 其余分组给予假刺激。参照课题组前期研究^[12-14], 刺激脉宽 0.1 ms, 频率 20 Hz, 引起窦性心率下降 20% 或房室传导减慢 20% 的最低电压值定义为阈值电压, 其阈值电压的一半设为低强度刺激电压, 刺激频率为隔天 1 次, 每次 2 h, 两耳交替, 且每次刺激前重新校正阈值电压。

1.2 材料与试剂

LEAD-7000 多通道电生理记录仪 (锦江电子, 中国), 呼吸麻醉机 (广州柯之蓝仪器有限公司, 中国), 起搏器 (恩识医疗科技 (上海) 有限公司, 中国), 多集电极 (美敦力, 美国), KZ-III 研磨仪 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 中国), e-BLOT 电子压片成像仪 (易亨特光电技术 (上海) 有限公司, 中国)。TUNEL 检测试剂盒 (MK1025, 博士德生物工程 (武汉) 有限公司); 犬乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 试剂盒 (JL48115, 上海江莱生物科技有限公司)。一抗: 抗葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78) 抗体 (稀释 1: 500, ab109659, Abcam), 抗蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 抗体 (1: 1 000, 3192S, CST), 抗磷酸化 PERK (p-PERK) 抗体 (1: 1 000, 3179S, CST), 抗真核翻译起始因子 2 亚基 α (eIF2 α) 抗体 (1: 1 000, NBP2-02669, Novus Biologicals), 抗磷酸化的 eIF2 α (p-eIF2 α) 抗体 (1: 1 000, NBP2-67353, Novus Biologicals), 抗转录激活因子 4 (activating transcription factor, ATF4) 抗体 (1: 500, bs-1531R, Bioss), 抗 CHOP 抗体 (1: 1 000, bs-20669R, Bioss)。抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体 (1: 10 000, ab8245, Abcam)。二抗: 山羊抗兔抗体 (1: 10 000, ZB-2301, 中杉金桥) 及山羊抗鼠抗体 (1: 10 000, ZB-2305, 中杉金桥)。

1.3 神经递质浓度测定

按时抽取实验犬静脉血 3~5 mL, 置于肝素抗凝管中离心并收集上清液, 使用高效液相色谱仪检测血液样本中肾上腺素 (epinephrine, E) 及去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 等儿茶酚胺类物质浓度; ELISA 试剂盒检测 ACh 神经递质浓度, 操作过程严格遵守仪器使用规范及试剂盒说明书进行。

1.4 在体电生理检测

实验犬静脉麻醉后, 取仰卧位穿刺右侧股静脉, 将电极导管插入右心房, 并使用 LEAD-7000 电生理仪检测心房有效不应期 (atrial effective refractory period, AERP)、Af 易损窗 (window of vulnerability, WOV)、Af 诱发率及 Af 持续时间等电生理参数。AERP 的测定通过高于基础心率 20% 频率起搏的 S1S1 刺激诱导, S1S2 间期从 160 ms 以 10 ms 逐次递减, 直至达到不能被夺获的最长 S1S2 间期。其在 AERP 测试中, 诱发出 Af 最长和

最短的 S1S2 间期之差称为 WOV。Af 诱发率定义为短阵快速脉冲刺激 (burst 刺激) 10 次 (S1S1 = 50 ms, 持续 10 s) 出现 Af 的百分比。Af 定义为不规则心房率 ≥ 500 次/min 且不规则房室传导持续时间 ≥ 5 s。Af 从起搏诱发到自行终止之间的时间称为 Af 持续时间。

1.5 超声心动图评估

实验员将犬安抚后,胸前区备皮并右侧卧位。由同一位超声专科医师使用超声仪 (HD11XE, 美国飞利浦股份有限公司) 于基线期、4 周末、8 周末测量左/右心房最大内径、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 及心率,连续测量 3 次取平均值。

1.6 心肌细胞凋亡检测

采用 TUNEL 凋亡试剂盒对石蜡切片的心房组织检测细胞凋亡,操作过程严格遵守说明书步骤。于显微镜下观察凋亡细胞呈棕色,正常细胞核呈蓝色。细胞凋亡率 = 凋亡细胞数/细胞总数 $\times 100\%$ 。

1.7 ERS 相关蛋白检测

取各组心房组织 50 mg,加入高效放射免疫沉淀分析裂解液、蛋白酶和磷酸酶抑制剂,使用研磨仪匀浆后冰上静置 30 min 离心,提取上清并常规使用二喹啉甲酸蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。取适量蛋白上清加入上样缓冲液煮沸 10 min 备用,常规电泳并转至聚偏二氟乙烯膜,5% 牛血清白蛋白封闭液室温封闭

1 h,加入一抗并 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,三乙醇胺缓冲盐溶液 + 吐温 20 洗涤后加入二抗室温孵育 1 h,使用超敏显色液在电子压片成像仪下显影条带,Image J 软件分析并计算目的蛋白灰度值,最终以目的蛋白与 GAPDH 的灰度比值作为相应目的蛋白的表达水平。

1.8 统计分析

使用 SPSS 26.0 分析数据。计量资料呈正态分布的以均数 \pm 标准差表示,两组间采用 *t* 检验比较,多组间采用单因素方差分析比较,对总体有差异的采用 Bonferroni 两两比较。计数资料以频数和百分比 (%) 表示,多组间比较采用克鲁斯卡尔-沃利斯检验,并使用 Bonferroni 校正 *P* 值。所有统计分析基于双侧假设检验, $P < 0.05$ 具有统计学差异。

2 结果

2.1 血清神经递质浓度

4 周末,Af 组及 Af + ta-VNS 组的 E、NE 水平与同组基线期及假手术同时期相比增高,ACh 水平降低 ($P < 0.05$);但 Af 组 E、NE 及 ACh 水平与 Af + ta-VNS 组相比无差异 ($P > 0.05$)。8 周末,Af + ta-VNS 组 E、NE 水平与同组 4 周末及 Af 组同时期相比下降,ACh 水平升高 ($P < 0.05$),但未回落至正常水平,与同组基线期或假手术组同时期相比仍具有统计学差异 ($P < 0.05$) (见表 1)。

表 1 三组不同时间胆碱类和儿茶酚胺类浓度及超声指标

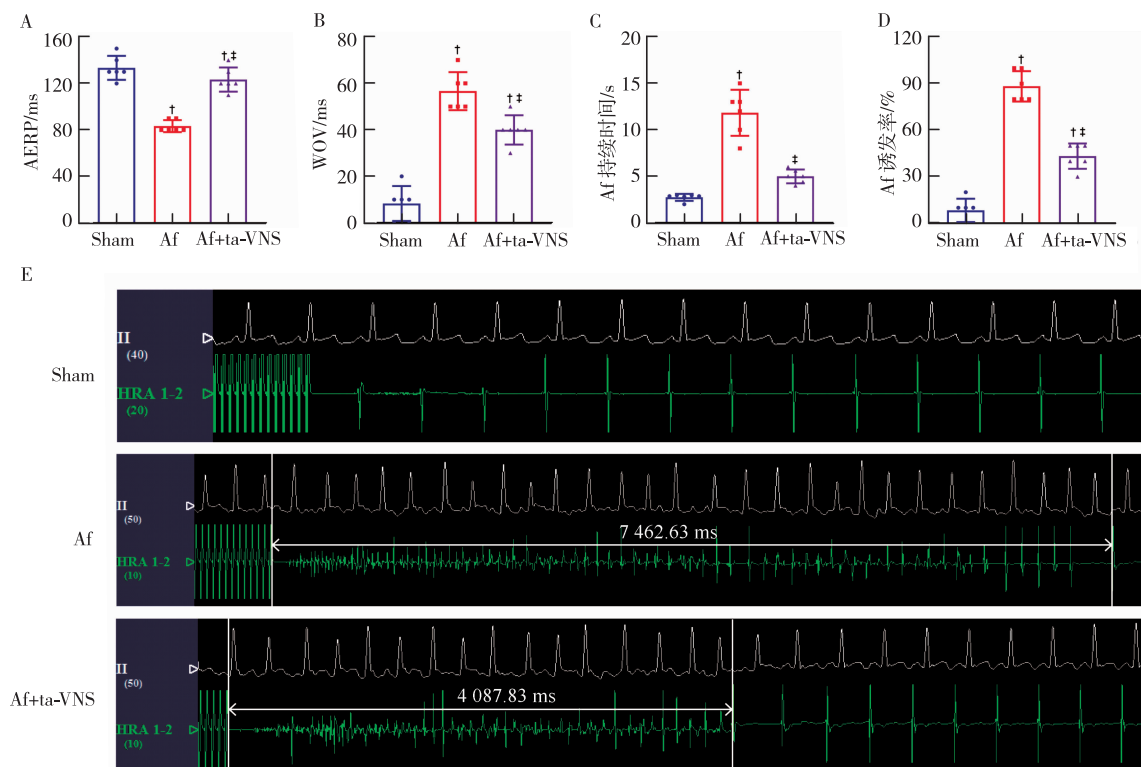
组别		ACh/(nmol·L ⁻¹)	E/(ng·mL ⁻¹)	NE/(ng·mL ⁻¹)	LVEF 值/%	左心房/mm	右心房/mm	心率/(次·min ⁻¹)
假手术组 (n=6)	基线	27.67±9.97	131.95±30.49	88.78±27.14	65.04±4.97	21.90±2.04	21.43±0.99	89.00±10.14
	4 周末	27.13±10.99	136.97±22.75	86.14±31.04	63.45±7.68	20.15±1.64	21.08±1.54	94.67±8.98
	8 周末	26.66±9.89	132.96±27.41	91.11±14.15	63.03±8.23	21.13±1.45	20.42±2.65	92.50±8.07
Af 组 (n=6)	基线	29.82±8.70	134.89±32.01	95.76±12.74	66.81±6.23	21.12±1.18	20.18±1.05	90.17±7.14
	4 周末	17.50±5.65 ^{ac}	320.75±103.66 ^{ac}	175.99±26.09 ^{ac}	52.83±6.46 ^{ac}	26.13±3.25 ^{ac}	25.88±0.95 ^{ac}	153.83±15.65 ^{ac}
	8 周末	19.16±5.43 ^{ac}	309.97±77.52 ^{ac}	173.99±28.29 ^{ac}	49.56±5.64 ^{ac}	28.85±2.24 ^{ac}	27.7±5.49 ^{ac}	145.17±23.00 ^{ac}
Af+ta-VNS 组 (n=6)	基线	28.88±8.77	146.36±34.17	92.81±19.08	66.32±4.73	21.15±1.61	20.9±1.63	91.50±8.87
	4 周末	15.85±5.11 ^{ac}	317.2±73.17 ^{ac}	180.87±35.47 ^{ac}	52.98±4.23 ^{ac}	25.67±2.67 ^{ac}	26.78±3.69 ^{ac}	162.00±12.13 ^{ac}
	8 周末	52.34±10.17 ^{abc}	211.71±33.56 ^{bc}	131.16±35.01 ^{bc}	62.75±2.96 ^b	21.93±1.12 ^b	22.12±2.41 ^b	98.00±11.97 ^b

注:^a表示与同组基线期对比, $P < 0.05$;^b表示与同组 4 周末对比, $P < 0.05$;^c表示与假手术组同时期对比, $P < 0.05$ 。

2.2 在体电生理检测

8 周末,与假手术组相比,Af 组 AERP 缩短,而 WOV 和 Af 持续时间延长,Af 诱发率增高 [AERP: (83.33 \pm 5.16) ms vs (133.33 \pm 10.33) ms, $t = -10.607$, $P < 0.001$; WOV: (56.67 \pm 8.16) ms vs (8.33 \pm 7.53) ms, $t = 10.661$, $P < 0.001$; Af 持续时间: (11.83 \pm 2.48) s vs (2.75 \pm 0.37) s, $t = 8.857$, $P < 0.001$; Af 诱发率: (88.33 \pm 9.83) % vs (8.33 \pm 7.53) %, $t = 15.825$, $P < 0.001$];而与 Af 组相比,8 周

末 Af + ta-VNS 组 AERP 延长,而 WOV 和 Af 持续时间缩短,Af 诱发率降低 [AERP: (123.33 \pm 10.33) ms vs (83.33 \pm 5.16) ms, $t = 8.485$, $P < 0.001$; WOV: (40.00 \pm 6.32) ms vs (56.67 \pm 8.16) ms, $t = -3.953$, $P = 0.003$; Af 持续时间: (5.00 \pm 0.74) s vs (11.83 \pm 2.48) s, $t = -6.461$, $P < 0.001$; Af 诱发率: (43.33 \pm 8.16) % vs (88.33 \pm 9.83) %, $t = -8.625$, $P < 0.001$] (图 1)。



注:A图和B图为AERP和WOV的变化,C图和D图为burst刺激10次后平均Af持续时间及Af诱发率,E图为在体电生理图。†表示与假手术组相比, $P < 0.05$;‡表示与Af组相比, $P < 0.05$ 。

图1 ta-VNS对心房电重构及Af易感性的影响

2.3 超声心动图评估

4周末,Af组和Af+ta-VNS组的LVEF水平与同组基线期及假手术组同时期相比较低,而左心房和右心房内径扩大且心率加快($P < 0.05$)。8周末,Af+ta-VNS组LVEF值与同组4周末及Af组同时期相比升高,左/右心房内径缩小且心率下降($P < 0.05$)。而8周末LVEF、左/右心房内径及心率回落至正常水平,与同组基线期及假手术组同时期相比无统计学差异($P > 0.05$)。同时,值得注意的是,LVEF与神经递质E、NE水平呈负相关,与ACh水平呈正相关;而左心房、右心房内径及心率变化与神经递质E、NE水平呈正相关,与ACh水平呈负相关。见表1。

2.4 TUNEL染色及ERS相关蛋白检测

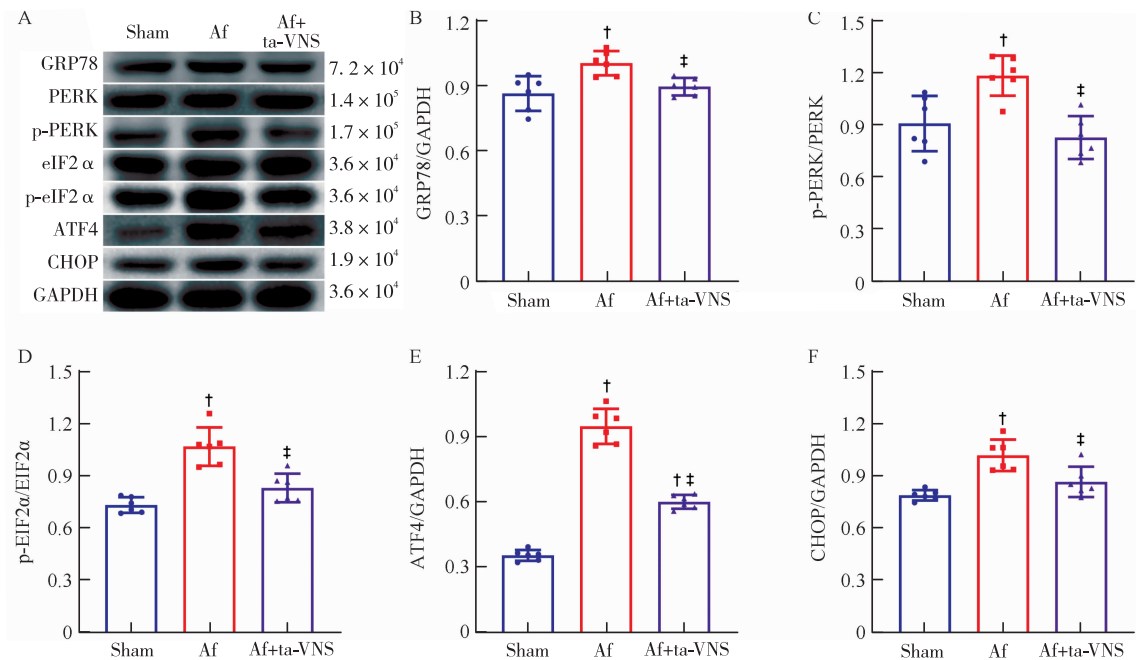
TUNEL染色发现Af组的心肌凋亡指数较高,Af+ta-VNS组心肌细胞凋亡减少($P < 0.05$)。Af组GRP78、PERK、p-PERK、eIF2 α 、p-eIF2 α 、CHOP等ERS相关蛋白表达水平与假手术组相比明显增加($P < 0.05$);而Af+ta-VNS组抑制了Af介导的ERS相关蛋白的表达水平,与Af组相比具有统计学差异($P < 0.05$)(图2和图3)。

3 讨论

本研究首次将ta-VNS缓解长程起搏诱导Af犬模型的有益作用与心房ERS的潜在作用联系起来。其

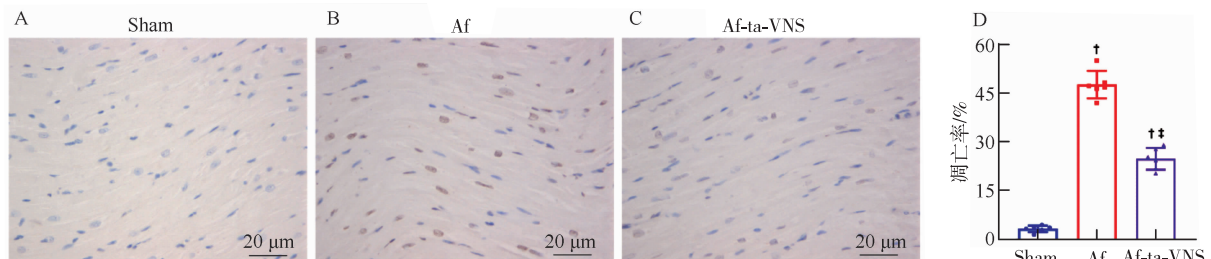
研究主要发现:(1)ta-VNS可提高血清ACh浓度,降低血清E及NE浓度;(2)ta-VNS可降低Af犬心房电重构和结构重构;(3)ta-VNS可降低GRP78和PERK通路蛋白表达水平、心房组织内凋亡因子CHOP的表达以及心肌细胞凋亡率。

心脏交感神经活性增加导致心肌细胞长期暴露于E及NE中,继而通过 β -肾上腺素受体信号通路激活ERS,诱导心肌细胞凋亡,维持Af的发生和发展^[15]。同时,Mottillo等^[16]的研究也表明,交感神经递质可激活 β_3 -肾上腺素受体,引起GRP78和CHOP的表达升高,应用 β -肾上腺素受体拮抗剂后可有效逆转儿茶酚胺对ERS的影响^[17-18]。因此,交感神经递质和 β -肾上腺素受体在ERS诱导心肌细胞凋亡的过程中发挥重要作用^[15]。本研究结果显示ta-VNS可有效减轻Af犬模型的心房电重构和结构重构,与既往研究报道一致^[19];同时,笔者观察到ta-VNS可降低血清E及NE浓度,降低心房ERS标志蛋白GRP78表达水平和PERK等ERS信号通路的蛋白表达水平,阻滞心房组织CHOP的表达,降低心肌细胞凋亡率。故笔者推测ta-VNS具有提升迷走神经活性而抑制交感神经活性的作用,通过减少心脏神经再生从而削弱Af的神经基础,发挥抗ERS及抗心肌细胞凋亡等作用,限制Af底物的形成^[20-21]。



注: A 图为三组 ERS 标志物免疫印迹结果, 每组 6 只犬; B ~ F 图为定量分析 GRP78、ATF4、CHOP 蛋白水平以及 p-PERK/PERK 和 p-eIF2α/eIF2α 比值。† 表示与假手术组相比, $P < 0.05$; ‡ 表示与 Af 组相比, $P < 0.05$ 。

图 2 ta-VNS 对 ERS 的影响



注: A、B、C 图为三组左心房组织 TUNEL 染色, 每组 6 只犬, 蓝色为细胞核, 棕黄色代表 TUNEL 染色阳性 (40 倍放大, 比例尺 = 20 μm); D 图为 TUNEL 染色细胞凋亡率的定量分析。† 表示与假手术组相比, $P < 0.05$; ‡ 表示与 Af 组相比, $P < 0.05$ 。

图 3 ta-VNS 对心房组织学的影响

就临床转化而言, ta-VNS 对 Af 的防治作用一直是讨论的热点话题。目前临床研究已证实 ta-VNS 除可降低心脏术后患者 Af 的发生率^[22]外, 对于患有阻塞性睡眠呼吸暂停合并 Af、高血压合并 Af 等疾病的患者均具有良好的治疗效果^[21,23]。然而, Kulkarni 等^[24]和 Stavrakis 等^[25]的研究得出不同的结论, 他们的研究表明单纯 ta-VNS 只能减少 Af 负荷, 并不能改善 Af 的复发或终止。即便如此, 笔者的大动物研究发现, ta-VNS 可通过缓解 ERS 发挥抗心脏重构作用, 提示 ta-VNS 仍具有一定的抗心律失常效果。

不足之处, 本研究的刺激参数均参照既往研究中所报道的刺激方案进行, 未进行不同刺激电压下的疗效对比, 故未得出大动物最优的刺激参数; 此外, ta-VNS 调控 ERS 的具体分子机制未深入研究, 未来需进一步探索。

综上所述, ta-VNS 减轻长程起搏诱导的 Af 模型犬的机制可能与抑制心房 ERS 及细胞凋亡有关。其抗心律失常的效应为 Af 的防治提供了新思路。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

参考文献

- [1] Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation [J]. *Heart*, 2019, 105(24): 1860-1867.
- [2] Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 6.
- [3] Brundel BJM, Ai X, Hills MT, et al. Atrial fibrillation [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 21.
- [4] Armbruster AL, Campbell KB, Kahanda MG, et al. The role of inflammation in the pathogenesis and treatment of arrhythmias [J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(3): 250-262.
- [5] Chou RH, Lo LW, Leu HB. Autonomic dysfunction plays a decisive role in the arrhythmia initiation, whereas metabolic disorders facilitate further atrial remodeling in antipsychotic-related atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2017,

- 247:33.
- [6] Qi Z, Chen L. Endoplasmic reticulum stress and autophagy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206:167-177.
- [7] Yarmohammadi F, Hayes AW, Karimi G. Possible protective effect of resolvin D1 on inflammation in atrial fibrillation; involvement of ER stress mediated the NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2021, 394(8):1613-1619.
- [8] Ren J, Bi Y, Sowers JR, et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cardiovascular diseases [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(7):499-521.
- [9] Tse G, Yan BP, Chan YW, et al. Reactive oxygen species, endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction; the link with cardiac arrhythmogenesis [J]. *Front Physiol*, 2016, 7:313.
- [10] Miao W, Shi J, Huang J, et al. Azoramide ameliorated tachypacing-induced injury of atrial myocytes differentiated from human induced pluripotent stem cell by regulating endoplasmic reticulum stress [J]. *Stem Cell Res*, 2022, 60:102686.
- [11] Sirish P, Diloretto DA, Thai PN, et al. The critical roles of proteostasis and endoplasmic reticulum stress in atrial fibrillation [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:793171.
- [12] Nasi-Er BG, Wenhui Z, HuaXin S, et al. Vagus nerve stimulation reduces ventricular arrhythmias and increases ventricular electrical stability [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2019, 42(2):247-256.
- [13] Sun H, Nasi-Er BG, Wang X, et al. Tragus nerve stimulation suppresses post-infarction ventricular arrhythmia by modulating autonomic activity and heterogeneities of cardiac receptor distribution [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e922277.
- [14] Guo Y, Xiaokereti J, Meng Q, et al. Low-level vagus nerve stimulation reverses obstructive sleep apnea-related atrial fibrillation by ameliorating sympathetic hyperactivity and atrial myocyte injury [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:620655.
- [15] Dalal S, Foster CR, Das BC, et al. β -adrenergic receptor stimulation induces endoplasmic reticulum stress in adult cardiac myocytes; role in apoptosis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 364(1-2):59-70.
- [16] Mottillo EP, Shen XJ, Granneman JG. Beta3-adrenergic receptor induction of adipocyte inflammation requires lipolytic activation of stress kinases p38 and JNK [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801(9):1048-1055.
- [17] Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, et al. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias; the neuro-cardiac axis, more foe than friend? [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(5):290-302.
- [18] Abdullahi A, Wang V, Auger C, et al. Catecholamines induce endoplasmic reticulum stress via both alpha and beta receptors [J]. *Shock*, 2020, 53(4):476-484.
- [19] Linz D, Elliott AD, Hohl M, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 287:181-188.
- [20] Hanna P, Buch E, Stavrakis S, et al. Neuroscientific therapies for atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(7):1732-1745.
- [21] Carandina A, Rodrigues GD, di Francesco P, et al. Effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on cardiovascular autonomic control in health and disease [J]. *Auton Neurosci*, 2021, 236:102893.
- [22] Zafeiropoulos S, Doundoulakis I, Farnakis IT, et al. Autonomic neuromodulation for atrial fibrillation following cardiac surgery: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(7):682-694.
- [23] Huang B, Liu H, Scherlag BJ, et al. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: neural mechanisms and emerging therapies [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(2):127-132.
- [24] Kulkarni K, Singh JP, Parks KA, et al. Low-level tragus stimulation modulates atrial alternans and fibrillation burden in patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(12):e020865.
- [25] Stavrakis S, Stoner JA, Humphrey MB, et al. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): a randomized clinical trial [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6(3):282-291.

收稿日期:2022-11-24

本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 6 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题,其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】xxx 科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)论文投送介绍信和著作权授权书(可发电子版):来稿需经作者单位审核,应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投等学术不端行为以及其他与国家有关法律法规相违背的问题,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部