

## 线粒体氧化应激在心房颤动电重构机制中的研究进展

王洪伟<sup>1,2</sup> 王贺<sup>3</sup> 卢明凯<sup>1</sup> 陈玉善<sup>3</sup> 关怀敏<sup>4</sup> 解金红<sup>4</sup>

(1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 深圳市第三人民医院, 广东 深圳 518112; 3. 河南中医药大学第一附属医院心内科, 河南 郑州 450000; 4. 河南中医药大学第一附属医院心脏中心, 河南 郑州 450000)

**【摘要】** 线粒体是心肌细胞的发电厂, 为心肌细胞的各项活动提供能量, 心肌细胞中线粒体的含量较为丰富。近年来越来越多的研究表明, 心脏电重构是心律失常的电基础。线粒体发生氧化应激时, 线粒体的结构和功能发生改变, 引起心房肌细胞的离子通道和缝隙连接通道发生改变, 从而导致心房电重构。因此, 心房肌细胞线粒体氧化应激在心房电重构过程中发挥着重要作用。

**【关键词】** 心房颤动; 线粒体; 氧化应激; 电重构

**【DOI】** 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2023. 12. 006

## Mitochondrial Oxidative Stress in the Mechanism of Electrical Remodeling of Atrial Fibrillation

WANG Hongwei<sup>1,2</sup>, WANG He<sup>3</sup>, LU Mingkai<sup>1</sup>, CHEN Yushan<sup>3</sup>, GUAN Huaimin<sup>4</sup>, XIE Jinhong<sup>4</sup>

(1. *Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China*; 2. *Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, Guangdong, China*; 3. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China*; 4. *Cardiac Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China*)

**【Abstract】** Mitochondrion is the power plant of cardiomyocytes, providing energy for the activities of cardiomyocytes. The content of mitochondrion in cardiomyocytes is relatively rich. In recent years, more and more studies have shown that electrical heart remodeling is the electrical basis of arrhythmia. When oxidative stress occurs in mitochondrion, the structure and function of mitochondrion are changed, causing changes in ion channels and gap junction channels of atrial myocytes, thus leading to atrial electrical remodeling. Therefore, oxidative stress of atrial myocyte mitochondrion plays an important role in the process of atrial electroremodeling.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Mitochondrion; Oxidative stress; Electrical remodeling

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是一种临床上较为常见的快速心律失常。其发病率持续增加, 过去的 50 年 AF 大约增加了 350%, 占世界总人口的 1% ~ 2%。随着诊疗水平的提升, 心血管相关疾病的发病率及病死率整体上有所下降, 但 AF 的发病率和患病率仍处于上升趋势, 人口老年化、肥胖、高血压等危险因素都是其患病率上升的因素<sup>[1]</sup>。而中国 35 岁以上人群中, AF 的患病率约为 0.7%, 且随年龄增加 AF 的患病率也随之增加, 在 80 岁以上的人群中, AF 的患病率为 7.5%<sup>[2]</sup>。AF 严重影响患者的生活质量、加剧患者心力衰竭, 增加心搏骤停和脑卒中的风险, 是患者死亡的重要原因<sup>[3]</sup>。近年来越来越多的研究<sup>[4-6]</sup>证实, 线粒体氧化应激通过影响心房电重构参与 AF 的发生

和维持。现就线粒体氧化应激对 AF 心房电重构的机制研究进行综述。

### 1 活性氧产生和对线粒体功能的影响

#### 1.1 活性氧的来源

心脏中的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 主要来源于还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、一氧化氮合酶和线粒体, 其主要通过以下 5 种方式产生 ROS<sup>[7]</sup>: (1) NADPH 氧化酶是一种膜结合酶, 通过催化 O<sub>2</sub> 与携带电子供体的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸或 NADPH 相互反应形成超氧阴离子自由基 O<sub>2</sub><sup>-</sup>; (2) 黄嘌呤氧化酶通过催化黄嘌呤/次黄嘌呤的氧化并产生 O<sub>2</sub><sup>-</sup>; (3) 内皮型一氧化氮合酶通

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81473508); 河南省自然科学基金 (212300410370)

通信作者: 解金红, E-mail: xiejinhong01@163.com

过参与二氢叶酸的催化生成四氢叶酸,生成  $O_2^-$ ; (4) 一氧化氮(nitric oxide, NO)引导半胱氨酸残基通过共价修饰,在 NO 和  $O_2^-$  共同作用下生成更具氧化作用的氧化分子; (5) 线粒体在氧化呼吸过程中通过消耗  $O_2$  产生腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)的同时也会产生一定量的  $O_2^-$  等副产物。

## 1.2 线粒体氧化应激产生的 ROS 对线粒体结构和功能的影响

线粒体内的氧化呼吸链受损,电子传递链受阻,线粒体电子泄漏增加导致线粒体内 ROS 产生增多<sup>[6]</sup>。生理情况下,线粒体通透性转变通道(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)通过逆向性开放有效缓解线粒体阳离子和 ROS 的蓄积。病理情况下,线粒体发生氧化应激产生过多的 ROS 时, mPTP 顺向持续性开放能进一步诱发 ROS 的释放<sup>[8]</sup>。此外,线粒体氧化应激产生过量的  $O_2^-$  通过激活线粒体内膜阴离子通道引起线粒体膜电位去极化;同时过量的  $O_2^-$  还可通过损耗由 NADPH 介导 ROS 的抗氧化能力,造成 ROS 进一步释出线粒体<sup>[9]</sup>。

## 2 线粒体氧化应激与心房电重构的关系

AF 是临床上常见的心律失常,其发生的本质是心房组织发生局灶异位电活动和折返。心房电、结构重构是 AF 发生和维持的基础,线粒体氧化应激通过延长心房肌细胞动作电位时程(action potential duration, APD)引起心房肌细胞发生早期后除极和延迟后除极,二者通过使心房肌细胞膜电位发生振荡,导致局灶异位电活动异常,触发 AF<sup>[6]</sup>。此外,线粒体氧化应激通过缩短心房组织的 APD,导致心房组织除极化和复极化均一性失调,促进心房组织折返机制的形成,从而维持 AF<sup>[10]</sup>。尽管线粒体氧化应激与 AF 的发生和维持密切相关,但线粒体氧化应激产生的 ROS 引起 AF 电重构的分子机制尚未十分明确。近年来的研究发现氧化应激通过调节钙、钠、钾离子通道和心肌细胞间的缝隙连接(gap junction, GJ)参与对 AF 电重构的机制调控<sup>[6]</sup>。

### 2.1 线粒体氧化应激对钙离子通道的调节参与心房电重构

细胞内钙离子是细胞生物活动的重要信号传导分子,细胞质中的钙离子作为信号传导通路中的第二信使参与调节信号传导通路中包括蛋白激酶 A、蛋白激酶 C、 $Ca^{2+}$ -钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II ( $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)在内的蛋白酶系统的活性影响心肌细胞信号的传导,最终

影响心房肌细胞的电重构。有研究发现线粒体氧化应激产生的 ROS 可激活 CaMK II,催化激活的 CaMK II 通过磷酸化激活心房肌细胞膜上的 L 型钙离子通道蛋白的  $Ca_v1.2$  亚单位,导致细胞外  $Ca^{2+}$  内流增加,内流增加的  $Ca^{2+}$  诱导心肌细胞肌质网(sarcoplasmic reticulum, SR)内  $Ca^{2+}$  释放;此外,研究者在 AF 患者心房肌细胞中观察到氧化磷酸化激活的 CaMK II 可通过介导心房肌细胞 SR 上兰尼定受体 2 (ryanodine receptor type 2, RyR2) 磷酸化过程,从而形成钙瞬变和钙火花,但有研究<sup>[11]</sup>发现在给予 CaMK II 拮抗剂 KN-93 后心肌细胞内 SR 中  $Ca^{2+}$  外漏的程度并不能明显下降,这一发现表明线粒体氧化应激激活的 CaMK II 并不是心肌细胞 SR 内  $Ca^{2+}$  外漏的唯一途径。同时,有研究表明线粒体发生氧化应激时合成 ATP 的能力受阻,ATP 合成减少导致心房肌细胞膜上  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  交换体( $Na^+$ - $Ca^{2+}$  exchanger, NCX)活动受阻的同时还能逆向激活 NCX,逆向激活的 NCX 以钠钙 3:1 产生阳离子内向电流;此外,线粒体氧化应激 ATP 合成受阻,细胞能量供应不足,舒张期心肌细胞肌质网  $Ca^{2+}$ -ATP 酶 2a (sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase 2a, SERCA2a) 活动功能下降,导致舒张期钙超载<sup>[11-12]</sup>。另外,有研究者<sup>[13]</sup>发现线粒体氧化应激产生的 ROS 还能直接影响心房肌细胞膜上的 L 型钙离子通道蛋白。综上,线粒体氧化应激产生的 ROS 通过协同调节心肌细胞膜上 L 型钙离子通道、NCX 及心肌细胞 SR 上 RyR2、SERCA2a 促进心房肌细胞内钙超载,最终导致心房肌细胞 APD 延长和延迟后除极的发生,触发 AF。

心房肌细胞的线粒体是心房肌细胞内钙库之一,细胞质中的钙离子主要经由线粒体膜上的钙离子单向转运体转运至线粒体基质中,而线粒体基质内的钙离子则主要通过线粒体 NCX、mPTP 及钙离子反向转运体介导转运至细胞质中,以上 4 个离子通道蛋白共同维持心房肌细胞中线粒体内  $Ca^{2+}$  平衡<sup>[14]</sup>。有研究者发现心房组织中  $Ca^{2+}$  异常与线粒体氧化应激、心肌舒缩功能障碍及 AF 密切相关,心房电重构过程中大量的  $Ca^{2+}$  进入线粒体基质通过激活 mPTP 导致线粒体氧化应激产生 ROS 的量增加;同时,线粒体基质内增多的  $Ca^{2+}$  可通过抑制线粒体膜上  $K^+$ - $H^+$  交换体,激活触发线粒体膜上  $K_{Ca}$  和  $mitoK_{ATP}$  通道,三者相互协同促进线粒体内  $K^+$  内流增加,导致线粒体水肿;此外,有研究证实线粒体内钙超载,还可通过大量激活 ATP 水解酶,加速 ATP 的水解。线粒体内的  $Ca^{2+}$  还是

多种核酶的激活剂,核酶激活后导致线粒体 DNA 损伤,影响线粒体功能<sup>[15-17]</sup>。AF 时,心房肌细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流,内流的  $\text{Ca}^{2+}$  促进 SR 内  $\text{Ca}^{2+}$  释放,导致细胞质中钙超载,钙超载可直接作用心肌细胞膜上的离子通道;另外,细胞质中钙超载还能促进细胞质中  $\text{Ca}^{2+}$  转运至线粒体基质中,导致线粒体基质内钙超载,线粒体基质中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度异常升高促进 NO 的产生,而 NO 可抑制线粒体氧化呼吸链上氧化呼吸复合物 IV 的活性;同时,NO 还可减弱氧化呼吸链上细胞色素 C 介导的氧化呼吸反应<sup>[18-20]</sup>;综上,线粒体氧化应激产生的 ROS 可导致心房肌细胞钙超载诱发 AF;而 AF 也会导致心房肌细胞细胞质中钙超载影响线粒体内  $\text{Ca}^{2+}$  平衡,诱导线粒体氧化应激产生过量 ROS,二者互为因果,造成恶性循环。

## 2.2 线粒体氧化应激对钠离子通道的调节参与 AF 电重构

晚钠离子通道蛋白重构是心房肌细胞电重构早期后除极过程中的重要组成成分,晚钠离子通道蛋白属于一种电压门控离子通道,电压门控钠离子通道主要由  $\alpha$  蛋白亚基和辅助性  $\beta$  蛋白亚基共同组成,其中  $\beta$  蛋白亚基主要功能是参与电压门控钠离子通道蛋白活性的调节;而晚钠离子通道蛋白  $\alpha$  蛋白亚基的蛋白表达形式主要是  $\text{Na}_v1.5$ ,其通过加速动作电位 0 期除极的过程,影响心房的电传导速度<sup>[21]</sup>;此外,有研究发现电压门控钠离子通道蛋白  $\alpha$  蛋白亚基还与心脏的 GJ 密切相关,过量的 ROS 介导 CaMK II 信号传导通路激活晚钠电流( $I_{\text{Na-late}}$ ),激活的晚钠离子通道蛋白通过激活细胞膜上  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  交换体 ( $\text{Na}^+-\text{H}^+$  exchanger, NHE),从而造成心肌细胞内钠离子内流增加;此外,有研究表明,氧化应激激活的 CaMK II 途径可通过损伤心脏的 GJ,增加心肌细胞对钠离子的渗透性,二者相互协同,造成心房肌细胞内钠离子蓄积,导致心房肌细胞 APD 延长和心房肌细胞早期后除极,最终诱发 AF<sup>[22-24]</sup>。折返机制是 AF 的重要维持机制,晚钠离子通道蛋白中的  $\alpha$  蛋白亚基  $\text{Na}_v1.5$  被磷酸化激活在其中起着重要作用,有研究发现线粒体氧化应激产生的 ROS 通过磷酸化蛋白激酶 C,催化  $\text{Na}_v1.5$  磷酸化,致使  $I_{\text{Na-late}}$  增加,导致心房组织原本除极、复极化顺序和速度发生改变,最终形成折返,参与心房肌细胞电重构<sup>[25-26]</sup>。综上所述,线粒体氧化应激通过调节离子通道蛋白  $\text{Na}_v1.5$  的表达和活性,触发和维持 AF,参与 AF 心房电重构。

## 2.3 线粒体氧化应激对钾离子通道的调节参与 AF 电重构

钾离子电流是心房肌细胞动作电位的重要组成部分,钾离子通道蛋白通常可分为门控调节的钾离子通道蛋白( $\text{K}_v$ )和非门控钾离子通道蛋白( $\text{K}_{ir}$ )<sup>[27]</sup>。有研究表明,线粒体氧化应激及其他途径产生的 ROS 既可抑制  $\text{K}_v$  通道蛋白的转录,还能通过蛋白激酶 A、蛋白激酶 C 信号传导通路磷酸化修饰  $\text{K}_v$  通道的蛋白,调节  $\text{K}_v$  离子流;同时,有研究者证实,心肌细胞膜上 KCNQ1( $\text{K}_v7.1$ )蛋白通道的蛋白亚基中的 Cys445 被 S-亚硝基化修饰后,可增强缓慢激活延迟整流钾离子电流( $I_{\text{Ks}}$ ), $I_{\text{Ks}}$  增强可缩短心房肌细胞的 APD,导致心房组织异位局灶电活动形成,触发 AF 的“扳机点”,最终增加 AF 的易感性。此外,有研究发现,线粒体氧化产生的 NO 可通过抑制  $\text{K}_v4.3$  蛋白通道调节  $\text{K}_v$  影响心房肌细胞复极化,延长心房肌细胞的 APD;同时,有研究结果证实,心房肌细胞的  $\text{K}_v1.5$  蛋白通道通过被 S-亚硝基化与激活的 cGMP-PKG 信号通路途径所阻断, $\text{K}_v4.3$  和  $\text{K}_v1.5$  通道蛋白受到抑制,通过抑制超快速延迟整流钾离子电流( $I_{\text{Kur}}$ ),导致心房肌细胞的绝对不应期和 APD 延长,心房组织的复极化离散度增加,形成许多大小不等的折返环,最终诱发和维持 AF 的发生<sup>[28-29]</sup>。

心房肌细胞的细胞膜和线粒体膜上分别有一种对 ATP 敏感的钾离子蛋白通道  $\text{sarcK}_{\text{ATP}}$  和  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ ;病理状态下,当发生氧化应激时,不同来源的 ROS 可通过诱导心肌细胞细胞质中 ROS 的释放导致线粒体内 ROS 的蓄积,最终导致 ATP 合成减少,ATP 合成减少可通过过度激活  $\text{sarcK}_{\text{ATP}}$  通道蛋白,促进  $\text{sarcK}_{\text{ATP}}$  蛋白通道异常开放,导致心房肌细胞内的  $\text{K}^+$  外流异常增加,进一步促使线粒体膜电位发生除极化,最终导致心房肌细胞 APD 明显缩短,形成折返环,在 AF 维持过程中发挥着重要作用。 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  蛋白通道是一种保护性钾离子蛋白通道,主要分布于心肌细胞线粒体膜上。有研究<sup>[30]</sup>发现,当其被激活时,开放的  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  蛋白通道可加速氧化呼吸链中电子的传递,同时还能促进氧化磷酸化的形成,最终保护线粒体的功能和结构,从而促进线粒体合成 ATP。此外,有研究<sup>[31]</sup>发现,  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  蛋白通道被激活时,可减少心肌细胞内 ROS 的蓄积。综上,线粒体氧化应激通过对钾离子通道的调控,影响心房肌细胞动作电位,从而参与 AF 的发生和维持。

## 2.4 线粒体氧化应激对心房肌细胞 GJ 通道的影响参与心房电重构

GJ 通道是由连接蛋白 (connexin, Cx) 构成的寡聚体, 现已发现人类有 21 种 Cx, Cx40、Cx43 和 Cx45 蛋白在心房组织中的分布较为丰富。Cx43 是一种 GJ 蛋白亚型, 主要分布在心肌细胞的闰盘上, 是心脏 GJ 的重要组成成分, 在维持心肌细胞间正常舒缩节律、信号交流和电传导等生命过程中发挥着重要作用; Cx43 于心房组织中大量表达, 正常情况下, Cx43 与 Cx40 共同构成心房肌细胞间的 GJ, 是心房肌细胞间信号传导通路上的重要成分<sup>[32-33]</sup>。

心房肌细胞发生线粒体氧化应激时, Cx43 的结构和功能发生改变, 导致心房肌细胞结构和功能的改变, 重构的 Cx43 与 AF 的发生和维持密切相关。有研究者通过对 AF 犬予以 Cx43 抑制剂干预后发现, AF 的诱发率明显下降, 该实验结论证实 Cx43 可降低 AF 诱发的易感性; 同时, 研究证实, Cx43 的低表达可通过影响心房肌细胞间通道的传导参与 AF 的发生, 其强调通过干预 Cx43 的表达可能成为治疗 AF 的新方法<sup>[34]</sup>。此外, 有研究者于 Cx43 介导的氧化应激交感神经兴奋性增强的 AF 犬模型中发现, ROS 清除剂可通过减轻氧化应激对心房肌细胞膜和线粒体膜上 Cx43 蛋白的损伤, 抑制 AF 的诱发和维持<sup>[8, 35]</sup>。

Cx45 主要参与胚胎心血管早期的发育, 在成人心脏中的表达丰度较低。与 Cx40 与 Cx43 不同, Cx45 敲除的动物出生后即发生死亡, 因此, 对 Cx45 的研究相对较少。然而, Cx45 被证明不是成年小鼠生存所必需的, 但对于成年小鼠心脏中最佳的房室结传导是必需的<sup>[36]</sup>。更重要的是, 由 Cx40 和 Cx43 组装的异构间隙结构似乎仅在 Cx45 存在时才形成, 当 Cx45 被敲除后小鼠出现房室传导阻滞和心房停滞等进行性心房传导系统缺陷, 表明 Cx45 在心房电传导中发挥着关键作用; 此外, 有研究证实, Cx45 突变体引起的 GJ 功能障碍是多重小波折返的基础, 而多重小波折返通常被认为是 AF 的主要发病机制, 表明 Cx45 在 AF 中潜在的关键作用<sup>[32, 37-38]</sup>。综上, 线粒体氧化应激通过对心房肌细胞间 GJ 蛋白 Cx40、Cx43 和 Cx45 的表达和翻译后修饰的调控, 参与 AF 心房电重构。

## 3 总结

线粒体氧化应激在 AF 的发生和发展中起着重要作用, 当机体处于过度氧化应激时, 线粒体的结构和功能受到损伤, 线粒体产生大量的 ROS, 通过激活与氧化应激相关的蛋白分子及信号通路, 进而影响心房

肌细胞内多种离子通道蛋白的表达及其结构和功能。由此, 线粒体氧化应激是通过调节多靶点、多通路及多种生物机制诱发和维持 AF。

## 参考文献

- [1] Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation; an increasing epidemic and public health challenge [J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(2): 217-221.
- [2] Wang Z, Chen Z, Wang X, et al. The disease burden of atrial fibrillation in China from a national cross-sectional survey [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(5): 793-798.
- [3] Chen M, Li C, Liao P, et al. Epidemiology, management, and outcomes of atrial fibrillation among 30 million citizens in Shanghai, China from 2015 to 2020: a medical insurance database study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 23: 100470.
- [4] Yuan M, Gong M, He J, et al. IP3R1/GRP75/VDAC1 complex mediates endoplasmic reticulum stress-mitochondrial oxidative stress in diabetic atrial remodeling [J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102289.
- [5] Zhao J, Yu L, Xue X, et al. Diminished  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor ( $\alpha 7$ nAChR) rescues amyloid- $\beta$  induced atrial remodeling by oxi-CaMK II/MAPK/AP-1 axis-mediated mitochondrial oxidative stress [J]. *Redox Biol*, 2023, 59: 102594.
- [6] Mason FE, Pronto JRD, Alhussini K, et al. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(6): 72.
- [7] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 909-950.
- [8] Bertero E, Maack C. Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria [J]. *Circ Res*, 2018, 122(10): 1460-1478.
- [9] Liu C, Ma N, Guo Z, et al. Relevance of mitochondrial oxidative stress to arrhythmias; innovative concepts to target treatments [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106027.
- [10] Yang X, An N, Zhong C, et al. Enhanced cardiomyocyte reactive oxygen species signaling promotes ibuprofen-induced atrial fibrillation [J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101432.
- [11] Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 6.
- [12] Walkon LL, Strubbe-Rivera JO, Bazil JN. Calcium overload and mitochondrial metabolism [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1891.
- [13] Zhang M, Qi J, He Q, et al. Liquiritigenin protects against myocardial ischemic by inhibiting oxidative stress, apoptosis, and L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(9): 3619-3631.
- [14] Garbincius JF, Elrod JW. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(2): 893-992.
- [15] Zhang T, Liu Q, Gao W, et al. The multifaceted regulation of mitophagy by endogenous metabolites [J]. *Autophagy*, 2022, 18(6): 1216-1239.
- [16] Gambardella J, Sorriento D, Ciccarelli M, et al. Functional role of mitochondria in arrhythmogenesis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 982: 191-202.
- [17] Schönleitner P, Schotten U, Antoons G. Mechanosensitivity of microdomain calcium signalling in the heart [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2017, 130(Pt B): 288-301.
- [18] 梁晚益, 杨宗城, 黄跃生. NO 在外源性高浓度  $\text{Ca}^{2+}$  损伤心肌线粒体中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2000, 16(12): 1292-1294.
- [19] Onal B, Gratz D, Hund TJ.  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent kinase II-dependent

- regulation of atrial myocyte late  $\text{Na}^+$  current,  $\text{Ca}^{2+}$  cycling, and excitability: a mathematical modeling study[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(6): H1227-H1239.
- [20] He M, Qiu J, Wang Y, et al. Caveolin-3 and arrhythmias; insights into the molecular mechanisms[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(6): 1595.
- [21] Liu M, Liu H, Dudley SC Jr. Reactive oxygen species originating from mitochondria regulate the cardiac sodium channel[J]. *Circ Res*, 2010, 107(8): 967-974.
- [22] Yang R, Ernst P, Song J, et al. Mitochondrial-mediated oxidative  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent kinase II activation induces early afterdepolarizations in guinea pig cardiomyocytes; an in silico study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(15): e008939.
- [23] Zhazykbayeva S, Pabel S, Mügge A, et al. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Biophys Rev*, 2020, 12(4): 947-968.
- [24] Picard M, Shirihaï OS. Mitochondrial signal transduction[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1620-1653.
- [25] Sag CM, Wagner S, Maier LS. Role of oxidants on calcium and sodium movement in healthy and diseased cardiac myocytes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 338-349.
- [26] Yoo S, Aistrup G, Shiferaw Y, et al. Oxidative stress creates a unique, CaMK II-mediated substrate for atrial fibrillation in heart failure[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(21): e120728.
- [27] Aimoto M, Yagi K, Ezawa A, et al. Chronic volume overload caused by abdominal aorto-venocaval shunt provides arrhythmogenic substrates in the rat atrium[J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(5): 635-642.
- [28] Kayki-Mutlu G, Koch WJ. Nitric oxide and S-nitrosylation in cardiac regulation: G protein-coupled receptor kinase-2 and  $\beta$ -arrestins as targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 521.
- [29] McCauley MD, Hong L, Sridhar A, et al. Ion channel and structural remodeling in obesity-mediated atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(8): e008296.
- [30] Svoboda LK, Reddie KG, Zhang L, et al. Redox-sensitive sulfenic acid modification regulates surface expression of the cardiovascular voltage-gated potassium channel Kv1.5[J]. *Circ Res*, 2012, 111(7): 842-853.
- [31] Miura T, Liu Y, Goto M, et al. Mitochondrial ATP-sensitive  $\text{K}^+$  channels play a role in cardioprotection by  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  exchange inhibition against ischemia/reperfusion injury[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(3): 957-963.
- [32] Guo YH, Yang YQ. Atrial fibrillation; focus on myocardial connexins and gap junctions[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(4): 489.
- [33] Santos-Miranda A, Noureldin M, Bai D. Effects of temperature on transjunctional voltage-dependent gating kinetics in Cx45 and Cx40 gap junction channels[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 127: 185-193.
- [34] Jassim A, Aoyama H, Ye WG, et al. Engineered Cx40 variants increased docking and function of heterotypic Cx40/Cx43 gap junction channels[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 90: 11-20.
- [35] Luo B, Yan Y, Zeng Z, et al. [Corrigendum] Connexin 43 reduces susceptibility to sympathetic atrial fibrillation[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1): 410.
- [36] Qiu Y, Zheng J, Chen S, et al. Connexin mutations and hereditary diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4255.
- [37] Frank M, Wirth A, Andrié RP, et al. Connexin45 provides optimal atrioventricular nodal conduction in the adult mouse heart[J]. *Circ Res*, 2012, 111(12): 1528-1538.
- [38] Seki A, Ishikawa T, Daumy X, et al. Progressive atrial conduction defects associated with bone malformation caused by a connexin-45 mutation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(3): 358-370.

收稿日期: 2023-03-16