

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.045

# 心肌细胞晚钠电流的研究进展\*

刘衍冬 综述,李菊香<sup>△</sup> 审校

(南昌大学第二附属医院心内科,南昌 330006)

[关键词] 心力衰竭;晚钠电流;动作电位;钠-钙交换体;早期后除极;延迟后除极;雷诺嗪

[中图分类号] R541.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)24-3434-03

晚钠电流(late sodium current, INaL)是由一部分特殊的内向钠离子通道形成持续的内向钠电流,而这部分特殊通道具有较缓慢的失活特性。早在 1986 年有学者首次在蛙的缝匠肌中发现了 INaL 的存在,后来研究者发现在豚鼠、大鼠、兔、犬、甚至人类的心肌细胞上也存在 INaL。此外,INaL 由 Nav1.5 所编码,它参与维持动作电位(action potential, AP)平台期。在不同病理状态下,INaL 会发生改变,并明显影响 AP 时程,通过多种机制诱发心律失常的产生。

## 1 晚钠电流(INaL)通道的特性

电压门控钠通道介导心脏、神经、骨骼肌等组织的兴奋性。在心脏组织中,当心肌细胞膜去极化达到阈电位时,钠通道开放,从而产生 AP 的升支(即动作电位 0 期)。通常条件下,心肌细胞的钠通道激活后很快失活,通道关闭,不再有 Na<sup>+</sup> 流入细胞。经过一段时间以后,钠通道又恢复到原来的静息状态,以应对下一次的激动。然而,在生理条件下,有少数的钠通道激活后不完全失活,呈部分开放状态,引起钠通道关闭不全出现持续的钠内流,且这部分钠通道具有较缓慢的失活特性,这种峰钠电流后的持续性内向钠流称为晚钠电流(late sodium current, INaL)。INaL 由 Nav1.5 所编码,它参与维持 AP 的平台期。这时的钠电流很弱,INaL 的持续时间可达到几百毫秒,但其强度小于峰钠电流的 1%<sup>[1]</sup>,对 AP 的影响不大。正常心室肌细胞中产生的 INaL 比快钠电流(INaT)小且很微弱,但在不同病理状态下,这一电流可出现不同程度的增大,甚至增大至 5 倍<sup>[2]</sup>。

单通道分析表明,INaL 通道是复杂的,除了“散在型模式”的开放,它还包括一个“爆发型模式”,而这种模式在 INaT 中未观察到<sup>[3]</sup>。心力衰竭时 INaL 通道爆发型模式开放时间比非心力衰竭的长,且经通道流入的电流量大,最具特殊性,开放时间为 50 ms 左右<sup>[4]</sup>。INaL 通道爆发型模式的开放时间,可能来自同一通道反复受到除极变化的激活结果,也可能是钠通道改变的结果。目前通过对各种细胞钠离子通道的研究,已经发现了 8 种亚型(NaV1.1~NaV1.8),其中 Nav1.5 是心肌细胞中最特殊也最为重要的亚型。

## 2 INaL 与心律失常

**2.1 INaL 与临床疾病之间的关联** 近年来研究证实 Nav1.5 门控至少存在 3 种改变,从而会增加 INaL 的产生<sup>[5]</sup>。此外,编码 Nav1.5 的基因 SCN5A 发生突变会增加 INaL,这一变化可能与 3 型长 QT 综合征的发生相关<sup>[6]</sup>。到目前为止,已经发现了 4 种类型的长 QT 综合征与 INaL 增强有关:LQT3、LQT9、LQT10 和 LQT12。通过对心力衰竭心肌细胞和正常心

肌细胞进行比较,心力衰竭时 INaL 会明显增加。目前认为心力衰竭时心肌细胞膜上 INaL 不但电流密度增大而且失活速度减慢,但 Nav1.5 通道表达并不上调。由此可见,心力衰竭时 INaL 的增多并不需要 Nav1.5,而可能是通道性状改变的结果。不同病理状态下钠通道发生改变的机制及其伴随的 INaL 变化目前还不是很清楚,有研究认为心力衰竭时 INaL 产生是钠通道的  $\beta 1$  亚基表达下调和  $\alpha$  亚基发生异构的结果,然而 Valdivia 等<sup>[7]</sup>在 mRNA 水平上发现  $\beta 1$  亚基表达没有受到影响,也没找到  $\alpha$  亚基发生异构的任何证据。

## 2.2 INaL 异常后产生心律失常的机制

**2.2.1 INaL 对离子稳态的影响** 钠通道开放和 Na<sup>+</sup> 内流是心肌细胞 0 期去极化的主要离子机制。尽管 INaL 的强度比 INaT 的小的多<sup>[3]</sup>,但 INaL 存在整个复极过程。在一个心动周期中,INaT 和 INaL 可能有协同作用导致 Na<sup>+</sup> 内流。INaL 对河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)和雷诺嗪非常敏感,能被两者所阻断,而雷诺嗪能减少心脏的 Ca<sup>2+</sup> 超载和提高心肌舒张功能<sup>[8]</sup>。在病理状态下,INaL 的增强会引起大量的 Na<sup>+</sup> 内流使细胞内稳态破坏。Na<sup>+</sup> 通常是由水解三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)提供能量的钠-钾泵移出细胞。因此,过多的 Na<sup>+</sup> 内流,即使有效地被缓冲,也会增加 ATP 消耗。此外,如果 Na<sup>+</sup> 内流速率超过最大外流速率,Na<sup>+</sup> 就在细胞内积累,从而部分消除 Na<sup>+</sup> 的跨膜浓度梯度。Na<sup>+</sup> 在细胞内积累会激发许多次级跨膜转运机制,最重要的有钠-钙交换体(sodium calcium exchanger, NCX)和 Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> 交换体,而 INaL 增强会影响细胞内 Ca<sup>2+</sup> 和 H<sup>+</sup> 的平衡。

NCX 是一种双向离子转运体,即将 3 个 Na<sup>+</sup> 与 1 个 Ca<sup>2+</sup> 进行交换,有两种工作模式:(1)前向型(forward mode)将 Na<sup>+</sup> 转入细胞内,将 Ca<sup>2+</sup> 转出细胞,在心肌细胞,这种功能对于舒张期 Ca<sup>2+</sup> 及时排出细胞很重要;(2)反向型(reverse mode)将 Ca<sup>2+</sup> 转入细胞内,将 Na<sup>+</sup> 转出细胞。在一些病理状态下,比如心力衰竭、缺血再灌注、强心苷中毒时,可以导致反向 NCX 激活,造成细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载。因此,在 INaL 增强的病理状态下(如心力衰竭),NCX 的表达会上调并且其提供的驱动力仍然存在<sup>[9]</sup>,会增加 Ca<sup>2+</sup> 的转运速率,最终导致细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度增加。另外,生理状态下,刺激肌浆网(SR)会使 SR 摄取 Ca<sup>2+</sup>,使 SR 内 Ca<sup>2+</sup> 增加,降低细胞内 Ca<sup>2+</sup>,于是引起心肌舒张。INaL 增强时,通过 NCX 使细胞内 Ca<sup>2+</sup> 增加,而此时心肌细胞 SR 摄取 Ca<sup>2+</sup> 功能障碍,但经兰尼定受体(ryanodine receptor, RyR)释放会增多,共同使心脏舒张期时细胞内 Ca<sup>2+</sup> 增加,从而表现心脏舒张期功能异常。其次细胞内 Ca<sup>2+</sup> 增加可

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81200132);江西省研究生创新专项资金项目(YC2014-S085)。 作者简介:刘衍冬(1989-),在读硕士,主要从事心律失常研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail:ljx912@126.com。

激活一系列信号传导途径,包括激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CAMK II)。CAMK II 是一种  $Ca^{2+}$  依赖性蛋白,它通过蛋白磷酸化来调节多种转运体和离子通道的功能。Hashambhoy 等<sup>[10]</sup>在心肌细胞中发现 INaL 增强时,激活的 CaMK II 调节钠离子通道并参与细胞心律失常的发生。激活的 CAMK II 可使心肌 SR 内 RyR 开放,进而导致 SR 释放  $Ca^{2+}$ 。因此,INaL 增强可导致心肌细胞舒张期  $Ca^{2+}$ 、 $Na^{+}$  的平衡紊乱,由此使心肌细胞的电生理发生改变,这是心力衰竭时产生心律失常的重要机制。

**2.2.2 INaL 与 EAD** 增强的 INaL 可能通过改变细胞电生理参与心室和心房心律失常的发生<sup>[11]</sup>。INaL 增加能减少净复极化电流,同时内向的  $Na^{+}$  增加会产生除极,延长 AP 平台期,从而使 AP 时程延长<sup>[12]</sup>,此时膜电位停留在平台期并很不稳定,易诱发早期后除极(early after depolarization, EAD),促使恶性心律失常产生。INaL 在兔心力衰竭室性心律失常的发生中起着重要作用,而阻断 INaL 可减少心力衰竭时心律失常的发生<sup>[13]</sup>。心律缓慢时 INaL 幅度会更大<sup>[14]</sup>,且在中层心肌细胞中 INaL 使 AP 持续的时间比心外膜或心内膜心肌细胞持续的时间要长<sup>[15]</sup>。多项研究发现使用晚钠通道激动剂 ATX-II 和海葵素-A 增加 INaL 而形成 EAD 和产生尖端扭转型室性心动过速。INaL 适度增加可能不会明显延长正常心脏 AP 持续时间,但加用 IKr 和 IKs 阻滞剂可以延长 AP 时程和诱导 EAD 发生。Makita 等<sup>[16]</sup>研究发现人对药物诱导的长 QT 综合征易感性与 SCN5A 突变有关。有钠离子通道突变的患者在用药治疗前其 QT 间期正常,但应用如西沙必利或胺碘酮治疗时会延长 QT 间期和发生尖端扭转型室性心动过速。最近, Yang 等<sup>[17]</sup>的实验研究表明,增加的 INaL 通过磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)途径可能促进快速激活的延迟整流钾通道(IKr)和缓慢激活的延迟整流钾通道(IKs)通道阻滞剂的致心律失常作用。然而利用 INaL 抑制剂雷诺嗪抑制后能缩短 AP 时程和减少 EAD 的发生<sup>[18]</sup>,并且能阻断 ATX-II 导致 INaL 增强的作用和降低 IKr、IKs 通道阻滞剂的致心律失常的风险。在肥厚型心肌病患者的离体心肌细胞中,使用 INaL 抑制剂也明显缩短 AP 持续时间和减少 EAD 的发生<sup>[19]</sup>。从上述结果中,可以发现在后天获得性和先天遗传性长 QT 间期条件下,增强的 INaL 是心肌细胞发生 EAD 的重要危险因素。

**2.2.3 INaL 与 DAD** 心律失常产生的机制除了折返、EAD 外,还包括延迟后除极(delayed after depolarization, DAD)。DAD 和 EAD 虽然都是触发活动,但是两者不但产生机制不同,EAD 主要是由于 AP 平台期延长,再次激活 L 型钙通道,除极细胞,在复极化完成之前产生一个新的 AP;而 DAD 是心肌 AP 完全复极后膜电位出现的振荡,常出现在电活动和机械活动的舒张期,其发生的主要原因是因为舒张期细胞内游离  $Ca^{2+}$  浓度升高<sup>[12]</sup>,增多的  $Ca^{2+}$  再通过 NCX 将 1 个  $Ca^{2+}$  泵至细胞外,3 个  $Na^{+}$  泵入细胞,形成一个瞬时内向电流(transient inward current, ITi),除极细胞膜,产生一个新的 AP。DAD 是在心肌细胞相对  $Ca^{2+}$  超载的条件下观察到,引起  $Ca^{2+}$  从 SR 释放到心脏舒张期的细胞质中;胞质中  $Ca^{2+}$  会引起迟后收缩和前向型 NCX 产生 ITi 和 DAD。INaL 在 DAD 形成时具有重要作用,它不仅能产生内向电流而且能通过反向型 NCX 使细胞内  $Ca^{2+}$  浓度升高<sup>[12]</sup>。INaL 对  $Na^{+}$  和  $Ca^{2+}$  超载的作用被称为类洋地黄效应,INaL 介导的  $Na^{+}$  超载能  $Ca^{2+}$  进入细胞,并使 SR 摄取  $Ca^{2+}$ <sup>[20]</sup>。增强的 INaL 不但能使心肌细胞发生 EAD,并且能触发 ITi 产生 DAD,而在上腔静脉和肺静脉肌袖

实验研究中,INaL 抑制剂雷诺嗪或 GS-458967 同时使 EAD 和 DAD 触发减少<sup>[21-22]</sup>。而钙螯合剂、NCX 阻滞剂和 RyR 抑制剂兰尼定能阻止 DAD 和减少触发活动。因此,增强的 INaL 介导的  $Ca^{2+}$  超载引起 DAD 触发,从而产生心律失常。

### 3 展 望

总之,INaL 是一种内向钠电流,它减少复极储备和延长了心肌细胞 AP 的持续时间。在多种病理情况下,INaL 会增加,引起  $Na^{+}$  内流,并通过 NCX 使  $Ca^{2+}$  进入细胞内,从而导致细胞内  $Na^{+}$  和  $Ca^{2+}$  的平衡紊乱。增强的 INaL 还会诱导 EAD 和 DAD 的发生,这有利于心房和心室心律失常的发生。而 INaL 抑制剂雷诺嗪能抑制 EAD 和 DAD 的发生,并减少心律失常的发生。因此,随着对 INaL 的不断深入研究,其在心律失常形成中的作用引起了基础研究者和心血管医生的高度关注。

### 参考文献

- [1] Maier LS. New treatment options for late Na current, arrhythmias, and diastolic dysfunction[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2012, 9(3):183-191.
- [2] Papp Z, Borbély A, Paulus WJ. CrossTalk opposing view: the late Sodium current is not an important player in the development of diastolic heart failure (heart failure with a preserved ejection fraction)[J]. *J Physiol*, 2014, 592(Pt 3):415-417.
- [3] 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.
- [4] Undrovinas AI, Maltsev VA, Kyle JW, et al. Gating of the late  $Na^{+}$  Channel in normal and failing human myocardium[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(11):1477-1489.
- [5] Moreno JD, Clancy CE. Pathophysiology of the cardiac late Na current and its potential as a drug target[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(3):608-619.
- [6] Hummel YM, Wilde AA, Voors AA, et al. Ventricular dysfunction in a family with long QT syndrome type 3 [J]. *Europace*, 2013, 15(10):1516-1521.
- [7] Valdivia CR, Chu WW, Pu JL, et al. Increased late Sodium current in myocytes from a canine heart failure model and from failing human heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38(3):475-483.
- [8] Williams S, Pourrier M, McAfee D, et al. Ranolazine improves diastolic function in spontaneously hypertensive rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(6):H867-881.
- [9] Ottolia M, Torres N, Bridge JH, et al. Na/Ca exchange and contraction of the heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 61:28-33.
- [10] Hashambhoy YL, Winslow RL, Greenstein JL. CaMKII-dependent activation of late INa contributes to cellular arrhythmia in a model of the cardiac myocyte[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 11:4665-4668.
- [11] Maier LS, Sossalla S. The late Na current as a therapeutic target: where are we? [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 61:44-50.
- [12] Shryock JC, Song Y, Rajamani S, et al. The arrhythmo-

- genic consequences of increasing late INa in the cardiomyocyte[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(4): 600-611.
- [13] 苟志平, 孙玉真, 张存泰, 等. 晚钠电流在兔心力衰竭模型室性心律失常中的作用[J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2013, 42(2): 152-155.
- [14] Wu L, Ma J, Li H, et al. Late Sodium current contributes to the reverse rate-dependent effect of IKr inhibition on ventricular repolarization[J]. *Circulation*, 2011, 123(16): 1713-1720.
- [15] Antzelevitch C. Electrical heterogeneity, cardiac arrhythmias, and the Sodium Channel[J]. *Circ Res*, 2000, 87(11): 964-965.
- [16] Makita N, Horie M, Nakamura T, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation[J]. *Circulation*, 2002, 106(10): 1269-1274.
- [17] Yang T, Chun YW, Stroud DM, et al. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late Sodium current[J]. *Circulation*, 2014, 130(3): 224-234.
- [18] Sossalla S, Wallisch N, Toischer K, et al. Effects of ranolazine on torsades de pointes tachycardias in a healthy isolated rabbit heart model[J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(4): 170-177.
- [19] Coppini R, Ferrantini C, Yao L, et al. Late Sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2013, 127(5): 575-584.
- [20] Undrovinas NA, Maltsev VA, Belardinelli L, et al. Late Sodium current contributes to diastolic cell Ca<sup>2+</sup> accumulation in chronic heart failure[J]. *J Physiol Sci*, 2010, 60(4): 245-257.
- [21] Sicouri S, Belardinelli L, Antzelevitch C. Antiarrhythmic effects of the highly selective late Sodium Channel current blocker GS-458967[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(7): 1036-1043.
- [22] Sicouri S, Pourrier M, Gibson JK, et al. Comparison of electrophysiological and antiarrhythmic effects of vernakalant, ranolazine, and sotalol in canine pulmonary vein sleeve preparations[J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(3): 422-429.
- (收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-08-06)
- 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.046

## 水通道蛋白在急性缺血性脑卒中后脑水肿发生机制中的研究进展\*

彭会珍 综述, 张振香<sup>△</sup> 审校  
(郑州大学护理学院, 郑州 450001)

[关键词] 卒中; 脑水肿; 水通道蛋白

[中图分类号] R473.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)24-3436-03

脑血管病逐渐成为人类健康的巨大威胁, 而脑卒中居于首位。据世界卫生组织统计, 每年约 61/10 万人罹患或复发脑卒中<sup>[1]</sup>, 每 2 秒就有 1 人出现脑卒中症状<sup>[2]</sup>, 致死人数占死亡总数的 22.45%; 幸存者 70% 以上伴有不同程度的功能障碍, 给患者、家庭及社会带来沉重的负担。脑卒中患者约 70% 为急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS), 致死、致残率高在很大程度上取决于早期继发性损伤, 尤其是脑水肿, 可导致颅内高压, 甚至脑疝形成, 严重威胁患者生命<sup>[3]</sup>。因此, 对 AIS 进行有效地治疗及干预是临床和基础研究的热点, 控制脑水肿的发生、发展是临床治疗的关键, 但目前尚缺乏理想方法。脑内水分子的跨膜运动和平衡受到水通道蛋白 (aquaporins, AQP) 的调控<sup>[4]</sup>, 近年来国内外研究报道, AQP 与 AIS 后脑水肿的发生密切相关, 因此 AQP 已成为脑水肿治疗中关注的焦点。本文旨在将 AQP 与 AIS 后脑水肿的关系作一综述。

### 1 AQP 结构特征

AQP 是广泛分布于细胞膜上, 介导水跨膜转运的一类蛋白家族, 单体大小约  $30 \times 10^3$ 。Peter 等于 1988 年在红细胞膜上发现首个 AQP, 至今已有 13 种蛋白亚型 (AQP0~AQP12) 在哺乳动物体内发现, 且广泛分布于各组织<sup>[4]</sup>。AQP 依据细

胞内外渗透压调节水分子平衡<sup>[5]</sup>。该蛋白家族按功能可分为三大类<sup>[6]</sup>: (1) 单纯水分子通透蛋白, 包括 AQP0、AQP1、AQP2、AQP4、AQP5、AQP6、AQP8; (2) 水、甘油通道蛋白, 包括 AQP3、AQP7、AQP9 和 AQP10; (3) 超级 AQP (super-aquaporins), 包括 AQP11、AQP12, 表达在细胞质, 但其作用尚未明确。研究证实 AQP 在中枢神经系统广泛表达<sup>[7]</sup>, 在脑组织中主要的蛋白亚型包括<sup>[6]</sup>: (1) AQP4, 主要表达在神经胶质细胞及神经元上; (2) AQP1, 主要分布于脉络丛的上皮细胞; (3) AQP9, 多分布在黑质; 其余仅为零星表达。

AQP 具有相似的结构特征, 每个功能单元由 4 个单体组成, 为同源四聚体。AQP 单体包括 6 个跨膜区域和 5 个环 (A、B、C、D、E 环)。其中 B、D 环及羧基、氨基末端在胞内, A、C、E 环位于胞外。天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸 (NPA) 组成的序列为 AQP 家族成员共有的特征性结构。

### 2 脑组织中 AQP 的功能

AQP1 是 AQP 家族中最早的成员, 在脑组织中主要分布于脉络丛上皮细胞的顶膜与 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-三磷酸腺苷 (ATP) 酶共定位; 具有水通道和离子通道双重作用; 介导脑脊液的分泌<sup>[5]</sup>。AQP4 是大脑中分布最广泛的水通道蛋白, 主要表达在屏障

\* 基金项目: 河南省科技厅基础与前沿技术研究项目 (122300410082)。 作者简介: 彭会珍 (1989-), 在读硕士, 主要从事脑卒中临床治疗与护理。 △ 通讯作者, E-mail: zhangzx6666@126.com。