

AT1-Calcineurin 信号通路对肥大乳鼠心房肌细胞 内向整流钾离子通道重构的调控作用*

何炯红¹ 杨龙¹ 杨永曜¹ 李隽¹ 邓娜¹ 田银¹ 杨英¹

[摘要] **目的:**探讨血管紧张素 II 受体 1 型(AT1)-钙调神经磷酸酶(CaN)信号通路对肥大乳鼠心房肌细胞内向整流钾电流(IK1)离子通道重构和动作电位时程(APD)改变的调控作用。**方法:**酶解法分离获得 1 d 龄 SD 乳鼠心房肌细胞,据干预方式不同分为 4 组:对照组;牵张肥大组:牵张刺激 24 h;替米沙坦组:1 μmol/L 替米沙坦干预 1 h,牵张 24 h;环孢素(CsA)组:0.25 μg/ml CsA 干预 1 h,牵张 24 h。免疫印记法检测 Kir2.1、CaN A 亚基表达。全细胞膜片钳技术检测细胞膜 IK1 和单细胞 APD 的变化。**结果:**牵张刺激导致心房肌细胞肥大,促进 CaN A 亚基和 Kir2.1 蛋白表达,增大 IK1 电流密度,缩短动作电位复极 50%(APD50)和复极 90%(APD90);CsA 和替米沙坦干预显著抑制牵张刺激的上述效应。**结论:**AT1-CaN 信号通路参与调控肥大乳鼠心房肌细 IK1 离子通道重构和 APD 改变。

[关键词] 心房肌细胞;钾电流;动作电位;重构;全细胞膜片钳技术

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.018

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** A

Regulation of AT1-Calcineurin signaling pathway on inward rectifier potassium ionic channel remodeling of hypertrophic atrial myocytes from neonatal rats

HE Jionghong YANG Long YANG Yongyao LI Jun
DENG Na TIAN Yin YANG Ying

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81060018、81260040);贵州省科学技术基金(No:黔科合 J 字[2012]2239 号)

¹贵州省人民医院(贵阳,550002)

通信作者:杨龙,E-mail: yanglong1001@163.com

- [4] SAMPER-TERNENT R, AL SNIH S. Obesity in older adults: Epidemiology and implications for disability and disease [J]. *Rev Clin Gerontol*, 2012, 22: 10-34.
- [5] BONDIA-PONS I, RYAN L, MARTINEZ J A. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity [J]. *J Physiol Biochem*, 2012, 68:701-711.
- [6] HULSMANS M, VAN DOOREN E, HOLVOET P. Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14:264-276.
- [7] HAMMARSTEDT A, HEDJAZIFAR S, JENNDAHL L, et al. WISP2 regulates preadipocyte commitment and PPAR γ activation by BMP4 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 2563-2568.
- [8] JAIN A P, PUNDIR S, SHARMA A. Bone morphogenetic proteins: The anomalous molecules [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2013, 17: 583-586.
- [9] QIAN S W, TANG Y, LI X, et al. BMP4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: E798-807.
- [10] BOWERS R R, LANE M D. A role for bone morphogenetic protein-4 in adipocyte development [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6: 385-389.
- [11] WONG W T, TIAN X Y, CHEN Y, et al. Bone morphogenic protein-4 impairs endothelial function through oxidative stress-dependent cyclooxygenase-2 upregulation implications on hypertension [J]. *Circ Res*, 2010,107:984-991.
- [12] KOGA M, YAMAUCHI A, KANAOKA Y, et al. BMP4 is increased in the aortas of diabetic ApoE knockout mice and enhances uptake of oxidized low density lipoprotein into peritoneal macrophages [J]. *J Inflamm*,2013,10:32. doi: 10.1186/1476-9255-10-32.
- [13] MIKIROVA N A, CASCIARI J J, HUNNINGHAKE R E, et al. Effect of weight reduction on cardiovascular risk factors and CD34-positive cells in circulation [J]. *Int J Med Sci*, 2011, 8: 445-452.
- [14] BONDIA-PONS I, RYAN L, MARTINEZ J A. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity [J]. *J Physiol Biochem*,2012, 68: 701-711.
- [15] HULSMANS M, HOLVOET P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14: 70-78.

(收稿日期:2016-04-11 修回日期:2016-07-05)

(Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, 550002, China)

E-mail: YANG Long, E-mail: yanglong1001@163.com

Abstract Objective: To investigate the role of angiotensin II receptor 1 type (AT1) -calcineurin (CaN) signaling pathway in inward rectifier potassium current (IK1) ionic channel remodeling and action potential (AP) change of hypertrophic atrial myocytes from neonatal rats. **Method:** The atrial myocytes were isolated from 1-d-old SD rats and cultured on silicone sheeting for 24 h, and they were divided into 4 groups depending on the treatment administered: Control, Stretch-induced hypertrophy (Stretched; cells were stretched for 24 h), Telmisartan (cells were incubated with 1 $\mu\text{mol/L}$ Telmisartan for 1 h then stretched for 24 h), and Cyclosporin-A (CsA; cells were incubated with 0.25 $\mu\text{g/ml}$ CsA for 1 h then stretched for 24 h) groups. The proteins expression of kir2.1 and CaN A subunit (CaNA) were assayed by western blot analysis. IK1 and AP were recorded by whole-cell patch clamp technique. **Result:** Stretch stimulation lead to atrial myocyte hypertrophy, promoted the expression of kir2.1 and CaNA proteins, increased the density of IK1, and shorten the AP duration (APD) at 50% and 90% level of repolarization, which were significantly attenuated by incubation with Telmisartan and CsA. **Conclusion:** AT1-CaN signaling pathway plays an important role in regulating IK1 ionic channel remodeling and AP change of stretch-induced hypertrophic atrial neonatal myocytes.

Key words atrial myocyte; potassium channel; action potential; remodeling; whole-cell patch clamp technique

心房重构主要包括电重构、功能重构和结构重构,其决定着心房颤动(房颤)的发生、发展和维持^[1]。细胞离子通道重构是电重构的重要基础。钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)在心房肌细胞肥大的病理生理过程中发挥着重要作用,在房颤患者心房组织活性增强、蛋白表达增加^[2];并调控心肌细胞多种离子通道基因的表达^[3]。血管紧张素 II 受体 1 型(AT1)可通过激活 CaN 促进心房肥大^[4];AT1 特异性阻断剂氯沙坦能抑制牵张引起的乳鼠肥大心房肌细胞离子通道重构和电重构^[5]。由此推测,在肥大心房肌细胞,AT1 可能通过激活 CaN 参与心房电重构的调节。本研究通过心房肌细胞牵张刺激细胞肥大模型,探讨肥大心房肌细胞内向整流钾电流(IK1)离子通道重构和动作电位时程(APD)改变,以及 AT1-CaN 信号通路的调控作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂、动物与仪器

兔抗大鼠 α -横纹肌肌动蛋白抗体(α -SCA)、替米沙坦(Telmisartan),4-氨基吡啶(4-AP)、5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-BrdU)、环孢素 A(cyclosporin-A, CsA),聚乙二醇辛基苯基醚(TritonX-100)购自 Sigma 公司。鼠源 CaN A 亚基(CaNA)抗体(UP-STATE)。鼠源 GAPDH 抗体(上海康成生物)。鼠源 Kv2.1 抗体(abcam)。胎牛血清(FBS,特优级)、高糖 DMEM 培养基和 0.25%胰蛋白酶购于 Gibco 公司。封闭专用脱脂奶粉(普利莱公司)。II 型胶原酶(Invitrogen)。4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI;Biobox)、辣根过氧化物酶抗兔抗体(Santa Cruz)。PVDF 膜(Millipore)。硅胶膜(SMI)。BCA 法蛋白含量检测试剂盒(南京凯基生物发展有限公司)。其余试剂均为国产分析纯。

记录钾电流的细胞外液(mmol/L): Glucose •

H₂O 10.0, NaCl 136, KCl 5.4, NaH₂PO₄ 0.33, CaCl₂ • 2H₂O, MgCl₂ • 6H₂O 1.0, HEPES 10.0, 用 NaOH 调 pH 至 7.4。记录 IK1 时在细胞外液中加入 1 $\mu\text{mol/L}$ 的尼卡地平和 0.5 mmol/L 的 4-AP 分别阻断 L-型钙电流和 Ito。钾电极内液(mmol/L): Na₂ • ATP 5.0, KCl 140, HEPES 10.0, MgCl₂ • 6H₂O 1.0, EGTA 5.0, 用 KOH 调 pH 至 7.2。记录动作电位的电极内液(mmol/L): Na₂ • ATP 5.0, KCl 140, EGTA 0.05, HEPES 10.0, MgCl₂ • 6H₂O 1.0, 用 KOH 调 pH 至 7.2。含钙台氏液(mmol/L): Glucose 10.0, NaCl 136, NaH₂PO₄ 0.33, HEPES 10.0, KCl 5.4, CaCl₂ • 2H₂O, 用 NaOH 调 pH 至 7.4^[3]。

1 d 龄 SD 乳鼠,雌雄不限,由中山大学医学部动物中心提供,许可证号[SCXK(粤)2011-0029]。电极拉制仪(日本 Narishige PP830 型)。倒置显微镜(德国 ZEISS AXIO 型)。膜片钳放大器(Axopatch700B)及附件由美国 Axon 公司生产。

1.2 主要方法

1.2.1 乳鼠心房肌细胞分离与培养 见本课题组发表文献^[6]。简言之,以含 0.04% II 型胶原酶与 0.1%胰酶的混合液酶解乳鼠心房组织块获得细胞, Brdu 干预结合差速贴壁培养纯化心房肌细胞。

1.2.2 乳鼠心房肌细胞免疫荧光染色鉴定 见本课题组发表文献^[6-7]。制备细胞爬片,按免疫荧光染色法步骤操作。一抗为兔抗大鼠 α -SCA 抗体(1 : 50 稀释),二抗为羊抗兔 IgG-FITC (1 : 100 稀释)。以同批分离乳鼠心房成纤维细胞为阴性对照。

1.2.3 乳鼠心房肌细胞牵张刺激肥大模型建立 采用静态等双轴牵张装置对乳鼠心房肌细胞施加定量力学牵拉^[8]。牵张装置底部装有富有弹性的硅胶膜,细胞培养于硅胶膜上。通过机械力对硅胶膜产生牵拉,从而对粘附于硅胶膜上的细胞产生机

械力牵张。牵张刺激可使细胞肥大,出现细胞的心房利钠肽(ANP)基因表达上调和蛋白/DNA 比值增大改变,因此可以 ANP 基因表达上调和蛋白/DNA 比值增大作为牵张刺激肥大模型成功建立的指标^[4-5,8]。细胞牵张刺激 24 h,实时定量 PCR 检测 ANP mRNA 表达;检测 DNA 和总蛋白浓度,计算蛋白/DNA 比值。

1.2.4 细胞分组干预 心房肌细胞培养于牵张装置 24 h,更换 5% FBS-DMEM 培养基,按干预方式不同分组。对照组:不予牵张刺激;牵张肥大组:牵张增加 12% 硅胶膜面积培养 24 h;替米沙坦组:替米沙坦 1 $\mu\text{mol/L}$ 干预 1 h,再牵张 24 h;CsA 组:0.25 $\mu\text{g/ml}$ 干预 1 h,再牵张 24 h。

1.2.5 心房肌细胞 IK1 测定 0.125% 胰酶消化培养的乳鼠心房肌细胞,制成单细胞悬液,调整细胞密度约为 $1 \times 10^2/\text{ml}$ 。95% CO_2 、37 $^\circ\text{C}$ 培养 2~3 h 使细胞贴壁。选择大小适中、立体感强的细胞进行实验。玻璃微电极充灌电极液后电阻为 2~4 M Ω 。施加负压使电极与细胞膜形成至少 1 G Ω 高阻抗封接。破膜后予慢电容补偿,形成全细胞记录。记录 IK1 时,将钳制电压设置于 -40 mV、指令电压 -120 mV~+30 mV、步阶电压 10 mV、波宽 500 ms 和频率 0.1 Hz 的刺激。采用电流密度分析以避免细胞大小造成的误差,电流密度(pA/pF)=电流强度/电容。电流信号经 Ag/AgCl 电极引导,由膜片钳 AXON 700B 放大器放大,通过 AD/DA 转换板,存储于计算机中。实验过程由 pCLAMP 10.0 软件程序刺激发放和信号采集。

1.2.6 心房肌细胞 AP 测定 AP 记录与膜片钳全细胞记录 IK1 相似,区别在于形成高阻抗封接后破膜,不予补偿。应用全细胞膜片钳技术中的电流钳模式,予 1 nA 电流脉冲,波宽 5 ms,引发心房肌细胞 AP。记录并分析静息膜电位(RMP)、动作电位幅度即峰电位(APA)、动作电位复极 50%、90% 时程(APD50、APD90)。

1.2.7 心房肌细胞 CaNA 和 Kv2.1 蛋白表达检测 细胞干预结束,提取细胞总蛋白、定量。采用免疫印迹法检测目的蛋白表达。以 AlphaEaseFC 软件采集图像并量化分析光密度值。以目的蛋白光密度值与对应 GAPDH 光密度值的比值为校正值用于比较分析。鼠源一抗包括 GAPDH 抗体(1 : 2 000)、CaNA 抗体(1 : 1 000)和 Kv2.1 抗体(1 : 500);二抗为兔抗小鼠 IgG(1 : 2 000)。

1.3 统计学处理

采用 pCLAMP 10.0 软件进行数据和图形转换;运用 SigmaPlot 软件绘制离子通道电流密度-电压曲线。用 SPSS 13.0 软件对数据统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较用单因素方差分析

(ANOVA),组间两两比较用 LSD 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 牵张刺激致乳鼠心房肌细胞肥大

牵张刺激培养的乳鼠心房肌细胞 24 h,细胞蛋白质/DNA 比值增加、ANP mRNA 表达上调,该结果显示牵张刺激导致心房肌细胞肥大。替米沙坦和 CsA 干预明显抑制牵张刺激诱导的心房肌细胞肥大效应(图 1)。

表 1 各组蛋白质/DNA 及 ANP mRNA 水平比较

Table 1 Protein/DNA and ANP mRNA expression

组别	蛋白质/DNA(3 只)	ANP mRNA(4 只)
对照组	1 \pm 0	1 \pm 0
牵张肥大组	1.35 \pm 0.12 ¹⁾	1.68 \pm 0.26 ¹⁾
替米沙坦组	0.96 \pm 0.25 ²⁾	1.05 \pm 0.15 ²⁾
CsA 组	0.89 \pm 0.19 ²⁾	0.99 \pm 0.19 ²⁾

与对照组比较,¹⁾ P<0.05;与牵张肥大组比较,²⁾ P<0.05。

2.2 各组乳鼠心房肌细胞 IK1 比较

在 -120 mV 钳制电压水平,IK1 幅度最大,4 组电流密度分别为(-8.8 \pm 0.8) pA/pF、(-12.3 \pm 1.0) pA/pF、(-5.3 \pm 0.4) pA/pF、(-7.5 \pm 0.8) pA/pF。IK1 电流密度-电压曲线图显示其内向整流特性。在 -120 mV~-90 mV 钳制电压水平,IK1 电流密度绝对值牵张肥大组大于对照组(P<0.01),替米沙坦组和 CsA 组小于牵张肥大组(均 P<0.05)。见图 1。

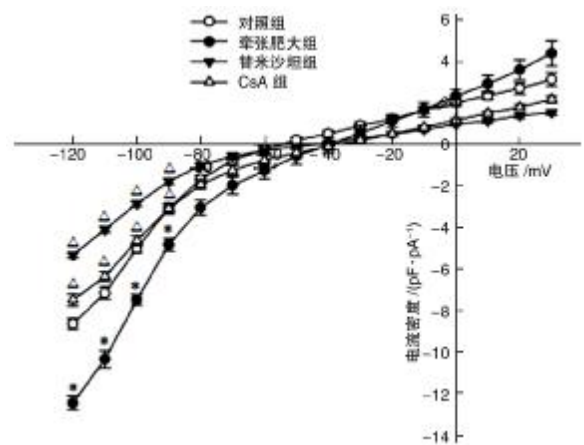


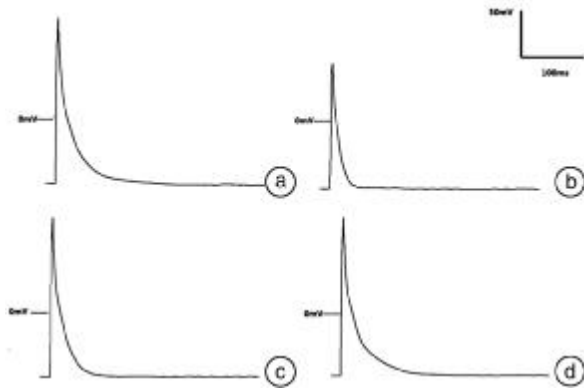
图 1 电流密度-电压曲线图

Figure 1 Current density-voltage curve

2.3 各组乳鼠心房肌细胞动作电位比较

牵张肥大组细胞动作电位较对照组形态变窄、振幅降低,APA、APD50 和 APD90 值显著减小(P

<0.01);而替米沙坦组和 CsA 组较牵张肥大组动作电位形态增宽、振幅增高,APA、APD50 和 APD90 值增大($P<0.05$)。见图 2 及表 2。



a: 对照组;b:牵张肥大组;c:替米沙坦组;d:CsA 组。

图 2 乳大鼠心房肌细胞动作电位

Figure 2 Action potential of neonatal rat atrial myocytes

表 2 各组乳大鼠心房肌细胞动作电位相关参数比较

Table 2 Action potential parameters of neonatal rat atrial myocytes

组别	RMP/mV	APA/mV	APD50/ms	APD90/ms
对照组(9 只)	-72.6±2.4	166.7±13.3	15.5±2.4	56.3±3.6
牵张肥大组(9 只)	-71.6±2.5	139.9±10.6 ¹⁾	10.5±1.4 ¹⁾	30.0±2.8 ¹⁾
替米沙坦组	-70.6±2.9	159.4±16.0 ²⁾	11.7±2.0 ²⁾	42.7±5.9 ²⁾
CsA 组(9 只)	-69.9±3.0	166.4±16.3 ²⁾	13.2±1.7 ²⁾	49.3±5.4 ²⁾

与对照组比较,¹⁾ $P<0.01$;与牵张肥大组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 3 乳大鼠心房肌细胞 Kir2.1 和 CaNA 蛋白表达

Table 3 The protein expression of Kir2.1 and CaNA

组别	CaNA	Kv2.1
对照组(3 只)	1±0	1±0
牵张肥大组(3 只)	2.29±0.04 ¹⁾	2.80±0.18 ¹⁾
替米沙坦组(3 只)	0.48±0.07 ²⁾	0.59±0.06 ²⁾
CsA 组(3 只)	0.60±0.07 ²⁾	0.45±0.09 ²⁾

与对照组比较,¹⁾ $P<0.01$;与牵张肥大组比较,²⁾ $P<0.01$ 。

3 讨论

房颤发生、发展伴随心房负荷增加、心房肌细胞肥大。随着心房负荷增加,发生房颤的风险性也将随之增大^[9]。心房肌持续高负荷导致心肌细胞一系列病理生理改变,促进心房重构,包括以离子通道重构为基础的心房电重构^[10]。CaN 是参与心肌细胞肥大和离子通道重构的重要调控信号。Saygili 等^[11]发现,牵张刺激导致乳大鼠心房肌细胞肥大,通过激活 AT1 进而激活 CaN 参与调控基质蛋白金属酶的表达;氯沙坦和 CsA 均能阻断牵张刺激的上述效应。AT1 和 CaN 均参与心肌细胞多

2.4 替米沙坦、CsA 抑制牵张刺激对 CaNA 和 Kir2.1 蛋白表达的影响

牵张肥大组细胞 CaNA 蛋白表达上调,反映 CaN 活性增强;该组 Kv2.1 蛋白表达下调;替米沙坦、CsA 干预显著抑制牵张刺激诱导的 CaNA 蛋白表达改变。见图 3 和表 3。

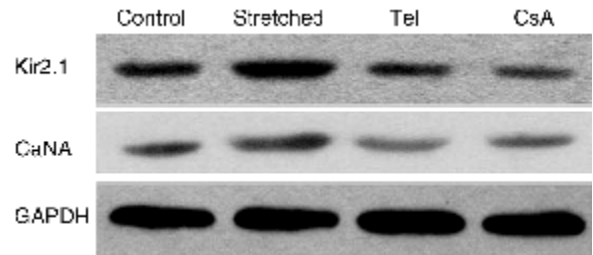


图 3 乳大鼠心房肌细胞 Kir2.1 和 CaNA 蛋白表达

Figure 3 The protein expression of Kir2.1 and CaNA

种离子通道表达的调控^[5,12]。但迄今,鲜有 AT1 通过 CaN 信号调控心肌离子通道表达的报道。

IK1 在 AP 3 期复极和决定静息电位有着重要作用。心肌细胞的 IK1 通道构成以 Kir2.1 亚基为主。在超级化状态内向电流显著增大,而在除极状态内向电流却呈减弱趋势,表现为较强的内向整流特性,I-V 曲线呈现“N”型。房颤患者心房肌细胞 IK1 密度增大、APD 缩短,这些改变正是心房重构的电生理特点之一,也可能即是促进房颤发生和维持的机制之一^[1,13]。

房颤患者 IK1 密度增大,Kir2.1 蛋白表达增加^[13-15]。在乳大鼠心房肌细胞牵张刺激模型研究中发现,牵张刺激使 IK1 密度增大、APD 缩短^[5]。本研究结果亦显示在 -120 mV~-90 mV 钳制电压水平,牵张刺激增大 IK1 密度,上调 Kir2.1 蛋白表达,这可能反映心房电重构早期的变化。

AP 由多种离子通道共同参与决定,其产生的机制主要为细胞膜两侧离子的不均衡分布,以及在不同情况下细胞膜对一些离子的通透性发生改变。本研究结果显示牵张肥大组 APD50、APD90 明显缩短,APA 降低,证实牵张刺激诱导的肥大心房肌细胞发生电重构。包括 IK1 在内的心房肌细胞多

种离子通道电流发生改变,导致细胞膜离子通透性变化,影响跨膜离子流,共同导致 APD 缩短和 APA 降低。

本实验通过牵张刺激构建心房肌细胞肥大模型,模拟心房肌细胞负荷增加病理生理现象。结果显示,给予培养的乳鼠心房肌细胞牵张刺激,促进 Ca²⁺NA 蛋白表达;替米沙坦抑制牵张刺激导致的 Ca²⁺NA 蛋白上调,表明牵张刺激可通过激活 AT1 进而激活 Ca²⁺N 信号。牵张肥大组 Kir2.1 蛋白表达增加,IK1 电流密度增大,APD 缩短。给予 AT1 阻滞剂替米沙坦、Ca²⁺N 阻滞剂 CsA 分组干预,分级阻断 AT1-Ca²⁺N 信号通路;无论是替米沙坦还是 CsA 干预,皆显著抑制牵张刺激造成的上述离子通道表达和功能改变,支持 AT1-Ca²⁺N 信号通路参与调控牵张刺激导致的肥大心房肌细胞离子通道重构和电重构。

综合以上结果,在牵张刺激导致的肥大大鼠心房肌细胞,AT1-Ca²⁺N 信号通路的激活调控心房肌细胞 IK1 通道重构、缩短 APD。这为临床上使用血管紧张素受体拮抗剂(ARB)治疗及预防房颤提供了一定的理论依据。另外,本研究模型中 Ca²⁺N 表达改变而导致心房肌细胞离子通道重构和 APD 改变,该结果提示 Ca²⁺N 信号位点有可能作为房颤防治的靶点。

参考文献

- [1] 赵擎,王玉堂. 心房颤动的电重构收缩重构和结构重构[J]. 临床心血管病杂志, 2004, 20(8): 506—509.
- [2] BUKOWSKA A, LENDECKEL U, HIRTE D, et al. Activation of the calcineurin signaling pathway induces atrial hypertrophy during atrial fibrillation [J]. CMLS, 2006, 63: 333—342.
- [3] ROSSOW C F, DILLY K W, SANTANA L F. Differential calcineurin/NFATc3 activity contributes to the Ito transmural gradient in the mouse heart [J]. Circ Res, 2006, 98:1306—1313.
- [4] RANA O R, ZOBEL C, SAYGILI E, et al. A simple device to apply equibiaxial strain to cells cultured on flexible membranes [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294: H532—H540.
- [5] SAYGILI E, RANA O R, SAYGILI E, et al. Losartan prevents stretch-induced electrical remodeling in cultured atrial neonatal myocytes [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292: H2898—2905.
- [6] 罗淋,刘志琴,杨龙,等. 大鼠乳鼠原代心房肌细胞培养的方法及鉴定[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(2): 112—115.
- [7] 胥亚楠,杨龙,邓春玉,等. 牵张刺激对乳大鼠心房肌细胞瞬时外向钾电流和动作电位的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(7): 636—639.
- [8] LEE A A, DELHAAS T, WALDMAN L K, et al. An equibiaxial strain system for cultured cells [J]. Am J Physiol, 1996, 271: C1400—1408.
- [9] KANNEL W B, WOLF P A, BENJAMIN E J, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates [J]. Am J Cardiol, 1998, 82: 2N—9N.
- [10] HEIJMAN J, DOBREV D. Systems approaches to post-operative atrial fibrillation - do they help us to better understand the ionic basis of the arrhythmogenic substrate [J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 53: 320—322.
- [11] SAYGILI E, RANA O R, MEYER C, et al. The angiotensin-calcineurin-NFAT pathway mediates stretch-induced up-regulation of matrix metalloproteinases-2/-9 in atrial myocytes [J]. Basic Res Cardiol, 2009, 104: 435—448.
- [12] SUN Y, ZHANG J, LU L, et al. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress [J]. Am J Pathol, 2002, 161: 1773—1781.
- [13] 薛玉梅,吴书林,邓春玉,等. 心房颤动患者内向整流性钾电流及 Kir2.1 mRNA 表达水平的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(4): 707—710.
- [14] 张标,佟琳,曾晓荣,等. 持续性心房颤动患者心房肌内向整流钾电流的研究[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(5): 433—436.
- [15] GABORIT N, STEENMAN M, LAMIRAULT G, et al. Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation [J]. Circulation, 2005, 112: 471—481.

(收稿日期:2016-02-28)