

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.02.0214

## 糖尿病心肌细胞离子通道改变研究进展

邹晓荣,陶 剑,殷 然,王迎春,王云开\*

南昌大学第一附属医院心血管内科,江西省高血压病研究所,南昌 330006

**[摘要]** 越来越多的证据表明糖尿病会导致一种特异性心肌病——糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM),其独立于其他心血管疾病。DCM患者易合并多种心律失常,发病率和死亡率很高,且心电图常显示QT间期延长。离子通道的改变是导致动作电位时程延长的基础,主要涉及钙离子、钾离子和钠离子通道的改变,本文对DCM患者离子通道改变的相关研究作一综述。

**[关键词]** 糖尿病心肌病;离子通道;心力衰竭;心律失常

**[中图分类号]** R 587.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)02-0214-06

### Cardiac ion channel alterations in diabetes: recent advance

ZOU Xiao-rong, TAO Jian, YIN Ran, WANG Ying-chun, WANG Yun-kai\*

Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Hypertension Institute of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi, China

**[Abstract]** There is a growing body of evidence that diabetes mellitus leads to a specific cardiomyopathy—diabetic cardiomyopathy (DCM), which is apart from vascular disease. Lethal cardiac arrhythmia is frequently found in DCM patients, which is associated with prolongation of the QT interval in electrocardiogram (ECG), causing increased mortality in the patients with diabetes mellitus. The change of ion channel is the basis for the prolonged cardiac action potential duration, mainly involving the change of calcium ions, potassium channels and sodium channels. In this paper we reviewed the recent progress in the changes of the ion channel in DCM patients.

**[Key words]** diabetic cardiomyopathy; ion channels; heart failure; arrhythmia

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(2): 214-219]

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病主要并发症之一,其独立于其他心血管疾病,其临床特点表现为早期舒张功能障碍、晚期收缩功能障碍和心律失常。糖尿病患者心肌病变主要是由于心肌收缩力改变、肌球蛋白ATP活性降低、钙离子平衡调节异常和离子通道的改变,这些改变导致心力衰竭和心律失常。已证实心功能障碍的发生与细胞内外离子流以及相关离子通道的变化密切相关<sup>[1]</sup>,因此明确DCM患者心肌细胞是否存在电重构以及相关的离子及通道发生了怎样的改变意义重大,有助于阐明DCM心功能不全的机制。

本文对DCM患者离子通道改变的相关研究进

行综述,为更深入了解DCM的发病机制提供帮助,同时为DCM的治疗提供新思路。

### 1 钙离子通道异常

1.1  $Ca^{2+}$ -ATP酶异常  $Ca^{2+}$ -ATP酶在质膜和肌质网上分布丰富,共同参与心肌细胞内钙离子平衡。Dong等<sup>[2]</sup>通过时间分辨荧光共振能量转移(time-resolved fluorescence resonance energy transfer, TR-FRET)技术发现,肌质网上的钙泵(sarco endoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase, SERCA)主要受肌质网上的受磷蛋白(phospholamban, PLB)调节,PLB酸化时SERCA对 $Ca^{2+}$ 的亲合力增加。高血糖和胰岛素抵

**[收稿日期]** 2015-08-21 **[接受日期]** 2015-12-04

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81160117). Supported by National Natural Science Foundation of China (81160117).

**[作者简介]** 邹晓荣,硕士生. E-mail: zxrqq@sina.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0791-88692501, E-mail: wykxww@sina.com

抗均会抑制 SERCA 活性,其原因可能是:(1)高血糖时 PLB 去酸化增强直接抑制了 SERCA 的活性<sup>[3]</sup>;(2)糖代谢异常,能量供应和细胞膜功能障碍,使细胞膜上的离子通道转运功能下降。内质网和线粒体不能摄取  $\text{Ca}^{2+}$ ,同时  $\text{Ca}^{2+}$  泵出减少,导致  $\text{Ca}^{2+}$  超载<sup>[4]</sup>;(3)离子通道活性降低使得动作电位时程延长而引起心律失常。

**1.2 L-型钙通道的异常** L-型钙通道主要具有  $\text{Ca}^{2+}$  诱导  $\text{Ca}^{2+}$  释放机制 (calcium-induced calcium release, CICR)<sup>[5]</sup>。糖尿病可使心肌细胞 L-型钙通道电流密度略有减小,与长期氧化应激损伤和相关代谢途径磷脂酰肌醇-3 羟基激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) 弱化抑制了 Cav1.2 编码通道的功能有关<sup>[6]</sup>。同时 PI3K 的弱化使 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇 [phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate, PIP3] 减少,下游的蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 和蛋白激酶 C- $\lambda$  (protein kinase C- $\lambda$ , PKC- $\lambda$ ) 磷酸化减少,而 PKB 和 PKC- $\lambda$  的激活可以改善心肌细胞对胰岛素的敏感性<sup>[7]</sup>。

**1.3  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换体 ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger, NCX)** NCX 在 DCM 患者心肌细胞中的确切作用机制仍不明确。其可能的作用有:(1)维持细胞内钙稳态,与 SERCA、细胞膜上  $\text{Ca}^{2+}$  泵和线粒体上的  $\text{Ca}^{2+}$  转运体共同参与细胞内钙的稳态;(2)参与 CICR:NCX 在动作电位早期通过逆向模式将  $\text{Ca}^{2+}$  泵入细胞,通过增强钙通道的内流间接增加基质网钙释放。Wang 等<sup>[8]</sup>通过转基因诱导大鼠心肌细胞 NCX 基因过表达,NCX 活性增强会导致肌质网中的  $\text{Ca}^{2+}$  超载。研究者通过对 1 型糖尿病 Akitains 大鼠研究发现,NCX 作用会被逆转而将细胞外的  $\text{Ca}^{2+}$  泵入细胞内,作为一个补充机制来抑制 SERCA 的活性<sup>[9-10]</sup>。

## 2 钾离子通道的异常

**2.1 瞬时外向钾通道 ( $I_{to}$ )** DCM 患者极易发生室性心律失常及猝死<sup>[11]</sup>,而  $I_{to}$  的改变是其发病的电生理基础之一。 $I_{to}$  在心内、外膜心肌上的正常分布密度可维持其正常的动作电位时程离散度,从而起到维持心肌细胞电稳定的作用,一旦  $I_{to}$  发生结构和功能以及分布的紊乱,将导致心肌复极不均衡,使早后

除极和晚后除极电位的发生率明显增加,易致折返性心律失常的发生。在对  $I_{to}$  分布梯度改变方面研究发现,糖尿病心脏外膜心肌  $I_{to}$  下降的幅度比内膜更明显<sup>[12]</sup>。应用膜片钳技术记录糖尿病 OLETF 大鼠心室肌细胞的  $I_{to}$  密度,发现 DCM 组大鼠左室心肌细胞的  $I_{to}$  电流密度低于对照组<sup>[12]</sup>,其主要机制包括:(1)缺乏胰岛素时会使心肌离子通道蛋白 Kv4.2、KChIP2 合成减少,胰岛素可直接参与  $\text{K}^+$  通道基因表达<sup>[13]</sup>;(2)糖尿病患者常合并甲状腺素缺乏,而三碘甲状腺原氨酸 (T3) 可促进心肌  $I_{to}$  转录<sup>[14]</sup>;(3)糖尿病患者神经系统病变时交感神经递质释放减少,刺激  $I_{to}$  基因表达作用减弱;(4)糖尿病引发氧化应激增强,氧化应激反应使超氧化物增加而直接损害  $I_{to}$  的功能。

**2.2 超快速激活的延迟整流钾通道 ( $I_{kur}$ )** 大部分对糖尿病心肌细胞钾电流的研究均发现  $I_{kur}$  显著下降,同时胰岛素可以逆转  $I_{kur}$  的下降<sup>[15]</sup>。 $I_{kur}$  下降幅度在内膜和外膜相同,下降方式具有内、外膜强度一致的频率依赖性。 $I_{kur}$  的存在使心房动作电位 1 期复极加快,是心房动作电位时程较短的主要原因,与房性折返性心律失常和心房颤动的发生、发展密切相关<sup>[16-17]</sup>,研究已经证实  $I_{kur}$  抑制剂 MK-0448 可用于房颤的治疗<sup>[17]</sup>。研究发现 DCM 大鼠在 2 个月大时会出现动作电位延长,同时  $I_{to}$ 、 $I_{kur}$  通道电流均明显下降,其相应的编码蛋白 (Kv4.2、Kv1.5) 表达也下调<sup>[18]</sup>。这些离子通道的改变先于心力衰竭的发生,可能在心脏猝死方面起到重要作用<sup>[19]</sup>。

**2.3 延迟整流外向钾通道 ( $I_K$ )**  $I_K$  分为快速延迟整流钾电流 ( $I_{Kr}$ ) 和缓慢延迟整流钾电流 ( $I_{Ks}$ ),其基因突变会导致心肌细胞动作电位时程延长,而引起心功能障碍。研究表明胰岛素对  $I_{Ks}$  的功能有重要影响, $I_{Ks}$  激活需要磷脂酰肌醇二磷酸 (phosphatidylinositol biphosphate, PIP2),而胰岛素的应用会降低 PIP2 的含量<sup>[20]</sup>。 $I_{Ks}$  在平时几乎不起作用,但是糖尿病时氧化应激活性氧系列产物增加和 PKB 信号通路减弱导致复极电流如  $I_{Kr}$  异常降低<sup>[21]</sup>,使  $I_{Ks}$  开放增加而限制动作电位时程 (action potential duration, APD) 的过度延长。同时  $I_{Ks}$  的活性与性别有关,雄性糖尿病大鼠  $I_{Ks}$  密度低于对照组,而雌性则高于对照组<sup>[22]</sup>。

**2.4 内向整流性钾电流 ( $I_{K1}$ )** 糖尿病时心肌细胞

上  $I_{K1}$  的作用及其编码蛋白的表达均下降<sup>[23]</sup>, Diaz 等<sup>[24]</sup>对心肌缺血的家兔给予  $I_{K1}$  抑制剂, 心室肌损伤进一步加重, 说明  $I_{K1}$  具有一定的心肌保护作用, 但其机制仍需进一步研究。心肌细胞膜上  $I_{K1}$  的密度很高, 总电流较大, 对维持膜电位的稳定性具有重要作用<sup>[25]</sup>, 作为复极后期的主要电流成分加快末期复极, 抑制  $Na^+-K^+$  泵, 有利于快速复极, 防止早期后除极和细胞过度超级化。

2.5 乙酰胆碱激活的钾通道( $K_{ACh}$ )  $K_{ACh}$  是心房肌细胞特有的外向  $K^+$  流, 研究显示糖尿病患者心房肌细胞  $K_{ACh}$  电流密度减小与胰岛素缺乏使  $K_{ACh}$  相关 G 蛋白偶联的内向整流钾通道蛋白表达下降以及经甾体调节元件结合蛋白-1 下降使副交感反应减低有关<sup>[26]</sup>; 当然糖尿病神经病变使迷走神经递质释放减少可直接造成  $K_{ACh}$  电流减小。

2.6 ATP 敏感性钾通道( $K_{ATP}$ ) 心肌细胞上的  $K_{ATP}$  可分为肌纤维膜  $K_{ATP}$  (sarcolemmal  $K_{ATP}$ , sarc $K_{ATP}$ ) 通道和线粒体  $K_{ATP}$  (mitochondrial  $K_{ATP}$ , mito $K_{ATP}$ ) 通道。正常情况下心肌细胞内 ATP 合成充足, sarc $K_{ATP}$  通道活性很低或处于关闭状态。sarc $K_{ATP}$  通道开放使  $K^+$  外流增加, 通过加速 3 期复极来缩短心肌动作电位, 使心肌的有效不应期缩短, 心肌兴奋性增加; 同时可阻滞  $Ca^{2+}$  通过 L 型钙通道进入细胞, 防止心肌细胞内  $Ca^{2+}$  超负荷<sup>[27]</sup>。近期研究发现 DCM 的发生与线粒体功能受损有密切关系, 而 mito $K_{ATP}$  对维持线粒体功能起到重要作用, 激活后对心肌有保护作用<sup>[28]</sup>。糖尿病患者血糖长期升高使线粒体  $K_{ATP}$  功能缺陷, 导致细胞凋亡, 这也可能是糖尿病患者发生 DCM 和心脏失去保护功能的原因之一。

2.7 酸敏感的背景钾通道(TASK-1) TASK-1 是一种对 pH 敏感的开放-整流型的双孔弱内向钾通道, 没有时间依赖性和电压依赖性<sup>[29]</sup>。该离子通道除了对细胞外的酸敏感, 还对动脉血氧分压敏感。TASK-1 被抑制时也会导致 ADP 延长<sup>[30]</sup>。双孔钾通道(TWIK-related  $K^+$  channel 1, TREK-1) 是通道家族的重要成员, 能被细胞内的 ATP、温度、pH、机械张力、多不饱和脂肪酸、前列腺素类物质及 cAMP 依赖的蛋白激酶 A 所激活<sup>[31]</sup>, 参与调节细胞膜的背景钾电流, 影响动作电位的平台期及动作电位时程。研究发现, TASK-1 和 TREK-1 在房颤的形成

中起到重要作用<sup>[32]</sup>。糖尿病时 TREK-1 被激活引起房颤, 其机制可能为: (1) 糖尿病时心肌能量代谢异常, ATP 产生减少; (2) 糖尿病时心肌易发生纤维化, 导致机械张力增加; (3)  $Na^+-H^+$  交换作用增加, 使细胞内 pH 降低; (4) 糖尿病时心肌主要以脂类供能, 导致脂肪酸增多。

### 3 钠离子通道异常

3.1 快钠通道( $I_{Na}$ ) 快钠通道选择性地允许  $Na^+$  跨膜通过, 激活和失活速度快, 其决定了心肌细胞兴奋在心肌细胞间的传导速度。PKC 磷酸化可使  $I_{Na}$  活性减弱<sup>[33]</sup>。高血糖使心肌细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞二脂酰甘油从头合成增加, 进而激活 PKC。另外, 糖尿病时  $Ca^{2+}$  异常及许多心血管生长因子如血管紧张素、内皮素、血管内皮生长因子和渗透因子可通过激活 PKC 起作用, 其可能机制是上述因子作用于细胞膜受体, 通过膜磷脂水解生成二脂酰甘油并激活 PKC。这些改变使  $I_{Na}$  幅度下降, 导致心房肌传导速度减慢并出现传导阻滞, 这就增加了心房肌传导不均一性, 有利于折返的形成, 同时使折返波的波长减小、心房内所容纳的折返环数目增多, 易于房颤的形成与维持。

3.2  $Na^+-H^+$  交换体 ( $Na^+/H^+$  exchanger, NHE) 有研究发现高糖能够呈时间和浓度依赖性地增加 NHE 的活性, PKC 抑制剂能够抑制高糖对 NHE 的激活作用<sup>[34]</sup>, 说明高糖能诱导 NHE 活性升高可能是由 PKC 通路介导引起的, 而 PKC 本身并不能引起 NHE 分子的磷酸化, 该信号转导途径如何激活 NHE 仍需进一步研究。 $Na^+-H^+$  交换功能的增强引起细胞内  $Na^+$  的浓度升高<sup>[35]</sup>, 促进 NCX 反向作用, 导致细胞内  $Ca^{2+}$  升高<sup>[36]</sup>。NHE 过度激活不但具有介导缺血再灌注心肌损伤的作用, 研究结果提示 NHE 激活还与心肌肥大和心室重构密切相关<sup>[37]</sup>。一些学者认为糖尿病患者动脉粥样硬化是由于 NHE 通路的激活引起的, Koliakos 等<sup>[38]</sup> 研究发现高血糖会激活单核细胞的 NHE-1, 导致细胞的黏附和迁移增加。而 NHE 被抑制时会干扰白介素 4 的产生以及血小板和白细胞的激活, 从而减少微血管堵塞和缺血损伤<sup>[39]</sup>, 同时也可以改善胰岛素抵抗<sup>[40]</sup>。

3.3  $Na^+-K^+$  交换  $Na^+-K^+$  ATP 酶主要作用是



维持细胞内高  $K^+$  低  $Na^+$  状态,再通过  $Na^+-Ca^{2+}$  交换影响细胞内  $Ca^{2+}$  水平<sup>[41]</sup>。长期处于高糖环境的心肌细胞,其钠泵活性明显下降,主要是通过钙蛋白酶的作用抑制心肌细胞膜上  $Na^+-K^+$  ATP 酶的活性<sup>[42]</sup>。钠泵被抑制时引起细胞内  $Na^+$  浓度升高,使 APD 延长<sup>[43]</sup>,同时细胞内的渗透压升高导致细胞水肿,升高的  $Na^+$  通过细胞膜上的  $Na^+-Ca^{2+}$  交换排出细胞外,引起胞质内的  $Ca^{2+}$  超载。对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠心肌细胞离子通道的研究发现,胰岛素可通过抑制 PI3 信号通路,而提高  $Na^+-K^+$  ATP 酶的  $\alpha 2$  亚基和  $\beta 1$  亚基的活性<sup>[44]</sup>。

#### 4 结 语

随着膜片钳技术的发明和分子生物学克隆技术的发展,我们逐步了解到动物与人类心脏电生理有很大的相似性,但也存在着一定的差异。糖尿病时心肌细胞代谢重构是离子通道改变的病理生理基础,DCM 代谢重构会导致 ATP 缺乏,使包括离子泵功能在内的心肌细胞功能受限,以及心肌细胞内代谢紊乱,使心肌细胞离子通道、交换体、泵功能和基因表达异常。造成这些离子通道重构的因素可能有:胰岛素不足直接造成通道蛋白合成减少,氧化应激活性氧产物增加而损伤心肌离子通道,促通道蛋白合成的激素(T3)缺乏,神经营养刺激因素(如交感神经递质)不足,相关激酶(PKA、PKC、PKB 等)活性的改变使通道失活或表达下调等。DCM 的发生、发展是一个复杂的过程,深入研究 DCM 中离子通道改变的发病机制,可对 DCM 的早期干预及研究新的治疗方法提供理论依据。

#### [参 考 文 献]

- [1] Pitt G S. Channeling a new focus for heart failure: insights into ion channels[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009, 54: 95-97.
- [2] Dong X, Thomas D D. Time-resolved FRET reveals the structural mechanism of SERCA-PLB regulation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449: 196-201.
- [3] Billaud M, Lohman A W, Johnstone S R, Biwer L A, Mutchler S, Isakson B E. Regulation of cellular communication by signaling microdomains in the blood vessel wall[J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66: 513-569.
- [4] Zhao S M, Wang Y L, Guo C Y, Chen J L, Wu Y Q. Progressive decay of  $Ca^{2+}$  homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 75.
- [5] Nuss H B, Houser S R. Sodium-calcium exchange-mediated contractions in feline ventricular myocytes [J]. *Am J Physiol*, 1992, 263 (4 Pt 2): H1161-H1169.
- [6] Lu Z, Jiang Y P, Xu X H, Ballou L M, Cohen I S, Lin R Z. Decreased L-type  $Ca^{2+}$  current in cardiac myocytes of type 1 diabetic akita mice due to reduced phosphatidylinositol 3-kinase signaling[J]. *Diabetes*, 2007, 56: 2780-2789.
- [7] Farese R V, Sajan M P, Yang H, Li P, Mastorides S, Gower W R Jr, et al. Muscle-specific knockout of PKC-lambda impairs glucose transport and induces metabolic and diabetic syndromes[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117: 2289-2301.
- [8] Wang J, Chan T O, Zhang X Q, Gao E, Song J, Koch W J, et al. Induced overexpression of  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger transgene: altered myocyte contractility,  $[Ca^{2+}]_i$  transients, SR  $Ca^{2+}$  contents, and action potential duration [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297: H590-H601.
- [9] Zheng Y, Wang L, Zhu Z, Yan X, Zhang L, Xu P, et al. Altered platelet calsequestrin abundance,  $Na^+/Ca^{2+}$  exchange and  $Ca^{2+}$  signaling responses with the progression of diabetes mellitus [J]. *Thromb Res*, 2014, 134: 674-681.
- [10] LaRocca T J, Fabris F, Chen J, Benhayon D, Zhang S, McCollum L, et al.  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger-1 protects against systolic failure in the Akitains2 model of diabetic cardiomyopathy via a CXCR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303: H353-H367.
- [11] Vinik A I, Maser R E, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope [J]. *Diabet Med*, 2011, 28: 643-651.
- [12] Sato T, Kobayashi T, Kuno A, Miki T, Tanno M, Kouzu H, et al. Type 2 diabetes induces subendocardium-predominant reduction in transient outward  $K^+$  current with downregulation of Kv4.2 and KChIP2[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306: H1054-H1065.
- [13] Wang L H, Li X L, Li Q, Fu Y, Yu H J, Sun Y Q,

- et al. Berberine alleviates ischemic arrhythmias via recovering depressed  $I_{to}$  and  $I_{Ca}$  currents in diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3/4): 206-210.
- [14] Gallego M, Alday A, Urrutia J, Casis O. Transient outward potassium channel regulation in healthy and diabetic hearts [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87: 77-83.
- [15] Shimoni Y. Inhibition of the formation or action of angiotensin II reverses attenuated  $K^+$  currents in type 1 and type 2 diabetes [J]. *J Physiol*, 2001, 537(Pt 1): 83-92.
- [16] Ford J, Milnes J, Wettwer E, Christ T, Rogers M, Sutton K, et al. Human electrophysiological and pharmacological properties of XEN-D0101: a novel atrial-selective  $Kv1.5/I_{Kur}$  inhibitor [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61: 408-415.
- [17] Loose S, Mueller J, Wettwer E, Knaut M, Ford J, Milnes J, et al. Effects of  $I_{Kur}$  blocker MK-0448 on human right atrial action potentials from patients in sinus rhythm and in permanent atrial fibrillation [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 26.
- [18] Odagiri F, Inoue H, Sugihara M, Suzuki T, Murayama T, Shioya T, et al. Effects of candesartan on electrical remodeling in the hearts of inherited dilated cardiomyopathy model mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e101838.
- [19] Suzuki T, Shioya T, Murayama T, Sugihara M, Odagiri F, Nakazato Y, et al. Multistep ion channel remodeling and lethal arrhythmia precede heart failure in a mouse model of inherited dilated cardiomyopathy [J]. *PLoS One*, 2012, 7: e35353.
- [20] Wu M, Obara Y, Norota I, Nagasawa Y, Ishii K. Insulin suppresses  $I_{Ks}$  (KCNQ1/KCNE1) currents, which require  $\beta$ -subunit KCNE1 [J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466: 937-946.
- [21] Zhang Y, Xiao J, Wang H, Luo X, Wang J, Villeneuve L R, et al. Restoring depressed HERG  $K^+$  channel function as a mechanism for insulin treatment of abnormal QT prolongation and associated arrhythmias in diabetic rabbits [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291: H1446-H1455.
- [22] 王冰, 曹颜秀, 洪远, 张佳琳, 赵梅, 李雪连, 等. 心脏复极储备电流  $I_{Ks}$  在糖尿病 QT 间期延长性别差异中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27: 124-128.
- [23] Wang L H, Yu C H, Fu Y, Li Q, Sun Y Q. Berberine elicits anti-arrhythmic effects via  $I_{K1}/Kir2.1$  in the rat type 2 diabetic myocardial infarction model [J]. *Phytother Res*, 2011, 25: 33-37.
- [24] Diaz R J, Zobel C, Cho H C, Batthish M, Hinek A, Backx P H, et al. Selective inhibition of inward rectifier  $K^+$  channels (Kir2.1 or Kir2.2) abolishes protection by ischemic preconditioning in rabbit ventricular cardiomyocytes [J]. *Circ Res*, 2004, 95: 325-332.
- [25] Huang W, Wang Y, Cao Y G, Qi H P, Li L, Bai B, et al. Antiarrhythmic effects and ionic mechanisms of allicin on myocardial injury of diabetic rats induced by streptozotocin [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2013, 386: 697-704.
- [26] Park H J, Zhang Y, Du C, Welzig C M, Madias C, Aronovitz M J, et al. Role of SREBP-1 in the development of parasympathetic dysfunction in the hearts of type 1 diabetic Akita mice [J]. *Circ Res*, 2009, 105: 287-294.
- [27] Terzic A, Alekseev A E, Yamada S, Reyes S, Olson T M. Advances in cardiac ATP-sensitive  $K^+$  channelopathies from molecules to populations [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4: 577-585.
- [28] Fancher I S, Dick G M, Hollander J M. Diabetes mellitus reduces the function and expression of ATP-dependent  $K^+$  channels in cardiac mitochondria [J]. *Life Sci*, 2013, 92: 664-668.
- [29] Seyler C, Li J, Schweizer P A, Katus H A, Thomas D. Inhibition of cardiac two-pore-domain  $K^+$  ( $K2P$ ) channels by the antiarrhythmic drug vernakalant: comparison with flecainide [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 724: 51-57.
- [30] Donner B C, Schullenberg M, Geduldig N, Hüning A, Mersmann J, Zacharowski K, et al. Functional role of TASK-1 in the heart; studies in TASK-1-deficient mice show prolonged cardiac repolarization and reduced heart rate variability [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106: 75-87.
- [31] Goonetilleke L, Quayle J. TREK-1  $K^+$  channels in the cardiovascular system; their significance and potential as a therapeutic target [J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30: e23-e29.
- [32] Schmidt C, Wiedmann F, Schweizer P A, Katus H A, Thomas D. Inhibition of cardiac two-pore-domain  $K^+$

- (K2P) channels—an emerging antiarrhythmic concept [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 738: 250-255.
- [33] Grant A O. Cardiac ion channels[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2: 185-194.
- [34] Zolota Z, Koliakos G, Paletas K, Kaloyianni M. NHE-1 and  $\beta 1$  integrin dependent monocyte adhesion and migration after glucose, insulin or PPAR $\gamma$  stimulation[J]. *Cell Adh Migr*, 2014, 5: 258-265.
- [35] Dhalla N S, Takeda N, Rodriguez-Leyva D, Elimban V. Mechanisms of subcellular remodeling in heart failure due to diabetes[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19: 87-99.
- [36] Clanachan A S. Contribution of protons to post-ischemic  $\text{Na}^+$  and  $\text{Ca}^{2+}$  overload and left ventricular mechanical dysfunction [ J ]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(Suppl 1): S141-S148.
- [37] Odunewu-Aderibigbe A, Fliegel L. The  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger and pH regulation in the heart[J]. *IUBMB Life*, 2014, 66 :679-685.
- [38] Koliakos G, Zolota Z, Paletas K, Kaloyianni M. High glucose concentrations stimulate human monocyte sodium/hydrogen exchanger activity and modulate atherosclerosis-related functions [J]. *Pflugers Arch*, 2004, 449: 298-306.
- [39] Klinkhardt U, Kuczka K, Harder S. Effects of the NHE-1 inhibitor cariporide alone or together with the P2Y<sub>12</sub> antagonist AR-C 69331 MX on CD62p expression and formation of platelet-leukocyte aggregates[J]. *Thromb Res*, 2003, 111(4/5): 251-257.
- [40] Russell J C, Proctor S D, Kelly S E, Löhn M, Busch A E, Schäfer S. Insulin-sensitizing and cardiovascular effects of the sodium-hydrogen exchange inhibitor, cariporide, in the JCR: LA-cp rat and db/db mouse [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 46: 746-753.
- [41] Hilgemann D W, Yaradanakul A, Wang Y, Fuster D. Molecular control of cardiac sodium homeostasis in health and disease[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17(Suppl 1): S47-S56.
- [42] Inverte J, Garcia-Dorado D, Hernando V, Soler-Soler J. Calpain-mediated impairment of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase activity during early reperfusion contributes to cell death after myocardial ischemia[J]. *Circ Res*, 2005, 97: 465-473.
- [43] Pueyo E, Husti Z, Hornyik T, Baczkó I, Laguna P, Varró A, et al. Mechanisms of ventricular rate adaptation as a predictor of arrhythmic risk[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298: H1577-H1587.
- [44] Rosta K, Tulassay E, Enzsoly A, Ronai K, Szantho A, Pandics T, et al. Insulin induced translocation of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase is decreased in the heart of streptozotocin diabetic rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30: 1616-1624.

[本文编辑] 吴 兰,尹 荼