

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.03.0355

• 综述 •

小电导钙激活钾通道促房颤自稳的机制研究进展

王安立, 殷亮, 王志农*

第二军医大学长征医院胸心外科, 上海 200003

[摘要] 心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常,房颤易自发由阵发性向持续性乃至永久性发展,即房颤自稳现象,而心房电重构是房颤自稳过程中具有代表性的心房电生理改变。小电导钙激活钾通道(small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels, SK 通道)是近年发现的广泛分布于心肌细胞中的离子通道,具有对胞内钙离子高敏感性的特点。SK 通道在心房肌细胞的电重构中具有重要作用,尤其在促进房颤自稳并致使房颤持久化的机制中扮演了重要角色。本文旨在通过综述近年相关研究,总结 SK 通道促房颤自稳性的机制及相应的干预措施,并结合临床实际进行讨论。

[关键词] 小电导钙激活钾通道;心房颤动;心房电重构;持续性心房颤动

[中图分类号] R 541.75 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)03-0355-05

Role of small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels in atrial electrical remodeling and atrial fibrillation self-stabilization: a review of mechanisms

WANG An-li, YIN Liang, WANG Zhi-nong*

Department of Cardiothoracic Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Atrial fibrillation (AF) is one of the most common types of arrhythmia in clinical practice. AF is prone to be permanent or even permanent AF from paroxysmal AF, which was called AF self-stabilization. Atrial electrical remodeling (AER) is a typical change of atrial electrophysiology in the AF self-stabilization process. Small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel (SK channel) is recently found and widely distributed in cardiac myocytes, and it is highly sensitive to Ca^{2+} . Researches have shown that SK channels may affect AF self-stabilization through influencing the process of AER directly. This review aimed at summarizing the mechanisms of SK channels in the AF self-stabilization progress and the related intervention measures and discussing the role of SK channels in clinical practice.

[Key words] small-conductance calcium-activated potassium channels; atrial fibrillation; atrial electrical remodeling; persistent atrial fibrillation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(3): 355-359]

心房颤动(简称房颤)是临床常见的心律失常,表现为心房失去节律性收缩,呈现纤颤运动。房颤患者因心房血流动力学不稳定,导致血栓及栓塞风险大幅提升。近年研究认为,房颤是脑卒中的独立危险因素,5%~20%的脑卒中由房颤导致^[1],其中以缺血性脑卒中最为多见。研究表明,不伴风湿性心脏病的房颤患者脑卒中年发生率为5%,比同年龄对照人群高2~7倍;而伴风湿性心脏病的房颤患者脑卒中年发生率为不

伴风湿性心脏病房颤患者的6倍,比同年龄对照人群高17倍^[2]。临床工作中发现房颤一旦发生,往往存在自发趋于稳定的趋势。药物转复成功率随着时间的推移逐渐降低,即使应用射频消融术进行转复,仍存在较高的复发率^[3]。因此针对房颤发生机制特别是电生理学机制的研究是目前研究的重要方向。目前一般认为房颤的发生与折返或早后除极相关。小电导钙激活钾通道(small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels,

[收稿日期] 2016-09-23 **[接受日期]** 2016-12-15

[基金项目] 上海市申康医院发展中心新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12014107), Supported by the Project for Emerging and Frontier Technology of Shanghai Shengkang Hospital Development Center (SHDC12014107).

[作者简介] 王安立, 博士生. E-mail: 18017852567@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885891, E-mail: wangzn007@163.com

SK通道)可调控心肌细胞钾内流,进而改变细胞内钙离子浓度调控折返与早后除极的发生。本文通过综述近年相关研究进展,总结SK通道促房颤自稳性的机制及相应的干预措施,并结合临床实际进行讨论。

1 房颤自稳

1.1 定义 临床上根据房颤的发作特点可将房颤分为不同类型:持续时间小于1周,无药物或电复律干预时自行终止,称阵发性房颤;持续时间大于1周或需要药物及电复律干预,称持续性房颤;若不进行任何干预,房颤持续存在,则称永久性房颤。房颤具有自发由阵发性向持续性乃至永久性转化的趋势,即房颤自稳现象^[3]。而心房电重构则是形成房颤自稳的生理学基础^[3]。

1.2 病理生理基础 研究认为,心房肌的电重构及心房肌细胞兴奋的非同步性实质是心房肌特定结构改变的外在表现,而後者的形成是心房肌激动与被激动形成紊乱的心肌电活动的累积结果^[4]。其中包括种族差异及基因易感性^[5],但决定性因素是心房自身受累及负荷异常^[6]。

Allessie等^[7]曾在动物实验中将房颤动物模型心房适应快速心率的过程进行机制分期:数秒至数分为代谢重构,通常只引起心房肌细胞内外离子浓度及离子泵活性的变化,以及离子通道的磷酸化;持续数小时至数日则发生电重构,分子生物学研究显示电重构阶段心房肌细胞离子通道蛋白出现基因表达改变,进而导致通道蛋白数量及功能的变化,表现为持续性房颤;此后为心房肌结构不可逆损伤的收缩——解剖重构,表现为永久性房颤。其中,72 h一般被公认为是房颤由阵发性转为持续性的时间节点,持续时间超过72 h的房颤自行终止的可能性甚微。此后即使成功药物转复,也难以长时间维持窦性心律。

心房肌细胞钙超载一度被认为是导致心房电重构的主要机制,因为细胞钙超载时,细胞膜表面L型钙离子通道(I_{Ca-L})为维持胞内 Ca^{2+} 浓度稳态而反馈性去激活,使动作电位时程缩短,导致折返易于形成^[7]。典型的钙拮抗剂如维拉帕米可显著减少因快速心房起搏导致的心房电重构;但通过诱发犬快速心房起搏实验发现维拉帕米对持续1 d的快速心房

起搏所致的电重构及房颤易诱发程度具有明显的削弱效果,对于持续1周或更久的心房电重构却没有作用^[8]。针对上述现象进行的进一步分子生物学研究表明,持续性房颤患者心房肌细胞 I_{Ca-L} 和肌浆网 Ca^{2+} 调控蛋白下调,致使其功能和可调节性降低^[9]。进一步说明了阵发性房颤和持续性房颤存在本质差异:前者为一过性钙超载和离子通道开放增强,后者则已出现膜离子通道蛋白表达降低等根本结构性改变。

针对持续性房颤结构性改变的深入研究显示,钙超载可以活化中性蛋白酶 calpain,而 calpain 在 I_{Ca-L} 通道蛋白和兴奋收缩耦联蛋白的分解中起重要作用^[10]。慢性房颤患者左心房组织中 calpain 蛋白的表达和活性明显升高,而且 calpain 的激活可降解心肌中的肌钙蛋白 T(cTnT)和心肌肌钙蛋白 I(cTnI),进而引起心房结构的变化。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的过度激活则是心房电重构的另一重要因素。实际上,该机制最终仍是通过钙超载促进心房电重构:血管紧张素 II (Ang II) 通过激活 I_{Ca-L} 及蛋白激酶 C, 增加细胞外 Ca^{2+} 的摄取和肌浆网 Ca^{2+} 的释放,促进心房肌细胞钙超载进而导致心房电重构。Goette等^[11]发现,在慢性房颤患者的心房组织中血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 的含量增高了3倍,表明 RAAS 参与并促进心房电重构的过程。

综上,心房电重构是由钙超载主导,表现为从离子通道一过性开放增强到离子通道本身结构改变的病理生理过程。心房电重构促进房颤向稳定状态发展,但从本质上来说,其出现的根本目的并非是为了适应及继续进展,而是机体的一种抑制心律失常的代偿机制^[12]。电重构在抑制心律失常的同时也使心律失常更易反复,其最终效果取决于脏器受累的原发病变程度及机体的自身代偿范围。

2 SK通道与房颤自稳

2.1 SK通道的结构特点 2003年,Xu等^[13]发现人心房肌中存在钙激活钾电流,经证实为SK通道所致。研究显示,SK通道是由 α 亚基、钙调蛋白(CaM)、蛋白激酶(CK2)和蛋白磷酸酶(PP2A)组成

的大分子复合体^[14]。其中 α 亚基和 CaM 为功能性核心结构,而 CK2 和 PP2A 则共同调节 SK 通道对 Ca^{2+} 的敏感性。根据 SK 通道对蜜蜂神经毒素 (apamin) 的阻断敏感性差异可将其分为 SK1、SK2 和 SK3,主要表现为 19 号染色体的基因编码不同,分别为 *KCNN1*、*KCNN2* 和 *KCNN3*,其中 SK2 通道对 apamin 最为敏感,半数抑制浓度仅为 27 pmol/L。李涛等^[15] 通过蛋白质印迹法和 RT-PCR 检测 SK2 通道 mRNA 和蛋白的表达,证实该型通道高度分布于人心房肌细胞中,其长度为 82 个碱基。

2.2 SK 通道的生物学特性 早在 1998 年, Xia 等^[16] 报道了 Ca^{2+} 对 SK2 通道激活的作用机制: CaM 亚基的 N 端和 C 端各有一球形区域,该区域为 Ca^{2+} 与 CaM 亚基的结合区域,结合后 SK2 通道的结构发生变化并开放,触发外向钾电流并促使心房肌细胞复极化的发生。Allen 等^[14] 通过研究进一步阐明了 CK2 和 PP2A 对 SK 通道的游离钙敏感性的调节作用:前者可在通道关闭时通过磷酸化 CaM 减弱钙敏感性,后者则在通道开放时去磷酸化 CaM 从而加强钙敏感性;当有游离 Ca^{2+} 存在时,CK2 对 CaM 的磷酸化作用消失,由此说明 SK 通道的钙敏感性调节是受 Ca^{2+} 浓度及通道状态改变而变化的动态调节过程。

SK 通道有很强的 Ca^{2+} 依赖性,胞内 Ca^{2+} 浓度只需达到 300 nmol/L 即可将通道激活^[17]。激活的通道只对钾离子通透具有高度选择性。此外,除 apamin 对 SK 通道具有阻断作用外,多种蝎毒素和植物碱同样可以特异性阻断 SK 通道,包括 P05、scyllatoxin、tapamin 和植物碱 dTC 等,这些阻断剂相比 apamin 具有更强的可逆性。通过上述阻断剂的控制,研究发现 SK2 通道激活所致的外向钾电流对心房肌细胞的超极化具有重要作用,与之拮抗的主要为内向 $I_{\text{Ca-L}}$ ^[14]。

2.3 SK 通道对房颤自稳的影响 电重构是房颤由阵发性转为持续性的关键环节之一,在分子层面开始表现为心房肌离子通道蛋白的改变,进而蛋白数量与功能开始出现不可逆的变化,从宏观上表现为心房肌结构改变。促进心房电重构的因素目前尚不完全明确,其中一个重要因素是细胞内钙超载,而钙超载导致心房电重构乃至房颤自稳的过程与 SK 通

道密切相关。

阵发性房颤出现后,心房肌细胞处于一过性钙超载状态;与此同时,钙超载状态直接激活心房肌细胞内的 SK2 通道,促进钾离子外流及心房肌细胞复极化。在上述二者的双重作用下,心房肌细胞去极化时间乃至动作电位时程均缩短,折返易于发生。折返通路的形成不仅是房颤的形成因素,更是房颤等异常心电活动的促进和稳定因素,最终导致心房肌结构改变,房颤亦转变为持续性或永久性。

一项基于上述假说的研究显示,对家兔的肺静脉进行模拟阵发性房颤的短阵高速起搏,可观察到肺静脉肌袖部(通常被认为是维持房颤自稳的关键部位)心房肌细胞 SK2 通道的电流强度、mRNA 和蛋白表达均相应提高;而免疫荧光染色后可观察到 SK2 通道由核周向细胞膜转移,导致通道内电流水平增加,进一步说明 SK2 通道参与心房电重构并促进房颤自稳^[18]。该实验首次将 SK2 通道与房颤的关系进行了研究,为促房颤持久化因素的研究提供了基础。另一项采用微电极和电压钳技术,通过高浓度 apamin 阻断 SK2 通道以观察动作电位的实验也被用于动物及人心室肌的研究,然而实验结果显示动作电位并未出现明显变化^[18]。李涛等^[19] 针对上述现象提出了复极储备假说:心室肌细胞拥有较大安全范围的动作电位复极,在特定通道阻断的情况下能够及时提供保护性的复极储备,以防复极化过度延长,进而防止室速甚至室扑、室颤等致命性心律失常的发生。同样,因观察结果及机制假说对于心房和心室的表现差异,我们认为可能是因为 SK 通道亚型的不同及其他离子通道的分布差异,使得复极储备能在心室肌细胞中得以充分体现,而在心房肌细胞中则缺乏上述保护性机制。

除此之外, Li 等^[20] 通过敲除小鼠 SK 通道基因发现,对完全敲除 SK 通道的小鼠进行阵发性房颤诱导,所形成的房颤同样易于自稳并转向持久化。究其原因,一般认为是心房肌动作电位时程特别是动作电位末期过度延长,后者对异常电位极为敏感,容易诱发早后除极,从而导致房颤的发展和自稳。这和之前所述并不矛盾,无论是 SK 通道的过分上调还是过分阻断,均会促进心房电重构及房颤自稳的进展,前者因过短动作电位时程而引起折返,后者则由动作电位末期早后除极所致。

3 SK通道在房颤自稳中的临床意义

基于胞内钙超载致心房电重构的基本理论,目前钙离子拮抗剂仍是治疗与缓解房颤的一线用药。除此之外,心房肌 Ang II 受体密度远高于心室肌细胞,而 Ang II 可激活 I_{Ca-L} 和 PKC 途径以增加胞外钙摄取及肌浆网钙释放,因此 Ang II 的激活更易引起心房肌钙超载,进而激活 SK2 通道导致心房电重构。进一步研究表明,氯沙坦等血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物可抑制 I_{Ca-L} 、IK 等通道电流,使动作电位及不应期延长^[21]。而 Goette 等^[11] 研究发现,持续性房颤患者心房肌组织中 ACE 含量较正常人提高了 3 倍,证明 RAAS 系统参与了心房电重构。因此 ACE 抑制剂(ACEI)/ARB 类药物在抗心房电重构及房颤自稳上具有显著作用和效果。

针对 SK 通道本身,现已发现的 SK 通道阻滞剂主要包括天然多肽毒素 C(如 apamin 与 leiurotoxin I)、双喹啉(如 UCL-1684 与 UCL-1530)和神经肌肉阻滞剂(如筒箭毒碱等)3 大类。而激活剂为 1-乙基-2-联苯胺达唑啉(1-EBIO),其作用机制为增加 SK 通道对 Ca^{2+} 的敏感性,从而增加 SK 通道的活性。上述阻滞剂/激动剂在房颤治疗中均具有一定意义,但其临床疗效还未得到进一步证实。

近年,丹麦 NeuroSearch 研究所成功研制了新型 SK 通道阻滞剂 NS8593,其作用机制为降低 SK 通道对 Ca^{2+} 的敏感性从而影响通道活性,但该阻滞剂对 SK 通道各亚型并无选择性调节和抑制作用。研究表明,该阻滞剂可延长心房肌细胞的有效不应期,但并不影响 QT 间期,对于离体或在体房颤模型都能起到良好的预防和抗自稳作用^[22]。该型药物同样是未来房颤控制药物研究的新方向。

4 展望

房颤具有高度的自稳性,而房颤自稳的电生理基础是心房电重构。目前关于心房电重构的确切机制研究尚未完善,但钙超载所致膜离子通道功能变化,进而导致结构变化和基因蛋白的表达是已知的重要机制^[23]。SK 通道为高度 Ca^{2+} 敏感通道,其通道电流改变引起的折返或相反的早后除极均是促进房颤自稳的重要因素,通过不同程度的阻断或激活

SK 通道可以很大程度地影响房颤进展及电重构进程,进而达到治疗或预防的目的。

目前,对 SK 通道的研究仍集中在分子结构、基因型以及离子通道功能等微观领域,尚缺乏宏观领域的系统效应、各亚型的分布与离子敏感性、特异性甚至选择性激活/阻滞剂的发现与临床应用,以及结合临床介入治疗如射频消融甚至外科迷宫手术等 SK 通道药物辅助治疗效果的循证医学证据。上述工作的进一步完善无疑为进一步阐明 SK 通道的工作机制以及对房颤进展的影响提供了参考,为未来房颤的综合治疗奠定了基础并打开广阔的前景。

[参考文献]

- [1] CHAPMAN S A, ST HILL C A, LITTLE M M, SWANOSKI M T, SCHEINER S R, WARE K B, et al. Adherence to treatment guidelines: the association between stroke risk stratified comparing CHADS2 and CHA₂DS₂-VASc score levels and warfarin prescription for adult patients with atrial fibrillation [J]. BMC Health Serv Res, 2017, 17: 127.
- [2] PEGUERO J, PODESTA C, ISSA O, SANTANA O, JACOBSON J, LAMAS G. CHA₂DS₂ VASC score is superior to atrial fibrillation in predicting post-operative ischemic stroke in patients undergoing cardiothoracic surgery [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63: A1953.
- [3] CLIMENT A M, GUILLEM M S, ATIENZA F, FERNÁNDEZ-AVILÉS F. Electrophysiological characteristics of permanent atrial fibrillation: insights from research models of cardiac remodeling [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015, 13: 1-3.
- [4] 丁绍祥. 心房颤动时心房肌结构重构和电重构的作用及意义 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29: 155-157.
- [5] MAHIDA S, ELLINOR P T. New advances in the genetic basis of atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23: 1400-1406.
- [6] LARDIZABAL J A, DEEDWANIA P C. Atrial fibrillation in heart failure [J]. Med Clin North Am, 2012, 96: 987-1000.
- [7] ALLESSIE M A. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 1998, 9: 1378-1393.
- [8] IWASAKI Y K, NISHIDA K, KATO T, NATTEL S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management [J]. Circulation, 2011, 124: 2264-2274.

- [9] YUE L, MELNYK P, GASPO R, WANG Z, NATTEL S. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 1999, 84: 776-784.
- [10] BRUNDEL B J, KAMPINGA H H, HENNING R H. Calpain inhibition prevents pacing-induced cellular remodeling in a HL-1 myocyte model for atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 62: 521-528.
- [11] GOETTE A, STAACK T, RÖCKEN C, ARNDT M, GELLER J C, HUTH C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 1669-1677.
- [12] PARK J H, PAK H N, LEE S, PARK H K, SEO J W, CHANG B C. The clinical significance of the atrial subendocardial smooth muscle layer and cardiac myofibroblasts in human atrial tissue with valvular atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22: 58-64.
- [13] XU Y, TUTEJA D, ZHANG Z, XU D, ZHANG Y, RODRIGUEZ J, et al. Molecular identification and functional roles of a Ca^{2+} -activated K^+ channel in human and mouse hearts[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 49085-49094.
- [14] ALLEN D, FAKLER B, MAYLIE J, ADELMAN J P. Organization and regulation of small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel multiprotein complexes[J]. *J Neurosci*, 2007, 27: 2369-2376.
- [15] 李涛,曾晓荣,白志茹,谭晓秋,刘智飞,杨艳. 人类心房肌组织小电导钙激活钾通道的分子鉴别[J]. *泸州医学院学报*, 2010, 4: 394-396.
- [16] XIA X M, FAKLER B, RIVARD A, WAYMAN G, JOHNSON-PAIS T, KEEN J E, et al. Mechanism of calcium gating in small-conductance calcium-activated potassium channels[J]. *Nature*, 1998, 395: 503-507.
- [17] DILLY S, PHILIPPART F, LAMY C, PONCIN S, SNYDERS D, SEUTIN V, et al. The interactions of apamin and tetraethylammonium are differentially affected by single mutations in the pore mouth of small conductance calcium-activated potassium (SK) channels[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85: 560-569.
- [18] OZGEN N, DUN W, SOSUNOV E A, ANYUKHOVSKY E P, HIROSE M, DUFFY H S, et al. Early electrical remodeling in rabbit pulmonary vein results from trafficking of intracellular SK2 channels to membrane sites[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 75: 758-769.
- [19] 李涛,谭晓秋,曾晓荣. 心肌小电导钙激活钾通道及与心房颤动关系的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2011, 32: 394-397.
- [20] LI N, TIMOFEYEV V, TUTEJA D, XU D, LU L, ZHANG Q, et al. Ablation of a Ca^{2+} -activated K^+ channel (SK2 channel) results in action potential prolongation in atrial myocytes and atrial fibrillation[J]. *J Physiol (Lond)*, 2009, 587: 1087-1100.
- [21] CARNES C A, CHUNG M K, NAKAYAMA T, NAKAYAMA H, BALIGA R S, PIAO S, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2001, 89: E32-E38.
- [22] DINESS J G, SØRENSEN U S, NISSEN J D, AL-SHAHIB B, JESPERSEN T, GRUNNET M, et al. Inhibition of small-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels terminates and protects against atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3: 380-390.
- [23] VOIGT N, HEIJMAN J, WANG Q, CHIANG D Y, LI N, KARCK M, et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2014, 129: 145-156.

[本文编辑] 魏学丽