

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.06.0646

· 综 述 ·

钙泄漏发生机制及其与心房颤动作用关系的研究进展

申 华¹, 奚 望¹, 王 擎¹, 高 阳¹, 李妙龄², 王志农^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院胸心外科, 上海 200003

2. 西南医科大学心血管医学研究所, 泸州 646000

[摘要] 钙离子作为一种普遍存在的信使参与了各种细胞的病理生理过程。钙信号与心肌细胞的收缩性和兴奋性相关, 心房肌细胞钙稳态异常是心房颤动发生的重要机制之一, 肌浆网钙通道2型雷尼丁受体(ryanodine receptor 2, RyR2)稳定性下降导致的钙泄漏是钙稳态异常的重要原因。钙泄漏包括钙火花、钙波, 可引发异常除极活动甚至动作电位, 在心房病理改变的基础上诱发心房颤动。本文主要总结了钙泄漏的表现形式、影响因素及其在心房颤动发生和发展中的作用。

[关键词] 2型雷尼丁受体; 钙泄漏; 钙火花; 钙波; 心房颤动

[中图分类号] R 541.75 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)06-0646-05

Mechanism of calcium leak and its relationship with atrial fibrillation: research progress

SHEN Hua¹, XI Wang¹, WANG Qing¹, GAO Yang¹, LI Miao-ling², WANG Zhi-nong^{1*}

1. Department of Cardiothoracic Surgery, Changzheng Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

2. Institute of Cardiovasology, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China

[Abstract] Calcium as a ubiquitous messenger participates in the pathophysiology progresses of various cells. Synchronized calcium signaling transduction is related to normal cardiac myocyte excitation-contraction coupling and beating rhythm. Calcium homeostasis abnormality in atrial myocyte is an important influencing mechanism of atrial fibrillation (AF), and it is mostly resulted from calcium leak caused by destabilization of sarcoplasmic reticulum calcium release channel ryanodine receptor 2 (RyR2). Calcium leaks, including calcium sparks and calcium waves, can trigger extra depolarization and even action potential, and cause AF on the basis of atrial pathology altering matrices. In this review, we summarized the manifestations and influencing factors of calcium leak, and its potential role in the development and progress of AF.

[Key words] ryanodine receptor 2; calcium leak; calcium spark; calcium wave; atrial fibrillation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(6): 646-650]

协调一致的肌浆网(sarcoplasmic reticulum, SR)钙释放对心肌细胞正常兴奋收缩偶联(excitation-contraction coupling, ECC)具有关键作用, 理想情况下在心脏舒张期SR的钙释放通道应处于完全关闭状态^[1-2]。然而, 心肌细胞内会出现其他SR钙释放事件, 称为钙泄漏(calcium leak), 主要包括钙火花(calcium sparks)、钙波(calcium waves)和难以检测的比钙火花更小的钙

释放事件等^[3]。钙泄漏增多可能会导致很多疾病的发生, 如心房颤动(atrial fibrillation, AF)^[4-6]、心力衰竭(heart failure, HF)^[7]。目前认为, 心房肌细胞钙泄漏是AF发生和维持的重要因素之一, 2型雷尼丁受体(ryanodine receptor 2, RyR2)是SR上最主要的钙释放通道, 磷酸化^[6,8]、氧化修饰^[6]、自身空间排列结构的改变^[9]、自身突变^[6]和线粒体功能^[10]等的影响均会导致钙泄漏, 而晚钠通道同钠

[收稿日期] 2017-08-14 **[接受日期]** 2017-11-15

[基金项目] 国家自然科学基金(81670299), 上海市自然科学基金(16ZR1437100), 教育部重点实验室开放基金科研项目(KeyME-2014-05). Supported by National Natural Science Foundation of China (81670299), Natural Science Foundation of Shanghai (16ZR1437100), and Open Fund Research Project of Ministry of Education Key Laboratory (KeyME-2014-05).

[作者简介] 申 华, 博士生. E-mail: shenh2008@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885901, E-mail: wangzn007@163.com

钙交换蛋白 ($\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ exchanger 1, NCX1) 的功能偶联也可以诱发舒张期的钙泄漏, 最终导致 AF 的发生和维持^[11]。

1 钙泄漏的主要表现形式

1.1 钙火花 钙火花是激光共聚焦显微镜下观测到的局部自发性 SR 钙释放事件, 是最明显和广泛认可的舒张期钙泄漏^[12]。钙火花是由某一簇 RyR2 通道随机开放导致的, 通常局限于一个接头间隙 (junctional cleft) 内, 相邻接头处 (横向距离 $0.5\sim 1.0\ \mu\text{m}$, 纵向距离约 $2\ \mu\text{m}$) 的局部钙离子浓度受钙扩散及 SR 摄钙的影响, 难以继续激活钙释放, 进而诱发钙波^[13]。

1.2 钙波 钙火花通常难以在细胞内传导扩散, 然而在某些情况下, 如细胞质 Ca^{2+} 浓度或 SR Ca^{2+} 浓度过高、RyR2 通道过度敏感时, 某一接头处的钙火花可以激活周边相邻接头出现钙火花样的钙释放, 从而产生全细胞内的钙波^[14]。钙波是指心肌细胞内 Ca^{2+} 负荷增高、细胞内 Ca^{2+} 在局部自发性释放增加并伴传导的现象, 其特点是在激光共聚焦显微镜下可见心肌细胞内 Ca^{2+} 在某个区域瞬时性增高, 并快速在细胞内传播^[14]。钙火花和钙波是心肌细胞钙泄漏的基本表现形式^[1,3,15]。

1.3 非钙火花介导的钙泄漏 钙泄漏既包括钙火花或爆发式的钙波, 也包括无形的钙泄漏^[16-17]。有学者通过定量分析心肌细胞 SR 钙泄漏的不同成分, 发现一部分 RyR2 介导的钙泄漏形式并非钙火花, 可被丁卡因、钆红以及高浓度 Mg^{2+} 阻断, 即共聚焦显微镜难以观测到结果, 但 RyR2 通道开放仍然存在^[18-19]。研究发现, 该形式的钙泄漏通常是由单个 RyR2 通道开放导致, 亦称为钙夸克 (calcium quark); 或是数个 RyR2 通道开放但不足以诱发出一个完整的钙火花^[20]。

2 钙泄漏的主要影响因素

2.1 细胞质 Ca^{2+} 浓度 可被细胞质内 Ca^{2+} 激活是 RyR2 通道最基本的特性之一。平面脂质膜系统是定量检测 RyR2 通道性质的重要手段。实验表明, RyR2 的开放概率受细胞质 Ca^{2+} 浓度的调节^[21]。50 nmol/L 的细胞质 Ca^{2+} 可降低钙泄漏, 且几乎检测不到钙火花的发生, 提高浓度

至 $50\sim 250\ \text{nmol/L}$ 可增加钙泄漏, 可见钙火花和非钙火花形式钙泄漏均增多; 而继续增加至 $350\ \text{nmol/L}$ 可诱发钙波, 导致 SR 内 Ca^{2+} 快速排空; 该调节机制并不依赖于钙离子/钙调蛋白依赖性激酶 II (Ca^{2+} -calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II), 而是直接调节 RyR2 通道活性^[21]。

影响细胞质 Ca^{2+} 最终浓度的因素很多, 包括细胞质 Mg^{2+} 、ATP、pH 以及 SR 腔内的 Ca^{2+} 浓度等^[22-23]。 Ca^{2+} 浓度越高, 越容易导致 RyR2 钙泄漏, 使病情进一步恶化, 该机制在临床 HF 和 AF 患者心肌标本中已经得到证实^[4,24]。

2.2 SR Ca^{2+} 浓度 细胞质条件固定时, RyR2 的开放概率对于 SR 腔内的 Ca^{2+} 浓度十分敏感, 高于生理浓度 $0.4\sim 2.0\ \text{mmol/L}$ 的 SR Ca^{2+} 浓度可以增加 RyR2 的开放概率。SR Ca^{2+} 浓度调节 RyR2 的开放概率的分子机制尚不明确。Györke 等^[25]发现, 集钙蛋白 (calsequestrin, CSQ) 可以与 junctin/triadin 等直接结合形成复合体, 经变构作用影响 RyR2。心肌细胞 SR 肌浆网-内质网钙离子转运 ATP 酶 (sacro-endoplasmic reticulum calcium transport ATPase, SERCA) 在心肌细胞 SR 钙稳态的调节中发挥重要作用。研究发现 SERCA2 过表达小鼠模型中 SR 摄钙和钙瞬变增多, 钙泄漏未见显著改变; 而在过表达 SERCA 负性调节蛋白 sarcolipin 的小鼠中, SR 摄钙及钙瞬变均减少, 钙泄漏同样未见显著改变, 可见选择性调节 SERCA 可以调节 SR 钙含量, 且不影响钙泄漏^[25]。

2.3 RyR2 大分子复合体功能异常 RyR 是一个体积较大的大分子复合体, 包括 4 个 RyR2 单体以及他克莫司结合蛋白 12/12.6 (FK506 binding protein-12/12.6, FKBP 12.6)^[26]、钙调蛋白 (calmodulin, CaM)、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)^[11]、CaMK II^[11]、磷脂酶 1、磷脂酶 2A^[27]、亲联蛋白 2 (junctophilin-2, JPH2)^[28] 等分子, 这些分子均可影响 RyR2 介导的钙泄漏。CaM、FKBP12.6 和 JPH2 等蛋白与 RyR2 结合可抑制其通道开放, 其中 CaM 可使钙火花发生率降低约 70%^[29], 而开关蛋白 FKBP12.6 降低了 18% 的钙火花发生率^[30], JPH2 基因突变或其蛋白表达降低均可增加钙火花的发生率^[28,31]。研究发现, 心肌肥大患者心肌中 CaMK II 和 PKA 均可导致 RyR2 蛋白磷酸化, 但与正常对照患者差异无统计学意

义,抑制这些蛋白激酶可减少钙泄漏;相较于心肌肥大患者, HF 患者心肌细胞钙泄漏增加近 2 倍, CaMK II 导致的 RyR2 磷酸化也增加,但 PKA 的磷酸化作用未见显著改变^[30]。受制于疾病种类和发展阶段的复杂性,目前调节 RyR2 功能活性的具体激酶作用尚未有定论。此外, RyR2 通道自身点突变是导致心律失常疾病,如儿茶酚胺引起的多形性室性心动过速 (catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia, CPVT) 的重要机制之一^[32]。研究发现目前已知最严重的 CPVT 相关点突变 K4750Q 可通过降低细胞质 Ca^{2+} 浓度激活 RyR2 通道阈值、抑制细胞质 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ 介导的 RyR2 通道失活以及降低 SR Ca^{2+} 浓度激活 RyR2 通道阈值等机制诱发钙泄漏^[32]。

3 钙泄漏与 AF

心房肌细胞钙稳态异常是 AF 发生的重要机制之一, SR 钙通道 RyR2 稳定性下降导致的钙泄漏是钙稳态异常的重要原因。心肌细胞 SR RyR2 是最主要的钙释放通道,在心肌的舒张期应保持理想的关闭状态,其对细胞内钙稳态具有重要作用^[33]。舒张期 RyR2 异常开放会导致钙泄漏增多,产生钙火花以及钙波等自发性钙释放事件,从而导致细胞质 Ca^{2+} 浓度异常升高,影响心肌细胞的钙稳态^[33]。在这种情况下, Ca^{2+} 通过细胞膜上的 NCX1 外排,与细胞外的 Na^{+} 以 1:3 的比例进行交换,进而产生异常的净内向阳离子移动即瞬态内向电流 (transient inward current, I_{ti}), 导致心肌细胞延迟后除极 (delayed after depolarization, DAD)。一旦达到心肌细胞兴奋的阈值,即可诱发自发性动作电位和心肌局部的异位电触发活动,而局部电活动可进展为折返环 (reentrant circuit) 维持 AF^[33]。

前期动物模型及患者来源标本的研究提示, RyR2 通道功能异常和 SR 自发钙泄漏事件发生率增高致心律失常性的异常电触发活动是 AF 发生的可能机制。研究发现,阵发性 AF 患者的发病机制包括 SERCA2a 活性增强导致的 SR 钙含量增多和 RyR2 蛋白表达水平及开放率增加^[33],如 miR-106b-25 缺乏可导致 RyR2 蛋白表达水平的增加,最终增加 AF 的风险^[5]。此外, JPH2 是新发现的位于心肌横管与 SR 膜之间的膜偶联蛋白,研究

发现 *JPH2-E169K* 突变的肥厚性心肌病患者由于 RyR2 与 JPH2 的结合减少、RyR2 释放钙火花和钙泄漏增多,可出现阵发性 AF 的临床表现^[30]。

目前研究认为,慢性 AF 或长程持续性 AF 患者的发病机制可能与 PKA 和 CaMK II 分别作用于 RyR2 的 S2808 和 S2814 位点导致 RyR2 超磷酸化^[34],从而增大了 RyR2 通道的开放概率有关。磷酸酶活性的调节异常,如磷酸酶抑制剂 1 (phosphatase inhibitor 1, PPI-1) 的功能异常也可能导致心律失常患者的 RyR2 超磷酸化^[35]。此外,线粒体氧化应激会导致 RyR2 通道被氧化,钙泄漏增多,进而导致心律失常的发生,而针对线粒体的抗氧化剂可减轻这一现象^[36]。Li 等^[4]研究发现,钙泄漏在 AF 中的作用不仅限于诱发心房肌细胞异常电活动,亦可经由钙调磷酸酶/活化 T 淋巴细胞核因子等钙依赖结构重构机制,参与 AF 异常基质的生成,如心房扩大、传导障碍、心肌肥厚等,进而导致 AF 的进展。近期研究发现,晚钠通道可以通过激活 CaMK II 和 PKA 参与心房肌细胞的钙稳态异常,抑制晚钠电流可减少患者心房肌细胞钙泄漏^[11]。之后研究证实 CaMK II 主要参与经 RyR2 的钙泄漏,而 PKA 参与增强心房肌细胞的 SR 摄钙,可能是通过磷酸化受磷蛋白 (phospholamban, PLN) “去抑制” PLN/SERCA2a 通路发挥作用,提示 CaMK II 及 PKA 的共同激活参与了钙稳态异常的形成与维持,是 AF 发生的重要机制之一。

4 小结

大量临床和动物实验研究表明, RyR2 活性异常和钙泄漏增加可导致 DAD 及异常电触发活动,但由于 AF 临床发展阶段和 AF 动物模型的不同,心房肌细胞钙泄漏的具体机制各有不同。因此,进一步研究单个 RyR2 通道的特性、RyR2 通道的翻译后调节机制、细胞水平 DAD 的检测,以及不同 AF 发展阶段患者心肌标本的生物学改变,对于阐明 AF 发生、发展的分子机制非常重要。而研发针对 RyR2 通道功能异常的药物有望从钙稳态异常的临床治疗思路出发,抑制钙泄漏诱发的电活动异常及其导致的折返基质等心房结构重构,临床应用前景良好。

[参 考 文 献]

- [1] BERS D M. Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium leak: basis and roles in cardiac dysfunction[J]. *Annu Rev Physiol*, 2014, 76: 107-127.
- [2] WESCOTT A P, JAFRI M S, LEDERER W J, WILLIAMS G S. Ryanodine receptor sensitivity governs the stability and synchrony of local calcium release during cardiac excitation-contraction coupling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 92: 82-92.
- [3] RUEDA A, DE ALBA-AGUAYO D R, VALDIVIA H H. [Ryanodine receptor, calcium leak and arrhythmias][J]. *Arch Cardiol Mex*, 2014, 84: 191-201.
- [4] LI N, CHIANG D Y, WANG S, WANG Q, SUN L, VOIGT N, et al. Ryanodine receptor-mediated calcium leak drives progressive development of an atrial fibrillation substrate in a transgenic mouse model[J]. *Circulation*, 2014, 129: 1276-1285.
- [5] CHIANG D Y, KONGCHAN N, BEAVERS D L, ALSINA K M, VOIGT N, NEILSON J R, et al. Loss of microRNA-106b-25 cluster promotes atrial fibrillation by enhancing ryanodine receptor type-2 expression and calcium release[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7: 1214-1222.
- [6] GUO X, YUAN S, LIU Z, FANG Q. Oxidation- and CaMK II-mediated sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak triggers atrial fibrillation in aging[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25: 645-652.
- [7] HOEKER G S, HANAFY M A, OSTER R A, BERS D M, POGWIZD S M. Reduced arrhythmia inducibility with calcium/calmodulin-dependent protein kinase II inhibition in heart failure rabbits[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67: 260-265.
- [8] MESUBI O O, ANDERSON M E. Atrial remodeling in atrial fibrillation: CaMK II as a nodal proarrhythmic signal[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109: 542-557.
- [9] MACQUAIDE N, TUAN H T, HOTTA J, SEMPELS W, LENAERTS I, HOLEMANS P, et al. Ryanodine receptor cluster fragmentation and redistribution in persistent atrial fibrillation enhance calcium release[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 108: 387-398.
- [10] JOSEPH L C, SUBRAMANYAM P, RADLICZ C, TRENT C M, IYER V, COLECRAFT H M, et al. Mitochondrial oxidative stress during cardiac lipid overload causes intracellular calcium leak and arrhythmia[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13: 1699-1706.
- [11] FISCHER T H, HERTING J, MASON F E, HARTMANN N, WATANABE S, NIKOLAEV V O, et al. Late I_{Na} increases diastolic SR- Ca^{2+} -leak in atrial myocardium by activating PKA and CaMK II[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107: 184-196.
- [12] CHENG H, LEDERER W J, CANNELL M B. Calcium sparks: elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle[J]. *Science*, 1993, 262: 740-744.
- [13] SATOH H, BLATTER L A, BERS D M. Effects of $[Ca^{2+}]_i$, SR Ca^{2+} load, and rest on Ca^{2+} spark frequency in ventricular myocytes[J]. *Am J Physiol*, 1997, 272 (2 Pt 2): H657-H668.
- [14] STOKKE M K, BRISTON S J, JØLLE G F, MANZOOR I, LOUCH W E, OYEHAUG L, et al. Ca^{2+} wave probability is determined by the balance between SERCA2-dependent Ca^{2+} reuptake and threshold SR Ca^{2+} content[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90: 503-512.
- [15] WALKER M A, WILLIAMS G S, KOHL T, LEHNART S E, JAFRI M S, GREENSTEIN J L, et al. Superresolution modeling of calcium release in the heart[J]. *Biophys J*, 2014, 107: 3018-3029.
- [16] LIPP P, NIGGLI E. Fundamental calcium release events revealed by two-photon excitation photolysis of caged calcium in Guinea-pig cardiac myocytes[J]. *J Physiol*, 1998, 508: 801-809.
- [17] BROCHET D X, XIE W, YANG D, CHENG H, LEDERER W J. Quarky calcium release in the heart[J]. *Circ Res*, 2011, 108: 210-218.
- [18] SANTIAGO D J, CURRAN J W, BERS D M, LEDERER W J, STERN M D, RIOS E, et al. Ca sparks do not explain all ryanodine receptor-mediated SR Ca leak in mouse ventricular myocytes[J]. *Biophys J*, 2010, 98: 2111-2120.
- [19] ZIMA A V, BOVO E, BERS D M, BLATTER L A. Ca^{2+} spark-dependent and -independent sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak in normal and failing rabbit ventricular myocytes[J]. *J Physiol*, 2010, 588 (Pt 23): 4743-4757.
- [20] BROCHET D X, YANG D, CHENG H, LEDERER W J. Elementary calcium release events from the sarcoplasmic reticulum in the heart[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 740: 499-509.
- [21] MEISSNER G. Ryanodine receptor/ Ca^{2+} release channels and their regulation by endogenous effectors[J]. *Annu Rev Physiol*, 1994, 56: 485-508.
- [22] XU L, MANN G, MEISSNER G. Regulation of cardiac Ca^{2+} release channel (ryanodine receptor) by Ca^{2+} , H^+ , Mg^{2+} , and adenine nucleotides under normal and simulated ischemic conditions[J]. *Circ Res*, 1996, 79: 1100-1109.
- [23] MEISSNER G. Regulation of mammalian ryanodine receptors[J]. *Front Biosci*, 2002, 7: d2072-d2080.
- [24] XU L, MEISSNER G. Regulation of cardiac muscle Ca^{2+} release channel by sarcoplasmic reticulum lumenal Ca^{2+} [J]. *Biophys J*, 1998, 75: 2302-2312.
- [25] GYÖRKE I, HESTER N, JONES L R, GYÖRKE S. The

- role of calsequestrin, triadin, and junctin in conferring cardiac ryanodine receptor responsiveness to luminal calcium[J]. *Biophys J*, 2004, 86: 2121-2128.
- [26] CHENG Y S, DAI D Z, DAI Y, ZHU D D, LIU B C. Exogenous hydrogen sulphide ameliorates diabetic cardiomyopathy in rats by reversing disordered calcium-handling system in sarcoplasmic reticulum[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68: 379-388.
- [27] ABDI A, MAZZOCCO C, LÉGERON F P, YVERT B, MACREZ N, MOREL J L. TRPP2 modulates ryanodine- and inositol-1,4,5-trisphosphate receptors-dependent Ca^{2+} signals in opposite ways in cerebral arteries[J]. *Cell Calcium*, 2015, 58: 467-475.
- [28] BEAVERS D L, WANG W, ATHER S, VOIGT N, GARBINO A, DIXIT S S, et al. Mutation E169K in junctophilin-2 causes atrial fibrillation due to impaired RyR2 stabilization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 2010-2019.
- [29] WU X, BERS D M. Free and bound intracellular calmodulin measurements in cardiac myocytes[J]. *Cell Calcium*, 2007, 41: 353-364.
- [30] GUO T, CORNEA R L, HUKU S, CAMORS E, YANG Y, PICTH E, et al. Kinetics of FKBP12.6 binding to ryanodine receptors in permeabilized cardiac myocytes and effects on Ca sparks[J]. *Circ Res*, 2010, 106: 1743-1752.
- [31] AI X, CURRAN J W, SHANNON T R, BERS D M, POGWIZD S M. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase modulates cardiac ryanodine receptor phosphorylation and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak in heart failure[J]. *Circ Res*, 2005, 97: 1314-1322.
- [32] UEHARA A, MURAYAMA T, YASUKOCHI M, FILL M, HORIE M, OKAMOTO T, et al. Extensive Ca^{2+} leak through K4750Q cardiac ryanodine receptors caused by cytosolic and luminal Ca^{2+} hypersensitivity[J]. *J Gen Physiol*, 2017, 149: 199-218.
- [33] 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.
- [34] NEEF S, DYBKOVA N, SOSSALLA S, ORT K R, FLUSCHNIK N, NEUMANN K, et al. CaMK II - dependent diastolic SR Ca^{2+} leak and elevated diastolic Ca^{2+} levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2010, 106: 1134-1144.
- [35] CHIANG D Y, LEBESGUE N, BEAVERS D L, ALSINA K M, DAMEN J M, VOIGT N, et al. Alterations in the interactome of serine/threonine protein phosphatase type-1 in atrial fibrillation patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 163-173.
- [36] JOSEPH L C, SUBRAMANYAM P, RADLICZ C, TRENT C M, IYER V, COLECRAFT H M, et al. Mitochondrial oxidative stress during cardiac lipid overload causes intracellular calcium leak and arrhythmia[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13: 1699-1706.

[本文编辑] 曾奇峰