论　著

沙库巴曲缬沙坦对心肌梗死后心力衰竭大鼠室性心律失常的影响及其机制

叶　强[1]，查克岚[1]，杨锐雪[1]，敬玉玲[1]，李　涛[2]，陈　稳[2]
1.西南医科大学附属医院 心血管内科（泸州 646000）；2.西南医科大学 心血管医学研究所（泸州 646000）

【摘　要】目的 探究血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor neprilysin inhibitors，ARNI）沙库巴曲缬沙坦（sacubitril）对心肌梗死后心力衰竭（heart failure，HF）大鼠室性心律失常的影响及其可能机制。 **方法** 采用左冠状动脉前降支结扎法制作SD大鼠心肌梗死后心力衰竭模型，随机分成心衰组（HF组）、沙库巴曲缬沙坦组（HF + ARNI组）（68 mg/kg·d^{-1}，灌胃）、缬沙坦组（HF + ARB组）（30 mg/kg·d^{-1}，灌胃）、MCU抑制剂-钌红组（HF + RR组）（2 mg/kg·d^{-1}，腹腔注射）。另设假手术组（Sham组）。连续药物干预4周。药物干预前和结束后行超声心动图检查。开胸burst刺激，检测大鼠室性心律失常诱导率。HE染色观察大鼠心脏组织病理形态学的改变。Western blot法检测大鼠心肌线粒体钙单向转运体（mitochondrial Ca^{2+} uniporter protein，MCU）表达。 **结果** 与Sham组相比，HF组大鼠发生心脏结构重构，心功能显著降低（$P < 0.05$）。与HF组、HF + RR组相比，HF + ARNI组大鼠心脏结构重构和心功能显著改善（$P < 0.05$）。与HF + ARB组相比，HF + ARNI组大鼠心脏结构重构显著改善（$P < 0.05$），但是大鼠心功能改善不明显（$P > 0.05$）。与HF组、HF + RR组相比，HF + ARNI组大鼠在电压6V及12V Burst刺激时室性心律失常诱导率显著降低（$P < 0.05$）；与HF + ARB组相比，HF + ARNI组大鼠在12V Burst刺激时室性心律失常诱导率显著降低（$P < 0.05$）。Western blot结果示：与Sham组大鼠相比，HF组大鼠心肌中MCU蛋白表达水平显著升高（$P < 0.05$）。与HF组相比，HF + ARNI组大鼠、HF+RR组及HF+ARB组均表现出MCU蛋白表达下降（$P < 0.05$）。与HF + ARB组相比较，HF + ARNI组大鼠心肌MCU表达显著下降（$P < 0.05$）。与HF + ARNI组相比较，HF + RR组大鼠心肌MCU表达下降更显著（$P < 0.05$）。 **结论** ARNI可显著降低心肌梗死后心衰大鼠室性心律失常的诱导率，其机制可能是改善心功能和心脏结构重构，并下调MCU的表达。

【关键词】沙库巴曲缬沙坦；心肌梗死；心力衰竭；室性心律失常；线粒体钙单向转运体
【中图分类号】 R541.7　　**文献标志码** A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.02.010

Effect and mechanism of sacubitril on ventricular arrhythmias in rats with heart failure after myocardial infarction

YE Qiang[1], ZHA Kelan[1], YANG Ruixue[1], JING Yuling[1], LI Tao[2], CHEN Wen[1]
1. *Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China.* 2.*Key Laboratory of Medical Electrophysiology of Ministry of Education and Medical Electrophysiological Key Laboratory of Sichuan Province, Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease, Institute of Cardiovascular Research, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China.*

【Abstract】Objective To investigate the effect of angiotensin receptor/neprilysin inhibitor (ARNI) on ventricular arrhythmias in rats with heart failure (HF) after myocardial infarction and its possible mechanism. **Methods** SD rats with heart failure after myocardial infarction were established by ligation of left anterior descending coronary artery, and then divided into heart failure group (HF group), angiotensin receptor/neprilysin inhibitor (ARNI) (HF+ARNI group) (68mg/kg/d, intragastric), valsartan group (HF+ARB group) (30mg/kg/d, intragastric), and mitochondrial Ca^{2+} uniporter protein (MCU) inhibitor-ruthenium red group (HF+RR group) (2mg/kg/d, intraperitoneal injection). The sham operation group (Sham group) was also established. Continuous drug intervention lasted for 4 weeks. Echocardiography was performed before and after drug intervention. The induction rate of ventricular arrhythmia was detected by Burst stimulation. HE staining was used to observe the histopathological changes of rat heart. The expression of MCU in rat myocardium was detected by Western blot. **Results** Compared with the Sham group, the HF group had cardiac structural remodeling and significantly decreased cardiac function (($P < 0.05$). Compared with HF group and HF+RR group, the cardiac structural remodeling and cardiac function of rats in HF + ARNI group were significantly improved ($P < 0.05$). Compared with HF + ARB group, the cardiac structural remodeling of rats in HF + ARNI group was significantly improved ($P < 0.05$), but the cardiac function of rats in HF + ARNI group was not significantly improved ($P > 0.05$). Compared with HF group and HF+RR group, the induction rate of ventricular arrhythmia in HF+ARNI group was significantly decreased when the voltage was 6V and 12V with the Burst stimulation ($P < 0.05$). Compared with HF +ARB

基金项目：四川省医学会科研课题（S21111）
引用本文：叶强，查克岚，杨锐雪，等.沙库巴曲缬沙坦对心肌梗死后心力衰竭大鼠室性心律失常的影响及其机制[J].西南医科大学学报，2023,46（2）：135-140。DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.02.010

group, the induction rate of ventricular arrhythmia in HF+ARNI group was significantly decreased when stimulated with 12V Burst ($P < 0.05$). Western blot results showed that compared with Sham group, the expression level of MCU protein in myocardium of rats in HF group was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with HF group, the expression of MCU protein in HF+ARNI group, HF+RR group and HF + ARB group was decreased ($P < 0.05$). Compared with HF+ARB group, the expression of myocardial MCU in HF+ARNI group was significantly decreased ((P < 0.05). Compared with HF+ARNI group, the expression of myocardial MCU in HF+ RR group was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** ARNI could significantly reduce the induction rate of ventricular arrhythmias in rats with heart failure after myocardial infarction, which might be through improving cardiac function and structural remodeling, and down-regulating the expression of MCU.

【Key words】 Sacubitril/valsartan; Myocardial infarction; Heart failure; Ventricular arrhythmias; Mitochondrial Ca^{2+} uniporter protein

室性心律失常（ventricular arrhythmias，VAs）是心肌梗死（myocardial infarction，MI）常见的并发症，其致死率及致残率极高。心肌梗死后常出现心力衰竭（heart failure，HF），进一步地增加了VAs的发生及病人死亡[1]。血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor neprilysin inhibitors，ARNI）沙库巴曲缬沙坦作为心衰治疗新型药物，在临床研究中被发现除了能够改善HF病人预后，降低住院率及全因死亡率外[2]，还可减少HF病人VAs、心源性猝死（sudden cardiac death，SCD）的发生[3-7]。HUO等[8]在MI后HF大鼠模型中也发现ARNI可降低HF大鼠VAs诱导率。但是ARNI改善MI后VAs的机制仍不清楚。研究发现心肌细胞内Ca^{2+}紊乱和VAs的发生密切相关[9]。线粒体在细胞质Ca^{2+}稳态中起重要作用[10]，线粒体转运胞质钙离子由线粒体钙转运体（mitochondrial Ca^{2+}uniporter，MCU）调控[11-12]。研究发现发现MCU拮抗剂Ru360可以减少高血压诱导的非缺血性HF模型C57BL/6小鼠心肌细胞内Ca^{2+}瞬变，减少动作电位持续时间（action potential duration ，APD），并改善早期后除极（ early afterdepolarization，EAD ）。此外，敲除MCU基因后，C57BL/6小鼠显示出更短的APD和更少的EADs和室颤发生率[13]。因此，MCU可能是室性心律失常关键调控器，本研究通过构建MI后HF大鼠模型，探讨ARNI是否通过抑制MCU改善MI后HF大鼠VAs。

1 材料与方法

1.1 实验动物

本研究经西南医科大学动物伦理委员会审核同意（批号：20220812-008）。40只SPF级雄性SD大鼠，体重（220 ± 20）g，购买于西南医科大学动物实验中心。在安静、温度25℃左右、湿度40% ~ 50%的动物房适应性分笼饲养一周，12 h昼夜交替，期间大鼠进食进水不受限制，定期更换垫料。

1.2 主要实验试剂

沙库巴曲缬沙坦（瑞士Novartis Pharma stein AG）、缬沙坦分散片（山东益健）、钌红（阿拉丁）、兔抗MCU抗体（武汉三鹰）、兔抗GAPDH抗体（Abcam）、HRP-Goat anti Rabbit（ASPEN）。

1.3 主要仪器

vevo2100小动物超声心动图（FUJIFILM）、BL-420F生物机能试验系统（上海康为）、电刺激仪（NIHON KOHDEN0）、小动物呼吸机（成都泰盟）、电泳仪（北京六一仪器）、酶标仪（Diatek公司）。

1.4 动物模型的建立及分组

适应性喂养1周后，随机取35只大鼠在禁食禁饮12 h后，予以腹腔注射10% 水合氯醛（3 mL/kg）后，参考文献行左冠状动脉前降支结扎制作MI大鼠模型[14]。造模成功标志为II导联ST-T段弓背向上抬高，或者结扎点以下心前壁心肌颜色由红变白。另设假手术组（Sham组）大鼠5只，只行开胸术，不行冠脉结扎。MI大鼠模型制备1周后使用心脏超声检测各组大鼠的左室射血分数（left ventricular eject fraction，LVEF），以LVEF < 55%为MI后HF造模成功标准。HF大鼠模型成功21只，随机分为心衰组（HF组）5只、沙库巴曲缬沙坦组（HF + ARNI组）6只、缬沙坦组（HF + ARB组）5只、MCU抑制剂-钌红组（HF+RR组）5只。HF + ARNI组大鼠灌胃沙库巴曲缬沙坦68 mg/kg·d^{-1}，HF + ARB组大鼠灌喂缬沙坦30 mg/kg·d^{-1}，HF+RR组腹腔注射MCU抑制剂钌红2 mg/kg·d^{-1}。Sham组及HF组对其给予同等剂量的生理盐水灌胃及腹腔注射。共干预4周。

1.5 心功能指标检测

备皮后，对大鼠行异氟烷气体麻醉，维持麻醉浓度1.5% ~ 2.0%。用小动物超声心动图对LVEF、短轴缩短分数（left ventricular fractional shortening，LVFS）、左室收缩末期容积（left ventricular end-systolic volume，LVESV）、左室收缩末内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESD）、左室舒张末内径（left ventricular end diastolic dimension，LVEDD）进行检测。

1.6 Burst电刺激观察各组大鼠VAs诱导率

开胸后于左室梗死周边区域行连续单向方波的串刺激（Burst）刺激，刺激电压为6 v及12 v，刺激脉冲为2 ms方波，持续时间3 s，每只大鼠在6 v及12 v刺激电压下分别发放10次重复刺激，刺激之间正常回复时间不少于30 s，每只大鼠心脏共进行20次刺激。记录发生VAs的情况，包括是否诱发出室性心动过速（ventricu-

lar tachycardia，VT）、心室颤动（ventricular fibrillation，VF）。VT被定义为持续的心室节律超过1 s或连续3次以上的室性期前收缩。VF被定义为持续性室颤，伴有快速、严重不规则的心律。VAs诱导率被定义为诱发出的VAs次数/刺激总次数。

1.7 HE染色观察心肌组织形态学

取材和固定：处死SD大鼠后，取出心脏，用蛋白固定液10%福尔马林固定。脱水和包埋：用乙醇对心肌组织脱水，二甲苯置换出组织中的乙醇；然后进行石蜡包埋。切片和染色：将包有心肌组织的蜡块用切片机切为2～3 μm的薄片，贴于载玻片上，脱蜡后用苏木精-伊红染色法（HE染色法）染色。封片：滴加树胶，用盖玻片密封保存。用光学显微镜观察。

1.8 Western blot测定MCU的表达

取100 g心肌组织充分碾磨、裂解、离心后，收集上清，使用BCA法进行蛋白定量。在蛋白样品中加入适当量的5×蛋白上样缓冲液，随后放入95℃～100℃沸水锅煮5 min。制胶后，根据每个样品蛋白浓度，保证每个样品上样蛋白量为40 μg。进行SDS-PAGE电泳、湿转法转膜后，室温下使用封闭液封闭1 h。随后除去封闭液，加入用GDPDH、MCU分别按1∶10 000、1∶1 000比例配制好的一抗，4℃过夜。用TBST清洗5 min（洗三次）。加入二抗稀释液(1∶10 000)，室温孵育30 min，用TBST在摇床上洗四次，每次5 min。滴加ECL显影液在显影仪中显影。用Image J系统进行条带分析。

1.9 统计学分析

定量资料用平均值±标准差（$\bar{x} \pm SD$）表示，分类资料用频率表示。采用SPSS19.0进行数据分析。多组结果之间进行两两比较，定量资料采用单因素方差分析，分类资料采用卡方检验，$P < 0.05$表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠死亡情况

药物干预期间，假手术组大鼠死亡1只，沙库巴曲缬沙坦组死亡1只。其余大鼠均存活。

2.2 ARNI对MI后HF大鼠心功能的影响

制作MI模型1周后心脏彩超检测如表1所示，与Sham组相比，其余MI模型组（model组）大鼠LVEF明显降低（$P < 0.05$）。如表2和图1所示，HF组与Sham组相比，LVEF、LVFS、LVESV明显降低（$P < 0.05$），LVESD增宽（$P < 0.05$），LVEDD差异无统计学意义（$P > 0.05$）。药物干预后，与HF组、HF + RR组相比，HF + ARNI组大鼠LVEF、LVFS升高（$P < 0.05$），LVEDD、LVESV、LVESD缩小（$P < 0.05$）。与HF + ARB组相比，HF + ARNI组大鼠LVEDD、LVESD缩小（$P < 0.05$），LVEF、LVFS、LVESV差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。

表1 1周后大鼠心功能检测

Table 1 Cardiac function of rats after 1 week

组别	n	LVEF(%)
model	21	53.57 ± 3.83
Sham	4	81.60 ± 3.79
t	–	9.481
P	–	0.001

表2 药物干预4周后各组大鼠心功能比较

Table 2 Cardiac function of rats after 4 weeks of drug intervention

组别	n	LVEF(%)	LVFS(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVESV(μL)
Sham组	4	75.46 ± 3.39	46.35 ± 3.28	8.76 ± 0.17	4.70 ± 0.37	104.75 ± 18.13
HF组[a]	5	40.06 ±7 .46	21.70 ± 4.82	10.4 ± 0.66	8.78 ± 1.04	453.30 ± 106.80
HF+ARNI组	5	65.37 ± 5.49	37.83 ± 4.12	7.78 ± 0.42	4.80 ± 0.57	121.61 ± 32.44
HF+RR组[b]	5	35.09 ± 5.28	17.91 ± 3.02	9.25 ± 0.68	7.59 ± 0.63	317.78 ± 58.47
HF+ARB组[c]	5	44.88 ± 9.84	24.72 ± 6.35	9.85 ± 0.68	7.58 ± 1.08	337.61 ± 93.37
F		5.111	4.903	3.345	5.693	3.567
P		0.006	0.007	0.031	0.030	0.026

注：两两比较采用SNK法。a：HF + ARNI组与HF组比较，LVEF、LVFS、LVEDD、LVESV、LVESD均$P < 0.05$；b：HF + ARNI组与HF + RR组比较，LVEF、LVFS、LVEDD、LVESV、LVESD均$P < 0.05$；c：HF + ARNI组与HF + ARB组比较，LVEF、LVFS、LVESV均$P > 0.05$，LVEDD、LVESD均$P < 0.05$

2.3 VAs诱导率

如表3和图2所示，与Sham组相比，HF组大鼠在6 v及12 v Burst刺激下，VAs诱导率显著增加（$P < 0.05$）。与HF组、HF + RR组相比，在6 v及12 v Burst刺激下，HF + ARNI组大鼠VAs诱导率显著降低（$P < 0.05$）。与HF + ARB组，HF + ARNI组在12 v Burst刺激下大鼠VAs诱导率显著降低（$P < 0.05$）。6 v Burst刺激下，HF + ARB组和HF+ARNI组VAs诱导率差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

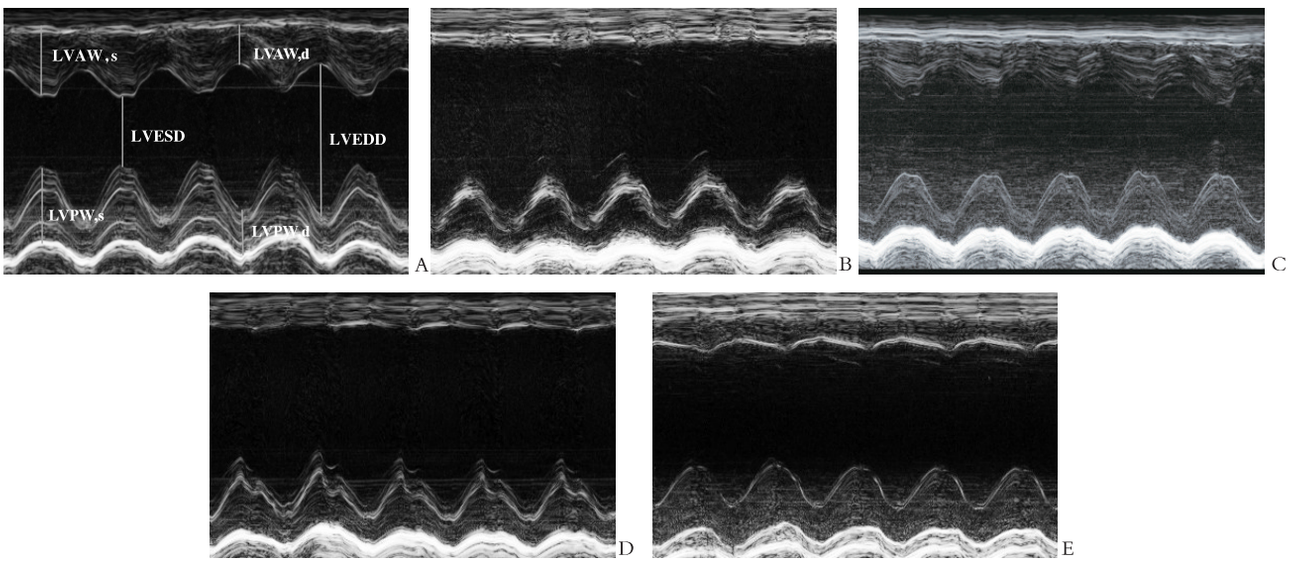


图1 药物干预4周后各组大鼠心脏超声检测

Figure 1　cardiac color ultrasound of rats after 4 weeks of drug intervention

注:A: Sham组;B: HF组;C: HF + ARNI组;D: HF + RR组;E: HF + ARB组。

表3 各组室性心律失常诱导率(%)

Table 3　Induction rate of ventricular arrhythmia (%)

组别	n	6 v	12 v
Sham组	50	13.33 (7 / 50)	20.00 (10 / 50)
HF组[a]	50	60.00 (30 / 50)	74.00 (37 / 50)
HF+ARNI组	50	16.00 (8 / 50)	24.00 (12 / 50)
HF+RR组[b]	50	54.00 (27 / 50)	58.00 (29 / 50)
HF+ARB组[c]	50	30.00 (15 / 50)	78.00 (39 / 50)
χ^2	–	39.95	59.95
P	–	0.001	0.001

注:两两比较采用卡方检验。a:HF + ARNI组与HF组相比,6 v与12 v均$P < 0.05$;b:HF + ARNI组与HF + RR组相比,6 v与12 v均$P < 0.05$;c:HF + ARNI组与HF + ARB组相比,6 v:$P > 0.05$、12 v:$P < 0.05$。

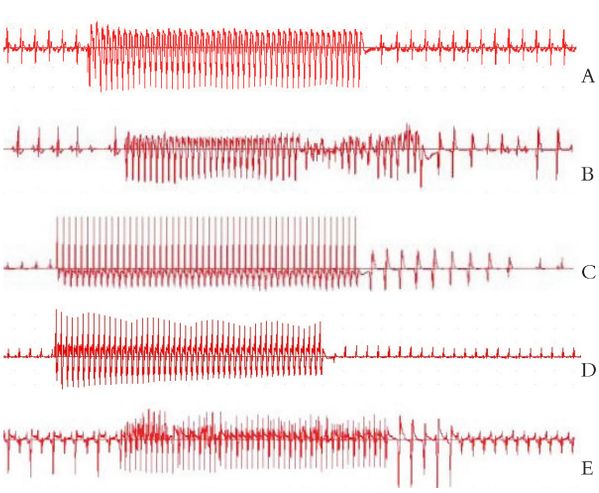


图2 各组诱发VAs时的心电图

Figure 2　Electrocardiogram of Vas

注:A: Sham组;B: HF组;C: HF + ARNI组;D: HF + RR组;E: HF + ARB组。

2.4 HE染色

如图3所示,Sham组大鼠心肌细胞与心肌细胞间空隙小,心肌细胞包膜完整,结构完整,整齐排列,非常紧密且有规律。HF组大鼠心肌细胞排列紊乱,纤维扭曲断裂,细胞着色不均匀,间质水肿,且伴有炎性细胞浸润。HF + ARNI组及HF + ARB组心肌纤维排列趋于整齐,炎性细胞浸润明显减少。HF + RR组大鼠与HF组大体形态相似,仍可见炎性细胞浸润,少许纤维扭曲断裂。

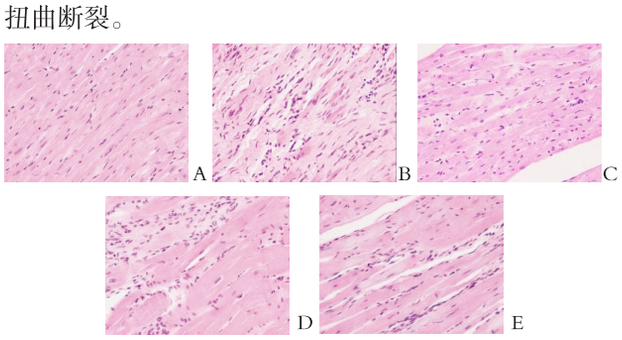


图3 HE染色(×400)

Figure 3　HE staining(×400)

注:A: Sham组;B: HF组;C: HF + ARNI组;D: HF + RR组;E: HF + ARB组。

2.5 Western blot

如图4所示,与Sham组大鼠相比,HF组大鼠心肌中MCU蛋白表达水平明显升高($P < 0.05$)。而与HF组相比,HF + ARNI组($P < 0.05$)、HF + RR组($P < 0.05$)及HF + ARB组($P < 0.05$)均表现出MCU蛋白表达下降。与HF + ARB组相比较,HF + ARNI组大鼠心肌MCU表达下降($P < 0.05$)。与HF + ARNI组相比较,HF + RR组大鼠心肌MCU表达下降更显著($P < 0.05$)。

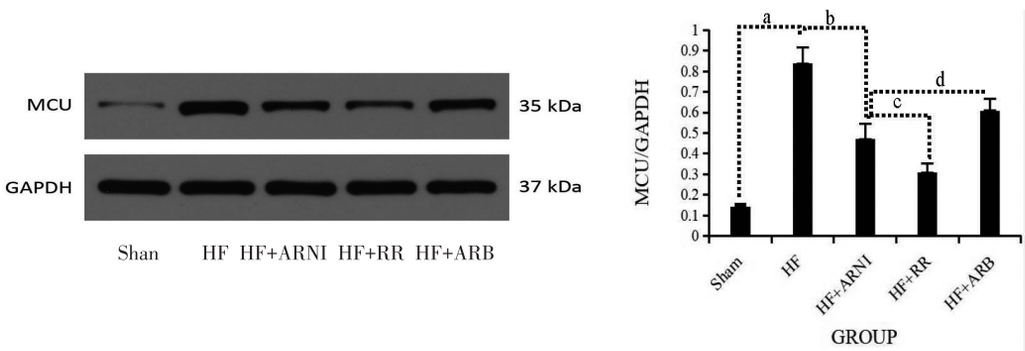


图4 各组大鼠MCU蛋白表达

Figure 4 Expression of MCU protein

注：采用SNK法。a：Sham组与HF组比较，$P < 0.05$；b：HF组与HF + ARNI组比较，$P < 0.05$；c：HF + ARNI组与HF + RR组比较，$P < 0.05$；d：HF + ARNI组与HF + ARB组比较，$P < 0.05$。

3 讨论

HF增加了MI后VAs发生的概率，极大地增加了病人死亡的风险，增加了社会医疗的负担。本实验通过结扎左冠状动脉前降支成功制作MI后HF大鼠模型。4w药物干预后，超声心动图显示，ARNI可显著逆转大鼠心脏重构及改善心功能（如表2结果所示）。这与现有的ARNI可改善HF动物模型的心功能和逆转心脏重构的研究结果一致[15-16]。缬沙坦可以逆转心脏重构和改善心功能，但效果不如ARNI。钌红对于MI后大鼠心脏重构没有改善，也不能改善大鼠心功能。这个结果提示RAAS抑制剂可逆转MI后HF大鼠心脏重构和改善心功能，ARNI效果优于ARB，MCU抑制剂对于心脏无逆重构效应。

处死大鼠前行电刺激检测各组的VAs诱导率，结果发现，ARNI和缬沙坦可显著降低MI后HF大鼠VAs的诱导率，且ARNI优于ARB，钌红有降低大鼠VAs的诱导率趋势，尤其是12 v电压电刺激时，但与HF组相比，没有统计学意义，提示ARNI显著降低MI后HF大鼠VAs，预防心源性猝死，其效果优于ARB，MCU抑制剂有减少VAs的微弱趋势。临床研究也发现类似现象[4,6,17]，在装有植入型心律转复除颤仪（ICD）的射血分数降低的心衰（HFrEF）病人中观察到ARNI治疗后恰当的ICD电击减少、室性心动过速/心室颤动（VT/VF）负荷下降、非持续性室性心动过速减少。

但ARNI对VAs改善的机制仍不清楚。有研究发现ARNI可通过调节肌浆网Ca^{2+}处理、磷酸化钙调蛋白依赖性蛋白激酶II（CAMKII-p）的表达、Ca^{2+}转运蛋白的表达，如RYR、NCLX、N型钙通道、L型钙通道、SERCA，从而调节心肌细胞内Ca^{2+}稳态[18-23]。基于以上实验结果，我们推测ARNI对VAs的改善可能与ARNI对心肌细胞Ca^{2+}稳态的调节相关。线粒体作为心肌细胞的能量工厂，不仅产生ATP维持心肌细胞的正常活动，还参与心肌细胞内Ca^{2+}调节[24-25]。线粒体通过MCU摄取Ca^{2+}调节胞浆内Ca^{2+}循环，从而影响心律失常的发生[26-27]。DE等[28]也发现MCU阻滞剂可以降低缺血再灌注大鼠模型心室颤动。因此本实验检测了ARNI对MCU表达的影响。结果显示钌红降低MCU表达的能力较ARNI显著。较其他模型组，ARNI可显著降低心肌细胞内MCU的表达。虽然钌红显著抑制了MCU的表达，但是却没有显著改善HF大鼠VAs诱导率。这可能与钌红不仅特异性诱导MCU[29]，也阻断了兰碱尼受体、L型钙通道以及NCX在内的离子通道有关[30]。如需进一步研究，可选用目前对MCU抑制更特异性的RU360。这也是本研究的不足之处。此外，ARNI改善HF大鼠VAs诱导率可能还与改善心功能相关。

4 结论

ARNI可显著降低心肌梗死后心衰大鼠室性心律失常的诱导率，其机制可能是改善了心功能和心脏结构重构，并下调了MCU的表达。

5 参考文献

[1] 谢娅娟,王成,孟浩.急性心肌梗死病人Tp-Te心电图特征与室性心律失常的关系[J].临床和实验医学杂志,2017,16(22):2212-2215.

[2] 何云,李小红,张燕,肖庆,杨小玲,丁娟,陈国柱,周音频,吴凤.沙库巴曲缬沙坦治疗急性失代偿射血分数降低心力衰竭病人的有效性和安全性[J].西部医学,2022,34(11):1673-1678.

[3] DESAI AS, MCMURRAY JJV, PACKER M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients[J]. Eur Heart J, 2015, 36(30): 1990-1997.

[4] DE DIEGO C, GONZ LEZ-TORRES L, N EZ JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices[J]. Heart Rhythm, 2018, 15(3): 395-402.

[5] EL-BATTRAWY I, PILSINGER C, LIEBE V, et al. Impact of sacubitril/valsartan on the Long-Term incidence of ventricular arrhythmias in chronic heart failure patients[J]. J Clin Med, 2019, 8

(10): 1582.
[6] MARTENS P, NUYENS D, RIVERO-AYERZA M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108(10): 1074-1082.
[7] 戴树人,苟文,曾德利,等.沙库巴曲缬沙坦与培哚普利对慢性心力衰竭病人心功能指标及血清sST2和Gal-3水平的影响[J].贵州医科大学学报,2022,47(8):958-962.
[8] HUO JY, JIANG WY, CHEN C, et al. Effects of angiotensin receptor neprilysin inhibitors on inducibility of ventricular arrhythmias in rats with ischemic cardiomyopathy[J]. Int Heart J, 2019, 60(5): 1168-1175.
[9] LYON AR, BANNISTER ML, COLLINS T, et al. SERCA2a gene transfer decreases sarcoplasmic reticulum calcium leak and reduces ventricular arrhythmias in a model of chronic heart failure [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2011, 4(3): 362-372.
[10] 简郭进,张斌,朱杰.钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂在心房颤动发生中的应用研究进展[J].实用医院临床杂志,2022,19(05):187-190.
[11] O'ROURKE B, ASHOK D, LIU T. Mitochondrial Ca2+ in heart failure: not enough or too much?[J]. J Mol Cell Cardiol, 2021, 151: 126-134.
[12] LIU T, O'ROURKE B. Beneficial effect of mitochondrial calcium uniporter overexpression in a guinea pig heart failure and sudden cardiac death model[J]. Biophys J, 2019, 116(3): 250A.
[13] XIE A, SONG Z, LIU H, et al. Mitochondrial Ca2+ influx contributes to arrhythmic risk in nonischemic cardiomyopathy[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(8): e007805.
[14] 吴庆景,高凤敏.大鼠急性心肌梗死模型制作方法的改良[J].牡丹江医学院学报,2017,38(2):22-24.
[15] PFAU D, THORN SL, ZHANG JS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor attenuates myocardial remodeling and improves infarct perfusion in experimental heart failure[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5791.
[16] GE Q, ZHAO L, LIU C, et al. LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac hypertrophy and fibrosis and cardiac lymphatic remodeling in transverse aortic constriction model mice[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7256862.
[17] VALENTIM GON ALVES A, PEREIRA-DA-SILVA T, GALRINHO A, et al. Antiarrhythmic effect of sacubitril-valsartan: cause or consequence of clinical improvement?[J]. J Clin Med, 2019, 8(6): 869.
[18] WIJFFELS MC, KIRCHHOF CJ, DORLAND R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats[J]. Circulation, 1995, 92(7): 1954-1968.
[19] CHU LL, GREENSTEIN JL, WINSLOW RL. Na+ microdomains and sparks: role in cardiac excitation-contraction coupling and arrhythmias in ankyrin-B deficiency[J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 128: 145-157.
[20] EIRINGHAUS J, W NSCHE CM, TIRILOMIS P, et al. Sacubitrilat reduces pro-arrhythmogenic sarcoplasmic reticulum Ca2+ leak in human ventricular cardiomyocytes of patients with end-stage heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5): 2992-3002.
[21] WANG YG, TANDAN S, HILL JA. Calcineurin-dependent ion channel regulation in heart[J]. Trends Cardiovasc Med, 2014, 24(1): 14-22.
[22] CHANG PC, WO HT, LEE HL, et al. Sacubitril/valsartan therapy ameliorates ventricular tachyarrhythmia inducibility in a rabbit myocardial infarction model[J]. J Card Fail, 2020, 26(6): 527-537.
[23] PAAR V, JIRAK P, LARBIG R, et al. Pathophysiology of calcium mediated ventricular arrhythmias and novel therapeutic options with focus on gene therapy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5304.
[24] GREISER M, SCHOTTEN U. Dynamic remodeling of intracellular Ca2+ signaling during atrial fibrillation[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 58: 134-142.
[25] BOYMAN L, GREISER M, LEDERER WJ. Calcium influx through the mitochondrial calcium uniporter holocomplex, MCUcx[J]. J Mol Cell Cardiol, 2021, 151: 145-154.
[26] BROWN DA, O'ROURKE B. Cardiac mitochondria and arrhythmias[J]. Cardiovasc Res, 2010, 88(2): 241-249.
[27] 刘婷,罗弦,刘竹,等.异丙肾上腺素通过诱导心肌线粒体氧化应激在小鼠心律失常中的作用[J].西南医科大学学报,2021,44(6):628-632.
[28] GARC A-RIVAS GDJ, CARVAJAL K, CORREA F, et al. Ru360, a specific mitochondrial calcium uptake inhibitor, improves cardiac post-ischaemic functional recovery in rats in vivo [J]. Br J Pharmacol, 2006, 149(7): 829-837.
[29] REED KC, BYGRAVE FL. The inhibition of mitochondrial calcium transport by lanthanides and ruthenium red[J]. Biochem J, 1974, 140(2): 143-155.
[30] MA J. Block by ruthenium red of the ryanodine-activated calcium release channel of skeletal muscle[J]. J Gen Physiol, 1993, 102(6): 1031-1056.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2022-08-01;修回日期:2022-10-17)