论 著

青年与老年小鼠室性心律失常易感性比较

罗　弦[1]，刘　竹[1]，李阳鹏[1]，胡　剑[2]，欧贤红[1]，谭晓秋[1,2]，陈唐荨[1]

1.西南医科大学心血管医学研究所，医学电生理教育部重点实验室，四川省医学电生理重点实验室（泸州 646000）；2.西南医科大学 基础医学院（泸州 646000）

【摘　要】目的 比较青年与老年小鼠在程序性电刺激下诱发室性心律失常的易感性，为后续老龄化相关心律失常研究奠定基础。**方法** 分别对C57BL/6J青年小鼠（8 ～ 12周龄）和老年小鼠（16⁺月龄）做体表心电图和程序性电刺激，观察其室性心动过速（ventricular tachycardia, VT）的发生情况。通过小鼠心脏超声检测相关心功能指标，并用光学标测方法测量心室肌电位和Ca^{2+}变化。**结果** 与青年小鼠相比，老年小鼠的R-R间期延长，电刺激和ISO诱导VT发生率增加，差异有统计学意义（$P < 0.01$）。心脏超声提示，与青年小鼠相比，老年小鼠的射血分数（ejection fraction, EF）降低、缩短分数（fractional shortening, FS）降低、左室舒张期末后壁厚度（end-diastolic left ventricular posterior wall thickness，LVPWd）增加，差异均具有统计学意义（$P < 0.01$）。组织形态学显示，与青年小鼠相比，老年小鼠心重胫骨长度比值增大、心肌细胞横截面积增大、胶原容积增加，差异均具有统计学意义（$P < 0.001$）。光学标测结果显示老年小鼠动作电位及钙瞬变时程延长，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），在电刺激及ISO刺激下老年小鼠出现明显的电传导折返，提示老年小鼠心脏电传导异常，易发心律失常。**结论** 与青年小鼠相比，老年小鼠心脏组织形态改变和心功能下降，尤其是增龄导致的心脏电生理的改变，增加了老年小鼠心律失常的易感性。

【关键词】青年小鼠；老年小鼠；室性心律失常；心脏超声；光标测技术

【中图分类号】R3　　**文献标志码**　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.04.007

Comparison of ventricular arrhythmias susceptibility between young and aged mice

LUO Xian[1], LIU Zhu[1], LI Yangpeng[1]. HU Jian[2], OU Xianhong[1], TAN Xiaoqiu[1,2], CHEN Tangting[1]

1.*Key Laboratory of Medical Electrophysiology of Ministry of Education, Medical Electrophysiology Key Laboratory of Sichuan Province, Institute of Cardiovascular Research, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2.*School of Basic Medical Science, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【Abstract】Objective The aim of this study was to compare susceptibility differences in ventricular arrhythmias induced by programmed electrical stimulation between young and old mice, and to lay a foundation for subsequent research in this area. **Methods** C57BL/6J young mice (8~12 weeks old) and old mice (16^{+} months old) were included in this study. ECG and programmed electrical stimulation were used to observe the occurrence of ventricular tachycardia (VT). Cardiac function indicators were detected by echocardiography, while membrane voltage and Ca^{2+} were also measured by optical mapping. **Results** Compared with young mice, old mice had a significantly prolonged R-R interval and increased occurrence rate of VT induced by electrical stimulation and ISO ($P < 0.01$). Echocardiography results showed that compared with young mice, old mice had decreased ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS) ($P < 0.01$), but increased end-diastolic left ventricular posterior wall thickness (LVPWd) ($P < 0.01$). Histomorphology results demonstrated that compared with young mice, old mice had an increased ratio of heart weight to tibia length, an enlarged cross-sectional area of cardiomyocytes, and an increased collagen volume ($P < 0.001$). Optical mapping results showed that the action potential duration (APD) and Ca^{2+} transient duration (CaTD) of old mice were prolonged with statistically significant differences ($P < 0.05$), and that old mice also exhibited obvious electrical reentrant under electrical stimulation and ISO stimulation, indicating that aging increased abnormal electrical conduction and susceptibility to arrhythmia. **Conclusion** Compared to young mice, aged mice exhibited morphological changes in cardiac tissue and a decline in cardiac function, particularly alterations in cardiac electrophysiology resulting from aging, which increased susceptibility to cardiac arrhythmias in aged mice.

【Key words】 Young mice; Aging mice; Ventricular arrhythmia; Echocardiography; Optical mapping

---

基金项目：国家自然科学基金（81900277）；四川省自然科学基金（2022NSFSC1602）；四川省科技计划资助项目（2022YFS0607）

通信作者：陈唐荨，E-mail: ctt@swmu.edu.cn

引用本文：罗弦，刘竹，李阳鹏. 等. 青年与老年小鼠室性心律失常易感性比较[J]. 西南医科大学学报，2023，46（4）：308-313.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2023.04.007

随着全球人口老龄化的加剧，老龄化已成为心血管疾病、癌症、糖尿病等人类疾病最主要的危险因素之一。目前我国心血管疾病的发病率仍持续增高[1-2]，心血管疾病死亡率占城乡居民总死亡率的首位[3]，也是老年人死亡的主要原因。心律失常是临床常见的心血管疾病，可单发或与其它心血管疾病伴发，并随年龄增加而发病率增加。有报道显示65岁以上老年人发生心律失常的概率约为30.62%，远高于一般成年人[4-5]，而恶性心律失常也是心血管疾病致死原因之一。本研究旨在通过比较青年和老年小鼠在程序性电刺激下诱发的室性心律失常（ventricular tachycardia，VT）发生率，利用光标测技术（optical mapping）对其机制进行探究，为临床诊断和治疗老龄化相关性心律失常提供理论依据和参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物

C57BL/6J青年小鼠（8 ~ 12周龄）和老年小鼠（16+月龄），SPF级，各44只，其中36只用于电刺激诱发心律失常实验，5只用于光标测实验，3只用于组织形态学实验。实验小鼠来自西南医科大学实验动物中心[SCXK（川）2018-17]，本研究通过西南医科大学实验动物伦理委员会批准（编号：20210927-011），动物使用许可证[SCXK（川）2018-065]。

1.2 心电图及程序性电刺激

将小鼠放入小动物麻醉机（R500，瑞沃德），异氟烷吸入麻醉后，固定在小动物固定板上（仰卧位），经口行气管插管，连接小动物呼吸机（潮气量1.2 mL/min，呼吸比5∶4）。在小鼠四肢接好电极并记录心电图（420 s生理记录仪，成都泰盟）。稳定记录10 min基础心电图后，进行开胸手术，暴露心脏，撕开心包膜，并安装好刺激电极，调整刺激器及程控刺激方案（刺激强度5 V，刺激间隔30 ms），给予心室快速起搏，记录30 min后腹腔注射异丙肾上腺素（isoproterenol，ISO）（1 mmol/kg）[6-7]。实验分组：青年小鼠直接电刺激为Youth组，记录完毕再给予ISO处理后重复电刺激方案，为Youth + ISO组；老年小鼠直接电刺激为Old组，记录完毕后再给予ISO处理后重复电刺激方案，为Old + ISO组。

1.3 超声检测小鼠心脏

使用3% ~ 5%异氟烷气体诱导麻醉，0.5% ~ 1%异氟烷维持麻醉，保持心率400 ~ 450次/min。胸部备皮后固定在超声固定板上（仰卧位），超声探头置于胸部上方，调整方位，观察小鼠心脏短轴切面（parasternal short-axis section，PSAX），测量并且记录相关数据。分析射血分数（ejection fraction，EF）、缩短分数（fractional shortening，FS）、左室舒张末期前壁厚度（end-diastolic left ventricular anterior wall thickness，LVAWd）、左室收缩末期前壁厚度（end-systolic left ventricular anterior wall thickness，LVAWs）、左室舒张期末内径（end-diastolic left ventricular diameter，LVIDd）、左室收缩末期内径（end-systolic left ventricular diameter，LVIDs）、左室舒张末期后壁厚度（end-diastolic left ventricular posterior wall thickness，LVPWd）、左室收缩末期后壁厚度（end-systolic left ventricular posterior wall thickness，LVPWs）。

1.4 小鼠心脏、体重及胫骨长度测量

小鼠称重后，颈椎脱臼处死，取下心脏，4%多聚甲醛固定，用于后续实验，另外部分心脏在PBS液体中洗净后，滤纸吸干水分，称重，最后使用游标卡尺测量胫骨长度。

1.5 小鼠心脏HE和Masson染色

将固定好的心脏组织做石蜡包埋，4 μm切片，常规HE和Masson染色，使用CaseViewer及Image J进行图像采集和分析。

1.6 小鼠心脏光标测记录

小鼠颈椎脱臼处死后，取出心脏，将主动脉固定在Langendorff灌流系统。生理盐溶液（PSS液）心脏灌流10 min排出余血，停搏剂Blebbistatin（10 μM）灌流10 min，心脏停止舒缩活动。取电压敏感染料RH237（1 μM）和Ca^{2+}敏感染料Rhod-2AM（1 μg/mL）循环灌注染色10 min后，继续循环灌注停搏剂。在心脏心尖部给予程控刺激（刺激强度5 V，波宽2 ms，频率10 Hz），MacroLED灯（530 nm）提供激发光，630 nm长通滤波器收集膜电压（voltage of membrane，Vm）荧光，585/40 nm带通滤波器收集Ca^{2+}荧光，同时采集2种荧光信号值。实验结束用ElectroMap软件分析结果[8-9]。

1.7 统计学分析

统计软件为GraphPad Prism software version 8.0及IBM SPSS Statistics 22.0。

计量资料采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两个组均数比较采用t检验，四个组均数比较采用两因素方差分析，两两比较采用Tukey's多重比较，计数资料使用χ^2检验，$P < 0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 青年和老年小鼠心电图及心律失常发生率比较

老年小鼠和青年小鼠相比，基础心电图P波持续时间以及P-R、QRS和QT间期相似（图1A、1B），但老年小鼠表现出更低的心率，表现为R-R间期延长（t = 4.202，$P < 0.001$，图1B）。程序性电刺激诱发小鼠室性快速性心律失常（图1C，室性心动过速和心室颤动），两组小鼠均可诱发出室性心律失常。给予腹腔注射ISO 5 min之后，老年小鼠室性心律失常的诱发率显著高于青年小鼠（$P < 0.01$，表1）。由此可见，在急性给予ISO所致的β肾上腺素能应激条件下，老年小鼠的心律失常易感性增加。

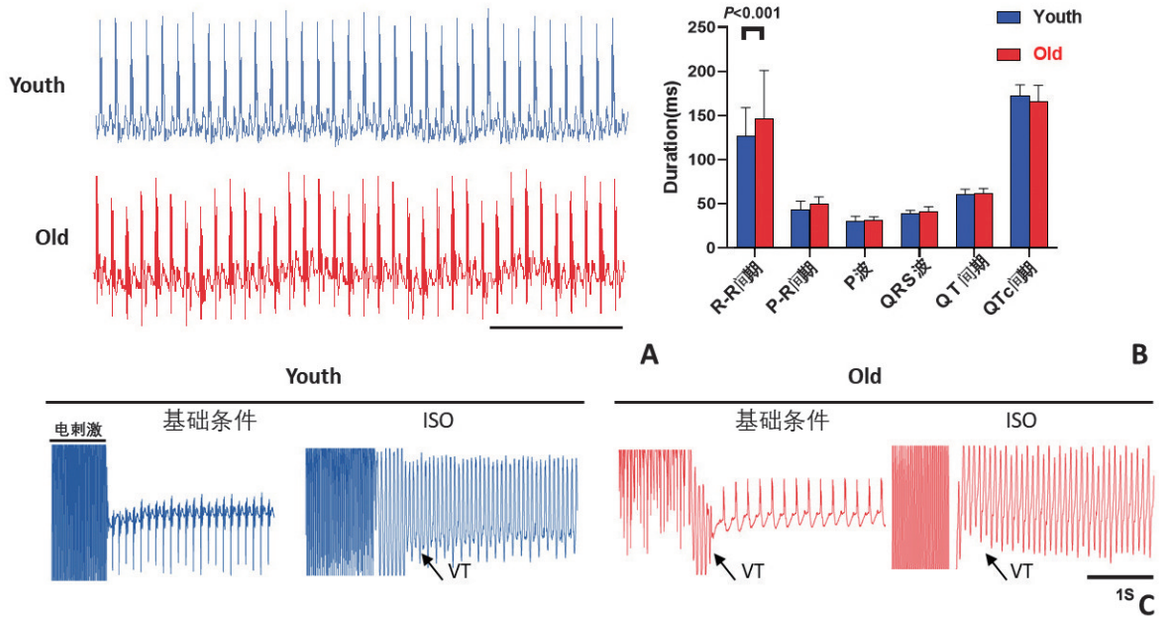


图1 青年和老年小鼠心电活动差异

Figure 1 Electrocardiogram of young and old mice

注：A：在基础条件下，青年小鼠和老年小鼠的在体心电图；B：青年小鼠和老年小鼠心电图相关参数差异统计图；C：给予电刺激和ISO处理，各组发生VT的示意图。

表1 青年和老年小鼠VT发生率比较

Table 1 Comparison of VT occurrence rate between young and aged mice

分组	n	VT发生数(n)	发生率	χ^2	P
Youth	36	4	11.11%	19.496	< 0.001
Old	36	6	16.67%		
Youth + ISO	36	8	22.22%		
Old + ISO	36	$19^{a\,b\,c}$	52.78%		

注：a表示与青年组比较，$P < 0.001$；b表示与老年组比较$P < 0.001$；c表示与青年 + ISO组比较，$P < 0.01$。

2.2 青年和老年小鼠心脏收缩和舒张功能比较

青年小鼠和老年小鼠随机各选取10只做超声心动图检测心功能（图2A、2B）。结果发现，与青年小鼠相比，老年小鼠的EF和FS均显著降低。老年小鼠的LVIDd，LVIDs，LVPWd与青年小鼠相比显著增厚（表2）。

表2 青年小鼠和老年小鼠心脏收缩和舒张功能超声心动参数比较

Table 2 Comparison of cardiac function between young and old mice

指标	Youth(n = 10)	Old(n = 10)	t	P
EF(%)	73.170 ± 3.326	52.080 ± 4.289 [a]	3.062	0.007
FS(%)	42.150 ± 2.939	27.900 ± 2.188 [a]	2.824	0.011
LVAWd(mm)	0.946 ± 0.095	0.909 ± 0.065	0.301	0.767
LVAWs(mm)	1.357 ± 0.082	1.406 ± 0.087	1.051	0.037
LVIDd(mm)	2.934 ± 0.107	4.001 ± 0.178 [b]	4.370	0.001
LVIDs(mm)	1.719 ± 0.129	2.905 ± 0.170 [b]	4.299	0.001
LVPWd(mm)	0.600 ± 0.054	0.836 ± 0.045 [a]	2.522	0.021
LVPWs(mm)	1.071 ± 0.065	1.121 ± 0.098	1.301	0.209

注：a表示与青年组相比，$P < 0.01$；b表示与青年组相比，$P < 0.001$。

2.3 青年和老年小鼠组织学比较

心脏切片HE染色可以看出，老年小鼠较青年小鼠心脏体积增大，左心室壁增厚（图2C、2D、2E）；与青年小鼠相比，老年小鼠心脏质量增加，其心重胫骨长度比显著升高（$t = 6.749$，$P < 0.001$，图2G）；心肌细胞横截面积增大（$t = 21.39$，$P < 0.001$，图2H）。Masson染色提示老年小鼠心肌胶原纤维化较青年小鼠严重，胶原沉积百分比高于青年小鼠（$t = 9.929$，$P < 0.001$，图2F、2I）。

2.4 青年和老年小鼠心脏动作电位时程和钙瞬变时程比较

利用光标测技术，在离体组织水平观察老龄对心脏膜电位和钙瞬变的影响（图3）。结果发现，老龄和ISO处理并无交互作用，但老龄和ISO处理均可以影响动作电位时程（action potential duration，APD）APD80（$F = 24.32$，$P < 0.001$和$F = 16.28$，$P < 0.001$）、钙瞬变时程（calcium transient duration，CaTD）CaTD50（$F = 4.531$，$P < 0.05$和$F = 26.36$，$P < 0.001$）和拟合钙瞬变时程曲线的10% ~ 100%的时间常数τ（τ_{10-100}）值（$F = 18.61$，$P < 0.001$和$F = 13.97$，$P < 0.01$）。进一步两两比较分析发现，在10 Hz基础刺激下，与青年小鼠相比，老年小鼠的APD80和CaTD50（$q = 5.722$，$P < 0.01$和$q = 4.270$，$P < 0.05$）延长，老年小鼠与青年小鼠相比，τ_{10-100}显著延长（$q = 4.900$，$P < 0.05$），提示老龄可能影响胞内钙的回收过程。而给予ISO刺激后老年小鼠

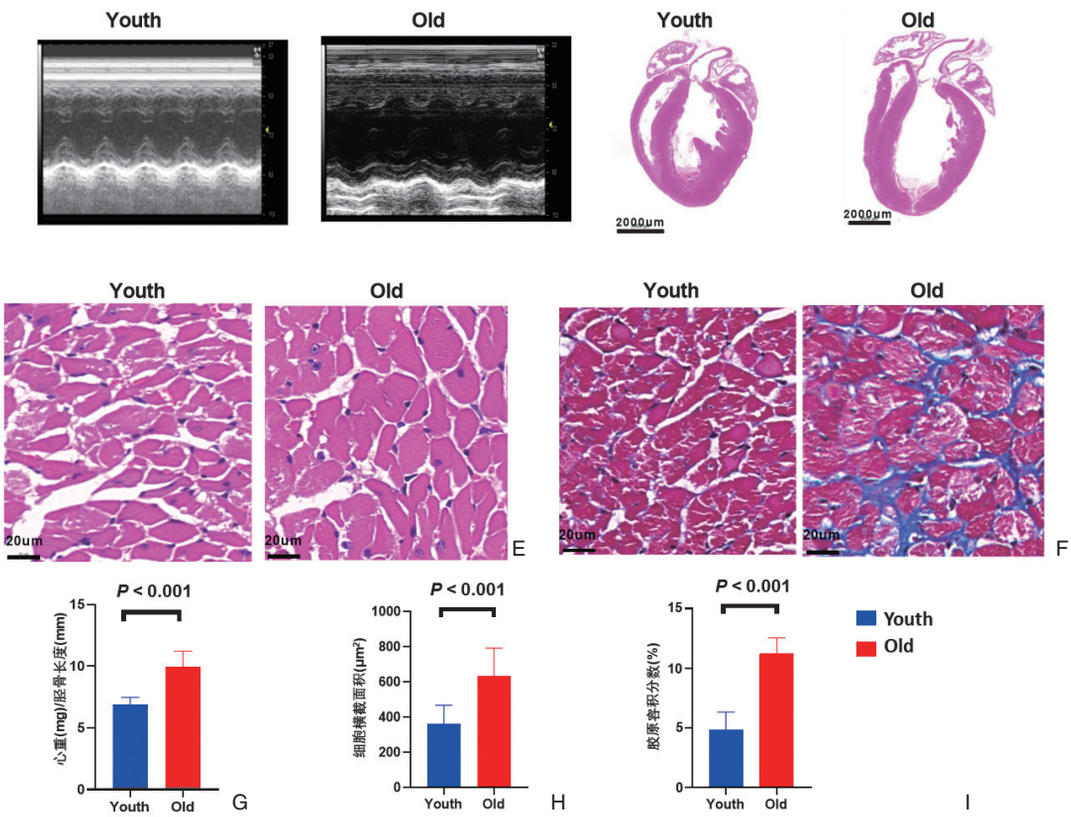


图2 青年和老年小鼠组织学之间的差异

Figure 2 Histology differences between young and aged mice

注：A、B为青年与老年的超声M模图；C、D为青年与老年小鼠HE四腔心切面染色图片（bar = 2 000 μm）；E为青年与老年小鼠HE染色图片（bar = 20 μm）；F为青年与老年小鼠Masson染色图片（bar = 20 μm）；G为青年与老年小鼠心重胫骨长度比统计图（n = 10）；H为青年与老年小鼠心肌细胞横截面积统计图（N = 3，n = 600）；I为青年与老年小鼠胶原溶积分统计图（N = 3，n = 9）。

APD80（q = 4.825，P < 0.05）、CaTD50（q = 6.096，P < 0.01）、CaTD80（q = 9.479，P < 0.001）和 τ_{10-100}（q = 4.324，P < 0.05）较给药前均缩短，但ISO刺激下的老年小鼠与ISO刺激下的青年小鼠相比，APD80明显延长（q = 4.140，P < 0.05），而CaTD50、CaTD80和τ_{10-100}差异无统计学意义。进一步通过电刺激诱发心律失常，发现老年小鼠在电刺激后易发心率失常，并形成典型的折返和转子波。如图3G、3I和3J所示，在小鼠心脏选取a、b、c位置，计算从a点到b点再到c点Vm传播时间和方向。小鼠心脏Vm传导方向由起搏点传至远端，即由心尖传至心底部；而老年小鼠发生心律失常时其Vm的传导出现旋转、延迟、折返和异位起搏，Vm异质性增加。这可能是老年小鼠易发心律失常的原因之一。

3 讨论

心血管疾病发病率和病死率都随着年龄的增长而逐渐增加，报道显示70岁以上老年人比60 ~ 69岁老年人心律失常发生率明显增加[10]，而65 ~ 70年龄段心血管病死亡率达到最高峰[11]。高血压、肥胖、代谢综合症等因素促进了中老年人心脏疾病发病率和死亡率上升[12]。随着年龄增加，机体各项功能降低，生理储备能力下降和机体内平衡紊乱[13]，从而降低了机体维持稳定性的能力，并增加了对应激事件的易感性[14]。本实验中，老年小鼠在电刺激或ISO刺激下更易诱发心律失常，这与老龄衰弱导致的心脏功能降低，对应激刺激易感性增加有关。

心肌纤维化是导致心律失常的重要原因之一，文献报道，随着年龄增加，心肌纤维组织可以从6%增加到10% ~ 35%[15]。弥漫性纤维化减慢了波的传播，增加了折返和转子的形成，并且能延长折返性心律失常的时间[16-17]。本研究中，老年小鼠心脏胶原沉积明显增加，光标测显示，诱发心律失常后出现动作电位的折返和转子的形成，与文献报道一致，这些结果说明心肌纤维化是老年小鼠心律失常易感性增加的机制之一。

心肌细胞收缩和电兴奋性与细胞内Ca^{2+}稳态的过程密切相关。触发动作电位使细胞去极化，细胞膜上L型Ca^{2+}通道开放，从而启动肌浆网和兰尼碱受体2（ryanodine2，RyR2）的Ca^{2+}释放。细胞内这种膜电位与Ca^{2+}浓度周期性变化被称为膜钟和钙钟，以维持心脏正常的电活动[18]。老年心肌细胞内Ca^{2+}平衡的打破容易

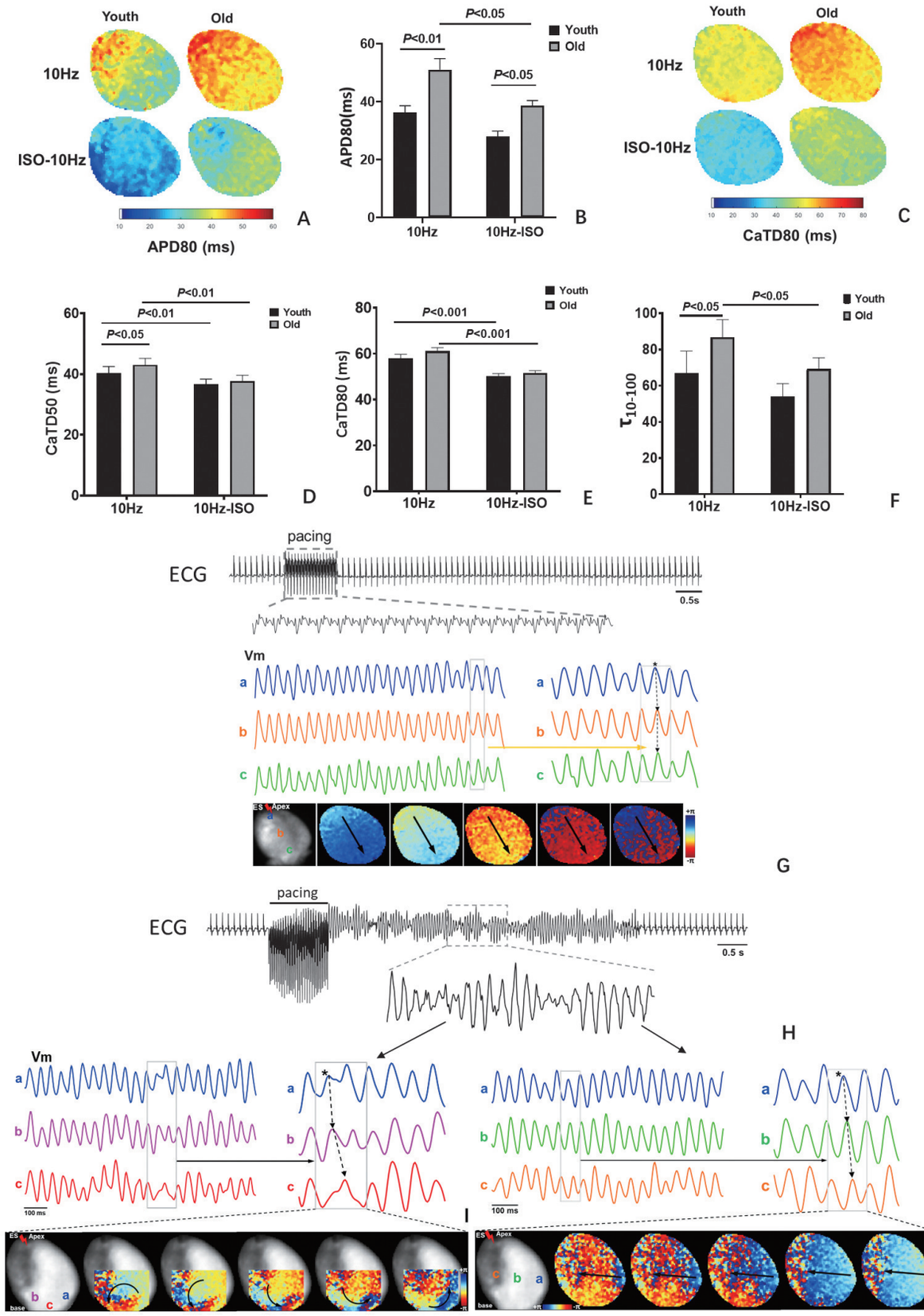


图3 心脏动作电位和钙瞬变差异(n = 5)

Figure 3 Action potential and calcium transient duration (n = 5)

注：A为光标测记录Vm热图；B为APD80统计图；C为光标测记录钙瞬变热图；D为CaTD50统计图；E为CaTD80统计图；F为通过拟合钙瞬变曲线τ_{10-100}统计图；G为电刺激下快速心律及正常Vm传导示意图；H为老年小鼠电刺激诱发心律失常的心电图；I、J为转子和折返的Vm示意热图。

引发心律失常[19]，文献报道老年化心脏细胞中Ca^{2+}漏出增多[20]、肌浆网Ca^{2+}回收减慢[21]、L型Ca^{2+}通道电流减少[22]，舒张期Ca^{2+}火花和波动显着增加[23]，从而增加心律失常发生率。而通过应用治疗性丹特林稳定RyR2中的域间相互作用可减少过量的肌浆网Ca^{2+}泄漏并减弱心律失常的发生。本研究中，光标测技术可同时记录电压和钙信号，可同时观察动作电位和钙瞬变时程变化。结果发现老年小鼠心肌细胞APD、CaTD和钙瞬变时间常数τ_{10-100}明显延长，快速电刺激和ISO刺激后，老年小鼠出现明显的电传导折返和转子波形成，Vm异质性增加，这可能与老年小鼠心肌细胞内Ca^{2+}稳态失调，SERCA2a功能降低[24]，Ca^{2+}回收减慢相关，是老年小鼠心律失常易感性增加的又一机制。除此之外，衰老心脏中ATP敏感K^+通道、延迟整流K^+通道和其他钾通道功能不全，也可能导致APD延长，增加心律失常易感性[25-26]。

4 结论与启示

老年小鼠心律失常易感性增加的机制是复杂的，衰弱、心功能降低、心肌纤维化、胞内钙稳态失调等都是老年小鼠易发心血管疾病以及心律失常的因素。开发药物维持心脏胞膜钟和钙钟的稳态、减少心肌纤维化，可能降低老年小鼠心脏对应激刺激产生心律失常的发生率。

5 参考文献

[1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2021》要点解读[J].中国心血管杂志，2022，27(4)：305-318.
[2] 胡盛寿，高润霖，刘力生，等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志，2019，34(3)：209-220.
[3] NORTH B J, SINCLAIR D A. The intersection between aging and cardiovascular disease[J]. Circulation Research, 2012，110(8)：1097-1108.
[4] 叶桂芳.回顾性分析老年人心律失常的特点及心电图诊断效果[J].影像研究与医学应用，2020，4(11)132-133.
[5] 崔小平.65岁以上老年人心律失常发病率分析[J].心血管病防治知识(学术版)，2013，(2)：25-26.
[6] 陈唐章，李涛，李妙龄，等.心房快速起搏致豚鼠房颤模型建立及心房肌动作电位的改变[J].泸州医学院学报，2012，35(6)：551-553.
[7] 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.
[8] HE S, WEN Q, O'SHEA C, *et al*. 2019. A protocol for transverse cardiac slicing and optical mapping in murine heart[J]. Frontiers in Physiology, 2019，10: 755.
[9] LUO X, YU W, LIU Z, *et al*. Ageing increases cardiac electrical remodeling in rats and mice via Nox4/ROS/CaMKII-mediated calcium signaling. Oxid Med Cell Longev. 2022, 2022:8538296.
[10] 张晓花，苗婷，湛守清.西宁地区老年心律失常流行病学特征及精神心理因素分析[J].公共卫生与预防医学，2023，34(1)：105-108.
[11] 王雪菲，陆英丽，杜国霞，等.2009—2019年中国心血管疾病死亡率与早死概率变化趋势分析[J].中国预防医学杂志，2023.1-6.
[12] COSTANTINO S, PANENI F, COSENTINO F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease[J]. The Journal of Physiology, 2016，594(8)：2061-2073.
[13] CHEN M S, LEE R T, GARBERN J C. Senescence mechanisms and targets in the heart[J]. Cardiovascular Research, 2022，118(5)：1173-1187.
[14] 杨丰泽，华杨，娄宇轩，等.衰弱合并心血管疾病的研究进展[J].实用老年医学，2023，37(1)75-78.
[15] MESCHIARI C A, ERO O K, PAN H H, *et al*. The impact of aging on cardiac extracellular matrix[J]. GeroScience, 2017，39(1)：7-18.
[16] TEN TUSSCHER K H W J, PANFILOV A V. Influence of diffuse fibrosis on wave propagation in human ventricular tissue[J]. EP Europace, 2007，9(suppl_6)：vi38-vi45.
[17] HALFAR R, LAWSON B A J, DOS SANTOS R W, *et al*. Machine learning identification of pro-arrhythmic structures in cardiac fibrosis[J]. Frontiers in Physiology, 2021，12: 709485.
[18] LEI M, HUANG C L H. Cardiac arrhythmogenesis: a tale of two clocks?[J]. Cardiovascular Research, 2020，116(14)：e205-e209.
[19] JANCZEWSKI A M, LAKATTA E G. Modulation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} cycling in systolic and diastolic heart failure associated with aging[J]. Heart Failure Reviews, 2010，15(5)：431-445.
[20] CHO J H. Sudden death and ventricular arrhythmias in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Korean Circulation Journal, 2022，52(4)：251-264.
[21] HAMILTON S, TERENTYEV D. Altered Intracellular Calcium Homeostasis and Arrhythmogenesis in the Aged Heart[J]. Int J Mol Sci. 2019;20(10):2386.
[22] FERIDOONI H A, DIBB K M, HOWLETT S E. How cardiomyocyte excitation, calcium release and contraction become altered with age[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2015，83：62-72.
[23] COOPER L L, LI W Y, LU Y C, *et al*. Redox modification of ryanodine receptors by mitochondria-derived reactive oxygen species contributes to aberrant Ca^{2+} handling in ageing rabbit hearts[J]. The Journal of Physiology, 2013，591(23)：5895-5911.
[24] OKNIŃSKA M, PATEREK A, BIERŁA J, *et al*. Effect of age and sex on the incidence of ventricular arrhythmia in a rat model of acute ischemia[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021，142：111983.
[25] RAVEAUD S, VERDETTI J, FAURY G. Nicorandil protects ATP-sensitive potassium channels against oxidation-induced dysfunction in cardiomyocytes of aging rats[J]. Biogerontology, 2009，10(5)：537-547.
[26] ZOU S H, QIU S H, SU S, *et al*. Inhibitory G-protein mediated modulation of slow delayed rectifier potassium channels contributes to increased susceptibility to arrhythmogenesis in aging heart [J]. Heart Rhythm, 2021，18(12)：2197-2209.

（利益冲突：无）

（收稿日期：2023-03-23；修回日期：2023-05-20）