心、肺、泌尿疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000928

低龄扩张型心肌病鼠心室肌细胞钠电流变化的初步研究

刘奇峰，陈恒胜，余更生，计小娟，白永虹，曹丽娜

重庆医科大学附属儿童医院心内科、儿科发育疾病研究教育部重点实验室、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室，重庆 400014）

[摘 要]目的：探究阿霉素诱导的低龄鼠扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy，DCM）模型中心室肌细胞钠电流（sodium current，I_{Na}）的变化。方法：将 40 只健康的两周龄 SD 大鼠随机平均分为 DCM 组（n=20）和对照组（n=20）。DCM 组予腹腔注射阿霉素 1 mg/kg 每周 2 次，连续 6 周，诱导建立 DCM 模型，对照组给予等量生理盐水腹腔注射，以酶解法分离得到单个心室肌细胞，通过全细胞膜片钳技术记录 I_{Na}、电流_电压（I-V）曲线和钠通道激活、失活和复活的变化情况。结果：与对照组比较，DCM 组 I_{Na} 呈电压依赖性减小，I-V 曲线上移，I_{Na} 电流密度明显下降[（47.370±4.118）pA/pF vs.（64.310±3.278）pA/pF，P=0.003]；钠通道激活过程减慢，稳态激活曲线右移，半数稳态激活电压明显升高[（-48.441±0.966）mV vs.（-55.132±0.945）mV，P=0.000]；失活过程加快，稳态失活曲线左移，半数稳态失活电压降低[（-98.490±1.152）mV vs.（-90.700±1.983）mV，P=0.003]；稳态复活曲线与对照组相比无统计学差异（P=0.617）。结论：阿霉素诱导的低龄 DCM 模型鼠心室肌细胞 I_{Na} 电流密度显著减少，钠通道激活过程减慢，失活过程加快，降低了 I_{Na}，DCM 中传导阻滞的发生可能与此有关。

[关键词]钠通道；扩张型心肌病；膜片钳

[中图分类号]R337.5；R542.2　　[文献标志码]A　　[收稿日期]2015-11-19

Changes in sodium channel current of ventricular myocytes in young rats with dilated cardiomyopathy

Liu Qifeng，Chen Hengsheng，Yu Gengsheng，Ji Xiaojuan，Bai Yonghong，Cao Lina

（Department of Cardiology，the Children's Hospital，Chongqing Medical University；Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders；China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders；Chongqing Key Laboratory of Pediatrics）

[Abstract]***Objective***：To investigate the changes in sodium current（I_{Na}）of ventricular myocytes in young rats with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy. ***Methods***：Forty SD rats of two-week-old were randomized divided into DCM group（n=20）and control group（n=20）. Dilated cardiomyopathy was induced by intraperitoneal injection of doxorubicin 1mg/kg twice a week for six weeks；rats in control group received the injection of normal saline in the same dose. Single ventricular myocyte was isolated from rat heart by enzymatic dissociation and patch clamp technique was used to record the changes of I_{Na} in the left ventricular myocytes. ***Results***：The I_{Na} of DCM group was potential-dependently reduced，the I-V curve was shifted to upward，and the I_{Na} current density in ventricular myocytes was significantly lower in DCM rats than in control rats[（47.370±4.118）pA/pF vs.（64.310±3.278）pA/pF，P=0.003]. DCM inhibited the steady-state activation. The half activation potential was raised in DCM rats than in control rats[（-48.441±0.966）mV vs.（-55.132±0.945）mV，P=0.000]. DCM accelerated the inactivation process. The half inactivation potential was lower in DCM group rather than in control group[（-98.490±1.152）mV vs.（-90.700±1.983）mV，P=0.003]. The recovery process of I_{Na} was unchanged（P=0.617）. ***Conclusion***：Doxorubicin-induced DCM can significantly inhibit the steady-state activation，accelerate the inactivation，and decrease I_{Na} current density. These changes might lead to cardiac conduction block in DCM.

[Key words]Sodium channels；Dilated cardiomyopathy；Patch clamp

作者介绍：刘奇峰，Email：414353875@qq.com，研究方向：小儿心血管病。

通信作者：余更生，Email：yugengsheng@163.com。

基金项目：重庆市卫计委重点资助项目（编号：2012-1-047）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.0922.002.html（2016-05-13）

扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy，DCM) 主要表现为左心室扩张、左室壁变薄，进而出现左心室收缩功能减退，是儿童心肌病的一种主要类型，发病率有逐年升高的趋势[1]。DCM 常伴有严重的心律失常发生，是心力衰竭加重和猝死的重要原因，而心肌细胞离子通道的改变在心律失常发生发展中起的作用已被广泛认可。钠通道是介导心肌动作电位快速去极化的主要功能单位，目前研究已证实钠通道功能的异常会导致心脏扩大、心肌纤维化等改变[2]，但目前的研究多以成年大鼠为模型，对于低龄鼠 DCM 的研究鲜有报道。本实验欲建立低龄鼠 DCM 模型，并应用膜片钳技术对其心室肌细胞钠电流 (sodium current，I_{Na}) 的变化情况进行研究，探索低龄 DCM 鼠心肌细胞钠通道的重构情况，为明确低龄 DCM 中心律失常的发生原因奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 40 只健康两周龄 SD 大鼠，雌雄不限，购买自重庆医科大学实验动物中心。

1.1.2 药物和试剂 阿霉素 (美仑生物 国产)，Ⅱ型胶原酶 (Washington Biochemical Corporation 美国)；其余如牛血清白蛋白、牛磺酸、EGTA、MgATP、CsCL、4-AP 等试剂均购自 sigma 公司。

1.1.3 主要实验仪器 数模转换系统 Digidata 1440A、膜片钳放大器 MultiClamp 700B (Axon 公司 美国)；微电机拉制仪 MODEL P-97、三维操纵仪 MP-225 (Sutter 公司 美国)；Langendorff 离体心脏灌流系统 (AD Instruments 新西兰)。彩色超声诊断仪 GE Vivid E9，i13L 探头 (General Electric Company 美国)。

1.1.4 实验溶液 无钙台氏液 (mmol/L)：NaCl 140.0、KCl 5.4、$MgCl_2$ 1.0、HEPES 10.0、Glucose 10.0，以 NaOH 调节 pH 至 7.35。KB 液 (mmol/L)：KCl 40.0、KOH 80.0、EGTA 0.5、L-谷氨酸 50.0、KH_2PO_4 20.0、$MgCl_2$ 3.0、HEPES 10.0、Glucose 10.0、牛磺酸 20.0，以 KOH 调节 pH 至 7.35。酶液：将Ⅱ型胶原酶以 0.6 mg/ml 溶于配好的无钙台氏液中。钠通道电流细胞外液 (mmol/L)：氯化胆碱 110.0、NaCl 30.0、KCl 5.4、$MgCl_2$ 1.0、HEPES 10.0、Glucose 10.0、TEA 10.0、4-AP 1.0、$CdCl_2$ 0.2、$NiCl_2$ 0.1，以 NaOH 调节 pH 至 7.4。钠通道电流电极内液 (mmol/L)：CsCl 140.0、$CaCl_2$ 1.0、$MgCl_2$ 2.0、HEPES 10.0、EGTA 10.0、MgATP 5.0，以 CsOH 调节 pH 至 7.2[5]。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及模型建立 实验动物随机平均分为对照组 (n=20) 和 DCM 组 (n=20)。DCM 组予以阿霉素腹腔注射 1 mg/kg 每周 2 次，阿霉素以生理盐水溶解，浓度 1 mg/ml，连续给药 6 周[3-4]，对照组给予等量生理盐水腹腔注射。于第 8 周末对所有大鼠行心脏彩色多普勒超声检查，记录大鼠左室收缩末内径 (left ventricular internal dimension systolic，LVIDs)、左室舒张末内径 (left ventricular internal dimension diastolic，LVIDd)、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction，LVEF)、左室短轴缩短率 (left ventricular fractional shortening，LVFS) 作为心功能参数进行统计学分析，然后每组随机处死 1 只大鼠，取左室心肌组织做病理检查。若 2 组心功能有显著差异 (P<0.05) 且病理检查可见心肌病样改变，则判定模型建立成功。

1.2.2 单个心室肌细胞的获得 大鼠称质量，以 2% 的戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 腹腔注射麻醉大鼠，仰卧位固定于操作台上，迅速开胸暴露心脏，自主动脉根部向上约 5~10 mm 剪断取出心脏置于 4 ℃氧饱和台式液中，待心脏自主搏动搏出心腔内残余血液后，暴露主动脉并将其逆行插入灌流管中，动脉夹固定后再用丝线结扎固定。保证灌流口温度在 37 ℃左右，调整流速为 6 ml/min 左右。首先以无钙台氏液灌流 3 min，然后以酶液灌流，心脏压力将逐渐升高再降低，待心脏变软时停止灌流。取下心脏，剪取左室组织，在 KB 液中剪碎，以巴氏吸管轻轻吹打，以 200 目滤网过滤后自然沉降 10 min。小心吸走上层清液，加入 4 ℃ KB 液静置 30 min[6]。然后再次小心吸走上层清液，以 0.25、0.5、1 mmol/L 浓度钙的细胞外液进行复钙。复钙完成后将细胞转移至多聚萘胺酸包被过的培养皿中静置 1 h 贴壁。

1.2.3 I_{Na} 的检测 通过全细胞膜片钳技术进行钠离子通道电流的检测：将细胞置于倒置显微镜工作台上，拉制玻璃微电极，注入电极液后使电极入水电阻在 2~3 MΩ。选取外形完整、横纹清晰的杆状心肌细胞进行试验。操作三维操纵仪使电极缓慢靠近选定细胞，待形成 GΩ 封接后破膜形成全细胞记录模式。膜电流大小以电流密度 (即单位膜电容的膜电流) 表示。

1.3 统计学处理

采用 Clampfit 10.3 分析软件进行电流数据处理，origin9 及 Prism 5 进行作图及统计学分析。实验数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用两独立样本 t 检验，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 模型情况

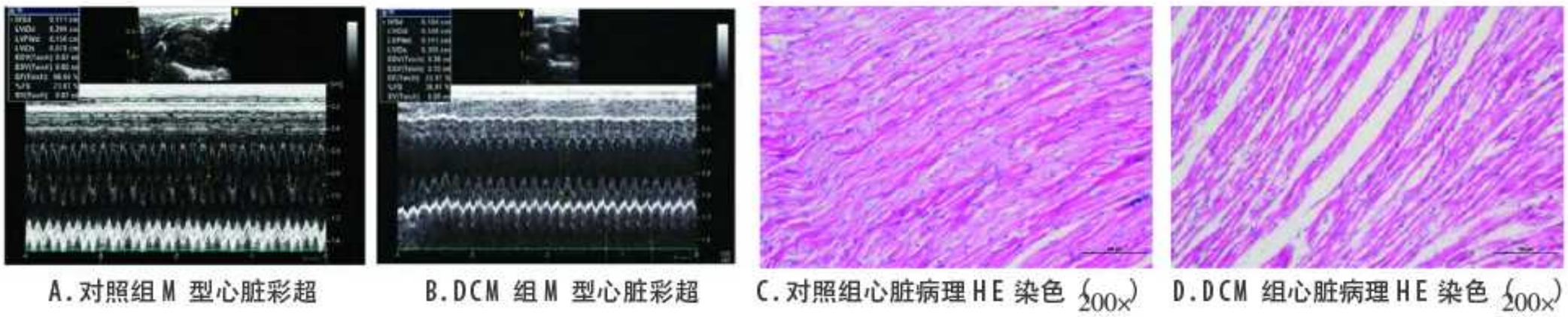
DCM 组大鼠死亡 3 只，死因多为重度心力衰竭、肝脾肿大、血性腹腔积液，余 17 只，1 只大鼠在建模完成后测心功能正常而舍弃，故成功建立低龄扩心病模型鼠 16 只，均出现体重不同程度低于正常同龄的对照组。对照组 20 只老鼠均存活正常。建模完成时 DCM 组大鼠体质量较对照组明显下降。心脏超声结果显示 DCM 组 LVEF、LVFS 值较对照组明显降低，LVIDs、LVIDd 值较对照组明显升高，差异具有统计学意义 (P<0.05)，提示 DCM 组大鼠心功能下降、心腔扩大，结果见表 1。随机从两组各选 1 只做病理石蜡切片 HE 染色可见 DCM 组大鼠心肌组织排列疏松、紊乱，心肌细胞水肿、形态差，呈心肌病样改变。而对照组心肌组织排列紧密，整齐，心肌细胞形态好 (图 1)。

表 1 各组大鼠心脏收缩功能及左室腔内径比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.1 Cardiac systolic function and left ventricular cavity diameter of each group（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	LVEF（%）	LVFS（%）	LVIDs（cm）	LVIDd（cm）
对照组	20	94.900±0.487	64.790±1.289	0.1639±0.0078	0.4586±0.0137
DCM 组	16	79.170±1.107[a]	42.480±1.031[a]	0.2893±0.0112[a]	0.5043±0.0154[a]
t 值		13.960	13.030	9.433	2.223
P 值		0.000	0.000	0.000	0.033

注：a，与对照组比较 $P<0.05$



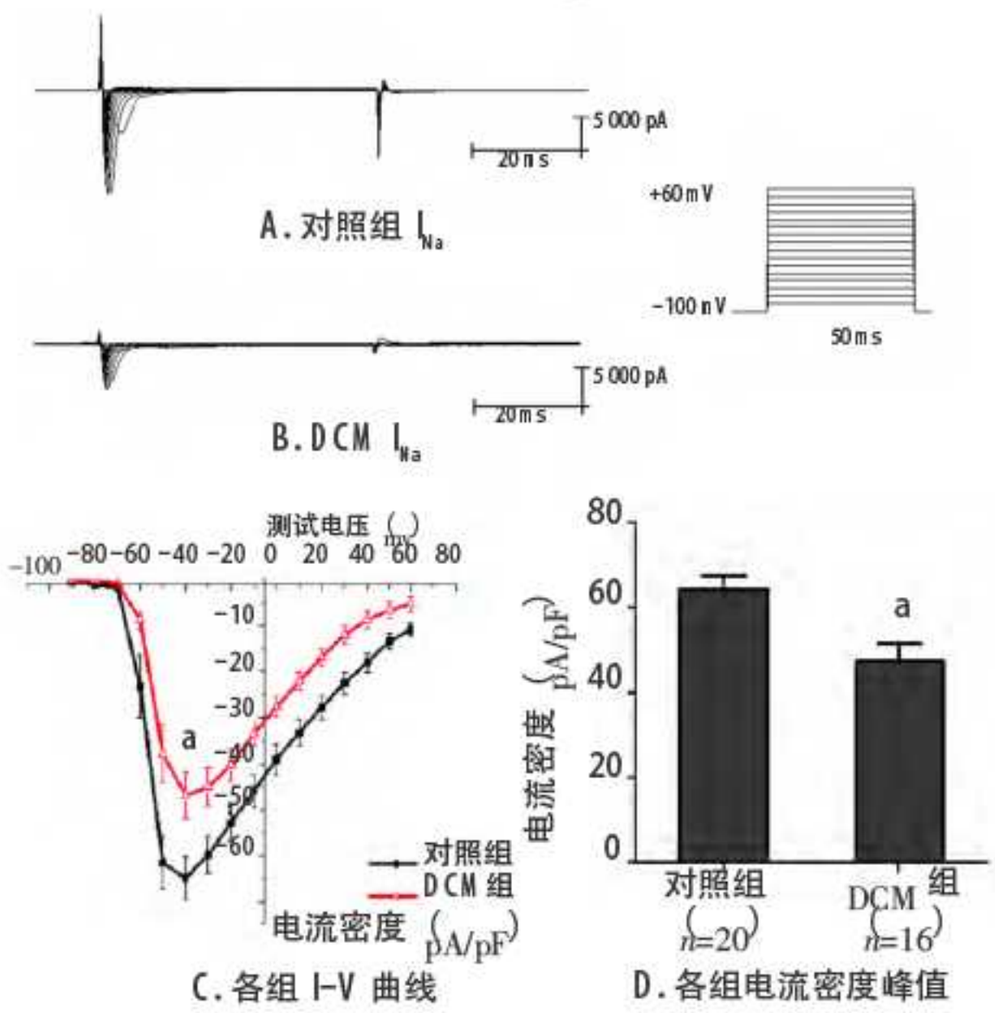
A.对照组 M 型心脏彩超　B.DCM 组 M 型心脏彩超　C.对照组心脏病理 HE 染色（200×）　D.DCM 组心脏病理 HE 染色（200×）

图 1 各组大鼠心脏彩超及病理变化情况

Fig.1 Echocardiography and HE staining of each group

2.2 DCM 对 I_{Na} 的影响

在全细胞模式下，给予细胞保持电位 −100 mV，测试电位 −90~+60 mV，步幅 10 mV，时程 50 ms 的去极化刺激脉冲记录 I_{Na}。以各测试电位下的 I_{Na} 峰电流密度为纵坐标，检测电压为横坐标作图得到 I_{Na} 的电流_电压（I–V）曲线。结果显示，DCM 组 I–V 曲线较对照组上移，但是在不同的膜电压时，电流密度的减小存在差别，在测电位 −40 mv 时，DCM 组 I_{Na} 电流密度（47.370±4.118）pA/pF 较对照组（64.310±3.278）pA/pF 明显下降，差异具有统计学意义（t=3.261，P=0.003）。提示扩张型心肌病可电压依赖性减小 I_{Na}（图 2）。



a：与对照组比较 t=3.261，P=0.003

图 2 各组大鼠 I_{Na}、刺激方案、I-V 曲线及电流密度的对比（$\bar{x}\pm s$）

Fig.2 I_{Na}, I-V curves, scale and I_{Na} density of each group（$\bar{x}\pm s$）

2.3 DCM 对 I_{Na} 稳态激活曲线的影响

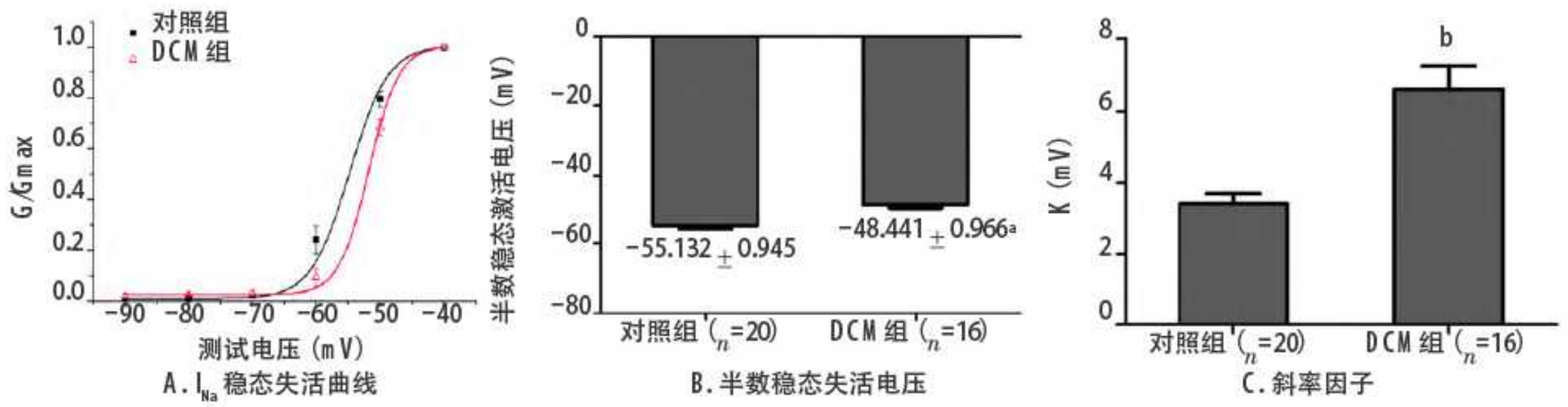
保持电位于 −100 mV，给予 −100~−20 mV、步幅 10 mV 的阶梯去极化钳制脉冲刺激，刺激波宽 50 ms，刺激频率 0.25 Hz，记录得到电流图形。然后利用公式 G=I/（V−VNa）将各测试电压的钠电流峰值转换为膜电导（G），其中，G 为电导，V 为膜电位，VNa 为翻转电位。以电导值与最大电导值的比值对应膜电位分别绘制出各组的钠电流的激活曲线（图 3A）。所得曲线用 Boltzmann 方程 G/Gmax=1/{1+exp[（V−$V_{1/2}$）/k]}进行拟合，得到半数激活电压 $V_{1/2}$ 和斜率因子 k[7]。结果显示 DCM 组心室肌细胞钠通道激活曲线右移，提示激活过程减慢。DCM 组 $V_{1/2}$（−48.441±0.966）mV 较对照组（−55.132±0.945）mV 明显升高，结果具有统计学意义（t=3.261，P=0.000）；斜率因子 K（6.600±0.621）mV 较对照组（3.424±0.278）mV 升高，具有统计学意义（t=4.998，P=0.000）（图 3）。

2.4 DCM 对 I_{Na} 稳态失活曲线的影响

采用双脉冲测定稳态失活曲线。予保持电位 −80 mV 施与 50 ms，阶跃 10 mV，−150~20 mV 系列条件脉冲刺激在每一个条件脉冲后紧跟固定去极化至 −30 mV，25 ms 的测试脉冲。以去极化电位为横坐标，相对电流（I/I_{max}）为纵坐标作图，得出 INa 稳态失活曲线（图 4A），采用 Bolzmann 方程：$I/I_{max}=I/I\{I+\exp[（Vm-V_{1/2}）K]\}$进行拟合，其中 I_{max} 为最大膜电流，K 为斜率因子，$V_{1/2}$为半数稳态失活电压[7]。结果显示 DCM 组心室肌细胞钠通道稳态失活曲线左移，提示失活过程加快。DCM 组 $V_{1/2}$（−98.490±1.152）mV 较对照组（−90.700±1.983）mV 降低，具有统计学意义（t=3.180，P=0.003）；DCM 组斜率因子 K（8.207±0.528）mV 较对照组（13.640±1.342）mV 降低，具有统计学意义（t=3.180，P=0.003）。结果见图 4。

2.5 DCM 对 I_{Na} 稳态恢复曲线的影响

钳制电位 −80 mV，予 500 ms、−40 mV 的方波刺激后复极至 −80 mV，分别间隔 10、20、40、80、160、320、640、1 280 ms 后施加第 2 次 25 ms、−40 mV 的方波刺激。以间隔时间为横坐

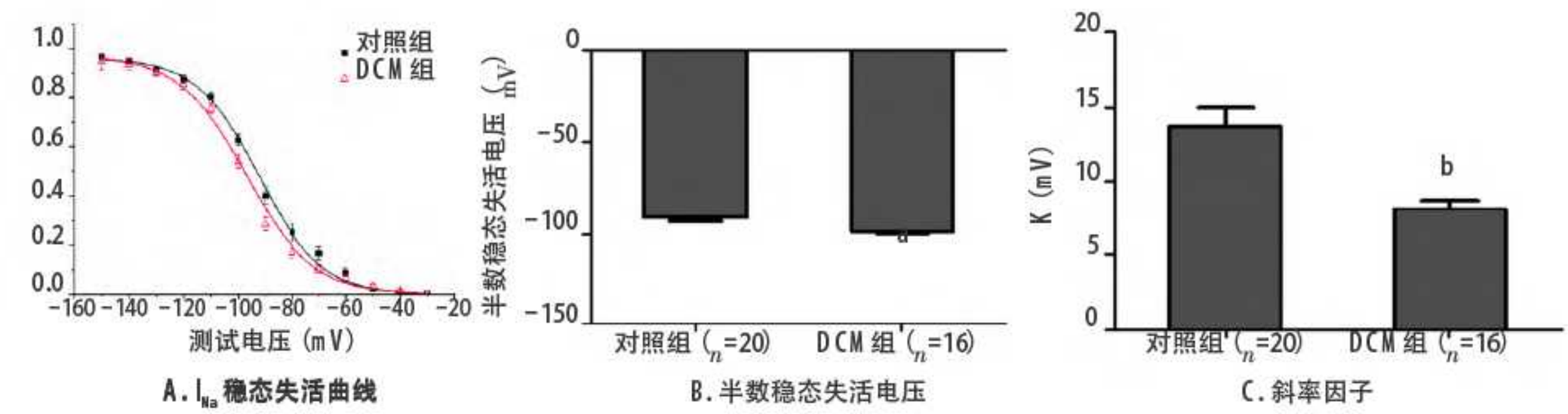


A. I_{Na} 稳态失活曲线　　B. 半数稳态失活电压　　C. 斜率因子

a. 与对照组比较 t=3.261，P=0.000；b. 与对照组比较 t= 4.998，P=0.000

图 3　各组大鼠稳态激活过程的对比（$\bar{x}\pm s$）

Fig.3　I_{Na} steady-state activation processes of each group（$\bar{x}\pm s$）



A. I_{Na} 稳态失活曲线　　B. 半数稳态失活电压　　C. 斜率因子

a，与对照组比较 P=0.0031，t=3.180；b，与对照组比较 P=0.0031，t=3.180

图 4　各组大鼠稳态失活过程的对比（$\bar{x}\pm s$）

Fig.4　I_{Na} steady-state inactivation processes of each group（$\bar{x}\pm s$）

标，第 2 次方波引出的电流幅值为纵坐标作图，得到稳态恢复曲线，以 Exponential 方程 $I=A1\exp(-t/\tau)+A0$ 进行拟合，求出恢复时间常数（τ）[7]。结果显示 DCM 组心室肌细胞钠通道恢复过程与对照组无明显差异。DCM 组 τ 值较对照组差异无统计学意义[（7.369±8.582）ms vs.（83.044±7.336）ms，t=0.505，P=0.617]。结果见图 5。

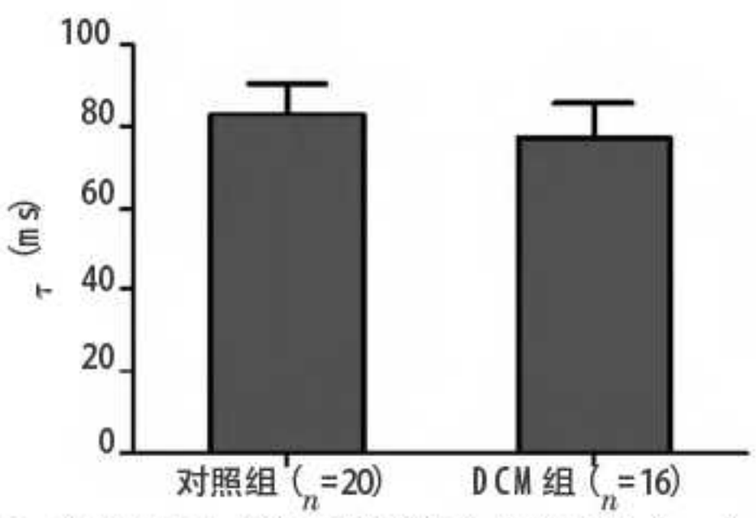


图 5　各组大鼠 I_{Na} 恢复时间常数（τ）的对比（$\bar{x}\pm s$）

Fig.5　I_{Na} recovery time constants（τ）of each group（$\bar{x}\pm s$）

3　讨　论

以往对 DCM 的研究多是以体质量约 250 g 的成年大鼠为对象建立模型[4]，本实验采用低龄鼠为研究对象，从大鼠 2 周龄，体质量约 20 g 时开始建模，建模完成时处于大鼠幼年末期与成年早期交界的时期，发病年龄及体质量较以往成年鼠模型明显降低，故对此模型进行研究能较好的反映个体在低龄阶段发生 DCM 时心电生理的改变情况。

DCM 常常伴发心律失常，包括房室传导阻滞、束支传导阻滞等，长期发作的心律失常会导致心电活动、心脏结构及心功能的改变，最终导致进行性心力衰竭。然而，DCM 出现心律失常的机制并不完全清楚，越来越多的研究发现离子通道的改变可能是 DCM 心律失常发生的原因。于影等[8]对 DCM 大鼠进行研究时发现其心肌细胞钙电流增高，胞内的钙离子超负载，心肌细胞发生钙损伤；沈兴等[9]的研究发现 DCM 大鼠心肌细胞瞬时外向钾电流（transient outward potassium current，Ito）明显降低，引起心肌动作电位 I 相复极速度减慢，并认为其可能是导致 DCM 心律失常发生的原因；McNair 等[10]通过对 DCM 家族的研究，发现负责编码钠通道主要功能单位 NaV1.5 的 SCN5A 基因的发生突变，提示异常的钠通道可能参与了 DCM 的发生和进展过程；Hesse 等的研究[11]通过转基因技术，使 SCN5A 基因异常表达，造成钠通道的功能改变，引起大鼠出现心脏传

导障碍和进行性的 DCM，证明异常的钠通道的确会引起 DCM。目前，钠通道的功能改变在 DCM 发病中的重要作用已被广泛认可[12]，钠通道功能的异常会导致心脏传导功能和收缩功能的降低，在心电重构和心室重构的共同作用下，导致 DCM 患者的病情进展，引起严重的心律失常和进行性的心力衰竭，最终造成患者死亡。心肌细胞钠通道是位于心房、心室和浦肯野纤维的肌纤维膜上的跨膜蛋白，钠通道介导的快速而大量的钠离子内流是构成心肌细胞动作电位 0 期快速去极化的最主要离子流，决定了心脏的兴奋性和电刺激的传导速度[13]。在窦房结和房室结心肌细胞上也可发现钠通道，故钠通道对心脏起搏点活动也具有一定影响[14]。本研究通过膜片钳技术在细胞水平对阿霉素诱导的低龄 DCM 鼠的心室肌细胞钠通道情况进行检测，结果显示低龄 DCM 鼠心室肌细胞钠通道激活减慢而失活加快，I_{Na} 电流密度降低，钠离子内流减少，提示低龄 DCM 鼠心室肌细胞钠通道的异常表现为门控功能异常所导致的钠通道功能降低，此改变与以往的研究结果是相符的[15]，而这种门控功能改变所导致 I_{Na} 降低的可能是导致 DCM 中传导阻滞发生的原因之一。心肌细胞中钠通道的激活和失活过程是同时开始的，都是由钠通道上电压敏感的 S4 片段的外向移动而触发[16]，健康心脏中由于失活过程明显慢于激活过程，所以动作电位 0 期钠通道会持续的表达内向的 I_{Na}。而本研究中低龄 DCM 鼠心室肌细胞钠通道的门控功能产生了改变，激活过程变慢会导致动作电位 0 期最大上升速率 V_{max} 的降低，提示钠离子内流乏力，而失活过程的加快则会导致钠通道的开放时间减少，钠离子内流乏力和钠通道开放时间减少的双重作用导致 I_{Na} 的降低，造成心肌细胞动作电位和膜反应性的改变，从而导致心脏电兴奋和电传导的异常，甚至可能会导致希氏浦肯野系统发生进行性的传导障碍，伴或不伴左、右束支传导阻滞和 QRS 波增宽，最终导致完全性房室传导阻滞，可能造成严重的血流动力学改变引起患者晕厥或猝死[17]。此外，研究表明钠通道功能降低还会造成心室壁电传导的不均匀，可导致心室各部位搏动紊乱，进而出现心律失常和心腔结构的变化[12]。

心肌细胞膜离子通道的功能异常是形成各种类型心律失常的重要基础，本研究显示低龄 DCM 大鼠心室肌细胞钠通道激活减慢，失活加快，从而造成钠离子内流显著减少，I_{Na} 降低，这些改变可能是 DCM 中传导阻滞发生的原因之一。

参 考 文 献

[1] Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies[J]. Future Cardiol, 2013, 9(6): 817-848.

[2] 万 伟，周显顺，蔡红专. 扩张型心肌病的离子通道发病机制研究进展[J]. 心血管病学进展，2012，33(4)：551-553.

[3] Gava FN, Zacche E, Ortiz EM, et al. Doxorubicin induced dilated cardiomyopathy in a rabbit model: an update[J]. Res Vet Sci, 2013, 94(1): 115-121.

[4] 周 岩，赵丽蓉，杨思睿. 阿霉素诱导大鼠扩张型心肌病模型的建立[J]. 中国实验诊断学，2010，14(3)：331-334.

[5] Zhao Z, Yin Y, Wu H, et al. Arctigenin, a potential anti-arrhythmic agent, inhibits aconitine-induced arrhythmia by regulating multi-ion channels[J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 32(5): 1342-1353.

[6] How OJ, Aasum E, Kunnathu S, et al. Influence of substrate supply on cardiac efficiency, as measured by pressure-volume analysis in ex vivo mouse hearts[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(6): H2979-2985.

[7] Zhao L, Lou J, Wu H, et al. Effects of taurine-magnesium coordination compound on ionic channels in rat ventricular myocytes of arrhythmia induced by ouabain[J]. Biol Trace Elem Res, 2012, 147(1-3): 275-284.

[8] 于 影，宝云龙，杨 莉，等. 磷酸肌酸钠及丹参酮ⅡA 磺酸钠对阿霉素心肌病大鼠心室肌细胞单通道钙电流作用研究[J]. 中国分子心脏病学杂志，2014，14(6)：1149-1152.

[9] 沈 兴，熊寿贵，余更生，等. 心室肌细胞瞬时外向钾电流在阿霉素诱导鼠扩张型心肌病模型中的变化[J]. 临床心血管病杂志，2015，31(10)：1116-1118.

[10] McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia[J]. Circulation, 2004, 110(15): 2163-2167.

[11] Hesse M, Kondo CS, Clark RB, et al. Dilated cardiomyopathy is associated with reduced expression of the cardiac sodium channel Scn5a[J]. Cardiovasc Res, 2007, 75(3): 498-509.

[12] Catterall WA. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology[J]. J Physiol, 2012, 590(11): 2577-2589.

[13] Glynn P, Musa H, Wu X, et al. Voltage-gated sodium channel phosphorylation at Ser571 regulates late current, arrhythmia, and cardiac function in vivo[J]. Circulation, 2015, 132(9): 567-577.

[14] McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, et al. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(21): 2160-2168.

[15] Ge J, Sun A, Paajanen V, et al. Molecular and clinical characterization of a novel SCN5A mutation associated with atrioventricular block and dilated cardiomyopathy[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008, 1(2): 83-92.

[16] London B, Michalec M, Mehdi H, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na^+ current and causes inherited arrhythmias[J]. Circulation, 2007, 116(20): 2260-2268.

[17] Wolf CM, Berul CI. Inherited conduction system abnormalities--one group of diseases, many genes[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006, 17(4): 446-455.

(责任编辑：张辉洁)