

· 综 述 ·

钠离子通道与慢性心力衰竭

李 丽¹, 李 洪^{2*}, 甘方良³, 何细珍^{3*}

(咸宁市中心医院: ¹药学部, ³科教部, 咸宁 437100; ²解放军总医院心内科, 北京 100853)

【摘 要】钠离子通道能产生对心肌细胞动作电位发生和传播起重要作用的快钠电流, 还能产生影响动作电位时程的晚钠电流 (INaL)。钠离子通道功能的改变是多种心血管疾病的发病基础, 心血管疾病发生后也会产生钠离子通道重构。慢性心力衰竭 (HF) 是临床常见的心血管病综合征, 钠离子通道, 特别是INaL与慢性HF的研究已成为近期的热点, 本文就钠离子通道与慢性HF的相互关系进行了综述。

【关键词】钠离子通道; 晚钠电流; 慢性心力衰竭

【中图分类号】 R541.6; R331.3+8

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.02.036

Sodium channel and chronic heart failure

LI Li¹, LI Yang^{2*}, GAN Fang-Liang³, HE Xi-Zhen^{3*}

(¹Department of Pharmacy, ³Department of Scientific Research and Medical Training, Xianning Central Hospital, Xianning 437100, China; ²Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Sodium channel can produce fast sodium current which is important for the occurrence and propagation of cardiac action potential, and also produce late sodium current (INaL) which contributes to action potential duration. Functional changes of sodium channel act as substrate for many cardiac diseases, and sodium channel may be remodeled in response to cardiac disease. Chronic heart failure (HF) is a common cardiac syndrome clinically. Sodium channel, especially concerning INaL and chronic HF, has become a hotspot in recent studies. We reviewed the relationship between the sodium channel and chronic HF in this article.

【Key words】 sodium channel; late sodium current; chronic heart failure

This work was supported by the General Program of Natural Science Foundation of Beijing (7152129) and the Clinical Supporting Foundation of Chinese PLA General Hospital (2012FC-TSYS-3043).

Corresponding author: HE Xi-Zhen, E-mail: 409405957@qq.com; LI Yang, E-mail: liyangbsh@163.com

慢性心力衰竭 (heart failure, HF) 是临床常见的心血管综合征, 因其发生时伴随的离子通道功能异常, 常会引起心肌细胞电机械活动不稳定, 导致室性心律失常和心脏猝死。钠离子通道在心肌细胞动作电位的产生和传播中起重要作用, 钠离子通道表达和功能的变化是慢性HF时心肌节律异常、收缩功能障碍以及引起猝死的重要原因。本文对近年来HF时钠离子通道重构及晚钠电流抑制剂对HF治疗作用的研究进展作简单综述。

1 钠离子通道及其调控蛋白

钠离子通道是位于细胞膜的一种跨膜糖蛋白,

通常由1个 α 亚单位、1~2个 β 亚单位及其调控蛋白形成的多分子钠离子通道复合物^[1,2]。在哺乳动物中, 已经克隆的钠离子通道 α 亚单位有9种亚型, 根据其其对河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 的敏感性不同可以分为TTX敏感型和TTX抵抗型两种钠离子通道^[3,4]。心肌细胞最主要的钠离子通道是TTX不敏感的Nav1.5, 通过免疫细胞化学定量分析成年鼠心室肌细胞不同钠离子通道亚型的表达发现, Nav1.5占整个钠离子通道蛋白总量的77%; 其他TTX敏感的神经型钠离子通道 (包括Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.6及骨骼肌钠离子通道Nav1.4) 在成年鼠心室肌细胞表面也有分布, 并占

收稿日期: 2015-08-06; 修回日期: 2015-09-01

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目 (7152129); 解放军总医院临床扶持基金 (2012FC-TSYS-3043)

通信作者: 何细珍, E-mail: 409405957@qq.com; 李 洪, E-mail: liyangbsh@163.com

整个钠离子通道蛋白总量的23%^[5]。全细胞膜片钳分析发现Nav1.5可贡献正常心室肌细胞约90%的快钠离子电流,而其他钠离子通道亚型仅贡献正常心室肌细胞约10%的快钠离子电流^[6,7]。钠离子通道 β 亚单位有5个亚型($\beta 1a$, $\beta 1b$, $\beta 2$, $\beta 3$ 和 $\beta 4$),分别由4种不同的 β 亚单位基因(*Scn1b*~*Scn4b*)编码, $\beta 2$ 和 $\beta 4$ 亚单位与Nav1.5以二硫键结合,位于成年心室肌细胞闰盘, $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 亚单位与其他钠离子通道 α 亚单位(Nav1.1, Nav1.3和Nav1.6)以非共价键结合,主要位于成年心室肌细胞膜^[4,8]。酪氨酸磷酸化的 $\beta 1$ 亚单位也可位于心室肌细胞闰盘^[9]。这些不同的钠离子通道 β 亚单位可参与调节钠离子通道 α 亚单位的表达、转运、分布并影响其生物物理特征,包括钠离子通道的激活、失活等,钠离子通道 β 亚单位还可参与调节钾离子通道、细胞粘附及基因调节等^[10]。

除了钠离子通道 β 亚单位,现已知有>20种不同蛋白能与心肌细胞钠离子通道 α 亚单位(Nav1.5)相互作用或互相结合形成钠离子通道复合物。这些调控蛋白与Nav1.5结合后,或调节Nav1.5的转运和细胞膜定位过程,或参与Nav1.5的转录后修饰如磷酸化、乙酰化、亚硝基化等,或改变Nav1.5通道的生物物理学特性、改变钠离子通道的单通道大小等^[11]。钠离子通道复合物已成为心血管疾病研究的新靶点。

2 晚钠电流

心肌细胞钠离子通道除了快速激活、快速失活(几毫秒)外,还能产生幅度较小但持续时间较长(几百毫秒)的晚钠电流(late sodium current, INaL)。在生理条件下,正常心肌细胞INaL较小,Nav1.5可贡献INaL的大约60%,而其他各种钠离子通道亚型可贡献INaL的约40%^[12]。由于INaL持续时间较长,增加INaL可有以下几方面作用:(1)延长心肌动作电位时程(action potential duration, APD)或致APD的不均一性,从而导致早后除极;(2)增加心肌细胞胞内钠离子浓度,导致钠钙交换体发生逆向钠钙交换,胞内钙增加,促发迟后除极;(3)增加心肌细胞自发活动(automaticity)和折返(re-entry)。这些心肌细胞电活动的改变均能引起心律失常,因此INaL已作为一些心血管疾病新的作用靶点,而INaL抑制剂也成为新的心血管药物研究热点^[13,14]。

一些病理条件(基因突变或获得性心肌病)下,由于钠离子通道Nav1.5蛋白表达或电压门控特性的改变,或钠离子通道调控蛋白异常,改变了INaL的

大小。关于Nav1.5功能获得性突变体增加INaL的报道较多,现已知有>80种Nav1.5突变体能增加心肌细胞INaL,其中大部分是错义突变。这些突变体中,一些突变能改变钠离子Nav1.5通道动力学,特别是延缓其失活,或使其处于不稳定的失活状态而增加重新开放(reactivation),包括发生无序开放或爆发,增加INaL,如:导致钠离子通道不能快速失活而增加INaL的 Δ KPQ突变体(位于DⅢ和DⅣ区的1505~1507氨基酸缺失);影响非平衡开关的突变体I1768V;增加钠离子通道窗电流的突变体N1325S和R1644H;影响蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)对钠离子通道调控的突变体D1790G;能导致pH依赖的INaL增加,导致新生儿猝死的突变体S1103Y。这些突变体增加INaL、延缓心肌动作电位复极,导致3型长Q-T综合征(long QT-3, LQT3),因此常称为LQT3突变体^[15]。

关于钠离子通道调控蛋白异常增加INaL并导致心血管疾病的报道也较多。比如在小鼠模型中,敲除钠离子通道 $\beta 1$ 亚单位能增加SCN3B的表达,增加INaL,增加细胞内钙的浓度,引发迟后除极^[16,17]。钠离子通道亚单位 $\beta 3$ 或 $\beta 4$ 、或任何钠离子通道调控蛋白(caveolin-3、ankyrin-B或 $\beta 4$ spectrin)的突变均能影响Nav1.5的功能,增加INaL,引发LQT3;钠离子通道调控蛋白 $\alpha 1$ syntrophin突变能增加快钠电流和INaL,导致新生儿猝死^[18]。

一些获得性心血管疾病(如HF、心肌肥厚)、糖尿病、心肌缺血/缺氧或炎症等也可继发性引起心肌细胞INaL增加。现已证实,这些心血管疾病引起的心肌细胞受损而增加的氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和氮化物,可以延缓钠离子通道的失活,增加INaL;在这些疾病条件下,钙调素依赖的蛋白激酶(calmodulin-dependent protein kinases, CaMK)活性增加,从而可以通过磷酸化钠离子通道而增加INaL^[13]。另有报道显示^[17,19],一些心血管疾病也可使神经型钠离子通道亚型(如Nav1.1, 1.3或1.6)的表达增加,从而增加INaL。

3 HF与钠离子通道

HF过程中,钠离子通道(包括基因转录水平、蛋白表达水平,转录后调控水平)及通道功能均会发生变化,但由于HF的复杂性及各病例之间的差异性,不同病例研究结果不一样。2007年,Shang等^[20]发现HF患者的SCN5A野生型基因mRNA表达水平降低,但其C末端剪切突变体mRNA表达水平增加,这些剪切突变体可以增加钠离子通道蛋白的降解,

引起全细胞快钠电流降低。Partemi等^[21]发现在HF患者的左心室和右心室,运用引物SCN5A E4-5(位于SCN5A基因第4和第5外显子,可检测SCN5A基因的4种不同形式)检测的SCN5A mRNA表达水平增加,运用引物SCN5A E11-12(位于第11和第12外显子,也可检测SCN5A基因的4种不同形式)和引物E28(可检测SCN5A基因全长和截短体EF092293,但不能检测截短体EF092292和EF092294)检测的SCN5A mRNA表达水平与正常人相当。Mishra等^[19]发现在HF患者中,SCN5A, SCN2A, SCN3A基因mRNA表达水平与正常人没有差别,但SCN1A基因mRNA表达水平增加,SCN6A基因mRNA表达水平降低;且在犬HF模型中得到了同样的结果。除了钠离子通道基因表达发生改变外, HF时钠离子通道还会发生转录后蛋白调控异常,如HF时钙离子/钙调素依赖的蛋白激酶 II (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases II, Ca/CaMK II) 活性增加,会增加NaV1.5的磷酸化(特别是516位丝氨酸和594位苏氨酸),改变钠离子通道的电压门控特性,降低钠离子通道的窗电流,增加INaL^[22,23]。另外,钠离子通道NaV1.5 R526甲基化及N-末端乙酰化在HF末期也会发生,这些均会改变钠离子通道NaV1.5的生物物理特性而增加INaL^[24]。

在不同HF动物模型中,钠离子通道也会发生不同的改变。2005年,Valdivia等^[25]发现在犬HF模型中,钠离子通道不同 α 亚型基因(SCN5A、SCN1A, SCN3A)和 β 亚型基因(SCN1b、SCN2b) mRNA表达水平没有改变,但全细胞钠电流密度降低,稳态激活曲线和稳态失活曲线没有改变。罗等^[26]在经结扎左冠状动脉的HF的新西兰大白兔中发现,其心房肌细胞的钠通道电流密度明显下降,通道 α 亚单位mRNA表达减少。Xi等^[27]在大鼠HF模型中发现:SCN5A基因和蛋白水平下降60%,SCN3A表达不变,SCN1A和SCN8A基因蛋白表达水平增加;全细胞钠电流降低并伴随稳态失活曲线左移,失活恢复曲线减慢。尽管钠离子通道在不同HF动物模型中各有差异,但INaL增加是各个模型的共同点。钠离子通道,特别是INaL与HF的关系使INaL抑制剂治疗HF成为可能,代表药物雷诺嗪(ranolazine)已成为FDA批准的抗心绞痛药,新的临床试验也证明雷诺嗪能够改善HF患者的血流动力学。

反之,钠离子通道突变也可能导致心血管疾病。早在2004年,McNair等^[28]就发现SCN5A基因突变体D1275N与扩张型心肌病及室上性心律失常相关。Olson等^[29]发现5种心脏钠离子通道SCN5A

基因突变(包括1个新的突变体R814W)与早发的扩张型心肌病及多种心律失常相关。不仅SCNSA基因突变可导致心律失常等心血管疾病,SCNSA基因单个核苷酸变异引起的DNA序列单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)也与心脏疾病的危险因素及药物敏感性等相关^[30]。但钠离子通道基因异常导致心律失常及HF的病理机制还需要更多的研究证明。

总之,关于钠离子通道与心血管疾病关系的研究,特别是钠离子通道与不同调控蛋白所形成的多分子复合物及INaL的研究,使得特异性INaL抑制剂成为新的心血管药物研究方向,为心律失常或HF的治疗提供了新的选择。

【参考文献】

- [1] Shy D, Gillet L, Abriel H. Cardiac sodium channel NaV1.5 distribution in myocytes *via* interacting proteins: the multiple pool model[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(4): 886–894.
- [2] Abriel H. Cardiac sodium channel Na(v) 1.5 and interacting proteins: physiology and pathophysiology[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(1): 2–11.
- [3] Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG, *et al*. International Union of Pharmacology. XXXIX. Compendium of voltage-gated ion channels: sodium channels[J]. *Pharmacol Rev*, 2003, 55(4): 575–578.
- [4] Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels[J]. *Pharmacol Rev*, 2005, 57(4): 397–409.
- [5] Westenbroek RE, Bischoff S, Fu Y, *et al*. Localization of sodium channel subtypes in mouse ventricular myocytes using quantitative immunocytochemistry[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 64: 69–78.
- [6] Maier SK, Westenbroek RE, Schenkman KA, *et al*. An unexpected role for brain-type sodium channels in coupling of cell surface depolarization to contraction in the heart[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(6): 4073–4078.
- [7] Brette F, Orchard CH. No apparent requirement for neuronal sodium channels in excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes[J]. *Circ Res*, 2006, 98(5): 667–674.
- [8] Yu FH, Catterall WA. Overview of the voltage-gated sodium channel family[J]. *Genome Biol*, 2003, 4(3): 207.
- [9] Malhotra JD, Thyagarajan V, Chen C, *et al*. Tyrosine-phosphorylated and nonphosphorylated sodium channel beta1 subunits are differentially localized in cardiac myocytes[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(39): 4073–4078.

- 40748–40754.
- [10] O'Malley HA, Isom LL. Sodium channel β subunits: emerging targets in channelopathies[J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 481–504.
- [11] Marionneau C, Abriel H. Regulation of the cardiac Na^+ channel Nav1.5 by post-translational modifications[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 82: 36–47.
- [12] Biet M, Barajas-Martinez H, Ton AT, *et al.* About half of the late sodium current in cardiac myocytes from dog ventricle is due to non-cardiac-type $\text{Na}(+)$ channels[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(5): 593–598.
- [13] Belardinelli L, Giles WR, Rajamani S, *et al.* Cardiac late Na^+ current: proarrhythmic effects, roles in long QT syndromes, and pathological relationship to CaMK II and oxidative stress[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(2): 440–448.
- [14] Makielski JC. Late sodium current: a mechanism for angina, heart failure, and arrhythmia[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, pii: S1050-1738(15)00151–6.
- [15] Shryock JC, Song Y, Rajamani S, *et al.* The arrhythmogenic consequences of increasing late INa in the cardiomyocyte[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(4): 600–611.
- [16] Lopez-Santiago LF, Meadows LS, Ernst SJ, *et al.* Sodium channel Scn1b null mice exhibit prolonged QT and RR intervals[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(5): 636–647.
- [17] Lin X, O'Malley H, Chen C, *et al.* Scn1b deletion leads to increased tetrodotoxin-sensitive sodium current, altered intracellular calcium homeostasis and arrhythmias in murine hearts[J]. *J Physiol*, 2015, 593(6): 1389–1407.
- [18] Kyle JW, Makielski JC. Diseases caused by mutations in Nav1.5 interacting proteins[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2014, 6(4): 797–809.
- [19] Mishra S, Reznikov V, Maltsev VA, *et al.* Contribution of sodium channel neuronal isoform Nav1.1 to late sodium current in ventricular myocytes from failing hearts[J]. *J Physiol*, 2015, 593(6): 1409–1427.
- [20] Shang LL, Pfahnl AE, Sanyal S, *et al.* Human heart failure is associated with abnormal C-terminal splicing variants in the cardiac sodium channel[J]. *Circ Res*, 2007, 101(11): 1146–1154.
- [21] Partemi S, Batlle M, Berne P, *et al.* Analysis of the arrhythmogenic substrate in human heart failure[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22(2): 133–140.
- [22] Herren AW, Weber DM, Rigor RR, *et al.* CaMK II phosphorylation of Nav1.5: novel *in vitro* sites identified by mass spectrometry and reduced S516 phosphorylation in human heart failure[J]. *J Proteome Res*, 2015, 14(5): 2298–2311.
- [23] Ashpole NM, Herren AW, Ginsburg KS, *et al.* Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II) regulates cardiac sodium channel Nav1.5 gating by multiple phosphorylation sites[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(24): 19856–19869.
- [24] Beltran-Alvarez P, Tarradas A, Chiva C, *et al.* Identification of N-terminal protein acetylation and arginine methylation of the voltage-gated sodium channel in end-stage heart failure human heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 76: 126–129.
- [25] Valdivia CR, Chu WW, Pu J, *et al.* Increased late sodium current in myocytes from a canine heart failure model and from failing human heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 38(3): 475–483.
- [26] Luo J, Yang XJ, Ge YZ, *et al.* INa remodeling and its molecular mechanisms of atrial myocytes in rabbit with chronic heart failure and effects of irbesartan on ionic remodeling[J]. *Chin J Cardiac Pacing Electrophysiol*, 2008, 22(3): 248–251. [罗 骏, 杨向军, 葛郁芝, 等. 兔慢性心力衰竭心房肌细胞钠离子通道重构和分子机制及厄贝沙坦的干预[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2008, 22(3): 248–251.]
- [27] Xi Y, Wu G, Yang L, *et al.* Increased late sodium currents are related to transcription of neuronal isoforms in a pressure-overload model[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(8): 749–757.
- [28] 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.
- [29] Olson TM, Michels W, Ballew JD, *et al.* Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation[J]. *JAMA*, 2005, 293(4): 447–454.
- [30] Wu L, Archacki SR, Zhang T, *et al.* Induction of high STAT1 expression in transgenic mice with LQTS and heart failure[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358(2): 449–454.

(编辑: 吕青远)