·基础研究·

大鼠急性低氧运动对心肌细胞瞬时外向钾电流的影响

马山山[1,2],李佳鑫[3],陈雅婷[4],蔡钟奇[4],白婧[4],刘传斌[4],李泱[4*],曹雪滨[2*]
([1]承德医学院研究生院,河北 承德 067000;[2]解放军陆军第八十二集团军医院心肾内科,河北 保定 071000;[3]河北大学中医学院,河北 保定 071000;[4]解放军总医院第六医学中心心血管病医学部研究所,北京 100048)

【摘 要】 **目的** 通过建立大鼠急性低氧运动模型,观察大鼠单个心室肌细胞瞬时外向钾电流(I_{to})的改变,在细胞水平探究模拟高原低氧条件下力竭运动对心脏电生理的影响。**方法** 将40只健康雄性清洁级SD大鼠随机分为低氧运动组、低氧安静组、常氧运动组和常氧安静组,每组10只。利用小动物低压氧舱和常氧状态下进行力竭运动试验。取出各组大鼠心脏,利用灌流酶解法分离大鼠单个心室肌细胞,采用全细胞膜片钳技术记录大鼠单个心室肌细胞的瞬时外向钾电流。采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理,多组间比较采用ANOVA方差分析,组间两两比较采用SNK-q检验。**结果** 与常氧安静组比较,+40 mV时,低氧运动组的I_{to}电流密度显著降低,且低于低氧安静组及常氧运动组,此效应呈现电压依赖性。门控机制研究显示,低氧运动时大鼠心肌细胞I_{to}稳态激活曲线失活向超极化方向移动,而稳态失活曲线则向去极化方向移动,二者综合效应使I_{to}电流显著降低。**结论** 急性低氧运动可通过改变钾通道稳态激活与稳态失活过程,降低大鼠心室肌细胞I_{to},这可能是急性低氧运动导致心律失常的主要原因之一。

【关键词】 低氧;力竭运动;心室肌细胞;瞬时外向钾电流;膜片钳技术
【中图分类号】 G804.2 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.05.077

Effects of acute hypoxic exercise on transient outward potassium current of cardiomyocytes in rats

MA Shan-Shan[1,2], LI Jia-Xin[3], CHEN Ya-Ting[4], CAI Zhong-Qi[4], BAI Jing[4], LIU Chuan-Bin[4], LI Yang[4*], CAO Xue-Bin[2*]
([1]Graduate School, Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China; [2]Department of Cardiorenal Internal Medicine, Hospital of Army Group 82 of Chinese PLA, Baoding 071000, Hebei Province, China; [3]College of Traditional Chinese Medicine, Hebei University, Baoding 071000, Hebei Province, China; [4]Institute of Cardiovascualr Diseases, Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the changes of transient outward potassium currents (I_{to}) in single ventricular myocytes after establishment of an acute hypoxic exercise model in rats, and explore the effects of exhaustive exercise on cardiac electrophysiology under simulated altitude hypoxia conditions at the cellular level. **Methods** Forty healthy male clean SD rats were randomly divided into hypoxic exercise group, hypoxic resting group, normoxic exercise group and normoxic resting group, with 10 rats in each group. Small animal hypobaric oxygen chamber was used to simulate the hypoxia or normal oxygen condition for exhaustive exercise test. The heart of each group of rats was taken out, and the single rat ventricular myocytes were separated by perfusion enzymatic hydrolysis. The whole cell patch clamp technique was used to record I_{to} current of the rat single ventricular myocytes. SPSS statistics 20.0 was used for data processing, ANOVA analysis of variance was applied for comparison among multiple groups, and SNK-q test was adopted for pairwise comparison between groups. **Results** Compared with the normoxic resting group, at +40 mV, the I_{to} current density of the hypoxic exercise group was significantly lower, and was lower than that of the hypoxic resting group and normoxia exercise group. This effect was in a voltage-dependent manner. Studies on the gating mechanism showed that the I_{to} steady-state activation curve of rat cardiomyocytes shifted to the hyperpolarization direction during hypoxic exercise, while the steady-state inactivation curve shifted to the depolarization direction. The combination of above 2 effects made the I_{to} current significantly reduced significantly. **Conclusion** Acute

收稿日期:2020-09-15;**接受日期**:2020-12-01
基金项目:国家自然科学基金(82070328);军队健康专项(17BJZ41);河北省自然科学基金(H2019104017);2015年青年孵化计划(15QNP008)
通信作者:曹雪滨,E-mail:caoxb252@163.com;李泱,E-mail:liyangbsh@163.com

hypoxic exercise can reduce the I_{to} current of rat ventricular myocytes by changing the steady-state activation and steady-state inactivation of potassium channels, which may be one of the main reasons for acute hypoxic exercise to cause arrhythmia.

【Key words】 hypoxia; exhausted exercise; ventricular myocytes; transient outward potassium current; patch clamp technique

This work was supported by the National Natural Science Foundation of china (82070328), *Special Topic of Military Health* (17BJZ41), *the Natural Science Foundation of Hebei Province* (H2019104017), *and* 2015 *Youth Incubation Project* (15QNP008).

Corresponding author: *CAO Xue-Bin*, *E-mail*: *caoxb252@163.com*; *LI Yang*, *E-mail*: *liyangbsh@163.com.*

随着高原地区经济和旅游业突飞猛进的发展，越来越多的平原人前往高原地区。西部高原也是我国国防的重中之重，而平原地区部队急进高原，尤其是在急进高原后进行强体力作业（抢险救灾、军训军演、爬山负重等）将引起机体尤其是心脏功能的损伤[1]。高原低氧环境对心脏功能的损伤导致心律失常事件增加已被广泛认知[2,3]。急性运动后心率变异性增高，机体氧化应激水平明显升高，导致心功能降低，心律失常时间增加[4]。但急进高原低氧与强体力作业复合应激刺激对心脏功能的影响研究较少，相关机制尚不清楚。

众所周知，心律失常的基础是心肌细胞电生理改变，急性缺氧和力竭运动均可改变心脏电生理，诱发心律失常[5,6]。瞬时外向钾电流（transient outward potassium current，I_{to}）是心肌细胞复极化电流的一个重要成分，它主要参与了动作电位复极化的 1 期和 2 期，其改变可引起复极异常，诱发心律失常[7]。虽然已有低氧状态下 I_{to} 电流改变的研究，但目前尚未发现力竭运动是否也影响 I_{to}，尤其是急性低氧和力竭运动复合应激源刺激对 I_{to} 电流影响尚未见报道。本研究利用低压氧舱联合转轮力竭运动制备大鼠应激模型，利用膜片钳技术记录单个心房肌细胞 I_{to} 的变化，进一步探讨其电流变化的门控机制，探究急进高原后进行强体力作业诱发心律失常的可能细胞电生理机制。

1 材料与方法

1.1 试剂与溶液

胶原酶Ⅱ、胰蛋白酶、牛血清白蛋白、天门冬氨酸钾、丙酮酸钠、三磷酸腺苷镁（magnesium adenosine triphosphate，MgATP）、4-羟乙基哌嗪乙磺酸[4-(2-hydroxyerhyl) piperazine-1-erhanesulfonic acid，HEPEs]、$CaCl_2$、$CdCl_2$、$BaCl_2$、4-氨基吡啶（4-aminopyridine，4-AP）、河豚毒素（tetrodotoxin，TTX）、乙二醇醚二胺四乙酸（ethylene glycol ether diamine tetraacetic acid，EGTA）、多非利特均为美国希格玛公司产品；其他试剂均为分析纯。

台氏液（Tyrode′s solution，Tyrode′s 液）的组成成份：NaCl 135.00 mmol/L，KCl 5.40 mmol/L，$CaCl_2$ 1.80 mmol/L，$MgCl_2$ 1.00 mmol/L，NaH_2PO_4 0.33 mmol/L，HEPEs 10.00 mmol/L，葡萄糖 10.00 mmol/L，pH 值用 NaOH 调至 7.3；无钙 Tyrode 液和 0.20 mmol/L Ca^{2+}Tyrode 液，分别为 Tyrode 液中不加 $CaCl_2$ 和加 0.20 mmol/L $CaCl_2$。

记录 I_{to} 电流的细胞外液：NaCl 140.0 mmol/L，$MgCl_2$ 5.0 mmol/L，$CaCl_2$ 0.5 mmol/L，HEPEs 5.0 mmol/L，$CdCl_2$ 0.1 mmol/L，用 NaOH 调 pH 值至 7.2。

记录 I_{to} 电流的细胞内液：KCl 45 mmol/L，门冬氨酸钾（K-aspartate）85 mmol/L，天冬氨酸钠（Na-pytuvate）5 mmol/L，MgATP 5 mmol/L，EGTA 10 mmol/L，HEPEs 10 mmol/L，葡萄糖 11 mmol/L，用 KOH 调 pH 值至 7.4。

细胞保护液（KB solution，KB 液）：KOH 110 mmol/L，牛磺酸 10 mmol/L，草酸 10 mmol/L，谷氨酸 70 mmol/L，KCl 25 mmol/L，KH_3PO_4 10 mmol/L，EGTA 5 mmol/L，HEPEs 5 mmol/L，葡萄糖 10 mmol/L，用 KOH 调至 pH 7.4。

1.2 仪器

动物实验氧舱（中国烟台冰轮高氧舱有限公司，10-UWC800-02）、真空压力表（中国青岛工业仪表研究所，MC02000113）、数字智能测氧仪（中国北京航天鹏程仪器仪表有限公司，ML-I）、膜片钳放大器（美国分子仪器公司，Axon-700B）。刺激信号及电压输入信号的采集应用数模转换器（美国分子仪器公司，Digidata 1440A），处理软件（美国分子仪器公司，pCLAMP10.4）。微电极拉制仪（日本成茂公司，pp-83）。

1.3 建立大鼠低氧运动模型

健康雄性清洁级 SD 大鼠 40 只，购买自解放军总医院动物中心，体质量（160±15）g，实验室环境下喂养 7 d，使大鼠熟悉环境。将大鼠随机分为以下 4 组，每组 10 只：低氧运动组（hypoxic exercise，HO-E）、低氧安静组（hypoxic quiescent，HO-Q）、常氧运动组（normal oxygen exercise，NO-E）、常氧安静组（normal oxygen quiescent，NO-Q）。参照文献进行

低压氧舱/跑轮运动模拟试验[8,9]，选择2组低压氧舱的大鼠，单只置于饲养笼或力竭运动跑轮中，分别放入低压氧舱内，关闭低压氧舱舱门，打开负压泵与负压阀，控制降压速度，使低压氧舱氧分压在25 min左右降低至61.6 kPa。其中HO-E组跑轮运动时间设定：总时间为4 h，每运行25 min停转5 min，运行速度为18 m/min，正转倒转交替进行，试验结束时打开泄压阀，在25 min左右升压至大气压；HO-Q组：在上述低氧条件下饲养4 h。待低压氧舱内气压稳定至大气压后，开启舱门取出跑轮和饲养笼。

选择2组常氧的大鼠，单只置于饲养笼或力竭运动跑轮中，依照低氧组设定条件进行实验。

1.4 大鼠单个心室肌细胞分离

参照文献采用酶解法制备心室肌单细胞[10]。上述各组大鼠经腹腔20%水合氯醛(2 ml/kg)麻醉，迅速取心脏，在37℃和通氧条件下行离体哺乳动物心脏灌流(Langendorff法)。用无Ca^{2+} Tyrode′s液灌流3~5 min，用含Ⅱ型胶原酶50 mg、胰蛋白酶8 mg无Ca^{2+} Tyrode′s液灌流(30 ml)15~20 min。沿房室间沟取心室肌，剪碎入KB液中并吹打使细胞脱落，并于2℃~8℃保存，1.0 h后进行实验。取保存液加于1.0 ml灌流槽中，待细胞贴壁后，于倒置显微镜下选择边缘整齐、表面无颗粒、横纹清晰、无收缩的细胞，室温下进行实验。

1.5 干扰电流的排除

于细胞外液加入多非利特5 nmol/L阻断I_{Kr}，$CdCl_2$ 100 μmol/L阻断$I_{Ca\text{-}L}$，TTX 100 μmol/L阻断I_{Na}。

1.6 膜片钳全细胞记录

采用全细胞膜片钳记录方法，在电压钳制下记录电流。将膜片钳放大器同计算机连接。刺激信号及电压输入信号的采集应用数模转换器，均由软件控制。GG-17玻璃毛坯经pp-83微电极拉制仪拉制成电阻为2.0~5.5 MΩ的电极。调节三维操纵器进行封接，使封接电阻达1 GΩ以上，吸破细胞膜形成全细胞记录模式。测定电容时，施以0.4 V/s的斜坡刺激，测电流并按方程Cm=I/(dV/dt)计算(Cm为膜电容，I为电流值，dV/dt即电压斜率)。为消除细胞间的误差，I值以电流密度(pA/pF)表示。信号经截止频率为1 kHz的四阶贝塞尔低通滤波器滤波，采样率为5 kHz。串联电阻补偿90%~95%以消除电压偏差，液接电位补偿校正至小于2 mV，慢电容补偿约为85%~90%，以消除膜电容的充放电影响。

1.7 电流参数的设定[11]

I_{to}的峰值电流测定：在电压钳方式下，保持电位-80 mV，先给予-40 mV，20 ms的预刺激失活钠电流，施予+40 mV，300 ms的去极化脉冲，可记录到快速激活的外向电流，该电流被2 mmol/L的4-AP阻断，即为I_{to}。

I_{to}电流-电压曲线的绘制：在电压钳方式下，保持电位-80 mV，先给予-40 mV，20 ms预刺激失活钠电流，再施予300 ms，阶跃10 mV，-40 mV~+50 mV的系列去极化脉冲，求算电流密度。以各电压下的电流密度与测试电压作图，得电流-电压曲线。

I_{to}稳态激活曲线的绘制：保持电位-80 mV，先给予-40 mV，20 ms的预刺激失活钠电流，再施予500 ms，阶跃为10 mV，-80 mV~+40 mV的系列去极化脉冲，可记录到I_{to}电流，标准化各电流幅值，以相对电流对各膜电位作图得稳态激活曲线，并用Boltzmann方程$I/I_{max} = 1/\{1 + \exp[(V_m - V_{1/2})/k]\}$进行曲线拟合求出半激活电压($V_{1/2}$)和激活曲线斜率($k$)。

I_{to}稳态失活曲线的绘制：保持电位-80 mV，施予1000 ms，阶跃为10 mV，-90 mV~+20 mV的系列去极化脉冲在每一条件脉冲后紧跟一固定去极化至+40 mV，300 ms的测试脉冲，记录I_{to}，标准化各电流幅值，以相对电流对各膜电位作图得稳态失活曲线，并用Boltzmann方程$I/I_{max} = 1/\{1+\exp[-(V_m-V_{1/2})/k]\}$进行曲线拟合求出半失活电压($V_{1/2}$)和失活曲线斜率($k$)。

I_{to}关闭态失活时间常数：钳制电位-110 mV，给予+40 mV，300 ms的条件刺激，回复至-110 mV，再给予-65 mV，5、10、25、50、100、200、400、800 ms不同时间使通道失活，在每个时间间隔后紧接着一个+40 mV，300 ms的测试刺激，此过程用单项指数式拟合。

I_{to}失活后恢复曲线的绘制：钳制电位-80 mV，给予+40 mV，300 ms的去极化脉冲，分别间隔40、80、160、320、640、1280、2560和5120 ms后，再施予第2次+40 mV，300 ms的方波刺激，将第2次方波脉冲引出的电流与条件刺激电流相比，按单项指数式：$I = A \times Exp(-t/\tau)$，求出恢复曲线的值。

1.8 统计学处理

计量资料以($\bar{x} \pm SD$)表示，数据处理采用pCLAMP 10.4，采用SPSS 20.0软件进行统计学处理，多组间数据比较采用ANOVA方差分析，组间两两比较采用SNK-q检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 急性低氧运动对大鼠心室肌细胞 I_{to} 电流密度的影响

在 +40 mV 时，NO-Q 组、HO-Q 组、NO-E 组和 HO-E 组电流密度分别为（28.2±3.2）、（17.6±1.9）、（14.5±2.1）和（9.8±1.1）pA/pF。HO-Q 组、NO-E 组、HO-E 组与 NO-Q 组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。与常 NO-Q 组相比，NO-E 组大鼠心室肌细胞的 I_{to} 电流密度明显降低，说明急性低氧运动可明显降低 I_{to} 电流密度，且较单独急性低氧或力竭运动的效应更加明显（图 1）。

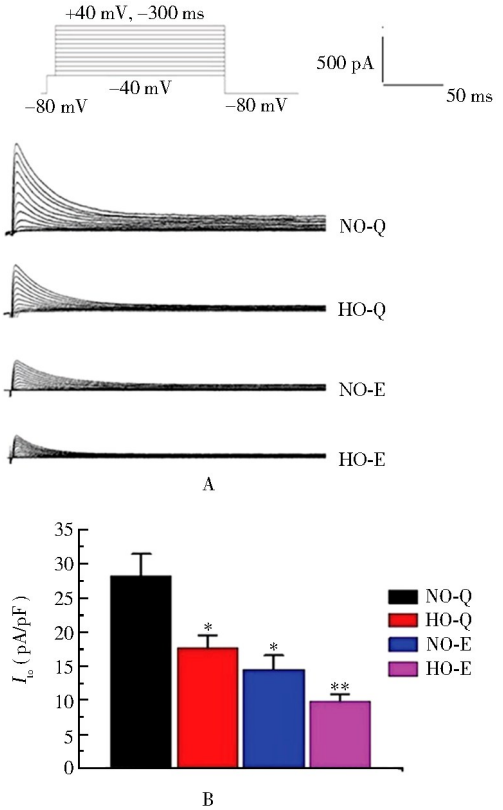


图 1 急性低氧运动对 I_{to} 电流幅值及电流密度的影响

Figure 1 Effect of acute hypoxic exercise on I_{to} current amplitude and current density

A: influence of acute hypoxic exercise on current amplitude; B: effect of acute hypoxic exercise on peak current density. I_{to}: transient outward potassium current; NO-Q: normal oxygen quiescent; HO-Q: hypoxic quiescent; NO-E: normal oxygen exercise; HO-E: hypoxic exercise. Compared with NO-Q group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$.

2.2 急性低氧运动对大鼠心室肌细胞 I_{to} 作用的电压依赖性

大鼠心肌细胞约在 −10 mV 电位刺激时，I_{to} 电流开始被激活，随着刺激脉冲向去极化移动，电流密度逐渐增加，并呈现出明显的外向整流特征。低氧运动后，各电压下电流密度均降低，尤其是在 +10 mV 以上，随着刺激电压的增加电流密度降低更加明显，提示低氧运动时大鼠心室肌细胞 I_{to} 的阻滞效应具有电压依赖性特征（图 2）。

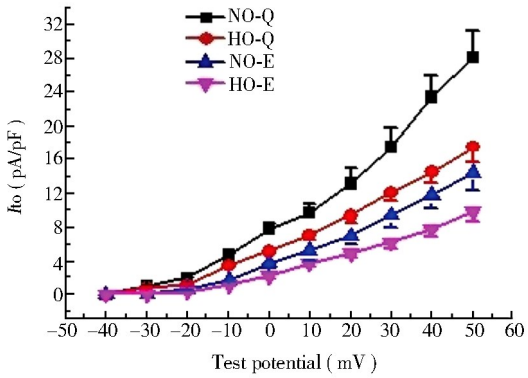


图 2 急性低氧运动对 I_{to} 电流 *I-V* 曲线的影响

Figure 2 Effect of acute hypoxic exercise on *I-V* curve of I_{to} current

I_{to}: transient outward potassium current; *I-V*: voltage-current curve; NO-Q: normal oxygen quiescent; HO-Q: hypoxic quiescent; NO-E: normal oxygen exercise; HO-E: hypoxic exercise.

2.3 急性低氧运动对大鼠心室肌细胞 I_{to} 稳态激活的影响

低氧运动后，大鼠心室肌细胞的 I_{to} 激活曲线明显向去极化方向移动，NO-Q 组半激活电压（$V_{1/2,act}$）为（−36.4±2.4）mV、而 HO-Q 组、NO-E 组和 HO-E 组分别为（−32.8±3.5）、（−26.0±2.7）和（−17.9±2.1）mV。其中 NO-E 组、HO-E 组与 NO-Q 组相比，差异有统计学意义（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。低氧运动对通道激活曲线斜率（k_{act}）几乎无影响（图 3）。进一步，单纯低氧应激较单纯力竭运动均对通道半激活电压有影响，但前者小于后者。

2.4 急性低氧运动对大鼠心室肌细胞 I_{to} 稳态失活和关闭态失活的影响

研究结果显示，低氧运动使大鼠心肌细胞 I_{to} 稳态失活左移，半失活电压（$V_{1/2inact}$）数值增大，且低氧运动使通道的失活曲线斜率（k_{inact}）增加，提示在相同刺激电位下，低氧运动后通道失活增加，有效通道数减少（图 4）。进一步，单纯低氧应激与单纯力竭运动对通道半失活电压的影响相似，而单纯低氧应激与单纯力竭运动对通道失活斜率电压的影响要小，且两者之间存在显著性差异（$P<0.05$），提示单纯低氧应激降低 I_{to} 电流的门控机制由改变稳态激活及稳态失活电压所致，而单纯力竭运动降低 I_{to} 电流的门控机制主要来自稳态失活斜率的改变。

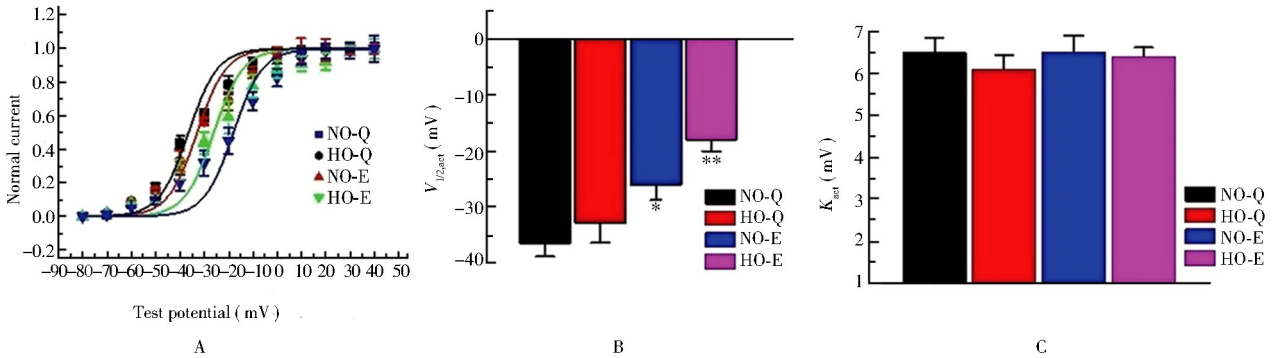


图3 急性低氧运动对 I_{to} 电流稳态激活曲线的影响

Figure 3 Effect of acute hypoxic exercise on steady-state activation curve of I_{to} current

A: acute hypoxic exercise shifts the current steady-state activation curve to the right; B: acute hypoxic exercise shifts the semi-activated voltage to the correct voltage; C: acute hypoxic exercise causes the slope of the current steady-state activation curve to change less. I_{to}: transient outward potassium current; NO-Q: normal oxygen quiescent; HO-Q: hypoxic quiescent; NO-E: normal oxygen exercise; HO-E: hypoxic exercise. Compared with NO-Q group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$.

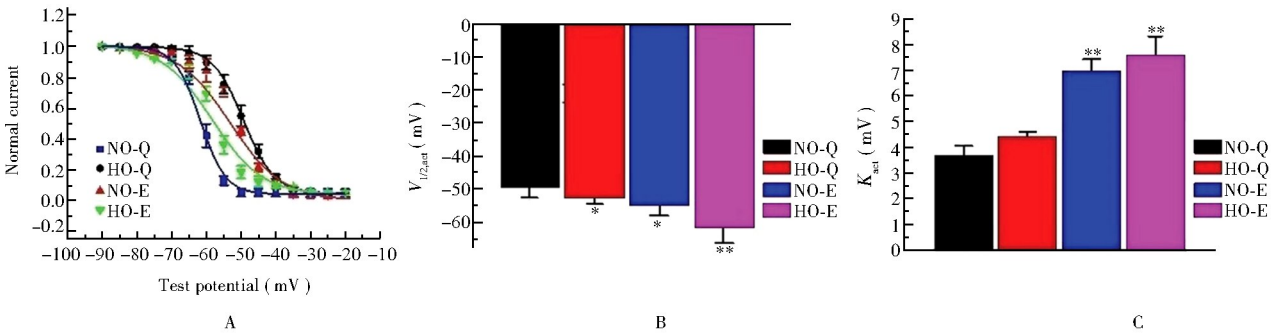


图4 急性低氧运动对 I_{to} 电流稳态失活曲线的影响

Figure 4 Effect of acute hypoxic exercise on steady-state inactivation curve of I_{to} current

A: acute hypoxic exercise shifts the current steady-state inactivation curve to the left; B: acute hypoxic exercise shifts the half-inactivation voltage to a more negative voltage; C: acute hypoxic exercise increases the slope of the current steady-state inactivation curve. I_{to}: transient outward potassium current; NO-Q: normal oxygen quiescent; HO-Q: hypoxic quiescent; NO-E: normal oxygen exercise; HO-E: hypoxic exercise. Compared with NO-Q group, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$.

关闭态失活动力学结果显示,低氧运动对关闭态失活曲线及电流的时间参数虽有影响,但差异无统计学意义。提示急性低氧运动抑制通道电流的作用与通道关闭态失活关系不大(图5)。

2.5 急性低氧运动对大鼠心室肌细胞 I_{to} 失活后恢复曲线的影响

大鼠心室肌细胞 I_{to} 的失活后恢复在HO-E组显著减慢,恢复时间常数(τ)明显延长,NO-Q组、HO-Q组、NO-E组和HO-E组时间常数分别为(333.2±25.1)、(382.5±17.8)、(430.2±31.6)和(464.2±29.7)ms,可见低氧联合力竭运动后 I_{to} 的恢复曲线明显右移,提示通道失活后恢复过程减慢(图6)。

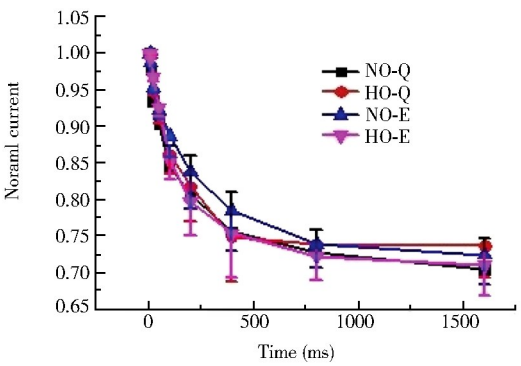


图5 急性低氧运动对 I_{to} 电流关闭态失活动力学的影响

Figure 5 Effect of acute hypoxic exercise on inactivation mechanics of I_{to} current closed state

I_{to}: transient outward potassium current; NO-Q: normal oxygen quiescent; HO-Q: hypoxic quiescent; NO-E: normal oxygen exercise; HO-E: hypoxic exercise.

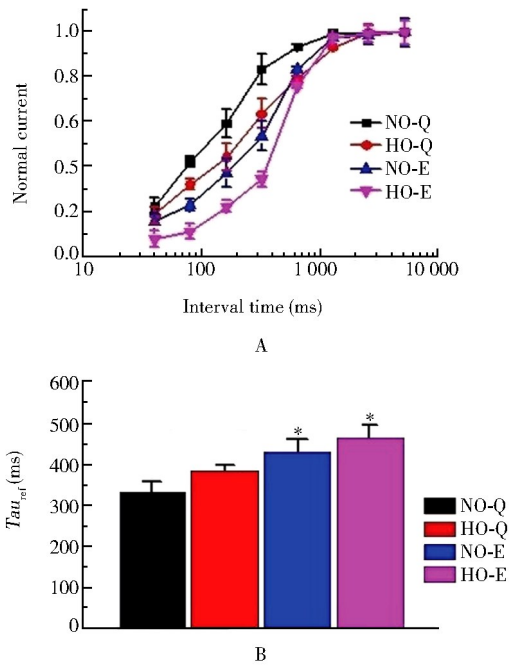


图 6 急性低氧运动对 I_{to} 电流失活后恢复动力学的影响

Figure 6 Effect of acute hypoxic exercise on recovery kinetics after I_{to} current inactivation

A: acute hypoxic exercise makes the recovery curve shift to the right after the current is inactivated; B: acute hypoxic exercise increases the recovery time constant after the current is inactivated. I_{to}: transient outward potassium current; NO-Q: normal oxygen quiescent; HO-Q: hypoxic quiescent; NO-E: normal oxygen exercise; HO-E: hypoxic exercise. Compared with NO-Q group, $^{*}P<0.05$.

3 讨 论

高原低氧环境和运动应激均能对心脏功能造成损伤,研究显示,急进高原人员心脏功能明显降低,心电图发生显著变化,易诱发心律失常的发生[12,13]。但急进高原低氧环境中运动应激复合刺激影响心肌电生理及心律失常的机制尚不清楚。本研究发现,在急性低氧联合力竭运动的大鼠模型中,心室肌细胞的 I_{to} 降低,而且较单独低氧或运动的效应更加明显。I_{to} 电流的大小对动作电位的形态和时程有较大影响,主要与动作电位的复极 1 相有关。研究显示,当心肌应激时,I_{to}作为复极早期的重要电流,其电流密度降低将诱发心律失常[14]。本研究结果提示急性低氧运动导致心律失常发生的机制很可能与其阻滞心室肌细胞细胞膜 I_{to} 电流、延长动作电位时程、导致心肌细胞复极异常有关。

通过门控机制研究,我们发现 I_{to} 电流降低主要与急性低氧运动后通道稳态激活和稳态失活过程有关,使相同电位刺激时,通道开放降低,失活增加,从而降低有效通道的数量,引起 I_{to} 电流密度降低。同时,电流降低还与急性低氧运动使通道失活后恢复动力学减缓,恢复时间常数增加有关,进一步延缓了心肌的动作电位时程[15]。但急性低氧运动对通道关闭态失活动力学几乎没有影响。本研究结果显示,单纯低氧应激与单纯力竭运动均可降低 I_{to} 密度,但两者 I_{to} 通道的门控机制效应却不相同,单纯低氧应激比单纯力竭运动对通道失活斜率电压的影响更小,提示单纯低氧应激降低 I_{to} 电流的门控机制由改变稳态激活及稳态失活电压所致,力竭运动降低 I_{to} 电流的门控机制主要来自稳态失活斜率的改变。

本实验局限性在于未能深入探究调节 I_{to} 通道蛋白的相关基因。我们知道,一个离子通道电流的改变,主要来自两个方面:(1)通道门控机制的变化,包括通道稳态激活、稳态失活过程、激活与失活动力学及失活后恢复动力学的改变[11];(2)细胞膜有效通道数量的变化,可能由于通道基因合成、转录、翻译及翻译后修饰,尤其是通道蛋白从高尔基体向细胞膜的转运过程改变[16],而基因和蛋白的表达,特别是 $K_v4.2/K_v4.3$ 蛋白在细胞膜的表达,直接影响 I_{to} 电流密度的大小,这在今后的工作中需要补充研究。

本研究结果显示,心肌细胞瞬时外向钾电流的变化作为影响心肌电生理的基础,是急性低氧运动导致心律失常的重要机制之一,为相关复合应激刺激引起的心肌损伤和心律失常的机制探讨提供理论依据。

【参考文献】

[1] Whayne TF Jr. Altitude and cold weather: are they vascular risks? [J]. Curr Opin Cardiol, 2014, 29(4): 396-402. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000064.

[2] 韩轶群, 马宽军, 张利坤, 等. 西藏那曲驻军后送患者疾病谱调查分析[J]. 西南国防医药, 2012, 22(4): 463-464. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2012.04.055.
Han YQ, Ma KJ, Zhang LK, *et al*. Investigation and analysis of disease spectrum of patients evacuated from the Nagqu garrison in Tibet[J]. Med J Natl Defending Forces Southwest China, 2012, 22(4): 463-464. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2012.04.055.

[3] 王延琦, 陈亚妮, 刘晓峰,等. 高原环境下试验人员血氧饱和

度、血压和心率的变化规律[J]. 职业与健康, 2018, 34(6): 733-736,741. DOI: 10.13329/j.cnki.zyyjk.2018.0204.
Wang YQ, Chen YN, Liu XF, *et al*. Change rule of blood oxygen saturation, blood pressure and heart rate of testing personnels in plateau environment [J]. Occup Health, 2018, 34(6): 733-736,741. DOI: 10.13329/j.cnki.zyyjk.2018.0204.

[4] Liao P, He Q, Zhou X, *et al*. Repetitive bouts of exhaustive exercise induces a systemic inflammatory response and multi-organ damage in rats[J]. Front Physiol, 2020, 11: 685. DOI: 10.3389/fphys.2020.00685.

[5] 李顺昌, 苏全生. 急性长时间力竭运动对大鼠心电、心音变化的影响[J]. 天津体育学院学报, 2014, 29(6): 517-520. DOI: 10.13297/j.cnki.issn1005-0000.2014.06.011.
Li SC, Su QS. Effect of acute exhaustive exercise on electrocardiogram and phonocardiogram of rats[J]. J Tianjin Univ Sport, 2014, 29(6): 517-520. DOI: 10.13297/j.cnki.issn1005-0000.2014.06.011.

[6] Salameh A, Zöbisch H, Schröder B, *et al*. Effects of hypoxia and acidosis on cardiac electrophysiology and hemodynamics. Is NHE-inhibition by cariporide still advantageous? [J]. Front Physiol, 2020, 11:224. DOI: 10.3389/fphys.2020.00224.

[7] Cho JH, Zhang R, Kilfoil PJ, *et al*. Delayed repolarization underlies ventricular arrhythmias in rats with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Circulation, 2017, 136(21): 2037-2050. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028202.

[8] Huang X, Hu Y, Zhao L, *et al*. TRPV4 plays an important role in rat prefrontal cortex changes induced by acute hypoxic exercise[J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(6): 1194-1206. DOI: 10.1016/j.sjbs.2019.06.001.

[9] Ljones K, Ness HO, Solvang-Garten K, *et al*. Acute exhaustive aerobic exercise training impair cardiomyocyte function and calcium handling in Sprague-Dawley rats[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173449. DOI: 10.1371/journal.pone.0173449.

[10] Fang Z, Ren YP, Lu CY, *et al*. Effects of sleep deprivation on action potential and transient outward potassium current in ventricular myocytes in rats[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 542-549. DOI: 10.12659/MSM.893414.

[11] Perez-Cortes EJ, Islas AA, Arevalo JP, *et al*. Modulation of the transient outward current (I_{to}) in rat cardiac myocytes and human $K_v4.3$ channels by mefloquine[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 288(2): 203-212. DOI: 10.1016/j.taap.2015.07.015.

[12] Li ZB, Liu CW, Guo J, *et al*. Early warning of acute altitude sickness by physiological variables and noninvasive cardiovascular indicators[J]. Chin Med Sci J, 2020, 35(1): 13-19. DOI: 10.24920/003552.

[13] 石亚君, 宋小武, 王晋丽,等. 急进4000米海拔高原对健康青年男性长时程心率变异性的影响[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(4): 312-316. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2020.04.003.
Shi YJ, Song XW, Wang JL, *et al*. Effects of rapidly entering 4000 m high altitude on long-term heart rate variability in healthy young men [J]. Chin J Cardiol, 2020, 25(4): 312-316. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2020.04.003.

[14] Ni H, Zhang H, Grandi E, *et al*. Transient outward K^+ current can strongly modulate action potential duration and initiate alternans in the human atrium[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 316(3): H527-H542. DOI: 10.1152/ajpheart.00251.2018.

[15] He Q, Feng Y, Wang Y. Transient outward potassium channel: a heart failure mediator[J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(3): 349-362. DOI: 10.1007/s10741-015-9474-y.

[16] Brahmajothi MV, Campbell DL, Rasmusson RL, *et al*. Distinct transient outward potassium current (I_{to}) phenotypes and distribution of fast-inactivating potassium channel alpha subunits in ferret left ventricular myocytes[J]. J Gen Physiol, 1999, 113(4): 581-600. DOI: 10.1085/jgp.113.4.581.

(编辑: 郑真真)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,我刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以"快速通道"发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。我刊对符合标准的稿件,即快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话: 010-66936756
网址: www.mode301.cn
E-mail: zhlndqg@mode301.cn