

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.02.044

活性氧诱导心律失常的分子生物学机制研究

朱二军 刘宏宇[△] 宋默微 孟维鑫 薛阳红

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:心律失常特别是室性心律失常可能导致心源性猝死,已经成为临床上常见和重点问题。多种原因可能诱发心律失常如:冠状动脉粥样硬化性心脏病,瓣膜病,肥厚性心肌病等心脏源性病变,很多代谢性物质改变也可能增加心律失常的发生概率。近年发现活性氧可能是诱发各种心律失常的一个重要因素,活性氧不仅参与重要离子通道和转运受体的调控,同时本身也作为一个重要的第二信使来调节一些关键酶的活性如:蛋白激酶 A(PKA),蛋白激酶 C(PKC),钙离子依赖性蛋白激酶 II(CaMKII)。最近有研究发现长期的活性氧代谢紊乱可能引起细胞遗传物质如 miRNA 的改变,引起长期的心律失常如房颤。本文主要对活性氧导致心律失常的可能机制做一总结,为心律失常的防治提供一些可能潜在方向。

关键词:活性氧;心律失常;分子机制;

中图分类号:R541.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)02-389-03

The Reactive Oxygen Species Induced Molecular Mechanisms of Arrhythmia

ZHU Er-jun, LIU Hong-yu[△], SONG Mo-wei, MENG Wei-xin, XUE Yang-hong

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Arrhythmias especially ventricular arrhythmias may lead to sudden cardiac death, it has become a common clinical problems and priorities. A variety of reasons may induce arrhythmias such as: coronary atherosclerotic heart disease, valvular heart disease, hypertrophic cardiomyopathy and other heart-borne disease, metabolic disturbance of some substances may raise arrhythmia risk. In recent years, some researchers found that reactive oxygen species may be an important factor in inducing arrhythmia, the reactive oxygen species not only take part in the regulation of ion channels and transporters, but also as second messengers to modulate some of the key enzymes such as: protein kinase A (PKA), protein kinase C (PKC), calcium-dependent protein kinase II (CaMKII). The latest studies have shown that chronic reactive oxygen species metabolic dysfunction may mediate abnormality of miRNA, inducing chronic arrhythmias such as atrial fibrillation. In this review, the possible mechanism of reactive oxygen species induced arrhythmia is summarized, which could provide some potentially directions for the prevention and treatment of cardiac arrhythmias.

Key words: Reactive oxygen species; Arrhythmia; Molecular mechanisms

Chinese Library Classification(CLC): R541.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)02-389-03

前言

心律失常的病因和治疗一直是基础和临床上的研究热点和难点,随着研究深入,已经发现冠脉、瓣膜和心肌等器质性改变可以导致心律失常,对于心律失常的治疗,药物治疗主要是以离子通道调节为主,另外置入起搏器以及射频消融术也已经在临床上得到广泛的应用。但是伴随着介入治疗冠心病的迅速发展,临床上发现通过介入开通冠脉后,心肌可能出现心肌缺血再灌注损伤,特别是在心肌再灌注时出现的致命性心律失常,针对再灌注心律失常研究很多,虽然传统的抗心律失常药物治疗有一定效果,但考虑再灌注时有很多代谢性因素参与心肌缺血再灌注损伤,通过纠正心肌细胞的代谢紊乱抗心律失常成为一个研究方向。研究发现活性氧的代谢紊乱可能参与心肌缺血再灌注损伤以及诱发心律失常,活性氧通过电子传递链(electron transport chain, ECT)和三羧酸循环

(tricarboxylic acid, TCA)参与细胞电活动和能量代谢^[1,7]。在病理状态时,活性氧代谢紊乱可能引起细胞电活动异常,酶活性和蛋白通道的异常调节。电活动的异常可能导致电压依赖性钠离子通道(Nav 1.5)和电压依赖性钙通道(L-type voltage cardiac calcium channel, LTCC)的开放异常。同时活性氧作为第二信使影响蛋白激酶 A(PKA),蛋白激酶 C(PKC),钙离子依赖性蛋白激酶 II(CaMKII)的活性^[2],而这些酶通过对通道蛋白的调控,引起离子通道异常开放。同时活性氧引起的能量代谢障碍,可能导致钠钾泵的失活,引起离子紊乱最终诱发心律失常的发生。另外,长期活性氧代谢异常可能诱导心肌细胞缝隙连接蛋白 Cx43 的异常^[3],同时可能引起遗传物质如 miRNA 的改变,引起心肌细胞电路传导系统的重构和心肌细胞纤维化^[4],这也可能是活性氧诱发心律失常的可能机制。本文对活性氧与心律失常之间的可能联系机制做一总结,与长期应用的抗心律失常药物相比,调节活性氧代谢可能成为治疗或者预防心

作者简介:朱二军(1989-),男,硕士研究生,主要从事心血管病方面的研究和临床工作, E-mail: zhuerjun890410@163.com

[△] 通讯作者:刘宏宇,男,博士研究生导师,教授,主要从事心脏大血管疾病的研究和临床工作, E-mail: hylu1963@163.com

(收稿日期:2017-02-26 接受日期:2017-03-23)

律失常一个新的方向。

1 活性氧的代谢

活性氧是人体内产生的具有化学活性的分子,根据有无未配对的电子可分为自由基如:超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、羟基(OH)和非自由基如:过氧化氢(H_2O_2)、次氯酸(HOCl),前者具有未配对的电子氧化能力更强^[5]。Wattanapitayakul^[6]认为活性氧在线粒体电子传递链过程中漏电子而产生的,线粒体及NADP氧化酶(NOX)是活性氧的两个重要来源。内皮细胞、肌纤维膜、肌质网、横小管都是活性氧产生的来源^[7]。D.Neil Granger^[8]等认为活性氧的潜在来源和黄嘌呤氧化酶、NADPH氧化酶、一氧化氮合成酶及线粒体有关,在心肌组织中,线粒体是活性氧的主要来源。大量研究证实:活性氧可以通过调节体内多种代谢途径,如:细胞膜脂质氧化、细胞凋亡等^[9],进而诱导心律失常的发生。本文通过阐述活性氧对细胞离子通道及相关蛋白的调节作用,进一步探讨活性氧诱导心律失常的可能机制。

2 活性氧通过调节细胞离子通道及相关蛋白诱导心律失常

心律失常和细胞的内环境密切相关,心肌细胞存在多种受体和离子通道,它们同时受到多种因素的调节,近年来活性氧的调节作用逐渐被认识到,如增加活性氧可以激活兰尼碱受体2(ryanodine receptor 2, RyR2),同时抑制钠/钙交换体对钠和钙离子的转运,甚至引起钠/钙的反向模式,增加RyR2的激活导致钙超载从而延迟心肌细胞后去极化^[10]。增加活性氧引起晚期钠通道的开放增加,延长动作电位和后去极化,从而引起心律失常^[11]。实际上,活性氧对离子通道和相关蛋白的影响与相关酶的作用之间存在密切联系,线粒体源性的活性氧引起的钠内流可以被PKC的抑制所阻止,RyR2的开放频率可能受到CaMKII活性的调节^[12],本文只是分侧重点的阐述活性氧与其相关作用。

2.1 兰尼碱受体2(The cardiac ryanodine receptor 2, RyR2)

RyR2在钙离子进入细胞后被激活,介导肌浆网内钙离子释放进入细胞质,大量的钙离子在细胞质内聚集可以通过兴奋偶联机制引起心肌收缩。镁离子、ATP可抑制RyR2的活性,活性氧可以激活RyR2的活性,可能与其二硫键的结构有关^[10],活性氧可能引起RyR2局部结构变化,导致其活性改变,但是具体条件需要进一步研究。在氧化环境下(高浓度 H_2O_2 、谷胱甘肽降低)RyR2开放的概率是增加的,而减少这种氧化趋势如在巯基乙醇的条件下,RyR2的开放是降低的^[13]。有证据表明RyR2的激活与氧化环境持续时间和活性氧的浓度都有关^[13]。King JH^[14]研究发现RyR2介导细胞内膜 Ca^{2+} 的释放介导室性心律失常和房性心律失常,因此活性氧通过对RyR2的调节从而介导 Ca^{2+} 的异常释放诱导心律失常的发生。

2.2 转运蛋白(The translocator protein, TSPO)

转运蛋白(The translocator protein, TSPO)是由169个氨基酸组成,丰富的存在于线粒体的外膜上,其最初被发现是作为外周苯二氮卓受体,近来发现转运蛋白(TSPO)是活性氧诱导内源性活性氧产生(reactive oxygen species induced ROS re-

lease, RIRR)这一过程的重要调节器^[15]。转运蛋白通过直接调控线粒体内膜上的离子通道(inner membrane anion channel, I-MAC)的开放进而促进RIRR,同时转运蛋白通过间接调节通透性转换孔(permeability transition pore, PTP)组分的合成,影响其开放从而改变了离子通道的开放^[16],因此,活性氧可能通过影响TSPO来间接引起线粒体内膜上的离子通道和线粒体通透性转换孔的开放,引起线粒体功能障碍导致心肌细胞损伤,最终引起心律失常。

2.3 电压依赖型钙通道(L-type voltage cardiac calcium channel, LTCC)

电压依赖型钙通道(L-type voltage cardiac calcium channel, LTCC)的开放可以促发钙离子介导的钙离子释放,其合成前体 $\alpha 1C$ 亚基与活性氧(黄嘌呤氧化酶衍生的活性氧或 H_2O_2)密切相关^[17],其结果是活性氧介导LTCC通道的钙内流减少。Song^[18]等人发现 H_2O_2 作用于LTCC通道使得钙离子高峰增加,但同时发现这种作用可被钙离子/钙调蛋白依赖的蛋白激酶II(CaMKII)抑制,所以活性氧对LTCC的作用与CaMKII的氧化磷酸化作用需要进一步研究。

2.4 电压依赖型钠通道(Nav 1.5)

电压依赖型钠通道(Nav 1.5)介导的钠内流促成心肌细胞动作电位的快速去极化,在平台期Nav 1.5并未完全关闭,而是称之为晚期钠通道(late Na^+ current, late INa),其特点是低振幅,持续时间长约数百毫秒,近来发现它与细胞质内Na超载有关,可能导致引起心律失常^[19]。电压依赖型钠通道(Nav 1.5)对氧化应激的调节很敏感,可能是与该通道中蛋氨酸残基密切相关^[20]。在有ROS如 H_2O_2 条件下late INa的开放增加,从而引起心肌细胞动作电位的延长。活性氧可以通过直接调节Nav 1.5诱导心律失常的发生,PKC和PKA主要对峰值钠通道(peak INa)起作用,而对晚期钠通道(late INa)作用甚微,而晚期钠通道(late INa)在活性氧的条件下会增加开放引起钠超载和早期的后去极化^[11],最终导致心律失常的发生。

3 活性氧作为第二信使调节蛋白激酶A和钙离子/钙调节蛋白依赖性蛋白激酶II的活性

蛋白激酶A(PKA)和钙离子/钙调节蛋白依赖性蛋白激酶II(CaMKII)在心肌收缩耦联和离子调节特别是 Ca^{2+} 调节具有重要作用, H_2O_2 通过cAMP来激活PKA,其作用机制可能是 H_2O_2 改变RI亚基连接蛋白之间的二硫键来实现^[21]。CaMKII的激活主要是受到钙离子浓度变化所调节同时可能通过磷酸化的作用得到放大,最初的报道认为CaMKII的激活是在促氧化条件下如在细胞凋亡时蛋白激酶的激活受到氧化应激的调控,进一步研究发现在心肌细胞中CaMKII在 H_2O_2 和血管紧张素II的存在条件下仍可以被激活,甚至在 Ca^{2+} 螯合剂的存在下CaMKII也能被激活,原因可能是蛋氨酸残余物(M281/282)^[22]的氧化起到关键作用,但这需要进一步研究证实。

3.1 活性氧调节蛋白激酶A(protein kinase PKA)

cAMP-dependent protein kinase A (PKA)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,通过 β 肾上腺素的刺激调节对ECC具有重要影响,cAMP与PKA的调节亚基的结合增加,可以激活PKA的活性,PKA可以使Nav 1.5,LTCC,RyR2磷酸化^[23]。有研究发

现活性氧可以激活 PKA, Brennan^[21] 等发现 H₂O₂ 通过改变 RI 亚基连接蛋白之间的二硫键激活 I 型 PKA, 同时提供氧化激活的可能机制, β - 肾上腺素刺激和 cAMP 浓度作为两个独立因素。因为通过 β - 肾上腺素刺激增加 PKA 的激活这一过程和很多心脏疾病有联系, 同时 PKA 的激活对 Na⁺/Ca²⁺ 的代谢具有重要影响, 因此活性氧可以通过影响 PKA 活性导致 Na⁺/Ca²⁺ 的代谢异常从而引起心律失常。

3.2 活性氧调节钙离子 / 钙调节蛋白依赖性蛋白激酶 II (Calcium/calmodulin dependent protein kinase II, CaMKII)

钙离子 / 钙调节蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII), 是磷酸化人体内细胞膜上的离子通道相关的调节蛋白如: 参与 Na⁺/Ca²⁺ 调节的蛋白和离子通道的转运体的重要激酶。钙离子 / 钙调节蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII) 已经被发现在心脏收缩和舒张及心律失常中具有重要作用, 其发挥作用主要通过磷酸化目标蛋白实现, 如磷酸化 NaV 通道蛋白和 RYR2 受体引起 Na⁺/Ca²⁺ 的超载和肌浆网中 Ca²⁺ 离子的消耗^[24]。生理状态下钙离子 / 钙调节蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII) 通过钙离子 / 钙调节蛋白激活, 近年 Anderson^[22] 等人提出 CaMKII 的激活可以诱发心律失常, 通过蛋氨酸残余物 (M281/282) 的氧化来激活 CaMKII。而这个途径通过蛋氨酸亚砷还原酶 A 的减少是可逆的。这提示活性氧除了直接损伤心肌细胞, 也可以通过增加 CaMKII 的激活损伤心肌细胞。特别是 CaMKII 激活增加导致 RYR2 受体开放的概率增加, 引起肌浆网 Ca²⁺ 流失, 同时 Nav 通道灭活的延长和晚期 Na 通道开放的增加, 这些可能是活性氧通过调节 CaMKII 导致心律失常的机制。

4 活性氧可能通过改变 miRNA 引起房颤

房颤是临床中发病率高的房性心律失常, 房颤能引起心功能的下降, 增加患者的病死率。房颤可能由于心肌纤维化造成, 同时房颤也可以导致心脏重构进一步加重纤维化, 而心脏重构时很可能也伴随着心脏电传导的重构, 如缝隙连接中存在着离子通道, 由连接蛋白介导, 其中连接蛋白 Cx40 主要存在于心房中, 而 Cx43 在心脏中最丰富的连接蛋白^[25]。在动物模型中发现 RYR2 介导的 Ca²⁺ 漏出和房颤有关联, 钠 / 钙交换体 (Na⁺/Ca²⁺ exchanger, NCX) 具有终止在心脏收缩期 Ca²⁺ 释放的作用, 在慢性房颤病人中发现 NCX 所形成的内向电流导致心肌细胞后去极化的延长, 已经发现 ROS 可以增加 NCX 和 RYR2 的活性, 结合以上 ROS 可能房颤有着密切联系。心肌细胞间的传导和膜电位相关的离子通道, GJA1 (编码连接蛋白 43, 连接蛋白 43) 和 KCNQ2 (编码 K⁺ 通道亚基的 Kir2.1) 是受 miR-1 定向影响的, 在房颤时 miR-1 的表达是降低的。在肥厚的心肌中发现 miR-1 的表达降低, 可能减少 Cx43 蛋白的超磷酸化和随后的 Cx43 位移导致快速性心律失常。有许多 miRNA 与心律失常都有联系, 因此 miRNA 和 ROS 之间通过对离子通道的作用和房颤可能存在密切联系, 但具体联系机制目前还需要进一步研究。

5 小结与展望

综上, 心律失常是导致心血管突发事件尤其是心源性猝死的重要原因, 传统的抗心律失常药物通过调节离子通道的开通

发挥作用, 但在抗心律失常的同时也可能引发新的心律失常的风险, 因此各种心律失常药物具有严格的适应症和使用时机。改善活性氧代谢紊乱, 减轻氧化应激可能成为预防和治疗心律失常的新的方向。但目前关于活性氧与心律失常的研究和临床药物很少, 因此通过研究活性氧影响心肌细胞膜上离子通道及相关蛋白等方式影响离子通道稳定, 阐明活性氧引起心律失常, 增加心血管意外事件发生概率的分子生物学机制, 对心律失常的防治提供新方法具有重要意义。

参考文献 (References)

- [1] Kai-Chien Yang, John W Kyle, Jonathan C, et al. Mechanisms of Sudden Cardiac Death Oxidants and Metabolism [J]. Circulation Research, 2015, 116: 1937-1955
- [2] Anne C Köhler, Can M Sag, Lars S Maier, et al. Reactive oxygen species and excitation contraction coupling in the context of cardiac pathology [J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2014, 73: 92-10
- [3] Ali A Sovari, Cody A. Rutledge, Euy-Myoung Jeong et al. Mitochondria Oxidative Stress, Connexin43 Remodeling, and Sudden Arrhythmic Death [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6 (3): 623-631
- [4] Seahyoung Lee, Eunhyun Choi, Min-Ji Cha, et al. Looking into a Conceptual Framework of ROS miRNA Atrial Fibrillation [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15(3): 21754-21776
- [5] Valter Lubrano, Silvana Balzan. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease [J]. World Journal of Experimental W J E M Medicine, 2015, 5(4): 218-224
- [6] Joe DanDunn, Luis AJ Alvarez, Xuezhi Zhang, et al. Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis [J]. Redox Biology, 2015, 6(12): 472-485
- [7] Gerald S Shadel, Tamas L, Horvath, et al. Mitochondrial ROS Signaling in Organismal Homeostasis [J]. Cell, 2015, 163(3): 560-571
- [8] D Neil Granger, Peter R, Kvietys, et al. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept [J]. Redox Biology, 2015, 23 (5): 524-551
- [9] Ana I Casas, V Thao-Vi Dao, Andreas Daiber, et al. Reactive Oxygen-Related Diseases: Therapeutic Targets and Emerging Clinical Indications [J]. Antioxid redox signal, 2015, 23(14): 1171-1282
- [10] Liao B, Zhang Y, Sun H, et al. Ryanodine Receptor 2 Plays a Critical Role in Spinal Cord Injury via Induction of Oxidative Stress [J]. Cell physiophysiol biochem, 2016, 38(3): 1129-1137
- [11] Shryock JC, Rajamani S, Antzelevitch C, et al. The arrhythmogenic consequences of increasing late I_{Na} in the cardiomyocyte [J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(34): 600-611
- [12] Ali A. Sovari, Yi-Gang Li. Cellular and Molecular Mechanisms of Arrhythmia by Oxidative Stress [J]. Cardiology Research and Practice, 2016, 1155(10): 1-7
- [13] Kucerova D, Doka G, Kruzliak P, et al. Unbalanced upregulation of ryanodine receptor 2 plays a particular role in early development of daunorubicin cardiomyopathy [J]. Am J Transl Res, 2015, 15 (7): 1280-1294
- [14] King JH, Zhang Y, Lei M, et al. Atrial arrhythmia, triggering events and conduction abnormalities in isolated murine RyR2-P2328S hearts [J]. Acta Physiol (Oxf), 2013, 207(2): 308-323 (下转第 315 页)

- TCONS_00027978 in hepatocellular carcinoma and its influence on prognosis and survival [J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2017, 21(24): 5655-5660
- [33] Yu Z, Lin X, Tian M, et al. microRNA196b promotes cell migration and invasion by targeting FOXP2 in hepatocellular carcinoma [J]. Oncology reports, 2018, 39(2): 731-738
- [34] Wu N, Zhang X, Li J, Gan Y. Targeting exosomal miRNA with pH-sensitive liposome coated chitosan-siRNA nanoparticles for inhibition of hepatocellular carcinoma metastasis [J]. Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society, 2015, 213: e82
- [35] Caviglia JM, Yan J, Jang MK, et al. MicroRNA-21 and Dicer are Dispensable for Hepatic Stellate Cell Activation and the Development of Liver Fibrosis[J]. Hepatology, 2017
- [36] Yang Y, Lin X, Lu X, et al. Interferon-microRNA signalling drives liver precancerous lesion formation and hepatocarcinogenesis[J]. Gut, 2016, 65(7): 1186-1201
- [37] Kong Q, Zhang S, Liang C, et al. LncRNA XIST functions as a molecular sponge of miR-194-5p to regulate MAPK1 expression in hepatocellular carcinoma cell [J]. Journal of cellular biochemistry, 2017
- [38] Han S, Wang D, Tang G, et al. Suppression of miR-16 promotes tumor growth and metastasis through reversely regulating YAP1 in human cholangiocarcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 56635-56650
- [39] Zhang RX, Zheng Z, Li K, et al. Both plasma and tumor tissue miR-146a high expression correlates with prolonged overall survival of surgical patients with intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Medicine, 2017, 96(44): e8267
- [40] Kwon H, Song K, Han C, et al. Epigenetic Silencing of miRNA-34a in Human Cholangiocarcinoma via EZH2 and DNA Methylation: Impact on Regulation of Notch Pathway [J]. The American journal of pathology, 2017, 187(10): 2288-2299
- [41] Lao X, Ren S, Lu Y, Yang D, et al. Genetic polymorphisms of C-reactive protein increase susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a Guangxi male population [J]. International journal of clinical and experimental pathology, 2015, 8(12): 16055-16063
-
- (上接第 391 页)
- [15] A Batarseh, V Papadopoulos. Regulation of translocator protein 18kDa (TSPO) expression in health and disease states[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2010, 1(2): 1-12
- [16] Lukas J Motloch, Jun Hu, Fadi G, et al. The mitochondrial translocator protein and arrhythmogenesis in ischemic heart disease [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2015: 234104
- [17] Yang L, Xu J, Minobe E, et al. Mechanisms underlying the modulation of L-type Ca^{2+} channel by hydrogen peroxide in guinea pig ventricular myocytes[J]. J Physiol Sci, 2013, 63(6): 419-426
- [18] Song YH, Cho H, Ryu SY, et al. L-type Ca^{2+} channel acilitation mediated by H_2O_2 -induced activation of CaMKII in rat ventricular myocytes[J]. Mol Cell Cardiol, 2010, 48(32): 773-780
- [19] Toischer K, Hartmann N, Wagner Set, et al. Role of late sodium current as a potential arrhythmogenic mechanism in the progression of pressure-induced heart disease [J]. Mol Cell Cardiol, 2013, 61(8): 111-122
- [20] Wu H, Shabala L, Zhou M, et al. Chloroplast-generated ROS dominate NaCl (-) induced K^{+} efflux in wheat leaf mesophyll[J]. Plant Signal Behav, 2015, 10(5): 1013793
- [21] Brennan JP, Bardswell SC, Burgoyne JR, et al. Oxidant- induced activation of type I protein kinase A is mediated by RI subunit interprotein disulfide bond formation[J]. Biol Chem, 2006, 281(112): 21827-21836
- [22] Wagner S, Ruff HM, Weber SL, et al. Reactive oxygen species-activated Ca/calmodulin kinase IIdelta is required for late I (Na) augmentation leading to cellular Na and Ca overload [J]. Circ Res, 2011, 108: 555-565
- [23] Johnston AS, Lehnart SE, Burgoyne JR, et al. Ca^{2+} signaling in the myocardium by (redox) regulation of PKA/CaMKII [J]. Front Pharmacol, 2015, 10(6): 166-174
- [24] Sossalla S, Maurer U, Schotola H, et al. Diastolic dysfunction and arrhythmias caused by overexpression of CaMKIIdelta (C) can be reversed by inhibition of late Na^{+} current [J]. Basic Res Cardiol, 2011, 106(2): 263-272