

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.009

葛根素对大鼠心室肌细胞动作电位的影响*

徐浩¹ 张力² 高钊³ 马美娟⁴ 张华^{3Δ}

(1 桂林医学院 广西 桂林 541004; 2 武警陕西总队医院胃肠烧伤科 陕西 西安 710054;

3 武警陕西总队医院心脏中心 陕西 西安 710054; 4 第四军医大学西京医院心内科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:从电生理角度探讨葛根素抗心律失常的可能机制。**方法:**采用膜片钳技术记录大鼠心室肌细胞动作电位(AP)、转染的人胚胎肾细胞缓慢延迟整流钾电流(I_{Ks}),观察加药前、后葛根素对 AP 和 I_{Ks} 的影响。**结果:**0.01、0.1、1 mmol/L 葛根素可浓度依赖性地延长动作电位时程,分别使 APD_{90} 从 (71.8 ± 11.8) ms 延长至 (86.9 ± 10.7) ms、 (100.5 ± 14.1) ms 和 (123.6 ± 25.4) ms;使 APD_{90} 从 (164.6 ± 21.4) ms 延长至 (188.3 ± 11.5) ms、 (221.6 ± 25.7) ms 和 (278.7 ± 38.2) ms ($n=6$, 均 $P<0.05$),而对 RMP、APA 和 APD_{20} 无显著影响。此外,0.01、0.1、1 mmol/L 葛根素对 I_{Ks} 抑制率分别为 $(17.8 \pm 2.5)\%$ 、 $(40.4 \pm 1.9)\%$ 和 $(60.9 \pm 3.2)\%$ ($n=6$, 均 $P<0.05$)。**结论:**葛根素可能通过抑制 I_{Ks} 来延长动作电位时程,发挥抗心律失常作用。

关键词:葛根素;缓慢延迟整流钾通道;动作电位;心律失常

中图分类号:R-33,R54,R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)19-3635-03

Effects of Puerarin on Action Potential of Ventricular Myocytes of Rats*

XU Hao¹, ZHANG Li², GAO Zhao³, MA Mei-juan⁴, ZHANG Hua^{3Δ}

(1 Guilin Medical University, Guilin, Guangxi, 541004, China; 2 Department of burn and Gastric & intestine, Shaanxi Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Xi'an, Shaanxi, 710054, China; 3 Heart Centre, Shaanxi Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Xi'an, Shaanxi, 710054, China; 4 Department of Cardiology, Xijing hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the antiarrhythmic effect of puerarin and the possible mechanism by electrophysiological method. **Methods:** The action potential (AP) and the slow delayed rectifier potassium current (I_{Ks}) were respectively observed in rat ventricular myocytes and transfected human embryonic kidney 293T cells before and after administration of puerarin by patch clamp technique. **Results:** 0.01, 0.1, 1 mmol/L of puerarin remarkably prolonged action potential duration (APD) in a concentration dependent manner. Puerarin (0.01, 0.1, 1 mmol/L) augmented APD_{90} from (71.8 ± 11.8) ms to (86.9 ± 10.7) ms, (100.5 ± 14.1) ms and (123.6 ± 25.4) ms, as well as APD_{90} from (164.6 ± 21.4) ms to (188.3 ± 11.5) ms, (221.6 ± 25.7) ms and (278.7 ± 38.2) ms respectively ($n=6$, all $P<0.05$), while it had no significant effect on RMP, APA and APD_{20} . Additionally, puerarin (0.01, 0.1, 1 mmol/L) inhibited I_{Ks} by $17.8 \pm 2.5\%$, $40.4 \pm 1.9\%$ and $60.9 \pm 3.2\%$, respectively ($n=6$, all $P<0.05$). **Conclusion:** Puerarin apparently extends APD via inhibiting I_{Ks} , which could underline its electrophysiological basis of anti-arrhythmic mechanisms.

Key words: Puerarin; Slow delayed rectifier potassium channels; Action potential; Arrhythmia

Chinese Library Classification(CLC): R-33, R54, R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)19-3635-03

前言

葛根素(puerarin)是从干燥葛根中提取的单体成分,分子式为 8-β-D-葡萄糖吡喃糖-4',7-二羟基异黄酮,其药理作用与黄酮相似^[1]。现临床应用葛根素注射液治疗心律失常、心绞痛、心肌梗死等心血管疾病^[2,3]。研究发现葛根素能明显对抗乌头碱和氯化钡引起的大鼠心律失常,其作用机制可能基于对内向整流钾通道电流(I_{K1})明显的抑制效应^[4]。但是,在心肌细胞中,构成心肌细胞动作电位复极的主要钾通道电流尚有 $Kv1.5(I_{Kur})$ 、 $Kv7.1(I_{Ks})$ 和 $Kv11.1(I_{Kd})$ 等^[5,6],其中,在应激状态下, I_{Ks} 作为复极储备的作用引起较多的关注^[7]。然而,迄今未见葛根素对缓慢延迟整流钾电流 (Slow Delayed Rectifier Potassium Current, I_{Ks}) 影响的

相关报道。本研究探讨葛根素对大鼠心室肌细胞动作电位 (Action Potential, AP) 及转染的人胚胎肾细胞 (Human Embryonic Kidney 293T Cells, HEK) I_{Ks} 电流的影响,旨在进一步阐明葛根素可能的抗心律失常机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物和细胞系

选取健康雄性 SD 大鼠,7 周龄,200~250 g,SPF 级。(北京维通利华实验动物技术有限公司提供)。HEK 293 细胞系来自北京大学分子医学研究所分子药理研究室冻存。

1.2 主要试剂

注射用葛根素 (北京赛升药业股份有限公司,纯度 98.4

* 基金项目:陕西省科技计划项目(2010K12-01-06);武警陕西总队医院资助项目(YNKYLX-2011001)

作者简介:徐浩(1988-),男,硕士研究生,研究方向:冠心病与心律失常的防治,电话:15658872003,E-mail:xuhao_0601@126.com

Δ 通讯作者:张华(1961-),女,硕士研究生导师,主任医师,教授,E-mail:zhwjy@126.com

(收稿日期:2014-02-17 接受日期:2014-03-15)

%)。胶原酶Ⅱ,BSA,Taurine,HEPES,EGTA, K_2 -ATP,Mg-ATP均购自美国Sigma公司;lipo 2000试剂盒购自美国Invitrogen公司;质粒pcDNA3.1-KCNQ1和pcDNA3.1-KCNE1惠赠于北京大学分子医学研究所分子药理研究室顾雨春教授。

1.3 溶液配置

(1)台式液组成(mmol/L):NaCl 137,KCl 5.4,MgCl₂ 1.2,CaCl₂ 1.8,NaH₂PO₄ 1.2,D-glucose 10,HEPES 20,Taurine 10,NaOH调pH=7.35;台式液用混合气体(95% O₂ + 5% CO₂)饱和15 min;无钙台式液中不含CaCl₂;在台式液中加入相应浓度葛根素配制葛根素台式液。(2)KB液组成(mmol/L):L-谷氨酸钾50,KCl 25,MgCl₂ 3,KH₂PO₄ 10,EGTA 0.5,D-glucose 10,HEPES 10,KOH调pH=7.35。(3)I_{Ks}外液组成(mmol/L):NaCl 120,KCl 5,MgCl₂ 1,CaCl₂ 1.5,D-glucose 10,HEPES 10,NaOH调pH=7.40;在外液中加入相应浓度葛根素配制葛根素I_{Ks}外液。(4)I_{Ks}内液组成(mmol/L):KCl 140,MgCl₂ 2,EGTA 0.1,HEPES 10, K_2 -ATP 4,KOH调pH=7.38。

1.4 方法

1.4.1 单个大鼠心室肌细胞的分离 将SD大鼠击昏开胸,取下心脏置于氧饱和4℃冰水混合台式液中。在恒温36.5℃、恒流5 ml/min下,将心脏连于Langendorff灌流装置,先经主动脉逆向灌流高钙(1 mmol/L)台式液排空心脏血液,再以无钙台式液灌流,后改用低钙(50 μmol/L)、含胶原酶Ⅱ(0.75 g/L)的台式液灌流;酶解充分后,剪下心室置于36.5℃酶液中剪碎、吹打,孵育3 min;离心(300 r/min)1 min,去上清,加入低钙台式液静置重悬10 min。分离的心肌细胞在高钾KB液、4℃环境中保存,稳定1 h后进行实验。

1.4.2 心室肌细胞动作电位记录 使用膜片钳放大器(Axopatch 200B)信号放大,经数模转换器(Digidata 1440A)转换,软件(pclamp 10)采集数据。室温下将心肌细胞悬液滴加到细胞池内。选取横纹清晰、静止不动的杆状细胞,电极入水电阻为2~5 MΩ。在电流钳模式下,给予细胞持续时间2 ms、幅度3 pA的电流引出动作电位,稳定后记录。

1.4.3 I_{Ks}通道转染和细胞铺片 使用lipo 2000转染KCNQ1、KCNE1通道质粒于HEK 293细胞中;培养24~48 h,将转染后的HEK 293细胞胰酶消化后,滴加2~3滴细胞悬液于12×12 mm玻片上,细胞贴壁1 h。

1.4.4 I_{Ks}通道电流记录 将上述玻片固定在细胞池内;在电压

钳模式下,保持电位-80 mV,施予2 s,-80 mV~+40 mV的系列去极化脉冲(阶跃10 mV),每次脉冲后施予600 ms,-30 mV记录尾电流。

1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0进行数据处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,加药前后采用配对样本t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度葛根素对大鼠心室肌细胞动作电位的影响

在台式液中记录AP稳定后,用累积加药法依次灌流0.01、0.1、1 mmol/L葛根素台式液10 min(n=6)。结果显示:0.01、0.1、1 mmol/L葛根素可延长动作电位时程(Action Potential Duration,APD),分别使APD₅₀从(71.8±11.8) ms延长至(86.9±10.7 ms,P<0.05)、(100.5±14.1 ms,P<0.01)和(123.6±25.4 ms,P<0.01);使APD₉₀从(164.6±21.4) ms延长至(188.3±11.5 ms,P<0.05)、(221.6±25.7 ms,P<0.01)和(278.7±38.2 ms,P<0.01),而对APD₂₀、静息膜电位(Rest Membrane Potential,RMP)和动作电位幅度(Action Potential Amplitude,APA)无显著影响(P>0.05)(图1,表1)。

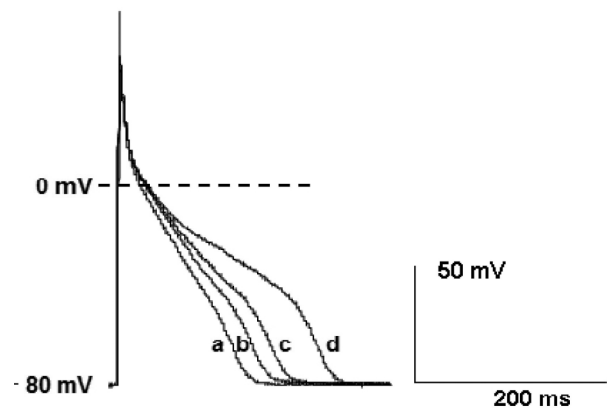


图1 不同浓度葛根素对大鼠心室肌细胞动作电位时程的影响

(a, 对照;b, 葛根素 10 μmol/L;c, 100 μmol/L;d, 1 mmol/L)

Fig. 1 Effects of different concentrations of puerarin on action potential of rat ventricular myocytes

(a, control; b, puerarin 10 μmol/L; c, 100 μmol/L; d, 1 mmol/L)

表1 不同浓度葛根素对大鼠心室肌细胞动作电位的影响

Table 1 Effects of different concentrations of puerarin on action potential of rat ventricular myocytes

Group	RP/mV	APA/mV	Vmax V/s	APD ₅₀ /ms	APD ₉₀ /ms
Control	-80.1±2.7	112.5±6.3	226.9±12.4	71.8±11.8	164.6±21.4
Puerarin (mmol/L)					
0.01	-78.5±4.2	109.8±8.5	217.5±10.7	86.9±10.7*	188.3±11.5*
0.1	-83.3±7.6	114.2±4.9	242.1±13.8	100.5±14.1 [#]	221.6±25.7 [#]
1	-84.7±5.1	115.9±6.2	236.1±15.9	123.6±25.4 [#]	278.7±38.2 [#]

注:*与对照组相比 P<0.05, #与对照组相比 P<0.01

Note: *P<0.05, #P<0.01 vs the control group, respectively

2.2 葛根素对I_{Ks}和缓慢延迟整流钾尾电流(I_{Ks} tail)的浓度依赖性抑制作用

在I_{Ks}外液中记录电流稳定后,用累积加药法依次灌流0.01、0.1、1 mmol/L葛根素I_{Ks}外液10 min(n=6)。结果显示:0.01、0.1、1 mmol/L葛根素对I_{Ks}抑制率分别为(17.8±2.5%)、

(40.4±1.9%)和(60.9±3.2%) (均P<0.05),对I_{Ks} tail的抑制率分别为(14.3±1.8%)、(45.2±2.8%)和(63.2±2.7%) (均P<0.05),IC₅₀分别为55.63 μmol/L和58.31 μmol/L(图2、3),表明葛根素浓度依赖性的抑制I_{Ks}和I_{Ks} tail。

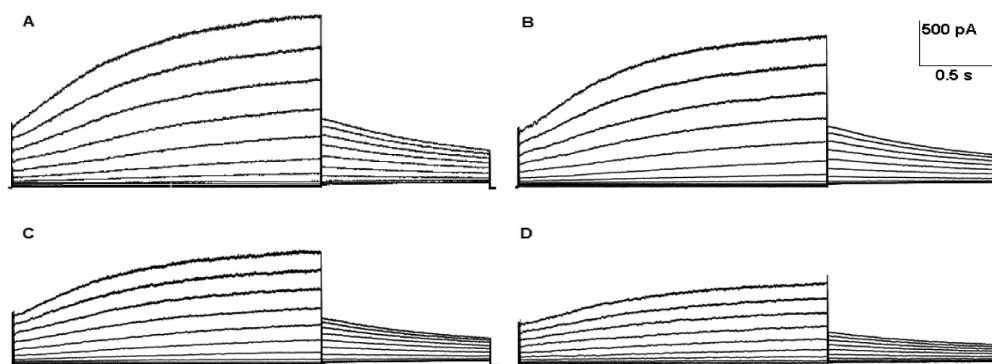


图2 不同浓度葛根素对 I_{Ks} 和 I_{Ks} tail 的影响:A:对照组;B:葛根素 10 $\mu\text{mol/L}$;C:100 $\mu\text{mol/L}$;D:1 mmol/L

Fig. 2 Effects of different concentrations of puerarin on I_{Ks} and I_{Ks} tail:A: control; B: puerarin 10 $\mu\text{mol/L}$; C:100 $\mu\text{mol/L}$; D:1 mmol/L

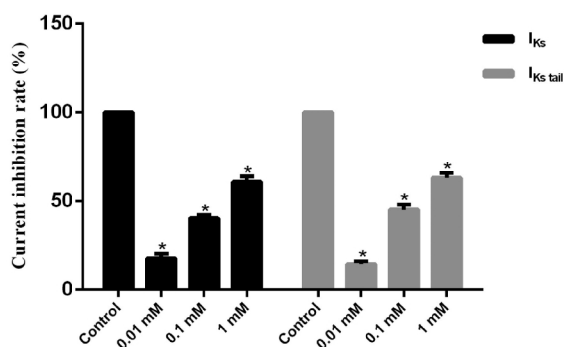


图3 不同浓度葛根素对 I_{Ks} 和 I_{Ks} tail 的影响

Fig. 3 Effects of different concentrations of puerarin on I_{Ks} and I_{Ks} tail

注:* 与对照组相比 $P < 0.05$

Note: * $P < 0.05$ vs the control group

3 讨论

钾通道电流构成心肌细胞动作电位复极的主要电流, I_{Ks} 是最重要的组成成分之一^[8,9]。研究发现 I_{Ks} 的幅度随着动作电位复极的进行呈现动态的变化; I_{Ks} 通道蛋白由 KCNQ1 和 KCNE1 两种成分组成, KCNE1 是 minK 辅蛋白, 其对 I_{Ks} 通道特性有着决定性的作用^[10]。由于大鼠心肌细胞 I_{Ks} 存在多种电流成分干扰, 而 HEK293 细胞几乎不表达内源性的离子通道^[11]。因此, 本实验以 HEK293 细胞转染的 I_{Ks} 为研究载体^[12]。 I_{Ks} 通道特性表现为, 在去极化和复极化过程中都需要数秒才达到稳态; 因此, 本实验给予 2 s 以上去极化时间以引出稳态 I_{Ks} 。

本研究发现 0.01、0.1、1 mmol/L 葛根素均可使 APD_{50} 和 APD_{90} 显著延长, 但对动作电位 0 期去极化无显著作用, 而 0 期去极化的主要参与通道是钠通道, 表明葛根素可能对钠通道没有明显的作用。10 $\mu\text{mol/L}$ 可分别使 HEK- I_{Ks} 从 (13.91 ± 1.37) pA/pF 减小至 (11.54 ± 1.81) pA/pF, 使 HEK- I_{Ks} tail 从 (6.14 ± 0.64) pA/pF 减小至 (5.16 ± 0.97) pA/pF ($n=6$, 均 $P < 0.05$); 尽管此浓度下葛根素对 APD_{20} 无明显抑制作用, 但是仍可对动作电位 3 期、4 期时程发挥显著的延长效应, 而 I_{Ks} 和 I_{Kl} 正是 3 期、4 期中主要的通道电流。本研究发现随着葛根素的浓度增加, 其对动作电位时程的延长作用, 对 I_{Ks} 和 I_{Ks} tail 的抑制作用亦明显增强, 表现出显著的浓度依赖性。基于上述研究结果, 我们推测葛根素可能通过同时抑制 I_{Kl} 和 I_{Ks} 使 APD 延长, 进而

影响心律失常的进展。Zhang 等研究发现苜蓿地尔可浓度依赖性的抑制豚鼠心室肌细胞 I_{Ks} 、 I_{Kl} 和 I_{Kr} , 由此推测葛根素与苜蓿地尔抗心律失常作用存在相似性, 葛根素能否抑制 I_{Kl} 值得研究^[13]。

编码 I_{Ks} 通道基因 KCNQ1 发生遗传性基因突变, 如 KCNQ1-S140G^[14-16], 会引起该通道功能上调, 表现为通道电流增强, 导致严重心律失常的发生^[17]。此外, 另一种 I_{Ks} 通道基因突变 (KCNQ1-V141M) 会导致短 QT 综合征 2 (Short QT Syndrome-2) 的发生, 表现为短 QT 间期、阵发性房颤和 / 或室性心动过速及心源性猝死; 原因是 I_{Ks} 功能增强可同时缩短心房肌和心室肌的动作电位。然而, 目前作用于 I_{Ks} 的抗心律失常药物比较少见。Taniguchi 等报道了普罗布考可能抑制 I_{Ks} 使 QT 延长, QT 的过度延长亦会导致恶性心律失常的发生; 这间接表明抑制 I_{Ks} 对某种类型心律失常可能会起到抗心律失常的作用^[18], 在其它情况下也可以成为致心律失常的原因。因此, 基于本研究葛根素对 I_{Ks} 的抑制作用, 其对基因突变引起功能上调的 I_{Ks} 通道能否发挥抑制作用值得进一步探讨。另一方面, 在交感神经兴奋时, β 肾上腺素受体被激活, 会通过 PKA 的磷酸化导致 I_{Ks} 电流的增大, 对动作电位的复极非常重要^[19,20]。那么, 葛根素是否通过阻断 β 受体 -cAMP-PKA 信号通路抑制 I_{Ks} 从而发挥抗心律失常作用有待进一步验证。

综上所述, 本研究发现葛根素可浓度依赖性的延长 APD₅₀ 和 APD₉₀, 而对 APD₂₀、RMP 和 APA 无显著影响。葛根素延长 APD 的主要机制可能是通过浓度依赖性的同时抑制 I_{Kl} 和 I_{Ks} , 进而延长有效不应期, 发挥抗心律失常作用。因此, 针对葛根素抑制 I_{Ks} 通道的激活动力学、失活动力学和作用于 β 受体信号通路的机制, 以及葛根素能否纠正 I_{Ks} 通道基因突变导致的心律失常的深入研究, 将有助于揭示其电生理学机制和开发此类抗心律失常新药。

参考文献(References)

- [1] Cai RL, Li M, Xie SH, et al. Antihypertensive effect of total flavone extracts from Puerariae Radix [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(1): 177-183
- [2] Chiu PY, Wong SM, Leung HY, et al. Acute treatment with Danshen-Gegen decoction protects the myocardium against ischemia/reperfusion injury via the redox-sensitive PKC α /mK(ATP) pathway in rats[J]. Phytomedicine, 2011, 18(11): 916-925

- bone marrow in liver cirrhosis patients with hypersplenism [J]. Chinese Journal of Clinical Hepatology, 1996, 12 (1): 31-32
- [13] Ikura Y, Ohsawa M, Okada M, et al. The significance of platelet consumption in the development of thrombocytopenia in patients with cirrhosis[J]. Am J Med Sci, 2013, 346(3): 199-203
- [14] Wang W, Deng M, Liu X, et al. TLR4 activation induces nontolerant inflammatory response in endothelial cells[J]. Inflammation, 2011, 34 (6): 509-518
- [15] 朱冬芳, 晏春根, 谢青, 等. 肝硬化患者外周血单个核细胞 TLR4 表达及其基因多态性的研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(9): 1859-1860
- Zhu Dong-fang, Yan Chun-gen, Xie Qing, et al. Expression and gene-polymorphisms of Toll-like receptor 4 in the peripheral blood mononuclear cells of liver cirrhotic patients [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2008, 24(9): 1859-1860
- [16] Jazaeri F, Tavangar SM, Ghazi-Khansari M, et al. Cirrhosis is associated with development of tolerance to cardiac chronotropic effect of endotoxin in rats[J]. Liver Int, 2013, 33(3): 368-374
- [17] Benias PC, Gopal K, Bodenheimer H Jr, Theise ND. Hepatic expression of toll-like receptors 3, 4, and 9 in primary biliary cirrhosis and chronic hepatitis C [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36 (5): 448-454
- [18] Liu J, Zhang Z, Gao J, et al. Downregulation effects of beta-elemene on the levels of plasma endotoxin, serum TNF-alpha, and hepatic CD14 expression in rats with liver fibrosis[J]. Front Med, 2011, 5(1): 101-105
- [19] Zhang W, Gu Y, Chen Y, et al. Intestinal flora imbalance results in altered bacterial translocation and liver function in rats with experimental cirrhosis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(12): 1481-1486
- [20] Himburg HA, Harris JR, Ito T, et al. Pleiotrophin regulates the retention and self-renewal of hematopoietic stem cells in the bone marrow vascular niche [J]. Cell Rep, 2012, 2(4): 964-975

(上接第 3637 页)

- [3] 宋浩亮, 陈士林, 梅学仁, 等. 葛根素口服制剂抗心肌缺血及对心肌细胞的保护作用[J]. 中草药, 2003, 34(12): 1104-1107
- Song Hao-liang, Chen Shi-lin, Mei Xue-ren, et al. Protective effect of Puerarin Oral Formulation on myocardial ischemia in rats and on cardiomyocytes of neonatal rats during hypoxia [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2003, 34(12): 1104-1107
- [4] Zhang H, Zhang L, Zhang Q, et al. Puerarin: a novel antagonist to inward rectifier potassium channel (I_{K1}) [J]. Mol Cell Biochem, 2011, 352(1-2): 117-123
- [5] 陈美烟, 李洪, 张建成. 心脏钾通道各离子流之间的相互作用[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2013(3): 263-265
- Chen Mei-yan, Li Yang, Zhang Jian-cheng. The interaction among the cardiac ionic currents of potassium channels [J]. Chinese Journal of Cardiac Pacing and Electrophysiology, 2013, (3): 263-265
- [6] Andersen MN, Olesen SP, Rasmussen HB. Kv7.1 surface expression is regulated by epithelial cell polarization[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2011, 300(4): C814-C824
- [7] Ishii K, Norota I, Obara Y. Endocytic regulation of voltage-dependent potassium channels in the heart [J]. J Pharmacol Sci, 2012, 120(4): 264-269
- [8] Luo X, Xiao J, Lin H, et al. Genomic structure, transcriptional control, and tissue distribution of HERG1 and KCNQ1 genes[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(3): H1371-H1380
- [9] Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, et al. K (V) LQT1 and IsK (minK) proteins associate to form the I (Ks) cardiac potassium current[J]. Nature, 1996, 384(6604): 78-80
- [10] Li Y, Zaydman MA, Wu D, et al. KCNE1 enhances phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) sensitivity of I_{Ks} to modulate channel activity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 (22): 9095-9100
- [11] Yu H, Lin Z, Mattmann ME, et al. Dynamic subunit stoichiometry confers a progressive continuum of pharmacological sensitivity by KCNQ potassium channels [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110 (21): 8732-8737
- [12] Bartos DC, Giudicessi JR, Tester DJ, et al. A KCNQ1 mutation contributes to the concealed type 1 long QT phenotype by limiting the Kv7.1 channel conformational changes associated with protein kinase A phosphorylation[J]. Heart Rhythm, 2014, 11(3): 459-468
- [13] Zhang GQ, Hao XM, Ma YP, et al. Bepridil inhibition on the delayed rectifier K^+ currents in thyroxine induced hypertrophied guinea pig ventricular myocytes[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2001, 36(7): 489-492
- [14] Campbell CM, Campbell JD, Thompson CH, et al. Selective targeting of gain-of-function KCNQ1 mutations predisposing to atrial fibrillation[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013, 6(5): 960-966
- [15] Kharche S, Adeniran I, Stott J, et al. Pro-arrhythmogenic effects of the S140G KCNQ1 mutation in human atrial fibrillation - insights from modelling[J]. J Physiol, 2012, 590(Pt 18): 4501-4514
- [16] Shamgar L, Ma L, Schmitt N, et al. Calmodulin is essential for cardiac I_{Ks} channel gating and assembly: impaired function in long-QT mutations[J]. Circ Res, 2006, 98(8): 1055-1063
- [17] Sun DD, Wang HC, Wang XB, et al. Tanshinone IIA: a new activator of human cardiac KCNQ1/KCNE1 (I_{Ks}) potassium channels[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 590(1-3): 317-321
- [18] Taniguchi T, Uesugi M, Arai T, et al. Chronic probucol treatment decreases the slow component of the delayed-rectifier potassium current in CHO cells transfected with KCNQ1 and KCNE1: a novel mechanism of QT prolongation[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 59 (4): 377-386
- [19] Xie Y, Grandi E, Puglisi JL, et al. beta-adrenergic stimulation activates early afterdepolarizations transiently via kinetic mismatch of PKA targets[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 58: 153-161
- [20] Imredy JP, Penniman JR, Dech SJ, et al. Modeling of the adrenergic response of the human I_{Ks} current (hKCNQ1/hKCNE1) stably expressed in HEK-293 cells [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295(5): H1867-H1881