

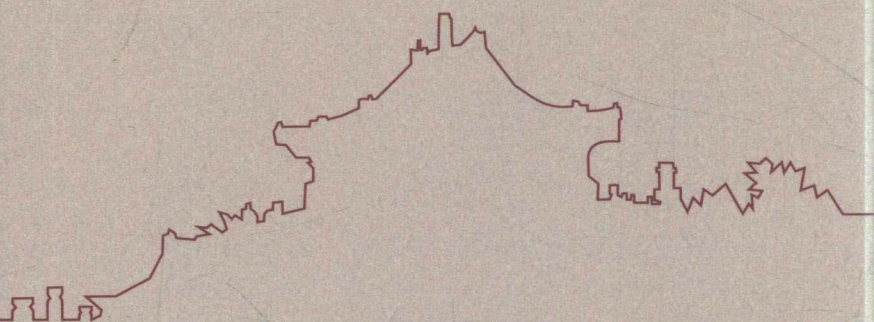
武汉大学优秀博士学位论文文库



G蛋白调控因子-5 对心脏电生理及心律失常发生的 影响及其机制研究

The Effect of Rgs5 on Cardiac Electrophysiology and Arrhythmogenesis

秦牧 著



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

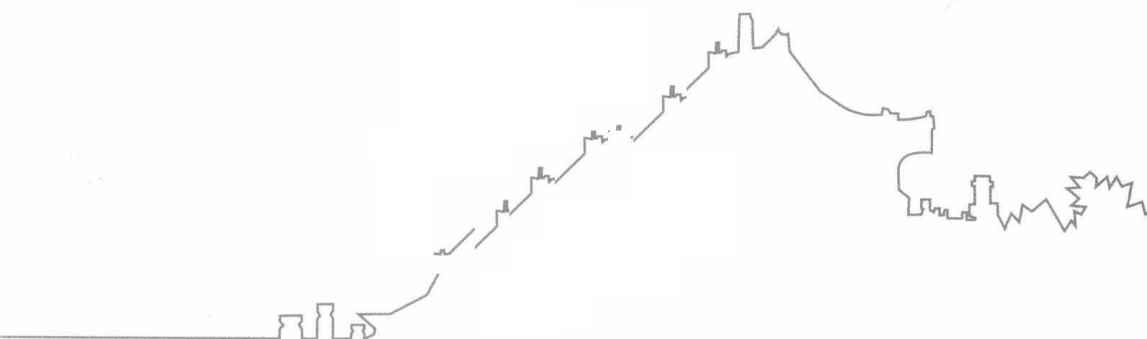
武汉大学优秀博士学位论文文库



G蛋白调控因子-5 对心脏电生理及心律失常发生的 影响及其机制研究

The Effect of Rgs5 on Cardiac Electrophysiology and Arrhythmogenesis

秦牧 著



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

G 蛋白调控因子-5 对心脏电生理及心律失常发生的影响及其机制研究/秦牧著. —武汉: 武汉大学出版社, 2016.4

武汉大学优秀博士学位论文文库

ISBN 978-7-307-17622-5

I. G… II. 秦… III. ①心脏病—电生理学—研究 ②心律失常—研究
IV. ①R540.4 ②R541.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 030863 号

责任编辑:任翔 责任校对:李孟潇 版式设计:马佳

出版发行: 武汉大学出版社 (430072 武昌 珞珈山)

(电子邮件: cbs22@whu.edu.cn 网址: www.wdp.com.cn)

印刷: 武汉市洪林印务有限公司

开本: 720×1000 1/16 印张: 7 字数: 99 千字 插页: 2

版次: 2016 年 4 月第 1 版 2016 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-307-17622-5 定价: 20.00 元

版权所有, 不得翻印; 凡购我社的图书, 如有质量问题, 请与当地图书销售部门联系调换。

武汉大学
优秀博士学位论文文库
编委会

主 任 李晓红

副主任 韩 进 舒红兵 李 斐

委 员 (按姓氏笔画为序)

马费成	邓大松	边 专	刘正猷	刘耀林
杜青钢	李义天	李建成	何光存	陈 化
陈传夫	陈柏超	冻国栋	易 帆	罗以澄
周 翔	周叶中	周创兵	顾海良	徐礼华
郭齐勇	郭德银	黄从新	龚健雅	谢丹阳

总 序

创新是一个民族进步的灵魂，也是中国未来发展的核心驱动力。研究生教育作为教育的最高层次，在培养创新人才中具有决定性意义，是国家核心竞争力的重要支撑，是提升国家软实力的重要依托，也是国家综合国力和科学文化水平的重要标志。

武汉大学是一所崇尚学术、自由探索、追求卓越的大学。美丽的珞珈山水不仅可以诗意栖居，更可以陶冶性情、激发灵感。更为重要的是，这里名师荟萃、英才云集，一批又一批优秀学人在这这里砥砺学术、传播真理、探索新知。一流的教育资源，先进的教育制度，为优秀博士学位论文的产生提供了肥沃的土壤和适宜的气候条件。

致力于建设高水平的研究型大学，武汉大学素来重视研究生培养，是我国首批成立有研究生院的大学之一，不仅为国家培育了一大批高层次拔尖创新人才，而且产出了一大批高水平科研成果。近年来，学校明确将“质量是生命线”和“创新是主旋律”作为指导研究生教育工作的基本方针，在稳定研究生教育规模的同时，不断推进和深化研究生教育教学改革，使学校的研究生教育质量和知名度不断提升。

博士研究生教育位于研究生教育的最顶端，博士研究生也是学校科学研究的重要力量。一大批优秀博士研究生，在他们学术创作最激情的时期，来到珞珈山下、东湖之滨。珞珈山的浑厚，奠定了他们学术研究的坚实基础；东湖水的灵动，激发了他们学术创新的无限灵感。在每一篇优秀博士学位论文的背后，都有博士研究生们刻苦钻研的身影，更有他们的导师的辛勤汗水。年轻的学者们，犹如在海边拾贝，面对知识与真理的浩瀚海洋，他们在导师的循循善

诱下，细心找寻着、收集着一片片靓丽的贝壳，最终把它们连成一串串闪闪夺目的项链。阳光下的汗水，是他们砥砺创新的注脚；面向太阳的远方，是他们奔跑的方向；导师们的悉心指点，则是他们最值得依赖的臂膀！

博士学位论文是博士生学习活动和研究工作的主要成果，也是学校研究生教育质量的凝结，具有很强的学术性、创造性、规范性和专业性。博士学位论文是一个学者特别是年轻学者踏进学术之门的标志，很多博士学位论文开辟了学术领域的新思想、新观念、新视阈和新境界。

据统计，近几年我校博士研究生所发表的高质量论文占全校高水平论文的一半以上。至今，武汉大学已经培育出 18 篇“全国百篇优秀博士学位论文”，还有数十篇论文获“全国百篇优秀博士学位论文提名奖”，数百篇论文被评为“湖北省优秀博士学位论文”。优秀博士结出的累累硕果，无疑应该为我们好好珍藏，装入思想的宝库，供后学者慢慢汲取其养分，吸收其精华。编辑出版优秀博士学位论文文库，即是这一工作的具体表现。这项工作既是一种文化积累，又能助推这批青年学者更快地成长，更可以为后来者提供一种可资借鉴的范式抑或努力的方向，以鼓励他们勤于学习，善于思考，勇于创新，争取产生数量更多、创新性更强的博士学位论文。

武汉大学即将迎来双甲华诞，学校编辑出版该文库，不仅仅是为百廿武大增光添彩，更重要的是，当岁月无声地滑过 120 个春秋，当我们正大踏步地迈向前方时，我们有必要回首来时的路，我们有必要清晰地审视我们走过的每一个脚印。因为，铭记过去，才能开拓未来。武汉大学深厚的历史底蕴，不仅在于珞珈山的一草一木，也不仅仅在于屋檐上那一片片琉璃瓦，更在于珞珈山下的每一位学者和学生。而本文库收录的每一篇优秀博士学位论文，无疑又给珞珈山注入了新鲜的活力。不知不觉地，你看那珞珈山上的树木，仿佛又茂盛了许多！

李晓红

2013 年 10 月于武昌珞珈山

中文摘要

本文的目的是:

1. 探讨 Rgs5 缺失对心房肌电生理特性以及房性快速型心律失常产生的影响。
2. 探讨 Rgs5 缺失对乙酰胆碱诱导的房性心律失常发生的影响及其机制。
3. 探讨 Rgs5 缺失对心室肌复极相 K^+ 通道的影响及其机制。
4. 探讨 Rgs5 缺失对心室复极异质性的影响以及其导致室性快速型心律失常发生的机制。

实验方法如下:

实验动物包括 C57BL/6 品系的野生型 (WT) 小鼠、Rgs5 基因敲除 (Rgs5^{-/-}) 小鼠 (C57BL/6 小鼠背景), 均由武汉大学动物模式中心提供。所有动物饲养在温度、湿度恒定且昼夜交替 (12h) 的房间。

1. 观察敲除 Rgs5 后对心房肌电生理特性及房性心律失常发生的影响。记录 Rgs5^{-/-} 和 WT 组小鼠清醒状态下 24h 动态 ECG, 分析 P 波宽度及 PR 间期; 在 Langendorff-离体状态下记录心房单相动作电位 (MAP) 和有效不应期 (ERP), 并利用程控刺激和 Burst 刺激诱发房性心律失常, 同时计算诱发率和持续时间; 利用组织电压钳记录离体心房组织跨膜动作电位 (TAP), 分析并比较 AP 复极 90% 的宽度 (APD₉₀); 分离小鼠心房肌细胞, 检测复极相 K^+ 电流, 包括 I_{to} 、 I_{kur} 以及 I_{K1} 的密度及通道动力学性质; 心脏超声测量两组小鼠心腔大小及心功能改变; PSR 染色及 Real-time PCR 对比两组心房间质纤维化程度。

2. 观察敲除 Rgs5 后对乙酰胆碱(Ach)诱导的房性心律失常的影响。记录 Rgs5^{-/-}和 WT 组小鼠清醒状态下 24h 动态 ECG, 比较腹腔注射卡巴胆碱(0.1mg/kg)后两组心率的变化; Langendorff-离体状态下检测两组 1 μ M Ach 灌注前后窦房结及房室结功能; 记录心房单相动作电位(MAP)和有效不应期(ERP), 比较 Ach 灌注前后两组心房 ERP 的变化; 利用程控刺激和 Burst 刺激诱导房性心律失常的诱发, 并比较两组于 Ach 灌注前后的心律失常诱发率; 利用快速傅里叶转换(FFT)分别分析两组基线状态下以及 Ach 灌注后房性快速型心律失常发生的主导频率(DF); 分离小鼠心房肌细胞, 检测乙酰胆碱敏感性 K⁺ 电流的密度; 利用 Real-time PCR 检测 Kir3.1 和 Kir3.4 mRNA 表达水平。

3. 观察敲除 Rgs5 后对心室肌 K⁺ 电流的影响。记录 Rgs5^{-/-}和 WT 组小鼠清醒状态下 24h 动态 ECG, 分析 QRS 宽度、QT 间期以及 QT_c 间期; 离体状态下检测两组左室内膜、外膜以及右室心肌 MAP 和 TAP, 并比较 10%~90% 复极时程; 分离小鼠左室内膜、外膜以及右室心肌细胞, 检测复极相 K⁺ 电流, 包括 I_{to}、I_{kur}、I_{ss} 以及 I_{K1} 的密度及通道动力学性质; 分别利用 Real-time PCR 和 Western blot 技术检测 Kv1.5、Kv2.1、Kv4.2、Kv4.3 以及 Kir2.1 通道蛋白及 mRNA 表达水平。

4. 观察敲除 Rgs5 后对小鼠心室复极异质性的影响。记录 Rgs5^{-/-}和 WT 组小鼠清醒状态下 24h 动态 ECG, 分析 QT 变异性和心率变异性; Langendorff-离体状态下检测两组心室肌外膜 10 个不同部位以及左室内外膜 MAP, 并分析外膜表面复极离散度和跨壁离散度; 利用程控刺激和 Burst 刺激诱发室性心律失常, 比较诱发率以及诱发窗口(WOV); 利用程控刺激构建心脏不同位点 APD 整流性曲线, 并计算最大斜率及其离散度; 心脏超声测量两组小鼠心腔大小及心功能改变; PSR 染色及 Real-time PCR 对比两组心室间质纤维化程度。

结果:

1. 较之于 WT 组, Rgs5^{-/-}组 P 波增宽, 并且心房肌 MAP 和

ERP 显著延长($P<0.05$); 同时, TAP 记录发现 $Rgs5^{-/-}$ APD_{90} 显著长于 WT 组, 并且在低起搏频率(1Hz 和 2Hz)下于 $Rgs5^{-/-}$ 组可观察到早期后除极(EAD)现象发生; 房性心律失常诱发率于 $Rgs5^{-/-}$ 显著增高, 且持续时间延长; $Rgs5^{-/-}$ 组 I_{to} 和 I_{Kur} 电流密度较 WT 组均发生显著衰减($P<0.05$); 两组间心腔结构、功能以及纤维化并无显著差异($P>0.05$)。

2. 经腹腔注射卡巴胆碱后, $Rgs5^{-/-}$ 组小鼠出现心率减慢, RR 间期较 WT 组显著延长($P<0.05$), 并且在 Ach 作用下, 其窦房结恢复时间显著大于 WT 组($P<0.01$); 在 Ach 作用下, 测得 $Rgs5^{-/-}$ 和 WT 组心房 ERP 均较基线状态下发生明显缩短($P<0.05$), 并且其缩短程度于 $Rgs5^{-/-}$ 组更为明显; 经 Ach 灌注后, $Rgs5^{-/-}$ 组诱发率及持续时间均明显高(长)于 WT 组, 并且 Ach 显著升高了两组的心律失常主导频率, 但 $Rgs5^{-/-}$ 组在程控刺激和 Burst 刺激下均表现出较 WT 组更高的主导频率($P<0.05$); 记录心房肌细胞 Ach 敏感性 K^+ 电流($I_{K,Ach}$), 发现该电流于 $Rgs5^{-/-}$ 组发生明显增强, 其电流密度显著大于 WT 组($P<0.05$)。

3. $Rgs5^{-/-}$ 组 ECG 较 WT 组改变明显, 表现为 QRS 波增宽、J 波低平以及 QT 和 QT_c 间期延长; 在 125ms 固定起搏下, $Rgs5^{-/-}$ 组心室 MAP 复极 10%~90% (APD_{10} - APD_{90}) 时间和 ERP 均发生显著延长($P<0.01$), 并且 TAP 记录发现 $Rgs5^{-/-}$ APD_{90} 显著长于 WT 组, 并且在低起搏频率(5Hz 和 2.5Hz)下于 $Rgs5^{-/-}$ 组可观察到早期后除极(EAD)现象发生; $Rgs5^{-/-}$ 组心室肌细胞(左室内膜、外膜及右室) K^+ 电流 I_{peak} 、 I_{to} 、 I_{Kur} 以及 I_{ss} 相较于 WT 组发生显著衰减($P<0.01$), 并且其蛋白和 mRNA 表达水平也于 $Rgs5^{-/-}$ 组发生下调。

4. $Rgs5^{-/-}$ 和 WT 组小鼠 24h 平均心率以及 SDNN 于两组间无显著差异($P>0.05$), 而 $Rgs5^{-/-}$ QTV 以及 QTVI 显著大于 WT 组; 相关性分析发现 24h QTV 与 SDNN 于 $Rgs5^{-/-}$ 组无明显相关性($r=0.01$, $P>0.05$), 而两变量于 WT 组相关性显著($r=0.62$, $P<0.01$); 心室外膜各位点 APD 和 ERP 均于 $Rgs5^{-/-}$ 组呈现稳定延长, 并且各位点间 APD 和 ERP 离散度以及跨壁离散度(TDR)也较 WT 组显著增大($P<0.01$); $Rgs5^{-/-}$ 组 APD 整复性曲线斜率于心室

外膜各位点较 WT 组出现明显增大($P<0.01$), 并且各位点之间最大斜率(S_{\max})离散度也于 Rgs5^{-/-}组显著升高($P<0.01$); 室性心律失常诱发率于 Rgs5^{-/-}显著增高, 且持续时间延长。

经过分析, 得到如下结论:

1. Rgs5 基因缺失可通过衰减的钾电流使心房复极相延长, 从而为房性快速型心律失常的发生提供潜在条件。
2. Rgs5 的缺失可通过增大 $I_{K, \text{Ach}}$ 电流促进乙酰胆碱介导的房性快速型心律失常的发生。
3. Rgs5 的缺失可导致复极相 K^+ 电流发生衰减和通道蛋白的下调, 从而延长心脏复极相。
4. Rgs5 的缺失可通过增加心脏复极的时空离散度促进室性快速型心律失常的发生, 并且该现象并不依赖于心脏结构的改变。

关键词: Rgs5; 心律失常; K^+ 电流; 动作电位; 复极异质性

Abstract

Objective:

1. To elucidate the effects of Rgs5 on atrial repolarization and tachyarrhythmia in mice.
2. To elucidate the effect of Rgs5 on acetylcholine-related atrial tachyarrhythmia in mice.
3. To investigate the effect of Rgs5 on cardiac repolarizing K^+ currents in mice.
4. To investigate the effect of Rgs5 on spatial and temporal fluctuation of cardiac repolarization in mice.

Methods:

Male wild-type (WT) and Rgs5 knockout ($Rgs5^{-/-}$) mice of C57BL/6 background (8-10 weeks) were provided from the Animal Model Centre of Cardiovascular Disease Institute of Wuhan University. All protocols were approved by the Animal Care and Use Committee of Renmin Hospital of Wuhan University.

1. ECG was recorded by Telemetry ECG and the P-wave duration and amplitude (P_{dur} and P_{amp}) and PR interval were measured in $Rgs5^{-/-}$ and WT mice; In Langendorff-perfused heart, atrial MAP and ERP were measured, and atrial tachyarrhythmia (ATA) was induced by PES and Burst pacing protocol; TAP were recorded with borosilicate glass microelectrodes during regular pacing frequency in samples of atrial myocardium; repolarizing K^+ currents and kinetics were measured in atrial myocytes of both groups by patch clamp; application of real-time

PCR and PSR staining to assay the atrial fibrosis; Echocardiography was performed to assess left atrial diameter.

2. Telemetry ECG analyses the heart rates of conscious $Rgs5^{-/-}$ and WT mice during administration of carbachol (0.1 mg/kg, IP); ERP and function of sinus node were measured in Langendorff-perfused heart; the incidence of ATA was analyzed between two groups by PES and Burst pacing during perfusion of 1 μ M Ach, and the power spectrum analysis was applied to quantitate the dominant frequency (DF) of ATA before and after administration of Ach; acetylcholine sensitive K^+ current ($I_{K,Ach}$) were recorded by patch clamp in $Rgs5^{-/-}$ and WT atrial myocytes, and the mRNA of Kir3.1 and Kir3.4 were assayed by real-time PCR.

3. Surface and Telemetry ECG were applied to measured the heart rate and QT interval in $Rgs5^{-/-}$ and WT mice; In Langendorff-perfused heart, ventricular MAP and ERP were measured; TAP were recorded with borosilicate glass microelectrodes during regular pacing frequency in samples of ventricular myocardium; repolarizing K^+ currents and kinetics were measured in ventricular myocytes of both groups by patch clamp; application of real-time PCR and western blot to assay the mRNA and protein level of Kv1.5, Kv2.1, Kv4.2, Kv4.3 and Kir2.1.

4. Application of telemetry ECG to analyze the QT variability (QTV) and heart rate variability (HRV) in $Rgs5^{-/-}$ and WT mice; MAP and ERP were recorded in different sites of ventricular chamber, and the dispersion of epicardial and transmural MAP were analyzed; APD restitution curves were constructed by PES pacing and dispersion of maximal slope was calculated; application of PES and Burst pacing to induce ventricular tachyarrhythmia (VA), and incidence and duration of it were compared between $Rgs5^{-/-}$ and WT group; ventricular fibrosis was assayed by real-time PCR and PSR staining; Echocardiography was performed to assess the diameter of ventricular chamber and cardiac function.

Results:

1. The incidence of ATA were increased in $Rgs5^{-/-}$ Langendorff-perfused mouse hearts during program electrical stimulation (PES) (46.7%, 7 of 15) and burst pacing (26.7%, 4 of 15) compared with wild-type (WT) mice (PES: 7.1%, 1 of 14; burst: 7.1%, 1 of 14) ($P < 0.05$). And the duration of ATA also shown longer in $Rgs5^{-/-}$ heart than that in WT, 2 out of 15 hearts exhibited sustained ATA ($>30s$) but none of them observed in WT mice. Atrial prolonged repolarization was observed in $Rgs5^{-/-}$ hearts including widened P wave in surface ECG recording, increased action potential duration (APD) and atrial effective refractory periods (AERP), all of them showed significant difference with WT mice ($P < 0.05$). At the cellular level, whole-cell patch clamp recorded markedly decreased densities of repolarizing K^+ currents including I_{Kur} and I_{to} in $Rgs5^{-/-}$ atrial cardiomyocytes, compared to those of WT mice ($P < 0.05$).

2. We observed that $Rgs5^{-/-}$ mice would render the atria more susceptible to electrically induced ATA within activation of $I_{K,Ach}$ by $1\mu M$ acetylcholine (Ach). Compared with those from WT mice, isolated perfused hearts from $Rgs5^{-/-}$ mice had significantly ($P < 0.01$) abbreviated atrial effective refractory periods (AERPs) during 10 Hz, 8 Hz, 6.7 Hz, and 5 Hz programmed electrical stimulation procedures, and significantly ($P < 0.05$) prolonged sinus nodal recovery time in the presence of $1\mu M$ acetylcholine. Fast fourier transform analysis was performed on recordings of ATA; the dominant frequency was increased in $Rgs5^{-/-}$ mice following administration of acetylcholine. In addition, whole patch clamp analyses of single atrial myocytes revealed that the acetylcholine-regulated potassium current was stronger in $Rgs5^{-/-}$ mice than in WT mice.

3. $Rgs5^{-/-}$ mouse hearts showed significantly prolonged cardiac repolarization, including prolonged QT interval and action potential

duration (APD). Consistent with these findings, TAP recordings at Rgs5^{-/-} samples showed increased APD₉₀ compared to WT group over all paced CL, and EADs were occurred at CL of 400ms and 200ms in Rgs5^{-/-} group; measurement of K⁺ currents in ventricular myocytes of Rgs5^{-/-} mice revealed significant reduction of the outward voltage-dependent K⁺ currents, including I_{peak}, I_{to}, I_{kur}, and I_{ss}, compared to that in wild-type mice. Transcript and protein expression levels of Kv4.2, Kv4.3, Kv1.5, and Kv2.1 were downregulated in Rgs5^{-/-} mouse ventricles compared with those in wild-type mice ($P < 0.05$).

4. During a 24h ECG recording, the mean RR interval and SDNN showed similar between Rgs5^{-/-} and WT mice ($P > 0.05$), but QTV and QTVI were increased in Rgs5^{-/-} group; the QTv had positive correlation with SDNN in WT mice ($r = 0.62$, $P < 0.01$), but not in Rgs5^{-/-} mice ($r = 0.01$, $P > 0.05$); the increased APD and ERP were stable at different sites throughout the ventricular chamber, and these alterations showed increased spatial heterogeneity in Rgs5^{-/-} mice, compared with WT mice; Rgs5^{-/-} markedly steepened the slopes of the APD restitution curves at all 10 sites in the heart ($P < 0.01$) but also increased the spatial dispersions of S_{\max} (COV- S_{\max}) compared to WT mice; the incidence and duration of VA were also increased in Rgs5^{-/-} mouse hearts; the fibrosis and diameter of ventricular chamber showed similar between Rgs5^{-/-} and WT heart ($P > 0.05$).

Conclusions:

1. These results suggest that Rgs5 is an important regulator of arrhythmogenesis in the mouse atrium and that the enhanced susceptibility to atrial tachyarrhythmias in Rgs5^{-/-} mice may contribute to abnormalities of atrial repolarization.

2. These results suggest that Rgs5 is a critical cholinergic regulator in atrial tissue; Rgs5^{-/-} mice have enhanced susceptibility to atrial tachyarrhythmia due to increased acetylcholine-regulated potassium

currents.

3. The results strongly indicate that $Rgs5^{-/-}$ induced prolonged repolarization, which were closely related to the remodeling of voltage-dependent K^+ currents.

4. $Rgs5$ absence has major influences on APD restitution and repolarizing heterogeneity, these observation may provide a further insight into understanding the $Rgs5$ related ventricular arrhythmic developing.

Key Words: $Rgs5$; arrhythmia; K^+ currents; action potential; repolarizing heterogeneity

目 录

引 言.....	1
第 1 章 Rgs5 基因敲除对心房电重构的影响及其机制	3
1.1 材料与方法	4
1.1.1 实验动物	4
1.1.2 遥测心电图(Telemetry ECG)记录	4
1.1.3 心脏超声检查	4
1.1.4 组织纤维化检测	5
1.1.5 离体心脏制备	5
1.1.6 单相动作电位及双极电图记录	5
1.1.7 刺激程序	6
1.1.8 跨膜动作电位(TAP)的记录	6
1.1.9 心房肌细胞的分离	7
1.1.10 细胞钾离子通道电流电压关系记录.....	7
1.1.11 I_{to} 和 I_{Kur} 通道动力学记录	8
1.1.12 实时定量 PCR 检测	9
1.1.13 统计学处理	12
1.2 结果.....	12
1.2.1 心电图记录结果.....	12
1.2.2 心脏超声检测.....	14
1.2.3 Rgs5 ^{-/-} 增加心房复极时间.....	14
1.2.4 窦房结及房室结功能检测.....	17
1.2.5 Rgs5 ^{-/-} 增加房性心律失常的诱发及持续时间.....	17
1.2.6 Rgs5 ^{-/-} 导致了心房肌细胞 K^+ 电流的重构	19

1.2.7 Rgs5 ^{-/-} 对心房纤维化的影响	23
1.3 讨论	23
1.3.1 主要发现	23
1.3.2 Rgs5与心房复极时程	24
1.3.3 Rgs5与房性快速性心律失常	25
1.4 结论	26
第2章 Rgs5基因敲除对乙酰胆碱介导的房性心律失常的影响	27
2.1 材料和方法	27
2.1.1 实验动物	27
2.1.2 遥测心电图(Telemetry ECG)记录	27
2.1.3 离体心脏制备	28
2.1.4 双极电图记录	28
2.1.5 刺激程序	28
2.1.6 心房肌细胞的分离	29
2.1.7 乙酰胆碱敏感性钾通道电流电压关系记录	30
2.1.8 实时定量PCR检测	30
2.1.9 统计学处理	30
2.2 结果	31
2.2.1 Rgs5 ^{-/-} 增大ACh对心房不应期的影响	31
2.2.2 Rgs5 ^{-/-} 对窦房结及房室结功能的影响	32
2.2.3 房性快速型心律失常的诱发	32
2.2.4 Rgs5 ^{-/-} 对ACh敏感性K ⁺ 电流的影响	36
2.3 讨论	38
2.3.1 主要发现	38
2.3.2 Rgs5与I _{K,ACh} 通道	38
2.3.3 Rgs5与ACh介导的房性心律失常模型	39
2.4 结论	39
第3章 Rgs5基因敲除对心室肌复极相K⁺电流的影响及其机制	40
3.1 材料与方法	40