

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.034

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190409.1456.002.html>(2019-04-11)

肥厚型心肌病钙离子稳态失衡与能量学改变*

吴昊¹综述,赵跃²,张宏^{3△}审校

(1. 大理大学临床医学院,云南大理 671000;2. 大理大学基础医学院,云南大理 671000;
3. 云南省第一人民医院心血管内科,昆明 650032)

[摘要] 自上个世纪在分子水平检测出肥厚型心肌病(HCM)第一个致病突变基因以来,研究突变基因成为了解肥厚型心肌病的重要方式之一。截至目前,已经发现有超过 30 个基因的 1 500 种突变与 HCM 的发生相关,但其疾病机制还不完全清楚。众多学者对其疾病机制提出了较多的学说,越来越多的研究认为钙离子(Ca^{2+})稳态异常在 HCM 发生发展中处于中心地位。在这个过程中, Ca^{2+} 敏感性、肌浆网钙泵及能量异常导致的钙超载发挥了重要作用。而在治疗方面,与 Ca^{2+} 调节有关的有基础的 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙通道拮抗剂及目前研究发现的部分药物。该文就 HCM Ca^{2+} 稳态失衡与能量学改变相关研究进展作一综述。

[关键词] 肥厚型心肌病;钙稳态;致病机制;药物治疗

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)16-2838-05

Role of calcium homeostasis and energy change in hypertrophic cardiomyopathy*

WU Hao¹, ZHAO Yue², ZHANG Hong^{3△}

(1. School of Clinical Medical, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China;

2. School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China;

3. Department of Cardiology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] Since the detection of the first pathogenic mutant gene of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) at the molecular level in the last century, the study of mutant genes as an important way to understand HCM. So far, approximately 1 500 mutations in more than 30 genes have been found to be associated with the development of HCM, but the pathogenic mechanism is not completely clear. Many scholars have put forward many doctrines on its disease mechanism. More and more studies believe that calcium homeostasis is the largest contribution to the development of HCM. In this process, calcium sensitivity, sarcoplasmic reticulum calcium pump and calcium overload caused by abnormal energy play an important role. In terms of treatment, the basic medicines such as β -receptor blockers, non-dihydropyridine calcium channel antagonists, as well as some drugs found in current research, have been found to be related to intracellular calcium regulation. This article reviews the progress of calcium homeostasis and energy changes in HCM, which is beneficial to the prevention and treatment of HCM.

[Key words] hypertrophic cardiomyopathy; calcium homeostasis; pathogenesis; drug therapy

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是一种由多因素引起的左心室肥厚为主要临床病理特征的复杂心脏疾病^[1],全球发病率约为 1/500^[2],是青少年及年轻运动员猝死的最常见原因。HCM 有着显著的遗传特征,被世界卫生组织(WHO)定义为一种以常染色体显性为主的遗传性心脏疾病,主要由编码心脏蛋白的基因突变引起^[3]。目前已发现有超过 30 个基因的 1 500 种突变与 HCM 发病相关^[4-5],其中以编码肌小节蛋白的基因突变为主,约占总突变的 80%^[6]。目前,关于 HCM 的疾病机制尚不完全清楚,认为毒性多肽学说、无效等位基因学说、能

量消耗假说和钙离子(Ca^{2+})稳态异常学说是其主要致病机制。但是,越来越多的研究认为 Ca^{2+} 稳态异常在 HCM 的发生发展中处于中心地位^[7-8]。 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类 Ca^{2+} 通道拮抗剂等传统药物作为 HCM 的一线用药加上近些年开发出的新的药物,使 HCM 症状得到了有效的控制,本文就近年来的 HCM 中 Ca^{2+} 稳态和能量学改变最新研究进行综述。

1 Ca^{2+} 与心脏活动

1.1 肌肉兴奋-收缩耦联(excitation-contraction coupling, ECC) 在心肌细胞中, Ca^{2+} 诱发心肌细胞产生动作电位,经过转导引起心肌收缩的过程被称为

* 基金项目:云南省应用基础研究计划(昆明医科大学联合研究专项)(2017FE468);云南省应用基础研究计划面上项目(2018FB116)。

作者简介:吴昊(1993-),在读硕士,主要从事心血管基础与临床研究。△ 通信作者,E-mail:zhanghongkh@163.com。

ECC。在 ECC 中,最重要的过程是 Ca^{2+} 触发释放^[9],即心肌细胞兴奋引起细胞膜上的电压依赖 L-型 Ca^{2+} 通道开放, Ca^{2+} 内流,细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,引起心肌细胞内肌浆网膜上的兰尼碱受体(RyR) Ca^{2+} 通道快速开放,以最快速度释放 Ca^{2+} ,导致细胞质内 Ca^{2+} 浓度急剧升高。此后 Ca^{2+} 通过与细肌丝上的肌钙蛋白 C 结合,原肌球蛋白发生位移,暴露出细肌丝上与横桥结合的位点,使粗细肌丝结合,引起心肌细胞收缩。

1.2 心脏电活动 在窦房结内,当膜电位去极化达到阈电位 -40 mV 时 Ca^{2+} 通道激活并开放, Ca^{2+} 缓慢内流引起起搏 P 细胞的缓慢去极化^[10]。而在心房肌或者心室肌细胞中,复极的 2 相平台期主要是缓慢而持续的 Ca^{2+} 内流形成。当膜电位约 -55 mV 时,T 型和 L 型 Ca^{2+} 通道相继激活开放, Ca^{2+} 沿较高的浓度差跨膜缓慢内流,这种缓慢而持续的内流使细胞膜内的电位保持在较高水平形成 2 相平台期。由于 Ca^{2+} 通道的失活比激活更慢,使 Ca^{2+} 内流微弱而时间持久,2 相平台期及 Ca^{2+} 内流不仅与心房、心室肌细胞的动作电位时程有关还与电兴奋引起的心肌收缩有关^[10]。所以, Ca^{2+} 对心脏电活动的作用至关重要。

1.3 Ca^{2+} 为心肌细胞第二信使 在细胞内, Ca^{2+} 参与的生化过程很多,如葡萄糖的转运、细胞分裂、神经介质的释放、蛋白质的合成、DNA 的合成、丙酮酸脱氢酶的活化、腺苷-3',5'-环化-磷酸(cAMP)和鸟苷-3',5'-环磷酸(cGMP)的活化等。其中,最重要的是 Ca^{2+} 作为第二信使通过钙调蛋白(calmodulin,CaM)调节细胞的功能。CaM 与 Ca^{2+} 结合后,构型发生变化,导致 Ca^{2+} /CaM 复合物与钙调蛋白激酶 II (CaMK II) 的 CaM 结合域结合,使 CaMK II 自身磷酸化活化激活下游信号通路,从而对代谢过程起调控作用。

1.4 细胞内 Ca^{2+} 稳态 细胞内 Ca^{2+} 稳态是由细胞膜、肌浆网及线粒体上一系列 Ca^{2+} 通道、离子交换体和钙泵对 Ca^{2+} 进行转运来维持的。如细胞膜上的电压门控 Ca^{2+} 通道及 Na^+ - Ca^{2+} 交换体(NCX)、肌质网膜上的 IR3R- Ca^{2+} 通道和线粒体膜的 RyR- Ca^{2+} 通道使 Ca^{2+} 流入细胞质。而细胞质内 Ca^{2+} 外流的通道主要包括细胞膜和肌质网上的钙泵,线粒体通过 NCX 把 Ca^{2+} 转入线粒体钙库。

2 HCM 中 Ca^{2+} 失衡与能量学改变

2.1 Ca^{2+} 敏感性增加 众多证据表明,编码肉瘤蛋白的基因突变常引起肌丝 Ca^{2+} 敏感性增加,并且不同的突变会从不同的机制影响 Ca^{2+} 敏感性。如 MYL 和 TN 直接增加肌钙蛋白和 Ca^{2+} 的亲合力,而 MHY7 和 MYBPC3 则是在粗肌丝之间形成额外的交叉横桥,协同激活细肌丝^[11],二者亲合力改变引起 Ca^{2+} 敏感性增加和横桥解离困难。此外,高氧化应激通过改变心肌肌球蛋白结合蛋白 C(MYBPC3)和肌

钙蛋白磷酸化状态增加肌丝对 Ca^{2+} 的敏感性^[12]。心肌肌钙蛋白 I(cTnI)基因 7、8 号外显子编码了 cTnI 的抑制区和调控区两个主要功能区,当其发生错义突变或缺失突变时减弱了 cTnI 对肌球蛋白活性的抑制,引起心肌纤维的 Ca^{2+} 敏感性增加^[13]。体外实验表明,MYBPC3 调控心肌收缩的机制之一是通过其 N 端结构域与相邻细丝的相互作用,降低了激活肌球蛋白 ATP 酶活性所需的 Ca^{2+} 浓度阈值,从而增加细肌丝对 Ca^{2+} 的敏感性^[14-15]。 Ca^{2+} 敏感性增加导致了肌丝机械松弛受损,使得 Ca^{2+} 再摄取时间延长,导致舒张功能发生障碍。同时,有研究表明肌纤维脱敏的松弛校正有效地阻断了细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)参与的信号转导途径^[16-17]。

2.2 肌质网 Ca^{2+} -ATP 酶(sarcoplasmic Ca^{2+} -ATPase,SERCA2)活性与能量学改变 心脏舒张期 Ca^{2+} 摄取依赖水平的低表达可能是导致舒张期 Ca^{2+} 水平升高,引起左室收缩储备功能受损的重要机制。COPPINI 等^[18]发现 HCM 患者中 SERCA2 的水平降低。SERCA2 磷酸化功能的净平衡似乎更多地受到 SERCA2 水平降低的驱动,因为在经磷酸酶处理后的 SERCA2 活性和 Ca^{2+} 敏感性没有改变的情况下,SERCA2 的总摄取速度降低。此外,SERCA2 活性降低是造成细胞内 Ca^{2+} 稳态失衡的另一机制。SERCA2 活性变化似乎是通过 Ca^{2+} 缓冲激活 CaMK II 和随后磷酸化 PLNThr17 直接实现^[11]。

HCM 发生早期出现的能量代谢异常与 SERCA2 活性的改变有关。一方面,肌节蛋白基因突变导致能量学改变,引起 SERCA2 活性降低。肌球蛋白重链 7 (MYH7)基因 R403Q 突变是第一个被发现的 HCM 致病基因,因此也是研究最早且被研究较多的位点。研究发现,该位点位于 S1 区段的肌动蛋白结合部位,此突变导致横桥解离速度加快,张力产生时 ATP 的消耗增加,从而引起细胞内能量失调^[19]。除此之外,MHY7 和 MYBPC3 突变导致粗肌丝间形成额外的交叉横桥,从而增加了肌球蛋白 ATP 酶的能量需求。由于产生心肌细胞收缩力的跨桥周期所需能量在心肌细胞 ATP 消耗比重中增加,使能量相对缺乏,降低了 SERCA2 及其他 ATP 消耗过程的活性。SERCA2 活性下降导致舒张期肌浆网 Ca^{2+} 回摄取速度下降,引起细胞质 Ca^{2+} 浓度升高。另有研究显示 ACTC 中 R95C、F90 Δ 使肌球蛋白 ATP 酶显著下降,也同样可能是由于突变导致了心肌细胞能量不足^[20]。

另一方面,在心肌肥厚前出现线粒体能量合成不足,导致线粒体数量发生了代偿性的增加^[21]。线粒体 DNA 由于缺乏组蛋白保护和修复机制,在较高氧化压力下发生的突变能导致氧化磷酸化电子传递链复合体、电子转运蛋白的功能障碍,引起 25%~40% HCM 病例,使心肌蛋白对 ATP 的利用效率降低、ATP 消耗增加、心肌能量供应不足,同时还引起心肌

组织的活性氧簇(ROS)水平增加,抗氧化的血红素氧化酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)表达水平降低,从而引起线粒体 DNA 突变的恶性循环。与 HCM 相关的线粒体基因突变主要是线粒体 DNA 转运 RNA(tRNA)基因点突变、线粒体 DNA 结构基因点突变、线粒体 DNA 缺失突变^[22]。有研究^[1]证明, m2336t>c 突变通过降低 16S 核糖体 RNA(rRNA)的稳定性从而导致线粒体功能紊乱和超微结构缺陷,如电子传递链复合体 I 和 IV 活性显著降低, ATP/ADP 比值和线粒体膜电位降低,使心肌细胞能量缺乏,离子泵、肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶活性下降,从而提高细胞内 Ca^{2+} 浓度,导致 HCM 特异性电生理异常。细胞色素 C 氧化酶 2 复合体(synthesis of cytochrome c oxidase 2, SCO₂)突变,是引起细胞色素 C 氧化酶(Cox)紊乱的常见突变基因,也同样引起线粒体呼吸链功能障碍^[23]。除了线粒体本身基因突变外,核基因编码的线粒体磷酸载体蛋白(PIC)基因中 Gly72Glu 的突变导致 HCM 患者的肌肉线粒体 ATP 合成紊乱^[24]。最终在能量供应不足的情况下,心肌组织发生退行性改变及代偿性肥厚增生等病理变化导致心肌肥厚,引起 HCM。

2.3 钙超载 钙超载在 HCM Ca^{2+} 稳态失衡中起着非常重要的作用。 Ca^{2+} 敏感性增加及 SERCA2 活性降低都将导致细胞内 Ca^{2+} 超载。对于 HCM 来说,钙超载导致心肌细胞肥大、心律失常、纤维化及心力衰竭。一方面,当钙超载发生时,细胞质内的 Ca^{2+} 与心肌丝上的肌钙蛋白结合,使心肌处于高收缩状态。另一方面, Ca^{2+} 与 CaM 激活钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核因子(CaN/NFAT)通路使心肌细胞肥大^[25]。在单细胞研究中, HCM iPSC-CMs 在诱导心脏分化后第 40 天起, NFAT 激活的肥大介质 GATA4 和 MEF2C 显著上调,提示 CaN/NFAT 通路在 HCM 表型的发生发展中起核心作用^[13]。同时,活化的 CaMK II 可以移位到细胞核,使组蛋白去乙酰化酶(HDAC4)磷酸化,从而解除对肌细胞增强因子-2(Mef-2)控制基因转录的抑制作用^[25]。

为了缓解细胞内 Ca^{2+} 升高, CaMK II 使线粒体摄取细胞质内 Ca^{2+} 能力增强,使大量 Ca^{2+} 聚集在线粒体内,将会抑制氧化磷酸化,造成线粒体呼吸功能障碍。同时,使氧自由基产生增加,线粒体及心肌细胞的脂质过氧化损伤^[26],氧自由基的增加反过来激活 Ca^{2+} 通道,使细胞质内钙超载进一步加重。在氧化应激增加后, ROS 可调控包括 MAPK、AP-1、ASK-1/NF- κ B 在内的多种信号通路引起心肌肥大^[27-28], TGF β /Smad 信号通路导致心肌纤维化,同时激活 CaM 激酶、钙依赖性磷脂酶、钙依赖性核苷酸内切酶等多种消化酶,引起心肌细胞凋亡。黄一等^[29]认为, B 淋巴细胞-2 基因(Bcl-2)家族成员 Nix 等促凋亡基因表达同样受心肌肥大信号的调节。由于细胞凋亡和心力衰竭的密切关系,因此, ROS 在心肌肥厚向心力衰竭

转化过程中起着非常重要的作用。不仅如此, Ca^{2+} 稳态失衡还是 HCM 致死性心律失常的原因^[30-31]。KNOLLMANN 等^[31]研究证明肌钙蛋白 T(cTnT)基因突变的小鼠在心肌细胞还没有肥大的情况下表现出抑制性和长时间的钙瞬变,而这极可能引起去极化延迟或自发性钙振荡,说明 Ca^{2+} 稳态失衡可能是导致 HCM 心律失常的分子机制之一。

3 HCM 治疗药物

3.1 β 受体阻滞剂 20 世纪 60 年代, β 受体阻滞剂首次被用于治疗 HCM^[32]。它是 2011 版美国指南和 2014 版欧洲心血管病学会指南推荐的 HCM 首选基础用药,也是最主要的药物。 β 受体阻滞剂在改善左室流出道梗阻引起的缺血症状上有着极其重要的意义。其主要机制是通过抑制交感神经活性,从而减少心脏高收缩状态,降低心肌耗氧量。研究证明, β 受体阻滞剂主要是降低患者运动状态下左室流出道梗阻,对静息状态下流出道压力阶差无明显影响^[32]。而选择性的 β_1 受体阻滞剂可以减少 Ca^{2+} 的内流,在治疗慢性心力衰竭中发现,美托洛尔可以使衰竭心脏 SERCA2a 蛋白的水平和活性改善^[33]。因此推测 β 受体阻滞剂除了抑制交感神经活性外,还可能参与改善钙循环降低心肌收缩力、抑制心肌肥厚。卡维地洛作为一种 β 受体阻滞剂和 α 受体拮抗剂,可以阻断过氧化氢诱导的 SERCA2a 在基因和蛋白水平的降低,并可促进 SERCA2a 基因的上调,改善细胞内 Ca^{2+} 状态^[34],但具体作用机制目前尚不十分清楚。

3.2 Ca^{2+} 拮抗剂 对于使用 β 受体阻滞剂效果不佳或者禁忌的患者,可以使用非二氢吡啶类 Ca^{2+} 通道阻滞剂,如维拉帕米等药物治疗。其机制是通过阻断 Ca^{2+} 通道,以达到降低心肌收缩力,改善心室舒张功能。研究结果表明,早期使用地尔硫卓确实延缓了携带者舒张功能障碍的发展^[25]。LAN 等^[8]通过诱导多能干细胞心肌细胞(induced pluripotent stem cell cardiomyocytes, iPSC-CMs)建立单细胞 HCM 模型,在单个患病的 iPSC-CMs 中添加维拉帕米 50~100 nmol/L 连续 10~20 d,明显改善了 HCM 中心肌细胞肥大、 Ca^{2+} 处理异常和心律失常^[8]。同时发现地尔硫卓比维拉帕米抑制 Ca^{2+} 通道作用更强^[8]。在动物模型中,用 Ca^{2+} 拮抗剂治疗 MYH6 突变的转基因小鼠,使 HCM 中心肌肥厚改善尤其明显^[30]。

3.3 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂 血管紧张素-I (Ang I) 转换酶(ACE)基因是 RAAS 的主要组成部分,该基因第 16 内含子中存在 287 bp 的 Alu 重复序列,导致了一种共同的多态性,即 II、ID 和 DD 3 种基因型,这些基因型都会影响 HCM 患者心肌肥大的表型。心肌产生的血管生成素 II (Ang II) 能以自分泌/旁分泌方式直接作用于心肌细胞膜抗血管紧张肾 II 型受体(AT1R),上调细胞质 Ca^{2+} 水平,产生正性肌力作用。通过旁分泌方式,促

进心交感神经末梢释放去甲肾上腺素,再经 $G_{\alpha s}/\alpha_i/AC/cAMP/PKA$ 通路,激活 L 型电压门控 Ca^{2+} 通道,使 Ca^{2+} 进入细胞质内,促进 Ca^{2+} 释放。长期的 $Ang II/AT1R$ 通路高度活化,细胞内高 Ca^{2+} 状态可通过 $G_{\alpha q}$ 使 $Ca^{2+}/CaMK$ 通路活化,同时活化 $CaN/NFAT$ 通路,使心肌大量合成蛋白、蛋白多糖等细胞外基质,从而引发心肌肥大及纤维化。另一方面, $AT1R$ 自身细胞内的 C 端通过表皮生长因子受体 (EGFR) 的活化进一步激活 $IP3K$ 通路,增强 $Ang II/AT1R$ 通路^[35]。

血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 类药物和 ARB 药物的作用机制是通过阻断 $Ang II/AT1R$ 通路抑制心肌肥厚。较早就有研究发现,ACEI 类药物依那普利及 ARB 类药物氯沙坦和坎地沙坦可抑制 $SER-CA2a$ 的下调^[36-37],以此改善细胞质内 Ca^{2+} 高浓度状态。基础试验中,氯沙坦能够起到减少心肌纤维化的作用。

3.4 抗氧化剂 除了上述治疗 HCM 的传统药物外,近年来出现了一系列新的治疗药物。抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸应用于 HCM 模型中,减轻了氧化应激,逆转了已建立的心肌肥厚和纤维化,预防了心脏收缩和舒张功能障碍,并改善了心律失常倾向^[38]。

3.5 其他药物 晚期钠电流选择性抑制剂,晚期钠电流在 HCM 中表现为异常,细胞内钠水平的维持是 Ca^{2+} 代谢的关键,因此抑制这种钠电流已成为医学治疗的热点。研究中还发现雷诺拉嗪降低 $CaMK II$ 的活性和抑制 β -肾上腺素能受体可能也是阻止心肌结构和功能改变的机制^[25]。但上述抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸和晚期钠电流选择性抑制剂两类药物尚没有权威的临床实验结果,因此都只是可能成为具有潜力的药物。

4 结 语

长期以来,HCM 是生物医学领域关注的热点,其发病及常用治疗药物的生物学机制仍然尚不明确。大多学者倾向于 Ca^{2+} 稳态失衡学说,但 HCM 发生发展过程中 Ca^{2+} 涉及上游及下游的信号通路还没有较完整的阐述。因此, Ca^{2+} 稳态失衡导致 HCM 的疾病机制仍然需要更多地从临床样本及基础实验加以研究和探讨。而在治疗方面, CaM 、钙调蛋白激酶和钙调神经磷酸酶等与 Ca^{2+} 稳态相关,导致心肌细胞肥厚的靶点治疗药物需要进一步开发。因此,以 Ca^{2+} 稳态失衡为突破点,加强 HCM 的疾病机制研究和临床治疗药物的开发,将会为 HCM 的预防和药物治疗提供新的理论依据。

参考文献

[1] LI S, PAN H, TAN C, et al. Mitochondrial dysfunctions contribute to hypertrophic cardiomyopathy in patient iP-SC-Derived cardiomyocytes with MT-RNR2 mutation[J].

Stem Cell Reports, 2018, 10(3):808-821.

- [2] YOUSEFZAI R, AGARWAL A, JAN M F, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with aortic dilation: a novel observation[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017, 18(12): 1398-1403.
- [3] KAWAI M, JOHNSTON J R, KARAM T, et al. Myosin rod hypophosphorylation and CB kinetics in papillary muscles from a Tn-C-A8V KI mouse model[J]. Biophys J, 2017, 112(8):1726-1736.
- [4] MAK C M, CHEN S P, MOK N S, et al. Genetic basis of channelopathies and cardiomyopathies in Hong Kong Chinese patients: a 10-year regional laboratory experience[J]. Hong Kong Med J, 2018, 24(4):340-349.
- [5] INGLES J, BURNS C, BARRATT A, et al. Application of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy for pre-clinical disease detection[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2015, 8(6):852-859.
- [6] FORCE T, BONOW R O, HOUSER S R, et al. Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy report of a working group of the National heart, lung, and blood institute[J]. Circulation, 2010, 122(11):1130-1133.
- [7] JOINER M L, KOVAL OM, LI J, et al. $CaMK II$ determines mitochondrial stress responses in heart[J]. Nature, 2012, 491(7423):269.
- [8] LAN F, LEE A S, LIANG P, et al. Abnormal Calcium handling properties underlie familial hypertrophic cardiomyopathy pathology in patient-specific induced pluripotent stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2013, 12(1):101-113.
- [9] 王世强, 杨华乾. 心肌细胞兴奋收缩耦联的分子机制[J]. 中国科学(生命科学), 2013, 43(10):833-841.
- [10] 郭继鸿. 心脏的兴奋收缩耦联与心电图[J]. 临床心电学杂志, 2007(5):325-332.
- [11] ROBINSON P, LIU X, SPARROW A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mutations increase myofilament Ca^{2+} buffering, alter intracellular Ca^{2+} handling, and stimulate Ca^{2+} -dependent signaling [J]. J Biol Chem, 2018, 293(27):10487-10499.
- [12] CHAKOURI N, REBOUL C, BOULGHOBRA D A, et al. Stress-induced protein S-glutathionylation and phosphorylation crosstalk in cardiac sarcomeric proteins-impact on heart function[J]. Int J Cardiol, 2018, 258:207-216.
- [13] HO C Y, SEIDMAN C E. A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy [J]. Circulation, 2006, 113(24):E858-862.
- [14] BELKNAP B, HARRIS S P, WHITE H D. Modulation of thin filament activation of myosin ATP hydrolysis by N-Terminal domains of cardiac myosin binding Protein-C [J]. Biochemistry, 2014, 53(42):6717-6724.
- [15] MUN J Y, KENSLER R W, HARRIS S P, et al. The cMyBP-C HCM variant L348P enhances thin filament activation through an increased shift in tropomyosin position[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 91:141-147.
- [16] ALVES M L, DIAS F A, GAFFIN R D, et al. Desensitiza-

- tion of myofilaments to Ca^{2+} as a therapeutic target for hypertrophic cardiomyopathy with mutations in thin filament proteins[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(2):132-143.
- [17] RUGGIERO A, CHEN S N, LOMBARDI R, et al. Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy caused by myozenin 2 mutations is independent of calcineurin activity[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 97(1):44-54.
- [18] COPPINI R, FERRANTINI C, YAO L, et al. Late Sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2013, 127(5):575-584.
- [19] WITJAS-PAALBERENDS E R, FERRARA C, SCCELLINI B, et al. Faster cross-bridge detachment and increased tension cost in human hypertrophic cardiomyopathy with the R403Q MYH7 mutation [J]. *J Physiol*, 2014, 592(15):3257-3272.
- [20] LIU H, HENEIN M, ANILLO M, et al. Cardiac actin changes in the actomyosin interface have different effects on myosin duty ratio[J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96(1):26-31.
- [21] PISANO A, CERBELLI B, PERLI E, et al. Impaired mitochondrial biogenesis is a common feature to myocardial hypertrophy and end-stage ischemic heart failure[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2016, 25(2):103-112.
- [22] 赵新涛, 王继征, 宋雷, 等. 线粒体 DNA 变异与肥厚型心肌病[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2014, 14(2):913-916.
- [23] HALLAS T, EISEN B, SHEMER Y, et al. Investigating the cardiac pathology of SCO_2 -mediated hypertrophic cardiomyopathy using patients induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2):913-925.
- [24] MAYR J A, MERKEL O, KOHLWEIN S D, et al. Mitochondrial phosphate-carrier deficiency: A novel disorder of oxidative phosphorylation[J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 80(3):478-484.
- [25] COPPINI R, MAZZONI L, FERRANTINI C, et al. Ranolazine prevents phenotype development in a mouse model of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(3):e003565.
- [26] MORIS D, SPARTALIS M, TZATZAKI E, et al. The role of reactive Oxygen species in myocardial redox signaling and regulation[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(16):324.
- [27] SUMITA M, SUBROTO C, SUBROTO C. Lactosylceramide promotes hypertrophy through ROS Generation and activation of ERK1/2 in cardiomyocytes[J]. *Glycobiology*, 2014, 24(6):518.
- [28] YAMAGUCHI O, HIGUCHI Y, HIROTANI S, et al. Targeted deletion of apoptosis signal-regulating kinase 1 attenuates left ventricular remodeling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(26):15883-15888.
- [29] 黄一, 吴秋平, 陈小波, 等. 促凋亡蛋白 NIX 的研究进展[J]. *重庆医学*, 2011, 40(2):182-184.
- [30] FREY N, LUEDDE M, KATUS H A. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(2):91-100.
- [31] KNOLLMANN B C, KIRCHHOF P, SIRENKO S G, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy-linked mutant troponin T causes stress-induced ventricular tachycardia and Ca^{2+} -dependent action potential remodeling[J]. *Circ Res*, 2003, 92(4):428-436.
- [32] NISTRISI S, OLIVOTTO I, MARON M S, et al. Beta blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(5):715-719.
- [33] GEORGE I, SABBAH H N, XU K, et al. β -adrenergic receptor blockade reduces endoplasmic reticulum stress and controlizes calcium handling in a coronary embolization model of heart failure in canines [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91:447-455.
- [34] SULAIMAN M, MATTA M J, SUNDERESAN N R, et al. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarco-plasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(3):H833-843.
- [35] MEHTA P K, GRIENGLING K K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1):H82-97.
- [36] GUO X, CHAPMAN D, DHALLA N S. Partial prevention of changes in SR gene expression in congestive heart failure due to myocardial infarction by enalapril or losartan[J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 254(1/2):163-172.
- [37] SOGA M, KAMAL F A, WATANABE K, et al. Effects of angiotensin II receptor blocker(candesartan)in daunorubicin-induced cardiomyopathic rats [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 110(3):378-385.
- [38] WILDER T, RYBA D M, WIECZOREK D F, et al. N-acetylcysteine reverses diastolic dysfunction and hypertrophy in familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(10):H1720-1730.