

• 综 述 •

# 心力衰竭与钙循环蛋白关系的研究进展\*

刘 兰<sup>1,2</sup>综述, 邹 操<sup>1△</sup>审校(1. 苏州大学附属第一医院心内科, 江苏 苏州 215006; 2. 湖北科技学院  
附属浠水医院心内科, 湖北 黄冈 438200)

**[摘要]** 心力衰竭是各种疾病的终末期, 是全世界发病率和死亡率的主要原因, 被称为心血管领域的最后“战场”。心力衰竭的发病机制多样复杂, 异常的心肌细胞钙循环是心力衰竭发生的主要病理生理变化之一。钙循环的改变是衰竭心肌收缩功能障碍和心律失常发生的主要原因。心功能障碍与钙循环蛋白、钙通道和钙泵的变化密切相关。因此, 深入了解钙循环蛋白和心力衰竭的关系对于心力衰竭治疗和预后的研究有重要意义。

**[关键词]** 钙循环蛋白; 心力衰竭; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.13.026

文章编号: 1009-5519(2024)13-2287-06

中图法分类号: R541.6

文献标识码: A

## Research progress of relationship between heart failure and calcium circulating protein\*

LIU Lan<sup>1,2</sup>, ZOU Cao<sup>1△</sup>

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China; 2. Department of Cardiology, Xishui Hospital Affiliated to Hubei University of Science and Technology, Huanggang, Hubei 438200, China)

**[Abstract]** Heart failure is the end-stage of various diseases and the leading cause of morbidity and mortality worldwide. It is known as the final “battlefield” in the cardiovascular field. The pathogenesis of heart failure is diverse and complex. Abnormal myocardial cell calcium circulation is one of the main pathophysiological changes in heart failure. The change of calcium cycle is the main cause of myocardial systolic dysfunction and arrhythmia. Cardiac dysfunction is closely related to the changes of calcium circulating protein, calcium channel and calcium pump. Therefore, an in-depth understanding of the relationship between calcium circulating protein and heart failure is of great significance for the study of the treatment and prognosis of heart failure.

**[Key words]** Calcium circulating protein; Heart failure; Review

心力衰竭是一种以典型症状, 如呼吸困难、踝关节肿胀和疲劳为特征的临床综合征, 可伴有心脏结构和(或)功能异常引起的体征(如颈静脉压升高等), 在休息或应激时导致心排出量减少和(或)心内压力升高<sup>[1]</sup>。心力衰竭是一个全球性问题, 估计影响着全世界超过 6 400 万人, 这个数字随着人口老龄化加剧和急性心血管事件治疗方式的改进而增加<sup>[2]</sup>。据《中国心血管健康与基本报告 2020 概要》公布的数据, 心血管病死亡占我国城乡居民总死亡原因的首位, 其中心力衰竭患者数达到 890 万<sup>[3]</sup>。心力衰竭的发病机制多样复杂, 异常的心肌细胞钙循环是心力衰竭发生的主要病理生理变化之一。钙循环的改变是心肌收缩功能障碍和心律失常发生的主要原因。心功能障碍与钙循环蛋白、钙通道和钙泵的变化密切相关。因此, 深入理解钙循环蛋白和心力衰竭的关系对于心力

衰竭治疗和预后的研究具有重要意义。本文就关键的几种钙循环蛋白的结构功能及其与心力衰竭治疗的关系做一阐述, 为心力衰竭的治疗及预后提供新思路。

### 1 正常心肌细胞的钙循环

钙循环是细胞内钙的释放和再摄取, 驱动肌肉收缩和放松。在心肌细胞中, 钙的关键作用是传导信号, 作为第二信使, 其参与了心肌细胞分裂、分化、DNA 复制、基因转录翻译、蛋白磷酸化、细胞凋亡到肌肉收缩。正常生理情况下, 在心肌细胞膜去极化时激活细胞膜上的 2 种钙通道: 电压依赖及受体操纵性(机制尚不清楚)、电压依赖性钙通道(L 型和 T 型), 2 种均参与心脏自动节律的产生。当阈电位达 -40 mV 时, L 型钙通道(LTCC) 开放, 产生少量钙内流, 激活并触发肌浆网(SR) 上的兰尼碱受体(RyR2), 使

\* 基金项目: 苏州市卫生青年骨干全国导师制培训项目(H190426); 湖北科技学院医学部教研项目(2023YJDJY010)。

△ 通信作者, E-mail: nkzc75@suda.edu.cn。

SR 以最大速度释放出大量的钙,细胞质中游离的钙骤升 100 倍,游离的钙与肌丝上的肌钙蛋白 C 形成复合物,进而激活心脏肌肉收缩。随后 SR 上的肌质网钙-腺苷三磷酸(ATP)酶(SERCA2a)对细胞质中的游离钙(80%)迅速摄取至 SR 内储存,通道很快关闭,另外 20%的游离钙则经钠-钙交换体(NCX)排到细胞外,钙与肌钙蛋白 C 分离而导致心脏肌肉放松<sup>[4]</sup>。当心力衰竭发生时,钙循环紊乱对心脏功能有直接影响,任何调控钙循环的蛋白出现异常表达和(或)功能受限都将导致收缩性受损和致命的心律失常,其中的蛋白包括 SERCA2a、RyR2、S100A1、受磷蛋白(PLB)、富含组氨酸的钙结合蛋白(HRC)、蛋白激酶 A(PKA)、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(CaMKII)等。

## 2 钙循环蛋白与心力衰竭

**2.1 SERCA2a** 哺乳动物 SR SERCA 蛋白家族根据基因结构编码不同分为 SERCA1 型、SERCA2 型和 SERCA3 型,每种类型将根据不同的组织剪切及转录方式产生 6 种蛋白质。SERCA1 型蛋白主要在骨骼肌中表达,SERCA3 型蛋白主要在上皮内皮系统表达。SERCA2 型蛋白分为 2 个亚型:SERCA2a 和 SERCA2b,二者的区别在于不同的羟基末端,二者前 21 个外显子相同。SERCA2 型蛋白保留 22、23、24 外显子则形成 SERCA2b,剪切 3 个外显子则形成 1 个约  $110 \times 10^3$  的跨膜蛋白 SERCA2a。SERCA2 型蛋白主要在心脏、平滑肌和 I 型骨骼肌中表达,是其他组织的 10~50 倍,是钙循环的主要调节因子。SERCA2a 是一种离子激活性 ATP 酶,当细胞内钙浓度大于  $10^{-7}$  mol/L 时,SERCA2a 被激活,消耗 ATP 逆浓度梯度将钙由胞浆泵入 SR,水解 1 分子 ATP 转运 2 个钙;而当钙顺浓度流入胞浆时,可利用钙流动时释放的能量合成 ATP<sup>[5]</sup>。SERCA2a 是心脏中 SERCA 蛋白的主要亚型,是 SR 中含量最丰富的蛋白,具有 2 种结构,即 E1(钙亲和力高)和 E2(钙亲和力低)。心肌收缩后,肌丝上的肌钙蛋白将钙释放到胞质内,随后与 SERCA2a 的 E1 态结合,ATP 使 E1 发生磷酸化后变为 E2 态,E2 结构体失去腺苷二磷酸(ADP)的敏感性,使心肌细胞放松,从而维持细胞内钙稳态。由于 E2 对钙的亲合力低,钙与 E2 解偶联后被释放到细胞质中,SERCA2a 结构 E2 转化为 E1,重新进入下一个循环<sup>[6]</sup>。

当心力衰竭发生时,SERCA2a 的活性和功能受损。一方面,SERCA2a 活性的下降导致 SR 钙含量减少,因此 SR 中钙离子的释放量减少而出现收缩功能障碍;另一方面,SERCA2a 活性的丧失也降低了钙从胞质中去除的数量和速率,在某种程度上抑制了心机的舒张而出现舒张功能障碍<sup>[7]</sup>。虽然有研究未发现心力衰竭心肌细胞 SERCA2a 表达的变化,但有研究表明,在心力衰竭动物模型中,心肌 SERCA2a(mRNA 和蛋白)的表达均减少,生物活性降低,且与心力衰竭的严重程度呈正相关<sup>[8]</sup>。家兔心力衰竭早期增

加 SERCA2a 的表达可能有利于心肌收缩和舒张功能的保持<sup>[9]</sup>。心力衰竭患者中,SERCA2a 的表达明显减少,SERCA2a 的异常表达可被作为心功能障碍的标志。最近有研究表明,血浆 SERCA2a 水平是心脏移植排斥反应的独立预测生物标志物,且可经外周血采集通过酶联免疫吸附试验检测<sup>[10]</sup>。SERCA2a 在心力衰竭中的作用已经在动物模型和人类中得到了广泛的研究,其含量和活性受多种因素调控,包括 CaMK II 直接调控、PLB 间接调控、翻译后修饰、激素、miRNA 和转录因子等。因此,SERCA2a 是与心功能相关的最重要靶蛋白之一。

**2.2 PLB** PLB 是以五聚体形式在心肌细胞中表达,是 SERCA2a 的重要调控蛋白之一。PLB 的相对分子质量为  $25 \times 10^3 \sim 27 \times 10^3$ ,是由 52 个氨基酸残基组成的单跨膜蛋白,其二、三级蛋白质结构分为 2 个主要区域:亲水区和疏水区。PLB 的 3 个作用位点[丝氨酸-10(Ser-10)、苏氨酸-17(Thr-17)、丝氨酸-16(Ser-16)]可被磷酸化,而 PLB 出现去磷酸化将对 SERCA2a 的功能有抑制作用。有实验表明,SERCA 的 AA336-412 和 AA467-762 两部分可与 PLB 的 AA2-18 部分相互作用以致 SERCA 的作用发生改变,因此,PLB 的亲水区域对 SERCA2a 的调节起着关键作用<sup>[11]</sup>。

PLB 作为一种可被磷酸化的蛋白,主要是通过调节自身磷酸化和去磷酸化来调控 SERCA2a 的生理活性<sup>[12]</sup>。有研究表明,调节 SERCA2a 功能起主要作用的磷酸位点是 PLB 的 Ser-16 和潜在的 Thr-17,前者更重要。SERCA2a 与去磷酸化的 PLB 结合成复合物可抑制其与钙的亲合力,使 SERCA2a 的活性降低。SERCA2a 与磷酸化的 PLB 解离后,SERCA2a 的抑制作用消失。当动物出现心力衰竭时,PLB/SERCA2a 比值上升,以致 SERCA2a 减弱了对钙的回摄功能,即减弱了心肌收缩力;同时在心力衰竭动物模型中,PLB 磷酸化水平降低。因此,PLB 与 SERCA2a 的比值和 PLB 的磷酸化状态是 SERCA2a 活性、心脏功能、心脏储备的关键决定因素<sup>[13]</sup>。有实验表明,SERCA2a 的表达和 PLB 的磷酸化减少时,SR 钙摄取减少,PLB mRNA 及蛋白水平降低,钙泵功能下降,从而损害心脏的收缩功能<sup>[14]</sup>。相反,也有研究显示,心肌梗死后大鼠出现心力衰竭时,PLB 蛋白和 mRNA 水平是增高的<sup>[15]</sup>。在大型哺乳动物(兔)过表达 PLB 时,SR 的转运无明显变化,这些结果表明,SERCA2a 受 PLB 的调控存在重要的物种依赖差异。PLB 是 SERCA2a 唯一直接参与心脏疾病(包括心力衰竭)发展的钙调节蛋白,很可能被认为是心脏疾病检测的一个早期标志物。

**2.3 CaMK II** CaMK II 是一种分布广泛的多功能丝氨酸-苏氨酸激酶,在哺乳动物中因基因编码不同分为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$  4 种亚基,在心肌中表达的主要成分为  $\delta$  亚基。CaMK II  $\delta$  又分为 CaMK II  $\delta$ B、CaMK II  $\delta$ C 2

种亚型,其中 CaMK II  $\delta$ B 亚型主要参与钙动力学调控及电压门控离子通道等兴奋收缩耦联过程,而 CaMK II  $\delta$ C 亚型主要参与钙依赖的信号传导途径。CaMK II 的全酶是由 8~12 个亚基组成的同工酶家族,每个亚基包含 3 个结构域:C 端的结合域、中间调节域及 N 端催化域。生理状态下,CaMK II 调节域的假底物区与催化域结合,阻止催化域与底物蛋白和镁离子/ATP 结合,使 CaMK II 处于自身抑制无活化状态;当收缩期胞内钙浓度增加时,促使大量钙与钙调蛋白结合形成复合物,结合到 CaMK II 的调节域上,引起 CaMK II 发生构象改变,调节域解除催化域的自动抑制作用,假底物区释放催化域发挥生理作用,CaMK II 全酶被激活,细胞中的靶蛋白(RyR2、PLB、SERCA 和 LTCC 等)依次被磷酸化而发挥生物学功能。当舒张期胞内钙浓度减少时,催化结构域与自身抑制区结合,使激酶构象处于无活化抑制状态,阻止镁离子/ATP 与底物蛋白二者结合到酶催化中心。这就是最先发现的 CaMK II 经典激活方式——钙-钙调蛋白依赖性活化;此外,非钙-钙调蛋白依赖的自身磷酸化方式有氧化、糖基化、S-亚硝基化、磷酸化等,其中很多在糖尿病的环境中表现得越来越突出。

CaMK II 活性在心脏疾病早期即可升高,而 CaMK II 表达在晚期或终末期心力衰竭患者中显著升高。心力衰竭小鼠 CaMK II  $\delta$ C 亚型的蛋白表达、磷酸化、mRNA 水平均增加,同时该研究还在 CaMK II  $\delta$ C 亚型的转基因小鼠中发现 CaMK II  $\delta$ C 亚型活性增高了 1.7~3.0 倍,并且大部分小鼠出现心力衰竭的症状(肺淤血等),最后出现了心脏扩大、心室功能障碍,甚至死亡<sup>[16]</sup>。有研究观察到过表达 CaMK II 后可调节兴奋-收缩耦联,导致 SR 钙渗漏增加、NCX 表达增加、SR 钙含量减少及 SERCA2a 蛋白表达降低,使小鼠心肌细胞收缩功能下降,最终造成心力衰竭<sup>[17]</sup>。当发生结构性心脏病时,SERCA2a/PLB、LTCC 及 RyR2 因过度激活的 CaMK II 出现高度磷酸化,从而使心脏功能受影响。在不同的心肌应激状态和不同的心脏疾病中,CaMK II 的过表达和活性增加;心力衰竭小鼠出现 SR 钙回摄下降,钙渗漏增加,CaMK II 蛋白表达水平和活性均增加。CaMK II 转基因小鼠发生心力衰竭,而 CaMK II 基因抑制或转基因 CaMK II 敲除可恢复心脏功能并免受心肌纤维化的影响<sup>[18]</sup>。在使用动物模型和心力衰竭患者心肌细胞的实验中,已经观察到 CaMK II 抑制的有益作用,表明 CaMK II 在心力衰竭和心律失常的发生、发展方面起着关键作用。

**2.4 HRC** HRC 是 SR 摄取、储存和释放钙的新型调节剂。HRC 基因在人类中位于 19q13.3,由 6 个外显子组成,90% 的编码区位于第 1 个外显子,该基因的转录具有组织特异性。在 224 处有一个 GGCTGGGG 序列,其也存在于 SERCA 酶基因 1 和 SERCA 酶基因 2 的上游,可作为 SR 信号。HRC 是一种低亲和力、高容量的钙结合蛋白,具有很强的结合钙

的能力,其主要在横纹肌和小动脉平滑肌中高表达,相对分子质量为  $170 \times 10^3$ 。HRC 已被证明通过连接素与 SERCA2a 和 RyR2 相互作用,表明其在 SR 钙储存和释放之间的相互作用中可能发挥重要作用。因此,当钙负荷降低时,HRC 与 SERCA2 相互作用,影响 SERCA2 活性;当 HRC 中的钙饱和时,其会从 SERCA2 解离,并增加与位点的结合,进一步调节钙的释放。

成年大鼠和新生小鼠心肌细胞 HRC 过表达均增加了 SR 钙负荷,但细胞释放钙减少;在异丙肾上腺素诱导下,体外过表达 HRC 使心肌细胞收缩力和钙动力受损。过表达 HRC 可能损害心功能,但也有研究发现,其在体内和体外对缺血应激有保护作用,与心肌再灌注后梗死面积缩小及改善心肌收缩功能相关。由于减弱 SR 钙的摄取,减少钙的释放及减轻线粒体钙负荷,可以通过减少细胞凋亡和坏死实现这种心脏保护,以对抗缺血/再灌注引起的心脏损伤。在有或没有主动脉缩窄(TAC)诱导的心力衰竭小鼠中,体内腺相关病毒(AAV)介导的 HRC 敲除与对照组相比,其射血分数减少和心肌纤维化增加,因此,在 TAC 诱导的心力衰竭后,HRC 下调导致心功能显著恶化<sup>[19]</sup>。细胞培养中,HRC Ser96Ala 的急性过表达显著增加了 HRC Ser96Ala 与 SERCA2 的结合,这种影响与 SERCA2 活性的抑制增强有关,从而降低 SR 的最大钙摄取速率<sup>[20]</sup>。在对 HRC 过表达小鼠的研究中,HRC 与 SERCA 的比值可能对 SERCA 功能很重要。发生心力衰竭时,HRC 与 SERCA 的比值增加,可能解释了 HRC 转基因小鼠抑制钙循环的原因。HRC 具有潜在的双重调控,阐明 HRC 与 SERCA 的相互作用将有助于临床理解 HRC 在生理和病理条件下调节 SR 钙摄取和释放的机制。

**2.5 S100A1** S100 蛋白首先在牛的体内发现,是一种高酸性钙集合蛋白家族,其中一些蛋白在心脏组织中高度表达,一些特定的 S100 蛋白受损与心力衰竭有关。S100 蛋白通过控制钙内流调节生物细胞学效应,如程序性细胞死亡、细胞收缩、基因表达。在心肌中,S100A1 蛋白是 S100 家族的主要成员,相对分子质量为  $10 \times 10^3$ ;其属于 EF 手型钙结合蛋白,有 2 个 EF 手型结构,此结构包括 1 个羧基末端和 1 个氨基末端,二者均含有疏水区,其中钙的结合位点位于羧基末端。当 EF 手型结构与钙结合后,S100A1 蛋白的构象发生改变,暴露出疏水区(靶蛋白结合位点),从而与相应的靶蛋白结合发挥其生物学作用。S100A1 蛋白主要在人心肌细胞中表达(左心室为主),定位于心肌亚细胞内,其是心肌细胞内钙结合的主要蛋白,通过调节肌质网、线粒体、肌节功能而改善心功能。

S100A1 已被证明与心脏 SR 中的 SERCA2a 和 RyR2 相互作用,从而分别促进收缩期钙释放和舒张期钙的再摄取。S100A1 与 SR 钙泵/PLB 复合物以钙依赖的方式而相互结合作用,使 SERCA2 的活性提

高,进而 SR 钙摄取增加。肌丝中的 S100A1 蛋白促进舒张期钙的解离来调节舒张期心肌的僵硬程度。正常心功能至少需要 50% 的 S100A1 蛋白来维持。大量研究证实, S100A1 的 mRNA 及其蛋白的表达水平在心力衰竭中均显著下降,且心力衰竭越严重,下降幅度越大。在终末期心力衰竭患者的心肌组织中, S100A1 蛋白水平下降,并且 S100A1 蛋白的缺乏会加速实验室动物的心力衰竭<sup>[21]</sup>。最近研究通过永久性结扎冠状动脉左前降支建立大鼠心力衰竭模型,发现心肌组织中的 S100A1 蛋白显著下调;而单敲除 S100A1 却显著增加了大鼠心肌梗死面积、心肌细胞凋亡水平和心肌纤维化程度<sup>[22]</sup>。某些 S100 蛋白也存在于病理过程中的血清和其他生物液体中,并被用作疾病标志物;血浆 S100A1 水平升高是 ST 段抬高型心肌梗死的预测因子,而 S100A1 在衰竭和肥厚性心脏组织中的表达降低<sup>[23]</sup>。

**2.6 PKA 蛋白激酶在细胞生物学和生理学的每个方面都起着重要的作用,因此其功能障碍往往与疾病有关。第 1 次发现于 1968 年的 3,5-环磷酸腺苷(cAMP)依赖性 PKA 被认为是所有蛋白激酶的原型,在所有哺乳动物细胞类型中都有表达,这种激酶与心力衰竭和其他心脏疾病的进展密切相关。PKA 是一种由 cAMP 激活的丝氨酸/苏氨酸激酶,其由 2 个调节亚基(R)和 2 个催化亚基(C)组成,调节亚基有 4 种亚型(R I  $\alpha$ 、R I  $\beta$ 、R II  $\alpha$ 、R II  $\beta$ ),催化亚基有 3 种亚型(C $\alpha$ 、C $\beta$ 、C $\gamma$ ),每一种亚型都有不同的组织表达和亚细胞定位模式。在没有 cAMP 的情况下,PKA 四聚体(R<sub>2</sub>C<sub>2</sub>)保持其无活性状态;然而,在 cAMP 存在的情况下,2 个调节亚基与 cAMP 结合,催化亚基从全酶中释放,产生具有酶活性的调节亚基与 cAMP 的复合物(R-cAMP)。PKA 通过调节心肌细胞中的钙动力学来调节心肌收缩、舒张和心率。心肌 PKA 可以通过经典和非经典途径激活。非经典途径以不依赖 cAMP 的方式促进 PKA 激活。在典型的 PKA 途径中,在压力或应激反应中,快速释放的儿茶酚胺对 SR 的  $\beta$ -肾上腺素受体的刺激诱导 cAMP 依赖性 PKA 活化,从而磷酸化参与调控收缩/松弛的靶蛋白,包括 RyR2、PLB 和 SERCA<sup>[24]</sup>。**

PKA 在心脏功能调节中发挥多种作用,包括收缩、代谢、离子通道和基因转录。PKA 活性改变可能会导致进展为心肌病和心力衰竭。PKA 增加钙电流、SR 钙摄取和释放、SR 钙含量,以及钙从肌丝分离,通过这些和其他相关底物的磷酸化促进心脏的收缩和舒张。据报道,在心力衰竭中,由于 PKA 的改变导致钙通量和钙利用率的失调<sup>[25]</sup>。有研究已表明,与未衰竭的心脏相比,心力衰竭中 PKA 的活性和蛋白质水平显著增加<sup>[26]</sup>,但也有相反的报道<sup>[25]</sup>。PKA 是健康和疾病中心脏功能的关键调节剂。尽管关于 PKA 在心肌病发展中确切作用的文献存在不一致结论,但大多数研究结果显示,PKA 抑制是治疗心脏肥

大、心脏扩张、缺血再灌注、心肌梗死和心力衰竭的潜在靶标。然而,绝大多数研究是在分离的心肌细胞或其他体外环境下进行的。因此,需要在小型和大型动物模型中验证这些研究的结果,最终通过临床试验进一步验证 PKA 抑制剂在人类心脏疾病中的作用。

### 3 心力衰竭的治疗现状

尽管几乎所有心脏疾病的治疗都取得了重大进展,但心力衰竭是一个例外,仅仅出现了很小的生存率升高,而心力衰竭反复住院率仍未明显下降,因此,迫切需要新的治疗方案。在细胞分子水平上了解心脏病,并确定发病过程中受影响的关键转运蛋白和蛋白质,成为治疗心脏疾病的新策略。

SERCA2a 无疑发挥着核心作用,恢复心脏 SERCA2a 的表达和改善心肌细胞钙处理为目前使用移植和机械辅助装置治疗心力衰竭提供了一个很好的替代方案。治疗心力衰竭的中药和化学合成药物都以直接或间接调控钙蛋白表达或活性的途径改善心功能。目前,治疗心力衰竭的一项新策略是通过转基因上调 SERCA2a 表达或提高其活性,多采用 AAV 载体介导转基因表达,一系列动物模型、啮齿类动物模型和大型动脉模型均显示,通过病毒载体将 SERCA2a 基因导入病毒心肌细胞可改善收缩和舒张期效应<sup>[27]</sup>。2007 年,美国临床上进行了第一期心力衰竭转基因治疗,直接对晚期心力衰竭患者冠状动脉内注射不同剂量的 AAV1-SERCA2a 基因用以评价其有效性和安全性,研究发现在高剂量 AAV1-SERCA2a 组中,6 min 步行距离和心功能明显改善。随访 3 年后主要心血管不良事件(心肌梗死复发、心力衰竭恶化和再次住院)有所减少。但在 2012 年进行的大样本研究中,主要终点事件有所改善,次要终点事件未发现受益,但该研究至少证实了 SERCA2a 基因治疗是安全的<sup>[28-29]</sup>。也有研究发现,通过基因转染方法上调 SERCA2a 的表达使心脏收缩功能增强,但同时增加了心肌梗死急性期心律失常发生率、死亡率,势必限制临床应用;相反,上调 S100A1 的表达不仅能使心脏的舒缩功能得到改善和心力衰竭的发展延缓,而且心律失常的发生率不会增加,与其他治疗方法比较有明显的优势。有 2 项不同研究证实了 S100A1 基因治疗在动物模型上治疗心力衰竭的有效性,但只有一项关于治疗靶点的研究在体外进行,也证实了通过靶基因治疗使衰竭心肌细胞中 S100A1 增加,从而达到改善心力衰竭的疗效<sup>[30]</sup>,但这还需要更进一步的大规模临床试验。目前的治疗主要针对增加 SR 钙摄取和防止钙渗漏,许多研究目前正在动物模型或心力衰竭患者中进行评估。有一些疗法在显示出早期成功迹象后,在评估阶段取得了进展(SERCA2a),而其他疗法则处于开发早期(S100A1)。虽然运用至临床仍然需要解决很多问题,但强调 SR 钙循环蛋白将为未来心力衰竭的新治疗方案铺平道路,该方案将有很好的临床应用前景。

综上所述,钙循环蛋白表达或功能异常对细胞内钙循环有直接影响,通过干预钙循环蛋白的表达,以及药物和基因治疗等改变钙循环蛋白的含量或活性都将成为治疗心力衰竭的新靶点,希望这种方法能够减缓心力衰竭进展、改善患者生活质量和降低死亡率。

## 参考文献

- [1] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032.
- [2] SAVARESE G, BECHER P M, LUND L H, et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17): 3272-3287.
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6): 583-612.
- [4] NJEGIC A, WILSON C, CARTWRIGHT E J. Targeting  $Ca^{2+}$  handling proteins for the treatment of heart failure and arrhythmias [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 1068.
- [5] SITSEL A, DE R J, DRACHMANN N D, et al. Structures of the heart specific SERCA2a  $Ca^{2+}$ -ATPase [J]. *EMBO J*, 2019, 38(5): e100020.
- [6] ZHIHAO L, JINGYU N, LAN L, et al. SERCA2a: A key protein in the  $Ca^{2+}$  cycle of the heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(3): 523-535.
- [7] LI A, YUEN S L, STROIK D R, et al. The transmembrane peptide DWORF activates SERCA2a via dual mechanisms [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100412.
- [8] GUO Y Q, XU J Y, DENG Y Z, et al. In vivo effects of nitrosyl hydrogen on cardiac function and sarcoplasmic reticulum calcium pump (SERCA2a) in rats with heart failure after myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(6): 1795-1804.
- [9] 邹操, 刘志华, 蒋彬, 等. 心力衰竭家兔心肌细胞钙调控蛋白表达的异常 [J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(9): 789-792.
- [10] EZZITOUNY M, ROSELLÓ-LLETÍ E, PORTOLÉS M, et al. Value of SERCA2a as a biomarker for the identification of patients with heart failure requiring circulatory support [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1122.
- [11] GROTE BEVERBORG N, SPÄTER D, KNÖLL R, et al. Phospholamban antisense oligonucleotides improve cardiac function in murine cardiomyopathy [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5180.
- [12] FERNÁNDEZ-DE G E, ESPINOZA-FONSECA L M. Structural basis for relief of phospholamban-mediated inhibition of the sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase at saturating  $Ca^{2+}$  conditions [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(32): 12405-12414.
- [13] HAMSTRA S I, WHITLEY K C, BARANOWSKI R W, et al. The role of phospholamban and GSK3 in regulating rodent cardiac SERCA function [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(4): C694-C699.
- [14] SHI H Y, ZHAO T Z, LI Y J, et al. Velvet antler ameliorates cardiac function by restoring sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase activity in rats with heart failure after myocardial infarction [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 621194.
- [15] MACKIEWICZ U, LEWARTOWSKI B. Temperature dependent contribution of  $Ca^{2+}$  transporters to relaxation in cardiac myocytes: Important role of sarcolemmal  $Ca^{2+}$ -ATPase [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2006, 57(1): 3-15.
- [16] ZHANG T, MAIER L S, DALTON N D, et al. The deltaC isoform of CaMKII is activated in cardiac hypertrophy and induces dilated cardiomyopathy and heart failure [J]. *Circ Res*, 2003, 92(8): 912-919.
- [17] MAIER L S, ZHANG T, CHEN L, et al. Transgenic CaMKII $\delta$ C overexpression uniquely alters cardiac myocyte  $Ca^{2+}$  handling: Reduced SR  $Ca^{2+}$  load and activated SR  $Ca^{2+}$  release [J]. *Circ Res*, 2003, 92(8): 904-911.
- [18] BACKS J, BACKS T, NEEF S, et al. CRISPR-Cas9 base editing of pathogenic CaMKII $\delta$  improves cardiac function in a humanized mouse model [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(1): e175164.
- [19] PARK C S, CHA H, KWON E J, et al. AAV-mediated knock-down of HRC exacerbates transverse aorta constriction-induced heart failure [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43282.
- [20] TZIMAS C, JOHNSON D M, SANTIAGO D J, et al. Impaired Calcium homeostasis is associated with sudden cardiac death and arrhythmias in a genetic equivalent mouse model of the human HRC-Ser96Ala variant [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(11): 1403-1417.

- [21] SOLTANI L, KHEIROURI S, ENAMZADEH E. Elevated serum levels of S100A1 and Zinc  $\alpha$ 2-glycoprotein in patients with heart failure [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(1): 162-168.
- [22] YANG W K, TU H J, TANG K, et al. Reynoutrin improves ischemic heart failure in rats via targeting S100A1 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:703962.
- [23] GONZALEZ L L, GARRIE K, TURNER M D. Role of S100 proteins in health and disease [J]. *Cell Res*, 2020, 1867(6):118677.
- [24] WANG Y, SHI Q, LI M, et al. Intracellular  $\beta$  (1)-Adrenergic receptors and organic cation transporter 3 mediate phospholamban phosphorylation to enhance cardiac contractility [J]. *Circ Res*, 2021, 128(2):246-261.
- [25] LIU Y N, CHEN J R, FONTES S K, et al. Physiological and pathological roles of protein kinase A in the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(2):386-398.
- [26] MARROCCO V, BOGOMOLOVAS J, EHLE E, et al. PKC and PKN in heart disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128:212-226.
- [27] WATANABE S, ISHIKAWA K, PLATAKI M, et al. Safety and long-term efficacy of AAV1. SERCA2a using nebulizer delivery in a pig model of pulmonary hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(4):2045894018799738.
- [28] JASKI B E, JESSUP M L, MANCINI D M, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID Trial), a first-in-human phase 1/2 clinical trial [J]. *J Card Fail*, 2009, 15(3):171-181.
- [29] GREENBERG B, BUTLER J, FELKER G M, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): A randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10024):1178-1186.
- [30] KATZ M G, GUBARA S M, HADAS Y, et al. Effects of genetic transfection on calcium cycling pathways mediated by double-stranded adenovirus in postinfarction remodeling [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 159(5):1809-1819. e3.

(收稿日期:2023-10-27 修回日期:2024-03-18)

(上接第 2286 页)

- [33] TAMAKOSHI K, KAWANAKA K, ONISHI H, et al. Motor skills training improves sensorimotor dysfunction and increases microtubule-associated protein 2 mRNA expression in rats with intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(8):2071-2077.
- [34] NIE J J, YANG X S. Modulation of synaptic plasticity by exercise training as a basis for ischemic stroke rehabilitation [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1):5-16.
- [35] LI Q, WEILAND A, CHEN X M, et al. Ultrastructural characteristics of neuronal death and white matter injury in mouse brain tissues after intracerebral hemorrhage: Coexistence of ferroptosis, autophagy, and necrosis [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:581.
- [36] TAMAKOSHI K, ISHIDA A, TAKAMATSU Y, et al. Motor skills training promotes motor functional recovery and induces synaptogenesis in the motor cortex and striatum after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 260:34-43.
- [37] SATO C, TANJI K N K, SHIMOYAMA S J, et al. Effects of voluntary and forced exercises on motor function recovery in intracerebral hemorrhage rats [J]. *Neuroreport*, 2020, 31(2):189-196.
- [38] KINOSHITA K, CHUNG K K, KATSUKI H, et al. Therapeutic potential of prophylactic exercise for intracerebral hemorrhage [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(7):1484-1485.
- [39] WANG Y, TIAN M, TAN J Y, et al. Irisin ameliorates neuroinflammation and neuronal apoptosis through integrin  $\alpha$ V $\beta$ 5/AMPK signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):82.

(收稿日期:2023-09-22 修回日期:2024-03-21)