

- ol, 2008, 295; H1649-H1656.
- [21] 杜锦. 代谢综合征研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 4: 447-448.
- [22] Song R, Peng W, Zhang Y, et al. Central role of E3 ubiquitin ligase MG53 in insulin resistance and metabolic disorders[J]. *Nature*, 2013, 494 (7437): 375-379.
- [23] Lee CS, Yi JS, Jung SY, et al. TRIM72 negatively regulates myogenesis via targeting insulin receptor substrate-1[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17 (8): 1254-1265.
- [24] Hawkins K, Joy S, McKay T. Cell signalling pathways underlying induced pluripotent stem cell reprogramming[J]. *World J Stem Cells*, 2014, 5: 620-628.
- [25] DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, et al. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization[J]. *Diabetes*, 1981, 30: 1000-1007.
- [26] Shulman GI, Rothman DL, Jue T, et al. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *N Engl J Med*, 1990, 322: 223-228.
- [27] Yi JS, Park JS, Ham YM, et al. MG53-induced IRS-1 ubiquitination negatively regulates skeletal myogenesis and insulin signaling[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2354. doi:10.1038/ncomms3354.

收稿日期: 2015-04-09

Junctate 蛋白在心力衰竭中的研究进展

唐光能¹ 综述 洪炳哲² 审校

(1. 十堰市太和医院, 湖北 十堰 442000; 2. 齐齐哈尔市第一医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

Research Development of Junctate Protein in Heart Failure

TANG Guangneng¹, HONG Bingzhe²

(1. *Shiyan Taihe Hospital, Shiyan 442000, Hubei, China*; 2. *The First Hospital of Qiqihaer City, Qiqihaer 161000, Heilongjiang, China*)

文章编号: 1004-3934(2015)05-0629-05

中图分类号: Q51; R541.6⁺1

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.028

摘要: Junctate 蛋白是在哺乳动物肌浆网/内质网膜上新发现的一种 Ca^{2+} 结合蛋白, 与兰尼碱受体相关联, 是天冬氨酰 β -羟化酶基因转录的五个家族成员之一。Junctate 蛋白存在于多种细胞中, 参与细胞内 Ca^{2+} 浓度的调节。大量的动物实验观察到, 过表达 junctate 蛋白会导致多种钙调控通道功能异常, 持续过表达 junctate 蛋白还会导致心肌肥大、心律失常、心肌纤维化等病理改变, 最终会出现心力衰竭。因此, junctate 蛋白在心力衰竭中起了重要的作用, 现将 junctate 蛋白在心力衰竭中的相关研究做一综述。

关键词: junctate 蛋白; 心力衰竭; Ca^{2+} ; 兰尼碱受体

Abstract: Junctate protein is a newly discovered Ca^{2+} binding protein in mammalian sarcoplasmic reticulum/endoplasmic reticulum membrane. It is associated with ryanodine receptor, which is one of the five members of the gene transcription of aspartate beta-hydroxylase family. Junctate protein is present in a variety of cells that is involved in the intracellular Ca^{2+} concentration regulation. In a large number of animal experiments, over expression of junctate protein can cause more calcium channel regulation dysfunction and pathological changes in cardiac hypertrophy, arrhythmias and myocardial fibrosis and ultimately result in heart failure. Due to the important role of junctate protein in heart failure, junctate protein studies in heart failure are reviewed.

Key words: junctate protein; heart failure; calcium; ryanodine receptor

1 Junctate 蛋白的结构和分布概况

Junctate 蛋白的相对分子量为 33 000, 目前已发现

在小鼠细胞内 junctate 蛋白有三个亚型, 分别由 270、259 和 215 个氨基酸组成, 依次被命名为 junctate-1、

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30600240; 31070998)

作者简介: 唐光能 (1986—), 住院医师, 硕士, 主要从事心血管药理学研究。Email: tanggn2013@163.com.cn

通信作者: 洪炳哲 (1973—), 副主任医师, 研究生导师, 博士。Email: hongbingzhe73@163.com.cn

junctate-2 和 junctate-3, 其中心肌细胞上主要表达的是 junctate-1^[1]。Junctate 蛋白有一个单独的跨膜结构域, 氨基酸短的 N-末端段位于细胞质中, 长的 C-末端尾部位于肌浆网管腔中, 且长的 C-末端具有高酸性, 带有大量负电荷, 与 Ca^{2+} 具有较强的结合力^[1-2]。Srikanth 等^[3]在试验中发现, 把 junctate 蛋白的 N-末端删除后并未影响到 Ca^{2+} 结合, 而在删除 C-末端 223 个氨基酸后, 则完全丧失 Ca^{2+} 结合能力, 提示 junctate 蛋白与 Ca^{2+} 结合的临界域在 77 ~ 176 位氨基酸之间。

在哺乳动物体内, junctate 蛋白分布较为广泛, 包括在心脏、胎盘、脑组织、胰腺、肝、肺、肾和骨骼肌中都有表达, 而以心肌细胞中最为丰富和重要^[4-5]。Treves 等^[2]通过 cDNA 探针及 RNA 印迹法对人体各组织的 junctate 蛋白的表达情况进行检测, 发现在心脏、胰腺、大脑中转录水平最高, 而在骨骼肌中转录水平最低。目前对之研究多集中在心肌细胞内的 junctate 蛋白上。

中国宋凯等^[6]研究发现, 天冬氨酰 β -羟化酶 2 (aspartate beta-hydroxylase, ASPH) 在肿瘤细胞中有高表达的现象, 将来有可能会作为一种广谱肿瘤标记分子, 用于肿瘤的早期筛查。Junctate 蛋白又称 ASPH2^[7], 作为 ASPH 五种转录后家族成员之一, 目前仅发现表达 junctate 蛋白的基因片段, 是人类肝母细胞瘤和人胚胎横纹肌肉瘤的促癌基因^[8], 但在肿瘤细胞中是否有特异表达还不清楚。

2 Junctate 蛋白对细胞内 Ca^{2+} 浓度的调节

自 2000 年瑞士的 Treves 等发现 junctate 蛋白参与细胞内 Ca^{2+} 浓度的调节以来, 国内外学者对 junctate 蛋白的功能进行了一系列深入的研究, 研究者多采取放大法观察 junctate 蛋白的功能。Divet 等^[9-10]研究发现, 当敲除 junctate 蛋白的基因时, 则敲除 junctate 蛋白基因的胚胎小鼠不能成活, 说明了 junctate 蛋白在哺乳动物生命中扮演极其重要的角色, 是生命活动不可缺少的。分析其原因可能是 junctate 蛋白调节细胞内 Ca^{2+} 浓度, 影响 Ca^{2+} 作为细胞生命的信使作用, 敲除 junctate 后使细胞内 Ca^{2+} 浓度稳态发生变化, 影响信号传导, 进而影响平滑肌及心肌的收缩与舒张, 影响细胞内三磷酸腺苷 (ATP) 的合成, 影响细胞正常的分裂与增殖等作用。另外一些学者通过基因技术对过表达 junctate 蛋白的小鼠研究发现, 过表达 junctate 蛋白后, 会通过改变多种 Ca^{2+} 通道的功能来调节细胞内 Ca^{2+} 浓度。

2.1 过表达 junctate 蛋白影响内质网 Ca^{2+} -ATP 酶功能

内质网 Ca^{2+} -ATP 酶 (SERCA) 在兴奋-收缩耦联

中具有极其重要的作用, 去极化细胞内 Ca^{2+} 浓度升高后, 会激活 SERCA, 后者迅速将细胞内升高的 Ca^{2+} 泵入肌浆网内储层, 以备下一次钙释放。Kwon 等研究发现, 当通过转基因技术过表达 junctate 蛋白时, 静息状态下转基因小鼠心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度与同龄匹配的野生型小鼠有显著差异; 进一步研究发现, 过表达 junctate 蛋白的转基因小鼠, 通过 Western blotting 技术检测 SERCA2 的表达水平明显下调, 且下调程度与 junctate 蛋白表达水平呈正相关。提示过表达 junctate 蛋白的小鼠心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度的异常可能与 SERCA 的功能下调相关, 并据此推测可能导致肌浆网内储层的 Ca^{2+} 也减少, 但目前尚未得到进一步的证实^[11]。在另外一项研究中, 同样用过表达 junctate 蛋白的转基因小鼠模型, 发现在转基因小鼠的骨骼肌中, junctate 蛋白表达水平与肌浆网内钙库 Ca^{2+} 的存储容量密切相关^[9], 推测可能是 junctate 蛋白过表达后使 SERCA2 功能下调引起, 这与 Hong 等^[11]的研究相符, 但这项研究中未报道心肌细胞中是否有相同现象。

2.2 过表达 junctate 蛋白影响三磷酸肌醇受体功能

三磷酸肌醇 (IP₃) 受体是内质网膜上的钙通道蛋白, 与 IP₃ 结合后形成复合物使肌浆网膜上钙通道开放, 引起肌浆网内储层的 Ca^{2+} 释放, 在细胞内 Ca^{2+} 浓度调节中具有重要作用。Treves 等^[5]研究发现, junctate 蛋白与体内的 IP₃ 受体相互作用, 影响 IP₃ 受体相关联的钙通道功能, 在 junctate 蛋白过表达后, 可在去极化时促进肌浆网内储层的 Ca^{2+} 进入细胞内。Treves 等^[12]在后期的研究中发现, junctate 蛋白主要是与 IP₃ 受体、瞬时受体电位通道蛋白 3 (TRPC3) 通道形成大分子复合物, 稳定内质网和质膜间外围连接点, 以利于 IP₃ 与受体结合, 从而促进 Ca^{2+} 释放。在这项研究中 Treves 等还发现, junctate 蛋白有稳定 TRPC3 通道的功能, 而 TRPC 又是细胞膜上受体操控性钙通道和钙库操控性钙通道的分子基础, 这是否提示过表达 junctate 蛋白对细胞膜上受体操控性钙通道及钙库操控性钙通道也有影响呢? 但 Treves 等并未进一步报道。

2.3 过表达 junctate 蛋白影响钙库操控性钙内流功能

钙库操控性钙内流 (SOCE) 主要存在于较少一部分兴奋细胞和绝大多数非兴奋细胞中, 目前已明确, Ca^{2+} 通道蛋白 Orai1 和 Ca^{2+} 感受蛋白基质相互作用分子 1 (STIM1) 是钙库操控性钙通道的关键成分^[13]。当细胞内钙库耗竭时, 引起内质网膜上的 STIM1 的寡聚化, 并向附近的内质网-细胞膜连接处移位, 此时质

膜上的 Orai1 通道蛋白也移向内质网-细胞膜,并与 STIM1 寡聚物向结合,诱发 SOCE,使细胞内 Ca^{2+} 浓度增加,以填充钙库。Srikanth 等^[3]研究发现, juncate 蛋白与 Orai1- STIM1 复合物相关联,过表达 juncate 蛋白后会使 SOCE 增加。其机制是:在肌浆网钙库释放完后,过表达的 juncate 蛋白与肌浆网膜上 Ca^{2+} 感受器 STIM1 的 N 端 EF-手型结构域蛋白相结合,增强了对肌浆网内钙枯竭的感知,使 STIM1 的寡聚化增强,并促进后者移动到内质网和细胞膜中间与 Orai1 形成复合物,进而使 SOCE 增加。但这也可能是对过表达 juncate 蛋白后导致 SERCA 功能下调的一种代偿反应,因为在 SERCA 功能下调后,会影响肌浆网钙库储层 Ca^{2+} 量,在去极化时更易引起钙库枯竭,诱发 SOCE,以填充钙库。

2.4 过表达 juncate 蛋白影响肌集钙蛋白功能

肌集钙蛋白是肌浆网内的一种 Ca^{2+} 结合蛋白,约占膜蛋白的 1/10,但其 Ca^{2+} 结合能力很强,一分子肌集钙蛋白可与 43 个 Ca^{2+} 结合,容量极高,作为肌浆网上重要功能成分参与细胞内 Ca^{2+} 浓度的调节^[14]。Hong 等^[11]发现,过表达 juncate 蛋白后,可使内质网的肌集钙蛋白功能下调,并随着过表达 juncate 蛋白周龄的延长而更加明显,提示持续过表达 juncate 蛋白得不到纠正,会使肌集钙蛋白功能进行性下调。但肌集钙蛋白主要作用是与 SERCA 泵入肌浆网内的 Ca^{2+} 相结合,使 Ca^{2+} 储层于肌浆网内,肌集钙蛋白的功能下调是否与 SERCA 功能下调相关尚不明确。

细胞内 Ca^{2+} 的调节极其复杂,除上述参与调节外,还包括细胞膜上 Na^{+} - Ca^{2+} 交换体、细胞质膜 Ca^{2+} -ATP 酶、细胞膜上电压操控性钙通道及受体操控性钙通道、肌浆网兰尼碱受体、线粒体、细胞核等的调节,且上述调节因素相互影响,在过表达 juncate 蛋白后,是否对它们的功能也产生影响、如何影响还不得而知。

3 过表达 juncate 蛋白导致心肌细胞肥大

在多个动物实验模型中^[9,11,15],均观察到持续过表达 juncate-1 蛋白后,导致转基因小鼠出现双心房、心室明显扩大、心房内血栓形成等心肌重塑征象。Hong 等^[11]研究发现,过表达 juncate 蛋白的转基因小鼠,心脏质量/身体质量比相匹配的正常表达 juncate 蛋白的小鼠明显增高,并随着周龄增加更加明显,部分甚至可达正常表达 juncate 蛋白小鼠的 2 倍,证明持久过表达 juncate 蛋白可导致心肌细胞肥大。而心肌细胞肥大是心力衰竭(心衰)病理过程中的始动环节,早期如果不能及时纠正,就会进展为心衰,这在动物实验中得到证实。研究者对过表达 juncate 蛋白的

小鼠行超声心动图检查,结果显示过表达 juncate 蛋白的小鼠心率减慢,射血分数下降,最终引起心衰^[11]。分析其原因,可能是 juncate 蛋白过表达后影响了细胞内 Ca^{2+} 浓度的调节,导致细胞内钙超载,进而导致心肌肥大,最后引起心衰。

细胞内游离的 Ca^{2+} 是细胞内信号传导的第二信使,在细胞生理调节中具有重要作用,细胞内 Ca^{2+} 浓度升高为心肌细胞肥大的始动因素^[16]。当细胞内游离的 Ca^{2+} 浓度升高后,会通过多种途径介导心肌细胞肥大,且各调节通路相协调并相互作用^[17-20]。过表达 juncate 蛋白后,使 IP3 受体相关钙通道活性改变,当 IP3 受体激活后,由肌浆网钙库释放入胞质中的 Ca^{2+} 增多;同时过表达 juncate 蛋白后 SERCA 功能下调,在心肌细胞去极化引起钙瞬变后,不能迅速将细胞内增高的 Ca^{2+} 泵入肌浆网内储层,导致细胞内 Ca^{2+} 增多超载,长期钙超载得不到纠正就会导致心肌肥大。过表达 juncate 蛋白后可能通过以下几种途径介导心肌肥大:(1)细胞内钙超载, Ca^{2+} 浓度升高后,会通过 Ca^{2+} /CaM 径路激活 CaN,后者经去磷酸化心肌胞浆中的核因子活化 T 细胞胞浆蛋白 3 进入细胞核,与心肌细胞的锌指转录因子相互作用,结果使心房利钠肽的表达增强,引起心肌细胞蛋白质合成增加,从而诱导心肌细胞肥大;(2)细胞内钙超载, Ca^{2+} 浓度升高后,会激活 Ras-p42/44 丝裂原活化蛋白激酶级联反应,从而诱导心钠素及原癌基因 *c-fos* 的表达,产生心肌细胞肥大;(3)当心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度升高后,过表达 juncate 蛋白的心肌细胞 SERCA 功能减低,不能迅速将细胞内 Ca^{2+} 泵入内质网/肌浆网内,这时原本对细胞内 Ca^{2+} 浓度调节作用甚微的其他调节系统作用会代偿性增强,如细胞核的调控等,会导致细胞核内 Ca^{2+} 浓度增高,从而导致 Ca^{2+} /CaMK 被活化,通过激活肌细胞增强因子 2 调节心肌细胞肥大基因的表达。至于过表达 juncate 蛋白是否还存在其他途径引起心肌细胞肥大,还需进一步研究。

4 Juncate 蛋白过表达导致心衰的机制

4.1 Juncate 蛋白持续过表达导致心肌能量代谢障碍

心肌能量代谢异常在心衰进展中起到极为重要的作用,过表达 juncate 蛋白后会影响到心肌能量生成和利用环节。过表达 juncate 蛋白导致心肌细胞肥大后,线粒体所占比例相对减少,就会导致线粒体能量生成相对不足;同时由于 SERCA 功能下调对 Ca^{2+} 的摄取能力减弱,代偿性的线粒体就会对 Ca^{2+} 的摄取增多,导致线粒体内 Ca^{2+} 超载,线粒体功能会受损,影响 ATP 的生成。另外, juncate 蛋白持续的过表达导致心

肌肥大后,肥大的心肌细胞使心肌纤维同毛细血管间氧气弥散距离增大,还会引起供氧、供能异常。而且过表达 junctate 蛋白导致心肌细胞肥大转向失代偿过程中,心肌细胞肥大使得 ATP 同工酶由 V1 占优势变为 V3 占优势,这样 ATP 酶活性会降低,心肌对能量利用也会减少。总之,过表达 junctate 蛋白导致心肌细胞肥大后,会导致心肌细胞的能量生成、利用以及供应等多环节异常,长久无法得到改善,就会引起心功能不全。

4.2 Junctate 蛋白持续过表达导致兴奋-收缩耦联障碍

肌浆网在心肌兴奋-收缩耦联过程中起到重要作用,主要是通过对 Ca^{2+} 摄取、储存和释放来调节细胞内 Ca^{2+} 的浓度,进而影响兴奋-收缩耦联,其中 SERCA2a 的作用最为重要^[21]。心肌复极化时,通过 SERCA2a 将胞浆中的 Ca^{2+} 摄取入肌浆网,持续过表达 junctate 蛋白时, SERCA2a 活性减低,导致肌浆网从胞浆中摄取 Ca^{2+} 的能力下降,肌集钙蛋白功能减低^[7,11],导致在心肌舒张时,肌浆网不能迅速从胞浆中摄回 Ca^{2+} ,胞浆中 Ca^{2+} 高于舒张阈值,最终影响心室的舒张。正常的心肌收缩时,胞浆中的 Ca^{2+} 浓度必须达到“收缩阈值”,其主要来自于肌浆网的释放^[22]。在持久过表达 junctate 蛋白的心肌细胞中,由于其 SERCA 摄取 Ca^{2+} 的能力下降,肌浆网内储存的钙减少,收缩期由肌浆网释放的 Ca^{2+} 就会减少,最终会影响心室的收缩性。

另外,在心肌兴奋-收缩耦联过程中,还要求肌钙蛋白具备与 Ca^{2+} 迅速、充分结合的生理功能,持久过表达 junctate 蛋白导致心肌细胞肥大,会使心肌细胞相对缺血、缺氧,使心肌有氧化减弱,而无氧代谢增强,使 ATP 生成不足和局部酸中毒,又进一步促使心肌在收缩时肌浆网向胞浆中释放的 Ca^{2+} 减少,即使肌钙蛋白活性正常,最终也会使心肌的收缩性下降。

5 Junctate 蛋白在心衰治疗中的思考

心衰一直是困扰人类健康的重要难题之一,目前临床上对心衰的治疗仅限于控制诱因、改善症状及延缓进展,处于一个瓶颈期,许多学者在努力尝试新的方向。近年来,有学者提出基因治疗方法,包括提高 SERCA2a 蛋白功能表达,以增加肌浆网对 Ca^{2+} 的摄取等^[23]。del Monte 等^[24]以腺病毒为载体,使大鼠的心肌 SERCA2a 蛋白表达能力增强,观察到心衰模型生活状况得到明显改善,后期监测发现心衰模型心功能转为正常。中国也有学者尝试基因技术治疗心肌病及心肌梗死后心衰的小鼠模型^[25],得到结果肯定的疗效。Li 等^[26]研究还发现,通过转基因技术改善

SERCA2a 的表达,还可使心肌纤维化减轻,长远观察还能抑制心室重构。另外, Jang 等^[27]报道研发出来直接增强 SERCA2a 表达的药物 MCC-135,但其详细的分子机制尚不清楚,还处于临床实验阶段。

这些研究的基本思想都是希望通过改变 SERCA 的功能,进而影响心衰的病程甚至逆转心衰。而目前对于 junctate 蛋白的研究,已发现 junctate 蛋白影响着 SERCA、IP3 受体、肌集钙蛋白等的功能,至于对其他 Ca^{2+} 调节通道及蛋白有无影响还在进一步研究之中。如果能进一步明确 junctate 蛋白对细胞内 Ca^{2+} 浓度的调节机制,那么我们能否以 junctate 蛋白为靶点,通过基因技术调控 junctate 蛋白的表达水平,进而来改善甚至逆转心衰呢,相信在不久的将来,随着对 junctate 蛋白研究的深入,或许能为心衰治疗提供新的靶点和方法。

6 结语

综上所述, junctate 蛋白在心肌细胞内分布较广泛,对心肌细胞内 Ca^{2+} 的浓度调节具有重要作用。它通过调节细胞内 SERCA 受体、IP3 受体、钙库操控性钙通道蛋白、肌集钙蛋白的功能等多种途径影响着胞浆内 Ca^{2+} 的平衡。心肌细胞过表达 junctate 后,通过影响细胞内 Ca^{2+} 的动态变化,进一步使心肌细胞能量生成、利用障碍,导致心肌细胞兴奋-收缩耦联异常,并可以使心肌细胞肥大,甚至进展为心衰。鉴于 junctate 蛋白在心衰进展中的重要地位,如果能够改变 junctate 蛋白的表达,提供治疗心衰的新靶点和方法,调节心衰的进展,将为人类健康带来福音!

[参考文献]

- [1] Hong CS, Kwak YG, Ji JH, et al. Molecular cloning and characterization of mouse cardiac junctate isoforms[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 289(4):882-887.
- [2] Treves S, Feriotto G, Moccagatta L, et al. Molecular cloning, expression, functional characterization, chromosomal localization, and gene structure of junctate, a novel integral calcium binding protein of sarco(endo)plasmic reticulum membrane[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(50):39555-39568.
- [3] Srikanth S, Jew M, Kim KD. Junctate is a Ca^{2+} -sensing structural component of Orai1 and stromal interaction molecule 1 (STIM1)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(22): 8682-8687.
- [4] Dinchuk JE, Henderson NL, Burn TC, et al. Aspartyl B-hydroxylase (Asph) and an evolutionarily conserved isoform of Asph missing the catalytic domain share exons with junction[J]. *J Biol Chem*, 2000, 235:39543.
- [5] Treves S, Franzini-Armstrong C, Moccagatta L, et al. Junctate is a key element in calcium entry induced by activation of InsP3 receptors and/or calcium store depletion[J]. *J Cell Biol*, 2004, 166(4):537-548.
- [6] 宋凯,薛小平,王伟,等. ASPH 在肿瘤细胞和肿瘤组织中的分布及检测[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 6(2):141-144.
- [7] 付晓星,王静,李娜,等. 一个肿瘤相关的新基因 ASPH6 功能的初步研究[J]. *北京师范大学学报*, 2010, 46(4):458-461.
- [8] Feriotto G, Finotti A, Breveglieri G, et al. Transcriptional activity and Sp1/3 transcription factor binding to the P1 promoter sequences of the human AbetaH-

- J-J locus[J]. *FEBS J*, 2007,274(17):4476-4490.
- [9] Divet A, Paesante S, Grasso C, et al. Increased Ca^{2+} storage capacity of the skeletal muscle sarcoplasmic reticulum of transgenic mice over-expressing membrane bound calcium binding protein junctate[J]. *J Cell Physiol*, 2007,213(2):464-474.
- [10] Kwon SJ, Kim do H. Characterization of junctate-SERCA2a interaction in murine cardiomyocyte[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009,390(4):1389-1394.
- [11] Hong CS, Kwon SJ, Cho MC, et al. Overexpression of junctate induces cardiac hypertrophy and arrhythmia via altered calcium handling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008,44(4):672-682.
- [12] Treves S, Vukeviv M, Griesser J, et al. Agonist-activated Ca^{2+} influx occurs at stable plasma membrane and endoplasmic reticulum junctions[J]. *J Cell Sci*, 2010,123(Pt 23):4170-4181.
- [13] Zhao H, He F. STIM1 and Orai1 as novel targets for treating vascular diseases[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2013,29(1):179-182,187.
- [14] Zhong M, Zhang Y, Zhang W, et al. Molecular mechanisms underlying calcium handling in right ventricular diastolic heart failure[J]. *Chin Circ J*, 2001,16(4):252-254.
- [15] Dixon DM, Choi J, El-Ghazali A, et al. Loss of muscle blind-like 1 results in cardiac pathology and persistence of embryonic splice isoforms[J]. *Sci Rep*, 2015,5:1-13.
- [16] Sabri A, Wilson BA, Steinberg SF, et al. Dual actions of the $\text{G}\alpha\text{q}$ agonist *Pasteurella multocida* toxin to promote cardiomyocyte hypertrophy and enhance apoptosis susceptibility[J]. *Circ Res*, 2002,90(8):850-857.
- [17] Zhao B, Bai XY, Dong XY, et al. Store operated calcium channels regulate contraction of rat bladder smooth muscle in vitro[J]. *J Third Mil Med Univ*, 2014,36(11):1178-1182.
- [18] Chung E, Yeung F, Leinwand LA. Akt and MAPK signaling mediate pregnancy-induced cardiac adaption[J]. *J Appl Physiol*, 2012,112(9):1564-1575.
- [19] Su FF, Shi MQ, Guo WG, et al. High-mobility group box 1 induces calcineurin-mediated cell hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes[J]. *Mediators Inflamm*, 2012,2012:805149.
- [20] Xu H, Zhang Y, Sun J, et al. Effect of distinct sources of Ca^{2+} on cardiac hypertrophy in cardiomyocytes[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2012,237(3):271-278.
- [21] Prosser BL, Ward CW, Lederer WJ. Subcellular Ca^{2+} signaling in the heart: the role of ryanodine receptor sensitivity[J]. *Gen Physiol*, 2010,136(2):135-142.
- [22] Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling[J]. *Nature*, 2002,415(6868):198-205.
- [23] Muller OJ, Lange M, Rattunde H, et al. Transgenic rat hearts overexpressing SERCA2a show improved contractility under baseline conditions and pressure overload[J]. *Cardiovasc Res*, 2003,59(2):380-389.
- [24] del Monte F, Hajjar RJ, Harding SE, et al. Overwhelming evidence of the beneficial effects of SERCA gene transfer in heart failure[J]. *Circ Res*, 2001,88(11):E66-E67.
- [25] 郭豫涛, 李小鹰, 鲁小春, 等. 钙离子 ATP 酶 2a 基因修饰的骨髓干细胞移植治疗大鼠慢性心力衰竭[J]. *中国组织工程研究与临床复*, 2007,11(7):1267-1270.
- [26] Li J, Wang D, Qian S, et al. Efficient and long-term intracardiac gene transfer in delta-sarcoglycan-deficiency hamster by adeno-associated virus-2 vectors[J]. *Gene Ther*, 2003,10(21):1807-1813.
- [27] Jang IK, Weissman NJ, Picard MH, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of intravenous MCC-135 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: evaluation of MCC-135 for left ventricular salvage in acute myocardial infarction (EVOLVE)[J]. *Am Heart J*, 2008,155(1):1-8.

收稿日期:2015-04-10