

- diol, 2012, 156(2):199-202.
- [26] Gu J, Liu X, Wang X, et al. Beneficial effect of pioglitazone on the outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus[J]. *Europace*, 2011, 13(9):1256-1261.
- [27] Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Fadini GP. Cardiovascular actions of GLP-1 and incretin-based pharmacotherapy[J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(5):483.
- [28] Zheng MY, Yang JH, Shan CY, et al. Effects of 24-week treatment with acarbose on glucagon-like peptide 1 in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a preliminary report[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12:73.
- [29] Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2):90-100.
- [30] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- 收稿日期:2016-01-18 修回日期:2016-02-25

## 锚蛋白 B 在心血管系统中作用的研究进展

李子进<sup>1</sup> 综述 李景东<sup>1,2</sup> 审校

(1. 华中科技大学同济医学院, 湖北 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 湖北 武汉 430022)

**【摘要】** 锚蛋白家族是重要的整合蛋白, 参与心血管系统中离子通道、跨膜蛋白在细胞膜上的固定及适当表达和功能维持。锚蛋白通路的缺陷可以导致离子通道和跨膜复合物的功能异常并引发致死性心律失常, 如锚蛋白 B 综合征。近来研究还发现锚蛋白 B 的水平在心肌梗死后及窦房结病变中有显著变化, 提示锚蛋白 B 与人类心血管疾病密切相关。对锚蛋白的研究为了解人类心血管疾病提供了新的分子机制。现就近年来锚蛋白 B 在心血管系统研究进展做扼要概括。

**【关键词】** 锚蛋白; 离子通道; 跨膜蛋白; 心律失常; 心血管疾病

**【中图分类号】** R54

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.004

## Research Progress of Ankyrin-B in Cardiovascular System

LI Zijin<sup>1</sup>, LI Jingdong<sup>1,2</sup>

(1. *Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China*; 2. *Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China*)

**【Abstract】** Ankyrins are a family of “adaptor” proteins, and play critical roles in the proper expression and membrane localization of ion channels and as transporters in the cardiovascular system. Dysfunction in ankyrin-based pathways has been linked with abnormal ion channel and transporter membrane organization and fatal human arrhythmias, including ankyrin-B syndrome. Additionally ankyrin-B levels have been shown to be significantly affected following myocardial infarction and sinus node dysfunction (SND). These findings suggest that ankyrin dysfunction has been associated with human cardiovascular disease phenotypes. Advances in ankyrin research will generate new insights into the molecular biological mechanisms to understand human cardiovascular disorders. In this review, we will briefly introduce recent ankyrin-B research advance in the cardiovascular system.

**【Key words】** Ankyrin; Ion channels; Transporters; Arrhythmias; Cardiovascular disorders

锚蛋白家族是重要的整合蛋白, 广泛分布于各种组织。早期研究发现锚蛋白是红细胞膜的主要骨架

基金项目: 国家自然科学基金(81370306)

作者简介: 李子进(1991—), 住院医师, 在读硕士, 主要从事心肌保护的研究。Email: 2413481895@qq.com

通信作者: 李景东, 教授, 主任医师, 主要从事心脏电生理和心肌保护的研究。Email: jingdong-li@hust.edu.cn

结构,参与维持红细胞的正常形态;抑制锚蛋白会减少红细胞膜上的血影蛋白,诱发溶血<sup>[1]</sup>。近年来研究还发现锚蛋白在离子通道和跨膜蛋白的锚定及表达上也起着重要作用。在遗传性心律失常、心肌梗死后获得性心律失常、窦房结病变等患者中均发现锚蛋白 B 水平的显著降低,而抑制锚蛋白 B 通路传导可诱发兴奋-收缩耦联异常和严重心律失常<sup>[2]</sup>。因此,研究锚蛋白有望为治疗心血管疾病提供新的思路和途径。现就近年来锚蛋白 B 在心血管系统中的研究进展做扼要概括。

## 1 锚蛋白的生物学特点

### 1.1 锚蛋白的编码基因

锚蛋白家族含三类成员:第一类为锚蛋白 R (restricted),限制性表达在红细胞、肌肉和神经元,其编码基因 ANK1 位于染色体 8P11,大小为 210 kD ( $\approx 2.1 \times 10^5$ );第二类为锚蛋白 B (broadly),广泛地表达在各种组织,其编码基因 ANK2 位于染色体 4q25-27,大小为 220 kD ( $\approx 2.2 \times 10^5$ );第三类为锚蛋白 G (giant and general),为大分子且广泛性表达在各种组织,其编码基因 ANK3 位于染色体 10q21,大小为 190 kD ( $\approx 1.9 \times 10^5$ )。这三种锚蛋白统称为经典锚蛋白;此外,由于基因的选择性剪切会产生一些变异锚蛋白,这些锚蛋白与经典锚蛋白的功能与分布均有不同<sup>[3]</sup>,如 ANK2 选择性剪切后可以产生 440 kD ( $\approx 4.4 \times 10^5$ ) 和 220 kD ( $\approx 2.2 \times 10^5$ ) 的两种变异锚蛋白 B, 440 kD ( $\approx 4.4 \times 10^5$ ) 锚蛋白 B 特异性表达在新生儿脑部的无髓鞘轴突中,而 220 kD ( $\approx 2.2 \times 10^5$ ) 锚蛋白 B 特异性表达于成人脑部的胞体、树突及神经胶质细胞中。

### 1.2 锚蛋白的结构区域和功能

锚蛋白含四个区域,即膜结合域(membrane binding domain, MBD)、血影蛋白结合域(spectrin binding domain, SBD)、死亡域(death domain, DD)和 C 末端(C-terminal domain, CTD),后两者共同形成调节结合域。

#### 1.2.1 锚蛋白 MBD 的作用

锚蛋白 MBD 包含 24 个重复序列单元,可与细胞膜上的离子通道、转运体和细胞黏附分子等蛋白分子结合,如电压门控性  $\text{Na}^+$  通道 (Nav1.3)、 $I_{\text{K(ATP)}}$  通道 (Kir6.1 和 Kir6.2)、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶 ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase)、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换器 (NCX)、肌质网钙释放通道 1,4,5-三磷酸肌醇受体 (IP3R) 以及 CD44、钙黏蛋白等。MBD 可以同时与多个相同或不同的膜蛋

白分子结合,以形成大分子共价复合体的形式调节多个分子间的功能作用,如心肌细胞中锚蛋白 B 的 MBD 可以同时结合  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase、NCX 及 IP3R,以形成膜蛋白复合体协调它们共同作用<sup>[4-5]</sup>。

#### 1.2.2 锚蛋白 SBD 的作用

SBD 位于锚蛋白的中心区域,与  $\beta$  血影蛋白 ( $\beta$ -spectrin) 结合并促使  $\beta$ -spectrin 与细胞骨架上的肌动蛋白 (actin cytoskeleton) 结合。锚蛋白或血影蛋白或肌动蛋白骨架的结构有利于维持和稳定红细胞的正常形态,在敲除锚蛋白基因的动物中,红细胞的血影蛋白含量会显著降低,而血影蛋白或肌动蛋白骨架的结构异常导致红细胞变形,引发溶血性贫血。除红细胞外,研究还发现锚蛋白或血影蛋白的协调表达在维持神经细胞及上皮细胞的形态及功能上也有重要作用<sup>[2]</sup>。此外,SBD 还可以通过与下游的信号蛋白如蛋白磷酸酯酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 的调节亚基 B56 $\alpha$  结合参与细胞信号通路传导<sup>[6]</sup>。

#### 1.2.3 锚蛋白 DD 与 CTD 的作用

锚蛋白 DD 和 CTD 两者共同形成调节结合域。调节结合域功能多样,可以与多种蛋白如 Hdj1、Fas、obscurin 等结合调节细胞功能<sup>[5]</sup>;此外,3 种锚蛋白的编码序列和结构域高度相似,而 CTD 部分却存在显著差异,大量实验表明 CTD 可能与锚蛋白的特异性表达有关,例如心肌细胞中锚蛋白 B 的 CTD 部分替换为锚蛋白 R 的 CTD 后,重组的锚蛋白 B 蛋白失去活性表达;最后研究发现锚蛋白 B 的 CTD 是 ANK2 突变的好发区,这种突变患者表现为病态窦房结综合征、多形室性心律失常,甚至猝死<sup>[7]</sup>。

## 2 锚蛋白 B 在心血管中的调节作用

### 2.1 锚蛋白 B 与遗传性心律失常

锚蛋白 B 综合征 (ankyrin-B syndrome) 是编码锚蛋白 B 的基因 ANK2 突变所引发的一组临床症状,包括窦房结病变、心房颤动、多形室性心律失常、晕厥甚至猝死等<sup>[8]</sup>。根据临床表现的严重程度,ANK2 突变可以分为三类:第一类多无症状或轻度症状,主要突变位点为 G1406C、R1450W 和 L1503V;第二类有较重的室性心律失常,主要突变位点在 T1404I、T1552N 和 V1777M;第三类常伴有极重的临床变现,其中最典型的是长 QT 间期综合征 4 型 (LQT4)。LQT4 常见于家族遗传性心脏病患者,其临床表现包括窦性心动过缓、心房颤动、QT 间期延长、室性心动过速等<sup>[9]</sup>。LQT4 的突变位点在 E1425G,即 ANK2 外显子 4274 的无意突变而致锚蛋白-B SBD 的 1425 位的谷氨酸突变

为甘氨酸(E1425G 改变)。此氨基酸序列的改变导致心肌细胞的横管与肌质网交界处(transverse-tubule/sarcoplasmic reticulum)锚蛋白 B 的水平选择性降低,与锚蛋白相结合的 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase、NCX、IP3R 及  $I_{\text{Na}}$  离子通道表达异常,心肌细胞  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 的表达下调使细胞内  $\text{Na}^+$  的质量浓度增高,抑制前向型 NCX,  $\text{Ca}^{2+}$  向细胞外排出减少,细胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  超载<sup>[10-11]</sup>。而在儿茶酚胺诱导或兴奋状态下,复极过程中  $\text{Ca}^{2+}$  向胞浆内释放增多并引起短暂的内向电流,导致后除极化,触发心律失常。因此,LQT4 致心律失常的机制与心肌细胞肌质网  $\text{Ca}^{2+}$  超载及儿茶酚胺诱导的后除极化有关<sup>[12]</sup>。当然,ANK2 无义突变导致心律失常的分子机制还需要进一步研究。

## 2.2 锚蛋白 B 与心房颤动的产生

心房颤动是最常见的心律失常之一,其发病涉及多种分子机制。近来研究发现有 ANK2 无意突变的患者表现为早发心房颤动。而在动物实验中,锚蛋白 B 基因缺陷小鼠的心房肌细胞表现出类似于心房颤动患者的短促动作电位<sup>[13]</sup>。锚蛋白 B 缺陷致心房颤动的机制是:锚蛋白 B 减少,导致心房肌细胞上  $\text{Ca}^{2+}$  通道的固定及表达异常,Cav1.3 表达下调,活化的 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  电流降低,心房肌细胞动作电位缩短,后者易在复极 4 相触发晚期后除极(DAD),触发激动既能通过折返环路诱发折返,又能维持心房颤动<sup>[14-15]</sup>。可见,锚蛋白 B 与心房颤动发作之间有着密切联系。

## 2.3 锚蛋白 B 与心肌梗死后室性心律失常

心肌梗死后心律失常是心肌梗死患者死亡原因之一,而心肌梗死边缘区域电生理重构形成的折返通路是导致心律失常的基础。实验表明心肌梗死后锚蛋白 B 水平显著降低,与锚蛋白 B 相关的膜蛋白 IP3R、NCX1、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase、PP2A 出现异常表达,心肌梗死边缘的离子通道重分布促进心电生理重构<sup>[16]</sup>。因此,促进锚蛋白 B 正常表达对梗死后心脏电生理重构有保护作用。

## 2.4 锚蛋白 B 在窦房结功能中的作用

窦房结病变(sinus node dysfunction, SND)也称病态窦房结综合征(sick sinus syndrome, SSS),是一种严重的致死性心血管疾病,常引起心动过缓、窦性停搏和晕厥。SND 多见于老年人,其发病随年龄的增长而增加,年龄 65 岁以上的患者多发。尽管 SND 的危害极大,对 SND 的病理学机制仍未完全研究透彻,既往研究表明 SND 与窦房结的纤维化重构有关。近来研究发现锚蛋白 B 对离子通道的影响在 SND 的发病中

起着重要作用,SND 患者窦房结细胞中锚蛋白 B 的含量明显减少。窦房结正常起搏需要 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  电流( $I_{\text{Ca-L}}$ ),SND 患者窦房结中锚蛋白 B 减少,一方面导致 NCX、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase、IP3R 表达下调,Cav1.3( $I_{\text{Ca-L}}$ 的亚单位)定位和表达失常,使窦房结细胞  $\text{Ca}^{2+}$  释放速度变得缓慢而不规则, $I_{\text{Ca-L}}$ 显著降低,最终导致窦性心律减慢;另一方面导致  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 的异常,细胞基质的  $\text{Na}^+$  质量浓度升高,进一步抑制 NCX1 的活性,促使  $\text{Ca}^{2+}$  转运和细胞的兴奋障碍<sup>[17]</sup>。最终,NCX1、Cav1.3 等蛋白分子定位和表达异常导致心电图紊乱,并促进 SND 的发生。因此,锚蛋白 B 的异常可能与 SND 的发病机制有关。此外,临床发现与锚蛋白 B 相关的 SND 以青年患者多见,而不是老年患者,具体原因尚需进一步探索。

## 2.5 锚蛋白 B 在抗心肌损伤中的作用

近年来,研究发现锚蛋白 B 在心力衰竭等急性或慢性心肌损伤疾病中起调节作用。缺血预适应是目前最有效抵抗心肌缺血损伤的方式,研究表明  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase、Kir6.2( $\text{K}_{\text{ATP}}$ 的关键成分)作为锚蛋白 B 的下游信号在调节缺血预适应中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。锚蛋白 B 促使肌动蛋白解聚,使  $\text{K}_{\text{ATP}}$ 对 ATP 的敏感度降低,抑制作用减弱,进而激活  $\text{K}_{\text{ATP}}$ 保护心肌细胞<sup>[19]</sup>。此外,锚蛋白 B 通过  $\text{Ca}^{2+}$  稳态的调节影响心肌细胞氧化激活作用,保护心肌细胞<sup>[20]</sup>。可见,在常见心血管疾病中,锚蛋白 B 有保护心肌细胞的作用。

## 2.6 锚蛋白 B 与心力衰竭

心力衰竭是心血管系统中的常见疾病。锚蛋白 B 可以调节钙依赖性蛋白激酶来激活心肌细胞内的活性氧和细胞内钙,进而导致心肌细胞损伤,加重心力衰竭。近来研究发现锚蛋白重复序列域 1(ankyrin repeat domain 1, Ankrd1)在心力衰竭的小鼠中表达上调并激活 P53 蛋白使其磷酸化,促使心肌程序性细胞死亡<sup>[21]</sup>。此外,Ankrd1 可以形成肌原纤维信号复合物,引起心肌肥厚<sup>[22-23]</sup>。这些因素均可以诱导和加重心力衰竭,可见锚蛋白 B 与心力衰竭有着密切联系。

## 2.7 锚蛋白 B 对 PP2A 的调节作用

PP2A 是一种多功能的丝苏氨酸磷酸酶,是细胞信号通路中的重要成分,它可与心脏  $\beta_2$  肾上腺素受体( $\beta_2$ -adrenergic)、CaMK II 等结合,参与调节  $I_{\text{Ca-L}}$ 、RyR 和 IP3R、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 等。此外,PP2A 在心脏兴奋收缩方面起着重要作用,PP2A 活性急剧增高会使心肌兴奋收缩作用减弱<sup>[24]</sup>。心力衰竭患者的 PP2A 活性常有增高,长期 PP2A 过表达可引起扩张型

心肌病<sup>[25]</sup>。研究表明锚蛋白 B 可以与心室肌细胞 PPP2A 调节亚基 B56 $\alpha$  的第 13 位氨基酸区域特异性结合,将 PP2A 锚定在乳鼠心肌细胞的 M 线或成年小鼠心肌细胞的 M 线和 Z 线上。锚蛋白 B 的异常使 B56 $\alpha$  表达下调,进而影响 PP2A 对心肌信号的调节。此外,锚蛋白 B 基因敲除小鼠心肌中 B56 $\alpha$  的抑制阻碍了 CaMK II 介导的局部信号通路,并导致 RyR2 高度磷酸化和心肌电生理紊乱<sup>[26]</sup>。可见锚蛋白 B 与 PP2A 在心肌信号传导上有密切联系,可影响心肌的兴奋收缩。

### 3 总结

数 10 年来对心肌兴奋性及信号传导的研究主要停留在相关离子通道和跨膜蛋白层面,离子通道和跨膜蛋白本身的病变是心律失常的主要因素。而对锚蛋白的研究将心血管疾病的致病机制引入到整合蛋白的全新领域。锚蛋白在心肌细胞中不仅起结构支持作用,对各种膜蛋白的调节、细胞的稳定及兴奋也有重要作用。心肌锚蛋白 B 的异常导致离子通道和跨膜蛋白的固定和功能及表达异常,进而引起严重的心律失常如“锚蛋白 B 综合征”;窦房结中锚蛋白 B 在维持细胞内 Ca<sup>2+</sup> 稳态方面起重要作用,并与 SND 有着紧密联系。此外,近年来锚蛋白 B 在常见心脏病方面也有所突破;锚蛋白 B 对心肌梗死后电重构的调节及缺血心肌的保护方面进一步拓宽了锚蛋白 B 在心血管系统中的功能,锚蛋白 B 有望是未来心血管疾病治疗的重要靶点。尽管目前对锚蛋白做出了大量研究,但我们对其性质的了解仍只是冰山一角,对锚蛋白还有许多方面仍值得继续探索。

### 【参考文献】

- [1] Saito M, Watanabe-Nakayama T, Machida S, et al. Spectrin-ankyrin interaction mechanics; a key force balance factor in the red blood cell membrane skeleton[J]. *Biophys Chem*, 2015, 200-201:1-8.
- [2] Jenkins PM, Kim N, Jones SL, et al. Giant ankyrin-G: a critical innovation in vertebrate evolution of fast and integrated neuronal signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(4):957-964.
- [3] Wu HC, Yamankurt G, Luo J, et al. Identification and characterization of two ankyrin-B isoforms in mammalian heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107(4):466-477.
- [4] Mohler PJ, Davis JQ, Bennett V. Ankyrin-B coordinates the Na/K ATPase, Na/Ca exchanger, and InsP3 receptor in a cardiac T-tubule/SR microdomain[J]. *PLoS Biol*, 2005, 3(12):e423.
- [5] Wang C, Wei Z, Chen K, et al. Structural basis of diverse membrane target recognitions by ankyrins[J]. *Elife*, 2014, 3. doi: 10.7554/eLife.04353.
- [6] Cunha SR, Mohler PJ. Obscurin targets ankyrin-B and protein phosphatase 2A to the cardiac M-line[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(46):31968-31980.
- [7] Baines AJ, Lu HC, Bennett PM. The protein 4.1 family: hub proteins in animals for organizing membrane proteins[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1838(2):605-619.
- [8] Robaei D, Ford T, Ooi SY. Ankyrin-B syndrome: a case of sinus node dysfunction, atrial fibrillation and prolonged QT in a young adult[J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(2):e31-e34.
- [9] Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of long QT syndrome[J]. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 2014, 10(1):29-33.
- [10] Feldmann T, Shahar M, Baba A, et al. The Na(+)/Ca(2+)-exchanger: an essential component in the mechanism governing cardiac steroid-induced slow Ca(2+) oscillations[J]. *Cell Calcium*, 2011, 50(5):424-432.
- [11] Camors E, Mohler PJ, Bers DM, et al. Ankyrin-B reduction enhances Ca spark-mediated SR Ca release promoting cardiac myocyte arrhythmic activity[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(6):1240-1248.
- [12] Wolf RM, Mitchell CC, Christensen MD, et al. Defining new insight into atypical arrhythmia: a computational model of ankyrin-B syndrome[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(5):H1505-H1514.
- [13] Cunha SR, Hund TJ, Hashemi S, et al. Defects in ankyrin-based membrane protein targeting pathways underlie atrial fibrillation. [J]. *Circulation*, 2011, 124(11):1212-1222.
- [14] Wolf RM, Glynn P, Hashemi S, et al. Atrial fibrillation and sinus node dysfunction in human ankyrin-B syndrome: a computational analysis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(9):H1253-H1266.
- [15] Curran J, Musa H, Kline CF, et al. Eps15 homology domain-containing protein 3 regulates cardiac T-type Ca<sup>2+</sup> channel targeting and function in the atria[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(19):12210-12221.
- [16] Hund TJ, Wright PJ, Dun W, et al. Regulation of the ankyrin-B-based targeting pathway following myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(4):742-749.
- [17] Liang X, Zhang Q, Cattaneo P, et al. Transcription factor ISL1 is essential for pacemaker development and function[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8):3256-3268.
- [18] Kline CF, Wright PJ, Koval OM, et al. betaIV-Spectrin and CaMK II facilitate Kir6.2 regulation in pancreatic beta cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(43):17576-17581.
- [19] Li J, Kline CF, Hund TJ, et al. Ankyrin-B regulates Kir6.2 membrane expression and function in heart[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(37):28723-28730.
- [20] Kashaf F, Li J, Wright P, et al. Ankyrin-B protein in heart failure: identification of a new component of metazoan cardioprotection[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(36):30268-30281.
- [21] Shen L, Chen C, Wei X, et al. Overexpression of ankyrin repeat domain 1 enhances cardiomyocyte apoptosis by promoting p53 activation and mitochondrial dysfunction in rodents[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(10):665-678.
- [22] Zhong L, Chiusa M, Cadar AG, et al. Targeted inhibition of ANKRD1 disrupts sarcomeric ERK-GATA4 signal transduction and abrogates phenylephrine-induced cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(2):261-271.
- [23] Jasnica-Savovic J, Nestorovic A, Savic S, et al. Profiling of skeletal muscle Ankr2 protein in human cardiac tissue and neonatal rat cardiomyocytes[J]. *Histochem Cell Biol*, 2015, 143(6):583-597.
- [24] Bharath LP, Ruan T, Li Y, et al. Ceramide-initiated protein phosphatase 2A activation contributes to arterial dysfunction in vivo[J]. *Diabetes*, 2015, 64(11):3914-3926.
- [25] Liu CC, Fry NA, Hamilton EJ, et al. Redox-dependent regulation of the Na(+)-K(+) pump: new twists to an old target for treatment of heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 61:94-101.
- [26] Stokke MK, Tovsrud N, Louch WE, et al. I(CaL) inhibition prevents arrhythmogenic Ca(2+) waves caused by abnormal Ca(2+) sensitivity of RyR or SR Ca(2+) accumulation[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98(2):315-325.