

## 肥厚型心肌病治疗新靶点——钙脱敏治疗

黄淮滨 刘甲兴

(中国人民解放军联勤保障部队第 910 医院,福建 泉州 362000)

**【摘要】**肥厚型心肌病(HCM)是最常见的遗传性心脏疾病之一,是青年人猝死的最常见原因。目前,在 HCM 的临床治疗上,指南推荐的药物治疗主要为  $\beta$  肾上腺素能受体拮抗剂和钙离子通道阻滞剂,这些药物的作用以缓解症状为主,通过降低细胞内钙离子的获取从而降低心肌收缩力,预防心律失常和改善能量缺陷。然而,这些药物的应用,特别是长期使用,没有得到充足的临床数据支持,并不能改善 HCM 渐进性病理改变的自然发展。近年来多项研究表明,钙离子敏感性增加可能是 HCM 患者心室肥厚和其他表型表达的主要刺激因素,因此,现就心肌肌丝钙离子敏感性增强在 HCM 发病过程中发挥的作用,以及心肌钙脱敏治疗在 HCM 中的研究进展做一综述。

**【关键词】**肥厚型心肌病;心肌细胞;钙离子脱敏剂;药物治疗

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.021

## A Novel Target for Therapy in Hypertrophic Cardiomyopathy: $\text{Ca}^{2+}$ Desensitizer

HUANG Huaibin, LIU Jiaxing

(The 910th Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian, China)

**【Abstract】**Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common genetic heart disorders and leads to increased risk for sudden cardiac deaths. At present,  $\beta$ -adrenergic receptor antagonists and  $\text{Ca}^{2+}$  channel blockers are recommended for the treatment of HCM. These drugs, which inhibit contraction by decreasing  $\text{Ca}^{2+}$  availability, preventing arrhythmias and improving energy deficit, are recommended for symptom relief. However, their use, especially long-term use, is not overwhelmingly well supported by clinical data. Moreover, none of these drugs alters the natural history of the progressive pathologic remodeling in HCM. The aim of this narrative review is to provide readers with an overview of the genetic and molecular mutations that occur in HCM and to describe their contributions to changing myofilament  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity, as revealed by basic research techniques. Recent discoveries and breakthroughs that support the premise that increased  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity is the primary stimulus for hypertrophy and other phenotypic expressions in HCM are discussed.

**【Key words】**Hypertrophic cardiomyopathy; Cardiomyocyte;  $\text{Ca}^{2+}$  desensitizer; Pharmacologic treatment

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)是最常见的遗传性心脏疾病之一,国外研究其发病率为 1/200(占总人口的 0.6%)<sup>[1]</sup>。HCM 可引起心律失常、心肌缺血、心力衰竭以及其他器官系统功能障碍等严重影响预后的并发症。在 HCM 患者中心源性猝死年死亡率为 1%,是青年人猝死的最常见原因<sup>[2]</sup>。HCM 通常由编码心肌蛋白的基因点突变引起,

这些蛋白包括:横桥形成和产生力的蛋白质(肌球蛋白重链、肌球蛋白轻链、肌动蛋白),其他结构蛋白[肌球蛋白结合蛋白 C(myosin binding protein C, MyBPC)、肌联蛋白、肌间线蛋白]和调节蛋白(原肌球蛋白、肌钙蛋白)。目前已鉴定出 20 多种不同心肌肌节基因中数百个突变,其中最常见的是编码肌球蛋白重链和 MyBPC 的基因 MYH7 和 MYBPC3 中的常染色

体显性突变,约占 80% 的遗传性 HCM 病例<sup>[3]</sup>。但目前引起 HCM 疾病表型出现的潜在分子机制尚不清楚。迄今为止,研究者提出了多种相关的机制假说,包括:能量耗竭<sup>[4]</sup>、收缩力产生和传导异常<sup>[5-6]</sup>、钙离子稳态失衡<sup>[7]</sup>和血管内皮功能失调<sup>[8]</sup>。目前,在 HCM 的临床治疗上,指南推荐的药物治疗主要为  $\beta$  肾上腺素能受体拮抗剂和钙离子通道阻滞剂,这些药物的作用以缓解症状为主,通过降低细胞内钙离子的获取从而降低心肌收缩力,预防心律失常和改善能量缺陷。然而,这些药物的应用,特别是长期使用,没有得到充足的临床数据支持,并不能影响 HCM 渐进性病理改变的自然发展<sup>[9]</sup>。近年来多项研究表明,钙离子敏感性增加可能是 HCM 心室肥厚和其他表型表达的主要刺激因素,并为这一观点提供了强有力的证据。因此,现重点描述心肌细胞钙离子敏感性增强在 HCM 发病过程中发挥的作用,以及心肌钙脱敏治疗在 HCM 中的研究进展。

## 1 HCM 心肌钙离子敏感性增强及机制

近年来,随着多种 HCM 转基因动物模型与体外表达体系的成功构建,证实了 HCM 中心肌钙超敏状态的存在并在一定程度上揭示了其相关的分子机制,进一步加深了人们对 HCM 的认识。

### 1.1 肌球蛋白突变引起的 HCM

在肌球蛋白突变导致的 HCM 中,大多数数据均支持心肌钙敏感性和收缩性的增强<sup>[10]</sup>。最近, Aksel 等<sup>[11]</sup>通过体外特制的负荷肌球蛋白运动系统获得了纯化人类心肌肌球蛋白的力-速度关系。该负荷系统模拟单分子水平下,在负荷发生变化时心脏收缩时的生理特征,并且能够对不同负荷状态下单个肌球蛋白产生的力进行量化分析,进一步推进了肌球蛋白突变的分子机制研究<sup>[12]</sup>。

大多数引起 HCM 的肌球蛋白重链突变位于头部结构域的特定区域,即肌动蛋白结合位点、ATP 结合袋、转化结构域和必需轻链结合位点。这些结构域在横桥周期和收缩力产生的每一个过程中都发挥着关键作用。因此,这些结构域的突变将对横桥功能产生重大的影响,例如肌球蛋白 S1 结构域的内在力、在收缩产生力的过程中与肌动蛋白结合的 S1 占比,以及 S1 驱动的肌动蛋白滑动速度。由于突变导致的蛋白氨基酸残基电荷改变可进一步引起蛋白质结构变化,从而改变了分子内和分子间残基与残基的相互作用,产生上述心肌力学性能和钙敏感性的变化<sup>[5]</sup>。

### 1.2 由 MyBPC 突变引起的 HCM

对人体活检样本的心肌细胞研究发现,MyBPC 突变引起的 HCM 患者心肌细胞显示出钙敏感性增强<sup>[13]</sup>。同样,通过对 MyBPC 突变片段修饰的细肌丝进行三维重建发现,MyBPC 片段中的错义突变(L348P)也可引起心肌的钙离子敏感性增强<sup>[14]</sup>。在 MyBPC 基因敲除小鼠中发现 MyBPC 基因敲除后小鼠发生心肌肥大,并表现出收缩力和钙离子敏感性增强<sup>[15]</sup>。

MyBPC 突变可引起 MyBPC 被截短或“毒多肽”的表达。截短的 MyBPC 的过度表达影响了肌动蛋白-肌球蛋白之间的相互作用,并导致钙离子敏感性的增加。在 HCM 患者的心肌组织发现 MyBPC 数量的减少,从而减弱 MyBPC 对横桥周期的抑制作用,使横桥周期的循环率加快<sup>[15]</sup>。

### 1.3 肌钙蛋白突变引起的 HCM

肌钙蛋白亚单位突变的功能影响已被广泛研究,心肌肌钙蛋白 I、肌钙蛋白 T(TnT)和肌钙蛋白 C 发生突变均可导致心肌钙离子敏感性增加<sup>[16]</sup>。大量研究证实,这与肌钙蛋白结合钙离子的亲和力增加有关。细肌丝发生肌钙蛋白 I(R145G)和 TnT(R92Q)突变可使心肌结合钙离子的亲和力增加和心肌 ATP 酶活性增强<sup>[17]</sup>。

心肌肌钙蛋白为球状结构,其中包含的核心结构域用以调节心肌收缩,肌钙蛋白的突变能够干扰钙离子结合、肌钙蛋白之间的相互作用以及蛋白质构象变化,从而进一步改变心肌钙敏感性。例如,第 92 位残基处的突变(HCM 中的“热点”突变)引起 TnT 的结构改变导致 TnT-原肌球蛋白复合物的稳定性变差<sup>[18]</sup>。

### 1.4 原肌球蛋白突变引起的 HCM

在与 HCM 发病有关的原肌球蛋白 17 个突变,有 11 个突变的功能已被研究确定。研究表明,这些原肌球蛋白突变将导致心肌比野生型具有更高的 ATP 酶活性、肌丝滑动速度以及更高的钙离子敏感性和收缩力<sup>[19-20]</sup>。在相应的转基因细胞和动物模型中研究发现,表达引起 HCM 的原肌球蛋白突变的心肌钙离子敏感性增强。

原肌球蛋白突变引起的心肌钙离子敏感性增强主要与蛋白质结构稳定性/可变性、肌动蛋白结合亲和力和肌钙蛋白构象变化有关。位于 N 端一侧( $\alpha$ -band,与肌动蛋白相互作用)的原肌球蛋白突变(A63V 和 K70T)增加了原肌球蛋白分子的可变性从而降低了它和肌动蛋白结合的稳定性,导致复合物热

稳定性的下降和活化肌动蛋白的增加,从而进一步引起钙离子敏感性的增加<sup>[19]</sup>。C-末端一侧( $\beta$ -band)的突变也可引起类似的变化。另外,原肌球蛋白突变也可引起肌钙蛋白的构象变化<sup>[20]</sup>。

## 2 钙离子敏感性增强与 HCM 表型的关系

HCM 心肌钙敏感性增强在细胞和分子水平上都是普遍存在的,并且与在大多数 HCM 患者中观察到的高收缩性一致。心肌收缩力产生和钙离子敏感性的增强,二者均可刺激心肌肥大从而引起 HCM 表型的出现(图 1)。

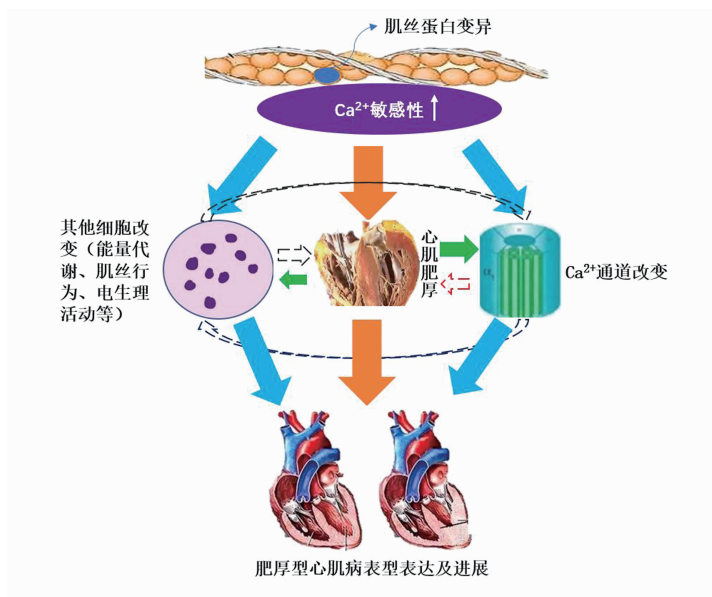


图 1 钙离子敏感性增强在 HCM 中的作用

### 2.1 增加的钙离子敏感性导致心肌超收缩性促进心肌肥厚

心肌肥厚和伴随的心肌超收缩性是 HCM 最重要的特征之一。人们很早就认识到钙离子(钙敏感性增强导致兴奋-收缩偶联过程中的钙获取和钙离子通道的变化)在 HCM 疾病中起着关键的核心作用<sup>[21]</sup>。然而, $\beta$  肾上腺素能受体阻滞剂和钙离子通道阻滞剂却无法阻止肥厚和其他疾病相关进程的进展<sup>[22-23]</sup>。最近,HCM 中心肌超收缩的分子特征得到明确:突变的肌球蛋白分子形成了超收缩的横桥(即收缩力增加和/或收缩速度加快,且与钙离子浓度无关)<sup>[24]</sup>。因此,这种超收缩性主要与心肌对钙离子敏感性的增强有关。

由于超收缩状态与心肌肥厚之间密切相关,因此极有可能增加收缩力是触发 HCM 心肌肥厚的重要机

制。而越来越多的研究数据也更多地支持这一观点。在 L48Q 肌钙蛋白 C 突变引起的 HCM 心肌细胞模型中发现,由于钙离子敏感性增加导致的张力(张力积分)增加可促进细胞生长<sup>[25]</sup>。此外,细胞肥大的程度与张力积分呈正相关。这一研究结果第一次为该理论假说提供了依据,极大地推动了现有关于 HCM 的基础研究。对肌球蛋白突变型小鼠研究发现,通过降低小鼠心肌收缩力进行早期治疗可以延缓心肌肥大、肌细胞混乱和纤维化的发展,甚至可逆转 HCM 晚期的心室肥厚<sup>[26]</sup>。这些结果证实心肌收缩蛋白突变引起的钙敏感性和收缩力增强是最终导致 HCM 疾病表现的主要刺激因素。

### 2.2 增加的钙离子敏感性导致致命性心律失常

HCM 另一个重要且常常致命的特征是心脏性猝死,多认为其发生是由室性心动过速或心室颤动引起的<sup>[27]</sup>。心肌细胞对钙离子敏感性的增加是 HCM 心律失常的独立危险因素,是 HCM 出现室性心律失常的重要机制。在由 TnT 突变的转基因小鼠 HCM 模型中,室性心律失常的发生与钙离子敏感程度成正比,而心肌纤维钙脱敏治疗可减少这些室性心律失常的发生<sup>[28]</sup>。钙离子敏感性增加导致了肌丝对钙离子结合能力增强,进一步导致收缩期胞内钙离子瞬变幅度降低并延迟钙离子清除、高频率刺激时舒张期钙离子水平升高以及期前收缩肌质网释放钙离子增加。由于这些变化,动作电位延长、早期去极化,引发心律失常<sup>[7]</sup>。

临床上,HCM 患者心律失常的管理一直是一个重大的挑战。根据现有指南的建议,患者应常规使用  $\beta$  受体阻滞剂和钙离子通道阻滞剂预防心律失常或缓解心律失常诱发的症状。这些药物对 HCM 心房颤动患者的心率控制也有帮助。但是,没有证据表明这些药物对心律失常控制有效,其他抗心律失常药物的疗效目前也还不确定<sup>[9]</sup>。在动物研究中发现运动/心脏康复治疗可降低心肌梗死模型动物心肌钙离子敏感性<sup>[29]</sup>。更重要的是,临床研究发现,运动/心脏康复治疗可降低冠心病患者室性心律失常的发生率<sup>[30]</sup>。此外,新型钙离子致敏剂 Levosimendan 被证实增加了心力衰竭患者心律失常的风险<sup>[31]</sup>。目前,由于缺乏临床上可用的钙离子脱敏剂,通过降低心肌钙离子敏感性以减少 HCM 患者心律失常的想法尚未经过临床试验。但上述结果均间接证明钙敏感性增强是心律失常发生的重要机制,心肌钙脱敏治疗可能可用于预防室性心律

失常。

### 3 HCM 治疗的挑战和新靶点

目前,对于 HCM 在临床治疗上完全是基于缓解症状:β 受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂和丙吡胺通过调节 HCM 中已经存在的左心室功能障碍来优化血流动力学,从而发挥治疗作用。在“基因诊断”出现之前,这不失为一种合理的方法,因为患者往往在症状出现之后才能被诊断,而这些症状直接由左心室重塑引起。然而,由于现代 DNA 测序技术在心肌病患者亲属中进行突变筛查的广泛应用,近年来,无疾病表现的基因突变阳性个体(突变携带者)数量明显增加<sup>[32]</sup>。因此,越来越多的学者将 HCM 进行了新的分期,即临床前期和心室重塑期,针对临床前期的靶向治疗也成为目前新的研究趋势<sup>[33]</sup>。

近年来 HCM 基础研究最重要的进展是围绕着心肌钙离子敏感性增加的作用和机制展开的,即钙离子敏感性增加是心肌肥大、心肌高收缩性和心源性猝死的主要刺激因素。这些新的研究进展提示人们开发靶向药物,使其直接作用于突变的心肌细胞,通过降低心肌的钙离子敏感性和/或抑制横桥力的产生,来预防或中断致病的继发性病理生理反应(如心肌肥厚、心肌梗死、纤维化、舒张功能障碍、心律失常、心肌纤维混乱、能量改变等),甚至逆转这些病理性重塑过程。由于钙离子作为细胞内重要的第二信使对体内多种细胞活动均存在调节作用,因此,目前认为,理想的钙离子脱敏剂应通过特异性靶向直接参与心肌收缩的肌丝蛋白,而不是膜结合的钙离子处理或调节分子,从而不会改变细胞内钙离子浓度和稳态,避免干扰其他钙离子信号传导途径的调节。

在小鼠模型中已经证实了靶向肌节  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性的化合物具备预防 HCM 心律失常的潜力:通过肌钙蛋白突变引起的肌钙蛋白超敏或使用  $\text{Ca}^{2+}$  致敏剂构建动物模型研究显示,这些动物展现出显著的心律失常易感性,而钙脱敏剂——肌球蛋白抑制剂 blebbistatin 具有减少这些动物发生心律失常的作用<sup>[7]</sup>。这一结果为肌丝钙脱敏具有抗心律失常的作用并可能有益于 HCM 的治疗提供了第一个证据。2016 年哈佛大学开发的 MYK-461 是一种靶向心肌肌球蛋白的 ATP 酶抑制剂,可通过降低肌球蛋白 ATP 酶活性从而直接减少横桥力的产生,且不会引起细胞内钙离子浓度的变化<sup>[26]</sup>。使用 MYK-461 对具有 R403Q 突变的幼年小鼠进行早期治疗可以延缓心肌肥大、肌

细胞混乱和纤维化的发展。此外,MYK-461 治疗甚至逆转了已发生 HCM 的老年小鼠的心室肥厚。更值得期待的是,MYK-461 的 II 期临床试验也已经在 10 例 HCM 患者中取得了良好的效果,并将于 2018 年开展 III 期临床研究。另外,霍普金斯大学和宾夕法尼亚大学共同开发的小分子钙脱敏剂 Fropofol 在体外研究中也显示出对心肌收缩和舒张功能的改善,且具备良好的安全性,其相关的动物实验也显示出良好的疗效<sup>[34-36]</sup>。

### 4 小结

近年来 HCM 基础研究最重要的进展是围绕着心肌钙离子敏感性增加的作用和机制展开的,越来越多的研究证实:钙离子敏感性增加是心肌肥大、心肌高收缩性和心源性猝死的主要刺激因素。这些新的研究进展提示人们开发直接作用于心肌收缩蛋白的靶向药物,通过降低心肌的钙离子敏感性来预防甚至逆转 HCM 的心室重塑。新型药物的研发极大推动了钙脱敏剂在 HCM 中应用的可能性,有望在不久的将来从根本上改变 HCM 的治疗现状。但目前钙脱敏治疗大部分均为基础实验研究,仍需要更多及更大样本的临床研究进一步验证其作用。

### 参考文献

- [1] Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65 (12): 1249-1254.
- [2] Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9862): 242-255.
- [3] McNally EM, Barefield DY, Puckelwartz MJ. The genetic landscape of cardiomyopathy and its role in heart failure [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2): 174-182.
- [4] Ormerod JO, Frenneaux MP, Sherrid MV. Myocardial energy depletion and dynamic systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(11): 677-687.
- [5] Spudich JA. The myosin mesa and a possible unifying hypothesis for the molecular basis of human hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(1): 64-72.
- [6] Brenner B, Seeborn B, Tripathi S, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: functional variance among individual cardiomyocytes as a trigger of FHC-phenotype development [J]. *Front Physiol*, 2014, 5(10): 392.
- [7] Schober T, Huke S, Venkataraman R, et al. Myofilament Ca sensitization increases cytosolic Ca binding affinity, alters intracellular Ca homeostasis, and causes pause-dependent Ca-triggered arrhythmia [J]. *Circ Res*, 2012, 111(2): 170-179.
- [8] Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis [J]. *Nat Med*, 2007, 13(8): 952-961.
- [9] Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, et al. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence [J]. *Eur Heart J*,

- 2012,33(14): 1724-1733.
- [10] Ren X, Hensley N, Brady MB, et al. The genetic and molecular bases for hypertrophic cardiomyopathy: the role for calcium sensitization [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*,2018,32(1):478-487.
- [11] Aksel T, Choe Yu E, Sutton S, et al. Ensemble force changes that result from human cardiac myosin mutations and a small-molecule effector [J]. *Cell Rep*, 2015,11(6):910-920.
- [12] Spudich JA, Aksel T, Bartholomew SR, et al. Effects of hypertrophic and dilated cardiomyopathy mutations on power output by human beta-cardiac myosin [J]. *J Exp Biol*,2016,219(Pt 2):161-167.
- [13] van Dijk SJ, Dooijes D, dos Remedios C, et al. Cardiac myosin-binding protein C mutations and hypertrophic cardiomyopathy: haploinsufficiency, deranged phosphorylation, and cardiomyocyte dysfunction [J]. *Circulation*, 2009, 119(11): 1473-1483.
- [14] Mun JY, Kensler RW, Harris SP, 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.
- [15] Harris SP, Lyons RG, Bezold KL. In the thick of it: HCM-causing mutations in myosin binding proteins of the thick filament [J]. *Circ Res*,2011,108(6): 751-764.
- [16] Willott RH, Gomes AV, Chang AN, et al. Mutations in Troponin that cause HCM, DCM AND RCM: what can we learn about thin filament function? [J]. *J Mol Cell Cardiol*,2010,48(5):882-892.
- [17] Robinson P, Griffiths PJ, Watkins H, et al. Dilated and hypertrophic cardiomyopathy mutations in troponin and alpha-tropomyosin have opposing effects on the calcium affinity of cardiac thin filaments [J]. *Circ Res*, 2007, 101(12): 1266-1273.
- [18] Ertz-Berger BR, He H, Dowell C, et al. Changes in the chemical and dynamic properties of cardiac troponin T cause discrete cardiomyopathies in transgenic mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2005,102(50):18219-18224.
- [19] Heller MJ, Nili M, Homsher E, et al. Cardiomyopathic tropomyosin mutations that increase thin filament  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity and tropomyosin N-domain flexibility [J]. *J Biol Chem*,2003,278(43):41742-41748.
- [20] Gupte TM, Haque F, Gangadharan B, et al. Mechanistic heterogeneity in contractile properties of alpha-tropomyosin (TPM1) mutants associated with inherited cardiomyopathies [J]. *J Biol Chem*,2015,290(11):7003-7015.
- [21] Ashrafian H, McKenna WJ, Watkins H. Disease pathways and novel therapeutic targets in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*,2011,109(1):86-96.
- [22] Hamada M, Ikeda S, Shigematsu Y. Advances in medical treatment of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Cardiol*,2014,64(1):1-10.
- [23] Tardiff JC, Carrier L, Bers DM, et al. Targets for therapy in sarcomeric cardiomyopathies [J]. *Cardiovasc Res*,2015,105(4):457-470.
- [24] Spudich JA. Hypertrophic and dilated cardiomyopathy: four decades of basic research on muscle lead to potential therapeutic approaches to these devastating genetic diseases [J]. *Biophys J*,2014,106(6):1236-1249.
- [25] Davis J, Davis LC, Correll RN, et al. A tension-based model distinguishes hypertrophic versus dilated cardiomyopathy [J]. *Cell*,2016,165(5):1147-1159.
- [26] Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice [J]. *Science*,2016,351(6273): 617-621.
- [27] Link MS, Bockstall K, Weinstock J, et al. Ventricular tachyarrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy and defibrillators: triggers, treatment, and implications [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2017,28(5):531-537.
- [28] Baudenbacher F, Schober T, Pinto JR, et al. Myofilament  $\text{Ca}^{2+}$  sensitization causes susceptibility to cardiac arrhythmia in mice [J]. *J Clin Invest*,2008,118(12):3893-3903.
- [29] de Waard MC, van der Velden J, Bito V, et al. Early exercise training normalizes myofilament function and attenuates left ventricular pump dysfunction in mice with a large myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2007, 100(7): 1079-1088.
- [30] Boukhris M, Tomasello SD, Khanfir R, et al. Impacts of cardiac rehabilitation on ventricular repolarization indexes and ventricular arrhythmias in patients affected by coronary artery disease and type 2 diabetes [J]. *Heart Lung*,2015,44(3):199-204.
- [31] Grieshaber P, Lipp S, Arnold A, et al. Impact of prophylactic administration of Levosimendan on short-term and long-term outcome in high-risk patients with severely reduced left-ventricular ejection fraction undergoing cardiac surgery - a retrospective analysis [J]. *J Cardiothorac Surg*,2016,11(1):162.
- [32] 吴刚, 石少波, 杨波. 肥厚型心肌病的基因研究进展[J]. *心血管病学进展*,2018,39(1):45-48.
- [33] 黄恺悦, 许勇. 梗阻性肥厚型心肌病的治疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2018,39(4):663-667.
- [34] Woll KA, Weiser BP, Liang Q, et al. Role for the propofol hydroxyl in anesthetic protein target molecular recognition [J]. *ACS Chem Neurosci*,2015,6(6):927-935.
- [35] Ren X, Schmidt W, Huang Y, et al. Propofol decreases force development in cardiac muscle [J]. *FASEB J*,2018,32(8):4203-4213.
- [36] Huang Y, Lu H, Ren X, et al. Propofol prevents disease progression in mice with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, cvz218. DOI: 10.1093/cvr/cvz218[Epub ahead of print].

收稿日期:2019-07-23