

· 综述 ·

心脏微管在心力衰竭中扮演的角色——治疗心力衰竭的新靶点？

李骁¹ 许丹焰²

(1. 陆军军医大学第二附属医院心血管内科, 重庆 400030; 2. 中南大学湘雅二医院心血管内科, 湖南 长沙 410011)

【摘要】微管是细胞骨架的一种,由微管蛋白原丝组成的不分支的中空管状结构。细胞内微管呈网状或束状分布,参与维持细胞形态、细胞极性、细胞运动、细胞分裂以及细胞内信号转导等。心力衰竭是目前心血管领域治疗的主要难题。近年来发现心脏微管参与了心力衰竭的发展进程。笔者通过文献检索回顾了微管的结构和功能、微管在心力衰竭进程中的作用及其相关机制并进行总结,旨在寻找治疗心力衰竭的新靶点。在心力衰竭的心肌细胞中,可发现微管密度与稳定性的增加,其机制可能与翻译后修饰的微管蛋白浓度增加有关,其中最主要的为去酪氨酸化的微管蛋白。抑制去酪氨酸化的微管蛋白表达可明显改善心肌收缩功能。心脏微管参与了心力衰竭的发展进程,心脏微管有望成为治疗心力衰竭的一个新靶点。

【关键词】心脏微管;翻译后修饰;去酪氨酸化;心力衰竭

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.001

Cardiac Microtubules in Heart Failure: New Therapeutic Targets?

LI Xiao¹, XU Danyan²

(1. Department of Internal Cardiovascular Medicine, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400030, China; 2. Department of Internal Cardiovascular Medicine, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan, China)

【Abstract】Microtubules are unbranched hollow tubular structures in the cytoskeleton composed of tubulin filaments. Microtubules are distributed in a network and are involved in maintaining cell morphology, polarity, motility and division and intracellular signal transduction. Heart failure is a major cardiovascular problem for which therapy is challenging. Cardiac microtubules have recently been found to be involved in the development of heart failure. Here, we review the structure and function of microtubules, their role in heart failure and related mechanisms to aid in the discovery of new targets for heart failure treatment. Increased microtubule density and stability are observed in heart failure cardiomyocytes, and the mechanism may be related to the increased concentration of posttranslationally modified tubulin, of which detyrosinated tubulin is the most dominant. Inhibition of detyrosinated tubulin expression significantly improves myocardial systolic or diastolic performance by increasing relaxation kinetics and reducing myocardial and cardiomyocyte stiffness. In conclusion, cardiac microtubules are involved in heart failure development and may therefore be new targets for heart failure treatment.

【Keywords】Cardiac microtubule; Post-translational modification; Detyrosination; Heart failure

心力衰竭作为各类心血管疾病的终末阶段,其患病率近年来不断增加^[1]。虽然近年来涌现出许多治疗心力衰竭的新药物如沙库巴曲缬沙坦和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂等^[2-5],但心力衰竭的总体预后仍不乐观,因此寻找新的心力衰竭治疗靶点迫在眉睫。

微管是细胞骨架的一种,参与维持细胞形态、细胞极性、细胞运动、细胞分裂以及细胞内信号转导等。然而,近年来不断有研究发现,心脏微管在心力衰竭的发生与发展过程中扮演着重要角色,干预心脏微管有望成为治疗心力衰竭的新靶点。因此,现对微管的

结构和功能、微管在心力衰竭中的作用及其作用机制进行综述。

1 微管的结构和功能

微管内、外径分别为 15、25 nm,构成微管的基本成分是微管蛋白。微管蛋白是一类含有多个成员的蛋白质家族,现已发现有 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 和 η 等多种微管蛋白^[6],其中最主要的是 α 微管蛋白和 β 微管蛋白。

在细胞内,还存在一些微管相关蛋白质 (microtubule-associated protein, MAP),这是一类以恒

基金项目:国家自然科学基金(81871858,82172550)

通信作者:许丹焰, E-mail: xudanyan02@csu.edu.cn

定比例与微管结合的蛋白,决定不同类型微管的独特属性,参与微管的装配,是维持微管结构和功能的必需成分。MAP 主要包括 MAP1、MAP2、Tau 和 MAP4,前三种 MAP 主要存在于神经元,而心脏中主要表达 MAP4,在进化上具有保守性^[7]。

微管是一种动态结构,可通过快速组装和去组装达到平衡,这对于保证微管行使其功能具有重要意义^[8]。某些药物如秋水仙碱和紫杉醇可特异性地影响细胞内微管的组装及去组装,从而影响微管的稳定性。而紫杉醇作用与秋水仙碱相反,是微管的特异性稳定剂,可结合于 β 微管蛋白特定位点上,促进微管的装配和稳定,从而提高微管的稳定性。

微管的主要功能包括维持细胞形态、参与细胞内物质运输、维持细胞器的空间定位和分布、参与细胞分裂及参与细胞内信号转导^[9]。但近年来,越来越多的研究发现微管与心力衰竭密切相关。

2 心力衰竭的心肌细胞中微管的密度和稳定性增加

早在 2001 年,Zile 等^[10]在临床工作中发现了微管与心力衰竭的关系,他们发现发生左心室功能障碍的主动脉瓣狭窄患者的心肌 β 微管蛋白浓度相较于正常患者显著增加,即微管的密度明显增加。近年来有学者^[11]对 105 例心力衰竭患者及 105 例无心力衰竭的对照组患者的心室肌进行蛋白质组学分析发现,心力衰竭患者心脏的蛋白质谱与非心力衰竭患者心脏的蛋白质谱存在明显的差异,其中在扩张型心肌病和肥厚型心肌病患者中,5 个与对照组相比上调最明显的基因中有 3 个编码了细胞骨架蛋白,其中微管蛋白的增加最为显著。这些结果提示微管蛋白密度增加与心力衰竭相关。

在动物模型的研究中,Wang 等^[12]在发生心力衰竭的慢性主动脉瓣狭窄豚鼠中,通过共聚焦显微镜观察心肌细胞的细胞骨架结构发现,心肌细胞的微管密度显著增加了 21%。Ishibashi 等^[13]通过主动脉弓缩窄(transverse aortic constriction,TAC)诱导心力衰竭小鼠模型,发现和对照组相比,TAC 组小鼠心肌 β 微管蛋白浓度升高了 4.5 倍。Yuan 等^[14]在大鼠糖尿病心肌病模型中发现,和对照组相比,心力衰竭大鼠的心肌细胞 β 微管蛋白密度增加了 37.7%,且通过抗心力衰竭治疗后, β 微管蛋白密度相比治疗前降低了 21.2%。以上研究提示,心肌细胞中微管密度可能参与了心力衰竭的发生及发展。

除微管密度外,微管的稳定性同样与心力衰竭进程息息相关。Ng 等^[15]在 TnI-203/MHC-403 双突变诱导心力衰竭小鼠和 TAC 诱导心力衰竭小鼠两种独立的心力衰竭模型小鼠中,均发现了心脏微管稳定性的

升高。Cheng 等^[16]在小鼠实验组通过心脏特异性转基因将 $\beta 4$ 微管蛋白替换为血凝素标记的野生型 $\beta 1$ 微管蛋白以增加心脏微管的稳定性,对照组则是将 $\beta 4$ 微管蛋白替换为突变的 $\beta 1$ 微管蛋白以降低心脏微管的稳定性,同时进行 TAC 手术并检测两组小鼠心脏收缩功能,结果发现,实验组小鼠的心脏收缩功能明显恶化,射血分数(ejection fraction,EF)从基线的 63% 降到 49%;而在对照组中,心脏的收缩功能却得到了保护,其 EF 在 TAC 手术后仍维持在 60% 以上。这提示心脏微管的稳定性,可能作为一种独立的变量,导致了心力衰竭的发生。

3 抑制心肌细胞中微管的密度和稳定性能否改善心力衰竭

既然在心力衰竭的心脏中发现微管的密度和稳定性升高,那么抑制心脏微管的密度和稳定性是否可改善心力衰竭?

Fassett 等^[17]在 TAC 诱导的小鼠心力衰竭模型中,分别腹腔注射秋水仙碱或生理盐水,结果发现注射秋水仙碱的小鼠心脏功能得到明显的改善,表现为左心室舒张末期内径的减小、EF 的升高,以及肺重/体重和心重/体重比值的降低。Zhang 等^[18]同样在 TAC 诱导的小鼠心力衰竭模型中观察到秋水仙碱类似的作用,TAC 小鼠的心肌细胞 β 微管蛋白表达增加了 50%,使用秋水仙碱后可减少 β 微管蛋白表达,和对照组相比,秋水仙碱组小鼠 EF 和 5 年存活率均得到显著提高。以上结果提示秋水仙碱治疗可通过减少微管的密度和稳定性来改善心力衰竭。

除微管直接解聚剂秋水仙碱外,腺苷也可通过降低心脏微管的稳定性来改善心力衰竭。在体外试验^[17]中,利用去甲肾上腺素诱导乳鼠心肌细胞肥大,腺苷处理后可减少微管的密度并减少心肌细胞的肥大,而 CD73 敲除(细胞外腺苷产生不足)的心肌细胞微管稳定性显著升高。在体内试验中,该研究者利用 MerCreMer-loxP 系统制造心肌细胞特异性腺苷激酶(cardiomyocyte specific adenosine kinase,cADK)敲除的小鼠($cADK^{-/-}$),cADK 能将腺苷转换为腺苷一磷酸,是心肌中腺苷代谢的主要途径。结果发现,和野生型小鼠相比, $cADK^{-/-}$ 小鼠在 TAC 手术后表现出更严重的肺充血和左心室扩张,EF 更是和对照组的 60% 相比,降低到 35%,同时微管蛋白表达增加了 25%,并且进一步发现 cADK 敲除并未抑制腺苷受体即 AMP 活化的蛋白质激酶活性^[19]。这提示 cADK 介导的腺苷代谢对心力衰竭的保护作用可能是通过调节心脏微管动力学来实现的,这是一种独立于腺苷受体的新作用。

尽管多数研究认为抑制微管的密度和稳定性可改善心力衰竭,但仍有部分研究得出的结论与此相反。Xiao 等^[20]在大鼠和白兔的离体心脏上通过结扎冠状动脉左主干诱导心肌缺血模型,并用紫杉醇处理心肌细胞,发现紫杉醇处理后,尽管心肌细胞微管的密度和稳定性得到了提高,但同时心肌收缩功能却得到了改善,其机制可能是通过维持钙稳态和活性氧水平来改善缺血心肌细胞的收缩功能。该研究者还在另一种心力衰竭模型即缺血再灌注模型中同样发现,紫杉醇在提高微管稳定性的同时,可促进缺血再灌注过程中心脏功能的恢复,其机制可能是抑制线粒体通透性转换孔开放,维持钙稳态,从而减少心律失常相关底物来促进缺血再灌注过程中心脏功能的恢复^[21]。但上述研究多在特定的疾病模型中如急性心肌缺血或缺血再灌注等完成,并未在更多的心力衰竭模型中得到验证,且紫杉醇作为一种经典的化学治疗药物,其心脏毒性已是公认的^[22],因此,仍需要在更多的疾病模型中去验证紫杉醇等微管稳定药物对于心脏功能的影响。

虽然上述研究对于心脏微管在心力衰竭中的具体作用仍存在争议,但绝大部分研究认为心脏微管的密度和稳定性与心力衰竭呈负相关性。因此,理解心脏微管在心力衰竭中的作用机制显得尤为重要。

4 心力衰竭受翻译后修饰的微管蛋白影响

蛋白质翻译后修饰作为蛋白质功能调节的一种重要方式,对蛋白质的结构和功能至关重要,包括去酪氨酸化、乙酰化、磷酸化、甲基化等。通过共聚焦显微镜检测成年大鼠心室肌细胞和 HL-1 心肌细胞中微管蛋白的翻译后修饰状态发现,去酪氨酸化的微管蛋白是最丰富的翻译后修饰微管蛋白,其次为乙酰化的微管蛋白^[23]。去酪氨酸化作为最主要的微管蛋白翻译后修饰形式,是指将酪氨酸从微管的主要构成元件 α 微管蛋白清除,去酪氨酸化作用在体内可被微管蛋白酪氨酸连接酶(tubulin tyrosine ligase, TTL)所抑制, TTL 是一种对微管蛋白高度特异性的酶,负责将酪氨酸残基重新连接到去酪氨酸化的微管蛋白中,从而减少去酪氨酸化。

对合并梗阻性肥厚型心肌病的心力衰竭患者及非心力衰竭患者的心肌组织进行蛋白质组学分析发现,合并梗阻性肥厚型心肌病患者去酪氨酸化的 α 微管蛋白水平显著高于非心力衰竭患者^[24]。在体外的机制研究^[15]中发现,通过去氧肾上腺素刺激心肌细胞肥大后,去酪氨酸化的微管蛋白含量明显升高,且微管稳定性增加。过表达 TTL 可在基因上减少微管蛋白的去酪氨酸化,通过在心力衰竭的心肌细胞中过表

达 TTL 从而降低微管蛋白去酪氨酸化,降低细胞僵硬程度并改善收缩功能^[11]。这些结果提示去酪氨酸化的微管蛋白可能是微管稳定性增加并导致心力衰竭的原因之一。

去酪氨酸化的微管蛋白又是如何调节心肌的收缩功能呢?通过高空间和时间分辨率成像观察跳动的心肌细胞中的微管发现,在心肌细胞收缩期间,心肌细胞的形状发生变化,这种形状变化是由微管发生变形而形成一种弯曲的弹簧形状来实现的,这种弯曲的弹簧形状在每次跳动后都会返回到一种相同的松弛状态。在心肌细胞内,微管直接与肌节相连,而这种微管和肌节之间的物理连接高度依赖于去酪氨酸化作用。在去酪氨酸化受到抑制的心肌细胞中,微管与肌节解偶联,当肌节缩短时,微管通过彼此之间滑动而不再是弯曲适应收缩,从而让肌节在阻力更小的情况下缩短与伸展,因此降低了心肌细胞的僵硬程度;而增加去酪氨酸化会促进微管的弯曲,从而增加心肌细胞的硬度,阻碍心肌细胞的收缩^[25-26]。这提示去酪氨酸化的微管增加可能是导致心力衰竭的原因之一。

尽管去酪氨酸化过程如此重要,但此前关于去酪氨酸化是如何启动并调节的并不清楚。直到近年来通过新型基因筛选方法,发现小分子血管抑制蛋白结合蛋白(small vasohibin binding protein, SVBP)是这个过程的一个至关重要的组成部分。这种小分子蛋白结合到一类被称作血管生成抑制蛋白(vasohibin, VASH)的蛋白上,并让 VASH 保持稳定。VASH 包括 VASH1 和 VASH2 两种同源蛋白,和 SVBP 结合形成的 VASH/SVBP 异二聚体复合物具有微管蛋白去酪氨酸化活性^[27-29]。VASH 和 SVBP 结合后,通过一个丝氨酸残基(VASH1 中的 S221 或 VASH2 中的 S210)和附近的一个精氨酸残基(VASH1 中的 R222 或 VASH2 中的 R211)识别并特异性地切除 α 微管蛋白的 C 端酪氨酸,从而发挥去酪氨酸化的作用^[30]。更重要的是,使用微管稳定剂紫杉醇后可增加这种去酪氨酸化作用^[31],这进一步证实了微管稳定性受去酪氨酸化的微管蛋白浓度所影响。

VASH1/SVBP 复合物和 VASH2/SVBP 复合物在人类心肌细胞中均具有微管蛋白去酪氨酸化活性,其中 VASH1/SVBP 复合物占主要作用,这是因为在人类心脏中,VASH1 的转录活性比 VASH2 高 10 倍以上。在射血分数保留的心力衰竭患者的心肌细胞中敲除 VASH1,可降低心肌细胞的僵硬程度并改善松弛功能^[32]。在体外试验^[33]中,利用去氧肾上腺素诱导的心肌细胞肥大,发现去酪氨酸化的微管蛋白和 VASH1/SVBP 复合物表达均增加,阻断 VASH1/SVBP

复合物后可明显改善心肌细胞肥大。心肌细胞黏弹性是决定心肌细胞舒张功能的主要因素^[34-36]。Caporizzo 等^[37]发现心力衰竭时心肌细胞黏弹性增加,而抑制微管蛋白去酪氨酸化可减少人类心力衰竭心肌细胞黏弹性,从而改善舒张功能。

微管蛋白的去酪氨酸化还受到 MAP 调节,在心肌细胞中主要为 MAP4。微管亲和性调节激酶(microtubule affinity-regulating kinase, MARK)4 是一种在心脏表达的保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,能对 MAP4 进行磷酸化修饰^[38-40]。通过冠状动脉左前降支结扎诱导小鼠心肌梗死模型发现,小鼠心肌梗死后 MARK4 表达明显升高,而 MARK 敲除的小鼠在心肌梗死后 EF 明显高于野生型小鼠,且这种作用与梗死面积无关。进一步研究^[41]发现,MARK4 可通过促进 MAP4 磷酸化,促使 VASH2 进入微管内,使得 α 微管蛋白发生去酪氨酸化,从而调节心肌细胞的收缩功能。以上结果提示干预微管去酪氨酸化可能是治疗心力衰竭的新方法,其中 MARK4 可能是其中的一个治疗靶点。

5 小结与展望

近年来的诸多研究证实了微管参与了心力衰竭的进程,主要表现为微管的密度和稳定性增加。通过秋水仙碱抑制微管聚集,可在体内和体外试验中改善心脏功能。微管可直接改变心肌细胞的形态从而影响心肌细胞的收缩和舒张功能,这种作用依赖于去酪氨酸化的微管蛋白,抑制微管蛋白去酪氨酸化可明显改善心肌细胞的收缩和舒张功能。综上,抑制微管聚集和微管蛋白的去酪氨酸化可能是未来治疗心力衰竭的有效靶点,但仍需更多的基础及临床研究来证实这些猜想。

参考文献

- [1] Truby LK, Rogers JC. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(7): 523-536.
- [2] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008.
- [3] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.
- [4] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609-1620.
- [5] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [6] Ludeña RF. A hypothesis on the origin and evolution of tubulin[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013, 302: 41-185.
- [7] Goodson HV, Jonasson EM. Microtubules and microtubule-associated proteins[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(6): a022608.
- [8] Desai A, Mitchison TJ. Microtubule polymerization dynamics[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1997, 13: 83-117.
- [9] Janke C, Magiera MM. The tubulin code and its role in controlling microtubule properties and functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(6): 307-326.
- [10] Zile MR, Green GR, Schuyler GT, et al. Cardiocyte cytoskeleton in patients with left ventricular pressure overload hypertrophy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(4): 1080-1084.
- [11] Chen CY, Caporizzo MA, Bedi K, et al. Suppression of deetyrosinated microtubules improves cardiomyocyte function in human heart failure[J]. *Nat Med*, 2018, 24(8): 1225-1233.
- [12] Wang X, Li F, Campbell SE, et al. Chronic pressure overload cardiac hypertrophy and failure in guinea pigs: II. Cytoskeletal remodeling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31(2): 319-331.
- [13] Ishibashi Y, Takahashi M, Isomatsu Y, et al. Role of microtubules versus myosin heavy chain isoforms in contractile dysfunction of hypertrophied murine cardiocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(3): H1270-H1285.
- [14] Yuan Q, Zhan L, Zhou QY, et al. SIRT2 regulates microtubule stabilization in diabetic cardiomyopathy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764: 554-561.
- [15] Ng DC, Ng IH, Yeap YY, et al. Opposing actions of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) in regulating microtubule stabilization during cardiac hypertrophy[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(2): 1576-1587.
- [16] Cheng G, Zile MR, Takahashi M, et al. A direct test of the hypothesis that increased microtubule network density contributes to contractile dysfunction of the hypertrophied heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(5): H2231-H2241.
- [17] Fassett JT, Xu X, Hu X, et al. Adenosine regulation of microtubule dynamics in cardiac hypertrophy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(2): H523-H532.
- [18] Zhang C, Chen B, Guo A, et al. Microtubule-mediated defects in junctophilin-2 trafficking contribute to myocyte transverse-tubule remodeling and Ca^{2+} handling dysfunction in heart failure[J]. *Circulation*, 2014, 129(17): 1742-1750.
- [19] Fassett J, Xu X, Kwak D, et al. Adenosine kinase attenuates cardiomyocyte microtubule stabilization and protects against pressure overload-induced hypertrophy and LV dysfunction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 130: 49-58.
- [20] Xiao J, Zhao H, Liang D, et al. Taxol, a microtubule stabilizer, improves cardiac contractile function during ischemia in vitro[J]. *Pharmacology*, 2010, 85(5): 301-310.
- [21] Xiao J, Liang D, Liu Y, et al. Taxol, a microtubule stabilizer, improves cardiac functional recovery during postischemic reperfusion in rat in vitro[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(1): 12-30.
- [22] Perez EA. Paclitaxel and cardiotoxicity[J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(11): 3481-3482.
- [23] Belmadani S, Poüs C, Fischmeister R, et al. Post-translational modifications of tubulin and microtubule stability in adult rat ventricular myocytes and immortalized HL-1 cardiomyocytes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 258(1-2): 35-48.
- [24] Schuldt M, Pei J, Harakalova M, et al. Proteomic and functional studies reveal deetyrosinated tubulin as treatment target in sarcomere mutation-induced hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(1): e007022.
- [25] Robison P, Caporizzo MA, Ahmadzadeh H, et al. Deetyrosinated microtubules buckle and bear load in contracting cardiomyocytes[J]. *Science*, 2016, 352(6284): aaf0659.
- [26] Nieuwenhuis J, Brummelkamp TR. The tubulin deetyrosination cycle: function and enzymes[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(1): 80-92.
- [27] Nieuwenhuis J, Adamopoulos A, Bleijerveld OB, et al. Vasohibins encode tubulin deetyrosinating activity[J]. *Science*, 2017, 358(6369): 1453-1456.
- [28] Aillaud C, Bosc C, Peris L, et al. Vasohibins/SVBP are tubulin carboxypeptidases (TCPs) that regulate neuron differentiation[J]. *Science*,

- 2017,358(6369):1448-1453.
- [29] Wang N, Bose C, Ryul Choi S, et al. Structural basis of tubulin detyrosination by the vasohibin—SVBP enzyme complex[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(7): 571-582.
- [30] Li F, Hu Y, Qi S, et al. Structural basis of tubulin detyrosination by vasohibins [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(7): 583-591.
- [31] Iqbal Z, Tawamie H, Ba W, et al. Loss of function of SVBP leads to autosomal recessive intellectual disability, microcephaly, ataxia, and hypotonia [J]. *Genet Med*, 2019, 21(8): 1790-1796.
- [32] Chen CY, Salomon AK, Caporizzo MA, et al. Depletion of vasohibin 1 speeds contraction and relaxation in failing human cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2020, 127(2): e14-e27.
- [33] Tian J, Shan XL, Wang SN, et al. Trans-cinnamaldehyde suppresses microtubule detyrosination and alleviates cardiac hypertrophy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 914: 174687.
- [34] Rankin JS, Arentzen CE, McHale PA, et al. Viscoelastic properties of the diastolic left ventricle in the conscious dog [J]. *Circ Res*, 1977, 41(1): 37-45.
- [35] Hess OM, Grimm J, Kraysenbuehl HP. Diastolic simple elastic and viscoelastic properties of the left ventricle in man [J]. *Circulation*, 1979, 59(6): 1178-1187.
- [36] Fraites TJ Jr, Saeki A, Kass DA. Effect of altering filling pattern on diastolic pressure-volume curve [J]. *Circulation*, 1997, 96(12): 4408-4414.
- [37] Caporizzo MA, Chen CY, Bedi K, et al. Microtubules increase diastolic stiffness in failing human cardiomyocytes and myocardium [J]. *Circulation*, 2020, 141(11): 902-915.
- [38] Doerflinger H, Benton R, Shulman JM, et al. The role of PAR-1 in regulating the polarised microtubule cytoskeleton in the *Drosophila* follicular epithelium [J]. *Development*, 2003, 130(17): 3965-3975.
- [39] Goldstein B, Macara IG. The PAR proteins: fundamental players in animal cell polarization [J]. *Dev Cell*, 2007, 13(5): 609-622.
- [40] Trinczek B, Brajenovic M, Ebneth A, et al. MARK4 is a novel microtubule-associated proteins/microtubule affinity-regulating kinase that binds to the cellular microtubule network and to centrosomes [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(7): 5915-5923.
- [41] Yu X, Chen X, Amrute-Nayak M, et al. MARK4 controls ischaemic heart failure through microtubule detyrosination [J]. *Nature*, 2021, 594(7864): 560-565.

收稿日期: 2024-06-26

本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目, 论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 6 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献); 论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论), 摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜, 并有完整的英文(含文题、作者、单位、摘要和关键词); 关键词以 3~8 个为宜; 论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题, 其他科研基金资助的项目, 请在文稿首页脚注“【基金项目】xxx 科研资助项目(编号)”, 如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目, 将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿, 请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后, 点击“作者投稿”, 在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料: (1) 稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2) 论文投送介绍信和著作权授权书(可发电子版): 来稿需经作者单位审核, 应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投等学术不端行为以及其他与国家有关法律法规相违背的问题, 并加盖公章。如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。(3) 若此项研究为基金项目者, 需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部