

# 心肌肌球蛋白结合蛋白 C 磷酸化与慢性心力衰竭关系的研究进展

胡成伟 章海燕 龙明智

(南京医科大学第二附属医院心内科, 江苏 南京 210000)

**【摘要】** 心肌肌球蛋白结合蛋白 C 是心肌粗肌丝中的重要组成部分, 它的磷酸化水平可影响心肌的收缩和舒张功能。由于其磷酸化水平的改变与慢性心力衰竭的发生发展密切相关, 近年来逐渐成为慢性心力衰竭研究中的一个关键位点。现就心肌肌球蛋白结合蛋白 C 磷酸化与慢性心力衰竭的关系及其作为治疗靶点的可能性进行综述。

**【关键词】** 慢性心力衰竭; 心肌肌球蛋白结合蛋白 C; 磷酸化; 治疗潜力

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.002

## The Relationship Between Cardiac Myosin-Binding Protein-C Phosphorylation and Chronic Heart Failure

HU Chengwei, ZHANG Haiyan, LONG Mingzhi

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Cardiac myosin-binding protein-C is an essential component of the thick filaments in the myocardium. Its phosphorylation levels can affect the contraction and relaxation function of the myocardium. Given the change of its phosphorylation level is closely related to the occurrence and development of chronic heart failure, it has gradually become a key site in the study of chronic heart failure in recent years. This article reviews the relationship-between myosin binding protein-C phosphorylation and chronic heart failure and its potential as a therapeutic target.

**【Keywords】** Chronic heart failure; Cardiac myosin-binding protein-C; Phosphorylation; Therapeutic potential

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是多数心血管疾病发展至中晚期的复杂临床综合征。在心肌收缩和舒张过程中, 心肌蛋白的磷酸化水平对心脏功能的调节起着至关重要的作用, 其中包括心肌肌球蛋白结合蛋白 C (cardiac myosin-binding protein-C, cMyBP-C)。cMyBP-C 的磷酸化状态可直接影响心肌的收缩和舒张功能<sup>[1]</sup>。此外, cMyBP-C 的去磷酸化会加速其自身降解, 产生的片段已被证明与 CHF 有关<sup>[2]</sup>。本文将综述当前关于 cMyBP-C 磷酸化调控的研究, 概述其生理功能、在 CHF 发生发展中的作用以及针对磷酸化调节的潜在治疗策略。

### 1 cMyBP-C 的分子学基础

cMyBP-C 定位于心肌肌节 A 带内 2/3 的位置, 分子量为  $1.4 \times 10^5$ , 含有 11 个功能区 (C0 ~ C10)<sup>[3]</sup>。在 C1 和 C2 结构域之间存在一个包含 17 个已确定的可

磷酸化位点的 M 结构域<sup>[4]</sup>, 其中以 S273、S282、S302 和 S307 活性最高<sup>[5]</sup>。cMyBP-C 可以被多种蛋白激酶磷酸化, 如蛋白激酶 A<sup>[6]</sup>、蛋白激酶 C、蛋白激酶 D 以及钙调蛋白激酶等。

### 2 cMyBP-C 磷酸化的意义

磷酸化是真核生物体内调控蛋白质间相互作用及调节细胞功能的重要途径。在正常生理条件下, cMyBP-C 处于高度磷酸化状态<sup>[7]</sup>。然而, 多项研究表明, 高血压<sup>[8]</sup>、心房颤动<sup>[9]</sup>、肥厚型心肌病<sup>[10]</sup> 以及 CHF<sup>[11]</sup> 患者的心肌中, cMyBP-C 的磷酸化水平普遍降低。cMyBP-C 的磷酸化可通过影响心肌的 Frank-Starling 机制<sup>[12]</sup> 来维持心肌收缩和舒张的协调, 同时也起到保护心肌免受缺血性损伤的作用<sup>[13]</sup>。

心肌的收缩依赖于 Frank-Starling 机制的调节, 即心室舒张末期容积的增加能够增强心肌的收缩力和

基金项目: 江苏省研究生教育教学改革重点课题 (JGZZ18035)

通信作者: 龙明智, E-mail: longmzh@hotmail.com; 章海燕, E-mail: zhanghy@njmu.edu.cn

每搏输出量。这种自我调节的能力使得心肌能适应其充盈程度的变化。在肌丝层面, cMyBP-C 的磷酸化在调节 Frank-Starling 机制中发挥重要作用。cMyBP-C 上的 C1-M-C2 片段能够与肌球蛋白 S2 结合, 而 M 结构域的磷酸化会导致 C1-M-C2 片段解离, 从而减少与 F 肌动蛋白表面相互作用的肌球蛋白头数量<sup>[14]</sup>。cMyBP-C 的磷酸化能够激活细肌丝, 将原肌球蛋白从阻挡或关闭位置移动到开放位置, 促进肌球蛋白与肌动蛋白的相互作用<sup>[15]</sup>。这一相互作用是 Frank-Starling 机制的基础。此外, cMyBP-C 磷酸化能够增加肌球蛋白横桥循环速率, 并增强心肌细胞对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性<sup>[16]</sup>。横桥循环速率的提升有效地提高了心肌的收缩效率, 而增强心肌细胞对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性, 则意味着即使在较低的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度下, 心肌也能产生强大的收缩力。cMyBP-C 的磷酸化还促进了横桥诱导的协同激活<sup>[17]</sup>。研究<sup>[18]</sup>表明, cMyBP-C 磷酸化能够减慢磷酸盐和腺苷二磷酸的释放, 增加肌球蛋白对腺苷二磷酸的亲合力。这一亲和力的增加会延长肌球蛋白头在肌动蛋白上的寿命, 进而增强横桥之间的协同作用, 促进细丝的激活<sup>[19]</sup>。

cMyBP-C 磷酸化水平下降引起 CHF 的另一个机制是 C0-C1f 片段对心肌细胞的毒性作用。低磷酸化状态的 cMyBP-C 会暴露其 N 端的  $\mu$ -钙蛋白酶切割位点。当心肌细胞由于缺血等因素处于缺氧状态时,  $\mu$ -钙蛋白酶会对该位点进行切割, 产生一个具有细胞毒性的多肽片段 C0-C1f, 该片段尤其对心肌细胞产生显著影响, 能够诱导心肌细胞凋亡<sup>[20]</sup>。在 CHF 和急性心肌梗死后的啮齿动物模型以及人类的血液中均已检测到该片段, 其浓度显著升高<sup>[21]</sup>。C0-C1f 片段能够干扰心肌细胞的横桥动力学, 降低细胞对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性, 抑制横桥诱导的协同激活, 并与完整的 cMyBP-C 竞争结合肌动蛋白和肌球蛋白。这种竞争性结合增加了维持横桥循环、肌球蛋白-肌动蛋白结合及肌小节张力所需的能量消耗, 导致心肌收缩功能的显著下降<sup>[22]</sup>。

### 3 cMyBP-C 磷酸化与 CHF

随着 CHF 的进展, 血清儿茶酚胺水平持续升高。这反过来会导致  $\beta$  肾上腺素能受体的下调和脱敏, 以及下游的蛋白激酶靶蛋白(包括 cMyBP-C、肌钙蛋白、磷脂酰肌球蛋白轻链激酶等)磷酸化水平的降低<sup>[23]</sup>。此外, 在心肌梗死后的猪心肌模型<sup>[24]</sup>和 CHF 患者<sup>[25]</sup>中还报道了蛋白磷酸酶 1 的过度表达, 该酶能够使蛋白激酶靶蛋白脱磷酸化。Copeland 等<sup>[26]</sup>对心肌组织中 cMyBP-C 磷酸化水平进行了详尽的定量分析, 发现在健康的人类和小鼠心脏中, cMyBP-C 的磷酸化水平

较高, 未磷酸化的比率不到 10%。但在 CHF 和肥厚型心肌病患者的心肌中, 大部分 cMyBP-C 都是未磷酸化的。

#### 3.1 cMyBP-C 磷酸化与收缩性心功能不全

Sadayappan 等<sup>[27]</sup>建立了一种 cMyBP-C 不可磷酸化小鼠模型, 并将其与正常表达水平的小鼠进行比较。研究发现, 尽管前者的心肌外观看起来正常, 但超微结构分析显示其缺乏正常肌节-线粒体分布的区域, 部分肌节显示出变化的 H 区和 M 线, 具体表现为左心室收缩压、心肌收缩和舒张速率显著低于正常表达 cMyBP-C 的小鼠。且在最大剂量多巴酚丁胺刺激后, cMyBP-C 不可磷酸化小鼠的心肌收缩性能仍明显下降。Rosas 等<sup>[22]</sup>研究显示, cMyBP-C 磷酸化下降的小鼠表现出更低的存活率, 更快地出现收缩和舒张功能的受损。整体乳头肌实验表明, cMyBP-C 磷酸化下降会导致横桥循环速率的降低。

cMyBP-C 磷酸化水平下降而产生的 C0-C1f 已被证明能损害心肌收缩功能<sup>[13]</sup>。Lynch 等<sup>[28]</sup>将小鼠左心室心肌细胞孵化在富含 C0-C1f 的培养液中, 发现其收缩力逐渐减弱, 对照组则无明显影响。超微结构分析显示, 这些心肌细胞出现显著的肌节发育不良和肥大, 并伴有肌原纤维的排列紊乱和纤维化。Govindan 等<sup>[29]</sup>利用表达 C0-C1f 片段的腺病毒分别感染新生大鼠和成年兔的心室心肌细胞, 发现细胞损伤标志物乳酸脱氢酶浓度以及反映终末期心力衰竭的指标胱天蛋白酶 3 活性显著增加, 表明外源性表达的 C0-C1f 片段对心肌细胞具有毒性。此外, C0-C1f 在小鼠巨噬细胞和人类单核细胞中被发现是一种促炎信号的诱导剂, 能够强烈上调促炎细胞因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-1 $\beta$  的表达。尽管 C0-C1f 未引起成纤维细胞向肌成纤维细胞表型的分化, 但 C0-C1f 依赖的成纤维细胞激活会创造一种促炎环境, 导致心肌重构、瘢痕形成和心肌硬化, 进而对心肌的收缩和舒张功能产生不良影响<sup>[2]</sup>。

近年来的研究<sup>[30]</sup>还发现, cMyBP-C 的谷胱甘肽化也对其磷酸化状态和心肌收缩功能产生影响。通过氧化还原蛋白质组学技术, 在 C1-M-C2 的调节磷酸化位点附近发现了半胱氨酸簇。这些半胱氨酸的谷胱甘肽化会削弱蛋白激酶的磷酸化作用, 导致 cMyBP-C 的磷酸化减少, 引起心肌收缩功能障碍。

#### 3.2 cMyBP-C 磷酸化与舒张性心功能不全

与 cMyBP-C 磷酸化正常小鼠相比, 磷酸化水平降低小鼠的心脏表现出早期舒张波速降低, 二尖瓣舒张早期最大血流速度/二尖瓣环舒张早期心肌运动速度比值增加(提示舒张功能不全)<sup>[31]</sup>, 这表明 cMyBP-C

磷酸化程度降低可导致心肌舒张功能下降。此外, cMyBP-C 磷酸化降低的小鼠与人类射血分数保留的心力衰竭类似, 表现出自主跑步距离缩短、肺水肿加重和脑钠肽水平升高的特征。相反, 磷酸化水平正常的小鼠则出现心肌舒张速度加快和二尖瓣环舒张早期最大血流速度/二尖瓣环舒张早期心肌运动速度比值降低<sup>[32]</sup>, 显示出舒张功能增强的现象。总之, 这些研究结果表明 cMyBP-C 磷酸化在调节舒张功能中发挥重要作用。

除了磷酸化外, cMyBP-C 的翻译后修饰也可能对舒张功能产生影响。例如, 单侧肾切除术和长期醋酸去氧皮质酮盐治疗已被证明会引起舒张功能障碍<sup>[33]</sup>。这些小鼠模型中的舒张功能障碍被认为是由于 cMyBP-C 谷胱甘肽化增加导致心肌细胞对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性降低。四氢生物蝶呤的使用可以降低谷胱甘肽化水平, 增加横桥循环速率, 并逆转不依赖于 cMyBP-C 磷酸化的舒张功能障碍。因此, cMyBP-C 的谷胱甘肽化在介导舒张功能障碍中发挥重要作用。

#### 4 cMyBP-C 磷酸化在 CHF 治疗中的潜力

鉴于 cMyBP-C 的磷酸化状态在调节心肌收缩和舒张功能中具有关键作用, 因此, 深入研究 cMyBP-C 磷酸化与 CHF 之间的关系有助于为开发治疗 CHF 的新方法提供线索。

##### 4.1 分子治疗

增加或减少蛋白激酶介导的 cMyBP-C 磷酸化, 可以通过调节肌动蛋白和肌球蛋白的相互作用来影响心肌的收缩和舒张<sup>[23]</sup>。因此, 使用模拟磷酸化或扰乱其与肌动蛋白或肌球蛋白相互作用的药物来靶向 cMyBP-C, 是一种有前景的方法, 可以改善 CHF 和心脏病患者的心肌功能。

近年来, 针对各种肌节蛋白的小分子调节剂已被开发出来, 部分已进入临床试验阶段。其中 omecamtiv mecarbil (选择性心肌球蛋白激活剂)<sup>[34]</sup> 和 mavacamten (选择性  $\beta$  心肌球蛋白抑制剂)<sup>[35]</sup> 是目前最有前途的药物。然而, 由于心肌病种类繁多, 为了给患者提供更多的治疗选择, 开发针对其他肌节蛋白的调节剂是非常必要的。

靶向 cMyBP-C 在调节心肌功能方面与直接靶向肌球蛋白-肌动蛋白具有许多相似的优势。Thomas 团队<sup>[36]</sup> 对美国食品药品监督管理局批准的药物库进行了两次互补的高通量筛选, 识别出了结合并影响 cMyBP-C 上 C0-C2 结构的化合物。这一筛选确立了发现调节 cMyBP-C 与肌动蛋白/肌球蛋白相互作用的小分子调节剂的可行性。本次筛选中发现的这些化合物已经获得美国食品药品监督管理局批准, 用于多

种疾病的治疗。尽管部分化合物具有显著的副作用, 但由于这些新确定的化合物能够在微摩尔浓度下影响肌肉收缩, 因此未来可以通过药物化学方式进行优化, 以实现更高的特异性、更强的活性和更少的不良反应。

##### 4.2 基因治疗

cMyBP-C 基因治疗在心肌病领域展现出显著的潜力, 尤其是在肥厚型心肌病方面。肥厚型心肌病主要由 MYBPC3 基因突变引起, 这些突变可导致 cMyBP-C 蛋白结构和功能异常以及磷酸化水平下降, 并产生心肌梗厚、CHF 和猝死等严重后果<sup>[37]</sup>。目前, 小鼠和斑马鱼等动物模型是研究 cMyBP-C 致病性突变及其可能的治疗方法的有力工具。以斑马鱼为例, 科研人员建立了一个敲除 MYBPC3 基因的模型, 观察到该模型存在明显的心脏形态学畸形和功能受损的现象。这一研究不仅揭示了 cMyBP-C 在心肌病的发生和发展中所起的关键作用, 而且为发现和验证新的治疗方法奠定了基础<sup>[37]</sup>。

基因治疗的一个前沿方向是利用病毒载体将正常的 MYBPC3 基因导入患者心肌细胞, 以恢复 cMyBP-C 磷酸化水平。尽管目前的研究已取得一定进展, 但针对 cMyBP-C 磷酸化的基因治疗目前处于实验阶段。未来的研究将集中在优化基因载体、提高基因传递效率 and 安全性, 以及深入探索 cMyBP-C 磷酸化在不同心脏病理条件下的具体作用方面<sup>[38]</sup>。

#### 5 总结与展望

cMyBP-C 通过磷酸化调节心肌的 Frank-Starling 机制, 进而影响心肌的收缩和舒张功能, 还通过维持自身结构的稳定性, 保护心肌免受缺血性损伤。在 CHF 患者的心肌组织中, cMyBP-C 的磷酸化水平明显降低, 而保持 cMyBP-C 的正常磷酸化状态, 是心肌收缩和舒张功能正常进行的关键。针对 cMyBP-C 磷酸化状态的研究为 CHF 的治疗提供了新的视角, 可能的治疗策略包括从分子水平和基因水平影响 cMyBP-C 的磷酸化, 从而为患者提供更为个体化和精准的治疗方法, 以改善 CHF 的治疗效果。未来还需要更多研究来验证这些治疗方法的有效性和安全性。

#### 参考文献

- [1] Arts T, Lyon A, Delhaas T, et al. Translating myosin-binding protein C and titin abnormalities to whole-heart function using a novel calcium-contraction coupling model[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 190:13-23.
- [2] Yogeswaran A, Troidl C, McNamara JW, et al. The C0-C1f region of cardiac myosin binding protein-C induces pro-inflammatory responses in fibroblasts via TLR4 signaling[J]. *Cells*, 2021, 10(6):1326.
- [3] Heling L, Geeves MA, Kad NM. MyBP-C: one protein to govern them all[J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2020, 41(1):91-101.

- [4] Risi CM, Belknap B, Atherton J, et al. Troponin structural dynamics in the native cardiac thin filament revealed by cryo electron microscopy [J]. *J Mol Biol*, 2024, 436(6):168498.
- [5] Perazza LR, Wei G, Thompson LV. Fast and slow skeletal myosin binding protein-C and aging [J]. *Geroscience*, 2023, 45(2):915-929.
- [6] Mamidi R, Gresham KS, Li J, et al. Cardiac myosin binding protein-C Ser(302) phosphorylation regulates cardiac  $\beta$ -adrenergic reserve [J]. *Sci Adv*, 2017, 3(3):e1602445.
- [7] Hessel AL, Engels NM, Kuehn M, et al. Myosin-binding protein C forms C-links and stabilizes OFF states of myosin [J]. *bioRxiv* [Preprint], 2023 Sep 12; 2023.09.10.556972. DOI: 10.1101/2023.09.10.556972.
- [8] Donaldson C, Palmer BM, Zile M, et al. Myosin cross-bridge dynamics in patients with hypertension and concentric left ventricular remodeling [J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(6):803-811.
- [9] Cizauskas HE, Burnham HV, Panni A, et al. Proteolytic degradation of atrial sarcomere proteins underlies contractile defects in atrial fibrillation [J]. *bioRxiv* [Preprint], 2023 Nov 5; 2023. 11.05.565691. DOI: 10.1101/2023.11.05.565691.
- [10] Suay-Corredera C, Alegre-Cebollada J. The mechanics of the heart: zooming in on hypertrophic cardiomyopathy and cMyBP-C [J]. *FEBS Lett*, 2022, 596(6):703-746.
- [11] Dutta D, Nguyen V, Campbell KS, et al. Cryo-EM structure of the human cardiac myosin filament [J]. *Nature*, 2023, 623(7988):853-862.
- [12] Hanft LM, Fitzsimons DP, Hacker TA, et al. Cardiac MyBP-C phosphorylation regulates the Frank-Starling relationship in murine hearts [J]. *J Gen Physiol*, 2021, 153(7):e202012770.
- [13] Liang C, Aisa Z, Sun L, et al. Cardiac ischemic preconditioning promotes cMyBP-C phosphorylation by inhibiting the calpain-mediated proteolysis [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 433(2):113859.
- [14] Kochurova AM, Beldiia EA, Nefedova VV, et al. N-terminal fragment of cardiac myosin binding protein C modulates cooperative mechanisms of thin filament activation in atria and ventricles [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2024, 89(1):116-129.
- [15] Wong FL, Bunch TA, Lepak VC, et al. Cardiac myosin-binding protein C N-terminal interactions with myosin and actin filaments: opposite effects of phosphorylation and M-domain mutations [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 186:125-137.
- [16] Tanner BCW, Awinda PO, Agonias KB, et al. Sarcomere length affects  $Ca^{2+}$  sensitivity of contraction in ischemic but not non-ischemic myocardium [J]. *J Gen Physiol*, 2023, 155(3):e202213200.
- [17] Nelson S, Beck-Previs S, Sadayappan S, et al. Myosin-binding protein C stabilizes, but is not the sole determinant of SRX myosin in cardiac muscle [J]. *J Gen Physiol*, 2023, 155(4):e202213276.
- [18] Tanner BCW, Previs MJ, Wang Y, et al. Cardiac myosin binding protein-C phosphorylation accelerates  $\beta$ -cardiac myosin detachment rate in mouse myocardium [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(5):H1822-H1835.
- [19] van Dijk SJ, Kooiker KB, Napierski NC, et al. Point mutations in the tri-helix bundle of the M-domain of cardiac myosin binding protein-C influence systolic duration and delay cardiac relaxation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 119:116-124.
- [20] Barefield DY, McNamara JW, Lynch TL, et al. Ablation of the calpain-targeted site in cardiac myosin binding protein-C is cardioprotective during ischemia-reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 129:236-246.
- [21] Razzaque MA, Gupta M, Osinska H, et al. An endogenously produced fragment of cardiac myosin-binding protein C is pathogenic and can lead to heart failure [J]. *Circ Res*, 2013, 113(5):553-561.
- [22] Rosas PC, Warren CM, Creed HA, et al. Cardiac myosin binding protein-C phosphorylation mitigates age-related cardiac dysfunction: hope for better aging? [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(7):817-830.
- [23] Sevrieva IR, Ponnamp S, Yan Z, et al. Phosphorylation-dependent interactions of myosin-binding protein C and troponin coordinate the myofilament response to protein kinase A [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(1):102767.
- [24] Mamidi R, Gresham KS, Stelzer JE. Length-dependent changes in contractile dynamics are blunted due to cardiac myosin binding protein-C ablation [J]. *Front Physiol*, 2014, 5:461.
- [25] Kampourakis T, Ponnamp S, Campbell KS, et al. Cardiac myosin binding protein-C phosphorylation as a function of multiple protein kinase and phosphatase activities [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):5111.
- [26] Copeland O, Sadayappan S, Messer AE, et al. Analysis of cardiac myosin binding protein-C phosphorylation in human heart muscle [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(6):1003-1011.
- [27] Sadayappan S, Gulick J, Osinska H, et al. Cardiac myosin-binding protein-C phosphorylation and cardiac function [J]. *Circ Res*, 2005, 97(11):1156-1163.
- [28] Lynch TL, Sadayappan S. Surviving the infarct: a profile of cardiac myosin binding protein-C pathogenicity, diagnostic utility, and proteomics in the ischemic myocardium [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2014, 8(7-8):569-577.
- [29] Govindan S, Sarkey J, Ji X, et al. Pathogenic properties of the N-terminal region of cardiac myosin binding protein-C in vitro [J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2012, 33(1):17-30.
- [30] Rosas PC, Solaro RJ. Implications of S-glutathionylation of sarcomere proteins in cardiac disorders, therapies, and diagnosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 9:1060716.
- [31] Rosas PC, Liu Y, Abdalla MI, et al. Phosphorylation of cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3):582-594.
- [32] Gupta MK, Gulick J, James J, et al. Functional dissection of myosin binding protein C phosphorylation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 64:39-50.
- [33] Lovelock JD, Monasky MM, Jeong EM, et al. Ranolazine improves cardiac diastolic dysfunction through modulation of myofilament calcium sensitivity [J]. *Circ Res*, 2012, 110(6):841-850.
- [34] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):105-116.
- [35] Ismayl M, Abbasi MA, Marar R, et al. Mavacamten treatment for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(1):101429.
- [36] Bunch TA, Guhathakurta P, Thompson AR, et al. Drug discovery for heart failure targeting myosin-binding protein C [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(12):105369.
- [37] Da'as SI, Hasan W, Salem R, et al. Transcriptome profile identifies actin as an essential regulator of cardiac myosin binding protein C3 hypertrophic cardiomyopathy in a zebrafish model [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16):8840.
- [38] Li J, Mamidi R, Doh CY, et al. AAV9 gene transfer of cMyBPC N-terminal domains ameliorates cardiomyopathy in cMyBPC-deficient mice [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(17):e130182.

收稿日期: 2024-07-22