

蛋白磷酸酶在病理性心肌肥厚中的研究进展



张旭涛^{1, 2, 3}, 夏 豪^{1, 2, 3}

1. 武汉大学人民医院心内科 (武汉 430060)
2. 武汉大学心血管病研究所 (武汉 430060)
3. 心血管病湖北省重点实验室 (武汉 430060)

【摘要】病理性心肌肥厚是持续机械、化学刺激导致的多种心血管疾病共有的病理改变, 最终会导致心力衰竭、心律失常等。目前的临床防治手段尚不理想, 因此, 明确病理性心肌肥厚的调控机制, 开发有效的治疗靶点, 对延缓病理性心肌肥厚进展具有重要意义。近年来, 越来越多的证据表明蛋白磷酸酶在病理性心肌肥厚的发生发展中发挥重要作用。大量动物实验显示, 对蛋白磷酸酶或蛋白磷酸酶的底物进行直接调控足以有效改善小鼠病理性心肌肥厚。本文对蛋白磷酸酶参与的病理性心肌肥厚过程进行概述, 探讨调控蛋白磷酸酶及其底物在病理性心肌肥厚临床防治中的潜在价值。

【关键词】病理性心肌肥厚; 蛋白磷酸酶; 去磷酸化; 组蛋白去乙酰化酶; 活化 T 细胞核因子

Protein phosphatases in pathological cardiac hypertrophy

ZHANG Xutao^{1, 2, 3}, XIA Hao^{1, 2, 3}

1. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Wuhan 430060, China

3. Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, China

Corresponding author: XIA Hao, Email: xiahao1966@163.com

【Abstract】Pathological cardiac hypertrophy is a pathological change of various cardiovascular disease, caused by persistent mechanical and chemical stimulation, which ultimately leads to heart failure and arrhythmia. The clinical therapeutic means of prevention cannot be satisfied by the prevention and treatment strategies currently. Therefore, it is crucial to clarify the regulatory mechanisms of pathological cardiac hypertrophy and developing effective therapeutic targets in slowing down the growth of pathological cardiac hypertrophy. In recent years, there has been increasing evidence that protein phosphatases play an important role in mediating dephosphorylation in pathological cardiac hypertrophy. Numerous animal studies have demonstrated that pathological cardiac hypertrophy of mice can be efficiently treated by directly regulating protein phosphatases or protein phosphatase substrates. This review elaborated the role that protein phosphatases play in the pathological cardiac hypertrophy process and highlighted the potential advantages of regulating protein phosphatases and its substrates in the clinical prevention and treatment of pathological cardiac hypertrophy.

DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202402028](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202402028)

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81900364)

通信作者: 夏豪, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: xiahao1966@163.com

【Keywords】 Pathological cardiac hypertrophy; Protein phosphatases; Dephosphorylation; HDACs; NFATs

心肌肥厚分为生理性与病理性心肌肥厚。生理性心肌肥厚通常是由于体育锻炼以及妊娠导致的心肌轻度增生，一般不会导致心功能异常，是一种可逆改变。病理性心肌肥厚与慢性机械、体液刺激相关，通常会导致心室顺应性降低及心功能下降^[1]。目前，心血管疾病已成为严重危害人类健康的主要因素之一，给居民与社会带来了沉重的经济负担^[2-4]。作为多数心血管疾病的共同病理过程，病理性心肌肥厚在心血管疾病的治疗中具有十分重要的意义^[5-6]。当前已有大量改善病理性心肌肥厚进展的药物，但仍然无法满足临床治疗的需要，探索详细的病理性心肌肥厚调控过程对开发新的治疗靶点具有重要意义。本文总结了近年来在病理性心肌肥厚去磷酸化过程调控中的研究，以期能为开发新的临床治疗方案提供指导价值。

1 病理性心肌肥厚概述

病理性心肌肥厚是长期容量、压力过载或神经、体液因子刺激所导致的一种心肌改变。起初，心脏为了应对外界刺激，通过代偿性增生来维持心功能，随着物理、体液因素的持续刺激，这种代偿性肥大会发展为失代偿性心肌肥厚，并伴随细胞死亡和心脏纤维化，导致心室重塑、心室硬化、心功能下降，最终进展为心力衰竭^[1,7]。过去很长一段时间内，人们认为病理性心肌肥厚的过程是不可逆的，但近期的研究表明这一病理过程至少是部分可逆的，这种可逆性受到年龄、身体质量指数、病因等众多因素的影响，同时让治疗病理性心肌肥厚成为可能^[7]。包括血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI）、血管紧张素 II 受体阻滞剂（angiotensin II receptor blocker, ARB）、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI）与 β -肾上腺素能受体拮抗剂在内的抗心力衰竭药物已被证明具有缓解病理性心肌肥厚的作用，最近的研究表明钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂（sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i）也可以有效逆转病理性心肌肥厚^[8-9]。病理性心肌肥厚的特点包

括心肌细胞体积增大、质量增加以及蛋白质合成增加等，同时会伴随细胞凋亡及心肌纤维化等改变。有证据表明，病理性心肌肥厚与心源性猝死高度相关^[10-11]。同时，心脏大小以及质量的增加会伴随分子与通路的变化，如磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B（Phosphoinositide-3 kinase/protein kinase B, PI3K/PKB）、钙 / 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II（calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号通路等^[12-16]。大量分子、通路在病理性心肌肥厚发生发展中的重要性已被发现，但病理性心肌肥厚的分子机制错综复杂，目前尚未完全阐明^[17]。

2 磷酸化/去磷酸化过程

正常的细胞生理状态依赖于高度协调的蛋白质功能，蛋白质功能受到多种机制的调节，如蛋白质的转录、翻译与翻译后修饰。蛋白质翻译后修饰是指通过在翻译后的蛋白质氨基酸残基上添加或去除特定的基团进行化学修饰，从而调节蛋白质的折叠、活性、稳定性以及蛋白质相互作用。翻译后修饰主要包括磷酸化、去磷酸化、乙酰化、糖基化、泛素化等^[18-21]。磷酸化与去磷酸化是一对可逆的过程，是最普遍的蛋白翻译后修饰之一，磷酸化过程是指通过蛋白激酶将磷酸基团添加到底物蛋白质的氨基酸残基上，通常为丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸，而去磷酸化过程则是由蛋白磷酸酶去除相应的磷酸基团。磷酸化 / 去磷酸化过程对许多生物过程起着“开 / 关”作用，它几乎可以以任意一种方式调控蛋白质的功能，如增减蛋白质的酶活性，改变蛋白质的亚细胞定位等^[22]。蛋白激酶和心肌肥厚之间的关系已经得到广泛研究，但蛋白磷酸酶诱导的去磷酸化过程在心肌肥厚中的调控作用却知之甚少。20 世纪 50 年代，人们首次发现蛋白激酶^[23]。同期，Fischer 等证明糖原磷酸化酶 a 向糖原磷酸化酶 b 的转化受去磷酸化过程调控，介导该去磷酸过程的蛋白磷酸酶后被定义为蛋白磷酸酶 1（protein phosphatase-1, PP1）^[24]。随后，蛋白磷酸酶被证明参与多种生理以及病理生理过程，心脏病理

生理过程同样与蛋白质的磷酸化水平关系密切,许多心脏磷酸化蛋白都具有多个可供调控的磷酸化位点^[25-26]。蛋白磷酸酶家族成员包括 PP1、PP2A、PP2B、PP4、PP5、PP6 和 PP7 蛋白,它们由催化亚基和多种调控亚基组成酶复合体。心脏中的蛋白磷酸酶活性几乎全部来自于 PP1、PP2A、PP2B,其中,PP2A 与 PP2B 在病理性心肌肥厚中的调控作用被广泛报道^[27-29]。

3 蛋白磷酸酶概述

3.1 PP2A

PP2A 全酶通常以二聚体或三聚体形式存在,二聚体被称为核心酶,包含催化亚基(PP2AC)和结构亚基(PP2AA),三聚体形式还包含一个调节亚基(PP2AB),这两种存在形式在心肌细胞中均具有较高水平的表达^[25]。PP2AB 以组织特异性方式表达,在心肌中存在丰富的不同家族以及变体形式的 PP2AB,大量研究表明 PP2AB 与 PP2A 全酶的亚细胞定位及底物特异性密切相关^[30-31]。PP2A 被认为是 β 肾上腺素能受体传导通路的重要参与者,Neumann 团队的研究首次证明持续 β 肾上腺素能受体激活会导致蛋白磷酸酶活性增强^[32]。伦敦大学国王学院的研究团队通过心肌肌丝的亚蛋白质组学分析了异丙肾上腺素刺激后蛋白质的空间变化,发现 PP2A 调控亚基 B56 α 在生理状态下定位于肌丝,而在异丙肾上腺素瞬时刺激后转位至细胞质,并在后续的实验中证明持续异丙肾上腺素刺激后,特异性敲除 B56 α 的基因小鼠相对于野生型小鼠表现出出色的抗心肌肥厚能力^[33-34]。

3.2 PP2B

PP2B 也被称为钙调磷酸酶(calcineurin),由催化亚基(CnA)和调节亚基(CnB)组成,是一种钙/钙调蛋白(Ca^{2+} /CaM)依赖性蛋白磷酸酶,CnA 的 N 端包含一个结合 Ca^{2+} /CaM 复合体的结构域,CnB 则可以通过相应的结合位点直接结合 Ca^{2+} ,由于该种特性,PP2B 在 Ca^{2+} 相关的信号通路和磷酸化修饰中具有重要地位^[27,29]。多数学者的研究支持 PP2B 不参与生理性心肌肥厚,仅参与病理性心肌肥厚过程^[35]。在哺乳动物心肌肥厚模型中被广泛研究的亚基是 CnA β 和 CnB1, Taigen 等的研究表明在病理性心肌肥厚与心衰模型中 PP2B 的酶活性与 CnA β 亚基蛋白水平均明显升高,关于 PP2B 调控亚基的研究则表明心脏

特异性缺失 CnB1 会导致心脏的结构性病变以及心功能下降、心律失常等^[36]。

4 蛋白磷酸酶在病理性心肌肥厚中的作用

4.1 蛋白磷酸酶与 HDACs 信号通路

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)是一类通过调节赖氨酸乙酰化调节组蛋白乙酰化/去乙酰化平衡的酶,大量研究表明 HDACs 在病理性心肌肥厚发生发展中发挥重要作用。HDACs 家族被分为四类,在心脏中的研究热点有三类,即 I 类 HDAC、IIa 类 HDAC 和 III 类 HDAC。I 类 HDAC 被认为是促进病理性心肌肥厚发展的调控因子;IIa 类 HDAC 是病理性心肌肥厚的重要负性调控因子,通过抑制肌细胞增强因子(MEF2)家族成员来调控病理性心肌肥厚;III 类 HDAC 又称为 sirtuins(SIRT1-7),相关研究表明,SIRT1 过表达具有抗心肌肥厚及心衰效应,SIRT3、SIRT6 也被证明可以抵抗病理性心肌肥厚^[37-38]。HDACs 蛋白具有多个磷酸化位点,PP2A 在病理状态下会介导特异 HDAC 分子的去磷酸化,调控 HDAC 的核异位以及相关通路。

酪蛋白激酶 2 相互作用蛋白 1(casein kinaase 2-interaction protein-1, CKIP-1)作为 PP2A 的调节剂,通过与 PP2A 的催化亚基直接结合促进 PP2A 介导的组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4)的去磷酸化,从而抑制 HDAC4 的核输出,抑制促心肌肥厚基因的表达^[39]。Kate 等的研究发现异丙肾上腺素的瞬时刺激会导致 PP2A 调节亚基 B55 α 特异性靶向组蛋白去乙酰化酶 5(HDAC5),进而去磷酸化 HDAC5,促进其核积累,发挥抑制心肌肥大的效应^[31]。同样,Sucharov 的研究也支持 PP2A 调控 HDAC5 的亚细胞定位^[40]。此外,Yoon 等的研究表明,PP2A 的催化亚基 PP2CA 可以与组蛋白去乙酰化酶 2(HDAC2)直接结合并促进其 S394 位点的去磷酸化,PP2CA 转基因小鼠明显缓解异丙肾上腺素诱导的心室重塑,而加入 HDAC2 的 S394E 突变体成功阻断 PP2CA 对病理性心肌肥厚的治疗作用,表明 PP2A 是一个病理性心肌肥厚的关键性调节因子^[41]。而另一项研究表明,热休克蛋白 70(HSP70)可以阻止 PP2A 与 HDAC2 的结合,并抑制 PP2A 的去磷酸化作用,促进 HDAC2 的激活^[42]。相反,也有研

究发现心脏特异性表达 PP2CA 的转基因小鼠蛋白磷酸酶活性显著升高，转基因小鼠表现出明显的心肌肥厚与心脏纤维化，反映过度激活 PP2A 活性也可能会损害心功能，导致小鼠对病理性心肌肥厚的易感性增加^[43]。这些研究表明 PP2A 活性与病理性心肌肥厚过程有密切关联，但不同程度的酶活性可能会发挥不同的作用，尚需进一步深入的研究来探讨靶向 PP2A 与病理性心肌肥厚治疗的具体关系。

4.2 蛋白磷酸酶与NFATs信号通路

活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFATs) 是一类转录因子家族，其富含丝氨酸的核定位信号 (nuclear localization signal, NLS) 被多重磷酸化所掩盖，蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1/2 (DYRK1/2)、酪蛋白激酶 I (casein kinase I, CK1)、MAPK 等众多蛋白激酶参与心脏 NFAT 的磷酸化过程，值得一提的是，PKA 和 DYRK1/2 可作为启动激酶，使其他激酶能够进入 NFAT 磷酸化位点。PP2B 则通过去磷酸化作用暴露 NLS 活化 NFAT，从而促进 NFATs 的核异位，引起特定基因的转录反应^[44]。基于该调控通路，荧光标记的 NFAT 蛋白和 NFAT 驱动的荧光素酶报告蛋白被用来评价 PP2B 的酶活性^[45]。

20 世纪末，Molkentin 等首次认识到 PP2B/

NFAT 信号通路在病理性心肌肥厚调节中的重要作用，该团队发现病理状态下，细胞内 Ca^{2+} 浓度升高，激活 PP2B，使 NFAT3 易位到细胞核，进而和 GATA 结合蛋白 4 (GATA4) 协同作用，促进病理性心肌肥厚相关基因的转录^[46]。后来发现，在多种模型中 NFATc3 和 NFATc4 是病理性心肌肥厚所必需的，当 PP2B 被 Ca^{2+}/CaM 激活后，它们被去磷酸化，导致它们的核异位、转录启动和心肌肥厚的诱导以及电重构^[47-48]。相反，NFATc2 或 NFATc3 的缺失会减弱心室重塑^[27]。此外，与 PP2A 类似，PP2B 也可以通过激活 MEF2 来促进病理性心肌肥厚，并且后来的研究发现 MEF2 和 NFATs 可以协同促进心室重塑的进展^[49-50]。Zheng 等发现盐酸水苏碱通过抑制 PP2B/NFAT 信号轴改善心肌肥厚^[51]。与传统观点相反，另一项研究发现，在过表达 CnA β 1 的转基因小鼠中，心肌梗死后的心肌肥大与心脏纤维化都得到改善，表明 CnA β 1 也介导了对心室重塑的保护功能，研究者认为内源表达的 CnA β 1 亚基可以更好的诱导保护作用^[52]。PP2B 在病理性心肌肥厚中的作用目前存在一些争议，现有研究线索提示，这可能与 PP2B 的不同亚型或底物有关，也可能与酶活性程度有关，通过靶向 PP2B 治疗病理性心肌肥厚还需进一步的探索，蛋白磷酸酶在病理性心肌肥厚中的作用与机制总结见表 1。

表1 蛋白磷酸酶在病理性心肌肥厚中的作用与机制

Table 1. The role and mechanism of protein phosphatases in pathological cardiac hypertrophy

蛋白磷酸酶类型	病理性心肌肥厚	作用机制
PP2A ^[39]	抑制	促进HDAC4的去磷酸化，抑制病理性心肌肥厚相关基因的转录
PP2A ^[31]	抑制	通过调节亚基B55 α 靶向HDAC5，进而促进HDAC5去磷酸化，抑制病理性心肌肥厚相关基因的转录
PP2A ^[41-42]	抑制	通过促进HDAC2的去磷酸化抑制心肌肥大
PP2A ^[43]	促进	未阐明
PP2B ^[46]	促进	促进NFAT3去磷酸化与核异位，进而与GATA4协同激活病理性心肌肥厚相关基因的转录
PP2B ^[47-48]	促进	诱导NFATc3和NFATc4的去磷酸化与核异位，从而促进病理性心肌肥厚相关基因的转录
PP2B ^[49]	促进	去磷酸化MEF2，诱导MEF2的转录激活
PP2B ^[52]	抑制	通过激活PKB减轻心脏炎症与纤维化

5 蛋白磷酸酶调节剂在病理性心肌肥厚中的应用

去磷酸化过程在病理性心肌肥厚中发挥重

要调控作用，蛋白磷酸酶参与病理性心肌肥厚的众多途径，涉及到复杂的调控机制。根据目前的研究结果，蛋白磷酸酶在心脏中可能具有多重效应，这可能与蛋白磷酸酶的底物或不同水平

的酶活性有关, 尚需进一步的研究阐明去磷酸酶的作用机制以促进有效的临床转化。针对 PP2A 与 PP2B 目前已经发现了数种激活剂以及抑制剂。20 世纪末, Honkanen 发现斑螫素可以作为 PP2A 与 PP1 的天然抑制剂, 冈田酸和花萼海绵体诱癌素 A (calyculin A) 也有类似的效果^[26, 53]。FTY720 是一种免疫抑制剂, 具有 PP2A 激活特性, 研究表明 FTY720 可以治疗压力过载导致的心肌肥厚^[54-55]。同时, Ming 的团队也发现 FTY720 可以改善心脏缺血再灌注损伤^[56]。PP2B 抑制剂环孢素 A (CsA) 和他克莫司 (FK506) 在临床上用作免疫抑制剂, 它们通过与亲免蛋白家族形成复合物发挥作用, 不直接抑制 PP2B 的酶活性, 而是通过药物-亲免蛋白复合物与 PP2B 结合, 从而阻止底物结合^[57]。

1998 年, Molkentin 等发现 CsA 和 FK506 通过抑制 PP2B 来阻断血管紧张素 II 或苯肾上腺素诱导的心肌肥大^[46]。同年, 一篇发表在 Science 上的研究也表明 CsA 和 FK506 可以阻断 PP2B 从而缓解压力过载导致的心肌肥厚^[58]。近期, Lu 等的研究表明 CsA 通过抑制 Ca²⁺/PP2B/NFAT 信号通路来缓解压力过载导致的心肌肥厚与心脏纤维化^[59]。虽然在动物模型中靶向蛋白磷酸酶可能是一个良好的治疗靶点, 但其缺点是缺乏酶特异性或底物特异性, 对所有形式的磷酸酶活性进行抑制或激活是不必要的, 在实际治疗中可能会产生严重的副作用, 进一步改进蛋白磷酸酶抑制剂仍是一个很大的挑战。大量有关 PP2A 与 PP2B 的研究表明, 直接调控酶活性或调控相关的亚基有明显的改善病理性心肌肥厚的作用, 基于此, 开发出针对特异催化亚基或调节亚基, 亦或是针对去磷酸化底物进行调控的药物具有巨大的治疗潜力。未来, 靶向蛋白磷酸酶很有可能成为治疗心室重塑的新手段之一。

6 结语

蛋白质磷酸化的平衡是调控病理生理过程的重要方式, 在病理性心肌肥厚的发生发展中具有不可替代的地位。过去的几十年中, 大量的科学研究阐述了蛋白磷酸酶在病理性心肌肥厚中的重要作用。但由于它在病理性心肌肥厚中复杂的调控机制, 蛋白磷酸酶仍然是一个具有挑战性的靶点。蛋白磷酸酶在病理性心肌肥厚中的调控机

制并未得到完全阐明, 本文仅仅列举了被广泛关注的蛋白磷酸酶的底物以及涉及的信号通路, 当然还有很多未被列举的底物, 例如蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 β / β 连环蛋白 (PKB/GSK3 β / β -catenin) 信号通路等, 甚至还有很多尚未发现的底物。进一步探索心脏中蛋白磷酸酶参与的去磷酸化过程, 开发针对不同蛋白磷酸酶或特定底物的特异性调节剂, 有望促进病理性心肌肥厚领域新治疗策略的发展。

参考文献

- 1 Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7): 387-407. DOI: [10.1038/s41569-018-0007-y](https://doi.org/10.1038/s41569-018-0007-y).
- 2 Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2023, 147(8): e93-e621. DOI: [10.1161/cir.0000000000001123](https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001123).
- 3 GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2024: S0140-6736(24)00367-2. DOI: [10.1016/s0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00367-2).
- 4 Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. 2024 heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2024, 149(8): e347-e913. DOI: [10.1161/cir.0000000000001209](https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001209).
- 5 Kamel R, Leroy J, Vandecasteele G, et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases as therapeutic targets in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(2): 90-108. DOI: [10.1038/s41569-022-00756-z](https://doi.org/10.1038/s41569-022-00756-z).
- 6 Cornwell JD, McDermott JC. MEF2 in cardiac hypertrophy in response to hypertension[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(4): 204-212. DOI: [10.1016/j.tcm.2022.01.002](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.01.002).
- 7 Martin TG, Juarros MA, Leinwand LA. Regression of cardiac hypertrophy in health and disease: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(5): 347-363. DOI: [10.1038/s41569-022-00806-6](https://doi.org/10.1038/s41569-022-00806-6).
- 8 Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with

- reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2020, 396(10244): 121–128. DOI: [10.1016/s0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30748-0).
- 9 Ali MU, Mancini GBJ, Fitzpatrick-Lewis D, et al. The effectiveness of sodium–glucose co–transporter 2 inhibitors on cardiorenal outcomes: an updated systematic review and Meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 72. DOI: [10.1186/s12933-024-02154-w](https://doi.org/10.1186/s12933-024-02154-w).
- 10 Polovina M, Tschöpe C, Rosano G, et al. Incidence, risk assessment and prevention of sudden cardiac death in cardiomyopathies[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(12): 2144–2163. DOI: [10.1002/ejhf.3076](https://doi.org/10.1002/ejhf.3076).
- 11 Giamouzis G, Dimos A, Xanthopoulos A, et al. Left ventricular hypertrophy and sudden cardiac death[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(2): 711–724. DOI: [10.1007/s10741-021-10134-5](https://doi.org/10.1007/s10741-021-10134-5).
- 12 Rohini A, Agrawal N, Koyani CN, et al. Molecular targets and regulators of cardiac hypertrophy[J]. *Pharmacol Res*, 2010, 61(4): 269–280. DOI: [10.1016/j.phrs.2009.11.012](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.11.012).
- 13 Wei X, Jin J, Wu J, et al. Cardiac-specific BACH1 ablation attenuates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting the Ang II type 1 receptor expression and the Ca²⁺/CaMKII pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(9): 1842–1855. DOI: [10.1093/cvr/cvad086](https://doi.org/10.1093/cvr/cvad086).
- 14 郭俊玲, 吴曼, 李颖, 等. 基于 MAPK/ERK 信号通路探究延胡索乙素对心肌梗死后心力衰竭大鼠的心肌保护作用 [J]. *中国药师*, 2022, 25(5): 765–771. [Guo JL, Wu M, Li Y, et al. Exploration of the myocardial protective effects of tetrahydropalmatine in rats with heart failure after myocardial infarction based on MAPK/ERK signal pathway[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(5): 765–771.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.05.003](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.05.003).
- 15 Bai Y, Zhang X, Li Y, et al. Protein kinase A is a master regulator of physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *Circulation Research*, 2024, 134(4): 393–410. DOI: [10.1161/circresaha.123.322729](https://doi.org/10.1161/circresaha.123.322729).
- 16 Lin X, Zhang H, Chu Y, et al. Honokiol ameliorates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by promoting dissociation of the Nur77–LKB1 complex and activating the AMPK pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(1): e18028. DOI: [10.1111/jcmm.18028](https://doi.org/10.1111/jcmm.18028).
- 17 Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(9): 1401–1438. DOI: [10.1007/s00204-015-1477-x](https://doi.org/10.1007/s00204-015-1477-x).
- 18 Yan K, Wang K, Li P. The role of post-translational modifications in cardiac hypertrophy[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 3795–3807. DOI: [10.1111/jcmm.14330](https://doi.org/10.1111/jcmm.14330).
- 19 Yan K, Ponnusamy M, Xin Y, et al. The role of K63-linked polyubiquitination in cardiac hypertrophy[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 4558–4567. DOI: [10.1111/jcmm.13669](https://doi.org/10.1111/jcmm.13669).
- 20 Zhu L, Zhou Q, He L, et al. Mitochondrial unfolded protein response: an emerging pathway in human diseases[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 163: 125–134. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.013](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.013).
- 21 Packer M. Foetal recapitulation of nutrient surplus signalling by O-GlcNAcylation and the failing heart[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(8): 1199–1212. DOI: [10.1002/ejhf.2972](https://doi.org/10.1002/ejhf.2972).
- 22 Billbrough T, Piemontese E, Seitz O. Dissecting the role of protein phosphorylation: a chemical biology toolbox[J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(13): 5691–5730. DOI: [10.1039/d1cs00991e](https://doi.org/10.1039/d1cs00991e).
- 23 Burnett G, Kennedy EP. The enzymatic phosphorylation of proteins[J]. *J Biol Chem*, 1954, 211(2): 969–980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13221602/>.
- 24 Fischer EH, Krebs EG. Conversion of phosphorylase b to phosphorylase a in muscle extracts[J]. *J Biol Chem*, 1955, 216(1): 121–132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13252012/>.
- 25 Lubbers ER, Mohler PJ. Roles and regulation of protein phosphatase 2A (PP2A) in the heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 101: 127–133. DOI: [10.1016/j.yjmcc.2016.11.003](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.11.003).
- 26 Weber S, Meyer-Roxlau S, Wagner M, et al. Counteracting protein kinase activity in the heart: the multiple roles of protein phosphatases[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 270. DOI: [10.3389/fphar.2015.00270](https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00270).
- 27 Chaklader M, Rothermel BA. Calcineurin in the heart: new horizons for an old friend[J]. *Cell Signal*, 2021, 87: 110134. DOI: [10.1016/j.cellsig.2021.110134](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110134).
- 28 Herting JR, König JH, Hadova K, et al. Hypercontractile cardiac phenotype in mice overexpressing the regulatory subunit PR72 of protein phosphatase 2A[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1239555. DOI: [10.3389/fcvm.2023.1239555](https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1239555).

- 29 Williams RB, Johnson CN. A review of calcineurin biophysics with implications for cardiac physiology[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11565. DOI: [10.3390/ijms222111565](https://doi.org/10.3390/ijms222111565).
- 30 McCright B, Rivers AM, Audlin S, et al. The B56 family of protein phosphatase 2A (PP2A) regulatory subunits encodes differentiation-induced phosphoproteins that target PP2A to both nucleus and cytoplasm[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(36): 22081–22089. DOI: [10.1074/jbc.271.36.22081](https://doi.org/10.1074/jbc.271.36.22081).
- 31 Weeks KL, Ranieri A, Karaš A, et al. β -adrenergic stimulation induces histone deacetylase 5 (HDAC5) nuclear accumulation in cardiomyocytes by B55 α -PP2A-mediated dephosphorylation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e004861. DOI: [10.1161/jaha.116.004861](https://doi.org/10.1161/jaha.116.004861).
- 32 Boknik P, Fockenbrock M, Herzig S, et al. Protein phosphatase activity is increased in a rat model of long-term beta-adrenergic stimulation[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2000, 362(3): 222–231. DOI: [10.1007/s002100000283](https://doi.org/10.1007/s002100000283).
- 33 Yin X, Cuello F, Mayr U, et al. Proteomics analysis of the cardiac myofilament subproteome reveals dynamic alterations in phosphatase subunit distribution[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9(3): 497–509. DOI: [10.1074/mcp.M900275-MCP200](https://doi.org/10.1074/mcp.M900275-MCP200).
- 34 Puhl SL, Weeks KL, Güran A, et al. Role of type 2A phosphatase regulatory subunit B56 α in regulating cardiac responses to β -adrenergic stimulation in vivo[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(3): 519–529. DOI: [10.1093/cvr/cvy230](https://doi.org/10.1093/cvr/cvy230).
- 35 Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 245–262. DOI: [10.1016/j.yjmcc.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.06.001).
- 36 Taigen T, De Windt LJ, Lim HW, et al. Targeted inhibition of calcineurin prevents agonist-induced cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(3): 1196–1201. DOI: [10.1073/pnas.97.3.1196](https://doi.org/10.1073/pnas.97.3.1196).
- 37 Alcendor RR, Kirshenbaum LA, Imai S, et al. Silent information regulator 2 α , a longevity factor and class III histone deacetylase, is an essential endogenous apoptosis inhibitor in cardiac myocytes[J]. *Circ Res*, 2004, 95(10): 971–980. DOI: [10.1161/01.RES.0000147557.75257.ff](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000147557.75257.ff).
- 38 Matsushima S, Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(9): H1375–1389. DOI: [10.1152/ajpheart.00053.2015](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00053.2015).
- 39 Ling S, Sun Q, Li Y, et al. CKIP-1 inhibits cardiac hypertrophy by regulating class II histone deacetylase phosphorylation through recruiting PP2A[J]. *Circulation*, 2012, 126(25): 3028–3040. DOI: [10.1161/circulationaha.112.102780](https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.102780).
- 40 Sucharov CC, Langer S, Bristow M, et al. Shuttling of HDAC5 in H9C2 cells regulates YY1 function through CaMKIV/PKD and PP2A[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291(5): C1029–1037. DOI: [10.1152/ajpcell.00059.2006](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00059.2006).
- 41 Yoon S, Kook T, Min HK, et al. PP2A negatively regulates the hypertrophic response by dephosphorylating HDAC2 S394 in the heart[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(7): 1–14. DOI: [10.1038/s12276-018-0121-2](https://doi.org/10.1038/s12276-018-0121-2).
- 42 Yoon S, Kim M, Min HK, et al. Inhibition of heat shock protein 70 blocks the development of cardiac hypertrophy by modulating the phosphorylation of histone deacetylase 2[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(13): 1850–1860. DOI: [10.1093/cvr/cvy317](https://doi.org/10.1093/cvr/cvy317).
- 43 Gergs U, Boknik P, Buchwalow I, et al. Overexpression of the catalytic subunit of protein phosphatase 2A impairs cardiac function[J]. *J Biol Chem* 2004, 279(39): 40827–40834. DOI: [10.1074/jbc.M405770200](https://doi.org/10.1074/jbc.M405770200).
- 44 Pan MG, Xiong Y, Chen F. NFAT gene family in inflammation and cancer[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(4): 543–554. DOI: [10.2174/1566524011313040007](https://doi.org/10.2174/1566524011313040007).
- 45 Rinne A, Blatter LA. A fluorescence-based assay to monitor transcriptional activity of NFAT in living cells[J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 17): 3211–3216. DOI: [10.1113/jphysiol.2010.192419](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.192419).
- 46 Molkentin JD, Lu JR, Antos CL, et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy[J]. *Cell*, 1998, 93(2): 215–228. DOI: [10.1016/s0092-8674\(00\)81573-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81573-1).
- 47 Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(8): 589–600. DOI: [10.1038/nrm1983](https://doi.org/10.1038/nrm1983).
- 48 Heineke J, Ritter O. Cardiomyocyte calcineurin signaling in subcellular domains: from the sarcolemma to the nucleus

- and beyond[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(1): 62–73. DOI: [10.1016/j.yjmcc.2011.10.018](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.10.018).
- 49 Wu H, Rothermel B, Kanatous S, et al. Activation of MEF2 by muscle activity is mediated through a calcineurin-dependent pathway[J]. *Embo*, 2001, 20(22): 6414–6423. DOI: [10.1093/emboj/20.22.6414](https://doi.org/10.1093/emboj/20.22.6414).
- 50 Cortés R, Rivera M, Roselló-Lletí E, et al. Differences in MEF2 and NFAT transcriptional pathways according to human heart failure aetiology[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30915. DOI: [10.1371/journal.pone.0030915](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030915).
- 51 Zheng J, Tian J, Wang S, et al. Stachydrine hydrochloride suppresses phenylephrine-induced pathological cardiac hypertrophy by inhibiting the calcineurin/nuclear factor of activated T-cell signalling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883: 173386. DOI: [10.1016/j.ejphar.2020.173386](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173386).
- 52 Felkin LE, Narita T, Germack R, et al. Calcineurin splicing variant calcineurin A β 1 improves cardiac function after myocardial infarction without inducing hypertrophy[J]. *Circulation*, 2011, 123(24): 2838–2847. DOI: [10.1161/circulationaha.110.012211](https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.012211).
- 53 Honkanen RE. Cantharidin, another natural toxin that inhibits the activity of serine/threonine protein phosphatases types 1 and 2A[J]. *FEBS Lett*, 1993, 330(3): 283–286. DOI: [10.1016/0014-5793\(93\)80889-3](https://doi.org/10.1016/0014-5793(93)80889-3).
- 54 Oaks JJ, Santhanam R, Walker CJ, et al. Antagonistic activities of the immunomodulator and PP2A-activating drug FTY720 (Fingolimod, Gilenya) in Jak2-driven hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2013, 122(11): 1923–1934. DOI: [10.1182/blood-2013-03-492181](https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-492181).
- 55 Liu W, Zi M, Tsui H, et al. A novel immunomodulator, FTY-720 reverses existing cardiac hypertrophy and fibrosis from pressure overload by targeting NFAT (nuclear factor of activated T-cells) signaling and periostin[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(4): 833–844. DOI: [10.1161/circheartfailure.112.000123](https://doi.org/10.1161/circheartfailure.112.000123).
- 56 Egom EE, Ke Y, Musa H, et al. FTY720 prevents ischemia/reperfusion injury-associated arrhythmias in an ex vivo rat heart model via activation of Pak1/Akt signaling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(2): 406–414. DOI: [10.1016/j.yjmcc.2009.10.009](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.10.009).
- 57 Calderón-Sánchez E, Rodríguez-Moyano M, Smani T. Immunophilins and cardiovascular complications[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(35): 5408–5413. DOI: [10.2174/092986711798194379](https://doi.org/10.2174/092986711798194379).
- 58 Sussman MA, Lim HW, Gude N, et al. Prevention of cardiac hypertrophy in mice by calcineurin inhibition[J]. *Science*, 1998, 281(5383): 1690–1693. DOI: [10.1126/science.281.5383.1690](https://doi.org/10.1126/science.281.5383.1690).
- 59 Lu ML, Wang J, Sun Y, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates mechanical stress-induced cardiac injury via calcium sensing receptor-related pathway[J]. *J Ginseng Res* 2021, 45(6): 683–694. DOI: [10.1016/j.jgr.2021.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jgr.2021.03.006).

收稿日期: 2024 年 02 月 08 日 修回日期: 2024 年 03 月 14 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 张旭涛, 夏豪. 蛋白磷酸酶在病理性心肌肥厚中的研究进展[J]. 医学新知, 2024, 34(4): 458–465. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202402028](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202402028)
Zhang XT, Xia H. Protein phosphatases in pathological cardiac hypertrophy[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(4): 458–465. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202402028](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202402028)