

## ·综述·

SERCA2a 调控心脏疾病的分子机制及靶向治疗研究进展<sup>▲</sup>

李子珊 陈田园 程初勇

右江民族医学院附属医院,广西百色市 533000

**【提要】** 心力衰竭的发生发展与心肌细胞内钙稳态失衡密切相关,其中肌浆网钙ATP酶(SERCA)2a作为调控钙回收的核心蛋白,其表达和功能异常是导致心脏收缩/舒张功能障碍的关键因素。SERCA2a通过介导舒张期胞质Ca<sup>2+</sup>的主动转运,维持肌浆网钙储备,直接影响心肌兴奋-收缩偶联效率。近年研究发现,SERCA2a活性主要受到受磷蛋白、微肽短小开放阅读框架等多层次调控,其功能异常与心律失常、心肌肥厚等多种心脏病理过程相关。本文系统综述SERCA2a的分子调控网络,包括非编码RNA表观遗传调控、翻译后修饰机制,以及基因治疗、小分子激活剂和天然化合物等靶向干预策略的临床转化进展,为心力衰竭的精准治疗提供新视角。

**【关键词】** 肌浆网钙ATP酶2a;心力衰竭;心肌细胞;钙稳态;综述;靶向治疗;机制

**【中图分类号】** R 541 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-7768(2025)04-0437-06

心脏疾病是全球首要死因,其中钙循环障碍是心力衰竭、心律失常、心肌病等多种心脏疾病的共同病理基础。肌浆网钙ATP酶(sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase, SERCA)2a作为调控心肌细胞钙回收的关键蛋白,其功能异常已被证实与心脏收缩/舒张功能障碍、电活动紊乱等密切相关。近年研究表明,心力衰竭时细胞内钙稳态异常,可导致收缩期钙瞬变幅度下降和钙重摄速率减慢;而SERCA2a作为肌浆网(sarcoplasmic reticulum, SR)上的主要钙泵,对钙稳态的调节起重要作用<sup>[1]</sup>。越来越多证据表明, SERCA2a活性及含量在心力衰竭的发生与发展中起关键作用。本文系统综述SERCA2a在心脏疾病中的功能机制、调控网络及治疗进展,旨在为开发更精准的心血管疾病干预策略提供理论依据。

## 1 SERCA2a的生理功能与病理作用

**1.1 钙循环中的核心作用** 心肌功能依赖于兴奋-收缩偶联过程:当心肌细胞膜发生电去极化时,细胞膜上的L型Ca<sup>2+</sup>通道(L-type calcium channel, LTCC)开放,少量Ca<sup>2+</sup>内流至胞质;内流的Ca<sup>2+</sup>通过钙诱导钙释放机制激活SR膜上的雷诺丁受体(Ryanodine receptor, RyR),使SR内储存的大量Ca<sup>2+</sup>释放至胞质,导致胞质内Ca<sup>2+</sup>浓度快速升高,进而触发肌动蛋白与肌球蛋白交联,实现心肌细胞收缩。收缩结束后,胞质内的Ca<sup>2+</sup>须快速清除以恢复静息浓度,确保心肌舒

张。而SERCA2a在此时迅速激活,通过水解ATP供能,将胞质内绝大部分Ca<sup>2+</sup>逆浓度梯度泵回SR;同时,其余Ca<sup>2+</sup>可通过钠钙交换体、细胞膜上的质膜钙ATP酶及线粒体Ca<sup>2+</sup>单向转运体清除。因此, SERCA2a功能或表达异常将直接影响心脏功能<sup>[1]</sup>。

**1.2 表达异常与心力衰竭的因果关系** 目前研究表明, SERCA2a表达下调与心力衰竭的发生发展存在明确的因果关系。在基因敲除动物模型中, *Serca2a*<sup>+/-</sup>杂合敲除小鼠表现出显著的收缩和舒张功能障碍<sup>[2]</sup>, 其心肌组织中SERCA2a的mRNA转录水平、蛋白表达量及酶活性全面下降<sup>[3]</sup>;更为重要的是,在成年心肌细胞特异性敲除小鼠中观察到,基因敲除7周后小鼠心脏舒张功能进行性恶化,最终发展为终末期心力衰竭<sup>[4]</sup>。这一系列基因干预实验直接证实了SERCA2a表达缺陷可导致心力衰竭的病理进程。在扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、缺血性心肌损伤和肥厚型心肌病等心脏疾病模型中,研究者均检测到心肌组织SERCA2a表达水平显著降低<sup>[5]</sup>;而通过转基因技术过表达SERCA2a则能有效改善慢性心力衰竭大鼠的心脏功能指标<sup>[6-7]</sup>。这一正反两方面的证据进一步强化了SERCA2a表达量与心脏功能之间的量效关系。在临床遗传学研究发现,受磷蛋白(phospholamban, PLN)是SERCA2a的关键抑制蛋白,编码PLN的基因发生p.R14del突变时,约50%的携带者表现为DCM或致心律失常性右室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)。此类患者的病理特征为SERCA2a活性受到持续性抑制,临床表现为进展性心律失常性心肌病<sup>[8]</sup>。这些从基础到临床的多层次研究共同构成了

▲基金项目:广西百色市科学研究与技术开发计划项目(百科20184716);右江民族医学院附属医院高层次人才科研项目(Y20196317)

通信作者:程初勇

SERCA2a表达异常与心力衰竭之间的完整证据链。

**1.3 钙泄漏与心律失常的分子关联** SERCA2a功能障碍通过多途径参与心律失常的发生发展,其核心机制涉及SR钙稳态的失衡。研究表明,SERCA2a活性下降导致SR钙泄漏增加,该过程主要通过RyR2通道的异常调控实现,包括RyR2的氧化修饰<sup>[9]</sup>、异常磷酸化<sup>[10]</sup>、亚硝基化<sup>[11]</sup>及基因突变<sup>[12]</sup>等;这些改变显著增加舒张期自发性钙波的产生和传播,进而引发延迟后除极(delayed afterdepolarization, DAD)<sup>[13]</sup>,而DAD是恶性心律失常的重要触发机制。值得注意的是,最新研究发现,通过药物激活SERCA2a可有效减少这种病理性钙泄漏<sup>[14]</sup>,为抗心律失常治疗提供了新靶点。另一方面,心房肌独特的钙调控特性使其更易发生电活动紊乱:与心室肌相比,心房肌SERCA2a活性高出两倍<sup>[15]</sup>,其抑制蛋白PLN表达较低且受肌脂蛋白(sarcoplipin, SLN)精细调控<sup>[16]</sup>;临床常用药物曲美他嗪通过促进PLN磷酸化来解除对SERCA2a的抑制<sup>[16]</sup>,而SLN基因消融则可进一步增强心房肌钙摄取能力和收缩功能<sup>[17]</sup>。此外,心房肌特殊的结构特征,包括T小管系统稀少<sup>[18]</sup>但线粒体钙缓冲能力较强,导致其钙瞬变呈现从肌膜向中心传播的独特模式,这种非均匀的钙信号传导更易引发电活动不同步,为房性心律失常的发生提供了基质。这些发现不仅阐明了SERCA2a功能障碍导致心律失常的分子机制,也为开发靶向治疗策略提供了理论依据。

## 2 SERCA2a活性的蛋白调控

**2.1 PLN抑制与去抑制平衡** PLN是一种主要在心脏表达的磷蛋白,当其发生去磷酸化时可非竞争性抑制SERCA2a,导致后者发生构象变化并降低对Ca<sup>2+</sup>的亲和力,从而减缓Ca<sup>2+</sup>回收至SR。研究发现,蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)和Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ(Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ, CaMK Ⅱ)均可诱导PLN磷酸化,有效减轻其对SERCA2a的抑制作用<sup>[19]</sup>。PLN的活性受到激酶-磷酸酶网络的精细调控:蛋白磷酸酶1(protein phosphatase 1, PP1)可使PLN发生可逆性去磷酸化,而A激酶锚定蛋白(A-kinase anchoring protein, AKAP)18δ能将PKA和CaMK Ⅱ招募至SR膜,在肾上腺素能刺激中发挥关键作用<sup>[20]</sup>。值得注意的是,PLN-AKAP结合的中断会降低PKA依赖的PLN磷酸化水平,进而导致SERCA2a活性下降<sup>[21]</sup>。此外, SERCA2a:PLN比率的变化也会显著影响SERCA2a功能。研究表明,低剂量锂补充剂可以通过提高SERCA2a:PLN比率来改善SERCA功能,其潜在机制

可能是通过抑制糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)实现的<sup>[22]</sup>。在病理状态下,PLN表达下调可改善心肌病小鼠的心脏收缩功能,这与PP1活性增强相关<sup>[23]</sup>;而通过抑制PP1或利用腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)介导的蛋白磷酸酶抑制剂I-1c表达,可有效逆转心力衰竭模型的心脏功能异常<sup>[24]</sup>。遗传学研究还发现,除了常见的p.R14del突变外,PLN的p.Arg9Cys和p.Leu39Stop等突变同样与心肌病表型相关<sup>[25]</sup>。在应激条件下,PLN与SERCA2a形成的保护性相互作用可抵抗氧化/亚硝基化损伤,从而维持SERCA2a的活性<sup>[26]</sup>。最新机制研究揭示,转录因子ZBTB20通过精细调控PLN表达影响SERCA2a活性,在ZBTB20条件性敲除小鼠中,PLN过表达可恢复心肌细胞收缩力,证实了PLN在兴奋-收缩偶联中的核心地位<sup>[27]</sup>。这些发现不仅阐明了PLN-SERCA2a调控网络的复杂性,也为心力衰竭的精准治疗提供了多个潜在靶点。

**2.2 DWORF微肽的激活机制** 短小开放阅读框(Dwarf open reading frame, DWORF)是一种由长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)编码的肌肉特异性34个氨基酸微肽,其定位于SR膜,通过竞争性取代SERCA2a抑制蛋白(包括PLN、SLN和肌调节素)来增强钙泵活性<sup>[28-29]</sup>。早期研究认为DWORF仅通过与PLN竞争性结合SERCA2a以解除PLN抑制作用,但最新研究表明其调控具有Ca<sup>2+</sup>依赖性<sup>[30]</sup>。值得注意的是,在PLN缺失条件下,DWORF仍能直接激活SERCA2a,使Ca<sup>2+</sup>摄取速率提高2.1倍,证实其作为独立激活剂的功能<sup>[30]</sup>。结构研究揭示,DWORF优先结合SERCA2a的E1P和E2P反应构象(与PLN的E1-ATP结合状态不同),这一差异阐明了抑制性微肽与刺激性微肽的作用机制差异<sup>[29]</sup>。点突变分析证实,DWORF的p.Pro15和p.Trp22残基是与SERCA2a功能性相互作用的关键位点<sup>[30]</sup>。在肌肉特异性LIM结构域蛋白(muscle-specific LIM protein, MLP)基因缺失诱导的DCM模型中,DWORF过表达可恢复心脏功能(左室射血分数提升28%),并逆转病理性重塑和钙调控紊乱<sup>[31]</sup>。在杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)mdx模型中,AAV9-DWORF载体治疗使SERCA2a活性增强1.7倍,显著改善心肌病变<sup>[32-33]</sup>。这些发现确立了DWORF作为心力衰竭治疗的潜在靶点,但其精确的分子机制及临床应用仍需进一步探索。

## 3 SERCA2a表达的调控机制

**3.1 环状RNA调控网络** 环状RNA(circular RNA, circRNA)作为一类具有组织特异性表达模式的单链闭合环状分子,通过充当微小RNA(microRNA,

miRNA)海绵或RNA结合蛋白诱饵的方式来发挥调控功能。这类分子在癌症中常呈现异常表达特征<sup>[34]</sup>,而最新研究发现,参与肿瘤发展的circRNA亚群同样与心脏病理过程相关。在阿霉素诱导的心脏毒性模型中,源自E3泛素连接酶*ITCH*基因的circRNA(circ*ITCH*)被证实具有心肌保护作用,其机制涉及显著上调沉默调节因子6(silent information regulator protein 6, SIRT6)、存活蛋白(Survivin)和SERCA2a的表达水平,从而有效减轻阿霉素所致的心肌细胞损伤和功能障碍<sup>[35]</sup>。这些发现揭示了circRNA在心脏疾病中的新型调控作用,为circ*ITCH*-SIRT6/SERCA2a轴作为治疗靶点提供了实验依据。

**3.2 lncRNA调控机制** lncRNA可通过信号传导、分子支架等功能参与心脏病理过程。其中,锌指蛋白X连锁基因5'端反义转录物1(zinc finger protein X-Linked gene 5' antisense transcript, ZFAS1)在心肌梗死和缺氧模型中表达显著上调<sup>[36]</sup>。机制研究表明,ZFAS1通过与SERCA2a蛋白直接结合,降低其细胞内水平并抑制其活性;而通过病毒载体敲低ZFAS1表达可缩小心肌梗死面积,改善心脏功能,这与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制密切相关<sup>[37]</sup>。这些结果提示,靶向ZFAS1可能成为治疗心肌梗死的新策略<sup>[38]</sup>,但其精确调控SERCA2a的分子机制仍需深入解析。

**3.3 转录因子调控网络** 转录因子网络精细调控SERCA2a(*Atp2a2*)基因表达:心肌肥厚和心力衰竭时,特异性蛋白1(specificity protein 1, Sp1)的mRNA水平及其与*Atp2a2*启动子结合活性增加,并与缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)共同参与*Atp2a2*抑制<sup>[39]</sup>。实验证实,肿瘤坏死因子- $\alpha$ 通过激活核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B),使其转位至*Atp2a2*启动子区,并直接抑制其转录。最新研究发现,转录辅助因子Six1通过上调miRNA-25表达负调控SERCA2a;而心力衰竭患者心脏组织中Six1启动子区CpG岛异常高甲基化导致其表达失调<sup>[40]</sup>,这一发现揭示了表观遗传调控的新机制。

**3.4 miRNA调控与治疗潜力** miRNA作为长度约22个核苷酸的非编码RNA,已成为心力衰竭发生发展的关键调控因子<sup>[41]</sup>。在心力衰竭大鼠模型中,miRNA-25过表达促进心力衰竭发生;而通过反义寡核苷酸或AAV载体抑制miRNA-25,可显著改善心肌收缩功能并上调SERCA2a表达<sup>[42]</sup>。临床转化研究显示,miRNA-132抑制剂CDR1321在1b期试验中表现出良好的安全性和疗效前景<sup>[42]</sup>。机制研究发现,miRNA-25通过双重途径参与心力衰竭病理过程:一方面,通过Six1介导的表观遗传调控抑制SERCA2a表达<sup>[41]</sup>;另一方面,通过直接靶向Krüppel样因子4(Krüppel-like factor 4, KLF4)促进心肌纤维化,血管

紧张素II长期治疗可加剧这一过程<sup>[42]</sup>。中药制剂心衰康胶囊剂量依赖性地降低miRNA-25、升高SERCA2a表达,进而改善心脏功能<sup>[43]</sup>。这些发现共同确立了miRNA抑制剂作为心力衰竭治疗的潜在策略。

## 4 SERCA2a靶向治疗策略

**4.1 SERCA2a基因治疗的临床进展** AAV载体已成为SERCA2a基因治疗的主要递送工具,CUPID 1/2、AGENT-HF和SERCA-LVAD等临床试验系统评估了AAV1.SERCA2a在晚期心力衰竭患者中的安全性和有效性<sup>[44]</sup>。虽然冠脉注射AAV1.SERCA2a显示出改善心力衰竭症状、左室结构和功能的潜力<sup>[45]</sup>,但CUPID 2试验未达主要终点,这促使研究者调整治疗策略;正在进行的CUPID 3试验通过增加AAV载体剂量以优化治疗效果<sup>[46]</sup>。值得注意的是,在DMD模型中,单次AAV1.SERCA2a注射可几乎完全预防心肌纤维化,并使心脏功能参数恢复正常<sup>[47]</sup>。这些结果证实了基因治疗在SERCA2a缺陷相关疾病中的应用前景。

**4.2 SERCA变构激活剂的开发** 小分子化合物CDN1163作为一种泛SERCA变构激活剂,通过调节SERCA-PLN相互作用发挥治疗作用。在肌营养不良蛋白缺陷的mdx小鼠模型中,腹腔注射CDN1163连续7周可显著增强肌肉力量、减少肌肉变性和纤维化<sup>[48-49]</sup>。虽然该化合物在糖尿病和帕金森病模型中也显示治疗潜力,但由于溶解度限制,其剂量-效应关系及在心脏疾病中的具体作用仍需进一步评估。

**4.3 PDE3A-SERCA2a相互作用调控** 磷酸二酯酶3A(phosphodiesterase 3A, PDE3A)与SERCA2a的共定位为心力衰竭治疗提供了新靶点。研究发现,优化片段(optimized fragment, optF)处理可通过破坏PDE3A-SERCA2a结合来增强SERCA2a活性,且这一过程独立于PDE3A的催化功能<sup>[50]</sup>。这种特异性解离策略克服了传统PDE3抑制剂选择性不足和脱靶效应的问题,展现出良好的转化潜力。

**4.4 PLN靶向干预策略** 伊司他肱(Istaroxime)作为一种双重作用药物,既能抑制 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶,又可通过影响PLN激活SERCA2a<sup>[51]</sup>。2a期临床试验证实,其可改善急性心力衰竭患者的血流动力学参数,且安全性良好<sup>[52]</sup>;最新研究还显示,高剂量Istaroxime对射血分数保留的心力衰竭患者运动时的肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)具有改善作用<sup>[53]</sup>。为克服Istaroxime半衰期短的缺陷,其代谢产物PST3093因具有选择性激活SERCA2a的作用且药代动力学更优而备受关注<sup>[54-55]</sup>。此外,基于骆驼重链抗体开发的PLN靶向AAV9载体,在DCM小

鼠中显示出显著改善心脏功能的作用<sup>[56]</sup>。

**4.5 靶向翻译后修饰的治疗策略** SUMO化修饰是调控SERCA2a功能的重要机制。小分子激活剂N106(SERCA2a SUMO化激活剂)通过刺激E1激活酶促进SERCA2a的SUMO化修饰,从而增强其功能,这为心力衰竭治疗提供了新的靶向策略<sup>[57]</sup>。人参皂苷Rg3在心血管疾病中显示出广泛的药理作用。最新研究发现,其在心力衰竭小鼠模型中能显著改善心脏功能,同时提高SERCA2a的SUMO化水平和活性;值得注意的是,当SUMO1基因被敲除后,Rg3的心脏保护作用完全消失,证实了SUMO1依赖性通路的关键作用<sup>[58]</sup>。木犀草素作为黄酮类化合物的重要成员<sup>[59]</sup>,通过多重机制发挥心脏保护作用:在离体心肌细胞和完整心脏中,木犀草素不仅能上调SUMO1表达,改善心脏收缩功能,还能增强SERCA2a的表达、活性和稳定性。其分子机制包括:通过抑制p38 MAPK信号通路促进PLN磷酸化<sup>[59]</sup>,以及上调Sp1转录因子以增加SERCA2a的表达水平<sup>[60]</sup>。这些发现为木犀草素治疗心脏疾病提供了坚实的理论基础。

**4.6 SERCA2a去乙酰化调控** SIRT1作为Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,在调节SERCA2a功能中扮演关键角色。当SIRT1表达下调时,SERCA2a乙酰化水平升高,导致其功能障碍和心脏结构和功能缺陷。研究发现, $\beta$ -拉帕醌除具有抗肿瘤作用外,还能通过调节NAD<sup>+</sup>/NADH比率激活SIRT1去乙酰酶活性,进而调控SERCA2a的乙酰化/去乙酰化平衡,促进其功能恢复<sup>[61]</sup>。在临床研究方面,白藜芦醇作为SIRT1激活剂,在纽约心脏协会心功能分级Ⅱ~Ⅲ级的射血分数降低型心力衰竭患者中显示出显著疗效:治疗组患者的左心室收缩和舒张功能、整体纵向应变均得到明显改善,同时心脏生物标志物水平显著下降<sup>[15]</sup>。但该研究也存在一定局限性,如治疗周期较短(12周)和缺乏安慰剂对照,仍需要进一步深入研究。此外,川芎嗪通过调控组蛋白乙酰化修饰上调SERCA2a表达,在压力超负荷诱导的心力衰竭模型中表现出显著的预防作用<sup>[15]</sup>,为心力衰竭防治提供了新的干预策略。

## 5 结语与展望

SERCA2a作为心肌钙循环的核心调控蛋白,其功能异常与心力衰竭进展密切相关。本文系统梳理了SERCA2a的调控网络,包括PLN、DWORF等调节蛋白的动态平衡,非编码RNA的表观遗传调控,以及SUMO化、乙酰化等翻译后修饰机制。在治疗策略方面,AAV介导的基因治疗已进入临床试验阶段,小分子变构激活剂CDN1163、PDE3A解离剂optF等新型

化合物展现出良好前景,靶向翻译后修饰的药物(如人参皂苷Rg3、白藜芦醇等)则体现了多靶点调控优势。展望未来,SERCA2a研究仍面临若干挑战和机遇。在基础研究方面,需要进一步阐明SERCA2a与不同调节蛋白的精细互作机制,特别是在心房和心室中的差异性调控;深入探索表观遗传调控网络,如非编码RNA与转录因子的协同作用;开发更精准的动物模型,模拟人类疾病的病理进程。在临床转化方面,需优化基因治疗的递送系统和表达调控,提高靶向性和安全性;加强小分子药物的结构改造和剂型研发,改善药代动力学特性;开展更大规模、设计更严谨的临床试验,验证不同治疗策略的长期疗效和安全性。此外,结合人工智能和组学技术,开发SERCA2a靶向的个体化治疗方案,将是未来研究的重要方向。

## 参 考 文 献

- [1] Huke S, Liu LH, Biniakiewicz D, et al. Altered force-frequency response in non-failing hearts with decreased SERCA pump-level[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 59(3): 668-677.
- [2] Heinis FI, Andersson KB, Christensen G, et al. Prominent heart organ-level performance deficits in a genetic model of targeted severe and progressive SERCA2 deficiency [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79609.
- [3] Andersson KB, Birkeland JAK, Finsen AV, et al. Moderate heart dysfunction in mice with inducible cardiomyocyte-specific excision of the *Serca2* gene[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(2): 180-187.
- [4] Venetucci LA, Trafford AW, O'Neill SC, et al. The sarcoplasmic reticulum and arrhythmogenic calcium release [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77(2): 285-292.
- [5] Motloch LJ, Cacheux M, Ishikawa K, et al. Primary effect of *SERCA 2a* gene transfer on conduction reserve in chronic myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(18): e009598.
- [6] Gong HB, Wang L, Lv Q, et al. Improved systolic function of rat cardiocytes during heart failure by overexpression of SERCA2a[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(8): 1590-1596.
- [7] Bootman MD, Higazi DR, Coombes S, et al. Calcium signalling during excitation-contraction coupling in mammalian atrial myocytes[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 19): 3915-3925.
- [8] Fernandez-Tenorio M, Niggli E. Stabilization of Ca<sup>2+</sup> signaling in cardiac muscle by stimulation of SERCA[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 119: 87-95.
- [9] Dobrev D, Wehrens XHT. Role of RyR2 phosphorylation in heart failure and arrhythmias: Controversies around ryanodine receptor phosphorylation in cardiac disease[J]. *Circ Res*, 2014, 114(8): 1311-1319;discussion1319.

- [10] Roussel J, Thireau J, Brenner C, et al. Palmitoyl-carnitine increases RyR2 oxidation and sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  leak in cardiomyocytes: Role of adenine nucleotide translocase[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(5): 749–758.
- [11] Salvage SC, King JH, Chandrasekharan KH, et al. Flecainide exerts paradoxical effects on sodium currents and atrial arrhythmia in murine RyR2-P2328S hearts[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 214(3): 361–375.
- [12] van der Zwaag PA, van Rijnsingen IAW, Asimaki A, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(11): 1199–1207.
- [13] Zima AV, Mazurek SR. Functional impact of ryanodine receptor oxidation on intracellular calcium regulation in the heart[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2016, 171: 39–62.
- [14] 陈磊,吴小燕.上调SERCA2a基因对慢性心力衰竭大鼠的作用及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(10): 2133–2137.
- [15] 李丽.曲美他嗪对心肌缺血再灌注损伤中钙超载相关蛋白PLB、SERCA2a表达的影响[D].沈阳:沈阳医学院, 2023.
- [16] Babu GJ, Bhupathy P, Timofeyev V, et al. Ablation of sarcolipin enhances sarcoplasmic reticulum calcium transport and atrial contractility[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(45): 17867–17872.
- [17] Richards MA, Clarke JD, Saravanan P, et al. Transverse tubules are a common feature in large mammalian atrial myocytes including human[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(5): H1996–H2005.
- [18] Karim CB, Zhang Z, Howard EC, et al. Phosphorylation-dependent conformational switch in spin-labeled phospholamban bound to SERCA[J]. *J Mol Biol*, 2006, 358(4): 1032–1040.
- [19] Carlson CR, Aronsen JM, Bergan-Dahl A, et al. AKAP18 $\delta$  anchors and regulates CaMKII activity at phospholamban-SERCA2 and RYR[J]. *Circ Res*, 2022, 130(1): 27–44.
- [20] Lygren B, Carlson CR, Santamaria K, et al. AKAP complex regulates  $Ca^{2+}$  re-uptake into heart sarcoplasmic reticulum[J]. *EMBO Rep*, 2007, 8(11): 1061–1067.
- [21] Hamstra SI, Kurgan N, Baranowski RW, et al. Low-dose lithium feeding increases the SERCA2a-to-phospholamban ratio, improving SERCA function in murine left ventricles[J]. *Exp Physiol*, 2020, 105(4): 666–675.
- [22] El-Armouche A. Decreased protein and phosphorylation level of the protein phosphatase inhibitor-1 in failing human hearts[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(1): 87–93.
- [23] Pathak A, del Monte F, Zhao W, et al. Enhancement of cardiac function and suppression of heart failure progression by inhibition of protein phosphatase 1[J]. *Circ Res*, 2005, 96(7): 756–766.
- [24] Watanabe S, Ishikawa K, Fish K, et al. Protein phosphatase inhibitor-1 gene therapy in a swine model of nonischemic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(14): 1744–1756.
- [25] Haghghi K, Kolokathis F, Pater L, et al. Human phospholamban null results in lethal dilated cardiomyopathy revealing a critical difference between mouse and human[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(6): 869–876.
- [26] Fu MH, Bombardier E, Gamu D, et al. Phospholamban and sarcolipin prevent thermal inactivation of sarco(endo)plasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPases[J]. *Biochem J*, 2020, 477(21): 4281–4294.
- [27] Ren AJ, Wei CC, Liu YJ, et al. ZBTB20 regulates SERCA2a activity and myocardial contractility through phospholamban[J]. *Circ Res*, 2024, 134(3): 252–265.
- [28] Nelson BR, Makarewich CA, Anderson DM, et al. A peptide encoded by a transcript annotated as long noncoding RNA enhances SERCA activity in muscle[J]. *Science*, 2016, 351(6270): 271–275.
- [29] Cleary SR, Fang X, Cho EE, et al. Inhibitory and stimulatory micropeptides preferentially bind to different conformations of the cardiac calcium pump[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(7): 102060.
- [30] Li A, Yuen SL, Stroik DR, et al. The transmembrane peptide DWORF activates SERCA2a *via* dual mechanisms[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100412.
- [31] Makarewich CA, Munir AZ, Schiattarella GG, et al. The DWORF micropeptide enhances contractility and prevents heart failure in a mouse model of dilated cardiomyopathy[J]. *eLife*, 2018, 7: e38319.
- [32] Morales ED, Yue YP, Watkins TB, et al. Dwarf open reading frame (DWORF) gene therapy ameliorated Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy in aged mdx mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(3): e027480.
- [33] Li J, Sun D, Pu WC, et al. Circular RNAs in cancer: biogenesis, function, and clinical significance[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(4): 319–336.
- [34] Han D, Wang YJ, Wang YB, et al. The tumor-suppressive human circular RNA CircITCH sponges miR-330-5p to ameliorate doxorubicin-induced cardiotoxicity through upregulating SIRT6, survivin, and SERCA2a[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): e108–e125.
- [35] Lu DC, Thum T. RNA-based diagnostic and therapeutic strategies for cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(11): 661–674.
- [36] Zou B, Huang TQ, Wu D, et al. Knockdown of ZFAS1 improved the cardiac function of myocardial infarction rats via regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Aging*, 2021, 13(9): 12919–12928.
- [37] Jiao L, Li MM, Shao YC, et al. lncRNA-ZFAS1 induces mitochondria-mediated apoptosis by causing cytosolic

- Ca<sup>2+</sup> overload in myocardial infarction mice model[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 942.
- [38] Williams AL, Walton CB, MacCannell KA, et al. HIF-1 regulation of miR-29c impairs SERCA2 expression and cardiac contractility[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3): H554–H565.
- [39] OhJG, JangSP, Yoo J, et al. Role of the PRC2-Six1-miR-25 signaling axis in heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 129: 58–68.
- [40] Lee C, Cho S, Jeong D. Inhibition of miR-25 ameliorates cardiac dysfunction and fibrosis by restoring Krüppel-like factor 4 expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12434.
- [41] Zhang Y, Jiao L, SunLH, et al. LncRNA *ZFAS1* as a SERCA2a inhibitor to cause intracellular Ca<sup>2+</sup> overload and contractile dysfunction in a mouse model of myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2018, 122(10): 1354–1368.
- [42] 张雪峰,赵姝欣,杨宇,等.心衰康胶囊对心力衰竭模型大鼠心肌组织SERCA2a、miR-25表达的影响[J]. *中医杂志*, 2023, 64(7): 716–721.
- [43] Greenberg B, Butler J, Felker GM, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10024): 1178–1186.
- [44] Lyon AR, Babalis D, Morley-Smith AC, et al. Investigation of the safety and feasibility of AAV1/SERCA2a gene transfer in patients with chronic heart failure supported with a left ventricular assist device—the SERCA-LVAD TRIAL[J]. *Gene Ther*, 2020, 27(12): 579–590.
- [45] Hulot JS, Salem JE, Redheuil A, et al. Effect of intracoronary administration of AAV1/SERCA2a on ventricular remodeling in patients with advanced systolic heart failure: results from the AGENT-HF randomized phase 2 trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(11): 1534–1541.
- [46] Wasala NB, Yue YP, Lostal W, et al. Single SERCA2a therapy ameliorated dilated cardiomyopathy for 18 months in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(3): 845–854.
- [47] Mengeste AM, Lund J, Katare P, et al. The small molecule SERCA activator CDN1163 increases energy metabolism in human skeletal muscle cells[J]. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*, 2021, 2: 100060.
- [48] Solana-Manrique C, Muñoz-Soriano V, Sanz FJ, et al. Oxidative modification impairs SERCA activity in *Drosophila* and human cell models of Parkinson's disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(7): 166152.
- [49] Skogestad J, Albert I, Hougen K, et al. Disruption of phosphodiesterase 3A binding to SERCA2 increases SERCA2 activity and reduces mortality in mice with chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2023, 147(16): 1221–1236.
- [50] Carubelli V, Zhang YH, Metra M, et al. Treatment with 24 hour istaroxime infusion in patients hospitalised for acute heart failure: a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9): 1684–1693.
- [51] Metra M, Chioncel O, Cotter G, et al. Safety and efficacy of istaroxime in patients with acute heart failure-related pre-cardiogenic shock: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study (SEISMic) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(10): 1967–1977.
- [52] Sarma S, MacNamara JP, Hieda M, et al. SERCA2a agonist effects on cardiac performance during exercise in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 11(7): 760–771.
- [53] Arici M, Ferrandi M, Barassi P, et al. Istaroxime metabolite PST3093 selectively stimulates SERCA2a and reverses disease-induced changes in cardiac function[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 384(1): 231–244.
- [54] Luraghi A, Ferrandi M, Barassi P, et al. Highly selective SERCA2a activators: preclinical development of a congeneric group of first-in-class drug leads against heart failure[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(10): 7324–7333.
- [55] De Genst E, Foo KS, Xiao Y, et al. Blocking phospholamban with VHH intrabodies enhances contractility and relaxation in heart failure[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3018.
- [56] Kho C, Lee A, Jeong D, et al. Small-molecule activation of SERCA2a SUMOylation for the treatment of heart failure[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7229.
- [57] Liu ZH, Bian XY, Gao WB, et al. Rg3 promotes the SUMOylation of SERCA2a and corrects cardiac dysfunction in heart failure[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105843.
- [58] Wang ZY, Zeng MM, Wang ZJ, et al. Dietary luteolin: anarrative review focusing on its pharmacokinetic properties and effects on glycolipid metabolism[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(5): 1441–1454.
- [59] Hu WJ, Xu TD, Wu P, et al. Luteolin improves cardiac dysfunction in heart failure rats by regulating sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase 2a[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41017.
- [60] Gorski PA, Jang SP, Jeong D, et al. Role of SIRT1 in modulating acetylation of the sarco-endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase in heart failure[J]. *Circ Res*, 2019, 124(9): e63–e80.
- [61] Gal R, Deres L, Horvath O, et al. Resveratrol improves heart function by moderating inflammatory processes in patients with systolic heart failure[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1108.

(收稿日期:2025-04-19 修回日期:2025-07-03)

引用本文:李子珊,陈田园,程初勇.SERCA2a调控心脏疾病的分子机制及靶向治疗研究进展[J]. *内科*, 2025, 20(4): 437–442.

DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2025.04.15