

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00429

• 综述 •

心肌 JPH2 蛋白的生理和病理生理功能研究进展

申 华¹, 李妙龄², 何登科¹, 殷 亮¹, 奚 望¹, 王志农^{1*}

1. 第二军医大学长征医院胸心外科, 上海 200003

2. 泸州医学院心肌电生理学研究室, 泸州 646000

[摘要] 心脏发挥正常功能依赖于其高度精细化的亚细胞结构。膜连接复合物(junctional membrane complexes, JMCs)是心脏正常兴奋收缩偶联(excitation contraction coupling, ECC)的关键结构。Junctophilin-2 蛋白(JPH2)是公认的 JMC 重要结构蛋白。早期对 JPH2 的认识仅限于其在心肌细胞内的膜偶联功能, 现在的大量研究发现 JPH2 在心肌细胞的 T 管(transverse-tubule, T-tubule)发育、心力衰竭、心肌病、心律失常的发生发展过程中也起着十分重要的作用。此综述主要归纳总结了 JPH2 在上述生理或病理情况中的最新研究进展, 并对 JPH2 进一步研究方向进行了展望。

[关键词] 亲联蛋白 2; 膜连接复合物; 钙信号; 心力衰竭; 肥厚性心肌病; 心律失常

[中图分类号] R 541 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)04-0429-05

Junctophilin-2 protein in cardiac myocytes: progress in physiological and pathophysiological functions

SHEN Hua¹, LI Miao-ling², HE Deng-ke¹, YIN Liang¹, XI Wang¹, WANG Zhi-nong^{1*}

1. Department of Cardiothoracic Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Myocardial Electrophysiology, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan, China

[Abstract] The normal cardiac function relies on highly specialized subcellular architectures. The subcellular domains junctional membrane complexes (JMCs) are essential for excitation-contraction coupling of the myocardium. Junctophilin-2 (JPH2) has been widely recognized as the crucial structural protein involved in JMCs. Initial studies limited the role of JPH2 to anchoring junctional sarcoplasmic reticulum (SR) and transverse-tubule (T-tubule) membrane invaginations. Recently, researchers have found an expanded role of JPH2 in the development of postnatal T-tubule in mammals, progression of disease in failing hearts, hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmias. In this review we summarized the role of JPH2 in the above physiological or pathophysiological processes and discussed the perspective in future investigation.

[Key words] junctophilin 2; junctional membrane complex; calcium signaling; heart failure; hypertrophic cardiomyopathy; arrhythmia

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(4): 429-433]

心脏发挥正常功能依赖于其高度精细化的亚细胞结构。心肌细胞膜连接复合物(junctional membrane complexes, JMCs)偶联可兴奋细胞如骨骼细胞、心肌细胞、神经元等, 细胞内外的信号通道, 以实现细胞信号的自外向内的传导过程^[1]。在心肌细胞中, 肌细胞膜上 L 型钙通道(L-type Ca²⁺ channels, LTCCs)向胞内的肌质网(sarcoplasmic reticulum, SR)的钙信号传导主要依靠 JMC 结构, 即由连接型肌质网(junctional SR, jSR)同肌纤维膜内陷而成的 T 管膜并排而成的亚细胞结构^[2-3]。Junctophilin-2 蛋白(JPH2)主要表达于心肌组织, 在 JMC 这一亚

细胞结构的发育成熟与功能稳定上发挥关键作用^[4]。JPH2 的功能缺失性基因变异、蛋白表达水平的下调以及胞内空间分布的紊乱, 同肥厚性心肌病、心力衰竭、心律失常等疾病的发生发展关系密切^[5]。针对 JPH2 的进一步研究, 有助于为这一系列疾病提供新的治疗靶点和分子干预手段。

1 JPH 蛋白的发现及其分子结构

1.1 JPH 蛋白的发现 心肌细胞通过兴奋收缩偶联的过程实现收缩和舒张。当心肌细胞兴奋时, 动作电位激活电压门控 L 型钙通道, 引起的钙内流会

[收稿日期] 2014-10-14 **[接受日期]** 2015-01-10

[基金项目] 上海市申康基金(SHDC12014107)。Supported by Shanghai Shen-Kang Fund(SHDC12014107)。

[作者简介] 申 华, 硕士生。E-mail: shenh2008@126.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81885901, E-mail: wangzn007@163.com

激活 SR 的钙释放通道——2 型 ryanodine 受体 (RyR2), 导致 SR 钙释放, 这一过程即为“钙触发钙释放”(Ca²⁺ induced Ca²⁺ release, CICR)。释放入胞质的 Ca²⁺ 即表现为钙瞬变 (Ca²⁺ transient), Ca²⁺ 和肌丝上钙结合蛋白相结合, 触发肌肉收缩。只有在细胞膜和横管与 SR 的距离非常近的情况下, 通过 LTCCs 流入的微小钙信号才能激活 SR 上 ryanodine 受体 (RyRs), 而两个膜维持邻近距离的机制早期并不清楚^[6]。Franzini-Armstrong 等^[7] 认为是 LTCC 和 RyR2 钙通道相互作用的结果, 但是在敲除 LTCC 和 RyR2 后小鼠骨骼肌 JMC 结构仍然存在。Suda 等^[8] 在中国仓鼠卵巢上皮细胞中转染 LTCCs 以及 RyRs 的 cDNA, 但是既没有发现膜去极化诱发的钙释放, 也没有发现细胞膜与内质网 (ER) 膜的空间上结构邻近, 这些结果提示 JMC 的形成依赖于其他的结构蛋白。2000 年, Takeshima 等^[9] 利用单克隆抗体库技术在兔骨骼肌中发现了 JPH 蛋白, 并证明它同时与内 (肌) 质网和细胞膜相互作用, 使这两个膜保持一定的距离, 以实现钙信号的有效传递。

1.2 JPH2 蛋白的分子结构 目前已发现 JPHs 蛋白的 4 种亚型, JPH1 主要分布在骨骼肌组织中^[10], 在心脏和脑中也有少量分布, JPH2 主要分布在心肌组织, JPH3 和 JPH4 则存在于神经组织中。JPH2 蛋白从 N 端到 C 端依次是 motif region (MORN) 功能 I 区、连接区、MORN 功能 II 区、α 螺旋样区、可变区以及跨膜区^[9]。

MORN 功能区因其对磷脂的高亲和力将 JPH2 锚定在质膜上, 而连接区将 MORN 区域分隔为功能 I 区和功能 II 区, 连接区被认为是胞质蛋白的结合区, 调节 JPH2 与胞膜或者 SR 膜的结合能力^[9]。α 螺旋样区的二级结构由多个 α 螺旋组成, 大约延续 100 个氨基酸左右, α 螺旋将细胞的质膜同 ER/SR 之间的间隙桥接起来, 在心肌细胞收缩舒张过程中保证偶联结构的机械弹性^[9]。可变区的命名是因为其在各 JPH 亚型间的一级结构相对不保守性, 预期不存在特定的生物学功能^[11]。JPH2 的疏水性 C 末端构成跨膜区嵌入 SR。

2 JPH2 蛋白的生理和病理生理功能

2.1 T 管发育及 JMC 形成 新生哺乳动物的心肌细胞 T 管系统发育不完善, 但是随着其相对较大的表面积/体积的比值, 和加上钠钙交换体 (Na⁺-Ca²⁺ exchanger, NCX) 表达水平及功能的提高, 而且肌原

纤维多靠近肌膜分布, 还是能够为其提供足够的跨膜钙内流来激发 ECC。但由于细胞体积的增大, 出生后数天内必须依靠 T 管形成以来维持有效的 ECC。

T 管的发育以及 JMC 结构形成包括膜内陷、延伸和邻近两个膜结构锚定等精细协调步骤。研究发现多个蛋白参与 JMC 结构的发育过程, 如 Bin1 蛋白 (bridging integrator-1) 通过其高磷脂亲和和区域介导胞膜内陷, 且同 LTCC 直接相连^[12]。小窝蛋白 3 (caveolin-3, Cav3) 参与心肌细胞膜内陷形成小窝 (caveolae), Cav3 同样参与 LTCC 及钾离子等多个离子通道的调节。研究表明 JPH2 同 Cav3 存在相互作用, 并且在 T 管的发育中发挥了重要作用^[13]。Han 等^[14] 利用 RNAi 技术干扰 *JPH2* 基因表达, 发现心肌细胞出现了 T 管结构的破坏。另外有研究发现心肌 JPH2 低表达的小鼠出现出生后 T 管成熟障碍, 而 JPH2 过表达的小鼠却在出生后 8 d T 管提前发育成熟^[15]。在 T 管的发育过程中, JPH2 的表达同 LTCC 在空间上分布共定位, 随后钙调控逐渐成熟, 开始出现 JMC 结构^[16]。有研究者利用单分子超高分辨率显微镜观察大鼠心肌细胞, 发现 RyR2 簇与同样呈簇状排列的 JPH2 距离非常近, 在 80% 的部位两者表现为空间共定位^[17]。据此认为, T 管的发育同 JPH2 蛋白的逐步表达可能存在时间相关性, JPH2 蛋白通过与 Cav3、LTCC 或者 RyR2 之间的相互作用, 参与调节 T 管的发育以及 JMC 结构形成。

2.2 原发性心肌病 原发性心肌病在临床上有着较高的发病率及死亡率。在扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 和肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 的转基因小鼠模型中均发现 JPH2 蛋白表达水平的降低^[18]。临床患者心肌样本研究得出了类似的结论, 左室流出道梗阻 HCM 患者心肌标本, JPH2 的表达量下降, 有些标本甚至检测不到 JPH2 的表达^[15, 19]。敲除 JPH2 的 HL-1 心肌细胞系出现了细胞的肥大, 以及肥大相关生物活性因子上调, 如肌动蛋白、心钠素、脑钠素等, 并且出现了钙瞬变强度的降低^[19]。

针对临床诊断明确的 HCM 患者心肌标本进行 *JPH2* 基因突变筛查, 发现 S101R、Y141H 以及 S165F 3 个位于 MORN 功能 I 区或连接区位点的突变, 且这些 HCM 患者均未检测到之前公认的 HCM 相关突变基因^[18]。在 H9c2 细胞系中过表达上述突变 *JPH2* 基因, 出现 CICR 强度降低以及细

胞超微结构的破坏,最终导致细胞肥大^[20]。在1个多代小家系中发现 JPH2-E169K 同 HCM 及 AF 的发病有关,而在1个北美白种人家系中,发现 HCM 先证者中存在 JPH2-A405S 突变^[4]。根据上述结果,JPH2 的功能缺失性基因变异有可能是通过破坏 CICR,影响了心肌细胞的正常收缩和舒张,使得心肌出现肥厚,甚至出现心力衰竭。但是由于 HCM 患者 JPH2 基因突变概率过低($<1\%$),并且病例数不足,很难确定突变同疾病之间的因果关系,仍需要进行大规模基因检测或者构建表达 JPH2 突变的转基因模型来进一步确定。

2.3 心力衰竭 在心力衰竭的动物模型和心力衰竭患者中,均发现心肌细胞 T 管的病理性结构重构。JPH2 表达的下调导致了病理性的心脏重构。JPH2 的 mRNA 水平下降同左室壁厚度的增加及收缩力的提高在时间上是一致的,表明 JPH2 的下调可能是在心力衰竭之前功能代偿期的早期反应^[21]。这种由 JPH2 下调介导的 T 管破坏可能是未来心衰进展的指标。JMC 结构的破坏会导致 RyR2 再定位于非 JMC 区域,空间错位会导致钙释放单位(calcium release units, CRUs)的钙释放减少,钙瞬变延迟且幅度减小,以及 RyR2 钙火花及钙漏流的增多^[22]。在离体培养的细胞实验中使 JPH2 沉默表达,心肌细胞出现 CICR 受损,钙瞬变幅度减弱,但 SR 单位钙释放量增加,其他钙调蛋白表达水平未见变化,可能是由于 JMC 功能尤其是 RyR2 功能改变所致^[23]。在鼠心肌组织进行免疫共沉淀发现 RyR2 与 JPH2 存在直接相互作用,JPH2 可能参与调控 RyR2 开关,其表达下降导致 ECC 障碍及 SR 的舒张期钙漏流增多^[23]。

在心力衰竭等病理条件下,心肌细胞的收缩力降低,这其中 CICR 机制的调节起到了作用,CICR 机制又是由 LTCCs、RyR2 以及两者之间的偶联关系这三方面的因素共同决定的。Gomez 等^[24]发现心力衰竭过程中,即使 LTCC 和 RyR2 各自的性质没有改变,其兴奋-收缩偶联效率也会降低。这就提示在心衰过程中,两者之间的偶联关系发生了改变。综上所述,JPH2 蛋白本身可能主要定位于 jSR 上,能够通过自身 MORN 结构域以及 Cav3 等相关蛋白的相互作用来实现对横管的结合。当 JPH2 表达减少,jSR 上的 JPH2 密度变小,因而对于横管的结合力降低。当二者之间的结合力不足以维持 JMC 偶联结构时,横管与 SR 就会分开,出现脱偶联,最终导致了心肌内钙调控的紊乱和收缩功能的下降^[24]。

2.4 心房颤动(房颤) 房颤作为临床最常见的心脏节律紊乱,其发病率随着人口老龄化逐渐升高。根据最新指南定义,按照其发作时程的长短将其分为以下几种类型:阵发性房颤(paroxysmal AF, pAF)、持续性房颤(persistent AF)、长程持续性房颤(long-standing persistent AF)以及永久性房颤(permanent AF)^[26]。另外指南单独规定了非瓣膜疾病相关的房颤(nonvalvular AF),其定义为除外风湿性右房室瓣狭窄,生物瓣、机械瓣置换或瓣膜修补术后的房颤患者^[26]。不同类型房颤其发病具体机制存在显著差异,但钙稳态异常是房颤发生的一个共同的重要机制。

2.4.1 钙稳态异常 房颤需要快速异位起搏点以及折返环才能得以维持^[27]。折返需要心脏本身存在易感性基质,而最常见的异位自发放电活动就是后除极,包括完全复极后发生的延迟后除极(delayed afterdepolarization, DAD)和完全复极之前发生的早期后除极(early afterdepolarization, EAD)^[28]。DAD 由内向的钠钙交换电流(INCX)引起,舒张期胞质内的钙浓度升高, Ca^{2+} 同胞外的 Na^{+} 进行 1:3 交换,产生阳离子的净内向移动。瞬态内向电流(transient inward current, I_{ti})特指引起 DAD 的跨膜电流, I_{ti} 达到产生兴奋的阈值后即产生自发性的动作电位。早期后除极发生于 APD 过度延长时,使得 LTCC 从失活状态恢复, Ca^{2+} 内流而导致细胞去极化。

大量研究提示 RyR2 通道稳定性下降同心律失常存在联系^[29]。在房颤患者心肌标本中,可见蛋白激酶 A (PKA) 和钙/钙调蛋白依赖的蛋白激酶 (CaMK II) 分别作用于 RyR2 的 S2808 和 S2814 位点,使得 RyR2 超磷酸化,从而增大了 RyR2 通道的开放概率^[30-31]。相反的,磷酸酶活性的调节异常,即磷酸酶抑制剂 I-1 的功能异常也可以导致心律失常患者的 RyR2 超磷酸化^[32]。无论是 PKA 的磷酸化作用还是遗传性的 RyR2 基因突变抑或 RyR2 复合物中的 RyR2 抑制性蛋白 FKBP12.6 的减少,均可增加心律失常易感性^[33-34]。JPH2 参与维持 JMC 的结构,也可能通过直接或者间接作用于 RyR2 通道门控调节,而对正常的心肌钙信号传导进行调控。

2.4.2 JPH2 在调控 RyR2 稳态中的作用 最近研究发现,在1个 HCM 家系中,表现为青少年早发的阵发性房颤或者室上性心动过速的 2 例 HCM 患者均携带有 JPH2-E169K 突变,该突变导致了 RyR2 与 JPH2 的结合减少、RyR2 释放钙火花频率以及钙泄漏的增多,从而诱发 DADs^[4],而 DADs 是房性心律失常最主要的作用机制。此外,动物实验表明总

JPH2 蛋白表达水平的高低同小鼠的 AF 发生率呈负相关并且发现将急性分离的 JPH2 低表达的小鼠心肌细胞,制备成可渗透态细胞后,导入小段 JPH2-E169 区域的含 25 个氨基酸的模拟多肽,可以稳定 RyR2 通道^[4]。

3 小结

JPH 蛋白家族对于可兴奋细胞的正常钙信号传导起到重要的作用,但其表达水平或者功能的改变同多种临床疾病关系密切。最初认为 JPHs 只是参与维持细胞的超微结构,后来发现 JPH2 也参与一系列钙调控相关蛋白的功能调节,是实现钙信号传导生理功能所必需的。JPH2 的改变会导致胞内钙信号传导异常继而引起心力衰竭、心肌病、心律失常等一系列疾病。

目前认为 JPH2 蛋白的功能下调可能有以下 3 种机制:(1) 微小 RNA-24 (microRNA-24, miR-24)^[35]。在心肌肥厚及心衰动物模型中,可见 miR-24 上调,JPH2 下调,而其他钙调节蛋白未变化,过表达 miR-24 可见 CICR 及 ECC 的下降。超压力负荷动物模型施加 miR-24 抑制剂可以保护 T 管结构及钙调节能力^[36]。(2) 钙依赖酶解。胞内钙浓度持续升高, μ 钙蛋白酶-calpain 自水解激活,将 JPH2 水解而使之功能下调。在骨骼肌中,已经发现这种钙介导水解可导致 ECC 受损,而且在心脏缺血再灌注损伤中也发现 calpain 活性上调^[37]。(3) 细胞骨架介导移位。心肌肥厚或心衰时可见微管稳定性且密度增加,可能同心肌收缩力下降有关^[37]。在心肌肥厚大鼠模型中,微管密度增大同 T 管重构和 ECC 下降有相互关系,JPH2 蛋白表达水平不变却出现了位置的边缘化^[35]。应用微管抑制剂可干扰 T 管重构及 JPH2 异位,保障有效 ECC,提示 JPH2 表达水平可能并未改变,其空间分布的异常也可能是导致生理功能改变的重要原因。针对 JPHs 蛋白结构及功能的研究,对于进一步了解心脏发挥其正常生理功能的内在机制以及心脏疾病发生发展的病理调控机制,具有重要的研究意义以及潜在的临床应用价值。

[参考文献]

[1] Beavers D L, Landstrom A P, Chiang D Y, Wehrens X H. Emerging roles of junctophilin-2 in the heart and implications for cardiac diseases[J]. *Cardiovasc Res*, 2014,103:198-205.

[2] Zhang C, Chen B, Guo A, Zhu Y, Miller J D, Gao S,

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*,2014,129:1742-1750.

- [3] Wu C Y, Chen B, Jiang Y P, Jia Z, Martin D W, Liu S, et al. Calpain-dependent cleavage of junctophilin-2 and T-tubule remodeling in a mouse model of reversible heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*,2014,3:e527.
- [4] Beavers D L, Wang W, Ather S, Voigt N, Garbino A, Dixit S S, et al. Mutation E169K in junctophilin-2 causes atrial fibrillation due to impaired RyR2 stabilization[J]. *J Am Coll Cardiol*,2013,62:2010-2019.
- [5] Matsushita Y, Furukawa T, Kasanuki H, Nishibatake M, Kurihara Y, Ikeda A, et al. Mutation of junctophilin type 2 associated with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Hum Genet*,2007,52:543-548.
- [6] 韩晶,吴昊迪,王其伟,王世强. 心肌细胞横管的形态发生:Junctophilin-2 的作用[J]. *生命科学*,2013,9:738-744.
- [7] Franzini-Armstrong C, Pincon-Raymond M, Rieger F. Muscle fibers from dysgenic mouse in vivo lack a surface component of peripheral couplings[J]. *Dev Biol*, 1991,146:364-376.
- [8] Suda N, Franzius D, Fleig A, Nishimura S, Boddling M, Hoth M, et al. Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release in Chinese hamster ovary (CHO) cells co-expressing dihydropyridine and ryanodine receptors[J]. *J Gen Physiol*, 1997,109:619-631.
- [9] Takeshima H, Komazaki S, Nishi M, Iino M, Kangawa K. Junctophilins: a novel family of junctional membrane complex proteins[J]. *Mol Cell*,2000,6:11-22.
- [10] Nishi M, Mizushima A, Nakagawara K, Takeshima H. Characterization of human junctophilin subtype genes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2000,273:920-927.
- [11] Garbino A, van Oort R J, Dixit S S, Landstrom A P, Ackerman M J, Wehrens X H. Molecular evolution of the junctophilin gene family[J]. *Physiol Genomics*, 2009,37:175-186.
- [12] Hong T T, Smyth J W, Gao D, Chu K Y, Vogan J M, Fong T S, et al. BIN1 localizes the L-type calcium channel to cardiac T-tubules[J]. *PLoS Biol*, 2010,8:e1000312.
- [13] Balijepalli R C, Kamp T J. Caveolae, ion channels and cardiac arrhythmias[J]. *Prog Biophys Mol Biol*,2008,98:149-160.
- [14] Han J, Wu H, Wang Q, Wang S. Morphogenesis of T-tubules in heart cells: the role of junctophilin-2[J]. *Sci China Life Sci*,2013,56:647-652.
- [15] Reynolds J O, Chiang D Y, Wang W, Beavers D L,

- Dixit S S, Skapura D G, et al. Junctophilin-2 is necessary for T-tubule maturation during mouse heart development[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 100:44-53.
- [16] Han J, Wu H, Wang Q, Wang S. Morphogenesis of T-tubules in heart cells: the role of junctophilin-2[J]. *Sci China Life Sci*, 2013, 56:647-652.
- [17] Jayasinghe I D, Baddeley D, Kong C H, Wehrens X H, Cannell M B, Soeller C. Nanoscale organization of junctophilin-2 and ryanodine receptors within peripheral couplings of rat ventricular cardiomyocytes[J]. *Biophys J*, 2012, 102:L19-L21.
- [18] Minamisawa S, Oshikawa J, Takeshima H. Junctophilin type 2 is associated with caveolin-3 and is down-regulated in the hypertrophic and dilated cardiomyopathies [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325 (3): 852-856.
- [19] Landstrom A P, Kellen C A, Dixit S S, van Oort R J, Garbino A, Weisleder N, et al. Junctophilin-2 expression silencing causes cardiocyte hypertrophy and abnormal intracellular calcium-handling[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4:214-223.
- [20] Landstrom A P, Weisleder N, Batalden K B, Bos J M, Tester D J, Ommen S R, et al. Mutations in JPH2-encoded junctophilin-2 associated with hypertrophic cardiomyopathy in humans[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42:1026-1035.
- [21] Wei S, Guo A, Chen B, Kutschke W, Xie Y P, Zimmerman K, et al. T-tubule remodeling during transition from hypertrophy to heart failure[J]. *Circ Res*, 2010, 107:520-531.
- [22] Song L S, Sobie E A, McCulle S, Lederer W J, Balke C W, Cheng H. Orphaned ryanodine receptors in the failing heart[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 4305-4310.
- [23] van Oort R J, Garbino A, Wang W, Dixit S S, Landstrom A P, Gaur N, et al. Disrupted junctional membrane complexes and hyperactive ryanodine receptors after acute junctophilin knockdown in mice[J]. *Circulation*, 2011, 123:979-988.
- [24] Gomez A M, Valdivia H H, Cheng H, Lederer M R, Santana L F, Cannell M B, et al. Defective excitation-contraction coupling in experimental cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Science*, 1997, 276:800-806.
- [25] 吴昊迪, 王世强, 孟旭, 张海波. 心肌细胞膜与肌质网膜的结构功能耦联及其病理重塑机制[J]. *生命科学*, 2011, 23:1088-1094.
- [26] January C T, Wann L S, Alpert J S, Calkins H, Cleveland J J, Cigarroa J E, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation; a report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64:2305-2307.
- [27] Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121:2955-2968.
- [28] Schlotthauer K, Bers D M. Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release causes myocyte depolarization. Underlying mechanism and threshold for triggered action potentials [J]. *Circ Res*, 2000, 87:774-780.
- [29] Vest J A, Wehrens X H, Reiken S R, Lehnart S E, Dobrev D, Chandra P, et al. Defective cardiac ryanodine receptor regulation during atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2005, 111:2025-2032.
- [30] Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression [J]. *Circ Res*, 2014, 114:1483-1499.
- [31] Chelu M G, Sarma S, Sood S, Wang S, van Oort R J, Skapura D G, et al. Calmodulin kinase II-mediated sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak promotes atrial fibrillation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119:1940-1951.
- [32] El-Armouche A, Boknik P, Eschenhagen T, Carrier L, Knaut M, Ravens U, et al. Molecular determinants of altered Ca^{2+} handling in human chronic atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2006, 114:670-680.
- [33] Wehrens X H, Lehnart S E, Huang F, Vest J A, Reiken S R, Mohler P J, et al. FKBP12.6 deficiency and defective calcium release channel (ryanodine receptor) function linked to exercise-induced sudden cardiac death[J]. *Cell*, 2003, 113:829-840.
- [34] Sood S, Chelu M G, van Oort R J, Skapura D, Santonastasi M, Dobrev D, et al. Intracellular calcium leak due to FKBP12.6 deficiency in mice facilitates the inducibility of atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5:1047-1054.
- [35] Xu M, Wu H D, Li R C, Zhang H B, Wang M, Tao J, et al. Mir-24 regulates junctophilin-2 expression in cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2012, 111:837-841.
- [36] Zhang H B, Li R C, Xu M, Xu S M, Lai Y S, Wu H D, et al. Ultrastructural uncoupling between T-tubules and sarcoplasmic reticulum in human heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98:269-276.
- [37] Murphy R M, Dutka T L, Horvath D, Bell J R, Delbridge L M, Lamb G D. Ca^{2+} -dependent proteolysis of junctophilin-1 and junctophilin-2 in skeletal and cardiac muscle[J]. *J Physiol*, 2013, 591:719-729.