

综述

肌球蛋白调节性轻链磷酸化在慢性心力衰竭发生机制中的作用

胡 珊, 吴 钢

武汉大学人民医院心内科, 武汉大学心血管病研究所, 心血管病湖北省重点实验室, 武汉 430060

[摘要] 胚胎时期, 肌球蛋白调节性轻链 2 (myosin regulatory light chain, MYL2) 在心脏的发育与功能方面扮演着重要角色。MYL2 (也称 MLC2) 的基因突变与肥厚型心肌病有关。MYL2 突变可影响肌球蛋白的结构和功能, 导致肥厚型心肌病、扩张型心肌病甚至慢性心力衰竭的发生。同时, MYL2 的磷酸化在心肌收缩、心室扭转、心脏功能和疾病方面也发挥着重要作用。

[关键词] 肌球蛋白调节性轻链; 慢性心力衰竭; 磷酸化; 心肌收缩

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.08.023 **[中图分类号]** 541.6 **[文献标志码]** A

Role of myosin regulatory light chain phosphorylation in the pathogenesis of chronic heart failure

HU Shan, WU Gang

Department of Cardiology, Cardiovascular Research Institute, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

[Abstract] In the embryonic period, myosin regulatory light chain (MYL2) plays a pivotal role in the development and function of the heart. A large number of studies have previously confirmed that the mutation of MYL2 gene, also known as MLC2, confers intimate associations with hypertrophic cardiomyopathy. MYL2 gene mutation impacts the structure and function of myosin, thereby leading to the occurrence and progression of hypertrophic and dilated cardiomyopathy as well as the following chronic heart failure. Importantly, MYL2 phosphorylation renders crucial effects in the processes of cardiac contraction, ventricular torsion and cardiac function.

[Key words] myosin regulatory light chain; chronic heart failure; phosphorylation; myocardial contractility

慢性心力衰竭是心血管疾病常见的并发症, 主要临床表现为心输出量降低, 不足以维持全身各组织所需的血容量。引起心力衰竭主要的心脏疾病有肥厚型心肌病、扩张型心肌病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、风湿性心瓣膜病和急性重症心肌炎等。慢性心力衰竭终末期的病理学特征主要表现为心肌细胞丢失、心肌胶原聚集和胶原纤维破裂、细胞外基质的重塑以及心肌肌原纤维的紊乱^[1]。其中, 心肌收缩蛋白结构和功能的异常也扮演着十分重要的角色。心肌收缩蛋白主要包括 3 种, 即肌球蛋白、肌动蛋白和原肌凝蛋白。肌球蛋白是心肌的主要结构蛋白, 占心脏成分的 60%, 是构成心肌粗肌丝的主要成分, 由 1 对重链 (myosin heavy chain, MHC) 和 2 对轻链 (myosin light chain, MLC) 构成; 而后者则包括 1 对基本轻链 (myosin essential light chain), 即 MYL1, 和 1 对调节性轻链 (myosin regulatory light chain), 即 MYL2。据报道, MHC 基因突变可导致心肌肥厚和心力衰竭。在胚胎时期,

MYL2 在心脏的发育与功能方面扮演着重要角色^[2]。家族性心肌病的研究^[3-5]也证实, MYL2 (也称 MLC2) 的基因突变与肥厚型心肌病有关; 其突变可影响粗肌丝的结构和功能, 诱发心肌肥厚, 进而导致肥厚型心肌病。此外, 在扩张型心肌病及慢性心力衰竭疾病中, MYL2 也可能扮演着重要的角色。目前, MYL2 导致心肌肥厚和心力衰竭的过程尚未阐明, 其在慢性心力衰竭发生中的作用也尚不清楚。新近的研究^[6-7]发现, MYL2 的磷酸化可能是其影响心肌收缩功能的重要机制。本文就 MYL2 的磷酸化在慢性心力衰竭发生发展中的作用作一综述。

1 MYL2 的结构与功能

MYL2 属于 EF- 手型, 是相对分子质量约为 19 000 的肌节蛋白, 属于钙结合蛋白家族中的一员。MYL2 有 4 种亚型, 分别为非肌型、平滑肌型、骨骼肌型和心肌型。其

[基金项目] 国家自然科学基金 (81270305, 81670363) (National Natural Science Foundation of China, 81270305, 81670363)。

[作者简介] 胡 珊 (1992—), 女, 硕士生; 电子信箱: hushan221@163.com。

[通信作者] 吴 钢, 电子信箱: wugangmd@163.com。



中,有3种不同的基因编码存在于哺乳动物中,即 *MLC-2f* 是快速收缩骨骼肌亚型、*MLC-2v* 是心脏心室亚型和慢收缩骨骼肌亚型、*MLC-2a* 是心脏心房亚型^[8]。这3个基因高度同源,在 *MLC-2v* 和 *MLC-2f* 的一级氨基酸序列中有73%的一致性和93%的相似性,同样在 *MLC-2a* 和 *MLC-2v* 的序列中有56%的一致性和86%的相似性^[9]。心肌和骨骼肌收缩主要由肌球蛋白和肌动蛋白之间的循环作用相互驱动,在每个循环中由催化结构域释放ATP水解的产物提供能量,使肌球蛋白头端的轻链域(light chain domain, LCD)扩增,由其引起的构象变化以产生LCD的大旋转运动。LCD也因此功能充当“杠杆臂”,以在含有肌球蛋白的粗丝和含肌动蛋白的细丝之间滑动。靠近肌球蛋白头的构象变化LCD部分由围绕肌球蛋白重链的短 α 分螺旋的心脏调节轻链(MLC)形成^[10],且其N-末端的Asp-37至Asp-48位点为 Ca^{2+} - Mg^{2+} 结合位点,可与 Ca^{2+} 或 Mg^{2+} 结合改变构象来调节肌肉的收缩与舒张^[11]。此外,MYL2磷酸化增加可使肌球蛋白与肌动蛋白间的结合力增强,进而加快心肌收缩速度^[12]。肌钙蛋白和肌球蛋白是MYL2的主要调节亚基^[13]。肌钙蛋白结合钙离子被激活后可使肌动蛋白暴露出结合位点,并与肌球蛋白的头部相结合,使肌球蛋白水解ATP释放能量,同时其头部发生屈曲运动将肌动蛋白拉向M线,使细肌丝滑入粗肌丝之间,从而引起心肌收缩的发生。然而,MYL2的磷酸化主要是通过调节 Ca^{2+} 敏感性来改变肌钙蛋白与肌动蛋白的结合,最终影响肌球蛋白ATP能量的释放。因此,MYL2主要是通过其磷酸化来调节心肌的收缩功能^[14]。

心脏肌球蛋白轻链激酶(cardiac myosin light chain kinase, cMLCK)是MYL2磷酸化最为关键的步骤,可作用于MYL2氨基末端区域的丝氨酸残基。在人的心脏中cMLCK特异性磷酸化的位点是Ser15,而小鼠中则为Ser15和Ser14^[15]。Ser15的磷酸化不仅在心脏肌肉正常收缩中发挥重要作用,还与疾病的发展相关联^[16]。MYL2磷酸化通过cMLCK激活,不仅可以加快心肌收缩速度及收缩速率,还可以提高促使心肌收缩的 Ca^{2+} 敏感性、增强心肌最大收缩力^[17],并减慢舒张速度^[18]。有研究^[19]表明,肌球蛋白头部与肌动蛋白相互交联后出现横桥循环,而MYL2的磷酸化则能够增强横桥循环动力学以及肌球蛋白杠杆臂的刚性。已有研究^[20]发现,不仅cMLCK能使MYL2磷酸化,拉链相互作用蛋白激酶(zipper-interacting protein kinase, ZIPK)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶(Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase, CaMK II)均能不

同程度地使MYL2磷酸化。因此,在心肌收缩、心室扭转、心脏功能和疾病等方面,MYL2的磷酸化发挥着十分重要的作用。

2 MYL2的磷酸化与慢性心力衰竭的关系

早期的研究发现肥厚型心肌病与扩张型心肌病中心肌MYL2的磷酸化显著减少,提示MYL2磷酸化与慢性心力衰竭的发生有一定关系。1992年Morano^[21]发现,慢性心力衰竭患者MYL2的去磷酸化水平高于正常对照组。同样,van der Velden等^[22-24]将6例心力衰竭患者(3例心肌缺血、3例扩张型心肌病)与6例无心脏病患者比较,发现慢性心力衰竭组在心肌组织中的MYL2去磷酸化水平增高,同时也证实MYL2的磷酸化水平在心力衰竭时降低。Toepfer等^[25]发现,在慢性心力衰竭的代偿适应期,MYL2磷酸化会增加;并且在美国纽约心脏病学会(NYHA)分级中,I级与II级、III级与IV级分别在心力衰竭患者心肌中的MYL2磷酸化增加趋势相近。也有研究^[26]采用心力衰竭患者与无器质性心脏病患者的心肌组织中MYL2的表达进行比较,结果显示心力衰竭患者心肌组织MYL2表达下调,且下调程度和心力衰竭的严重程度相关。Seguchi等^[27]在研究心力衰竭患者心肌中MLCK的基因型时发现,心力衰竭患者的心肌中MLCK的表达量与MYL2的磷酸化均减少,同时证实编码MLCK的基因型是 $\text{Myh}3$,且MLCK是MYL2磷酸化的关键步骤。Warren等^[28]建立小鼠cMLCK基因敲除模型的研究发现,MYL2磷酸化完全消失,小鼠出现扩张型心肌病、左室扭转障碍和心肌细胞收缩障碍等症状,心肌收缩与舒张功能均发生紊乱,导致心力衰竭;相反,在cMLCK过表达的小鼠中并没有心力衰竭的表现。Sheikh等^[19]建立*MLC-2v*基因突变小鼠模型,使*MLC-2v*磷酸化缺失,小鼠则出现扩张型心肌病、心力衰竭症状,甚至导致过早死亡的发生。有研究^[29]通过结扎缩窄腹主动脉制作心力衰竭模型发现,大鼠心力衰竭组的心肌中MYL2的磷酸化程度较正常组显著减少。另有研究^[30]报道,使用转基因小鼠过表达非磷酸化的MYL2(MYL2不能被磷酸化)时,小鼠出现心肌肥厚和心室扩大的症状,用MLCK治疗非磷酸化的MYL2过表达模型并没有得到改善;而用MLCK治疗心肌中大量MYL2未被磷酸化的小鼠,小鼠心肌中的 Ca^{2+} 敏感性增强且心功能得到改善。由此说明,MYL2磷酸化是依赖MLCK的激活来增强 Ca^{2+} 敏感性的。用异丙肾上腺素诱导心肌肥厚的小鼠模型的研究^[31-32]发现,由于MYL2磷酸化减少,可引起心肌细胞肥大、心肌收

缩力减弱、肌节排列混乱, 并出现坏死和纤维化等病理改变。

在慢性心力衰竭发生和发展的过程中, MYL2 的磷酸化水平会显著降低; 然而, 通过建立 MYL2 基因突变小鼠模型致使 MYL2 的磷酸化水平降低, 最终也将会出现慢性心力衰竭的临床表现。

3 MYL2 的磷酸化水平降低导致慢性心力衰竭的发生机制

目前, MYL2 磷酸化水平降低导致慢性心力衰竭的发生机制尚未完全明确。2003 年, van der Velden 等^[24]的研究认为, 心力衰竭时 MYL2 的去磷酸化水平升高将导致 Ca^{2+} 敏感性减弱。由于在其去磷酸化水平升高后, 肌球蛋白的头端朝向远离细丝的粗丝主链移动, 从而减弱肌动蛋白与肌球蛋白的结合力, 直接导致心肌收缩功能的降低。2012 年有研究^[28]认为, 慢性心力衰竭的发生机制与 MYL2 磷酸化的降低主要是由于 cMLCK 的改变所致。在心力衰竭过程中, 由于压力超负荷使泛素-蛋白酶体系统加速 cMLCK 的代谢, 进而使 MYL2 的磷酸化减少。因此, 在 MLCK 过表达的模型中, 由于 cMLCK 的合成速率超过其降解速率, 并没有出现心力衰竭的症状。另有研究^[33]认为, 心脏舒张功能对 MYL2 磷酸化也产生一定的影响: 当心室舒张压为 0 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 时, 心肌中的心外膜和心内膜 MLC-2v 磷酸化程度是相同的; 当心室舒张压增大到 15 mmHg 时, 心外膜 MLC-2v 磷酸化增高 50%, 而心内膜 MLC-2v 磷酸化程度降低 50%。因此, MLC-2v 磷酸化梯度的改变可以增强肌动-肌球蛋白的相互作用, 使 Ca^{2+} 的敏感性向心外膜增加, 通过增加舒张末期容积来增强心肌收缩功能。由于 Ca^{2+} 敏感性在 Frank-Starling (FS) 机制中起到非常重要的作用, 心室内、外膜中 MYL2 磷酸化梯度的改变也将参与 FS 机制的调节。同时, FS 机制作为慢性心力衰竭中起代偿作用的循环负荷机制, 当心室舒张压改变时, MYL2 磷酸化的梯度可能在一定程度上影响心室肌的收缩能力。此外, 用 MLCK 的特异性抑制剂 ML-7 能够诱导平滑肌凋亡; 同样在心肌中当 MLCK 被抑制后, MYL2 发生去磷酸化, 可能会激活能够引起凋亡的 caspase 通路。因此, MYL2 磷酸化降低时 MYL2 的去磷酸化增高, 可能会导致心肌细胞凋亡, 进而影响心肌收缩功能, 这也是导致慢性心力衰竭的另一种机制^[34]。

MYL2 磷酸化是依赖 MLCK 的激活实现的。研究认

为 MLCK 调节血管紧张素 II、异丙肾上腺素可诱导心肌细胞的早期肥厚反应。在肥大刺激因素影响下, MLCK 作为一种适应性机制, 可迅速增加心肌细胞中 Ca^{2+} 水平并增强心肌收缩功能; 此外, MLCK 还能够通过增强 MYL2 磷酸化引起肌球蛋白的构象变化, 从而促进肌动蛋白-肌球蛋白的相互作用, 增强肌节收缩功能。因此, MYL2 磷酸化也参与了心力衰竭早期心肌重构病理生理过程。需要注意的是, 虽然 MYL2 磷酸化在肌节组织形成过程中发挥着重要作用, 但尚未有研究证实其参与维持肌节结构的完整性和稳定性^[35]。此外, 在成纤维细胞中的研究发现, Rho 激酶参与调控 MYL2 磷酸化及 MYL2 磷酸酶的灭活过程, 而 Rho-Rho 激酶通路则是诱导心肌重构的关键机制之一。Rho 激酶被激活将导致磷酸化的 MYL2 积累, 该途径也已被证实是参与成纤维细胞应激纤维形成的重要机制。因此, 在心肌肥厚损伤过程中, Rho 激酶途径是与 MLCK 途径平行或互补的关键机制。在这 2 种途径中, MYL2 磷酸化影响肌动蛋白与肌球蛋白的结构改变, 该理论在成纤维细胞应激纤维形成和心肌细胞重构中得到证实^[36]。以上研究表明, MYL2 磷酸化参与了心肌重构早期病理损伤过程, 可使心肌细胞在肥大刺激时发生适应性、代偿性改变。

由此可见, MYL2 磷酸化可能参与慢性心力衰竭的整个过程, 从早期的代偿性改变到终末期的心力衰竭期。其发生过程可能是由于 MYL2 磷酸化减少导致心肌收缩能力降低, 进而由肥厚型心肌病代偿性改变诱发心脏失代偿即慢性心力衰竭。由于 MYL2 最主要的作用是通过其磷酸化来调节心肌收缩力, 其磷酸化减弱也将会降低 Ca^{2+} 敏感性, 降低肌球蛋白与 Ca^{2+} 结合的数量, 从而导致收缩力下降。因此, MYL2 磷酸化降低可影响肌球蛋白的结构和功能, 影响心肌的收缩力, 最终诱发心力衰竭。

4 结语

综上所述, MYL2 在心脏重构中具有保护作用, 并可通过 MYL2 的磷酸化影响心肌收缩; MYL2 磷酸化程度与慢性心力衰竭的发生密切相关, 通过激活 MLCK 途径上调 MYL2 的磷酸化能够为抑制或延缓慢性心力衰竭提供新策略。此外, 研究还证实对 MYL2 基因突变的携带者, 需尽早开展治疗以防心脏疾病的发生^[37]。因此, 寻找可促进内源性 MYL2 磷酸化以及与 MYL2 分子结构、作用机制等相似的药物, 将为慢性心力衰竭的治疗提供新的方向。



参·考·文·献

- [1] Li YY, Feldman AM, Sun Y, et al. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart[J]. *Circulation*, 1998, 98(17): 1728-1734.
- [2] Chen J, Kubalak SW, Minamisawa S, et al. Selective requirement of myosin light chain 2v in embryonic heart function[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(2): 1252-1256.
- [3] Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle[J]. *Nat Genet*, 1996, 13(1): 63-69.
- [4] Davis JS, Hassanzadeh S, Winitsky S, et al. The overall pattern of cardiac contraction depends on a spatial gradient of myosin regulatory light chain phosphorylation[J]. *Cell*, 2001, 107(5): 631-641.
- [5] Jacques AM, Briceño N, Messer AE, et al. The molecular phenotype of human cardiac myosin associated with hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(3): 481-491.
- [6] Huang C, Sheikh F, Hollander M, et al. Embryonic atrial function is essential for mouse embryogenesis, cardiac morphogenesis and angiogenesis[J]. *Development*, 2003, 130(24): 6111-6119.
- [7] Huang W, Liang J, Yuan CC, et al. Novel familial dilated cardiomyopathy mutation in MYL2 affects the structure and function of myosin regulatory light chain[J]. *FEBS J*, 2015, 282(12): 2379-2393.
- [8] Sheikh F, Lyon RC, Chen J. Functions of myosin light chain-2 (MYL2) in cardiac muscle and disease [J]. *Gene*, 2015, 569(1): 14-20.
- [9] Gulick J, Hewett TE, Klevitsky R, et al. Transgenic remodeling of the regulatory myosin light chains in the mammalian heart[J]. *Circ Res*, 1997, 80(5): 655-664.
- [10] Rayment I, Rypniewski WR, Schmidt-Bäse K, et al. Three-dimensional structure of myosin subfragment-1: a molecular motor[J]. *Science*, 1993, 261(5117): 50-58.
- [11] Moss RL, Fitzsimons DP. Myosin light chain 2 into the mainstream of cardiac development and contractility[J]. *Circ Res*, 2006, 99(3): 225-227.
- [12] Tsukamoto O, Kitakaze M. Biochemical and physiological regulation of cardiac myocyte contraction by cardiac-specific myosin light chain kinase[J]. *Circ J*, 2013, 77(9): 2218-2225.
- [13] Szczesna D. Regulatory light chains of striated muscle myosin. Structure, function and malfunction[J]. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*, 2003, 3(2): 187-197.
- [14] Blumenthal DK, Stull JT. Activation of skeletal muscle myosin light chain kinase by calcium²⁺ and calmodulin[J]. *Biochemistry*, 1980, 19(24): 5608-5614.
- [15] Scruggs SB, Reisdorph R, Armstrong ML, et al. A novel, in-solution separation of endogenous cardiac sarcomeric proteins and identification of distinct charged variants of regulatory light chain[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9(9): 1804-1818.
- [16] Kamm KE, Stull JT. Signaling to myosin regulatory light chain in sarcomeres[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(12): 9941-9947.
- [17] Olsson MC, Patel JR, Fitzsimons DP, et al. Basal myosin light chain phosphorylation is a determinant of Ca²⁺ sensitivity of force and activation dependence of the kinetics of myocardial force development[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(6): H2712-H2718.
- [18] Patel JR, Diffie GM, Huang XP, et al. Phosphorylation of myosin regulatory light chain eliminates force-dependent changes in relaxation rates in skeletal muscle[J]. *Biophys J*, 1998, 74(1): 360-368.
- [19] Sheikh F, Ouyang K, Campbell SG, et al. Mouse and computational models link Mlc2v dephosphorylation to altered myosin kinetics in early cardiac disease[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1209-1221.
- [20] Eikemo H, Moltzau LR, Hussain RI, et al. CaMK II in addition to MLCK contributes to phosphorylation of regulatory light chain in cardiomyocytes[J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2016, 471(1): 219-225.
- [21] Morano I. Effects of different expression and posttranslational modifications of myosin light chains on contractility of skinned human cardiac fibers[J]. *Basic Res Cardiol*, 1992, 87 (Suppl 1): 129-141.
- [22] van der Velden J, Klein LJ, Zaremba R, et al. Effects of calcium, inorganic phosphate, and pH on isometric force in single skinned cardiomyocytes from donor and failing human hearts[J]. *Circulation*, 2001, 104(1): 1140-1146.
- [23] van der Velden J, PappZ, Zaremba R, et al. Increased Ca²⁺ sensitivity of the contractile apparatus in end-stage human heart failure results from altered phosphorylation of contractile proteins[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57(1): 37-47.
- [24] van der Velden J, Papp Z, Boontje NM, et al. The effect of myosin light chain 2 dephosphorylation on Ca²⁺-sensitivity of force is enhanced in failing hearts[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57(2): 505-514.
- [25] Toepfer C, Caorsi V, Kampourakis T, et al. Myosin regulatory light chain(RLC) phosphorylation change as a modulator of cardiac muscle contraction in disease[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(19): 13446-13454.
- [26] Li Y, Wu G, Tang Q, et al. Slow cardiac myosin regulatory light chain 2 (MYL2) was down-expressed in chronic heart failure patients[J]. *Clin Cardiol*, 2011, 4(1): 30-34.
- [27] Seguchi O, Takashima S, Yamazaki S, et al. A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2812-2824.
- [28] Warren SA, Briggs LE, Zeng H, et al. Myosin light chain phosphorylation is critical for adaptation to cardiac stress[J]. *Circulation*, 2012, 126(22): 2575-2588.
- [29] 吴钢, 黄从新, 江洪, 等. 肌球蛋白调节性轻链在慢性心力衰竭大鼠心室肌的表达变化 [J]. *微循环学杂志*, 2011, 21(4): 17-18.
- [30] Sanbe A, Fewell JG, Gulick J, et al. Abnormal cardiac structure and function in mice expressing nonphosphorylatable cardiac regulatory myosin light chain 2[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(30): 21085-21094.
- [31] Ding P, Huang J, Battiprolu PK, et al. Cardiac myosin light chain kinase is necessary for myosin regulatory light chain phosphorylation and cardiac performance *in vivo*[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(52): 40819-40829.
- [32] Chang AN, Battiprolu PK, Cowley PM, et al. Constitutive phosphorylation of cardiac myosin regulatory light chain *in vivo*[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(17): 10703-10716.
- [33] Hidalgo C, Wu Y, Peng J, et al. Effect of diastolic pressure on MLC2v phosphorylation in the rat left ventricle[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2006, 456(2): 216-223.
- [34] Fazal F, Gu L, Ilnatovych I, et al. Inhibiting myosin light chain kinase induces apoptosis *in vitro* and *in vivo*[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(14): 6259-6266.
- [35] Aoki H, Sadoshima J, Izumo S. Myosin light chain kinase mediates sarcomere organization during cardiac hypertrophy *in vitro*[J]. *Nat Med*, 2000, 6(2): 183-188.
- [36] Kimura K, Ito M, Amano M, et al. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase)[J]. *Science*, 1996, 273(5272): 245-248.
- [37] Claes GR, van Tienen FH, Lindsey P, et al. Hypertrophic remodelling in cardiac regulatory myosin light chain (MYL2) founder mutation carriers[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(23): 1815-1822.

[收稿日期] 2017-01-04

[本文编辑] 朱宝渊 邢宇洋

