

Ca²⁺/CaM 依赖性蛋白激酶 II 在心力衰竭中的作用机制及中医药治疗应用进展

柏婷燕¹, 易希善¹, 赵信科¹, 刘凯¹, 蒋虎刚¹, 李应东^{1,2*} (1.甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2.甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730000)

摘要: 心力衰竭是一种常见的多发病, 是各种心脏疾病发展的终末阶段, 发病机制十分复杂, 严重危害着人类健康。大量研究表明 Ca²⁺/CaM 依赖性蛋白激酶 II (Ca²⁺/Calmodulin dependent protein kinase II, CaMKII) 在心力衰竭的发生发展中起着重要的作用。中医药在防治心力衰竭方面具有独特优势和良好前景, 其中有不少可靶向调节 CaMKII 的复方和中药有效成分。本文就 CaMKII 信号通路在衰竭心脏中的作用机制以及近年来中医药通过靶向调节 CaMKII 信号防治心力衰竭研究进展作主要阐述, 以期为临床中医药防治心力衰竭方面提供参考意见并拓展思路。

关键词: 心力衰竭; CaMKII 信号通路; 作用机制; 中医药; 研究进展

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)14-2023-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222695

引用本文: 柏婷燕, 易希善, 赵信科, 等. Ca²⁺/CaM 依赖性蛋白激酶 II 在心力衰竭中的作用机制及中医药治疗应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(14): 2023-2031.

Mechanism of Action of Ca²⁺/Calmodulin Dependent Protein Kinase II in Heart Failure and the Progress of Its Application in Traditional Chinese Medicine Treatment

BAI Tingyan¹, YI Xishan¹, ZHAO Xinke¹, LIU Kai¹, JIANG Hugang¹, LI Yingdong^{1,2*} (1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: Heart failure is a common frequently-occurring disease, and it is the terminal stage of the development of various heart diseases. The pathogenesis is very complex and seriously endangers human health. A large number of studies have shown that Ca²⁺/Calmodulin dependent protein kinase II (CaMKII) plays an important role in the occurrence and development of heart failure. Traditional Chinese medicine has unique advantages and good prospects in the prevention and treatment of heart failure. Among them, there are many compound and their active ingredients can target and regulate CaMKII. This paper mainly expounds the mechanism of the CaMKII signaling pathway in the failing heart and the research progress of traditional Chinese medicine in preventing and treating heart failure by targeting the regulation of CaMKII signaling in recent years, in order to provide reference and expand ideas for clinical traditional Chinese medicine prevention and treatment in heart failure.

KEYWORDS: heart failure; CaMKII signaling pathway; mechanism; traditional Chinese medicine; research progress

心力衰竭是心脏无法将足够的血液泵入身体其他部位的一种病理状态, 左心室射血分数被认为是心衰潜在的病理生理机制, 对心衰的治疗具有高度敏感性^[1]。目前, 心力衰竭患者归为射血分数降低(左心室射血分数<40%)、中间范围(左心室射血分数 40%~49%)以及射血分数保留(左心室射血分数≥50%)^[2]。而临界值目前未定, 在各指南中其范围有所不同^[3]。在发达国家, 心力衰竭的已知患病率为正常成年人口的 1%~2%^[4]。据《中国心血管健康与疾病报告 2020》, 当前中国心衰患者数

已高达 890 万, 而心衰患者登记研究显示其住院病死率为 4.1%^[5]。Ca²⁺/CaM 依赖性蛋白激酶 II (Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinase II, CaMKII) 是一种多功能丝氨酸/苏氨酸激酶, 可介导急性 β-肾上腺素能激活时的生理反应, 以及心脏应激时的病理信号传导和重塑^[6-7]。CaMKII 的突出作用已在几种常见心脏病的病理生理学中得到充分证实, 包括心脏肥大^[7]、心力衰竭^[8]、缺血/再灌注损伤和心肌梗死后重塑^[9-10]、心房颤动^[11]以及室性心律失常^[12]。心衰潜在的病理生理学很复杂, 包

基金项目: 甘肃省中医药防治重大疾病科研课题(GZKZD-2018-2)

作者简介: 柏婷燕, 女, 硕士生 E-mail: 2732646720@qq.com

*通信作者: 李应东, 男, 博士, 教授, 博导 E-mail: lydj412@163.com

括线粒体功能障碍、Ca²⁺处理受损、功能性重塑、氧化应激、炎症等，许多研究表明，这些机制受CaMKII 调节，本文阐述 CaMKII 信号通路在衰竭心脏中的作用机制，通过对 CaMKII 激活、CaMKII 靶点及 CaMKII 信号导致心脏异常引起的心功能障碍后果及治疗的阐述，从而揭示心力衰竭的发生机制及中医药治疗方法。

1 CaMKII 结构特性及其激活机制

CaMKII 是一个多聚体复合物，由 12 个单体组装而成，形成 2 个堆叠的六聚体环。CaMKII 有 4 种亚型(α、β、γ 和 δ)，具有不同的 Ca²⁺/CaM 亲和力(γ>β>δ>α)^[13]。CaMKII 结构由 N 端结构域、催化结构域、调节结构域和 C 端结合结构域组成^[14]。而每个 CaMKII 单体由 1 个 N 端酶催化结构域、1 个 CaM 结合调节结构域和 1 个 C 端结合结构域组成^[15]。激酶结构域，也称为催化结构域，包含三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和底物结合位点，底物磷酸化反应在该域内进行^[16]。处于失活状态的调节结构域(残基 273-317、290-314 是 Ca²⁺/CaM 结合位点)与催化结构域相互作用，限制对 ATP 结合位点的访问，并且还阻止 Ca²⁺/CaM 独立磷酸化。尽管它以螺旋构象结晶，但基础状态下的调节结构域仅在 N 末端部分形成 α 螺旋。当被 Ca²⁺/CaM 激活时，它会改变构象，从而激活激酶^[15-17]。调节区段包含 3 个磷酸化位点：Thr286、Thr305 和 Thr306，其与钙结合的钙调蛋白(Ca²⁺/CaM)相互作用后，Thr286 发生磷酸化，从而使激酶独立于 Ca²⁺/CaM。在释放 Ca²⁺/CaM 后，Thr 305 和 Thr306 的磷酸化可防止 Ca²⁺/CaM 的重新结合和进一步刺激^[18-19]。除了自磷酸化(残基 T287)，最近在 CaMKII 调控热点区域发现了其他翻译后修饰，包括氧化(残基 M281/282)^[20]、O-GlcNAc 糖基化(O-GlcNAcylation, 残基 S280)^[21]和 S-亚硝基化(S-nitrosylation, 残基 C290)^[22]，这也促进了自主的 CaMKII 活动。除此之外，CaMKII 过度活化通过下游靶标的磷酸化调节心肌细胞的电生理和机械特性促进病理性心脏重构和功能障碍^[23-24]。这使得 CaMKII 成为治疗心血管疾病的热门药物靶标。CaMKII 结构见图 1，图中显示了具有催化、调节和结合结构域的 CaMKII 单体。在调节域中的指定位点通过不同的应激刺激和神经激素信号传导进行翻译后修饰，通过缓解催化域导致 CaMKII 的持续激活。

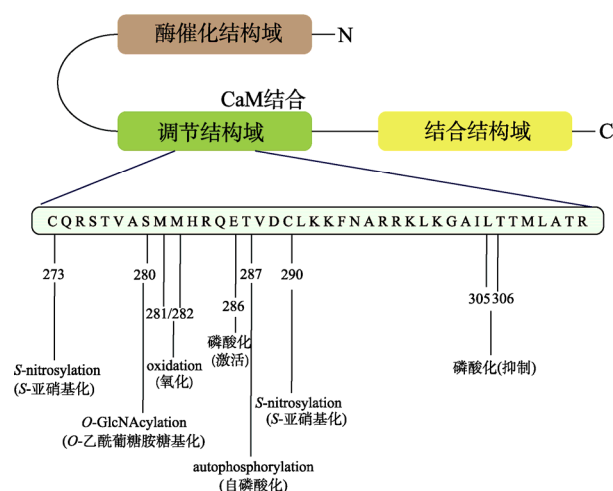


图 1 CaMKII 单体和潜在调控位点的结构域结构

Fig. 1 Domain structure of CaMKII monomer and potential regulatory sites

2 CaMKII 对心力衰竭的调节机制

2.1 CaMKII 对离子通道的调节

2.1.1 CaMKII 调节 Ca²⁺通道 心力衰竭的特征是心肌细胞 Na⁺和 Ca²⁺失调，包括细胞[Na⁺]_i和晚期 Na⁺电流升高，肌浆网 Ca²⁺摄取减少以及导致收缩功能障碍和心律失常的舒张期肌浆网 Ca²⁺渗漏、Na⁺/Ca²⁺交换和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生^[25]。CaMKII 抑制可防止慢性心力衰竭诱导的交感神经系统激活，并恢复正常的左心室收缩和舒张功能、心脏效率和 β-肾上腺素能储备。这些变化也伴随着正常固有肌细胞收缩、舒张、细胞内钙瞬变([Ca²⁺]_iT)和 β-肾上腺素能储备，心脏 CaMKII 抑制可能在慢性心力衰竭治疗中存在显著益处^[26]。CaV1.2 通道是 Ca²⁺流入的主要来源，它启动心脏兴奋-收缩耦合(excitation contraction coupling, ECC)^[27]。CaMKII 调节心脏 CaV1.2 通道，这是一种潜在的 Ca²⁺依赖性促进机制^[28]。CaV1.2 通道中的残留 Thr1604 是一个 CaMKII 磷酸化位点，其磷酸化状态维持了通道的基本活性。CaMKII 诱导的 CaV1.2 通道磷酸化残基 Thr1604 可能是心肌肥大和疾病发展的关键特征之一，为心肌肥大和心衰的治疗提供一个新的靶点^[29]。

2.1.2 CaMKII 调节 Na⁺通道 电压门控 Na⁺通道在调节肌细胞膜兴奋性和心脏功能中起关键作用。在心肌细胞中，细胞内 Na⁺浓度([Na⁺]_i)是 Ca²⁺循环、收缩和代谢的关键调节剂，受 Na⁺流入和流出之间的平衡控制，Na⁺进入的主要贡献者是 Na⁺/Ca²⁺交换器、电压依赖性 Na⁺通道，CaMKII 依赖性 Na⁺

通道功能丧失和随之而来的 Na^+ 通道可用性降低会减慢心脏传导并增加传导阻滞和再进入的倾向, 抑制细胞内 Na^+ 负载有助于使心衰动物模型中的 Ca^{2+} 稳态正常化^[30]。一项定量系统模型阐明心力衰竭有关心律失常机制的研究中, 心衰包含肌细胞中 CaMKII 激活以及独立于 Ca^{2+} /钙调蛋白和 ROS 信号传导的 CaMKII 激活机制: *O*-GlcNAcylation、*S*-nitrosylation 和 Epac/NOS-依赖途径, 而 Na^+ - Ca^{2+} -CaMKII-ROS 起到一个反馈作用^[31]。

2.1.3 CaMKII 调节 K^+ 通道 心脏 K^+ 通道是心脏兴奋性的关键决定因素。在衰竭的心肌中, 经常观察到电压门控 K^+ 通道的表达和活性的改变, 并导致威胁生命的心律失常倾向增加^[32]。在心力衰竭动物模型中发现 CaMKII 表达和功能增加, 并与收缩功能障碍和心律失常有关。大量证据表明 CaMKII 也参与 K^+ 通道调节^[33]。瞬态外向 K^+ 电流 (transient outward potassium current, ITO) 在塑造复极化的早期阶段和设定动作电位的平台电压水平方面起着至关重要的作用。在心力衰竭中, 由于 ITO 在心外膜肌细胞中减少。这减弱了早期复极的程度, 促进了源自心外膜异常冲动的传导。此外, ITO 还原延长动作电位持续时间并增加细胞间 Ca^{2+} 浓度, 从而影响 Ca^{2+} 处理和兴奋-收缩耦合。增加的细胞间 Ca^{2+} 浓度可以激活 CaMKII 和钙调神经磷酸酶, 其在心脏肥大和心力衰竭发展中的作用已得到充分证实^[34]。高血糖与心血管疾病的发病率和死亡率密切相关。一项研究指出, 急性高血糖会增加内向整流器 K^+ 电流, 但会降低小鼠、大鼠和兔肌细胞中 ITO 的幅度和失活恢复时间。这些变化都严重依赖于细胞内 *O*-GlcNAcylation。然而, 糖尿病和心力衰竭动物模型中的慢性 CaMKII 激活显著下调了大多数 K^+ 通道的功能表达。因此, 进一步地了解 K^+ 在糖尿病和心衰中的调节机制, 有利于更准确地阐明其特定的下游靶点, 从而能够设计出更好的抗心衰疗法^[35]。

2.2 CaMKII 对 Ca^{2+} 处理的调节

心脏细胞内 Ca^{2+} 释放通道, 如兰尼碱受体 (ryanodine receptor, RyR) 已知可被 CaMKII 磷酸化调节^[36-37]。主要的 Ca^{2+} 去除机制, 例如肌肉、内质网 Ca^{2+} -ATP 酶 (Ca^{2+} -ATPase, SERCA), 将细胞溶质 Ca^{2+} 再摄取到肌质网储存库, 由 CaMKII 通过受磷蛋白 (phospholamban, PLN) 的磷酸化调节, 从而消除 PLN 对 SERCA 的抑制作用。SERCA 2a

可能通过抑制 CAMKII 过度激活来增加心肌的传导速度^[38]。

2.2.1 CaMKII 调节 RyR 异常的细胞 Ca^{2+} 处理和 ECC 有助于降低心力衰竭中的收缩功能和心律失常的发生率。在心衰和心肌梗死后, RyR 微区组织增强自发 Ca^{2+} 释放和非耦合位点的 Ca^{2+} 释放, 其方式依赖于 CaMKII 激活和线粒体 ROS 产生^[10]。研究表明, 在发生心力衰竭时, 艾塞那肽-4 降低心力衰竭大鼠的室性心律失常活动和钙离子释放事件介导的肌浆网 Ca^{2+} 泄漏, 这可能是由于 RyR2 磷酸化降低和 CaMKII 活性受到抑制所致^[39]。Rho 激酶 2 表达在糖尿病大鼠心脏中升高, 并且 ROCK 抑制可显著改善心脏收缩功能, 有助于防治糖尿病引起的心脏 Ca^{2+} 稳态受损, 其中部分是通过促进 CaMKII 介导的 RyR 磷酸化, 这可能会对糖尿病患者心律失常以及心衰发病率具有重要的临床意义^[40]。有研究发现, 慢性异丙肾上腺素可以激活蛋白激酶, 并加剧 CAMKII 诱导的 RyR 过度磷酸化, 而 RyR 对正性肌力至关重要, 因此对心衰患者从 CAMKII 诱导 RYR 磷酸化机制入手对其进行治疗是不错的选择^[41]。

2.2.2 CaMKII 调节 SERCA SERCA 作为细胞钙稳态的关键调节剂, 对于肌细胞中的细胞内 Ca^{2+} 转运至关重要。SERCA-PLN 的 Ca^{2+} 依赖性激活提供了调节细胞溶质和肌浆网 Ca^{2+} 水平的控制功能^[42]。在心力衰竭中, CaMKII 位点的 PLN 磷酸化也降低, 这可能导致 SERCA 功能降低和肌质网 Ca^{2+} 含量降低, 进一步抑制 Ca^{2+} 通道的关闭^[43]。心肌细胞质中的 Ca^{2+} 主要通过心脏 ECC 过程完成后 SERCA 将 Ca^{2+} 再摄取回肌浆网去除。心衰发生时 SERCA 的表达水平降低, 提示细胞内钙超载是由 Ca^{2+} 内流引起的^[44]。心肌梗死是导致晚期心力衰竭的主要原因。实验证明前壁心肌梗死猪模型的 *SERCA2a* 基因治疗对心肌兴奋性产生了重要影响, 并增加了心肌传导速率, 这种影响可能是通过抑制 CAMKII 激活造成的^[38]。

2.3 CaMKII 对线粒体功能的调节

CaMKII 存在于线粒体基质中, 它通过线粒体 Ca^{2+} 单向转运体调节 Ca^{2+} 流入, 并通过线粒体三羧酸循环的 Ca^{2+} 依赖性调节促进酶的活性^[45]。心力衰竭的病理生理是多种多样的, 一部分是心肌损伤的结果。这种损害是由于心肌 Ca^{2+} 稳态的变化、 Ca^{2+} 活性的增加和 CaMKII 激活, 以及线粒体应激

与 ROS 产生的增加相结合。线粒体 CaMKII 抑制可在心肌梗死后的最初几个小时内防治急性心肌死亡,研究证明线粒体 CaMKII 过度表达的小鼠患有严重的扩张型心肌病,心肌梗死后心脏线粒体中该 CaMKII 靶标的磷酸化增加,这些结果表明线粒体 CaMKII 活性的增加是对心肌梗死的反应^[46]。研究证明 S-烯丙基半胱氨酸通过升高血浆 H₂S 和心力衰竭中 CaMKII 来防止线粒体功能障碍和细胞凋亡。而 H₂S 可改善心力衰竭中的心脏功能,其通过抑制 CaMKII 过度激活来预防心力衰竭, CaMKII 在氧化应激下抑制线粒体膜通透性转换孔开放和线粒体功能障碍。这些结果揭示了 CaMKII 是 H₂S 的分子靶标并可为心力衰竭治疗策略提供潜在机制^[47]。此外, CaMKII 控制下的 Atg5 基因和蛋白质表达降低以及自噬标志物数量减少可能是人类心脏重塑的早期事件,可能导致其向心力衰竭的转变。这是因为 Atg5 剥夺心肌细胞中线粒体丰度和维持氧化还原平衡的能力降低,导致心脏功能储备能力受损^[48]。

2.4 CaMKII 对心脏炎症、纤维化的调节

CaMKII 被认为是不同水平的免疫和炎症反应的关键调节剂。不仅调节 T 淋巴细胞的生理机能,还调节 T 淋巴细胞产生的 IL-10、IL-2 和 IL-4,此外,它还参与 Ca²⁺依赖性 IL-2 转录停滞,引起无反应性,并通过直接作用于其启动子来调节 IL-4^[49]。CaMKII δ 作为应激信号激活 NF- κ B、促炎细胞因子和趋化因子,以及激活心肌细胞 pyrin 结构域 NOD 样受体家族 3 (NOD-like receptors family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体。研究发现,通过阻断 CaMKII 或激活 NLRP3 炎症小体可以改善由血管紧张素 II 输注或主动脉横向收缩引起的后续巨噬细胞募集、纤维化和收缩功能障碍,这提示早期阻断炎症信号可改善纤维化和心室功能障碍^[50]。有研究者在小鼠、大鼠心室肌细胞和人胚胎干细胞来源的心肌细胞中研究 CaMKII- δ 9 在心脏缺血再灌注损伤中的作用和机制发现,除了 IKK β (NF- κ B 激酶亚基 β 的抑制剂)之外, CaMKII- δ 9 直接与具有特征外显子 I κ B α (NF- κ B 抑制因子 α)相互作用并增加 I κ B α 磷酸化,从而引发更明显的 NF- κ B 信号传导和炎症反应激活。此项研究不仅将 CaMKII- δ 9-IKK β /I κ B α -NF- κ B 信号转导鉴定为人类心肌细胞炎症的新调节因子,而且证明特异性靶向 CaMKII- δ 9

(人类心脏中最丰富的 CaMKII- δ 剪接变体)显著抑制缺血再灌注损伤诱导的心脏 NF- κ B 活化、炎症和损伤,随后改善心肌重塑和心力衰竭,为各种缺血性心脏病提供了新的治疗策略^[51]。此外, CaMKII δ 激活细胞因子和 NLRP3 炎症小体引发心脏炎症,这些反应为心脏中的巨噬细胞募集、纤维化和心肌功能障碍提供信号,这提示靶向抑制心肌细胞 CaMKII δ 信号传导诱导的早期炎症反应以防止进展为心力衰竭的重要性^[52]。CaMKII δ 在心肌细胞中响应血管紧张素 II 激活,启动 NF- κ B 依赖性炎症基因表达和炎症小体激活。而血管紧张素 II 能够激活心脏炎症小体,引起心肌细胞 CaMKII δ 缺失,减少了对血管紧张素 II 的纤维化反应,这项研究揭示了心肌细胞中 CaMKII δ 信号传导作为炎症反应、免疫细胞募集和心脏纤维化的触发因素的中心作用^[53]。心肌细胞中 CaMKII 信号传导见图 2。

3 中医药靶向治疗研究进展

心力衰竭是一种顽固性疾病,治疗此病需要巨大的经济成本^[54]。随着临床对治疗心力衰竭药物的需求越来越大,中医药因其在整体调整方面的明显优势而引起了许多研究者的关注。中医学认为,心衰病机错综复杂,病性为本虚标实、虚实兼之,病机之根为虚,本虚以气虚、阳虚为主,标实为血瘀、痰浊等^[55]。气虚是心衰发生的最重要因素,《素问》有“百病生于气也”的记载。气具有推动、温煦,促进脏腑生理功能的作用,气虚日久可导致血瘀、痰饮等病理产物^[56]。CaMKII 是一个引发心肌细胞死亡的重要信号节点,如前文所述,其可调控心肌内离子、调控心肌能量代谢并改善心肌纤维化,与心气调控血脉、心脏功能的作用有异曲同工之妙,心气与心阳相辅相成,两者可相互转化。因此,心衰常以心阳不足为主。临床上,多以益气温阳法为基本治则治疗心衰,兼以祛痰化瘀,改善心功能^[57]。中医药通过靶向抑制 CaMKII 信号防治心力衰竭将会是一种新的途径。

3.1 中医药调控心肌能量代谢

3.1.1 中药复方 益气复脉粉针剂是由著名的中药复方生脉散重新开发得到。Zhang 等^[58]观察益气复脉粉针剂对心力衰竭和 24 h 氧-糖剥夺细胞缺氧的影响及其潜在机制,结果表明,益气复脉粉针剂通过抑制 ROS 生成和 CaMKII 信号通路改善了心力衰竭小鼠的线粒体功能。Yang 等^[59]研究芪参

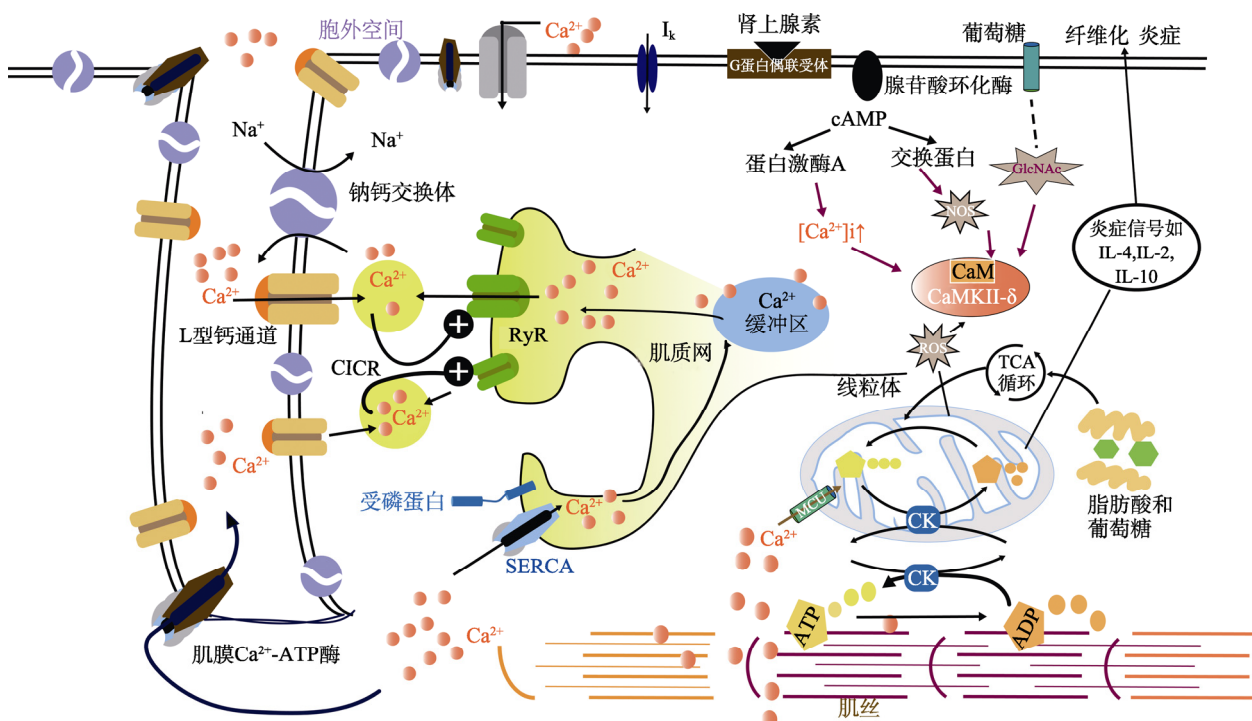


图2 心肌细胞中 CaMKII 信号传导的示意图

CICR- Ca^{2+} 诱导的 Ca^{2+} 释放; SERCA-肌质/内质网; RyR-兰尼碱受体; TCA-三羧酸(Krebs)循环。

Fig. 2 Sketch map of CaMKII signaling in cardiomyocytes

CICR- Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release; SERCA-sarcoplasm/endoplasmic reticulum; RyR-ryanodine receptor; TCA-tricarboxylic acid(Krebs) cycle.

颗粒对心肌梗死后心力衰竭大鼠模型的保护作用,发现芪参颗粒显著降低血浆中去甲肾上腺素和血管紧张素 II 的水平。芪参颗粒阻止了细胞质通过下调 CaV1.2、CaMKII 的表达和上调 SERCA2a 的表达来实现 Ca^{2+} 超载。通过恢复心脏 Ca^{2+} 稳态来有效促进心力衰竭大鼠的心脏功能。这些发现揭示了芪参颗粒的新治疗机制,并为治疗心力衰竭提供了潜在的靶点。Li 等^[60]研究黄芪颗粒保护心力衰竭的作用机制,对心力衰竭小鼠使用黄芪颗粒治疗 4 周,结果显示衰竭的心脏表现出明显的电重构,包括延长复极时间和改变心肌细胞钙电动力学,而黄芪颗粒治疗减弱了这种电重构。此外,黄芪颗粒的治疗抑制了衰竭心脏中 CaMKII 的过度表达,这说明了黄芪颗粒通过下调 CaMKII 保护衰竭心脏免受电重构和心肌细胞钙电流重构影响。

3.1.2 中药有效成分 中药益母草在心血管疾病的治疗方面有着悠久的历史。盐酸水苏碱是从益母草中提取的主要生物活性成分,已被证明具有心脏保护作用。Chen 等^[61]研究盐酸水苏碱在心力衰竭小鼠模型中的保护作用,并阐明其可能的作用机制。研究发现,盐酸水苏碱改善了心脏功能和钙瞬态振幅,并抑制了心肌细胞中的肌浆网泄漏

和火花量。在这项研究中,盐酸水苏碱改善了因压力超负荷而引起的心脏重构以及心脏收缩和舒张功能障碍。此外,盐酸水苏碱通过 CaMKII 通路恢复钙稳态和肌节收缩。

3.2 中医药抑制心肌纤维化

3.2.1 中药复方 Qi 等^[62]对松龄血脉康胶囊治疗心肌肥大的机制进行了研究,对心力衰竭大鼠治疗 5 d 后检测相关指标,结果显示松龄血脉康降低了左心室后壁舒张期的厚度,但没有显著改变射血分数和缩短分数,同时松龄血脉康以剂量依赖性方式抑制异丙肾上腺素诱导的心脏肥大。此外,松龄血脉康抑制 CaMKII δ 蛋白表达,抑制细胞外调节蛋白激酶磷酸化,从而抑制细胞核 GATA 结合蛋白 4 和血清脑钠肽的表达。

3.2.2 中药有效成分 研究发现,黄芩素可以调节 Ca^{2+} 处理蛋白的表达和活性,包括下调 CaMKII 和 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 的表达,上调 SERCA2 和 RYR2,改善心脏功能,这可能是治疗心力衰竭的潜在植物化学黄酮类化合物^[63]。枸杞多糖可逆转 CaMKII 的磷酸化,并改善了由 miR-1 过表达引起的心脏收缩功能障碍^[64]。黄芪多糖通过抑制 CaMKII 信号通路,发挥其抗肥大作用,为黄芪多糖在心衰治

疗中的应用提供了新的见解^[65]。Lin 等^[66]探究藏红花对心肌肥大的改善作用,结果表明,藏红花提取物可能可以通过调节 CaMKII-HDAC4 信号级联来改善 Leu27IGF-II 诱导的肥大,而这对心肌肥大后心力衰竭的治疗同样具有重要作用。

3.3 中医药调节免疫炎症

He 等^[67]探究强心一号方对脓毒性心衰的治疗机制,经治疗 7 d 改善了脓毒心衰的生存结果,研究发现强心一号方抑制了 CaMKII、促分裂素原活化蛋白激酶和 TLR4/NF- κ B 信号通路,但促进 PI3K/AKT 通路的激活。通过细胞因子阵列发现,

强心一号方减弱了脓毒症诱导的血清 IFN- γ 、IL-1 β 、IL-3、IL-6、IL-17、IL-4、IL-10 和 TNF- α 的水平上调。这为强心一号方在心功能不全相关疾病的临床应用中提供了新的认识。

3.4 中医药通过其他方式靶向调控 CaMKII

三七总皂苷通过磷酸化心肌细胞中的腺苷酸活化蛋白激酶和 CaMKII 诱导自噬、抗血小板聚集、诱导内皮迁移和血管生成,从而对急性心肌梗死和心力衰竭的心脏起保护作用^[68]。不同中药有效成分、中药复方靶向调节 CaMKII 及其作用机制见表 1。

表 1 中医药靶向调节 CaMKII 及其作用机制

Tab. 1 Traditional Chinese medicine targeted regulation of CaMKII and its mechanism of action

中药分类	干预药物及成分	功效	模型	作用机制
中药复方	益气复脉散注射液 ^[58]	益气复脉, 养阴生津	冠状动脉结扎诱导的心力衰竭大鼠	ROS $\downarrow$, CaMKII $\downarrow$ - 改善线粒体功能障碍
	芪参颗粒 ^[59]	补益中气	左前降支动脉结扎手术诱导心力衰竭大鼠模型	CaMKII $\downarrow$, CaN $\downarrow$, SERCA2a $\uparrow$ - 恢复心脏 Ca ²⁺ 稳态
	黄芪颗粒 ^[60]	补气固表	胸主动脉缩窄诱导心力衰竭小鼠	CaMKII $\downarrow$ - 缓解 L 型 Ca ²⁺ 电流(I Ca-L)的重塑
	松龄血脉康胶囊 ^[62]	平肝潜阳, 镇心安神	异丙肾上腺素诱导的心脏肥大大鼠模型	CaMKII $\downarrow$ - 逆转病理性心脏重塑
	强心一号方 ^[67]	益气温阳, 活血化瘀	小鼠脓毒症心衰模型	CaMKII $\downarrow$, TLR4/NF- κ B $\downarrow$ - 调节免疫平衡
	盐酸水苏碱(益母草有效成分) ^[61]	活血化瘀	横向主动脉缩窄小鼠	CaMKII $\downarrow$, RYR2 $\uparrow$, SERCA2a $\uparrow$ - 恢复心脏 Ca ²⁺ 稳态
	藏红花(藏红花提取物) ^[66]	活血化瘀, 凉血解毒	H9c2 心肌细胞	CaMKII $\downarrow$, HDAC4 $\downarrow$ - 抑制心肌细胞肥大
	黄芩素 ^[63]	清热解毒	心力衰竭大鼠模型	CaMKII $\downarrow$, Na ⁺ /Ca ²⁺ $\downarrow$, SERCA2a $\uparrow$, RYR2 $\uparrow$ - 缓解心肌纤维化, 减少细胞凋亡
	枸杞多糖 ^[64]	滋补肝肾明目	心室肌细胞	CaMKII $\downarrow$, miR-1 $\downarrow$ - 逆转心脏结构重塑
	黄芪多糖 ^[65]	益气固表	异丙肾上腺素诱导的体外心脏肥大模型	CaMKII $\downarrow$ - 逆转病理性心脏重塑
中药有效成分	三七总皂苷 ^[68]	活血祛瘀, 通脉活络	心肌梗死、心衰小鼠模型	CaMKII $\downarrow$ - 诱导细胞磷酸化自噬

注: $\uparrow$ 代表促进; $\downarrow$ 代表抑制。

Note: $\uparrow$ represents promotion; $\downarrow$ represents inhibition.

4 总结

综上所述, CaMKII 是促进心肌病的多能信号^[7], 其通过多种途径促进心肌死亡^[69-71], 通过 DNA 修复缺陷^[72]、促进细胞溶质 Ca²⁺ 超载^[73]和触发线粒体膜通透性转换孔^[74]来诱导促凋亡基因。已有的心力衰竭实验研究表明, 在中药复方、中药有效成分的干预下, 可以抑制 CaMKII 的磷酸化, 恢复心脏 Ca²⁺ 稳态, 缓解心肌纤维化, 减少细胞凋亡, 逆转心脏结构重塑, 有效防治心力衰竭。然而, 当前中医药通过调控 CaMKII 信号通路治疗心力衰竭的临床资料较少, 且中医药具体药效物质及调节 CaMKII 的作用机制尚不完全明了。

未来, 需要设计更为严谨的实验去验证, 以期开发出更多调节 CaMKII 功能治疗心力衰竭的中药, 实现基础到临床的转化, 最终服务于临床。

REFERENCES

- [1] GROENEWEGEN A, RUTTEN F H, MOSTERD A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. European J Heart Fail, 2020, 22(8): 1342-1356.
- [2] TRIPOSKIADIS F, BUTLER J, ABOUD F M, et al. The continuous heart failure spectrum: Moving beyond an ejection fraction classification[J]. Eur Heart J, 2019, 40(26): 2155-2163.
- [3] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and

- treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [4] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-1858.
 - [5] The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases burden in China: An updated summary of 2020[J]. *Chin Circ J*(中国循环杂志), 2021, 36(6): 521-545.
 - [6] GRIMM M, BROWN J H. Beta-adrenergic receptor signaling in the heart: Role of CaMKII[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(2): 322-330.
 - [7] ANDERSON M E, BROWN J H, BERS D M. CaMKII in myocardial hypertrophy and heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4): 468-473.
 - [8] BENDEL P, DYBKOVA N, TIRIOMIS P, et al. Detrimental proarrhythmogenic interaction of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II and Na V_{1.8} in heart failure[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6586.
 - [9] YU J, CHEN Y, XU M T, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II regulation by inhibitor 1 of protein phosphatase 1 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2019, 24(5): 460-473.
 - [10] DRIES E, SANTIAGO D J, GILBERT G, et al. Hyperactive ryanodine receptors in human heart failure and ischaemic cardiomyopathy reside outside of couplons[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11): 1512-1524.
 - [11] DOBREV D, LORENZ K. Age-dependent increase in c-Jun N-terminal kinase-2 activity: Does this help to understand Ca²⁺-calmodulin-dependent protein-kinase II-mediated atrial arrhythmogenesis in human atrial fibrillation? [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(5): 641-642.
 - [12] TENMA T, MITSUYAMA H, WATANABE M, et al. Small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel activation deteriorates hypoxic ventricular arrhythmias via CaMKII in cardiac hypertrophy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(2): H262-H272.
 - [13] KREUSSER M M, LEHMANN L H, KERANOV S, et al. Cardiac CaM Kinase II genes δ and γ contribute to adverse remodeling but redundantly inhibit calcineurin-induced myocardial hypertrophy[J]. *Circulation*, 2014, 130(15): 1262-1273.
 - [14] SKELDING K A, ROSTAS J A P, VERRILLS N M. Controlling the cell cycle: The role of calcium/calmodulin-stimulated protein kinases I and II[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(4): 631-639.
 - [15] BAYER K U, SCHULMAN H. CaM kinase: Still inspiring at 40[J]. *Neuron*, 2019, 103(3): 380-394.
 - [16] BHATTACHARYA M, KARANDUR D, KURIYAN J. Structural insights into the regulation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII)[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(6): a035147.
 - [17] ROSENBERG O S, DEINDL S, SUNG R J, et al. Structure of the autoinhibited kinase domain of CaMKII and SAXS analysis of the holoenzyme[J]. *Cell*, 2005, 123(5): 849-860.
 - [18] LAI Y, NAIRN A C, GREENGARD P. Autophosphorylation reversibly regulates the Ca²⁺/calmodulin-dependence of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(12): 4253-4257.
 - [19] MILLER S G, KENNEDY M B. Regulation of brain type II Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase by autophosphorylation: A Ca²⁺-triggered molecular switch[J]. *Cell*, 1986, 44(6): 861-870.
 - [20] ERICKSON J R, JOINER M L A, GUAN X Q, et al. A dynamic pathway for calcium-independent activation of CaMKII by methionine oxidation[J]. *Cell*, 2008, 133(3): 462-474.
 - [21] LU S, LIAO Z D, LU X Y, et al. Hyperglycemia acutely increases cytosolic reactive oxygen species via O-linked GlcNAcylation and CaMKII activation in mouse ventricular myocytes[J]. *Circ Res*, 2020, 126(10): e80-e96.
 - [22] ERICKSON J R, NICHOLS C B, UCHINOUMI H, et al. S-nitrosylation induces both autonomous activation and inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II Δ [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(42): 25646-25656.
 - [23] SWAMINATHAN P D, PUROHIT A, HUND T J, et al. Calmodulin-dependent protein kinase II: Linking heart failure and arrhythmias[J]. *Circ Res*, 2012, 110(12): 1661-1677.
 - [24] PELLICENA P, SCHULMAN H. CaMKII inhibitors: From research tools to therapeutic agents[J]. *Front Pharmacol*, 2014(5): 21.
 - [25] SIRI-ANGKUL N, DADFAR B, JALEEL R, et al. Calcium and heart failure: How did we get here and where are we going?[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7392.
 - [26] LIU Y X, SHAO Q, CHENG H J, et al. Chronic Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II inhibition rescues advanced heart failure[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 377(3): 316-325.
 - [27] LI C M, HUANG D, TANG J, et al. ClC-3 chloride channel is involved in isoprenaline-induced cardiac hypertrophy[J]. *Gene*, 2018(642): 335-342.
 - [28] HUDMON A, SCHULMAN H, KIM J, et al. CaMKII tethers to L-type Ca²⁺ channels, establishing a local and dedicated integrator of Ca²⁺ signals for facilitation[J]. *J Cell Biol*, 2005, 171(3): 537-547.
 - [29] LI J Y, WANG S Q, ZHANG J, et al. The CaMKII phosphorylation site Thr1604 in the Ca V_{1.2} channel is involved in pathological myocardial hypertrophy in rats[J]. *Channels (Austin)*, 2020, 14(1): 151-162.
 - [30] GRANDI E, HERREN A W. CaMKII-dependent regulation of cardiac Na⁽⁺⁾ homeostasis[J]. *Front Pharmacol*, 2014(5): 41.
 - [31] MOROTTI S, GRANDI E. Quantitative systems models illuminate arrhythmia mechanisms in heart failure: Role of the Na⁺-Ca²⁺-Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II-reactive

- oxygen species feedback[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2019, 11(2): e1434.
- [32] MUSTROPH J, MAIER L S, WAGNER S. CaMKII regulation of cardiac K channels[J]. Front Pharmacol, 2014(5): 20.
- [33] NERBONNE J M. Repolarizing cardiac potassium channels: Multiple sites and mechanisms for CaMKII-mediated regulation[J]. Heart Rhythm, 2011, 8(6): 938-941.
- [34] HE Q W, FENG Y, WANG Y G. Transient outward potassium channel: A heart failure mediator[J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(3): 349-362.
- [35] HEGYI B, BORST J M, BAILEY L R J, et al. Hyperglycemia regulates cardiac K^+ channels via O-GlcNAc-CaMKII and NOX2-ROS-PKC pathways[J]. Basic Res Cardiol, 2020, 115(6): 71.
- [36] SEPÚLVEDA M, BURGOS J I, CIOCCI PARDO A, et al. CaMKII-dependent ryanodine receptor phosphorylation mediates sepsis-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(17): 9627-9637.
- [37] TOUSSAINT F, CHARBEL C, BLANCHETTE A, et al. CaMKII regulates intracellular Ca^{2+} dynamics in native endothelial cells[J]. Cell Calcium, 2015, 58(3): 275-285.
- [38] MOTLOCH L J, 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.
- [39] CHEN J J, XU S N, ZHOU W, et al. Exendin-4 reduces ventricular arrhythmia activity and calcium Sparks-mediated sarcoplasmic reticulum Ca leak in rats with heart failure[J]. Int Heart J, 2020, 61(1): 145-152.
- [40] SOLIMAN H, NYAMANDI V, GARCIA-PATINO M, et al. ROCK2 promotes ryanodine receptor phosphorylation and arrhythmic calcium release in diabetic cardiomyocytes[J]. Int J Cardiol, 2019(281): 90-98.
- [41] LIU Y, ZHOU K, LI J, et al. In mice subjected to chronic stress, exogenous cBIN₁ preserves calcium-handling machinery and cardiac function[J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5(6): 561-578.
- [42] RAGUIMOVA O N, AGUAYO-ORTIZ R, ROBIA S L, et al. Dynamics-driven allostery underlies Ca^{2+} -mediated release of SERCA inhibition by phospholamban[J]. Biophys J, 2020, 119(9): 1917-1926.
- [43] XUE J B, VAL-BLASCO A, DAVOODI M, et al. Heart failure in mice induces a dysfunction of the sinus node associated with reduced CaMKII signaling[J]. J Gen Physiol, 2022, 154(9): e202112895.
- [44] WU T F, YAO H, ZHANG B H, et al. K opioid receptor agonist inhibits myocardial injury in heart failure rats through activating Nrf2/HO-1 pathway and regulating Ca^{2+} -SERCA2a[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021(2021): 7328437.
- [45] ROY S J, KOVAL O M, SEBAG S C, et al. Inhibition of CaMKII in mitochondria preserves endothelial barrier function after irradiation[J]. Free Radic Biol Med, 2020(146): 287-298.
- [46] LUCZAK E D, WU Y J, GRANGER J M, et al. Mitochondrial CaMKII causes adverse metabolic reprogramming and dilated cardiomyopathy[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4416.
- [47] WU D, HU Q X, TAN B, et al. Amelioration of mitochondrial dysfunction in heart failure through S-sulfhydration of Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II[J]. Redox Biol, 2018(19): 250-262.
- [48] LJUBOJEVIĆ U0107-HOLZER S, KRALER S, DJALINAC N, et al. Loss of autophagy protein ATG5 impairs cardiac capacity in mice and humans through diminishing mitochondrial abundance and disrupting Ca^{2+} cycling[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(6): 1492-1505.
- [49] RUSCIANO M R, SOMMARIVA E, DOUIN-ECHINARD V, et al. CaMKII activity in the inflammatory response of cardiac diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4374.
- [50] SUETOMI T, MIYAMOTO S, BROWN J H. Inflammation in nonischemic heart disease: Initiation by cardiomyocyte CaMKII and NLRP3 inflammasome signaling[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 317(5): H877-H890.
- [51] YAO Y, LI F, ZHANG M, et al. Targeting CaMKII- δ ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting myocardial inflammation[J]. Circ Res, 2022, 130(6): 887-903.
- [52] SUETOMI T, WILLEFORD A, BRAND C S, et al. Inflammation and NLRP3 inflammasome activation initiated in response to pressure overload by Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II δ signaling in cardiomyocytes are essential for adverse cardiac remodeling[J]. Circulation, 2018, 138(22): 2530-2544.
- [53] WILLEFORD A, SUETOMI T, NICKLE A, et al. CaMKII δ -mediated inflammatory gene expression and inflammasome activation in cardiomyocytes initiate inflammation and induce fibrosis[J]. JCI Insight, 2018, 3(12): e97054.
- [54] ZIAEIAN B, FONAROW G C. Epidemiology and aetiology of heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(6): 368-378.
- [55] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗心力衰竭临床应用指南(2021年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(3): 261-275.
- [56] 张伯礼, 薛博瑜. 中医内科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [57] WANG X L, LI B, WANG Y X, et al. Modern studies on energy metabolism in myocardial cell from “Zhongjing Formula”[J]. World J Integr Tradit West Med(世界中西医结合杂志), 2018, 13(6): 760-762, 769.
- [58] ZHANG Y, ZHANG L, ZHANG Y, et al. YiqiFumai Powder injection attenuates coronary artery ligation-induced heart failure through improving mitochondrial function via regulating ROS generation and CaMKII signaling pathways[J]. Front Pharmacol, 2019(10): 381.
- [59] YANG X M, WANG Q Y, ZENG Z F, et al. The protective effect of qishen granule on heart failure after myocardial infarction through regulation of calcium homeostasis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020(2020): 1868974.
- [60] LI S N, NONG Y B, GAO Q, et al. Astragalus granule prevents Ca^{2+} current remodeling in heart failure by the downregulation of CaMKII[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017(2017): 7517358.

- [61] CHEN H H, WANG S N, CAO T T, et al. Stachydrine hydrochloride alleviates pressure overload-induced heart failure and calcium mishandling on mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020(248): 112306.
- [62] QI J Y, TAN Y F, FAN D C, et al. Songling Xuemaikang Capsule inhibits isoproterenol-induced cardiac hypertrophy via CaMKII δ and ERK1/2 pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020(253): 112660.
- [63] ZHAO F L, FU L, YANG W, et al. Cardioprotective effects of baicalein on heart failure via modulation of Ca(2+) handling proteins *in vivo* and *in vitro*[J]. *Life Sci*, 2016(145): 213-223.
- [64] ZHANG R, XU Y, NIU H F, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides restore adverse structural remodelling and cardiac contractile dysfunction induced by overexpression of microRNA-1[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 4830-4839.
- [65] DAI H L, JIA G Z, LIU X, et al. Astragalus polysaccharide inhibits isoprenaline-induced cardiac hypertrophy via suppressing Ca²⁺-mediated calcineurin/NFATc₃ and CaMKII signaling cascades[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 38(1): 263-271.
- [66] LIN C Y, SHIBU M A, WEN R, et al. Leu27 IGF-II-induced hypertrophy in H9C2 cardiomyoblasts is ameliorated by saffron by regulation of calcineurin/NFAT and CaMKII δ signaling[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(12): 2475-2483.
- [67] HE S S, ZHAO J X, XU X L, et al. Uncovering the molecular mechanism of the Qiang-Xin 1 formula on sepsis-induced cardiac dysfunction based on systems pharmacology[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020(2020): 3815185.
- [68] WANG D D, LV L Y, XU Y, et al. Cardioprotection of Panax Notoginseng saponins against acute myocardial infarction and heart failure through inducing autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021(136): 111287.
- [69] FENG N, ANDERSON M E. CaMKII is a nodal signal for multiple programmed cell death pathways in heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017(103): 102-109.
- [70] SINGH M V, KAPOUN A, HIGGINS L, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II triggers cell membrane injury by inducing complement factor B gene expression in the mouse heart[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(4): 986-996.
- [71] LING H, GRAY C B, ZAMBON A C, et al. Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase II δ mediates myocardial ischemia/reperfusion injury through nuclear factor- κ B[J]. *Circ Res*, 2013, 112(6): 935-944.
- [72] ZHANG M, GAO H, LIU D R, et al. CaMKII- δ promotes cardiomyopathy through disrupting UBE2T-dependent DNA repair[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(9): 1152-1163.
- [73] KOVAL O M, GUAN X Q, WU Y J, et al. CaV_{1.2} beta-subunit coordinates CaMKII-triggered cardiomyocyte death and afterdepolarizations[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(11): 4996-5000.
- [74] ZHANG T, ZHANG Y, CUI M Y, et al. CaMKII is a RIP₃ substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis[J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 175-182.

收稿日期: 2022-07-29

(本文责编: 沈倩)