

兰尼碱受体 2 在心脏疾病中的研究现状

Current status of RyR2 research in heart disease

丁宣尹, 雷 迁[△]

DING Xuan-yin, LEI Qian

四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)麻醉手术中心, 四川 成都 610072

【摘要】 心肌细胞钙离子稳态失衡是导致心肌舒张收缩功能障碍的关键。兰尼碱受体 2(ryanodine receptor2, RyR2)和 1, 4, 5-三磷酸肌醇受体(inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, IP3R)是心肌细胞肌质网上的两大钙离子释放通道,是兴奋收缩偶联的关键点。RyR2 功能障碍会引起肌浆网 Ca^{2+} 泄漏,导致心律失常、心力衰竭、心肌功能障碍等。目前通过 RyR2 引起的钙离子浓度异常导致心律失常的机制尚不明确。本文将综述 RyR2 功能障碍引起心律失常的可能机制,希望寻找心律失常更有效的治疗靶点,为临床治疗提供一种新思路。

【关键词】 RyR2 钙离子通道;心律失常;发生机制

【中图分类号】 R541

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2024)03-0181-04

心血管疾病是人类死亡的首要原因,心律失常是非常常见又极具危险性的心脏疾病,据报道,全球每年约 600 万人发生心脏停搏,其死亡率高达 90%。心源性猝死发生率约占所有心血管疾病死亡率的 50%^[1]。由心房颤动、心室颤动、室性心动过速等导致大部分的心源性猝死。致命性心律失常的早诊断、早治疗是目前临床工作的一大难题,因此,研究心律失常的发生机制对其治疗和预防是非常必要的。兰尼碱受体 2(RyR2)是分布在心肌肌浆网上的关键钙离子释放通道,在心肌细胞兴奋收缩偶联中发挥重要作用^[2]。RyR2 参与了缺血再灌注损伤、心律失常、心力衰竭、心肌病等多种心脏疾病的发生^[3],近年来 RyR2 在心脏疾病方面的研究备受关注。心律失常包括异常的心脏激动频率、节律、起搏位置、传导速度或激动传导顺序。钙离子是维持心脏兴奋收缩偶联和正常节律的关键点。心肌细胞钙离子浓度失稳态将导致心律失常。心肌细胞通过多个通道调节钙离子浓度,这些通道发生异常时,涉及多种病理表现,所以这些通道是药物治疗的重要靶点。心脏 RyR2 通道调控肌浆网 Ca^{2+} 的释放,是心脏兴奋收缩偶联的关键点,在心律失常发病机制中占主要地位,本文综述心脏重要的钙离子通道 RyR2 通道的结构、功能、相关疾病以及治疗药物研究现状。

1 RyR2 的结构

由四个分子量为 560KD 的相同亚基组成的同型四聚体 RyR 是机体内一种大型的钙离子通道,每个亚基包含一个由 C 末端残基组成的小跨膜结构

域桥接肌浆网和一个由 N 末端残基组成的大胞质结构域桥接细胞外膜间隙,与细胞膜二氢吡啶受体(DHPR)/L 型 Ca^{2+} 通道相互作用介导了 Ca^{2+} 的传递^[4]。RyR 与植物碱-兰尼碱具有高亲和力并受其调节故而得名。RyR 分为骨骼肌型 RyR(RyR1)、心肌型 RyR(RyR2)、脑型 RyR(RyR3)^[5]。大量研究发现,RyR1 基因突变与临床麻醉中极具危险性的恶性高热等相关^[6],RyR2 功能障碍与心律失常、心力衰竭、心肌病和心源性猝死等相关^[7],RyR3 基因通过调节 Ca^{2+} 通道与海马记忆形成有关^[8]等。

2 RyR2 的调控

RyR2 和 IP3R 是心肌细胞上两大钙离子通道,可以通过多条信号通路调控钙稳态。据报道 RyR2 在 nM 级别 Ca^{2+} 浓度时不能被激动,在 μM 级别被激活,在 mM 级别被抑制^[5]。动作电位激活 L 型钙通道发生去极化,少量的钙离子进入细胞,激活 RyR2 通道开放,肌浆网释放大量的 Ca^{2+} ,这个过程称为钙诱导钙释放^[9],触发肌纤维兴奋收缩偶联,心肌收缩。研究发现钙调蛋白是一种高亲和力的钙离子结合蛋白,可以抑制 RyR2 的开放,钙调蛋白突变降低对 RyR2 的抑制作用与长 QT 综合征和儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT)心律失常和心源性猝死有关^[10]。cAMP 依赖的蛋白激酶 A(PKA)通过激酶 A 锚定蛋白将 RyR2 磷酸化,PKA 锚定 RyR2 丝氨酸 2808(RyR2sr2808)使 FKBP12.6 从 RyR2 上解离下来,RyR2 开放,导致异常的 Ca^{2+} 泄漏^[11]。研究显示 FKBP12.6 与 RyR2 具有高亲和力,能稳定 RyR2 通道的闭合状态^[9]。同时 PKA 可以磷酸化可溶性抗药性相关钙结合蛋白来调控 RyR2 的开放关闭^[12]。钙调素依赖性蛋白激酶 II(Ca^{2+} -calmodulin kinase

【基金项目】国家自然科学基金资助项目(编号:82202071);四川省科技计划项目(编号:2023YFS0036, 2022YFS0301)

[△]通讯作者

II, CaMKII) 锚定 RyR2 的丝氨酸-2814 位点 (RyR2ser2814), 磷酸化 RyR2, 导致 RyR2 异常开放^[13]。RyR2 磷酸化引起其功能障碍, 导致心律失常、心力衰竭等心脏疾病。有报道除了 PKA 和 CaMKII 过度磷酸化 RyR2 外, RyR2 的亚硝基化、氧化和 RyR2 的结构域之间的相互作用减弱等都是导致肌浆网钙离子泄漏产生心律失常的机制。

3 RyR2 与心脏疾病

RyR2 功能障碍引起心肌舒张期异常的钙离子泄漏, 心脏舒张功能障碍, 大量的钙离子泄漏, 肌浆网储存的钙离子减少, 收缩期心肌收缩功能障碍。RyR2 功能障碍增加 RyR2 通道对 Ca^{2+} 激活的敏感性, 增强了自发 Ca^{2+} 释放, 引发自律细胞发生延迟后除极, 导致恶性心律失常^[14], 甚至猝死。RyR2 功能异常引起钙离子泄漏在心律失常、心力衰竭、缺血性心脏病等多种心脏疾病中起着关键作用。

3.1 RyR2 与心房颤动 心房颤动是心血管疾病死亡的主要原因之一, 是临床上最常见和发病率很高的持续性心律失常, 心房肌细胞中 Ca^{2+} 浓度异常是引发心房颤动的关键点。研究发现, 心房颤动时 RyR2 功能障碍, 导致自发性钙离子释放增加, 引起持续性心房颤动^[15]。同时, 房颤时心房肌细胞中 PKA 过度磷酸化 RyR2, 引起 FKBP12.6 解离, 舒张期 RyR2 异常开放, 肌浆网 Ca^{2+} 大量泄漏引发心房颤动。同时有报道, 在心房颤动时心房肌细胞 RyR2ser2814 磷酸化增多, 表明 CaMKII 途径也参与了心房颤动的发生发展过程^[16]。

3.2 RyR2 与室性心律失常 室性心律失常是临床常见的心律失常之一, 包括室性早搏、室性心动过速、心室扑动、心室颤动, 严重者可以导致心脏性猝死。有报道指出, 心脏 RyR2 突变可以引起儿茶酚胺敏感性 CPVT^[17] 和心律失常性右心室发育不良 2 型^[18]。RyR2 突变导致肌浆网 Ca^{2+} 泄漏, 细胞内钙超载, RyR2 突变可以激活钠钙交换体, Ca^{2+} 出胞 Na^{+} 入胞, 产生瞬时内向去极化钠电流 (I_{Na}) 引发延迟后除极, 发生心律失常^[19]。有研究报道 RyR2 第 169 位精氨酸缺失的突变, 可能与非典型儿茶酚胺能多形性室性心动过速有关, 引起肥厚性和左心室非致密性心肌病等结构改变^[20]。RyR2 突变导致肌浆网钙离子泄漏增加, 并且增加了发生室性心动过速和心源性猝死的风险。有报道抑制内质网小肠氧化还原酶 1 α (Ero1 α) 可以正常化内质网蛋白 44 (ERp44) 与 RyR2 之间的关联, 减少自发 Ca^{2+} 释放, 减少肥厚心肌和心力衰竭期间发生心律失常和改善心功能^[21]。

心肌缺血是引起心脏疾病的重要原因之一, 急

性心肌梗死尽快血管再通恢复血供、心脏骤停后行心肺复苏等都是减少缺血心肌损伤的重要方法, 然而恢复血供的同时也会加重心肌损伤, 严重影响预后, 这一过程称为心肌缺血再灌注损伤, 通常表现为心律失常、心肌梗死面积增加和持续性的心室功能障碍等^[22]。心肌缺血再灌注损伤导致 RyR2 功能障碍, 引起舒张期异常的钙离子泄漏, 细胞内钙超载。心肌缺血再灌注时, 能量失衡, 细胞内 ATP 耗竭, 进而 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶被抑制, 细胞内 Na^{+} 增多, 激活钠钙交换体, Na^{+} 出胞, Ca^{2+} 入胞, 导致细胞内 Ca^{2+} 增多, 触发 Ca^{2+} 振荡致心律失常, 甚至细胞死亡^[23]。

3.3 RyR2 与心力衰竭 心力衰竭是心脏疾病死亡的最常见原因。临床常见的心力衰竭特征是无法产生足以满足身体代谢需求的心输出量, 心室功能恶化, 早期死亡原因主要是心律失常。心衰的重要发病机制是 Ca^{2+} 异常的转运导致心肌兴奋收缩偶联障碍, 心肌收缩舒张功能障碍以及致命性心律失常等^[24]。PKA 和 CaMKII 介导的 RyR2 磷酸化导致 RyR2 功能障碍, 引起心肌舒张期异常的 Ca^{2+} 泄漏, 心脏舒张功能障碍, 肌浆网大量的 Ca^{2+} 泄漏, 储存的 Ca^{2+} 减少, 导致心肌收缩力下降及心排量减少, 导致心力衰竭和心源性猝死。有报道, 抑制 CaMKII 锚定的 RyR2ser2814 磷酸化可以完全阻断自发性的钙离子泄漏和 DAD, 而抑制 PKA 锚定的 RyR2 磷酸化无此发现, 而且 CaMKII 的激活有助于心力衰竭的发展, 因此 CaMKII 引起的 RyR2 磷酸化可能在心力衰竭中起主要作用^[25]。

4 治疗

近年来越来越多的非药物方式治疗心律失常, 如植入式心律转复除颤器 (ICD) 能快速识别快速性室性心律失常自动除颤, 预防心脏性猝死, 但其使用也具有争议, 不适当的冲击, 可能会诱发心律失常^[26]。目前药物治疗心律失常仍然是临床治疗主要的选择方式。

4.1 β 受体阻滞剂 β 受体阻断药是治疗 CPVT 的常用药物, 首选纳多洛尔疗效最佳, 普萘洛尔也可以用于 CPVT 治疗。 β 受体阻滞剂卡维地洛可以稳定 RyR2 通道, 阻滞自发 Ca^{2+} 波和抑制其诱发的室性快速心律失常的发生, 明显降低心力衰竭死亡率。 β 受体阻滞剂可以阻断 RASS 和 SNS 系统的过度激活, 抑制交感神经末梢释放儿茶酚胺, 改善心脏和血管重塑, 改善心肌功能。但 β 受体阻滞剂也具有负性肌力作用, 引起较多的不良反应, 包括低血压、心动过缓、房室传导阻滞等。 β 受体阻滞剂广泛应用于临床抗心律失常治疗, 对心力衰竭患者有

明显疗效,但也应该重视其不良反应,合理用药。

4.2 Ic 类抗心律失常药物 临床常用 Ic 类抗心律失常药物包括:氟卡尼、普罗帕酮、恩卡尼等,主要作用是减慢心脏传导。有报道 Ic 类抗心律失常药物氟卡尼可以直接阻滞 RyR2 受体开放,抑制 Ca^{2+} 从肌浆网释放,降低 CPVT 的发生率^[27]。普罗帕酮作为抗心律失常药物可以直接阻滞 RyR2 通道抑制自发 Ca^{2+} 释放,减少致心律失常的钙离子波^[28]。有研究表明,普罗帕酮和氟卡尼直接阻断 RyR2 通道的开放状态,抑制自发的 Ca^{2+} 释放,并没有影响肌浆网泄漏状况^[28]。同时有报道氟卡尼联合 β 受体阻滞剂可以有效的预防室性心律失常^[27]。但临床应用中发现 Ic 类抗心律失常药物抗心律失常的同时致心律失常率也很高。心律失常抑制试验(CAST)表明 Ic 类抗心律失常药物增加心肌梗死后低射血分数患者和频发室性早搏患者死亡率,并且指出缺血性心脏病患者禁用氟卡尼^[29],同时有报道体内大剂量的普罗帕酮明显影响左室功能,引起低血压、房室传导阻滞、QRS 波增宽、心力衰竭加重、心脏骤停等^[30]。由于其潜在的严重不良反应,Ic 类抗心律失常药物应用时应该严密监测。

4.3 胺碘酮 胺碘酮是目前临床常用于心力衰竭患者预防致命性心律失常的药物,是临床上对抗心房扑动、心房颤动、室上性心动过速等最有效的抗心律失常药物之一。胺碘酮属于 III 类抗心律失常药,又具有 I、II、IV 类抗心律失常药物的特性,它影响心脏动作电位所有阶段。胺碘酮有许多不良反应,包括影响肺、肝、甲状腺、皮肤、胃肠道以及心脏等,心脏毒性反应较为常见,胺碘酮可以阻断钠、钾、钙离子通道等,延长心肌动作电位,延长 QT 间期,可以引起低血压、心动过缓,严重者可能会发生窦性停搏,还会导致尖端扭转型室性心动过速或多形性室性心律失常^[31]等危及生命。综上,胺碘酮对顽固性室性心动过速、心室颤动、心力衰竭合并快速心律失常治疗效果显著,但因其不良反应较多且严重,所以在使用胺碘酮时要监测患者生命体征,调整并采用适当剂量,避免严重的不良反应。

4.4 丹曲林 目前临床上治疗恶性高热的特效药丹曲林可以阻滞骨骼肌上的 RyR1 受体,进而缓解肌肉过度痉挛等症状,同时有报道丹曲林可以改善 RyR2 中心结构域和 N 端之间的相互作用的缺陷,抑制心肌异常的 RyR2 通道开放,阻滞异常的钙离子泄漏,而对正常的心肌 RyR2 没有作用^[32]。丹曲林抗心律失常的同时不影响心功能,并且还能改善病变心脏的收缩功能。丹曲林可以通过稳定 RyR2 通道预防致命性室性心动过速和防治病理性左心

室重塑,同时能够改善小鼠心肌梗死模型的心脏功能^[33]。有研究指出心肌梗死后早期使用丹曲林治疗可以预防心律失常和急性心力衰竭导致的死亡^[34]。丹曲林与 RyR2 中 N 末端结构域的 601-620 氨基酸残基特异性结合,在敲除 RyR2R2474S 的小鼠模型中,丹曲林可以通过阻滞 RyR2 抑制肌浆网舒张期钙离子泄漏,预防 CPVT 发生^[35]。丹曲林减少心力衰竭心肌细胞的自发 Ca^{2+} 波,抑制房颤和心力衰竭细胞的 DAD 发生,并且丹曲林不影响心肌细胞的 APD,对心功能没有负性影响^[24]。有研究报道,丹曲林可以降低心衰患者心室组织的 RyR2 磷酸化,降低大鼠心肌梗死模型房颤发生率和减轻左室功能障碍等^[36]。临床常用的经典抗心律失常药物几乎都具有负性肌力作用,对循环影响较大,并且有致心律失常作用。而丹曲林不会引起剧烈的循环波动,对心肌收缩影响较小,可以明显降低心律失常发生率。

综上所述,RyR2 是心脏重要的钙离子通道,其功能障碍会导致钙稳态失衡,引发心律失常、心力衰竭、心肌肥厚等心脏疾病。目前越来越多的关注靶向 RyR2 调节心肌细胞钙转运,治疗和预防心律失常,改善心肌重构。丹曲林可以通过直接稳定异常的 RyR2 通道,阻滞舒张期肌浆网 Ca^{2+} 泄漏,具有急性抗心律失常作用和改善心肌功能。以 RyR2 为靶点的丹曲林可以明显降低心律失常的发生率,是一种非常有潜力的抗心律失常药物。

【参考文献】

- [1] Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)[J]. European Heart Journal, 2015, 36(41):2793-2867.
- [2] Greene D, Barton M, Luchko T, et al. Molecular dynamics simulations of the cardiac ryanodine receptor type 2 (RyR2) gating mechanism[J]. The journal of physical chemistry, 2022, 126(47):9790-9809.
- [3] Guo W, Wei J, Estill J, et al. RyR2 disease mutations at the C-terminal domain intersubunit interface alter closed-state stability and channel activation[J]. J Biol Chem, 2021, 297(1):100808.
- [4] Kobayashi T, Kurebayashi N, Murayama T. The Ryanodine Receptor as a Sensor for Intracellular Environments in Muscles[J]. Int J Mol Sci. 2021, 22(19):10795.
- [5] Fowler ED, Zissimopoulos S. Molecular, subcellular, and arrhythmogenic mechanisms in genetic RyR2 disease[J]. Biomolecules, 2022, 12(8):1030.

- [6] Ellinas H, Albrecht MA. Malignant hyperthermia update [J]. *Anesthesiol Clin*, 2020, 38(1):165-181.
- [7] Wleklinski MJ, Kannankeril PJ, Knollmann BC. Molecular and tissue mechanisms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *J Physiol*, 2020, 598(14):2817-2834.
- [8] Vega-Vázquez I, Lobos P, Toledo J, et al. Hippocampal dendritic spines express the RyR3 but not the RyR2 ryanodine receptor isoform [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 633:96-103.
- [9] Fernández-Morales JC, Xia Y, Renzo TJ, et al. Mutation in RyR2-FKBP Binding site alters Ca^{2+} signaling modestly but increases "arrhythmogenesis" in human stem cells derived cardiomyocytes[J]. *Cell Calcium*, 2022, 101:102500.
- [10] Priori SG, Mazzanti A, Santiago DJ, et al. Precision medicine in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: JACC focus seminar 5/5[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(20):2592-2612.
- [11] Chen L, Liu R, Wang W, et al. Chai-Hu-San-Shen capsule ameliorates ventricular arrhythmia through inhibition of the CaMKII/FKBP12.6/RyR2/ Ca^{2+} signaling pathway in rats with myocardial ischemia [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:2670473.
- [12] Mao J, Ling F, Gislaine Pires Sanches J, et al. The potential mechanism of action of Sorcin and its interacting proteins[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510:741-745.
- [13] Valverde CA, Mazzocchi G, Di Carlo MN, et al. Ablation of phospholamban rescues reperfusion arrhythmias but exacerbates myocardium infarction in hearts with Ca^{2+} /calmodulin kinase II constitutive phosphorylation of ryanodine receptors[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(3):556-569.
- [14] Zhong X, Guo W, Wei J, et al. Identification of loss-of-function RyR2 mutations associated with idiopathic ventricular fibrillation and sudden death[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(4):BSR20210209.
- [15] Kim K, Blackwell DJ, Yuen SL, et al. The selective RyR2 inhibitor ent-verticillide suppresses atrial fibrillation susceptibility caused by *Pitx2* deficiency[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2023, 180:1-9.
- [16] Dridi H, Kushnir A, Zalk R, et al. Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: a unifying mechanism and therapeutic target[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11):732-747.
- [17] Shauer A, Shor O, Wei J, et al. Novel RyR2 mutation (G3118R) is associated with autosomal recessive ventricular fibrillation and sudden death: clinical, functional, and computational analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 16:10(6):e017128.
- [18] Wang Y, Li C, Shi L, et al. Integrin $\beta 1\text{D}$ Deficiency-Mediated RyR2 Dysfunction Contributes to Catecholamine-Sensitive Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy[J]. *Circulation*. 2020, 141(18):1477-1493.
- [19] Szentandrassy N, Magyar ZÉ, Hevesi J, et al. Therapeutic approaches of ryanodine receptor-associated heart diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 18, 23(8):4435.
- [20] Kohli U, Kuntz L, Nayak HM. RYR2 p. R169L mutation and left ventricular hypertrophy in a child with emotion-triggered sudden death[J]. *Cardiol Young*, 2020, 30(7):1039-1042.
- [21] Hamilton S, Terentyeva R, Bogdanov V, et al. Ero1 α -dependent ERp44 dissociation from RyR2 contributes to cardiac arrhythmia [J]. *Circ Res*, 2022, 130(5):711-724.
- [22] Xue W, Wang X, Tang H, et al. Vitexin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by regulating mitochondrial dysfunction induced by mitochondrial dynamics imbalance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124:109849.
- [23] Zhang P, Yu Y, Wang P, et al. Role of hydrogen sulfide in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(2):130-141.
- [24] Hartmann N, Pabel S, Herting J, et al. Antiarrhythmic effects of dantrolene in human diseased cardiomyocytes [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(3):412-419.
- [25] Curran J, Brown KH, Santiago DJ, et al. Spontaneous Ca waves in ventricular myocytes from failing hearts depend on Ca^{2+} -calmodulin-dependent protein kinase II [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(1):25-32.
- [26] Wleklinski MJ, Kannankeril PJ, Knollmann BC. Molecular and tissue mechanisms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia[J]. *J Physiol*, 2020, 598(14):2817-2834.
- [27] van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 31:57(22):2244-2254.
- [28] Kryshchal DO, Blackwell DJ, Egly CL, et al. RYR2 channel inhibition is the principal mechanism of flecainide action in CPVT [J]. *Circ Res*, 2021, 5:128(3):321-331.
- [29] Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(12):781-788.
- [30] Li JX, Wang MQ, Gao M. Remarkably widened QRS complex following a lethal dose of propafenone-an ominous sign[J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(9):990-991.
- [31] Medić F, Bakula M, Alfirević M, et al. Amiodarone and thyroid dysfunction[J]. *Acta Clin Croat*, 2022, 61(2):327-341.
- [32] Szentandrassy N, Magyar ZÉ, Hevesi J, et al. Therapeutic approaches of ryanodine receptor-associated heart diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8):4435.
- [33] Schmeckpeper J, Kim K, George SA, et al. RyR2 inhibition with dantrolene is antiarrhythmic, prevents further pathological remodeling, and improves cardiac function in chronic ischemic heart disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2023, 181:67-78.
- [34] Fujii S, Kobayashi S, Chang Y, et al. RyR2-targeting therapy prevents left ventricular remodeling and ventricular tachycardia in post-infarction heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2023, 178:36-50.
- [35] Kobayashi S, Yano M, Uchinoumi H, et al. Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, inhibits catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in a RyR2 (R2474S/+) knock-in mouse model[J]. *Circ J*, 2010, 74(12):2579-2584.
- [36] Nofi C, Zhang K, Tang YD, et al. Chronic dantrolene treatment attenuates cardiac dysfunction and reduces atrial fibrillation inducibility in a rat myocardial infarction heart failure model[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 1(2):126-135.

(收稿日期:2023-11-16;修回日期:2023-12-19)

(本文编辑:侯晓林)