

## · 新进展 ·

# 钙稳态失衡与心房颤动介导的心肌病的关系

郭爽<sup>1</sup>, 李树仁<sup>2</sup>, 郝潇<sup>2</sup>, 赵文静<sup>1</sup>, 李健超<sup>3</sup>

作者单位: 1.050011河北省石家庄市, 河北医科大学研究生学院 2.050057河北省石家庄市, 河北省

人民医院心内一科 3.075000河北省张家口市, 河北北方学院研究生学院

通信作者: 李树仁, E-mail: [lsr64@126.com](mailto:lsr64@126.com)扫描二维码  
查看更多

**【摘要】** 心房颤动介导的心肌病 (AMC) 指阵发性或持续性心房颤动 (AF) 引起心脏扩大, 导致心室收缩与舒张功能受损、左心室射血分数下降, 最终引发心力衰竭 (HF), 患者恢复窦性心律或心室率得到严格控制后, 心脏扩大与 HF 症状能够得到完全性或几乎完全性逆转。临床中 AMC 的发病率并不低, 早期诊断、干预可以明显改善患者预后, 但目前临床在排除其他病因后才能诊断 AMC, 缺乏特异性诊断指标, 且对于 AMC 的病理过程尚不清楚。本文从钙稳态失衡入手, 分别介绍了其在 AF 和 HF 中的作用, 进而分析其与 AMC 的关系, 以期为 AMC 的临床诊断和治疗提供方向。

**【关键词】** 心房颤动; 心力衰竭; 心房颤动介导的心肌病; 钙稳态失衡; 综述

**【中图分类号】** R 541.75 R 541.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.287

## Relationship between Calcium Homeostasis Imbalance and Atrial Fibrillation Mediated Cardiomyopathy

GUO Shuang<sup>1</sup>, LI Shuren<sup>2</sup>, HAO Xiao<sup>2</sup>, ZHAO Wenjing<sup>1</sup>, LI Jianchao<sup>3</sup>

1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

2. Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China

3. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: LI Shuren, E-mail: [lsr64@126.com](mailto:lsr64@126.com)

**【Abstract】** Atrial fibrillation mediated cardiomyopathy (AMC) refers to paroxysmal or persistent atrial fibrillation (AF) causing heart enlargement, resulting in impaired ventricular systolic and diastolic function, decreased left ventricular ejection fraction, and ultimately heart failure (HF). The symptoms of heart enlargement and HF can be completely or almost completely reversed after the patient returns to sinus rhythm or ventricular rate is strictly controlled. The clinical incidence of AMC is not low, and early diagnosis and intervention can significantly improve the prognosis of patients. However, at present, the diagnosis of AMC can only be made after excluding other causes, which lacks specific diagnostic indicators, and the pathological process of AMC is still unclear. This article starts with calcium homeostasis imbalance, introduces its role in AF and HF, and analyzes its relationship with AMC, in order to provide direction for the clinical diagnosis and treatment of AMC.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Heart failure; Atrial fibrillation mediated cardiomyopathy; Calcium homeostasis imbalance; Review

心房颤动介导的心肌病 (atrial fibrillation mediated cardiomyopathy, AMC) 患者最初为特发性心房颤动 (atrial fibrillation, AF), 因 AF 长期控制不佳而继发性引起心房、心室的扩大, 最终发展为心力衰竭 (heart failure, HF), 其诊断需具备两个条件: (1) 排除患者有引起心脏扩大、HF 的其他病因; (2) 恢复并维持窦性心律时 (包括心室率得到严格控制) 心脏扩大与 HF 症状得到完全性或几乎完全性逆转<sup>[1]</sup>。研究显示, AF 患者 AMC 发病率为 10%~50%, 在临床实践中其发病率可能被低估<sup>[2]</sup>。AMC 患者与其他继发性或原发性扩张型心脏病合并 AF 患者的临床表现相似, 这导致其常被漏诊而严重影响治疗与预后<sup>[3]</sup>, 故临床医生应给予充分重视。在 AF 与 HF 发病过程中心肌组织均发生了不同程度的电重构与结构重构, 本文从电重构中的钙稳态失衡入手, 分别介绍其在 AF 和 HF 中的作用, 进而分析其与 AMC 的关系。

## 1 钙稳态失衡在 AF 中的作用

钙稳态失衡在 AF 的触发与维持中均发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。发生钙稳态失衡时, 心肌细胞内钙离子浓度不断增加, 早期由于心肌细胞调控机制的存在, 细胞内钙超载并不会引发 AF, 心肌细胞通过下调细胞膜上的钙离子通道蛋白的表达, 上调细胞膜上钠钙交换体的表达, 减少钙离子内流, 促进钙离子外流, 同时下调内质网上的兰尼碱受体 2 (ryanodine receptor 2, RyR2), 减少内质网钙离子的释放, 在这些机制的共同作用下, 最终使细胞内钙离子重新趋于平衡<sup>[5]</sup>。而当心肌细胞内钙离子浓度持续增加时, 上述调控机制不足以重新平衡钙离子, 就会导致 AF 的发生。

### 1.1 钙稳态失衡可触发 AF

机体发生钙稳态失衡后, RyR2 通道开放导致内质网的钙离子泄漏并进入细胞质, 过多的钙离子通过细胞膜上钠钙

交换体排出细胞，每次转入3个钠离子而排出1个钙离子，导致心肌细胞去极化，产生后除极电位，当后除极电位达到一定幅度时就会触发AF<sup>[6]</sup>。RyR2是定位于内质网上的四聚体膜通道蛋白，在磷酸化、氧化、亚硝基化的作用下其构象发生改变<sup>[7]</sup>，进而导致RyR2通道被打开。研究显示，RyR2通道开放与蛋白激酶A（protein kinase A, PKA）、钙调蛋白依赖性蛋白激酶II（calmodulin-dependent protein kinase II, CAMK II）的磷酸化作用增强有关<sup>[8]</sup>。但VOIGT等<sup>[9]</sup>研究发现，抑制PKA的活性后，并未减少内质网钙离子泄漏，提示CAMK II可能在RyR2通道的开放中起主要作用。除蛋白激酶外，RyR2还受到一些辅助蛋白（如钙稳蛋白2）的调节，钙稳蛋白2与RyR2结合后能稳定RyR2的空间结构，而PKA可通过磷酸化RyR2使得其与钙稳蛋白2分离，导致RyR2的空间结构不再稳定，从而形成舒张期钙离子泄漏<sup>[10]</sup>。但也有研究表明，RyR2被PKA磷酸化后并不会与钙稳蛋白2解离<sup>[11]</sup>。目前关于RyR2与钙稳蛋白2的关系还存在争议，需要进一步研究。

### 1.2 钙稳态失衡可导致AF的维持

研究显示，与阵发性AF相比，持续性AF患者内质网钙离子泄漏更为明显，而细胞质钙超载可导致线粒体内钙离子浓度增加，促进线粒体质子的排出及活性氧的生成，而活性氧可氧化RyR2，从而加重RyR2通道开放导致的内质网钙离子泄漏，进而形成恶性循环<sup>[12]</sup>。但也有研究显示，AF患者内质网内钙离子一直维持在较高水平，这可能与AF发作时肌浆网Ca<sup>2+</sup>-ATP酶（sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase, SERCA）活性增加，促进钙离子回收入内质网有关<sup>[13]</sup>。有研究发现，持续性AF患者心肌细胞膜上的L型钙通道蛋白表达下调，但在阵发性AF患者中并未发现这一现象<sup>[14]</sup>，说明在AF进展过程中，钙离子内流逐渐减少。而钙离子内流减少可导致动作电位时程缩短，使心房可以容纳更多的折返环，从而降低AF被终止的可能性。此外，细胞内钙超载可以激活心肌细胞内Wnt信号通路，促进心肌纤维化，导致心脏电信号异质性传导，为折返环的形成提供基础，从而促进AF的维持<sup>[15]</sup>。

## 2 钙稳态失衡在HF中的作用

钙平衡对维持心肌正常收缩与舒张功能十分重要，收缩期内质网会释放钙离子，导致心肌细胞内钙离子浓度迅速升高，而钙离子与肌钙蛋白结合后可引发粗、肌丝的相对运动，从而引发心肌收缩；舒张期内质网会回收钙离子，导致心肌细胞内钙离子浓度迅速降低，进而导致心肌舒张<sup>[16]</sup>。钙稳态失衡可通过多种途径促进HF的发生发展。

### 2.1 钙稳态失衡可引发心肌舒张功能障碍

研究显示，HF患者发生钙稳态失衡时主要表现为收缩期胞质钙离子减少，舒张期胞质钙离子增加<sup>[17]</sup>。HF发生时RyR2在氧化、磷酸化等作用其构象发生改变，导致其与LTCC失耦联；此外，RyR2通道的开放可导致内质网钙离子泄漏，而SERCA表达下调与功能下降可导致内质网回收钙离子的能力下降，二者共同作用可导致内质网钙离子存储减少，收缩期内质网释放的钙离子也相应减少，从而导致心肌收缩功能下降<sup>[18]</sup>。HF患者舒张期内质网回收钙离子的速度变慢，钙瞬变时间延长，导致舒张期细胞内钙离子浓度增

加，从而导致舒张期心室张力增加，进而引发心肌舒张功能障碍<sup>[19]</sup>。

### 2.2 钙稳态失衡可导致心肌能量代谢失衡

研究显示，钙稳态失衡可能通过增加HF患者ATP消耗而导致心肌能量代谢失衡<sup>[20]</sup>。HF患者舒张期胞质内钙离子升高可导致线粒体钙超载，从而影响线粒体ATP的生成，且线粒体内钙超载可促进线粒体膜通透性转换孔的打开及线粒体内凋亡介质（如细胞色素C）的释放，进而导致线粒体损伤、心肌能量代谢失衡和细胞死亡<sup>[21]</sup>。

### 2.3 钙稳态失衡可调控心肌肥厚相关基因表达

钙稳态失衡可以通过激活心肌细胞中Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性信号途径而调控心肌肥厚相关基因的表达，进而导致心肌肥厚和HF的发生<sup>[22]</sup>。研究显示，细胞内钙超载可以激活钙调神经磷酸酶-活化T细胞核因子信号通路和CaMK II-组蛋白去乙酰化酶信号通路，促使活化T细胞核因子和组蛋白去乙酰化酶进入细胞核，进而促进心肌肥厚相关基因的表达，最终导致HF的发生<sup>[23]</sup>。

### 2.4 钙稳态失衡可诱发心律失常

研究显示，钙稳态失衡可影响窦房结的自动除极，诱发心动过缓，而心动过缓是HF患者死亡的重要原因之一<sup>[24]</sup>。此外，HF患者舒张期胞质内钙离子升高容易诱发后除极电位，导致AF等心律失常的发生，从而加重HF病情<sup>[25]</sup>。

## 3 钙稳态失衡与AMC的关系

目前对于AMC的发生机制尚不清楚，其发病进程可能受患者年龄、基因、AF负荷、心室率、合并症等因素影响<sup>[26]</sup>。研究显示，恢复窦性心律后，AMC患者左心室射血分数可在1~3个月内恢复正常<sup>[26]</sup>。LING等<sup>[27]</sup>研究显示，AMC患者恢复窦性心率后，其心功能恢复，但仍存在心脏扩大和心肌纤维化。而AMC患者心功能的恢复可能与钙通道蛋白有关，基础研究证实，敲除钙通道相关蛋白（如SERCA）基因的AMC动物模型在额外补充这些蛋白后其HF症状得到逆转<sup>[28]</sup>。不同于缺血性心肌病或肥厚型心肌病，AMC主要通过快速且不规则的心室率诱导心室功能障碍，而钙稳态失衡在其中发挥了重要作用。

### 3.1 钙稳态失衡与AMC患者快速心室率的关系

快速心室率本身即可导致心肌细胞钙稳态失衡。研究显示，快速型心律失常性心肌病动物模型心肌细胞中T管减少，L型钙通道蛋白、β-肾上腺素能受体降低，这种不均匀的T管丢失可导致异常的兴奋-收缩耦合，引起钙离子内流减少，进而导致心肌收缩功能受损，而在控制心室率后，上述表现得到明显改善<sup>[29]</sup>。此外，快速心室率可以通过激活神经体液系统、改变能量代谢等机制而激活心肌细胞内钙离子相关蛋白，进一步加重钙稳态失衡，导致心肌受损<sup>[30]</sup>。RACE II试验表明，与“宽松”的心率控制（静息心率<110次/min）相比，“严格”的心率控制（静息心率<80次/min）可以改善AF患者预后<sup>[31]</sup>，因此快速心室率可能通过损伤心室心肌细胞的钙平衡而导致AMC的发生，心率的控制对防止AF患者发展为AMC十分重要，但目前尚不清楚是否存在导致AMC的心室率阈值，需要进一步研究。

### 3.2 钙稳态失衡与AMC患者不规则心室率的关系

在没有心动过速的情况下, AF本身即可导致心室心肌细胞兴奋-收缩耦联受损, 钙稳态失衡。PABEL等<sup>[32]</sup>研究显示, 心室率得到控制的AF患者心室心肌细胞收缩期钙电流幅度、心肌收缩力下降, 这可能与SERCA的表达下调以及RyR2的不恰当开放导致内质网钙离子减少有关; 其还发现, AF患者心室心肌细胞钠钙交换体表达增加, 钠离子内流增加, 动作电位时程延长, 因此, 不规则的心室率本身即可导致心室心肌细胞钙稳态失衡; 此外, 不规则心室率还可增强心室心肌细胞中的氧化应激反应, 从而激活细胞内一些钙离子相关蛋白酶(如CAMK II), 导致线粒体DNA损伤, 进而导致心肌损伤。LING等<sup>[33]</sup>研究显示, 与常规起搏的心肌细胞相比, 模拟AF的不规则起搏的心肌细胞中钙离子峰值减少59%, 肌浆网SERCA蛋白表达降低54%。因此, 不规则心室率本身即可通过心室钙稳态失衡介导心室功能下降和心室结构重塑, 未来需要进一步研究不规则心室率导致电重构的机制。

### 4 小结

临床对于AMC的认识并不全面, 目前还存在许多问题, 如影响AF患者发展为AMC的因素有哪些, 如何识别临床上的高危AMC患者? 此外, 目前AMC的诊断标准有待完善, 且缺乏特异性生物学标志物, 这使得对其病理生理机制的探索尤为重要。本文通过分析相关文献发现, 钙稳态失衡通过诱发后除极电位可导致AF的触发与维持, 还可通过导致心肌舒缩功能障碍、心肌能量代谢失衡等机制而促进HF的进展, 此外, AF患者快速且不规则的心室率可导致心室心肌细胞发生明显的钙稳态失衡, 从而促进AMC的发生。总之, 钙稳态失衡在AMC的发生发展中发挥着重要作用, 是潜在的新的治疗靶点, 值得进一步研究探索。

作者贡献: 李树仁进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析, 对文章整体负责、监督管理; 郭爽进行资料收集与整理、论文撰写; 赵文静进行统计学处理; 郭爽、李健超进行论文的修订; 李树仁、郝潇负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] 郭继鸿.再论房颤性心脏病[J].临床心电学杂志, 2016, 25(5): 375-386.
- [2] 郭继鸿.心房颤动性心脏病[J].临床心血管病杂志, 2016, 32(4): 319-324.DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2016.04.001.
- [3] DENHAM N C, PEARMAN C M, CALDWELL J L, et al.Calcium in the pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure [J]. Front Physiol, 2018, 9: 1380.DOI: 10.3389/fphys.2018.01380.
- [4] BERENFELD O, JALIFE J.Mechanisms of atrial fibrillation [J]. Heart Fail Clin, 2016, 12(2): 167-178.DOI: 10.1016/j.hfc.2015.08.014.
- [5] GREISER M, KERFANT B G, WILLIAMS G S B, et al.Tachycardia-induced silencing of subcellular Ca<sup>2+</sup> signaling in atrial myocytes [J]. J Clin Invest, 2014, 124(11): 4759-4772. DOI: 10.1172/JCI70102.
- [6] VOIGT N, HEIJMAN J, WANG Q L, et al.Cellular and molecular

- mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation [J]. Circulation, 2014, 129(2): 145-156. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006641.
- [7] DOBREV D, WEHRENS X H T.Role of RyR2 phosphorylation in heart failure and arrhythmias [J]. Circ Res, 2014, 114(8): 1311-1319.DOI: 10.1161/circresaha.114.300568.
- [8] LUGENBIEL P, WENZ F, GOVOROV K, et al.Atrial fibrillation complicated by heart failure induces distinct remodeling of calcium cycling proteins [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0116395. DOI: 10.1371/journal.pone.0116395.
- [9] VOIGT N, LI N, WANG Q L, et al.Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak and increased Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation [J]. Circulation, 2012, 125(17): 2059-2070. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067306.
- [10] VEST J A, WEHRENS X H T, REIKEN S R, et al.Defective cardiac ryanodine receptor regulation during atrial fibrillation [J]. Circulation, 2005, 111(16): 2025-2032.DOI: 10.1161/01.CIR.0000162461.67140.4C.
- [11] 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.DOI: 10.1038/s41569-020-0394-8.
- [12] XIE W J, SANTULLI G, REIKEN S R, et al.Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation [J]. Sci Rep, 2015, 5: 11427.DOI: 10.1038/srep11427.
- [13] SHANMUGAM M, MOLINA C E, GAO S M, et al.Decreased sarcolipin protein expression and enhanced sarco (endo) plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> uptake in human atrial fibrillation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 410(1): 97-101.DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.05.113.
- [14] VAN GELDER I C, BRUNDEL B J, HENNING R H, et al.Alterations in gene expression of proteins involved in the calcium handling in patients with atrial fibrillation [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 1999, 10(4): 552-560.DOI: 10.1111/j.1540-8167.1999.tb00712.x.
- [15] TAO H, YANG J J, SHI K H, et al.Wnt signaling pathway in cardiac fibrosis: new insights and directions [J]. Metabolism, 2016, 65(2): 30-40.DOI: 10.1016/j.metabol.2015.10.013.
- [16] SCHÖNLEITNER P, SCHOTTEN U, ANTOONS G. Mechanosensitivity of microdomain calcium signalling in the heart [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2017, 130(Pt B): 288-301. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.06.013.
- [17] VAL-BLASCO A, GIL-FERNÁNDEZ M, RUEDA A, et al.Ca<sup>2+</sup> mishandling in heart failure: potential targets [J]. Acta Physiol, 2021, 232(3): e13691.DOI: 10.1111/apha.13691.
- [18] LUO M, ANDERSON M E.Mechanisms of altered Ca<sup>2+</sup> handling in heart failure [J]. Circ Res, 2013, 113(6): 690-708.DOI: 10.1161/circresaha.113.301651.
- [19] MAZETO I F S, OKOSHI K, SILVEIRA C F S M P, et al.Calcium homeostasis behavior and cardiac function on left ventricular remodeling by pressure overload [J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54(4): e10138.DOI: 10.1590/1414-431X202010138.

(下转第128页)



- A-IV [J]. *Science*, 1996, 273 (5277): 966-968. DOI: 10.1126/science.273.5277.966.
- [66] WANG F, KOHAN A B, KINDEL T L, et al. Apolipoprotein A-IV improves glucose homeostasis by enhancing insulin secretion [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (24): 9641-9646. DOI: 10.1073/pnas.1201433109.
- [67] SHEARSTON K, TAN J T M, COCHRAN B J, et al. Inhibition of vascular inflammation by apolipoprotein A-IV [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 901408. DOI: 10.3389/fcvm.2022.901408.
- [68] VOWINKEL T, MORI M, KRIEGLSTEIN C F, et al. Apolipoprotein A-IV inhibits experimental colitis [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114 (2): 260-269. DOI: 10.1172/JCI21233.
- [69] ZHANG Y P, HE J, ZHAO J, et al. Effect of ApoA4 on SERPINA3 mediated by nuclear receptors NR4A1 and NR1D1 in hepatocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487 (2): 327-332. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.04.058.
- [70] KOHAN A B, WANG F, LI X M, et al. Apolipoprotein A-IV regulates chylomicron metabolism—mechanism and function [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302 (6): G628-636. DOI: 10.1152/ajpgi.00225.2011.
- [71] PENNACCHIO L A, OLIVIER M, HUBACEK J A, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing [J]. *Science*, 2001, 294 (5540): 169-173. DOI: 10.1126/science.1064852.
- [72] MAR R, PAJUKANTA P, ALLAYEE H, et al. Association of the apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with triglyceride levels and LDL particle size in familial combined hyperlipidemia [J]. *Circ Res*, 2004, 94 (7): 993-999. DOI: 10.1161/01.RES.0000124922.61830.F0.
- [73] 张燕, 曾甜, 徐健, 等. 载脂蛋白基因多态性在冠心病中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40 (9): 1294-1297. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.028.
- [74] ZHANG B H, YIN F, QIAO Y N, et al. Triglyceride and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 909151. DOI: 10.3389/fmolb.2022.909151.
- [75] LIU C F, YANG Q F, CHEN X L, et al. Apolipoprotein A5 gene polymorphism and risk for metabolic syndrome: a meta-analysis [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16 (10): 1241-1245. DOI: 10.1089/gtmb.2012.0183.
- [76] 冯佳, 施秉银, 刘淑, 等. 载脂蛋白A5基因多态性与代谢综合征的相关性 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36 (5): 661-666. DOI: 10.7652/jdyxb201505017.
- [77] 洪娟, 苏钢, 宣小明, 等. 汉族人群载脂蛋白A5基因多态性与2型糖尿病易感性及肾损害的关系 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38 (9): 1653-1658. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2022.09.015.

(收稿日期: 2023-09-20; 修回日期: 2023-12-05)

(本文编辑: 陈素芳)

(上接第121页)

- [20] GARBINCIUS J F, ELROD J W. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102 (2): 893-992. DOI: 10.1152/physrev.00041.2020.
- [21] ZHOU B, TIAN R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 (9): 3716-3726. DOI: 10.1172/JCI120849.
- [22] PRESTLE J, QUINN F R, SMITH G L. Ca<sup>2+</sup>-handling proteins and heart failure: novel molecular targets? [J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10 (11): 967-981. DOI: 10.2174/0929867033457656.
- [23] LUO Y X, JIANG N, MAY H I, et al. Cooperative binding of ETS2 and NFAT links Erk1/2 and calcineurin signaling in the pathogenesis of cardiac hypertrophy [J]. *Circulation*, 2021, 144 (1): 34-51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052384.
- [24] BENTAH J P, PERRIER R, MERCADIER J J, et al. RyR2 and calcium release in heart failure [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 734210. DOI: 10.3389/fphys.2021.734210.
- [25] SANTEMA B T, ARITA V A, SAMA I E, et al. Pathophysiological pathways in patients with heart failure and atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118 (11): 2478-2487. DOI: 10.1093/cvr/cvab331.
- [26] QIN D X, MANSOUR M C, RUSKIN J N, et al. Atrial fibrillation-mediated cardiomyopathy [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12 (12): e007809. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007809.
- [27] LING L H, KALMAN J M, ELLIMS A H, et al. Diffuse ventricular fibrosis is a late outcome of tachycardia-mediated cardiomyopathy after successful ablation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6 (4): 697-704. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000681.
- [28] KEPENEK E S, OZCINAR E, TUNCAY E, et al. Differential expression of genes participating in cardiomyocyte electrophysiological remodeling via membrane ionic mechanisms and Ca<sup>2+</sup>-handling in human heart failure [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463 (1/2): 33-44. DOI: 10.1007/s11010-019-03626-4.
- [29] MORA M T, GOMEZ J F, MORLEY G, et al. Mechanistic investigation of Ca<sup>2+</sup> alternans in human heart failure and its modulation by fibroblasts [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (6): e0217993. DOI: 10.1371/journal.pone.0217993.
- [30] LIU X, GUO N H, ZHU W G, et al. Resting heart rate and the risk of atrial fibrillation [J]. *Int Heart J*, 2019, 60 (4): 805-811. DOI: 10.1536/ihj.18-470.
- [31] SMIT M D, CRIJNS H J G M, TIJSSSEN J G P, et al. Effect of lenient versus strict rate control on cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation data of the RACE II (Rate Control Efficacy in permanent atrial fibrillation II) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (9): 942-949. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.030.
- [32] PABEL S, KNIERIM M, STEHLE T, et al. Effects of atrial fibrillation on the human ventricle [J]. *Circ Res*, 2022, 130 (7): 994-1010. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319718.
- [33] LING L H, KHAMMY O, BYRNE M, et al. Irregular rhythm adversely influences calcium handling in ventricular myocardium: implications for the interaction between heart failure and atrial fibrillation [J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5 (6): 786-793. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968321.

(收稿日期: 2023-05-26; 修回日期: 2023-08-08)

(本文编辑: 崔丽红)