

运动性心肌肥大的信号转导通路(综述)

万智军¹, 李端阳², 邓树勋¹

(1. 华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510631; 2. 东华理工学院 体育系, 江西 抚州 344000)

摘 要:综述了近年来生理界和运动生理界关于心肌肥大的机制及其有关的信号转导途径的若干研究, 初步探讨运动性心肌肥大可能存在的信号转导通路, 以期有助于阐述运动性心肌肥大的细胞分子机制。

关键词:运动性心肌肥大; 信号传导通路; 超负荷; 血管紧张素 II

中图分类号: G804.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7116(2004)04-0052-04

Signal transduction pathways in exercise induced cardiac myocyte hypertrophy(A review)

WAN Zhi-jun¹, LI Duan-yang², DENG Shu-xun¹

(1. College of Physical Education and Sport Science, South China Normal University, Guangzhou 510631, China;

2. Department of Physical Education, Donghua Engineering and Science College, Fuzhou 344000, China)

Abstract: The current status of the mechanism and the signal transduction pathways of cardiac hypertrophy is reviewed, and the putative signal transduction pathways of exercise induced cardiac hypertrophy is also discussed. The aim is to facilitate the elucidation of the cellular and molecular mechanisms of exercise induced cardiac hypertrophy.

Key words: exercise induced myocyte hypertrophy; signal transduction pathways; overloaded pressure; Ang II

运动性心肌肥大是指心肌细胞增大而无细胞分裂, 是心肌细胞对各种运动诱发的肥大刺激的一种基本应答。国际上关于心肌肥大发生机制的研究已进行了很多年, 但至今没有一个明确的结论。有学者认为, 心肌肥大实际上反映了心脏对超负荷压力和能量供应的自身调节过程, 即心肌的能量产生和做功需求之间的动态平衡; 并强调能量供应和负荷需求之间平衡关系的破坏可能是心肌肥大发生的决定因素^[1]。在一定程度上, 这与长期以来运动性心肌肥大发生的代谢调节学说中的观点是一致的^[2]。

从细胞水平上看, 心肌肥厚可分为3个环节: 胞外的肥大刺激因素、胞内信号转导及核内基因转录的活化, 以及诱发细胞发生肥大表型变化。其中, 胞内的信号转导通路是胞外刺激与核内基因活化的耦联环节, 在心肌肥大发生、发展过程中起关键作用^[3]。即心肌肥大的表型特征是由核内基因表达模式决定的, 即使同是运动刺激, 其诱发的基因表达模式也不尽相同, 这在很大程度上取决于它们启动的信号转导通路。

至今, 研究已发现运动性心肌肥大的刺激因素主要有两大类: 1) 运动引起的血流动力学的改变(机械张力); 2) 多种神经体液分子, 如血管紧张素 II (Ang II)、内皮素(ET)、心钠素(ANF)、降钙素基因相关肽(CGRP)和儿茶酚胺(CAs)等。目前已知上述两类诱因联系紧密, 并相互作用。在此根据刺激因素的不同, 初步将运动性心肌肥大的转导通路分为5大

部分, 就近年来该领域及其相关领域的研究作一综述。

1 机械张力(受体)及其信号转导通路

生理界的大量实验证实, 机械牵拉刺激是诱发心肌肥大的一个直接的刺激因素, 其通过改变心肌细胞的收缩功能及调节胞内生长相关的反应而导致心肌肥大, 并不一定需要神经或体液因子的介入。但外来的张力刺激如何进入胞内进行信号转导的确切机制至今仍未完全阐明。

多数运动生理学者认为, 以动力性负荷为主的耐力训练引起的心脏血流动力学变化是增加心脏的前负荷(即容量负荷); 而以静力性负荷为主的力量训练引起的心脏血流动力学变化是增强了心脏的后负荷(即压力负荷)。上述运动引起的血流动力学改变可作为外来机械刺激直接启动胞内信息转导通路, 其可能存在以下几种机制。

(1) 机械刺激可直接活化质膜连接的某些分子, 启动下游信号转导通路。运动引起的超负荷(机械刺激)可能直接引起与质膜相连的某些分子如G蛋白、生长因子及磷脂酶或蛋白激酶等的结构改变, 从而使其直接被活化, 随后活化蛋白激酶(PKC), 引起心肌细胞肥大^[4]。也就是说, 外界环境中的力学改变, 既可使细胞膜表面的力学感受器发生空间分子内应力改变, 又可通过受体和配体的相互作用由间质传向细胞膜, 从而诱导某种活性结构域或功能域的形成, 触发生物化学级联反应, 从而完成力学信号向生物化学信号的转

化。研究表明,在受到牵张后细胞膜腺苷酸环化酶,磷脂酶 C、D、A2(PLC、PLD、PLA2), $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换体^[5], 一氧化氮合酶, 氧化还原酶^[6], 非受体酪氨酸蛋白激酶(如 src)均可被激活。但是,目前依然不清楚上述结构分子的活化是力学的直接作用,还是其它力学受体的下游反应。

(2)机械刺激能通过作用于细胞间质-细胞骨骼系统,活化细胞上的“mechanotransducer”或“mechanoreceptor”,继而活化各种信号转导通路。机械牵张可能活化细胞上的信息传递子“mechanotransducer”或“mechanoreceptor”,如机械敏感的离子通道、细胞骨架或整合素,后者继而活化下游的信号转导通路。Wang等^[7]通过实验证实,整合素是介导细胞外机械力向细胞内传递的重要分子途径,可明显改变原来分子结构下的分子内应力状态。应用竞争底物或非活性底物替代的方法发现,某些特异的细胞外基质整合素相互作用介导不同特性的机械力。同时,Ross等发现整合素是受体信号转导途径的必需环节,说明受体信号途径与机械感受信号转导途径之间可能存在共同通路。

(3)机械刺激引起某些生长因子释放,这些因子作用于它们相应的受体,由此活化胞内信号系统。自1986年 Freund等首次发现运动能诱发心脏内分泌改变以来,许多学者在该领域做了大量卓有成效的研究,证实机械张力或压力负荷可以刺激心脏自分泌和旁分泌的改变,而自分泌与旁分泌系统的所有成分都直接或间接地影响心肌细胞的收缩与舒张功能或心脏的负荷压力。由此可见,以上两类诱因并非孤立而是相互联系的,它们之间的关系呈现出一个复杂的网状结构。因此,以下将两者结合起来,探讨其在心肌肥大过程中可能存在的信号转导通路。

2 心脏自分泌和旁分泌产生的某些肽类物质及其信号转导通路

有研究显示,和机械张力受体及其信号转导通路一样,心脏的自分泌与旁分泌和内分泌系统成分及其受体介导的信号转导通路,在心肌肥大及运动性心肌肥大发生过程中扮演了重要的角色^[8,9]。

(1)心脏局部血管紧张素及其信号转导通路。

自1985年 Zanchetti^[10]发现心脏内含有功能活跃的血管紧张素Ⅱ以来,AngⅡ一直是心脏内分泌研究领域的热点。研究表明,心脏局部肾素-血管紧张素系统(RAS)在心肌肥大的发生、发展过程中起着重要的作用^[11]。同时也有研究表明,心脏局部的肾素-血管紧张素,特别是血管紧张素Ⅱ可能参与了运动性心肌肥大的发生过程^[12]。

在医学研究中,应用血管紧张素转换酶抑制剂 ACEI 可逆转心肌肥厚。AngⅡ受体主要存在两种亚型:AT1 和 AT2, AngⅡ刺激心肌肥大的作用主要是通过 AT1 介导的。Sadoshima等(1993)观察到 AngⅡ可活化 PLC、PLD 及 PLA2,产生多种磷脂来源的第二信使,如 IP3、DAG、磷脂酸(PA)及花生四烯酸(AA)等,从而启动下面的多条信号转导通路。符民桂等^[13]报道,AngⅡ可能经过 Ras→MEKK1→SEK 途径活化胞内的 JNK。最近,有人发现 AngⅡ以剂量依赖性的方式诱

导原癌基因 c-fos 和 c-myc 的表达,而后者又可作为刺激心肌结构蛋白基因表达的启动因子,促进心肌细胞收缩结构蛋白的合成过程。通过对 c-fos 启动子的突变分析表明,AngⅡ刺激的 c-fos 增加,主要是通过血清反应元件(SRE)介导的^[3]。

但有研究发现,机械负荷诱导心肌肥大的作用并不受血管紧张素的很大影响,血管紧张素受体基因敲除的小鼠在负荷压力下同样会发生心肌肥大^[14]。曹文等^[15]研究报道,甲状腺素诱导的心肌肥厚下血管紧张素Ⅱ一型受体亚型 AT1a、AT1b 表达量没有改变。由此可见,AngⅡ诱导心肌肥大的发生机制非常复杂。目前,已知其中 PLC、PKC、SRE 在此过程中可能起到关键性作用,胞内 Ca^{2+} 及花生四烯酸(AA)代谢产物也起到一定的作用。

(2)心血管系统分泌的神经递质及其信号转导通路。

以往的研究对此类神经递质在心血管机能的调节作用关注较多,但对其是否参与心肌肥大形成机制却不清楚^[16]。最近实验报道^[17], CGRP 可明显提高成年哺乳动物心肌细胞蛋白质和 DNA 的合成能力。结果提示, CGRP 除强烈的扩血管作用和对心肌的正性变力作用外,还具有明显的致心肌肥大作用。说明 CGRP 致心肌肥大的效应可能是通过 CGRP₁ 受体,经 PKC 信号传导途径实现的。国外已有文献报道,心肌细胞内 PKC 对其肌球蛋白重链 α 亚型具有上调作用^[18]。国内李昭波等利用动物运动致心肌肥大模型,得出了与其相一致的结果^[19];他们在进一步的研究中,利用放射免疫方法测定运动性肥大心肌局部的 CGRP 的含量变化。结果提示, CGRP 在运动性心肌肥大形成过程中具有重要的调节作用,可能对运动性肥大心脏心肌收缩性的提高和肌球蛋白 α 重链的增加具有积极意义^[20]。

3 儿茶酚胺及其信号转导通路

CA 既是人体内一类非常重要的神经递质,也是重要的激素物质,在人体的心血管系统、神经系统、内分泌腺、肾脏、平滑肌等组织系统的生理活动中起着广泛的调节作用,同时还影响人体的代谢^[21]。很多研究证实,心交感神经递质 CA 可促心肌细胞增殖和多倍体细胞的形成,是心肌肥大的主要刺激因素之一。在急、慢性血流动力学超负荷时,均伴有心交感神经活性和循环血中 CA 含量的增加。在心肌细胞培养体系中,加入去甲肾上腺素(NE)可使心肌细胞蛋白合成显著增加,表明 CA 可直接刺激心肌细胞肥大。

在运动生理领域相关研究文献中, Ostman^[22]研究报道,经过 15 周游泳耐力训练后,实验大鼠心脏去甲肾上腺素水平增高。常芸等^[23]研究报道,经过 12 周跑台训练后,实验大鼠伴随着心脏重量增加,心肌组织中 CA 含量及 α_1 受体数目均增加,而且大强度耐力训练后心肌组织中 CA 增加更为明显。表明心肌组织中 CA 的增高可能参与调节运动性心肌肥大的形成过程。

在心肌细胞上存在 α_1 - 和 β_1 -、 β_2 - 肾上腺素受体(AR),以往有研究者对心肌进行单细胞培养,观察了异丙肾上腺素和去甲肾上腺素对心肌细胞表面积,体积及蛋白质浓

度的影响,发现仅去甲肾上腺素便可产生心肌细胞肥大,并提出 CAs 诱导的心肌肥大效应可能通过 α_1 受体兴奋而实现。因此认为 CAs 的心肌细胞肥大主要是由 α_1 -AR 介导的, β -AR 不起作用。Meidell RS^[24],常芸等^[23]报道,经过不同强度耐力训练后,心肌 β 受体数目无显著性改变,提示在运动性心肌肥大机制中,心肌 β 受体不发挥调节作用。

但最近 Yamazaki T 等^[25]研究表明, α_1 -及 β -AR 均参与介导 CAs 刺激的心肌细胞肥大。并且,NE 诱导的 MAPK 的活化仅部分受 α_1 -AR 阻断剂或 β -AR 阻断剂的抑制;而同时应用这两种阻断剂则可完全抑制 NE 的作用,提示 NE 刺激的心肌细胞肥大可经 α_1 -和 β -AR 共同介导。心肌细胞上的 α_1 -AR 可通过活化细胞膜的磷脂酶 C(PLC- β),使三磷酸肌醇(IP3)和甘油二酯(DAG)释放,前者使胞内游离 Ca^{2+} 浓度增加,后者可激活 PKC,PKC 又可通过活化 Raf-1 而激活 MARK 信号途径,MARK 转位入核可活化多种转录因子如 SRF、GABA4、AP1 等调节核内基因表达。其中,MARK 信号途径的活化在苯肾上腺素(PE)诱导 ANF、 β -MHC 等基因表达的过程中是必不可少的。 β -AR 可通过活化腺苷环化酶(AC),从而使胞内 cAMP 水平增高,PKA 活化,启动后续的程序。上述实验结果提示,在运动性心肌肥大过程中心肌 β 受体的作用还有待进一步的研究。

4 甲状腺素及其信号转导通路

甲状腺素是体内最主要的具有调控作用的激素之一,它对心脏的活动亦有明显的影响。黄先玫等^[26]研究发现,甲状腺素可通过心肌细胞核内和核外两种途径来调节心脏功能。高浓度的三碘甲状腺原氨酸(T3)可增加心肌细胞腺苷酸环化酶的活性,使第二信使 cAMP 生成增加,从而调节心脏的物质代谢和能量代谢。

关于运动对甲状腺素分泌的影响,国内外曾有一些报道,但结果不尽一致。大多数实验表明,急性运动后血液循环中甲状腺素含量增加。Terjung 等^[27]发现,未经训练的受试者以 61% Vo_{2max} 强度运动后,血浆四碘甲状腺原氨酸(T4)含量显著增加。动物实验也证明,未经训练的大鼠急性运动后 T3、T4 含量增加^[28]。张均等^[29]报道力竭运动后血清和心肌中 T3 水平显著升高($P < 0.01$),T4 水平无显著性改变,心肌中 T45'-DI 活性显著升高($P < 0.01$)。其可能的机制是,力竭运动刺激腺垂体释放 TSH 增多,TSH 促进甲状腺激素分泌增加。而体内大多数组织均是 T4 的靶组织,这些靶组织可将 T4 转变为 T3,因为 T3 是甲状腺素的活性形式^[30]。

上述研究表明,急性运动可使血液循环中甲状腺素含量增加,后者对心肌的急性作用主要是对心肌细胞膜和肌浆网的作用来实现的,过量的 T3 增加了心肌细胞腺苷酸环化酶的活性,使心肌中 cAMP 浓度升高,造成微管蛋白磷酸化,引起心肌细胞内分泌功能改变及一些基因表达水平改变,造成心肌损伤^[31]。在体外培养的心肌细胞上,T3 可诱导一种独具特征的心肌细胞肥大。与其它肥大刺激相反,T3 可使 α -MHC 表达上调,而使 β -MHC 表达下调。Zimmer HC 等^[32]报道,T3 对大鼠心脏的正性变时和变力作用是由儿茶酚胺

介导的。而在此之前,Bahouth 等也曾证实 T3 对心肌细胞的 β -AR 基因表达具有特异性刺激作用。但另一方面,T3 诱导的心肌肥大作用并不能被 β -AR 阻断剂阻断。

T3 作用的原始位点是细胞核,目前已经鉴定出细胞质内含有多种不同的 T3 结合蛋白,它们可能在 T3 转运入细胞核或线粒体的过程中起决定作用^[33]。但是 T3 转运入核确切的传导通路至今仍不清楚。

5 Ca^{2+} 信号及其依赖的信号转导通路

近年来, Ca^{2+} 信号及其依赖的信号转导通路在心肌肥厚的作用,受到研究者的广泛重视。细胞 Ca^{2+} 浓度升高是外界刺激和/或在功能缺陷所致心肌肥大发生发展的中心环节。Paul 等^[34]研究表明,细胞内游离钙作为第二信使广泛参与细胞生理活动的调节过程。 Ca^{2+} + /CaM 依赖的蛋白激酶 2 可能通过活化 CREBP 转录因子家族,在心肌肥大中起一定作用。最近研究发现,心肌细胞内钙升高还可通过活化一种 Ca^{2+} + /CaN 而启动一条向核内传递的信号通路,这条 CaN 依赖的信号通路可能在心肌肥大的发生、发展中起到至关重要的作用^[35]。常芸等^[36]通过实验显示,运动性心肌肥大的发生与心肌细胞内游离钙浓度升高有关。提示,心肌细胞内游离钙的增多对于运动性心脏肥大的发生起重要的介导作用,而且这种钙含量的改变是可逆的。但胞内 Ca^{2+} 通过何种机制诱导核内肥大基因的表达一直不甚清楚。有研究表明,在 CaN 依赖的信号传导过程中,NF-AT3 是其最重要的下游步骤,NF-AT3 经 CaN 去磷酸化转位入核,NF-AT3 可与 GATA4 结合调节心脏中 ANF、BNP、 α -MHC、 β -MHC 等基因的特异性表达,发挥其信号传递作用^[37]。NF-AT3 被磷酸化后即可从核内转出,从而终止肥大信号的作用。

虽然,目前符民桂^[38]通过实验发现,在压力超负荷、CAs 及 Ang II 诱导的心肌肥大中,均存在 CaN 依赖的信号通路活化,应用环孢素 A 抑制 CaN 活性可阻断心肌肥大的发生。但现在仍缺乏足够的证据证实 CaN 依赖的信号通路是否在各种形式的心肌肥大中均起主要作用。而且,在心肌细胞中,CaN 与其它信号途径的关系仍有待研究。

运动性心肌肥大的胞内信号转导通路是一个复杂的调节网络,各条通路之间是紧密联系、相互协同、相互制约的。而且,这个网络还受到运动刺激的性质和细胞自身代谢及其它生化反应的影响。而且,运动性心肌肥大(生理性心脏重塑)与病理性心肌肥大在信号转导通路上可能有所不同,这就需要我们在与相关研究领域结合的基础上,不断夯实运动心脏研究领域的理论基础,发掘自身研究的特点,进而阐明运动性心脏的发生机制,更好的为运动训练和大众健身服务。

参考文献:

- [1] 潘德思,田 毅,陈兰英.关于心肌肥厚发生机制的探讨[J].生理科学进展,1999,30(2):113-117

- [2] Scheuer J. Physical training and intrinsic cardiac adaptations [J]. *Circulation*, 1973, 27(4):667.
- [3] 符民桂,唐朝枢. 心肌细胞肥大的信号转导通路[J]. 生理科学进展, 2000, 31(1):19-23
- [4] Crabtree G R. Genetic signals and specific outcome: signaling through Ca^{2+} , calcineurin, and NF- κ B [J]. *Cell*, 1999, 96:611-614
- [5] Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S, et al. Role of ion channels and exchangers in mechanical stretch-induced cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Circ Res*, 1998, 82:430-437.
- [6] Cheng J J, Wung B S, Chao Y J, et al. Cyclic strain-induced reactive oxygen species involved in ICAM-1 gene induction in endothelial cells [J]. *Hypertension*, 1998, 31:125-130.
- [7] Wilson E, Sudhir K, Ives HE. Mechanical strain of rat vascular smooth muscle cells is sensed by specific extracellular matrix/integrin interactions [J]. *J Clin Invest*, 1995, 96:2364-2374.
- [8] Hefli M A, Harder B A, Eppenberger H M, et al. Signaling pathways in cardiac myocyte hypertrophy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1997, 29:2873-2892.
- [9] 李维根. 血管紧张素 II 在运动性心肌肥大中的作用 [J]. 中国运动医学杂志, 1994, 13(3):133-136.
- [10] Zanchetti A. The rennin-angiotensin system and heart [J]. *Am J Med*, 1988, 85:3A-1
- [11] Geisterfer A T. Angiotensin II induces hypertrophy of rat aortic smooth muscle cells [J]. *Circ Res*, 1988, 62:749.
- [12] 常芸. 不同类型运动心脏的内分泌改变特征 [J]. 中国运动医学杂志, 1996, 15(3):162-169
- [13] Kudoh S, Komuro T. Angiotensin II stimulates c-Jun NH2-terminal kinase in cultured cardiac myocytes of neonatal rats [J]. *Circ Res*, 1997, 80:139-146.
- [14] Harada K, Komuro I. Pressure overload induces cardiac hypertrophy in angiotensin II type 1A receptor knockout mice [J]. *Circulation*, 1998, 97:1952-1959.
- [15] 曹文, 孙胜利, 凌树森, 等. 血管紧张素 II 受体亚型 mRNA 在甲状腺素诱导的心肌肥厚模型中表达 [J]. 医学研究生学报, 2000, 13(3):170-172.
- [16] 汤健, 唐朝枢. 循环系统的内分泌功能 [M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998:122-132
- [17] Bell D, Schluter K D, Zhou X J. Hypertrophic effect of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and amylin on adult mammalian ventricular cardiomyocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1995, 27:2433-2443.
- [18] 李昭波, 高云秋. 运动性和病理性心肌肥大肌球蛋白 α 和 β 重链变化比较 [J]. 体育科学, 1997, 17(1):50-53
- [19] Dunbar C C, Klinski M I. Cardiac intracellular regulation: exercise effects of the cAMP system and A-kinase [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1994, 26(12):1459-1465
- [20] 李昭波. 运动性肥大心脏心肌和血浆降钙素基因相关肽含量变化 [J]. 中国运动医学杂志, 1999, 18(1):7-8.
- [21] 叶章群. 肾上腺疾病 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1997:48-53.
- [22] Ostman. Cardiac noradrenline turn over and urinary catecholamine excretion in trained and untrained rates during rest and exercise [J]. *Acta Physiol Scand*, 1972, 86:229.
- [23] 常芸. 运动性心肌肥大发生的调节因素 [J]. 中国运动医学杂志, 1995, 14(1):21
- [24] Meidell R S. α_1 adrenoceptor stimulation of rat myocardial cells increase protein synthesis [J]. *Am J Physiol* 251, H 1076-1086
- [25] Yamazaki T, Komuro I. Norepinephrine induces the raf-1 kinase/mitogen-activated protein kinase cascade through both α_1 and β -adrenoceptors [J]. *Circulation*, 1997, 95:1260-1268.
- [26] 黄先政. 甲状腺素与心血管疾病 [J]. 国外医学. 心血管疾病分册, 2000, 27(4):199-201.
- [27] Terjung RL. Plasma thyroxine and thyroid stimulating hormone levels during submaximal exercise in human [J]. *Am J Physiol*, 1971, 220(6):1840-1845.
- [28] 胡扬. 运动与内分泌 [J]. 山西体育科技, 1993(3):50-55.
- [29] 张钧, 童昭岗, 黄叔怀. 力竭运动对甲状腺激素代谢的影响 [J]. 西安体育学院学报, 2002, 19(1):41-45.
- [30] 张镜如, 乔健天. 生理学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1997(4):387-393.
- [31] Hamaguchi G L. Interaction of taurine with methionine inhibition of myocardial of myocardial phospholipid methyl transferase [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, 18:224.
- [32] Zimmer H G, Irlbeck M, Kolbeck-Ruhmkorff CK. Response of the rat heart to catecholamines and thyroid hormones [J]. *Mol Cell Biochem*, 1995, 147:105-114.
- [33] Ichikawa K, Hashijume K. Thyroid hormones action in the cell [J]. *Endocr J*, 1995, 42:131-140
- [34] Paul M, Ganten D. The molecular basis of cardiovascular hypertrophy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 19:S51-57.
- [35] Molkentin J D, Lu J R, Antos C L, et al. A calcineurin dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy [J]. *Cell*, 1998, 93:215-228.
- [36] 常芸, 林福美. 细胞内游离钙在运动心脏重塑中的作用 [J]. 中国运动医学杂志, 1998, 17(2):107-110, 126.
- [37] 符民桂, 刘乃奎, 唐朝枢. 介导心肌肥大的一条新的信号通路—Calcineurin 通路 [J]. 生理科学进展, 2000, 31(2):147-149.
- [38] 符民桂. 钙调神经磷酸酶依赖的信号通路在大鼠心肌肥大中的作用及调节 [J]. 生理科学进展, 2001, 32(1):52-54.