

# 一氧化氮在心肌肥大中的作用及机制

符佳佳 综述, 刘培庆 审校

(中山大学药学院药理与毒理实验室, 广东省广州市 510089)

[关键词] 药理学; 心肌肥大; 一氧化氮; 信号转导; 机制

[摘要] 心肌肥大是高血压病重要的合并症,也是心力衰竭的前期病变。探讨心肌肥大的发展机制、寻求合理的防治措施一直是该领域的重大研究课题。目前对引起心肌肥大反应的刺激信号及其信号转导通路已有了比较深入的了解,以一氧化氮为代表的内源性扩血管物质对心肌肥大的影响也引起了人们的关注,本文就近期该方面的研究作一综述。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

心肌肥大是高血压病重要的合并症,是冠心病的易患因素和心力衰竭的前期病变<sup>[1]</sup>。它是心肌细胞对高血压、瓣膜病、急性心肌梗死及先天性心脏病等常见临床疾病的一种基本应答。由心肌肥大发展到心功能衰竭,由心功能衰竭到死亡是临床病人的主要死因之一。因此国内外学者对其发病机制、心肌细胞内信息传递机制以及影响因素进行了广泛的研究,对引起心肌细胞肥大反应的刺激信号以及信号转导通路已有了比较深入的了解,介导心肌肥大的细胞内信号转导通路包括牵张后信号转导通路、Gq 蛋白依赖性转导通路、丝裂原活化蛋白激酶/应激激活蛋白激酶通路 (mitogen activated protein kinase, MAPK)/(stress activated protein kinase, SAPK)、细胞因子信号转导、肌醇类信号转导、细胞内钙离子细胞传导以及  $\beta$  受体系统细胞传导的变化,相关专家们已对这些信号转导通路作过详细的综述<sup>[2]</sup>。近年来内源性扩血管物质对心肌肥大的影响及其信号机制引起了人们的关注。本文以一氧化氮 (nitric oxide, NO) 为代表,分析内源性扩血管物质在心肌肥大 (本文特指向心性心肌肥大) 中的作用及其相关信号机制。

## 1 一氧化氮的来源及生物学效应

一氧化氮 (NO) 是由血管内皮细胞或心肌细胞合成和释放的血管舒张因子,它的合成前体是 L-精氨酸,而且有严格的立体结构专一性。已证明一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 选择性抑制剂 L-旋精氨酸甲酯 [N(G)-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME] 能通过与 L-精氨酸竞争 NOS 而阻断 NO 的合成。近年来对 NOS 在心肌肥大中的研究已成为热点。不同部位的 NOS 根据其性质、结构及其对钙的依赖性不同,大体可分为两大类:  $\text{Ca}^{2+}$ /钙调蛋白依赖性的结构型

NOS (constitutive NOS, cNOS) 与非  $\text{Ca}^{2+}$ /钙调蛋白依赖性的诱导型 NOS (inducible NOS, iNOS)。cNOS 又可根据其存在部位和分子的大小不同分为 iv 类神经型 NOS (neuronal NOS, nNOS) (存在于神经细胞、血管内皮细胞或心肌细胞中肌质网上接近钙离子释放通道处) 与  $\text{eNOS}$  类内皮型 NOS (endothelial cell NOS, eNOS) (主要存在于内皮细胞或心肌细胞膜上接近 L1 钙离子通道的穴样凹陷处)。在静息内皮细胞中, eNOS-凹陷蛋白复合物可抑制 eNOS 活性,受激动剂刺激引起血流或血管压力增加后,细胞内钙离子升高促使钙调蛋白与 eNOS 结合, eNOS 与凹陷蛋白分离,激活的 eNOS-钙调蛋白复合物可促进 NO 合成。一般认为, nNOS 和 eNOS 在生理状态下即可催化 NO 的基础释放,发挥生物效应并传递细胞间的信息。由 eNOS 催化产生的适量 NO 具有心血管保护作用,它能够维持血管张力、增强心肌的舒张功能并对心脏收缩功能有利。肥厚心肌中 eNOS 的减少可导致心肌舒张和收缩功能障碍,改变心肌对  $\beta$  肾上腺素刺激的反应性以及增加心肌耗氧量进而打破机体中氧的供需平衡。同时 NO 还能和超氧阴离子生成细胞毒过氧化亚硝基 ( $\text{ONOO}^-$ ),提示了 NO 作用的双向性。iNOS 在正常条件下不存在,无活性表达,当有内毒素或其他细胞因子刺激时才可迅速而大量地诱导其基因表达,经数小时就可产生大量的 NO,以杀死微生物甚至肿瘤细胞,由其产生的细胞毒性也同样可以损伤组织。研究认为心肌细胞中 P42/44MAPK 级联反应的激活可以诱导 iNOS 转录,进而可能通过凋亡的途径致使心肌细胞死亡和丢失,参与各种心肌疾病的恶性发展。目前研究认为具有抗心肌肥大作用的 NO 主要由在冠状微血管内皮细胞和心肌细胞中的 eNOS 介导生成。由其诱导合成的 NO 通过自分泌和旁分泌的方式作用于心肌细胞而发挥作用<sup>[3]</sup>。

## 2 一氧化氮的研究背景以及现状

### 2.1 历史背景

1980 年 Robert Furchgott 教授及其同事发现乙酰胆碱等药物刺激内皮细胞分泌一种特殊的内皮舒张因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) 并能传递到平滑肌引起平滑

[收稿日期] 2005-07-12

[修回日期] 2006-05-06

[作者简介] 符佳佳, 硕士研究生, 研究方向为心血管药理, E-mail 为 fujj1216@yahoo.com.cn。刘培庆, 博士, 教授, 博士研究生导师, 从事心血管药理学及分子生物学研究 20 年, 近 10 年来从事高血压心肌肥大的信号机制及防治研究, E-mail 为 liupq@mail.sysu.edu.cn。

肌舒张。1986年他又观察到 $\text{NO}_2$ 酸化后生成NO,在离体血管产生与EDRF相似的舒张作用,且两者作用均可被血红蛋白所消除,被超氧化物歧化酶增强,故提出EDRF是NO的假说。1987年Palmer教授等证明这种EDRF的本质是NO或NO类似物。但关于EDRF是否为NO目前还存在争议,有资料显示,NO可能不是EDRF唯一的成员,在某种条件下EDRF可能是NO与其他硫醇类物质的结合物或NO供体R-NO,具有NO相似的作用。

## 2.2 一氧化氮与心肌肥大

目前研究认为NO除能够舒张血管平滑肌外,还和抗心肌肥大形成有关。心肌肥大的发生和发展是致心肌肥大因子和抑制心肌肥大因子失衡的过程。机体中除了致心肌肥大的因素如心脏压力超负荷、血管紧张素 $\text{Ang}$ 和 $\text{Ang}$ 和 $\text{Ang}$ 和内皮素1(endothelin 1, ET-1)及儿茶酚胺等血流动力学和非血流动力学因素以外,还存在一些防止心肌肥大发生和发展的因子,这些因子的相对或绝对缺乏,可能是导致心肌肥大发生和发展的重要方面。目前研究认为,NO很可能是重要的候选因子之一。很多实验研究通过长期慢性抑制NOS而成功诱导出独立于高血压的左心室心肌重构和心肌肥大模型。引起这些变化的原因可概括如下<sup>[4,5]</sup>:增加血浆中肾素活性和局部血管紧张素转化酶活性及上调血管紧张素受体,这些都提高了 $\text{Ang}$ 的作用。④增加中性粒细胞的渗透和单核细胞趋化蛋白1的表达。④增加内皮细胞合成生长因子。通过非依赖环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的途径活化蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)等。

**2.2.1 一氧化氮抑制心肌肥大的证据** 在两肾一夹的肾性高血压大鼠的心肌细胞中,L-精氨酸-NO途径可能受损,NO生成减少,导致cGMP含量减少和心肌肥大。长期补充L-精氨酸,可通过提供NOS的底物增加NO和cGMP的生成,进而使心肌肥大减轻<sup>[6]</sup>。进一步的实验研究认为给予L-精氨酸后可以诱导肥厚心肌组织中eNOS和丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶1(MAPK phosphatase 1, MKP-1)的表达,这些作用可被NOS抑制剂L-NAME阻断。由此说明了肾性高血压大鼠心肌肥大的发生可能与心肌组织NOS-NO系统功能下降导致抗心肌肥大作用减弱有关<sup>[7]</sup>。除此之外,一些非血流动力学因素(神经、体液和各种生长因子)所导致心肌肥大原因之一是由于其抑制了心肌细胞中NOS活性和减少了NO的生成。如 $\text{Ang}$ 、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、内皮素等诱导的心肌肥大模型中均可发现NOS活性下调以及NO生成减少,给予相应的拮抗剂后可逆转此现象<sup>[8,9]</sup>。在12周龄伴有心肌肥大的自发性高血压大鼠的心肌细胞中(此时段的大鼠处于代偿期心肌肥大,表现为独立于收缩功能受损的舒张功能障碍,心室肌顺应性降低,心脏尚未发展成心功能衰竭期)发现eNOS蛋白表达量较正常血压大鼠减少,但其mRNA水平却有所增加,且冠状微血管内皮细胞中eNOS蛋白和mRNA水平都未见有改变,提示eNOS在心肌肥大心肌细胞中的降低具有细胞特异性,并且eNOS表达量的减少与其mRNA水平无关,而与降低的翻译效率、异常的翻译后加工

或者eNOS蛋白的稳定性下降有关<sup>[10]</sup>。

**2.2.2 一氧化氮抑制心肌肥大的信号传导机制** 在血流动力学负荷持续增大的病理条件下,如高血压、陈旧性心肌梗死、心脏瓣膜疾病等,一系列的信号传导机制被激活,进而引起心肌肥大。在这些众多的信号传导通路中,有些通路是非代偿性反应,会引起心肌细胞的收缩功能障碍和进行性心肌重构;而有些通路则是心肌损伤的适应性代偿反应。体内存在着心肌肥大负调控机制来抑制心肌肥大,致心肌肥大和抗心肌肥大信号网路相互作用以调节和控制各种病理状况下产生的心肌肥大。尽管目前关于NOS蛋白表达及其催化生成的NO和心肌肥大形成的关系尚存在争议,近年研究普遍认为NO是心肌肥大信号的内源性抑制物,并发现其抗心肌肥大作用的一系列细胞内信号传导通路。

(1) 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号传导途径。MAPK是目前发现的最主要的一个生长信号调节蛋白。MAPK家族成员包括细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)(P42激酶和P44激酶)、JNK、P38激酶。研究显示MAPK在多种致肥大因子介导的心肌肥大反应中起关键作用,其在细胞信号传导方面有两个重要特征:活化的MAPK通过转位方式进入细胞核,激活其下游底物,主要是一些编码核转录因子的立早基因(如原癌基因c-fos、c-myc、c-jun和Erg-1等)表达,调控细胞生长反应;④MAPK可将多个不同受体系统(如G蛋白耦联受体和蛋白酪氨酸激酶受体)介导的信号加以整合,起多种信号的交汇点或共同通路的作用。

活化的MAPK(即MAPK中的酪氨酸和苏氨酸残基磷酸化)主要因被其磷酸酶去磷酸化而失活,其中MKP-1作用最为重要。两肾一夹肾性高血压模型所导致的大鼠肥厚心肌组织MKP-1表达下降,P42/P44激酶活性升高。补充L-精氨酸后可明显抑制肾动脉狭窄术后的血压升高、左心室重与体重比增加。并且在促进心肌组织eNOS表达及增加心肌组织NO产量的同时促进组织中MKP-1表达,此作用可被L-NAME拮抗,提示NO抗心肌肥大与MAPK信号传导通路有关。L-精氨酸可通过促进心肌组织eNOS蛋白表达、增加NO产生和MKP-1表达,进而减弱P42/P44激酶活性而发挥抗高血压及抗心肌肥大的作用。L-精氨酸抗 $\text{Ang}$ 介导的心肌肥大机制与MKP-1蛋白表达的增加进而促进MAPK降解有关,并且此作用能被蛋白激酶G(protein kinase G, PKG)抑制剂KT-5823所抑制,进一步说明L-精氨酸促进MKP-1的表达可能是通过促进NO生成,并依次激活鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase, GC)和依赖cGMP的PKG来实现的<sup>[11]</sup>。

另外,在对激肽释放酶转基因自发性高血压大鼠的研究中发现,转基因大鼠可暂时降低自发性高血压大鼠的血压,明显抑制心肌肥大的程度,降低心肌纤维化和胶原基因表达,同时也降低了胶原蛋白的降解。进一步的机制研究证明,激肽释放酶系统的这些作用和其激活生成的NO、cGMP水平以及JNK(P54和P46)磷酸化水平的降低有关,而和ERK1/2的磷酸化无关<sup>[12]</sup>。

(2) 蛋白激酶G-RhoA-血清反应因子通路。RhoA信号

传导通路的激活以及血清反应因子 (serum response factor, SRF) 过量表达可导致心肌肥大。其机制可能和 NO/cGMP 活化生成 PKG 有关。PKG 能够抑制 RhoA 诱导心肌素 (myocardin) 相关蛋白 MAL 由细胞质转位入细胞核中, 进而阻断其激活依赖 SRF 的转录, PKG 在抑制依赖 SRF 的转录过程中可位于 RhoA 的上游 (抑制血清和  $G_{12}$  诱导的 Rho 活化), 也可位于 RhoA 下游 (抑制 Rho 远端靶点如 ROK、PKN、PRK-2)<sup>[13]</sup>。

(3) 蛋白激酶 G—钙调磷酸酶—活化 T 细胞核因子转导途径。在心肌细胞中, 和 NO 有关的钙依赖性钙调磷酸酶 (calcineurin, CaN)—活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 级联反应可以强烈诱导心肌肥大。有学者采用腺病毒载体转染的方法研究得知 NO 和激活生成的 cGMP 可通过抑制 CaN-NFAT 通路以达到抗心肌肥大的作用。NO 激活可溶性 GC 后进而活化 cGMP 依赖的蛋白激酶 iv (PKG iv)。内源性 PKG iv 阻断 L 型  $Ca^{2+}$  通道抑制钙内流, 从而阻断了钙敏感的 CaN 脱磷酸化 NFAT 转录因子, 使 NFAT 转录因子不能转位到细胞核内, 因此不能发挥其启动心肌肥大相关基因包括脑利尿酸基因表达的功能<sup>[14]</sup>。腺病毒载体转染心肌细胞后过量表达的 PKG iv 不仅能增强其使 CaN 失活的作用, 还暴露出另一抑制位点并形成一条新的非依赖 NFAT 及钙离子的抑制通路, 在这条通路中 PKG iv 为组成性活化突变的 CaN (突变后 CaN 的活化不依赖于钙离子) 的下游效应分子, 过量表达的 PKG iv 可抑制由 CaN 引发的心肌肥大指标, 如 BNP 基因的转录和表达, 心肌细胞的大小。

(4)  $\beta$  受体信号转导系统。近有转基因过度表达  $G_{sa}$  之小鼠实验, 见幼年小鼠因  $\beta_1$  受体受过度刺激而表现为心率加快, 心收缩力加强。老年小鼠因  $\beta_1$  受体长期受过度刺激而遭伤害, 出现心肌病, 表现为心脏扩大, 伴发心肌肥大、纤维化和细胞凋亡。反之, 长期用  $\beta_1$  受体阻断药能防止心肌病的发生。从这个角度来看,  $\beta_1$  受体下调对心脏是有保护作用的, 可使心脏免受过量 NE 之害。Barouch 等<sup>[15]</sup> 认为不同的 NOS 异构体对  $\beta$  肾上腺素的反应不同。nNOS 纯合子缺失的大鼠可抑制  $\beta$  肾上腺素的反应性, 而 eNOS 纯合子缺失的大鼠则增强  $\beta$  肾上腺素的反应性。

由 eNOS 生成的 NO 可通过增加 cGMP 的量来减少细胞钙内流, 并通过多种机制对抗  $\beta$  肾上腺素的正性肌力作用, 进而抑制心肌肥大的发生, 这些机制包括: 激活 cGMP 特异磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE2) 进而降解环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP), 引起心肌舒张; 活化 cAMP 依赖的蛋白激酶下调 L 型钙离子通道; PKA、PKG 可降低肌丝对钙离子的敏感性, 使肌肉舒张; cAMP 活化的蛋白激酶磷酸化受磷蛋白, 加快胞质钙离子摄回钙库。现有研究证明, 在正常情况下  $\beta_3$  肾上腺素受体信号传导通路参与 NO 对心肌收缩的负反馈过程<sup>[16]</sup>。

(5) 不依赖环磷酸鸟苷—蛋白激酶 G (cGMP-PKG) 信号转导途径。NO 可通过非依赖 cGMP 途径来防止心肌肥大的作用。体内引起的压力超负荷所致的大鼠心肌肥大模型中, cGMP 和 NO 含量的相关特异性不高, NO 的效应也并非完全与 cGMP 相联系。不论是否给予腹主动脉缩窄性高血压大

鼠 L-精氨酸或 L-NAME, 也不论左心室 NO 水平的高低, 左心室 cGMP 水平均明显高于假手术组大鼠。因此认为, 内源性 NO 防止心肌肥大的作用可能是不依赖 cGMP 机制抑制成纤维细胞的有丝分裂和增殖<sup>[17]</sup>。据报道, 在各种高血压模型中, NO 通过抑制 PKC 的活性, 发挥对平滑肌细胞的抗增生作用<sup>[18]</sup>, 内源性和外源性 NO 可抑制 PKC 激活诱导的心肌细胞原癌基因 *c-fos* 的表达, 提示 NO 抑制心肌肥大有可能不依赖于 cGMP 以及 PKG, 而和 PKC 有关。但由于体内很多因素均可影响 cGMP 水平, 所以 NO 抗心肌肥大是否依赖 cGMP-PKG 信号转导途径还有待于进一步研究。

随着实验技术的发展, 有关 NO 防止心肌肥大的信号通路将会更加完善。但任何调节心肌肥大的通路都不可能是独立存在的, 一条通路作为整个完整通路网络会话的一部分有着很重要的意义, 这些完整的心肌肥大信号模式的存在预示着其中一条主要的调节通路的抑制将会“牵连”至其他通路并共同发挥其抑制心肌肥大作用。

2.2.3 存在的问题 如上所述, eNOS 表达或活性降低、NO 量的减少与心肌肥大的形成有密切的关系, 但关于这方面的研究仍存在有待解决的地方。有研究报道长期给予 NOS 抑制剂并不能诱发左心室心肌肥大模型, 因此心肌肥大的形成是否依赖于 NOS 抑制剂的剂量以及其他调节因素如年龄、动物种系和处理因素还有待进一步证明。另外还有学者认为心肌肥大发生并不依赖 NO 的降低, 其发生的始动因素是生长因子系统如肾素血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 和胰岛素样生长因子的激活, 因此解释短期 (12 天) 给予 NOS 抑制剂 L-NAME 虽能减少 NO 的生成并使血压进行性升高, 但并不能诱发左心室心肌肥大, 在连续给药 4 周后出现的心肌肥大是由于 L-NAME 激活了体内生长因子系统<sup>[19]</sup>。

近年来还发现, eNOS 的表达和心肌肥大的关系并不是简单单一的。腹主动脉狭窄术后 3 周大鼠所形成的代偿性左心室肥厚心肌组织中 eNOS 蛋白表达量和假手术组相比没有变化<sup>[20]</sup>。对大鼠行升主动脉狭窄术后 7 周引起慢性代偿性心肌肥大的研究也得到非常有趣的结果, 发现 cNOS (包括 eNOS、nNOS) 在狭窄模型和对照组模型中并没有量的区别, 给予 L-精氨酸后可提高模型组中 cNOS 蛋白表达以及左心室 cGMP 水平, 但未能因此改善左心室重与体重比。因此认为因慢性机械性收缩压超负荷引起的代偿性左心室心肌肥大和 cNOS 无关, 而予 L-精氨酸刺激后不能改善左心室重与体重比可能和此阶段心肌肥大模型中尚未下降的基础 cGMP 水平有关<sup>[21]</sup>。David 等<sup>[22]</sup> 对 eNOS 的表达及生物活性与心肌肥大分期关系进行研究, 认为在心肌肥大的代偿期, eNOS 基本生物活性增加, 但表达量却没有改变, 而心肌肥大处于失代偿期时, eNOS 的表达和基本生物活性均见降低。除此之外, 有研究认为, NOS 的表达和活性还受到体内其他因素如底物以及转录后调节因子有效性的影响, 因此解释了各实验所得结果不一致的现象。如凹陷蛋白缺陷的大鼠所导致明显向心性左心室肥厚并伴有心脏收缩功能障碍的模型中, 可观察到 eNOS 和 iNOS 的表达增加<sup>[23]</sup>, 认为 iNOS 的增加是

由于活性增强的 P42/P44 激酶诱导引起的, 而 eNOS 表达增加是由于其负调控因子凹陷蛋白表达下降所致。还有学者发现在尚未发生衰竭、中度心肌肥大的狗心肌模型中, eNOS 和其负调控因子凹陷蛋白的表达是降低的<sup>[24]</sup>, eNOS 的活性随时间的推移而有所不同: 在造模后 3 周内见有轻微的升高, 7 周后才可见到活性降低。但即使 eNOS 表达下降, 由于体内凹陷蛋白的同时降低, 剩余的 eNOS 仍然使内皮保持对血管紧张度最基本的控制。这也说明了体外实验观察到 NOS 活性的变化并不代表其在体内实际活性的变化。

综上所述, NOS 蛋白表达及其催化生成的 NO 可抑制心肌肥大的发生, 但也有部分研究认为它们之间并不存在因果关系, 得到这些相互矛盾的结果原因可能和研究时所选取的心肌肥大时期不同、程度不同有关。除此之外, 不同心肌肥大模型的心肌细胞对 NO 敏感性的不同、NOS 异构体在心肌肥大细胞中表达的改变有可能是各实验研究得到不同结论的原因。另外, 体外实验由于忽略了体内影响 NO 生成及其活性的各种调节因子的变化, 使得体外检测到的 NOS 表达的变化并不能真实反映该酶催化生成 NO 的真实活性或者不能保证所生成的 NO 是否具有活性, 所以为了准确地反映 NO 和心肌肥大的关系, 综合加以考虑或控制各项影响因素以及选取更加客观、更能反应体内情况的监测指标是非常必要的。

### 3 结束语

心肌肥大是多种心脏疾病患者发展为心功能衰竭甚至死亡的常见合并症, 关于其发生机制的研究对于进一步预防或逆转心肌肥大的策略有着非常重要的意义。近年来 NO 作为一种新型的重要的细胞信号分子, 与心肌肥大的关系研究愈加受到重视。很多研究认为 NO 是机体内抗心肌肥大机制的重要因素, 并已证明其发挥作用的一系列信号转导机制。但到目前为止, 关于 NO 是否在各种不同原因引起的心肌肥大模型中、心肌肥大的各个不同阶段以及不同实验条件下均扮演着抗心肌肥大角色仍未得到定论。进一步的研究应综合考虑各项因素以更加完善 NO 在心肌肥大中的作用和机制。

### [参考文献]

- [1] 付春景, 郭龙辉, 申琦, 黄幼田, 许燕. 心肌肥大和心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及 Bax 和 Bcl-2 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2005, 40(3): 500-502
- [2] 姜志胜. 心肌肥大过程中的信号转导[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(2): 125-128
- [3] Sun Y, Carretero OA, Xu J, Rhaleb NE, Wang F, Lin C, et al. Lack of inducible NO synthase reduces oxidative stress and enhances cardiac response to isoproterenol in mice with deoxycorticosterone acetate-salt hypertension [J]. *Hypertension*, 2005, 46(6): 1355-361
- [4] Koyanagi M, Egashira K, Kitamoto S, Ni W, Shimokawa H, Takeya M, et al. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in cardiovascular remodeling induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis [J]. *Circulation*, 2000, 102

(18): 2243-248

- [5] Kourembanas S, McQuillan LP, Leung GK, Faller DV. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia [J]. *J Clin Invest*, 1993, 92(1): 99-104
- [6] 郭益民, 朱小南, 潘敬运. 一氧化氮在肾性高血压大鼠心肌肥厚中的作用[J]. 中山医科大学学报, 1999, 20(2): 107-110
- [7] 鲁伟, 刘培庆, 王庭槐, 龚素珍, 符史干, 潘敬运. MAPK 信号途径在一氧化氮抑制大鼠心肌肥厚中的作用[J]. 生理学报, 2001, 53(1): 32-36
- [8] 朱卫忠, 韩启德. G 蛋白偶联受体激活丝裂原活化蛋白激酶的机理[J]. 生理科学进展, 1998, 29(2): 141-144
- [9] 郑惠珍, 安国顺, 聂思槐, 唐朝枢, 刘乃奎, 王述恒. 一氧化氮抑制内皮素促血管平滑肌细胞增殖作用的信号转导途径[J]. 生理学报, 1998, 50(4): 379-384
- [10] Bayraktutan U, Yang ZK, Shah AM. Selective dysregulation of nitric oxide synthase type3 in cardiac myocytes but not coronary microvascular endothelial cells of spontaneously hypertensive rat [J]. *Cardiovasc Res*, 1998, 38(3): 719-726
- [11] 刘培庆, 鲁伟, 潘敬运. 一氧化氮抑制 Ang II 介导的心肌肥大反应的信号机制[J]. 生理学报, 2002, 54(3): 213-218
- [12] Bledsoe G, Chao L, Chao J. Kallikrein gene delivery attenuates cardiac remodeling and promotes neovascularization in spontaneously hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(4): H1479-H488
- [13] Miralles F, Poser G, Zaromytidou AI, Treisman R. Actin dynamics control SRF activity by regulation of its coactivator MAL [J]. *Cell*, 2003, 113(3): 329-342
- [14] Fiedler B, Lohmann SM, Smolenski A, Linnemuller S, Pieske B, Schroder F, et al. Inhibition of calcineurin/NFAT hypertrophy signaling by cGMP dependent protein kinase type I in cardiac myocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(17): 11363-368
- [15] Barouch LA, Harrison RW, Skaf MW, Rosas GO, Cappola TP, Kobeissi ZA, et al. Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms [J]. *Nature*, 2002, 416(21): 337-340
- [16] Balligand JL. Regulation of cardiac  $\beta$ -adrenergic response by nitric oxide [J]. *Cardiovasc Res*, 1999, 43(3): 607-620
- [17] 詹昌德, 王庭槐, 潘敬运. 内源性一氧化氮在高血压心肌肥厚中的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 1999, 15(2): 100-103
- [18] Guh JH, Huang TL, Ko FN, Chueh SC, Lai MK, Teng CM. Antiproliferative effect in human prostatic smooth muscle cells by nitric oxide donor [J]. *Mol pharmacol*, 1998, 53(3): 467-474
- [19] Wickman A, Isgaard J, Adams MA, Friberg P. Inhibition of nitric oxide in rats: regulation of cardiovascular structure and expression of insulin-like growth factor I and its receptor messenger RNA [J]. *J Hyper*, 1997, 15(7): 751-759
- [20] MacCarthy PA, Shah AM. Impaired endothelium-dependent regulation of ventricular relaxation in pressure-overload cardiac hypertrophy [J]. *Circulation*, 2000, 101(15): 1854-860
- [21] Bartunek J, Dempsey S, Weinberg EO, Ito N, Tajima M, Rohrbach S, et al. Chronic L-arginine treatment increases cardiac cyclic guanosine 5'-monophosphate in rats with aortic stenosis: effects on left ventricular mass and  $\beta$ -adrenergic contractile reserve [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(2): 528-535
- [22] David JC, Philip A. Divergent biological actions of coronary endothelial nitric oxide during progression of cardiac hypertrophy [J]. *Hypertension*, 2001, 38(2): 267-273
- [23] Cohen AW, Park DS, Woodman SE, Williams TM, Chandra M, Shirani J, et al. Caveolin-1 null mice develop cardiac hypertrophy with hyperactivation of p42/44 MAP kinase in cardiac fibroblasts [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 284(2): C457-C474
- [24] Piech A, Massart PE, Dessy C, Feron O, Havaux X, Morel N, et al. Decreased expression of myocardial eNOS and caveolin in dogs with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282(1): H219-H231

(此文编辑 许雪梅)