

刘梦迪,张连峰,吕丹. 心肌肥厚动物模型及代偿机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(8): 102-106.

Liu MD, Zhang LF, Lyu D. Research progress on animal models of cardiac hypertrophy and compensation mechanisms [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(8): 102-106.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.08.016

心肌肥厚动物模型及代偿机制研究进展

刘梦迪¹, 张连峰², 吕丹^{1*}

(1. 中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心, 北京 100021; 2. 中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室, 北京 100021)

【摘要】 心肌肥厚是一种缓慢发展的有效代偿功能, 主要发生在长期压力负荷的情况下, 是对血流动力学或心肌损伤的适应性反应, 心肌肥厚失代偿最终会增加心力衰竭和猝死的发生率, 目前尚无有效的治愈方法。本文就心肌肥厚动物模型, 包括小鼠、大鼠及大型动物的制备方法及各自特点, 进行总结和比较。同时对心肌肥厚经典分子信号机制, 包括有丝分裂蛋白激酶(MAPKs)信号通路及 Ca^{2+} 介导的信号通路等, 以及心肌肥厚引发的失代偿分子机制, 包括儿茶酚胺及心肌细胞凋亡等信号通路进行的总结和比较。

【关键词】 心肌肥厚; 动物模型; 机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 08-0102-05

Research progress on animal models of cardiac hypertrophy and compensation mechanisms

LIU Mengdi¹, ZHANG Lianfeng², LYU Dan^{1*}

(1. Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Diseases, Institute of Laboratory Animal Science, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China.
2. Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health Commission of China (NHC), Institute of Laboratory Animal Science, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021)

【Abstract】 Cardiac hypertrophy is a slow and effective compensatory function that mainly occurs under long-term stress loads. It is an adaptive response to changes in hemodynamics or myocardial injury. Decompensation of myocardial hypertrophy can eventually lead to an increased incidence of heart failure and sudden death, and no effective treatments have been established. In this paper, we summarize and compare the preparation method and characteristics of animal models of cardiac hypertrophy, including mice, rats, and large animals. We also summarize and compare the classical molecular signaling mechanisms of cardiac hypertrophy, including the mitotic protein kinase signaling pathway and the Ca^{2+} mediated signaling pathway, as well as the molecular mechanisms of decompensation induced by cardiac hypertrophy, including catecholamine and the cardiomyocyte apoptosis signaling pathway.

【Keywords】 cardiac hypertrophy; animal model; mechanism

心肌肥厚通常是作为对血流动力学压力或心肌损伤的适应性反应而引发的^[1-2], 表现为心肌质

量增加, 收缩力增加, 对增强心脏功能、降低心室壁张力和耗氧量具有补偿作用, 有助于维持心输出

【基金项目】 国家自然科学基金(31872314)。

【作者简介】 刘梦迪(1994—), 女, 硕士研究生, 主要从事心血管相关动物模型及其机制的研究。E-mail: liumengdi@cnilas.org

【通信作者】 吕丹(1980—), 女, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事心血管相关动物模型创制, 发病机制及基因功能分析。

E-mail: lvd@cnilas.org

量,维持正常的血液循环,是一种缓慢发展的有效代偿功能。在细胞学方面,心肌肥厚的特点是心肌细胞变大,肌节结构分离,蛋白质合成增强以及胎儿基因重新表达。在心肌肥厚的超声心动图中可观察到增厚的室间隔,缩小的左心室腔,变窄的左室流出道,且二尖瓣前叶收缩期前移,主动脉瓣收缩中期呈现出部位性关闭等。虽然心肌肥厚最初可能是代偿性和适应性的,在心血管疾病的早期阶段可以提供某些益处,但长期病理学心肌肥厚将改变心脏基因的表达,细胞间肌纤维和血管周围纤维化及功能障碍,从而导致失代偿,心力衰竭和猝死的发生率增加。目前的研究表明,肾素-血管紧张素系统抑制剂 (renin-angiotensin system inhibitor, RASI)、 β 受体阻滞剂 (beta blocker, BB)、血管紧张素转化酶抑制剂、他汀类药物等对心肌肥厚有一定的治疗效果。RASI 和 BB 联合拮抗交感神经和肾素-血管紧张素系统,对心室的重构、新功能的改善以及远期预后等方面有益^[3-7]。本文对心肌肥厚动物模型及代偿失代偿分子机制的研究进展进行了归纳总结。

1 心肌肥厚动物模型及制备方法

心肌肥厚动物模型已经在小鼠、大鼠、犬、羊、猪等物种中建立,小鼠及大鼠的优点是基因背景信息齐全,商品化试剂丰富,同时经济且易饲养。大动物的优点是操作容易,重复性好,对动物造成的损伤较小,存活率高,并且更符合人体解剖和血流动力学的特点,尤其是猪。

1.1 大鼠心肌肥厚模型

目前大鼠模型在心脏损伤相关研究中仍占主导地位,它们较大的尺寸极大地促进了手术操作和术后研究,其心肌肥厚模型的建立采取物理法、化学法和生物法。

1.1.1 物理法

物理法包括压力超负荷法、容量负荷法、心肌梗死和运动致心肌肥厚^[3]。

压力超负荷法主要包括:(1)主动脉缩窄法 (transverse aortic constriction, TAC):在大鼠无名动脉和左颈总动脉之间结扎主动脉弓,经过 4 周形成明显的左心室心肌肥厚;(2)腹主动脉缩窄法 (abdominal aortic constriction, AAC):在大鼠的腹腔动脉和肠系膜前动脉之间进行结扎,得到重建后的直径为 0.55 mm。在 AAC 术后进行超声心动图检查,同时结合组织学和血浆脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 水平综合评判,术后第 4 周诱导左心

室心肌肥厚。(3)肾型高血压法^[8-10]:把左肾动脉用内径为 0.2 mm 的银夹夹住,造成肾缺血,使肾内产生肾素,增加血内的血管紧张素 II 含量,致使高血压形成,长期刺激而产生心肌肥厚。术后避免感染需给予青霉素,4 周后在清醒状态无创收缩压 ≥ 160 mmHg 者为造模成功。该方法的优点在于同人类的病理模型相似,由于高血压比较稳定,可逐渐形成心肌肥厚,因此该模型也常被用来研究心肌肥厚。

容量负荷法包括:(1)动静脉造瘘法:腹部正中中进行切口,在其左肾动脉下面分离出腹主动脉和下腔静脉,血管夹夹断血流。9 号静脉注射针依次穿过下腔静脉壁和动静脉联合壁,鲜红色动脉血流出后将针头退出,然后进行缝合。造瘘成功的标志为松开血管夹后,见下腔静脉红色血流,这种方法 4~5 周可形成心肌肥厚;(2)DOCA 盐敏感性高血压法^[11]:切除大鼠的左肾,在术后 1 周皮下植入含去氧皮质醇 (deoxycortisol, DOCA) 的微泵或注射 DOCA,按照 50 mg/kg 连续每天给药,持续 9 周,术后 8 周便可形成心肌肥厚。

心肌梗死致心肌肥厚采用冠状动脉结扎、堵塞或促进冠状动脉血栓形成等方法^[12-13],有研究显示在结扎冠状动脉左前降支一周后可见心肌肥厚。

运动致心肌肥厚^[13-14]包括:(1)跑轮训练致心肌肥厚:在有一定阻力的跑轮上无外界干扰进行自主训练,跑步距离在 2~4 周达到每天 10~15 km,此时距离最长,之后为每天小于 4 km,3~4 周可观察到心肌肥厚;(2)游泳训练致心肌肥厚:对大鼠进行每日 2 次,每次 1 h,每周 5 d,为期 8 周的游泳训练,可见发生显著的心肌肥厚。

1.1.2 化学法

化学法是利用化学试剂或药物对动物机体产生作用而诱发动物疾病^[15-17]。化学法诱发心肌肥厚主要是药物诱导法,该方法需要的时间短、操作简便且心肌肥厚可很快形成、出现明显的心肌病变。具体操作过程即给受试动物注射或在皮下植入渗透泵等,使其在某一种药物的持续刺激下形成心肌肥厚。主要用的药物有去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、去氧肾上腺素 (phenylephrine, PE)、异丙肾上腺素 (isoprenaline, ISO)、甲状腺素、血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 等。

1.1.3 生物法

生物法目前有自发性高血压大鼠模型^[10]。自发性高血压大鼠在出生之后,随着时间变化,血压不断升高,心肌质量在 4 周时开始增加,血压在 3~4

个月时稳定升高,心肌肥厚加重。

1.2 小鼠心肌肥厚模型

上面阐述的大鼠制备方法,在小鼠上亦可获得心肌肥厚,同时,小鼠是目前基因修饰种类最为丰富的物种,在研究基因功能及相关发病机制方面应用最为广泛,通过基因修饰可以获得遗传性心肌肥厚模型。此外,在感兴趣基因的基础修饰小鼠上给予心肌肥厚刺激,是小鼠心肌肥厚模型未来的主要研究方向。

基因修饰获得心肌肥厚包括:1)肌球蛋白突变模型:2条重链(MHC)和2条轻链(MLC)一同构成肌球蛋白,MHC又有 α 和 β 两种亚型。小鼠 α -MHC基因第403密码子错义突变会致使其左心房间肌肥厚;2)肌球蛋白结合蛋白C(MYBPC)突变模型:小鼠的心肌肥厚可由MYBPC的缺失、插入或剪接位点的突变等致使;3)肌钙蛋白突变^[18]:小鼠TnT突变,该突变导致TnT外显子缺失小鼠表现出较小的左心室,严重的舒张期和较轻的收缩功能障碍。

1.3 大型动物心肌肥厚模型

啮齿类动物与人类的心脏在结构、心率、耗氧量、收缩力、蛋白质表达等方面都存在差异,因此,大型动物心肌肥厚及代偿失代偿模型的建立具有重要研究价值。

大型动物除了上面阐述的DOCA盐敏感性高血压法、化学法外,其特有的心肌肥厚模型建立方法有:1)二尖瓣返流(mitral regurgitation, MR)致心肌肥厚:常用的实验动物为犬或羊。该方法采用胸内或开胸手术断裂动物瓣膜上的腱索来破坏二尖瓣,前者借助超声定位,用心肌活检钳将二尖瓣前叶缘上一条腱索夹断;后者需在胸骨正中切口,将心包切除,金属器械插进左心室心尖或切开心房来将腱索破坏,从而造成二尖瓣关闭不全,致使心肌肥厚;2)主动脉束带法^[19]:常用的实验动物为猪。该方法是进行手术干预,通过结扎或夹子(主动脉束带)部分阻塞升主动脉或降主动脉,然后突然增加闭塞前压力,通过束带逐渐形成主动脉缩窄以及肺动脉或肾动脉狭窄,从而引起左心室肥厚。

2 心肌肥厚分子机制研究进展

心肌肥厚通常是作为对血流动力学压力或心肌损伤的适应性反应而引发的,即心脏为适应各类刺激而发生的心肌质量增加,体积增大。在初始的代偿阶段,心室容积轻微增大,肥大的心肌细胞收缩和舒张的时间变长,速度变慢,但仍可保持良好

的肌纤维缩短和心室排空能力。心肌肥厚是很多心脏疾病发展的一个重要阶段,但它的形成机制仍不完全清楚,目前有关的研究都集中在一些通路上。

2.1 有丝分裂蛋白激酶(MAPKs)信号通路

MAPK信号通路包括以下分支:1)细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERKs):ERK分支的信号通常在细胞膜上与Ras激活协同启动。Ras与Raf偶联,之后偶联MAPK激酶MEK1和MEK2,MEK1/2作为双重特异性激酶起作用,可直接磷酸化ERK1和ERK2激酶中的TEY基序;2)c-Jun N末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNKs):MAPK激酶激酶的激活,如MEKK1,促进双重特异性激酶MKK4和MKK7的激活,进而直接磷酸化JNK蛋白中的TPY基序;3)p38激酶^[20]:p38激酶中的TGY基序可以通过激酶之间的偶联被磷酸化而发挥作用。在心肌细胞中,上述三个MAPK分支中的每一个都由G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)通过神经内分泌因子如血管紧张素II、内皮素-1和儿茶酚胺来调节,此类激活特征表明MAPK信号介导或调节心脏肥大反应。

2.2 Ca^{2+} 介导的信号通路

在细胞内,增多的 Ca^{2+} 可致使心肌肥厚,这可以作为最基本的信号。其主要机制有:(1)钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)信号通路^[21-23]:CaN直接与细胞质中活化T细胞(nuclear factor of activated T cells, NFAT)转录因子的核因子结合并使其去磷酸化,从而使它们易位至细胞核中,介导肥大基因的表达;(2)钙调素依赖性蛋白激酶信号通路:钙调蛋白依赖性激酶II受 Ca^{2+} 钙调蛋白复合物和ROS的调节,交换蛋白被cAMP激活,直接诱导心脏肥大。

2.3 蛋白激酶信号通路

蛋白激酶信号通路有^[24-26]:1)磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶(protein kinase B, Akt)信号通路:Akt1短期激活通过协调上调VEGF的表达诱导生理性肥大,而Akt1长期激活促进病理性肥大;2)蛋白激酶C(protein kinases C, PKC)及其介导的信号通路:PKC在发挥作用时,一方面可以直接移入细胞核调节核基因的表达,另一方面可以在胞浆内通过活化Raf-1与MAPK信号通路偶联。有研究表明, α -肾上腺素能受体通过Gq-磷脂酶C途径激活PKC,这是对心脏肥大的有效刺激。

2.4 Janus 激酶(JAK)/信号转导子和转录激活子(STAT)信号通路

心肌表达多种IL-6家族细胞因子^[26-27]。JAK/STAT通路可以在IL-6细胞因子与糖蛋白130结合

之后被激活,进而参与细胞生物过程。研究证实,激活的 JAK-STAT 通路可以致使心肌肥厚,并与心肌梗死、扩张性心肌病等相关。

2.5 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路

AMPK 是细胞中的节点能量传感器,可以随着营养利用而协调代谢输出的增加。AMPK 是一种异源三聚体蛋白激酶,由催化性 α 亚基、连接 α 和 γ 的 β 亚基和结合糖原组成, γ 亚基以相互排斥的方式结合 AMP、ADP 或 ATP。AMPK 通过构象变化导致其活化^[28]。能量水平下降导致 AMP 激活 AMPK,通过刺激脂肪酸氧化,葡萄糖摄取和糖酵解及减少依赖于 ATP 的过程来促进转录和蛋白质合成。因此,AMPK 对心脏动态平衡至关重要,大多数研究表明,长期抑制 AMPK 会加剧病理性肥大,导致心力衰竭,而间歇性 AMPK 激活可能具有心脏保护作用。

2.6 MicroRNAs(miRNAs)信号通路

MicroRNA(miRNA)的功能是使特定的 mRNA 转录功能沉默^[29]。单个 miRNA 可能具有数十至数百个靶基因,并且有越来越多的证据表明 miRNA 在心脏发育、肥厚和衰竭中起作用。

3 心肌肥厚失代偿分子机制研究进展

流行病学的研究表明,心脏正常的心肌肥大随着时间的推展会降低心脏的功能,导致组织学纤维化、 Ca^{2+} 处理蛋白失调、线粒体功能异常、心肌细胞损伤、舒张功能障碍和纵向收缩功能均恶化,发展为“心肌肥厚失代偿”,并在临床上会导致心力衰竭。心肌肥厚失代偿的分子机制研究主要集中在经典信号传导通路、细胞的生长与凋亡以及心肌细胞的钙代谢等方面。

3.1 经典信号传导通路

3.1.1 血管紧张素 II 系统及其信号通路

受体 1(AT1)和受体 2(AT2)是 Ang II 的受体^[30-31],一些通路可在 Ang II 与 AT1 结合后活化,而细胞生长的抑制及细胞凋亡均与 AT2 有关。

3.1.2 G 蛋白和环磷酸腺苷(cAMP)

研究表明,Gq 通过参与 Ang II 等诱导的信号传递来阻止 Akt 磷酸化,则致使心肌细胞凋亡增强,造成心脏的功能失调。在 β 肾上腺能受体激活后,腺苷酸环化酶被 $\text{Gs}\alpha$ 亚单位激活产生 cAMP,可以活化蛋白激酶 A(protein kinases A,PKA)。PKA 可以磷酸化多种与心肌功能有关的蛋白质^[32-33]。

3.1.3 生长因子及其信号传导通路

多数生长因子受体是跨膜受体酪氨酸激酶,经

过 Ras、Raf、MEK、ERK 途径活化转录因子,调节核内基因的表达。生长因子 FGFs、IGFs、PDGFs、TGFs^[34],均会使得心肌细胞肥大。

3.2 细胞凋亡

细胞凋亡在调节细胞数量和结构重塑中发挥重要作用^[35]。有研究显示,细胞凋亡致使的心肌细胞丢失,会引发心功能失调,发展下去致使心衰,这说明细胞凋亡在心肌肥厚代偿向失代偿发展的过程之中起作用。

3.3 心肌细胞的钙代谢

钙代谢与心肌细胞舒缩联系紧密^[36]。心肌钙的钙释放是钙离子通过细胞表面的 L-型钙离子通道(LCC)内流,激活肌质网上的雷诺定受体(ryanodine receptor,RyR),促进肌质网内的钙离子流入胞质,从而引起胞内钙离子浓度瞬时增加,其控制着心肌收缩的力量,研究表明在心脏肥大及失代偿进程中心肌钙释放失调发挥了重要作用。

4 结语

多年来,国内外文献报道了很多种心肌肥厚动物模型的建立方法,即压力超负荷法、容量负荷法、药物诱导法、基因修饰法等。心肌肥厚动物模型的成功率、和人的相似程度都在逐渐提高,这对心肌肥厚的研究具有推动作用。

心肌肥厚可致使血压降低、心肌细胞肥大和凋亡,心室顺应性下降以及射血功能受损,从而使得心脏功能恶化。总而言之,心肌肥厚已经是心血管疾病领域内越来越重要的因素,所以探索其机制尤为重要。很多研究证明其过程与一些信号通路有关,这些信号通路交织在一起,信号通路效应因子之间相互作用,形成一个复杂的网络。虽然在分子机制方面已经取得很大进展,但许多问题仍未完全清楚,需要进一步探究。

参考文献:

- [1] Samak M, Fatullayev J, Sabashnikov A, et al. Cardiac hypertrophy: an introduction to molecular and cellular basis [J]. Med Sci Monit Basic Res, 2016, 22: 75-79.
- [2] Deng KQ, Wang A, Ji YX, et al. Suppressor of IKK ϵ is an essential negative regulator of pathological cardiac hypertrophy [J]. Nat Commun, 2016, 7: 11432.
- [3] Bang CN, Greve AM, Køber L, et al. Renin - angiotensin system inhibition is not associated with increased sudden cardiac death, cardiovascular mortality or all-cause mortality in patients with aortic stenosis [J]. Int J Cardiol, 2014, 175(3): 492-498.

- [4] Bratsos S. Efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in the treatment of chronic heart failure: a review of landmark trials [J]. *Cureus*, 2019, 11(1): e3913.
- [5] Krogager ML, Mortensen RN, Lund PE, et al. Risk of developing hypokalemia in patients with hypertension treated with combination antihypertensive therapy [J]. *Hypertension*, 2020, 75(4): 966–972.
- [6] Vítovec J, Špínav J, Špínarová L. Innovations in pharmacological treatment of heart failure [J]. *Vnitr Lek*, 2019, 65(10): 611–619.
- [7] 边素艳, 刘宏斌. 523 例老年心血管内科门诊患者用药情况调查 [J]. *解放军医学院学报*, 2014, 35(8): 827–830, 866.
- [8] Li B, Chi RF, Qin FZ, et al. Distinct changes of myocyte autophagy during myocardial hypertrophy and heart failure: association with oxidative stress [J]. *Exp Physiol*, 2016, 101(8): 1050–1063.
- [9] Dai WJ, Dong Q, Chen MS, et al. Alterations in cardiac structure and function in a modified rat model of myocardial hypertrophy [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(5): 626–633.
- [10] 程杰坤, 李乐. 心肌肥厚动物模型建立方法研究进展 [J]. *中国药房*, 2015, 26(25): 3584–3587.
- [11] 李峰, 冯耀光. 大鼠心肌肥厚模型概述 [J]. *中国现代医生*, 2010, 48(32): 6–7, 11.
- [12] Henderson KK, Danzi S, Paul JT, et al. Physiological replacement of T3 improves left ventricular function in an animal model of myocardial infarction-induced congestive heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(3): 243–252.
- [13] Konhilas JP, Maass AH, Luckey SW, et al. Sex modifies exercise and cardiac adaptation in mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(6): H2768–H2776.
- [14] 余良主, 韩璐, 王柏军等. 牛磺酸对游泳训练诱导大鼠心肌肥厚的影响 [J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2013, 27(3): 185–187.
- [15] Zhao L, Cheng G, Jin R, et al. Deletion of interleukin-6 attenuates pressure overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction [J]. *Circ Res*, 2016, 118(12): 1918–1929.
- [16] Gesmundo I, Miragoli M, Carullo P, et al. Growth hormone-releasing hormone attenuates cardiac hypertrophy and improves heart function in pressure overload-induced heart failure [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(45): 12033–12038.
- [17] Wang J, Liu Z, Feng X, et al. Tumor suppressor gene ING3 induces cardiomyocyte hypertrophy via inhibition of AMPK and activation of p38 MAPK signaling [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 562: 22–30.
- [18] Maass A, Leinwand LA. Animal models of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2000, 15(3): 189–196.
- [19] Gyöngyösi M, Pavo N, Lukovic D, et al. Porcine model of progressive cardiac hypertrophy and fibrosis with secondary postcapillary pulmonary hypertension [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 202.
- [20] Molkentin JD. Calcineurin-NFAT signaling regulates the cardiac hypertrophic response in coordination with the MAPKs [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 63(3): 467–475.
- [21] 刘丽娜, 李法琦. 心肌肥厚相关信号通路的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(20): 2805–2808.
- [22] Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(8): 589–600.
- [23] Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 245–262.
- [24] Oka T, Akazawa H, Naito AT, et al. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure [J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 565–571.
- [25] Pillai VB, Sundaresan NR, Gupta MP. Regulation of Akt signaling by sirtuins: its implication in cardiac hypertrophy and aging [J]. *Circ Res*, 2014, 114(2): 368–378.
- [26] 熊肇军, 董吁钢. 心肌肥厚的研究进展 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2013, 5(4): 17–22.
- [27] 陈浩, 李七一, 陆曙. 中医药调控 JAK/STAT 信号通路的研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(19): 2258–2262.
- [28] Maillet M, van Berlo JH, Molkentin JD. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(1): 38–48.
- [29] Barry SP, Davidson SM, Townsend PA. Molecular regulation of cardiac hypertrophy [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(10): 2023–2039.
- [30] Diwan A, Dorn GW 2nd. Decompensation of cardiac hypertrophy: cellular mechanisms and novel therapeutic targets [J]. *Physiology*, 2007, 22: 56–64.
- [31] Paull JR, Widdop RE. Persistent cardiovascular effects of chronic renin-angiotensin system inhibition following withdrawal in adult spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2001, 19(8): 1393–1402.
- [32] Antos CL, Frey N, Marx SO, et al. Dilated cardiomyopathy and sudden death resulting from constitutive activation of protein kinase A [J]. *Circ Res*, 2001, 89(11): 997–1004.
- [33] 李晓涛, 郭喜朝. 心力衰竭分子机制的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2008, 29(3): 444–448.
- [34] Molkentin JD, Dorn GW 2nd. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy [J]. *Annu Rev Physiol*, 2001, 63: 391–426.
- [35] 姜立群. 心力衰竭分子机制研究的新进展 [J]. *中国循环杂志*, 2002, 17(6): 77–79.
- [36] 高玲. 揭开心衰的分子机制 [J]. *国际药学研究杂志*, 2007, 34(4): 314–315.

[收稿日期] 2020-02-01