

17 β -雌二醇对机械牵拉诱导心肌细胞 integrin β 1/FAK/p38 MAPK 信号转导的影响

刁爱芹¹, 潘爱萍¹, 王 卉¹, 周瑞芳¹, 李晓洁¹, 张 鹏¹, 李建涛^{2*}

¹泰州职业技术学院医学技术学院, 江苏 泰州 225500; ²南京医科大学病理生理学系, 江苏 南京 211166

[摘要] 目的: 研究17 β -雌二醇(17 β -estradiol, E2)对体外机械牵拉诱导心肌细胞 integrin β 1/FAK/p38 MAPK 信号转导的影响。方法: 以机械牵拉刺激体外培养的新生大鼠心肌细胞, 建立心肌细胞肥大模型, 采用免疫共沉淀方法检测 integrin β 1 和 FAK 的结合情况, Western blot 方法检测 FAK 和 p38 MAPK 磷酸化水平的变化。结果: 机械牵拉心肌细胞 24 h 后, integrin β 1 和 FAK 的结合显著增加, FAK 和 p38 MAPK 磷酸化水平亦明显增强。100 nmol/L E2 预处理 30 min 可明显减轻机械牵拉诱导的心肌细胞 integrin β 1 和 FAK 的结合增加, 抑制 FAK 和 p38 MAPK 磷酸化的水平增强, 该效应可被雌激素受体非特异性拮抗剂 ICI182780 逆转。结论: 100 nmol/L 的 E2 能够抑制机械牵拉诱导心肌细胞肥大发生发展过程中 integrin β 1 对其下游 FAK 招募结合增加, 降低 FAK 及 p38MAPK 的磷酸化活性, 提示 E2 与雌激素受体结合后通过抑制 integrin β 1/FAK/p38 MAPK 信号转导途径的激活, 从而发挥心血管保护作用。

[关键词] 雌激素; 机械牵拉; 心肌细胞; integrin β 1/FAK/p38 MAPK

[中图分类号] R393

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)10-1357-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20181005

Effects of 17 β -estradiol on mechanical stretch-induced integrin β 1/FAK/p38 MAPK signal pathway of cardiomyocyte hypertrophy

Diao Aiqin¹, Pan Aiping¹, Wang Hui¹, Zhou Ruifang¹, Li Xiaojie¹, Zhang Peng¹, Li Jiantao^{2*}

¹Medical Institute of Taizhou Polytechnic College, Taizhou 225300; ²Department of Pathophysiology, NMU, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** To investigate effects of 17 β -estradiol(E2) on mechanical stretch-induced integrin β 1/FAK/p38 MAPK signal pathway of cardiomyocyte hypertrophy. **Methods:** Cardiomyocyte from neonatal rats were cultured *in vitro* and cardiomyocyte hypertrophy was induced by mechanical stretch. The association of integrin β 1 and FAK was evaluated by immunoprecipitation, and the phosphorylation of FAK and p38MAPK were determined by Western blot. **Results:** Mechanical stretch for 24 h significantly increased the association of integrin β 1 and FAK, and increased the phosphorylation of FAK and p38MAPK. Pretreatment with 100 nmol/L E2 for 30 min significantly attenuated the increases in the association of integrin β 1 and FAK which were attenuated by estrogen receptor antagonist ICI182780. Furthermore, E2 also decreased the levels of the phosphorylation of FAK and p38MAPK induced by mechanical stretch, which were also attenuated by ICI182780. **Conclusion:** The combination of E2 and estrogen receptors can inhibit the activation of integrin β 1/FAK/p38MAPK signaling pathway induced by mechanical stretch to play a cardiovascular protective effect.

[Key words] 17 β -estradiol; mechanical stretch; cardiomyocyte; integrin β 1/FAK/p38 MAPK

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(10): 1357-1360, 1408]

心肌肥厚是心脏负荷增加、心脏损伤后常见的

[基金项目] 泰州市社会发展课题资助项目(TS201523); 泰州职业技术学院重点科研课题资助项目(TZKY-15-8); 泰州职业技术学院大学生创新项目(YJDC2015004)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: ljt@njmu.edu.cn

并发症,也被认为是心性猝死、心律失常、心绞痛、心力衰竭等疾病的独立危险因素。一定程度的心肌肥厚是心室功能正常的重要代偿机制,但长期过度心肌肥厚最终会导致心力衰竭,因此如何预防和逆转心肌肥厚已成为防治心力衰竭的重要目标^[1]。

许多研究表明,雌激素可以通过雌激素受体对心肌肥厚发挥保护作用,但其作用机制至今不完全清楚。

机械性刺激对心肌细胞有直接作用,心脏负荷如压力和容量负荷加重会激活心肌细胞内信号转导途径,改变相关核转录因子的活性,诱导分泌多种细胞因子和炎性因子,对心肌肥厚的发生发展发挥重要作用^[2-3]。机械性刺激通过细胞表面的“机械感受器”将机械信号转化为胞内化学信号,激活多条信号通路,导致心肌细胞肥大的发生。其中整合素 $\beta 1$ (integrin $\beta 1$)/点黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)/p38MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase)信号转导途径是机械刺激诱导心肌细胞肥大激活的一条重要信号通路。机械负荷使“机械感受器”整合素聚集并招募FAK,FAK结合于整合素胞浆段,其397位的酪氨酸发生自磷酸化而被激活,活化的FAK进而磷酸化下游p38MAPK使其活化,从而调节下游基因的表达,诱导心肌细胞肥大^[4-5]。我们的前期研究中,采用FX-5000细胞应力加载系统构建了心肌细胞肥大模型,并发现17 β -雌二醇(17 β -estradiol, E2)可以改善机械牵拉诱导的心肌细胞肥大,降低机械牵拉诱导的心肌细胞整合素 $\beta 1$ 蛋白表达的升高^[6]。但E2对integrin $\beta 1$ /FAK/p38 MAPK通路后续活化的具体影响还不清楚,本实验拟采用该心肌细胞肥大模型,进一步探讨E2对integrin $\beta 1$ 活化后下游信号的影响,进而探讨E2对心肌细胞肥大的保护作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料

1~3 d新生SD乳大鼠,购自南京医科大学实验动物中心,雌雄不限;FX-5000细胞应力加载系统(Flexcell International公司,美国);E2、无酚红DMEM培养基(Sigma公司,美国);雌激素受体抑制剂ICI182780(Tocris公司,英国);抗integrin $\beta 1$ 抗体(Millipore公司,美国);抗p-FAK抗体(Santa Cruz公司,美国);抗FAK抗体(Abcam公司,英国);抗p-p38抗体及抗p38抗体(Cell Signaling公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 心肌细胞培养

SD乳大鼠固定后,用75%酒精擦拭消毒,开胸迅速取出心脏,放置于低温PBS中清洗,挤尽残留血液。修剪心脏,收集所有心尖部,将其剪碎移入小摇瓶,37℃水浴振荡,加适量0.08%的胰酶分次消

化。收集消化液上清(避免胶原组织),1 800 r/min离心5 min,收集沉淀重新混悬,100目筛网过滤,取滤液。将细胞滤液接种至培养皿,在细胞培养箱中培养2 h,差速去除贴壁心肌成纤维细胞,留取心肌细胞悬液,按适宜的细胞密度接种至FX-5000配套牵拉板中,做后续试验。

1.2.2 机械应力刺激心肌细胞

待心肌细胞在牵拉板生长展开、状态良好后,使用细胞应力加载系统FX-5000牵拉细胞,15%的机械应力持续牵拉刺激心肌细胞24 h。

1.2.3 实验分组

实验分为5组:①对照组(Con组),不给予任何处理;②机械牵拉组(Str组),细胞牵拉24 h;③溶剂+机械牵拉组(Str+Vehicle组),溶剂预处理30 min后牵拉细胞;④E2+机械牵拉组(Str+E2组),100 nmol/L E2预处理30 min后牵拉细胞;⑤E2+ICI182780+机械牵拉组(Str+E2+ICI组),100 nmol/L E2和1 μ mol/L ICI182780预处理30 min后牵拉细胞。细胞处理后,继续培养24 h,收集并进行后续实验。

1.2.4 Western blot分析

提取细胞总蛋白,取60 μ g/孔与5 \times SDS Loading Buffer混合,95℃加热5 min后,上样于10%的SDS-PAGE胶,电泳2 h后利用湿法转印到PVDF膜上。室温TBS-T洗膜3次,5 min/次,用5%脱脂奶粉封闭2 h。加入抗p38抗体(1:1 000)或抗p-p38抗体(1:1 000)4℃过夜。次日再与辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育2 h,ECL显影压片。将所得清晰条带扫描后采用NIH Image 1.63图像分析系统进行定量灰度分析。

1.2.5 免疫共沉淀(immunoprecipitation, IP)

取胞浆蛋白200 μ g/组,按浓度计算体积并加入Lysis Buffer将体积补足至150 μ L,后加入6 μ L FAK抗体,4℃条件下持续混合过夜,次日再加入20 μ L Protein-A agarose,相同条件下充分混合4 h。5 000 r/min 4℃离心5 min,取沉淀。用Lysis Washing Buffer洗3次,相同条件离心后再加入Lysis Buffer 20 μ L重新混悬沉淀,加6 \times SDS Loading Buffer 4 μ L,煮沸3 min后,取上清按照Western blot的方法分析检测integrin $\beta 1$ 及FAK的蛋白表达量。

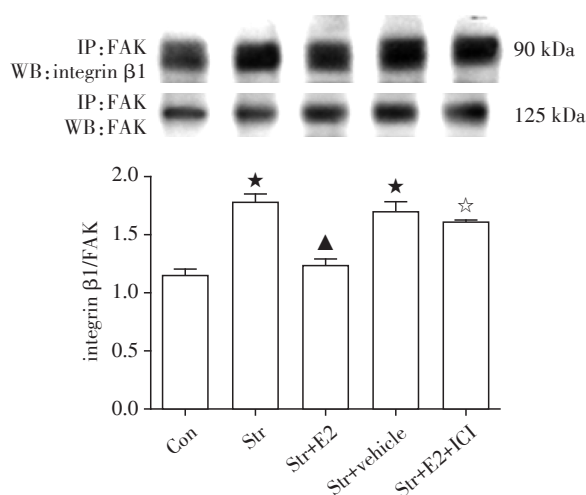
1.3 统计学方法

用GraphPad Prism 4统计软件进行数据分析,结果用均数 \pm 标准误($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)表示。采用ANOVA方法分析组间变异度,采用 q 检验进行两两比较。 $P \leq 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 E2抑制机械牵拉引起 integrin β 1与 FAK 相互结合增加

Integrin β 1与 FAK 结合进而形成点黏着斑复合物(focal adhesion complexes, FAKs)是 integrin β 1/FAK 信号通路激活的关键过程,因此,在机械牵拉心肌细胞 24 h 后,采用免疫共沉淀方法检测了各组细胞中 integrin β 1与 FAK 结合情况。结果如图 1 所示,与对照组相比,机械牵拉使 integrin β 1与 FAK 的结合增加了 140.8% (1.531 ± 0.065 vs. 0.636 ± 0.246 , $n=3$, $t=6.09$, $P=0.004$), E2+机械牵拉组与溶剂+机械牵拉组相比,其 integrin β 1与 FAK 的结合降低了 27.29% (1.236 ± 0.116 vs. 1.700 ± 0.153 , $n=3$, $t=4.20$, $P=0.014$)。而 E2 和 ICI182780 同时预处理 30 min, ICI182780 能显著逆转 E2 对 integrin β 1与 FAK 结合增加的抑制作用。



与对照组(Con组)比较, * $P < 0.05$; 与溶剂对照组(Str+vehicle组)比较, $\Delta P < 0.05$; 与 E2 处理组(Str+E2组)比较, * $P < 0.05$; $n=3$ 。

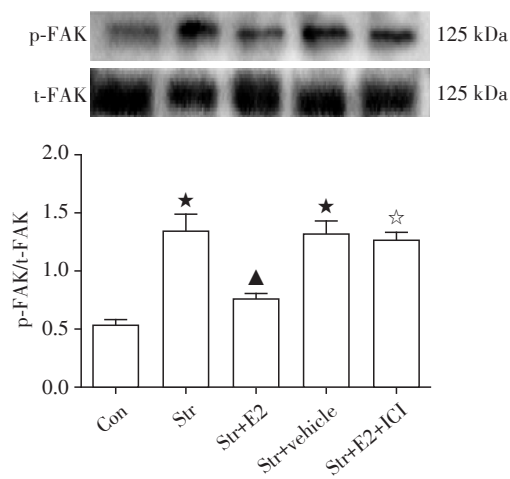
图 1 E2抑制机械牵拉诱导的 integrin β 1和 FAK 相互作用的增加

Figure 1 E2 decreased the association of integrin β 1 and FAK

2.2 E2抑制机械牵拉诱导的 FAK 磷酸化水平增加

为了进一步检测 integrin β 1/FAK 信号通路上 FAK 的活性情况,我们采用 Western blot 检测了各组细胞中总 FAK 和磷酸化 FAK 的水平。结果如图 2 所示,与对照组相比,机械牵拉组心肌细胞的磷酸化 FAK 的水平增加了 147.03% (1.333 ± 0.268 vs. 0.534 ± 0.067 , $n=3$, $t=4.98$, $P=0.008$), E2 预处理可使机械牵拉诱导的磷酸化 FAK 水平显著降低,与溶

剂+机械牵拉组相比, E2+机械牵拉组降低了 42.81% (0.753 ± 0.084 vs. 1.317 ± 0.203 , $n=3$, $t=4.44$, $P=0.011$)。E2 和雌激素受体拮抗剂 ICI182780 同时应用, ICI182780 可部分逆转 E2 对磷酸化 FAK 的抑制作用。各组间总 FAK 水平没有明显差异。



与对照组(Con组)比较, * $P < 0.05$; 与溶剂对照组(Str+vehicle组)比较, $\Delta P < 0.05$; 与 E2 处理组(Str+E2组)比较, * $P < 0.05$; $n=3$ 。

图 2 E2抑制机械牵拉诱导的 FAK 磷酸化水平增加

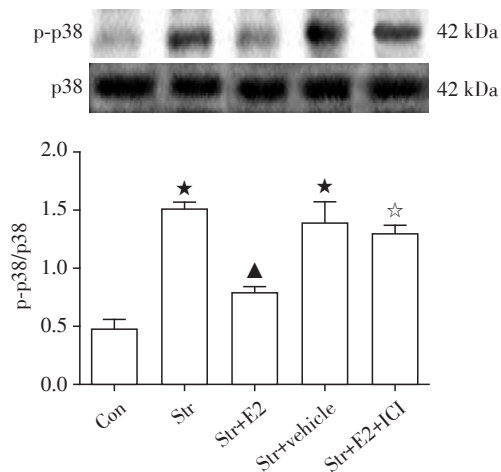
Figure 2 E2 administration decreased mechanical stretch-induced increasing of FAK phosphorylation

2.3 E2抑制机械牵拉诱导的 p38MAPK 磷酸化水平增加

p38MAPK 是 integrin β 1/FAK 信号通路下游的重要信号分子,是介导机械牵张诱导心肌细胞肥大的重要信号。我们检测了各组细胞中总 p38MAPK 和磷酸化 p38MAPK 的水平。如图 3 所示,与对照组相比,机械牵张使心肌细胞中 p38MAPK 的磷酸化水平增加了 225.72% (1.511 ± 0.106 vs. 0.464 ± 0.158 , $n=3$, $t=9.56$, $P=0.001$), E2+机械牵拉组其磷酸化水平显著降低,与溶剂+机械牵拉组相比降低了 43.06% (0.796 ± 0.074 vs. 1.398 ± 0.329 , $n=3$, $t=3.10$, $P=0.036$)。而雌激素受体抑制剂 ICI182780 也可显著逆转 E2 对磷酸化 p38MAPK 的抑制作用。各组间总 p38MAPK 水平没有明显差异。

3 讨论

在作者前期研究中已经证实, 15% 的机械牵张力牵拉 24 h 可促进培养的原代乳大鼠心肌细胞面积增加、 β -肌球蛋白重链(β -MHC)蛋白水平增加; 1×10^{-7} mol/L 的 E2 可显著降低机械牵拉诱导的心肌细胞肥大指标的增加;且 E2 能明显抑制机械牵拉诱导的 integrin β 1 蛋白水平的表达增加^[6]。本实验在



与对照组(Con组)比较, * $P < 0.05$; 与溶剂对照组(Str+vehicle组)比较, * $P < 0.05$; 与E2处理组(Str+E2组)比较, * $P < 0.05$; $n=3$ 。

图3 E2抑制机械牵拉诱导的p38MAPK磷酸化水平的增加
Figure 3 E2 administration decreased mechanical stretch-induced increasing of p38MAPK phosphorylation

前期相同实验条件下,探讨了E2对机械牵拉原代心肌细胞 integrin $\beta 1$ 蛋白下游信号通路 integrin $\beta 1$ /FAK/p38MAPK的影响。结果发现,E2能抑制 integrin $\beta 1$ 对其下游 FAK 招募结合增加,降低 FAK 的磷酸化活性,抑制 p38MAPK 的磷酸化活性,而 E2 的保护作用能被其特异性的受体拮抗剂 ICI182780 阻断。

心脏在体内受到多种机械负荷的刺激作用,如压力或容量负荷过大会通过细胞表面机械感受分子激活多种信号分子通路或诱导激素因子释放,促进和维持心肌细胞肥大的发生发展^[2-3,7]。近年来,研究者们采用细胞应力加载系统,给体外培养的心肌细胞牵拉刺激,模拟心肌细胞在体内受到的机械负荷刺激。该模型易操作,不受在体动物模型神经体液因子的影响,对进一步探讨负荷增加诱导心血管疾病发生发展的可能机制、预防治疗心血管疾病提供了较好的模型平台^[8-10]。在前期的研究中,我们也使用 FX-5000 细胞应力加载系统体外模拟机械刺激诱导的心肌细胞肥大,发现 15% 的机械牵张力牵拉 24 h 能明显增加心肌细胞表面积,增加心肌细胞肥大的特征性指标 β -MHC 蛋白的表达,提示该牵拉条件能成功模拟心肌细胞体内肥大模型^[6]。因此本实验继续采用了相同条件,成功模拟体内机械刺激诱导的心肌细胞肥大。

Integrin $\beta 1$ /FAK/MAPKs 信号通路是机械刺激诱导心肌肥大的一条重要信号通路。机械负荷使整合素聚集并招募 FAK、Src、细胞骨架蛋白及信号

转导分子如 Ras、Raf、ERKs、SAPKs 等形成 FAKs。其中 FAK 是 integrin 依赖的信号传递通路中重要的信号分子之一,机械刺激作用于细胞后,导致 FAK 结合于整合素胞浆段,其 397 位的酪氨酸发生自磷酸化,并招募 Src,Src 进一步磷酸化 FAK 其他位点(酪氨酸 576、577、925 位点),活化的 FAK 进而激活下游多条信号通路,包括 MAPKs、NF- κ B 等通路,进一步调节下游基因的表达,诱导心肌肥大^[11-14]。有研究发现,机械牵张 C2C12 细胞能明显增加 $\beta 1$ D 整合素的表达并使下游 FAK 397 位磷酸化激活。利用基因转染技术,使心肌细胞特异性过表达整合素 $\beta 1$ 可显著诱导心肌细胞肥大,而用特异性抗体封闭整合素 $\beta 1$ 功能可抑制机械牵拉诱导的心肌细胞肥大^[15]。这些研究提示整合素 $\beta 1$ 在介导刺激因素导致心肌肥大的发生发展中具有重要的作用。

许多研究表明雌激素具有抗心肌肥大的保护效应,且该保护效应与多条信号通路相关,但 E2 通过影响哪些信号通路上的哪些信号分子及其作用机制仍不完全清楚。在我们前期研究中,首先证实了 E2 可以通过雌激素受体发挥抗心肌细胞肥大保护作用,发现机械牵拉心肌细胞前加入 E2 预处理 30 min 能显著抑制机械刺激诱导的心肌细胞表面积增加和 β -MHC 的蛋白表达增加,且该效应可被雌激素受体抑制剂 ICI182780 所阻断。同时前期研究也发现,15% 机械牵张力牵拉心肌细胞 24 h 诱导心肌细胞肥大过程中,会增加心肌细胞整合素 $\beta 1$ 的表达,提示机械刺激或许可以激活整合素 $\beta 1$ 介导的 integrin $\beta 1$ /FAK/MAPKs 信号通路;而 E2 预处理 30 min 可以明显抑制心肌细胞表面整合素 $\beta 1$ 表达的升高,且该效应同样可被 ICI182780 阻断,提示雌激素可通过相应受体抑制机械刺激引起的心肌细胞整合素 $\beta 1$ 的蛋白表达,进而可能影响整合素介导的 integrin $\beta 1$ /FAK/MAPKs 信号通路^[6]。本实验结果进一步证实了这一设想,结果显示 15% 机械牵张力牵拉心肌细胞 24 h,使得整合素 $\beta 1$ 与下游信号分子 FAK 的结合增加,FAK 397 位磷酸化活性增强,下游 p38MAPK 的磷酸化活性增强,提示机械牵拉心肌细胞可通过激活 integrin $\beta 1$ /FAK/p38MAPK 信号通路导致心肌细胞肥大。100 nmol/L E2 能明显抑制机械牵拉诱导整合素 $\beta 1$ /FAK 相互结合的增加,FAK 397 位磷酸化活性及下游 p38MAPK 磷酸化活性的增强,即抑制 integrin $\beta 1$ /FAK/p38MAPK 信号通路的活化,且该效应可被雌激素受体拮抗剂 ICI182780 所阻断。然

(下转第 1408 页)

- tive stress in expired breath condensate of patients with COPD[J]. *Chest*, 2003, 124(4): 1373-1380
- [17] Chang A, Doherty J, Huschtscha L, et al. STC1 expression is associated with tumor growth and metastasis in breast cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(1): 15-27
- [18] Peña C, Céspedes M, Lindh M, et al. STC1 expression by cancer-associated fibroblasts drives metastasis of colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(4): 1287-1297
- [19] Liu G, Yang G, Chang B, et al. Stanniocalcin 1 and ovarian tumorigenesis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(11): 812-827
- [20] Chang A, Janosi J, Hulsbeek M, et al. A novel human cDNA highly homologous to the fish hormone stanniocalcin [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1995, 112(2): 241-247
- [21] Varghese R, Wong C, Deol H, et al. Comparative analysis of mammalian stanniocalcin genes [J]. *Endocrinology*, 1998, 139(11): 4714-4725
- [22] Tang S, Wu C, Wu S, et al. Stanniocalcin-1 ameliorates lipopolysaccharide-induced pulmonary oxidative stress, inflammation, and apoptosis in mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 71: 321-331
- [23] Wang Y, Huang L, Abdelrahim M, et al. Stanniocalcin-1 suppresses superoxide generation in macrophages through induction of mitochondrial UCP2[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(4): 981-988
- [24] Ito Y, Zemans R, Correll K, et al. Stanniocalcin is induced by hypoxia inducible factor in rat alveolar epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452: 1091-1097
- [25] Law AYS, Yeung BHY, Ching LY, et al. Spl is a transcription repressor to stanniocalcin-1 expression in TSA-treated human colon cancer cells, HT29 [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112: 2089-2096

[收稿日期] 2018-08-20

(上接第1360页)

而,介于ICI182780是非特异性雌激素受体拮抗剂,因此本实验不能区分E2是通过雌激素受体 α 亚型还是 β 亚型发挥抑制该信号通路的作用,需要进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 97: 245-262
- [2] Jacot JG, Martin JC, Hunt DL. Mechanobiology of cardiomyocyte development[J]. *J Biomech*, 2010, 43(1): 93-98
- [3] Matter ML. Induction of VEGF secretion in cardiomyocytes by mechanical stretch[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1332: 67-74
- [4] Israeli-Rosenberg S, Manso AM, Okada H, et al. Integrins and integrin-associated proteins in the cardiac myocyte [J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 572-586
- [5] Pentassuglia L, Sawyer DB. ErbB/integrin signaling interactions in regulation of myocardial cell-cell and cell-matrix interactions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(4): 909-916
- [6] 刁爱芹, 阙伶俐, 任丹阳, 等. 17 β -雌二醇对体外机械牵张诱导心肌细胞肥大的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2011, 31(7): 976-980
- [7] Chen-Izu Y, Izu LT. Mechano-chemo-transduction in cardiac myocytes[J]. *J Physiol*, 2017, 595(12): 3949-3958
- [8] Tan PM, Buchholz KS, Omens JH, et al. Predictive model identifies key network regulators of cardiomyocyte mechanical signaling [J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(11): e1005854
- [9] Shradhanjali A, Riehl BD, Lee JS, et al. Enhanced cardiomyogenic induction of mouse pluripotent cells by cyclic mechanical stretch [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488(4): 590-595
- [10] Hooper CL, Dash PR, Boateng SY. Lipoma preferred partner is a mechanosensitive protein regulated by nitric oxide in the heart [J]. *FEBS Open Bio*, 2012, 2: 135-144
- [11] Dhein S, Schreiber A, Steinbach S, et al. Mechanical control of cell biology. Effects of cyclic mechanical stretch on cardiomyocyte cellular organization [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2014, 115(2-3): 93-102
- [12] Sun H, Tang J, Mou Y, et al. Carbon nanotube-composite hydrogels promote intercalated disc assembly in engineered cardiac tissues through β 1-integrin mediated FAK and RhoA pathway [J]. *Acta Biomater*, 2017, 48: 88-99
- [13] Lal H, Verma SK, Smith M, et al. Stretch-induced MAP kinase activation in cardiac myocytes: differential regulation through beta1-integrin and focal adhesion kinase [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(2): 137-147
- [14] 张潇伊, 邹云增. 整合素在心肌肥大中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(11): 1164-1168
- [15] Ross RS, Pham C, Shai SY, et al. Beta1 integrins participate in the hypertrophic response of rat ventricular myocytes [J]. *Circ Res*, 1998, 82(11): 1160-1172

[收稿日期] 2018-03-20