

GATA-6 基因在一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶信号通路抑制血管平滑肌细胞表型转化中的作用

王智敏, 孙宁玲

(北京大学人民医院心内科, 北京市 100044)

[关键词] 内科学; 环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶; 一氧化氮; 肌细胞, 平滑肌; GATA-6; 表型转化

[摘要] 目的 探讨一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶信号通路是否通过对 GATA-6 表达进行调节来抑制苯肾上腺素诱导的血管平滑肌细胞表型转化。方法 组织贴块法原代培养 Wistar 大鼠血管平滑肌细胞。四甲基偶氮唑盐法测定血管平滑肌细胞的增殖, 逆转录聚合酶链反应以及免疫印迹法测定 GATA-6 和平滑肌肌球蛋白重链的表达水平。结果 一氧化氮供体 S-亚硝基-N-乙酰青霉胺和环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶选择性环磷酸鸟苷类似物 Sp8-pCPT-cGMPs 抑制苯肾上腺素诱导的血管平滑肌细胞增殖, 但环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶拮抗剂 Rp8-pCPT-cGMPs 促进血管平滑肌细胞增殖。S-亚硝基-N-乙酰青霉胺和 Sp8-pCPT-cGMPs 促进 GATA-6 和平滑肌肌球蛋白重链 mRNA 和蛋白质的表达, 而 Rp8-pCPT-cGMPs 则降低其表达水平。结论 一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶信号通路在转录水平和翻译水平促进 GATA-6 和平滑肌肌球蛋白重链的表达, 进而参与维持血管平滑肌细胞分化表型。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Regulation of Expression of GATA-6 by Nitric Oxide/ cGMP-dependent Protein Kinase I in Vascular Smooth Muscle Cells Phenotypic Modulation

WANG Zhi-Min, and SUN Ning-Ling

(Department of Cardiology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China)

[KEY WORDS] cGMP-dependent Protein Kinase I; Nitric Oxide; Muscle Cells; Smooth Muscle; GATA-6; Phenotypic Modulation

[ABSTRACT] **Aim** To discuss the regulation of expression of GATA-6 by nitric oxide/ cGMP-dependent protein kinase I in vascular smooth muscle cells (VSMC) phenotypic modulation. **Methods** Cultured wistar rat aortic VSMC were used as an experimental model. Cell growth was determined by MIT assay. The mRNA and protein expression of GATA-6 and smooth muscle myosin heavy chain (sm-MHC) were assayed by RT-PCR and Western blot analysis. **Results** The results showed that phenylephrine-induced proliferation of VSMC was inhibited by S-nitroso-N-Acetylpenicillamine (SNAP) and Sp8-pCPT-cGMPs, but promoted by Rp8-pCPT-cGMPs. The expression of GATA-6 and sm-MHC mRNA and protein were increased by SNAP and Sp8-pCPT-cGMPs, and decreased by Rp8-pCPT-cGMPs. **Conclusions** NO/ PKG I can up-regulate the expression of GATA-6 and sm-MHC at the transcriptional and translational level. These findings demonstrate that NO/ PKG I pathway is involved in the maintenance of the differentiated phenotype in VSMC.

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)表型转化是高血压、动脉粥样硬化和血管成形后再狭窄等心血管疾病的共同发病基础。主要表现为 VSMC 从收缩型转变为合成型, 并获得增殖能力, 导致血管壁增厚及管腔缩小, 在血管重构中占重要地位^[1]。平滑肌肌球蛋白重链(smooth muscle myosin heavy chain, sm-MHC)的表达是收缩型 VSMC 表型的重要标志^[2]。内皮源性血管舒张分子一氧化

氮(nitric oxide, NO)被认为是血管肥厚反应的负向调节因子, 并且通过第二信使环磷酸鸟苷(cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate, cGMP)和 cGMP 依赖性蛋白激酶 I(cGMP-dependent protein kinase I, PKG I)调控一系列基因表达^[3]。NO 和 PKG I 能够抑制苯肾上腺素(phenylephrine, PE)诱导的 VSMC 增殖, 而抑制 PKG I 的活性后, 上述作用被抑制^[4, 5]。GATA-6 是唯一表达于血管平滑肌细胞的 GATA 家族转录因子^[6]。有研究显示 GATA-6 通过激活 sm-MHC 基因参与维持平滑肌收缩表型, 抑制平滑肌增殖^[7, 8]。本研究旨在探讨一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 信号通路是否通过对 GATA-6 表达进行调节并抑制 PE 诱导的血管平滑肌细胞表型转化。

[收稿日期] 2007-04-30 [修回日期] 2007-09-01

[作者简介] 王智敏, 硕士研究生, 研究方向为高血压的基础与临床, 联系电话为 13146604316, E-mail 为 wzmamy@126.com。通信作者孙宁玲, 教授, 博士研究生导师, 长期从事高血压、动脉硬化方面的研究, 联系电话为 010-88325551, E-mail 为 nlsun@263.net。

1 材料与方法

1.1 实验动物

Wistar 大鼠乳鼠(1 周龄以内),由北京大学医学部实验动物中心提供。

1.2 试剂

苯肾上腺素(phenylephrine, PE)、一氧化氮供体 *S*-亚硝基-*N*-乙酰青霉胺(*S*-nitroso-*N*-acetylpenicillamine, SNAP)、MTT 购自 Sigma 公司。PKG 选择性 cGMP 类似物 *Sp*-8-pCPT-cGMPs 和 PKG 拮抗剂 *Rp*-8-pCPT-cGMPs 购自 Biomol 公司。山羊抗 GATA-6 亲和纯化多克隆抗体、小鼠抗 MHC 单克隆抗体、Western Blotting Luminol Reagent 购自 SANTA CRUZ 公司。辣根酶标记兔抗山羊 IgG 购自北京中杉金桥生物技术公司,辣根酶标记山羊抗小鼠 IgG 购自北京美莱博医学科技有限公司。DMEM 和胎牛血清购自 Gibco 公司。RNA 提取试剂盒购自 Promega 公司。GATA6 和 *smr*-MHC 上下游引物由上海英骏公司合成。其他化学试剂为国产分析纯。

1.3 血管平滑肌细胞培养及鉴定

Wistar 大鼠麻醉后断头处死,无菌取一段胸主动脉,采用组织贴块法进行 VSMC 培养。细胞经抗平滑肌 α -actin 单克隆抗体免疫细胞化学染色鉴定为平滑肌细胞。

1.4 实验分组

选用体外培养 4~6 代 VSMC 用于实验。实验分为 5 组:(1)空白对照组;(2)PE(10 μ mol/L)组;(3)PE+SNAP(250 μ mol/L)组;(4)PE+*Sp*-8-pCPT-cGMPs(500 μ mol/L)组,以下简称 cGMP 类似物组;(5)PE+*Rp*-8-pCPT-cGMPs(100 μ mol/L)组,以下简称 PKG 拮抗剂组。其中 PE+SNAP 组、cGMP 类似物组或 PKG 拮抗剂组,先用 SNAP(250 μ mol/L)、*Sp*-8-pCPT-cGMPs(500 μ mol/L)或 *Rp*-8-pCPT-cGMPs(100 μ mol/L)单药预处理 24 h 后,再加入 PE(10 μ mol/L)继续作用 24 h,共 48 h。PE 组仅单药持续处理 48 h。

1.5 四甲基偶氮唑盐法测定血管平滑肌细胞增殖活度

胰酶消化收集细胞,调整 VSMC 密度至 5×10^7 /L,传代至 96 孔板,培养 48 h 后弃原液,加无血清培养液 24 h,使细胞统一至 G_0 期。实验分组同前,每组重复设 6 孔。药物作用 48 h 后,每组加入四甲基偶氮唑盐(MTT)溶液(终浓度为 5 g/L)20 μ L,在含有 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 、95% 空气的孵箱中继续培养 4 h,终止培养,吸弃培养液上清,每孔加入 150 μ L DMSO,振荡 3~5 min 使结晶物充分溶解。选择 490 nm 波长,

在酶标仪上测定各孔光吸收值。

1.6 细胞总 RNA 的提取和逆转录聚合酶链反应

细胞制备成 5×10^7 /L 细胞悬液,接种于 6 孔板,培养 48 h 后弃原液,加入无血清培养液 100 μ L,同步化,24 h 后弃培养基,分组同前。使用 Trizol 试剂提取各组 VSMC 总 RNA,每组细胞提取的总 RNA 的 260 nm 与 280 nm 处光密度比值为 1.68~1.80, RNA 电泳检查无 RNA 降解。cDNA 逆转录合成按照《分子克隆》(第二版)描述的方法。用于 GATA-6 基因序列扩增的引物序列为:上游 5'-CCC AGC GCA GAC CTG TTG GAG GAC C-3',下游 5'-TGT GAC AGT TGG CAC AGG ACA G-3',扩增片段长度为 220 bp。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 2 min 后,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s $\rightarrow$ 58 $^{\circ}$ C 退火 45 s $\rightarrow$ 72 $^{\circ}$ C 延伸 45 s,72 $^{\circ}$ C 后延伸 10 min,共计 26 个循环。用于 *smr*-MHC 基因序列扩增的引物序列为:上游 5'-AGG CAG AGG AGG AGT CCC AG-3',下游 5'-ACT GGC TTT GGT TCC ATT GA-3',扩增片段长度为 251 bp。内参照选用 β -actin,上游引物为 5'-AGC CAT GTA CGT AGC CAT CG-3',下游 5'-CTC TCA GCT GTG GTG GTG AA-3',扩增片段长度为 228 bp。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min 后,95 $^{\circ}$ C 变性 45 s $\rightarrow$ 59 $^{\circ}$ C 退火 45 s $\rightarrow$ 72 $^{\circ}$ C 延伸 2 min,72 $^{\circ}$ C 后延伸 7 min,共计 24 个循环。扩增产物在含有溴化乙啶(10 g/L)的 2% 琼脂糖凝胶中电泳分离,结束后于紫外灯下观察扩增结果,并进行光密度扫描分析。以目的基因与同时扩增的内参的 PCR 扩增产物密度之比来表示 GATA-6 和 *smr*-MHC 基因的相对表达量。

1.7 细胞总蛋白的提取和 Western blot

细胞制备成 5×10^7 /L 细胞悬液,接种于 6 孔板,培养 48 h 后弃原液,加入无血清培养液 100 μ L,同步化,24 h 后弃培养基,分组同前。药物作用 48 h 后,用预冷的 PBS 轻洗 VSMC 后弃洗液,用 RIPA 细胞裂解液[含 Tris-HCl 50 mmol/L(pH 7.5)、NaCl 150 mmol/L、乙二胺四乙酸(EDTA)1 mmol/L、0.5% (体积分数)脱氧胆酸钠]在冰浴中裂解 VSMC 后,4 $^{\circ}$ C 12 000 r/min 5 min 离心取上清,应用 Bradford 法进行蛋白质浓度测定。取 30 μ g 细胞总蛋白进行 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳,电转膜法将蛋白转移到硝酸纤维素膜上,应用 5% 脱脂奶粉封闭,分别孵育于 *smr*-MHC 一抗(1:200)和 GATA-6 一抗(1:200)中,4 $^{\circ}$ C 过夜,洗膜 3 次后,分别加入 HRP 标记的兔抗山羊 IgG 二抗(1:20 000)和山羊抗小鼠 IgG 二抗(1:10 000),室温摇床孵育 1 h,洗膜 3 次后加 Western Blotting Luminol Reagent 反应 2 min,压片 2 min 后曝光洗片。通过光密度扫描测定每一条带的光密度。以正常对照

组的蛋白表达水平为基准, 计算各组 GATA-6 和 α -MHC 相对表达量。

1.8 统计学处理

全部实验数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间资料比较应用方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。统计分析应用 SPSS13.0 软件进行。

2 结果

2.1 培养血管平滑肌细胞的鉴定

细胞用抗平滑肌 α -actin 单克隆抗体免疫组化染色进行鉴定, 平均每个视野下 95% 的细胞浆内 α -actin 染色呈阳性着色, 证明培养的细胞为 VSMC。

2.2 四甲基偶氮唑盐法检测一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 对血管平滑肌细胞增殖的调节作用

与对照组相比, PE 刺激的 VSMC 吸光度增加 48.6%; 与 PE 组相比, SNAP 和 cGMP 类似物分别使 PE 刺激的 VSMC 吸光度降低 53.4% 和 63.1%, 而 PKG 拮抗剂则使 PE 刺激的 VSMC 吸光度增加 7% (表 1)。

表 1. 一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 在苯肾上腺素刺激的血管平滑肌细胞增殖中的作用 (n = 6)

分 组	吸光度
对照组	0.465 $\pm$ 0.010
PE 组	0.691 $\pm$ 0.009 ^a
PE+ SNAP 组	0.322 $\pm$ 0.009 ^a
cGMP 类似物组	0.255 $\pm$ 0.006 ^a
PKG 拮抗剂组	0.736 $\pm$ 0.011 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.3 一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 对血管平滑肌细胞中 GATA-6 mRNA 表达和蛋白水平的调节

与对照组相比, SNAP 和 cGMP 类似物增加 GATA-6 的 mRNA 和蛋白质表达水平, 而 PKG 拮抗剂则降低 GATA-6 的 mRNA 表达和蛋白质表达水平 (图 1、图 2 和表 2)。

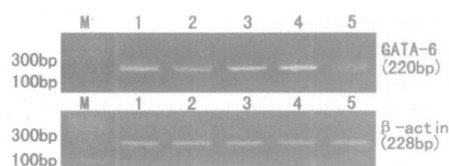


图 1. 一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 I 对 GATA-6 mRNA 的调节 M 为 marker, 1 为对照组, 2 为 PE 组, 3 为 PE+SNAP 组, 4 为 cGMP 类似物组, 5 为 PKG 拮抗剂组。

2.4 一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 对血管平滑肌细胞中 α -MHC mRNA 表达和蛋白水平的调节

与对照组相比, SNAP 和 cGMP 类似物增加 α -MHC 的 mRNA 和蛋白表达水平, 而 PKG 拮抗剂则降低 α -MHC 的 mRNA 表达和蛋白表达水平 (图 3、图 4 和表 3)。

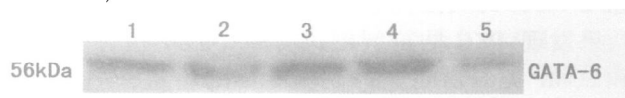


图 2. 一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 I 对 GATA-6 蛋白水平的调节 (n = 5) 1 为对照组, 2 为 PE 组, 3 为 PE+SNAP 组, 4 为 cGMP 类似物组, 5 为 PKG 拮抗剂组。

表 2. 一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 I 对 GATA-6 mRNA 表达和蛋白水平的调节 (n = 5)

分 组	mRNA	蛋白
对照组	0.883 $\pm$ 0.073	1.000 $\pm$ 0.0
PE 组	0.735 $\pm$ 0.091 ^a	0.715 $\pm$ 0.027 ^a
PE+ SNAP 组	1.158 $\pm$ 0.085 ^a	1.261 $\pm$ 0.054 ^a
cGMP 类似物组	1.316 $\pm$ 0.128 ^a	1.474 $\pm$ 0.083 ^a
PKG 拮抗剂组	0.573 $\pm$ 0.073 ^a	0.614 $\pm$ 0.053 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 3. 一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 I 对 α -MHC mRNA 表达和蛋白水平的调节 (n = 5)

分 组	mRNA	蛋白
对照组	0.931 $\pm$ 0.091	1.0 $\pm$ 0.0
PE 组	0.778 $\pm$ 0.058 ^a	0.787 $\pm$ 0.056 ^a
PE+ SNAP 组	1.125 $\pm$ 0.103 ^a	1.277 $\pm$ 0.068 ^a
cGMP 类似物组	1.134 $\pm$ 0.097 ^a	1.727 $\pm$ 0.062 ^a
PKG 拮抗剂组	0.537 $\pm$ 0.049 ^a	0.480 $\pm$ 0.055 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

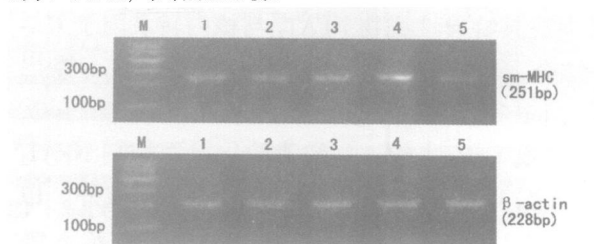


图 3. 一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 I 对 α -MHC mRNA 表达的调节 M 为 marker, 1 为对照组, 2 为 PE 组, 3 为 PE+SNAP 组, 4 为 cGMP 类似物组, 5 为 PKG 拮抗剂组。



图 4. 一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 I 对 α -MHC 蛋白水平的调节 (n = 5) 1 为对照组, 2 为 PE 组, 3 为 PE+SNAP 组, 4 为 cGMP 类似物组, 5 为 PKG 拮抗剂组。

3 讨论

一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 信号通路通过催化一系列蛋白磷酸化, 进而降低细胞内 Ca^{2+} 浓度、调节细胞骨架并且改变平滑肌肌球蛋白重链调节轻链的磷酸化状态, 使血管平滑肌舒张, 胞浆 Ca^{2+} 浓度降低进一步影响 DNA 合成^[9]。本研究应用 PE 作为刺激因子, 诱发 VSMC 增殖模型。研究结果发现, PKG 拮抗剂促进 VSMC 的增殖, 而 SNAP 和 cGMP 类似物明显抑制 VSMC 的增殖, 与以往的研究结果一致^[4, 5], 进一步证明一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 能够抑制 VSMC 的增殖。但是目前对于一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 抑制增殖的具体机制尚不清楚。

GATA 转录因子家族是一组高度保守含两个锌指结构的转录因子, 包括 6 种亚型。GATA-6 是唯一表达于血管平滑肌的 GATA 家族转录因子, 通过多种途径调节平滑肌的增殖与分化。研究认为, GATA-6 是 VSMC 增殖的抑制因子, 可能通过上调周期蛋白依赖激酶抑制剂 (p21cip1) 抑制 VSMC 增殖^[10], 并且通过与活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 相互作用激活 snrMHC 基因, 进而维持平滑肌细胞的分化表型。本研究结果发现, VSMC 在 PKG 拮抗剂处理后, GATA-6 和 snrMHC 的 mRNA 和蛋白质水平明显下降, 但 SNAP 或 cGMP 类似物可以使其表达增加, 并且 GATA-6 和 snrMHC 的 mRNA 与蛋白质水平是平行降低或者升高。这些结果表明一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 可以在转录以及翻译水平调节 GATA-6 的表达, 进而调节 VSMC 的分化表型。

研究显示, 钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CaN) 通过促进其特异性底物 NFAT₂ 与核内转录因子 GATA6 结合, 参与维持 VSMC 分化表型^[7]。Chow 等^[11]报道 c-Jun 氨基末端激酶 2 (c-Jun N-terminal kinase2, JNK2) 抑制 CaN 对 NFAT₂ 的磷酸化从而抑制 NFAT₂ 的核转位, 并且促进 NFAT₂ 从核内输出至核外。以往的研究已经证实, NO 和 PKGI 能够抑制培养及 PE 诱发的 VSMC 增殖, 和增殖过程中 CaN 表达与活性的增高, 而抑制 PKG 的活性后, 上述作用被抑制, CaN 表达与活性则显著提高^[4, 12]。结合本次研究结果, 分析一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 信号通路影响 GATA-6 的表达, 进而对 VSMC 表型转化产生影响的可能机制为: NO 和 PKGI 通过降低细胞内 Ca^{2+} 浓度抑制 CaN 表达与活性, 抑制胞浆中

NFAT₂ 的核转位, 但同时 NO 又通过 PKGI 抑制 JNK₂ 介导的 NFAT₂ 核输出, 维持 NFAT₂ 在胞核内的积聚, 从而促进胞核内 NFAT₂ 与 GATA6 基因的相互作用, 进一步促进 snrMHC 基因的转录, 进而维持 VSMC 的分化表型。

本研究结果提示, 一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 能够在转录和翻译水平促进培养 VSMC 中 GATA-6 的表达, 进而抑制 PE 引起的 VSMC 表型转化。由 VSMC 表型转化所引发的血管重构是血管再狭窄和动脉粥样硬化等血管病变发生发展的重要病理生理基础。NO 作为内源性信号分子之一, 与其它信号分子等共同调节体内多种生理功能, 在许多疾病的防治中具有广阔的应用前景。明确一氧化氮—环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶 iv 在生物信息调节网络系统中的作用和地位有助于明确上述血管病变发生发展的可能发病机制, 并为抗动脉硬化的药物治疗提供新的途径。

[参考文献]

- [1] Zhu Z, Zhang SH, Wagner C, Kurtz A, Maeda N, Coffman T, et al. Angiotensin AT1B receptor mediates calcium signaling in vascular smooth muscle cells of AT1a receptor deficient mice [J]. *Hypertension*, 1998, **31** (5): 1 171-177.
- [2] Regan CP, Adam PJ, Madsen CS, Owens GK. Molecular mechanisms of decreased smooth muscle differentiation marker expression after vascular injury [J]. *Clin Invest*, 2000, **106** (9): 1 139-147.
- [3] Pilz RB, Casteel DE. Regulation of gene expression by cyclic GMP [J]. *Circ Res*, 2003, **93** (11): 1 034-046.
- [4] Li Shi-jun, Sun Ning-ling. Regulation of intracellular Ca^{2+} and calcineurin by NO/PKG in the proliferation of vascular smooth muscle cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, **26** (3): 323-328.
- [5] 孙宁玲, 马旗, 李世军. 血管平滑肌细胞增殖过程中蛋白激酶 G 与钙调神经磷酸酶信号通路的交互调节 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (8): 645-648.
- [6] Morrissey EE. GATA-6: The proliferation stops here: Cell proliferation in glomerular mesangial and vascular smooth muscle cells [J]. *Circ Res*, 2000, **87** (8): 638-640.
- [7] Wada H, Hasegawa K, Morimoto T, Kakita T, Yanazume T, Abe M, et al. Calcineurin/GATA-6 pathway is involved in smooth muscle-specific transcription [J]. *Cell Biol*, 2002, **156** (6): 983-991.
- [8] Mano T, Luo Z, Malendowicz SL, Evans T, Walsh K. Reversal of GATA-6 downregulation promotes smooth muscle differentiation and inhibits intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery [J]. *Circ Res*, 1999, **84** (6): 647-654.
- [9] Thomas M, Lincoln, Nupur Dey, Hassan Sellak. cGMP-dependent protein kinase signaling mechanisms in smooth muscle: from the regulation of tone to gene expression [J]. *J Appl Physiol*, 2001, **91** (3): 1 421-430.
- [10] Perlman H, Suzuki E, Simonson M, Smith RC, Walsh K. GATA-6 induces p21(Cip1) expression and G1 cell cycle arrest [J]. *Biol Chem*, 1998, **273** (22): 13 713-718.
- [11] Chow CW, Dong C, Flavell RA, Davis RJ. c-Jun NH(2)-terminal kinase inhibits targeting of the protein phosphatase calcineurin to NFATc1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, **20** (14): 5 227-234.
- [12] 马旗, 孙宁玲. 钙调神经磷酸酶对血管平滑肌细胞增殖中蛋白激酶 G 表达的影响 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2005, **37** (6): 595-598.

(此文编辑 李小玲)