

黄芪和丹参提取物配伍对大鼠心肌梗死后 心肌组织病理变化的影响

杨雷, 毛秉豫*, 徐国昌, 叶松山, 卞华, 曾小涛
(南阳理工学院医学实验中心, 河南 南阳 473004)

[摘要] **目的:**探讨黄芪和丹参提取物配伍对心肌梗死大鼠心肌组织病理变化的影响。**方法:**成功构建大鼠心梗模型后,随机分为模型组、黄芪组、丹参组、黄芪-丹参配伍组,每组 8 只大鼠,另设假手术组 8 只。术后 48 h,黄芪、丹参及黄芪-丹参配伍组大鼠,均按 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃,其中黄芪-丹参配伍组,黄芪、丹参提取物按照 1:1 配伍;对照组和假手术组给予生理盐水 $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃。8 周后测定大鼠的血流动力学变化;应用 HE 染色分析左心室心肌细胞组织形态学变化;采用 Masson 染色法检测左心室心肌胶原纤维;应用免疫组化法检测左心室心肌组织蛋白激酶 D1 (PKD1) 的表达情况。**结果:**血流动力学检测结果表明,与模型组相比,假手术组、黄芪组-丹参组及黄芪丹参配伍组心脏左室收缩压 (LVSP)、左室内压曲线最大上升和下降速率 ($\pm dp/dt$) 均显著升高 ($P < 0.01$),左室舒张末压 (LVEDP) 均显著降低 ($P < 0.01$),与丹参组相比,黄芪丹参配伍组 LVSP, $\pm dp/dt$ 均明显升高 ($P < 0.05$)。HE 染色分析,模型大鼠心肌细胞坏死严重,成纤维细胞增多,伴有炎症细胞浸润;黄芪、丹参单体组,细胞形态略显模糊,核肥大,成纤维细胞轻度增生,炎症细胞减少;黄芪-丹参配伍组细胞形态较清晰,成纤维细胞和炎症细胞少见。Masson 染色结果表明,模型组大鼠心肌以胶原组织为主,各治疗组大鼠以红色心肌组织为主,间杂以胶原组织。免疫组化分析表明,模型组心肌组织胞浆中 PKD1 蛋白的表达极其明显 ($P < 0.01$);和模型组相比,黄芪-丹参组心肌组织胞浆中 PKD1 蛋白的表达明显下调 ($P < 0.01$),但仍清晰可见;和黄芪、丹参单体组相比,黄芪-丹参配伍组心肌组织胞浆中 PKD1 蛋白的表达进一步下调 ($P < 0.05$)。**结论:**黄芪-丹参配伍可明显改善心肌梗死后异常的血液流变学指标及组织的病理学病变,其作用机制可能与调控心肌组织 PKD1 蛋白的表达相关。

[关键词] 黄芪; 丹参; 配伍; 心肌梗死; 蛋白激酶 D

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0175-05

[doi] 10.11653/syfy2013080175

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130206.0902.005.html>

[网络出版时间] 2013-02-06 9:02

Effect of Compatibility of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma Extract on Pathological Changes of Myocardium in Rats after Myocardial Infarction

YANG Lei, MAO Bing-yu*, XU Guo-chang, YE Song-shan, BIAN Hua, ZEN Xiao-tao
(Medical Experimental Center, Nanyang Institute of Technology, Nanyang 473004, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of compatibility of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma extract on pathological changes of myocardium in rats after myocardial infarction (MI). **Method:** Left coronary artery of Sprague-Dawley rats were ligated to make MI models. The rats were randomly subjected to MI model group, astragalus group, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma group, compatibility of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma and sham-operated group, each group consisted of 8 rats. All the treatment groups were orally given $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ drug extract, and the MI group and sham-operated group were

[收稿日期] 20121116(010)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81173372);国家自然科学基金青年基金项目(81202791)

[第一作者] 杨雷,医学博士,讲师,从事中药抗心血管疾病预防发病机制研究,Tel:0377-62071309,E-mail:yanglei200609@126.com

[通讯作者] *毛秉豫,医学博士,教授,从事心血管疾病的益气并治方药研究,Tel:0377-62232916,E-mail:maobingyu2005@126.com

fed 0.9% sodium chloride 20 mL·kg⁻¹·d⁻¹. 8 weeks later, the rats were sacrificed, the hemodynamic changes in rats were determined, and the segmental heart samples were collected for hematoxylin and eosin staining, masson staining and histological evaluation on expression of protein kinase D1 (PKD1). **Result:** Compared with the MI group, the left ventricular systolic pressure (LVSP) and maximal decrease and increase rate of pressure in left ventricle of Astragali Radix group, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma group, compatibility of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma or sham-operated group increased significantly ($P < 0.01$), while the left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) decreased significantly ($P < 0.01$). There were serious myocardial necrosis, increased fibroblasts, accompanied by inflammatory cell infiltration in the rat of MI group, and slightly fuzzy cell morphology, nuclear hypertrophy, mild proliferation of fibroblasts, inflammatory cells decreasing in the Astragali Radix or Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma group, while clearer cell morphology, rare fibroblasts and inflammatory cells in the compatibility of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma group, according to the HE staining analysis. The masson staining results showed that the MI group consisted of more myocardial collagen tissue, yet each treatment group consist of mainly red myocardial tissue, intermingled collagen tissue. The PKD1 protein expression in the cytoplasm of myocardial tissue of the MI group increased significantly ($P < 0.01$), compared to all the treatment group, despite of decreasing obviously, but still visible in the Astragali Radix or Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma group. And the PKD1 protein expression in the compatibility of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma group declined significantly compared to the Astragali Radix or Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Our study reveals that the compatibility of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma can significantly ameliorate the abnormal hemorheological indicators and pathologic lesions after myocardial infarction, which may be related to the expression regulation of PKD1 protein in myocardial tissue.

[**Key words**] Astragali Radix; Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma; compatibility; myocardial infarction; protein kinase D

心肌梗死属于中医学“胸痹”、“真心痛”病证范畴。在胸痹心痛的发病中,气虚血瘀是重要病理基础之一。黄芪、丹参是治疗胸痹心痛的常用中药,黄芪益气补虚,丹参活血化瘀,二者配合用于心梗的治疗已有较多报道。蛋白激酶 D (protein kinase D, PKD) 作为一类特殊蛋白激酶家族,在细胞间信号转导过程中发挥重要作用,特别是在心肌梗死后与适应不良性心肌肥厚信号通路上的重要作用^[1]。本研究通过构建心肌梗死大鼠模型,观察黄芪-丹参配伍对大鼠心肌梗死后 PKD1 蛋白表达及心室重构的影响,并对其作用机制进行初步探讨。

1 材料

1.1 动物 SD 雄性大鼠,体重(240 ± 60)g,8 周龄,清洁级,由河南省实验动物中心提供,实验动物生产许可证号 SCXK(豫)2005-0001,动物质量合格证号 0003857。大鼠采用标准饲养方式,明暗环境各 12 h 交替培养。

1.2 药物、试剂及仪器 黄芪、丹参由河南中医药大学陈随清教授鉴定,黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus mongholicus* (Bge.) Hsiao 的干燥根,丹

参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎。黄芪、丹参提取物均由南阳理工学院方药研究所提供,系经水提、大孔吸附树脂纯化所得,纯化后的黄芪提取物(黄芪总苷的含量为 66.9%),每 1 g 含生药 32.21 g;纯化后的丹参提取物(丹参总酚酸的含量为 63.7%),每 1 g 含生药 15.46 g。PKD1 单克隆抗体购自美国 Gibco 公司;羊抗兔 IgG, DAB 显色液购自武汉博士德生物工程有限公司;其他试剂为国产分析纯。HMIAS 彩色医学图文分析系统,武汉千屏影像技术有限责任公司。

2 方法

2.1 模型建立及给药 心肌梗死模型的建立具体参照文献^[2]。手术组只在左冠状动脉前降支相应部位挂线而不结扎。各组分笼饲养,给予常规饲料和饮水。在心梗模型制作成功并存活 48 h 后,将大鼠随机分为黄芪组、丹参组、黄芪-丹参配伍组,每组 8 只大鼠,另设假手术组 8 只。术后 48 h 黄芪、丹参及黄芪-丹参配伍组,均按 20 mg·kg⁻¹ ig,其中黄芪-丹参配伍组,黄芪、丹参提取物按照 1:1 配伍;对照组和假手术组给予生理盐水 20 mL·kg⁻¹ ig 灌胃,每天上午 9

点给药。每周根据体重变化调整剂量,连续8周。

2.2 血流动力学测定 1%戊巴比妥钠溶液(40 mg·kg⁻¹, ip)麻醉大鼠,无菌条件下分离一侧颈总动脉,结扎远心端,迅速插入一根预先充满肝素生理盐水的硅胶管(直径0.8 mm),另一端与换能器和电生理记录仪相连,记录波形并分析各时间点心脏左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室内压曲线最大上升和下降速率(±dp/dt)。

2.3 组织病理检测

2.3.1 组织标本采集与处理 大鼠心尖部用10%甲醛固定24 h后,石蜡包埋,取左室长轴中点处垂直于长轴连续截面切片4张,切片约3~4 μm厚,其中1张用于HE染色,以观察组织的大致形态和心肌细胞走向,1张用于Masson染色,另2张用于免疫组化检测。

2.3.2 纤维组织测定 Masson染色后光镜下观察心肌细胞呈红色,胶原纤维呈蓝绿色,HMIAS彩色医学图文分析系统定量分析切片每个视野中心肌胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF = 同一图像中胶原面积/所测视野面积),排除富含胶原的血管和疤痕区域。每个切片选取5个视野,最后取其均数。

2.3.3 免疫组织化学染色 石蜡切片脱蜡至水,3% H₂O₂处理5 min,双蒸水洗2 min×3次,置于pH 6.0枸橼酸缓冲液中,微波修复抗原10 min,滴加5% BSA封闭液,室温静置20 min,滴加1:100稀释的PKD1单克隆抗体,4℃过夜,PBS洗2 min×3

次,滴加生物素化羊抗兔IgG,37℃ 1 h,PBS清洗2 min×3次,加入链酶亲和素-生物素-过氧化物酶,37℃ 20 min,PBS清洗,DAB显色,脱水、透明、封片,光学显微镜下进行组织观察分析。每只动物选取2张PKD1免疫组化染色切片,在高倍镜(×400)视野下选取心肌梗死区内10个无重叠视野,利用HMIAS彩色医学图文分析系统进行目标物质的计算,算出平均吸光度,从而对目标蛋白表达含量进行半定量分析。

2.4 统计学处理 使用SPSS 16.0统计软件系统,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 动物一般情况 在实验8周内40只大鼠中有3只死亡,其中模型组2只,黄芪组1只,最终获取完整资料的大鼠共37只。模型组大鼠术后食欲有所减退,皮毛光泽度明显下降,神态倦怠,活动减少。黄芪组和丹参组大鼠用药后一般情况较前好转,较为活跃。假手术组大鼠活动、饮食基本正常。

3.2 大鼠血流动力学指标的变化 和模型组相比,假手术组、黄芪组、丹参组及黄芪-丹参配伍组LVSP, ±dp/dt均显著升高($P < 0.01$),而LVEDP均显著降低($P < 0.01$)。和黄芪组相比,丹参组LVSP, LVEDP, ±dp/dt均有所下降,但差异无统计学意义($P < 0.05$);和丹参组相比,黄芪-丹参配伍组LVSP, ±dp/dt均明显升高($P < 0.05$)。所有数据均重复测定3次,见表1。

表1 黄芪、丹参及黄芪-丹参配伍对大鼠血液动力学指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	n	LVSP/mmHg	LVEDP/mmHg	+ dp/dt/mmHg·s ⁻¹	- dp/dt/mmHg·s ⁻¹
模型	-	6	92.3 ± 5.7	28.7 ± 6.9	2.8 ± 0.4	3.1 ± 0.3
假手术	-	8	138.6 ± 4.3 ¹⁾	4.5 ± 0.4 ¹⁾	6.6 ± 0.2 ¹⁾	6.8 ± 0.5 ¹⁾
黄芪	20	7	132.3 ± 5.2 ¹⁾	14.8 ± 0.5 ¹⁾	5.8 ± 0.7 ¹⁾	5.7 ± 0.3 ¹⁾
丹参	20	8	124.2 ± 4.9 ¹⁾	7.5 ± 0.2 ^{1, 2)}	4.4 ± 0.6 ¹⁾	4.8 ± 0.2 ¹⁾
黄芪-丹参配伍	20	8	145.6 ± 6.4 ^{1, 3)}	6.3 ± 0.6 ^{1, 2)}	6.2 ± 0.3 ^{1, 3)}	6.1 ± 0.2 ^{1, 3)}

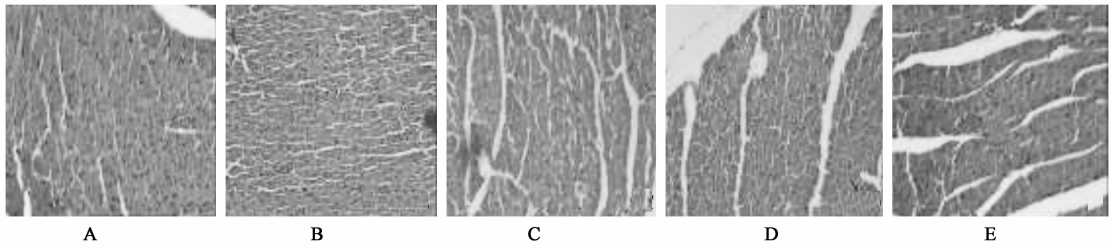
注: LVSP:左室收缩压;LVEDP:左室舒张末压;+ dp/dt:左室内最大上升速率;-dp/dt:左室内最大下降速率;与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$;与黄芪组比较²⁾ $P < 0.01$;与丹参组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

3.3 大鼠心肌组织病理检测

3.3.1 HE染色 HE染色可见假手术组大鼠心肌细胞排列整齐,致密,结构清晰,细胞外间质较少,可见少量成纤维细胞。模型组大鼠心肌细胞淡染,排列紊乱,细胞形态模糊,核溶解、减少、消失,成纤维细胞增多,并有炎症细胞浸润。黄芪或丹参组介于两者之间,与模型组相比,细胞核肥大,细胞形态略

显模糊,成纤维细胞轻度增生,炎症细胞减少。黄芪-丹参配伍组细胞形态尚清晰,成纤维细胞未见明显增生,炎症细胞少见。见图1。

3.3.2 Masson染色及胶原表达情况分析 显微镜下观察,假手术组大鼠以红色心肌组织为主,胶原组织分布稀少,心肌组织排列规整;模型组大鼠心肌被大片的胶原组织取代,并可见肉芽组织增生,围绕心



A. 假手术组; B. 模型组; C. 黄芪提取物 20 mg·kg⁻¹组; D. 丹参提取物 20 mg·kg⁻¹组;
E. 黄芪-丹参配伍提取物 20 mg·kg⁻¹组(图 2~3 同)

图 1 黄芪-丹参配伍对大鼠心肌组织形态学的影响(HE, ×400)

肌细胞的胶原纤维网断裂、排列紊乱;黄芪组大鼠心肌组织也较多被胶原组织取代,但比模型组明显减少,心肌组织排列也比较规整;丹参组大鼠以红色心肌组织为主,可见明显组织断裂,心肌组织间杂以胶原组织;黄芪-丹参配伍组大鼠以红色心肌组织为主,胶原组织分布少见,心肌组织排列基本规整,但

可见部分断裂现象。采用 HMIAS 图像分析系统进行心肌组织胶原相对含量测定,与假手术组相比,模型组大鼠心肌组织胶原相对含量明显增加($P < 0.01$);与模型组相比,黄芪组大鼠心肌组织胶原成分明显减少($P < 0.05$),丹参组、黄芪-丹参配伍组心肌组织胶原含量显著减少($P < 0.01$),见图 2,表 2。

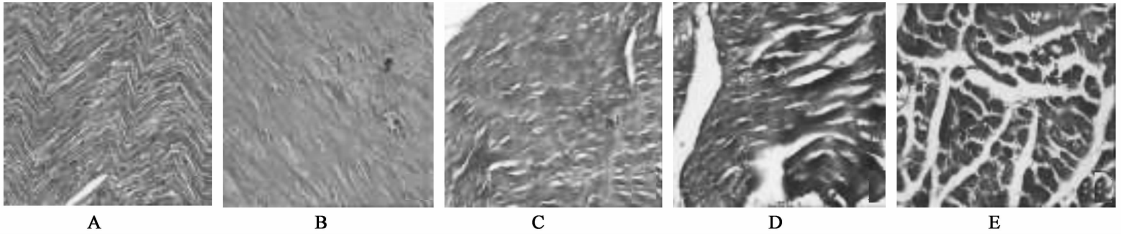


图 2 黄芪-丹参配伍对大鼠心肌胶原组织的影响(Masson, ×400)

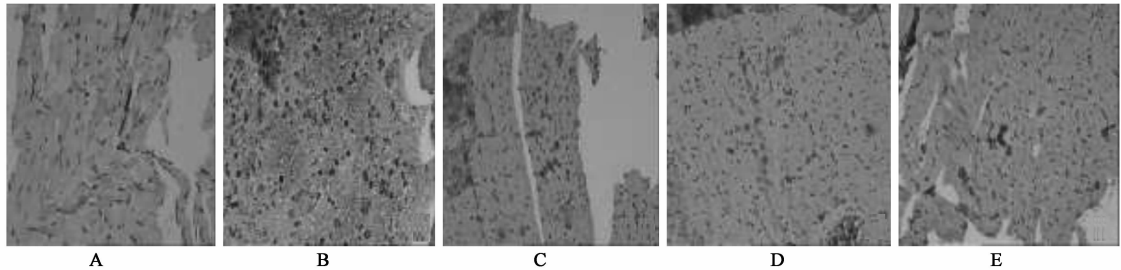


图 3 黄芪-丹参配伍对大鼠心肌组织 PKD1 表达的影响(免疫组化, ×100)

表 2 黄芪、丹参及黄芪-丹参配伍对大鼠左心室组织 Masson 染色胶原纤维定量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	n	CVF/%
模型	-	6	19.23 ± 3.87
假手术	-	8	10.38 ± 2.28 ²⁾
黄芪	20	7	15.57 ± 2.99 ¹⁾
丹参	20	8	12.12 ± 2.64 ¹⁾
黄芪-丹参配伍	20	8	11.02 ± 2.41 ²⁾

注:CVF:胶原容积分数;与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

3.3.3 大鼠心肌组织中 PKD1 蛋白的表达 假手术组大鼠心肌组织几乎未见胞浆中 PKD1 表达阳性细胞,血管周围出现 PKD1 阳性表达;和假手术组相比,模型组心肌组织胞浆中 PKD1 蛋白的表达极其

明显($P < 0.01$);和模型组相比,黄芪、丹参组心肌组织胞浆中 PKD1 蛋白的表达明显下调($P < 0.01$),但仍清晰可见;和黄芪、丹参组相比,黄芪-丹参配伍组心肌组织胞浆中 PKD1 蛋白的表达进一步下调($P < 0.05$)。见图 3,表 3。

表 3 黄芪、丹参及黄芪-丹参配伍对大鼠左心室组织 PKD1 蛋白的定量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	n	PKD1 蛋白灰度值
模型	-	6	564.7 ± 28.87
假手术	-	8	36.66 ± 2.76 ¹⁾
黄芪	20	7	124.46 ± 13.88 ^{1, 2)}
丹参	20	8	112.35 ± 16.27 ^{1, 2)}
黄芪-丹参配伍	20	8	60.08 ± 9.97 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$;与黄芪-丹参配伍组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

血液的循行有赖于心气的推动,肺气的宣发,肝气疏泄条达。气虚则推动无力,气滞则血行不利,血行不畅,形成血瘀,阻于经脉。心肌梗死重要的病机之一为气虚血瘀。黄芪味甘微温,走脾肺经,补气升阳,托毒生肌;丹参苦,微寒,走心肝二经,活血通经,养血消瘀;两药配合,气旺血行,通过补益胸中之气,贯通心肺,疏通经络而疏通瘀血^[3-5]。本研究中,在黄芪组、丹参组及黄芪-丹参配伍组各药物治疗组,大鼠血流动力学指标 LVSP, LVEDP, $\pm dp/dt$ 均显著好于心梗对照组 ($P < 0.01$);各药物治疗组之间相比,黄芪组较之丹参组 LVSP, LVEDP, $\pm dp/dt$ 均升高明显,但没有统计学差异;而黄芪-丹参配伍组较之丹参组 LVSP, $\pm dp/dt$ 均明显升高 ($P < 0.05$)。同时,组织病理学检测指标表明,和心梗对照组相比,各治疗组可以明显减轻心肌细胞功能受损和坏死及心肌梗死引发的炎症反应,逆转心肌细胞的肥大增生,减少心肌组织的胶原纤维含量,改善心肌的纤维变性,上调左心室的顺应性,降低心肌组织胞浆中的 PKD1 蛋白表达。单体组之间改变,黄芪组更侧重于心肌收缩之功能,而丹参组在改善心室舒张功能、减轻心肌组织胶原含量、降低心肌组织胞浆 PKD1 蛋白表达方面,效果略佳;较之单体组,配伍组效果明显增强。这表明,黄芪和丹参均可明显改善心肌梗死后异常的血流流变学指标及组织的病理学病变,而黄芪更侧重于“扶正固本”和“补中益气”,丹参则侧重于“活血化瘀,扩张血管”之功效。两者配伍具有协同之功效,黄芪能增强丹参的活血化瘀作用,而丹参能增强黄芪的补气强心作用,与中医学中“气为血之帅”,“血为气之母”等气血相关理论相吻合。

PKD 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的成员,包含三个亚型,PKD1, PKD2 和 PKD3,目前研究最多的是 PKD1。现已证实 PKD 在调节心肌肌丝磷酸化、心肌细胞肥大以及心肌梗死中都发挥重要作用^[6],特别是 PKD1 介导的信号通路在调节心肌收缩、肥厚以及重构中扮演着重要角色^[7-8]。本研究中,和心梗对照组相比,各治疗组均明显下调 PKD1 蛋白的活性表达,以黄芪-丹参配伍组尤为显著。之前的研究表明,PKD1 直接通过诱导 II a 类组蛋白去乙酰酶磷酸化后,调节肌细胞增强因子的转录活性,而导致心肌肥厚,同时,血管紧张素 II 可以激活 PKD1,引起血管平滑肌的肥厚^[9]。Cuello 等的研究表明,PKD1 可以使成年大鼠心室肌细胞肌钙蛋白 I

磷酸化,降低肌丝 Ca^{2+} 的敏感性,调节心室肌细胞的功能^[10]。Fielitz 等发现 *pkd1* 基因敲除小鼠模型中,*pkd1* 基因缺失使心肌肥厚明显减轻,心功能有改善^[11]。这表明,中药黄芪、丹参及其配伍组合可能通过调控 PKD1 蛋白的表达而改善心肌纤维化及逆转心肌梗死后心室重构的作用,其具体机制有待于进一步深入探讨。

[参考文献]

- [1] Kim Y I, Park J E, Brand D D, et al. Protein kinase D1 is essential for the proinflammatory response induced by hypersensitivity pneumonitis-causing thermophilic actinomycetes *saccharopolyspora rectivirgula* [J]. *J Immunol*, 2010, 184(6): 3145.
- [2] 杨雷,毛秉豫. 芪参益气滴丸对心肌梗死大鼠心肌的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(5): 206.
- [3] 毛秉豫,茹永新. 芪参益气滴丸对模型大鼠心肌梗死后左室结构及心功能的影响[J]. *中医杂志*, 2011, 52(2): 151.
- [4] 谢东霞,毛秉豫. 芪参益气滴丸对心肌梗死后气虚血瘀证患者心室重构及心功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 179(1): 192.
- [5] 张晓颖,魏万林,田日新. 芪参益气滴丸在心血管系统疾病中的应用进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(3): 280.
- [6] Jun S, Desiree I, Palen D, et al. Role of ACE/AT2R complex in the control of mesenteric resistance artery contraction induced by ACE/AT1R complex activation in response to Ang I [J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 311(1/2): 1.
- [7] Hang P Z, Zhao J, Wang Y P, et al. Reciprocal regulation between M3 muscarinic acetylcholine receptor and protein kinase C- ϵ in ventricular myocytes during myocardial ischemia in rats [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2009, 380(5): 443.
- [8] Serebrenikova T P, Nesterov V P. Activation of glycogen phosphorylases by glycogen phosphorylase kinases: Dependence on ATP concentration and species specificity of the enzymes [J]. *J Evol Biochem Physiol*, 2002, 38(2): 242.
- [9] Waldron R T, Whitelegge J P, Faull K F, et al. Identification of a novel phosphorylation site in C-Jun directly targeted *in vitro* by protein kinase D [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 356(2): 361.
- [10] Cuello F, Bardswell S C, Haworth R S, et al. Protein kinase D selectively targets cardiac troponin I and regulates myofibrillar Ca^{2+} sensitivity in ventricular myocytes [J]. *Circ Res*, 2007, 100(6): 864.
- [11] Fielitz J, Kim M S, Shelton J M, et al. Requirement of protein kinase D1 for pathological cardiac remodeling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(8): 3059.

[责任编辑 聂淑琴]