

PKC 在心血管疾病中的研究进展

闫美灵 李京波

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

心血管疾病是全球性的健康问题,也是引起死亡的主要原因之一。蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 是重要的细胞内信号转导分子,它是一大类磷脂依赖的丝氨酸/苏氨酸激酶。迄今为止,已从不同种属组织器官中分离纯化至少 10 种 PKC 亚型,各个亚型有不同的组织分布和功能。PKC 在心血管系统的多种细胞广泛表达,在介导细胞增殖、分化、凋亡、细胞骨架蛋白的重塑、离子通道的调节及细胞分泌等方面发挥着重要的作用。研究表明,在许多心血管疾病如心力衰竭、动脉粥样硬化、高血压等发生发展中,PKC 的表达和活性发生改变,参与了多种心血管疾病的重要生物学过程^[1]。本文主要就 PKC 在心血管疾病中的作用做一综述。

一、PKC 的结构与分类

PKC 是由 Nishizuka 等于 1977 年首次发现的一组磷脂依赖性丝氨酸/苏氨酸激酶。它由一条肽链组成,相对分子质量在 (80 ~ 90) kDa 之间。PKC 按分子结构分为 4 个保守区 ($C_1 \sim C_4$) 和 5 个可变区 ($V_1 \sim V_5$),按功能分为调节区和催化区。4 个保守的区域从氨基端到羧基端分别命名 $C_1 \sim C_4$ 结构域, C_1 是二酯酰甘油 (DAG) 的结合位点, C_2 是 Ca^{2+} 的结合位点, C_1 和 C_2 合称 PKC 的调节区。 C_3 有一个 ATP 结合基序,为 PKC 提供能量和磷酸基团, C_4 是底物结合区, C_3 和 C_4 合称为 PKC 的催化区,其中催化区具有激酶的活性,在其调节区和催化区之间还有一个对蛋白酶极敏感的部位。尽管所有的 PKC 在基本序列中存在高度的同源性,但它的家族成员在结构、分布以及底物结合上并不完全相同。目前发现哺乳动物共有 10 种 PKC 的同工酶,根据其结构和对 Ca^{2+} 及 DAG 两者敏感度的不同可大致分为 3 类^[2]:(1) 钙依赖型或经典型 PKC (classical, cPKCs): 对 Ca^{2+} 和 DAG

两者均敏感,包括 α 、 β I、 β II、 γ , 依赖磷脂酰丝氨酸 (PS)、 Ca^{2+} 、DAG 或其类似物佛波酯 (PMA) 激活。(2) 钙不敏感型或新型 PKC (novel, nPKCs): 对 Ca^{2+} 不敏感而对 DAG 敏感,由 δ 、 ϵ 、 η 和 θ 组成,激活只依赖 DAG,不需要 Ca^{2+} 参与。(3) 非典型 PKC (atypical, aPKCs): 对 Ca^{2+} 和 DAG 均不敏感,由 ξ 、 ι/λ 组成,需磷脂类物质激活而不依赖 Ca^{2+} 、DAG 及 PMA。

二、PKC 的激活机制

PKC 通常以无活性的形式存在于细胞胞质中,激活时从胞质转位至胞膜,并经历一系列复杂的磷酸化过程。活化后的 PKC 催化 ATP 的磷酸基转移至不同的底物蛋白。作为一种上游激酶,PKC 可通过其下游底物磷酸化引发相应的生物学功能改变,参与多种生理和病理过程。PKC 的活化受到严格地调控,其激活过程可分为 3 个步骤^[3]:(1) 与辅因子结合: 细胞外信号分子与细胞膜受体结合,进而激活 G 蛋白,后者激活磷脂酶 C (PLC),使磷脂酰肌醇 4,5 - 二磷酸 (PIP₂) 分解,产生二酯酰甘油 (DAG) 和 1,4,5 - 三磷酸肌醇 (IP₃)。IP₃ 结合内质网上的 IP₃ 受体,触发细胞内钙库释放 Ca^{2+} 。PKC 受到刺激后与细胞内锚定蛋白结合并诱导其转位至细胞膜,在细胞膜 PKC 的 C_1 区和 C_2 区分别与其相应的辅因子 DAG 和 Ca^{2+} 结合。(2) 变构: PKC 与辅因子结合后构象发生改变,这解除了 PKC 假底物序列产生的自我抑制作用,暴露出 PKC 催化区的底物结合位点。(3) 磷酸化: 随着底物结合位点的暴露,位于细胞膜上的磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK1) 磷酸化 PKC 苏氨酸位点,这些位点的磷酸化可以防止假底物序列重新结合到底物结合区从而稳定 PKC 的激活构象。虽然参与经典型和新型 PKC 亚型激活的一系列分子事件不同,但 PKC 激活的步骤基本相似。

PKC 激活后还需要进一步转位至不同亚细胞结构的底物上来发挥其催化活性。细胞内的支架蛋白如活化的蛋白激酶 C 受体 (RACKs) 能够促进这一过

作者单位: 200233 上海交通大学附属第六人民医院

通讯作者: 李京波, 副教授, 主任医师, 博士生导师, 电子信箱: ljb-

sjtu6h@hotmail.com

程^[4]。PKC 通过 C2 区域与 RACKs 结合。RACKs 不仅可以把 PKC 转移至各自的底物,还可作为衔接蛋白发挥作用,因为 RACKs 能够结合酪氨酸激酶如 Src、磷脂酶 γ (PLC γ) 和整合素类。每个 PKC 亚型都有一个特异的 RACK 序列,分别与各自的 RACK 相结合。这种相互作用导致每个 PKC 亚型功能的特异性。

三、PKC 与心血管系统疾病

1. PKC 与心肌缺血/再灌注损伤:心肌缺血一定时间后可引起组织细胞损伤,尽早恢复血供能够防止损伤,挽救濒临坏死的心肌。但近年来大量临床及实验研究发现,这种在心肌缺血基础上恢复血流后,组织损伤加重甚至发生不可逆性损伤的现象称为心肌缺血/再灌注损伤。目前研究认为,其病理、生理机制主要有活性氧自由基产生、细胞凋亡、能量代谢障碍、钙超载等。PKC 家族的许多成员都与缺血/再灌注损伤相关,其不同亚型的激活可分别产生保护和损伤作用^[5]。PKC δ 的激活是介导促凋亡信号通路的重要亚型,既往研究显示,心肌缺血再灌注时磷酸化的 PKC δ 易位到线粒体,细胞色素 C 释放显著增加,应用 PKC δ 的抑制剂可以减少 PKC δ 的易位和细胞色素 C 的释放,并显著地减少再灌注诱导的凋亡^[6]。Wei 等^[7] 研究显示 PKC- β 抑制剂有助于减少缺血再灌注糖尿病大鼠的心肌微血管病变,这可能与其维护内皮屏障功能和抗凋亡作用相关。Shintani-Ishida 等^[8] 认为心肌缺血可以通过激活 PKC α 使受磷蛋白去磷酸化,从而导致在灌注期间发生钙超载。PKC α 还在成纤维细胞生长因子-2 防止缺血后心脏功能障碍中起关键作用^[9]。另外,缺血/再灌注期间大量氧自由基的产生可导致心肌细胞凋亡^[10]。Zhang 等^[11] 研究发现,urantide 可以通过激活 PKC 信号通路减少氧自由基的生成,抑制细胞凋亡,减轻心肌缺血/再灌注损伤。

2. PKC 与心力衰竭:心力衰竭(HF)是多种形式心血管病的常见后果和全球范围内死亡的主要原因。Hambleton 等^[12] 利用转基因小鼠模型特异性抑制 PKC α 证实其能够增加心肌收缩力并防止心肌梗死后心力衰竭的发生。Ferreira 等^[13] 研究发现在心力衰竭的人类和动物模型中 PKC β II 的活性显著增加,活化的 PKC β II 可以直接磷酸化蛋白酶体并抑制蛋白酶体的活性,破坏心脏的蛋白质质量控制(protein quality control, PQC),对心力衰竭大鼠模型长期应用 PKC β II 选择性的抑制剂 β II V5-3 可以增加蛋白酶体的活性,减少错误折叠的蛋白质积聚,延长心力衰

竭大鼠的生存期。另外,心脏重构是心力衰竭发生发展的重要因素,包括纤维化、血管重构和炎症反应等多个方面,Palaniyandi 等^[14] 利用心肌梗死后心力衰竭大鼠模型研究显示,PKC β II 选择性的抑制剂通过减少胶质沉积和炎症反应,抑制病理性心脏重构,从而改善心力衰竭大鼠心脏射血分数,保护心脏的功能。PKC α/β 抑制剂能够提高心脏的功能,对抗多种疾病模型的心力衰竭发生^[15]。Qiu 等^[16] 研究发现,瑞舒伐他汀可以通过抑制 PKC α 和 PKC β II 信号通路,缓解老年高血压大鼠的心力衰竭。综上所述,PKC 在心力衰竭进展中发挥重要作用,抑制 PKC 的活性可能成为治疗心力衰竭的新方法。

3. PKC 与心律失常:心律失常的发生主要是由于心肌细胞离子通道异常,导致心脏的兴奋性、转导性和自律性异常。最近研究发现,某些心律失常可能与 PKC 的激活相关。PKC ϵ 能够抑制与缺血再灌注相关的致死性室性心律失常,这可能是通过抑制肥大细胞脱颗粒,激活乙醛脱氢酶 2 (ALDH2),抑制心肌细胞 L 型钙通道激活,阻断钠通道,减少连接蛋白 43 依赖性缝隙连接之间通讯来实现的^[17]。Liu 等^[18] 在兔离体心脏灌流下进行电生理研究发现,PKC 激动剂 PMA 能够减少心室各部位的有效不应期(ERP)和复极程度达 90% 的时间[MAPD₉₀],同时增大心室电整复性(APDR)曲线的最大斜率[S₁(max)],且与心室各部位 PKC 的 mRNA 表达量明显相关,表明 PKC 激活导致心室电整复性增加,这为心率失常的发生提供了可能性。

4. PKC 与动脉粥样硬化:动脉粥样硬化是发生在主动脉冠状动脉等大中型动脉的慢性病变,它的基本病理改变是动脉内膜脂质蓄积、单核-吞噬细胞浸润、平滑肌细胞增殖和细胞外基质增多。随着病变的发展形成隆起的动脉粥样硬化斑块,斑块在各种致病因素作用下体积不断扩大,可引起不同程度血管腔狭窄甚至堵塞,临床表现为冠心病,脑卒中和外周动脉疾病等。PKC 及其介导的信号通路与动脉粥样硬化的形成和发展密切相关。研究显示氧化的 LDL 是动脉粥样硬化斑块形成的主要原因,oxLDL 可以通过活性氧类激活 PKC δ ,并且 PKC δ 在 oxLDL 诱导的血管平滑肌细胞凋亡中起到重要的调节作用,这主要是通过调节与内质网应激相关的促凋亡信号通路实现的。单核细胞激活并渗出到血管内膜,分化为巨噬细胞,并摄取氧化的 LDL 后变成脂质超负荷的泡沫细胞,促进动脉粥样斑块的形成,PKC β 能够增加黏

附分子如 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达,有助于单核细胞与内皮的黏附。另外,PKC δ 不仅可以调控单核细胞分化为巨噬细胞,还可以通过胞饮作用促进巨噬细胞摄取 oxLDL,而 PKC β 在巨噬细胞清道夫受体 1 介导的 oxLDL 摄取中起抑制作用。

5. PKC 与 高血压:内皮功能紊乱是高血压的基本病理生理状态。一氧化氮(NO)是实现血管内皮细胞功能的重要介质,NO 从内皮释放通过调节血管平滑肌细胞介导的血管舒张反应来维持血管的张力。NO 的表达受到内皮型一氧化氮合酶(eNOS)调控,一氧化氮合酶释放减少或生物活性降低会导致内皮细胞功能障碍、血管收缩和舒张失衡。研究表明,PKC 能够抑制 eNOS 的活性,从而使 NO 的生成减少,引起内皮功能紊乱。PKC 激活还会使 NAD(P)H 氧化酶依赖性超氧阴离子的产生增加^[19]。超氧阴离子可以把 NO 转化成过氧硝酸盐类,从而减少其活性和生物利用度,导致血管内皮功能障碍,不能维持血管正常的张力,从而引起高血压^[20]。蛋白激酶 C 活性增加是不同成因高血压的共同特征,Novokhatska 等^[21]利用 RNA 干扰技术诱导自发性高血压大鼠 PKC δ 基因沉默的研究证实,自发性高血压大鼠 PKC δ 的蛋白及 mRNA 表达明显增加,沉默 PKC δ 基因可以增加乙酰胆碱的血管舒张作用,恢复外向钾电流,并使高血压大鼠的血压恢复正常。另外,Webster 等^[22]研究发现,低氧可以 PKC δ 依赖的方式增加内皮素-1 对血管的收缩作用,导致 SD 大鼠血压升高。

四、展 望

综上所述,PKC 与多种心血管系统疾病有关,并在疾病发生发展中起着重要的作用。目前,有关 PKC 信号转导通路在心血管系统方面的研究也越来越多,许多基于 PKC 的试验使用其特异性抑制剂用于相关疾病的治疗,并取得了一定成果。但是,PKC 各亚型的活性具有组织特异性,相同 PKC 亚型在不同细胞类型以及不同细胞微环境中可能起着相反的作用。因此,需要开发 PKC 亚型特异性激动剂或抑制剂,并进一步探索 PKC 各亚型在心血管疾病中的作用及表达调控机制。鉴于 PKC 在心血管疾病中的重要作用,进一步深入对 PKC 调节作用的研究,将为心血管疾病的防治提供新的思路。

参考文献

- Steinberg SF. Cardiac actions of protein kinase C isoforms[J]. Physiology: Bethesda, 2012, 27 (3): 130-139
- Liu Q, Molkentin JD. Protein kinase Calpha as a heart failure therapeutic target[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51 (4): 474-478

- Bynagari - Settipalli YS, Chari R, Kilpatrick L, *et al.* Protein kinase C - possible therapeutic target to treat cardiovascular diseases[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2010, 10 (4): 292-308
- Schechtman D, Mochly - Rosen D. Adaptor proteins in protein kinase C - mediated signal transduction[J]. Oncogene, 2001, 20 (44): 6339-6347
- Mochly - Rosen D, Das K, Grimes KV. Protein kinase C, an elusive therapeutic target? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11 (12): 937-957
- Zheng H, Liu J, Liu C, *et al.* Calcium - sensing receptor activating phosphorylation of PKC delta translocation on mitochondria to induce cardiomyocyte apoptosis during ischemia/reperfusion[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2011, 358 (1-2): 335-343
- Wei L, Sun D, Yin Z, *et al.* A PKC - beta inhibitor protects against cardiac microvascular ischemia reperfusion injury in diabetic rats[J]. Apoptosis, 2010, 15 (4): 488-498
- Shintani - Ishida K, Yoshida KI. Ischemia induces phospholamban dephosphorylation via activation of calcineurin, PKC - alpha, and protein phosphatase 1, thereby inducing calcium overload in reperfusion[J]. Biochimica Et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, 2011, 1812 (7): 743-751
- Manning JR, Perkins SO, Sinclair EA, *et al.* Low molecular weight fibroblast growth factor - 2 signals via protein kinase C and myofibrillar proteins to protect against postischemic cardiac dysfunction[J]. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 2013, 304 (10): H1382-H1396
- Raedschelders K, Ansley DM, Chen DD. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion[J]. Pharmacol Ther, 2012, 133 (2): 230-255
- Zhang J, Yao H, Li S, *et al.* Regulation of urantide in PI3K/Akt and PKC signaling transduction in myocardial ischemia - reperfusion injury to relieve the cardiomyocyte apoptosis in rats and its mechanism[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2013, 29 (5): 648-654
- Hambleton M, York A, Sargent MA, *et al.* Inducible and myocyte - specific inhibition of PKCalpha enhances cardiac contractility and protects against infarction - induced heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293 (6): H3768-3771
- Ferreira JCB, Boer BN, Grinberg M, *et al.* Protein quality control disruption by PKC beta II in heart failure; rescue by the selective PKC beta II inhibitor, beta II V5-3[J]. PLoS One, 2012, 7 (3): e33175
- Palaniyandi SS, Batista Ferreira JC, Brum PC, *et al.* PKC beta II inhibition attenuates myocardial infarction induced heart failure and is associated with a reduction of fibrosis and pro - inflammatory responses[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2011, 15 (8): 1769-1777
- Ladage D, Tilemann L, Ishikawa K, *et al.* Inhibition of PKC alpha/beta with ruboxistaurin antagonizes heart failure in pigs after myocardial infarction injury[J]. Circulation Research, 2011, 109 (12): 1396-1400

通畅。术后 2 周大鼠处于超敏反应期,对较低的非疼痛性刺激即可产生疼痛反应和自发性痛,类似于三叉神经患者触碰到“扳机点”时的反应。低痛阈一直持续到第 6 周才开始逐渐增高,到 10~12 周时才接近术前水平,可能是神经受压后需要 4~8 周左右的时间进行修复。对于手术组左侧在术后 2 周也出现了三叉神经痛样反应的机制尚不清楚,有研究者认为是由于“交叉兴奋”的原因而引起的^[10],也有研究者认为与三叉神经中枢核团中的 P 物质和磷酸化丝裂原活化蛋白激酶的活性增强有关^[11,12],还有研究者认为是慢性压迫所导致的神经干病变引起高位神经中枢的病变^[13],也有可能是动物模型的条件反射,到底是什么机制还有待于进一步研究。(2)该方法能够有效的模拟临床上的三叉神经痛的表现,具有操作简单、重复性好、贴近临床和成功率高等优点,通过该模型的建立可更进一步深入探究三叉神经痛的病因机制及治疗方法。Savernini 等^[14]通过 CCI-ION 建立大鼠三叉神经痛模型,观察了脉冲治疗性超声的疗效,发现脉冲治疗性超声在该病的治疗中有一定作用。(3)通过观察和记录模型大鼠的行为反应和疼痛阈值的变化,可以与组织病理学和神经递质的变化联系起来,对比研究两者或多者之间的关系。(4)通过此方法建立的模型可以从周围神经和神经中枢层面研究其神经电生理的变化,以此研制各种镇痛药^[15]。

参考文献

- 1 Spatz AL, Zakrzewska JM, Kay EJ. Decision analysis of medical and surgical treatments for trigeminal neuralgia: how patient evaluations of benefits and risks affect the utility of treatment decisions[J]. *Pain*, 2007, 131(3):302-310
- 2 Tölle T, Dukes E, Ssdosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries[J]. *Pain Pract*, 2006, 6(3):153-160
- 3 Qiu Z, Zhang W, Fan F, *et al.* Rosuvastatin - attenuated heart failure in aged spontaneously hypertensive rats via PKC alpha/beta 2 signal pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2012, 16(12):3052-3061
- 4 Ferreira JCB, Mochly - Rosen D, Boutjdir M. Regulation of cardiac excitability by protein kinase C isozymes[J]. *Frontiers in Bioscience: Scholar edition*, 2012, 4:532-546
- 5 Liu T, Qin M, Hu H, *et al.* Activating protein kinase C enhances ventricular action potential duration restitution and increase arrhythmia susceptibility in Langendorff - perfused rabbit hearts[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2012, 40(9):780-785
- 6 Sun HJ, Zhang LL, Fan ZD, *et al.* Superoxide anions involved in sympathoexcitation and pressor effects of salusin - beta in paraventricular nucleus in hypertensive rats[J]. *Acta Physiologica*, 2014, 210

- 3 Obermann M, Katsarava Z. Update on trigeminal neuralgia[J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(3):323-329
- 4 张桂萍, 曹晓岚. 建立三叉神经痛慢性缩窄环术大鼠模型的体会[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(8):973-974
- 5 Nq CH, Onq WY. Increased expression of aminobutyric acid transporters GAT - 1 and GAT - 3 in the spinal trigeminal nucleus after facial carrageenan injections[J]. *Pain*, 2001, 92(1-2):29-40
- 6 Foong FW, Satoh M, Takagi H. A newly devised reliable method for evaluating analgesic potencies of drugs on trigeminal pain[J]. *J Pharmacological Methods*, 1982, 7(4):271-278
- 7 Luo DS, Zhang T, Zuo CX. *et al.* An animal model for trigeminal neuralgia by compression of the trigeminal nerve root[J]. *Pain Physician*, 2012, 15(2):187-196
- 8 Liu W, Moller M. Experimental microneurosurgery of the trigeminal ganglion and ophthalmic - maxillary nerve in the rat: subtemporal fossa approach[J]. *J Neurosci Methods*, 2000, 102(2):91-94
- 9 Sakas DE, Whittaker K, Abbasi KH, Zervas NT. Experimental microneurosurgery of the trigeminal nerve: surgical technique for ganglionectomy and rhizotomy in the cat[J]. *J Neurosci Methods*, 1996, 65(2):137-141
- 10 Chaudhary P, Baumann TK. Expression of VPAC2 receptor and PAC1 receptor splice variants in the trigeminal ganglion of the adult rat[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2002, 15, 104(2):137-142
- 11 韩杰, 刘亦青, 任妍妍, 等. 三叉神经痛大鼠脑内 P 物质及 β - 内啡肽的变化[J]. *山东大学学报:医学版*, 2013, 51(8):45-48
- 12 Jeon HJ, Han SR, Park MK, *et al.* A novel trigeminal neuropathic pain model: compression of the trigeminal nerve root produces prolonged nociception in rats[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 38(2):149-158
- 13 Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve: changes in neuronal activities in the somatosensory cortices corresponding to the infraorbital nerve[J]. *Exp Brain Res*, 1999, 126(3):383-398
- 14 Savernini á, Savernini N, de Amaral FA, *et al.* Assay of therapeutic ultrasound induced - antinociception in experimental trigeminal neuropathic pain[J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(8):1639-1645
- 15 An JX, He Y, Qian XY, *et al.* A new animal model of trigeminal neuralgia produced by administration of cobra venom to the infraorbital nerve in the rat[J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(3):652-656

(收稿日期:2014-04-14)

(修回日期:2014-04-30)

(上接第 9 页)

- 16 Qiu Z, Zhang W, Fan F, *et al.* Rosuvastatin - attenuated heart failure in aged spontaneously hypertensive rats via PKC alpha/beta 2 signal pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2012, 16(12):3052-3061
- 17 Ferreira JCB, Mochly - Rosen D, Boutjdir M. Regulation of cardiac excitability by protein kinase C isozymes[J]. *Frontiers in Bioscience: Scholar edition*, 2012, 4:532-546
- 18 Liu T, Qin M, Hu H, *et al.* Activating protein kinase C enhances ventricular action potential duration restitution and increase arrhythmia susceptibility in Langendorff - perfused rabbit hearts[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2012, 40(9):780-785
- 19 Sun HJ, Zhang LL, Fan ZD, *et al.* Superoxide anions involved in sympathoexcitation and pressor effects of salusin - beta in paraventricular nucleus in hypertensive rats[J]. *Acta Physiologica*, 2014, 210
- 20 Si D, He Y, Yang C, *et al.* The effects of amlodipine and S(-) - amlodipine on vascular endothelial function in patients with hypertension[J]. *American Journal of Hypertension*, 2014, 27(1):27-31
- 21 Novokhatska T, Tishkin S, Dosenko V, *et al.* Correction of vascular hypercontractility in spontaneously hypertensive rats using shRNAs - induced delta protein kinase C gene silencing[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2013, 718(1-3):401-407
- 22 Webster BR, Osmond JM, Paredes DA, *et al.* Phosphoinositide - dependent kinase - 1 and protein kinase C delta contribute to endothelin - 1 constriction and elevated blood pressure in intermittent hypoxia[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2013, 344(1):68-76

(收稿日期:2014-03-11)

(修回日期:2014-03-23)