

·基础研究·

NPR-A/cGMP信号通路与自发性高血压大鼠左心室肥厚的关系及运动干预的效果分析

齐洁¹ 张钧^{2,5} 马智超³ 傅建⁴ 李淑艳⁴

摘要

目的:观察运动对自发性高血压大鼠心钠素(ANP)含量、利钠肽受体A(NPR-A)mRNA表达及环磷酸鸟苷(cGMP)含量的影响,探讨NPR-A/cGMP信号通路与自发性高血压大鼠左心室肥厚的关系及运动干预的影响,为高血压及其并发症的防治提供理论依据。

方法:选用雄性Wistar大鼠8只作为正常对照组(WC组),同时选用雄性自发性高血压大鼠(SHR)16只,随机分为高血压对照组(SC组)和高血压运动组(SE组),每组8只。SE组每日进行60min的无负重游泳运动,每周6次,持续8周。每周采用无创伤血压测定仪测定大鼠的收缩压与舒张压,运动8周后取材并计算大鼠心脏重量指数(HWI)和左心室质量指数(LVI),分别采用放射免疫法测定大鼠血清和心肌组织ANP含量,实时荧光定量PCR检测大鼠心肌NPR-A mRNA表达,酶联免疫吸附法(ELISA)测定大鼠心肌组织cGMP含量。

结果:8周实验后,SC组大鼠血压较实验前显著升高($P<0.01$),SE组较SC组大鼠血压显著下降($P<0.01$),且与实验前相比差异无显著性($P>0.05$);SC组大鼠HWI和LVI均显著高于SE组大鼠($P<0.05$);SE组大鼠血浆和心肌组织ANP含量虽升高但差异无显著性($P>0.05$);SE组大鼠心肌NPR-A mRNA表达量和cGMP含量较SC组大鼠显著升高($P<0.01$)。

结论:8周60min游泳运动可以升高SHR心肌NPR-A mRNA的表达水平,其与ANP结合后可增加SHR心肌第二信使cGMP的含量,从而发挥ANP在降压和抗心肌肥大中的作用。

关键词 高血压;心肌肥厚;运动;心房利钠肽;利钠肽受体A;环磷酸鸟苷

中图分类号:R544,R542,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2014)-04-0338-05

Natriuretic peptide receptor-A/cyclic guanosine monophosphate signaling pathway and left ventricular hypertrophy of spontaneous hypertensive rats and the effect of exercise intervention/QI Jie, ZHANG Jun, MA Zhichao, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2014, 29(4): 338—342

Abstract

Objective:To study the effect of exercise intervention on left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats(SHR) by determining the mRNA expression of natriuretic peptide receptor A(NPRA) and the contents of atrial natriuretic peptide(ANP), cyclic guanosine monophosphate(cGMP) in cardiac muscle.

Method:Sixteen male SHR were randomly divided into SHR control group(SC,n=8) and SHR exercise training group(SE,n=8), another eight male Wistar rats were as normal matched control group(WC). SE group carried on 60min swimming 6 times a week, all rats feed normal feedstuff for 8 weeks. And then the rats' blood pressure were determined weekly, the contents of ANP were detected by radioimmunoassay, cGMP in cardiac muscle by ELISA, and the mRNA expression of NPR in cardiac muscle by real time-PCR.

Result:After 8-week exercise, BP of SE group was little higher than before, but no significant difference. However, that of SC group was just opposite ($P<0.01$); To compared with SC group, in SE group BP, index of HWI and LVI decreased dramatically($P<0.01$), the level of ANP increased, but no significant difference; the lev-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.04.009

1 扬州大学动物科学与技术学院,225009;2 上海师范大学体育学院;3 武汉商学院体育与马术学院;4 扬州大学体育学院;5 通讯作者
作者简介:齐洁,女,博士研究生;收稿日期:2013-12-10

el of NPR mRNA expression and cGMP content elevated markedly($P<0.01$).

Conclusion: The 8-week 60-min swimming exercise can increase the ANP amount of plasma in SHR. Meanwhile, the expression of NPR-A mRNA (the ANP receptor) and content of cGMP in cardiac muscle also increased, then ANP play a role against myocardial hypertrophy and proliferation.

Author's address College of Animal Science and Technology, Yangzhou University, 225009

Key word hypertension; cardiac hypertrophy; exercise; atrial natriuretic peptide; natriuretic peptide receptor-A; cyclic guanosine monophosphate

利钠肽系统具有利钠、利尿、扩张血管和抗细胞增生等效应,引起血压(blood pressure, BP)下降和保持体液平衡,其功能异常与许多心血管疾病的发生有密切关系^[1]。研究发现,心房利钠肽(又称心钠素, atrial natriuretic peptide, ANP)不仅能有效降低BP,而且在降低BP的同时可减轻高血压诱导的终末器官损害^[2]。目前,有关运动对高血压患者ANP及利钠肽受体A(natriuretic peptide receptor-A, NPR-A)影响的相关研究报道较少,尤其是长期运动对高血压ANP及NPR-A变化的研究几乎未见较详细的文献报道。本研究旨在观察游泳运动对自发性高血压大鼠心肌ANP含量及NPR-A mRNA表达的影响,探讨ANP及其受体NPR-A在运动防治高血压中的作用及其机制,为运动防治高血压及其并发症提供较新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

选用SPF级雄性Wistar大鼠8只,作为正常对照组(WC组),同时选用SPF级雄性自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rat, SHR)16只,随机分为SHR对照组(SC组)和SHR 60min游泳运动组(SE组),每组8只。所有大鼠均为6周龄,体重180—200g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[合格证号为SCXK(京)2006-0009]。大鼠分笼饲养,每笼4只,饲养笼材质选用塑料制品并配不锈钢罩和塑料吸水瓶,按国家标准混合饲料喂养,自由饮水进食。自然光照,室温22—24℃,湿度40%—60%。

1.2 运动方案

WC组和SC组大鼠不进行任何干预,SE组大鼠每天进行60min无负重游泳运动,游泳缸的体积为150cm×60cm×70cm,水深70cm,内壁光滑,水温

32±1℃。大鼠适应性游泳1周后(第一天游泳10min,以后每天递增10min,至60min),第2周开始每天游泳60min,每周6次,持续运动8周。

1.3 实验取材及样本制备

为避免急性运动的影响,SE组大鼠末次游泳结束后,与SC组和WC组大鼠均禁食过夜,自由饮水。次日,用2%戊巴比妥钠(50mg/kg)腹腔注射麻醉。血浆标本制备:腹主动脉取血于含7.5%乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)二钠30μl和抑肽酶(aprotinin)40μl的试管中,混匀,4℃ 3000r/min离心10min,分离血浆,-20℃保存待测。心肌组织标本制备:取左心室心尖部位,冻存管分装保存于液氮中,再移至-70℃超低温冰箱保存。将心肌组织以50mg:500μl(质量分数10%)加入0.9%生理盐水制备组织匀浆,1/2匀浆液于4℃ 3000r/min离心15min,取上清,-20℃保存待测。另1/2匀浆液置于预冷的含3.0mmol/L EDTA二钠、3.4mmol/L 8-羟基喹啉和3.2mmol/L二巯基丙醇的试管中,煮沸10min,4℃ 3000r/min离心10min,取上清液,-20℃保存待测。

1.4 指标的测定

1.4.1 血压和体重测定:实验大鼠在清醒状态下,每周日采用无创伤鼠尾尾套加压阻断法^[3]测量血压。操作及注意事项均严格按照ZH-HX-Z型无创伤血压测定仪及MedLab生物信号采集处理系统使用说明书进行。每只大鼠重复3次,每次间隔1—2min,取其平均值作为血压值。并使用电子秤测定体重,所有操作均由1人完成。

1.4.2 心脏系数:取下心脏,生理盐水漂洗后用滤纸吸干,称全心重量,测定心脏重量指数(heart weight index, HWI)。分离左心室时,仔细剥离残留动脉和右心室的游离后壁,称量左心室重量,测定左心室重量指数(left ventricular index, LVI)。

心脏重量指数(HWI)=心脏重量(mg)/体重(g)

左心室重量指数(LVI)=左心室重量(mg)/体重(g)

1.4.3 血浆及心肌组织 ANP 含量:放射免疫法测定血浆及心肌组织 ANP 含量。按照碘¹²⁵IANP 放射免疫分析药盒说明书进行,试剂盒由中国人民解放军总医院科技中心提供。

1.4.4 心肌 NPR-A mRNA 表达水平:实时荧光定量 PCR 法检测大鼠心肌 NPR-A mRNA。Trizol 试剂(Takara)提取心肌组织总 RNA,按照反转录试剂盒和实时荧光定量 PCR 反应试剂盒说明书操作步骤,获得 cDNA 产物,并进行实时荧光定量 PCR 反应,GAPDH 为内参。

GAPDH

上游引物:5'-TGGGTGTGAACCACGAGAA-3',

下游引物:5'-GGCATGGACTGTGGTCATGA-3';

NPR-A

上游引物:5'-AAGAGCCTGATAATCCTGAGTACT-3',

下游引物:5'-TTGCAGGCTGGGTCCTCATTGTCA-3'。

NPR-A mRNA 表达采用 real-time PCR SYB-Green 荧光染料法测定,配置 20 μ l 体系,扩增条件为:预变性 95 $^{\circ}$ C 30s;PCR 反应 95 $^{\circ}$ C 5s,60 $^{\circ}$ C 34s(共 40 循环),95 $^{\circ}$ C 15s,60 $^{\circ}$ C 1min,95 $^{\circ}$ C 15s。软件自动生成扩增曲线及融解曲线。2^{- $\Delta\Delta$ CT}值法计算 mRNA 表达水平。

1.4.5 心肌组织 cGMP 含量:应用双抗体夹心法酶联免疫吸附实验(ELISA)测定大鼠心肌组织环磷酸鸟苷(3'-5'-cyclic guanosine monophosphate, cGMP)含量。具体操作步骤按照 cGMP 酶联免疫法试剂盒说明书进行。试剂盒由上海杰美基因公司提供。

1.5 统计学分析

采用 SPSS17.0 进行统计分析,血压值采用单因素重复测量方差分析,其他指标组经单因素方差分析,采用 LSD 法进行多重比较。

2 结果

2.1 8 周 60min 游泳运动对大鼠血压的影响

见表 1。实验前 SC 组与 SE 组收缩压(SBP)均显著高于 WC 组($P<0.01$),SC 组与 SE 组 SBP 无显著性差异($P>0.05$);8 周后,SC 组与 SE 组大鼠 SBP 仍显著高于 WC 组($P<0.01$),SC 组 SBP 较实验前血压显著性升高($P<0.01$),而 SE 组 SBP 较实验前虽有升高但无显著性差异($P>0.05$);SE 组与 SC 组大鼠

相比,SBP 显著降低($P<0.01$)。说明 8 周运动能显著抑制高血压大鼠 SBP 的进一步升高。

实验前,SC 组与 SE 组舒张压(DBP)亦显著高于 WC 组($P<0.01$),且 SC 组与 SE 组 DBP 无显著性差异($P>0.05$);8 周后,SC 组与 SE 组大鼠 DBP 仍显著高于 WC 组($P<0.01$),SC 组 DBP 较实验前显著性升高($P<0.01$),而 SE 组 DBP 较实验前虽有升高但无显著性差异($P>0.05$);SE 组与 SC 组大鼠相比,DBP 显著降低($P<0.01$)。说明 8 周运动能明显抑制高血压大鼠 DBP 的进一步升高。

2.2 8 周 60min 游泳运动对大鼠 HWI 和 LVI 的影响

见表 2。SC 组和 SE 组大鼠 HWI 和 LVI 水平均显著高于 WC 组大鼠($P<0.01$);与 SC 组大鼠相比,SE 组大鼠 HWI 和 LVI 均显著降低($P<0.05$)。说明血压持续升高可以增加 HWI 和 LVI 水平,运动可以降低高血压大鼠 HWI 和 LVI 水平。

2.3 8 周 60min 游泳运动对大鼠血浆和心肌 ANP 含量的影响

见表 3。SC 组和 SE 组大鼠血浆 ANP 含量均显著高于 WC 组($P<0.01$);与 SC 组相比,SE 组大鼠血浆 ANP 含量虽有增高,但无显著性差异($P>0.05$)。SC 组和 SE 组大鼠心肌 ANP 含量也均显著高于 WC 组($P<0.05$);与 SC 组相比,SE 组大鼠心肌 ANP 含量虽有增高,但无显著性差异($P>0.05$)。说明高血压导致高血压大鼠血浆和心肌 ANP 含量增加,而运动并不能显著升高其血浆和心肌 ANP 水平。

2.4 8 周 60min 游泳运动对大鼠心肌 NPR mRNA 表达量和 cGMP 含量的影响

见表 4。SC 组和 SE 大鼠心肌 NPR mRNA 表达量及 cGMP 含量均显著降于 WC 组($P<0.01$, $P<0.05$),与 SC 组大鼠相比,SE 组大鼠心肌 NPR mRNA 表达量及 cGMP 含量均显著升高($P<0.01$);说明高血压状态下心肌 NPR mRNA 表达量及 cGMP 水平下降,运动可增加高血压大鼠心肌 NPR mRNA 表达量及 cGMP 的含量。

3 讨论

3.1 8 周 60min 游泳运动对大鼠血压影响

高血压病已成为现代社会最常见的慢性疾病之一,并严重危害着人类的健康,因此防治高血压对促

表1 运动对大鼠血压的影响 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

	WC(n=8)	SC(n=8)	ST(n=8)
运动前	107.7±4.0	157.3±8.6 ^①	156.8±6.8 ^①
	75.0±5.9	105.8±3.7 ^①	104.3±6.1 ^①
第1周	110.0±3.6	164.8±7.4 ^①	161.4±8.6 ^①
	77.4±8.2	107.4±5.9 ^①	106.2±3.7 ^①
第2周	109.7±5.9	168.9±9.8 ^①	166.1±8.9 ^{①③}
	76.3±7.2	112.1±9.4 ^①	108.8±5.7 ^①
第4周	111.2±4.3	177.8±8.1 ^①	170.5±10.0 ^{①②}
	75.8±5.3	121.8±3.5 ^①	113.9±6.0 ^{①③}
第5周	114.4±2.1	180.9±9.1 ^①	167.3±9.6 ^{①②}
	77.1±2.8	126.6±8.7 ^①	110.6±6.6 ^{①②}
第8周	112.9±6.3	188.5±8.3 ^{①④}	162.1±6.6 ^{①②}
	76.8±4.1	134.8±9.8 ^①	103.20±7.63 ^{①②④}

①与正常对照组相比 $P<0.01$; ②与高血压对照组相比 $P<0.01$; ③与高血压对照组相比 $P<0.05$; ④与运动前相比 $P<0.01$

表2 各组大鼠HWI和LVI比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/g)

组别	例数	HWI	LVI
正常对照组(WC组)	8	2.853±0.380	2.101±0.092
高血压对照组(SC组)	8	3.928±0.357 ^①	2.985±0.084 ^②
高血压运动组(SE组)	8	3.379±0.404 ^{①③}	2.642±0.130 ^{②③}

①与正常对照组相比 $P<0.01$; ②与高血压对照组相比 $P<0.01$; ③与高血压对照组相比 $P<0.05$

表3 各组大鼠血浆和心肌ANP含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血浆ANP(pg/ml)	心肌ANP(pg/mg)
正常对照组(WC组)	8	308.18±52.77	1.17±0.21
高血压对照组(SC组)	8	485.13±97.20 ^①	1.86±0.58 ^①
高血压运动组(SE组)	8	534.59±74.52 ^①	2.12±0.4 ^①

①与正常对照组相比 $P<0.01$

表4 各组大鼠心肌NPR mRNA表达量和cGMP含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	心肌NPR mRNA	心肌cGMP(pmol/mg)
正常对照组(WC组)	8	0.950±0.071	103.55±22.45
高血压对照组(SC组)	8	0.627±0.059 ^①	52.35±13.47 ^①
高血压运动组(SE组)	8	0.763±0.076 ^{①②}	83.14±25.02 ^{①②}

①与正常对照组相比 $P<0.01$; ②与高血压对照组相比 $P<0.01$

进健康具有重要意义。适宜体力活动作为一种独立的降压因素^[4-5],可使轻度高血压患者SBP下降6—10mmHg, DBP下降4—8mmHg^[6]。目前,关于运动对ANP的影响已有不少报道,普遍认为有氧运动可以升高血浆ANP的水平,但是运动对高血压患者ANP受体NPR-A影响的相关实验尚不多见。本实验以NPR-A为切入点,观察运动对SHR大鼠NPR-A mRNA表达及ANP和cGMP含量的影响,探讨NPR-A/cGMP信号通路对SHR大鼠左心室肥厚的关系及运动干预的影响,为高血压及其并发症的防治提供理论依据。本研究结果表明,8周运动后,SC

组大鼠BP较实验前显著升高($P<0.01$),SE组大鼠血压较SC大鼠BP显著下降($P<0.01$),且SE组大鼠BP较实验前虽有升高但差异无显著性($P>0.05$)。SE组大鼠在实验的前4周,BP持续增加,随着运动周期逐渐延长,从第5周开始血压持续下降,且游泳运动8周后的BP较运动4周后显著性下降($P<0.05$),这和本实验室以前的报道一致。说明适宜运动降低BP的作用受运动持续时间的影响,即长期持续运动才能起到一定的控制和缓解血压升高的作用。

3.2 8周60min游泳运动对大鼠心脏系数的影响

心肌肥厚是高血压最常见的并发症之一,也是发生心血管事件的独立危险因素。高血压性心肌肥厚的发生发展与血流动力学、神经、体液及内分泌等因素密切相关。高血压时,长期的机械刺激及异常的神经体液因素如ANP、Ang II、儿茶酚胺等可通过各种不同的中介环节导致心肌有丝分裂素激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)的激活,活化的MAPK通过核转位调节心肌细胞核内转录因子,引起心肌细胞增殖和生长反应,导致心肌肥厚。研究表明,高血压大鼠经过运动后,心肌局部活性多肽因子(如ANP、Ang II、ET)含量及基因表达均明显改变,说明运动改善高血压心肌肥大机制是多种活性因子通过自分泌和旁分泌途径综合调节的结果。本实验研究发现,8周运动后,SC组大鼠的HWI和LVI指数均显著高于WC组大鼠($P<0.01$),说明高血压可诱导高血压性心肌肥厚发生;同时,与SC组大鼠相比,SE组大鼠的HWI和LVI指数均显著低于SC组大鼠($P<0.05$),提示适度运动有利于防止或减轻高血压性心肌肥厚的发展进程。

3.3 NPR-A/cGMP信号通路在8周60min游泳运动缓解SHR左心室肥厚中的作用机制

ANP由心脏分泌,经血液循环作用于心脏、血管和肾脏等靶器官,从而发挥利钠、利尿、舒张血管和抗血管平滑肌细胞增殖等作用^[7]。研究表明,血浆ANP水平与血压水平呈正相关。在高血压发生发展中,血浆ANP的异常升高是一种具有保护作用的重要代偿机制^[8]。有研究证明,运动可以引起心脏内分泌的适应性改变,进而改变血浆ANP水平,适量的有氧运动有利于血浆ANP含量的增加^[9]。本实验结果表明,SC组大鼠血浆和心肌ANP含量较

WC组显著升高($P<0.01$),这提示和验证了ANP水平的升高是高血压发病机制中重要的代偿机制这一观点;8周运动后,SE组大鼠血浆和心肌ANP含量较SC组虽有增高,但差异无显著性($P>0.05$),说明高血压大鼠血浆ANP水平因对高血压的代偿作用已经达到较高水平,但差异无显著性意义。推测可能是由于此时运动对ANP的主要作用是对其活性的影响,运动可能增加了其最具活性的小分子 α -hANP的含量,而降低了其前体 β -hANP和 γ -hANP的含量。ANP与心肌肥厚密切相关,在正常人心肌中ANP仅微量表达,而在肥厚心肌中,ANP的表达显著增加,提示ANP可能作为自分泌和(或)旁分泌抑制性调节因子在心肌肥厚的病理情况下,抑制心肌细胞过度生长。

ANP与其特异性受体NPR-A是利尿钠肽系统的重要成员,二者结合后,可启动一系列细胞内信号传递过程,实现利尿、利钠、降压等生物学效应^[10]。机体对ANP的反应性与NPR-A mRNA表达及亲和力密切相关,但目前对高血压状态下NPR-A的变化和其调节机制尚不清。研究发现,高血压时,虽然血浆ANP水平升高,但机体对ANP的反应性是降低的,这就削弱了血浆ANP水平的升高对高血压的保护作用,推测这可能与ANP受体水平的下调有关,导致机体对ANP不敏感^[11]。本研究发现,与WC组相比,SC组大鼠心肌NPR-A mRNA表达量显著降低($P<0.05$),提示心肌NPR-A在高血压病的发生发展中起着重要作用;与SC组大鼠相比,SE组大鼠心肌NPR-A mRNA表达量升高($P<0.01$),提示8周60min游泳运动可使心肌NPR-A基因表达上调,与前人研究结果一致^[12]。提示8周60min游泳运动对心肌NPR-A基因表达有良好的影响,从而可增强ANP对心脏的生物效应。cGMP作为第二信使,它对细胞的一系列信息传递起着非常重要的作用。ANP与其受体NPR-A结合后,通过受体的腺苷酸环化酶催化产生第二信使cGMP,而后参与不同的生理调节^[13],如扩张血管、抑制心肌细胞等细胞增殖、延缓左心室心肌肥厚等^[14]。因此,心肌cGMP的水平可反映ANP在心肌所起的作用,运动对cGMP的影响可以间接反映运动对机体ANP活性和含量的影响^[15]。本研究结果显示,SC组大鼠心肌cGMP含量较WC组显著降低($P<0.05$),SE组大鼠心肌cGMP含量较SC组显著升高

($P<0.01$),提示SHR大鼠心肌ANP的作用显著下降,运动可能通过增加ANP的活性和NPR-A的水平提高SHR大鼠心肌cGMP水平。

4 结论

8周60min游泳运动可以增加SHR心肌中ANP受体NPR-A mRNA的表达水平,其与ANP结合后可增加心肌第二信使cGMP的含量,从而发挥ANP在降压和抗心肌肥大中的作用。提示ANP和NPR-A在运动防治高血压和保护心脏损伤中有重要作用。

参考文献

- [1] Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives[J]. Eur Heart J, 2014, 35(7):419—425.
- [2] Martel G, Hamet P, Tremblay J. GREBP, a cGMP-response element-binding protein repressing the transcription of natriuretic peptide receptor 1 (NPR1/GCA) [J]. J Biol Chem, 2010, 285(27):20926—20939.
- [3] 姚翔. 基于示波法的无创血压测量[J]. 中国医学装备, 2007, 4: 24—26.
- [4] Wallace JP. Exercise in hypertension[J]. A Clinical review. Sports Med, 2003, 33:585—598.
- [5] Ash GI, Macdonald HV, Pescatello LS. Antihypertensive effects of exercise among those with resistant hypertension [J]. Hypertension, 2013, 61(1): e1.
- [6] Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J. Regular exercise as an effective approach in antihypertensive therapy[J]. Med Sci Sports Exerc, 2004, 36(1):4—8.
- [7] Pandey KN. Guanylyl cyclase / atrial natriuretic peptide receptor-A: role in the pathophysiology of cardiovascular regulation[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2011, 89(8):557—573.
- [8] 万光霞, 郭玉芳. 原发性高血压患者血浆钠素水平探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2002, 9(4): 251—252.
- [9] 杨连梅, 黄元汛, 黄国标. 运动与心钠素[J]. 辽宁体育科技, 2007, 29(1): 26—27.
- [10] Tremblay J, Desjardins R, Hum D, et al. Biochemistry and physiology of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclases[J]. Mol Cell Biochem, 2002, 230:31—47.
- [11] Pandey KN. The functional genomics of guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A: perspectives and paradigms [J]. FEBS J, 2011, 278(11): 1792—1807.
- [12] 李维根, 李昭波, 高云丘, 等. 运动性和高血压性心肌肥大时心源性活性肽变化比较[J]. 中国运动医学杂志, 2000, 19(1): 27—28.
- [13] Somanna NK, Pandey AC, Arise KK, et al. Functional silencing of guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A by microRNA interference: analysis of receptor endocytosis [J]. Int J Biochem Mol Biol, 2013, 4(1):41—53.
- [14] Li Y, Madiraju P, Anand-Srivastava MB. Knockdown of natriuretic peptide receptor-A enhances receptor C expression and signalling in vascular smooth muscle cells[J]. Cardiovasc Res, 2012, 93(2):350—359.
- [15] Klaiber M, Dankworth B, Kruse M, et al. A cardiac pathway of cyclic GMP-independent signaling of guanylyl cyclase A, the receptor for atrial natriuretic peptide[J]. Proc Natl Acad Sci USA. 2011, 108(45):18500—18505.