

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.039

热休克蛋白 70 在心血管疾病中的保护作用

鲍宏刚 白守民 薛 丽 徐志勇 贾俊杰 乔 日 董红梅 刘玉燕

(中国人民解放军第 322 医院心内科 山西 大同 037000)

摘要:热休克蛋白(heat shock protein70, HSP70)是 HSP 家族中重要成员,在生物细胞中含量最高,可诱导性最强,具有保护细胞免受刺激损伤,促进受损细胞修复及抗炎、抗凋亡、耐受缺血/缺氧损伤等多种生物学功能。许多研究发现在心肌组织中 HSP70 表达升高可减轻心肌细胞损伤程度,利于损伤心肌细胞的恢复,在预防和延缓心血管疾病中起到重要作用。因此,热休克蛋白 70 诱导剂在心血管疾病的防治中具有潜在的临床价值。本文主要对 HSP70 在心血管疾病中的保护作用进行综述。

关键词:心血管疾病;热休克蛋白 70;心肌细胞损害

中图分类号:R54 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)16-3154-04

Protective Effect of Heat Shock Protein 70 in Cardiovascular Diseases

BAO Hong-gang, BAI Shou-min, XUE Li, XU Zhi-yong, JIA Jun-jie, QIAO Ri, DONG Hong-mei, LIU Yu-yan

(Department of Cardiology, the 322 hospital of PLA, Datong, Shanxi, 037000, China)

ABSTRACT: Heat shock protein 70, as an important part of the HSP family, has the highest concentrations and is inducible in biological cells. Furthermore, it has many biological functions such as protecting cells from the injury stimulation, promoting the repair of damage cell and anti-inflammatory, anti-apoptotic and improving the tolerance to ischemia / hypoxia injury and other biological functions. In recent years, many studies have found that heat shock protein 70 expression in myocardial tissue could reduce myocardial cell damage, and is conducive to the injured myocardial cells, which play an important role in preventing and delaying cardiovascular disease. Therefore, heat shock protein 70 inducer has potential clinical value.

Key words: Cardiovascular disease; Heat shock protein 70; Myocardial cell damage

Chinese Library Classification(CLC): R54 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)16-3154-04

心血管疾病一直是威胁人类健康的主要原因,据 WHO 估计每年约 1700 万人死于心血管疾病,在 1985 年到 2015 年之间将翻两番^[1]。HSP70 作为 HSP 家族中重要组成部分,在生物细胞中含量最高,可诱导性最强,可通过影响细胞信号途径发挥抗应激和细胞保护作用,可加快受损细胞的修复、减轻炎症反应、抑制细胞凋亡、提高细胞对缺血/缺氧的耐受能力等多种生物学功能^[2,3]。许多研究发现心肌组织中 HSP70 表达升高可减轻心肌细胞损伤程度,利于损伤心肌细胞的修复,在预防和延缓心血管疾病中起重要作用。因此,深入探讨 HSP70 在心血管疾病中的保护作用具有重要的临床意义。

1 HSP70 的产生、分类及功能

1.1 HSP70 的产生机制

热休克转录因子(heat shock transcription factor, HSF)和热休克素的结合可诱导 HSP70 的表达,正常情况下 HSF 以无活性的单体形式存在于细胞浆中,不与 HSE 结合,但当细胞受到各种内外刺激时,三个 HSF 单体通过复杂的分子间的蜷曲螺旋结合形成一个 HSF 三聚体,该三聚体可与热休克素结合,两者结合后 HSF 上的活化区域暴露,便可促进 HSP70 的转录合成^[4]。有研究^[5,6]指出细胞内蛋白 O 位 -N- 乙酰葡萄糖胺修饰在机

体应激反应中充当了"感受器"的作用,并可调节 HSP70 的表达,谷氨酰胺诱导 HSP70 的表达就是通过增强 O 位 -N- 乙酰葡萄糖胺修饰来实现的。

1.2 HSP70 的分类及功能

HSP70 家族由分子量为 68~78KD 的热休克蛋白组成,等电点 pH 值 5.6~6.3,被称为主要 HSP,是目前临床上研究最多、最深入的 HSP,主要分为 4 大类,包括 HSP72、组成型 HSP70、葡萄糖调节蛋白 78、75。HSP72 主要分布于细胞胞浆,又称诱导型 HSP70,仅有少量表达,热诱导可促进其表达,可能具有细胞运输功能;组成型 HSP70 分布于细胞浆,受到应激源刺激后只有少量增加,可能具有去掉包涵素笼架的功能;葡萄糖调节蛋白 78、75 分别定位于细胞的线粒体和内质网中,其表达均受葡萄糖调节,葡萄糖调节蛋白 75 具有对新输入蛋白的再折叠功能,而葡萄糖调节蛋白 78 则具有对产物折叠、组装及运输功能^[7,8]。

2 热休克蛋白 70 的主要生物学功能

2.1 细胞保护功能

细胞在受到高热、缺氧等有害刺激后诱导 HSP70 的合成增加,不仅可提高细胞对再次受到同类损伤的耐受程度,提高细胞的生存率,而且可以提高细胞对其他刺激的耐受力,此为 HSP70 的"交叉保护作用"。Karmozyn^[9]等发现经过热应激处理的小鼠,缺血再灌注后心肌收缩力、心率、左心室功能较正常

作者简介:鲍宏刚(1982-),男,硕士研究生,研究方向:心脏电生理,电话:18935242065, E-mail: baohonggang@163.com

(收稿日期:2014-10-29 接受日期:2014-11-25)

大鼠恢复快,心肌激酶释放量较少。

2.2 分子伴侣

HSP70 是目前发现的主要分子伴侣蛋白之一,可以加速新生成多肽链的正确折叠、组装,维持蛋白质的合理构象;促进变性蛋白质的特异性和非特异性降解,减少不溶性聚集物的产生;重新激活某些酶的活性和功能,提高细胞的生存率^[10]。

2.3 抑制细胞凋亡

细胞凋亡即程序性细胞死亡,根据凋亡发生的信号转导途径,可分为线粒体通路介导的凋亡和死亡受体通路介导的凋亡,其中凋亡体的形成是线粒体通路介导凋亡的主要特征。研究发现 HSP70 可以通过阻断细胞色素 C 的释放、Apaf-1 寡聚化及 caspase-9 的活化等多重环节阻断凋亡体的形成^[11,12]。此外,HSP70 还可以通过抑制凋亡诱导因子的功能而抑制细胞凋亡^[13]。有研究^[14]指出 HSP70 蛋白可以对 JNK 激酶产生明确的抑制作用,阻断 JNK 介导的细胞凋亡,且 Yaglom 等研究发现 HSP70 对 JNK 的活性抑制并不依赖于其分子伴侣功能^[15],而细胞凋亡在心血管疾病的发生、发展中具有重要的作用,因心肌细胞被认为是一种永久性细胞,一旦凋亡将几乎无法再生,坏死后的心肌组织将被纤维组织代替,出现心肌纤维化,这不仅影响心肌收缩功能,而且有利于心律失常的发生。

2.4 抗氧化

HSP70 的表达升高可以增强细胞对抗氧自由基的能力,抗氧化作用机制一方面可能与抑制还原型辅酶(一种氧自由基的关键酶)的产生,使氧自由基产生减少有关;另一方面 HSP70 可使机体内源性抗氧化剂合成和释放增加,加快氧自由基的清除^[16]。

2.5 免疫调节

研究^[17,18]表明,HSP70 能刺激免疫细胞(单核巨噬细胞、树突状细胞、血管内皮细胞等)的生成并可促进促炎因子的释放,增强细胞的免疫功能。但也有研究^[19]指出,HSP70 可诱导抗炎因子如 IL-10 生成,发挥抗炎作用。此外,HSP70 除具有调节固有免疫外,还可参与抗原的加工和提呈。

3 心血管系统中影响 HSP70 合成的因素

在心血管系统中,多种因素可影响心肌组织 HSP70 的表达,主要分为内源性和外源因素。无论是内源性还是外源性因素,其终效应都是通过改变 HSF 活性,诱导 HSP70 的合成。外源性因素如热应激反应、辐射、毒物等刺激均可造成细胞内的非正常蛋白(如未正常折叠蛋白、该降解而未降解的蛋白、蛋白碎片、蛋白多聚体、变性蛋白等)的表达升高,使游离 HSP 浓度降低,从而激活 HSF,促进 HSP70 合成。而内环境发生的生理或病理改变,对 HSP70 合成的影响则更为常见,主要包括:①氧化应激:许多研究发现氧化应激时产生大量的活性氧可造成血管内皮的损伤,是引起血管内皮功能紊乱的主要原因,同时研究^[20]发现活性氧也可诱导 HSP70mRNA 的升高,而给予活性氧清除剂后 HSP70mRNA 的表达也受到抑制;②心脏压力负荷的急性增加:动物实验^[21]中发现结扎大鼠腹主动脉后早期即可检测到 HSP70 表达的升高;③心肌缺血缺氧:有研究^[22]发现在心肌缺血再灌注时 HSP70 的表达增高有利于损伤心肌细胞的恢复,此外长时间的运动耐力训练可诱导 HSP70 的合成,参与

心肌抵抗缺血再灌注的损伤^[23]。此外,细胞内某些因子、激素可能也与 HSF 的活化有关,如核转录因子 -KB、内源性肿瘤坏死因子、前列腺素等。

4 HSP70 在心血管疾病中的保护作用

4.1 HSP70 与冠心病

HSP70 与动脉粥样硬化的发生、发展,尤其是急性冠脉综合征的关系密切^[24]。Zhang^[25]等研究发现,HSP70 与抗 HSP70 抗体表达水平可作为预测急性冠脉综合征的指标,HSP70 的下降可能是冠心病发生的危险因素之一,并推测 HSP70 升高可能具有抑制动脉粥样硬化作用。此外,HSP70 能使粥样斑块的凋亡加速^[26],HSP 在动脉粥样硬化斑块纤维帽中大量表达,能起到稳定斑块的作用^[27]。

4.2 HSP70 与缺血性心脏病

HSP70 可提高心肌细胞对缺血的耐受能力,减少心肌梗死的面积。研究发现经热休克预处理后的家兔心肌梗死面积较对照组明显缩小^[28],而在离体兔心脏缺血再灌注前 24 h 给与药物诱导 HSP70 的表达可促进左心室功能的恢复,减少心肌梗死面积^[29]。此外,Hampton 等^[30]发现,HSP70 可能参与了缺血预适应延迟期的心肌保护。

4.3 HSP70 与房颤

4.3.1 HSP70 与心房电重构 宋伟等^[31]的研究发现,热应激诱导 HSP70 升高可抑制快速起搏致大白兔房颤心房有效不应期缩短、频率适应性的降低,并且可以降低房颤的诱发率;此外,热应激诱导 HSP70 升高后可使快速起搏所致大白兔心房组织中钙离子通道和钾离子通道蛋白的减少程度降低,此研究结果与 Tupling^[32]和 Ficker^[33]研究结果相符。因此,HSP70 可通过多种途径维持各种离子流的正常密度,减少电重构发生,最终延缓或预防房颤的发生。

4.3.2 HSP70 与心房结构重构 细胞凋亡是心房结构重构的重要机制之一,HSP70 对细胞凋亡具有重要的调控作用。Giffard^[34]和 Kumar^[35]等研究发现 HSP70 可以通过下调多个靶点凋亡信号和上调生存信号来抑制细胞凋亡,其中可以对 JNK 激酶产生明确的抑制作用,阻断 JNK 信号通路介导的细胞凋亡。鲍宏刚^[36]等研究发现 HSP70 高表达可抑制大鼠心房纤维化及缝隙连接蛋白 43 重构,并指出其机制可能与其下调 p-JNK1/2/3 和 c-Jun 表达,抑制 JNK 信号通路激活有关,张卫泽^[37]等进一步研究发现诱导 HSP70 高表达与缬沙坦在减轻大鼠心房纤维化及缝隙连接蛋白 43 重构上具有相似作用,为临床上房颤的预防或治疗提供了新思路。Wakisaka 等^[38]建立了由 Ang II 诱导的大鼠心房间质纤维化模型,发现通过热应激诱导的 HSP70 表达升高可以减轻 Ang II 诱发的大鼠心房纤维化,而抑制 HSP70 的表达则减弱了这种抗纤维化作用,同时 HSP70 表达升高后细胞外信号调节激酶途径中的关键激酶 - 磷酸化细胞外调节蛋白激酶减少,推测 HSP70 的抗纤维化作用可能与抑制细胞外信号调节激酶途径的激活有关。

4.3.3 热休克蛋白 70 与术后房颤 细胞内 HSP70 被认为与术后房颤的发生呈负相关,Rammos^[39]和 Mandal 等^[40]研究了接受 CABG 的患者心房组织中 HSP70 的表达水平,均显示 HSP70 表达水平较高的患者,术后房颤发生率较低。此外,尚有

许多研究发现 HSP70 与高血压、扩张性心肌病、心力衰竭、心肌炎等心血管疾病的发生、发展密切关系。

5 小结与展望

HSP70 在心血管疾病中的保护作用已在许多实验中得到证实,通过不同的方法诱导 HSP70 升高,可延缓和减轻心血管疾病带来的心肌损害。但许多诱导 HSP70 表达的方法和时机尚不成熟,且有些方法本身会带来一定的副作用,妨碍了临床的推广应用。近期研究发现谷氨酰胺(Glutamine, Gln)可以诱导 HSP70 的表达^[41],但由于 Gln 溶解度低、性质不稳定且已有研究表明丙氨酰胺对热休克蛋白的表达无影响^[42],故许多研究选择丙氨酰-谷氨酰胺(Ala-Gln)作为谷氨酰胺的供体,用于诱导 HSP70 升高。Ala-Gln 已广泛用于临床肠外营养支持治疗,具有肯定的安全性和有效性,故 Ala-Gln 诱导 HSP70 升高,用于心血管疾病的防治具有潜在临床价值。

参考文献(References)

- [1] Reddy, KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries[J]. *Circulation*, 1998, 97(6): 596-601
- [2] Tanonaka K, Toga W, Takeo S. Induction of heat shock protein 70 in failing heart[J]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2004, 123(2): 71-76
- [3] 张国彬,张宇,孙秀红. 热休克蛋白 70 的研究进展[J]. *中国综合临床*, 2009, 25(8): 892-894
Zhang Guo-bin, Zhang Yu, Sun Xiu-hong. Advancements of heat shock protein 70 [J]. *Clinical Medicine of China*, 2009, 25(8): 892-894
- [4] 张伟,王登高.热休克基因转录的调节:热休克转录因子(HSF)的结构与功能[J].*第三军医大学学报*, 2000, 22(2): 198-200
Zhang Wei, Wang Deng-gao. Regulation of heat shock gene transcription:the structure and function of heat shock transcription factor [J]. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2000, 22(2): 198-200
- [5] 龚俊松,景亮. O-GlcNAc 修饰在谷氨酰胺诱导 LPS 干预的大鼠心肌细胞 HSP70 表达中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2010, 30(4):500-503
Gong Jun-song, Jing Liang. Effects of O-GlcNAc modification on glutamine-induced heat shock protein 70 expression in LPS-treated rat cardiomyocytes[J]. *Chin J Anesthesiol*, 2010, 30(4): 500-503
- [6] Gong J, Jing L. Glutamine induces heat shock protein 70 expression via O-GlcNAc modification and subsequent increased expression and transcriptional activity of heat shock factor-1 [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2011, 77(5): 488-495
- [7] 叶春,王瑞元,何执静.热休克蛋白 70[J].*浙江体育科学*, 2001, 23(2): 41-43
Ye Chun, Wang Rui-yuan, He Zhi-jing. Heat shock protein 70 [J]. *Zhejiang sports science*, 2001, 23(2): 41-43
- [8] 陈怀东,司忠义.热休克蛋白 70 心肌保护的研究进展[J].*心血管病学进展*, 2010, 31(2): 312-315
Chen Huai-dong, Si Zhong-yi. Advancements in Using Heat Shock Protein 70 for Myocardial Protection [J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2010, 31(2): 312-315
- [9] Karmazyn M, Mailer K, Currie RW. Acquisition and decay of heat-shock-enhanced postischemic ventricular recovery [J]. *Am J Physiol*, 1990, 259(2 Pt 2): H424-431
- [10] Sekhar A, Lam HN, Cavagnero S. Protein folding rates and thermodynamic stability are key determinants for interaction with the Hsp70 chaperone system[J]. *Protein Sci*, 2012, 21(10): 1489-1502
- [11] Saleh A, Srinivasula SM, Balkir L, et al. Negative regulation of the Apaf-1 apoptosome by Hsp70[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(8): 476-483
- [12] Beere HM, Wolf BB, Cain K, et al. Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(8): 469-475
- [13] Ravagnan L, Gurbuxani S, Susin SA, et al. Heat-shock protein 70 antagonizes apoptosis-inducing factor [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(9): 839-843
- [14] Kumar Y, Tatu U. Stress protein flux during recovery from simulated ischemia; induced heat shock protein70 confers cytoprotection by suppressing JNK activation and inhibiting apoptotic cell death [J]. *Proteomics*, 2003, 3(4): 513-526
- [15] Yaglom JA, Gabai VL, Meriin AB, et al. The function of HSP72 in suppression of c-Jun N-terminal kinase activation can be dissociated from its role in prevention of protein damage [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(29): 20223-20228
- [16] Hiratsuka M, Mora BN, Yano M, et al. Gene transfer of heat shock protein 70 protects lung grafts from ischemia-reperfusion injury [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 67(5): 1421-1427
- [17] Asea A, Kraefl S K, Kurt-Jones E A, et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine [J]. *Nat Med*, 2000, 6(4): 435-442
- [18] Campisi J, Fleshner M. Role of extracellular HSP72 in acute stress-induced potentiation of innate immunity in physically active rats[J]. *J Appl Physiol*, 2003, 94(1): 43-52
- [19] Van Eden W, van der Zee R, Prakken B. Heat shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(4): 318-330
- [20] Nishizawa J, Nakai A, Matsuda K, et al. Reactive oxygen species play an important role in the activation of heat shock factor 1 in ischemic-reperfused heart [J]. *Circulation*, 1999, 99(7): 934-941
- [21] 黄生宁,杨鸿,姚阿卿等.大鼠自发性高血压与 HSP70 基因关系的研究[J].*生理学杂志*, 1994, 46(3): 288-292
Huang Sheng-ning, Yang Hong, Yao A-qing, et al. Relation of HSP70 gene and spontaneously hypertension in rats [J]. *Acta physiologica sinica*, 1994, 46(3): 288-292
- [22] Hamilton KL, Staib JL, Phillips T, et al. Exercise, antioxidants, and HSP72: protection against myocardial ischemia/reperfusion [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 34(7): 800-809
- [23] Benjamin IJ, McMillan DR. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease [J]. *Circ Res*, 1998, 83(2): 117-132
- [24] Zhang X, Tanguay RM, He M, et al. Variants of HSPA1A in combination with plasma Hsp70 and anti-Hsp70 antibody levels associated with higher risk of acute coronary syndrome [J]. *Cardiology*, 2011, 119(1): 57-64
- [25] Zhang X, Xu Z, Zhou L, et al. Plasma levels of Hsp70 and anti-Hsp70 antibody predict risk of acute coronary syndrome [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2010, 15(5): 675-686

- [26] Kirchhoff SR, Gupta S, Knowlton AA. Cytosolic heat shock protein 60, apoptosis, and myocardial injury [J]. *Circulation*, 2002, 105(24): 2899-2904
- [27] Rocnik E, Chow LH, Pickering JG. Heat shock protein 47 is expressed in fibrous regions of human atheroma and is regulated by growth factors and oxidized low-density lipoprotein [J]. *Circulation*, 2000, 101(11): 1229-1233
- [28] Iliodromitis E K, Karavelias G K, Botilis E, et al. Enhanced Protection of heat shock in myocardial infarction: Inhibition of detrimental Effect of systemic hyperthermia [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1999, 13(3): 223-231
- [29] Baljinnayam E, Hasebe N, Morihira M, et al. Oral pretreatment with ebselen enhances heat shock protein 72 expression and reduces myocardial infarct size[J]. *Hypertens Res*, 2006, 29(11): 905-913
- [30] Hampton CR, Shimamoto A, Rot hnie CL, et al. HSP70. 1 and -70. 3 are required for late phase protection induced by ischemic preconditioning of mouse hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H866-H874
- [31] 宋伟,张玲,马艳红,等.热休克蛋白 70mRNA 表达上调对兔心房快速起搏电重构的影响[J]. *心血管康复医学杂志*, 2011, 20(1): 05-09
- Song Wei, Zhang Ling, Ma Yan-Hong et al. Effects of up regulated expression of heart shock protein 70 mRNA on electrical remodeling induced by rapid atrial pacing in rabbits[J]. *Chin J Cardiovasc Rshabil Med*, 2011, 20(1): 05-09
- [32] Tup ling AR, Bombardier E, Vigna C, et al. Interaction between Hsp70 and the SR Ca^{2+} pump: a potential mechanism for cytoprotection in heart and skeletal muscle [J]. *Appl Physiol NutrMetab*, 2008, 33 (5): 1023-1032
- [33] Ficker E, DennisAT, Wang L, et al. Role of the cytosolic chaper ones Hsp70 and Hsp90 in maturation of the cardiac potassium channel HERG[J]. *Circ Res*, 2003, 92(12): e87-100
- [34] Giffard RG, Han RQ, Emery JF, et al. Regulation of apoptotic and inflammatory cell signaling in cerebral ischemia: the complex roles of heat shock protein 70[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(2): 339-348
- [35] Kumar Y, Tatu U. Stress protein flux during recovery from simulated ischemia; induced heat shock protein70 confers cytoprotection by suppressing JNK activation and inhibiting apoptotic cell death [J]. *Proteomics*, 2003, 3(4): 513-526
- [36] 鲍宏刚,张卫泽,马凌,等.谷氨酰胺诱导热休克蛋白 70 高表达可抑制大鼠心房纤维化及缝隙连接蛋白 43 重构 [J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(4): 320-326
- Bao Hong-gang, Zhang Wei-ze, Ma-Ling et al. Effects of glutamine induced heat shock protein 70 overexpression on atrial fibrosis and connexin43 remodeling in isoprenaline-treated rats[J]. *Chin J Cardiol*, 2013, 41(4): 320-326
- [37] 张卫泽,鲍宏刚,马凌,等.谷氨酰胺与缬沙坦对大鼠心房纤维化及缝隙连接蛋白 43 重构的影响 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2013, 17 (2): 97-102
- Zhang Wei-ze, Bao Hong-gang, Ma-Ling et al. Effects of glutamine and valsartan on atrial fibrosis and connexin43 remodeling in rats[J]. *Chin J Cardiac Arrhyth*, 2013, 17(2): 97-102
- [38] Wakisaka O, Takahashi N, Shinohara T, et al. Hyperthermia treatment prevents angiotensin II -mediated atrial fibrosis and fibrillation via induction of heat-shock protein 72[J]. *J Mol Cell Can*; lid, 2007, 43(5): 616-626
- [39] St Rammos K, Koullias GJ, Hassan MO, et al. Low preoperative HSP70 atrial myocardial levels correlate significantly with high incidence of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *Cardiovasc Surg*, 2002, 10(3): 228-232
- [40] Mandal K, Torsney E, Poloniecki J, et al. Association of high intracellular, but not serum, heat shock protein 70 with postoperative atrial fibrillation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(3): 865-871
- [41] Gong J, Jing L. Glutamine induces heat shock protein 70 expression via O-GlcNAc modification and subsequent increased expression and transcriptional activity of heat shock factor-1 [J]. *Minerva Anestesiol*, 2011, 77(5): 488-495
- [42] Lindemann G, Grohs M, Stange EF, et al. Limited heat-shock protein 72 induction in Caco-2 cells by L-glutamine [J]. *Digestion*, 2001, 64 (2): 81-86

(上接第 3135 页)

- [14] 张杰. 基于 MEMS 陀螺仪和加速度计的动态倾角传感器[J]. *机械设计与制造*, 2012 (9): 141-143
- Zhang Jie. Dynamic tilt sensor based MEMS gyroscopes and accelerometers[J]. *Mechanical design and manufacturing*, 2012(9): 141-143
- [15] M Kreulen, M J Smeulders, H E Veeger, et al. Three-dimensional video analysis of forearm rotation before and after combined pronator teres rerouting and flexor carpi ulnaris tendon transfer surgery in patients with cerebral palsy [J]. *J Hand Surg Br*, 2004, 29 (1):55-60
- [16] Wang Y Q, Chen H F, Zeng L. Evaluation of Causal Influences in Model of Motor Control in Left Hands Movement-Readiness State[J]. *Applied Mechanics and Materials*, 2012, 195: 418-423
- [17] Gouwanda D, Aroscha Senanayake S M N. Identifying gait asymmetry using gyroscopes-A cross-correlation and Normalized Symmetry Index approach[J]. *Journal of biomechanics*, 2011, 44(5): 972-978
- [18] Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies [J]. *American Journal of Psychiatry*, 2012, 169(10): 1038-1055
- [19] Ashburn A, Kampshoff C, Burnett M, et al. Sequence and onset of whole-body coordination when turning in response to a visual trigger: Comparing people with Parkinson's disease and healthy adults[J]. *Gait & posture*, 2014, 39(1): 278-283
- [20] Cooper W O, Habel L A, Sox C M, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults [J]. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(20): 1896-1904