

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.047

FHL 蛋白与肺动脉高压研究进展 *

李 康 戴爱国[△] 蒋永亮

(南华大学附属省马王堆医院呼吸疾病研究所 湖南 长沙 410016)

摘要: FHL(four-and-a-half-LIM domain)是含 4(1/2)个 LIM 结构域富含半胱氨酸的细胞骨架蛋白, LIM 是一种在 *C.elegans* 线虫的 *Lin-1* 和 *Mec-3* 基因及大鼠 *Isl-1* 基因编码的 DNA 结合蛋白中分离鉴定出来的基因序列, LIM 取三个基因的首字母而成。FHL 家族含 FHL-1-5 五个成员,而 FHL-1-3 最早发现在心脏的发育过程中起重要作用,后面发现在肺动脉高压中有促进增殖、迁移等作用。本文就 FHL 家族和肺动脉高压关系作一综述,阐明 FHL 蛋白在 PH 进程中的重要作用。

关键词: FHL(four-and-a-half-LIM domain); LIM (Lin- Isl-Mec); 肺动脉高压

中图分类号: R562 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)18-3581-04

Development of FHL Protein and Pulmonary Hypertension*

LI Kang, DAI Ai-guo[△], JIANG Yong-liang

(Provincial Mawangdui Hospital Affiliated to University of South China Respiratory disease laboratory, Changsha, Hunan, 410016, China)

ABSTRACT: FHL (four-and-a-half-LIM domain) a cytoskeletal protein which containing 4 (1/2) LIM domain and cysteine-rich. The name of the LIM domain, is derived from three homeodomain proteins (Caenorhabditis elegans Lin-11, rat Isl-1, and C. elegans Mec-3). This domain has been recognized in a variety of cytoplasmic and nuclear functional molecules. FHL family including FHL-1-5 five members, and FHL-1-3 was discovered important effect in the development of the heart, the latter found that they can promote proliferation, migration and so on in the process of PH. This review aims to summarize the relationship between FHL and PH.

Key words: FHL(four-and-a-half-LIM domain); LIM (Lin- Isl-Mec); PH (Pulmonary hypertension)

Chinese Library Classification: R562 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)18-3581-04

前言

循环系统是一个微妙和复杂的结构^[1,2]。肺循环主要由肺动脉和肺静脉构成,区别于体循环。准确地说,肺动脉高压(Pulmonary Arterial Hypertension, PAH)是肺循环高压(Pulmonary hypertension, PH)的重要组成部分。肺动脉高压造成的肺动脉重构不只是一个局部性的调节与改变,也有着全身多种复杂的内在机制的调节与调节。包括结构蛋白和信号蛋白在内的很多类型蛋白,它们维持着体内平衡和应对环境压力。大多数已知的蛋白已经被充分研究过,但是,仍然有许多其它的新蛋白不被太多人知道,虽然它们在各种情况下扮演着重要角色^[3]。LIM 结构域蛋白、FHL 蛋白^[4-6],它们的功能仍然不是很清楚,它们可能在很多方面影响着肺动脉高压的形成和发展。肺动脉高压是一个严重影响人类生活质量及生命安全的疾病, FHL 蛋白与肺动脉高压关系的研究或许可以给肺动脉高压的治疗提供一个新的治疗靶点,而此方面研究很少,故作此综述。

1 FHL 家族概况

FHL,全称为 four-and-a-half-LIM domain, LIM 结构域最早是在 *C.elegans* 线虫的 *Lin-1* 和 *Mec-3* 基因及大鼠 *Isl-1* 基因编码的 DNA 结合蛋白中分离鉴定出来的,在 *Lin-1*、*Isl-1* 和

Mec-3 基因的表达产物中除含有同源域外还含有一个富含半胱氨酸的基因序列,将这个富含半胱氨酸的基因序列取这 3 个基因的首字母命名为 LIM 结构域,含 LIM 结构域的蛋白称为 LIM 蛋白。LIM 结构域由约 55 个氨基酸残基组成,富含半胱氨酸,形成 2 个锌指结构^[7],其保守的半胱氨酸和组氨酸残基形成具有 Zn^{2+} 结合口袋的稳定三级蛋白质结构,是介导与其他蛋白质相互作用的主要区域^[8]。根据蛋白结构中除 LIM 结构域外所含有的其他结构域分类:(1)既含有 LIM 结构域也含有其他的同源域的 LIM-HD 蛋白;(2)不含 LIM-HD 蛋白同源域而只含有 1 到多个 LIM 结构域的 LIM-only 蛋白;(3)除含有 LIM 结构域外还含有 1 个蛋白激酶结构域的 LIM 激酶蛋白;(4)在 C-末端含有特征性的 LIM 结构域, N-末端含有其他功能域的一类 LIM 蛋白。

FHL 是 LIM-only 蛋白中的一类蛋白。它们在细胞和组织中特异性表达,参与调节细胞生存、转录和信号转导等^[9],是细胞生长、细胞分化和细胞骨架重塑的重要调节因子。FHL 家族现有 5 个成员,分别是:FHL1、FHL2、FHL3、FHL4、FHL5。FHL 蛋白含有 4(1/2)个 LIM 结构域, FHL 家族中不同蛋白分子结构中 LIM 结构域的排列位置不同决定了其在组织和细胞中的不同作用。它们可能起源于同一个祖先基因,通过与转录因子 CREM 或 CREB 的结合,激活 CREM 或 CREB 的转录,而此途

* 基金项目:湖南省中医药科研计划项目重点课题(2009007);国家自然科学基金科学基金面上项目(81270118)

作者简介:李康(1987-),硕士研究生,410016,南华大学附属省马王堆医院呼吸疾病研究所

△ 通讯作者:戴爱国:教授,博士后,硕士生导师,南华大学附属省马王堆医院呼吸疾病研究所, Email:daiaiguo2003@163.com

(收稿日期:2013-12-29 接受日期:2014-01-26)

径不依赖于 CBP^[10]。FHL1 和 FHL3 最初均在骨骼肌中发现,而后面发现 FHL1 在心脏、肌肉、肺、卵巢、肾脏、脑中高度表达,FHL3 主要表达于骨骼肌、卵巢、脾脏、和肾上腺。FHL2 最早在前列腺中发现,后面发现其在心脏中特异性高表达。而 FHL4 和 FHL5 在现阶段研究中只发现其表达于睾丸。FHL1、FHL2、FHL3 三者细胞定位于细胞核与细胞质,而 FHL4 和 FHL5 细胞定位于细胞核。FHL1 基因定位于染色体 Xq27.2,FHL2 基因定位于染色体 2q12-q14,FHL3 基因定位于 1 号染色体短臂远端,人 FHL5 基因位于染色体 6q16.1-q16.3。

FHL 家族作用研究集中在肿瘤发生发展、肌细胞发育分化、转录调节这三个方面。

在肿瘤的发生发展中,FHL1 在肿瘤的发生发展中,是作为一个肿瘤抑制因子出现的,在 Src 和 Cas 信号通路下特异性抑制肿瘤细胞的生长和转移,其在人多种类型肿瘤中被抑制,如星形细胞瘤、乳腺癌、肾癌、肝癌、肺腺癌、前列腺癌、黑色素瘤等^[11,12]。FHL2 在肿瘤中的作用及变化较 FHL1 复杂,其在人恶性横纹肌肉瘤和肝癌中是表达下降的,而在卵巢癌和胃肠癌中是表达上升的,在稳定转染 FHL2 干扰 RNA 的胃和结肠癌细胞株中是抑制细胞增殖的,在裸鼠身上抑制 FHL2 表达能抑制结肠癌的发生^[13]。FHL3 的表达在乳腺癌中是上升的,并起到抗乳腺癌细胞增殖和迁移作用的,在人离体乳腺癌细胞试验中 FHL3 可以产生诱导乳腺癌细胞 G1 和 G2/M 期阻滞^[14]。FHL3 在肺腺癌中高表达,而在肺鳞癌中表达无变化。FHL4、FHL5 在这方面暂无发现。

在肌细胞发育分化方面,FHL1 的最初发现提示其在骨骼肌的生长中具有重要功能,而后来发现其在心肌和平滑肌的生长中也同样作用重要。^[15]FHL1 可调节肌球蛋白结合蛋白 C 的活性而在肌小节装配中发挥作用^[15],其也可通过 $\alpha 5\beta 1$ 整合素介导促进肌细胞生长。FHL1 缺乏会造成肌肉萎缩,且 FHL1 的表达在肌肉萎缩症中是降低的^[16]。心肌的发育主要跟 FHL1 和 FHL2 相关,FHL1 的表达在扩张性心肌病的衰竭心脏中是降低的,在肥大性心肌病中升高,说明 FHL1 在调节心肌细胞结构和功能中发挥重要作用^[17-19]。FHL2 在心肌中高表达,其在肥厚性心肌病中表达是增高的,但是在 FHL2 缺陷的小鼠心脏中,心肌细胞的生长却并未受到较大影响^[20]。FHL3 在骨骼肌细胞中可结合 α -肌动蛋白,并抑制 α -肌动蛋白介导的肌动蛋白交联,在调节细胞骨架中起作用。FHL4、FHL5 在这方面暂无发现。

在转录调节中,涉及的信号因子及通路较多。FHL 家族蛋白并不直接作为转录因子参与转录调节,暂时只发现其作为转录共调节因子间接参与转录调节。为 FHL1 相关因子及通路包括 CpG、HIF-1 α 、HIF-1 β 、TGF- β 。FHL2 研究较多,涉及的相关因子及通路包括雄激素受体、CREB 中的激酶诱导区域、AP-1、 β -连环蛋白、TCF、LEF、Runx2、Wilms 肿瘤抑制因子 Wt1、环磷酸腺苷应答元件调节器、细胞外信号调节激酶 2、核因子 κ B、胰岛素样生长因子结合蛋白 5、膜蛋白 2、Hnp220 和乳癌易患基因 1。FHL3 与 CREB、CREM、CtBP2、Myo D、CRM-1、髓细胞锌指基因、细胞周期调节因子、细胞分裂周期蛋白 25 B 等相关。

2 PH

2013 年,第 5 次世界 PH 专题会议在法国尼斯召开,距离 1973 年第 1 次会议已过去 40 年,此次会议仅对 2008 年美国戴纳波恩特第 4 次世界 PH 会议提议较小改变。目前肺动脉高

压的定义为在患者处于平静情况下及海平面,右心导管测量值中平均肺动脉压力 (mPAP)>25 mmHg 并且其肺动脉楔压 <15 mmHg^[21-23]。PH 的分类也有最早的原发性 PH 和继发性 PH 两类细分为现在的肺动脉高压、左心系统疾病伴发 PH、肺疾病和(或)低氧性 PH、慢性血栓栓塞性 PH、不明原因和(或)多因子 PH^[21]。第 1 次和第 2 次世界 PH 会议均只将 PH 分为原发性和继发性,肺动脉高压这个概念的具体提出是源于 2003 年第 3 次世界 PH 会议,这意味着对 PH 的认识迈出了一个新的台阶^[21]。

PH 研究在分子机制方面出现了不少成果。NO 和前列环素作为血管舒张剂,分别通过 cAMP 和 cGMP 通路起作用,前列环素和以提高 NO 依赖的 5-磷酸二酯酶峰抑制剂在临床试验中已有效果^[24]。内皮素-1 能升高细胞间 Ca^{2+} 浓度和激活蛋白激酶^[25],是促进肺血管重塑的,在 PAH 患者和动物 PAH 模型上,肺和血浆内皮素-1 是升高的^[26],现有的内皮素受体拮抗剂安倍生坦和波生坦,已被临床试验证明在 PAH 病理过程中有效。在低氧 PAH 模型中,电压门控 K^{+} 通道受低氧抑制导致膜去极化和电压门控 Ca^{2+} 开放,随之产生细胞间 Ca^{2+} 增加和细胞收缩^[27,28],含氟苯丙胺的药物可以直接抑制相关 K^{+} 通道^[29],另外某些药物如二氯乙酸盐和西地那非却会增加 K^{+} 通道的表达和功能。5-羟色胺在 PAH 患者和动物模型中是升高的,其促进肺血管重塑^[30]。阿米雷司和氟苯丙胺可以增加 5-羟色胺的表达。在小鼠 PAH 模型中,5-羟色胺选择性重获抑制剂氟西汀是阻止 PAH 进程的^[31]。研究发现 Rho 蛋白 A 和 Rho 激酶与 PAH 血管收缩和重塑有一定关系^[32,33],在 5-羟色胺转运体接到的肺动脉平滑肌细胞增殖和血小板激活中,5-羟色胺转运体/RhoA/Rho 激酶信号通路是直接受牵连的,说明 RhoA/Rho 激酶可以作为一个新的 PH 治疗靶点^[34]。在低氧情况下,干扰 HIF-1 α 表达会降低右心室肥厚度、右心压力和肺动脉中膜厚度^[35],其在 PAH 病人的丛状血管中的平滑肌细胞和内皮细胞中的表达是增加的^[36]。

3 FHL 家族与 PH 的关系

PH 的研究由无到有,由少到多,有了很多的发现,但仍需要不断探索和发现。FHL 家族在 PH 关系的研究不多,相关的研究主要集中在心血管与肿瘤增生等方面。或许是 PH 的发病机制与它们有类似的地方,引起了一些学者的兴趣,而有了 FHL 家族与 PH 关系的研究。

3.1 FHL 在 PH 中直接发现

Grazyna 等人^[37]从考虑对 PH 在发病初始中的触发机制研究不多着手,使用二维聚丙烯酰胺凝胶电泳(2-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis,2D-PAGE)和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight analysis)分析比较低氧 24 小时小鼠组肺和正常对照小鼠组肺,发现有 36 个蛋白的表达是有差异的,其中上调表达最明显的蛋白之一是 FHL-1,而它却是属于参与细胞运动、肌肉组织相关的肌肉发育组,其它大部分属于与蛋白生物合成、蛋白质折叠、脂肪酸代谢、肽段交联反应、NADH 氧化、氧化应激反应相关的新陈代谢组。与之相似,在心脏的流出道中也是高表达,在小鼠肥厚型心肌病、扩张型心肌病模型中也是高表达,可是没有检出 FHL-2、FHL-3^[38]。中 FHL-1 也有高表达后发现其不仅高表达于低氧 PH 早期(1 天),在延长低氧(7 天、21 天),当 PH 已经明显和完全建立^[39,40]时也是高表达的。FHL-1 这个在低氧 pH 中的特殊角色,能被

FHL-1 在肺血管而不是系统血管中的高表达所支持。这同样也与低氧的不同效应一致:低氧升高肺血管阻力但是降低系统血管阻力。与 FHL-1 在低氧小鼠模型中持续升高相似,发现 FHL-1 水平在 2 种 PH 大鼠模型中是升高的,而这两种模型分别是:野百合碱诱导的 PH、慢性低氧联合 VEGFR 拮抗剂 SU5416 诱导的 PH。类似结果也在人 IPAH 中发现,仍然没有在人 IPAH 中观察到 FHL-2 和 FHL-3 表达的该变。研究也发现 FHL-1 在人肺大动脉和小动脉的 PSMCs 中表达,而 PSMCs 是肺血管重塑的关键区域。Grazyna 等人为了证实 FHL-1 在 PH 血管重塑中的作用,使用 siRNA 抑制 FHL-1 表达能显著降低 PSMCs 的迁移率和增殖率,而使 FHL-1 过表达也能使 PSMCs 的迁移率和增殖率明显增加。这下发现同在大鼠骨骼肌中的发现一致,过表达 FHL-1 导致细胞迁移率和扩散率增加^[41]。

FHL-1 是暂时 FHL 家族中唯一发现在 PH 疾病进程中作用明显的,但是这不能代表 FHL2 和 FHL3 不在 PH 中起作用,因为它们的蛋白结构相似,相信会有发现的时候。

3.2 FHL 家族与 HIF、VEGF

HIF 和 VEGF 在 PH 中是研究较多的因子,故在此叙述两者与 FHL 家族的关系。Grazyna 等人的研究中证实在人类 PSMCs 中低氧诱导的 PH 中 FHL-1 的表达与 HIF-1 α 、HIF-2 α 有关。而 HIF 跟低氧性 PH 和非低氧性 PH 的发病机制均相关,而且在人 IPAH 的病变动脉中能发现 HIF-1 α 的高表达^[42-44]。Jing Lin 等人^[45]研究发现,在肿瘤血管生成中,FHL 蛋白通过干扰 HIF-1 的异源二聚化和 DNA 与 HIF-1 亚基的结合来参与 VEGF 的负调控。也发现 FHL1 通过破坏 HIF-1 α 与 HIF-1 β 的异源二聚化和 HIF-1 α 对 VEGF 启动子的启动来调控 HIF-1 α 的表现。HIF-1 α 与 HIF-1 β 的异源二聚化对于形成活化的、能与 DNA 结合的复合体是必需的^[46-48]。HIF-1 α 有一个高度保守的 N-端 bHLH 接口,邻近 PAS(Per-Arnt-Sim homology)区域和低度保守的转录激活、转录抑制区域。bHLH 区域以 DNA 结合和二聚化为功能特点的区域,PAS 区域有助于二聚化,牢固的二聚物形成往往需要 bHLH 和 PAS 区域的合作。FHL-1 与 HIF-1 α 的 bHLH 和 PAS 区域的结合破坏了 HIF-1 α 与 HIF-1 β 的异源二聚化,说明 FHL-1 与 HIF-1 β 竞争 HIF-1 α 。Jing Lin 等人也在肝癌细胞中发现,FHL-1 不仅抑制 VEGFmRNA 表达,也抑制其蛋白表达。Hubbi 等人^[49]发现 FHL-1、FHL-2、FHL-3 在非氧依赖性环境中抑制 HIF-1 α 转录活性,而这个过程是 FHL-1 是直接通过与 HIF-1 α TAD 区域作用来实现的;FHL-2 通过破坏 HIF-1 α 与 p300/CBP 结合间接来实现的,而 HIF-1 α 和 HIF-2 α TAD 的功能受 p300/CBP 调控;FHL-3 的作用机制有待考证。但是低氧环境中,FHL-1、FHL-3 的过表达都会造成 HIF-1 α 的转录活性受到抑制。而同时他们也发现 FHL-1、FHL-2、FHL-3 对 VEGFmRNA 表达调控的有效性。观察其通过 HIF-1 调控目的基因的实验中发现,敲除 FHL 蛋白发现 HIF-1 的目的基因 VEGF、PDK1 的表达升高。对 HIF-1、HIF-2 两者来说,FHL-2 仅能与 HIF-1 作用,而不能与 HIF-2 作用;FHL-1 和 FHL-3 对 HIF-1、HIF-2 两者的活性均有抑制作用。

最近,LIMD1(LIM domain cotaining protein 1)被发现能与脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylases,PHDs)结合^[50],而 PHDs 是一个涉及 HIF-1 α 羟基化、VHL、泛素连接酶的一个重要酶,LIMD1 的 LIM 区域与 PHDs 和 VHL 有关,而 FHL-1、FHL-2、FHL-3 也是含 LIM 区域的蛋白,所以不能否认 FHL 家族能否促进 VHL 对 HIF-1 α 的降解。相信随着研究的深入,FHL 家族

与 HIF、VEGF 的关系也会越来越明了。HIF 与 FHL 俱能调控 VEGF 的表达,HIF 已成为 PH 调控中的一个明星因子,相信随着研究的深入,FHL 会成为在 PH 进程调控中另外一个明星因子或者超越 HIF。

3.3 FHL 与其它 PH 相关因子

对 FHL 家族的不同分子调控机制研究中也发现了其它相关因子。在增殖细胞的细胞周期进程中,G1 期进程的前进依靠 D 型细胞周期蛋白的持续表达^[51]。在 PH 小鼠模型细胞周期动力学的观察中发现,FHL-1 敲除后,cyclinD1 的表达降低而导致细胞周期停滞于 G1 期,说明 FHL-1 在细胞周期中也起较大作用,而其作用是通过 cyclinD1 实现的。Talin1 是 FHL-1 的一个最近发现合作伙伴,Talin1 也含 LIM 结构域和肌动蛋白结合区域^[52]。Talin1 是一种重要的细胞骨架蛋白,与激活的 β -整合素共同作用^[53],而且把它们与细胞内肌动蛋白骨架相联系。Talin 的另外几个合作伙伴包括:黏着斑激酶、纤维状肌动蛋白^[54]。Hela 细胞中,Talin1 下调导致细胞迁移下降^[5]。在未分化的小鼠胚胎干细胞中,Talin1 的降解导致黏着斑激酶装配受阻和细胞迁移缺陷^[56]。而且,降低或抑制 Talin1 的表达会降低纤维母细胞和淋巴细胞的迁移^[57,58]。在人类 PSMCs 中,沉默 Talin1 导致迁移率和增殖率的降低,说明其不仅与 FHL-1 是相互作用的,也有类似于 FHL-1 的功能。Hubbi 的研究中谈及 FHL 家族也可能通过 MCM 或 SSAT 调控 HIF,如 MCM 可以抑制 HIF-1 α TAD 功能,而 MCM7 增加 HIF-1 α 蛋白酶的降解^[59]。SSAT2 通过 VHL-泛素连接酶复合体增加 HIF-1 α 氧依赖性降解^[60],而 SSAT1 通过 RACK-1 依赖性泛素增加 HIF-1 α 非氧依赖性降解^[61]。FHL 家族多种分子机制的存在给调控 HIF-1 对抗 HIF-2 目的基因提供了不同的调控。FHL-1 与 p300 结合可能也会抑制如 ETS1、HNF4、P53 和 SAT2^[62],这些结果与 PSMCs 中 FHL-1 的表达受 HIFs 调控一致。

4 展望

FHL 家族在 PH 中能促进细胞迁移、增殖,能调节细胞周期,对很多信号因子也具有调节作用,FHL 蛋白是一个研究很少的因子,很多相关联的调控机制仍未明了,这制约着我们的进一步研究,我们仍需通过不断的挖掘与探索,明确 FHL 蛋白在基因调控中的作用与机制,相信随着研究的增多,FHL 家族在 PH 中的作用将会越来越清晰,而对于 PH 的发病机理也将会越来越清楚,而这些都会为 PH 的治疗带来福音。

参考文献(References)

- [1] Chien KR, Domian IJ, Parker KK, et al. Cardiogenesis and the complex biology of regenerative cardiovascular medicine[J]. Science, 2008, 3(22):1494-1497
- [2] Chien KR, Domian IJ, Parker KK, et al. Genomic circuits and the integrative biology of cardiac diseases [J]. Nature, 2000, 407(6801): 227-232
- [3] Chu PH, Lu JT, Chen J, et al. Gene-engineered models for genetic manipulation and functional analysis of the cardiovascular system in mice[J]. Chang Gung Med J, 2003, 26(12): 868-878
- [4] Zheng Q, Zhao Y. The diverse biofunctions of LIM domain proteins: determined by subcellular localization and protein-protein interaction [J]. Biol Cell, 2007, 99(9): 489-502
- [5] Johannessen M, Moller S, Hansen T, et al. The multifunctional roles of the four-and-a-half-LIM only protein FHL2 [J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63(4): 268-84
- [6] Hoshijima M. Mechanical stress-strain sensors embedded in cardiac

- cytoskeleton: Z disk, titin, and associated structures [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(4): H1313-H1325
- [7] Sanchez GI, Rabbitts TH. The LIM domain: a new structural motif found in zinc-finger-like proteins [J]. *Trends Genet*, 1994, 10(9): 315-320
- [8] Ostendorff HP, Peirano RI, Peters MA, et al. Ubiquitination-dependent cofactor exchange on LIM homeodomain transcription factors[J]. *Nature*, 2002, 416(6876): 99-103
- [9] Michelsen JW, Schmeichel KL, Beckerle MC, et al. The LIM motif defines a specific zinc-binding protein domain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(10): 4404-4408
- [10] Gian MF, Dario DC, Paolo SC, et al. A family of LIM-only transcriptional coactivators: tissue-specific expression and selective activation of CREB and CREM [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(22): 8613-8622
- [11] Ding L, Wang Z, Yan J, et al. Human four-and-a-half LIM family members suppress tumor cell growth through a TGF- β -like signaling pathway[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(2): 349-361
- [12] Shen Y, Jia Z, Nagele RG, et al. SRC uses Cas to suppress Fhl1 in order to promote nonanchored growth and migration of tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1543-1552
- [13] Wang J, Yang Y, Harry HX, et al. Suppression of FHL2 expression induces cell differentiation and inhibits gastric and colon carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(3): 1066-1076
- [14] Niu C, Yan ZF, Cheng L, et al. Downregulation and Antiproliferative Role of FHL3 in Breast Cancer [J]. *IUBMB Life*, 2011, 63(9): 764-771
- [15] McGrath MJ, Cottle DL, Nguyen MA, et al. Four and a half LIM protein 1 binds myosin-binding protein C and regulates myosin filament formation and sarcomere assembly[J]. *Biol Chem*, 2006, 281(11): 7666-7683
- [16] Duygu S, Mark BB, Steven SC, et al. Reducing bodies and myofibrillar myopathy features in FHL1 muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2011, 77(22): 1951-1959
- [17] Hwang DM, Dempsey AA, Lee CY, et al. Identification of differentially expressed genes in cardiac hypertrophy by analysis of expressed sequence tags[J]. *Genomics*, 2000, 66(4): 1-14
- [18] Lim DS, Roberts R, Marian AJ. Expression profiling of cardiac genes in human hypertrophic cardiomyopathy: insight into the pathogenesis of phenotypes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(4): 1175-1180
- [19] Yang J, Moravec CS, Sussman MA, et al. Decreased SLIM1 expression and increased gelsolin expression in failing human hearts measured by high-density oligonucleotide arrays [J]. *Circulation*, 2000, 102(25): 3046-3052
- [20] Kong Y, Shelton JM, Rothermel B, et al. Cardiac-specific LIM rotein FHL2 modifies the hypertrophic response to beta-adrenergic stimulation[J]. *Circulation*, 2001, 103(22): 2731-2738
- [21] David M, Sven G, Peter Dorfmueller, et al. Pulmonary arterial hypertension[J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2013, 8(97): 1-28
- [22] Lewis J, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(2): 111-117
- [23] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1 Suppl): S43-S54
- [24] Montani D, Chaumais MC, Savale L, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension [J]. *Adv Ther*, 2009, 26(9): 813-825
- [25] Jeffery T, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2002, 45(3): 173-202
- [26] Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(24): 1732-1739
- [27] Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, et al. Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension [J]. *Lancet*, 1998, 351(9104): 726-727
- [28] Yuan JX, Wang J, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 1998, 98(14): 1400-1406
- [29] Weir EK, Reeve HL, Huang JM, et al. Anorexic Agents Aminorex, Fenfluramine, and Dexfenfluramine Inhibit Potassium Current in Rat Pulmonary Vascular Smooth Muscle and Cause Pulmonary Vasoconstriction[J]. *Circulation*, 1996, 94(9): 2216-2220
- [30] MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, et al. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 131(2): 161-168
- [31] Marcos E, Adnot S, Pham MH, et al. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(4): 487-493
- [32] Guilluy C, Sauzeau V, Rolli-Derkinderen M, et al. Inhibition of RhoA/Rho kinase pathway is involved in the beneficial effect of sildenafil on pulmonary hypertension [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 146(7): 1010-1018
- [33] Nagaoka T, Fagan KA, Gebb SA, et al. Inhaled Rho kinase inhibitors are potent and selective vasodilators in rat pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(5): 494-499
- [34] Guilluy C, Eddahibi S, Agard C, et al. RhoA and Rho kinase activation in human pulmonary hypertension: role of 5-HT signaling [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(12): 1151-1158
- [35] Semenza GL. Involvement of hypoxia-inducible factor 1 in pulmonary pathophysiology [J]. *Chest*, 2005, 128(6 Suppl): 592S-594S
- [36] Tuder RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis [J]. *J Pathol*, 2001, 195(3): 367-374
- [37] Grazyna K, Malgorzata W, Leigh M, et al. Fhl-1, a New Key Protein in Pulmonary Hypertension. *Circulation* [J]. *Circulation*, 2008, 118(11): 1183-1194
- [38] Chu PH, Ruiz-Lozano P, Zhou Q, et al. Expression patterns of FHL/SLIM family members suggest important functional roles in skeletal muscle and cardiovascular system [J]. *Mech Dev*, 2000, 95(1-2): 259-265
- [39] Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2811-2821
- [40] Fink L, Kohlhoff S, Stein MM, et al. cDNA array hybridization after laser-assisted microdissection from nonneoplastic tissue [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(1): 81-90
- [41] Robinson PA, Brown S, McGrath MJ, et al. Skeletal muscle LIM protein 1 regulates integrin-mediated myoblast adhesion, spreading, and migration[J]. *Am J Physiol*, 2003, 284(3): C681-C695
- [42] Semenza GL. Pulmonary vascular responses to chronic hypoxia mediated by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2(1): 68-70

- portable data processing unit for the assessment of daily physical activity[J]. IEEE Trans.Bio-med Eng, 1997,44(3):136-147
- [5] 石欣,熊庆宇,雷璐宁.基于压力传感器的跌倒检测系统研究[J].仪器与仪表学报,2010,31(3):716
Shi Xin, Xiong Qing-yu, Lei Lu-ning. Research on fall detection system based on pressure sensor [J]. Chinese Journal of Scientific Instrument, 2010,31(3):716.
- [6] 肖丽,付薇,王平.智能家居中老人跌倒远程监护系统的设计[J].视频应用与工程,2012,36(13):131-132
Xiao Li, Fu Wei, Wang Ping. Design of Elder Remote Monitoring System in Smart Home[J]. Video Application & Project, 2012,36(13): 131-132
- [7] 王荣,章韵,陈建新.基于三轴加速度传感器的人体跌倒检测系统设计与实现[J].计算机应用.2012,32(5):1450-1452
Wang Rong, Zhang Yun, Chen Jian-xin. Design and implementation of all detection system using tri-axis accelerometer [J]. Journal of Computer Applications, 2012,32(5):1450-1452
- [8] Roush RE, Teasdale TA, Murphy JN, et al. Impact of a personal emergency response system on hospital utilization by community-residing elders[J]. South Med J, 1995,88(9):917-922
- [9] R J Gurley, N Lum, M Sande, et al. Persons found in their homes helpless or dead[J]. N Eng J Med, 1996,334(26):1710-1716
- [10] 周白瑜,于普林.老年人跌倒和心血管疾病[J].中华老年医学杂志, 2006,25(3):224-227
Zhou Bai-yu, Yu Pu-lin. The elderly fall and cardiovascular disease [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2006,25(3):224-227
- [11] Christian B, Frank M. A survey of berth allocation and quaycrane scheduling problems in container terminals [J]. European Journal of Operational Research, 2010,202(3):615-627
- [12] Henk J. Luinge, Peter H. Veltink, Inclination Measurement of Human Movement Using a 3-D Accelerometer With Auto-calibration,IEEE Trans[J]. Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2004, 12 (1):112-121
- [13] Maarit Kangas, Antti Konttila. Determination of simple thresholds for accelerometry-based parameters for fall detection[C]. In 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS, France, 23-26,2007: 1336-1370
- [14] A.K.Parthasarathy, S.Kak. An improved method of content based image watermarking [J]. IEEE Trans on Broadcasting,2007,53 (2): 468-479
- [15] Legato P, Mazzar M. Berth planning and resources optimization at a container terminal via discrete event simulation [J]. European Journal of Operational Research, 2001,133(3):537-547

(上接第 3584 页)

- [43] Bonnet S, Michelakis ED, Porter CJ, et al. An abnormal mitochondrial-hypoxia inducible factor-1 α -Kv channel pathway disrupts oxygen sensing and triggers pulmonary arterial hypertension in fawn hooded rats: similarities to human pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2006, 113(22): 2630-2641
- [44] West J, Fagan K, Steudel W, et al. Pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative BMPRII gene in smooth muscle[J]. Circ Res, 2004, 94(8): 1109-1114
- [45] Jing L, Xi Q, Ziman Z, et al. FHL family members suppress vascular endothelial growth factor expression through blockade of dimerization of HIF1 α and HIF1 β [J]. IUBMB Life, 2012, 64(11): 921-930
- [46] Hao N, Whitelaw ML, Shearwin KE, et al. Identification of residues in the N-terminal PAS domains important for dimerization of Arnt and AhR[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(9): 3695-3709
- [47] Kewley RJ,Whitelaw ML,Chapman-Smith A. The mammalian basic helix-loop-helix/PAS family of transcriptional regulators [J]. Int. J. Biochem. Cell Biol, 2004, 36(2): 189-204
- [48] Yang J, Zhang L, Erbel PJ, et al. Functions of the Per/ARNT/Sim domains of the hypoxia-inducible factor [J]. J Biol Chem, 2005, 280 (43): 36047-36054
- [49] Hubbi ME, Gilkes DM, Baek JH, et al. Four-and-a-half LIM domain proteins inhibit transactivation by hypoxia-inducible factor 1[J]. J Biol Chem, 2012, 287(9): 6139-6149
- [50] Foxler DE, Bridge KS, James V, et al. The LIMD1 protein bridges an association between the prolyl hydroxylases and VHL to repress HIF-1 activity[J]. Nat Cell Biol, 2012,14(2): 201-208
- [51] Ekholm SV, Reed SI. Regulation of G(1) cyclin-dependent kinases in the mammalian cell cycle [J]. Curr Opin Cell Biol, 2000, 12 (6): 676-684
- [52] Coutts AS, MacKenzie E, Griffith E, et al. TES is a novel focal adhesion protein with a role in cell spreading[J]. J Cell Sci, 2003,116 (Pt5): 897-906
- [53] Ratnikov BI, Partridge AW, Ginsberg MH, et al. Integrin activation by talin[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(8): 1783-1790
- [54] Burridge K, Mangeat P. An interaction between vinculin and talin[J]. Nature, 1984, 308(5961): 744-746
- [55] Albiges RC, Frachet P, Block MR, et al. Down regulation of talin alters cell adhesion and the processing of the alpha 5 beta 1 integrin [J]. J Cell Sci, 1995,108(10): 3317-3329
- [56] Priddle H, Hemmings L, Monkley S, et al. Disruption of the talin gene compromises focal adhesion assembly in undifferentiated but not differentiated embryonic stem cells [J]. J Cell Biol, 1998, 142(4): 1121-1133
- [57] Nuckolls GH, Romer LH, Burridge K. Microinjection of antibodies against talin inhibits the spreading and migration of fibroblasts [J]. J Cell Sci, 1992, 102(4): 753-762
- [58] Smith A, Carrasco YR, Stanley P, et al. A talin-dependent LFA-1 focal zone is formed by rapidly migrating T lymphocytes [J]. J Cell Biol, 2005, 170(1): 141-151
- [59] Hubbi ME, Luo W, Baek JH, et al. MCM proteins are negative regulators of hypoxia-inducible factor 1 [J]. Mol Cell, 2011, 42(5): 700-712
- [60] Baek JH, Liu YV, McDonald K R, et al. Spermidine/spermine-N1-acetyltransferase 2 is an essential component of the ubiquitin ligase complex that regulates hypoxia-inducible factor 1 α [J]. J Biol Chem, 2007, 282(3): 23572-23580
- [61] Baek JH, Liu YV, McDonald K R, et al. Spermidine/spermine N(1)-acetyltransferase-1 binds to hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and RACK1 and promotes ubiquitination and degradation of HIF-1 α [J]. J Biol Chem, 2007,282(46):33358-33366