

# 钙蛋白酶系统与烧伤后骨骼肌消耗的关系研究进展

马丽 柴家科

**Advances in the research of the relationship between calpains and post-burn skeletal muscle wasting** MA Li, CHAI Jia-ke. Burns Institute, the First Hospital Affiliated to the PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: CHAI Jia-ke, Email: cjk304@126.com, Tel: 010-66867972

**【Abstract】** Calpains are intracellular nonlysosomal  $\text{Ca}^{2+}$ -regulated cysteine proteases, widely located in the tissues of most mammals. Skeletal muscle tissue mainly expresses m-calpain,  $\mu$ -calpain, n-calpain, and their endogenous inhibitor calpastatin. They are closely related to the cell apoptosis, cytoskeleton formation, cell cycles, etc. Calpains are also considered to be participating in the protein degradation process. Severe burns are typically followed by hypermetabolic responses that are characterized by hyperdynamic circulatory responses with increased proteolysis and cell apoptosis. Recently, overloading of  $\text{Ca}^{2+}$  in skeletal muscle cells, which activates the calpains is observed after a serious burn. This paper aims to review the current research of the relationship between calpains and post-burn skeletal muscle wasting from the perspectives of structure, function, and physiological activities.

**【Key words】** Burns; Apoptosis; Calpain; Protein degradation

**【关键词】** 烧伤; 细胞凋亡; 钙蛋白酶; 蛋白质降解

钙蛋白酶系统由一系列的钙蛋白酶和钙蛋白酶抑制剂构成。钙蛋白酶是一类钙依赖性蛋白酶,属于半胱氨酸蛋白酶超家族成员,广泛分布于绝大多数哺乳动物组织中<sup>[1]</sup>。骨骼肌中主要表达 m 钙蛋白酶、 $\mu$  钙蛋白酶、n 钙蛋白酶及内源性钙蛋白酶抑制剂<sup>[1,2]</sup>。钙蛋白酶活化后参与蛋白的降解、细胞凋亡、细胞骨架的形成、细胞周期的循环、信号转导、基因表达调控、细胞生长过程中的蛋白更新等多种生理过程。在肌营养不良、脓毒症、缺血再灌注等病理条件下,钙蛋白酶的过度活化会水解多种细胞骨架蛋白,改变细胞正常生理功能,造成组织损伤。

DOI:10.3760/ema.j.issn.1009-2587.2013.03.018

基金项目:国家自然科学基金(81120108014、30870951、81071544)

作者单位:100048 北京,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所

通信作者:柴家科,Email:cjk304@126.com,电话:010-66867972



本文对钙蛋白酶系统的结构、生理功能及其与烧伤后骨骼肌消耗的关系研究进展进行综述。

## 1 钙蛋白酶系统及其生物化学特征

目前共发现 14 个钙蛋白酶家族成员。体外激活这些蛋白酶所需钙离子的浓度不同,m 钙蛋白酶需要钙离子浓度为 0.25 ~ 1.00 mmol/L,而  $\mu$  钙蛋白酶需要钙离子浓度为 5 ~ 50  $\mu\text{mol/L}$ ,因此被分别命名为 m 钙蛋白酶和  $\mu$  钙蛋白酶。n 钙蛋白酶较晚被发现,也存在钙离子结合区域,其激活所需钙离子浓度为 10 ~ 1000 nmol/L,因此被称为 n 钙蛋白酶,它也是第 1 个被发现在正常生理钙离子浓度下发挥作用的钙蛋白酶。m 钙蛋白酶和  $\mu$  钙蛋白酶普遍存在于哺乳动物全身各组织中,而 n 钙蛋白酶主要表达于骨骼肌中。钙蛋白酶抑制剂是细胞内专一抑制钙蛋白酶活性的蛋白质<sup>[1,3]</sup>,钙蛋白酶被钙离子激活后,附近的钙蛋白酶抑制剂迅速与钙蛋白酶结合,从而抑制钙蛋白酶的活性,以保证钙蛋白酶对底物只进行局部特定位点的水解。钙蛋白酶抑制剂不仅能抑制酶的活性,也能抑制有活性的酶的表达。一般情况下,钙蛋白酶抑制剂的活性与钙蛋白酶的活性处于平衡以保证生理状态的稳定。

研究表明,钙蛋白酶是一类高度保守的蛋白水解酶,是由钙调蛋白和木瓜蛋白酶以非共价键结合而成的嵌合体,其活性中心富含半胱氨酸<sup>[4]</sup>。近年来有关钙蛋白酶的晶体结构和基因研究认为,钙蛋白酶是由 55% ~ 65% 序列相同的 1 个相对分子质量为  $80 \times 10^3$  的催化亚基和 1 个相对分子质量为  $30 \times 10^3$  的调节亚基组成的二聚体<sup>[3,5]</sup>。催化亚基由 I ~ IV 4 个结构区组成,调节亚基由 V 和 VI 2 个结构区组成。其中 II 区是半胱氨酸蛋白酶木瓜蛋白酶结合区,可分为 II a 和 II b 2 个接触反应区;在钙离子缺乏或无活性状态时,这 2 个接触反应区分离,可以阻止钙蛋白酶的底物水解。IV 区和 VI 区是钙调蛋白结合钙离子区,与钙离子结合后可引起酶构象的改变。钙蛋白酶抑制剂结构上由 N 末端的 L 区和 I、

IV 区构成, L 区是钙离子通道调节区; I ~ IV 区是钙蛋白酶抑制区, 其对钙蛋白酶抑制能力从高到低分别为 I、IV、III、II 区<sup>[5]</sup>。

## 2 钙蛋白酶系统在生理和病理状态下的作用

钙蛋白酶不仅在正常细胞内发挥着细胞骨架蛋白重整、细胞转化和迁移、调控细胞周期的酶降解的生理作用, 而且与阿尔茨海默病、局部缺血、白内障、肌营养不良、脓毒症、化学性肝损伤、免疫性肝损伤等疾病相关<sup>[6]</sup>。Adamec 等<sup>[7]</sup>观察到, 钙蛋白酶可参与阿尔茨海默病样 tau 蛋白的过度磷酸化和异常降解。Sorimachi 等<sup>[8]</sup>研究表明, 心肌缺血再灌注早期伴随着急剧的钙蛋白酶表达升高。McDonald 等<sup>[9]</sup>通过出血性休克动物模型观察到, 激活的钙蛋白酶可活化 NF- $\kappa$ B、诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶 2 等, 导致多器官的损伤和功能紊乱。Donkor<sup>[10]</sup>研究显示, 超过 75% 的白内障患者伴有晶状体钙离子浓度升高, m 钙蛋白酶激活水解晶状体多种蛋白的现象。

肌营养不良是第 1 种被认为与钙蛋白酶有关的疾病。研究表明, 近 20 种不同类型的肌营养不良都涉及钙离子平衡失调和钙蛋白酶过度激活<sup>[11]</sup>。在骨骼肌细胞中, 钙蛋白酶系统主要水解细胞骨架蛋白<sup>[2]</sup>及肌纤维蛋白, 使这些底物更易于被其他酶类水解, 导致肌肉结构和功能发生改变。利用胶体金电子显微镜技术定位检测表明, 在骨骼肌蛋白水解过程中, m 钙蛋白酶和  $\mu$  钙蛋白酶主要的作用位点可能是骨骼肌肌原纤维微细结构——Z 线<sup>[12]</sup>。在正常骨骼肌中, 大部分钙蛋白酶和钙蛋白酶抑制剂位于或者邻近 Z 线, 少部分定位于 I 线, 极少部分定位于 A 带。并且许多钙蛋白酶底物, 如肌联蛋白、伴肌动蛋白、纤连蛋白、肌原蛋白 T 及中间纤维蛋白, 均与 Z 线相连。在一些肌肉萎缩和肌营养不良患者中常观察到异常的 Z 线, 在一些严重肌肉萎缩患者中, Z 线完全消失<sup>[2, 13]</sup>。这些研究结果说明钙蛋白酶能够降解 Z 线的蛋白质, 并参与 Z 线结构的改变。当 Z 线被完全破坏, 肌动蛋白、肌凝蛋白及一些其他蛋白从肌浆中释放。

## 3 烧伤后骨骼肌消耗

本课题组通过临床研究观察到, 严重烧伤及脓毒症状态下骨骼肌蛋白特别是肌纤维蛋白分解代谢明显增加<sup>[14-15]</sup>; 动物实验也显示, 严重烫伤大鼠伤后 7 d 体质量下降约 25%, 且骨骼肌中快肌——胫

骨前肌质量下降达 30%<sup>[16]</sup>。以上研究提示烧伤后机体存在严重骨骼肌消耗。而严重骨骼肌消耗导致机体免疫力下降, 感染率增加, 创面愈合延迟, 离床时间推后, 这些都严重影响着患者的预后和生存质量。目前认为, 严重烧伤后骨骼肌消耗的主要原因是骨骼肌蛋白降解增强和骨骼肌细胞凋亡。

骨骼肌细胞与其他细胞一样具有多种蛋白分解代谢途径, 主要包括溶酶体蛋白降解途径、钙依赖性蛋白酶途径及依赖 ATP 的泛素-蛋白酶体途径。目前已知肌纤维蛋白的解离、降解主要通过钙依赖性蛋白酶途径和泛素-蛋白酶体途径。Chai 等<sup>[17-18]</sup>通过动物实验与临床研究均观察到, 骨骼肌中泛素-蛋白酶体系统的多种组成成分, 如泛素、泛素连接酶、多种蛋白酶体的亚基, 在严重烧伤及脓毒症状态下表达均明显增高, 而用泛素抑制剂 MG132 与蛋白酶体抑制剂 ALLN 均可明显降低骨骼肌蛋白的分解代谢率, 提示泛素-蛋白酶体途径可能是烧伤及脓毒症骨骼肌蛋白降解的主要途径。然而, 泛素-蛋白酶体途径不能降解肌纤维、细胞骨架复合体。泛素蛋白酶活性区域的直径只有 1.0 ~ 1.3 nm, 不能与直径为 1.0 ~ 10.0 nm 的肌纤维和直径更大的细胞骨架复合体直接接触。钙蛋白酶抑制剂是目前报道的唯一的 m 钙蛋白酶及  $\mu$  钙蛋白酶的内源性抑制剂。在钙蛋白酶抑制剂过度表达的动物体内, 蛋白降解速率下降; 在去除 ATP 酶的肌肉中, 泛素不能发挥作用, 但有一些蛋白片段被释放<sup>[19]</sup>, 这提示钙蛋白酶参与了机体蛋白代谢过程。目前我们的初步研究结果表明, 严重烧伤大鼠骨骼肌肌纤维蛋白发生水解与体外钙蛋白酶水解肌纤维蛋白的表现(Z 线或其相关蛋白的完整性发生破坏) 相一致, 并且烧伤后钙蛋白酶的含量和活性与骨骼肌 Z 线破坏程度有相关性(另文发表)。

骨骼肌细胞凋亡亦是骨骼肌消耗的重要机制之一, 该作用可能发生在蛋白降解之前。有学者通过烫伤大鼠模型观察到, 严重烧伤后骨骼肌出现明显的细胞凋亡现象, 伤后第 1 天即出现凋亡增高, 至伤后 4 d 达高峰, 10 d 后逐渐恢复到对照水平, 线性相关分析显示, 骨骼肌细胞凋亡与肌肉质量高低呈显著负相关, 提示烧伤后骨骼肌细胞凋亡是骨骼肌萎缩消耗的重要原因之一<sup>[16, 20]</sup>。进一步研究显示, 死亡受体通路[促凋亡分子 TNF- $\alpha$ 、FasL、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(caspase-3)、caspase-8 等]以及线粒体通路(促凋亡分子 Bax、Bid 和 caspase-9) 等参与了严重烧伤后骨骼肌细胞凋亡的发生<sup>[19]</sup>。

#### 4 钙蛋白酶系统在烧伤后骨骼肌消耗中的作用及可能机制

正常骨骼肌中,在肌浆膜、肌浆网及线粒体的共同作用下,细胞内钙离子浓度在一个很小的范围内波动。在缺血和肌营养不良、力竭运动时,肌浆网的结构和功能均发生较大变化,钙离子动态平衡被打破,胞质内游离的钙离子浓度升高。钙离子浓度升高激活钙蛋白酶,以提高该酶对蛋白的降解水平。Belcastro 等<sup>[21]</sup>观察到,运动后 22% 的骨骼肌纤维发生 Z 线成分丢失和结构破坏,被破坏的成分可能是结蛋白和  $\alpha$  肌动蛋白。Costelli 等<sup>[2]</sup>研究显示,损伤的骨骼肌和心肌中,钙蛋白酶活性增加,m 钙蛋白酶和  $\mu$  钙蛋白酶均能降解骨骼肌 Z 线并在 Z 线留下细丝状空隙。此外,在异丙醇导致的心肌细胞肥大大鼠模型中也出现了钙蛋白酶活性升高现象,在服用半胱氨酸蛋白酶抑制剂 E64 后,钙蛋白酶活性下降<sup>[22]</sup>。另有结果显示异丙醇作用后,心肌 Z 线处肌原纤维的损伤与钙蛋白酶活性的升高同时发生,但这些肌原纤维的改变在对照组和 E64 组中均不明显<sup>[23]</sup>。以上研究说明钙蛋白酶与肌纤维降解有关,钙蛋白酶活性的升高可能对骨骼肌蛋白降解有促进作用。

烧伤后骨骼肌消耗是否与钙蛋白酶对肌纤维蛋白的作用密切相关,以往关于烧伤骨骼肌蛋白代谢的研究并没有提出支持骨骼肌损伤过程中钙蛋白酶活性升高的直接证据<sup>[24]</sup>。但有研究表明,烧伤后特别是休克延迟复苏条件下,机体细胞内存在严重的钙超载现象:严重烫伤后 6 h 心肌细胞内钙离子浓度可由 10 nmol/mg 上升到 25 nmol/mg<sup>[25]</sup>。究其原因,烧伤、烧伤休克延迟复苏等剧烈刺激后,氧自由基等会导致细胞膜结构损伤,造成细胞膜通透性增加,血浆钙离子沿跨膜浓度梯度迅速流向细胞内并积聚;缺氧引发的细胞能量代谢障碍会导致质膜上的钙离子泵表达减少、钠离子-钾离子-ATP 酶活性降低,细胞内钠离子积聚激活钠离子-钙离子交换蛋白,使得钠离子加速向细胞外转运,同时将大量钙离子转入细胞内,导致钙离子浓度增加;而胞质内增高的钙离子进而刺激 L 型钙离子通道表达增加、兰尼碱受体系统异常活化,导致内质网、肌浆网等钙离子库发生过度渗漏,钙离子大量释放。钙离子浓度的迅速升高有可能通过激活钙蛋白酶来提高其对蛋白的降解能力,进一步导致骨骼肌损伤。

目前认为骨骼肌内激活的钙蛋白酶除能迅速降解肌纤维外,还可通过作用于细胞凋亡途径导致组

织进一步损伤。钙蛋白酶参与细胞凋亡的机制可能有以下几个方面:(1)钙蛋白酶裂解 Bid 等凋亡相关蛋白,介导细胞凋亡。有研究证实,细胞凋亡途径中重要的信号转导分子 Bcl-2 家族中许多蛋白都是钙蛋白酶的底物<sup>[26]</sup>。在心脏缺血再灌注模型中,心肌组织内钙蛋白酶家族被激活后切割活化 Bid,使线粒体膜通透性增加,介导细胞色素 C 释放,促使细胞凋亡<sup>[27]</sup>。(2)钙蛋白酶裂解 caspase 家族蛋白产生活性片段,介导凋亡。caspase-12 是内质网上特有的胱天蛋白酶,研究显示钙蛋白酶可激活 caspase-12 介导的内质网凋亡途径。Li 等<sup>[28]</sup>证实钙蛋白酶抑制剂可以通过抑制 caspase-8、caspase-3 表达从而抑制心肌细胞凋亡。(3)钙蛋白酶激活 caspase-3 后,有活性的 caspase-3 水解钙蛋白酶抑制剂间接增加钙蛋白酶的活性,促进凋亡。Chen 等<sup>[29]</sup>观察到,心房纤颤时心肌细胞核中钙蛋白酶活性和含量的增加会促进凋亡,同时 caspase-3 活性和含量的增加介导特异性内源性钙蛋白酶抑制剂表达的减少,进一步导致钙蛋白酶活性和含量的增加。

caspase-3 是细胞内关键的凋亡执行蛋白酶,与钙蛋白酶一样,是半胱氨酸蛋白酶,但不需要钙离子的激活。细胞内钙蛋白酶和 caspase-3 同时参与细胞凋亡的过程,但两者之间的确切关系尚未得到证实。孙明等<sup>[30]</sup>通过脑缺血再灌注凋亡模型观察到,再灌注早期钙蛋白酶的特异性抑制剂可以被 caspase-3 降解,进而间接促进钙蛋白酶的激活;而 Mandic 等<sup>[26]</sup>观察到钙蛋白酶切割 Bax、Bid 可以使其从胞质转至线粒体外膜,造成细胞色素 C 释放继而激活 caspase-3;辛伐他汀诱导血管平滑肌细胞凋亡过程中,通过提高钙离子浓度,活化钙蛋白酶来激活细胞内 caspase-3<sup>[31]</sup>。另有研究表明,caspase-3 能将肌动蛋白降解成相对分子质量为  $14 \times 10^3$  的小片段,为泛素-蛋白酶体途径提供底物。而大部分研究认为首先是钙蛋白酶通过水解骨骼肌肌纤维蛋白生成带有 N 末端的蛋白产物,为泛素-蛋白酶体途径提供降解底物。其次,聚集的肌纤维蛋白片段通过与 E3 泛素连接酶稳定相连也能对提高钙蛋白酶的活性产生正反馈作用。然而,在烧伤领域尚鲜见相关报道,需要进一步研究。

此外,有关 n 钙蛋白酶在烧伤或脓毒症等病理状态中所起作用的研究目前也鲜见报道,大多数研究将重点放在 n 钙蛋白酶与进行性肌肉萎缩的关系上<sup>[32]</sup>。但实际上,n 钙蛋白酶与 m 钙蛋白酶、 $\mu$  钙蛋白酶有着相同的底物,而且 n 钙蛋白酶表达缺失

的小鼠出现进行性骨骼肌萎缩症<sup>[33]</sup>,也说明了 n 钙蛋白酶与骨骼肌蛋白降解有一定关系。

## 5 小结

烧伤后骨骼肌消耗的机制较为复杂,涉及骨骼肌蛋白降解增强和骨骼肌细胞凋亡增强,还可能有成肌细胞增殖、凋亡的改变。在烧伤等其他应激条件下,细胞内钙离子稳态被破坏,导致钙超载,从而激活钙蛋白酶。钙蛋白酶参与肌原纤维解装配变成肌丝,这是肌纤维蛋白降解过程中的限速步骤。肌纤维蛋白必须经过钙蛋白酶途径后才开始泛素-蛋白酶体途径降解。因此,深入研究钙蛋白酶系统,以及钙蛋白酶系统与泛素-蛋白酶体途径、细胞凋亡信号途径的关系及其在调控肌肉组织蛋白降解中的分子机制,将有助于揭示烧伤后骨骼肌严重消耗的深层机制,对防治烧伤后骨骼肌消耗、全身体代反应以及减少并发症都有重要作用。

## 参考文献

- [1] Goll DE, Thompson VF, Li H, et al. The calpain system. *Physiol Rev*, 2003,83(3):731-801.
- [2] Costelli P, Reffo P, Penna F, et al. Ca(2+) -dependent proteolysis in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(10):2134-2146.
- [3] Wendt A, Thompson VF, Goll DE. Interaction of calpastatin with calpain; a review. *Biol Chem*, 2004,385(6):465-472.
- [4] Hanna RA, Campbell RL, Davies PL. Calcium-bound structure of calpain and its mechanism of inhibition by calpastatin. *Nature*, 2008,456(7220):409-412.
- [5] Mayana M, Alessandra S. Calpains and disease. *N Engl J Med*, 2005,6:2413-2424.
- [6] Mehendale HM, Limaye PB. Calpain; a death protein that mediates progression of liver injury. *Trends Pharmacol Sci*, 2005,26(5):232-236.
- [7] Adamec E, Mohan P, Vonsattel JP, et al. Calpain activation in neurodegenerative diseases: confocal immunofluorescence study with antibodies specifically recognizing the active form of calpain 2. *Acta Neuropathol*, 2002,104(1):92-104.
- [8] Sorimachi Y, Harada K, Saido TC, et al. Downregulation of calpastatin in rat heart after brief ischemia and reperfusion. *J Biochem*, 1997,122(4):743-748.
- [9] McDonald MC, Mota-Filipe H, Paul A, et al. Calpain inhibitor I reduces the activation of nuclear factor-kappaB and organ injury/dysfunction in hemorrhagic shock. *FASEB J*, 2001,15(1):171-186.
- [10] Donkor IO. Calpain inhibitors: a survey of compounds reported in the patent and scientific literature. *Expert Opin Ther Pat*, 2011, 21(5):601-636.
- [11] Dargelos E, Poussard S, Brulé C, et al. Calcium-dependent proteolytic system and muscle dysfunctions; a possible role of calpains in sarcopenia. *Biochimie*, 2008,90(2):359-368.
- [12] Duffy KR, Duffy MS. An in situ method for the examination of calcium-dependent proteolysis. *J Neurosci Methods*, 2011,201(2):333-339.
- [13] Luther PK. The vertebrate muscle Z-disc; sarcomere anchor for structure and signalling. *J Muscle Res Cell Motil*, 2009,30(5/6):171-185.
- [14] 柴家科. 严重烧伤后骨骼肌消耗的机制与治疗前景思考. *中华烧伤杂志*, 2009,25(4):243-245.
- [15] 柴家科,申传安,盛志勇. 严重烧伤脓毒症患者骨骼肌蛋白分解代谢的临床研究. *中华医学杂志*, 2005, 85(41):2895-2898.
- [16] 段红杰,柴家科,姚咏明,等. 严重烧伤大鼠骨骼肌细胞凋亡的初步研究. *中国危重病急救医学*, 2009,21(5):304-306.
- [17] Chai J, Wu Y, Sheng Z. The relationship between skeletal muscle proteolysis and ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in burned rats. *Burns*, 2002,28(6):527-533.
- [18] Chai J, Wu Y, Sheng Z. Role of ubiquitin-proteasome pathway in skeletal muscle wasting in rats with endotoxemia. *Crit Care Med*, 2003,31(6):1802-1807.
- [19] Goll DE, Neti G, Mares SW, et al. Myofibrillar protein turnover: the proteasome and the calpains. *J Anim Sci*, 2008,86 Suppl 14:E19-35.
- [20] Duan H, Chai J, Sheng Z, et al. Effect of burn injury on apoptosis and expression of apoptosis-related genes/proteins in skeletal muscles of rats. *Apoptosis*, 2009,14(1):52-65.
- [21] Belcastro AN, Shewchuk LD, Raj DA. Exercise-induced muscle injury: a calpain hypothesis. *Mol Cell Biochem*, 1998,179(1/2):135-145.
- [22] Elce JS, Davies PL, Hegadorn C, et al. The effects of truncations of the small subunit on m-calpain activity and heterodimer formation. *Biochem J*, 1997,326 Pt 1:31-38.
- [23] Pollack JR, Witt RC, Sugimoto JT. Differential effects of calpain inhibitors on hypertrophy of cardiomyocytes. *Mol Cell Biochem*, 2003,251(1/2):47-50.
- [24] Fanzani A, Conraads VM, Penna F, et al. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2012,3(3):163-179.
- [25] Liang WY, Tang LX, Yang ZC, et al. Calcium induced the damage of myocardial mitochondrial respiratory function in the early stage after severe burns. *Burns*, 2002,28(2):143-146.
- [26] Mandic A, Viktorsson K, Strandberg L, et al. Calpain-mediated Bid cleavage and calpain-independent Bak modulation: two separate pathways in cisplatin-induced apoptosis. *Mol Cell Biol*, 2002,22(9):3003-3013.
- [27] Smith MA, Schnellmann RG. Calpains, mitochondria, and apoptosis. *Cardiovasc Res*, 2012,96(1):32-37.
- [28] Li Y, Gong ZH, Sheng L, et al. Anti-apoptotic effects of a calpain inhibitor on cardiomyocytes in a canine rapid atrial fibrillation model. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009,23(5):361-368.
- [29] Chen MJ, Yap YW, Choy MS, et al. Early induction of calpains in rotenone-mediated neuronal apoptosis. *Neurosci Lett*, 2006, 397(1/2):69-73.
- [30] 孙明,赵育梅,徐超. 脑缺血再灌注时半暗带 calpain 和 caspase-3 的相互作用. *中国药理学通报*, 2006,23(4):43.
- [31] Cheng G, Shan J, Xu G, et al. Apoptosis induced by simvastatin in rat vascular smooth muscle cell through Ca2+ -calpain and caspase-3 dependent pathway. *Pharmacol Res*, 2003,48(6):571-578.
- [32] Chen YW, Gregory CM, Scarborough MT, et al. Transcriptional pathways associated with skeletal muscle disuse atrophy in humans. *Physiol Genomics*, 2007,31(3):510-520.
- [33] Duguez S, Bartoli M, Richard I. Calpain 3: a key regulator of the sarcomere?. *FEBS J*, 2006,273(15):3427-3436.

(收稿日期:2012-08-13)

(本文编辑:谢秋红)