

①

TGF- β 与 MAPK 细胞内信号转导通路的交互调节 及其在心血管疾病中的作用

牟 达 综述 何 芳 审校

(石河子大学医学院病理生理学教研室,新疆地方病与民族高发病实验室,新疆 石河子, 832000)

[摘要] TGF- β /Smad 和 MAPK 细胞内信号转导通路在调节细胞的增殖、分化、凋亡等生物学过程中均发挥着重要的作用。这两条通路可在膜受体、细胞内信号分子和核内基因水平等多个层次发生复杂的交互调节关系,使细胞对外界刺激信号产生相应的生物学效应。它们通过对血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)和内皮细胞的增殖、分化、迁移等细胞生物学行为的调节而抑制或促进高血压、动脉粥样硬化、心肌病等心血管疾病的进展。

[关键词] TGF- β ; MAPK; Smad; 信号转导

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2006)02-0130-05

Cross-talk between transforming growth factor- β (TGF- β) and mitogen-activated protein kinase(MAPK) signal transduct pathway in cells and their effect on cardiovascular disease

MU Da, HE Fang

(Pathophysiology Department of Shihezi University Medical College Key Laboratory of Xinjiang Endemic and Ethnic Disease, Shihezi Xinjiang 832002, China)

[Abstract] TGF- β and MAPK signal transduct pathway in cells plays an important role in many biological procession such as the proliferation, migration and apoptosis of cells. The two pathway could make complex cross-regulation on cell membrane receptor, signaling molecule and nuclear gene, leading to biological effect. They could inhibit or promote the progression of cardiovascular diseases such as hypertension, atherosclerotic and cardiomyocytes.

[Key words] TGF- β ; MAPK; Smad; signal transduct

[*Int J Pathol Clin Med*, 2006, 26(2):0130-05]

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一种由血小板、巨噬细胞、软骨细胞、血管平滑肌细胞等分泌的多功能生长因子,广泛存在于机体许多组织器官,对细胞的生长、分化、迁移、凋亡及细胞外基质生成发挥重要的调节作用。丝裂酶原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它广泛存在于体内大多数细胞内,对细胞的增殖、分化、凋亡及应激反应具有至关重要的作用。

1 TGF- β 和 MAPK 的细胞内信号转导机制

1.1 TGF- β 细胞内信号转导通路 TGF- β 家族包括 TGF- β s、激活素(activins)、抑制素(inhibins)、骨形成蛋白(BMPs)及苗勒(mullerian)抑制物等几类,约包括40种相关蛋白, TGF- β 是该家族重要成员之一。

TGF- β 家族的信号主要是通过胞浆内的蛋白传入细胞核,目前发现的 Smad 蛋白家族至少有8种,根据其结构和功能分3类^[1]:①R-Smad(receptot-activated Smads),又称受体调节型 Smad,包括 Smad1,2,

①收稿日期:2005-03-16 修回日期:2005-12-13

作者简介:牟达(1977-),女,四川平昌人,硕士研究生,主要从事血管生物学方面的研究。

3,5,8。②Co-Smad(common mediator Smad),也称为协同 Smad,在哺乳动物中为 Smad4。③I-Smad(inhibitory Smad),抑制性 Smad,包括 Smad6,7。

TGF- β 活化后首先与细胞膜表面的 II 型受体二聚体结合,形成二元复合物, I 型受体识别并结合该二元复合物,在此过程中, II 型受体胞浆区的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶结构域可将 I 型受体胞浆区的 GS 结构域的丝氨酸/苏氨酸磷酸化,而使 I 型受体激活,活化的 I 型受体与 R-Smads 分子短暂结合,并使之 C 末端的 SSXS 丝氨酸残基磷酸化激活。激活的 R-Smads 分子又与 Smad4 三聚体结合形成异源六聚体或其他形式的寡聚体,转移至细胞核内激活特定的靶基因。

1.2 MAPK 细胞内信号转导通路 1986 年由 Sturgill 等人首先报道 MAPK,后经研究证实 MAPK 信号转导通路存在于从低等原核细胞到高等哺乳动物的大多数细胞内。真核细胞中,已确定出 ERK(P42/P44 MARK)通路、SAPK/JNK 通路、P38 MAPK 通路及 ERK5 通路 4 条 MAPK 信号转导通路。其中 ERK1/2 通路可被多肽生长因子和佛波酯激活,对机械刺激也可作出反应。JNK 和 P38 通路对生长因子和佛波酯反应微弱,但对炎症因子,应激刺激如高温、渗透压变化、紫外线、DNA 损伤剂和蛋白合成抑制剂反应强烈,因此又被称为应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)。已知 ERK5 通路可被生长因子、氧化应激、高渗刺激等因素激活,但对其上游的信号分子及其激活后产生的生物学效应不是很清楚。这 4 条通路在胞内都是经 MAPKKK, MAPKK 和 MAPK3 级级联反应将信号传至核内,作用于特定的靶基因,发挥生物学效应。

2 TGF- β 与 MAPK 信号转导通路的交互调节

2.1 TGF- β 与 ERK 通路的交互调节 TGF- β 与 ERK 通路在膜受体、胞内信号分子及核内基因水平均可发生交联。在培养的人乳腺癌细胞, TGF- β 作用 10 min 后, ERK 的活性增加 6 倍,而缺乏 TGF- β II 型受体($T_{\beta}R II$)的 ZR-75 乳腺癌细胞内, TGF- β 对 ERK 的活性几乎没有影响^[2]。在无血清及其他生长因子的条件下, TGF- β 1/2 都可迅速促使肠和肺上皮细胞中的 GTP 与 ras 结合^[3],说明 TGF- β 可直接激活 ras,而不需其他因子的间接调节。

在人肾小球系膜细胞中, MEK/ERK 被抑制后,不仅 TGF- β 1 诱导的 Smad2/3 的量明显减少,而且细胞合成 I 型胶原也减少^[4]。MEK/ERK 对 Smad2/

3 的这种作用初步定位在 Smad2/3 绞链区的丝氨酸。但是同样的实验条件下,在鼠乳腺上皮细胞内 MEK/ERK 抑制剂对 Smad2/3 的活性没有影响,说明 ERK 与 Smad 之间的相互调节存在细胞特异性。进一步的研究发现, ERK1 被阻断后, Smad1 增强 SBE(Smad binding element)转录活性的作用明显受到抑制,而且当 Smad1 连接区的 4 个磷酸化位点(4 PXSP/AP)突变后, ERK1 无法协同 TGF- β 激活 Smad1^[5],这说明 ERK 对 Smad 蛋白的调节发生在 Smad 连接区的 4 个磷酸化位点(4 PXSP/AP)上。此外, ERK 还可通过抑制 Smad2/3 复合体的核转移而抑制 Smad7 的表达,从而对 TGF/Smad 通路的生物学效应产生综合的调节作用^[6]。

2.2 TGF- β 与 JNK 通路的交互调节 TGF- β 可引起上皮细胞 JNK/SAPK 持续激活^[7]。在人乳腺癌和结肠癌细胞中, TGF- β 同样可激活 JNK。TGF- β 对人结肠癌细胞中 JNK 的作用是双相的,加入 TGF- β 5 ~ 10 min 后 JNK 被快速激活,随后 JNK 活性下降,当 TGF- β 作用 120 min 后, JNK 活性又逐渐升高。但是在缺少 TGF- β I 型受体的人结肠癌细胞中, TGF- β 对 JNK 的双相调节作用则消失^[8],这说明 TGF- β 可在受体水平激活 JNK 通路。

Perlman 等^[9]观察到, TGF- β 1 可通过一个与 $T_{\beta}R II$ 相连的衔接蛋白 DAXX 活化 JNK,最终导致 AmL-12 鼠肝细胞凋亡。在小鼠体内, TGF- β 和 BMP4 都可激活 TAK1(TGF- β -activated kinase),而 TAK1 正是 MAPKKK 家族成员之一^[10]。TAK1 可通过 MKK3/6 激活 P38^[11],通过 MKK4 激活 JNKs^[12]。

在小鼠肾成纤维细胞中, JNK 可协同 TGF- β 诱导 Smad7 的 mRNA 表达,从而发挥其对 TGF/Smad 通路的负性调节作用^[6]。当位于 Smad7 基因 SBE 区附近的 AP-1 基因突变后, JNK 诱导 Smad7 表达的作用就被完全抑制,说明 JNK 可在基因水平对 TGF/Smad 通路进行调节。

以上实验结果表明,在多种细胞内 TGF- β 与 JNK/SAPK 通路在膜受体、胞内分子和基因水平都存在联系,但其相互调节的具体机制尚不十分清楚。

2.3 TGF- β 与 P38 通路的交互调节 在人卵巢癌细胞 CaoV3 内, P38 的活性被抑制后, TGF- β 1 诱导的 Smad2 和 Smad3 的磷酸化明显减少,同时 Smad7mRNA 的表达下降, Smad2 和 Smad3 的核转移也受到抑制^[13]。这表明 P38 通路可对 TGF- β /Smad 通路发挥综合调节作用。

在小鼠软骨系 ATDC5 细胞中^[14], TGF- β 除激活未分化细胞的 Smad 通路以外,还同时引起 ERK 和 P38 通路快速、短暂的活化,这两条通路的活化都是 TGF- β 诱导的聚集蛋白聚糖基因(Agc)表达所必需的,而且 TGF- β 诱导的 Smad2/4 依赖性反应元件转录活化完全依赖 ERK 和 P38 MAPK 通路的协同活化。但在人 mast 细胞系 HMC-1 细胞中^[15], ERK 促进 TGF- β 诱发的细胞迁移,对 TGF- β 的生长抑制作用无影响。而 P38 与上述两种效应均无关。在 H-ras 被激活的 MCF10A 乳腺上皮细胞中^[16], TGF- β 诱导的细胞的迁移、侵袭以及 MMP(matrix metalloproteinase)-2 和-9 蛋白的表达都要部分依赖于 P38 通路的激活,而 ERK 只与细胞的迁移、侵袭有关,与 MMP-2 和-9 的表达无关。这正说明 TGF- β 与 MAPK 通路相互调节所产生的生物学效应的复杂多样性。Kamaraju 等^[17]进一步发现 P38 MAPK 可使 Smad2/3 绞链区第 203 和 207 位氨基酸磷酸化而上调 Smad 蛋白的转录。

3 TGF- β 和 MAPK 信号转导通路在心血管疾病中的作用

3.1 高血压 Suthanthitan 等^[18]于 2000 年发现,美国非洲裔黑人和高加索裔白人高血压患者外周血 TGF- β 1 及外周血单核细胞中 TGF- β 1 mRNA 的水平均明显高于健康人群。Zerrin 等^[19]检测 30 个原发性高血压患者尿中的微球蛋白和 TGF- β 2,发现微球蛋白与 TGF- β 2 的高低密切相关,并建议将尿中 TGF- β 2 作为判断原发性高血压患者肾损害程度的一个分子指标。抑制 P38 后,使用 NO 合酶抑制剂的自发性高血压大鼠(SHR)的发病率和病死率均降低,并且大鼠的肾间质纤维化、蛋白尿、左心室肥大等都明显减轻^[20]。Lenhard 等^[21]发现应用 P38 抑制剂可降低高血压患者的血压,有效地改善高血压患者的肾功能,增加肾血流量,减少肾小球的滤过。

正常的 VSMC 增殖率很低,大多处于静止期(G1 期)。当循环血压升高、机械牵拉、血管紧张素作用于 VSMC 时,细胞迅速从 G1 期进入 S 期,破坏了细胞增殖与凋亡的平衡;而在高血压、动脉粥样硬化、冠脉再狭窄等疾病的发生发展过程中,均伴随着 VSMC 的过度增殖、肥大。1997 年,Reusch 等^[22]发现,当循环血压升高时 VSMC 中的 JNK 可迅速被激活。另外,当 VSMC 受到机械牵拉后^[23], ERK1/2 可迅速被激活,牵拉力持续作用 ERK1/2 的活性保持不变。ras 突变基因和 rac 突变基因过度表达时,由

牵拉激活的 ERK 活性可被抑制。

在小鼠体内压力诱导 VSMC 的增殖、DNA 合成主要通过 ERK 通路实现, P38 在此效应中有协同作用,而 JNK 通路不起作用^[24]。但是另有报道,在心肌细胞和 VSMC 中剪切力和牵拉力可迅速激活 JNK 通路^[25]。

3.2 动脉粥样硬化 在冠心病动脉粥样斑块形成的过程中,内皮细胞的损伤、中膜平滑肌细胞的增殖迁移和脂质沉积是 3 个核心生物学事件。在增厚的斑块中,大多数是从中膜迁移的 SMC,早期 TGF- β 1 的表达对 SMC 的迁移发挥重要的调节作用^[26]。TGF- β 1 不仅可促进 SMC 向内膜迁移^[27],而且可促进骨髓来源的内皮祖细胞向内皮细胞分化,并促内皮细胞向 SMC 迁移和黏附。TGF- β 还可促进 SMC 分泌 I 型胶原等细胞外基质。

动脉粥样斑块内有 ERK1/2 的激活和过度表达^[28]。从斑块分离的 SMC 与正常血管来源的 SMC 相比,前者的凋亡率明显高于后者^[29]。在兔的粥样斑块中,前凋亡蛋白 BAX 和 BCL-Xs 表达较多并有选择性的 SAPK/JNK 活性增强^[30],这意味着 JNK 通路可能正是通过促进 VSMC 的凋亡而抑制斑块的进展的。

3.3 心肌病 在遗传性肥厚性心肌病(CMPH)仓鼠的心肌细胞内, TGF- β 1 表达水平明显高于健康鼠,胚胎基因表达对 TGF- β 1 有明显的时间依赖性, TGF- β 1 和胚胎基因的表达与血流动力学超负荷的严重程度和心肌结构特征(心肌的重量,总 RNA 和蛋白量等)的改变无关^[31],这提示 TGF- β 1 可能参与了体内心肌肥大的胚胎化。

在超压力负荷大鼠左室心肌细胞中, TGF- β 1 在胞核内表达增加, TGF- β 2 的表达无变化, TGF- β 3 在 T 管、胞浆、胞核中的表达显著下降^[32]。据此推测, TGF- β 1 可促进心肌肥厚的进展,而 TGF- β 3 对心肌肥厚有抑制作用。

Tu 等^[33]报道 ERK 部分参与心肌细胞基因表达,但与心肌细胞体积增大无关;而 P38 与之相反,它与心肌细胞基因表达无关,却可通过激活 P70S6K1(P70 S6 kinase 1),参与心肌肥大的发展过程。在培养的心肌细胞和没有损伤的心肌组织内, ERK 激活后都可减少心肌细胞的凋亡,在没有损伤的心肌组织内,用 P38 和 JNK-2 抑制剂后,细胞凋亡减少,而且促进了缺血-再灌注心脏的功能恢复^[34]。

Yasuchika 等^[35]发现扩张型心肌病豚鼠的心肌

组织内 ERK1/2 的活性较高, P38 的活性较低, JNK 的活性与对照组相似。在转基因大鼠模型中, 活性 MKK3/6 (P38 的上游分子) 过度表达后并没有引起单个心肌细胞的肥大, 但可迅速引起心衰、心肌间质纤维化、心室壁变薄, 最终导致扩张型心肌病^[36]。同样, 当 JNK 的上游分子 MKK7 活化后, 也没有引起心肌肥大, 却引起致死性心肌病^[37,38]。而 ERK1/2 的上游分子 MEK1 过度表达后明显引起心肌肥大^[39]。

4 展望

近年来的研究表明, TGF- β 和 MAPK 信号转导通路在血管平滑肌和心肌细胞的增殖、分化、凋亡等生物学过程发挥着重要的调节作用, 而且这两条信号转导通路之间存在着复杂的相互调节关系。但二者交互调节的许多机制仍不清楚, 其中有一些亟待解决的问题: ①两条通路交互调节的关键环节; ②两条通路对同一刺激或不同刺激信号的协同调节作用; ③两条通路相互作用的量效、时效及空间关系。深入揭示细胞内信号转导的网络关系必将成为细胞生物学今后研究的一个热点。

参 考 文 献

- 01 Heldin CH, Miyazono K, Dijke P. TGF-beta signaling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins [J]. *Nature*, 1997, 390 (6659): 465-471.
- 02 Frey RS, Mulder KM. Involvement of extracellular signal-regulated kinase 2 and Stress-activated protein kinase/Jun N-terminal kinase activation by transforming growth factor beta in the negative growth control of breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(4): 628-633.
- 03 Mulder KM, Morris SL. Activation of p21^{ras} by transforming growth factor β in epithelial cells [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(8): 5029-5031.
- 04 Hayashida T, Decaestecker M, Schnaper HW. Cross-talk between ERK MAP kinase and Smad signaling pathways enhances TGF-beta-dependent responses in human mesangial cells [J]. *FASEB J*, 2003, 17(11): 1576-1578.
- 05 Liu X, Yue J, Frey RS, et al. Transforming growth factor beta signaling through Smad1 in human breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(20): 4752-4757.
- 06 Uchida K, Suzuki H, Ohashi T, et al. Involvement of MAP kinase cascades in smad7 transcriptional regulation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 289(2): 376-381.
- 07 Frey RS, Mulder KM. Involvement of ERK2 and Sapk/JNK activation by TGF β in the negative growth control of breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(4): 628-633.
- 08 Yue J, Sun B, Liu G, et al. Requirement of TGF β receptor-dependent activation of c-Jun N-terminal kinase (JNKs)/stress-activated protein kinase (Sapks) for TGF β up-regulation of the urokinase-type plasminogen activator receptor [J]. *J Cell Physiol*, 2004, 199(2): 284-292.
- 09 Perlman R, Schiemann WP, Brooks MW, et al. TGF- β -induced apoptosis is mediated by the adapter protein Daxx that facilitates JNK activation [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(8): 708-714.
- 10 Yamaguchi K, Shirakabe K, Shibuya H, et al. Identification of a member of the MAPKKK family as a potential mediator of TGF-beta signal transduction [J]. *Science*, 1995, 270(5244): 2008-2011.
- 11 Moriguchi T, Kuroyanagi N, Yamaguchi K, et al. A novel kinase cascade mediated by mitogen-activated protein kinase 6 and MKK3 [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(23): 13675-13679.
- 12 Shirakabe K, Yamaguchi K, Shibuya H, et al. TAK1 mediates the ceramide signaling to stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(13): 8141-8144.
- 13 Fu YO, Connor LM, Shepherd TG, et al. The p38 MAPK inhibitor, PD169316, inhibits transforming growth factor beta-induced Smad signaling in human ovarian cancer cells [J]. *Biochem and Biophys Res Commun*, 2003, 310(2): 391-397.
- 14 Watanabe H, de Caestecker MP, Yamada Y. Transcriptional cross-talk between Smad, ERK1/2, and p38 mitogen-activated protein kinase pathways regulates transforming growth factor- β -induced aggrecan gene expression in chondrogenic ATDC5 cells [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(17): 14466-14473.
- 15 Olsson N, Piek E, Sundstrom M, et al. Transforming growth factor- β -mediated mast cell migration depends on mitogen-activated protein kinase activity [J]. *Cell Signal*, 2001, 13(7): 483-490.
- 16 Kim ES, Kim MS, Moon A. Transforming growth factor (TGF)- β in conjunction with H-ras activation promotes malignant progression of MCF10A breast epithelial cells [J]. *Cytokine*, 2005, 29(12): 84-91.
- 17 Ksamaraju AK, Roberts AB. Role/ROCK and p38 MAP kinase pathways in transforming growth factor-beta-mediated Smad-dependent growth inhibition of human breast carcinoma cells in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(2): 1024-1036.
- 18 Suthanthitan M, Li B, Song JO, et al. Transforming growth factor- β_1 hyperexpression in African-American hypertensive; a novel mediator of hypertension and/or target organ damage [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, 97(7): 3479-3484.
- 19 Zerrin MD, Sevim PhD, Talat MD, et al. Role of transforming growth factor-132 in, and a possible transforming growth factor- β_2 gene polymorphism as a marker of, renal dysfunction in essential hypertension: A study in Turkish patients [J]. *Current Therapeutic Research*, 2005, 6(4): 266-278.
- 20 Olzinski AR, Mcafferty YA, Zhao SQ, et al. Hypertensive target organ damage is attenuated by a p38 MAPK inhibitor: Role of systemic blood pressure and endothelial protection [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(1): 170-178.
- 21 Lenhard SC, Nerurkar SS, Schaeffer TR, et al. P38 MAPK inhibitors ameliorate target organ damage in hypertension; part 2. Improved tenal function as assessed by dybamic cpntrast-enhanced magnetic resonance imaging [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(3): 939-946.
- 22 Reusch HP, Chan G, Ives HE, et al. Activation of JNK/SAPK and ERK by mechanical strain in vascular smooth muscle cells depends on

- extracellular matrix composition[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 237(2):239-244.
- 23 Li C, Hu Y, Mayr M, et al. Cyclic strain stress-induced mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase 1 expression in vascular smooth muscle cells is regulated by Ras/Rac-MAPK pathways[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(36):25273-25280.
- 24 Tsuda Y, Okazaki M, Uezono Y, et al. Activation of extracellular signal-regulated kinases is essential for pressure-induced proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 446(1-3):15-24.
- 25 Hamada K, Takuwa N, Yokoyama K, et al. Stretch activates Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase in vascular smooth muscle cells through mechanisms involving autocrine ATP stimulation of purinoceptors[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(11):6334-6340.
- 26 Sho M, Sho E, Singh M, et al. Subnormal shear stress-induced intimal thickening requires medial smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *Exp Mol Pathol*, 2002, 72(2):150-160.
- 27 Kubota K, Okazaki J, Louie O, et al. TGF- β stimulates collagen (I) in vascular smooth muscle cells via a short element in the proximal collagen promoter[J]. *J Surg Res*, 2003, 109(1):43-50.
- 28 Hu Y, Dietrich H, Metzler B, et al. Hyperexpression and activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2) in atherosclerotic lesions of cholesterol-fed rabbits[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(1):18-26.
- 29 Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(5):2266-2274.
- 30 Metzler B, Hu Y, Dietrich H, et al. Increased expression and activation of stress-activated protein kinases/c-Jun NH(2)-terminal protein kinases in atherosclerotic lesions coincide with p53[J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(6):1875-1886.
- 31 Dinardo P, Fiaccavento R, Natali A, et al. Embryonic gene expression in nonoverloaded ventricles of hereditary hypertrophic cardiomyopathic hamsters[J]. *Lab Invest*, 1997, 77(5):489-502.
- 32 Li JM, Brooks G. Differential protein expression and subcellular attribution of TGF beta 1, beta 2, beta 3 in cardiomyocytes during pressures overload induced hypertrophy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1997, 29(8):2213-2224.
- 33 Tu VC, Bahl JJ, Chen QM. Distinct roles of p42/p44 (ERK) and p38 MAPK in oxidant-induced AP-1 activation and cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2003, 3(2):119-133.
- 34 Yue TL, Wang C, Gu JL, et al. Inhibition of extracellular signal regulated kinase enhances ischemia/reoxygenation-induced apoptosis in cultured cardiac myocytes and exaggerates reperfusion injury in isolated perfused heart[J]. *Circ Res*, 2000, 86(6):692-699.
- 35 Takeishi Y, Huang Q, Abe J, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases and p90 ribosomal S6 kinase in failing human hearts with dilated cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53(1):131-137.
- 36 Liao P, Georgakopoulos D, Kovacs A, et al. The in vivo role of p38 MAP kinases in cardiac remodeling and restrictive cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(21):12283-12288.
- 37 Petrich BG, Gong X, Lerner DL, et al. C-Jun N-terminal kinase activation mediates downregulation of connexin43 in cardiomyocytes[J]. *Circ Res*, 2002, 91(7):640-647.
- 38 Petrich BG, Molkentin JD, Wang Y. Temporal activation of c-Jun N-terminal kinase in adult transgenic heart via cre-loxP-mediated DNA recombination[J]. *FASEB J*, 2003, 17(6):749-751.
- 39 Bueno OF, De Windt LJ, Tymitz KM, et al. The MEK1 ERK1/2 signaling pathway promotes compensated cardiac hypertrophy in transgenic mice[J]. *EMBO J*, 2000, 19(43):6341-6350.