

## 心肌肥大过程中的信号转导

姜 志 胜

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[作者简介] 姜志胜, 男, 1965 年 4 月出生, 教授, 硕士研究生导师。1999 年 7 月毕业于原北京医科大学(现北京大学医学部), 获医学博士学位。之后前往加拿大曼尼托巴大学从事博士后研究, 2004 年 12 月应邀回国工作。现任南华大学医学院副院长兼心血管病研究所所长。姜志胜教授长期从事动脉粥样硬化和缺血心肌保护的研究, 特别是近 8 年来, 在生长因子与心肌保护领域开展了大量工作, 在国内外知名刊物上论文 50 余篇, 并应邀在国际心脏研究会(International Society for Heart Research, ISHR)和美国心脏协会(American Heart Association, AHA)等多个国际学术会议上作专题报告。联系电话为 0734-8282847, 传真号 0734-8282938, E-mail 为 zsjiang2005@163.com。



[关键词] 病理学与病理生理学; 心肌肥大; 信号转导

[摘 要] 心肌肥大是一常见而重要的临床的现象, 它的发生发展涉及到诸多因素, 机制尚未完全阐明。本文从酪氨酸激酶受体 gp130、小 G 蛋白家族、蛋白激酶 C、丝裂素活化蛋白激酶和钙信号等方面介绍心肌肥大相关信号转导途径的研究近况, 并对今后的研究方向作一探讨。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

血液动力学增加可使心脏产生两种反应机制, 短期机制通过刺激  $\beta$ -肾上腺素能受体信号途径等引起心肌收缩性增强; 长期反应则涉及到以心肌细胞体积增大为特征的重塑过程, 即心肌肥大。心肌肥大的早期因心室壁增厚, 心肌收缩功能改善而被视为代偿性过程。但是, 在持久病理性应急情况下, 心肌肥大伴随着间质纤维化、收缩功能失调以及基因表达、能量代谢和电生理特征的异常, 最终导致了失代偿性的心功能衰竭。因此, 尽管心肌肥大本身是一代偿性反应, 但它也是启动心功能衰竭的一个病理过程。目前尚不能明确代偿性心肌肥大与有关的病理重塑是否通过同一信号途径所介导。所以, 对心肌肥大细胞与分子机制的了解以区分代偿性过程与病理重塑的分子基础对于寻找有效的心功能衰竭治疗机制具有重要的意义。近年来, 分子遗传学、单细胞和器官生理学的进展使得对涉及心肌肥大的各信号通路的研究日新月异, 大量以基因工程技术处理过的动物模型使人们能够在分子水平上探索各个不同的信号途径及其交汇联系(cross-talk), 并发现了许多在心肌肥大和心功能衰竭过程中起重要作用的信号通路, 如 gp130/stat, 小 G 蛋白(small G proteins), Gq/蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK), 钙/钙调素依赖性蛋白激酶(calcium/calmodulin dependent protein kinase, CaMK)和钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)等。本文论述这方面的重要进展。

### 1 酪氨酸激酶受体 gp130 与心肌肥大

Cardiotrophin 1 (CT-1) 是一致心肌肥大分子, 它是白细胞介素 6 家族中的一员, 通过 gp130/白血病抑制因子(leukemia inhibitor factor, LIF) 杂合二聚体受体而发挥作用。CT-1 对小鼠心肌细胞 gp130 途径的激活使细胞出现肥大的特征性变化并通过抑制凋亡而促进了细胞生存。通过转基因技术持续激活 gp130 途径导致小鼠心肌肥大, 而体内靶向敲除 gp130 基因、灭活 gp130 信号途径导致胚胎因造血系统、心脏及其它系统的缺陷而早期死亡, 但心肌内靶向敲除 gp130 的转基因小鼠仍可发育至成年。在主动脉缩窄引起的压力超负荷时, gp130 的心肌特异性灭活阻断了 stat3 下游的磷酸化, 但不影响其它与机械应激有关的胚胎基因的表达, 如脑钠肽(brain natriuretic protein, BNP) 和 c-fos; 另一方面, 压力超负荷可引起 gp130 缺失的心肌细胞发生广泛的凋亡、心室腔扩大和发育成熟前死亡。在体实验发现心肌细胞内过表达 stat3 导致心肌细胞肥大并拮抗阿霉素(doxorubicin) 诱导的心肌损伤和死亡。这些结果清楚表明 gp130 途径是心肌肥大发生过程中一个重要的应激诱导的信号转导通路, 并在保护心肌细胞抗凋亡损伤中起着关键作用。通过 LIF 激活 gp130 增加了离体心肌细胞的 L 型钙电流和细胞内 calcium transient, 提示 gp130 介导的信号转导途径可能参与了生物机械应激时心肌代偿性重塑过程。一般认为, gp130 的活化可引起 JAK (Janus kinases) 的激活, 后者再磷酸化 STAT (signal transducer and activator of transcription), 特别是 STAT3。活化的 STAT3 转位于胞核, 直接激活心肌肥大(代偿性) 和细胞生存相关基因。由此

可以推测,刺激 gp130 信号途径以实现心肌保护和增强心肌收缩功能可以作为潜在的心功能衰竭治疗策略。

## 2 小 G 蛋白与心肌肥大和收缩功能失调

小 G 蛋白家族包含多种成员,具有相似的分子质量(约 21 kDa),在细胞膜受体与细胞内各种信号转导途径之间起重要联系作用,调节细胞生长、分化、生存、迁移等多种细胞活动。目前已知有五种小 G 蛋白组分(Rho、Ras、ARFs、Rab 和 Ran),各组分中又包含有一些亚类。已经证实,小 G 蛋白家族中的 Ras、Rac1 和 RhoA 参与心肌肥大的发生,这三者的激活可诱导心房钠尿肽(atrial natriuretic factor, ANF)表达,还可刺激肌丝机化,而它们活性的抑制则减弱了新福林(phenylephrine, PE)等心肌肥大刺激因子的效应。转基因动物实验表明,这三种蛋白的激活可使心脏产生显著不同的表型。H-ras<sup>v12</sup>的心室特异性表达引起了肥厚性心肌病的特征性变化:显著的心肌肥厚,肌丝错排,舒张功能失调,但保留对 $\beta$ -肾上腺素能刺激的反应,部分动物出现心肌纤维化和发育成熟前猝死。受 $\alpha$ 肌球蛋白重链(myosin heavy chain,  $\alpha$ MHC)启动子驱使的高水平 V12Ras 表达引起严重的向心性心肌肥厚和舒张功能的缺失以及对 $\beta$ -肾上腺素刺激反应的明显钝化,类似于肥厚性心肌病的晚期。Ras 表达与心肌肥厚严重性之间的联系也见诸于人肥厚性心肌病的报道中。Ras 信号转导的下游效应分子包括 Raf、PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase, )、Raf-GDS/Rac 和 MAPK 途径,这些信号分子均参与了心肌肥大的发生过程。近来发现, Ras 激活后促进 NFAT3(nuclear factor of activated T-cell 3)的核转位,阻断 Ras 活性,消除了 PE 引起的 NFAT 活性的增加,提示 Ras 可调节心肌细胞内 Ca<sup>2+</sup>信号通路。这些结果均表明, Ras 介导的信号途径是心肌肥厚及其舒张功能失调发生的一个重要环节。但阻断 Ras 途径是否足以阻止心肌肥厚的发展尚需进一步研究。相反,在体心肌细胞中 RhoA 的激活导致了一种独特的心肌病表型,表现为心室腔扩张,心肌收缩性丧失,心房纤颤,房室传导阻滞和超慢心率,说明 RhoA 途径不足以引起心肌肥厚,但参与了房室结和心房起搏细胞电生理学特性的调节。Sussman 等建立了表达 V12Rac1 的转基因动物模型并观察到两种不同的心肌细胞表型,其中一组动物伴有心脏腔室扩张并于出生后早期(生后 7~13 天)死亡。另一组动物寿命正常,伴有一过性心肌肥厚和收缩功能亢进。在增加转基因表达时,此表型可转变为腔室扩张和动物早期死亡。表明病理性表型与高水平的 Rac 信号转导有关,而代偿性表型则由低水平的 Ras 活性所启动。在所有 V12Rac1 转基因心脏中均可检测到下游蛋白活化激酶(protein activated kinase, PAK)和 src 激酶的激活,提示 Rac1 介导的信号途径的主要效应之一是调节粘着斑复合物(focal adhesion complex)和维持心肌的完整性。但 Rac1 介导的对心肌细胞收缩性影响的特性仍不清楚。此外,近来研究发现, Rab 家族亦参与心肌肥大的发生,转基因小鼠中过表达 Rab1 足以引起心肌肥厚,最终导致心室扩张和心功能衰竭。尽管此表型与 PKC 的表达上调和亚细胞定位改变有关,但 Rab 在压力过负荷等常见因素引起的心肌肥大

中的确切作用仍有待阐明。

## 3 血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$ 和蛋白激酶 C 与心肌肥大

在心肌组织中,血管紧张素 $\text{Ang} \text{ II}$ 可 $\text{Ang} \text{ II}$ 可与 AT1 和 AT2 受体结合。正常情况下,心脏中受体蛋白以 AT1 为主,而病理情况下则以 AT2 为主,且整个受体蛋白水平下调。早期研究表明, AT1 介导 $\text{Ang} \text{ II}$ 的慢性营养及致心肌肥厚效应,而 AT2 受体激活则拮抗了 AT1 介导的效应。实验发现, $\text{Ang} \text{ II}$ 通过与 AT1 的作用是伸展引起的心肌肥大的主要通路。但近年来在基因敲除动物模型上所取得的结果十分不同。小鼠体内 AT1 的灭活导致了高血压,但不能阻断压力超负荷引起的心肌肥大;相反,灭活 AT2,即使标志基因的表达和下游 MAPK 活性未受影响,亦阻断了压力过负荷引起的心肌肥厚。说明 AT2 而非 AT1 在介导机械应激时的细胞生长中起着关键作用。AT2 基因敲除小鼠在压力超负荷时仍能维持正常的收缩性,不伴有肥厚性重塑,提示不发生心肌肥厚也能取得血液动力学代偿。

心肌肥厚刺激因子,如 $\text{Ang} \text{ II}$ 、内皮素 1(endothelin 1)、去甲肾上腺素和 PGF<sub>2</sub> $\alpha$ 都能结合至与 Gq 蛋白相耦合的膜受体。Gq 激活可诱导磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)活性,后者将 PIP<sub>2</sub>(phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate)转变为第二信使 DAG(diacylglycerol)和三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP<sub>3</sub>),然后激活 PKC。体内 Gq 通路低水平的激活导致心肌肥厚,但 Gq 信号的进一步诱导却导致了心肌凋亡和心功能衰竭。阻断 Gq 途径部分减弱压力超负荷引起的肥厚性反应。这些研究表明, Gq 可能是代偿性心肌肥厚及其向心功能衰竭转变的共同信号通路。PKC $\epsilon$ 被认为是 $\text{Ang} \text{ II}$ /Gq 途径的主要下游信号分子之一。Takeishi 等发现,轻度过表达 PKC $\epsilon$ 导致向心性肥厚,伴收缩功能正常和选择性诱导 $\beta$ -肌球蛋白重链( $\beta$ -myosin heavy chain,  $\beta$ -MHC)与骨骼肌 $\alpha$ 肌动蛋白( $\alpha$ -actin)基因表达,但不诱导 ANF 表达。而 PKC $\epsilon$ 的高水平表达则引起心功能衰竭。另有报道,低水平表达 PKC $\epsilon$ 转位抑制因子 $\epsilon$ V1 的转基因小鼠最终出现心肌肥大和心肌肥大标志基因的表达,而高表达 $\epsilon$ V1 则引起扩张性心功能衰竭。相反,过表达 PKC $\epsilon$ 转位激活因子 $\phi$ ERACK 的转基因鼠导致了向心性肥厚、选择性 $\beta$ -MHC 激活,而心肌收缩功能正常。在 Gq 转基因小鼠心脏共表达 $\epsilon$ V1 引起致死性扩张性心肌病,而共表达 $\phi$ ERACK 则改善心功能,且不影响 Gq 介导的标志基因的激活。因此, PKC $\epsilon$ 参与代偿性心肌肥厚的信号途径,并拮抗 Gq 引起的其它病理性通路。

## 4 丝裂素活化蛋白激酶与代偿心肌肥厚和心肌病

MAPK 家族有三个主要成分:细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)、应急激活蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK, 又称 $c$ -Jun N-terminal kinase, JNK)和 p38 激酶。每个成分包括由 MAPKKK $\rightarrow$ MAPKK $\rightarrow$ MAPK 的信号链。尽管 MAPK 激活与心肌肥厚及心功能衰竭的启动有关,但它在完整心脏的特异性作用仍不太清楚。在内皮素 1 和肾上腺素刺激的心肌细胞的肥大变化中, ERK

起重要作用,但在培养的细胞中激活 ERK 对细胞的促肥大作用报道不一。转基因动物实验表明,靶向表达 ERK 上游激活因子如 Ras 和 MEK-1,都导致了心室的向心性肥厚,其差别在于 Ras 介导的心肌肥厚伴有严重的舒张功能缺陷和心脏猝死,而 MEK-1 介导的心肌肥厚伴有收缩功能亢进,动物存活期正常,提示为代偿性心肌肥厚。造成这种差异的原因可能由于 Ras 可诱导一种通过 RafMEK-ERK 介导的代偿性心肌肥厚,并同时激活了引起舒张功能损害的其他信号通路。JNK 和 p38 均是应激激活的 MAPK。乳鼠心肌细胞内 JNK 通路的激活引起肥厚的特征性变化,而体内 JNK 的激活导致轻度心肌肥大和严重的心功能抑制。利用腺病毒介导的基因转染技术将 SEK-1(SAPK kinase 1,抑制 JNK 激活)导入心肌阻断了压力超负荷引起的 JNK 激活,减轻了心肌肥厚,减少了标志基因 ANF 的表达。这些结果表明,即使 JNK 的单独激活不足以引起心肌肥大,该途径在机械应激引起的心肌肥大反应中亦起十分重要的作用。

p38 在压力超负荷引起的心肌肥大及 Gq 介导的心肌肥大/心功能衰竭中的作用较复杂,其不同的异构体发挥不同的生物学功能。心肌组织中主要存在  $\alpha$  和  $\beta$  异构体。p38 $\alpha$  与细胞凋亡有关,而 p38 $\beta$  则介导心肌肥厚及细胞生存。体内 p38 的特异性激活不引起明显的心肌肥厚,但导致了一种以收缩功能受损、心肌僵硬和胚胎标志基因表达为特征的心肌病。p38 在生理与病理性心肌肥大过程中的作用有待进一步阐明。

5 钙信号引起的心肌肥厚的转录机制

研究发现,在心肌肥大过程中有两种转录机制与钙介导的信号转导有关。一是 CaN 介导的 NFAT3 和 GATA-4 的激活。二是 CaMK 介导的 MEF-2(myocyte enhancer factor 2)的激活。近来有报道,灭活 NFAT3 基因对 Ang Ⅱ、压力过负荷及 CaN 激活引起的心肌肥大没有影响,提示 NFAT 家族的其他成员可能参与调节 CaN 介导的心肌肥大相关基因的表达。

与 CaN 通过将 NFAT 去磷酸化和将其从胞浆转位至核而激活靶基因的转录不同,CaMK 则磷酸化组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase,HDAC4 和 5)并将其从核转位至胞浆而解除了对转录因子 MEF-2 的抑制效应。过表达 CaMK 的转基因动物发生显著的心肌肥厚伴心室腔扩张和心功能衰竭,MEF-2 的激活参与了 CaMK 诱导的心肌肥大。这些研究表明涉及心肌肥厚的转录途径各不相同,GATA-4 和 MEF-2 激活是心肌肥大发生过程中的重要一环。

此外,生物机械刺激引起的细胞内线粒体数目及线粒体内代谢和信号转导的变化(如脂肪酸氧化/转运体系)亦与心肌肥大的发生有关。尽管对心肌肥大过程中的细胞内信号转导途径以及肥大心肌向衰竭转变的特征性变化(见表)已有不少新的认识,但仍有许多问题有待进一步研究。例如,信号分子是如何影响心肌肥大过程中细胞内蛋白合成的增加和细胞体积的增大?影响心肌肥大过程中转录调节变化的主要信号通路是什么?介导肥大心肌走向衰竭的确切或主要信号通路是什么以及这一通路是如何被激活的?深入

开展这些研究可望为心肌肥大的治疗提供一些特异性靶点,如对转录反应的治疗性干预;抗心肌肥厚药品结合某些措施(如对钙循环的调节)来增强心肌收缩功能和抑制神经激素反应以最终防止心功能衰竭的发生等。可以预见,对心肌肥大相关的细胞内信号通路的完全阐明必将为其治疗带来重大的突破。

表 1. 肥大心肌的特征性变化

1. 形态学变化	
心脏重量/体重	增加
向心性肥大	心室壁显著增厚
离心性肥大	心室腔显著扩大
2. 组织学变化	
细胞凋亡	增加
细胞坏死	增加
组织纤维化	增加
血栓形成	增多
3. 细胞学变化	
心肌细胞体积	增大
细胞内蛋白合成	增加
心房钠尿肽分泌	增多
细胞内钙稳态	失调
4. 基因表达变化	
c-Fos	增加
c-Jun	增加
c-Myc	增加
ANF	增加
BNP	增加
$\alpha$ -MHC	增加
$\alpha$ -skeletalactin	增加
MLC-2a	增加
5. 心功能变化	
收缩功能	降低
舒张功能	降低
舒张末压	升高
$\beta$ 肾上腺素能反应	降低
心率失常	增多
6. 信号转导途径的变化	
ERK1/2 激活	向心性肥大
JNK 激活	离心性肥大,严重心室扩张
P38MAPK 激活	离心性肥大,严重心室扩张
JAK/STAT 激活	向心性肥大(代偿性)
CaMK/CaN 激活	心肌肥大和心功能衰竭

MLC-2a: myosin light chain 2a

[参考文献]

[1] Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol*, 2003, **65**: 45-79

[2] van Empel VP, De Windt LJ. Myocyte hypertrophy and apoptosis: a balancing act. *Cardiovasc Res*, 2004, **63** (3): 487-499

[3] Hirota H, Chen J, Betz UA, Rajewsky K, Gu Y, Ross J Jr, et al. Loss of a gp130 2cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell*, 1999, **97** (2): 189-198

[4] Mariuz-Garcia J, Goldenthal MJ. Heart mitochondria signaling pathways: ap

- praisal of an emerging field. *J Mol Med*, 2004, **82** (9): 565-578
- [5] Kunisada K, Negoro S, Tone E, Funamoto M, Osugi T, Yamada S, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 in the heart transduces not only a hypertrophic signal but a protective signal against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (1): 315-319
- [6] Selvetella G, Hirsch E, Notte A, Tarone G, Lembo G. Adaptive and maladaptive hypertrophic pathways: points of convergence and divergence. *Cardiovasc Res*, 2004, **63** (3): 373-380
- [7] Akazawa H, Komuro I. Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy. *Circ Res*, 2003, **92** (10): 1 079-088
- [8] Lips DJ, deWindt LJ, van Kraaij DJ, Doevendans PA. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J*, 2003, **24** (10): 883-896
- [9] Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte Death, Growth, and Regeneration in Cardiac Hypertrophy and Failure. *Circ Res*, 2003, **92** (2): 139-150
- [10] Vega RB, Harrison BC, Meadows E, Roberts CR, Papst PJ, Olson EN, et al. Protein kinases C and D mediate agonist-dependent cardiac hypertrophy through nuclear export of histone deacetylase 5. *Mol Cell Biol*, 2004, **24** (19): 8 374-385
- [11] Murata M, Fukuda K, Ishida H, Miyoshi S, Koura T, Kodama H, et al. Leukemia inhibitory factor, a potent cardiac hypertrophic cytokine, enhances L-type  $Ca^{2+}$  current and  $[Ca^{2+}]_i$  transient in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31** (1): 237-245
- [12] Chen M, Li X, Dong Q, Li Y, Liang W. Neuropeptide Y induces cardiomyocyte hypertrophy via calcineurin signaling in rats. *Regul Pept*, 2005, **125** (1-3): 9-15
- [13] Clerk A, Sugden PH. Small guanine nucleotide-binding proteins and myocardial hypertrophy. *Circ Res*, 2000, **86** (10): 1 019-023
- [14] Hannan RD, Jenkins A, Jenkins AK, Brandenburger Y. Cardiac hypertrophy: a matter of translation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2003, **30** (8): 517-527
- [15] Molkentin JD, Dorn II GW 2nd. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol*, 2001, **63**: 391-426
- [16] Ichida M, Finkel T. Ras regulates NFAT3 activity in cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 2001, **276** (5): 3 524-530
- [17] Lammerding J, Kamm RD, Lee RT. Mechanotransduction in cardiac myocytes. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, **1 015**: 53-70
- [18] Sah VP, Minamisawa S, Tam SP, Wu TH, Dorn GW 2nd, Ross J Jr, et al. Cardiac-specific overexpression of RhoA results in sinus and atrioventricular nodal dysfunction and contractile failure. *J Clin Invest*, 1999, **103** (12): 1 627-634
- [19] Sussman MA, Welch S, Walker A, Klevitsky R, Hewett TE, Price RL, et al. Altered focal adhesion regulation correlates with cardiomyopathy in mice expressing constitutively active rac1. *J Clin Invest*, 2000, **105** (7): 875-886
- [20] Wu G, Yussman MG, Barrett TJ, Hahn HS, Osinska H, Hilliard GM, et al. Increased myocardial Rab GTPase expression: a consequence and cause of cardiomyopathy. *Circ Res*, 2001, **89** (12): 1 130-137
- [21] Lorell BH. Role of angiotensin AT1, and AT2 receptors in cardiac hypertrophy and disease. *Am J Cardiol*, 1999, **83** (12A): 48F-52H
- [22] Dorn GW II, Brown JH. Gq signaling in cardiac adaptation and maladaptation. *Trends Cardiovasc Med*, 1999, **9** (1-2): 26-34
- [23] Jalili T, Takeishi Y, Walsh RA. Signal transduction during cardiac hypertrophy: the role of G alpha q, PLC beta 1, and PKC. *Cardiovasc Res*, 1999, **44** (1): 5-9
- [24] Takeishi Y, Ping P, Bolli R, Kirkpatrick DL, Hoit BD, Walsh RA. Transgenic overexpression of constitutively active protein kinase C epsilon causes concentric cardiac hypertrophy. *Circ Res*, 2000, **86** (12): 1 218-223
- [25] Mochly-Rosen D, Wu G, Hahn H, Osinska H, Liron T, Lorenz JN, et al. Cardiostrophic effects of protein kinase C epsilon: analysis by in vivo modulation of PKCepsilon translocation. *Circ Res*, 2000, **86** (11): 1 173-179
- [26] Sugden PH. Signaling in myocardial hypertrophy: life after calcineurin? *Circ Res*, 1999, **84** (6): 633-646
- [27] Yue TL, Gu JL, Wang C, Reith AD, Lee JC, Mirabile RC, et al. Extracellular signal-regulated kinase plays an essential role in hypertrophic agonists, endothelin 1 and phenylephrine-induced cardiomyocyte hypertrophy. *J Biol Chem*, 2000, **275** (48): 37 895-901
- [28] Bueno OF, De Windt LJ, Tymitz KM, Witt SA, Kimball TR, Klevitsky R, et al. The MEK1-ERK1/2 signaling pathway promotes compensated cardiac hypertrophy in transgenic mice. *EMBO J*, 2000, **19** (23): 6 341-350
- [29] Choukroun G, Hajjar R, Fry S, del Monte F, Haq S, Guerrero JL, et al. Regulation of cardiac hypertrophy in vivo by the stress-activated protein kinases/c-Jun NH(2)-terminal kinases. *J Clin Invest*, 1999, **104** (4): 391-398
- [30] Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway: activation and function. *Cell Signal*, 2000, **12** (1): 1-13
- [31] Passier R, Zeng H, Frey N, Naya FJ, Nicol RL, McKinsey TA, et al. CaM kinase signaling induces cardiac hypertrophy and activates the MEF2 transcription factor in vivo. *J Clin Invest*, 2000, **105** (10): 1 395-406
- [32] Lu J, McKinsey TA, Nicol RL, Olson EN. Signal-dependent activation of the MEF2 transcription factor by dissociation from histone deacetylases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, **97** (8): 4 070-075
- [34] McKinsey TA, Zhang CL, Lu J, Olson EN. Signal-dependent nuclear export of a histone deacetylase regulates muscle differentiation. *Nature*, 2000, **408** (6808): 106-111
- [35] 常连庆, 谢晓华, 陈雯, 李朝晖, 孙愚, 刘珍荣, 等. 环孢霉素A抑制肾性高血压大鼠心肌肥大的作用机制. *高血压杂志*, 2004, **12** (3): 249-252
- [36] 刘洁, 白桦, 李丽, 邢东琦, 吴立玲. 肾性和自发性高血压大鼠心肌肥大前后心肌Caq/11含量的变化. *中国应用生理学杂志*, 2003, **19** (2): 200-202
- (此文编辑 胡必利)

## 《中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)》 (生物医药类)一览表(2003年度)

CHINESE MEDICAL SCIENCES JOURNAL

EYE SCIENCE

WORLD J OF GASTROENTEROLOG

癌变·畸变·突变

癌症

安徽医科大学学报

安徽中医学院学报

氨基酸和生物资源

蚌埠医学院学报

北京大学学报医学版

北京口腔医学

北京生物医学工程

北京医学

北京中医药大学学报

标记免疫分析与临床

病毒学报