

哮喘气道重塑中钙调神经磷酸酶与蛋白激酶活性的相互调节

陈亚红^{1△}, 姚婉贞¹, 赵鸣武¹, 庞永政², 唐朝枢²
(1. 北京大学第三医院呼吸科, 北京 100083 2. 北京大学第一医院心血管研究所)

[摘 要] 目的 研究钙调神经磷酸酶(CaN)信号途径与蛋白激酶 C(PKC)、丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶 A(PKA)的相互调节在哮喘气道重塑发病中的作用。方法 建立卵蛋白诱导的哮喘豚鼠模型,实验分为 哮喘组、CaN 抑制剂环孢霉素 A(CsA)组和对照组,采用磷酸化和去磷酸化方法测定肺组织 CaN 活性、MAPK 活性、PKC 活性、PKA 活性。在离体培养的大鼠气道平滑肌细胞(ASMC)中,以尾加压素 II(U II)为刺激因素,测定 CaN、PKC 和 MAPK 活性以及它们之间的相互调节。结果 :(1)哮喘组 CaN 活性、MAPK 活性和 PKC 活性分别较对照组高 19% ($P<0.01$)、28% ($P<0.01$)和 35% ($P<0.05$),PKA 活性较对照组低 53% ($P<0.01$)。CsA 组 CaN 活性、MAPK 活性和 PKC 活性分别较哮喘组低 52% ($P<0.01$)、18% ($P<0.05$)和 52% ($P<0.01$),PKA 活性较哮喘组高 2.65 倍($P<0.01$)。(2)U II 10^{-7} mol/L 孵育 20 min 引起 ASMC PKC 和 MAPK 活性分别较对照组增加 44% 和 24% ($P<0.01$),并呈时间依赖性引起 ASMC 中 CaN 活性增加,24 h 为对照组的 1.67 倍($P<0.01$)。(3)与单用 U II 10^{-7} mol/L 组比,CaN 抑制剂 CsA 10^{-6} mol/L 使 CaN 活性降低了 45% ($P<0.01$),MAPK 抑制剂 PD₉₈₀₅₉ 50 μ mol/L 对 CaN 活性无明显影响($P>0.05$),PKC 抑制剂 H₇ 50 μ mol/L 使 CaN 活性下降 21% ($P<0.05$)。(4)CsA 10^{-6} mol/L 作用使 U II 10^{-7} mol/L 刺激的 ASMC PKC 活性下降了 14% ($P<0.05$),对 MAPK 活性无明显影响($P>0.05$)。结论 在哮喘气道重塑的发生过程中,CaN 与 MAPK、PKC 和 PKA 之间存在相互调节。

[关键词] 哮喘 钙神经素 蛋白激酶类

[中图分类号] R562.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2005)06-0599-04

Cross-talk between calcineurin and protein kinases in airway remodeling in asthma

CHEN Ya-hong^{1△}, YAO Wan-zhen¹, ZHAO Ming-wu¹, PANG Yong-zheng², TANG Chao-shu²
(1. Department of Respiratory, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China 2. Institute of Cardiovascular Research, Peking University First Hospital)

ABSTRACT Objective : To determine the role of cross-talk between calcineurin-dependent signal transduction pathway and protein kinase C (PKC), mitogen-activated protein kinase (MAPK) and protein kinase A (PKA) in airway remodeling in asthma. **Methods :** Male guinea pigs were sensitized with intraperitoneal injections of ovabumin (OVA), then treated with cyclosporin A (CsA, 5 mg/kg), an inhibitor of calcineurin, then inhaled OVA for 2 weeks 14 days later. Activities of calcineurin, PKC, MAPK, and PKA were analyzed by phosphorylation and dephosphorylation. In primary cultures of rat airway smooth muscle cells (ASMC), activities of calcineurin, PKC, MAPK, and cross-talk induced by urotenin II (U II), a recently identified strong mitogen, were measured. **Results :** (1) The activities of calcineurin, MAPK and PKC increased by 19% ($P<0.01$), 28% ($P<0.01$) and 35% ($P<0.05$), respectively, in the asthmatic group compared with controls but decreased by 52% ($P<0.01$), 18% ($P<0.05$) and 52% ($P<0.01$), respectively, in the CsA group compared with asthmatic group. PKA activity in the asthma group decreased by 53% ($P<0.01$) compared with controls but increased by 2.65-fold ($P<0.01$) in the CsA group compared with the asthma group. (2) U II 10^{-7} mol/L stimulated ASMC PKC and MAPK activities by 44% and 24% ($P<0.01$), respectively, after incubating for 20 min. It increased CaN activity in a time-dependent manner, being 1.67 times that of the control for 24 h ($P<0.01$). (3) CsA 10^{-6} mol/L and H₇ 50 μ mol/L, an inhibitor of PKC, inhibited U II -stimulated CaN activity by 45% ($P<0.01$) and 21% ($P<0.05$), respectively, while PD₉₈₀₅₉ 50 μ mol/L, an inhibitor of MAPK, had no effect on CaN activity ($P>0.05$). (4) CsA 10^{-6} mol/L inhibited U II -stimulated PKC activity by 14% ($P<0.05$), while having no effect on MAPK activity ($P>0.05$). **Conclusion :** The signal transduction pathways between calcineurin and other protein kinases such as

PKC, MAPK and PKA have cross-talk in airway remodeling in asthma.

KEY WORDS Asthma ; Calcineurin ; Protein kinases

哮喘反复发作可伴有气道重塑 (airway remodeling), 引起不可逆性气流阻塞及持续性非特异性支气管高反应性。后者是导致哮喘患者对常规治疗手段效果不好的重要原因之一^[1]。目前关于气道重塑的分子机制尚未完全阐明。

近年发现, 体内唯一的 Ca^{2+} /钙调素依赖的蛋白磷酸酶钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CaN) 参与多种细胞功能的调节, 除引起免疫细胞活化、调节神经递质释放和突触可塑性外, 还能介导心肌肥大、成纤维细胞增殖等^[2]。我们以前的工作发现, 肺组织表达 CaN, 并具有磷酸酶活性; 而 CaN 信号途径参与哮喘豚鼠气道重塑^[3,4]。CaN 信号途径与其他调节气道平滑肌细胞 (ASMC) 增殖的蛋白激酶如蛋白激酶 C (PKC)、丝裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 和蛋白激酶 A (PKA) 之间的交联目前尚未阐明。本工作在卵蛋白诱导的哮喘豚鼠模型和离体培养的大鼠 ASMC 上, 研究 CaN 信号途径与 PKC、MAPK 和 PKA 之间的相互调节, 以阐明哮喘气道重塑的分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料

雄性健康豚鼠和 Wistar 大鼠购自北京大学医学部实验动物中心。所有动物实验均遵循中华人民共和国动物实验管理规定。卵蛋白、钙调素 (calmodulin, CaM)、PKA、ATP- Na_2 、PKC 底物肽等为美国 Sigma 公司产品, CaN 抑制剂环孢霉素 A (CsA) 为瑞士 Sandoz 产品, $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]$ ATP 购自 NEN Dupont 公司 (比放射活性为 3.7×10^5 kBq/mL), 其他试剂为市售分析纯产品。

1.2 哮喘豚鼠模型的制备^[5]

雄性健康豚鼠, 体重 300 ~ 400 g, 随机分为 3 组。(1) 哮喘组 腹腔注射 10% (体积分数) 卵蛋白生理盐水 1 mL, 14 天后每日 8 ~ 9 时给予 1% (体积分数) 卵蛋白生理盐水超声雾化吸入诱发哮喘, 共 2 周。(2) CsA 组 按哮喘组法制作动物模型, 每日激发前给予 CsA 5 mg/kg 腹腔注射。(3) 对照组 操作同哮喘组, 但将卵蛋白生理盐水换为生理盐水。末次激发结束后 24 h 断头处死动物, 取材进行实验。

1.3 大鼠 ASMC 培养

采用贴块法。实验用第 2 ~ 6 代细胞。经形态学及 α -actin 免疫组化染色证实为平滑肌细胞。

1.4 ^{32}P 标记底物的制备^[6]

Histone 90 mg 溶于 15 mL 缓冲液中 [羟乙基哌嗪乙磺酸 (HEPES) 50 mmol/L pH 7.4, 乙酸镁 10 mmol/L, 二硫苏糖醇 (DTT) 1 mmol/L], 加入猪 PKA 催化亚单位 (30 μg 溶于 0.6 mL 反应液: DTT 40 mmol/L, ATP 5 $\mu\text{mol/L}$, $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]$ ATP 1.11×10^6 Bq), 反应混合物在 25 $^{\circ}\text{C}$ 振荡水浴孵育 1 h, 加入三氯乙酸 (TCA) 至其最终体积分数为 15%, 终止反应, 10 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液, 沉淀以 15% 冷 TCA 洗 3 次, 并溶于 0.1 mol/L 的 NaOH 7.5 mL 中, 先经过 3 L 磷酸盐缓冲液 (PBS) 透析 4 h, 然后经过等体积的 HEPES 缓冲液 (pH 7.4, 含 2.8 mmol/L β 巯基乙醇) 透析过夜。 ^{32}P 标记底物置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存。

1.5 CaN 活性测定^[6]

向取出的肺组织加入组织匀浆液, 在匀浆器上匀浆并反复冻融, 离心, 上清液即为组织提取液。收集细胞用冷 PBS 洗涤, 加入预冷的细胞裂解液。反复冻融, 超声破碎, 离心, 上清液即为细胞提取液, 考马斯亮蓝法进行蛋白定量。将组织和细胞提取液用缓冲液稀释, 取 25 μg 蛋白 (50 μL) 加入 25 μL 含 ^{32}P 标记的 histone II-S [6 g/L, 6 000 ~ 9 000/(min $\cdot$ pmol)] 的反应液中 (HEPES 50 mmol/L, pH 7.4, β -mercaptoethanol 2.8 mmol/L, Calyculin A 30 nmol/L), 30 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min, 用预冷 100% (体积分数) TCA 15 μL 终止反应, 冰浴 15 min, 离心 5 min, 将上清液 (45 μL /样本) 点于 Whatman P81 滤纸上, 干燥 15 min, 加入闪烁液, 在 β 液闪仪上进行液闪计数。

1.6 MAPK 活性测定

取组织和细胞提取液 50 μL , 加入 50 μL 激酶缓冲液, 其成分参见文献 [7]。30 $^{\circ}\text{C}$ 反应 15 min 后冰浴终止反应。取 80 μL 反应液点于 p81 phosphocellulose 滤纸 (Whatman) 上, 晾干后以 0.5% (体积分数) PBS 冲洗 5 次, 烘干后置于液闪瓶中, 加闪烁液过夜, 在液闪仪上测定 ^{32}P 参入量, 以实验管和空白管中 ^{32}P 参入量的差值表示 MAPK 活性。

1.7 PKC 活性测定

取组织和细胞提取液 50 μL 加入酶反应液 50 μL , 酶反应液成分参见文献 [8]。37 $^{\circ}\text{C}$ 振荡孵育 15 min 后冰浴终止反应。测定方法同 MAPK 活性。

1.8 PKA 活性测定

取组织提取液 50 μL 加入酶反应液 100 μL , 其成分参见文献 [9]。37 $^{\circ}\text{C}$ 振荡孵育 15 min 后冰浴

终止反应。测定方法同 MAPK 活性。

1.9 统计学分析

所有数据均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用成组 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CaN 对 PKC、MAPK 和 PKA 的调节(表 1)

与对照组比,哮喘组 CaN 活性增加 19% ($P < 0.01$),MAPK 活性增加 28% ($P < 0.01$),PKC 活性增加 35% ($P < 0.05$)。与哮喘组比,CsA 组 CaN 活性下降 52% ($P < 0.01$),MAPK 活性下降 18% ($P < 0.05$),PKC 活性下降 52% ($P < 0.01$)。哮喘组肺组织 PKA 活性较对照组下降 53% ($P < 0.01$),而

CsA 组 PKA 活性较哮喘组增加 2.65 倍($P < 0.01$)。
2.2 U II 对 ASMC CaN、PKC 和 MAPK 活性的影响(表 2)

U II 10^{-7} mol/L 作用 2 h 可引起 ASMC CaN 活性增加 60%,作用 6 h 增加 1 倍,作用 24 h 增加 1.67 倍(P 均 < 0.01)。U II 10^{-7} mol/L 孵育 20 min 可引起 ASMC PKC 活性增加,较对照组增加 44% ($P < 0.01$),孵育 1 h 后 PKC 活性较 20 min 略有下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$),仍比对照组高 33% ($P < 0.01$)。U II 10^{-7} mol/L 孵育 20 min 可引起 ASMC MAPK 活性比对照组增加 24% ($P < 0.01$),孵育 1 h 后较对照组增加 14% ($P < 0.05$),孵育 1 h 较孵育 20 min MAPK 活性有所下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 哮喘豚鼠肺组织 CaN 对 PKC, MAPK 和 PKA 活性的调节($\bar{x} \pm s$)				
Table 1 Cross-talk among CaN, PKC, MAPK and PKA in pulmonary tissue in asthma ($\bar{x} \pm s$)				
Group	CaN	PKC	MAPK	PKA
Control	7.36 ± 0.49 ($n = 6$)	56.08 ± 9.11 ($n = 6$)	35.26 ± 0.61 ($n = 6$)	399 ± 66 ($n = 7$)
Asthma	8.76 ± 1.32 [#] ($n = 6$)	75.88 ± 19.12 [*] ($n = 8$)	45.18 ± 8.43 [#] ($n = 10$)	186 ± 32 [#] ($n = 10$)
CsA	4.20 ± 0.76 [☆] ($n = 7$)	36.44 ± 14.22 [☆] ($n = 6$)	37.05 ± 2.25 [△] ($n = 7$)	679 ± 122 [*] ($n = 7$)

CsA, cyclosporin A ;CaN, calcineurin ;PKC, protein kinase C ;MAPK, mitogen-activated protein kinase ;PKA, protein kinase A ;* $P < 0.05$,[#] $P < 0.01$,compared with control ;[△] $P < 0.05$,[☆] $P < 0.01$,compared with asthma group.

2.3 CaN、MAPK 和 PKC 的抑制剂对 U II 刺激的 CaN 活性的影响(图 1)

与单用 U II 10^{-7} mol/L 组比,CaN 抑制剂 CsA 10^{-6} mol/L 使 CaN 活性下降 45% ($P < 0.01$)。而 MAPK 抑制剂 PD₉₈₀₅₉ 50 μ mol/L 使 U II 刺激的 CaN 活性略有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。PKC 抑制剂 H₇ 50 μ mol/L 使 U II 刺激的 CaN 活性下降 21% ($P < 0.05$)。

表 2 U II 对 ASMC CaN、PKC 和 MAPK 活性的影响($\bar{x} \pm s$)			
Table 2 Effect of U II on activity of CaN, PKC and MAPK ($\bar{x} \pm s$)			
	PKC activity ($n = 6$)	MAPK activity ($n = 6$)	CaN activity ($n = 4$)
Control	9.15 ± 1.59	3.60 ± 0.40	1.13 ± 0.16
20 min	13.18 ± 0.94 [*]	4.44 ± 0.40 [*]	
1 h	12.26 ± 1.05 [*]	4.09 ± 0.25 [#]	
2 h			1.81 ± 0.21 [*]
6 h			2.28 ± 0.20 [*]
24 h			3.02 ± 0.23 [*]

[#] $P < 0.05$,^{*} $P < 0.01$,compared with control.

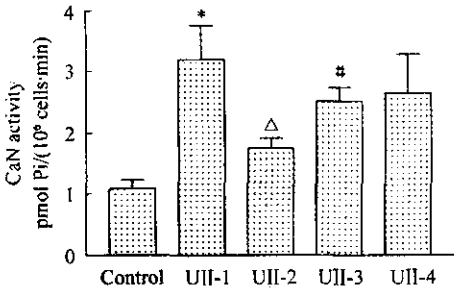
2.4 CsA 对 U II 刺激的 PKC 和 MAPK 活性的影响(表 3)

CaN 抑制剂 CsA 10^{-6} mol/L 作用使 U II 10^{-7}

mol/L 刺激的细胞 PKC 活性下降 14% ($P < 0.05$),但对 MAPK 活性无明显影响($P > 0.05$)。

3 讨论

CaN 是迄今发现的唯一受 Ca^{2+} /钙调素(CaM)调节的丝/苏氨酸蛋白磷酸酶是广泛分布的、参与多种细胞功能调节的多功能信号酶。CaN 介导的信号通路在心肌肥大和成纤维细胞增殖中可能起重要作用^[2,10]。在肺组织中,CaN 有多种生理和病理生理作用。如肺上皮细胞通过 CaN 而调节表面活性物质 D 的表达,气管内滴注 CaN 抑制剂能减轻肺缺血-再灌注损伤^[11,12]。我们以前的工作发现,哮喘豚鼠存在明显的气道重塑,表现在大气道平滑肌细胞 DNA 合成增加,外周肺组织气道壁和气道平滑肌增厚,同时气管和肺组织 CaN 活性增加,而 CsA 能减轻哮喘豚鼠气道重塑,并抑制 U II 刺激的大鼠 ASMC 增殖和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)诱导的肺成纤维细胞增殖、胶原合成和分泌,提示 CaN 信号途径参与哮喘豚鼠气道重塑^[3,4,13,14]。体内蛋白磷酸化与去磷酸化是动态的平衡,且多条信号系统存在相互影响(cross-talk)。但哮喘气道重塑中 CaN 与蛋白激酶之间的相互影响目前尚未阐明。



U II-1, U II 10⁻⁷ mol/L; U II-2, U II 10⁻⁷ mol/L + CsA 10⁻⁶ mol/L; U II-3, U II 10⁻⁷ mol/L + H₇50 μmol/L; U II-4, U II 10⁻⁷ mol/L + PD₉₈₀₅₉ 50 μmol/L; * P<0.01, compared with control #P<0.05, Δ P<0.01, compared with U II group.

图1 CaN、MAPK 和 PKC 抑制剂对 U II 刺激的 CaN 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Figure 1 Effect of inhibitors of CaN, MAPK and PKC on CaN activity stimulated by U II ($\bar{x} \pm s, n=4$)

表3 CsA 对 U II 刺激的 ASMC PKC 和 MAPK 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 3 Effect of CsA on ASMC PKC and MAPK activity induced by U II ($\bar{x} \pm s, n=4$)

	Control	U II	U II + CsA
PKC activity	7.25 ± 0.72	13.72 ± 1.65 *	11.84 ± 0.64 #
MAPK activity	3.04 ± 0.32	4.18 ± 0.49 *	3.99 ± 0.50

* P<0.01, compared with control #P<0.05, compared with U II group.

在目前已知的与 ASMC 增殖有关的信号转导通路中,已发现蛋白激酶如 PKC、MAPK、磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K)、PKA 等多条信号通路参与细胞增殖的调节^[12]。本结果表明,哮喘豚鼠肺组织 CaN、MAPK 及 PKC 同时被激活,而 PKA 活性明显下降。CsA 治疗后 CaN、MAPK 及 PKC 活性不再继续增加,而 PKA 活性不再继续下降,进一步证明 CaN 与 MAPK、PKC 和 PKA 之间存在相互调控,共同参与哮喘豚鼠肺组织蛋白质的磷酸化与去磷酸化。

U II 被证实是迄今发现的最强的缩血管活性肽,对主动脉的缩血管效应为内皮素的 10 倍以上。U II 亦是灵长类动物气道平滑肌的强烈收缩剂,并能促进肺动脉收缩。我们的研究发现 U II 是 ASMC 的强丝裂素原。本结果表明,U II 呈时间依赖性刺激 CaN 活性的增加,在 24 h 活性最高。U II 能在 20 min 迅速激活 ASMC 的 PKC 和 MAPK 活性,表明 PKC 和 MAPK 一旦活化,迅速将信号向下传递,引起核反应,而自身则较快失活。CaN 抑制剂 CsA 使 U II 刺激的 ASMC PKC 活性下降,而 PKC 抑制剂 H₇ 使 U II 刺激的 CaN 活性下降,表明在 U II 刺激的信号途径中,CaN 与 PKC 之间相互调节。CsA 不影响 U II 刺激的 MAPK 活性,而 MAPK 抑制剂 PD₉₈₀₅₉ 亦不影响 U II 刺激的 CaN 活性,表明 CaN 与

MAPK 在 U II 刺激的信号途径中相互独立。研究发现^[15,16],CaN 抑制剂 CsA 在预防心肌肥大发生的过程中,能阻断 Ang II 诱导的心肌细胞和高血压小鼠心肌的 MAPK 活化,亦能抑制特异性 PKC 同功酶的活化,表明 CaN、PKC 和 MAPK 之间的相互交联在介导心肌肥大的发生中发挥重要作用。阻断 CaN 活化后通过抑制 p38MAPK 的活化而抑制 IgE 依赖的嗜碱细胞脱颗粒和细胞因子的合成^[17]。因细胞类型不同,CaN 与 PKA 可产生协同作用,也可产生拮抗作用。

哮喘是一种多因素参与的疾病,CaN 与多种蛋白激酶之间的相互调控在其中发挥重要的作用。进一步深入研究它们之间的相互作用将有助于阐明哮喘的发病机制。

参考文献

- James A. Airway remodeling in asthma [J]. Curr Opin Pulm Med, 2005,11 1-6
- 符民桂,许松,庞永正,等. 钙调神经磷酸酶介导碱性成纤维细胞生长因子诱导的大鼠心肌细胞肥大 [J]. 北京大学学报 (医学版),2001,33 38-41
- 符民桂,陈亚红,刘秀华,等. 钙调神经磷酸酶在大鼠不同组织中的分布及活性 [J]. 中国病理生理杂志,2002,18 889-891
- 陈亚红,赵鸣武,符民桂,等. 钙调神经磷酸酶在哮喘豚鼠气道重塑中的作用 [J]. 中国病理生理杂志,2002,18 157-160
- Padrid PA, Cozzi P and Leff AR. Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chronic antigen challenge in cats [J]. Am J Respir Crit Care Med,1996,154 1812-1818
- Verin AD, Cooke C, Herenyiova M, et al. Role of Ca²⁺/calmodulin-dependent phosphatase 2B in thrombin-induced endothelial cell contractile responses [J]. Am J Physiol,1998,275 1788-799
- 李田昌,庞永政,苏静怡,等. 丝裂素活化蛋白激酶活性测定 [J]. 基础医学与临床,1996,16 158-160
- 刘秀华,庞永政,唐朝枢,等. 缺氧预处理对乳鼠心肌细胞蛋白激酶 C 活性的影响 [J]. 生理学报,1997,49 427-432
- Chini EN, Choi E, Grande JP, et al. Adrenomedullin suppresses mitogenesis in rat mesangial cells via cAMP pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995,215 868-873
- Fu M, Xu S, Zhang J, et al. Involvement of calcineurin in angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy and cardiac fibroblast hyperplasia of rats [J]. Heart Vessels,1999,14 283-288
- Dave V, Childs T, Whitsett JA. Nuclear factor of activated T cells regulates transcription of the surfactant protein D gene (Sftpd) via direct interaction with thyroid transcription factor-1 in lung epithelial cells [J]. J Biol Chem,2004,279 34578-34588
- Woolley SM, Farivar AS, Naidu BV, et al. Endotracheal calcineurin inhibition ameliorates injury in an experimental model of lung ischemia-reperfusion [J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2004,127 376-384
- 陈亚红,赵鸣武,夏春芳,等. 尾加压素在大鼠气道平滑肌细胞增殖的作用及其机制 [J]. 中华医学杂志,2000,80 928-930
- Chen YH, Zhao MW, Fu MG, et al. The role of calcineurin in the lung fibroblasts proliferation and collagen synthesis induced by basic fibroblast growth factor [J]. Chin Med J,2003,116 857-862
- Murat A, Pellioux C, Brunner HR, et al. Calcineurin blockade prevents cardiac mitogen-activated protein kinase activation and hypertrophy in renovascular hypertension [J]. J Biol Chem,2000,275 40867-40873
- Molkentin JD. Calcineurin-NFAT signaling regulates the cardiac hypertrophic response in coordination with the MAPKs [J]. Cardiovasc Res,2004,63 467-475
- Plath KE, Grabbe J, Gibbs BF. Calcineurin antagonists differentially affect mediator secretion, p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinases from immunologically activated human basophils [J]. Clin Exp Allergy,2003,33 342-350

(2005-05-19 收稿)
(本文编辑:任英慧)