

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.050

Wnt 信号通路与高血压疾病的研究进展

王怡文¹ 姜黔峰^{2△} 焦 阳¹ 何沙金¹ 朱文芳¹

(1 遵义医学院 贵州 遵义 563000; 2 遵义市第一人民医院心血管内科 贵州 遵义 563002)

摘要: Wnt 信号分子是一类在无脊椎与脊椎动物的多种组织中广泛表达且进化上高度保守的信号刺激分子,他们在生长、发育、代谢和干细胞调节等多种生物学过程中发挥重要作用。在健康成人的器官中 Wnt 信号是沉默的,但是在病理情况下 Wnt 信号激活。近年发现 Wnt 信号通路在心血管疾病的发生发展过程中扮演重要角色。本文将详细介绍 Wnt 信号通路,及其与高血压疾病的研究进展,试图将对 Wnt 信号通路的调控作为治疗高血压疾病的新的方向。

关键词: Wnt 信号通路; 高血压疾病; 心肌肥大

中图分类号: R544.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)01-198-03

Progress on Wnt Signaling Pathway and Hypertensive Disorders

WANG Yi-wen¹, JIANG Qian-feng^{2△}, JIAO Yang¹, HE Sha-jin¹, ZHU Wen-fang¹

(1 Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, 563000, China;

2 Department of Cardiology, The First People's Hospital of Zunyi, Zunyi, Guizhou, 563002, China)

ABSTRACT: Wnt signaling molecules are highly conserved stimulating factors in evolution, which are widely expressed in various tissues of invertebrate and vertebrate. They are highly valued for their important biological functions in a variety of biological processes including growth, development, metabolism and regulation of stem cells. Wnt signaling is mostly silent in the healthy adult organs but a reactivation of Wnt signaling is generally observed under pathological conditions. Wnt signaling pathway and cardiovascular diseases also attracted wide attention in recent years. In this paper, we introduced the Wnt signaling pathway and overviewed the research progress between Wnt signaling pathway and Hypertensive disorders in recent years and the Wnt signaling maybe act as a powerful therapeutic target.

Key words: Wnt signaling pathway; Hypertension; Cardiac hypertrophy

Chinese Library Classification(CLC): R544.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-198-03

前言

高血压(hypertension)疾病是人类常见的疾病,发病率也有逐年增加且年轻化的趋势。它的病理变化包括炎症、纤维化和细胞死亡。利尿药、肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin-system, RAS)的抑制剂和肾上腺受体阻断剂可以延缓高血压疾病的进展和改善患者平均存活时间。但是我们仍然需要探索高血压的发病机制以便提高新疗法及其治疗效果。Wnt 信号通路参与调控细胞的生长发育、增殖分化等生理过程及细胞凋亡等病理过程,是多种学科如分子生物学、肿瘤学和细胞生物学的研究热点。Wnt 信号通路在中胚层、心肌的形成、心脏形态等心脏发育和血管生成中起重要作用,在心血管疾病中可被重新激活^[1]。为诊治高血压提供新的策略,本文将深入探讨 Wnt 信号通路对心血管疾病及高血压疾病发展的调控机制。

1 Wnt 信号通路简介

作者简介:王怡文(1986-),女,硕士研究生,住院医师,从事盐敏感性高血压方面的研究, E-mail: wangyiwen202020@sina.com

△ 通讯作者:姜黔峰(1971-),男,博士,主任医师,从事高血压、冠心病、风心病的诊治及各型先天性心脏病的介入治疗方面的研究

(收稿日期:2016-06-13 接受日期:2016-06-30)

Wnt 蛋白最早是 1982 年 Nusse 小鼠的 INT-1 基因与果蝇(Wingless)基因组合而来,是在进化中高度保守的糖蛋白^[2]。目前人类至少已经鉴定出 19 种^[3]。蛋白分为经典 Wnt 信号蛋白和非经典 Wnt 信号蛋白,即 Wnt1 类和 Wnt5a 类;前者包括 Wnt1、Wnt2、Wnt3、Wnt3a、Wnt8 及 Wnt8a,他们与 LRP/FZD 结合激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,作用是决定胚胎发育过程中细胞的种属,与细胞增殖、分化、凋亡有关;后者包括 Wnt 4、Wnt5a、Wnt5b、Wnt6、Wnt7a 和 Wnt11,作用是与 Frizzled 结合激活异源三聚体,提高细胞内钙水平和建立细胞极性、骨架重排。

参与 Wnt 信号通路的重要组成包括包括卷曲蛋白(Frizzled, Fzd)受体、低密度脂蛋白相关蛋白(LRP5/6)受体及糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)、 β -链蛋白(β -catenin)、散乱蛋白 Disheveled(Dsh)、细胞支架轴蛋白(Axin)、T 细胞因子/淋巴样增强因子(Tcf/Lef)等。哺乳动物中已发现 10 种 Fzd 基因(Fzd1-10),它是一种结构类似于 G 蛋白偶联型受体的反复 7 次跨膜的受体,其胞外部分的 N 端具有富含半胱氨酸的结构域,能与 Wnt 结合。LRP5/6 定位于细胞表面,可同时参与经典与非经典信号通路,与 Fzd 共同激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,同时 LRP5/6 与 Fzd 结合,抑制 Fzd 非经典途径激活^[4]。Dsh 与 LRP5/6 作用类似,既可参与经典的 Wnt 信号通路,也参与调节

平面细胞极性(PCP)信号通路^[5]。

1.1 经典的 Wnt 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路,即经典的 Wnt 信号通路,即 Wnt 与 Fzd 受体作用。当 Wnt 信号缺失时,细胞质中的链蛋白(β -catenin)与蛋白降解复合物(酪蛋白激酶 CK-1、糖原合成激酶 3GSK-3 β 、腺瘤性结肠息肉蛋白 APC 和支架蛋白 Axin 组成)结合后被 CK1 和 GSK3 β 磷酸化,磷酸化的 β -catenin 在 β -转导重复相容蛋白的作用下可启动泛素化过程,被蛋白酶体迅速降解,使其在细胞质中水平较低。当 Wnt 信号存在时,Wnt 与 Fzd 受体细胞外的半胱氨酸富集区域结合,并在辅助受体 LRP5 或 LRP6 参与下,激活 Dvl 胞浆磷酸蛋白,Dsh 抑制上述降解复合物,阻断 β -catenin 的磷酸化并细胞质中集聚^[6],然后进入细胞核与 T 细胞因子(TCF/LEF)相互作用,激活 c-myc,细胞周期素蛋白 D1 (cyclinD1),CD44,基质裂解蛋白,基质金属蛋白酶等下游靶基因,启动基因转录,参与细胞发育、细胞增殖及细胞迁移等过程。在核内无 β -catenin 时,抑制复合体(TCF 与转录抑制剂 Groucho 和组蛋白脱乙酰基酶结合组成)阻断 Wnt 靶基因的转录^[7],当 β -catenin 进入核内后直接取代 Groucho,转录抑制复合体转变成了转录激活物,从而促进 Wnt 靶基因的转录。

1.2 非经典的 Wnt 信号通路

Wnt/ Ca^{2+} 和细胞极性通路(PCP)组成非经典的 Wnt 信号通路。Wnt5a 和 Wnt11 可激活 Wnt/ Ca^{2+} 通路,增加细胞内 Ca^{2+} 浓度和激活 Ca^{2+} 敏感信号成分,由此调节细胞黏着和细胞运动;同时可以抑制 Wnt/ β -catenin 通路^[8]。PCP 主要通过激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号来发挥细胞极性的建立和细胞骨架重排的作用^[9]。

2 Wnt 通路在高血压疾病中的作用

2.1 Wnt 信号通路和高血压疾病导致的心肌肥厚

心肌肥厚是由于心脏负荷过重,其特征是心肌细胞体积变大。这是心脏为适应更高负荷量的代偿机制所致。已知两种心脏肥大的亚型:一种亚型是患有高血压或主动脉狭窄的同心肌肥厚。主要因为心肌面积增加引起的心肌壁厚和心室腔的压力降低。另一亚型是偏心型肥大,是由于心肌细胞拉长导致的心室壁的变薄和心室腔的变大,这是由心脏瓣膜缺陷或心肌梗死体积超负荷造成的。这两种心肌肥厚最初的目标是减少左心室壁应力,持续的心脏肥大往往导致心脏衰竭^[10]。另一种是从生理上和病理上分类心肌肥厚。怀孕或剧烈运动可诱发生理性肥大,增加的壁厚与心室容积成正比。而高血压,心脏瓣膜病或心肌梗死可诱导心脏的病理重塑,从导致扩张性心肌病,心脏衰竭^[11]。

生理性肥大和病理性肥大是通过不同的信号传导途径调控。生理性肥大与胰岛素样生长因子和激活磷酸肌醇 3 激酶的生长激素等生长因子相关,从而激活 Akt 信号通路,促进肥大相关基因的表达。Akt 调控的这些基因可使 GSK3 β 失活,抑制肥大基因的转录。神经体液途径的活化是调节病理性肥大和涉及血管紧张素 II、ET-1 和儿茶酚胺能激活神经钙 /NFAT 途径导致肥厚性基因的转录^[12]。

当前预防 / 治疗病理性心脏肥大的措施包括血管紧张素

转化酶抑制剂和 / 或血管紧张素受体阻断剂, β 受体阻断剂,钙通道阻断剂,血管扩张剂和 / 或利尿剂以较少容积负荷。在向心肌肥厚发展的过程中,胚胎基因的再次表达发挥重要作用^[13]。部分研究表明 Wnt 信号与心脏肥大有关,并会由此作为心脏肥大的一种新的治疗靶标^[14]。

2.2 散乱蛋白 Disheveled 和高血压所致的心肌肥厚

Dvl 蛋白是长度为 500-600 个氨基酸,广泛存在于机体组织细胞中在胚胎及脑、心、肺、肾等成熟组织中均有表达,有 3 个功能结构区:其 N 末端结构域含有 PDZ 和 DEP 结构域,其结构域参与 G 蛋白偶联信号通路和 PCP 通路,因此与非经典信号通路相关。DIX 结构域与 PDZ 结构域通过与轴蛋白 Axin 结合并使其失活从而参与经典信号通路^[15]。研究证明 Dvl 蛋白与心肌肥大有关。在大鼠横向主动脉缩窄的压力超负荷引起的肥厚模型中可观察到大鼠 Dvl1 的表达水平增加^[16]。在过度表达 Dvl1 基因的 3 个月的转基因鼠表现出严重的心肌肥厚^[16]。并且研究证明了 Dvl1 基因敲除的小鼠中可使心肌肥厚减弱^[17]。其基本机制包括使 GSK3 β 活性增加, β -catenin 水平降低。Dapper1 可通过活化 Dvl2 激活经典 Wnt 信号通路^[18]。过度表达 Dapper1 的转基因小鼠可增加心肌肥厚标志物的表达并最终造成心脏肥大。综上所述,在诱导心肌肥厚的发生中 Dvl1 起着重要作用,减弱或阻断其表达可能会抑制心肌肥厚的发生发展^[19]。

2.3 GSK3 β 和高血压所致的心肌肥厚

GSK3 β 是一种丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶,细胞在静息状态时,GSK3 β 活性较高,当受到内皮素 -1(ET-1)和 β -肾上腺素等外界刺激时,丝氨酸 9(Ser9)残基磷酸化而致活性显著降低。GSK3 β 可磷酸化 AP-1, β -catenin,GATA4,NFAT 和 CBP 等多种触发心脏肥大的转录因子,从而抑制他们的功能^[20]。缺乏 GSK3 β 的小鼠证明此基因对心脏发育的重要性^[21]。当 GSK3 β 基因被敲除时没有新生儿小鼠可以存活。但是负向调控 GSK3 β 作为诱导心肌肥厚的目标是矛盾的,而且人类的肥厚心肌中并没有表现出 GSK3 β 表达的改变^[22]。在大鼠压力超负荷模型中,使用氯化锂抑制 GSK3 β 可通过 β -catenin 依赖的信号通路加速心脏肥大的发展^[23]。与对照组相比,条件敲除 GSK3 β 的小鼠对主动脉缩窄诱导的心脏肥大无影响^[24]。体外心肌细胞中活化的 GSK3 β 可阻止 ET-1 及苯诱导的心肌肥大反应。GSK3 β 的转基因小鼠可抑制对钙调神经磷酸化表达的肥大反应。因此,GSK3 β 在心脏肥大的过程中发挥部分作用。当表达过度时不仅可以抑制病理性肥大而且可以抑制生理性肥大。另外,降低 GSK3 β 的活性在心脏肥大的病人中不能发挥作用^[22]。表明 GSK3 β 在心肌肥大的发展过程中作用是有限的。

2.4 β -Catenin 和高血压所致的心肌肥厚

90%以上的 β -Catenin 位于细胞膜,胞浆中游离量较少。是一种多功能蛋白质。在细胞中发挥双重作用:一是作为经典 Wnt 信号通路的第二信使调控细胞的生长、分化和凋亡;二是粘附连环蛋白 / 钙粘蛋白。 β -catenin 所起作用由特定酪氨酸残基的磷酸化来确定^[25]。 β -catenin 在不同的模型中发挥不同作用:仓鼠的心脏发现 β -catenin 在细胞质和细胞核内减少,导致心肌细胞管壁僵硬。与此相反,自发性高血压心脏衰竭(SHHF)的大鼠中发现细胞核内有较多的 β -catenin 聚集^[26]。 β -catenin

的过度表达可诱导心肌细胞肥大而 β -catenin 的耗佳能减弱福林诱导的心肌肥大^[27]。有研究表明,清除心脏特定的 β -catenin 可减轻主动脉缩窄诱导的心脏肥大^[28]。与此相反,Baurand 等报道 β -catenin 的稳定表达可减轻血管紧张素 II 诱导的心肌肥大^[29]。综上所述, β -catenin 的水平与心肌肥厚的关系目前尚不清楚。仍需实验证明心肌肥厚的发展中 β -catenin 的具体作用。

2.5 Wnt/ β -catenin 下游靶基因和高血压所致的心肌肥厚

如前所述,胞浆中聚集的 β -catenin 进入细胞核后,与转录因子 Tcf/Lef 结合,启动下游靶基因 *cylinD1* 和 *c-myc* 等表达。与 β -catenin 基因敲除组小鼠相比, β -catenin 基因未敲除小鼠心肌组织中 Tcf-4 和 Lef-1 的表达量较高。除了可以调节细胞的增殖分化,Tcf/Lef 也可参与对肥大的心肌细胞终末期的调控,从而引起左室结构、功能的改变导致心肌肥厚。作为下游靶基因的 *cylinD1* 和 *c-myc*,激活后可调控细胞周期及凋亡过程。在 DVL-1 过表达的转基因大鼠模型中 *cylinD1* 和 *c-myc* 基因表达上调,说明心肌肥厚时上述基因被激活并参与此过程^[16]。

2.6 非经典 Wnt 信号通路和高血压所致的心肌肥厚

研究表明 Wnt5a 激活非经典信号通路及诱导心肌细胞肥厚^[30]。如前所述,过表达 Dvl 的小鼠可通过激活经典和非经典 Wnt 信号通路导致心脏肥大^[16]。对于下游基因,JNK 的增多或减少都可影响心肌肥厚。体外研究证明 JNK 的激活可增加心肌体积^[31]。在大鼠模型中,JNK 的活性减弱可减弱主动脉缩窄诱导的心肌肥大^[32]。

3 小结与展望

Wnt 信号通路作为广泛存在于各生物体中的一条保守的信号传导通路,与很多疾病相关。本文描述了 Wnt 信号通路与高血压疾病导致的心肌肥大的研究进展。许多情况下,我们对于 Wnt 信号通路被激活或抑制有着不一致的结果。因为 Wnt 信号通路涉及到心肌肥大、炎症、纤维化和血管发生等许多疾病机制,因此涉及到许多疾病和细胞,不同的研究可导致不同的结论。不同的变量如性别、遗传背景、诱发疾病的方法可导致不同的结果。为使实验数据应用于临床,我们将研究与临床相关的如患者血样、组织活检和尸检。此外,我们需要更加深入的研究 Wnt 信号通路以便开发出更好的药物来针对不同层次的 Wnt 信号通路以便更好的对抗高血压疾病。

参考文献(References)

- [1] Pahnke A, Conant G, Huyer LD, et al. The role of Wnt regulation in heart development, cardiac repair and disease: A tissue engineering perspective[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(3): 698-703
- [2] Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome[J]. *Cell*, 1982, 31(1): 99-109
- [3] Hermans KC, Blankestijn WM. Wnt Signaling in Cardiac Disease[J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(3): 1183-1209
- [4] Duan M, Zhou B, Zhou X, et al. USP6 oncogene promotes Wnt signaling by deubiquitylating Frizzleds [J]. *J Invest Med*, 2015, 63(5): 758-764
- [5] Ho HY, Susman MW, Bikoff JB, et al. Wnt5a-Ror-Dishevelled signaling constitutes a core developmental pathway that controls tissue morphogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(11):

4044-4051

- [6] Gerlach JP, Emmink BL, Nojima H, et al. Wnt signalling induces accumulation of phosphorylated beta-catenin in two distinct cytosolic complexes[J]. *Open Biol*, 2014, 4(11): 140120
- [7] Hecht A, Vleminckx K, Stemmler MP, et al. The p300/CBP acetyltransferases function as transcriptional coactivators of beta-catenin in vertebrates[J]. *EMBO J*, 2000, 19(8): 1839-1850
- [8] Tanigawa S, Wang H, Yang Y, et al. Wnt4 induces nephronic tubules in metanephric mesenchyme by a non-canonical mechanism [J]. *Dev Biol*, 2011, 352(1): 58-69
- [9] Heinonen KM, Vanegas JR, Lew D, et al. Wnt4 enhances murine hematopoietic progenitor cell expansion through a planar cell polarity-like pathway[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19279
- [10] Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, et al. Controversies in ventricular remodelling[J]. *Lancet*, 2006, 367(9507): 356-367
- [11] Dorn GW 2nd. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy [J]. *Hypertension*, 2007, 49(5): 962-970
- [12] Rohini A, Agrawal N, Koyani CN, et al. Molecular targets and regulators of cardiac hypertrophy[J]. *Pharmacol Res*, 2010, 61(4): 269-280
- [13] Oka T, Xu J, Molkentin JD. Re-employment of developmental transcription factors in adult heart disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2007, 18(1): 117-131
- [14] Cerutti C, Kurdi M, Bricca G, et al. Transcriptional alterations in the left ventricle of three hypertensive rat models [J]. *Physiol Genomics*, 2006, 27(3): 295-308
- [15] Wallingford JB, Habas R. The developmental biology of Dishevelled: an enigmatic protein governing cell fate and cell polarity[J]. *Development*, 2005, 132(20): 4421-4436
- [16] Malekar P, Hagenmueller M, Anyanwu A, et al. Wnt signaling is critical for maladaptive cardiac hypertrophy and accelerates myocardial remodeling[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 939-945
- [17] Van De Schans VA, Van Den Borne SW, Strzelecka AE, et al. Interruption of Wnt signaling attenuates the onset of pressure overload-induced cardiac hypertrophy[J]. *Hypertension*, 2007, 49(3): 473-480
- [18] Hagenmueller M, Riffel JH, Bernhold E, et al. Dapper-1 induces myocardial remodeling through activation of canonical Wnt signaling in cardiomyocytes[J]. *Hypertension*, 2013, 61(6): 1177-1183
- [19] Zelarayan LC, Noack C, Zafriou MP, et al. Wnt signaling molecules in left ventricular remodeling: focus on dishevelled 1[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4): 852-854
- [20] Jacobsen A, Heijmans N, Verkaar F, et al. Construction and Experimental Validation of a Petri Net Model of Wnt/ β -Catenin Signaling [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155743
- [21] Kerkela R, Kockeritz L, Macaulay K, et al. Deletion of GSK-3 β in mice leads to hypertrophic cardiomyopathy secondary to cardiomyoblast hyperproliferation[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(11): 3609-3618
- [22] Haq S, Choukroun G, Lim H, et al. Differential activation of signal transduction pathways in human hearts with hypertrophy versus advanced heart failure[J]. *Circulation*, 2001, 103(5): 670-677
- [23] Tateishi A, Matsushita M, Asai T, et al. Effect of inhibition of glycogen synthase kinase-3 on cardiac hypertrophy during acute pressure overload[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 58(6): 265-270

(下转第 176 页)

- on brain science[J]. Journal of Wuzhou Teachers College of Guangxi, 2001, 17(1): 54-58
- [9] 罗旭, 吴昊, 郭继卫. 论新型作战力量战略下的脑科学军事应用体系构成研究[J]. 军事医学, 2015, 39(11): 863-867
- Luo Xu, Wu Hao, Guo Ji-wei. Study on brain science used in the military application system based on the new strategy of fight force[J]. Military Medical Sciences, 2015, 39(11): 863-867
- [10] 王亚鹏. 脑科学视野中的隔代教养及其对教育的启示 [J]. 中国教育学刊, 2014, (2): 44-47
- Wang Ya-peng. Enlightenment under the view of brain science in the education from next next gap [J]. Journal of The Chinese Society of Education, 2014, (2): 44-47
- [11] 方陵生. 欧洲脑科学计划新动向[J]. 世界科学, 2014, (11): 55-56
- Fang Ling-sheng. New direction of EU projects of brain science[J]. World Science, 2014, (11): 55-56
- [12] 路翰娜, 宁玉萍. 脑活动图谱与脑网络连接的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2014, 47(3): 179-182
- Lu Han-na, Ning Yu-Ping. Progress of brain map and brain net connect[J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2014, 47(3): 179-182
- [13] 龙程. 脑研究的进展、挑战与机遇[J]. 华南师范大学学报(自然科学版), 2013, 45(6): 161-164
- Long Cheng. Progress, challenges and opportunities of brain research [J]. Journal of South China Normal University (Natural Science Edition), 2013, 45(6): 161-164
- [14] 楼铁柱, 刘术, 李鹏. 2013 年度军事医学相关生命科学技术重大进展[J]. 军事医学, 2014, 38(1): 1-5
- Lou Tie-zhu, Liu Shu, Li Peng. Major advances in military medicine-related life sciences in 2013 [J]. Military Medical Sciences, 2014, 38(1): 1-5
- [15] 肖延胜. 走在摘取科学研究 "皇冠上的明珠" 的路上 - 记国家 "青年千人计划" 特聘专家、复旦大学脑科学研究院研究员邵志勇 [J]. 海峡科技与产业, 2015, (5): 66
- Xiao Yan-sheng. On the road of gaining "pearl on the crown" of scientific research- Shao Zhi-yong who is the special expert of "the Recruitment Program of Global Experts" (known as "the Thousand Talents Plan") and professor at the institute of brain science of Fudan university[J]. Technology and Industry Across The Strait, 2015, (5): 66
- [16] 桑田. 近 10 年十大重要的脑科学进展[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2015, 1(1): 62-63
- Sang Tian. Ten big ideas in 10 years of brain science [J]. Chinese Journal of Neurotraumatic Surgery (Electronic Edition), 2015, 1(1): 62-63
- [17] 思柯. 呼之欲出的脑科学图景[J]. 世界科学, 2013, (4): 1
- Si Ke. Map of upcoming brain science[J]. World Science, 2013, (4): 1
- [18] "973 计划十周年脑科学研究专题研讨会". 脑科学研究回顾与展望[J]. 中国基础科学, 2008, 10(5): 44-47
- "Ten years' symposium of 973 project". Review and prospect on the studies of brain sciences[J]. China Basic Science, 2008, 10(5): 44-47
- [19] 蒲慕明. 关于人脑的基本知识及中国的脑计划[J]. 世界科学, 2014, 7: 4-6
- Pu Mu-ming. Basic knowledge of human brain and China's brain project[J]. World Science, 2014, 7: 4-6
- [20] 牟萍. 专利情报检索与分析[M]. 北京: 知识产权出版社, 2010: 141
- Mou Ping. Retrieve and analysis of patent information [M]. Beijing: Intellectual Property Publishing House, 2010: 141

(上接第 200 页)

- [24] Woulfe KC, Gao E, Lal H, et al. Glycogen synthase kinase-3 β regulates post-myocardial infarction remodeling and stress-induced cardiomyocyte proliferation in vivo [J]. Circ Res, 2010, 106 (10): 1635-1645
- [25] Harris TJ, Peifer M. Decisions, decisions: beta-catenin chooses between adhesion and transcription [J]. Trends Cell Biol, 2005, 15(5): 234-237
- [26] Zheng Q, Chen P, Xu Z, et al. Expression and redistribution of beta-catenin in the cardiac myocytes of left ventricle of spontaneously hypertensive rat[J]. J Mol Histol, 2013, 44(5): 565-573
- [27] Haq S, Michael A, Andreucci M, et al. Stabilization of beta-catenin by a Wnt-independent mechanism regulates cardiomyocyte growth[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(8): 4610-4615
- [28] Qu J, Zhou J, Yi XP, et al. Cardiac-specific haploinsufficiency of beta-catenin attenuates cardiac hypertrophy but enhances fetal gene expression in response to aortic constriction [J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 43(3): 319-326
- [29] Baurand A, Zelarayan L, Betney R, et al. Beta-catenin downregulation is required for adaptive cardiac remodeling [J]. Circ Res, 2007, 100(9): 1353-1362
- [30] Hagenmueller M, Riffel JH, Bernhold E, et al. Dapper-1 is essential for Wnt5a induced cardiomyocyte hypertrophy by regulating the Wnt/PCP pathway[J]. FEBS Lett, 2014, 588(14): 2230-2237
- [31] Wang Y, Su B, Sah VP, et al. Cardiac hypertrophy induced by mitogen-activated protein kinase kinase 7, a specific activator for c-Jun NH2-terminal kinase in ventricular muscle cells [J]. J Biol Chem, 1998, 273(10): 5423-5426
- [32] Choukroun G, Hajjar R, Fry S, et al. Regulation of cardiac hypertrophy in vivo by the stress-activated protein kinases/c-Jun NH(2)-terminal kinases[J]. J Clin Invest, 1999, 104(4): 391-398