

本文引用:陈昱文,刘旺华,陈娉婷,曹泽标,金 梦,颜艳艳,周小青.对 INT-FAK 信号通路调控脑缺血后神经细胞凋亡的思考[J].湖南中医药大学学报,2017,37(1):106-110.

对 INT-FAK 信号通路调控脑缺血后 神经细胞凋亡的思考

陈昱文^{1,2},刘旺华^{1,2,3},陈娉婷^{1,2},曹泽标^{1,2},金 梦^{1,2},颜艳艳^{1,2},周小青^{1,2,3*}

(1.湖南中医药大学 中医诊断学科,湖南 长沙 410208;2.湖南中医药大学 中医诊断学湖南省重点实验室,湖南 长沙 410208;3.湖南中医药大学 数字中医药协同创新中心,湖南 长沙 410208)

[摘要] 脑缺血性疾病是人类健康的主要杀手之一,相关研究表明,神经细胞的凋亡是造成脑缺血性疾病中神经系统损害的主要机制之一,而以整合素-黏着斑激酶(INT-FAK)控制调节的 PI3K/PDK/Akt 以及 Raf/MEK/ERK 两条主要信号途径引起的细胞凋亡是其主要作用机制。凋亡过程出现的诸多能加以调控的信号分子,都可以作为治疗脑缺血性损伤的潜在靶点。随着对脑缺血损伤与神经细胞凋亡关联的深入研究,抗凋亡治疗已经成为治疗脑缺血性疾病的重要途径。

[关键词] 脑缺血;细胞凋亡;PI3K/PDK/Akt 信号通路;Raf/MEK/ERK 信号通路

[中图分类号]R743 **[文献标识码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.01.023

The Thinking of INT-FAK Signaling Pathway in Regulation of Neural Cell Apoptosis After Cerebral Ischemia

CHEN Yuwen^{1,2}, LIU Wanghua^{1,2,3}, CHEN Pingting^{1,2}, CAO Zebiao^{1,2}, JIN Meng^{1,2},
YAN Yanyan^{1,2}, ZHOU Xiaoqing^{1,2,3*}

(1. Discipline of TCM Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The Key Laboratory of TCM Diagnostics in Hunan Province, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China 3. Digital Collaborative Innovation Center of TCM, Changsha, Hunan 410208, China.)

[Abstract] Cerebral ischemia has been one of the killers in human health. The studies found that the apoptosis of neurons is an important mechanism leading to cerebral ischemia injury. Its main mechanism is the cell apoptosis caused by two signal pathways: PI3K/PDK/Akt and Raf/MEK/ERK which were regulated by INT-FAK. The large number of adjustable signal molecules which exist in apoptosis, it can be used as a potential target for the treatment of cerebral ischemic injury. With the intensive study on the relationship between neurons apoptosis and cerebral ischemia, anti-apoptotic therapies have been the valuable methods.

[Keywords] cerebral ischemia; apoptosis; PI3K/PDK/Akt signaling pathway; Raf/MEK/ERK signaling pathway

脑缺血疾病造成神经系统的损伤主要是由神经细胞凋亡引起的,而神经细胞凋亡涉及众多细胞分子通路,而以整合素-黏着斑激酶(integrin-focal adhesion kinase, INT-FAK)介导的信号通路在神经细胞程序性死亡过程中起着关键的调控作用,因此近年来一直是研究的热点。

1 细胞凋亡和 INT-FAK 信号通路

1.1 细胞凋亡的分子机制

以细胞基质粘附为媒介,INT-FAK 信号传递分子为细胞凋亡的主要调节因子。INT 是存在于细胞表面的一类受体,具有重要的粘附与信号转导的功

[收稿日期]2015-12-29

[基金项目]国家自然科学基金(81473567,81373702,81202632);教育部博士点基金(20124323120003);湖南省自然科学基金(13JJ3097);湖南省教育厅科研项目(14B134)。

[作者简介]陈昱文,男,在读硕士研究生,研究方向:中医诊断学。

[通讯作者]*周小青,男,博士,教授,博士研究生导师, E-mail:zxq5381@sohu.com。

能^[1],细胞外基质蛋白,如纤粘连蛋白、层粘连蛋白等是其配体^[2]。INT通过胞外段与细胞外基质、胞内段与细胞骨架、信号转导分子和其它一些蛋白相结合,介导了细胞内外之间的信息传递。FAK是细胞质内的一种酪氨酸激酶,在整合素介导的信号转导中具有关键作用。FAK可直接与整合素胞内域结合,或通过桩蛋白相连再与整合素发生联系。活化的FAK可通过下游与信号转导分子激活多条信号转导通路^[3],其主要为磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)以及丝裂原活化蛋白激酶raf^[4-5]。这两种激酶的集合及激活,均能启动PI3K/PDK/Akt和Raf/MEK/ERK这两条激酶信号通路,进而引发细胞凋亡。因此,PI3K/PDK/Akt及Raf/MEK/ERK两种激酶信号通路是细胞凋亡激酶信号传递方面的研究热点。

1.2 INT-FAK 信号通路的组成及调控

FAK中可以被磷酸化的酪氨酸有6个:Tyr397、Tyr407、Tyr576、Tyr577、Tyr861和Tyr925,其中Tyr397最为重要。磷酸化的Tyr397能够与Src的SH2结构域协同作用进而激活下游通路。Tyr576和Tyr577起着加强激酶活性的作用,其磷酸化对于FAK的活性具有显著促进作用。FAK在人体中有重要生理作用,其在人体多种组织中都有所表达并在生理活动中担任着重要的角色,同时还参与着胚胎发育过程。近几年一些新的发现表明,FAK参与调控细胞的各个过程诸如生长、锚定、迁移、恶变和凋亡等,从而在肿瘤生成过程中起作用。多种细胞外信号,如生长因子、机械牵拉、整合素等都能激活FAK。FAK的N-端与上游分子结合后,使Tyr397迅速发生磷酸化,激活FAK。活化后的FAK可与多条下游通路的多种下游分子结合并催化其磷酸化,从而激活整条通路。目前,这些FAK通路中有2条为研究热点。

1.2.1 FAK-PI3K 通路

来自FAK-PI3K途径的FAK可被纤粘连蛋白、整合素等发出的信号激活,进而激活PI3K/Akt通路。活化后的FAK其Tyr397位点可通过结合PI3K的SH2结构域进而将Src活化,组成FAK-Src复合体。活化的PI3K激活Akt的作用主要有两方面,一是可以通过TSC2-Mtor-S6K途径调节基因表达、细胞生长^[6];二是能参与到Rac-JNK通路中,调节基因表达^[7]。FAK/PI3K通路密切参

与细胞的生长及调控。磷脂酰肌醇依赖的蛋白激酶参与激活Akt,活化的Akt又可激活E2F、bcl-2家族、叉头转录因子、糖原合成酶3和S6蛋白激酶等下游的因子,从而调节细胞的生长、凋亡。当细胞外部信号刺激细胞时,PI3K被激活,活化后产生的PIP3将Akt/PKB递送至细胞膜,这一反应不仅使得Akt/PKB的催化活性被激活,将其自身的Thr450和Ser124两个位点磷酸化,而且使得PDK-1也随之定位于细胞膜,PDK-1就可催化Akt/PKB的Thr308和Ser473磷酸化,完全激活Akt/PKB,点亮整条信号通路。ILK,FAK和Shc是三种与细胞存活有关的整合蛋白相关信号的传导激酶^[8]。整合蛋白的集聚,造成FAK的集和与磷酸化,进而结合并激活PI3K;同时,FAK激活Akt,由此激活整条PI3K/Akt信号通路,通过对细胞及胞外基质粘附的维持,从而阻止细胞凋亡^[9]。ILK借助粘附胞内基质而活化和递呈整合蛋白与胞外基质间的信号^[10]。活化后的ILK通过PKB/Akt磷酸化实现细胞生存信号的转导。当细胞悬浮时,ILK的活性受到抑制。当FAK、ILK表达水平较高时,细胞由于缺失基质的粘附而免于失巢凋亡。Shc刺激活化整合蛋白为媒介的存活信号通路是通过与 αv 和 $\beta 1$ 直接或间接的结合而实现的。Shc也是PI3K/Akt的主要激活因子之一。在造血干细胞里,Shc聚集Gab2(可作用于胰岛素受体),接下来Gab2聚集p85(PI3K上的调节亚基),进而激活PI3K,以此来抑制失巢凋亡。

1.2.2 FAK-MAPK 通路

Raf/MEK/ERK信号级联通路又称ERK通路,该通路包括MEK、Raf、ERK三种激酶,由此组成的三个功能单位顺次被磷酸化继而激活。在生理环境下,ERK是MEK唯一的下游底物,因此MEK及ERK在该途径中具有不可替代的作用。ERK被激活,可借助磷酸化系统将依次将与细胞膜表面及细胞质、细胞核内的核糖体S6蛋白激酶(ribosomal protein S6kinase,RSK)类似的一系列蛋白激酶底物激活。ERK与激活后底物协同进入细胞核,加速环腺苷酸应答元件结合蛋白(cAMP responsive element binding protein,CREB)等关键转录因子的磷酸化,从而调节IEG如c-Fos、c-Myc、c-Jun、Egr1等基因的转录表达。FAK-MAPK通路可以被层粘连蛋白5、生长素受体及二型胶原蛋白等传

递的胞外信号激活^[11]。首先胞外信号经跨膜蛋白同 FERM 结合,活化 FAK,然后 Grb2 和 Cas 借助脯氨酸-基序 1 以及 Tyr925 结合活化的 FAK,从而将 Ras/MAPK 途径激活。活化后的 FAK 可经 Ras-Raf-MAPK 途径影响细胞增殖,也可通过 Ras-Raf-ERK 刺激活化 ERK1/2。活化后的 ERK1/2 可降低 TSC2 的活性并诱导 Cdk 与 cyclin D1 的表达,调控 mTOR 信号通路及细胞周期^[12]。FAK/MAPK 通路在调节细胞周期,调控细胞增殖中起到了重要的作用。

在 Raf/MEK/ERK 通路中,联接后的整合蛋白和纤联蛋白可以激活上游的激酶 Raf,Raf 的激活途径受 PI3K 特有的整合蛋白刺激效应所控制,即依赖于 PAK 途径中 PI3K 上 Ser338 位点的酸化^[13-14]。通过自身的直接磷酸化以及对 Raf、MEK、ERK 的激活,PAK 通过参与 Ras-MAPK 途径而发挥阻止细胞失巢凋亡及促进细胞存活的作用^[15]。此外,PAK 至 Ras-MAPK 的反馈通路也受到 FAK 整合蛋白刺激作用的控制。在成纤维细胞里,FAK 通过磷酸化 p130-Cas(停泊蛋白)促成其与 Nck(衔接蛋白)的结合,接下来 Nck 和 PAK 发生整合蛋白的依赖性结合,协同 PI3K 强化 Raf-MAPK 的反馈通路。

2 PI3K/PDK/Akt 通路在细胞凋亡中的调控作用

PI3K/PDK/Akt 通路作为促存活信号、抗细胞凋亡的重要信号途径^[16],在脑缺血保护、抗细胞凋亡等方面担任着重要的角色。伴随着 PI3K 的活化,第二信使 PIP3 产生,接下来 PIP3 胞内信号因子 Akt、PDK1 结合,激活 PDK1 的催化作用,催化 Akt 蛋白 Ser308 位点的磷酸化,完成其初步活化,之后在 PDK2 的催化作用下,Akt 蛋白 Ser473 位点被磷酸化,此时的 Akt 完全活化^[17]。在某些特别条件下,Akt 上的 Ser473 及 Thr308 位点磷酸化可以被 PI3K 抑制剂有效抑制^[18],激活的 Akt 通过催化磷酸化方式对其下游靶蛋白 Caspase9、NF- κ B、Bad、FKHR、GSK-3、p27Kip1、p21Cip1 等产生激活或抑制作用,进而对细胞的增殖、分化、迁移、凋亡等过程进行调节。研究表明^[19-20],PI3K/PDK/Akt 信号途径是通过 Beal-2 以外的其他效应分子发挥抗凋亡作用的。

研究表明,PI3K/PDK/Akt 通路与脑血氧供给不足导致的损伤有关。Jiang 等^[21]通过细胞体外培

养,探讨缺血条件下 p-Akt 与星形胶质细胞细胞凋亡现象之间的关联,发现 p-Akt 表达量在缺血后 6~12 h 内明显增多,表明缺血诱导的细胞凋亡与 p-Akt 之间相关性良好。Li 等^[22]首次建立了新生大鼠血氧缺乏动物模型,揭示了模型组大鼠的大脑神经元中 p-Akt 蛋白的表达随时间增加而显著增加,在恢复供氧后 4h 表达量最高,以后逐渐降低,表明 PI3K/PDK/Akt 通路在血氧供给不足后被激活。AKT 磷酸化水平上升,PI3K/PDK/Akt 信号通路在脑缺血致损的病理过程中起一定作用,且与损伤的程度有关。研究表明,大脑在发育期时血氧供给不足初期随着 PI3K/PDK/Akt 信号通路的激活,p-Akt 表达水平升高,同时激活 PTEN,激活的 PTEN 又抑制了 p-Akt 的表达,最终致使神经元细胞受损^[23]。

3 Raf/MEK/ERK 通路在细胞凋亡中的调控作用

脑血氧供给不足造成的损伤会导致细胞凋亡。这种细胞凋亡多发于周边区以及脑中某些如纹状体尾壳核和海马 CA1 区及皮层的散在神经元等的缺血敏感区域。研究结果表明,从缺血核心区域到周边区域,随着 ATP 供能的逐渐充足,细胞状态展现出由坏死渐变至凋亡的情况^[24]。在局灶性的缺血模型中,永久梗塞组中凋亡细胞较之缺血再灌组中凋亡细胞在数量上显著偏低^[25],从缺血影响的时间以及范围上看,缺血和再灌后相当长时间内,凋亡仍可继续作用,例如,在大鼠的局灶性的缺血后再灌注模型中,再灌后的 24 至 48 h 为神经元凋亡高发的阶段,且由于不同凋亡信号间广泛的传导和级联,细胞凋亡可以传播到更大范围,这也造成不完全缺血较之完全缺血更加严重脑损伤的原由^[26-27]。通过对细胞凋亡上游信号的控制可以对凋亡情况进行调节,从而达到调控细胞凋亡进程的目的。

在正常生理状态下,MEK 在通路中下游的底物只有 ERK,活化的 ERK 通过催化磷酸化对一系列细胞表面及细胞内蛋白激酶的底物进行激活,并通过与其共同进入细胞核的方式催化 CREB 等转录相关因子磷酸化,从而对即刻早期基因(IEG)的转录表达进行调节^[28]。研究结果表明,当 Raf 活性水平达到一定高度时,Raf 可细胞增殖起到促进作用,但当其活性过高时,又可以造成细胞周期的分化或阻滞^[29]。

Raf/MEK/ERK 通路在调节细胞生理性应答的过程中担任着重要角色,其活化后激活信号持续的时间、强度,以及激活前、后通路中各部分细胞定位的变化,支架、通路蛋白间的相互作用以及其他通路间的互相干扰等因素都可以参与到调节编码蛋白 IEG 的磷酸化^[30]、稳定性以及定位等多种应答反应,进而诱导更大范围下游蛋白表达的增强。Raf/MEK/ERK 通路既能通过对蛋白表达的调节及修饰影响到细胞凋亡,又能进行自身的负反馈调节,如活化的 ERK 能通过催化 Raf-1 的高度磷酸化,进而失去其与 Ras 结合并形成复合物的能力,从而实现对该通路进展的阻断^[31]。

4 结语与展望

脑缺血损伤中细胞凋亡是由细胞基质粘附蛋白、凋亡相关因子、激酶蛋白等不同细胞分子信号所介导的过程,被介导的效应决定细胞生存或凋亡的命运,乃至细胞的病变及癌转移。由 INT-FAK 所介导的以 PI3K/PDK/Akt 与 Raf/MEK/ERK 为主的信号通路在脑缺血时的神经保护作用受到越来越多的关注。研究表明,PI3K/Akt 信号通路对细胞的存活具有重要作用,其中发挥关键作用的是 Akt。由 PI3K 激活的 Akt 能够直接和间接影响多种转录因子表达和促凋亡蛋白活性,增强抗凋亡基因的表达和抑制细胞凋亡相关蛋白活性,从而促进细胞存活。因此,Akt 是重要的抗凋亡调节因子^[32],以 Akt 为靶点的神经保护剂对脑缺血治疗有深远的意义。Raf/MEK/ERK 通路在脑缺血致细胞凋亡调控中也起着重要的作用,其任何一个环节无法激活,将导致信号通路中断,不能发挥生理学效应,弄清这些机制必然会为药物开发提供更多明确的靶点,并为脑缺血治疗奠定坚实的基础。大量研究表明,p38 和 ERK 是 MAPK 通路的关键蛋白,它们主要参与脑缺血以后的炎症反应、细胞增殖分化、氧化应激等过程^[33]。二者都可以通过调节 Bcl-2 和 Bax 的表达在脑缺血再灌注损伤过程中发挥作用,但 p38MAPK 对下游其他调节因子的具体调节机制还不够明晰,有待于进一步深入的研究。

目前国内外对于脑缺血损伤机制研究较多,抗脑缺血损伤的药物也是研究热点,很多药物在实验

动物模型以及细胞研究上往往可以得到良好的疗效,但真正用于临床的抗脑缺血的药物却很少,疗效不容乐观。究其原因,一方面可能与脑缺血患者本身病情存在各因素之间的差异有关。如何根据临床患者的致病因素,体质差异,损伤程度、病情进程等情况的不同,如何选择不同的药物以及用药剂量与使用时间等是一项重要的研究工作。除此之外,对于脑缺血具体的损伤机制及内在关系研究还不明确。脑缺血性损伤涉及的环节和参与的分子及信号通路相当广泛,如参与再灌注损伤后神经细胞凋亡的 MAPK 信号转导通路中,主要包含 Ras/ERK 通路、JNK/MAPK 通路、p38MAPK 三条通路。而其几条通路不是独立产生效应的,通路与通路之间广泛存在着“对话”,从而导致通路间产生相互协同或抑制作用^[34]。关于脑缺血损伤所涉及的各种分子与信号通路之间的关系,以及通路与通路互相产生的作用如何,还有待于进一步探索。随着上述问题的研究更加全面,更加透彻,将能够更好的为抗脑缺血的治疗研发出更优秀的药物^[35],以及根据患者的不同情况提供更为优化的治疗方案。

参考文献:

- [1] Giancotti FG. A structural view of integrin activation and signaling[J]. *Dev Cell*, 2003, 4(2):149-151.
- [2] Miranti CK, Brugge JS. Sensing the environment: a historical perspective on integrin signal transduction [J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(4): 83-90.
- [3] Yee K L, Weaver V M, Hammer D A. Integrin-mediated signaling through the MAP-kinase pathway [J]. *J IET Syst Biol*, 2010, 2(1): 8-15.
- [4] Jeffrey A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009,9: 550-562.
- [5] Liu L. K-ras /PI3K -Akt signaling is essential for zebrafish hematopoiesis and angiogenesis [J]. *PLoS ONE*, 2011, 3: 1-10.
- [6] Franke TF. PI3K/Akt: getting it right matters. *Oncogene*, 2008, 27: 6473-6488.
- [7] Chenglin Wang, Yuan Zhao, C-Jun N-Terminal Kinase (JNK) Mediates Wnt5a-Induced Cell Motility Dependent or Independent of RhoA Pathway in Human Dental Papilla Cells [J]. *Plos One*, 2009,10:1-10.
- [8] Gan BY, Yoo YD, Guan JL. Association of focal adhesion kinase with tuberous sclerosis complex 2 in the regulation of S6 kinase

- activation and cell growth [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 37321-37329.
- [9] Thamilselvan V, Craig DH, Basson MD. FAK association with multiple signal proteins mediates pressure-induced colon cancer cell adhesion via a Src-dependent PI3K/Akt pathway [J]. *FASEB J*, 2010, 21(8): 1730-1741.
- [10] Yu J, Shi R, Zhang D, et al. Expression of integrin-linked kinase in lung squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: correlation with E-cadherin expression, tumor microvessel density and clinical outcome [J]. *Virchows Arch*, 2011, 458(1): 99-107.
- [11] Chandra S, Boosani, Narasimharao Nalabothula, et al. FAK and p38-MAP kinase-dependent activation of apoptosis and caspase-3 in retinal endothelial cells by $\alpha 1$ (IV) NC1 [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(10): 4567-4575.
- [12] Chen W, Lingfeng Q, Manes TD, et al. Rapamycin antagonizes TNF induction of VCAM-1 on endothelial cells by inhibiting mTORC2 [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(3): 395-404.
- [13] Camero A. The PKB/AKT pathway in cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(1): 34-44.
- [14] Cagnol S, Chambard JC. ERK and cell death: Mechanisms of ERK-induced cell death—apoptosis, autophagy and senescence [J]. *FEBS J*, 2010, 277(1): 2-21.
- [15] King AJ, Sun H, Diaz B, et al. The protein kinase PAK3 positively regulates Raf-1 activity through phosphorylation of serine 338 [J]. *Nature*, 2011, 396: 180-183.
- [16] Chen K, Li Q, Geng F, Zhang Z. Berberine reduces ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis via activating AMPK and PI3K-Akt signaling in diabetic rats [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(6): 946-57.
- [17] Schwartz LM, Lagranha CJ. Ischemic postconditioning during reperfusion activates Akt and ERK without protecting against lethal myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 290: 1011-1018.
- [18] Duronio V. The life of a cell: apoptosis regulation by the PI3K/PKB pathway [J]. *Biochemical Journal*, 2008, 415(3): 333-344.
- [19] 马娜, 郭瑞珍, 阮媛, 等. PI3K-AKT-Bcl-2 抗凋亡途径与瘢痕癌细胞凋亡相关性探讨 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(8): 599-604.
- [20] 王晓天, 刘晓梅, 尤红娟, 等. PI3K/Akt 通路在脑缺血 Bad 线粒体转位中的神经保护作用 [J]. *徐州医学院学报*, 2014, 34(11): 715-718.
- [21] Jiang Z, Zhang Y, Chen XQ, et al. Apoptosis and activation of Erk1/2 and Akt in astrocytes postischemia [J]. *Neurochem Res*, 2003; 28(6): 831-837.
- [22] Li L, Qu Y, Mao M, et al. The involvement of phosphoinositid 3-kinase/Akt pathway in the activation of hypoxia-inducible factor-1 α in the developing rat brain after hypoxia-ischemia [J]. *Brain Res*, 2008, 1197: 152-158.
- [23] 姚丹. 大鼠缺氧缺血性脑损伤后海马 PI3K/Akt 信号通路及 PTEN 的表达与认知功能障碍相关性研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [24] Back T, Hoehn M, Mies G, et al. Penumbra tissue alkalosis in focal cerebral ischemia: Relationship to energy metabolism, blood flow, and steady potential [J]. *Ann Neurol*, 2010, 47: 485-492.
- [25] 陈真珍, 王凯华, 黄龙坚. JAK2/STAT3 信号传导通路在脑缺血再灌注损伤中的作用 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(10): 29-32.
- [26] Murakami K, Kondo T, Chan PH. Reperfusion following focal cerebral ischemia alters distribution of neuronal cells with DNA fragmentation in mice [J]. *Brain Res*, 2007, 751: 160-164.
- [27] 郭晓谨, 李兴广, 李卫红, 等. 三七、栀子组分配伍对拟缺血损伤脑血管内皮细胞氧化应激反应的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(2): 215-216.
- [28] Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, et al. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with p53 and p16INK4a [J]. *Cell*, 1997, 88: 593-602.
- [29] Yamashita M, Shinnakasu R, Asou H, et al. Ras-ERK MAPK cascade regulates GATA3 stability and Th2 differentiation through ubiquitin-proteasome pathway [J]. *J Biol Chem*, 2010, 280(33): 29409-29419.
- [30] Xu YB, Du QH, Zhang MY, et al. Propofol suppresses proliferation, invasion and angiogenesis by down regulating ERK-VEGF/MMP-9 signaling in Eca-109 esophageal squamous cell carcinoma cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(18): 2486-2494.
- [31] Li G, Mu ZY, Huang Y, et al. Antiproliferative effect of carvedilol via MAPK signaling pathway [J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2014, 35(3): 285-290.
- [32] 许艺超, 石松生. PI3K/Akt 信号通路在脑缺血神经元凋亡中的作用研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(6): 530-532.
- [33] Baker JE. Oxidative stress and adaptation of the infant heart to hypoxia and ischemia [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2004, 6: 423-429.
- [34] 张多斌. 脑缺血/再灌注后 MAPK 通路与神经细胞凋亡的关系 [J]. *医学综述*, 2013, 19(9): 1552-1554.
- [35] 张利美, 周小青, 刘旺华, 等. 丹龙醒脑方促进脑缺血再灌注损伤大鼠神经干细胞增殖与 β -catenin、Wnt-3a 表达及其机制的研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 36(1): 7-10.