

益肾达络饮对 EAE 小鼠 p-JNK1/2, JNK1/2, COX-2 的影响

朱文浩¹, 刘璐², 高颖^{3*}

(1. 山东省淄博市中医医院, 山东 淄博 255300; 2. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010;
3. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

[摘要] **目的:**研究益肾达络饮对实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 1/2(p-JNK1/2), c-Jun氨基末端激酶 1/2(JNK1/2)及环氧合酶-2(COX-2)的影响。**方法:**将 48 只雌性 SJL 小鼠(8~12 周龄)随机分为 4 组,即正常组、模型组、益肾达络饮组和泼尼松组,每组各 12 只。在模型组、益肾达络饮组和泼尼松组每只小鼠上腹部,分两点 *ih* 抗原乳剂 200 μL [含髓鞘蛋白脂质蛋白(PLP)₁₃₉₋₁₅₁ 150 μg , H37 Ra 400 μg],记为第 1 天;分别在第 1 天和第 3 天给予每只小鼠尾静脉注射百日咳杆菌液 100 μL (含百日咳杆菌 0.6×10^6 个)。造模的第 7 天给药,正常组和模型组给予生理盐水 10 mL·kg⁻¹ ig,益肾达络饮组给予益肾达络饮生药量 20 g·kg⁻¹ ig,泼尼松组给予泼尼松药液 3.9 mg·kg⁻¹ ig,共干预 15 d。免疫后每天记录各组小鼠的神经功能评分;Western blot 法测定 EAE 小鼠脑组织内 p-JNK1/2, JNK1/2, COX-2 的表达。**结果:**与正常组比较,模型组 EAE 小鼠的神经功能评分明显升高($P < 0.01$),p-JNK1, p-JNK2 和 COX-2 的表达水平明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,益肾达络饮组和泼尼松组明显降低 EAE 小鼠的神经功能评分($P < 0.05$),明显降低 p-JNK1, p-JNK2 和 COX-2 蛋白表达的水平($P < 0.05, P < 0.01$);泼尼松组 COX-2 的表达水平低于益肾达络饮组($P < 0.05$)。**结论:**JNK1/2 通路和 COX-2 与 EAE 的发病有关,益肾达络饮可通过降低 p-JNK2 和 COX-2 的表达降低 EAE 小鼠的神经功能评分,但其具体的机制需进一步探讨。

[关键词] 实验性自身免疫性脑脊髓炎; 益肾达络饮; c-Jun 氨基末端激酶 1; c-Jun 氨基末端激酶 2; 环氧合酶-2

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)17-0101-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015170101

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150713.1511.020.html>

[网络出版时间] 2015-07-13 15:11

Effect of Yishen Daluo Decoction on p-JNK1/2, JNK1/2 and COX-2 in EAE Mice ZHU Wen-hao¹, LIU Lu², GAO Ying^{3*} (1. Zibo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zibo 255300, China; 2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China; 3. Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Yishen Daluo decoction on phosphorylated c-Jun N-terminal kinase 1 and 2 (p-JNK1/2), c-Jun N-terminal kinase 1 and 2 (JNK1/2) and cyclooxygenase 2 (COX-2) in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). **Method:** Totally 48 female SJL mice (aged 8-12 weeks) were randomly divided into 4 groups, the normal group, the model group, the Chinese medicine (CM) group and the Western medicine (WM) group, with 12 mice in each group. Each mouse in model, CM and WM groups was injected subcutaneously with 200 μL antigen emulsion [including 150 μg proteolipid protein (PLP)₁₃₉₋₁₅₁ and 400 μg H37 Ra] at two sites of epigastrium on the first day, 100 μL *Bordetella pertussis* liquid (containing 6×10^5 *B. pertussis*) was injected to each mouse by caudal vein at the 1st and 3rd days. At the 7th day, 10 mL·kg⁻¹ of saline was orally given to each mouse in normal and model groups, 20 g·kg⁻¹ of crude Yishen Daluo decoction was orally given to the CM group, and 3.9 mg·kg⁻¹ of prednisone was orally given to the WM group for 15 days. After the immunization, the neurological score for each group was recorded every day. Western blot was

[收稿日期] 20140813(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072770)

[第一作者] 朱文浩, 博士, 主治医师, 从事中医药防治神经系统疾病的研究, Tel:0533-6433025, E-mail:doctorzwh@163.com

[通讯作者] *高颖, 博士, 主任医师, 从事中医药防治神经系统疾病的研究, Tel:010-84013209, E-mail:gaoying973@126.com

used to detect the expressions of p-JNK1/2, JNK1/2 and COX-2 in cerebral tissues of EAE mice. **Result:** The neurological score significantly increased in EAE mice of the model group compared with the model group ($P < 0.01$). The expressions of p-JNK1/2 and COX-2 in the model group increased ($P < 0.01$). Compared with the model group, CM and WM groups showed obvious decreases in the neurological score ($P < 0.05$) and expressions of p-JNK1/2, JNK1/2 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the WM group showed a lower COX-2 expression than the CM group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The JNK1/2 pathway and COX-2 are correlated with the onset of EAE. Yishen Daluo decoction can reduce the neurological score of EAE by decreasing the expressions p-JNK2 and COX-2. However, further studies shall be conducted for its specific mechanism.

[Key words] experimental autoimmune encephalomyelitis; Yishen Daluo decoction; c-Jun N-terminal kinase 1; c-Jun N-terminal kinase 2; cyclooxygenase 2

实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)是一种特异性致敏 CD4⁺T 细胞为主介导的,以中枢神经系统(CNS)小血管周围出现单个核细胞浸润和髓鞘脱失为主要病理特征的自身免疫性疾病,是研究人类多发性硬化(MS)的最常用模型^[1]。益肾达络饮是导师高颖教授创制的治疗 MS 的有效方剂,能改善 MS 患者的临床症状和体征,降低复发率,并且可以降低 EAE 小鼠的神经功能评分和复发率,减轻炎症细胞浸润和髓鞘脱失^[2-3],其机制可能与降低 EAE 小鼠的白细胞介素 2(IL-2)水平,升高 IL-4 水平,调节 Th1/Th2 平衡等有关^[4],但疗效机制仍需进一步明确。有研究表明,c-Jun 氨基末端激酶 1/2(JNK1/2)通路及环氧合酶-2(COX-2)可能参与了 EAE 的发病^[5-7]。本研究以髓鞘蛋白脂质蛋白(PLP)₁₃₉₋₁₅₁诱导 SJL 小鼠建立 EAE 模型并给予益肾达络饮治疗,观察 JNK1/2 通路及 COX-2 与 EAE 发病的关系及益肾达络饮的治疗机制。

1 材料

1.1 动物 雌性 SJL 小鼠共 48 只,8~12 周龄,体重(18.3±0.2)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号 SCXK(京)2012-0001。饲养于北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室。实验前先进行适应性饲养 1 周,温度 20~25℃,相对湿度 40%~60%,维持明-暗每次各 12 h 交替循环,自由饮水及进食。

1.2 药物及试剂 益肾达络饮,由熟地黄 20 g,鹿角胶 10 g,当归 10 g,川草薢 15 g,石菖蒲 10 g,栀子 10 g,豨莶草 15 g,生甘草 6 g 等共 12 味药组成,购自北京同仁堂参茸有限责任公司。饮片按照常规方法用去离子水煎煮 2 次,混匀后用双层纱布过滤,收集滤液,文火煎煮浓缩成生药 2 g·mL⁻¹,分装灭菌后 4℃冰箱内保存备用。醋酸泼尼松片(河南天方药业股份有限公司,批号 120431890),用去离子水配

制成 0.39 g·L⁻¹溶液。PLP₁₃₉₋₁₅₁多肽(北京赛百盛基因技术有限公司,纯度 95.34%,批号 130401-3),人型结核分枝杆菌(*Mycobacterium Tuberculosis* H37 Ra,美国 DIFCO 公司,批号 2072054),完全弗氏佐剂(CFA,美国 Sigma 公司,批号 101M8711),百日咳杆菌原液(北京天坛生物制品股份有限公司,批号 20120222),Cox-2 antibody(美国 Cell Signaling 公司,批号 4842),Phospho-SAPK/JNK (Thr183/Tyr185)(81E11) Rabbit mAb(美国 Cell Signaling 公司,批号 4668),SAPK/JNK (56G8) Rabbit mAb(美国 Cell Signaling 公司,批号 9258),小鼠抗-β-Actin(武汉博士德生物公司,批号 BM0627),辣根酶标记山羊抗兔 IgG(H+L)(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号 103756),辣根酶标记山羊抗小鼠 IgG-HRP(武汉博士德生物公司,批号 BST07A19BH)。

1.3 仪器 3K15 型 -4℃低温离心机(美国 Sigma 公司),MK3 型酶标仪(美国赛默飞世尔仪器有限公司),MVS-1 型旋涡混合器(北京金北德工贸有限公司),UB1001 型隔水式培养箱(上海福玛实验设备有限公司),ZS83-1 型内切式组织匀浆器(浙江省浙西机械厂)。

2 方法

2.1 分组 48 只 SJL 小鼠随机分为正常组、模型组、益肾达络饮组和泼尼松组,每组各 12 只。

2.2 模型制备^[4] 在模型组、益肾达络饮组和泼尼松组每只小鼠上腹部,分两点 *ih* 抗原乳剂 200 μL(含 PLP₁₃₉₋₁₅₁ 150 μg, H37 Ra 400 μg),记为第 1 天;分别第 1 天和第 3 天给予每只小鼠尾 *iv* 百日咳杆菌液 100 μL(含百日咳杆菌 0.6×10⁶ 个)。正常组不做任何处理。

2.3 给药方法 造模第 7 天给药。正常组和模型组给予生理盐水 10 mL·kg⁻¹ *ig*,益肾达络饮组给予益肾达络饮 20 g·kg⁻¹(生药 2 g·mL⁻¹) *ig*,泼尼松组

给予泼尼松药液 $0.0039\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($0.39\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$) ig 。造模第 21 天取材,取出脑和脊髓,用于 Western blot 检测。

2.4 神经功能评分 自造模第 1 天每日对小鼠进行神经功能评分,评分标准参考 Weaver 的 15 分评分法^[8],双盲法进行评分。尾巴:无症状,0 分;半瘫,1 分;全瘫,2 分。四肢:无症状,0 分;肢体力弱/步态改变,1 分;不完全瘫痪,2 分;完全瘫痪,3 分。对小鼠的尾巴和每个肢体逐一评分,累加得出总分。小鼠死亡记为 15 分。

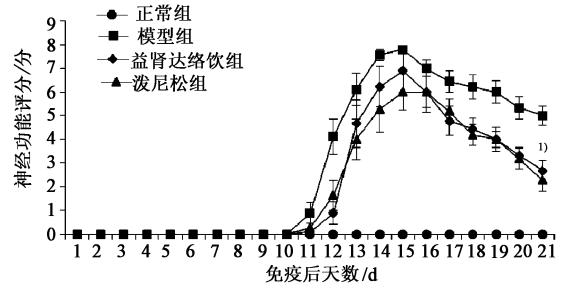
2.5 Western blot 检测 取脑和脊髓,加入 RIPA 裂解液,低温条件下匀浆, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, $12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,提取蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。经 15% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳后将电泳产物转移至 $0.22\ \mu\text{m}$ NC 膜上,5% 脱脂奶粉-TBST 封闭,一抗 (p-JNK1/2 1:1 000 稀释, JNK1/2 1:1 000 稀释, COX-2 1:1 000 稀释) 孵育,二抗 (辣根酶标记山羊抗兔 IgG 1:6 000 稀释) 孵育,ECL 发光,显影,定影。洗膜后检测 β -actin。扫描仪扫描后,用 NIH Image J1.41 计算灰度值, p-JNK1/2 与 JNK1/2, COX-2, JNK1/2 与 β -actin 做比值后分析。

2.6 统计学分析 用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组之间样本均数的比较用 LSD 检验;计数资料的比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 EAE 小鼠的发病及神经功能评分的影响 正常组小鼠始终未发病。模型组小鼠于免疫第 11 ~ 12 天发病,9 只小鼠发病;益肾达络饮组小鼠于免疫

第 11 ~ 16 天发病,9 只小鼠发病;泼尼松组小鼠于免疫第 11 ~ 15 天发病,11 只小鼠发病。模型组、益肾达络饮组和泼尼松组的平均最高神经功能评分均出现在免疫第 15 天,各组比较无差异;免疫第 21 天平均神经功能评分,与正常组比较,模型组神经功能评分明显升高 ($P < 0.01$);益肾达络饮组和泼尼松组均低于模型组 ($P < 0.01$)。见图 1。



与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$

图 1 益肾达络饮对 EAE 小鼠神经功能评分的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)
Fig. 1 Effects of Yishen Daluo decoction on neurological score in EAE mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

3.2 对 EAE 小鼠脑和脊髓 p-JNK1/2 和 JNK1/2 蛋白表达的影响 模型组、益肾达络饮组和泼尼松组 EAE 小鼠 p-JNK1 的表达水平平均高于正常组 ($P < 0.05$);模型组、益肾达络饮组和泼尼松组之间比较无差异。模型组 EAE 小鼠 p-JNK2 的表达水平高于正常组 ($P < 0.01$);益肾达络饮组 EAE 小鼠 p-JNK2 的表达水平低于模型组 ($P < 0.05$);泼尼松组 EAE 小鼠 p-JNK2 的表达水平低于模型组 ($P < 0.01$),与益肾达络饮组比较无差异。正常组、模型组、益肾达络饮组和泼尼松组之间 JNK1/2 的表达水平无差异。见图 2,表 1。

表 1 益肾达络饮对 EAE 小鼠 p-JNK1/2 和 JNK1/2 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Effects of Yishen Daluo decoction on expression of p-JNK1/2 and JNK1/2 in EAE mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

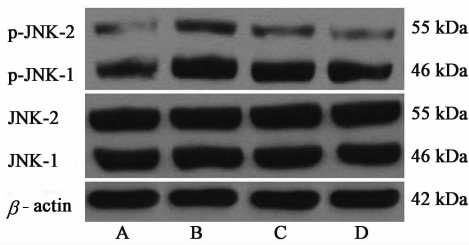
组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	p-JNK1	p-JNK2	JNK1	JNK2
正常	-	0.83 ± 0.05	0.22 ± 0.05	0.75 ± 0.15	0.87 ± 0.06
模型	-	$1.16 \pm 0.07^{1)}$	$0.50 \pm 0.06^{2)}$	0.85 ± 0.07	0.92 ± 0.12
益肾达络饮	20	1.07 ± 0.09	$0.32 \pm 0.03^{3)}$	0.87 ± 0.17	0.94 ± 0.22
泼尼松	0.0039	1.01 ± 0.03	$0.24 \pm 0.03^{4)}$	0.81 ± 0.10	0.92 ± 0.09

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与益肾达络饮组比较⁵⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

3.3 对 EAE 小鼠脑和脊髓 COX-2 蛋白表达的影响 模型组 EAE 小鼠 COX-2 的表达水平高于正常组 ($P < 0.01$);益肾达络饮组 EAE 小鼠 COX-2 的表达水平低于模型组 ($P < 0.05$);泼尼松组 EAE 小鼠 COX-2 的表达水平低于模型组 ($P < 0.01$)和益肾达络饮组 ($P < 0.05$)。见图 3,表 2。

4 讨论

多发性硬化 (MS) 是一种以 CNS 白质炎性脱髓鞘为主要病理特点的自身免疫性疾病^[9],是最常见的影响青壮年的慢性、非创伤性、致残性神经系统疾病^[10]。抑制急性期的病变进展,防止复发是治疗 MS 的重要措施。糖皮质激素, β -干扰素,醋酸格拉



A. 正常组; B. 模型组; C. 益肾达络饮组; D. 泼尼松组(图 3 同)

图 2 各组 p-JNK1/2 和 JNK1/2 免疫印迹结果

Fig. 2 Western blot results of p-JNK1/2 and JNK1/2 in each group

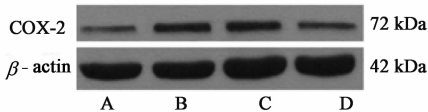


图 3 各组 COX-2 免疫印迹结果

Fig. 3 Western blot results of COX-2 in each group

表 2 益肾达络饮对 EAE 小鼠 COX-2 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 2 Effects of Yishen Daluo decoction on expression of COX-2 in EAE mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	COX-2
正常	-	0.36 \pm 0.04
模型	-	0.83 \pm 0.08 ²⁾
益肾达络饮	20	0.64 \pm 0.05 ³⁾
泼尼松	0.003 9	0.49 \pm 0.03 ^{4,5)}

默(GA),免疫抑制剂,那他珠单抗,免疫球蛋白和血浆置换等可用于 MS 治疗,但存在副作用大、价格昂贵等不足。近年来研究发现,中医药能改善 MS 患者的临床症状,降低复发率,并且副作用少^[11-14]。导师高颖教授认为“先天禀赋不足,复感外邪,气化不利,化生浊毒,督络受损,戕害肾阳和脑髓,败坏形体”是 MS 的主要病机,“益肾、化浊、解毒、通络”是 MS 的重要治法,益肾达络饮是治疗 MS 的有效方剂,疗效明确,但作用机制尚不完全明确。

为了进一步研究益肾达络饮治疗 MS 的机制,本研究仅以相当于临床等效剂量的益肾达络饮与临床等效剂量的泼尼松进行比较,未再选取其他剂量的益肾达络饮进行研究。研究表明,益肾达络饮组和泼尼松组 EAE 小鼠的神经功能评分均低于模型组,说明益肾达络饮和泼尼松均能降低 EAE 小鼠的临床症状,与以往报道一致^[2],二者的疗效相当。

JNK1 和 JNK2 广泛表达于各种组织细胞,JNK3 特异性表达于脑组织^[15]。JNK 通路可以被应激刺激(如紫外线、电离辐射、渗透压力、热休克、氧化损伤、蛋白质合成抑制剂、茴香毒素、亚硝酸盐等)、促

炎性细胞因子(THF- α , IL-1 β)、表皮生长因子(EGF)及某些 GTP 酶偶联的受体激活^[16-18],激活的 JNK 可以导致多种转录因子的磷酸化,如 c-Jun, ATF-2, EIK-1 等,参与多种生理(分化、增殖)和病理(细胞凋亡、肿瘤发生)过程^[19-20]。

研究表明,EAE 大鼠脊髓中 p-JNK 在疾病高峰期显著增多,恢复期轻微降低,其神经功能障碍与 p-JNK(54)表达呈正相关^[5,21]。p-JNK 在 EAE 病灶内的 T 细胞表达强阳性,一些神经胶质细胞和星形胶质细胞表达弱阳性^[5],提示 JNK 通路的激活与 T 细胞和某些胶质细胞的激活有关。JNK 通路可以调节 Th0 细胞向 Th1 和 Th2 细胞的分化过程,抑制 JNK 通路能对抗氧糖剥夺诱导的细胞死亡^[22]。另有研究表明,JNK 激活与少突胶质细胞的死亡有关^[23]。少突胶质细胞脱髓鞘是 EAE 病理过程的重要环节,与神经功能障碍密切相关。可见,JNK 通路的激活可以激活 Th 细胞,释放多种炎性因子,引起少突胶质细胞损伤,出现髓鞘脱失,导致 EAE 的发病。本研究表明,模型组 EAE 小鼠的 p-JNK1/2 较正常组升高,说明 EAE 的病理过程中存在 JNK 通路的激活,提示 JNK1/2 通路的激活与 EAE 的发病可能有关。益肾达络饮组 EAE 小鼠 p-JNK2 的水平低于模型组,而 p-JNK1 的水平与模型组无差异,提示益肾达络饮可以通过降低 p-JNK2 的水平抑制 JNK 通路的激活。泼尼松组 EAE 小鼠 p-JNK1/2 的水平均低于模型组,提示泼尼松可以通过降低 p-JNK1/2 的水平抑制 JNK 通路的激活。

研究表明,阻断 COX1/2 可以延迟 EAE 的发病,降低 Th1 型细胞因子的产生,减轻 EAE 的病情^[24]。本研究表明,模型组 EAE 小鼠的 COX-2 水平高于正常组,经益肾达络饮和泼尼松治疗后,COX-2 的表达水平降低,提示益肾达络饮和泼尼松可能通过抑制 COX-2 的表达治疗 EAE。

总之,JNK1/2 通路和 COX-2 与 EAE 的发病有关,益肾达络饮可以抑制 p-JNK2 和 COX-2 的表达,从而降低 EAE 小鼠的神经功能评分,但其具体机制需进一步研究。

[参考文献]

[1] Constantinescu C S, Farooqi N, O'Brien K, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS) [J]. Br J Pharmacol, 2011, 164(4):1079-1106.
[2] 尚晓玲,高颖,尹岭,等. 益肾达络饮对实验性自身免

- 疫性脑脊髓炎 MCP-1 的影响[J]. 天津中医药, 2006, 23(5):405-408.
- [3] 朱文浩, 高颖, 关东升, 等. 益肾达络饮对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠神经功能评分和病理特征的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(7):1467-1469.
- [4] 朱文浩, 赖新星, 高颖, 等. 益肾达络饮对实验性自身免疫性脑脊髓炎 IL-2, IL-4 的影响[J]. 中医学报, 2014, 29(1):49-52.
- [5] Miyamoto K, Miyake S, Mizuno M, et al. Selective COX-2 inhibitor celecoxib prevents experimental autoimmune encephalomyelitis through COX-2-independent pathway [J]. Brain, 2006, 129 (Pt 8): 1984-1992.
- [6] Ni J, Shu Y Y, Zhu Y N, et al. COX-2 inhibitors ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis through modulating IFN-gamma and IL-10 production by inhibiting T-bet expression [J]. J Neuroimmunol, 2007, 186(1/2):94-103.
- [7] Shin T, Ahn M, Jung K, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Neuroimmunol, 2003, 140(1/2):118-125.
- [8] Weaver A, Goncalves da Silva A, Nuttall R K, et al. An elevated matrix metalloproteinase (MMP) in an animal model of multiple sclerosis is protective by affecting Th1/Th2 polarization [J]. FASEB J, 2005, 19(12):1668-1670.
- [9] 吴江, 贾建平, 崔丽英. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 236-246.
- [10] Zwibel H L, Smrta J. Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need [J]. Am J Manag Care, 2011, 17(5):S139-S145.
- [11] 周莉, 高颖, 邹忆怀, 等. 详析四诊素材 慎思临证技巧——王永炎教授查房实录 [J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2012, 19(2):37-39.
- [12] 孙怡, 陈士奎. 多发性硬化的中医辨证论治及中西医结合治疗思路 [J]. 世界中医药, 2011, 6(6):510-512.
- [13] 牛磊. 郑绍周治疗多发性硬化症经验 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(6):88-89.
- [14] 王殿华, 陈金亮. 参鹿益髓汤治疗多发性硬化症 41 例 [J]. 中医杂志, 2011, 52(6):518-519.
- [15] Weston C R, Davis R J. The JNK signal transduction pathway [J]. Curr Opin Cell Biol, 2007, 19(2):142-149.
- [16] Davis R J. Signal transduction by the c-Jun N-terminal kinase [J]. Biochem Soc Symp, 1999, 64:1-12.
- [17] Theodosiou A, Ashworth A. Differential effects of stress stimuli on a JNK-inactivating phosphatase [J]. Oncogene, 2002, 21(15):2387-2397.
- [18] Li Q, Li P H, Hou D J, et al. EGF enhances ADSCs secretion via ERK and JNK pathways [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 69(1):189-196.
- [19] Nakagawa K, Sugahara M, Yamasaki T, et al. Filamin associates with stress signalling kinases MKK7 and MKK4 and regulates JNK activation [J]. Biochem J, 2010, 427(2):237-245.
- [20] Haeusgen W, Herdegen T, Waetzig V. The bottleneck of JNK signaling: molecular and functional characteristics of MKK4 and MKK7 [J]. Eur J Cell Biol, 2011, 90(6/7):536-544.
- [21] 陈瑜, 郑荣远, 方恢林, 等. 实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠神经损害与脑组织中丝裂原活化蛋白激酶表达的关系 [J]. 中国临床神经科学, 2014, 22(2):126-134.
- [22] Hirt L, Badaut J, Thevenet J, et al. D-JNKII1, a cell-penetrating c-Jun-N-terminal kinase inhibitor, protects against cell death in severe cerebral ischemia [J]. Stroke, 2004, 35:1738-1743.
- [23] Jurewicz A, Matysiak M, Andrzejak S, et al. TRAIL-induced death of human adult oligodendrocytes is mediated by JNK pathway [J]. Glia, 2006, 53:158-166.
- [24] Marusic S, Thakker P, Pelker J W. Blockade of cytosolic phospholipase A₂ alpha prevents experimental autoimmune encephalomyelitis and diminishes development of Th1 and Th17 responses [J]. J Neuroimmunol, 2008, 204(1/2):29-37.

[责任编辑 周冰冰]