

敷胸膏对流感病毒肺炎大鼠肺组织 JNK, MKK4 表达的影响

郝欧美¹, 王雪峰^{1*}, 刘双², 邵荣涛², 谢彬¹

(1. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学, 沈阳 110032)

[摘要] **目的:**探讨清肺通络敷胸膏对流感病毒肺炎大鼠肺组织中 c-Jun 氨基末端激酶(JNK), 丝裂原活化蛋白激酶激酶 4(MKK4)表达的影响,并探讨其作用机制。**方法:**幼龄 Wistar 大鼠随机分为正常组、模型组、敷胸膏高、中、低剂量组(21.0, 10.5, 5.25 g·kg⁻¹),每组 10 只。除正常组外,其余各组采用甲型流感病毒鼠肺适应株 A/FM/47(H1N1)0.1 mL 滴鼻建立流感病毒肺炎模型,造模成功后各治疗组给予不同剂量敷胸膏治疗 5 d。苏木素-伊红(HE)染色观察各组大鼠肺组织病理变化,免疫组化检测大鼠肺组织中 JNK 及 MKK4 的蛋白表达,实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)进一步检测肺组织中 JNK 及 MKK4 mRNA 表达水平。**结果:**HE 染色结果提示,与模型组比较,敷胸膏高、中、低剂量组能明显改善流感病毒肺炎大鼠肺组织损伤程度,随剂量增大而逐渐增强。免疫组化与 Real-time PCR 结果显示,与正常组比较,模型组 JNK, MKK4 蛋白及 mRNA 表达显著增强($P < 0.05$);与模型组比较,敷胸膏高、中、低剂量组 JNK, MKK4 蛋白及 mRNA 表达均显著减弱($P < 0.05$)。**结论:**敷胸膏对流感病毒肺炎大鼠的保护作用机制可能与下调 MAPKs 信号通路中 JNK, MKK4 的表达有关。

[关键词] 敷胸膏; 流感病毒肺炎; MAPKs 信号通路; c-Jun 氨基末端激酶; 丝裂原活化蛋白激酶激酶 4

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)23-0111-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016230111

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160920.0933.046.html>

[网络出版时间] 2016-09-20 9:33

Effect of Fuxiong Cream on Expressions of JNK and MKK4 in Lung Tissue of Rats with Influenza A Virus Pneumonia

HAO Ou-mei¹, WANG Xue-feng^{1*}, LIU Shuang², SHAO Rong-tao², XIE Bin¹

(1. *The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM)*, Shenyang 110032, China; 2. *Liaoning University of TCM*, Shenyang 110032, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Fuxiong cream on expressions of c-Jun *n*-terminal kinase (JNK) and mitogen-activated protein kinase kinase 4 (MKK4) in lung tissue of rats with influenza A virus (IV) pneumonia. **Method:** Fifty young rats were randomly divided in the control group, the model group, the high, medium and low-dose Fuxiong cream groups (21.0, 10.5, 5.25 g·kg⁻¹), with 10 rats in each group. Except for the control group, the IV pneumonia model was induced by nose dripping with 0.1 mL rat lung adapted strain of influenza virus A/FM/47 (H1N1) in the remaining groups. After the successful modeling, the rats received Fuxiong cream for 5 days. HE staining was used to observe lung pathological histology. The expressions of JNK and MKK4 in rat lung tissue were detected by using immunohistochemical method. The mRNA expression levels of JNK and MKK4 in lung tissue were further detected by using Real-time PCR. **Result:** HE staining showed that the high, medium and low-dose Fuxiong cream groups could significantly improve the acute lung tissue injury degree in rats compared with the model group, and the curative effect gradually enhanced with the increase of the dose.

[收稿日期] 20151203(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273800)

[第一作者] 郝欧美, 博士, 主治医师, 从事中医药防治小儿肺系疾病研究, Tel:024-31961661, E-mail: carolyn8483@sina.com

[通讯作者] *王雪峰, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中医药抗病毒性疾病研究, Tel:024-31961175, E-mail: lnzywx@163.com

Immunohistochemical and Real-time PCR results showed that compared with the control group, in the model group, expressions of JNK and MKK4 were obviously increased ($P < 0.05$). Compared with model group, in high, medium and low-dose Fuxiong cream groups, expressions of JNK and MKK4 were obviously decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** The protective effect of Fuxiong cream against IV pneumonia in rats may be associated with down-regulation of JNK and MKK4.

[Key words] Fuxiong cream; influenza A virus pneumonia; MAPKs signal pathway; c-Jun *n*-terminal kinase; mitogen-activated protein kinase kinase 4

流感病毒是常见的一种呼吸道病原,人群普遍易感。流感病毒感染后临床表现有轻重之分,轻者仅表现为感冒,症状轻,病情短,重者可发展为流感病毒性肺炎,甚者可危及生命。古医籍记载^[1]:“小儿脏腑娇嫩,形气未充;温邪上受,首先犯肺;发病容易,传变迅速。”儿童与成人比较,抵抗外邪能力较弱,更易感呼吸系统疾病,且病情传变较快。流行性感 冒 诊 断 与 治 疗 指 南 中 也 指 出 5 岁 以 下 儿 童 应 设 定 为 特 定 人 群,感 染 流 感 病 毒 后,易 发 展 为 重 症 病 例^[2]。丝裂素活化蛋白激酶(MAPKs)信号转导通路在肺微血管内皮细胞的调控方面起到至关重要的作用^[3],参与细胞生长、发育、分裂等生理功能,并与炎症、肿瘤等疾病的发生密切相关。MAPKs 信号传导通路共有 4 条途径,c-Jun 氨基末端激酶(JNK)是其中之一,JNK 信号途径的异常活化已被证实与肺损伤的发生发展密切相关^[4-7]。丝裂原活化蛋白激酶激酶 4(MKK4)为 JNK MAPK 的上游激酶,能激活通路的下游因子,并一定程度上参与和调控相关因子的表达。敷胸膏为辽宁中医药大学附属医院院内制剂,由大黄、黄芩和大蒜组成,临床使用多年疗效显著。“十一五”多中心合作研究表明敷胸膏能有效促进肺部炎症的吸收,缩短失音的消失时间^[8]。本课题以流感病毒性肺炎大鼠为研究对象,从肺组织 JNK, MKK4 蛋白表达的变化,揭示敷胸膏治疗流感病毒性肺炎的作用机制,为其临床应用提供依据。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 Wistar 大鼠幼龄鼠 50 只,雌雄各半,体重(60 ± 10) g,由辽宁长生生物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(辽)2010-0001。

1.2 病毒 流感病毒甲型鼠肺适应株 A/FM/47(H1N1),由中国预防医学科学院病毒研究所提供, -80 ℃ 冻存,于 9 日龄 SPF 级鸡胚尿囊腔传代后,测血凝滴度为 1:640。测定其对小鼠的半数致死量(LD₅₀)为 4.5。

1.3 药物及试剂 大黄、黄芩购自辽宁中医药大学

学附属医院提供。JNK 的一抗、二抗及 DAB 显色试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号分别为 SA1022,09G28C22);MKK4 的一抗、二抗(北京博奥森生物技术有限公司,批号 SP-0022),Trizol(美国 Invitrogen 公司,批号 1304078),实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)试剂盒(大连宝生物工程有限公司提供, Bk2001), JNK 引物序列为上游 5'-CGGAACACCTTGTCTCTGAAT-3',下游 5'-TCGCCTGACTGGCT TTAAGT-3',扩增片段长度 161 bp; MKK4 为上游 5'-AGAGACTGAGAACCCACAGCA T-3',下游 5'-CTACTCCGCATCACTACATCCA-3',扩增片段长度 247 bp。

1.4 仪器 DYCP-33A 型电泳槽(北京六一仪器厂),RM2135 型精密转轮切片机(德国 Leica 公司),EPS-300 型电泳仪及天能凝胶分析系统(上海天能公司),BX50F4 型系统生物显微镜(日本 Olympus 公司),DU-600 型蛋白-核酸分析仪(美国 Bechman 公司),PE-9600 型 PCR 仪(美国 Perkin Elmer 公司),计算机图像分析仪(北京航空大学图像中心)。

2 方法

2.1 敷胸膏的制备 大黄、黄芩按 1:1 比例取适量药物置于圆底烧瓶中,加入 70% 乙醇回流提取。提取液去乙醇,蒸干,干燥。将干膏研成细粉,放入适量大蒜末和水调匀,配制成膏,保存于 4 ℃ 备用。含生药量约 0.37 g·g⁻¹。

2.2 模型制备 模型制备依照文献[9]将乙醚浸湿的棉球放入麻醉罐内,放入实验所需大鼠,密闭。见大鼠逐渐呈无力样后,立即取出,将其腹部朝上握牢,紧抓双耳使其抬头,用注射器在鼻孔接种 LD₅₀ 流感病毒液 0.1 mL,建立流感病毒感染大鼠模型。正常组在同等条件下接种等量不含病毒的生理盐水。适应性喂养 1 d 后感染大鼠造模。

2.3 分组与给药 依据随机数字表法,将 50 只大鼠幼龄鼠分为正常组、模型组、敷胸膏高、中、低剂量组(每组各 10 只)。应用脱毛剂将大鼠背部相当于

肺部区域的毛脱光,以使用药。造模后第 2 天开始给药。取适量敷胸膏(高剂量组 $21.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,中剂量组 $10.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,低剂量组 $5.25 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),将药物摊在纱布敷料上,薄厚均匀,贴于大鼠背部,并用纱布捆绑固定。每日 1 次,每次 24 h,连续 5 d。

2.4 取材及指标测定

2.4.1 标本采集 大鼠颈椎脱臼处死。开胸取出肺组织,用生理盐水适当冲洗去除血液,滤纸吸干。左肺放入无菌离心管中,在 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中保存,用于 Real-time PCR 检测;右肺用 4% 多聚甲醛固定用于免疫组化检测。

2.4.2 肺组织病理 多聚甲醛固定,石蜡包埋,切片及苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察各组肺组织病理变化。

2.4.3 免疫组化检测大鼠肺组织中 JNK, MKK4 蛋白表达水平 免疫组化 SABC 法依据参考文献操作^[10]。用全自动图像采集分析系统对染色结果进行分析,结果以病变部位细胞上出现棕黄色颗粒为阳性表达,不着色为阴性。每张切片取 10 个高倍镜视野($\times 200$),以阳性细胞的积分吸光度 IA 为判定指标进行统计。

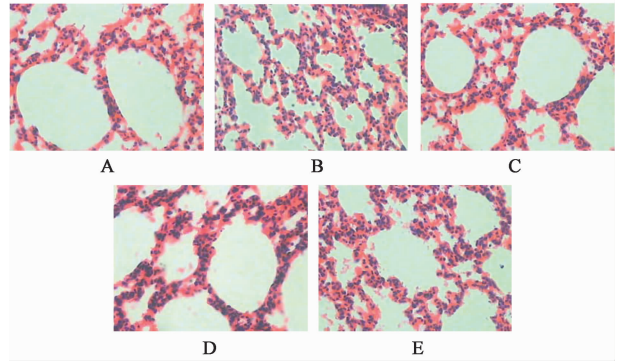
2.4.4 Real-time PCR 检测大鼠肺组织中 JNK, MKK4 mRNA 表达水平 提取肺组织总 RNA, β -肌动蛋白(β -actin)为内参蛋白,采用 Real-time PCR 技术扩增;测定 RNA 浓度。按照试剂盒合成 cDNA,测 cDNA 浓度,采用相对定量法进行 mRNA 定量,以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 13.0 软件进行数据统计,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用 χ^2 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对流感病毒肺炎大鼠肺组织病理的影响 正常组大鼠肺泡、肺泡囊、肺泡隔形态完整,腔内无出血及渗出,无炎性细胞浸润,肺间质的组织结构正常。模型组大鼠肺泡、肺泡囊、肺泡管、肺泡隔等正常组织结构消失,肺泡壁广泛淋巴细胞及单核细胞浸润,肺泡壁结构破坏,肺泡壁毛细血管扩张,部分肺泡融合,肺泡腔内大量炎细胞和浆液渗出,肺泡间隔等肺间质增宽,小血管内皮细胞肿胀、间质水肿。敷胸膏中、低剂量组,肺泡及肺泡隔形态结构较完整,肺泡间隔较厚,病变有所减轻,形态完整,但仍有少量炎细胞浸润,结缔组织间可见少量红细胞。敷胸膏高剂量组病变较其他各组轻,肺组织接近正常

组。见图 1。



A. 正常组;B. 模型组;C. 敷胸膏 $21.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组;D. 敷胸膏 $10.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组;E. 敷胸膏 $5.25 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组(图 2,3 同)

图 1 敷胸膏对流感病毒肺炎大鼠肺组织病理的影响(HE, $\times 200$)
Fig. 1 Effect of FuXiong cream on expression of lung tissue pathology of influenza A virus(IV) pneumonia rats(HE, $\times 200$)

3.2 对流感病毒肺炎大鼠肺组织 JNK, MKK4 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠肺组织 JNK, MKK4 蛋白表达明显增强($P < 0.05$);与模型组比较,敷胸膏高、中、低剂量组大鼠肺组织 JNK, MKK4 蛋白表达均明显减弱($P < 0.05$),其中,敷胸膏高、中剂量组大鼠肺组织 JNK, MKK4 蛋白表达与敷胸膏低剂量组比较有所减弱($P < 0.05$)。见表 1,图 2,3。

表 1 敷胸膏对流感病毒肺炎大鼠肺组织 JNK, MKK4 蛋白表达 IA 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of FuXiong cream on expression IA of JNK and MKK4 protein levels in lung tissue of IV pneumonia rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	JNK	MKK4
正常	-	5.89 ± 3.70	1.45 ± 0.81
模型	-	$34.21 \pm 10.98^{1)}$	$19.62 \pm 7.27^{1)}$
敷胸膏	21.0	$14.27 \pm 2.65^{2,3)}$	$8.56 \pm 2.62^{2,3)}$
	10.5	$14.17 \pm 2.05^{2,3)}$	$8.68 \pm 3.07^{2,3)}$
	5.25	$23.82 \pm 4.34^{2)}$	$14.07 \pm 3.39^{2)}$

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与敷胸膏低剂量组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

3.3 对流感病毒肺炎大鼠肺组织 JNK, MKK4 mRNA 表达的影响 与正常组比较,模型组 JNK, MKK4 mRNA 表达明显增强($P < 0.05$);与模型组比较,敷胸膏高、中、低剂量组 JNK, MKK4 mRNA 表达均明显减弱($P < 0.05$),其中,敷胸膏高、中剂量组 JNK, MKK4 mRNA 表达与敷胸膏低剂量组比较有所减弱($P < 0.05$)。见表 2。

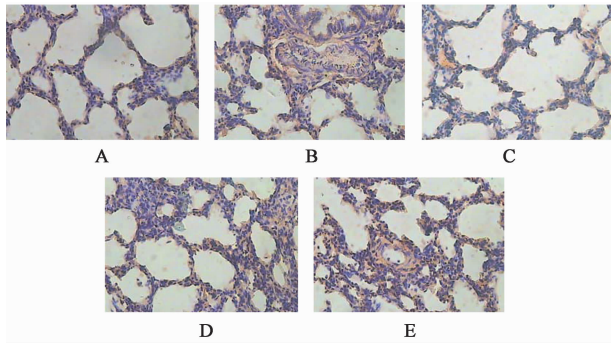


图 2 敷胸膏对流感病毒肺炎大鼠肺组织中 JNK 蛋白表达的影响 (免疫组化, $\times 200$)

Fig. 2 Effect of Fuxiong cream on expression of JNK protein level in lung tissue of IV pneumonia rats (IHC, $\times 200$)

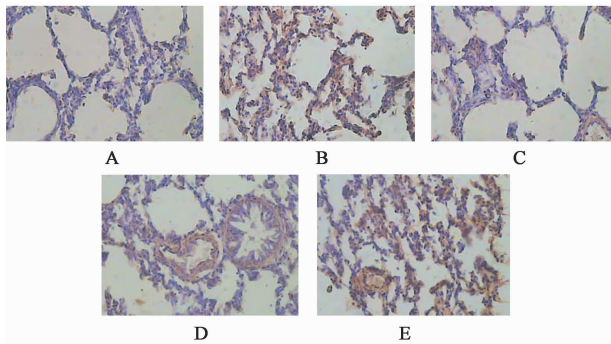


图 3 敷胸膏对流感病毒肺炎大鼠肺组织中 MKK4 蛋白表达的影响 (免疫组化, $\times 200$)

Fig. 3 Effect of Fuxiong cream on expression of MKK4 protein level in lung tissue of IV pneumonia rats (IHC, $\times 200$)

表 2 敷胸膏对流感病毒肺炎大鼠肺组织 JNK, MKK4 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Fuxiong cream on expression of JNK and MKK4 mRNA levels in lung tissue of IV pneumonia rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	JNK	MKK4
正常	-	1.06 ± 0.13	0.99 ± 0.10
模型	-	$1.88 \pm 0.19^{1)}$	$1.90 \pm 0.10^{1)}$
敷胸膏	21.0	$1.23 \pm 0.07^{2,3)}$	$1.21 \pm 0.08^{2,3)}$
	10.5	$1.32 \pm 0.10^{2,3)}$	$1.51 \pm 0.08^{2,3)}$
	5.25	$1.49 \pm 0.03^{2)}$	$1.68 \pm 0.05^{2)}$

4 讨论

流感病毒是现代医学的病原学名称,中医上归属于暑热类病邪,感染流感病毒属外感热病范畴,散见于温病中的“风温”、“春温”以及伤寒中的“太阳病”、“阳明病”等各型中,多系气候反常、感受邪毒、疠气而发病。毒热进入机体后,郁闭于肺,肺失宣肃,肺津受灼,导致肺脏功能严重损伤。肺毒热是肺炎的重要致病因素,也贯穿于肺炎实热证阶段的始终^[11]。因此笔者提出采用清肺通络这一理论原则

治疗小儿肺炎。敷胸膏基于“肺与大肠相表里”,“通大肠以清肺”理论,由大黄、黄芩和大蒜按一定比例调和而成。大黄化痰通络为君药,佐以黄芩清热解毒,大蒜作为引药辛香走窜,可舒通经络,三药合用以清泄肺热、宣降郁闭之肺气。实验中大鼠的敷胸膏给药剂量方面,按参考文献[12-13]以“体表面积直接换算法”进行不同动物用药量换算。外用用药量可以按口服药用量计算。综合多年临床应用以 50 g 为儿童敷胸膏用量,平均儿童体重为 16 kg,剂量换算时人的转换因子为 36,大鼠的转换因子为 6,代入公式计算出大鼠的用药剂量为 $21 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,中剂量组为其 1/2 即 $10.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,低剂量组为其 1/4 即 $5.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

MAPK 是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。研究证实 MAPK 信号转导通路存在于大多数细胞内,将细胞外刺激信号转导至细胞及其核内,并引起细胞增殖、分化、转化及凋亡等细胞生物学反应。MAPK 信号通路中有 4 条经典途径,JNK MAPK 是其中之一^[14]。JNK 是 20 世纪 90 年代初发现的一种蛋白激酶,到目前为止,JNK 是可以有效磷酸化 c-Jun 氨基末端的惟一蛋白激酶,又叫应激激活蛋白激酶,也是 MAPK 超家族成员之一,属于保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶^[15]。MAPK 信号转导是以三级激酶级联的方式进行的,其中包括 3 个关键激酶:MAPK,MAPKK (MAPK 激酶) 和 MAPKKK (MAPK 激酶激酶)。MKK4 是 MAPKK 成员之一,同时也是 JNK 的上游激酶,可以在一定条件下(包括炎症、损伤、应激、高渗透压、紫外光、高热、缺血再灌注损伤、生长因子、细胞因子等^[16]),引起 MAPKKK 活化,然后激活 MAPKK 异构体 MKK4 和/或 MKK7,最后磷酸化 JNK^[17]。研究表明 JNK 主要通过上述靶分子的磷酸化修饰来控制多种细胞活动,通路可以通过不同的受体被激活对细胞增殖分化,凋亡和免疫反应起调节作用^[18]。由此可见 JNK 信号通路是机体正常与疾病状态时细胞调节的一个重要靶点。

本研究旨在探讨敷胸膏对 JNK 及上游因子 MKK4 的影响。结果显示,与正常组比较,模型组 JNK 和 MKK4 的蛋白表达显著增强,证实流感病毒在其感染过程中激活 p38MAPK 信号途径并参与了大鼠肺损伤发生过程。与模型组比较,敷胸膏高、中、低剂量组 JNK 和 MKK4 的蛋白表达显著降低,提示敷胸膏对流感病毒大鼠肺炎具有一定的治疗作用。其机制可能是抑制 MKK4-JNK 转导通路的激活,从而减轻了流感病毒肺炎大鼠的肺损伤。提示

相关性比较分析中,各组的 JNK, MKK4 蛋白表达的相关系数 r 均接近于 1,提示二者在实验过程中的变化具有相关性,且呈正相关。此结果与 MKK4 在一定条件等环境刺激下被磷酸化,进一步激活 JNK MAPK 信号通路的理论基本保持一致。在各治疗组中,敷胸膏高、中剂量组的 JNK, MKK4 蛋白表达均优于低剂量组,说明敷胸膏高、中剂量组治疗流感病毒性肺炎疗效佳。

近年来对细胞内信号转导途径的研究逐渐成为国内外疾病治疗的热点。MAPK 通路及其机制的研究主要应用于肝癌、大肠癌、心肌损伤等疾病的靶向药物治疗^[19-21]。本研究首次阐述了流感病毒肺炎大鼠肺组织 JNK, MKK4 表达的情况及敷胸膏对其干预的影响。从研究结果看,敷胸膏可能是通过干预 JNK MAPK 转导通路中的 MKK4 的蛋白表达,从而抑制 JNK 的表达,进而减轻流感病毒肺炎的肺损伤而发挥肺保护作用。本实验仅从蛋白水平观察了流感病毒感染后 MKK4-JNK 信号通路的情况及敷胸膏对其蛋白表达的影响,进一步还可以从分子水平进行研究。此外,MAPK 信号转导通路共有 4 条经典通路,组成了错综复杂的信号网络,课题组同时也在研究 p38, ERK 等其他通路的流感病毒感染机制及中医药调控情况。

[参考文献]

[1] 王雪峰. 中西医结合儿科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2005:15.
[2] 南山,王辰,王广发,等. 流行性感 冒 诊 断 与 治 疗 指 南 (2011 版)[J]. 社区医学杂志,2011,9(5): 66-74.
[3] Chong H, Vikis H G, Guan K L. Mechanisms of regulating the Raf kinase family[J]. Cell Signal,2003, 15(5):463-469.
[4] Singh D, Meccan K L, Imani F. MAPK and heat shock protein 27 activation are associated with respiratory syncytial virus induction of human bronchial epithelial monolayer disruption [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2007,293(2):436-445.
[5] Monick M, Cameron K, Staber J. Activation of the epidermal growth factor receptor by respiratory syncytial virus results in increased inflammation and delayed apoptosis[J]. J Biol Chem,2005,280(3):2147-2158.
[6] Kong X, San J H, Behera A. ERK-1/2 activity is

required for efficient RSV infection [J]. FEBS Lett, 2004, 559(1/3):33-38.
[7] Pazdrak K, Olszewska P B, Liu T, et al. MAPK activation is involved in posttranscriptional regulation of RSV-induced RANTES gene expression [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002, 283(2): 364-372.
[8] 王雪峰,刘芳,董丹,等. 内外合治法治疗小儿肺炎临床疗效评价[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(6): 536-539.
[9] 郭元吉. 流行性感 冒 病 毒 及 其 实 验 技 术 [M]. 北京:中国三峡出版社,1997:91.
[10] 董丹. 以“肺常不足”立论双表法抗流感病毒感染 TLR 信号通路时效关系研究[D]. 辽宁:辽宁中医药大学,2010.
[11] 王雪峰. 从肺暑热论治小儿肺炎本脏重症[J]. 中医杂志,2012,53(3):200-203.
[12] 赵伟,孙国志. 不同种实验动物间用量换算[J]. 畜牧兽医科技信息,2010,5:52-53.
[13] 章元沛. 药理学实验[M]. 北京:人民卫生出版社,1996.
[14] 张奇,白晓东,付小兵. P38MAPK 信号通路研究进展 [J]. 感染、炎症、修复,2005,6(2):121-123.
[15] 陈建勇,王聪,王娟,等. MAPK 信号通路研究进展 [J]. 中国医药科学,2011,1(8):32-34.
[16] 余源勋. 中国疾病信号通路 与 靶 向 治 疗 学 [M]. 安徽:安徽科学技术出版社,2013.
[17] Weston C R, Davis R J. The JNK signal transduction pathway [J]. Curr Opin Genet Dev, 2002, 12(1): 14-21.
[18] Shen H M, Liu Z G. JNK signaling pathway is a key modulator in cell death mediated by reactive oxygen and nitrogen species [J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40(6):928-939.
[19] 谢雷. MAPK 通路调控下经 TGF- β_1 /Smad 信号途径的肝纤维化-肝癌发病机制研究[D]. 安徽:安徽医科大学,2014.
[20] 储诚森,吴佩. JNK 和 p38MAPK 信号通路与大肠癌关系的研究进展[J]. 中外医学研究,2011,9(36): 179-181.
[21] 郑妩媚,王福文. p38MAPK 在心肌损伤中的研究进展[J]. 食品与药品,2015,17(1):59-63.

[责任编辑 周冰冰]