·论 著·

甘露糖结合凝集素对肠上皮细胞凋亡的调控作用及机制研究

许 超,彭 科,王文生,于 敏,孙力华,杨 桦 (第三军医大学新桥医院普通外科,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 探讨重组甘露糖结合凝集素(recombinant human mannose-binding lectin,rhMBL)对 Caco-2 细胞凋亡的影响及其机制。**方法** 取 14 只 C57 小鼠,随机分为 2 组。经腹腔注射 LPS,构建肠黏膜炎症损伤模型。通过免疫组化和 RT-PCR 观察甘露糖结合凝集素(MBL)的变化情况,使用 TUNEL 法检测肠上皮细胞凋亡情况。体外以 0、5、10、20 μg/mL 的 rhMBL 处理 Caco-2 细胞,流式细胞术分析 Caco-2 细胞的凋亡情况,Western blotting 和 Real-Time PCR 检测 Caco-2 细胞中 Bax、Bcl-2 基因和蛋白的表达情况,用 Western blotting 观察 MAPK 信号通路的变化并探讨其机制。**结果** 经 LPS 刺激后,免疫组化和 PCR 观察到 MBL 在肠上皮细胞的表达增多,TUNEL 染色显示肠上皮细胞凋亡增加。在体外不同浓度的 rhMBL 处理 Caco-2 细胞 48 h 后,20 μg/mL rhMBL 组的早期凋亡率高于其余组。选取 20 μg/mL 的 rhMBL 以不同时间处理 Caco-2 细胞后,早期凋亡率增加。经 20 μg/mL 处理 48 h 后,与对照组相比 Bax/Bcl-2 蛋白和基因表达比值升高,同时磷酸化 P38、ERK 蛋白表达增加。给予 P38、ERK 通路抑制剂后,与20 μg/mL 相比 P38 抑制剂能部分使 Bax/Bcl-2 蛋白表达比值降低,早期凋亡减少。**结论** 高浓度 rhMBL 可促进肠上皮细胞细胞凋亡,并提示 rhMBL 可能是通过 P38 MAPK 途径参与细胞凋亡的调控。

[关键词] 甘露糖结合凝集素;Bax;Bcl-2;凋亡;P38

[中图分类号] R392.12 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)03-0237-05

Research on the function and mechanism of mannose-binding lectin regulating intestinal epithelial apoptosis

XU Chao, PENG Ke, WANG Wen-sheng, YU Min, SUN Li-hua, YANG Hua (Department of General Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To observe the effect of recombinant human mannose-binding lectin (rhMBL) on apoptosis of intestinal epithelial cells. **Methods** Fourteen C57 mice were randomly divided into two groups. The LPS mice received intra-peritoneal injection of LPS for inducing acute intestinal barrier injury. The expression of MBL protein and mRNA were observed by immuno-histochemisty and RT-PCR respectively. The apoptosis of intestinal epithelial cells was detected by tunel staining. In vitro, the Caco-2 cells were treated with 0、5、10、20 μg/mLrhMBL, flow cytometry was used to detect the apoptosis rate of Caco-2 cells. The Bax and Bcl-2 protein and mRNA were detected by Western blotting and Real-Time PCR methods between various groups. MAPK signal proteins were detected by Western blotting method. **Results** The MBL and TUNEL staining were apparently increased under LPS condition. The apoptotic rates of Caco-2 cells which were treated by different rhMBL concentrations after 48 h were increased in 20 μg/mL rhMBL when compared with other groups. The apoptotic rates of Caco-2 cells which were treated by 20 μg/mL rhMBL after different time were increased in time- dependent manner. The results of Western blotting and Real-Time PCR assay showed that levels of Bax/Bcl-2 was increased in Caco-2 cells which were treated by 20 μg/mL rhMBL after 48h. Meanwhile, the phosphorylation of P38 and ERK were obviously increased in Caco-2 cells. The inhibitory effect of ERK and P38 inhibitors were studied by Western blotting. Our current study showed that a block in P38 MAPK dependent cell death might contribute to the decrease in 20 μg/mL MBL-mediated Caco-2 apoptosis. **Conclusion** High concentration of rhMBL may play an important role in the intestinal epithelial cell apoptosis, and P38 pathway may be involved in this regulation.

Keywords: Mannose-binding lectin; Bax; Bcl-2; apoptosis; P38

甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin,MBL)属于凝集素家族的成员,是一种钙离子依赖性凝集素,其通过糖基识别区(CRD)选择性识别病毒、真菌等,促进免疫细胞吞噬并且活化补体通路起到免疫防御作用[1-3]。有研究[4]显示 MBL 可以直接与细胞表面的 MBL 受体结合,发挥调控炎症、促凋亡和调理素等生物学功能。近来有研究显示高浓度的 MBL 与细胞凋亡相关,如 Wang 等[5-6]的研究显示 MBL 与 U937 细胞、单核细胞结合,可促进其凋亡;Schlagwein 等[7]的研究表明在肾移植中 MBL 分泌增多直接促进肾小管

doi:10.11659/jjssx.03E015028

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(NSFC 81330013),国家自然科学基金面上项目(NSFC,NSFC 81270451 to W. D. X.),国家教育部创新团队项目基金(教技函[2013]59 号),国家自然科学基金青年项目(NSFC,NFSC 81200288 to W. S. W.)

[通讯作者] 杨 桦,E-mail:hwbyang@126.com

[收稿日期] 2015-02-07 [修回日期] 2015-03-15

上皮细胞凋亡。近来发现 MBL 表达在肠道上皮细胞[8],但肠道表达 MBL 的具体作用及机制目前研究并不清楚。我们发现在脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)刺激后的肠上皮细胞 MBL 表达升高,同时,肠上皮细胞凋亡增加。但是二者之间是否相关,肠道表达 MBL 是否参与了上皮细胞增殖凋亡调控过程,目前研究尚未见相关报道。因此我们用重组甘露糖结合凝集素(recombinant human Mannose-binding lectin,rhMBL)处理肠上皮细胞,探讨 MBL 对肠上皮细胞凋亡的影响,并初步探讨其分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

人结肠癌上皮 Caco-2 细胞株购自中国科学院细胞库;细胞培养箱购自日本 Sanyo 公司;胎牛血清 MEM 培养基购自美国 HyClone 公司;胰蛋白酶购自美国 BBI 公司;Bax、Bcl-2 抗体购自 Millipore 公司;聚偏二氟乙烯(PDVF)膜购自美国 Millipore 公司;WB 垂直电泳仪和半干电转仪购自美国 Bio-Rad 公司;RIPA 裂解液、蛋白测定试剂盒和 SDS-PAGE 凝胶配置试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司;凝胶成像分析系统购自美国 KODAK 公司;rhMBL 购自北京义翘神州生物公司;Annexin-V-FITC/PI 试剂盒购自南京凯基生物公司;MoFlow 流式细胞仪购自美国 Beckman Coulter 公司。

1.2 动物模型的制备

14 只 6~8 周龄雄性 C57 小鼠,体质量(21 ± 2) g。随机分为 2 组(n = 7):假手术组(Sham 组)、LPS 组。处理前 12 h 禁食,自由饮水。LPS 组经腹腔注射 LPS 溶液 10 mg/kg[9];Sham 组给予同等体积的 0.9% 氯化钠注射液。观察 5 h 后腹腔注射 0.1% 的戊巴比妥钠 0.15 mL 麻醉后,腹正中线切开,暴露肠段并取其小肠组织。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养 Caco-2 细胞用含 10% 胎牛血清、1% 双抗、1% 非必需氨基酸的 MEM 培养基中置于 37 ℃、5% CO_2 饱和湿度的条件下培养,直至细胞融合 80%,用 0.2% 含 EDTA 胰酶消化,按 1∶3 传代培养。

1.3.2 流式细胞术检测细胞凋亡 取不同浓度的 rhMBL 处理 Caco-2 细胞后,按 Annexin-V-FITC、PI 双标记染色试剂盒说明书操作后用流式细胞仪检测 rhMBL 对 Caco-2 细胞凋亡效应,计算细胞凋亡率,实验重复 3 次。

1.3.3 WB 法检测 Bax、Bcl-2、P38 蛋白表达水平 将 Caco-2 接种于六孔板,不同浓度处理后,用 PBS 洗 3 次,每孔加入 RIPA 裂解液(200 μl 含预冷的 PMSF 2 μl),冰浴 20 min,12 000 × g 4 ℃离心 15 min,吸取上清,用蛋白测定试剂盒测定上清液蛋白水平。蛋白上样后恒压电泳,200 mA 恒流湿转至 PVDF 膜(用甲醇浸泡),转膜后,用 5% TBST 脱脂奶粉室温封闭 2 h,加入一抗 4 ℃冰箱过夜。TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,然后加入对应二抗后,37 ℃温箱孵育 1 h,TBST 洗膜 4 次,每次 10 min。加入 ECL 发光试剂显影,采集发光信号,经 Kodak Molecular Imaging 软件行密度分析,实验重复 3 次。

1.3.4 免疫组化染色 石蜡切片脱蜡,二甲苯、乙醇各浸泡 10 min,PBS 冲洗 3 次,阻断内源性过氧化物酶的活性,枸盐酸缓冲液,一抗室温下孵育 2 h。DAB 液显色,苏木素复染,自来水冲洗、蓝化,中性树胶封固,晾干后观察,实验重复 3 次以上。

1.3.5 分析 Bax、Bcl-2 mRNA 水平变化 不同浓度 rhMBL 处理后 48 h,用 Trizol(Invitrogen)按试剂盒说明提取细胞总 RNA,用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA。以合成的cDNA 第 1 链为模板进行扩增(按 SYBR Green 试剂盒说明进行)。△Ct = Ct 目的基因 - Ctβ-Actin,△△Ct = △Ct 处理组 - △Ct 对照组。不同样本的目的基因表达的相对差异量 = 2 - △△Ct,引物序列见表 1,实验重复 3 次以上。

表 1 Real-Time PCR 的引物核酸序列

引物名称	引物序列	产物长度(bp)
Bax	上游引物 5'-TTTTGCTTCAGGGTTTCATCCA-3'	117
	下游引物 5'-TGAGACACTCGCTCAGCTTCTTG-3'	
Bcl-2	上游引物 5'-GTGGATGACTGAGTACCTGAACC-3'	133
	下游引物 5'-AGTCTTCAGAGACAGCCAGGAG-3'	
MBL	上游引物 5'-GGACAGAGCAGAATTTGATACTAGCG-3'	100
	下游引物 5'-ACTCAGAGAGAAGAGCACCCAGTTTC-3'	
β-actin	上游引物 5'-CCACGAAACTACCTTCAACTCC-3'	132
	下游引物 5'-GTGATCTCCTTCTGCATCCTGT-3'	

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用单因素方差分析进行组间比较,检验水准 $\alpha = 0.05$。

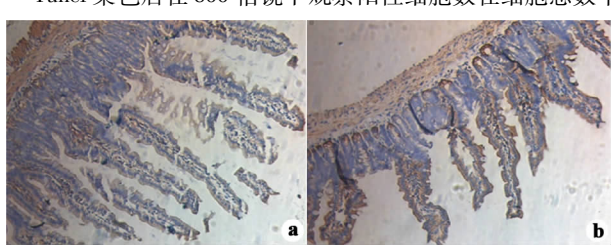
2 结果

2.1 小肠上 MBL 表达情况

构建 LPS 刺激模型,发现 Sham 组 MBL 表达在肠上皮细胞处,同时存在隐窝上皮细胞中。LPS 组可见 MBL 在肠上皮和隐窝上皮表达明显增高。Real-Time PCR 结果显示 LPS 处理组相对表达量为(12.665 ± 4.85),比 Sham 组明显升高($P < 0.05$),见图 1、图 2。

2.2 LPS 刺激肠上皮细胞凋亡情况

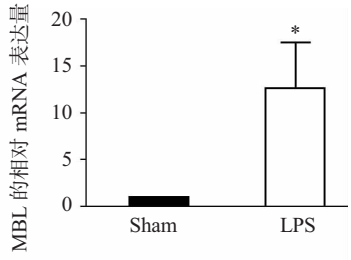
Tunel 染色后在 800 倍镜下观察阳性细胞数在细胞总数中



a:Sham 组;b:LPS 组

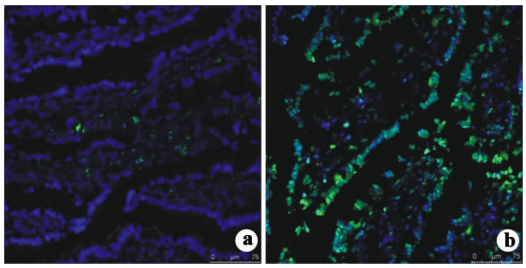
图 1 MBL 免疫组化染色(×100)

的比值,计算凋亡率。在 LPS 刺激模型中,Tunnel 染色阳性的肠上皮细胞在小肠可见散在分布(图 3),LPS 处理组阳性细胞比为(45.27 ± 4.85)%,比 Sham 组的(5.27 ± 0.91)% 明显增加,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。



*:与 Sham 组比较,$P < 0.05$

图 2 MBL 的 mRNA 表达情况

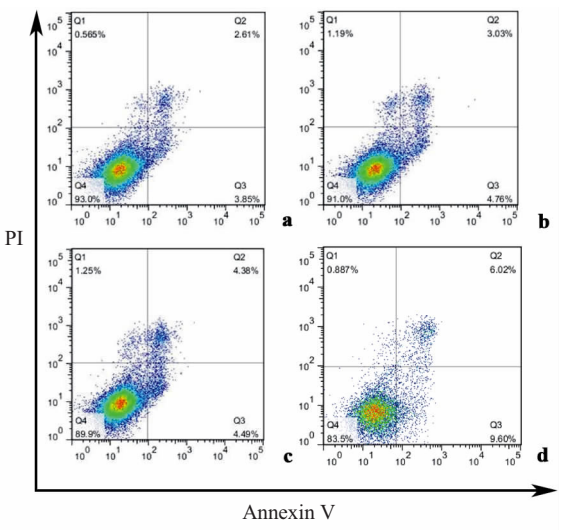


a:Sham 组;b:LPS 组

图 3 TUNEL 染色(×800)

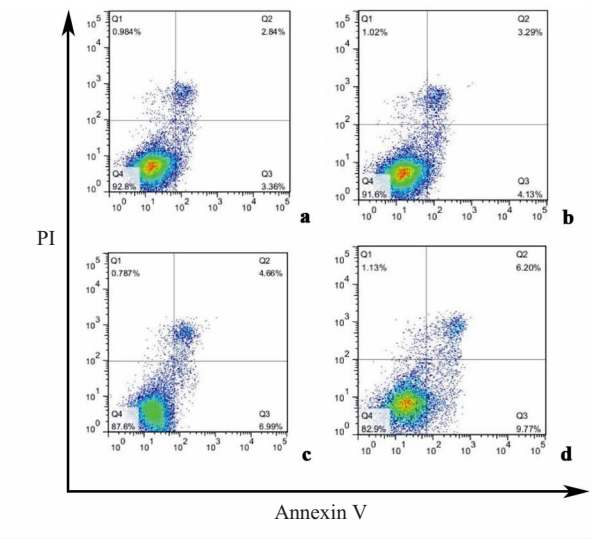
2.3 rhMBL 对 Caco-2 细胞早期凋亡的影响

不同浓度 rhMBL 作用于 Caco-2 细胞 48 h 后的细胞早期凋亡结果见图 4,20 μg/mL 的 rhMBL 组的细胞凋亡率为(9.22 ± 1.16)%,与其余组的(4.08 ± 0.28)%、(4.77 ± 0.76)%、(4.87 ± 0.35)% 比较明显增加,差异有统计学意义($F = 41.536$, $P < 0.001$)。取 20 μg/mL 的 rhMBL 作用于 Caco-2 细胞 0、12、24、48 h 后,细胞早期凋亡率分别为(4.01 ± 0.19)%、(4.76 ± 0.24)%、(6.90 ± 0.36)%、(9.66 ± 0.61)%,逐渐增加,并呈时间依赖性。rhMBL 作用细胞 48 h 后细胞凋亡较明显,差异具有统计学意义($F = 130.613$, $P < 0.05$),见图 5。



a:对照组;b:5 μg/mL;c:10 μg/mL;d:20 μg/mL

图 4 rhMBL 作用后 Caco-2 后 48 h 细胞早期凋亡率

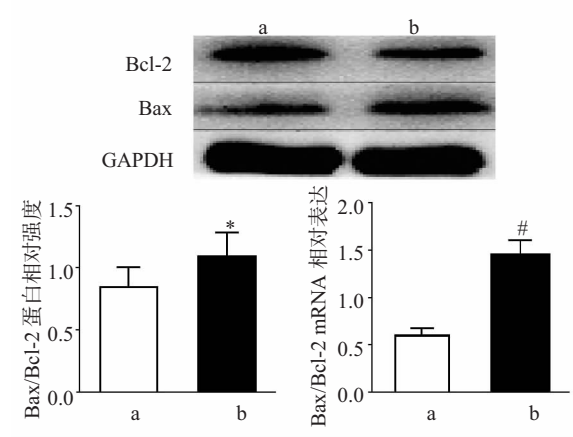


a: 0 h;b: 12 h;c: 24 h;d: 48 h

图 5 20 μg/mL rhMBL 作用后 Caco-2 细胞早期凋亡率

2.4 Caco-2 细胞中 Bax、Bcl-2 的蛋白和基因表达情况

Bax,Bcl-2 比值 Bax/Bcl-2是反应细胞凋亡活性的关键指标之一。通过 Western Blotting 检测凋亡相关分子 Bax,Bcl-2 的表达,发现对照组、20 μg/mL rhMBL 组的 Bax/Bcl-2 蛋白表达比值分别为(0.81 ± 0.06)、(1.10 ± 0.05),结果分析表明 20 μg/mL 组与对照组相比明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Bax/Bcl-2 mRNA 表达的比值,对照组和 20 μg/mL rhMBL 组分别是(0.60 ± 0.08)、(1.45 ± 0.15),两者比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),见图 6。

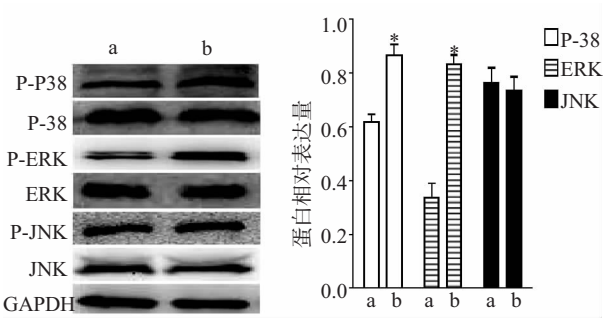


a:对照组;b:rhMBL 组;*:与对照组比较,$P < 0.05$;#:与对照组比较,$P < 0.01$

图 6 各组 Bax、Bcl-2 蛋白和 mRNA 的表达

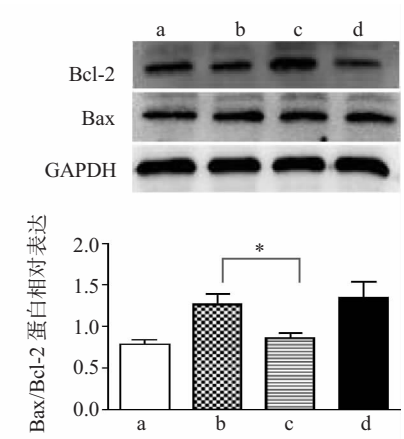
2.5 rhMBL 通过 P38 途径调控细胞凋亡

为进一步探讨 rhMBL 调控细胞凋亡的分子机制,利用 Western Blotting 检测细胞中凋亡相关信号通路中 P38、ERK、JNK 的变化,通过检测发现加入 rhMBL 组其 P-JNK 变化不明显,而磷酸化 P38、ERK 相对表达明显高于对照组($P < 0.05$),细胞通过应用 P38 抑制剂(SB203580)、ERK 抑制剂(U0126)后,发现加入 P38 抑制剂组 Bax/Bcl-2 降低明显($F = 5.474$, $P < 0.05$),流式凋亡减弱($F = 26.107$, $P < 0.001$),见图 7 ~ 9。



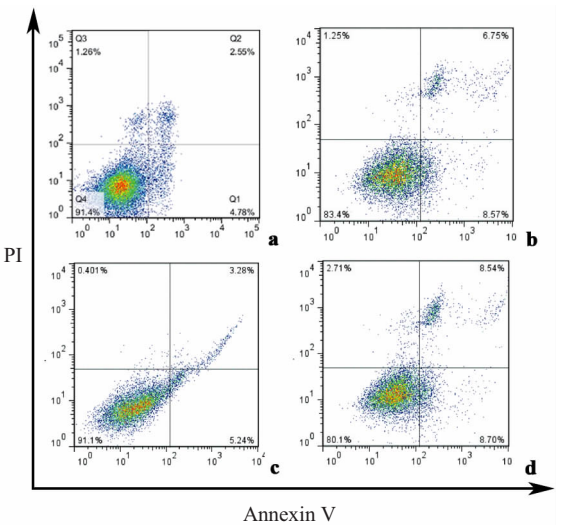
a:对照组;b:rhMBL 组;*:与对照组比较,$P<0.05$

图 7 MAPK 信号分子表达情况



a:对照组;b:rhMBL;c:rhMBL + SB203580;d:rhMBL + U0126;*:$P<0.05$

图 8 各组 Bax、Bcl-2 蛋白的表达



a:对照组;b:rhMBL;c:rhMBL + SB203580;d:rhMBL + U0126

图 9 各组流式细胞图

3 讨论

肠黏膜屏障由生物屏障、免疫屏障和机械屏障组成。其中机械屏障是重要屏障之一,是由单层肠上皮细胞通过紧密连接蛋白连接而成,可防止病原微生物、抗原和毒素入血。然而在许多病理情况下如严重感染、休克、急慢性炎症疾病等可造成肠上皮细胞凋亡脱落,导致屏障功能衰竭。肠道炎症损伤,诱导肠上皮细胞损伤及凋亡,加重屏障功能衰竭[9-10]。

甘露糖结合凝集素(MBL)是一种钙离子依赖性的 C 型凝集素,由 2 ~ 6 条多肽链组成,主要由肝细胞合成,并释放入血[1-2,4],维持机体固有免疫功能。在体内 MBL 主要有 4 种功能:初始补体活化的功能、不依赖补体的调理素作用、介导炎症反应和促进凋亡[3]。高浓度 MBL 与细胞凋亡密切相关,Wang 等[5]认为 MBL 在 2 型糖尿病中表达升高,促进单核细胞凋亡,加重了病情。Schlagwein 等[7]研究发现肾移植前期,MBL 诱导肾小管上皮细胞凋亡,导致肾脏损伤,在后期主要为补体激活损伤。近年来发现 MBL 表达在肠上皮细胞,是除肝以外表达最多的脏器。而且大量研究表明,在肠缺血再灌注模型中敲除 MBL 后可减轻屏障功能损伤[11-12]。我们已经发现在 LPS 刺激后模拟的肠屏障损伤中,肠上皮细胞表达的 MBL 升高,同时肠上皮细胞凋亡增加。那么在病理刺激下,肠道高表达的 MBL 与肠上皮细胞的凋亡之间是否会存在相关性,我们进行了相关研究。

本实验结果显示,腹腔注射 LPS 后,肠道上皮细胞凋亡明显增加,同时观察到 MBL 表达较对照组增多。为进一步明确 MBL 表达升高与上皮细胞凋亡增加的关系,我们选用 Caco-2 细胞,观察 MBL 在体外对其凋亡的影响。首先用流式细胞技术检测 Caco-2 细胞的早期凋亡情况,发现给予 20 μg/mL 的 rhMBL 组早期凋亡明显高于对照组。凋亡主要是受到促进凋亡和抑制凋亡相互作用的调控。Bcl-2 基因家族是凋亡调控基因之一,它能够通过多种途径来抑制细胞凋亡。Bax 基因家族的功能与之相反,Bax 蛋白通过与 Bcl-2 蛋白形成异源二聚体,抑制 Bcl-2 基因的抗凋亡作用[13]。因此我们通过 Western blotting 法从蛋白水平初步探讨细胞凋亡的相关机制,结果显示 20 μg/mL rhMBL 处理组的 Caco-2 细胞 Bax/Bcl-2 比例增高,表明凋亡增加,这与流式细胞术检测结果一致。由此我们推测 MBL 可能与 Bax、Bcl-2 调控 Caco-2 细胞凋亡相关。但其具体机制尚未见报道。目前有研究[14-15]认为细胞凋亡多与 JNK、ERK、P38 信号传导通路相关,其中 P38 MAPK 细胞凋亡中起到重要作用。Wang 等[5]报道,高浓度 MBL 通过 P38 MAPK 信号通路,促进单核细胞凋亡。因此我们筛查 JNK、ERK、P38 通路的活化情况,发现阻断 P38 途径,MBL 诱导 Caco-2 细胞凋亡受到抑制。因此可以认为高浓度 MBL 促进 Caco-2 细胞凋亡的部分

MicroRNA-203 对人下咽癌细胞转移能力的影响及其机制研究

高 丽[1,2],卞 卡[2] (1. 第四军医大学学员一旅,陕西 西安 710038;2. 第四军医大学唐都医院耳鼻咽喉科,陕西 西安 710038)

[摘 要] **目的** 研究 MicroRNA-203 对人下咽癌细胞迁移能力的影响及作用机理。**方法** 利用生物信息学方法预测 MicroRNA-203 的下游调控靶分子,利用荧光素酶报告基因实验、qRT-PCR、与 Westenr blot 等方法对其中与调节细胞迁移有关的靶分子 MEKK1 进行验证,证实下咽癌细胞中 MEKK1 的表达是否受 MicroRNA-203 的影响。通过细胞迁移实验研究 MicroRNA-203 对下咽癌细胞迁移能力的影响,进一步阐明可能影响下咽癌转移能力的因素。**结果** 在过表达 MicroRNA-203 的下咽癌细胞中,Westenr blot 检测靶基因蛋白表达量分析、qRT-PCR 检测靶基因 mRNA 表达量和双荧光素酶报告基因实验结果均提示 MicroRNA-203 下调靶基因 MEKK1 的表达。细胞迁移实验证明过表达 MicroRNA-203 可显著抑制下咽癌细胞的迁移能力。**结论** MEKK1 是 MicroRNA-203 的直接下游作用靶点,MicroRNA-203 有可能通过负向调控 MEKK1 抑制下咽癌细胞的转移能力。

[关键词] MicroRNA-203;MEKK1;下咽癌;转移

[中图分类号] R739.91 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)03-0241-04

doi:10.11659/jjssx.01E015026

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81202138)

[通讯作者] 卞 卡,E-mail:kakamax85@hotmail.com

[收稿日期] 2015-02-26 [修回日期] 2015-03-25

机制是通过激活 P38 得以实现的。但有研究[7]认为 MBL 可以内在化进入细胞后促进细胞凋亡,因此 MBL 如何调控细胞凋亡的具体机制还需要进一步探讨。

综上所述,本研究发现高浓度 rhMBL 可促进 Caco-2细胞凋亡,并且其可能是通过 P38 途径参与 Caco-2细胞凋亡的调控,提示 MBL 在病理情况下升高,可能加重肠黏膜屏障损伤,为预防屏障损伤提供一个潜在的靶点。

[参考文献]

[1] Ip WK, Takahashi K, Ezekowitz RA, et al. Mannose-binding lectin and innate immunity[J]. Immunol Rev, 2009, 230(1): 9 – 21.

[2] Takahashi K. Mannose-binding lectin and the balance between immune protection and complication[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(12): 1179 – 1190.

[3] Stuart LM, Takahashi K, Shi L, et al. Mannose-binding lectin-deficient mice display defective apoptotic cell clearance but no autoimmune phenotype [J]. J Immunol, 2005, 174(6): 3220 – 3226.

[4] Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease[J]. Mol Immunol, 2003, 40(7): 423 – 429.

[5] Wang Y, Chen AD, Lei YM, et al. Mannose-binding lectin inhibits monocyte proliferation through transforming growth factor-beta1 and p38 signaling pathways [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e72505. doi: 10.1371/journal.pone.0072505

[6] 雷艳梅,王 燕,张丽芸,等. 甘露聚糖结合凝集素诱导人白血病细胞系 U937 细胞凋亡[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(5): 496 – 499.

[7] van der Pol P, Schlagwein N, van Gijlswijk DJ, et al. Mannan-binding lectin mediates renal ischemia/reperfusion injury independent of complement activation [J]. Am J Transplant, 2012, 12(4): 877 – 887.

[8] Uemura K, Saka M, Nakagawa T, et al. L-MBP is expressed in epithelial cells of mouse small intestine [J]. J Immunol, 2002, 169(12): 6945 – 6950

[9] Williams JM, Duckworth CA, Watson AJ, et al. A mouse model of pathological small intestinal epithelial cell apoptosis and shedding induced by systemic administration of lipopolysaccharide [J]. Dis Model Mech, 2013, 6(6): 1388 – 1399.

[10] 马远航,杨松巍,孙礼刚,等. SIRT1 在 TNF-α 介导的肠上皮屏障破坏中的作用及机制研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(16): 1969 – 1971.

[11] Hart ML, Ceonzo KA, Shaffer LA, et al. Gastrointestinal ischemia-reperfusion injury is lectin complement pathway dependent without involving C1q[J]. J Immunol, 2005, 174(10): 6373 – 6380.

[12] Matthijsen RA, Derikx JP, Steffensen R, et al. Mannose-binding lectin null alleles are associated with preserved epithelial cell integrity following intestinal ischemia reperfusion in man[J]. Mol Immunol, 2009, 46(11): 2244 – 2248.

[13] Sun L, Wang W, Xiao W, et al. Angiotensin II induces apoptosis in intestinal epithelial cells through the AT2 receptor, GATA-6 and the Bax pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 424(4): 663 – 668.

[14] Parente R, Trifirò E, Cuozzo F, et al. Cyclooxygenase-2 is induced by p38 MAPK and promotes cell survival[J]. Oncol Rep, 2013, 29(5): 1999 – 2004.

[15] Park SJ, Kim IS. the role of p38 MAPK activation in auranofin-induced apoptosis of human promyelocytic leukaemia HL-60 cells[J]. Br J Pharmacol, 2005, 146(4): 506 – 513.

(编辑:周小林)